

## 経気管吸引法による呼吸器感染症の病態解析

—急性感染と慢性感染の観点も含めて—

奈良県立医科大学第2内科学教室

古 西 満

PATHOGNOMONIC EVALUATION OF BRONCHOPULMONARY INFECTION  
BY TRANSTRACHEAL ASPIRATION : VIEWPOINTS OF ACUTE INFECTION  
AND CHRONIC INFECTION

MITSURU KONISHI

*The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received September 27, 1994

*Abstract*: The author clinically evaluated patients with bronchopulmonary infections in whom any pathogens were isolated upon transtracheal aspiration (TTA) and the clinical criterion of respiratory infection was satisfied. The subjects were patients with bronchopulmonary infections which included acute bronchitis (77 cases, 82 episodes), pneumonia (130 cases, 136 episodes) and chronic lower respiratory tract infection (41 cases, 152 episodes).

Major pathogens isolated upon TTA were *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* in patients with acute bronchitis. *S. pneumoniae* was the most clinically significant pathogen in pneumonia without the prior administration of antibiotic agents. The organisms isolated upon TTA included *S. aureus*, *P. aeruginosa* and fungi in patients with nosocomial pneumonia after the prior administration of antimicrobial agents. The isolates detected most frequently were *H. influenzae* and *P. aeruginosa* during the stable phase of chronic lower respiratory tract infection. *H. influenzae* was the most common pathogen in patients with acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection.

The symptoms of acute bronchitis included fever, developed in 91.5% in patients, purulent sputa and cough suffered by all patients. Prior episodes of upper respiratory inflammation related to the development of acute bacterial bronchitis in 46.3% of patients. Antibiotic agents therapy cured acute bacterial brochitis in 96.3%. Analysis of host factors showed that the number of underlying diseases per patient was greater, and that general condition was poorer in the elderly group. The prognosis was poorer and incidence of adverse reactions to antimicrobial agents tended to be greater in the elderly group.

These results suggest that the reality of bronchopulmonary infections is complex and so diagnosis must be performed by the correct methods.

**Index Terms**

bronchopulmonary infection, transtracheal aspiration, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*

---

結 言

呼吸器感染症の起炎菌に関する報告は従来急性気管支炎、肺炎および慢性下気道感染症の3病型に大別され、この3病型が並列に起炎菌の集計が行なわれている。しかし呼吸器感染症の起炎菌を解析する際にこの3病型を並列に分類することには問題がある。それは急性気管支炎と肺炎とは“急性感染”症であり、一方慢性下気道感染症ではいわゆる“急性感染”である急性増悪以外に、年余にわたる持続感染(“慢性感染”)が基礎に存在する<sup>1)2)</sup>ためである。

また呼吸器感染症の起炎菌は通常喀痰培養で行なわれるが、喀痰では上気道・口腔常在細菌の汚染が避けられず、正確な起炎菌決定は困難である。そこで呼吸器感染症の真の起炎菌を決定するために種々の工夫がされている<sup>3)4)</sup>が、経皮的に気管内から気道内分泌物を直接採取する経気管吸引法(Transtacheal aspiration, 以下TTA)<sup>5)</sup>は上気道・口腔常在細菌の汚染を防ぐ有用な方法の一つである<sup>6)7)</sup>。

そこで著者は呼吸器感染症の病態をより詳細に解析するため、起炎菌の決定方法にTTAを用い、呼吸器感染症の病態を急性気管支炎、肺炎および慢性下気道感染症急性増悪の“急性感染”と慢性下気道感染症持続感染(安定期)の“慢性感染”とに分類し、臨床的検討を行ない、新しい知見を得たので報告する。

対 象

1)急性気管支炎

後述する細菌性急性気管支炎の臨床診断基準私案を満たし、TTA採取検体培養で細菌を分離した症例77例82回であった。対象症例の平均年齢は66.1±10.5歳、男性64例67回、女性13例15回であった。

細菌性急性気管支炎の臨床診断基準私案は、①急性の膿性喀痰の出現、②胸部X線写真上新たな炎症性陰影がない、③37.5℃以上の発熱、④末梢白血球数10,000/μl以上またはCRP1.0mg/dl以上の増加の4項目のうち①、②および③または④を満たす症例で、明らかな慢性下気道感染症を認めない症例を細菌性急性気管支炎と診断した。

2)肺 炎

胸部X線写真上新たな炎症性陰影が出現し、TTA採取検体培養で細菌、真菌またはマイコプラズマを分離した症例を肺炎と診断した。対象症例は130例136回、平均年齢は64.1±14.7歳、男性105例、女性25例であった。また対象を年齢65歳以上の高齢者群(平均年齢

73.7±6.8歳、男性66例、女性12例)と65歳未満の非高齢者群(平均年齢50.5±12.8歳、男性39例、女性13例)とに分類し、各種検討を行なった。

3)慢性下気道感染症

通年性に膿性喀痰を有し、複数回TTAを施行した慢性下気道感染症症例41例152回で、対象症例の平均年齢は60.5±13.8歳、男性30例、女性11例であった。疾患の内訳は慢性気管支炎12例、気管支拡張症11例、びまん性汎細気管支炎18例であった。

慢性下気道感染症の病態の明確な定義は現在ないので、今回著者は喀痰量を指標として安定期(Stable phase)と急性増悪期(Exacerbated phase)とに分類した。個々の症例の重症度とは関係なく、症例毎に喀痰量が比較的一定で臨床所見の変動も少ない時期を安定期、それぞれの症例で喀痰量が急激に増加し臨床所見として発熱・咳嗽・呼吸困難・炎症所見の悪化などを伴う時期を急性増悪期と定義した(Fig. 1)。

方 法

1)TTAの方法

TTAは前頸部をポビドンヨード溶液で消毒後、甲状軟骨部を1%リドカインで局所麻酔し、16ゲージベニューラ静脈留置針で穿刺し、外針を気管内に送り、内針を抜去後50mlのディスポ注射器を接続し気管内分泌物を吸引、採取した。採取後直ちに嫌気ポータに検体を移し、その後グラム染色、好気・嫌気培養を行なった。培地はBTB培地、馬溶血PEA寒天培地、羊血液寒天培

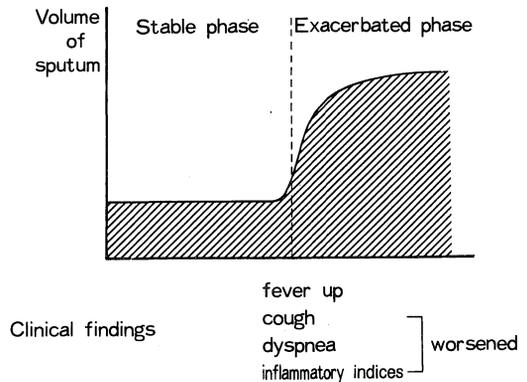


Fig. 1. Definition of pathognomonic phases of chronic lower respiratory tract infection. Patients have settled constant volume of sputa and stable clinical findings during stable phase. Patients suddenly produce large amount of purulent sputa and worsen clinical findings in exacerbated phase.

