

---

---

**ランチオンセミナー**

---

---

## 上気道感染症はなぜ難治化したのか？ －細菌のしたたかな戦略と宿主の防御能の最前線－

保 富 宗 城 山 中 昇

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

### Factors for Intractable Clinical Course of Acute Upper Respiratory Tract Infections Bacterial Infection a Immune Response.

Muneki HOTOMI and Noboru YAMANAKA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama, Japan

In this paper, we discussed about the 4 matters responsible for the intractable clinical course of acute upper respiratory infections (URI).

(i) Antimicrobial resistant pathogens are the leading causes of intractable acute otitis media.  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) strain of *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) is a rapid increasing pathogen responsible for the upper respiratory tract infections. The current study demonstrated about the apparent dissemination and spread of a resistant clone of BLNAR among patients with URI.

(ii) Bacterial biofilm is considered to be involved into the persistent bacterial infections such as otitis media and bronchitis, especially the disease caused by nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi). NTHi producing biofilm were much frequently identified from children with AOM did not improved by AMPC rather than children with AOM improved by AMPC. The production of biofilm by NTHi would be associated with clinical outcome of AOM.

(iii) Internalization of pathogens into human epithelial cells would also play important roles for intractable clinical courses of URI. During colonization with *Streptococcus pneumoniae* to the nasal mucosal tissues of mice two populations of pneumococci were revealed. The opaque-phase pneumococci were released by homogenization of previously washed nasal tissue. The findings suggest that the opaque-phase pneumococci may have invaded the nasal tissue. NTHi also internalized into the cultured human epithelial cells at various degrees. These pathogens might be shielded from the local immune response and antibiotics by invading in the tissue or entering epithelial cells and results in the persistence of NTHi in prolonged otitis media, sinusitis and bronchitis.

(iv) Protection against the disease may depend on pathogen-specific antibody. Immune

responses to PspA in the sera of various age groups in the general population were evaluated and comparable amount of immune IgG antibodies were observed in the first 2 years of life. Maternal intranasal immunization would be an attractive procedure against pneumococcal infections among early childhood because transplacental immunoglobulin is transferred during pregnancy and after birth.

### はじめに

上気道感染症は、日常診療で最も頻回に遭遇する感染症である。従来までは、上気道感染症の多くは、対症療法あるいは抗菌薬治療で比較的容易に改善していた。しかし近年、上気道感染症の中でもとりわけ急性中耳炎や急性副鼻腔炎に抗菌薬治療にも関わらず改善しない難治例が増加し、临床上の大きな問題となっている。このような、上気道感染症の難治化には、起炎菌の薬剤耐性化が注目されてきた。しかし、近年の様々な研究から、上気道感染の難治化には、起炎菌の持つ巧妙な感染機構も関与していることが解明されてきている。

今回、上気道感染症の難治化について、起炎菌の薬剤耐性化とともに①細菌の産生するバイオフィーム、②細菌の上皮細胞内侵入、③宿主の特異的免疫応答を中心に検討した。

#### 1. 起炎菌の薬剤耐性化

上気道感染症の難治化には、起炎菌の薬剤耐性化が注目されてきた。小児鼻咽腔より分離された肺炎球菌の薬剤耐性遺伝子型を検討した結果では、gPSSPは約24.1%、gPISPは35.9%、gPRSPは40.0%に認められた。同様に、インフルエンザ菌の薬剤耐性遺伝子型を検討した結果では、gBLNASは33.0%、gBLNAR Group I/IIは37.1%、gBLNAR Group IIIは28.0%、gBLPACR Group I/IIは0.32%、gBLPACR Group IIIは0.76%、gBLPは0.75%に認められ、gBLNARはインフルエンザ菌の65.1%に認められた。このように、上気道感染症の重要な起炎菌である肺炎球菌およびインフルエンザ菌の多くが薬剤耐性化を示している。また、これらの薬剤耐性菌は、

集団保育あるいは兄弟間で伝播することが報告されている<sup>1)</sup>。本邦の上気道感染症より分離されたインフルエンザ菌BLNAR株についてパルスフィールドゲル電気泳動法による遺伝子多型性を検討した結果、遺伝子多型性の類似したBLNAR株が存在しており、BLNARの増加が懸念される (Fig. 1)<sup>2)</sup>。

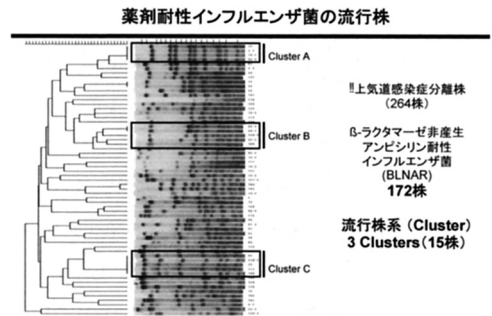


Fig.1 Clonal dissemination of BLNAR isolated from upper respiratory infections.

