

## 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) ACIP Provisional Recommendations for Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Among Infants and Children, February 24, 2010.
- 2) CDC. Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children ACIP. MMWR March 12, 2010: 258-261.
- 3) IASR Vol. 34, 2013: 64-66.
- 4) Pai R, Gertz RE, Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. J Clin Microbiol. 2006; 44: 124-131.
- 5) Carvalho Mda G, Pimenta FC, Gertz RE Jr, et al. PCR-based quantitation and clonal diversity of the current prevalent invasive serogroup 6 pneumococcal serotype, 6 C, in the United States in 1999 and 2006 to 2007. J Clin Microbiol. 2009; 47: 554-559.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Davis GS, Sandstedt SA, Patel M, Marrs CF, Gilsdorf JR. Use of *bexB* to detect the capsule locus in *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol. 2011; 49 (7): 2594-2601.
- 9) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. BMJ. 2010; 8; 340: c1004.
- 10) Agrawal A, Murphy TF. *Haemophilus influenzae* infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. J Clin Microbiol. 2011; 49 (11): 3728-3732.
- 11) Shuel M, Hoang L, Law DK, Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non-Hib and nontypeable strains causing disease in children and adults. Int J Infect Dis. 2011; 15 (3): e167-173.
- 12) Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE, Fisman DN. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. Vaccine. 2010; 28 (24): 4073-4078.
- 13) Shuel M, Law D, Skinner S, Wylie J, 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.
- 14) 砂川慶介. 全国小児科外科初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002-2003年) 耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について. 感染症誌. 2005; 79 (11): 887-894.
- 15) Sunakawa K, Farrell DJ. Mechanisms, molecular and sero-epidemiology of antimicrobial resistance in bacterial respiratory pathogens isolated from Japanese children. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2007; 13: (6) 7.

## 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布に関する研究

研究分担者：金城 雄樹（国立感染症研究所真菌部）

研究協力者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）

大西 真（国立感染症研究所細菌第一部）

**研究要旨** 肺炎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細菌である。そのため、敗血症や髄膜炎などの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。肺炎球菌は、菌体表層にpneumococcal surface protein A (PspA) という蛋白を発現している。PspA蛋白は、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り、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。本研究では、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434株のPspA蛋白のclade解析を行った今年度の解析の結果、Family 1では、clade 1が215株(49.5%)、clade 2が35株(8.1%)であった。Family 2では、clade 3が90株(20.7%)、clade 4が81株(18.7%)、clade 5が12株(2.8%)であった。Family 3、clade 6は1株(0.2%)であった。また、非PCV13血清型菌株に焦点をあててclade分布を解析したところ、clade 1、clade 2及びclade 4の割合の増加、clade 3の割合の減少を認めた。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にも大きな変化が起きており、非PCV13血清型でその傾向が顕著であ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：

2013年4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434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% CO<sub>2</sub>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 で使用したプライマー

