

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 研究発表会

中間報告 一般 22-24

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

研究代表者 国立感染症研究所 ウイルス第三部長 竹田 誠



平成24年1月30日

麻疹は、伝染力と病原性が非常に強い感染症である。世界の小児の死亡原因の約5%が麻疹による。

世界保健機関(WHO)が中心となって、ワクチン接種を徹底することにより地球規模で麻疹を排除する計画が進められている。

我が国でも平成19年12月「麻疹に関する特定感染症予防指針」が告示され、平成24年度までに麻疹を排除し、その後排除状態を維持する目標が出された。

具体的には、(1)麻疹を全数届出疾患とし、(2)臨床診断だけでなく実験室診断を含めた報告を求め、(3)中高生に2回目の追加接種機会を与える等の施策を促した。

本研究班は、研究活動を通じて、平成24年度までの麻疹排除ならびに排除状態の維持へ向けての科学的、技術的、政策的問題点を明らかにし、そのひとつひとつを解決することにより、麻疹排除の実現を促進することを目的としている。

麻疹対策におけるWHO西太平洋地域事務局ならびにわが国の主な動き

2000年	西太平洋地域：麻疹による推計死亡25,000人	汎アメリカ地域、ヨーロッパ地域 推計死亡<1,000人
2001年	日本、推計20-30万人の大流行	
2003年	西太平洋地域委員会会議決議：R54.R3	国家的計画の策定、2回の麻疹ワクチン接種、サーベイランスや実験室診断の確立・強化
2004年	西太平洋地域事務局麻疹排除のためのガイドライン	「排除」へ向けた運用上の定義と指標(暫定基準)
2005年	西太平洋地域事務局：2012年排除目標を公式に発表	
2006年	日本、2回接種の導入	一回しか接種機会がなかったのは先進国では例外的
2007年	日本、成人例を多数含んだ全国的な大流行	263の学校で休校(大学83、高校73)

麻疹対策におけるWHO西太平洋地域事務局ならびにわが国の主な動き

2007年12月	麻疹に関する特定感染症予防指針(厚生労働省告示第445号)	
2007年	西太平洋地域：麻疹による推計死亡7,000人	
2008年		西太平洋地域：麻疹症例の97%以上が日本と中国から
	中高生への補足的ワクチン接種(3期、4期)	
	定点把握から全数報告へ	症例報告数11,015例

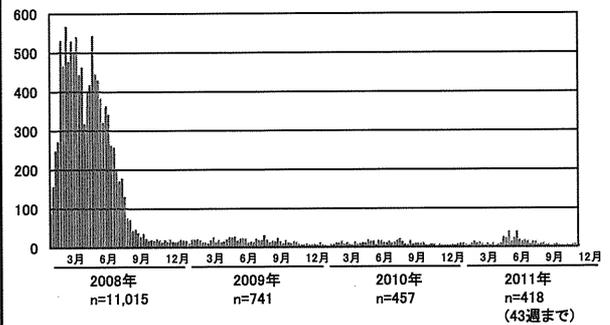
麻疹含有ワクチン接種率

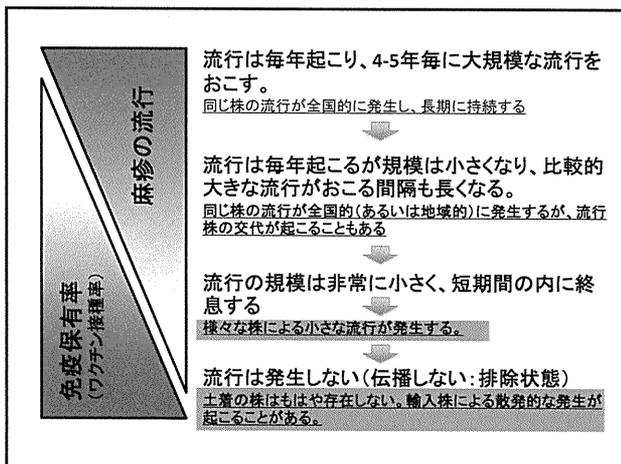
		平成20年度	平成21年度	平成22年度
第1期	生後12-24ヶ月	94.3%	93.8%	95.6%
第2期	5歳以上-7歳未満	91.8%	92.3%	92.2%
第3期 平成20-24年度のみ	中学1年生相当年齢の者	85.1%	85.9%	87.2%
第4期 平成20-24年度のみ	高校3年生相当年齢の者	77.3%	77.0%	78.8%



麻疹患者報告数(名)

感染症発生動向調査(2011年11月2日現在)
 国立感染症研究所感染症情報センター





厚生労働省 健康1111部2号 平成22年11月11日

都道府県 衛生主管部(局)長 殿
政令市 特別区

厚生労働省健康局結核感染症課長

麻疹の検査診断について

日頃より、感染症対策に際し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。
麻疹に関する特定感染症予防指針(平成19年12月28日厚生労働省告示第442号)に基づき、平成24年までに麻疹を排除することを目標として取り組んでおり、その一環として、平成21年1月15日付け厚生労働省健康局結核感染症課連絡「麻疹の検査診断体制の整備について」により、麻疹患者の検査診断の実施に関する体制整備をお願いしているところです。
さて、麻疹患者の検査診断が「抗体検出法」による検査診断に基づいておこなわれますが、麻疹の「抗体検出法」は、麻疹以外の麻疹ウイルス疾患に罹患している場合にも陽性になることがあると指摘されています。このため、麻疹の確定診断には、遺伝子検査(RT-PCR法)を含めた複数の高い検査を実施していく必要があります。
麻疹患者の報告数は、平成20年11,015件、平成21年7,417件、本年3,907件(第40週まで)と顕著に減少しており、麻疹排除に向けた取り組みを進めるためにも、麻疹の正確な診断が一層重要となっております。
今後は、地方衛生研究所及び保健所等が連携して、麻疹患者の発症早期の検体(唾液ぬぐい液、血液、尿)を可能な限り確保し、遺伝子検査を実施するとともに、加添(2007150K8)を参考に、管内の医療機関に、感染症法に基づく麻疹患者の発生と併せて、患者の検体の提出を依頼するようお願いいたします。
なお、都道府県等が行う当該遺伝子検査は、感染症法第15条に基づく検疫的検査の一環として行うことができるものであり、感染症発生動向調査事業の採菌検体の対象となります。

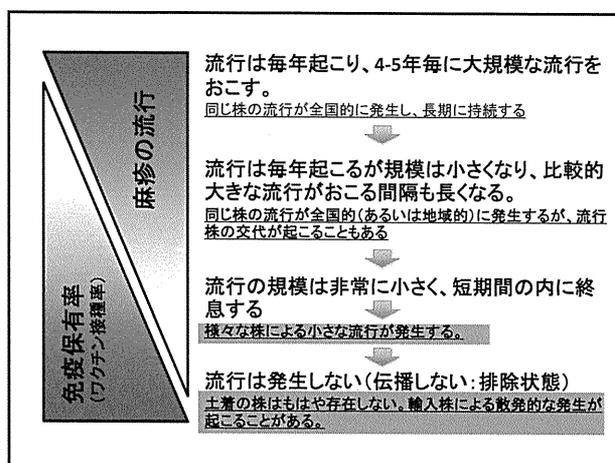
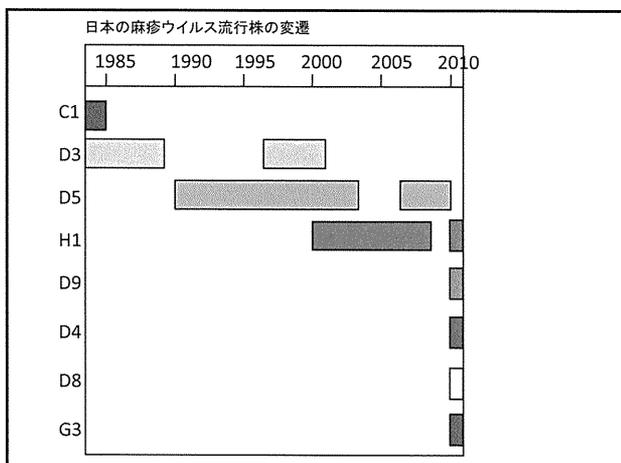


