

## トピックス

## III. 最近の話題

## 1. かぜ症候群の治療：インフルエンザを中心に

永武 毅 山下 広志 出川 聡

## 要 旨

「かぜ症候群」の原因ウイルスには気道傷害性の強いものから弱いものまであり、その後の細菌感染とも深く関係してくる。しかし、かぜ症候群の原因となるウイルス感染では基本的には自然治癒がみられるものであり、注意深い経過観察か、治療としても対症療法が中心に行われている。中でもインフルエンザウイルス感染の場合にはしばしば大流行がみられると共に肺炎発症により健康成人でも重症化することがあり、早期診断と早期治療が求められる。インフルエンザ肺炎には純粹のウイルス性肺炎、ウイルスと細菌の同時感染による混合感染型肺炎あるいはウイルス感染軽快後の二次性細菌性肺炎がある。従って、適正な病型分類をすることが適切な治療に結びつくことになる。今日「かぜ症候群」の治療に細菌感染予防と称して抗菌薬が使用されることが多い。細菌混合感染の関与が明らかの場合や基礎疾患を有する場合のウイルス感染症としての重症化が予測される場合には早期から適正に抗菌化学療法を併用することに意味があるが、いずれにしても短期間投与を心掛けるべきである。

〔日内会誌 87：285～291, 1998〕

**Key words：**かぜ症候群，インフルエンザ，ウイルス性肺炎，二次性細菌性肺炎

## はじめに

「かぜ症候群」は日常診療の中では最も遭遇する頻度の高い感染症でありながら、正しい病原診断と治療が困難な疾患の一つである。多くの「かぜ症候群」が自然寛解の経過をとるウイルス感染によるものである為に、医療者側には常に厳格な臨床観察に基づく適正な治療が求められる。中でもインフルエンザウイルスは呼吸器親和性の強いウイルスの代表的なものであり、流行により小児から高齢者までのあらゆる年齢層で感染発症する点でも特異的である。インフルエンザ流行時にhigh riskを有する人々を

中心に死亡率が高くなる現象は超過死亡として良く知られている<sup>1)</sup>。ここではかぜ症候群治療の今日的考え方についてインフルエンザを中心に概説する。

## 1. ウイルス性急性上気道炎

通常臨床的には発熱、咽頭痛、鼻汁などの上気道の急性炎症を「かぜ症候群」と総称し、その原因の大半はウイルスによるものとされている。これら上気道の炎症にとどまる場合の原因ウイルスの代表としてライノウイルス (*Rhinovirus*)、コロナウイルス (*Coronavirus*)、パラインフルエンザウイルス (*Parainfluenza virus* 1～3)、インフルエンザウイルス (*Influenza virus*)、アデノウイルス (*Adenovirus*) な

ながたけ つよし、やました ひろし、でがわ  
さとし：長崎大学熱帯医学研究所内科

どがよく知られている。しかるに、日常臨床の場では一般にはウイルス分離がなされ得るのはごく限られた専門施設である。通常、上記臨床症状から鼻炎、咽頭炎、喉頭炎などの診断をつけるか「かぜ症候群」とするのが一般的であり、重症化した場合にのみ後日血清診断が行われている。「かぜ症候群」の中でもウイルス性急性上気道炎は健康人ではほとんどが数日以内に自然軽快するものであり治療のポイントは下記のごとく3点に要約される。

(1) 安静、保温、栄養補給による早期回復を目指す。

(2) 薬剤治療：すべて臨床症状に対応して、解熱鎮痛薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬などを個々に処方する場合と総合感冒薬を用いる場合がある。いずれも3日以内の短期投与を心がける。

(3) 細菌合併感染防止：ウイルス性上気道炎では時に細菌感染が合併する。特に、上気道粘膜の発赤や腫脹が強い時や高熱をみる場合には、ポピドンヨードなどを用いて徹底したうがいによる咽喉頭への細菌付着防止に努める。化膿性扁桃腺炎など細菌感染の関与が明らかな時以外には、ウイルス性急性上気道炎に抗菌化学療法は行わないのが原則である。

また、同じ「かぜ症候群」の原因ウイルスであってもインフルエンザウイルスやアデノウイルスなどのように粘膜上皮細胞への傷害性の強いものとライノウイルスのように細胞傷害性が弱いものでは当然のことながら2次性細菌感染の合併頻度は異なるものと考えられることから、予防的抗菌薬投与については行うにしても厳格に区別して対応すべきである<sup>1)</sup>。

