

第54回日本小児感染症学会会長講演

宿主要因と感染症

楠原 浩 一¹⁾

はじめに

ある感染症に罹患するか否か、罹患した場合に重症化・難治化するか否かは、微生物、宿主、環境の3つの要因によって規定される。宿主側の要因としては、遺伝的要因、基礎疾患の有無、年齢、性別、既往感染や免疫の有無、マイクロバイオーームなどがあげられる¹⁾。主な基礎疾患には、小児では免疫抑制状態（原発性免疫不全症、化学療法・免疫抑制療法の影響などを含む後天性免疫不全）、解剖生理学的異常（原発性線毛運動不全症、嚢胞性線維症、膀胱尿管逆流、痰喀出困難をきたす疾患など）、感染が契機となって本来の病態が悪化し合併症につながる疾患などがある。

I. 感染症の宿主遺伝要因

感染症の宿主遺伝要因は、微生物の侵入や免疫応答に関連する遺伝子の塩基配列の違い（遺伝子変異・多型など）として説明される。原発性免疫不全症で説明できない宿主遺伝要因については、従来「感染症に罹りやすい体質」という漠然とした概念でとらえられてきたが、近年の免疫遺伝学の進歩により説明が進んでいる。感染症の発症や重症化・難治化に関与する宿主遺伝要因が明らかになれば、感染症の予防や治療を個別化する、いわゆる「感染症のオーダーメイド医療」が可能となる。例えば結核では、排菌患者との接触者における抗結核薬予防内服の必要性や結核発症者に対する抗結核薬の種類・期間を個別に決定したりす

ることができるようになることが考えられる。また、病態の解明を通じて新規治療法の開発にもつながることが期待される。

1. Selective advantage

比較的頻度の高い遺伝性疾患の原因となる遺伝子バリエーションの中には、特定の感染症に対する抵抗性に関連しているものがある。この場合、そのバリエーションを（多くはヘテロで）持つことがselective advantage（選択的優位性）につながる結果、対応する感染症の多発地域において、当該疾患に関連するバリエーションの頻度が高いという現象がみられる。マラリア多発地域において、サラセミアや鎌状赤血球症の原因となるグロビン遺伝子のバリエーションの保有頻度が高いことが古くから知られている²⁾。

嚢胞性線維症（cystic fibrosis；CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）をコードするCFTRを原因遺伝子とする常染色体潜性遺伝性疾患である。サルモネラ属の中では、チフス菌のみがCFTRをレセプターとして利用し腸管粘膜細胞に侵入する。CFでもっとも多いCFTR変異（ $\Delta 508$ ）に対応するCfr変異をヘテロで導入したマウスではチフス菌の粘膜侵入が86%減少した。ヨーロッパ系民族におけるCFの高頻度に、腸チフスが蔓延していた時代のCFTR変異によるselective advantageが関与している可能性が示唆されている³⁾。インドネシアのコホート研究における関連解析でも、特定のCFTR遺伝子型や変異が腸チフス罹患に防御的

1) 産業医科大学小児科学教室 [〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1]

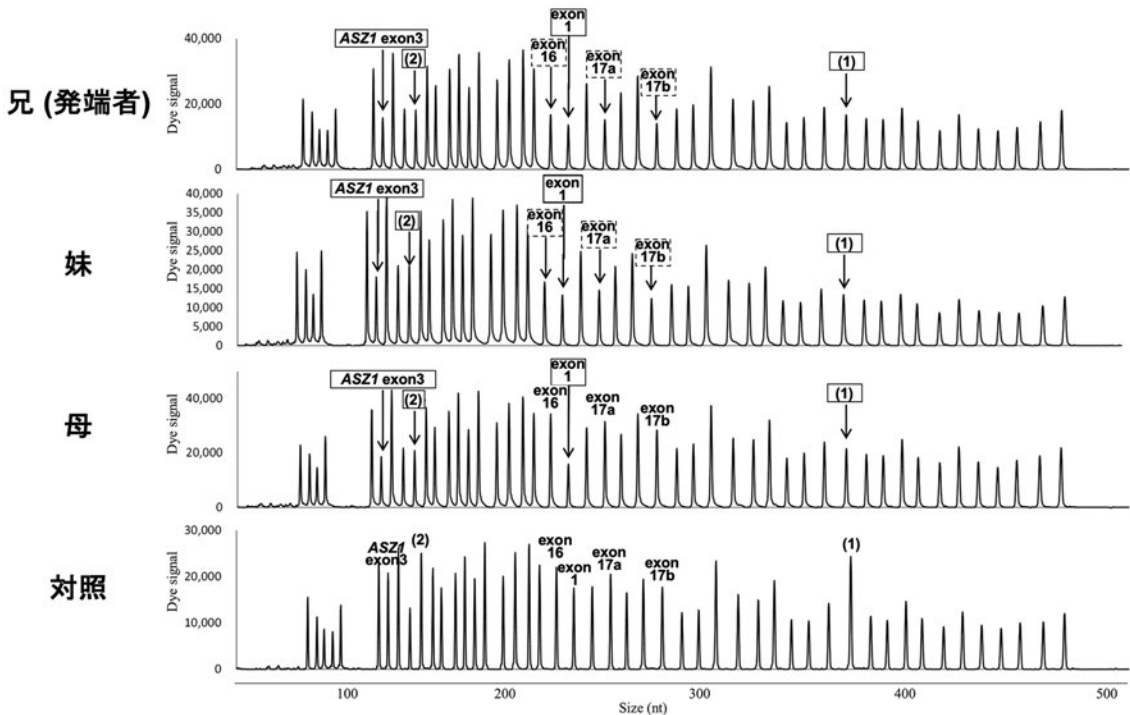


図1 嚢胞性線維症兄妹例の multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法による *CFTR* 遺伝子の定量フラグメント解析