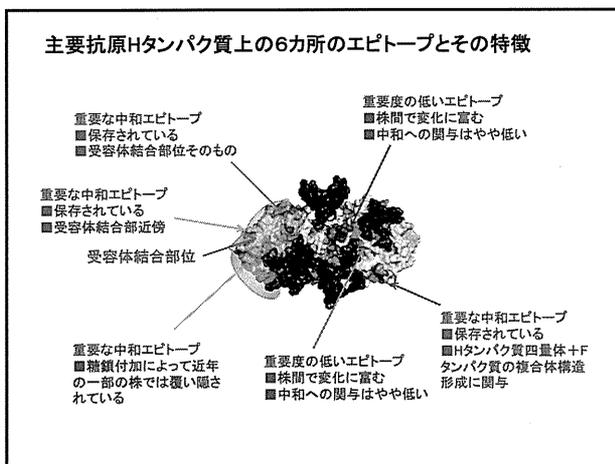
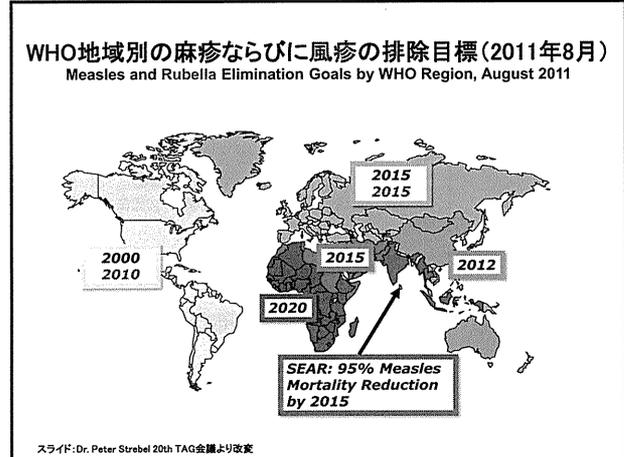
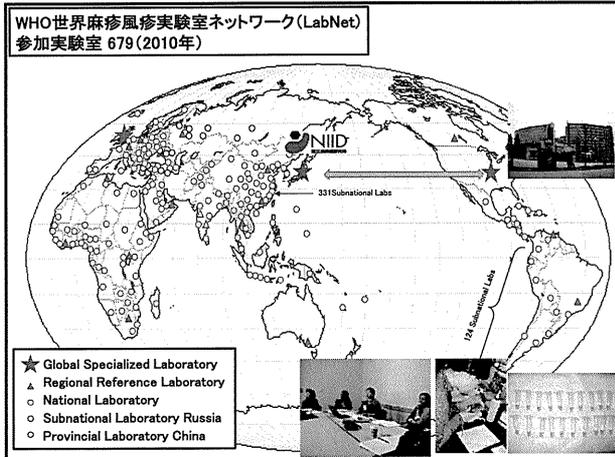
2006年以降わが国で検出された麻疹ウイルスの遺伝子型分類(2011年26週までの集計) 枠内の国名は、疫学情報、ウイルス株の解析から推定されたウイルス株の由来を示す

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
D5	40	368	187	3	1	0
H1	3	2	5	0	2	0
D9	0	0	0	1	16	44
D4	0	0	0	1	1	54
D8	0	0	0	1	1	5
G3	0	0	0	0	0	1

注: 中国, フィリピン, 欧州, オーストラリア、タイ, インド, インドネシア

全国地方衛生研究所、保健所、医療機関、国立感染症研究所等の協力による。
スライド(2011年9月 第3回 VPD ラボネット会議、駒瀬勝隆より改変)





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：重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と
病因解析，その診断・治療に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-013

予定期間：H22 年度から H24 年度まで

研究代表者：生方 公子

所属研究機関：北里大学北里生命科学研究所

所属部局：病原微生物分子疫学研究室

職名：特任教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 31,378,000 円 2 年目 35,796,000 円

I. 研究の意義

- (1) β 溶血性レンサ球菌および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) 化膿性髄膜炎発症例における原因菌の正確な解析がなされていない。
- (3) 薬剤感受性を含めた原因菌の正確な分子疫学解析がなされていない。
- (4) 発症例の宿主側リスクファクターが解析されていない。
- (5) 病原性発揮に関わる菌側の因子が解明されていない。
- (6) 市中型感染症として重要なこれら細菌に対する医療関係者の啓発活動がなされていない。

II. 研究の目的，期待される成果

- (1) 全国規模で肺炎球菌と β 溶血性レンサ球菌感染症の実態を明らかにする。
- (2) 迅速診断法の応用：網羅的 real-time PCR 法で化膿性髄膜炎の原因微生物を明らかにする(追加予算対象項目)。
- (3) 収集株の薬剤感受性，ワクチン関連の莢膜型，Mタンパクを分子疫学的に明らかにする。
- (4) 発症例の背景因子解析より，重篤化，劇症化に至るリスクファクターを明らかにする。
- (5) 重篤化，劇症化に関わる菌側因子についてゲノム解析と動物モデルを用いて明らかにする。
- (6) Web サイトを最新の研究成果へバージョンアップし，幅広い啓発活動を行なう。

III. 2 年間の研究成果

・研究代表者(生方 公子)

- (1) サーベイランス参加医療機関 341 施設から，H22～H23 年にかけて 1600 株を収集した。
- (2) 肺炎球菌はワクチン効果に関わる莢膜型と薬剤耐性遺伝子，および MLST 解析により，世界の菌株との比較を行なった。
- (3) β 溶血性レンサ球菌は病原性と関連する M タンパク(GAS と SDSE)，莢膜型(GBS)を遺伝子レベルで解析，MLST による世界の分離株との比較を行なった。
- (4) 化膿性髄膜炎例の検体に対し，網羅的 real-time PCR 法を応用し原因微生物を明らかにした(追加予算対象項目)。

- (5) 啓発活動のための Web サイトを最新の研究結果に大幅に更新 (<http://strep.umin.jp/>)し公開した。
「附」として大流行している *Mycoplasma pneumoniae* の成績も収載した。
- (6) β 溶血性レンサ球菌中、最も症例数の多い G 群菌(SDSE)とブタ由来 SDSE のゲノム解析を行ない、病原遺伝子の比較を行なった。
- ・研究分担者(高橋 孝, 岩田 敏)
小児, 高齢者を対象とした侵襲性レンサ球菌および肺炎球菌感染症に関する病態の解析を行ない、予後に影響を与えるリスクファクターを明らかにした。
 - ・研究分担者(大石 和徳)
 - (1) 肺炎球菌の PspA 経鼻免疫ワクチンの肺炎予防効果に関する研究として, PspA+TLR agonist や Flt 3 ligand の併用経鼻接種により, マウス肺炎モデルでその予防効果を明らかにした。
 - (2) 豚レンサ球菌感染症の血清型とゲノムタイプによる臨床病態に関する研究を行なった。
 - ・研究分担者(藤島 清太郎)
日本救急医学会 Sepsis Registry Basic 版による国立病院機構災害医療センターを中心とした侵襲性肺炎球菌感染症例の予後に関わる因子解析を行なった。
 - ・研究分担者(坂田 宏)
北海道地区における新生児 GBS, GAS 感染症について, その発生頻度, 出産時の抗菌薬投与とその後の児の発症の有無について解析した。
 - ・研究分担者(阿戸 学, 池辺 忠義)
 - (1) *S. pyogenes*による劇症型溶血性レンサ球菌感染例由来株における *rocA*変異の同定。
 - (2) *rocA*変異株は好中球の遊走能を阻害するとともに好中球を殺傷することを明らかにした。
 - ・研究分担者(秋山 徹)
SDSE 感染時に糖尿病マウスで炎症性サイトカイン, 特に IL-6 の産生が劇的に増加することを明らかにした。この知見を元に, 抗 IL-6 受容体抗体投与により治療効果を検討し, SDSE のマウス致死効果が有意に抑制されることを明らかにした。

IV. 平成 24 年度の課題

- (1) H23 年度収集株の解析, ならびに検体の解析を継続して行なう。
- (2) キット化された網羅的 real-time PCR 法の啓発活動を行なう。
- (3) 啓発活動としての Web サイトのさらなる充実を図る。
- (4) 「最新の疫学情報に基づく診断と抗菌薬治療の実際 (仮題)」としたマニュアルを作成する。
- (5) 研究成果を国際学会にて発表, 同時に論文化する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 肺炎球菌の莢膜型の最新情報はワクチン行政の重要な資料となることが期待される。
- (2) Web サイトの最新情報への更新により, 啓発活動を通じて重症感染症の感染制御に寄与する。
- (3) 最新の疫学上に基づくマニュアル作成により入院期間の短縮に寄与する。
- (4) 迅速診断による早期診断法の確立を通し入院期間の短縮に寄与する。
- (5) 易感染状態の病態を解明することによる感染予防対策の確立に寄与する。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

生方 公子(研究代表者)

1. Chiba N, Morozumi M, **Ubukata K**: Application of the Real-Time PCR Method for Genotypic Identification of b-Lactam Resistance in Isolates from Invasive Pneumococcal Diseases. *Microbial Drug Resist.* **2011**; DOI: 10.1089/mdr.2011.0102
2. 千葉菜穂子(生方公子): わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. **2011**;59:561-572.
3. 生方公子: 侵襲性ならびに呼吸器系感染症の原因微生物検索. -網羅的検索法へのパラダイムシフト. 小児感染免疫. **2011**;23:257-263.
4. Yamaoka S, Ogihara T, Yasui M, Hasegawa M, Hira S, Oue S, **Ubukata K**, Watanabe H, and Takahashi T: Neonatal Streptococcal Toxic Shock Syndrome Caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Pediat Infect Dis J.* **2010**;29: 979-981.
5. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, Sunakawa K, **Ubukata K**, and the IPD surveillance Study Group: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.* **2010**; 138:61-68.
6. **生方 公子**: 侵襲性β溶血性レンサ球菌感染症 —患者背景と分離菌の分子疫学的特徴—. 感染症(総説). **2010**; 40:121-133.

