

特別講演



呼吸器感染症の病態解明と抗菌薬のみに  
依存しない新規治療戦略の開発

Development of new therapeutic strategies  
against refractory respiratory infections based  
on the concept of host-pathogen interaction

中村茂樹

Shigeki NAKAMURA

東京医科大学微生物学分野

Department of Microbiology, Tokyo Medical University

はじめに

昨今の優れた抗菌薬の登場や診療ガイドラインの拡充により、呼吸器感染症診療の質は確かに向上した。しかし肺炎は本邦の死因第5位であり、高齢者人口の増加や日和見感染症、耐性菌感染症が増加するなど感染症患者の多様化し、治療に難渋するケースが増加している。このような背景から従来の抗菌薬治療に加え、抗菌薬のみに依存しない新たな治療戦略への需要が高まっている。感染症を発症するためには、病原体が自然免疫を回避し宿主内で増殖することが必要である。当教室では臨床微生物学研究と並行して、「Host-Pathogen Interaction」の観点から、感染症の発症・重症化に関わる宿主因子・病原因子を同定し、免疫賦活や病原性制御による新規治療戦略の確立を目指した研究を行っている。今回はその中から、① 急性呼吸器感染症に関する研究として、鼻咽頭における肺炎球菌クリアランス機構の解明と予防への応用、② 慢性呼吸器感染症に関する研究として、緑膿菌による難治性呼吸器感染症の新たな治療・予防戦略の開発研究について御紹介したい。

① 急性呼吸器感染症に関する研究

I. 鼻咽頭における肺炎球菌クリアランス機構の解明～鼻咽頭定着マウスモデルを用いた解析～

肺炎球菌は感染症発症の第一段階として、まず鼻咽頭粘膜に定着・増殖し、局所感染や侵襲性感染症を引き起こす<sup>1)</sup>。さらに鼻咽頭は感染症の発症のみならず、保菌者から非保菌者へ伝播するための菌の供給源となる。そのため肺炎球菌感染症の克服において、鼻咽頭への定着およびクリアランス機構の解明は重要と考えられ、これまでに様々な病原因子・宿主因子が報告されてきた。例えば、肺炎球菌の自然感染に対する宿主防御では液性免疫より自然免疫が関与しており、特にCD4陽性T細胞や局所に集積する単球/マクロファージが重要な役割を果たしており自然免疫の誘導には細胞壁リポテイコ酸のTLR2による認識が必要であることが報告されている<sup>2-4)</sup>。しかしTLR2 KOマウスを用いた解析では、肺炎球菌の鼻咽頭クリアランスは弱まりながらも保たれており、TLR以外のパターン認識受容体の関

2021年6月19日 第187回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード: Host-Pathogen Interaction、肺炎球菌、緑膿菌、難治性呼吸器感染症

(連絡先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学微生物学分野)

与が推測された。NOD 受容体は細菌の細胞壁ペプチドグリカン断片 MDP (muramyl dipeptide) を感知する細胞内センサーであり、肺炎球菌が NOD2 によって認識されることはすでに報告されていたが<sup>5)</sup>、その免疫応答の詳細は不明であった。我々は、鼻咽頭定着マウスモデルを用いて Nod2 欠損マウスでは野生型マウスと比較し、鼻腔洗浄液中のマクロファージ遊走性ケモカイン CCL2 の mRNA 発現量や鼻咽頭マクロファージ数が有意に減少することを発見した (図 1A)。またペプチドグリカン分解酵素 Lysozyme の欠損マウスでは鼻咽頭マクロファージ数が有意に減少した (図 1B)。さらに菌体内毒素ニューモリシン欠損株および点変異株 (孔形成能のみ欠失) を用いた定着実験では、いずれにおいても野生株と比較し鼻腔洗浄液中の *Ccl2* mRNA 発現量と鼻咽頭マクロファージ数が有意に減少した (図 1C)<sup>6)</sup>。これらの結果から、肺炎球菌感染に対する

鼻咽頭へのマクロファージ集積には、エンドソーム内における Lysozyme を介したペプチドグリカンの分解、ニューモリシンによる分解産物の細胞質内への放出ならびに Nod2 による認識と CCL2 産生誘導が必要であることが明らかとなった (図 1D)。最近の報告では、TLR2 や NOD2 による自然免疫の誘導にマクロファージ上のスカベンジャー受容体 MARCO (macrophage receptor with collagenous structure) が必要であること、幼若マウスにおける常在細菌叢と肺炎球菌クリアランスの関連性、さらに遺伝子多型が肺炎の予後因子として報告されている MIF (macrophage migration inhibitory factor) の鼻咽頭クリアランスにおける役割など、次々に新しい知見が報告されている<sup>7-9)</sup>。