- 母由来のフラグメント数が半減している遺伝子部位
- 父由来のフラグメント数が半減と推定される遺伝子部位
- ↓ 遺伝子部位に対応するフラグメント数の半減
- (1) *CFTR* 遺伝子のスタートコドンの上流 747 塩基
- (2) *CFTR* 遺伝子のスタートコドンの上流 234 塩基

に働くことが報告されている⁴⁾。最近、家族歴がなく、細気管支炎を契機にCFの診断に至った兄妹例⁵⁾を報告したが、この2例は*CFTR*遺伝子のexon 1を含む領域とexon 16-17bを含む領域の大欠失のcompound heterozygoteであったことから(図1)、チフスの疾患感受性が低下している可能性があると考えられる。

自己炎症性疾患の中にもselective advantageがみられるものがある。家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)の原因遺伝子*MEFV*がコードするpyrinは、S208とS242のリン酸化により制御蛋白である14-3-3と結合する⁶⁾。一方、ペストの病原体である*Yersinia pestis*が産生する病原因子YopMには、S208とS242のリン酸化を亢進させる作用があり、pyrinと14-3-3の結合促進を介してインフラマソームの活性化を抑制す

る⁷⁾。その結果、感染時に宿主免疫応答が阻害されることが本菌の高い病原性につながると考えられている。FMFの原因となるexon 10などの*MEFV*変異(FMF変異)の部位は、S208とS242をコードする部位とは異なるが、これらのアミノ酸残基のリン酸化を抑制することがわかっており、本症患者はYopMによるインフラマソーム活性化の阻害を受けにくく、ペストに抵抗性であると考えられている⁶⁾。イスラエルのユダヤ人におけるFMF変異の頻度は20~40%にも達し、他の中東諸国も同様である。ペストが「黒死病」と恐れられた14世紀のヨーロッパで大きなコミュニティを形成していた中東系の民族はユダヤ人のみであり、FMF変異を持つ割合が高いユダヤ人の生存率が非ユダヤ人よりも高かったことが、ユダヤ人がペストを拡げているという当時の根拠のない風説を

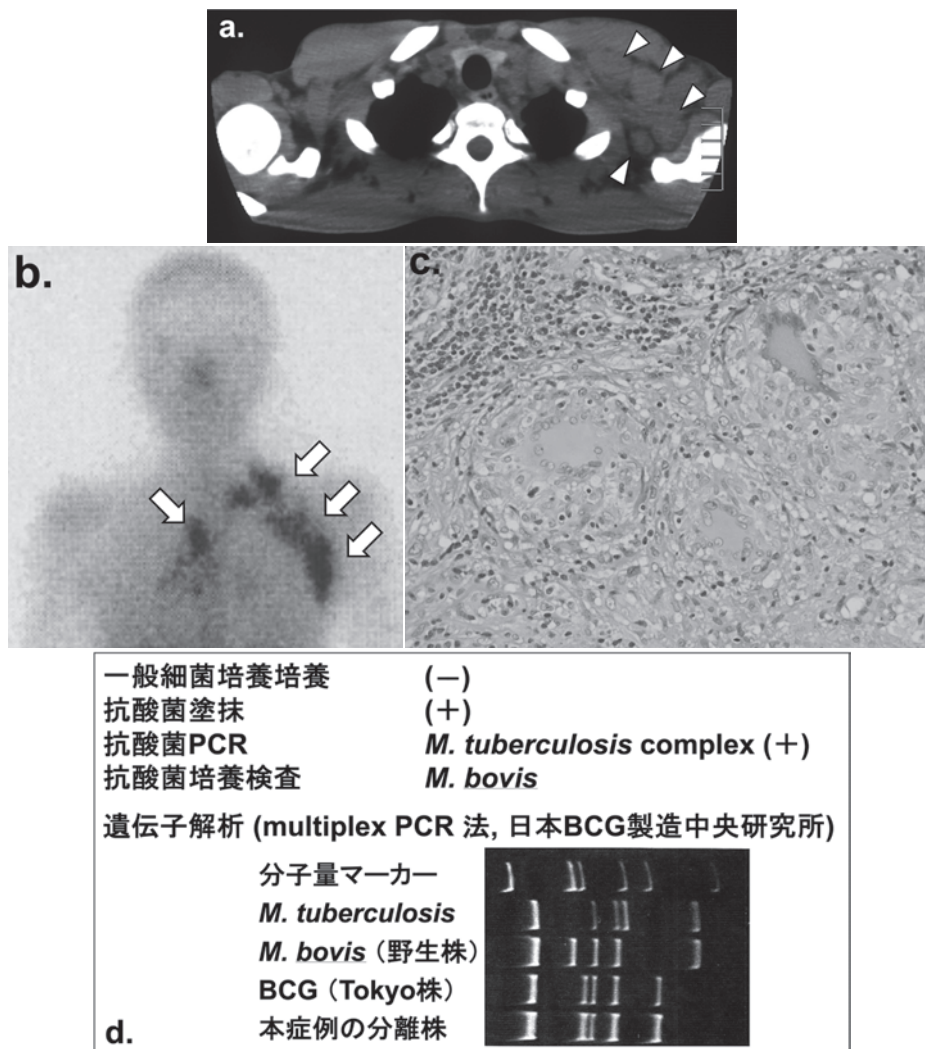


図2 BCGリンパ節炎を発症した慢性肉芽腫症成人例

- a. 胸部CT：▷腫大した腋窩リンパ節
 b. Gaシンチ：⇨腋窩，鎖骨上，縦隔リンパ節の取り込み亢進
 c. 鎖骨上リンパ節病理組織所見：Langhans巨細胞を伴う類上皮肉芽腫の形成を認める
 d. リンパ節生検組織の細菌学的解析結果

生んだのではないかとする見方がある⁸⁾。

2. BCG感染症の宿主遺伝要因

BCGの軽症～中等症の副反応は基礎疾患のない小児にもみられるが，重症複合型免疫不全 (severe combined immunodeficiency; SCID)，慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease; CGD) や後述するメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial dis-

eases; MSMD) などの基礎疾患を有する小児では中等症から重症の副反応がみられる。一方，成人のBCGリンパ節炎の報告例はこれまでHIV感染者とBCG膀胱内注入療法後を受けた膀胱癌患者に限られていた。BCG接種後20年以上を経てBCGリンパ節炎を発症したCGD (gp91*phox*欠損) の成人例を報告したが (図2)⁹⁾，本症例は，CGDにおいてはBCGが20年以上の長期にわたって食

