

## 奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症 サーベイランスシステムに関する研究

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** 奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）患者の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。今後は本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、あわせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。同時に血液培養の実施頻度を向上させるための啓蒙活動を行う。

### A. 研究目的

奈良県における成人のIPDおよびIHDの人口ベースの罹患率を経時的に評価する。患者情報および分離菌株を収集し、IPD/IHDの危険因子や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率を検討する。

### B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する9施設についての患者情報および菌株収集のための体制を整備するため、関係部署・関係者との調整を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益は少ない。

### C. 研究結果

#### （1）奈良県におけるIPDおよびIHDのサーベイランス体制の構築について

2013年6月に、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関に菌株保存および研究参加の可否について問い合わせを行った。9月18日に奈良県医療政策部、奈良県保健研究センター、保健所の各担当者、研究代表者、研究分担者で会議を行い、

本研究の意義と奈良県内での菌株および患者情報の収集方法について議論した。10月23日には厚生労働省健康局結核感染症課から協力依頼（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）が発出され、奈良県でも協力医療機関、県医師会、保健所長宛に通知された。同時に奈良県内での研究プロトコルも確定し、運用が開始された。菌株・患者情報は所轄の保健所が回収し保健研究センターに送付し、保健研究センターから国立感染症研究所に送付される。研究開始後の2014年9月5日には前出の関係者で会議を開催し、研究の意義、進捗状況、運用上の問題について議論を行った。

#### （2）奈良県におけるIPDおよびIHDの発生状況

IPDについては2013年10月23日から2014年10月3日の約1年間に6施設から19例、19株が収集さ

表1 肺炎球菌の薬剤感受性

抗菌薬	BP (S, I, R)	S	I	R	MIC50	MIC90
PCG	≤2, 4, ≥8	19	0	0	0.06	1
PCG(髄膜炎)	≤0.06, ≥0.12	12	0	7		
CTR	≤1, 2, ≥4	17	1	1	0.25	2
CTR(髄膜炎)	≤0.5, 1, ≥2	16	1	2		
MEPM	≤0.25, 0.5, ≥1	19	0	0	0.03	0.25
EM	≤0.25, 0.5, ≥1	1	0	18	8	8
CLDM	≤0.25, 0.5, ≥1	6	0	13	8	8
VCM	≤1	19				
TFLX			1株(MIC16)を除き、全て0.25以下			

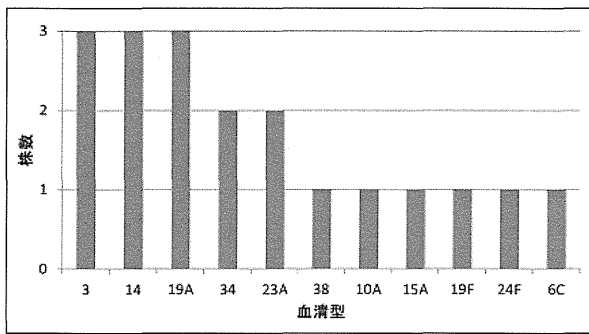


図1 肺炎球菌の血清型の分布

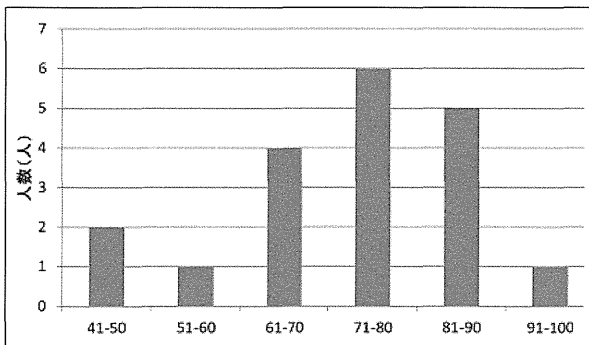


図2 IPD患者の年齢分布

表2 IPD患者の年齢と基礎疾患

患者年齢	人数	基礎疾患
41～50歳	2	糖尿病:2名
51～60歳	1	低γグロブリン血症(原因不明):1名
61～70歳	4	糖尿病:3名 有(詳細不明):1名
71～80歳	6	無:2名 甲状腺癌、ステロイド・放射線:1名 抗リン脂質抗体症候群等、ステロイド:1名 CA19-9高値:1名 有(詳細不明):1名
81～90歳	5	無:1名 肺癌:1名 糖尿病:1名 慢性骨髄性白血病:1名 有(詳細不明):1名
91～100歳	1	無:1名

表3 IPD死亡例の特徴

患者	年齢	発症から死亡までの期間	基礎疾患・合併症	病型	初期治療	血清型	PCG MIC	ST
1	62歳	7日	肝不全	敗血症	MEPM	15A	0.12	63
2	74歳	9日	甲状腺癌、ステロイド・放射線	敗血症	TAZ/PIPC	3	0.03	180
3	76歳	21日	CA19-9高値	菌血症を伴う肺炎	TAZ/PIPC	14	0.06	2922
4	90歳	25日	肺がん	菌血症を伴う肺炎	MEPM	3	0.03	180
5	94歳	3日	無	菌血症を伴う髄膜炎	SBT/ABPC	19A	0.03	2331

れた。薬剤感受性(表1)、血清型分布(図1)、患者年齢分布(図2)、患者年齢と基礎疾患(表2)、死亡例の特徴(表3)をそれぞれ示す。

IHDについては2013年10月30日から2015年1月

表4 分離されたインフルエンザ菌の特徴

isolate 1, 莢膜型NT		isolate 2, 莢膜型NT	
抗菌薬	MIC	抗菌薬	MIC
ABPC	0.25	ABPC	4
SBT/ABPC	0.25	SBT/ABPC	4
PIPC	<0.016	PIPC	0.75
CTX	0.023	CTX	1
CTRX	0.006	CTRX	0.25
MEPM	0.094	MEPM	0.25

79歳女性、敗血症  
基礎疾患:腎不全、うつ病、ANCA  
関連血管炎  
CTRXで軽快退院。

80歳男性、敗血症  
基礎疾患:成人T細胞性白血病  
TAZ/PIPCで加療するも第36病日に死亡。

16日の間に2施設から2例、2株が収集された。それぞれの症例背景と分離されたインフルエンザ菌の莢膜型および感受性を示す(表4)。

#### D. 考察

奈良県医療政策部、奈良県保健研究センター、保健所、医療機関担当者の協力のもと、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関においてIPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制が整備された。今後はこれらの医療機関における血液培養採取率の向上により、診断精度を向上させるための啓蒙活動を行う必要がある。同時にこれらの医療機関以外で外注検査により診断されているIPDおよびIHD症例の把握を行う。

血清型の検討では13価肺炎球菌ワクチンのカバー率は52.6%、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は57.9%であった。全国調査でも3型、19A型の分離頻度が高く、奈良県でも同様の傾向がみられている。

薬剤感受性検査では髄膜炎のブレイクポイントの評価でペニシリンG非感受性が36.8%、セフトリアキソン非感受性が15.8%にみられており、肺炎球菌性髄膜炎が疑われる際の経験的治療薬の選択において、これらの薬剤は慎重に選択すべきである。IPDは特に60歳以上に多くみられるが、一方60歳未満の患者にもみられ、特に糖尿病を基礎疾患に持つ患者が多かった。米国でも糖尿病患者におけるIPD患者の増加が問題になっており、わが国でも糖尿病患者における肺炎球菌ワクチンの接種奨励が急務と考えられる。

