

- 11) Shuel M, Hoang L, Law DK, Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults. *Int J Infect Dis.* 2011; 15 (3): e167-173.
- 12) Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE, Fisman DN. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine.* 2010; 28 (24): 4073-4078.
- 13) Shuel M, Law D, Skinner S, Wylie J, Karlowicz J, Tsang RS. Characterization of nontypeable *Haemophilus influenzae* collected from respiratory infections and invasive disease cases in Manitoba, Canada. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010; 58 (2): 277-284.
- 14) 砂川慶介. 全国小児科外科初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002~2003年) 耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について. *感染症誌.* 2005; 79 (11): 887-894
- 15) Sunakawa K, Farrell DJ. Mechanisms, molecular and sero-epidemiology of antimicrobial resistance in bacterial respiratory pathogens isolated from Japanese children. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007; 13: (6) 7.

肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布に関する研究

研究分担者：金城 雄樹（国立感染症研究所 真菌部）
研究協力者：常 彬（国立感染症研究所 細菌第一部）
大西 真（国立感染症研究所 細菌第一部）

研究要旨 肺炎は日本人の死因第3位である。肺炎球菌は肺炎の起炎菌として最も頻度が高いことから、肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した菌株の細菌学的解析は重要である。本研究では、全ての肺炎球菌に認められる重要な病原性因子の一つである pneumococcal surface protein A (PspA) 蛋白質に着目して解析を行った。肺炎球菌性肺炎症例から分離した10株及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した153株のPspA蛋白質のclade解析を行った。肺炎球菌性肺炎症例より分離した菌株については、Family 1ではclade 1が4株（40%）で、Family 2ではclade 3が2株（20%）、clade 4が4株（40%）であり、clade 2、clade 5及びclade 6は検出されなかった。また、侵襲性肺炎球菌感染症症例より分離した菌株については、Family 1ではclade 1が79株（51.6%）、clade 2が12株（7.8%）であった。Family 2ではclade 3が28株（18.3%）、clade 4が28株（18.3%）、clade 5が5株（3.3%）であった。また、Family 3ではclade 6が1例（0.7%）検出された。小児用ワクチン導入前の解析結果と比較して、本研究での解析ではFamily 1においてclade 1が多数を占めることには違いがないものの、Family 2においてclade 4の割合の増加傾向を認めた。ワクチン導入に伴い、血清型のみならずPspA clade分布にも変化がおきている可能性が示唆され、今後も継続したPspA cladeの解析が必要である。

A. 研究目的

肺炎は日本人の死因の第3位である。肺炎球菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症をおこす。そのため、肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症の症例における原因菌の動向調査を行うことを目的とした細菌学的解析研究が必要である。

肺炎球菌は菌体表層に存在する多糖抗原の違いから90種類以上の血清型に分類される。また、菌体表層に存在する蛋白質抗原の一つに pneumococcal surface protein A (PspA) という蛋白質があり、肺炎球菌の重要な病原性因子の一つと考えられている。PspAはFamily 1、2、3に分類されるが、ほとんどの菌株はFamily 1またはFamily 2に分類される。また、Family 1はclade 1とclade 2、Family 2はclade 3、clade 4及びclade 5に分

類される。肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症の症例から分離された菌株の細菌学的特徴を把握するうえで、血清型やPspAの分布を解析することは重要である。本分担研究では、肺炎球菌性肺炎症例及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した菌株のPspA蛋白質のclade解析を行った。

B. 研究方法

1) 肺炎球菌株

2013年9月から2014年10月の間に、肺炎球菌性肺炎症例の喀痰より分離した10株、侵襲性肺炎球菌感染症症例の血液または髄液から分離した153株の肺炎球菌を用いた。菌株に関する詳細は、分担研究「成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析」報告書（分担研究者 常 彬）参照。

2) 肺炎球菌ゲノムDNAの精製

HighPure PCR Product Purification Kitを用いて、血液寒天培地にて37℃、5% CO₂下で一晩培養した肺炎球菌のゲノムDNAを精製した。

3) PspA遺伝子のPCRとシーケンス解析

PspA遺伝子を増幅させるために、各臨床分離肺炎球菌株のゲノムDNAをテンプレートとして、LSM12プライマーとSKH2プライマー（表1参照）、Quick Taq™ HS DyeMixを用いてPCRを行った。PCRは、初回サイクル94℃、2分、その後、94℃、30秒、55℃、30秒、68℃、1分を30サイクル、その後、68℃、5分で行った。電気泳動にてPCR産物を確認後、精製し、SKH2プライマーを用いて、PspA遺伝子シーケンス解析を行った。

