

C. 研究結果

表1に成人IHD患者と原因菌の情報を示す。年齢は30～90代、菌血症を伴う肺炎4人と髄膜炎1人の計5人であり、原因菌はすべてNTHi (non-typable Haemophilus influenzae) だった。感受性はBLNAR (β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性)が4株、BLNAS (β ラクタマーゼ陰性アンピシリン感受性)が1株であり、BLNARのアンピシリンMIC (最小発育阻止濃度)は6～16 μ g/mlと高度の耐性を示す株がみられた。4人に基礎疾患を認め、基礎疾患のない1人も90代と高齢だった。2014年～2015年の65歳以上のIHDは2人であり、65歳以上の人口10万人あたりの1年あたりの罹患率は0.22だった。

表2に成人のIPD患者と原因菌の情報を示す。年齢は30～90代、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人の計32人だった。死亡例は4人だった。2014年～2015年の65歳以上の患者は18人であり、65歳以上の人口10万人あたりの1年あたりの罹患率は2.0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。PPSV23の接種が明らかだった患者は1名のみで、非ワクチンタイプで発症していた。

鹿児島県の小児と成人のIPDの原因となった肺炎球菌の血清型を比較した結果、共通の血清型が4種類みられた (19A、15A、23A、24F)。そのうち19A、15A、23AのSTは小児と成人で同じだった (表3)。

表3 侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌で小児・成人共通にみられた血清型とST (シークエンス型) (2013年4月～2015年12月)

血清型	ワクチンタイプ	ST 小児	ST 成人
19A	PCV13/PPSV23	3111 (10)	3111 (3)
15A	NVT	63 (4)	63 (1), 374 (1)
23A	NVT	338 (2)	338 (3)
24F	NVT	2572 (5), 5496 (3)	4982 (1)

(株数)

D. 考察

正確な病原体サーベイランスのためには、原因菌株の確保が欠かせない。菌株の確保率は、2013年50% (3/6)、2014年63.6% (7/11)、2015年86.7% (13/15)であり、年ごとに上昇がみられた。行政・医療機関の連携が進んでいることがうかがえる。主治医の届出が遅れると菌株が検査室で廃棄されていることが多いため、早めの届出を勧奨することも重要である。また、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、外注の場合は困難なことが多く、今後の課題である。

感染症発生動向調査によると、2013年4月からの65歳以上の全国のIHD罹患率は0.64であるが、本県のIHD罹患率は0.22と低かった。全数把握が不十分な可能性が考えられるため、臨床医への周知が必要である。IHDの原因菌はすべてNTHiによるものであり、インフルエンザ菌b型 (Hib) によるIHDはみられなかった。小児のHibワクチンの間接効果の可能性もあるが、Hibによる成人IHDが本当にないかどうか今後の監視が必要である。また、侵襲性感染症を起こしにくいと考えられていたNTHiの病原性についての新たな研究が必要である。

2013年4月からの65歳以上の全国のIPD罹患率は2.85である。これに比べると鹿児島県の罹患率は2.0とやや低かった。報告のある病院に偏りがあり、血液培養検査の実施率に病院間での差が大きいと推定される。今後、血液培養の重要性についてさらに周知する必要がある。

IPD原因菌の莢膜型は、非ワクチンタイプが34.8%を占め、小児の血清型置換 (serotype shift) が成人にも及んでいる。PPSV23が65歳以上で定期接種となり、PCV13も任意接種として導入されていることから、今後も血清型の推移をみていくことが重要である。

肺炎球菌は、主に小児から成人に伝播することが知られており、鹿児島県でのIPD由来株の血清型を小児と成人で比較した。その結果、小児と成人で共通のSTを示す血清型の肺炎球菌が検出されていた。一方、血清型24Fのように小児で多いSTとは異なるタイプを示す菌株が成人で検出されている。また、血清型3は成人には多くみら

れるが、小児IPDからは検出されていない。今後小児・成人の両方を視野に入れた感染制御を確立するためにも、STを含めた分子疫学的解析が重要と考える。

E. 結論

2013年4月～2015年12月の鹿児島県の成人IHDは5人、成人IPDは32人、65歳以上の人口10万人あたりのIHD・IPDの罹患率はそれぞれ0.22、2.0だった。IHDの原因菌はすべてNTHiであった。IPDの原因菌は34.8%が非ワクチンタイプであり、小児の血清型置換の影響がみられた。本県の小児IPD由来株と共通の血清型が成人IPDでは4種類あり、そのうち3血清型で同一のSTがみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y. Prospective safety monitoring of *Haemophilus influenzae* type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 66(3): 235-237, 2013
- 2) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K; the Japanese IPD Study Group. Opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine.* 31(5): 845-849, 2013
- 3) 西 順一郎. 侵襲性 non-typable *Haemophilus influenzae* 感染症. 国立感染症研究所感染症疫学センター 病原微生物検出情報. 34(7): 188-189, 2013
- 4) 西 順一郎. 侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防. *Modern Media* 59(11):273-283, 2013
- 5) 西 順一郎. 予防接種法改正 - 予防接種とワクチンの現状を知る - Hib (ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型) 小児科 54(12): 1709-1714, 2013
- 6) 西 順一郎. 肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 日本小児科医学会会報 48: 99-101, 2014
- 7) 西 順一郎. 肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応. 宮崎県小児科医学会会報 19(3): 20-25, 2014
- 8) 西 順一郎. Hib ワクチン導入による侵襲性インフルエンザ菌感染症の変化. 東京小児科医学会報 32(3): 91-95, 2014
- 9) 西 順一郎. 小児用肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応. 佐賀県小児科医報 30(5): 47-51, 2014
- 10) 阿部克昭, 星野 直, 蘭牟田直子, 西 順一郎, 石和田稔彦. BLNAR 無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した 1 歳女児例. 感染症学会雑誌 88(3): 291-295, 2014
- 11) Chang B, Wada A, Hosoya M, Oishi T, Ishiwada N, Oda M, Sato T, Terauchi Y, Okada K, Nishi J, Akeda H, Kamiya H, Ohnishi M, Ihara T. Japanese Invasive Disease Study Group. Characteristics of group B *Streptococcus* isolated from infants with invasive infections: a population-based study in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(5): 356-360
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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

