

Huong Thi Thu Vu 論文内容の要旨

主 論 文

Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*,
viral co-infection and radiologically confirmed pneumonia
in Vietnamese children.

ベトナム人の小児を対象とした、

鼻咽頭に定着した肺炎球菌の菌量と肺炎発症のリスク、

およびウイルス重複感染による相互作用に関する研究

Huong Thi Thu Vu, Lay Myint Yoshida, Motoi Suzuki, Hien Anh Thi
Nguyen, Cat Dinh Lien Nguyen, Ai Thi Thuy Nguyen, Kengo Oishi, Takeshi
Yamamoto, Kiwao Watanabe, Thiem Dinh Vu, Wolf-Peter Schmidt, Huong
Thanh Le Phan, Konosuke Morimoto, Tho Huu Le, Hideki Yanai,
Paul E. Kilgore, Anh Duc Dang, Koya Ariyoshi

The Pediatric Infectious Disease Journal

2011年1月号掲載予定

総ページ数：31 ページ

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：有吉紅也教授)

緒 言

世界的にみて、小児の死因の1位は肺炎であり、毎年200万人が死亡している。このうち70%が、アフリカおよびアジア地域の発展途上国に住む小児である。最新の研究によると、小児肺炎の50%が、肺炎球菌あるいはB型インフルエンザ桿菌の感染に起因するものと推定されるが、とくに途上国における正確な数値は不明である。

これら肺炎の原因となる細菌は、しばしば小児の鼻咽頭に定着している。これまでの、動物モデルを用いた実験により、先行するウイルス感染による気道上皮の傷害および免疫抑制によって、鼻咽頭定着菌が下気道で増殖し、肺炎を発症するというメカニズムが示されている。しかし、実際の臨床現場において、鼻咽頭定着菌と小児肺炎発症の関係、またウイルス重複関係が及ぼす相互作用に関しては、十分に検討されていない。

われわれは、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、モラクセラ・カタラーリスの3種の細菌について、1)鼻咽頭定着菌の菌量増加が小児肺炎の発症リスクに関連しているか、2)呼吸器ウイルスの重複感染が定着菌の菌量を増加させるか、3)その他の臨床的因子が定着菌の菌量増加に影響するか、を解明することを目的として、本研究を行った。

対象と方法

本研究は、ベトナム中部にあるニャチャン市に在住する小児を対象集団とした、症例対象研究である。症例群は、2007年1月から2008年4月までの期間に、同地域中核病院に重症呼吸器感染症で入院した小児555名とした。このうち、レントゲン写真で浸潤影が確認された肺炎(RCP)が274名、それ以外の比較的重症度の低い下気道感染症(LRTI)が281名である。各症例からは、入院時に臨床情報および鼻咽頭ぬぐい液を採取した。一方、対象群は、2008年1月に、症例と同じコミュニティーに在住する小児から、健康児350名をランダムに選出し、同様に鼻咽頭ぬぐい液を採取した。いずれも、小児の両親から同意を得て実施している。

採取した検体から、マルチプレックス・ポリメラーゼ連鎖反応(multiplex-PCR)法を用いて、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、モラクセラ・カタラーリスを同定し、続いてリアルタイム定量PCR法を用いて菌量を定量的に測定した。また、4つのmultiplex-PCRアッセイを用いて、13種類の呼吸器ウイルス(1: influenza A, influenza B, respiratory syncytial virus (RSV), human metapneumovirus (hMPV); 2: parainfluenzae (PIV)-1, -2, -3 and -4; 3: rhinovirus (RV), coronavirus 229E, coronavirus OC43; 4: adenovirus and boca virus)を同定した。さらに、肺炎球菌陽性例については、9つのmultiplex-PCRアッセイを用いて、40の血清型の同定を行った。

結 果

3種のいずれかの細菌が同定された割合は、RCP群75.9%、LRTI群76.9%、対象群77.4%で、群間で差はなかった($p>0.5$)。RCP群、LRTI群ではインフルエンザ桿菌が最も多く同定されたが(51.7%)、対象群ではモラクセラ・カタラーリスが多かった(58%)。

単変量解析では、肺炎球菌の菌量は、RCP 群($7.8 \times 10^6/\text{ml}$)が LRTI 群($1.3 \times 10^6/\text{ml}$; $P < 0.0001$)と対象群($7.9 \times 10^5/\text{ml}$; $P < 0.0001$)よりも多かった。インフルエンザ桿菌の菌量は、RCP 群と対象群で変わりなく ($P = 0.38$)、LRTI 群より多かった ($P = 0.003$)。モラクセラ・カタラーリスの菌量は、RCP 群($2.5 \times 10^7/\text{ml}$)と LRTI 群($3.3 \times 10^7/\text{ml}$)の間では違いがなかったが、双方とも対象群より多かった ($5.5 \times 10^6/\text{ml}$; $P < 0.0001$)。多変量解析で交絡因子を調整した結果、肺炎球菌の菌量増加は RCP 発症のリスクと関係しており (調整オッズ比 3.26, 95% CI 1.77-6.00)、モラクセラ・カタラーリスの菌量増加は LRTI 発症のリスクと関係していた (3.70, 95% CI 2.10-6.53; 3.56, 95% CI 1.76-7.19) が、インフルエンザ桿菌については同様の傾向は認めなかった。

RCP 群のうち肺炎球菌陽性であった 106 例について、ウイルス感染の有無と菌量の関係について調べたところ、ウイルス感染のある小児では、肺炎球菌の菌量がウイルス感染のない小児より 15 倍上昇していた ($1.4 \times 10^7/\text{ml}$ versus $9.1 \times 10^5/\text{ml}$, $p = 0.0001$)。インフルエンザ桿菌およびモラクセラ・カタラーリスについては、この傾向を認めなかった。

肺炎球菌の血清型については、6A/B、19F、23F、14、15B/C、11A が多くみられた。13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) によってカバーされる血清型の比率は、RCP 群で 84%であり、LRTI 群、対象群よりも高かった。一方、莢膜株の菌量は非莢膜株よりも 200 倍多かった。

考 察

ベトナム人小児において、鼻咽頭に定着した肺炎球菌の菌量増加は、RCP 発症と関係していた。一方、インフルエンザ菌とモラクセラ・カタラーリスの菌量増加は、LRTI と関係していた。この結果は、肺炎球菌の鼻咽頭定着菌量の増加が、小児肺炎発症のリスクになりえることを示唆している。また、呼吸器ウイルスの重複感染は、肺炎球菌の菌量を増加させるが、インフルエンザ桿菌、モラクセラ・カタラーリスの菌量には影響しない。これは、インフルエンザ A ウイルス、RS ウイルス、ライノウイルス等に対するワクチンの投与が、ベトナム人小児における肺炎球菌性肺炎の減少に寄与する可能性を示している。さらに、RCP 群から同定された肺炎球菌の 84%が PCV13 によってカバーされる血清型であったことから、ベトナムのワクチンプログラムに PCV13 を導入することによって、これらの鼻咽頭定着が減少し、重症肺炎球菌感染症を大幅に減らすことが期待される。