

インフルエンザの感染があった例はなかった（不明が1例あった）。直近1年間にインフルエンザワクチンを接種していた割合は3例（60.0%）で、1例（20.0%）は接種歴がなく、1例（20.0%）は不明であった。直近5年間にPCV13またはPPSV23接種歴のあった例はなく、不明が1例（20.0%）であった。2例（40.0%）が死亡し、2例（40.0%）が軽快した。1例（20.0%）は転帰不明であった。5例中2例の菌株の血清型は解析の結果 non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。残りの3株は現時点で解析中である。

D. 考察

肺炎球菌ならびにインフルエンザ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。高知県において平成27年度の10か月間にIPDは10例、IHDは5例届け出があった。平成27年の高知県の人口は73万人（平成22年度国勢調査より推計）、15歳未満は9.3万人と考えられている。15歳以上（ここでいう成人）の高知県人口は63.7万人と推定される。10か月間のデータであるが約1年と仮定した罹患率は成人人口10万人あたりIPDが1.57、IHDが0.78となる。全国での罹患率^{2, 3)} IPD（5歳未満6.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）と比較すると、IPDが少なくIHDが多い結果になった。IHDが人口の割に多い理由は不明であり一過性のものなのか継続的な調査が必要である。通常IHDの発生頻度はIPDの10分の1程度と考えられており、高知県において実際にはIPDはもっと発生していると思われる。おそらく肺炎球菌性肺炎と診断された症例の中にIPDが存在していると思われる。届け出が少ないことは血液培養の必要性や届け出の義務が周知されていないことを反映しているのではないだろうか。報告数は昨年（5例）より増加したが、今後も周知してゆく必要がある。

IPD、IHDの病型は従来の報告^{4, 5)} 同様、菌血症を伴った肺炎が多かった。従来から言われているようにICU管理、人工呼吸器管理になるような重症例が多く、死亡例もみられた。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の患者、HIV

感染、白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、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が言われている⁶⁾。今回の調査でも急性骨髄性白血病や多発性骨髄腫などの基礎疾患を有するものが見られ、あらためてリスク因子であることが確認された。喫煙例や飲酒歴、インフルエンザ感染、インフルエンザワクチン接種については関連性がないように思われたが、症例が少ないため症例を集めて解析する必要がある。

今回の解析で得られたIPDの血清型の肺炎球菌ワクチンカバー率はPCV7が0%、PCV13が12.5%、PPSV23が75.0%であった。近年、肺炎球菌ワクチンの小児への接種率の向上やPCV7からPCV13への切り替えによる集団免疫効果や、高齢者におけるPPSV23の定期接種化による血清型カバー率の低下、カバーされていない血清型の増加（serotype replacement）が国際的に言われている^{7, 8)}。症例数が少ないものの、高知県においても同様の傾向があるように思われた。さらに症例数を増やして検討する必要がある。

IPD10例の中にワクチン接種していたにもかかわらずIPDを発症した症例が2例ある。1例はPCV13を接種し4か月後に発症した症例、もう1例はPPSV23を接種し15か月後に発症した症例である。前者の血清型は11A/E（今回の解析上11Aと11Eは区別できない）でありPCV13ではカバーされていなかった。後者の血清型は35BでありPPSV23でもカバーされていなかった。今後このような症例が増加するのではないかと考えられた。

E. 結論

侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症は致命率の高い感染症であり免疫に影響を及ぼすような基礎疾患はリスク因子と考えられた。PPSV23カバー率は75.0%であった。高知県の症例数は少ないため今後のさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 荒川 悠, 宮本真太郎: 担癌患者における成人肺炎球菌菌血症症例の検討 第89回日本感染症学会総会・学術講演会 京都市, 2015年4月17日 感染症学雑誌89巻・臨時増刊号・P262・2015年
- 2) 荒川 悠, 窪田哲也, 谷口亜裕子, 横山彰仁: 好中球減少期に起こった *Streptococcus mitis* 菌血症の検討 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月17日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P343・2015年
- 3) 古後斗牙, 中間貴弘, 森本 瞳, 荒川 悠, 石田正之: Marfan症候群患者に生じた *Klebsiella pneumoniae* による細菌性髄膜炎の一例 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月15日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P241・2015年
- 4) 齋藤未来, 森本 瞳, 中間貴弘, 荒川 悠, 石田正之: 当院における *Bacillus sp.* によるカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) 5症例の検討 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月16日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P267・2015年
- 5) 中間貴弘, 荒川 悠, 森本 瞳, 石田正之: *Coryneform bacteria* が起炎菌となった肺炎4例の検討 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月16日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P269・2015年
- 6) 中野克哉, 石田正之, 荒川 悠: 抗菌薬適正使用における抗菌薬認定薬剤師の関わりについて - 実施症例からの検討 - 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月16日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P286・2015年
- 7) 中野克哉, 石田正之, 荒川 悠: 当院薬剤部でのLVFXの適正使用への取り組みと各細

菌の感受性の変化: 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月16日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P293・2015年

- 8) 安村伸枝, 中野克哉, 石田正之, 荒川 悠: 病棟担当薬剤師を中心にICTと連携した抗菌薬管理体制の構築 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 奈良市, 2015年10月17日 第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P336・2015年

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

参考文献

- 1) 成人市中肺炎診療ガイドライン (2007年版). 一般社団法人日本呼吸器学会
- 2) IASR 2014; 35: 179-181.
- 3) IASR 2014; 35: 229-230.
- 4) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. JAMA 2001; 285: 1729-1735.
- 5) Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults ≥ 65 years, United States, 2011. Open forum Infect Dis 2014; 1: ofu044.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

福岡県における成人の侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス

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。2015年4月～2016年1月の間に福岡県では27症例（菌血症を伴う肺炎18例、敗血症5例、菌血症を伴う髄膜炎4例）より肺炎球菌28株（血液由来27株、髄液由来1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は19A（5株）、35B（4株）であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ7.1%、35.7%、57.1%であった。27症例中少なくとも1例が早期に死亡した。

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し、かつPPV23導入後の肺炎球菌血清型の推移を追跡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を国立感染症研究所に輸送し、血清型などについて解析した。

C. 研究結果

2015年4月～2016年1月の間に福岡県では27症例（菌血症を伴う肺炎18例、敗血症5例、菌血症を伴う髄膜炎4例）より肺炎球菌28株（血液由来27株、髄液由来1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は19A（5株）、35B（4株）であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ7.1%、35.7%、57.1%であった。27症例中少なくとも1例が早期に死亡した。

D. 考案

肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率は以前に比べ明らかに低下しており、ワクチン導入後優位な血清型が変化していることが推察された。

E. 結論

PPV23の高齢者への定期接種の有効性についての解析や有意な血清型の推移、IPD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、経時的な解析が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yonezawa Y, Yahara K, Miura M, Hieda F, Yamakawa R, Masunaga K, Mishima Y,

