

・研究分担者(田中敏博)

- (1)カナダでは、日本より多い種別と回数ワクチンが、「定期接種」として基本的に無料で全年齢層に提供されていたが、予防接種後被害補償制度はなく、ケベック州のみで整備(1985年に過失の有無によらない補償制度が整備)されていた。同州では、15年間で117件の申請があり、内20件で補償がなされ、平均の補償額は135,000カナダドル(2008年末現在の為替レートで約1,000万円)であった。補償を受け取っていても訴訟可能であるが、勝訴した場合は補償された金額を返還しなくてはならないことが判明した。
- (2)アメリカでは、被害補償制度の基金として、すべてのワクチンに1本あたり(混合ワクチンの場合はその種別数分)75セントが含まれていた。制度の財源確保と、ワクチン接種者の相互扶助の意識を高める意味でも、参考にすべき仕組みである。

・研究分担者(落合雅樹)

- (1)現在実施中の国家検定試験項目について、副反応の集積あるいは新たな副反応が発生した際の関連性調査及びリスク因子の解析に用いるパラメータとして整理した。
- (2)予防接種後副反応との関連性の解析に重要と考えられる、ワクチンの安全性に関する新たな評価法等について情報収集を行った。

・研究分担者(新井 智)

- (1)効率的な「予防接種後健康被害解析システム」となるよう、これまでの経験をもとに立案を行った。
- (2)次年度以降の過去データ電子化により、前向き解析及び後ろ向き解析も可能となる可能性を示した。

・研究分担者(佐藤 弘)

- (1)「予防接種後健康被害解析システム」の電子化にあたり、これまでの経験をもとに立案を行った。
- (2)登録、検索、集計、作図・作表などの機能について検討し、実用し得るシステムを構築した。

・研究分担者(山本(上野)久美)

- (1)公開されている2008年の事例を検索し、10のレビューおよび症例報告に関して調査し、情報共有した。
- (2)今年度内に出張して、欧州疾病管理センターや世界保健機関などでの情報収集を行う予定である。

#### IV. 21～22年度の課題

- (1)構築したシステムの評価・改善を行うとともに、論文やWeb配信記事等からキーワード検索できるシステムを用いて、予防接種後健康被害に関して一定期間にどの程度の関連報告があるかの検討を行う。
- (2)過去データの正確な電子化と、収集データおよび電子化した過去データを用いた前向き及び後ろ向き解析を実施する。
- (3)情報収集範囲を海外に広げ、国内体制との比較などを通して有用な概念を導入するために必要な提言を具体的に挙げる。
- (4)国内外における予防接種後副反応事例の発生状況に関して、定期的に検索することで、事例収集を継続し、わが国のシステム構築に還元していく。
- (5)カナダで唯一制度化されているケベック州の被害補償制度の詳細な情報を収集し、カナダ国内とケベック州における、予防接種に関連した訴訟に関する情報を収集する。
- (6)北米の状況としてアメリカ、また欧州の当該制度に関する情報を収集する。
- (7)予防接種後副反応の集積あるいは新たな副反応が認められたワクチンがあれば、その成分あるいは品質試験成績と副反応の関連性について検討する。
- (8)予防接種と副反応の関連を反映しうる動物モデル(in vivo)あるいはin vitro試験法について検討する。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)平成20年度に構築した「予防接種後健康被害解析システム」の運用により、予防接種後健康被害発生の実態把握、および健康被害申請における審査の効率化に貢献し得る。
- (2)上記システムの運用により、これまで見過ごされてきた、稀な症例についても複数年度で情報を収集することで掘り起こし解析が可能となり、重篤な健康被害の発生前に対策・立案が可能となる。
- (3)予防接種の推進に必須である、予防接種後健康被害救済及び副反応報告システムの充実に資する。
- (4)構築したシステムが、現実的なものになれば、各自治体の予防接種担当者及び、保健所・都道府県における負担を軽減することができる。
- (5)予防接種後副反応の発生に関連するワクチン側のリスク因子が明らかになれば、リスク因子を評価する試験法がすでに存在していれば、適切な基準値の設定(生物学的製剤基準)、リスク因子を評価する試験法が存在しない場合、新たな試験法の開発・導入(生物学的製剤基準)により安全性の高い優れたワクチンが開発され提供されることが期待できる。
- (6)構築したシステムの運用により、国民への適切な情報提供と、予防接種政策の効率的かつ効果的な運用に資する。

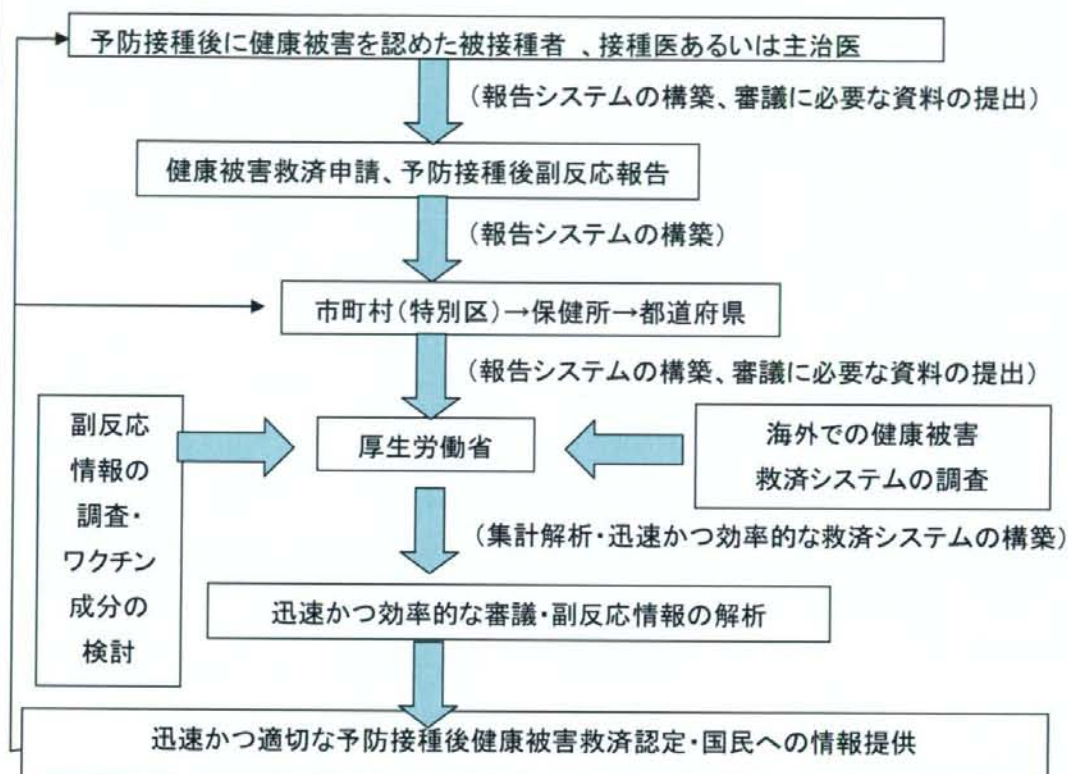
#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

##### 研究班員全員

「予防接種後健康被害解析システム」を構築(年度内に完成予定)。

### Ⅶ. Ⅲ（1年間の研究成果）の概要図等

下記流れ図に基づき、1年目は、報告システムを構築した。2年目からの全国運用に向けて準備中である。国内外の予防接種後副反応に関する情報収集やワクチンの製剤としての検討が不可欠であり、これに関しては、同時並行で進行中である。