高橋 孝(研究分担者)

1. Matsui H, Sekiya Y, **Takahashi T**, Nakamura M, Imanishi K, Yoshida H, Imanishi K, Murayama SY, Takahashi T, Tsuchimoto K, Uchiyama T, Ubukata K.: Dermal mast cells reduce progressive tissue necrosis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus pyogenes* in mice. *J Med. Microbiol.* **2011**; 60: 128-134.
2. Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, Ubukata K, Sunakawa K, and **Takahashi T**: Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother.* **2011**; 17: 334-340.
3. Yoshida H, Matsui H, Murayama SY, Takada Y, Matsuo K, Takahashi T, Nakamura M, Ubukata K, **Takahashi T**. A CD46 transgenic mouse model for studying the histopathology of arthritis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE). *J Med Microbiol.* **2011**; 60: 1860-1868.
4. **Takahashi T**, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother.* **2011**; 17: 1-10.

藤島 清太郎(研究分担者)

1. 藤島清太郎:敗血症に対する低用量ステロイド長期投与:本メタアナリシスの意義. *MMJ* **2010**;6:31
2. 多村知剛, 藤島清太郎. Sepsisの細菌学的診断. *救急医学*. **2010**;34:267-273.
3. 藤島清太郎. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 感染症. 化学療法の領域. **2010**;26:1622-1630.

大石 和徳(分担研究者)

1. Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, **Oishi K**. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine.* **2011**; 29:1754-1761.
2. Piao Z, Oma K, Ezoe H, Akeda Y, Tomono K, **Oishi K**. Comparative effects of toll-like receptor agonists on a low dose PspA intranasal vaccine against fatal pneumococcal pneumonia in mice. *J Vaccines Vaccin.* **2011**;2:1. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7560.1000113>
3. Kataoka K, Fujihashi K, Oma K, Fukuyama Y, Hollingshead SK, Fukui M, Sekine S, Kawabata S, Ito H, Briles DB, **Oishi K**. Nasal dendritic cell targeting Flt3 ligand as a safe adjuvant elicits effective protection against fatal pneumococcal pneumonia. *Infect Immun.* **2011**;79: 2819-2828.

坂田 宏, 岩田 敏(研究分担者)

1. **Sakata H**, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, Sunakawa K.: Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* **2010**;16:396-406.
2. **Sakata H**. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Kamikawa and Soya subprefecture, Hokkaido, Japan, 2000–2010, before the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Chemother.* **2011**(in press)
3. 富樫武弘, 岩田 敏, 丹後俊郎, Gruber William : 7価肺炎球菌結合型ワクチンの接種成績. 初回接種および追加接種の免疫原性と安全性. *感染症学雑誌*. **2011**; 85 : 42-48.

阿戸 学, 池辺 忠義(研究分担者)

1. **Ikebe T**, **Ato M**, Matsumura T, Hasegawa H, Sata T, Kobayashi K, **Watanabe H**. Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. *PLoS Pathog.* **2010**;6: e1000832.
2. **Ikebe T**, Wada A, Oguro Y, Ogata K, Katsukawa C, Isobe J, Shima T, Suzuki R, Ohya H, Tominaga K, Okuno R, Uchitani Y, Watanabe H, The Working Group for β-hemolytic Streptococci in Japan.: Emergence of clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates obtained from patients with severe invasive infections in Japan. *Jpn J Infect Dis.* **2010**;63: 304-305.
3. **Ikebe T**, Oguro Y, Ogata K, Katsukawa C, Isobe J, Shima T, Suzuki R, Ohya H, Tominaga K, Okuno R, Uchitani Y, Tada Y, Okabe N, Watanabe H, The Working Group for β-hemolytic Streptococci in Japan. Surveillance of severe invasive group G streptococcal infections during 2002–2008 in Japan. *Jpn J Infect Dis.* **2010**;63: 372-375.

Ⅶ. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

研究組織

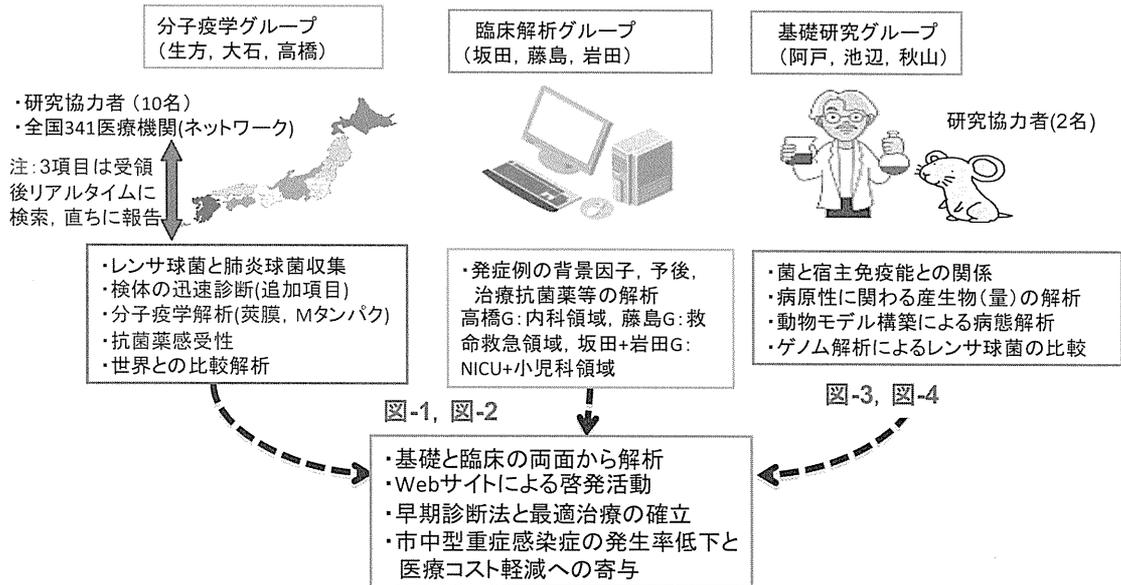


図-1. 解析株(n=1295)の内訳と侵襲性肺炎球菌感染症の年齢分布

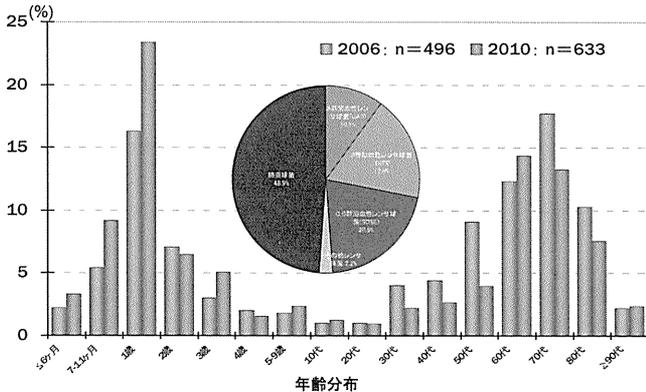
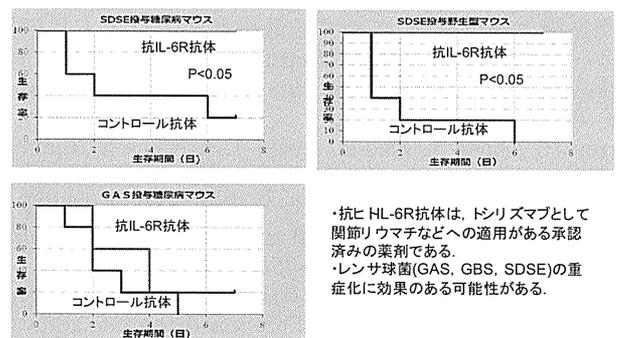


図3. レンサ球菌(SDSE)感染マウスの抗IL-6R抗体の治療効果



・抗HL-6R抗体は、トリスマブとして関節リウマチなどへの適用がある承認済みの薬剤である。
・レンサ球菌(GAS, GBS, SDSE)の重症化に効果のある可能性がある。