- and Watanabe H. Risk factors for and circumstances of needlestick and sharps injuries of doctors in operating rooms: A study focusing on surgeries using general anesthesia at Kurume University Hospital, Japan. *J Infect Chemother*, 21: 837-841, 2015.
- 2) Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, and Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med*, 54: 459-464, 2015.
 - 3) 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*, 21: 296-301, 2015.
- ## 2. 学会発表
- 1) 1. Hara K. The N-terminal fragments of the PB2 and PA subunits severely inhibit a ribonucleoprotein (RNP) activity of influenza A virus. US/Japan Cooperative Medical Science Program: 18th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Bethesda, USA, 2016.1.14.
 - 2) Watanabe H. Infection control for a vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus outbreak in an advanced emergency medical service center. US/Japan Cooperative Medical Science Program: 18th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Bethesda, USA, 2016.1.13.
 - 3) 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁, 山崎一美, 常 彬, 大石和徳「成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布に関する疫学 (2013-2014年)」第19回日本ワクチン学会学術集会, 犬山, 2015. 11.14.
 - 4) 渡邊 浩「シンポジウム 4: ワクチン接種の実際, トラベラーズワクチン接種の考え方」第63回日本化学療法学会西日本支部総会・第58回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第85回日本感染症学会西日本地方会学術集会合同開催, 奈良, 2015.10.17.
 - 5) Sakai Y, and Watanabe H. Successful infection control for a vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus outbreak in an advanced emergency medical service center. Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)/International Congress of Chemotherapy and Infection (ICC) 2015. San Diego, USA, 2015.9.18.
 - 6) 渡邊 浩「シンポジウム 2, 熱帯病 2: 細菌性疾患, 輸入感染症としての細菌性疾患」第19回日本渡航医学会学術集会, 東京, 2015.7. 25.
 - 7) 渡邊 浩「ランチョンセミナー 1, 海外渡航者における予防接種-特に飲食物関連の感染症を中心に」第19回日本渡航医学会学術集会, 東京, 2015.7.25.
 - 8) 岩橋 潤, 渡邊 浩「肺炎球菌バイオフィルムに対する抗菌薬の単剤使用および二剤併用の殺菌効果比較」第29回日本バイオフィルム学会学術集会, 蒲郡, 2015.7.10.
 - 9) Uemura Y, Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Hamada N, and Watanabe H. The N-terminal fragments of the PB2 and PA subunits severely inhibit a ribonucleoprotein (RNP) activity of influenza A virus. Negative Strand Virus Meeting. Siena, Italy, 2015.6.14-19.
 - 10) Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. Identification of amino acids critical for polymerase activity in the N-terminal region of the PB2 subunit of influenza virus RNA polymerase. Negative Strand Virus Meeting. Siena, Italy, 2015.6.14-19.
 - 11) Watanabe H. Infection control for needlestick and sharps injuries. Joint

Meeting of the 24th National Conference on Healthcare-associated Infection Control of Chinese Preventive Medicine Association (CPMA) and the 11th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Xian, China, 2015.6.5.

3. 著書, 総説

- 1) 渡邊 浩「特集/急増する肺炎死亡とその対策, 耐性菌の現状と対策」臨牀と研究 92: 1571-1574, 2015.
- 2) 渡邊 浩「特集: 成人の予防接種はどうあるべきか? - 予防医療推進の観点から -, 種々

の状況下における予防接種のあり方, 海外渡航時に必要なワクチン-短期滞在者-」診断と治療 103, 1475-1479, 2015.

- 3) 渡邊 浩「I章, 総論7. 海外渡航者に対する予防接種(成人)」予防接種の現場で困らない, まるわかりワクチンQ&A, 日本医事新報社(東京), 59-64, 2015.

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

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：藺牟田 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 2015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）患者数は0人だった。成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は15人みられ、菌血症4人、菌血症を伴う肺炎6人、髄膜炎5人で、死亡が2人だった。菌株を確保できた13株の血清型は、PPSV23タイプ10株（うちPCV13タイプ8株）、非ワクチンタイプ3株とワクチンタイプが比較的多かった。ワクチン接種後の発症はなかった。65歳以上の患者は10人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は2.2だった。

A. 研究目的

2015年の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）の人口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。

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240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、了承が得られた細菌検査室からは、研究分担者に直接菌株が送られ、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（シーケンスタイプ）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うこととした。

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ネットワーク」（214名、67施設）を基盤に、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、

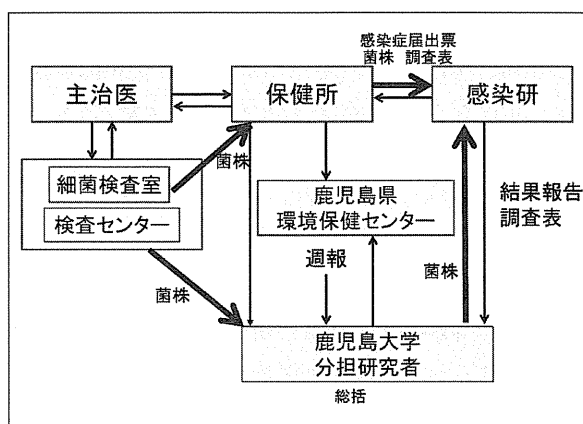


図1 鹿児島県の研究体制

表1 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者と菌株情報 (2014年1月～12月)

番号	月	地域	年齢	性	診断名	血清型	type	ST	PC-MIC	転帰	基礎疾患	PPSV23
1	1	大島郡	70代	M	菌血症+肺炎	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03	死亡	心疾患	不明
2	1	大島郡	70代	F	髄膜炎	15A	non-PPSV 23	63	2	軽快	あり	なし
3	1	鹿児島市	60代	M	菌血症+肺炎	14	PCV13/PPSV 23	2922	0.06	不明	糖尿病	なし
4	2	大島郡	50代	M	菌血症+肺炎	10A	PPSV23	new	0.03	軽快	なし	なし
5	2	霧島市	30代	M	菌血症+肺炎	19A	PCV13/PPSV 23	3111	0.5	軽快	なし(酒多飲)	なし
6	2	伊佐市	80代	F	髄膜炎	19A	PCV13/PPSV 23	3111	1	軽快	なし(酒多飲)	なし
7	3	奄美市	50代	F	菌血症+肺炎	18C	PCV7/PPSV 23	4876	≤0.015	軽快	なし	なし
8	5	奄美市	90代	M	菌血症+肺炎	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03	軽快	悪性腫瘍	なし
9	5	鹿児島市	40代	M	髄膜炎	23A	non-PPSV 23	338	0.25	軽快	なし	なし
10	5	鹿児島市	60代	F	菌血症	38	non-PPSV 23	6429	0.03	軽快	皮膚筋炎	なし
11	6	鹿児島市	50代	M	髄膜炎	10A	PPSV23	1263	0.03	軽快	なし	なし
12	8	鹿児島市	90代	M	菌血症	-	-	-	-	軽快	-	なし
13	8	始良市	70代	M	髄膜炎	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03	死亡	なし	不明
14	10	鹿児島市	70代	M	菌血症	3	PCV13/PPSV 23	5234	0.03	軽快	なし	なし
15	12	霧島市	70代	M	菌血症	-	-	-	-	-	なし(酒多飲)	不明

