2．学会発表

1）第87回日本感染症学会学術講演会・第61回日本化学療法学会総会　ランチョンセミナー4 肺炎予防の重要性とワクチンの有効性.安全性について

2）第17回日本ワクチン学会　教育セミナー８高齢者の肺炎予防―インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの重要性―

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得：なし

2．実用新案登録：なし

3．その他：なし

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）
分担研究報告書

奈良県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

研究分担者：笠原　敬（奈良県立医科大学感染症センター）

研究要旨

【目的】肺炎球菌は成人肺炎の原因微生物として最も頻度が高く、また病原性も高い重要な微生物である。本研究では成人肺炎球菌性肺炎の治療および予防戦略の立案の基礎となる肺炎球菌の薬剤感受性、血清型や薬剤耐性遺伝子の基礎的検討と、患者背景や予後などの臨床的検討を併せて行う。

【方法】奈良県立医科大学附属病院で分離された肺炎球菌および患者診療録を用いた。肺炎球菌については薬剤感受性検査、薬剤耐性遺伝子検査、血清型別検査とmulti-locus sequence typing（MLST）を行った。またそれぞれの菌が分離された患者の診療録を参照した。

【結果】(1)2002～2012年に当院で分離された肺炎球菌641株のうち、19株が血清型35B型であった。そのうち12株がST558、７株がST2755であった。ST558はほとんどがペニシリン耐性、マクロライド中等度耐性、ST2755は全てペニシリン感受性、マクロライド高度耐性であった。(2)2005～2012年に当院で分離された肺炎球菌509株のうち、レボフロキサシンのMICが8 μg/mL以上を示した肺炎球菌が８人から分離された。そのうち４人はレボフロキサシン（１回100mg　１日３回）やトスフロキサシン（１回150mg　１日２回）の投与後に肺炎球菌がキノロン耐性を獲得していることが分かった。

【考察】現在日本で使用できる７、13,23価肺炎球菌ワクチンではカバーできない35B型の肺炎球菌が分離された。35B型肺炎球菌は米国において13価肺炎球菌ワクチン導入後に唯一増加した血清型として報告されている。薬剤感受性の検討では低率ながらキノロン耐性肺炎球菌が検出され、キノロン系薬の不適切な用法・用量が耐性化につながっている可能性が示唆された。肺炎球菌感染症のサーベイランスにおいては、菌株を収集して行う細菌学的検討と、患者情報を得て行う臨床的検討を併せて行っていく必要がある。

なお2014年１月から侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の罹患率、臨床像および菌株の特性を明らかにする多施設共同研究の分担研究者として奈良県内の９病院から菌株送付および臨床情報収集体制を整えたところである。

A. 研究目的

肺炎球菌は成人の肺炎における原因微生物として最も頻度が高く、また重症化することもある重要な微生物である。本研究では成人の肺炎球菌性肺炎の治療および予防戦略の立案において基礎となる肺炎球菌の薬剤感受性や血清型、薬剤耐性遺伝子の基礎的検討と、患者背景や予後などの臨床的検討を併せて行う。

B. 研究方法

奈良県立医科大学附属病院で分離された肺炎球菌および患者診療録を用いた。肺炎球菌については薬剤感受性検査、薬剤耐性遺伝子検査、血清型別検査とmulti-locus sequence typing（MLST）を行った。またそれぞれの菌が分離された患者の診療録を参照した。

（倫理面への配慮）

分離菌と診療録の解析においては連結可能匿名化を行った。

C. 研究結果

(1)2002～2012年に当院で分離された肺炎球菌641株のうち、19株が血清型35B型であった。そのうち12株がST558、７株がST2755であった。

ST558はほとんどがペニシリン耐性、マクロライド中等度耐性、ST2755は全てペニシリン感受性、マクロライド高度耐性であった。

(2) 2005～2012年に当院で分離された肺炎球菌509株のうち、レボフロキサシンのMICが8μg/mL以上を示した肺炎球菌が8人から分離された。そのうち7人が慢性呼吸器疾患をもち、6人がマクロライド系薬の長期投与を受けていた。4人は定期的に喀痰微生物検査を行われ、肺炎球菌が持続的に検出されていたが、レボフロキサシン（1回100mg 1日3回）やトスフロキサシン（1回150mg 1日2回）などの投与を受けた後に耐性化していることが分かった。

D. 考察

今回我々が検討した血清型35B型の肺炎球菌は現在日本で使用できる7および13価の肺炎球菌ワクチンではカバーされていない。肺炎球菌感染症については侵襲性肺炎球菌感染症に代表される「重症度」とペニシリン耐性肺炎球菌に代表される「薬剤感受性」に加えて、ワクチンの有効性の指標となる「血清型」に関する評価が必要であり、今後のサーベイランスにおいては血清型も含めた検討が必要と考えられる。

薬剤感受性については、レボフロキサシンのMICが8μg/mLを超える高度耐性は1.6%と頻度は低いことが分かった。しかしそれらの株が検出された患者ではキノロン系薬が不十分な用法・用量で投与されていた。現在様々な抗菌薬がPK-PD理論に基づき用法・用量の見直しが行われているが、抗菌薬の用法・用量によっては薬剤耐性菌の出現を招きうることが分かった。

E. 結論

肺炎球菌感染症についてはワクチンの有効性をモニタリングしていくためには実際に菌株を収集して血清型を含めて検討する必要がある。薬剤感受性についても、現在感染症法に基づく感染症発生動向調査で指定されているペニシリン耐性肺炎球菌に限らず、様々な抗菌薬の感受性をモニタリングしていく必要があり、またその耐性化の機序や経緯についても菌株の解析に加え、患者情報の解析を併せて行う必要がある。

なお本研究班で行っている侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の罹患率、臨床像および菌株の特性を明らかにする多施設共同研究の分担研究者として現在奈良県内の臨床微生物検査室を備える9病院から菌株送付および臨床情報収集体制を整えたところであり、2014年1月から運用を開始したところである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1）Kasahara K, Komatsu Y, Koizumi A, Chang B, Ohnishi M, Muratani T, Mikasa K. Serotype 35B Streptococcus pneumoniae, Japan, 2002-2012. J Infect Chemother (Accepted for publication)

2）Kasahara Kei, Komatsu Yuko, Kuruno Noriko, Nakayama Akifumi, Ui Koji, Mizuno Fumiko, Mikasa Keiichi, Kita Eiji. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in patients colonized with levofloxacin susceptible pneumococci and exposed to insufficient doses of oral quinolones. Am J Infect Control 2013；41 (6)：S26.

