

三重県における成人の重症肺炎サーベイランスに関する研究

研究分担者：丸山 貴也（国立病院機構三重病院 呼吸器内科）

研究要旨 人口ベースで成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）と侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）評価する体制を構築することで、IHD、IPDの罹患率が算定でき、また、IPDの莢膜型の推移を調査することで肺炎球菌ワクチンの有効性を評価し、より適切な予防医療を確立することができる。

A. 研究目的

- (1) 三重県で人口ベースで成人におけるIPDを評価する体制を構築する。
- (2) IPDと診断された症例の患者情報と菌株を収集し、国立感染症研究所で莢膜型、薬剤感受性を精査する。

（倫理面への配慮）

本研究では、必要な検体は、研究参加前に採取、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ものと考えられる。

B. 研究方法

1. 三重県の基幹定点医療機関9施設+1施設については保健環境研究所で菌株、患者情報を一括して収集し、国立感染症研究所へ送付する。
2. それ以外の医療機関については、三重病院で菌株を収集し、国立感染症研究所へ送付する。

C. 研究結果

平成25-27年度の三重県在住者のIHDは4例、IPDは51例であった。IPDの特徴は平均年齢71.2歳で、男性の頻度が67%と高く、莢膜型は3（23.5%）、22F（13.7%）、19A（7.8%）の順に高く、肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23 = 51% vs 70.6%であった（図1）。

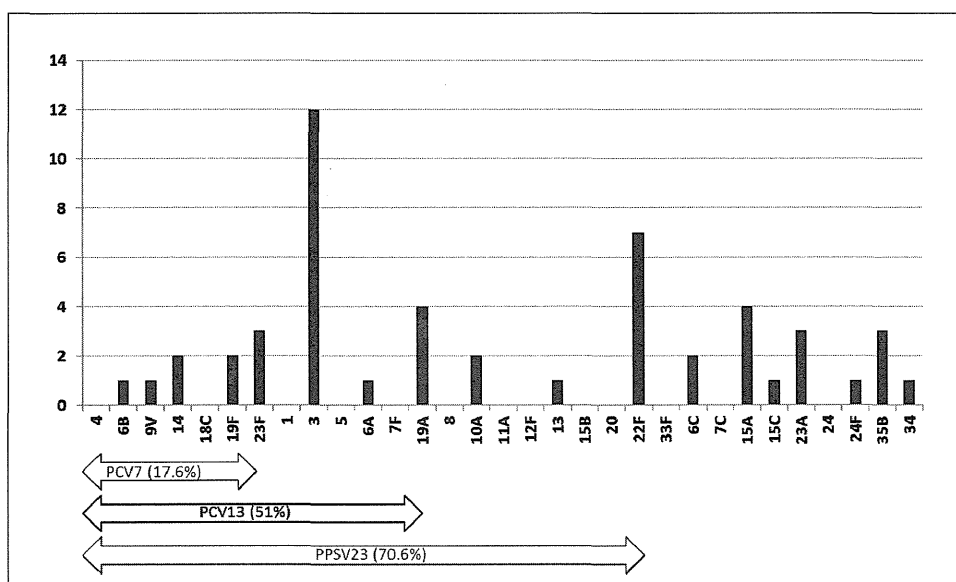


図1

D. 考察

小児に対するPCV7が導入される以前は成人のIPDに対するPPSV23のカバー率は約80%、PCV13では約70%と報告されているが、平成25-27年度の三重県の結果は、PCV13 (51%)、PPSV23 (70.6%) と低かった。特に19A型は三重県では4例 (7.8%) しか検出されておらず、三重県の小児の結合型ワクチンの接種率は90%以上と高率であることから、小児と同様に成人でも莢膜型の置換が進行していることが推察される。また、成人のIPDの莢膜型で最も頻度が高いのは3型であった。庵原、神谷班の報告では小児のIPDで3型はほとんど検出されていない (Suga S, Vaccine, 2015)。一方、Nakano and Fujisawaらの報告では、3型はIPDでほとんど検出されていないが、中耳炎では5-15%と、比較的高く検出されている (Nakano S and Fujisawa T, Vaccine, 2015)。

E. 結論

小児のPCV13の普及、成人のPPSV23の定期接種化に伴う接種率の向上により、今後、3型の検出頻度がどのように推移していくか、小児のIPD、中耳炎、成人IPDの莢膜型を引き続き追跡する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 丸山貴也. 【高齢者の感染症はこう診る - 外来・病棟から在宅まで】 高齢者で頻度の高い感染症 診断と治療各論 肺炎 (解説/特集) 内科, 114巻5号, 759-763 (2014.1)
- 2) 丸山貴也. Current Opinion肺炎球菌ワクチンの最新の知見 (解説) 呼吸と循環, 62巻10号, 987-992 (2014.10)
- 3) 丸山貴也. 【呼吸器感染症2015】呼吸器感染症の治療と予防 呼吸器感染症予防におけるワクチンの役割 (解説/特集), 日本胸部臨床, 73巻増刊, 223-230 (2014.8)
- 4) 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, 2016; 149(2): 526-534.