IPDと比べるとIHDの罹患率は低いことが予想される。特に小児ではb型の莢膜を持ついわゆるHibによるIHDが多いが、今回の検討では分

離された2株とも型別不能 (NT, non-typeable) であった。またうち1株はβ-ラクタマーゼ陰性であるがアンピシリンに耐性を示すいわゆるBLNAR (Beta lactamase negative ampicillin resistant) であった。今後は本研究を継続することにより、肺炎球菌ワクチンおよびHibワクチン接種による罹患率や分離される菌株の特徴の変化を評価することができると考えられる。

## E. 結論

奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、IPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制が整った。今後は本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、あわせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。同時に血液培養の実施頻度を向上させるための啓蒙活動を行う。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 笠原 敬. 糖尿病治療薬と一緒に使われる薬のキホン-抗菌薬. *DxM Diet Exercise Medicine* 2013; 6: 12-13

- 2) 笠原 敬, 小松祐子. 現在問題となっている耐性菌-ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) *日本医師会雑誌* 2014; 143巻特別2S57-S58
- 3) 北 和也, 笠原 敬. 患者病態の正しい理解! 微生物検査を活用するポイント-血液培養. *薬局* 2014; 65 (2): 244-249
- 4) 笠原 敬. 医療関連感染症の主要な疾患-医療に関連した肺炎 HAPおよびNHCAP. *内科* 2013; 112 (5): 907-910
- 5) 笠原 敬. 肺炎球菌尿中抗原. *内科* 2013; 111: 1451
- 6) Kasahara K, Komatsu Y, Koizumi A, Chang B, Ohnishi M, Muratani T, Mikasa K. Serotype 35B *Streptococcus pneumoniae*, Japan, 2002-2012. *J Infect Chemother* 2014; 20 (3): 228-30.

### 2. 学会発表

なし

## G. 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

## 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 高知大学医学部附属病院における成人肺炎球菌菌血症症例の実態調査

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：荒川 悠（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）  
酒井 瑞（高知大学医学部血液・呼吸器内科）  
河瀬 成穂（高知大学医学部血液・呼吸器内科）  
宮本 真太郎（高知大学医学部血液・呼吸器内科）  
大西 広志（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

**研究要旨** 【背景】肺炎球菌による菌血症は侵襲性肺炎球菌感染症として第5類感染症に指定されている重要な疾患である。2013年に高知大学医学部附属病院で肺炎球菌が血液培養から検出されたのはわずかに2例のみであり少なかった。【目的】当院での肺炎球菌菌血症の発生頻度、患者背景、リスク因子、予後を後方視的に明らかにする。【方法】2009年1月から2013年12月までの5年間の当院における血液培養のデータベースをもとに、血液培養から肺炎球菌が検出された症例を抽出し、電子カルテにてそれらの症例の患者背景、ペニシリン耐性の有無、初期治療薬、肺炎合併の有無などについて後ろ向きに調査検討した。【結果】2,344本の血液培養ボトル陽性のうち、24本（1.0%）で肺炎球菌が検出された。そのうち16本が成人例であり、28歳から81歳までの合計7名（のべ9症例）のものであった。年度による検出の偏りは少なく年間検出数の中央値は2本（0-3本）であった。基礎疾患としては、固形腫瘍が3名、造血器悪性腫瘍が3名、肺癌術後治療状態が1名であった。2名の造血器悪性腫瘍患者で肺炎球菌菌血症を繰り返した症例が認められた。9例中2例は入院48時間以降の発症であった。肺炎は9例中3例（33.3%）で認められたが、菌血症を繰り返した造血器悪性腫瘍症例ではいずれも肺炎の合併はなかった。検出された肺炎球菌のうち非経口ペニシリンでのMICで中等度耐性を判断されたのは5件であり、高度耐性例は検出されなかった。発症時の初期治療薬としてはピペラシリン/タゾバクタムが4例、セフトリアキソンが3例、アンピシリン/スルバクタムが1例、セフォペラゾン/スルバクタムが1例であった。7名のうち6名は軽快退院したが1名（14.3%）死亡例があった。【結論】当院においては血液培養陽性の成人侵襲性肺炎球菌感染症は、比較的稀であると考えられた。悪性腫瘍は本疾患のリスク因子と考えられた。死亡率は過去の報告と同様であり、依然として重篤な感染症であると考えられた。

### A. 研究目的

肺炎球菌による菌血症は、侵襲性肺炎球菌感染症として第5類感染症に指定されている重要な疾患である。肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌として重要であるだけでなく、がん患者においては重症感染症を来しやすいとされている。しかし、がん患者と侵襲性肺炎球菌感染症との関連を検討した

データは少ない。がん拠点病院である高知大学医学部附属病院（605床）では、2013年に肺炎球菌が血液培養から検出された例は2例のみであった。この年のみ少なかったのか、どのような患者の血液培養から肺炎球菌が検出されているのかを明らかにする目的に、肺炎球菌菌血症の発生状況、疾患背景、肺炎球菌の抗菌剤感受性、肺炎合

併の有無、予後を後方視的に検討した。

## B. 研究方法

2009年1月から2013年12月までの5年間に高知大学医学部附属病院において血液培養を採取された患者を対象とし、電子カルテを基にした血液培養データベースより抽出した。次に血液培養から肺炎球菌が検出された成人患者（15歳以上）について電子カルテシステムを用いて、患者情報（年齢、性別、基礎疾患名、治療内容、検査所見、使用抗菌薬、治療期間、転帰）、菌の薬剤感受性情報を後方視的に検討した。当院での血液培養検出にはバクテアラート3D<sup>®</sup>（シスメック社）を使用した。肺炎合併の有無については、血液培養提出の前後48時間以内に胸部エックス線、または胸部CTにて新たに浸潤影を認めたものを肺炎ありと判断した。血液培養以外の検体（喀痰、髄液）については今回の検討の対象外とした。今回は電子カルテを用いた後方視的検討であるため、肺炎球菌の血清型は検討していない。

（倫理面への配慮）

本研究は、過去の肺炎球菌菌血症患者の発生状態や治療状況を、過去の電子カルテデータ、血液培養データベースを元に解析したため、患者への侵襲性や治療に伴う介入はない。患者データの取り扱いに関しては、個人が特定できないように匿名化して、厳重に管理した上で解析を行った。

## C. 研究結果

5年間に計3,956名より17,699セットの血液培養が採取された。そのうち908人（22.9%）、2,344セット（13.2%）で血液培養陽性であった。908名のうち成人例は878名（96.7%）、2,103セット（89.7%）であり、成人例がほとんどを占めていた。図1に示すように、検出された菌種は、*Staphylococcus aureus*が最も多く（420例、17.9%）、次いで*Escherichia coli*（259例、11.0%）、*Staphylococcus epidermidis*（233例、9.9%）、*Klebsiella pneumoniae*（151例、6.4%）、*Enterobacter cloacae*（83例、3.5%）、*Enterobacter faecium*（81例、3.5%）、*Candida albicans*（81例、3.5%）、*Pseudomonas aeruginosa*（73例、3.1%）、*Enterococcus faecalis*（69例、2.9%）の順であり、これらをあわせると

