

## 呼吸器感染症

その軌跡をふり返って

小林 宏 行

杏林大学医学部第一内科\*

(平成 17 年 9 月 13 日受付・平成 17 年 9 月 27 日受理)

呼吸器感染症の時代的変遷について記した。古典的ともいえる解剖学的視野からの大葉性および小葉性肺炎という名称は 1930 年頃から次第に菌名を冠した肺炎名に変化し,その結果いわゆる濾過性病原体を意識した非定型肺炎という言葉も出現するにいたった。この背景には微生物学の発達があった。さらに 1980 年頃には Community acquired pneumonia, Hospital acquired pneumonia など患者背景と起炎病原体の嗜好性を勘案した分類も登場した。この分類は,肺炎の病態を理解するうえで新鮮な響きを与え,かつ empiric therapy として抗菌薬選択のうえでも有益であった。しかしながら,担癌患者,難病保有例のほか高齢者などが,共生という合言葉のもとに community society のなかで占める比率が増加しつつあるという社会構成の階層的变化は,このような肺炎分類を再考しなければならない時代へきているものといえよう。このように肺炎呼称一つ取り上げてもたどった時代に応じ変遷してきたことも事実である。

さらに“British Bronchitis”に始まるいわゆる慢性気道感染症は,Cystic fibrosis やびまん性汎細気管支炎での感染を加え,気道系の防御機構の破綻,細菌定着の遷延化と好中球自己抗体の産生,細菌バイオフィーム形成,そして 2000 年代には quorum sensing system の解明へと発展した。

1935 年のプロントジル発見,1940 年代のペニシリンの実用化,さらに引き続く構造活性の解明に基づく抗菌薬の合成などは化学療法学を体系化した。耐性菌の出現など紆余曲折もあったが,感染症治療に果した功績は限りなく多大なものである。呼吸器感染症に対しても例外ではない。

このような軌跡を俯瞰し,現に起こっている事象を深く理解することは,明日からの厚みのある見識や展望を生み出すうえで決して無用なことではあるまい。すなわち温故知新である。その意味から,呼吸器感染症について時系列的な review を試みた。

**Key words:** respiratory infections, history, bacteriology, clinical feature, therapeutic methods

BC 4 世紀,すでに Hippocrates により肺炎は胸の中の重大な病気として記載されたという。1819 年,Leanne は自分で工夫した聴診器で得た理学的所見と剖検所見を対比し,従来から考えられていた“pneumonia”から胸膜炎を分離し今日という肺炎の概念を確立した。これらの結果,肺炎は大葉性,小葉性というような解剖学的視野から分類され取り扱われてきた。

19 世紀後半から始まる病原細菌の発見は,1930 年頃にいたり肺炎の名称に病原菌名を冠して呼ぶ風潮を呼び起こした。これを契機に当時 90% 以上を占めていた大葉性である肺炎球菌肺炎などとは病像が異なる肺炎が認識されるようになり,これらに対し異型肺炎という病名が浮上してきた。1933 年 Influenza virus の発見もこの考えを加速した。すなわち,肺炎の病原体としてすでに細菌以外も存在することが予見され,むしろその病原究明に目が向けられたのであった。1960

年代 *Mycoplasma pneumoniae*, 1970 年代 *Legionella pneumophila*, 1980 年代には HIV 感染症の蔓延に伴う *Pneumocystis carinii* 肺炎の再興,および *Chlamydia pneumoniae* 肺炎の新興,1990 年には加齢も含めいわゆる医学的弱者の延命化に伴う opportunistic pathogens や耐性菌による肺炎,2000 年には SARS の勃興があった。

一方,産業革命以来の工業化に伴う大気汚染は,特有な気候とあいまって,深刻な問題を惹起した。1950 年 11 月,ロンドンにおける 4 日間にわたるスモッグは慢性気管支炎 6,000 名に喀痰の増加,呼吸困難の増悪などの影響を与えたという。このような事象は,特にイギリスにおいて慢性気管支炎,さらには Cystic fibrosis の感染増悪など気道感染に臨床医の目を向けさせることになった。一方,わが国においてもびまん性汎細気管支炎が報告(1969 年)されて以来,気道系における細菌附着性や慢性感染の課題が浮上し,1990 年にはその難治化に

\*東京都三鷹市新川 6 20 2

及ぼす細菌 biofilm の関与、さらにこの課題は 2000 年に quorum sensing system へと発展していった。

このように呼吸器感染症がたどった軌跡を俯瞰し展望を期すことは決して無意味なことでもあるまい。というのは、現に起こっている事象はそれにいたった経緯を知ることにより、より深く理解でき、新しい見識を生むからである。このことは社会的問題であろうと、医学的事象であろうと何ら変わらない。かかる視点から、依頼されたのを幸い、浅学を省みることなく本稿を執筆することとした。

## I. 19 世紀

1880 年、Pasteur、Ogston らは化膿性骨髄炎の膿から micrococci を検出し、2 年後 Rosenbach はこのなかから *Staphylococcus aureus* を分離した。同年 Friedländer により *Klebsiella pneumoniae*、1984 年 Frankel により *Streptococcus pneumoniae*、1892 年 Pfeiffer により *Haemophilus influenzae* などが発見され、それぞれ肺炎の起炎菌として位置づけられた。一方、当時インフルエンザ、オーム病、Q 熱などがその経過中に肺炎を発症することは知られていたが、その病原体は未だ不明であった。

1800 年代、肺炎の発症は病原微生物が気道あるいは血流を介し肺末梢部に侵入し、その毒素によって肺に組織障害を惹起するものと考えられていた。剖検所見で白血球が局所に集積し、この白血球内に菌体が見られる所見は、これら白血球により菌が身体の他の臓器へ運ばれその結果宿主が致命的になるとも解されていた<sup>1)</sup>。1891 年、Metchnikoff は *in vitro* で炭疽菌など多くの細菌が白血球内にとり込まれる現象を観察し、貪食 (phagocyte) という視点からこれをとらえ、白血球が生体防御に作用することを提示した。しかしながら、当時、感染防御の主体は液性免疫にあるとの考えが支配的であり、彼の説はあまりかえりみられず、その重要性が認識されたのは感染・炎症・免疫が一連の過程として結びつけられ始めた 20 世紀初頭のことであった<sup>1)</sup>。申すまでもなく炎症とは「生体の生命維持を目的とした局所における防御反応」である。この考えからすれば肺炎は「肺に侵入した微生物に対する肺末梢領域での防御反応」と解せよう。遅ればせながら著者がこの事象を具体的に理解できたのは、好中球減少下における肺炎が肺胞レベルで定型的な感染・炎症を示すことなく、結果的に増殖した菌から放出された蛋白分解酵素により肺胞壁さらには毛細管壁も破壊され、肺胞腔内の菌が血中に流入しさらに高次な感染症である敗血症を引き起こすという実験的事象からであった<sup>2)</sup>。この点からしても Metchnikoff の業績は今日なお感染初期における生体防御についてゆるぎない学説を提示したものといえよう。彼のこの業績に対し 1908 年ノーベル医学生理学賞が授与された。

## II. 1900 ~ 1940 年

1895 年、Roentgen は X 線を発見し、その後、線量や電圧の基礎的実験を慎重に反復し、1 枚の写真として彼の

夫人の手や財布を撮影し、手掌の骨格や財布のなかの硬貨や鍵などを見事に画像化した。この結果はただちに医療に應用され国際的に普及した(1900 年)。この業績に対して第 1 回ノーベル物理学賞が授与された(1901 年)。

一方、前世紀からの細菌の発見は人類にとって多くの成果をもたらした。すなわち、感染症が特定の病原菌によって起こること、血清療法や予防ワクチンへの展開、さらに色素が細菌にとり込まれることに着目した化学療法薬の開発などである。日本人の名が記されている先駆的業績は Behring-Kitasato による破傷風抗毒素(1890 年)、Ehrlich-Hata によるアニリン色素からのサルバルサンの合成(1910 年)など、いずれも後世までわが国の誇りとするものであった。

1908 年(明治 41 年)日本内科学会における、中西教授<sup>3)</sup>による肺炎の講演はおそらくわが国で初めて肺炎を総覧したものであろう。大葉性肺炎の臨床像を熱、脈拍、喀痰、血液所見、合併症などについて、臨床例を基盤とし、当時の肺炎の全貌を紹介したものであった。いろいろ銘記すべき箇所もあるが、特に治療の項で「特效薬、類頗ル多キノ事實ハ、寧ロソノ効ノ疑ハシキヲ證スルモノニ非ザルナキカ」と述べており、世俗的な特效薬と称するものを鋭く批判している。すなわち確たる治療法のないことは人をして藁をもつかむ心境に陥れるという今も変わらない世情を窺い知ることができる。また血清療法については「諸家ノ報告一様ナラズ」とし「未ダ吾人ヲシテ満足セシムルノ域ニ達セザルハ明ラカナリ」と短かく結んでいた。その後この血清療法は型別分類などの点で進歩し、1930 年頃には肺炎球菌肺炎の致命率を 80% から 50% に減少させたという<sup>4)</sup>。

1920 年(大正 9 年)同じく内科学会における稲田教授の論説<sup>5)</sup>は、前年に流行したスペインかぜについて述べたものである。急激に発現する呼吸困難、血痰、肺門部に始まるびまん性に進展する肺陰影、白血球は軽度上昇が正常であり、剖検上肺出血を呈する肺炎をとり上げ「原因ハ不明デアルガインフルエンザ肺炎」として紹介した。このような肺炎は欧米においてもインフルエンザ流行時にみられたが、その病原体を含めた説明はインフルエンザウイルス発見まで待たねばならなかった。一方、前世紀から知られていた鳥類に接触して発病するオーム病、インフルエンザや Q 熱の経過中に発症する肺炎の原因がそれぞれ *Chlamydia psittaci*(Levinthal, Cole and Lillie 1929 ~ 1930 年)、インフルエンザウイルス(A)(Smith 1933 年)、*Coxiella burnetii*(Derrick 1936 年)によることなどが発見された。これらの情勢から肺炎は従来の大葉性・小葉性という解剖学的分類から、1930 年代には、起炎菌の名を冠して呼称されるようになり、結果的には細菌性肺炎に適合しない非定型肺炎という語も用いられるにいたった<sup>6)</sup>。同時に、肺炎球菌の型別に適した血清療法が肺炎の治療効果を高めるといふ考えが強くなり、よ

り精度の高い原因微生物の探索が重視されるようになった。1940年、柴田教授<sup>7)</sup>は日本内科学会宿題報告において、原因微生物から肺炎を考えるべきことを強調し、それに応じた血清療法を速やかに開始することが予後好転をもたらす事実を膨大な資料分析を背景に論じ、かつ血中濃度という視点からスルファピリジンなどとの併用効果についても触れていた。肺炎に対する当時の先端的治療に真正面からとり組んだ真剣な論述であった。

