

**厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業**

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究

平成28年度～平成30年度 総合研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成31年(2019) 3 月

**厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業**

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究

平成28年度～平成30年度 総合研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成31年(2019) 3 月

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 総合研究報告書

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター長）

研究要旨 2013年4月に侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）が全数届出の対象疾患となって約5年間が経過したが、サーベイランスデータとしての解釈には注意が必要である。本邦ではGASによるSTSSが最多であるが、GGsによるSTSSも増加傾向にある。

成人IPDサーベイランスにおいて、血清型別の罹患率を経年的に評価し、わが国で2015年以降に認められている12F IPD症例の増加は、海外で認められている小児のPCV13導入後のserotype replacementによる特定の血清型による症例増加と比較して、未だ罹患率の増加幅は軽度であった。今後もわが国の12F IPDの動向を注視して、serotype replacementか否かを見極める必要がある。また、臨床疫学的な解析から、血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。成人の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎228例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行った。血清型10Aおよび23A型の分離頻度がもっとも高く、いずれも17.1%であった。薬剤感受性試験では、34.8%の髄膜炎由来株はペニシリンGに耐性を示した。また、Broom法によるPPSV23接種によるIPDに対する予防効果の解析では、15-64歳のIPDに対するワクチン効果（VE）は75%、65歳以上のIPDに対するVEについても39%と有意であった。これらの解析から、現行の定期接種ワクチンであるPPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に好発し、その原因菌の大半がNTHiであった。IMDについてはNESIDに届出のあった67例中47例（70%）が登録された。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～48日）であった。

STSSの77例について菌名別の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。推定侵入門戸が判明した34症例（44%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）が多かったが、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。

長崎県の上五島町において、2013年9月から2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.5、85才以上：11.8であり、75才以上から上昇していた。

研究分担者及び研究協力者

● 砂川富正・感染症疫学センター二室・室長（研究分担者：発生動向調査・IPDサーベイランス評価担当）、高橋琢理・感染症疫学センター二室・研究員（研究協力者：IPDサーベイランス評価担当）、新橋玲子・感染症疫学センター三

室・研究員（研究協力者：IPD疫学研究担当）、藤倉裕之・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：IPD疫学研究）、上月愛瑠・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：IPD発生動向調査担当）、川上千晶・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：IHD発生動向調査担当）

- 高橋弘毅・札幌医科大学医学部内科学第三講座・教授、黒沼幸治・同助教（研究協力者）（研究分担者：北海道担当）
- 武田博明・済生会山形済生病院・TQMセンター長（研究分担者：山形県担当）、阿部修一・山形県立中央病院・感染対策室（研究協力者）
- 大島謙吾・東北大学大学院医学系研究科・助教（研究分担者：宮城県担当）、賀来満夫・同教授（研究協力者）
- 田邊嘉也・新潟県立新発田病院、内科・部長（研究分担者：新潟県担当）
- 丸山貴也・独立行政法人国立病院機構三重病院・内科医師（研究分担者：三重県担当）
- 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・准教授（研究分担者：奈良県担当）
- 窪田哲也・高知大学医学部・内科学・呼吸器内科（研究分担者：高知県担当）、横山彰仁・同教授（研究協力者）、石田正之、近森病院（研究協力者）、戸梶彰彦、高知県衛生研究所（研究協力者）
- 西 順一郎・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野・教授（研究分担者：鹿児島県担当）、藺牟田直子・同助教（研究協力者）
- 藤田次郎・琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学・教授（研究分担者：沖縄県担当）、仲松正司・同特命助教（研究協力者）
- 渡邊 浩・久留米大学医学部・感染制御学講座・教授（研究分担者：福岡県担当）
- 常 彬・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（研究分担者：IPD サーベイランス、細菌学的解析）
- 村上光一・国立感染症研究所・感染症疫学センター五室・室長（研究分担者：IHD 細菌学的解析担当）、川上千晶・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース（研究協力者）
- 木村博一・群馬パース大学・教授（研究分担者：ウイルス共感染担当）
- 金城雄樹・国立感染症研究所・真菌部・室長（研究分担者：IPD PspA clade解析担当）
- 山崎一美・独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・室長（研究分担者：上五島コホート担当）
- 神谷 元・国立感染症研究所・感染症疫学セン

ター一室・主任研究官（研究分担者：IMD 疫学解析担当）

- 福住宗久・国立感染症研究所・感染症疫学センター・研究員（研究分担者：IHD サーベイランス評価担当）
- 高橋英之・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（研究分担者：IMD 細菌学的解析）
- 池辺忠義・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（研究分担者：STSS 細菌学的解析）

A. 研究目的

本研究の目的は、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）の感染症法上の発生動向を解析し、10道県における届出症例の患者情報と原因菌を医療機関と自治体の協力のもとに収集し、各疾患の感染症発生動向と原因菌の血清型や遺伝子型等の関連性を明らかにすることにある。上記4疾患では患者の致死率が高いことから、公衆衛生対策が必要である。とりわけ、IPDについては23価肺炎球菌ワクチン（PPSV23）のワクチン効果の評価が求められている。

B. 研究方法

1. 研究デザインは前向き観察研究で、IPD、IHD、STSSについては、国内10道県で感染症発生動向調査（NESID）に報告された症例を後述の研究対象者基準に従って登録し、その基本情報を各自自治体から研究分担者に連絡する。一方、年間症例数が少ないIMDについては全県で同様の調査を実施する。

研究分担者は医療機関から症例記録票と原因菌株を、自治体を經由して収集する。研究分担者は自治体と医療機関との協力のもとにNESID上の匿名化された患者情報及び医療機関の患者診療録から症例記録票を作成する。地方衛生研究所（地衛研）は医療機関で分離された血液、髄液由来の菌株を収集し、国立感染症研究所（感染研）に送付する。感染研では細菌学的検討を実施する。患者情報については症例記録票を用いて収集する。

全体計画としては、平成25年～27年度の厚生労働科学研究費補助金「成人重症肺炎サーベイラ

ンス構築に関する研究（H25-新興-指定-001）」で構築した成人IPD,IHDの医療機関と自治体を結ぶ積極的サーベイランス体制を活用して、当該研究期間（平成28～30年度）内にIPD、IHDに加えてIMD、STSSを追加した精度の高い患者及び病原体の積極的サーベイランスを構築する。また、65歳以上の成人に対して定期接種ワクチンであるPPSV23のIPD予防効果について、Broom法を用いて検討した。また、成人のIMDの患者発生動向と原因菌の血清型の動向調査と病型と原因菌の関連性を解析し、成人のSTSS症例の原因菌の侵入門戸について検討した。

倫理審査については、IPD、IHD、STSSの3疾患は10道県で成人を対象として実施するのに対し、IMDでは症例数が少ないため全県において、小児及び成人を対象とするため、これらは別々に倫理申請をして、それぞれ承認された。

C. 研究結果

1. 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感染症発生動向調査

感染症法に基づく5類全数届出疾患であるIPD、IHDについて、これまでに報告された届出について疫学的特徴と経時的推移を考察することを目的に行った。平成30年度に行ったまとめについて提示する。2013年4月から2018年52週までに報告された症例について、診断月毎の報告数の推移、人口10万人当たりの年齢群別・病型別報告数の経年的推移を記述した。

2013年から2018年の報告数はIPD、IHDいずれも経年的に増加しており、全数報告疾患となって6年目となるが、依然として過小評価の可能性があると考えられた。

IPD、IHDともに人口10万人当たりの報告数は5歳未満と65歳以上の年齢群に多かった。病型は、IPD、IHDともに肺炎が最も多かった。年齢群別の病型は、1歳未満で他の年齢群と比べて髄膜炎が多く、65歳以上では肺炎が半数を占めた。これらの年齢分布、病型分類の傾向はこれまでの国内の報告と同様であった。

2. 侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス評価

感染症法に基づく感染症IPDサーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of

Infectious Diseases: NESID）で、「肺炎球菌ワクチンの導入効果を評価するのに必要な情報を十分に得られるか」を評価することを目的として、Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法によって、Data quality、Sensitivity、Predictive Value Positive（PVP）、Representativenessの4つのattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。Data quality：診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、肺炎球菌ワクチン導入効果を評価するのに必要な血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。Sensitivity：量的な解析ができた範囲では感度は徐々に上昇し2016年においては感度が良好であった。PVP：ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあるものの、十分に高いと考えられた。Representativeness：解析できた範囲では良好であると考えられるが、国内で比較できるデータが少なく十分な検討ができなかった。現行のIPDサーベイランスのシステムにおいて肺炎球菌ワクチンの効果を評価するのに必要な情報は部分的には得られていたが、血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

3. 侵襲性インフルエンザ菌感染症サーベイランス評価

NESIDで、「IHD患者の疫学的特徴に関する情報を十分に得られるか」を評価することを目的として、Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法によって、Data quality、Acceptability、Simplicity、Usefulnessの4つのattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。Data quality：診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢、性別といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、病型、莢膜型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。Acceptability：量的な解析ができた範囲では莢膜型の結果を入力し

ている割合は都道府県にはかなり差があった。Simplicity：病型が症状記載欄に含まれていること、ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあることなど問題はわずかであった。Usefulness：小児ではHibワクチンの定期接種が開始され、IHDはワクチンで予防可能な疾患であり特に小児科医での関心が高く、医療現場において還元されたIHDの疫学情報が活用されておりサーベイランスは有用であると考えられた。現行のIHDサーベイランスのシステムにおいてIHD患者の疫学的特徴に関する情報は部分的には得られていたが、莢膜型、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

4. 各道県の疫学所見

1) 北海道

①菌検体、臨床情報の収集体制の構築

本研究においても引き続き円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域（全道人口の49%）は症例発生の病院から直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は研究者分担が回収する体制をとり、道内全ての地域について運用可能な体制が構築し、継続している。北海道の成人IPDの報告数は平成28年以降ほぼ横ばいとなっている。菌株の回収率は平成26-30年の5年間で52%（348例発生中182例回収）であった。

②北海道のIPD調査結果

平成30年12月までに道内発生IPDの182例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は8.5%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率は経年的に低下傾向がみられたが、PPSV23カバー率は比較的維持されていた。

③北海道のIHD調査結果

北海道の成人IHDの報告数は平成29年までは年間10例前後であったが、平成30年は23名と増加した。

④北海道のIMD調査結果

平成30年の道内発生は1例あり、札幌市の72歳女性で血清型B型であった。研究期間の3年間で2例の発生に留まっている。

⑤北海道のSTSS調査結果

調査を開始した平成28年10月以降42例の発生があり、うち30例の菌株を収集した。A群が多く17

例あり、B群4例、G群9例であった。

2) 山形県

本研究を通じてIPD119例とIHD10例、IMD1例が登録された。STSSは12例の発症との報告を受けた。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが最も多く分離され、その要因として比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生があったことが関連していると考えられた。継続的なサーベイランスの実施がこの現象をとらえたもので、サーベイランス研究の重要性が確認できた事例であった。

IPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）は比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は比較的低いカバー率で推移していた。

IPD発症例や、IPD死亡例のPPSV23接種の既往が確認された患者は少なかった。

研究対象疾患に対する本研究のデータは、臨床現場や公衆衛生的な対応の的確性付与に寄与することが可能になると考えられ、本研究は今後も継続されることが望ましいと考えられた。

3) 宮城県

本研究では2013年-2015年に行ったサーベイランスに引き続いて2016年から3年間これを継続した。本サーベイランスでは宮城県と仙台市の協力の下、宮城県内で発生する成人のIPD症例、IHD症例、STSS症例、IMD症例について各医療機関から菌株の保存、輸送と患者情報収集を行った。その結果、3年間で126例の成人のIPD症例が報告され、83例については患者調査票の回収と菌株の解析を行うことができた。特定のワクチンによるカバー率の経年的な変化には一定の傾向はみられなかった。IHDについては3年間で11例の報告があり、10例で菌株と患者情報を収集することができた。分離されたインフルエンザ菌の莢膜型はすべてnon-typableであった。STSSについては、3年間で10例が報告され、全例で患者調査票と菌株を回収することができた。当該期間におけるIMDの報告はなかった。本研究で構築したサーベイランスシステムを今後も活用し、継続的なサーベイランスを行ってゆくことが必要であると考えられた。

4) 新潟県

3年間を通して新潟県内の侵襲性感染症に対す

る報告体制を発展させSTSSおよびIMDについても報告体制を構築した。

IPDにおいて今回の研究期間において12F型によるアウトブレイク的地域集積が見られた。H28年10月からH29年5月において12F型によるIPD報告数はピークとなり12F型の割合が47%となった。その後は減少に転じている。12F型の臨床像について検討すると年齢が若年に多い傾向があることと、死亡率自体は他の血清型に比して低い可能性があることが示唆された。成人のPPSV23型ワクチン接種の効果については報告数の伸びからみると明確ではないがカバー率の低下傾向からは一定の効果を示している可能性がある。全国データと組み合わせる総合的に判断する必要がある。

5) 三重県

人口ベースで成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、激症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）を評価する体制を構築することで罹患率が算定でき、その特徴を解析することで、より適切な治療、予防を確立することができる。

6) 奈良県

奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDは2013年4月から2018年12月31日までの間に126件報告され、89株が収集された。30日致死率は13.5%であった。血清型の検討では肺炎球菌ワクチンのカバー率の経年的な低下が見られた。IHDは14件報告され、12株が収集された。そのうち11株がnon-typableであった。30日死亡率は40%であった。STSSは35件報告があり、18株が収集された。ランスフィールド分類ではA群が4株、B群が2株、G群が12株であった。30日死亡率は31.4%であった。IMDは3件報告があり、1株が収集予定である。

7) 高知県

研究期間内にIPDは39例の届出があり32例より菌株の回収ができた。39例の男女比は21:18で年齢中央値は69歳（32-97歳）であった。解析可能

であった32例の病型は肺炎+菌血症が11例（34%）と最も多く、敗血症が8例（25%）であった。8例（25%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株32株のうち解析が終了した31株の血清型は、年度により偏りがみられ、平成29年3月から12F型が多く検出され、流行が考えられた。期間内の肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が6.4%、PCV13が29%、PPSV23が80%であった。調査時点で32例中6例が死亡していた（致死率18.8%）。一方、IHDは期間内に12例の届出があり、そのうち10例菌株が回収できた。男女比は4:8で年齢中央値は83歳（43-89歳）であった。菌株回収できた10例のうち肺炎+菌血症が7名で、菌血症が3名であった。死亡例が2例（致死率20%）であった。解析が終了した9例のうち8例（89%）がNTHiであり1例type eがあった。STSSは12例届出があり男女比は4:8で年齢中央値は69.5歳（34-95歳）であった。解析できた10例はA群が3例、B群が3例、G群が4例であった。病型としては菌血症が最も多く3例（30%）、ついで蜂窩織炎が2例あった。侵入門戸は不明が多く（70%）、鼻腔、呼吸器、尿路が1例ずつみられた。転帰が判明している9例のうち死亡例が2例（致死率22%）見られた。期間内にIMDの届出はなかった。

8) 福岡県

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。

9) 鹿児島県

2016年1月～2018年12月の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は48人みられ、菌血症12人、菌血症を伴う肺炎27人、髄膜炎7人、菌血症を伴う関節炎2人で、6人が死亡した。収集できた44株の血清型は、PPSV23含有型23株（うちPCV13含有型10株）、PCV13だけに含まれる型（6A）1株、ワクチン非含有型20株であった。65歳以上のIPD患者は31人であり、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.10と2015年の1.88から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、侵襲性髄膜炎菌感染症が3人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人みられた。

10) 沖縄県

侵襲性肺炎球菌感染症は、116症例の解析が完了している。60歳以上に多くみられ、8割以上の症例で肺疾患や、心疾患、糖尿病などなんらかの基礎疾患を有していた。解析した肺炎球菌の血清型では10A型が最も多く、他県と異なる傾向を示していた。肺炎球菌ワクチンカバー率は13価ワクチンでは34.4%、23価ワクチンは68.8%であった。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は24症例の解析が終了している。60歳以上で多く見られ、8割の症例で何らかの基礎疾患を有していた。病型は菌血症と肺炎の合併症例が多いが、女性での骨盤内感染なども散見されている。インフルエンザ桿菌の莢膜型は1株をのぞきnon-typable（NTHi）であり、全国と同様の結果であった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染は20症例の解析が終了している。他2疾患と異なり50歳台から発生が多くなる傾向がみられた。90%以上の症例では何らかの合併症を有する症例で発生していた。皮膚軟部組織感染が最も多くみられた。レンサ球菌の菌種ではA群が最も多くみられた。

侵襲性髄膜炎菌感染症については、1例解析終了している。髄膜炎菌血清群はY型、MLSTでST1655と同定された。

5. ウイルス細菌共感染

呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究の一環として、成人市中肺炎患（CAP）由来臨床検体を用い、次世代シーケンサーによる病原

体プロファイルを行った。その結果、8割の本疾患患者から、原因と推定される微生物が検出された。また、呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究の一環として、喘息発作を主訴に受診した患者由来の臨床検体を用いて、通常の培養検査に加え、各種呼吸器ウイルスのPCRにより、病原体プロファイルを行った。その結果、成人喘息発作において、ライノウイルスAおよびCが最も多く検出され、その感染が喘息発作に関与することが推定された。

6. 成人IPDの疫学解析

2013年4月～2018年3月に10道県で報告された成人の全IPD、13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）あるいは23価莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含有される血清型、PCV13に含有されない血清型（non-PCV13）による成人IPDの人口10万人当たりの報告数（罹患率）を評価し、2015年より発生した血清型12FによるIPDの臨床像の特徴を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。成人のIPD罹患率は経年的に増加傾向であり、non-PCV13血清型によるIPDの罹患率も同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPDの罹患率の増減は認められなかった。また、15歳～64歳、65歳以上の各年齢群においても同様であった。成人の12F IPDの罹患率は0.8以下の範囲で経年的に増加していた。

IPD症例1,277例を対象とし、12F IPD（n=120）とnon-12F IPD症例（n=1,157）の臨床的像を比較検討した。12F IPDのより若い成人にみられること、免疫不全を含む併存症の割合がより低い臨床的特徴から血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。また、12F IPDの死亡例はより若い成人、巣症状のない菌血症の割合が多かった。

2013年4月1日から2017年3月31日の期間に登録されて血清型が判明した897例のIPD症例についてPPSV23の有効性を評価した。

PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するワクチン効果（vaccine effectiveness, VE）は45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出され、いずれに対しても40～50%の有効性が示された。またサブグ

ループ別VEの解析において、BMI正常の群はその他のBMI群と比較して有意に高いVEが示された。また、年齢別の追加解析においては、15-64歳のIPDに対するVEは75%で有意、65歳以上のIPDに対するVEについても39%と有意であった。これらの解析から、現行の定期接種ワクチンであるPPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

7. 成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴

2013年4月から2018年12月現在まで、10道県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例から分離された肺炎球菌を解析し、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できるデータの収集を行った。解析した1,532検体のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、13.1%であった。2016年から2018年までは、血清型12F肺炎球菌の分離率が一番高く、それぞれ12.4%、17.0%および12.6%であった。2016年以後、発症した成人IPD症例の原因血清型において、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）含有血清型の分離率の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への間接効果を示唆しており、その関連性については引き続き監視する必要がある。

8. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析

本研究では、全ての肺炎球菌に認められる重要な病原因子の一つであるpneumococcal surface protein A（PspA）蛋白に着目した。2014年から2017年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された1,126株のPspA蛋白のclade解析を行い、clade分布の推移を調べた。PspA蛋白は、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。2014年分離株と比較して、2017年に分離された菌株では、clade 1及びclade 4の減少、clade 2及びclade 3の増加を認めた。本研究にて、肺炎球菌は血清型のみならず、PspA clade分布も変化していることが明らかになった。今後もPspA clade分布の推移を把握する必要がある。

9. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）の臨床像と細菌学的解析

平成30年（2018年）4月から平成31年（2019年）

1月の間、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73例が報告された。このうち、NESIDに報告されるか、あるいは調査票が送付された症例のうち分離株の検査結果を得た40症例について詳述する。患者年齢は15-96歳と幅広く分布し、中央値が78歳であった。性比は、男性が55%であった。記載のあった37症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。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、約7割を占めた（25/35、71.4%）。菌血症（原発巣不明）は22.9%、髄膜炎1症例（3%）の順に多かった。患者由来40株のうち、37株（93%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、f型が2株、b型が1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが6株（15%）を占めた。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。

10. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下、Streptococcal toxic shock syndrome, STSS）について、感染症発生動向調査における2006年～2018年のSTSSのデータを抽出し、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。

本研究班では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し記述した。2016年9月～2018年12月の期間に93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysagalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。基礎疾患を有する症例は、*S. pyogenes*（77%）、*S. agalactiae*（100%）、SDSE（92%）と全てで多かった。推定侵入門戸が判明した34症例（41%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）で多かった

が、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。引き続きSTSS症例の蓄積が必要である。

11. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）由来のG群レンサ球菌の細菌学的解析

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、発病からの病状の進行が急激かつ劇的で、死に至る可能性の高いことが知られている。その主な原因菌は、 β 溶血性レンサ球菌である。近年、 β 溶血性レンサ球菌のうち、G群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告数が増加している。本研究では、10道県におけるG群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の*emm*型および薬剤感受性試験を行った。10道県で76症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたG群レンサ球菌が収集された。一部の地域間で*emm*型の違いは見られた。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株がそれぞれ20株、105株みられた。これら耐性株は、*ermA*あるいは*ermB*遺伝子のいずれかを保有しており、*emm*型は様々であった。

12. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症に関する疫学的研究

2016年度に作成した調査票を用いて、2017年1月1日～2018年12月31日までの2年間にNESIDへの届出があったIMDは67例に対して調査票を管轄自治体に送った。そのうち有効な回答が得られた症例は47例（回収率76%）であった。

全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～48日）であった。合併症については、NESIDの情報に加え肝障害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症は4例（左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、膝関節炎、脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺）の情報が得られた。また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一ヵ月前にマスギャザリングへの参加者が6名おり、また15名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。基礎疾患を有する者は17名いた。血清型については約半数がY群であった。ついでB群、C群、W群となっている。なお、対応について、通常IMD発症者の濃厚接触

者に対して抗菌薬の予防内服が行われるのが常套手段であるが、25%の症例において予防内服が行われていない実態が明らかになった。

13. 国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の血清学的及び分子疫学的解析

H28年4月からH31年1月までに国内で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症のうち、解析可能であった株は53株であり、それらの臨床分離株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した。

血清学的解析からは侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌株53株のうち、Y：34株（64%）、B：14株（26%）、W：3株（6%）、C：2株（4%）であった。分子疫学的解析からは血清群Yの株はST-1655（ST-23 complex）が24株、ST-23（ST-23 complex）が7株、あとはST-12416（ST-23 complex）、ST-13126（ST-167 complex）、ST-13803（ST-23 complex）が1株ずつ同定された。血清群Bの株はST-2057が4株、ST-687（ST-41/44 complex）、ST-3496（ST-213 complex）が3株、ST-213（ST-213 complex）、ST-154、ST-467、ST-12606（ST-2057 complex）、ST-13100（ST-2057 complex）が各1株ずつ同定された。血清群Wに関しては全てST-11であり、血清群CはST-11とST-9087（ST-11 complex）が各一株であった。

14. 上五島コホートにおける成人の侵襲性肺炎球菌性感染症の罹患率および原因菌についての検討

長崎県の離島においてpopulation-basedの成人の肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）の罹患率および起因菌の成因について検討した。2013年9月から症例の登録開始、2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.5、85才以上：11.8であり、65才以上から上昇していた。また39例の肺炎球菌の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、15A型3例、

10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例、6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で26例（66.7%）、PCV13で16例（41.0%）、PCV7で4例（10.3%）であった。

D. 考察

英国、ウェールズにおいては、PCV13導入後、PCV13の血清型によるIPDの罹患率は経年的に減少し、non-PCV13のいくつかの血清型（特に血清型8、12F、9N）によるIPDの罹患率が65歳以上で急激に増加（2～4/100,000）し、この変化は小児PCV導入に伴うserotype replacementによると考えられている。

わが国では2014年-2017年において15歳以上の全血清型のIPD報告数/100,000人（罹患率）は経年的に増加傾向（1.5～2.8）で、non-PCV13血清型、PPSV23血清型によるIPDも同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPD報告数/100,000人（罹患率）の増減（0.7～0.9）は認められなかった。また、2015年～2017年において、65歳以上の12F IPDのIPD報告数/100,000人（罹患率）（～0.8）は経年的に増加したが、1以下に留まった。これらの所見から、わが国における12F IPDの報告数の増加が小児のPCV13導入によるserotype replacementによるのか否かは今後も継続的に注視していく必要があると考えられる。

肺炎球菌の血清型12Fは、保菌されることは稀で、しばしば侵襲性感染を惹起する。高い発病率と短い保菌期間は、高侵襲性の血清型の特徴とされている。これまでに、各血清型によるIPD症例の評価から、血清型を3グループ：高侵襲性、中等度侵襲性、低侵襲性血清型に分類されている。本研究における12F IPD患者の臨床的特徴は高侵襲性血清型によるIPDの特徴（79歳以上、併存症、免疫不全の割合が少ない）とよく一致していた。このことから、血清型12Fは高侵襲性を示すことが示唆された。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に後発し、その原因菌の大半がNTHiであった。NTHiは、莢膜株と比較して、莢膜多糖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。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。

IMD強化サーベイランスにより、NESIDの情報に加え、合併症や最終的な転帰、リスク因子などを収集した結果、IMD患者の入院は約2週間、合併症や後遺症を併発する例が少なからずあり、一般的に報告されている人が多く集まる場所での感染の可能性を疑わせる症例が散見された。また基礎疾患を有する人も報告された。

STSSについては、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*（SDSE）の3菌種によって、発症年齢や致死率が異なることから、病態生理が異なる可能性が考えられた。

E. 結論

成人IPDサーベイランスにおいて、血清型別の罹患率を経年的に評価し、わが国で2015年以降に認められている12F IPD症例の増加は、海外で認められている小児のPCV13導入後のserotype replacementによる特定の血清型による症例増加と比較して、未だ罹患率の増加幅は軽度であった。今後もわが国の12F IPDの動向を注視して、serotype replacementか否かを見極める必要がある。また、臨床疫学的な解析から、血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に後発し、その原因菌の大半がNTHiであった。IMDについてはNESIDに届出のあった67例中47例（回収率76%）が登録された。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～48日）であった。

STSSの77例について菌名別の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。推定侵入門戸が判明した34症例（41%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が

S. pyogenes (73%)、SDSE (88%) で多かったが、*S. agalactiae* では皮膚の報告はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A. Local outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. Epidemiol Infect 2018; 146 (14) : 1793-6. doi: 10.1017/S0950268818002133.
- 3) 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 Infect Dis 2017 Jan 3; 17 (1) : 2. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y.
- 4) Okinaka K, Akeda Y, Kurosawa S, Fuji S, Tajima K, Oishi K, Fukuda T. Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study. Microb Infect 19 (11) : 553-559, 2017

- 5) Akeda Y, Koizumi Y, Takanami Y, Sumino S, Hattori Y, Sugisaki K, Mitsuya N. Comparison of serum bactericidal and antibody titers induced by two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a phase III randomized double-blind study. Vaccine 36: 1528-1532, 2018
- 6) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yanai S, Yoshinaga S;4 Miki Sasaki M, Chikamori M, Ohnishi M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M. Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typable *Haemophilus influenzae*. Infect Cont Hosp Epidemiol 39 (6) : 652-659, 2018.
- 7) 大石和徳. VPDに対する予防接種の効果と課題. 公衆衛生. 81: 544-549, 2017
- 8) 福住宗久, 大石和徳. 成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の疫学と肺炎球菌ワクチン. 感染症. 47: 33-39, 2017

2. 学会発表

- 1) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, et al. Re-emergence of invasive pneumococcal diseases (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: The characteristics of disease. 11th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases. 15-19 April, 2018. Melbourne, Australia.
- 2) Oishi K. The current situation of invasive pneumococcal diseases in Japan and the development of novel pneumococcal vaccine. 1st Korea-China-Japan Pneumococcal Symposium. November 3, 2017, Seoul, South Korea.
- 3) Oishi K. What we learned from five years enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease. 21st Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.
- 4) Kubota M. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* (*Hflu*) infection after the introduction of *Hflu* type b vaccine, and characteristics of *Hflu* isolates in Japan. 21st

Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.

- 5) 大石和徳. ランチョンセミナー：肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と話題. 日本感染症学会, 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.
- 6) 新橋玲子, 松井珠乃, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症に対する23価莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性. 日本ワクチン学会, 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 7) 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. 日本ワクチン学会, 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 8) 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. 「侵襲性細菌感染症の現状と課題」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. 日本感染症学会, 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.

- 9) 大石和徳. 高齢者における肺炎球菌感染症疫学と予防 (イブニングセミナー) 1. 高齢者の肺炎球菌感染症：疫学所見とワクチン効果. 第91回日本感染症学会, 第65回化学療法学会, 2017年4月7日, 東京都
- 10) 大石和徳. ポストワクチン時代の侵襲性肺炎球菌感染症：髄膜炎を中心に (教育講演). 第22回日本神経感染症学会, 2017年10月14日, 北九州市.

H. 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：

2013－2018年における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発生動向調査の解析

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：川上 千晶（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 本研究は、2013年4月から感染症法に基づく5類全数届出疾患となった。侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive pneumococcal disease; IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（Invasive *Haemophilus influenzae* disease; IHD）について、これまでに報告された届出について疫学的特徴と経時的推移を考察することを目的に行った。

2013年4月から2018年52週までに報告された症例について、診断月毎の報告数の推移、人口10万人当たりの年齢群別・病型別報告数の経年的推移を記述した。

2013年から2018年の報告数はIPD、IHDいずれも経年的に増加しており、全数報告疾患となって6年目となるが、依然として過小評価の可能性があると考えられた。

IPD、IHDともに人口10万人当たりの報告数は5歳未満と65歳以上の年齢群に多かった。病型は、IPD、IHDともに肺炎が最も多かった。年齢群別の病型は、1歳未満で他の年齢群と比べて髄膜炎が多く、65歳以上では肺炎が半数を占めた。これらの年齢分布、病型分類の傾向はこれまでの国内の報告と同様であった。

A. 研究目的

2013年4月から感染症法に基づく5類全数届出の対象疾患となったIPDおよびIHDについて、これまでに蓄積された感染症発生動向調査（NESID）データを解析し、IPDおよびIHD症例の疫学的特徴と経時的推移を考察することを目的とした。

B. 研究方法

感染症法に基づき感染症発生動向調査に届出られたIPDおよびIHD症例について届出票から得られた情報を解析した。

診断月毎の報告数、年齢群別人口10万人当たりの報告数および届出時点の死亡数については、診断週2013年14週から2018年52週の診断例を対象とした。また、人口10万人当たりの年齢群別病型別報告数については、2013年14週から2017年52週の診断例を対象とした（2019年1月15日現在の

データを利用）。

人口10万人当たりの報告数の算出には、総務省統計局から発表されている人口データ（2013年～2017年人口は各年10月1日人口、2018年人口は2018年12月月報7月確定値）を用いた。

各病型は以下のように定義した。ここで菌の検出とは、病原体もしくは病原体遺伝子が検出された場合とする。

- ・髄膜炎：髄液から菌が検出された場合、または、血液から菌が検出され、かつ症状欄に「髄膜炎」と記載があるもの
- ・菌血症を伴う肺炎：血液から菌が検出され、かつ症状欄に「肺炎」と記載があるもので、髄液からの菌検出がなく、症状欄に「髄膜炎」の記載がないもの
- ・菌血症：血液から菌が検出されたもので、髄液からの菌検出がなく、かつ症状欄に「髄膜炎」「肺炎」「中耳炎」「その他の症状」の記載がな

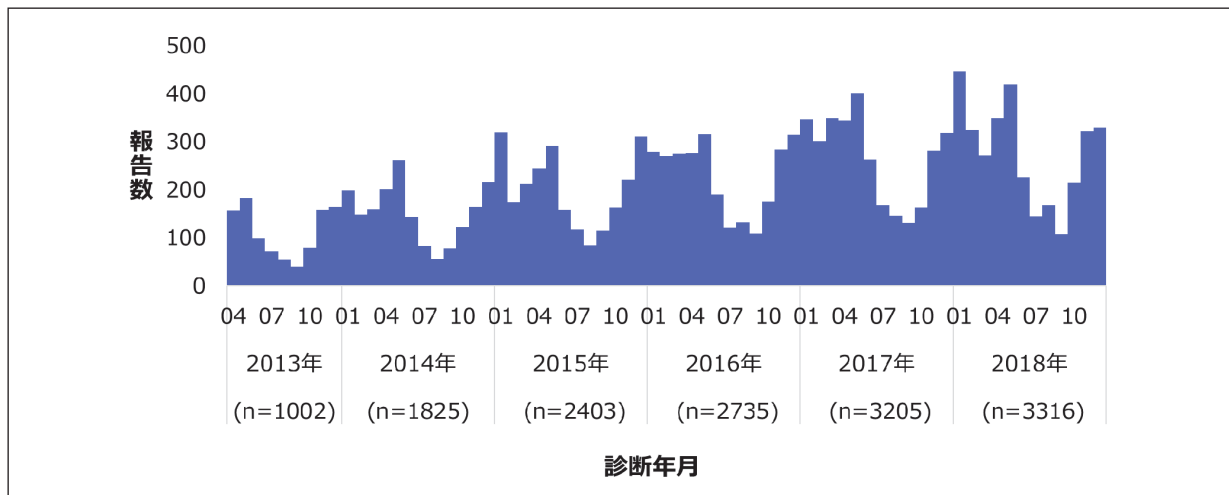


図 1. IPD 診断月毎の報告数推移（診断年別、2013年14週～2018年52週、n=14,486）

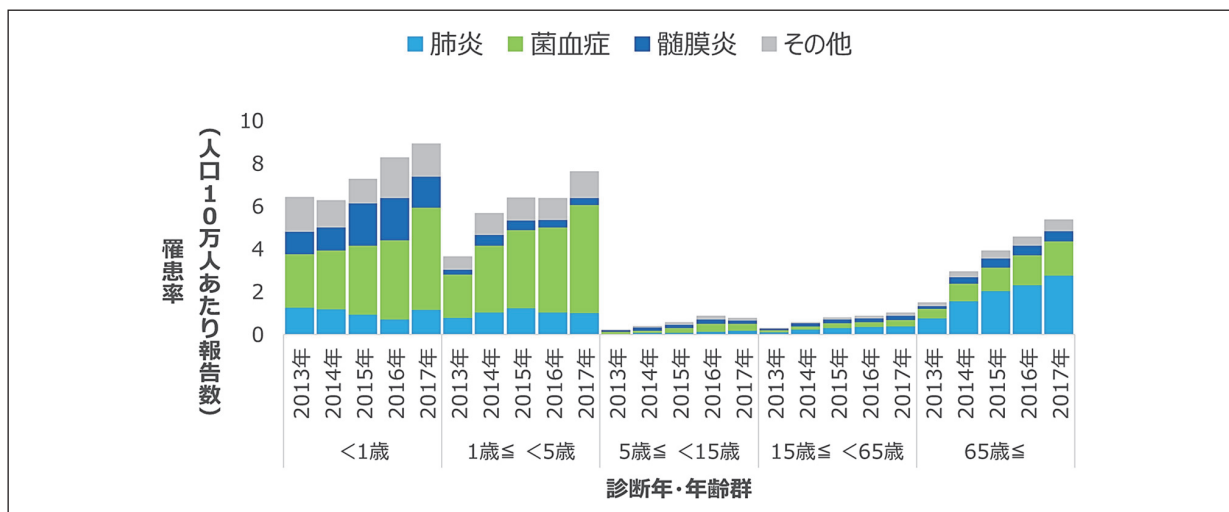


図 2. IPD 年齢群別・病型分類別 報告数（2013年14週～2017年52週、n=11,170）

いもの
・その他：上記に該当しないもの

（倫理面への配慮）

本研究では感染症法において元より個人情報に伴わない第5類感染症として収集されているIHDの情報について、基本国民へ集団としての情報提供を経たもの、あるいは予定しているものを、記述的にまとめている。さらに情報の取り扱いについては細心の注意を払っており、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

1. IPD

診断月ごとの報告数を図1に示す。2013年14週から2018年52週までに、14,486例のIPD症例の報告があった。報告数は経年的に増加しており、

2018年には3,316例が報告された。月別報告数は春と冬に増加する二峰性の季節性がみられた。

2018年の届出症例における致死率は6.6%（死亡数219例）であり、2013年から2017年までの致死率（6.1～6.8%）と同様であった。

年齢群別人口当たりの報告数は5歳未満と65歳以上に双極性のピークを認め、特に5歳未満に多かった。

病型は菌血症を伴う肺炎4,563例（41%）、菌血症3,793例（34%）、髄膜炎1,452例（13%）、その他1,362例（12%）であった。2016年11月以降、届出基準に追加された血液・髄液以外の無菌部位からの検出症例は、68例（関節液43例、胸水20例、腹水3例、心嚢液2例）であった。人口10万人当たりの年齢群病型分類別の報告数を図2に示す。病型は肺炎が全体の約4割を占めたが、5歳未満では菌血症が最も多く、15歳以上では肺炎が最多で

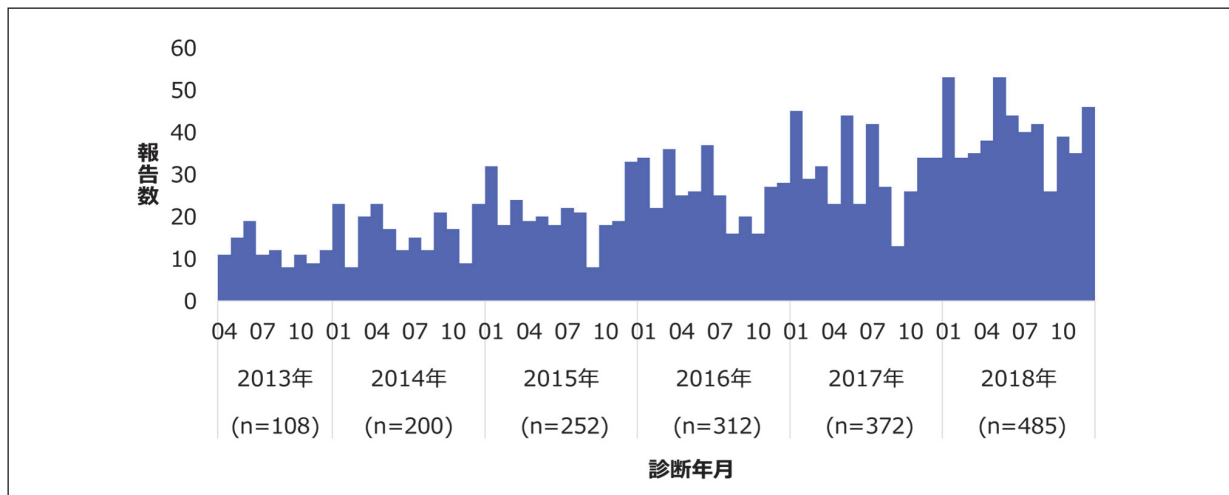


図 3. IHD 診断月毎の報告数推移（診断年別・2013年14週～2018年52週，n=1,729）

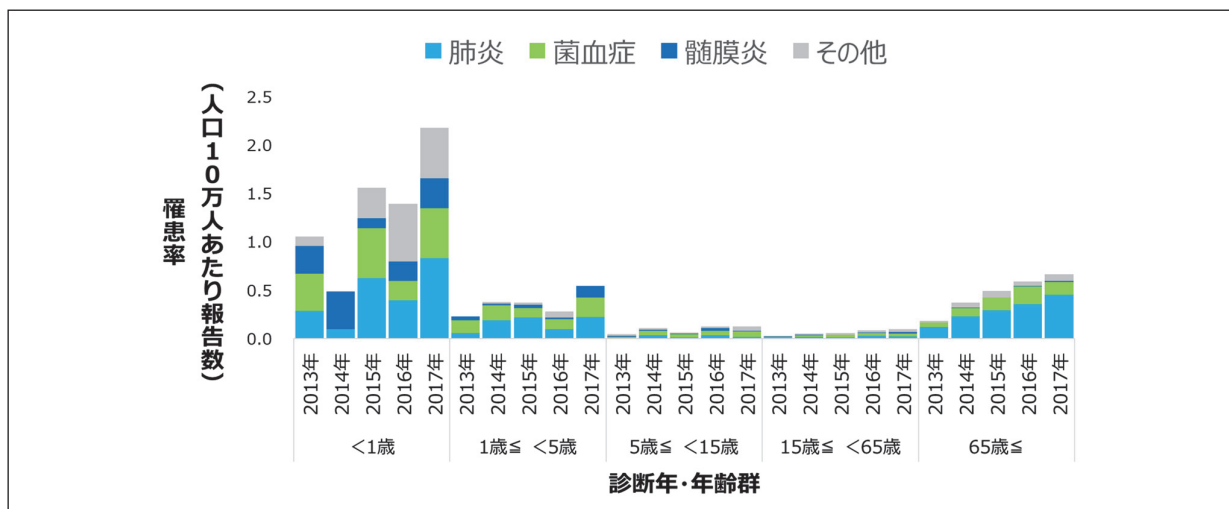


図 4. IHD 年齢群別・病型分類別 報告数（2013年14週～2017年52週，n=1,244）

あった。髄膜炎は、年齢群別人口当たりの報告でみると、1歳未満に特に多くみられた。

2. IHD

診断月ごとの報告数を図 3 に示す。2013年14週から2018年52週までに、1,729例のIHD症例の報告があった。報告数は経年的に増加しており、2018年には485例が報告された。2018年の届出症例における致命率は8.2%（死亡数40例）であり、2013年から2017年までの致命率（5.6～8.3%）と同様であった。

