

第71回総会特別講演

呼 吸 器 感 染 症

— 急性・慢性の Pathogenesis —

長崎大学名誉教授 松 本 慶 蔵
愛野記念病院名誉院長

受付 平成 8 年 6 月 28 日

The 71st Annual Meeting Special Lecture

RESPIRATORY IMFECTIONS

— Pathogenesis of Acute and Chronic Infections —

Keizo MATSUMOTO*

(Received 28 June 1996)

Respiratory infections in Japan have rapidly changed, because pathogenesis has also changed by the increase of compromised hosts and aged people with the development of chemotherapeutic agents and another medical progresses. Various respiratory infections have been accumulated in our clinical department and clinical investigations were done for these diseases during almost 20 years. Firstly, pneumonias in adult T cell leukemia have been very severe and these diseases have occurred with load from pathogenic oropharyngeal bacteria to lower respiratory airway. With another clinical studies, these pathogenesis which firstly pathogenic bacteria attach to oropharyngeal epithelial cells and would move to lower respiratory airway to infect were given very clear evidences especially for *Branhamella* and *Pneumococcus* infections with chronic respiratory infections.

The exact clearance of pathogenic oropharyngeal bacteria using povidon iodine solution was very useful for prevention of these acute or chronic respiratory infections.

Although acute bronchitis is very popular, the secondary bacterial pathogens remained to be unknown, in the world. We showed that *H.influenzae*, *S.pneumoniae* and *B.catarrhalis* were common major pathogens as the secondary invading bacteria of acute bronchitis in Japan, Thailand and Bangladesh.

Recently, the pathogenesis of severe chronic respiratory infections such as diffuse panbronchiolitis is focused after the development of erythromycin therapy.

We gave some evidences of macrolides effectiveness which these drugs inhibited IL-8 production. We described the importance of inflammatory cell classification in sputa or bronchial secretions for deep understanding of inflammatory situation in broncho-bronchiolar airway.

Finally, the study results of respiratory infections in patients with AIDS in Uganda

* From the Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852 Japan.

Key words : Bacterial pneumonia, Bacterial attachment, Microaspiration, Acute bronchitis, Povidon-jode solution

キーワード：細菌性肺炎，細菌付着，微少誤嚥，急性気管支炎，ポビドンヨード液

筆者は1929年の生まれで、戦前の死亡率第1位の肺炎の恐怖、戦中、終戦直後の結核を含む感染症への恐怖を家族、友人、周辺を通して実感したが、昭和31年東北大学第一内科に大学院生として入り、中村隆先生の御指導を得、中村先生の指示で院生時代を細菌学教室でも過ごし、石田名香雄先生の御指導をうる機会があり、自然に感染症研究、特に呼吸器感染症の研究の探求に身を置くことになった。

昭和31、東北大学第一内科の120床のうち大半は肺結核で、その他結核性髄膜炎が含まれ、一般患者は約30床であった。結核患者の減少につれ、肺炎腫や肺感染症の患者に次第が変わってゆき、昭和30年代後半より40年代はβラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌感染症に悩まされた。第1期黄色ブドウ球菌感染症は呼吸器感染症にも及び、病理学教室の剖検でも多数の本ブドウ球菌性肺炎の薄壁多房性空洞化の幼児肺を見ることができた。昭和40年代に入り難治性の緑膿菌性呼吸器感染症に次第に多く遭遇するようになった。

その後、抗生物質の急速な進展、新抗菌薬の開発等、急速な加齢化による高齢者の増加や易感染者の増加もあり、今日呼吸器感染症で見ても、非定型抗酸菌の増加、多剤耐性結核症の増加、あるいはHantavirus pulmonary syndrome¹⁾のような新病態の出現等、新しい時代の到来と考えることができる。

かかる時代を迎えて、呼吸器感染症のPathogenesisを考察することは、はなはだ重要であり、今日までの筆者らの研究を振り返って記述する。

1. 今日の感染症の成立

感染症は図1に示すように、宿主、病原、環境の3要因の相互関係の上に成立するが、この3要因は時代的に各々変貌し、相互にその変貌に関係している。したがって宿主ではその変貌と内容を十分に知り、理解すべきであり、病原、環境でも同様であり、それに基づいて対策を立てる必要がある。

宿主での局所的易感染要因は、DPBや慢性気管支炎での気管支、細気管支の病理学的変化を指すが、呼吸器病原ウイルス感染は二次的細菌感染を容易にする。身体的要因とは半身不随者、肺線維症、シエーグレン症候群等であり、functionの低下とも換言できる。喉頭反射、咳反射の低下もその好例である。

図2は黄色ブドウ球菌性肺炎の成立機転を示したもの

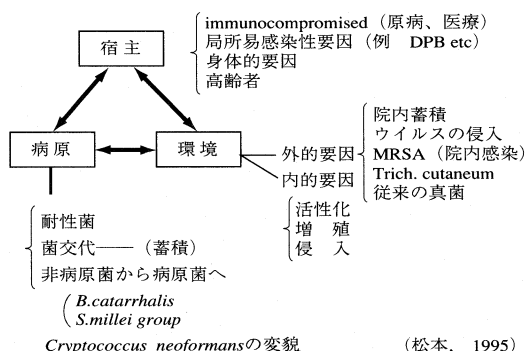


図1 宿主、病原、環境の感染症成立に関わる要因

である。図示のように宿主、病原、環境が各々変貌しており、3因子共に動的であることを示している。第3世代セフェム薬の過剰使用によるMRSAの発生、院内でのMRSAの蓄積と汚染の拡大、褥瘡部よりの咽頭へのMRSAの移行、インフルエンザウイルス感染による黄色ブドウ球菌感染の誘導、咽頭部への細菌付着と、増殖咽頭反射の低下、microaspiration、ウイルスと黄色ブドウ球菌の相互関係によるウイルス感染の促進、他部位からの内的伝播等が大切な要因である。

2. 主要呼吸器感染症の起因細菌

図3は1972年より1992年までの長崎大学熱研内科の呼吸器感染症の主要起炎細菌の結果である。この病原菌決定は厳密に実施²⁾され、1つの感染症の化学療法前の起因細菌のみを集計したものであり、すべて当科の細菌検査室並びに関連病院の当科で教育を受けた検査技師と、当科医師によって決定されたものである。

1) インフルエンザ菌 (Haemophilus influenzae) は当科でも本邦、米国、欧州共に細菌性呼吸器感染症の起炎細菌の第1位を占める。

筆者は東北大学第一内科在職中より、本菌の研究をスタートし³⁾、今日に至っているが、その研究の足跡と今日の注目点を示したのが表1である。表の1)～4)までは1960年代の本菌性呼吸器感染症の真実であり、5)6)は今日の本邦の本病原体の現況である。今日のインフルエンザ菌感染症は気道系に付着しやすいが、貪食細胞に貪食殺菌されやすい非炎膜型菌感染であるため、肺炎は軽症化し、さらに慢性気道感染症の急性増悪菌や持

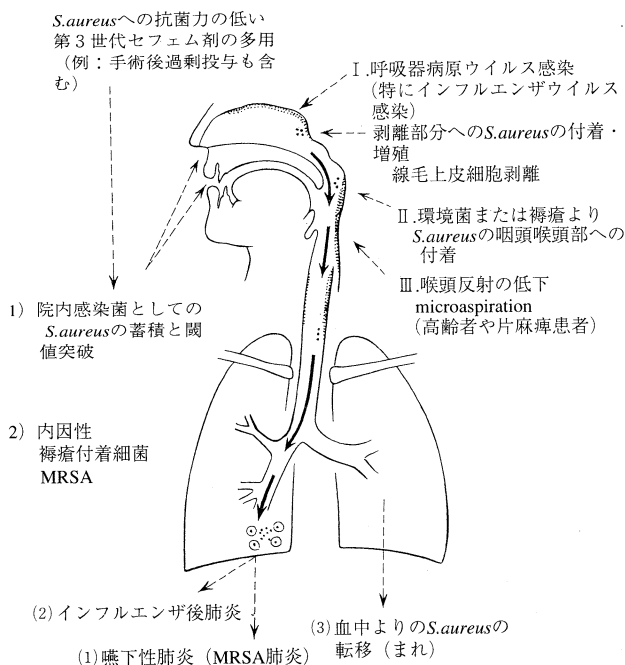


図2 黄色ブドウ球菌性肺炎の成立要因 (MRSAを含む) (松本, 1991)

