

喀痰定量培養法に基づく呼吸器感染症における複数菌感染の解析

宇塚良夫・松本慶蔵・力富直人・永 武 毅

原田知行・野口行雄・尖戸春美・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和 57 年 8 月 16 日受付)

1981 年、1 年間の当科入院または外来患者 339 名の全喀痰 2,009 検体について、定量培養法を施行し、同一喀痰から同時に $\geq 10^7$ /ml 以上に 2 種以上の有意菌が得られた複数菌感染に関し、その頻度と臨床的意義について検討した。これに該当する患者は 38 名全 60 感染エピソードで、慢性気管支炎 16 名、気管支拡張症 7 名、慢性細気管支炎 3 名など慢性気道感染症が中心で、基礎疾患として脳卒中による植物状態や癌をもつ例もみられた。単一菌を含み臨床的意味をもつ全感染 277 エピソード中、複数菌感染の占める割合は 60(21.7%) で、その関与菌種は 22 種延べ 124 菌株で、多いものからインフルエンザ菌 34(27.4%)、肺炎球菌 23(18.5%)、緑膿菌 14(11.3%)、黄色ブドウ球菌 9(7.3%)、肺炎桿菌 7(5.6%) であった。インフルエンザ菌と肺炎球菌の組合せが 20 エピソードと全体の 1/3 を占めいずれも起炎性が明確であった。次に緑膿菌とインフルエンザ菌の 6 エピソード(10%) であり、うち 5 例が緑膿菌からインフルエンザ菌への逆戻り菌交代であった。その他のグラム陰性桿菌は、グラム陰性桿菌間の組合せが多く、化学療法下で菌交代現象として現われ、自然消失する場合も多くみられた。複数菌の消長を病原性、化学療法との関連性、菌相互の関係から分類すると 7 群に分類可能であった。肺炎球菌とインフルエンザ菌が主体の I 群を除く複数菌感染は、菌交代としての一時期複数の交代菌が出現したものが多いことが知られた。

最近、“複数菌感染”が注目され、特に昭和 56 年の第 29 回日本化学療法学会総会におけるシンポジウム“複数菌感染をめぐる”¹⁾以後顕著である。しかしながら、従来よりの“混合感染”の概念と、前記シンポジウムにおいて上田らが提唱した immunocompromised host における平素無害菌(弱毒菌)の複数菌種による感染に絞ったものとの間でも、差異がみられるように、現段階では複数菌感染の共通の定義はない。そのうえ、その発生頻度、さらに複数菌に基づくと思われる病態について、裏付けを検討したものは少ない。殊に、呼吸器感染症においては、起炎菌決定を目的に最も広く用いられる喀痰は、大半が咽頭・口腔細菌叢による汚染を伴うため、検体中の細菌の中から起炎菌を選別することに主点がおかれ、複数菌として出現する個々の菌種関係を明確にしようとの報告はほとんどない。私どもはすでに、すべての喀痰に適用できる起炎菌決定法として喀痰定量培養法²⁾を確立し、本法による推定起炎菌が臨床的にも 94.6% と極めて高い信頼性を有することを報告した³⁾。さらに、1961 年以来、本法による起炎菌の成績から、*Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* の 2 菌、および *Pseudomonas aeruginosa* と *Sta-*

phylococcus aureus の 2 菌の共存の頻度は高いが、*H. influenzae* と *P. aeruginosa* の共存は少ないことを 1971 年に報告⁴⁾し、複数菌出現に注意を喚起した。そのうえ、*Neisseria*, *α -Streptococcus*, *Micrococcus* などの口腔常在菌による複数菌感染の存在も指摘してきた^{5,6)}。その後、*Branhamella catarrhalis* が単独で起炎菌となり得ること⁷⁾や、菌交代の解析から、複数のグラム陰性桿菌が菌交代現象として同時に出現する頻度が高く、起炎菌が多様化していることをも報告⁸⁾した。

以上の観点から、現時点における呼吸器の複数菌感染の実態を明確にする目的で、1981 年 1 年間に当教室で喀痰定量培養を実施した 339 名の患者を対象に、複数菌出現の頻度と内訳ならびにその臨床的意義の解析を行ない、示唆に富む種々の成績を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1981 年 1 年間の当科入院および外来患者で、当教室において喀痰定量培養を実施した 339 名を対象とした。

上記 339 名の患者喀痰 2,009 検体の定量培養を実施したが、有意菌が検出されず、臨床経過の検討から細菌性下気道感染が存在しなかったと判断された例を除く

呼吸器感染症患者 217 名について検討を行なった。

2. 喀痰培養

すべての喀痰は当教室の常法に従い、塗抹標本を作製し、Gram 染色、ならびに Papanicolaou 染色（一部は May-Giemsa 染色も併用した）を行ない、それぞれ起炎菌の推定と炎症細胞診⁴⁾による起炎性判定の両者に役立てた。喀痰培養はすべて喀痰定量培養法にて行なった。概略を記すと、喀痰に 20% N-acetyl cystein 溶液（アセテイン<武田>）を 1/5 量加えて振盪し、ホモジナイズした後、滅菌生理食塩水で 10 倍希釈系列を 10⁻⁶ まで 6 本作製し、各希釈液を 0.01 ml 白金耳にて培地に塗抹培養した。培地は、家兎血液平板培地（5% 家兎血液加 Trypticase Soy Agar <BBL>）を使用し、一部特定の菌種の感染を疑った場合には、Fildes 寒天培地（5% 消化血液加 Brain Heart Infusion Agar <BBL>）、Thayer Martin 培地 <日水>、Sabouraud Agar <栄研> も併用し、嫌気性菌感染を疑う検体は好気培養と同時に、ガスパック <BBL> による嫌気培養も行なった。