2. 学会発表

1）Kasahara Kei, Komatsu Yuko, Kuruno Noriko, Nakayama Akifumi, Ui Koji, Mizuno Fumiko, Mikasa Keiichi, Kita Eiji. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in patients colonized with levofloxacin susceptible pneumococci and exposed to insufficient doses of oral quinolones. APIC annual conference. Ft. Lauderdale, Florida, June 8-10, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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）
分担研究報告書

高知県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究
血液悪性腫瘍患者の呼吸器感染症の発生に関する実態調査

研究分担者：横山 彰仁（高知大学医学部血液・呼吸器内科）
研究協力者：大西 広志（高知大学医学部血液・呼吸器内科）
砥谷 和人（高知大学医学部血液・呼吸器内科）
池添 隆之（高知大学医学部血液・呼吸器内科）
窪田 哲也（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

研究要旨 【背景】血液悪性腫瘍の悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、および前白血病状態の骨髄異形性症候群では、続発性免疫不全による易感染状態あるいは抗癌剤治療に伴う白血球減少により、呼吸器感染症の発症リスクが増加する。近年、抗菌薬や抗真菌薬の予防投与が推奨されるようになってきたが、血液悪性腫瘍における呼吸器合併症の実態調査の報告は、1980年代に報告されたものが主で、最近の報告は少ない。【目的】最近の血液悪性腫瘍患者の入院中の呼吸器感染症を含めた呼吸器合併症の発生頻度、種類、リスク因子、予後との関連を、後ろ向き調査で明らかにする。【方法】2010年１月１日から2012年12月31日までの３年間に、高知大学医学部附属病院血液・呼吸器内科に入院した、血液悪性腫瘍患者1042症例（422人）を対象に、電子カルテの情報を基に、喫煙歴、呼吸器併存症の有無、呼吸器感染症を含む呼吸器合併症の発生頻度、入院中の死亡の有無と死亡原因を後ろ向きに調査した。【結果】喫煙者では、呼吸器合併症の発生が多く、呼吸器合併症の内訳では呼吸器感染症が最も多かった。死亡原因では、呼吸器合併症と血液悪性腫瘍の増悪が多く、呼吸器合併症の中では呼吸器感染症が最も多かった。また、血液悪性腫瘍治療中の呼吸器疾患の合併は、独立した予後不良因子であった。【結論】近年の医学の進歩にも関わらず、血液悪性腫瘍患者の治療中には、呼吸器感染症を主体とする呼吸器合併症の発生が予後不良因子であり、呼吸器合併症の早期診断、適切な治療が必須である。

A. 研究目的

血液悪性腫瘍には、腫瘍浸潤、出血傾向による肺出血、移植片対宿主病、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、輸血関連急性肺障害、抗癌剤などによる薬剤性肺障害、肺水腫、肺炎、肺真菌症など、様々な呼吸器疾患がしばしば合併する。中でも、悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、および前白血病状態の骨髄異形性症候群では、続発性免疫不全による易感染状態あるいは抗癌剤治療に伴う白血球減少により、外界からの病原体の直接の侵入経路である呼吸器系の感染症の発症リスクが増加する。したがって、近年では、クリーンルーム使用以外にも、抗菌薬や抗真菌薬の予防投与が推奨されるようになってきている。しかしながら、血液悪性腫瘍における呼吸器合併症の実態調査の報告は1980年代に報告されたものが主で、最近の報告は少ない。本研究の目的は、最近の血液悪性腫瘍患者の入院中の呼吸器感染症を含む呼吸器合併症の発生頻度、呼吸器感染症の原因微生物の種類、リスク因子、予後を後ろ向き調査で明らかにすることである。

B. 研究方法

2010年１月１日から2012年12月31日までの３年間に、高知大学医学部附属病院血液内科に入院した成人の血液悪性腫瘍（悪性リンパ腫、白血病、

多発性骨髄腫、骨髄異形性症候群）1042症例（422人）を対象に、退院サマリー、電子カルテ情報（年齢、性別、血液悪性腫瘍の病名、治療内容、入院回数、入院期間、喫煙歴、喫煙者の肺機能検査結果、呼吸器併存症の有無、呼吸器感染症を含む呼吸器合併症の新規発生頻度、入院中の死亡の有無と死亡原因）を後ろ向きに調査した。診断の妥当性は、血液検査、喀痰または気管支洗浄液の培養結果、気管支鏡検査結果や胸部CT画像所見などを呼吸器内科専門医が詳細に検討し、総合的に判断した。

統計解析は、SPSS Statistics version 19（IBM社）を用い、2群間における頻度の差は、Fisherの直接確率計算法を用い、多群間における頻度の差には$\chi 2$検定を用いた。$P<0.05$を有意差とした。有意差のあった項目について、入院中死亡率に寄与する因子を、多重ロジスティック回帰分析で検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、過去の血液悪性腫瘍患者の治療状態と呼吸器感染症の発生状態を、過去の電子カルテデータを元に解析したため、患者への侵襲性は特にない。患者データの取り扱いに関しては、個人が特定できない様に匿名化して、厳重に管理および解析を行った。

C. 研究結果

延べ1042症例（422人）の血液悪性腫瘍患者が、主に抗癌剤化学療法目的に入院した（化学療法施行率は全症例中92.4%）。45症例（全症例中4.3%）、43人（10.2%）の患者で、骨髄移植もしくは末梢血幹細胞移植を施行していた。平均入院回数2.47±2.49回、平均入院期間23.4±25.2日であった。性別は男性240人（56.9%）、女性182人（43.1%）で、年齢は平均66.5歳（中央値69歳、17歳～96歳）で、年齢に男女差は無かった。喫煙歴は、全体の199人（47.2%）が非喫煙者で、既喫煙者135人（32.0%）、現喫煙者71名（16.8%）であった。女性の143人（女性の78.6%）は非喫煙者で、男性の121人（男性の50.4%）が既喫煙者、男性の60人（男性の25.0%）が現喫煙者と、男性での喫煙歴が有意に高かった（$P=0.000$）。原疾患の内訳では、悪性リンパ腫が245人（58.1%）と最も多く、白血病88人（20.9%）、多発性骨髄腫67人（15.9%）、骨髄異形成症候群22人（5.2%）であった。

血液悪性腫瘍患者の90人（21.3%）で、何らかの呼吸器疾患を併存していた。呼吸器併存症の内訳では、COPDが40人で最も多く、血液悪性腫瘍患者におけるCOPDの合併頻度は9.5%であった。その他の呼吸器併存症では、間質性肺炎14人（気腫合併肺線維症（CPFE）の5人を含む）、喘息7人、非結核性抗酸菌症（NTM）5人、サルコイドーシス3人、気管支拡張症2人などであった（**表1**）。男性では呼吸器疾患の併存率が有意に高く（男性25.0%、女性16.5%、$P=0.041$）、喫煙者では呼吸器疾患の併存が有意に多かった（非喫煙者13.6%、既喫煙者30.1%、現喫煙者26.0%、$P=0.001$）。

血液悪性腫瘍の治療中に125人（29.6%）の患者が、何らかの呼吸器疾患を合併した（**表2**）。呼吸器合併症の内訳は、呼吸器感染症85人、血液悪性腫瘍の肺・胸膜浸潤16人、間質性肺炎14人（薬剤性肺炎6人を含む）、ARDS 12人（6名は肺炎からARDSを発症）、びまん性肺胞出血8人（悪性腫瘍肺浸潤による出血2人を含む）などであった。血液悪性腫瘍における呼吸器感染症の合併頻度は、全体の20.1%で、内訳（**表3**）では、細菌性肺炎が34人と最も多く、検出された主な病原細菌は、MRSA 10人、*Pseudomonas aeruginosa* 5人、*Streptococcus pneumoniae* 5人（PRSP 2人含む）、*Klebsiella pneumoniae* 5人、*Acinetobacter baumannii* 5人、*Escherichia coli* 3人（ESBL産生菌1人含む）、*Haemophilus influenzae* 3人、*Branhamella catarrhalis* 3人（β-lactamase耐性菌2人含む）などで、MRSA以外の薬剤多剤耐性化は少なかった。肺真菌症は23人（*Aspergillus spp.* 13人、*Pneumocystic jirovecii* 11人、両者合併1人含む）、ウイルス性肺炎は*Cytomegalovirus* 2人、起因病原微生物が検出されなかった肺炎は31人であった。誤嚥性肺炎が15人に認められた。呼吸器併存症の有無は、呼吸器合併症の発生には関係はなかった。白血病では呼吸器合併症の発生が多かった（白血病44.3%、悪性リンパ腫25.3%、多発性骨髄腫28.4%、骨髄異形成症候群22.7%、$P=0.008$）。喫煙者では有意に呼吸器合併症の発生頻度が高かった（非喫煙者