## ○ 研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

- ・ 昭和 61 年 6 月: 大阪大学医学部小児科学講座入局、関連病院である大阪市立城北市民病院小児科・麻酔科、大阪市立桃山病院感染症センター小児科、大阪市立小児保健センターで研修医
- ・ 昭和 63 年 6 月: 大阪市立桃山病院感染症センター小児科研究医、大阪大学医学部小児科研究生
- ・ 平成 3 年 7 月: 大阪大学医学部附属病院小児科医員
- ・ 平成 6 年 8 月: 大阪大学医学部微生物学講座助手
- ・ 平成 8 年 10 月: 同 小児科学講座助手 (平成 12 年大阪大学医学部附属病院感染症対策部兼務)
- ・ 平成 13 年 2 月: 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官
- ・ 平成 14 年 4 月: 国立感染症研究所感染症情報センター第三室 (予防接種室) 室長

## ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 国立感染症研究所感染症情報センター: 岡部信彦センター長
- ・ 大阪大学医学部微生物学講座: 山西弘一教授
- ・ 大阪大学医学部小児科学講座: 岡田伸太郎教授
- ・ 大阪大学医学部小児科学講座: 馬場宏一講師
- ・ 大阪大学微生物病研究所: 上田重晴教授
- ・ 大阪大学微生物病研究会観音寺研究所: 奥野良信所長

## ・主な研究課題

- ・ ヒトヘルペスウイルス6および7、ヒトサイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルスに関する臨床ウイルス学的、基礎ウイルス学的研究
- ・ 予防接種および予防接種で予防可能疾患に関する臨床、疫学的研究

## ・これまでの研究実績

## 発表論文

1. Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, Tanaka-Taya K. Congenital Measles Caused by Transplacental Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008
2. 多屋馨子: ワクチン効果と感染症疫学の現状. *Medical Science Digest*. 2008.
3. Sunagawa T, Shimada T, Ueno-Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka-Taya K, Tada Y, Yasui Y, Matsui T, Taniguchi K, Kobayashi J and Okabe N: Progress toward measles elimination- Japan, 1999-2008. *MMWR* 2008.
4. Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis*. 2008.
5. 多屋馨子: 2007 年の麻疹流行と今後の対策. *ファルマシア*. 2007.
6. Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Yamagata T, Nishio O, Oogane T, Momoi MY, Okabe N. A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] rotavirus infection in a Japanese child. *Scand J Infect Dis*. 2007.
7. 多屋馨子: 免疫不全とヘルペスウイルス感染. *日本臨床*. 64 巻増刊 3. 2006.
8. 多屋馨子, 新井智, 佐藤弘, 上野久美: 日本における日本脳炎の疫学状況. *小児科*. 2006.
9. Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, Tanaka-Taya K, Okabe N: Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: a nationwide survey of antibodies against nonstructural 1 protein. *Vaccine*. 2006
10. Tanaka-Taya K, Sashihara J, Kurahashi H, et al.: Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol*. 2004.
11. Amo K, Tanaka-Taya K, Inagi R, Miyagawa H, Miyoshi H, Okusu I, Sashihara J, Hara J, Nakayama M, Yamanishi K, Okada S: Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):120-3. Epub 2002 Dec 12.
12. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood*. 2002.
13. Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka-Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S: Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scand J Infect Dis*. 2001.
14. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, et al. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr*. 1994.

## 研究課題の実施を通じた政策提言 (共著)

1. 学校における麻疹対策ガイドライン、医療機関での麻疹対応ガイドライン、麻疹教育啓発用 DVD 作成、日本脳炎 Q & A (平成 19 年度)
2. 風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言 (平成 16 年度)
3. 風疹の現状と今後の風疹対策について (平成 15 年度)
4. 麻疹の現状と今後の麻疹対策について (平成 14 年度)

## 平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：有効かつ安全なインフルエンザ<sup>\*</sup> 粘膜ワクチンの確立を目指した新規アジュバントシステムの開発課題番号：H20-新興-若手-020研究代表者：角田 慎一**I. 研究の意義**

(1) 新型インフルエンザ等の新興・再興感染症制圧のため、全身系での免疫のみならず、感染が起こる場である粘膜面での免疫をも誘導可能な経粘膜ワクチンの確立に大きな期待が寄せられている。また、粘膜ワクチンは非侵襲的な投与を行うことから、従来のワクチンに比べて簡便に使用可能であり、発展途上国等での適用にも極めて有用な方法である。

(2) しかし、粘膜ワクチンでは、抗原単独の投与では効率よく免疫を誘導できないため、粘膜ワクチン用のアジュバントが必要であるが、これまでのところ、有効かつ安全なアジュバントは開発されていない。したがって有効かつ安全な新規粘膜ワクチンアジュバントシステムが確立できれば、新興・再興感染症に対するワクチンの開発に大きく寄与することになる。

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1) 生体物質であり、免疫系の制御の主役を担う様々なサイトカイン (TNF スーパーファミリー、インターロイキンファミリー) の中から、粘膜ワクチンアジュバントとして有用なサイトカインを見出す。さらに、独自の機能性蛋白質創製技術を駆使することで、粘膜ワクチンアジュバントとして有用な、活性や安定性に優れた機能性サイトカインを創製する。

(2) 独自の抗体プロテオミクス技術を駆使し、粘膜免疫誘導に関わる M 細胞に対する抗体をワクチンキャリアとして適用すること (DDS) の可能性を探るとともに、上記機能性サイトカインを用いたアジュバントシステムのインフルエンザ感染阻害効果を検証する。

(3) 以上の研究の成果は、新興・再興感染症に対する新規ワクチン開発に資するとともに、未だ不明な点が多い粘膜免疫システムの解明に有用な知見を提供するものと期待される。

**III. 1年間の研究成果**

・研究代表者 (角田慎一)

(1) 経鼻粘膜ワクチンアジュバントとして有効なサイトカインの選択を目的に、マウス経鼻ワクチン実験において、インフルエンザ HA 蛋白質をワクチン抗原とし、26 種類のインターロイキンファミリーサイトカインを用いてアジュバント効果に基づいたスクリーニングを行った。その結果、IL-1、IL-18、IL-33 等が Th2 および Th1 両タイプ免疫応答を、全身および粘膜面 (IgA 産生) において誘導することを見出した。

細胞性免疫誘導に関連する Th1 タイプの応答を示すサイトカインが見出されたことは、有効な粘膜ワクチンシステムの開発に極めて興味深い知見である。

・研究分担者 (吉岡靖雄)

(1) 16 種類の TNF スーパーファミリーサイトカインを用いて経鼻ワクチンアジュバント効果に基づいたスクリーニングを行ったところ、TNF- $\alpha$ 、APRIL、TL1A が、Th2 タイプの免疫応答を効率よく誘導することを見出した。

これらアジュバントに用いるサイトカインの種類によって、異なった粘膜免疫応答を示すことは、有効な粘膜ワクチンシステムの開発に極めて興味深い知見である。



**IV. 21~22年度の課題**

- (1) 前年度のスクリーニングで絞り込んだサイトカインのアジュバント効果について、より詳細な検討を実施するとともに、粘膜免疫誘導機序の解析を行う。
- (2) 独自の機能性蛋白質の創出システム (Shibata et Al. *J. Biol. Chem.* (2008), Yamamoto et al. *Nat. Biotechnol.* (2004)) を有効活用し、見出された有用なサイトカインについて、生体内安定性や生物活性等に優れた機能性サイトカインにすべく分子設計する。
- (3) 独自の抗体プロテオミクス技術を駆使し、粘膜部位での抗原取り込み等に重要な役割を担うM細胞に対する特異抗体創製・応用 (DDS) に関する基礎検討を行う。
- (4) 上記成果を結集し、有用な機能性サイトカイン変異体の創製を図るとともに、最適な粘膜アジュバントシステムを構築し、in vivo、in vitroにおけるインフルエンザウイルス感染・増殖阻害効果を検証する。

**V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) 新型インフルエンザ等の新興・再興感染症に有効な粘膜ワクチンの開発に資することにより、厚生労働行政に貢献する。

**VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

(原著論文)

