

4章 急性呼吸器感染症（ARI）

永武 毅

呼吸器感染症の起炎病原体はウイルス、細菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核、真菌、原虫、寄生虫など多彩である。開発途上国では人々の置かれている環境や医療事情が深刻であり、当然ながら上記のあらゆる種類の感染症の患者発生数が多いことになる。

第一線病院での起炎病原体の診断法にも限度が見られるし、治療法でも多くの国では肺炎治療のファースト・チョイスにペニシリン注射剤（ペニシリンGなど）が用いられている。タイでは外来の呼吸器感染症治療にテトラサイクリンが多く用いられていた。これらは主として経済性が考慮された治療薬の選択であり、私どもが調査した限りでも、これらのファースト・チョイス抗菌薬に対して呼吸器病原細菌が耐性化しつつある事実が明らかとなってきた。以下に、成人と小児での急性呼吸器感染症（ARI）の起炎菌について私どもやこれまで検討されたいくつかの成績を述べる。

1節 成人における ARI 起炎菌

私どもはチェンマイ大学医学部との間で1989年から、タイ国北西部のターク県メソット地区においてARIの起炎菌診断と適正な抗菌化学療法に関する共同研究を開始した。同地域はミャンマーとの国境の街であり、人口約10万人でメソット総合病院（300床）にはタイ人のほかにミャンマー人の来院も多く、また山岳民族の姿も数多く見る。特に注目されたのは住居形態と呼吸器疾患の関係であり、モン族は図1-1に示すように窓のない換気の悪い家屋に住んでおり、結核を含む呼吸器疾患が多発していることが当地の医師により指摘されていた。当地での医療システムでは、住民の健康はまず各町村単位に設けられた保健所のネットワークシステムとプライベートクリニック、町の薬局などが主として担っており、公的病院は貧しい人々のためであると認識されていた。

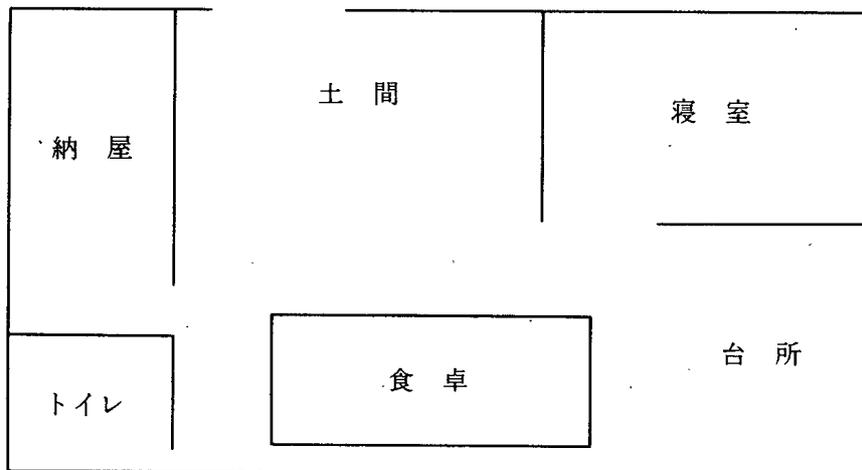


図1-1 モン族の家

メソット総合病院の細菌検査室では、これまで呼吸器感染症の起炎菌診断は喀痰塗抹の抗酸菌染色によって結核性か非結核性かをまず判別し、次に喀痰グラム染色が行われていた。しかるに、共同研究前の医師達は肺炎の起炎菌は肺炎球菌が主体と考えており、ここではインフルエンザ菌を見たことはないとの認識であった。そこで、チェンマイ大学医学部感染症部門および細菌学部門の協力の下で内科外来受診の呼吸器感染症患者を対象として、ARIの起炎菌決定を内科医師、細菌検査室との共同で行うことにした。患者喀痰の塗抹を2枚作成して抗酸菌染色とグラム染色での早期診断を行うと同時に、血液寒天培地とチョコレート寒天培地（インフルエンザ菌用）の2枚に定量培養する方法で起炎菌の分離同定を行った。ARIの起炎菌の診断基準は、①喀痰膿性部分のグラム染色で明らかに菌数の増加をみ好中球、マクロファージによる貪食像を確認できた菌種を推定起炎菌とする。②喀痰定量培養で $10^7/ml$ 以上、または半定量法でもほぼ純培養状に分離される呼吸器病原細菌を起炎菌とする。③上記菌種の喀痰での消長が臨床症状（発熱、咳嗽、喀痰など）、血液生化学的炎症反応（WBC数と分画での核左方移動、CRPなど）、胸部X線（肺炎確定診断）などの所見と一致を見ることとした。1989年12月から1990年12月までの一年間に3回実施したARI共同研究の対象患者392名の平均年齢は43歳であった。メソット地区の気候は12月から2月までが冬期（ミャンマー国境の山岳地帯に接しており、朝の気温が $10^{\circ}C$ 以下に下がる程度）、3月から5月までを夏

