

- for Sendai virus in rat lungs, is involved in pneumopathogenicity. *J. Virology* 66(12): 7211-7216 (1992)
- 54) Kido H, Yokogoshi Y, Sakai K, Tashiro M, Kishino Y, Fukutomi A and Katunuma N. Isolation and characterization of a novel trypsin-like protease found in rat bronchiolar epithelial Clara cells: A possible activator of the viral fusion glycoprotein. *J. Biol. Chem.* 267(19): 13573-13579 (1992)
- 55) Kido H, Fukutomi A and Katunuma N. A novel membrane-bound serine esterase in human T4⁺ lymphocytes immunologically reactive with antibody inhibiting syncytia induced by HIV-1. *J. Biol. Chem.* 265 (35): 21979-21985 (1990)
- 57) Kido H, Yokogoshi Y and Katunuma N. Kunitz-type protease inhibitor found in rat mast cell: Purification, properties and amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 263 (34): 18104-18108 (1988)
- 58) Kido H, Izumi K, Otsuka H, Fukusen N, Kato Y and Katunuma N. A chymotrypsin-type serine protease in rat basophilic leukemia cells: Evidence for its immunological identity with atypical mast cell protease. *J. Immunol.* 136 (3): 1061-1065 (1986)

(その他 英文原著 148 報、和文総説 130 報)

特許

1. 特許出願 PDK4 INHIBITOR AND THE USE THEREOF U.S.Provisional Application 643103001100 ;12April 2012;Satoshi OMURA, Hirofumi NAKANO, Kenzaburo YAMAJI, Tsuyoshi YAMAMOTO. Hitoshi KIDO, Junji CHIBA, Kazuhiko YAMANE 2012
2. 特許出願 インフルエンザの治療剤または予防剤 木戸博、千田淳司 他、PCT2012/101846 2012
3. 特許出願 インフルエンザウイルス感染症の予防・治療剤 木戸博、千田淳司、山根一彦、他 特願 2012-160999 2012
4. 特許出願 熱中症に対する発症感受性や発症耐性の判定方法 木戸博 PCT/JP2012/004209 2012
5. 特許登録 特許第4660756号 木戸博:ダイヤモンドチップへの蛋白質/ペプチドの固定化方法 2011
6. 特許出願 RSV粘膜ワクチン 木戸博、水野大 他. 特願2011-185873. 2011
7. 特許出願 熱中症 木戸博、特願2011-147227. 2011
8. 特許出願 病気の重症度の検査方法 木戸博 PCT/JP2011/002979, 2011
9. 特許出願 合成ペプチドを含有する抗原薬物ビークルとこれを用いる粘膜ワクチン木戸博 PC 09003, 2011
10. 特許登録 特許第4568841号 木戸博(1番/3名)アレルギー疾患の判定方法及びアレルギー疾患の判定キット 2010
11. 特許登録 特許第4579474号 木戸博:抗インフルエンザウイルス作用を有する物質の探索方法 2010
12. 特許登録 特許第10-0992492号 木戸博:局所粘膜免疫誘導促進用抗原薬物ヴィークルこれを用いる粘膜ワクチン、アレルギーの予防剤又は治療剤、薬物伝達システム、及び粘膜免疫の誘導方法 2010

平成24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：重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-002

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：森島恒雄

所属研究機関：岡山大学

所属部局：大学院医歯薬学総合研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 52,046,000 円

I. 研究の意義

- (1) 侵入が予測される病原性の高いパンデミックに対して、病態解明を通じた有効な治療法の確立が喫緊の課題である。
- (2) 「重症インフルエンザ」特に肺炎・脳症の臨床像および病態を速やかに解明する。
- (3) 本症病態の迅速な解明を通じて治療法を確立、または治療法のオプションを作る。
- (4) 臨床像を把握し、それに応じた重症例治療の診療体制の構築を目指す。
- (5) 宿主側の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断・早期治療の重要性が増している。

II. 研究の目的、期待される成果

目的：

2009pdmでは、脳症に加えて小児の重症肺炎が大きな問題となった。今後H5N1など高病原性インフルエンザのpdmに備え、肺炎・脳症・多臓器不全など重症例の1.疫学2.臨床像3.病態などを迅速に解明し、予防法・治療法、重症例の診療体制整備などに直結する基礎的・臨床的研究を包括的に実施する。

期待される成果：

1. 肺炎・脳症の病態の解明と治療法の確立によりインフルエンザの重症化を防ぐ。
2. 重症化に繋がる宿主側因子を解明し、ハイリスクの人を発症前に診断し重症化を防ぐ。
3. 病態解析と治療法確立に基づき、ガイドラインを作成し重症例(肺炎・脳症など)の診療体制整備を行う。
4. これらは、危惧されるH5N1高病原性鳥インフルエンザヒト感染の致命率低下などの予後の改善につながり、国民の不安の解消に寄与する。

III. 本年度の研究成果

・研究代表者(森島恒雄)

- (1) 2009pdmにおけるインフルエンザ脳症および重症肺炎の臨床像の解析と病態の解明を行った。
- (2) 重症インフルエンザとくにARDSなどの治療薬開発を目的として、マウスモデルにおいてRedox制御蛋白であるチオレドキシシン(RTX)の有用性を明らかにした。
- (3) Boyden Chamber法を用いて、サイトカイン・ケモカインによる肺血管内皮透過性亢進を抑制する治療薬の検討を実施中

・研究分担者

- ・ (岡部・池松) : H5N1、2009pdm を含む国外・国内におけるインフルエンザの動向を示した。
- ・ (筵田) : SNPs 解析による宿主側因子の解明を継続中。
- ・ (河岡) : ウィルスの増殖を制御に関わるウイルス側および宿主 (細胞) の因子を明らかにした。
- ・ (市山) : 2009pdm ウイルスによる肺障害および IgE 産生の機序をマウスモデルで示した。
- ・ (長谷川) : (1) 「2009pdm」 ウイルスのフェレット感染モデルを作った。
(2) ヒト「2009pdm」死亡例において quasispecies が認められることを示した。
(3) 小児 2009pdm による脳症の病理像を明らかにした。
- ・ (奥村) : (1) 「2009pdm」小児死亡例 41 例の詳細な調査を実施し、重症な知見を得た。
(2) 特に重症の脳症の病像を明らかにした。
- ・ (伊藤) : 「2009pdm」肺炎および脳症におけるサイトカインの推移を調べた。
- ・ (河島) (1) 2009pdm 脳症における種々の治療法の効果について全国調査を実施し、明らかにした。(2) 「2009pdm」肺炎および脳症におけるサイトカイン・ケモカインおよびフリーラジカルの病態への関与を調べた。
- ・ (新矢) : 特に H5N1 高病原性鳥インフルエンザ感染モデルとしてサルを用いて DNA マイクロアレイにより急性期宿主 mRNA の発現を検討した。
- ・ (塚原) : 脳障害を早期に予測しうる簡便な検査法を検討中である。
- ・ (竹田・中川) : 成人および小児における超重症インフルエンザ治療体制について全国調査を実施し、わが国における ECMO (数的には 1,000 台を超える) の多くが 1 週間以上必要とされる重症肺炎 (ARDS) 症例に対して使用が困難であることを示した。