- 16) 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
- 2. 学会発表**
- 1) 西 順一郎. ヒブ・肺炎球菌ワクチンの有効性と今後の課題. 第27回日本小児救急医学会学術集会ランチョンセミナー, 沖縄, 2013.6.15
- 2) 西 順一郎. 細菌感染症制御のための新しい予防接種戦略 インフルエンザ菌 type b (Hib) 感染症とその対策. 第87回日本細菌学会総会・180回ICD講習会, 東京, 2014.3.28
- 3) 西 順一郎. 新規ワクチンのインパクトと課題－ヒブ・肺炎球菌・ロタウイルス－. 第25回日本小児科医会総会フォーラム in 岩手ランチョンセミナー, 盛岡市民文化ホール, 2014.6.15
- 4) 藺牟田直子, 久保田知洋, 常 彬, 西 順一郎. 鹿児島県の小児侵襲性肺炎球菌感染症－血清型19Aの増加とPCV13補助的追加接種の必要性－. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会, 福岡, 2014.6.18-20
- 5) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常彬. 鹿児島県におけるHibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの効果と課題－肺炎球菌のserotype shift－. 第67回日本細菌学会九州支部総会・第51回日本ウイルス学会九州支部総会, 鹿児島, 2014.9.5-6
- 6) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Chang B. Notable Serotype Replacement of Invasive Streptococcus pneumoniae in Kagoshima, Japan, after the Sequential Introduction of 7-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines. IDWeek 2014, A joint meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology (SHEA), the HIV Medicine Association (HIVMA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), Philadelphia, 2014.10.8-12
- 7) 西 順一郎. ワクチンによる侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の制御. 第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 合同開催, 教育セミナー, 岡山市, 2014.10.23
- 8) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 川村英樹, 常 彬, 石岡大成, 吉家清貴. 鹿児島県における小児・成人侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の病原体サーベイランス. 第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 岡山, 2014.10.23-25
- 9) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常彬. 鹿児島県における小児侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス－荚膜血清型の変化とPCV13補助的追加接種の重要性－. 第46回日本小児感染症学会総会・学術集会, 東京, 2014.10.18-19
- 10) 西 順一郎, 徳田浩一, 藺牟田直子, 常彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症サーベイランス－Hibワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題－. 第18回日本ワクチン学会学術集会, 福岡市, 2014.12.6-7
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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回日本小児科医会総会フォーラム, ランチョンセミナー, 別府市, 2015.6.13
- 14) 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
- 15) 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

沖縄県における成人の侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究

研究分担者：藤田 次郎（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学）

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

沖縄県におけるその他の呼吸器感染症として、インフルエンザウイルス感染症、およびその他のウイルス感染症を multiplex PCR の手法を用いて解析し、興味あるデータが得つつある。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。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えた。

A. 研究目的

沖縄県は亜熱帯地域の島嶼圏に位置し、このため特有の感染症が流行する。これまでに沖縄県に発症する様々な感染症に関してゲノム解析を展開してきた（図1参照）

特に侵襲性肺炎球菌感染症の trigger となりうるインフルエンザウイルス感染症について詳細に

検討しており、沖縄県において過去13年間にわたって保存されてきたインフルエンザウイルスの全ゲノム解析を終了している。この結果から沖縄県におけるインフルエンザの疫学の詳細を明らかにすることが可能となってきた（図2）。