- 5) Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutsui K, Maeda H, Yuda H, Yoshida M, Kobayashi H, Taguchi O, Gabazza EC, Takei Y, Miyashita N, Ihara T, Brito V, Niederman MS. A New Strategy for Healthcare Associated Pneumonia: A 2 Year Prospective Multicenter- Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug Resistant Pathogens To Select Initial Empiric Therapy. Clinical Infectious Diseases; 57 (10): 1373-83

2. 学会発表

- 1) 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. インフルエンザワクチン, 肺炎球菌ワクチンの現状と結合型ワクチンへの期待
- 2) 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. 超高齢者社会における感染症対策 高齢者の感染予防
- 3) 第54回日本呼吸学会学術講演会日本呼吸器学会. 肺炎球菌ワクチンの現状と結合型ワクチンへの期待
- 4) 第89回日本感染症学会学術講演会. 成人における侵襲性肺炎球菌感染症, 全国サーベイランス - 前方視的多施設観察研究 -
- 5) 第85回日本感染症学会西日本/第63回日本化学療法学会西日本/第58回日本感染症学会中日本: 高齢者肺炎の現状と対策について

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

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 成人における侵襲性の肺炎球菌感染症（IPD）およびインフルエンザ菌感染症（IHD）の疫学を明らかにするために、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に行政と協力して臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。2013年4月1日から2015年1月15日の間に感染症発生動向調査でIPDは54例の届出があり、うち30例で肺炎球菌株を回収した。またIHDは4例でインフルエンザ菌株を回収した。奈良県における人口10万人対のIPD罹患率は2015年度は1.6であった。分離された肺炎球菌の血清型は3型が20%で最も多く、ついで34型、19A型がそれぞれ13.3%と多かった。13価肺炎球菌ワクチンのカバー率は46.7%であった。IPD患者の年齢分布は特に60歳以上が多かった。基礎疾患としては悪性腫瘍や糖尿病が多かった。また1ヵ月以内の死亡は5例（16.7%）にみられた。肺炎球菌ワクチン接種率は6.7%（2例）であり、分離された肺炎球菌はそれぞれ22Fと24Fであった。

A. 研究目的

奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease, IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive haemophilus disease, 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の危険因子や予後などの臨床的特徴や、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの細菌学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する9医療施設でIPDおよびIHDが発生した際に、菌株を保健所および奈良県保健研究センターを經由して国立感染症研究所に送付して細菌学的検討を行った。また患者情報は主治医が記入し、国立感染症研究所および研究分担者に送付され、臨床的検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所および奈良県立医科大学の倫理審査委員会で承認された。必要な検

体は診療目的で患者の研究参加前に採取し、すでに保存されている菌株を用いるため予想される不利益はない。また患者情報・菌株送付のいずれも連結可能・匿名化されている。

C. 研究結果

1) 奈良県におけるIPDおよびIHDの発生状況

成人のIPDは2013年4月1日から2016年1月15日の間に13施設から54例の発生動向調査の届出があり、本報告書執筆時点で30例から肺炎球菌株が収集された。奈良県の15歳以上の人口（約122万人）で計算した人口10万人対のIPD罹患率を図1に示す。また病院ごとのIPD届出数（下線は今

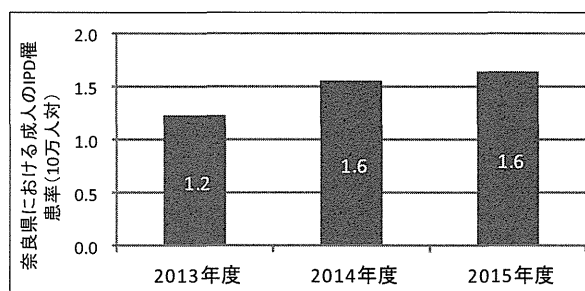


図1. 奈良県における人口10万人対の成人のIPD罹患率

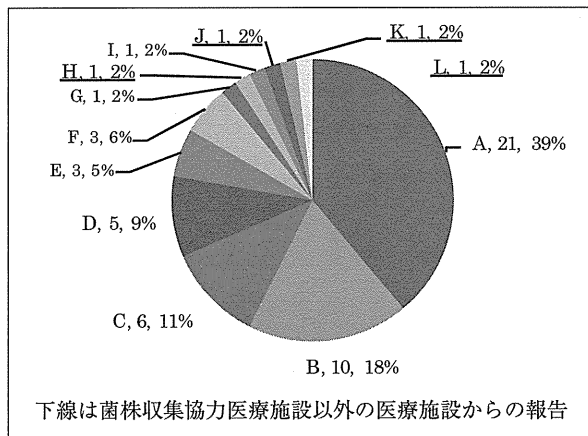


図2. 奈良県における感染症発生動向調査の成人IPD届出病院および患者数 (n=54)

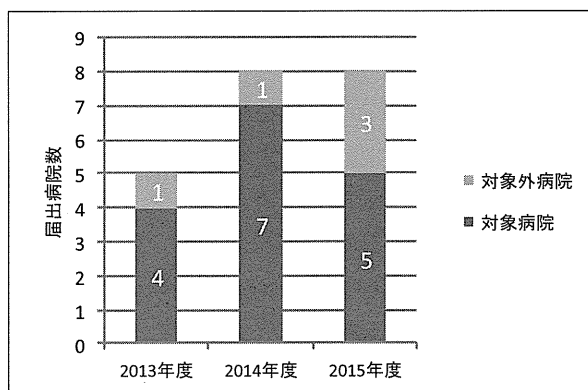


図3. IPD届出病院数の年次推移

回協力された9医療施設以外の医療施設)を図2に、および年度別のIPD届出病院数を図3に示す。

2) 分離された肺炎球菌およびインフルエンザ菌の細菌学的特徴

分離された肺炎球菌30株の血清型分布 (図4)