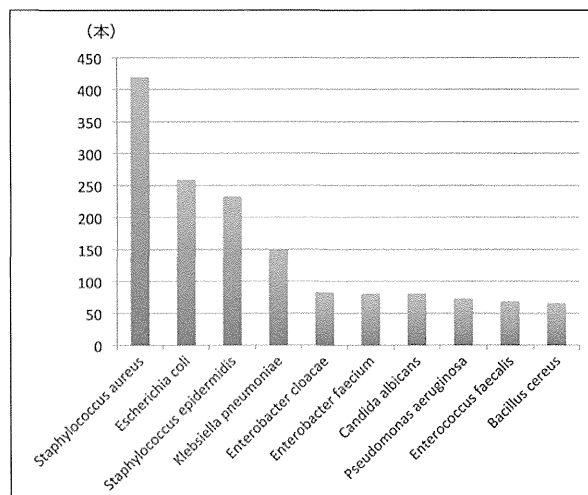


図1

全体の58.2%を占めていた。図1には示していないが肺炎球菌（24例、1.0%）は18位であった。黄色ブドウ球菌の約半数（60.2%）はMRSAであった。調査期間5年間の内訳としては、2009年が3例、2010年が2例、2011年が0例、2012年が2例、2013年が2例であり、年度による偏りは少なく、中央値は年間2例（0-3例）であった。

肺炎球菌が検出された患者は28歳から81歳までの計7名であり、そのうち2名（患者2、患者7）はそれぞれ2回肺炎球菌性菌血症を起こしており、のべ9症例で検出された（表1、表2）。基礎疾患として、固形腫瘍が3名、造血器悪性腫瘍が3名、肺癌術後治癒状態が1名であった。上述の肺炎球菌性菌血症を繰り返した2症例はいずれも造血器悪性腫瘍患者であった。非経口ペニシリンでのMICで中等度耐性と判断されたのは5件であり、高度耐性例は検出されなかった。発症時の初期治療薬としてピペラシリン/タゾバクタム（PIPC/TAZ）が4例、セフトリアキソン（CTRX）

表1

患者	性別	年齢	基礎疾患	発生時の治療内容
1	女性	28	直腸癌	化学療法中
2	男性	34	慢性骨髄性白血病	造血幹細胞移植後
3	男性	73	肺癌	化学療法中
4	女性	72	多発性骨髄腫	化学療法中
5	男性	81	肺癌	術後
6	男性	56	胃癌	化学療法中
7	男性	74	多発性骨髄腫	化学療法中

表2

患者	PCG ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	初期抗菌薬	治療期間	肺炎合併	ワクチン	転帰
1	4	CPZ/SBT	10日間	—	—	軽快退院
2	4	CTRX	10日間	—	—	軽快退院
2	4	CTRX	10日間	—	PPV23	軽快退院
3	1	PIPC/TAZ	9日間	+	—	軽快退院
4	0.5	LVFX	10日間	+	—	軽快退院
5	$\leq 0.06$	CTRX	25日間	—	—	死亡
6	$\leq 0.06$	ABPC/SBT	10日間	+	—	軽快退院
7	4	PIPC/TAZ	8日間	—	—	軽快退院
7	4	PIPC/TAZ	11日間	—	—	軽快退院

PCG, ペニシリンG; CPZ/SBT, セフォペラゾン/スルバクタム; CTRX, セフトリアキソン  
LVFX, レボフロキサシン; ABPC, アンピシリン; PIPC/TAZ, ビペラシリン/タゾバクタム

が3例、アンピシリン/スルバクタム（AMPC/SBT）が1例、セフォペラゾン/スルバクタム（CPZ/SBT）が1例であった。抗菌薬治療期間は死亡例を除き8日間～11日間の投与であった。予後としては、7名のうち6名は軽快退院したが、1名（14.3%）死亡例があった。その死亡例では、肺炎球菌による感染性心内膜炎、弁周囲膿瘍の合併が認められた。肺炎は9例中3例（33.3%）で認められたが、菌血症を繰り返した症例、死亡例ではいずれも肺炎の合併を認めなかった。肺炎球菌ワクチン接種歴については1例が前回の肺炎球菌菌血症発症後に施行されているが、それ以外の症例ではいずれも確認できなかった。

## D. 考察

肺炎球菌による菌血症は侵襲性肺炎球菌感染症として第5類感染症として指定されている重要な疾患である。当院での肺炎球菌による菌血症は過去5年間で血液培養陽性成人878名中7名、9症例（1.0%）であった。過去の報告では971例の菌血症症例中63例（6.5%）で認められたとする報告<sup>1)</sup>や連鎖球菌菌血症550例中251例（45.6%）が肺炎球菌であったとする報告がある<sup>2)</sup>がそれらに比べ明らかに少ないと考えられる。年度による偏りが少なかったため、当院での検出数は年間2例程度であると言える。今回の検討では、検出が少ない理由は明らかではなく、血清型の推移やワクチン接種率などを含めた今後の検討が必要である。

侵襲性肺炎球菌感染症のリスクとしては65歳以上の高齢者のほか機能的または解剖学的無脾症（鎌状赤血球症、脾摘出など）の患者、HIV感染、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、全身性悪

性腫瘍、慢性腎不全、またはネフローゼ症候群の患者、免疫抑制化学療法（副腎皮質ステロイドの長期全身投与を含む）を受けている患者、臓器移植または骨髄移植を受けたことのある患者などである<sup>3)</sup>。今回の調査では脾摘患者は認めなかったが、多発性骨髄腫患者や骨髄移植後に菌血症を起こした症例が確認され、繰り返し発症している患者も認められ、あらためてリスク因子であることが確認された。

一般に、肺炎球菌菌血症は主に肺炎に合併して約10%の頻度で起こるとされている<sup>4)</sup>。逆に近年の侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランスでは肺炎球菌による菌血症で肺炎を合併していない例も多数報告されており<sup>5)</sup>、本検討でも肺炎合併例は9例中3例（33.3%）のみであった。肺炎合併例が多くはないことが裏付けされた。また、肺炎球菌が血液培養から検出された場合、コンタミネーションは考えにくいとされており<sup>6)</sup>、肺炎像が認められなくても治療対象と考えるべきである。今回の調査で検出された菌はいずれもペニシリン感受性が保たれており、初期抗菌薬による治療失敗例は認められなかった。1例は肺炎球菌性肺炎と診断されているにも関わらず、臨床的に肺炎球菌に使用されることの少ないCPZ/SBTが使用されており、市中肺炎ガイドライン<sup>7)</sup>があまり周知されていないことがうかがわれた。

23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPV23）の予防効果<sup>8)</sup>はすでに明らかであり、今回の調査期間内に希望者はPPV23の使用が可能であった。今回の調査では、肺炎球菌性菌血症発症者のほぼ全員がワクチン未接種であった。1例（表2、患者2）は最初のイベントの際には未接種であり、後に接種を受けたが、2回目のイベントを予防できなかった。本例の血清型が何であるか興味あるところだが、残念ながら解析することはできなかった。上述のように当院での肺炎球菌性菌血症の発生率が少ない理由とワクチン接種率との間に関連性があるかどうか興味あるところであるが、残念ながら電子カルテを用いた後方視的解析では他施設における接種状況などの情報が不十分であり結論が出なかった。近年、小児に対する肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV7）使用による集団免疫効果が報告されている<sup>9)</sup>。当

院での頻度が少ないことは集団免疫効果の一端をみているのかもしれないが、推測にすぎず今後の検討課題である。

## E. 結論

当院においては血液培養陽性の成人侵襲性肺炎球菌感染症は、比較的稀であると考えられた。悪性腫瘍はリスク因子と考えられた。重症化しやすく、死亡例もみられることから、依然として注意の必要な感染症であることが考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 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

## H. 参考文献

- 1) Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C, et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in cancer patients. *J Infect* 2012; 65: 521-527.
- 2) Shelburne SA, Tarrand J, Rolston KV. Review of streptococcal bloodstream infections at a comprehensive cancer care

center, 2000-2011. *J Infect* 2013; 66: 136-146.

