

炎由来肺炎球菌のPCGのMICが $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、ペニシリン感受性 (PSSP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と判別し、CTXに対するMICが $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $1 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、CTX感受性、低感受性、耐性と判別した。髄膜炎以外のIPD由来肺炎球菌についてはPCGのMICが $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、 $4 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、PSSP、ペニシリン低感受性 (PISP)、PRSPと判別し、CTXに対するMICが $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、 $2 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、CTX感受性、低感受性、耐性と判別した。

一方、分離部位に関係なく、MEPMおよびPAPMに対するMICが $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ を、TFLXに対するMICが $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、 $4 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ を、エリスロマイシン (EM) に対するMICが $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、感受性、低感受性、耐性と判別した。バンコマイシン (VCM) に対するMICが $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ を感受性と判別した。

4. マルチローカスシーケンスタイピング (MLST) 解析

MLSTでは、分離株のゲノムDNAを精製し、肺炎球菌のゲノム上にある7つのハウスキーピン

グ遺伝子 (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*) の配列を決定し、<http://spneumoniae.mlst.net>にて検索を行い、sequence type (ST) を決定した。

(倫理面への配慮)

該当無し。

C. 研究結果

1. 成人IPD由来肺炎球菌の薬剤感受性

2013年7月から2015年12月現在まで、10道県で455 (髄膜炎79例、髄膜炎以外376例) 成人IPD由来肺炎球菌の薬剤感受性を調べた (表1)。

髄膜炎由来肺炎球菌79株のうち、51株 (64.6%) はPSSP、28株 (35.4%) はPRSPであった。PRSPの血清型の内訳は23A (12株)、15A (6株)、35B (4株)、19A (2株)、6C (2株)、10A (1株) および15B (1株) であった。CTX感受性菌は75株 (94.9%)、低感受性は3株 (3.8%、血清型10A、15B、35B型は1株ずつ)、耐性は1株 (1.3%、血清型10A型) であった。

髄膜炎以外のIPDから分離された376株のうち、371株 (98.7%) はPSSPで、2株 (0.5%) はPISPで、3株 (0.8%) はPRSPであった。PISPの血清型は13型と19F型で、PRSPは15Aと19F (2株) であった。CTX感受性菌は363株 (96.5%)、低感

表1 成人IPD由来肺炎球菌の各抗菌薬感受性

髄膜炎由来肺炎球菌 (n=79) の PCG と CTX の感受性					
PCG			CTX		
≤ 0.06	$\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$		≤ 0.5	1	$2 \mu\text{g/mL}$
51	28		75	3	1

髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌 (n=376) の PCG と CTX 感受性					
PCG			CTX		
≤ 2	4	$8 \mu\text{g/mL}$	≤ 1	2	$4 \mu\text{g/mL}$
371	2	3	363	3	10

すべての IPD 由来肺炎球菌 (n=455) の PCG と CTX 以外の抗菌薬感受性

MEPM			PAPM			TFLX		
≤ 0.25	0.5	$1 \mu\text{g/mL}$	≤ 0.25	0.5	$1 \mu\text{g/mL}$	≤ 2	4	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$
421	29	5	452	2	1	442	1	12

PCG: ペニシリン G; CTX: セフトキシム; MEPM: メロペネム; PAPM: パニペネム; TFLX: トスフロキサシン

受性は3株(0.8%)、耐性菌は10株(2.7%)を占めた。低感受性菌3株の血清型は15A、19F、6Bであった。CTX耐性株の血清型の内分けは19F(4株)、14(2株)、10A(1株)、13(1株)、15A(1株)および6A(1株)であった。

髄膜炎およびその以外のIPD由来肺炎球菌の感受性結果をまとめると、6.8%および2.6%はPCGとCTXに耐性を示した。

455株のうち、MEPMに対する感受性を示す肺炎球菌は421株、低感受性は29株、耐性は5株で、それぞれ92.5%、6.4%と1.1%を占めた。MEPM低感受性肺炎球菌の血清型は、35B(11株)、15A(8株)、19F(4株)、23F(2株)、14、15B、6Aおよび6Dそれぞれ1株で、耐性株の血清型は19F(3株)、13および15Aは1株ずつの分離であった。PAPMに対する感受性、低感受性および耐性を示す肺炎球菌はそれぞれ452株(99.3%)、2株(0.4%;血清型は13と19F)と1株(0.2%;血清型は15A)であった。

日本国内で、TFLXは小児と成人両方に適応を持つ初めてのニューキノロン系薬剤であるため、IPD由来肺炎球菌のTFLXに対する薬剤感受性を調べた。その結果、9V型1株(0.2%)が低感受性で、12株(2.6%)が耐性を示した。耐性菌の血清型は19F(3株)、3(2株)、15A(2株)、23F(2株)、13、19Aおよび6Bそれぞれ1株であった。455株のすべての肺炎球菌はVCMに感受性を示し、MICは ≤ 0.12 - $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。その一方、88.6%の肺炎球菌がEM耐性を示した。

研究期間中の分離時期によって、各抗菌薬に対する非感受性を示す肺炎球菌の分離率に明らかな変化がみられなかった。

2. 多剤耐性肺炎球菌について

収集した455株肺炎球菌のうち、多剤耐性を示す株は5株がみられ、血清型は19F(3株)、15Aおよび13型であった(表2)。これらの株はPCG、CTX、MEPM、PAPMおよびTFLXに耐性または低感受性を示し、そのうちの4株はEMにも耐性を示した。VCMのみに感受性であった。症例3は時期が不明であるが、1回のPPSV23接種歴があった。19F型はPPSV23に含まれて血清型のため、この症例はVaccine failureであった。他の4症例にはワクチンの接種歴がなかった。これらの5症例には関連性がみられなかった。