さて、細菌感染症に対する化学療法薬の登場は、Ehrlich-Hataのサルバルサン発見後、実に20余年を経た1935年のことであった。Domagkはアゾ色素が絹や羊毛などを美しく染め上げること、すなわち蛋白嗜好性が強いことに着目しアゾ色素からプロントジルを合成した<sup>8)</sup>。彼が最初にプロントジルを用いたのは1934年のクリスマス前夜、皮下膿瘍で上腕を切断寸前にあった彼の娘であったという。プロントジルはブドウ球菌に強い抗菌力を呈したが *in vitro* ではレンサ球菌に抗菌作用を示さなかった。しかしながら肺炎球菌肺炎でも効果が得られたとの報告が多かった。この *in vitro* と *in vivo* 効果の差異は、後にパスツール研究所のTréfouëlら<sup>9)</sup>によりプロントジルは動物体内に入ると分解されスルフォンアミドとして活性体になることで解明された。引き続きスルファピリジン(Ewins, Whilby 1938年)、スルファニルアミド(Rosenthal 1939年)などの抗菌化学療法薬合成の礎ともなった。これらにより当時ドイツでの60歳以上の肺炎致死率は70%から40%に減じたという<sup>1)</sup>。Domagkの業績には1939年ノーベル医学生理学賞が決定したが、彼がゴダヤ系であったことから時のドイツ政府は出国を許さず、彼が実際にこの賞を手にしたのは1947年、実に戦後のことであった。

### III. 1940年代

特筆すべきはペニシリンの実用化である。1929年Fleming<sup>10)</sup>はペニシリンを発見したが、その精製と量産が難しく、彼の研究はしばらく忘れかけられていた。プロントジルの発見に刺激されたChain, Floreyらは、感染症治療に従来からの血清療法やライソゾーム酵素などよりも、外界からの抗菌物質の投与が望ましいと考え、約10年前のFlemingの業績に着目し、精力的に株の選択と培養・精製を繰り返した。名門Oxford大学は、さながらカビの工場と化したという。1940年数グラムの結晶を得、動物実験を加えずぐれた効果が報告された<sup>11)</sup>。このペニシリンにまつわる多くの事象は本学会でもすでに記念講演会(1996年)が開催されており、また成書<sup>12)</sup>に詳しく記されている。

その後引き続き、カビからストレプトマイシン(1944年)、クロラムフェニコール(1947年)、セファロsporin(1948年)、テトラサイクリン(1948年)など次々と発見され、これらは肺炎のみならず、多くの感染症治療を大きく前進させ、さらに今日における抗生物質発達の

基礎ともなった。

この時代、肺炎の研究は引き続き非定型肺炎の病原体探索に向けられていた。すでに1930年代後半より、細菌性肺炎とは病像を異にするいわゆる *atypical pneumonia* の臨床報告が相次ぎ<sup>6,13-15)</sup>、数年の間に小学校、大学や米軍駐屯地でこのような肺炎の流行もみられた。これらは *non-bacterial pneumonia* として考えられ、その病因追跡は濾過性病原体に向けられた。すなわち、患者の鼻汁あるいは分泌物をマウスやラットなどに接種し肺炎を惹起させ、局所より病原体を検出しようという方法であり、さらに鶏卵接種なども試みられた<sup>16)</sup>。このような研究から確かに濾過性病原体が動物に肺炎を発症することは認められたものの、その同定までにはいたらなかった。1942年、従来まで同定できなかったウシに肺炎患を起すことが知られていたPPLO(*pleuropneumonia-like organisms*)が患者喀痰から分離されEaton agentと命名され<sup>17)</sup>、実験的にマウス、ラット、ハムスターにも肺炎を惹起し<sup>18)</sup>、さらには非定型肺炎のうち寒冷凝集素陽性肺炎との関連が報ぜられた<sup>19)</sup>。後の *Mycoplasma* 肺炎となった。

### IV. 1950年代

抗生物質の発達はさらに続き、エリスロマイシン(1952年)、バンコマイシン(1956年)、リファマイシンおよびカナマイシン(1957年)などが発見された。特に梅沢濱夫博士によるカナマイシンの発見はわが国の抗菌薬開発を刺激し、以後わが国が抗菌薬開発の分野で世界的地位を獲得する基盤となった。

一方、大気汚染と特異な気象環境(スモッグ)は特にイギリス都市部における慢性気管支炎、すなわち“British Bronchitis”とその感染増悪を社会問題にまで押し上げた。咳と痰と息切れを主徴とする臨床的病名であったが、当時のアメリカではこのような疾患を解剖学的立場から肺気腫、すなわち“American emphysema”としてとらえていた。この差異を明確にすべく、1958年Ciba gust symposium<sup>20)</sup>が開催され、両者はともに本質的に類似した疾患であり、1965年アメリカ胸部医学会により慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)の名称が提唱され、その概念が統一された。この背景には肺生理学の発達もある。COPDの感染性増悪はすでに1930年代頃より *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *K. pneumoniae* が、*RS virus*, *Parainfluenza virus* などが関与するといわれていた。一方、培養法の改良に伴って *H. influenzae* が高頻度起炎菌として挙げられた<sup>21)</sup>。これらは口腔常在菌と厳密に区分され慢性気管支炎の半数以上(54%)に本菌が起炎性を有することも証明された<sup>22)</sup>。

*H. influenzae* は1889年、もともとトルキスタンから始まったインフルエンザ流行時、Pfeifferにより発見され、当初インフルエンザの病原体として考えられたこともあったが、1918~1919年のいわゆるスペインかぜの際には *S. aureus* や *S. pneumoniae* による肺炎合併が多く

みられた。これらのことからインフルエンザ肺炎の病原解明について1957年のアジア型流行の際まで持ち越され、その時 prospective な調査が行われた<sup>23)</sup>。流行時の肺炎は剖検上インフルエンザウイルス自体による出血型肺炎のほか、むしろ多くは *S. aureus* および *S. pneumoniae* による混合感染であることも判明し長い論争に決着がつけられた。

また *H. influenzae* は年間を通じて検出されることから、インフルエンザ流行とは強い関連性はなく、むしろ慢性気管支炎における付着嗜好性が考えられるようになった。気道付着の本菌は nontypable strains が多く<sup>21)</sup>、肺炎をも呈するが慢性気管支炎の再熱に関して重要な菌種であることが判明した<sup>22)</sup>。当時、この説に反論もあったが、この差異は培養法の違いに求められた。しかしながらこの事実はわが国でも支持されるにいたり<sup>24)</sup>、また、抗体検査からも裏づけられ<sup>25)</sup>、今日 nontypable strain が下気道感染症の、type-b が小児髄膜炎の起炎菌として理解されるようになった<sup>26)</sup>。

#### V. 1960年代

さきの Eaton agent は、テトラサイクリンに感受性を有すること、固型培地で培養可能なことなどから、virus とは異なり *Mycoplasma pneumoniae* として位置づけられ<sup>27)</sup>、さらにヒト肺炎からも分離されるに及び、非定型肺炎の病原体として立証された<sup>28)</sup>。この事実は肺炎の発生病理に新しい話題を提供した。すなわち、もともと *M. pneumoniae* は強い virulent factor を有せず、その限界膜中にヒト赤血球膜の I 抗原に類似したリポポリサッカライドを有すること、寒冷凝集反応陽性化、リンパ球幼若化反応の増強、胸腺剔除ハムスターでは発症しないこと、再感染動物での病理所見で気管支周囲のリンパ球集積が特徴的であることなどから限界膜中のリポド抗原とすでに初感染時宿主側に形成された抗体による気道周囲での抗原抗体反応と考えられるようになった<sup>29)</sup>。このような発症機序は本症が乳幼児や高齢者に少ない原因とも推察できよう。通常の細菌性肺炎とは発生病理を異にする肺炎として、その機序が過敏性や抗原抗体反応にあることが示唆された。

1969年、Yamanaka ら<sup>30)</sup>はびまん性汎細気管支炎 (DPB) の端緒となった1症例を報告した。以後約10年間、綿密な臨床所見、肺生検所見などから1,000例を越す臨床例、82例の剖検例が加えられ Homma ら<sup>31)</sup>により本症は国際的に報告された。その気道感染の主座として病初期にはインフルエンザ菌が次いでムコイド型緑膿菌などの長期にわたる定着が約60~70%以上を占めていた。このような気道におけるムコイド型菌の長期定着は欧米における Cystic fibrosis (CF) と類似するが、この両疾患は人種特異性をもってそれぞれの発生がみられた。CF はすでに1930年代に見出され<sup>32)</sup>、その難治性と小児期死亡例が多いことから1950年後半に研究の第一線に浮

上し関心の的となった。本症は Cl イオン代謝障害を有し内分泌疾患の可能性も考えられ、遺伝子解明のうえから Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) の異常が複数の学者により同時に発見された<sup>33-35)</sup>。このような病態解析から CF における感染の難治化には気道線毛周辺における分泌物中に Na<sup>+</sup> が多く Cl<sup>-</sup> が少なく、そのため線毛運動が障害され粘膜貯留が生ずると考えられた<sup>35)</sup>。これらの点について日・欧学者間の討議が行われたが、DPB には電解質異常はみられずこの機序は適合しなかった。しかしながら CF や DPB に共通してみられることは気道内定着菌のムコイド変換であり、これが感染の難治化の大きな因子となる点である。

このような慢性気管支炎、CF、DPB などに細菌が定着する現象は、肺胞気道系への菌の付着様式の解明という新しい課題を生み出した。この細菌付着ということは、当初は抗生物質使用による菌交代現象という角度から出発したが<sup>36,37)</sup>、次第にそれと離れ、基本的立場からの細菌付着性の課題へと展開していった。しかしながら、呼吸器系におけるこの種の研究は難しく、続く世代へも持ち越され、今もって詳細には解明されていない。本稿ではその研究の端緒がこの時代にあったことから、ここで少し触れておきたい。

呼吸器系の主要細菌である *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae* および *Pseudomonas aeruginosa* はいずれも口腔や鼻腔、咽頭などに付着しており、その落下 (aspiration) による下気道への侵入が多い。下気道に到達したこれら細菌は通常粘液中の mucin に trap され粘液線毛輸送系を経て排出される。一方、すでに気道粘膜が障害されている場合は菌は直接粘膜に付着する。また侵入した菌量が線毛輸送系機能の閾値を上まわった場合、mucin 内で増殖し、種々の病原因子を放出しつつ気道細胞を障害し結果的に線毛輸送系の機能低下を助長し付着性を強める<sup>38)</sup>。このことは *P. aeruginosa* でよく検討されているが<sup>39)</sup>、*H. influenzae*<sup>40)</sup>、*S. pneumoniae*<sup>41)</sup>でもほぼ同様と推察されている。さらに過剰な粘液分泌とその貯留は細菌定着を助長する<sup>42)</sup>。気管支拡張症でみられるごとくである。

*P. aeruginosa* の場合、elastase、exoenzyme A が気道細胞障害性を有し、phospholipase C は肺胞サーファクタントを破壊し、細胞に直接的に付着し肺炎発症の一因にもなる<sup>43)</sup>。また exoenzyme S や mucoid-alginate は付着性を増強する。*H. influenzae* も気道細胞障害性を有し、組織培養中に線毛運動障害を発現する物質 Ciliostatic factor を産生するが、その本態は今日まだわかっていない<sup>44)</sup>。*S. pneumoniae* は気道細胞の障害部位に強く付着するが、また粘液内の GlcNAcGal などの糖鎖とも付着嗜好性があるとされている<sup>45)</sup>。

このような細菌の adhesions と粘液や組織側の受容体といういわゆる糖鎖結合の研究は尿路、腸管領域で先行

しているが呼吸器系では未だ十分わかっていない。ちなみにかかる付着様式をみると、*Influenzae-virus* と *M. pneumoniae* が N-acetyl-neuraminic acid と、*Chlamydia* が N-acetyl-D-glucosamine と、*P. aeruginosa* がこの両者の受容体に付着特異性を有するとされている<sup>46,47</sup>。