表1 PspAのPCRで使用したプライマー

Primers	
LSM12	CCGGAITCCAGCGTCGCTATCTTAGGGGCTGGTT
SKH2	CCACATAACCGTTTTCTTGTTTCCAGCC

4) PspA clade判定

PspA蛋白のプロリンリッチ領域の上流約400bpの塩基配列（clade同定領域、図1参照）をfamily、cladeが同定されている参照株のPspA塩基配列と比較し、同定を行った。

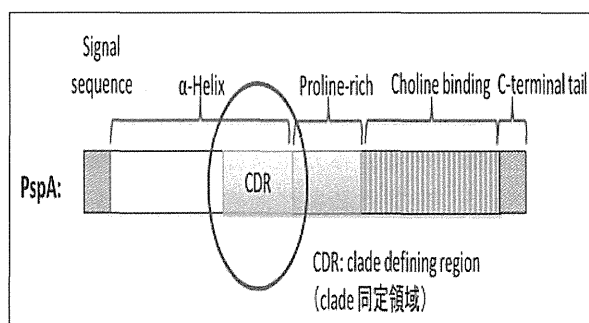


図1 PspA蛋白の模式図

PspA蛋白の構造とclade同定領域の模式図を示した。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所医学研究倫理審査委員会からの承認を得ている。

C. 研究結果

1) 肺炎球菌性肺炎症例の喀痰より分離した菌株のPspA clade解析結果

肺炎球菌性肺炎症例の喀痰より分離した10株のPspA clade判定を行った。表2に示したように、10株中4株（40%）がclade 1、2株（20%）がclade 3、4株（40%）がclade 4であった。

表2 肺炎球菌性肺炎症例の喀痰から分離した菌株のPspA clade解析結果

	Family 1		Family 2		Family 3	
	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6
菌株数	4	0	2	4	0	0
割合 (%)	40	0	20	40	0	0

2) 侵襲性肺炎球菌感染症症例の血液または髄液より分離した菌株のPspA clade解析結果

侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した153株のPspA蛋白のclade解析を行った。Family 1ではclade 1が79株（51.6%）、clade 2が12株（7.8%）であった。Family 2ではclade 3が28株（18.3%）、clade 4が28株（18.3%）、clade 5が5株（3.3%）であった。また、Family 3ではclade 6が1例（0.7%）検出された。

表3 侵襲性肺炎球菌感染症症例の血液または髄液から分離した菌株のPspA clade解析結果

	Family 1		Family 2		Family 3	
	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6
菌株数	79	12	28	28	5	1
割合 (%)	51.6	7.8	18.3	18.3	3.3	0.7

表4 肺炎球菌性肺炎症例の喀痰から分離した菌株の血清型とPspA clade解析の関係 (菌株数を記載)

血清型	PspA clade					
	1	2	3	4	5	6
3	4					
6A			1			
11A/E				3		
19A			1			
35B				1		

表5 侵襲性肺炎球菌感染症症例の血液または髄液から分離した菌株の血清型とPspA cladeの関係 (菌株数を記載)

血清型	PspA clade					
	1	2	3	4	5	6
3	27					
6A	1		1	1	1	
6B	1					
6C		5		4	1	
7C	2					
7F			3			
8					1	
9V			1			
10A	7					
11A/E				5		
14	8		1	2		
15A				11		
15B				1		
15C				1		
18B	1					
19A			16			
19F			6			
20	1					
22F	14					
23A	6	2				
23F					2	
24F	1	5				
33F	2					
34	4					
35B				3		
37						1
38	4					

3) 肺炎球菌性肺炎症例の喀痰より分離した菌株の血清型とPspA cladeの関係

肺炎症例の喀痰より分離した株における血清型とclade分布の関係においては、血清3型の4株が全てclade 1、血清11A/E型の3株が全てclade 4であった。

4) 侵襲性肺炎球菌感染症症例の血液または髄液より分離した菌株の血清型とPspA cladeの関係

侵襲性感染症症例の血液または髄液より分離した株における血清型とclade分布の関係においては、血清3型の27株、血清10A型の7株及び血清22F型の14株が全てclade 1、血清19A型の16株が全てclade 3、血清11A/E型の5株及び血清15A型の11株が全てclade 4であった。

D. 考察

本研究では、肺炎球菌性肺炎症例及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した菌株のPspA蛋白のclade解析を行った。

肺炎球菌性肺炎症例から分離した10株及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した153株のPspA蛋白のclade解析を行った。

肺炎球菌性肺炎症例より分離した菌株については、Family 1ではclade 1が4株(40%)で、Family 2ではclade 3が2株(20%)、clade 4が4株(40%)であった。また、侵襲性肺炎球菌感染症症例より分離した菌株については、Family 1ではclade 1が79株(51.6%)、clade 2が12株(7.8%)であった。Family 2ではclade 3が28株(18.3%)、clade 4が28株(18.3%)、clade 5が5株(3.3%)であった。また、Family 3、clade 6が1例(0.7%)検出された。