IV. 平成 25~26 年度の課題

- (1) 病態解析で明らかになった酸化ストレスマーカー、COX2, MMP9, などによる血液脳関門 (脳症) と空気脳関門 (肺障害) の破壊のメカニズムを明らかにし、治療法の確立に役立てる。キーワードは redox の制御。
- (2) インフルエンザにおける「脳症」と「重症肺炎」の病態について解析し、両者に有効な治療法の確立を目指す。これは、来る「新型」インフルエンザに対する予防・治療の上で極めて重要と思われる。
- (3) インフルエンザ脳症宿主側発症因子を明らかにし、発症前診断につなげる。
- (4) 重症インフルエンザとくに ARDS などの重症肺炎の治療法の確立とそれを実施できる治療体制の整備が極めて重要な課題である。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 重症インフルエンザの治療ガイドラインあるいは治療法のオプションの設定により、来るパンデミックにおける致命率の低下に役立つ可能性が高い。
- (2) 「新型インフルエンザ」小児死亡例の全例調査や成人の重症例の調査により、その実態を明らかにし、次期のパンデミックに役立つ情報を得ることができる。
- (3) 脅威となっている H5N1 高病原性鳥インフルエンザヒト感染例に対する治療法について、本研究で得られた知見は基本的な治療戦略を立てることに役立つ。
- (4) 「新型インフルエンザ」により米国でも成人を含めた重症インフルエンザ肺炎 (ARDS など) や脳症の報告が多く、治療法について問い合わせが続いており、世界的に本研究班の成果は貢献している。
- (5) 年間約 1000 例発症する小児の急性脳炎・脳症治療法開発に本研究班の結果を役立てることができる。

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 森島**

(1) Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus(H1N1)-induced acute lung injury in mice. Yashiro M, Tsukahara H, Matukawa A, Yamada M, Fujii Y, Nagaoka Y, Tuge M, Yamashita N, Ito T, Yamada M, Matsutani H, Yodoi J, Morishima T. Crit Care Med in press.

(2) Reliability of a rapid test for the clinical diagnosis of influenza A/H1N1 2009. Harada D, Nishiuchi R, Iwasaki Y, Watanabe H, Tokorodani C, Kanazawa A, Kiguchi H, Gotoh S, Miyazawa M, Nakata Y, Morishima T, Kikkawa K. Scand J Infect Dis.;44(10):776-81,2012.

(3) Survey of Japanese infants younger than 3 months who were treated with oseltamivir for influenza: safety of oseltamivir treatment. Morioka I, Nonoyama S, Tanaka-Taya K, Ihara T, Sugaya N, Ueta I, Kumagai T, Okada K, Hosoya M, Okabe N, Morishima T; Committee for the Control and Prevention of Influenza of the Japan Pediatric Society. Scand J Infect Dis.;44(8):605-9,2012.

研究分担者

奥村(4) Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T Scand J Infect Dis. Epub.2012.

(5) Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto JI, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Influenza Other Respi Viruses. Epub.2012

(6) Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Morichi S, Muguruma T, Saito O, Fujimoto JI, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. J Clin Virol. Epub. 2012

河島(7) National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T. J Med Virol.;84(8):1151-6,2012. (8) Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; The Collaborating Study Group On Influenza-Associated Encephalopathy In Japan. Scand J Infect Dis. 2012 ;44(12):941-947.

市山(9) Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. Matsushige T, Inoue H, Fukunaga S, Hasegawa S, Okuda M, Ichiyama T. J Neurol Sci. 2012 Oct 15;321(1-2):39-42.

(10) An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T, Okamoto K, Hayashi M, Ichiyama T, Ishii E. Brain Dev. 2012 Oct;34(9):763-7. doi:10.1016/j.braindev.2011.12.007. Epub 2012 Jan 20.

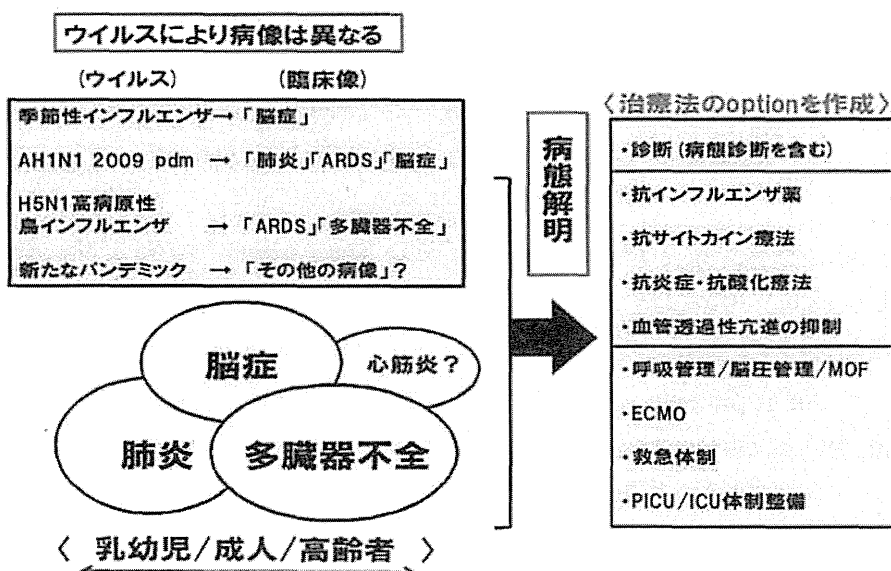
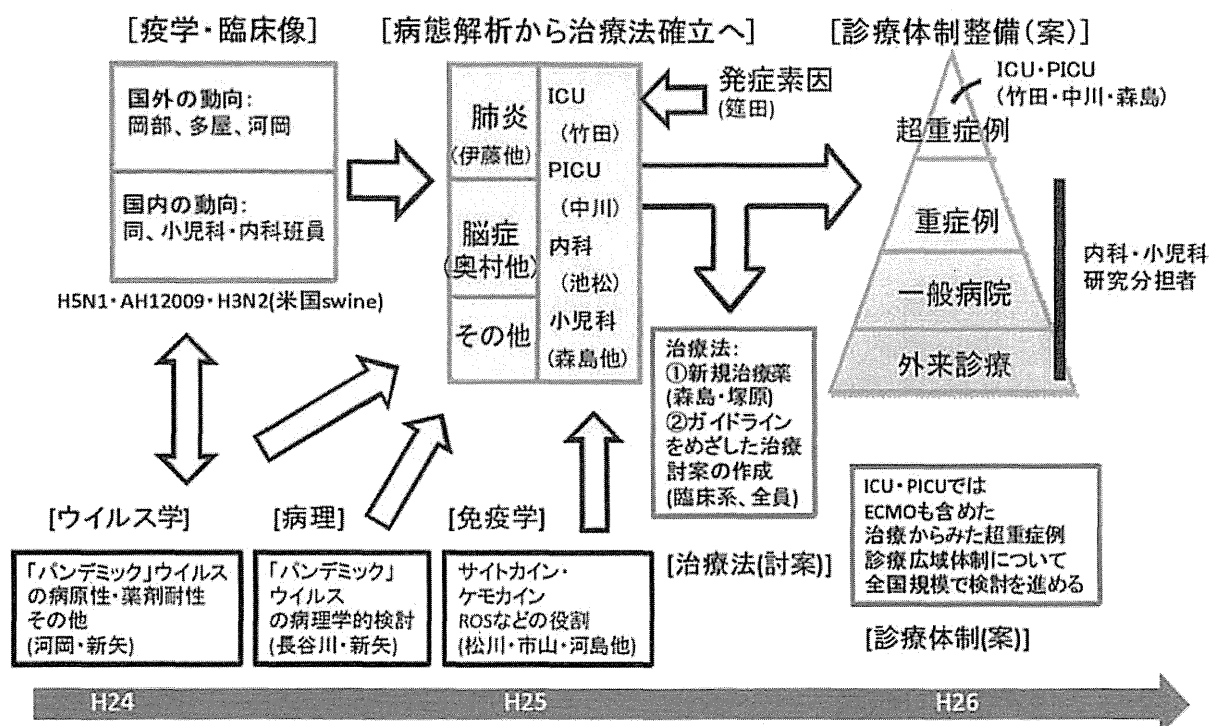
長谷川(11) Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T. Mod Pathol. 2012 Nov 23. doi: 10.1038/modpathol.2012.193.