MLST解析では、この5株は肺炎球菌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(3株のST型は本研究で登録済み)。これらの多剤耐性肺炎球菌のゲノムDNAには遺伝子組換えが高頻度で起こり、抗菌薬に対する耐性遺伝子を獲得した可能性が示唆された。

D. 考察

本分担研究では、日本国内の成人IPD症例455例から分離された肺炎球菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を調べて、非感受性の菌株の分離率と血清型分布の変化を観測し続けた。本研究を行う期間中に、成人IPD由来菌の薬剤感受性に大きな変化がみられなかった。肺炎球菌ワクチンはIPDの予防効果と共に、耐性菌の減少にも重要な役割を果たすと期待されていたため、今後PPSV23の接種率の増加またはPCV13の成人適応の普及による肺炎球菌の抗菌薬感受性の動向に注目し、監視し続ける予定である。

表2 成人IPD由来多剤耐性肺炎球菌の各抗菌薬の感受性および遺伝子型

症例	血清型	PCG	CTX	MEPM	PAPM	TFLX	EM	VCM	ST	<i>aroE</i>	<i>gdh</i>	<i>gki</i>	<i>recP</i>	<i>spi</i>	<i>xpt</i>	<i>ddl</i>
1	19F	4	8	2	0.25	≥ 16	≤ 0.12	0.25	10017	15	16	435	15	6	20	26
2	19F	8	≥ 8	≥ 4	0.25	≥ 16	≥ 8	0.25	10017	15	16	435	15	6	20	26
3	19F	8	≥ 8	≥ 4	0.5	≥ 16	≥ 8	0.25	New	15	New	435	15	6	20	26
4	15A	8	≥ 8	2	1	≥ 16	≥ 8	0.5	New	7	8	8	8	6	31	664
5	13	4	4	2	0.5	≥ 16	≥ 8	0.5	10303	7	13	8	6	4	6	8

PCG: ペニシリン G; CTX: セフトキシム; MEPM: メロペネム; PAPM: パニペネム; TFLX: トスフロキサシン; EM: エリスロマイシン; VCM: パンコマイシン

E. 結論

2013年7月から2015年12月現在まで、455例成人IPD由来肺炎球菌の薬剤感受性試験と分子タイピングを行うことで解析した。455株のうち、90%以上の分離菌は β -ラクタム薬に感受性を示した。5株は複数の抗菌薬に耐性を示し、多剤耐性肺炎球菌の分離率は1.1%であった。また、5株のうちに3株はワクチンタイプであったため、ワクチン接種または追加接種により発病が予防された可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Capsule switching and antimicrobial resistance acquired during repeated *Streptococcus pneumoniae* pneumonia episodes. Chang B, Nariai A, Sekizuka T, Akeda Y, Kuroda M, Oishi K, Ohnishi M. Journal of Clinical Microbiology. 2015, 53: 3318-3324.

2. 学会発表

- 1) 李 相太, 笠原 敬, 今北菜津子, 米川真輔, 中村ふくみ, 小川 拓, 梶田明裕, 平田一記, 平位暢康, 今井雄一郎, 小川吉彦, 宇野健司, 前田光一, 三笠桂一, 山崎正晴, 常 彬. セフトリアキソン耐性・マクロライド耐性肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症の一例. 第85回日本感染症学会西日本地方総会学術集会・第58回日本感染症学会中日本地方総会学

術集会・第63回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会. 2015年.

- 2) 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, 大西 真, 高橋琢理, 松井珠乃, 砂川富正, 大石和徳. 成人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記述疫学 (2013年-2014年). 第64回日本感染症学会東日本地方総会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 2015年.
- 3) 黒沼幸治, 小林智史, 錦織博貴, 常 彬, 大石和徳, 高橋弘毅. 北海道における成人侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランス. 第64回日本感染症学会東日本地方総会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 2015年.
- 4) 鈴木博貴, 佐藤千紗, 土田文広, 常 彬, 山本友香, 西塚 碧, 渡邊麻莉, 大石和徳, 武田博明. 当院の *Streptococcus pneumoniae* の荚膜血清型およびPPSV23の接種効果の検討. 第64回日本感染症学会東日本地方総会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 2015年.

G. 知的所有権の出願・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

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年4月-2015年12月)

研究協力者：福住 宗久 (国立感染症研究所 実地疫学専門家養成コースFETP)
西 順一郎 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
丸山 貴也 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
渡邊 浩 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
大島 謙吾 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
青柳 哲史 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
高橋 弘毅 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
武田 博明 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
田邊 嘉也 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
笠原 敬 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
藤田 次郎 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
横山 彰仁 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
山崎 一美 (成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班)
高橋 琢理 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
大日 康史 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
木村 博一 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
砂川 富正 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
松井 珠乃 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
大石 和徳 (国立感染症研究所感染症疫学センター)
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)
金城 雄樹 (国立感染症研究所真菌部)

研究要旨 【背景】侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に対する小児のPCV導入による集団免疫効果に伴う成人IPD原因菌の血清型置換が海外同様、我が国でも明らかになりつつある。また2014年6月にPCV13の65歳以上の成人に対する適応拡大が承認され、2014年10月からは65歳以上の成人に対する23価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) の定期接種 (B類) が開始された。

【方法】2013年4月-2015年12月に成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班における10道県のネットワークで収集された調査票と菌株情報をもとに、成人IPDの臨床像と原因菌の血清型分布についてまとめた。生存例及び死亡例における臨床像と原因菌血清型を比較しリスク因子を推定した。

【結果】登録された433例のうち菌株と質問票の両方を収集できた414例 (96%) を解析対象とした。年齢平均値は69歳 (標準偏差 (SD): ±16) で男性が64% (264/414) であった。菌血症が15% (62/414)、髄膜炎が18% (76/414)、菌血症を伴う肺炎が58% (241/414) であった。質問票収集時点で死亡の記載のあった症例は18% (73/414) であった。基礎疾患のある患者は75% (298/399)、免疫不全を伴う患者は38% (150/392) であった。原因菌 (n=414) におけるPCV13含有血清型の割

