

## 最適な呼吸器感染症治療ストラテジー構築を目指した多面的研究

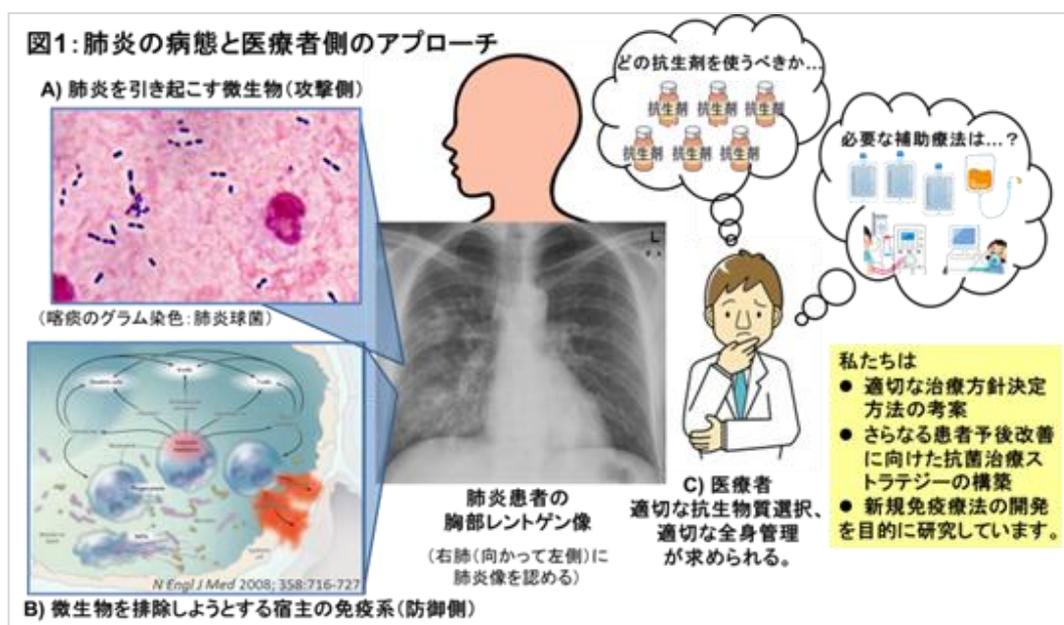
進藤 有一郎 講師

名大呼吸器内科「感染症研究グループ」は、現在は主に肺炎を中心とした呼吸器感染症の臨床研究（多施設共同研究）、肺炎（市中肺炎、院内肺炎）や COVID-19 などの重症呼吸器感染症や肺非結核性抗酸菌症などの難治性呼吸器感染症における宿主免疫や免疫療法に関する研究、起炎微生物の分子疫学的解析や新規迅速診断法に関する研究に取り組んでいます。

### ベストな呼吸器感染症診療を目指して

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは今なお我々人類を脅かしています。肺炎球菌などによる肺炎も依然罹患患者数が多く主要死因別死亡は常に上位に位置し、病院内で起こる院内肺炎のように薬剤耐性菌が原因菌となる肺炎では治療が難渋することがあります。また近年増加傾向にある肺非結核性抗酸菌症のような難治性呼吸器感染症もあります。医療は日進月歩で進んできていますが、感染症が減ることはありません。呼吸器感染症の疾患像は時代の流れとともに変貌してきており、「効果的かつ効率的な治療をどのようにするべきか？」という課題は、永遠の研究テーマになっています。

図1に呼吸器感染症の代表である肺炎の病態を示します。呼吸器感染症は微生物（攻撃側）と宿主（防御側）の相互作用によって成り立ち、医療者側は現在数多く存在する抗生物質をはじめとする治療薬を上手に使い分けると同時に、宿主に対しても適切に治療することが求められています。