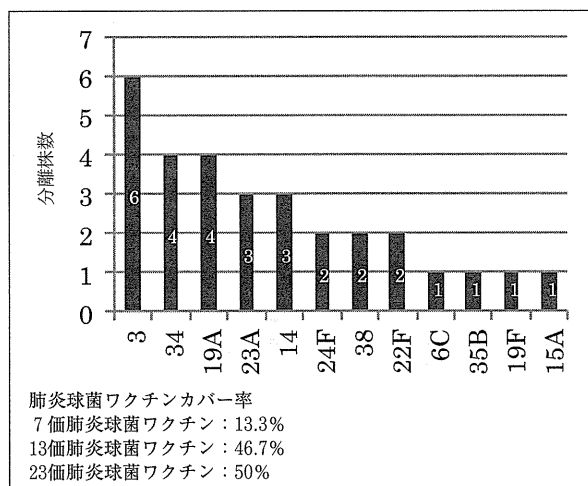


図4. 奈良県におけるIPD患者から分離された肺炎球菌の血清型分布 (n=30)

表1. 肺炎球菌の薬剤感受性 (n=30)

抗菌薬	S	I	R
PCG	30	0	0
PCG (髄膜炎)	20	0	10
CTX	28	0	2
CTX (髄膜炎)	26	2	2
MEPM	29	1	0
EM	4	0	26
CLDM	11	0	19
VCM	30	0	0

表2. インフルエンザ菌の薬剤感受性

症例	ABPC	SBT/ABPC	PIPC	CTX	CTRX	MEPM
1	3	3	0.38	1.5	0.38	0.5
2	0.25	0.25	≤0.016	0.023	0.006	0.094
3	0.75	0.25	0.064	0.049	0.008	0.19
4	4	4	0.75	1	0.25	0.25

単位：μg/mL

と薬剤感受性(表1)を示す。分離されたインフルエンザ菌の血清型は全てNTであり、薬剤感受性(表2)を示す。

3) 奈良県におけるIPDおよびIHDの臨床的特徴

菌株が収集できた30症例の検討では男性が20例、女性が10例で平均年齢は68.3歳(36~95歳)であった。患者の年齢分布を図5に示す。病型は菌血症を伴う肺炎が14例と最も多く、ついで菌血症または敗血症が11例、髄膜炎は3例にみられた。基礎疾患は悪性腫瘍が10例、糖尿病が8例と多く、基礎疾患のない患者も7例みられた。1ヵ月以内の死亡は5例(16.7%)であった。2例が肺炎球菌ワクチンの接種歴があり、分離された肺炎球菌の血清型は22Fと24Fであった。

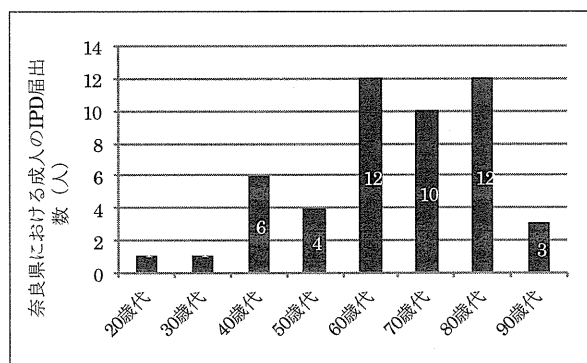


図5. IPD患者の年齢分布 (n=30)

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医療施設においてIPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDの罹患率は経年的に上昇した。上記9医療施設以外からの発生動向調査の届出が増加したことから、真の罹患率の上昇というよりも、奈良県内医療機関におけるIPD診断精度の向上、あるいは報告体制の整備が原因と考えられる。今後は県内の医療機関における血液培養採取率や届出率の向上などを目的とした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46.7%、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は50%と低値である。これは近年わが国で起きている血清型置換 (serotype replacement) が原因と考えられる。

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33.3%、セフトリアキソン非感受性が12.1%に認めており、特に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、特に悪性腫瘍や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、わが国でも特に糖尿病患者を対象とした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の罹患率は低かった。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、今回の検討では全て型別不能 (NT, non-typeable) であった。

今後も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ワクチン接種率向上によるIPDやIHDの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を整え、患者および菌株の評価を行った。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の推移を検討する。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や、外注検査によるIPDやIHDの診断の状況把握を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kasahara K, Komatsu Y, Kuruno N, Nakayama A, Ui K, Mizuno F, Mikasa K, Kita E. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in patients colonized with levofloxacin susceptible pneumococci and exposed to insufficient doses of oral quinolones. *Am J Infect Control* 2013; 41 (6): S26.
- 2) 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
- 3) 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; I43巻特別2S57-S58
- 4) 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: 244-249
- 5) 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NHCA. *内科*, 2013; 112: 907-910
- 6) 笠原 敬. 肺炎球菌尿中抗原. *内科* 2013; 111: 1451
- 7) 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): 228-330.

2. 学会発表

- 1) 前田光一, 小川 拓, 米川真輔, 中村(内山) ふうみ, 宇野健司, 笠原 敬, 古西 満, 三笠桂一. 「奈良県立医科大学での外来患者喀痰由来の肺炎球菌とインフルエンザ菌の感受

性推移」第87回日本感染症学会学術講演会，第61回日本化学療法学会総会合同学会，横浜，2013年6月5日

- 2) Kasahara K, Komatsu Y, Kuruno N, Nakayama A, Ui K, Mizuno F, Mikasa K, Kita E. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in patients colonized with levofloxacin susceptible pneumococci and exposed to insufficient doses of oral quinolones. APIC annual conference. Ft. Lauderdale, Florida, June 8-10, 2013.
- 3) 福住宗久，西 順一郎，丸山貴也，渡邊 浩，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，牧野友彦，高橋琢理，松井珠乃，石岡大成，木村博一，大日康史，砂川富正，大石和徳，常 彬，大西 真，金城雄樹。「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」第62回日本化学