4章 急性呼吸器感染性 (ARI)

期, 6月から10月まで雨期という季節配分である。調査研究は1989年12月から1990年1月(冬季)の第1回, 1990年7月から8月(雨期)の第2回, 1990年の11月から12月(冬季)の第3回に分けて行った。細菌性急性気管支炎の起炎菌についての3回の成績を図1-2に示した。ここで明らかとなったことは①インフルエンザ菌が最も重要な起炎菌である。②肺炎球菌, ブランハメラ (Branhamella catarrhalis), 肺炎桿菌, 黄色ブドウ球菌が起炎菌として分離された。③ブランハメラはインフルエンザ菌, 肺炎球菌に次いで第3位の起炎菌として分離されたが, 冬に多く夏に少ない季節変動が日本におけると同様見られた。図1-3には今回の調査で明らかとなった細菌性急性気管支炎患者

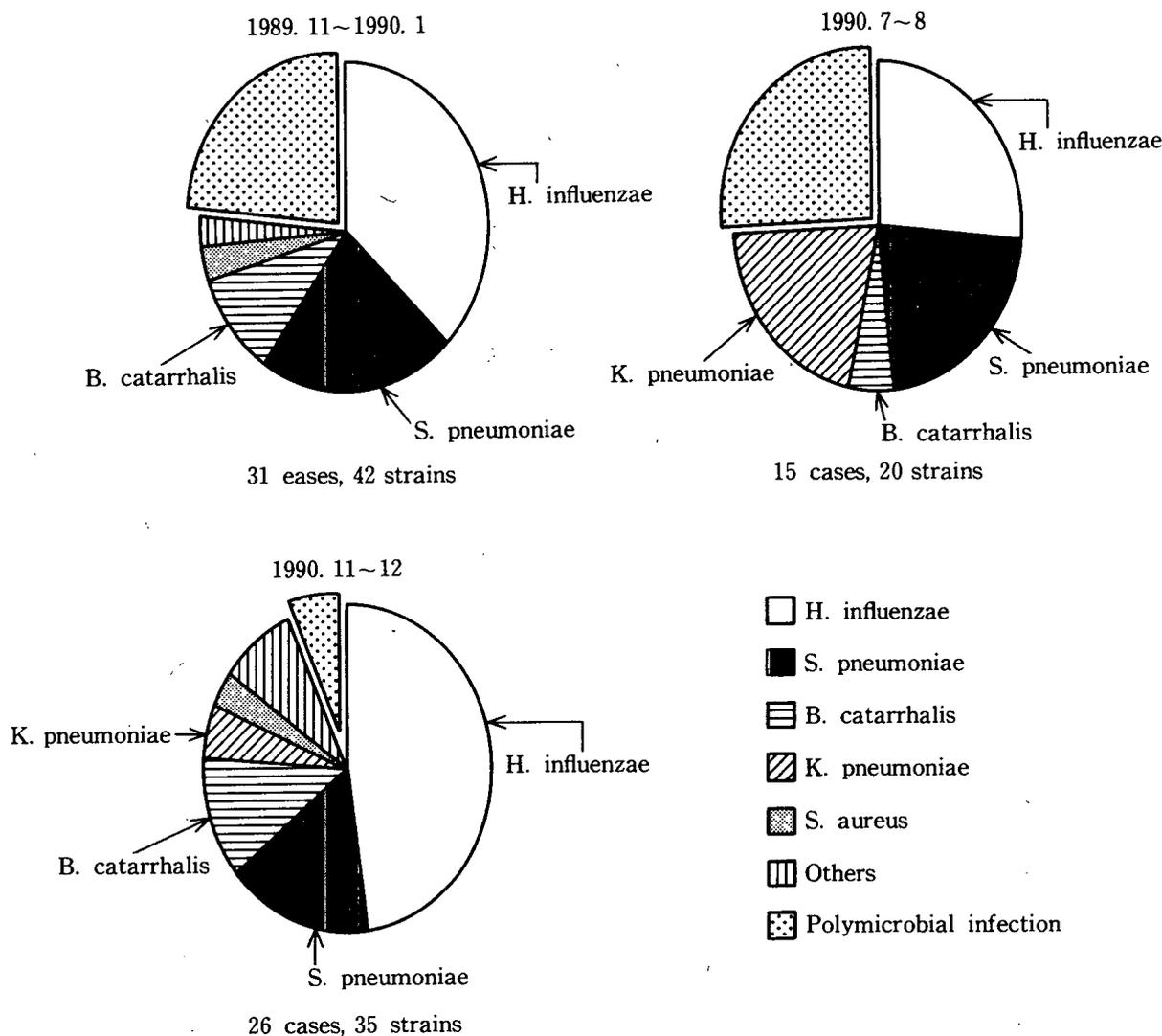