- 3) 肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン (2009年版). 社団法人日本感染症学会肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会
- 4) 坂口 才, 石田 直, 横山俊秀ほか. 当院における菌血症を呈した市中肺炎の検討. 倉敷中病年報 2006; 69: 37-42.
- 5) 国立感染症研究所<速報>2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布 - 成人における血清型置換 (serotype replacement) について. *IASR* 2014; 35: 179-181.
- 6) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
- 7) 成人市中肺炎診療ガイドライン (2005年) 日本呼吸器学会
- 8) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *NEJM* 1991; 325: 1453-1460.
- 9) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.

## 福岡県における肺炎球菌、インフルエンザ菌の分離状況

研究分担者：渡邊 浩（久留米大学医学部感染制御学講座）

**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、福岡県におけるこれらの感染症患者より分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌の収集、集積を行い、菌株の細菌学的な解析を行った。2013年11月～2014年12月の間に福岡県では肺炎球菌25株（血液由来23株、髄液由来1株、関節液由来1株）およびインフルエンザ菌2株（いずれも血液由来）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は10A（5株）、19A（4株）、3、6A、35B（いずれも3株）であり、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は64%であった。またペニシリン感受性株は18株（72%）で、7株（28%）はペニシリン非感受性株であった。インフルエンザ菌はいずれも Non-typable で  $\beta$ -lactamase 非産生株であり、Ampicillin に対する MIC はそれぞれ 0.19 と 1.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### A. 研究目的

肺炎は2011年以降日本人の死亡原因の第3位の疾患となった。肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、特に肺炎球菌はしばしば重症肺炎を惹起する。23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）はワクチン含有血清型による侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および高齢者の肺炎球菌性肺炎の予防効果が報告されている。平成26年10月よりPPV23は高齢者への定期接種が開始されたこともあり、成人に対する侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス体制の構築と人口ベースでのPPV23の有効性評価が求められている。本研究は福岡県の医療機関でのIPD患者および侵襲性インフルエンザ菌感染症患者からの分離株を解析し、福岡県のIPD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

福岡県の医療機関でのIPD患者および侵襲性インフルエンザ菌感染症患者から分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌を国立感染症研究所

に輸送し、菌株の血清型、薬剤耐性などについて解析した。

### C. 研究結果

2013年11月～2014年12月の間に福岡県では肺炎球菌25株（血液由来23株、髄液由来1株、関節液由来1株）およびインフルエンザ菌2株（いずれも血液由来）が分離、集積された。肺炎球菌の血清型は10A（5株）、19A（4株）、3、6A、35B（いずれも3株）、9V、11A/E、14、18B、19F、24F、38（いずれも1株）であり、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は64%であった。またペニシリン感受性株は18株（72%）で、7株（28%）はペニシリン非感受性株であった。インフルエンザ菌はいずれも Non-typable で、 $\beta$ -lactamase 非産生株であり、Ampicillin に対する MIC はそれぞれ 0.19 と 1.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### D. 解決すべき今後の課題

PPV23の有効性についての解析やIPDおよび侵襲性インフルエンザ菌感染症の耐性菌の状況を詳細に検討するためには更なる菌株の集積が必要と考えられる。



## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, Hara K, Naito Y, Koga N, Nishimura M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, and Koga T. Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler who had preexisting Japanese encephalitis virus antibody. *Tropical Medicine and Health*, in press.
- 2) Uemura Y, Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Hamada N, and Watanabe H. The N-terminal fragment of PA subunit of the influenza A virus effectively inhibits ribonucleoprotein (RNP) activity via suppression of its RNP expression. *J Infect Chemother*, in press.
- 3) Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N, and Watanabe H. The N-Terminal Fragment of a PB2 Subunit from the Influenza A Virus (A/Hong Kong/156/1997 H5N1) Effectively Inhibits RNP Activity and Viral Replication. *PLoS ONE*, 9 (12) : e114502, 2014.
- 4) Seki M, Yoshida H, Gotoh K, Hamada N, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Watanabe H, Iida T, and Tomono K. Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and *Streptococcus pneumoniae*. *Respiratory Medicine Case Reports*, 12: 13–15, 2014.
- 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*, 20: 310–314, 2014.
- 6) 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*, 20: 151–156, 2014.

- 7) 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 metapneumovirus antigen test during an outbreak in a long-term care facility. *Epidemiol Infect*, 142: 424–427, 2014.

### 2. 学会発表

- 1) 緒方 啓, 柏木孝仁, 井出達也, 原 好勇, 宮島一郎, 有永照子, 桑原礼一郎, 天野恵介, 濱田信之, 渡邊 浩, 鳥村拓司「deep-sequencingを用いた治療抵抗性 HCV における IRES 領域の遺伝子解析」第37回日本分子生物学会年会, 横浜, 2014. 11.25.
- 2) 渡邊 浩「ミニシンポジウム 8, 熱帯医学と渡航医学の連携～いま何が求められているか, 熱帯医学分野からみた渡航医学の必要性」第55回日本熱帯医学会大会・第29回日本国際保健医療学会学術大会 合同大会, 東京, 2014.11.3.
- 3) 渡邊 浩「ICD 講習会, 高齢重症救急患者における感染症対策, 高齢重症患者に対する院内感染対策」第42回日本救急医学会総会・学術集会, 福岡, 2014.10.30.
- 4) 渡邊 浩「教育講演 8, 新興感染症の脅威と対応」第42回日本救急医学会総会・学術集会, 福岡, 2014.10.29.
- 5) 渡邊 浩「Meet the Expert – 専門医を目指して – 3, マラリアの予防, 診断, 治療」第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 岡山, 2014.10.23.
- 6) 渡邊 浩「シンポジウム 1, ワクチンの普及を目指して – Endeavor to improve vaccination coverage –, vaccination for adults in Japan」第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会