年齢群別人口当たりの報告数は年齢群別人口当たりの報告数は、5歳未満と65歳以上に多く、特に1歳未満が最も多かった。

病型は菌血症を伴う肺炎640例（51%）、菌血症358例（29%）、髄膜炎65例（5%）、その他181例（15%）であった。2016年11月以降、届出基準に追加された血液・髄液以外の無菌部位からの検出

症例は7例（胸水4例、胸水・胸水1例、関節液1例、心嚢液1例）であった。

人口10万人当たりの年齢群病型分類別の報告数を図 4 に示す。年齢群別病型分類では、1歳未満で他の年齢群と比べ髄膜炎の報告数が多く、65歳以上では肺炎が半数以上を占めた。

D. 考察

2013～2018年にNESIDに報告されたIHD症例について、症例数の推移、人口10万当たりの年齢群病型分類別について記述した。

2013年から2018年の報告数は、IPD・IHDいずれも経年的に増加しており、全数報告疾患となつてから6年目となるが、依然として過小評価の可能性はある。IPD・IHDともに2013年から2017年の人口当たりの年齢分布は、5歳未満と65歳以上の年齢群にピークがみられた。IPD・IHDともに

病型分類は、肺炎が最も多く、年齢群別では、1歳未満で他の年齢群と比べて髄膜炎が多く、65歳以上では肺炎が半数を占めた。これらの年齢分布、病型分類の傾向はこれまでの国内の報告と同様であった。2016年11月に届出基準に追加された「血液・髄液以外の無菌部位からの検出」の報告数は、IPD・IHDともに増加しており、周知が進んでいる可能性が考えられた。

E. 結論

IPD・IHDは全数届出の対象疾患となつてから6年目となるが、依然としてサーベイランスデータとしては一定の解釈が可能となるまでまだ時間を要する過小評価の可能性があり、今後も継続的にデータの収集と監視を続けることが重要と考えられた。

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

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）および 侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）サーベイランスのシステム評価

研究分担者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター）

藤倉 裕之（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

研究要旨 肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチンの定期接種化に伴い2013年4月から侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease: IPD）及び侵襲性インフルエンザ菌感染症（Invasive Haemophilus influenzae Disease: IHD）は感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となった。感染症法に基づくIPD、IHDサーベイランスのシステム評価を実施した。Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法に従い複数のattributesを用いて評価を実施した。現行のIPD、IHDサーベイランスシステムにおいて“時”“場所”“人”に関する基本的な情報については質の高い情報が十分に得られていたが、病型、血清型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。今後必要に応じた改善を考慮する必要がある。

A. 研究目的

我が国において、肺炎球菌感染症に対して小児で7価肺炎球菌結合型ワクチン（heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7、プレベナー[®]）が2009年10月に承認、2013年4月から5歳未満を対象に定期接種化され、さらに2013年11月からPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13、プレベナー 13[®]）に切り替わった。成人では1988年に23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23、ニューモバックス[®]NP）が承認され、2014年6月にPCV13が65歳以上に適応拡大された。さらに2014年10月からは65歳以上と、60歳以上のハイリスク者に対し23価肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が定期接種（B類）となった。インフルエンザ菌感染症に対しては、小児で2008年12月にHibワクチンの任意接種が開始となり、2011年4月に公費助成となった。さらに2013年4月から5歳未満を対象に定期接種化された。これらのワクチン導入に伴い、2013年4月から侵

襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease: IPD）及び侵襲性インフルエンザ菌感染症（Invasive Haemophilus influenzae Disease: IHD）は感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となった。感染症法に基づくIPD、IHDサーベイランスのシステムについて評価することを目的として研究を実施した。

B. 研究方法

Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法に従い複数のattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。感染症発生動向調査（NESID）の情報を用いた量的評価とサーベイランス関係者へのインタビューによる質的評価で総合的に評価した。（倫理面への配慮）

IPD、IHDの発生動向調査情報は、法律の規定に基づき実施されている調査であり、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果、D. 考察

IPD サーベイランスについては、Data quality：量的評価において、2014年1月から2016年12月に診断され報告されたIPD患者は6,953例で、診断日、推定感染地域/届出保健所名、性別、年齢については、登録されている割合が高く、エラーも少なかった。病型については、約8割で情報の登録はあったが、エラー（診断根拠と病型の不一致：例えば血液検体から菌が検出されていたが菌血症に記載なし等）が多く見られた。原因菌の血清型については、約1割でしか登録されておらず、1%で不適切な情報（“AB型”“PRSP”等）が登録されていた。診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報については質の高い情報が十分に得られていたが、血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。

Sensitivity：菅班から報告された10道県における5歳未満の10万人当たり年間のIPD報告数を基にすると、NESIDの感度は2014年では82%であったが、2016年では96%まで上昇していた。量的な解析ができた範囲では感度は徐々に上昇し2016年においては感度が良好であった。しかし、量的な解析ができなかった地域、年齢群での感度は不明であり、今回の量的解析はIPDサーベイランスに対してもともと認知が高いと思われる地域、年齢群のみでの比較である可能性があり、他の地域、年齢群での感度は本研究での結果より低い可能性がある。

Predictive Value Positive (PVP)：ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあるものの、十分に高いと考えられた。

Representativeness：海外報告、国内報告と比較、解析できた範囲では良好であると考えられるが、国内で比較できるデータが少なく十分な検討ができなかった。

IHD サーベイランスについては、Data quality：2013年4月から2017年12月に診断され報告されたIHD患者は1,244例であった。年齢、性別、転帰、診断方法、診断日、推定感染経路、推定感染地域、Hib ワクチン接種歴については、登録されている割合が高く、エラーも少なかった。病型について

は、約8割で情報の登録はあったが、エラー（診断根拠と病型の不一致：例えば血液検体から菌が検出されていたが菌血症に記載なし等）が3割と多く認められた。原因菌の血清型については、約2割でしか登録されておらず、2%で不適切な情報（“Biotype I” “BLNAR”等）が登録されていた。

Acceptability：全国における血清型検査の実施割合を算出したところ、都道府県により報告数、血清型検査の実施割合が大きく異なること、Hib ワクチン定期接種世代である5歳未満においても血清型検査の実施割合は3割ほどであった。

Simplicity：診断基準は臨床医にとって理解しやすいものであった。届出票の症状記載欄に病型（菌血症、肺炎等）についても含まれており記載する際に混乱すること、ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあることなど問題はわずかであり十分に許容できるものと考えられた。

Usefulness：IHDは定期接種化以降小児の報告数が激減したがHibによる感染症はワクチンで予防可能な疾患であり、症例が出た場合の児の免疫状態やワクチン接種状況等の確認の必要性が考慮される。菌株の血清型など小児科での関心は非常に高いため特にワクチン定期接種世代では保健所と衛生研究所が協力して血清型検査をできる仕組みやサポートを考慮すべきかもしれない。

制限

関係者へのインタビューはサーベイランスシステムの各段階で各々1施設でしか実施しておらず調査結果は関係者全体の意見を代表しているわけではない。

E. 結論

現行のIPD、IHDサーベイランスシステムにおいては“時”“場所”“人”に関する基本的な情報については質の高い情報が十分に得られていたが、病型、血清型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。今後必要に応じた改善を考慮する必要がある。

謝辞

平素より感染症発生動向調査及び、「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研

究班」にご協力いただいている保健所、地方感染症情報センター、衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。また、今回インタビューに協力して下さった各機関の皆様に深謝申し上げます。

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

北海道における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究

研究分担者：高橋 弘毅（札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座教授）

研究協力者：黒沼 幸治（同講座助教）

研究要旨 平成27年度までの事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築し、さらに本研究において継続して症例の集積を行った。本研究では平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）を加え、4疾患の症例調査となった。札幌市におけるIPDの発生が比較的多かった。血清型の分析では年々PCV13カバー率が減少していたが、PPSV23カバー率は比較的保たれていた。IMD、STSSの菌株収集も収集が進んでおり、収今後解析による成果が得られる見込みである。

A. 研究目的

平成25年度より北海道における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。

平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査を行い、サーベイランスの継続と体制強化を行う。

B. 研究方法

道内で発生の届出がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

（Ⅰ）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

これまでに構築した体制を継続して行う。STSSの収集については以前より道衛研が北海道全体からの収集を行っており、本研究班は患者情報の収集を別に行うことで体制を構築している。

（Ⅱ）北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

（倫理面への配慮）

臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。

C. 研究結果

前年度までに研究体制が構築されており、円滑に研究を行うことが出来ていた。

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

北海道（約530万人）の約36%の人口を有する札幌市、中核市として位置づけされ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市（合わせて全道人口の12%）においては同市の保健所による協力

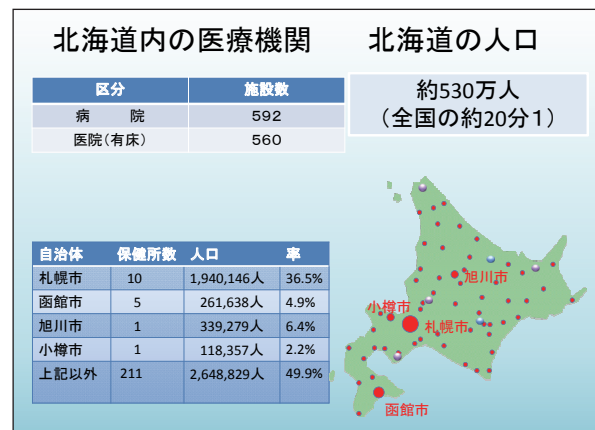


図 1

体制により、前研究で体制の構築が完了している（図1）。本研究においても引き続き円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。

北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域（全道人口の49%）は症例発生の病院から直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は研究分担者が回収する体制をとり、道内全ての地域について運用可能な体制が構築し、継続している（図1）。

北海道の成人IPDの報告数は平成28年以降ほぼ横ばいとなっている（図2）。

菌株の回収率は平成26-30年の5年間で52%（348例発生中182例回収）であった。

2) 北海道のIPD 調査結果

平成30年12月までに道内発生IPDの182例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は8.5%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率が経年的に低下傾向が見られたが、PPV23カバー率は比較的維持されていた

（図3,4）。

3) 北海道のIHD 調査結果

北海道の成人IHDの報告数は平成29年までは年間10例前後であったが、平成30年は23名と増加した（図2）。

4) 北海道のIMD 調査結果

平成30年の道内発生は1例あり、札幌市の72歳女性で血清型B型であった。研究期間の3年間で2例の発生に留まっている。

5) 北海道のSTSS 調査結果

調査を開始した平成28年10月以降42例の発生があり、うち30例の菌株を収集した。A群が多く17例あり、B群4例、G群9例であった。

D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを6年間にわたり継続して行った。研究分担者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域

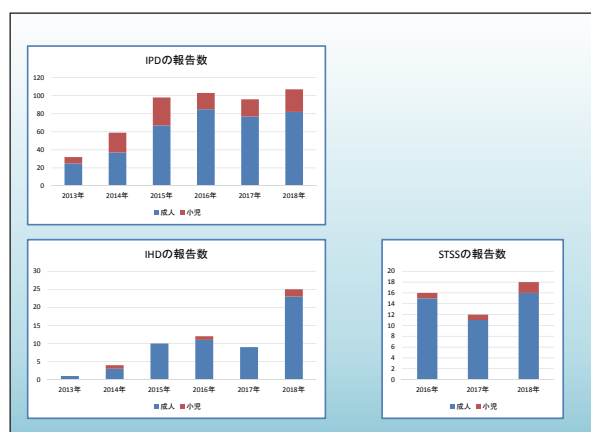


図 2

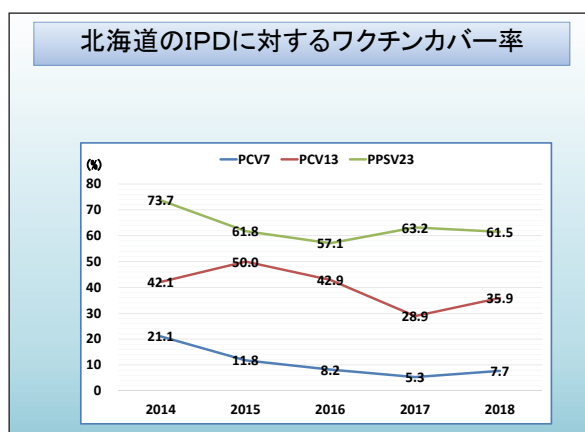


図 3

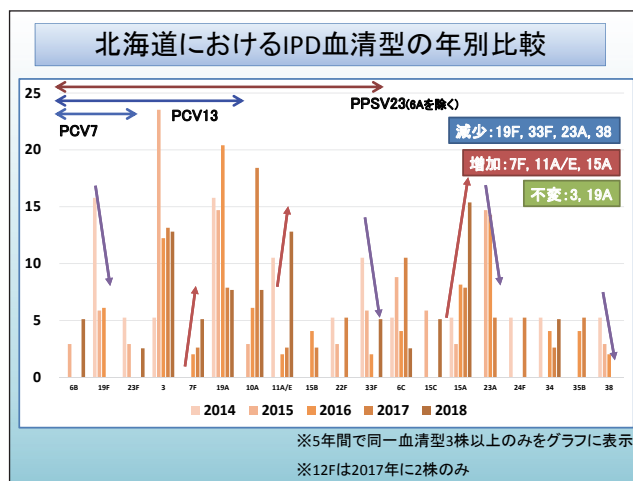


図 4

をカバーする体制が構築し、症例の集積が出来ていた。IPDは地方中小規模病院からの発生報告もみられているが、総じて50%以上の回収率が保たれていた。

北海道においてIPDの成人例は平成28年以降横ばいである。小児ワクチンや成人の定期接種の影響により、IPDの発生数は今後減少に転じる可能性がある。

IMD、STSSも含め、4菌種の集積ができるようになり、今後解析を進めることが可能である。

E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により前研究に引き続き症例を集積することが出来た。北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能となった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集を行っていくことは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Takahashi S, Tamura Y, Yokota SI. Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b:H4-ST131-H30R and O1-ST648. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00864-18.
- 2) Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota SI. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. Journal of Infection and Chemotherapy 2018; 24: 674-681.
- 3) Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, Ariki S, Takahashi M, Sasaki Y, Takahashi H. Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2018; 19: 34.
- 4) Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota SI. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. J Infect Chemother. 2018; 24: 674-681.
- 5) Sato T, Shiraishi T, Hiyama Y, Honda H, Shinagawa M, Usui M, Kuronuma K, Masumori N, Takahashi S, Tamura Y, Yokota SI. Contribution of novel amino acid alterations in PmrA or PmrB to colistin resistance in *mcr*-negative *Escherichia coli* clinical isolates including major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30Rx and non-x. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00864-18.
- 6) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Saito A, Ikeda K, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Sato T, Yokota SI, Takahashi H. Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment. Vaccine. 2018; 36: 4968-4972.
- 7) Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, Yokota SI. Multiclonal expansion and high prevalence of β -lactamase-negative high-level ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan, and susceptibility to quinolones. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00851-18.
- 8) Kuronuma K, Takahashi H. Immunogenicity

of pneumococcal vaccines in comorbid autoimmune and chronic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2019 Jan 30: 1-4.

2. 学会発表

- 1) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Asai Y, Takahashi Y, Kobayashi T, Saito A, Ikeda K, Nishikiori H, Takahashi M, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Takahashi H, Sato T. Pneumococcal vaccination in interstitial lung disease patients receiving systemic immunosuppressive treatment. 27th European Respiratory Society Annual Congress 2017. Sep 9-13: Milan, Italy
- 2) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Tamura Y, Yokota SI. Tigecycline non-susceptibility occurs exclusively in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates, including the major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30R and O1-ST648 ASM Microbe2017, June 1-5, New Orleans, USA
- 3) 本田宏幸, 佐藤豊孝, 高橋弘毅, 横田伸一: *Haemophilus influenzae* のキノロン系抗菌薬耐性獲得機序についての検討. 第91回日本感染症学会学術講演会, 平成29年4月6日 東京
- 4) Honda H, Sato T, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi Y, Kuronuma K, Takahashi H, Yokota SI Genetic Analysis of High-level β -lactamase-negative ampicillin-resistant Strains And *in Vitro*-selected Fluoroquinolone-resistant Mutants of *Haemophilus influenzae*. ASM microbe 2018. Jun 7-11: Atlanta, USA
- 5) Sato T, Shinagawa M, Nishijima S, Fukushima Y, Nakajima C, Honda H, Shiraishi Y, Kuronuma K, Takahashi H, Takahashi S, Yokota SI. *In vivo* generation of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* via a disrupting mutation in the DNA repair enzyme MutS. ASM microbe 2018. Jun 7-11: Atlanta, USA
- 6) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, Fukusumi M, Shimada T, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T. Re-emergence of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: the characteristic features of disease 11th ISPPD 2018. Apr 15-19: Melbourne, Australia
- 7) 本田宏幸, 佐藤豊孝, 大越康雄, 村林広美, 小林智史, 齋藤充史, 錦織博貴, 黒沼幸治, 高橋弘毅, 横田伸一. 侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離された多剤耐性肺炎球菌の解析. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 8) 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. 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, 2018年5月31-6月2日
- 9) 齋藤充史, 黒沼幸治, 小林智史, 本田宏幸, 錦織博貴, 高橋弘毅. マイクロバイーム解析に基づく間質性肺炎の病態解明. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 10) 小林智史, 齋藤充史, 本田宏幸, 錦織博貴, 黒沼幸治, 高橋弘毅. 肺MAC症患者におけるL-Ficolinの役割の検討. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 11) 黒沼幸治, 本田宏幸, 齋藤充史, 小林智史, 錦織博貴, 佐藤豊孝, 横田伸一, 高橋弘毅. 免疫抑制療法中の間質性肺疾患患者における肺炎球菌ワクチンの効果の検討. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日

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

山形県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究

研究分担者：武田 博明（済生会山形済生病院 TQM センター長）

研究協力者：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策室長）

研究要旨 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、重症化率・致死率が高く医療現場にとって極めて負荷が高い疾患である。山形県におけるこれら疾患の動向を、発生状況や一部ワクチンとの関連において調査し、サーベイランス情報として発信し、的確な医療提供および疫学対策に活用することを目的とした。

本研究を通じてIPD119例とIHD10例、IMD 1 例が登録された。STSSは12例の発症との報告を受けた。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが最も多く分離され、その要因として比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生があったことが関連していると考えられた。継続的なサーベイランスの実施がこの現象をとらえたもので、サーベイランス研究の重要性が確認できた事例であった。

IPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）は比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は比較的低いカバー率で推移していた。

IPD発症例や、IPD死亡例のPPSV23接種の既往が確認された患者は少なかった。

研究対象疾患に対する本研究のデータは、臨床現場や公衆衛生的な対応の的確性付与に寄与することが可能になると考えられ、本研究は今後も継続されることが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、重症化率・致死率が高く医療現場での負荷がとりわけ高い疾患である。山形県におけるそれら疾患の動向を、患者発生状況や一部ワクチンとの関連において調査し、サーベイランスデータ情報としてまとめ、県内で共有し、よりの的確な対策の一助として活用してもらえようすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、先行研究として平成25～27年度において実施された「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」実施時に、山形県健康福祉部健康福祉課と、県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）の管轄保健所の協力のもと、各医療圏の中核9医療機関に参加を依頼し賛同を得て、症例調

査票と菌株収集および県衛生研究所から国立感染症研究所への送付が確立され機能していたため、そのシステムをそのまま踏襲した。

すなわち、感染症法に基づく届出対象疾患であるIPD、IHD、IMD、STSSが発生した場合の症例情報を、本研究報告書に記載し研究班に提出してもらい、その基本情報に関しては県の研究分担者が共有することとした。

ただし新たに検討対象となったSTSSに関しては、北海道、東北、新潟ブロックは福島県衛生研究所で菌株を収集し、レファレンスセンターを介する流れとなっているためそのまま継続してもらった。

IPD、IHD、IMD由来分離菌は、各施設の細菌検査室でマイクロバンクに凍結保存し、後に予定日に収集することとした。

菌株は、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、そのシャーレを県の衛生研究所経由で国立感染症研究所細菌第一部に送付した。

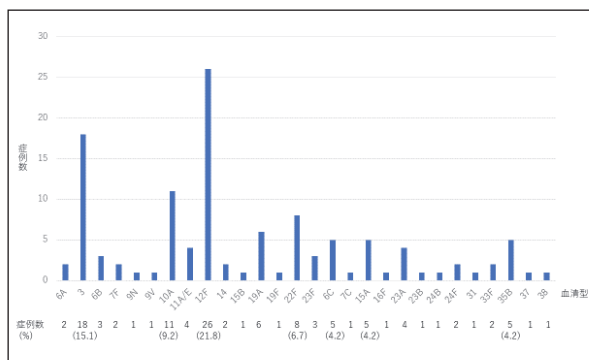


図 4. IPD由来肺炎球菌血清型の分布

発生した。そのアウトブレイクは沈静したが、その後散発的に県内で分離されている。

平成27年以降現在まで12Fは26例が集積されている。年齢分布は42歳から93歳でその中央値は70歳。男性12例、女性14例で基礎疾患・合併症ありの症例が14例（53.8%）となしの症例に比しわずかに多かった。

県内の日本海側である庄内地域と内陸地域で症例数に差はなかった。

またその転帰を見ると調査票記載時点ではあるが死亡が5例で、転帰判明例中25%の死亡率であった（図5）。

マルチローカスシーケンスタイピング（MLST）解析によるsequence type（ST）では、4846が20株（76.9%）を占めていた。ほかのSTでは6945が4株であり、データベースに登録されていない新規STが2株あった。

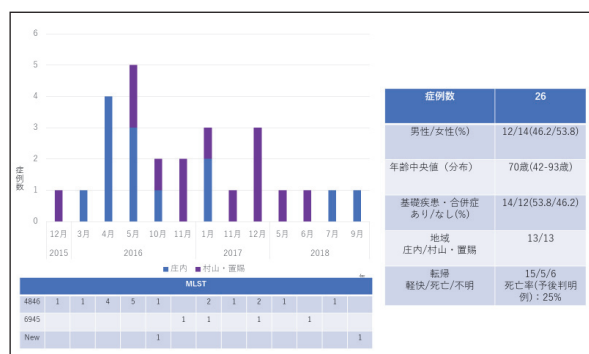


図 5. 山形県における血清型12F分離状況

3) IPD由来肺炎球菌に対する肺炎球菌ワクチンカバー率の推移

7価タンパク結合型ワクチン（PCV7）、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）のカバー率の推移と、PCV13とPPSV23に含有されている血清型をワク

チンタイプ（VT）として、そのカバー率の推移を検討した（図6）。

PCV13は平成27年に20%以下となったがその後は約30%のカバー率で、PPSV23も同年50%以下となったがその後約70%のカバー率で推移しており大きな変動はない。

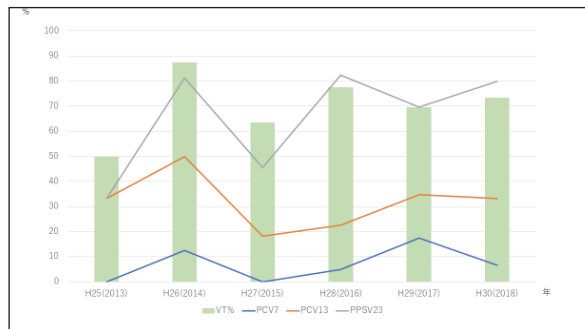


図 6. IPD由来肺炎球菌に対する肺炎球菌ワクチンのカバー率の推移

4) IPD死亡例の検討

研究開始以来、調査票回収段階で23例の死亡があった（図7）。



図 7. IPD死亡例の検討

年齢分布は42歳から100歳でその中央値は80歳であった。

男女別では、男性10例（43.5%）、女性13例（56.5%）と女性が多かった。

基礎疾患・合併症を有する例が65.2%と多かった。

PPSV23接種歴があった症例はわずかに1例（4.3%）のみであった。

死亡例から分離された肺炎球菌の血清型は、12Fが最も多く5例次いで3が3例、そして11A/Eと6Cがそれぞれ2例と続いていた。

1例のPPSV23接種例から分離された血清型は16Fでワクチン非含有血清型であった。

これら12F例での肺炎球菌ワクチンのカバー率

は、PCV13が30.4%、PPSV23が69.6%であった。

5) 山形県のIPDの発生状況

今回集積されたIPD例から山形県のIPDの人口10万人当たりの発症数を算出した。その結果を表1に示す。

平成27年は2人、平成28年には3.6人、平成29年には2.1人であった。また、平成30年は、12月までの段階で1.4人と算出された。

年	人口	症例数	対10万人	ワクチン (PPSV23) 接種 率(65歳以上)
H27 (2015)	1,123,891	22	2.0	41
H28 (2016)	1,113,029	40	3.6	51
H29 (2017)	1,101,453	23	2.1	63
H30 (2018)	1,089,805	15	1.4	

ワクチン接種率は総務省統計：65歳以上の人口(H24年10月1日)

表 1. 山形県のIPD発生状況

Ⅱ. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)

これまで10例のIHDが集積された(図8)。

年齢分布は24歳から98歳でその中央値は74歳であった。

男女では、男性が3人で女性が7人であった。

症例	病型	年齢	性別	血清型	Bラクターマーゼ生物型
1	肺炎+菌血症	64	M	NTHi	—
2	肺炎+菌血症	24	F	NTHi	—
3	肺炎+菌血症	24	F	NTHi	—
4	肺炎+菌血症	84	F	NTHi	—
5	肺炎+菌血症	63	F	NTHi	+ (TEM型)
6	肺炎+菌血症	85	F	NTHi	—
7	胸膜炎+菌血症	24	F	NTHi	—
8	肺炎+菌血症	90	M	NTHi	—
9		98	F		
10		89	M		

図 8. IHD症例一覧

インフルエンザ菌の莢膜血清型の検討では、結果報告を受けている範囲で全例がnon-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi)であった。

β-ラクターマーゼ生物型では1例のみが陽性でTEM型であった。

Ⅲ. 侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)

1例のIMD例が集積された。

78歳の男性で、旅行目的で山形を訪れ、会話がかみ合わないということで受診した。

その時に実施された血液培養にて、髄膜炎菌が分離・同定された。同時に施行された髄液検査では所見はなかった。基礎疾患として心血管障害を

有していたが、感染ルートは不明だった。CZOP治療で軽快された。

血清型はB型であった。

Ⅳ. 劇症型溶血レンサ球菌感染症 (STSS)

STSSの検討が本研究に組み込まれてから、12例の報告があったと県の衛生研究所より報告があったが、症例の詳細に関しては現段階では不明である。

D. 考察

平成25年度から成人IPD、IHDサーベイランス構築のための研究が3年間実施され、平成28年度から発展的に成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスの構築に関する研究として、IMDとSTSSが加わり平成30年度まで継続された。

構築されてきたシステムは、報告症例数の増加などがみられ、経年的に确实性の向上がみられ効果的に機能していたと考えられた。

すなわち、前研究の3年間で研究が浸透し、県内協力医療機関で各種感染症例の原因病原菌検索のために、積極的に血液培養を実施してくれるようになったことが関与していると考えられた。

結果的にIPDは119例が集積された。その症例の解析から、いくつかの興味深い結果が得られた。

まず、分離肺炎球菌の血清型で、山形県では12Fの頻度が突出していたことである。すなわち、今回検討した119例中26例(21.8%)が12Fであった。本研究開始以来、12Fは平成27年12月、村山地方で初めて分離され、翌平成28年3月に庄内地方で1例が分離されると、4月4例、5月3例(5月は村山地方で2例)が分離された。これらの菌株はいずれもST4846で、庄内地区の比較的限定された地区が中心であった。これはこの期間にこの地域で肺炎球菌の血清型12Fのアウトブレイクがあったことを考えさせる。

肺炎球菌血清型12FによるIPDのアウトブレイクの報告は散見されるが、患者の生活環境が劣悪であることが一要因と考えられている¹⁾。山形県における本現象の確たる発症要因に関しては、検討されてきたが、現段階では十分確認されたわけではない²⁾。

いずれにせよ、このようなアウトブレイクを迅

速に判断し、的確な対応を実践し更なる拡大を防ぐためには、やはり高精度なサーベイランスシステムを通して精度の高い情報を基礎に対策を構築することが重要であることを認識させられる事例であった。

肺炎球菌はワクチン接種により、特にIPDの発症防御効果があることは知られている³⁾。現在わが国の成人では、2種類のワクチンが使用可能である。

PPSV23は65歳以上の成人で定期接種化され、その接種率も徐々に増加している。山形県では出庫ベースのデータであるが、平成27年には41%そして平成29年には63%と増加していると算出されている。

しかし接種に関してのさらなる詳細情報はない。

山形県のIPDの発生は、女性の頻度が経年的に上昇していた。

日本の人口分布で高齢者数は女性のほうが多いが、そうした単純な要因のほかに、女性のPPSV23接種率が男性よりも少ない可能性があると思われる。実際山形済生病院のPPSV23接種の男女差を見てみると女性が少なかった（データ未発表）。

接種率のさらなる向上を図り、IPD発症予防効果を高めるためには、女性の接種率アップがポイントの一つになるかもしれない。

本研究における山形県のIPD発症例におけるPPSV23接種率は7.6%と低かった。また死亡例23例での検討では、わずかに1例のみの接種であった。

これら発症例がもしPPSV23接種を行っていれば、これまでの諸家の研究報告も参考にして考えれば、IPD発症や死亡などがもっと減少していた可能性も考えられる。

従って定期接種システムに準じて、さらに接種を推奨することが必要と思われた。

ただ現状をみると、全国と同様に山形県では、小児PCV13の定期接種の普及に伴う集団免疫効果と思われるPCV13のカバー率の急激な低下が観察されたため、本研究班の総合的なデータ推移なども勘案しながら、各ワクチンの最適な接種方法をさらに確立していくべきとも思われ、本研究

継続の意義は大きいと感じられる。

そのほかの侵襲性細菌感染症では、IHDが10例集積された。

その年齢分布や中央値から見ると、発症例はやはり高齢者に多かった。

その莢膜血清型はNTHiであり、本型感染症における病態等に関して、症例の集積とさらなる詳細な検討が必要と考えられる。

新たに検討対象としたIMD、STSSなどに関しては、その疾患重要性認識を十分再確認し、より積極的に検索を試みる必要があるかもしれない。

E. 結論

前研究も含め、過去6年間のサーベイランス構築に関する研究では、新たな知見が多く得られ極めて有用であった。

ただ、IPDではワクチンの65歳以上の成人への定期接種開始など、医療環境の変化などもあり、この短期間では評価を十分に行うことは難しいと考えられる。さらなるサーベイランスも継続が必要と考える。

さらに、データ集積の拡大と情報発信方法の充実も重要と考える。

その他の侵襲性細菌感染症に関しては、これまで以上に、疾患に対する認識や検索を積極的に実施していただけるようなアプローチも必要かもしれない。

参考文献

- 1) Schillberg E, Isaac M, Deng X, Peirano G, Wylie JL, Caesele PV, Pillai DR, Sinnock H, and Mahmud SM. Outbreak of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F among a marginalized inner-city population in Winnipeg, Canada, 2009–2011. Clin Infect Dis 2014; 59: 651–657
- 2) Ikuse T, Habuka R, Watanabe Y, Nagajima T, Satoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohishi M, Oishi K, Saito A. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. Epidemiol Infect 1-4.// doi, org/10.1017/50950268818002133
- 3) Morberly S, Holden J, Tatham DP, Andrews

RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Sys Rev 2013; 1: CD000422

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeda H, Sato C, Bin C, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F. Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children. J Global Infect Dis 11 (1) : 30-35, 2019

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

宮城県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究 －平成30年度の結果－

研究分担者：大島 謙吾（東北大学大学院医学系研究科 講師）

研究協力者：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨 肺炎球菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化する。23価肺炎球菌ワクチン（以下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）発症を予防するとされ、本邦では高齢者におけるPPSV23の肺炎球菌性肺炎に対する予防効果も報告されている。2014年10月から65歳以上の高齢者に対しPPSV23の定期接種事業が開始され、成人におけるIPDサーベイランス体制の構築と人口ベースでのPPSV23接種の有効性の評価が求められている。また、インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌の一つであり成人においても侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive haemophilus disease: IHD）を起こす。本研究では2013年-2015年に行ったサーベイランスに引き続いて2016年から3年間これを継続した。本サーベイランスでは宮城県と仙台市の協力の下、宮城県内で発生する成人のIPD症例、IHD症例、STSS（劇症型溶血連鎖球菌感染症）症例、IMD（侵襲性髄膜炎感染症）症例について各医療機関から菌株の保存、輸送と患者情報収集を行った。その結果、3年間で126例の成人のIPD症例が報告され、83例については患者調査票の回収と菌株の解析を行うことができた。特定のワクチンによるカバー率の経年的な変化には一定の傾向はみられなかった。IHDについては3年間で11例の報告があり、10例で菌株と患者情報を収集することができた。分離されたインフルエンザ菌の莢膜型はすべてnon-typableであった。STSSについては、3年間で10例が報告され、全例で患者調査票と菌株を回収することができた。当該期間におけるIMDの報告はなかった。本研究で構築したサーベイランスシステムを今後も活用し、継続的なサーベイランスを行ってゆくことが必要であると考えられた。

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、しばしば重症化することが知られている。小児では肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）接種の公費助成が始まり、小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の頻度が減少していることが報告されている。さらに、2013年11月からは、カバーされる莢膜血清型が13価であるワクチン（PCV13）に切り替えられた。一方、成人においては、23価多糖型肺炎球菌ワクチン（PPSV23）がワクチン含有血清型肺炎球菌によるIPDの発症を予防できることが報告された¹⁾。2014年10月から、65歳以上の高齢者にPPSV23の定期接種化が開始された。このようなワクチン行政を背景にして、成人におけるIPDのサーベ

ランス体制の確立と人口ベースにおけるPPSV23の有効性評価が求められている。

更に、インフルエンザ菌についても小児において*H. influenzae* type B (Hib) ワクチンの普及によってHib感染症が激減した。その一方で国内外において相対的に侵襲性non-typable *H. influenzae* 感染症が漸増しつつあり²⁾、その疫学的調査が課題となっている。

また、劇症型溶血性連鎖球菌感染症（STSS）は、急速に進行する皮膚軟部組織感染症として、成人にもしばしば発症する。病状の進展は急激で、短時間に多臓器不全に至る。

加えて、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は *Neisseria meningitidis*（髄膜炎菌）によって引き起こされる感染症で、無菌部位からの髄膜炎菌の

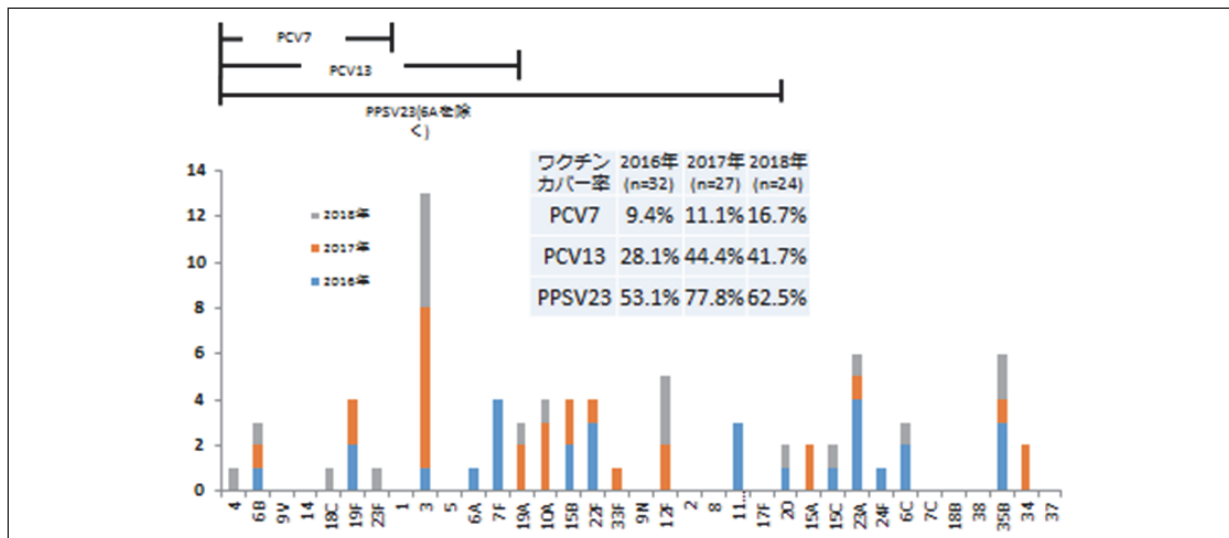


図 4. 宮城県における2016年-2018年のIPD由来肺炎球菌荚膜血清型

18年の各医療機関におけるIPD、IHDの報告数を図2に示す。

1. 宮城県におけるIPD症例の解析（2016-18年報告分）

宮城県における2016-18年のIPD症例の特徴を図3に示す（患者調査票入手患者のみを対象）。

2. 2016-18年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の荚膜血清型

宮城県において2016年1月から2018年12月までに報告されたIPD症例から分離された肺炎球菌の荚膜血清型を図4に示す（報告書作成時点で解析を完了した菌株のみ）。

3. 2016-18年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の薬剤感受性

図5Aと図5Bにそれぞれ2016-18年のPCG、ABPC、CTX、CDTR、EM、MEPM、VCM、TFLXの薬剤感受性年次推移を示す。2013-15年のサーベイランスで経年的に低下したABPC、CDTR、MEPMの感受性が回復していた。PISPは8株（8/73=11.0%）、PRSPは2株（2/73=2.7%）であった。

4. 宮城県におけるIHD症例の解析（2013-2015年分）

宮城県における2016-18年のIHD症例の臨床的特徴を図6に示す。

5. 2016-18年における宮城県のIHD症例由来のインフルエンザ菌の荚膜血清型

2016-18年の宮城県におけるIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の荚膜血清型はすべて

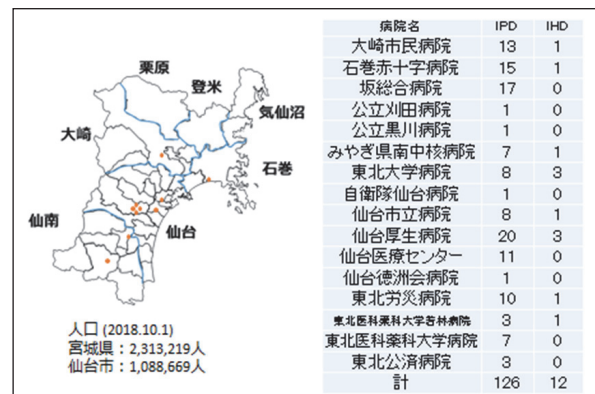


図 2. 2016-18年の宮城県におけるIPD、IHDの報告医療機関

年齢(平均, 中央値, range)	69.2歳, 69歳	(32-96歳)
(>65歳)	73例	67.6%
男性	73例	67.6%
ワクチン接種歴(有り)	10例	9.2%
病型		
肺炎+菌血症	55例	50.9%
菌血症	17例	15.7%
髄膜炎	9例	8.3%
その他	27例	25.0%
転帰		
死亡	22例	25.4%