届出状況の把握と研究の総括を行っている。なお、本研究は感染研の倫理委員会で承認を得て行った。

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

2015年のIHD患者は0人だった。

表1に2015年の成人IPD患者と原因菌株の情報を示す。年齢は30～90代、菌血症4人、菌血症を伴う肺炎6人、髄膜炎5人で、死亡が2人みられた。基礎疾患は5人(33%)で確認できたが、他にもアルコール多飲者が3人みられた。65歳以上の患者は10人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は2.2だった。

菌株を確保できた13株の血清型は、PPSV23タイプ10株(76.9%)、うちPCV13タイプ8株(61.5%)、非ワクチンタイプ3株(23.1%)だった。ワクチン接種後の発症はなかった。

D. 考察

2014年のIHDは4人だったが、2015年はゼロとなった。減少の原因は不明だが、IPD患者数は減少していないため、血液培養検査の頻度が低くなったためではないと考える。高齢者のIHDのリスクについても引き続き啓発し、全数調査の

れないようにサーベイランスを徹底する必要がある。

2014年のIPD 11人に比べて、2015年は4人増加し15人だった。2人で、菌株の確保ができなかった。発生動向調査の報告をもとにしているため、報告を受けた時点ですでに外注先の検査センターで菌株が廃棄されていたことがその原因である。病院に細菌検査室が設置されている場合は、検査技師の協力が得られやすいが、外注の場合の菌株確保が今後の課題である。

小児の血清型置換(serotype shift)が成人にも及んでおり、PPSV23に含まれないタイプによるIPDが成人でも増加している状況にあったが、2015年は2014年に比べて非ワクチンタイプが比較的少なかった。今回の結果は、成人におけるPPSV23ならびにPCV13接種の意義を啓発する点で意味深いと考える。今後も血清型の推移をみていくことが重要である。

E. 結論

2014年に比べて、2015年はIHDが減少、IPDは15人とやや増加した。65歳以上のIPDの罹患率は2.2だった。IPD原因菌の血清型は、2014年に比べてワクチンタイプが多かった。肺炎球菌は2株が確保できず、外注の検査センターでの菌株確保が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西 順一郎. Hib・肺炎球菌ワクチンの普及は抗菌薬適正使用を促進する. 日本小児臨床薬理学会雑誌 28(1): 43-46, 2015
- 2) 西 順一郎. Hibワクチン Q51~53 まるわかりワクチンQ&A. 中野貴司編, p204-212 日本医事新報社 東京, 2015年4月
- 3) 西 順一郎. Hibワクチン・肺炎球菌ワクチン 特集 小児感染症2015-小児感染症のマネジメント-. 小児科臨床 68(12): 2637-2642, 2015
- 4) 西 順一郎. 予防接種の安全性と有効性. 今日の治療指針 p276-278 医学書院 東京, 2016年版1月1日
- 5) Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, Wakiguchi H, Maeda A, Oda M, Ishiwada N, Saitoh A, Oishi T, Hosoya M, Togashi T, Oishi K, Ihara T. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine. 33(45): 6054-6060, 2015

2. 学会発表

- 1) 藺牟田直子, 徳田浩一, 川村英樹, 常 彬,

石岡大成, 西 順一郎. 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. 第89回日本感染症学会総会・学術集会 京都市, 2015.4.16-17

- 2) 西 順一郎. 侵襲性細菌感染症のワクチンによる制御. 第118回日本小児科学会学術集会 教育セミナー23 大阪, 2015.4.19
- 3) 西 順一郎. 乳幼児ワクチンで変わる小児感染症診療-Hib・肺炎球菌・ロタウイルス-. 第26回日本小児科医学会総会フォーラム ランチョンセミナー 別府市, 2015.6.13
- 4) 西 順一郎. 保育施設で必要なワクチンの効果と課題-ヒブ・肺炎球菌・ロタウイルスなど-. 第21回日本保育保健学会 in 鹿児島ランチョンセミナー 鹿児島市, 2015.10.18
- 5) 西 順一郎. インフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症-ワクチン普及後の課題-. 第48回日本小児呼吸器学会ランチョンセミナー 3 倉敷市, 2015.10.23

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 成人の重症肺炎は、肺炎球菌、レジオネラなどによるものが多いものの、これらの細菌以外にもウイルスも起炎病原体として重要である。成人重症肺炎のサーベイランスを実施するためには、まず重症肺炎の起炎菌を正確に捉えるシステムを構築する必要がある。従来の起炎菌同定法に加えて、多数の病原体を検出できる multiplex PCR、および未知の病原体を検出するメタゲノム解析を実施できる体制を構築し得た。

A. 研究目的

沖縄県はアジアの玄関口として世界中の人々が交錯する観光立県で常に様々な感染症が流入してくる危険性がある（図1）。韓国で起きたMERS感染症に象徴されるように、感染症防疫の失策による風評被害や産業へのダメージは計り知れない。このため感染症の侵入に対して迅速な診断体制と対策を講じる感染症研究拠点の構築が急務である。

感染症対策の基本はまず病原体を同定することであり、未知の病原体を含めた様々な病原体に対峙するためには、最新のゲノム解析技術が必須である。沖縄県では既に次世代シーケンサーが導入されオンサイトでのゲノム解析が可能となっていることから、メタゲノム解析技術を沖縄県におい

て展開し、既知の感染症だけでなく未知の感染症に対しても対応可能な感染症診断システムを構築してきた。本研究の目的は、沖縄県内の感染症の迅速診断および対策立案に資する感染症研究拠点の基盤形成を事業の柱とする。

最終的な達成目標として、沖縄県民に感染しうる様々な感染症に対応しうる次世代ゲノム解析技術を応用した感染症診断システムを構築することを目的としている。

B. 研究方法

感染症診断の第一歩はグラム染色による検鏡であり、培養検査にて菌種を同定することができれば、さらに数日後に薬剤感受性結果が判明する。しかし、臨床上重要なマイコプラズマやレジオネラといった非定型病原体、そしてウイルスはグラム染色では観察できず、また通常の培養検査では同定できない。いくつかの呼吸器ウイルスでは迅速抗原検査が利用可能であるが、一部の迅速検査は感度が低いことが問題であり、その他の多くの呼吸器ウイルスについては臨床現場では診断する術がないのが現状であった。新型インフルエンザやMERSコロナウイルスなどの新種ウイルス、あるいはまだ人類が把握していない未知のウイルスであってもオンサイトで迅速に同定できる新しい検査システムの確立が求められている。琉球大学医学部附属病院第一内科（以下、当科）は