地, チョコレート寒天培地, BHK 寒天培地, サブロー培地(gentamicin 含有), PPLO 培地を用いた。

2) ウイルス学的診断

ウイルス学的診断は主に血清学的診断法によった。インフルエンザA・Bウイルス, RSウイルス, アデノウイルス, 単純ヘルペスウイルスは補体結合反応, パラインフルエンザI・II・IIIウイルスは赤血球凝集抑制反応を用い, ペア血清で4倍以上の抗体価の上昇を有意と判定した。一部症例では組織培養法を用いたウイルス分離・同定法<sup>3)</sup>を併用した。

3) 検討項目

① TTA 採取検体の分離菌

急性気管支炎, 肺炎, 慢性下気道感染症急性増悪期および慢性下気道感染症安定期の各病態毎での TTA 採取検体分離菌を集計した。

② 急性気管支炎症例の解析

急性気管支炎症例を TTA 採取検体の分離菌が単独菌種のみ単独菌分離症例と2菌種以上を分離した複数菌分離症例とに分け, 症例背景, 発症誘因, 臨床所見および予後を比較検討した。

③ 肺炎症例の解析

肺炎症例を年齢65歳以上の高齢者群と65歳未満の非高齢者群とに分け, 肺炎発症時の臨床症状, 肺炎発症に関わる宿主要因および肺炎の治療経過を比較検討した。

④ 統計学的処理

統計学的検討は Student-t 検定と  $\chi^2$  検定とを用い, 危険率5%で有意と判定した。

成 績

1) TTA 採取検体分離菌

① 急性気管支炎 (Table 1)

主な TTA 採取検体分離菌は *Haemophilus influenzae* (以下 *H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (以下 *S. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (以下 *M. catarrhalis*) などであった。また単独菌分離症例は39例42回, 複数菌分離症例は40例40回であった。単独菌分離症例・複数菌分離症例とも主な分離菌の検出頻度には大差を認めなかったが, 複数菌分離症例の方が多くの菌種を検出し,  $\alpha$ -*Streptococcus* や *Neisseria* などのいわゆる上気道・口腔常在細菌も多く検出した。

② 肺炎

高齢者群は院内発症肺炎49回, 院外発症肺炎32回, 非高齢者群は院内発症肺炎26回, 院外発症肺炎29回であった。TTA 採取検体分離菌は高齢者群の院内発症例に複数菌分離例が多い傾向が認められた (Table 2)。

TTA 採取検体分離菌は高齢者群で多くの菌種が分離され, 上気道・口腔常在細菌も検出することが多かった。しかし最も検出頻度が高い細菌は高齢者群・非高齢者群

Table 1. Frequency of pathogens isolated upon TTA in patients with acute bronchitis

Organisms	Total cases		Monomicrobial cases		Polymicrobial cases	
	77 cases, 82 episodes		39 cases, 42 episodes		40 cases, 40 episodes	
<i>Haemophilus influenzae</i>	37 episodes	(45.1%)	19 episodes	(45.2%)	18 episodes	(45.0%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	(24.4)	11	(26.2)	9	(22.5)
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp.	20		2	(4.8)	18	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	16	(19.5)	7	(10.7)	9	
<i>Neisseria</i> sp.	11	(13.4)			11	(27.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	(6.1)			5	(12.5)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5				5	
<i>Corynebacterium</i> sp.	5		2		3	(7.5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	(2.4)			2	(5.0)
<i>Micrococcus</i> sp.	2				2	
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i> sp.	2				2	
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	(1.2)			1	(2.5)
<i>Streptococcus anginosus</i>	1				1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1				1	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1				1	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1				1	
<i>Neisseria meningitidis</i>	1				1	
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1				1	
<i>Proteus mirabilis</i>	1				1	
<i>Bacteroides</i> sp.	1		1		1	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1				1	
<i>Candida</i> sp.	2				2	

とも院内発症・院外発症に関係なく、*S. pneumoniae*であった。また非高齢者群の院外発症肺炎では *Mycoplasma pneumoniae*(以下 *M. pneumoniae*)の頻度も高かった(Table 3)。院内発症肺炎について抗菌薬前投与の有

無で TTA 採取検体分離菌を比較すると、*S.pneumoniae*では大半の症例で抗菌薬前投与がなく、*Staphylococcus aureus*(以下 *S. aureus*)、*Pseudomonas aeruginosa*(以下 *P. aeruginosa*)、真菌などでは抗菌薬前投与が認められ

Table 2. Frequency of monomicrobial or polymicrobial infection of pneumonia by TTA

	elderly group		non-elderly group	
	hospital acquired (n=49)	community acquired (n=32)	hospital acquired (n=26)	community acquired (n=29)
monomicrobial isolation	24	19	15	20
polymicrobial isolation	25	13	11	9

Table 3. Pathogens isolated upon TTA in patients with pneumonia

Organisms isolated from TTA	elderly group		non-elderly group	
	hospital acquired (n=49)	community acquired (n=32)	hospital acquired (n=26)	community acquired (n=29)
Aerobic gram positive bacteria				
<i>S. pneumoniae</i>	15	13	7	7
<i>α-Streptococcus spp.</i>	13	5	5	4
<i>S. aureus</i>	6	4	2	1
<i>γ-Streptococcus spp.</i>	3	1	2	
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	4	1	2	
<i>S. agalactiae</i>	2	1	2	
<i>Micrococcus spp.</i>	1	3	1	
<i>S. nonhaemolyticus</i>		2	1	
<i>S. dysgalactiae</i>	1			
<i>E. faecalis</i>	1			
Aerobic gram negative bacteria				
<i>Neisseria spp.</i>	14	6	1	2
<i>H. influenzae</i>	7	7	4	6
<i>M. catarrhalis</i>	5	4	1	3
<i>P. aeruginosa</i>	5		5	
<i>K. pneumoniae</i>	6		3	1
<i>E. cloacae</i>	2		1	
<i>P. mirabilis</i>	2			
<i>H. parainfluenzae</i>	2	1		1
<i>E. coli</i>				1
<i>A. calcoaceticus</i>	1			
Anaerobic bacteria				
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1		4	4
<i>Bacteroides spp.</i>		1	2	
<i>Eubacterium spp.</i>	1			2
<i>Lactobacillus spp.</i>			2	
<i>Bifidobacterium spp.</i>			2	
<i>V. parvula</i>			1	
Fungus				
<i>Candida spp.</i>	2			
<i>Aspergillus fumigatus</i>			1	
Mycoplasma				
<i>M. pneumoniae</i>				7

Table 4. Pathogens isolated upon TTA in the nosocomial pneumonia with or without prior administration of antimicrobial agents

Organisms isolated from TTA	elderly group		non-elderly group	
	Without administration of antimicrobial agents (n=26)	With administration of antimicrobial agents (n=23)	Without administration of antimicrobial agents (n=13)	With administration of antimicrobial agents (n=13)
Aerobic gram positive bacteria				
<i>S. pneumoniae</i>	13	2	7	
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> spp.	5	8	3	2
<i>S. aureus</i>	1	5		2
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i> spp.	2	1	1	1
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1	3		2
<i>S. agalactiae</i>		2		2
<i>Micrococcus</i> spp.	1		1	
<i>S. nonhaemolyticus</i>				1
<i>S. dysgalactiae</i>		1		
<i>E. faecalis</i>		1		
Aerobic gram negative bacteria				
<i>Neisseria</i> spp.	5	9		1
<i>H. influenzae</i>	3	4	2	2
<i>M. catarrhalis</i>	4	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>		5		5
<i>K. pneumoniae</i>	3	3		3
<i>E. cloacae</i>		2	1	
<i>P. mirabilis</i>		2		
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1		
<i>A. calcoaceticus</i>		1		
Anaerobic bacteria				
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1		2	
<i>Bacteroides</i> spp.				2
<i>Eubacterium</i> spp.		1		
<i>Lactobacillus</i> spp.			2	
<i>Bifidobacterium</i> spp.			2	
<i>V. parvula</i>			1	
Fungus				
<i>Candida</i> spp.		2		
<i>Aspergillus fumigatus</i>				1

た(Table 4).