療法学会東日本支部総会第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会合同学会，札幌，2015年10月21日。

- 4) 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学術集会・第58回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第63回日本化学療法学会西日本支部総会，奈良，2015年10月15日。

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

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：窪田 哲也（高知大学医学部血液・呼吸器内科）
荒川 悠（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）
秋田 慎（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）
石田 正之（社会医療法人近森会 近森病院 呼吸器内科）
松本 道明（高知県衛生研究所）

研究要旨 【背景】 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）や侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）は第5類感染症に指定されている重要な感染症である。平成26年10月から肺炎球菌ワクチンの定期接種が始まったが、成人のワクチンカバー率など不明な点も多い。平成25年度から全国10道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加した。【目的】 高知県で平成25～27年度に届け出のあったIPDおよびIHDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにすることを目的とする。【方法】 高知県において平成25年4月から平成28年1月末までに届け出のあったIPD、IHD症例の症例調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。【結果】 初年度は届け出が1例もなかったが徐々に届け出の増加が見られた。IPDは計15例の届け出があり12例の菌株回収ができた。15例の男女比は3:2で平均年齢は70.5歳（30～90歳）であった。解析可能であった12例の病型では菌血症を伴う肺炎（8例）が最も多かった。12例中8例で悪性疾患を含む免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。12例の血清型はそれぞれ3、6C、10A、11A/E、11A/E、15A、15A、19A、19A、22F、22F、35Bであった。肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が0%、PCV13が25.0%、PPSV23が66.7%であった。12例中3例が死亡した。一方、IHDは計7例の届け出があり全例菌株の回収ができた。7例の男女比は1:6で平均年齢は58.9歳（30～85歳）であった。7例の病型は菌血症を伴う肺炎（3例）が最も多かった。5例に免疫機能に影響しうる基礎疾患があり、2例は基礎疾患がなかった。血清型は7例中現時点で解析できた4例はともにnon-typable（NTHi）であった。7例中3例が死亡した。【結論】 サーベイランス体制が構築され届け出が増えてきた。高知県においても肺炎球菌ワクチンカバー率は従来の報告より低い傾向にあった。悪性腫瘍はリスク因子と考えられ、IPD、IHDの致命率は高く、重篤な感染症であると考えられた。

A. 研究目的

肺炎は日常診療で頻度の高い疾患であり、中でも肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である¹⁾。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが一部の症例では菌血症を伴う

肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease、以下IPD）と呼ばれている。インフルエンザ菌も成人市中肺炎の重要な菌¹⁾であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive

Haemophilus influenzae disease、以下IHD)を生じることがある。IPDとIHDは平成25年4月1日から第5類感染症に指定され、感染症法により7日以内の届け出が義務づけられた。平成26年10月からは65歳以上の成人を対象に肺炎球菌に対する23価莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が定期接種化されるに至った。また、インフルエンザ菌に対しては小児を対象とした*H. influenzae* type b (Hib) ワクチンの普及によりHib感染症は激減したが、相対的に*non-typable H. influenzae*感染症が増加してきている²⁾。このように肺炎球菌感染症・インフルエンザ菌感染症の重要性が認識されワクチン接種も普及しつつあるが、患者背景や血清型(莢膜型)の推移、ワクチンのカバー率など不明な点も多い。現状を把握しワクチン実施効果を評価することは重要であり、これらの点を明らかにする目的で、平成25年度から全国10道県において成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究(本研究)が開始された。本全国研究の一環として高知県におけるIPD、IHDの発生状況、患者背景、莢膜型、予後を明らかにする目的で、調査を行った。

B. 研究方法

1. IPD、IHDサーベイランスシステムおよび患者情報・菌株収拾体制

高知県健康政策部、高知県保健所、高知県衛生研究所の協力で、高知県内にある院内に細菌検査室を有する病院に研究の主旨説明ならびに情報提供、菌株の提供を依頼した。院内に細菌検査室を有さない病院・診療所に対しても文書ならびに各種会合を通じて法令改正を周知し届け出の協力を依頼した。高知県内で発生したIPD、IHD症例

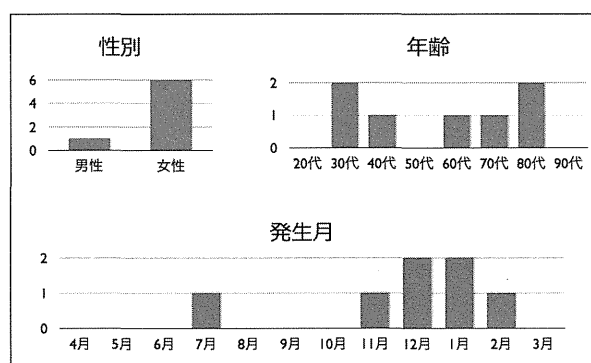


図1. 患者背景(インフルエンザ菌)(n=7)

の、法令に基づいた届出があった際に、高知県衛生研究所が担当医に対し調査票の依頼・回収を行うとともに、菌株の回収を行った。また、基幹施設である高知大学医学部血液・呼吸器内科にも報告が届くようにした。菌株は指定の容器にいれ、国立感染症研究所細菌一部に輸送し国立感染症研究所で詳細な血清型解析を実施した。高知県におけるIPD、IHDサーベイランスの概要を図1に示す。

