

## 結核・非結核性抗酸菌

### 検査のすすめ方

- 確定診断は、病巣や関連した検体から抗酸菌を証明するか、病巣組織で結核症・非結核性抗酸菌症に合致する病理所見(乾酪壊死や類上皮細胞肉芽腫)を見出すことである。
- 臨床像は、肺感染症が主なものであるが、肺外のさまざまな臓器に病変を形成する。そのため、症状・身体所見・画像所見などからその病型を見極め、適切な検体を採取することが診断にとって重要である。
- 抗酸菌検査は、塗抹染色鏡検、遺伝子増幅検査、培養を実施する。培養が陽性時には、抗酸菌同定と薬剤感受性試験とを行う(図)。
- 蛍光染色法はZiehl-Neelsen染色法より数倍以上の感度があり、スクリーニング法として有用である。
- 抗酸菌培養検査では液体培地(MGIT)が小川培地よりも高感度、迅速である。しかし液体培地では集落を形成しないので、初回培養では液体培地と小川培地の併用、経過観察では小川培地が推奨されている。
- 結核菌同定には、結核菌群が産生する

MPB64を検出するキット(キャピリアTB)が簡便性、感度・特異度から有用である。現在、抗酸菌同定は遺伝子同定検査を用いるが、判定できない場合は従来の集落性状・生化学的性状で同定する。

- 抗酸菌感染症の補助診断法として、血清抗体検査(マイコドット、デタミナーTBGL抗体など)、ツベルクリン反応、Quantiferon-TBなどがある。

### 臨床的意義

- 抗酸菌塗抹鏡検の菌量は従来Gaffky号数(0~10号)で表現していたが、日本結核病学会では-(0号相当), ±(1号相当), 1+(2号相当), 2+(5号相当), 3+(9号相当)の5段階評価法に変更している。
- 抗酸菌以外に抗酸性に染色される病原体(*Rhodococcus*, *Nocardia*, *Cryptosporidium*など)が存在するので、抗酸菌以外の可能性も考慮する。
- 遺伝子増幅検査(アンプリコア)では、*Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*の3菌種のみが対応菌種である。死菌でも陽性と判断される可能性があるため、治療効果判定などには適さない。
- 抗酸菌感染症であっても病態によっては抗酸菌を分離できないこともあり、可能であ

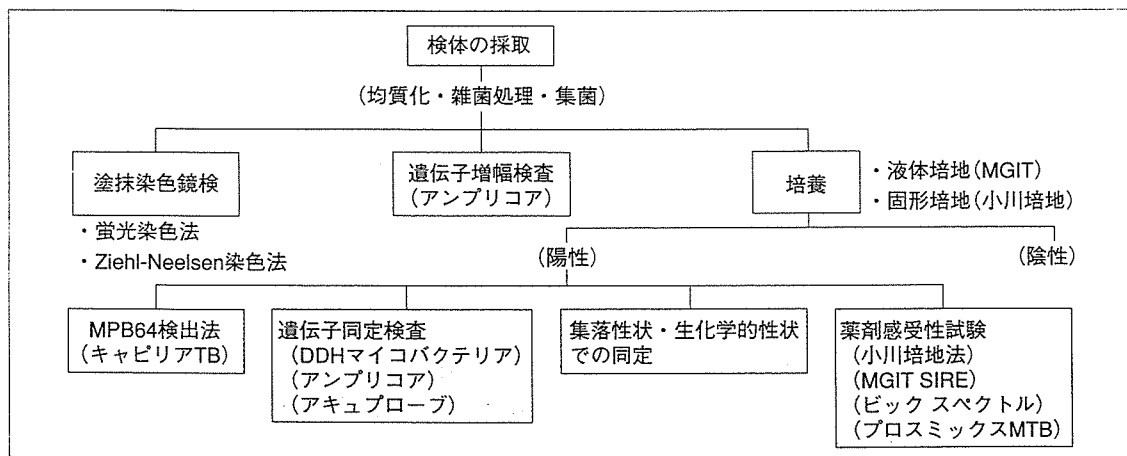


図 抗酸菌検査の実際

表 肺非結核性抗酸菌症の診断基準(日本結核病学会基準)

1. 臨床的基準
 

肺の慢性感染症に伴う典型的な症状や所見のいずれかがある、かつ症状や所見を呈しうる他疾患が否定できる。
2. 画像的基準
  - 1) 胸部X線写真で多発性結節影か空洞か2か月以上続く浸潤影がある。
  - 2) HRCTで多発性結節、または/および多発性気管支拡張所見がある。
3. 細菌学的基準
  - a. *M. avium* complex
    - 1) 1年以内で最低3回の喀痰もしくは気管支洗浄液について  
塗抹陰性：培養陽性3回、塗抹陽性：培養陽性2回
    - 2) 喀痰が得られず気管支洗浄液を1回採取できた場合  
培養が100コロニー以上、または塗抹が20以上  
ただし、HIV陽性を除く全身性免疫低下がある場合は培養を50コロニー以上
  - b. *M. kansasii*
    - 1) 1年以内で最低2回の喀痰もしくは気管支洗浄液の培養が陽性(菌量は問わず)
    - 2) 喀痰が得られず気管支洗浄液を1回採取できた場合で培養が陽性(菌量は問わず)
  - c. その他の菌種
    - 1) 1年以内で最低3回の喀痰もしくは気管支洗浄液について  
塗抹陰性：培養陽性3回、塗抹陽性：培養陽性2回
    - 2) 喀痰が得られず気管支洗浄液を1回採取できた場合  
培養が100コロニー以上、または塗抹が20以上  
ただし、全身性免疫低下がある場合とHIV陽性でCD4<200の時は培養を50コロニー以上
  - d. すべての菌種
    - 1) 気管支や肺の生検組織からの培養陽性(菌量は問わず)
    - 2) 気管支や肺の生検組織に肉芽腫か抗酸菌が認められ、かつ喀痰または気管支洗浄液からの培養陽性(菌量は問わず)
    - 3) 通常、無菌部分(胸水、骨髄、血液、髄液など)からの培養陽性(菌量は問わず)
4. 肺野孤立結節例
 

外科切除で組織所見と培養陽性であれば、臨床的基準と画像的基準を満たさなくてもよい。

れば繰り返し塗抹培養検査を実施する。また必要があれば、積極的に生検による病理学的診断を併用する。

- 非結核性抗酸菌は環境中にも存在することもあるので、無菌的採取でない検体から分離された時にはその臨床的意義は慎重に判断する必要がある。表に日本結核病学会の肺非結核性抗酸菌症診断基準を示す。
- 薬剤感受性試験はイソニアジドが2濃度、その他の薬剤は1濃度が指定基準に統一されている。また微量液体希釈法によるMIC測定法も可能である。

### 検体取り扱いの注意

- 喀痰を抗酸菌検査に用いる場合には、良質な検体を採取することが重要である。

- 良質な喀痰が採取できない時には、誘発喀痰や胃液を採取する。
- 喀痰は不均一で抗酸菌が偏在化している可能性があり、検体の均質化することと雑菌の混入対策として、喀痰の前処置をして培養などの諸検査に用いる。
- 結核は空気感染するので、検体採取、検体処理時には院内感染予防に配慮する。

### フォローアップ

- 治療効果判定は、抗酸菌培養検査が重要である。少なくとも毎月、治療開始1~2か月は毎週もしくは隔週に培養検査を行う。
- 胸部画像所見の推移は培養成績を補助するものにとらえておくのがよい。

(三笠桂一・古西 満)



## ADA(胸水)

### 基準値

確定したものはないが、胸水中のADA活性が50 IU/l以上であれば結核性胸膜炎の可能性がきわめて高い。

### 臨床的意義

- 結核性胸膜炎でも、胸水を用いた結核菌塗抹培養検査の陽性率は10～20%であり、遺伝子診断法を用いても診断率は劇的には向上しない。また、Cope針による胸膜生検を3回程度行えば、結核性胸膜炎の診断率は50～80%である(図)。
- アデノシンデアミナーゼ(ADA)はプリン代謝に関わる酵素で、アデノシンをイノシンとアンモニアに加水分解する。ヒト組織ではリンパ系組織と末梢血T細胞で活性が高い。結核性胸膜炎では胸腔内に集積したT細胞の活性化によって胸水中濃度が上昇する。
- リンパ球優位な滲出性胸水でADA活性が高値(50 IU/l以上)な場合は、強く結核性胸膜炎を疑う。

