

呼吸器感染症

総編集 三嶋理晃
専門編集 藤田次郎

Advanced Approach to
Respiratory Practice

序

中山書店の《呼吸器疾患 診断治療アプローチ》シリーズは、「呼吸器診療のスタンダードとアドバンスをきわめる」を目的としている。このたびシリーズ2冊目として『呼吸器感染症』を上梓する運びとなった。

かぜをはじめとして、気道感染症から肺炎に至るまで、呼吸器感染症は最も頻度の高いcommon diseaseとして人類を悩ませている。『呼吸器感染症』を編集するに際し、大きく総論(1章、および2章)、および各論(3章)に分けて、呼吸器感染症の診断と治療を取り上げた。また特殊病態下(免疫抑制患者)の呼吸器感染症(4章)、および抗菌薬の使い方のポイント(5章)を示すとともに、呼吸器感染症の診断と治療に関する話題を“Debate”や“Mini Lecture”などのコラムとして取り上げた。

適切な呼吸器感染症診療を実践するためには、感染症のメカニズム、また検査の種類と意義、各感染症治療の実際、薬剤の種類と特徴などを把握する必要がある。本書では、呼吸器感染症の検査・診断を理解した上で、重症度に応じた各感染症の標準的治療、およびプロフェッショナルの治療のコツを示し、また感染症治療薬を解説することで、今後の呼吸器感染症診療に寄与するものを目指した。

ご執筆いただいた先生方は、わが国における代表的な呼吸器感染症の専門家であり、これらの先生方から執筆のご快諾をいただいたことを、編集者として心から感謝したい。執筆者の熱意により、素晴らしい内容の原稿を揃えることができ、この『呼吸器感染症』は現時点では、呼吸器感染症に関する成書としては最高のものの一つであると自負している。

本書が、多くの臨床家の座右の書として活用されることを心から期待する。

2017年7月

藤田次郎

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学(第一内科)

CONTENTS

1章 呼吸器感染症診療の基礎知識

呼吸器感染症とは—その動向	鳥羽聡史, 門田淳一	2
呼吸器感染症の分類と特徴	野口真吾, 迎 寛	9
呼吸器感染症の関連ガイドラインの概要		
日本のガイドライン	関 雅文	17
欧米のガイドライン	井手昇太郎, 今村圭文, 迎 寛	27

2章 呼吸器感染症の診断・検査—確定診断までのアプローチ

呼吸器感染症の診断ポイント		
問診のとり方	喜舎場朝雄	40
身体所見のとり方	原永修作	46
呼吸器感染症を疑った場合に行う検査—手順とポイント		
喀痰検査	田里大輔	51
血液培養検査	仲松正司	57
ウイルス学的検査	平松和史	62
Mini Lecture MERSの現状は？	加來浩器	68
胸部単純X線撮影	高橋雅士	71
肺炎のCT診断	岡田文人, 安藤ゆみ子, 大内恵理	79
迅速診断法の特徴と使い方	館田一博	89
遺伝子検査	小佐井康介, 柳原克紀	93
血清学的検査	吉田耕一郎	98

3章 呼吸器感染症の診断と治療

かぜ症候群	服部 登	104
インフルエンザ	池松秀之	109

CONTENTS

Mini Lecture 鳥インフルエンザの現状は？	大石和徳	116
急性気管支炎	山本善裕	118
百日咳	岡田賢司	122
ウイルス性肺炎	石田 直	128
Mini Lecture SARSの行方は？	川名明彦	136
ヒトメタニューモウイルス呼吸器感染症	金城武士, 藤田次郎	138
細菌性肺炎	川波敏則	143
Debate 重症肺炎におけるステロイド投与の意義は？	横田恭子	150
Debate 肺炎球菌ワクチンの使い分けは？	永井英明	153
誤嚥性肺炎, びまん性嚥下性細気管支炎	寺本信嗣	156
マイコプラズマ肺炎	田中裕士	162
クラミドフィラ・ニューモニエ肺炎	宮下修行	167
Mini Lecture 非定型肺炎の行方は？	藤田次郎	174
オウム病	時松一成	176
Q熱	渡辺 彰	182
レジオネラ肺炎	比嘉 太	189
肺放線菌症, 肺ノカルジア症	岸 建志	194
肺真菌症	田代将人, 泉川公一	199
MRSA肺炎	中嶋一彦, 竹末芳生	206
多剤耐性緑膿菌による呼吸器感染症	山口敏行, 前崎繁文	214
肺結核症(結核性胸膜炎)	仲本 敦	219
非結核性抗酸菌症	南宮 湖, 長谷川直樹	225
寄生虫性肺疾患	平田哲生	232
ニューモシスチス肺炎	藤井 毅	238
気管支拡張症, びまん性汎細気管支炎, 副鼻腔気管支症候群	平松和史	244
胸膜炎	梅木健二, 門田淳一	249
肺膿瘍	矢寺和博, 野口真吾	253
Column Lemierre症候群	村松弘康	258