細胞内で生存し再増殖により疾患を惹起しうることを示している。CGD 患者が BCG に易感染性を示すメカニズムは明確にはわかっていないが、BCG はカタラーゼ陽性であり本症患者の食細胞では殺菌されないことが報告されている¹⁰⁾。近年、抗菌薬やインターフェロン (IFN)- γ の予防投与により CGD の予後が改善していることや、10 代~40 代での晩期診断例が報告されていることから¹¹⁾、成人の BCG 感染症の基礎疾患として本症も考慮すべきであると考えられる。

結核菌などの抗酸菌やサルモネラ菌を含む細胞内寄生菌の排除には、感染したマクロファージ/樹状細胞 (DC) から分泌されるインターロイキン (IL)-12, IL-23 と、これらの刺激によって NK

細胞, T 細胞から分泌される IFN- γ が重要な役割を果たしており, IL-12/IL-23/ISG15/IFN- γ 経路と呼ばれている。MSMD は本経路を構成している分子をコードする遺伝子の変異によって起こる免疫不全である¹²⁾。本経路の機能低下により, 細胞内寄生菌, とくに BCG と非結核性抗酸菌などの弱毒抗酸菌に対して易感染性を示す¹³⁾。これまで 18 の遺伝子が MSMD の原因となることが知られている。この中で, 顕性遺伝形式をとる IFN- γ レセプター 1 (IFN- γ R1) 部分欠損症 3 例を本邦で初めて報告した (表 1)¹⁴⁾。発端となった症例 1 は, 1 歳 5 か月時に BCG 接種を受け, 2 歳 1 か月頃から跛行, 頸部痛・前屈制限が出現した。結核の家族歴はなく, エックス線所見では, 大腿骨遠位部と脊椎骨に透亮像がみられた。大腿骨の生検標本から, BCG Tokyo 株が分離され, BCG 骨髄炎と診断された。この症例の *IFNGR1* 遺伝子の解析を行ったところ, 図 3 に示したような, 4 塩基欠失 (811 del 4) がヘテロで認められ, 顕性遺伝形式をとる IFN- γ R1 部分欠損症と診断した。本症では, 4 塩基欠失の結果, その下流にストップコドンが現れ, 細胞内ドメインがほとんど欠損したレセプターが形成される。その結果, シグナル伝達の障害と, リサイクリングモチーフの欠如で異常分子の発現が亢進することによるドミナントネガティブ効果が生じ, 抗酸菌に対する易感染性を示す。本邦における MSMD 症例の解析では,

表 1 BCG 骨髄炎 6 症例における遺伝子解析結果

症例 No.	<i>IFNGR1</i>	<i>IFNGR2</i>	<i>IFNG</i>		IFN- γ R1 の発現
			<i>IL12B</i>	<i>IL12RB1</i> <i>STAT1</i>	
1	811 del 4	正常	ND		↑↑
2	818 del 4	正常	ND		↑↑
3	818 del 4	正常	ND		↑↑
4	正常	正常	正常		正常
5	正常	正常	正常		正常
6	正常	正常	正常		正常
7*	818 del 4	正常	ND		↑↑