一方、肺胞気道系におけるこれら受容体となる糖鎖分布をレクチン染色を用い観察した場合、D-mannose、N-acetyl- $\beta$ -galactosamine は肺胞気道系全般にわたり存在し、N-acetyl-neuraminic acid はむしろ中枢側気道に、また N-acetyl-glucosamine、 $\alpha$ -galactosamine、 $\beta$ -galactosamine は末梢から肺胞レベルに分布していることがわかった<sup>48</sup>。特段に臨床的関連性を論ずるほどではないが、マイコプラズマやインフルエンザウイルスが比較的太い気道に好発する点からすれば興味深い。以上のごとく、侵入した菌は気道粘膜の障害がない限り、まず粘膜上の粘液に付着するわけであり、この粘液に trap された細菌が粘液線毛輸送系を介して排出されるか、あるいは逆に粘液中で増殖し病原因子を産出し線毛輸送系の機能を低下するか否かが感染が防御されるか、発症へと進展するかの分水嶺となろう。

一方、すでに 1940 年代後半にはペニシリン耐性ブドウ球菌が出現した。これに対し、1960 年代初めにメチシリン (Beecham 社、Bristol 社) が半合成された。この意義はかかる耐性菌に有効性を見出したのみならず、抗生物質の半合成ということ自体が後の世に構造活性のさらなる解明を刺激し、新しい“合成抗生物質”開発を具現化したことにもある。わが国においては梅澤浜夫博士がカナマイシン耐性株での耐性獲得機構を詳細に分析し、不活性化酵素に抵抗性の誘導体を理論的にデザインし、Dibekacin を半合成した (1972 年) ことも付したい。さらにこの構造活性にもとづく Drug design の研究は進展し 1976 年、ピペラシリンのほか第二世代、第三世代など多くのセフェム系抗菌薬やさらにはペネム系へと続くことになった。

## VI. 1970 年代

いくつかのいわゆる第一世代と呼ばれる抗菌薬の開発により、グラム陽性菌感染症への対策は臨床医家に一抹の安堵を与え、むしろ多くの目はこれら第一世代抗菌薬が及ばないグラム陰性菌感染症へと向いてきた。すなわち免疫抑制薬などの使用による難病患者の寛解、人工透析法の普及などいわゆる医学的弱者の延命化に加え、徐々に進みつつあった高齢化現象などは元来感染症の脇役であったグラム陰性菌感染症を重視しなければならぬ時代となった。そこにあってこれらグラム陰性菌をも標的とするいわゆる広域セフェムなどの開発が起動し、感染症治療にさらに活気ある時代が到来した。

*Neisseria* 属 (N) は、すでに *N. gonorrhoeae* が尿中の膿から (1879 年) *N. meningitidis* が髄膜炎患者の髄液から (1822 年) 分離され、以来ともに確たる病原性が示さ

れた。一方、*N. catarrhalis* (*Moraxella catarrhalis*) については化膿性咽頭気管支炎からの検出例 (Pfeiffer, Cohon 1882) があつたが、呼吸器系での病原性に関しては必ずしも意見の一致がみられなかった。本菌が口腔内常在菌であり健康人においても多く検出されること、本菌の検出は特に慢性気管支炎や肺炎の場合、しばしば *H. influenzae* や *S. pneumoniae* とともに検出されることなどからである。1933 年、本菌による大葉性肺炎例が報告され<sup>49</sup>、以後は Reiman の分類<sup>50</sup>にも起炎菌として挙げられるにいたつた。その後、確たる報告はしばらく途絶えたが、1976 年本菌による骨髄腫例での致死肺炎<sup>50</sup>、同じく慢性気管支炎 11 例を集積した報告<sup>51</sup>が出された。1978 年わが国でもステロイド連用例であつたが本菌による肺炎症例<sup>52</sup>が初めて報告された。一方、松本ら<sup>53</sup>は 1950 年代すでに慢性気道感染症における本菌の病原性を予見していたが、その後経験した 6 例を集積し、白血球貪食像、喀痰中菌量、臨床経過と菌の推移などを根拠に本菌の病原性を立証した。その頃すでに本菌には  $\beta$ -lactamase 産生菌がスウェーデンで発見され<sup>54</sup>、時を同じくしてフランス、イギリスでもみられ、その頻度は 1970 年代の 40% から 1980 年代 75% へと増加した<sup>55</sup>。

1976 年 7 月ペンシルバニア市で米国在郷軍人大会 (American Legion Convention) が開催された際、182 名の肺炎集団発生があり 29 名が死亡した (後の調査で 221 名中 34 名死亡)。徹底した調査の結果、ホテルの空調装置からの飛沫感染であることが判明し、病原体検索の結果、これまで知られていなかったグラム陰性菌が Yolk-sack 培地で培養され、直接蛍光抗体法での一致、患者血清抗体との適合などから *Legionella pneumophila* と命名された<sup>56</sup>。続く検索において、発症がみられなかったホテル従業員の血清抗体価はすでに上昇しており、少なくとも 2 年以上にわたる間隔的な暴露により免疫が成立していたものと推定された<sup>57</sup>。

この事象を契機に 1942 年ノースカロライナ米軍駐屯地で集団発生した不明熱例での保存浸出液がラット腹腔内に接種され、培養された菌の遺伝子解析から *Legionella micdadei* と<sup>58</sup>、また 1965 年集団発生したポンタック熱の原因も保存血清により *L. pneumophila* によるものと判明された<sup>59</sup>。余談だが筆者が医科研内科に入局した頃、時の北本治教授から「原因不明の患者血清などは保存しておきなさい」と言われたことを今さらながら思い起こす。

1981 年、レジオネラ肺炎のわが国第 1 例が斉藤らにより報告された<sup>60</sup>。突然発症した進行性の肺炎で 5 日間の経過で死亡した。この症例の剖検肺から B-CYE 培地で菌が培養され、また直接蛍光抗体法、血清抗体価、さらには肺穿刺液のモルモット接種などのあらゆる方法を駆使したうえで本症がレジオネラ症との根拠を得、さらにそのうえ Edelstein らに検体を送付し、二重の確証を経て

報告されたものであった。原・斎藤らの慎重にも慎重を期しての検索態度は評価に値するものであった。以後わが国でもレジオネラ肺炎は、散発例、集団例として温泉浴、院内感染などを介した発症も報告され身近なものとなり、今日では尿中抗原キット<sup>61)</sup>が迅速診断に用いられるまでになった。

この年代から呼吸器感染症研究のうえで、Flexible bronchofiber scope が普及し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞やサイトカインなどの動態が動物実験をも含めて明らかになってきた。要約すれば、肺に侵入した細菌は肺胞領域でマクロファージや好中球に捕捉された状態で、あるいは遊離した個有細菌も9時間以内に肺胞間質の毛細リンパ管から肺門リンパ節に到達する<sup>62,63)</sup>。このリンパ節内で抗原提示細胞によりT細胞次いでB細胞が活性化され、約14日以内に、特定の免疫グロブリンがつくられるという一連の時間的経過が、そのサイトカインネットワークとともに解明されたことである。近年その研究も、遺伝子レベルに及び、むしろ研究の進展とともに結果も分化し、得られた成績の解釈も難しくなった。研究の発展途上でよくあることであるが、近い将来これら研究成果が統合のうえでより深く把握され、臨床医学にフィードバックされることを期待している。

#### VII. 1980年代

すでに以前から個々に報告されていた opportunistic pneumonia が、より身近な事実としてベッドサイドへ迫ってきた時代であった。真菌や Cytomegallo virus をも含めた opportunistic pathogens が種々な形をもって院内肺炎を発症させるに及び、従来からの肺炎の考え方が Community acquired pneumonia (CAP) と Hospital acquired pneumonia (HAP) に分けて考えられるようになった。症例の背景因子と起炎病原体の関連に力点を置いた分類である。この考え方は臨床的に肺炎を取り扱ううえで当時として新鮮な印象を与えたが、今日問題がないわけでもない。すなわち community 社会における市民の階層的变化である。市中には担癌患者、難病、糖尿病、CDPD、HIV 感染、脳血管障害、高齢(施設)など基礎疾患を有する患者が、社会との共生の名のもとに増加しつつあり、本質的に入院症例との階層が接近し、その境界も不鮮明になりつつある。このような時代に果してこの分け方が成立するか否か疑問である。事実 65 歳以上の者、nursing home 生活者、また免疫抑制薬使用中の out patients は CAP から除外すべきだとの意見もある<sup>64)</sup>。すなわち CAP と HAP の区別は、健常者に発生した肺炎を CAP、高齢を含めて基礎疾患罹患中に発症したものを HAP として考えるほうがその本来の趣旨に適合するようである。ガイドラインの改正も含めて一考を期したい。

この時代、再興したのはまず真菌による肺炎である。真菌感染の歴史は古く古代メソポタミア文明までさかのぼるとされている。正確な記載としてカンジダが 1839

年 (Legenbeck)、アスペルギルスが 1792 年 (Michli) にそれぞれ見出される。アメリカではその地理風土的条件から、呼吸器疾患における community acquired fungi diseases として Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, Blastomycosis, そして場合により Cryptococcosis などが挙げられている。わが国ではこのような community acquired fungi による肺感染症は稀であり、むしろ opportunistic fungi としての Aspergillus, Candida などが馴染み深い。

Aspergillus (A) は現在まで約 300 種以上見出されているが、ヒトに病原性を発現する多くは *A. fumigatus* (90%) であり、その他 *A. niger*, *A. glaucus*, *A. fumigali* などである<sup>65)</sup>。病型は3つに分けられている。このなか、Fungus ball は肺嚢胞内で見出され (Devé 1938 年)、1950 年代後半、結核治療後の遺残空洞内に 10% ほどみられ<sup>66)</sup>、よく知られる事実となった。アレルギー性気管支肺アスペルギローシス (Hinson ら 1952 年) は、名のごとく Aspergillus を抗原としての発症であるが 1972 年その診断基準が提示<sup>67)</sup>されて以来、報告例も増加し、特に Aspergillus が定着しやすい気管支拡張症や CF の例<sup>68)</sup>で反復する肺臓炎を呈する。侵襲型の歴史は古く (Mayer 1815 年)、1970 年代 immunocompromised pneumonia としての報告例が漸次増加した。当初、確たる診断法に乏しく剖検所見によることが多かった。1970 年代には本症の 90% が血液疾患を基礎とし<sup>69)</sup>、骨髄移植例での末期肺炎ともなった<sup>70)</sup>。Aspergillus に対し肺胞マクロファージは分生胞子を、顆粒球は菌糸を貪食するといわれ、したがって菌糸生育に直接起因する侵襲型に対しては好中球が重要な生体防御因子となる。このような事象から HIV 感染においては治療薬により好中球機能が障害されない限り侵襲型肺アスペルギルス症は少ないとされている<sup>71)</sup>。本型の臨床診断は難しく、このことが治療開始の遅れ、ひいては予後の不良化をまねき今日なお残り残された問題となっている。また、*A. fumigatus* は血管壁侵襲性が強いことから、症例背景に加え血痰の喀出が临床上診断推定の一助となるが、これとてあくまでも特異的所見ではない。したがって、危険因子を有する症例にはあらかじめ血中抗原量を測定し、肺感染症状を呈した時、再度その推移を観察し、診断根拠とする方法も提唱された<sup>72)</sup>。