2. 患者背景・血清型解析

平成27年(2015年)4月から平成28年(2016年)1月までの10か月の間に高知県保健所に届け出のあったIPD、IHD全症例を対象とした。高知県衛生研究所に提出された調査票のデータをもとに患者の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、病型、基礎疾患、ICU管理の有無、人工呼吸器使用の有無、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン(PCV13、PPSV23)接種の有無、転帰を集積した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所で血清型を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究ではない。匿名化された届け出情報のみを扱い、患者個人が特定できないように厳重に管理して解析を行った。菌株の生物学的解析については患者個人の生体情報ではないため患者の同意は必要としない。全体研究の中央審査で倫理委員会の承認が得られているため、高知県単独で倫理委員会の審査は実施していない。倫理面の問題は無いと考えている。

C. 研究結果

1. IPD、IHDサーベイランスシステムおよび患者情報・菌株収拾体制

高知県内で院内に細菌検査室があり菌株の提供可能な施設は8施設(高知大学医学部附属病院、高知医療センター、高知赤十字病院、国立病院機構高知病院、高知県立あき総合病院、高知県立幡多けんみん病院、近森病院、JA高知病院)あった。高知医療センター以外の7施設は患者発生時

には菌株提供いただけることになった。外部委託先の検査会社からの菌株回収はできなかった。このような状況でサーベイランスを開始した。

2. 患者背景・血清型解析

平成25～27年度には合計15例のIPDの届け出があった。初年度は周知不足もあって届け出は0例だったが、翌年は5例、3年目には10例と増加した。届け出のあった病院は近森病院7例、高知赤十字病院が4例、高知医療センターが2例、国立病院機構高知病院が1例、いずみの病院が1例であった。15例の男女比は3：2で男性が多かった。平均年齢は70.5歳（30～90歳）、中央値は77歳であった。発生時期は5月と12月に二峰性のピークがあった（図2）。15例のうち解析可能な12例について背景を検討した。9例（75.0%）が喫煙者で、8例（66.7%）に日常的な飲酒歴があった。病型は菌血症を伴う肺炎が最も多く8例（66.7%）、次に敗血症が2例（16.7%）、髄膜炎が1例（8.3%）、菌血症を伴う髄膜炎が1例（8.3%）であった。12例中8例（66.7%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患（舌癌+下咽頭癌、悪性リンパ

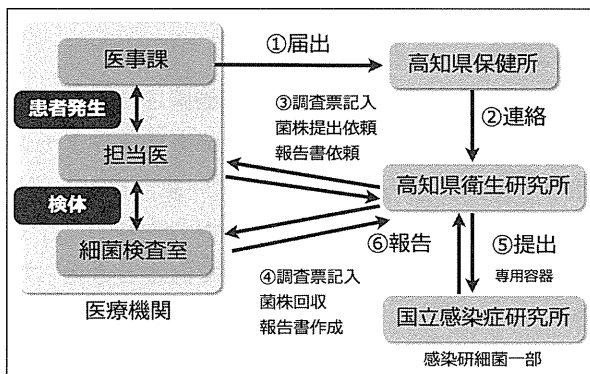


図2. 高知県での流れ

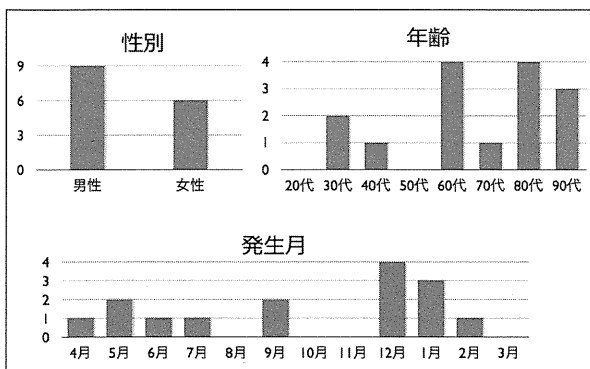


図3. 患者背景（肺炎球菌）(n = 15)

腫、狭心症+胆管炎、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性関節リウマチ、気管支喘息、ステロイド治療中の間質性肺炎+胃癌)があった。ICU管理になった症例は7例（58.3%）、人工呼吸器を使用した症例は3例（25.0%）であった。同時期にインフルエンザの感染があった例はなかった。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4例（33.3%）で、7例（58.3%）は接種歴がなく、1例（8.3%）は不明であった。直近5年間にPCV13またはPPSV23接種歴のある例は1例（12.5%）ずつあった。転帰は死亡が3例（25.0%）、軽快が5例（41.7%）、転院が1例（8.3%）、不明が3例（25%）であった。12例の血清型は8種類検出され図3に示すようにそれぞれ3、6C、10A、11A/E、11A/E、15A、15A、19A、19A、22F、22F、35Bであった。症例数で見た肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が0%、PCV13が25.0%、PPSV23が66.7%であった。

一方、IHDの届け出は7例の届け出があった。IHDも初年度には届け出は0例、2年目は2例、3年目は5例と年々増加した。届け出のあった病院は近森病院が5例、高知赤十字病院が2例であった。男女比は1：6で女性に多く、平均年齢は58.9歳（30～85歳）、中央値は61歳であった。発生時期は冬期に多かった（図4）。7例全例が非喫煙者で、日常的な飲酒歴のある者はいなかった。病型は、菌血症を伴う肺炎が3例（42.9%）、敗血症が3例（42.9%）、菌血症を伴う子宮内感染症が1例（14.3%）であった。5例（71.4%）に肺局所や全身の免疫機能に何らかの影響を与える基礎疾患（膵癌、脳腫瘍、COPD+気管支喘息、脳梗塞後遺症+気管支喘息+慢性心房細動、子宮