図 3. 宮城県における2016-18年のIPD症例の臨床像 (n=108)

non-typableであった。

6. 2016-2018年の宮城県におけるIHD症例由来のインフルエンザ菌の薬剤感受性

宮城県における2016-18年のIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の薬剤感受性を図7に示す（報告書作成時点で解析済みの株のみ）。

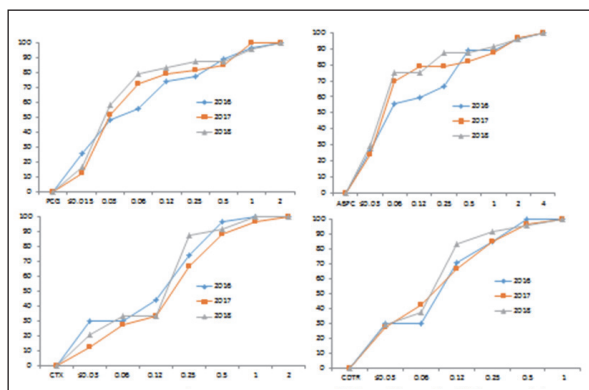


図 5A. 2016-18年における肺炎球菌の薬剤感受性の比較

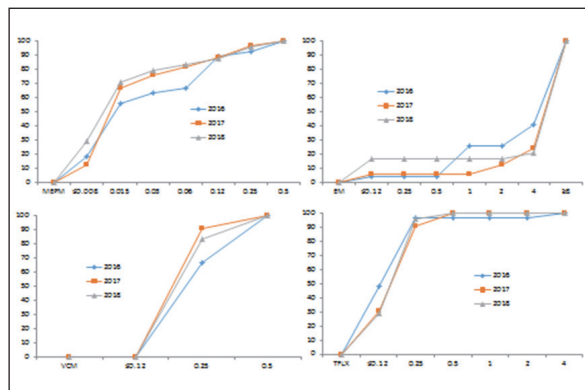


図 5B. 2016-18年における肺炎球菌の薬剤感受性の比較

7. 2016-18年の宮城県におけるSTSS症例由来のStreptococcusの薬剤感受性

宮城県において2016年1月から2018年12月までに報告されたSTSS症例に由来する菌株の薬剤感受性を図8に示す。

D. 考察

本研究において重要なことは、侵襲性細菌感染症症例の発生を把握すること、菌株を収集すること、協力医療機関に確実に患者調査票の記入を依頼することである。2013年より本研究分担者は宮城県、仙台市との話し合いを進め、宮城県、仙台市において発生する侵襲性細菌感染症の症例を確実に把握し、菌株を円滑に保存、輸送、解析できるようサーベイランスフローを構築、発展させた。その結果、2016-18年にはサーベイランスフローを更に円滑に進めることができるようになり、IPDとIHDについては前3年間を上回る菌株数を回収することができた。これについては、石巻地区の基幹病院であり感染症診療を積極的に行っている石巻赤十字病院が本サーベイランス事業に参加した影響が大であったと考えられた。その一方で、全IPD症例のうち約30%にあたる症例数は、本研究に参加できなかった医療機関から報告されており、より正確なサーベイランスを行ってゆくために、当該医療機関とも今後は連携を図る必要があると考えられた。

宮城県は東日本大震災後にPPSV23接種事業があり、65歳以上のPPSV23接種率は約50%と他の自治体と比較して高率である。しかし、2016-18年にIPDを発症し、調査票が得られた患者でワクチン接種例は10例のみであった。これが、宮城県

年齢(平均, 中央値, range)	77.5歳, 70歳	(56-85歳)
(>65歳)	9例	81.8%
男性	7例	63.6%
病型		
肺炎 + 菌血症	6例	54.5%
菌血症	4例	36.4%
髄膜炎	1例	9.1%
胆管炎	1例	9.1%
転帰		
死亡	2例	18.2%

図 6. 宮城県における2016-18年のIHD症例の臨床像 (n=11)

菌株No.	血清型	ABPC	ABPC/SBT	PIPC	MEPM	CTX	CTRX
AHI59	NTHi	0.38	0.38	0.023	0.032	0.008	<0.016
AHI74	NTHi	0.38	0.38	0.064	0.064	0.012	0.004
AHI119	NTHi	0.38	0.38	0.125	0.064	0.032	0.008
AHI121	NTHi	3	2		0.25	0.75	0.25
AHI124	NTHi	4	4		0.5	1	0.25
AHI141	NTHi	1.5	1		0.125	0.75	0.25
AHI187	NTHi	0.25	0.25		0.064	0.016	0.004
AHI188	NTHi	8	8		0.5	1.5	0.25
AHI192	NTHi	12	1.5		0.032	0.016	0.006
AHI193	NTHi	0.25	0.25		0.064	0.023	0.006

図 7. 2016-18年のIHD患者由来のインフルエンザ菌株の薬剤感受性

感染源D	PCG	ABPC	CEZ	CTX	MEPM	VCM	DAP	EM	CLDM	LZD	CPFX	MINO
2016 NIH1649	0.008	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	0.12	0.12	2	0.5	≦ 0.12
2017 NIH1904	0.015	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.5	≦ 0.06	≦ 0.16	0.12	1	1	≦ 0.12
NIH1976	0.015	0.03	0.12	0.03	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	4	0.25	2	0.5	≦ 0.12
NIH1905	0.015	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.5	≦ 0.06	0.12	0.12	1	0.5	≦ 0.12
NIH1977	0.015	0.03	0.12	0.03	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	0.12	0.12	2	0.5	4
2018 NIH2052	0.008	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	4	0.12	1	≦ 0.12	4
NIH2131	0.008	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	0.12	0.12	1	1	≦ 0.12
NIH2186	0.008	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.5	≦ 0.06	≦ 0.16	≦ 0.16	1	0.5	8
NIH2296	0.008	0.03	0.12	0.015	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	0.12	0.12	1	1	≦ 0.12
NIH2311	0.008	0.03	0.12	0.03	≦ 0.008	0.25	≦ 0.06	≦ 0.16	0.12	1	2	≦ 0.12

図 8. 2016-18年のSTSS症例由来のStreptococcusの薬剤感受性

の肺炎球菌ワクチンの高接種率の影響によるものなのかは定かではない。その理由は10万人口当たりのIPD患者数に著変がないからである。また、2014年10月より、65歳以上の高齢者にPPSV23が定期接種化されたことにより更に接種率が向上することが見込まれ、このことが震災後の無料接種

事業の効果を可視化しにくくなる可能性もある。無料接種事業の効果については、65歳以上のIPD症例に関するより正確なサーベイランスと、他の自治体の発生動向との比較検討が必要である考えられた。

IPD症例由来菌株のワクチンカバー率については2016-18年の調査では、PCV7、PCV13、PPSV23いずれのワクチンにおいても血清型のカバー率は一定の傾向を認めなかった。

IPD症例由来菌株の薬剤感受性については、本研究機関において β -ラクタム系抗菌薬、特にPCG、ABPC、CDTR、MEPMに対する感受性が経年的に上昇する傾向がみられた。これは2013-15年のサーベイランスにおいてこれらの薬剤の感受性が低下したことの反動と考えられた。

2016-18年に宮城県で報告されたIHDについては9例が65歳以上で、致死率は18.2%であった。莢膜型は、解析を完了した全株がnon-typableであった。

2016年から開始した本研究によって、宮城県のIPD、IHDのサーベイランス体制を確立することができた。本研究の3年というサーベイランス期間ではIHDの発生率、ワクチンカバー率について一定の傾向を見出すことは出来なかったが、IPDとIHDともに本研究で構築した体制を生かし、また2013年から得られたデータも吟味しながら、今後もサーベイランス継続してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

本研究によって、宮城県のIPD、IHDサーベイランスフローを構築することができた。

2016年-18年の宮城県におけるIPDのサーベ

ランスによって解析された菌株の莢膜血清型分布は、特定のワクチンによるカバー率の増減は認めなかった。

2016-18年の宮城県におけるIPD由来の菌株の薬剤感受性は、2013年-2015年の薬剤感受性と比較して β -ラクタム系抗菌薬に対する感受性は上昇した。

2016-18年の宮城県におけるIHD症例から分離されたインフルエンザ菌は全例non-typableであった。

本研究で構築できたサーベイランスシステムを今後も積極的に活用、拡大してゆくことが侵襲性細菌感染症サーベイランスにおいて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大島謙吾，青柳哲史，鈴木由希，馬場啓聡，斎藤恭一，藤川祐子，曾木美佐，具 芳明，遠藤史郎，大石和徳，賀来満夫「宮城県における成人侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の血清型分布についての検討」第64回日本化学療法学会学術集会，神戸市，2016年6月10日

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：

菌株の保存、輸送、ならびに患者調査票の作成に快く応じて下さいました宮城県内の協力医療機関の方々に厚く御礼申し上げます。

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 （新潟県における登録症例情報収集～特に12Fの地域的集積と その臨床像について～）

研究分担者：田邊 嘉也 （新潟県立新発田病院 内科）

研究協力者：津畑 千佳子 （新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科）

研究要旨 3年間をととして新潟県内の侵襲性感染症に対する報告体制を発展させ劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および髄膜炎菌感染症（IMD）についても報告体制を構築した。

IPDにおいて今回の研究期間において12F型によるアウトブレイクの地域集積が見られた。H28年10月からH29年5月において12F型によるIPD報告数はピークとなり12F型の割合が47%となった。その後は減少に転じている。12F型の臨床像について検討すると年齢が若年に多い傾向があることと、死亡率自体は他の血清型に比して低い可能性があることが示唆された。成人のPPSV23型ワクチン接種の効果については報告数の伸びからみると明確ではないがカバー率の低下傾向からは一定の効果を示している可能性がある。全国データと組み合わせる総合的に判断する必要がある。

A. 研究目的

全国1道9県において、各医療機関からのIPD、IHDおよびSTSS、IMD分離菌株を地方衛生研究所経由で国立感染症研究所に収集する流れを構築しその発生動向を確認する。

分担研究者はとくに新潟県内の各侵襲性感染症患者の病態解析を行うことを目的とする。

収集情報としては年齢、性別、併存症、病型（肺炎、髄膜炎その他）、ならびに使用抗菌薬、予後である。また、IPDについてはワクチン接種歴の有無を確認する。

B. 研究方法

1. 登録症例：県単位のネットワークによる成人におけるIPDおよびIHD、STSS、IMD症例について全数登録する。
2. 分離菌の収集と検査：医療機関で分離された血液、髄液などの無菌的検体あるいは喀痰由来菌株を地方衛生研究所経由で送付し、血清型およびMLST検査を実施する。

5類全数把握疾患として各施設から届けられ

る報告書に基づき、新潟県管轄保健所ならびに新潟市保健所から症例発生について連絡をいただき、その後各報告症例について主治医に対して診療情報の提供を依頼する。

追加臨床情報収集については新潟県内の感染対策の地域ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム Consortium against Health care Associated Infection in Niigata: CHAIN）を利用して検査技師にも協力を依頼する。

（倫理面への配慮）

研究主体である国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得た上で、本研究は既存の診療情報を用いる研究であるため、インフォームドコンセントの必要性は該当しない。診療録情報の不足について主治医に問い合わせを行う場合があるが、過去の診療情報を補完するものであり、疫学研究の倫理指針（平成20年12月1日改定）に照らして研究参加の同意は必ずしも必要ない。しかし、施設によっては流行予測調査参加同意書を作成し患者より同意を得た上で菌株の移動を行う。研究計画については内容を国立感染症研究所・感染症疫学センターのホームページ（<http://www.nih>

go.jp/niid/ja/from-idsc.html) に公表し、患者から拒否の申し出があった場合にはこれに対応する。

C. 研究結果

1) サーベイランス体制の構築について

菌株の収集や臨床情報の取得については前研究班で構築した体制をそのまま利用し保健所ならびに県内の感染制御ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム：CHAIN）と連携して行うことを継続した。初年度において、STSS については発生報告と収集菌株の間で不一致があり周知不足があったがその後は安定して菌株収集が行えた。

2) IPD について

年度ごとの報告数は波があるが減少傾向はみられず、H29年度はこれまでの最多の月平均5.6例であった。（今年度は報告書作成時点で最終的な数は出ていない。）（図 1）

i) 血清型分布について

2014年までは 1 例も発生がなかった12F 型による IPD が2015年には 2 例、2016年には13例と著増した。2016（平成28）年10月～2017（平成29）年 5 月の期間においては12F による IPD の報告が全報告数に占める割合で47%の状態となった。（図 2）

ワクチンのカバー率をみると、結合型ワクチンの内PCV7は2013年当時から他の地域に比して低い値であり、経年的なさらなる低下傾向はみられていないが、PCV13のカバー率は低下傾向が続いている。（図 3、4）

ii) 12F 型菌による IPD について

12F による IPD は65歳未満が多いこと、他の血清型に比して骨関節・軟部組織病変の割合が多く髄膜炎が少なかった。

転帰としては他の血清型に比して有意差はないものの死亡率が低い可能性が考えられた。（図 5、6）

3) 他の侵襲性細菌感染症について

STSS は2016年13例、2017年 は10例、2018年（4 月～12 月）は 5 例であった。IHD はそれぞれ 8 例、6 例および 3 例と発生の報告がある。IMD は報告がなかった。

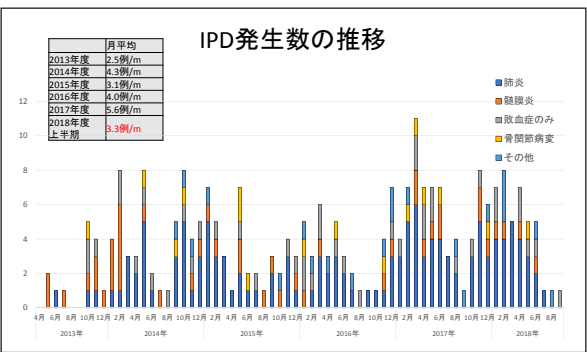


図 1

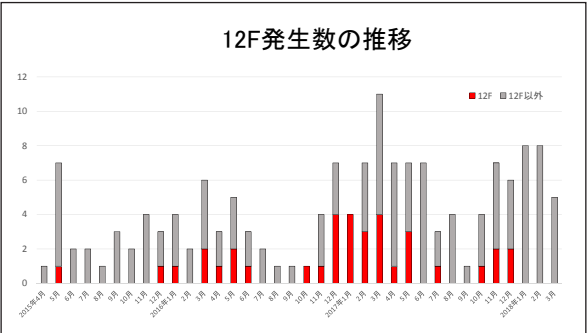


図 2

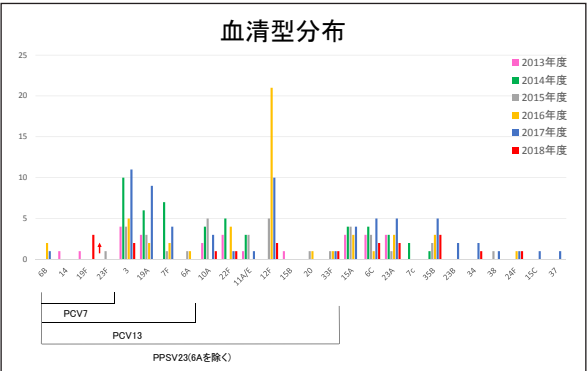


図 3

ワクチンタイプ(カバー率)						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018上
PCV7	8%	0	2.8%	4.0%	1.4%	15%
PCV13	36%	46.9%	27.8%	24.0%	35.7%	30%
PPSV23	64%	71.4%	66.7%	76.0%	58.6%	55%
NVT	36%	28.6%	30.6%	22.0%	38.6%	45%

図 4

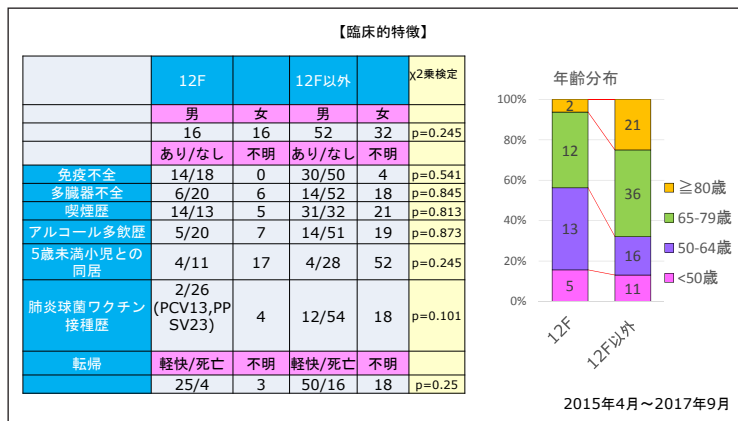


図 5

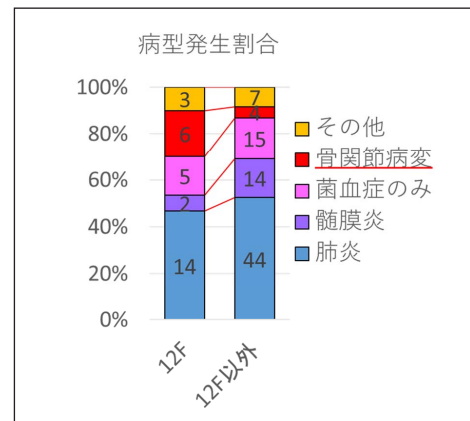


図 6

D. 考察

IPDについては平成25年度から解析している中で今年度途中までの累計ではあるが月平均の報告数は平成29年度は5.6とこれまでで最多であった。肺炎の報告が最多を占めることから高齢化の進行が影響している可能性がある。高齢者のPPSV23ワクチン接種が進む中で報告数の低下が見られていないことは捕捉率が上がり続けている可能性も考慮されるが、PPSV23の侵襲型感染症の予防効果が高齢者では弱い可能性もある。これは本研究班の全データから解析する必要がある。血清型の変化については前研究班での3年のデータですでにPCV7のカバー率が新潟県では非常に低い状態であったが小児がPCV13接種へ移行した影響がやはり成人にもみられているのかPCV13がカバーする血清型による成人の侵襲性感染症の発生は減少している可能性がある。

12Fのアウトブレイクについては昨年度に隣県である山形県鶴岡市において時間的、空間的に関連性を考えさせる発生（アウトブレイク）がみられており、新潟の場合も12Fが平成26年になって報告されるようになり、全報告に占める12F型の割合が40%を超える時期もあった。空間的な関連は新潟市で多いものの個々の症例の時間的、空間的な流行は指摘しにくいものとなっている。ただ、H29年度後半になり12Fの報告は減少に転じてきており、さらにその推移を確認して行きたい。

IPDについてはすでに各担当医からの報告提出から菌株保存、収集、国立感染症研究所への菌株移送の体制の構築ができていたが、本研究

班から始まったSTSSについては今後も地域ネットワーク内で本サーベイランスの周知をはかり感染対策担当者とともに細菌検査部担当者から各担当医への働きかけをすすめていながら報告症例の補足に努めたい。ある程度症例数が重なってきたことで病態の解析も行っていきたい。

E. 結論

小児へのPCV13定期接種、高齢者へのPPSV23接種の広がりの中で本サーベイランスの継続により小児、成人の肺炎球菌ワクチンの影響について検討することが可能となりワクチンの効果が判定できつつある。

IPD、IHDのみならずSTSS、IMDについても感染対策の地域ネットワークを利用した症例報告と菌株、臨床情報の収集体制をさらに活用し次年度以降さらに侵襲性感染症のサーベイランスを充実させたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hori Y, Aoki N, Tanabe Y et.al. Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1783-1791
- 2) Yamada E, Takagi R, Tanabe Y et.al. Plasma and saliva concentrations of abacavir, tenofovir, darunavir and raltegravir in HIV-1-infected patients. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55: 567-570
- 3) Koizumi T, Tsukada H, Tanabe Y et.al. A-DROP system for prognostication of

NHCAP inpatients, J Infect Chemother. 2017; 23: 523-530

- 4) Aoki A, Sakagami T, Tanabe Y et. al. Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. Send to Clin Infect Dis. 2018; 66: 1239-1245.

2. 学会発表

- 1) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 他、新潟県の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査：日本感染症学会総会（2017年4月6～8日）

- 2) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 他、新潟県の成人の血清型12Fによる侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴：日本感染症学会総会（2018年5月31日～6月2日）

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

三重県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究

研究分担者：丸山 貴也（国立病院機構三重病院 呼吸器内科）

研究要旨 人口ベースで成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、激症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）を評価する体制を構築することで罹患率が算定でき、その特徴を解析することで、より適切な治療、予防を確立することができる。

A. 研究目的

1. 三重県の全医療機関で発症した成人の IPD、IHD、STSS、IMD を評価する体制を構築する。
2. IPD、IHD、STSS、IMD と診断された症例の患者情報と菌株を収集し、国立感染症研究所で莢膜型、遺伝子型、薬剤感受性などを精査する。

B. 研究方法

1. 三重県の基幹定点医療機関 9 施設 + 1 施設については保健環境研究所で菌株、患者情報を一括して収集し、国立感染症研究所へ送付する。
2. それ以外の医療機関については、三重病院で菌株を収集し、国立感染症研究所へ送付する。

（倫理面への配慮）

本研究では、必要な検体は、研究参加前に採取、

保存されている菌株を用いるため、予想される不利益は少ないものと考えられる。

C. 研究結果

三重県在住者では、平成28年度 IPD 5 例、IHD 0 例、STSS 1 例、平成29年度 IPD 30 例、IHD 2 例、STSS 7 例、平成30年度 IPD 17 例、IHD 5 例、STSS 7 例、IMD 1 例が集積された。

IPD の特徴は平均年齢70.7歳で、男性の頻度が61%と高く、莢膜型の頻度は3（19%）>22F（11.9%）>23A（7.7%）の順に高かった。肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=36.6% vs 59.7%であった（図1）。

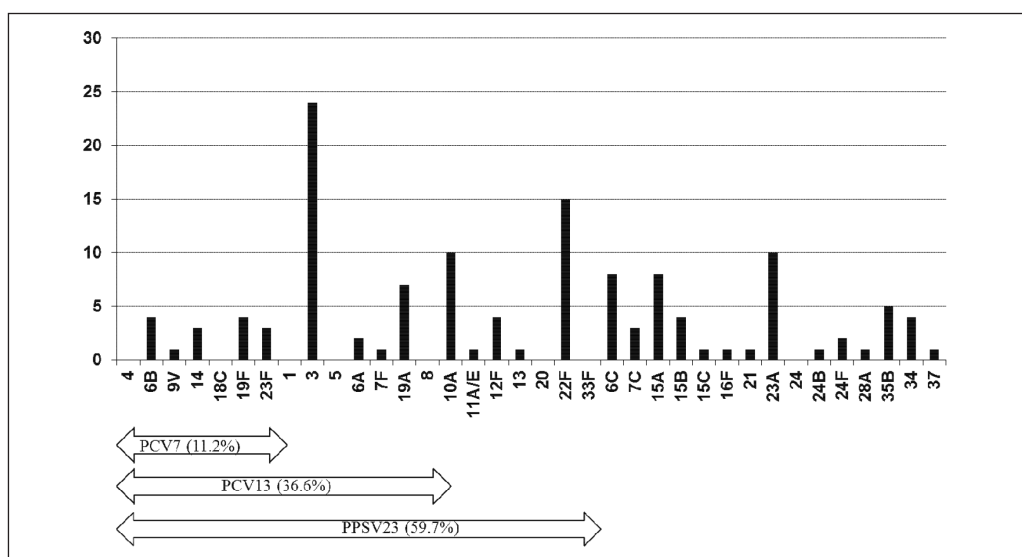


図1. 三重県の成人 IPD の莢膜型と肺炎球菌ワクチンのカバー率（n=134）

D. 考察

IPDに関して、小児に対するPCV導入（2010年PVC7、2013年PCV13）前、PPSV23のカバー率は約80%、PCV13では約70%と報告されている。三重県でもカバー率の低下が進んでいることが推察され、引き続き、厳密な追跡を要する。

E. 結論

平成28年～平成30年にかけて、症例数は増加し、三重県での研究は順調に進行している。今後も行政部門と密に連携をとり、菌株と臨床情報の収集に努める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 丸山貴也, 【[春の先ドリ勉強会] わかりにく～いをスッキリ解決! 肺炎のケアと予防】(Theme 1) 定義と分類 肺炎を場によりどのように分類するのか (CAP・HAP・NHCAP), 呼吸器ケア 15巻4号, 386-388, 2017.
- 2) 丸山貴也, 【抗菌薬-その常識は正しいか?-】抗菌薬の選択 その常識は正しいか? 重症市中肺炎にマクロライドは併用すべきか?, 救急・集中治療29巻7-8号, 469-475, 2017.
- 3) 丸山貴也, 【呼吸器感染症治療薬の上手な使い方-症例から紐解く達人の技】肺炎 医療・介護関連肺炎に対する抗菌薬をどのように選択し使うか?, 呼吸器ジャーナル65巻3号, 443-449, 2017.
- 4) 丸山 貴也, 【[春の先ドリ勉強会] わかりにく～いをスッキリ解決! 肺炎のケアと予防】(Theme 1) 定義と分類 高齢者の誤嚥性肺炎に対する最近の考え方 倫理的側面も含めて, 呼吸器ケア, 15巻4号, 389-390, 2017.
- 5) 丸山 貴也, 【これからの肺炎診療 新しいガイドラインで何が変わったのか?】押さえておきたい肺炎治療の考え方と注意点 院内肺炎/医療・介護関連肺炎のエンピリック治療, 薬事59巻13号, 2607-2612, 2017.
- 6) 丸山貴也, 【新しい肺炎診療ガイドラインをめぐって】肺炎の予防戦略 ワクチンを中心に, 呼吸器内科, 33巻2号, 150-156, 2018.
- 7) 【高齢者の感染症とその対策】『高齢者の各種感染症』肺炎 肺炎の予防ワクチン, Advances in Aging and Health Research, 69-79, 2018.
- 8) Maruyama T et al. A Therapeutic Strategy for All Pneumonia Patients: A 3-Year Prospective Multicenter Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug Resistant Pathogens To Select Initial Empiric Therapy. Clin Infect Dis. 2018.

2. 学会発表

- 1) 丸山貴也, 菅 秀, 谷口清州, 藤澤隆夫. 免疫抑制患者に対するPCV13とPPSV23の連続接種とPPSV23単独接種の有効性の比較二重盲検無作為化比較試験第, 71回国立病院総合医学会, 2017.
- 2) 丸山貴也, パネルディスカッション2「誤嚥性肺炎高齢者肺炎の予防を多職種で考える」インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの重要性, 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2017.
- 3) 丸山貴也, シンポジウム2: やってみよう! 臨床感染症研究, 第88回日本感染症西日本地方会学術集会, 2018.
- 4) 丸山貴也, シンポジウム5: 呼吸器感染症のトータルマネージメント「肺炎の予防」, 第88回日本感染症西日本地方会学術集会, 2018.

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

奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌・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・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス に関する研究

研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター）

研究要旨 奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDは2013年4月から2018年12月31日までの間に126件報告され、89株が収集された。30日死亡率は13.5%であった。血清型の検討では肺炎球菌ワクチンのカバー率の経年的な低下が見られた。IHDは14件報告され、12株が収集された。そのうち11株がnon-typableであった。30日死亡率は40%であった。STSSは35件報告があり、18株が収集された。ランスフィールド分類ではA群が4株、B群が2株、G群が12株であった。30日死亡率は31.4%であった。IMDは3件報告があり、1株が収集予定である。

A. 研究目的

奈良県における成人のIPD、IHD、STSS、IMDの人口ベースの罹患率を経時的に評価する。患者情報および分離菌株を収集し、上記感染症の危険因子や予後などの臨床的特徴や、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの細菌学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する9施設でIPD、IHD、STSS、IMDが発生した場合、菌株を国立感染症研究所に送付して細菌学的検討を行った（図1）。また患者情報は主治医が記

入し、国立感染症研究センターを経由して研究分担者に送付され、臨床的検討を行った。本研究における菌株・研究調査票の送付の流れと検査結果還元の流れを示す（図2、図3）。（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所および奈良県立医

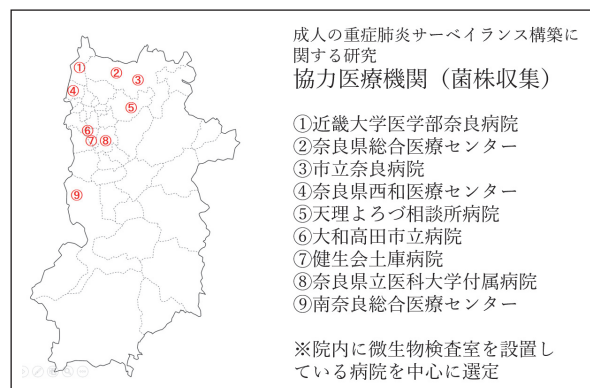


図1. 本研究における研究協力病院

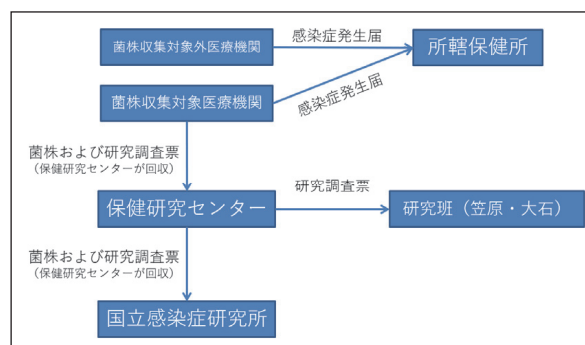


図2. 菌株・研究調査票送付の流れ

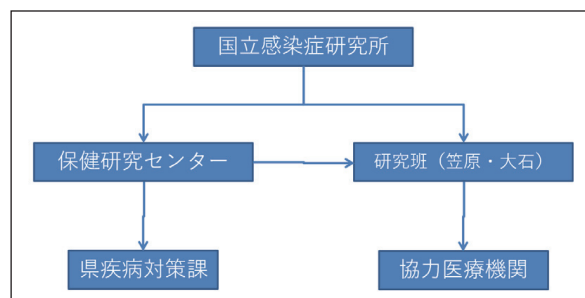


図3. 検査結果還元の流れ

科大学の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益はない。また患者情報・菌株送付のいずれにおいても連結不可能・匿名化されている。

C. 研究結果

(1) IPDについて

5 類全数届出となった2013年4月から2018年12月31日までの間に成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases, IPD) は奈良県で126件報告された。推定される奈良県における人口10万人当たりの発生頻度は成人人口を115万人とすると、図4に示す通り、経年的に増加傾向である。菌株はこのうち89株 (70.6%) が収集された。血清型の年次推移 (図5) を示す。3型や19A型、22F型などは研究期間中は毎年一定数分離されているが、12F型は2017年に著しく増加した。12F型7株のうち、3株がST6945、4株がST4846であった。各種肺炎球菌ワクチンのカバー率は図6に示すとおり、経年的な低下傾向が見られた。各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移を図7に示す。

126名の患者背景は平均年齢が71.4歳 (図8) で男性が58.7% (74名) であった。30日死亡率は13.5% (17名) であった。また病型の記載のあった93例のうち、髄膜炎の合併は14例 (15.1%) に見られた。

(2) IHDについて

5 類全数届出となった2013年4月から2018年12月31日までの間に成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive haemophilus diseases, IHD) は奈良県で14件報告された。推定される奈良県における人口100万人当たりの発生頻度を図9に示す。菌株は12件 (92.3%) で回収され、血清型は11株がnon-typable、1株がtype fであった。薬剤感受性検査では、 β -ラクタマーゼ産生株は1株、BLNAR (beta lactamase negative ampicillin resistant) は2株であった。

届出のあった14名の平均年齢は76歳で男性が8名 (57.1%) であった。30日死亡率は40% (4名) であった。

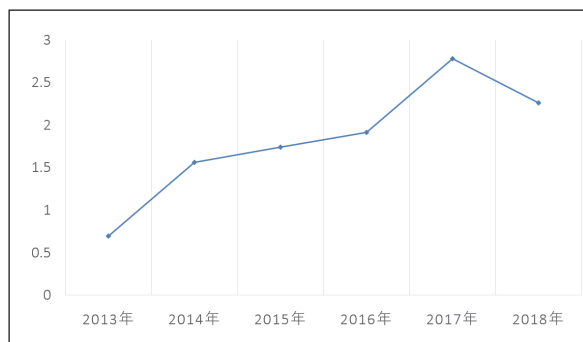


図4. 奈良県における人口10万人当たりのIPD発生頻度

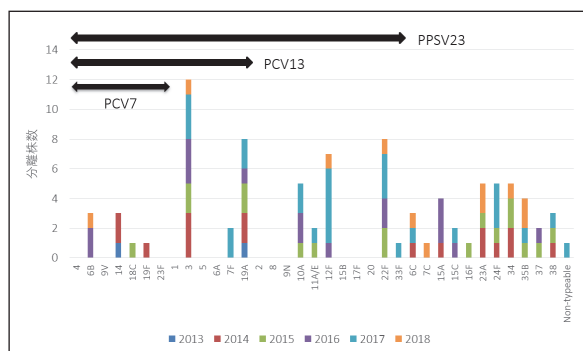


図5. 血清型の年次推移

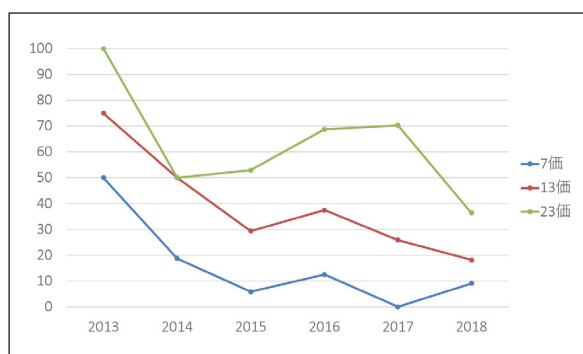


図6. 各種肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

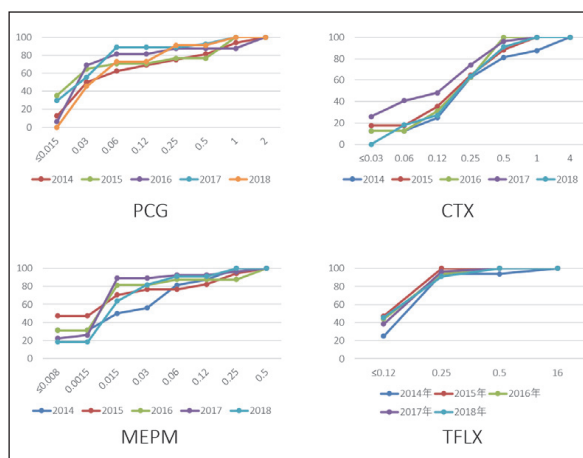


図7. 各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移

(3) STSSについて

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（severe streptococcal toxic syndrome, STSS）は1999年4月から5類全数届出となっている。2013年10月から2018年6月の間に奈良県で成人のSTSSは35例の届出があった。推定される奈良県における人口10万人当たりの発生頻度を図10に示す。菌株はこのうち18例（51.4%）で収集できた。Lancefield分類ではG群が12株で最も多く、次いでA群が4株、B群が2株であった。薬剤感受性は全てペニシリン感性であったが、5株がエリスロマイシン耐性、1株がシプロフロキサシンのMICが32μg/mL以上の高度耐性を示した。

35名の患者背景は平均年齢が70.8歳で男性が25名（71.4%）であった。30日死亡率は31.4%（11名）であった。

(4) IMDについて

2013年に髄膜炎菌による髄膜炎および敗血症は「侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）」として5類全数把握感染症となった。2013年4月から2018年6月の間で報告のあった奈良県における成人のIMDは2015年に1例、2016年に1例でいずれも菌株は収集できなかった。2018年12月に1名の報告があり、菌株収集予定となっている。

D. 考察

奈良県福祉医療部、奈良県保健研究センター、保健所、医療機関担当者の協力のもと、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関においてIPD、IHD、STSS、IMD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整備した。

IPDの発生頻度は2014年1.2、2015年1.5、2016年1.6、2017年2.8と徐々に増加傾向であったが、2018年は2.3と2017年と比較してやや減少した。IHDとIMDは発生数が少なく、経時的な増減は明らかでない。またSTSSは経年的に増加傾向である。これらの発生頻度には、血液培養の実施率の向上や届出体制の整備なども寄与していると考えられる。

30日死亡率については、把握できている症例だけで評価してもIPD23.1%、IHD33.3%、STSS33.3%と極めて高い。特にSTSSは届出基準に「ショッ

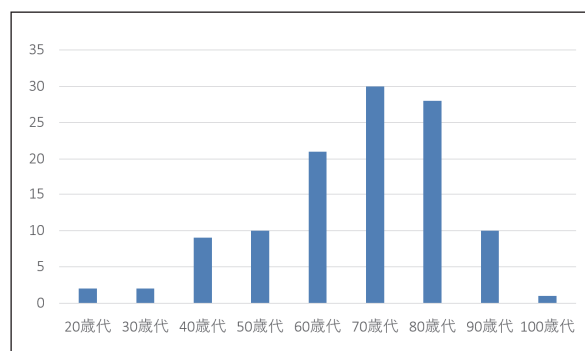


図 8. IPD患者の年齢分布

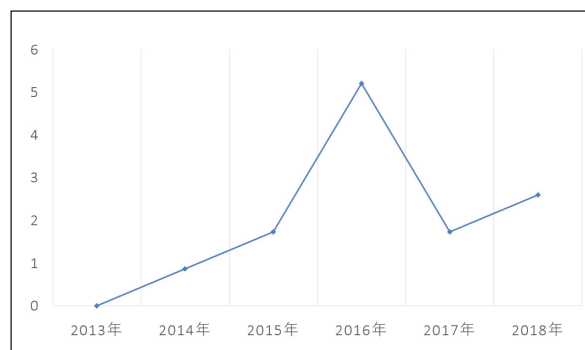


図 9. 奈良県における人口100万人当たりのIHD発生頻度

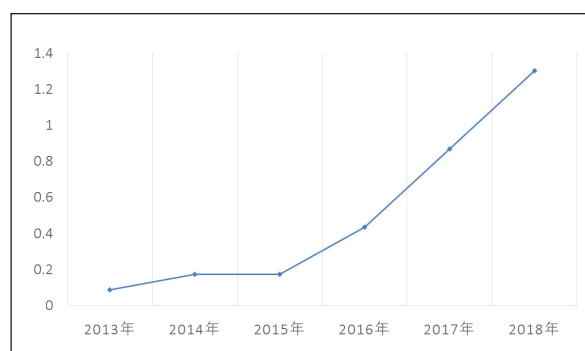


図10. 奈良県における人口10万人当たりのSTSS発生頻度

ク」が含まれ、重症患者が届出されるという背景もあり、単純に死亡率だけで評価できるものではないが、引き続き注意が必要である。

E. 結論

奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、IPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整え、患者および菌株の評価を行った。今後も本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、合わせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。さらにSTSSとIMDについても同様の体制の整備を推進し、両疾患に関する罹患率や臨床像を明らかにする。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Imakita N, Kasahara K, et al. Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy. *Sci Rep* 2019 Jan 22; 9 (1) : 284.
2. 解決!!薬剤感受性検査の真意を紐解く【第11回】*Haemophilus influenzae*の薬剤感受性検査. 李 相太, 笠原 敬. *J-IDEO* 2018; 2 (6) : 907-909.
3. 笠原 敬, 吉原真吾, 小川吉彦, 小川 拓, 米川真輔. β 溶血性レンサ球菌属, *Streptococcus pneumoniae*. *内科*122 (1) : 98-98, 2018
4. 笠原 敬. みるトレ Special 11 痰のグラム染色では, この菌を見逃すな! 総合診療 27 (11) : 1565-1568, 2018
5. 笠原 敬. 集まれ!! グラ染野郎 (8). *J-IDEO*2 (3) : 402-403, 2018
6. 笠原 敬. カルバペネム系抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* (春季増刊) : 210-212, 2018
7. 笠原 敬. 第1章 AMR対策のために知っておきたいこと 4.薬剤感受性結果の読み方・活かし方. *月間薬事*60 (2) : 40-45, 2018
8. 笠原 敬. ペニシリン系抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* (春季増刊) : 216-218, 2018
9. 笠原 敬. セフェム系抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* (春季増刊) : 213-215, 2018
10. 笠原 敬. Antimicrobial Stewardship. 呼吸器内科33 (2) : 198-202, 2018
11. 笠原 敬. 微生物検査室との連携～diagnostic stewardshipとは～日本内科学会雑誌107 (11) : 2240-2245, 2018
12. 笠原 敬. 地域連携に使える!“はじめてさん”の感染対策マニュアル 第10章感染症の分かりやすい伝え方 2.呼吸器感染症(肺炎, 結核, レジオネラ). *INFECTION CONTROL* (夏季増刊) : 197-201, 2017
13. 笠原 敬. みるトレ Special・8 春から初夏にかけての呼吸器感染症アウトブレイク? 総合診療27 (8) : 1115-1118, 2017
14. 笠原 敬. 肺炎への最新アプローチ ジェネラリストの立場とスペシャリストの視点から治療-抗菌薬の使い分けや適応の基本的な考え方 第3, 4世代セファロスポリン系薬 セフトリアキソン, セフトジジム?それともセフェピム? *medicina*54 (1) : 76-78, 2017
15. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*, 23 (9) : 587-597, 2017
16. 笠原 敬. 【呼吸器感染症:肺炎を見直す】肺炎の重症度の捉え方. *呼吸器内科*31 (2) : 108-113, 2017
17. Fukusumi M, Chang Bin, Tanabe Y, Ohshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Sunagawa T, Matsui T, Ohishi K, Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis*, 17 (1) : 2, 2017
18. Hirai N, Kasahara K, Uno K, Ogawa Y, Ogawa T, Yonekawa S, Nakano R, Yano H, Sakagami A, Uemura T, Okura H, Saito Y, Yoshikawa M, Mikasa K. Infective Endocarditis Complicated by Intraventricular Abscesses, Pericarditis, and Mycotic Aneurysm Due to an Emerging Strain of Serotype VI *Streptococcus agalactiae*. *Jpn J Infect Dis*, 70 (6) : 685-686, 2017
19. 笠原 敬. Dr.カサハラプロデュース! Antimicrobial Stewardship Programってなに? ASPとはなにか? なにをやるか? *INFECTION CONTROL*26 (6) : 647-650,