図1

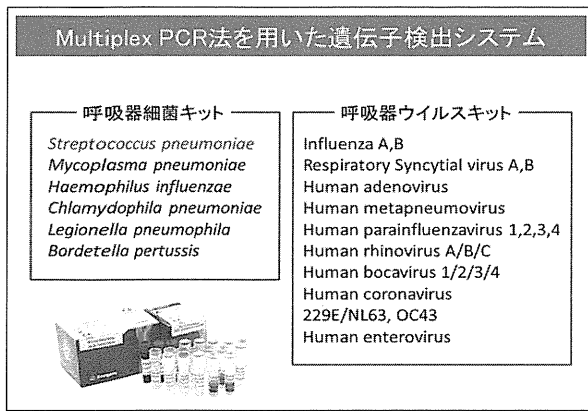


図2

multiplex PCRを臨床の現場で積極的に使用することで、従来法では診断が不可能であった多くの感染症症例の診断を行っている（図2）。

本研究ではmultiplex PCRによる呼吸器感染症診断の有用性を実証するため、沖縄県内の医療機関と共同で大規模な臨床研究を実施し、multiplex PCRが感染症診療に与えるインパクトについて検討を行う。また、multiplex PCRでは検出できない病原体を拾い上げるため、得られた臨床検体は次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析を行う。

（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

まずはmultiplex PCRを活用することでこれまで診断できていなかった、多くのウイルス性肺炎を診断することが可能となった（図3）。

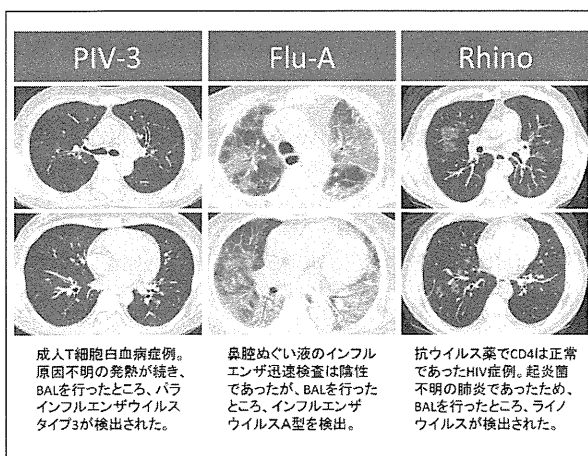


図3

年齢・性別	混合感染	血清抗体価 (PA法) シングル ペア	マクロライド耐性に関わる遺伝子変異
18才・男性	(-)	< 40 320	2063 A→G
47才・男性	NT	NT NT	(-)
26才・女性	(-)	320 NT	(-)
30才・女性	(-)	< 40 NT	(-)
17才・男性	(-)	40 NT	2063 A→T
42才・女性	(-)	80 160	(-)
23才・男性	(-)	64* 256*	(-)

(NT; not tested, *CF法)

図4

またマイコプラズマ肺炎においては、multiplex PCRにより確定診断を可能にするとともに、得られたDNAを用いて、マクロライド耐性遺伝子の有無も確認することが可能となった（図4）。

呼吸器感染症の病原体をターゲットにしたメタゲノム解析を鼻腔スワブで得られた56検体で行なった。多くはmultiplex PCRによる病原体探索結果と一致を示した。しかし2検体において、multiplex PCRでは検出されていなかったインフルエンザBウイルスとパルボウイルスを検出した。

D. 考察

上述した目的の達成に向け、当科がこれまで行ってきたmultiplex PCRを沖縄県内の医療機関が広く利用できるようにし、その有用性を明らかにしてきた。また沖縄県内の基幹病院に呼びかけ、肺炎などの呼吸器感染症患者を対象とした大規模臨床研究を展開していくことが可能となった。各病院から集められた臨床検体をmultiplex PCRを用いて検査し、その結果は即座に医療現場へ還元される。Multiplex PCRに加え、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析も行い可能な限り原因微生物の特定に努める。従来法では肺炎患者の約3割は原因不明とされてきたが、最先端の診断技術によりもっと高率に原因を特定することができるはずである。さらに観光立県の沖縄県には、東南アジアをはじめ、様々な地域から観光客が集まることから、同時に様々な新興・再興感染症が入ってくる可能性がある。前述した技術が確立され、広く活用されるようになれば、これらの感染症の診断も可能となり、県民を守るこ

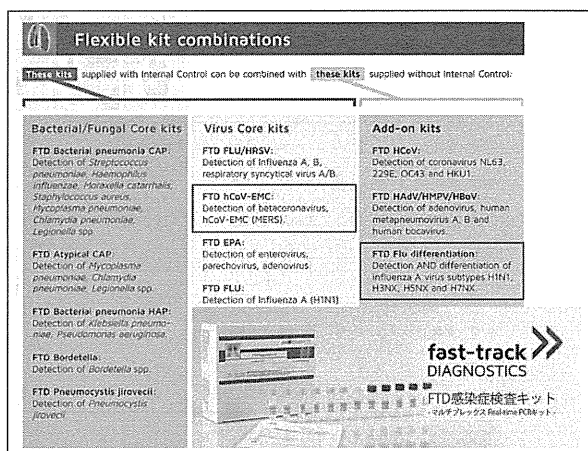


図5

とも直結すると考える。現在、理化学研究所との共同研究でより簡便な迅速診断法を開発中であり（図5）、オーダーメイドの感染症診断を可能にしたい。

E. 結論

成人の重症肺炎を対象に、肺炎球菌、インフルエンザ菌などの細菌のみならず、ウイルスも含めた迅速感染症診断を確立しつつある。さらに未知の病原体に対してはメタゲノム解析を実施できる環境を整えた。現在、新興感染症を含めたオーダーメイドの感染症迅速診断の開発を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Interleukin-17A in Legionella pneumonia: a retrospective study. Higa F, Haroon A, Iha Y, Tasato D, Nakamura H, Kinjo T, Tamayose M, Furugen M, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Jpn J Infect Dis. 2015; 68 (2): 148-50.
- 2) Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with cervical cancer. Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Intern Med. 2015; 54 (1): 83-7.
- 3) Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. Tamayose M, Fujita J, Parrott G, Miyagi K, Maeshiro T, Hirata T, Higa F, Tateyama M, Watanabe A, Aoki N, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Hori S, Kohno S. J Infect Chemother. 2015; 21 (6): 456-63.
- 4) Early stages of hyaline membrane formation detected in alveolar mouths in diffuse alveolar-damage-associated diseases: a detailed immunohistochemical study. Ohtsuki Y, Fujita J, Yoshinouchi T, Enzan H, Iguchi M, Lee GH, Furihata M. Int J Surg Pathol. 2015; 23 (7): 524-30.
- 5) Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma treated with mogamulizumab. Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, Tomoyose T, Nakachi S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Taira N, Fujita J, Yoshimi N, Fukushima T, Masuzaki H. J Infect Chemother. 2015; 21 (11): 820-3.
- 6) Falciparum malaria incidentally pretreated with azithromycin. Shibahara D, Kinjo T, Nishiyama N, Kami W, Nabeya D, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Shinzato T, Toma H, Kishimoto H, Fujita J. Intern Med. 2015; 54 (19): 2513-6.
- 7) Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection, human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: a 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan. Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Am J Trop Med Hyg. 2015 Nov 30. pii: 15-0556.
- 8) Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis. Nahar S, Iraha A, Hokama A, Uehara A, Parrott G, Ohira T, Kaida M,

Kinjo T, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Fujita J. World J Gastroenterol. 2015; 21 (44): 12667-75.