合は46%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった。死亡群の平均年齢は76歳 (SD: ±13) に対し生存群では67歳 (SD: ±16) ($p < 0.002$) であった。菌血症を伴う肺炎患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合は髄膜炎患者及び菌血症患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合よりも、それぞれ有意に高かった。免疫不全のない患者における原因菌のPCV13非含有原因菌の割合は47%、免疫不全者では67%であった ($p < 0.05$)。

【結論】成人IPDの原因菌のPCV13含有血清型の減少は、小児PCV導入に伴う集団免疫効果に起因する血清型置換と考えられた。高齢は成人IPD患者における死亡のリスク因子であった。菌血症を伴う肺炎の原因菌は菌血症、髄膜炎と比較してワクチン含有血清型の割合が高かった。免疫不全者では原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高かった。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に対する我が国のワクチン政策において、小児に対しては7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が2010年11月から公費助成 (子宮頸がん等ワクチン接種促進事業) が始まった。その後、2013年4月からPCV7の小児に対する定期接種が開始され、2013年11月からはPCV7が13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に切り替わった。このような状況から、海外同様、わが国においても小児のPCV導入による集団免疫効果に伴う成人IPD原因菌の血清型置換が明らかになりつつある¹⁾、一方、成人では1988年に23価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) が承認され、2014年6月にPCV13が65歳以上の成人に対して適応拡大がされた。また、2014年10月からは65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種 (B類) が開始された。2013年4月から2015年12月における成人IPD患者の臨床像、原因菌血清型分布に関して記述した。

B. 研究方法

2013年4月-2015年12月に成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班における10道県のネットワークに登録された433例のうち菌株と質問票の両方を収集できた414例 (96%) を解析対象とした。質問票から基本属性及び臨床情報、収集された菌株から莢膜血清型に関する情報を得た。生存例及び死亡例における臨床像と原因菌血清型を比較しリスク因子を推定した。

C. 研究結果

414例の年齢平均値は69歳 (標準偏差 (SD): ±16) で64%を65歳以上の高齢者が占めていた。男性が64% (264/414) であった。病型の割合は菌血症が15% (62/414)、髄膜炎が18% (76/414)、菌血症を伴う肺炎が58% (241/414)、その他が8% (35/414) であった。質問票収集時点で死亡の記載のあった症例は18% (73/414) であった (表1)。Body Mass Index (BMI) の平均値は21 (SD: ±4.2)、インフルエンザの先行感染があった患者は4% (12/275)、5年以内のPPSV23接種歴がある患者は8% (27/323) であった。基礎疾患のある患者は75% (298/399)、免疫不全を伴う患者は38% (150/392) であった。無脾、脾臓低形成の患者は6% (24/379) であった。原因菌 (n=414) の血清型の割合は3型 (17%) が一番高く、次いで19A (13%)、22F (9%) の順に高かった。PCV13含有血清型の割合は46%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった (図1)。死亡群の平均年齢は76歳 (SD: ±13) に対し生存群では

表1. 10道県におけるIPD患者の特徴 (n=414)
2013年4月~2015年12月

	n (%) or mean (SD)
Age group	
15-64y	148 (36)
≥65y	266 (64)
Clinical presentation	
Bacteremia without any focus	62 (15)
Meningitis	76 (18)
Bacteremic pneumonia	241 (58)
Others	35 (8)
Outcome	
Nonfatal	341 (82)
fatal	73 (18)