図1-2 Causative organisms of community acquired bronchitis in Mae Sot area

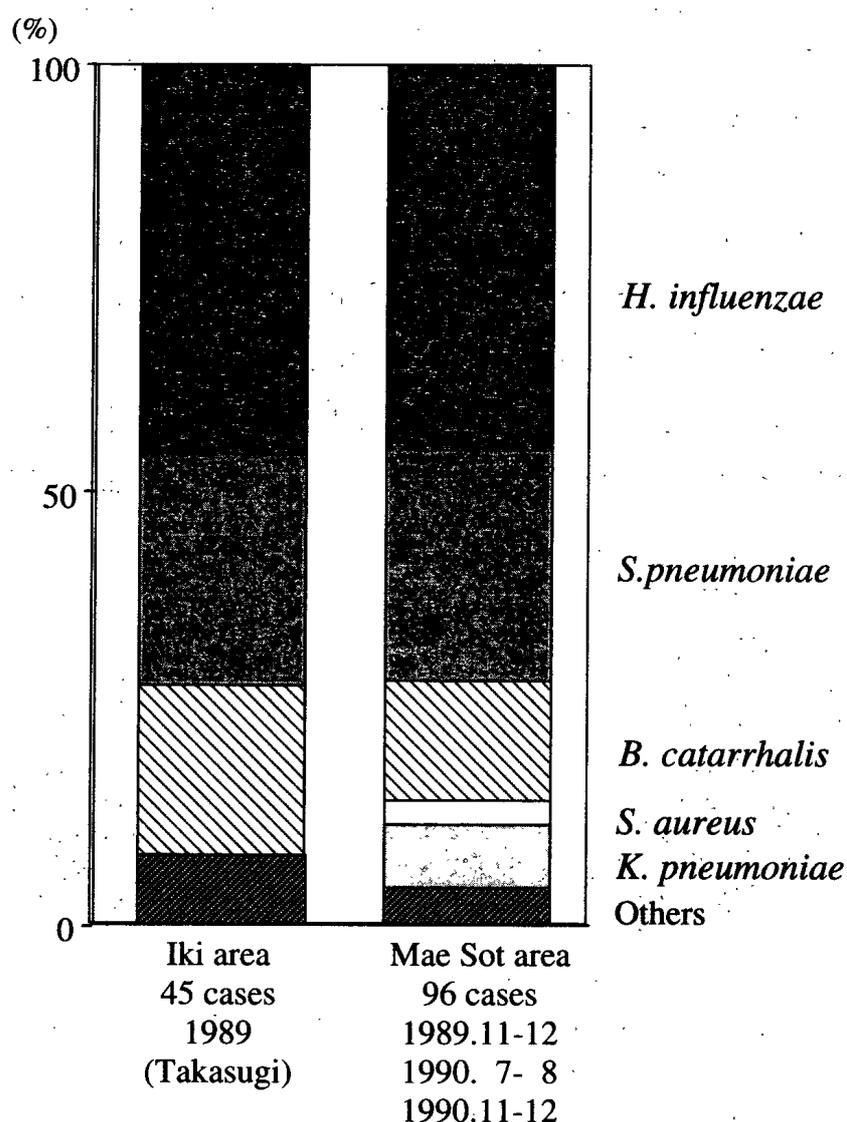


図1-3 Comparison with causative organisms of community acquired respiratory infections between Iki area in Nagasaki prefecture and Mae Sot area in Thailand (Tsuyoshi Nagatake et. al : Causative organisms of acute respiratory infections in northern Thailand, Jap. J. Trop. Med. Hyg. 22 : 1993)