有意菌種^{8,9)}は、現在まで喀痰定量培養法による推定と臨床成績の一致性の高い、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus faecalis*¹⁰⁾, *B. catarrhalis*⁷⁾, *H. influenzae* と、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌とし、これらの有意菌種が $\geq 10^7$ /ml 検出された場合にこれを推定起炎菌として臨床的解析を行なった。嫌気性菌の場合は菌数による判定を行わず、グラム染色所見、培養成績、臨床経過との関連から判定した。

3. 臨床的検討

217 名の呼吸器感染症患者の臨床症状および化学療法経過を全部検討し、350 感染エピソードを得た。これを対象に全推定起炎菌に対する複数の推定起炎菌出現の頻度と菌種の組合せの両者を検討した。さらに、ここで得られた複数菌エピソード全 60 例について疾患背景と臨床経過の検討から、複数菌の個々の菌種について起炎性の有無を判定した。また、これらを複数菌相互の関係から、複数菌エピソードを 7 つの型に分類することが可能であることを確認し、それに基づいて臨床的意義の考察を行なった。

II. 成 績

1. 喀痰定量培養による推定起炎菌内訳

上記の 350 感染エピソード中、喀痰定量培養法の基準にて推定起炎菌が得られたものは 277 エピソード（79.1 %）であった。ただし、残り 73 エピソード中、 $\geq 10^7$ /ml の基準に達しなかったが、有意菌種が 10⁵~10⁶/ml 検出され、臨床的にこれが起炎菌であると判定されたものが 19 エピソードあり、これを含めると 296 エピソード

（84.6%）となった。

今回は、方法の項に記載した基準に基づき、277 感染エピソードの起炎菌内訳を Fig. 1 に示す。217 エピソード（78.3%）で単一の推定起炎菌が分離され、又複数の推定起炎菌を得たものは 60 エピソード（21.7%）であった。単一菌エピソードについてみると菌種の頻度は、第 1 位 *H. influenzae* 80（全 277 エピソード中 28.9%）、第 2 位 *P. aeruginosa* 39（14.1%）、第 3 位 *S. pneumoniae* 30（10.8%）、第 4 位 *S. aureus* 17（6.1%）、第 5 位 *K. pneumoniae* 14（5.1%）の順であり、上位 5 菌種は私どもが呼吸器感染症の五大起炎菌と呼んでいるものと一致している。ただしその頻度については 1980 年までの成績としてはその計算法が異なっているので、単純に比較しえないが、従来法と比較するとその差異はなく同一であった。

2. 複数菌エピソードの推定起炎菌内訳

複数菌エピソードが得られたものは、患者 38 名 60 エピソードであるが、その疾患構成と、呼吸器感染に強く影響する基礎疾患の内訳を Table 1 に示す。肺炎 4 症例はいずれも基礎疾患保有者で、脳卒中後の片麻痺で寝たきりの者 1、心不全 2、肺結核 1 でいずれも化学療法中に複数菌エピソードが出現しており、また肺膿瘍は

Table 1 Diagnosis and underlying diseases of patients with polymicrobial respiratory tract infections

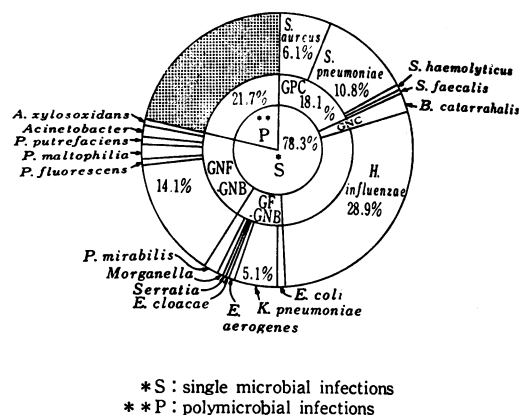
Diagnosis	No. of patients (patients)	No. of episodes (episodes)
Pneumonia	4	5
Lung abscess	1	2
Chronic bronchitis	16	18
Chronic bronchiolitis	3	10
Bronchiectasis	7	13
Chronic pulmonary emphysema	2	2
Secondary bronchitis	5	10
Total	38 patients	60 episodes
Underlying diseases	No. of patients (patients)	No. of episodes (episodes)
Cerebrovascular accident (hemiplegia, tetraplegia)	8	14
Cancer	2	2
Heart failure	3	3
Pneumothorax	1	1
Pulmonary tuberculosis	1	1
Total	15 patients	21 episodes

治療期間が2か月に及ぶ遷延例であった。Table 1で2次性気管支炎としたものは、脳卒中による寝たきり状態または植物状態、あるいは癌末期患者で体位変換によるドレナージが困難な患者に併発した気管支炎で、急性あるいは慢性気管支炎とは病態の異なるものを称している。したがって、今回の複数菌エピソード中には、明らかに急性感染症と考えられるものは皆無であった。