- 学術集会 合同開催, 岡山, 2014.10.23.
- 7) 酒井義朗, 内藤哲哉, 久保庸子, 有馬千代子, 棚町千代子, 稗田文代, 三浦美穂, 八坂謙一郎, 升永憲治, 渡邊 浩「シンポジウム 4, ICT ラウンドにおける薬剤師の役割を發揮するために－久留米大学病院における活動－」第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 岡山, 2014.10.23.
  - 8) 渡邊 浩「シンポジウム 2, トラベルクリニックのネットワーク構築, トラベルクリニックの概要」第18回日本渡航医学会学術集会, 名古屋, 2014.7.20.
  - 9) 秦 亮, 酒井義朗, 渡邊 浩「Biofilm produced *Corynebacterium* spp. isolated from blood cultures in Japan」第28回 Bacterial Adherence and Biofilm 学術集会, 東京, 2014.7.9.
  - 10) 柏木孝仁, 上村勇作, 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 PA サブユニットによる RNP 合成阻害の特異性の検証」第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 福岡, 2014.6.20.
  - 11) 上村勇作, 柏木孝仁, 原 好勇, 濱田信之, 渡邊 浩「インフルエンザウイルス PA サブユニットの N 末端断片は RNP の合成を抑制する」第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 福岡, 2014.6.20.
  - 12) 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 の遺伝子再集合では PB2 と PA の同時移行が重要である」第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 福岡, 2014.6.20.
  - 13) 渡邊 浩「シンポジウム 12; 輸入感染症を予防するために何をすべきか, トラベルクリニックにおけるアドバイス」第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 福岡, 2014.6.19.
  - 14) 酒井義朗, 内藤哲哉, 鶴田美恵子, 三浦美穂, 升永憲治, 渡邊 浩「テイコプラニンにおける後発品医薬品と先発医薬品の治療学的同等性の検討」第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 福岡, 2014.6.18.
  - 15) 秦 亮, 渡邊 浩「多剤耐性肺炎球菌臨床分離株による biofilm の産生及び関連遺伝子発現への影響についての検討」第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 福岡, 2014.6.18.
  - 16) Watanabe H. Infection control practice in Kurume university hospital. Joint Meeting of the 23rd National Conference on Healthcare-associated Infection Control of Chinese Preventive Medicine Association (CPMA) and the 10th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Tianjin, China, 2014.5.24.
  - 17) Qin L. Microbes in hospital environment, and infection control. Joint Meeting of the 23rd National Conference on Healthcare-associated Infection Control of Chinese Preventive Medicine Association (CPMA) and the 10th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Tianjin, China, 2014.5.23.
- ### 3. 著書, 総説
- 1) 渡邊 浩「特集: 日常診療とワクチン: トラベラーズワクチン」成人病と生活習慣病, 44: 1431-1435, 2014.
  - 2) 渡邊 浩「院内で問題となる微生物と感染症, 4) 輸入感染症」感染制御標準ガイド, 49-53, 2014.
  - 3) 渡邊 浩「海外渡航前の職員も必見! ICT のためのトラベルクリニック講座, 1. トラベルクリニックを立ち上げるために」INFECTION CONTROL, 23: 592-597, 2014.
  - 4) 渡邊 浩「実地医家のための渡航医療, II . 渡航前健康相談, 健康管理」診断と治療, 102: 491-496, 2014.
  - 5) 渡邊 浩「外来で遭遇する日和見感染症・耐性菌感染症: ペニシリン耐性肺炎球菌」インフォームドコンセントのための図説シリー

ズ, 14-19, 2014.

- 6) 渡邊 浩「ケースで学ぶ予防接種の実際.  
Case 11. 成人への肺炎球菌ワクチン. Case  
12. 成人へのインフルエンザワクチン。」ワク  
チンで困るケースをみんなで話してみまし

た, 117-131, 2014.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 鹿児島県における成人侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症

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）  
（鹿児島大学病院医療環境安全部 感染制御部門）

研究協力者：蘭牟田 直子（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）  
徳田 浩一（鹿児島大学病院医療環境安全部 感染制御部門）

**研究要旨** 2014年1月～12月の鹿児島県の成人侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）患者は菌血症を伴う肺炎3例・髄膜炎1例の計4例で、すべてNTHi（non-typable インフルエンザ菌）によるものであった。成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は11例みられ、菌血症1例、菌血症を伴う肺炎6例、椎体椎間板炎1例、髄膜炎3例で、死亡が1名みられた。菌株を確保できた7株の血清型は、PPSV23タイプ4株（うちPCV13タイプ2株）、非ワクチンタイプ3株であり、小児の血清型置換の影響がみられた。本県の小児侵襲性肺炎球菌感染症由来の肺炎球菌と比較すると、共通の血清型が4種類みられたが、うち2血清型ではSTタイプが異なっていた。

### A. 研究目的

鹿児島県における成人侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）・侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）のポピュレーションベースの全数調査を通じて、年齢別の罹患率とその病型を明らかにする。さらに、その原因菌の莢膜血清型を調査し、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。また、鹿児島県で同時に行っている小児IHD・IPDサーベイランスの結果と比較し、小児・成人の両方を視野に入れた感染制御の確立につなげる。

### B. 研究方法

鹿児島県は、人口170万、65歳以上45万人（27%）、病院数は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IHD・IPDの届け出があった場合は、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、保健所から国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。または、了承を得られた細菌検査室からは直接、研究分担者へ菌株が送られ、研究分担者が感染研に送付する場合もある。保健所は主治医に調査票の記

載を依頼し、感染研に送付し、さらに感染研から研究分担者に転送している。

肺炎球菌は感染研で特異的血清を用いた莢膜膨化反応により莢膜血清型を決定した。さらに薬剤感受性検査とST（シークエンスタイプ）の解析を行った。インフルエンザ菌は、研究分担者の研究室で血清凝集反応とPCR検査を行い、感染研で再度確認を行った。

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

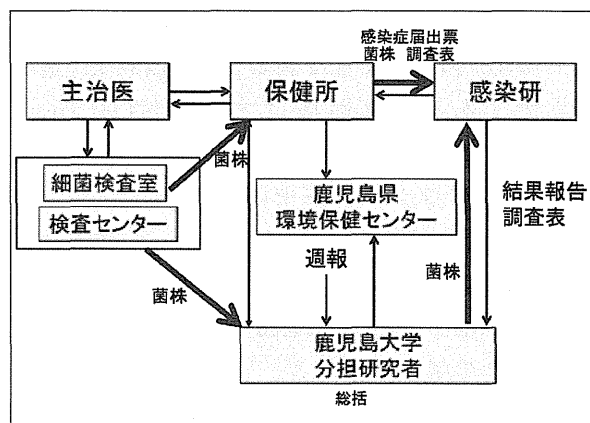


図1 鹿児島県の研究体制

表1 鹿児島県の成人侵襲性インフルエンザ菌感染症患者 (2014年4月~12月)

番号	検出日	年齢	性別	診断名	型	感受性	ABPC	基礎疾患
1	2014/1/20	90代	F	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	16	なし
2	2014/4/14	60代	M	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	8	脳出血・肺気腫
3	2014/10/14	30代	F	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	6	アルコール性肝不全
4	2014/10/27	50代	F	髄膜炎	NTHi	BLNAS	0.25	MCTD・糖尿病

NTHi, non-typable(無莢膜型)インフルエンザ菌; BLNAR,  $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性; BLNAS,  $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン感受性