72名から分離された97菌株の起炎菌分布を日本での成績（長崎県壱岐公立病院）と対比して示した。今回の検討から日本とタイ国での成人の急性気管支炎の主要起炎菌はほぼ同じであると結論された。一方，細菌性肺炎の起炎菌ではインフルエンザ菌と肺炎球菌が最も多く，次いで肺炎桿菌，ブランハメラという結果であった。この共同研究を通じて，成人でのARIの起炎菌としてインフルエンザ菌，肺炎球菌，ブランハメラの3菌がタイと日本で共通して重要な

4章 急性呼吸器感染性 (ARI)

起炎菌であること。ペニシリンがわが国に比べて今日もなお多用されているタイにおいては肺炎桿菌の検出頻度が高いことなどが明らかとなった。

2節 小児における ARI 起炎菌

ARI が発展途上国で大きな問題となるのはとりわけ小児における罹患率、死亡率が高いことによる。図 1-4 にはバングラディッシュのダッカシィシュ (小児) 病院での 1 年間にわたる経過を追跡し得た 62 名の乳児についての疾患のパターンを示した。第 1 位は肺炎で 27.5% を占め、次いで仮死出産 (26%), 早産児 (13%), 敗血症 (6.5%), 髄膜炎 (6.5%) などが主たるものであった。小児での ARI については病原体が多彩である点に特徴がある。Suwanjutha らはタイにおける 5 歳以下の小児 596 名での下気道感染症に関する検討で、45% にウイルス (RSV, パラインフルエンザ, インフルエンザ, アデノなど) と 12.1% に *Chlamydia trachomatis* の関与を報告した。Vathanophas らはタイの小児の ARI での主要呼吸器病原細菌が肺炎球菌とインフルエンザ菌であるとし、ARI での higher risk と関係する要因は低収入, 就労母親, アレルギー体質, 慢性的低栄養, 過密家庭などであると分析し

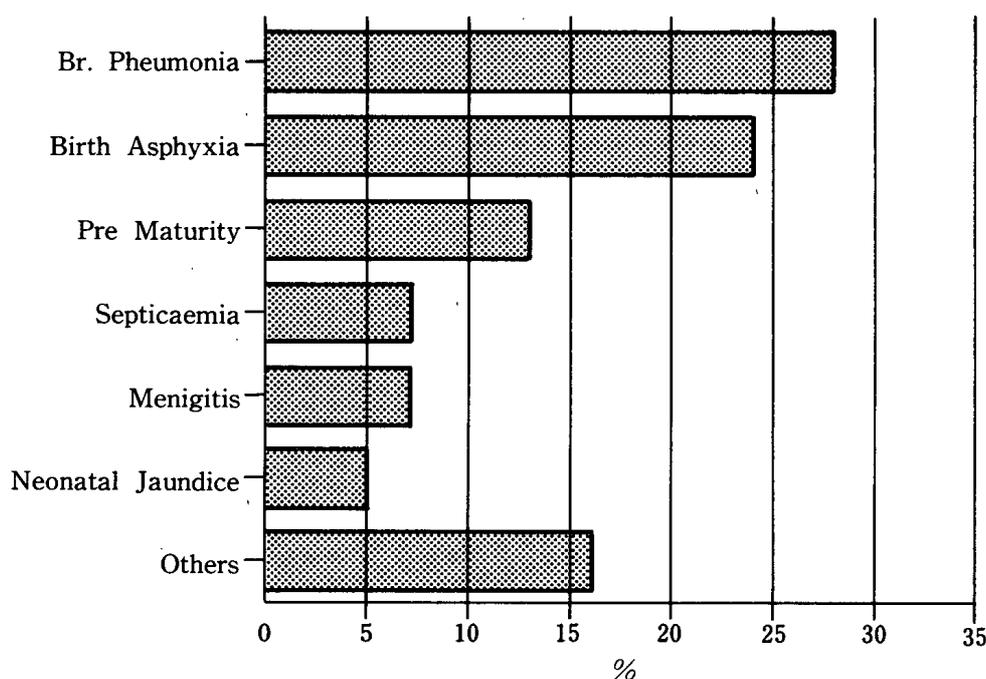


図 1-4 Overall disease pattern (Dhaka shishu Hoapital)