#### 2. 細菌性バイオフィーム

インフルエンザ菌をはじめとする様々な細菌がバイオフィームを形成することが知られている。バイオフィームとは、細菌が感染局所において産生する菌体外多糖からなる粘液状のマトリックスのことであり、細菌はバイオフィーム内に存在することで、抗菌薬による殺菌や宿主の防御機構から逃れると考えられている。

急性中耳炎患児鼻咽腔から分離されたインフルエンザ菌のバイオフィーム形成と、急性中耳炎の抗菌薬治療後の経過を比較検討した結果では、アモキシシリン (AMPC: 40mg/ml, 3~5日) による治療にも関わらず鼓膜所見が改善しなかった例 (非改善例) では、AMPC治療によ

り治癒した例（改善例）に比べて、インフルエンザ菌のバイオフィーム形成が有意に高値であった（Fig. 2）。急性中耳炎あるいは副鼻腔炎においてもインフルエンザ菌がバイオフィームを形成することにより、感染の遷延化を引き起こすと考えられる。

バイオフィームを形成は急性中耳炎の難治化に関与している

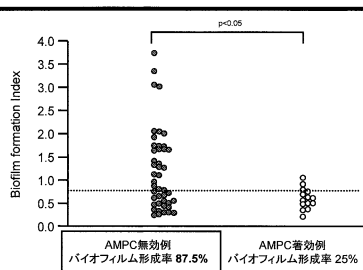


Fig. 2 Roles of *H. influenzae* biofilm on the clinical outcomes of acute otitis media.

### 3. 細菌の組織内侵入

ヒト鼻咽腔にコロニーを形成した細菌は、様々な感染症を引き起こすことから、鼻咽腔は感染症起炎菌の感染源になると考えられている。気道感染症の発症機序としては、鼻咽腔に生着した起炎菌が増殖した後に下気道へ感染し、さらに全身感染を引き起こすと考えられてきた。近年、鼻咽腔に常在する肺炎球菌やインフルエンザ菌などの起炎菌の感染機序についての解明がなされてきている。

肺炎球菌は、粘膜上皮に定着する際に、異なる2種類のコロニー形態（フェーズ）をとることが

肺炎球菌には2つのコロニー形態（フェーズ）が存在する

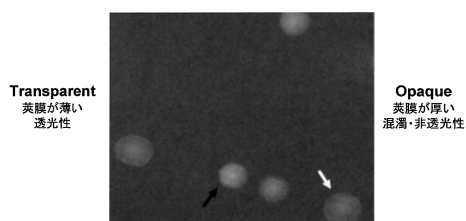


Fig. 3 Phase variations of *S. pneumoniae*.

報告されている（Fig. 3）<sup>3)</sup>。この2種類のコロニー形態は、肺炎球菌の持つ莢膜により決定され、莢膜が薄く透光性が高いTransparent型と、莢膜が厚く透光性が低いOpaque型に分類される。マウス鼻腔への肺炎球菌感染モデルを用いた検討では、鼻腔洗浄液中より検出される肺炎球菌の多くは、Transparent型であり、鼻粘膜組織や血液や肺から検出される肺炎球菌の大部分はOpaque型であった（Fig. 4）<sup>4)</sup>。Transparent型

肺炎球菌感染マウス鼻腔における肺炎球菌のフェーズ変化

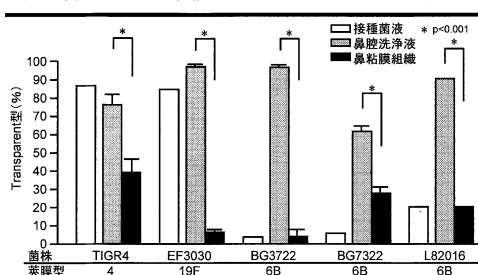


Fig. 4 Levels of transparent-phase organisms in nasal washes and nasal tissues

の肺炎球菌は、莢膜が薄くPspAやPspCなどの付着因子が露出しており、上皮への定着に有効に働くと考えられる。一方、Opaque型の肺炎球菌は、厚い莢膜のため宿主による貪食殺菌作用に抵抗性を示し、組織内での存在に有効に働く。このように肺炎球菌は、その環境に合わせて自身の形態を変化させる（Phase variation）ことで、より効果的に宿主に定着すると考える。

インフルエンザ菌の細胞内寄生

インフルエンザ菌は上皮細胞内に寄生して宿主からの攻撃から逃れる

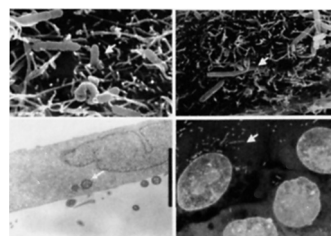


Fig. 5 Internalization of *H. influenzae* into cultured human epithelial cells.

インフルエンザ菌の細胞附着・細胞内侵入・細胞内通過

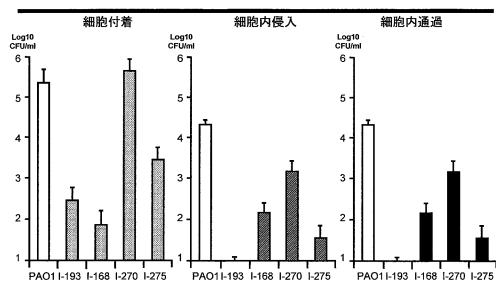


Fig. 6 Adhesion on, internalization into and transcytosis through cultured human epithelial cells by *H. influenzae*.