## 2. かぜ症候群に伴う急性下気道感染症

「かぜ症候群」に伴う急性下気道感染症には起炎病原体としてウイルスと細菌によるものが最も多く、他にマイコプラズマ、クラミジアな

ども関与する。従って、適格な病原診断と必要に応じた抗菌化学療法を含む治療が求められることになる。ウイルス性急性下気道感染症の病型としては急性気管支炎、急性細気管支炎、肺炎などがあるが、ウイルスの種類や宿主条件(年齢、免疫状態)、さらには合併感染症の有無によっても多彩な病態をとる。「かぜ症候群」の原因ウイルスの中でも特異なウイルス性下気道感染症を起こすものの代表としてRSウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルスなどがある。ウイルス性肺炎についてのそれぞれの特徴を以下に述べると共に、特にウイルスと細菌との関わりについてはインフルエンザ肺炎での診断と治療に焦点を当ててみたい。

### 1) RSウイルス肺炎

RSウイルスはパラミクソウイルス科に属するRNA (ribonucleic acid) ウイルスで、小児の咽頭炎、クループ、気管支炎、細気管支炎、肺炎など多彩な病因となるが、特に1歳以下の乳児には細気管支炎や肺炎を発症し重篤となることがある。臨床的には咳嗽、喘鳴の増強と、呼吸困難やチアノーゼが出現すれば細気管支炎、肺炎の発症を疑う。胸部X線所見で、細気管支炎では過膨張像、肺炎では淡い浸潤影を特徴とする。治療は抗ウイルス薬リバビリンの吸入療法の有用性についての報告がみられるが、二次性細菌感染の有無を厳しくチェックしながらの対症療法が中心となる。

### 2) パラインフルエンザウイルス肺炎

パラインフルエンザウイルスはパラミクソウイルス科に属するRNAウイルスで、血清型では1～4型に分けられる。そのなかで肺炎、細気管支炎は3型によって起こるが、RSウイルスに似ており、生後間もなくから3歳頃まで高率に下気道炎を発症する。1, 2型では4カ月以下の乳児での発症は稀であるが、6歳頃までのクループの原因となることが多い。また、4型は無症状に経過することが多く、臨床上問題

となることは少ないとされている。パラインフルエンザウイルスは乳幼児期を通して再感染を繰り返すものの、下気道感染は年齢とともに減少し、青年期になると殆どみられなくなる。治療は現在のところ、すべて対症療法が中心である。

### 3) アデノウイルス肺炎

アデノウイルスはDNA (deoxyribonucleic acid) ウイルスであり、現在42の血清型に分けられているが、呼吸器のみならず、眼、腸管などへの多様な感染をみる。このうち肺炎、特に5歳以下の小児での重症肺炎の原因になるのは、血清型で1, 2, 3, 4, 7, 7a, 21, 35によって起こり、なかでも3, 7, 21型が多くみられる。成人の肺炎の原因となるものでは、4, 7, 21型が軍隊の新兵間で流行する肺炎の際に重要である。いずれにしても治療は対症療法による。

### 4) 水痘性肺炎

*Varicella zoster virus* (VZV) は小児の間に流行する水痘と、成人特に高齢者で多発する帯状疱疹の病原ウイルスである。水痘は小児では極めて普遍的な疾患であるが、成人で発症する場合に約1～2割に肺炎がみられ、重症化しての死亡例もみられる。症状も皮膚症状に加えて、高熱、血痰、胸痛、呼吸困難などが典型例でみられ入院治療を要する。胸部X線所見では、両側びまん性粒状影、小結節影、浸潤影など多彩である。治療では免疫グロブリン療法、アシクロビル療法などがあり、早期投与にての有用性は十分期待できる。

### 5) インフルエンザ肺炎

#### (1) 肺炎の発症メカニズムと病型分類

インフルエンザウイルス感染によってヒトに肺炎が発症するメカニズムについてはまだ多くの不明点が残されている。インフルエンザウイルスが呼吸器親和性であることから本ウイルス感染では呼吸器症状もみられるが、全身の筋肉痛、関節痛、全身倦怠感、高熱など全身感染症の病像を呈する点に特徴がある。一般にインフ