表1　血液悪性腫瘍患者の呼吸器併存症

疾患	人数（人）	頻度(%)	付記
COPD	40	9.5	NTMと合併1人、喘息と合併1人、肺癌と合併2人、血液悪性腫瘍肺・胸膜浸潤と合併2人、肺血栓塞栓症と合併1人
間質性肺炎	14	3.3	
（気腫合併肺線維症CPFE）	5	1.2	
（器質化肺炎）	2	0.5	
（膠原病関連間質性肺炎）	1	0.2	
（特発性肺線維症）	1	0.2	
（非特異性間質性肺炎）	1	0.2	
（その他の間質性肺炎）	3	0.7	
血液悪性腫瘍の肺・胸膜浸潤	11	3.1	喘息と合併1人、非結核性抗酸菌症と合併1人
喘息	7	1.7	
非結核性抗酸菌症（NTM）	5	1.2	
サルコイドーシス	3	0.7	
陳旧性肺結核	3	0.7	
気管支拡張症	2	0.5	
肺癌、転移性肺癌	2	0.5	
その他	9	2.1	肺炎、塵肺、粟粒結核、肺過誤腫、肺血栓塞栓症、睡眠時無呼吸症候群、気管気管支軟骨過形成症、ブラ、原因不明の浸潤影が1人づつ

表2　血液悪性腫瘍患者の呼吸器合併症

疾患	人数(人)	頻度(%)	付記
呼吸器感染症	85	20.1	
血液悪性腫瘍肺・胸膜浸潤	16	3.8	肺炎と合併2人、薬剤性肺炎と合併1人
ARDS	12	2.8	
（肺炎から発症）	6	1.4	
（敗血症から発症）	4	0.9	
間質性肺炎	14	3.3	
（薬剤性肺炎）	6	1.4	
（器質化肺炎）	5	1.2	肺炎と合併1人
肺胞出血	8	1.9	肺炎と合併1人、腫瘍浸潤と合併2人、薬剤性肺炎と合併1人
気胸	2	0.5	
縦隔気腫	1	0.2	
乳び胸水	1	0.2	
閉塞性細気管支炎	1	0.2	肺炎と合併1人
肺塞栓	1	0.2	肺炎と合併1人

22.6%、既喫煙者39.0%、現喫煙者30.1%、P=0.012）。

血液悪性腫瘍の治療中に73人（17.3%）の患者が死亡した。死亡原因（**表4**）として、呼吸器合併症31人（全体の7.3%）、血液悪性腫瘍の増悪28人（6.6%）、敗血症4人、移植片対宿主病4人、その他の原因6人であった。死亡原因の呼吸器合併症の内訳は、肺炎16人（3.8%）、ARDS 11人（2.6%）、びまん性肺胞出血3人、間質性肺炎の急性増悪1人であった。ARDSのうち5人は肺炎からARDSに至っていた。従って、肺炎による死亡が、呼吸器合併症の中で最も多かった。性別、喫煙歴、呼吸器併存症の有無は入院中の死亡に関係しなかった。白血病と骨髄異形成症候群では有意に入院中の死亡率が高かった（白血病29.5%、悪性リンパ腫13.5%、多発性骨髄腫11.9%、骨髄異形成症候群27.3%、P=0.002）。また、呼吸器感染症が発生した患者では、有意に入院中死亡率が高く（32.9%対13.4%、P=0.000）、同様に、呼吸器合併症が発生した患者では有意に入院中死亡率が高かった（34.4%対10.1%、P=0.000）。単変量解析で有意な予後因子であった呼吸器感染症、呼吸器

表 3　血液悪性腫瘍患者の呼吸器感染症と起因微生物

	検出された起因微生物	人数（人）	多剤耐性化
細菌性肺炎(n=34)	*MRSA*	10	10
	Pseudomonas aeruginosa	5	0
	Streptococcus pneumoniae	5	PRSP 2
	Klebsiella pneumoniae	5	0
	Acinetobacter baumannii	5	0
	Escherichia coli	3	ESBL 1
	Haemophilus influenzae	3	0
	Branhamella catarrhalis	3	β-lactamase耐性2
	Staphylococcus aureus	2	0
	Enterobacter cloacae	2	0
	Enterococcus faecalis	1	1
	Enterococcus faecium	2	2
	Bacillus subtilis	2	0
	Stenotrophomonas maltophilia	1	1
	Streptococcus oralis	1	1
	Enterobacter aerpgenes	1	0
	Nocardia spp.	1	-
	Mycobacterium intracellulare	2	-
	Mycobacterium tuberculosis	1	0
真菌性肺炎 (n=23)	*Aspergillus spp.*	13	-
	Pneumocystic jirovecii	11	-
ウイルス性肺炎 (n=2)	*Cytomegalovirus*	2	-
起因病原微生物不明		31	-
誤嚥性肺炎		15	-

表 4　血液悪性腫瘍患者の入院中死亡原因

死亡原因	人数（人）	死因に占める割合(%)	全体に占める割合(%)
呼吸器合併症	31	42.5	7.3
（肺炎）	16	21.9	3.8
（ARDS）	11	15.1	2.6
（びまん性肺胞出血）	3	4.1	0.007
（間質性肺炎急性増悪）	1	1.4	0.002
血液悪性腫瘍	28	38.4	6.6
敗血症	4	5.5	0.9
GVHD	4	5.5	0.9
その他	6	8.2	1.4
合計	73	-	17.3

合併症、70歳以上、疾患について多変量解析したところ、呼吸器合併症の発生（Odds ratio：5.642、95%CI：2.552-12.473、P=0.000）は、独立した予後不良因子であり、多発性骨髄腫（Odds ratio：0.339、95%CI：0.131-0.875、P=0.025）と悪性リンパ腫（Odds ratio：0.431、95%CI：0.225-0.825、P=0.011）は独立した予後良好因子であった。

D. 考察

今回の検討では、血液悪性腫瘍患者の21.3%で、何らかの呼吸器併存症があり、その中でもCOPDが最も多かった。血液悪性腫瘍におけるCOPDの合併頻度は9.5%であり、NICE Studyによる40歳以上の日本人におけるCOPD罹患率8.6%[1]より若干高めであった。NICE studyの母集団の

男性52.0%、平均年齢58歳と比較して、今回の検討の母集団では男性が56.9%と多く、平均年齢が66.5歳と高いことを考慮すると、ほぼ同様の結果と思われる。また、血液悪性腫瘍の経過中に、29.6%の患者が何らかの呼吸器疾患を合併し、その内の63.2%は呼吸器感染症であり、近年でも頻度の高い合併症であった。1980年代の報告による