2. 学会発表

- 1) The epidemics of influenza in Okinawa and the clinical role of anti-influenza drugs including peramivir. Fujita J. Now and Then: Updated Profile of Flu Battle. The 7th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (March 26-29, 2015, Taipei, Taiwan)
- 2) Nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus in adult hemato-oncology unit. Nabeya D, Kinjo T, Uehara A, Parrott G, Shibahara D, Karimata Y, Nahar S, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Moto-Oka D, Nakamura S, Fujita J. ATS 2015 (May 15-May 20, 2010, Denver, USA)
- 3) Cooperative activities supporting system of *Legionella* infection control in the

shower water of hospital bathrooms. Owan T, Kunishige R, Tomisima M, Mukatake S, Kuda T, Koide M, Tateyama M, Higa F, Fujita J. 第14回東アジア感染制御カンファレンス (2015年11月12-13日, 福岡市, 福岡)

- 4) A case of meningococcal pneumonia promptly diagnosed by MALDI TOF-MS; the utility of MALDI-TOF MS as a tool of infection control. Hirai J, Kinjo T, Tome T, Ishibashi K, Arakaki M, Uechi K, Nakamatsu M, Nakasone I, Owan T, Fujita J. 第14回東アジア感染制御カンファレンス (2015年11月12-13日, 福岡市, 福岡)

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

成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率についての検討

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：友廣 真由美（長崎県上五島病院）
小森 一広（長崎県上五島病院）

研究要旨 長崎県の離島において population-based の成人の肺炎および侵襲性肺炎球菌感染症 (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月から登録開始、2015年12月31日までに447例の肺炎が登録された。平均年齢81才（18～103才）、男性238例（53.2%）。このうち肺炎球菌性肺炎は73例（16.3%）であった。平均年齢83.2才（45～103才）、男性27例（37.0%）。このうち1例（1.4%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.8、85才以上：14.3となり、65才以上から上昇を認めた。また16例の肺炎球菌性の血清型が確認された。3型が最も多く5例（うち1例がIPD）、6A型2例、11A/E型3例、19A型1例、22F型2例、34型1例、35B型2例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で68.8%、PCV13で50%、PCV7で0%であった。

A. 研究目的

成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases: IPD) と肺炎球菌性肺炎 population-based の罹患率および起因菌としての割合は不明である。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、空路はなく航路のみ。高速船で1時間半、フェリーで2時間半を要し、就航率は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、上五島病院（186床）のみである。このような状況における肺炎の population-based study は、障害は少なくリアルワールドに近いと考える。我々の研究の目的は肺炎球菌性肺炎、さらには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3年目を迎えているが、2015年12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) 間質性肺炎や薬物吸引による化学性肺炎の患者、2) 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対して行った。

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。培養に菌株が得られれば血清型の同定を行った。

登録は2013年9月1日から開始。2015年12月31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症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。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて

秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 登録症例の背景

2013年9月1日から2015年12月31日までの全登録症例は447例であった。447例の背景を表1に示す。

表1 全登録例の患者背景

症例	447例
男 n (%)	238例 (53.2%)
平均年齢	81才(18~103才)
市中肺炎 n (%)	204例 (45.6%)
医療介護関連肺炎	243例 (54.4%)
入院加療 n (%)	342例 (76.5%)
肺炎球菌性肺炎	73例 (16.3%)
侵襲性肺炎球菌感染症	1例 (0.2%)
担癌症例 n (%)	35例 (17.0%)
死亡 n (%)	76例 (11.0%)

2) 全登録症例の月別罹患患者数

図1に全登録症例の月別罹患患者数を示す。冬季シーズンにピークを認めた。肺炎球菌性肺炎の

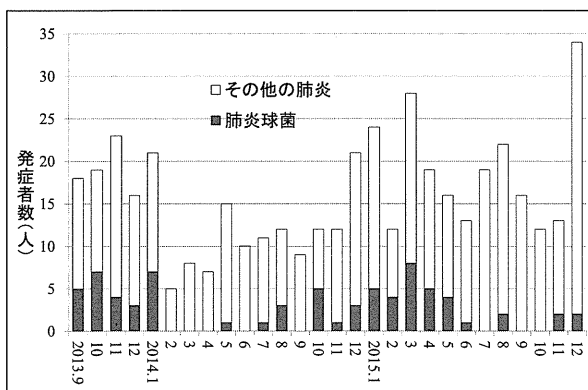


図1 全登録例447例の月別発症数

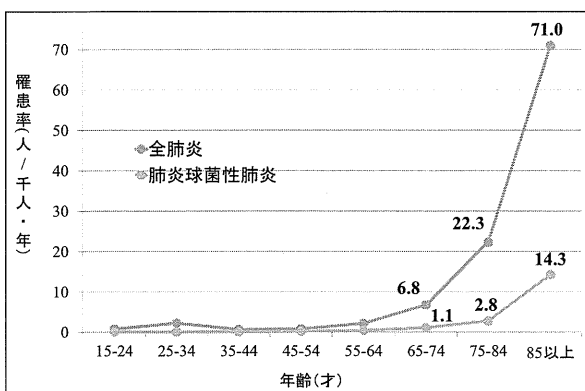


図2 年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率

罹患率もほぼ同様の動向を認めた。

肺炎球菌性肺炎の年齢階級別の罹患率を図2に示す。65~74才で1.1、75~84才で2.8、85才以上で14.3であった。65才以上から上昇を認めた。

3) 肺炎球菌性肺炎の背景と血清型

起因菌が肺炎球菌であった73例の背景因子を表2に示す。

表2 肺炎球菌性肺炎症例73例の背景

症例	73例
男 n (%)	27例 (37.0%)
平均年齢 (才)	83.2(45~103)
市中肺炎 n (%)	29例 (39.7%)
医療介護関連肺炎	44例 (60.3%)
入院加療 n (%)	57例 (78.1%)
喀痰培養陽性	27例 (37.0%)
尿中肺炎球菌抗原陽性	67例 (91.8%)
血液培養陽性	1例 (1.4%)
侵襲性肺炎球菌感染症	1例 (1.4%)
担癌症例 n (%)	4例 (5.5%)
死亡 n (%)	6例 (8.2%)