- (1) Shibata H., Yoshioka Y., Ohkawa A., Abe Y., Nomura T., Mukai Y., Nakagawa S., Taniai M., Ohta T., Mayumi T., Kamada H., Tsunoda S. (C.A.), Tsutsumi Y.: The therapeutic effect of TNFR1-selective antagonistic mutant TNF-alpha in murine hepatitis models. *Cytokine* (in press).
- (2) Mukai Y., Shibata H., Nakamura T., Yoshioka Y., Abe Y., Nomura T., Taniai M., Ohta T., Ikemizu S., Nakagawa S., Tsunoda S., Kamada H., Yamagata Y., Tsutsumi Y.: Structure-function relationship of tumor necrosis factor (TNF) and its receptor interaction based on 3D structural analysis of a fully active TNFR1-selective TNF mutant., *J. Mol. Biol.* (in press).
- (3) Shibata H., Yoshioka Y., Ohkawa A., Minowa K., Mukai Y., Abe Y., Taniai M., Nomura T., Kayamuro H., Nabeshi H., Sugita T., Imai S., Nagano K., Yoshikawa T., Fujita T., Nakagawa S., Yamamoto A., Ohta T., Hayakawa T., Mayumi T., Vandenabeele P., Aggarwal B., Yamagata Y., Tsunoda S., Kamada H., Tsutsumi Y. Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist. *J. Biol. Chem.* 283: 998-1007 (2008).
- (4) Shibata H., Kamada H., Kobayashi-Nishibata K., Yoshioka Y., Nishibata T., Abe Y., Nabeshi H., Minowa K., Mukai Y., Nakagawa S., Mayumi T., Tsunoda S., Tsutsumi Y. Role of amino acid residue 90 in bioactivity and receptor binding capacity of tumor necrosis factor mutants. *Biochim Biophys Acta.* 1774, 1029-1035 (2007).

(学会発表)

- (1) Kayamuro H., Yoshioka Y., Katayama K., Kamada H., Nomura T., Abe Y., Hiroi T., Tsunoda S., Tsutsumi Y., MUTANT TNF ELICITS TH2-TYPE RESPONSES FOR ENHANCED MUCOSAL IMMUNITY., 7th Joint Conference of the International Society for Interderon and Cytokine Research and International Cytokine Society., Canada, 12-16 October, 2008.
- (2) Yoshioka Y., Kayamuro H., Katayama K., Kamada H., Abe Y., Hiroi T., Tsunoda S., Tsutsumi Y.: IDENTIFICATION OF NEW CANDIDATES AS MUCOSAL VACCINE ADJUVANT IN TNF SUPERFAMILY CYTOKINES., FIMSA 2008, Taipei (Taiwan), 17-20 October, 2008.
- (3) 萱室裕之、吉岡靖雄、形山和史、鎌田春彦、野村鉄也、阿部康弘、廣井隆親、角田慎一、堤 康央:TNF スーパーファミリーに着目した粘膜ワクチンアジュバント能の体系的評価., 第56回 日本ウイルス学会学術集会, 岡山, 2008年10月.

## VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

### 有効かつ安全なインフルエンザ粘膜ワクチンの確立を目指した 新規アジュバントシステムの開発

#### 背景・ニーズ

新型インフルエンザをはじめとする新興・再興感染症の制圧のため、粘膜面、および全身の両者の免疫を誘導可能な粘膜ワクチンの確立が急務

→ しかし、抗原単独の投与では、粘膜免疫を効率よく誘導できないため、有効かつ安全な、粘膜ワクチン用のアジュバント開発が必要

#### アプローチ

独自技術を活用して新規粘膜ワクチンアジュバントシステムを確立する

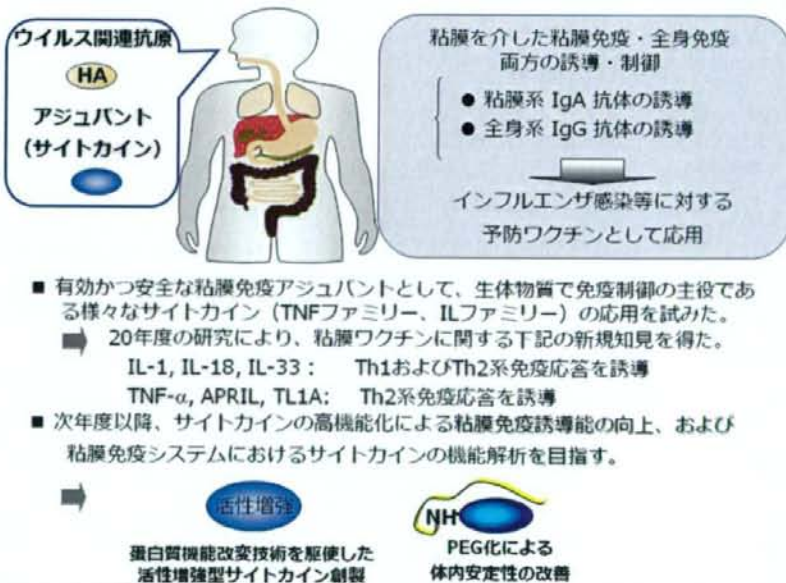
①機能性蛋白質改変体創製技術による、新規機能性サイトカインアジュバントの開発  
②抗体プロテオミクス技術を活用した、M $\mu$ 細胞特異抗体のワクチンDDSへの応用

#### 計画・目標

- ・TNFファミリー、あるいはインターロイキンファミリーサイトカインの中から、粘膜ワクチンアジュバントとして有用なサイトカインを見出すとともに、粘膜免疫システムにおけるそれらサイトカインの役割を解析する。
- ・機能性蛋白質改変技術を用いて、アジュバントとして有用な機能性サイトカイン(高活性、高安定性等)を創製する。
- ・抗体プロテオミクス技術の活用によりM $\mu$ 細胞特異抗体を作製・応用を試み、ワクチンキャリアとしての可能性を探る。
- ・上記粘膜ワクチンシステムの有用性を、インフルエンザウイルスの感染/増殖阻害性により評価する。

#### 将来展開

- ・粘膜免疫の制御メカニズムの解明
- ・インフルエンザ粘膜ワクチンの実用化
- ・ワクチンの普及、医療コストの削減、適用者の苦痛軽減
- ・厚生労働行政に貢献





## ○研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

1999年 大阪大学大学院薬学研究科博士課程 修了 (薬剤学分野 真弓忠範 教授)  
 1999-2000年 通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所・ポスドク (生体物質部)  
 2001-2004年 独立行政法人産業技術総合研究所・研究員 (生物機能工学研究部門)  
 2004年 国立医薬品食品衛生研究所・主任研究官 (大阪支所)  
 2005-2007年 独立行政法人医薬基盤研究所・主任研究員 (創薬プロテオミクスプロジェクト 堤 康央プロジェクトリーダー)  
 2008年- 現在 同・サブプロジェクトリーダー  
 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・招聘准教授 (兼任)

## ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

・独立行政法人医薬基盤研究所・創薬プロテオミクスプロジェクト 堤 康央 リーダー  
 ・独立行政法人医薬基盤研究所・免疫シグナルプロジェクト 仲 哲治 リーダー  
 ・東京大学医科学研究所・炎症免疫分野 清野 宏 教授  
 ・富山大学大学院医学研究科・産婦人科学教室 斎藤 滋 教授  
 ・神戸学院大学薬学部/(元)大阪大学大学院薬学研究科・薬剤学分野 真弓忠範 教授 ほか

## ・主な研究課題

「ワクチン療法・抗体療法・抗体誘導療法の開発研究」 (医薬基盤研究所)  
 「プロテオミクスによる疾患関連蛋白質の解析と有効活用技術に関する研究」 (医薬基盤研究所)  
 「ヒト腫瘍の分子病理学的解析と悪性度診断技術の開発研究」 (産業技術総合研究所)  
 「生理活性蛋白質のドラッグデリバリーシステムに関する研究」 (大阪大学大学院薬学研究科)