### ③慢性下気道感染症

慢性下気道感染症安定期には107回TTAを施行し、うち101回(94.4%)で細菌を分離した。検出菌陰性の6回は全てTTA施行前に抗菌薬が投与されていた。TTA採取検体分離菌陽性症例のうち単独菌分離は70回(69.3%)、複数菌分離は31回(30.7%)であった。一方急性増悪期には45回のTTAを施行し、全例で細菌を分離した。単独菌分離は18回(40.0%)、複数菌分離は27回(60.0%)であった。したがって慢性下気道感染症安定期には単独菌分離例が、急性増悪期には複数菌分離例が有意に多かった( $p < 0.01$ )(Table 5)。

TTA採取検体分離菌は安定期に17菌種、急性増悪期

Table 5. Number of monomicrobial or polymicrobial infection during stable and exacerbated phase of chronic lower respiratory tract infection

	Stable phase (n=107)	Exacerbated phase (n=45)
No organisms	6 episodes	0
monomicrobial infection	70 episodes (69.3%)	18 episodes (40.0%)
polymicrobial infection	31 episodes (30.7%)	27 episodes (60.0%)

\*  $p < 0.01$

に10菌種であった(Table 6).

慢性下気道感染症安定期に TTA 採取検体から単独菌分離例は70回・33症例であった. その分離菌は *H. influenzae* が27回(38.6%), 15症例(45.5%), *P. aeruginosa* が20回(28.6%)・13症例(39.4%)であり, この2菌種で分離回数と分離症例数との半数以上を占めていた. しかもこの2菌種は同一症例で繰り返し分離される傾向が認められ, 持続感染菌と考えられた(Table 7).

安定期複数菌分離例での菌種の組合せを *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* および他の細菌とて検討すると, *H. influenzae* を含む組合せが19回(61.3%)と最も多かった. *P. aeruginosa* を含む組合せは4回(13.0%)で, *H. influenzae* と比べると分

離頻度は低かった(Table 8).

慢性下気道感染症急性増悪期に TTA 採取検体から単独菌分離症例は18回・14症例であった. その分離菌は *H. influenzae* が7回(38.9%), 7症例(50.0%)と最も多く, 以下 *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* が各3回(16.7%)・3症例(21.4%)であった(Table 9). しかし *P. aeruginosa* の場合は経過から持続感染菌と考えられ, さらに検索できた2回でインフルエンザAウイルスの抗体価の有意な上昇を認め, ウイルスの重感染が考えられた(Table 10).

急性増悪期に複数菌として分離された菌種の組合せは *H. influenzae* と *P. aeruginosa* との組合せが5回(18.5%)・5症例(23.8%)と最も多かったが, 組合せのバリエ

Table 6. Frequency of pathogens isolated upon TTA in patients with chronic lower respiratory tract infection

Organisms	Stable phase (n=101)		Exacerbated phase (n=45)		Total (n=146)	
<i>H. influenzae</i>	46 episodes	(45.5%)	22 episodes	(48.9%)	68 episodes	(46.6%)
<i>P. aeruginosa</i>	24	(23.8%)	11	(24.4%)	35	(24.0%)
<i>S. pneumoniae</i>	19	(18.8%)	13	(28.9%)	32	(21.9%)
<i>M. catarrhalis</i>	9	(8.9%)	8	(17.8%)	17	(11.6%)
<i>α-Streptococcus spp.</i>	12	(11.9%)	5	(11.1%)	17	
<i>Neisseria spp.</i>	13	(12.9%)	4	(8.9%)	17	
<i>K. pneumoniae</i>	4	(4.0%)	4		8	(5.5%)
<i>H. parainfluenzae</i>	1	(0.9%)	5		6	(4.1%)
<i>S. marcescens</i>	4		1	(2.2%)	5	(3.4%)
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	2	(2.0%)			2	(1.4%)
<i>H. parahaemolyticus</i>	2				2	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2				2	
<i>X. maltophilia</i>	1				1	(0.7%)
<i>P. fluorescens</i>	1				1	
<i>N. meningitidis</i>	1				1	
Nonfermentative GNP			1		1	
<i>A. anitratus</i>	1				1	
<i>Bacteroides spp.</i>	1				1	

Table 7. Pathogens detected as monomicrobial infection in stable phase of chronic lower respiratory tract infection

Organisms	No. of episodes (n=70)		No. of cases (n=33)	
<i>H. influenzae</i>	27 episodes	(38.6%)	15 cases	(45.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	20	(28.6%)	13	(39.4%)
<i>S. pneumoniae</i>	7	(10.0%)	5	(15.2%)
<i>α-Streptococcus spp.</i>	5	(7.1%)	5	
<i>K. pneumoniae</i>	4	(5.7%)	2	(6.1%)
<i>M. catarrhalis</i>	1	(1.4%)	1	(3.0%)
<i>H. parainfluenzae</i>	1		1	
<i>Neisseria spp.</i>	1		1	
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1		1	
<i>X. maltophilia</i>	1		1	
<i>H. parahaemolyticus</i>	1		1	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1		1	

Table 8. Combination of pathogens detected as polymicrobial infection in stable phase of chronic lower respiratory tract infection

Organisms	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Others
<i>S. pneumoniae</i>	8 episodes (6 cases)				
<i>M. catarrhalis</i>	2 (2)	1 (1)			
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	2 (2)		
Others	9 (6)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (2)

Table 9. Pathogens detected as monomicrobial infection in exacerbated phase of chronic lower respiratory tract infection

Organisms	No. of episodes (n=18)	No. of cases (n=14)
<i>H. influenzae</i>	7 episodes (38.9%)	7 cases (50.0%)
<i>M. catarrhalis</i>	3 (16.7%)	3 (21.4%)
<i>P. aeruginosa</i>	3	3
<i>S. pneumoniae</i>	2 (11.1%)	2 (14.3%)
<i>K. pneumoniae</i>	2	2
<i>H. parainfluenzae</i>	1 (5.6%)	1 (7.1%)

Table 10. Three cases who were isolated *P. aeruginosa* during exacerbated phase of chronic lower respiratory tract infection

Case	Organisms isolated in exacerbated phase	Organisms isolated in stable phase	Viral infection
1	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Influenza A</i>
2	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Influenza A</i>
3	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Not tested

ーションが多く、一定の傾向はみられなかった (Table 11) そこで急性増悪期複数菌分離症例で急性増悪期前後の安定期にも分離していた細菌を持続感染菌と考え、急性増悪期に分離した細菌から消去し、残った細菌を増悪関与推定菌として改めて集計した。評価可能な 20 症例で消去した細菌は *P. aeruginosa* が 7 回中 7 回、*H. influenzae* が 13 回中 6 回、*S. pneumoniae* が 5 回中 3 回などであった。その結果急性増悪菌と考えられたのは *H. influenzae* が 7 回 (35.0%) と最も多く、このうち 5 回は *P. aeruginosa* の持続感染例での急性増悪であった。以下 *M. catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* (以下 *H. parainfluenzae*) が 3 回 (15.0%), *S. pneumoniae* が 2 回 (10.0%) となった (Table 12)。

## 2) 急性気管支炎症例の解析

### ① 症例の背景 (Table 13)

基礎疾患は基礎疾患のない症例が 3 例 3 回、呼吸器以外の疾患を有する症例が 9 例 9 回、呼吸器疾患を有する症例が 65 例 70 回と施設の性格上呼吸器疾患を基礎疾患

とする症例が多かった。喫煙指数は平均  $994.1 \pm 695.1$  であった。急性気管支炎の発症場所は院外 30 回、院内 52 回であった。

単独菌分離例・複数菌分離例の各々の背景を比較したところ、性別、基礎疾患および発症場所については有意差は認めなかった。平均年齢は単独菌分離例が  $64.0 \pm 11.5$  歳、複数菌分離例が  $68.2 \pm 8.7$  歳と複数菌分離例で有意に高齢であった ( $p < 0.05$ )。また喫煙指数は単独菌分離例が  $779.2 \pm 506.7$ 、複数菌分離例が  $1,219.8 \pm 788.2$  と複数菌分離例で有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

### ② 発症誘因 (Table 14)

急性気管支炎発症前に鼻汁・鼻閉・くしゃみ・咽頭痛などの上気道炎症状を認めた症例から TTA 施行までの日数は平均  $5.4 \pm 2.9$  日であった。ウイルス感染を診断しえた症例は 11 回 (13.4%) で、インフルエンザ A ウイルス、ライノウイルス、RS ウイルスなどであった。

