

## 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の充実化に資する研究

研究分担者：渡邊 浩（久留米大学医学部 感染制御学講座 教授）

**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。2019年4月～2020年1月の間に福岡県では70症例（菌血症を伴う肺炎48例、菌血症を伴う髄膜炎7例、その他の菌血症15例）より肺炎球菌70株（血液由来66株、髄液由来3株、その他1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（8株）、10A（7株）、23A（6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5.7%、18.6%、55.7%であった。少なくとも70症例中5例（7.1%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は12症例（菌血症を伴う肺炎11例、その他の菌血症1例）より12株分離され、血清型はnontypeable 11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16症例より16株が分離され、Lancefield血清型はA群5株、B群3株、G群8株であった。

### A. 研究目的

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

2019年4月～2020年1月の間に福岡県では70症例（菌血症を伴う肺炎48例、菌血症を伴う髄膜炎7例、その他の菌血症15例）より肺炎球菌70株（血液由来66株、髄液由来3株、その他1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（8株）が最も多く、続いて10A（7株）、23A（6株）であった。7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ5.7%、18.6%、55.7%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。調査票提出時には予後不明の症例も多かったが、70症例中20例（28.6%）は軽快し、少なくとも5例（7.1%）は早期に死亡していた。70症例中12例にPPV23接種歴があり、そのうち4症例はPPV23含有の血清型であった。

インフルエンザ菌は12症例（菌血症を伴う肺炎11例、その他の菌血症1例）より12株分離され、血清型はnontypeable 11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16症例より16株が分離され、Lancefield血清型はA群5株、B群3株、G群8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。福岡県では2015年度以降、血清型12Fの肺炎球菌が急増している。この時期はアジア諸国（特に中国、韓国、台湾）からの訪日外国人旅行者数が急増した時期と重なっており、この時期の韓国における侵襲性肺炎球菌感染症の優位な肺炎球菌の血清型の一つが12Fであることが近年報告された。今後、可能であれば近隣諸国の菌株との遺伝子解析の比較を行い、血清型12Fの肺炎球菌が急増した原因について解析をしたいと考えている。

## 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) Hara K, Yaita K, Khamrin P, Kumthip K, Kashiwagi T, Eléouët JF, Rameix-Welti MA, and Watanabe H. A small fragmented P protein of respiratory syncytial virus inhibits virus infection by targeting P protein. *J Gen Virol*. 2019 Nov 8. doi: 10.1099/jgv.0.001350. [Epub ahead of print]
- 2) Yaita K, Gotoh K, Nakano R, Iwahashi J, Sakai Y, Horita R, Yano H, and Watanabe H. Biofilm-forming by carbapenem resistant Enterobacteriaceae may contribute to the blood stream infection. *Int J Mol Sci* 2019 Nov 26; 20 (23) . pii: E5954. doi: 10.3390/ijms20235954.
- 3) Tataru K, Gotoh K, Okumiya K, Teramachi M, Ishimoto K, Tanaka Y, Iwahashi J, Shindou S, Yamashita Y, and Watanabe H. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and

characterization of fluoroquinolone non-susceptible *Streptococcus pyogenes* in Japan. *J Infect Chemother* 2019 Oct 31. pii: S1341-321X (19) 30304-6. doi: 10.1016/j.jiac. 2019. 10.004. [Epub ahead of print]

- 4) 渡邊 浩「総説：海外渡航関連感染症の現状と対策」*日本化学療法学会雑誌* Vol. 67 No. 6, 628-632, 2019.
- 5) Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hachisu Y, Hirose S, Fukasawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, and Ishiwada N. Identification of *Haemophilus influenzae* serotype e strains missing the *fucK* gene in clinical isolates from Japan. *J Med Microbiol*. 2019 Oct; 68 (10) : 1534-1539. doi: 10.1099/jmm.0.001055.
- 6) 渡邊 浩「総説：腸チフス・パラチフス」*日本臨床微生物学会雑誌*, 29: 135-139, 2019.
- 7) 渡邊 浩「特別掲載：デング熱ワクチンの経緯」*日本内科学会雑誌*, 108: 962-963, 2019.
- 8) Matsukawa M, Igarashi M, Watanabe H, Qin L, Ohnishi M, Terajima J, Iyoda S, Morita-Ishihara T, Tateda K, Ishii Y, Saga T, Aoki K, and Bonomo RA. Epidemiology and genotypic characterisation of dissemination patterns of uropathogenic *Escherichia coli* in a community. *Epidemiol Infect* 2019 Jan; 147: e148. doi: 10.1017/S0950268819000426.
- 9) Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLoS One*. 2019 Feb 21; 14 (2) : e0212418. doi: 10.1371/journal.pone.0212418. eCollection 2019.