2017

20. Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K, Kasahara K, Kadota J, Kishida N, Kobayashi O, Sakata H, Seki M, Tsukada H, Tokue Y, Nakamura (Uchiyama) F, Higa F, Maeda K, Yanagihara K, Yoshida K. JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/ Japanese Society of Chemotherapy - The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG. J Infect Chemother, 22 (7 Supp 1) : S1-S65, 2016
21. 笠原 敬. いま知っておきたい, 感染症診療最新の動向 最近話題の耐性菌-今どうなっているの? 薬剤耐性肺炎球菌. 診断と治療 104 (6) : 685-688, 2016

2. 学会発表

1. 笠原 敬. 呼吸器感染症のトータルマネジメント「呼吸器感染症の治療」. 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. 2018

2. 笠原 敬. JAID / JSCガイドラインの要点を解説する「呼吸器感染症」. 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. 2018
3. 平位暢康, 笠原 敬, 鈴木由希, 菱矢直邦, 小川吉彦, 中野章代, 中野竜一, 矢野寿一, 吉川正英, 三笠桂一. 侵襲性GBS感染症における臨床像と細菌学的特徴に関する検討. 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. 2018
4. Hirai N, Kasahara K, Ogawa Y, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano A, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. P0813. Clinical course and molecular epidemiological characterization of invasive GBS infection from 2007 to 2016 in Nara, Japan. ECCMID 2018. 2018

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

高知県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究

研究分担者：窪田 哲也（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

研究協力者：横山 彰仁（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

石田 正之（社会医療法人近森会 近森病院 呼吸器内科）

戸梶 彰彦（高知県衛生研究所）

研究要旨 【背景】 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）や侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は第5類感染症に指定されている重要な感染症である。平成26年10月から肺炎球菌ワクチンの定期接種が始まったが、成人のワクチンカバー率の推移など不明な点も多いため、平成25年度から全国10道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加している。当初IPDとIHDで始まり、平成28年度からSTSSとIMDも加え第二期研究を行っている。【目的】 高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。【方法】 平成28年4月から平成30年12月末までの2年9ヵ月間に高知県で届出のあったIPD、IHD、STSS症例の調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。【結果】 研究期間内にIPDは39例の届出があり32例より菌株の回収ができた。39例の男女比は21:18で年齢中央値は69歳（32～97歳）であった。解析可能であった32例の病型は肺炎+菌血症が11例（34%）と最も多く、敗血症が8例（25%）であった。8例（25%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株32株のうち解析が終了した31株の血清型は、年度により偏りがみられ、平成29年3月から12F型が多く検出され、流行が考えられた。期間内の肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が6.4%、PCV13が29%、PPSV23が80%であった。調査時点で32例中6例が死亡していた（致死率18.8%）。一方、IHDは期間内に12例の届出があり、そのうち10例菌株が回収できた。男女比は4:8で年齢中央値は83歳（43～89歳）であった。菌株回収できた10例のうち肺炎+菌血症が7名で、菌血症が3名であった。死亡例が2例（致死率20%）あった。解析が終了した9例のうち8例（89%）がNTHiであり1例type eがあった。STSSは12例届出があり男女比は4:8で年齢中央値は69.5歳（34～95歳）であった。解析できた10例はA群が3例、B群が3例、G群が4例であった。病型としては菌血症が最も多く3例（30%）、ついで蜂窩織炎が2例あった。侵入門戸は不明が多く（70%）、鼻腔、呼吸器、尿路が1例ずつみられた。転帰が判明している9例のうち死亡例が2例（致死率22%）見られた。期間内にIMDの届出はなかった。【結論】 IPDの血清型に年度によるばらつきがみられ、12Fが最も多かった。高知県は症例数が少ないため、今後もサーベイランスを継続し検討する必要がある。

A. 研究目的

肺炎は日常診療で頻度の高い疾患であり、特に肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である¹⁾。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが一部の症例では菌血症を伴う肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease、以下IPD）と呼ばれている。インフルエ

ンザ菌も成人市中肺炎の重要な菌²⁾であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease、以下IHD）を生じることがある。IPDとIHDは平成25年4月1日から第5類感染症に指定され、感染症法により7日以内の届出が義務づけられた。平成26年10からは65歳以上の成人を対象にPPSV23ワクチンが定期接種化されるに至った。また、インフルエ

ンザ菌に対しては小児に *H. influenzae* type b (Hib) ワクチンの普及により Hib 感染症は激減したが、相対的に *non-typable H. influenzae* 感染症が増加してきている。このように肺炎球菌感染症・インフルエンザ菌感染症の重要性が認識されワクチン接種も普及しつつあるが、患者背景や血清型（莢膜型）の推移、ワクチンのカバー率など不明な点も多い。これらの点を明らかにする目的で、平成25年度から全国10道県において成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究（本研究）が開始された。本全国研究の一環として高知県における IPD、IHD の発生状況、患者背景、莢膜型、予後を明らかにする目的で、調査を行った。また、平成28年度からの第二期研究では同じく第5類感染症である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome、以下 STSS)、侵襲性髄膜炎菌感染症 (invasive meningococcal disease、以下 IMD)（直ちに届出必要）も研究対象に加わった。高知県において IPD、IHD、STSS、IMD の発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする目的に本サーベイランスを行った。

B. 研究方法

平成28年（2016年）4月から平成30年（2018年）12月末までの2年9ヵ月の間に高知県保健所に届出のあった成人（15歳以上）の IPD、IHD、STSS、IMD（IMDのみ全年齢）全例を調査対象とした。高知県衛生研究所に提出された調査票のデータをもとに患者の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、病型、基礎疾患、ICU管理の有無、人工呼吸器使用の有無、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン（PCV13、PPSV23）摂取の有無、転帰を集積し解析した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所にて血清型等を解析した。高知県における IPD、IHD、STSS サーベイランスの概要を図1に示す。IMD に関しては症例数が少ないため10道県に限定せず全国規模で実施しリファレンスセンターを介して菌株を回収する方法をとった。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究
本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究で

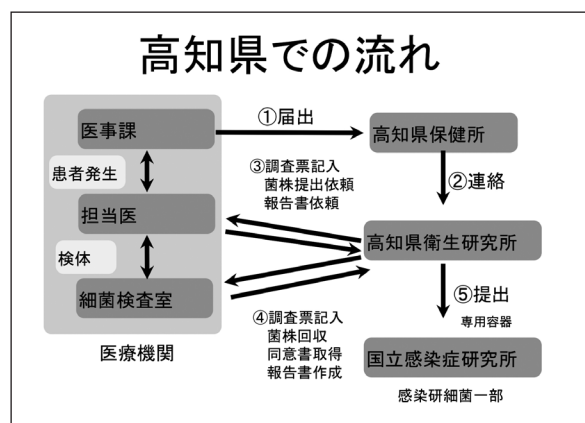


図 1

はない。匿名化された届出情報のみを扱い、患者個人が特定できないように厳重に管理して解析を行った。菌株の生物学的解析については患者個人の生体情報ではないため患者の同意は必要としない。全体研究の中央審査で倫理委員会の承認が得られており、高知大学においても倫理委員会の審査・承認を得ている（番号28-82）。倫理面の問題はない。

C. 研究結果

平成28～30年度には合計39例（15例、19例、5例）の IPD の届出があった。高知県ではこれまで年間約10数例の発生がみられていたが、平成30年度は12月末までの9ヵ月間のデータであることを考慮しても少なかった。高知県は人口の多くが中心部に集中しており、届出のあった病院は救命センターのある高知市内の救急病院が中心（51.3%）であった。84.6%は高知市および周辺の救急指定病院からの届出であった。一方県内西部からも届出があり県下全域をカバーしていると思われた。39例の男女比は21:18で男性が多かった（図2）。年齢中央値は69歳（32～97歳）であった。発生時期は4～5月と1月に二峰性のピークがあった（図2）。39例のうち解析可能な32例について背景を検討した。15例（46.9%）が喫煙者で、8例（25%）に日常的な飲酒歴があった。病型は菌血症を伴う肺炎が最も多く11例（34%）、次に敗血症が8例（25%）、菌血症が6例（18.8%）、菌血症を伴う髄膜炎が3例（9.4%）、菌血症を伴う関節炎が3例（9.4%）、菌血症を伴う蜂窩織炎が1例（3.1%）であった。32例中8例（25%）に免疫機能に影響する基礎疾患（骨髄異形成症候群+肝細胞癌、肺癌、

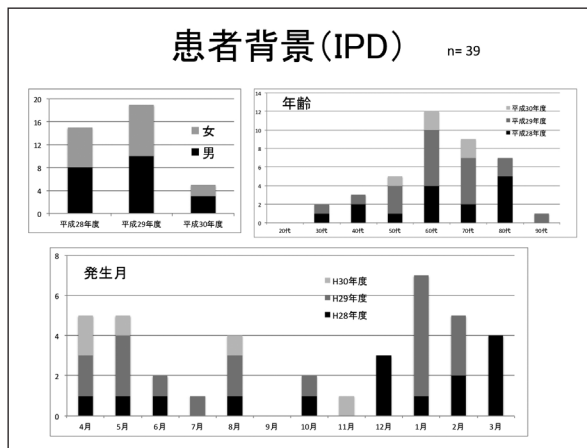


図 2

S状結腸癌、自己免疫性脊髄炎、悪性リンパ腫、肺癌、造血幹細胞移植後、脳腫瘍）があった。ICU管理になった症例は7例（21.9%）、人工呼吸器を使用した症例は3例（9.4%）であった。同時期にインフルエンザの感染があった例は1例（3.1%）あった。直近5年間にPPSV23接種歴のある例は2例（6.3%）あった（血清型3、19A、いずれもPPSV23カバータイプ）、一方PCV13接種歴のある例はなかった。転帰は死亡が6例（18.8%）、軽快が18例（56.3%）、転院が3例（9.4%）、不明が5例（15.6%）であった。血清型結果が判明している31例の血清型は12種類検出され図3に示すようにそれぞれ3、6A、6B、10A、11A/E、12F、15A、15B、16F、19A、23A、31であった。症例数で見た肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が6.4%、PCV13が29%、PPSV23が80.6%であった。

一方、IHDは12例の届出があった。IHDの届出は年間3例程度で推移していたが、平成30年度はすでに6例と例年よりは多く発生している。12例中9例（75%）は高知市の救命センターのある救急病院からの届出であり、県の西部から1例、東部からも1例あり、県内全域から届出があった。12例の男女比は4:8で女性に多く、年齢中央値は83歳（43～89歳）と高齢者に多かった（図4）。今回の調査では春期に多かった。解析可能であった10例のうち3例が喫煙者で、日常的な飲酒歴のある者は1例であった。病型は、菌血症を伴う肺炎が7例（70%）、菌血症が2例（20%）、敗血症が1例（10%）であった。4例（40%）に全身の免疫機能に影響を与えうる基礎疾患（悪性リンパ腫、

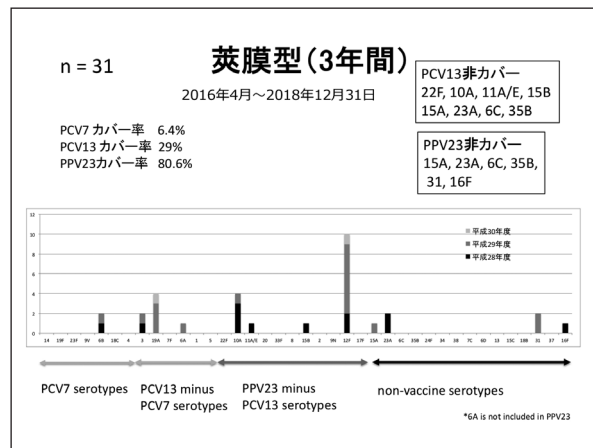


図 3

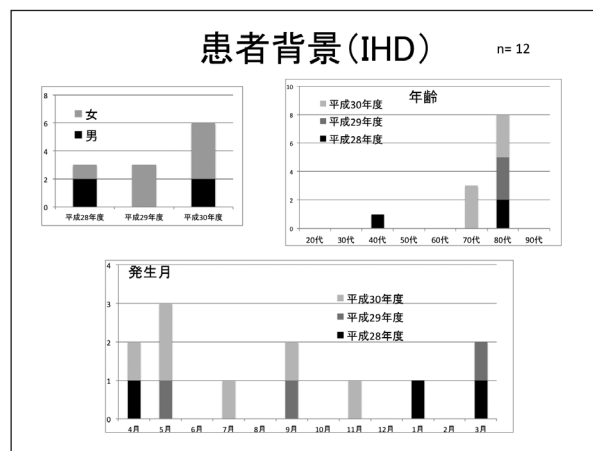


図 4

サルコイドーシス＋ステロイド治療、間質性肺炎＋ステロイド治療、関節リウマチ＋ステロイド治療）が認められた。ICU管理になった症例は3例（30%）あり、人工呼吸器を使用した症例は1例（10%）あった。同時期にインフルエンザの感染があった例はなかった（不明は6例）。2例（20%）が死亡し、6例（60%）が軽快した。2例（20%）は転帰不明であった。10例中8例（80%）の菌株の血清型は解析の結果 non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であり、1例 type e が検出された。type e の症例は88歳男性の菌血症を伴う肺炎症例でICU、人工換気管理を要したが軽快した。残りの1株は現時点で解析中である。

STSSは12例届出があり、男女比は4:8で年齢中央値は69.5歳（34～96）であった（図5）。発生時期は冬季にやや多い傾向があった。病型は菌血症が最も多く3例（30%）、次いで蜂窩織炎2例（20%）、敗血症を伴う肺炎、壊死性筋膜炎、尿路感染症、菌血症を伴う腸間膜脂肪織炎、敗血症が

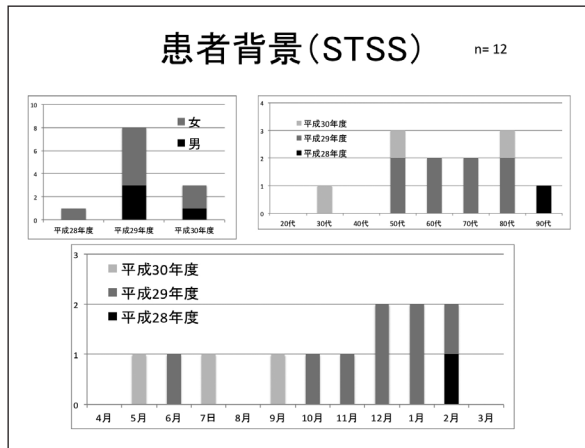


図 5

それぞれ1例ずつみられた。解析可能であった10例のうちA群が3例、B群が3例、G群が4例あった。侵入門戸不明例が7例（70%）、鼻腔、呼吸器、尿路が1例ずつあった。転帰記載のある9例のうち2例が死亡（致命率22%）していた。10例中2例に免疫機能に影響を与える基礎疾患（急性前骨髄性白血病、悪性リンパ腫）があった。期間内にIMDの届出はなかった。

D. 考察

高知県は全国の中でも人口の少ない県（70.5万人）（高知県総務部統計課）であり、他の10道県のグループと比較しても届出の絶対数は少ない。全国での人口10万人当たりの罹患率^{3,4)}はIPD（5歳未満6.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）であることを考えると、高知県でも年間IPD15例程度、IHD2例程度発生しているのではないかと推測される。IPDに関して言えば平成28年度15例、平成29年度19例は妥当な数字でありサーベイランスが順調に実施できているものと思われる。平成30年度は9ヵ月のデータであるが5例と少ない。ばらつきの範囲内の可能性を考えているが、今後関係機関に周知を徹底したい。届出のほとんどは高知市内の救命センターのある救急病院で占められていた。IPD、IHDが急性感染症であることを反映しているものと思われた。IPD、IHDの病型は従来の報告^{2, 5)}同様、菌血症を伴った肺炎が多かった。高齢者に多く、IPDでは二峰性の発生月ピークもみられた。従来から言われているようにICU管理、人工呼吸器管理になるような重症例が多く、死亡例もみら

れた。従来言われているように、高齢、悪性疾患、免疫抑制療法などがリスク因子になっていると考えられた。

血清型には年度による偏りがみられた。平成29年3月から12F型がみられはじめ、平成29年度には流行しているように思われた。平成30年度になりやや減少しているようにも思われるがまだ検出されている。今回3年間のサーベイランスで得られたIPDの菌株31株の血清型からみるワクチンカバー率はPCV7が6.4%、PCV13が29%、PPSV23が80.6%であった。その前の3年間の高知県における平成25年～平成27年のデータではPCV7が0%、PCV13が25%、PPSV23が66.7%であった。従来PPSV23は肺炎球菌の82.5%をカバーする⁶⁾と言われてきた。近年、肺炎球菌ワクチンの小児への接種率の向上やPCV7からPCV13への切り替えによる集団免疫効果や、高齢者におけるPPSV23の定期接種化による血清型カバー率の低下、カバーされていない血清型の増加（serotype replacement）が国際的に言われている^{7, 8)}。高知県においては症例数が少なく、また今回12F（PPSV23カバータイプ）の流行もあって、カバー率の変動の評価は難しいところである。今後継続してサーベイランスを行う必要があると思われる。一方IHDの血清型は解析結果が判明している9例中8例NTHiであった。従来の報告²⁾のように小児へのHibワクチンの普及によりNTHiが増加してきていると思われた。

STSSについては平成28年度には1例しか届出がなかったが平成29年度には8例、平成30年度には3例と徐々に症例が集まりつつある。IMDに関しては残念ながら報告はなかった。今後も継続する必要がある。

E. 結論

サーベイランス体制が構築・整備され、県中央だけでなく、東部・西部からも届出が得られるようになった。IPD、IHDは安定的にデータが集積され臨床像が明らかになってきた。STSS、IMD含め継続的な調査が必要である。

調査にご協力いただいた高知県内の各医療機関の皆様、高知県衛生研究所の皆様、高知県行政担当者の皆様に感謝申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 17 (3) : 313-321, 2017.
- 2) Hamaguchi S, Suzuki M, Sasaki K, Abe M, Wakabayashi T, Sando E, Yaegashi M, Morimoto S, Asoh N, Hamashige N, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K, Adult Pneumonia Study Group-Japan (Dhoubhadel BG, Furumoto A, Ishida M, Ishifuji T, Kakiuchi S, Katoh S, Kitashoji E, Shimazaki T, Takaki M, Watanabe K, Yoshida LM, Nanba H, Hosokawa N, Kaneko N, Katsura H, Katsurada N, Nakashima K, Otsuka Y, Suzuki D, Tanaka K, Chikamori M, Nakaoka H, Ito H, Matsuki K, Tsuchihashi Y) . Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study. *BMC Puln Med* 18 (1) : 88, 2018.
- 3) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yoshida S, Yoshinaga S, Kitamura M, Chikamori M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M. Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -Lactamase-negative-ampicillin-resistant nontypable *Haemophilus influenzae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39 (6) : 652-659, 2018.

2. 学会発表

- 1) 荒川 悠, 谷口亜裕子, 窪田哲也, 横山彰仁: 肺ノカルジア症との鑑別を要した *Corynebacterium durum* による肺炎の1例 第90回日本感染症学会総会学術講演会, 仙台市, 2016年4月15日 感染症学雑誌第90巻臨時増刊号 P312・2016年

- 2) 石田正之, 中間貴弘, 森本 瞳, 荒川 悠: *Coryneform bacteria* が起炎菌となった肺炎症例の検討 第90回日本感染症学会総会学術講演会, 仙台市, 2016年4月15日 感染症学雑誌第90巻臨時増刊号 P292・2016年
- 3) 北岡真由子, 榮枝弘司, 中間貴弘, 石田正之: 当院で経験した *Shewanella algae* 感染症の4例の検討 第90回日本感染症学会総会学術講演会, 仙台市, 2016年4月15日 感染症学雑誌第90巻臨時増刊号 P245・2016年
- 4) 松浦洋史, 中間貴弘, 森本 瞳, 森本徳仁, 森本浩之輔, 石田正之: 電撃的な経過で死亡に至った Hypermucoviscosity (HMV) phenotype *Klebsiella pneumoniae* による細菌性肺炎の1例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月24日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集 P253・2016年
- 5) 石田正之, 森本 瞳, 荒川 悠, 高木理博, 森本浩之輔: *Corynebacterium sp.* が起炎菌となった肺炎症例の検討 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月24日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集 P261・2016年
- 6) 古後斗牙, 石田正之, 中間貴弘, 荒川 悠, 高木理博, 森本浩之輔: 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 患者に認めた *Streptococcus agalactiae* による両側腸腰筋膿瘍の一例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月25日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集 P335・2016年
- 7) 吉永詩織, 柳井さや佳, 森本 瞳, 荒川 悠, 中間貴弘, 石田正之: 当院における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の検討 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月26日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集 P430・2016年
- 8) 木田遼太, 中間貴弘, 荒川 悠, 石田正之: *Moraxella catarrhalis* による急性感染性電撃性紫斑病 (AIPF) の一例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月26日 第86回日本感染症学会西

日本地方会学術集会抄録集P438・2016年

- 9) 山藤栄一郎, 鈴木 基, 森本浩之輔, 吉本朗嗣, 麻生憲史, 八重樫牧人, 石田正之, 濱口杉大, 青島正大, 有吉紅也: 成人市中発症肺炎における肺炎球菌の血清型分布: J-PAVE study 第1報 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 2017年4月6日～8日 京王プラザホテル 感染症学雑誌第91巻P293・2017年
- 10) 石田正之, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 鈴木 基, 森本浩之輔: 当院における成人発症侵襲性B群溶血性連鎖球菌(GBS)感染症の検討 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 2017年4月6日～8日 京王プラザホテル 感染症学雑誌第91巻P326・2017年
- 11) 矢野慶太郎, 富田秀春, 高松正宏, 石田正之: 自宅浴槽で溺水後6日間の経過で死亡したレジオネラ肺炎の1例 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぽーと
- 12) 石田正之, 鈴木 基, 山本 彰, 森本浩之輔, 大石和徳: 侵襲性感染症をともなった市中発症インフルエンザ菌肺炎3例の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぽーと
- 13) 石田正之, 鈴木 基, 荒川 悠, 山本 彰, 森本浩之輔: 市中発症肺炎における緑膿菌性肺炎の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぽーと
- 14) 石田正之, 荒川 悠, 高木理博, 山本 彰, 森本浩之輔: *Corynebacterium spp.* が起炎菌となった肺炎症例の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぽーと
- 15) 石田正之, 鈴木 基, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 森本浩之輔, 大石和徳: 成人における肺炎球菌性肺炎と侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像の比較: 単施設観察研究 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P250
- 16) 森本浩之輔, 鈴木 基, 青島正大, 八重樫牧人, 麻生憲史, 石田正之, 有吉紅也: 高齢化社会におけるマイコプラズマ肺炎の臨床疫学: APSG-J研究から 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P255
- 17) 木田遼太, 榮枝弘司, 石田正之: 結核性リンパ節炎を伴う結核性肝膿瘍および大腸結核の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P270
- 18) 矢野慶太郎, 石田正之: *Peptostreptococcus micros* による脊髄硬膜外膿瘍、敗血症性肺塞栓の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月27日 長崎ブリックホール 抄録集P321
- 19) 石田正之, 鈴木 基, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 森本浩之輔, 大石和徳: 成人侵襲性連鎖球菌感染症に対する臨床像の菌種別検討 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月27日 長崎ブリックホール 抄録集P335
- 20) 植村里美, 柳井さや佳, 吉永詩織, 石田正之: 急性胆嚢炎を発症したチフス菌 (*Salmonella Typhi*) 無症状保菌者の一例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P372
- 21) 田島萌夢, 榮枝弘司, 北岡真由子, 石田正之: 意識障害、ショック、多臓器不全を来したSFTSと日本紅斑熱の2症例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P242
- 22) 竹之熊哲也, 石田正之, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 村上光一, 森本浩之輔, 大石和徳: 血清型e型のインフルエンザ菌による、肺炎を伴った侵襲性インフルエンザ菌感染症の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P244
- 23) 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: 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 2018年5月31日～6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P154
- 24) 東 太地, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 末盛浩一郎, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝 修, 石田正之, 下島昌幸, 河野 茂, 西條政幸, 安川正貴: 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討—多施設臨床試験の報告 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日～6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P226
- 25) 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 石田正之: 当院における成人発症侵襲性B群溶血性連鎖球菌 (GBS) 感染症の検討 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日～6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P234
- 26) 鈴木 基, Bhim Gopal Dhoubhadel, 石藤智子, 八重樫牧人, 麻生憲史, 石田正之, 濱口杉大, 青島正大, 有吉紅也, 森本浩乃輔: 間接コホートデザインによる23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの肺炎予防効果の推定 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日～6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P301
- 27) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 柳生さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 大石和徳, 森本浩乃輔: 成人侵襲性連鎖球菌感染症の臨床像の菌種別比較 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日～6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P332
- 28) 窪田哲也, 石田正之, 戸梶彰彦, 大石和徳, 横山彰仁: 高知県における成人侵襲性肺炎球菌感染症の血清型置換 第71回高知県医師会学会 2018年8月18日 高知市総合あんしんセンター 抄録集P32
- 29) 瀬川 朗, 石田正之, 中岡大士, 白神 実: 気管支内視鏡検査を施行し肺クリプトコッカス症と診断した1例 第71回高知県医師会学会 2018年8月18日 高知市総合あんしんセンター 抄録集P32
- 30) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 森本浩之輔: 当院での成人侵襲性B群溶血性連鎖球菌感染症 (GBS) の検討—侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) との比較から— 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月16日 かがしま県民交流センター 抄録集P180
- 31) 中谷 優, 石田正之, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔, 大石和徳: 当院での肺炎球菌感染症の検討—侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) と肺炎球菌性肺炎症例を中心に— 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月17日 かがしま県民交流センター 抄録集P206
- 32) 中山奈津季, 石田正之, 植村里美, 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 森本浩之輔, 大石和徳: 当院での成人侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) の検討 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月17日 かがしま県民交流センター 抄録集P206
- 33) 前田真佐, 市川博源, 青野 礼, 栄田弘司, 上村由樹, 石田正之: 血球貪食症候群及びショックを呈した重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) にステロイドパルス療法、免疫グロブリン投与を施行した1例 第118回日本内科学会四国地方会 2018年6月3日 徳島市あわぎんホール 抄録集P45
- 34) 竹森悠伊, 前田真佐, 北岡真由子, 岡田光生, 栄田弘司: 発熱、多関節痛を主訴に受診した日本紅斑熱の2例 第119回日本内科学会四国地方会 2018年12月2日 松山市総合コミュニティセンター

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) 成人肺炎診療ガイドライン2017. 一般社団法人

人日本呼吸器学会

- 2) Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults $\geq$ 65 years, United States, 2011. Open Forum Infect Dis 2014; 1: ofu044.
- 3) IASR 2014; 35: 179-181.
- 4) IASR 2014; 35: 229-230.
- 5) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. JAMA 2001; 285: 1729-1735.
- 6) Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. Respirology 2006; 11: 429-436.
- 7) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive *Pneumococcal* disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010; 201: 32-41.
- 8) 国立感染症研究所<速報>2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布-成人における血清型置換 (serotype replacement) について. IASR 2014; 35: 179-181.

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0.06μg/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死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」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ルムにおける 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ル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回日本バイオフィルム学会学術集会, 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-Vaccipharma 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」最新医学 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

鹿児島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：西 順一郎（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）

研究協力者：藺牟田 直子（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）

研究要旨 2016年1月～2018年12月の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は48人みられ、菌血症12人、菌血症を伴う肺炎27人、髄膜炎7人、菌血症を伴う関節炎2人で、6人が死亡した。収集できた44株の血清型は、PPSV23含有型23株（うちPCV13含有型10株）、PCV13だけに含まれる型（6A）1株、ワクチン非含有型20株だった。65歳以上のIPD患者は31人であり、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.10と2015年の1.88から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、侵襲性髄膜炎菌感染症が3人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人みられた。

A. 研究目的

2016～2018年の鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症の人口ベースの全数調査を通じて、年齢別の罹患率とその病型を明らかにする。さらに、その原因菌の莢膜血清型を調査し、Hib ワクチンの間接効果、肺炎球菌ワクチンの直接・間接効果、髄膜炎菌ワクチンの必要性等を検討する。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口163万、65歳以上49.5万人（30.8%）、病院数は245である。感染症法に基づき保健所に侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の届出があった場合は、保健所が病院検査室や検査センターに菌株の確保を依頼し、保健所から国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。または、了承が得られた細菌検査室からは、研究分担者に直接菌株が送られ、研究分担者が感染研に送付する場合もある。保健所または研究分担者は主治医に調査票の記載を依頼し、感染研に送付している。なお、成人例は15歳以上の症例とし、侵襲性髄膜炎菌感染症だけは全年齢を対象とした。

肺炎球菌は感染研で特異的血清を用いた莢膜膨化反応によって莢膜血清型を決定した。さらに薬剤感受性検査とST（シークエンスタイプ）の解

析を行った。インフルエンザ菌は、研究分担者から送付する場合は、研究室で血清凝集反応とPCR検査を行い、感染研で再度確認した。髄膜炎菌とレンサ球菌も同様の経路で感染研に送付している。

研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織である「鹿児島感染制御ネットワーク」（270人、74施設）を基盤に、地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届出を確認、さらに調査票記載などの研究協力を依頼している。また、感染症発生动向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターとも連携し、届出状況の把握と研究の総括を行っている。なお、本研究は感染研の倫理委員会で承認を得て行った。

C. 研究結果

図1に鹿児島県におけるIPD患者数の推移を病型別に示す。2015年に比べて2016年は一時減少したが、その後増加傾向にある。2016～2018年3年間の成人IPD患者は48人であり、年齢は17～94歳、病態別では菌血症12人、菌血症を伴う肺炎27人、髄膜炎7人、菌血症を伴う関節炎2人だった。6人の死亡が確認された。基礎疾患は33人（68.8%）で確認でき、糖尿病や悪性腫瘍が多く、無脾症が2人みられた。65歳以上のIPD患者は31人で、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.10であ

り、2015年の1.88から上昇した。65歳以上の中でもとくに90代の患者が8人みられていた。

収集できた44株の血清型は、PPSV23含有型23株（52.3%）（うちPCV13含有型10株・22.7%）、PCV13だけに含まれる型（6A）1株（2.3%）、ワクチン非含有型20株（45.5%）だった。PCV13に含まれ小児のIPDでは著明に減少した19AによるIPDが7人みられた。PPSV23接種後の発症が2人みられたが、いずれも接種から5～10年経過していた。

図2に、鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症原因菌の血清型別頻度を示す。鹿児島県では、AMED菅班による小児IPDサーベイランスも実施しており、小児と成人のIPD原因菌の頻度を比較した。血清型置換が著明に進んでいる小児IPDに比べて、成人ではワクチン含有型がまだ多いことがわかる。また、小児に多い15Aや24Fが成人では比較的少なく、小児と成人の血清型分布に差がみられた。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は、菌血症1人、菌血症を伴う肺炎5人、膿胸1人の計7人みられ、年齢は36～90歳で、死亡は1人だった。年別には2016年1人、2017年1人、2018年5人と増加傾向がみられる。回収できた5株の血清型はすべて無莢膜型だった。

侵襲性髄膜炎菌感染症は16歳、19歳、78歳の3人、菌血症が1人、菌血症を伴う肺炎が2人で、いずれも軽快した。年別患者数は2017年1人、2018年2人だった。血液由来の髄膜炎菌の血清型は3株ともY群、ST1655（ST23 complex）であり、髄膜炎菌結合型ワクチンに含まれる型だった。16歳と19歳の症例はいずれも寮生活者であったため、同居者等に抗菌薬予防投与が行われた。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、壊死性筋膜炎や蜂巣炎を伴った60～90歳の7人が報告され、3人が死亡した。年別患者数は、2016年1人、2017年2人、2018年4人だった。原因菌は、G群レンサ球菌が5例、A群レンサ球菌が2例だった。

D. 考察

IPD患者数は、2016年以降増加しており、また患者年齢の高齢化傾向がみられた。患者数の

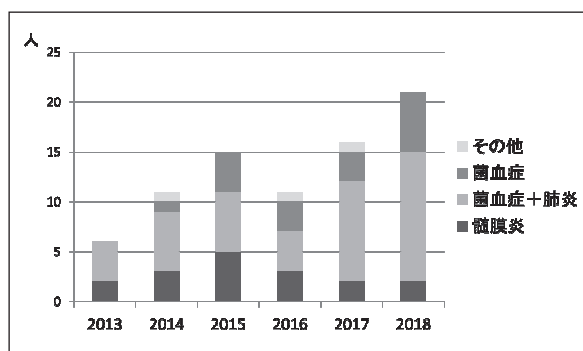


図1. 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者数の推移（2013年4月から）

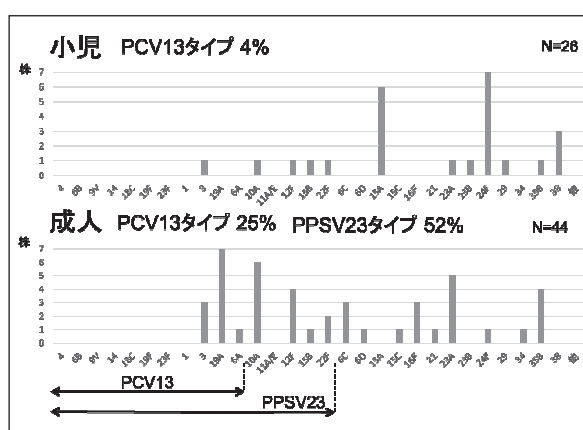


図2. 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症原因菌の血清型別頻度

増加は、血液培養検査が適切に行われ、サーベイランスが徹底されてきた結果とも考えられるが、超高齢化社会を背景として罹患率が増加している可能性があり、今後もIPDの十分な監視が必要である。

IPD原因菌の血清型では、PPSV23非含有型が増加したのは、小児の血清型置換（serotype replacement）が成人にも及んだ結果と考えられる。しかし、小児ではみられなくなったPCV13タイプの19AによるIPDが7人みられたことは特徴的であり、小児に比べて血清型置換のスピードは緩徐である。したがって、定期接種となったPPSV23に加えて、任意接種であるPCV13の接種も勧奨する必要がある。

小児と成人のIPD原因菌の血清型分布には異なる特徴がみられており、単純に小児から成人に肺炎球菌が伝播して発症するわけではないことが示唆される。今後のワクチン戦略は、小児と成人の特徴を踏まえたそれぞれ独自の対応が必要になってくる可能性もある。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は増加傾向が

みられ、高齢者の無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症のリスクについても引き続き啓発する必要がある。

侵襲性髄膜炎菌感染症は2人の異なる施設の寮生活者にみられており、青年期の寮生活者に対する髄膜炎菌ワクチンの接種勧奨が重要である。また、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の病原体サーベイランスの体制はこれまで不十分であったが、2018年は4例すべての菌株確保ができ、体制が整ったと考えられる。とくに原因菌としてG群レンサ球菌の割合が高齢者を中止に増えていることが特徴的である。

E. 結論

2016～2018年の65歳以上の人口10万人当たりのIPD罹患率は2.10であり、高齢者を中心に増加傾向がみられた。IPD原因菌の血清型は、PPSV23非含有型が45.5%を占めたが、小児に比べてワクチン型も比較的多くみられた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、侵襲性髄膜炎菌感染症が3人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人みられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西 順一郎. 保育施設で必要なワクチンの効果と課題. 保育と保健 22 (1) : 94-98, 2016
- 2) 西 順一郎. Vaccine Q&A 日本における、Hib、肺炎球菌感染症の頻度と罹患率などの現状について教えてください ワクチンジャーナル 4 (1) : 22-23, 2016
- 3) 西 順一郎. 小児用ワクチンのインパクトとこれからのワクチン 佐賀県小児科医報 (平成28年5月) 34: 7-12, 2016
- 4) 西 順一郎. 肺炎球菌結合型ワクチン. 小児の予防接種ハンドブック 渡辺 博編集 p200-p210 総合医学社 2016年
- 5) 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, Adult IPDSG. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013

to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. BMC Infect Dis 17 (1) : 2, 2017

- 6) 山本啓央, 伊藤雄介, 笠井正志, 竹田洋樹, 西 順一郎, 宮越千智, 小林由典, 鶴田 悟. インフルエンザ菌非莢膜株による眼窩蜂窩織炎の1か月例. 日本小児科学会雑誌 121 (11) : 1857-1861, 2017
- 7) 西 順一郎. Hibワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンのインパクト 侵襲性感染症 小児科診療 80 (2) : 165-169, 2017
- 8) 西 順一郎. 特集：保育保健－乳幼児と家族を支える 予防接種の意義 小児内科49 (3) : 382-386, 2017
- 9) 西 順一郎. 誰でもわかる予防接種 ヒブ・肺炎球菌ワクチン 小児看護 40 (5) : 590-595, 2017
- 10) 西 順一郎. ワクチンのメリットとデメリット 肺炎球菌ワクチン 化学療法の領域 33巻増刊号 76-86, 2017
- 11) 西 順一郎. Hibワクチン Q51~53 「まるわかり ワクチンQ&A」第2版 中野貴司編 p222-230 日本医事新報社 東京2017年12月
- 12) Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, Takahashi-Nakaguchi A, Takahashi H, Imuta N, Nishi J, Shibayama K, Matsuoka M, Sasaki Y, Ishiwada N. Clinical and Bacteriologic Analysis of Non-typable *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Children with Invasive Diseases, Japan, 2008-2015. J Clin Microbiol 56 (7) , 2018
- 13) Kanno K, Yamaguchi H, Imuta N, Nishi J, Kasai M. Non-typable *Haemophilus influenzae* purulent pericarditis in a healthy child. Pediatr Int 60 (9) : 886-887, 2018
- 14) Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, Akeda H, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Asada K, Nakano T, Saitoh A, Hosoya M, Togashi T, Matsuoka M, Kimura K, Shibayama K. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the

Haemophilus influenzae type b vaccine in Japan. Vaccine 36 (38) : 5678-5684, 2018

- 15) 佐々木満ちる, 中河秀憲, 篠本匡志, 西原正人, 藺牟田直子, 西 順一郎, 佐野博之, 鍋谷まこと. ロタウイルス胃腸炎合併十二指腸穿孔からインフルエンザ菌非莢膜株菌血症に至った1例 日本小児科学会雑誌 122 : 1578-1582, 2018
- 16) 西 順一郎. 小児疾患の診断治療基準 (第2部) 疾患 感染症 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 小児内科 50 (増刊) : 374-375, 2018
- 17) 西 順一郎. 小児感染症の専門医を目指そう! 感染症診療の実践 抗菌薬療法. 小児科診療 81 (9) : 1149-1159, 2018
- 18) 西 順一郎. 予防接種アップグレード 微生物とヒトの共進化 ヒトの感染症の歴史. 小児内科 50 (8) : 1180-1185, 2018
- 19) 西 順一郎. 溶連菌感染症を見直す わが国における溶連菌感染症の疫学. 小児科 59 (11) : 1501-1510, 2018