気管支鏡検査施行後に急性気管支炎を発症した症例は 4 回 (4.9%) で、検査施行後平均  $2.3 \pm 0.4$  日後に発症し

Table 11. Combination of pathogens detected as polymicrobial infection in exacerbated phase of chronic lower respiratory tract infection

Combination of organisms	No. of episodes (n=27)	No. of cases (n=21)
Two organisms		
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	5 episodes (18.5%)	5 cases (23.8%)
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	3 (11.1%)	3 (14.3%)
<i>S. pneumoniae</i> + $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> spp.	2 (7.4%)	2 (9.5%)
<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1 (3.7%)	1 (4.8%)
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>H. influenzae</i> + $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> spp.	1	1
<i>H. influenzae</i> + <i>Neisseria</i> spp.	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	1	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. marcescens</i>	1	1
<i>M. catarrhalis</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	1	1
Three organisms		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. parainfluenzae</i> + <i>Neisseria</i> spp.	2	2
<i>H. parainfluenzae</i> + $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> + <i>Neisseria</i> spp.	2	1
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>Neisseria</i> spp.	1	1
Four organisms		
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> + Non-fermentative GNR	1	1

Table 12. Frequency of pathogens participated exacerbation in cases of polymicrobial infection of chronic lower respiratory tract infection

Organisms participated exacerbation	No. of episodes (n=20)
<i>H. influenzae</i>	7 episodes (35.0%)
<i>M. catarrhalis</i>	3 (15.0%)
<i>H. parainfluenzae</i>	3
<i>S. pneumoniae</i>	2 (10.0%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (5.0%)
<i>S. marcescens</i>	1
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + Nonfermentative GNR	1
<i>H. parainfluenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1

た。

単独菌分離例・複数菌分離例の発症誘因に有意差を認めなかった。

③臨床所見

急性気管支炎の臨床所見では体温は37℃未満の症例が7回(8.5%)、37℃以上38℃未満の症例が39回(47.6%)、38℃以上の症例が36回(43.9%)であった。喀痰量は平均16.3 ml/日、咳嗽は全例に認め、睡眠を妨げる程の重度の咳嗽を認めた症例は7回(8.5%)、呼吸困難を認めた症例は44回(53.7%)であった。胸部聴診上では

急性気管支炎発症後に新たなラ音を聴取した症例は41回(50.0%)であった(Table 15)。

急性気管支炎発症後の炎症反応は末梢白血球数は平均9,738.0±3,158.5/μl、CRPは平均10.1±7.9 mg/dl、赤沈は1時間値平均69.9±38.8 mmであった(Table 16)。

急性気管支炎発症前後の動脈血液ガス分析の変化ではPaO<sub>2</sub>は多くの症例で低下し、平均10.5±10.6 torr 低下していた。PaCO<sub>2</sub>は半数の症例で増加、半数の症例では低下していた(Fig. 2)。

臨床所見は単独菌分離例・複数菌分離例で有意差を認めなかった。

④予後

急性気管支炎は抗菌薬治療で79回(96.3%)が治癒し、解熱までの日数は平均3.7±1.7日であった(Table 17)。

3例(3.7%)で抗菌薬治療にもかかわらず肺炎を発症した。全例男性、年齢は2例が68歳、1例が69歳で、基礎疾患は2例が肺癌、1例が肺非定型抗酸菌症であった。TTA採取検体分離菌は1例が単独菌分離例で、2例が複数菌分離例で、*M. catarrhalis*、*S. pneumoniae*などが分離された。TTA施行から肺炎までの日数は3日から8日で、肺炎発症後全例肺炎で死亡した(Table 18)。

3)肺炎症例の解析

①臨床所見(Table 19)

Table 13. Background of patients with acute bronchitis

Background		Total cases 77 cases, 82 episodes	Monomicrobial cases 39 cases, 42 episodes	Polymicrobial cases 40 cases, 40 episodes
Sex	Male	64 cases, 67 episodes	29 cases, 31 episodes	36 cases, 36 episodes
	Female	13, 15	10, 11	4, 4
Age	(mean±S.D.)	66.1±10.5	64.0±11.5*	68.2±8.7*
Underlying disease	(-)	3 cases, 3 episodes	2 cases, 2 episodes	1 case, 1 episode
	(+)	74, 79	37, 40	39, 39
Non-respiratory disease		9, 9	5, 5	4, 4
Cerebral vascular disease		3, 3	2, 2	1, 1
Anemia		2, 2	1, 1	1, 1
Gastric cancer		2, 2		2, 2
Leukemia		1, 1	1, 1	
Chronic hepatitis		1, 1	1, 1	
Respiratory disease		65, 70	32, 35	35, 35
Lung cancer		30, 32	14, 15	17, 17
Pulmonary emphysema		14, 15	8, 9	6, 6
Interstitial pneumonia		9, 9	2, 2	7, 7
Old pulmonary tuberculosis		6, 7	4, 4	3, 3
Bronchial asthma		5, 6	4, 5	1, 1
Atypical mycobacterial disease		1, 1		1, 1
Smoking index (mean±S.D.)		994.1±695.1	779.2±506.7**	1,219.8±788.2**
Community acquired infection		30 episodes	16 episodes	14 episodes
Hospital acquired infection		52	26	26

\* p&lt;0.05 \*\*p&lt;0.01

Table 14. Inciting factors of acute bronchitis

Inciting factors	Total cases 82 episodes	Monomicrobial cases 42 episodes	Polymicrobial cases 40 episodes
Upper respiratory inflammation	38 episodes (46.3%)	22 episodes	16 episodes
No. of days from onset of upper respiratory infection to TTA	5.4±2.9 days	5.1±2.8 days	5.8±3.0 days
Diagnosed virus infection	11 episodes (13.4%)	6 episodes	5 episodes
Influenza virus A	2	2	
Rhinovirus	2		2
RS virus	2	1	1
Influenza virus B	1		1
Parainfluenza virus I	1	1	
Parainfluenza virus II	1	1	
Herpes simplex virus	1	1	1
Adenovirus	1		1
Bronchoscopy	4 episodes (4.9%)	2 episodes	2 episodes
No. of days from bronchoscopy to onset	2.3±0.4 days	2.0 days	2.5 days

肺炎発症時の臨床症状を高年齢者群と非高年齢者群とで比較したところ、各症状の出現頻度は喀痰を除けば有意差は認められなかった。しかし肺炎発症時に出現した精神症状は高年齢者群で23.5%に認められた。

#### ②宿主要因

基礎疾患は施設の性格上高年齢者群・非高年齢者群とともに悪性腫瘍・慢性呼吸器疾患が多かったが、1症例当たりの基礎疾患数は高年齢者群で有意に多かった(p<0.01)(Table 20)。

肺炎発症前の全身状態をPerformance status(以下P. S.)で比較すると、高年齢者群でP. S. 3・4の症例が有意に多かった(p<0.01)。しかしいわゆる寝たきり状態であるP. S. 4の症例は高年齢者群の5例のみであった(Table 21)。

また喫煙について喫煙指数で比較すると、高年齢者群は1,012.1±520.3、非高年齢者群は622.3±490.8と高年齢者群に有意に高かった(p<0.05)。

肺炎発症前の臨床検査所見を検査しえた症例高年齢者群

Table 15. Clinical features of acute bronchitis (1): symptom

Clinical findings		Total cases 82 episodes	Monomicrobial cases 42 episodes	Polymicrobial cases 40 episodes
Body temperature	37°C >	7 episodes ( 8.5%)	3 episodes	4 episodes
	37~38°C	39 (47.6)	19	20
	38°C ≤	36 (43.9)	20	16
Sputum volume	(ml/day)	16.3±14.9	18.3±17.9	15.2±11.7
Cough	mild	33 (40.2)	17	16
	moderate	42 (51.3)	22	20
	severe	7 ( 8.5)	3	4
Dyspnea	-	38 (46.3)	21	17
	+	44 (53.7)	21	23
Auscultation	rales (-)	41 (50.0)	21	20
	rales (+)	41 (50.0)	21	20
	coare crackles	15	7	8
	fine crackles	4	1	3
	wheeze	20	12	8
	rhonchi	4	2	2