## ・これまでの研究実績

## (論文)

1. Shibata H., Yoshioka Y., Ohkawa A., Abe Y., Nomura T., Mukai Y., Nakagawa S., Tani M., Ohta T., Mayumi T., Kamada H., Tsunoda S. (C. A.), Tsutsumi Y.: The therapeutic effect of TNFR1-selective antagonistic mutant TNF-alpha in murine hepatitis models., *Cytokine*, (in press).
2. Yoshikawa T., Sugita T., Mukai Y., Yamanada N., Nagano K., Nabeshi H., Yoshioka Y., Nakagawa S., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S. (C. A.), Tsutsumi Y.: Organelle-targeted delivery of biological macromolecules using the protein transduction domain: Potential applications for peptide aptamer delivery into the nucleus., *J. Mol. Biol.*, 380: 777-782, 2008.
3. Sugita T., Yoshikawa T., Mukai Y., Yamanada N., Imai S., Nagano K., Yoshida Y., Shibata H., Yoshioka Y., Nakagawa S., Kamada H., Tsunoda S. (C. A.), Tsutsumi Y.: Comparative Study of the Protein Transduction Domains-Mediated Molecular Transduction., *Br. J. Pharmacol.*, 153: 1143-1152, 2008.
4. Abe Y., Yoshikawa T., Kamada H., Shibata H., Nomura T., Minowa K., Kayamuro H., Katayama K., Miyoshi H., Mukai Y., Yoshioka Y., Nakagawa S., Tsunoda S. (C. A.), Tsutsumi Y.: Simple and highly sensitive assay system for TNFR2-mediated soluble- and transmembrane-TNF activity., *J Immunol Methods.*, 335: 71-78, 2008. ほか

## (特許)

1. 角田慎一、平野 隆、藤堂 省、佐々木 功典、柳本 剛、「染色体異常に基づく肝細胞癌の診断方法」 特開 2004-290141, (2004).
2. 平野 隆、角田慎一、藤堂 省、松尾和美、「肝細胞癌の悪性度評価方法」 特開 2006-94726, (2006).

## (受賞)

- ・平成 10 年度日本薬学会近畿支部奨励賞
- ・第 15 回日本サイトメトリー学会学術奨励賞
- ・平成 20 年度日本薬学会薬学研究ビジョン部会賞

## 2 年目研究課題



## 平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：医療機関における感染症伝播に関する研究課題番号：H19-新興-一般-001研究代表者：切替照雄（平成20年9月より変更）宮崎久義（平成20年10月まで）**I. 研究の意義**

- (1) 院内感染はどんな医療施設でも起こりえる医療事故であり、院内感染対策の均霑化が必要
- (2) 中小病院における感染対策活動が把握出来ていない
- (3) 最新の消毒と滅菌に関するガイドラインがない
- (4) 感染症伝播の原因となる医療行動や遵守率の向上に有効な制御法は確立されていない
- (5) 日本の医療施設における *Clostridium difficile* 感染症の実態が不明である

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 病院における感染対策活動及び改正感染症法に対する病院の対応の実態を解明
- (2) 中小病院における感染対策活動支援モデルの提案
- (3) 中小施設向けサーベイランス手順書の作成
- (4) 感染管理活動に関する診療報酬見直しの資料の作成
- (5) ホームページを通じた感染対策情報発信及び相談業務の確立
- (6) 感染症法の類型分類別の正しい殺菌法の提案
- (7) *Clostridium difficile* 発生率の医療施設ごとの解析及び流行株の同定
- (8) 感染症伝播の原因となる行動様式に基づいた感染症伝播防止対策の確立

**III. 2年間の研究成果**

・研究代表者（切替照雄、宮崎久義）

- (1) 中小病院における感染対策担当者(ICDやICN)の著しい不足している実態が明らかとなった
- (2) 感染制御認定看護師(ICN)はすべての病院で不足していた
- (3) 様々な規模の医療機関による研究グループを組織し感染対策手順例を収集
- (4) 中小病院で実際に分子疫学調査し感染対策に関する介入を実施

・分担研究者（工藤宏一郎）

- (1) 国立国際医療センターホームページ内に院内感染に関するホームページを開設・公開

・分担研究者（加藤 はる）

- (1) 医療施設における *Clostridium difficile* 感染症の実態調査を実施
- (2) 高病原性 *Clostridium difficile* 菌による症例を日本で初めて同定

分担研究者（中村 浩幸）

(1) 医療行動の分析に基づいた手指衛生の遵守率向上を阻む要因の抽出と解決策の立案

分担研究者 (大久保 憲)

(1) 臨床現場での洗浄・消毒・滅菌および手指衛生、院内整備、内視鏡消毒、創処置の実情把握

(2) ガイドラインの素案を作成中である。来年度早々にパブコメを求める

分担研究者 (河野 文夫)

(1) 感染対策活動のなかで実施可能で有効な抗菌剤の適正使用法の事例を収集

分担研究者 (西岡みどり)

(1) 医療機関におけるサーベイランス実施状況に関する全国調査を実施

(2) 医療機関における感染対策活動に関する概算人件費を施設規模別に概算

(3) 6種類の中小施設向けサーベイランス手順書案を策定し埼玉県の数施設で試行開始

#### IV. 21年度の課題

(1) 中小病院での実施可能な感染制御手順書の評価

(2) 具体的な医療器材の殺菌法 (プリオンを含む) と新興感染症病原体対策

(3) 手指衛生の遵守率向上・定着のための共通する問題点及び成功要因を分析し、解決策を立案する

(5) *Clostridium difficile* の感染対策指針についてまとめる

(6) 中小施設向けサーベイランス手順書案を埼玉県の数施設で試行し、講習会を開催する

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 中小病院における院内感染対策活動のあり方を提案する

(2) 正しい滅菌・消毒処理を行って、患者・職員にとって安全で経済的にも有効な方法を提案する

(3) 有効な感染症伝播防止策およびその定着化を推進するための方策の確立し普及する

(4) 高病原性 *Clostridium difficile* による感染について医療施設での取組の徹底を提案

(5) 中小施設向けサーベイランス手順書を作成

(6) 感染管理活動に関する診療報酬見直しへの資料を作成

#### VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

主任研究者 (宮崎久義、切替照雄)

(1) 切替照雄, 宮崎久義: 医療施設における感染症対策の実態、日本医事新法, 2009

(2) 切替照雄ら編: 「感染制御手順 2009年版」の発行予定

(3) Sekiguchi J, Kirikae I.: KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo-beta-lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*, 52:4194-4197, 2008

分担研究者 (加藤 はる)

(1) 加藤はる: *Clostridium difficile* 流行株 について 感染制御 JICP 3: 555-560, 2007

分担研究者 (大久保 憲)

(1) 大久保 憲 「消毒と滅菌のガイドライン 2009年版」の発行予定

分担研究者 (西岡みどり)

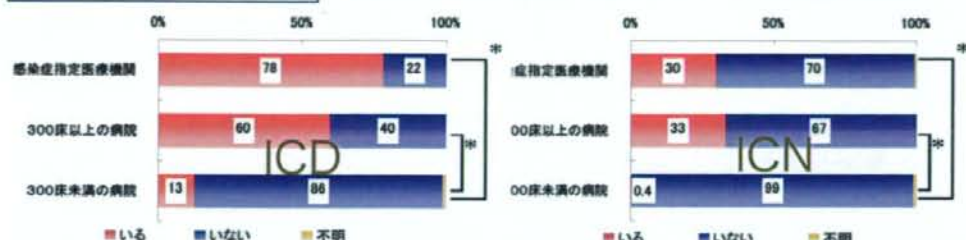
(1) 日本と欧米での手術部位感染サーベイランス結果の違い, *INFECTION CONTROL* 18:50-53, 2009



## VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

医の安全の確保  
院内感染対策の普及  
院内感染リスクの低減

院内感染対策均霑化  
中小病院での感染対策活動支援が必要



- (1) 様々な規模の医療機関で使用できる感染対策手順を作成
- (2) 中小病院における院内感染対策活動のあり方を提案
- (3) 院内感染対策に関する総合的なホームページの開設
- (4) 改正感染症法に基づいた消毒と滅菌のガイドラインの作成
- (5) 日本における *C. difficile* 感染症の実態の解明と対策
- (6) 中小病院で実施可能なサーベイランス手順の作成
- (7) 中小規模や資源の少ない施設で実践可能なサーベイランス手順書

消毒剤・滅菌手法の見直

規模・施設類別感染対策

抗菌剤適正使用法の開発

分子疫学による事例解析

行動分析

院内感染リスク解析

医療行為・部署・時間

医療現場  
研究グループ

国立病院機構やナショナルセンターを中心とした全国  
様々な規模の感染対策担当者

ボトムアップ型研究班を組織

院内感染はどんな医療施設でも起こりえる

ICD:インфекションコントロールドクター

ICN:インфекションコントロールナース

## ○研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 57 年	岩手医科大学医学部卒業
昭和 57 年	岩手医科大学医学部大学院 (病理系、細菌学) 入学
昭和 62 年 4 月	日本学術振興会特別研究員 (平成元年 3 月まで)
平成元年 4 月	アレキサンダー・フォン・フンボルト財団奨学研究員 (ボルステル研究所、ドイツ)
平成 3 年 9 月	カンザス大学医学部 博士研究員
平成 4 年 10 月	自治医科大学微生物学教室助手、同講師
平成 11 年 6 月	国立国際医療センター研究所部長、現在に至る。

## ・主な共同研究者 (又は指導を受けた研究者)

大学院では、岩手医大の川名林治教授に院内感染制御について指導を受ける。その後、新興・再興感染症 研究事業では「院内感染の発症リスクの評価及び効果的な対策システムの開発等に関する研究 (平成 11-13 年度)」(主任研究者: 吉倉 廣) 及び「同 (平成 14-16 年度)」(主任研究者: 倉辻忠俊) の分担研究者として院内感染対策に関する研究を実施してきた。

## ・主な研究課題

- (1) 院内感染対策に関する研究: 分子疫学と薬剤耐性機序に関する研究
- (2) 薬剤耐性結核の疫学と耐性機序に関する研究

## ・これまでの研究実績

- 1) Kirikae, T., Mizuguchi, Y., Arakawa, Y.: Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 612-615. 2008.
- 2) Xu, H., Sullivan, T.J., Sekiguchi, J., Kirikae, T., Ojima, I., Stratton, C.F., Mao, W., Rock, F.L., Alley, M.R., Johnson, F., Walker, S.G., Tonge, P.J.: Mechanism and inhibition of saFabI, the enoyl reductase from *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* 47(14): 4228-4236. 2008.
- 3) Kanoh, K., Adachi, K., Matsuda, S., Shizuri, Y., Yasumoto, K., Kusumi, T., Okumura, K., Kirikae, T.: New Sulfoalkylresorcinol from Marine-derived Fungus, *Zygosporium* sp. KNC52. *J. Antibiotics* 61(3): 192-194. 2008.
- 4) Hatakeyama, S., Matsuoka, Y., Ueshiba, H., Komatsu, N., Itoh, K., Shichijo, S., Kanai, T., Fukushi, M., Ishida, I., Kirikae, T., Sasazuki, T., Miyoshi-Akiyama, T.: Dissection and identification of regions required to form pseudoparticles by the interaction between the nucleocapsid (N) and membrane (M) proteins of SARS coronavirus. *Virology* 380: 99-108. 2008.
- 5) Sekiguchi, J., Asagi, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kasai, A., Mizuguchi, Y., Araake, M., Fujino, T., Kikuchi, H., Sasaki, S., Watarai, H., Kojima, T., Miki, H., Kanemitsu, K., Kunishima, H., Kikuchi, Y., Kaku, M., Yoshikura, H., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Outbreaks of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in community hospitals in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 45: 979-989. 2007.
- 6) Sekiguchi, J., Miyoshi-Akiyama, T., Augustynowicz-Kopeć, E., Zwolska, Z., Kirikae, F., Toyota, E., Kobayashi, I., Morita, K., Kudo, K., Kato, S., Kuratsuji, T., Mori, T., Kirikae, T.: Detection of multi-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 45: 179-192. 2007.
- 7) Iwai, H., Kim, M., Yoshikawa, Y., Ashida, H., Ogawa, M., Fujita, Y., Muller, D., Kirikae, T., Jackson, P.K., Kotani, S., Sasakawa, C.: A bacterial effector targets Mad2L2, an APC inhibitor, to modulate host cell cycling. *Cell* 130(4) 611-623. 2007.
- 8) Sekiguchi, J., Nakamura, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, F., Kobayashi, I., Augustynowicz-Kopeć, E., Zwolska, Z., Morita, K., Suetake, T., Yoshida, H., Kato, S., Mori, T., Kirikae, T.: Development and evaluation of a line probe assay for rapid identification of pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *J Clin Microbiol* 45:2802-2807. 2007.
- 9) Sekiguchi, J., Teruya, K., Horii, K., Kuroda, E., Konosaki, H., Mizuguchi, Y., Araake, M., Kawana, A., Yoshikura, H., Kuratsuji, T., Miyazaki, H., Kirikae, T.: Molecular epidemiology of outbreaks and containment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Tokyo hospital. *J. Infect. Chemother.* 13:418-422. 2007.



## 医療機関における感染症伝播に関する研究

H19-新興一般-001

研究代表者

国立国際医療センター  
切替 照雄

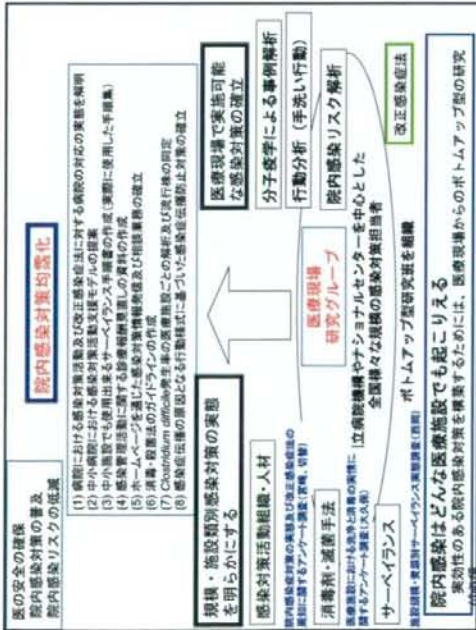
研究代表者：宮崎久義から変更

## 研究の背景

- 院内感染を極力防止することは、医療施設の本来の機能を発揮する環境を整えるばかりでなく、患者・国民に安全な医療を提供することであり、更には医療経済的にも無駄な医療費の削減に繋がる経済効果もある
- 院内感染はどんな医療施設でも起こりえる医療事故であり、院内感染対策の均質化が必要
- 中小病院における感染対策活動が把握出来ていない
- 最新の消毒と減菌に関するガイドラインがない
- 感染症伝播の原因となる医療行動や遵守率の向上に有効な制御法は確立されていない
- 日本の医療施設におけるClostridium difficile感染症の実態が不明である