Candida は口腔内常在菌であり Candidiasis として口腔、咽頭、消化管、肺にも病変を呈し、その 60~70% が *Candida albicans* とされている。肺病変の記載は古く (Parrot 1869 年)、わが国においては、肺モニア症 (カンジダ症) として 1955 年堂野前教授による宿題報告があり、その内容は症例分析を基盤とした俯瞰的視野からの論述であった<sup>73)</sup>。このなかで宿主の抵抗力減弱が発症の第一要因であり、抗生物質の投与は他の菌を抑制し、*Candida albicans* の生育に優位な環境を形成すると述

べている。この論説はわが国において肺真菌症の重要性を強く刺激し、その後の医真菌学の礎となった。その防御機構についてマクロファージは candida 殺菌作用が強く、実験的には孢子の発芽管を強く阻害すること<sup>74)</sup>、また好中球も挙げられ、好中球減少症が systemic candidiasis の温床となるが<sup>75)</sup>、肺カンジダ症は、好中球減少例においても剖検検索によって経気道的感染発症を証する例は3%以下<sup>76)</sup>、あるいは臨床的にも5%<sup>77)</sup>ときわめて少ない。一方、菌血症という面からみると、*Candida albicans* の検出は高率で特に immunocompromised host 例における血管内カテーテルの長期留置例に多く、その検出は70%ともいわれている<sup>78)</sup>。この事実を背景に、肺 candidiasis の臨床像をみると胸部X線上、多発する結節性あるいは斑状影や時に小透亮像を示すものあるいは肺リンパ管症様陰影を呈するものが主体であり<sup>79)</sup>、肺 candidiasis の多くは血行播種によることが多いと考えられている。その確定診断は血液およびBALFから多数のCandidaを検出することによる<sup>80)</sup>。

*Pneumocystis carinii* (PC) 肺炎も再興した。PCは1909年の時点でヒトや動物に病気を発生させる病原体として知られ、抗原虫薬であるトリパノゾーマが有効なことより原虫として位置づけられていた。ところが原虫に共有する thymidylate 酵素活性がないことから疑問視され<sup>81)</sup>、リボソームRNAの解析<sup>82)</sup>やAscomycetes (yeast) に細胞壁構造が類似すること<sup>83)</sup>から、真菌に分類されるにいたった(1990年)。PC肺炎が広く認識されたのは1942年頃とされ<sup>84)</sup>、第2次世界大戦後のドイツの孤児院でも栄養不良児に多発した<sup>85)</sup>。その後本肺炎は症例報告程度にとどまっていたが1970年頃より血液疾患、骨髄移植、ステロイド長期連用例などにみられるようになり、さらにHIV感染症の新興がその増加を加速した。発症は実験的にも<sup>86)</sup>ヒトにおける観察においても<sup>87)</sup>リンパ球機能低下による内因性感染の顕性化とされ、ファイブロンクチンを介してI型肺細胞に付着していたPCがCD4<sup>+</sup>T細胞機能低下により増殖し<sup>88)</sup>、肺胞腔の充塞や組織障害を呈すると考えられている<sup>89)</sup>。したがって急速に進展する動脈血酸素分圧低下が本症を予知する指標となる。

この年代、肺炎病原体として新しく *Chlamydia pneumoniae* が登場した。1965年台湾で小児の結膜炎から分離されたTW-183株が、1986年ワシントン大学生間に流行した急性呼吸器感染症から分離されたAR-31株と同一であることが判明しTW-AR株として報告された<sup>90)</sup>。その後、形態観察や核酸解析の結果からTW-AR株は *C. pneumoniae* と名づけられた<sup>91)</sup>。これより4年前、フィンランドにおいて通常の *Chlamydia psittaci* とは異なる軽症肺炎の流行があり<sup>92)</sup>、これがいわゆるTW-AR株によるものと後になって判明した。以後報告が相次ぎわが国において市中肺炎の8.1% 諸外国で5~12%がこれ

にあるとされるにいたった<sup>93)</sup>。

本感染症におけるもう一つの話は動脈硬化との関連である。本菌のIgA, IgG抗体を有する例に虚血性疾患が多く<sup>94,95)</sup>、冠動脈硬化病変における本菌の基本小体様物質の存在<sup>96)</sup>や硬化血管壁から本菌が培養されたこと<sup>97,98)</sup>など興味ある成績が示された。一方、これに対して複数の研究者から、同一検体においても研究者間で成績が異なること<sup>99)</sup>、電顕所見でも血管壁成分の hydroxylapatite 結晶との誤認など施設間で成績の較差が大きいこと、培養法では検出率が低く(7.4%)、PCR検索で施設間感度に差があること(19~80%)、real time PCR法では対照群と差がなく、血清抗体価が低い群でPCR、培養とも陽性が多く、高い群で少ないことなど、研究方法の難しさが語られている<sup>100)</sup>。PCR法による末梢血単球中のChlamydia封入体は動脈硬化例で0~59%、健康人で2.5~47%の陽性率であった<sup>100)</sup>。ちなみにわが国での健康人70検体中13例、18.5%が陽性であった<sup>101)</sup>。これらの研究は、ある感染を契機とした菌の局在やそれによって引き起こされた細胞反応などが長期にわたり緩徐に進行する組織障害を呈するという点で新鮮な話題をなげかけた。

治療面においていわゆる new quinolones が登場した。キノロン系抗菌薬は1962年のNalidixic acidから始まり、当初はグラム陰性菌のみが標的であり、また肺組織への移行性が低く、その多くは尿路感染症、腸管感染症に用いられていた。その構造活性にもとづく抗菌スペクトラムや組織移行性などの発展経過はShimizu<sup>102)</sup>のreviewに詳しい。従来のキノロン系抗菌薬に比しいわゆる new quinolones はグラム陽性菌へもスペクトルが拡大し、さらに肺組織への薬剤移行性が良好なことである。オフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシンなどであり、後にレボフロキサシンが続いた。これらの結果、感染増悪に関与する起炎菌が多彩であり、かつては入院により広域セフェムなどの治療にたよっていた慢性気道感染症例の多くが外来で管理されることを可能にするという利点をもたらした<sup>103)</sup>。しかしながら、肺炎球菌に対する抗菌力は必ずしも十分とはいえず、この点を改良し、かつマイコプラズマ、クラミジアなどにも抗菌力が証明されたいわゆる respiratory-quinolones といわれるガチフロキサシンなどが開発された(1997年)。

#### VIII. 1990年代

この時代、まずは厳然たる事実として耐性菌が臨床面を襲ったことである。次々と開発された広域抗菌薬の上に坐していた私どもはまさに冷水を浴びせられたといえよう。

1940年代にすでにペニシリンアゼ産生ブドウ球菌は検出されていたが、1950年代これらペニシリン耐性ブドウ球菌に対しメチシリンが開発され、これが1960年ポーランドに輸入されるとまたたく間にメチシリン耐性ブド

ウ球菌 (MRSA) による感染症が多発した<sup>1)</sup>。これとて対岸の火事のごとくみなされていた。この MRSA は、セフェム系からペネム系へと耐性スペクトラムを次第に拡大していった<sup>104)</sup>。その機構はペニシリン結合蛋白 (PBP) の変異であり、特に PBP<sub>3</sub><sup>105)</sup> や PBP<sub>2</sub> の変異<sup>106,107)</sup> が基本である。わが国においては 1980 年代臨床分離ブドウ球菌のうちいわゆる MRSA は 3% であったが 90 年代には 74% に増加した<sup>108)</sup>。また、ヨーロッパ、アメリカでも  $\beta$ -lactamase gene を有するブドウ球菌が 90 年代では 90% との報告もある<sup>109)</sup>。2000 年 1~12 月までの調査資料<sup>110)</sup> によれば MRSA, 1,717 件中 823 件約 50% が喀痰と上気道分泌物から分離され最も多かった。また、著者が多くの文献から集積した限りにおいて、その観察期間は 3~12 月とさまざまであったがこれら定着例からの肺炎発症率は 5~15% であり、その 90% 以上が院内発症で特に ICU、術後、人工呼吸器装着例などに多かった。また昏睡が MRSA 肺炎を惹起する危険因子とする指摘もある<sup>111)</sup>。

一方、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) は 1960 年代、ヨーロッパで発見され<sup>112)</sup>、その後南アフリカなどでも分離された。1992 年アメリカにおいては全肺炎球菌の 16% 程度であった<sup>113)</sup> が、その時点でこれら PRSP の耐性スペクトラムはすでに単剤耐性から多剤へ拡大する傾向が示されていた<sup>114)</sup>。わが国において問題視された契機は成人肺炎よりもむしろ小児の髄膜炎、中耳炎であり、1993 年の小児機関を中心とした全国規模調査で臨床分離株の 40% に耐性化が示された<sup>115)</sup>。臨床上問題になることは、キメラ PBP の産生という耐性機構であり、むしろセフェム系使用により選択された耐性菌とみられセフェム系抗菌薬との間にも相関することである。肺炎からの PRSP の分離は完全耐性を 2.0  $\mu$ g/mL 以上とした場合、1990 年初め 1%、中間耐性が 10% であったという<sup>116)</sup>。わが国における経年的頻度は小児の市中感染症で PRSP, PISP とも 1990 年 5% 以下であったが、その後 10 年間で急増し 2002 年にはそれぞれ 55%, 33% と示されている<sup>117)</sup>。このように PRSP が MRSA と異なることは前者は市中感染においても好発することである。

この時代、さらに ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生菌の話題もあった。もともとペニシリナーゼで加水分解されないはずのセフェム系抗菌薬が次々と加水分解される、いわゆる extended spectrum を獲得した高度耐性菌である。1970 年後半、スロバキアで分離されヨーロッパに広がり<sup>118)</sup>、主として老人病院や nursing home で病原性を発現した。国によってその分布は異なるが、1990 年前半でトルコ次いでギリシャ、ポルトガルが多く、わが国ではきわめて少なかった<sup>119)</sup>。今日までわが国で特に増加した傾向はみられないが、菌種では Klebsiella が最も多く、同一広域セフェムの長期連用が本菌を誘導するようである<sup>120)</sup>。

一方、わが国においてすでに疾患概念が確立していた DPB に対するエリスロマイシン療法の効果が普及したのもこの時代であった。その端緒は 1980 年代一臨床医家 (宮澤博士) の偶然ともいえる 1 症例での経験をもとに、鋭い洞察をもって実施された工藤ら<sup>121)</sup> の臨床成績にある。同様な成績は沢木ら<sup>122)</sup> によっても報告された。比較試験でもその効果は確認され<sup>123)</sup>、以降クラリスロマイシン<sup>124)</sup>、アジスロマイシン<sup>125)</sup> でも同様な成果が得られた。結果的に DPB の予後はマクロライド少量長期投与により 10 年生存率が 55% から 94% となり、なかでも緑膿菌定着例での 5 年生存率 24% も 90% と増加した<sup>126)</sup>。これらの成績に関してはその機序が完全に解明できていないこともあって、欧米の学者の多くが懐疑的であったが、機序解明へ接近する成績がわが国から発信されるにつれて CF 症例にもアジスロマイシンなどが用いられその効果が認められるにいった<sup>127-129)</sup>。