喀痰・血液にて菌株が得られた16例について血清型を確認した。その結果と背景を表3に示す。最も多い血清型は3型で5例であった。23価肺炎球菌ワクチン非カバー型である、6Aは2例、34型は1例、35B型は2例の計5例であった。カバー率は68.8%であった。13価肺炎球菌ワクチンの非カバー型は、11A/E型が3例、22F型が2例、34型が1例、35B型が2例の計8例。カバー率は50%であった。接種歴が有する症例は4例でいずれも23価肺炎球菌ワクチンだった。このうち非カバー型は6Aの1例であった。残り3型1例と22F型2例はカバー型であった。

表3 肺炎球菌性肺炎16例の血清型と患者背景

年齢	性別	診断	血清型	血液培養	ADL	PPSV23 接種歴	ADROP	転機
75	男	NHCAP	3	-	自立	-	4	軽快
79	男	CAP	3	-	自立	+	3	軽快
81	女	NHCAP	3	+	自立	-	3	軽快
86	女	NHCAP	3	-	寝たきり	-	3	軽快
87	女	NHCAP	3	-	寝たきり	-	1	軽快
62	女	CAP	6A	未施行	自立	-	0	軽快
70	女	CAP	6A	未施行	自立	+	0	軽快
45	女	CAP	11A/E	-	軽介助	-	1	軽快
72	男	CAP	11A/E	-	自立	-	3	軽快
84	女	NHCAP	11A/E	-	車椅子	-	3	軽快
85	女	NHCAP	19A	-	車椅子	-	3	軽快
87	男	CAP	22F	-	車椅子	+	4	死亡(老衰)
103	女	NHCAP	22F	-	寝たきり	+	3	軽快
77	女	CAP	34	未施行	自立	-	1	軽快
59	男	CAP	35B	未施行	自立	-	0	軽快
87	女	NHCAP	35B	-	寝たきり	-	3	軽快

D. 考察

離島における population based study で成人の肺炎の罹患率、起因菌の同定を行い、肺炎球菌性肺炎および IPD の罹患率を明らかにしていくことが、本研究の目的である。ひいては肺炎球菌ワクチンの定期接種化後のワクチン効果をモニタリングできる国の仕組み造りに繋げられることも想定している。

当該地域の2013年10月1日現在の人口は21,716人である。65歳以上の高齢者人口は7,333人と国内と比較して高齢化が進んだ自治体である。我が国の将来の高齢化率を考えれば、この地域における肺炎の population based study は、将来の日本の肺炎対策に有用なモデルとなると期待される。

447例の肺炎登録で、肺炎球菌性肺炎は73例(16.3%)であった。このうち IPD まで至った症例は1例、1.4%というのが今回の結果である。

今後も観測を継続して肺炎球菌性肺炎の経年的発生動向を明らかにし、肺炎球菌ワクチンのカバー率を評価する。さらにはインフルエンザ発症との関連性を明らかにしていく。

E. 結論

- 1) 全登録症例447例中、肺炎球菌性肺炎は73例(16.3%)であった。
- 2) 肺炎球菌株血清型は、PPSV23のカバー率は68.8%、PCV13は50%、PCV7は0%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 友廣真由美, 山崎一美, 岸川孝之, 山川大介, 井上重宏, 小森一広, 常 彬, 大石和徳, 八坂貴宏. 成人の肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の罹患率についての検討 (population based study). 2016.2.27, 第10回病院総合診療医学会

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

成人の重症肺炎サーベイランス構築および上五島地域における2014/15 シーズンのインフルエンザウイルスAH3型の分子疫学に関する研究

研究分担者：木村 博一（国立感染症研究所感染症疫学センター）
研究協力者：松本 文昭（長崎県環境保健研究センター）
佐々木 佳子（群馬県衛生環境研究所）
松島 勇紀（川崎市健康安全研究所）
山崎 一美（国立病院機構長崎医療センター）
小森 一広（長崎県上五島病院）
長澤 耕男（国立感染症研究所感染症疫学センター）
野田 雅博（国立感染症研究所感染症疫学センター）
倉井 大輔（杏林大学医学部附属病院呼吸器内科）
皿谷 健（杏林大学医学部附属病院呼吸器内科）
石井 晴之（杏林大学医学部附属病院呼吸器内科）
滝澤 始（杏林大学医学部附属病院呼吸器内科）

研究要旨 2014/15シーズンの上五島地域におけるインフルエンザウイルスAH3型（hemagglutinin 1（*H1*）遺伝子）の系統解析を基盤とした分子疫学解析を行った。分子系統解析には、時系列系統解析（Bayesian MCMC法）を用いた。また、Positive selection解析とH1蛋白の構造解析も行った。その結果、調査シーズンに流行したAH3型は、2系統（lineage）に分類され、さらに多数のクラスターを形成していた。また、各系統の株の詳細な解析により、各地域で流行していたAH3型の時系列的な伝搬が明らかになった。さらに、*H1*遺伝子解析部位の進化速度はきわめて速く（ 1.04×10^{-2} substitutions/site/year）、当該シーズンに使用されていた同亜型のワクチン株のH1蛋白に複数のアミノ酸置換が見られた。以上のことから、調査期間中、上五島地域においては、2系統の遺伝学的に多様なAH3型が流行していたことが示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザは、重症肺炎を含む急性呼吸器感染症の原因であり、冬季の主要な超過死亡率の一因である^{1, 2)}。

毎年、複数の季節性インフルエンザウイルス（AH1型、AH3型あるいはB型）が流行しているが、その中でもAH3型は、過去50年間ほとんどのシーズンで主要な流行型となっている²⁾。

長崎県南松浦郡上五島町は、同県五島列島の中

通島・若松島とその周囲の島を町域する人口約2.2万人の自治体であり、本土と約50km離れているため、本土、中国や韓国との人的交流によって、インフルエンザの流行が起こることが推察される。したがって、詳細な本疾患患者の臨床データとウイルス学的な所見が得られれば、詳細な分子疫学調査が可能であると思われる。そこで、本研究においては、2014/15シーズンに流行したAH3型のhemagglutinin 1（*H1*）遺伝子塩基配列と同型が検

出された詳細な患者情報を基盤とした本疾患の分子疫学解析を行った。

B. 研究方法

1. 対象患者：

本研究は、上五島における唯一の病院である長崎県立上五島病院を2014/15シーズンに受診し、臨床所見および迅速インフルエンザウイルス検査キットにより同ウイルスが検出された患者を対象とした。文書にて研究内容を説明し、同意の得られた986人を対象とした。本研究においては、ウイルスが検出された患者のうち、同シーズンの主流行型であるAH3型が検出された例を対象とした。同じ地域・同じ集団での初発例、流行ピーク時の症例、流行収束時の症例および孤発例を選択した結果、237例が本研究の対象となった。