2. 学会発表

- 1) 西 順一郎. 侵襲性インフルエンザ菌感染症－Hibの激減と無莢膜型への対応－ ワークショップ 侵襲性細菌感染症－原因菌ごとの現状と今後取り組むべき共通の課題－ 第89回日本細菌学会総会 大阪 大阪国際交流センター 2016. 3.23-25
- 2) 西 順一郎. 髄膜炎菌感染症のリスクと予防 第119回日本小児科学会学術集会 教育セミナー 4 札幌 ロイトン札幌 2016. 5.13
- 3) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス－PCV13普及後の小児IPDの減少－ 第20回日本ワクチン学会学術集会 京王プラザホテル 東京 2016.10.22-23
- 4) 池田正樹, 山口浩樹, 沖中友秀, 小松真成, 藺牟田直子, 常 彬, 佐伯裕子, 西 順一郎. 脾臓低形成患者に発症したワクチン非含有血清型肺炎球菌による感染性電撃性紫斑病の一部検例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会 宜野湾市 沖縄コンベンションセンター 2016.11.24-26
- 5) 川畑俊聡, 鮫島浩継, 片山宏祐, 太田 健, 徳永正朝, 嶽崎智子, 樋之口洋一, 玉江末広, 中村 亨, 藺牟田直子, 西 順一郎. 非ワクチン血清型24Fの肺炎球菌による菌血症を同時期に発症した双生児例 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会 金沢市 ホテル日航金沢・ANAクラウンプラザホテル金沢 2017.10.21-22
- 6) 西 順一郎. 微生物とヒトの共進化を考える－ワクチンと抗菌薬のインパクト－ 日本小児科医会総会フォーラム教育セミナー ANAクラウンプラザホテル富山 富山市 2017. 6.11
- 7) 西 順一郎, 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 大岡唯祐, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス. 第91回日本細菌学会学術集会 福岡国際会議場 福岡 2018. 3.27-29
- 8) 西 順一郎. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 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 シンポジウム3 侵襲性細菌感染症の現状と課題 岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館 2018. 5.31
- 9) 西 順一郎, 藺牟田直子, 大岡唯祐, 吉家清貴, 児玉祐一. 鹿児島県における侵襲性細菌感染症の病原体サーベイランス. 第71回日本細菌学会九州支部総会・第55回日本ウイルス学会九州支部総会合同総会 北九州市 産業医科大学 2018. 9. 7
- 10) 児玉祐一, 岡田聡司, 川村英樹, 郡山豊泰, 福山竜子, 藺牟田直子, 西 順一郎, 河野嘉文. 無莢膜型髄膜炎菌による菌血症を発症した急性リンパ性白血病の小児例 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 かがしま県民交流センター 2018.11.16-18
- 11) 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 常 彬, 西 順一郎. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイラン

ス 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 かがしま県民交流センター 2018.
11.16-18

- 12) 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 神戸国際会議場 2018.12. 8-9

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

沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究

研究分担者：藤田 次郎（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学）

研究要旨 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）の沖縄県内での発生動向を解析し、原因菌の血清型や遺伝子型等の関連性を明らかにするとともに、沖縄県全体でのサーベイランス体制を構築し、今後の感染症対策に備える。

A. 研究目的

沖縄県は日本最西端に位置し、亜熱帯機構の県である。アジアの玄関口として台湾や中国をはじめとした東アジア、東南アジアの国々との交流が活発である一方、米軍基地が存在するなど日本本土とは気候や環境が異なる。そのため感染症においては菌種や流行パターンが日本本土とは異なる事が予想される。本研究では感染症法に基づく届出を元に、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）の沖縄県内での発生動向を解析するとともに、県内の人的ネットワークを構築し、今後の感染症対策に役立てることが目的である。

B. 研究方法

微生物検査室を有する県内15医療機関の医師と微生物検査技師、沖縄県衛生環境研究所、沖縄県地域保健課間で、サーベイランスのためのネットワークを構築した。各施設協力の元に4疾患の菌株や調査票を収集し、解析を行う。解析結果は定期的に各医療機関や行政にフィードバックを行う。

（倫理面への配慮）

症例調査に関しては匿名化を図り、患者のプライバシーが守れるように配慮する。菌株の収集に関しては特に倫理的な問題はないと判断する。

C. 研究結果

侵襲性肺炎球菌感染症は、116症例の解析が完了している。60歳以上に多くみられ、8割以上の症例で肺疾患や、心疾患、糖尿病などなんらかの基礎疾患を有していた。解析した肺炎球菌の血清型では10A型が最も多く、他県と異なる傾向を示していた。肺炎球菌ワクチンカバー率は13価ワクチンでは34.4%、23価ワクチンは68.8%であった。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は24症例の解析が終了している。60歳以上に多くみられ、8割の症例で何らかの基礎疾患を有していた。病型は菌血症と肺炎の合併症例が多いが、女性での骨盤内感染なども散見されている。インフルエンザ桿菌の莢膜型は1株をのぞき non-typable（NTHi）であり、全国と同様の結果であった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は20症例の解析が終了している。他2疾患と異なり50歳代から発生が多くなる傾向がみられた。90%以上の症例では何らかの合併症を有する症例で発生していた。皮膚軟部組織感染が最も多くみられた。レンサ球菌の菌種ではA群が最も多くみられた。

侵襲性髄膜炎菌感染症については、1例解析終了している。髄膜炎菌血清群はY型、MLSTでST1655と同定された。

D. 考察

肺炎球菌の血清型は、国内で最近報告が散見されている12F型が沖縄県でも分離されているが

(2017年度1例、2018年度2例) まだ小数であり、他県と異なり10Fが最も多く分離されているなど、地域的な特性がある可能性がある。一方侵襲性インフルエンザ菌感染症での菌莢膜型は大多数でnon-typableで、他県と同様の傾向である。病型では肺炎が最も多い一方、骨盤内感染に由来している症例も散見されている。菌の特性の異なりや、地域特性があるかどうかも含め今後解析が必要であると考ええる。

E. 結論

沖縄県内でのサーベイランス体制構築は順調に進んでいるとともに、参加施設の届出に対する意識向上にもつながっている。今後も継続して菌株や調査票の収集を行うとともに、本サーベイランスの体制を更に発展させていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y. J Infect Chemother. 2018 Mar; 24 (3) : 236. Corrigendum to "Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014" [J Infect Chemother 23 (2017) 538-544].
- 2) Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, Wakamura T, Sunakawa K, Kadota J, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Takeuchi K, Takeda H, Ikeda H, Miki M, Nakanowatari S, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Morino E, Takasaki J, Mezaki K, Chonabayashi N, Tanaka C, Sugiura H, Goto H, Saraya T, Kurai D, Katono Y, Inose R, Niki Y, Takuma T, Kudo M, Ehara S, Sato Y, Tsukada H, Watabe N, Honma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Ohashi M, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Nakamura T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K, Fukuda S, Nakamura A, Morimura M, Yamashita M, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Kusano N, Nose M, Mihara E, Kuwabara M, Doi M, Watanabe Y, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Ota T, Fujita M, Honda J, Hiramatsu K, Aoki Y, Fukuoka M, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Kaku N, Fujita J, Higa F, Tateyama M. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2017 Sep; 23 (9) : 587-597.
- 3) Parrott G, Nebeya D, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. J Infect Chemother. 2017 Jul; 23 (7) : 452-458.
- 4) Hirai J, Sakanashi D, Hagihara M, Haranaga S, Uechi K, Kato H, Hamada H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H. Bacteremia due to *Streptococcus tigurinus*: A case report and literature review. J Infect Chemother. 2016 Nov; 22 (11) : 762-766.
- 5) Hirai J, Sakanashi D, Haranaga S, Kinjo T, Hagihara M, Kato H, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H. Case-control study of pneumonia patients with *Streptococcus anginosus* group bacteria in their sputum. J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12) : 794-799.
- 6) Hirai J, Kinjo T, Tome T, Hagihara M, Sakanashi D, Nakamura H, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J. Meningococcal pneumonia in Japan: A case report and

literature review. J Infect Chemother. 2016
Dec; 22 (12) : 833-836.

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

成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴

研究分担者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）

研究要旨 2013年4月から2018年12月現在まで、10道県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例から分離された肺炎球菌を解析し、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できるデータの収集を行った。解析した1,532検体のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、13.1%であった。2016年から2018年までは、血清型12F肺炎球菌の分離率が一番高く、それぞれ12.4%、17.0%および12.6%であった。2016年以後、発症した成人IPD症例の原因血清型において、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）含有血清型の分離率の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への間接効果を示唆しており、その関連性については引き続き監視する必要がある。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、ワクチン接種により予防可能な疾患である。日本国内においては、成人を対象とする肺炎球菌ワクチンとしては、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）および沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が承認されている。2014年10月、PPSV23が65歳以上の成人を対象に定期接種（B類疾病）になった。免疫不全のない成人において、PPSV23やPCV13の接種率の増加によって、今後のIPDの罹患率の減少が予想される。本分担研究は、研究期間中、日本国内の成人IPDから分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できる基礎疫学データを提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 成人IPD症例由来肺炎球菌

2013年4月から2018年12月まで、10道県で報告された成人IPD由来の1,532検体（肺炎球菌1,529株および臨床検体4検体）を対象とした。

肺炎球菌は5%ヒツジ血液寒天培地にて37℃、5%CO₂の条件下で一晩培養したものを用いて解析を行った。臨床検体（血液または髄液）は、検体から直接にDNAを抽出し、解析に用いた。

2. 血清型別

肺炎球菌の血清型はStatens Serum Institut製

抗血清を用いて、莢膜膨潤法により決定した。臨床検体の血清型別は、Multiplex PCR法で行った。また、血清型11E型肺炎球菌は新しく11A型から分けられた血清型で、現在販売されている抗血清およびMultiplex PCR法では11Aと11Eを区別できないため、11A/Eと記入した。また、*lytA* 遺伝子解析では肺炎球菌と特定されたが、すべての抗血清と反応せず、墨汁染色では莢膜が見られない菌株はnon-typable（NT）と判定した。

（倫理面への配慮）

該当無し。

C. 研究結果

1. 成人IPD症例の背景

2013年4月から2018年12月現在まで、10道県で成人IPD症例1,549例が報告された。そのうち、2例の臨床情報は不明であった。1,547症例の患者年齢は15-103歳、中央は70歳で、男女（1症例の性別は不明）それぞれ925名と621名で、男女比は1.5:1であった。65歳以上の患者は1,051名で、全体の67.9%を占めた。5年以内にPPSV23を接種されていたのは143名（9.2%）で、PCV13を接種されていたのは2名（0.1%）であった。1,547例IPDのうち、髄膜炎は231症例（15.0%）、菌血症を伴う肺炎は903例（58.4%）、菌血症のみは266例（17.2%）であった。129症例（8.3%）は菌血症に髄膜炎、肺炎以外の巣感染がみられた。血液と髄

液以外の本来無菌部位より肺炎球菌が分離された症例は18（1.2%）例であった。

2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

成人IPD症例1,549例のうち、17症例の分離菌または検体を収集できなかった。1,528例から肺炎球菌が分離され、4症例の髄液（1症例）または血液（3症例）検体より肺炎球菌のDNAが検出された。これらの1,532症例を引き起した肺炎球菌の血清型別を行い、各血清型肺炎球菌の分離率の結果を図1に示す。血清型3型肺炎球菌によるIPDは201例（分離率は13.1%）で、もっとも多かった。4症例由来肺炎球菌はnon-typable（NT）で、PCR検査では*cps* 遺伝子を有していることが判明された。変異が起きた時期（宿主体内または分離された後）は不明ですが、突然変異によって莢膜が作れなくなる可能性が高いと考えられた。

解析が行った1,549症例のPCV13およびPPSV23に含まれる血清型の分離率はそれぞれ35.1%と64.3%であった（図1）。PCV13とPPSV23のいずれにも含まれない非ワクチン型の分離率は32.8%であった。2010年2月に日本に導入された小児用PCV7に含まれる血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）による症例は126例で、8.3%を占め、徐々に分離率の低下がみられた。

3. ワクチン接種歴あるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

1,549例のうち、PPSV23の接種後5年以内に発

症したIPD症例は143例であった。そのうちの141例より分離された肺炎球菌の血清型別を行った。141例中、80例（56.7%）はPPSV23型肺炎球菌による症例であった。2症例はPCV13が1回接種され、起炎菌の血清型はそれぞれ11A/Eと12Fで、非PCV13タイプであった。

4. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布の年別の比較

本研究期間中の2013年4-12月、2014年、2015年、2016年、2017年および2018年、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ45、209、226、293、417と359症例であった。そのうち、菌株または臨床検体が収集できたのは45、204、222、291、413と357例であった。2013年は研究班が始まり、報告システムの設立に時間がかかったため、症例報告及び菌株の収集が少なかったと考えられる。2014年以後に年間に報告された症例数および起炎菌の株数は同程度であったため、2014年、2015年、2016年、2017年、2018年の成人IPDを引き起した肺炎球菌の血清型分布および各肺炎球菌ワクチンのカバー率の比較を行い、その結果を図2に示す。

2014年と2015年において、各血清型肺炎球菌の分離率は多少違いがあったが、全体的な分布傾向には大きな変化がみられなかった。しかし、2014年および2015年分離株に比べ、2016年以後の分離株のPCV13のカバー率の低下がみられた。特に、

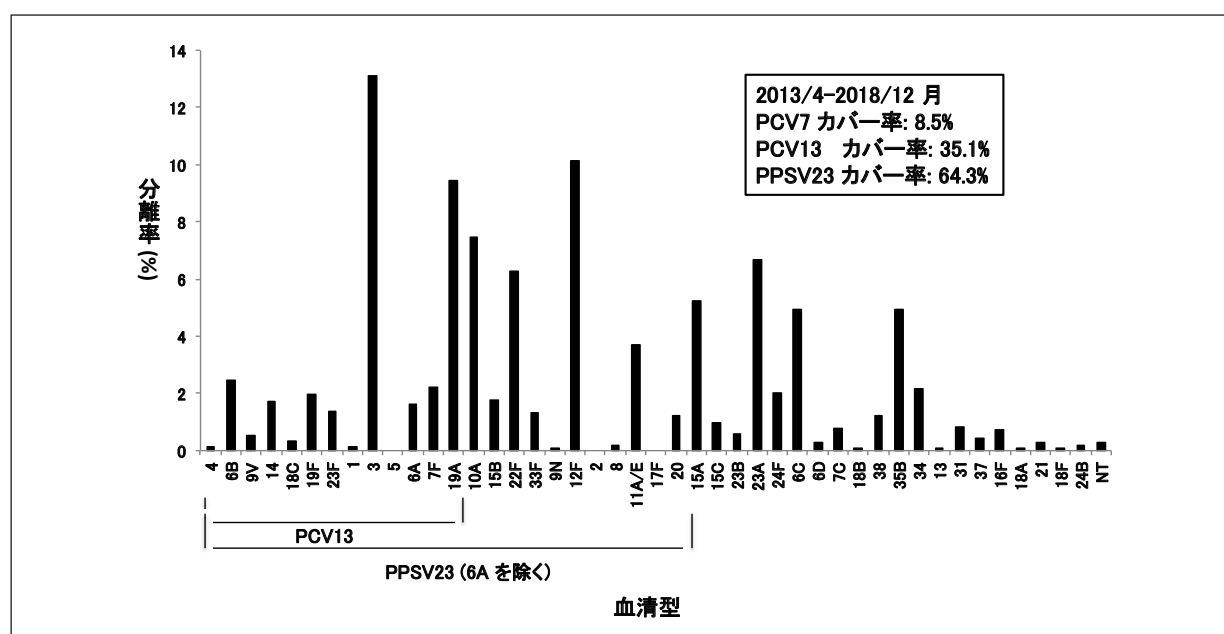


図1. 2013/4-2018/12月に診断された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度（n=1,532）

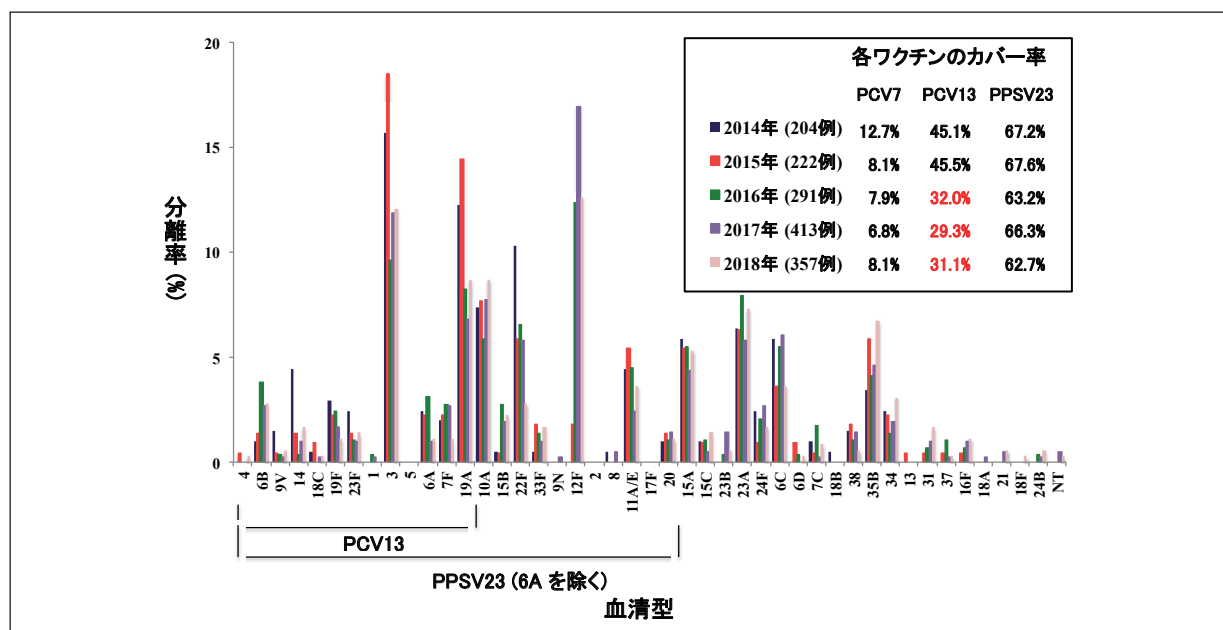


図 2. 2014-2018年に診断された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=1,484)

血清型 3 型と 19A 型による IPD 症例の減少がみられた。一方、12F 型による IPD 症例数の増加がみられた (図 2)。

D. 考察

日本では PPSV23 が 1988 年に薬事承認され、2014 年 10 月から B 類疾病として 65 歳以上の成人対象に定期接種が始まった。また、PCV13 の 65 歳以上の成人への適応も追加承認された。本研究の複数地域における成人 IPD の疫学調査は、PPSV23 が定期接種の対象になる前後の期間を含む形で 2013 年に始まったため、PPSV23 の直接効果および小児の PCV による間接効果をリアルタイム、かつ正確に反映することが期待されている。

本分担研究の調査では、2013 年 4 月から 2018 年 12 月現在までに、成人 IPD 由来肺炎球菌の 32.8% は PCV13 と PPSV23 のいずれにも含まれていない血清型であった。さらに、PCV7 と PCV13 ワクチン含有タイプが占めている割合は徐々に減少した。小児用ワクチンの普及は、ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による小児 IPD の減少のみならず、成人への効果 (集団免疫効果) も果たしたと考えられる。また、成人 IPD 起因菌の中で多く分離される血清型 3 型および 19A 型は PCV13 にも含まれるタイプであり、2016 年以後成人 IPD 症例より血清型 3 型および 19A 型肺炎球菌の分離率

の減少がみられたのは、PCV13 による集団免疫効果かどうかを観測し続ける必要がある。

E. 結論

2013 年 4 月から 2018 年 12 月現在までに成人 IPD から分離された肺炎球菌は PCV7 と PCV13 に含まれない血清型が多く占めていて、特に 2016 年以後の IPD 起因菌では PCV7 および PCV13 のカバー率の低下もみられた。この効果には、小児用ワクチンによる成人への間接効果が示唆された。今後成人 IPD 症例の原因菌の収集と血清型を含む細菌学的解析を継続する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seki M, Chang B, Oshima K, Watanabe Y. IDCases. Two cases of acute pneumococcal purulent arthritis. 12: 13-15, 2018.
- 2) Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. Epidemiology and Infection. 146: 1793-1796, 2018.
- 3) 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, 2017.

2. 学会発表

- 1) 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. 2018年.
- 2) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 佐藤瑞穂, 坂上亜希子, 張 仁美, 青木信将, 茂呂 寛, 菊地利明, 齋藤昭彦, 常 彬, 大石和徳. 新潟県における小児肺炎球菌結合型ワクチン導入後の成人の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査. 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. 2017年.
- 3) 友廣真由美, 岸川孝之, 山崎一美, 常 彬, 大石和徳. 成人肺炎球菌性肺炎の罹患率についての検討: population-based study. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会. 2016年.
- 4) 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. 2016年.
- 5) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス - PCV13 普及後の小児 IPD の減少 -. 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年.
- 6) 佐藤千紗, 鈴木博貴, 土田文広, 常 彬, 山本友香, 西塚 碧, 渡邊麻莉, 大石和徳, 武田博明. 当院における肺炎・気支管炎患者の肺炎球菌の莢膜血清型および薬剤耐性遺伝子 *pbp* の過去9年間の経年的検討. 第90回日本感染症学会総会. 2016年.

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

成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析

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 肺炎球菌は中耳炎、副鼻腔炎や肺炎などの非侵襲性感染症をおこす。肺炎は日本人の主な死因の一つであるが、肺炎球菌は市中肺炎や医療介護関連肺炎の起炎菌として最も頻度が高い。また、菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症の起炎菌としても重要であるため、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。本研究では、全ての肺炎球菌に認められる重要な病原因子の一つである pneumococcal surface protein A (PspA) 蛋白に着目した。2014年から2017年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された1,126株のPspA蛋白のclade解析を行い、clade分布の推移を調べた。PspA蛋白は、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。2014年分離株と比較して、2017年に分離された菌株では、clade 1 及びclade 4 の減少、clade 2 及びclade 3 の増加を認めた。本研究にて、肺炎球菌は血清型のみならず、PspA clade分布も変化していることが明らかになった。今後PspA clade分布の推移を把握する必要がある。また、本研究にて、ほとんどの肺炎球菌のPspAはclade 1-4であることが明らかになった。今後、PspA clade 1-4をカバーするワクチンを開発することで、幅広い感染防御効果が得られる可能性が示唆された。

A. 研究目的

肺炎は日本人の主な死因の一つである。肺炎球菌は市中肺炎及び医療介護関連肺炎の原因菌として最も頻度の高い細菌であり、しばしば菌血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease; IPD）を引きおこす。そのため、IPD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、100種類近く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、菌への補体の結合を阻害する働きを持っていることから、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。

IPDに対する対策を検討するうえで、原因菌の血清型やPspAの分布などの細菌学的特徴を解析することは重要である。本分担研究では、成人IPD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

2014年1月から2017年12月の間に、北海道、山形、宮城、新潟、三重、奈良、高知、福岡、鹿児島、沖縄の10道県にて、IPD症例の血液、髄液または他の組織から分離された1,126株の肺炎球菌株を用いた。各年の内訳は、2014年が203株、2015年が221株、2016年が290株、2017年が412株であった。

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°C、5%CO₂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1参照）、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 CCACATACCGTTTCTTGTTTCCAGCC

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1参照）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。

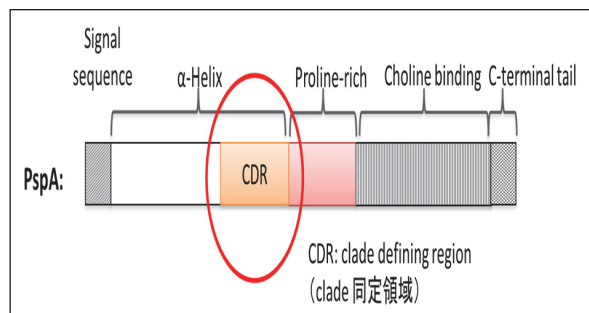


図1. PspA蛋白の模式図

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) 成人IPD症例由来菌株のPspA clade分布の推移（全体）

2014年分離株と比較して、2017年に成人IPD症例より分離された菌株は、clade 1及びclade 4の減少、clade 2及びclade 3の増加を認めた（図2）。

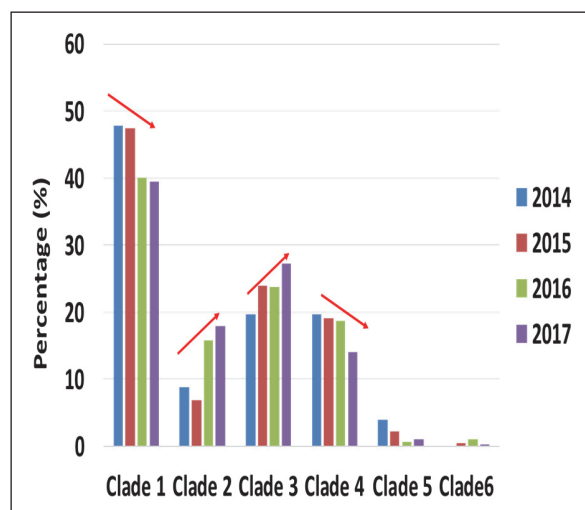


図2. 成人IPD由来菌株（全体）のPspA cladeの年次推移

2014年から2017年に成人IPD症例から分離された菌株のPspA cladeの割合を示した。

2) 成人IPD症例由来菌株（PCV13血清型及び非PCV13血清型）のPspA clade分布の推移

小児での結合型肺炎球菌ワクチン（pneumococcal conjugate vaccine: PCV）導入の影響で、成人IPD症例においても血清型置換を認めている。そこで、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）血清型の菌株と非PCV13血清型の菌株に分けて、PspA clade分布の推移を解析した。その結果、PCV13血清型の菌株では、2014年から2017年にかけて、clade 1の減少及びclade 3の増加を認めた（図3）。一方で、非PCV13血清型の菌株では、2014年から2017年にかけて、clade 2の増加及びclade 3の減少を認めた。また、clade 1は微減していた（図4）。

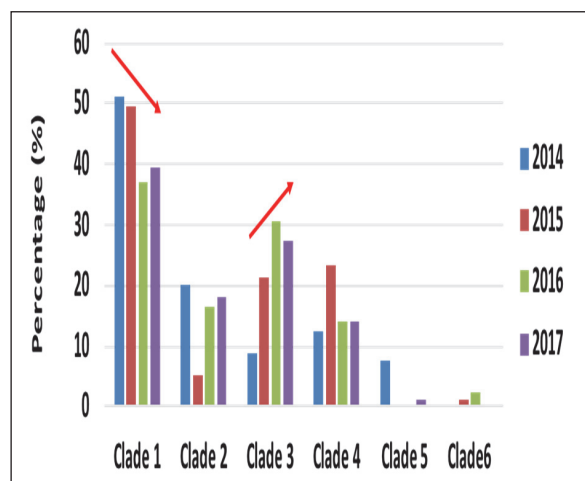


図3. 成人IPD由来菌株（PCV13血清型）のPspA cladeの年次推移

2014年から2017年に成人IPD症例から分離された菌株のうち、PCV13血清型菌株のPspA cladeの割合を示した。

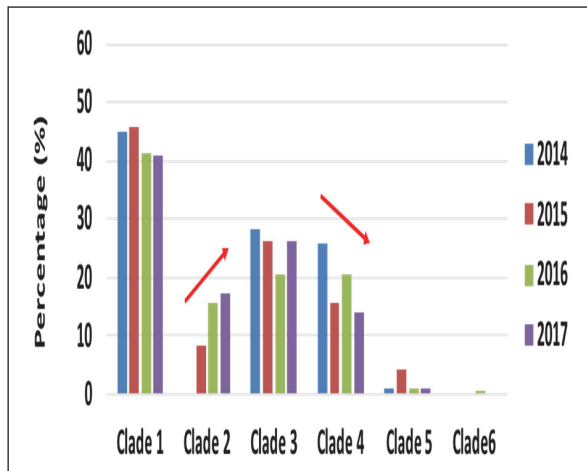


図 4. 成人IPD由来菌株（非PCV13血清型）のPspA cladeの年次推移

2014年から2017年に成人IPD症例から分離された菌株のうち、非PCV13血清型菌株のPspA cladeの割合を示した。

3) 成人IPD症例由来菌株（PPSV23血清型及び非PPSV23血清型）のPspA clade分布の推移

次に、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPSV23）血清型と非PPSV23血清型に分けて、PspA clade分布の推移を解析した。その結果、PPSV23血清型の菌株では、clade 1の減少、clade 2及びclade 3の増加を認めた。また、clade 4は微減していた（図5）。また、非PPSV23血清型の菌株では、clade 2及びclade 3の増加、clade 4の減少を認めた。clade 1は微減していた（図6）。

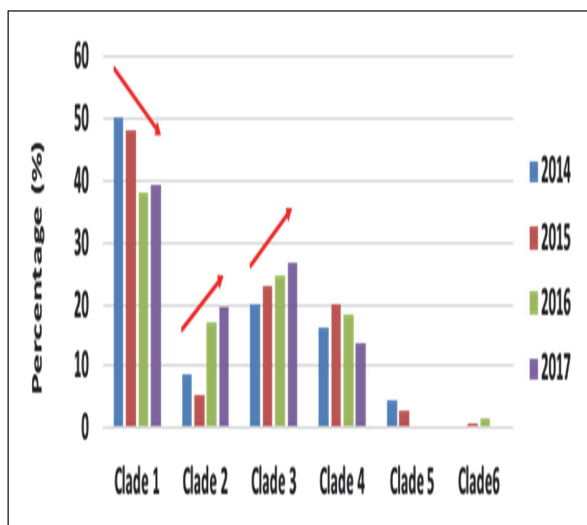


図 5. 成人IPD由来菌株（PPSV23血清型）のPspA cladeの年次推移

2014年から2017年に成人IPD症例から分離された菌株のうち、PPSV23血清型菌株のPspA cladeの割合を示した。

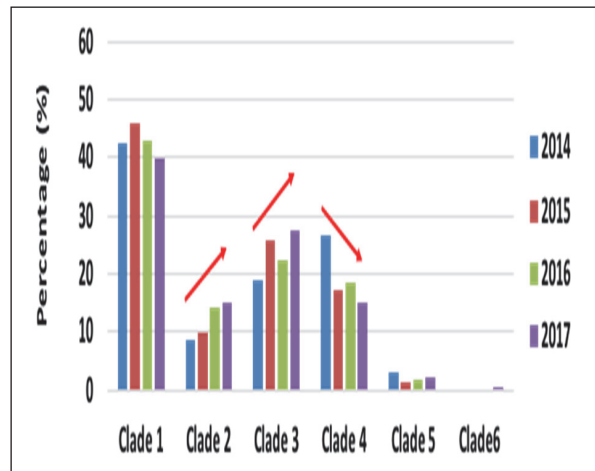


図 6. 成人IPD由来菌株（非PPSV23血清型）のPspA cladeの年次推移

2014年から2017年に成人IPD症例から分離された菌株のうち、非PPSV23血清型菌株のPspA cladeの割合を示した。

4) 主な血清型の菌株のPspA clade分布

主な血清型の菌株について、血清型とPspA clade分布の関係を解析した。血清型3、10A、11A/E、15A、19A、22Fなどでは、特定のcladeに偏りを認めた。一方で、近年顕著な増加を認める血清型12FのPspAは、clade 2と3の二つに分かれた（表2）。

表 2. 成人IPD由来菌株の主な血清型におけるPspA cladeの内訳

Serotype	PspA clade						Total
	1	2	3	4	5	6	
3	139	2	7	1	0	0	149
6C	0	50	10	1	0	0	61
10A	80	0	0	1	0	0	81
11A/E	0	1	1	42	0	0	44
12F	0	42	68	0	0	0	110
15A	0	0	0	56	1	0	57
19A	0	0	109	1	0	0	110
22F	77	0	1	0	0	0	78
23A	54	18	1	0	1	0	74
35B	1	1	5	45	0	0	52

5) 成人IPD由来菌2017年分離株のPspA clade分布

成人IPD由来菌株のPspA clade分布の現状を把握するため、2017年分離株のPspA clade分布に着目した。その結果、clade 1-4の合計は98.8%であり（表3）、成人IPD由来菌株のほとんどがclade 1-4に分類されることが明らかになった。

表3. 2017年に分離された成人IPD由来菌株のPspA cladeの内訳

PspA family	1		2			3	合計
PspA clade	1	2	3	4	5	6	
菌株数	163	74	112	58	4	1	412
Clade毎の割合(%)	39.6	17.9	27.2	14.1	1	0.2	100
Clade 1-4とその他の割合(%)	98.8				1	0.2	100

D. 考察

本研究では、2014年から2017年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された1,126株のPspA蛋白のclade解析を行った。2014年分離株と比較して、2017年に分離された菌株では、clade 1 及び clade 4 の減少、clade 2 及び clade 3 の増加を認めた。小児でのPCV導入の影響で、成人IPD症例においても血清型置換を認めているが、本研究にて、PspA clade分布も変化していることが明らかになった。

PCV13血清型の菌株と非PCV13血清型の菌株に分けて、PspA clade分布の推移を解析した結果、PCV13血清型の菌株では2014年から2017年にかけて、clade 1 の減少及びclade 3 の増加を認めた（図3）。一方で、非PCV13血清型の菌株では、2014年から2017年にかけて、clade 1 の微減、clade 2 の増加及びclade 3 の減少を認めた（図4）。そのことから、全体的なclade 1 の減少はPCV13血清型、non-PCV13血清型ともに影響していること、clade 2 の増加は非PCV13血清型における増加を反映し、clade 3 の増加はPCV13血清型での増加、clade 4 の減少は非PCV13血清型での減少を反映していることが示唆された。

また、PPSV23血清型と非PPSV23血清型に分

けて、PspA clade分布の推移を解析した結果、PPSV23血清型の菌株では、clade 1 の減少、clade 2 及びclade 3 の増加、clade 4 の微減を認めた（図5）。また、非PPSV23血清型の菌株では、clade 1 の微減、clade 2 及びclade 3 の増加、clade 4 の減少を認めた（図6）。そのことより、全体的なclade 1 の減少は、PPSV23血清型及び非PPSV23血清型共に影響しているものの、割合の多いPPSV23血清型で顕著であることが大きく影響している可能性が示唆された。また、全体的なclade 2 及びclade 3 の増加は、PPSV23血清型、非PPSV23血清型に関係なく、全体的に認められることが明らかになった。全体的なclade 4 の減少は、PPSV23血清型及び非PPSV23血清型共に影響しているものの、非PPSV23血清型で顕著であることが影響している可能性が示唆された（図5 及び図6）。

主な血清型の菌株について、PspA clade分布の関係を解析したところ、血清型3、10A、11A/E、15A、19A、22Fなどでは、特定のcladeに偏りを認めた。一方で、近年顕著な増加を認める血清型12FのPspAは、clade 2 と 3 の二つに分かれることが明らかになった（表2）。

PspAは新規ワクチンの抗原として有望である。本研究にて、PspAの6つのcladeの中で、clade 1-4が98.8%を占めることが明らかになった。この結果は、PspAワクチンの開発において、clade 1-4をカバーすることで、大部分の肺炎球菌に有効なワクチンになることが期待されることを示唆している。そのため、将来のワクチン政策に有用な資料となるものと考えられる。

E. 結論

本研究では、2014年から2017年に成人IPD症例から分離された1,126株のPspA蛋白のclade解析を行い、clade分布の推移を調べた。2014年分離株と比較して、2017年に分離された菌株では、clade 1 及びclade 4の減少、clade 2 及びclade 3 の増加を認めた。小児での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を認めるが、PspA cladeにも大きな変化が起きていることが示唆され、今後も推移を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る。本研究にて、PspAの6つのcladeの中で、clade 1-4が98.8%を占めることが明らかになった。PspA clade 1-4をカバーする新規ワクチンを開発することで、大部分の肺炎球菌に有効なワクチンになることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinjo Y, Takatsuka S, Kitano N, Kawakubo S, Abe M, Ueno K, Miyazaki Y. Functions of CD1d-restricted invariant natural killer T cells in antimicrobial immunity and potential applications for infection control. Front Immunol, 9: 1266, 2018.

