

新型インフルエンザ心筋炎全国臨床調査(H22-23年度)

2009年インフルエンザA(H1N1)vパンデミックにおけるインフルエンザ心筋炎の後ろ向き全国臨床観察研究(日本循環器学会)

心筋炎は15例(男性10例、女性6例)、平均年齢は44歳、7例は基礎疾患なし
劇症型心筋炎は12例で、10例は体外補助循環を要し、8例で救命(Circ J 74: 2193-2199,2010)

2009/2010シーズンと2010/2011シーズンのインフルエンザ心筋炎の比較検討のため、郵送による後ろ向き全国調査

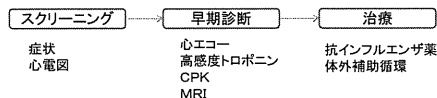
| 新型インフルエンザ心筋炎 | 2009/2010シーズン | 2010/2011シーズン |
|--------------------|---------------|---------------|
| 症例数 | 25 | 4 |
| 性別(男/女) | 17/8 | 1/3 |
| 年齢 | 39.4±20.9 | 44.8±14.9 |
| 予後(生存/死亡) | 19/6 | 2/2 |
| 成人/未成年 | 20/5 | 4/0 |
| 劇症型心筋炎(成人/未成年) | 15(10/5) | 2(2/0) |
| 心筋生検/剖検 | 10/3 | 0/1 |
| IABP/PCPS使用(生存/死亡) | 13(9/4) | 2(0/2) |
| 人工呼吸器使用(生存/死亡) | 17(11/6) | 4(0/2) |

研究分担者: 大阪医科大学 寺村 聡

新型インフルエンザ心筋炎

| | 2009/2010シーズン n=25 | 2010/2011シーズン n=4 |
|-------------|--|---------------------|
| 基礎疾患 | 喘息・肺炎腫 6(24%)、糖尿病 2(8%)、基礎疾患なし 14(56%) | 喘息 1、拒食症 1、基礎疾患なし 1 |
| 心症状 | 呼吸困難 13(52%)、胸痛 4(16%)、CPA 2(8%) | 呼吸困難 3(75%)、チアノーゼ 1 |
| 心電図変化 | ST-T異常 16、心室頻拍・細動 4、情報なし 2 | 上室頻拍 2、情報なし 1 |
| 心臓超音波検査 | 壁運動異常 22、異常なし 1、情報なし 2 | 壁運動異常 3、情報なし 1 |
| CPK最高値 | 12453±40222 IU/L | 8566±14187 IU/L |
| 冠動脈検査 | 正常 15、施行せず/情報なし 10 | 正常 3、施行せず 1 |
| 抗インフルエンザ薬使用 | 25(100%) | 4(100%) |

新型インフルエンザ心筋炎の診断と治療 頻度は低いが重症例が多い



今後の研究課題

1. インフルエンザA(H1N1)v pdm09感染時の患者行動、知識を調査し、重症化を導く要因を解明
2. インフルエンザ肺炎の重症化因子をスコアリングし、診断・治療に関するアルゴリズムを作成
3. 薬剤耐性インフルエンザ頻度をモニターし、薬剤投与後の耐性株出現頻度を重点的に調査
4. (B)型別のNA阻害薬の有効性、年齢による有効性の差異について多数例で検証
5. 心筋炎におけるノイラミニダーゼ阻害薬の有用性について動物実験を含めて検討

行政施策への貢献

1. インフルエンザA(H1N1)v pdm09感染の診断・治療アルゴリズムを作成することにより、将来インフルエンザパンデミックが発生した場合の重症化に至る患者の減少に寄与
2. インフルエンザ肺炎および心筋炎の診断・治療マニュアルの作成
3. 薬剤耐性モニタリングにより臨床医に対して薬剤の処方ガイドラインをリアルタイムに示す
4. 実地医家向けのインフルエンザ診療指針としてインフルエンザ診療マニュアルを作成発行
5. インフルエンザ重症化因子の解明、効果的な治療法の開発・確立により医療費を節減

平成 23 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究

課題番号 : H22-新興-一般-003

予定期間 : H22 年度から H24 年度まで

研究代表者 : 切替 照雄

所属研究機関 : 独立行政法人国立国際医療研究センター

所属部局 : 研究所 感染症制御研究部

職名 : 部長

年次別研究費(交付決定額) : 1 年目 29,585,000 円 2 年目 26,035,000 円

I. 研究の意義

- (1) 東日本大震災への対応 : 研究班として被災地における対応が急務である。
- (2) 厚労省医政局指導課長通知「医療施設における院内感染（病院感染）の防止について」の基本的推奨事項がどの程度周知・実施されているのか不明である。
- (3) 院内感染対策地域支援ネットワークを全国的に構築するには状況を把握する必要がある。
- (4) 最新の消毒と滅菌に関するガイドラインがない。
- (5) 新型インフルエンザ流行で各医療機関における個々の問題点については十分解析されていない。
- (6) 新型インフルエンザや各種薬剤耐性菌の脅威に対して感染症危機管理システムの構築が切望されているものの、いまだモデルとなる地域危機管理システムの構築がなされていない。
- (7) NICU における MRSA 伝播を防止できていない。
- (8) 欧米において大きな問題となっている *Clostridium difficile* 菌株に関して、日本の医療機関においては明らかではなく、高病原性菌株の迅速・簡便に同定する方法もない。
- (9) 中小規模医療施設における院内感染サーベイランスが十分に実施されていない

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 被災地におけるリスクアセスメント、アウトブレイク対応、啓発活動について、感染症対策の地域連携が行われ、より効果的な医療の復興に寄与することができる。
- (2) 中小規模医療施設の感染防止対策活動および感染症に関する地域連携の実態を明らかにする。
- (3) 全国調査を基にして、現場で必要な「新版 消毒と滅菌のガイドライン」を発行する。
- (4) 新型インフルエンザ流行期間中の各医療機関での対応と問題点を明らかにする。
- (5) 2009 年のインフルエンザパンデミック時に見られた重症肺炎の臨床像を明らかにする。
- (6) 宮城県において、感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築を試みる。感染症情報の共有化し地域医療機関における感染制御の連携・協力を推進する。
- (7) NICU における感染対策の実際と感染防止策の手順書を作成する。
- (8) 医療機関での *Clostridium difficile* 流行株を同定し、高病原性菌株の迅速同定法を開発する。
- (9) 中小規模医療施設でできるサーベイランス手法を開発・普及する。

III. 2 年間の研究成果

・研究代表者(切替照雄)

- (1) 中小規模医療施設の院内感染防止対策活動及び地域連携に関する調査をした。

(2) 高度多剤耐性緑膿菌の簡便迅速キット(イムノクロマト法)を開発した。

・研究分担者(大久保憲)

(1) 「消毒と滅菌のガイドライン」改訂し発行した。

・研究分担者(賀来満夫)

(1) 被災地向けに 3 月 18 日に「感染予防の 8 カ条」のポスターを作成・貼付し、その後も様々な一般向け・医療従事者向けのポスター・ガイドライン等を作成した。

(2) 被災地の医療機関、巡回医療団に対する各種検査体制の支援、継続的な被災地の医療機関に対する感染症対策支援および、二次避難場所・仮設住宅や支援者に対する感染症対策支援、

(3) 東北感染制御ネットワークフォーラム等を開催

(4) ウェブ情報ネットワークシステムを新たに構築し臨床現場が有する新型インフルエンザ対策に関する種々の問題点や課題についての有益な情報を得ることができた。

(5) 英国における 2009 年新型インフルエンザ感染症のマネージメントに関する情報収集

・研究分担者(川名明彦)

(1) パンデミック(H1N1)2009 流行期間中の施設内感染対策に関する調査を実施、結果を公表

・研究分担者(斉藤昭彦)

(1) 小児医療専門施設における 2009-2010 年シーズンの AH1N1 インフルエンザ感染症対策の取りまとめ

・研究分担者(加藤はる)

(1) *Clostridium difficile* 菌分離に関する参加協力施設を設定、実習を含めた研修講義開催

(2) 高病原性株の特異的な表面タンパクを標的とする PCR 診断法を開発

・研究分担者(西岡みどり)

(1) 『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書改訂 4 版』を NICU で使用

(2) 感染管理看護師と病院職員とのリスクコミュニケーションに関する調査研究を実施した。

IV. 平成 24 年度の課題

(1) 被災地における感染対策、インフルエンザ流行や耐性菌の伝播等の状況を把握する。

(2) 感染症危機管理地域ネットワーク構築モデル化についてのさらなる推進(ウェブ情報ネットワークシステムの改善(最新情報の提供、ウェブ会議、ウェブコンサルテーション、市民向けのリスクコミュニケーションシステム、人材育成支援システム、感染症情報フォーラム及び感染症対策研修会の継続的な開催)

(3) 新型感染症を想定した感染対策の標準化、均霑化のために医療機関がなすべきことは何か。

(4) 中小病院を含むすべての医療機関で使用可能な標準的感染対策マニュアルの作成。

(5) 薬剤耐性菌の感染制御に関する基礎的・臨床的研究

(6) 参加協力機関より *Clostridium difficile* 感染症例から分離された菌株を収集

(7) 高病原性 *Clostridium difficile* 株の迅速・簡便な同定法を開発し臨床応用する。

(8) NICU における感染対策の実際と感染防止策の手順書を作成する

(9) 調査結果を基に『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)改訂 4 版』を改訂

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 分担研究者(賀来)を中心に研究班が一体となって被災地における感染症対策の推進している。

- (2) 平成 23 年厚労省医政局指導課長通知「医療施設における院内感染（病院感染）の防止について」の周知・実態が明らかとなる。
- (3) 特に同上の地域支援ネットワーク構築に向けて、その在り方を具体的に提示できるものとする。
- (4) 感染症危機管理システム構築の推進で、安心・安全の医療のいっそうの進展に寄与する。
- (5) 研究代表者と院内感染中央会議の構成員（大久保、賀来）は厚労省の院内感染中央会議の構成員であり、分担研究者（川名）は同省新型インフルエンザ対策専門家会議医療部門の委員であるため、医療現場の問題点はただちに建設的な施策への提言として活用できる。