表2 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	血清型	type	ST	PC-MIC
1	2014/1/1	70代	M	菌血症+肺炎	38	non-PPSV23	6429	0.03
2	2014/1/9	60代	F	髄膜炎	-	-	-	-
3	2014/3/17	80代	M	髄膜炎	23A	non-PPSV23	338	0.25
4	2014/3/31	50代	M	菌血症+肺炎	3	PCV13/PPSV23	180	<=0.015
5	2014/6/18	60代	M	菌血症+肺炎	19A	PCV13/PPSV23	3111	0.5
6	2014/8/21	80代	M	菌血症+肺炎	-	-	-	-
7	2014/9/3	50代	F	菌血症+椎体炎	10A	PPSV23	-	<=0.015
8	2014/11/3	50代	M	髄膜炎	-	-	-	-
9	2014/12/13	60代	M	菌血症	15B	PPSV23	199	0.03
10	2014/12/12	70代	M	菌血症+肺炎	-	-	-	-
11	2014/12/24	80代	M	菌血症+肺炎	23A	non-PPSV 23	検査中	0.125

ワーク」(180名、64施設)を基礎に、地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届け出を確認、さらに調査票記載などの研究協力を依頼している。また、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も連携し、届け出状況の把握と研究の総括を行っている。

なお、成人例とは15歳以上の症例とし、15歳未満については、2007年以来実施している厚労省班会議「神谷・庵原」班の研究体制に基づいて研究を進めている。

### C. 研究結果

表1に2013年の成人IHD症例を示す。年齢は30~70代、菌血症を伴う肺炎3例と髄膜炎1例の計4例であり、原因菌はすべてNTHi(non-typableインフルエンザ菌)だった。感受性はBLNAR( $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性)が3株、BLNAS( $\beta$ ラクタマーゼ陰性アンピシリン感受性)が1株であり、BLNARのアンピシリンMIC(最小発育阻止濃度)は6~16 $\mu$ g/mlと高度の耐性を示した。3例で基礎疾患を認め、基礎疾患のない1例も90代と高齢だった。

表2に2014年の成人IPD症例を示す。年齢は30

表3 侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌で小児・成人共通にみられた血清型とST(シークエンス型)(2013年~2014年)

血清型	ワクチンタイプ	ST 小児	ST 成人
19A	PCV13/PPSV23	3111 (10)	3111 (1)
15A	NVT	63 (3)	374 (1)
23A	NVT	338 (1)	338 (2)
24F	NVT	2572 (3), 5496 (2)	4982 (1)

~80代、菌血症1例、菌血症を伴う肺炎6例、椎体椎間板炎1例、髄膜炎3例の計11例で、死亡例が1名みられた。菌株が確保できたのは7株で、莢膜血清型はPCV13/PPSV23タイプ2株(3、19A)、PPSV23タイプ2株(10A、15B)、非ワクチンタイプ3株(23A、38)だった。PPSV23接種が明らかだった患者は1名のみで、非ワクチンタイプで発症していた。

2013年の検出株も含めて小児と成人のIPDの原因となった肺炎球菌の血清型を比較した結果、共通の血清型が4種類みられた(19A、15A、23A、24F)(表3)。そのうち19Aと23AのSTは小児と成人で同じであったが、15Aと24Fは異なっていた。

## D. 考察

2013年の報告数はIHD 1例、IPD 6例、解析できた菌株数はそれぞれ1株と3株であったが、今年度は報告数・菌株数ともに増加しており、届け出および菌株確保の体制が整ってきたことがうかがえる。しかしながら、IHD・IPDは血液培養の実施率によって大きくその頻度が変わってくるため、血液培養についての啓発がさらに必要である。

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ため、菌株確保のため保健所、研究分担者、さらに病院の細菌検査室や検査センターが密接に連携する必要がある。

成人のIHDはすべてNTHiによるものであり、インフルエンザ菌b型(Hib)によるIHDはみられなかった。小児のHibワクチンの間接効果の可能性もあるが、Hibによる成人IHDが本当にかどうか今後の監視が必要である。また、侵襲性感染症を起こしにくいと考えられているNTHiの病原性についての研究が今後必要である。

原因菌の莢膜型は、非ワクチンタイプが7株中3株(43%)を占め、小児の血清型置換(serotype shift)が成人にも及んでいる。PCV13が65歳以上で任意接種として導入されていることから、今後もPPSV23・PCV13のカバー率の推移をみていくことが重要である。

小児と成人のあいだでは肺炎球菌の伝播がみられることが知られているが、鹿児島県という一地域でのIPD由来株の血清型を小児と成人で比較した。その結果、小児と成人で共通の血清型がみられても必ずしもSTは同一でないことがわかった。今後小児・成人の両方を視野に入れた感染制御の確立につなげるためにも、STを含めた分子疫学的解析も重要と考える。

## E. 結論

2013年に比べて、2014年はIHD・IPD報告数と解析できた菌株数が増加しており、届け出と菌株確保の体制が整ってきた。IHDは4例みられ、すべてNTHiによるものであった。IPDは11例みられ、非ワクチンタイプが43%を占め、血清型置換が進んでいた。鹿児島県のIPD由来株では、小児と成人で共通の血清型がみられたが、必ずしもSTは同一ではなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 西 順一郎. 肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 日本小児科医学会会報 2014; 48: 99-101
- 2) 西 順一郎. 肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 宮崎県小児科医学会会報 2014; 19 (3): 20-25
- 3) 西 順一郎. Hibワクチン導入による侵襲性インフルエンザ菌感染症の変化 東京小児科医学会報 2014; 32 (3): 91-95
- 4) 西 順一郎. 小児用肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 佐賀県小児科医報 2014; 30 (5): 47-51
- 5) 阿部克昭, 星野 直, 藺牟田直子, 西 順一郎, 石和田稔彦. BLNAR無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した1歳女児例 感染症学会雑誌 88 (3): 291-295, 2014
- 6) Chang B, Wada A, Hosoya M, Oishi T, Ishiwada N, Oda M, Sato T, Terauchi Y, Okada K, Nishi J, Akeda H, Kamiya H, Ohnishi M, Ihara T. Japanese Invasive Disease Study Group. Characteristics of group B Streptococcus isolated from infants with invasive infections: a population-based study in Japan. Jpn J Infect Dis. 2014; 67 (5): 356-360

### 2. 学会発表

- 1) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Chang B. Notable Serotype Replacement of Invasive Streptococcus pneumoniae in Kagoshima, Japan, after the Sequential Introduction of 7-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines. IDWeek 2014, A joint meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology (SHEA), the HIV Medicine Association (HIVMA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), Philadelphia, 2014.10.8-12
- 2) 藺牟田直子, 久保田知洋, 常 彬, 西 順一郎. 鹿児島県の小児侵襲性肺炎球菌感染症-血清型19Aの増加とPCV13補助的追加接種の必

要性－ 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会, 福岡, 2014.6.18-20

- 3) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬. 鹿児島県におけるHibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの効果と課題－肺炎球菌の serotype shift－. 第67回日本細菌学会九州支部総会・第51回日本ウイルス学会九州支部総会, 鹿児島, 2014.9.5-6
- 4) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 川村英樹, 常 彬, 石岡大成, 吉家清貴. 鹿児島県における小児・成人侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の病原体サーベイランス. 第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 岡山, 2014.10.23-25
- 5) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬. 鹿児島県における小児侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス－莢膜血清型の変化とPCV13補助的追加接種の重要性－ 第46回日本小児感染症学会総会・学術集会, 東京, 2014.10.18-19
- 6) 西 順一郎, 徳田浩一, 藺牟田直子, 常 彬.