私たちは、2010年より名古屋大学とその関連病院で成人

肺炎患者を対象とした前向き多施設共同研究（1年弱で1500症例を集積した大規模研究）を行い、その結果は国際的にも高く評価されており（*Am J Respir Crit Care Med* 2013; *Lancet Infect Dis* 2015）、国内外のガイドラインにも結果が多く引用され、診療に役立つエビデンスを提供してきました。最近では海外との共同研究も増えてきています。現在のプロジェクト（後述の研究①）である名古屋大学とその関連施設含む14施設で行ったJ-CAPTAIN 3 studyでは1年間で3300例超の症例集積をコロナ禍であっても達成し、国際的にも屈指の症例集積能力を誇る研究チームになっています。また現在、私たちは臨床研究だけでなく、呼吸器感染症診療のさらなる治療成績向上を目指して、新規治療ストラテジーの構築に結び付けるための重症・難治性呼吸器感染症における宿主免疫応答をはじめとする

病態解析、学内・学外研究機関と共同での微生物解析に取り組んでいます。

また石井教授は、インフルエンザや肺炎球菌などの呼吸器感染症や敗血症のモデルマウスを用いて感染免疫の研究をこれまで遂行してきました。その経験も生かし、当呼吸器感染症グループの研究を推進できればと考えています。

現在のプロジェクトには、

#### 【臨床研究】

- ① 入院を要する市中肺炎患者に対する多施設共同前向き臨床観察研究 (Japanese, multi-center, observational study for patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization: J-CAPTAIN 3 study)
- ② 市中肺炎・院内肺炎を含む全成人肺炎症例を対象とした臨床観察研究 (名古屋大学医学部附属病院)
- ③ 結核患者に対する多施設共同後ろ向き観察研究

#### 【基礎研究・トランスレーショナルリサーチ】

- ④ 重症・難治性呼吸器感染症の宿主免疫応答解析と新規免疫療法戦略構築に向けた研究
- ⑤ インフルエンザや肺炎球菌などの動物モデルを用いた病態メカニズムの解明 (石井)
- ⑥ COVID-19 や COVID-19 罹患後症状に関する基礎的検討 (石井)

<対象疾患>

- 肺炎 (COVID-19, Non-COVID-19)
- 肺非結核性抗酸菌症
- 術後感染症

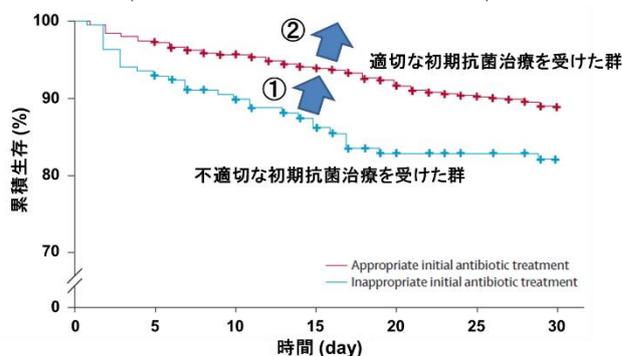
さらに、学内・学外 (海外含む) 研究機関と共同して、

- ⑦ 疾患重症化などの関連する起炎微生物の分子疫学的解析 (微生物学教室と連携)
- ⑧ 薬剤低感受性菌の迅速診断法の開発 (工学部と連携)
- ⑨ 新規ワクチン開発に向けた分子疫学的解析 (海外研究機関と連携)

が含まれます。

基礎研究では、とくに④の宿主免疫と免疫療法に関する研究に力を入れています。私たちの先行研究 (*Lancet Infect Dis* 2015)では、肺炎と診断され適切に抗菌治療がなされていても、11%の患者は診断後 30 日間で死亡し (図 2)、診断時における抗菌治療適切例での死亡リスク因子 (血清アルブミン低値、アシデミア、BUN 高値、頻呼吸、ADL 不良 (自力歩行困難) の 5 因子) を明らかにしました。これらの予後不良因子は、好中球やマクロファージ、樹状細胞などの自然免疫系に関わる細胞の機能不全やアポトーシスの亢進、獲得免疫に関わる T 細胞のアポトーシス、分化不良、およびサイトカイン産

図2 初期抗菌薬適切性別 生存曲線 (n = 747)  
(検出菌判明例のみ: 市中肺炎+医療ケア関連肺炎)



Shindo Y, et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1055–1065.

