

## 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。2016年4月～2019年1月の間に福岡県では191症例（菌血症を伴う肺炎114例、菌血症を伴う髄膜炎35例、その他の菌血症42例）より肺炎球菌191株（血液由来170株、髄液由来21株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（38株）、3（17株）、19A（14株）の順であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ4.7%、24.6%、67.0%であった。191症例中32例（16.8%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は20症例（菌血症を伴う肺炎15例、菌血症を伴う髄膜炎2例、その他の菌血症3例）より20株分離され、血清型はnon-typable 18株、e型1株、f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35症例より35株が分離され、Lancefield血清型はA群15株、G群14株、B群4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（PPSV23）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連鎖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連鎖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

2016年4月～2019年1月の間に福岡県では191症例（菌血症を伴う肺炎114例、菌血症を伴う髄膜炎35例、その他の菌血症42例）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（38株）が最も多く、続いて3（17株）、19A（14株）の順であった。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4.7%、24.6%、67.0%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%、76.7%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、191症例中56例（29.3%）は軽快し、32例（16.8%）は早期に死亡していた。191症例中25例にPPV23接種歴があり、そのうち15症例はPPV23含有の血清型であり、2例は死亡した。

インフルエンザ菌は20症例（菌血症を伴う肺炎15例、菌血症を伴う髄膜炎2例、その他の菌血症3例）より20株分離され、血清型はnon-typable

18株、e型1株、f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35症例より35株が分離され、Lancefield血清型はA群15株、G群14株、B群4株であり、Penicillin Gに対するMICは全て0.06 $\mu$ g/ml以下に保たれていた。

#### 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。劇症型溶血性レンサ球菌感染症はA群とG群が優位であることが判明した。

#### 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、劇症型溶血性レンサ球菌感染症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) Watanabe H, Mizuno T, Kikuchi H, Miyagi K, Takada K, Mishima N, and Okoshi H. An attempt to support by the Japanese society of travel and health for increasing travel clinics. *J Infect Chemother*, 2018 Jul 20. pii: S1341-321X (18) 30188-0. doi: 10.1016/j.jiac.2018.6.15. [Epub ahead of print]
- 2) Yaita K, Yahara K, Hamada N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, and Watanabe H. Typhoid Vaccination among Japanese Travelers to South Asia and the Factors Associated with Compliance. *Intern Med*, 57: 1071-1074, 2018.
- 3) 立石麻梨子, 三橋陸子, 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」*日本渡航医学会誌* Vol.12/No. 1, 8-12, 2018.
- 4) 岩橋 潤, 渡邊 浩, 亀井克彦. 「*Streptococcus pneumoniae* ニューリシンは *Aspergillus fumigatus* の菌糸体を切断する」*Bacterial Adherence & Biofilm*, 31: 27-28, 2017.
- 5) Yaita K, Akiyoshi H, Nakae I, Kawasaki Y, Nakama K, Sakai Y, Masunaga K, and Watanabe H. Disseminated *Mycobacterium intracellulare* infection with multiple intravascular abscesses on extremities in a woman with chronic corticosteroid therapy. *J Gen Fam Med*, 18: 425-427, 2017.
- 6) Miyamoto N, Yahara K, Horita R, Yano T, Tashiro N, Morii D, Tsutsui A, Yaita K, Shibayama K, and 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.
- 7) Yaita K, Yahara K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, and Watanabe H. Hepatitis B vaccination status among Japanese travelers. *Kurume Med J*, 63: 69-76, 2017.
- 8) Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, and 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.
- 9) 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, and 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.
- 10) Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, and 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.

- 11) 後藤憲志, 岩橋 潤, 渡邊 浩. 「無莢膜型インフルエンザ菌産生バイオフィームにおける nuclease の機能解析 -Biofilm disease の予防、治療確立にむけて-」 *Bacterial Adherence & Biofilm*, 30: 107-110, 2016.
- 12) 岩橋 潤, 渡邊 浩, 亀井克彦. 「*Streptococcus pneumoniae* は *Aspergillus fumigatus* との混合バイオフィーム形成において抗真菌的に作用する」 *Bacterial Adherence & Biofilm*, 30: 23-24, 2016.
- 13) 渡邊 浩. 「総説：トラベルクリニックの現状と今後の展望」 *日本渡航医学会誌* Vol.10/ No. 1, 20-24, 2016.
- 14) 渡邊 浩. 「特集：輸入感染症 Up To Date、トピックスⅦ. 我が国におけるトラベルクリニックの現状」 *日本内科学会雑誌*, 105: 2154-2159, 2016.
- 15) Moorthy AN, Rai P, Jiao H, Wang S, Tan KB, Qin L, Watanabe H, Zhang Y, Teluguakula N, and Chow VT. Capsules of virulent pneumococcal serotypes enhance formation of neutrophil extracellular traps during in vivo pathogenesis of pneumonia. *Oncotarget*, 7: 19327-19340, 2016.
- 16) 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ：二木芳人, 川上和義, 丸山貴也, 池松秀之, 青木洋介, 渡邊 浩. 「専門医部会成人予防接種のガイドンス2016年改訂版」 *日本内科学会雑誌*, 105: 1472-1488, 2016.
- 17) Sakai Y, Qin L, Miura M, Masunaga K, Tanamachi C, Iwahashi J, Kida Y, Takasu O, Sakamoto T, and Watanabe H. Successful infection control for a vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* outbreak in an advanced emergency medical service centre. *J Hosp Infect*, 92: 385-391, 2016.
- 18) Yaita K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, and Watanabe H. Post-Travel

