原著

重症気管支拡張症における肺緑膿菌感染増悪の治療経験

宮川 知士, 中島千賀子, 横山 美貴
土屋 康子, 雫本 忠市
(国立小児病院呼吸器科)

要旨: 線毛運動異常症 (ICS) の20歳女性と嚢胞性線維症 (CF) の11歳男子における肺緑膿菌感染増悪の治療経験を比較検討した。ICS 例は息切れ・発熱を主訴とし, 著明な発熱・炎症反応亢進・胸部レントゲンにおける肺野の浸潤影を特徴とした。これに対して, CF 例は息切れ・排痰困難を主訴とし, 発熱を伴わず呼吸困難が強かった。炎症反応は中等度陽性であり, 胸部レントゲンでは肺門付近の陰影を主体としていた。

気管支拡張症における肺緑膿菌感染増悪の形態は, 肺炎を主体とする型と, 喀痰による気道閉塞を主体とする型があると考えられ, 肺炎型では抗生剤・ガンマグロブリン療法等が治療の中心であるが, 気道閉塞型では抗生剤投与以外に理学療法・吸入療法による排痰促進が重要であった。

Treatment of acute exacerbation of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic bronchitis

T. Miyakawa, Y. Yokoyama, C. Nakajima,
Y. Tsuchiya, C. Kijimoto

Department of Pulmonary Medicine, National Children's Hospital, Tokyo, Japan

We compared the characteristics of acute exacerbation of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in two patients of chronic bronchitis. One patient was immotile cilia syndrome (ICS) and the other was cystic fibrosis (CF). In ICS patient, chief complaints were dyspnea and fever. Fever and CRP were high. Chest x-ray showed infiltration in the peripheral lung field. In CF patient, chief complaints were dyspnea and difficulty in expectoration. There was marked dyspnea without fever. CRP was moderately high, and chest x-ray findings were mainly near the hilum.

We conclude that there are two types of acute exacerbation of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. One is pneumonia type, and the other is airway obstruction type. In pneumonia type, antibiotics and gamma-globulin are effective. In airway obstruction type, physiotherapy and inhalation are important as well as antibiotics.

Key words : 緑膿菌, mucoid 型, 理学療法, 気管支拡張症

はじめに

高度の気管支拡張症では緑膿菌による気道感染が加わると容易に除菌できず, 上気道感染を契機として発熱・呼吸困難等の症状が出現する。今回私達は線毛運動異常症 (ICS) 及び嚢胞性線

維症 (CF) の2症例における, 緑膿菌感染症増悪の治療経験を比較検討した。

症 例

症例は20歳のICS女性および11歳のCF男子である。ICS例は6歳から咳嗽が持続し, 8歳

で気管支拡張症と診断された時点で喀痰中に緑膿菌が検出されていた。12歳で気管支粘膜生検により ICS と診断され、19歳の時から在宅酸素療法を夜間のみ行っていた。CF 例は5カ月時に呼吸困難があり、喘息と診断されていたが、9歳時に気管支拡張症と診断された時点で喀痰中緑膿菌が陽性であり、10歳から夜間の在宅酸素療法が開始された。Sweat test で汗中 Cl が 82 mEq/L と高値であり、CF と診断された。ICS, CF 症例ともに理学療法および去痰剤・気管支拡張剤・EM 内服を行い、喀痰増加や微熱がある際にはシプロフロキサシン、スパルフロキサシン、ST 合剤等を内服していた。

入院時の主訴は、ICS 例は息切れと発熱、CF 例は息切れと排痰困難であった。両症例ともに常に喀痰から緑膿菌が検出され、半定量的にも1白金耳の喀痰で培地の1/3以上コロニーを形成する程度の緑膿菌量であり、入院前から喀痰

量が増加すると訴えていたことから、肺緑膿菌感染の増悪と考え、緑膿菌に対する治療を開始した。

結 果

2 症例における治療経過、血液炎症反応、血液ガス所見、胸部レントゲン所見、喀痰中緑膿菌培養成績、抗生剤投与の効果について順に比較すると次のようになった。

(1) 治療経過 (図1): ともに、抗生剤、ガンマグロブリン投与を行っている。発熱は ICS 例に著明であり、治療後も微熱が持続したのに対して、CF 例では全経過を通じて有意な発熱を認めなかった。抗生剤とガンマグロブリン併用により、ICS 例では炎症反応・呼吸症状の改善が得られたのに対して、CF 例では炎症反応の改善が見られたものの、呼吸症状には変化なかった。