4章 特殊病態下(免疫抑制患者)の呼吸器感染症

HIV感染者における呼吸器感染症	照屋勝治	262
免疫不全者の呼吸器感染症	古川恵一	271
治療(特に分子標的療法)に関連する呼吸器感染症	亀田秀人	279
医療・介護に関連した呼吸器感染症	進藤有一郎, 長谷川好規	285
院内肺炎と人工呼吸器関連肺炎	志馬伸朗	291
Column 原発性線毛運動不全症(PCD)の病態解明	厚美慶英, 玉置 淳	298

5章 抗菌薬の使い方のポイント

抗菌薬使用の原則—de-escalation therapy (DET)	健山正男	304
PK/PDに基づく抗菌薬の使い方	萩原真生, 山岸由佳, 三嶋廣繁	312
予防投薬のあり方	新里 敬	321
Column レスピラトリーキノロンの使い分け	藤田次郎	328
Mini Lecture 抗菌薬中止のタイミングは?	小川 拓, 三笠桂一	330
Mini Lecture 呼吸器感染症における吸入療法の意義	山田康一, 掛屋 弘	333
付録 抗菌薬一覧表	堀 誠治	338
索引		346

呼吸器感染症の診断と治療

ヒトメタニューモウイルス呼吸器感染症

症状の特徴

- ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は、健常人において上気道炎の原因となる呼吸器ウイルスの一つであるが、小児や高齢者、また血液悪性疾患患者などの免疫低下宿主においては、上気道炎にとどまらず下気道感染症を起すことが知られている。
- 小児hMPV感染症の臨床症状を調査したこれまでの主要な論文¹⁻⁴⁾をもとに、小児における各種症状の出現頻度を**1**にまとめた。これらの研究結果をみると、どの研究においても喘鳴が約半数に認められている。
- 生後1か月から13歳までの小児を対象とした本邦からの報告⁴⁾によれば、外来と入院患児から採取された鼻咽腔スワブ637検体のうち、PCR法でhMPVが検出されたのは57検体(9%)であった。hMPV陽性者はすべて生後6か月から6歳までの患児であり、生後6か月未満および10歳以上の患児からはhMPVは検出されていない。
- 臨床症状は頻度の高い順に38℃以上の発熱(97%)、咳嗽(97%)、鼻汁(91%)、咽頭痛(33%)、呼吸苦(26%)であるが、身体所見上、呼吸異常音が65%の患児で認められ、47%の患児で呼気の喘鳴が聴取されている⁴⁾。
- 臨床診断は喘息様気管支炎が37%と最も多く、次いで上気道炎(26%)、気管支炎(23%)、肺炎(14%)であった。気管支喘息の急性増悪は9%の患児で認められている⁴⁾。

▶ hMPV :
human metapneumovirus

ポイント

小児hMPV陽性者の半数で喘鳴がみられる

1 小児hMPV感染症の臨床症状

症状	Williams JV, et al. ¹⁾ (USA, n = 49)	Esper F, et al. ²⁾ (USA, n = 54)	Døllner H, et al. ³⁾ (Norway, n = 50)	Ebihara T, et al. ⁴⁾ (Japan, n = 57)
咳嗽	90%	68%	90%	97%
鼻汁	88%	64%	44%	91%
咽頭痛	NC	NC	NC	33%
発熱	52%	77%	86%	97%
呼吸苦	NC	77%	80%	26%
喘鳴	52%*	51%	56%	47%*
嘔吐	10%	NC	36%	9%
下痢	17%	NC	NC	7%

NC : not checked, *聴診所見としての喘鳴。

(文献1)~4)をもとに作成)

2 小児細気管支炎の原因ウイルス

呼吸器ウイルス	検出頻度
RSウイルス	50~80%
ライノウイルス	5~25%
パラインフルエンザウイルス	5~25%
ヒトメタニューモウイルス	5~10%
コロナウイルス	5~10%
アデノウイルス	5~10%
インフルエンザウイルス	1~ 5%
エンテロウイルス	1~ 5%