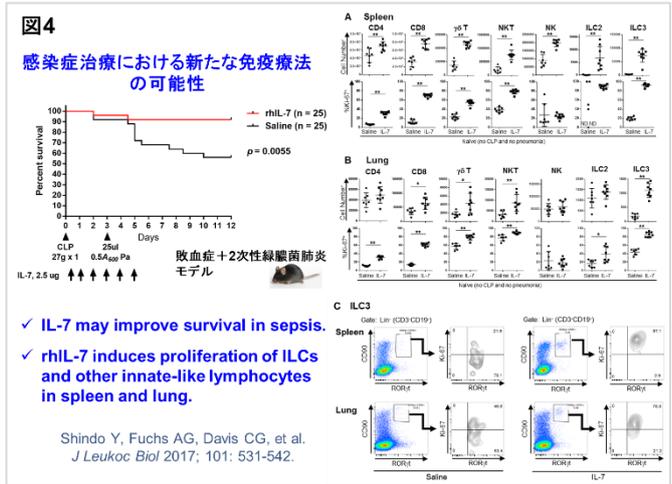
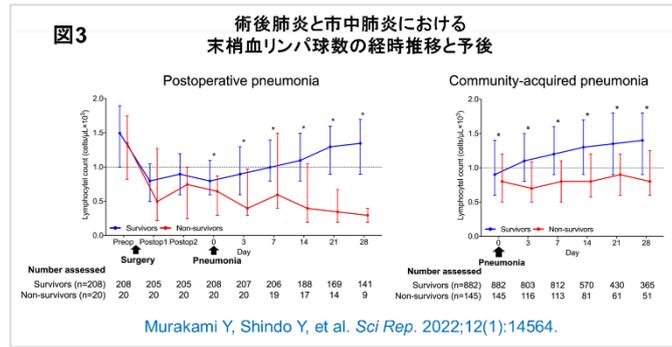
- ① 不適切な抗菌治療と耐性菌 (緑膿菌、MRSAなど) 検出は関連性があるため、適切な抗菌治療を行うためには耐性菌のリスク評価が重要
- ② 適切に抗菌治療を受けても10.5%は30日間で死亡。さらなる予後改善向上のためには抗菌治療以外の新たな治療戦略が必要 (ステロイドなどによる抗炎症療法が効果的ではない患者群には、免疫を賦活化する治療のほうが効果的である可能性がある。)

\*抗菌薬の「適切性」は起炎菌に対する薬剤感受性から判定。感受性良好な抗菌薬が使用されている場合は「適切」、低感受性の薬剤が使用された場合は「不適切」と定義。

生能低下などの免疫機能障害と関連すると過去の研究において示唆されています。

私たちの先行研究(Sci Rep 2022)では、リンパ球減少と患者予後が関連していることを示しました(図3)。また、感染症モデル(敗血症+2次性緑膿菌肺炎)においてリンパ球減少と機能低下がIL-7(リンパ球の増殖・分化や恒常性維持に必要なサイトカイン)の投与により改善し得る可能性を示しました(図4)。私たちはこのような薬剤の臨床応用を目指しています。

感染症の免疫療法と言えば、マクロライド療法、免疫グロブリン補充療法、そして呼吸不全を伴うCOVID-19例では必須になったステロイド治療などの炎症を抑制する治療が知られていますが、私たちはこれらとは異なり、免疫機能障害を修復あるいは回復させるストラテジーが患者予後改善に寄与するという仮説を持ち、免疫賦活療法の研究を進めています。



## 名大の強い臨床ネットワークを生かした臨床研究、そして世界への情報発信

名大呼吸器感染症グループはまだまだ発展途上ですが、伸びしろがたくさんある面白いチームです。私たちの臨床研究では、1年間で3300症例超の臨床データを集積できました。短期間で多数のデータを集積できるのは、名古屋大学とその関連病院に強い臨床ネットワークがあるためと考えます。名古屋の「地の利」を生かした臨床研究に、メンバーが米国で行ってきた基礎研究を組み合わせ、さらに最近増えてきた海外研究者との共同研究もあり、多面的かつグローバルに研究を展開しています。いろんな研究者が力を合わせてエビデンスを創出し、社会貢献できるチームになることを目標に研究を進めています。一緒にエビデンスを創出していく仲間を待っています！