この機序に関するマクロライド作用にはすでに多くの業績があるが ①気道細胞 ②炎症細胞 ③菌側因子 ④免疫反応などに対する作用に大別される。気道細胞への作用として、glycoconjugate の分泌抑制による細菌付着性の抑制<sup>130)</sup>、気道細胞の過敏性低下<sup>131)</sup>、Cl イオン移行を block することによる水分過剰分泌の抑制<sup>132)</sup> などである。気道細胞からのサイトカイン産生抑制<sup>133)</sup>、さらには気道細胞に好中球が接した際の IL-8 gene を抑制しその分泌の減少<sup>134)</sup> や kappaB 細胞の抑制<sup>135)</sup> など遺伝子レベルでも報告されている。炎症細胞に対しては、顆粒球・マクロファージ刺激因子の抑制<sup>136)</sup>、動物実験<sup>137)</sup> や DPB 患者<sup>138)</sup> における BALF 好中球浸潤の減少<sup>138)</sup>、好中球活性化酸素産生の抑制<sup>139)</sup> などが挙げられている。結論的にマクロライドは抗炎症作用を有するといえるが、実験条件により必ずしも一致しない成績もみられるという<sup>140)</sup>。菌側因子について緑膿菌のエキソトキシン A やプロテアーゼの<sup>141,142)</sup>、さらにピオシアニン<sup>143)</sup>、そして alginate などの産生抑制<sup>144)</sup> が挙げられる。このうち、免疫面での作用に関しては緑膿菌が産生する alginate に対する抗 alginate 抗体が当初 protective immunogen と考えられたこともあり<sup>145)</sup>、そのワクチンの作製も試みられた<sup>146)</sup>。しかしながら、抗 alginate 抗体の形成はこれらの抗原である alginate と気道末梢部において抗原抗体反応を呈すること、および抗原過剰による免疫複合体の形成など harmful 系免疫反応が DPB の病態を進展させること<sup>147)</sup>、これらに対しマクロライドが抑制的に作用し、かつこの作用はマクロライド環の 3 位と 5 位に結合する糖鎖構造に依存するという構造活性もわかってきた<sup>148)</sup>。

この時代と前後して細菌が産生する mucoid-alginate (glycocalyx) が biofilm を形成し、DPB<sup>148)</sup> や CF<sup>149)</sup> における肺感染症を難治化することが知られてきた。すでに細菌 biofilm については精密機器に対する細菌定着による障害として 1970 年頃よりむしろ工業界で問題になって



いたが、Costertonら<sup>150)</sup>によりこの現象は医学へも導入されてきた。要は細菌が自己の生息にとって不利な環境下におかれた場合、その周辺に glycocalyx を産生し、そのなかに一塊となって生息するという細菌自身によるその生命維持や種の保存を目的とした自己防衛反応である。これにより外界からの抗菌薬、食細胞、殺菌物質などの攻撃を回避し細菌は宿主との間に共生するわけである<sup>151,152)</sup>。

一般に好中球はいくつかの殺菌物質を有するがグラム陰性菌に対しては選択的に bactericidal permeability increasing protein (BPI)<sup>153)</sup> という物質が存在し、グラム陰性菌感染症の初期から血中に放出され生体防御に供されている<sup>154,155)</sup>。一方、CF<sup>156)</sup> や DPB<sup>155)</sup> における緑膿菌などグラム陰性菌の長期定着や慢性感染例においてはこれら BPI に対する抗体 (BPI-ANCA) が血清中に 80~90% 陽性であることが判明した。おそらく定着菌と BPI の干渉作用の持続がもたらしたものと推察できるが、その形成機序は未だ不明である。このような自己抗体の出現は好中球食菌能を減弱させ、さらに感染を難治化させることも判明したが<sup>157,158)</sup>、同時に BPI-ANCA は潰瘍性大腸炎やクローン病においても見出されている<sup>159)</sup>。グラム陰性菌による慢性感染の難治化をもたらすのみならず、慢性感染や長期にわたる細菌定着が自己抗体形成を誘導し、これらが他の原因不明な難病の病因や病態修飾などとの関連を検索するうえで興味深い課題となった。

### IX. 2000 年代

感染症治療の場にあつては耐性菌と院内感染対策に悩まされながら世紀が明けた。すなわち 1800 年代に発見された micrococcus は MRSA と、Diprococcus は PRSP と Friedländer 桿菌は ESBR 産生菌とそして Pfeiffer 氏菌は BLNAR と化し、一方では opportunistic pathogens も加わった院内感染も深刻な問題であった。

このなかにあつて世紀を越えて研究の第一線に登場したのは quorum sensing という概念である。その詳細は Iglewski, Kievit らによりエレガントに review されている<sup>160)</sup>。要は局所において細菌の密度が増加すると細菌は互いに情報を交換し (cell to cell communication)、自己の生息にとって有利に働くということである。基本的に quorum sensing は autoinducer を制御する I 遺伝子 (*las I*, *rhl I*)、転写活性遺伝子をコードする R 遺伝子 (*las R*, *rhl R*)、これらの活性を受容して病原因子を発見するターゲット遺伝子より成り立っている<sup>161)</sup>。緑膿菌の場合、個々の菌は I 遺伝子のコードにより少量の autoinducer (homoserine lacton, HSL) を産生するが、細菌密度が高まり HSL の濃度が閾値に達すると HSL と R 遺伝子が結合し、ターゲット遺伝子を発現し、exotoxin, protease などの病原因子のほか、biofilm 形成に必要な alginate をも産生する。また HSL には C<sub>12</sub>-HSL と C<sub>4</sub>-HSL があり、前者は主として *las I* に、後者は *rhl R* に関与

している<sup>162)</sup>。*las I* 欠損株では biofilm 形成がみられないこと<sup>163)</sup>、一方緑膿菌感染マウスの肺<sup>164)</sup>や CF 患者喀痰<sup>165)</sup>から HSL が検出されたことなどから *in vivo* においても quorum sensing system が関与していることが判明した。

また C<sub>12</sub>-HSL 自身も起炎性を有し、気道粘膜細胞からの IL-8 産生<sup>166)</sup>、リンパ球からの TNF- $\alpha$ , IL<sub>12</sub> 産生抑制<sup>167)</sup>、同じく (NF)-kappaB の転写促進<sup>168)</sup>、活性化リンパ球からの IFN- $\gamma$  の産生抑制<sup>169)</sup>などの報告がみられている。このような一連の quorum sensing system が活動するのは biofilm 形成途上における菌の定着終期から成熟前期という比較的初期段階であろうとみなされ、少なくとも biofilm が完成すると quorum sensing system はその活動を停止し遊離細菌 (planktonic bacteria, floating bacteria) の量が増加するものと推される (Dispersion stage<sup>170)</sup>)。

このようなことから biofilm 形成を抑制するには初期段階における quorum sensing system をブロックすることが考えられた。まず、海中にありながら細菌付着性が乏しい *Delisea pulchra* という海藻が着目され<sup>171,172)</sup>、これから furanone-compounds という物質が抽出され実験に供された<sup>173)</sup>。この furanone-compounds の構造は HSL に類似しており、その作用は *in vitro* で HSL に起因する gene expression を抑制し<sup>173)</sup>、その結果 biofilm 形成をも抑制し、さらには biofilm に対して破壊作用があることも判明した<sup>174)</sup>。肺緑膿菌感染マウスでも除菌に有意であったなど報告された<sup>175)</sup>。ただし *in vivo* マウス実験では肝障害が多く種々の furanone-compounds を模索中とのことである。

さらに注目に価することはアジスロマイシン<sup>176)</sup>、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシンが緑膿菌 quorum sensing における *las I*, *rhl I* を抑制し、特に autoinducer である C<sub>12</sub>-HSL の合成を阻害することが見出され<sup>177)</sup>、すなわち biofilm 発育を抑制することである。きわめて興味深い事象であり、Tateda らのこの研究のさらなる発展に期待したい。

2003 年、予想だにできなかった SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) の勃興があった。前年の 11 月頃から散発していたが 2~4 月にかけて集団的に発生し、広東、香港、北京をはじめハノイ、カナダ、ヨーロッパなど 33 カ国に伝播し 8,098 名の患者と 774 名の死亡例が出た (WHO: 2003 年 9 月)。病原体として SARS コロナウイルス (SARS-CoV) が発見され、その臨床像はインフルエンザに類似し、主徴は発熱、呼吸困難、白血球減少であり X 線所見、治療実態など詳しく報告された<sup>178)</sup>。剖検所見からみた呼吸不全の主体は気道上皮の剥離や hyaline-membrane の形成を伴うびまん性肺泡障害 (diffuse alveolar damage) であり、かつ血球貪食症候群の所見も呈されていた<sup>179)</sup>。すなわち過剰免疫反応にもとづく急性肺障害と推測される所見であり、Severe Acute Respiratory

Syndrome という名称は当を得たものといえよう。SARS-CoV が肺胞マクロファージを刺激し種々サイトカインを放出することが、本症の病態発生につながるの preliminary な実験成績もあるがその全貌解明にはいたっていない<sup>180)</sup>。実際の臨床例でステロイドが使用された例が多かったが、その開始時期や、投与量も異なり、その効果を検出できなかったとの報告<sup>181)</sup>もある一方、メチルプレドニゾロン 500 mg による 5 日間のセミパルス療法が胸部 X 線の改善と生命予後に有意であったとの報告<sup>182)</sup>、IFN とステロイドの併用が効果があったとの実験的報告もある<sup>183)</sup>。課題は流行疫学的にみてなぜ本症がわが国で発生しなかったのか、未だその疑問が解せない。ただわが国においては当時官民挙げて防疫に苦慮し、そのうえでできる限りの対策を施したことは事実として記しておきたい。

#### X. おわりに

呼吸器感染症 その 100 余年にわたる足跡を記してみた。梅雨の頃から始めた。書き上げて、ふと窓から外を眺めると台風の接近だろうか晩夏の雲が激しく動いていた。机に目をやると、その周りには 1,000 編を越す文献が所せましと積み上げられていた。執筆するにあたっての仲間でありすべてが貴重な資料である。すべてに目を通したつもりであるが、限られた紙面には引用できなかったものが多い。原著者にお詫びしたい。したがって、この総説は自らの選択のうえで構成されたものであり、その意からすれば総説とはいいきれないかも知れない。また引用させていただいた文献は原著者の意を十分反映するよう心掛けたつもりであるが短い文・節のなかでの表現にはご不満もあろう。お許しいただきたい。ただそれぞれの研究者が、それぞれの時代にあって、知と洞察と情熱をもってそれぞれの研究に精励したことは申し上げておきたい。

当初の構想は「軌跡と展望」を念頭においたものであったが、執筆が進むにつれ、この領域は意外に広くかつ奥深く、下手な展望はしないほうがましだとの考えにいたり触れなかった。したがってこの論文が少しでも本学会の若い諸兄にとって自らが開く新しい展望の資になれば幸いである。

#### 謝 辞

資料の収集と整理に助力した奥山晴美氏ならびに、共立薬科大学客員教授八木澤行正氏に感謝する。

#### 文 献

- 1) Parker M T: The bacteria: Historical introduction. *In* Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections ( Balows A, Sussman M eds. 9<sup>th</sup> edition, Vol.3 ) p.2 ~ 10, Arnold, New York, 1998
- 2) 武田博明: 好中球減少下肺炎の病態に関する実験的研究. 日胸疾誌 30: 35 ~ 44, 1992
- 3) 中西亀太郎: 大葉性肺炎ノ症候診断及ビ療法. 日内会誌 5: 23 ~ 36, 1908