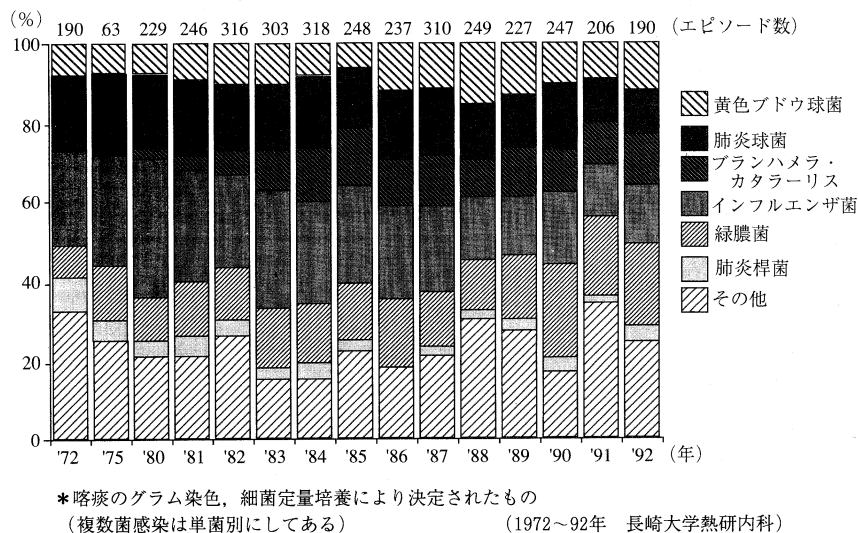


図3 呼吸器感染症の起炎菌*年次推移

続感染菌となった。この傾向は発展途上国でも同様で、そのため肺炎防止のためのインフルエンザ菌 b 型ワクチンの必要性が再検討されている。

一方、本菌の重症肺炎 (稀) や本菌髄膜炎の起炎本菌はすべて莢膜型で、特に b 型菌であることは変わって

いない。

1995年、米国において非莢膜菌の強毒菌が分離報告⁴⁾されていて注目されている。

またブラジル紫斑熱⁵⁾ (Brazil purpuric fever) の病原菌として *Haemophilus influenzae* subspecies

表 1 インフルエンザ菌感染の変貌

- 1) Peiffer による発見 (1892)
- 2) 流行性感冒の病原体ではないことの確認 (1918)
- 3) インフルエンザウイルスとの相互関係 (Shope 1934) ← type b 血中菌陽性
- 4) インフルエンザ菌肺炎 (重症) → type b → nontypable
血中濃度陽性
- 5) インフルエンザ菌感染症の軽症化
- 6) インフルエンザ菌髄膜炎はすべて encapsulation type
特に type b
- 7) インフルエンザ菌の中の *aegyptius* (*H. inf. aegyptius*) 菌の重症化 (ブラジル紫斑熱)
- 8) 非莢膜型菌の病原強毒菌の確認 (1995)

(松本, 1996)

表 2

Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)
米国のみに確認 (拡大傾向) 1993年報告 (CDC)
Hantavirus の新株 致命率 44%

1. 前駆期 初期 3 ~ 6 日間
発熱, 筋肉痛, 胃腸系愁訴
2. 心肺期 進行性咳, 頻呼吸, 呼吸困難
発熱持続, 低血圧 (難治性)
濃縮血液, 血小板減少, 顆粒球幼若化, $O_2 \downarrow$, LDH $\uparrow$,
>25,000/mm³ (白血球), 異型リンパ球, metabolic
acidosis, 吸引液, 蛋白性液, 間質性浮腫著明 (Chest X-ray)
3. 恢復期 急性恢復 $O_2 \uparrow$ 循環動態良

診 断 Hantavirus antigen の検出
IgM 特異抗体, LgG 特異抗体 $\uparrow$
PCR, Tissue での抗原検出

aegyptius があり, 猛毒菌である。

この表に入っていないが, 本菌のペニシリン耐性率は本邦では12~20%であることも, 筆者らの全国的研究⁶⁾で明らかにした。

2) 肺炎球菌

戦前, 戦中あるいは戦後しばらくの間, 強毒株は本邦で猛威を振るったが, 今日のペニシリン耐性菌, 非耐性菌に分類したデンマーク型莢膜型分布では19F, 23F, 4, 3が中心で, この菌型分布もペニシリン耐性菌の菌型分布は, 欧米の結果とほぼ同様であり, 今日の肺炎球菌ワクチン含有莢膜型に含まれているので, 宿主の感染

防御能低下者や呼吸器疾患保有者等へのこのワクチンの有用性は高いものと考えられる。

3) モラキセラ・カタラーリス [Moraxella (B) catarrhalis], 黄色ブドウ球菌 (MRSAも含む), 緑膿菌は後述する。

3. Hantavirus pulmonary syndrome

韓国型出血熱あるいは腎症候性出血熱の病原として知られている Hantavirus が1993年 CDC により, 肺への親和性を持ったウイルス株へと変貌して, この症候群が報告された。その主要臨床像は表2として示したが, そ

の致死率は44%である。経過も、腎症候性出血熱とは著しく異なっているので注目すべきであろう。現在のところ本邦での発生は報告されていないが、監視の要がある。このウイルスに有効な抗ウイルス薬は見出されていない。

4. インフルエンザ

宿主の全身性免疫不全も局所の易感染性もない宿主、いわゆる健康なヒトを襲うものとしてインフルエンザウイルスを始めとした呼吸器病原ウイルスの一群がある。1957年のアジア型インフルエンザ、1968年の香港インフルエンザの世界的流行は、筆者自身も罹患しかつ多くの低肺能患者を死に陥れたものとして忘れることができない。

インフルエンザウイルスの今後の方向として H2N2 ウイルスの発生と新型ウイルス出現の可能性があり、有効性の高いワクチンの出現あるいはインフルエンザ罹患により、重症化しやすいヒトへの現行ワクチンの接種も十分に考慮される必要があろう。

5. 日和見感染症・再考

Opportunistic infection は日和見感染症と和訳されているが、本宮雅吉博士の和訳である便乗感染症の方が適切と思われる。その理由は、日和見感染症は宿主の易感染宿主条件のため、緑膿菌やセラチアのような弱毒菌ないしは平素無害菌による感染症を示すとしたが、今日

の院内感染でも AIDS でも強毒菌も弱毒菌も両者の感染をうけるという事実からである。感染誘因の主体は宿主側にあることを、より深く認識すべきであろう。

緑膿菌に目を向けた場合⁷⁾、1970年前には緑膿菌感染は数の上でも少ないものであり、抗菌化学療法の進歩により、耐性化が生じ、環境により蓄積されて、感染症としての起因となる頻度が増加したものと筆者は仮説を立てている。しかし、その域値がどの程度かは明白にはできない。

6. 宿主の全身性免疫不全に基づく菌交代性肺炎とその考察

図4は、筆者が昭和53年（1978）に経験した成人 T 細胞白血病（ATL）に合併した2カ月以内4回の菌交代性肺炎を発症した例⁸⁾である。

第1回の肺炎は基礎疾患不明時のインフルエンザ菌と肺炎球菌の複数菌によるものであり、セフェム薬投与により治癒したが、その後セフェム薬耐性の腸球菌が出現し、第2回目の肺炎を発症し、アンピシリン（ABPC）の投与にて治癒した。しかし ABPC 耐性の肺炎桿菌性肺炎の発症を認めた。さらにセフェム薬の新薬にて治療したところ、4回目のセフェム耐性腸球菌性肺炎を発症した。この後に基礎疾患が ATL であることが判明したが、化学療法の薬剤を変更せずに、他の要因もあり偶然に当時 ATL に有効とされた副腎皮質ステロイド薬を投