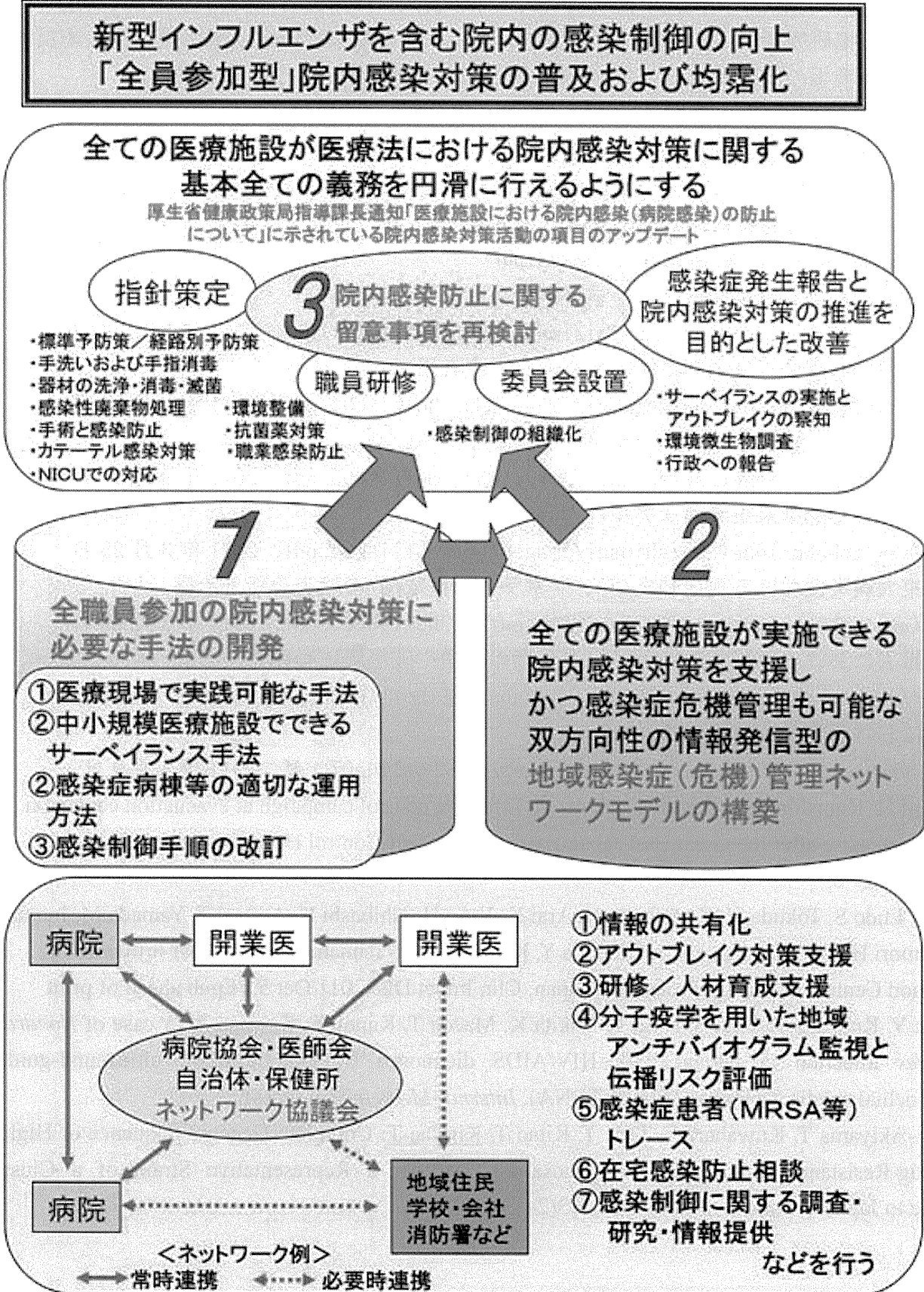
VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等) (震災対応に関連を掲載したもの)

- (1) 震災関連ガイドライン：避難所向けの感染予防のための8ヶ条
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/yobou8.pdf>, 2011年3月18日
- (2) 避難所における感染対策マニュアル 2011年3月24日版
<http://www.ncn.ac.jp/img/kansentaisakumannual.pdf>
- (3) 避難所生活における感染管理上のリスクアセスメント
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline01.pdf>, 2011年3月19日
- (4) 避難所における感染管理上のポイント（医療従事者用）
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline02.pdf>, 2011年3月24日
- (5) 避難場所における抗インフルエンザ薬の予防投与について
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline05.pdf>, 2011年3月27日
- (6) 避難所における感染対策マニュアル
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline04.pdf>, 2011年3月28日
- (7) 東北関東大震災における重症肺炎(レジオネラ・肺炎球菌)の検査診断と治療
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline03.pdf>, 2011年3月29日
- (8) がれき撤去における感染予防のポイント -傷の化膿や破傷風について
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline06.pdf>, 2011年4月8日
- (9) 避難所におけるトイレ清掃のポイント
<http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/hotline07.pdf>, 2011年4月9日
- (10) Kanamori H, Kunishima H, Tokuda K, Kaku M. Infection control campaign at evacuation centers in Miyagi prefecture after the Great East Japan Earthquake. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Aug;32(8):824-6.
- (11) Hatta M, Endo S, Tokuda K, Kunishima H, Arai K, Yano H, Ishibashi N, Aoyagi T, Yamada M, Inomata S, Kanamori H, Gu Y, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M. Post-Tsunami Outbreaks of Influenza in Evacuation Centers in Miyagi Prefecture, Japan. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct 5. [Epub ahead of print
- (12) Fujikura Y, Kohzaki Y, Ohta S, Hara Y, Mikita K, Maeda T, Kanoh S, Kawana A: A case of *Nocardia asteroides* infection in patient with HIV/AIDS diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). *Internal Medicine* (in press)
- (13) Miyoshi-Akiyama T, Kuwahara T, Tada T, Kitao T, Kirikae T: Complete Genome Sequence of Highly Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM2.S1, a Representative Strain of a Cluster Endemic to Japan. *J Bacteriol*. 2011 Dec;193(24):7010.

Ⅶ. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

研究班として被災地における避難所・医療現場での感染対策に関する活動を実施すると共に、下記に示す当初の研究計画を推進した。

(流れ図)



●研究代表者の研究歴等

○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)、「同 (平成 14-16 年度)」(主任研究者: 倉辻忠俊)「医療機関における感染症伝播に関する研究 (平成 19-21 年度)」(主任研究者: 宮崎久義、平成 21 年より研究代表者)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(2005年以降の英文原著論文)

- 1) Miyoshi-Akiyama T, Kuwahara T, Tada T, Kitao T, Kirikae T: Complete Genome Sequence of Highly Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM2.S1, a Representative Strain of a Cluster Endemic to Japan. *J Bacteriol.* 2011 Dec;193(24):7010.
- 2) Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Tanaka, M., Narahara, K., Shimojima, M., Kirikae, T.: Development of an immunochromatographic assay for diagnosing the production of IMP-type metallo- β -lactamases that mediate carbapenem resistance in *Pseudomonas*. *J Microbiol Methods* 87(3): 330-337, 2011.
- 3) Ando, H., Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kato, S., Mori, T., Kirikae, T.: Down-regulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 79(6): 1615-1628, 2011.
- 4) Miyoshi-Akiyama, T., Ishida, I., Fukushi, M., Yamaguchi, K., Matsuoka, Y., Ishihara, T., Tsukahara, M., Hatakeyama, S., Itoh, N., Morisawa, A., Yoshinaka, Y., Yamamoto, N., Lianfeng, Z., Chuan, Q., Kirikae, T., Sasazuki, T.: Fully human monoclonal antibody directed to proteolytic cleavage site in SARS coronavirus S protein neutralizes the virus in a Rhesus macaque SARS model. *J Infect. Dis* 203(11): 1574-1581, 2011.
- 5) Kawachi, S., Matsushita, T., Sato, T., Nunoi, H., Noguchi, H., Ota, S., Kanemoto, N., Nakatani, K., Nishiguchi, T., Yuge, A., Imamura, H., Kitajima, H., Narahara, K., Suzuki, K., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, T.: Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus. *J Clin Virol* 51(1) 68-72, 2011.
- 6) Okumura, K., Arai, R., Okura, M., Kirikae, T., Takamatsu, D., Osaki, M., Miyoshi-Akiyama, T.: Complete genome sequence of *Melissococcus plutonius* ATCC 35311. *J Bacteriol* 193(15): 4029-4030, 2011.
- 7) Tada, T., Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, T.: Genome sequence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM1179. *J Bacteriol* 193(22): 6397, 2011.
- 8) Miyoshi-Akiyama, T., Matsumura, K., Kobayashi, N., Maeda, S., Kirikae, T.: Genome sequence of clinical isolate *Mycobacterium tuberculosis* NCGM2209. *J Bacteriol* 93(23): 6792, 2011.
- 9) Fukushi, M., Ito, T., Oka, T., Kitazawa, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, T., Yamashita, M., Kudo, K.: Serial histopathological examination of the lungs of mice infected with Influenza A virus PR8 strain. *PLoS One* 6(6): e21207, 2011.
- 10) Ando, H., Mitarai, S., Kondo, Y., Suetake, T., Kato, S., Mori, T., Kirikae, T.: Evaluation of a line probe assay for rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol* 60(2): 184-188, 2011.
- 11) Shimomura, Y., Okumura, K., Murayama, S.Y., Yagi, J., Ubukata, K., Kirikae, T., Miyoshi-Akiyama, T.: Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS).

