

別紙1

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強化のための研究  
(22HA1007)

令和4～6年度 総合研究報告書

研究代表者 明田 幸宏

令和7(2025)年 5月

別紙 2

目 次

I. 総合研究報告

1. 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究  
研究代表者 明田幸宏
2. 2022年～2024年の10道県における劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の遺伝子型の分布  
池辺忠義
3. 侵襲性髄膜炎菌感染症起炎菌の細菌学的解析  
R4～6 (2022～2024) 年度3ヶ年間で国内において分離された髄膜炎菌の血清学的及び分子疫学的解析/2003-2020年までの17年間に国内において分離された髄膜炎菌の全ゲノム解読による系統学的解析及び薬剤感受性の解析  
高橋英之
4. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究  
常 彬
5. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析  
林原絵美子
6. 成人における肺炎球菌ワクチン接種戦略の評価に関する研究  
木下諒
7. 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究に関する研究  
大島謙吾
8. 新潟県における侵襲性細菌感染症の動向  
田邊嘉也
9. 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  
後藤憲志
10. 奈良県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス強化のための研究  
笠原 敬
11. 山形県における成人の侵襲性細菌感染症のサーベイランス  
阿部修一
12. 肺炎球菌分離株に対するワクチン免疫血清の細菌学的免疫学的検討  
金城雄樹
13. 侵襲性髄膜炎菌感染症の強化サーベイランス  
福住宗久
14. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報  
土橋西紀
15. 侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報解析  
新橋玲子

- |   |       |
|---|-------|
|   | 有馬雄三  |
| 16. 侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報解析               | 加藤博史  |
| 17. 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の充実化に資する研究 | 横山彰仁  |
| 18. 三重県における侵襲性細菌感染症サーベイランス              | 丸山貴也  |
| 19. 成人侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率の推移とウイルス感染症の役割      | 大石和徳  |
| 20. 鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症の疫学調査             | 西 順一郎 |
| 21. 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の強化のための研究  | 黒沼幸治  |
| 22. 沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症のサーベイランス          | 仲松正司  |
| 23. 侵襲性A群溶血性レンサ球菌感染症サーベイランス研究           | 門脇知花  |

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

{

 厚生労働科学研究費  
 厚生労働行政推進調査事業費
 
}
 補助金総合研究報告書

令和 7 年 5 月 8 日

厚生労働大臣  
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿  
~~(国立保健医療科学院長)~~

(研究代表者)

所属機関名	国立感染症研究所
部署・職名	細菌第一部・部長
氏名	明田 幸宏 (アケダ ユキヒロ)
自宅住所	〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 3-4-26 甘泉園住宅 905 号

補助事業名 : 令和6年度 {

 厚生労働科学研究費  
 厚生労働行政推進調査事業費
 
}
 補助金  
 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

研究課題名 (課題番号) : 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究 (22HA 1007)  
 研究実施期間 : 令和 4 年 4 月 1 日から令和 7 年 3 月 31 日まで  
 国庫補助金精算所要額 : 金 円也 (※研究期間の総額を記載すること)  
 (うち間接経費 円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程(平成10年4月9日厚生省告示第130号)第16条第3項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

## 記

## 1. 研究概要の説明

## (1) 研究者別の概要

所属機関・ 部署・職名	氏名	分担した研究項目 及び研究成果の概要	研究実施 期間	直接経費の 実支出額 (円)	間接経費 (円)
国立感染症 研究所・細菌 第一部・ 部長	明田 幸宏	研究統括	R4.4.1~ R7.3.31		0
国立感染症 研究所・細菌 第一部・主任 研究官	池辺 忠義	劇症型溶血性レンサ球菌 感染症患者分離株の 型別および解析を行った	R4.4.1~ R7.3.31		0
国立感染症 研究所・細菌 第一部・室長	高橋 英之	侵襲性髄膜炎菌感染症 起炎菌株の細菌学的解 析 国内で分離された IMD 由来髄膜炎菌株には国内 普遍株 ST-1655 及び ST-2057 株の分離数の 増加と並んで、ST-1466 及び ST-3587 株とを典 型例とする海外流入株 の増加も認められた。	R4.4.1~ R7.3.31		0

		また、国内普遍株に関してはシプロフロキサシンやペニシリン G に対する耐性化が認められた一方、ST-3587 株は $\beta$ -lactamase を産生する $\beta$ -lactam 剤耐性株であり、国内における IMD 治療及び予防内服における抗生物質の使用に関して注意を要する結果となった。			
国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官	常 彬	成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析を行った	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
国立感染症研究所・細菌第二部・室長	林原 絵美子	成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症由来菌株 186 株を解析した	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
国立感染症研究所・感染症疫学センター・主任研究官	木下 諒	IPD の疫学データ解析  成人および小児の肺炎球菌ワクチンの費用対効果分析を実施した。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
東北大学病院・総合感染症学分野・講師	大島 謙吾	2022 年度から 2024 年度までの期間に宮城県における侵襲性細菌感染症サーベイランス事業を行った。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
新潟大学・呼吸器感染症内科・非常勤講師	田邊 嘉也	新潟県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスを実施した。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
久留米大学・医学部感染制御学講座・講師	後藤 憲志	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を実施した。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
奈良県立医科大学・感染症内科学講座・教授	笠原 敬	奈良県内の医療機関および行政機関と協力して菌株および症例情報を収集した。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
山形県立中央病院・感染症内科感染対策部・部長	阿部 修一	山形県における成人の侵襲性細菌感染症のサーベイランスを実施した。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0