肺炎，成人T細胞白血病，42歳，女性

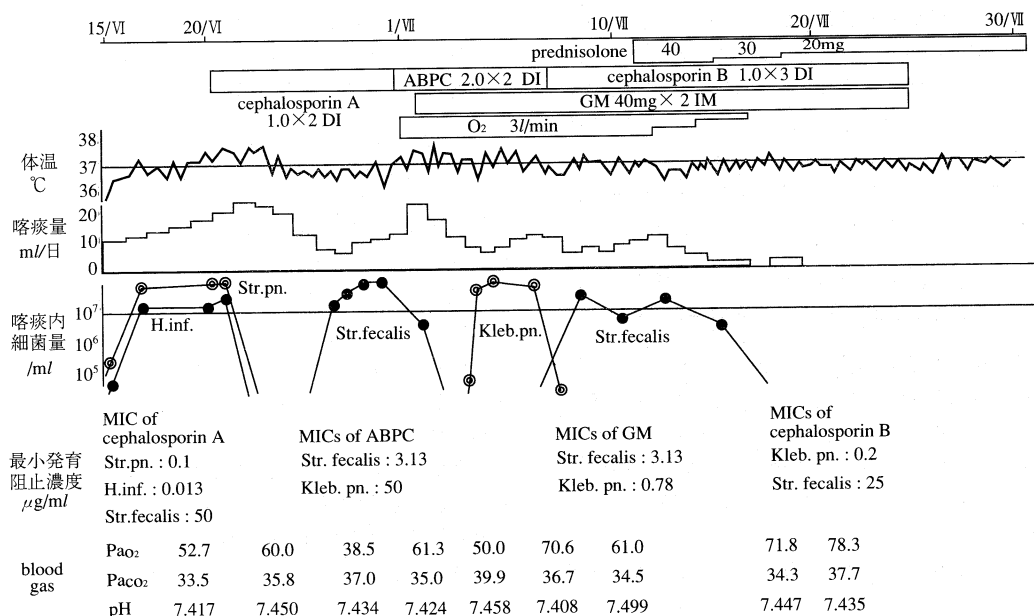


図4 成人T細胞白血病における菌交代肺炎

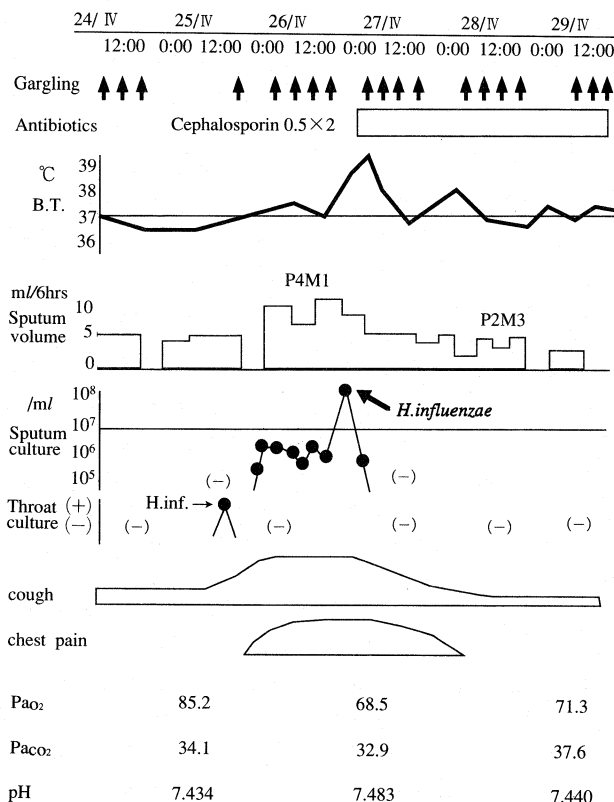


図5 インフルエンザ菌による下降感染肺炎の成立機序（ポビドンヨード中止後）

与したところ、腸球菌の消失とともに肺炎像は消褪した。

本肺炎症例は次の3点を教示した。すなわち、(1) 高度免疫不全例では著しく易感染性である、(2) 感染細菌は強毒菌、弱毒菌の差はなく、前投薬抗菌製剤の耐性菌により生じた菌交代症であり、典型的菌交代症である。(3) 原病治療の重要性、換言すれば、免疫不全の改善が肺炎の治療とともに重要であったこと、等である。

7. ATL 症例に合併したインフルエンザ菌性肺炎の発症過程——下降感染の意義

図5は本症例の経過である。すなわち昭和54年（1979年）に経験された頻回インフルエンザ菌性肺炎を発症したATL症例であり、肺炎発症のpathogenesisを教えられた貴重な症例⁹⁾である。本例はそれまで定期的に行われていたポビドンヨードうがい薬の調整が悪く、4月25日に一時中止したところ、咽頭にインフルエンザ菌が出現し、それに引き続き喀痰中に本菌が出現し、菌数が増し、それに伴い発熱、膿性痰増加、肺炎症状の出現、血液ガス所見の悪化と明確な肺炎を発症した。

本例の経過より、本菌の咽頭付着、それに続いて下降

感染してゆく経緯が良く認識された。

当時の筆者は、この発症過程は高度免疫不全症例における特殊例であるという意識であった。

8. 高齢者における感染群、中間群、非感染群の3群間における感染防御能等の比較¹⁰⁾

筆者が1987年第22回日本医学会総会において高齢者感染症の教育講演を依頼された折に、愛野記念病院を場に、高齢者感染群、中間群、非感染群の3群に分け、その背景と免疫能を比較した成績が表3である。

感染群では褥瘡、カテーテル挿入、慢性呼吸器疾患保持者が多く、T4細胞実数とT4/T8比の低下、ツ反陰性率の増加、精製PHA皮内反応の低下、および単純ヘルペス抗体上昇が非感染群に比較し有意の差異として認められた。第23回日本医学総会シンポジウムでも同様な検討を国立川棚病院を場に検討したが、ほぼ同様の結果が得られた。

実際のデータの1つとしてT4/T8比を図6に示した。

なお、この3群間における好中球の黄色ブドウ球菌、緑膿菌の食食殺菌能について検討したが、全く差は認め

表3 高齢者宿主要因の3郡比較

要因 群別	褥瘡	留置 カテー テル	IVH	CRTI	CD4/ CD8	CD4	PHA 反 応	PPD	HSV 抗 体	B型インフ ルエンザ ワクチン	好中球 食 食 殺菌能
感 染 群 (92名)	卅	卅	卅	+	↓*	↓*	↓*	↓	↑*	low take	正 常
中 間 群 (33名)	+	+	+	+	↓	↓*	↓	↓	↑	low take	正 常
非感染群 (53名)	±	—	—	—	↓	↓	↓	↓	↑	low take	正 常

*有意差, 注: 感染群でのアルブミン低値は有意に証明された。

IVH: 中心静脈栄養, CRTI: 慢性呼吸器感染症, PHA 反応: 精製 phytohemagglutinin 皮内反応, PPD: 精製無蛋白ツベルクリン, HSV: 単純ヘルペスウイルス

られなかった。

この差異が何に由来するか, すなわち細胞免疫低下が感染を誘発するのか, 感染が繰り返すためか, 特に感染の1つの主病巣である褥瘡といかなる関係にあるか等は, まだ未知の重要な課題である。

9. 口腔付着病原菌に対するポビドンヨードの殺菌効果——上気道より下気道への病原菌下降感染の予防のために

既述の ATL 症例におけるインフルエンザ菌性肺炎の Pathogenesis で示したように, 先行する咽頭部細菌付着をポビドンヨードうがいにより抑止できることや後述のブランハメラ (*M.catarrhalis*) 感染症や肺炎球菌感染症の慢性型においても, 先行各病原菌の口腔内付着の重要性を筆者らは確認したので, ポビドンヨード希釈液

の重要呼吸器病原菌に対する効果を永武が検討¹¹⁾ したのが表4に示す成績である。10秒の接触時間があれば, この主要細菌5種を, この薬剤100~500倍希釈液で殺菌可能である。しかし接触の場に蛋白が存在するとその効果が減殺されることも知られている。

10. 国立療養所川棚病院における慢性呼吸器感染症のポビドンヨードうがいによる繰り返し感染の抑制効果

永武¹¹⁾ は同病院の看護婦の協力を得て, 患者にその効果と方法を説明し, 1日3回ポビドンヨード希釈液によるうがいを実施し, その前後の, 慢性呼吸器感染症の繰り返し感染回数を比較した(図7)。図示のように全体として約2分の1に減少したが, 繰り返し感染数の多いほどその減少効果は著明であったことは, 本法の有用性の明白なことを示している。なお繰り返し感染数は, 臨床試験1年前の回数を用いて, 前の回数とした。

なお, 本法およびポビドンヨード希釈液の咽頭塗布は, 後に MRSA 性呼吸器感染症の発症防止にも十分役立ったことは, すでに真崎¹²⁾ が報告したとおりである。

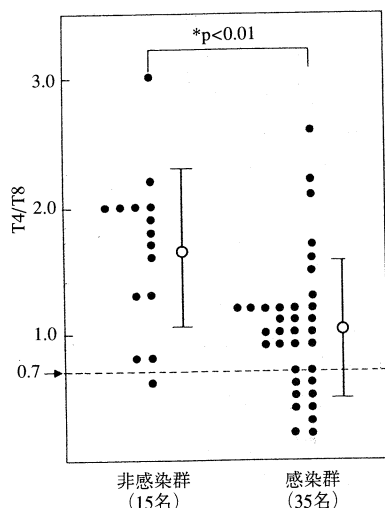
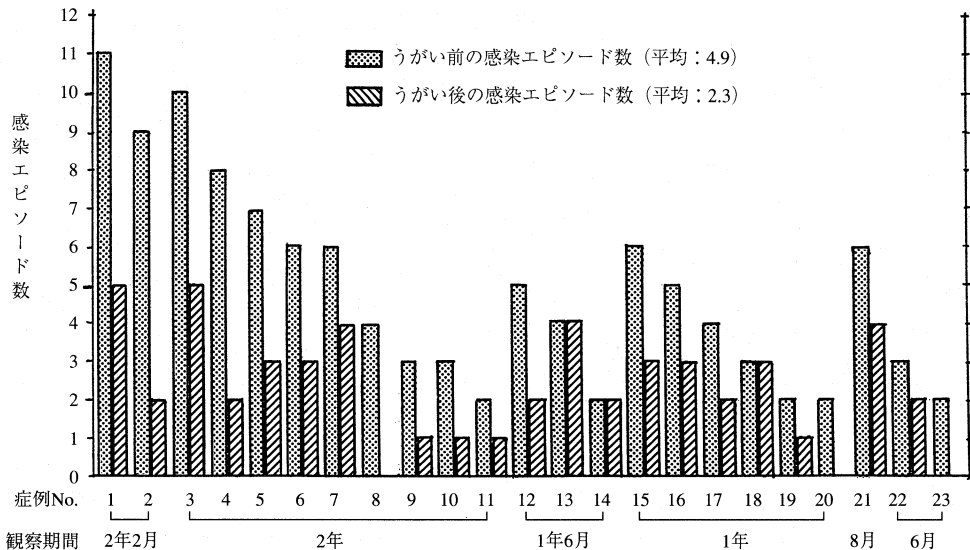


図6 老人における末梢血リンパ球 CD4/CD8 比

表4 呼吸器病原菌に対する希釈ポビドンヨードの殺菌効果 (10⁷ CFU/ml を殺菌可能な最大希釈倍数) (永武 毅ら, 1991¹¹⁾)

菌 種	接 触 時 間	
	10 秒	30 秒
インフルエンザ菌	500 ×	500 ×
肺炎球菌	300 ×	1,000 ×
ブランハメラ	100 ×	500 ×
黄色ブドウ球菌	100 ×	300 ×
緑膿菌	100 ×	300 ×



疾患背景：慢性気管支炎17症例，気管支拡張症5症例（3, 9, 13, 15, 21），DPB1症例（18）

図7 ポビドンヨードうがいによる慢性下気道感染症の繰り返し感染に対する予防効果
(長崎大学熱研内科, 国療川棚病院)