*症例 2 の父: 結核性リンパ節炎および骨髄炎の既往あり

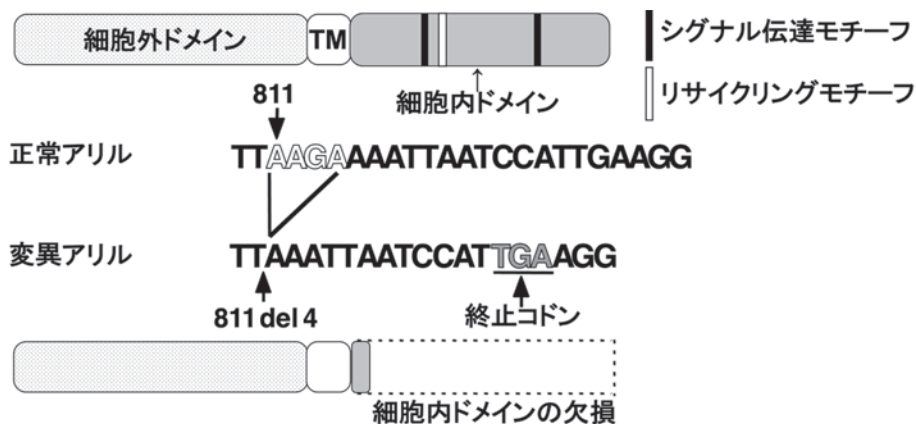


図 3 インターフェロン γ レセプター 1 (IFN- γ R1) の構造と遺伝子解析結果
TM: 膜貫通領域

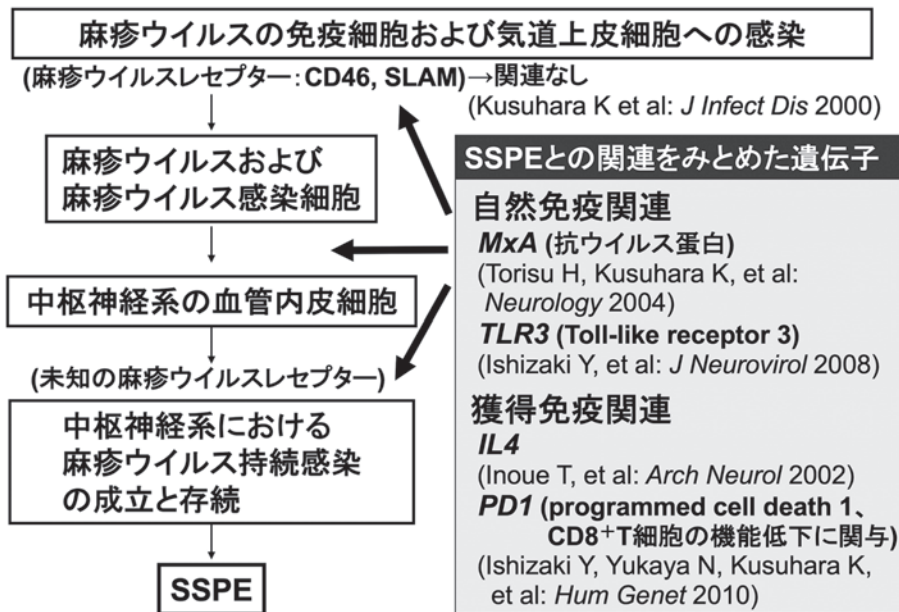


図4 1塩基多型 (SNP) を用いた亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の関連解析

本症の患者数をもっとも多く、その大部分が多発性のBCG骨髄炎を合併していた¹⁵⁾。

3. 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis; SSPE) の宿主遺伝要因

SSPEは麻疹ウイルス (measles virus; MV) による遅発性の中枢神経感染症である。麻疹罹患時に体内に侵入したMVが免疫系からの排除を逃れ、中枢神経系で持続感染を起こすことによって発症するが、その発症機序には不明な点が多い。SSPEの発症に宿主側の要因が関与していることを示唆する事実として、まず、2歳未満で麻疹に罹患した場合に本症の発症リスクが高くなることがあげられる。これは免疫系や中枢神経系がまだ十分発達していない幼少期にMVの初感染を受けると、ウイルスの脳内での持続感染が起りやすくなるためと考えられている。また、SSPEの発症が男児に多いこと (1.8~3.1) も本症の発症に宿主側の要因が関与していることを支持する。

SSPE患者の免疫能については、これまで種々の研究が行われている。SSPE患者では血液や脳脊髄液中のMV抗体価が高いことが以前からよく知られており、SSPEの診断基準の1つにもなっている。また、SSPE患者では、麻疹に罹患して

から長期間経過しているにもかかわらず、中枢神経系だけでなく末梢血白血球にもMVが存在していることが報告されている¹⁶⁾。さらに、SSPE患者の中には、末梢血白血球をいくつかのウイルスで刺激した場合、MVに対してのみIFN- γ 産生能が低下している例があることも明らかになっている¹⁷⁾。このように、SSPE患者ではMVに対する免疫応答のアンバランスや低下がみられることから、遺伝的に規定されたMVに対する免疫応答の異常がSSPEに対する疾患感受性に関与している可能性が考えられている。

これまで、免疫に関連する分子をコードする遺伝子の1塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) を用いたSSPEの関連解析を行い、自然免疫関係では抗ウイルス蛋白MxA¹⁸⁾とtoll-like receptor 3¹⁹⁾、獲得免疫関係ではIL-4²⁰⁾とCD8陽性T細胞の機能低下に関与する副刺激分子であるprogrammed cell death 1 (PD-1)²¹⁾が、MVの感染からSSPE発症に至るステップのいずれかに関与する遺伝的要因であることを明らかにした (図4)。本研究はフィリピン大学小児神経科との国際共同研究に発展し、PD-1については、日本人とフィリピン人という2つの異なる民族集団に共

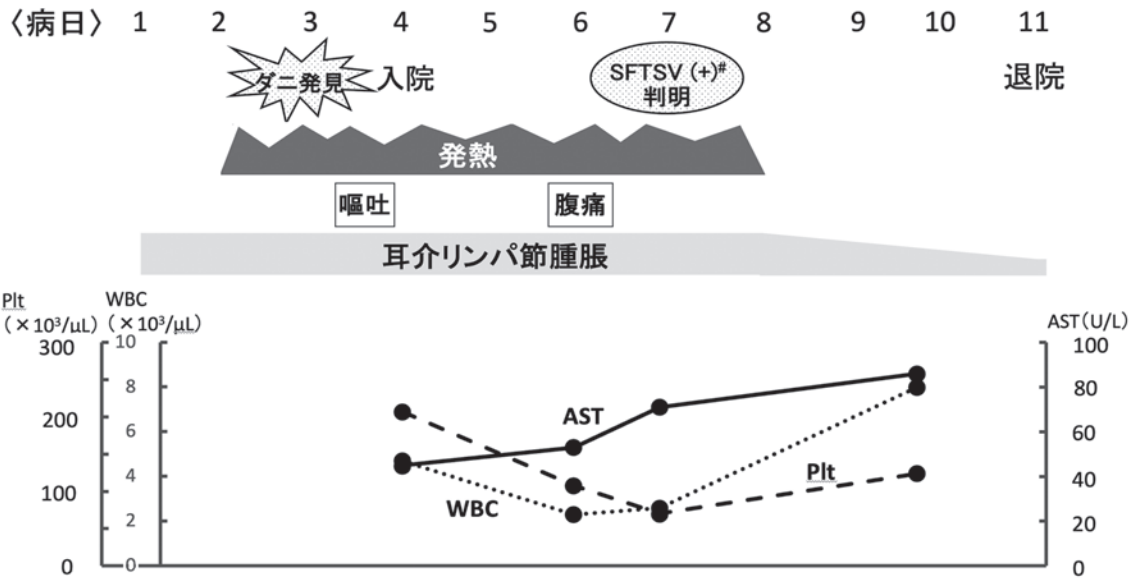


図5 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 小児例の臨床経過

#RT-PCRにより血液から検出

通する SSPE の遺伝的背景であることを見いだした^{21,22)}。

II. 年齢要因

1. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

本邦で初めて報告した SFTS の小児例の臨床経過を図5に示す²³⁾。発熱2日目に頭頂部に付着するダニを発見され、咬傷部皮膚を含めた摘除を受けた。発熱4日目の入院時の血算は正常で、血液から SFTS ウイルスが検出された。無治療で8日目に解熱し、白血球数と血小板数の最低値はそれぞれ $2,300/\mu\text{L}$ と 7.1 万/ μL であった。本症例は、臨床症状が軽く、血球減少も遅発性で軽度であった。これまで20歳未満の SFTS 患者の死亡例の報告はなく²⁴⁾、臨床経過の詳細が確認可能な小児例はすべて自然軽快している²⁵⁾。SFTS 成人例では $\text{IFN-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IP-10 などのサイトカイン濃度が重症度、活動性と相関していることが報告されている²⁶⁾。本症例で測定した $\text{IFN-}\gamma$ と IL-10 は、いずれも軽度の上昇にとどまっていた。SFTS と同じブニヤウイルス科に属するウイルスで起こるクリミアコンゴ出血熱 (Crimean-Congo hemorrhagic fever; CCHF) でも小児では成人より軽症

