

日本人の死亡原因疾患としての呼吸器疾患・ 特に肺炎の最近100年の病態の変貌

洛和会音羽病院 呼吸器内科

日置 辰一郎

高折病院 内科

中島 道郎

【要旨】

戦前・戦中を通じて、我が国における国民の死亡原因はそのほとんどが感染症、特に呼吸器感染症即ち肺炎と肺結核であった。それが戦後、ペニシリンに始まる一連の抗生剤の開発・進展と国民一般の生活水準の向上によって、感染症による死亡者数は激減し、代って癌・心疾患・脳血管障害が主たる死亡原因疾患になった。しかし肺炎による死亡者数は激減したとはいえ、国民全般の長寿化に伴い、依然として高い水準にある。

そこでその、我が国における肺炎の臨床像変遷の概要を、病原体とその対策の観点から、年代順に記述した。①肺炎球菌、②インフルエンザ・ウイルス、③マイコプラズマ、④レジオネラ菌、⑤クラミジア、⑥インフルエンザ菌とモラクセラ菌、⑦黄色ブドウ球菌と緑膿菌、そして、これからの問題として誤嚥性肺炎と肺炎球菌ワクチンについて論じた。

Key words : 抗生剤の出現と耐性化、インフルエンザと肺炎、特殊な肺炎、高齢肺炎、予防法

【はじめに】

少し昔の事になるが、京都府医師会の秋の医学総会が発足した頃の事である。当時、著者・日置は医師会の学術委員会の委員であったが、総会の特別講演の一つとして、「肺炎」について話すよう依頼された。当時は、京都市立病院に在職中で「肺炎」患者を多数診ており、自信があったのでお引き受けした。さて、準備にとりかかったものの、特別講演らしい「纏め」が出来ず、四苦八苦の末、結局、各種肺炎症例の胸部レントゲン写真と原因菌とを次々に展示する事に終わった。後で友人に「あんな総括的で結論のない特別講演はないぞ」と酷評された苦い経験を思い出すのである。そこで今回は、その友人に言われたように「総説」らしく纏めようと努力したが、それがなかなか纏められず、症例群の羅列に終わった。残念ではあるが、それは肺炎という疾患の性質上、止むを得ないものと考えるので、結局今回も、各種の肺炎を病原体別に列挙し、それに自己経験症例を当て嵌めて記述することにした。

病理的に、生体に肺炎の形態をもたらす病原体は、インフルエンザ・ウイルス・各種細菌（球菌・桿菌）・真菌、あるいはそれらの中間存在的微生物等々、多種多様であり、またそれに対する生体反応も様々で、決して同一ではあり得ない筈なのに、形態の上から病原体を鑑別することが出来ない、というのが実情である。

【ペニシリン等の抗生剤の出現による肺炎患者の減少】

日本人の死亡原因疾患の第1位は、戦前、戦中まで、常に感染性疾患であった事は、本誌の前編までに、著者らが、既に述べて来た所である。そしてその感染性疾患の中でも、20世紀初期より、第二次世界大戦の終るまでは、肺炎が大多数を占め、従ってそれが日本人の死亡原因の第1位であったのである。

戦後になって、癌及び血管系疾患である心筋梗塞と脳梗塞が、日本人全体の死亡原因の第1、2位を占めるに至り、現在、肺炎は第3位に退いた。

第一次世界大戦が終わった1918～19年に見られたインフルエンザの大流行は世界的規模に広がり、日本だけでも49万人が死亡したのであるが、その直接死因は、大半が肺炎であった。しかも、剖検の検討からインフルエンザ菌の単一病原説は否定され、インフルエンザ・ウイルス説が浮上したのであった。しかし、その後の多くの研究によって、後に述べる如く、この時の肺炎は病原体別に、インフルエンザ・ウイルス単独感染型・各種肺炎菌感染型・インフルエンザ・ウイルス+各種肺炎菌混合感染型、の3様態がある、と観察された。この時のインフルエンザ流行の状況については、学生時代の講義でも色々の話を聞かされたが、諸先輩の思い出話が主な印象であり、あまり学問的な話は記憶に残っていない。どうやら、それぞれを形態的には区別出来ない状況であったらしい。