た。Tupasi らのマニラの小児 A R I の起炎菌を調査した成績では311患者から18名、19菌株陽性で、肺炎球菌7株、インフルエンザ菌4株、黄色ブドウ球菌3株、Salmonella 1株、肺炎桿菌2株、その他2株であった。Montgomeryらのパプア・ニューギニアにおける158名の5歳以下の小児での上気道の細菌付着と下気道感染症に関する報告も興味深い。18か月間かけて調査し、計1,449鼻腔培養を行った(表1-1)。その結果、全検体の91%から nontypable インフルエンザ菌が分離され、全検体の35%から serotypable インフルエンザ菌 (type b は 8%) が分離された。すべての子どもが3か月までに肺炎球菌を保有していた。子どもの健康時と感染時を比べて感染時または先行して肺炎球菌と serotypable インフルエンザ菌を保有していることが多かった。しかし、感染しやすい子どもと感染しにくい子どもとの間での保菌率の差は見られなかった。一方、A R I における小児死亡の中で新生児の占める割合はきわめて高い(図1-5)。新生児肺炎の起炎病原体としては母親由来のグラム陰性桿菌、B群溶連菌、Chlamydia trachomatis, Cytomegalovirus (CMV) などがあり、2か月を過ぎると前項で述べた呼吸器親和性の細菌類が登場してくる。この出生直後から発育過程を通して上気道へ colonization してくる病原細菌、非病原細菌、ウイルスなど種々の病原体と下気道感染症との関連については興味ある点である。特にウイルスと細菌感染についてはこれまで注目され、多くの臨床的検討がなされてきた。しかし、この方面での研究はまだ多くの課題を残しており、今後の検討が必要である。また、最近新しく登場してきた病原体である Branhamella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumoniae などと熱帯地の小児呼吸器感染症との関連についても今後の研究の進展が期待される。

4 章 急性呼吸器感染性 (A R I)

表 1-1 Frequency of bacterial isolation from 1,449 nasal swab specimens.

Organism, serotype	Frequency	Carriage rate (%)
<i>H. influenzae</i>	84	5.8
a	120	8.3
b	56	3.9
c	133	9.2
d	90	6.2
e	55	3.8
f	3	0.2
Rough	3	0.2
Nonserotypable	1,816*	—
Total	2,357*	—
<i>S. pneumoniae</i>	1,806*	—
Serotypable	159	11.0
Nonserotypable	1,647	—
Total	1,965*	—
β -Hemolytic streptococci	72	5.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	158	10.9
Other gram - negative organisms	17	1.2
<i>Escherichia coli</i>	3	0.2
<i>Citrobacter species</i>	2	0.1
<i>Citrobacter freundii</i>	4	0.3
<i>Klebsiella species</i>	26	1.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	0.6
<i>Klebsiella ozaense</i>	7	0.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	0.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	12	0.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	0.9
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	0.1
<i>Serratia species</i>	14	1.0
<i>Proteus species</i>	7	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0.3
<i>Aeromonas hydrophila</i>	9	0.6
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	5	0.3
<i>Pseudomonas species</i>	1	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.1
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1	0.1

* Many individuals carried more than type.

(Janet M. Montgomery et al. : Bacterial colonization of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory tract infections in highland children of Papua New Guinea. Rev Infect Dis 12 : S 1006-S 1016, 1990)