## II. インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎の病態解明

ウイルスとの共感染は、病原細菌による感染症の

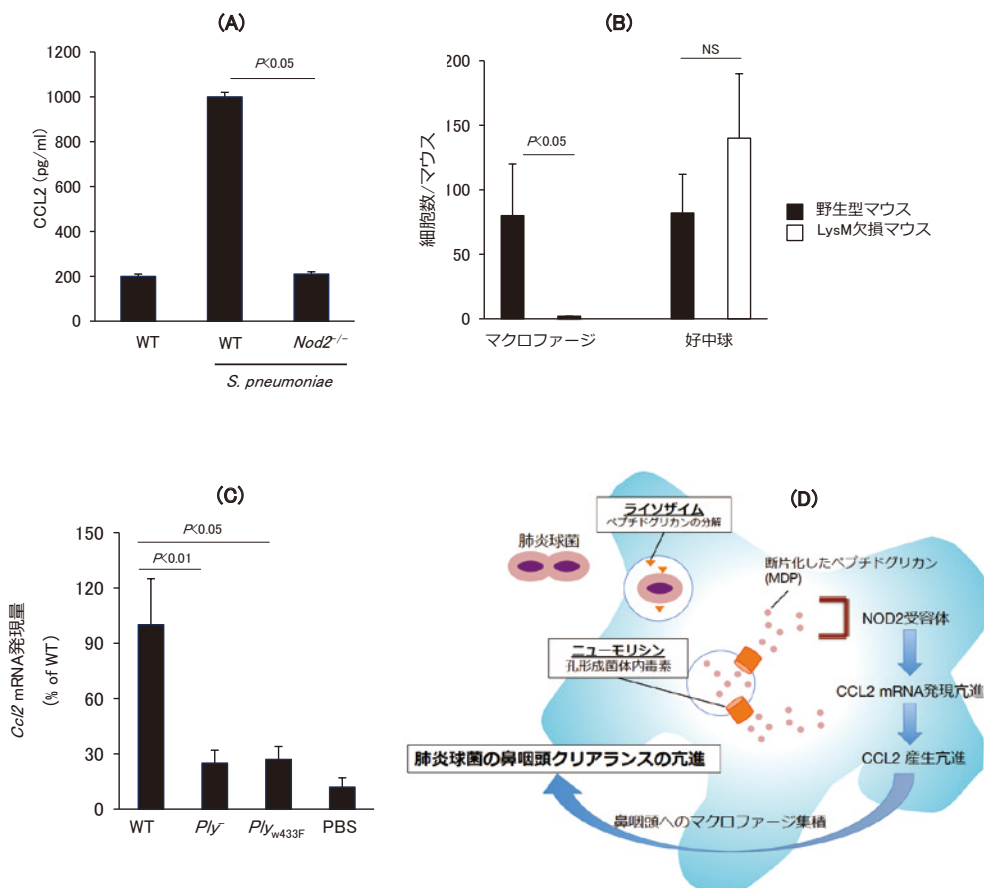


図 1 NOD2 受容体による肺炎球菌の認識と鼻咽頭クリアランスのメカニズム: (A) 野生型マウス (WT) と *Nod2*<sup>-/-</sup> マウスより抽出した腹腔内マクロファージを熱殺菌した肺炎球菌で刺激し、培養上清中の CCL2 産生量を ELISA で解析 (B) WT と Lysozyme M (LysM) 欠損マウスに肺炎球菌を感染させ、3 日後の鼻腔洗浄液中のマクロファージ数と好中球数を比較 (C) 菌体内毒素ニューモリシン欠損株 (*Ply*<sup>-</sup>) と孔形成能欠失株 (*Ply*<sub>W433F</sub>) を感染させ、3 日後の鼻腔洗浄液中の *Ccl2* mRNA 発現量を比較 (D) 肺炎球菌の Nod2 による認識とマクロファージの鼻咽頭集積機構のシエマ

炎症反応や宿主免疫応答に大きな影響を及ぼすことが知られているが、その機序は共存する細菌やウイルスによって異なる。インフルエンザ感染後の二次性細菌性肺炎が重症化することは歴史的にもよく知られており、スペイン風邪をはじめインフルエンザパンデミック時の主な死因はウイルス性肺炎ではなく、二次性肺炎球菌性肺炎であったことが報告されている<sup>10)</sup>。その主なメカニズムは、先行するインフルエンザ感染によって引き起こされる細菌感染への感受性亢進であるが、具体的には繊毛上皮細胞の脱落による細菌定着の促進、抑制性サイトカイン IL-10 産生増加による細菌クリアランスの低下、I 型インターフェロン (IFN) 産生増加によるマクロファージ上のスカベンジャー受容体 MARCO の発現低下や感染局所への好中球遊走の抑制などが報告されている<sup>11-13)</sup>。しかし、これらの報告は全て下気道の免疫応答に着目したものであり、肺炎球菌とインフルエンザ両方の増殖の場である鼻咽頭における相互関係については不明であった。肺炎球菌性肺炎を発症した小児を対象とした臨床研究では、肺炎を