60 エピソードの菌種の組合せと頻度を Fig. 2 に示す。2 菌種によるエピソードが 57, 3 菌種が 2, 4 菌種が 1 で、全部で 22 菌種が複数菌エピソードに関与しており、延べ 124 菌株となった。各菌種の関与頻度の高い順に図の右側にその実数を示したが、第1位は *H. influenzae* 34(27.4%), 第2位 *S. pneumoniae* 23(18.5%), 第3位 *P. aeruginosa* 14(11.3%), 第4位 *S. aureus* 9(7.3%), 第5位 *K. pneumoniae* 7(5.6%) で、上位5菌種は Fig. 1 の単一菌エピソードにおける上位5菌種と同一菌種であった。*S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* は単一菌と複数菌の場合とで順序が入れ替わっているが、両者の頻度を比較すると、*S. pneumoniae* は複数菌出現の方が頻度が高く、*P. aeruginosa* は単一菌出現頻度の方が高い。

Fig. 2 の左半分に複数菌の菌種の組合せの頻度を示したが、前述のように、*H. influenzae* は複数菌エピソードの 57%(34) に関与し、特に *H. influenzae* と *S.*

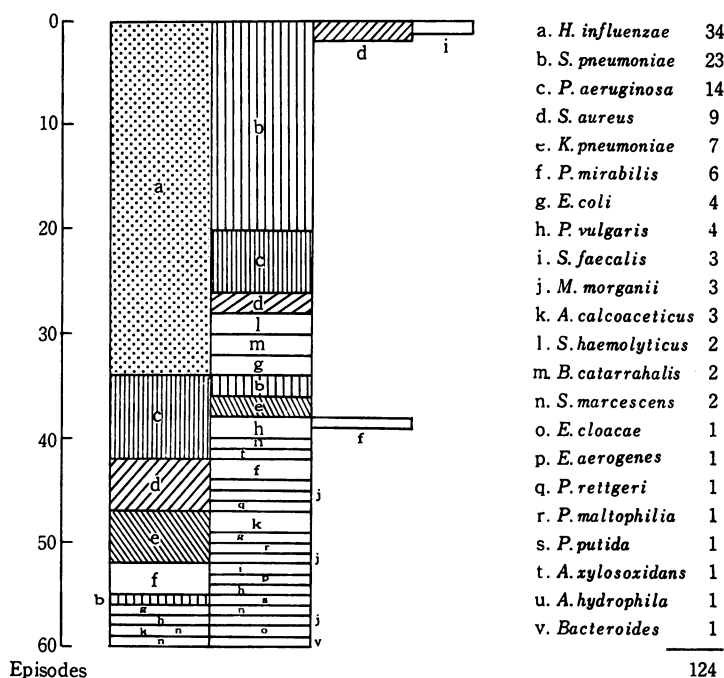
Fig. 1 Causative organisms based on episodes of respiratory infections in 1981(277 episodes)



pneumoniae の関与するものが 20 エピソードで全体の 1/3 を占め、他の組合せより断然多い。このうちの2例は、*S. aureus* および *S. faecalis* も関与した3菌および4菌エピソードであるが、いずれも加わっているものはグラム陽性球菌であった。次いで2番目に多い組合せは *H. influenzae* と *P. aeruginosa* で6エピソード(10%)であり、これ以外の組合せはすべて2エピソード以下であった。

H. influenzae との組合せの内訳をみると、34 エピソード

Fig. 2 Combination of organisms of respiratory infections in 1981(60 episodes)



ード中 24(71%) がグラム陽性球菌との組合せで最も多く、2 が *B. catarrhalis* すなわちグラム陰性球菌との組合せで、グラム陰性桿菌との組合せは *P. aeruginosa* 6, *E. coli* 2 の計 8(24%) であった。【次いで、関与頻度第2位の *S. pneumoniae* は、23 エピソード中 20 (87%) が *H. influenzae* との組合せで、残り3が *P. aeruginosa* 2, *Pseudomonas putida* 1 であり、*S. pneumoniae* は *H. influenzae* と同時出現する頻度が高いことから両者の親和性の高いことがつよくかわれる。第3位の *P. aeruginosa* は、14 エピソード中 6 が *H. influenzae* と、2 が *S. pneumoniae* で、残り6は他のグラム陰性桿菌との組合せであった。第4位の *S. aureus* は9エピソード中 5(56%) がグラム陽性球菌、または *H. influenzae* との組合せで、残り4がグラム陰性桿菌とであった。第5位の *K. pneumoniae* はすべて他のグラム陰性桿菌との組合せであった。

関与頻度の第6位以下は 18 菌種中 15 菌種がグラム陰性桿菌であり、これらの 15 菌種の関与する 21 エピソード中 19 は、グラム陽性球菌と、*H. influenzae* を含まないグラム陰性桿菌同士の組合せであった。

60 エピソード全体での菌種の組合せをグループ別にみると、グラム陽性球菌同士の組合せ 1, グラム陽性球菌と *H. influenzae* の組合せ 24, グラム陰性球菌と *H. influenzae* の組合せ 2, *H. influenzae* とグラム陰性桿菌の組合せ 8, グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の組合せ 8, グラム陰性桿菌同士の組合せ 17 であり、前述のように、グラム陽性球菌と *H. influenzae*, およびグ

ラム陰性桿菌同士の組合せが多いことがわかった。

3. 複数菌エピソードの臨床的検討

複数菌エピソードに関与した推定起炎菌延べ 124 菌株を、臨床的に起炎性有りと認められたものと、起炎性が認められなかったものとに分けて示した成績を Fig. 3 に示す。*H. influenzae* はすべて起炎性が認められた。すなわち、喀痰量・喀痰膿性度、あるいは喀痰中好中球数や、炎症反応の増減が明確に本菌の消長と一致した。他の菌種の多くは、エピソードごとに、起炎性の明確な場合と、起炎性の認められない場合とに分かれるが、*K. pneumoniae* は起炎性なしの方が 5/7 を占め、また、*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非酵菌の大部分は起炎性が認められないと判断された。

