13. 感染症の病理

1. Introduction

定義:感染、感染症、定着、病原体-宿主、病原性 感染の成立要因

- 2. 病原体の種類:細菌、真菌、ウイルス、原虫、寄生虫
 - 1. 細菌 分類 構造 猩紅熱、リウマチ熱、腸炎 結核
 - 2. 真菌:白癬、カンジダ、アスペルギルス
 - 3. ウイルス 構造 生活環
 - 4. 原虫:アメーバ トリコモナス マラリア エキノコッカス 他
- 3. 病原性を規定する因子 感染性 組織侵入性 毒素(外毒素、内毒素) エンドトキシンショック、菌血症、敗血症、DIC
- 4. 感染症の諸問題 感染経路 侵入門戸 接触、飛沫、飛沫核(空気)感染 潜伏期 不顕性感染 無症候性キャリア

持続感染:潜伏感染 慢性感染 遅発性感染 HIV 感染症

- 5. 感染防御機構 常在細菌叢 菌交代現象 獲得免疫 日和見感染
- 6. 感染症に対する化学療法とその問題点 作用機序 感受性 副作用 薬剤耐性 院内感染

1. Introduction

感染: Infection

微生物が宿主の体内に侵入・定着・増殖すること→病原性の有無は問わない

感染症:Infectious disease

感染によりひきおこされる疾病 例) 肺炎双球菌による肺炎

定着: Colonization

細菌が標的組織に到達し、病原性を示すことなく生息すること。 宿主の免疫監視下にコントロールされている。

例) 皮膚、口腔内、腸管内の腸内細菌叢(常在細菌叢)

病原体と宿主

病原体:感染症の原因となる微生物 宿主:感染を受ける側の生体のこと 病原性:病原体が宿主に対して疾病を起こさせる性質、能力のこと

感染の成立要因

1. 感染源 ・・・病原体が存在する

2. 感染経路・・・病原体が宿主に侵入する経路が存在する

3. 感受性体・・・病原体に感染する宿主が存在する

2. 感染症を起こす病原体の種類

生物界 動物界

真核生物界(核をもつ)

植物界

原生動物界

- · 高等原生動物 原生動物 (原虫) 藻類 真菌
- ・下等原生動物 原核生物界(核をもたない)ラン藻類 細菌 リケッチア クラミジア マイコプラズマ
- ・ウイルス

ヒトに感染症を起こす病原体の種類

- 1. 細菌 核を持たない(原核生物): 細菌性肺炎、細菌性腸炎、結核など
- 2. 真菌 いわゆるカビ。日和見感染の原因として重要。

白癬(水虫)、カンジダ症、アスペルギルス症

- 3. ウイルス インフルエンザ、AIDS、肝炎
- 4. 原虫 原生動物:赤痢アメーバ、トリコモナス、マラリア ニューモシスチス
- 5. 寄生虫 蠕虫類: アニサキス、エキノコッカスなど

細菌の分類

形態による分類 桿菌 球菌 (双球菌、ぶどう球菌、れんさ球菌) スピロヘータ (らせん菌)

- ○グラム染色における染色性による分類 グラム陽性菌-グラム陰性菌 ○酸素の要求性による分類 好気性-嫌気性
- 球菌
 - ・グラム陽性球菌

れんさ球菌:皮膚、結合織の化膿性炎 猩紅熱 リウマチ熱 糸球体腎炎 ぶどう球菌:化膿性炎(伝染性膿痂疹(とびひ)、肺炎など)食中毒

肺炎双球菌: 肺炎(大葉性肺炎) グラム陰性球菌: 髄膜炎菌-髄膜炎 淋菌-淋病

猩紅熱(しょうこうねつ)

・小児(幼児)に多い発熱、発疹、咽頭炎、いちご舌 ロ囲蒼白 リウマチ熱 ・小児(学童)に多い・発熱、関節痛・心内膜炎・心筋炎 後遺症としてーリウマチ性心弁膜疾患・皮疹など とびひ(伝染性膿痂疹)・幼児に多い・夏に多い・水疱、痂皮・伝染する。 大葉性肺炎・肺炎双球菌による・肺葉全体ひとつが侵される