(12) Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. van Riet E, Aina A, Suzuki T, Hasegawa H. Vaccine. 2012 Aug. Epub.

塚原(13) Multiple biomarkers for oxidative stress in patients with brain disorders. Tsukahara H, Fujii Y, Hayashi Y, Morishima T. J Neurol Sci;313(1-2):196. 2012.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

- ・ 2009pdm ウイルスの肺障害・脳症のメカニズムをそれ以前の季節性インフルエンザウイルスと比較。
- ・ 特に 2009pdm による急性脳症の病態とガイドラインによる治療効果を検証した。
- ・ マウスのインフルエンザ肺炎モデルにおいて REDOX 制御蛋白であるチオレドキシンの有用性を示した。
- ・ 2009pdm ウイルスによる肺障害のメカニズムについてマウスモデルを用いて検証した。
- ・ 全国的な重症インフルエンザ肺炎対応治療体制について、ECMO の数および機種について検討し現在のままでは ARDS 治療に使える ECMO の数は極めて少ないことが明らかになった。
- ・ 今後、診療体制の確立に向け臨床分野研究分担者の中で対応策を協議していく。



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

森島恒雄

- ・名古屋大学医学部小児科 (1975-1998) ・東京大学医科学研究所病理研究部 (1976-1977)
- ・NIDR, NIH 米国 (1979-1981) ・名古屋大学医学部保健学科 (1998-2003)
- ・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 (2003-現在)

・主な共同研究者 (又は指導を受けた研究者)

- ・鈴木栄 (名古屋大学小児科) ・青山友三 (東京大学医科学研究所 病理研究部)
- ・A. L. Notkins (NIDR, NIH) ・R. J. Whitley (アラバマ大学小児科)
- ・岡部信彦 (国立感染症研究所)

・主な研究課題

- ・インフルエンザ脳症の病態・診断・治療法の開発に関する研究
- ・小児の急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究
- ・ウイルスの母子感染に関する研究 (HCV, HBV, HSV, CMV など)
- ・重症ウイルス感染症の病態・診断・治療に関する研究 (EBV, HSV, CMV, インフルエンザなど)

・これまでの研究実績

- (1) *Redox -active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus(H1N1)-induced acute lung injury in mice. Yashiro M 途中 11 人 Morishima T. Crit Care Med in press.*
- (2) *Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T Scand J Infect Dis. 2012.*
- (3) *Reliability of a rapid test for the clinical diagnosis of influenza A/H1N1 2009. Harada D, Nishiuchi R, Iwasaki Y, Watanabe H, Tokorodani C, Kanazawa A, Kiguchi H, Gotoh S, Miyazawa M, Nakata Y, Morishima T, Kikkawa K. Scand J Infect Dis.;44(10):776-81,2012.*
- (4) *National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T. J Med Virol.;84(8):1151-6,2012.*
- (5) *Survey of Japanese infants younger than 3 months who were treated with oseltamivir for influenza: safety of oseltamivir treatment. Morioka I, Nonoyama S, Tanaka-Taya K, Ihara T, Sugaya N, Ueta I, Kumagai T, Okada K, Hosoya M, Okabe N, Morishima T; Committee for the Control and Prevention of Influenza of the Japan Pediatric Society. Scand J Infect Dis.;44(8):605-9,2012.*
- (6) *Multiple biomarkers for oxidative stress in patients with brain disorders. Tsukahara H, Fujii Y, Hayashi Y, Morishima T. J Neurol Sci;313(1-2):196. 2012.*

- (1) Okumura A, (途中 10 名), Morishima T. Deaths Associated with Pandemic (H1N1) 2009 among Children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011 Nov;17(11):1993-2000.
- (2) Tsuge M, Yasui K, Ichiyawa T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T. Increase of tumor necrosis factor-alpha in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol*. 2010 Jul;54(7):417-24.
- (3) Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol*. 2009 Feb;53(2):83-8.
- (4) Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 May;27(5):384-9.
- (5) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 26(6):542-4, 2007.
- (6) Kawada J, Kimura H, Kawachi Y, Nishikawa K, Taniguchi M, Nagaoka K, Kurahashi H, Kojima S, Morishima T. Analysis of gene-expression profiles by oligonucleotide microarray in children with influenza. *J. Gen. Virol*, 87(Pt6):1677-1683, 2006.
- (7) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci*, 239(1):53-57, 2005.
- (8) Kawada J, Kimura H, Ito Y, And Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J. Infect. Dis*, 190(3):494-498, 2004.
- (9) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, Morishima T. Systemic cytokine response in patients with influenza-associated encephalopathy. *J. Infect. Dis*, 188(5):137-140, 2003.
- (10) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, Okabe N; Collaborative Study Group on Influenza-associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin. Infect. Dis*, 35(5):512-517, 2002.

