

トピックス

I. 日常診療においてよくみられる肺炎

1. 細菌性肺炎（肺炎球菌性肺炎を中心に）

大石 和徳 吉嶺 裕之

要 旨

肺炎球菌性肺炎の成立機序として、呼吸器ウイルスの先行感染による気道上皮細胞への菌付着の重要性が示唆される。本邦の114症例の成人における肺炎球菌性肺炎症例の臨床像と起炎菌の薬剤耐性を検討した。患者の平均年齢は67.4歳で、菌血症頻度(2.6%)、致命率(4.4%)は欧米の成績に比較して低率であった。起炎菌のペニシリンおよびマクロライド耐性は高いものの、重症度および致命率と薬剤耐性との関連は明らかでなかった。〔日内会誌 94:2256~2260, 2005〕

Key words : 肺炎球菌, 気道上皮付着, 薬剤耐性, マクロライド併用療法

はじめに

肺炎は本邦における死因の第四位であり、2003年には約9万5千人が肺炎で死亡している。細菌性肺炎は多様な呼吸器病原性菌により惹起される肺実質感染症であり、市中肺炎のうちの大部分を占めている。細菌性肺炎の病因は市中肺炎と院内肺炎とで大きく異なるが、市中肺炎の起炎菌としては肺炎球菌が最も頻度が高く、市中肺炎の約20~40%を占めている。肺炎球菌に続いて、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、モラキセラ・カタラーリス、肺炎桿菌、ストレプトコッカス・ミレーリグループ、嫌気性菌等がこれらに続く。本稿では肺炎球菌性肺炎について診断、治療の現状とその問題点について記載する。

1. 細菌性肺炎の成立機序

ライノウイルスやインフルエンザをはじめとするウイルス性上気道炎による気道障害は病原性菌の上気道への付着を助長し、その後の二次性細菌性肺炎を惹起する。これまでに、肺炎球菌は菌体表面のphosphorylcholine (PC)を介して、細胞表面上のplatelet activating factor (PAF)リセプターに結合し、細胞内に侵入することが知られている。その後、このような肺炎球菌の宿主細胞への付着・侵入機序とウイルス感染のかかわり合いから、新たな肺炎成立機序が明らかになっている。すなわち、ライノウイルスを*in vitro*で感染させた気道上皮細胞にはPAFリセプター発現が増強し、肺炎球菌の付着が亢進することが示されている¹⁾。また、インフルエンザウイルスを*in vitro*で肺上皮細胞に感染させた場合に、肺炎球菌の付着能が亢進することも報告されている。この実験系にノイラミニダーゼ阻害剤であるoseltamivirを添加すると菌付着が低下することから、インフルエンザウイルスのノ

おおいし かずのり, よしみね ひろゆき:長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野

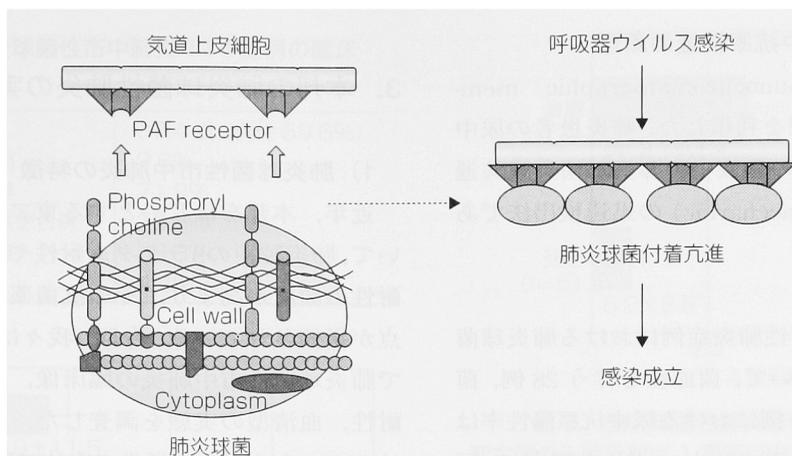


図 1. 肺炎球菌呼吸器感染症の成立機序

呼吸器ウイルス感染に伴う気道上皮細胞表面上のPAFレセプター発現が増加し、肺炎球菌の気道上皮付着が亢進する

イラミニダーゼは気道傷害を介して肺炎球菌付着に関与することが示されている。さらに、マウス肺炎実験モデルにおいてもインフルエンザウイルス先行感染において肺炎球菌性肺炎が重症化することも明らかになっている。