- BMC Genomics* 12: 17, 2011.
- 12) Hanaki, K., Sekiguchi, J., Shimada, K., Sato, A., Watari, H., Kojima, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, T.: Loop-mediated isothermal amplification assays for identification of antiseptic- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Microbiological Methods* 84(2): 251-254 2011.
 - 13) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi J, Kato S, Mori T, Kirikae T: Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect* 54:1793-1799, 2010
 - 14) Miyoshi-Akiyama T, Narahara K, Mori S, Kitajima H, Kase T, Morikawa S, Kirikae T: Development of an immunochromatographic assay specifically detecting pandemic H1N1 (2009) influenza virus. *J Clin Microbiol* 48:703-708, 2010
 - 15) Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, Kirikae T: Identification of *katG* mutations associated with high-level isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents and Chemother* 54:1793-1799, 2010
 - 16) Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Tanaka M, Narahara K, Saito N, Kirikae T: Development of an immunochromatographic assay for the rapid detection of AAC(6)-Iae-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 65:1382-1386, 2010
 - 17) Goto M, Shimada K, Sato A, Takahashi E, Fukasawa T, Takahashi T, Ohka S, Taniguchi T, Honda E, Nomoto A, Ogura A, Kirikae T, Hanaki K. Rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* in mouse feces by colorimetric loop-mediated isothermal amplification. *J Microbiol Methods* 81:247-252, 2010
 - 18) 宮崎久義、切替照雄：医療施設における感染制御の組織化の現状。日本医事新報4440：85-88, 2009
 - 19) Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, T.: AAC(6)-Iaf, a novel aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 6:2327-2334. 2009.
 - 20) Miyoshi-Akiyama, T., Zhao, J., Uchiyama, T., Yagi, J., Kirikae, T.: Positive correlation between low adhesion of group A *Streptococcus* to mammalian cells and virulence in a mouse model. *FEMS Microbiol Lett.* 293:107-114, 2009.
 - 21) Patrick, M.S., Oda, H., Hayakawa, K., Sato, Y., Eshima, K., Kirikae, T., Iemura, S., Shirai, M., Abe, T., Natsume, T., Sasazuki, T., Suzuki, H.: Gasp, a Grb2-associating protein, is critical for positive selection of thymocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106: 16345-16350. 2009.
 - 22) 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.
 - 23) Sekiguchi, J., Morita, K., Kitao, T., Watanabe, N., Okazaki, M., Miyoshi-Akiyama, T., Kanamori, M., Kirikae, T.: KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo- β -lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:4194-4197, 2008.
 - 24) 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: 4228-4236, 2008.
 - 25) 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: 192-194, 2008.
 - 26) Nishiyama, A., Wakasugi, N., Kirikae, T., Quy, T., Ha, le D., Ban, V.V., Long, H.T., Keicho, N., Sasazuki, T., Kuratsuji, T.: Risk factors for SARS infection within hospitals in Hanoi, Vietnam. *Jpn. J. Infect. Dis.* 61: 388-390, 2008.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Kaseya, R., Fukada, Y., Akimaru, M., Aoyama, K., Okuno, T., Tamura, T., Kirikae, T., Kirikae, F., Eiraku, N., Morioka, H., Fujimoto, Y., Fukase, K., Takashige, K., Moriya, Y., Kusumoto, S., Suda, Y.: Evidence of immunostimulating lipoprotein co-existing in natural lipoteichoic acid fraction. *Infect. Immun.* 75:1926-1932, 2007.
 - 31) Zhao, J., Hayashi, T., Saarinen, S., Papageorgiou, A.C., Kato, H., Imanishi, K., Kirikae, T., Abe, R., Uchiyama, T., Miyoshi-Akiyama, T.: Cloning, expression and characterization of the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin-G from *Streptococcus dysgalactiae*. *Infect. Immun.* 75: 1721-1729, 2007.
 - 32) Huang, Q., Tonge, P.J., Slayden, R.A., Kirikae, T., Ojima, I.: FtsZ: a novel target for Tuberculosis drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 7: 527-543, 2007.
 - 33) Iwai, H., Kim, M., Yoshikawa, Y., Ashida, H., Ogawa, M., Fujita, Y., Muller, D., Kirikae, T., Jackson, PK., Kotani, S., Sasakawa, C.: A bacterial effector targets Mad2L2, an APC inhibitor, to modulate host cell cycling. *Cell* 130(4) 611-623, 2007.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
- 36) Obata, S., Zwolska, Z., Toyota, E., Kudo, K., Nakamura, A., Sawai, T., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Association of rpoB mutations with rifampicin resistance in *Mycobacterium avium*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 27(1): 32-39, 2006.
 - 37) Huang, Q., Kirikae, F., Kirikae, T., Pepe, A., Amin, A., Respicio, L., Slayden, R.A., Tonge, P.J., Ojima, I.: Targeting FtsZ for antituberculosis drug discovery: noncytotoxic taxanes as novel antituberculosis agents. *J. Med Chem.* 49: 463-466, 2006.
 - 38) Toyooka, K., Liu, F., Ishii, M., Saito, S., Kirikae, T., Asano, Y., Shinomiya, H.: Generation and characterization of monoclonal antibodies that specifically recognize p65/L-Plastin isoform but not T-Plastin isoform. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70: 1402-1407, 2006
 - 39) Hashimoto, M., Tawaratsumida, K., Kariya, H., Kiyohara, A., Suda, Y., Krikae, F., Kirikae, T., Gotz, F.: Not lipoteichoic acid but lipoproteins appear to be the dominant immunobiologically active compounds in *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.* 177: 3162-3169, 2006.
 - 40) Sekiguchi, J., Fujino, T., Araake, M., Toyota, E., Kudo, K., Saruta, K., Yoshikura, H., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Emergence of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tuberculosis wards. *J. Infect. Chemother.* 12: 47-50, 2006.
 - 41) Kawana, A., Teruya, K., Kirikae, T., Sekiguchi, J., Kato, E., Kuroda, E., Horii, K., Saito, S., Ohara, H., Kuratsuji, Y., Kimura, S., Kudo, K.: "Syndromic surveillance within a hospital" for the early detection of a nosocomial outbreak of acute respiratory infection. *Jpn. J. Infect. Dis.* 59:377-379, 2006.
 - 42) Itoyama, S., Keicho, N., Hijikata, M., Quy, T., Phi, N.-C., Long H.T., Ha, Le D., Ban, V.-V., Matsushita, I., Yanai, H., Kirikae, F., Kirikae, T., Kuratsuji, T., Sasazuki, T.: Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphism of angiotensin-converting enzyme 2 gene: lack of association with SARS in the Vietnamese population. *Am. J. Med. Genet. A.* 136: 52-57, 2005.
 - 43) Hamano, E., Hijikata, M., Itoyama, S., Quy, T., Phi, N.-C., Long, T.-H., Ha, le-D., Ban, V.-V., Matsushita, I., Yanai, H., Kirikae, F., Kirikae, T., Kuratsuji, T., Sasazuki, T., Keicho, N.: Polymorphisms of interferon-inducible genes OAS-1 and MxA associated with SARS in the Vietnamese population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 329: 1234-1239, 2005.
 - 44) Sekiguchi, J., Asagi, T., Miyoshi-Akiyama, T., Fujino, T., Kobayashi, I., Morita, K., Kikuchi, Y., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Characterization of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain caused an outbreak in a neurosurgery ward and its integron-located *aac(6')-Iae* gene cassette encoding a new aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 49: 3734-3742, 2005.
 - 45) Sekiguchi, J., Tharavichitkul, P., Miyoshi-Akiyama, T., Chupia, V., Fujino, T., Araake, M., Irie, A., Morita, K., Kuratsuji, Kirikae, T.: Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM.S2 (IMCJ1454). *Antimicrob. Agents Chemoth.* 49: 3948-3951, 2005.
 - 46) Kawana, A., Teruya, K., Hama, T., Kuroda, E., Sekiguchi, J., Kirikae, T., Naka, G., Kimura, S., Kuratsuji, T., Ohara, H., Kudo, K.: Trial surveillance of cases with acute respiratory symptoms at IMCJ hospital. *Jpn. J. Infect. Dis.* 58: 241-243, 2005.
 - 47) Xiao, W., Hsu, Y-P., Ishizaka, A., Kirikae, T., Moss, R.B.: Sputum cathelicidin, urokinase plasminogen activation system components and cytokines discriminate cystic fibrosis, COPD and asthma inflammation. *Chest.* 128:2316-2326, 2005.
 - 48) Otsuka, Y., Fujino, T., Mori, N., Sekiguchi, J., Toyota, E., Saruta, K., Kikuchi, Y., Sasaki, Y., Ajisawa, A., Otsuka, Y., Nagai, H., Takahara, M., Saka, H., Shirasaka, T., Yamashita, Y., Kiyosuke, M., Koga, H., Oka, S., Kimura, S., Mori, T., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Survey of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive patients with mycobacterial infection in Japan. *J. Infect.* 51: 364-374, 2005.
 - 49) Nishimura, H., Kuratsuji, T., Quy, T., Phi, N.C., Ban, V.V., Ha, L.D., Long, H.T., Yanai, H., Keicho, N., Kirikae, T., Sasazuki, T., Anderson, R.M.: Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am. J. Trp. Med. Hyg.* 73: 17-25, 2005.
 - 50) van Klink, J.B., Larson, L., Perry, N.B., Weavers, R.T., Cook, G.M., Bremer, P.J., Mackenzie, A.D., Kirikae, T.: Triketones active against antibiotic-resistant bacteria: synthesis, structure-activity relationships, and mode of action. *Bioorg. Med. Chem.* 13: 6651-6662, 2005.
 - 51) Toyooka, K., Takai, S., Kirikae, T.: *Rhodococcus equi* can survive a phagolysosomal environment in macrophages by suppressing acidification of the phagolysosome. *J. Med. Microbiol.* 54: 1007-1015, 2005.

平成23年度 厚生労働科学研究費補助金
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 研究費助成
 平成24年1月30日、国立感染症研究所

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究 (H22-新興-一般-003)

主任研究者
 切替 照雄

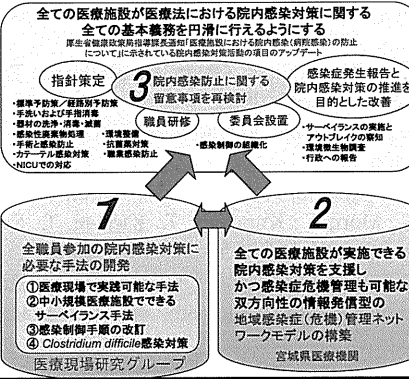
研究の背景と目的

医療法施行規則では、院内感染対策として、指針策定、委員会設置、従事者に対する研修、感染症の発生状況の報告及び院内感染対策の改善のための方策が医療機関での基本義務となっている。これに従って、多くの病院では病院長などを中心に感染制御の組織化が進み院内感染対策活動を実施している。その一方で、中小規模の医療施設などでは感染対策活動に十分な人材を投入できないような状況にある。また、新型インフルエンザ流行期の病院の対応の解析から、地域の医療機関での情報の共有化が感染対策として必要であることが分かってきた。本研究では、このような実態を踏まえ、以下の項目に関する研究を実施する。

- (1) 医療現場で実施可能な全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発
- (2) 地域医療機関の間で感染症対策の情報を共有化できる地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築
- (3) 平成23年に通達された厚生省医政局指導課長通知「医療機関等における院内感染対策について」に示されている院内感染防止に関する留意事項を周知させ、実態を明らかにする。

新型インフルエンザを含む院内の感染制御の向上 「全員参加型」院内感染対策の普及および均質化

本研究として被災地における避難所・医療現場での感染対策に関する活動を実施すると共に、下記に示す当初の研究計画を推進した。



1. 医療現場で実施可能な全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発
2. 地域医療機関の間で感染症対策の情報を共有化できる地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築
3. 平成17年に通達された厚生省医政局指導課長通知「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」に示されている院内感染防止に関する留意事項を再検討し、必要なら改訂案を作成する。