海外の報告では、Family 1とFamily 2の比率は、半々であるという報告、Family 1の方が多く、またはFamily 2が多いという報告があるが、何れの報告も極端な違いはない。今回の解析でも、およそ半々であるという点は、諸外国の報告と同様であると考えられる。また、Family 1の中ではclade 1が大部分であるということが報告されており、今回の解析結果も一致した所見と考えられる。しかし、Family 2に関してはclade 3が最

も多いという報告がいくつかあり、今回の解析結果とは異なる所見である。国内における小児用ワクチン導入前の解析結果と比較した場合でも、本研究での解析結果は、Family 1においてclade 1が多数を占めることには違いがないものの、Family 2ではclade 4の割合の増加傾向を認めた。ワクチン導入に伴い、血清型のみならずPspA clade分布にも変化がおきていることが示唆され、今後とも継続したPspA cladeの解析が必要である。

侵襲性感染症症例の血液または髄液より分離した株における血清型とclade分布の関係においては、血清3型の27株、血清10A型の7株及び血清22F型の14株が全てclade 1、血清19A型の16株が全てclade 3、血清11A/E型の5株及び血清15A型の11株が全てclade 4であった。また、肺炎症例の喀痰分離株における血清型とclade分布の関係においても、血清3型の4株は全てclade 1、血清11A/E型の3株が全てclade 4であった。以上の結果より、特定の血清型においては、同じPspA cladeであることが示唆され、将来のPspAを用いたワクチン開発において重要な知見が得られたと考えられる。

今後とも分離菌株の解析を継続し、成人の肺炎球菌性肺炎及び侵襲性肺炎球菌感染症をおこす菌株のPspA cladeの分布の推移を把握したいと考えている。

E. 結論

本研究では、肺炎球菌性肺炎症例から分離した10株及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した153株のPspA蛋白質のclade解析を行った。小児用ワクチン導入前の解析結果と比較して、本研究

での解析結果は、Family 1においてclade 1が多数を占めることには違いがないものの、Family 2ではclade 4の割合の増加傾向を認めた。ワクチン導入に伴い、血清型のみならずPspA clade分布にも変化がおきている可能性が示唆され、今後とも継続したPspA cladeの解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 樽本憲人, 金城雄樹, 北野尚樹, 渋谷和俊, 前崎繁文, 宮崎義継. 全身性カンジダ症の増悪における*i*NKT細胞の関与. *Med Mycol J*, 55J: J115-J122, 2014.
- 2) Keigo Ueno, Yuki Kinjo, Yoichiro Okubo, Kyoko Aki, Makoto Urai, Yukihiro Kaneko, Kiminori Shimizu, Danni Wang, Akiko Okawara, Takuya Nara, Kayo Ohkouchi, Yuki Mizuguchi, Susumu Kawamoto, Katsuhiko Kamei, Hideaki Ohno, Yoshihito Niki, Kazutoshi Shibuya, Yoshitsugu Miyazaki. Dendritic cell-based immunization ameliorates pulmonary infection with highly virulent *Cryptococcus gattii*. *Infect Immun*, 2015, doi: 10.1128/IAI.02827-14.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

Ⅲ. 研究成果の 刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊 浩	院内で問題となる微生物と感染症 4) 輸入感染症	小林寛伊／ 総監修 大久保憲、 林 純、松 本哲哉／監 修 尾家重治／ 編	感染制御標準ガイド	じほう	東京	2014	49-53
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	館田一博	インフォームドコンセントのための図説シリーズ	医薬ジャーナル社	大阪	2014	14-19
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	竹下 望他	ワクチンで困るケースをみんなで話してみました	南山堂	東京	2014	117-131