一方、Madhiらは南アフリカの乳幼児を対象とした研究において、ウイルス関連肺炎に肺炎球菌が重要な役割を果たすことを示唆している²⁾。すなわち、乳幼児の肺炎球菌性肺炎の診断における血液培養の感度は低く、他に感度の高い診断法は無い。一方、HIV感染の無い乳幼児に対しては肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種がその侵襲性肺炎球菌性感染症を85~97%抑制する事実から、このワクチン効果がウイルス肺炎における肺炎球菌の役割を明らかにするための感度の高いプローブとなると考えられる。この著者らは乳幼児のワクチン接種群 (n=18,245) におけるウイルス関連肺炎の発症頻度をプラセボ群 (n=18,268) と比較し、コンジュゲートワクチンはインフルエンザA, RSV, パラインフルエンザウイルスの検出された肺炎の発症を22~45%も抑制したとしている。この結果は、肺炎球菌がウイルス関連肺炎の発症に重要な役割を果たすこと、またこれらのウイルスが細菌性肺炎の

発症に関与していることを示唆している。

同様にインフルエンザ菌と気道上皮の付着・侵入機構にもPAFレセプターが関与する事が報告されている。この事実から、肺炎球菌と同様に先行するウイルス感染がインフルエンザ菌感染の頻度を増加させることが推察される。

上述の報告を要約すると、呼吸器ウイルスは気道上皮細胞を傷害し、レセプター発現を亢進することで、肺炎球菌の付着を増加させ、感染増悪のリスクを高めていることが示唆される(図1)。

2. 診断の進歩：肺炎球菌尿中抗原

最近、肺炎球菌尿中抗原検査 (Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*) が保険適応になり、その臨床応用が進んでいる³⁾。この検査法は、肺炎球菌感染症患者の血中抗原が尿中に濃縮され、尿中抗原陽性になることを利用して開発された。尿検体は採取が容易であり、気道分泌物等のように口腔内細菌による汚染の可能性も無い。従って、肺炎球菌尿中抗原検査は肺炎球菌による肺炎、菌血症、髄膜炎等の簡便な細菌学的補助診断として意義がある。

1) 肺炎球菌尿中抗原検査の原理

本キットはimmunochromatographic membrane assayの原理を利用した、肺炎患者の尿中および髄膜炎患者の髄液中の肺炎球菌莢膜共通多糖抗原 (C-polysaccharide) の迅速検出法である。

2) 臨床成績

51例の肺炎球菌性肺炎症例における肺炎球菌尿中抗原検出において、菌血症を伴う28例、菌血症を伴わない23例における尿中抗原陽性率はそれぞれ82.1%と78.3%といずれも高率で、両者間の差は認められなかった。全体の尿中抗原検査の感度は80.4%で特異度は97.2%であった。これらの結果は、菌血症の存在にかかわらず、肺炎球菌性肺炎における尿中抗原は、とりわけ菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎の診断に有用であることを示唆している。さらに英国における肺炎球菌性菌血症107例を対象とした検討においても、尿中抗原検査の感度は82%、特異度は97%であった。また、尿中抗原は治療7日後でも80~90%が陽性であった。

3) 肺炎球菌抗原検査の問題点

小児における鼻咽頭への肺炎球菌の定着が尿中抗原結果に影響することが報告されている。鼻咽頭に肺炎球菌を保有している小児(66.6%)の尿中抗原陽性率は明らかに肺炎球菌を保有しない小児の陽性率(32.9%)より高かったと報告されている。また、肺炎球菌を保有していない小児において尿中抗原陽性率が高い理由として、低いレベルの肺炎球菌定着あるいはC-polysaccharideを保有する*Streptococcus mitis*の定着による可能性が考えられている。

さらに、肺炎発症後の患者において数週間も尿中抗原が陽性になることも報告されており、尿中抗原陽性の判定には肺炎球菌肺炎既往の有無に十分留意する必要がある。

3. 本邦の肺炎球菌性肺炎の実態調査

1) 肺炎球菌性市中肺炎の特徴 (表1)