図-2. 溶血性レンサ球菌(n=634)の菌種別・発症年齢分布

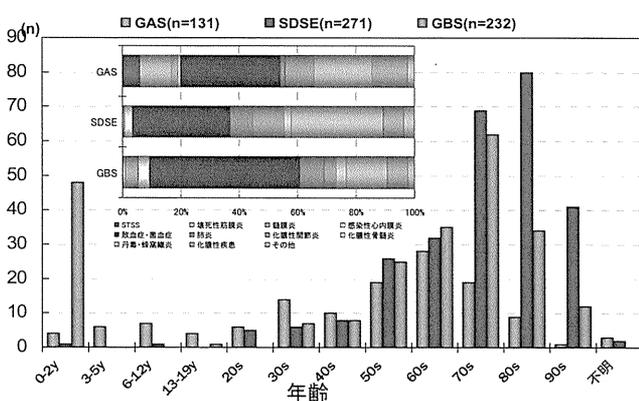
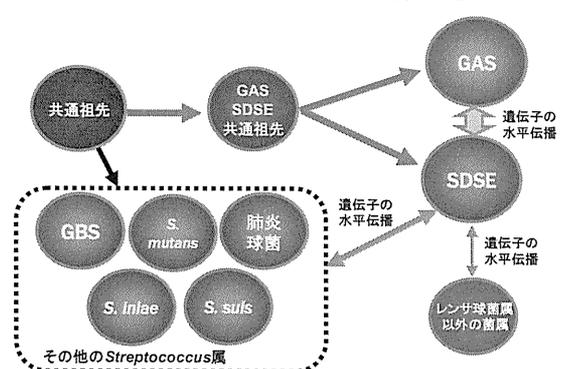


図-4. ゲノム解析から推定するレンサ球菌の進化



●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43年4月 東京大学医学部附属病院分院小児科細菌研究室
- ・昭和46年7月 帝京大学医学部小児科細菌研究室
- ・昭和56年4月 同 臨床病理学
- ・平成10年4月 (財)微生物化学研究所
- ・平成14年4月～ 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)

- ・紺野 昌俊 (帝京大学医学部名誉教授)
- ・藤井 良知 (帝京大学医学部名誉教授)
- ・松橋 通生 (元東京大学応用微生物研究所教授)
- ・杉村 隆 (国立がんセンター名誉院長)
- ・岩田 敏 (慶應義塾大学医学部感染制御センター教授)

・主な研究課題

- ・MRSAの耐性遺伝子(*mecA*)の解析と当該菌による院内感染対策
- ・ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の耐性機構の解析と全国規模の分子疫学解析
- ・ β 溶血性レンサ球菌, インフルエンザ菌(Hib), 肺炎マイコプラズマ菌等の耐性機構の解析と分子疫学解析
- ・Real-time PCR法による検査材料からの直接的・網羅的なウイルスと細菌の迅速診断法の確立

・これまでの研究実績

1. ガイドライン

- ・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

2. 論文

1. Chiba N, Morozumi M, Ubukata K: Application of the Real-Time PCR Method for Genotypic Identification of *b*-Lactam Resistance in Isolates from Invasive Pneumococcal Diseases. *Microbial Drug Resist.* 2011; DOI: 10.1089/mdr.2011.0102
2. 千葉菜穂子(生方公子): わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. 2011;59:561-572.
3. 生方公子: 侵襲性ならびに呼吸器系感染症の原因微生物検索. -網羅的検索法へのパラダイムシフト. *小児感染免疫.* 2011;23:257-263.
4. Okada T, Morozumi M, Matsubara K, Komiyama O, Ubukata K, Takahashi T, Iwata S: Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic(H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses. *J Infect*

- Chemother . **2011**; 17:238–245.
5. Hasegawa M, Okada T, Sakata H, Nakayama E, Fuchigami T, Inamo Y, Mugishima H, Tajima T, Iwata S, Morozumi M, **Ubukata K**, Watanabe H, and Takahashi T :Pandemic (H1N1)2009–associated pneumonia in children, Japan. *Emerg Infect Dis*. **2011**;17:277-280.
 6. Kishii K, Morozumi M, Chiba N, Ono A, **Ubukata K**: Direct detection by real-time PCR of *ftsI* gene mutations affecting MICs of b-lactam agents for *Haemophilus influenzae* isolates from meningitis. *J Infect Chemother*. **2011**; 17:671-677.
 7. Shimomura Y, Okumura K, Murayama SY, 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*. **2011**;12:17
 8. Matsui H, Sekiya Y, Takahashi T, Nakamura M, Imanishi K, Yoshida H, Imanishi K, Murayama SY, Takahashi T, Tsuchimoto K, Uchiyama T, **Ubukata K**.: Dermal mast cells reduce progressive tissue necrosis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus pyogenes* in mice. *J Med. Microbiol*. **2011**; 60: 128-134.
 9. Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, **Ubukata K**, Sunakawa K, and Takahashi T.: Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother*. **2011**; 17: 334-340.
 10. Yoshida H, Matsui H, Murayama SY, Takada Y, Matsuo K, Takahashi T, Nakamura M, **Ubukata K**, Takahashi T. A CD46 transgenic mouse model for studying the histopathology of arthritis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE). *J Med Microbiol*. **2011**; 60: 1860-1868.
 11. Takahashi T, **Ubukata K**, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother* **2011**; 17: 1-10.
 12. **Yamaoka S, Ogihara T, Yasui M, Hasegawa M, Hira S, Oue S, Ubukata K, Watanabe H, and Takahashi T: Neonatal Streptococcal Toxic Shock Syndrome Caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis. Pediat Infect Dis J. 2010;29: 979-981.**
 13. **Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, Sunakawa K, Ubukata K, and the IPD surveillance Study Group: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect. 2010; 138:61-68.**
 14. **生方 公子：侵襲性β溶血性レンサ球菌感染症－患者背景と分離菌の分子疫学的特徴－. 感染症(総説), 2010; 40:121-133.**
 15. Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, and **Ubukata K**.: Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. *Clin Microbiol Infect*. **2010**; 16:1097-1103.
 16. Kishii K, Chiba N, Morozumi M, Hamano-Hasegawa K, Kurokawa I, Masaki J, and **Ubukata K**.: Diverse mutations in the *ftsI* gene in ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with acute otitis media. *J Infect Chemother*. **2010**; 16: 87-93.
 17. Morozumi M, Takahashi T, and **Ubukata K**.: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. **2010**; 16: 78-86.
 18. 千葉 菜穂子, **生方 公子**：多剤耐性肺炎球菌. 臨床検査. **2010**; 54: 489-495.

19. 高橋 孝, 生方 公子 : レンサ球菌の分子疫学. 化学療法の領域. **2010**; 26:1-10.
20. 川口 亮, 松尾 啓左, 生方 公子 : 血液培養から分離されたフルオロキノロン高度耐性のムコイド型 *Streptococcus pyogenes* の耐性遺伝子解析. 日本臨床微生物学雑誌. **2010**;20: 138-142.
21. Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T, and Inamo Y. : Spontaneous pneumomediastinum complicated by pneumonia in children infected with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect.* **2010**; 16: 195-199.
22. Hasegawa M, Inamo Y, Fuchigami T, Hashimoto K, Morozumi M, Takahashi T, Watanabe H, and Ubukata K.: Bronchial Casts due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1). *Emerging Infect Dis.* **2010**;16:344-346.
23. Yoshino M, Murayama SY, Sunaoshi K, Wajima T, Takahashi M, Masaki J, Kurokawa I, and Ubukata K.: Nonhemolytic *Streptococcus pyogenes* isolates that lack large regions of the sag operon mediating streptolysin S production. *J Clin Microbiol.* **2010**; 48: 635-638.
24. Takahashi T, Asami R, Tanabe K, Hirono Y, Chiba N, and Ubukata K. Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients. *J Infect Chemother.* **2010** ; 16: 68-71.
25. Matsui H, Sekiya Y, Nakamura M, Murayama SY, Yoshida H, Takahashi T, Imanishi K, Tsuchimoto K, Uchiyama T, Sunakawa K, Ubukata K.: CD46 Transgenic Mouse Model of Necrotizing Fasciitis Caused by *Streptococcus pyogenes* Infection. *Infect Immun.* **2009**; 11: 4806-4814.
26. Murayama SY, Seki C, Sakata H, Sunaoshi K, Nakayama E, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K. and the Invasive Streptococcal Disease Working Group: Capsular type and antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from patients, ranging from Newborns to the Elderly, with invasive infections. *Antimicrob Agents Chemother.* **2009**; 53: 2650-2653.
27. Sunaoshi K, Murayama SY, Adachi K, Yagoshi M, Okuzumi K, Chiba N, Morozumi M, Ubukata K.: Molecular emm genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and noninvasive infections. *J Med Microbiol.* **2009**;59: 82-88.
28. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, Sunakawa K, and Ubukata K.: Rapid detection of causative eight pathogens for diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother.* **2009**; 15: 92-98.
29. Takahashi T, Morozumi M, Chiba N, Asami R, Kishii K, Murayama SY, and Ubukata K.: Co-infection with respiratory Syncytial Virus Subgroup A and *Streptococcus pneumoniae* detected by a comprehensive real-time polymerase chain reaction assay in an elderly patient with community- acquired pneumonia. *J American Geriatr Society.* **2009**; 9: 1711-1713.
30. Isozumi R, Yoshimine H, Morozumi M, Ubukata K, and Ariyoshi K.: Adult community-acquired pneumonia caused by macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Respirology.* **2009**; 8: 1206-1208.
31. 生方 公子 : 世界標準にはるかに及ばない我が国の予防接種体制. 肺炎球菌ワクチン. 日本医師会雑誌 **2009**; 4: 715-718.
32. Ubukata K.: Simultaneous and rapid detection of causative pathogens in community-acquired pneumonia by real-time PCR. *Japan Medical Association Journal.* **2008**; 1: 46-50.
33. Wajima T, Murayama SY, Sunaoshi K, and Ubukata K.: Distribution of emm type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive diseases. *J Med Microbiol.* **2008**; 57: 1383-1388.