### 異常値を来す時

- ADAが偽陽性を示す疾患には、膿胸が最も多く、他に関節リウマチに伴う胸水や悪性リンパ腫、胸膜中皮腫などでも上昇する。ADAのアイソザイムにはADA1とADA2とがあり、ADA1は組織由来、ADA2はT細胞由来であるので、膿胸ではADA1、結核性胸膜炎ではADA2が上昇する。
- ADAが偽陰性を示す原因として加齢や免

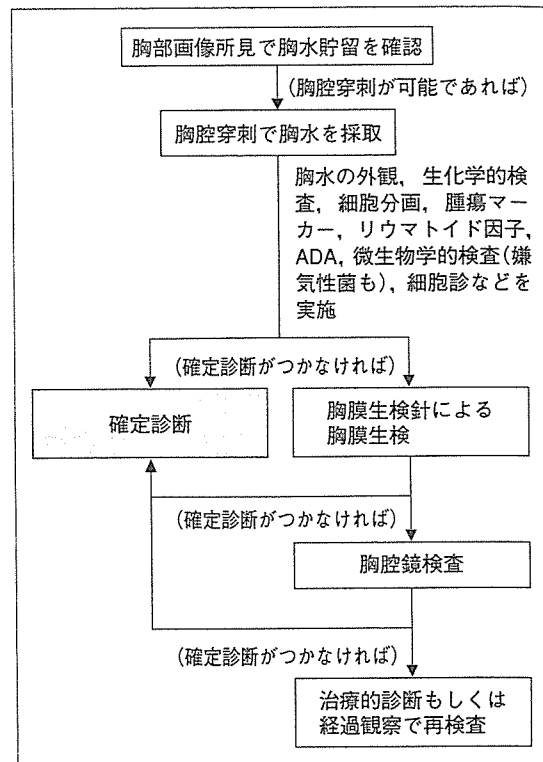


図 胸水症例の診断手順

疫能低下が知られている。HIV感染者の結核性胸膜炎ではADAの感度が40%台に低下する。

### 検体取り扱いの注意

- 胸水を採取した場合、ADAのみを検査するのではなく、一般性状(滲出性か漏出性かの鑑別)、細胞分画、細胞診、細菌検査、抗酸菌検査(遺伝子診断法も含む)、腫瘍マーカー、リウマトイド因子などを併せて実施する。
- 胸水検査やCope針による胸膜生検で診断が困難な場合には、躊躇なく胸腔鏡検査を行い、直視下での胸膜生検が診断への近道となる。

(三笠桂一・古西 満)

## ● 高齢者肺炎の臨床診断

古西 満\*<sup>1)</sup>・宇野健司\*<sup>2)</sup>・善本英一郎\*<sup>3)</sup>

### サマリー

適切な治療を迅速に開始できるかどうかが高齢者肺炎の予後に大きく影響する。そのため肺炎の診断を速やかに進めることが重要である。肺炎診断の手順は、症状・身体所見などから肺炎を疑えば、直ちに胸部X線写真を撮影し、画像診断を行う。胸部画像所見を含む総合判断から肺炎と診断すれば、重症度を判定し、原因微生物を推定するとともに、確定するための微生物学的検査を実施する。抗菌薬投与前に良質な喀痰を用いたグラム染色・培養検査を行うように心がける。尿中抗原検査など新しい迅速診断法は有用である。

**キーワード** 高齢者, 肺炎, 診断, 迅速診断法

### はじめに

現在わが国の人口の約20%は65歳以上の高齢者となっている。また、高齢者は肺炎を発症しやすく、その死亡率も高齢になるほど高くなる。そのため、高齢者肺炎のマネジメントは重要な臨床課題の一つである。どんな疾患でも同様であるが、適切な治療を行うためには的確な診断が前提となる。そこで、本稿では高齢者肺炎の診断手順とポイントについて解説する。

### まず肺炎を疑う

肺炎の診断は、患者が肺炎を発症しているかもしれないと疑うことから始まる(図1)。多くの場合は、患者の症状や身体所見から肺

炎を疑うことになる。肺炎の主な症状は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛などであり、高齢者においても同様である。しかし、高齢者では発熱などの症状を自覚していなかったり、食欲低下、活動性減退、意識レベル変調などの非典型的な症状のみのこともある<sup>1)</sup>。そのため、高齢者では肺炎の診断が遅れることがあり、注意が必要である。また、かせ流行期にはかせ症候群と肺炎とを鑑別することが重要となる。かせ症候群は上気道の炎症が主な病態であるので、鼻症状(鼻汁・鼻閉)や咽頭症状(咽頭痛)が優位である場合にはかせ症候群をまずは疑う。しかし、かせ症候群後に肺炎を発症することもあり、その場合はかせ症候群の発症後3~4日目が多い<sup>2)</sup>。

\*奈良県立医科大学感染症センター 1) 助教授(こにし・みつる), 2) (うの・けんじ), 3) 講師(よしもと・えいいちろう)

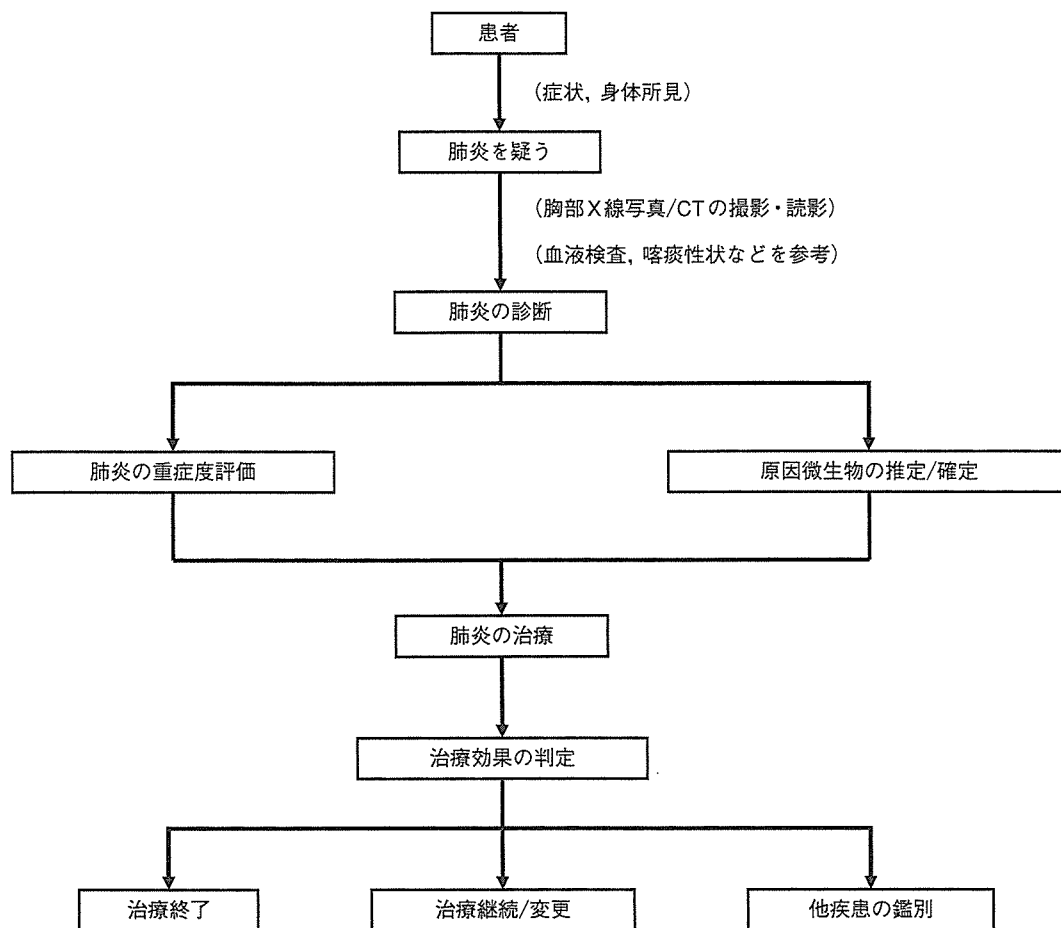


図1 肺炎の診断・治療の流れ

肺炎時の身体所見は、原因微生物、病巣の拡がり、病理学的変化や基礎疾患・合併症の有無などにより異なるので、複雑である。しかし、重要な身体所見は体温、脈拍、胸部聴診、呼吸数や呼吸状態などである。本人が発熱を自覚していなくても体温を測ると発熱を認めることや、喀痰がないと言っても咳払いをさせると痰がからんでいることなどがよくあるので、丁寧な診察が必要である。胸部聴診では、呼吸音の左右差やラ音の聴取などが肺炎を疑う所見となる。高齢者では寝たきり状態のこともあり、背部の聴診が疎かになる傾向があるので、注意が必要である。