と、白血病と悪性リンパ腫患者での呼吸器合併症の頻度は38.5%であり[2]、近年の診断、治療の進歩にも関わらず、未だ呼吸器合併症の発生頻度が劇的に改善しているとは言えない。この原因として、対象患者の高齢化による合併症の発生頻度の増加、寝たきりなどの全身状態不良の患者でも血液悪性腫瘍では治療対象になることが多く、誤嚥性肺炎の発症が多いことや、新規薬剤による薬剤性肺障害の増加、そして骨髄抑制による回避不可能な易感染状態の存在などがあげられる。1980年代では生前の診断が困難であり、白血病・悪性リンパ腫患者の呼吸器合併症の致死率は54.4%と高く、びまん性肺病変の76%が感染症であり、限局性肺病変のほとんどが細菌性肺炎と腫瘍浸潤であった[2]。悪性リンパ腫における胸郭内病変の合併頻度は46.0%と高率であった[3]。白血病患者の剖検時の検討では、93.2%の患者で剖検時に、肺出血（32.5%)、肺水腫（30.4%)、肺うっ血（28.3%)、腫瘍の肺浸潤（27.8%)、肺炎（25.1%）などの何らかの肺・胸郭内病変をきたしていた[4]。1990年代以後は気管支鏡検査技術の進歩や真菌特異的な血液検査により、生前での診断が可能になってきている[5-8]。特に気管支鏡検査は、(1)感染症治療目的での起因微生物の検出、(2)今後の化学療法に備えて活動性抗酸菌症の有無の確認、(3)非感染性肺合併症の間質性肺炎、肺胞出血などとの鑑別診断に有用である。しかし、血小板減少を伴うことが多く、侵襲的な肺生検が困難な症例も経験される。今回の検討では、呼吸器合併症は、喫煙者でより多く発生しており、喫煙をしないことは血液悪性腫瘍においても重要である。呼吸器合併症の発生は、院内死亡率の増加と有意に関係しており、7.3%の患者で呼吸器合併症が原因で死亡しており、その中でも、呼吸器感染症が原因疾患として多かった。原因菌としては、院内発生の感染症であること、免疫抑制状態下での発生であり、肺真菌症、MRSA肺炎、ニューモシスチス肺炎が多く見られたが、起因微生物が不明のものも多く見られた。また、高齢化および悪性腫瘍による全身状態悪化による臥床傾向により、誤嚥性肺炎の頻度が多かった。

E. 結論

喫煙歴は、血液悪性腫瘍患者の抗癌剤化学療法中の呼吸器合併症の発生に関係していた。呼吸器感染症を主とする呼吸器合併症の発生は、血液悪性腫瘍患者の院内死亡率の上昇と有意に関係しており、呼吸器合併症の早期診断と適切な治療が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究であり、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1）Ohnishi H, Togitani K, Sakai M, et al. Pulmonary complications as an independent prognostic factor in patients with hematologic diseases. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013/ 4 /19-21, 東京.

2）大西広志, 高岡誠人, 穴吹和貴, 他. 血液疾患における肺病変の気管支鏡検査の実態. 第36回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013/6/20-21, 埼玉.

3）Ohnishi H, Togitani K, Sakai M, et al. Pulmonary complications as an independent prognostic factor in patients with hematologic malignancies. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. Nov 11-14, 2013, Yokohama, Japan.

4）Ohnishi H, Takaoka M, Anabuki K, et al. Bronchoscopy for the diagnosis of lung lesions in hematologic diseases. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. Nov 11-14, 2013, Yokohama, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得：なし

2．実用新案登録：なし

3．その他：なし

I. 参考文献

1）Fukichi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan：the Nippon COPD Epidemiology Study. Respirology 2004；9：458-65.

2）森下剛久, 清水鈴昭, 井村洋. 白血病・悪性リンパ腫における肺病変. 臨床血液1984；25：627-639.

3）北村諭, 和穎房代, 木下美登里. 悪性リンパ腫の肺・胸郭内病変. 内科1985；55：764-768.

4）北村諭, 和穎房代, 木下美登里. 成人白血病患者における胸郭内病変. 日本胸部疾患学会雑誌. 1986；24：894-899.

5）伊藤直美, 峯豊, 田川真須子, 他. 血液疾患に合併した胸郭内病変に対する気管支鏡検査の有用性. 気管支学. 1990；12：51-58.

6）鳥居泰志, 市瀬裕一, 内海健太, 他. 白血病・悪性リンパ腫に合併した肺野の異常陰影に対する気管支肺胞洗浄法の診断的意義. 気管支学. 1993；15：116-122.

7）新津望, 中田正幸. 造血器悪性腫瘍患者の肺合併症に対する気管支鏡検査の有用性. 気管支学. 1994；16：545-550.

8）中山雅之, 坂東政司, 小林晃, 他. 血液疾患に合併した胸部異常陰影に対する気管支鏡検査の有用性. 気管支学 2006；28：278-283.

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）
分担研究報告書

福岡県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスに関する研究プロトコールの作成

研究分担者：渡邊　浩（久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門）

研究要旨　平成25年４月より侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症が感染症法上の５類全数把握疾患となった。今回、１）今後の定期接種化が期待される高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）接種のIPDの予防効果及び既に定期接種化された小児用７価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の成人に対する間接的な侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）の予防効果を調査すること、２）PPV23及びPCV7接種の普及による成人のIPDの原因血清型の推移を調査すること、３）成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向について調査することを目的とし、１道（北海道）、９県（宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）で研究が行われることになった。そこで、福岡県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスに関する研究プロトコールの作成を行った。

A. 研究目的

福岡県には政令指定都市として福岡市、北九州市、中核市として久留米市、保健所政令市として大牟田市があり、それぞれの都市に保健所が存在し、菌株の収集に対し共通のプロトコールと認識が必要である。一方、福岡県には九州大学病院、福岡大学病院、産業医科大学病院および久留米大学病院の４大学病院および３分院（福岡大学筑紫病院、産業医科大学若松病院、久留米大学医療センター）があり、この４大学の感染制御部は2011年より感染制御研究会というネットワークを構築しコミュニケーションがとりやすい状況であり、菌株の収集を円滑に行うためには福岡県独自の研究プロトコール作成が必要と考えられた。

B. 研究方法

前述のような状況のもとに福岡県保健医療介護部保健衛生課感染症係、福岡県保健環境研究所担当などと相談の上福岡県における研究プロトコールの作成を行った。

C. 研究結果

プロトコールには背景、目的、研究方法（研究デザイン、研究期間とタイムライン、研究の対象、届出医療機関への連絡、症例情報、分離菌株の収集と検査、解析の方法、結果の還元等を記載した。以下にプロトコール内容を簡潔に記載する。

1．背景

肺炎球菌、インフルエンザ菌はいずれも成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、ときに侵襲性感染症を引き起こして重症化する。平成25年４月より侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症が感染症法上の５類全数把握疾患となった。

2．目的

１）今後の定期接種化が期待される高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）接種のIPDの予防効果及び既に定期接種化された小児用７価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の成人に対する間接的な侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）の予防効果を調査すること。