鹿児島県における小児と成人の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症サーベイランス－Hibワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題－ 第18回日本ワクチン学会学術集会, 福岡市, 2014.12.6-7

- 7) 西 順一郎. 新規ワクチンのインパクトと課題－ヒブ・肺炎球菌・ロタウイルス－第25回日本小児科医会総会フォーラム in 岩手ランチョンセミナー 盛岡市民文化ホール, 2014.6.15
- 8) 西 順一郎. 細菌感染症制御のための新しい予防接種戦略 インフルエンザ菌 type b (Hib) 感染症とその対策 第87回日本細菌学会総会・180回ICD講習会, 東京, 2014.3.28
- 9) 西 順一郎. ワクチンによる侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の制御 第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催 教育セミナー, 岡山市, 2014.10.23

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 沖縄県における成人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）

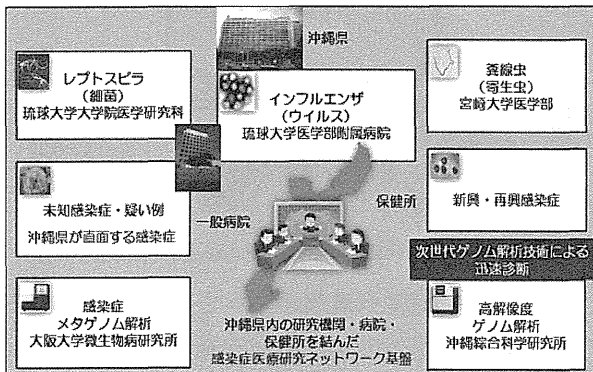
**研究要旨** 沖縄県は亜熱帯地域の島嶼圏に位置し、このため特有の感染症が流行する。これまでに沖縄県に発症する様々な感染症に関してゲノム解析を展開してきたという背景を有する。今回、沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにするために、まず医療機関に対して、これらの第5類感染症の届け出を促す啓蒙活動を実施した。まず沖縄県の保健医療部との連携の下、琉球大学医学部附属病院と沖縄県立中部病院に菌株の収集を依頼し、現在までに琉球大学医学部附属病院で検出された侵襲性肺炎球菌感染症から得られた菌株6株を沖縄県衛生環境研究所、および国立感染症研究所に解析を依頼し、菌株の登録を可能とした。今後、県内の多くの病院へ拡大していく予定である。沖縄県におけるその他の呼吸器感染症として、インフルエンザウイルス感染症、およびその他のウイルス感染症をmultiplex PCRの手法を用いて解析し、興味あるデータが得つつある。

特にインフルエンザウイルス感染症に合併した侵襲性肺炎球菌感染症の61歳症例において、血清型が35Bであることを明らかにし、わが国においては珍しい血清型によるものであったことを示した。

### 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）。

沖縄県における感染症防御を目的とした次世代ゲノム解析技術による迅速診断方法の開発並びに対策拠点の形成（現在3年計画の2年目）

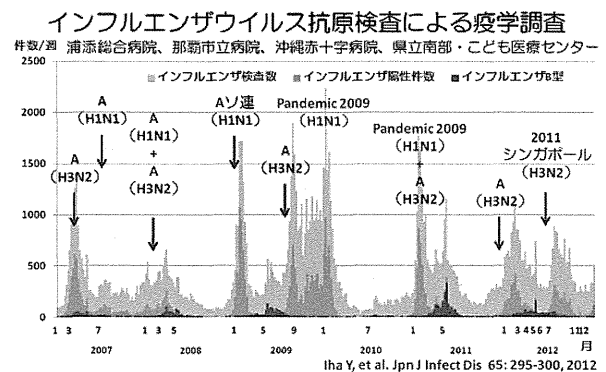


特に侵襲性肺炎球菌感染症の trigger となりうるインフルエンザウイルス感染症について詳細に検討しており、沖縄県において過去13年間にわたっ

て保存されてきたインフルエンザウイルスの全ゲノム解析を終了している。この結果から沖縄県におけるインフルエンザの疫学の詳細を明らかにすることが可能となってきた。

また同時に肺炎球菌をも含むmultiplex PCRを日常的に稼働することにより肺炎球菌に重複感染するウイルス感染症の実態に関しても明らかにすることが可能となってきた。

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

まず沖縄県保健医療部と協力し、沖縄県内の2病院（琉球大学医学部附属病院、および沖縄県立中部病院）に菌株の収集を依頼した。現在までに琉球大学医学部附属病院で検出された侵襲性肺炎球菌感染症から得られた菌株6株を沖縄県衛生環境研究所、および国立感染症研究所に解析を依頼し、菌株の登録を可能とした。これら6株の血清型は、6C（2株）、6B、22F、35B、および10Aであることを示した。今後、沖縄県立中部病院の菌株も解析予定である。

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7mm左右差なし

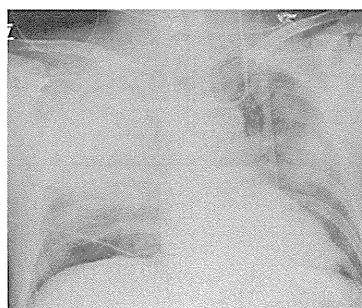
検査成績：

CBC：WBC 13,100/ $\mu$ L, Hb 9.9 g/dL, Hct 36.3, Plt 13.4x10<sup>4</sup>/ $\mu$ L

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,  $\gamma$ -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, PaCO<sub>2</sub> 68, PaO<sub>2</sub> 66, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 6, Lac 270

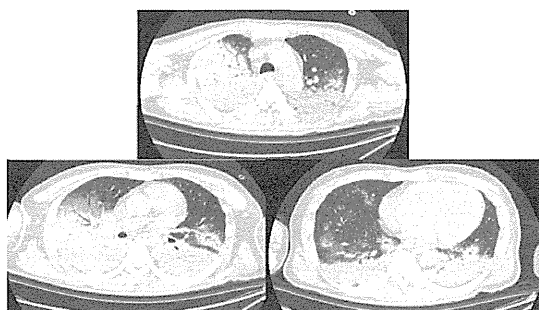
### 来院時胸部エックス線写真



来院時の胸部X線写真を以下に示す。

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



本症例は、病院到着後、蘇生を継続到着後16分で心拍再開、精査の結果重症肺炎球菌性肺炎に伴う肺炎と判断し、人工呼吸管理を含めた集学的治療目的にICU入室。抗菌薬、昇圧剤、PMXなどの治療を行うも改善乏しく、来院翌日（平成26年2月5日）16時に死亡された。

病原体検索：

喀痰：得られず

尿中抗原：肺炎球菌陽性

血液培養：*S. pneumoniae* (PISP) 陽性

インフルエンザ迅速キット：

鼻咽頭ぬぐい液：陰性、吸引痰：A 陽性

Multiplex PCR：H1N1pdm09陽性、肺炎球菌陽性

本症例は血液培養にて肺炎球菌が検出されたため、侵襲性肺炎球菌感染症と診断された。詳細な菌株の解析もすでに終了し、血清型35Bであったことが判明した。

## D. 考察

沖縄県においては、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症例の届け出の多いことが示している。今後菌株の解明を通して感染症発症の病態を明らかにしたい。

インフルエンザウイルス感染症に合併する肺炎球菌感染症の死亡例を経験し、血清型35Bによるものであることを明らかにした。現在、日本国内の成人IPDにおける35B型肺炎球菌の分離頻度について報告はなかった。2007年からの9県における小児IPD全数調査では、血清型35B型肺炎球菌の分離率は0.6% (5/863 症例) であった。本研究班の成人IPD調査では、2014年11月現在まで、血清型35B肺炎球菌の分離率は1.8% (3/165 症例) であった。

## E. 結論

疫学調査を進めることで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つつある。菌株の収集に関しては十分ではなく、今後より多数の菌株の解析が求められる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Contradiction between *in vitro* and clinical outcome: Intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant

pneumococcal pneumonia. Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M. *J Infect Chemother*. 2014 Mar; 20 (3): 199-207.