近年、本邦をはじめとする東アジア諸国において、肺炎球菌のβラクタム耐性やマクロライド耐性の頻度が高まり、その抗菌薬治療上の問題点が指摘されている。今回、我々は全国20施設で肺炎球菌性市中肺炎の臨床像、起炎菌の薬剤耐性、血清型の実態を調査した。研究実施期間は2001~2003年で、通常の方法で肺炎を診断し、細菌学的には喀痰および血液培養を実施して起炎菌を決定した。114例において、肺炎球菌は109例が喀痰、3例が血液、1例が胸水、1例が気管支肺胞洗浄液から分離され、菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎の頻度は欧米に比較して低かった。また、114例中、89例(78.1%)は入院し、残りの25例は外来で治療された。患者の平均年齢は67.4歳(20~99歳)で、男性が59.6%を占めていた。全症例の71.9%に基礎疾患が認められ、その内訳は慢性呼吸器疾患(39.5%)、糖尿病(12.3%)、脳血管障害(8.8%)などであった。日本呼吸器学会のガイドラインに従った重症度分類では、重症33.3%、中等症42.1%、軽症24.6%であった。入院患者の平均在院日数は軽症でも15.9日、中等症24.1日、重症34.3日と、欧米に比較して明らかに在院日数は長かった(図2)。これらの114症例中、109例(95.6%)は治療により軽快したものの、5例(4.4%)が死亡した。この致命率4.4%は欧米の成績に比較すると低率であった。図3には入院症例のうち治癒例(n=77)と死亡例(n=5)の入院日数を示した。死亡例では入院日数が1週間未満であり、急速な経過を示した事が伺える。

2) 肺炎球菌の薬剤感受性と耐性遺伝子

肺炎球菌114株のペニシリン感受性成績では、26株(22.8%)がペニシリン耐性であり(MIC 2μg/mlが25株、4μg/mlが1株)、ペニシリン非感受性(MIC > 0.12μg/ml)以上は66株(57.9%)

表 1. 肺炎球菌性市中肺炎 114 症例の臨床像の特徴

平均年齢	67.4 歳 (男性 59.6%)
菌血症陽性例	2.6%
基礎疾患合併	71.9%
慢性呼吸器疾患合併	39.5%
重症例の頻度	33.3%
致命率	4.4%

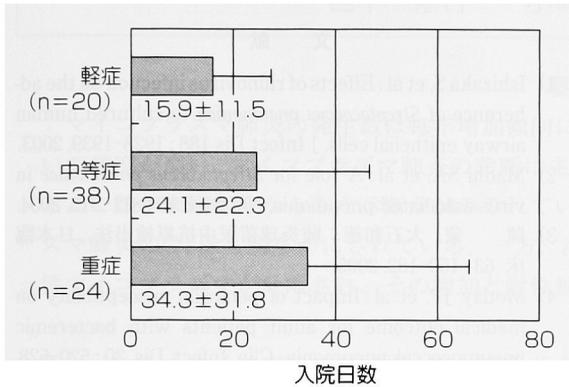


図 2. 肺炎球菌性肺炎患者の入院日数
軽症、中等症、重症例の順に入院日数は延長している。軽症でも入院日数は 2 週間を超えている。

であった。肺炎球菌のβラクタム耐性を担っている *pbp* 遺伝子変異の検討では、42 株 (36.8%) が *pbp1a* + 2x + 2b 遺伝子変異を有し (genotypic PRSP), 28.1% が *pbp2x* 遺伝子変異を有していた。*pbp1a* + 2x + 2b 遺伝子変異株の MIC は 0.25~4.0 μg/ml, MIC50 が 2 μg/ml とペニシリン耐性を示すのに対し、*pbp2x* 遺伝子変異株は MIC 範囲 0.03~0.13 μg/ml, MIC50 が 0.03 μg/ml とペニシリン感受性であった。*pbp* 遺伝子変異を認めなかったのは 13 株 (11.4%) のみに過ぎなかった。

一方、肺炎球菌 114 株のマクロライド耐性に関与する *erm* B 遺伝子、*mef* A 遺伝子の頻度についても検討した。*erm* B 遺伝子は 23S rRNA methylase の methylation をコードし、*mef* A 遺伝子はマクロライドの efflux に関与するとされている。結果として、114 株中 *erm* B 遺伝子保有株 (50 株: 56.1%) が最も多く、続いて *mef* A 遺伝子保有株 (26 株: 22.8%), 遺伝子非保有株 (24 株: 21.1%),