さらに、複数菌の個々の菌の消長の経過、化学療法に対する反応の検討から 60 感染エピソードを7群に分けたが、その成績を Fig. 4 に示す。以下にこの7群を概説する。

第I群は、複数菌のいずれもが起炎性を示しており、両菌を消失させることによって臨床症状の改善が認められたものである。一部の症例においては、一方の菌種にのみ有効な化学療法を施行し、一方の菌種のみ消失させたところ、臨床症状の改善は部分的改善に止どまり、さらに、化学療法を変更して残った菌種を消失せしめた後に臨床症状の十分な改善が達成された。複数菌の各菌種は同時に出現してくる場合、および他菌が後から加わって臨床症状がさらに増悪する場合とが認められる。しかし、外来例では、初診時すでに複数菌が出現しており上

Fig. 3 Causative organisms of polymicrobial infections in 1981

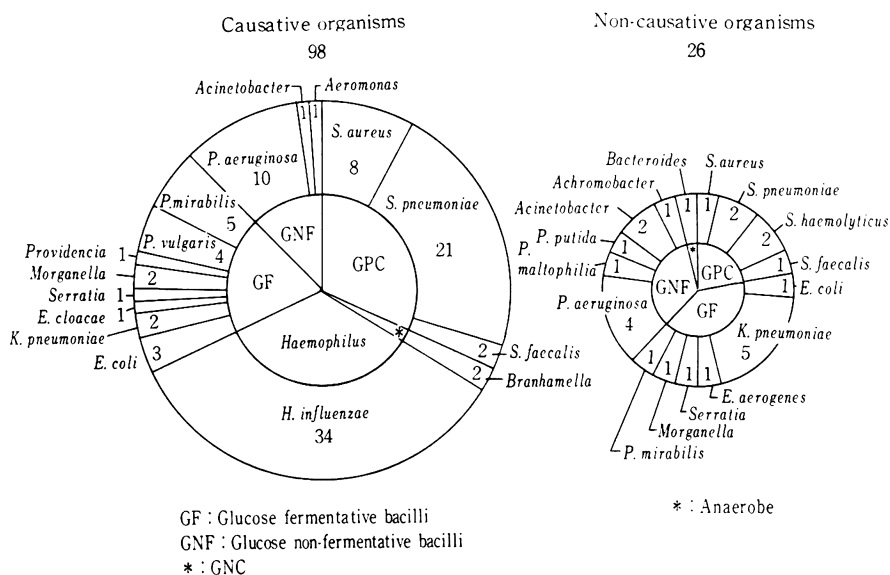
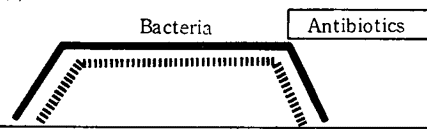
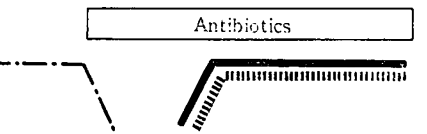
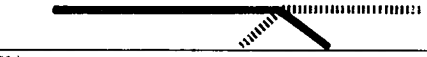
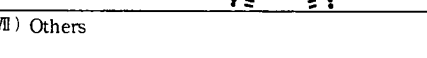


Fig. 4 Classification of bacterial dynamics of polymicrobial respiratory infections

(I)		<i>H. inf.</i> + <i>S. pn.</i>	17
		<i>H. inf.</i> + <i>S. aureus</i>	2
		<i>H. inf.</i> + <i>S. pn.</i> + <i>S. aureus</i>	1
		<i>H. inf.</i> + <i>S. pn.</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. faecalis</i>	1
		<i>H. inf.</i> + <i>B. catar.</i>	2
		<i>H. inf.</i> + <i>E. coli</i>	1
		Total	24
(II)		<i>S. aureus</i> + <i>P. mirab.</i>	1
		<i>S. aureus</i> + <i>M. morg.</i>	1
		<i>S. aureus</i> + <i>P. rettgeri</i>	1
		* <i>S. aureus</i> + <i>S. faecalis</i>	1
		<i>S. faecalis</i> + <i>P. mirab.</i>	1
		* <i>K. pneumo.</i> + * <i>P. aerug.</i>	1
		<i>K. pneumo.</i> + <i>P. aerug.</i>	1
		* <i>K. pneumo.</i> + * <i>P. malt.</i>	1
		* <i>K. pneumo.</i> + * <i>A. calco.</i>	1
		* <i>E. coli</i> + * <i>P. mallo.</i>	1
		<i>S. marces.</i> + <i>P. aerug.</i>	1
		* <i>S. marces.</i> + * <i>B. frag.</i>	1
		* <i>E. aerog.</i> + * <i>P. mirab.</i>	1
		<i>P. vulg.</i> + <i>P. mirab.</i>	1
		<i>P. vulg.</i> + <i>M. morg.</i>	1
		<i>P. vulg.</i> + <i>P. aerug.</i>	1
		<i>P. aerug.</i> + * <i>A. xyloso.</i>	1
		Total	17
(III)		<i>H. inf.</i> + * <i>P. aerug.</i>	1
		<i>H. inf.</i> + * <i>S. pn.</i>	1
		<i>H. inf.</i> + * <i>S. hemolyt.</i>	2
		Total	4
(IV)		<i>P. aerug.</i> → <i>H. inf.</i>	5
		<i>E. coli</i> → <i>H. inf.</i>	1
		Total	6
(V)		<i>S. aureus</i> + <i>P. mirab.</i>	1
		<i>E. cloacae</i> + * <i>A. calco.</i>	1
		<i>P. vulg.</i> + * <i>P. mirab.</i> + <i>P. aerug.</i>	1
		Total	3
(VI)		* <i>S. pn.</i> + * <i>P. aerug.</i>	1
		* <i>E. coli</i> + * <i>K. pneumo.</i>	1
		* <i>K. pneumo.</i> + * <i>M. morg.</i>	1
		* <i>S. pn.</i> + * <i>P. putida</i>	1
		Total	4
(VII) Others		<i>E. coli</i> + * <i>A. hydro.</i>	1
		<i>S. pn.</i> + * <i>P. aerug.</i>	1
		Total	2