ガイドライン: 森島恒雄ほか。インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版。厚生労働省研究班 2009.9 月

平成24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：ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-003

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：大石和徳

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：感染症情報センター

職名：センター長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 52,940,000 円

I. 研究の意義

本研究は以下の点において意義がある。(1)国内から麻疹を排除し、その状態を維持する。(2)先天性風疹症候群の発生を予防する。(3)水痘ワクチンをMRワクチンとの同時接種に加え、2回接種法導入に向けた適切な接種スケジュールを検討し、Breakthrough水痘のリスク要因を明確にする。(4)ムンプスウイルスの遺伝子型解析を通じて流行状況、流行の変遷を把握する。(5)ロタウイルスワクチンの副反応と関連し、日本国内での腸重積症の人口ベースの疫学解析を行う。(6)DTaP-sIPV混合ワクチンの4回接種により十分な予防効果が得られるか否かを検証する。(7)ポリオワクチンの定期接種がIPVに切り替え後のポリオウイルスの環境中への侵入を監視する。(8)日本脳炎ワクチンの施策変更に伴う接種動向を明らかにし、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの市販後の安全性に関する情報を提示する。(9)HibワクチンならびにPCV7接種補助金事業の実施に伴う菌側の疫学的変化を評価し、肺炎球菌特異抗体の測定により肺炎球菌ワクチンの免疫学的効果や免疫グロブリン製剤による治療の意義を明らかにする。(10)成人の百日咳の血清診断法を確立し、その感染症動向を明らかにし、百日咳菌流行株の遺伝子変異と患者増加の関係を明らかにする。

II. 研究の目的、期待される成果

本研究の目的、期待される成果は以下の点である。(1)麻疹対策の実施状況を調査し、予防接種率向上に有効な方法を見いだすことができ、先天性風疹症候群の有効な発生予防策の考案、妊婦の風疹罹患時の相談体制の整備とその検証が可能になる。(2)水痘ワクチンの2回目接種時期を明らかにし、またムンプスワクチンの有効性を評価する。水痘ワクチンのクローン化により一定の性状をもつワクチン株を維持できることが期待される。(3)ムンプスウイルスの国内流行状況、流行の変遷を明らかにできる。(4)ロタウイルスワクチン導入後の腸重積の罹患率の変化を明らかにできる。(5)環境中のポリオウイルスの侵入を早期探知する。(6)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの市販後の安全性に関する調査と、接種勧奨再開後の接種動向を明らかにできる。(7)Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの公費助成開始後の侵襲性感染症原因菌の動向を明らかにできる。(8)百日咳の血清診断法を確立する事により成人百日咳の実態を明らかにし、国内臨床分離株の遺伝子型ならびに病原因子の発現を解析し、流行株の基礎的な知見を得ることが期待できる。(9)自治体での予防接種管理業務を効率化し、正確な接種率の把握、未接種者に対する勧奨等に貢献できる。

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者 (大石和徳)

関節リウマチの治療薬である IL-6 リセプター単抗体は成人用肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種の免疫原性に影響を受けないことを明らかにした。また、ワクチンの効果と副反応のリスクコミュニケーションについて専門家との協議を進めた。

・研究分担者(多屋馨子、岡部信彦、平原史樹)

2008-2011 年度の市区町村における麻疹対策の現状を調査し、予防接種率と比較検討することで高い接種率の達成のための疫学解析が実施できた。妊婦の風疹罹患数が増加し、顕性風疹罹患妊婦の相談事例が増加した。罹患妊婦の羊水による胎児感染状況の検査が相談窓口経由事例で7例確認された。

・研究分担者(庵原俊昭、吉川哲史、井上直樹、森 康子、竹田 誠)

水痘ワクチンの発症予防を期待するならば、2回のワクチン接種が必要であり、接種時期は初回接種1年後頃が適切と判断した。ワクチンの感染防御のマーカーとして、ORF61、ORF62、ORF63、ORF66の各蛋白に強い反応性があることを見出した。また、水痘ワクチン株より得られたクローンの性状解析を行った。ムンプスワクチン接種後に急性耳下腺腫脹を認め、その時の EIA 抗体価が16以上のときは、ムンプスウイルス感染である可能性が高いことが明らかになった。また、岡山県で流行したウイルス16株の遺伝子型を解析した結果、国内流行株の遺伝子型と同じG型であった。

・研究分担者(齋藤昭彦、砂川富正、細矢光亮)

新潟県内において、過去5年間(2007-2011年)に15歳未満の小児の腸重積入院症例につき調査し、5年間で計300症例、罹患率は小児人口10万人当たり年間19.5であった。また、1道、5県のベースライン調査では、腸重積1246例が報告され、うち症例定義を1199例が満たした。また、福島県内の小児入院病床を有する全医療機関においてVPDのサーベイランス調査の研究体制を整備した。

・研究分担者(岡田賢司、吉田 弘)

DTaP-sIPV 接種児の3歳以降の抗体測定体制が整備された。OPV 停止後のポリオ発生リスクシュミレーションを行い、疫学パラメーター依存性であることを示した。また、国内4か所の下水処理場では、2012年6月以降(2012年11月まで)流入下水からワクチン株は検出されなかった。

・研究分担者(宮崎千明)

福岡市における日本脳炎ワクチンの接種状況を平成21年から追跡的に調査し、国の接種勧奨再開によって接種率が大きく増加したことが判明した。

・研究分担者(生方公子、常 彬、富樫武弘、石和田稔彦)

Hib 菌による髄膜炎の発症数は、ワクチン導入後経年的に減少し、特に2012年にワクチン導入前の20%前後まで激減した。PCV7導入に伴い、本菌による小児の侵襲性感染症も2011年に比べ2012年は半減(47%)した。しかし、PCV7のカバー率は2010年の72.9%から2012年(10月時点):22.0%へと急速に低下していた。γグロブリン製剤中の肺炎球菌特異抗体価を測定した。

・研究分担者(中山哲夫、蒲地一成)

DPT ワクチンに含まれない抗原(Fim3, catACT, cFHA)とワクチン抗原(PT, FHA, Fim2)を用いて蛍光 EIA 法を開発し、百日咳流行時期には Fim3 抗体が上昇し、Fim2 も交叉反応を示した。Fim2, Fim3 は発症の1ヶ月で上昇し半年後には低下し、血清診断に有用と判断された。また、百日咳の国内流行株は2000年代後半から多様度が減少し、特定の流行株に集積していることが判明した。

・研究分担者(大日康史)