発症した症例ではインフルエンザ感染症の合併と肺炎球菌の鼻咽頭定着菌数の増加が有意に認められている<sup>14)</sup>。我々は鼻咽頭定着マウスモデルにインフルエンザの共感染を行い、定着菌数の変化を経時的に解析した<sup>15)</sup>。その結果、共感染マウスでは鼻咽頭定着菌数が有意に増加しており (図 2A)、興味深いことに鼻腔洗浄液中の *Ifn-β* mRNA 発現量が単独感染と比較し著明に亢進していた (図 2B)。また共感染マウスでは鼻咽頭へのマクロファージ集積が有意に抑制されていた (図 2C)。さらに抽出した腹腔内マクロファージを poly-ICLC および組換え IFN-β で前処理後に肺炎球菌を加え、培養上清中の CCL2 産生量を比較したところ、いずれの群でも有意に低下し、I 型 IFN 受容体欠損 (*Ifnar*<sup>-/-</sup>) マウスより抽出したマクロファージでは抑制が認められなかった (図 2D)。これらの結果から、インフルエンザの共感染によって引き起こされる高 I 型 IFN 血症によって CCL2 依存的なマクロファージ遊走が抑制され、肺炎球菌の鼻咽頭クリアランスが低下し、結果として二次性肺炎球菌性肺炎が発症するものと考えられ

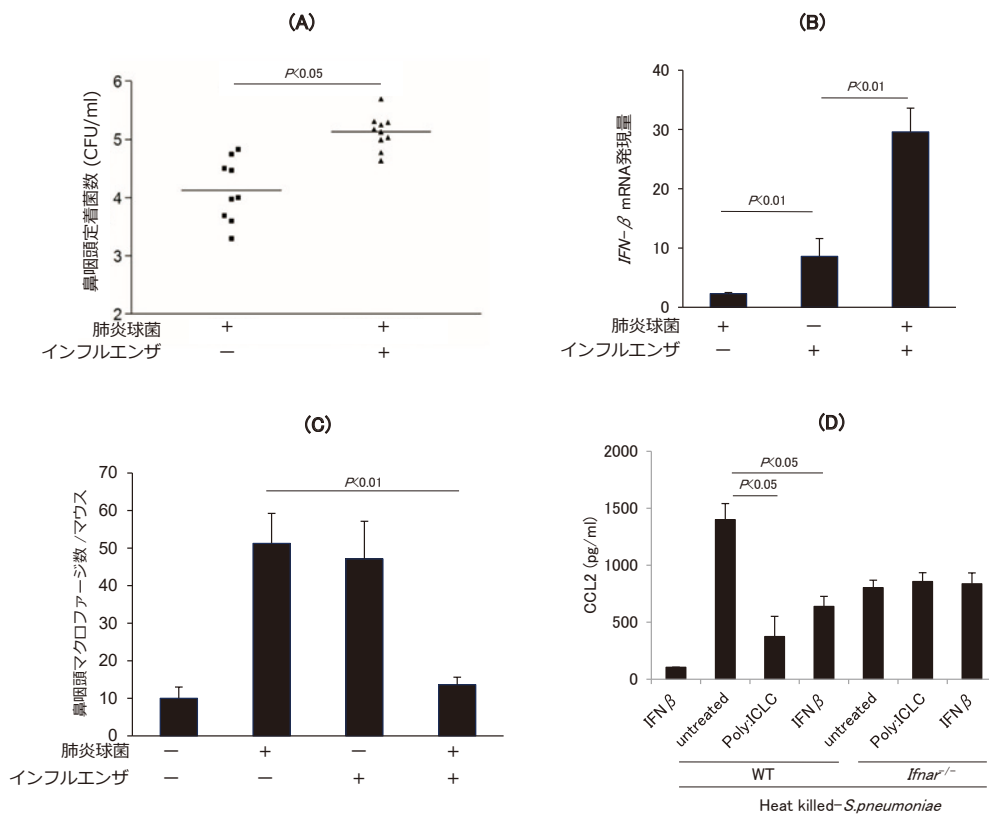


図 2 インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎発症のメカニズム～鼻咽頭におけるウイルス/細菌相互作用に着目した解析～: (A) 野生型マウス (WT) に肺炎球菌を経鼻感染させ、翌日にインフルエンザウイルスを共感染させる。7日後に鼻腔洗浄液を回収 (A) 鼻咽頭定着菌数 (B) *Ifn-β* mRNA 発現量 (C) 鼻咽頭マクロファージ数を比較 (D) WT および I 型 IFN 受容体欠損マウス (*Ifnar*<sup>-/-</sup>) より抽出した腹腔内マクロファージを poly-ICLC および組換え IFN-β で前処理後、熱殺菌した肺炎球菌で刺激した培養上清中の CCL2 産生量を ELISA で定量