肺炎については、1940年に日本内科学会の宿題報告として、柴田 経一郎¹⁾による極めて精細な研究報告があり、肺炎球菌肺炎が中心で、その臨床・病理・病原体について広範囲にわたり詳細に述べられている。当時の肺炎の95.9%がこれで、大葉性肺炎は20歳代に多く、小葉性肺炎は高齢者に多く見られたが、全体の致命率は約70%と高率であった。この状況は、『肺炎は予後の極めて悪い疾患』という認識のまま、ペニシリンが出現するまでは殆ど変ることなく推移した。1950年代になり、ペニシリンの臨床応用が普及するにつれ、肺炎は急速に治療し易い疾患になった。特に、その初期の開発・普及段階時代には、ペニシリンは肺炎球菌始めグラム陽性球菌に対し、少量でも十分に強い静菌性或いは殺菌性を有していた為に、今日と比べるとごく少量で著しい効果を発揮し、以後著明に患者数の減少に向かって行ったのである。その後、セフェム系、テトラサイクリン系、キノロン系等々の開発と普及が進み、この疾患の減少傾向は益々顕著に進行したのである。

【インフルエンザ流行時の肺炎の原因病原体は何であったか】

20世紀に入り、インフルエンザの3大流行があった。そのうち、1957～58年間に見られたアジア型インフルエンザ流行時の病原ウイルス (H2N2) について、Louria²⁾により報告された肺炎の病理学的研究は重要で、インフルエンザ性肺炎には、純ウイルス肺炎、ウイルスと細菌との同時混合感染肺炎、二次的細菌性肺炎の3者がある、と明記された。

なお、この時の感染細菌は、当時肺炎起炎菌として最も普遍的であった黄色ブドウ球菌であったが、この肺炎起炎細菌はその流行時期によって変動があり、今日の段階で最も普遍的な起炎菌は肺炎球菌とされている。

【非定型肺炎 (マイコプラズマ肺炎) : Primary Atypical Pneumonia : PAP】

京都市立病院呼吸器科として、多くの肺炎患者を診察しているうちに、普通の肺炎と少し様子の異なる肺炎、すなわち、4年ごとに流行し、マクロライドが良く効く肺炎、があることに気付いた。当時、原発性非定(異)型肺炎(primary atypical pneumonia : PAP³⁾)と呼ばれていた肺炎である。病原体はMycoplasma pneumoniaeで、若年者(小・中学生)の多くに見られた。相当数の症例を診たが、簡単に治癒し得たので喜ばれた。暫くの内に何故か、4年毎というサイクルは消失して行った。かなり多くの症例を診たと思うが、詳しく検討する事もなく、扱い易い肺炎という印象を残しただけに終わった。

【レジオネラ肺炎 (在郷軍人病)】

著者らの京都市立病院時代、薬剤師の一人が、休暇に友人達とグループで温泉旅行に行き、帰宅した翌日、風邪気味であったのが急に倦怠感が強くなり、頭痛、高熱が出て来たと言って受診、レントゲン写真上広範な大葉性肺炎像を認めたので、直ぐに入院させた。年齢：58歳、身長：180cm、体重：80kg、平素は極めて健康な頑強な男性で、かなりの喫煙家であるが、苦しそうに寝ていて時々、訳の判らぬうわ言を言う。普通の肺炎ではなさそうなので、これは当時話題になっていた、「レジオネラ肺炎」⁴⁾(註)ではなかろうかと考え、種々抗生剤を工夫した結果、解熱、病状改善、治癒に漕ぎ着ける事が出来た。同時に喀痰を専門機関に送り、起炎菌の同定を依頼したところ、起炎菌は予想通り、Legionella pneumophilaであった。思い出深い症例である。その頃同様の重症肺炎の症例報告が各地でなされ、最近にも、私どもは同様症例を1例経験しているが、わが国における本症報告例数は、欧米諸国に比べさほど多くはなく、温泉宿や24時間風呂から感染・発症している症例が多いのが特徴である⁵⁾。

(註) 1976年、アメリカはフィラデルフィアの某ホテルで、在郷軍人の大会が開催された際、参加者の中から同時に多数の肺

炎患者が発生した。難治性で予後の悪い症例も多く、死者も出た。事件当初、この疾患は“在郷軍人病”と呼ばれた。レジオネラ菌が空調の冷却水中で繁殖し、それが空調のダクトを介して館内にばらまかれ、大量発症となったものである。