- 4) Tilghman R C Jr, Dowdle W R, Marine R C, et al: Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 59: 602 ~ 619, 1937
- 5) 稲田龍吉: 「インフルエンザ」ノ臨床の事項. 第 17 回日本内科学会宿題報告. 日内会誌 8: 471 ~ 556, 1902
- 6) Reimann H A: An acule infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: A disease entity probably caused by titratable virus. *JAMA* 111: 2577 ~ 2584, 1938
- 7) 柴田経一郎: 肺炎の臨床. 第 37 回日本内科学会宿題報告. 日内会誌 28: 553 ~ 623, 1940
- 8) Domagk G: Ein Beitrag zur Chemotherapie des Bacteriellen Infektio; *nen. Deutsch Med Wochensch* 61: 250 ~ 253, 1935
- 9) Tréfouël J, Tréfouël T, Nitti F, et al: Activite' du p-aminophénysulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *Compt Rend Soc Biol* 120: 756 ~ 758, 1935
- 10) Fleming A: On the antibacterial action of cultures of a Penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Brit J Expt Path* 10: 226 ~ 236, 1929
- 11) Chain E, Florey H W, Gardner A D, et al: Penicillin as a therapeutic agent. *Lancet* 2: 226 ~ 228, 1940
- 12) Birch B: Alexander Fleming. Exley Pub Ltd, London, 1990
- 13) Gallagher J R: Bronchopneumonia in adolescence. *Yale J Biol Med* 7: 23 ~ 40, 1934
- 14) Finland M, Dingle J H: Virus pneumonia, I. Pneumonias associated with known nonbacterial agents: Influenza, psittacosis and Q fever. *N Engl J Med* 227: 342 ~ 350, 1942
- 15) Dingle J H, Finland M: Virus pneumonia, II. Primary atypical pneumonias of unknown etiology. *N Engl J Med* 227: 378 ~ 385, 1942
- 16) Horsfall F L, Hahn R G: A latent a virus in normal mice capable of producing pneumonia in its natural host. *J Exp Med* 71: 391 ~ 408, 1940
- 17) Eaton M D, Meiklejohn G, van Herick W, et al: Infectious agent from cases of atypical pneumonia apparently transmissible to cotton rats. *Science* 96: 518 ~ 519, 1942
- 18) Eaton M D, Meiklejohn G, von Herick W: Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: A filterable agent transmissible to cotton rat, hamsters and chick embryos. *J Exp Med* 79: 649 ~ 668, 1944
- 19) Peterson O L, Ham T H, Finland M: Cold agglutinins ( auto-agglutinins ) in primary atypical pneumonias. *Science* 97: 167 ~ 171, 1943
- 20) Ciba guest symposium report. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thrax* 14: 286 ~ 299, 1959
- 21) May J R: The bacteriology of chronic bronchitis. *Lancet* 12: 534 ~ 537, 1953
- 22) Lees A W, McNaught W: Bacteriology of lower respiratory tract secretions, sputum, and upper-respirotory tract secretions in "normals" and chronic bronchitis. *Lancet* 19: 1112 ~ 1115, 1959
- 23) Louria D B, Blumenfeld H L, Ellis B J, et al: Studies on

- influenza in the pandemic of 1957 ~ 1958 . -pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 38: 213 ~ 269, 1959
- 24) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性呼吸器感染症の基礎的・臨床的研究. 感染症誌 48: 117 ~ 125, 1974
- 25) Murhy T F, Apicella M A: Antigenic heterogeneity of outer membrane proteins of nontypable *Haemophilus influenzae* in a basis for a serotyping system. Infect Immun 50: 15 ~ 21, 1985
- 26) Murphy T F, Apicella M A: Nontypable *Haemophilus influenzae*: A review of clinical aspect, surface antigens, and human immune response to infection. Rev Infect Dis 9: 1 ~ 15, 1987
- 27) Chanock R M, Fox H H, James W O, et al: Growth of laboratory and naturally occurring strains of Eaton agent in monkey kidney tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 105: 371 ~ 375, 1960
- 28) Chanock R M, Hayflick L, Eaton M D, et al: Mycoplasma pneumoniae; Proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton-agent). Science 140: 662 ~ 665, 1963
- 29) Fernald G W, Clyde W A: Pulmonary immune mechanisms in *Mycoplasma pneumoniae* disease. In Immunologic and infectious reaction in lung. Lung Biology in Health and Disease, Vol.1 (Kirkpatrick C H, Reynold H Y eds.) p.101 ~ 130, Marcel Dekker Inc, New York, 1976
- 30) Yamanaka A, Saeki S, Tamura M, et al: The problem of chronic obstructive pulmonary disease: especially concerning about diffuse panbronchiolitis. Intern Med 23: 442 ~ 451, 1969
- 31) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis, A disease of the transitional zone of the lung. Chest 83: 63 ~ 69, 1983
- 32) Anderson D H: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease; a clinical and pathologic study. Am J Dis Child 56: 344 ~ 395, 1938
- 33) Riordan J R, Rommens J M, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. Science 245: 1066 ~ 1073, 1988
- 34) Rommens J M, Iannuzzi M C, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. Science 245: 1059 ~ 1065, 1988
- 35) Boucher R C: An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Advanced Drug Delivery Reviv 54: 1359 ~ 1371, 2002
- 36) Johanson W G Jr, Pierce A K, Sanford J P: Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: Emergence of gram-negative bacilli. N Engl J Med 281: 1137 ~ 1140, 1969
- 37) Tillotson J R, Finland M: Bacterial colonization of respiratory tract complicating antibiotic therapy of pneumonia. J Infect Dis 119: 597 ~ 624, 1969
- 38) Ramphal R, Small P M, Shands J W Jr, et al: Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by influenza infection of endotracheal intubation. Infect Immun 27: 614 ~ 619, 1980
- 39) Yamaguchi T, Yamada H: Role of mechanical injury on airway surface in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa*. Am Rev Respir Dis 144: 1147 ~ 1152, 1991
- 40) Read R C, Wilson R, Rutman A, et al: Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro. J Infect Dis 163: 549 ~ 558, 1991
- 41) Plotkowski M C, Puchelle C E, Beck G, et al: Adherence of type I *Streptococcus pneumoniae* to tracheal epithelium of mice infected with influenza A/PR3 virus. Am Rev Respir Dis 134: 1040 ~ 1044, 1986
- 42) Adler K B, Handley D, Davis G S: Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborated extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airway. Am J Pathol 125: 501 ~ 514, 1986
- 43) Saiman L, Ishimoto K, Lory S, et al: The effect of piliatation and exoproduct expression on the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial monolayers. J Infect Dis 161: 541 ~ 548, 1990
- 44) Denny F W: Effect of toxin produced by *Haemophilus influenzae* on ciliated respiratory epithelium. J Infect Dis 129: 93 ~ 100, 1974
- 45) Anderson B, Dahman J, Frejd T, et al: Identification of an active disaccharide unit of a glycoconjugate receptor for pneumococci attaching to human pharyngeal epithelial cells. J Exp Med 158: 559 ~ 570, 1983
- 46) Ramphal R, Guay C, Pier G B: *Pseudomonas aeruginosa* adhesion for tracheobronchial mucin. Infect Immun 55: 600 ~ 603, 1987
- 47) Baddour L M, Christensen G D, Simpson W A, et al: Microbial adherence. In Principle and Practice of Infectious Diseases (Mandell G L ed.) p.9 ~ 25, Churchill Livingstone, New York, 1990
- 48) 小林宏行: *Pseudomonas aeruginosa* と組織付着. 呼吸 11: 566 ~ 574, 1992
- 49) Robbelen A: *Micrococcus catarrhalis* as a causative agent in lobar pneumonia. Z Hyg Infektionskr 115: 705 ~ 709, 1933
- 50) McNeely D, Kitchens C S, Kluge R M: Fetal *Neisseria* (*Branhamella*) *catarrhalis* pneumonia in an immunodeficient host. Am Rev Respir Dis 114: 399 ~ 402, 1976
- 51) Ninane G, Joly J, Kraytman M: Bronchopulmonary infection due to *Branhamella catarrhalis*: 11 cases assessed by transtracheal puncture. Brit Med J 1: 276 ~ 278, 1978
- 52) 広田正毅, 朝長昭光, 小森清和, 他: *Branhamella catarrhalis* (*Neisseria catarrhalis*) 肺炎の1例. 感染症誌 52: 497 ~ 501, 1978
- 53) 松本廣蔵, 永武 毅, 渡辺貴和雄: *Branhamella catarrhalis* 呼吸器感染症. 日本医事新報 2961: 31 ~ 40, 1971
- 54) Malmvall B I, Brorsson J E, Johnsson J: In vitro sensitivity to penicillin V and beta lactamase production of *Branhamella catarrhalis*. J Antimicrob Chemother 3: 374 ~ 375, 1977
- 55) Wallace R J Jr, Nash D R, Steingrube V A: Antibiotic susceptibility and drug resistance in *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*. Am J Med 88 (Suppl A) 46s ~ 50s, 1990