た。二次性肺炎球菌性肺炎研究の世界的動向をみると、発症・重症化に関連する細菌側因子の同定や予防法・治療法については、残念ながら研究開発が遅れている。我々は肺炎球菌の網羅的遺伝子破壊法によって得られたいくつかの病原因子破壊株を用いてインフルエンザと肺炎球菌の二次性肺炎マウスモデルによる生存率解析を行い、明らかに生存率の回復が認められた候補遺伝子を複数確認しており、現在その機能解析を進めている（未発表データ）。治療に関しては、感染動物実験によって、静注ノイラミニダーゼ阻害薬ペラミビルのオセルタミビルを上回る二次性肺炎球菌性肺炎の予後改善効果を明らかにしている<sup>16)</sup>。また重症化のハイリスク者を対象とした季節性インフルエンザに対するオセルタミビルとペラミビルの多施設ランダム化比較試験を実施し、有意差は認めなかったものの、ペラミビル群において臨床症状の早期改善とウイルス価の低下傾向が認められた<sup>17)</sup>。これらの結果は二次性肺炎球菌性肺炎の予防におけるノイラミニダーゼ阻害薬の初期選択の重要性を示すものであり、特に重症化の危険性が高いハイリスク群ではペラミビルの使用が望ましい

と考えられた。

### III. マクロライド系薬による自然免疫賦活と肺炎球菌感染症の制御

びまん性汎細気管支炎に対する少量長期療法の有効性<sup>18)</sup>が報告されて以降、本邦を中心にマクロライド系薬の免疫修飾作用に関する研究が急速に進み、現在では Immunomodulator として広く認知されるようになった。我々はマクロライド系薬の免疫修飾作用による肺炎球菌感染症予防効果について明らかにするため、鼻咽頭定着マウスモデルを用いた検討を行った。まず免疫修飾作用のみを有する非抗菌マクロライド誘導体 EM900（北里大学 砂塚敏明教授よりご提供）を肺炎球菌感染前に予防投与し、経時的に鼻咽頭定着菌数を定量したところ、感染14日後の鼻咽頭定着菌数がコントロール群と比較し有意に減少し（図3A）、鼻咽頭マクロファージ数の有意な増加が認められた（図3B）。さらに異なる血清型の肺炎球菌を用いた感染動物実験では、EM900投与群においてマウスの生存率が有意に回復した（図3C）<sup>19)</sup>。現行の肺炎球菌ワクチンは莢膜血清型特異的抗体による液性免疫に依存したものであるた