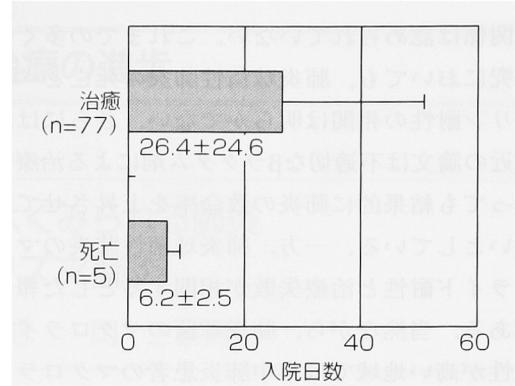


図 3. 肺炎球菌性肺炎患者の入院日数
死亡例の入院日数は 1 週間以内と短かく、死亡症例の経過が早い。

mef A + *erm* B 遺伝子保有株 (7 株: 6.1%) の順であった。*erm* B 遺伝子保有株は *mef* A 遺伝子保有株に比較してエリスロマイシン耐性が顕著 (MIC: 0.5~128 μg/ml, MIC50 = 128 μg/ml) であった。

3) 肺炎球菌性肺炎の重症度および致命率と薬剤耐性

114 症例の肺炎球菌肺炎の重症度と起炎菌の薬剤耐性遺伝子保有との関連性について検討した。ペニシリン感受性株である *pbp2x* 株は重症の傾向を示し、*pbp1a* + 2x + 2b 株はより軽症の傾向が認められた。しかしながら、重症度および致命率とペニシリン耐性遺伝子の分布に明らかな有意差は認められなかった。同様に、重症度および致命率とマクロライド耐性遺伝子分布との関連性も認められなかった。

4. 治療の問題点と最近の動向

これまでに、Metlayらは成人の菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎患者において、ペニシリン非感受性肺炎球菌がその院内死亡のリスク因子になると報告している⁴⁾。しかしながら、我々の成績では菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎が大半で、致命率も 4.4% と低率であったこともあり、死亡と肺炎球菌のペニシリン耐性との間には明らか

な関係は認められていない。これまでの多くの研究においても、肺炎球菌性肺炎の死亡とペニシリン耐性の相関は明らかでない。さらには、最近の論文は不適切なβラクタム剤による治療であっても結果的に肺炎の致命率を上昇させていないとしている。一方、肺炎球菌性肺炎のマクロライド耐性と治療失敗が相関するとした報告がある。当然ながら、肺炎球菌のマクロライド耐性が高い地域では市中肺炎患者のマクロライド単剤治療には注意が喚起されている。

このように、現時点の肺炎球菌性肺炎の治療において、起炎菌の薬剤耐性に伴う治療失敗はある。しかしながら、適切な治療の有無にかかわらず、致命率の増加を招く事態は起こっていないと言えよう。

近年、海外では肺炎球菌肺炎に対するβラクタム剤とマクロライド剤の有用性が注目されている。Martinezらは、過去10年間の菌血症を伴う409症例の肺炎球菌性肺炎のβラクタム剤ベースのエンペリックな治療を評価し、マクロライド系薬の併用が肺炎死亡のリスクを低下させると報告している⁵⁾。この結果は、起炎菌未定の、入

院が必要な市中肺炎の治療にβラクタム剤とマクロライド系薬併用の推奨を支持している。さらに、この結果は他のレトロスペクティブ研究により確認されており、今後プロスペクティブ研究により重症肺炎に対するβラクタム剤とマクロライド系薬併用療法の評価が早急に求められている。

文 献

- 1) Ishizaka S, et al: Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 188: 1928-1939, 2003.
- 2) Madhi SA, et al: A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 10: 811-813, 2004.
- 3) 陳 蒙, 大石和徳: 肺炎球菌尿中抗原検出法. *日本臨床* 63: 159-162, 2005.
- 4) Metlay JP, et al: Impact of penicillin susceptibility on medical outcome for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 30: 520-528, 2000.
- 5) Martinez JA, et al: Addition of a macrolide to β-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 36: 389-395, 2003.