グラム陰性桿菌

• 大腸菌

細胞壁のリポ多糖の抗原性で分類(0:K:H)多くは非病原性 →健常人の腸管内の常在細菌叢を形成 菌株によって病原性を発揮 分類

- 1. 腸管病原性-下痢、食中毒 2. 腸管組織侵入性-赤痢型 粘血便
- 3. 腸管毒素原性-コレラ型。水様性下痢 4. 腸管凝集接着性
- 5. 腸管出血性-0157、ベロ毒素、出血性大腸炎、溶血性尿毒症症候群
- ・赤痢菌:下痢。志賀毒素を産生。 ・サルモネラ菌:下痢。食中毒。 クレブシエラ菌:肺炎。日和見感染の原因菌。 コレラ菌 水様性下痢。コレラ毒素を産生。・

腸炎ビブリオ菌:下痢。食中毒。魚介類に多い。

- ・緑膿菌:自然環境(水まわりなど)に多くいる 皮膚、腸管内にも常在 抗生物質に対する抵抗性が高い→免疫抑制状態では抗生剤投与により 菌交代現象を起こしやすい 特に多剤耐性を示す緑膿菌(MDRP)が問題
- ・結核 ・マイコバクテリウム科 Mycobacterium tuberculosis 脂質に富む細胞壁をもつため、染色されてにくいがいったん染色され ると、酸やアルカリでも脱色されにくい.→「抗酸菌」 桿菌: チールネールセン染色で赤染 小川培地で発育 空気感染(飛沫核感染)
 - ・気道から感染(空気感染→ 70%は発症せず(不顕性感染)

結核の診断

塗沫標本検査: 蛍光染色、チールネールセン染色→鏡検 ガフキー号数

培養 小川培地(8週間かかる!)

遺伝子検査 PCR 法

ツベルクリン反応

ツベルクリン反応

・結核感染の有無を知る。遅延型過敏症反応 (IV 型アレルギー) 結核菌の培養液を精製したもの (PPD) を皮内注射→発赤径を測定し、判断

陰性 発赤が 9mm 以下 結核菌の感染既往(一) 感染するおそれがあるため、 陽転化した場合は、要受診。

弱陽性 発赤が 10mm 以上 結核菌の感染既往 (+)、BCG

強陽性 発赤が 10mm 以上 水疱形成 (+)、二重発赤 (+)、壊死 (+) 結核菌の感染を意味する 発病のおそれがあるため、毎年胸部 X 線撮影を受ける必要がある

真菌

酵母: 単細胞状態の菌類 糸状菌: 菌糸を形成した多細胞状態の菌類 核を持つ(真核生物)。運動性(一)。従属栄養。

ウイルス

構造:核酸(DNA, RNA) とカプシド(蛋白の殻) だけから成る 生活環

細胞に吸着−細胞内に核酸が侵入−核酸の複製−ウイルスの構成蛋白の合成 - ウイルスの複製細胞外への放出→宿主細胞の破壊

原虫

赤痢アメーバ:・経口感染・下痢(粘血便)肝膿瘍(アンチョビ様)

トリコモナス:・性感染症・尿道炎・膣炎、・不妊症の原因 マラリア:・経皮感染(ハマダラカ)・高熱、貧血、脾腫 寄生虫

エキノコッカス症;・経口感染・肝、肺、脳に嚢胞・キツネ、イヌが宿主 蛔虫:アニサキスー胃腸炎、喘息様発作 ぎょう虫-消化器症状など 鉤虫-皮膚移行症、貧血、喘息様発作 糸状虫:フィラリアー象皮病 吸虫-胆汁うっ滞、呼吸器症状 条虫-消化器症状、貧血

3. 病原体の病原性を規定する因子

- 1. 感染性 ・細菌の宿主上皮への吸着 例)線毛、細胞壁など 大腸菌では線毛が腸粘膜に吸着するのに必要である。
- 2. 組織侵入性・侵入を助ける酵素類

例) ヒアルロニダーゼ、コラゲナーゼ ストレプトキナーゼなど

- ・抗食菌活性 例) 莢膜、リポ多糖など
- 3. 毒素 ・ 外毒素・ 内毒素 (エンドトキシン)
 - A. 外毒素 菌体内で産生され菌体外へ分泌される毒素
 - 例) ベロ毒素-腸管出血性大腸菌 0157 志賀毒素-赤痢菌 コレラ毒素 ボツリヌス毒素