東京慈恵会 医科大学・細 菌学講座・主 任教授	金城 雄樹	「肺炎球菌分離株に対 するワクチン免疫血清 の細菌学的免疫学的検 討」  成人に定期接種されて いる肺炎球菌ワクチン (PPSV23)の免疫血清に より、菌体への補体沈着 が増強することを明ら かにした。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
国立感染症 研究所・感染 症疫学セン ター・予防接 種総括研究 官	神谷 元	侵襲性髄膜炎菌感染症 の疫学的解析を実施し た。	R4. 4. 1～ R6. 3. 31		0
国立感染症 研究所・実地 疫学研究セ ンター・主任 研究官	福住 宗久	侵襲性髄膜炎菌感染症 の疫学的解析を実施し た。	R6. 4. 1 ～ R7. 3. 31		0
国立感染症 研究所・実地 疫学研究セ ンター・室長	土橋 西紀	劇症型溶血性レンサ球 菌感染症の疫学 収集した 599 例を <i>S.</i> <i>pyogenes</i> 、 <i>S.</i> <i>agalactiae</i> 、SDSE 別に 属性/基礎疾患/症状/報 告数の経時的変化/侵入 門戸を記述した。さら に、転帰情報の得られた 492 例の死亡に関連し たリスク因子等の検討 を行った。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
国立感染症 研究所・感染 症疫学セン ター・室長	有馬 雄三	IPD 登録例の記述と解 析を行った。登録数は COVID-19 パンデミック 期間中に減少し、IPD 罹 患の減少を反映してい ると考えられた。 PPSV23, PCV13 含有血清 型の検出割合は、経年的 な減少がみられた。	R4. 4. 1～ R6. 3. 31		0
国立感染症 研究所・感染 症疫学セン ター・主任研 究官	新橋 玲子	IPD 登録例の記述と解 析を行った。登録数は COVID-19 パンデミック 期間に減少したが、2023 年以降は増加傾向にあ る。血清型 3 による IPD 登録が依然として多い。 国内で使用されてきた 肺炎球菌ワクチンには 含まれない 35B, 15A, 23A の検出割合が増加 した。	R6. 4. 1～ R7. 3. 31		0

高知大学・医学部呼吸器アレルギー内科・教授	横山 彰仁	高知県における侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究 令和4年4月から令和7年3月までの3年間に IPD は累計 34 例、IHD は 17 例、STSS は 7 例の届出があった。期間内に IMD の届出はなかった	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
三重県立一志病院・内科・院長	丸山 貴也	三重県における成人の侵襲性細菌感染症のサーベイランスを実施した。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
札幌医科大学・呼吸器アレルギー内科学講座・准教授	黒沼 幸治	北海道における登録症例情報と原因菌収集を行った。札幌医科大学と北海道庁担当者、保健所、患者発生病院間での情報共有した。令和4年は COVID-19 の影響で侵襲性細菌感染症の減少がみられていたが、肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告は令和5年より増加した。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は令和5年より増加し、令和6年にはさらに増加が認められた。	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
琉球大学大学院・医学研究科感染症呼吸器消化器内科学講座・特命講師	仲松 正司	沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症のサーベイランス、体制構築	R4. 4. 1～ R7. 3. 31		0
国立感染症研究所・実地疫学センター・研究員	加藤 博史	成人侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学解析を担当し、研究期間中の日本の疫学状況を明らかにした。	R6. 4. 1～ R7. 3. 31		0
国立感染症研究所・実地疫学センター・研究員	門脇 知花	「侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症サーベイランス研究」 収集(2024年6月～9月、30都道県)した GAS 症例のうち emm1 型における M1UK lineage が占める割合は高かった。また、iGAS 症例として報告のあった 2 症例はともに M1UK lineage であった。これらのことから、M1UK lineage が全国的に拡大している可能性が示唆された。	R6. 9. 3～ R7. 3. 31		0





(土橋西紀) 劇症型溶血性レンサ球菌 感染症の疫学	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(有馬雄三) 侵襲性肺炎球菌感染症お よび侵襲性インフルエン ザ菌感染症の疫学情報解 析	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(横山彰仁) 高知県における侵襲性細 菌感染症サーベイランス の充実化に資する研究	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(丸山貴也) 三重県における侵襲性細 菌感染症サーベイランス	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(大石和徳) 侵襲性肺炎球菌感染症の 疫学情報の解析、サーベ イランス体制支援	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(西順一郎) IPD・IHD・STSS・IMDのサ ーベイランス	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
血液由来大腸菌の血清型 別	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(黒沼幸治) 北海道における成人の侵 襲性細菌感染症サーベイ ランスの強化のための研 究	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
(仲松正司) 沖縄県における成人の侵 襲性細菌感染症のサーベ イランス、体制構築	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