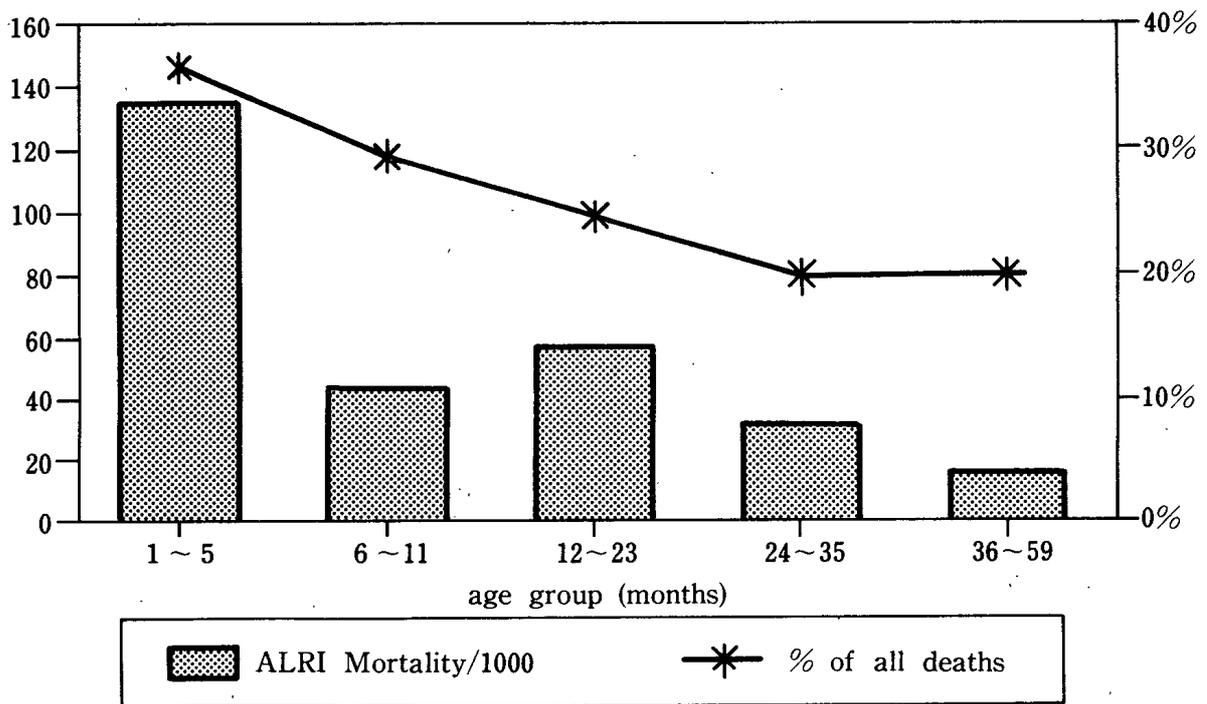


図 1-5 Acute lower respiratory infection (ALRI)-specific mortality rates, and proportionate mortality of ALRI in Bangladeshi children, by age. The left vertical axis denotes mortality per 1000 per year and the right axis denotes the proportion of all deaths. These data are from Teknaf, Bangladesh. (From Spike JS, et al.: Ann Trop Pediatr 9 : 33, 1989)
 (Mark C. Steinhoff : Clinical practice in the tropics 1. Pulmonary disease. Hunter's Tropical Medicine (G. Thomas Strickland ed.), W. B. Saunders Co. PA, 1991)

3 節 特殊な病原細菌と呼吸器感染症

a. ペスト plague

アジア, アフリカ, 北米, 南米などで, 高熱で急速に進行する気管支肺炎を伴う猛烈な伝染性疾患として肺ペストがある。本症は *Yersinia pestis* が原因で, 血痰が特徴とされ, 喀痰グラム染色でグラム陰性の小短桿菌を観察できるので早期診断に有用である。

b. 炭 疽 anthrax

草食哺乳動物ブタに流行する伝染病で農夫, 獣医あるいは毛皮業者などが

4章 急性呼吸器感染性 (ARI)

かかる病気として炭疽症がある。病原体はグラム陽性桿菌の *Bacillus anthracis* である。肺炭疽 Pulmonary anthraxでは鼻腔、咽喉頭部の発赤と腫脹、高熱、呼吸困難の症状を発現し、気管支肺炎の形をとる。血痰中にグラム陽性桿菌を証明でき。胸膜炎を合併することもある。

c. 鼻 疽 glanders

元来ウマの伝染病である。ウマから主として経皮感染し、鼻粘膜腫脹部から化膿性・血性分泌物を出してやがて気管支肺炎へと進展する。胸部X線では最初粟粒状の小結節が発生しやがて肺炎像を呈する。病原体は *Actinobacillus mallei* でグラム陰性短桿菌である。