* Non-causative organism

記のいずれであるか判断できない場合も多い。第Ⅰ群に分類されたものは24エピソードと最も多く、全例 *H. influenzae* が関与している。菌種内訳は *H. influenzae* + *S. pneumoniae* が17と圧倒的に多く、*H. influenzae* とグラム陽性球菌の組合せが21、*H. influenzae* とその他のグラム陰性桿菌との組合せは *E. coli* との1エピソードのみであった。

第Ⅱ群は、化学療法中に新たな菌種が複数出現したもので、化学療法による菌交代である。しかし起炎性は認められず、単なる菌交代現象と考えられるものも6エピソード認められた。第Ⅱ群の関与菌種は圧倒的にグラム陰性桿菌が多く82%を占め、菌種の組合せは極めて多様で、ほとんどすべてが異なる組合せであった。

第Ⅲ群は、単一菌の感染に対する化学療法中に、他菌が一時的に同時出現したもので、4エピソードとも慢性細気管支炎症例で薬剤の病巣移行性の低い症例に認めら

れたものである。いずれも *H. influenzae* に対する化学療法中に菌が消失しないうちに使用薬剤に耐性他菌種が出現してきたものである。AMPC 内服中に出現した *P. aeruginosa*、および aminoglycoside 剤吸入中に出現した *S. pneumoniae* または *S. hemolyticus* であるが、後から出現した菌種による症状の増悪は認められず、化学療法継続中に、あるいは化学療法剤中止後に、後から出現した菌種のみが自然に消失した。

第Ⅳ群は抗生物質を使用していない自然経過中に起こったもので、一時期両菌種が同時に存在しているものである。6エピソードすべてがグラム陰性桿菌から *H. influenzae* に交代したもので、うち5例は *P. aeruginosa* から *H. influenzae* への移行で、私どもが“自然逆戻り菌交代”と名付けた^{9,11)}形態のものである。

第Ⅴ群は、基礎疾患のために寝たきりあるいは植物状態にある高齢の患者に認められたもので、化学療法の有

無にかかわらず絶えず各種の菌の入れ替わりが起こっていると推定される症例である。これらの場合抗生物質を使用していない時期に新たに複数菌種が出現したもので、3エピソード延べ7菌種中6菌種がグラム陰性桿菌であった。かかる症例においては、上気道定着菌あるいは外部環境菌中のいかなる菌でも容易に下気道に侵入して定着・感染を起こし得るものと推測される。

第Ⅵ群は真の感染エピソードとは異なるもので、炎症の寛解期に、好中球反応をほとんど伴わない粘性痰の培養で一時的に複数菌が $\geq 10^7/\text{ml}$ 検出されたもので、この4エピソードともに炎症反応の悪化を呈することなく自然に各菌種が消失した。

第Ⅶ群のその他2例は、これまでの6群とも異なるもので、*E. coli* と *A. hydrophilia* の症例は、*E. coli* にのみ有効な CEZ の投与により *E. coli* とともに *A. hydrophilia* も消失し、臨床症状も改善したもので、*A. hydrophilia* には特別な臨床的意義はないと考えられる。他の1例は、*P. aeruginosa* の感染持続中に *S. pneumoniae* が出現して、さらに臨床症状が増悪し、PIPC+CFS の併用療法により2菌ともに消失して症状が改善したものである。したがって、この症例は第Ⅰ群に類似しているが、第Ⅳ群の形となる可能性も強く、別個に分類することとした。

以上の成績から複数菌エピソード中、臨床的意義の大きいものは、第1に *H. influenzae* とグラム陽性球菌、殊に *S. pneumoniae* との両者が同時に起炎性を発揮するいわゆる従来からの混合感染であり、治療においては、両菌種をともに消失せしめる治療が要求される。第

2に化学療法中に起こる菌交代では、関与する菌はグラム陰性桿菌が圧倒的に多く、その形態はすでに私どもが報告⁸⁾した菌交代と一致しており、化学療法上は、菌交代症に移行させないよう十分に化学療法をデザインすることが必要である。このことが予後を悪化せしめないことに連なる。第3にグラム陰性桿菌から *H. influenzae* への逆戻り菌交代の過程で一時期複数菌共存の形を取る場合があるので、すでに報告したように化学療法をせずに前の菌が消失するのを待つことも患者の予後のうえから有意義である。第4に、グラム陰性桿菌が複数菌エピソードの関与菌として出現しても、その菌は必ずしも起炎性を発揮せず、化学療法なしに自然消失する場合もみられる。それゆえ、これらのグラム陰性桿菌が出現する度に、抗生物質を投与するということは、一定方向への菌交代を助長し、予後を悪化させる可能性が高いので、出現菌の起炎性を臨床的に充分検討することが特に重要である。