腸管出血性大腸菌 0157 感染症

- ・0157とは、細菌壁のもつリポ多糖の0抗原の種類による分類名。
- ・1990年埼玉県の幼稚園 井戸水を介した集団食中毒→経口感染による
 - 症状 1. 腹痛、下痢、血便(出血性大腸炎)
 - 2. 溶血性尿毒症症候群 (HUS)・小児に好発
 - ・ベロ毒素が微小血管の内皮を傷害

溶血、貧血、微小血栓形成、腎不全、血小板減少

ベロ毒素はリボゾームを変化させ、細胞の蛋白合成を停止させる。

ボツリヌス毒素

- ・ボツリヌス菌食中毒の原因:乳児ボツリヌス症は、ハチミツが原因
- 毒性が高い(致死量1μg)
- ・眼瞼下垂、複視、構語障害、呼吸困難、四肢の麻痺 作用機序

神経筋接合部でアセチルコリンの放出を阻害→筋への刺激の伝達が阻害

内毒素 (エンドトキシン)

グラム陰性桿菌の細胞壁を構成するリポ多糖(LPS) 菌が死に血液中に放出−急激な全身性炎症をひき起こす→敗血症 エンドトキシン・ショック、DIC を誘起することもある。

内毒素-

全身の血管内皮の傷害-微小血栓多発-出血傾向、播種性血管内凝固(DIC) マクロファージの活性化-サイトカインの過剰産生

-血管拡張-血圧低下-エンドトキシン・ショックー多臓器不全(MOF)

菌血症:

皮膚、粘膜などのバリア破綻により、菌が血液中に入り込んだ状態。 血液培養(+)

敗血症:

感染症により、白血球増加、発熱、ショックなどの重篤な全身の炎症 症状を起こした状態。

「感染症が原因で SIRS を起こしたもの」

菌血症であることが多いが、血中に菌が証明されない場合もある。

全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 感染症、外傷、熱傷、膵炎、手術後など重篤な臨床的侵襲を誘引として 起こる全身性炎症反応。

全身性の炎症所見を示すほか、多臓器不全(MOF)やDICを来たす。 血中の高サイトカイン血症が原因。

次の症状を二つ以上認めるもの

- a. 体温>38℃ または<36℃ b. 呼吸数>20/分 または PaCO₂<32mmHg
- c. 心拍数>90/分
- d. 白血球数>12000/mm³ または4000/mm³

病因

感染防御能が低下した場合

抗腫瘍薬の投与 (好中球減少、粘膜・網内系の破壊)

皮膚バリアの障害(血管内カテーテル、熱傷、皮膚炎)

網内系の障害 (肝硬変, 脾摘)

感染症に伴う二次的敗血症

髄膜炎、肺炎、劇症型 A 群連鎖球菌感染症、尿路感染症 感染病巣が拡大した場合

膿瘍, 感染性心内膜炎の存在

原因菌

グラム陰性菌・・・30%

大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌 など尿路系からの侵入、

消化管からの bacterial translocation

グラム陽性菌・・・60%

MRSA など

カテーテルなどを介した皮膚・粘膜からの侵入、術後の創部感染、膿瘍

臨床症状

初期;発熱(高熱),悪寒,筋肉痛 悪心,嘔吐,腹痛などの消化器症状 傾眠,興奮などの神経症状

進行すると:頻脈,過呼吸,血圧低下 乳酸アシドーシス,乏尿, 精神状態急変,DIC→重症敗血症,敗血症性ショック septic shock

敗血症性ショック septic shock

適切な輸液を行っても血圧が上昇しない病態

乳酸アシドーシス, 乏尿, 急性の精神状態変化 などを伴う 症状

悪寒,発熱,頻脈,過呼吸 進行すると 錯乱,傾眠,起立性低血圧 病因因子

グラム陰性菌:内毒素-LPS (lipopolysaccharide)

グラム陽性菌:内毒素-LTA (lipoteichoic acid)

外毒素/スーパー抗原-TSST1; 黄色ブドウ球菌 SPE; A 群レンサ球菌 *etc.* (TSST1;toxic shock syndrome toxin 1 SPE;streptcoccal pyrogenic exotoxin)