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

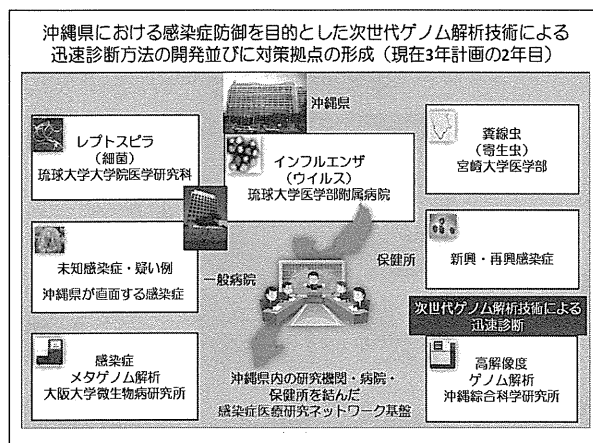


図1

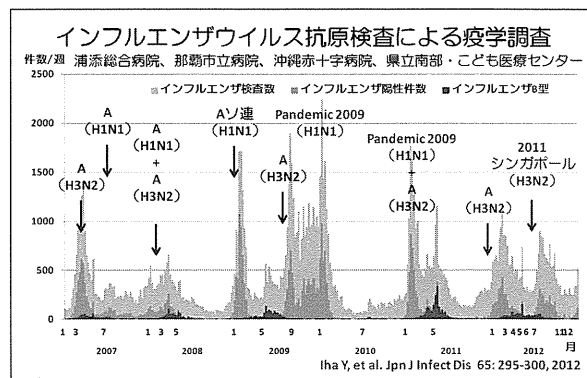


図2

このような特殊な背景の下、沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにするために、まず医療機関に対して、これらの第5類感染症の届け出を促す啓蒙活動を実施する。

またこれまでにインフルエンザウイルス感染症で構築したネットワークを活用し菌株の収集を試みる。

(倫理面への配慮)

症例調査に関しては匿名化を図り、患者のプライバシーが守れるように配慮する。菌株の収集に関しては特に倫理的な問題はないと判断する。

C. 研究結果

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

また肺炎球菌感染症はインフルエンザウイルス感染症に続発することから、死亡例ではあるものの、重症肺炎球菌感染症の自験例を紹介する。

症例：61歳 男性

主訴：来院2日前からの発熱 → 心肺停止

現病歴：これまで特に病院受診歴のない方。来院2日前より40度台の発熱が出現するも病院受診せず、家族に対して処方されていた解熱薬を内服していた。水分摂取は可能であったが、食事摂取は困難であった。平成26年2月4日、起床後より、ぼーっとしていた。午前11時にビールを飲もうとしたが飲むことができず、徐々に意識レベルの低

下が見られたため平成26年2月4日午前11時半に救急要請された。琉球大学医学部附属病院到着時は意識消失、心停止状態であった。

既往歴：特記事項なし

生活歴：飲酒歴 ビール5-6杯、泡盛2-3杯、連日

来院時身体所見：意識レベル：GCS E0V0M0、対光反射消失、瞳孔直径7mm左右差なし

検査成績：

CBC：WBC 13,100/ μ L, Hb 9.9 g/dL, Hct 36.3, Plt 13.4×10^4 / μ L

生化学検査：Alb 2.6g/dL, BUN 57, Cre 3.49, eGFR 15.2, Na 140 mEq/L, K 7.3 mEq/L, Cl 94 mEq/L, AST 195 IU/L, ALT 58 IU/L, γ -GTP 947 IU/L, LDH 426 IU/L, CPK 408 IU/L, T-chol 93 mg/dL,

