
シンポジウム

耳鼻咽喉科感染症におけるウイルス・細菌の関与

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

Viral-bacterial interaction in the infectious diseases in Otorhinolaryngology

Muneki HOTOMI and Noboru YAMANAKA

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

Most of the upper respiratory infections (URIs) develop subsequently after acute viral infections. Although various studies evaluated the involvement of bacterial infection in the infectious diseases in Otorhinolaryngology, there are less studies about the viral-bacterial interactions.

1. Prevalence of virus in the infectious diseases in Otorhinolaryngology

Viruses were identified in about 9.7% of middle ear fluid (MEF) from acute otitis media (AOM). We found positive correlation between detection of HBoV and *Streptococcus pneumoniae* in the MEF. HBoV may worsen the clinical symptoms and prolong the clinical outcome of AOM in pediatric population. Viral infection may prime the secondary bacterial infection in the middle ear and the improvement of AOM becomes significantly slower.

2. Viral-bacterial interaction

The number of *S. pneumoniae* adhering to epithelial cells is reported to be increased after rhinovirus (RV) infections. RV infections are also reported to increase platelet-activating factor receptor (PAF-R) expression on cultured cells and a specific inhibitor of the PAF-R decreased the number of *S. pneumoniae* adhering to the cells. These findings suggest that viral infection stimulates *S. pneumoniae* adhesion to airway epithelial cells.

Viral-bacterial interaction is involved in the pathogenesis of URIs.

はじめに

上気道感染症の多くは、急性上気道炎に続発して発症することが多く、ウイルス感染の後に二次的に細菌感染が起こる。発熱や鼻漏などの上気道炎症状を発症してから、おおむね7日以内に細菌感染を発症すると考えられているが、ウイルス感染は細菌感染を引き起こす基盤となる。しかし、急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭扁桃炎に代表される耳鼻咽喉科感染症に関与する病原微生物の検討では、細菌感染については様々な報告が見られるのに比べて、ウイルス感染さらにはウイルスと細菌の相互関係に関する報告は少ない。

今回、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症である急性中耳炎を中心に、ウイルス感染の関与、とりわけウイルスと細菌の相互関係について述べる。

1. 急性中耳炎におけるウイルスの関与

急性中耳炎におけるウイルス感染の関与については、様々な報告がなされており、分離培養あるいは抗原検出により、約8～24%の中耳貯留液よりウイルスが検出されることが報告されている^{1,2)}。主な検出ウイルスとしては、influenza virus, respiratory syncytial virus (RS virus), adenovirus, human metapneumovirus (hMPV), human bocavirus (hBoV) などがあげられる²⁾。Heikkinen らの報告では、急性中耳炎患児から分離されるウイルスとしては、RS virus が74%に、parainfluenza virus が52%に、influenza virus が42%に検出されたことを報告している (Table 1)²⁾。また、Chonmaitree らは、急性中耳炎において、ウイルス単独で検出されるのは約5%であるのに対して、約15%においてウイルスと細菌の混合感染が認められることを報告している (Table 2)³⁾。

Advanced Treatment for Otitis Media Study group (ATOMS) において急性中耳炎患児の中耳貯留液および鼻咽腔洗浄液から、これらの上気道炎関連ウイルスをPCR法により検討した結果では、鼻咽腔洗浄液からはウイルス単独で検出された例はなく、ウイルスと細菌の混合感染が約

22.2%に認められた。一方、中耳貯留液からは、ウイルス単独で検出された症例が約1.1%、ウイルスと細菌の混合感染であった症例が約8.6%であり、ウイルスが関与したと考えられる症例は全体の約9.7%であったのに対して、細菌が単独で検出された症例は約47.3%に認められた。検出されたウイルスとしては、RS virus と hMPV が主なものであった。

これらのことから、急性中耳炎においてはウイルス単独のみでなく上気道炎関連ウイルスと細菌の混合感染が重要であり、ウイルス感染が続発する細菌感染の増悪因子として働いていると考える。

Table 1 Prevalence of various respiratory viruses in acute otitis media (文献2)より改編)