- 2) Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, Kinjo Y. Mouse LMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils. Sci Rep, 8: 17406, 2018.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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：蜂巢 友嗣（国立感染症研究所感染症疫学センター FETP）
福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）
川上 千晶（国立感染症研究所感染症疫学センター FETP）
久保田 眞由美（国立感染症研究所細菌第二部）
常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）
研究代表者：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2018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210例が報告された。このうち、NESIDに報告された184症例について詳述する。患者年齢は15-97歳と幅広く分布し、中央値が77歳であった。性比は、男性が51%であった。記載のあった180症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。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（105/173, 60.7%）。菌血症（原発巣不明）は35.3%、髄膜炎4.7%、関節炎1.8%の順に多かった。65歳以上の症例では、免疫抑制状態の有無に関わらず「菌血症を伴う肺炎」が最も多かった。患者由来184株のうち、176株（95.7%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、e型が3株、f型3株およびb型1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが48株（25.8%）を占めた。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、この菌株収取過程で様々な役割を果たしている。

2. 患者情報の解析

送付された調査票から、年齢、性別、BMI、患者背景（喫煙歴、アルコール多飲歴、季節性インフルエンザの先行感染の有無）、基礎疾患の有無とその詳細、侵襲性インフルエンザ菌感染症の病型、転帰について、解析を行った。

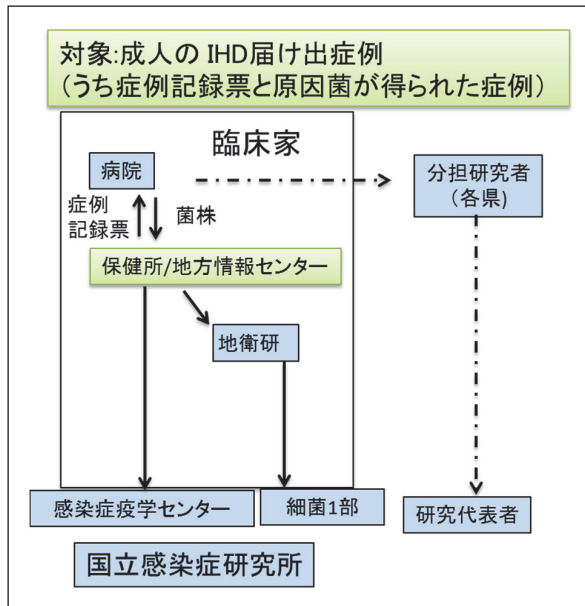


図1. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

3. 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検討

地方衛生研究所（地衛研）等から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、血清型、薬剤感受性について精査した。まず、送付菌株が真にインフルエンザ菌であるかをZhangら（2014）のPCR鑑別法²⁾を用いて検査した。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）、メロペネム（MEPM）、セフトキシム（CTX）およびセフトリアキソン（CTRX）の5薬剤について、E test（bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France）およびヘモフィリステスト寒天培地（Becton, Dickinson, Company, Franklin Lakes, NJ, USA）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子の特異配列を検出対象としたPCRを用いて確認した³⁻⁵⁾（図2）。

4. Multi locus sequence typing

184菌株のうち搬入時期の早い114分離株を対象に、*adk*、*atpG*、*frdB*、*fucK*、*mdh*、*pgi*および*recA*の7つの遺伝子の変異を指標としたmulti locus sequence typing（MLST）による型別を実施した。方法は*Haemophilus influenzae* MLST Databases（<https://pubmlst.org/hinfluenzae/>、2019年2月6日参照）に準拠した。

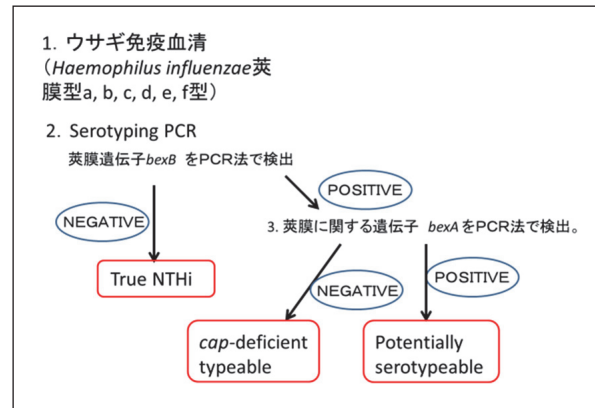


図2. 菌株の血清型決定方法

表1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴（2013年-2018年, n=184）

		症例数*1	(%)
年齢	中央値（範囲）	77歳	（範囲15-97）
	65歳以上	135	(73)
性別	男性	93	(51)
	女性	91	(49)
BMI*2	中央値（範囲）	20.1	（範囲12.8-41.9）
患者背景	喫煙歴あり（現在の喫煙含む）	55/147	(37.4)
	アルコール多飲歴あり	15/153	(9.8)
	先行するインフルエンザ感染あり	4/139	(2.9)
基礎疾患	何らかの基礎疾患あり	148/180	(82.2)
	慢性呼吸器疾患	27/164	(16.5)
	糖尿病	25/163	(15.3)
	心血管障害	21/164	(12.8)
	脳梗塞（陳旧性含む）	16/163	(9.8)
	慢性腎臓疾患	15/163	(9.2)
	慢性心疾患	14/164	(8.5)
	慢性肝臓疾患	7/163	(4.3)
	精神疾患	4/133	(3)
	その他	1/164	(0.6)

*1. 記載のあった症例を分母として集計

*2. 記載のあった170例について

*3. 免疫抑制状態ありとは、以下のいずれかに該当する症例とした

HIV感染症、治療中の固形癌・血液癌、抗がん剤治療中、放射線治療中、造血幹細胞移植、臓器移植、ステロイド治療中、免疫抑制剤治療中、生物製剤治療中、自己免疫性疾患、先天性無脾/低形成、脾臓摘出後、補体欠損症

C. 研究結果

1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像

2013年から2018年11月30日現在までに、10道県において成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は210例が報告された。そのうちNESIDに報告され、かつ調査票が送付された184例について表1に示した。

184症例の年齢分布は、中央値77（範囲：15-97）歳であり、65歳以上がこのうち73%を占めた。性別は、男性が51%だった。データ記載のある180症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。免疫抑制状態の内訳として、悪性腫瘍が12%、ステロイド・免疫抑制剤・生物製剤の治療中11%、自己免疫疾患6.1%の順に多かった（表2）。

病型別では、菌血症を伴う肺炎が60.7%と過半数を占め、菌血症（原発巣不明）は35.3%、髄膜炎4.7%、関節炎1.8%の順に多かった。65歳未満

の症例では、「菌血症（原発巣不明）」と「菌血症を伴う肺炎」の比較において前者がやや多かったが、65歳以上の症例では、免疫抑制状態の有無に関わらず「菌血症を伴う肺炎」が最も多かった（表3）。

入院を要した症例は全体の89.8%で、死亡例は転帰が報告された症例のうち65歳未満では5%であったが、65歳以上の死亡例は転帰が報告された症例のうち20.5%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

184株のすべてがインフルエンザ菌であることを確認した。そのうち、176株（95.6%）が爽膜型別用免疫血清で特異的凝集を示さず、また、PCR法によっても特異的バンドは認められなかったので non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した（図2）。また、e型を3株、f型を3株およびb型を各1株認めた。

3. 薬剤感受性試験

ABPC、ABPC/SBT、MEPM、CTX、CTRXの5薬剤の薬剤感受性試験結果は、分離菌株の比較的多くがアンピシリン（64/184、34.8%）に耐性を示した。 β -lactamase産生株は16株であった。 β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNA) は48株（25.8%）であった。CTXおよびCTRXに関しては、耐性を示した菌株はなかった。

4. Multi locus sequence typing

図3に示すように、特定のST型の菌株が一部の地域のみから多数分離されるような現象は認められなかった。また、従来指摘されるように、NTHiは、f型、e型およびb型から独立した遺伝子型を示した。

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5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

表2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴（2013年4月-2018年12月、n=184）

	症例数 ^{*1}	(%)
免疫抑制状態		
免疫抑制状態あり ^{*2}	55/179	(30.7)
悪性腫瘍（既往を除く）	22/178	(12.4)
ステロイド/免疫抑制剤/生物製剤治療中	18/164	(11)
自己免疫疾患あり	10/163	(6.1)
造血幹細胞移植/臓器移植歴あり	3/179	(1.7)
その他	8/115	(7)
診断名		
菌血症を伴う肺炎	105/173	(60.7)
菌血症	61/173	(35.3)
髄膜炎	8/172	(4.7)
関節炎	3/171	(1.8)
その他	23/171	(13.5)
転帰		
入院（入院中含む）	149/166	(89.8)
死亡	30/146	(20.5)

*1. 記載のあった症例を分母として集計

表3. 年齢群別・免疫抑制状態の有無による病型診断の内訳（2013-2018年、診断名の記載のある症例で集計、n=169）

*診断名と免疫状態の記載のある症例で集計

	15-64歳		65歳以上	
免疫抑制状態	あり	なし	あり	なし
症例数	13	31	38	87
菌血症を伴う肺炎	5	8	25	64
菌血症（原発巣不明）	6	20	13	21
髄膜炎	3	2	1	2
関節炎	0	1	2	0
その他	0	14	0	8
調査票記入時点の死亡	0	2	4	21

*髄膜炎（菌血症を伴う）+気管支炎の合併 1例あり（再掲）

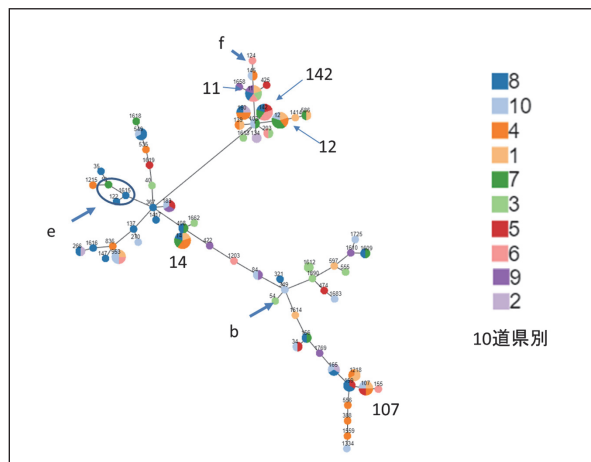


図3. インフルエンザ菌（114株）のmulti locus sequence typing結果（66型）。患者所在地（10道県）別では、特定のSTに集積が認められる道県別菌株もなく、同一STであっても比較的広範な地理的広がりがみられる。血清型b, e, f以外はすべて型別不能株であった。

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、5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。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)}、成人においても薬剤耐性に対する監視体制を強化する必要があると思われる。

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. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許所得：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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Shuel M, Hoang L, Law DK, Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non: Hib and non-typable strains causing disease in children and adults. *Int J Infect Dis*. 2011; 15 (3) : e167-173.
- 6) Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE, Fisman DN. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenza* 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, Karlowicz J, Tsang RS. Characterization of non-typable *Haemophilus influenza* 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 anti-
microbial resistance in bacterial respiratory
pathogens isolated from Japanese children.
Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2007:
13 (6) : 7.

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：松本 かおる（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

加賀 優子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下、Streptococcal toxic shock syndrome, STSS）について、感染症発生動向調査における2006年～2018年のSTSSのデータを抽出し、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。

本研究班では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し記述した。2016年9月～2018年12月の期間に93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysagalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。基礎疾患を有する症例は、*S. pyogenes*（77%）、*S. agalactiae*（100%）、SDSE（92%）と全てで多かった。推定侵入門戸が判明した34症例（41%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）で多かったが、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。引き続きSTSS症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

STSSは、感染症法の5類感染症全数報告対象疾患である。近年、STSSの報告数が増加しており、社会的な関心が高まっている。しかし、現在のところ、STSSの臨床疫学研究は国内外を含めて少数であり、増加の原因やSTSS発症に関するリスク因子については情報が少ない。本研究では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し、原因菌の侵入門戸及びSTSS発症に関するリスク因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 日本におけるSTSSの発生動向

感染症発生動向調査における2006年～2018年のSTSSのデータを抽出した。報告数の推移、年齢の疫学情報、血清群別報告数等、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。

B-2. 本研究班における研究デザイン

研究デザインは前向き観察研究とする。今まで侵襲性肺炎球菌感染症及び侵襲性インフルエンザ菌感染症の研究で構築したスキームを利用し、国内10道県（北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）を対象とした。国立感染症研究所倫理審査委員会承認を得た2016年9月14日以降に診断され、感染症発生動向調査に報告されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、症例記録票と原因菌株を研究分担者、自治体及び衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスセンターを経由して収集できた症例を登録した。症例記録票では溶連菌の感染経路やリスク因子、臨床像、臨床情報を収集した。

C. 研究結果

C-1. 感染症発生動向調査における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発生動向

感染症発生動向調査においてSTSSは2006年4月1日より全ての β 溶血性レンサ球菌が報告対象となった。2006年4月～2018年1月11日現在のSTSSの年別報告数の推移を図1に示す。2018年は693例（暫定値）のSTSS症例が報告された。2013年以降、年々増加傾向にあり、暫定値ではあるが、2018年は過去最多の報告数であった。血清群別に報告数を見てみると、本邦ではGASによるSTSSが最多である。近年、GGGによるSTSSが増加傾向にある点は特筆すべき点である。年齢階級別にみると（図2）、GASの年齢中央値は65歳（範囲0-105歳）、GGGの年齢中央値78歳（範囲0-106歳）であった。

2017年までは、NESIDおよび調査票について、血清群毎の解析を行ってきた。しかし、血清群毎の解析では、SDSEがA群、C群及びG群の3群に分類されるように、同一菌が異なる血清群に分類される可能性があった。このため、2018年の調査票解析では、血清群別ではなく、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEの3菌種によるSTSSについて検討した。

本研究班では、2016年9月～2018年12月の期間で、93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。以下に示す割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した。

STSS症例調査票の属性や臨床的特徴をまとめた（表1）。データに基づく致命率は48%であった。また、菌名の内訳は、*S. pyogenes* 32/77例（42%）、*S. agalactiae* 6/77例（8%）、SDSE 39/77例（51%）、不明6例であった。基礎疾患を有している患者は72/82例（88%）であった。臨床症状は皮膚軟部組織系57/82例（70%）が最多であり、次いで感染臓器不明の菌血症19/82例（23%）、呼吸器系14/82例（17%）で報告が多かった。

推定侵入門戸については、全体で不明48/82例（59%）、未記載1例、記載あり34/82例（41%）

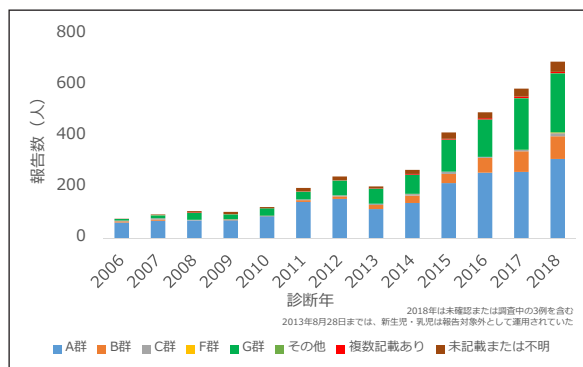


図1. STSS：年別血清群別報告数の推移（2006年4月～2018年12月、n=3,599、2018年1月11日現在）

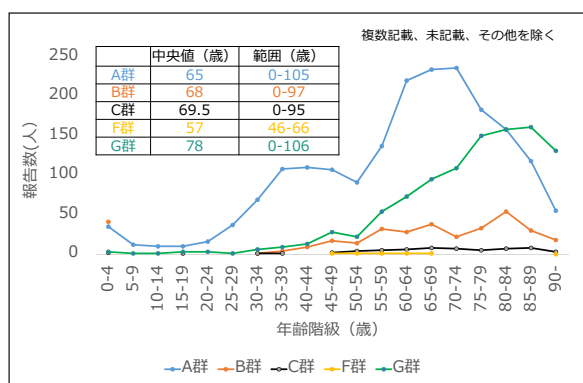


図2. STSS：年齢階級別血清群別分布状況（2006年4月～2018年12月、n=3,373、2018年1月11日現在）

のうち、皮膚25/34例（74%）と最多であった（表2）。同様に菌名毎でも、推定侵入門戸は不明の割合が最も高く、推定侵入門戸の記載がある症例の内訳では、皮膚が*S. pyogenes* 8/11例（73%）、SDSE 15/17例（88%）と多かったが、*S. agalactiae*の皮膚の報告はなかった。

菌種毎のSTSS患者の疫学情報についてまとめた（表3）。年齢中央値は*S. pyogenes* 63.5歳（範囲29-91歳）、*S. agalactiae* 83.5歳（範囲69-87歳）、SDSE 81歳（42-97歳）で*S. pyogenes*の年齢が最も低かった。入院前のADLが自立している症例は、*S. pyogenes* 27/31例（87%）、*S. agalactiae* 2/6例（33%）、SDSE 23/39例（59%）であった。基礎疾患ありは、*S. pyogenes* 24/31例（77%）、*S. agalactiae* 6/6例（100%）、SDSE 35/38例（92%）であり、全ての菌種で割合は高かった。転帰死亡については、*S. pyogenes* 12/24例（50%）、*S. agalactiae* 1/3例（33%）、SDSE 24/32例（75%）であった。ICU管理ありは、*S. pyogenes* 21/31例（68%）、*S. agalactiae* 5/5例（100%）、SDSE 20/38例（53%）であった。

尚、2006年4月～2018年12月のNESIDにおけ

表 1. STSS の属性 (n=83、2016年35週～2018年52週)

基本情報	人数 (%)	臨床症状	人数 (%)
死亡	40/83 (48)	呼吸器系	14/82 (17)
男性	43/83 (52)	子宮内感染かつ骨髄内炎症性疾患 かつ産褥期菌血症	1/82 (1)
	中央値 (範囲)	皮膚軟部組織系 ³⁾	57/82 (70)
年齢 (歳)	76 (29-97)	化膿性関節炎	3/82 (4)
BMI ¹⁾	22 (13-44)	髄膜炎	3/82 (4)
菌名	人数 (%)	深頸部及び縦隔膿瘍	2/82 (2)
<i>S. pyogenes</i>	32/77 (42)	感染性心内膜炎	1/82 (1)
<i>S. agalactiae</i>	6/77 (8)	腹膜炎かつ腹腔内膿瘍	1/82 (1)
SDSE	39/77 (51)	感染臓器不明の菌血症	19/82 (23)
不明	6	その他	9/82 (11)
基礎疾患	人数 (%)	記載なし	1
あり	72/82 (88)	致死率 48%	
なし	10/82 (12)	割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した	
不明	1		

る STSS の報告数は 2018 年 1 月 1 日現在で 3,599 例 (暫定値) であったが、このうち疾病共通備考に菌種の記載があるもの 176 例、その他に菌種の記載があるもの 3 例、計 179 例 (重複なし) であり、記入率 179/3,599 (5.0%) であった。

D. 考察と結論

本研究班の調査票における登録症例全体の致死率は 48% と高かった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes* (63.5 歳) が、*S. agalactiae* (83.5 歳) あるいは SDSE (81 歳) より低かった。また、致死率は *S. pyogenes*、SDSE で 50%、75% と高く、STSS の中でも菌種によって病態生理が異なる可能性が示唆された。また、*S. pyogenes*、SDSE では症例の大半が侵入門戸は皮膚であった。未だ解析症例数が少ないため、引き続き STSS 症例の蓄積が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 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

表 2. STSS の推定侵入門戸 (n=83、2016年35週～2018年52週)

推定侵入門戸	人 (%)	割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した	
不明	48/82 (59)		
未記載	1		
記載あり	34/82 (41)		
皮膚	25/34 (74)		
呼吸器	5/34 (15)		
その他	4/34 (12)		
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	SDSE
症例数	n=32 (%)	n=6 (%)	n=39 (%)
推定侵入門戸 不明	20/31 (65)	4/6 (67)	22/39 (56)
推定侵入門戸 未記載	1	-	-
推定侵入門戸 記載あり	11/31 (35)	2/6 (33)	17/39 (44)
皮膚	8/11 (73)	-	15/17 (88)
呼吸器	2/11 (18)	1/2 (50)	1/17 (6)
その他	1/11 (9)	1/2 (50)	1/17 (6)

表 3. STSS の疫学情報 (n=83、2016年35週～2018年52週)

溶連菌菌種	<i>S. pyogenes</i> n=32 (%)	<i>S. agalactiae</i> n=6 (%)	SDSE n=39 (%)
男	18/32 (56)	4/6 (67)	19/39 (49)
年齢	範囲：29-91 中央値：63.5	範囲：69-87 中央値：83.5	範囲：42-97 中央値：81
BMI 範囲 (中央値)	範囲：16-44 中央値：22	範囲：17-30 中央値：23	範囲：16-31 中央値：23
BMI 18 未満	3/28 (11)	1/6 (17)	3/34 (9)
入院前の ADL_自立	27/31 (87)	2/6 (33)	23/39 (59)
15 歳以下の小児との同居あり	5/25 (20)	0/6 (0)	2/29 (7)
基礎疾患あり	24/31 (77)	6/6 (100)	35/38 (92)
感染臓器不明の菌血症あり	3/31* (10)	2/6 (33)	11/39 (28)
転帰_死亡	12/24 (50)	1/3 (33)	24/32 (75)
ICU 管理あり ⁴⁾	21/31 (68)	5/5 (100)	20/38 (53)

割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した (* 臨床症状未記載の 1 例を除く)

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来G群レンサ球菌の細菌学的検討

研究代表者：池辺 忠義（国立感染症研究所細菌第一部）

研究要旨 劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、発病からの病状の進行が急激かつ劇的で、死に至る可能性の高いことが知られている。その主な原因菌は、 β 溶血性レンサ球菌である。近年、 β 溶血性レンサ球菌のうち、G群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告数が増加している。本研究では、10道県におけるG群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の *emm* 型および薬剤感受性試験を行った。10道県で76症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたG群レンサ球菌が収集された。一部の地域間で *emm* 型の違いは見られた。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株がそれぞれ20株、105株みられた。これら耐性株は、*ermA* あるいは *ermB* 遺伝子のいずれかを保有しており、*emm* 型は様々であった。

A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、発病からの病状の進行が急激かつ劇的で、死に至る可能性の高いことが知られている。その主な原因菌は、 β 溶血性レンサ球菌であり、小児に咽頭炎などを引き起こすありふれた病原体である。近年、 β 溶血性レンサ球菌のうち、特にG群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告数が増加している。しかしながら、近年どのような菌種でどのような型が流行しているか、また薬剤耐性株が流行しているのか明らかでない。そこで、本研究では、10道県におけるG群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症に注目し、劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の *emm* 遺伝子型を決定すること、および、7 薬剤に対する薬剤感受性試験を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 生物材料と培養方法

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株は、10道県より集められた。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準は、Working Group on Severe Streptococcal Infections (1993) Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 269: 390-391.に基づいて定められた感染

症法の診断基準に従った。G群レンサ球菌の生育には、固形培地としてコロニビア5%羊血液寒天培地（Becton Dickinson）を使用した。薬剤感受性試験に用いる液体培地として、ヘモサプリメント（栄研化学）を含むミュラーヒントンブイオン液体培地（栄研化学）を使用した。

2. ゲノムDNAの調製

血液寒天培地に塗抹した菌を90 μ LのTE（pH8.0）に懸たく後、mutanolysin（Sigma）を添加し、37℃で1時間処理した後、DNA精製キットを用いて精製した。

3. 塩基配列の決定

Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer、あるいは、ABI 3500 Genetic Analyzerを用いて、塩基配列を決定した。

4. *emm* 遺伝子型別

アメリカCDCのホームページの方法に従い、primer 1（TATT（C/G）GCTTAGAAAATTAA）、primer 2（GCAAGTTCTTCAGCTTGTTT）を用いて、PCRにより *emm* 遺伝子を増幅する。得られたPCR産物をHigh Pure PCR Product purification kit（Roche）を用いて精製し、*emm* seq2（TATTCGCTTAGAAAATTAA AACAGG）プライマーを用いてシーケンス反応を行い、sephadex G-50を用いて精製後、塩基配

列を決定した。決定した塩基配列をBlast-*emm* 検索サイト (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>) に必要事項を入力後送信し、*emm* 遺伝子型を決定した。

5. 薬剤感受性試験

分離株の薬剤感受性試験は、ペニシリンG、アンピシリン、セフトキシム、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リネゾリド6 薬剤について、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) により推奨されている微量液体希釈法で測定した。各薬剤の耐性のブレイクポイントはCSLIの基準に従い、判定した。

6. 薬剤耐性遺伝子の検出

エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株が保有する各耐性遺伝子 (*mefA/E*、*ermA*、*ermB*) 遺伝子の検出は、De Azavedoら、および、Sutcliffeらの論文に記載されたプライマーを用いてPCRを行い、電気泳動後各薬剤耐性遺伝子の有無を決定した。

(倫理面への配慮)

Helsinki宣言に法り、患者の尊厳を守り、症例記録票では患者氏名は連結可能匿名化するため、プライバシーは保護される。患者情報については診療録から匿名化して情報を抽出し、解析および発表において個々の患者が同定されることはなため、患者に対する不利益は無い。また、インフォームドコンセントの必要性は該当しない。

C. 研究結果

1. 10道県から分離された劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の群別、G群レンサ球菌の菌種

10道県から劇症型溶血性レンサ球菌感染症の患者由来株184株の溶血性レンサ球菌を収集した。道県別では、北海道30株、山形県3株、宮城県12株、新潟県27株、三重県20株、奈良県17株、高知県10株、福岡県44株、鹿児島県4株、沖縄県17株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが82株、G群レンサ球菌によるものが76株、B群レンサ球菌によるものが23株であった(表1)。

G群レンサ球菌の菌種は、76株株中75株が*Streptococcus dysgalactiae* subspieces *equisimilis*であり、1株が*S. anginosus*であった。

表 1. 2016-2018年に10道県で分離された劇症型レンサ球菌感染症患者分離株

	A 群	B 群	C 群	G 群	計
北海道	17	4	0	9	30
山形県	1	0	1	1	3
宮城県	8	0	0	4	12
新潟県	11	3	1	12	27
三重県	11	2	0	7	20
奈良県	3	2	0	12	17
高知県	4	3	0	3	10
福岡県	16	7	0	21	44
鹿児島県	2	0	0	2	4
沖縄県	9	2	1	5	17
計	82	23	3	76	184

2. G群レンサ球菌の*emm*型

Streptococcus dysgalactiae subspieces *equisimilis*として同定された75株について*emm*型を決定した。その結果、*stG6792*が32株、*stG485*型が12株、*stG245*が7株であった(図1)。

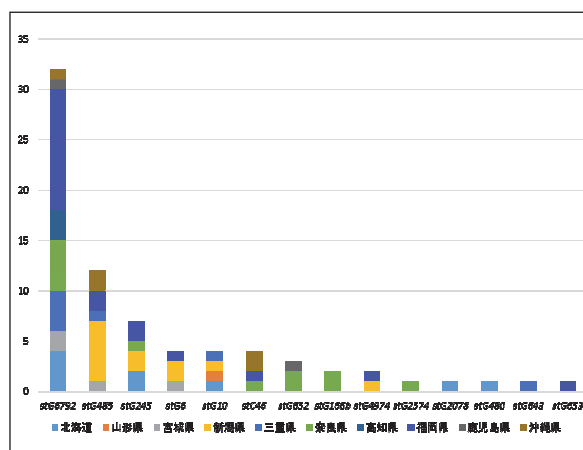


図 1. 2016-2018年に分離された STSS 由来 G 群レンサ球菌の*emm* 遺伝子型

3. G群レンサ球菌の薬剤感受性試験

Streptococcus dysgalactiae subspieces *equisimilis*であった75株について薬剤感受性試験を行った。調べた薬剤は、ペニシリンG、アンピシリン、セフトキシム、エリスロマイシン、ク

リンダマイシン、シプロフロキサシン、リネゾリドである。薬剤感受性試験を行った結果、ペニシリンG、アンピシリン、セフトキシム、シプロフロキサシン、リネゾリドについてはすべての株で感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシンについては、それぞれ20株、10株で耐性であった。クリンダマイシン耐性株10株は、すべてエリスロマイシン耐性であった。

クリンダマイシン耐性株10株の耐性遺伝子の保有をPCR法により調べた結果、5株が*ermA*遺伝子を、5株が*ermB*遺伝子を保有していた。*ermB*遺伝子を保有していた5株の*emm*型は、すべて*stG245*型であった。一方、*ermA*遺伝子を保有していた5株の*emm*型は、*stG485*（3株）、*stG6792*（1株）、*stG4974*（1株）であり、様々であった。

D. 考察

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来のG群レンサ球菌は*stG6792*型が32株と多かった。また、それぞれの*emm*型について道県別にみると、北海道、奈良県、福岡県は*stG6792*型が多く分離されていたが、新潟県において*stG6792*型は分離されておらず、*stG485*型が約50%分離されていた。このことから、一部の株については、特定の遺伝子型が特定の県で増えていることが示唆された。

薬剤感受性試験を行った結果、クリンダマイシンに対し、10株で耐性を示した。薬剤耐性遺伝子として5株が*ermA*遺伝子を、5株が*ermB*遺伝子を保有していた。クリンダマイシンは、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の治療に推奨されていることから、今後クリンダマイシン耐性株の動向を注視する必要がある。

E. 結論

- ・ 10道県で76症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたG群レンサ球菌が収集された。
- ・ 地域間で一部の*emm*型で違いが見られた。
- ・ すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。
- ・ エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株がみられた。

・ 耐性株の*emm*型は、様々であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S. Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A *Streptococcus* infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2019 in press
- 2) Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M. Streptococcal toxic shock syndrome caused by β -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases. J Infect Chemother. 2019 in press
- 3) Ikebe T, Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R, Ohya H, Suzuki M, Uchida K, Nihonmatsu H, Ohnishi M, The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Molecular characterization and antibiotic resistance of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome. J Infect Chemother. 24 (2) : 117-122 (2018) . DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2017.9.13>
- 4) Yamamura Y, Mihara Y, Nakatani K, Nishiguchi T, Ikebe T. Unexpected Ventriculitis Complication of Neonatal Meningitis Caused by *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *pasteurianus*: a Case Report. Jpn J Infect Dis. 71 (1): 68-71 (2018).
- 5) Ikebe T, Matsumura T, Nihonmatsu H, Ohya H, Okuno R, Mitsui C, Kawahara R, Kameyama M, Sasaki M, Shimada N, Ato M, Ohnishi M. Spontaneous mutations in *Streptococcus pyogenes* isolates from streptococcal toxic shock syndrome patients

play roles in virulence. Sci Rep 6: 28761 (2016) . doi:10.1038/srep28761

2. 学会発表

- 1) 池辺忠義. 連鎖球菌感染症の疫学（シンポジウム：食品媒介連鎖球菌感染症の疫学・食品微生物学・病原機構）. 第39回日本食品微生物学会学術総会, 大阪, 2018年9月27-28日.
- 2) 池辺忠義. 劇症型溶血性レンサ球菌について. 2018年東海北陸ブロック地域レファレンスセンター連絡会議, 愛知, 2018年11月16日.
- 3) 渡辺美絵, 池辺忠義, 岡村暢大. 劇的な経過を辿ったG群溶血性連鎖球菌感染症の一例. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 鹿児島, 2018年11月16-18日.
- 4) 木村 浩, 岡田和弘, 中野晃子, 屋敷尚司, 近澤博夫, 池辺忠義. Lancefield群別でA群に凝集した*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の1例. 第91回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2017年4月6-8日.
- 5) 松村隆之, 池辺忠義, 大西 真, 阿戸 学. IL-6-deficient immature myeloid cells have no protective function against *Streptococcus* infection. 第90回日本細菌学会総会, 仙台, 2017年3月19-21日.

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

成人の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学研究

研究分担者：神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

齊藤 剛仁（国立感染症研究所感染症疫学センター）

高橋 英之（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）

蜂巢 友嗣（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

金井 瑞恵（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

新橋 玲子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

加賀 優子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

土井 育子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

研究要旨 感染症発生動向調査（NESID）において5類疾患である侵襲性髄膜炎菌感染症は重症度が高く、患者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要がある。その際に収集された患者情報などはNESID届出時に求められる項目以上に収集されており、そこには国内の侵襲性髄膜炎菌感染症対策に有益な情報が含まれていると考えられる。2015年5月よりわが国でも髄膜炎菌ワクチン（MCV4）が接種可能となり、国内における正確な疾病負荷やハイリスク群の特定は、ワクチンを有効に活用し、重症患者を未然に防ぐ公衆衛生対応においても貴重な情報となる。本研究は現行の侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスを情報収集、検体確保の両面で強化することを目的とした。

A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は重症度が高く、患者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要があることから、2015年5月より患者を診断した医師は患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された。また、2016年11月にはIMDの届出基準が変更され、血液と髄液のみならず、その他の無菌部位についても検査材料として含まれることとなり、より一層IMDの正確な患者数を把握する体制が整った。

NESIDへのIMD報告例は年間約40例で罹患率は0.028/10万人・年（National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y,

Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. Vaccine. 2016 Jul 25; 34 (34) : 4068-71）と諸外国と比較しかなり少ない。また疫学も異なる（諸外国は小児が多いがわが国は成人例が多い）が、高校の寮で発生した髄膜炎菌によるIMDアウトブレイク事例（病原微生物検出情報. IASR 32: 298-299, 2011）や、国内で開催された国際イベントが原因で複数のIMD患者が発生する事例（IASR Vol. 36 p. 178-179: 2015年9月号）等が報告されており、決してIMDは軽んじられる疾病ではない。

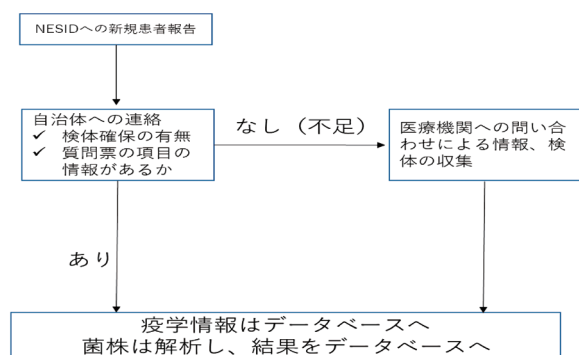
本研究の目的は、NESIDで報告された症例について自治体の積極的疫学調査で収集した情報を追加収集し、正確なIMDの疫学、分離株の血清群の分布を明らかにし、ワクチンの効果判定のために有用なエビデンスを構築することにある。

さらに、わが国のIMDのハイリスク群、リスク因子などを特定し、2015年より販売開始となった髄膜炎菌ワクチン接種推奨者を決定することにある。

B. 研究方法

全国からNESIDに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症について、以下のスキームで患者の情報収集、並びに検体の確保を行う。

NESIDへの患者報告がトリガーとなり、報告のあった自治体へ感染症法第15条に基づく積極的疫学調査の一環としてのさらなる情報収集や病原菌の分析を実施するのを確認する。本疾患の重症度及び公衆衛生上の重要性から多くの自



治体が追加調査を予定すると考えられることから、自治体からの本調査に関する合意が得られた場合、検体確保ならびにNESIDに報告した以外の情報で、質問票（添付）の項目に関して情報を収集しているか確認を行った。質問票の項目は以下の通りである。なお、収集したデータはエクセルで作成するデータベースに登録する。また、確保した菌株は国立感染症研究所細菌第一部に郵送していただき血清群、遺伝子解析等を実施、結果を疫学データベースに追記する。なお、検体分与への協力の呼びかけ、並びに国立感染症研究所細菌第一部への郵送は通常の感染症発生動向調査業務でも実施している流れを踏襲している。

a. 臨床所見：

- ・髄膜炎例：頭痛、発熱、髄膜刺激症状の他、痙攣、意識障害
- ・敗血症例：発熱、悪寒、虚脱
- ・重症化例：紫斑の出現、ショック並びにDIC（Waterhouse-Friedrichsen症候群）
- ・その他、点状出血を眼球結膜や口腔粘膜、皮

膚に認める、出血斑を体幹や下肢に認める、関節炎、肺炎

b. 検査：

- ・分離・同定による病原体の検出
- ・PCR法による病原体の遺伝子の検出
- ・検体は血液、髄液、並びに通常無菌の部位（関節液など）から採取されたものとする

疫学情報、並びに検体の確保が不明な場合、自治体の了承のもと、患者を診断、加療を行った医療機関の担当医へコンタクトを行う（自治体と話し合いにより自治体の方にまずコンタクトを取っていただくこともありうる）。担当医の了承が得られれば、質問票について該当患者の情報収集、並びに検体の提供を依頼する。得られた情報、菌株情報はデータベースに登録する。これまでのNESIDにおける侵襲性髄膜炎菌感染症の報告では、約9割が15歳以上の症例であることも踏まえ、本調査の対象は全国の自治体から報告があった15歳以上の侵襲性髄膜炎菌感染症の症例としたが、HibやPCVワクチンが導入された諸外国では相対的に小児、特に乳児の侵襲性髄膜炎菌感染症が多く報告されていることから、今後小児も調査対象に含める報告で検討することとした。

平成28年度はサーベイランス体制の構築の準備を行った。倫理審査や各自治体への説明などを行った。平成29、30年度は報告された情報を記述した。

（倫理面への配慮）

NESIDで報告を求められていない情報も収集することから国立感染症研究所倫理委員会に本研究に関して倫理申請を行い承認された（国立感染症研究所倫理審査第732号）

C. 研究結果

2016年度に作成した調査票（添付）を用いて、2017年1月1日～2018年12月31日までの2年間にNESIDへの届出があったIMDは67例に対して調査票を管轄自治体に送った。そのうち有効な回答が得られた症例は47例（回収率70.1%）であった。

図1は調査票による詳細な患者の情報を得られた47症例について性別と年齢分布、転帰を表わしている。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。

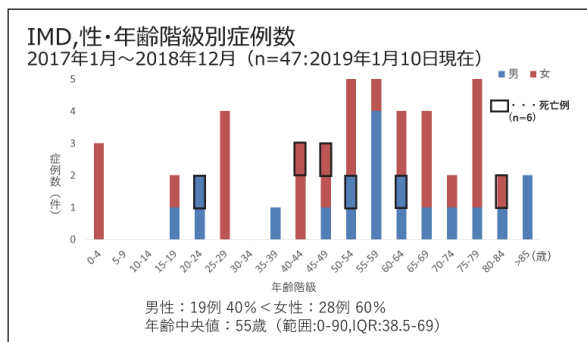


図 1. 性別・年齢階級別報告数2017年1月～2018年12月31日：
n=47：2019年1月8日現在回収済調査票

これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日(範囲:1日～48日)であった。合併症については、NESIDの情報に加え肝障害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症は4例(左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、膝関節炎、脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺)の情報が得られた。

また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一カ月前にマスギャザリング*への参加者が6名おり、また15名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。基礎疾患を有する人が17名いた。

血清型については約半数がY群であった(図2)。次いでB群、C群、W群となっている。

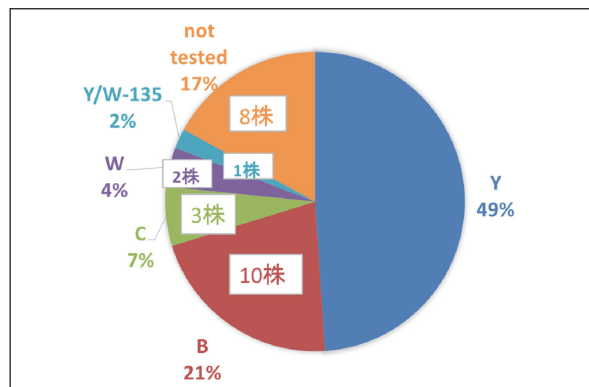


図 2. 血清群別症例数 2017年1月～2018年12月診断、
n=47※：2019年1月8日現在

なお、対応について、通常IMD発症者の濃厚接触者に対して抗菌薬の予防内服が行われるのが常套手段であるが、25%の症例において予防内服が行われていない実態が明らかになった。

D. 考察

2016年1年間で準備を進め、2017年1月1日から2年間のIMD強化サーベイランスを実施した。

NESIDの情報に加え、追加調査で合併症や最終的な転帰、リスク因子などの情報を収集した。その結果IMD患者の入院は約2週間、合併症や後遺症を併発する例が少なからずあり、一般的に報告されている人が多く集まる場所での感染の可能性を疑わせる症例も散見された。また基礎疾患を有する人も報告されていたが、外国でハイリスクとされるMSMについて報告は認めなかった。

血清型については報告を受けた47例のうち39例について検査が実施され、現在国内で接種できるワクチンで予防ができないB群髄膜炎菌によるIMDは10例(21%)であった。今後国内ではIMDのリスクと考えられている大きなマスギャザリングイベントの開催予定が目白押しである。国内のIMDサーベイランスを継続し、それらのイベントによる影響がないか、またハイリスク者へのワクチン接種の推奨に必要な国内のデータがそろいつつあると考えられる。

本研究で患者及び原因菌のサーベイランスを強化し、得られたデータを解析することで、諸外国とは異なる日本の髄膜炎菌感染症の特徴や疫学を明確にし、リスク因子やハイリスク群を特定することで、接種推奨者がはっきりしていない髄膜炎菌ワクチンの有効な活用に向けた推奨を行うことが可能であることを今回の結果は示している。一方で全例の報告を得られたわけではなく、総数も少ないため引き続き調査票及び菌株の回収を続けて解析していく必要がある。

【謝辞】

発生動向調査・検査・対応に関係された各自治体の保健所、衛生研究所等の関係者の皆様、関係医療機関の皆様へ感染症発生動向調査及び研究班の活動へのご協力に感謝いたします。

E. 結論

侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス強化の基盤を構築し、実際に1年間運営した。この強化サーベイランスにより国内の侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクファクターなどが判明し、最もリスクが高くワクチン接種によりメリットが見込める人や集団に髄膜炎菌ワクチンが推奨できるように引き続きサーベイランスを実施する。

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

侵襲性髄膜炎菌感染症調査票			
首名部分は退院後に問い合わせのうえにしてください			
※保護所記入欄		記入日 年 月 日	
発生病内調査ID*		報告医師の氏名*	
報告医療機関名*			
患者情報			
性別	☐ 男 ☐ 女	身長（cm）	（cm）
職業		体重（kg）	（kg）
診断時の年齢	歳 ヶ月	発症日	年 月 日
疑われる感染源（内容）	☐ あり ☐ なし ☐ 不明（ありの場合→） ☐ 家族 ☐ 友人 ☐ 同僚 ☐ その他（）		
髄膜炎菌ワクチン（MCV4）接種歴	☐ あり ☐ なし ☐ 不明（ありの場合→）接種日： 年 月 日		
臨床経過			
入院の有無	☐ あり ☐ なし	集中治療室（ICU）管理	☐ あり ☐ なし
転帰	☐ 軽快 ☐ 発症30日以内の死亡 ☐ 不明	合併症（内容） *髄膜炎菌感染症を原因とした	☐ あり（） ☐ なし（）
入院日数（入院の場合）	日間	後遺症（内容） *髄膜炎菌感染症を原因とした	☐ あり（） ☐ なし（）
内型（「菌型」*必須）	☐ 髄膜炎菌 ☐ 髄膜炎菌 ☐ 髄膜炎菌と髄膜炎菌の併発		
その他の菌糸像（選択可）	☐ 咽頭炎 ☐ 肺炎 ☐ 関節炎 ☐ 結膜炎 ☐ 紫斑 ☐ その他（）		
リスク要因			
発症時の喫煙歴	☐ あり ☐ なし ☐ 不明	アルコール多飲	☐ あり ☐ なし ☐ 不明
喫煙量	*口当たり_____本 _____年	喫煙量	☐ ビール ☐ 日本酒 ☐ ウイスキー ☐ 焼酎 *口当たり_____ml
生活形態	☐ 一人暮らし ☐ 家族と同居 ☐ 寮・福祉施設等で集団生活	発症前・発症日以内の海外渡航歴（国名）	☐ あり（） ☐ なし ☐ 不明
発症前・発症日以内のマスギャザリング参加（イベント名）	☐ あり（） ☐ なし ☐ 不明	MSM *男性の場合	☐ あり ☐ なし ☐ 不明
基礎疾患			
基礎疾患の内容 *後遺症含む	☐ 糖尿病 ☐ 脳梗塞 ☐ 慢性腎臓病 ☐ 透析治療中 ☐ 慢性肝臓病（肝硬変含む） ☐ 慢性呼吸器疾患 ☐ 気管支喘息 ☐ COPD ☐ 間質性肺炎 ☐ 肺良性結核 ☐ 慢性心疾患 ☐ 心血管障害 ☐ 精神疾患 ☐ HIV感染症（AIDS） ☐ 治療中の固形癌、 ☐ 治療中の血液癌、 ☐ 抗がん剤治療中 ☐ 放射線治療中 ☐ 造血幹細胞移植 ☐ 悪性腫瘍の既往、 ☐ 臓器移植、 ☐ 自己免疫性疾患、 ☐ ステロイド治療中 ☐ 免疫抑制剤治療中 ☐ 生物製剤治療中 ☐ 認知症 ☐ 統合失調症 ☐ うつ病 ☐ 脳梗塞（脳血栓含む） ☐ 先天性無脾、低形成 ☐ 脾臓摘出後 ☐ 補体欠損症 ☐ その他（）		
その他			
発症前・発症期間の家族等の同居人における発病の発生	☐ あり（） ☐ なし ☐ 不明（ありの場合→） ☐ 呼吸器症状 ☐ 消化器症状 ☐ 発熱・頭痛・筋肉痛		
接触者における予防内服の実施	☐ あり ☐ なし ☐ 不明 → ありの場合：対象者（）		
診断方法	☐ 培養検査による髄膜炎菌検出（検体：） ☐ 遺伝子検査による髄膜炎菌遺伝子検出（検体：）		
記入上の注意			
・感染症発生動向調査の届出月経と実合できるように、届出IDを必ずご確認ください。 ・検体検査の結果につきましては、発症、発症月経にてご回答申し上げます。 ・ワクチンの接種状況が不明の場合は、本人に再度ご確認の上、ご記入ください。 ・特に肺炎球菌ワクチンの接種状況については、発生動向調査にも補足頂いた上で届出をお願い申し上げます。			
報告 直轄市診断結果			
※国立感染症研究所での最終結果を主治医の先生にご報告申し上げます。			