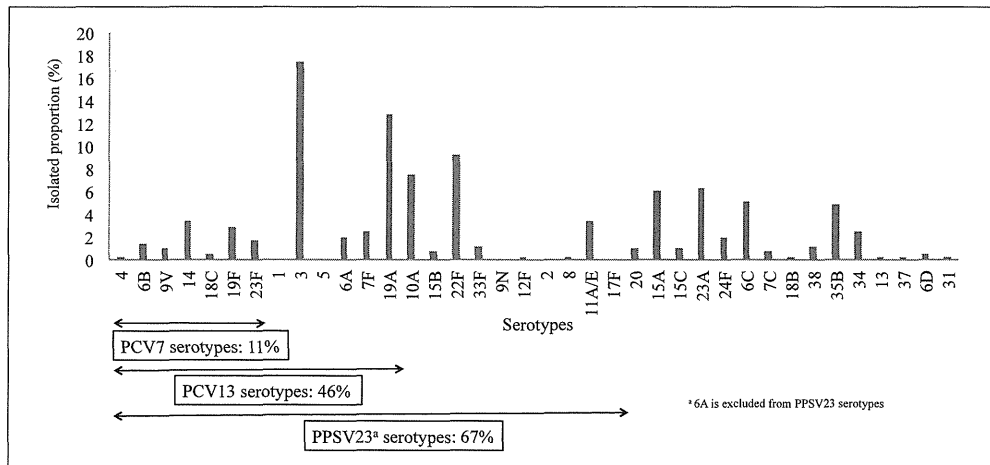


図1. 10道県におけるIPD患者の原因菌血清型分布 (n=414)
2013年4月~2015年12月

表2. 10道県におけるIPD患者における死亡例と生存例の比較 (n=414)
2013年4月~2015年12月

Variable	Total n/N ^a (%) or mean (SD)	Outcome		p value ^b
		Fatal n/N ^a (%) or mean (SD)	Nonfatal n/N ^a (%) or mean (SD)	
Sex				
Female	150/414 (36)	35/73 (48)	115/341 (34)	0.06
Male	264/414 (64)	38/73 (52)	226/341 (66)	
Age	69 (16)	76 (13)	67 (16)	<0.002
BMI	21 (4.2)	20 (4.6)	22 (4.1)	0.041
Smoking history	185/372 (50)	26/59 (44)	159/313 (51)	0.34
Alcohol abuse	63/374 (17)	13/66 (20)	50/308 (16)	0.5
Preceding infection of influenza	12/275 (4)	3/47 (6)	9/228 (4)	0.44
Vaccination history of PPSV23	27/323 (8)	6/47 (13)	21/276 (8)	0.24
Comorbidities	298/399 (75)	55/70 (79)	243/329 (74)	0.41
Chronic pulmonary disease	37/399 (9)	9/70 (13)	28/329 (9)	0.26
Chronic heart disease	23/399 (6)	7/70 (10)	16/329 (5)	0.09
Chronic liver disease	26/399 (7)	5/70 (7)	21/329 (6)	0.79
Chronic kidney disease	21/399 (5)	5/70 (7)	16/329 (5)	0.39
Diabetes mellitus	57/399 (14)	7/70 (10)	50/329 (15)	0.26
Immunocompromised status	150/392 (38)	34/68 (50)	116/324 (36)	0.029
Hypoplasia/Asplenia	24/379 (6)	2/65 (3)	22/314 (7)	0.4
Autoimmune disease	38/392 (10)	8/68 (12)	30/324 (9)	0.53
Chronic corticosteroid therapy	34/392 (9)	6/68 (9)	28/324 (9)	0.96
Malignancy	84/392 (21)	19/68 (28)	65/324 (20)	0.15
Solid cancer	50/392 (13)	11/68 (16)	39/324 (12)	0.35
Hematologic cancer	7/392 (10)	7/38 (10)	25/324 (8)	0.48
Anti-cancer agent	35/392 (9)	6/68 (9)	29/324 (9)	0.97
Clinical presentation				
Nonmeningitis	338/414 (82)	66/73 (90)	272/341 (80)	0.03
Meningitis	76/414 (18)	7/73 (10)	69/341 (20)	
Serotype				
PCV13 type	189/414 (46)	37/73 (51)	152/341 (45)	0.34
PPSV23 type	278/414 (67)	50/73 (68)	228/341 (67)	0.79

*P値はBonferroni法で補正
^a回答があった数
^b年齢、BMIに関してはStudent's
 その他はχ² test (Fisher's exact test)

67歳 (SD: ±16) (p<0.002) であった。死亡群のBMI平均値は20 (SD: ±4.6) で生存群では22 (SD: ±4.1) (p=0.041) であった。非髄膜炎患者、免疫不全者の割合はそれぞれ死亡群で90% (66/73)、50% (34/68) に対し生存群では80% (272/341) (p=0.03)、36% (116/324) (p=0.029) であった。原因菌におけるワクチン含有血清型の割合については死亡例と生存例で違いはなかった (表2)。菌血症を伴う肺炎患者の原因

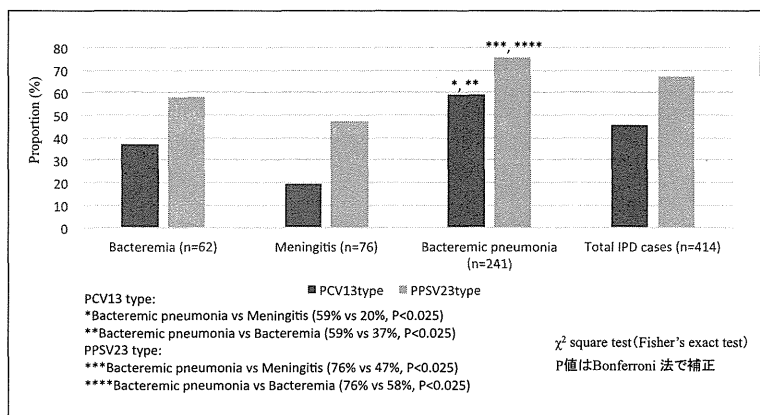


図2. 病型によるIPD原因菌のワクチン含有血清型の割合

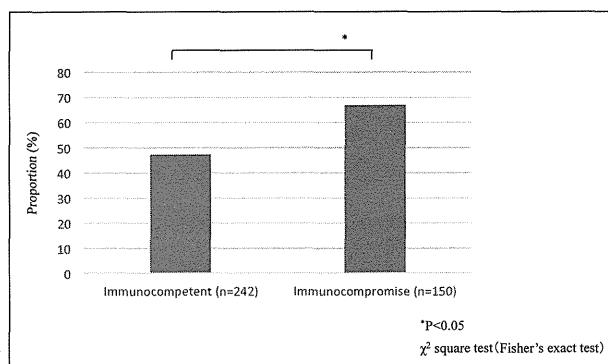


図3. 免疫不全の有無によるIPD原因菌におけるPCV13非含有血清型の割合

菌におけるワクチン含有血清型の割合は髄膜炎患者及び菌血症患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合よりも、それぞれ高かった (PCV13含有血清型: 59% vs 20%, $p < 0.025$, 59% vs 37%, $p < 0.025$ PPSV23含有血清型: 76% vs 47%, $p < 0.025$, 76% vs 58%, $p < 0.025$) (図2)。免疫不全のない患者における原因菌のPCV13非含有原因菌の割合は47% (114/242)、免疫不全者では67% (100/150)であった ($p < 0.05$) (図3)。

注: $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとし、多重比較を行った場合はBonferroni法でp値を調整した。

D. 考察

10道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班に登録された成人IPD患者について検討した。本研究において、2006年～2007年に実施された国内の成人IPD患者の原因菌血清型分布に関する調査²⁾と比較してPCV13含有血清型の割合は61%から46%に、PPSV23含有血清型の割合は85%から67%に低下しており、2010年4月～2013年3月に実施された最近の調査 (PCV13含有血清型: 63%、PPSV23含有血清型の割合: 78%)³⁾と比較しても、さらに血清型置換が進んでいることが示唆された。

高齢は成人IPD患者における死亡のリスク因子であり、先行文献と一致していた^{4, 5)}。本研究におけるPPSV23の接種割合は8%で、選択バイアスを考慮しても、日本における65歳以上のPPSV23接種割合 (推定30%)と比較して非常に低かった。今後さらにワクチン未接種の高齢者に