- 56) Mac Dade J E, Shepard C C, Fraser D W, et al: Legionnaires' disease; Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 297: 1197 ~ 1203, 1977
- 57) Fraser D W, Tsai T R, Orenstein W, et al: Legionnaires disease. Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 297: 1197 ~ 1203, 1977
- 58) Hebert G A, Steigerwalt A G, Brenner D J: *Legionella micdadei* species nova: classification of a third species of *Legionella* associated with human pneumonia. *Curr Microbiol* 3: 255 ~ 257, 1980
- 59) Glick T H, Gregg M B, Berman B, et al: Pontiac fever, An epidemic of unknown etiology in a health department. *Am J Epidemiol* 107: 149 ~ 160, 1978
- 60) 斉藤 厚, 下田昭文, 長沢正大, 他: 本邦ではじめての Legionnaire disease (レジオネラ症) の症例と検出菌の細菌学的性状. *感染症誌* 55: 124 ~ 127, 1981
- 61) O'Grady N P, Barie P S, Bartlett J G, et al: Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infections Society of America. *Clin Infect Dis* 26: 1042 ~ 1259, 1998
- 62) 小林宏行: 細菌と宿主の interaction. *呼吸* 5: 610 ~ 621, 1990
- 63) Lipscomb M F, Bice D E: The regulation of pulmonary immunity. *Adv Immunol* 59: 369 ~ 455, 1995
- 64) Marrie T J: Community acquired pneumonia. *In* Respiratory Infection (Niederman M S, Sarosi G A, Glassroth J Y eds.), p.125 ~ 138, WB Saunders, Philadelphia, 1994
- 65) Baum G L, Rhodes J: Pulmonary Fungal Infection. *In* Textbook of Pulmonary Disease (Baum G L, Crapo J D, Celli B R eds.), 6<sup>th</sup> ed., p.577 ~ 602, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
- 66) Research Committee of British Thoracic and Tuberculosis Association: Aspergillus in persistent lung cavities after tuberculosis. *Tubercle* 49: 1 ~ 11, 1968
- 67) Rosenberg M, Patterson R, Minitzer R: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 86: 405 ~ 414, 1977
- 68) Patterson R, Greenberger P, Radin R C, et al: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Starting as an aid to management. *Ann Intern Med* 69: 286 ~ 291, 1968
- 69) Ikemoto H: Bronchopulmonary aspergillosis; diagnostic and therapeutic considerations. *In* Current Topics in Medical Mycology (Borgers M, Hay R, Rinaldi M G eds.), p.64 ~ 87, Springer-Verlag, New York, 1992
- 70) Denning D W, Stevens D A: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 12: 1147 ~ 1201, 1990
- 71) Keating J J, Rogers T, Petrou M, et al: Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: An emerging clinical problem. *J Clin Pathol* 47: 805 ~ 809, 1994
- 72) Andriole V T: Invasive Aspergillosis, Experimental and clinical study. 招請講演(訳). *感染症誌* 71: 1 ~ 7, 1997
- 73) 堂野前維摩郷: モニリア症. 第 52 回日本内科学会宿題報告. *日内会誌* 44: 477 ~ 519, 1955
- 74) Peterson E M, Calderone R A: Growth inhibition of *Candida albicans* by rabbit alveolar macrophages. *Infect Immun* 15: 1910 ~ 1915, 1977
- 75) Lehrer R L, Cline M J: Leukocytic candidicidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer. *Cancer* 27: 1211 ~ 1217, 1971
- 76) Dobois P J, Mycowitz R L, Allen C M: Pathological correlation of pulmonary candidiasis in immunosuppressed patients. *Cancer* 40: 1026 ~ 1036, 1997
- 77) Logan P M, Primack S L, Staples C, et al: Acute lung disease in the immunocompromised host: Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 108: 1283 ~ 1287, 1995
- 78) Meunier-Carpentier F, Kiehn T E, Armstrong D: Fungemia in the immunocompromised host: Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med* 71: 363 ~ 370, 1981
- 79) Buff S J, McLelland R, Gallis H A, et al: *Candida albicans* pneumonia: Radiographic appearance. *Am J Roentgenol* 138: 645 ~ 651, 1982
- 80) Kahn F W, Jones J M: Diagnosis of bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 155: 862 ~ 869, 1987
- 81) Edman U, Edman J C, Lundgren R, et al: Isolation and expression of the *Pneumocystis carinii* thymidilate synthesis gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6503 ~ 6507, 1989
- 82) Edem J C, Kovacs J A, Musur H, et al: Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 334: 519 ~ 522, 1988
- 83) Stringer S L, Sringer J R, Blase M A, et al: *Pneumocystis carinii* sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. *Exp Parasitol* 68: 450 ~ 461, 1989
- 84) Zimmerman P L, Mortin W J: *Pneumocystis carinii*. *In* Respiratory Infections (Niederman M S, Sarosi G A, Glassroth J eds.), p.439 ~ 448, WB Saunders, Philadelphia, 1994
- 85) Vanek J, Jirover O: Parasitäre Pneumonie: "interstitielle" Plasmazellen Pneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch *Pneumocystis carinii*. *ZbL Bakt* 158: 120 ~ 127, 1952
- 86) Frenkel J K, Good J T, Shultz J A: Latent pneumocystis infection of rats, relapse and chemotherapy. *Lab Invest* 15: 1559 ~ 1577, 1966
- 87) Meuwissen J H E Th, Tauber I, Leeuwenberg A D E M, et al: Parasitologic and serologic observation of infection with pneumocystis in humans. *J Infect Dis* 136: 45 ~ 49, 1977
- 88) Pottratz S T, Martin II W J: Role of fibronectin in *Pneumocystis carinii* attachment to cultured lung cells. *J Clin Invest* 84: 351 ~ 356, 1990
- 89) Masur H, Lane H C, Kovacs J A, et al: Pneumocystis Pneumonia: From Bench to Clinic. *Ann Intern Med* 111: 813 ~ 826, 1989
- 90) Crayston J T, Kuo C C, Wang S P, et al: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR. isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 315: 161 ~ 168, 1986
- 91) Crayston J T, Kuo C C: *Chlamydia pneumoniae* sp-

- nov for *Chlamydia* sp strain TWAR. *Int J Syst Bacteriol* 39: 88 ~ 90, 1989
- 92) Saikku P, Wang S P, Kleemola M, et al: An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis* 151: 832 ~ 837, 1985
- 93) 岸本寿男, 副島林造: 感染症の変貌 4。クラミジア呼吸器感染症。第 90 回日本内科学会講演会シンポジウム。日内会誌 82: 152 ~ 165, 2005
- 94) Saikku P, Leinoman M, Mattila K, et al: Serological evidence of an association of novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 983 ~ 986, 1988
- 95) Shumacher A, Lerkerød M, Seejeflot I, et al: *Chlamydia pneumoniae* serology: importance of methodology in patients with coronary heart disease and healthy individual. *J Clin Microbiol* 39: 1859 ~ 1864, 2001
- 96) Shor A, Kou C C, Patten D L: Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 82: 158 ~ 161, 1992
- 97) Ouchi K, Fujii B, Kanamoto Y, et al: *Chlamydia pneumoniae* in coronary and iliac arteries of Japanese patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. *J Med Microbiol* 47: 907 ~ 913, 1998
- 98) Maass M, Bartels C, Engel P M, et al: Endovascular pressure of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 31: 827 ~ 832, 1998
- 99) Peeling R, Wang S P, Cryston J T, et al: *Chlamydia pneumoniae* serology: interlaboratory variation in microimmunofluorescence assay result. *J Infect Dis* 181 (Suppl 3) S426 ~ S429, 2000
- 100) Ieven M M, Hoymans V Y: Involvement of *Chlamydia pneumoniae* is atherosclerosis: More evidence for lack of evidence. *J Clin Microbiol* 43: 19 ~ 24, 2005
- 101) Yamaguchi M, Yamada M, Uruma T, et al: Prevalence of viable *Chlamydia pneumoniae* in peripheral blood mononuclear cell of healthy blood donors. *Transfusion* 44: 1072 ~ 1076, 2004
- 102) Shimizu M: Quinolone antibacterial agents; Their past, Present, Future. *J Infect Chemother* 1: 16 ~ 29, 1995
- 103) Kobayashi H: Clinical use of levofloxacin for intractable RTI in outpatients. *In Penetration (Annual Issue)* p.31 ~ 35, Biomedis, Tokyo, 1998
- 104) Jovons M P: "Celbenin" -resistant staphylococci. *Br Med J* 1: 124 ~ 126, 1961
- 105) Brown D F, Reynold S: Intrinsic resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *FEBS Lett* 122: 275 ~ 278, 1980
- 106) Utsui Y, Yokota T: Role of an altered Penicillin-Binding-Protein in Methicillin-and Cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 397 ~ 403, 1985
- 107) Ubukata K, Yamashita N, Konno M: Occurrence of a  $\beta$ -lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococci*. *Antimicrobiol Agents Chemother* 27: 851 ~ 857, 1985
- 108) Konno M: Nosocomial infection caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Infect Chemother* 1: 30 ~ 39, 1995
- 109) Shles D M, Bincrewski B, Rice L B: Emerging antimicrobial resistance and immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 2) S527 ~ 536, 1993
- 110) 戸塚恭一: 今日の MRSA とその感染症; サーベイランス及び院内感染対策。化学療法の領域 17: 228 ~ 231, 2001
- 111) Rello J, Quintana F: Riskfactor for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 142: 1320 ~ 1324, 1990
- 112) Hansman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. *Lancet* 2: 264 ~ 265, 1967
- 113) Breiman R F, Butler J C: Emergence of drug-resistant pneumococcal infection in the United States. *JAMA* 271: 1831 ~ 1835, 1994
- 114) McCaig L F, Hughes J M: Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 278: 214 ~ 219, 1995
- 115) 生方公子, 紺野昌俊: 「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究。感染症誌 68: 1338 ~ 1351, 1994
- 116) Davies S F: Pneumococcal pneumonia. *In Respiratory Infection* (Niederman M S, Sarosi G A, Glassroth J eds.) p.307 ~ 311, WB Saunders, Philadelphia, 1994
- 117) Ubukata K: Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. *J Infect Chemother* 9: 258 ~ 291, 2003
- 118) Livermore D M, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase amongst *Klebsiella* spp. from intensive care unit in Europe. *J Antimicrob Chemother* 38: 409 ~ 424, 1996
- 119) 井上松久, 久保田孝一: 臨床上問題となっている多剤耐性菌。臨床内科学大系プログレス 5 (井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 他 編), p.262 ~ 267, 中山書店, 東京, 1997
- 120) Bauernfeind A: Plasmamid extended-spectrum resistance to  $\beta$ -lactams in nosocomial infections. 招請講演 (訳) 感染症誌 70: 1211 ~ 1219, 1996
- 121) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 他: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究 4 年間の治療成績。日胸疾会誌 25: 632 ~ 642, 1987
- 122) 沢木正好, 三上理一郎, 三笠圭一, 他: 慢性下気道感染における Erythromycin 長期化学療法の検討, 第一報: Amoxicillin との対比。感染症誌 60: 37 ~ 44, 1986
- 123) 山本正彦, 他: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンの治療効果。厚生省班研究, びまん性肺炎患者, 年次報告, p.18 ~ 20, 1991
- 124) 武田博明, 三浦 洋, 小林宏行, 他: びまん性汎細気管支炎における TE031 の長期投与。感染症誌 63: 71 ~ 78, 1989
- 125) 小林宏行, 島田 馨, 佐野靖彦, 他: びまん性汎細気管支炎におけるアジスロマイシンの効果。感染症誌 69: 711 ~ 722, 1995
- 126) Tanimoto H: A review of the recent progress in treatment of patients with diffuse panbronchiolitis associated with *Pseudomonas aeruginosa* infection in Japan. *Antibiot Chemother* 44: 94 ~ 98, 1991
- 127) Jaffé A, Francis J, Rothenthal M, et al: Longterm azithromycin may improve lung function in children