## 胸部画像をみる

肺炎を疑った場合は、胸部X線写真を撮影・読影し、肺炎を発症しているかどうかを診断する(図1)。しかし、高齢者では立位保持や呼吸停止が困難なことがあるので、スタッフの協力を得て診断に耐える胸部X線写真の撮影に心がける。胸部X線写真だけで診断することが難しい時には、胸部CTの撮影も考慮する。胸部CTが適応となるのは、重症肺炎の場合、肺膿瘍や肺結核の可能性がある場合、非感染性肺疾患の可能性や合併が考えられる場合などがある。

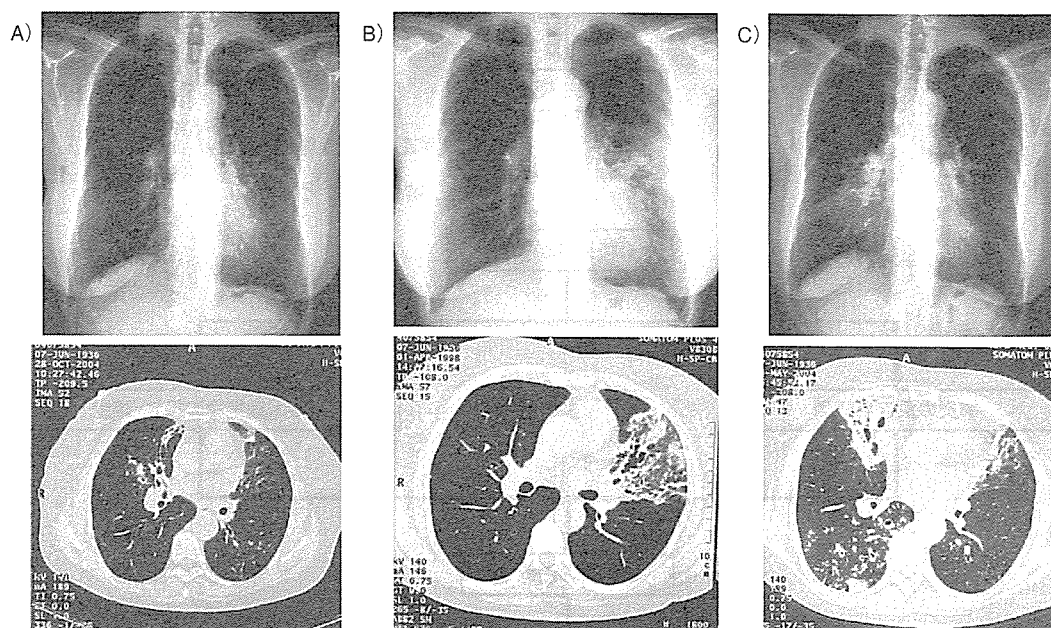


図2 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) が基礎疾患である症例の胸部画像所見

A) 病状安定時, B) ABPA の増悪時, C) インフルエンザ菌による肺炎発症時

胸部X線写真で新たに肺葉性・区域性の浸潤影を認めれば、肺炎と診断することができる。しかし、浸潤影を示す疾患は必ずしも肺炎だけではなく、様々な肺疾患を鑑別する必要がある<sup>3)</sup>。また、肺炎であっても多発性陰影や非区域性陰影を呈したり、塊状影にみえる場合などもあるので、血液検査や喀痰性状なども参考にしながら肺炎の診断をすることになる(図1)。さらに、高齢者の場合には呼吸器疾患を既往症や基礎疾患としてもつことも多く、胸部画像所見を複雑にする要因となる。図2には、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA) の胸部画像所見を示している。A)は病状の安定している時期、B)はABPAが悪化した時、C)はインフルエンザ菌の肺炎を発症した時であるが、B)とC)とを胸部画像所見のみで鑑別することは困難である。したがって、肺炎の診断は胸部画像所

見を含めた総合的判断が必要となる。

### 重症度を評価する

肺炎の診断がつけば、重症度を評価する必要がある(図1)。重症度の評価は、肺炎治療法の選択だけでなく、全身管理の方法を決定するためにも重要である。日本呼吸器学会「成人市中肺炎診療ガイドライン」<sup>4)</sup>では、年齢、BUN値(または脱水所見)、SpO<sub>2</sub>、意識障害、収縮期血圧で評価する分類が示されている(図3)。高齢者では認知症などで日頃から意識レベルの低下がみられることがあるので、注意して評価する必要がある。

また高齢者の場合、肺炎は軽症であっても基礎疾患の病態が悪化することもしばしば認められる。そのため肺炎に関連した評価項目のみではなく、基礎疾患の病状評価も同時に行う必要がある。また、高齢者では短時間に病状が悪化することもあるので、当初軽症の

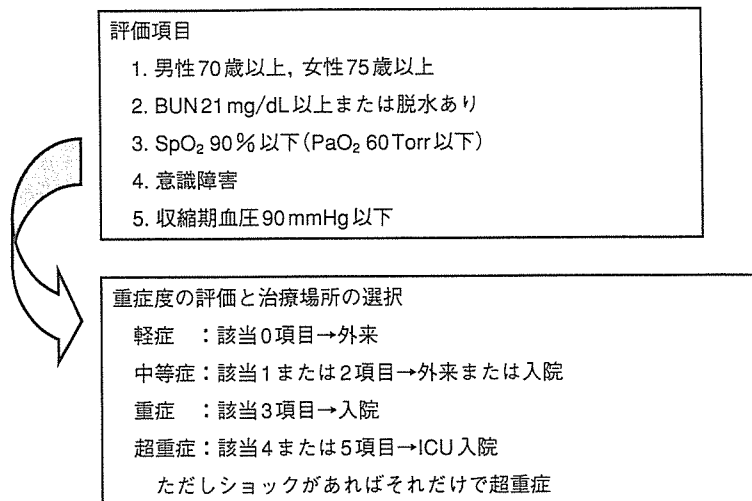


図3 日本呼吸器学会「成人市中肺炎診療ガイドライン」<sup>4)</sup>における肺炎の重症度分類（一部改変）

肺炎と判断しても油断することなく、経過をフォローすべきである。

### 原因微生物を推定する

肺炎治療は迅速に開始する必要があるが、治療開始時には原因微生物が確定できていることは少なく、推定することになる（図1）。肺炎発症時の患者状況を把握することが原因微生物の推定に役立つので、詳細な情報収集に努めるべきである（表1）。従来肺炎は発症場所から「市中肺炎」、「院内肺炎」に分けられていたが、最近は介護施設などの入所者の肺炎を経験することも多くなり、新たに「介護施設肺炎」という概念が提唱されている<sup>5)</sup>。

患者の基礎疾患や感染リスクを評価する場合、高齢者では誤嚥の有無を把握することは重要であるが、実際には不顕性誤嚥が多く、簡易嚥下誘発試験（東大式）などで評価する。

肺炎の原因微生物を推定する際には、これまでの疫学データを参考にすることになる。図4には、我々の経気管吸引法（Transtracheal aspiration; TTA）による肺炎での主な分離菌の頻度を示す<sup>6)</sup>。高齢者は、市中肺炎でインフルエンザ菌の頻度が高く、マイコプラズマの頻度が低く、院内肺炎でα溶血性レンサ球菌の頻度が高いという特徴がみられる。インフルエンザ菌はCOPDでの肺炎に多く、高齢者ではCOPDを基礎疾患とすること

表1 肺炎の原因微生物を推定するために必要な情報

|  |
|--|
| 肺炎発症場所（市中、介護施設、院内）                         |
| 基礎疾患（慢性呼吸器疾患、脳血管障害、糖尿病、悪性疾患、歯周疾患、HIV感染症など） |
| 生活状況（大酒家、喫煙歴、同居者構成、ペット、職歴など）               |
| 服薬状況（ステロイド薬、抗菌薬の前投与など）                     |
| ワクチン接種歴（インフルエンザ・肺炎球菌ワクチンなど）                |
| 感染リスク（インフルエンザ流行、温泉・循環式風呂、鳥類との接触、誤嚥など）      |
| 医療処置（抗癌化学療法、人工呼吸管理など）                      |