(Meissner HC. N Eng J Med 2016 ; 374 : 62-72⁵⁾をもとに作成)

3 成人hMPV感染症の臨床症状

症状・所見	健常な高齢者 (n = 13)	若年成人 (n = 11)	入院患者 (n = 91)
咳嗽	100%	91%	94%
鼻汁	85%	73%	9%
咽頭痛	58%	64%	27%
嘔声	38%	91%	29%
呼吸苦	31%	18%	98%
喘鳴	15%	0%	82%
平均体温(°C)	36.4	36.7	37.8

(Walsh EE, et al. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 2489-96⁶⁾をもとに作成)

- 後述するように、hMPVはRSウイルスと遺伝子学的に近縁なウイルスであり、臨床症状もRSウイルスと同様、喘息様気管支炎、細気管支炎を起こすが、小児の細気管支炎の原因ウイルスは圧倒的にRSウイルスが多く、hMPVは原因ウイルスの5~10%程度を占めると考えられている(2)⁵⁾。
- 小児科領域に比べると成人hMPV感染症の臨床症状を調べた研究は少ない。Walshら⁶⁾がまとめた成人hMPV感染症の総説によれば、成人でも小児と同様にかぜ症状が一般的に認められるが、若年成人では約9割で嘔声があり、また入院となった患者では約8割で喘鳴が認められている(3)。
- hMPVとインフルエンザウイルス、RSウイルスの3つでその臨床症状を比較すると、hMPV陽性患者はインフルエンザウイルス陽性患者と比べると有意に喘鳴が多かった。また50歳以上の入院患者を対象とした同様の研究では、hMPV陽性患者はインフルエンザ陽性患者と比べて有意に発熱と筋肉痛が少なかったと報告されている⁷⁾。

▶ RSウイルス：

respiratory syncytial virus

ポイント！

入院を要する成人hMPV感染症では、咳嗽、呼吸苦、喘鳴が多い

原因微生物と感染経路

- hMPVは2001年、RSウイルスと同様の症状を呈する小児の呼吸器感染症患者28人の鼻咽腔より分離同定された⁸⁾。1958年に採取された72人(8~99歳)の保存血清すべてからhMPVに対する抗体が検出されており、少なくとも50年以上前からヒトのあいだで流行していたことがわかっている。
- hMPVはメタニューモウイルス属に属する一本鎖のRNAウイルスであり、RSウイルスと同じニューモウイルス亜科に分類される。したがって、ヒトに感染するウイルスのなかではRSウイルスが最も近縁なウイルスであり、臨床症状もRSウイルス感染症と類似している。
- 感染経路は飛沫感染や手指を介した接触感染であり、気道の線毛上皮に感染後4~6日の潜伏期を経て発症し、ウイルス排泄期間は7~14日と報告されている⁴⁾。
- わが国における流行時期は3~6月であり、筆者らが2012年、2013年に経験

した沖縄県内の3つの長期療養施設におけるhMPV感染症のアウトブレイクもすべてこの期間内に発生している。

検査手順と鑑別診断

- ウイルス感染症診断のゴールドスタンダードは培養細胞株を用いたウイルスの分離である。しかし限られた施設でしか行うことができず、また検査に時間を要し感度も高くないことから、日常診療の中でウイルス培養検査を行うことは一般的ではない。
- ウイルスの培養検査に代わり、近年、PCR法を用いたウイルス核酸の増幅・検出がウイルス感染症診断に用いられるようになってきた。これはhMPV診断においても然りで、hMPVは増殖が遅く細胞変性効果も低いいため培養細胞株を用いたウイルス検出は困難とされており、その診断にはPCR法が有用である。
- 鑑別診断としてRSウイルスをはじめとする種々の呼吸器ウイルス感染症があげられるため、海外では複数の呼吸器ウイルスを一度にスクリーニングできるPCR検査(マルチプレックスPCR)が日常診療のなかで利用されてきているが、わが国では研究目的の利用が主となっているのが現状である。
- PCR法よりも簡便で利便性の高い診断方法として免疫クロマトグラフィーがある。これまで、イムノクロマト法による迅速診断キットが利用できた呼吸器ウイルスは、インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルスの3つであったが、わが国では2012年からhMPVの迅速抗原検出キットが発売され、利用できるようになった。
- かぜ症状を有する小児を対象に行われたわが国の研究では、鼻咽腔拭い液224検体をリアルタイムPCR法と迅速抗原検出キットの両方で検査し、その診断能比較を行っている⁹⁾。これによれば、リアルタイムPCR法を診断のゴールドスタンダードとした場合の迅速診断キットの感度は82.3%、特異度は93.8%と報告されている。また、発熱出現から鼻咽腔拭い液採取までの日数別に迅速抗原検出キットの陽性率を比較してみると、4日以内であれば80%以上であるが5日以上経過すると50%に落ちることが示されている。