であることが報告されている²⁷⁾。SFTS, CCHF とともに、成人と小児の重症度の相違は免疫応答の差によると考えられる。

2. 早産児の低ガンマグロブリン血症とワクチン免疫応答

在胎32週未満の早産児では、乳児期に低ガンマグロブリン血症がみられる。母体 IgG の移行は在胎週数に比例することから、乳児期前半の低ガンマグロブリン血症は出生時の低 IgG を反映しているものと思われるが、乳児期後半の低ガンマグロブリン血症は免疫系の未熟性に起因している可能性がある。そこで、早産で出生した乳児にみられる低ガンマグロブリン血症がインフルエンザワクチンに対する抗体反応に及ぼす影響を検討した²⁸⁾。対象は、在胎36週未満で出生し、生後6か月~11か月の時点でインフルエンザ HA ワクチン (0.1mL, 化血研) を2回接種された乳児45例 (男児19例, 女児26例) である。接種前と2回目接種から4~6週後の血清を用いてインフルエンザ抗体価 (HI法) と接種前の総 IgG 値を測定した。HI法に用いた抗原ウイルスはワクチン株と同一であった。接種前の総 IgG 値により、低下群 ($\text{IgG} < 300\text{mg/dL}$) と正常群 ($\text{IgG} \geq 300\text{mg/dL}$) に

分けて比較したところ、L群はN群と同等か、A (H3N2) についてはむしろ高い抗体反応を示した (表2)。このことから、早期産児における生後6か月以降の低ガンマグロブリン状態は、インフルエンザワクチンに対する応答性に影響しないことが示された。また、低下群では正常群よりも接種時体重が小さく、体重当たりのワクチン接種量が正常群よりも有意に多いことが、低下群における良好な抗体応答に影響していると考えられ、乳児における接種量増量が抗体応答の改善につながる可能性が示唆された。B型については、両群ともきわめて抗体反応が弱く、現行のワクチンでは接種量を増やしても早産児にB型の免疫を付与するのは難しいと考えられた。現在、6か月以上の乳児のインフルエンザワクチン接種量は0.25mLに増量されている。

III. 基礎疾患

1. 免疫抑制状態—内臓水痘—

内臓水痘は、VZVの内臓播種による臓器障害であり、初感染、再活性化いずれでも起こる。臓器症状が発疹に先行したり、発疹を欠いたりする場合がある。基礎疾患としては、白血病・リンパ腫などの悪性腫瘍、骨髄移植後、免疫抑制療法中などの免疫抑制状態が主である。主に肝臓、肺、中枢神経系、膵臓などの臓器が侵される。初発症状として、激しい腹痛、悪心・嘔吐、発熱、発疹(40%)、間質性肺炎、下痢などがみられる。検査所見としては、肝逸脱酵素の上昇、DIC、膵酵素上昇などがみられる。定量PCRで血中に大量のVZV-DNAが認められるのが特徴である。死亡率は20~55%であり、アシクロビルが使用可能な現在においても予後不良の疾患である。ALLの治療中に本症を発症し、発疹を認めないまま致死的な経過をとった症例を報告した(図6)²⁹⁾。肝臓のnecropsyの免疫組織染色では、VZV抗原がびまん性に検出された。免疫抑制状態の患者が激しい腹痛を訴え、肝逸脱酵素の上昇とDICがみられた場合には、発疹がみられなくても本症を考慮して対応することが必要である。

2. 神経筋疾患 (痰喀出困難)

一定程度以上の重症度の神経筋疾患 (neuro-

表2 インフルエンザワクチン接種後の ≥ 40 のHI抗体価獲得率

	A (H1N1)	A (H3N2)	B
低下群 IgG<300mg/dL	55.5%	61.1%	5.5%
正常群 IgG \geq 300mg/dL	48.1%	37.0%	3.7%

muscular disorders ; NMD) 患者では、呼吸筋の筋力低下、胸郭の変形などのために閉塞性・拘束性の呼吸障害や、自力での痰の喀出困難がみられる。加えて、胃食道逆流や誤嚥、無気肺などもきたしやすい。さらに、気管切開による呼吸管理が加わると、気道と外界との直接交通、複数菌種の常在化により頻回に気道感染症に罹患し、それに対する抗菌薬使用の反復により薬剤耐性菌の増加が起こる。これらの結果、NMD患者の呼吸器感染症は重症化・慢性化のリスクがある(図7)。

1) 痰喀出困難のある患者における下気道感染症の起炎菌

小児とくに乳幼児は痰をうまく喀出できないため、細菌検査に適した良質な喀痰を得ることが難しく、下気道感染症の起炎菌を正確に同定できないことが多い。そこで、経鼻下咽頭吸引によって採取した喀痰を無処理で塗抹・培養に供する簡便法を試みたところ、施行例の3/4で良質な喀痰を採取することができ、その9割(施行例全体の2/3)で起炎菌を同定することができた³⁰⁾。この方法で起炎菌が同定された症例について、基礎疾患なし群、基礎疾患あり群(さらに痰喀出困難群、肺疾患群、免疫異常群の3群に細分)に分けて検討した結果を表3に示した³⁰⁾。基礎疾患群全体と基礎疾患なし群の比較では3大起炎菌の分離率はほぼ同じであり、基礎疾患ありの各群と基礎疾患なし群の比較でも、痰喀出困難群で*Haemophilus influenzae*が少なく、*Moraxella catarrhalis*が多い以外には有意差がみられず、基礎疾患の有無や基礎疾患の種類により起炎菌の種類にほとんど変わりがなかった。