## 研究組織と協力施設

- 切替 照雄** 国立国際医療センター 研究所  
 藤原よりび分子生物学による感染源追跡の制御  
**工藤 延一 郎** センター 国際感染症センター  
 感染制御の普及に関する研究  
**加藤 はる** 国立感染症研究所  
 Clostridium difficile及び他の腸菌科菌で検出される  
 下痢リスク因子に関する研究  
**中村 浩希** 国立成育医療センター  
 腸内細菌叢と感染伝播リスクの研究  
**大久保 真** 東京医科歯科大学  
 消毒・滅菌剤がウイルスの生成  
**西野 文夫** 国立国際医療センター  
 医療現場における感染対策実践に関する研究  
 西岡みどり 国立看護大学校  
 病院感染の経路別の感染対策の実証研究
- 国立病院機構 札幌南病院  
 ● 国立病院機構 仙台医療センター  
 ● 国立がんセンター  
 ● 国立国際医療センター  
 ● 国立成育医療センター  
 ● 国立病院機構 長野病院  
 ● 国立長寿医療センター  
 ● 国立病院機構 和歌山病院  
 ● 国立病院機構 大宮医療センター  
 ● 国立病院機構 神戸医療センター  
 ● 国立病院機構 香川小児病院  
 ● 国立病院機構 岡山医療センター  
 ● 国立病院機構 熊本医療センター  
 ● 国立病院機構 宮崎東病院  
 ● 山鹿市立病院

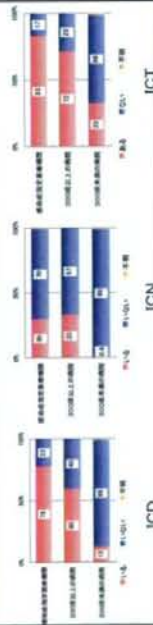


医療施設における感染症対策及び感染制御法の周知に関するアンケート調査(宮崎、沖縄)

院内感染対策として院内感染防止委員会活動や院内感染防止のための講習会開催等の活動が大多数の病院で実施されており、院内感染対策活動が全国の医療機関で実践されている実態が明らかとなった。

医療機関が今後改善すべき点

- ICDやICNなどの資格をもった専門の医療従事者のさらなる普及
  - 院内感染等のための専任時間を有する職員およびICTのさらなる導入
  - 特定感染症患者が発生した場合の対応マニュアルのさらなる普及
  - 総検査室での安全対策のさらなる普及等
- 特に中規模・小規模病院では、院内感染等のための専任時間を有する職員がおらず、ICTがない病院の割合が高く、このような施設で可能な院内感染対策活動のあり方を議論する必要がある



### 消毒・滅菌法ガイドライン作成 (大久保憲)

病院から診療所までの医療施設における洗浄・消毒・滅菌に関する正確な状態も明らかになった。その結果を踏まえて、「消毒と滅菌のガイドライン」の改訂版を作成する。

- ・ 2007年度に医療施設における洗浄・消毒・滅菌の実情を調査した結果を踏まえて、2008年度は、器材の洗浄、一次洗浄の状況、感染制御のための手指衛生、手術時手洗い、術野消毒や術後創の消毒、消化器内視鏡の処理などについて、「消毒と滅菌のガイドライン」に反映すべき事項について検討した。
- ・ 感染症法における新類型分類に基づいて記載する。
- ・ 5年ごと(初版1999年、第2版2004年)に改定している本ガイドラインは、2009年度の第3改定版作業中。
- ・ 2008年11月に米国CDCから発表された「Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities」を全訳して、新しい事項について検討した。

### 2008年度の成果と次年度計画

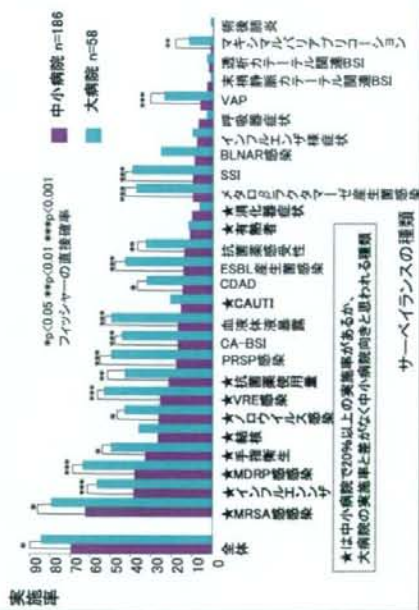
- ・ 中小病院での現状をまとめて雑誌投稿した。大久保憲、医療施設における洗浄と消毒の実情、感染と消毒 2008; 15(2): 14-22。
- ・ CDCのガイドラインを参考に、日本独自の考え方も織り込んでドラフト版を提示してパブリックコメントを求めた後に「消毒と滅菌のガイドライン2009」を完成させる。
- ・ 結核菌、CJDプリオン、新型インフルエンザ、クロストリジウムデフィシル、ノロウイルス、VRE、疥癬、麻疹ウイルスなどの感染に対応できる方策を示す。
- ・ 中小病院でも十分取り入れることが可能な対策となるように工夫する。

### 中小病院向けサーベイランス手順書作成(西岡みどり)

1. 『施設規模・資源別サーベイランス実施状況調査』実施  
全国無作為抽出1000施設に質問紙調査を実施  
244施設(回収率24%)の回答結果の報告書を作成  
1) 感染管理活動に関する資源の詳細と実施状況  
2) サーベイランス活動に関する資源の詳細と実施状況  
3) 感染管理およびサーベイランス活動の概算人件費
2. 『中小病院向けサーベイランス手順書案(6種)』作成&試行  
1) 中小病院のサーベイランス推進に向け手順書案作成  
2) 埼玉県複数の複数施設で試行&意見収集
3. 『中小病院の耐性菌感染伝播防止活動』実践  
A.施設(100床規模)でのMFRSA多発事例の紹介  
1) 臨床株の遺伝子解析結果の検討  
2) 臨床観察と改善提案



### 施設規模別の各種サーベイランス実施率比較



### 中小病院向けサーベイランス手順書案

- 6種類の手順書案  
 埼玉県感染管理認定看護師会の希望施設で試行と意見収集
- ① CAUTIサーベイランス
  - ② MRSAサーベイランス
  - ③ MDRPサーベイランス
  - ④ インフルエンザと呼吸器症状サーベイランス
  - ⑤ ノロウイルス感染と消化器症状サーベイランス
  - ⑥ 手指衛生サーベイランス
- 2月 日本環境感染学会 シンポジウム  
 手順書案の紹介→試行希望施設に手順書案配布  
 試行施設より意見収集  
 試行施設の意見を収集して手順書案の改訂を継続

### 感染管理活動とサーベイランス概算人件費 (西岡)

活動	中小病院 n=186	大病院 n=58
感染管理活動(千円)	37	127
月間総人件費*	31	31
月間100床あたり	1.28	1.26
患者100日あたり		
サーベイランス活動(千円)	7	26
月間総人件費*	6	6
月間100床あたり	0.21	0.24
患者100日あたり		

\* p<0.001, ウィルコクソンの順位和検定  
 数値は中央値  
 人数は人事課「平成19年国家公務員給与等実態調査報告書」平均給与  
 人件費は人事課「平成19年国家公務員給与等実態調査報告書」平均給与  
 額より週40時間労働とした職種別時給(賞与、法定福利費の事業主負担部  
 分、退職給付金の月額換算分は含まず)に職種別の活動時間を乗じ算出

#### 中小病院感染対策支援モデル(西岡、切替)

成学解析 (A施設におけるMRSA)

臨床視察(2008.7.15)

**報告書(提案)**

1. 感染管理活動の推進(感染管理の推進)
2. 感染管理活動の推進(感染管理の推進)
3. 感染管理活動の推進(感染管理の推進)

**報告書(提案)**

1. 感染管理活動の推進(感染管理の推進)
2. 感染管理活動の推進(感染管理の推進)
3. 感染管理活動の推進(感染管理の推進)