対しては、定期接種となったPPSV23の接種を進めていくことが重要である。今回、免疫不全、BMI低値、非髄膜炎についても死亡リスクである可能性があるが有意ではなかった。

菌血症、髄膜炎と比較して、菌血症を伴う肺炎ではPPSV23、PCV13ともにワクチン含有血清型の割合が高く、この傾向も最近の日本からの報告と一致していた³⁾。

免疫不全者では、IPD原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高かった。免疫不全を有するIPD患者においてPCV13非含有血清型が検出される頻度が高く、免疫不全では本来IPDをおこしにくい血清型が原因菌となっている点が指摘されており⁶⁾本研究結果と矛盾しない。

制約として、登録された症例数は同時期の感染症発生動向調査における10道県の届出数と比較し少なく、また県ごとに偏りがあった。また症例によって、質問票で回答が得られなかった項目があり、これらの影響が結果に反映されている可能性がある。

E. 結論

成人IPDの原因菌のPCV13含有血清型の減少は、小児PCV導入に伴う集団免疫効果に起因する血清型置換と考えられた。高齢は成人IPD患者における死亡のリスク因子であり、免疫不全、BMI低値、非髄膜炎についても同様の傾向があった。菌血症を伴う肺炎の原因菌は菌血症、髄膜炎と比較してワクチン含有血清型の割合が高かった。免疫不全者では原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高かった。血清型分布を含めた成人におけるIPDの発生状況を把握し、成人及び小児に導入された肺炎球菌ワクチンの効果を評価するため、引き続き成人IPDサーベイランスの継続と強化が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 福住宗久 他. 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64回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会, 北海道, 2015

- 2) 福住宗久 他. 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年-2014年). 第19回日本ワクチン学会学術集会, 愛知, 2015

G. 知的所有権の出願・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) IASR 35: 179-181, 2014
- 2) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal diseases in Japan. *Epidemiol Infect.* 2010; 138: 61-8.
- 3) Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, et al. Serotype changes and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccinations in children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 1956-65.
- 4) Navarro-Torné A, Dias JG, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJ. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 417-25.
- 5) Simell B, Lahdenkari M, Reunanen A, Käyhty H, Väkeväinen M. Effects of ageing and gender on naturally acquired antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides and virulence-associated proteins. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15: 1391-7.
- 6) Luján M, et al, Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies, *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 1722-30.

地方衛生研究所への肺炎球菌およびインフルエンザ菌検査の導入と 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像と細菌学的解析

研究分担者：村上 光一（国立感染症研究所感染症疫学センター）
研究協力者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）
蜂巢 友嗣（国立感染症研究所FETP）

研究要旨 10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症について、2015年度（2015年12月まで）は18例が報告された。患者年齢は27.1-90歳と幅広く分布し、平均値が75.7歳、中央値が83歳であった。これらの患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、半数以上を占めた（10/18、55.6%）。18症例からの分離菌株について精査したところ、莢膜型別用免疫血清によるスライド凝集法およびPCR法により、分離菌株18株のうち、17株がnon-typable *Haemophilus influenzae* で一株はe型であった。

薬剤感受感受性については、分離菌株の多くがアンピシリン（12/18）およびアンピシリン/スルバクタム（8/18）に耐性を示した。これらのことから、今後とも成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症分離菌株の継続的な解析が必要であるとともに、各自治体レベルで本感染症の流行を監視していくことが必要であることが示唆された。

A. 研究目的

平成25年4月から、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部が改正され、「侵襲性肺炎球菌感染症」および「インフルエンザ菌感染症」が5類感染症に追加された。これにより、地方自治体はそれぞれの疾病の発生状況を各自治体レベルで把握することが可能になった。一方、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予防のため、平成25年度から小児を対象としたPCV7またはPCV13、Hibワクチンが、また、平成26年10月から高齢者を対象としてPPV23が公費助成の対象となったことから、本疾病の患者から分離される菌株の血清型に強い関心が寄せられている³⁾。また、インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌であるが、本邦における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症に関する詳細はよくわかっていない。そこで本分担研究では、成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症の地方衛生研究所（以下、地衛研）への検査導入および地