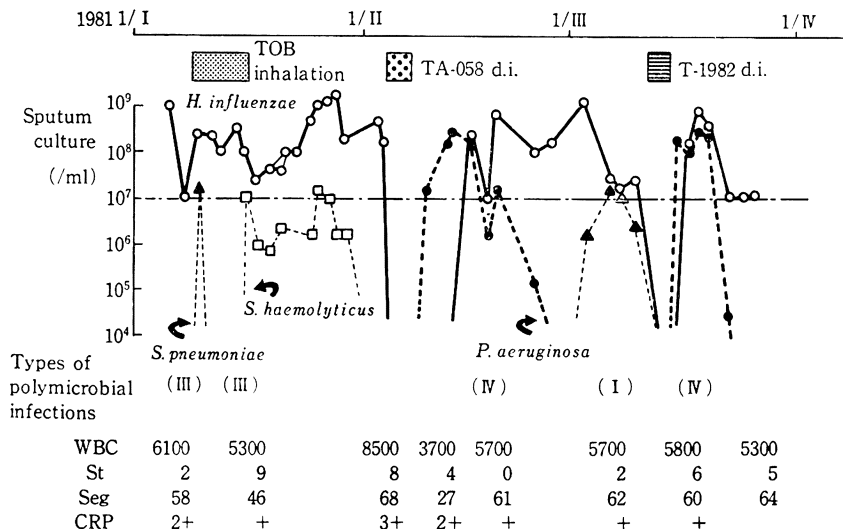
4. 複数菌エピソードの臨床的検討の実際例

前項で行なった複数菌の出現とその評価、これに基づく型分類の決定について具体的に示すため慢性細気管支炎の1症例を提示する (Fig. 5)。

〔症例〕 K.M. 女性 82 歳、慢性細気管支炎。

昭和 49 年秋より咳嗽、膿性痰の出現に気付く近医で治療を受けていたが、次第に膿性痰が増加、年間を通じて持続し、呼吸困難も出現したため昭和 54 年 6 月当科に紹介された。以後、当科入院ならびに外来にて治療を続けているが、*H. influenzae* による繰返し感染、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* などとの複

Fig. 5 Chronic bronchiolitis K.M. 82 y. o. female



数菌感染や菌交代を頻繁に繰り返しており、今回は5回目の入院中であった。

図示のように、*H. influenzae* 感染に対し、TOB 20 mg 吸入1日3回の治療を行なったところ、*S. pneumoniae* が1回だけ $\geq 10^7$ /ml 出現し翌日には消失していた。本菌の出現に伴う臨床症状の増悪は全くなく、本菌は起炎性なしと判定され、このエピソードは第Ⅲ群と判定した。次いで同様に *S. hemolyticus* が出現した。本菌は TOB 中止後 *H. influenzae* の増加と一致した増加の傾向を示したが臨床症状の変化は伴わず、化学療法をすることなしに自然消失し第Ⅲ群と判定した。次いで TA-058 によって *H. influenzae* を消失せしめた後 *P. aeruginosa* が交代菌として出現したが臨床症状は改善したままで菌交代現象に止まり、*H. influenzae* が再出現し膿性痰が増加するに従い *P. aeruginosa* は徐々に消失し、第Ⅳ群のエピソードと判定した。次に、*S. pneumoniae* が出現し *H. influenzae* の菌数は 10^6 /ml から 10^7 /ml に減少したが膿性痰量、呼吸困難などの症状はさらに増悪し、T-1982 投与で両菌が消失するとともに臨床症状は改善し、このエピソードは第Ⅰ群と判定した。再び *P. aeruginosa* への菌交代が起こったが、T-1982 投与を中止すると3日目には *H. influenzae* が再出現し、*P. aeruginosa* は減少消失した。したがって第Ⅳ群である。

5. 10^7 /ml 以下の複数菌に関する検討

同一喀痰内では細菌数が同時に $\geq 10^7$ /ml に達しなかったが、その前後で複数の有意菌種が 10^5 /ml 以上同時に存在し、臨床的に複数の菌種の関与に意義が見出されたものを抽出したので参考のために記載する。

全部で16名19エピソードであるが、内6名は上述の複数菌エピソードの患者と同一人で、先の検討と異なる時期のエピソードであった。一方が $\geq 10^7$ /ml で他方が $10^5 \sim 10^6$ /ml のものが13エピソード、同時喀痰で両者ともに 10^6 /ml のものが6エピソードであった。関与菌種は *S. pneumoniae* 10, *S. aureus* 8, *H. influenzae* 6, *P. aeruginosa* 6, *E. coli* 4, *K. pneumoniae* 3, *E. aerogenes* 1, *P. maltophilia* 1 であり、先の複数菌分類第Ⅰ群に相当するものが5、第Ⅱ群が5、第Ⅲ群が5、第Ⅳ群が4エピソードであり、菌交代の途中過程と考えられ、この前後で各菌種が単独に 10^7 /ml に達しているものは第Ⅳ群の4エピソードであった。これらの結果は、前項までの複数菌エピソードの分類成績の変更を要するようものではなかった。