Table 16. Clinical features of acute bronchitis (2): inflammatory indices

Inflammatory indices	Total cases 82 episodes	Monomicrobial cases 42 episodes	Polymicrobial cases 40 episodes
Leukocyte counts (/μl)	9,738.0±3,158.5	9,804.8±3,322.8	9,542.1±2,989.7
CRP (mg/dl)	10.1±7.9	9.8±7.3	10.5±8.8
ESR (mm/h)	69.9±38.8	72.8±38.0	66.8±40.7

Table 17. Prognosis of acute bronchitis

Prognosis	Total cases 82 episodes	Monomicrobial cases 42 episodes	Polymicrobial cases 40 episodes
Cure of acute bacterial bronchitis	79 episodes (96.3%)	41 episodes	38 episodes
No. of days from administration of antimicrobial agents to defervescence	3.7±1.7 days	3.9±1.7 days	3.6±1.4 days
Onset of pneumonia	3 episodes ( 3.7%)	1 episode	2 episodes

Table 18. Three cases of onset of pneumonia in patients with acute bronchitis

Case	Sex	Age	Underlying disease	Organism from TTA	Antimicrobial agents	No. of days from treatment to onset of pneumonia	TTA after pneumonia	Prognosis
1	Male	69	Lung cancer	<i>M. catarrhalis</i>	IPM/CS	4 days	Not done	died
2	Male	68	Lung cancer	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. parahaemolyticus</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Candida sp.</i>	CMX	8 days	Not done	died
3	Male	68	Atypical mycobacterial disease	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>Candida sp.</i>	OFLX	3 days	<i>S. pneumoniae</i>	died

56例, 非高齢者群 38例と比較すると, 高齢者群で血清総蛋白(p<0.05)・アルブミン(p<0.01)や細胞性免疫能の指標の一つである DNCB(2, 4-dinitrochlorobenzen)皮膚反応の低下(p<0.01)が有意に認められた(Table 22).

③治療経過

肺炎治療症例では抗菌薬治療開始から解熱までの日数は高齢者群で4.5±1.6日, 非高齢者群で4.7±2.7日と有意差は認めなかったが, 抗菌薬の副作用出現率は高齢

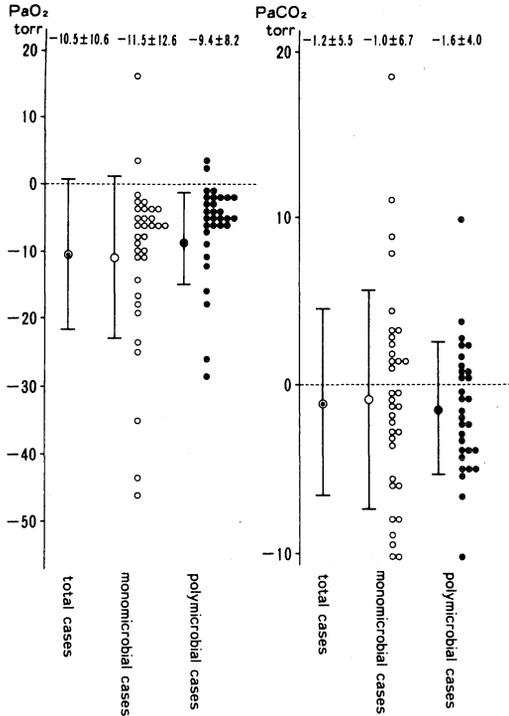


Fig. 2. Clinical features of acute bronchitis (3): arterial blood gas analysis.

Table 19. Clinical symptom in the onset of pneumonia

Symptom	elderly group	non-elderly group
cough	86.4%	90.9%
sputum	66.7%	94.5%*
stridor	39.5%	20.0%
cyanosis	19.8%	14.5%
febrile (≥38°C)	72.8%	85.5%
psychological symptom	23.5%	10.9%
auscultation: rale (+)	80.2%	85.5%

\* p<0.05

者群で14.8% (下痢6例, 皮疹・発熱各2例, 嘔気・腹痛各1例), 非高齢者群では5.5% (下痢・皮疹・嘔吐各1例)であった。

予後の比較では肺炎発症を契機として状態が悪化し1ヵ月以内に死亡した症例は高齢者群で26例(32.1%), 非高齢者群で7例(12.7%)と高齢者群で死亡率が有意に高かった(p<0.05)。

### 考 察

呼吸器系は解剖学的に鼻腔・口腔から声門までの上気

Table 20. Host factors in patients with pneumonia (1): underlying disease

Underlying diseases	elderly group	non-elderly group
No. of underlying diseases	2.1 ± 1.1/1 case	1.1 ± 0.9/1 case*
Malignant tumor	45 cases	24 cases
Chronic respiratory disease	41	12
Cardiac disease	21	4
Diabetes mellitus	8	9
Cerebral vascular disease	12	0
Chronic hepatitis	7	4
Psychologic disease	2	2
Collagen disease	2	1

\* p<0.01

Table 21. Host factors in patients with pneumonia (2): general condition

Performance status	elderly group	non-elderly group
0	3	14
1	12	11
2	21	17
3	40	13
4	5	0

\* p<0.01

Table 22. Host factors in patients with pneumonia (3): laboratory examination before the onset of pneumonia

Clinical examination	Elderly group (n=56)	Non-elderly group (n=38)
Leukocyte (/μl)	6623 ± 203	7203 ± 2601
Neutrocyte (/μl)	5334 ± 2009	5328 ± 1963
Lymphocyte (/μl)	1345 ± 592	1501 ± 1123
Total protein (g/dl)	6.2 ± 0.7	6.8 ± 0.6*
Albumin (g/dl)	3.1 ± 0.6	3.6 ± 0.7**
IgA (mg/dl)	321 ± 155	374 ± 169
IgM (mg/dl)	112 ± 58	109 ± 44
IgG (mg/dl)	1477 ± 878	1314 ± 512
PPD negative (%)	26.8	34.2
DNCB reduced (%)	87.5	44.7**

\* p<0.05

\*\* p<0.01

道と声門以下の下気道とに大きく分けられる。細菌学的には上気道は多数の常在細菌が存在する一方、下気道は多数の常在細菌が存在する一方、下気道は無菌の状態にある<sup>8)</sup>。したがって呼吸器感染症(下気道・肺炎感染症)起炎

Table 23. Clinical course of pneumonia

Clinical course	Elderly group	Non-elderly group
No. of days from administration of antimicrobial agents to defervescence	4.5±1.6 days	4.7±2.7 days
No. of cases with adverse reactions	12 episodes (14.8%)	3 episodes (5.5%)
No. of dead cases	26 cases (32.1%)	7 cases (12.7%)*

\* p<0.05

菌の決定には上気道を通過して喀出される喀痰を検体として用いるよりも直接下気道から検体を採取する方法が理想的である。直接下気道から検体を採取する方法には気管支鏡下に気道内分泌物を採取する方法<sup>10)</sup>や肺穿刺法<sup>11)</sup>などがあるが、著者らは経皮的に気管を穿刺し気道内分泌物を直接採取する TTA を用いて呼吸器感染症の解析を行なっている。この TTA は Pecora ら<sup>9)</sup>によって始められた方法で、その有用性は既に報告されている<sup>6),7)</sup>。

また呼吸器感染症の病態は単一ではなく、従来は急性気管支炎、肺炎、慢性下気道感染症の3病型に大別されているが、慢性下気道感染症には急激に病状が悪化する急性増悪以外に、膿性喀痰は認めるが病状は比較的安定している持続感染という病態が基礎に存在している。こうした慢性下気道感染症の異なる病態にも目を向け、呼吸器感染症の起炎菌を TTA などの正確な診断方法を用いて解析した報告は皆無であり、以下各病態毎に考察を加える。