d. メリオイドーシス melioidosis

最近、注目されている熱帯地感染症の一つにメリオイドーシスがある。本症は東南アジアの住民や旅行者にしばしば見られる全身性重症感染症であり、病原体は *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei* でグラム染色上菌体の両端が濃染する極染性を示すグラム陰性桿菌である。メリオイドーシスの症状は多彩であり、急性型、亜急性型および慢性型の3型に分けられる。急性型、亜急性型では敗血症に伴う肺炎、肝・脾の膿瘍を形成する重症の経過をとり、悪寒発熱、咳嗽、血性または膿性喀痰、下痢などの症状を見る。一方、慢性型では無熱で経過することもあり、肺結核や肺真菌症ときわめてよく類似した病態をとる。本菌はマクロファージ内で何か月、何年も生存可能とされる。

4節 呼吸器感染症に対する抗菌化学療法

熱帯地に限らず感染症の化学療法で常に問題となるのは正しい起炎菌の決定と薬剤感受性の情報を適切に知ること、およびいかに低コストで有効な治療を行い得るかである。多くの発展途上国での治療に Penicillin Gなどの安価な抗生物質がファースト・チョイス薬となっている。しかるに、ARIの起炎菌として最も多いと考えられてきた肺炎球菌もペニシリン耐性が増加しており、現実に私どもが最近共同研究を開始したバングラディッシュの小児病院でもペニ

シリン投与中の小児肺炎患者から咳嗽誘発後の上咽頭ぬぐい液を採取した検体のグラム染色が生き生きとしたグラム陽性双球菌と好中球の像を示すのを何例も経験した。またインフルエンザ菌の10~30%に β -lactamase産生菌が含まれ、ブランハメラは70~90%が β -lactamase産生菌であり、この両菌のARIに占める割合が多いことが明らかとなるにつれて、これまでのペニシリン剤中心の治療を見直す必要が出て来ている。したがって、今日ARIに対するファースト・チョイス薬として有用性が高いと考えられるものはアモキシシリン（AMP C，広域ペニシリン，ただし β -lactamaseには弱い），オーグメンチン（CVA/AMP C， β -lactamase阻害剤とアモキシシリンの合剤），マクロライド（一部肺炎球菌に耐性），ニューキノロン（肺炎球菌に無効なものが多い），第2，第3世代セフェム注射剤などであるが有効性，コストの両面を考えると一長一短がある。しかし，起炎菌の変貌に適切に対応する抗菌化学療法を行うためには，肺炎・気管支炎患者の喀痰や上咽頭分泌液をまず染色して見ることが最低必要条件と考える。それなくして，上記薬剤を有効に活用したARIに対する適切な化学療法は成立し得ない。

5 節 細菌性呼吸器感染症の予防（ワクチン）

ARIの感染予防に関しては現在のところでは「細菌ワクチン」による予防が最も期待され，肺炎球菌ワクチンとインフルエンザ菌 type b ワクチンについての検討がすでに進行中である。肺炎球菌莖膜多糖体ワクチンの熱帯地における臨床的検討としては，肺炎球菌性肺炎の発生が年間90/1,000と異常に高い集団であった南アフリカの金鉱労働者を対象とした6価と13価の肺炎球菌ワクチンの感染予防調査がある。結果は肺炎球菌性肺炎の罹患率が78.5%，肺炎球菌性菌血症が82.3%減少を見た。また，パプアニューギニアでは成人での14価の肺炎球菌ワクチンを用いた2重盲検比較試験が行われた。結果はワクチン投与群で肺炎球菌性肺炎がコントロールに比し18%減少し，全肺炎死も22%減少した。同じくパプアニューギニアでの6か月~3歳の小児3,000人以上での2重盲検法による肺炎球菌ワクチンの検討でも，肺炎に関連した死亡率が59%減少し，全死亡率も19%低下した成績が得られた。これらの肺炎球菌ワクチン

4章 急性呼吸器感染性 (ARI)

の有効性の確認によりWHOでは世界各地の肺炎球菌血清型の疫学的成績をもとに最終的に23価ワクチンを勧告し、これが現行の肺炎球菌ワクチンとなっている。23価ワクチンは1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33Fの莢膜多糖をそれぞれ25mg/0.5mlずつ含有しており、0.5mlを皮下あるいは筋肉内接種する。