国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の 起炎菌の血清学的及び分子疫学的解析

研究分担者：高橋 英之（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）

研究要旨 日本における髄膜炎菌による感染症（侵襲性髄膜炎菌感染症）の実態に関しては不明な点が多い。本研究では10道県（北海道、宮城、山形、新潟、三重、奈良、高知、福岡、鹿児島、沖縄）のみならず全国における侵襲性髄膜炎菌感染症のサーベイランスネットワークの拡大を図り、侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌の積極的収集とその血清学的及び分子疫学的解析を試みた。

A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症は海外においてはヒト-ヒト感染による集団感染事例が多く報告され、常に公衆衛生的注視を余儀なくされている。一方で、日本においては年間40例程度の稀少感染症となっている。しかし、2011年5月に宮崎の高校生の寮で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症の集団感染事例は日本においても侵襲性髄膜炎菌感染症は楽観視出来ないということを改めて認識させる事例となり、ワクチン導入の経験もない日本において何故侵襲性髄膜炎菌感染症の症例が少ないのか、そもそも健康保菌者の髄膜炎菌保菌率はどのようになっているのかを問われる事例となった。しかし、侵襲性髄膜炎菌感染症の実態はその稀少感染症の実態ゆえに不明な点が多く、そのサーベイランスシステムも構築されてこなかった。

そこで、本研究においては国立感染症研究所感染症疫学センターの神谷元博士と共同で、感染症法で5類の全数報告となっているNESIDに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症の把握と、その原因株の収集、及びその血清学的及び分子疫学的解析を行い、侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学情報及びその原因菌の情報を統合させた侵襲性髄膜炎菌感染症のサーベイランスシステムの構築を試みた。研究分担者は主に侵襲性髄膜炎菌感染症の把握と、その原因菌の収集、及びその血清学的及び分子疫学的解析を一昨年度及び昨年度に引き続き実施した。

B. 研究方法

1) 菌株の収集

各10道県に限定せず、全国の同県衛生研究所、保健所の協力を得て菌株を血液寒天培地・常温で国立感染症研究所の方へ輸送する手配を行った。

2) 菌の生育方法

輸送された髄膜炎菌は直ちにGC寒天培地に塗布後、37℃、5% CO₂条件下で一晩培養した。蘇生培養された菌は凍結保存し、一部を解析に用いた。

3) 菌体の処理（DNA サンプルの調製）

プレート上の菌体1μl loop分を100μlのTEに懸濁した。そこからDNAの抽出はDNeasy Blood & Tissue Kit（QIAGEN）を用いて添付プロトコール通り行い、200μlのAEで溶出後、精製後A₂₆₀にて濃度測定を行ない、実験に供した。

4) 血清群型別

a) PCR 反応液の調製

以下の表に従って6本のPCR反応液を調製する。

鋳型 DNA	0.25μl	} 表 1 参照
10 x ExTaq buffer	2.5μl	
2.5mM dNTPs	2μl	
primers-1 (100μM)	0.25μl	
primers-2 (100μM)	0.25μl	
ExTaq polymerase	0.25μl	
H ₂ O	19.5μl	

表 1. 血清群型別用 PCR プライマー

同定因子	プライマー名	塩 基 配 列	長さ
<i>crgA</i> (髄膜炎菌の陽性コントロール)	<i>crgA</i> -1 <i>crgA</i> -2	5'-GCTGGCGCCGCTGGCAACAAAATTC-3' 5'-CTTCTGCAGATTGCGGCGTGCCGT-3'	25mer 24mer
血清群 A	<i>orf2</i> (A)-1 <i>orf2</i> (A)-2	5'-CGCAATAGGTGTATATATTCTTCC-3' 5'-CGTAATAGTTTCGTATGCCTTCTT-3'	24mer 24mer
血清群 B	<i>siaD</i> (B)-1 <i>siaD</i> (B)-2	5'-GGATCATTTTCAGTGTTTTCCACCA-3' 5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTAA-3'	24mer 24mer
血清群 C	<i>siaD</i> (C)-1 <i>siaD</i> (C)-2	5'-TCAAATGAGTTTGCGAATAGAAGGT-3' 5'-CAATCACGATTTGCCCAATTGAC-3'	25mer 23mer
血清群 Y	<i>siaD</i> (Y)-1 <i>siaD</i> (Y)-2	5'-CTCAAAGCGAAGGCTTTGGTTA-3' 5'-CTGAAGCGTTTTTCATTATAATTGCTAA-3'	22mer 27mer

b) PCR 反応

PCR Thermal Cycler Dice TP600 (Takara Bio) を用いて以下のプロトコールに従って PCR 反応を行った。

94℃ × 3min.	2 cycles	↓
55℃ × 30sec.		
72℃ × 20sec.		
↓	35 cycles	↓
94℃ × 40sec.		
55℃ × 30sec.		
72℃ × 20sec.		
↓	72℃ × 10min.	↓
72℃ × 10min.		

c) 結果の確認

10 μ l の 40% glycerol-dye を加えた後、その反応液 5 μ l を 2% アガロースゲル (～ 0.1 mg/ml のエチジウムブロマイドを含む) で 100V で 30 分電気泳動し、UV 照射条件下で結果を確認した。

5) 髄膜炎菌の遺伝子型同定

検査方法

a) sequence 鋳型 DNA の調製

1. 前項「髄膜炎菌の血清型同定-PCR 法-鋳型 DNA の調製」で調製した染色体 DNA を鋳型 DNA として用いて以下の表に従って 7 本の PCR 反応液を調製した。

鋳型 DNA	0.25 μ l	
10 x ExTaq buffer	2.5 μ l	
2.5mM dNTPs	2 μ l	
primers-1 (100 μ M)	0.25 μ l	
primers-2 (100 μ M)	0.25 μ l	表 2 参照
ExTaq polymerase	0.25 μ l	
H ₂ O	19.5 μ l	

表 2. 遺伝子型別用の鋳型調製 PCR プライマー

<i>abcZ</i>	P1-ATTCGTTTATGTACCGCAGG
	P2-GTTGATTTCTGCCTGTTTCGG
<i>adk</i>	P1-ATGGCAGTTTTGTGCAGTTGG
	P2-GATTTAAACAGCGATTGC
<i>aroE</i>	P1-ACGCATTTGCGCCGACATC
	P2-ATCAGGGCTTTTTTCAGGTT
<i>fumC</i>	P1-CACCGAACACGACACGATCG
	P2-ACGACCAGTTCGTCAAACCTC
<i>gdh</i>	P1-ATCAATACCGATGTGGCGCGT
	P2-GGTTTTTCATCTGCGTATAGA
<i>pdhC</i>	P1-GGTTTCCAACGTATCGGCGAC
	P2-ATCGGCTTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	P1-CTTCAAAGCCTACGACATCCG
	P2-CGGATTGCTTTCGATGACGGC

b) PCR 反応

GemeAmp PCR System 9700 (Applied Biosystem) を用いて以下のプロトコールに従って PCR 反応を行った。

ア) *abcZ*、*adk*、*fumC*、*gdh*

94℃ × 4 分	5 サイクル	↓
94℃ × 30 秒		
60℃ × 1 分		
72℃ × 1 分		
94℃ × 30 秒	5 サイクル	↓
58℃ × 1 分		
72℃ × 1 分		
94℃ × 30 秒		
56℃ × 1 分	20 サイクル	↓
72℃ × 1 分		
72℃ × 1 分		
4℃		

aroE、*pdhE*、*pgm*

94℃ × 4 分	
94℃ × 30秒	5 サイクル
70℃ × 1 分	
72℃ × 1 分	
94℃ × 30秒	5 サイクル
68℃ × 1 分	
72℃ × 1 分	
94℃ × 30秒	20 サイクル
66℃ × 1 分	
72℃ × 1 分	
4 ℃	

c) PCR 産物の精製

Fast Gene Gel / PCR Extraction Kit (日本ジェネティクス) を用いて精製し、シーケンス用の鋳型 DNA 25 μ l を調製した。

d) Sequence reaction

以下の表に従って14本のPCR反応液を調製した。

鋳型 DNA	2 μ l
primer (4 μ M)	1 μ l
(表 3 に示すプライマーに対応)	
BigDye v3.1	4 μ l
H ₂ O	4 μ l

94℃ × 4 分	
94℃ × 20秒	30 サイクル
50℃ × 30秒	
60℃ × 4 分	

反応物 (～ 10 μ l) はSephadex G50によって精製し、10 μ l のHi-Di (Applied Biosystem) を混和し、100℃で2分インキュベーション後、すぐに氷冷した。ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystem) に供して塩基配列を解読した。

e) Sequence の解析

得られたDNAの塩基配列をDNA塩基配列ソフト、GENETYX-MAC (ゼネティクス) によって塩基配列を解析し、以下の入力配列領域を用いて最終確認した。

<i>abcZ</i>	433 bp
<i>adk</i>	465 bp
<i>aroE</i>	490 bp
<i>fumC</i>	465 bp
<i>gdh</i>	501 bp
<i>pdhC</i>	480 bp
<i>pgm</i>	450 bp

さらには、Multi-locus sequence typing (MLST) を行うために英国オックスフォード大学のホームページに設置されるサイト、<http://mlst.zoo.ox.ac.uk/> にアクセスし、7つの遺伝子座についてそれぞれのalleleナンバーを同定後、別ページに再度アクセスし、それらのナンバーを入力して遺伝子型 (sequence Type: ST) を同定した。

表 3. 遺伝子型別用のシーケンス PCR プライマー

<i>abcZ</i>	P1-ATTCGTTTATGTACCGCAGG
	S2-GAGAACGAGCCGGGATAGGA
<i>adk</i>	S1-AGGCTGGCACGCCCTTGG
	S2-CAATACTTCGGCTTTCACGG
<i>aroE</i>	S1-GCGGTCAACTACGCTGATT
	S2-ATGATGTTGCCGTACACATA
<i>fumC</i>	S1-TCCGGCTTGCCGTTTGTCAG
	S2-TTGTAGGCGGTTTTGGCGAC
<i>gdh</i>	S1-GTGGCGCGTTATTTCAAAGA
	S2-CTGCCTTCAAAAATATGGCT
<i>pdhC</i>	S1-TCTACTACATCACCTGATG
	P2-ATCGGCTTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	S1-CGGCGATGCCGACCGCTTGG
	S2-GGTGATGATTTTCGGTTGCGCC

C. 研究結果

H28年4月からH31年1月までに国内で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症のうち、解析可能であった株は53株であり、それらの臨床分離株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した (表 4 ～ 6)。

まず血清学的解析からは侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌株53株のうち、Y: 34株 (64%)、B: 14株 (26%)、W: 3株 (6%)、C: 2株 (4%) であった (図 1)。

分子疫学的解析からは血清群 Y の株はST-1655 (ST-23 complex) が24株、ST-23 (ST-23 complex) が7株、あとはST-12416 (ST-23 complex)、ST-

13126 (ST-167 complex)、ST-13803 (ST-23 complex) が1株ずつ同定された(表4～6、図1)。血清群Bの株はST-2057が4株、ST-687 (ST-41/44 complex)、ST-3496 (ST-213 complex) が3株、ST-213 (ST-213 complex)、ST-154、ST-467、ST-12606 (ST-2057 complex)、ST-13100 (ST-2057 complex) が各1株ずつ同定された(表4～6、図1)。血清群Wに関しては全てST-11であり、血清群CはST-11とST-9087 (ST-11 complex) が各1株であった(表4～6、図1)。

D. 考察

髄膜炎菌に関しては2011年5月に発生した侵襲性髄膜炎菌感染症の集団感染事例を契機に日本の侵襲性髄膜炎菌感染症の実態が問われたがその詳細は不明な点が多く、その一因は侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の収集率が悪いために、侵襲性髄膜炎菌感染症の発生動向に対する詳細な細菌学的解析の欠如にあると考えられた。そのため、平成28年から30年度までの3年間、本研究班で疫学(及び臨床)情報の収集(国立感染症研究

所感染症疫学センターが担当)と同時に菌株収集も積極的に行い、侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の詳細を明らかにすることを試みた。

血清学的にはYが最も多く、続いてB、そしてW、Cが検出されるという結果が得られた。過去18年間の自主的解析結果からは過去にはB群が優勢であった傾向も認められたが(図2)、現時点においては日本国内ではY群がドミナントであることが示唆された。

さらに、分子疫学的解析からもST-23 complex(注: complexとは7つの遺伝子座の中で5つが一致し、お互いに相互関係があると考えられる集団)に包含されるST-1655、ST-23、ST-12416、ST-13803に分類される株が全体の64%程度を占めており(図1)、ST-23 complexに分類される株が日本国内のドミナント株であることが示唆された。

また、血清群Bの株に関しては過去15年間においてはST-687に分類される株が国内で主要な株と同定されてきた(結果未発表)が、本研究班における研究期間中にはST-154 complex、ST-213

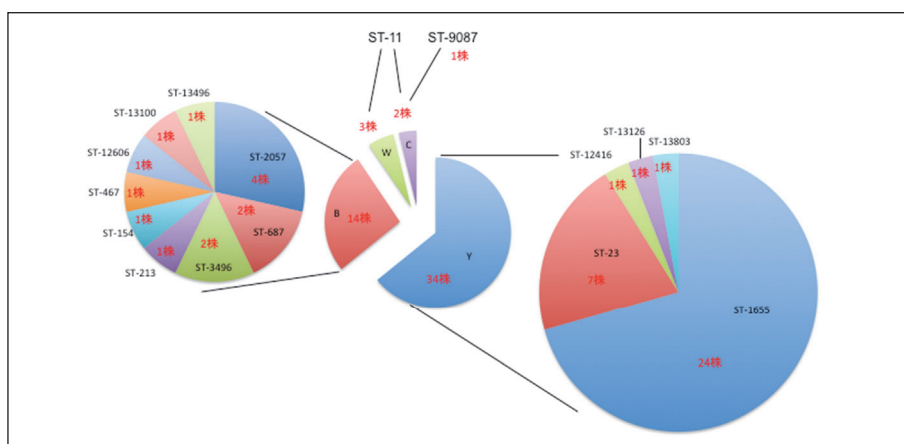


図1. H28～30年度に解析できた侵襲性髄膜炎菌感染症の国内臨床分離株内訳

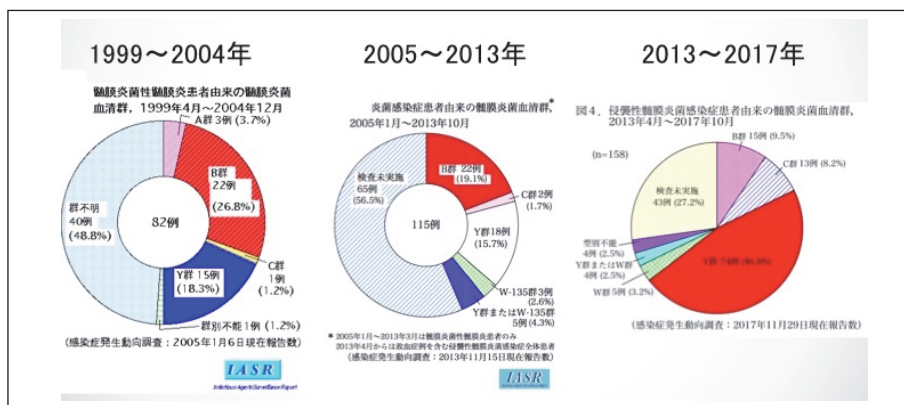


図2. 過去18年間の国内分離髄膜炎菌株の血清群の変遷

表 4. 平成28年度に解析できた侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の一覧

No.	年	月	地域	年齢（歳）	性別	症状	検体	血清群	MLST
1	2016	4	神奈川	66	男	菌血症	血液	Y	1655
2	2016	4	神奈川	78	女	菌血症	血液	Y	1655
3	2016	5	福井	58	女	髄膜炎	血液・髄液	Y	1655
4	2016	5	埼玉	25	女	菌血症	血液	Y	1655
5	2016	7	東京	27	女	髄膜炎	血液・髄液	B	687
6	2016	8	神奈川	78	女	菌血症	血液	Y	1655
7	2016	9	京都	29	女	菌血症	血液	Y	23
8	2016	9	北海道	69	男	菌血症	血液	Y	23
9	2016	9	愛知	92	女	菌血症	血液	Y	1655
10	2016	10	京都	22	男	髄膜炎	血液・髄液	Y	12416
11	2016	10	兵庫	54	男	敗血症	血液	B	2057
12	2016	11	大阪	65	女	菌血症	血液	C	9087
13	2016	12	栃木	45	男	髄膜炎	血液・髄液	Y	1655
14	2017	1	沖縄	5	男	菌血症	血液	B	12606

表 5. 平成29年度に解析できた侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の一覧

No.	年	月	地域	年齢（歳）	性別	症状	検体	血清群	MLST
15	2017	4	鹿児島	19	男	菌血症	血液	Y	1655
16	2017	4	千葉	23	男	髄膜炎	血液・髄液	Y	1655
17	2017	5	大阪	47	女	敗血症	血液	Y	23
18	2017	6	東京	27	女	髄膜炎	血液・髄液	W	11
19	2017	7	神奈川	60	女	髄膜炎	髄液	B	2057
20	2017	6	和歌山	84	女	菌血症	血液	Y	23
21	2017	7	大阪	28	女	髄膜炎	血液・髄液	B	13100
22	2017	7	神奈川	19	男	敗血症	血液	Y	23
23	2017	8	千葉	44	女	菌血症	血液	Y	13126
24	2017	8	和歌山	59	女	菌血症	血液	Y	23
25	2017	9	神奈川	52	男	菌血症	血液	Y	1655
26	2017	9	埼玉	35	男	髄膜炎	血液・髄液	B	467
27	2017	9	神奈川	35	男	髄膜炎	血液・髄液	Y	1655
28	2017	10	東京	69	男	菌血症	血液	Y	1655
29	2017	10	大阪	78	男	不明	血液	Y	1655
30	2017	12	千葉	71	男	菌血症	血液	B	3496
31	2018	1	京都	0	女	髄膜炎	血液・髄液	B	3496
32	2018	2	京都	24	男	菌血症	血液	B	2057
33	2018	1	千葉	52	女	菌血症	血液	Y	1655

表 6. 平成30年度に解析できた侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の一覧

No.	年	月	地域	年齢（歳）	性別	症状	検体	血清群	MLST
34	2018	4	東京	48	男	菌血症	血液	Y	1655
35	2018	4	山形	78	男	菌血症	血液	B	687
36	2018	4	兵庫	28	女	菌血症	血液	Y	1655
37	2018	5	愛知	69	女	菌血症	血液	Y	1655
38	2018	6	埼玉	42	女	敗血症	血液	C	11
39	2018	6	兵庫	53	男	敗血症	血液	Y	1655
40	2018	6	兵庫	75	女	菌血症	血液	Y	1655
41	2018	4	鹿児島	78	女	菌血症	血液	Y	1655
42	2018	7	愛媛	49	男	菌血症	血液	B	3496
43	2018	7	山梨	68	女	菌血症	血液	Y	13803
44	2018	9	鹿児島	16	男	菌血症	血液	Y	1655
45	2018	9	福岡	54	男	菌血症	血液	W	11
46	2018	10	沖縄	53	女	敗血症	血液	Y	1655
47	2018	11	北海道	72	女	菌血症	血液	B	213
48	2018	11	兵庫	59	男	菌血症	血液	Y	23
49	2018	12	兵庫	41	女	髄膜炎	髄液	B	2057
50	2018	12	千葉	60	男	菌血症	血液	Y	1655
51	2019	1	福岡	0	女	菌血症	血液	W	11
52	2019	1	神奈川	75	男	髄膜炎	血液	B	154
53	2019	1	広島	63	男	髄膜炎	髄液	Y	1655

complex に分類される株が同定されてきている（表 4～6、図 1）。血清群 Y の遺伝子型が大きく変化しておらず、また新しい遺伝子型（ST-12416、ST-13126、ST-13803、ST-12606、ST-13100）に分類される株も依然日本で検出され続けている

ことも考慮すると、海外からの輸入株が国内における髄膜炎菌分布に変化を与え始めている兆しを反映していると考ええるよりは日本国内での髄膜炎菌分離株の解析が不十分であり、今尚日本国内での髄膜炎菌の分布を把握しきれていない事

を反映している可能性が高い。しかし、一方で海外由来の可能性も完全に否定出来ないため、今後も引き続き国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の分子疫学的見地からの動向を監視する必要を示唆していると考えられた。

さらに、平成30年度においてはST-11に分離される血清群Cの1株と血清群Wの2株が分離された。血清群C/ST-11株は世界中でC群コンジュゲートワクチンが導入される前に流行した株で、導入後にcapsule switchingを起こした血清群W/ST-11株が世界中で伝播した経緯があり、日本でこの2種類の株が検出されることは日本でC群ワクチンが導入されていないためであると推測されると同時に、海外で発生した血清群W/ST-11株が国内で検出されるということは東京オリンピックを前に徐々に海外株が国内に入り込み始めている予兆が示唆された。

E. 結論

侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株53株の血清学的及分子疫学的解析を行ない、血清群はY、続いてB、少数のW、Cが検出され、遺伝子型はST-23 complexに分類される株が多く認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukusumi M, Kamiya H, [Takahashi H](#), Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. *Vaccine* 2016 34 (34) : 4068-71
- 2) Lee DK, Kim EJ, Kilgore P, [Takahashi H](#), Ohnishi M, Tomono J, Miyamoto S, Omagari D, Kim DW and Seki M. A Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Serogroup Identification of *Neisseria meningitidis* in Cerebrospinal Fluid. *Frontiers in Microbiology* 2016 6: 1548.
- 3) Yanagisawa T, [Takahashi H](#), Suzuki T, Masuda A, Dohmae N, Yokoyama S. *Neisseria meningitidis* Translation Elongation Factor P and Its Active-Site Arginine Residue Are Essential for Cell Viability. *Plos One* 2016 11 (2) : e0147907.
- 4) [Takahashi H](#), Haga M, Sunagawa T, Saitoh T, Kitahara T, Matsumoto S, Ohnishi M. Meningococcal carriage rates in healthy individuals in Japan determined using Loop-Mediated Isothermal Amplification and oral throat wash specimens. *J Infect Chemother.* 2016. 22 (7) : 501-504.
- 5) Kanai M, Kamiya H, Smith-Palmer A, [Takahashi H](#), Hachisu Y, Fukusumi M, et al. Meningococcal disease outbreak related to the World Scout Jamboree in Japan, 2015. *Western pacific Surveillance and Response.* 2016. 7. 3. 007, 2017.
- 6) Kevin Ma, Magnus Unemo, Samo Jeverica, Bob Kirkcaldy, [Takahashi H](#), Ohnishi M, Yonatan Grad. Genomic characterization of urethritis-associated *Neisseria meningitidis* shows that a wide range of *N. meningitidis* strains can cause urethritis. *Journal of Clinical Microbiology* 55 (12) : 3374-3383, 2017.
- 7) Sengoku T, Suzuki T, Dohmae N, Watanabe C, Honma T, Hikida Y, Yamaguchi Y, [Takahashi H](#), Yokoyama S, and Yanagisawa T. Structural mechanism of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP. *Nature Chemical Biology* 14: 368-374, 2018.
- 8) Kawasaki Y, Matsubara K, [Takahashi H](#), Morita M, Ohnishi M, Hori M, Isome K, Iwata A, Nigami H, Yamamoto G, Ohkusu K. Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* sequence type 4821: the first case in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 24: 305-308, 2018.
- 9) Mori N, Hayashi T, Nakamura H, [Takahashi H](#). Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 24: 398-400, 2018.
- 10) Kurose S, Onozawa K, Yoshikawa H, Yaita K,

Takahashi H, Shimono N, and Nagasaki Y. Invasive Meningococcal Disease Due to a Non-Capsulated *Neisseria meningitidis* Strain in a Patient with IgG4-Related Disease. BMC Infectious Diseases 18: 146, 2018.

- 11) Takahashi H, Watanabe H, Kwang Sik Kim, Yokoyama S, Yanagisawa T. The meningo-coccal cysteine transport system plays a crucial role in *Neisseria meningitidis* survival in human brain microvascular endothelial cells. mBio 9: e02332-18, 2018.
- 12) Shinozuka J, Takahashi H, Masahiro M, Awaguni H, Imashuku S. Bacteremia and meningitis caused by a novel clone of *Neisseria meningitidis* serogroup B. Pediatrics International doi: 10.1111/ped.13718, 2018.

2. 学会発表

- 1) Takahashi H, Yanagisawa T, Kwang Sik Kim, Yokoyama S, Ohnishi M. Multiple functions of glutamate uptake via meningococcal GltT-GltM L-glutamate ABC transporter for *Neisseria meningitidis* internalization into human brain microvascular endothelial cells. 2016 International Pathogenic Neisseria Conference, Manchester UK, Sep 2016.

- 2) 高橋英之, 羽賀将衛, 砂川富正, 齋藤剛仁, 北原武尊, 松本壮吉, 大西 真: 咽頭うがい液を用いた髄膜炎菌の健康者保菌調査の実施, 第90回日本細菌学会総会, 仙台市, 2016年
- 3) 仙石 徹, 鈴木健裕, 堂前 直, 渡邊千鶴, 本間光貴, 疋田泰士, 山口芳樹, 高橋英之, 横山茂之, 柳沢達男: 髄膜炎菌由来の翻訳因子EF-Pのラムノース修飾による活性化の構造的基盤, ComBio2017, 神戸市, 2017年
- 4) 仙石 徹, 鈴木健裕, 堂前 直, 渡邊千鶴, 本間光貴, 疋田泰士, 山口芳樹, 高橋英之, 柳沢達男, 横山茂之: 反転型糖鎖転移酵素によるタンパク質アルギニン・ラムノシル化の構造基盤, ComBio2017, 神戸市, 2017年
- 5) 高橋英之, 横山茂之, 柳沢達男: 臨床分離株の宿主細胞への侵襲能と細胞外因子の発現量の相互比較による髄膜炎菌の病原性因子の探索及び解析, 第91回日本細菌学会総会, 福岡市, 2018年

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

成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率および原因菌についての検討

研究分担者：山崎 一美 （独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター）
共同研究者：友廣 真由美 （長崎県上五島病院付属有川医療センター内科）
岸川 孝之 （長崎県上五島病院内科）
八坂 貴宏 （長崎県上五島病院院長）

研究要旨 長崎県の離島において population-based の成人の肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）の罹患率および起病菌の成因について検討した。2013年9月から症例の登録開始、2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.5、85才以上：11.8であり、65才以上から上昇していた。また39例の肺炎球菌の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、15A型3例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例。6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で26例（66.7%）、PCV13で16例（41.0%）、PCV7で4例（10.3%）であった。

A. 研究目的

成人の侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）と肺炎球菌性肺炎 population-based の罹患率および起病菌としての割合は不明である。研究の対象地区である上五島は、長崎県の西端にある離島で、人口は2万1,716人（2013年9月1日時点）。本土までの移動手段は、空路はなく航路のみ。高速船で1時間半、フェリーで2時間半を要し、就航率はいずれも天候の影響を受けやすい。このような環境ゆえ、入院を要する肺炎を発症した場合、航路で本土に移動することは身体的負担が極めて高く、ほとんどの患者は島内の医療機関を利用する。島内の有床医療機関は、上五島病院（186床）のみである。このような環境での肺炎の population-based study は理想的で障害は少ないと考える。我々の研究の目的は、肺炎球菌性肺炎、および侵襲性肺炎球菌性感染症（IPD）の罹患率、最終転帰の検討することである。

B. 研究方法

症例の登録基準は、上五島病院を受診し、15歳以上の肺炎像を認める呼吸器感染症例とした。除外基準は、1) 間質性肺炎や薬物吸引による化学性肺炎の患者、2) 院内肺炎。

対象者は、一般血液検査のほか喀痰培養・血液培養・尿中肺炎球菌抗原を施行し起病菌を同定する。培養で菌株得られれば血清型の同定を行った。

登録は2013年9月1日から開始。2018年8月31日までの登録症例について検討した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行に当たり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 登録症例の背景

2013年9月1日から2018年8月31日までの5年間の全登録症例は1,040例であった。1,040例の背景を表1に示す。

表 1. 全登録例の患者背景

症例	1,040 例
男 n (%)	568 例 (54.6%)
平均年齢	80.2 才(16~104)
市中肺炎 n (%)	515 例 (49.5%)
医療介護関連肺炎	525 例 (50.5%)
入院加療 n (%)	770 例 (74.0%)
肺炎球菌性肺炎	146 例 (14.0%)
侵襲性肺炎球菌感染症	2 例 (0.2%)
担癌症例 n (%)	82 例 (7.9%)
30 日死亡 n (%)	120 例 (11.5%)
肺炎による死亡 n (%)	79 例 (7.6%)

2) 全登録症例の月別罹患患者数

図 1 に全登録症例と肺炎球菌性肺炎の月別罹患患者数を示す。全肺炎および肺炎球菌性肺炎の罹患数の減少は確認されていなかった。

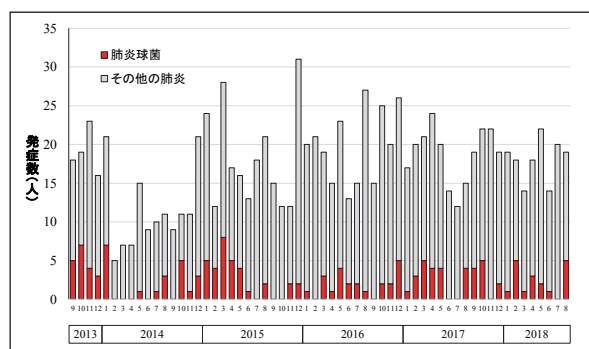


図 1. 全肺炎と肺炎球菌性肺炎の月別発症動向

3) 年齢階級別罹患率

全肺炎と肺炎球菌性肺炎の年齢階級別の罹患率(人/千人・年)を図 2 に示す。2015 年国勢調査を用いて算出した。罹患率はそれぞれ 65~74 才で 8.2、0.9、75~84 才で 23.0、2.7、85 才以上で 67.4、12.2 であった。65 才以上から罹患率の上昇を認めた。

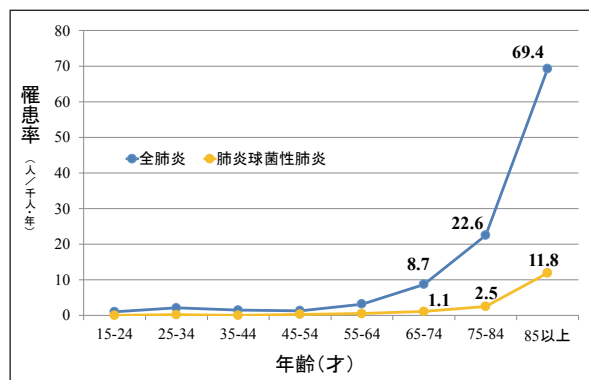


図 2. 年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率

4) 肺炎球菌性肺炎の背景と血清型

起因菌が肺炎球菌であった 126 例の背景因子を表 2 に示す。

表 2. 肺炎球菌性肺炎症例の背景

症例	140 例
男 n (%)	64 例 (45.7%)
平均年齢 (才)	81.9 (29~103)
市中肺炎 n (%)	64 例 (45.7%)
医療介護関連肺炎	76 例 (54.3%)
入院加療 n (%)	112 例 (80.0%)
喀痰培養陽性	50 例 (35.7%) *
尿中肺炎球菌抗原陽性	122 例 (93.8%) **
血液培養陽性	2 例 (1.9%) ***
担癌症例 n (%)	9 例 (7.1%)
30 日死亡 n (%)	13 例 (10.3%)
肺炎による死亡 n (%)	9 例 (7.1%)

* 喀痰培養施行者 134 例、** 尿中肺炎球菌抗原検査施行者 130 例、*** 血液培養検査施行者 116 例

140 例中、喀痰・血液にて菌株が得られた 39 例について血清型を同定した。3 型が最も多く 7 例、35B 型 6 例、11A/E 型 4 例、22F 型 4 例、15A 型 3 例、10A 型 2 例、19A 型 2 例、19F 型 2 例、6A 型 2 例。6B 型、15B 型、23F 型、33F 型、16F 型、34 型はそれぞれ 1 例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23 で 26 例 (66.7%)、PCV13 で 16 例 (41.0%)、PCV7 で 4 例 (10.3%) であった。

肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移を図 3 に示した。2013-14 年が 75% で最も高かったが、5 年の経過において明らかな低下は示していない。

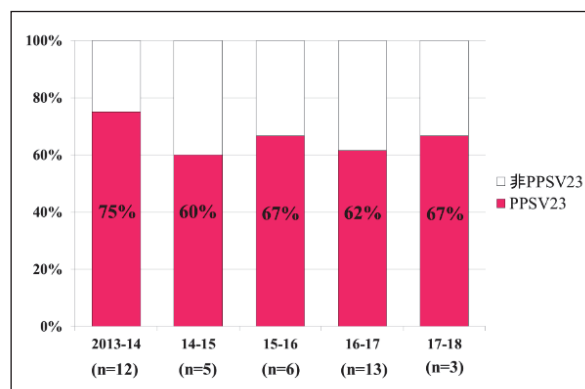


図 3. 肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

血清型を確認した 39 例中、接種歴を有する症例は 15 例であった。いずれも 23 価肺炎球菌ワクチンだった。非カバー型は 6A 1 例、15A 2 例、35B

2例で計5例（35.7%）あった。カバー型の血清型において再接種することなく前回接種から5年以上経過していた症例は3例で、このうち2例は死亡の転帰であった。

表 3. PPSV23接種歴を有する14例の背景

血清型	年齢	性別	CAP/NHCAP	ADL	ADRO P	転帰	感染までの期間
35B	92	M	NHCAP	車椅子	3	死亡	5.1年
35B	85	M	CAP	自立	2	生存	5.3年
15A	89	F	NHCAP	車椅子	1	生存	1.6年
15A	93	M	NHCAP	車椅子	3	死亡	2.9年
6A	70	F	CAP	自立	0	生存	0.3年
22F	103	F	NHCAP	寝たきり	3	生存	26日
22F	70	F	CAP	軽介助	1	生存	0.9年
11A/E	80	F	CAP	自立	3	生存	0.3年
10A	91	M	CAP	軽介助	3	生存	1年
3	75	M	CAP	自立	1	生存	2.9年
3	79	M	CAP	自立	3	生存	3.8年
15B	65	F	CAP	自立	2	死亡	5.7年
22F	87	M	CAP	車椅子	4	死亡	6年
23F	85	M	CAP	自立	2	生存	7.1年

D. 考察

population based studyにおける成人の肺炎患者を集積し、起因菌の同定を行い、肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）の罹患率を明らかにしていくことが本研究の目的である。

当該地域の2015年10月1日国勢調査の人口は19,718人である。65歳以上の高齢者人口は7,414人（37.6%）と全国と比較してより高齢化した地域である。わが国の将来の高齢化率を考えれば、この地域における肺炎のpopulation based studyは、将来の日本の肺炎対策に有用なモデル地域と考えられる。

5年間で登録された1,040例の肺炎症例で、肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。このうちIPDまで至った症例は2例、0.2%であった。肺炎

球菌性肺炎の罹患率は65～74才で1.1人/千人年、75～84才で2.5人/千人年、85才以上で11.8人/千人年。65才以上から罹患率は上昇する。

また、PPSV23のカバー率は66.7%と以前と比し低く、ワクチン非カバーの血清型が少なくない結果であった。今後も当該地域の観測を継続して肺炎球菌性肺炎の経年的発生動向を明らかにし、肺炎球菌ワクチンのカバー率を評価する。

E. 結論

- 1) 全登録症例1,040例中、肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。
- 2) 肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で66.7%、PCV13で41.0%、PCV7で10.3%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 友廣真由美, 山崎一美, 岸川孝之, 小森一広, 常 彬, 大石和徳, 八坂貴宏. 成人の肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症（IPD）の罹患率についての検討（population based study）2016.11.24 第86回日本感染症学会西日本地方会

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

呼吸器ウイルスの共感染に関する研究 -成人呼吸器ウイルス感染と喘息の増悪について-

研究分担者：木村 博一（群馬パース大学）

研究協力者：石井 晴之（杏林大学）

倉井 大輔（杏林大学）

皿谷 健（杏林大学）

麻生 純平（杏林大学）

山崎 一美（国立病院機構長崎医療センター）

松本 文昭（長崎県保健環境研究センター）

長澤 耕男（千葉大学）

研究要旨 まず、呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究の一環として、成人市中肺炎患（CAP）由来臨床検体を用い、次世代シーケンサーによる病原体プロファイルを行った。その結果、8割の本疾患患者から、原因と推定される微生物が検出された。また、呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究の一環として、喘息発作を主訴に受診した患者由来の臨床検体を用いて、通常の培養検査に加え、各種呼吸器ウイルスのPCRにより、病原体プロファイルを行った。その結果、成人喘息発作において、ライノウイルスAおよびCが最も多く検出され、その感染が喘息発作に関与することが推定された。

A. 研究目的

成人市中肺炎（CAP）の原因となる病原体は、多数存在する。CAPから病原体を検出する場合、検出法の感度や特異性の問題などから、原因が不明となることも少なくない。また、CAPの原因となる病原体のうち、ウイルスの関与については未だに不明な点が多い。このような背景から、本研究においては、次世代シーケンサー（NGS）を用い、CAP患者由来の呼吸器臨床検体中に含まれる微生物の網羅解析を行い、本疾患の病原体プロファイリングを行った。

また、気管支喘息の発症・増悪には、様々な因子が関与していることが考えられる。その一つとして、小児においては、ウイルス感染、特にライノウイルス（HRV）やRSウイルス（RSV）が喘息の増悪因子であることが示唆されている。一方で、成人においては、喘息発作と呼吸器ウイルス感染の関連について未だ不明な点も多く、日本で

の年間を通じての詳細な疫学データについては未だ報告がない。このような背景から、我々は、呼吸器ウイルス感染と成人の喘息に及ぼす影響を明らかにするための研究を行った。また、これまでに喘息増悪に関与するとされる*M. pneumoniae*や*C. pneumoniae*感染の影響も明らかにした。

さらに、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）および間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILDs）の増悪には、ウイルス感染が関与する可能性が示唆されている。しかし、関与するウイルスの詳細については不明な点が多い。本研究においては、IPFおよびnon-IPF ILDs症例から網羅的ウイルスの検索を行った。