## 平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症例の臨床的・細菌学的解析と  
診断・治療法に関する研究

課題番号：H19-新興一般-002

研究代表者：砂川 慶介

### I. 研究の意義

- (1) 現状のβ溶血性レンサ球菌や肺炎球菌による侵襲性重症感染症の実態が把握されていない。
- (2) 原因細菌の病原遺伝子、ならびに薬剤耐性遺伝子の正確な分子疫学調査がなされていない。
- (3) 後遺症、および死亡など予後不良例における宿主側因子の解明が現状ではなされていない。
- (4) 近年、増加傾向にあるレンサ球菌感染症の病態と発症機構の解析がなされていない。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 急速な成熟化・高齢化社会を迎え、基礎疾患を保持するヒトの著しい増加に伴う侵襲性感染症の実態について、宿主側因子と細菌側因子とを明らかにする。
- (2) 収集菌株の分子疫学データを得て、該当症例の初診検査所見と予後不良との関係を明らかにする。
- (3) 劇症化あるいは重篤化に至る菌側因子について、ゲノム解析、動物モデルを用いて明らかにする。
- (4) β溶血性レンサ球菌、肺炎球菌の迅速診断を確立する。

### III. 2年間の研究成果

・研究代表者(砂川慶介)

- (1) 劇症・侵襲性重症感染症例から分離されたβ溶血性レンサ球菌と肺炎球菌を全国規模で収集し、その中の *S. pyogenes* (GAS)の病原性に関わる M タンパク型を遺伝子解析し、予後不良由来株は M1 型に偏っていることを明らかにした。

- (2) 研究分担者と共同にて解析データを冊子にまとめ、医療機関へ配布し、啓発活動を行った。

・研究分担者(生方公子, 岩田 敏)

- (1) 研究代表者と収集した菌種のうち、肺炎球菌の莢膜型と *S. equisimilis* (GGS)の M タンパク遺伝子 (*emm*)を解析し、重症例に有意に多い型を明らかにした。

- (2) 他の研究分担者と共に、GAS, *S. agalactiae* (GBS), GGS, 肺炎球菌が分離された重症例の背景因子を解析、重症化に影響する宿主側の基礎疾患、血液検査値と予後不良との関係を明らかにした。

- (3) 他の研究分担者と共に、新たな迅速診断法を構築した。

・研究分担者(渡邊治雄, 阿戸 学, 池辺忠義)

- (1) 劇症例由来の *emm49* 型 GAS 株を用い、2成分型の遺伝子発現制御系センサータンパク質の遺伝子 (*csrS*)変異による病原遺伝子からの発現量増加が劇症型に関連することを明らかにした。

- (2) 劇症例由来株では対象株に比べ、細胞表面タンパクを用いてカルシウム依存的に好中球に結合し、産生する SLO によって好中球に強い傷害を与えることを明らかにした。

・研究分担者(大石和徳)

- (1) 中国やタイで集団の劇症型感染として問題になった豚レンサ球菌(*S. suis*)について、日本での流行に備え、タイにおいて菌種の同定を含めた分子疫学調査を行い、新興の人獣共通感染であることを確信した。

- (2) 本菌の病原性に関わる多糖体の解析と、その成績に基づく迅速診断キットを構築中。

・研究分担者(藤島清太郎)

- (1) 慶應義塾大学病院救命救急センターで経験した対象菌種による重症感染症の病態と予後を詳細に解析し、血小板の動向が予後の指標になり得る可能性を明らかにした。

- (2) 日本救急医学会の sepsis 特別委員会と連携し、症例登録システムの開発に着手した。

・研究分担者(吉田 敦, 坂田 宏)

- (1) 新生児と高齢者で重要な GBS 感染症について病原性と関連する莢膜型の特徴を明らかにした。

- (2) キノロン薬耐性が高率(25%)であり、使用薬の再考が必要と結論した。

- (3) 妊婦に対する GBS 迅速診断法を確立した(生方らと共同)。

・ 研究分担者(松井英則)

- (1) 劇症型由来の GAS 株(*emm1* 型)と対象株を用い、ヒト上皮細胞に存在するレセプターCD46 発現トランスジェニックマウスと野生マウスにおける致死性を検討し、ヒト劇症型モデルを構築できた。
- (2) M1 型接種の CD46 発現マウスは数日で死亡、ヒト劇症型でみられる組織壊死像を呈していた。
- ・ 研究分担者(秋山 徹, 生方公子)
- (1) 侵襲性重症感染症由来の GGS 株について、全ゲノム解析を行った。GGS のゲノムは GAS と高い homology を有し、病原遺伝子が極めて近似していることを明らかにした。
- (2) GGS による劇症型感染症が基礎疾患を有する高齢者で多発していることから、糖尿病発症モデルマウスを作成して実験を行ない、モデルマウスでは明らかに重篤化することを確認した。

#### IV. 21 年度の課題

- (1) レンサ球菌(GAS, GGS, GBS, *S. suis*)で解析された病原遺伝子の比較を行う。
- (2) レンサ球菌の迅速診断法と重症度評価を臨床の場で使用し、知見の収集とキットを行う。
- (3) ヒトの疾患モデルマウスを使い、病態の重篤化をさらに解明する。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) レンサ球菌性(肺炎球菌含む)の劇症型重症感染症の診断、病態、治療に対する指針作成。
- (2) 早期診断、治療法の確立による医療費削減への貢献。
- (3) 基礎疾患保有者における感染症予防の啓発活動の実施。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) 砂川 慶介(研究代表者)

- ・ 砂川慶介, 生方公子, 岩田 敏, 坂田 宏, 藤島清太郎, 吉田 敦, 大石和徳. 肺炎球菌ならびにβ溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症の実態. 研究報告書. 2008 年 3 月配布
- ・ 砂川慶介, 生方公子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 野々山勝人, 岩田 敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005~2006). 感染症誌, 2008
- ・ Wajima T, Murayama Y S, Sunaoshi K, Nakayama E, **Sunakawa K**, and Ubukata K: Distribution of *emm* type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. J Med Microbiol, 2008

(2) 生方 公子(研究分担者)

- ・ **Ubukata K**: Simultaneous and rapid detection of causative pathogens in community-acquired pneumonia by real-time PCR. Japan Medical Association Journal, 2008
- ・ Billal D S, Hotomi M, Shimda J, Fujihara K, **Ubukata K**, Yamanaka N: Prevalence of Streptococcal invasive locus(*sil*) and its relationship with macrolide resistance among Group A *Streptococcus*. J Clin Microbiol, 2008
- ・ Chiba N, Morozumi M, Murayama S Y, and **Ubukata K**: Rapid detection of causative eight pathogens in case diagnosed to be bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother, 2008
- ・ Murayama S Y, Seki C, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K, and **Ubukata K**: Capsular type and antibiotic resistance of *Streptococcus agalactiae* isolated from newborn to elderly patients with invasive infection. Antimicrob Agents Chemother, 2008
- ・ Chiba N, Murayama S Y, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K, and **Ubukata K**: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect, 2008

(3) 渡邊治雄, 阿戸 学, 池辺忠義(研究分担者)

- ・ Ato M, Ikebe T, Kawabata H, Takemori T, **Watanabe H**: Incompetence of neutrophils to invasive group A streptococcus is attributed to induction of plural virulence factors by dysfunction of a regulator. PLoS ONE, 2008
- ・ Tanaka D, Isobe J, Watahiki M, Nagai Y, Katsukawa C, Kawahara R, Endoh M, Okuno R, Kumagai N, Matsumoto M, Morikawa Y, Ikebe T, **Watanabe H**, and the Working Group for Group A Streptococci in Japan: Genetic features of clinical isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. J Clin Microbiol, 2008

(4) 大石和徳(研究分担者)

- ・ Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Nagatake T, **Oishi K**: Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. Vaccine, 2008.