	RS virus (n=65)	parainfluenza virus (n=29)	influenza virus (n=24)	entero virus (n=27)	adeno virus (n=23)	All children (n=456)
Age						
Mean	14	13	27	10	12	14
range	3-79	6-63	6-75	2-39	2-38	2-89
Duration after onset (days)	3	3	2	2	4	3
Detection of viruses						
Virus positive	65	29	24	27	23	159
Nasopharyngeal secretions culture	29	20	19	26	19	138
antigen	18	20	18	26	15	122
	23	10	14	NA	9	56
Middle ear fluids culture	48 (74%)	15 (52%)	10 (42%)	3 (11%)	1 (4%)	88 (55%)
antigen	12	15	10	3	1	54
	41	NA	NA	NA	NA	41
Serological	26	10	11	NA	8	55

Table 2 Viral and bacterial interaction in acute otitis media.

	No. of patients		Bacteria		Bacteria+Virus		Virus		Negative	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Chonmaitree et al	84	54	64	15	18	2	2	13	15	15
Chonmaitree et al	58	32	55	11	19	0	0	15	26	26
Heikkinen et al	456	256	56	58	13	17	4	125	27	27
Canafax et al	30	11	37	6	20	6	20	7	23	23
Chonmaitree et al	80	39	49	14	19	8	10	19	24	24
total	708	392	55	104	15	33	5	179	25	25

2. ウイルスと細菌の混合感染と急性中耳炎の臨床経過

急性中耳炎の臨床経過へのウイルスおよび細菌感染の関与については、中耳貯留液あるいは鼻咽腔よりウイルスあるいは細菌が検出されなかった症例の約89%、ウイルス単独が検出された症例の約60～100%の症例で急性中耳炎の臨床経過は良好であった。一方、中耳貯留液あるいは鼻咽腔よりウイルスおよび細菌が検出された症例の約49～54%では、急性中耳炎の臨床経過は不良であると報告されている (Table 3)^{4,5)}。

Table 3 Clinical outcomes of acute otitis media according to viral and/or bacterial infections. (文献4)5)より改編)

Pathogens in middle ear fluids	Virus positive in nasopharyngeal secretions by serological diagnosis	Clinical outcomes			
		Good n	%	Poor n	%
-	-	34	89%	4	11%
-	+	11	100%	0	0%
Virus	±	6	60%	4	40%
Bacteria	-	44	65%	24	35%
Bacteria	+	18	46%	21	54%
Virus+Bacteria	±	22	51%	21	49%

Poor clinical outcomes: not improved on day 3-5 after treatment/Fault bacterial eradication on day 9-12

小児急性中耳炎の中等症例および重症例 222 例において hBoV の検出と急性中耳炎の臨床経過の検討を行った結果では、鼻咽腔洗浄液の約 6.3% で、中耳貯留液の約 2.7% で hBoV が検出された。また、hBoV が検出された症例では、約 72.7% と hBoV が検出されなかった症例 (28.5%) にくらべて有意に高率に肺炎球菌の混合感染が認められた。さらに、hBoV 検出の有無と急性中耳炎の臨床経過を比較検討した結果では、hBoV が検出された症例では hBoV が検出されなかった症例に比べて有意に急性中耳炎の中耳貯留液の改善率は不良であった (Fig. 1)。これらのことから、ウイルス感染が細菌感染を続発させ、さらには急性中耳炎の臨床経過を不良とすると考えられる。

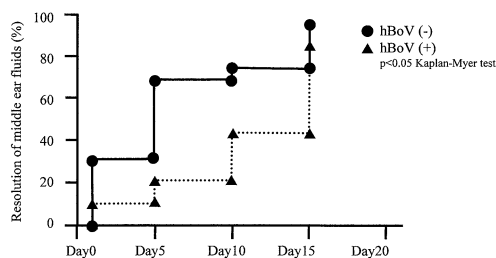


Fig.1 Clinical outcomes of acute otitis media according to the presence of hBoV. (文献6)より改編)

3. ウイルスと細菌の相互関係

近年、ウイルスと細菌の相互感染メカニズムが注目されるとともに、ウイルスと相互関連しながら巧妙に宿主に感染していることが判明してきた。Ishizuka らは、ヒト培養上皮細胞に RSV あるいは rhinovirus を感染させることにより、上皮細胞への肺炎球菌の