重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に 対するサーベイランスの構築と病因解析、 その診断・治療に関する研究

(新興-一般-013)

北里大学北里生命科学研究所
 研究代表 生方 公子

研究分担者一覧

分担	研究分担者	所属
疫学・基礎	生方 公子	北里大学北里生命科学研究所 (特任教授)
	池辺 忠義	国立感染症研究所細菌学第一部 (主任研究官)
	阿戸 学	国立感染症研究所免疫部第二室 (室長)
	秋山 徹	国立国際医療センター 感染症制御研究部 (室長)
疫学・臨床	大石 和徳	大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター 高病原性感染症研究部門 (特任教授)
	高橋 孝	北里大学北里生命科学研究所 (教授)
	藤島 清太郎	慶應義塾大学医学部救急部 (診療科副部長)
	坂田 宏	旭川厚生病院小児科 (主任部長)
	岩田 敏	慶應義塾大学医学部感染制御センター (教授)

研究班の目的

- 【背景】 I) 急速な少子・高齢化社会
 II) 医療制度の変化
 III) 経口抗菌薬の処方の変化
 IV) 人々の激しい多極化移動

⇒ 市中型感染症における侵襲性β溶血性レンサ球菌、肺炎球菌感染症が増加

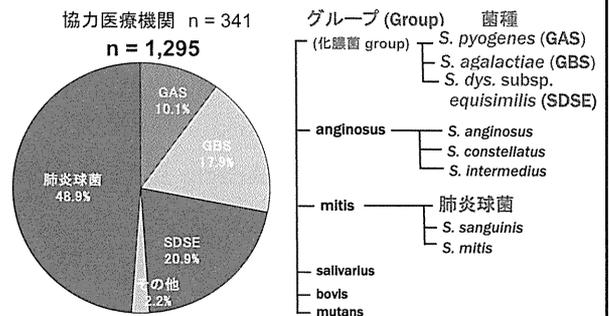
【目的】 本研究班は当該感染症に着目し、基礎と臨床系研究者とが横断的に連携し、次の項目を3ヵ年計画で研究する

【実施項目】

- 1) 分子疫学解析と宿主側要因解析: 全国規模での菌株収集
- 2) 診断と発症予防: 迅速検索法の確立
- 3) 適切な治療法: 基礎疾患、予後、治療薬との関係
- 4) 啓発活動: Website, 冊子作成, 共催シンポジウム
- 5) 病態解析と重症化機構の解明: 動物モデルの作成
- 6) 病原性: ゲノム解析

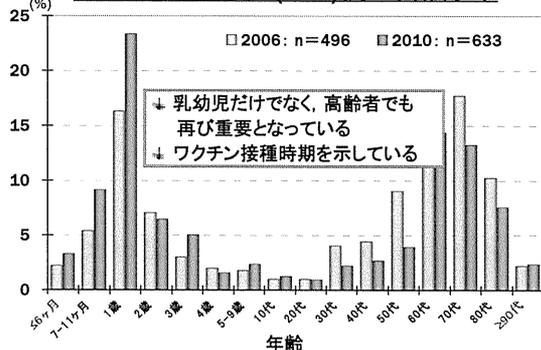
1) 分子疫学解析と宿主側要因解析

2010年度: 収集菌株の内訳



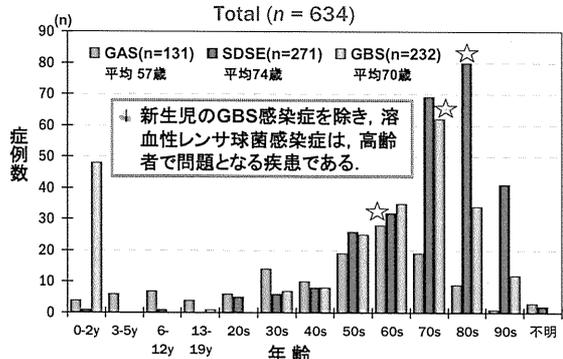
1) 分子疫学解析と宿主側要因解析

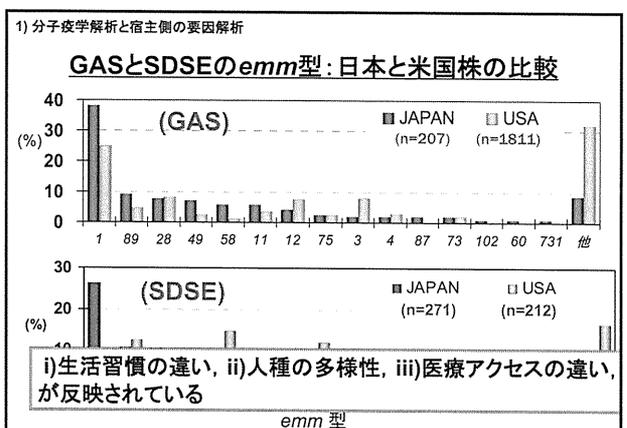
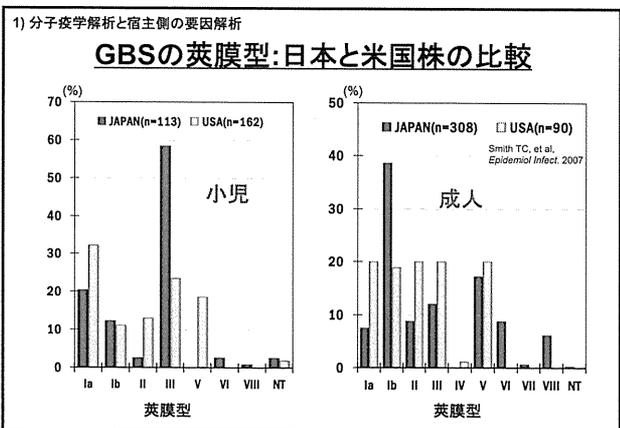
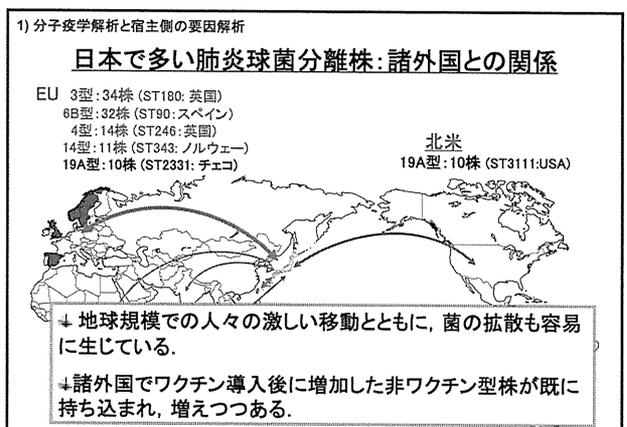
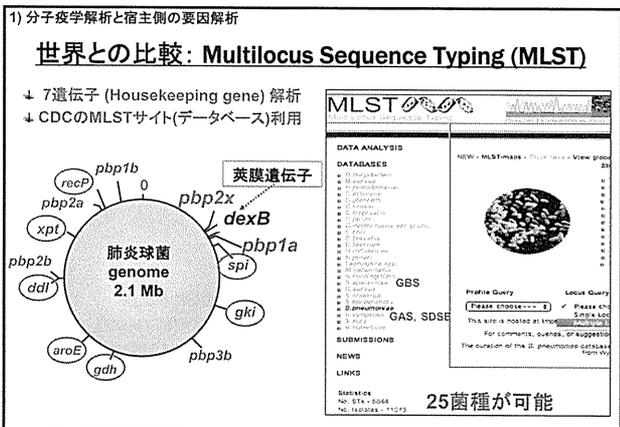
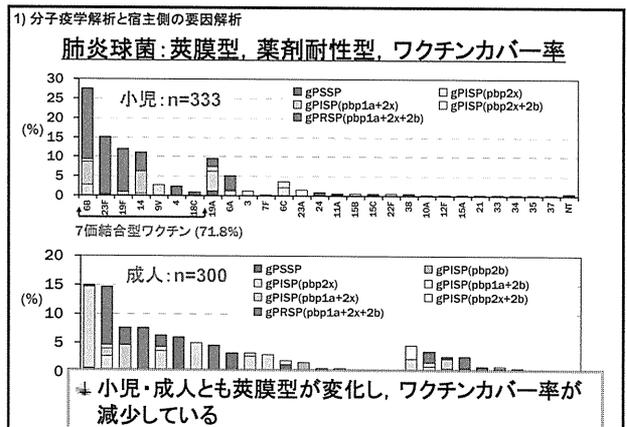
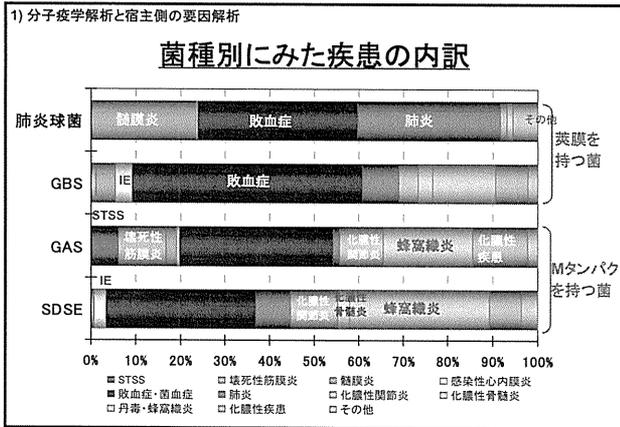
肺炎球菌感染症(IPD)例: 年齢分布