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Katsura H, Piao Z, Iwatsuki-Horimoto K, Akeda Y, Watanabe S, Horimoto T, Oishi K, Kawaoka Y	A Bivalent Vaccine Based on a Replication-Incompetent Influenza Virus Protects against <i>Streptococcus pneumoniae</i> and Influenza Virus Infection.	J Virol	88 (22)	13410-17	2014
Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, Oishi K	Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease.	Vaccine	32	1181-86	2014
Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K	Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice.	Vaccine	32	5607-13	2014
Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group	Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease.	Vaccine	32	1444-1450	2014
Ohkusa Y, Sugawara T, Arai S, Satoh H, Okuno H, Tanaka-Taya K, Oishi K	Short-term Prediction of the Incidence of Congenital Rubella Syndrome.	PLoS Currents Outbreaks	Oct 30. Edition 1	doi:10.371/currents.outbreaks.8c74272f4348781c5d01c81e6150c2f7.	2014
Nabae K, Satoh H, Nishiura H, Tanaka-Taya K, Okabe N, Oishi K, Matsumoto K, Hasegawa T	Estimating the Risk of Parvovirus B19 Infection in Blood Donors and Pregnant Women in Japan.	PLoS One	9(3)	E92519	2014
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	I43特別2	S57-S58	2014
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	65(2)	244-249	2014
Kasahara K, Komatsu Y, Koizumi A, Chang B, Ohnishi M, Muratani T, Mikasa K	Serotype 35B <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Japan, 2002-2012.	J Infect Chemother	20(3)	228-30	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saraya T, Kurai D, Ishii H, Ito A, Sasaki Y, Niwa S, Kiyota N, Tsukagoshi H, Kozawa K, Goto H, Takizawa H	Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus.	Front Microbiol	5	226	2014
Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H	Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutic implication.	Front Microbiol	5	410	2014
樽本憲人、金城雄樹、北野尚樹、渋谷和俊、前崎繁文、宮崎義継	全身性カンジダ症の増悪における iNKT 細胞の関与	Med Mycol J	55J	J115-J122	2014
Ueno K, Kinjo Y, Okubo Y, Aki K, Urai M, Kaneko Y, Shimizu K, Wang D, Okawara A, Nara T, Ohkouchi K, Mizuguchi Y, Kawamoto S, Kamei K, Ohno H, Niki Y, Shibuya K, Miyazaki Y	Dendritic cell-based immunization ameliorates pulmonary infection with highly virulent <i>Cryptococcus gattii</i> .	Infect Immun		doi:10.1128/IAI.02827-14	2015
渡邊麻利、鈴木博貴、西塚 碧、荒 友香、盛田麻美、佐藤千紗、土田文宏、武田博明	PMN-DHP により 2 度の特発性間質性肺炎急性増悪から救命し得た 1 例	エンドトキシン血症救命治療研究会誌	18	113-122	2014
Nishizuka M, Suzuki H, Ara T, Watanabe M, Morita M, Sato C, Tsuchida F, Seto J, Amemura-Maekawa J, Kura F, Takeda H	A case of pneumonia caused by <i>Legionella pneumophila</i> serogroup 12 and treated successfully with imipenem.	J Infect Chemother	20	390-393	2014
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	48	99-101	2014
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	19(3)	20-25	2014
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	東京小児科医学会会報	32(3)	91-95	2014
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	30(5)	47-51	2014
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	67(5)	356-360	2014
Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M	Contradiction between <i>in vitro</i> and clinical outcome: Intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant pneumococcal pneumonia.	J Infect Chemother	20(3)	199-207	2014
Higa F, Furugen M, Koide M, Karimata Y, Nabeya D, Iha Y, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Hokama A, Tateyama M, Fujita J	Clinical evaluation of high mobility group 1 protein in <i>Legionella pneumophila</i> pneumonia.	J Infect Chemother	20	289-292	2014
Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, Yoshinouchi T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M	Clinicopathological Findings of Four Cases of Pure Influenza Virus A Pneumonia.	Intern Med	53(12)	1333-42	2014
Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J	Implementation of bronchoalveolar lavage using a high-flow nasal cannula in five cases of acute respiratory failure.	Respir Investig	52(5)	310-4	2014
Haranaga S, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J	Rhinovirus Pneumonia in a Patient Infected with HIV.	Intern Med	53(17)	2027-8	2014
Kinjo T, Nabeya D, Higa F, Fujita J	Orange Sputum in a Patient with <i>Legionella pneumophila</i> Pneumonia.	Intern Med	53(17)	2029-30	2014
Haranaga S, Hirai J, Karimata Y, Fujita J	Haloed Centrilobular Sign: Early Diagnosis of Airway-invasive Aspergillosis.	Intern Med	53(19)	2259-60	2014
Haranaga S, Nakamura H, Higa F, Fujita J	Variety and Changeability of Pulmonary Aspergillosis.	Intern Med	53(20)	2409-10	2014
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	A study on the management of acute respiratory tract infection in adults.	Jpn J Antibiot	67(4)	223-32	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, Hara K, Naito Y, Koga N, Nishimura M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, Koga T	Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler who had preexisting Japanese encephalitis virus antibody.	Tropical Medicine and Health		[in press]	2015
Uemura Y, Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Hamada N, 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]	2015
Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N, 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
Seki M, Yoshida H, Gotoh K, Hamada N, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Watanabe H, Iida T, Tomono K	Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Respiratory Medicine Case Reports	12	13-15	2014
Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, 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
Qin L, Kida Y, Ishiwada N, Ohkusu K, Kaji C, Sakai Y, Watanabe K, Furumoto A, Ichinose A, Watanabe H	The relationship between biofilm formations and capsule in <i>Haemophilus influenzae</i> .	J Infect Chemother	20	151-156	2014
Hamada N, Hara K, Matsuo Y, Imamura Y, Kashiwagi T, Nakazono Y, Gotoh K, Ohtsu Y, Ohtaki E, Motohiro T, 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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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