付着が増強されることを報告している。この肺炎球菌の上皮細胞への付着は platelet-activating factor receptor (PAF-R) に対する inhibitor の前処理あるいは PAF の前処置により抑制される (Fig.2)⁷⁾。また、rhinovirus のヒト上皮細胞への感染は、肺炎球菌の上皮細胞への付着を増強すると共に、この肺炎球菌の付着増強は rhinovirus の紫外線処理あるいは抗 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) 抗体の処理により抑制されることを報告している (Fig.3)。これらのことから、RSV あるいは RV といった上気道関連ウイルスが肺炎球菌の付着因子である PAF-R あるいは ICAM-1 の発現を増強し、その結果、肺炎球菌のヒト上皮細胞への付着が増強されると考えられる。また、McCullers らは、ヒト上皮細胞への influenza virus の感染により肺炎球菌の付着が増強されるとともに、

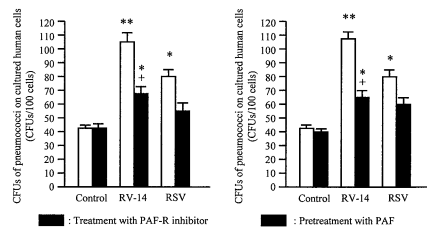


Fig.2 Effects of the PAF-R inhibitor and PAF on rhinovirus infection induced adherence of *S. pneumoniae* (文献7)より改編)

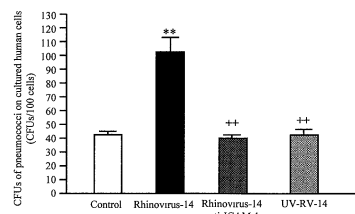


Fig. 3 Effects of antibody to ICAM-1 on rhinovirus infection induced adherence of *S. pneumoniae* (文献7)より改編)

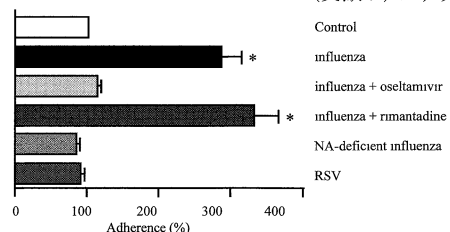


Fig. 4 Adherence of *S. pneumoniae* to cultured human cells after influenza virus infections (文献8)より改編)

neuraminidase 阻害薬により肺炎球菌の上皮細胞への付着は抑制されることを報告している (Fig.4)⁸⁾.

ま と め

上気道感染症の多くは、ウイルス感染に続発して発症することが多く、ウイルス感染の後に二次的に細菌感染が起こる。ウイルス感染は細菌感染の増悪因子のひとつと考えられ、感染症の病態を考える上で極めて重要な要因である。とりわけ、細菌はウイルス感染により引き起こされた上皮細胞の変化を巧妙に利用し局所への付着を来すことが解明されてきており、ウイルスと細菌は相互に関係しながら様々な感染病態を形成しているものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. Clin Microbiol Rev. 16 : 230-241, 2003.
- 2) Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. N Engl J Med. 340 : 260-264, 1999.
- 3) Heikkinen T, Chonmaitree T. Viral-Bacterial Synergy in Otitis Media : Implications for Management. Curr Infect Dis Rep. 2:154-159, 2000.
- 4) Chonmaitree T, Heikkinen T. Viruses and acute otitis media. Pediatr Infect Dis J.

19 : 1005-1007, 2000.

- 5) Chonmaitree T. Viral and bacterial interaction in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 19 : S24-S30, 2000.
- 6) Beder LB, Hotomi M, Ogami M, Yamauchi K, Shimada J, Billal DS, Ishiguro N, Yamanaka N. Clinical and microbiological impact of human bocavirus on children with acute otitis media. Eur J Pediatr. 168 : 1365-1372. 2009.
- 7) Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sasaki T, Inoue D, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H. Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. J Infect Dis. 188 : 1928-1239, 2003.
- 8) McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. J Infect Dis. 190 : 519-526. 2004.

連絡先：保富宗城

〒 641-0012

和歌山市紀三井寺 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