ABG（蘇生バッグ換気中）：pH 6.58, PaCO₂ 68, PaO₂ 66, HCO₃⁻ 6, Lac 270

来院時の胸部X線写真を図3に示す。

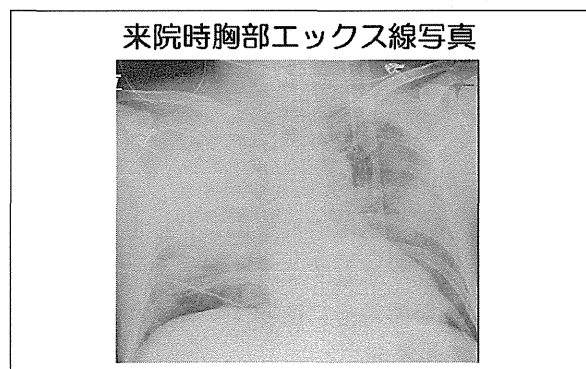


図3

また緊急で実施された胸部CTを図4に示す。

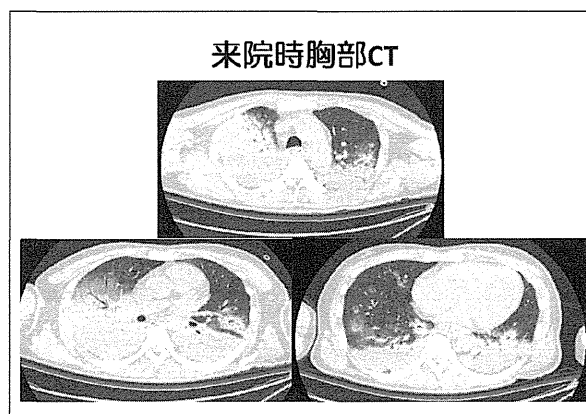


図4

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

病原体検索：

喀痰：得られず

尿中抗原：肺炎球菌陽性

血液培養：S. pneumoniae (PISP) 陽性

インフルエンザ迅速キット：

鼻咽頭ぬぐい液：陰性、吸引痰：A陽性

Multiplex PCR：H1N1pdm09陽性、肺炎球菌陽性

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

また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5）。

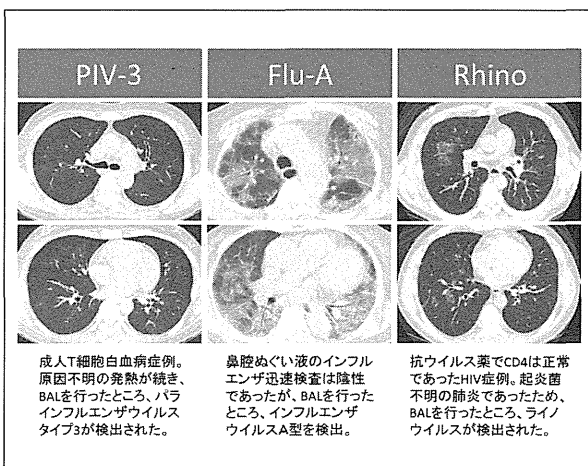


図5

さらに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6）。

年齢・性別	混合感染	血清抗体価 (PA法)		マクロライド耐性に関わる遺伝子変異
		シングル	ペア	
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6

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

沖縄県においては、侵襲性肺炎球菌感染症、および侵襲性インフルエンザ菌感染症の症例の届出の多いことが示している。今後菌株の解明を通して感染症発症の病態を明らかにしたい。

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

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、県民を守ることに直結すると考える。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7)、オーダーメイドの感染症診断を可能にしたい。

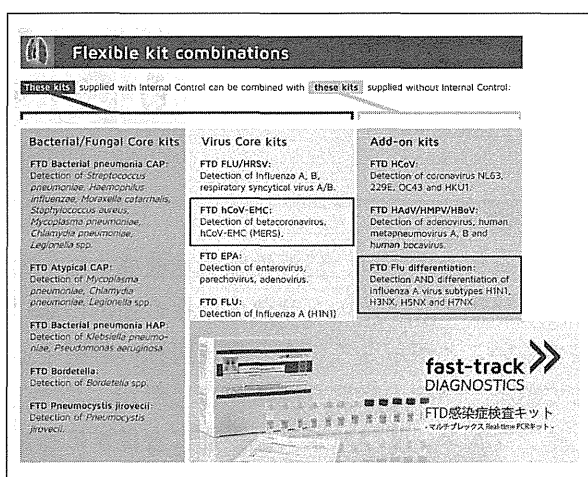


図7

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. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Increased expression of HBZ and Foxp3 mRNA in bronchoalveolar lavage cells taken from human T-lymphotropic virus type 1-associated lung disorder patients.: Nakayama Y, Yamazato Y, Tamayose M, Atsumi E, Yara S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Intern Med. 2013; 52(23): 2599-609.
- 2) Early switch therapy from intravenous sulbactam/ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia: a multicenter, randomized study in Japan.: Kohno S, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Higa F, Tateyama M, Fujita J, Kadota J. J Infect Chemother. 2013; 19(6): 1035-41.
- 3) Clinical dose findings of sitafloxacin treatment: pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of two clinical trial results for community-acquired respiratory tract infections.: Kohno S, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Fujita J, Tanigawara Y. J Infect Chemother. 2013; 19(3): 486-94.
- 4) Imported malaria cases in Okinawa Prefecture, Japan.: Higa F, Tateyama M, Tasato D, Karimata Y, Nakamura H, Miyagi K, Haranaga S, Hirata T, Hokama A, Cash HL, Toma H, Fujita J. Jpn J Infect Dis. 2013; 66(1): 32-5.
- 5) Gravity-dependent opacity in pure-influenza viral pneumonia.: Fujita J, Haranaga S, Higa F, Hokama A. Intern Med. 2013; 52(3): 411-2.
- 6) Evaluation of lung volume in patients with community-acquired pneumonia.: Fujita J, Higa F, Hokama A, Cash HL. Intern Med. 2013; 52(2): 293-4.
- 7) Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus*