11. *Moraxella catarrhalis* 性呼吸器 感染症に関する著者らの研究の足跡

1980年以降筆者らは¹³⁾，慢性呼吸器感染症の良質喀痰中に認められた特徴的な所見，すなわち多数のグラム陰性双球菌と好中球による著明な貪食像と，次日の本喀痰の培養で認められた普通条件での 10^7 /ml以上の*Branhamella catarrhalis*の単独存在(*B. catarrhalis*は，後に*M. catarrhalis*と命名された。以後ブランハメラと略記する)が認められた。この場合の本菌は β -lactamase産生菌であり，喀痰量の増加，CRP値の異常，白血球増多が認められた。本菌に対する適切な化学療法を実施したところ，喀痰量の著明な減少，好中球正常化，CRPの正常化，本菌消失とも一致して認められた。この所見から本菌の病原性を確認した。

(1) この従来非病原菌として認められ，高度免疫不全に合併感染症を惹起するとされてきた本菌が普遍的病原菌に変化したこと，(2) その病原菌化に β -lactamaseの産生が関係すること，(3) 寒期に本菌感染症が増加し，夏季に減少するいわゆる季節変動があり，これが口腔粘膜細胞への本菌接着率の変化と相関することを定め，(4) 菌側のAdhesinと口腔粘膜細胞のレセプターの同定等が主要であり，その要点¹⁴⁾を表5に示した。

図8は口腔粘膜細胞に接着したブランハメラのfimbriaeであり，このfimbriaeがAdhesinである¹⁵⁾。レセプターに関しては，いくつかの段階を経て(原著

参照)¹⁶⁾口腔粘膜細胞をGanglioside M2で処理した場合，特異的かつ著明に接着性が低下することからGanglioside M2であると結論した。

このレセプターの決定は，レセプターと結合する他の物質を先に咽頭に投与しておけば，本菌感染症を抑止することに役立つので，予防へと発展する可能性が高い。

なお，本菌感染症は今日全くポピュラーな急性・慢性呼吸器感染症であることを特に強調しておく。

12. 肺炎球菌呼吸器感染症の pathogenesis, その結果より触発された咽頭細菌の研究

教室のムバキと力富らは¹⁷⁾，ブランハメラの研究に刺激され，慢性呼吸器感染症患者における咽頭細胞の肺炎球菌付着の意義について，第1群：頻回本菌感染症患者，

表5 ブランハメラ・カタラーリス性呼吸器
感染症研究より明らかにしたもの

1. 新しい普遍的感染菌への変貌
2. β -lactamase産生とその特性
3. 季節変動の証明
4. 咽頭上皮細胞付着率との相関
5. 菌のフィンブリエの付着性(Adhesin)
6. 咽頭上皮細胞レセプターの証明
7. 喀痰炎症細胞との係わりあい

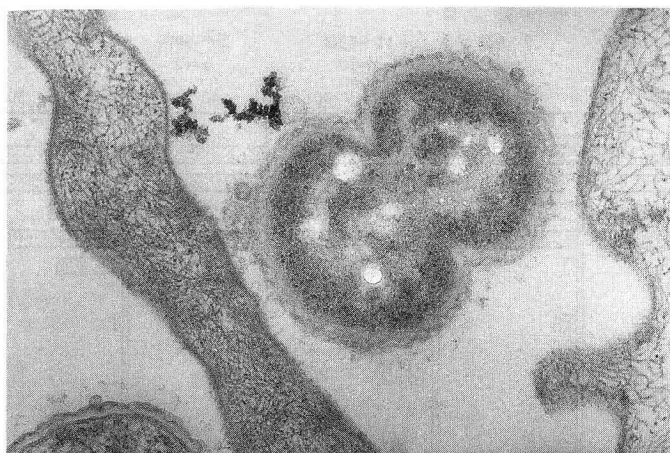


図8 口腔粘膜上皮細胞に付着したブランハメラ・カタラーリス。
ブランハメラの微線毛が付着している

第2群：時折の発症者，第3群：本菌感染症の既往のない患者の3群について比較し，得た成績が図9である。頻回感染症群の付着率が他の2群に比較し，有意に高率であった。

ブランハメラ，肺炎球菌による慢性呼吸器感染症の発症に，咽頭粘膜細胞への各菌の付着率が影響することが明確になり，上気道→下気道への感染の波及が明白になった。換言すれば上気道感染あるいは付着が下気道感染に関わっているということである。

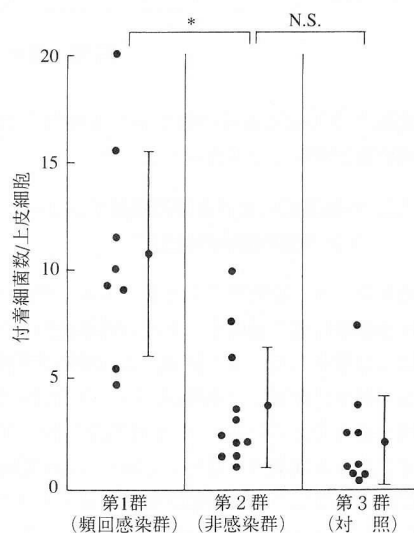
筆者らは，これらの研究成果に基づき，幼児より高齢者までの年齢層別細菌叢の検討の必要性を痛感した。そこで教室員により検討された保育園，小学校，中学校および図10に示すような，健康年齢層での成績が得られた。

図の上方5菌はいわゆる口腔常在菌で，今日まで非病原菌とされているもので，micrococcusを除き，全年齢層に高率に分離されている。

これに対し，今日の急性呼吸器感染症の主要病原菌保有率は図示のように著しく低率である。インフルエンザ菌は4～12歳まで，肺炎球菌，ブランハメラは9歳まで，黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌は7～12歳まで，A群溶連菌は7～9歳群にのみ認められた。

おどろくべきは20～30歳までには，これらの病原菌は全く分離されず，40～49歳群のインフルエンザ菌とパラインフルエンザ菌は，その子供たちと共有であった事実である。60歳以上の群でも特に取り上ぐべき細菌は認められなかった。

筆者らの実施しなかった4歳以下の幼児群の成績は，佐賀医大・山田より報告されたが，病原菌保有率は高率であった。この山田報告と，すでに実施された外国の報告は一致していた。



各グループの規準

第1群	慢性呼吸器疾患を有し過去3年以内に少なくとも6回以上，または3カ月以内に肺炎球菌性呼吸器感染症の既往を有する群
第2群	慢性呼吸器疾患を有するが過去3年以内に肺炎球菌性呼吸器感染症の既往歴がない群
第3群	呼吸器疾患を有さない患者，または健康成人群

図9 肺炎球菌のヒト咽頭上皮細胞への付着率
(Mbaki Nら，1989¹⁷⁾)

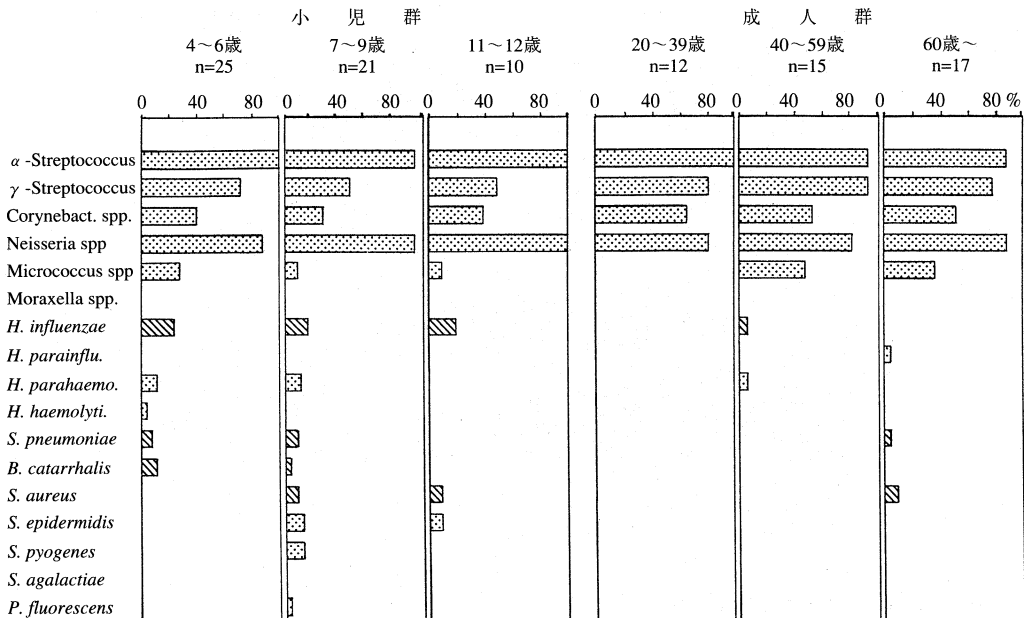


図10 健康人の咽頭細菌叢（非感染時）

この実験¹⁸⁾ をかぜ症候群の発生時にも検討したが、やはり病原菌付着率はやや高率となった。

13. 幼稚園児における非莢膜型インフルエンザ菌の動向の検討¹⁹⁾

先項の結果より、非莢膜型のインフルエンザ菌の幼稚園における咽頭付着の動向を、本菌の外膜蛋白（OMP）の解析により検討した。その結果、この時期幼稚園児の30～40%の高率に存在した本菌が、同一のOMPを示す場合（同一株と考えられる）、6カ月以上は同一集団に存在せず、次々と別集団に移行してゆくことが判明した。