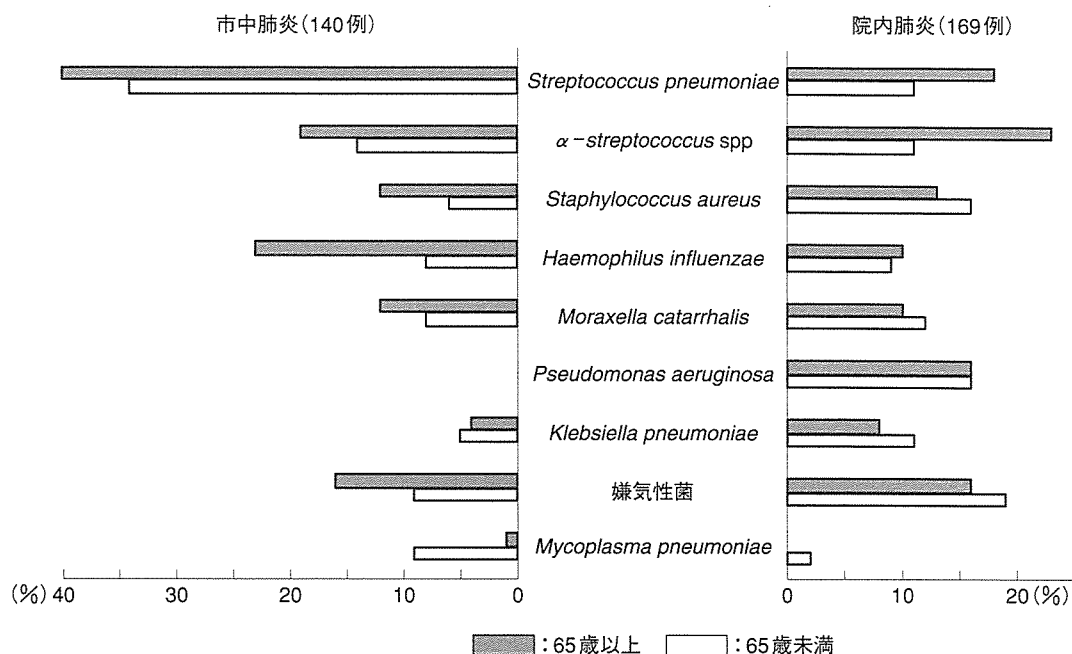


図4 年齢別にみた肺炎での主な経気管吸引法 (TTA) 分離菌の頻度

が多いことを反映していると考ええる。また、 $\alpha$  溶血性レンサ球菌は高齢者が誤嚥しやすい病態を表しているものと考ええる。したがって、高齢者肺炎でもマイコプラズマ以外は非高齢者と原因微生物の頻度は大差がないが、複数菌感染の頻度が高い傾向がある。

### 原因微生物を確定する

肺炎の原因微生物を確定するためには、微生物学的検査を実施する。

喀痰のグラム染色標本鏡検と培養検査を行うが、この場合、抗菌薬投与前に良質な喀痰を採取することが大事である。喀痰の肉眼的評価 (Miller & Jones 分類) と塗抹標本鏡検時の評価 (Geckler 分類) で品質を判断する。グラム染色で認める肺炎の主要な原因菌には、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、モラクセラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、緑膿菌などがある。培養時にはこれらの細菌を確実に分離できるような培地の組合せを考

える必要がある。また、上気道常在菌と真の原因菌を見分ける工夫が必要となり、性別別培養法、洗浄培養法、定量培養法などが行われている。原因菌が分離できれば、薬剤感受性試験を行い、治療薬の選択に有益な情報を得ることができる。

喀痰の採取が困難な場合には、血液培養を実施する。肺炎での血液培養陽性率はそれほど高くはないが、重症例で役立つことがある。静脈採血でよいが、コンタミネーションをしない血液培養手技で実施する必要がある。

迅速診断法として肺炎球菌・レジオネラの尿中抗原検査、マイコプラズマの特異的 IgM 抗体を検出する検査キット (イムノカード・マイコプラズマ抗体) が使用可能となっている。尿中抗原は感度・特異度ともに高く<sup>7)</sup>、手技も簡便であり、検体が尿であることや抗菌薬投与後でも検査可能であることなどの利点が多い。しかし尿中抗原陽性が長期間持続することがあるので、肺炎を繰り返す症例では



診断を誤る危険がある。一方、イムノカード・マイコプラズマ抗体も検査時間が30分程であり、迅速診断に役立つが、症状出現後9日以内に検査をした時の陽性率は約40%であるので、その点に留意して用いる必要がある。

#### 文献

- 1) Metlay JP, Schulz R, Li YH et al : Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 157 : 1453-1459, 1997
- 2) 古西 満, 成田亘啓 : かぜ症候群. 医学と薬学 45 : 20-25, 2001
- 3) 長置健司, 芦澤和人, 林 秀行ほか : BOOP/EP パターン (多発浸潤影). 画像診断 20 : 396-405, 2000
- 4) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2005
- 5) Janssens JP, Krause KH : Pneumonia in the very old. Lancet Infect Dis 4 : 112-124, 2004
- 6) 古西 満, 高橋 賢, 眞島利匡ほか : 経気管吸引法 (TTA) による呼吸器感染症の病態解析 ; 1,416例の集計から. 感染症誌 75 : 961-969, 2001
- 7) Dominguez J, Gali N, Blanco S et al : Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest 119 : 243-249, 2001

## 特発性食道潰瘍が診断契機となったHIV感染症の1例

奈良県立医科大学感染症センター

古西 満 善本英一郎 宇野健司

笠原 敬 森 啓 三笠桂一

同 総合医療学

前田光一

同 病理診断学

笠井孝彦

平成記念病院内科

河村 基

**概要** わが国ではhuman immunodeficiency virus (HIV) 感染者の増加が指摘されている。その診断契機は、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患以外にもさまざまである。我々は、食道潰瘍がHIV感染症の診断契機となり、生検所見と治療経過から特発性食道潰瘍と診断した症例を経験したので報告する。HIV感染症は、多彩な合併症を認めるので、病態を総合的に判断して診断機会を逃さないようにする必要があると考える。〔日内会誌 95：2539～2541, 2006〕

**Key words**：特発性食道潰瘍, HIV感染症, 副腎皮質ステロイド薬

### 症 例

患者：35歳，男性。主訴：嚥下痛。既往歴：34歳時に髄膜炎。家族歴：父 糖尿病。生活歴：同性間性的接触があった。現病歴：2004年8月初旬から嚥下痛があり，近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で食道潰瘍を認め，プロトンポンプ阻害薬などを処方された。しかし食道潰瘍が改善しないため，当科に相談があった。梅毒検査が陽性であり，HIV感染症の可能性も指摘したところ，抗体検査が陽性であったため，9月中旬に転院となった。入院時現症：体温が37.5℃であった以外には一般身体所見には異常を認めなかった。入院時検査所見：血算ではRBC

392万/μl, WBC5,100/μl (リンパ球7%)，血小板8.6万/μlであった。生化学には異常所見はなく，CRPも0.3mg/dlであった。CD4陽性細胞数は145/μl, HIV-RNA量は5.6万コピー/ml, Cytomegalovirus (CMV) 抗原は陰性，Herpes simplex virus (HSV) 抗体に有意な変動はなかった。上部消化管内視鏡検査では，門歯から約30cmの部位で食道壁半周にわたる周堤を伴う潰瘍が存在した(図1)。同部の生検組織所見では，著しい炎症を伴う肉芽組織と上皮の再生像を認めたが，肉芽腫形成や封入体細胞など原因を特定できる所見はなかった(図2)。

〔平成17年9月10日 第177回近畿地方会推薦〕

Idiopathic esophageal ulcer which was related with the diagnosis of HIV infection.

Mitsuru Konishi<sup>1)</sup>, Eiichiro Yoshimoto<sup>1)</sup>, Kenji Uno<sup>1)</sup>, Kei Kasahara<sup>1)</sup>, Kei Mori<sup>1)</sup>, Koichi Maeda<sup>2)</sup>, Takahiko Kasai<sup>3)</sup>, Motoi Kawamura<sup>4)</sup> and Keiichi Mikasa<sup>1)</sup> : <sup>1)</sup>Center for Infectious Diseases, <sup>2)</sup>Department of General Medicine, <sup>3)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University, <sup>4)</sup>Department of Internal Medicine, Heisei Memorial Hospital, Kashihara.