２）PPV23及びPCV7接種の普及による成人の

IPDの原因血清型の推移を調査すること。

3）成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向について調査すること。

3．研究方法

1）研究デザイン：多施設共同観察研究

2）研究期間とタイムライン

平成25年6月　国立感染症研究所（以下、感染研）倫理審査通過

平成25年7月　厚生労働省と研究プロトコールと、対象自治体への協力依頼文書発出についての検討

平成25年9月　研究代表者（大石）と分担研究者（渡邊）が、福岡県庁を訪問し、福岡県保健医療介護部保健衛生課感染症係、福岡県保健環境研究所担当などに説明を行った。

平成25年10月23日　厚生労働省健康局結核感染症課から衛生主管部感染症対策担当課宛に「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究について（協力依頼）」発出

平成27年1月　中間まとめ

平成27年2月　報告書作成、関係機関へのフィードバック

3）研究の対象

IPDおよび侵襲性インフルエンザ菌感染症：　対象自治体において、感染症発生動向調査（5類全数把握）でNESIDに登録された15歳以上のIPDおよび侵襲性インフルエンザ菌感染症の症例

4）届出医療機関への連絡

医師からの感染症法に基づく患者届出を受けて、自治体担当者（医療機関を所管する保健所職員）が患者の発生した基幹定点医療機関の担当医師に、別紙説明文書（菌株分与の御願い）を用いて、分離菌株の保管と提供、および追加の症例情報提供を依頼する。医師の了解が得られた後に、自治体担当者は医療機関に菌株の準備を依頼し、事前連絡のうえ回収し、福岡県保健環境研究所で取りまとめて感染研細菌第一部に送る。但し、福岡県の4大学病院（九州大学病院、福岡大学病院、産業医科大学病院、久留米大学病院）および分院（福岡大学筑紫病院、産業医科大学若松病院、久留米大学医療センター）については分担研究者（渡邊）が菌株の準備を依頼し、事前連絡のうえ回収し、感染研細菌第一部に送る。

5）症例情報

届出症例の担当医は、年齢、性別、併存症、ワクチン接種歴（インフルエンザワクチン、PPV23）、症状と重症度、治療内容、転帰、後遺症等を調査票に記入する。

6）分離菌株の収集と検査

基幹定点医療機関はIPD症例および侵襲性インフルエンザ菌感染症症例から分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌をマイクロバンクを用いて自施設で一旦冷凍保管する。自治体担当者は福岡県保健環境研究所に搬送する。福岡県保健環境研究所は基幹定点医療機関と同様にマイクロバンクを用いて自施設で一旦冷凍保管し、事前に連絡したうえで、血液寒天培地に菌を塗抹して一晩培養したものを菌株送付用ジュラルミンケースに入れて感染研細菌一部に送付する。前述の大学病院および分院の場合は分担研究者（渡邊）に菌株を渡し、同様の過程を経て菌株送付用ジュラルミンケースに入れて感染研細菌一部に送付する。

7）解析の方法

各研究対象地域について、県別にIPDおよび侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率を算出し、その平均値と全国の15歳以上の成人の総数から、わが国のIPDの推定患者数を提示する。

8）結果の還元

- 症例情報を提供した医療施設については、感染研における個別症例の検査結果（血清型）を、保健所等自治体担当者および分担研究者（渡邊）経由で送付する。
- 発生動向、血清型分布については定期的に（3ヶ月に1回程度）感染研HPに公表する。
- 年度末に報告書を作成する。

D. 解決すべき今後の課題

感染症法第15条との整合性をどのようにするか。発生動向調査をベースにとなると、病原体定点医療機関以外からの持ち込みについての検討が必要

との意見あり（まずは菌株収集が行いやすい基幹定点病院で実施し、それ以外の医療機関からの菌株収集は再検討することとした）。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1）Qin L, Kida Y, Ishiwada N, Ohkusu K, Kaji C, Sakai Y, Watanabe K, Furumoto A, Ichinose A, and Watanabe H. The relationship between biofilm formations and capsule in Haemophilus influenzae. J Infect Chemother, 2014 [in press].

2）Hamada N, Hara K, Matsuo Y, Imamura Y, Kashiwagi T, Nakazono Y, Gotoh K, Ohtsu Y, Ohtaki E, Motohiro T and Watanabe H. Performance of a rapid human metaneumovirus antigen test during an outbreak in a long-term care facility. Epidemiol Infect, 142：424-427, 2014.

3）Hara K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits from human H3N2 influenza virus is a critical determinant of the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes. J. Gen. Virol, 94：2406-2416, 2013.

4）Yano H, Yamazaki Y, Qin L, Okitsu N, Yahara K, Irimada M, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T, and Watanabe H. Improvement rate of acute otitis media caused by Haemophilus influenzae at one week is significantly associated with the time to recovery. J Clin Microbiol, 51：3542-3546, 2013.

5）Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, and Gao XD. Removal of waterborne pathogens from liver transplant unit water taps in prevention of healthcare-associated infections：a proposal for a cost-effective, proactive infection control strategy. Clin Microbiol Infect, 2013 Jun 20. [Epub ahead of print].

6）Uemura Y, Qin L, Gotoh K, Ohta K, Nakamura K, and Watanabe H. Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable Haemophilus influenzae mature biofilms. J Infect Chemother, 19：902-908, 2013.

7）Hidaka H, Miura M, Masunaga K, Qin L, Uemura Y, Sakai Y, Hashimoto K, Kawano S, Yamashita N, Sakamoto T, and Watanabe H. Infection control for a methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in an advanced emergency medical service center, as monitored by molecular analysis. J Infect Chemother, 19：884-890, 2013.

8）Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, and Miyazaki Y. Determination of epidemiology of clinically isolated Cryptococcus neoformans strains in Japan by multilocus sequence typing. Jpn J Infect Dis 66：51-55, 2013.

9）Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H. Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in Streptococcus pneumoniae. J Infect Chemother, 19：261-271, 2013.

10）今村 宜寛，濱田 信之，原 好勇，柏木 孝仁，渡邊 浩. インフルエンザ（H1N1）2009発生時に地域に密着して実施した実験室内診断症例の検討. 感染症学雑誌 第87巻 第3号 368-374. 2013.

2. 学会発表

1）棚町千代子，橋本好司，堀田吏乃，田代尚崇，三浦美穂，升永憲治，渡邊 浩，中島 収「当院におけるClostridium difficileの毒素産生タイプの検討」第29回日本環境感染学会総会・学術集会，東京，2014. 2. 15.

2）酒井義朗，有馬千代子，鶴田美恵子，棚町千

代子, 三浦美穂, 日高秀信, 升永憲治, 渡邊　浩「シンポジウム16；チームで実施する抗菌薬適正使用～抗菌薬 適正使用ラウンドを充実させるためには～　2）抗菌薬適正使用における薬剤師の関わり」第29回日本環境感染学会総会・学術集会, 東京, 2014. 2. 14.

3）渡邊　浩「シンポジウム；基調講演：海外渡航関連感染症とトラベルクリニック」第64回山口県産業衛生学会・山口県医師会産業医研修会, 山口, 2014.1.26.

4）Miura M. Infection control practice for hand hygiene in Kurume university hospital. Japan-Korea infection control symposium. Fukuoka, Japan, 2013.12.16.

5）Watanabe H. Medical system and infection control system in Japan. Japan-Korea infection control symposium. Fukuoka, Japan, 2013.12.15.