予防接種管理ソフトのIPV導入、および4種混合ワクチン導入への対応を行った。来年度以降自治体が維持、

管理を行うのに必要な改良を行い、それをサポートする HP を開設した。

IV. 平成 25～26 年度の課題

(1) 麻疹・風疹の接種率が低い地域についてはその原因を究明し、対策を講じる。(2) 今後、水痘ワクチン 2 回目接種後の発症予防効果を明らかにする。(3) 日本脳炎：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンによる副反応のデータを蓄積する必要がある。(4) Hib ワクチンならびに PCV7 の定期接種化に伴う Hib 菌ならびに肺炎球菌の莢膜型の変化や百日咳分離株の PT 産生能について検討を継続する。(5) ワクチン効果や副反応に関するリスクコミュニケーションについて具体的な提示が必要。(6) ヒトパピローマワクチンの評価を考慮する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 高い予防接種率達成に有効な対策を明らかにすることで、麻疹排除に貢献できる。(2) 水痘ワクチン 2 回目接種時期が明確になり、定期接種化を想定した適切なワクチン接種スケジュールを提案できる。(3) ムンプスワクチン施策の効果や今後の課題を明らかにできる。(4) ロタウイルスワクチンの安全性が確認できれば、定期接種化への道が開ける。(5) DTaP-sIPV の定期接種が 5 回必要か否かに着いて、本研究結果から提言できる。IPV 導入後のポリオウイルスのサーベイランスシステムについて提言できる。(6) 安全かつ有効な日本脳炎ワクチンの接種に関する情報が提供できる。(7) Hib ワクチン、PCV7 接種後の評価が可能となり、侵襲性肺炎球菌性感染症に対する免疫グロブリン治療、免疫不全宿主に対する肺炎球菌ワクチン接種推奨の基礎資料となる。(8) 感度、特異性の高い検査法を開発する事で成人百日咳の発生動向を明らかにできる。(9) 予防接種台帳の整備により自治体での予防接種管理業務を効率化し、ワクチン行政に貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- 1) Saitoh A, Okabe N. Current issues with the immunization program in Japan: can we fill the "vaccine gap" Vaccine. 6;30(32):4752-6, 2012. Epub 2012 Apr 19.
- 2) Sasaki A, Haraguchi Y, Yoshida H. Estimating the risk of re-emergence after stopping polio vaccination. Front Microbiol. 3:178, 2012. Epub 2012 May 21.
- 3) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K, The Working Group of Nationwide Surveillance for Bacterial Meningitis. Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. J Infect Chemother. DOI 10.1007/s10156-012-0448-x, 2012
- 4) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K, the Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group. Rapid Decrease of 7-Valent Conjugate Vaccine Coverage for Invasive Pneumococcal Diseases in Pediatric Patients in Japan. Microbial Drug Resist. (in press)
- 5) Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. : Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. Epidemiol Infect. 30; 1111-1121, 2012
- 6) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine (in press)

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

1. 病原体と疾患サーベイランス

新潟県での過去5年間の 小児の腸重積 入院症例の罹患率は小児人口 10 万人当たり年間 19.5 であった。また、1道、5 県のベースライン調査では、症例定義を満たす 1199 例の腸重積例が検出された。妊婦の 風疹 罹患数が増加し、罹患妊婦の羊水による胎児感染例が 7 例確認された。岡山県で流行した ムンプスウイルス 16 株の遺伝子型を解析した結果、国内流行株の遺伝子型と同じ G 型と判明した。ポリオウイルス の国内 4 か所の下水処理場における調査では、2012 年 6 月以降 (2012 年 11 月まで) 流入下水からワクチン株は検出されなかった。

また、Hib 菌 による髄膜炎の発症数は、ワクチン導入後経年的に減少し、特に 2012 年にワクチン導入前の 20%前後まで激減した。PCV 7 導入に伴い小児の 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) も 2011 年に比べ 2012 年は半減 (47%) したが、PCV7 の IPD 由来菌株の血清型カバー率は 2010 年の 72.9%から 2012 年(10 月時点)の 22.0%へと急速に低下した。一方、DPT ワクチンに含まれない抗原 (Fim3, catACT, cFHA) とワクチン抗原 (PT, FHA, Fim2) を用いて蛍光 EIA 法を開発し、成人百日咳 の血清診断に有用と判断された。

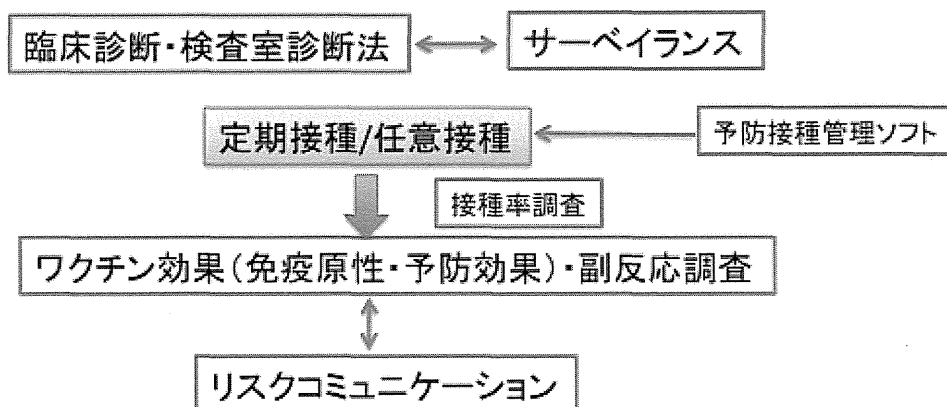
2. ワクチン接種率調査

2008-2011 年度の 麻疹対策 の現状を調査し、予防接種率と比較検討することで高い接種率達成のための疫学解析が実施できた。福岡市における 日本脳炎ワクチン の接種状況を平成 21 年から追跡的に調査し、国の接種勧奨再開によって接種率が大きく増加したことが判明した。一方、予防接種管理ソフト の IPV 導入および 4 種混合ワクチン導入への対応を行い、来年度以降自治体が維持、管理を行うのに必要な改良を行い、それをサポートする HP を開設した。

3. ワクチン効果

水痘ワクチンの発症予防のためには、2 回のワクチン接種が必要であり、接種時期は初回接種 1 年後頃が適切と結論した。ムンプスワクチン接種後に急性耳下腺腫脹を認め、その時の EIA 抗体価が 16 以上のときは、ムンプスウイルス感染である可能性が高いことが明らかになった。成人用肺炎球菌ワクチンは、免疫不全のある高齢者における免疫原性が明確でない。今回、関節リウマチの治療薬である IL-6 リセプター単抗体の投与は成人用肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種の免疫原性に影響を受けないことを明らかにした。一方、ワクチン効果と副反応に関するリスクコミュニケーションについて専門家との協議を進めた。

VPD: 麻疹・風疹、水痘・ムンプス、ロタ、ポリオ、肺炎球菌、Hib、百日咳



●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

申請者(大石和徳)は 昭和55年4月～平成17年12月まで長崎大学熱帯医学研究所・熱研内科に所属した(平成9年より助教授)。平成18年1月から～平成24年3月まで、大阪大学微生物病研究所、感染症国際研究センター(特任教授)に所属し、平成24年4月より国立感染症研究所感染症情報センター長に着任(現職)。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

長崎大学熱帯医学研究所では呼吸器内科学、感染症学を専門とし、急性呼吸器感染症の病態、肺炎球菌ワクチンに関する臨床研究を実施してきた。この間、松本慶蔵教授の指導を受けた。昭和62-63年に米国Uniformed Services Universityに留学し、M. Pollack教授の指導を受けた。また、この間の共同研究者は東京大学の松島綱治教授、ウガンダJoint Clinical Research CentreのP. Mugenyi教授、フィリピンSt. Luke's Medical CenterのF. Natividad部長、米国アラバマ大学のDavid Briles教授などである。