ルエンザの流行の時期に一致して細菌性呼吸器感染症が増加する要因の一つにウイルス感染後には細菌の粘膜上皮細胞への付着増殖が容易になると考えられ、いくつかの基礎的・臨床的検討成績が示されている<sup>2)3)</sup>。今日までに、インフルエンザウイルス感染の研究の中では、ウイルスと細菌のかかわりについて以下の点が明らかとなった。すなわち、インフルエンザウイルスの細胞への侵入過程では、ウイルス表面にある赤血球凝集素(HA)がまず細胞膜のレセプターに吸着してエンドサイトーシスで細胞内へウイルスが取り込まれる。この際に重要なことは、通常HAは膜融合活性を持たない前駆体として合成されるものであり、宿主のプロテアーゼによって解裂を受けることによって膜融合活性を発現出来るようになる<sup>3)</sup>。一方では、これまで上気道への親和性の高い種々の細菌類がプロテアーゼを含む生理活性物を産生することはよく知られていた。田代ら<sup>4)</sup>によれば、ラット気管支のクララ細胞が分泌するトリプターゼ・クララには肺におけるインフルエンザウイルスの活性化作用があり、また黄色ブドウ球菌の70%はHAを解裂活性化し得るプロテアーゼを産生しているが、これらの菌株のプロテアーゼにはウイルス株のHA解裂に対する選択性がみられる。すなわち、細菌の種類や菌株とウイルス株との間の組み合わせによってウイルスの感染や増殖の起こりやすさに差がみられることが明らかとなった。Scheiblaueら<sup>5)</sup>によれば、インフルエンザ菌や緑膿菌をインフルエンザウイルスと共にマウス肺に混合感染させた場合、各々の単独感染に比べてウイルスの活性と増殖が増強する。これらの事実から、細菌の持つIgAプロテアーゼは細菌そのものの増殖に有利のように生体の局所免疫抑制に働く以外に、インフルエンザウイルスのHAの解裂活性化を介して、ウイルスの増殖増強作用も有すると考えられる。これらのインフルエンザウイルスと細菌とのかわりあいの中からインフルエンザの流行に伴

表. インフルエンザ肺炎の病型分類と特徴<sup>a)</sup>

|    |                     | 純ウイルス型肺炎                                  | 細菌混合型肺炎                                      | 二次性細菌性肺炎   |
|----|---------------------|---|--|--|
|    | 臨床経過                | 高熱, 筋肉痛, 全身倦怠感に続いて咳, 呼吸困難の進行, 痰は少量で透明～白色  | 高熱, 筋肉痛, 全身倦怠感に続いて, 咳, 痰の増加, 呼吸困難出現, 痰は黄色～緑色 | 高熱, 全身倦怠感が軽快後数日～1週間後に再発熱, 咳, 膿性痰(緑色, 錆色), 呼吸困難出現 |
| 喀痰 | 炎症細胞診<br>(パパニコロウ染色) | 脱落線毛上皮細胞 +～++<br>マクロファージ +～++<br>好中球 +～++ | 脱落線毛上皮細胞 ±～+<br>マクロファージ ±～+<br>好中球 ++～+++    | 脱落線毛上皮細胞 -～±<br>マクロファージ -～±<br>好中球 +++           |
|    | 細菌<br>(グラム染色)       | -～+                                       | ++～+++                                       | +++  |
|    | 細菌培養                | 常在細菌                                      | 病原細菌   | 病原細菌   |
|    | ウイルス分離              | +   | +  | -  |
|    | 胸部X線所見              | 一般に両側に線状網状影スリガラス様陰影などの間質性肺炎像を呈することが多い     | 浸潤影が中心であるが間質性陰影を混在することあり                     | 浸潤影  |
|    | 抗菌化学療法効果            | -   | ±～+  | +  |



図1. 31歳, 男性でインフルエンザ(A香港)発症2日目の白色粘性痰のパパニコロウ染色: 多数の肺胞マクロファージと少数ながら好中球をみとめる。グラム染色では有意な細菌をみなかった。



図2. 慢性肺気腫患者にみられた純ウイルス性肺炎の胸部X線(左側が罹患前): 右上肺野と左下肺野に線状網状影を中心とする陰影増強をみとめる。気腫性病変の強い右下肺と左上肺野にも淡い陰影をみた重症肺炎。

う肺炎発症メカニズムとして大きく次の三つがあると考えられる。①インフルエンザウイルスそのものの活性化・増殖による純粹のウイルス性肺炎。②インフルエンザウイルスの活性増殖に病原細菌の存在が深く関与していると考えられるものでウイルスと細菌が同時検出される肺炎。③インフルエンザの症状軽快後に細菌性肺炎を発症するものでいわゆる二次性細菌性肺炎と呼ばれるものである。これらの肺炎発症メカニズムに関連した分類については後の治療との