- pneumoniae: nested cohort within a multicenter clinical trial.: Fujita J, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Tanigawara Y, Cash HL, Kohno S. *J Infect Chemother*. 2013 Jun; 19(3): 472-9.
- 8) Hamman-Rich syndrome revisited: how to avoid misdiagnosis.: Fujita J, Tohyama M, Haranaga S, Cash HL, Higa F, Tateyama M. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Jan; 7(1): 4-5.
 - 9) Single-dose inhaled laninamivir: registered in Japan and its potential role in control of influenza epidemics.: Sunagawa S, Higa F, Cash HL, Tateyama M, Uno T, Fujita J. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(1): 1-3.
 - 10) Contradiction between in vitro and clinical outcome: Intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant pneumococcal pneumonia.: Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M. *J Infect Chemother*. 2014; 20(3): 199-207.
 - 11) Clinical evaluation of high mobility group box 1 protein in *Legionella pneumophila* pneumonia.: Higa F, Furugen M, Koide M, Karimata Y, Nabeya D, Iha Y, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Hokama A, Tateyama M, Fujita J. *J Infect Chemother*. 2013 Dec 11.
 - 12) Clinicopathological findings of four cases of pure influenza virus A pneumonia. Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, Yoshinouchi T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M. *Intern Med*. 2014; 53(12): 1333-42.
 - 13) Implementation of bronchoalveolar lavage using a high-flow nasal cannula in five cases of acute respiratory failure.: Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. *Respir Investing*. 2014; 52(5): 310-4.
 - 14) Rhinovirus pneumonia in a patient infected with HIV.: Haranaga S, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53(17): 2027-8.
 - 15) Orange sputum in a patient with *Legionella pneumophila* pneumonia.: Kinjo T, Nabeya D, Higa F, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53(17): 2029-30.
 - 16) Haloed centrilobular sign: early diagnosis of airway-invasive aspergillosis.: Haranaga S, Hirai J, Karimata Y, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53(19): 2259-60.
 - 17) Variety and changeability of pulmonary aspergillosis.: Haranaga S, Nakamura H, Higa F, Fujita J. *Intern Med*. 2014; 53(20): 2409-10.
 - 18) A study on the management of acute respiratory tract infection in adults.: Yamamoto Y, Ohmichi M, Watanabe A, Niki Y, Aoki N, Kawai S, Chida K, Mikasa K, Seki M, Ishida T, Kadota J, Matsuse H, Fujita J, Kohno S. *Jpn J Antibiot*. 2014; 67(4): 223-32.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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) Fujita J. Recent trends and new insights in respiratory infection -focusing on epidemiology, pathogenesis and treatment-4. *Viral infection: Post-graduate course 3*, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 11, 2013, Yokohama, Japan)
- 2) Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, Yoshinouchi T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M. Clinicopathological findings of four cases of pure influenza virus A infection: 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 11-14, 2013, Yokohama, Japan)
- 3) Nakayama Y, Yamazato Y, Tamayose M, Atsumi E, Yara S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Evaluation of Hbz and Foxp3 mRNA expression in bronchoalveolar lavage cells from human T-lymphotropicvirus type 1-associated lung disorderpatients (oral), 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 11-14, 2013, Yokohama, Japan)
- 4) Sunagawa S, Fujita J, Iha Y, Tomishima M, Mukatake S, Owan T, Higa F, Tateyama M. Prevention of a nosocomial infection caused by influenza virus A using prophylactic administration of oseltamivir: with review of literatures, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 11-14, 2013, Yokohama, Japan)
- 5) Karimata Y, Kinjo T, Nabeya D, Uehara A, Iha Y, Sunagawa S, Onaga K, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Clinical and radiological characteristics of human metapneumovirus pneumonia in an outbreak at a long-term care facility, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 11-14, 2013, Yokohama, Japan)
- 6) Iha Y, Higa F, Sunagawa S, Naka M,

- Nakamura H, Tasato D, Nakamatu M, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Influenza epidemics during 2007 and 2013 in Okinawa, subtropical region in Japan: surveillance of rapid antigen results, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 11–14, 2013, Yokohama, Japan)
- 7) Respiratory infections based on branches of the respiratory tract. Fujita J. 18th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Luncheon Seminar C (April 14, 2014, Kyoto, Japan)
- 8) Clinical and radiological features of human metapneumovirus pneumonia: a retrospective analysis of 51 patients in three outbreaks. Karimata Y, Kinjo T, Uehara A, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. ATS 2014 (May 16–May 21, 2014, San Diego, USA)
- 9) Dynamics of epidemics of influenza A and B viruses in Okinawa. Sunagawa S, Fujita J. Third isirv-antiviral group conference (June 4–June 6, 2014, Shinjuku, Tokyo)
- 10) Viral respiratory infections in Okinawa. Fujita J. Third isirv-antiviral group conference (June 4–June 6, 2014, Shinjuku, Tokyo)
- 11) Clinical utility of the rapid antigen test to detect human metapneumovirus: Usage experience during an outbreak in a long-term care facility in Okinawa, Japan. Yamazato S, Yamamoto T, Ikemiyagi N, Taira H, Miyagi A, Nishiyama N, Uehara A, Nabeya D, Karimata Y, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 13–16, 2014, Bali, Indonesia)
- 12) Etiology of viral pathogens in patients with influenza-like illness during an influenza season at the university hospital in Okinawa, Japan. Yamamoto T, Ikemiyagi N, Taira H, Miyagi A, Yamazato S, Nishiyama N, Uehara A, Nabeya D, Karimata Y, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 13–16, 2014, Bali, Indonesia)
- 13) Clinical utility of multiplex PCR to diagnose respiratory viral pneumonia. Ikemiyagi N, Yamamoto T, Taira H, Miyagi A, Yamazato S, Nishiyama N, Nabeya D, Uehara A, Kinjo T, Fujita J. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Nov 13–16, 2014, Bali, Indonesia)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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

ランス (2015年11月12-13日, 福岡市, 福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

成人の侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率および起因菌についての検討

研究分担者：山崎 一美（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長）
共同研究者：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。この3か年は各年次の集計状況を報告してきた。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。この研究は今後も継続していく。

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。

これまで3年間の研究期間の3年目を迎えている。この研究班の最終報告書では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。肺炎球菌性肺炎の罹患数もほぼ同様の動向を認めた。