研究実施内容（2年目）	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月

<p>(明田幸宏) 研究統括</p>													▶
<p>(池辺忠義) 劇症型溶血性レンサ球菌 感染症患者分離株の型別 および解析</p>													▶
<p>(高橋英之) 国内分離髄膜炎菌株の分 子疫学的解析及び薬剤感 受性試験</p>													▶
<p>(常彬) 成人侵襲性肺炎球菌感染 症由来株の細菌学的解析</p>													▶
<p>(林原絵美子) インフルエンザ菌の細菌 学的解析</p>													▶
<p>(木下諒) 解析案の検討・医療経済 学の専門家(Pieter de Boer)と共同研究相談  費用対効果研究に必要な パラメータ・データ収集  Pieter de Boerを国立感 染症研究所で受け入れ、 共同研究を実施  国内の医療経済学者と交 流、方法論を習熟</p>				▶									▶
<p>(大島謙吾) 宮城県における侵襲性細 菌感染症サーベイランス 事業（宮城県における菌 株と患者調査票の収集）</p>													▶
<p>(田邊 嘉也) 感染症発生動向の調査  サーベイランス体制確認</p>					▶								▶













### (3) 研究成果の説明

研究の目的：本研究は、国内 10 道県において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) の患者及び病原体のサーベイランスを実施し、4 疾患の発生動向と原因菌の血清型等の関連性を明らかにすることにより、これまで予防接種施策等に反映されるデータを取得してきている。今回は、①COVID-19 パンデミック下での成人 IPD, IHD, STSS および全年齢での IMD サーベイランス体制強化を図り、② IPD, IHD, IMD の血清群別の罹患率を監視するサーベイランス体制を構築する。③IMD のリスク因子、STSS の 3 菌種別の侵入門戸不明例のリスク因子や本研究対象細菌の細菌側因子他の解明を目指すとともに数理モデルを利用した解析を検討する。

研究結果の概要：本研究は、成人の侵襲性細菌感染症 (IPD、IHD、IMD、STSS) に対するサーベイランスを国内 10 道県で実施し、発生動向や病原体の血清型、薬剤耐性、ワクチン効果等を包括的に解析することを目的とした。COVID-19 パンデミックの影響で一時的に届出数が減少したが、2023 年以降は増加傾向にあり、感染症の再流行や新たな耐性菌出現の兆候が示された。

侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) では、成人由来 738 株の血清型を解析した結果、血清型 3 が最多であった。PCV13 の間接効果が一定の効果を示す一方、PCV15 や PCV20 の対象血清型の増加も見られ、非ワクチン型 (NVT) による感染の増加が課題となっている。特に髄膜炎症例由来株では、PRSP (ペニシリン耐性) 株の多くがワクチン非対象型であり、今後のワクチン戦略見直しが求められる。侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) では、非莢膜型 (NTHi) が約 94%を占め、アンピシリン耐性株が 63%と高率だった。ゲノム解析により、成人に多く分布する特定クレードも同定された。IMD では、2024 年に過去最多となる 61 症例が報告され、特に血清群 Y (ST-1655 など) が優勢で、耐性株の出現 (例：ST-3587) が注目された。STSS では、A 群・G 群・B 群レンサ球菌の遺伝子型分布が明らかになり、M1UK 系統株の国内検出が報告された。致命率は高く、死亡リスク因子として高齢、介護施設入所、侵入門戸不明などが示された。また、数理モデルを用いた費用対効果分析では、小児ワクチンによる間接効果を考慮した IPD 予防策の評価が進められており、今後の政策立案に資する知見が得られた。地域別サーベイランスにより、地域特性やワクチンカバー率、疾患の年次変化なども明らかとなり、継続的な監視の重要性が再確認された。

研究成果の刊行に関する一覧表：別添 4 のとおり。

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：該当無し

研究により得られた成果の今後の活用・提供：継続的に実施している侵襲性細菌感染症に関する細菌学的知見、臨床疫学的知見は現行ワクチンの有効性評価、新規ワクチンの有用性等の評価に利用される。特に肺炎球菌に関するデータに関しては、国のワクチン行政に資するデータとして活用されており、また臨床現場の医師等にも最新の細菌学的疫学的状況を周知する基盤データとなっている。

2. 厚生労働科学研究補助金総合研究報告書表紙 (別添 1 のとおり)
3. 厚生労働科学研究補助金総合研究報告書目次 (別添 2 のとおり)
4. 厚生労働科学研究補助金総合研究報告書 (別添 3 のとおり)
5. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添 4 のとおり)

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  
総合研究報告書

「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」

研究代表者 明田幸宏 国立感染症研究所細菌第一部 部長

**研究要旨：**

本研究は、成人の侵襲性細菌感染症（IPD、IHD、IMD、STSS）に対するサーベイランスを国内 10 道県で実施し、発生動向や病原体の血清型、薬剤耐性、ワクチン効果等を包括的に解析することを目的とした。COVID-19 パンデミックの影響で一時的に届出数が減少したが、2023 年以降は増加傾向にあり、感染症の再流行や新たな耐性菌出現の兆候が示された。

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）では、成人由来 738 株の血清型を解析した結果、血清型 3 が最多であった。PCV13 の間接効果が一定の効果を示す一方、PCV15 や PCV20 の対象血清型の増加も見られ、非ワクチン型（NVT）による感染の増加が課題となっている。特に髄膜炎症例由来株では、PRSP（ペニシリン耐性）株の多くがワクチン非対象型であり、今後のワクチン戦略見直しが求められる。

侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）では、非莢膜型（NTHi）が約 94%を占め、アンピシリン耐性株が 63%と高率だった。ゲノム解析により、成人に多く分布する特定クレードも同定された。IMD では、2024 年に過去最多となる 61 症例が報告され、特に血清群 Y（ST-1655 など）が優勢で、耐性株の出現（例：ST-3587）が注目された。

STSS では、A 群・G 群・B 群レンサ球菌の遺伝子型分布が明らかになり、M1UK 系統株の国内検出が報告された。致命率は高く、死亡リスク因子として高齢、介護施設入所、侵入門戸不明などが示された。

また、数理モデルを用いた費用対効果分析では、小児ワクチンによる間接効果を考慮した IPD 予防策の評価が進められており、今後の政策立案に資する知見が得られた。

地域別サーベイランスにより、地域特性やワクチンカバー率、疾患の年次変化なども明らかとなり、継続的な監視の重要性が再確認された。

**研究分担者**

池辺忠義（国立感染症研究所細菌第一部）  
高橋英之（国立感染症研究所細菌第一部）  
常彬（国立感染症研究所細菌第一部）

林原絵美子（国立感染症研究所細菌第二部）  
木下諒（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
大島謙吾（東北大学病院）

田邊嘉也（新潟大学）  
後藤憲志（久留米大学）  
笠原敬（奈良県立医科大学）  
阿部修一（山形県立中央病院）  
金城雄樹（東京慈恵会医科大学）  
福住宗久（国立感染症研究所実地疫学研究センター）  
土橋酉紀（国立感染症研究所実地疫学研究センター）  
新橋玲子（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
有馬雄三（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
横山彰仁（高知大学）  
丸山貴也（三重県立一志病院）  
大石和徳（富山県衛生研究所）  
西順一郎（鹿児島大学）  
黒沼幸治（札幌医科大学）  
仲松正司（琉球大学）  
加藤博史（国立感染症研究所実地疫学研究センター）  
門脇知花（国立感染症研究所実地疫学研究センター）

研究協力者：各研究分担報告書を参照

#### A. 研究目的

本研究は、国内 10 道県において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) の患者及び病原体のサーベイランスを実施し、4 疾患の発生動向と原因菌の血清型等の関連性を明らかにすることにあり、これまで予防接種施策等に反映されるデータを取得してきている。今回は、①COVID-19 パンデミック

ク下での成人 IPD、IHD、STSS および全年齢での IMD サーベイランス体制強化を図り、②IPD、IHD、IMD の血清群別の罹患率を監視するサーベイランス体制を構築する。③IMD のリスク因子、STSS の 3 菌種別の侵入門戸不明例のリスク因子や本研究対象細菌の細菌側因子他の解明を目指すとともに数理モデルや全ゲノムシーケンスを利用した解析を検討する。

#### B. 研究方法

（登録症例）国内の 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；全国の 18% の人口を占める）において、NESID に届出された 15 歳以上の IPD、IHD、STSS 症例を登録し、その基本情報を各自治体から研究分担者に連絡する。IMD については、全国 47 都道府県の全年齢の症例を対象とする。

（分離株の収集と検査）地衛研は医療機関で分離された無菌的検体由来の菌株を収集後、感染研での細菌学的解析、遺伝学的解析、ゲノム解析に供する。原因菌の解析結果は感染研から地衛研もしくは研究分担者を經由して医療機関の担当者に報告する。

（研究対象）IPD、IHD、IMD 症例：無菌的検体から原因菌が分離された症例で、臨床的に肺炎、敗血症、髄膜炎等と診断された症例。STSS 症例：届出に必要な臨床症状と病原体診断の方法に合致する症例

（患者情報の記録・収集）登録症例の年齢、性別、併存症、予防接種歴等、病型、重症度、転機等の患者情報、原因菌の性状等。

（倫理審査）これまでの研究と同様に本研究申請についても研究期間に合わせた倫理審査を実施した。

(その他) コロナ禍により 10 道県において患者情報登録の遅滞が認められ、研究業務が逼迫していることが推察された。このため 10 道県の研究分担者とウェブ会議等を開催することで、各県のサーベイランスの課題を把握し、課題解決を試みた。

## C. 研究結果

### 1. 成人侵襲性肺炎球菌感染症の細菌学的解析

成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 由来肺炎球菌株を対象として細菌学的見地から肺炎球菌ワクチンの効果を評価する基礎データを収集した。738 例由来肺炎球菌の各血清型の分離率では、特に血清型 3 型肺炎球菌による IPD が 115 例 (15.6%) で、もっとも多かった。738 症例における PCV13、PCV15、PCV20、PCV21 および PPSV23 の血清型肺炎球菌の分離率は、それぞれ 30.1%、37.1%、51.8%、77.5% と 52.6% であった。いずれのワクチンにも含まれない非ワクチン型の分離率は 14.2% であった。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、PCV15 と PCV20 の成人への適応もそれぞれ 2022 年 9 月と 2024 年 8 月に承認された。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定期接種に使われている PCV13 (2024 年 9 月まで)、PCV15 と PCV20 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。