1) 分子疫学解析と宿主側要因解析

β溶血性レンサ球菌感染症例: 年齢分布

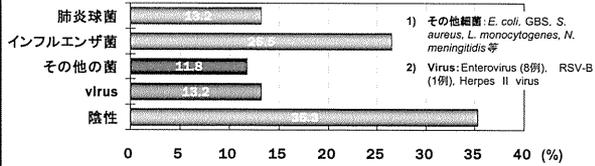
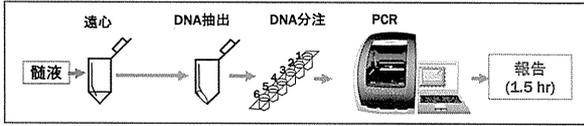




2) 診断法の確立と応用

Real-time PCR法の化膿性髄膜炎・検体への応用

髄液 (n = 77): 細菌:9種, ウイルス:12種 → 網羅的検索



3) 発症例の予後, 適切な治療薬

発症例の背景, 予後, 初期受診科

解析項目	肺炎球菌		GAS (A群)	SDSE (C,G群)	GBS (E群)
	小児	成人			
症例数	333	300	131	271	232
平均年齢 (y)	—	69	57	74	70
救命救急受診 (%)	—	39	23	30	25
基礎疾患 (+)(%)	15	56	53	71	82
死亡率 (%)	1.4	22.1	16.7	12.7	10.8
後遺症残存率 (%)	2.8	8.7	9.7	5.3	4.1
予後不良率	4.2	30.8	26.4	18.0	14.9
β-ラクタム系薬	55	32	0	0	< 1
マクロライド系薬	80	75	24	10	12
ニューキノロン系薬	0	< 1	< 1	< 1	44

救命救急部門, 時間外担当への啓発教育が重要

4) 啓発活動

Websiteと冊子の出版, および共催シンポジウム

Website <http://strep.umin.jp/> アクセス数:9,957



5) 病態解析, 重症化機構の解明

GAS, SDSEによる劇症型感染の解析

↓ GASによる劇症型感染機構の解明

研究分担(国立感染症研:阿戸 学, 池辺 忠義)

- ・劇症型溶血性レンサ球菌感染由来株における *rocA* 変異の同定.
- ・ *rocA* 変異株は, 好中球の遊走能を阻害するとともに, 好中球を殺傷することを明らかにした.

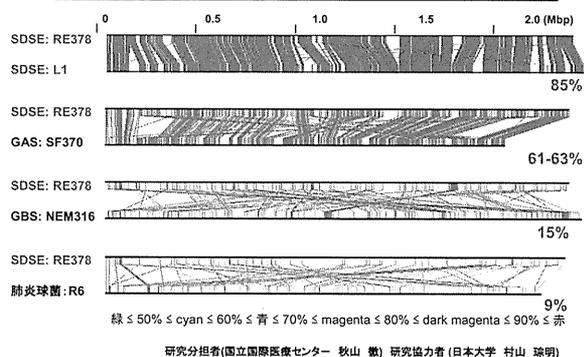
↓ 糖尿病・保持例のSDSEによる重症化解析

研究分担者(国立国際医療センター 秋山)

- 背景: II型糖尿病マウスモデル → SDSEに対する感受性が上昇
 方法: SDSE感染時の宿主側遺伝子の網羅的発現解析(ST チップ)
 結果: 炎症性サイトカインの明らかな上昇: IL-6, IL-12, IL-15, IL-1 β
 抗IL-6抗体(トリスズマブ)投与でマウスの生存率が高まる
 次年度: IL-6亢進機構の解明とSDSE菌の産生誘導責任分子の特定

6) ゲノム解析

SDSE株と他の菌種とのゲノムの再配置マップ



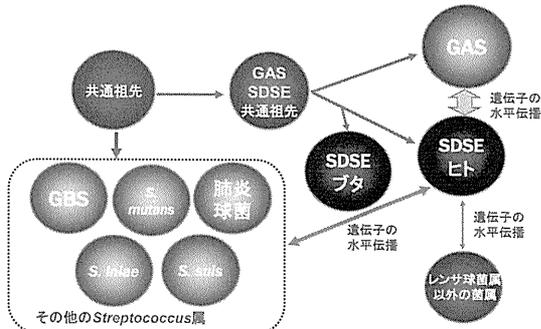
6) ゲノム解析

GASとSDSEにおける病原性因子の比較

機能	産生物	遺伝子	GAS	SDSE (RE378)	SDSE (L1)
付着因子, 免疫回避, 組織侵襲性	フィロネクテン結合タンパク	<i>Rbp</i>	+	+	+
	ラミニン結合タンパク	<i>lmb</i>	+	+	+
	M5タンパク	<i>emm</i>	+	+	+
付着因子, 免疫回避, 組織侵襲性	O5α-スプレチナーゼ A	<i>scpA</i>	+	+	+
	ヒアルロニダーゼ	<i>hy1</i>	+	+	+
	ストレプトキナーゼ	<i>skn</i>	+	+	+
毒素	ストレプトリジン O	<i>stxO</i>	+	+	+
	ストレプトリジン S	<i>stxS</i>	+	+	+
調節因子	M タンパク転写調節	<i>rtgA1</i>	+	+	+
	2成分制御因子センサータンパク	<i>covR S</i>	+	+	+
付着因子, 免疫回避, 組織侵襲性	ヒアルロン酸合成酵素	<i>hasA B</i>	+	+	+
	ヒアルロニターゼ	<i>hy1A, hy1P</i>	+	+	+
	エリスロシエクトキシンB (スチンプロチナーゼ)	<i>speB</i>	+	+	+
付着因子, 免疫回避, 組織侵襲性	コラーゲン様タンパク	<i>sc1A</i>	+	+	+
	補体性溶菌インヒビター (<i>emm110</i>)	<i>sic</i>	+	+	+
スーパー抗原	発熱性外毒素 A, C, G, H, I, J	<i>spe</i>	+	+	+
	マトリゼンチン因子 MF1-3	<i>mf, mf2, mf3</i>	+	+	+
調節因子	マトリゼンチン外毒素 Z	<i>speZ</i>	+	+	+
	SpeBプロテアーゼ転写調節	<i>ropB</i>	+	+	+

6)ゲノム解析

ゲノム解析から推定する溶血性レンサ球菌属の進化



【自己評価】初期目標6項目に対する達成度

	解析項目	到達度	残された課題
1	分子疫学解析と宿主側の要因解析	90%	・経年的変化の把握 ・ワクチンカバー率の動向
2	迅速診断法ならびに発症予防	90%	確立した迅速検査法のさらなる情報公開
3	適切な治療法	80%	・補助療法 ・ペニシリン薬の再認識
4	啓発活動(Webサイト, シンポ等)	90%	救命救急領域の啓発
5	病態解析と重症化機構の解明	70%	特定サイトカイン増加の機構解明
6	ゲノム解析(菌の病原性)	90%	

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： 高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究

課題番号： H22-新興-一般-014

予定期間： H22 年度から H24 年度まで

研究代表者： 河内 正治

所属研究機関： 国立国際医療研究センター

所属部局： 手術部

職名： 部長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 45,500,000 円 2 年目 41,405,000 円