2) NMD児の下気道感染症におけるoral switch (OS)

日米英の下気道感染症のガイドラインでは、

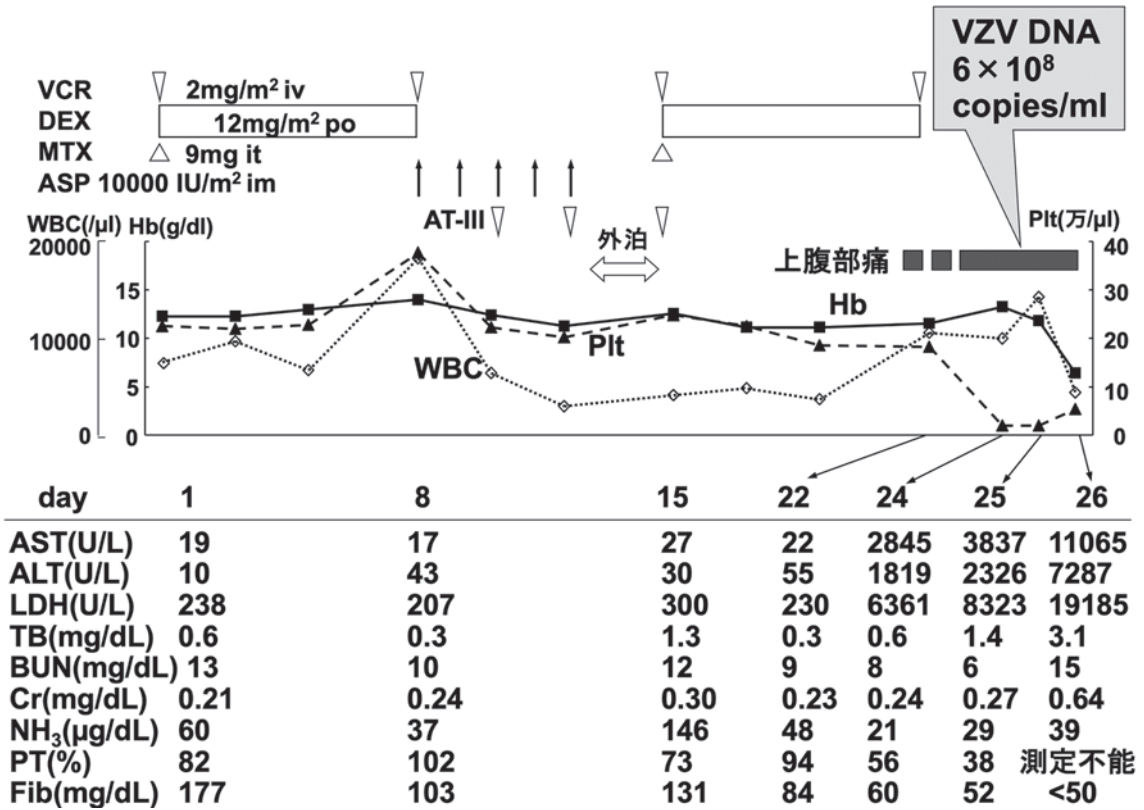


図6 ALL治療中に内臓水痘とDICを発症した5歳女児例

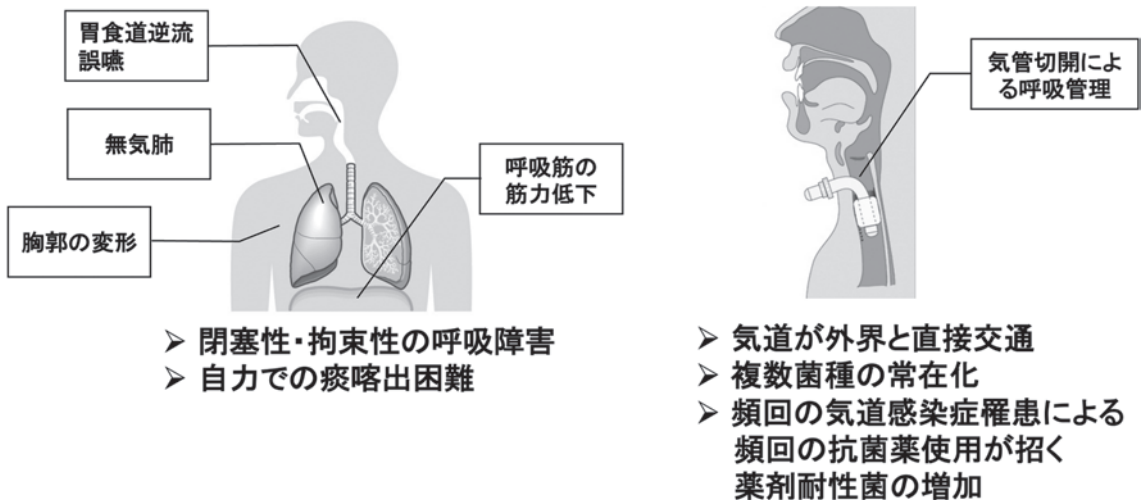


図7 神経筋疾患患者の呼吸器系の特徴

表3 基礎疾患の有無と種類による起炎菌の比較

病原体	痰喀出困難 (A-1 群) n=39	肺疾患 (A-2 群) n=24	免疫異常 (A-3 群) n=15	基礎疾患群 全体 n=78	基礎疾患なし (B 群) n=28
<i>S. pneumoniae</i>	23% (9)	33% (8)	40% (6)	29% (23)	39% (11)
<i>H. influenzae</i>	31% (12)*	75% (18)	40% (6)	46% (36)	57% (16)
<i>M. catarrhalis</i>	41% (16)*	17% (4)	20% (3)	29% (23)	14% (4)
<i>S. aureus</i>	5% (2)	4% (1)	0% (0)	4% (3)	0% (0)
<i>P. aeruginosa</i>	5% (2)	0% (0)	0% (0)	3% (2)	0% (0)
<i>K. pneumoniae</i>	0% (0)	0% (0)	7% (1)	1% (1)	0% (0)
<i>S. pyogenes</i>	3% (1)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)

