

最適な肺炎治療ストラテジー構築を目指した臨床研究

進藤 有一郎 助教

名大呼吸器内科「感染症研究グループ」は、新進気鋭のグループです。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）、微生物の遺伝子解析、宿主免疫や免疫療法に関する研究に取り組んでいます。

ベストな肺炎治療を目指して

肺炎は罹患患者数が多く、また死亡者数も多い重要な疾患です。医療の進歩とともに、肺炎の疾患像は変貌してきており、「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: 肺炎の病態と医療者側のアプローチ

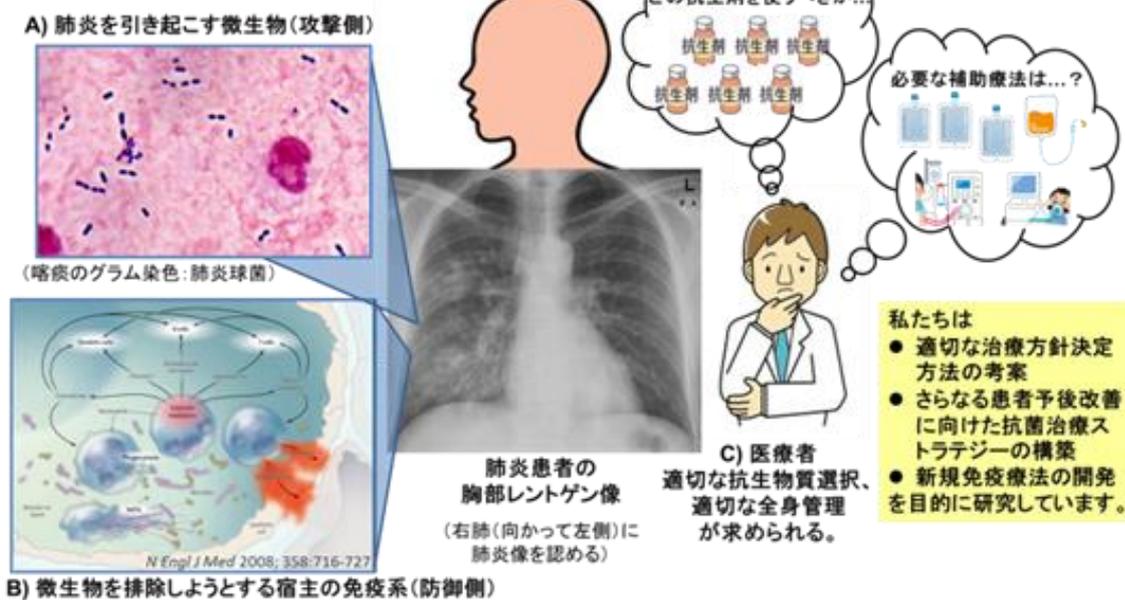


図1のように肺炎の病態は、微生物（攻撃側）と宿主（防御側）の相互作用によって成り立ち、医療者側は現在数多く存在する抗生物質を上手に使い分けると同時に、宿主に対しても適切に治療することが求められています。

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症例を集積したこの領域では本邦随一の大規模研究）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）、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には、

- ① 先行研究で提案した薬剤耐性菌感染患者を診断時に予測する方法の妥当性を検証する多施設共同臨床研究
- ② 2010年より名古屋大学医学部附属病院で継続して行っている市中肺炎・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
- ③ 検出微生物を用いた薬剤耐性迅速診断に向けた次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が含まれています。

さらに、図2に示す通り先行研究では適切に抗菌治療がなされていても予後不良となる患者群がいるため、これらの

- ④ 予後不良と診断時に予測される患者の免疫機能を評価する研究、
- ⑤ さらなる予後改善を目標とした免疫療法の開発

も行う準備を進めています。

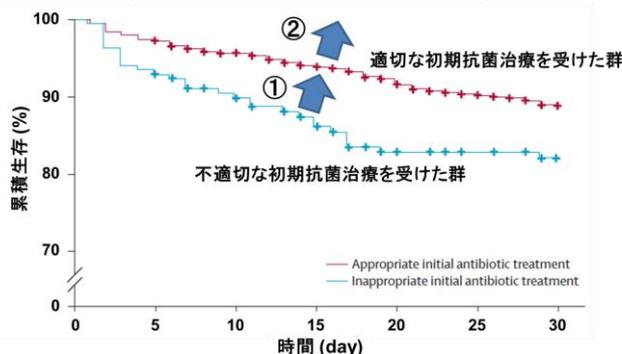
基礎研究では、とくに④⑤の宿主免疫と免疫療法に関する研究を重視しています。私たちの

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、診断時に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因子のうち2つ以上の因子を患者が有する場合には死亡リスクが高いことを示しました。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細胞の分化不良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。感染症の免疫療法と言えば、最近見直されているステロイド治療、マクロライド療法、免疫グロブリン補充療法など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戦略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年弱の期間で約1500症例の臨床データと約1200株の細菌菌株を集積でき

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。

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。いろいろ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！