6）原　好勇, 柏木孝仁, 濱田信之, 渡邊　浩「インフルエンザウイルスA/H3N2の遺伝子再集合について」第61回日本化学療法学会西日本支部総会・第 56回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催, 大阪, 2013.11.8.

7）秦　亮, 酒井義朗, 渡邊　浩「中国上海市中病院におけるAcinetobacter baumanniiの水平伝播及び薬剤耐性状況についての研究」第61回日本化学療法学会西日本支部総会・第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催, 大阪, 2013.11.8.

8）酒井義朗, 秦　亮, 三浦美穂, 升永憲治, 日高秀信, 渡邊　浩「血液培養から分離されたCorynebacterium spp. についての臨床背景および細菌学的検討」第61回日本化学療法学会西日本支部総会・第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催, 大阪, 2013.11.6.

9）酒井義朗, 内藤哲哉, 鶴田美恵子, 三浦美穂, 秦　亮, 日高秀信, 升永憲治, 渡邊　浩「第4回日本化学療法学会西日本支部活性化委員会特別賞受賞講演：ワルファリンとリネゾリドにおける相互作用の検討」第61回日本化学療法学会西日本支部総会・第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催, 大阪, 2013.11.6.

10）渡邊　浩「教育セミナー10, MRSA肺炎を考える；MRSA肺炎をどのように診断するか」第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第60回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2013.10.31.

11）秦　亮, 山本太郎, 渡邊　浩「中国上海市における市中気道感染症由来インフルエンザ菌の薬剤感受性及び水平伝播についての研究」第54回　日本熱帯医学会 大会, 長崎, 2013. 10.05

12）日高秀信, 渡邊　浩「世界一周旅行者を対象としたアンケート調査結果」第17回日本渡航医学会学術集会, 東京, 2013.7.20.

13）渡邊　浩「シンポジウム1, 旅行業界とトラベルメディスン分野の情報共有, 旅行業協会と医療サイドの情報共有のポイント」第17回日本渡航医学会学術集会, 東京, 2013.7.20.

14）K Ogata, T Kashiwagi, T Ide, T Arinaga, I Miyajima, R Kuwahara, K Amano, H Watanabe, M Sata. Virological characteristics of treatment resistant HCV, examined using blood HCV RNA below the detection sensitivity limits (Poster). 23rd APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) Liver Week, Singapore, 2013.6.6-10.

15）Hara K, Kashiwagi T, Nakazono Y, Hamada N and Watanabe H. Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits is a critical determinant for the generation of H3N2 reassortant viruses. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection. Yokohama, Japan. 2013.6.8.

16）柏木孝仁, 原　好勇, 上村勇作, 今村宜寛, 濱田信之, 渡邊 浩「PB2サブユニットによるインフルエンザウイルス遺伝子複製酵素の阻害効果に関する研究」第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, 2013.6.5.

17) 上村勇作，柏木孝仁，原　好勇，今村宜寛，濱田信之，渡邊　浩「インフルエンザウイルスのPAサブユニットによるRNAポリメラーゼの阻害効果」第87回日本感染症学会学術講演会，横浜，2013.6.5.

18) 秦　亮，酒井義朗，日高秀信，升永憲治，渡邊　浩「血液培養由来Corynebacterium spp.についての細菌学的検討」第87回 日本感染症学会学術講演会，横浜，2013.6.5.

19) Hidaka H, and Watanabe H. Epidemiological characteristics of long-term travelers around the world in Kurume university hospital,, Japan. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine, Maastricht, Netherlands, 2013.5.19-23.

20) 渡邊　浩「ランチョンセミナー 3、海外渡航関連の感染症とトラベルクリニック」第86回日本産業衛生学会、松山、2013.5.15.

21) Qin L, Bao R, Xie H, Sakai Y, Masunaga K, Hidaka H, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, and Watanabe H. Microbiological analysis of Corynebacterium spp. isolated from patients with nosocomial bacteremia. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China, 2013.4.12.

22) Watanabe H. keynote lecture 4：Environment disinfection and infection control. Infection control practice for hospital-acquired resistanr organisms in Japan. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China, 2013.4.11.

23) Miura M, Masunaga K, Hidaka H, Sakai Y, and Watanabe H. Assessment of revised precaution for needlestick and sharp injuries. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China, 2013.4.10-13.

24) Watanabe H and Qin L. The relationship between biofilm formation and capsule in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.

25) Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N and Watanabe H. The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.

26) 高橋大輔，北島牧子，秋田真依，山田真衣子，首藤敏夫，三浦美穂，升永憲治，渡邊　浩「尿管理に関連した環境改善に向けた取り組み」第28回日本環境感染学会総会，横浜，2013. 3. 1.

27) 棚町千代子，橋本好司，田代尚崇，堀田吏乃，矢野知美，三浦美穂，升永憲治，渡邊　浩，石井一成，中島　収「当院に設置してある製氷機で作成された製氷の細菌汚染調査」第28回日本環境感染学会総会，横浜，2013. 3. 1.

3．著書、総説

1) 渡邊　浩「書評　新刊案内　トラベルクリニック　海外渡航者の診療指針 濱田篤郎編」週刊医学界新聞　2014年2月17日第3064号，7.

2) 渡邊　浩「第Ⅰ章　内科医に必要な予防接種のポイント，5. 海外渡航者用ワクチン（トラベラーズワクチン），1）A型肝炎ワクチン，2）破傷風トキソイド」そこが知り合い！成人の予防接種パーフェクト・ガイド：45-53, 2014.

3) 日高秀信，渡邊　浩「特集/グローバル化する感染症の最新情報，渡航前に予防すべき疾患と接種すべきワクチン」臨牀と研究 90：1733-1738, 2013.

4) 渡邊　浩「旅行者感染症とは」感染症TODAY Selection 2, 2-3, 2013.

5) 渡邊　浩「特集：変わりつつある予防接種ー状況に合わせてどのワクチンをすすめるか？－総論：ワクチンを接種する際に説明するべ

き内容」 治療 95, 1440-1444, 2013.

6）大曲貴夫，渡邊　浩，山本舜悟 「ケースで学ぶ予防接種の実際　最終回　インフルエンザ」治療 95, 1523-1527, 2013.

7）秦　亮，渡邊　浩 「病原体別感染症編　II. 細菌感染症　グラム陰性球菌感染症　モラクセラ感染症」日本臨床　新領域　別症候群シリーズNo.24 感染症症候群（第2版）94-98, 07.20.2013.

8）大曲貴夫，渡邊　浩，山本舜悟「ケースで学ぶ予防接種の実際　第7回　肺炎球菌」治療 95, 1358-1363, 2013.