*p<0.05 (B 群との比較)

表4 神経筋疾患患者の急性下気道炎における oral switch (OS) の有無による治療経過の比較

	OS 群 (n=13)	非 OS 群 (n=79)	p
経静脈的抗菌薬投与期間, 日* ¹	4 (2~5)	6 (3~11)	< 0.001
抗菌薬投与期間, 日* ¹	6 (5~13)	6 (3~11)	0.964
入院期間, 日* ¹	6 (3~12)	10 (4~35)	0.002
入院中再治療 (%)	0 (0.0)	3 (3.8)	0.630
7日以内の再入院 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000

*¹ 中央値 (範囲)

表5 神経筋疾患患者の急性下気道炎 (中等症・重症) における oral switch (OS) の有無による治療経過の比較

	OS 群 (n=9)	非 OS 群 (n=59)	p
経静脈的抗菌薬投与期間, 日* ¹	4 (2~5)	6 (3~11)	< 0.001
抗菌薬投与期間, 日* ¹	6 (5~13)	6 (3~11)	0.684
入院期間, 日* ¹	6 (3~11)	10 (4~35)	0.004
入院中再治療 (%)	0 (0.0)	3 (5.1)	0.649
7日以内の再入院 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000

*¹ 中央値 (範囲)

OSのタイミングについては米国のもので健常小児についての記載があるが、NMD児についてはいずれのガイドラインにも記載がない。下気道感染症の治療でOSを行ったNMD児群と行わなかったNMD児群で臨床経過を比較検討した³¹⁾。

その結果、経静脈的抗菌薬投与期間と入院期間は前者で有意に短かったが、抗菌薬投与期間や入院中の再治療率、7日以内の再入院率は両群で差を認めなかった(表4)。中等症・重症の下気道感染症に限って検討しても同様の結果であった(表5)。本邦のガイドラインでは、中等症以上での初期治療は静注薬が推奨されているが、NMDなどの基

礎疾患を有する児であっても、初期治療に反応し消化管での吸収が見込める場合は、早期にOSを行い、入院期間の短縮を図ることは可能であると考えられる。

3) NMD児の下気道感染症における抗菌薬投与期間

クローンライブラリー法は、細菌の16S rRNA遺伝子の保存領域の配列をユニバーサルプライマーを用いたPCRで網羅的に増幅し、増幅産物の可変領域の塩基配列の解析を行う細菌叢解析法の1つで、1検体あたり96クローンの塩基配列を解析することにより、検出した細菌を種のレベルまで

表6 神経筋疾患患者の下気道炎における喀痰の解析
—クローンライブラリー法と培養法の比較—

症例-エピソード	クローンライブラリー法による 最優占菌種	占有率 (%)	従来の培養法
1-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
1-2	<i>Mannheimia granulomatis</i>	28.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
2-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	98.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4-1	<i>Haemophilus influenzae</i>	82.6	<i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4-2	<i>Moraxella catarrhalis</i>	40.9	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5-1	<i>Streptococcus oralis</i>	27.7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
6-1	<i>Haemophilus influenzae</i>	98.9	<i>Haemophilus influenzae</i>
7-1	<i>Neisseria cinerea</i>	37.8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
8-1	<i>Haemophilus influenzae</i>	73.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)
8-2	<i>Haemophilus influenzae</i>	57.9	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8-3	<i>Haemophilus influenzae</i>	58.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
9-1	<i>Streptococcus oralis</i>	22.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

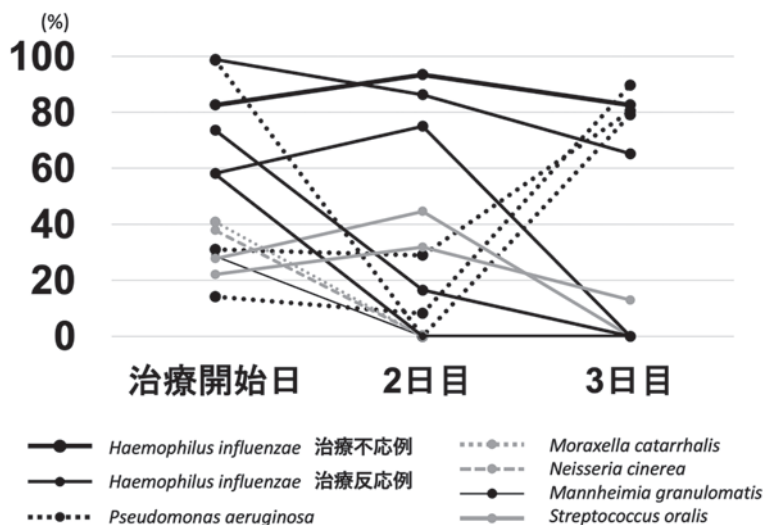


図8 クローンライブラリー法における最優占菌種（推定起炎菌）の占有率の推移

同定して検体中の存在比を把握することが可能である。本法を用いて、NMD児における下気道感染症の起炎菌推定と抗菌薬至適投与期間に関する検討を行った³²⁾。クローンライブラリー法と培養法による結果の比較を表6に示した。培養法では緑膿菌が最多で検出されたが、ほとんどの症例でABPC/SBTによる治療効果を認めクローンライブラリー法の結果に一致していたことから、後者の方が起炎菌の推定に適していると考えられた。また、初期抗菌薬反応例では、治療開始後に菌量が減少し、多くの症例で3日目までに治療開始時の最優占菌種の占有率も速やかに減少した(図8)。この結果から、NMD児における通常の下気道感染症の場合、初期抗菌薬により臨床症状が改善すれば投与期間は5日程度が最適と考えられた。