【研究業績】

<英語論文>

1. Shindo Y, McDonough JS, Chang KC, Ramachandra M, Sasikumar PG, and Hotchkiss RS. Anti-Programed Cell Death Ligand 1 Peptide Improves Survival in Sepsis. *J Surg Res* 2016 (In press).
2. Shindo Y*, Fuchs AG, Davis CG, Eitas T, Unsinger J, Burnham CA, Green JM., Morre M, Bochicchio GV, and Hotchkiss RS. Interleukin 7 immunotherapy improves host immunity and survival in a two-hit model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Leukoc Biol* 2016 (In press).
3. Amalakuhan B, Habib S, Mangat M, Reyes LF, Rodriguez AH, Hinojosa CA, Soni NJ, Gilley RP, Bustamante CA, Anzueto A, Levine SM, Peters JI, Aliberti S, Sibila O, Chalmers JD, Torres A, Waterer GW, Martin-Loeches I, Bordon J, Blanquer J, Sanz F, Marcos PJ, Rello J, Ramirez J, Solé-Violán J, Luna CM, Feldman C, Witzernath M, Wunderink RG, Stolz D, Wiemken TL, Shindo Y, De La Cruz C, Orihuela CJ, and Restrepo MI. Endothelial Adhesion Molecules and Multiple Organ Failure in Patients With Severe Sepsis. *Cytokine* 2016; 88: 267-273.
4. Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Shindo Y, Aliberti S, and Restrepo MI. Multidrug-resistant pathogens in patients with pneumonia coming from the community. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 219-226.
5. Spec A[†], Shindo Y[†], Burnham CD, Wilson S, Ablordeppey E, Beiter ER, Chang K, Drewry AM, Hotchkiss RS. T cells from Patients with Candida Sepsis Display a Suppressive Immunophenotype. *Crit Care* 2016; 20: 15. [†]These two authors contributed equally to this work.
6. Shindo Y*, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Goto Y, Fukui Y, Iwaki M, Okumura J, Yamaguchi I, Yagi T, Tanikawa Y, Sugino Y, Shindoh J, Ogasawara T, Nomura F, Saka H, Yamamoto M, Taniguchi H, Suzuki R, Saito H, Kawamura T, and Hasegawa Y, on behalf of the Central Japan Lung Study Group. Risk factors for 30-day mortality in patients with pneumonia who receive appropriate initial antibiotics: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1055-1065.

7. Ito R, Shindo Y, Kobayashi D, Ando M, Jin W, Wachino J, Yamada K, Kimura K, Yagi T, Hasegawa Y, and Arakawa Y. Molecular Epidemiological Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Associated with Bacteremia among Patients with Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 879-886.
8. Shindo Y*, Unsinger J, Burnham C, Green J, and Hotchkiss R. Interleukin 7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock* 2015; 43: 334-343.
9. Andruska A, Micek S, Shindo Y, Hampton N, Colona B, McCormick S, and Kollef M. Pneumonia pathogen characterization is an independent determinant of hospital readmission. *Chest* 2015; 148: 103-111.
10. Shindo Y* and Hasegawa Y. Reply: Isolation of drug-resistant pathogens does not always require antibiotics of broad spectrum in pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 757-758.
11. Shindo Y* and Hasegawa Y. Reply: HCAP Not Busy Being Born Is Busy Dying. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 366-367.
12. Shindo Y*, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, Goto Y, Fukui Y, Iwaki M, Okumura J, Yamaguchi I, Yagi T, Tanikawa Y, Sugino Y, Shindoh J, Ogasawara T, Nomura F, Saka H, Yamamoto M, Taniguchi H, Suzuki R, Saito H, Kawamura T, and Hasegawa Y, on behalf of the Central Japan Lung Study Group. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 985-995.
13. Kohno S, Imamura Y, Shindo Y, Seki M, Ishida T, Teramoto S, Kadota J, Tomono K, Watanabe A. Clinical practice guidelines for nursing- and healthcare-associated pneumonia (NHCAP). *Respir Invest* 2013;51:103-126.
14. Shindo Y* and Hasegawa Y. Emerging Problems Regarding Severity Assessment and Treatment Strategies for Patients with Pneumonia: Controversies Surrounding the HCAP Concept. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 389-391.
15. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, and Kollef MH. Healthcare-Associated Pneumonia: Diagnostic Criteria and Distinction from Community-Acquired Pneumonia. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e545-550.
16. Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, Yamamoto M, Shirano M, Matsushima A, Nagao M, Ito Y, Takakura S, Hasegawa Y, and Ichiyama S. Clinical Characteristics and Genotypes of Pneumocystis Pneumonia in non-HIV Patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 76. 11名中2番目 査読あり
17. Shindo Y*, Imaizumi K, and Hasegawa Y. Health-Care-Associated Pneumonia Is Primarily Due to

Aspiration Pneumonia: Response. *Chest* 2009; 136: 1703.

18. Shindo Y*, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, and Hasegawa Y. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 2009; 135: 633-640.
19. Shindo Y*, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, and Hasegawa Y. Implication of clinical pathway care for community-acquired pneumonia in a community hospital: early switch from an intravenous beta-lactam plus a macrolide to an oral respiratory fluoroquinolone. *Intern Med* 2008; 47:1865-1874.
20. Shindo Y*, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, and Hasegawa Y. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology* 2008; 13: 731–735.

< 英文書籍 >

1. Shindo Y* and Hasegawa Y. Health-Care-Associated Pneumonia among Hospitalized Patients. In: Esquinas A, ed. Applied Technologies in Pulmonary Medicine. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 2011: 172–177.