IV. 研究成果の刊行物・ 別刷

2-2 院内で問題となる微生物と感染症

4) 輸入感染症

Point

- ①熱帯・亜熱帯地域では、マラリアやデング熱など蚊が媒介する感染症が存在するため、防蚊対策が重要である。
- ②海外旅行者が最も罹患する頻度が高い感染症は、経口感染による旅行者下痢症である。
- ③狂犬病は動物に咬まれることで発症し、いったん発症すればほぼ100%死亡するが、ワクチンによる発症予防が可能である。
- ④鳥インフルエンザ（H5N1 およびH7N9）のヒトへの感染が世界各地で報告されている。
- ⑤海外より帰国後の感染症患者の場合、渡航先の感染症流行状況や臨床症状をふまえて適切な院内感染対策をすることが重要である。

❖ はじめに

近年、わが国の海外渡航者数は増え続け、年間1,800万人以上に上っている。交通機関の発達がめざましい今日では、たとえ地球の反対側の地域であっても数日で行くことが可能となった。しかし、便利になった反面、人間の移動とともに病原体の移動も起こり、2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）や2009年のパンデミック（H1N1）2009のような世界規模の感染症が再び発生する可能性は高い。

感染症の場合、潜伏期があるため海外渡航先で感染し、帰国してから発症するケースも少なくない。また、ペットブームで世界各地から動物が輸入されてきており、これらがもつ病原体も感染症の原因となり得る。世界中には、日本にはない感染症が多く存在しており、飲食物が原因の旅行者下痢症やA型肝炎、ヒト-ヒトで感染するインフルエンザ、蚊の媒介によるマラリアやデング熱、性行為によるB型肝炎、外傷による破傷風、動物咬傷による狂犬病など、さまざまである（図）。渡航先で実際に罹患する日本人も増加傾向にあることから、渡航地で流行する感染症に対する情報収集や予防が大切である。

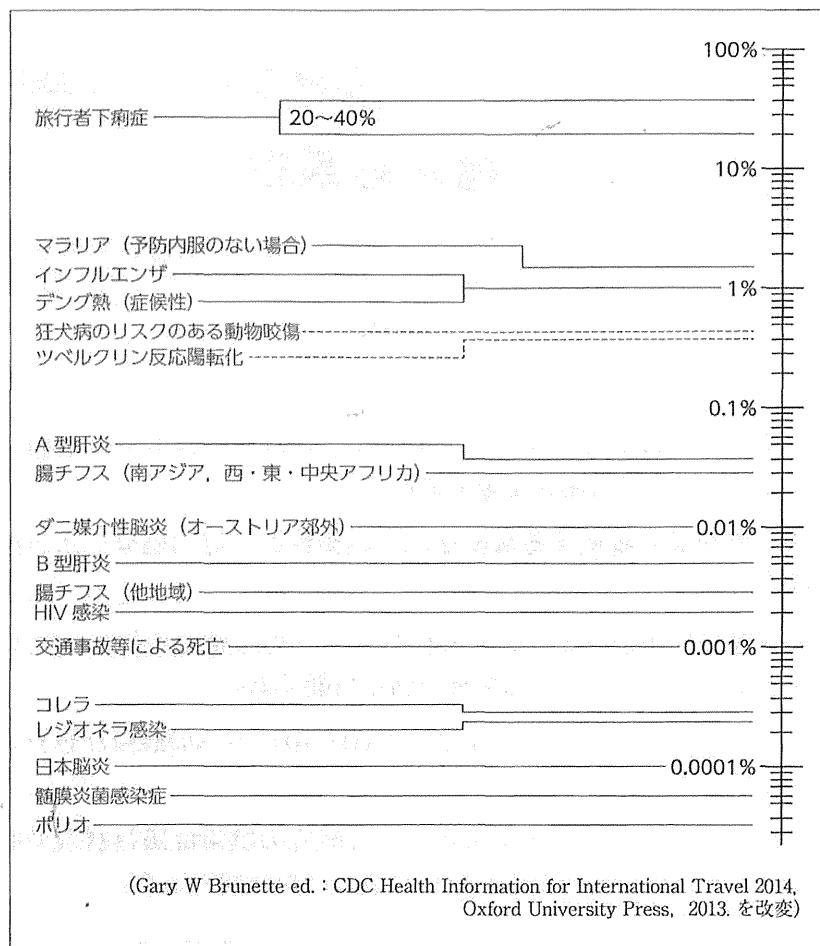


図 途上国への旅行者における各感染症の1カ月間の推定罹患率

❖ 節足動物が媒介する疾患

節足動物、特に蚊を介して感染する疾患には、マラリア、デング熱、日本脳炎、チクングニア、黄熱、ウエストナイル熱などがあるが、その中でもマラリア、デング熱は熱帯、亜熱帯地域で広く流行し、患者発生数も多いため十分な注意が必要である。