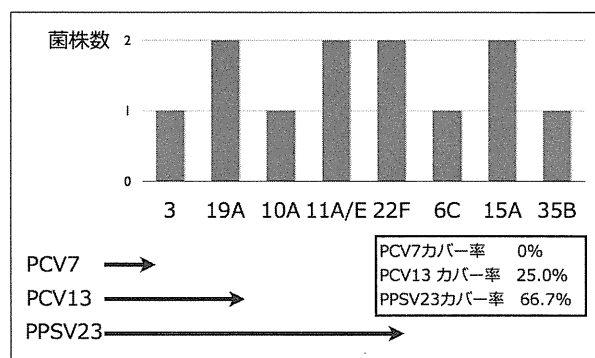


図4. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型分布

内胎児死亡)が認められた。ICU管理になった症例は2例(28.6%)あり、人工呼吸器を使用した症例は1例(14.3%)あった。同時期に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(42.9%)で、2例(28.6%)は接種歴がなく、1例(14.3%)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2例(28.6%)であった。3例(42.9%)が死亡し、2例(28.6%)が軽快した。1例(14.3%)は転帰不明で1例(14.3%)は転院していた。7例中4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

高知県は全国の中でも人口の少ない県(73万人)(平成22年度国勢調査より推計)であり、他の10道県のグループと比較しても届け出の絶対数は少なかった。全国での人口10万人当たりの罹患率^{3, 4)}は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)であることを考えると、高知県でも年間IPD15例程度、IHD2例程度発生しているのではないかと推測される。平成25年度、26年度はサーベイランスが十分軌道に乗っていなかったが、平成27年度のIPD10例、IHD5例の発生状況は現状をある程度反映し、サーベイランスが機能していることを表していると考えられる。届け出のほとんどは近森病院と高知赤十字病院で占められていた。いずれも高知県中央部の救急病院であるため、IPD、IHDが急性感染症であることを反映しているものと思われた。高知県の人口分布が中央に一極集中しているため、届け出のほとんどが県中央からになっているが、今後県西部や東部にもさらに周知を徹底したい。

IPD、IHDの病型は従来の報告^{2, 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。今回の検討でも高齢、悪性疾患、免疫抑制療法などがリスク因子になっていると考えられた。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今回の検討では関連性がないように思われたが、症例がまだまだ少ないため症例を集めて解析する必要がある。

3年間のサーベイランスで得られたIPDの菌株は12株と少なかったが、その12例においてもワクチンカバー率はPCV7が0%、PCV13が25.0%、PPSV23が66.7%であった。従来PPSV23は肺炎球菌の82.5%をカバーする⁶⁾と言われてきた。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、高知県においてもカバー率の低下傾向があるように思われた。今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。一方IHDの血清型は解析結果が判明している4例すべてNTHiであった。このことは従来の報告²⁾のように小児へのHibワクチンの普及によりNTHiが増加してきているものと思われる。

E. 結論

サーベイランス体制が構築・整備され届け出が増えてきた。高知県においても肺炎球菌ワクチンカバー率は従来の報告よりも低い傾向にあった。悪性腫瘍はリスク因子と考えられた。IPD、IHDの致命率は高く、重篤な感染症であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Ohnishi H, Togitani K, Sakai M, Taniguchi A, Ikezoe T, Kubota T, Yokoyama A. Pulmonary complications as an independent prognostic factor in patients with hematologic diseases. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013年4月21日. 日本呼吸器学会誌・2巻増刊号・P351・2013年

- 2) 大西広志, 高岡誠人, 穴吹和貴, 河瀬成穂, 宮本真太郎, 窪田哲也, 横山彰仁: 血液疾患における肺病変の気管支鏡検査の実態. 第36回日本呼吸器内視鏡学会学術講演会, 大宮, 2013年6月20日. 気管支学・35巻増刊号・S120・2013年
- 3) 大西広志, 砥谷和人, 酒井 瑞, 谷口亜裕子, 池添隆之, 窪田哲也, 横山彰仁: 血液悪性腫瘍治療中の肺合併症の出現は、独立した予後不良因子である. 第111回日本内科学会講演, 東京, 2014年4月11日. 日本内科学会雑誌・103巻臨時増刊号・P165・2014年
- 4) Ohnishi H, Sakai M, Kawase S, Miyamoto S, Kubota T, Yokoyama A. Flow cytometry of bronchoalveolar lavage fluids is useful for the differential diagnosis of lung lesions in patients with malignant lymphoma. 第54回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2014年4月26日. 日本呼吸器学会誌・3巻増刊号・P353・2014年
- 5) 大西広志, 高岡誠人, 穴吹和貴, 河瀬成穂, 宮本真太郎, 窪田哲也, 横山彰仁: 悪性リンパ腫患者の肺病変に対する気管支鏡検査の検討. 第38回日本呼吸器内視鏡学会学術総会, 東京, 2015年6月12日. 気管支学・37巻増刊号・S216・2015年
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