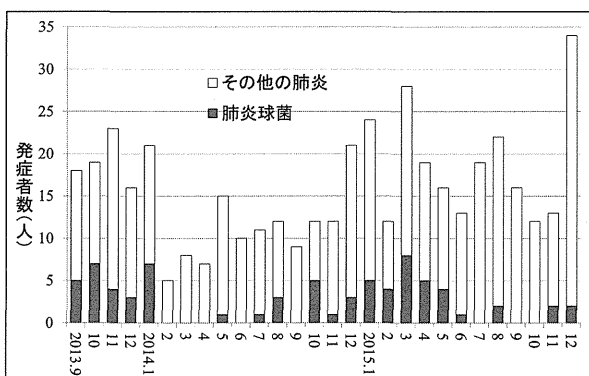


図1. 全登録例447例の月別発症数

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。

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。

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個肺炎

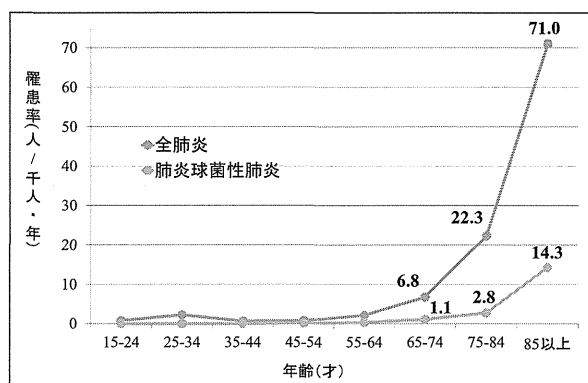


図2. 年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率

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%)

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

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個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個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。

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20,625人（男性10,150人、女性11,566人）である。65歳以上の高齢者人口は7,333人（35.6%）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)
丹羽 祥一 (群馬県衛生環境研究所)
塚越 博之 (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

・成人の重症肺炎サーベイランス構築

成人市中肺炎の病原体網羅解析を行い、臨床的特徴と原因微生物との関連を明らかにした。対象を杏林大学病院に入院した成人市中肺炎患者(2012年8月～14年8月)76例(65.7±16.9歳、男/女:51/25)とした。その結果、47例(61.8%)で原因と推定される病原体が判明した。その内訳は、ウイルス単独検出群8例(10.5%)、細菌単独検出群30例(39.5%)、ウイルス・細菌混合検出群9例(11.8%)であり、単独で最も多く検出された細菌・ウイルスは、それぞれ肺炎球菌・HMPVであった。原因病原体の種類とPneumonia Severity Index値に有意差はなかったが、呼吸不全の合併頻度が、ウイルス検出患者群(ウイルス単独検出群+ウイルス・細菌混合検出群)で細菌単独検出群より有意に高かった(100% vs 56.7%, $p < 0.05$)。これらのことから、呼吸器ウイルスは、成人入院市中肺炎から少なからず検出され、呼吸不全の合併に関与することが示唆された。

・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

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(HI)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、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、HI遺伝子解析部位の進化速度はきわめて速く(1.04×10^{-2} substitution/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が流行していたことが示唆された。

A. 研究目的

1. 成人の重症肺炎サーベイランス構築

市中肺炎は、多くの先進国で成人の主要な死亡原因の1つである¹⁾。

成人市中肺炎の主な原因病原体は、肺炎球菌やインフルエンザ菌をはじめとした細菌である²⁾。一方で、RSウイルスなどの呼吸器ウイルスが成人市中肺炎に関与することが近年明らかとなってきた³⁾。しかし、呼吸器ウイルスを網羅的に解析した報告は少なく、その詳細には不明点が多い。

本研究は、入院を要した成人市中肺炎症例において、1) ウイルス・細菌を含む病原体プロファイリングを行い、2) 重症度を中心とした臨床的特徴と原因微生物との関連を明らかにすることを目的とした。

2. 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

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⁴⁻⁵⁾。

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⁵⁾。

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定される。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 (HI) 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. 成人の重症肺炎サーベイランス構築

a) 研究デザイン：前向き観察研究

b) 対象患者：2012年8月から2014年8月に杏林大学医学部付属病院を受診し、市中肺炎と診断され、患者本人もしくは代諾者に文書で同意が得ら

れた18歳以上の入院症例を対象とした。市中肺炎の診断は、咳・発熱・呼吸困難などの臨床症状に加え、胸部単純エックス線写真で新たな陰影を認める症例と定義した。また、医療介護関連肺炎、院内肺炎および活動性結核は除外した。なお、本研究は杏林大学医学部臨床医学研究倫理委員会の承認を得ている。

c) 観察項目：年齢、性別、肺炎重症度、気管支喘息・COPDの合併、喘鳴、呼吸不全、人工呼吸器使用の有無、30日内の死亡率

また、肺炎重症度は、Pneumonia Severity Index (PSI) を用いて評価し、class IVおよびVに分類される症例を重症と定義した⁶⁾。

d) 検体採取：喀痰、鼻咽頭拭い液、BALFのいずれかの気道検体を採取し、細菌・ウイルスの同定に用いた。これに加えて、可能な場合は血液、尿を採取し、それぞれ血液培養、尿中抗原検査に用いた。

e) 原因微生物の検索

ウイルス検索：喀痰、鼻咽頭拭い液、BALFを用い、RT-PCR法にてウイルスを検出した。検出ウイルスは、ヒトメタニューモウイルス (HMPV)、ヒトライノウイルス (HRV)、RSウイルス (RSV)、インフルエンザウイルスA-C (InfV-A, B and C)、ヒトパラインフルエンザウイルス (HPIV)、エンテロウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、パルボB19ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスおよびヒトボカウイルスとした。また、*M. pneumoniae* および *C. pneumoniae* は既報のPCR法で検出した。