近年では、臨床研究として23価肺炎球菌ワクチンの高齢者や慢性閉塞性肺疾患患者における免疫原性評価、小児の侵襲性肺炎球菌感染症患者における血中特異抗体に関する研究、フィリピンにおけるデングウイルス感染症の血小板減少機序に関する研究、タイ王国におけるブタレンサ球菌感染症の疫学研究を実施してきた。また、基礎研究としては、肺炎球菌表層タンパク質であるPspAのfamily 1, 2の融合タンパク質による交差反応性の肺炎球菌ワクチンの創出、またPspA遺伝子搭載半生インフルエンザワクチンの創出に関する共同研究を実施している。

・主な研究課題

- 1) 肺炎球菌感染症の感染病態とワクチン予防に関する研究
- 2) 侵襲性インフルエンザ菌の感染病態とワクチン予防に関する研究
- 3) デングウイルス感染症の血小板減少機序に関する研究

・これまでの研究実績

1) 発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)

1. *Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine (in press)*
2. Kerdsin A, Dejsirilert S, Akeda Y, Sekizaki T, Hamada S, Gottschalk M, Oishi K. Fifteen *Streptococcus suis* serotypes identified by multiplex PCR. J Med Microbiol 2012 Aug 23. [Epub ahead of print]
3. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]
4. Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, PakkineeLoetthong P, Khamisra K, Wongwan N, Areeratana P, Chiranairadul P, Lertchayanti S, Petcharat S, Yowang A, Chaiwongsan P, Nakayama T, Yukihiro Akeda Y, Hamada S, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, Oishi K. Population-based Study of *Streptococcus suis* Infection in Humans in Phayao Province in Northern Thailand. PLoS ONE 7(2):e31265. 2012

5. Alonzo MTG, Lacuesta TLV, Dimaano EM, Kurosu T, Suarez LC, Mapua CA, Akeda Y, Matias RR, Kuter DJ, Nagata S, Natividad FF, Oishi K. Platelet apoptosis and apoptotic platelet clearance by macrophages in secondary dengue virus infections. *J Infect Dis* 205:1321-9. 2012
6. Kerdsin A, Dejsirilert S, Sawanpanyalert P, Boonnark A, Noithachang W, Sriyakun D, Simkum S, Chokngam S, Gottschalk M, Akeda Y, Oishi K. Sepsis and spontaneous bacterial peritonitis in Thailand. *Lancet* 378:960, 2011
7. 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* 29:1754-1761, 2011
8. Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, Oishi K. Genotypic profile of *Streptococcus suis* serotype 2 and clinical features of infection in humans, Thailand. *Emerg Infect Dis* 17:835-842, 2011.
9. 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*, 79: 2819-2828, 2011
10. Fukuyama Y, King JD, Kataoka K, Kobayashi R, Gilbert RS, Oishi K, Hollingshead SK, Briles DE, Fujihashi K. Secretory IgA antibodies play an important role in the immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol*, 185:1755-1762, 2010
11. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, Iwanaga K, Yarmayo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*, 28:7063-7069, 2010

2) 知的財産権の取得数及び申請数、研究課題の実施を通じ寄与したガイドライン数

知的財産権の取得数及び申請数 0、研究課題の実施を通じ寄与したガイドライン数 2(米国感染症学会の Practical guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-8、医療・介護関連肺炎診療ガイドライン、日本呼吸器学会、2011年8月)。

平成24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：性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-004

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：荒川 創一

所属研究機関：神戸大学

所属部局：大学院医学研究科

職名：特命教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 15,562,000 円

I. 研究の意義

- (1) 性感染症の発生調査が定点把握のみで、実態が明確でない。
- (2) 淋菌、クラミジアの咽頭（口腔）保菌の状況が明確でない。
- (3) 淋菌等での抗菌薬耐性が問題となってきた。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 性感染症の蔓延実態を明らかとなる。
- (2) その予防啓発が進むとともに、罹患時等の診療へのアクセスがよくなる。
- (3) 検査法・治療法の確立が推進される。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者(荒川 創一)

- (1) 全国7モデル県における、性感染症全数調査の実施（2012年10月、2013年2月にデータ化）。
- (2) 神戸市保健所での夜間HIV検査時のアンケート調査、咽頭淋菌・クラミジアのスクリーニング。
- (3) 性感染症予防啓発に資する、若者への教育用標準スライドの策定。

・研究分担者(大西 真)

- (1) セフェキシム耐性淋菌の地域内での広がり検索を分子疫学解析により行なった。
- (2) 薬剤耐性淋菌の拡散スピードを検討中である。

・研究分担者(松本 哲朗) (研究協力者：濱砂 良一)

- (1) 男性尿道炎症例における淋菌、クラミジアの咽頭分離率を明らかにした。
- (2) *Mycoplasma genitalium* に対する検査法として real-time PCR 法および 16S rRNA 遺伝子のクローンライブラリー法を用いた解析を行った。

・研究分担者(余田 敬子)

- (1) 咽頭を介した性感染症の研究として、淋菌およびクラミジアの咽頭感染の実態を把握する目的

で、現在6都道府県(7施設)の耳鼻咽喉科受診者における調査を進行させている。

(2) 淋菌の咽頭感染に対する治療としてのAZM 2gの有効性を評価する臨床試験開始予定。

・研究分担者(川名 敬)

(1) 4-10月までに男性36検体、女性14検体のHPVジェノタイプングの解析が終了した。

(2) 尖圭コンジローマ既往のあるHPV6型に起因する子宮頸癌、外陰癌の発癌メカニズムを解析した。

・研究分担者(白井 千香)

(1) 神戸市保健所での夜間HIV検査時のアンケート調査、咽頭淋菌・クラミジアのスクリーニングおよび若者への性行動に関するアンケート調査。

・研究協力者(高橋 聡)

(1) 日本感染症学会・日本化学療法学会・日本臨床微生物学会の三学会合同サーベイランス事業で収集したクラミジア・トラコマティス菌株耐性遺伝子の検索。その状況を踏まえた最適な抗菌薬治療法の検討。今年度はクラミジアの型別を同定した。

IV. 平成25~26年度の課題

(1) 地域間の比較により、薬剤耐性淋菌の伝播の様子を明らかにする。

(2) 男子尿道炎患者の咽頭感染実態の解明とその治療法の確立。

(3) *Mycoplasma genitalium*検査の実用化の推進。

(4) HPVワクチン接種の啓発。

(5) クラミジア耐性遺伝子の検索・解明。

(6) 一般人口咽頭(口腔)における淋菌、クラミジア保菌の実態把握。

(7) 無症候性感染者も含めた医療機関への受診をシステム化。

(8) 有効で耐性菌を生まない治療法の確立。

(9) 最も効果的な予防啓発の手段を開発。

(10) 上記の情報提供等のためのホームページの立ち上げ。

(11) 3年間の全国の性感染症発生率の推移を把握して、罹患率等を評価するとともに、定点調査の妥当性も合わせて検討する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 耐性淋菌の出現とその広がりに関するリスク評価が可能となる。

(2) *Mycoplasma genitalium*検査の保険適用に関する資料の提供。

(3) 全数調査結果から、どの種類の性感染症にいかなる対策を講じる必要があるかを提言。

(4) 若年者の性感染症を早期治療に結び付け、不妊症への進展等を防止し、少子化対策に資する。

(5) HPVワクチンの効果的接種により尖圭コンジローマのみならず子宮頸癌予防につなげる。

(6) 適正な治療法の開発により、医療施策上無駄のない対費用効果に富んだ診療体制に結び付ける。

(7) 性感染症の減少が性器有炎症者を減らすこととなり、HIV感染予防対策にもつながる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) Unemo M, Golparian F, Limnios A, Whiley D, Ohnishi M, Lahra M, Tapsall J. : In vitro activity of ertapenem vs. ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants—ertapenem for treatment of gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother* 56: 3603-3609, 2012.