なお、本研究のプロトコールは、上五島病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている。

2. AH3型H1遺伝子解析法

対象患者の臨床検体から、ウイルスRNAの抽出を行い、Inf 3F-S2 (GATTATGCCTCCCTTAGGTCA)、Inf 3R-S (CTTA ACTATTGTCCAA TAGAT) をプライマーとして、既報に従い、H1遺伝子領域 (363bp) のRT-PCRを行った³⁾。得られたアンプリコンは常法に従い、ダイレクト

シーケンスを行った³⁾。得られた塩基配列から、100%塩基配列が一致し、かつ、各地域・集団での初発例および最終発症例ではない症例を除外した。その結果、臨床株64株に参照株としてワクチン株4株 (2004/05、2007/08、2009/10、2014/15シーズン) を加えた、計68株を今回の研究対象とした。時系列分子系統樹解析には、Bayesian Markov chain Monte Carlo (MCMC) 法を用いた。本系統樹の作成においては、事前にmodel testを行い、最適化した条件下で系統樹を作成した。また、並行してPositive selection解析およびH1蛋白の構造解析も行った。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴

対象症例は64例 (男性34例、女性30例) で、年齢 (平均値±標準偏差) は25.3±24.6歳であった。その中には、死亡例 (1例)、呼吸不全での入院例 (1例) も含まれていたが、ほとんどは入院を必要としない軽症例であった。

2. 時系列系統解析結果

分子系統解析の結果、上五島の2014/15シーズンでは、2系統 (Lineage 1あるいは2) のAH3が流行していたことが明らかとなった (図1)。また、各系統の患者在住地域、時系列的な患者発生

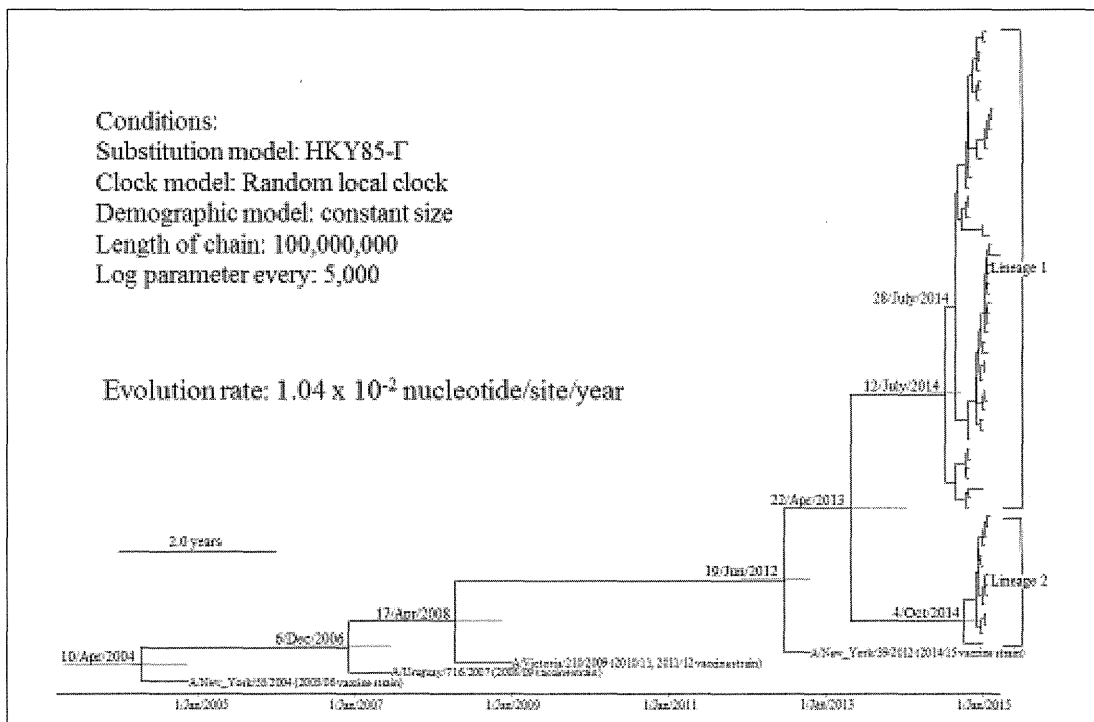


図1 AH3 H1遺伝子時系列系統解析樹 (MCMC法)

データ、MCMC法による系統解析および検出されたAH3の塩基配列を詳細に解析した結果、島内での時系列的な伝播が以下のように推定された。まず、10月下旬に青方地区からLinage1由来株の流行が始まり、島南部にまで伝播し、その流行はいったん11月上旬には終息した。しかし、その後12月中旬から、10月の流行原因となった株とは遺伝学的に異なるLinage1由来のAH3型が島中央部を中心に流行した。さらに、12月下旬以降は上述した2つの株と遺伝学的に異なる株が流行した。

加えて、*H1* 遺伝子の解析領域における進化速度は 1.04×10^{-2} substitution/site/yearであり、極めて速い速度で進化していることが明らかになった。また、本研究において検出された株は、当該シーズンのAH3ワクチン株と比較して、多数のアミノ酸置換を認めていることが明らかとなった(図2)。なお、解析領域において、positive selection siteはなかった。

D. 考察

本研究では、上五島町における2014/15シーズンの詳細なAH3型流行の分子疫学解析を行った。その結果、2系統のAH3型のインフルエンザウイルスが、時系列的に特徴のある流行をしていたことが明らかになった。また、*H1* 遺伝子の解析領域における進化速度は非常に速く、多数のアミノ酸置換を起こしながら、遺伝学的に多様な株が

島内で伝播していたことも明らかになった。

本研究期間においては、遺伝学的に異なる2系統のAH3型の流行が認められた。Linage1の流行は10月下旬から始まり、3月まで続いたのに対し、Linage2の流行は12月下旬に始まり2月上旬には収束していた。検出数もLinage1が多く、このシーズンのAH3型の流行はLinage1がdominant typeと考えられた。また、短期間で、複数の塩基置換・アミノ酸置換を起こしながら、dominant typeを形成し、伝播・流行していくことが明らかとなった。

AH3の伝播は青方地区から始まり、地理的に近い地域に順次伝播していた。今回の検討における初発患者は、青方地区在住であり発症2日前まで長崎に出かけていた。そのため長崎から持ち込まれた株が青方地区で伝播し、上五島でのインフルエンザAH3の流行が開始したものと推定された。その後の他地域への伝播は、ヒトの移動・交流に伴い生じたと推定されるが、個別の伝播追跡は今回の検討では困難であった。

次に、今回の解析株における*H1* 遺伝子の進化速度は 1.04×10^{-2} substitutions/site/yearであった。これは他の呼吸器ウイルス(RSウイルス主要抗原)の主要抗原の進化速度と比較しても非常に速いことが示唆された⁴⁻⁶⁾。また、当該年度のワクチン株と比較して複数の非同義塩基置換によるアミノ酸置換も認められた。