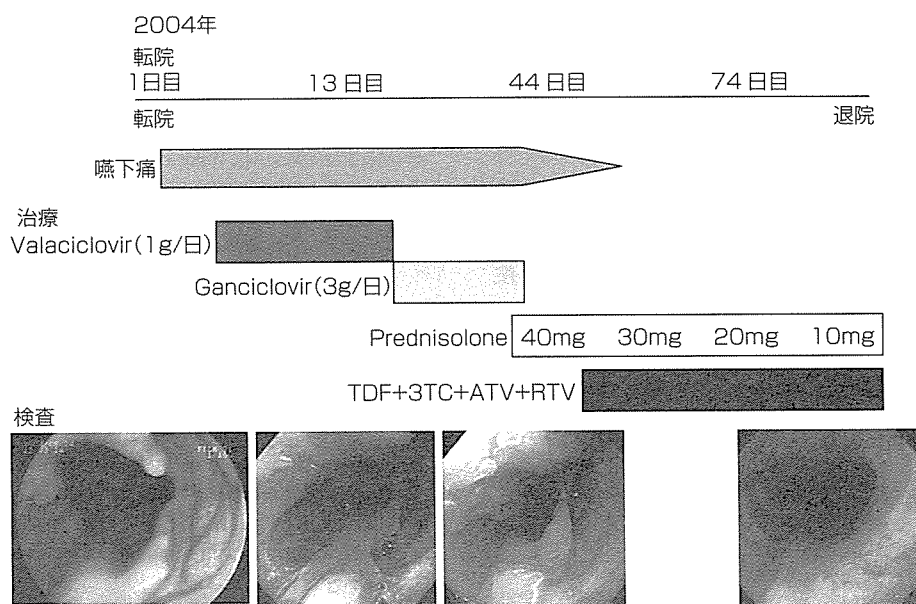


図 1. 臨床経過と上部消化管内視鏡所見の変化



図 2. 食道生検組織所見 (Hematoxylin-eosin 染色)

#### 臨床経過 (図 1)

食道潰瘍に対する治療としてvalaciclovir, ganciclovirを順次投与したが, 自覚症状, 内視鏡所見とも改善がなかった. そこで特発性食道潰瘍と診断し, prednisolone (40mg/日)の投与を開始したところ直ちに自覚症状は消失し, 内視鏡所見も改善した. その後prednisoloneを減量し, 抗HIV治療を開始して退院となった (図 1).

#### 考 察

わが国では, 2004年以降年間の新規HIV感染者・AIDS患者数は1,000名を超え, 増加傾向が続いている. しかも新規患者の約30%は, AIDS指標疾患の罹患がHIV感染判明のきっかけとなった, いわゆる「いきなりAIDS」の症例である. このことは, わが国でHIV感染者の早期発見が十分にはできていないことを意味している. その原因の一つには, 保健所を中心としたHIV検診が有効に機能していないことが挙げられる. また一方では, 医療機関においてHIV感染症の発見機会を見逃していることが指摘されている. 本田ら<sup>1)</sup>は, 国立国際医療センターの初診HIV感染者の73%は過去にHIV感染症を疑う何らかの所見を有し, 梅毒, カンジダ症, 帯状疱疹の既往が多かったと報告している. 我々の症例は食道潰瘍が受診契機となり, 梅毒検査などからHIV感染症を疑い, それが早期発見につながり, AIDS発症を防げたと考える.

HIV感染症の経過中, 少なくとも30%の症例で食道病変を認める<sup>2)</sup>. 食道カンジダ症が最も一般的な病型であり, 他に食道潰瘍の病型などが

存在する。食道潰瘍の原因は多彩であるが、最も頻度の高いものはCMV感染症であり、次いで特発性食道潰瘍、HSV感染症などと報告されている<sup>3-5)</sup>。いずれの場合も主症状は嚥下困難、嚥下痛であり、内視鏡所見でも容易には鑑別できないので、生検、細胞診、各種培養などを積極的に行う必要がある<sup>6)</sup>。CMV食道炎の診断感度は、3回の生検では80%、6回の生検では90%、10回の生検では99%に向上すると報告されている<sup>7)</sup>。特に特発性食道潰瘍の診断は除外診断によるので、慎重に判断すべきである。本症例の診断は生検組織像で確定診断に至る所見がなく、抗原・抗体検査などでも有意な結果がないことから、特発性食道潰瘍と考える。また、特発性食道潰瘍の治療は副腎皮質ステロイド薬が著効するとされ<sup>8)</sup>、本症例も抗CMV薬や抗ヘルペス薬は無効であったが、prednisoloneの投与後直ちに自覚症状は消失し、内視鏡所見も改善している。この治療経過からも本症例の診断は特発性食道潰瘍に合致すると考える。

#### 文 献

- 1) 本田美和子, 他:『患者がHIV診断に至るまでのプライマリ・ケア的考察』: narrative based medicineを含む当院初診患者の解析. 日本エイズ学会誌 6: 524, 2004.
- 2) Mönkemüller KE, Wilcox CM: Diagnosis and treatment of esophagitis in AIDS. *Comp Ther* 26: 163-168, 2000.
- 3) Wilcox CM: Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome: Etiology, diagnosis, and management. *Am J Med* 92: 412-421, 1992.
- 4) Bonacini M, et al: The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection: a prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med* 151: 1567-1572, 1991.
- 5) Bini EJ, et al: Natural history of HIV-associated esophageal disease in the era of protease inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 45: 1301-1307, 2000.
- 6) Mönkemüller KE, Wilcox CM: Diagnosis of esophageal ulcers in acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Gastrointest Dis* 10: 85-92, 1999.
- 7) Wilcox CM, et al: Prospective evaluation of biopsy number for the diagnosis of viral esophagitis in patients with AIDS. *Gastrointest Endosc* 44: 587-593, 1996.
- 8) Ehrenpreis ED, Bober DI: Idiopathic ulcerations of the esophagus in HIV-infected patients: a review. *Int J STD AIDS* 7: 77-81, 1996.

# 2

## 呼吸器感染症

# 慢性下気道感染症・肺炎

# 1

## 慢性下気道感染症

### [1] 疾患概念と診断

慢性下気道感染症とは慢性感染性下気道疾患にみられる細菌感染の総称であり、慢性感染性下気道疾患には慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎の3疾患が存在する<sup>1)</sup>。慢性感染性下気道疾患は慢性下気道疾患の中で細菌感染が病態の主体を形成していると考えられ、臨床では慢性的に膿性痰を有する疾患と認識することができる。

慢性下気道感染症の診断では、通年性膿性痰の病歴を聴取することが基本である。しかし、臨床医は実際に喀痰性状を自ら観察し、喀痰検査で細菌感染の存在を確認すべきである。その後に胸部X線写真や胸部CTを行い、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎を鑑別する。しかし、この3疾患の胸部画像所見はオーバーラップする部分もあり、鑑別が困難なこともある。例えば、慢性気管支炎でも高分解能CTでは軽度の気管支拡張所見を見い出せることがある。そこで、胸部X線写真で特異的所見が乏しい場合に慢性気管支炎、気管支拡張所見が明瞭な場合に気管支拡張症、肺野の過膨張所見やびまん性粒状影を認める場合びまん性汎細気管支炎と診断する。

### [2] 病態と原因菌

慢性下気道感染症には、持続感染(慢性感染)と急性増悪(急性感染)との病態が存在する。持続感染は膿性痰の量が比較的一定で、発熱や呼吸困難などの症状にも変化が乏しい病態であり、急性増悪はかぜ症候群などを契機に急に膿性痰が増え、発熱や呼吸困難の悪化などを伴う病態である(図1)。

#### ● 注意点

慢性下気道感染症と慢性肺疾患に合併した下気道感染症との疾患概念は区別すべきである。例えば、肺気腫で普段は喀痰がないか、あっても非膿性痰であり、かぜ症候群などを契機に膿性痰を認めるようになった場合には、慢性肺疾患に合併した下気道感染症であって、慢性下気道感染症に含めるべきではないと考える。また、慢性気管支炎や気管支拡張症にも普段は細菌感染が病態形成に関与していない病型もあり、この場合も慢性下気道感染症から除外すべきである。