I. 研究の意義

- 1) 高病原性鳥インフルエンザの人感染症に対する診断/治療ガイドラインはない。
- 2) H5N1 感染症での劇症 ARDS で KL-6 と血中 cytochrome C について検討し病態と原因解明に寄与す。
- 3) 酸化ストレスの寄与の簡便な評価法としてのバイオマーカーの確立。
- 4) インフルエンザ感染の重症度を軽減する治療につながる。
- 5) 宿主因子に対する薬剤はウイルスが耐性を獲得しにくく効果が期待できる。
- 6) インフルエンザ誘発劇症型 ARDS の有効な治療法がない。
- 7) H5N1 鳥インフルエンザヒト感染による死亡率は高く、ウイルス変異によりパンデミックになる可能性は皆無でないため、有効な予防・治療法の開発に病態を解明する必要。
- 8) 国内発症例がないため、ベトナムとの共同研究により剖検組織を解析することは重要。
- 9) 高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)のヒトへの感染を迅速に診断する事は、患者の治療方針の決定のみならず地域の感染症対策にも役立つ。
- 10) 高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)のヒトへの感染・流行の状況が不顕性感染の可能性も含めそれ程明らかになっていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- 1) 病原性の高い鳥インフルエンザ由来のパンデミックの際に有効なマニュアルの作成。
- 2) KL-6、血中 cytochrome c 測定により、H5N1 感染患者劇症 ARDS の重症度の迅速診断。
- 3) ベトナムより ARDS 症例の血漿を入手し、酸化ストレスマーカーである 3-ニトロチロシン(3-NT)を HPLC-電気化学検出器にて測定し、病態との関連性につき解析する。
- 4) ウイルス複製に必要な宿主因子を一時的に抑制し感染極期を乗り切る治療を目指す。
- 5) インフルエンザ誘発劇症型 ARDS の発症予測・診断・治療法開発の基礎研究
- 6) 動物モデルを用いて発症病態におけるキー分子の抽出と診断・治療への応用の探索。
- 7) H5N1 鳥インフルエンザ剖検組織の病理学的解析。
- 8) ウイルスの体内分布、局所でのサイトカイン・ケモカインの発現を明らかにする。
- 9) Direct RT-LAMP 法をベースに核酸精製操作が不要な H5 亜型診断が可能な核酸検査法開発。
- 10) 核酸精製が不要になると検査時間の短縮ができ、操作方法も簡便になる。RT-PCR 法よりも迅速に結果が得られ、H5 亜型インフルエンザウイルス感染疑い患者を高感度かつ迅速に診断できる。

III. 2 年間の研究成果

・研究代表者

- 1) ベトナムハノイの重症 ARDS 患者 89 例を解析し、35 例のウイルス性感染(インフルエンザ 17 例)を確認し、ウイルス感染が原因の FARDS では死亡率が高く、きわめて難治性であることを示した。
- 2) 劇症 ARDS の治療法として大量ガンマグロブリン療法が有用である可能性が示唆された。
- 3) 「鳥インフルエンザ A(H5N1)ヒト感染：診断と治療の手引き」のアウトラインを作成した。

・研究分担者

(布井博幸)

- 1) H5N1 劇症 ARDS 症例では KL-6 は低値で、肺胞上皮細胞増殖が起きていないと考えた。
- 2) 劇症 ARDS 合併患者の死亡原因として多臓器不全ではなく、呼吸器不全である。
(本間 栄)
- 1) ARDS の急性期の病態把握と予後の推定に KL-6 以外に SP-D を測定する意義が示唆された。
- 2) ARDS の新規治療・予防法として、PMX-DHP、低容量換気(HFOV)が有効であった。15 員環系マクロライド薬 (AZM) の予防投与により人工呼吸器関連肺炎(VAP)の発症率が有意に低下した。
(鈴木和男)
- 1) 劇症型インフルエンザ治療薬の開発：劇症肺炎時において MPO 放出阻害活性を示すマクロライド薬剤は、インフルエンザ感染症に対する新規治療薬の候補となる。
- 2) 劇症型インフルエンザの発症機構の解明：MPO が H5N1 感染に起因する肺の損傷へ関連。ウイルスの NS1 が上皮細胞でサイトカインストームを誘発する可能性。
(山本健二)
- 1) びまん性肺胞障害の非感染性マウスを分析する方法を開発した。
(大島正道)
- 1) インフルエンザ抵抗性因子のスクリーニング系を作成した。
- 2) インフルエンザ感染後核移行までに作用する抵抗性因子を解析中である。
(川上和義)
- 1) LPS 誘発劇症型 ARDS モデルマウスを用いて I 型インターフェロンの治療効果を確認
- 2) LPS 誘発劇症型 ARDS モデルマウスを用いて HMGB1 を標的とした治療効果を確認
(赤池孝章)
- 1) ARDS 群、特に IFV 感染例においては、対照群に比べ有意に高い 3-NT の生成を認めた。また、発症後 1-2 週後にピークとなることから、肺の修復や生体防御反応との関連が示唆された。
(中島典子)
- 1) H5N1 鳥インフルエンザウイルス剖検例 5 例を病理学的手法により解析、肺以外の組織も解析できた 2 例はウイルス抗原・核酸は肺のみ検出した。肺では炎症性サイトカインの発現が高い。
- 2) A/H1N1 pdm2009 肺炎死亡例は H5N1 鳥インフルエンザ肺炎例と類似した病理所見であった。
(影山努)
- 1) RT-LAMP 法による高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)の検出系の評価を行い、Clade 1, 2.1, 2.2, 2.3 に分類された抗原性の異なる株も高感度かつ特異的に検出できる事を確認した。

IV. 平成 24 年度の課題

- 1) 鳥インフルエンザ A(H5N1) ヒト感染：診断と治療の手引きの作成 (完成)。
- 2) 高病原性インフルエンザに対する、より有効な薬剤投与方法、呼吸管理法の開発。
- 3) early onset chronic lung disease の病因遺伝子として、sp-B, -C, ABCA3, GM-CSF および GM-CSF receptor 遺伝子異常が報告されており、これらの遺伝子解析を H5N1 感染症患者で行う。
- 4) 劇症型インフルエンザ治療薬の開発。
- 5) 劇症型インフルエンザのサイトカインストームの解明。
- 6) サイトカインストーム抑制薬の開発。
- 7) 国内、および国外の流行地における IFV 肺炎症例の血漿 3-NT 解析を継続するとともに、新しい酸化ストレスマーカーである 8-ニトロ-cGMP とその関連化合物の解析を行う。
- 8) 現在解析中の抵抗性因子の詳細を明らかにする。
- 9) 抵抗性因子候補を二次スクリーニングして他の抵抗性因子を探求する。
- 10) マウスモデルを使って劇症型 ARDS への I 型インターフェロンの治療効果と免疫機序を解析。
- 11) マウスモデルを使って劇症型 ARDS への HMGB1 を標的とした治療効果と免疫機序を解析。
- 12) インフルエンザ肺炎後の肺の再生過程の病理学的解析。
- 13) 鳥インフルエンザに関するより簡便な迅速遺伝子診断法を開発し、高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)のヒトへの感染が続いているベトナムで使用し、知見の収集を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

- 1) 鳥インフルエンザがひとに感染して起こすもの-インフルエンザ重症化因子としての劇症型 ARDS：診断・治療の手引き-作成。

- 2) KL-6 や cytochrome c 測定が厚生労働省の検討会において H5N1 感染症対策のための資料となる。
- 3) 新に基礎検討から見出した劇症型肺障害の抑制薬 Spiramycin および Leucomycin は既存の抗生物質で安価であり、高病原性が起こった場合の備蓄薬としての有用性がある。
- 4) サイトカインの機構の一端が解明でき、対応医薬品の開発へのアプローチが可能になった。
- 5) 酸化ストレスマーカーの定量的解析の確立は、診断・治療ガイドライン策定の一助となる。
- 6) 既に臨床使用中の I 型インターフェロンの劇症型 ARDS への治療応用の提言。
- 7) 既に臨床使用中の HMGB1 標的剤 (リコモジュリン) の劇症型 ARDS への治療応用の提言。
- 8) インフルエンザ感染症のガイドブックを作成。
- 9) 海外での高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の流行状況やその性状の把握は、国内感染症対策に寄与できる。
- 10) 国内流行に対し、本検出系は診断面での活用が期待できる。

VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者

- 1) Kawachi S, Matsushita T, Sato T, Nuno 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.* 2011; 51:68-72.
- 2) Thuy T.B. Phung, San T. Luong, Shoji Kawachi, Hiroyuki Nuno, Liem T. Nguyen, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Key factor cytokines and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. *J Infection* 62: 104-108, 2011.
- 3) Hiroyuki Furuya, Shoji Kawachi, Mika Shigematsu, Kazuo Suzuki, Tetsu Watanabe. Clinical factors associated with severity in hospitalized children infected with avian influenza (H5N1). *Environ Health Prev Med* 16: 64-68, 2011.
- 4) 河内正治 日本臨床麻酔学会第 30 回大会パネルディスカッション 「各国の医療事情」. ベトナムの医療事情-厚生労働省科学研究費研究班を通じてのベトナム医療との関わり-. *日臨麻会誌* 31(4): 620-628, 2011.