### 2. 学会発表

- 1) 原 好勇, 柏木孝仁, 渡邊 浩「ウイルス

- RNAポリメラーゼ複合体由来のP断片は抗RSウイルス活性を示す」第42回日本分子生物学会，福岡，2019.12.4.
- 2) 大石和徳，新橋玲子，藤倉裕之，福住宗久，砂川富正，多屋馨子，鈴木 基，常 彬，渡邊 浩，西 順一郎，丸山貴也，金城雄樹「高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌性感染症の臨床的特徴」第23回日本ワクチン学会学術集会，東京，2019.12.1.
  - 3) 藤倉裕之，常 彬，砂川富正，西 順一郎，渡邊 浩，丸山貴也，金城雄樹，大石和徳，鈴木 基「成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴」第23回日本ワクチン学会学術集会，東京，2019.12.1.
  - 4) 金城雄樹，常 彬，丸山貴也，藤倉裕之，砂川富正，西 順一郎，渡邊 浩，鈴木 基，大石和徳「成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析」第23回日本ワクチン学会学術集会，東京，2019.12.1.
  - 5) 渡邊 浩「シンポジウム 8、グローバル化時代のトラベルメディシン：わが国における渡航医学診療の現状と課題」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.8.
  - 6) 原 好勇「令和元年度日本感染症学会西日本地方会感染症優秀論文賞受賞講演、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N末領域は転写および複製に関与している」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.8.
  - 7) 坂本 透，多々良一彰，後藤憲志，渡邊 浩「当院における複数菌による菌血症の臨床的解析」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.7.
  - 8) 多々良一彰，後藤憲志，坂本 透，柏木孝仁，原 好勇，渡邊 浩「末梢血幹細胞移植後にバロキサビル耐性インフルエンザウイルスの感染が長期間持続した一例」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.7.
  - 9) 渡邊 浩「専門医機構認定共通講習、院内感染を減らすにはどうすべきか」第159回福岡産科婦人科学会，久留米，2019.9.29.
  - 10) 立石麻梨子，三橋睦子，佐藤祐佳，渡邊 浩「高等学校における海外研修に関する健康管理の現状とニーズ」第23回日本渡航医学会学術集会，東京，2019.7.15.
  - 11) 後藤憲志，坂本 透，多々良一彰，渡邊 浩「無莢膜型インフルエンザ菌による肺膿瘍の一例」第33回日本バイオフィルム学会学術集会，久留米，2019.7.5.
  - 12) 岩橋 潤，渡邊 浩，亀井克彦「Streptococcus pneumoniaeが産生する過酸化水素によるAspergillus fumigatus菌糸体分断」第33回日本バイオフィルム学会学術集会，久留米，2019.7.5.
  - 13) 渡邊 浩「会長講演、バイオフィルム関連難治性感染症と基礎研究の重要性」第33回日本バイオフィルム学会学術集会，久留米，2019.7.5.
  - 14) 原 樹，堀 賢介，林 利彦，大塚麻樹，野原正一郎，佐々木基起，本間丈博，伊東壮平，沢辺京子，高須 修，渡邊 浩「ハエ幼虫症の一例について」第30回日本臨床寄生虫学会大会，東京，2019.6.23.
  - 15) 渡邊 浩「シンポジウム22、耐性菌シンポジウム2019：CPE/CRE感染症への対策と実践：感染対策のポイントとピットフォール」第67回日本化学療法学会総会，東京，2019.5.11.
  - 16) 酒井義朗，内藤哲哉，三浦美穂，三輪涼子，渡邊 浩「クリニカルパスを用いた予防経口抗菌薬適正化の取り組みとその効果」第67回日本化学療法学会総会，東京，2019.5.10.
  - 17) Tataru K, Gotoh K, Okumiya K, Teramachi M, Tanaka Y, and Watanabe H. Fluoroquinolone non-susceptible Streptococcus pyogenes in Japan. 37th Annual Meeting of the European

Society for Paediatric Infectious Diseases.  
Ljubljana, Slovenia, 2019. 5. 9.

- 18) 後藤憲志, 坂本 透, 多々良一彰, 渡邊 浩  
「渡航外来における小児の受診状況」第93回  
日本感染症学会総会・学術講演会, 名古屋,  
2019. 4. 6.
- 19) 渡邊 浩「教育講演30、渡航医学診療を考  
える」第93回日本感染症学会総会・学術講演会,  
名古屋, 2019. 4. 5.
- 20) 坂本 透, 多々良一彰, 後藤憲志, 渡邊 浩  
「当院におけるカンジダ菌血症の臨床的解析」  
第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 名  
古屋, 2019. 4. 5.
- 21) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒  
沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸  
山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西  
順一郎, 藤田次郎「Asplenia/hypospleniaに  
伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴」第  
93回日本感染症学会総会・学術講演会, 名古  
屋, 2019. 4. 5.
- 22) 藤倉裕之, 福住宗久, 松井珠乃, 砂川富正,  
大石和徳, 常 彬, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武  
田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪  
田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎  
「ワークショップ 3、肺炎球菌感染症を考え  
る、2. わが国の成人IPDサーベイランス」第  
93回日本感染症学会総会・学術講演会, 名古  
屋, 2019. 4. 4.
- 23) 原 好勇, 柏木孝仁, 渡邊 浩「優秀演題賞  
(日本語) 2、精製したRSウイルスのP断片  
はRSウイルスの増殖を抑制する」第93回日  
本感染症学会総会・学術講演会, 名古屋,  
2019. 4. 4.

- 24) 多々良一彰, 後藤憲志, 坂本 透, 渡邊 浩  
「当院海外旅行・ワクチン外来における渡航  
者への麻疹ワクチン接種の現状」第93回日  
本感染症学会総会・学術講演会, 名古屋,  
2019. 4. 4.

### 3. 著書、総説

- 1) 渡邊 浩「II. ガイダンス編、4. 総論、1) 海  
外渡航者に対する予防接種、2) 高齢者や基  
礎疾患を有する成人渡航者、8) 渡航先別の  
ワクチンの推奨」日本渡航医学会海外渡航者  
のためのワクチンガイドライン/ガイダンス  
2019、協和企画、2019.
- 2) 渡邊 浩「特集/予防接種とVaccine Preventable  
Diseases、対談：知っておこうワクチンの基  
礎知識」臨床と研究 96: 105-113, 2019.
- 3) 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.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許 第6570448号 (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