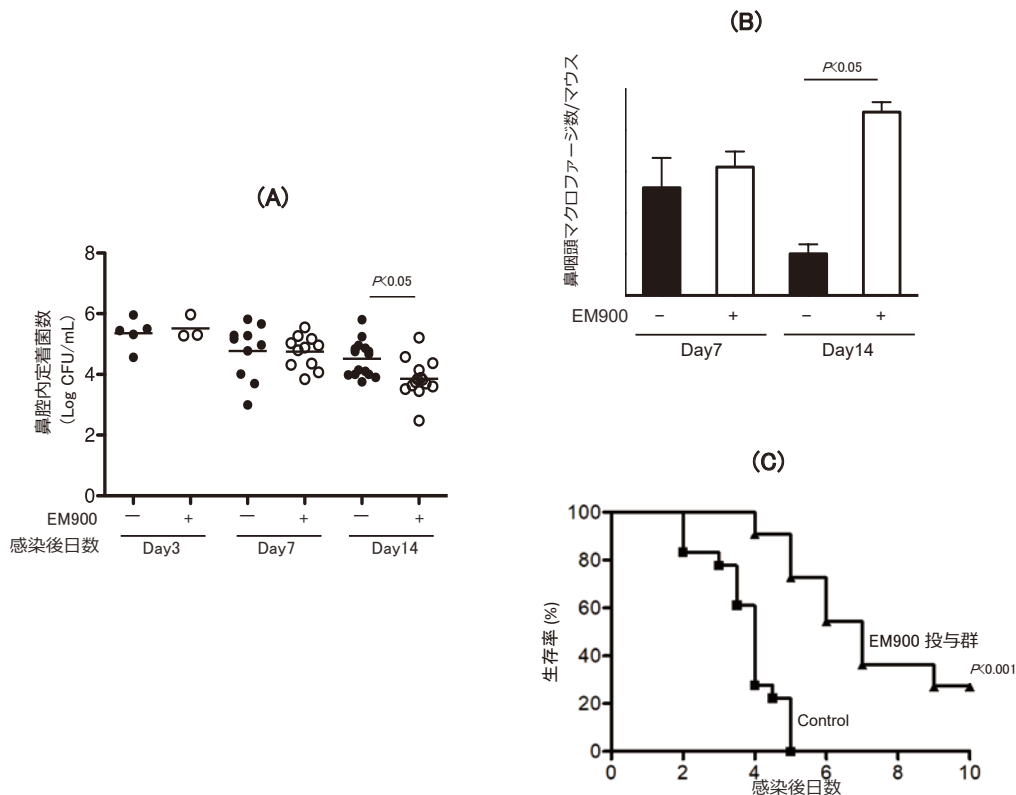


図3 マクロライド系薬による自然免疫賦活作用と肺炎球菌感染症の予防効果：(A) 野生型マウスにEM900（10 mg/kg/回、2回/日、経口）を7日間先行投与し、肺炎球菌を鼻咽頭に定着させ、3日後、7日後、14日後の鼻咽頭定着菌数を解析。(B) 肺炎球菌感染7日後、14日後の鼻咽頭マクロファージ数の比較 (C) 異なる莢膜血清型の肺炎球菌を用いた感染実験におけるマウスの生存率解析

め、非ワクチン血清型肺炎球菌による侵襲性感染症の増加、いわゆる血清型置換が問題となっている。今回我々が報告したマクロライド系薬の自然免疫賦活による鼻咽頭定着の制御は、全莢膜血清型に対する感染症予防効果が期待できる。マクロライド系薬による感染症予防効果については、クラリスロマイシンによる鼻粘膜の抗インフルエンザ特異的IgAの産生増加作用をはじめ、アジスロマイシン投与による人工呼吸器関連肺炎の発症抑制効果やCOPDの増悪抑制効果<sup>20-22)</sup>など複数報告されており、マクロライド系薬の感染症予防薬としての役割について、更なる臨床的・基礎的知見の集積が望まれる。

## ② 慢性気道感染症に関する研究

緑膿菌はブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌であり、弱毒菌であるが免疫不全者の日和見感染や院内肺炎の原因菌として分離頻度が高く、容易に薬剤耐性化するため抗菌薬治療に抵抗性を示すことが多い。また気管支拡張症や間質性肺炎など既存の肺構造が破壊された状況で定着しやすく、一旦定着すれば除菌は困難であり気道感染を繰り返すことで患者のQOLは著しく低下する。我々はこのような難治例に対し、感染局所へのDrug deliveryを高め、高濃度の抗菌薬を感染局所へ到達させる目的で、トブラマイシン大量吸入療法を考案し一定の臨床効果を得ることができた<sup>23)</sup>。ここでは抗菌薬以外の治療法として、Toll様受容体作動薬による免疫賦活、病原因子抑制による感染症の制御、ならびに下気道免疫における腸内細菌叢の重要性についての研究結果をご紹介したい。

### I. Toll様受容体作動薬による自然免疫賦活作用と呼吸器感染症の制御

TLRは外来微生物の一部分を特異的に認識し自然免疫を誘導する代表的なパターン認識受容体であるが、近年様々な感染症に対するTLRの役割が明らかになるに伴い、TLRを標的とした新規アゴニスト/アンタゴニストが開発され、ワクチンアジュバントや感染症治療薬として注目を集めるようになった。例えば*Salmonella enterica*のLPS誘導体であるMonophosphoryl lipid A (MPLA)は、毒性はLPSの1,000分の1と低いものの免疫原性は残存しており、すでにB型肝炎ウイルスやヒトパピローマウイルスなど様々なウイルス感染症のワクチンアジュバントとして臨床応用されている。我々は先行

研究において、インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性マウスモデルを用いて、TLR4アゴニスト抗体UT12(佐賀大学 福留健司教授よりご提供)の予防投与による生存率および肺の炎症改善効果が得られることを明らかにした<sup>24)</sup>。この研究成果をもとに慢性気道感染症に対するTLR4アゴニスト抗体UT12の有用性について、緑膿菌性慢性気道感染症マウスモデルを作成し検討を行った。緑膿菌の慢性感染成立後、UT12(1 µg/回/週)を腹腔内投与し、経時的に肺内生菌数を定量した。その結果、UT12投与群では有意に緑膿菌の肺内クリアランスが亢進しており(図4A)、UT12投与後の好中球では、その貪食・殺菌能が亢進しており(図4B, C)、UT12による好中球セリンプロテアーゼ活性化の関与も明らかにした<sup>25)</sup>。このようにTLRを介した自然免疫の活性化は、抗菌薬投与のみでは改善し得ない難治性感染症の新たな治療法として、将来の臨床応用が期待される。