平成 25 から令和 6 年度までに、成人 IPD 由来肺炎球菌の細菌学的解析を実施し、デー

タの蓄積を行った。継続的に血清型別解析の結果では、平成 28 年度以後の PCV13 含有血清型の分離率は低い水準 (20%~30%) で推移しており (H28-30 年度総合報告書、H29-31 年度総合報告書と R1-3 年度総合報告書を参考)、小児用 PCV13 ワクチンの普及は、本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、成人への間接効果 (集団免疫効果) も果たしたことが推測された。R5-6 年度に PCV13 に含まれる血清型 19A および R6 年度に PCV13 に含まれる血清型 3 肺炎球菌の分離率の増加は、間接効果による予防が限定的であることが一因である可能性が示唆された。

また今回の研究期間では、特に成人肺炎球菌性髄膜炎症例由来株を対象として解析を行った。2013 年 4 月以後、10 道県で成人肺炎球菌性髄膜炎症例 420 例が報告された。420 症例の患者年齢は 15-100 歳、中央値は 72 歳で、男女はそれぞれ 247 名と 173 名で、男女比は 1.4:1 であった。42 名 (10.0%) に肺炎球菌ワクチンの接種歴があった。5 年以内に PPSV23 を接種されていたのは 29 名 (6.9%) であった。また分離された肺炎球菌株の血清型では、特に血清型 23A と 10A が多く、それぞれ 17.9%、14.5%を占めていた。髄膜炎症例由来肺炎球菌 420 株の薬剤感受性試験において、ペニシリン感受性株 (PSSP) は、61.4%、ペニシリン耐性株 (PRSP) は 38.6%であった。PRSP であった 87.9%は非 PPSV23 ワクチンタイプの分離菌により占められていた。血清型 23A、15A、35B の PRSP が多く、それぞれ 74 株、30 株、21 株であった。他の薬剤では、エリスロマイシン、クリンダマイシン、トスフロキサシンに耐性を示す肺炎球菌はそれぞれの薬剤に対して耐性

率は 88.5%、74.4%、0.5% であった。すべての髄膜炎由来株はバンコマイシンに感受性を示した。今後、成人の予防接種率をさらに高めることが重要である。

## 2. 成人侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析

2022 年から 2024 年に 10 道県にて収集された成人の侵襲性感染症由来インフルエンザ菌 186 株について、莢膜型別解析を行った結果、a 型が 1 株 (0.5%)、b 型が 1 株 (0.5%)、e 型株が 2 株 (1.1%)、f 型が 7 株 (3.8%) であり、残りの 175 株は non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) (94.0%) であった。E-test 法で薬剤感受性の測定を行った 184 株のうち、 $\beta$ -lactamase 産生菌株 29 株 (15.8%) を含む 116 株 (63.0%) がアンピシリン非感受性を示した。また、ドライプレート法による薬剤感受性試験結果を E-test 法と比較した結果、概ね良好な一致率を示したが、アンピシリン・スルバクタムにおいては E-test 法で感受性とされた株の一部がドライプレート法で耐性となる傾向があった。またゲノム解析では、2015 年から 2024 年に分離された 202 株と小児由来株 78 株と合わせて系統樹を作成したところ、分離株は有莢膜株で構成される 2 つの Clade と NTHi で構成される 7 つの Clade の計 9 つの Clade に大きく分類され、一部の Clade では成人由来株が多い傾向が認められた。

## 3. 侵襲性髄膜炎菌感染症の細菌学的解析

2020 年から COVID-19 の影響により激減していた国内の IMD 症例も 2023 年度は増加傾向にあり、その起炎菌株の回収数も大幅に増加し、2024 年度は 1999 年に感染症法に髄膜炎

菌感染症が明記されて以来、最高の 61 症例の IMD 起炎菌株 (IMD 株) を回収し、解析した。分離株の自治体別回収数は大阪府が最も多く、次いで東京であった。

それらの IMD 株の血清学的解析の結果は Y ; 54 株 (62%)、B ; 27 株 (31%)、W ; 3 株 (3%)、C ; 2 株 (2%) であった。分子疫学的解析の結果、血清群 B は ST-2057 (ST-2057 complex) が 17 株、ST-687 及び ST-467 が 2 株ずつ、ST-34、ST-485、ST-1572、ST-11110、ST-17517 が 1 株ずつであった。一方、血清群 Y は ST-1655 (ST-23 complex) が大多数を占めており、42 株、ST-1466 が 8 株、ST-3857 株が 2 株、ST-767 が 1 株であった。残りの ST-11 は血清群 C の 3 株、血清群 W の株 2 株の合計 5 株であった。

日本国内において過去 30 年間で検出されず、2022~2024 年の 3 ヶ年度において初めて検出された遺伝子型に分類される髄膜炎菌株は合計 21 株であった。NIID824 (ST-17048, ST-23 complex)、NIID829 (ST-17239, ST-11 complex) 及び NIID843 (ST-17517, ST-41/44 complex) を除く 18 株は海外では普遍的に分離されている遺伝子型であり、特に 2024 年からこうした遺伝子型に分類される髄膜炎菌による IMD 症例が増加したことが明らかとなった。また、その中で特筆すべき解析結果として、2018 年にフランスで初めて検出され、その後欧米で広く分離報告があるがアジア圏では検出されてこなかった血清群 Y、ST-3587 の NIID927 及び NIID946 が 2024 年に 2 株分離された。ST-3587 株はペニシリン G (PCG) に対して 32mg/ml の高度耐性を示し、複数種の  $\beta$ -lactam 剤に対しても耐性を示す一方で、第 3 世代セフェム系薬には感受性を示す。海外分離 ST-3587 株と比較ゲノム解