1. マラリア

マラリアはハマダラカが媒介する感染症であり、全世界で年間2億人以上が感染し、毎年65万人以上が死亡していると推定されている¹⁾。流行地域はアフリカ、アジア、中南米などの熱帯、亜熱帯諸国で、①熱帯熱マラリア、②三日熱マラリア、③四日熱マラリア、④卵形マラリア——の4種類があり、地域により流行する種類が異なる。

症状は発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛などである。熱帯熱マラリアは悪性マラリアとも

呼ばれ、治療の遅れなどにより重症化すると、意識障害、ショックや腎不全を伴う重症マラリアとなり、致命的になることもある。診断は十分な問診を行ったうえで、ギムザ染色による感染赤血球の確認が最も有用であるが、近年は抗原を検出する迅速検査やPCR検査も活用される。

流行地に行く際は、なるべく露出部分の少ない服装で、防虫スプレー、蚊帳あるいは蚊取り線香などを用いる防蚊対策が重要である。予防内服も状況によって考慮され、わが国ではメフロキンに加え、2012年よりアトバコン・プログアニルも使用可能となった。マラリアは針刺しにより感染することがあるため、医療従事者においては、医療行為や血液を扱う際に十分注意が必要である^{2,3)}。

2. デング熱

デング熱は、ネッタイシマカやヒトスジシマカが媒介するデングウイルスによる感染症である。東南アジア、アフリカ、中東をはじめ熱帯、亜熱帯地域に広く流行している。潜伏期間は3～14日（多くは4～7日）で、突然の発熱、関節痛、頭痛などで発症し、発熱後3、4日目に発疹がみられる。症状は通常3～7日程度で消失し、自然回復する。デング出血熱は、前述の経過をたどる患者の一部に起こり、解熱傾向の頃に出血傾向と血漿漏出を主症状とするもので、ときに致死的病態をたどる。

デングウイルス感染の診断には、発症後5日以内はRT-PCRや抗原の検出、7日以後は特異的IgM抗体の検出が有用である。予防法は防蚊対策のみであり、ワクチンは開発中であるが現時点では臨床応用されていない。治療も特異的な抗ウイルス剤はなく、対症療法が主体である。潜伏期間より帰国後に発症することもあり、針刺しにより感染することもあるため、医療行為や血液を扱う際には十分注意が必要である^{4,5)}。

◆ 経口感染による感染症

旅行者下痢症は海外旅行者が最も罹患しやすい疾患であり、その多くは経口感染によって引き起こされる腸管感染症である。病原体としては細菌、原虫、ウイルスなどがある。また、A型肝炎も飲食物での経口感染によって起こる、海外旅行者にとっては比較的発症頻度の高い疾患である。渡航地での飲食は必須であるため、経口感染は最も頻度の高い感染症である。

1. 細菌性腸管感染症

旅行者下痢症の中でも最も頻度が高く、病原性大腸菌、細菌性赤痢、コレラ、ピブリオ、サルモネラ、カンピロバクターなどがあげられる。中でも細菌性赤痢は集団発生を除けば約95%が海外渡航歴を有し、診断が遅れた場合は容易に二次感染する危険性があることを医療従事者は十分理解しておく必要がある²⁾。わが国で検出されるコレラも80%以上が海外渡航歴を有し、国内発症例では輸入された食品により感染するケースもみられる。

主症状は下痢であるが、重症の場合は1日10L以上に及ぶこともある。治療は脱水に対する水分・電解質の補給が主体となるが、ニューキノロン系、テトラサイクリンなどの抗生物質が使用される場合もある。細菌性腸管感染症の多くは適切な抗生物質の投与により改善するが、感染性の高い病原体の場合は院内で二次感染することもあるため、特に海外より帰国後の下痢症の場合は注意し、必要に応じて感染予防を十分に行ったうえで、個室管理や吐物・汚物の処理を行う必要がある。

2. 原虫性腸管感染症

発展途上国より帰国後、遷延化する下痢の場合に特に疑われ、ジアルジア症、アメーバ赤痢などがあげられる。治療はメトロニダゾールなどが用いられる。また、クリプトスポリジウム症も激しい水様性下痢と腹痛を主訴とする原虫性疾患であり、健康者が感染すると自然治癒するケースが多いが、免疫が低下した人が感染すると重症化することがあるので注意を要する。

3. ウイルス性腸管感染症

ウイルス性腸管感染症にはロタウイルスやノロウイルスがあげられる。特異的な治療はなく、輸液などの対症療法が主体となる。特に、近年ノロウイルスはわが国でも医療従事者の手指などを介した院内感染が大きな問題となっている。ノロウイルスの感染力は非常に強く、わずかなウイルスが口の中に入るだけで感染を起こす。ノロウイルスは消毒用アルコールに対し抵抗性があるため、擦式アルコール手指消毒では効果が低く、流水による十分な手洗いが勧められる。