衛研から国立感染症研究所（以下、感染研）に送付された患者由来菌株について細菌学的検査を実施した。

B. 研究方法

1. 菌株の収集

図1に示すように、患者情報および菌株は、臨

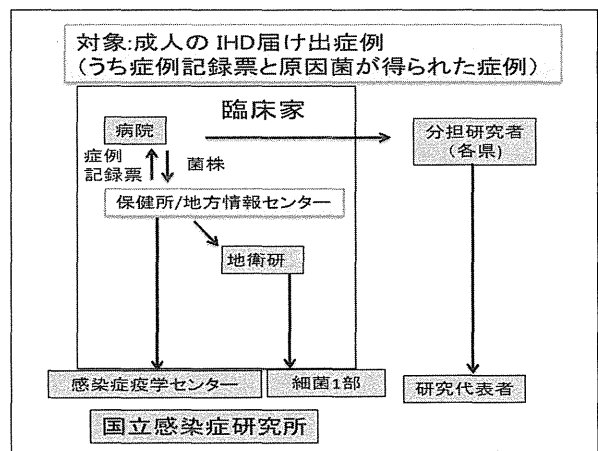


図1 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

表1 平成27年度 18事例の成人侵襲性インフルエンザ菌感染症患者の臨床像（平成27年4月～12月）

宿主			
年齢(平均)	75.7		
年齢(中央値)	83		
女性	11	61.1%	(n = 18)
アルコール多飲	0		(n = 16)
喫煙歴あり	3	21.4%	(n = 14)
インフルエンザワクチン接種済み	5	50.0%	(n = 10)
転帰			
死亡	2	14.3%	(n = 14)
診断名			
菌血症を伴う肺炎	10	55.6%	(n = 18)
敗血症	5	27.8%	
菌血症のみ	1	5.6%	
菌血症を伴う関節炎	1	5.6%	
敗血症及び菌血症*	1	5.6%	
*記入用紙の選択枝どおりの記載			
基礎疾患及び合併症			
記載なし	2	11.1%	(n = 18)
基礎疾患あり(詳細不明)	2	11.1%	
心疾患	1	5.6%	
SMA血栓症	1	5.6%	
パーキンソン病	1	5.6%	
腎盂腎炎	1	5.6%	
慢性腸間膜虚血、慢性腎不全	1	5.6%	
肝硬変、肝細胞がん、糖尿病	1	5.6%	
胃がん その他の基礎疾患あり	1	5.6%	
胆管がん	1	5.6%	
膀胱腫瘍、老人性認知症、嚥下困難、反復性誤嚥性肺炎	1	5.6%	
胆管癌	1	5.6%	
脳梗塞後遺症	1	5.6%	
慢性心疾患、誤嚥性肺炎	1	5.6%	
慢性腎炎、慢性肝炎、慢性心疾患、関節リュウマチ	1	5.6%	
(妊娠)	1	5.6%	
免疫不全状態	5	29.4%	(n = 17)
悪性腫瘍	5	27.8%	(n = 18)
人工呼吸器管理有	3	16.7%	(n = 18)

床家から関係自治体の機関（保健所、地方衛生研究所等）を介して、感染研に搬送・搬入されるもの、および、臨床家から各地の研究分担者を介して研究代表者に搬送・搬入されるものがあった。

2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の細菌学的精査

地衛研経由で感染研に送付された侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株について、それらの患者情報、血清型、薬剤感受性について精査した。薬剤感受性試験については、アンピシリン (ABPC)、アンピシリン/スルバクタム (ABPC/BT)、ピペラシリン (PIPC)、メロベネム (MEPM)、およびセフトキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX) の6薬剤についてE testおよびヘモフィリステスト寒天培地 (BD) を用いて実施した。

C. 研究結果

1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の年齢分布および所見

送付された菌株の患者調査票に基づいて、患者の年齢、性別、診断所見および基礎疾患について表1に示した。男女比は、男性7名に対し女性が11名であった。患者の年齢は27.1～90歳と幅広く分布し、平均値が75.7歳、中央値が83歳であった。これらの患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者は、送付菌株数の半数以上を占めた (10/18、55.6%)。また、多くの患者は、糖尿病、慢性肝疾患、悪性腫瘍、脳梗塞後遺症、関節リュウマチなど、何らかの基礎疾患を有することが認められ、基礎疾患の記載がないものは2名のみであった。

2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の収集状況

侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株は、2015年度 (2015年12月まで) で計18株送付さ

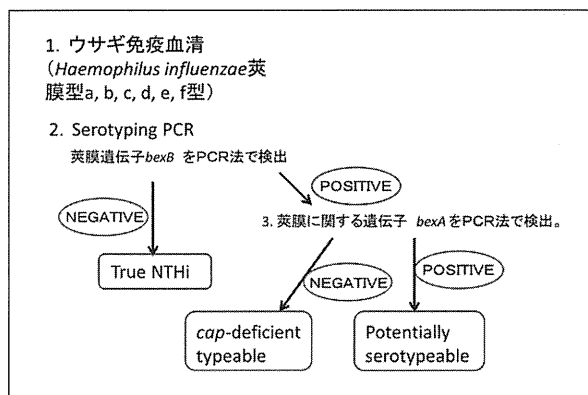


図2 菌株の血清型決定方法

れた。これら18菌株のうち、17株が莢膜型別用免疫血清で特異的凝集を示さず、また、PCR法^{6, 7)}によっても特異的バンドは認められなかったので non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した(図2)。また、1株はe型と同定された。

3. 薬剤感受性試験

ABPC、ABPC/SBT、PIPC、MEPM、CTX、CTRXの6薬剤について Etest (シスメックス・バイオメリュー) を用いて薬剤感受性試験を実施したところ、ABPC、ABPC/SBTに耐性および中間を示す株がそれぞれ12株および8株認められた。その他、MEPMに1株、CTXに4株が耐性を示した。PIPCおよびCTRXに関してはすべてが感受性を示した。

D. 考察

平成25年度から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五類感染症として位置づけられたことや、肺炎球菌に関しては、ワクチン接種に関する公的助成が実施されたことなどから、地方自治体においてこれら疾患の情報収集および分離菌株の性状を把握することは重要である。侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、インフルエンザ菌b型(Hib)を原因菌とする小児の敗血症、細菌性髄膜炎のほとんどが、Hibワクチンの導入により世界的レベルで激減している¹¹⁾。その一方で、Hibの減少に呼応してNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症が報告されるようになった¹²⁾。

侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、小

児領域においては多くの研究報告がなされているが、成人の侵襲性インフルエンザ菌に関する報告は少ない。今回の結果から、本疾患は特に基礎疾患を有する高齢者に好発し、かつ、莢膜血清型がすべてNTHiであることが判明した。NTHiは、莢膜を有する菌株と比較して、莢膜多糖生合成遺伝子が欠損し莢膜型とは遺伝子レベルで同系列でないことが報告されている¹³⁾。このことから、NTHiは単純に莢膜を欠損したインフルエンザ菌であるとみなすことはできないと考えられる。これらのことから、今後菌株側と生体側との相関関係についての解析が必要であると思われる。なお、分離菌株の莢膜血清型がすべてNTHiであったことから、今後、血清型をさらに詳細に型別する方法の導入も必要であることが示唆された。

薬剤感受性に関しては、ABPCおよびABPC/SBTに、多くの分離株が耐性を示した。小児での調査ではあるが、本邦をはじめとして世界的にもβ-lactamasene gative ampicillin resistant (BLNAR) およびβ-lactamase producing ampicillin resistant (BLPAR) の検出事例が多くなっていることから^{14, 15)}、成人においても監視体制を強化する必要があると思われる。