生後2歳までは免疫能が未熟のため易感染性

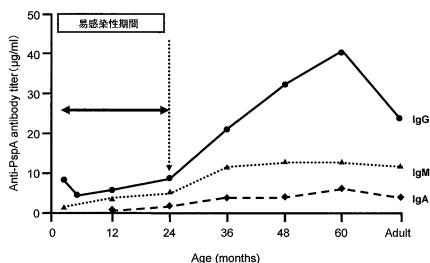


Fig. 7 *S. pneumoniae* specific immunological development in children.

母体経鼻免疫により新生児マウス肺炎球菌感染が予防される

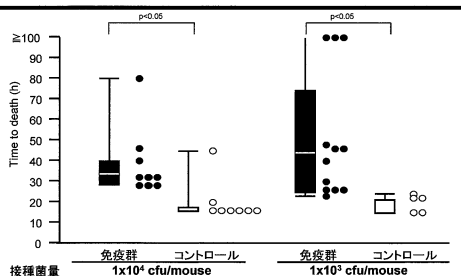


Fig. 8 Extension of survival times after interperitoneal pneumococcal infections by maternal intranasal immunization.

インフルエンザ菌においても同様に、ヒト培養上皮細胞 (HEp-2 細胞) を用いた研究で、インフルエンザ菌が上皮細胞に附着し、さらに細胞内に侵入することが判明している (Fig. 5)。インフルエンザ菌の臨床株を用いた検討でも、インフルエンザ菌は様々な細胞内侵入能をもつことが判明しており、宿主の上皮細胞内に侵入

することにより、巧妙に抗菌薬による殺菌あるいは宿主の感染防御機構より逃れると考える (Fig. 6)。

4. 宿主の起炎菌特異的免疫応答

急性中耳炎では、その反復には宿主の起炎菌特異的免疫応答が関係する。すなわち、反復性中耳炎患児では、起炎菌であるインフルエンザ菌に対する特異的免疫応答が低く、加齢に伴う血清中の抗P6特異的IgG抗体価の上昇が起こらないため、急性中耳炎を繰り返す要因となる。さらに、急性中耳炎の好発時期である、2歳以下の乳幼児では、健康時でも特異的免疫応答が低く、免疫学的に未成熟な時期であり、易感染性の時期である (Fig. 7)。そのため、急性中耳炎の予防には、免疫学的に未成熟な乳幼児期に効果的に特異的免疫応答を誘導すること、とりわけ乳幼児期における免疫応答の誘導と維持が重要である。マウスを用いた検討では、インフルエンザ菌の外膜蛋白P6を用いた母体経鼻免疫では、経鼻免疫をされた母親から生まれた新生児には、高い胎盤移行抗P6特異的IgG抗体が誘導されるとともに、免疫された母親による母乳栄養により、インフルエンザ菌特異的免疫応答が維持されることが判明した<sup>5)</sup>。また、肺炎球菌感染モデルでは、母体経鼻免疫により仔マウスの肺炎球菌の全身感染後の生存期間が延長されることが判明している (Fig. 8)。

ま と め

上気道は外来性微生物の侵入門戸であり、感染と宿主感染防御機能の競い合う最前線に位置する。そのため、細菌感染機序を解明するとともに、鼻咽腔細菌叢を制御することは、難治化する急性中耳炎をはじめとする上気道感染の治療および予防に重要である。

## 参 考 文 献

- 1) Shimada J, Yamanaka N, Hotomi M, et al. : Household transmission of *Streptococcus pneumoniae* among siblings with acute otitis media. J Clin Microbiol. 40 : 1851-1853, 2002.
- 2) Hotomi M, Fujihara K, Billal DS, Suzuki K, Nishimura T, Baba S, Yamanaka N. Genetic characteristics and clonal dissemination of  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* isolated from the upper respiratory tract in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 51 : 3969-3976, 2007.
- 3) Weiser JN, Austrian R, Sreenivasan PK. Phase variation in pneumococcal opacity: relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. Infect Immun. 62 : 2582-2589, 1994.
- 4) Briles DE, Novak L, Hotomi M, et al. Nasal colonization with *Streptococcus pneumoniae* includes subpopulations of surface and invasive pneumococci. Infect Immun. 73 : 6945-6951, 2005.
- 5) Yamauchi K, Hotomi M, Billal DS, Fujihara K, Yamanaka N. Maternal intranasal immunization with outer membrane protein P6 maintains specific antibody level of derived offspring. Vaccine. 24 : 5294-5429, 2006.

連絡先：保富 宗城

〒641-8510

和歌山県紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

TEL 073-441-0651 FAX 073-446-3846

E-mail mhotomi@wakayama-med.ac.jp