2) Clinical evaluation of high mobility group box 1 protein in *Legionella pneumophila* pneumonia. Higa F, Furugen M, Koide M, Karimata Y, Nabeya D, Iha Y, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Hokama A, Tateyama M, Fujita J. *J Infect Chemother*. 2014; 20: 289-292.

3) Clinicopathological Findings of Four cases of pure Influenza Virus A Pneumonia. Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, Yoshinouchi T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M. *Intern Med*. 2014; 53 (12): 1333-42.

4) Implementation of bronchoalveolar lavage using a high-flow nasal cannula in five cases of acute respiratory failure. Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. *Respir Investig*. 2014 Sep; 52 (5): 310-4

5) Rhinovirus Pneumonia in a Patient infected with HIV. Haranaga S, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53 (17): 2027-8.

6) Orange Sputum in a Patient with *Legionella pneumophila* Pneumonia. Kinjo T, Nabeya D, Higa F, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53 (17): 2029-30

7) Haloed Centrilobular Sign: Early Diagnosis of Airway-invasive Aspergillosis. Haranaga S, Hirai J, Karimata Y, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53 (19): 2259-60.

8) Variety and Changeability of Pulmonary Aspergillosis. Haranaga S, Nakamura H, Higa F, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53 (20): 2409-10.

9) A study on the management of acute respiratory tract infection in adults. Yamamoto Y, Ohmichi M, Watanabe A, Niki Y, Aoki N, Kawai S, Chida K, Mikasa

K, Seki M, Ishida T, Kadota J, Matsuse H, Fujita J, Kohno S. Jpn J Antibiot. 2014 Aug; 67 (4): 223-32.

## 2. 学会発表

- 1) Respiratory infections based on branches of the respiratory tract. Fujita J. 18th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology Luncheon Seminar C (April 14, 2014, Kyoto, Japan)
- 2) Clinical and radiological features of human metapneumovirus pneumonia: a retrospective analysis of 51 patients in three outbreaks Karimata Y, Kinjo T, Uehara A, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. ATS 2014 (May 16-May 21, 2014, San Diego, USA)
- 3) Dynamics of epidemics of influenza A and B viruses in Okinawa. Sunagawa S, Fujita J. Third isirv-antiviral group conference (June 4-June 6, 2014, Shinjyuku, Tokyo)
- 4) Viral respiratory infections in Okinawa. Fujita J. Third isirv-antiviral group conference (June 4-June 6, 2014, Shinjyuku, Tokyo)
- 5) Clinical utility of the rapid antigen test to detect human metapneumovirus: Usage experience during an outbreak in a long-term care facility in Okinawa, Japan. Yamazato S, Yamamoto T, Ikemiyagi N, Taira H, Miyagi A, Nishiyama N, Uehara A, Nabeya D, Karimata Y, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 13-16, 2014, Bali, Indonesia)
- 6) Etiology of viral pathogens in patients with influenza-like illness during an influenza season at the university hospital in Okinawa, Japan. Yamamoto T, Ikemiyagi N, Taira H, Miyagi A, Yamazato S, Nishiyama N, Uehara A, Nabeya D, Karimata Y, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 13-16, 2014, Bali, Indonesia)
- 7) Clinical utility of multiplex PCR to diagnose respiratory viral Pneumonia. Ikemiyagi N, Yamamoto T, Taira H, Miyagi A, Yamazato S, Nishiyama N, Nabeya D, Uehara A, Kinjo T, Fujita J. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 13-16, 2014, Bali, Indonesia)

## G. 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

## 成人の侵襲性肺炎球菌性感染症の罹患率および起因菌についての検討

研究分担者：山崎 一美（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長）  
共同研究者：大川 大介（長崎県上五島病院・内科）

**研究要旨** 長崎県の離島である上五島において population-based の成人の肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）の罹患率および起因菌の成因について検討した。2013年9月から観察開始、2014年11月30日までに64例の肺炎が登録された。2014年8月31日までの1年間では62例であった。平均年齢80才（42～95才）、男性37例（56.9%）。このうち肺炎球菌性肺炎は18例（28.1%）であった。平均年齢77.4才（45～91才）、男性8例（44.4%）。このうち1例（1.6%）が血液培養陽性のIPDであった。死亡例はいなかった。また8例の肺炎球菌の血清型が確認された。3型3例（うち1例がIPD）、6A型1例（肺炎球菌ワクチン接種歴有）、11A/E型3例、19A型1例であった。ワクチン接種歴のある症例は1例で6A型であった。インフルエンザウイルス感染症も同時に観測しているが、全島で同期間1,195例の発症例を観測し、このうち続発性に肺炎を発症した症例は1例のみであった。

### A. 研究目的

成人の侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）の population-based の罹患率および起因菌の成因と割合については不明である。研究の対象地区である上五島は、長崎県の西端にある離島で、人口は2万1,716人（2013年9月1日時点）。本土までの移動手段は航路のみで、高速船で1時間半、フェリーで2時間半を要し、いずれも天候の影響を受けやすい。このような環境ゆえ入院を要する肺炎を発症した場合、航路で本土に移動することは身体的負担が極めて高く、ほとんどの患者は島内の医療機関を利用する。島内の有床医療機関は186床の上五島病院のみであり、入院を要する肺炎患者は上五島病院に入院する。このような背景から肺炎の population-based study を行うこの障害は少ない。我々の研究の目的は、成人の肺炎の発症状況、起因菌が明らかにし、肺炎球菌性肺炎、さらには侵襲性肺炎球菌性感染症（IPD）の罹患率、最終転帰にいたるまで検討することである。

3年間の研究期間の2年目を迎えているが、2014年11月時点の症例の登録状況について報告する。

### B. 研究方法

症例の登録基準は、上五島病院・内科を受診し、15歳以上の肺炎像を認める呼吸器感染症例とした。なお今回の解析対象において以下の症例を除外して検討した。除外対象は、1) 誤嚥性肺炎、2) 間質性肺炎や薬物吸引による化学性肺炎の患者、3) 院内肺炎。なお喀痰検査における菌株の同定は同意を得られた症例にたいして行った。

対象者は、一般血液検査のほか喀痰培養・血液培養・尿中肺炎球菌抗原を施行し起因菌について評価する。培養に菌株得られれば血清型の同定も行った。

登録は2013年9月1日から開始。2014年11月30日までの登録症例について検討した。

また2013年12月18日からインフルエンザウイルス感染発生動向についても調査を行い、続発性肺炎の頻度を合わせて検討した。