

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592165

研究課題名（和文） 小児中耳炎の難治化の病態解明とウイルスと細菌の相互作用に関する研究

研究課題名（英文） Pathogenesis research of pediatric intractable otitis media and viral-bacterial interaction

研究代表者

山中 昇（YAMANAKA NOBORU）

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：10136963

研究成果の概要（和文）：

急性中耳炎におけるウイルスと細菌の関連について研究を行った。急性中耳炎患児から得られた中耳貯留液の 9.7% から気道ウイルスが検出された。中耳貯留液中の human vocavirus (HBoV) と肺炎球菌が正相関することが明らかとなった。HBoV は小児急性中耳炎において臨床症状を増悪させ、臨床経過を延長する可能性があることが分かった。二次的な細菌感染の前に中耳内にウイルスが感染し、急性中耳炎の改善を遅延させることが分かった。

RV 感染は培養細胞上の platelet activating factor receptor (PAF-R) 発現を増加させ、PAF-R 阻害薬は細胞付着肺炎球菌を減少させた。これはウイルス感染が肺炎球菌の気道上皮細胞への接着を刺激することを示している。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated the co-related pathogenesis between viruses and bacteria in acute otitis media. Respiratory viruses were identified in about 9.7% of middle ear fluid (MEF) from acute otitis media (AOM). We found positive correlation between detection of human vocavirus (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.

rhinovirus (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.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：急性中耳炎、ヒト Boca ウイルス、肺炎球菌、ヒトメタニューモウイルス

1. 研究開始当初の背景

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、ウイルス感染のあとに二次的に細菌感染が起こる。上気道炎症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が、ウイルス感染が細菌感染を引き起こす基盤となる。しかし現在のところ、ウイルス感染と細菌感染の相互関係に関する報告は少ない。

急性中耳炎からの主な検出ウイルスとしては、influenza virus, RS virus, adenovirus, human metapneumovirus, human bocavirusなどが挙げられる。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。また、Chonmaitreeらは急性中耳炎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。

## 2. 研究の目的

急性中耳炎患児におけるウイルスおよび細菌の関与についての臨床研究および、in vitroにおける細菌感染の成立段階におけるウイルスの役割の研究の2つの側面から、急性中耳炎におけるウイルス-細菌の相互関係について研究する。

## 3. 研究の方法

急性中耳炎の治療エビデンスを確立するために耳鼻咽喉科専門医グループ、ATOMS(Advanced Treatments for Otitis Media Study group)を設立し、専門施設、市中病院、一般医院を含めた医療施設において、急性中耳炎の検体を収集し、細菌、ウイルスの同定を行った。

## 4. 研究成果

ATOMSにおいて急性中耳炎患児の中耳貯留液、および鼻腔洗浄液からウイルスをPCR法により検討すると、鼻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1.1%、ウイルスと細菌の混合感染であった症例が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9.7%であった。細菌が単独で検出された症例は47.3%に認められた。検出されたウイルスとしてはRS virus、human metapneumovirus (hMPV)が主なものであった。

小児急性中耳炎の中等症例および重症例222例において、human vocavirus (hBoV)の検出は鼻腔洗浄液6.3%、中耳貯留液2.7%であり、肺炎球菌との混合感染はhBoVが検出された症例で72.7%であり、検出されなかった症例の28.5%と比べ、有意に多かった。また

、急性中耳炎の臨床経過の検討をおこなった結果ではhBoVの検出された症例で、検出されなかった症例にくらべ、有意に中耳貯留液改善率が不良であった。これらのことからウイルス感染が細菌感染を続発させ、臨床経過を不良とする原因となると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Yamanaka N. Moving towards a new era in the research of tonsils and mucosal barriers. Adv Otorhinolaryngol. 2011;72: 6-19. 査読有り
- ② 保富宗城、山中 昇: 耳鼻咽喉科感染症におけるウイルス・細菌の関与. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2011;29:145-148 査読有り
- ③ 林 正樹、山中 昇: 特集・耳鼻咽喉科領域のウイルス・細菌・真菌感染症治療戦略 急性鼻副鼻腔炎. ENTONI 2011;131:53-58
- ④ 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. 2009; 168(11):1365-1372. 査読有り

[学会発表] (計10件)

- ① 山中 昇: したたかな細菌から何を学ぶか 第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会西日本支部総会 2011.11.25 奈良
- ② 山中 昇: 小児急性中耳炎・鼻副鼻腔炎における誤解を正す 第43回小児感染症学会イブニングセミナー 2011.10.29 岡山
- ③ 山中 昇: 小児急性中耳炎の治療戦略について 第21回日本外来小児科学会年次集会 ランチョンセミナー 2011.8.27 神戸
- ④ 山中 昇: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する抗菌薬治療のウソ・ホント 第59回日本化学療法学会総会・学術講演会

2011.6.25 札幌

- ⑤ 山中 昇：耳鼻咽喉科領域の感染症治療の最前線 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー1  
2011.6.23 松本

- ⑥ 山中 昇：小児急性中耳炎重症・反復・遷延例の病態と抗菌薬医治療 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会  
2011.5.19-21 京都

- ⑦ 山中 昇：耳鼻咽喉科感染症に対する治療最前線 日本喉頭科学会総会・ランチョンセミナー I 2011.4.21 旭川

- ⑧ 山中 昇：したたかな細菌からヒトは何を学ぶか 第 41 回小児感染症学会総会ランチョンセミナー 2009.11.14 福井

- ⑨ Yamanaka N: Bacterial infection – a paradigm shift. 6<sup>th</sup> Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media 2009.5.6-10 Seoul, Korea

- ⑩ Beder LB, Yamanaka N: Assosiation of human Bocavirus with bacteria and clinical course in otitis media. 6<sup>th</sup> Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media 2009.5.6-10 Seoul, Korea

[図書] (計 2 件)

- ① 山中 昇：小児感染症学. 2011 診断と治療社

- ② 山中 昇：急性中耳炎治療入門. 2009 金原出版

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

山中 昇 (YAMANAKA NOBORU)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10136963

### (2)研究分担者

保富宗城 (HOTOMI MUNEKI)  
和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90336892

### (3)連携研究者

田村真司 (TAMURA SHINJI)  
和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：10244724

### (4)連携研究者

戸川彰久 (TOGAWA AKIHISA)  
和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：70305762