LPS-マクロファージの活性化 TNF↑, IL-1↑

- -血管内皮細胞の活性化 IL-6, IL-8↑,接着分子発現↑
- -全身での血管拡張 リンパ球浸潤-全身での血管拡張,リンパ球浸潤, DIC -DIC- 多臓器不全
- スーパー抗原-抗原提示細胞 (APC) の MHC class Ⅱ
 - -APC による CD4⁺T 細胞の活性化 Th1 サイトカイン↑
 - ーマクロファージ活性化 TNF↑
 - -全身性炎症性カスケードーショック

(ロビンス 4-19) 敗血症におけるサイトカインカスケード

敗血症性ショックの病態生理

動静脈拡張、血漿の血管外漏出、循環血液量の減少

末梢血管抵抗↓、心拍出量↑、混合静脈血酸素含量↑<高心拍出量状態> 心機能↓ <低心拍出量状態>

敗血症性ショックに伴う臓器機能不全

肺-急性呼吸促迫症候群(ARDS)腎-急性尿細管壊死

肝-胆汁うっ滯型黄疸 胃粘膜病変(びらん,潰瘍,出血)

播種性血管内凝固症候群(DIC) 精神狀態急変(興奮,不安,傾眠 etc.)

4. 感染症の諸問題

感染経路(侵入門戸)

- 1. 経気道感染:飛沫感染、空気感染
- 2. 経皮感染:昆虫を介した感染、寄生虫、創傷感染
- 3. 経口感染:飲食物 4. 性感染:性交-Sexually trasmitted disease (STD)
 - 輸血、薬物による感染(医原性) 輸血-肝炎ウイルス(HBV, HCV) HIV 薬物濫用・・・同上 脳硬膜・・・クロイツフェルトヤコブ
- 6. 医療器材からの感染 点滴ルート、尿道カテーテル、内視鏡など
- 7. 母子感染(垂直感染) 経胎盤、経産道、母乳感染

感染経路(侵入方法)

- 1. 経気道感染:飛沫感染、空気感染
 - A. 接触感染:感染源(ヒト、動物、汚染された器物)にじかに接触 汚染されたタオル、シーツ、食器など 例)MRSA、真菌感染、性感染症
 - B. 飛沫感染:せき、くしゃみ、会話→ 飛沫物→ 吸引 離れていれば感染しない。例)インフルエンザ、風疹
 - C. 飛沫核感染(空気感染): 飛沫物が乾燥し、より小さな粒子(飛沫核) となって空気に浮遊 → 吸引

飛沫核の大きさは直径5ミクロン以下 離れていても感染する 例) 結核、麻疹、水痘 レジオネラー汚染されたエアロゾル空調、浴槽など

レジオネラ肺炎 ・レジオネラ菌(Legionella pneumophila)による

- ・別名、在郷軍人病(アメリカの在郷軍人大会で集団発生した)
- エアロゾルを発生させる人工環境で繁殖 ビルの冷却塔、浴槽の給湯系、噴水、加湿器など→ 空気感染症状:一般の細菌性肺炎に同じ
- 2. 経皮感染
 - 1. 昆虫を介した感染・日本脳炎ウイルス←ニホンアカイエカ・マラリア←ハマダラカ ・ペスト菌←ノミ←ネズミなど
 - 2. 動物を介した感染 ・狂犬病ウイルス
 - 3. 土壌からの感染 破傷風
 - ・破傷風菌 クロストリジウム・テタヌス 土壌中の菌が創傷部から感染 破傷風毒素-抑制性神経の刺激伝達をブロック→筋緊張 開口障害 後弓反張

3.-7 略

7. 母子感染(垂直感染)

経胎盤ー梅毒、トキソプラズマ、風疹 胎児期から感染、先天性奇形を伴うことが多い 経産道-HIV、HBV、クラミジア、ヘルペスウイルス 母乳感染-HTLV-1 潜伏期:微生物が体内に侵入してから感染症を発症するまでの時間 麻疹-約2週間 風疹-約2~3週間 水痘-2~3週間 流行性耳下腺炎-約2週間 インフルエンザー1~3日 流行性結膜炎-2~14日 AIDS -未治療で平均約10年でAIDS発症 HTLV-1-約40~50年でリンパ腫発生