- with cystic fibrosis. *Lancet* 351: 420 ~ 422, 1998
- 128) Equi A, Balfour-Lynn I M, Bush A, et al: Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 360: 978 ~ 984, 2002
- 129) Wolter J, Seeney S, Bell S, et al: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 57: 212 ~ 216, 2002
- 130) Guswami S K, Kivity S, Marcm Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vivo. *Am Rev Respir Dis* 141: 72 ~ 78, 1990
- 131) Miyake M, Taki F, Taniguchi H: Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 99: 670 ~ 675, 1991
- 132) Tamaoki J, Isono K, Sakai N, et al: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 5: 234 ~ 238, 1992
- 133) Kawasaki S, Takizawa H, Ohtoshi T, et al: Roxithromycin inhibits cytokine production by neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1499 ~ 1502, 1998
- 134) Abe S, Nakamura H, Inoue S, et al: Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22: 51 ~ 60, 2000
- 135) Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, et al: Erythromycin suppresses nuclear factor kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 267: 124 ~ 128, 2000
- 136) Anderson R: Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro by inhibition of leukoattractant-activated superoxide generation and autooxidation. *J Infect Dis* 159: 966 ~ 973, 1989
- 137) Kadota J, Sakito O, Kohno S, et al: A mechanism of erythromycin treatment in patient with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 147: 153 ~ 159, 1993
- 138) Oda H, Kadota J, Kohno S, et al: Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis. *Chest* 106: 1116 ~ 1123, 1994
- 139) Villagrata V, Berto L, Cortijo J, et al: Effect of erythromycin on chemoattractant-activated human polymorphonuclear leukocytes. *Gen Pharmacol* 29: 605 ~ 609, 1997
- 140) Jaffé A, Bush A: Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 31: 464 ~ 473, 2001
- 141) Hirakata Y, Kaku M, Mizukane R, et al: Potential effects of erythromycin on host defense systems and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1922 ~ 1927, 1992
- 142) Morinari G, Cuzman A C, Pesce A, et al: Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 31: 681 ~ 688, 1993
- 143) Ras G J, Anderson G W, Taylor G W, et al: Clindamycin, erythromycin and roxithromycin inhibit the proinflammatory interactions of *Pseudomonas aeruginosa* pigments with human neutrophils in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1236 ~ 1240, 1992
- 144) Nagino K, Kobayashi H: Influence of macrolides in mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 3: 432 ~ 439, 1997
- 145) Woods D E, Bryan L E: Studies on the ability of alginate to act as a protective immunogen against infection with *Pseudomonas aeruginosa* in animals. *J Infect Dis* 151: 581 ~ 588, 1985
- 146) Pier G B, Desjardin D, Grout M, et al: Human immune response to *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide ( alginate ) vaccine. *Infect Immune* 62: 3972 ~ 3979, 1994
- 147) 大田見宏: びまん性汎細気管支炎における緑膿菌アルギネートの意義に関する研究. *感染症誌* 5: 553 ~ 567, 1995
- 148) Kobayashi H: Airway biofilm disease: Clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. *J Infect Chemother* 1: 1 ~ 15, 1995
- 149) Koch C, Hoiby N: Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 341: 1065 ~ 1069, 1993
- 150) Costerton J W, Irvin R T: The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Ann Rev Microbiol* 35: 299 ~ 324, 1981
- 151) 小林宏行: びまん性汎細気管支炎におけるマクロライドの作用機序. *日化療会誌* 43: 96 ~ 101, 1995
- 152) Costerton J W, Stewart P S, Greenberg E B: Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* 284: 1318 ~ 1322, 1999
- 153) Weiss J, Victor M, Stendahi O, et al: Killing of gram-negative bacteria by polymorphonuclear leukocytes: role of an O<sub>2</sub>-independent bactericidal system. *J Clin Invest* 69: 959 ~ 970, 1982
- 154) Levy O: A neutrophil-derived anti-infective molecule: bactericidal/permeability-increasing protein. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2925 ~ 2931, 2000
- 155) Kobayashi O: Clinical role of autoantibody against bactericidal/permeability increasing protein in chronic airway infection. *J Infect Chemother* 4: 83 ~ 93, 1998
- 156) Zhao M H, Janec D R W, Ardiec L G, et al: Autoantibodies against bactericidal/permeability increasing protein in patients with cystic fibrosis. *Q J Med* 89: 259 ~ 265, 1998
- 157) Ohtami S, Kobayashi O, Ohtami H: Analysis of intractable factors in chronic airway infection: role of autoimmunity induced by BPI-ANCA. *J Infect Chemother* 7: 228 ~ 238, 2001
- 158) Mahadeva R, Dunn A C, Westerbeek R C, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ( ANCA ) against bactericidal/permeability-increasing protein ( BPI ) and cystic fibrosis lung disease. *Clin Exp Immunol* 117: 561 ~ 567, 1999
- 159) Schultz H, Weiss J, Carroll S F, et al: The endotoxin-binding bactericidal/permeability-increasing protein ( BPI ): a target antigen of autoantibodies. *J Leukoc Biol* 69: 505 ~ 512, 2001

- 160 ) Kievit T R, Iglewski B H: Bacterial quorum sensing in pathogenic relationship. *Infect Immun* 68: 4839 ~ 4849, 2000
- 161 ) Passador L, Cook I M, Gambello M J, et al: Expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes requires cell to cell communication. *Science* 260: 1127 ~ 1130, 1993
- 162 ) Pearson J P, Gray K M, Passador L, et al: Structure of the autoinducer required for expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 197 ~ 201, 1994
- 163 ) Davies D G, Parsek M R, Pearson J P, et al: The involvement of cell to cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 280: 295 ~ 298, 1998
- 164 ) Wu H, Song Z, Hentzer M, et al: Detection of N-acetylhomoserine lactones in lung tissues of mice infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 146: 2481 ~ 2493, 2000
- 165 ) Erickson D L, Endersby R, Kirkiham A, et al: *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing systems may control virulence factor expression in the lungs of patient with cystic fibrosis. *Infect Immun* 70: 1183 ~ 1190, 2002
- 166 ) Dimongo E, Zar H J, Bryan R, et al: Diverse *Pseudomonas aeruginosa* gene products stimulate respiratory epithelial cells to produce interleukin-8. *J Clin Invest* 96: 2204 ~ 2210, 1996
- 167 ) Telford G, Wheeler D, Williams P, et al: The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone has immunomodulatory activity. *Infect Immun* 66: 36 ~ 42, 1998
- 168 ) Smith R S, Fedyk E B, Springer T A, et al: IL-8 production in human lung fibroblasts and epithelial cells activated by the *Pseudomonas* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone in transcriptionally regulated by NF-kappa B and activator protein-2. *J Immunol* 167: 366 ~ 374, 2001
- 169 ) Smith R S, Harris S G, Phipps R, et al: The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone contributes to virulence and induces inflammation in vivo. *J Bacteriol* 184: 1132 ~ 1139, 2002
- 170 ) 小林宏行 : Biofilm 研究の最前線 , *Medical Biofilms 2002 国際会議報告*. *Bacterial Adherence & Biofilm* 16: 1 ~ 10, 2002
- 171 ) Givskov M, de Nys R, Manefield M, et al: Eukaryotic interference with homoserine lactone-mediated prokaryotic signaling. *J Bacteriol* 178: 6618 ~ 6622, 1996
- 172 ) Kjelleberg S, Steinberg P D, Givskov M, et al: Do marine natural products interfere with prokaryotic AHL regulatory systems ? *Aquat Microb Ecol* 13: 85 ~ 93, 1999
- 173 ) Manefield M, de Nys R, Kumar N, et al: Evidence that halogenated franone from *Delisia pulchra* inhibit acylated homoserine lactone( AHL )-mediated gene expression by displacing the AHL signal from its receptor protein. *Mycrobiology* 145: 283 ~ 291, 1999
- 174 ) Hentzer M, Riedel K, Rasmussen T B, et al: Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. *Microbiology* 146: 283 ~ 291, 1999
- 175 ) Wu H, Song Z, Hentzer M, et al: Synthetic fruranones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *JAC* 53: 1054 ~ 1061, 2004
- 176 ) Tateda K, Comte R, Pechere J C, et al: Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1930 ~ 1933, 2001
- 177 ) Tateda K, Standford T J, Pechere J C, et al: Regulatory effects of macrolides on bacterial virulence: Potential role as quorum sensing inhibitors. *Current Pharmaceutical Design* 10: 3055 ~ 3065, 2004
- 178 ) Tsang K W, Lam W K: Management of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 417 ~ 424, 2003
- 179 ) Nicols J M, Poon L L M, Lee M C, et al: Lung pathology of fetal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 348: 1975 ~ 1980, 2003
- 180 ) Cheung C Y, Poon L L M, Ng I H Y, et al: Cytocain responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro; Possible relevance to pathogenesis. *J virol* 79: 7819 ~ 7826, 2004
- 181 ) Tsui P T, Kwok M L, Yuen H: Severe acute respiratory syndrome: Clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 9: 1064 ~ 1069, 2003
- 182 ) Tsang K W, Ho P L, Ooi G C, et al: A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong-Kong. *N Engl J Med* 361: 1319 ~ 1325, 2003
- 183 ) Loutfy M R, Blatt L M, Siminovitch K A, et al: Interferon alfacon-I plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: A preliminary study. *JAMA* 290: 3222 ~ 3228, 2003

## Respiratory Infections a chronological view

Hiroyuki Kobayashi

Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

The classical term "pneumonia" was first noted by Hippocrates in the 4<sup>th</sup> century BC, as a serious illness in the thorax. In 1819, Laennec recorded the physical findings of chest abnormalities obtained by percussion and auscultation with the stethoscope he invented, and compared them with the post mortem findings. Then, the pneumonia and pneumonic consolidation, were differentiated from pleural effusion, and the criteria for pneumonia were classified anatomically into lobar and lobular pneumonia.

The causative bacteria of infectious diseases, including pneumonia, were discovered in late the 19<sup>th</sup> century. This fact induced at least three important things, ① evidence that pneumonia is clearly caused by invasion of microorganisms into lung through airway or blood stream. ② analysis of serotyping of bacterial capsules of pneumococci led to development of type specific serotherapy and ③ synthesis of chemotherapeutic agents based on the idea that dyestuffs enter bacterial bodies.

In the 1920s ~ 1930s, along with increasing popularity of type specific serotherapy, an accurate determination of the causative organisms was attached importance to diagnosis of pneumonia, because the Type specific serotherapy was only the way to get a favorable prognosis of the patients with pneumococcal pneumonia. At the same time, bacteriology-based diagnosis, such as "pneumococcal pneumonia", became more popular than anatomy-based diagnosis. Such an active observation toward the bacteriologic examination, on the other hand, led to postulation of the existence of a different type of pneumonia, "atypical pneumonia", whose causative organisms were speculated to be viruses or transfilterable agents. *Mycoplasma pneumoniae* (1962), *Legionella pneumophila* (1976), *Chlamydia pneumoniae* (1980s) and SARS-Co-V (2002) were later discovered.

In the late 20<sup>th</sup> century, the incidence of opportunistic pneumonia increased in association with the aging of society and the increased longevity of immunodeficient patients. Also, the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia re-emerged, parallel with the spread of HIV infection, and pneumonia caused by antibacterial agent resistant strains, for instance MRSA or PRSP emerged. In this situation, a new concept of the community acquired pneumonia (CAP) and the hospital acquired pneumonia (HAP) was popularized (1980s). Since the point of this criteria was well reflected the correlation between preference for the causative organisms and the patients background, this classification was convenient for the choice of antimicrobial agent based on empirical evidence. Recently, however, the close relationship between pathogens and patient background has sometimes become unclear, because patients with immunodeficiency diseases, patients with chronic intractable diseases and elderly patients are increasingly living in community. It indicates that the terminology of CAP or HAP has to reconsider to go back the starting point.

Although the purulent exacerbation of chronic bronchitis was postulated by the infection with numerous microorganisms, the bacterial analysis of chronic bronchitis remained incomplete until 1940s. In the 1950s, a significant role of *Haemophilus influenzae* was prevailed. A resurgence of interest in chronic bronchitis was stimulated by the increasing incidence of the disease in association with widespread air pollution, particularly in industrial areas and in big cities. In addition, infected cystic fibrosis and infected diffuse panbronchiolitis were recognized as intractable airway infections with persistent colonization of bacterial biofilms. A therapeutic effect of long term use of 14 or 15 membered macrolides for diffuse panbronchiolitis was indicated. Multifaceted basic studies on approach to possible mechanisms of the macrolide effect was performed. Interestingly, an autoimmune factor, BPI-ANCA, was detected in the patients with chronic infection of cystic fibrosis and diffuse panbronchiolitis, and stimulated an interesting assignment on the thinking of correlation between autoimmune factors and chronic infection. Moreover, biofilm research developed the quorum sensing system in bacterial communication. The inhibition of this system is thought a key-role in suppression of biofilm formation, which often causes a persistent infection of the airway. Furanone compounds and 14 or 15 membered macrolides are investigating as the role of quorum sensing inhibitors.

Along the chronological advancement concerning with microorganisms, clinical features and therapeutic methods, the respiratory infections were reviewed. There were numerous contributions in the history of respiratory infections. What I want to emphasize is that everyone worked in each generation possessed his own knowledge, his own insight, and his own enthusiasm.