析した結果、それら2株と同一の海外株は認められず、NIID927とNIID946も同一株でないことが明らかとなった。

この本研究期間では、2003年から2020年までに国内で分離された髄膜炎菌株の全ゲノム解読による解析を行なった。その結果、日本国内分離株はMLST法による遺伝子型を反映した系統樹で分離された。その中には日本で最も多く分離されるST-23 complexの株が多くを占め、ST-1655とST-23は近いが分離された系統であることが明らかとなった。また、ST-2057を代表とするST-2057 complex株と莢膜多糖体合成遺伝子欠損株であるST-111026株は日本固有株であり、他の遺伝子型の株とは異なる系統であるということが明らかとなった。一方で、ST-11106はST-32 complexに分類され、海外で多数の分離例がある一方で日本国内では分離頻度は非常に低い血清群B、ST-32株と分離された系統であるが他のSTと比較すると近いことが明らかとなった。さらに、海外でIMD流行の起炎菌株として分離されているST-11に分類される髄膜炎菌株が9株分離され、それらを海外で分離されたST-11株とゲノム比較解析を行なった。その結果、日本で検出されてくるST-11株は中国由来株と近い株と、それ以外は世界各国で分離された海外由来株に分散されることが明らかとなった。

また、これまでに収集した髄膜炎菌に対する薬剤感受性試験について、2003-2020年17年間において国内で分離された髄膜炎菌株290株を対象として実施した。クロラムフェニコール、メロペネム、ミノサイクリンに関しては試験をおこなった全ての国内分離株が100%感受性を示した。また、セフトリアキソンとリファンピシンに対しては290株全てが

感受性を示した。一方で、アジスロマイシンに対して耐性を示す株が2株存在し、シプロフロキサシン(CIP)とPCGに非感受性及び耐性を示す株が多く認められた。さらにゲノム比較系統とCIP及びPCGの非感受性及び耐性の相関性について解析を行なった結果、日本固有株であるST-2057株及びST-111026にCIP及びPCGの非感受性及び耐性株が多いことが明らかとなった。また、髄膜炎菌株の薬剤感受性は遺伝子型と非常に強い相関性が認められることから、髄膜炎菌株間における薬剤耐性遺伝子の水平伝搬は非常に稀であることが推察された。

#### 4. 成人の劇症型溶血性レンサ球菌感染症の細菌学的解析

2022-2024年に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527株を収集した。道県別では、北海道99株、山形県31株、宮城県30株、新潟県78株、三重県50株、奈良県28株、高知県5株、福岡県136株、鹿児島県23株、沖縄県47株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが246株、G群レンサ球菌によるものが198株、B群レンサ球菌によるものが83株であった。

A群レンサ球菌のemm遺伝子型分布では、最も多い型はemm1型で115株、次いでemm12型が35株、emm89型が29株、emm49型が21株であった。

G群レンサ球菌のemm遺伝子型分布では、最も多い型はstG485型とstG6792型でそれぞれ47株、次いでstG652で22株であった。

B群レンサ球菌の血清型分布では、その結果、最も多い型はIb型28株、次いでV型が17株であった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来のA群レンサ球菌はemm1型が、G群レンサ球菌はstG485型が最も多かった。それぞれのemm型について道県別にみると、特定の道県で分離されておらず、特定の遺伝子型が特定の県で増えていなかった。一方で、コロナ禍後に急増したM1UK系統株は日本においても多く検出されており、世界的な傾向と同様であることが明らかとなった。

#### 5. 北海道における成人の侵襲性細菌感染症

平成25年度より先行事業において北海道全域（約522万人）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ており、12年間継続して症例の集積を行った。政令指定都市である札幌市、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、小樽市は保健所を中心とした協力体制を継続した。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は分担研究者が回収する体制として運用した。侵襲性肺炎球菌感染症の回収率は令和元年の45%から令和6年の76%に上昇した。令和4年度にCOVID-19の影響で減少していた侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症は令和5年度から増加したが、COVID-19流行以前よりは少ない傾向にあった。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は増加し、特にA群溶連菌の増加が顕著であった。今後も注視が必要である。

#### 6. 山形県における成人の侵襲性細菌感染症

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・致命率が高い侵襲性細菌感染症である。本研究では、侵襲性細菌感染症の診療および感染対策、疫学調査に活用することを目的として、山形県における成人の侵襲性細菌感染症の発生動向サーベイランスを行なった。

令和4年度から6年度にかけて山形県内の協力医療機関における成人の侵襲性細菌感染症の菌株を収集した。この3年間の研究期間中に収集された菌株数はIPDが43例、IHDが2例、STSSが32例であった。IMD症例の収集はなかった。