細菌検索：良質の喀痰またはBALFを用い、細菌培養法にて分離同定を行った。さらに、検体が得られたものについては血液培養、肺炎球菌・レジオネラ尿中抗原検査、マイコプラズマの血清診断を行った。以上の検査項目で陽性となった場合(血液培養は他の原因臓器がない場合)に原因病原体と定義した。また、この結果から対象患者をウイルス単独検出群、細菌単独検出群、ウイルス・細菌混合検出群、不検出群の4群に分けて、臨床的特徴を比較した。

f) 分子系統樹解析：Neighbor-Joining (NJ) 法を用いて、全症例中で高頻度に検出されたHMPV、RSV、HRVのサブグループおよび遺伝

子型を決定した。

2. 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

a) 対象患者

本研究は、上五島における唯一の病院である上五島病院を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。

b) 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⁷⁾。得られたアンプリコンは常法に従い、シーケンシングを行った⁷⁾。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株を今回の分子疫学解析の対象とした。

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. 成人の重症肺炎サーベイランス構築

a) 臨床的特徴

対象症例は76例 (男性51例、女性25例) で、年齢 (平均値±標準偏差) は65.7±16.9歳であった (表1)。

b) 肺炎の原因微生物

全症例中、病原微生物が検出されたのは47例 (61.8%) であった。このうち、ウイルス単独検出群は8例 (10.5%)、細菌単独検出群は30例 (39.5%)、ウイルス・細菌混合検出群は9例 (11.8%) であった。

表1. 検出病原体別の臨床データ

	全症例	ウイルス単独群	細菌単独群	ウイルス+細菌群	不検出群
症例数	76 (100)	8 (10.5)	30 (39.5)	9 (11.8)	29 (38.2)
年齢*	65.7 ± 16.9	74.4 ± 4.9 ^{ab}	63.1 ± 17.1 ^a	65.6 ± 19.6	65.3 ± 17.6 ^b
男/女	51/25	4/4	22/8	5/4	20/9
PSI スコア*	3.3 ± 1.1	3.5 ± 0.5	3.2 ± 1.3	3.6 ± 0.7	3.3 ± 1.2
PSI (IV or V)	39 (51.3)	4 (50)	15 (50)	6 (66.7)	14 (48.3)
気管支喘息	8 (10.5)	1 (12.5)	3 (10)	3 (33.3)	1 (3.4)
COPD	20 (26.3)	1 (12.5)	9 (30)	3 (33.3)	7 (24.1)
喘鳴	20 (26.3)	2 (25)	8 (26.7)	5 (55.6) ^c	5 (17.2) ^c
呼吸不全	51 (67.1)	8 (100) ^{ab}	17 (56.7) ^{ad}	9 (100) ^{cd}	17 (58.6) ^{bc}
人工呼吸器治療	7 (9.2)	1 (12.5)	2 (6.7)	2 (22.2)	2 (6.9)
侵襲的人工呼吸器治療	5 (3.9)	0 (0)	1 (3.3)	2 (22.2)	2 (6.9)
30日以内死亡**	3/64 (4.7)	0/8 (0)	1/22 (4.5)	1/8 (12.5)	1/26 (3.8)

検出数 (%)

* mean ± SD. ** 死亡数/症例数

^ap < 0.05: ウイルス単独 vs 細菌単独、^bp < 0.05: ウイルス単独 vs 不検出、^cp < 0.05: ウイルス+細菌 vs 不検出、^dp < 0.05: 細菌単独 vs ウイルス+細菌

表2. 検出病原体の内訳

ウイルス単独		8
	HMPV	3
	CMV	2
	RSV	1
	InfV-A	1
	HPIV	1
細菌単独		30
	Pneumococcus	11
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4
	MSSA	4
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
	<i>Streptococcus anginosus</i>	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Escherichia coli</i>	1
	<i>Serratia marcescens</i>	1
	pneumococcus + <i>Haemophilus influenzae</i>	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + MSSA	1
ウイルス+細菌		9
	Pneumococcus	2
HRV	Group G <i>Streptococcus</i>	1
	pneumococcus + <i>Haemophilus influenzae</i>	1