C. 臓器別感染症

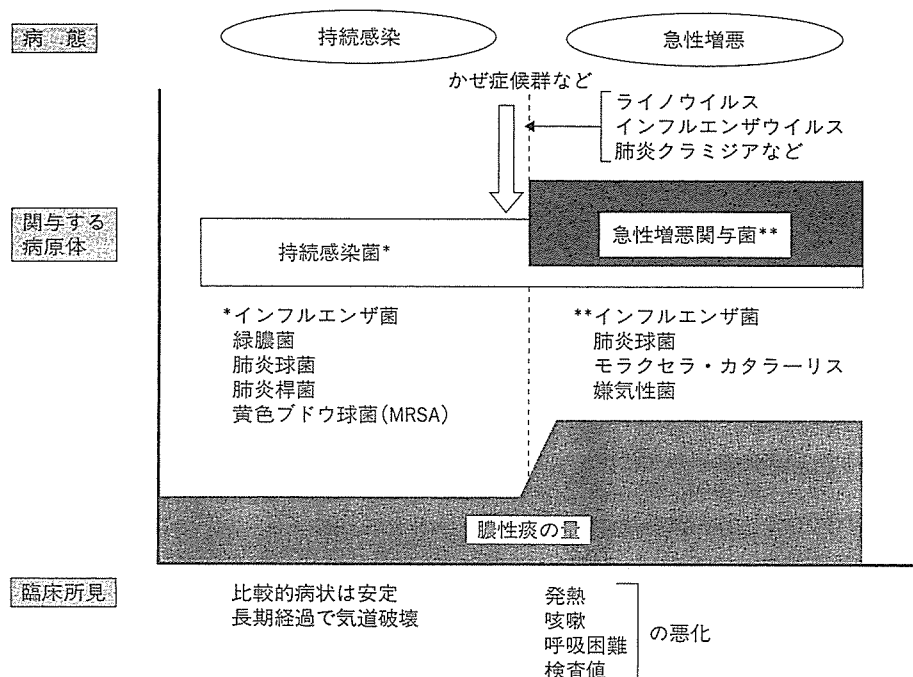


図 1. 慢性下気道感染症の病態とそれにかかわる病原体

持続感染の病態ではインフルエンザ菌と緑膿菌が主な原因菌であり、時に肺炎球菌、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌(特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌；MRSA)による持続感染がみられる。多くの場合、持続感染菌は治療に伴う菌交代現象によって緑膿菌感染へと移行する。急性増悪の病態ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリス、嫌気性菌が主要な分離菌である(図1)<sup>2)</sup>。近年、同一菌種による持続感染であっても新しい菌株が出現した場合には急性増悪の病像をとることが報告され、時に緑膿菌による急性増悪も認められる。また、急性増悪はしばしばかぜ症候群に続発して起こり、その原因としてライノウイルス、インフルエンザウイルス、肺炎クラミジアなどが関与している。

### [3] 治療の実際

慢性下気道感染症の治療は、病態によって異なる(表1)<sup>3)</sup>。

持続感染時の治療の1つは気道クリーニングで、方法は体位ドレナージやスクイーミングなどの喀痰ドレナージ法と去痰薬による薬物療法とがある。もう1つはマクロライド長期治療である。14・15員環マクロライド系抗菌薬でのみ有効性が報告されている。治療開始後最低6ヵ月は投与を継続し、効果判定を行う。マクロライド長期治療の終了時期については明確な基準はないが、軽症例では治療終了も可能とされている。

急性増悪時の治療は、原因菌に感受性を有する抗菌薬を十分量投与する。治療期間は、臨床症状の改善を指標とし、7～14日間を1つの目安とする。CRP値の陰性化や喀痰の消失にとらわれる必

表 1. 慢性下気道感染症の病態ごとの治療方針

| 病態   | 治療方針  |
|------|---|
| 持続感染 | マクロライド長期治療<br>①エリスロマイシン(EM; エリスロシン®)400 mg/日または 600 mg/日<br>無効例に対して<br>②クラリスロマイシン(CAM; クラリシッド®)200 mg/日または 400 mg/日<br>③ロキシスロマイシン(RXM; ルリッド®)150 mg/日または 300 mg/日<br>④アジスロマイシン(AZM; ジスロマック®)250 mg または 500 mg/回×3 回/週 |
| 急性増悪 | 原因菌に感受性をもつ抗菌薬による短期治療<br><エンピリック治療の場合><br>経口剤…レスピラトリーキノロン<br>注射剤…軽・中等症: β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬<br>第二・三・四世代セフェム系薬<br>ニューキノロン系薬(肺炎球菌が否定できる場合)<br>重症: カルバペネム系薬  |

(文献 3) より一部改変)

要はない。

## 2. 市中肺炎

### [1] 定義と診断

市中肺炎は、一般社会生活を送っている人にみられる肺炎であるが、高齢者や糖尿病・膠原病などの基礎疾患を有する者に起こった肺炎も含むと定義されている。最近介護施設などの入所者に発症した肺炎を経験することが多くなっているが、これは市中肺炎でなく、新たに「介護施設肺炎」という範疇で対応すべきである<sup>4)</sup>。

市中肺炎の診断のポイントは、①肺炎を発症し、それが感染に起因しているか、②患者がどのような状況で肺炎を発症したか、③患者の重症度はどうか、④原因微生物を推定・確定すること、などである(図 2)。実際には、病歴・身体所見・血液検査などから肺炎を疑って撮影した胸部 X 線写真または CT 写真で新たな浸潤影を確認し、肺炎と診断をする。

市中肺炎の診断がつけば、次に重症度を評価する。この結果は、入院治療の判断とエンピリック治療時の抗菌薬選択に反映される。日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、①男性 70 歳以上、女性 75 歳以上、② BUN 21 mg/dl 以上または脱水あり、③ SpO<sub>2</sub>90%以下(PaO<sub>2</sub>60 Torr 以下)、④意識障害、⑤収縮期血圧 90 mmHg 以下、の 5 項目で、軽症(0 項目)・中等症(1 または 2 項目)・重症(3 項目)・超重症(4 項目以上該当)に分類する。そして重症度に応じて、外来治療、

#### ●重要事項

高齢者などでは肺炎の症状に乏しいこともあり、注意深い診療を心がける。また、胸部 X 線写真の浸潤影はすべてが感染によるものとは限らないので、慎重な鑑別診断が求められる。