平成23年「医療機関等における院内感染対策について」を周知し、実態を明らかにする。

研究組織

| | | |
|-------|-----------------------|---|
| 切替 照雄 | 国立国際医療センター | 総括および分子疫学による感染伝播リスクの評価(全体総括) |
| 大久保 憲 | 東京医療保健大学 | 院内感染防止に関する留意事項の検討(項目1総括) 消毒滅菌ガイドラインの作成 |
| 賀来 満夫 | 東北大学大学院 | 地域感染症(危機)管理ネットワークの構築(項目2総括) |
| 河野 文夫 | 熊本医療センター | 医療機関における感染伝播に関する研究 |
| 川名 明彦 | 防衛医科大学校 | 全職員参加の員愛感染対策に必要な手法の開発(項目3総括) |
| 加藤 はる | 国立感染症研究所 | <i>Clostridium difficile</i> による医療関連感染 |
| 齋藤 昭彦 | 国立成育医療センター 新潟大学大学院 | インフルエンザ対策及びNICUにおける感染対策 |
| 西岡みどり | 国立看護大学校 | 病院施設の規模別の感染対策の実態調査 |

医療現場研究グループ: 国立病院機構を中心とする感染対策担当者から組織

宮城県医療機関

分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」

分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀来満夫

すべての医療施設が実施できる院内感染対策を支援し、かつ感染症危機管理も可能な双方向性の情報発信型の地域感染症(危機)管理ネットワークの構築

1. 行政(保健所)と連携した地域ネットワーク体制の実例

① 新型インフルエンザ対策における実地指導

仙台市: 10箇所以上の病院に訪問指導 宮城県: 6ヶ所で訪問指導と研修会

| 実施日 | 実施地 | 実施内容 | 日数 | 参加者 |
|--------|---------|--------------|-------------|--------|
| 12月10日 | 山形県 山形市 | 山形県立中央病院 | 18:30-20:00 | 山形県医師会 |
| 12月11日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月12日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月13日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月14日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月15日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月16日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月17日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月18日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月19日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月20日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月21日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月22日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月23日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月24日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月25日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月26日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月27日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月28日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月29日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |
| 12月30日 | 宮城県 仙台市 | 宮城県立総合医療センター | 17:00-20:00 | 宮城県医師会 |

② 保健所職員・医療従事者レベルアップセミナー等の開催

- 平成23年11月10日: 県南感染対策講習会の開催
- 平成23年11月10日: 積極的疫学調査に関するセミナー
- 平成23年11月25日: 宮城県感染対策講習会(宮城県庁)
- 平成23年12月6日: 県北感染対策講習会の開催



分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」

分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀来満夫

③ 保健所職員セミナー・質問箱の対応

院内感染いつでも質問箱

保健所が医療機関への立入検査や感染対策上医療機関への指導を行うにあたっての疑問・質問について、東北大学大学院医学系研究科感染症診療地域連携寄附講座から技術的助言を得ることを目的に、メールアドレスを利用し、「質問箱」として登録・運用するもの。



2. 感染制御に関するWEB情報ネットワークシステムの構築

① WEBアンケートシステムの構築



② WEB講義システム・コンサルテーションシステム・情報伝達システムの活用



より一層、有用な地域における双方向性のネットワーク構築が期待される

分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」

分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀末満夫

ネットワークを活用した震災時における感染症危機管理の実践

1. 地域支援の実際: 情報の共有化・提供

① 感染対策情報の共有化(初期対応)

避難所でのポスターによる情報提供



Kawanami H, Kaku M, et al. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 32: 824-826, 2011

② 避難所のリスクアセスメントの実施

342か所の避難所のリスクアセスメントの実施と感染対策マニュアルの作成

避難所リスクアセスメントと改善支援


- ① 居住区域
- ② 休園管理
- ③ 食器管理
- ④ 自治管理
- ⑤ 手指衛生の状況
- ⑥ 消毒薬の使用法
- ⑦ トイレなどの環境整備



分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」


分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀末満夫

③ 各種マニュアル・ポスターの作成と配布・ホームページ掲載



2. 地域支援の実際: アウトブレイク対応支援

気仙沼・名取市の避難所でのインフルエンザアウトブレイク事例への対応

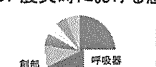


複合的な感染対策の実践
 ・手指衛生・咳エチケットなどの感染予防対策の徹底
 ・飛沫感染対策の徹底
 ・抗インフルエンザ薬の予防投与

Post-Tsunami Outbreaks of Influenza in Evacuation Centers in Miyagi Prefecture, Japan

Murakami Hata, Shira Kato, Kazuo Takahashi, Mutsuru Kawahara, Kenjiro Arai, Masahiko Nishida, Mutsuru Kawahara, Takashi Kawanishi, Masahiko Yamada, Shinya Iwano, Hajime Kawanishi, Yoshiko Ito, Mutsuru Kawahara, Yoshiko Hoshino, and Mutsuru Kaku

3. 震災時における感染症疾患の疫学解析



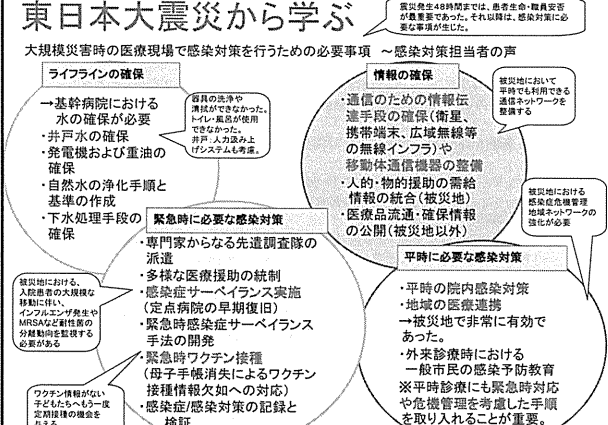
前部 呼吸器 n=124

震災時の大病院搬送入院患者における感染症疾患の疫学的特徴の解析

* 呼吸器感染症が67%を占める
 誤嚥性肺炎を含む高齢者の肺炎
 肺炎球菌が原因菌であることが多い
 レジオネラ肺炎例・破傷風症例

東日本大震災から学ぶ

大規模災害時の医療現場で感染対策を行うための必要事項 ~感染対策担当者の声



震災発生48時間までは、患者生命・職員安全が最優先であった。それ以降は、感染対策に必要な事項が生じた。

情報の確保

通信のための情報伝達手段の確保(衛星、携帯端末、広域無線等の無線インフラ)や移動体通信機器の整備
 ・人的・物的援助の需給情報の統合(被災地)
 ・医療品流通・確保情報の公開(被災地以外)

平時に必要な感染対策

・平時の院内感染対策
 ・地域での医療連携
 →被災地で非常に有効であった。
 ・外来診療時における一般市民の感染予防教育
 ※平時診療にも緊急時対応や危機管理を考慮した手順を取り入れることが重要。

緊急時に必要な感染対策

・専門家からなる先遣調査隊の派遣
 ・多様な医療援助の統制
 ・感染症サーベイランス実施(定点病院の早期復旧)
 ・緊急時感染症サーベイランス手法の開発
 ・緊急時ワクチン接種(母子手帳消失によるワクチン接種情報欠如への対応)
 ・感染症/感染対策の記録と検証

ライフラインの確保

→基幹病院における水の確保が必要
 ・井戸水の確保
 ・発電機および重油の確保
 ・自然水の浄化手順と基準の作成
 ・下水処理手段の確保

被災地における

入院患者の大規模な移動に伴い、インフルエンザ発生やMRSAなど耐性菌の分離動向を把握する必要がある

国立国際医療研究センター

国立国際医療研究センターについて

災害被災地における医療支援活動マニュアル

「平成18年度 厚生労働省研究費補助金 特別研究費」「新築中地味取組を促進する研究費」に関する調査研究
 「自然災害発生時における医療支援活動マニュアル」

「平成22年度厚生労働省研究費補助金 感染症・インフルエンザ等の院内感染対策に関する研究」避難所における感染対策マニュアル

参考文献: 東北感染制御ネットワーク 作成

「感染予防のためのガイドライン ver.1.0」(2011.3.16)
 「院内感染対策における重症肺炎リスク管理の改善と検証」(2011.3.26)
 「避難所における感染症発生時のポイント(医療従事者用)」(2011.3.24)
 「避難所における感染症発生時のポイント(住民用)」(2011.3.24)
 「避難所における感染症発生時のマニュアル」(2011.3.28)
 「福島県十周年防災・防災行政評価委員会より報告された被災地支援について」(2011.3.29)

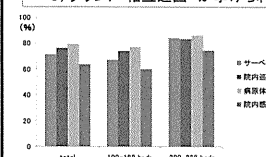
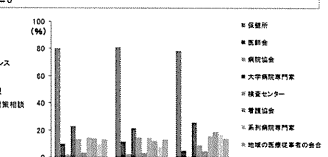
消毒と滅菌のガイドライン

最新 感染症対策のガイドライン

中小規模医療施設の院内感染防止対策活動および感染症に関する地域連携アンケート結果報告 (切替)

100~299床の医療施設を対象にアンケート調査を行い、823施設より回答を得た(回答率41.2%)。

- 院内感染対策組織について、院内感染対策委員会は99.5%、院内感染対策チームは56.1%の施設で設置されていた。院内感染対策活動は、中小規模医療施設でも活発に行われていた。(図1)
- 院内感染対策に関する相談先は、保健所が最も多かった。(図2)
- 地域ネットワークの窓口として保健所を希望する施設が最も多かった。
- 地域ネットワークに期待することとして、1)情報交換・情報提供(地域の感染症流行状況、耐性菌)、2)相談受付、3)指導・アドバイスの提供、4)勉強会・研修会の開催、5)ラウンド・相互巡回が挙げられた。

院内感染対策地域支援ネットワークの現状 アンケートを行うための項目の抽出

東京医療保健大学(大学院 大久保 應 院内感染対策地域支援ネットワークのパターン

(地域支援グループ方式)
 ・特定機能病院、臨床研修病院などの中核病院が行政区域の中でネットワークを作り、中小病院がそれぞれ連携する方式

(地域連合方式)
 ・地域を定めて、数病院ごとにネットワークを作る方式

(中核病院単独方式)
 ・一つの地域の中核病院を核として、中小病院が参加する方式

(日本環境感染学会方式)
 ・日本環境感染学会の認定教育施設を核とする方式

(研究会方式/国立大学病院方式)
 ・いくつかの病院が自主的に集まってネットワークを形成する方式
 地域を無視して、全国的な範囲でネットワークを構成する

(その他)