加えて、解析症例の中に2例の重症例(死亡例

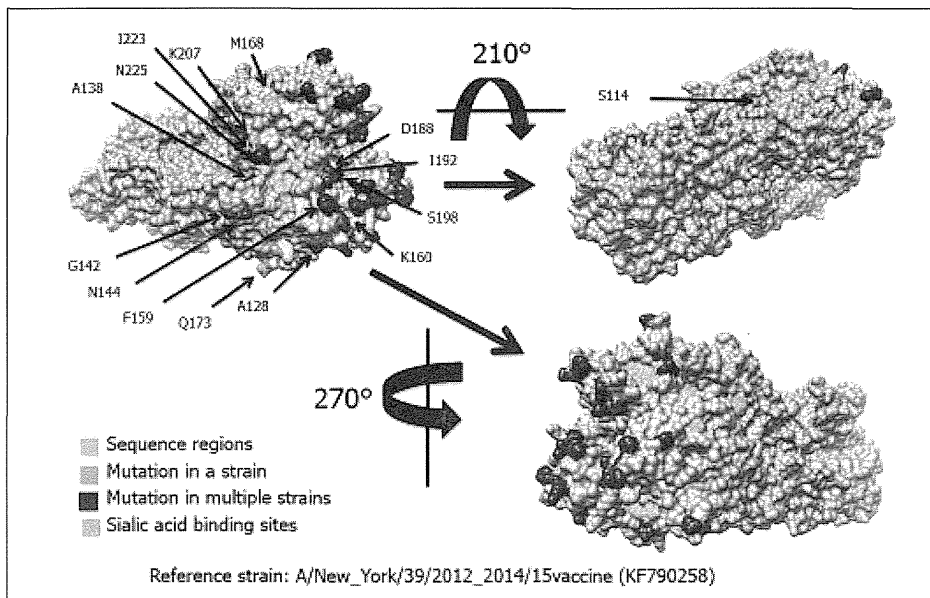


図2 検出株に見られたAH3型H蛋白のアミノ酸置換

1例、呼吸不全での入院例1例)が含まれていた。それぞれの患者から検出された株はともに軽症例を多数含むLinage1に属しており、遺伝学的な特徴は認められなかった。

E. 結論

2014/15シーズンの上五島地域におけるインフルエンザウイルスAH3型 (hemagglutinin 1 (H1) 遺伝子) の系統解析を基盤とした詳細な分子疫学解析を行った。その結果、調査シーズンに流行したAH3型は、2系統に分類された。また、各系統の株の詳細な解析により、各地域で流行していたAH3型の時系列的な伝播が明らかになった。さらに、H1遺伝子解析部位の進化速度はきわめて速く、当該シーズンに使用されていた同亜型のワクチン株のH1蛋白に複数のアミノ酸置換が見られた。以上のことから、調査期間中、上五島地域においては、2系統の遺伝学的に多様なAH3型が流行していたことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, Ishii H, Tsukagoshi H, Kozawa K, Ryo A, Ishioka T, Kuroda M, Oishi K, Takizawa T, Kimura H. Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia. Respiratory Investigation in press.

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

参考文献

- 1) Atmar RL: Influenza Viruses; in Murray PR, et al (eds): Manual of CLINICAL MICROBIOLOGY, 9th ed. Washington, ASM press, 2006, pp1340-51.
- 2) Wright PE, et al: Orthomyxoviruses; in Knipe DM, et al (eds): Fields Virology, ed 5, revised. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp1691-740.
- 3) Saitoh M et al. Molecular evolution of HA1 in influenza A (H3N2) viruses isolated in Japan from 1989 to 2006. Intervirology. 2008; 51 (6): 377-84.
- 4) Hirano E et al. Molecular evolution of human respiratory syncytial virus attachment glycoprotein (G) gene of new genotype ON1 and ancestor NA1. Infect Genet Evol. 2014; 28: 183-91.
- 5) Nagasawa K et al. Molecular evolution of the hypervariable region of the attachment glycoprotein gene in human respiratory syncytial virus subgroup B genotypes BA9 and BA10. Infect Genet Evol. 2015; 36: 217-23.
- 6) Kimura H et al. Molecular evolution of haemagglutinin (H) gene in measles virus. Sci Rep. 2015; 5: 11648.

成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の薬剤感受性に関する研究

研究分担者：常 彬（国立感染症研究所 細菌第一部 主任研究官）

研究協力者：前川 純子（国立感染症研究所 細菌第一部）

研究要旨 2013年7月から2015年12月現在まで、10道県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例から分離された肺炎球菌の血清型別、薬剤感受性およびシークエンスタイピング（MLST）を行った。収集した455株のうち、ペニシリンG、セフトキシム、メロペネムおよびパニペネムに耐性を示す肺炎球菌はそれぞれ6.8%、2.6%、7.5%と0.2%であった。一方、88.6%の分離菌はエリスロマイシンに耐性を示した。また、5株肺炎球菌は多剤耐性を示し、血清型は19Fは3株、13と15A型は1株ずつであった。MLST解析では、5株ともにMLSTデータベースに登録されていない新しい遺伝子型を示した。これらの結果から、日本国内成人IPD症例由来肺炎球菌の多くは β -ラクタム抗菌薬に感受性を示し、 β -ラクタム薬は肺炎球菌感染症の第一選択薬として有用であることが判明した。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、ワクチン接種により予防可能な疾患である。日本国内においては、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）は5歳未満小児を対象とする定期接種ワクチン（A類疾病）として使われている。一方、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が65歳以上の成人を対象に、2014年10月に定期接種（B類疾病）になった。また、2014年6月にPCV13は65歳以上の成人への適応も追加承認された。免疫不全のない成人において、PCV13とPPSV23の接種率の増加によって、今後のIPDの罹患率の減少が考えられる。それに加えて、化学療法剤に対する低感受性/耐性肺炎球菌の分離率の低下も期待されている。本分担研究は、研究期間中、日本国内の成人IPDから分離された肺炎球菌の薬剤感受性試験を行い、 β -ラクタム薬を含む抗菌薬への感受性の状況を調査し、多剤耐性菌の観測とともにワクチンの効果を評価できる基礎疫学データを提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 成人IPD症例由来肺炎球菌

2013年7月から2015年12月まで、10道県から送付された成人IPD由来の455株肺炎球菌を対象とした。肺炎球菌は血液寒天培地にて37℃、5% CO₂の条件下で一晩培養したものをを用いて解析を行った。

2. 血清型別

肺炎球菌の血清型はStatens Serum Institut製血清を用いて、莢膜膨潤法により決定した。

3. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験は微量液体希釈法によって行った。薬剤感受性試験の結果は2008年から使われ始めたCLSIの基準によって判別を行った。パニペネム（PAPM）とトスフロキサシン（TFLX）に対する感受性の基準はそれぞれメロペネム（MEPM）とレボフロキサシンの基準に準じる。

ペニシリンG（PCG）およびセフトキシム（CTX）に対する感受性の判別基準は肺炎球菌の分離部位によって異なっている。すなわち、髄膜