	Pneumococcus	1
HMPV	MSSA	1
	pneumococcus + <i>Haemophilus influenzae</i> + MSSA	1

	pneumococcus	1
RSV	CMV + pneumococcus	1

Pneumococcus: *Streptococcus pneumoniae*,

MSSA: methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

ウイルス単独検出群の内訳は、HMPV 3例、CMV 2例、RSV、InfV-A、HPIV各1例であった。細菌単独検出群においては、肺炎球菌が11例と最も頻度が高く、次いでマイコプラズマ・MSSAがともに4例ずつ検出された。混合検出群では、HRV + 肺炎球菌の組み合わせが2例、その他はすべて1例ずつ検出された(表2)。なお、今回検出されたHRV 4例は、すべて細菌と重複して検出された。

c) 臨床的特徴と原因微生物の関連

ウイルス単独検出群、細菌単独検出群、ウイルス・細菌混合検出群、不検出群の4群間で各観察項目を比較した(表1)。PSI値及び重症肺炎の割合に4群間に有意差は認めなかった。ウイルス単独検出群では、年齢が細菌単独群・不検出群より

有意に高かった。また、ウイルスが検出されたすべての症例(ウイルス単独検出群+ウイルス・細菌混合検出群)で、呼吸不全が認められ、この呼吸不全を合併する割合は、細菌単独検出群(56.7%)および不検出群(58.6%)と比較し有意に高かった。

d) 分子系統樹解析

分子系統樹解析の結果、HMPVの7例は、サブグループA2が2例、B1が2例およびB2が3例であった。RSVの3例は、RSV-A ON1が1例、RSV-B BA9が2例認められた。これらはいずれも我が国において一般的に検出される型であった。HRVの4例はHRV-Aであり、遺伝子によりA1、A29、A71、A103にそれぞれ1例ずつ分類された(図1a-1c)。

図 1. a. HMPV *F* gene sequences

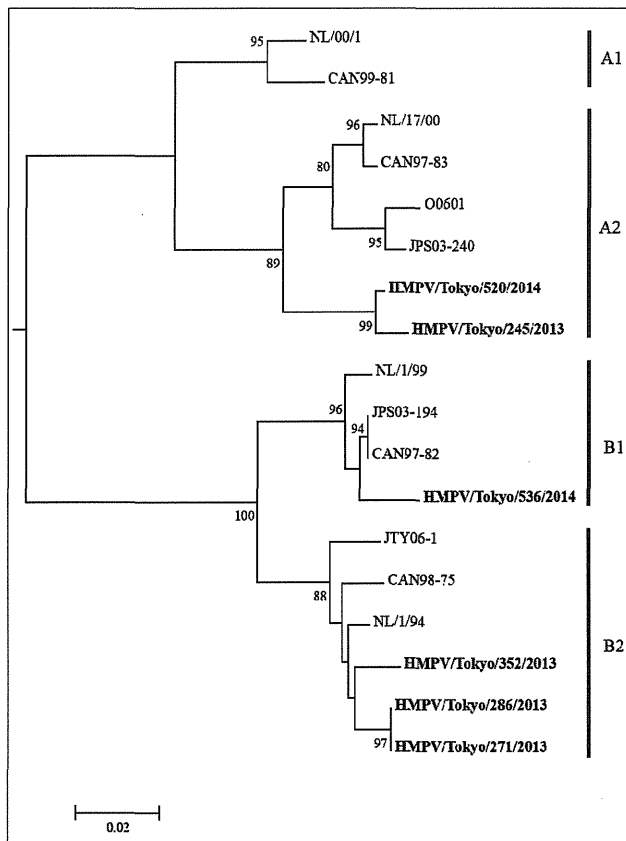


図 1. b. RSV *G* gene sequences

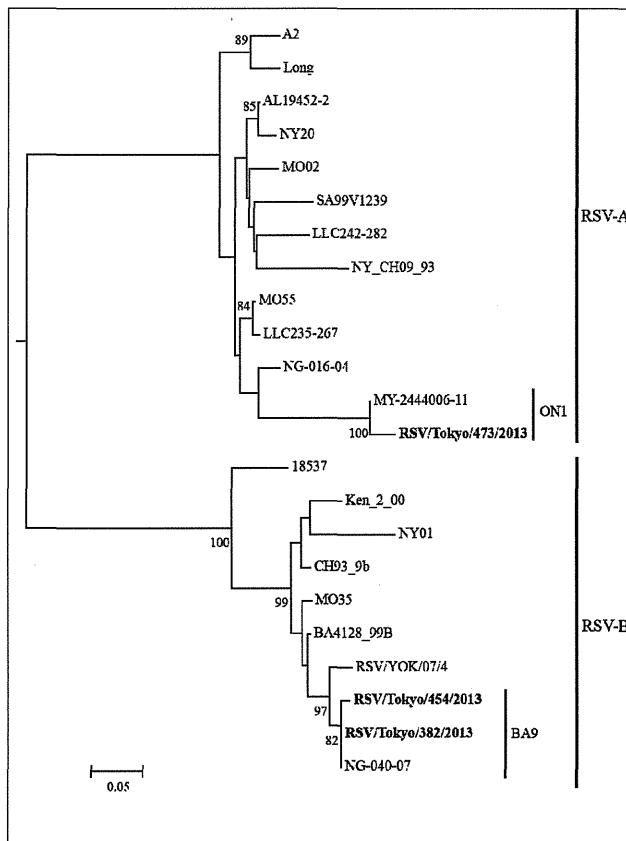


図 1. c. HRV *VP4/VP2* coding region

