

## 福岡県における成人の侵襲性細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** 福岡県の侵襲性細菌感染症患者より分離された肺炎球菌、インフルエンザ菌および溶血性連鎖球菌の収集、集積を行い、菌株の細菌学的解析を行った。2017年4月～2018年1月の間に福岡県では53症例（菌血症を伴う肺炎31例、菌血症を伴う髄膜炎12例、その他の菌血症10例）より肺炎球菌53株（血液由来45株、髄液由来8株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（14株）、3、6C、20（それぞれ4株）、22F、24F（それぞれ3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7.5%、22.6%、67.9%であった。53症例中8例（15.1%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は5症例（菌血症を伴う肺炎2例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症2例）より5株分離され、血清型はnontypeable 4株、e型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症7症例より7株が分離され、Lancefield血清型はA群4株、B群3株、G群2株であった。

### 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し、かつPPV23導入後の肺炎球菌血清型の推移を追跡することを目的とする。また、同様に侵襲性溶血性連鎖球菌感染症についても解析を行う。

### B. 研究方法

福岡県の医療機関でのIPD患者、侵襲性インフルエンザ菌感染症患者および侵襲性溶血性レンサ球菌感染症患者から分離された肺炎球菌、イン

フルエンザ菌および溶血性レンサ球菌を国立感染症研究所に輸送し、血清型などについて解析した。

### C. 研究結果

2017年4月～2018年1月の間に福岡県では53症例（菌血症を伴う肺炎31例、菌血症を伴う髄膜炎12例、その他の菌血症10例）より肺炎球菌53株（血液由来45株、髄液由来8株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（14株）が最も多く、続いて3、6C、20（それぞれ4株）、22F、24F（それぞれ3株）であった。血清型12Fの肺炎球菌はこれまでの福岡県の解析では2014年以前は認められていなかったが、2015年以降急速に増加している。7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ7.5%、22.6%、67.9%であった。2013年度の福岡県で分離された肺炎球菌における同ワクチンのカバー率はそれぞれ20.0%、50.0%、73.3%であったためワクチンの定期接種開始後ワクチンのカバー率が低下してきていることが明らかとなった。調査表提出時には予後不明の症例も多かったが、53症例中15例（28.3%）は軽快し、8例（15.1%）は早期に死亡していた。53症例中4例にPPV23接種歴があり、そのうち2症例はPPV23含有の血清型であった。

インフルエンザ菌は5症例（菌血症を伴う肺炎2例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症2例）より5株分離され、血清型はnontypeable 4株、e型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症7症例より7株が分離され、Lancefield血清型はA群4株、B群3株、G群2株であった。

#### 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明らかに低下しており、ワクチン導入後優位な血清型が変化していることが推察された。今回、PPV23接種後にIPDを発症した2症例が確認されており、今後PPV23の予防効果についての詳細な検討が望まれる。以前は侵襲性インフルエンザ菌感染症は血清型bの菌株で多くみられたが、小児へのb型インフルエンザ菌に対するワクチンの導入によりnontypeable型による侵襲性インフルエンザ菌感染症が増加傾向にある様である。侵襲性溶血性連鎖球菌感染症については今回の検討ではA群、B群、G群ともに確認されており、今後も継続した解析が必要と思われる。

#### 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、PPV23の予防効果を詳細に検討するためには今後も継続した菌株の集積、経時的な解析が必要と考えられる。同様に侵襲性細菌感染症を引き起こすインフルエンザ菌、溶血性連鎖球菌についても継続した調査と経時的な解析が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yaita K, Akiyoshi H, Nakae I, Kawasaki Y, Nakama K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H. Disseminated Mycobacterium intracellulare infection with multiple intramuscular abscesses on extremities in a woman with chronic corticosteroid therapy. *J Gen Fam Med*. 2017; 18 (6) : 425-427.
- 2) Yaita K, Oyama N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H.

Typhoid fever: a rare cause of relative bradycardia in Japan. *J Gen Fam Med*. 2017; 18 (5) : 317-318.

- 3) Miyamoto N, Yahara K, Horita R, Yano T, Tashiro N, Morii D, Tsutsui A, Yaita K, Shibayama K, Watanabe H. Integration of DPC and clinical microbiological data in Japan reveals importance of confirming a negative follow-up blood culture in patients with MRSA bacteremia. *J Infect Chemother*, 23: 687-691, 2017.
- 4) Yaita K, Yahara K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H. Hepatitis B vaccination status among Japanese travelers. *Kurume Med J*, 63: 69-76, 2017.
- 5) Leder K, Borwein S, Chanthavanich P, Chatterjee S, Htun K, Marma ASP, Nakatani I, OK JJ, Pakasi L, Pandey P, Piyaphanee W, Rupali P, Schwartz E, Shinozuka T, Phu PTH, Watanabe H, Visser J, Wilder-Smith A, Zhang M, and McGuinness SL. Travel medicine perspectives of select travel medicine experts practicing in the Asia-Pacific region. *J Travel Med*, 2017 Jul 1; 24 (4) . doi: 10.1093/jtm/tax012.
- 6) Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, Watanabe H. Basic amino acids in the N-terminal half of the PB2 subunit of influenza virus RNA polymerase are involved in both transcription and replication. *J Gen Virol*, 98: 900-905, 2017.
- 7) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K, the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infectious Diseases*, 17:2, DOI: 10.1186/s12879-016-2113-y, 2017.
- 8) Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K,

Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, Watanabe H. Characteristics of multidrug-resistant *Corynebacterium* spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan. *Jpn J Infect Dis*, 70: 152-157, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) 多々良一彰, 後藤憲志, 中嶋洋介, 寺町麻利子, 津村直幹, 渡邊 浩. 「川崎病初回治療不応例における生ワクチン接種時期の検討」第21回日本ワクチン学会学術集会, 福岡, 2017.12.3.
- 2) 立石麻梨子, 三橋睦子, 角間辰之, 渡邊 浩. 「高校生および大学生の海外渡航における健康リスクと準備の認識」グローバルヘルス合同大会2017 (第58回日本熱帯医学会大会、第32回日本国際保健医療学会学術大会、第21回日本渡航医学会学術集会 合同大会), 東京, 2017.11.26.
- 3) 渡邊 浩. 「教育講演11, 海外渡航関連感染症の現状と対策」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.28.
- 4) 多々良一彰, 後藤憲志, 中嶋洋介, 寺町麻利子, 津村直幹, 渡邊 浩. 「2008年から2017年の約9年間で久留米大学小児科外来にコッホ現象疑いとして紹介された50症例の検討」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.28.
- 5) 八板謙一郎, 原 好勇, 柏木孝仁, 渡邊 浩. 「RSウイルスの欠損型PはRSウイルスのポリメラーゼ活性を阻害する」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.27.
- 6) 後藤憲志, 多々良一彰, 中嶋洋介, 寺町麻利子, 渡邊 浩. 「小児の真菌血症における薬剤感受性の検討」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.26.
- 7) Yaita K, Hara K, Khamrin P, Kashiwagi T, Hamada N and Watanabe H. The C-terminal region of the respiratory syncytial virus phosphoprotein has an inhibitory effect on the polymerase activity. *International Union of Microbiological Sciences 2017*, Sands Expo and Convention Centre, Singapore, 2017.7.17.
- 8) 渡邊 浩. 「シンポジウム; 感染対策と院内環境, テーマ3; ウイルス: EKCアウトブレイクに対する環境を含めた対策」第9回私立医科大学病院感染対策協議会総会, 東京, 2017.7.8.
- 9) 後藤憲志, 岩橋 潤, 渡邊 浩. 「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症にはバイオフィームが関与している」第31回日本バイオフィーム学会学術集会, 筑波, 2017.7.7.
- 10) 岩橋 潤, 渡邊 浩. 「Streptococcus pneumoniae ニューモリシンは Aspergillus fumigatus の菌糸体を分断する」第31回日本バイオフィーム学会学術集会, 筑波, 2017.7.7.
- 11) Watanabe H. Symposium: Vaccine regulation, ethics and legislation. Increase of travel clinic due to the support project by Japanese society of travel and health. *Second International Convention, Immunopharmacology-Vaccipharma 2017*, Varadero, Cuba, 2017.6.28.
- 12) Yaita K and Watanabe H. The current situation of typhoid vaccination among Japanese travellers. *15th Conference of the International Society of Travel Medicine*, Barcelona, Spain, 2017.5.14-18.
- 13) 八板謙一郎, 升永憲治, 渡邊 浩, 大石和徳. 「福岡県における侵襲性肺炎球菌感染症の現状」第91回日本感染症学会総会・学術講演会, 第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会, 東京, 2017.4.8.
- 14) 濱田信之, 原 好勇, 柏木孝仁, 八板謙一郎, 後藤憲志, 大津 寧, 渡邊 浩. 「次世代シーケンサーによる病原体不明検体からのコロナウイルスの検出」第91回日本感染症学会総

会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.

- 15) 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RNAポリメラーゼPB2サブユニットの転写および複製における役割」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.
- 16) 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のPA断片が持つエンドヌクレアーゼ活性は自身の遺伝子複製阻害に関与する」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.
- 17) 酒井義朗，内藤哲哉，八板謙一郎，升永憲治，三浦美穂，有馬千代子，渡邊 浩. 「広域スペクトラムを有する抗菌薬に対する適正使用の取り組みとその効果」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.
- 18) 八板謙一郎，原 好勇，柏木孝仁，濱田信之，渡邊 浩. 「RSウイルスのPタンパク質C末端領域はウイルスRNPの合成を抑制する」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.6.

### 3. 著書、総説

- 1) 渡邊 浩 「I章、総論8. 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 2版，中野貴司編，日本医事新報社，69-74，2017.

- 2) 渡邊 浩. 「特集 / ワクチンのすべて－診療のための使い方・選び方－：海外での感染症発生動向と渡航者のための予防ワクチン」Monthly Book Derma 260: 72-77, 2017.
- 3) 渡邊 浩. 「§3. 呼吸器疾患，1. 感染性呼吸器疾患，§3-9. 肺膿瘍」1336専門家による私の治療 2017-18年度版，日本医事新報社，192, 2017.
- 4) 渡邊 浩. 「総論Ⅷ 旅行者感染症：A 海外渡航の現状とワクチン接種，B 海外での受診，帰国後の受診」感染症専門医テキスト第I部解説編、改訂第2版；一般社団法人日本感染症学会：南江堂、547-553, 2017.
- 5) 渡邊 浩. 「特集TVF：日本におけるトラベルクリニックの現状と今後」バムサジャーナル 29: 25-27, 2017.

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

公開番号：WO 2015/050170 A1（国際）

（出願人：久留米大学 発明者：上村勇作、柏木孝仁、原 好勇、渡邊 浩）

名称：インフルエンザウイルス阻害薬

#### 2. 実用新案登録：なし

#### 3. その他：なし