インフルエンザ菌 type b は肺炎、敗血症、髄膜炎などを引き起す侵入型重症感染症の原因菌であり、特に5歳以下の小児の感染ではきわめて危険性が高いとされてきた。このためにインフルエンザ菌 type b のワクチンが開発されてきたが、今日までに protein conjugate ワクチンが髄膜炎などの予防に有用であるとの報告がある。しかし、一方では私どもの検討や1980年代に入って欧米でも nontypable インフルエンザ菌が気管支炎・肺炎患者の起炎菌として見られることが多いことが明らかとなり、またパプアニューギニアで血中から分離された下気道感染症の起炎菌の50%以上が nontypable か type b 以外の莢膜型であったとの報告がある。したがって type b 以外のインフルエンザ菌感染症にいかに対応するかも今後問われることになる。

発展途上国の多くの第一線病院で、呼吸器感染症の診断と治療を行うのによくつかの障害があることは確かである。しかし、何よりもまずグラム染色が正しく行われていなかったり、誤った見かたがなされていることに驚かされる場合も多い。このことはまた、検体を採取する医師と受け取る検査技師との間での患者情報に関する伝達の閉塞状況や相互信頼感の欠如などがあれば、なおさらに起炎菌診断への情熱も生じ得ないことになる。私どもが6年前からARIに関する共同研究を行ってきたタイのメソット総合病院では、共同研究開始当時喀痰のグラム染色が診断に用いられてはいたが、インフルエンザ菌でさえもこれまで呼吸器感染症患者の喀痰で見えたことはないとの認識が現地の医師と技師の間にあった。さらに驚いたことに、これまで喀痰のグラム染色を長年見てきた技師の1人はすでにたびたび見えていたグラム陰性小桿菌をインフルエンザ菌と認識できなかったのがあったが、以前から喀痰中で好中球に多数貪食されたグラム陰性双球菌が見られる喀痰が時々提出されていることに気づいており、彼は「なぜに喀痰中に淋菌がたくさん増えているのか不思議に思ってい

た」というのである。私どもとともに顕微鏡をのぞいて、これがブランハメラでありかつ翌日の血液寒天培地上に発育した美しい灰白色のコロニーが純培養状に確認されるのを見て彼の長年の疑問は払拭されたのであった。炎症反応や菌量のチェックというきわめて基本的な感染症診断の「イロハ」が、今日なお細菌感染症における有用な起炎菌診断法であることを忘れてはならない。

文献

- 1) 永武毅：呼吸器感染症1)起炎菌の変貌。化学療法の領域 8：2333～2343, 1992
- 2) 松本慶蔵ほか：喀痰内細菌叢定量培養法（喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討）。メディアサークル29：181～199, 1984
- 3) 大石和徳, 御手洗聡：DNA診断。細菌性呼吸器感染症の起炎菌決定法（松本慶蔵, 永武毅編著）。医薬ジャーナル社：93～104, 1993
- 4) Tsuyoshi Nagatake et al : Causative organisms of acute respiratory infections in northern thailand. Jap. J. Trop. Med. Hyg. 22 : 1993
- 5) Khaleda Banu, M. A. K. Azad Chowshury, Mohd Abdul Malek : Growth and development of neonates discharged from the special care baby unit of Dhaka Shishu Hospital. Dhaka shishu Hosp. J. 8 : 33～41, 1992.
- 6) Janet M. Montgomery et al. : Bacterial colonization of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory tract infections in highland children of Papua New Guinea. Rev Infect Dis 12 : S 1006～S 1016, 1990.
- 7) Mark C. Steinhoff : Clinical practice in the tropics 1. Pulmonary disease. Hunter' s Tropical Medicine (G. Thomas Strickland ed), W. B. Saunders Co, PA (1991). pp. 1～7.
- 8) Austrian R. et al. : Prevention of Pneumococcal pneumonia by vaccination. Trans Assoc. Am Physicians 89 : 184～194, 1976.
- 9) Eskola J et al. : Efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. N. Engl J Med 317 : 717～722, 1987, 1989.

4章 急性呼吸器感染性（ARI）

- 10) 松本慶蔵ほか：「インフルエンザ菌とその感染症」研究の状況. 感染・炎症・免疫19：1～12, 1989.
- 11) 永武毅：呼吸器感染症, 新熱帯感染症学（竹田美文, 多田功, 南嶋洋一編）. 南山堂：114～128, 1996