III. 考 案

緒言に述べたように、現在、複数菌感染という用語が急速に拡大使用されているが、その内容には統一された

基準がみられない。上田ら¹⁾のように、immunocompromised host にみられる opportunistic infection における複数菌関与症例に限ろうとする提案もあるが、これとても宿主防御能低下状態や、細菌の病原性を明確に区分することは困難である。私どもの報告した続発性免疫不全患者における感染の検討成績¹²⁾では、免疫不全群で呼吸器、尿路などの感染率が高く、また菌交代の発生も免疫不全のない群よりも高いが、*Pneumocystis carinii* や *Cytomegalovirus* による終末期感染を除けば、起炎菌の内訳は非免疫不全群と大きく異なることはなかった。また、細菌側からみても、同一の菌種でも症例および菌株ごとにその起炎性は異なり、たとえ喀痰から細菌が $\geq 10^7$ /ml 検出されても *K. pneumoniae* のように臨床的有意性が50~60% というものもあり⁹⁾、また一方、従来呼吸器においては非病原性としていた *S. faecalis*¹⁰⁾ や *B. catarrhalis*⁷⁾ も単独で下気道感染の起炎菌となり得ることもすでに私どもが報告したところである。さらに近年、緑膿菌以外のブドウ糖非發酵菌の分離頻度および分離菌種も増加しており、起炎菌の実態が大きく変貌している。そのうえ、血液や髄液から複数菌種が検出された場合と異なり、呼吸器感染症においては、気管支局所採痰法^{9,13)}や直接肺穿刺法、あるいは手術における切除肺培養などを除いた起炎菌検索法では、分離された菌がすべて下気道感染に関与したと考えることは不可能である。

以上のような理由から、呼吸器感染症における複数菌関与の実態を捕え、臨床的意義を検討するためには、呼吸器感染症に広汎に適用でき、客観性のある基準が不可欠である。そこで、すでに私どもが確立した喀痰細菌定量培養法を用い、現時点までに私どもが起炎菌としての有意性の確認を終えている菌種が $\geq 10^7$ /ml 検出されたとき、これを推定起炎菌として臨床的意義の検討を行なうということを今回の研究の基盤とした。さらに、複数菌エピソードの基準も、同一検体から同時に複数の推定起炎菌が得られたものと限定した。これについては、成績の最後に、一方の菌種が $\geq 10^7$ /ml に達せず $10^5 \sim 10^6$ /ml で臨床的意義の認められたものを追加しておいたように当然批判が出てくると思われる。すなわち、真下¹⁴⁾が述べているように、複数菌という考え自体が、CFSの登場により、緑膿菌感染症治療時に高頻度にくる他菌種への菌交代について、その菌種が元々CFS投与前から少量存在していたのではないかと疑うことから出てきたとする立場である。この意見の極端な場合は、私どもの喀痰定量培養法の検出感度以下の 10^5 /ml 以下で共存していたのではないかととの質問にも遭遇した。しかしながら、すでに私どもが気管支局所採痰法で

証明しているように、上気道分泌物の飛沫とともに上気道細菌叢が、あるいは、空中の浮遊細菌が絶えず気道末梢まで吸入されていることを考えれば5桁以上少ない菌数の細菌の共存を問題とすることは意味が薄く、むしろ、上気道細菌叢の菌種を問題とすべきであろう¹⁵⁾。さらに、同一患者の肺内においても、気道ごとに感染菌種の異なる場合があることもすでに私どもが証明しており、したがって、同一感染病巣における複数菌関与の検討という意義をより確実にするため、同一の喀痰からいっしょに検出された場合という限定を設けた。

以上の方針で行なった今回の結果は、成績の項にまとめおよびコメントを付して記したように、従来から私どもが報告・主張してきたものを定量的に裏付ける結果であった。すなわち、単独でも起炎菌となる頻度の高い *H. influenzae* と *S. pneumoniae* はまた同時共同して起炎菌となる頻度も高く、すでに報告¹⁰⁾した症例のように両菌が同時に増減を示す症例も少なくない。また従来共存することが少ないと主張してきた *H. influenzae* と *P. aeruginosa* は、今回6例の複数菌エピソードが認められたが、経時的な観察の結果、これらはすべて菌交代の一時期における現象であり、特に5例の逆戻り菌交代症例では、*H. influenzae* が *P. aeruginosa* を駆逐した形であり、従来からの私どもの主張は正しかったと判断される。一方、Fildes Broth 中に両菌を接種し18時間培養後の各菌種の菌数を調べたところでは、両菌ともに単独接種時の増殖と差がないことを報告¹⁷⁾しており、したがってこの両菌の関係は宿主の関与があって初めて成立するものであろう。*S. aureus* は、以前私どもが *P. aeruginosa* と共存しやすいことを指摘した当時に比べて分離頻度が少なく、複数菌エピソードが9と少ないためその成績を評価するのは困難であるが、内4エピソードがグラム陰性桿菌との共存であり、しかも、今回の分類の第Ⅱ群すなわち化学療法中に交代菌として出現しているものが多い点で *S. pneumoniae* とは非常に異なっている。

今回の複数菌エピソード症例の疾患背景および重篤な基礎疾患の保有状態をみると、確かに宿主の全身および気道局所の感染防御能の低下した症例に複数菌エピソードが多いということが理解される。しかし、一方、第Ⅰ群で示されるように協調的に起炎性を発揮している24エピソードを除くと、残りの大部分は化学療法による菌交代として複数菌が出現したもので、すでに報告した、慢性呼吸器感染症における菌交代⁹⁾、および続発性免疫不全患者における菌交代¹²⁾と同じ現象と考えられる。さらに、*P. aeruginosa* の減少と *H. influenzae* の増加が同時に起こり菌数のクロスが起こるものも菌交代の解析