#### Primers

LSM12 CCGGATCCAGCGTCGCTATCTTAGGGGCTGGTT  
SKH2 CCACATACCGTTTTCTGTTTCCAGCC

### 4) PspA clade 判定 :

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

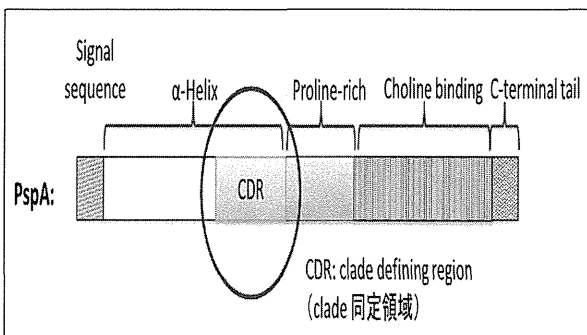


図 1. PspA 蛋白の模式図

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

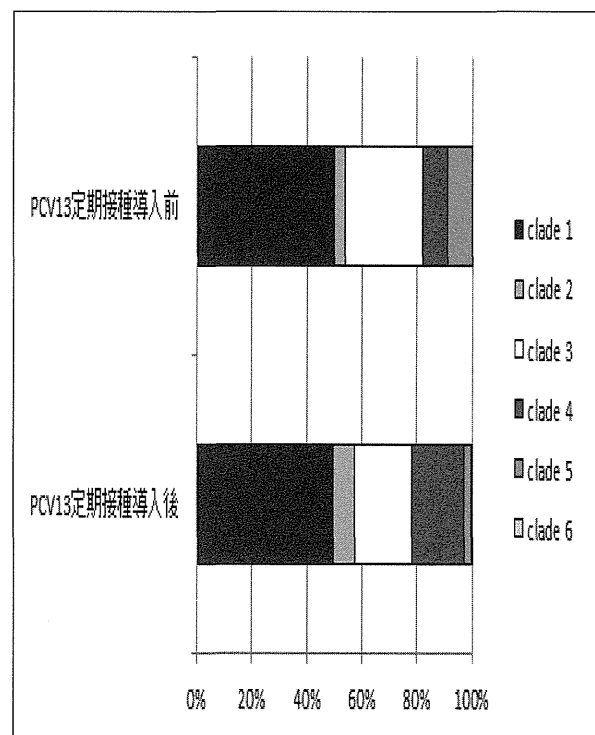
### 1) 侵襲性肺炎球菌感染症例の血液または髄液より分離した菌株の PspA clade 解析結果 :

侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した 434 株の PspA 蛋白の clade 解析を行った。表 2 に示したように、Family 1 では、clade 1 が 215 株 (49.5%)、clade 2 が 35 株 (8.1%) であった。Family 2 では、clade 3 が 90 株 (20.7%)、clade 4 が 81 株 (18.7%)、clade 5 が 12 株 (2.8%) であった。また、Family 3、clade 6 は 1 株 (0.2%) であった。

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	215	35	90	81	12	1	434
割合 (%)	49.5	8.1	20.7	18.7	2.8	0.2	100
割合 (%)	57.6		42.2		0.2	100	

表 3. 侵襲性肺炎球菌感染症例由来菌株の PCV13 定期接種前後の PspA clade 分布



PCV 定期接種導入前後の PspA clade 分布に違いがあるかどうか明らかにするため、本研究班代表者 大石和徳らによる PCV 定期接種導入前に成人侵襲性肺炎球菌症例から採取された菌株の解析結果 (Piao et al. Vaccine 32, 5607-5613, 2014) と本分担研究の解析結果を比較した。その結果、PCV 定期接種導入後では、導入前と比較して、clade 2 の増加、clade 3 の減少及び clade 4 の増加を認めた (表 3)。

PCV 定期接種導入前；研究代表者 大石和徳らの報告結果 (Piao et al. Vaccine 32, 5607-5613, 2014)、PCV 定期接種導入後；本分担研究解析結果