研究分担者

- 1) Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, Hatanaka K, Abe H, Homma S: Histopathological bronchial reconstruction of human bronchiolitis obliterans. *Pathol Intern*, 61:192-201, 2011
- 2) Phung TTB, Sugamata R, Uno K, Aratani Y, Ozato K, Kawachi S, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. Key role of RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8(A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. *Microbiol Immunol.* in press.
- 3) Igari H, Watanabe A, Chiba H, Shoji K, Segawa S, Nakamura Y, Watanabe M, Suzuki K, Sato T. Effectiveness and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in healthcare workers at a university hospital in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64:177-82.
- 4) Yasuda H, Yoshizawa N, Matsumoto M, Kawachi S, Suzuki K. Transmission of Pandemic H1N1 Influenza in Japan in 2009: Simulated Measures and Post-Analysis. *EASIAM Conference 2010*; 6:110-116.
- 5) Yamamoto K. The Exposure of nanoparticles for Human Body. *Journal of Society of Powder Technology of Japan.* 2011;48(1):34-38.
- 6) Akaike T, van der Vliet A, and Eaton P. *Frontiers in nitric oxide and redox signaling.* *Nitric Oxide* 25: 57-58, 2011.
- 7) 今吉理恵子, 岡本竜哉, 永尾潤一, 長環, 松永勝政, 赤池孝章, 上西秀則. 植物精油 citral のインフルエンザウイルス感染能抑制効果について. *医学と生物学* 155: 489-494, 2011.
- 8) Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iiduka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasagawa A, Kanaya Y, Oku R, Oya T, Sata T.: Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Mod Pathol.* 2011 Aug 26. [Epub ahead of print]



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1980年 06月 01日～ 広島大学医学部附属病院
1981年 10月 01日～ 島根医科大学医学部附属病院
1982年 04月 01日～ 広島大学医学部麻酔学教室
1987年 10月 01日～ 松江赤十字病院
2003年 04月 01日～ 国立国際医療研究センター
2006年 08月 01日～ 国立感染研究所客員研究員 (併任)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 鈴木 和男 千葉大学大学院・医学研究院・感染分子生物学・炎症制御学
布井 博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学
本間 栄 東邦大学医学部呼吸器内科
中山 俊憲 千葉大学大学院・医学研究院・免疫発生 免疫学
山本 健二 国立国際医療研究センター研究所

・主な研究課題

- 『血管炎治療のための人工ホリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究』
『インフルエンザ (H5N1) の死因となる急性肺障害 (ARDS) の病態解析とモデル動物の作製に関する研究』
『新型インフルエンザ 流行防御のための数理』
『インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDSの病態解析と治療法の開発に関する研究』
『オンサイト用高感度インフルエンザ型別確定診断機器の開発』

・これまでの研究実績 (2007～2011)

1. 著書

- 1) PDN Lectures Chapter-2 経腸栄養 (3.5 呼吸不全用栄養剤). 丸山道生, 小川哲史監修, 2011/9, PEG ドクターズネットワーク, 東京, <http://peg.or.jp/>
- 2) 麻酔科学レビュー2011 (p62-69, 11 吸入麻酔薬). 天羽敬祐監修, 2011/5, 総合医学社, 東京.
- 3) 2010-11 年版臨床手技の完全解説 適応疾患と手技 (p231-277 第5章麻酔/1 麻酔料, 2 神経ブロック料). 寺島裕夫監修, 2010/8, 医学通信社, 東京.
- 4) 周術期管理チームテキスト2010 {p127-142, 第5章-IV (感染症対策; 前原康宏, 河内正治), -V (指輪やピアス, タトゥーのある患者の取り扱い; 志賀由佳, 河内正治), -VI (予防接種の取り扱い; 佐藤正規, 河内正治), -VII (直前の発熱患者の取り扱い; 松谷厚子, 河内正治)}, 日本麻酔科学会編, 2010/5/31, 日本麻酔科学会, 兵庫.
- 5) 麻酔科学レビュー2010 (p61-67, 11 吸入麻酔薬). 天羽敬祐監修, 2010/5, 総合医学社, 東京.
- 6) 重症患者と栄養管理 Q&A 改訂版 (p156-62, IV-29 呼吸障害患者の栄養管理は?). 東口高志編, 2010/2/24, 総合医学社, 東京.
- 7) JJN SPECIAL 「治る力」を引き出す 実践! 臨床栄養 (p194-199, 4-2 心不全). 東口高志編, 2010/1/1, 医学書院, 東京.

- 8) 麻酔科学レビュー2009 (p61-67、11 吸入麻酔薬) . 天羽敬祐監修, 2009/2, 総合医学社, 東京.
- 9) NST完全ガイド・改訂版—経腸栄養・静脈栄養の基礎と実践 (p250-254、5-1 ショック) . 東口高志編, 2009/1/25, 照林社, 東京.
- 10) 臨床手技の完全解説 適応疾患と手技 (p211-254 第5章麻酔/1 麻酔料、2 神経ブロック料) . 寺島裕夫監修, 2008/9, 医学通信社, 東京.
- 11) ナースが取り組む栄養療法 (p86-91、part2-8 クリティカルな状態にある患者の栄養療法) . 丸山道生監修, 2008/7, アンファミエ, 東京.
- 12) 麻酔科学レビュー2008 (p57-62、11 吸入麻酔薬) . 天羽敬祐監修, 2008/2, 総合医学社, 東京.
- 13) ペインクリニックのための痛み診療のコツと落とし穴 (p98-100、星状神経節ブロック、p320-321、帯状疱疹後神経痛の治療) . 宮崎東洋編, 2007/9, 中山書店, 東京.
- 14) 生体防御医学事典 (p325-329、63 ARDS の臨床) . 鈴木和男監修, 2007/5, 朝倉書店, 東京.
- 15) 麻酔科学レビュー2007 (p60-65、11 吸入麻酔薬) . 天羽敬祐監修, 2007/2, 総合医学社, 東京.
- 16) 経腸栄養バイブル (p210-215、6-5 Critical ill patients) . 丸山道生編, 2007, 照林社, 東京.

2. 論文 (英文)

- 1) Shotaro Hagiwara, Tatsuya Mori, Hayato Tuchiya, Someyo Sato, Misato Higa, Mika Watahiki, Miho Hoshina, Tomomi Mochizuki, Takiko Chiba, Akiyoshi Miwa, Shoji Kawachi. Multidisciplinary nutritional support for autologous hematopoietic stem cell transplantation: A cost-benefit analysis. *Nutrition*. 2011 Apr 8. [Epub ahead of print]
- 2) Shoji Kawachi, Takeji Matsushita, T. Sato, Hiroyuki Nuno, H. Noguchi, S. Ota, N. Kanemoto, K. Nakatani, T. Nishiguchi, A. Yuge, H. Imamura, H. Kitajima, K. Narahara, K. Suzuki, T. Miyoshi-Akiyama, T. Kirikae. 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.
- 3) Thuy T.B. Phung, San T. Luong, Shoji Kawachi, Hiroyuki Nuno, Liem T. Nguyen, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Key factor cytokines and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. *J Infection* 62: 104-108, 2011.
- 4) Hiroyuki FURUYA, Shoji KAWACHI, Mika SHIGEMATSU, Kazuo SUZUKI, Tetsu WATANABE. Clinical factors associated with severity in hospitalized children infected with avian influenza (H5N1). *Environ Health Prev Med* 16: 64-68, 2011.
- 5) Hidenori YASUDA, Nobuaki YOSHIZAWA, Masaaki MATSUMOTO, Shoji KAWACHI, Kazuo SUZUKI. Transmission of Pandemic H1N1 Influenza in Japan in 2009: Simulated Measures and Post-Analysis. *Proceedings of Applied Mathematics International Conference 2010 (AMIC2010) & The 6th EASIAM Conference* 110-116, 2010.
- 6) Yuka OSAKI, Yasuhiro MAEHARA, Masaki SATO, Akiyoshi HOSHINO, Kenji YAMAMOTO, Tomokazu NAGAO, Kazuo SUZUKI, Shoji KAWACHI. Analysis of cytokine/chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluids from patients with acute respiratory distress syndrome: Increase in IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1 β . *Jap J Intens Care Med* 17: 179-184, 2010.
- 7) Takeshi MARUMO, Keiichi HISHIKAWA, Masahiro YOSHIKAWA, Junichi HIRAHASHI, Shoji KAWACHI, Toshiro FUJITA. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and fibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F133-141, 2010. (First published November 11, 2009; doi: 10.1152/ajprenal.00400.2009).
- 8) Shoji KAWACHI, Luong Thi SAN, Mika SHIGEMATSU, Hiroyuki FURUYA, Thuy Thi Bich