9）渡邊　浩「Plaza 海外生活　海外渡航とワクチン接種の必要性」月刊グローバル経営　366, 32-33, 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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）
分担研究報告書

鹿児島県における成人侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の調査

研究分担者：西 順一郎（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野）

研究要旨 2013年４月から12月までの鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症は６例みられ、菌血症を伴う肺炎４例、髄膜炎２例で、死亡例が１名みられた。菌株の解析が可能であったのは３例株で、莢膜血清型はPCV7に含まれる19F、PPSV23に含まれない15A、24Fであった。成人インフルエンザ菌感染症患者は菌血症を伴う肺炎の１例で、non-typableインフルエンザ菌によるものであった。現在の研究体制は受動的サーベイランスにとどまっており、疑い症例での積極的な血液培養や届出の徹底などを医師に啓発する必要がある。また主治医の届出が遅れると菌株が廃棄されることが多いため、細菌検査室や検査センターおよび行政との密接な連携が重要である。

A. 研究目的

成人の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症のポピュレーションベースの全数調査を行い、正確な年齢別の罹患率およびその病型を明らかにする。さらに、成人の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の原因菌の莢膜血清型について調査し、現行の肺炎球菌ワクチンやHibワクチンの直接および間接効果を検討する。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口170万、65歳以上45万人（27%）、病院数245である。**図１**に研究体制を示す。感染症法に基づき保健所に侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の届出があった場合は、保健所が病院検査室や検査センターに菌株の確保を依頼し、保健所または検査センターから国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。検出菌の血清型は、感染研で行う。また、保健所は主治医に研究班調査票の記載を依頼し、菌株とともに感染研に送付する。

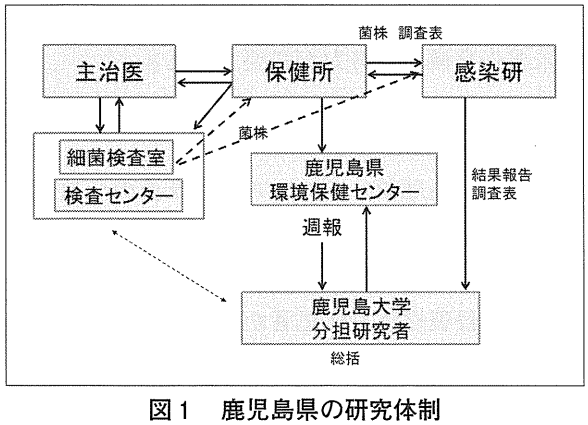


図１　鹿児島県の研究体制

研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織である「鹿児島ICTネットワーク」（160名、60施設）を基礎に、地域拠点病院の医師に血液培養陽性例の保健所への届出と研究協力を依頼する。

研究分担者は、感染症発生動向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターの担当者と連携し、届出状況の把握と研究の総括を行う。

なお、成人例とは15歳以上の症例とし、15歳未満の症例については、2007年以来実施している厚労省班会議「神谷・庵原」斑のシステムに基づいて研究を進める。

なお2013年の研究に先立ち、2012年の鹿児島県の肺炎球菌感染症患者数の概数を推測するために、病院細菌検査室や外注検査を扱う検査センターに肺炎球菌血液培養数のアンケートを行った。

C. 研究結果

2012年に鹿児島県で確認できた血液培養肺炎球菌検出例は小児例５例を含む50例であった。

表１に2013年の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者

表１　鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者（2013年４月～12月）

番号	検出日	年齢	性別	診断名	検体	型	菌送付	転帰	基礎疾患	PPSV23
1	2013/4	83	F	菌血症＋肺炎	血液	-	-	不明	不明	不明
2	2013/5	60	F	菌血症＋肺炎	血液	-	-	不明	不明	不明
3	2013/7	55	F	髄膜炎	髄液	15A	○	軽快	その他	なし
4	2013/11	33	M	髄膜炎	髄液	24F	○	軽快	なし	なし
5	2013/11	71	F	菌血症＋肺炎	血液	-	-	不明	不明	不明
6	2013/12	89	F	菌血症＋肺炎	血液	19F	○	死亡	なし	なし

表２　鹿児島県の成人侵襲性インフルエンザ菌感染症患者（2013年４月～12月）

番号	検出日	年齢	性別	診断名	検体	型	菌送付	転帰	基礎疾患
1	2013/7	71	M	菌血症＋肺炎	血液	NTHi	○	軽快	自己免疫疾患・喘息

６例を示す。年齢は33歳から89歳にわたり、女性が５名みられた。診断名は、菌血症を伴う肺炎４例、髄膜炎２例であった。菌株の解析が可能であったのは３例のみであり、莢膜血清型はPCV7に含まれる19F、PPSV23に含まれない15A、24Fであった。死亡例は１名、PPSV23接種が明らかな者はいなかった。

表２に2013年の成人インフルエンザ菌感染症患者１例を示す。年齢は71歳、菌血症を伴う肺炎の診断であった。当研究室で行った菌株の莢膜型別血清検査はnon-typableであり、PCRでも莢膜遺伝子を保有していなかった。この結果は国立感染研でも確認された。

D. 考察

2012年の肺炎球菌血液培養調査から、鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者は少なくとも45例以上あったことが推定された。小児例５例に比べて９倍以上の陽性例数であり、成人例がきわめて多いことが示唆される。しかしながら、全数報告となった2013年４月から12月までの保健所への成人届出数は６例にすぎず、いまだ届出が不十分な状況であると考えられる。

原因菌の莢膜型は、PPSV23に含まれない型が３例中２例を占め、小児の侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌でもnon-PPSV23タイプが増えていることから、今後PPSV23の定期接種化も控えており、血清型別には注意が必要と考えられる。

成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は１例のみであり、non-typable（NT）株によるものであった。NTインフルエンザ菌による侵襲性感染症は小児でも増加傾向にあり、また成人例の報告もみられていることから、NT株の病原性を含めた解析が今後重要である。

研究体制は現在構築中であるが、さまざまな課題がある。現在は感染症発生動向調査を基礎としており受動的サーベイランスにとどまっている。疑い症例での積極的な血液培養や届出の徹底などを医師にさらに啓発する必要がある。また現在の体制では、研究分担者が主治医の記載した調査表を直接確認できないことが多く、本研究に対する行政の理解を得る努力が今後必要である。

また主治医の届出が遅れると菌株が廃棄されていることが多い。研究分担者と病院の細菌検査室や検査センターが密接に連携し、血液培養陽性例の未報告を減らす努力が必要と考える。

E. 結論

侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌の全数届出と病原体サーベイランス確立のため、今後医師への啓発、細菌検査室や行政との連携が必要である。

本県の侵襲性感染症患者から検出された肺炎球菌の莢膜型別はPPSV23に含まれないタイプが多く、またインフルエンザ菌ではNT株がみられ、

今後の莢膜型別の監視が重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1）西　順一郎. 予防接種法改正―予防接種とワクチンの現状を知る―　Hib（ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型）小児科2013；54(12)(11月増大号)：1709-1714

2）西　順一郎. 侵襲性non-typable Haemophilus influenzae感染症. 国立感染症研究所感染症疫学センター　病原微生物検出情報. 34(7)：188-189, 2013

3）西　順一郎. 侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防. Modern Media 2013;59(11)：273-283

4）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. Opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine. 2013；31(5)：845-849

5）Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y. Prospective safety monitoring of *Haemophilus influenzae* type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan. Jpn J Infect Dis. 2013；66(3)：235-237

2. 学会発表

1）西　順一郎. ヒブ・肺炎球菌ワクチンの有効性と今後の課題　第27回日本小児救急医学会学術集会ランチョンセミナー　沖縄 2013.6.15

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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）
分担研究報告書