研究期間内におけるIPDの症例数は43例であった。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が流行した2020年から2023年まではIPDの症例数が減少していたが、2024年になって大幅に増加した。合計43例のIPDから15種類の血清型の肺炎球菌が分離されたが、特定の血清型のアウトブレイクはなかった。これらの血清型における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン (PPSV23) が55.8%、20価タンパク結合型ワクチン (PCV20) は53.5%、15価タンパク結合型ワクチン (PCV15) は39.5%であった。

これまでの研究も含めて本サーベイランスによって継続的にデータが蓄積されている。このデータは侵襲性細菌感染症の診療を続ける上で極めて有用であり、その情報を地域の医療現場だけでなく、社会にも還元することで、ワクチン接種の意義を広く伝えることができると考えられる。

#### 7. 宮城県における成人の侵襲性細菌感染症

肺炎球菌と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、しばしば菌血症を合併する。我々は、2013年より宮城県にお

ける侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）と侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive Haemophilus influenzae disease: IHD）について、宮城県内の各病院の協力を得てサーベイランスシステムを構築し、患者情報収集と菌株の解析を継続してきた。2016年度からはIPDとIHDに加えて、劇症型溶血性連鎖球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）と侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）もサーベイランスの対象とした。本報告は2022年度から2024年度まで（自2022年1月1日、至2024年12月31日；便宜上暦日にて年を区切っている）は、宮城県において85例のIPD症例が報告された。その中で成人例は73例であった。42例のうち36例で患者情報を収集し（2024年12月31日現在、以下同じ）、菌株の解析を完了した。2022年から2024年に宮城県で発生したIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型のワクチンのカバー率は、結合型7価ワクチン（PCV7、2022年、2023年、2024年の順に）40%、9.1%、0%、結合型13価ワクチン（PCV13）40%、27.3%、30.0%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）80%、63.6%、45.0%であった。成人のIHDの報告は4例であり、4例とも菌株と患者調査票を収集した。成人のSTSSは50例が報告され、22例の臨床情報と菌株とが収集できた。2024年は宮城県においてはIMDの報告はなかった。

**8. 新潟県における成人の侵襲性細菌感染症**  
前身研究班から引き続く形でのサーベイランスの検討でこれまで構築した新潟県内各施設との情報収集に関する連携システムは継続できており、確実な検体送付が行われて

いる。

新潟県内においては2020年度から侵襲性肺炎球菌感染症の頻度が年々減少する状況があったが2023年になり発生数の増加がみられ2024年も継続して増加した。侵襲性インフルエンザ菌感染症も同様に発生数は増加した。劇症型連鎖球菌感染症においては2020年においても有意な減少なくその後も年々増加の傾向があり2024年は過去最高の報告数であった。

2020年からの新型コロナウイルス感染症の広がりにもなう新しい生活様式（ユニバーサルマスク、3密回避等）の効果でヒトヒト間の飛沫感染を主たる感染経路にする感染症が減少したものが5類移行の前くらいから集会等以前の状況に近づいたことがこれらの感染症の発生動向に影響をあたえたと考えている。肺炎球菌ワクチンの影響については非ワクチン株（NVT）による発生割合が2024年は減少している。コロナ禍でPPSV23ないしPCVの接種が減少したこと起因なのか他の地域のデータと合わせて慎重に検討する必要がある。

**9. 三重県における成人の侵襲性細菌感染症**  
三重県の医療機関で発症した成人の侵襲性細菌感染症を評価する体制を構築しIPD、IHD、STSS、IMDと診断された症例の患者情報と菌株を収集、また感染症研究所での莢膜型、遺伝子型、薬剤感受性などを精査した。その結果、三重県在住者では、令和4-6年度（3年間）でIPD 35例、IHD 12例、STSS 42例、IMD 1例が集積された。IPDの莢膜型は35B型:2例、3型:2例、m19A:1例、23B:1例、15A:1例の頻度が高かった。

## 10. 奈良県における成人の侵襲性細菌感染症

奈良県内の微生物検査室を有する9医療機関を対象として、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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）に関する臨床情報および分離菌株の収集体制を整備した。2022～2024年の間において、IPDはNESIDにより82件が届出され、そのうち72件が成人例であった。成人患者の平均年齢は72.8歳で、男性が59.7%を占めた。2014年以降の報告を含めた血清型判明株182株の解析では、PCV20およびPPSV23のカバー率はいずれも54.8%、PCV21は73.4%と高いカバー率を示した。同期間におけるIHDの届出件数は27件であり、成人例は23件（平均年齢74.2歳、男性69.6%）であった。2024年にはIHDの届出数および人口10万人あたり罹患率が過去最高となった。STSSの届出は54件で、そのうち成人例は53件（平均年齢67.1歳、男性49.1%）であった。IMDについては、同期間にNESIDへの届出は確認されなかった。なお、コロナ禍の影響によりIPD、IHD、STSSのいずれも2020～2021年は減少したが、2022年以降に増加傾向を示している。今後も症例情報および菌株の収集・解析を継続し、人口ベースでの罹患率や患者背景、薬剤感受性、ワクチンカバー率などの経時的变化を明らかにしていく予定である。

本研究は、奈良県福祉医療部、奈良県保健研究センター、保健所および医療機関関係者の協力のもとに遂行され、得られた知見は医師会および県内の感染対策啓発活動において随時還元されている。