【クラミジア肺炎】

以前から鳥類を扱う業者仲間によく感染・発病する肺炎があることが知られており、鸚鵡病と呼ばれてきたが、今日では鳥に限らず広くペット間に広まっていることが報告されている。病原体はChlamydia psittaciと呼ばれる。これによる肺炎は重症で、家族内で同時に感染・発病したとする報告⁶⁾もある。同じクラミジア肺炎でも、Ch. pneumoniaeあるいはCh. trachomatisと名付けられたクラミジアによる肺炎は軽症例が多く、感染に気付かない症例もあると聞く。症例の多くは共に感染抵抗力の弱い乳幼児や高齢者に見られる。特にCh. trachomatisは、むしろ性器感染症が本態であるが、それが妊婦であれば、新生児に肺炎や結膜炎を発症するという特徴がある。

治療としては、Legionella及びChlamydiaは共に細胞内寄生体なので、細胞膜透過性の強いニューマクロライド系（クラリス・ジスロマック）や、ニューキノロン系（クラビット・アベロックス）・テトラサイクリン系（ミノマイシン）などの使用が勧められる。しかも両者肺炎は重症化する例があるので、それらの早期診断・投与開始が求められる。

【インフルエンザ菌と、モラキセラ(ブランハメラ)カタラーリス菌による肺炎】

インフルエンザ菌 (Haemophilus influenzae) は、1918年、スペイン風邪が流行した時に、患者の喀痰中から分離された菌で、当初はこれがインフルエンザの病原体と考えられ、この名称になった。しかし3章で述べた如く、インフルエンザ流行時の肺炎は肺炎球菌など、本菌以外の菌の方が主役であると判り、いつしかあまり重要視されなくなっていた。それが松本慶蔵ら^{7)~9)}の研究により、1967年以来、市中肺炎・気管支肺炎の病原菌として重要な菌であると見直され現在に至っている。

モラキセラ (ブランハメラ) カタラーリス (Moraxella <Branhamella> catarrhalis) は、それまでは口腔内常在菌であったものが、突然、1980年以来 β -lactamase産生能を持つ抗生剤耐性病原細菌に変貌したという新顔病原体であ

る。市中肺炎の病原菌としても重要であることが、松本らによって明らかにされた。

【抗生剤耐性黄色ブドウ球菌の出現と、緑膿菌による肺炎の問題】

前述した如く、1957~58年のアジア型インフルエンザ流行時に見られた二次的肺炎における病原菌は、最も普遍的な化膿菌である黄色ブドウ球菌（黄ブ菌）であったが、時代が下がるにつれ、それによる肺炎にペニシリンが効かない患者が出現してきた。即ちペニシリン耐性菌肺炎の出現である。そしてそれは、本菌が β -lactamase産生能を持ったことが耐性獲得につながったものと判明した¹⁰⁾。その後、 β -lactam系以外の、例えばセフエム系抗生剤などが導入されて、黄ブ菌に対し強い抑制があったが、1980年代に入り、メチシリン耐性黄ブ菌（MRSA）と総称される、さらに広範囲な抗生剤（多剤）耐性の黄ブ菌が出現するようになった。これは、感染に対して抵抗力の弱い、基礎疾患を持つ入院患者間における院内感染肺炎として極めて重大な問題を提起することになった。しかもそれが今日ではごく普通の事態となってきているが、その上更に最近、最後の切り札的抗生剤たるバンコマイシンに対してすら耐性を持つMRSAが、広く小児の副鼻腔から証明されたとする報告がなされるに及び、事態深刻化に拍車がかかった。だが、それから更に、MRSAによる市中肺炎の流行を懸念する声まで上がってきたのは、それは行き過ぎで、MRSA問題はあくまで院内感染予防レベルの問題であると考えられる。

緑膿菌は土壌中にも存在し、多くの抗菌薬に対し自然耐性を保有する常在菌で、健康な個体に対しては病原性が弱く、時に、慢性重症疾患々者とか種々原因による免疫不全患者等に感染を見る場合がある菌である。その場合、本来有効な抗生剤が少ない中で、最近では次々に新合成の抗菌薬： β ラクタム系・アミノ配糖体系・ニューキノロン系から更にはカルバペネム系抗生剤に迄耐性化が進んで来ている、との報告がなされている。しかし上述したように、本来病原性の低い本菌に感染するという事は宿主の方に問題があり、本菌に有効な化学療法云々よりも、宿主対策を強化することの方が治療の本筋であろう。