沖縄県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

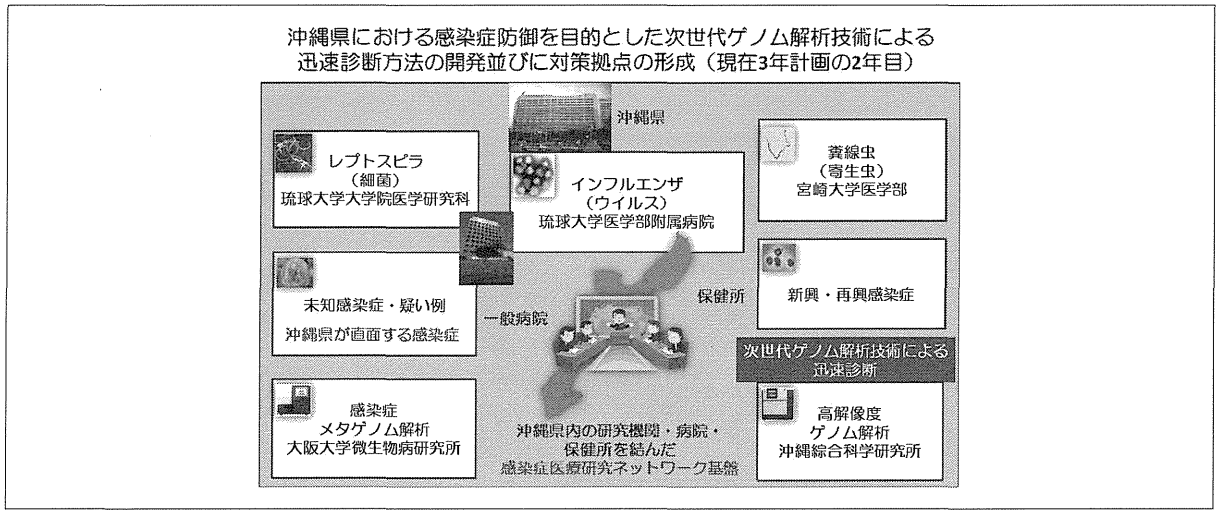
研究分担者：藤田 次郎（琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学）

研究要旨 沖縄県は亜熱帯地域の島嶼圏に位置し、このため特有の感染症が流行する。これまでに沖縄県に発症する様々な感染症に関してゲノム解析を展開してきたという背景を有する。今回、沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにするために、まず医療機関に対して、これらの第５類感染症の届け出を促す啓蒙活動を実施する。またこれまでにインフルエンザウイルス感染症で構築したネットワークを活用し菌株の収集を試みた。これまでに沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症31症例（成人23症例、小児８症例）、および侵襲性インフルエンザ菌感染症が７例（全て成人）が登録されている。小児の侵襲性肺炎球菌感染症（１歳７例、９歳１例）のうち６例には肺炎球菌ワクチンの接種歴を有していた。このことから分離された肺炎球菌の血清型がワクチンに含まれる血清型と一致しているか否かの検討が必要であると考えられた。また肺炎球菌感染症はインフルエンザウイルス感染症に続発することから、死亡例ではあるものの、重症肺炎球菌感染症の自験例を紹介する。沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにしえた。今後菌株の詳細な解析が求められる。

A. 研究目的

沖縄県は亜熱帯地域の島嶼圏に位置し、このため特有の感染症が流行する。これまでに沖縄県に発症する様々な感染症に関してゲノム解析を展開してきた（**下図**参照）。

また沖縄県には米軍基地が多数存在することから、米軍基地を介した感染症が存在する（**右図**参照）。この中には肺炎球菌感染症も含まれる。



肺炎球菌と同様に一般的な感染症である黄色ブドウ球菌感染症に関しても、市中感染型のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症は米国由来の細菌によることが実証されている。

このような特殊な背景の下、沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにするために、まず医療機関に対して、これらの5類感染症の届け出を促す啓蒙活動を実施する。

またこれまでにインフルエンザウイルス感染症で構築したネットワークを活用し菌株の収集を試みる。

(倫理面への配慮)

症例調査に関しては匿名化を図り、患者のプライバシーが守れるように配慮する。菌株の収集に関しては特に倫理的な問題はないと判断する。

C. 研究結果

これまでに沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症31症例（成人23症例、小児8症例)、および侵襲性インフルエンザ菌感染症が7例（全て成人）が登録されている。

小児の侵襲性肺炎球菌感染症（1歳7例、9歳1例）のうち6例には肺炎球菌ワクチンの接種歴を有していた。このことから分離された肺炎球菌の血清型がワクチンに含まれる血清型と一致しているか否かの検討が必要であると考えられた。

また肺炎球菌感染症はインフルエンザウイルス感染症に続発することから、死亡例ではあるものの、重症肺炎球菌感染症の自験例を紹介する。

症例：61歳　男性

主訴：来院2日前からの発熱 → 心肺停止

現病歴：これまで特に病院受診歴のない方。来院2日前より40度台の発熱が出現するも病院受診せず、家族に対して処方されていた解熱薬を内服していた。水分摂取は可能であったが、食事摂取は困難であった。平成26年2月4日、起床後より、ぼーっとしていた。午前11時にビールを飲もうとしたが飲むことができず、徐々に意識レベルの低下が見られたため平成26年2月4日午前11時半に救急要請された。琉球大学医学部附属病院到着時は意識消失、心停止状態であった。

既往歴：特記事項なし

生活歴：飲酒歴　ビール5-6杯、泡盛2-3杯、連日

来院時身体所見：意識レベル：GCS E0V0M0、対光反射消失、瞳孔直径 7㎜左右差なし

検査成績：

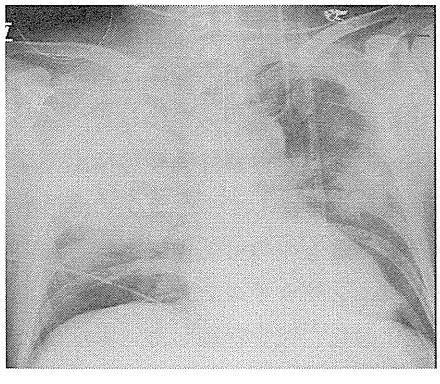
CBC：WBC 13,100/μL, Hb 9.9 g/dL, Hct 36.3, Plt 13.4x10^4/μL

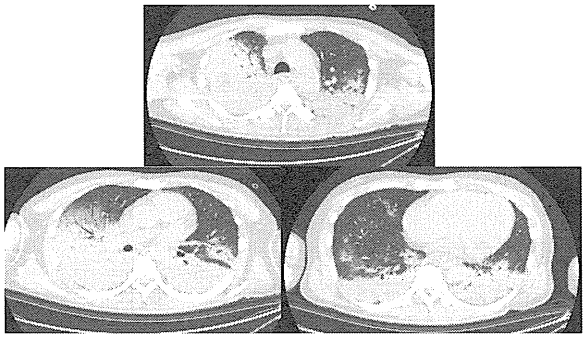
生化学検査：Alb 2.6g/dL, BUN 57, Cre 3.49, eGFR 15.2, Na 140 mEq/L, K 7.3 mEq/L, Cl 94 mEq/L, AST 195 IU/L, ALT 58 IU/L, γ-GTP 947 IU/L, LDH 426 IU/L, CPK 408 IU/L, T-chol 93 mg/dL,

ABG（蘇生バッグ換気中）：pH 6.58, PaCO2 68, PaO2 66, HCO_3^- 6, Lac 270

来院時の胸部X線写真を以下に示す。

来院時胸部エックス線写真



また緊急で実施された胸部CTを以下に示す。

来院時胸部CT