

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「小児気管支喘息急性増悪時において、咽頭の肺炎球菌保菌は抑制性に働く」

学位申請者 鎌 裕一

本論文は、小児の喘息急性増悪時における細菌感染の影響を明らかにすることを目的として、2008年から2016年に本学附属病院、同附属大磯病院、秦野赤十字病院および群馬県立小児医療センターにおいて喘息急性増悪で来院した生後十ヶ月から六歳までの111名の外来・入院患者を対照として、咽頭培養にて高頻度に検出される3菌種 (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*) の存在と、臨床症状（喘鳴持続期間等）および血清サイトカイン濃度の相関を比較検討した結果である。本研究から、咽頭の肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) の保菌が、喘息急性増悪に対して抑制的に作用した可能性が示され、今後の新たな治療戦略の確立のための重要な知見を見出した。

申請者は、患者の両親からインフォームドコンセントを得た患児より、咽頭培養、鼻腔吸引液、血液を採取し、細菌培養検査、ウイルス検索を行った。また、末梢血白血球数、好中球数、好酸球数、CRP 値、血清総 IgE 値、アレルギー特異的 IgE 値を測定した。さらに、血清中の TNF- α 、IL-4、IL-5、IFN- γ を含む27種類のサイトカイン濃度を測定した。以上のデータと、患児の喘鳴持続期間の関連性を調べた結果、咽頭より肺炎球菌が検出された患者では、検出されなかった患者と比較し、喘鳴持続期間が有意に短かった。一方、モラクセラカタラリス、インフルエンザ桿菌が検出された患者では、そうした差異を認めなかった。さらに、吸入性抗原（アレルギー）への感作（特異的 IgE の検出）の有無で比較した場合は、感作のある患者においてのみ、肺炎球菌による喘鳴持続期間の短縮を認めた。また、肺炎球菌が検出された患者では、血清 TNF- α が有意に低値であった。末梢血白血球数、好中球数、好酸球数、CRP 値は、喘鳴持続期間と有意な負の相関を示し、肺炎球菌が検出された患者においても、末梢血白血球数、好中球数、CRP 値が有意な負の相関を示した。以上の結果から、小児の喘息急性増悪に対し、肺炎球菌の保菌が、抑制的に働く可能性が示された。一方で、本研究は、後方視的な研究であり、今後、前向き試験を行うことにより、今回の結果を裏付けることができれば、喘息増悪の予防・治療につながる可能性がある。現状では、肺炎球菌による喘息増悪の抑制機構については明確ではないが、細菌抽出物等の既存の薬剤を用いた新たな治療戦略の策定を目指し、今後の研究の発展が期待される。

本研究に対し、各審査委員から以下のような質疑がなされた。

1) *M. catarrhalis*でも *S. pneumoniae*と同様に TLR2、TLR4 からの刺激が入ると考えるが、結果が異なるのはなぜか

2) TLR2、TLR4、MyD88 は、AAD を促進する効果を持つとの報告もあるが、これについてどのように考えるか

3) *M. catarrhalis*でも検出菌数が増えるにつれて喘鳴持続時間が短縮する傾向がみられるが、これについてどのように考えるか

4) 多施設での検討であるため、特に細菌検査について、各施設で検査精度に違いがあると考えられる。その点をどのように考えるか。

5) 10 か月の乳児から6歳の年長児まで、対象の年齢に幅がある。年齢による検査結果に差はなかったか

6) 複合感染（保菌）の場合、その結果をどのように考えるか。

- 7) 検出された細菌は感染しているのか、定着のみであるのかをどのように鑑別したのか
- 8) 気道ウイルス感染が定着菌に変化を及ぼす可能性があるか
- 9) 定着している *S. pneumonia* の血清型が臨床病態にどのような影響を与えうるか
- 10) 肺炎球菌ワクチン接種歴が喘息の発症、臨床像にどのような影響を与えうるか
- 11) 咽頭に保菌した状態と実際に肺炎球菌による肺炎などを来した場合とで、その免疫学的応答の機序は異なるのか。
- 12) 吸入性抗原感作患者においてのみ肺炎球菌保菌による抑制効果が確認されているが、Th2 主導型の免疫応答を標的として抑制している可能性はあるか。

これらの質疑に対し、申請者は、自身の研究から得られた知見や臨床経験に加え、既報にて発表されたデータやその考察を踏まえ、的確な答弁を行った。特に、検出された細菌の血清型を考慮した相関解析については、今後、細菌感染と喘息病態との関連をより詳細に理解することに資すると考えられ、一層の研究の発展が期待される。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 鎌 裕一 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（薬学）	穂積 勝人	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	山本 典生	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	浅野浩一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	加藤 政彦	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	浅井さとみ	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）