不顕性感染と無症候性キャリア

不顕性感染:病原性のある病原体に感染しながら、発症せず無症状に経過すること。(⇔顕性感染)

無症候性キャリア:不顕性感染を持続し宿主病原体を排出する-感染源となる例) 肝炎ウイルス、HIV 単純ヘルペスウイルス、クラミジア、淋菌 水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス サイトメガロウイルス、EB ウイルス

持続感染

感染急性期後、完全に病原体が排除されず、持続的に病原体が感染し続ける

- 1. 潜伏感染:無症状のまま神経節などに潜んで持続感染 例)水痘・帯状疱疹ウイルス
- 2. 慢性感染:標的臓器で持続感染

無症状のことが多いが、ときに症状を発する 例) 肝炎ウイルス

3. 遅発性感染:長い潜伏期の後発症し、進行性の予後不良の経過をたどる例)クロイツフェルト・ヤコブ病-プリオン AIDS-HIV 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) -麻疹ウイルス

水痘一帯状疱疹ウイルスの潜伏感染

感染-主に飛沫感染、空気感染-潜伏期:約2週間 顕性感染-水痘(水ぼうそう)を発症(約20%は不顕性感染 -治癒 ウイルスは全身の知覚神経節に潜伏(終生)

免疫抑制状態時にウイルスの再活性化-帯状疱疹を発症 B型肝炎ウイルスの慢性感染

略

遅発性感染

- 1. クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)・プリオン病のひとつ プリオン一蛋白質の1種。異常型のものは感染性を有し、異常蓄積する。 プリオンの経口摂取 (感染) -プリオンの脳、脊髄への蓄積 長い潜伏期 (数年~数十年) ののち発症 (痴呆、異常運動、植物状態) 数ヶ月~2年で死亡
 - ・急速かつ著明な脳萎縮を示す。
 - ・硬膜移植により感染することがある(医原性)
 - ・狂牛病から感染したものを変異型CJDと言う。

- 4. 感染防御機構
- 1 物理的・化学的なバリアー 皮膚、気道・消化管粘膜-上皮や粘液による Ig A・リゾチーム・ラクトフェリン分泌 線毛運動
- 2 常在細菌叢
- 3 自然免疫(非特異的) 好中球、マクロファージなどによる貪食
- 4 獲得免疫(特異的) 細胞性免疫 液性免疫

常在細菌叢

皮膚、消化管 (大腸)、膣には常に一定量の細菌が存在し、宿主と共生する。病原性 (一) ・病原性菌の増殖と拮抗-宿主の感染防御の役割を果たす。

部位 細菌類

皮膚 表皮ぶどう球菌、プロピオニバクテリウム

口腔 レンサ球菌、放線菌、バクテロイデス、カンジダ 消化管 バクテロイデス、ペプトストレプトコッカス、

ビフィドバクテリウム、腸球菌、大腸菌

菌交代現象

抗生剤の投与などにより、正常の常在細菌叢が破壊され、その薬剤に耐性を もった他の病原性細菌が増殖して感染症を引き起こすこと。

偽膜性腸炎

・抗生剤投与(リンコマイシン、クリンダマイシン)-正常大腸細菌叢の破壊 -クロストリジウム・ジフィシルの異常増殖-下痢-抗生剤中止により治癒

日和見感染症とは

健康な状態の宿主では病原性を示さないような常在細菌や低病原性の菌・ウイルスが免疫能の低下した宿主に感染し、病原性を発揮すること

- 例) 細菌-MRSA、結核 ウイルスーサイトメガロウイルス、ヘルペス感染症 真菌-カンジダ症 原虫- ニューモシスチス肺炎 (カリニ肺炎)
- ・悪性腫瘍(とくに造血器腫瘍) 抗癌剤・免疫抑制剤投与 糖尿病

5. 感染症に対する化学療法よその問題点

化学療法薬: 抗菌薬、抗ウイルス薬 抗癌剤

歴史:フレミングがぶどう球菌の研究中、偶然混入したカビの周囲に菌が 生育しないことを発見

- →カビ(Penicillium notatum)から菌の生育を抑制する物質ペニシリンを発見「抗生剤」-微生物の産生する代謝産物で微生物の生育を抑制するもの作用機序:
 - 1. 細胞壁の合成障害: βラクタム系(ペニシリン、セファロスポリン)

- 2. 蛋白質の合成障害: アミノグリコシド系 マクロライド系 テトラサイクリン系
- 3. DNA の複製障害 4. RNA の合成障害
- 5. 葉酸の代謝障害(葉酸は DNA 合成に必要!)