(5) 藤島清太郎(研究分担者)

- ・ **Fujishima S**, Morisaki H, Ishizaka A, Kotake Y, Miyaki M, Yoh K, Sekine K, Sasaki J, Tasaka S, Hasegawa N, Kawai Y, Takeda J, Aikawa N: Neutrophil elastase and systemic inflammatory response syndrome in the initiation and development of acute lung injury among critically ill patients. Biomed Pharmacother, 2008

(6) 坂田 宏(研究分担者)

- ・ 坂田 宏: 小児におけるB群溶連菌感染症の臨床的検討. 感染症誌, 2008

(7) 秋山 徹(研究分担者)

- ・ **Mivoshi-Akiyama T**, Zhao J, Uchiyama T, Yagi J, Kirikae T: Positive correlation of low adhesion ability of group A streptococcus to mammalian cells with virulence in a mouse model. 2008



## VII. III(2年間の研究成果)の概要図等

新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症例の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究

研究代表者 (砂川 慶介)

## 疫学・臨床グループ

<p>課題1: 菌株の分子疫学解析 (生方, 岩田, 坂田, 藤島, 砂川)</p>	<p>課題2: 発症例の背景因子解析 (岩田, 坂田, 藤島, 吉田, 生方, 砂川)</p>	<p>課題3: レンサ球菌迅速診断法の構築と診断 (生方, 岩田, 坂田, 砂川)</p>
<p>1) 全国規模の菌株収集 S. pyogenes(GAS): 120株 S. agalactiae(GBS): 180株 S. equisimilis(GGS): 250株 S. pneumoniae: 550株</p> <p>2) 病原遺伝子, 薬剤耐性遺伝子・分子疫学解析 ・GASとGGS: emm型の解析 emm1型とstg6792が有意に多いことを明らかにした。 ・GBSと肺炎球菌: 荚膜型別で小児と成人由来で有意に異なることを明らかにした。</p> <p>3) 豚レンサ球菌 (大石分担) 人獣共通感染を起すが, 菌型の中に重症化しやすい型のあることを明らかにした。</p>	<p>1) 菌種別発症例の特徴 ・GAS株: 予後不良(22.1%) 予後不良例は入院時PLTとWBCが有意に低値。 ・GBS株: 予後不良(12.9%) 新生児と高齢者が多い。成人の大多数は基礎疾患(+), 劇症型例は他の菌種に較べ少なかった。 ・GGS株: 予後不良(17.3%) 近年, 本菌による感染症が急速に増加。基礎疾患を有するヒトが, ある日突然に急激な病態を呈し(劇症型), GAS感染症に近似していることを明らかにした。</p>	<p>1) Real-time PCR法による迅速診断法の構築 ・GAS, GBS, GGS, 肺炎球菌を2時間で定量的に検索可能な系を構築。 ・加えて, 薬剤耐性遺伝子検索システムを構築中。</p> <p>2) 豚レンサ球菌 ・迅速診断キットを構築中</p>

## 基礎的病態解析グループ

<p>課題4: <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i>系での発症機構の解析 (渡邊, 松井, 秋山)</p>	<p>課題5: ゲノム解析からの病原因子の比較 (秋山, 生方, 砂川)</p>	<p>総論</p>
<p>1) GAS病原性の制御機構 ・emm49型における<i>csrS</i>の制御機構を明らかにした。 ・<i>csrR</i>の好中球機能抑制機構を明らかにした。</p> <p>2) トランスジェニックマウスでのGAS病態解析 ヒトの上皮細胞レセプターCD46発現マウスを用いて劇症感染における組織壊死の病態を明らかにした。</p> <p>3) 糖尿病モデルマウスでのGGS病態解析 糖尿病モデルマウスを使いGGSの重症化機構を明らかにした。</p>	<p>1) 劇症例由来GGS株の全ゲノム解析 ・世界で始めてGGSのゲノム解析を行なった。 ・GAS, GBS, 肺炎球菌のゲノム上の病原因子とGGSのそれとを比較した。 ・GGSのゲノムはGASと高いホモロジーを示した。 ・GBSや肺炎球菌とのホモロジーは低かった。</p>	<p>1) 初年度は, 全国規模の疫学調査をまとめて報告書を作成, 細菌検査部を有する規模以上の病院へ啓発活動のために配布した。 2) 各研究分担者は, 研究成果の多くを学会発表した。 3) 今後のデータ集積のため, 日本救急医学会のwebサイトを構築。 4) 臨床解析データ, ならびに基礎データをまとめ, 各研究分担者が論文として投稿中。</p>

## ○ 研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

- 1972年1月～慶應義塾大学医学部小児科学教室  
 1983年2月～1998年9月 国立東京第二病院(現(独)国立病院機構東京医療センター)臨床研究部  
 1998年10月～2006年3月 北里大学医学部  
 2002年4月～現在 北里大学大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所

## ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 坂内久一 杏林大学保健学部教授  
 岩田 敏 国立病院東京医療センター 統括診療部長  
 紺野昌俊 帝京大学名誉教授  
 生方公子 北里生命科学研究所 教授

## ・主な研究課題

- 小児呼吸器感染症の診断・治療に関する研究  
 小児細菌性髄膜炎の全国疫学調査  
 小児用抗菌薬の臨床評価  
 抗菌薬が腸内細菌叢に及ぼす影響

## ・これまでの研究実績

## 1 ガイドライン

- 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007(日本小児感染症学会・日本小児呼吸器疾患学会)協和企画 2007年4月 監修
- 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン(日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会)医学書院 2007年4月 編集委員
- 抗菌薬使用のガイドライン(日本感染症学会・日本化学療法学会)協和企画 2005年10月編集委員

## 2 論文

- 砂川慶介:薬物療法—抗菌薬投与の基本。小児科学 第3版(総監修 大関武彦, 近藤直美)。医学書院, 2008
- 尾内一信, 石和田稔彦, 岩田 敏, 岡田賢司, 黒崎知道, 坂田 宏, 鈴木 宏, 砂川慶介, 堤 裕幸, 春田恒和, 満田年宏, 山崎勉:小児呼吸器感染症治療の現状把握に関する検討(第1報) 小児呼吸器感染症治療ガイドライン 2004 について。日本小児学会雑誌, 2008
- 尾内一信, 石和田稔彦, 岩田 敏, 岡田賢司, 黒崎知道, 坂田 宏, 鈴木 宏, 砂川慶介, 堤 裕幸, 春田恒和, 満田年宏, 山崎勉:児呼吸器感染症治療の現状把握に関する検討(第2報)小児呼吸器感染症における抗菌薬使用実態。日本小児学会雑誌, 2008
- Wajima T, Murayama SY, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K, and Ubukata K: Distribution of emm type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. J Med. Microbiol. 2008
- Barada K, Hanaki H, Ikeda S, Yamaguchi Y, Akama H, Nakae T, Inamatsu T, and Sunakawa K: Trends in the gentamicin and arbekacin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and the genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes. J Infect Chemother. 2007
- Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, Suzuki Y, Nagasawa Z, Otsuka Y, Taiji Nakae and Sunakawa K: Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA. J Infect Chemother. 2007
- Hanaki H, Hososaka Y, Yanagisawa C, Otsuka Y, Nagasawa Z, Nakae T, and Sunakawa K: Occurrence of vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Infect Chemother. 2007
- 二本柳伸, 小幡進, 中崎信彦, 平井誠, 平田泰良, 高山陽子, 大谷慎一, 狩野有作, 赤星透, 砂川慶介, 井上松久:A 群連鎖球菌集団感染における迅速検出用キットの有用性評価。感染症誌, 2007
- Sunakawa K, and D J Farrell: Mechanisms, Molecular and sero-epidemiology of antimicrobial resistance in bacterial respiratory pathogens isolated from Japanese children. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2007