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：

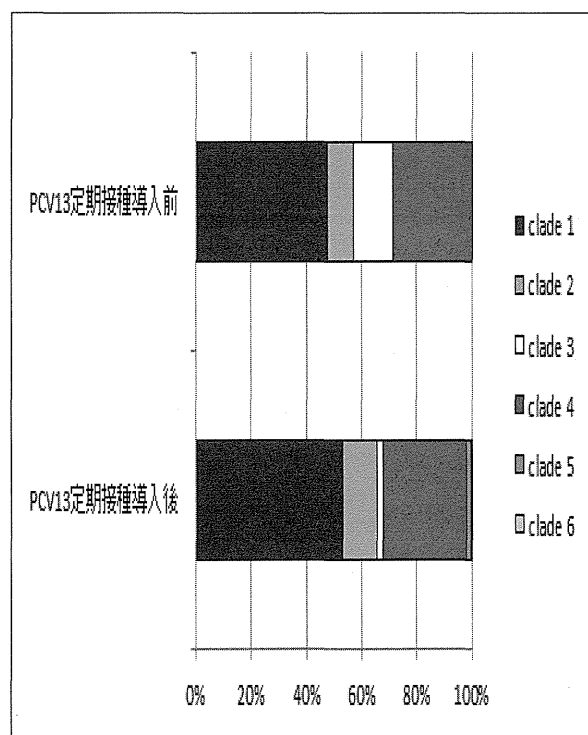
13 価 polysaccharide conjugate vaccine (PCV13；血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F) に含まれない血清型の菌株における PspA clade の内訳を解析したところ、Family 1 は全ての血清型の菌株では 57.6% であるのに対し、非 PCV13 血清型では 65.7% を占めた。また、Family 2 では clade 3 が全ての血清型の菌株では 20.7% を占めるのに対し、非 PCV13 血清型では 2.1% と顕著な減少を認めた。一方で、clade 4 は全ての血清型の菌株では 18.7% を占めるのに対し、非 PCV13 血清型では 30.1% となり、clade 4 の占める割合の増加を認めた (表 4)。

表 4. 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	125	30	5	71	4	1	236
割合 (%)	53	12.7	2.1	30.1	1.7	0.4	100
割合 (%)	65.7		33.9		0.4	100	

非 PCV13 菌株についても、PCV 定期接種導入前後で PspA clade 分布に違いがあるかどうか明らかにするため、本研究班代表者 大石和徳らによる先行研究の結果 (PCV 定期接種導入前に成人侵襲性肺炎球菌症例から採取された菌株の解析、Piao et al. Vaccine 32, 5607-5613, 2014) と本分担研究の解析結果を比較した。その結果、PCV 定期接種導入後では、定期接種導入前と比較して、clade 1 及び clade 2 が共に増加を認めた。また、Family 2 では、PCV 定期接種導入前と比較して、導入後では clade 3 の顕著な減少及び clade 4 の割合の増加を認めた (表 5)。

表 5. 侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した非 PCV13 血清型菌株の PCV 定期接種前後の PspA clade 分布



PCV 定期接種導入前；研究代表者 大石和徳らの報告結果 (Piao et al. Vaccine 32, 5607-5613, 2014)、PCV 定期接種導入後；本分担研究解析結果

D. 考察

本分担研究では、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した 434 菌株の PspA 蛋白の clade 解析を行った。その結果、Family 1 が 57.6%、Family 2 が 42.2% 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。本分担研究での解析では、Family 1が6割弱、Family 2が4割強という結果であった。また、本研究にて、PCV定期接種前と比較して、clade 2の増加、clade 3の減少及びclade 4の増加を認めた。そのことから、PCV定期接種により、顕著な血清型置換がおきているのみならず、PspA cladeにも変化がおきていることが示唆された。

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血清型の割合の増加している。本研究にて、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及びclade 2共に割合が上昇していることから、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の割合の顕著な減少及び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おり、非PCV13血清型でその傾向が顕著であることが示唆された。今後、血清型置換が進むことが想定されるため、PspA cladeの推移に注視する必要がある。

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の上でも、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のPspA蛋白のclade解析を行った。今年度は434株について解析を行い、PspA cladeを決定した。先行研究と同様、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、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clade 1及びclade 2共に割合が増加し、全体の2/3を占めることが明らかになった。Family 2ではclade 3の割合の顕著な減少及び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) 樽本憲人, 金城雄樹, 北野尚樹, 渋谷和俊, 前崎繁文, 宮崎義継. 全身性カンジダ感染増悪における*i*NKT細胞の関与. *Med Mycol J*, 55J: J115-J122, 2014.
- 2) Keigo Ueno, Yuki Kinjo, Yoichiro Okubo, Kyoko Aki, Makoto Urai, Yukihiro Kaneko, Kiminori Shimizu Danni Wang, Akiko Okawara, Takuya Nara, Kayo Ohkouchi, Yuki Mizuguchi, Susumu Kawamoto, Katsuhiko Kamei, Hideaki Ohno, Yoshihito Niki, Kazutoshi Shibuya, Yoshitsugu Miyazaki. Dendritic cell-based immunization ameliorates pulmonary infection with highly virulent *Cryptococcus gattii*. *Infect Immun*, 83: 1577-86, 2015.
- 3) 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