❖ 外傷、動物咬傷により感染する疾患

外傷により感染する代表的な疾患としては破傷風があり、動物咬傷により感染する疾患としては狂犬病があげられる。2006年、フィリピンより帰国した日本人2名が狂犬病を発症して亡くなり、衝撃を与えた。日本では飼い犬に狂犬病ワクチンの接種を義務づけており、国内での狂犬病の発症は約50年間なかったが、世界的には狂犬病が存在する国のほうが圧倒的に多く、毎年多くの人が狂犬病で亡くなっている。

狂犬病はイヌだけでなく、ネコ、キツネ、アライグマ、コウモリなどの狂犬病ウイルスに感染した動物に咬まれることにより感染し、緩徐に増殖し、末梢神経から神経、脊髄、脳の順に侵入していく。覚えておかなければならないのは、狂犬病は治療法がなく、発症すればほぼ100%死に至る病気だが、ワクチンで予防可能な疾患であり、潜伏期間が通常1~3カ月と比較的長いため、動物に咬まれた後もワクチン接種は有効だということである⁹⁾。

❖ 接触、飛沫感染により感染する疾患

接触、飛沫感染による感染症は、病院内で容易に感染が拡大しやすい。2003年に世界的に大流行した新興感染症のSARSは当初、主として院内感染によって感染が拡大し、多くの医療従事者が感染した⁷⁾。幸いSARSはわが国では発生がなかったが、2009年に世界的に大流行したパンデミック（H1N1）2009は、わが国でも主として学校を中心に感染が広がり、季節性インフルエンザの流行が通常みられる冬ではなく、夏から秋にかけて大流行した。

近年、世界中で鳥インフルエンザ（H5N1およびH7N9）のヒトへの感染が発生しており、特に東南アジアでの発生例が多いため、地理的に近い本邦でも輸入感染症として注意が必要である。現時点ではヒト-ヒト感染は確認されていないが、元来インフルエンザは変異を起こしやすい。現在の病原性を保ったままヒト-ヒト感染を引き起こす新型インフルエンザが発生すると、SARSより病原性が強く、社会的により大きなダメージを引き起こす恐れがある。現時点では、鳥インフルエンザ（H5N1およびH7N9）が発生している国や地域で鳥がいる農場などに近寄らないことが重要であるが、これらの発生地域より帰国し、インフルエンザ様症状がある患者が来院した場合は、手洗いやマスクなどの接触・飛沫感染対策を徹底することが大切である。

❖ おわりに

海外旅行者が年々増加している状況下において、今後も輸入感染症は増加していくことが予想される。したがって病院内においても、海外より帰国後に感染症を発症している患者については、渡航先の感染症流行状況を考慮し、臨床症状もふまえて感染経路を推察し、適切な院内感染対策をすることが重要である。