かかわりから重要であり, 適正な臨床診断と病原診断への努力が求められる。

## (2) インフルエンザ肺炎の病型分類からみた診断と治療

インフルエンザ罹患に関連して肺炎が発症するについては先述したごとくウイルスと細菌とのかかわり方によって臨床像や治療法が異なる<sup>a)</sup>(表)。

### ① 純ウイルス性肺炎

#### a) 臨床像の特徴

高熱, 全身倦怠感, 筋肉痛が3日以上続いた

後軽快することなく、咳、呼吸困難なども加わって、そのまま全身症状が悪化する。痰はほとんどみられないかあっても少量のことが多く、色は透明から白色またはわずかに黄色成分を含む程度である。口腔内をうがいさせた後で咳と共に喀出した痰を検体として炎症細胞の種類、細菌の有無を調べると、細胞の種類では脱落線毛上皮細胞、マクロファージ、単核細胞が中心であり、時に少量の好中球を混じる（図1）。良質痰のグラム染色では細菌をほとんどみないかまたは口腔内常在細菌（多種類の菌が凝塊としてみられるか扁平上皮細胞に付着してみられるのが特徴）を見るのみである。細菌培養で非病原性常在細菌のみが検出され、さらにウイルス分離に成功するかペア血清でのインフルエンザウイルス抗体価の有意な上昇を確認してはじめて純ウイルス性と診断する。理学的所見では咽頭粘膜の発赤、聴診では両側性に乾性ラ音、湿性ラ音をみることが多い。重症ではチアノーゼを認めるが、多くの症例で血液ガス上低酸素血症をみる。末梢血炎症反応の検査ではCRP（C-reactive protein）は陽性であり、赤沈も亢進するが、WBC（白血球）数は一般に増加をみても軽度で、むしろ病発期には減少がみられることが多い点にも特徴がある。

#### b) 胸部X線像と肺組織像

一般には両側性に線状網状影、スリガラス様陰影など間質性肺炎像を呈することが多い（図2）。肺生検や病理解剖による組織診によれば広範な出血像と肺胞腔内へのhyaline膜様物質をみるが、炎症細胞には乏しい点に特徴がある。

#### c) 治療

低酸素血症に対する呼吸管理に加えて、対症療法が基本である。基礎疾患に心肺疾患がある場合の重症化死亡例の報告がみられるごとく、血液ガスのチェックを含めて厳重な臨床観察が求められる。抗生物質の効果がみとめられないのが治療上の特徴でもあるが、細菌の増殖がなくとも細菌の産生するプロテアーゼがウイルス

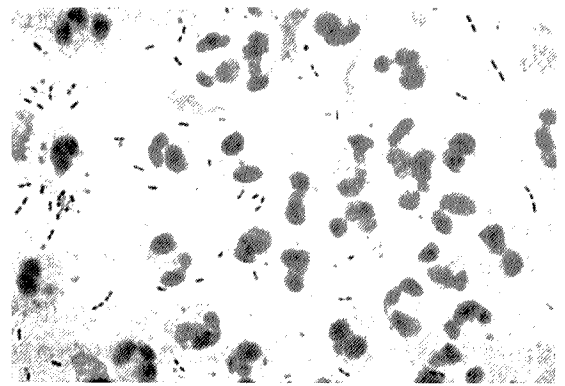


図3. インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎の患者喀痰（緑色膿性）のグラム染色：多数のグラム陽性球菌（肺炎球菌）とグラム陰性球菌（ブランハメラ）および好中球と食菌像をみとめる。

の増殖活性化に結びつくことも明らかなことから、特に重症肺炎でステロイドを使用する場合には感染初期に広域抗菌薬を短期間併用することも重症化や細菌感染防止としての意義がある。しかし、ウイルス性肺炎での細菌感染防止は基本的には上気道の徹底した含嗽で十分であり、完全に症状の寛解が確認されるまで全身管理の手をゆるめてはならない。

### ② 細菌混合型肺炎

#### a) 臨床像の特徴

インフルエンザウイルスによる感染に病原細菌の増殖が加わって症状増悪する型であり、診断は最も難しいと言わねばならない。臨床的には高熱、全身倦怠感、筋肉痛などインフルエンザ特有の症状に加えて、感染早期から咳と喀痰量の増加をみる。喀痰の色は黄色～緑色の膿性痰であることが多く、炎症細胞診では脱落線毛上皮細胞、マクロファージに加えて好中球の増加をみる。喀痰グラム染色では病原細菌の増加を確認出来ることが多いが、菌数が $10^7$ /ml以下の場合には有意な細菌としての起炎菌推定が困難となる。混合型肺炎はウイルスと病原細菌が同時に検出されるものを指すが、臨床的には細菌性肺炎の病態に近い症状を呈する。理学的所見では胸部湿性ラ音は片側または両側性に聴取