# 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
渡邊 浩	院内で問題となる微生物 と感染症 4) 輸入感染症	小林寛伊/ 総監修 大久保 憲、 林 純、松 本哲哉/監 修 尾家重治/ 編	感染制御標準ガイド	じほう	東京	2014	49-53
渡邊 浩	外来で遭遇する日和見感 染症耐性菌感染症:ペニ シリン耐性肺炎球菌	館田一博	インフォームドコン セントのための図説 シリーズ	医薬ジャーナ ル社	大阪	2014	14-19
渡邊 浩	ケースで学ぶ予防接種の 実際 Case 11. 成人への肺炎球 菌ワクチン Case 12. 成人へのインフ ルエンザワクチン	竹下 望 他	ワクチンで困るケー スをみんなで話して みました	南山堂	東京	2014	117-131
窪田哲也、 横山彰仁	血液疾患(悪性リンパ腫、 白血病)の肺病変	貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一	呼吸器疾患最新の 治療2013-2015	南江堂	東京	2013	395-397
渡邊 浩	第I章 内科医に必要な 予防接種のポイント、 5. 海外渡航者用ワクチ ン(トラベラーズワクチ ン)、1) A型肝炎ワクチ ン、2) 破傷風トキソイ ド	渡辺 彰、 尾内一信	そこが知りたい! 成人の予防接種パー フェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	45-53
秦 亮、 渡邊 浩	病原体別感染症編II. 細 菌感染症 グラム陰性球 菌感染症 モラクセラ感 染症		日本臨床 新領域別 症候群シリーズ No.24 感染症症候群 (第2版)	日本臨床社	大阪	2013	94-98



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
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	竹下 望	治療8 変わりつつある予防 接種	南山堂	東京	2013	1523-1527
渡邊 浩	総論：ワクチンを接種す る際に説明すべき内容	竹下 望	治療8 変わりつつある予防 接種	南山堂	東京	2013	1440-1444
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	竹下 望	治療7 がんだけじゃない！ 緩和医療	南山堂	東京	2013	1358-1363