(2) Golparian D, Eernandes P, Ohnishi M, Jensen J, Unemo M : In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains including those with various high-level antimicrobial resistance - potential treatment option for gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2739-2742, 2012.

(3) 志牟田 健、飛田収一、伊東三喜雄、藤原光文、上田朋宏、亀岡博、古林敬一、川畑拓也、大西真 : 京都府と大阪府における 2010 -2011 年に分離された淋菌株の性状解析. *日本性感染症学会誌* 23 : 83-89 2012

(4) 余田敬子 : 特集 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011 を読んで 淋菌の咽頭感染、クラミジアの咽頭感染に関する更新、改訂について *泌尿器外科* 25 : 1783-1787 2012

(5) Hamasuna R, Takahashi S, Uehara S, Matsumoto T: Should urologists care the pharyngeal infection of *Neisseria gonorrhoeae* or *Chlamydia trachomatis* when we treat male-urethritis. *J Infect and Chemother* 18(3): 410-413, 2012

(6) 瀧砂良一・松本哲朗 : 特集/ストップ ザ 性感染症. 性感染症診断・治療ガイドライン. *臨床と研究* 89(7): 939-944, 2012

(7) 松本哲朗・瀧砂良一 : 特集 外来診療における正しい抗菌薬の治療 性感染症と抗菌薬治療. *日本医師会雑誌* 141 (5): 1029-1032, 2012

(8) 瀧砂良一・松本哲朗 : 特集 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011 をよんで—淋菌感染症について. *泌尿器外科* 25(9): 1771-1777, 2012

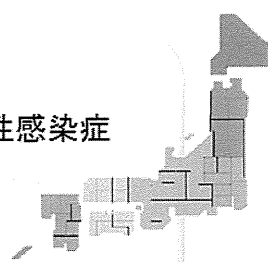
(9) 荒川創一 : 性感染症の予防教育の在り方. *臨床と研究* 89: 884-890, 2012

(10) 吉田弘之、荒川創一、藤原美樹、田中一志、藤澤正人 : 兵庫県下で分離された *Neisseria gonorrhoeae* の薬剤感受性状況. *日本性感染症学会誌* 23 : 75-82 2012

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

性感染症患者の実数・実態把握調査のための研究

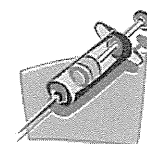
- ・モデル県における全数把握調査(2012年10月)から人口10万人あたりの性感染症罹患率推計
⇒ 定点調査結果との対比で、定点の妥当性や問題点の検討
- ・性感染症のリスクに関する意識・行動の調査(若年者対象)



(成果&課題) データは2013年2~3月にまとまる⇒次年度に継続

性感染症予防のための具体的調査と対応

- ・HPVワクチン接種による尖圭コンジローマ・子宮頸癌予防の予測と検証
- ・性パートナーに対する情報提供、若年層に対し正確な情報伝達と予防啓発キャンペーンの展開の準備



(成果&課題) 初年度は準備段階⇒次年度に本格展開

病原体の検査法の確立と耐性菌の微生物学的解析に関する研究

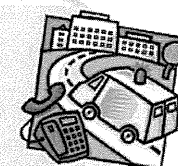
- ・薬剤耐性淋菌のモニタリングと動向把握, 分子疫学的研究
- ・マイコプラズマ・ジェニタリウムのPCR法による検出法の実用化に向けての検討
- ・抗クラミジア薬の感受性の検証と耐性遺伝子検索の準備
- ・HPVのジェノタイプングによる解析、尖圭コンジローマ既往と子宮頸癌等との関連研究



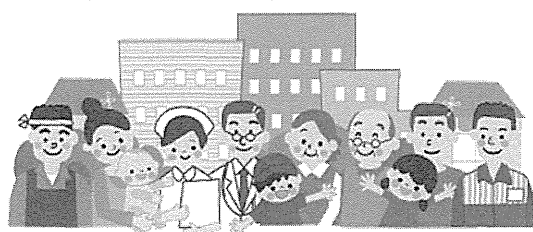
(成果&課題) データは初年度から出ている⇒次年度にさらに発展

無症候性感染も含めた、主に若者が医療機関を受診しやすいシステムの構築

- ・保健所でのHIVスクリーニングへの来訪者に、咽頭(口腔)の淋菌・クラミジア保菌検査をうがい回収液で行う⇒一般人口の保菌率の推定
- ・保菌者や性感染症発症者の医療機関を推薦する医療ネットワーク構築の模索
- ・性感染症の早期診断の機会を増やし、医療ネットワークにおける治療に結びつける



(成果&課題) 初年度から実施⇒次年度以降、拡充して展開



効果的かつ継続的な性感染症対策の実施の推進

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1978年3月 鹿児島大学医学部医学科 卒業
- 1983年3月 神戸大学大学院医学研究科 修了
- 1993年7月 神戸大学医学部泌尿器科 助教授
(1994年4月～1995年8月ドイツ：ビッテンヘルデッケ大学泌尿器科客員医師)
- 1999年6月 神戸大学医学部附属病院 感染制御部長 (現在にいたる)
- 2002年7月 神戸大学医学部附属病院 手術部准教授・手術部長
- 2009年8月 神戸大学大学院医学研究科 地域社会医学・健康科学講座
総合臨床教育・育成学分野 特命教授 (現在にいたる)
- 2010年2月 神戸大学大学院医学研究科 腎泌尿器科学分野 特命教授 (現在にいたる)
- 2010年4月 神戸大学大学院医学研究科附属感染症センター副センター長 (現在にいたる)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

石神襄次第2代神戸大学医学部泌尿器科教授
守殿貞夫第3代神戸大学医学部泌尿器科教授
藤澤正人第4代神戸大学医学部泌尿器科教授

・主な研究課題

尿路性器感染症
性感染症
感染症全般、感染制御、骨盤臓器脱手術、尿失禁手術

・これまでの研究実績 (2010年～2012年の過去3年間業績)

