

成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像と細菌学的解析

研究分担者：村上 光一（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）

蜂巢 友嗣（国立感染症研究所 FETP）

大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 2013年から2016年の間、10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は81例が報告された。このうち、NESIDに報告された72症例について詳述する。患者年齢は21～95歳と幅広く分布し、平均値が69.3歳、中央値が74歳であった。記載のあった患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、半数以上を占めた（35/68、51%）。免疫不全（状態）の有無と診断名の関連を比較すると、65歳以上の症例では、「菌血症を伴う肺炎」が31例中23例と多く認められた。72症例からの分離菌株について精査したところ、72株のうち、69株が non-typable *Haemophilus influenzae* であった。加えて、b型、e型、f型が各1株認められた。薬剤感受感受性については、分離菌株の比較的多くがアンピシリン（20/72、28%）およびアンピシリン/スルバクタム（19/72、26%）に耐性を示した。これらのことから、今後とも成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症分離菌株の継続的な解析が必要であるとともに、各自治体レベルで本感染症の流行を監視していくことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

平成25年4月から、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部が改正され、「侵襲性肺炎球菌感染症」および「インフルエンザ菌感染症」が5類感染症に追加された¹⁾。これにより、地方自治体はそれぞれの疾病の発生状況を各自治体レベルで把握することが可能になった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症の予防のため、平成25年度から小児を対象としたPCV7またはPCV13、Hibワクチンが、また、平成26年10月から高齢者を対象としてPPV23が公費助成の対象となったことから、本疾病の患者から分離される菌株の血清型に強い関心が寄せられている¹⁾。インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌であるが、本邦における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症に関する詳細はよくわかっていない。そこで本分担研究では、成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者由来菌株について細菌学的検査を実施した。

B. 研究方法

1. 菌株の収集

図1に示すように、患者情報および菌株は、臨床家から関係自治体の機関（保健所、地方衛生研究所等）を介して、国立感染症研究所（感染研）に搬送・搬入される。研究分担者が、この中で様々な役割を果たしている。

2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の細菌学的精査

地方衛生研究所（地衛研）経由で感染研に送付された侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株について、それらの患者情報、血清型、薬剤感受性について精査した。薬剤感受性試験については、アンピシリン（ABPC）、アンピシリン/スルバクタム（ABPC/BT）、メロベネム（MEPM）およびセフォタキシム（CTX）、セフトリアキソン（CTRX）の5薬剤について、E testおよびヘモフィリステスト寒天培地（BD）を用いて実施した。莢膜型に関しては、市販抗血清（デンカ生検）を用いて確認するとともに、各莢膜抗原構造遺伝

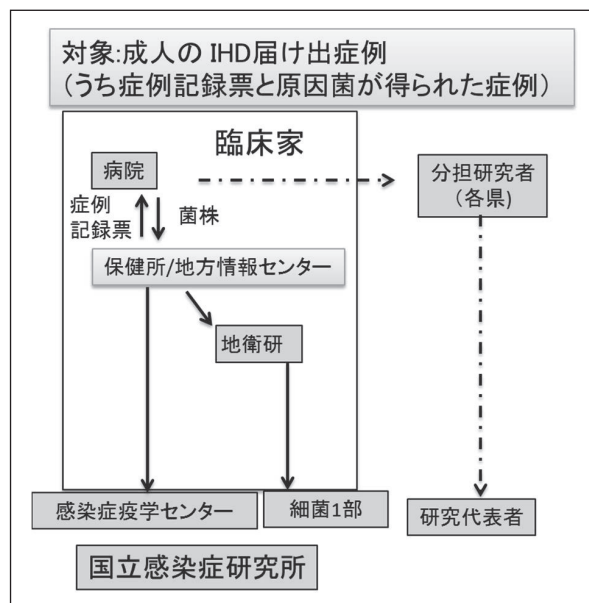


図1 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

子の特異配列を検出対象としたPCRを用いて確認した³⁻⁴⁾ (図2)。また、*Haemophilus haemolyticus* との鑑別に関しては、Zhangら (2014) のPCR鑑

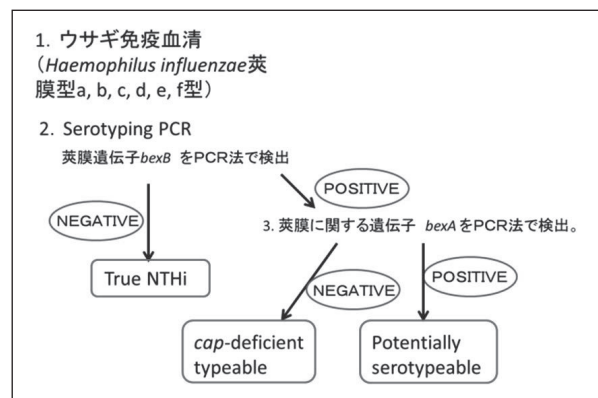


図2 菌株の血清型決定方法

別法⁵⁾を用いた。

C. 研究結果

1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の年齢分布および所見

2013年から2016年の間、10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は81例が報告された。このうち、NESIDに報告された72症例について詳述する。送付された菌株の患者調査票に基

表1 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴 (2013年-2016年) (n=72)