### II. 病原因子制御による緑膿菌感染症の新しい治療戦略

細菌は自身がおかれた環境変化に対し巧みに呼応した遺伝子発現の調節を行い、自らの生き残りを左右する機構を有する。その1つとして、自身が産生するホルモン様物質autoinducerによって自身の密度を適確に感知し、それに応じて病原因子遺伝子の発現を巧妙に制御するクオラムセンシング(Quorum-sensing)と呼ばれる情報伝達機構が挙げられる。緑膿菌をはじめ多くの病原細菌が本システムを用いてバイオフィーム形成など多数の病原因子発現をコントロールしている。自然界においてautoinducer不活化酵素を産生する細菌が複数知られているが、我々は*Microbacterium testaceum*が産生するautoinducer分解酵素AiiMの遺伝子を緑膿菌にプラスミドで導入し、野生株と比較した病原性の変化について緑膿菌性肺炎マウスモデルによる評価を行った。その結果、AiiM導入株では野生株よりマウスの生存率が有意に回復し、肺や脾臓、血中生菌数なども有意に減少することが明らかとなった<sup>26)</sup>。このようにautoinducerなど細菌の病原因子を標的とした治療法は、難治性感染症に対する新たな治療戦略になり得ると考えられ、今後の基礎研究の進展と臨床応用が期待される。

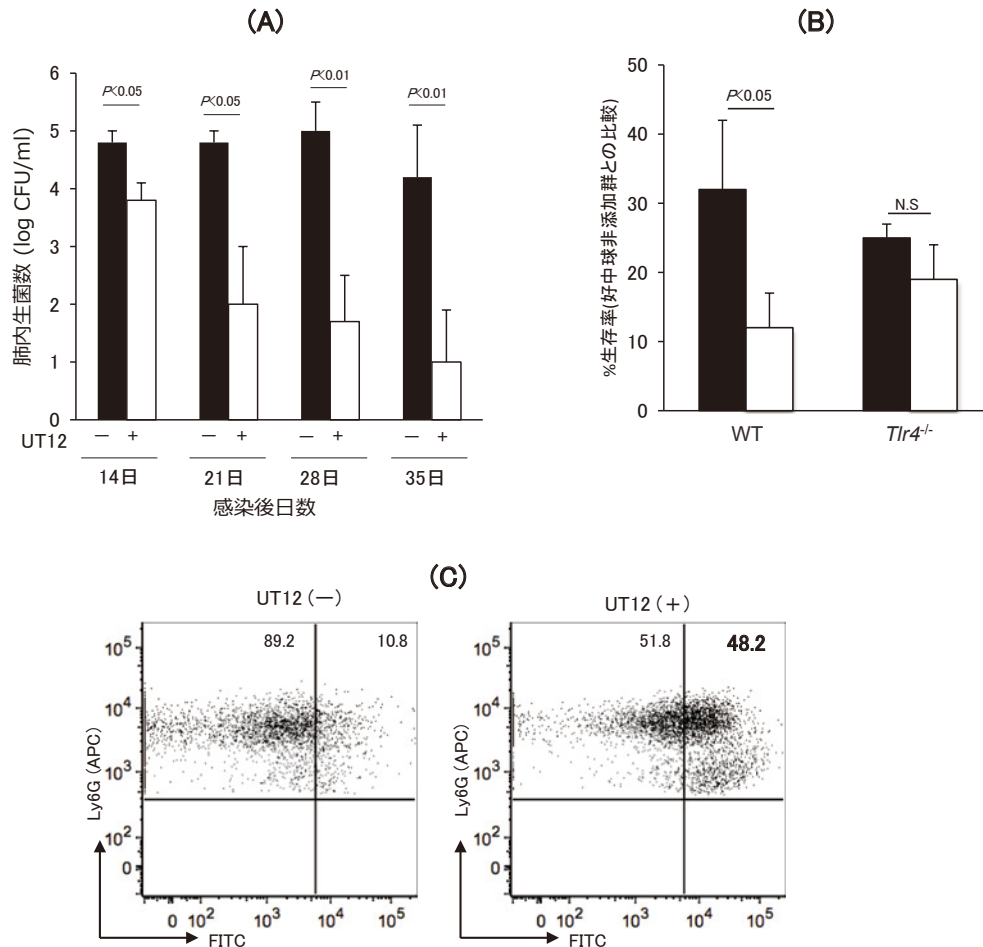


図4 TLR4 アゴニスト抗体 UT12 による緑膿菌クリアランスの亢進作用～緑膿菌性慢性気道感染症マウスモデルを用いた解析：(A) 緑膿菌による慢性気道感染症マウスモデルに対し UT12 (1 μg/回/週、腹腔注) を投与し、肺内生菌数を経時的に定量 (B) 野生型マウス (WT) および Toll 様受容体 4 欠損マウス (*Tlr4*<sup>-/-</sup>) より抽出した腹腔内好中球を UT12 で前処理後、opsonophagocytic killing assay によって緑膿菌の % 生存率を比較 (C) FITC ラベルした緑膿菌と好中球を共培養し Ly6G<sup>+</sup>FITC<sup>+</sup> 細胞数 (緑膿菌貪食細胞) をフローサイトメトリーで計測