主な調査項目

| | |
|--------------------------------|---------------------|
| 感染対策の整備状況 | 院内感染地域支援ネットワークについて |
| 1. 病院の基本情報 | 1. 地域支援ネットワークの設立時期 |
| 2. 感染防止対策加算の施設基準の届出 | 2. 地域支援ネットワークとの係わり |
| 3. 院内感染対策委員会の構成 | 3. ネットワークの形態 |
| 4. 委員会の開催頻度 | 4. 参加医療機関数 |
| 5. ICTの存在と組織内容 | 5. お互いの交流状況 |
| 6. ICD, JCN, BCICPS, ICMTなどの認定 | 6. Q&Aの実施状況 |
| 7. ICTの活動内容 | 7. Q&Aのデータベース化 |
| 8. 病棟ラウンドの頻度と内容 | 8. アウトブレイクへの対応 |
| 9. 部署ごとの感染対策推進者の状況 | 9. 相互訪問による問題点の把握と改善 |
| 10. 院内感染対策マニュアルの存在 | 10. 病院間の人の交流 |
| 11. マニュアルの改定状況 | 11. 定期的刊行物の有無 |
| 12. サーベイランスの種類と実施状況 | 12. ネットワーク運営経費の問題 |
| 13. 薬剤耐性菌の種類と検出状況 | 13. 中小病院に対する支援状況 |
| 14. 感染対策のための研修会の開催状況 | 14. レットワーク形成における問題点 |
| 15. 抗菌薬の使用状況の把握 | 15. その他の実施事項および問題点 |

本研究の目的とこれまでの成果

新潟大学大学院小児科学分野齋藤昭彦

- 目的
- 成人とは感染の伝播経路の異なる疾患の多い小児専門医療施設において、医療関連感染症の現状の把握を把握
- 上記から見えてくる現状と課題を明らかにし、医療関連感染症を減少させるための対策を検討
- 成果
- 小児医療専門施設における2009-2010年シーズンのAH1N1インフルエンザ感染症対策の取りまとめ
- 上記から浮かび上がる問題点とその解決のための提言(学会、専門誌など、添付参照)
- 国内の小児医療専門施設において発生した医療関連感染症に対する個別指導(NICUIにおけるMRSA対策、多剤耐性菌発生時の対応など)

来年度の課題

- 日本の小児専門医療施設における多剤耐性菌の現状の把握(MRSA, ESBL産生グラム陰性桿菌、多剤耐性緑膿菌など)
- 上記の現状から浮かび上がる課題への取り組み
- 行政施策への貢献の可能性として、小児専門医療施設における病院関連感染対策のための指針の作成

インフルエンザ(H1N1)2009インフルエンザ流行期間中の施設内感染対策と重症例への対応に関する調査

防衛医科大学校 内科学(感染症・呼吸器)川名明彦

- 目的
 - インフルエンザ(H1N1)2009流行中の各医療機関における感染対策を検討する¹⁾。
 - 同時期のインフルエンザ肺炎の病態について検証する²⁾。
- 方法
 - 各医療機関へのアンケート方式による調査
- 結果
 - パンデミックに際し、ほとんどの施設で対策部署の設置などの強化対策がとられた。
 - パンデミック初期には厳しい感染対策を採用し、情報の蓄積に合わせて次第にその内容を緩和した施設が多かった。
 - ほとんどの施設がマスク等感染対策用機材の備蓄を独自に行っていた。
 - 肺炎合併例にはほとんど抗インフルエンザウイルス薬が投与されていた。
- 考察
 - 新型インフルエンザの出現当初は厳しい感染対策を採用し、情報の蓄積に合わせて次第にその内容を緩和するという対応は現実的かつ賢明なものと思われる。
 - 各施設が独自に感染対策用器材の備蓄を行っており、この分野への行政的な支援が必要と考えられる。
 - 重症化予測因子、適切な治療等につき今後の検証が必要である。

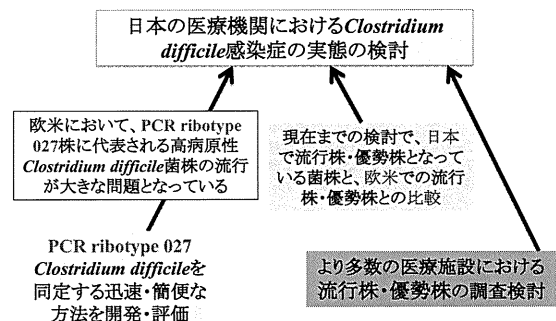
1. 藤倉、切替、川名. 新型インフルエンザ流行期間中の施設内感染対策. 環境感染学会誌 (in press)
2. Y. Fujikura, S. Kawano, M. Shinoda, Y. Kozuka, Y. Hara, K. Mito, T. Mameda, M. Shimizu, S. Kanoh, & S. Izawa. Influenza Pneumonia Among Adult Patients in Japan: A Large-Scale Investigation. ATS-2011 International Conference, Denver, U.S.A, May13-18, 2011

医療施設内における immunocompromised host の感染症とその対策

- 目的
 - 入院患者のカンジダ血症の背景と対策を検討する¹⁾。
 - AIDS患者の日和見感染症の病態と診断法につき検討する²⁾。
- 方法
 - 自施設における症例を対象としてretrospectiveに解析を加えた。
- 結果
 - 菌種はC.albicansが38例(55.9%)で最多であり, C.parapsilosis 20例(29.4%), C.glabrata 5例(7.4%), C.krusei 2例(2.9%)などが認められた。
 - 背景因子としては血管内留置カテーテルの使用が62例(91.2%)と最多であり, その他に発症前抗菌薬使用 46例(67.6%), 固形癌患者 25例(36.8%), 腹部手術後 21例(30.9%)などが認められた。
 - AIDSに合併した肺ノカルジニア症の事例を報告した。
- 考察
 - 入院患者のカンジダ敗血症対策として、カテーテル感染予防等が重要である。
 - AIDSに合併した肺ノカルジニア症の診断にEBUS-TBNAが有効であった。

1. 藤倉雄二、船橋篤、原悠、三木田穂、前田成哉、川名明彦. 当院における過去3年間のカンジダ血症に対する臨床的検討. 第60回日本感染症学会日本地方学会集會(山形) 2011.10.
2. Y. Fujikura, A. Kawano, et al. A case of Nocardia asteroides infection in a patient with HIV/AIDS diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). Internal Medicine (in press)

国立感染症研究所 加藤はる



Kato, H. & Arakawa, Y. (2011) Clostridium difficile. J Med Microbiol. 60:1126-1130.

H23 成果概要分担研究者(西岡みどり)

I 研究の意義

- (1) 中小規模医療施設におけるサーベイランスの推進
- (2) 新型インフルエンザ発生時における効果的なリスクコミュニケーションの推進
- (3) 避難所における感染対策の推進

II 23年度の成果と次年度の目標

(1) 『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)2009年7月10日改訂4版』改訂に向けた調査を実施した。次年度は結果をもとに手順書を検証し改訂する。

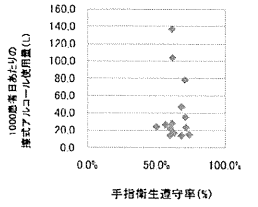
同[手順書]を用いて、A県内の7つのNICUにおける手指衛生遵守率、擦式アルコール製剤使用量、新規MRSA検出率を前向き調査(継続中)

中間結果

- 遵守率のフィードバック前後の調査を実施
- 手指衛生遵守率: 中央値62.2%(範囲49.9-73.8%)
- 100患者日あたりの擦式アルコール製剤使用量: 中央値25.1L(範囲13.9-136.7L)
- 新規MRSA検出率: 中央値2.4件/1000件/1000patient-days(範囲0.0-9.2件/1000patient-days)
- 各変数間に有意な相関なし

考察

- 手指衛生遵守率はばらつきが少ない。
- 擦式アルコール製剤の使用量はばらつきが大きい。手指衛生方法の選択基準の違いや、重症度などの交絡因子を調整する必要がある。



$\rho=0.02, p=0.95$
1,000患者日あたりの擦式アルコール製剤使用量と手指衛生遵守率の分布

(2) 2009年のインフルエンザパンデミックにおけるリスクコミュニケーション(RC)に関する調査、および未知の感染症発生時のRCに関する体系的な文献レビューを実施した。次年度はこれらの結果をもとに感染管理看護師の効果的なRCのあり方についてまとめる。

① 2009年のインフルエンザパンデミックにおけるリスクコミュニケーション(RC)に関する調査

全国の感染症指定医療機関549施設の感染管理看護師ICNを対象に質問紙調査を実施し、198施設(36.0%)より回答を得た。分析は多変量解析を実施した。(新規性: 病院内のRCの実態)

主な結果

- ICNによる病院内職員とのRC実施率は平時20-28%、発生初期51-57%、蔓延期51-55%
- ICNによる新型インフルエンザ発症職員や病院外組織とのRC実施率も高くはなかった
- 発生初期のRC実施と関連のあった平時の感染活動: 連絡手段、勤務体制、外部組織との窓口担当、病院内コンサルテーション活動、など

② 未知の感染症発生時のリスクコミュニケーションに関する体系的な文献レビュー(国立病院看護研究学会誌に投稿し査読終了、3月発行誌に掲載予定)

英論文27件、和論文47件を検討

結果

- RC実施の前提条件: システム、人員、訓練が不可欠
- RCの具体的な内容: 発生状況と対策に関する情報交換
- RCと同時に配慮すべき: 不安対応、倫理的配慮

(3) 『避難所における感染対策マニュアル2011年3月24日版』を作成公開し、7月に宮城県の感染管理認定看護師と懇談会を開催して聞き取りを行った。次年度は聞き取り結果をもとに改訂を行う。

行政施策への貢献の可能性

1. 分担研究者(賀来)を中心に研究班が一体となって被災地における感染症対策の推進している。
2. 平成23年厚労省医政局指導課長通知「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」の周知・実態が明らかとなる。
3. 特に同上の地域支援ネットワーク構築に向けて、その在り方を具体的に提示できるものとする。
4. 感染症危機管理システム構築の推進で、安心・安全の医療のいっそうの進展に寄与する。
5. 研究代表者、大久保と賀来は厚労省の院内感染中央会議の構成員であり、川名は同省新型インフルエンザ対策専門家会議医療部門の委員であるため、医療現場の問題点はただちに建設的な施策への提言として活用できる。

平成23年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業『成果概要』

研究課題：インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築課題番号：H22-新興-一般-004予定期間：H22年度からH24年度まで研究代表者：石井 健所属研究機関：独立行政法人・医薬基盤研究所所属部局：創薬基盤研究部・アジュバント開発プロジェクト職名：プロジェクトリーダー年次別研究費(交付決定額)：1年目 32,500,000 円 2年目 30,550,000 円**I. 研究の意義**