さらに成人患者でさらに時期的間隔を狭くして検討すると、1カ月以内に同一株が変化する、換言すると再感染では別のOMP保有菌で感染することが明らかになった²⁰⁾。

12, 13項の検討の結果から次の推論が成立する。

(1) 1～4歳時および幼稚園、小学校低学年の時期、今日の主要呼吸器病原菌に対する抗体が産生されるのであろう。

(2) その病原菌も長期同一菌としてとどまることなく、抗体産生の結果、OMP等の異なる主要エピトープをもつ細菌株として、付着が生ずる。

(3) これらの細菌は、保育園、幼稚園にて流動感染する。

(4) これらの感染主要菌は、抗体を十分保有した時期、

すなわち小学校高学年、中学校へと成長するにつれ、付着できなくなるのであろう。

ただし、筆者らの研究は、確実にこれらの細菌に対し、明確に抗体を健康成人が保有していることを証明しているのではなく、今後の検討課題となるものである。

一方、後述する発展途上国では、このような状況にはないので、抗体産生に蛋白の不足とともに重要なビタミンAの不足が特に推定される。

14. 幼児より高齢者への病原細菌の伝播図式

これまでの研究から得られた呼吸器病原細菌伝播の図式であるが、これを図11に示した。学校内とあるのは、

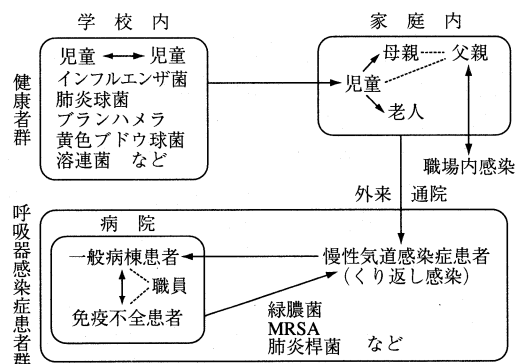


図11 呼吸器病原菌の伝播

保育園や幼稚園児も含まれる。この子供たちにより、キャッチボールされた病原細菌が、高齢者の慢性気管支炎や、肺炎腫の *wett case* へ感染し、急性あるいは急性増悪の起因となると考えられる。病院の一部に持ち込まれ、病院で伝播する図も考えられる。

15. 急性気管支炎研究の必要性和急性呼吸器感染症

急性気管支炎は呼吸器における急性感染症として最も普遍的であるにもかかわらず、その臨床像、経過、診断、二次的細菌感染の有無、ウイルス感染の先行の意義づけ、抗菌化学療法の必要性の判断の根拠等について検討されている論文は今日皆無といつてよい。

筆者は急性気管支炎の重要性について、人口約4.5万の彦岐島の公立病院を中心に検討をスタートしたのは1984年のことである。

さらに注目すべき観点は発展途上国であり、本症の先行疾患であるウイルス感染症、特にインフルエンザ罹患の重要性からインフルエンザワクチンの投与が開始されたものの、その死亡率は期待どおりに改善せず、二次的細菌の合併を明らかにする必要性が痛感されている。

1) 特に急性気管支炎の研究結果

彦岐公立病院での第1回目および第2回目²¹⁾の本症の二次感染率は40~60%であり、その主要細菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラの3菌で、その感染率もこの順であった。1988年以降の第3回目²²⁾の検討には黄色ブドウ球菌が加わっているが、この間の黄色ブドウ球菌感染症増加を反映しているものと思われる。先行のウイルスを確認し得たものはインフルエンザウイルスA、B、アデノウイルス、RSウイルスであり、その判明率は約50%にとどまった。

図12は、彦岐公立病院とタイでの研究結果²³⁾で、彦岐公立病院1988~90年の二次的細菌の成績では、主要3菌合計は91.1%であり、タイのメソット市立病院（ミャンマーの国境に存在する地方都市）1990~93年での共同研究では3菌合計は82.4%であり、その重要性は共通であった。タイでの肺炎桿菌の出現は、現地で使用されているABPCやTCの多用によるもので、時に結核菌が検出されている点も発展途上国の特徴である。それにバングラデシュのダッカシシュ小児病院での急性気管支炎の2次感染菌を比較しても、3菌の重要性は変わらなかったが、その他にグラム陰性桿菌（大腸菌、緑膿菌）が他の2カ国より多く認められた。その差異はダッカ小児病院では、幼児がすべてであったこと、それに加え、栄養面での差異が考えられる（未発表）。ここに特に抗生物質等への感受性成績は示さないが、ペニシリン耐性ブランハメラ、ペニシリン耐性肺炎球菌、TC耐性インフルエンザ菌が発展途上国での特徴的傾向であった。特

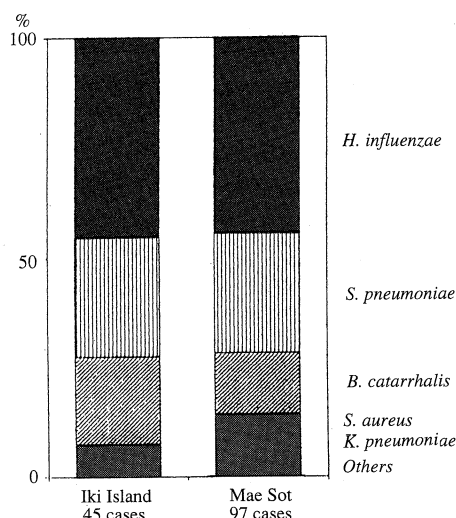


図12 彦岐公立病院（長崎県）（1988~90）とタイのメソット市立総合病院（1990~93）における急性気管支炎の起炎細菌の比較

記すべきことは、WHOが現在発展途上国での二次的感染細菌としてブランハメラに一切触れていないことと、治療薬として推奨しているcotrimaxazoleに対して著明な耐性化が確認されたことである。

また、これらの研究を通じてインフルエンザ菌の血清莢膜型の大半は非莢膜型であったことも重要所見であった。

2) バングラデシュ小児病院における急性肺炎の検討
1994年にバングラデシュ小児病院での157小児肺炎を検討したが、その要点は次のとおりである。

(1) 大半の症例は呼吸促進等の進行症状を呈した時期に来院するので重症例が多い。

(2) 発熱、咳、胸内苦悶、頻呼吸または胸部陥没呼吸等、WHOが推奨している肺炎の診断法は、この地にて有用であった。

(3) インフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラの単独または複数菌感染が認められ（2/3症例）、小児肺炎に重要な役割を演じているものと推察された。

(4) ペニシリン系薬、ゲンタマイシンの投与により、全例救命されているが、ゲンタマイシンの有用性（併用薬として）が推測される。

(5) 現地での継続的二次感染細菌の検索、投与薬剤の適正化、cost-benefitによる発症予防対策を、経済、文化等をも包含し考察する必要性を痛感した。

3) バングラデシュ小児病院における細菌性髄膜炎について

気道感染に密接な関連を持つものに髄膜炎がある。今

日、気道より細菌が侵入し髄膜に至るルートは、欧米の研究により研究が進んでいる²⁴⁾。その要点はインフルエンザ菌が無線毛上皮細胞上の粘液層に至ると、気道上皮細胞間隙が広がり、その間をこの菌が侵入するが、髄膜炎菌の場合は、無線毛気道上皮細胞が、この菌を pinocytosis し、そのまま細胞を通過せしめ、粘膜下層に送るという事象である。両菌共線毛細胞の mucocilliar 運動を抑制することも知られている。

本邦で細菌性髄膜炎数が激減している事実と、バングラデシュでの本症の症例数が多い事実を対比してみると、髄膜炎菌はともかく、インフルエンザ菌は本邦でも多数認められるのであるから、両国間での小児の栄養の差が、侵入した細菌への対応の差を生ずるのではないかと推察される。

すなわち粘膜下に到達した病原体はマクロファージにて貪食され、直ちに抗原提示細胞になり、免疫系が賦活されて抗体産生が生じ補体等と共同して処理されるのであろうが、発展途上国ではビタミン A 欠乏等により免疫系が必ずしも十分に機能せずに、侵入する細菌数も多いので、髄膜に至り発症するものと推測される。

1994 バングラデシュでの小児病院での細菌性髄膜炎 103 例の筆者らの研究によると、その起炎病原はインフルエンザ菌 b 型を中心とした莢膜型と肺炎球菌が多く、ついで髄膜炎菌であり、その致死率は約 40% の高率に達する。これらの患者の居住区と収入等で分類すると、やはりスラム居住地住民での発症数も多く、収入が少ない住民で発症者が多かった。肺炎同様に重症化してから来院する患者が多数であった。

4) Vitamin A の免疫に及ぼす影響

今日、Vitamin A の免疫に及ぼす意義がますます明らかにされ、分子レベルでの作用も明らかになっている。ここに Semba ら²⁵⁾ の研究の内容を表 6 に示した。これらの成績を基に発展途上国においては、臨床上のコントロールトライアルで、Vitamin A 補給が有意に感染症を減少せしめることが明らかにされている。さらに HIV 感染症に Vitamin A 投与が有用であるとの成績も、このビタミンの有用性を裏付けるものであろう。

上記の発展途上国における、急性呼吸器感染症と細菌性髄膜炎の研究と本邦における研究の比較をしてみると、急性感染症の pathogenesis に関わる因子は、宿主の栄養や衛生面での差異、換言すれば、感染症成立過程での宿主条件の差異と環境条件の差異が大きくクローズアップされているとともに投与抗菌剤の差異も重要であることが強く感じられる。