調査にご協力いただいた高知県内の各医療機関の皆様、高知県衛生研究所の皆様、高知県行政担当者の皆様に感謝申し上げます。

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) 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.
- 3) IASR 2014; 35: 179-181.
- 4) IASR 2014; 35: 229-230.
- 5) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G,
et al. Epidemiology of invasive *Strepto-*
coccus pneumoniae infections in the United
States, 1995-1998. JAMA 2001; 285: 1729-
1735.
- 6) Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al.
Drug-resistant genes and serotypes of
pneumococcal strains of community-
acquired pneumonia among adults in
Japan. Respirology 2006; 11: 429-436.
- 7) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.
Sustained reductions in invasive *Pneumo-*
coccal 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・ インフルエンザ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。2013年1月～2016年1月の間に福岡県では82症例（菌血症を伴う肺炎48例、敗血症17例、菌血症を伴う髄膜炎8例、その他9例）より肺炎球菌87株（血液由来82株、髄液由来2株、胸水由来2株、関節液由来1株）および6症例（菌血症を伴う肺炎2例、敗血症2例、その他2例）よりインフルエンザ菌6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19A（13株）、10A、35B（いずれも8株）、3、22F（いずれも7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14.9%、44.8%、64.4%であった。インフルエンザ菌はいずれも Non-typable 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1月～2016年1月の間に福岡県では82症例（菌血症を伴う肺炎48例、敗血症17例、菌血症を伴う髄膜炎8例、その他9例）より肺炎球菌87株（血液由来82株、髄液由来2株、胸水由来2株、関節液由来1株）および6症例（菌血症を伴う肺炎2例、敗血症2例、その他2例）よりインフルエンザ菌6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19A（13株）、10A、35B（いずれも8株）、3、22F（いずれも7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14.9%、44.8%、64.4%であった。肺炎球菌のペニシリンGに対する薬剤感受性は髄膜炎でない場合は58株全てがMIC \leq 2 μ g/mlの感受性株であり、髄膜炎の場合は7株中5株（71.4%）がMIC \leq 0.06 μ g/mlの感受性株であった。侵襲性肺炎球菌感染症患者82例中少なくとも13例（15.9%）が早期に死亡した。インフ

ルエンザ菌はいずれも Non-typable であった。

D. 考察

肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率は以前に比べ低下しており、侵襲性肺炎球菌感染症の致命率は現在も高いことが判明した。また、成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症は病原性が強いと考えられていた莢膜保有株ではなく、Non-typable が優位となっていることが明らかとなった。

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 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、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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Hara K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits from human H3N2 influenza virus is a critical determinant of the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes. *J. Gen. Virol*, 94: 2406-2416, 2013.

- 10) Yano H, Yamazaki Y, Qin L, Okitsu N, Yahara K, Irimada M, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T, and Watanabe H. Improvement rate of acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* at one week is significantly associated with the time to recovery. *J Clin Microbiol*, 51: 3542-3546, 2013.
- 11) Uemura Y, Qin L, Gotoh K, Ohta K, Nakamura K, and Watanabe H. Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable *Haemophilus influenzae* mature biofilms. *J Infect Chemother*, 19: 902-908, 2013.
- 12) Hidaka H, Miura M, Masunaga K, Qin L, Uemura Y, Sakai Y, Hashimoto K, Kawano S, Yamashita N, Sakamoto T, and Watanabe H. Infection control for a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in an advanced emergency medical service center, as monitored by molecular analysis. *J Infect Chemother*, 19: 884-890, 2013.
- 13) Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H. Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Chemother*, 19: 261-271, 2013.
- 2. 学会発表**
- 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ー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回日本バイオフィーム学会学術集会, 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 ribonucleo-

- protein (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 24rd 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
- 25) Watanabe H. Medical system and infection control system in Japan. Japan-Korea infection control symposium. Fukuoka, Japan, 2013.12.15.
- 26) 原 好勇, 柏木孝仁, 濱田信之, 渡邊 浩. 「インフルエンザウイルス A/H3N2の遺伝子再集合について」. 第61回日本化学療法学会西日本支部総会・第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催, 大阪, 2013. 11.8.
- 27) Hara K, Kashiwagi T, Nakazono Y, Hamada N and Watanabe H. Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits is a critical determinant for the generation of H3N2 reassortant viruses. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection. Yokohama, Japan. 2013.6.8.
- 28) 柏木孝仁, 原 好勇, 上村勇作, 今村宜寛, 濱田信之, 渡邊 浩. 「PB2サブユニットによるインフルエンザウイルス遺伝子複製酵素の阻害効果に関する研究」. 第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, 2013.6.5.
- 29) 上村勇作, 柏木孝仁, 原 好勇, 今村宜寛, 濱田信之, 渡邊 浩. 「インフルエンザウイルスのPAサブユニットによるRNAポリメラーゼの阻害効果」. 第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, 2013.6.5.
- 30) 渡邊 浩. 「ランチョンセミナー 3, 海外渡航関連の感染症とトラベルクリニック」. 第86回日本産業衛生学会, 松山, 2013.5.15.
- 31) Watanabe H. keynote lecture 4: Environment disinfection and infection control. Infection control practice for hospital-acquired resistant organisms in Japan. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China, 2013.4.11.
- 32) Watanabe H and Qin L. The relationship between biofilm formation and capsule in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.
- 33) Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N and Watanabe H. The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.

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, 59-64, 2015.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 日高秀信, 渡邊 浩.「特集/グローバル化す
る感染症の最新情報, 渡航前に予防すべき疾
患と接種すべきワクチン」.
臨牀と研究, 90:
1733-1738, 2013.
- 10) 渡邊 浩.「特集：変わりつつある予防接種
－状況に合わせてどのワクチンをすすめる
か?－総論：ワクチンを接種する際に説明す
るべき内容」.
治療, 95: 1440-1444, 2013.
- 11) 大曲貴夫, 渡邊 浩, 山本舜悟.「ケースで
学ぶ予防接種の実際 最終回 インフルエン
ザ」.
治療, 95: 1523-1527, 2013.
- 12) 大曲貴夫, 渡邊 浩, 山本舜悟.「ケースで
学ぶ予防接種の実際 第7回 肺炎球菌」.
治療, 95: 1358-1363, 2013.
- 13) 渡邊 浩.「Plaza 海外生活 海外渡航とワク
チン接種の必要性」.
月刊グローバル経営,
366: 32-33, 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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：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 2013年3月～2015年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、菌血症を伴う肺炎4人と髄膜炎1人の計5人で、すべてNTHi（non-typableインフルエンザ菌）によるものだった。成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は32人であり、菌血症3人、菌血症を伴う肺炎17人、菌血症を伴う椎体炎1人、髄膜炎11人だった。菌株を確保できた23株の血清型は、PPSV23タイプ15株（65.2%）、うちPCV13タイプ11株（47.8%）、非ワクチンタイプ8株（34.8%）であり、小児の血清型置換の影響がみられた。本県の小児IPD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3血清型が同一のST（シークエンスタイプ）を示した。