インフルエンザワクチンの安全性、有効性の向上に科学的根拠を持たせ、下記の5つの課題を解決することによりワクチン開発研究、審査行政に貢献する。

(1) インフルエンザワクチンは作用機序に基づいた有効性、安全性の判断基準となるような理論基盤が非常に脆弱である。

(2) インフルエンザワクチンの作用機序を分子、生体のレベルで解明することは、すなわちワクチンそのものの有効性、安全性の理論基盤になりうる。

(3) 注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における判断基準の相違を知る必要がある。

(4) ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果の科学的根拠を示す必要がある。

(5) ワクチンの「真」の有用性を示すため、ヒト検体を用いた臨床研究で証明する必要がある。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 本研究は、多岐にわたるインフルエンザワクチンの種類、投与方法、アジュバントによる免疫原性誘導のメカニズムの相違点や、副反応および副作用と呼ばれる現象の作用機序を解明することにより、より安全で有効性の高いインフルエンザワクチン開発に必須な生物学的、医学的理論基盤を構築することを目的とする。

(2) 関連する世界的な先端研究を推進している免疫学、ワクチン学、感染症学、小児科学専門家がマトリックス状に研究を展開するテーマを核として、他の厚労科研関連研究班や異分野の研究者とも積極的交流を図る。その結果、次世代型インフルエンザワクチン開発研究者クラスターが形成され、新たなワクチン研究のブレイクスルーと効率のよいワクチン開発が期待される。

(3) 本研究で得られた知見や知識を、定例の報告だけでなく、公開討論やワークショップなどを科学者、一般向けに開催して議論を深めるとともに啓蒙を図る。その結果として国民に対し、インフルエンザワクチンによる国の感染対策を「基礎と臨床のエビデンス」に基づいた理論基盤に基づいて提供することが可能になると期待される。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者(石井 健)

(1) 各種インフルエンザワクチンの免疫学的機序を生体レベルで証明し、ヒトでの現象との関連性を示した (Koyama S et al *Science Translational Medicine* 2010 など, 図1参照)。

(2) インフルエンザワクチンにて最も汎用されているアラムアジュバントの作用機序の一端を解明した (Marichal T et al. *Nature Medicine* 2011, Kuroda E et al, *Immunity* 2011)

(3) 本研究内容の「議論を深め」、「啓蒙を図る」一環として、ワクチンフォーラム2010を開催し、本研究班主催のアジュバントワークショップにてアジュバント開発研究の新展開や審査行政への提言を行い、また、本研究班を中心に「次世代アジュバント研究会」を発足させ、アカデミアのアジュバント研究者、企業の開発担当者、PMDAの審査担当者を招き相互の意見交換を行った。またアジュバント研究のアウトリーチ活動も積極的に行い、研究室の一般公開、アジュバントに特化した専門書の発行、アジュバントに関する講演会などを行った。平成23年度のワクチン学会にて本研究内容を主としたシンポジウムも開催予定である。

・研究分担者(神谷齊(故)、中山哲夫、熊谷卓司、石井健)

(1) ワクチン接種後の小児の発熱の疫学的解析を行う目的で先の研究 (BK-PIFA/KIB-PIAの健康小児を対象とした臨床試験：代表研究者 神谷齊) で見られた発熱者の血清を使用して、その原因を探るため血中の炎症性・発熱性サイトカイン、マイクロRNA等の検討をするための臨床研究を開始

し一部のデータを解析した。結果として、ワクチンによる獲得免疫の誘導は自然免疫により調節されており、H5N1 パンデミックワクチンの小児臨床試験の結果高い発熱率を示したものの良好な免疫応答を誘導していた。今回の研究で H5N1 パンデミックワクチン (アルミ添加全粒子不活化抗原: WIV+Alum)は IFN- α , IL-1 β , IL-6, TNF- α を誘導していることが高い発熱率を示したものの良好な免疫応答を示したことに関連すると思われる。

(2) 上記のH5N1全粒子ウイルスおよびアラムアジュバントによる小児のみ、かつ1回目免疫のみでの発熱に関し、マウスでの再現実験を行うため新たにマウス体温と行動を計時的に記録する装置を開発した(特許申請済)。

・研究分担者(庵原 俊昭)

(1) 2009/10 シーズンに妊婦にインフルエンザワクチンを接種することで効果的な免疫誘導が確認できた。また、妊婦と同じレベルの抗体価が児に移行することを確認した。また、特別な有害事象は認められなかった。以上の結果から、妊婦にインフルエンザワクチンを接種することで、6ヶ月未満児のインフルエンザ予防が期待される。

(2) 今年度は、Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)同時接種翌日に発熱した8例を対象に発熱の誘因を検討した。8例中6例は好中球増多を伴う白血球数の増加があり、CRPは0.7~2.3と少し上昇していた。

(3) 2010/11 シーズンに沈降インフルエンザワクチン接種を予定しており、1回目接種を受ける前、受けた翌日、2回目接種を受ける前(初回接種3週後)、受けた翌日、2回目3週後に血清を採取し、臨床症状とサイトカインの動きについて検討する。倫理審査委員会の承認を受けている。

・研究分担者(清野 宏)

(1) ナノゲル型デリバリーシステムを用いて、インジュウム標識¹¹¹I n ワクチンやアジュバントのマウス鼻腔上皮細胞等への挙動を検討したところ、マウス鼻腔上皮細胞上へのワクチンの保持時間の大幅延長という点で、CTと同様の効果が認められた。さらに、新たに開発した18F-PET、インジュウム標識¹¹¹I n法を用いてワクチン、アジュバントの可視化解析に成功した。

(Nochi T et al, *Nature Material* 2010, Tokuhara D et al *PNAS* 2010)

・研究分担者(長谷川 秀樹)

(1) 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 経鼻ワクチンの効果をカニクイザルを用いて調べた。

(2) 経鼻投与インフルエンザワクチンにより、感染防御能力が1年以上持続する事、clade の異なるワクチン株による交叉防御効果が有ること、さらに clade の異なるワクチン株による追加免疫により広い交叉防御効果が有ることがカニクイザルで示された。

・研究分担者(迫田 義博)

H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの抗原変異株が、鶏にワクチンを接種している国で出現している。我々は、グローバルサーベイランスを実施し、これらの抗原変異株を分離・同定した。これらの抗原変異株に対して、現在国内に備蓄されている H5 亜型鳥インフルエンザワクチンの発症防御効果が十分でないことを明らかにした。その理由として、抗原変異株と従来のワクチン株 (Vac-3 株) との間に大きな抗原性のずれがあることがわかった。今後の鳥インフルエンザのワクチン戦略としては、従来の Vac-3 ワクチンの抗原量を増やすか、もしくは抗原変異株をワクチン株として追加した2価ワクチンを準備する必要がある。

IV. 平成24年度の課題

<課題1: ワクチン・アジュバントの有効性と安全性を定義する分子レベルでの理論基盤構築>

生体、特に経鼻的に免疫した際のワクチンを取り込む細胞はなにか、アジュバントの自然免疫シグナルを伝える細胞がなにかを同定し、また、どのようなエフェクター因子(液性因子、細胞間相互作用を含む)が関与しているか、免疫学的、分子生物学的手法を用いて解析する。

<課題2: 注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における相違点の理論基盤構築 >

マウスとヒトの鼻腔、口腔のワクチン免疫機能の相違点や上気道、下気道の感染免疫、ワクチン免疫機構の解明を分子生物学的手法、細胞免疫学的手法なども用い行う。具体的には インジュウム標識¹¹¹I n と 18F 蛋白 PET を併用して、最初にマウスを用いてワクチンとアジュバントの体内動態・脳内移行を試験するほか、上記試験系を駆使して、ヒトに近いサルを用いてワクチンとアジュバントの体内動態・脳内移行を試験する。

＜課題3：ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果についての科学的根拠とその応用＞
H5N1のワクチンにおいてCladeの異なるワクチンの接種順序により交叉防御能が変わるかどうかといった問題に対し、マウスを用いた実験系で接種順序による交叉防御能の違いを皮下接種及び経鼻接種を比較する事により検討を行う。

＜課題4：ワクチンアジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索＞
H5N1のワクチンの小児臨床試験で見られた発熱者の血清を使用して、その原因を探るため血中の炎症性・発熱性サイトカイン、miRNA等の解析を行う。

＜課題5：ワクチンの「真」の有用性をヒトの検体を用いた免疫学的方法で検討する臨床研究＞
種々のH5N1ワクチンの形態（全粒子不活化、全粒子不活化+アルミアジュバント、スプリット、その他）を作製し各年齢層のヒト末梢リンパ球を培養しワクチン抗原で刺激し産生されるサイトカインを網羅的に解析する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) ワクチン接種において見られる副反応と免疫原性との関連を明確にすることで、より安全でかつ効果的なワクチン開発研究および審査行政、予防接種行政に貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文(査読英語原著・ガイドライン・マニュアル等))

研究代表者 (石井 健)

1. Aoshi T, Koyama S, Kobiyama K, Akira S, **Ishii KJ**. Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Current Opinion in Virology*.2011, 1(4):226-232.
2. Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, Lekeux P, Coban C, Akira S, **Ishii KJ**, Bureau F, Desmet CJ. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med*.2011 17(8):996-1002.
3. Kuroda E, **Ishii KJ**, (他6名), Morimoto Y. Silica Crystals and Aluminum Salts Regulate the Production of Prostaglandin in Macrophages via NALP3 Inflammasome Independent Mechanisms. *Immunity*. 2011 34(4):514-26.
4. Ezoe H, (他5名), **Ishii KJ**, Oishi K. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine*. 2011 29(9):1754-61.
5. Koyama S, (他8名), **Ishii KJ**. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med*. 2010 Mar 31;2(25):25ra24.

【著書】 1. Koyama,S. Akira,S. **Ishii,KJ**.“Extracellular Nucleic Acids” edited by Kikuchi and Ryokova *Springer* , 2010

2. 石井健、山西弘一編集 「アジュバント開発研究の新展開」 CMC 出版 2011 年

【特許】(1) 実験用小動物のための体温測定装置および体温測定方法。青枝大貴、石井健、長谷田泰成 特願 2011-102045.