5) 急性呼吸器感染症におけるウイルス感染と細菌感染との関連について

1918 年スペインかぜの世界的流行に際し、世界的に約 2,000 万人以上の死亡者がでたことはよく知られ、その原因は肺炎球菌やインフルエンザ菌の二次的細菌肺炎によるものであった。1957 年アジアかぜにおける場合には、黄色ブドウ球菌が二次的細菌感染菌として特に重要であったこともよく知られた事実^{26) 27)} である。アジアかぜの場合でも、肺炎球菌もインフルエンザ菌も二次的細菌性肺炎として重要であることに変わりはない。

予研の田代真人²⁸⁾ は、黄色ブドウ球菌産生 protease がインフルエンザウイルスのヘモアグルチン (HA) を解裂し HA1 と HA2 にすることにより、ウイルス感染増殖を促進する事実を明らかにした。一方、インフルエ

表 6 ビタミン A 欠乏と免疫との関係の研究 (Semba R.D. 1994)

免 疫	ビ タ ミ ン A または 関 係 代 謝 物 欠 乏 に よ る 影 響
リンパ組織	胸腺、脾臓、リンパ節の萎縮；リンパ節からの CD4 T 細胞の欠如、パイエル板の萎縮
粘膜組織	線毛の欠如、呼吸上皮の扁平上皮化生；腸管細胞からの villi の欠如；腸管の粘液細胞の欠如；結膜ケラチン扁平化生；SIgA の減少
リンパ球分化	CD4/CD8 比の低下、CD4 細胞の減少
リンパ球増生	増生反応 ↓
T 細胞	活性 ↓
B 細胞	増則と免疫グロブリン産生 ↓
抗原に対する抗体反応	T 細胞依存性抗原に対する抗体グロブリン ↓
食 食	貪食能 ↓
Natural Killer 細胞機能	活性 ↓
サイトカイン産生	レチノイン酸 (－) 条件下での T 細胞 IL2 レセプター ↓ IL4 と IFN 産生の変化
アポトーシス	細胞死プログラム ↑

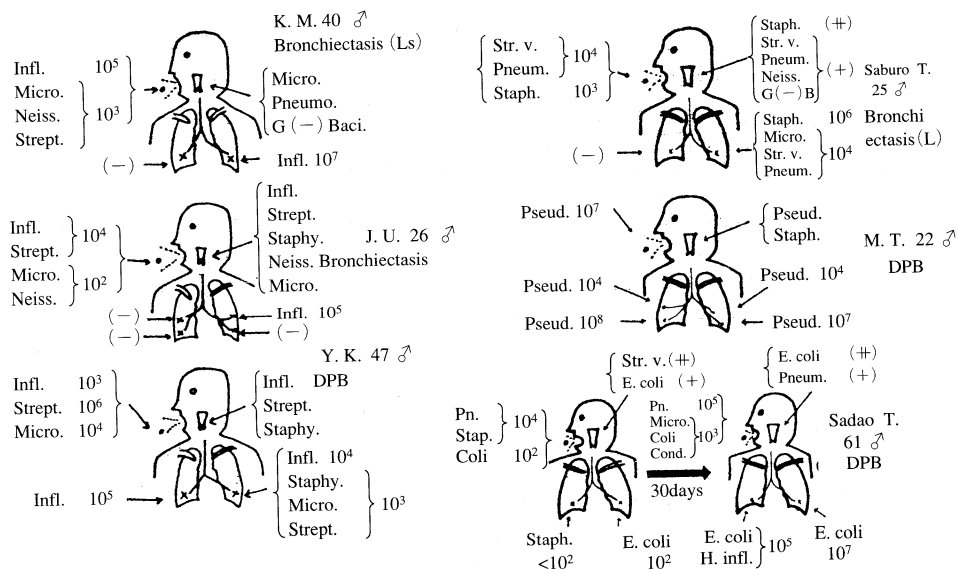


図13 気道感染図

ンザウイルスの感染を受けたヒト呼吸器上皮細胞は、肺炎球菌の付着を増進させる現象を Plotkowski ら²⁹⁾ が、さらに肺炎球菌が血管内皮細胞の PAF レセプターによく付着し、さらに血管内皮細胞の解離とそこを通じて肺炎球菌が肺組織内に侵入することを Tauneman³⁰⁾ が1994年に報告した。またヒトに呼吸器病原性を発揮するアデノウイルス型のみ、感染によりヒト気道細胞は変性し、肺炎球菌の付着を増進させることを Hakansson ら³¹⁾ が報告した。

さらに本年 Cooper ら³²⁾ はインフルエンザウイルスの核蛋白がヒトの好中球のケモキシスを抑え、好中球の活性酸素産生を抑制すると報告し、この効果より細菌感染を容易にすると述べている。

上記の研究はウイルスと細菌の関係を両者の関係の他に、感染宿主を通して細菌への易感染性、さらに好中球の機能抑制による防御能の低下を示すものであり、臨床面よりも、より深く検討されるべきであろう。

したがって、より正しい抗菌化学療法の実施や抗ウイルス薬の発展、ワクチンの発達に特に望まれている。

16. 慢性呼吸器感染症の pathogenesis の基礎事項

本項を記述する前に、筆者がこの研究に入った基礎的事項につき説明する。

1) 気管支所採痰法と気道感染図

詳細は原著³³⁾を参照されたいが、要点は KIFA グリーンカテーテルを用い、外套カテーテル中に挿入し、X線監視下に炎症気管支や細気管支に入れ、そこより気道

分泌物を採取し、気道内の感染の動態と細胞学的所見を追求する筆者らの新しい東北大学第一内科当時の方法と成績である。各気道の感染菌動態と咽頭細菌、喀痰中細菌の関係を図示したものが気道感染図であり、図13にこれを示した。

さらに筆者らは図14に示すように、炎症細胞所見を喀痰にても明確に追求した。化学療法、喀痰中細菌の経過とともに、その関係は一目瞭然である。

2) 慢性呼吸器感染症の経時的感染菌と血中抗体 (CIE) の関係、それより見出される感染病原と慢性気道病変の進展との関係

筆者ら³⁴⁾は東北大学第一内科に来院した長期罹患の慢性呼吸器感染症患者を、来院した時点で、I群：インフルエンザ菌感染者でそれまで緑膿菌感染を告げられていなかった患者、II群：インフルエンザ菌感染であるが緑膿菌感染既往群、III群：来院時緑膿菌感染群に分類し、この患者に上記2菌のCIE沈降抗体を測定した結果が図15であり、3群はともにインフルエンザ菌抗体保有率は高く、緑膿菌抗体には、方向性があることが知られた。

3) 繰返し感染症におけるL型菌の役割

β ラクタム剤の全盛時代において、L型菌が繰返し感染の機作をなすものと考えて、L型菌の産生を抑制するマクロライド薬、ニューキノロン薬を投与して、繰返し感染を抑止する方法を昭和50年前に確立していたので、*in vitro*でインフルエンザ菌のL型菌を作り、その発育と持続等について検討した。宍戸の研究で³⁵⁾で、口腔内常在菌(ナイセリア)や肺炎球菌、ブランハメラ培

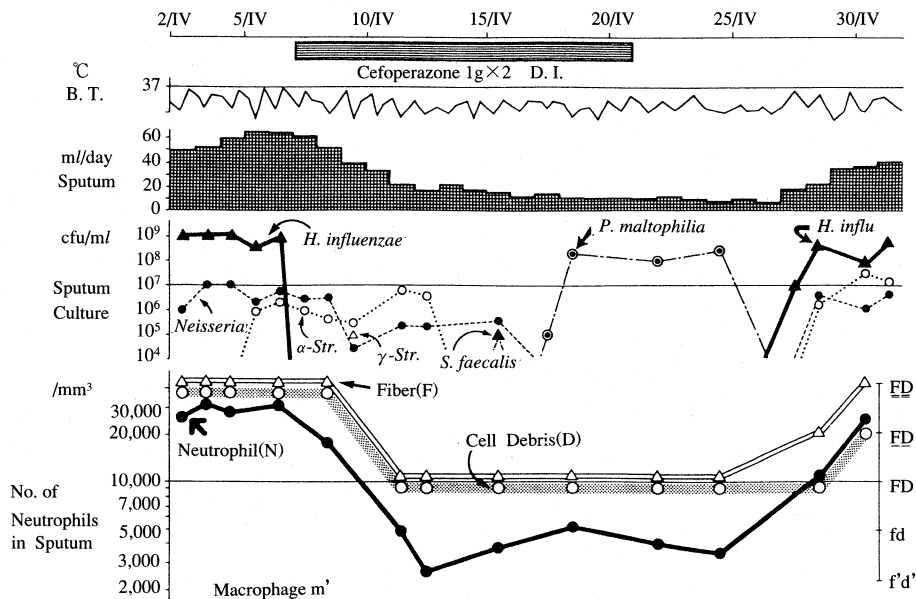
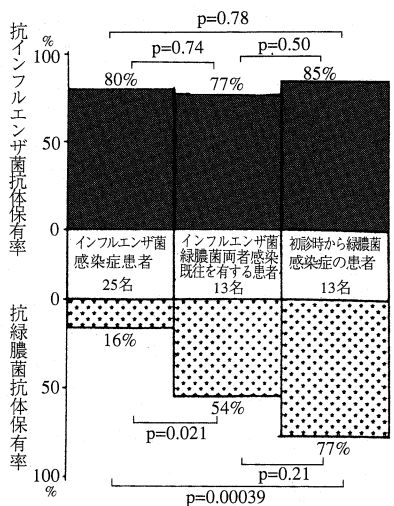