E. 結論

地衛研から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患者由来菌株が順調に送付されつつある。この結果、従来不明であった成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態が明らかになりつつある。これらの疾病の血清型などの菌株情報を把握することは、今後のワクチン開発および感染症行政対応における重要な要素であることから、今後も継続していくことが必要であることが示唆された。

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) IASR Vol. 34, 2013: 64-66.
- 2) Falla TJ, Crook DWM, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS and Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2382-2386.
- 3) van Ketel RJ, de Wever B, van Alphen L. Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal fluids by polymerase chain reaction DNA amplification. J Med Microbiol. 1990; 33 (4): 271-276.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Shuel M, Law D, Skinner S, Wylie J, Karlowsky 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.
- 7) 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
- 8) 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 肺炎球菌は日本人の死因第3位である肺炎の起炎菌として最も頻度が高いことから、侵襲性肺炎球菌感染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) 蛋白に着目し、侵襲性肺炎球菌感染症例の血液または髄液から分離された281株のPspA蛋白のclade解析を行った。PspA蛋白は、Family 1-3に分類され、Family 1にはclade 1と2、Family 2にはclade 3、4と5、Family 3にはclade 6が存在する。今年度の解析の結果、Family 1では、clade 1が136株(48.4%)、clade 2が23株(8.2%)であった。Family 2では、clade 3が62株(22.0%)、clade 4が53株(18.9%)、clade 5が7株(2.5%)であった。また、Family 3のclade 6は検出されなかった。小児用ワクチン導入前と比較して、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た。

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原因菌として最も頻度の高い細菌であり、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、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の多糖抗原の違いにより、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抗原の一つに pneumococcal surface protein A (PspA) という蛋白があり、肺炎球菌の重要な病原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、Family 3はclade 6に分類される。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、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株のPspA蛋白のclade解析を行った。

B. 研究方法

1) 肺炎球菌株：

2014年10月から2015年12月の間に、侵襲性肺炎球菌感染症例の血液または髄液から分離した281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（研究分担者 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）、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で使したプライマー

Primers	
LSM12	CCGGATCCAGCGTCGCTATCTTAGGGGCTGGTT
SKH2	CCACATACCGTTTCTTGTTTCCAGCC

4) PspA clade判定:

PspA 蛋白のプロリンリッチ領域の上流約400 bpの塩基配列 (clade同定領域、図1) 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。

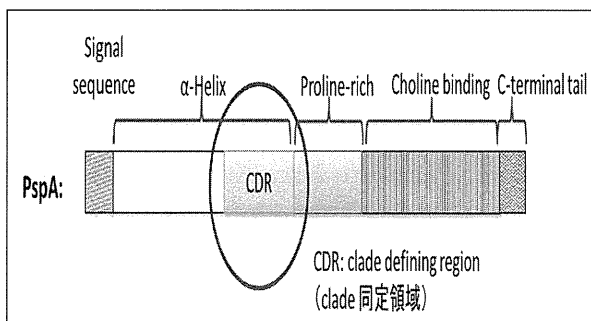


図1 PspA蛋白の模式図

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) 侵襲性肺炎球菌感染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例から分離した281株のPspA蛋白のclade解析を行った。Family 1では、clade 1が136株 (48.4%)、clade 2が23株 (8.2%)

であった。Family 2では、clade 3が62株 (22.0%)、clade 4が53株 (18.9%)、clade 5が7株 (2.5%)であった。また、Family 3、clade 6は検出されなかった。

表2 侵襲性肺炎球菌感染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		2			3	total
PspA clade	1	2	3	4	5	6	
数	136	23	62	53	7	0	281
割合(%)	48.4	8.2	22	18.9	2.5	0	100
割合(%)	56.6		43.4			0	100

2) 侵襲性肺炎球菌感染症例の血液または髄液より分離した非PCV13血清型菌株のPspA clade解析:

13価polysaccharide conjugate vaccine (PCV13; 血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F)に含まれない血清型の菌株におけるPspA cladeの内訳を解析したところ、Family 1は全ての血清型の菌株では56.6%であるのに対し、非PCV13血清型では66.2%を占めた。また、Family 2ではclade 3が全ての血清型の菌株では22%を占めるのに対し、非PCV13血清型では3.2%と顕著に減少した。一方で、clade 4は全ての血清型の菌株では18.9%を占めるのに対し、非PCV13血清型では29.3%となり、clade 4の占める割合の増加を認めた。

表3 侵襲性肺炎球菌感染症例の血液または髄液から分離した非PCV13血清型菌株のPspA clade解析

Family	1		2			3	total
PspA clade	1	2	3	4	5	6	
数	86	18	5	46	2	0	157
割合(%)	54.8	11.4	3.2	29.3	1.3	0	100
割合(%)	66.2		33.8			0	100

D. 考察

今年度は、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した281菌株のPspA蛋白のclade解析を行った。その結果、Family 1が56.6%、Family 2が43.4%であった。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、昨年度と同様、Family 1がFamily 2よりも少し多いという結果であった。また、Family 1の中では、clade 1が大部分であるということは、先行研究及び昨年度の解析結果と一致した所見である。しかし、Family 2に関しては先行研究とは異なり、clade 4の頻度の増加を認めた。

小児でのPCV13定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例においてもPCV13に含まれない非PCV13血清型の割合が増加している。今回、PCV13ワクチンでは対応できない非PCV13血清型菌株のPspA clade分布について解析を行った。その結果、全血清型と比べて、非PCV13血清型菌株ではFamily 1の占める割合が多く、全体の2/3を占めることが分かった。Family 1のclade別では、clade 1、clade 2共に割合が増加していることから、今後も注視する必要がある。Family 2においても全血清型と比べて、非PCV13血清型菌株ではclade 3の割合の減少及びclade 4の割合の増加という大きな違いを認めた。以上の結果より、PCV定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例においても血清型置換のみならず、PspA cladeにも大きな変化がおきていることが示唆された。