薬剤の感受性:薬剤により効果のある菌の種類が限られている 薬剤が効力を発揮する菌の範囲:抗菌スペクトル →薬剤感受性試験を行って、感受性のある薬剤を選択して投与

副作用 1. アレルギー反応: じんましん、喉頭浮腫、アナフィラキシーショック アレルギー反応の対処のためには・

問診、初回投与時はよく観察、いざというときの準備

- 2. 肝障害、腎障害
- 3. 菌交代現象 例) 偽膜性大腸炎 C. difficile 緑膿菌感染症

薬剤耐性の獲得の機序

特定抗生剤を長期投与-菌の一部に遺伝子変異により薬剤に対する抵抗性を獲得 -薬剤感受性菌は死滅し、薬剤耐性菌が増殖し、置換される。

- 1)薬剤を分解・修飾する酵素を産生
- 2)薬剤が作用する物質の構造を変化させる
- 3)薬剤が入り込む穴を減らす。薬剤を外にくみ出すポンプを増やす。
- 4) バイオフィルム(粘液による保護膜のようなもの)を形成する

耐性菌出現の予防

・不必要な抗生剤投与は行わない ・漫然と長期の抗生剤投与は行わない

薬剤耐性の例

- 1. MRSA (methycillin-resistant Staphylococcus aureus)
 - ・メチシリン耐性ぶどう球菌
 - ・ぶどう球菌に対する抗菌力の弱い新世代抗菌薬が使われるに従って、増加。
 - ・通常のぶどう球菌は常在菌(健常人の顔面、鼻腔前庭部に定着) もともと、MRSAは健常人にはほとんどいなかったが、施設によっては半ば 常在菌化していることもある。
 - ・日和見感染の原因菌

健常人には病原性を示さない。

MRSA 感染を起こしやすい人: 高齢者、未熟児・新生児、免疫不全状態 手術後、外傷患者 カテーテル・挿管をしている患者

・院内感染の原因菌:医療従事者などの手指を介した感染(接触感染)が主

- ・肺炎、腸炎、敗血症 ・治療薬 バンコマイシン、ザイボックス
- 2. VRE: Vancomycin resistant enterococcus
 - ・バンコマイシン耐性腸球菌 ・バンコマイシンは MRSA の治療薬。
 - ・通常の腸球菌は非病原性の常在菌(腸管、外生殖器)である
 - ・日和見感染の原因菌-免疫抑制患者に各種感染症、敗血症を来す。
 - ・院内感染の原因菌。・治療薬・ザイボックス

院内感染

「病院内の病原体により発生した感染症」

- ・患者→患者、患者→医療従事者、医療従事者→患者
- 免疫抑制状態の患者に多い:病院内の免疫抑制患者の増加→院内感染増加
- ・薬剤耐性菌の感染が多い
- ・治療者、医療従事者、介助者の手指を介した感染が多い →手洗い徹底
- ・グラム陽性球菌: MRSA、VRE

グラム陰性桿菌:緑膿菌(MDRP)、セラチア、クレブシエラ

抗酸菌:結核菌 真菌:カンジダ

スタンダード・プリコーション (標準予防策)

考え方:全ての患者の湿性生体物質は、感染の可能性がありとして取り扱う対象:血液、羊水、心嚢液、腹水、胸水、関節滑液、脳脊髄液、精液、腟液 耳鼻分泌液、創、創からの滲出液、尿、便、病理組織、胎盤、抜歯、嘔吐物

目的:患者を感染から守る 医療従事者の感染を防ぐ

実際:手指消毒の励行 ベッド,リネン類の消毒 感染性廃棄物の管理 個人防御具の使用(手袋、マスク、ゴーグル、ガウン、エプロン)