### III. 腸内細菌叢の恒常性維持と緑膿菌性肺炎の制御

肺炎の罹患率や重症化と関連する要因として、全身性免疫の低下 (ステロイド投与や糖尿病など) や、肺局所の免疫低下 (COPD や間質性肺炎など) が挙げられるが、疫学的エビデンスはあるものの、そのメカニズムが不明である病態 (加齢、肥満、担瘤状態など) も多く存在する。腸内細菌叢もその 1 つであるが、近年の急速なマイクロバイーム解析技術の進歩に伴い、腸内細菌叢の菌体成分や代謝産物が気管支喘息や糖尿病、炎症性腸疾患など様々な疾患の発症や重症化と関連していることが報告されている。重症院内肺炎では、原因菌が判明すれば広域抗菌薬から狭域抗菌薬への de-escalation が推奨されているが、人工呼吸器関連肺炎の前向きコホート研究において、de-escalation 群が非 de-escalation 群に比べ

有意に死亡率が低下することが報告されている<sup>27)</sup>。我々はこの疫学研究の結果を科学的に証明するため、腸内細菌叢の破綻が院内肺炎重症化の要因であると仮説を立て、広域抗菌薬投与によって腸内細菌叢を破綻させた状態のマウスに緑膿菌を経気道的に感染させ、生存率および血液・肺内生菌数を解析した。その結果、広域抗菌薬投与群において有意な生存率の低下 (図 5A) と血中・肺内生菌数の増加 (図 5B) が認められた (未発表データ)。この結果から、抗菌薬の適正使用や probiotics による腸内細菌叢の恒常性の維持が院内肺炎の発症予防に有用である可能性があり、臨床研究における裏付けとエビデンスの集積が待たれる。

さいごに

感染症の病態が複雑化する中で新規抗菌薬の開発

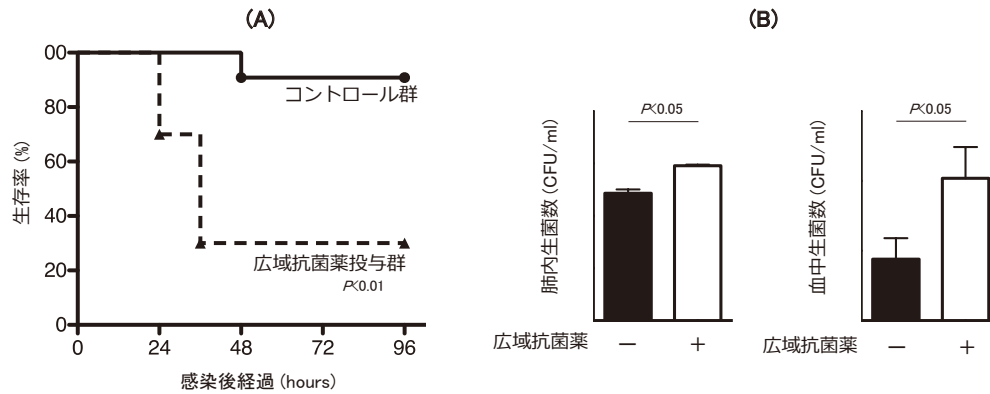


図5 緑膿菌性肺炎における腸内細菌叢恒常性の役割：緑膿菌性肺炎マウスモデルにおいて、広域抗菌薬投与で腸内細菌叢を破壊させ非抗菌薬投与（コントロール）群と比較し（A）生存率、（B）肺内および血中生菌数を比較

は確かに重要であるが、それと並行して免疫賦活や病原因子の抑制といった抗菌薬以外の多角的アプローチを行うことは、感染症の病態が「Host-Pathogen-Antimicrobials Interaction」の上に成り立つことに立ち返れば、極めて理にかなった治療戦略であるといえる。診療ガイドラインによる肺炎治療の標準化は一定の効果が得られたと考えられるが、リアルワールドにおける肺炎の治療効果向上のためには、抗菌化学療法に依存した画一的な治療から、個々の病態を反映し、より細分化された個別化治療が必要であり、それを可能にするための基礎研究が、今、求められているのではないだろうか。