#### 1) 細菌性急性気管支炎

一般に急性気管支炎には気管支が感染性または非感染性に急性炎症を起こす疾患とされている<sup>13)</sup>。感染を原因とする急性気管支炎の病原体はウイルスが圧倒的に多く<sup>12)~14)</sup>、細菌性急性気管支炎の多くはウイルス感染に続発するものである<sup>12),13)</sup>といわれている。しかし急性気管支炎の細菌感染の実態について正確な診断法を用いた詳細な検討はない。また急性気管支炎の診断は従来報告者の主観によるものが多かった<sup>15)</sup>が、今回は細菌性急性気管支炎の診断に一定の診断基準を設定し、対象の背景をより明確にして種々の検討を行なっている。

TTA 採取検体からは *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* が主要分離菌で、この3菌種の細菌性急性気管支炎における重要性は他の報告<sup>16),17)</sup>と同様である。しかし従来 *S. aureus* も重要な起炎菌と報告されている<sup>16),17)</sup>が、今回の検討では *S. aureus* の検出率は6.1%と他の報告よりも低い。隆杉らの報告<sup>16)</sup>では *S. aureus* の検出率は14.9%であるが、*S. aureus* は喀痰培養よりも咽頭培養から分離されている症例が多く、喀痰培養で

も菌量は全例  $10^5$ /ml である。このことは *S. aureus* の上気道での常在性を考慮すれば当然の結果で、今回の検討で *S. aureus* の検出率が低いのは下気道感染の起炎菌決定法の相違によるもので、著者の結果が細菌性急性気管支炎の実態を初めて確実にとらえたものである。

今回の TTA による検討で細菌性急性気管支炎では単独菌分離例と複数菌分離例とはほぼ同数であり、TTA 採取検体からの分離菌は複数菌分離例では  $\alpha$ -*Streptococcus* や *Neisseria* などのいわゆる上気道常在菌の検出率が高い以外主要分離菌に相違はない。しかし宿主側要因で複数菌分離例に高齢者・重喫煙者が有意に多い。高齢者や重喫煙者では日頃から下気道粘液線毛輸送系障害が存在する<sup>18),19)</sup>ため、下気道へ侵入した細菌が排出され難く、複数菌分離例が多くなったと推察される。呼吸器感染症の複数菌感染の病態は未だに充分解明されていないが、今回の検討から細菌性急性気管支炎では複数菌感染の発症要因の一つとして宿主の下気道粘液線毛輸送系障害の程度が関与している可能性を初めて示唆し、興味ある新知見である。

今回細菌性急性気管支炎発症誘因を検討したところ、明らかに上気道炎症状を先行した症例が46.3%存在し、従来<sup>12),13)</sup>と同様上気道炎が細菌性急性気管支炎の発症誘因の一つとして重要であることを明らかにした。しかしウイルス感染を証明しえた症例は全体で13.4%に過ぎず、必ずしも急性気管支炎で細菌感染はウイルス感染に続発する症例は従来<sup>12),13)</sup>程多くない可能性も考えられた。しかし川名ら<sup>20)</sup>が述べたようにウイルス感染診断には実験室診断を広く行なうことが重要であり、著者らが1990年以降実施しているようにウイルス分離・同定法などを併用し、今後更に急性気管支炎でのウイルス感染の役割について検討を進める必要があると考えた。細菌性急性気管支炎の臨床所見検討では診断基準を厳密にしたことや基礎疾患を有する症例が多かったことの影響もあるが、発熱・咳嗽・呼吸困難などの有症状率は高く、検査値では炎症反応陽性例が多かった。また動脈血液ガス分析では  $PaO_2$  は低下している症例が大半であり、平均10.5 torrの低下が認められた。これは隆杉

ら<sup>16)</sup>も指摘しているように細菌性急性気管支炎では比較的大い気管支のみならず、細気管支レベルにも炎症が及んでいるものと推察された。

細菌性急性気管支炎の抗菌薬治療による予後は良好であったが、3例に肺炎の発症を認めた。このことも細菌性急性気管支炎では感染が大い気管支のみに留まらず、細気管支、さらには肺胞レベルへ進展していく疾患であることを示していると考えた。また肺炎発症症例は全例死亡しており、細菌性急性気管支炎の初期治療の重要性を新しい観点から認識した。

## 2) 肺炎

強力な抗菌薬が数多く開発された今日でも肺炎は重要な疾患で、特に高齢者では鈴木ら<sup>21)</sup>は180剖検例中58例(29.4%)の死因が肺炎であったと報告しているように予後に関わる疾患である。

今回のTTAによる検討成績では肺炎の起炎菌は院内発症・院外発症とも高齢者群・非高齢者群に関係なく、*S. pneumoniae*が最も重要な起炎菌である。一般に*S. pneumoniae*は院外発症肺炎では重要であるが、院内発症肺炎では検出頻度が低いとされている。しかし入院中の症例でも抗菌薬前投与がない症例では、院外発症と同様に*S. pneumoniae*が重要な起炎菌であることは新しい重大な事実で、抗菌薬治療に際して十分な考慮が必要である。

高齢者群と非高齢者群とのTTA採取検体分離菌を比較すると、高齢者群、特に院内発症肺炎症例に複数菌分離が高率に認められる傾向がある。この結果は山本ら<sup>22)</sup>のTTAによる高齢者肺炎の成績と同様で、 $\alpha$ -*Streptococcus*や*Neisseria*などのいわゆる上気道常在菌の検出頻度が高い点も一致している。この原因について山本ら<sup>22)</sup>は基礎疾患による寝たきり状態に伴う誤嚥の関与を指摘している。しかし今回の検討対象では寝たきり状態の症例は5例にすぎないのに、複数菌分離例が高齢者群で高頻度であったのは、寝たきり状態に伴う誤嚥だけでなく、加齢による変化<sup>19)</sup>や高齢者群で喫煙指数が有意に高かった事実から喫煙の影響による下気道粘液線毛輸送機構障害<sup>19)</sup>なども関与していると考えられる。この点は細菌性急性気管支炎と類似し、急性の呼吸器感染症の複数菌感染症発症要因の一つに加齢が関与している可能性が推察される。

高齢者での肺炎発症時の臨床症状は、発熱、悪寒、咳嗽、喀痰、胸痛などが若年者より現われ難く、呼吸困難、食欲不振などはかえって高齢者に多くみられ、高齢者肺炎の場合非特異的所見を初期症状として注目すべきである<sup>23)</sup>とする報告が多い。しかし今回の成績では喀痰以外

の症状は高齢者群、非高齢者群に有意差はないという新しい事実を認め、このことは今回の検討対象にはほとんど寝たきり状態の症例が含まれていないことの他に、TTAで細菌性肺炎の正確な診断をした症例のみで検討したことにもよると考える。したがって高齢者肺炎では詳細な問診と注意深い観察とによる徴候の把握と、正確な診断が重要である。

高齢者肺炎での1カ月以内の死亡率は32.1%と、非高齢者群と比較して有意に不良である。高齢者群では基礎疾患が多く、P. S.を指標とした全身状態も不良例が多く、臨床検査所見ではDNCB皮膚反応の低下などの免疫能の低下とともに栄養状態の不良が認められ、これらが高齢者肺炎の予後を不良にする全身的因子であると考えられる。また高齢者群では喫煙指数も有意に高く、下気道粘液線毛輸送機構の低下が推察され、局所的因子も予後を不良にする方向に働くと考えられる。健康高齢者を対象とした加齢に伴う免疫能の変化はT細胞のPHA、ConAに対する反応性の低下<sup>24)</sup>、PHAに反応するT細胞数の減少<sup>25)</sup>など細胞性免疫能の低下が指摘されている。また深山<sup>26)</sup>も高齢者の細菌感染時には一過性にCD4<sup>+</sup>細胞、NK活性が低下することを指摘しており、高齢者の免疫能の低下が予後に深く関わっていると推察される。さらに高齢者では抗菌薬の副作用も出現しやすく、この点も高齢者肺炎の治療を難渋させる一つの要因となる。したがって高齢者肺炎の治療には、適切な抗菌薬の選択とともに、細心の観察が必要であり、同時に免疫能低下や栄養状態不良などの全身的因子および気道の局所的因子についても対策を考慮することが重要である。