- (1) 青木信樹、荒川創一、尾内一信、清田浩、館田一博、三笠桂一、三嶋廣繁、渡辺晋一 (以上8名編集) : JAID/JSC 感染症治療ガイド2011. ライフサイエンス出版 2012
- (2) 山下和彦、平井みどり、荒川創一 : 麻酔・集中治療医のための抗菌薬使用と感染対策—予防抗菌薬の手術室での管理. 克誠堂出版 12-20 2012
- (3) 三笠桂一、森田邦彦、荒川創一 : 感染症のチーム医療 専門医の処方意図を探れ—泌尿器科領域. 南江堂 106-130 2012
- (4) Shigemura K, Yasufuku T, Yamanaka K, Yamahsita M, Arakawa S, Fujisawa M : How long should double J stent be kept in after ureteroscopic lithotripsy? Urol Res 40(4) : 373-376 2012
- (5) Tanaka K, Arakawa S, Miura T, Shigemura K, Nakano Y, Takahashi S, Tsukamoto T, Matsumoto T, Fujisawa M : Analysis of isolated bacteria and short-term antimicrobial prophylaxis with tazobactam-piperacillin (1:4 ratio) for prevention of postoperative infections after radical cystectomy. J Infect Chemother 18(2) : 175-179 2012
- (6) Shigemura K, Tanaka K, Matsumoto M, Nakano Y, Shirakawa T, Miyata M, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M : Post-operative infection and prophylactic antibiotic administration after

radical cystectomy with orthotopic neobladder urinary diversion. J Infect Chemother 18(4): 479-84 2012

(7) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Arakawa S, Tanaka K, Ishikawa K, Kiyota H, Hayami H, Yamamoto S, Kubo T, Matsumoto T: A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. J Infect Chemother in press 2012

(8) Matsumoto M, Shigemura K, Yamamichi F, Tanaka K, Nakano Y, Arakawa S, Fujisawa M: Prevention of Infectious Complication and Its Risk Factors after Urological Procedures of the Upper Urinary Tract. Urol Int 88: 43-47 2012

(9) Yamamichi F, Shigemura K, Matsumoto M, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, Fujisawa M: Relationship between Urinary Tract Infection Categorization and Pathogens' Antimicrobial Susceptibilities. Urol Int 88(2): 198-208 2012

(10) Yanaihara H, Hamasuna R, Takahashi S, Yamamoto S, Arakawa S, Ishikawa S, Matsumoto T: Current controversial issues in the decontamination process for urological endoscopes. Int J Urol 19:5-6 2012

(11) 荒川創一: 抗菌薬の選択と使い方; 泌尿器科手術における予防的抗菌薬投与について. 化学療法の領域 28: 849-854 2012

(12) 荒川創一: 抗菌薬適正使用を推進するBig gun project、医学界新聞、第2980号: 2 2012

(13) 荒川創一、吉田弘之: 診断のための検査法—尿路感染症診断のための培養と画像診断. 感染症道場 1: 12-13 2012

(14) 荒川創一: 各種疾患での検査値の動き—救急・集中治療領域を中心に—尿路感染症. 救急・集中治療 23: 1723-1732 2012

(15) 荒川創一: 性感染症の予防教育の在り方. 臨床と研究 89: 884-890 2012

(16) 吉田弘之、荒川創一、藤原美樹、田中一志、藤澤正人: 兵庫県下で分離された *Neisseria gonorrhoeae* の薬剤感受性状況. 日本性感染症学会誌 23: 75-82 2012

(17) 荒川創一: 日本病院薬剤師会 (編) 薬剤師のための感染制御マニュアル 尿路感染症とその病院感染対策. 薬事日報社 257-264 2011

(18) 荒川創一、吉田弘之、木下承皓: 病原菌の今日的意味 改訂4版 医薬ジャーナル社 321-340 2011

(19) Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Matsuda K, Arakawa S, Nakano Y, Tanaka K, Fujisawa M, (他65名): The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 17: 126-138 2011

(20) Yasufuku T, Shigemura K, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M: Selection of first-line i. v. antibiotics for acute pyelonephritis in patients requiring emergency hospital admission. J Infect Chemother 17(2): 231-237 2011

(21) Yasuda M, Takahashi S, Kiyota H, Ishikawa K, Takahashi A, Yamamoto S, Arakawa S, Monden K, Muratani T, Hamasuna R, Hayami H, Matsumoto T: Japanese guideline for clinical research

of antimicrobial agents on urogenital infections:the first edition. J Infect Chemother 17(4) : 579-594, 2011

(22) Shigemura K, Tanaka K, Adachi M, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M : Chronological change of antibiotic use and antibiotic resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. J Infect Chemother 17 : 646-651 2011

(23) Hamasuna R, Takahashi S, Yamamoto S, Arakawa S, Matsumoto T : Guideline for the prevention of health care-associated infection in urological practice in Japan, J Infect Chemother 18 : 495-502 2011

(24) Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Matsumoto M, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, Kinoshita S, Kawabata M, Fujisawa M : Correlation of Overexpression of Efflux Pump Genes with Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* Strains Clinically Isolated from Urinary Tract Infection Patients. J Clin Microbiol 49(1) : 189-194 2011

(25) Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Matsumoto M, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, Kawabata M, Fujisawa M : Mechanisms of and risk factors for fluoroquinolone resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates from patients with urinary tract infections. J Clin Microbiol 49 : 3912-3916 2011

(26) Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, Kinoshita S, Kawabata M, Fujisawa M : Risk factors and mechanisms of fluoroquinolone resistance in 156 *Escherichia coli* strains clinically isolated from urinary tract infections. Scand J Infect Dis 43 : 83-88 2011

(27) Shigemura K, Matsumoto M, Tanaka K, Yamashita M, Arakawa S, Fujisawa M : Efficacy of combination use of Beta-lactamase inhibitor with penicillin and fluoroquinolones for antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsy. Korean J Urol 52 : 289-292 2011

(28) 天野真理子、森岡一朗、森實真由美、森本則之、藤岡一路、柴田暁男、横山直樹、荒川創一、牧野晶子、新矢恭子、松尾雅文、山田秀人 : パンデミックインフルエンザA(H1N1)2009 を発症中に分娩に至った妊婦 2 症例における経胎盤感染の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 47 (1) : 50-53, 2011

(29) 荒川創一、中野雄造、重村克巳、山口泰広、田中一志、藤澤正人 : 泌尿器科領域感染症—腎周囲膿瘍など—. 日本外科感染症学会雑誌 8 (3) : 219-224 2011

(30) 荒川創一 : 在宅・通院患者における外科系感染症の予防と治療について. 化学療法の領域 27 (11) : 55-65 2011

(31) 松本穰、重村克巳、山中邦人、荒川創一、藤澤正人 : 根治的前立腺全摘除術後に認めた膀胱結石の 2 例 . 泌尿器科紀要 57 : 91-93 2011

(32) 荒川創一 : 感染するとはどういうことか 人体は、医療従事者は、感染症とどう闘うのか. 日本ハンセン病学会雑誌 80:301-304 2011

(33) 荒川創一、一山 智 (監修)、山口恵三 (監修)、飯沼由嗣 (編)、舘田一博 (編) : 感染症臨床の基礎と臨床～耐性菌の制御に向けて～尿路感染症. 医薬ジャーナル社 215-225 2010

(34) Yasufuku T, Shigemura K, Matsumoto O, Arakawa S, Fujisawa M : Combination chemotherapy