図14 DPBにおける化学療法効果の解析と起炎菌の意義



有意差検定：Fisherの直接確率計算法による

図15 血中抗細菌抗体（沈降抗体）保有率に基づく、慢性呼吸器感染症におけるインフルエンザ菌と緑膿菌の感染順序の推定

養濾液中にインフルエンザ菌のL型菌の増殖因子があることを発見した。仮に下気道にインフルエンザ菌が感染し、βラクタム薬治療にてL型菌化した場合、上気道内での細菌や下気道で重複感染している時、先述の増殖因子の下降またはその場での増殖作用により、L型菌が維持されていたであろうと推測された。

17. 嚥下性肺炎発症の pathogenesis

嚥下性肺炎は高齢者や、半身不随者等に今日多数認められる重要な慢性のイメージをもつ肺炎である。すでに他にも報告³⁶⁾したように、臥床高齢者の鼻腔中に水性デイオノジールを入れておき、翌日朝臥床のまま胸部X線をとると、気管支に造影剤をはっきり影像しうるので、夜間の microaspiration が想定される。

さらに重要な嚥下肺炎の前提となる点は臥床高齢者やIVH施行者、経口栄養をうけている患者の咽頭細菌の異常の有無であろう。

この表7は愛野記念病院での検討で、経口栄養群と非経口栄養群の鼻腔内、咽頭でのMRSA付着率とMRSA呼吸器感染症の比較³⁷⁾である。

鼻腔内、咽頭MRSA付着率もMRSA発症も有意に経口群で少ない。鼻腔内の差は摂食による線毛運動の刺激も想定されるが、咽頭部のMRSA付着は食事により軽減されていると強く考えられる。このような新しい観点から経口食事を考える必要がある。このようなPathogenesisを知ったうえで、MRSA予防策を考慮する必要もあろう。

18. DPBに認められる炎症気道の特色と易感染症要因

DPBを東北大学第一内科が開発した選択的気管支肺胞造影法(SAB)にて検討すると、図16に示すような造影所見が得られ、細気道における気道分泌物の貯溜と

表7 愛野記念病院における食事摂取法による MRSA 付着と MRSA 感染症の発症比較

(1991.2 ~ 91.9)

食事摂取法	経口		チューブ栄養または IVH	
患者数	54		32	
被検部位	鼻腔	咽頭	鼻腔	咽頭
検査回数	34	77	76	99
MSSA	6 (18%) 3 (9%)	7 (9%) 4 (5%)	59 (78%) 15 (20%)	40 (40%) 1 (1%)
MRSA	3 (9%)	3 (4%)	44 (58%)	39 (39%)
MRSA 肺炎	3 (6%)		7 (32%)	
MRSA 気管支炎	0		6 (27%)	

* p<0.001, IVH 高カロリー輸注法

(坂本, 力富, 1993)

気道の拡張と収縮像が認められ、肺胞像が造影されないことが多く、正常人とは著しい対比が認められる³⁸⁾。

さらに DPB の喀痰や炎症局所の気道分泌物の炎症細胞を急性気管支炎や慢性気管支炎と対比すると、著しい差異を認めることができる (表略)。その上電子顕微鏡³⁹⁾ でみても DPB 喀痰では好中球が自己の細胞残渣を貪食して崩壊像も容易に認められ、感染細菌を貪食する像も時に認められる。

これらの事実、炎症細胞が感染細菌により、次々と炎症気道に集まり、滲出液も蓄積しているが、すでに破壊されている mucociliary transport のため排痰されず、蓄積され、元来好中球に貪食されやすい緑膿菌も、好中球破壊により生じた大量の細胞残渣中に生存可能となり、周囲にグリコカリックスをめぐらし、貪食にも耐えられるようになる。

感染に対する、呼吸器の防御反応の第一次反応であるマクロファージも、喀痰内では検出しないほど少数になる。

緑膿菌は元来弱毒菌で、正常補体によってすら殺菌されやすい菌もあるが、この炎症気道内では侵入してきた補体も不活化されている。

このような炎症反応とその炎症産物の停滞と変性は、さらに肺組織への損傷をスーパーオキシド、プロテアーゼ等により生じさせ、悪循環を形成することになる。

後述のサイトカインやプロテアーゼの実測は、今日の pathogenesis の重要点であるが、上述の炎症細胞の追跡、気道形態の追跡によっても十分可能な点を認識すべきであろう。

このような変化は、進展性肺結核の後遺症の気管支拡張症でも、喀痰量の多い難治性気管支拡張症でも同一で

ある。

19. 14員環マクロライド小量投与法

本邦で見出された、難治性慢性呼吸器感染症に対する本療法は、実に画期的なものであった。日医大第4内科、杏林大学第1内科、長崎大学第2内科、東京女子医大第1内科、久留米大学第1内科、長崎大学熱研内科等がその有用性の検討にあたり、各々立派な業績をあげている。その要点のみを列挙すると、次のようになるであろう。

1) 好中球遊走の抑制… (IL-8 抑制), 2) プロテアーゼ活性抑制, 3) IL-1 産生抑制, 4) 気道分泌物産生抑制, 5) グリコカリックス産生抑制等である。

教室の大石等⁴⁰⁾ は IL-8 産生抑制を第1にあげ、それによる好中球由来の protease 産生抑制, IL-1 抑制を証明し、さらに、緑膿菌の産生する IL-8 産生因子にまで及んでいる。IL-8 産生は好中球由来と気道上皮にあることはすでに記載しているが、これは免疫電顕学的にも証明されている。

詳細は原著を参照されたい。

さて、本療法を先項の易感染の成立に関与して述べると、IL-8 産生抑制によって好中球菌は減少し、滲出液も減少するので、第一に喀痰量は減少する。好中球による細胞残渣形成が少なくなるために、緑膿菌の存在と増殖は困難になり、グリコカリックスの形成不全も起こり、緑膿菌はむき出しになり、新たな vivid な好中球に貪食されやすくなることになり、究極的に緑膿菌は生存できず、消失することになる。これが本療法の機作とその経過であろう。

しかし、本療法が気道のそれまでの形態変化までを修復できると思われぬ。したがって極端な進行例では

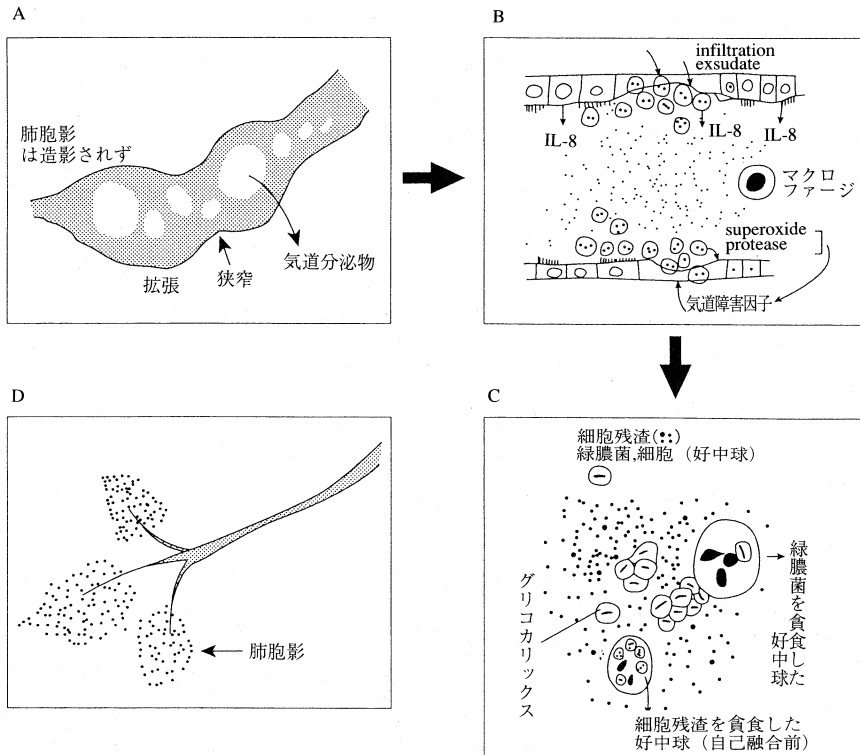


図16 DPBのSAB所見と、DPBの細気道における細胞、細菌、グリコカリックス、IL-8、protease、活性酸素の関係 (松本 1996)

DPB: びまん性汎細気管支炎, SAB: 選択的肺胞気管支造影

A: DPBのSAB所見, B: 細気管支模式図

C: 細気管支内腔内拡大模式図, D: 正常者のSAB所見

本療法が無効である例があり、その死因は、呼吸不全と右心不全である。現在、本療法が、DPB等の初期療法に用いられつつあり、有効例がますます増加している点は、臨床家として喜ばしい限りである。

20. ウガンダにおける HIV 感染、AIDS

それに伴う肺結核の特性について

1990年筆者は、ウガンダのマケレレ大学医学部と上記疾患と、カンジダ感染症、クリプトコッカス髄膜炎につき研究協力を実施し、以後、大石らとともに検討を重ねてきた。それまでの一部の成績は発表⁽⁴¹⁾しているが、肺結核については詳細に永武、大石らにより発表されると思われるので、要点のみを記述するにとどめた。