## 3) 慢性下気道感染症

慢性下気道感染症は慢性気管支炎、気管支拡張症およびびまん性汎細気管支炎にみられる細菌感染を総称したものであり、呼吸器感染症で重要な位置を占めている。従来その感染症は“急性増悪”にとらえられたが、なかには年余にわたり多量の膿性喀痰を有し、この感染の主体が持続的細菌感染であることを指摘している報告<sup>1),2)</sup>もあり、この持続的細菌感染を基礎に慢性下気道感染症の病態には、安定期と急性増悪期という異なる病態が存在する<sup>1),27)-29)</sup>ことが認識されつつある。しかし安定期と急性増悪期とに関する明確な概念は未だ確立しておらず、この2期を明確に区別して各々の分離菌を集計した報告はない。そこで今回著者は喀痰量の変化を指標として安定期と急性増悪期とを定義した。これは下気道感染の病態を把握するためには、慢性下気道感染症の主症状である喀痰量を指標とすれば、日常臨床で合理的で簡便と考えたからである。

この定義の下に慢性下気道感染症の TTA 採取検体分離菌を検討したところ、安定期は単独菌分離例が多く、一方急性増悪期は複数菌分離例が多かった。慢性下気道感染症の複数菌感染に関して、斎藤ら<sup>30)</sup>は喀痰定量培養法で複数菌検出の頻度を 10.6%，また澤木ら<sup>31)</sup>は TTA で複数菌検出の頻度を 48.7% と報告しているが、いずれも今回のように慢性下気道感染症の病態を含めた検討はなかった。今回の検討で慢性下気道感染症での複数菌感染と病態との関係が初めて明確になった。

従来から慢性下気道感染症で分離頻度の高い細菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*,  $\alpha$ -*Streptococcus*, *Neisseria* の 8 菌種と報告されている<sup>1),2)</sup>。今回の検討でも病態を区別せずにみると、この 8 菌種が主要分離菌で、特に *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* の 3 菌種の分離頻度が高い。しかし上述のように従来報告では、慢性下気道感染症の病態と各細菌との関わりが充分には解明されていない。そこで今回慢性下気道感染症の病態の相違を考慮に入れた上で TTA 採取検体分離菌の検討を行なったところ、安定期には *H. influenzae* と *P. aeruginosa* とが検出回数、検出症例数ともに他菌種に比べて多く、しかも同一症例に繰り返し検出される傾向が認められ、両菌が慢性下気道感染症での重要な持続感染菌である。しかし *H. influenzae* は単独菌感染と複数菌感染とのどちらの状態でも分離されるのに対し、*P. aeruginosa* は単独菌感染として分離されることが多く、複数菌感染の状態で分離されることは少ない。*H. influenzae* と *P. aeruginosa* とは同じ持続感染菌としての役割を果たすが、両菌種の感染に差異が認められたことは興味深い点である。

次に急性増悪期には *H. influenzae* が単独菌分離および複数菌分離ともに検出頻度が最も高い。単独菌分離の場合はウイルス重感染などを除けば分離菌が急性増悪に関与しているものと考えられる。しかし複数菌分離の場合は各分離菌の病態に与える役割は充分解明されていない。澤木ら<sup>31)</sup>は慢性下気道感染症の複数菌感染で、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, の主要 3 菌種菌量を比較し、*H. influenzae* > *S. pneumoniae*, *H. influenzae*  $\geq$  *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* = *M. catarrhalis* という傾向を認め、*H. influenzae* が慢性下気道感染症の複数菌感染で中心的役割を果たしている可能性を推定している。今回著者は菌量ではなく、臨床経過を参考に、急性増悪期前後の安定期に分離されている細菌を持続感染菌と考え、急性増悪期に分離した細菌から消去し、残った細菌を増悪関与と推定菌として改めて集計して

検討した。その結果消去された細菌は *P. aeruginosa* が 7 回、*H. influenzae* が 6 回、*S. pneumoniae* が 3 回などで、急性増悪関与と推定菌は *H. influenzae* が最も多く、慢性下気道感染症の急性増悪期には複数菌分離でも *H. influenzae* が重要な役割を果たしていることを初めて明確にした。

また複数菌分離例において *H. influenzae* による 7 回の急性増悪のうち TTA の同時分離菌に *P. aeruginosa* が 5 回認められたことも注目される。他の 2 回も含め急性増悪期に複数菌の一つとして分離された *P. aeruginosa* は全て持続感染菌と推定される。急性増悪期で *P. aeruginosa* 単独菌分離の 3 回も全て急性増悪期前後でも検出されており、持続感染菌と推定され、その上 3 回のうちウイルス検索を施行した 2 回ではウイルス感染が確認されている。これらのことは *P. aeruginosa* は慢性下気道感染症では持続感染菌としては重要であるが、急性増悪菌としては重要な役割を果たしていないことを初めて明確にした。

したがって慢性下気道感染症では *H. influenzae* と *P. aeruginosa* とが持続感染菌として主な菌種であり、*H. influenzae* が急性増悪菌として重要であることが初めて明らかになった。*H. influenzae* は持続感染菌と急性増悪菌との二つの役割を果たすが、この異なる役割が同一菌株により果たされているのかを Serotype などを用い今後検討すべきと考える。

compromised host が増えている今日、呼吸器感染症は以前にもまして臨床的に重要な疾患で、その病態を詳細に解析することが求められている。そのためには呼吸器感染症の病態を正確に把握し、その診断方法は信頼に足りるものである必要があり、今後も TTA などの方法を用いた検討を集積すべきである。

## 結 語

経気管吸引法 (TTA) を施行し、起炎菌を決定した症例で、一定の診断基準・病態基準に基づき、急性気管支炎 77 例 82 回・肺炎 130 例 136 回および慢性下気道感染症 41 例 152 回を臨床的に解析した。

### ① TTA 採取検体分離菌

急性感染症である急性気管支炎の主な分離菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* など、*S. aureus* は分離頻度が低いという新発見をえた。単独菌分離例と複数菌分離例とがほぼ同数で、複数菌分離例では  $\alpha$ -*Streptococcus* や *Neisseria* などのいわゆる上気道・口腔常在細菌も多く検出した。

同様に急性感染症である肺炎では院内発症・院外発症

にかかわらず *S. pneumoniae* を最も多く分離し、院内発症肺炎でも抗菌薬前投与がない症例では *S. pneumoniae* が重要であるという新知見をえた。一方抗菌薬前投与がある症例では *S. aureus*, *P. aeruginosa* や真菌を主に分離した。

慢性感染症である慢性下気道感染症安定期には *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が重要な持続感染菌であり、一方急性感染症である急性増悪期には *H. influenzae* が最も重要な役割を果たしているが、*P. aeruginosa* は急性増悪への関与が少ないという結果を初めて明確にした。

#### ②細菌性急性気管支炎症例の解析

症状は発熱が91.5%，喀痰量が平均16.3±14.9 ml/日、咳嗽が全例、呼吸困難が53.7%，胸部聴診上新たなラ音を聴取した症例が50.0%に認められ、従来の報告より高頻度であった。炎症反応は陽性例が多く、動脈血液ガス分析ではPaO<sub>2</sub>が平均10.5±10.6 torr低下した。