C. 臓器別感染症

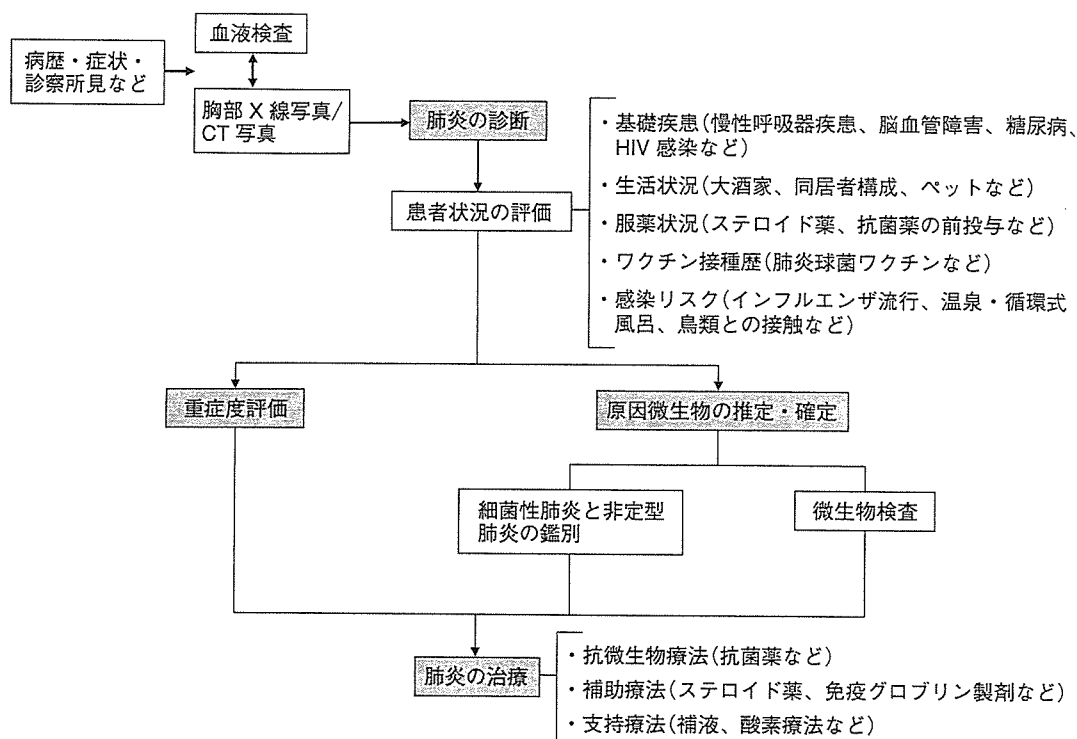


図 2. 市中肺炎の診断・治療のための考え方

入院治療、ICU 治療の判断をする目安としている。

肺炎の病原体は微生物検査(塗抹標本鏡検、培養同定、抗原検査、血清抗体、遺伝子診断など)を行い、確定する。中でも喀痰グラム染色標本鏡検は有用な迅速診断法であるが、迅速診断に対応した検査体制が整った施設は限られ、良質な喀痰検体を採取することが大前提となる検査である。肺炎球菌とレジオネラの尿中抗原検査キットは保険適応が認められ、検査手技も簡便で、15分間で判定できるので、市中肺炎の診断にとって有益な検査法である。呼吸器学会ガイドラインの特徴の1つに細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別し、治療方針を立てる点がある。これは、①年齢 60 歳未満、②基礎疾患がないか軽微、③頑固な咳、④胸部聴診所見が乏しい、⑤痰がないか、迅速診断法で原因菌が証明されない、⑥白血球数 10,000/ $\mu$ l 未満、の 6 項目を用いて鑑別する<sup>9)</sup>。6 項目中 4 項目以上、または⑥を除いた 5 項目中 3 項目以上が合致した場合に非定型肺炎を疑い、治療薬を考慮する。

改訂された日本呼吸器学会ガイドラインでは、患者状況の評価についてまとまった記載がない。しかし患者病態や条件によって特有の病原体が関与しやすいことや重症度に関連することなどが

●メモ  
日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドラインは 2005 年に改訂され、発表されている。特に肺炎の重症度分類は、旧ガイドラインとは大きく改訂された部分の一つであり、患者の生命予後を意識した変更が行われている。



表 2. わが国における市中肺炎の病原体に関する報告

| 病原体          | Ishida<br>(n=552) | Miyashita<br>(n=200) | Matsushima<br>(n=232) | 自験集計<br>(n=218) |
|--------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
| 肺炎球菌         | 140(25.4%)        | 41(20.5%)            | 57(24.6%)             | 53(24.3%)       |
| インフルエンザ菌     | 38(6.9%)          | 22(11.0%)            | 43(18.5%)             | 24(11.0%)       |
| 肺炎マイコプラズマ    | 37(6.7%)          | 19(9.5%)             | 12(5.2%)              | 24(11.0%)       |
| 肺炎クラミジア      | 34(6.2%)          | 15(7.5%)             | 15(6.5%)              | —               |
| ミレリー・グループ    | 20(3.6%)          | 4(2.0%)              | 5(2.2%)               | 6(2.8%)         |
| 嫌気性菌         | 17(3.1%)          | 8(4.0%)              | 9(3.9%)               | 18(8.3%)        |
| 肺炎桿菌         | 16(2.9%)          | 5(2.5%)              | 3(1.3%)               | 10(4.6%)        |
| 黄色ブドウ球菌      | 15(2.7%)          | 10(5.0%)             | 8(3.4%)               | 12(5.5%)        |
| 緑膿菌          | 14(2.5%)          | 4(2.0%)              | 1(0.4%)               | 6(2.8%)         |
| モラクセラ・カタラーリス | 11(2.0%)          | 6(3.0%)              | 5(2.2%)               | 13(6.0%)        |
| オウム病クラミジア    | 11(2.0%)          | 2(1.0%)              | 5(2.2%)               | 3(1.4%)         |
| 結核菌          | 7(1.3%)           | —                    | —                     | 12(5.5%)        |
| レジオネラ        | 4(0.7%)           | 2(1.0%)              | 9(3.9%)               | —               |
| ウイルス         | 11(2.0%)          | 6(3.0%)              | 37(15.9%)             | 13(6.0%)        |
| 不明           | 199(36.1%)        | 83(41.5%)            | 62(26.7%)             | 63(28.9%)       |

ら、患者状況の把握は重要である。患者状況を評価するためには詳細な病歴聴取や基礎疾患の確実な把握が欠かせない。

## [2] 重要な病原体

わが国における市中肺炎の病原体に関する報告とわれわれの経気管吸引法(TTA)の集計とを表2に示す<sup>9)</sup>。傾向は類似しており、頻度の高い病原体は、肺炎球菌(20~25%)、インフルエンザ菌(7~20%)、肺炎マイコプラズマ(5~10%)、肺炎クラミジア(6~7%)である。市中肺炎の原因はこの4病原体で約半分を占めているので、まずはこの4病原体を想定した対応をすることになる。わが国で分離される肺炎球菌の約80%はマクロライド系薬に耐性があり、しかもその半数はすべてのマクロライド系薬に高度耐性を示すリボゾーム変異(erm-B遺伝子由来)である。またはマクロライド系薬はアジスロマイシン(AZM:ジスロマック<sup>®</sup>)を除き、インフルエンザ菌への感受性は低い。そのため日本呼吸器学会ガイドラインでは、細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別し抗菌薬を選択するようになっている。

## [3] 治療の実際

市中肺炎の治療も基本は、原因の病原体に感受性をもつ薬剤を十分量、必要な最短期間投与することである。日本呼吸器学会ガイドラインでは、重症度を分類した後に原因微生物検索を行い、治療薬を決定する。原因菌不明時には細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別し(前述)、治療薬を決める。原因菌が推定できたときにはその原因菌に最適な抗菌薬を選択する。また、超重症でICU治療が必要な症例にはエンピリックに開始すべき薬剤が推奨されている<sup>9)</sup>。表3にはガイドラインでの推奨薬剤の一部を示すが、詳細な使い分けはガイドラインを参照して頂きたい。

抗菌薬を投与する場合は、漫然と投与するのではなく、体内における抗菌薬の薬物動態(pharmacokinetics; PK)と薬力学(pharmacodynamics; PD)を意識した投与方法を選択すべきであ

C. 臓器別感染症

表 3. 市中肺炎での抗菌薬選択

|             | 外 来 治 療   | 入 院 治 療   |
|-------------|---|---|
| 細菌性肺炎疑い     | β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬経口剤<br>レスピラトリーキノロン経口剤                       | β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬注射剤<br>第三・四世代セフェム系注射剤<br>ニューキノロン系注射剤  |
| 非定型肺炎疑い     | マクロライド系経口剤<br>テトラサイクリン系経口剤<br>レスピラトリーキノロン経口剤<br>ケトライド           | テトラサイクリン系薬注射剤<br>マクロライド系注射剤<br>ニューキノロン系注射剤                |
| 肺炎球菌性肺炎     | アモキシシリン(高用量)<br>ペネム系経口剤<br>レスピラトリーキノロン経口剤<br>ケトライド              | ペニシリン系薬注射剤(高用量)<br>セフトリアキソン<br>第四世代セフェム系注射剤<br>カルバペネム系注射剤 |
| インフルエンザ菌性肺炎 | β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬経口剤<br>第二・三世代セフェム系経口剤<br>ニューキノロン経口剤         | ピペラシリン<br>第二・三・四世代セフェム系注射剤<br>ニューキノロン系注射剤                 |
| レンサ球菌性肺炎    | ペニシリン系薬経口剤<br>マクロライド経口剤   | ペニシリン系薬注射剤  |
| レジオネラ肺炎     | ニューキノロン経口剤<br>マクロライド系経口剤<br>リファンピシン<br>ケトライド                    | ニューキノロン系注射剤<br>マクロライド系注射剤+リファンピシン                         |
| ICU 治療肺炎    | 1 群<br>カルバペネム系注射剤<br>第三・四世代セフェム系注射剤+クリンダマイシン<br>モノバクタム+クリンダマイシン | 2 群<br>ニューキノロン系注射剤<br>テトラサイクリン系注射剤<br>マクロライド系注射剤          |