し、血液生化学検査ではWBC数の増加と強い炎症反応を認めることが多い。

#### b) 胸部X線

浸潤影が基本であるが、時に両側性の線状網状影、スリガラス様陰影を混合することもあり多彩である。

#### c) 治療

ウイルスと細菌の混合感染型であり抗菌化学療法は必須である。この際に最も検出頻度の高い病原細菌は次に述べる二次性細菌性肺炎の起炎菌と同様である。しかるに、抗菌化学療法効果が悪い場合には抗菌薬の選択が不適切なのか、ウイルス感染の肺炎像への影響が大きいのかを見極める必要がある。

### ③ 二次性細菌性肺炎

#### a) 臨床像の特徴

高熱、全身倦怠感、上気道炎などのインフルエンザ様症状が軽快後数日～1週間後に再発熱、咳、膿性痰（黄色、緑色、錆色）、胸痛、呼吸困難など多彩な呼吸器症状を呈する。特に喀痰膿性部分のグラム染色では菌種の推定、好中球の増加と食菌像を確認することで、早期診断に役立つ（図3）。培養にて有意の病原細菌を見出すことで起炎菌診断を行う。今日、二次性細菌性肺炎の起炎菌として最も多く認められるのはインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、ブランハメラ（*Branhamella catarrhalis*、*Moraxella catarrhalis*とも呼ばれる）の3菌種であるが、他に黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）もみられる。慢性下気道感染症を基礎疾患に有している場合には上記菌種以外に緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌類などが起炎菌としてみられることもある。喀痰定量培養では $10^7$ /ml以上に検出されたものを有意の細菌とするが、前投与抗菌薬がある場合や肺炎発症初期では $10^7$ /ml以下の菌数であっても喀痰炎症細胞診

やグラム染色、さらにはその後の臨床経過と菌の変動から起炎菌を判定する。一般に肺炎の重症度は起炎菌の種類よりも基礎疾患の重篤度に左右されることが多い。しかるに肺炎球菌は今日なお呼吸器病原性の強い細菌であり、強毒株の感染では大葉性肺炎となる症例も経験される。細菌性肺炎では末梢血でのWBC数も通常 $10,000/\text{mm}^3$ 以上で、CPR、赤沈などの炎症反応も強いことが多い。

#### b) 胸部X線と肺組織像

一般に浸潤影を基本とするが、大葉性肺炎像から気管支肺炎像まで種々の陰影を呈する。組織学的には肺胞腔内を含めて好中球を中心とする炎症細胞の強い浸潤を認める。

#### c) 治療

インフルエンザによる強い上気道・下気道粘膜傷害後の細菌感染であり急速な重篤化もみられることから治療の基本は適切な抗菌化学療法と同時に全身管理、呼吸管理を行うことである。今日、呼吸器親和性の病原細菌であるインフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラなどはすべて抗菌薬への耐性化の急増を認めている。従って、第一選択薬の条件としても①広域で抗菌力が強いこと② $\beta$ -ラクタマーゼに安定なこと③肺、気道組織移行（喀痰中薬剤移行）が良いこと④副作用が少ないことなどが挙げられる。また、気道粘膜の修復に有効な去痰薬の併用と共に再感染や菌交代防止のために上気道の徹底したクリーニングに努めることも治療上のポイントとなる。また、高齢者や心肺に基礎疾患を有する患者などではインフルエンザによる症状の重篤化がみられやすく、ハイリスク群としてインフルエンザワクチンによる感染予防の対象とすべきである。

### おわりに

新型インフルエンザの大流行が予測されている。インフルエンザワクチンのハイリスク群を

中心とする感染防止効果を再評価すると共に、「かぜ症候群」では徹底した細菌の二次感染予防の重要性を認識すべきである。

#### 文 献

- 1) Tillett HE, et al: Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet* 1: 793, 1980.
- 2) 松本慶蔵, 永武 毅: 肺炎における臨床像の変化と治療法の進歩. *Practitioners* 2: 295, 1993.
- 3) 永武 毅, 他: ウイルスと細菌感染症のかかわり—呼吸器感染症を中心に—. *日本内科学会会誌* 86: 491, 1997.
- 4) 田代真人: インフルエンザウイルスと細菌. *化学療法の領域* 12: 1803, 1996.
- 5) Scheiblaue H, et al: Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. *J infect Dis* 66: 783, 1992.
- 6) 永武 毅: インフルエンザの臨床: 特に重症化の問題. インフルエンザ肺炎の病型分類とその臨床—純ウイルス型, 細菌性混合型および二次性細菌感染型—. *日本臨床* 55: 2687, 1997.