複数菌分離症例は単独菌分離症例と比べ、高齢者、重喫煙者が有意に多いという新知見をえた。

発症誘因は先行する上気道炎が46.3%で重要であった。予後は抗菌薬治療で96.3%が治癒したが、3例が肺炎を発症し死亡したことから、急性気管支炎も宿主状態によっては重症化することを明確にした。

#### ③肺炎症例の解析

正確な診断に基づいた肺炎症例の検討では臨床所見は従来の報告と異なり、高齢者群と非高齢者群とに有意差は認めなかった。

宿主要因は高齢者群では1症例当りの基礎疾患数が多く、全身状態も不良例が多かった。喫煙指数も高齢者群で有意に高かった。肺炎発症前の臨床検査所見では血清総蛋白・アルブミン・DNCB皮膚反応の有意な低下が高齢者群で認められた。

治療経過は高齢者群の予後が不良で、抗菌薬治療による副作用の発現頻度も高い傾向があることを新たに見出したので、高齢者肺炎ではきめ細かな対応が必要と考えた。

#### ④慢性下気道感染症症例の解析

慢性下気道感染症の病態には急性増悪と持続感染とが存在し、病態によりTTA採取検体分離菌が異なることを初めて明確にした。

以上から呼吸器感染症の病態は複雑で、その正確な把握が重要である。

本研究の要旨は第63回日本感染症学会総会(1989年、盛岡)、第64回日本感染症学会総会(1990年、松山)、第65回日本感染症学会総会(1991年、大阪)、第66回日本

感染症学会総会(1992年、東京)、第16回日本気管支学会総会ワークショップ(1993年、名古屋)、第45回日本気管食道科学会総会(1993年、佐賀)、第34回日本胸部疾患学会総会(1994年、幕張)にて発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただきました第2内科学教室成田亘啓教授に心から感謝の意を表しますとともに、御校閲賜った細菌学教室極楽周三教授ならびに病態検査学教室中野博教授に深謝いたします。なお日々の研究にあたり直接御指導いただいた澤木政好助教授に心から感謝いたします。また本研究を御援助下さった第2内科学教室ならびに中央臨床検査部諸兄姉に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 国松幹和, 三笠桂一, 成田亘啓, 播金 収: 慢性下気道感染症における細菌感染の実態-経時的経気管吸引法(TTA)施行例の検討から. 感染症誌. 59: 389-395, 1985.
- 2) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症における Erythromycin 長期化学療法 の検討-第1報: Amoxicillin との比較. 感染症誌. 60: 37-44, 1986.
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌定量培養法- $\geq 10^7$ /ml の意義. 日胸疾会誌. 16: 77-89, 1978.
- 4) 三木文雄: 喀痰の洗浄培養法. 臨床検査 16: 235-242, 1972.
- 5) Pecora, D. V. and Brook, R.: A method of securing uncontaminated tracheal secretion for bacterial examination. J. Thorac. Surg. 37: 653-654, 1959.
- 6) Kalinske, R. W., Parker, R. H., Brandt, D. and Hoepflich, P. D.: Diagnostic usefulness and safety of transtracheal aspiration. N. Engl. J. Med. 276: 604-608, 1967.
- 7) Hahn, H. H. and Beaty, H. N.: Transtracheal aspiration in the evaluation of patients with pneumonia. Ann. Inter. Med. 72: 183-187, 1970.
- 8) 松本一郎, 吉田新二, 高橋清実, 川名林治: 小児呼吸器感染症のウイルス学的サーベイランス I. 盛岡市における10年間の呼吸器ウイルスの病原疫学. 感染症誌. 65: 423-432, 1991.
- 9) 草野慶周, 斎藤 厚: 上気道常在細菌叢とその意義. 臨床検査 38: 528-532, 1994.

- 10) 原 耕平, 山口恵三, 重野芳輝, 鈴山洋司, 朝長昭光, 神田哲郎, 泉川欣一, 広田正毅, 斎藤 厚: 呼吸器感染症の起炎菌決定のための内視鏡的気管内採痰の意義. 日胸疾会誌. **23**: 463-472, 1985.
- 11) 山城 哲, 斎藤 厚: 市中肺炎とその治療(異型肺炎も含む). *Clinician* **38**: 299-304, 1991.
- 12) 山本健市, 佐竹辰夫: 感染症としての急性気管支炎の考え方. 呼吸 **4**: 687-691, 1985.
- 13) 西尾利一: 急性気管支炎. 小児内科 **21**(臨時増刊): 370-371, 1989.
- 14) Loda, L. A., Clyde, W. A., Glezen, W. P., Senior, R. J., Sheaffer, C. Z. and Penny, F. W.: Studies of the role of virus, bacteria and *M. pneumoniae* as a cause of lower respiratory tract infections in children. *J. Pediatr.* **72**: 161-176, 1968.
- 15) Dunlay, J. and Reinhardt, R.: Clinical features and treatment of acute bronchitis. *J. Family Pract.* **18**: 719-722, 1984.
- 16) 隆杉正和, 松本慶蔵, 石川秀文, 宇都宮嘉明, 川上健司, 山内荘一郎: 急性気管支炎における二次的細菌感染と肺機能におよぼす影響. 化学療法の領域 **6**: 1399-1407, 1990.
- 17) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 庄司 真, 角田行: 一次医療における呼吸器感染症の研究(I). インフルエンザ流行期に一次医療機関で観察したウイルス感染と細菌二次感染の相関. 感染症誌. **63**: 979-985, 1989.
- 18) Puchell, E., Zahm, J. M. and Bertrand, A.: Influence of age on bronchial mucociliary transport. *Scand. J. Respir. Dis.* **60**: 307-313, 1978.
- 19) Wanner, A.: A review of the effects of cigarette smoke on airway mucosal function. *Eur. J. Respir. Dis.* **66**: 49-52, 1985.
- 20) 川名林治, 高橋清美, 樋口太郎, 藤原 実: 急性気管支炎ウイルス学的側面から. 化学療法の領域 **6**: 1389-1396, 1990.
- 21) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 足立 暁, 山本和英, 白井智之: 高齢者肺炎の臨床病理的研究. 日胸疾会誌. **24**: 1078-1082, 1986.
- 22) 山本和英, 山田保夫, 林 嘉光, 武内俊彦, 足立暁, 鈴木幹三, 山本俊幸: 高齢者肺炎における複数菌感染に関する臨床的検討. 感染症誌. **64**: 1433-1438, 1990.
- 23) 木田厚瑞, 平塚知子: 高齢者肺炎. 化学療法の領域 **4**: 1071-1079, 1988.
- 24) Marasko, D. M., Nelson, B. J., Silver, R., Matour, D. and Kaye, D.: Immunologic response in an elderly population with a mean age of 85. *Am. J. Med.* **81**: 612-618, 1986.
- 25) Adler, S. J., Moley, A. A. and Seshdri, R. S.: Reduced lymphocyte colony formation with age. *Clin. Exp. Immunol.* **49**: 129-134, 1982.
- 26) 深山牧子: 老年者細菌感染症における免疫学的パラメーターの変動. 感染症誌. **63**: 1026-1032, 1989.
- 27) 斎藤 厚: 感染症としての閉塞性肺疾患. 最新医学 **45**: 62-67, 1990.
- 28) 檀原 高, 家永浩樹, 吉良枝郎: 治療方針-急性悪化期と安定期. 最新医学 **45**: 88-94, 1990.
- 29) 谷本晋一: 慢性気道感染症の特徴. 呼吸 **4**: 827-835, 1985.
- 30) 斎藤 厚, 重野芳輝, 藤田紀代: 複数菌感染-慢性気道感染と末梢肺炎を中心として. 最新医学 **36**: 2165-2171, 1981.
- 31) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 成田亘啓, 浜田 薫, 播金 収: 慢性下気道感染における複数菌感染の実態に関する経気管吸引法による研究. 感染症誌. **58**: 469-476, 1984.