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yonezawa Y, Yahara K, Miura M, Hieda F, Yamakawa R, Masunaga K, Mishima Y, Watanabe H	Risk factors for and circumstances of needle-stick 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
Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H	Potential Drug Interaction between Warfarin and Linezolid.	Intern Med	54	459-464	2015
Uemura Y, Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Hamada N, Watanabe H	The N-terminal fragment of PA subunit of the influenza A virus effectively inhibits ribonucleoprotein (RNP) activity via suppression of its RNP expression.	J Infect Chemother	21	296-301	2015
Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, Hara K, Nishimura M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, Koga T	Dengue Hemorrhagic Fever in a Japanese Traveler with Pre-existing Japanese Encephalitis Virus Antibody.	Tropical Medicine and Health	43(2)	85-88	2015
大石和徳、菅 秀	今日の肺炎球菌感染症	日本内科学会雑誌	104(11)	2301-2306	2015
黒沼幸治	重症肺炎と肺炎球菌ワクチンの動向	医学と薬学	72(5)	819-824	2015
武田博明	高齢者でPPV23が定期接種化され、PCV13が適応拡大されました。23価があるのになぜ13価があるのでしょうか？	ワクチンジャーナル	3(1)	30-31	2015
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
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
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	臨床と研究	92(12)	1571-1574	2015
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(11)	1475-1479	2015
Katsura H, Piao Z, Iwatsuki-Horimoto K, Akeda Y, Watanabe S, Horimoto T, Oishi K, Kawaoka Y	A Bivalent Vaccine Based on a Replication-Incompetent Influenza Virus Protects against <i>Streptococcus pneumoniae</i> and Influenza Virus Infection.	J Virol	88(22)	13410-17	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, Oishi K	Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease.	Vaccine	32	1181-86	2014
Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K	Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice.	Vaccine	32	5607-13	2014
Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group	Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease.	Vaccine	32	1444-1450	2014
Ohkusa Y, Sugawara T, Arai S, Satoh H, Okuno H, Tanaka-Taya K, Oishi K	Short-term Prediction of the Incidence of Congenital Rubella Syndrome.	PLoS Currents Outbreaks	Oct 30. Edition 1	doi:10.371/currents.outbreaks.8c74272f4348781c5d01c81e6150c2f7.	2014
Nabae K, Satoh H, Nishiura H, Tanaka-Taya K, Okabe N, Oishi K, Matsumoto K, Hasegawa T	Estimating the Risk of Parvovirus B19 Infection in Blood Donors and Pregnant Women in Japan.	PLoS One	9(3)	E92519	2014
Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, Konnai M, Aihara Y, Chang B, Ariyoshi K, Oishi K, Ohnishi M, Morimoto K	Outbreak of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 3 pneumonia in extremely elderly people in a nursing home unit in Kanagawa, Japan, 2013.	J Am Geriatr Soc	62(6)	1197-1198	2014
Kasahara K, Komatsu Y, Koizumi A, Chang B, Ohnishi M, Muratani T, Mikasa K	Serotype 35B <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Japan, 2002-2012.	J Infect Chemother	20(3)	228-30	2014
Saraya T, Kurai D, Ishii H, Ito A, Sasaki Y, Niwa S, Kiyota N, Tsukagoshi H, Kozawa K, Goto H, Takizawa H	Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus.	Front Microbiol	5	226	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H	Novel aspects on the pathogenesis of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia and therapeutic implication.	Front Microbiol	5	410	2014
Nishizuka M, Suzuki H, Ara T, Watanabe M, Morita M, Sato C, Tsuchida F, Seto J, Amemura-Maekawa J, Kura F, Takeda H	A case of pneumonia caused by <i>Legionella pneumophila</i> serogroup 12 and treated successfully with imipenem.	J Infect Chemother	20	390-393	2014
Chang B, Wada A, Hosoya M, Oishi T, Ishiwada N, Oda M, Sato T, Terauchi Y, Okada K, Nishi J, Akeda H, Kamiya H, Ohnishi M, Ihara T, Japanese Invasive Disease Study Group	Characteristics of group B Streptococcus isolated from infants with invasive infections: a population-based study in Japan.	Jpn J Infect Dis	67(5)	356-360	2014
Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M	Contradiction between <i>in vitro</i> and clinical outcome: Intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant pneumococcal pneumonia.	J Infect Chemother	20(3)	199-207	2014