▶ PCR :
polymerase chain reaction

ADVICE

迅速抗原検出キット

現在、市販されているhMPVの迅速抗原検出キットは「チェックhMPV」や「プロラストhMPV」があり、「ヒトメタニューモウイルス抗原定性」として保険点数150点で保険収載されているが、注意しなくてはならないのは「hMPV感染症が疑われる6歳未満の患者で、画像診断で肺炎が強く疑われる場合」にのみ算定できる点である。今後は、高齢者や免疫抑制状態にある患者など、乳幼児以外のハイリスク患者への適応拡大が望まれる。



チェックhMPV (Meiji Seika ファルマ)

治療の実際

- 現在、hMPVに対する特異的な治療はなく、対症療法を行うのが基本となる。重症例に対して抗ウイルス薬であるリバビリン★¹、あるいは免疫グロブリンを投与し有効であったという症例報告があるが、その有効性を実証する比較対照試験は行われておらず、あくまで承認適応外使用となる。

私の治療のコツと工夫

- 上述したようにhMPVに対する抗ウイルス薬は開発されていないが、細菌感染の合併が疑われる症例に対しては、適切な抗菌薬を投与することが重要である。細菌感染合併の判断には喀痰のグラム染色や培養検査などに加え、血中のプロカルシトニン値が参考になることがある。

重症化した場合の対応

- hMPV感染症が重症化した場合には、十分なエビデンスはないがリバビリンや免疫グロブリンの投与を検討する。どのような患者が重症化しやすいかを知っておくことが重要であるが、hMPV感染症が重症化しやすい患者背景として、妊娠37週未満の早産児、2歳未満の乳幼児、65歳以上の高齢者、免疫抑制状態にある患者などがあげられる(4)^{10,11}。
- 上述したように高齢者はhMPVに感染すると喘鳴や呼吸苦を呈することが多く、急性気管支炎や慢性閉塞性肺疾患の増悪、肺炎や心不全で入院となることが多い^{6,12}。また高齢者の長期療養施設におけるhMPV感染症のアウトブレイクが世界各国から報告されている★²。
- 病院や長期療養施設内で多数のhMPV感染患者が発生した場合には、標準予防策に加え、飛沫・接触感染予防策、そして状況によっては集団隔離やコホーティング★³などを行う。

生活指導

- hMPV以外の呼吸器ウイルスも同じであるが、感染患者にはマスク着用を勧め、人混みへの無用な外出は避けるよう指導する。また乳幼児や高齢者などのハイリスク者との接触はできるだけ避けたほうが望ましい。
- 一方、ケアにあたる医療従事者は、基本的なことではあるが手洗いやうがい、手袋やマスク着用を遵守することが感染拡大を防ぐうえで重要である。

(金城武士, 藤田次郎)

★1 リバビリン

リバビリンは本邦ではC型慢性肝炎に適応のある抗ウイルス薬で、ウイルスの核酸合成を抑制してウイルスの複製を阻害すると同時に、ウイルスゲノムの突然変異を誘発し抗ウイルス作用を発揮すると考えられている。なお、リバビリンは比較的高価であり、溶血性貧血をはじめ種々の副作用があることが知られている。

★2

2006年にカナダのケベック市にある高齢者長期療養施設において発生したhMPVのアウトブレイクでは、364人の入所者のうち96人(27%)が急性の気道感染症を呈し、鼻咽腔ぬぐい液を採取することのできた13人中、6人からPCR法でhMPVが検出された¹³。最も感染者が多かった病棟における感染率は72%(43人中、31人)であり、hMPV感染の疑い例も含めると9人が死亡している。

★3 コホーティング

感染患者をグループ化して同じ病室や区域にまとめ、担当する看護スタッフも固定化すること

4 hMPV感染症が重症化しやすい患者背景

- 妊娠37週未満の早産児
- 2歳未満の乳幼児
- 65歳以上の高齢者
- 慢性心疾患
- 慢性肺疾患
- 神経筋疾患
- ダウン症候群
- 免疫抑制状態にある者