図1 2 症例の臨床経過

(2) 血液炎症反応 (表1): 末梢白血球数とCRPの推移を示す。ICS 例では白血球増多が強く、治療後も10000/cmm程度から下がらな

かったのに対し、CF 例では白血球数は増加しても10000/cmm程度で、治療後には3760/cmmと減少した。治療後のCRPはICS 例では陰性

表1 血液炎症反応の推移

ICS			CF		
入院後日数	WBC (/cmm)	CRP (mg/dl)	入院後日数	WBC (/cmm)	CRP (mg/dl)
0	26910	10.5	0	10630	4.7
2	38230	17.5	14	11150	6.3
21	17370	14.9	35	7600	8.8
41	10270	2.4	56	3760	0.1

化せず2.4 mg/dl と軽度の炎症反応が持続したのに対して、CF 例では陰性化した。

(3) 血液ガス所見 (表2) : ICS 例では低酸素血症はあっても、炭酸ガスの蓄積を認めなかった。CF 例では炭酸ガスの蓄積が入院時からあり、呼吸状態の悪化とともに著明に増強していた。

表2 血液ガス所見の比較 (Room air)

	ICS	CF	
	入院時	入院時	37日目
pH	7.466	7.400	7.407
Paco ₂ (mmHg)	36.2	51.0	83.5
Pao ₂ (mmHg)	45.6	64.7	47.2
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26.1	31.5	52.5
BE (mmol/L)	+3.2	+6.3	+24.7
Sao ₂ (%)	76.2	93.8	82.8

(4) 胸部単純写真 : ICS 例では入院時に肺野末梢の浸潤影が多発していたが(写真1), 治療後はこれらの浸潤影が消失した(写真2)。一方、CF 例の呼吸困難増悪時(入院後35日目)には右肺門部の陰影を認め(写真3), 治療後にこの肺門部陰影は消失した(写真4)。

(5) 喀痰中緑膿菌の薬剤感受性 (表3) : 抗生剤感受性の試験には、昭和ディスク1濃度法を用いた(数値が大きい程感受性が強いことをあらわす)。ICS 例における緑膿菌は non-mucoid 型であり、耐性獲得は CF 例ほど顕著でなかった。なお、経過中に他の *Pseudomonas* や *Acinetobacter* らが代わる代わる検出され、日和見感染的な変化を示していた。一方 CF 例では入院時に mucoid 型・non-mucoid 型の2菌株

写真1 ICS (入院時) : 両側肺野末梢に多発性の浸潤影を認める。

写真2 ICS (入院30日目) : 抗生剤治療後浸潤影は消失した。

写真3 CF(入院35日目):呼吸困難増悪時,右肺門部陰影が著明となった。

写真4 CF(入院79日目):呼吸症状改善とともに,肺門部陰影は消失した。

表3 略痰中緑膿菌の薬剤感受性

昭和ディスク1濃度法を用いた。CFは2菌株あり,入院時は右列がmucoid型である。

70日目については記載がなく,どちらがmucoid型かは不明。

入院後日数	ICS		CF			
	0	37	0	70	0	70
PIPC	3+	3+	3+	3+	0	3+
CTX	3+	0	3+	3+	0	3+
CFS	3+	3+	3+	3+	0	3+
CAZ	3+	3+	3+	3+	0	3+
GM	2+	2+	2+	3+	1+	2+
AMK	2+	2+	2+	2+	0	2+
TOB	3+	3+	3+	3+	3+	3+
AZT	3+	2+	3+	3+	0	3+
IPM/CS	3+	3+	3+	3+	3+	3+
NFLX	2+	1+	1+	2+	1+	3+
SBT/CPZ	3+	2+	3+	3+	0	3+
NTL	2+	2+	2+	3+	0	2+
DKB	3+	3+	3+	2+	2+	3+

の緑膿菌が検出された。そのうちの1菌株は耐性獲得が顕著であった。図では入院70日目,感受性が最悪となった時期のものを示したが,静注抗生剤を開始してから29日目の検査結果もアミノグリコシド系を除くと,これとほぼ同じ感受性パターンを示していた。