Higa F, Furugen M, Koide M, Karimata Y, Nabeya D, Iha Y, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Hokama A, Tateyama M, Fujita J	Clinical evaluation of high mobility group box 1 protein in <i>Legionella pneumophila</i> pneumonia.	J Infect Chemother	20	289-292	2014
Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, Yoshinouchi T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M	Clinicopathological Findings of Four Cases of Pure Influenza Virus A Pneumonia.	Intern Med	53(12)	1333-42	2014
Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J	Implementation of bronchoalveolar lavage using a high-flow nasal cannula in five cases of acute respiratory failure.	Respir Investig	52(5)	310-4	2014
Haranaga S, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J	Rhinovirus Pneumonia in a Patient Infected with HIV.	Intern Med	53(17)	2027-8	2014
Kinjo T, Nabeya D, Higa F, Fujita J	Orange Sputum in a Patient with <i>Legionella pneumophila</i> Pneumonia.	Intern Med	53(17)	2029-30	2014
Haranaga S, Hirai J, Karimata Y, Fujita J	Haloed Centrilobular Sign: Early Diagnosis of Airway-invasive Aspergillosis.	Intern Med	53(19)	2259-60	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Haranaga S, Nakamura H, Higa F, Fujita J	Variety and Changeability of Pulmonary Aspergillosis.	Intern Med	53(20)	2409-10	2014
Yamamoto Y, Ohmichi M, Watanabe A, Niki Y, Aoki N, Kawai S, Chida K, Mikasa K, Seki M, Ishida T, Kadota J, Matsuse H, Fujita J, Kohno S	A study on the management of acute respiratory tract infection in adults.	Jpn J Antibiot	67(4)	223-32	2014
Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N, Watanabe H	The N-Terminal Fragment of a PB2 Subunit from the Influenza A Virus (A/Hong Kong/156/1997 H5N1) Effectively Inhibits RNP Activity and Viral Replication.	PLoS ONE	9(12)	e114502	2014
Seki M, Yoshida H, Gotoh K, Hamada N, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Watanabe H, Iida T, Tomono K	Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Respiratory Medicine Case Reports	12	13-15	2014
Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, Gao XD	Removal of waterborne pathogens from liver transplant unit water taps in prevention of healthcare-associated infections: a proposal for a cost-effective, proactive infection control strategy.	Clin Microbiol Infect	20	310-314	2014
Qin L, Kida Y, Ishiwada N, Ohkusu K, Kaji C, Sakai Y, Watanabe K, Furumoto A, Ichinose A, Watanabe H	The relationship between biofilm formations and capsule in <i>Haemophilus influenzae</i> .	J Infect Chemother	20	151-156	2014
Hamada N, Hara K, Matsuo Y, Imamura Y, Kashiwagi T, Nakazono Y, Gotoh K, Ohtsu Y, Ohtaki E, Motohiro T, Watanabe H	Performance of a rapid human metapneumovirus antigen test during an outbreak in a long-term care facility.	Epidemiol Infect	142	424-427	2014
笠原 敬、小松祐子	現在問題となっている耐性菌－ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)	日本医師会雑誌	I43特別2	S57-S58	2014
北 和也、笠原 敬	患者病態の正しい理解！ 微生物検査を活用するポイント－血液培養	薬局	65(2)	244-249	2014
樽本憲人、金城雄樹、北野尚樹、渋谷和俊、前崎繁文、宮崎義継	全身性カンジダ症の増悪における <i>i</i> NKT細胞の関与	Med Mycol J	55J	J115-J122	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡邊麻利、鈴木博貴、西塚 碧、荒 友香、盛田麻美、佐藤千紗、土田文宏、武田博明	PMN-DHPにより2度の特発性間質性肺炎急性増悪から救命し得た1例	エンドトキシン血症救命治療研究会誌	18	113-122	2014
西 順一郎	肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応	日本小児科医学会会報	48	99-101	2014
西 順一郎	肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応	宮崎県小児科医学会会報	19(3)	20-25	2014
西 順一郎	Hibワクチン導入による侵襲性インフルエンザ菌感染症の変化	東京小児科医学会会報	32(3)	91-95	2014
西 順一郎	小児用肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応	佐賀県小児科医報	30(5)	47-51	2014
阿部克昭、星野 直、藺牟田直子、西 順一郎、石和田稔彦	BLNAR無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した1歳女児例	感染症学会雑誌	88(3)	291-295	2014
渡邊 浩	特集:日常診療とワクチン:トラベラーズワクチン	成人病と生活習慣病	44	1431-1435	2014
渡邊 浩	海外渡航前の職員も必見! ICT のためのトラベルクリニック講座 1. トラベルクリニックを立ち上げるために	INFECTION CONTROL	23	592-597	2014
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
Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K.	Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy.	Ann Rheum Dis	72 (8)	1362-1366	2013
Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Nakashima K, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K, Strelbel P, Schluter W.W, Kamiya H, Reef S.E, Chu S.Y, Martin R	Nationwide rubella epidemic-Japan	MMWR	62 (23)	457-462	2013
Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K	Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine.	PLoS One	8 (10)	e78611. doi:	2013