B. 研究方法

1. 対象患者（CAPのNGS網羅解析）

本研究は、杏林大学医学部附属病院呼吸器内科を受診し、市中肺炎と診断され、文書にて研究内

容を説明し、同意の得られた24名を対象とした。対象患者から、気管支肺胞洗浄液、喀痰あるいは鼻咽頭拭い液といった呼吸器由来検体を採取した。

2. NGSによる微生物の網羅解析

採取検体から、QIAamp MinElute Virus Spin (QIAGEN) を用いて、キャリアRNAを添加せずに核酸抽出をおこなった。NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina (BioLabs) を用いて前処理を行い、NGSによるRNA-シーケンスを行った。得られたデータはMepicおよびMEGANを用いて網羅的に解析し、検体中の病原体プロファイリングをおこなった。

3. 対象患者（喘息増悪時の病原体検索）

2012年8月から2015年5月に喘息発作を主訴に杏林大学呼吸器内科を受診した計106人より、喀痰あるいは鼻咽頭拭い液を採取し、それらを前方視的に解析した。なお、本研究では18歳未満の患者、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、急性心不全等を持つ患者は除外した。

4. 検体中の病原微生物検出

各検体を3000g、30分遠心し、その上清を用いた。上清からQIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA) を用いて、核酸抽出を行った。PrimeScript RT reagent Kit (Takara Bio, Otsu, Japan) を用いて、逆転写を行い、得られた産物を用いてRT-PCRを行った。本研究では、ヒトメタニューモウイルス (hMPV)、ライノウイルス (HRV)、エンテロウイルス、RSウイルス (RSV)、インフルエンザウイルス (Flu)、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19、水痘帯状疱疹ウイルス、ボカウイルス、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*のPCRを既報に従い施行した。得られたPCR産物は、ダイレクトシーケンス法で配列を決定し、BLASTで確認した。hMPV、RSV、HRVに関しては近隣結合法 (NJ法) を用いて系統樹解析も行った。また、その他の一般細菌を検出するために細菌培養検査も行った。

5. 対象患者（IPDおよびILDs患者）

2012年8月から2015年8月まで、杏林大学呼吸器内科を受診したIPF27例およびnon-IPF ILDs51例を本研究の対象とした。各検体を3,000g、30分

遠心し、その上清を用いた。上清からQIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA) を用いて、核酸抽出を行った。PrimeScript RT reagent Kit (Takara Bio, Otsu, Japan) を用いて、逆転写を行い、得られた産物を用いてRT-PCRを行った。本研究では、ヒトメタニューモウイルス (hMPV)、ライノウイルス (HRV)、エンテロウイルス、RSウイルス (RSV)、インフルエンザウイルス (Flu)、パラインフルエンザウイルス (HPIV)、コロナウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、パルボウイルスB19、水痘帯状疱疹ウイルス、ボカウイルス、ヘルペスウイルス6/7型 (HHV6/7)、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*のPCRを既報に従い施行した。得られたPCR産物は、ダイレクトシーケンス法で配列を決定し、BLASTで確認した。また、その他の一般細菌を検出するために細菌培養検査も行った。

（倫理面への配慮）

なお、本研究のプロトコールは、杏林大学および国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得ている。また、本研究への参加については書面での同意が得られた患者のみを対象としており、本研究のプロトコールは杏林大学の倫理委員会での承認を受けている。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴（CAPのNGS解析）

対象患者24名中、入院患者が21名、外来患者が3名であった。また、年齢は19～91歳（平均±標準偏差: 57.1±22.3歳）であった。性別は男性15名 (62.5%)、女性9名 (37.5%) でやや男性が多く含まれていた。肺炎の重症度を表すPSIスコアは3.0±1.44（平均±標準偏差）であった。

2. 病原体プロファイリング

対象患者24名中、19名 (79%) で何らかの病原体が検出された（図1）。最も多いのは細菌のみ検出された患者で14名であった。その中で、肺炎球菌が検出された患者が8名で最も多く、インフルエンザ桿菌が検出された患者が7名、肺炎マイコプラズマ、モラクセラ・カタラーリスが検出された患者が各2名であった。なお、これらの細菌が単独で検出されたのは3名のみであった。ウイ

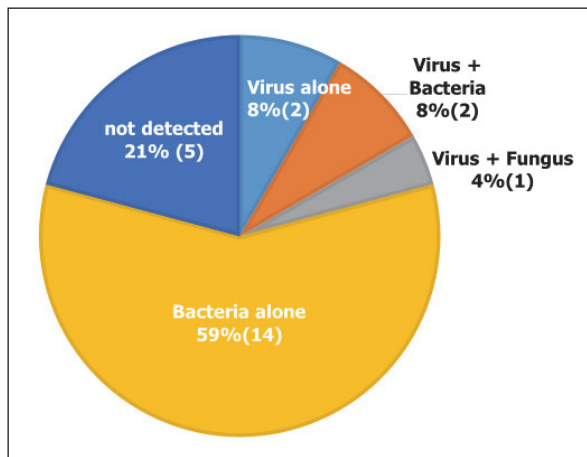


図 1. NGSにより市中肺炎患者から検出された微生物

ルスのみ検出された患者は2名であり、それぞれエンテロウイルスD68、ヒトRSウイルスが検出された患者が1名ずつ認められた。また、肺炎マイコプラズマとライノウイルスAが検出された患者、肺炎球菌とインフルエンザAが検出された患者、アスペルギルスと肺炎球菌が検出された患者を各1名ずつ認めた。

3. 喘息発作時の入院および外来患者での臨床像の比較

本研究で解析した106名のうち、入院症例は49例、外来症例は57例であった。年齢、性別、喫煙者の割合、白血球数やCRPなどに2群間で有意差を認めなかったものの、ウイルス陽性患者の割合は入院患者で有意に多かった（入院:67.3%、外来:19.3%）。

4. 入院患者におけるウイルス感染の有無での臨床像の比較

入院患者計49名のうち、何らかの呼吸器ウイルスが検出された患者は33名、検出されなかった患者は17名であった。この2群を比較すると、性別、年齢、喫煙の有無、SpO₂や重症度スコア、治療期間に有意差は認めなかった。ウイルスが検出された群で二酸化炭素の貯留傾向が認められたが、有意差は認められなかった（*p* value: 0.06）。

5. 喘息患者から検出された病原体

本対象患者106名のうち、ウイルスのみ検出された患者が44名、細菌のみが検出された患者が5名、ウイルス・細菌がともに検出された患者が5名であった。

ウイルスのみが検出された44名のうち、HRV-Aが12名、HRV-Cが11名とHRVが検出される患者

が最も多かった。その他hMPV 9名、Fluが8名、RSV-Aが2名、RSV-Bが1名と続いた。HRV-Bに関しては1名のみであった。細菌とウイルスがともに検出された5名では、MRSA+hMPV、肺炎球菌+HRV-A、インフルエンザ菌+MSSA+HRV-C、緑膿菌+Flu、MSSA+Fluが各1名ずつであった。なお、既報で喘息発作に関連があると言われている*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*については、本研究では1例も検出されなかった。

検出されたウイルスの季節分布では、HRVは年間を通して検出されるものの秋に多い傾向があった。その他hMPVは春に多く、Fluは冬に多い傾向があった。しかし、ウイルス感染のある喘息発作患者総数に関しては、季節ごとの差は認められなかった。

6. IPDおよびILDs患者から検出されたウイルス

5例（5/27, 18.5%）のIPF患者から、ウイルスが検出され、その内訳は、HHV7が2例、CMVが1例、HPIVが1例およびCMV+HHV7が1例から検出された。また、10例（10/51, 19.7%）のnon-IPF ILDsからウイルスが検出され、その内訳は、HHV7が2例、インフルエンザウイルスが3例、HPIVが1例、インフルエンザウイルス+HHV7が1例およびCMV+HHV7が2例から検出された。

D. 考察

1. 市中肺炎（CAP）の病原体網羅解析について

市中肺炎（CAP）に関与する病原体は、多岐に渡るため、同定が困難あるいは検査に時間を要する場合がある。また、診断後、速やかに抗菌剤を投与する症例が多いため、関与する病原体が細菌の場合、分離が困難になる可能性もある。今まで我々は、培養法、尿中抗原検出法およびPCR法により、本疾患患者の病原体プロファイルに関する研究を行った。その結果、本研究において、約60%のCAP症例から、起因と推定される病原体が検出されたが、残りの症例からは検出されなかった。一方、NGSによる病原体網羅解析は、これらの問題を克服するだけでなく、検出感度もPCR法と同等である。そこで、今回NGSを用い、本疾患における病原体の網羅解析を行った。その結果、症例数は、比較的少ないものの、約80%の

症例から、起因と推定される病原体が検出された。よって、CAP症例においてもNGSによる病原体の網羅解析は、起因となる病原体を確かかつ高率に検出可能であることが示唆された。

2. 喘息増悪時に検出されたウイルスについて

本研究では、喘息発作での入院患者の65.3%、外来患者の19.3%から何らかの呼吸器ウイルスが検出されており、成人でも小児と同様にウイルス感染が喘息発作の増悪に関与していると考えられた。また、入院患者において、ウイルス感染の有無で重症度に差があるかを検討したところ、ウイルス感染群で二酸化炭素が貯留傾向にあるものの、有意差は認められなかった。各ウイルスによっても喘息発作の重症度が異なる可能性があり、それぞれのウイルス感染で比較する必要があると考えられた。また、本研究では様々なウイルスが検出されたが、なかでもHRV-AおよびRSV-Cがもっとも多く検出され、小児での報告と一致していた^{1, 4)}。更に、今回の検討から、hMPVやFlu、RSVも成人の喘息発作に関与していると推定された。季節性に関しては、HRVは年間を通して検出されるものの、秋に多く、hMPVは春に多く検出されていた。Fujitsukaらは小児の急性喘鳴で検出される呼吸器ウイルスについて検討しており、HRVの季節分布に関しては同様の傾向を示していた⁴⁾。一方でウイルス感染のある喘息発作患者の数に関しては、季節ごとの差は認めなかった。これは、それぞれのウイルスの流行時期が異なるためと考えられた。既報では、*M. pneumoniae*や*C. pneumoniae*が喘息発作に関与するとの報告²⁾があるため、PCRを用いて検討したものの、106名中でこれらが検出された患者は一人もいなかった。本検討からは*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*は気管支喘息発作との関連は低いと推定された。系統樹解析では、各ウイルスとも遺伝的に多様なウイルスが検出されていた。これらの結果から、気管支喘息発作に関与するのは特定の遺伝子型のウイルスではないと推定された。

3. IPDあるいはILDsから検出されたウイルスについて

特発性肺線維症（IPF）あるいは、間質性肺疾患（ILDs）の増悪時の症例から、一定の頻度でウ

イルスが検出された。また、検出されたウイルスは、IPFにおいてはヘルペスウイルスが多かったが、ILDsの症例からは、ヘルペスウイルスのみならず、インフルエンザウイルスやインフルエンザと他のウイルスが検出された症例もあった。これらのことから、両疾患の病態においては、少なからずヘルペスウイルスの持続感染あるいは呼吸器ウイルス感染が関与することが示唆された。

E. 結論

CAP患者由来臨床検体を用い、次世代シーケンサーによる病原体プロファイルに関する研究を行った。その結果、約80%の症例から、起因と推定される病原体が検出された。また、成人の喘息発作においても、HRV-AやHRV-Cといったウイルス感染の関与が大きいことが示唆された。さらに、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）および間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILDs）の増悪には、一定の割合でウイルス感染が関与することが推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, Ishii H, Tsukagoshi H, Kozawa K, Ryo A, Ishioka T, Kuroda M, Oishi K, Takizawa H, Kimura H. Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia. *Respir Investig*. 2016 Jul; 54 (4) : 255-263.
- 2) Saraya T, et al. The molecular epidemiology of respiratory viruses associated with asthma attacks: A single-center observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)* . 2017; 96: e8204.
- 3) Saraya T, Fujiwara M, Kimura H, Takei H, Takizawa H. A 17-year old woman with a solitary, mixed squamous cell and glandular papilloma of the bronchus. *Respirol Case Rep*. 2018 Nov 30; 7 (2) : e00393.
- 4) Takahashi M, Obara T, Matsuzaki Y, Maisawa S, Sasaki Y, Yoshino N, Shirasawa A, Iwabuchi K, Takahashi T, Kajita H, Ono

- Y, Ryo A, Kimura H, Muraki Y. Cocirculation of Influenza C Viruses with Distinct Internal Genome Constellations in Iwate Prefecture, Japan in 2016. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Sep 21; 71 (5) : 393-395.
- 5) Saraya T, Ohkuma K, Tsukahara Y, Watanabe T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Goto H, Takizawa H. Correlation between clinical features, high-resolution computed tomography findings, and a visual scoring system in patients with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Respir Invest.* 2018 Jul; 56 (4) : 320-325.
- 6) Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, Ogawa Y, Mikura S, Sada M, Oda M, Watanabe T, Ohkuma K, Inoue M, Honda K, Watanabe M, Yokoyama T, Fujiwara M, Ishii H, Takizawa H. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med.* 136: 88-92, 2018.
- 7) Saraya T, Nunokawa H, Ohkuma K, Watanabe T, Sada M, Inoue M, Honda K, Oda M, Ogawa Y, Tamura M, Yokoyama T, Kurai D, Kimura H, Ishii H, Goto H, Takizawa H. A novel diagnostic scoring system to differentiate between *Legionella pneumophila* pneumonia and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Inter Med. Intern Med.* 2018 Mar 30. doi: 10.2169/internal-medicine. 0491-17.
- 8) Saraya T, Ohkuma K, Watanabe T, Mikura S, Kobayashi F, Aso J, Nunokawa H, Honda K, Ogawa Y, Tamura M, Sada M, Oda M, Inoue M, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Takizawa H. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , interleukin-8, and the ratio of lactate dehydrogenase to adenosine deaminase in pleural effusion. *Lung.* 2018 Jan 20. doi: 10.1007/s00408-018-0090-1
- 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

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
渡邊 浩	海外渡航者へのワクチン接種の現状と課題	小川佳宏 企画	最新醫學	最新医学社	大阪	2019	124-130
大石和徳	肺炎球菌ワクチン（成人）	ワクチン学会	ワクチン 基礎から臨床まで	朝倉書店	東京	2018	84-90
高橋英之、 大西 真	髄膜炎菌	日常診断に 役立つ小児 感染症マニ ュアル	東京医学社	日本小児感 染症学会	東京	2017	164-169
高橋英之	侵襲性髄膜炎菌性感染症 の現状と基礎知識		中学保健ニュース	少年写真新聞	東京	2017	1696
高橋英之	髄膜炎菌による感染症		中学保健ニュース	少年写真新聞	東京	2017	ポスター
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 第2版	日本医事新報 社	東京	2017	222-230
渡邊 浩	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 & A2 版	日本医事新報 社	東京	2017	69-74
渡邊 浩	§3. 呼吸器疾患、1. 感 染性呼吸器疾患、§3-9. 肺 膿瘍	猿田享男、 北村惣一郎 （監修）	1336専門家による私 の治療2017-18年度 版	日本医事新報 社	東京	2017	192
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	日本感染症 学会	感染症専門医テキス ト第Ⅰ部解説編、改 訂第2版	南江堂	東京	2017	547-553
Ueno K, Urai M, Ohkouchi K, Miya- zaki 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	537-549
西 順一郎	肺炎球菌結合型ワクチン	渡辺 博	小児の予防接種ハン ドブック	総合医学社	東京	2016	200-210

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
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	14 (2)	e0212418	2019
Takeda H, Sato C, Bin C, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F	Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children.	J Glob Infect Dis	11 (1)	30-35	2019
Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S	Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A <i>Streptococcus</i> infection.	Proc Natl Acad Sci USA	(in press)	—	2019
Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M	Streptococcal toxic shock syndrome caused by β -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases.	J Infect Chemother	(in press)	—	2019
Imakita N, Kitabatake M, Ouji-Sageshima N, Hara A, Morita-Takemura S, Kasahara K, Matsukawa A, Wanaka A, Mikasa K, Ito T	Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy.	Sci Rep	9 (1)	284	2019
Kuronuma K, Takahashi H	Immunogenicity of pneumococcal vaccines in comorbid auto-immune and chronic respiratory diseases.	Hum Vaccin Immunother	30	1-4	2019
Takeda H, Sato C, Chang B, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F	Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children.	Journal of Global Infectious Diseases	11	30-35	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A	Local outbreak of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults.	Epidemiol Infect	146 (14)	1793-1796	2018
Akeda Y, Koizumi Y, Takanami Y, Sumino S, Hattori Y, Sugisaki K, Mitsuya N, Oishi K	Comparison of serum bactericidal and antibody titers induced by two <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccines: a phase III randomized double-blind study.	Vaccine	36	528-1532	2018
Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yanai S, Yoshinaga S, Miki Sasaki M, Chikamori M, Ohnishi M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M	Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> .	Infect Cont Hosp Epidemiol	39 (6)	652-659	2018
Saraya T, Fujiwara M, Kimura H, Takei H, Takizawa H.	A 17-year old woman with a solitary, mixed squamous cell and glandular papilloma of the bronchus.	Respirol Case Rep	7 (2)	e00393	2018
Takahashi M, Obara T, Matsuzaki Y, Maisawa S, Sasaki Y, Yoshino N, Shirasawa A, Iwabuchi K, Takahashi T, Kajita H, Ono Y, Ryo A, Kimura H, Muraki Y	Cocirculation of Influenza C Viruses with Distinct Internal Genome Constellations in Iwate Prefecture, Japan in 2016.	Jpn J Infect Dis	71 (5)	393-395	2018
Saraya T, Ohkuma K, Tsukahara Y, Watanabe T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Goto H, Takizawa H	Correlation between clinical features, high-resolution computed tomography findings, and a visual scoring system in patients with pneumonia due to <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .	Respir Invest	56 (4)	320-325	2018
Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, Ogawa Y, Mikura S, Sada M, Oda M, Watanabe T, Ohkuma K, Inoue M, Honda K, Watanabe M, Yokoyama T, Fujiwara M, Ishii H, Takizawa H	Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases.	Respir Med	136	88-92	2018
Saraya T, Nunokawa H, Ohkuma K, Watanabe T, Sada M, Inoue M, Honda K, Oda M, Ogawa Y, Tamura M, Yokoyama T, Kurai D, Kimura H, Ishii H, Goto H, Takizawa H.	A novel diagnostic scoring system to differentiate between <i>Legionella pneumophila</i> pneumonia and <i>Streptococcus pneumoniae</i> pneumonia.	Inter Med		0491-17	2018

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, Ohkuma K, Watanabe T, Mikura S, Kobayashi F, Aso J, Nunokawa H, Honda K, Ogawa Y, Tamura M, Sada M, Oda M, Inoue M, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Takizawa H.	Diagnostic value of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , interleukin-8, and the ratio of lactate dehydrogenase to adenosine deaminase in pleural effusion.	Lung.		s00408-018-0090-1	2018
Kinjo Y, Takatsuka S, Kitano N, Kawakubo S, Abe M, Ueno K, Miyazaki Y	Functions of CD1d-restricted invariant natural killer T cells in antimicrobial immunity and potential applications for infection control.	Frontiers in Immunology	9	1266	2018
Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, Kinjo Y	Mouse LIMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils.	Scientific Reports	8	17406	2018
Hamaguchi S, Suzuki M, Sasaki K, Abe M, Wakabayashi T, Sando E, Yaegashi M, Morimoto S, Asoh N, Hamashige N, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K, Adult Pneumonia Study Group-Japan (Dhoubhadel BG, Furumoto A, Ishida M, Ishifuji T, Kakiuchi S, Katoh S, Kitashoji E, Shimazaki T, Takaki M, Watanabe K, Yoshida LM, Nanba H, Hosokawa N, Kaneko N, Katsura H, Katsurada N, Nakashima K, Otsuka Y, Suzuki D, Tanaka K, Chikamori M, Nakaoka H, Ito H, Matsuki K, Tsuchihashi Y)	Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study.	BMC Puln Med	18 (1)	88	2018
Kawasaki Y, Matsubara K, Takahashi H, Morita M, Ohnishi M, Hori M, Isome K, Iwata A, Nigami H, Yamamoto G, Ohkusu K	Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant <i>Neisseria meningitidis</i> sequence type 4821: the first case in Japan.	J Infect Chemother	24	305-308	2018
Mori N, Hayashi T, Nakamura H, Takahashi H	Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococcemia due to serogroup W sequence type 11 complex.	J Infect Chemother	24	398-400	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurose S, Onozawa K, Yoshikawa H, Yaita K, Takahashi H, Shimono N, Nagasaki Y	Invasive Meningococcal Disease Due to a Non-Capsulated <i>Neisseria meningitidis</i> Strain in a Patient with IgG4-Related Disease.	BMC Infectious Diseases	18	146	2018
Takahashi H, Watanabe H, Kwang Sik Kim, Yokoyama S, Yanagisawa T	The meningococcal cysteine transport system plays a crucial role in <i>Neisseria meningitidis</i> survival in human brain micro-vascular endothelial cells.	mBio	9	e02332	2018
Shinozuka J, Takahashi H, Masahiro M, Awaguni H, Imashuku S	Bacteremia and meningitis caused by a novel clone of <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup B.	Pediatrics International	60	1093-1094	2018
Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, Ariki S, Takahashi M, Sasaki Y, Takahashi H	Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Res	19	34	2018
Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota SI	Whole genome analysis of a multidrug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation.	J Infect Chemother	24	674-681	2018
Sato T, Shiraishi T, Hiyama Y, Honda H, Shinagawa M, Usui M, Kuronuma K, Masumori N, Takahashi S, Tamura Y, and Yokota SI	Contribution of novel amino acid alterations in PmrA or PmrB to colistin resistance in <i>mcr</i> -negative <i>Escherichia coli</i> clinical isolates including major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131- <i>H30Rx</i> and non-x.	Antimicrob Agents Chemother	62	e00864-18	2018
Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Saito A, Ikeda K, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Sato T, Yokota SI, Takahashi H	Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment.	Vaccine	36	4968-4972	2018
Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, and Yokota SI	Multiclonal expansion and high prevalence of β -lactamase-negative high-level ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> in Japan, and susceptibility to quinolones.	Antimicrob Agents Chemother	62	e00851-18	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, Shima K, Toyama M, Tanabe Y, Moro H, Aoki N, Watanabe S, Koya T, Hasegawa T, Morimoto K, Kurashima A, Hoshino Y, Trapnell BC, Kikuchi T	Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Auto-antibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease.	Clin Infect Dis	66	1239-1245	2018
Seki M, Chang B, Oshima K, Watanabe Y	Two cases of acute pneumococcal purulent arthritis.	ID Cases	12	13-15	2018
Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, Takahashi-Nakaguchi A, Takahashi H, Imuta N, Nishi J, Shibayama K, Matsuoka M, Sasaki Y, Ishiwada N	Clinical and Bacteriologic Analysis of Nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> Strains Isolated from Children with Invasive Diseases, Japan, 2008-2015.	J Clin Microbiol	56 (7)	e00141-18	2018
Kanno K, Yamaguchi H, Imuta N, Nishi J, Kasai M	Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> purulent pericarditis in a healthy child.	Pediatr Int	60 (9)	886-887	2018
Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, Akeda H, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Asada K, Nakano T, Saitoh A, Hosoya M, Togashi T, Matsuoka M, Kimura K, Shibayama K	A nationwide population-based surveillance of invasive <i>Haemophilus influenzae</i> diseases in children after the introduction of the <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine in Japan.	Vaccine	36 (38)	5678-5684	2018
Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y	Corrigendum to "Serotype distribution of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014" [J Infect Chemother 23 (2017) 538-544]	J Infect Chemother	24 (3)	236	2018
Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, Ito A, Oyamada Y, Fujimoto K, Yoshida M, Maeda H, Miyashita N, Nagai H, Imamura Y, Shime N, Suzuki S, Amishima M, Higa F, Kobayashi H, Suga S, Tsutsui K, Kohno S, Brito V, Niederman MS	A Therapeutic Strategy for All Pneumonia Patients: A 3-Year Prospective Multicenter- Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug Resistant Pathogens To Select Initial Empiric Therapy.	Clin Infect Dis	Epub ahead of print	—	2018
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	Jul 20	pii: S1341-321X (18) 30188-0.doi: 10.1016/j.iac.2018.06.015.	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yaita K, Yahara K, Hamada N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Watanabe H	Typhoid Vaccination among Japanese Travelers to South Asia and the Factors Associated with Compliance.	Intern Med	57	1071-1074	2018
Kerdsin A, Akeda Y, Takeuchi D, Dejsirlert S, Gottschalk M, Oishi K	Genotypic diversity of <i>Streptococcus suis</i> strains isolated from humans in Thailand	Euro J Clin Microbiol	37 (5)	917-925	2018
Ikebe T, Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R, Ohya H, Suzuki M, Uchida K, Nihonmatsu H, Ohnishi M, The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan	Molecular characterization and antibiotic resistance of <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subspecies <i>equisimilis</i> isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome	J Infect Chemother	24 (2)	117-122	2018
Yamamura Y, Mihara Y, Nakatani K, Nishiguchi T, Ikebe T	Complication of Neonatal Meningitis Caused by <i>Streptococcus gallolyticus</i> Subsp. <i>pasteurianus</i> : a Case Report	Jpn J Infect Dis	71 (1)	68-71	2018
Hirai N, Kasahara K, Fujikura H, Yoshihara S, Ogawa T, Ogawa Y, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K	Molecular diagnosis and characterization of a culture-negative mycotic aneurysm due to ST54 <i>Haemophilus influenzae</i> type b with PBP 3 alterations.	J Infect Chemother	24 (7)	570-572	2018
Sengoku T, Suzuki T, Dohmae N, Watanabe C, Honma T, Hikida Y, Yamaguchi Y, Takahashi H, Yokoyama S, Yanagisawa T	Structural basis of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP.	Nat Chem Biol	14 (4)	368-437	2018
Takeuchi D, Kerdsin A, Akeda Y, Chiranairadul P, Loetthong P, Tanburawong N, Areeratana P, Puangmalo P, Khamisara K, Pinyo W, Anukul R, Samechea S, Lekhalua P, Nakayama T, Yamamoto K, Hirose M, Hamada S, Dejsierilert S, Oishi K	Impact of a food safety campaign on <i>Streptococcus suis</i> infection in humans in Thailand	Am J Trop Med	96 (6)	1370-1377	2017
Okinaka K, Akeda Y, Kurosawa S, Fuji S, Tajima K, Oishi K, Fukuda T	Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogenic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study	Microb Infect	19 (11)	553-559	2017
Hirai N, Kasahara K, et al.	Infective endocarditis complicated by intraventricular abscesses, pericarditis, and mycotic aneurysm due to an emerging strain of serotype VI <i>Streptococcus agalactiae</i>	Jpn J Infect Dis	70	685-686	2017

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, Kimura H, Kurai D, Ishii H, Takizawa H.	The molecular epidemiology of respiratory viruses associated with asthma attacks: A single-center observational study in Japan	Medicine (Baltimore)	96 (42)	e8204	2017
Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K	Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study	Lancet Infect Dis	17 (3)	313-321	2017
Kanai M, Kamiya H, Takahashi H, Hachisu Y, Fukusumi M, Saitoh T, Onishi M, Matsui T, Oishi K, Sunagawa T	Meningococcal disease outbreak related to the World Scout Jamboree in Japan, 2015	Western Pacific Surveillance and Response	7	3.007	2017
K Ma, M Unemo, Jeverica S, Kirkcaldy B, Takahashi H, Ohnishi M, Grad Y	Genomic characterization of urethritis-associated <i>Neisseria meningitidis</i> shows that a wide range of <i>N. meningitidis</i> strains can cause urethritis	Journal of Clinical Microbiology	55	3374-3383	2017
Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Takahashi S, Tamura Y, Yokota S	Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant <i>Escherichia coli</i> Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b: H4-ST131-H30R and O1-ST648	Antimicrob Agents Chemother	61	e01654-16. https://doi.org/10.1128/AAC.01654-16	2017
Hori Y, Aoki N, Tanabe Y et al.	Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity	J Am Soc Nephrol	28	1783-1791	2017
Yamada E, Takagi R, Tanabe Y et al.	Plasma and saliva concentrations of abacavir, tenofovir, darunavir and raltegravir in HIV-1-infected patients	Int J Clin Pharmacol Ther	55	567-570	2017
Koizumi T, Tsukada H, Tanabe Y et al.	A-DROP system for prognostication of NHCAP inpatients	J Infect Chemother	23	523-530	2017
Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y	Corrigendum to "Serotype distribution of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014"[J Infect Chemother 23 (2017) 538-544]	J Infect Chemother	pii: S1341-321X (17) 30296-9		2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Parrott G, Kinjo T, Nabeya D, Uehara A, Nahar S, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J	Evaluation of Anyplex™ II RV16 and RB5 real-time RT-PCR compared to Seeplex® RV15 OneStep ACE and PneumoBacter ACE for the simultaneous detection of upper respiratory pathogens	J Infect Chemother	23 (12)	859-861	2017
Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, Wakamura T, Sunakawa K, Kadota J, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Takeuchi K, Takeda H, Ikeda H, Miki M, Nakanowatari S, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Morino E, Takasaki J, Mezaki K, Chonabayashi N, Tanaka C, Sugiura H, Goto H, Saraya T, Kurai D, Katono Y, Inose R, Niki Y, Takuma T, Kudo M, Ehara S, Sato Y, Tsukada H, Watabe N, Honma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Ohashi M, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Nakamura T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K, Fukuda S, Nakamura A, Morimura M, Yamashita M, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Kusano N, Nose M, Mihara E, Kuwabara M, Doi M, Watanabe Y, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Ota T, Fujita M, Honda J, Hiramatsu K, Aoki Y, Fukuoka M, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Kaku N, Fujita J, Higa F, Tateyama M	Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial suscep- tibility	J Infect Chemother	23 (9)	587-597	2017
Parrott G, Nebeya D, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J	Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan	J Infect Chemother	23 (7)	452-458	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	18 (6)	425-427	2017
Yaita K, Oyama N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H	Typhoid fever: a rare cause of relative brady-cardia in Japan	J Gen Fam Med	18 (5)	317-318	2017
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
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
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, McGuinness SL	Travel medicine perspectives of select travel medicine experts practicing in the Asia-Pacific region	J Travel Med	24 (4)	doi: 10.1093/jtm/tax012	2017
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
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
Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, Watanabe H	Characteristics of multi-drug-resistant <i>Corynebacterium</i> spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan.	Jpn J Infect Dis	70	152-157	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, Adult IPD Study Group	Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution.	BMC Infect Dis	17 (1)	2	2017
Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T	National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014.	Vaccine	34 (34)	4068-4071	2016
Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, Ishii H, Tsukagoshi H, Kozawa K, Ryo A, Ishioka T, Kuroda M, Oishi K, Takizawa H, Kimura H	Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia.	Respir Investig	54 (4)	255-263	2016
Kerdsin A, Gottschalk M, Hatrongjit R, Hamada S, Akeda Y, Oishi K	A Fatal Child Case of Septic Meningitis Caused by <i>Streptococcus suis</i> serotype 24.	Emerg Infect Dis	22	1519-1520	2016
Hatrongjit R, Kerdsin A, Gottschalk M, Hamada S, Oishi K, Akeda Y	Development of a Multiplex PCR Assay to Detect the Major Clonal Complexes of <i>Streptococcus suis</i> relevant to human infection.	J Med Microbiol	65 (5)	392-396	2016
Ikebe T, Matsumura T, Nihonmatsu H, Ohya H, Okuno R, Mitsui C, Kawahara R, Kameyama M, Sasaki M, Shimada N, Ato M, Ohnishi M	Spontaneous mutations in <i>Streptococcus pyogenes</i> isolates from streptococcal toxic shock syndrome patients play roles in virulence.	Sci Rep	6	28761	2016
Lee D, Kim EJ, Kilgore PE, Takahashi H, Ohnishi M ³ , Tomono J, Miyamoto S, Omagari D, Kim DW, Seki M	A Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Serogroup Identification of <i>Neisseria meningitidis</i> in Cerebrospinal Fluid.	Front Microbiol	6	1548	2016
Hibino A, Kondo H, Masaki H, Tanabe Y, Sato I, Takemae N, Saito T, Zaraket H, Saito R	Community- and hospital-acquired infections with oseltamivir and peramivir-resistant influenza A (H1N1) pdm09 viruses during the 2015-2016 season in Japan.	Virus Genes	53 (1)	89-94	2016
Sunagawa S, Iha Y, Taira K, Okano S, Kinjo T, Higa F, Kuba K, Tateyama M, Nakamura K, Nakamura S, Motooka D, Horii T, Parrott GL, Fujita J	An epidemiological analysis of summer influenza epidemics in Okinawa.	Intern Med	55	3579-3584	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
Iha Y, Kinjo T, Parrott G, Higa F, Mori H, Fujita J	Comparative epidemiology of influenza A and B viral infection in a subtropical region: a 7-year surveillance in Okinawa, Japan.	BMC Infect Dis	16	650	2016
Hirai J, Sakanashi D, Hagihara M, Haranaga S, Uechi K, Kato H, Hamada H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H	Bacteremia due to <i>Streptococcus tigurinus</i> : A case report and literature review.	J Infect Chemother	22	762-766	2016
Hirai J, Sakanashi D, Haranaga S, Kinjo T, Hagihara M, Kato H, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H	Case-control study of pneumonia patients with <i>Streptococcus anginosus</i> group bacteria in their sputum.	J Infect Chemother	22	794-799	2016
Hirai J, Kinjo T, Tome T, Hagihara M, Sakanashi D, Nakamura H, Hara-naga S, Mikamo H, Fujita J	Meningococcal pneumonia in Japan: A case report and literature review.	J Infect Chemother	22	833-836	2016
Hirai J, Uechi K, Hagihara M, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J	Bacteremia due to <i>Citrobacter braakii</i> : A case report and literature review.	J Infect Chemother	22	819-821	2016
Parrott GL, Kinjo T, Fujita J	A Compendium for <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .	Front Microbiol	7	513	2016
Moorthy AN, Rai P, Jiao H, Wang S, Tan KB, Qin L, Watanabe H, Zhang Y, Teluguakula N, Chow VT	Capsules of virulent pneumococcal serotype enhance formation of neutrophil extracellular traps during in vivo pathogenesis of pneumonia.	Oncotarget	7	19327-19340	2016
Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, Watanabe H	Characteristics of multidrug-resistant Coryne-bacterium spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan.	Jpn J Infect Dis	Jun 30	DOI: 10.7883/yoken. JJID. 2015.530	2016
Sakai Y, Qin L, Miura M, Masunaga K, Tanamachi C, Iwahashi J, Kida Y, Takasu O, Sakamoto T, 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
Yaita K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H	Post-Travel Consultations in a Regional Hub City Hospital, Japan.	Intern Med	55	739-743	2016
李 相太、笠原 敬	解決!! 薬剤感受性検査の真意を紐解く【第11回】 <i>Haemophilus influenzae</i> の薬剤感受性検査	J-IDEO	2 (6)	907-909	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
丸山貴也	【新しい肺炎診療ガイドラインをめぐって】肺炎の予防戦略 ワクチンを中心に	呼吸器内科	33巻 2 号	150-156	2018
丸山貴也	【高齢者の感染症とその対策】『高齢者の各種感染症』肺炎 肺炎の予防ワクチン	Advances in Aging and Health Research		69-79	2018
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	日本渡航医学会誌	12	8-12	2018
佐々木満ちる、中河秀憲、篠本匡志、西原正人、蘭牟田直子、西 順一郎、佐野博之、鍋谷まこと	ロタウイルス胃腸炎合併十二指腸穿孔からインフルエンザ菌非莢膜株菌血症に至った1例	日本小児科学会雑誌	122	1578-1582	2018
西 順一郎	小児疾患の診断治療基準（第2部）疾患 感染症 劇症型溶血性レンサ球菌感染症	小児内科	50（増刊）	374-375	2018
西 順一郎	小児感染症の専門医を目指そう！感染症診療の実際 抗菌薬療法	小児科診療	81（9）	1149-1159	2018
西 順一郎	予防接種アップグレード 微生物とヒトの共進化 ヒトの感染症の歴史	小児内科	50（8）	1180-1185	2018
西 順一郎	溶連菌感染症を見直す わが国における溶連菌感染症の疫学	小児科	59（11）	1501-1510	2018
大石和徳	VPDに対する予防接種の効果と課題	公衆衛生	81	544-549	2017
福住宗久、大石和徳	成人における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の疫学と肺炎球菌ワクチン	感染症	47	33-39	2017
笠原 敬、三笠桂一	不明熱と血流感染症	日本内科学会雑誌	106	2349-2355	2017
笠原 敬	痰のグラム染色では、この菌を見逃すな	総合診療	27	1565-1568	2017
笠原 敬	春から初夏にかけての呼吸器感染症アウトブレイク？	総合診療	27	1115-1118	2017
笠原 敬	肺炎の重症度の捉え方	呼吸器内科	31	108-113	2017
山本啓央、伊藤雄介、笠井正志、竹田洋樹、西 順一郎、宮越千智、小林由典、鶴田 悟	インフルエンザ菌非莢膜株による眼窩蜂窩織炎の1か月例	日本小児科学会雑誌	121（11）	1857-1861	2017
西 順一郎	Hibワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンのインパクト 侵襲性感染症	小児科診療	80（2）	165-169	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西 順一郎	保育保健－乳幼児と家族を支える 予防接種の意義	小児内科	49 (3)	382-386	2017
西 順一郎	誰でもわかる予防接種ヒブ・肺炎球菌ワクチン	小児看護	40 (5)	590-595	2017
西 順一郎	ワクチンのメリットとデメリット 肺炎球菌ワクチン	化学療法の領域	33巻増刊号	76-86	2017
丸山貴也	【春の先どり勉強会】わかりにく～いをスッキリ解決! 肺炎のケアと予防】(Theme 1)定義と分類 肺炎を場によりどのように分類するのか (CAP・HAP・NHCAP)	呼吸器ケア	15巻 4 号	386-388	2017
丸山貴也	【抗菌薬-その常識は正しいか?-】 抗菌薬の選択 その常識は正しいか? 重症市中肺炎にマクロライドは併用すべきか?	救急・集中治療	29巻7-8号	469-475	2017
丸山貴也	【呼吸器感染症治療薬の上手な使い方-症例から紐解く達人の技】肺炎 医療・介護関連肺炎に対する抗菌薬をどのように選択し使うか?	呼吸器ジャーナル	65巻 3 号	443-449	2017
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	Derma	260	72-77	2017
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
川上健司、大石和徳	治療の進歩 ワクチンによる肺炎球菌感染症制御 PPSV23 vs PCV13	Annual Review. 呼吸器	2016	190-196	2016
西 順一郎	保育施設で必要なワクチンの効果と課題	保育と保健	22 (1)	94-98	2016
西 順一郎	Vaccine Q&A 日本における、Hib、肺炎球菌感染症の頻度と罹患率などの現状について教えてください	ワクチンジャーナル	4 (1)	22-23	2016
西 順一郎	小児用ワクチンのインパクトとこれからのワクチン	佐賀県小児科医報	34 (平成28年5月刊)	7-12	2016
丸山貴也	【呼吸器感染症update 2016】肺炎 効果的な予防策の種類と実践法	Mebio	33巻 4 号	49-55	2016
丸山貴也	【肺炎球菌感染症の今日的话题】肺炎球菌ワクチン 多糖体型ワクチン	臨床と微生物	43巻 4 号	335-340	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
丸山貴也	【肺炎球菌を予防する最新戦略】 肺炎球菌ワクチンの新展開 これからの肺炎球菌ワクチン接種指針 適切で効果的な接種方法とは	感染と抗菌薬	19巻 3 号	207-214	2016
二木芳人、川上和義、丸山貴也、池松秀之、青木洋介、渡邊 浩、日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ	成人予防接種のガイダンス 2016年改訂版（解説）	日本内科学会雑誌	105巻 8 号	1472-1488	2016
丸山貴也	【肺炎の現状と管理】肺炎の予防戦略	化学療法の領域	32巻12号	2219-2227	2016
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
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ダンス 2016年改訂版	日本内科学会雑誌	105	1472-1488	2016
渡邊 浩	特集/グローバル化する感染症対策、感染症診断のコツ	臨牀と研究	93	1545-1548	2016
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一、Ⅲ．海外旅行者の感染症—予防と対策一、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
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
渡邊 浩	特集：人と動物の共通感染症について、海外渡航との関連について	福岡県医報	1477	3	2016