(6) 各種抗生剤投与による炎症反応の変化(図2):シプロフロキサシン(ICS:200 mg/day),スパルフロキサシン(CF:200 mg/day)単独では炎症反応が不変,ペントシリン(ICS:3000 mg/day, CF:2000 mg/day),トブラマイシン(ICS:180 mg/day, CF:75 mg/day)併用はCF例でCRPにやや改善あり,ICS例で効果不良であった。セフトジジム(ICS:3000 mg/day, CF:2700 mg/day),トブラマイシン(上記と同量)併用はCF例に著効,ICS例で一旦著効を示した。イミペネム(1000 mg/day),アズトレオナム(1500 mg/day)併用はICS例で著効であった。(入院時体重:ICS 34 kg, CF 26 kg)

考 察

今回我々が経験した2例の肺緑膿菌感染増悪の臨床経過は,明らかに異なる型の経過をとった(表4)。ICS例では発熱・炎症反応高値であり典型的な肺炎の経過をとったが,CF例では気道閉塞症状を主体としていた。CFにおいては平素でも咯出が困難である粘稠な痰が,感染増悪によって一層排出できなくなり,気道に喀

図2 抗生剤治療による末梢血白血球数とCRPの変動

表4 2症例における緑膿菌感染症増悪の相違

	ICS 肺炎型 non-mucoid 型	CF 気道閉塞型 mucoid 型
〔緑膿菌型〕	non-mucoid 型	mucoid 型
〔症状〕 発熱	(+++)	(-)
喀痰排出困難	(++)	(+++)
〔検査〕 血液炎症反応	(+++)	(+)
レ線所見	末梢浸潤影	肺門部陰影
PaO ₂ 低下	(++)	(++)
Paco ₂ 上昇	(+)	(+++)
〔治療〕 炎症反応の改善	不完全	完全
ガンマグロブリン	効果あり	効果は疑問

痰が充満し無気肺・窒息症状を起こす。これらの臨床的な差異には感染している緑膿菌の mucoid 化も関係していると考えられる。non-mucoid 型は肺炎を起こすことが多く、mucoid 型は気道に持続感染することが多いといわれている。菌体表面に多量の多糖体を産生する mucoid 型は、non-mucoid 型のように肺炎を起こすことは比較的少ないが、喀痰を粘稠化しやすい。通常の肺緑膿菌感染症は non-mucoid 型によることが多いが、特に CF に見られる慢性気道感染においては mucoid 型が検出されるようになり、予後不良の原因となる。non-mucoid 型の緑膿菌が mucoid 型へ変化する原因とし

て、従来はバクテリオファージの関与が指摘されていたが、最近では高浸透圧や栄養素(炭素・窒素・磷酸塩)の欠乏といった生育環境が重要であるとの報告があり、mucoid 化は気道内で多量の喀痰中に緑膿菌が生育するための適応ではないかとも考えられている¹⁻³⁾。

non-mucoid 型による肺炎型では発熱・CRP 高値が著明であり、抗生剤治療・ガンマグロブリン療法が治療の主体となるが、mucoid 型による気道閉塞型では喀痰排出困難・呼吸困難の症状が強く、炎症所見は肺炎型に比して軽度である。この場合には、気道に蓄積した喀痰をいかに排出するかが問題となり、抗生剤投与とともに理学療法がより重要となる。今回の2症例とも、去痰剤(ブロムヘキシン、カルボシステイン、アンブロキシソール)・気管支拡張剤(プロカテロール、クレンブテロール、アミノフィリン)の内服と吸入療法(サルブタモール、ブロムヘキシン)に加えて、タッピングドレナージまたはフラッターによる排痰を日常行っていたが、mucoid 型緑膿菌を有する CF 例に排痰困難の訴えが強かった。長期の抗生剤投与による緑膿菌の薬剤耐性も問題となるため、肺緑膿菌感染増悪の症例に対しては肺炎型・気道閉塞型を区別して治療方針を決定することが必要と考え

られる。

参考文献

- 1) David, P.S. et al.: Conversion of *Pseudomonas aeruginosa* to the phenotype characteristic of strains from patients with cystic fibrosis. J of Clinical Microbiology, 28(2) : 188-194, 1990.
- 2) Robert V.M. et al.: Mucoid Conversion by phages of *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with cystic fibrosis. Journal of Clinical Microbiology, 19(5) : 717-719, 1984.
- 3) James, M.T. et al.: Enviromental conditions which influence mucoid conversion in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Infect Immun, 59(2) : 471-477, 1991.