## 文 献

- 1) Bogaert D, de Groot R, Hermans P : *Streptococcus pneumoniae* colonization : the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* **4** : 144-154, 2004
- 2) Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, et al : CD4+T cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proc Natl Acad Sci USA* **102** : 4848-4853, 2005
- 3) McCool TL, Weiser JN : Limited role of antibody in clearance of *Streptococcus pneumoniae* in a murine model of colonization. *Infect Immun* **72** : 5807-5813, 2004
- 4) Schroder NW, Morath S, Alexander C, et al : Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. *J Biol Chem* **278** : 15587-15594, 2003
- 5) Opitz B, Puschel A, Schmeck B, et al : Nucleotide-binding oligomerization domain proteins are innate immune receptors for internalized *Streptococcus pneumoniae*. *J Biol Chem* **279** : 36426-36432, 2004
- 6) Davis KM, Nakamura S, Weiser JN : Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest* **121** : 3666-3676, 2011
- 7) Dorrington MG, Roche AM, Chauvin SE, et al : MARCO is required for TLR2- and Nod2-mediated responses to *Streptococcus pneumoniae* and clearance of pneumococcal colonization in the murine nasopharynx. *J Immunol* **190** : 250-258, 2013
- 8) Siegel SJ, Tamashiro E, Weiser JN : Clearance of Pneumococcal Colonization in Infants Is Delayed through Altered Macrophage Trafficking. *PLoS Pathog* **11** : e1005004, 2015
- 9) Das R, LaRose MI, Hergott CB, et al : Macrophage migration inhibitory factor promotes clearance of pneumococcal colonization. *J Immunol* **193** : 764-772, 2014
- 10) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS : Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza : implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* **198** : 962-970, 2008
- 11) van der Sluis KF, van Elden LJ, Nijhuis M, et al : IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. *J Immunol* **172** : 7603-7609, 2004
- 12) Sun K, Metzger DW : Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat Med* **14** : 558-564, 2008
- 13) Shahangian A, Chow EK, Tian X, et al : Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *J Clin Invest* **119** : 1910-1920, 2009
- 14) Vu HT, et al : Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J* **30** : 11-18, 2011
- 15) Nakamura S, Davis KM, Weiser JN : Synergistic stimulation of type I interferons during influenza

- virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest* **121** : 3657-3665, 2011
- 16) Tanaka A, Nakamura S, Seki M, et al : The effect of intravenous peramivir, compared with oral oseltamivir, on the outcome of post-influenza pneumococcal pneumonia in mice. *Antivir Ther* **20** : 11-19, 2015
  - 17) Nakamura S, Miyazaki T, Izumikawa K, et al : Efficacy and safety of intravenous peramivir compared with oseltamivir in high-risk patients infected with influenza A and B viruses : A multicenter randomized controlled study. *Open Forum Infect Dis* **4** : ofx129, 2017
  - 18) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al : Improvement of survival in patients with diffuse pan-bronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* **158** : 846-850, 1998
  - 19) Iwanaga N, Nakamura S, Oshima K, et al : Macrolides Promote CCL2-Mediated Macrophage Recruitment and Clearance of Nasopharyngeal Pneumococcal Colonization in Mice. *J Infect Dis* **212** : 1150-1159, 2015
  - 20) Takahashi E, Kataoka K, Indalao IL, et al : Oral clarithromycin enhances airway immunoglobulin A (IgA) immunity through induction of IgA class switching recombination and B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. *J Virol* **86** : 10924-10934, 2012
  - 21) van Delden C, Köhler T, Brunner-Ferber F, et al : Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing : a randomized control trial. *Intensive care Med* **38** : 1118-1125, 2012
  - 22) Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al : Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* **365** : 689-698, 2011
  - 23) 中村茂樹、柳原克紀、森永芳智、他 : 難治性緑膿菌気道感染に対しトブラマイシン大量吸入療法を行なった気管支拡張症の3例。日本呼吸器学会誌 **43**(1) : 41-47, 2005
  - 24) Tanaka A, Nakamura S, Seki M, et al : Toll-like receptor 4 agonistic antibody promotes innate immunity against severe pneumonia induced by coinfection with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Vaccine Immunol* **20** : 977-985, 2013
  - 25) Nakamura S, Iwanaga N, Seki M, et al : Toll-like Receptor 4 Agonistic Antibody Promotes Host Defense against Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *Infect Immun* **84** : 1986-1993, 2016
  - 26) Migiyama Y, Kaneko Y, Nakamura S, et al : Efficacy of AiiM, and N-acylhomoserine lactonase, against *Pseudomonas aeruginosa* in a mouse model of acute pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* **57** : 3653-3658, 2013
  - 27) Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al : Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* **129** : 1210-1218, 2006