1) ウガンダの人口の10%の約200万人は HIV 陽性者で、結核病棟の入院患者の60~70%が HIV 陽性者である。Thiacetazone 治療により約30%に重症薬疹が認められた。

2) ウガンダの AIDS 合併肺結核はほとんどヒト型菌感染で感受性は高く、有効治療に良く反応する。

3) リファンピシンを加えた治療と、加えないもので、経済効果も高い治療法の比較を実施しつつある。

4) HIV 陽性者で CD4 陽性細胞数200以下の群では、空洞形成率は低く、浸潤型が多く、リンパ節腫脹率が高い。

21. 呼吸器感染症における pathogenesis の新たな視点

熊本大学第1内科安藤正幸教授⁽⁴¹⁾は、Trichosporon cutaneum 中の subspecies asahii や mucoides が、健常者には抗原となり夏型過敏性肺臓炎を、免疫不全者では病原菌となり肺炎や菌血症を生ずることを指摘した。これは Aspergillus fumigatus における場合も同様で、宿主の条件も含め、病原体の新たな観点の必要性を示唆する重要な指摘である。

以上筆者は、表8に示した共同研究者とともに東北大学第1内科、長崎大学熱研内科において研究してきた、急性・慢性呼吸器感染症の pathogenesis を記述した。

表8 共同研究者

長崎大学熱研内科	愛野記念病院
教授 永武 毅	内科部長 真崎 宏則
助教授 力富 直人	副部長 坂本 翊
講師 大石 和徳	野母崎町立病院
助手 田尾 操	院長 高橋 淳
〃 秋山盛登司	田上 病院
〃 苑田 文成	内科部長 隆 杉 正 和
〃 小林 忍	東北大学第一内科
〃 川上 健司	齊 藤 順 治 博士
〃 渡辺貴和雄	横 山 紘 一 博士
帝京大学市原病院	木 村 久 男 博士
元助教授 宇塚 良夫	西 岡 き よ 博士
埼玉癌センター	久留米大学細菌学教授
部長 野口 行雄	荒 井 澄 夫
国立療養所東京病院	
部長 穴戸 春実	
彦岐公立病院	その他の医局員各位
内科医長 宇都宮嘉明	

共同研究者に深甚な謝意を表するとともに、この講演内容を恩師・中村隆先生と石田名香雄先生に捧げるものである。

付記：本講演の機会をお与え下さった第71回本学会長片山透先生と座長の島尾忠男先生に深甚の謝意を表する。

文 献

- Butler JC & Peters CJ : Hantaviruses and Hantavirus pulmonary syndrome. Clin Inf Dis. 1994; 19: 387-395.
- 松本慶蔵, 永武 毅編著: 「細菌性呼吸器感染症の起因菌決定法」. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993.
- 松本慶蔵: インフルエンザ菌慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. 感染症誌. 1974; 48: 117-125.
- Nizet V, Colina KF, Almquist JR et al.: A virulent nonencapsulated Haemophilus influenzae. J Inf Dis. 1996; 173: 180-186.
- Brazilian Purpusic Fever Study Group: Report of a symposium. Pediatr Infect Dis J. 1989; 8: 237-249.
- 松本慶蔵, 穴戸春美, 他 (11施設): 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現状. Chemotherapy. 1985; 33: 674-681.
- 松本慶蔵: 緑膿菌感染症 — 総論的立場から — : 化学療法の領域, 1996; 12: 1007-1014.
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 他: 肺の Opportunistic infection. 呼吸と循環. 1979; 27: 857-862.
- 永武 毅, 山本真志, 松本慶蔵, 他: 成人型 T 細胞白血病を基礎として頻回に繰り返したインフルエンザ菌性肺炎とその予防. 臨床成人病. 1980; 10: 135-142.
- 松本慶蔵, 坂本 翊, 鈴木 寛, 他: 高齢者における免疫不全, 化学療法の領域, 1988; 4: 262-268.
- 永武 毅, 中山隆英: 感染症の予防 1. 咽頭殺菌療法, 化学療法の領域. 1991. 7 (増刊号): 90-98.
- 真崎宏則, 吉嶺裕之, 渡辺 浩, 他: 老人病棟における院内感染対策継続による菌血症及び院内肺炎の減少と起炎菌の変貌. 感染症誌. 1995; 69: 390-397.
- 松本慶蔵, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 他: Branhamella catarrhalis 慢性呼吸器感染症, 日医新報. 1981; No. 2961: 31-40.
- 松本慶蔵, 細菌性呼吸器感染症の変貌と化学療法. 学術研究の動向, 1992; 45: 318-324.
- 松本慶蔵, Kamruddin Ahmed, 永武 毅: Moraxella (B) catarrhalis 感染症に関する電子顕微鏡学的研究. 電子顕微鏡. 1995; 30: 155-163.
- Ahmed K, Matsumoto K, Rikitomi N, et al.: Attachment of Moraxella catarrhalis to pharyngeal epithelial cells is mediated by a glycosphingolipid receptor. FEMS. 1996;

- 135: 305-309.
- 17) Mbaki N, Rikitomi N, Akiyama M, et al.; *In vitro* adherence of streptococcus pneumoniae to oropharyngeal cells: Enhance activity and colonization of the upper respiratory tract in patients with recurrent respiratory infections. Tohoku J Exp Med. 1989; 157: 345-354.
 - 18) 未発表
 - 19) 高橋 淳, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 他: 同一集団内咽頭細菌叢における Haemophilus influenzae の動態—H. influenzae は常在菌か—. 感染症誌. 1992; 66: 956-963.
 - 20) 高橋 淳: 慢性気道感染症における Haemophilus influenzae 繰り返し感染症に対する株の同一性の検討, 感染症誌, 1992; 66: 1502-1512.
 - 21) 隆杉正和: 急性気管支炎とブランハメラ・カタラーリス. Medicament News. 1988: No.1232.
 - 22) 隆杉正和, 松本慶蔵, 石川秀文, 他: 急性気管支炎における二次的細菌感染と肺機能におよぼす影響. 化学療法の領域. 1990; 6: 1399-1407.
 - 23) Nagatake T, Takahashi A, Tao M, et al.: Causative organisms of acute respiratory infections in northern Thailand. Japan J Trop Med Hyg. 1993; 21: 111-115.
 - 24) Stephens DS & Farley MM: Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. Rev Inf Dis. 1991; 13: 22-33.
 - 25) Semba RD: Vitamin A, Immunity and infection. Clin Inf Dis. 1994; 19: 489-499.
 - 26) 中村 隆, 松本慶蔵, 石田名香雄: ウイルス性呼吸器疾患, 「内科全書」(3巻第1冊), 金原出版, 東京, 1960.
 - 27) 中村 隆, 松本慶蔵: かぜ症候群, 「現代内科学大系 年刊追補 1969」, 中山書店, 東京, 1969.
 - 28) Tashiro M, Ciborowski P, Reinacher M. et al.: Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of Influenza virus pathogenicity Virology. 1987; 157: 421-430.
 - 29) Plotkowski M, Puchelle E, Beck G, et al.: Adherence of type 1 Streptococcal pneumoniae to tracheal epithelium of mice infected with Influenza A/PR8 virus. Am Rev Respir Dis. 1986; 134: 1040-1044.
 - 30) Tauneman EI, Austrian R, Masure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection. New Engl J Med. 1995; 332: 1280-1284.
 - 31) Hakansson A, Kidds A, Wadel G, et al.: Adenovirus infection enhances *in vitro* adherence of Streptococcus pneumoniae. Infect Immun. 1994; 64: 2704-2714.
 - 32) Cooper JAD Jr, Carcelen R, Culbreth R: Effects of Influenza A nucleoprotein on polymorphonuclear neutrophil function. J Inf Dis. 1996; 173: 279-284.
 - 33) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 他: 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発見 (付気道感染図), 日本胸部臨床. 1971; 30: 17-25.
 - 34) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 他: 肺疾患の免疫学 1) 細菌性呼吸器感染症を場とする病原因子の免疫学的研究. 日胸疾会誌. 1975; 13: 505-514.
 - 35) Shishido H: Growth-enhancing effects of culture filtrates of sputum isolates of the L-forms of Haemophilus influenzae. Tohoku J Exp Med. 1986; 149: 216-219.
 - 36) 松本慶蔵: 細菌性肺炎, 「最新内科学大系 61」, 中山書店, 東京, 1994.
 - 37) 力富直人: 病原体の付着・定着と感染発症. 医学のあゆみ. 1995; 172: 10-15.
 - 38) Matsumoto K: New approaches to pseudomonas aeruginosa lower respiratory tract infections. Koninklijke Academie voor Geneeskunde Van Belgie. 1995; LVII: 109-122.
 - 39) Ahmed K, Dai TC, Ichinose A, et al.: Neutrophil response to Pseudomonas aeruginosa in respiratory infection. Microb et Immunol. 1993; 37: 523-529.
 - 40) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, et al.: Role of Interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. Infect & Immun. 1994; 62: 4145-4152.
 - 41) 松本慶蔵, 大石和徳: アフリカのエイズ; その現況と今後の展望. 感染・炎症・免疫. 1994; 24: 32-40.
 - 42) 安藤正幸: トリコスポロン・クタネウムの菌学と臨床. 感染・炎症・免疫. 1993; 23: 159-167.