PspAは新規肺炎球菌ワクチンの有望な抗原であり、新規ワクチンの開発においても侵襲性肺炎球菌感染症例から分離される菌株のPspA cladeの推移を継続して把握することが重要である。

E. 結論

本研究では、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株を用いて、PspA蛋白のclade解析を行った。今年度は281株について解析を行い、PspA cladeを決定した。先行研究及び昨年度の本研究の解析結果と同様、Family 1がFamily 2よりも

少し多く、clade 1が大部分を占めていた。Family 2に関しては先行研究とは異なる結果で、昨年度と同様、clade 4の頻度の増加を認めた。また、非PCV13血清型菌株のPspA clade分布については、Family 1の割合が増加し、全体の2/3を占めること、Family 2ではclade 3の割合の減少及びclade 4の割合の増加という大きな違いを認めた。以上の結果より、PCV定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例においても血清型置換のみならず、PspA cladeにも大きな変化がおきていることが示唆された。

PspAは新規肺炎球菌ワクチンの有望な抗原であり、新規ワクチンの開発においても侵襲性肺炎球菌感染症例から分離される菌株のPspA cladeの推移を継続して把握することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*, 83: 1577-86, 2015.
- 2) Keigo Ueno, Makoto Urai, Kayo Ohkouchi, Yoshitsugu Miyazaki, Yuki Kinjo. Dendritic cell-based vaccine against fungal infection. Dendritic cell-based vaccine against fungal infection. *Vaccine Design, Methods and Protocols: Vol 1: Vaccines for Human Diseases*. Edited by Sunil Thomas, Springer Science+ Business Media, New York, *in press*.

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
Ueno K, Urai M, Ohkouchi K, Miyazaki Y, Kinjo Y	Dendritic cell-based vaccine against fungal infection.	Sunil Thomas	Vaccine Design, Methods and Protocols: Vol 1: Vaccines for Human Diseases.	Springer Science+ Business Media.	New York	2016	In press
高橋弘毅	感染症：マイコプラズマ 感染症	福井次矢、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指針2015 年度版	医学書院	東京	2015	242-243
西 順一郎	HibワクチンQ51～53	中野貴司	まるわかりワクチン Q&A	日本医事新報 社	東京	2015	204-212
西 順一郎	予防接種の安全性と有効 性	福井次夫他	今日の治療指針	医学書院	東京	2016	276-278
渡邊 浩	I章、総論7. 海外渡航者 に対する予防接種(成人)	中野貴司	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	2015	59-64

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
Uraki R, Piao Z, Akeda Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ozawa M, Oishi K, Kawaoka Y	A Bivalent Vaccine Based on a PB2-Knockout Influenza Virus Protects Mice From Secondary Pneumococcal Pneumonia.	J Infect Dis	212(12)	1939-1948	2015
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
Chang B, Nariai A, Sekizuka T, Akeda Y, Kuroda M, Oishi K, Ohnishi M	Capsule Switching and Antimicrobial Resistance Acquired during Repeated <i>Streptococcus pneumoniae</i> Pneumonia Episodes.	J Clin Microbiol	53(10)	3318-3324	2015
Hoshina T, Ohga S, Fujiyoshi J, Nanishi E, Takimoto T, Kanno S, Nishio H, Saito M, Akeda Y, Oishi K, Hara T	Memory B-Cell Pools Predict the Immune Response to Pneumococcal Conjugate Vaccine in Immunocompromised Children.	J Infect Dis	213(5)	848-855	2016
Oshima K, Yokouchi H, Minemura H, Saito J, Tanino Y, Munakata M	Pulmonary Infection Caused by <i>Mycobacterium shinjukuense</i> .	Annals of American Thoracic Society	12	958-959	2015
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.		
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	83(4)	1577-1586	2015
Higa F, Haroon A, Iha Y, Tasato D, Nakamura H, Kinjo T, Tamayose M, Furugen M, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J	Interleukin-17A in Legionella pneumonia: a retrospective study	Jpn J Infect Dis	68(2)	148-150	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J	Acute respiratory distress syndrome due to <i>Strongyloides stercoralis</i> infection in a patient with cervical cancer.	Intern Med	54(1)	83-87	2015
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	Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia.	J Infect Chemother	21(6)	456-463	2015
Ohtsuki Y, Fujita J, Yoshinouchi T, Enzan H, Iguchi M, Lee GH, Furihata M	Early stages of hyaline membrane formation detected in alveolar mouths in diffuse alveolar-damage-associated diseases: a detailed immunohistochemical study.	Int J Surg Pathol	23(7)	524-530	2015
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	Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma treated with mogamulizumab.	J Infect Chemother	21(11)	820-823	2015
Shibahara D, Kinjo T, Nishiyama N, Kami W, Nabeya D, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Shinzato T, Toma H, Kishimoto H, Fujita J	Falciparum malaria incidentally pretreated with azithromycin.	Intern Med	54(19)	2513-2516	2015
Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J	Relationship among <i>Strongyloides stercoralis</i> infection, human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: a 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan.	Am J Trop Med Hyg	Nov 30. pii: 15-0556		2015
Nahar S, Iraha A, Hokama A, Uehara A, Parrott G, Ohira T, Kaida M, Kinjo T, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Fujita J	Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis.	World J Gastroenterol	21(44)	12667-12675	2015
Maruyama T, Fujisawa T, Suga S, Nakamura H, Nagao M, Taniguchi K, Tsutsui K, Ihara T, Niederman MS	Outcomes and prognostic features of patients with influenza requiring hospitalization and receiving early antiviral therapy: A Prospective Multicenter-Cohort Study.	CHEST	149(2)	526-534	2016