むすび

・疾患を引き起こす遺伝子変異が特定の感染症に対してselective advantageを示す場合、その感染症の蔓延を経たヒト集団では、変異の頻度が変化し得る。

・感染症の宿主遺伝要因の解明は、発症リスクの評価や重症化の予測、それらに基づく予防・治療の個別化、さらには病態の解明による新しい治療法の開発につながる事が期待される。

・基礎疾患は、感染症の罹患や重症化のリスクを規定する重要な宿主要因であるが、必ずしも健常児と異なる対応を要しない場合があり、疾患ごとの検討も考慮される。

謝辞：今回の講演内容は、産業医科大学小児科学教室とその関連病院および九州大学大学院医学研究科成長発達医学分野（小児科）をはじめとする研究機関・医療機関の多くの先生方との共同研究でなされたものです。この場をお借りして深謝いたします。

日本小児感染症学会が定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Boutin S, Hildebrand D, Boulant S, et al : Host factors facilitating SARS-CoV-2 virus infection and replication in the lungs. *Cell Mol Life Sci* 78 : 5953-5976, 2021
- 2) Cooke GS, Hill AV : Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet* 2 : 967-977, 2001
- 3) Pier GB, Grout M, Zaidi T, et al : Salmonella typhi uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 393 : 79-82, 1998
- 4) van de Vosse E, de Visser AW, Al-Attar S, et al : Distribution of CFTR variations in an Indonesian enteric fever cohort. *Clin Infect Dis* 50 : 1231-1237, 2010
- 5) Kawase M, Ogawa M, Hoshina T, et al : Case report: Japanese siblings of cystic fibrosis with a novel large heterozygous deletion in the CFTR gene. *Front Pediatr* 9 : 800095, 2022
- 6) Park YH, Remmers EF, Lee W, et al : Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to Yersinia pestis. *Nat Immunol* 21 : 857-867, 2020
- 7) Chung LK, Park YH, Zheng Y, et al : The Yersinia virulence factor YopM hijacks host kinases to inhibit type III effector-triggered activation of the pyrin inflammasome. *Cell Host Microbe* 20 : 296-306, 2016
- 8) Glatter KA, Finkelman P : History of the plague: an ancient pandemic for the age of COVID-19. *Am J Med* 134 : 176-181, 2021
- 9) Kusuhara K, Ohga S, Hoshina T, et al : Disseminated Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox- chronic granulomatous disease 25 years after vaccination. *Eur J Pediatr* 168 : 745-747, 2009
- 10) Lamhamedi-Cherradi S, de Chastellier C, Casanova JL : Growth of Mycobacterium bovis, Bacille Calmette-Guérin, within human monocytes-macrophages cultured in serum-free medium. *J Immunol Methods* 225 : 75-86, 1999
- 11) Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, et al : Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 347 : 220-223, 1996
- 12) Noma K, Mizoguchi Y, Tsumura M, et al : Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases : state of the art. *Clin Microbiol Infect* 28 : 1429-1434, 2022
- 13) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al : Mendelian susceptibility to mycobacterial dis-
- 1) Boutin S, Hildebrand D, Boulant S, et al : Host factors facilitating SARS-CoV-2 virus infection

- ease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol* 26 : 454-470, 2014
- 14) Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, et al : Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan : identification of dominant partial interferon-gamma receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 185 : 706-709, 2002
 - 15) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al : Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31 : 309-314, 2011
 - 16) Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, et al : Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 313 : 910-915, 1985
 - 17) Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al : Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 6 : 121-126, 2000
 - 18) Torisu H, Kusuhara K, Kira R, et al : Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Neurology* 62 : 457-460, 2004
 - 19) Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, et al : Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 14 : 486-491, 2008
 - 20) Inoue T, Kira R, Nakao F, et al : Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 59 : 822-827, 2002
 - 21) Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, et al : PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 127 : 411-419, 2010
 - 22) Pipo-Deveza JR, Kusuhara K, Silao CL, et al : Analysis of MxA, IL-4, and IRF-1 genes in Filipino patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 37 : 222-228, 2006
 - 23) Kawase M, Hoshina T, Nakamoto T, et al : Serial changes of serum cytokine in a pediatric patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 35 : 359-360, 2016
 - 24) Liu W, Lu QB, Cui N, et al : Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in China who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin Infect Dis* 57 : 1292-1299, 2013
 - 25) Wang LY, Cui N, Lu QB, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome in children : a case report. *BMC Infect Dis* 14 : 366, 2014
 - 26) Deng B, Zhang S, Geng Y, et al : Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *PLoS One* 7 : e41365, 2012
 - 27) Arasli M, Ozsurekci Y, Elaldi N, et al : Elevated chemokine levels during adult but not pediatric Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 66 : 76-82, 2015
 - 28) Sasaki Y, Kusuhara K, Saito M, et al : Serum immunoglobulin levels do not affect antibody responses to influenza HA vaccine in preterm infants. *Vaccine* 24 : 2208-2212, 2006
 - 29) Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al : Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 25 : 237-242, 2008
 - 30) Hoshina T, Kusuhara K, Takimoto T, et al : Identification of bacterial pathogens in pediatric community-acquired lower respiratory tract infection using a simplified procedure of sputum sampling and examination: comparison between hospitalized children with and without underlying diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29 : 519-525, 2010
 - 31) Kawamura M, Hoshina T, Ogawa M, et al : Effectiveness of an early switch from intravenous to oral antimicrobial therapy for lower respiratory tract infection in patients with severe motor intellectual disabilities. *J Infect Chemother* 24 : 40-44, 2018
 - 32) Kawamura M, Hoshina T, Ogawa M, et al : The optimal duration of antimicrobial therapy for lower respiratory tract infection in patients with neuromuscular disorders based on a clone library analysis of the bacterial 16S rRNA gene sequence. *Int J Infect Dis* 100 : 396-401, 2020