【高齢者肺炎、特に誤嚥性肺炎について】

肺炎は高齢者死因の大部分を占めている。それは、ほかの

致死的疾患の場合は高齢に達する迄に死亡するケースが多いから、寿命年齢に達してからの直接死因は、自然死、さもなくば肺炎死、ということになると考えられる。人間は加齢とともに感染に対する自然抵抗力が低下する結果、他に基礎疾患がなくとも、軽い風邪がこじれて肺炎につながり、それが直接死因となる場合も少なくない。しかしそういう単純な肺炎の場合は起炎菌も単純で、抗生剤の選択に苦慮することは稀であり、治療は特に困難ではない。以前、高齢者肺炎の起炎菌として肺炎桿菌が注目されたことがあったが、現在では否定的で、やはり肺炎球菌の方が主力と目されている。

高齢者には誤嚥が多いので、誤嚥性肺炎による死亡が注目されている。その対策は予防が大切で、まずは口腔内細菌のコントロールであり、次には誤嚥の予防として、アマンタジン、ACE阻害剤、カプサイシンの投与が有効である、という佐々木英忠¹²⁾の優れた報告がある。彼等の言うように、誤嚥の原因は『大脳基底部の多発性小梗塞』にあるというのであれば、その予防対策が最も重要になる。

この肺炎の治療としては、好気性菌、嫌気性菌両者の混合感染があると考えられるので、広領域βラクタム系抗生剤とクラリダマイシンの併用が広く用いられている。なお、重症例では菌血症も考えられるので、治療薬の選択には、喀痰検査のみならず、血液培養の抗菌スペクトル検索も有用である。

【呼吸器感染症に対する予防注射】

—インフルエンザワクチン、肺炎ワクチンによる予防の重要性—
わが国では、65歳以上の高齢者に対し、一斉に、一部公費負担でインフルエンザの予防注射が実施されている。インフルエンザは、それから更に肺炎に進行し、死亡する症例が多いので、これはそういう事態を避けるための措置である。

種々ある細菌感染症のうち、今日最も重要視されている肺炎球菌肺炎に対する予防には、本菌23価夾膜ワクチン注射の有効性が証明されている¹³⁾。5年に1度の接種でよく、各人に大した負担にならないのに、わが国では普及率が低いと聞く。残念なことである。肺炎に罹患すればたちまち致命的結果を齎す『在宅酸素療法患者』『COPD患者』『線維化肺疾患患者』等々の基礎疾患罹患患者には、絶対このワクチン注射を受けるよう教育する必要がある。

〈最近100年の肺炎の病態の変貌については、次の機会に統計を示して発表することとする。〉

【終りに】

このところ、日本呼吸器学会から、『市中肺炎治療ガイドライン』『院内肺炎治療ガイドライン』『医療・介護関連肺炎診療ガイドライン』と、肺炎診療のガイドラインが次々に刊行されてきている。日置はこれらの刊行に関係してきたが、多くの医療関係者から広く利用されていることを嬉しく思っている。これらが更に定期的に改訂・増補されて益々多くの人々のお役に立ってくれることを期待している。

【引用文献】

- 1) 柴田経一郎：肺炎の臨床. 日内会誌 1940; 28 : 553
- 2) Louria DB, et al : Studies on influenzain the pandemic of 1957-1958 2 Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959; 38 : 213
- 3) Chanock RM. Et al : Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc Natl Acad Sci USA 1962; 48 : 41
- 4) Fraseer DW, et al; Legionnaires' disease Description of an epidemic pneumonia. N Engl J Med 1977; 297 : 1189
- 5) 齋藤 厚：グラム陰性桿菌感染症レジオネラ属. 井村裕夫 他編. 最新内科学大系27細菌感染症. 中山書店、東京、1994 : 169-175.
- 6) Boman J, Hammershlag MR : Chlamydia pneumonia and Atheloscrosis : Critical assesment of diagnostic methods relevance to treatment studies. Clin Microb Rev 2002; 15 : 1.
- 7) 松本慶蔵：インフルエンザ. 日本臨床内科医会誌 2002; 16 : 471.
- 8) 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 1974; 48 : 117
- 9) 松本慶蔵 ほか：Branhamella catarrharis 性呼吸器感染症. 日本医事新報1981; (2961) : 31
- 10) 松本慶蔵 ほか：難治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981; 70 : 53
- 11) 佐々木英忠：第99回の本内科学会宿題報告—老年呼吸器疾患の克服 日本内科学会雑誌 2002; 91 : 64
- 12) Nicol KL; The addictive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 1999; 17 : s91