(文献 5) より一部抜粋

る。抗菌薬の効果と関連する PK/PD パラメーターは、ニューキノロン系薬・アミノ配糖体系薬では AUC/MIC であり、β-ラクタム薬・マクロライド系薬では time above MIC である。したがって、ニューキノロン系薬・アミノ配糖体系薬では 1 日投与量を 1 日 1 回で投与とし、β-ラクタム薬では投与回数を 1 日 3~6 回とする方がよい<sup>7)</sup>。

治療効果判定は、3 日後・7 日後に行い、体温が重要な指標となる。ガイドラインでは、白血球数、CRP 値、胸部画像所見も効果判定指標としている<sup>5)</sup>。抗菌薬の投与期間は長くても 14 日までとする。治療終了後も 1 週間ぐらいは経過を観察し、再増悪することがないかを確認する必要がある。

### 3. 院内肺炎

#### [1] 定義と診断

院内肺炎とは、入院後 48 時間以上を経てから発症した肺炎と定義されている。但し、レジオネラ肺炎では潜伏期間が 2~10 日と比較的長いので、慎重に判断する必要がある。

院内肺炎も症状・身体所見・血液検査などから肺炎を疑い、胸部 X 線写真で新たな浸潤影を確認することで診断する。しかし院内肺炎の場合は、基礎疾患やその医療処置などで、肺炎の発見が遅れたり、診断が難しくなったりする傾向があるので、注意が必要である。

胸部 X 線写真で肺炎と診断した場合には、その原因となった病原体を確定するための検査を行う。検査法には、喀痰などの塗抹鏡検、分離培養、抗原検査、遺伝子学的診断法、血清抗体価測定、組織学的診断法などがある。どの診断法をどの検体を用いて行うかは、患者の病状や想定される感染症などを勘案して選択することになる。しかし細菌学的検査は可能ならば、抗菌薬治療前に実施するように努めるべきである。

表 4. 院内肺炎の病原体の分離頻度

| 病原体          | Ramphal のレビュー | 自験集計  |
|--------------|---------------|-------|
| グラム陽性菌       |               |       |
| 肺炎球菌         | 5~20%         | 8.6%  |
| 黄色ブドウ球菌      | 20~40%        | 9.8%  |
| α ストレプトコッカス属 | —             | 13.1% |
| グラム陰性菌       |               |       |
| インフルエンザ菌     | 5~15%         | 5.7%  |
| モラクセラ・カタラーリス | —             | 6.5%  |
| 緑膿菌          | 25~50%        | 10.6% |
| 肺炎桿菌         |               | 4.9%  |
| セラチア属        |               | 2.0%  |
| その他          |               | 12.2% |
| 嫌気性菌         | 0~30%         | 11.8% |
| レジオネラ属       | 0~5%          | —     |
| 抗酸菌          | 1%            | 2.0%  |

## [2] 重要な病原体

院内肺炎の発症には多くの要因がかかわるので、その原因となる病原体も多彩であり、医療機関や患者背景ごとに異なる。そのため院内肺炎の病原体は、市中肺炎のように一般論化することが大変に難しい。

Ramphal<sup>9)</sup>による院内肺炎の原因菌に関するレビューとわれわれの TTA による集計を表 4 に示す。入院後抗菌薬の投与歴がない症例では、院内肺炎であっても肺炎球菌が原因菌になることを知っておく必要がある。また、緑膿菌などのグラム陰性菌の分離頻度が高いことは院内肺炎の特徴であるが、われわれの集計では大腸菌の分離頻度は低く、一般にいわれているほど大腸菌による肺炎は多くないと考える。

### メモ

われわれの経験<sup>9)</sup>では、TTA で病原体を分離できなかった理由が約 20%の症例で抗菌薬の前投与であると考えられた。

## [3] 治療の実際

院内肺炎は死亡率が高いので、その治療は、当初から広域で強力な抗菌薬を十分量、短期間投与することが推奨されている。

日本呼吸器学会院内肺炎ガイドライン<sup>9)</sup>では、抗菌薬選択の判断基準として肺炎の重症度、肺炎発症の危険因子の有無、特殊病態をもつ患者かどうかの 3 項目を用いている。重症度は胸部 X 線写真の陰影の拡がり・体温・脈拍数・呼吸数・脱水の有無・白血球数・CRP・PaO<sub>2</sub>で判定する。危険因子には、誤嚥をきたしやすい状態、慢性呼吸器疾患、心不全・肺水腫、糖尿病・腎不全・慢性肝疾患、H<sub>2</sub>ブロッカー・制酸薬の投与、長期の抗菌薬投与、65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍が挙げられて

C. 臓器別感染症

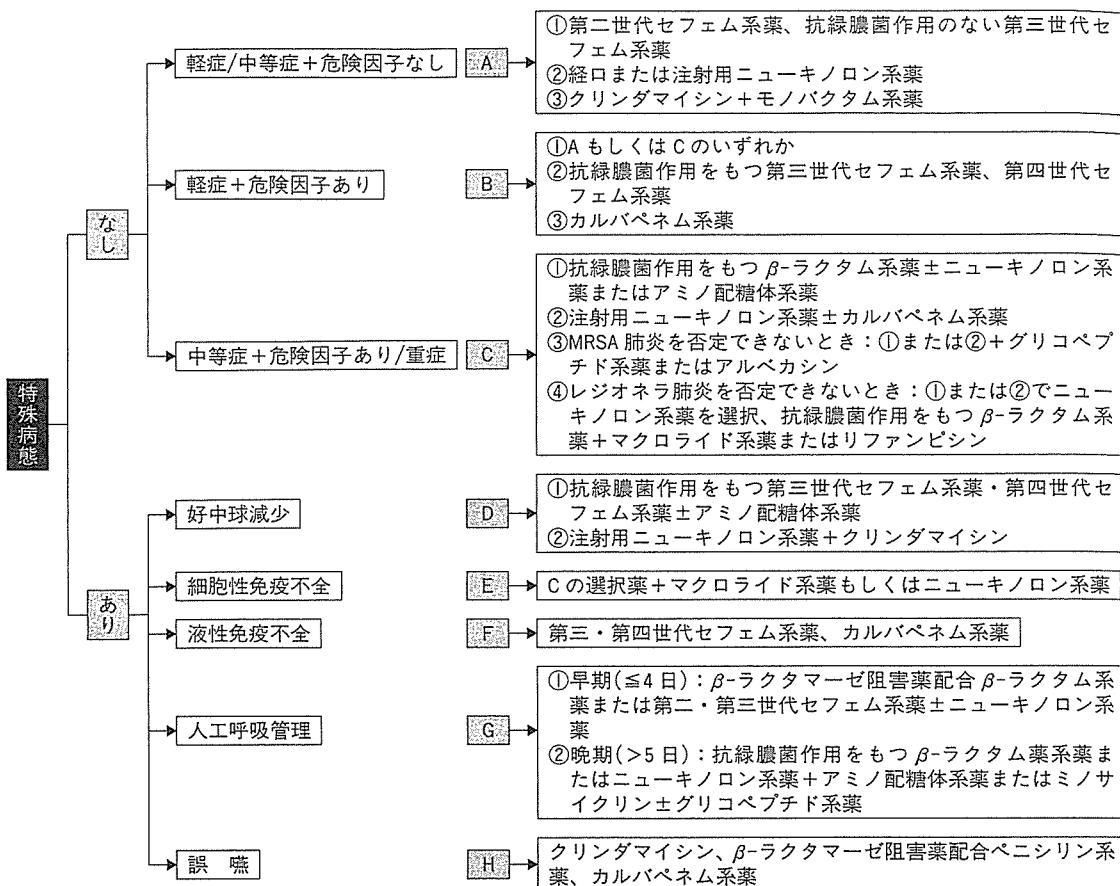


図 3. 院内肺炎での抗菌薬選択の考え方

(日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療の基本的考え方, p.6, 日本呼吸器学会, 東京, 2002より一部改変)

いる。また、特殊病態として免疫不全状態、人工呼吸管理、誤嚥をした状態が設定されている。以上の情報をもとに A~H の群に分け、抗菌薬を推奨している (図 3)。

●メモ

人工呼吸器関連肺炎(VAP)は気管挿管により人工呼吸開始48時間以降に発症した肺炎である。気管挿管4日以内に発症したものを早期VAP、5日以降に発症したものを晩期VAPと分類する。晩期VAPでは耐性菌が原因となることが多くなる。

4

誤嚥性肺炎

[1] 定義と診断

誤嚥とは、水分や食物など外来性のものや、口腔・咽頭分泌物、胃内容物など内因性のものが下