年齢	平均値	69.3
	中央値	74
	最大値-最小値	21-95
	65歳未満 (症例数)	50/72 (69%)
	66歳以上 (症例数)	22/72 (31%)
男性	(症例数)	31/72 (43%)
BMI	平均	20.6
喫煙例のある症例		20/63 (35%)
アルコール多飲		7/67 (10%)
先行するインフルエンザウイルス感染罹患例		1/48 (2%)
Comorbid diseases		50/72 (69%)
	(慢性)呼吸器疾患	11/72 (15%)
	(慢性)心臓疾患	8/72 (11%)
	脳血管障害	6/72 (8%)
	(慢性)肝臓疾患	6/72 (8%)
	(慢性)腎臓疾患	6/72 (8%)
	糖尿病	7/72 (10%)
	精神疾患	7/72 (10%)
免疫抑制 (状態)*		24/68 (35%)
	悪性腫瘍	13/68 (19%)
診断名		
	菌血症 (原発巣不明)	20/68 (29%)
	菌血症を伴う肺炎	35/68 (51%)
	髄膜炎	4/68 (6%)
	その他	9/68 (13%)
死の転帰		6/50 (12%)
	65歳未満	0/18 (0%)
	66歳以上	6/32 (19%)

*免疫抑制 (状態)とは、次に示す基礎疾患あるいは状態を有する症例とした：悪性腫瘍、自己免疫疾患、ステロイド剤の投与、臓器・骨髄移植、脾機能低下症・無脾症及び化学療法剤 (抗がん剤) 投与。

表2 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例。年齢及び免疫不全状態の有無における比較(2013年～2016年)(記載のあった68例を対象)

	65歳未満(21歳-64歳)		65歳以上		計
	免疫不全 状態有り	免疫不全 状態なし	免疫不全 状態有り	免疫不全 状態なし	
菌血症(原発巣不明)	3	5	8	4	20
菌血症、肺炎	4	3	5	23	35
髄膜炎	2	0	1	1	4
その他	0	5	1	3	9
計	9	13	15	31	68

*免疫抑制状態の定義は表1の脚注を参照。

づいて、患者の年齢、性別、診断所見および基礎疾患について表1に示した。患者の年齢は21-95歳と幅広く分布し、平均値が69.3歳、中央値が74歳であった。男女比は、男性43%であった。これらの患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者は、送付菌株数の半数以上を占めた(35/68, 51%)。また、69%の症例は、糖尿病、慢性肝疾患、悪性腫瘍、脳梗塞後遺症、関節リウマチなど、何らかの基礎疾患等を有することが認められた。免疫不全(状態)の有無と診断名の関連を比較すると、65歳以上の症例では、「菌血症を伴う肺炎」が31例中23例と多く認められた(表2)。このほか、喫煙係数200以上を示す喫煙者は13名であった(記録の記載された63症例中)。人工呼吸器管理有は13例(68症例中)であった。

2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の収集状況

72株のうち、69株が莢膜型別用免疫血清で特異的凝集を示さず、また、PCR法^{6,7)}によっても特異的バンドは認められなかったため non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した(図2)。また、b型、e型、f型が各1株認められた。

3. 薬剤感受性試験

ABPC、ABPC/SBT、MEPM、CTX、CTRXの5薬剤について Etest (シスメックス・バイオメリュー) を用いて薬剤感受性試験を実施したところ、分離菌株の比較的多くがアンピシリン(20/72, 28%) およびアンピシリン/スルバクタム(19/72, 26%) に耐性を示した。その他、MEPMに9株が感性を示さなかった。CTXおよびCTRXに関してはすべてが感性を示した。

D. 考察

平成25年度から侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症が五類感染症として位置づけられたことや、肺炎球菌に関しては、ワクチン接種に関する公的助成が実施されたことなどから、地方自治体においてこれら疾患の情報収集および分離菌株の性状を把握することは重要である。侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、インフルエンザ菌b型(Hib)を原因菌とする小児の敗血症、細菌性髄膜炎のほとんどが、Hibワクチンの導入により世界的レベルで激減している⁶⁾。その一方で、Hibの減少に呼応してNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症が報告されるようになった⁷⁾。

侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、小児領域においては多くの研究報告がなされているが、成人の侵襲性インフルエンザ菌に関する報告は少ない。今回の結果から、本疾患は特に基礎疾患を有する高齢者に好発し、かつ、莢膜血清型が、3株を除きすべてNTHiであることが判明した。NTHiは、莢膜を有する菌株と比較して、莢膜多糖生合成遺伝子が欠損し莢膜型とは遺伝子レベルで同系列でないと報告がされている⁷⁾。このことから、NTHiは単純に莢膜を欠損したインフルエンザ菌であるとみなすことはできないと考えられる。これらのことから、今後菌株側と生体側との相関関係についての解析が必要であると思われる。なお、分離菌株の莢膜血清型の多くがNTHiであったことから、今後、血清型をさらに詳細に型別する方法の導入も必要であることが示唆された。

薬剤感受性に関しては、ABPCおよびABPC/SBTに、比較的多くの分離株が耐性を示した。小

児での調査ではあるが、本邦をはじめとして世界的にも β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) および β -lactamase producing ampicillin resistant (BLPAR) の検出事例が多くなっていることから^{7,8)}、成人においても監視体制を強化する必要があると思われた。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

参考文献

- 1) IASR Vol. 34, 2013: 64–66.
- 2) Falla TJ, Crook DWM, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS and Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2382–2386.
- 3) Van Ketel RJ, de Wever B, van Alphen L. Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal fluids by polymerase chain reaction DNA amplification. J Med Microbiol. 1990; 33 (4): 271–276.
- 4) Shuel M, Hoang L, Law DK, Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults. Int J Infect Dis. 2011; 15 (3): e167–173.
- 5) Zhang B, Kunde D, Tristram S. *Haemophilus haemolyticus* is infrequently misidentified as *Haemophilus influenzae* in diagnostic specimens in Australia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Dec; 80 (4): 272–273.
- 6) 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.
- 7) Shuel M, Law D, Skinner S, Wylie J, Karlowitz 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.
- 8) 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.
- 9) 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.