Consultations in a Regional Hub City Hospital, Japan. *Intern Med*, 55: 739-743, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) 多々良一彰, 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳 「成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析」 第22回日本ワクチン学会学術集会, 神戸, 2018.12. 8.
- 2) 坂本 透, 多々良一彰, 尾宮清仁, 寺町麻利子, 後藤憲志, 渡邊 浩. 「当院におけるDOTを用いた抗菌薬使用状況の比較検討」 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 鹿児島, 2018.11.16.
- 3) 岩橋 潤, 渡邊 浩, 亀井克彦. 「*Streptococcus pneumoniae* の *Aspergillus fumigatus* 菌糸体分断因子の解析」 第32回日本バイオフィーム学会学術集会, 宇都宮, 2018. 7.28.
- 4) 渡邊 浩. 「シンポジウム 4、トラベルクリニックの現状と将来：トラベルクリニックサポート事業のこれまでの成果」 第22回日本渡航医学会学術集会, 松山, 2018. 7.22.
- 5) 後藤憲志, 多々良一彰, 渡邊 浩. 「渡航外来における小児の受診状況」 第22回日本渡航医学会学術集会, 松山, 2018. 7.21.
- 6) Hara K, Yaita K, Kashiwagi T and Watanabe H. The C-terminal fragment of the respiratory syncytial virus phosphoprotein inhibits the viral polymerase activity. *Negative Strand RNA Virus meeting*, Verona, Italy, 2018. 6. 18.
- 7) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. 「シンポジウム 3、小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴」 第92回日本感染症学会学術講演会, 第66回日本化学療法学会総会 合同学会, 岡山, 2018. 5.31.

- 8) Hara K. Promoter binding function of influenza virus RNA polymerase PB2 subunit. US/Japan Cooperative Medical Science Program: 20th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting, Shinzhen, China, 2018. 1.10.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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回日本バイオフィルム学会学術集会, 筑波, 2017. 7. 7.
- 14) 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-Vaccipharm 2017, Varadero, Cuba, 2017. 6.28.
- 15) 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.
- 16) 後藤憲志, 津村直幹. 「無莢膜型インフルエンザ菌による肺膿瘍の一例」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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Miura M, Hieda F, Sakai Y, and Watanabe H. Post-quake infection control intervention on nursing homes for seniors. The 8th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Bangkok, Thailand, 2017. 2.14.
- 20) 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, 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年4月-2015年12月)」第20回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2016.10.22.
- 21) 渡邊 浩. 「市民公開講座、海外渡航に関連した人と動物の共通感染症」第65回九州地区獣医師大会・獣医学術九州地区学会, 北九州, 2016.10.15.
- 22) 渡邊 浩. 「シンポジウム 3、トラベルクリニックの現状と今後の展望：トラベルクリニックの現状と今後の展望」第20回日本渡航医学会学術集会, 倉敷, 2016. 7.24.
- 23) 渡邊 浩. 「ランチョンセミナー 1、飛沫感

染する海外渡航関連感染症」第20回日本渡航医学会学術集会, 倉敷, 2016. 7.23.

- 24) 岩橋 潤, 渡邊 浩. 「*Streptococcus pneumoniae* は *Aspergillus fumigatus* との混合バイオフィルムにおいて抗真菌的に作用する」第30回日本バイオフィルム学会学術集会, 東京, 2016. 7. 2.
- 25) 渡邊 浩. 「ベーシックレクチャー 2, わが国における渡航医学の現状と今後の展望」第90回日本感染症学会総会・学術講演会, 仙台, 2016. 4.15.
- 26) 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. 著書、総説

- 1) 渡邊 浩. 「海外渡航者へのワクチン接種の現状と課題」最新醫學 74: 124-130, 2019.
- 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. 「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、69-74, 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: 547-553, 2017.
- 5) 渡邊 浩. 「特集：新興・再興感染症－グローバル化に伴う注目すべき感染症－、Ⅲ. 海外旅行者の感染症－予防と対策－、渡航前の健康診断およびワクチン接種の有用性」日本臨牀 74: 2047-2051, 2016.
- 6) 渡邊 浩. 「特集：これからの感染症とその対策－国際化社会および2020年、東京五輪への対応、診療科別のトピックス、旅行感染症」臨床と微生物 43: 735-740, 2016.

### 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