（渡邊 浩）

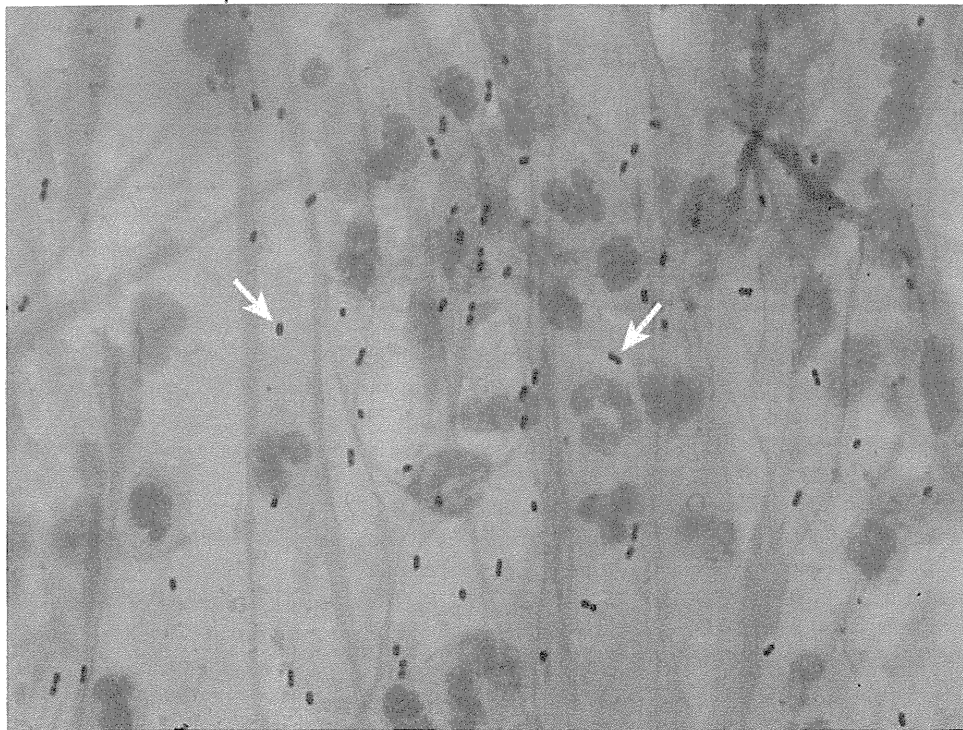
【文献】

- 1) Gary W Brunette ed. : CDC Health Information for International Travel 2014, Oxford University Press, 2013.
- 2) Hoepfich PD, Jordan MC, et al. ed. : Infectious Disease 5th ed., Lippincott Williams and Wilkins, 1994.
- 3) 水野泰孝 : マラリア. 小児科診療, 65 (12) : 2140-2144, 2002.
- 4) 秦亮, 渡邊浩 : デング熱. 診断と治療, 98 (8) : 1337-1343, 2010.
- 5) World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases : Dengue : Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition 2009, Geneva, 2009.
- 6) 日本渡航医学会 海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010作成委員会 : 海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010, 協和企画, 2011.
- 7) 渡辺浩 : SARS. 医学のあゆみ, 208 (1) : 53-56, 2004.

2. ペニシリン耐性肺炎球菌

肺炎球菌とは

肺炎球菌はグラム陽性双球菌であり，髄膜炎，中耳炎および肺炎などの主要な原因菌です。本菌はヒト，特に小児の鼻腔や咽頭に定着しやすく，その後の感染症発症につながるだけでなく，保育所や家庭内における兄弟間や親子間で伝播することが知られています。また近年ペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP）の増加，多剤耐性化が世界的な問題となっています。



肺炎球菌による気道感染患者の喀痰グラム染色
多数の好中球とその周囲にグラム陽性双球菌（矢印）を多数認めます。
（筆者提供）

耐性の定義

2008年にCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)のペニシリン感受性基準が改訂され、髄膜炎と髄膜炎以外に分類されました。髄膜炎の場合、ペニシリンGに対する最小発育阻止濃度 (MIC) 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 以下は感性 (PSSP), 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 以上の株を耐性 (PRSP) としますが、髄膜炎を除けば MIC が 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下の株は PSSP となり、4 $\mu\text{g/mL}$ が中等度耐性 (PISP), 8 $\mu\text{g/mL}$ 以上を PRSP としています。

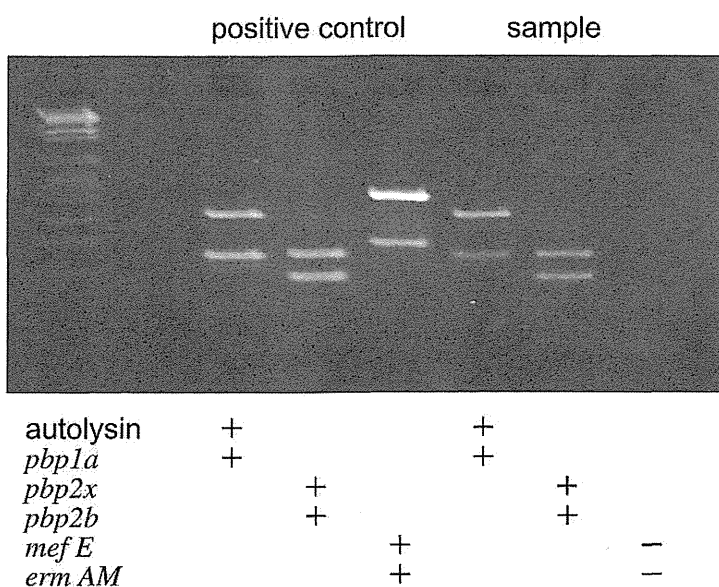
	感性 (PSSP)	中等度耐性 (PISP)	高度耐性 (PRSP)
髄膜炎でない場合	$\leq 2 \mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$
髄膜炎の場合	$\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$		$\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$

PSSP : penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*, PISP : penicillin-intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP : penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

(Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth informational supplement. CLSI/NCCLS, Wayne [PA], Document M100-S18, 2008 より引用改変)

PRSP の耐性機序

ペニシリンに対する耐性は、細菌の外膜層を構成するペプチドグリカンの生合成に関与するペニシリン結合タンパク (PBP) の変異によるものです。PRSP では、ペニシリンの標的である3種類のPBPs (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*) のすべてに変異がみられる場合が多いです。またペニシリン耐性菌はマクロライド耐性に関与する *erm AM* 遺伝子あるいは *mef E* 遺伝子のいずれかを保有している場合が多く、ときに両方を保有している場合もあります。これらの耐性遺伝子は右図のようにPCRで検出することができます。



PCR による耐性遺伝子検出

(筆者提供)