【ガイドライン】

1. 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号(研究分担者)
2. 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号(研究分担者)
3. 「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」発出；平成23年10月31日、薬食審査発1031第1号 (研究分担者)

分担研究者 (中山 哲夫)

1. Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, **Nakayama T**. Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. *J Med Virol* 2009; 81: 1094-1101.
2. Nakamura A, Sakano T, **Nakayama T**, (他9名), Ohta T. Neonatal pertussis presenting as acute bronchitis: direct detection of the Bordetella pertussis using loop-mediated isothermal amplification. *Europ J Ped* 2009; 168 (3) 347-349.
3. Sakata M, Komase K, **Nakayama T**. Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine* 2009; 27: 234-242
4. Shinjoh M, Miyairi I, Hoshino K, Takahashi T, **Nakayama T**. Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine* 2008; 26: 9859-9863
5. Yoshida N, (他9名), **Nakayama T**. Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Med Virol* 2008; 80: 517-523

研究分担者 (清野 宏)

1. Nochi T, (他15名), **Kiyono H**. Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines. *Nat Mater*. 2010 9:572-8.
2. Tokuhara D, (他10名), **Kiyono H**. Secretory IgA-mediated protection against V. cholerae and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic Escherichia coli by rice-based vaccine. *PNAS*. 2010 107:8794-9.

3. Kayamuro H, (他 11 名), **Kiyono H**, (他 4 名) Tsunoda SI Interleukin-1 family cytokines as mucosal vaccine adjuvants for induction of protective immunity against influenza virus.. *J Virol*. 2010 84(24):12703-12.
4. Obata T, (他 21 名), **Kiyono H**. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *PNAS* 2010 20;107:7419-24.

研究分担者 (長谷川 秀樹)

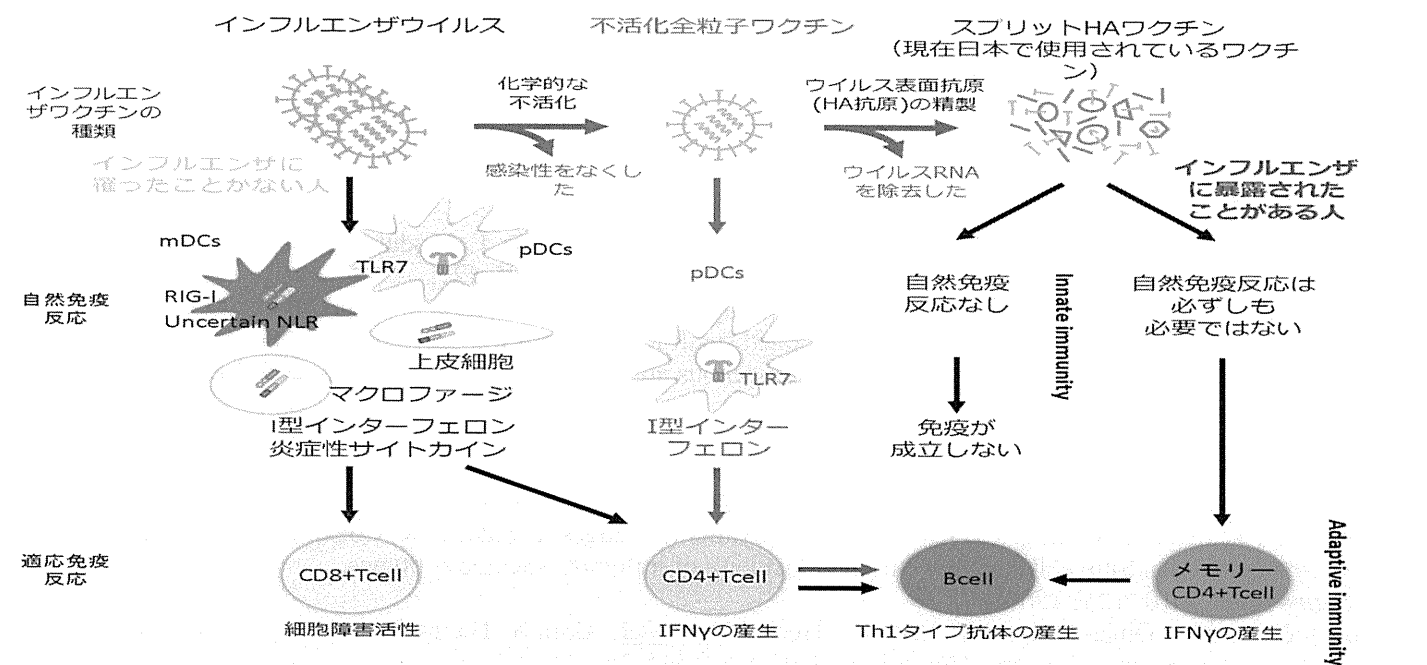
1. Aina A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, **Hasegawa H**. Characterization of Neutralizing Antibodies in Adults After Intranasal Vaccination With an Inactivated Influenza Vaccine. *J Med Virol in press*
2. Aina A, Tashiro M, **Hasegawa H**. Cross-protective immunity against influenza virus infections induced by intranasal vaccination together with a TLR3-mucosal adjuvant. *Hum Vaccin*. 2011 Jan 1;7:174-82
3. Ichinohe T, (他 15 名), **Hasegawa H**. Intranasal administration of adjuvant-combined vaccine protects monkeys from challenge with the highly pathogenic influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2010 Oct;82(10):1754-61
4. Aina A, Ichinohe T, Tamura S, Kurata T, Sata T, Tashiro M, **Hasegawa H**. Zymosan enhances the mucosal adjuvant activity of Poly(I:C) in a nasal influenza vaccine. *J Med Virol* 2010 Mar;82(3):476-84

研究分担者 (迫田 義博)

1. Okamatsu M, Tanaka T, Yamamoto N, **Sakoda Y**, (他 6 名) Kida H. Antigenic, genetic, and pathogenic characterization of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from dead whooper swans (*Cygnus cygnus*) found in northern Japan in 2008. *Virus Genes*, 41. 351-357. 2010
2. **Sakoda Y**, (他 16 名), Kida H. Characterization of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus strains isolated from migratory waterfowl in Mongolia on the way back from the southern Asia to their northern territory. *Virology*, 406. 88-94. 2010
3. **Sakoda Y**, (他 17 名), Kida H. Reintroduction of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus by migratory water birds, causing poultry outbreaks in 2010-2011 winter season in Japan. *J Gen Virol*, 2011 in press
4. Nomura N, **Sakoda Y**, (他 9 名), Kida H. Characterization of avian influenza viruses isolated from domestic ducks in Vietnam in 2009 and 2010. *Arch Virol*, 2011 in press
5. Nomura N, **Sakoda Y**, Soda K, Okamatsu M, Kida H. An H9N2 Influenza Virus Vaccine Prepared from a Non-Pathogenic Isolate from a Migratory Duck Confers Protective Immunity in Mice against Challenge with an H9N2 Virus Isolated from a Girl in Hong Kong. *J Vet Med Sci*, 2011 in press
6. Samad RA, (他 10 名), **Sakoda Y**, Kida H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 influenza virus strain from the influenza virus library conferred protective immunity to chickens against the challenge with antigenically drifted highly pathogenic avian influenza virus. *Jpn J Vet Res*, 59. 23-29. 2011

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

図1. インフルエンザワクチンの免疫学的機序の解明：研究代表者 石井 健



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

平成 8-12 年 米国連邦政府保健省食品薬品局 (FDA) 生物製剤ワクチン部門
 平成 12-15 年 米国連邦政府保健省食品薬品局 (FDA) 生物製剤ワクチン部門
 平成 15-20 年 科学技術振興機構 ERATO 審良自然免疫プロジェクト (大阪大学微生物病研究所)
 平成 18-22 年 大阪大学 微生物病研究所難治感染症対策研究センター 分子原虫学分野
 平成 19-22 年 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学
 平成 22 年-現在 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター・主任研究者 (招へい教授)
 平成 22 年-現在 (独) 医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト・リーダー

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

| | |
|---------------------------|--------|
| 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター | 審良静男教授 |
| 大阪大学 微生物病研究所難治感染症対策研究センター | 堀井俊宏教授 |
| 大阪大学 蛋白質研究所 | 中川敦史教授 |

・主な研究課題

- 1) 文部科学省・科研費・基盤B ワクチントラフィックとシグナル伝達 (代表) H21-23
- 2) 文部科学省・地域科学技術振興施策・知的クラスター創成事業
ワクチン臨床開発へ向けた基盤組織の構築 (分担) H19-23
- 3) 文部科学省・ターゲットタンパク研究プログラム・課題A
「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」(代表) H19-23
- 4) 科学技術振興機構・戦略的創造研究事業・CREST・研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」
「DDS 粒子のナノ界面と鳥インフルエンザワクチン等への応用」(分担) H20-25

・これまでの研究実績

【原著論文】

1. Kobiyama K, Jounai N, **Ishii KJ**, Horii T, Suzuki K, Ryo A, Takeshita F. Modulation of Intracellular Signaling Using Protein-Transduction Technology. *Crit Rev Immunol*. 2010; 30(5):395-421.
2. Yamaguchi T, Kawabata K, Kouyama E, **Ishii KJ**, Katayama K, Suzuki T, Kurachi S, Sakurai F, Akira S, Mizuguchi H. Induction of type I interferon by adenovirus-encoded small RNAs. *PNAS* 2010 107(40):17286-91.
3. Coban C, Horii T, Akira S, **Ishii KJ**. TLR9 and endogenous adjuvants of the whole blood-stage malaria vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2010 9(7):775-84.
4. Horii T, Shirai H, Jie L, **Ishii KJ**, Palacpac NQ, Tougan T, Hato M, Ohta N, Bobogare A, Arakaki N, Matsumoto Y, Namazue J, Ishikawa T, Ueda S, Takahashi M. Evidences of protection against blood-stage infection of Plasmodium falciparum by the novel protein vaccine SE36. *Parasitol Int*. 2010 59(3):380-6.
5. Kobiyama S, Aoshi T, Tanimoto T, Kumagai Y, Kobiyama K, Tougan T, Sakurai K, Coban C, Horii T, Akira S, **Ishii KJ**. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med*. 2010 2(25):25ra24.
6. Coban C, Yagi M, Ohata K, Igari Y, Tsukui T, Horii T, **Ishii KJ**, Akira S. The malarial metabolite hemozoin and its potential use as a vaccine adjuvant. *Allergol Int*. 2010 59(2):115-24.
7. Coban C, Igari Y, Yagi M, Reimer T, Koyama S, Aoshi T, Ohata K, Tsukui T, Takeshita F, Sakurai K, Ikegami T, Nakagawa A, Horii T, Nuñez G, **Ishii KJ**, Akira S. Immunogenicity of whole-parasite vaccines against Plasmodium