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	Clin Infect Dis	57 (10)	1373-1383	2013
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	41 (6)	S26	2013
Hara K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Hamada N, 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
Yano H, Yamazaki Y, Qin L, Okitsu N, Yahara K, Irimada M, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T, 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
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	Jun 20	doi : 10.1111/1469-0691.12299	2013
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, and Miyazaki Y	Determination of epidemiology of clinically isolated <i>Cryptococcus neoformans</i> strains in Japan by multilocus sequence typing.	Jpn J Infect Dis	66	51-55	2013
Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H	Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	J Infect Chemother	19	261-271	2013
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
Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y	Prospective safety monitoring of <i>Haemophilus influenzae</i> type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan.	Jpn J Infect Dis	66 (3)	235-237	2013
Kohno S, Tateda K, Kadota JI, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M	Contradiction between in vitro and clinical outcome : Intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant pneumococcal pneumonia.	J Infect Chemother	Dec 11		2013
Nakayama Y, Yamazato Y, Tamayose M, Atsumi E, Yara S, Higa F, Tateyama M, Fujita J	Increased expression of HBZ and Foxp3 mRNA in bronchoalveolar lavage cells taken from human T-lymphotropic virus type 1-associated lung disorder patients.	Intern Med	52 (23)	2599-2609	2013
Kohno S, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Higa F, Tateyama M, Fujita J, Kadota J	Early switch therapy from intravenous sulbactam/ ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia : a multicenter, randomized study in Japan.	J Infect Chemother	19 (6)	1035-1041	2013
Kohno S, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Fujita J	Tanigawara Y. Clinical dose findings of sitafloxacin treatment : pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of two clinical trial results for community-acquired respiratory tract infections.	J Infect Chemother	19 (3)	486-494	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higa F, Tateyama M, Tasato D, Karimata Y, Nakamura H, Miyagi K, Haranaga S, Hirata T, Hokama A, Cash HL, Toma H, Fujita J	Imported malaria cases in Okinawa Prefecture, Japan.	Jpn J Infect Dis	66 (1)	32-35	2013
Fujita J, Haranaga S, Higa F, Hokama A	Gravity-dependent opacity in pureinfluenza viral pneumonia.	Intern Med	52 (3)	411-412	2013
Fujita J, Higa F, Hokama A, L Cash H	Evaluation of lung volume in patients with community-acquired pneumonia.	Intern Med	52 (2)	293-294	2013
Fujita J, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Tanigawara Y, Cash HL, Kohno S	Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae : nested cohort within a multicenter clinical trial.	J Infect Chemother	19 (3)	472-479	2013
Fujita J, Tohyama M, Haranaga S, Cash HL, Higa F, Tateyama M	Hamman-Rich syndrome revisited : how to avoid misdiagnosis.	Influenza Other Respir Viruses	7 (1)	4-5	2013
Sunagawa S, Higa F, Cash HL, Tateyama M, Uno T, Fujita J	Single-dose inhaled laninamivir : registered in Japan and its potential role in control of influenza epidemics.	Influenza Other Respir Viruses	7 (1)	1-3	2013
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) (11月増大号)	1709-1714	2013
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
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
今村宜寛、濱田信之、原 好勇、柏木孝仁、渡邊 浩	インフルエンザ(H1N1) 2009 発生時に地域に密着して実施した実験室内診断症例の検討.	感染症学雑誌	87 (3)	368-374	2013
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	臨床と研究	90 (12)	1733-1738	2013
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
渡邊 浩	旅行者感染症とは	感染症 TODAY Selection	2	2-3	2013