ですすでに報告⁹⁾した事実である。

以上、今日の段階における呼吸器感染症にみられる複数菌感染の意義を、複数菌感染の条件を設定したうえで明らかにすることができたが、単に複数菌の出現に目を奪われることなく、臨床的にその起炎性を見極める努力が大切であることを強調しておきたい。

以上の要旨は第30回日本化学療法学会総会にて発表した。本研究は文部省：科学研究費“細菌の口腔内定着とそれ由来する下気道感染の解析並びにその防止に関する研究”の援助によって行なったものである。

文 献

- 1) 上田 泰, 他：シンポジウム“複数菌感染をめぐって”。*Chemotherapy* 30: 199~215, 1982
- 2) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆：呼吸器感染症の臨床病理学的診断。(3) 材料採取上の問題点。*臨床病理* 19: 248~253, 1971
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛：喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義—。*日本胸部疾患学会雑誌* 16: 77~89, 1978
- 4) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆：慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的知見及び喀痰中抗生物質の動態新知見(付：気道感染図)。*日本胸部臨床* 30: 17~25, 1971
- 5) 松本慶蔵：呼吸器感染症。*内科* 29: 205~214, 1972
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 今岡 誠, 本田一陽, 木村久男, 西岡きよ：最近の肺炎107例の解析。*日本医事新報* No. 2699: 27~31, 1976
- 7) 松本慶蔵, 永武 毅, 渡辺貴和雄：*Branhamella catarrhalis* 慢性呼吸器感染症。*日本医事新報* No. 2961: 31~34, 37~40, 1981
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛, 力富直人：難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。*日本内科学会雑誌* 70: 534~545, 1981
- 9) 松本慶蔵：気管支局所採痰法・喀痰内細菌叢の定量培養法。*臨床と細菌* 2: 311~317, 1975
- 10) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 渡辺貴和雄：*Enterococcus pneumoniae*。*臨床成人病* 8: 1079~1084, 1978
- 11) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 玉置公俊, 鈴木 寛, 宍戸春美, 渡辺貴和雄：緑膿菌慢性呼吸器感染症を対象としたCefsulodin (SCE-129)の基礎的・臨床的研究—逆戻り菌交代に関する考察—。*Chemotherapy* 27(S-2): 229~239, 1979
- 12) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 力富直人, 鈴木 寛, 野口行雄, 宍戸春美, 山本真志, 土橋賢治, 田口幹雄, 吉田俊昭, 宮崎昭行：続発性免疫不全と肺感染症。*医学のあゆみ* 117: 659~666, 1981
- 13) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一：新しい気管支局所採痰法。*日本医事新報* No. 2296: 15~19, 1968

- 14) 真下啓明：複数菌感染。臨床と細菌 8:109~112, 1981
- 15) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 原田知行, 永武 毅, 力富直人：感染症と炎症。炎症 1:343~353, 1981
- 16) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 山本真志, 井手政利：肺の Opportunistic infection。呼吸と循環 27:857~862, 1979
- 17) 松本慶蔵：インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究。感染症学雑誌 48:117~125, 1974
- 18) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 穴戸春美, 渡辺貴和雄：呼吸器感染症—ヘモフィルス感染を中心—to。医学のあゆみ 111:944~953, 1979

STUDY ON POLYMICROBIAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, UTILIZING THE QUANTITATIVE SPUTUM CULTURE METHOD

YOSHIO UZUKA, KEIZO MATSUMOTO, NAOTO RIKITOMI

TSUYOSHI NAGATAKE, TOMOYUKI HARADA, YUKIO NOGUCHI

HARUMI SHISHIDO and KIWA O WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University

The present study has been performed to clarify the significance of polymicrobial respiratory tract infections with the special reference to respiratory pathogens and normal flora bacteria.

Thirty-eight patients, who had 60 episodes of polymicrobial respiratory tract infections for a year, January to December 1981, were subjected to this study, consisting of 16 chronic bronchitis, 7 bronchiectasis, 3 chronic bronchiolitis and so forth. During the same period, 2009 samples of sputa from 339 patients who were both outpatients and inpatients of our clinic were cultured by use of the quantitative sputum culture method. When more than 10^7 cfu/ml of 2 or more respiratory pathogenic bacteria were isolated from a sputum simultaneously, it was defined as polymicrobial respiratory tract infection.

In 277 episodes of all the respiratory tract infections, 60 episodes (21.7%) were polymicrobial infections, that consisted of 124 strains of 22 species of various bacteria. Thirty-four strains of *Haemophilus influenzae* (27.4%), 23 strains of *Streptococcus pneumoniae* (18.5%), 14 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (11.3%), 9 strains of *Staphylococcus aureus* (7.3%), and 7 strains of *Klebsiella pneumoniae* (5.6%) were included in 124 strains. Twenty episodes of combination of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* were the most frequent combination, and the second one was combination of *P. aeruginosa* and *H. influenzae* (6 episodes), out of which 5 episodes were the retrograde superinfections. Most of gram-negative bacilli other than *H. influenzae* and *P. aeruginosa* were combined with each other, appearing as colonization and disappearing spontaneously.

Seven types of polymicrobial respiratory tract infections were grouped in terms of effect of chemotherapy, bacterial interaction, and clinical manifestation.

Clinical significance of polymicrobial respiratory tract infections, interaction of underlying diseases (compromised host) and polymicrobial infections, and designed chemotherapy against *P. aeruginosa* have been discussed.