- falciparum involves malarial hemozoin and host TLR9. *Cell Host Microbe*. 2010 7(1):50-61.
8. Coban C, **Ishii KJ**, Akira S. Immune interventions of human diseases through toll-like receptors. *Adv Exp Med Biol*. 2009;655:63-80.
9. Reimer T, Shaw MH, Franchi L, Coban C, **Ishii KJ**, Akira S, Horii T, Rodriguez A, Núñez G. Experimental cerebral malaria progresses independently of the Nlrp3 inflammasome. *Eur J Immunol*. 2010 40(3):764-9.
10. Kobiyama K, Takeshita F, Jounai N, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, **Ishii KJ**, Kawai T, Sasaki S, Hirano H, Ishii N, Okuda K, Suzuki K. Extrachromosomal histone H2B mediates innate antiviral immune responses induced by intracellular double-stranded DNA. *J Virol*. 2010 84(2):822-32.
11. McWhirter SM, Barbalat R, Monroe KM, Fontana MF, Hyodo M, Joncker NT, **Ishii KJ**, Akira S, Colonna M, Chen ZJ, Fitzgerald KA, Hayakawa Y, Vance RE. A host type I interferon response is induced by cytosolic sensing of the bacterial second messenger cyclic-di-GMP. *J Exp Med*. 2009 ; 206(9):1899-911.
12. Koyama S, Coban C, Aoshi T, Horii T, Akira S, **Ishii KJ**. Innate immune control of nucleic acid-based vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2009 8(8):1099-107.
13. Abe T, Kaname Y, Wen X, Tani H, Moriishi K, Uematsu S, Takeuchi O, **Ishii KJ**, Kawai T, Akira S, Matsuura Y. Baculovirus induces type I interferon production through toll-like receptor-dependent and -independent pathways in a cell-type-specific manner. *J Virol*. 2009 83(15):7629-40.
14. Oma K, Zhao J, Ezoe H, Akeda Y, Koyama S, **Ishii KJ**, Kataoka K, Oishi K. Intranasal immunization with a mixture of PspA and a Toll-like receptor agonist induces specific antibodies and enhances bacterial clearance in the airways of mice. *Vaccine*. 2009 27(24):3181-8.
15. Kobiyama K, Takeshita F, **Ishii KJ**, Koyama S, Aoshi T, Akira S, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Yamanaka Y, Hirano H, Suzuki K, Okuda K. A signaling polypeptide derived from an innate immune adaptor molecule can be harnessed as a new class of vaccine adjuvant. *J Immunol*. 2009 ;182(3):1593-601.
16. Ishii, KJ., Akira, S. Potential link between the immune system and metabolism of nucleic acids. *Curr. Opin. Immunol*. (2008) 20(5):524-529.
17. Ishii, KJ., Koyama, S., Nakagawa, A., Coban, C., Akira, S. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe*. (2008) 3(6):352-363.
18. Uematsu, S.,(他 11 名), Ishii, KJ., Akira, S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by LPDCs expressing TLR5. *Nat. Immunol*. (2008) 9(7):769-776.
19. Ishii, KJ.,(他 9 名), Akira, S. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* (2008) 451(7179):725-729.

【総説】

1. 青枝大貴、石井健。ワクチンを考えるうえで必要な免疫の知識。臨床検査 (2010) 54(11):1220-1229.
2. 小檜山康司、石井健。DNA センサーとその生理的意義。細胞工学 (2010) 29(10):1004-1013.
3. 小山正平、石井健。ワクチンアジュバントの必要性和安全性。医学のあゆみ (2010) 234(3):217-221.
4. 小檜山康司、石井健。自然免疫とワクチン開発。医学のあゆみ (2010) 234(5):608-614.
5. 小檜山康司、石井健。新しいワクチン開発 アジュバントに関する最新の話。臨床と微生物 (2010) 37(3):187-194.
6. 小山正平、貫和敏博、石井健。インフルエンザウイルスワクチンの考え方と自然免疫。分子呼吸器病 (2010) 14(1):42-45.
7. 小山正平、河越龍方、審良静男、石井健。DNA ワクチンの作用機序。蛋白質・核酸・酵素 (2009) 54(8):1096-1100.
8. 青枝大貴、石井健。DNA ワクチンの基礎と作用機序。ファルマシア (2009) 45(6):531-535.
9. 小山正平、石井健。核酸による免疫制御を活用したワクチン開発。化学療法の領域 (2009) 25(6):1362-1368.
10. 小山正平、審良静男、石井健。細胞内 DNA 受容体。Medical Science Digest (2009) 35(1):2-4.

11. 小山正平、審良静男、石井健。ウイルス感染防御における TLR と RLR の役割。臨床免疫・アレルギー科(2008)50(6):715-720.
12. 青枝大貴、小山正平、チョバン・ジェヴァイア、石井健。DNA ワクチンのあらたな免疫学的作用機序。医学のあゆみ(2008)227(5):387-392.
13. 小山正平、石井健、審良静男。ワクチンとアジュバント。インフルエンザ(2008)9(4):283-291.
14. 小山正平、ジェバイア・チョバン、審良静男、堀井俊宏、石井健。ウイルスワクチン用のアジュバント。Virus Report(2008)5(1):74-81.
15. 小山正平、審良静男、石井健。核酸による自然免疫制御とワクチン開発。小児感染免疫(2008)20(1):33-41.

【著書】

1. **Koyama, S., Akira, S., Ishii, KJ.** "Extracellular Nucleic Acids" edited by Kikuchi and Ryokova Springer 2010
2. **Ishii, KJ.**, Akira, S. "Nucleic Acids in Innate Immunity" Editor in chief. CRC press, 2008
3. **Ishii, KJ.**, Koyama, S., Akira, S. "Overview: Innate immune response to nucleic acids." Immune response to gene therapy, edited by Roland Herzog, Willey Publisher, 2008
4. **Ishii, KJ.**, Akira, S. "Innate Immunity" Clinical Immunology 3rd Ed. Edited by Rich, Shearer, Fleisher, Schroeder, Weyand, Flew. 2008

【特許権等知的財産権の取得及び申請状況】

- 1) 「免疫活性を有する DNA の同定」(国際特許 W00015768)
- 2) 「ヒト型 CpG DNA の同定」(国際特許 W00151500)
- 3) 「CpG DNA 輸送リポソームの開発」(国際特許 W003040308)
- 4) 特許の名称: 「新規アジュバント」出願番号: PCT/JP2008/69919 (特願 2007-285737) 出願人: 国立大学法人大阪大学、日本全薬工業 発明者: 審良静男、石井 健、チョバン ジェヴァイア、津久井利広
- 5) 特許の名称: 「Zc3ch12 機能抑制物質および自然免疫賦活剤を用いた新規アジュバント」出願番号: 特願 2009-46990 出願人: 国立大学法人大阪大学、 発明者: 審良静男、竹内理、松下一史、石井 健
- 6) 特許の名称: 「新規マラリアワクチン及びアジュバント」出願番号: 特願 2009-111967 出願人: 国立大学法人大阪大学 発明者: 堀井俊宏; 石井健; 東岸任弘

課題名： インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築

| ①研究者名 | ②分担する研究項目 |
|----------------------|--------------------------------|
| 石井健 (研究代表者) | アジュバントの有効性と安全性の理論基盤構築 |
| 神谷齋一→庵原俊昭 (研究分担者) | ワクチン接種後の小児の発熱の疫学的解析 |
| 中山哲夫 (研究分担者) | ヒトにおけるワクチン免疫応答の解析 |
| 清野宏 (研究分担者) | ワクチン有効性、安全性における口腔、気道の粘膜免疫機構の役割 |
| 長谷川秀樹 (研究分担者) | 経鼻ワクチンの有効性と安全性の理論基盤構築 |
| 迫田義博 (研究分担者) | 抗原交差反応のワクチン有効性、安全性への役割 |

背景;

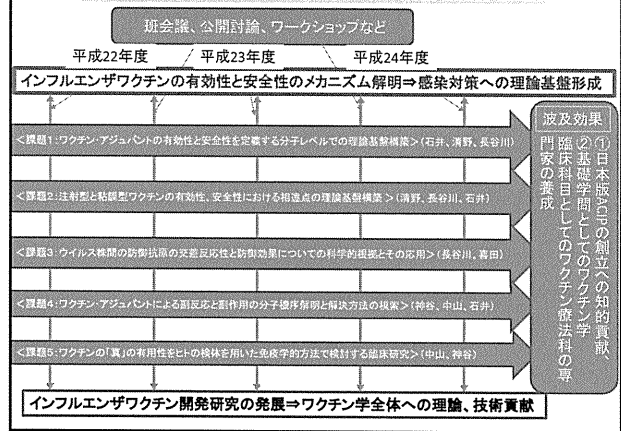
インフルエンザワクチン研究、開発、行政

- インフルエンザワクチンは、季節性のワクチンのみならず、近年の新型インフルエンザ(H1N1)の影響もあり、研究開発が最も盛んで接種対象者数も多い。
- その種類は、生ワクチン、全粒子ワクチン、スプリットHAワクチンなどの剤型、皮下、筋肉、経鼻、舌下などの投与方法、アジュバントの有無に至るまで多岐にわたっている。
- しかしながら、その多岐にわたるワクチンの微生物学的、細胞生物学的、免疫学的な観点から見た「作用機序」は、ワクチンの有効性や安全性の向上にとっては非常に重要であるにもかかわらず、未知の部分が非常に大きい。
- そこでワクチンの基礎研究、開発研究、臨床試験などに携わる研究者、臨床医が集まり、上記の問題も含め、インフルエンザワクチンの安全性と有効性を向上させるにはどうすべきか議論を重ねた。

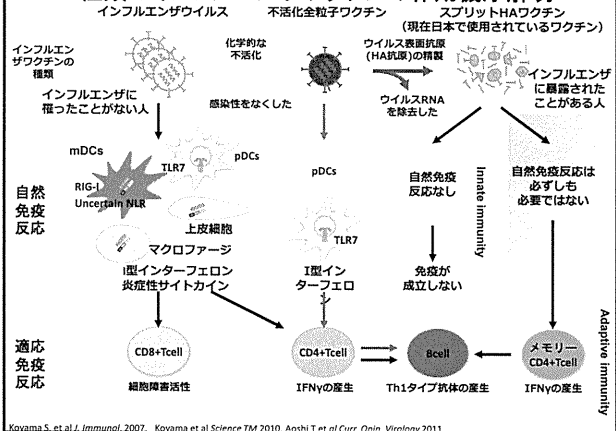
インフルエンザワクチンにおいて臨症的にも重要と思われるが分子から個体レベルでの科学的根拠が特に乏しい研究項目

- ワクチン・アジュバントの有効性と安全性を定義する分子レベルでの理論基盤構築
- 注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における相違点の理論基盤構築
- ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果についての科学的根拠とその応用
- ワクチン・アジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索
- ワクチンの「真」の有用性をヒトの検体を用いた免疫学的方法で検討する臨床研究

必要性及び特色・独自の点および期待される成果



3種類のインフルエンザワクチンの作用機序解明



成果2;アラムアジュバントの新規作用機序の解明