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。また、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。さらに、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、了承を得られた細菌検査室からは直接、研究分担者に菌株が送られ、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ネットワーク」（215名、67施設）を基礎に、地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届出を

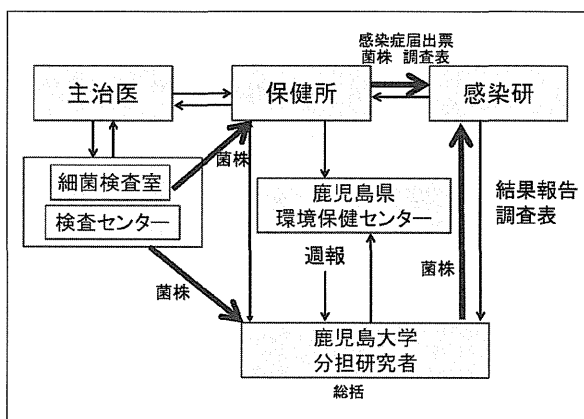


図1 鹿児島県の研究体制

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。

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と菌株情報 (2013年3月～2015年12月)

番号	検出日	年齢	性別	診断名	型	感受性	MIC ABPC	基礎疾患
1	2013/7/9	70代	M	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	1.5	自己免疫疾患 喘息
2	2014/1/20	90代	F	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	16	なし
3	2014/4/14	60代	M	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	8	脳出血・肺気腫
4	2014/10/14	30代	F	菌血症+肺炎	NTHi	BLNAR	6	アルコール性肝不全
5	2014/10/27	50代	F	髄膜炎	NTHi	BLNAS	0.25	MCTD・糖尿病

NTHi, non-typable (無莢膜型) *Haemophilus influenzae*; BLNAR, β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性; BLNAS, β 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と菌株情報 (2013年3月～2015年12月)

年	番号	月	地域	年齢	性	診断名	血清型	type	ST	PC-MIC
2013	1	4	大島郡	80代	F	菌血症+肺炎	-	-	-	-
	2	5	霧島市	60代	F	菌血症+肺炎	-	-	-	-
	3	7	鹿児島市	50代	F	髄膜炎	15A	non-PPSV 23	374	0.25
	4	11	鹿児島市	30代	M	髄膜炎	24F	non-PPSV 23	4982	<=0.015
	5	11	鹿児島市	70代	F	菌血症+肺炎	-	-	-	-
	6	12	鹿児島市	80代	F	菌血症+肺炎	19F	PCV7/PPSV 23	236	2
2014	1	1	鹿児島市	70代	M	菌血症+肺炎	38	non-PPSV 23	6429	0.03
	2	1	鹿児島市	60代	F	髄膜炎	-	-	-	-
	3	3	鹿児島市	80代	M	髄膜炎	23A	non-PPSV 23	338	0.25
	4	3	鹿児島市	50代	M	菌血症+肺炎	3	PCV13/PPSV 23	180	<=0.015
	5	6	霧島市	60代	M	菌血症+肺炎	19A	PCV13/PPSV 23	3111	0.5
	6	8	大島郡	80代	M	菌血症+肺炎	-	-	-	-
	7	9	鹿児島市	50代	F	菌血症+椎体炎	10A	PPSV23	5236	<=0.015
	8	11	大島郡	50代	M	髄膜炎	-	-	-	-
	9	12	鹿児島市	60代	M	菌血症	15B	PPSV23	199	0.03
	10	12	大島郡	70代	M	菌血症+肺炎	-	-	-	-
	11	12	大島郡	80代	M	菌血症+肺炎	23A	non-PPSV 23	-	0.125
2015	1	1	大島郡	70代	M	菌血症+肺炎	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03
	2	1	大島郡	70代	F	髄膜炎	15A	non-PPSV 23	63	2
	3	1	鹿児島市	60代	M	菌血症+肺炎	14	PCV13/PPSV 23	2922	0.06
	4	2	大島郡	50代	M	菌血症+肺炎	10A	PPSV23	new	0.03
	5	2	霧島市	30代	M	菌血症+肺炎	19A	PCV13/PPSV 23	3111	0.5
	6	2	伊佐市	80代	F	髄膜炎	19A	PCV13/PPSV 23	3111	1
	7	3	奄美市	50代	F	菌血症+肺炎	18C	PCV7/PPSV 23	4876	<=0.015
	8	5	奄美市	90代	M	菌血症+肺炎	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03
	9	5	鹿児島市	40代	M	髄膜炎	23A	non-PPSV 23	338	0.25
	10	5	鹿児島市	60代	F	菌血症	38	non-PPSV 23	6429	0.03
	11	6	鹿児島市	50代	M	髄膜炎	10A	PPSV23	1263	0.03
	12	8	鹿児島市	90代	M	菌血症	-	-	-	-
	13	8	始良市	70代	M	髄膜炎	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03
	14	10	鹿児島市	70代	M	菌血症	3	PCV13/PPSV 23	5234	0.03
	15	12	霧島市	70代	M	菌血症	-	-	-	-