## 11. 高知県における成人の侵襲性細菌感染症

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。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。そこで、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ため以下の方法で調査をおこなった。

令和4年4月から令和6年3月末までの3年間に高知県内で届け出のあったIPD、IHD、STSS、IMD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。その結果、研究期間内にIPDは34例（9例/14例/11例）の届け出があり32例より菌株の回収ができた。34例の男女比は18:16で年齢中央値は74歳（16-100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18例（56.3%）と最も多く、菌血症が6例（18.8%）であった。2例で先行するCOVID-19感染がみられた。得られた菌株32株のうち解析が終了した24株の血清型は年度により偏りがあった。期間内の肺炎球菌ワクチンPPSV23のカバー率は29.2%であった。調査時点転帰の追跡できた21例中8例が死亡していた（致命率38.1%）。一方、IHDは期間内に16例（2例/8例/6例）の届け出があり、そのうち13例菌株が回収できた。16例中14例が男性（87.5%）で年齢中央値は78歳（45-92歳）であり、病型は記載のあった15例中9例が肺炎+菌血症で、5例が菌血症であった。菌株解析が終了した10例中9例（90.0%）がNTHiで

あった。STSSは10例(2例/1例/7例)届出があり男性が8例(80.0%)で年齢中央値は81歳(49-94歳)であった。解析できた10例はA群が4例、B群が3例、G群が3例であった。病型としては皮膚軟部組織感染症が最も多く4例(40.0%)、1例が壊死性筋膜炎となっていた。転帰が判明している9例中6例が死亡していた(致命率66.7%)。期間内にIMDの届出はなかった。以上のことから、IPDとIHDについては減少傾向であったものが徐々に増加傾向となっており変動の要因としてCOVID-19の影響が考えられた。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。

## 12. 福岡県における成人の侵襲性細菌感染症

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、溶血性連鎖球菌および髄膜炎菌の収集、集積を行い、菌株の細菌学的解析を行った。2022年4月～2025年3月の間に福岡県では177症例(菌血症を伴う肺炎44例、菌血症を伴う髄膜炎6例、その他の菌血症4例、その他2例)より肺炎球菌177株(血液由来51株、髄液由来3株、その他2株)が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は3(7株)、35B(3株)15A(10株)、23A(5株)であり、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は42.9%と低下傾向であった。56症例中5例(8.9%)が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は37症例(菌血症を伴う肺炎9例、菌血症6例)より37株分離され、血清型は全てnon-typeable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117症例より117株が分離され、Lancefield血清型はG群18株、A群23株、B群4株であった。

## 13. 鹿児島県における成人の侵襲性細菌感染症

2022～2024年3年間の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は43人で、髄膜炎5人(11.6%)、菌血症単独16人(37.2%)、菌血症を伴う肺炎18人(41.9%)、菌血症+その他3人(7.0%)、不明1人(2.3%)だった。65歳以上のIPD患者は35人(81.4%)であり、65歳以上の人口10万人年あたりの罹患率は2.3であった。収集した肺炎球菌35株の血清型は、PCV15・20/PPSV23タイプ10株(3型6株、19A型2株、19F型1株、6B型1株)、PCV20/PPSV23タイプ6株(10A型4株、15B型2株)、PPSV23非含有タイプ19株(15A型4株、35B型4株、23A型2株、その他9株)であった。侵襲性インフルエンザ菌感染症は15人で、収集した14株はすべて無莢膜型であった。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は27人で2022年4人、2023年6人から2024年は17人と大きく増加した。侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。大腸菌については、2019年11月～2021年11月に鹿児島大学病院で分離された血液由来大腸菌134株のO血清群は、O25 39株(29.1%)、O6 24株(17.9%)、O1 14株(10.4%)、O125 7株(5.2%)、O75 6株(4.5%)、O2 4株(3.0%)の順に多かった。また、2023年6月～2024年5月の鹿児島大学病院の大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率は17.6%(27/153)であった。

## 14. 沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症

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ことから当該感染症の状況把握は感染症対策を考える上で重要である。本研究では感染症法に基づき届け出を元に、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把握、解析を進めた。IPDにおいて、沖縄県で分離される肺炎球菌の血清型は、ワクチンでカバーしていない15Aや23A、35Bの増加傾向がみられている。IHDに関しては、2023年度以降報告数が増加していた。莢膜型は全てでNon-typableであった。STSSに関しては、2023年度以降報告数が激増し、2024年度は過去10年で最も多い報告数であった。IMDについては、2019年度以降県内で報告は無かったが、2024年度は5年ぶりに報告がみられた。以上の結果から、IPDの肺炎球菌血清型は近年ワクチンに含まれていない株が増加しており今後のワクチンカバー率を注視する必要がある。IHDやSTSSの報告数も増加しており、本サーベイランスが果たす役割は重要になると考えられた。

#### 15. 侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報解析

2013年4月から2024年12月に研究班に登録された、IPD症例の記述と解析を行った。登録数は2020～22年のCOVID-19パンデミック期間に減少し、感染症発生動向調査および厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) においても同様の推移を示したことからIPD罹患の減少を反映していると考えられた。2023年度以降の登録数は増加傾向にあ

り、2023年度は222例、2024年度は269例であった。

2023～24年度登録例の原因血清型は、血清型3(71例)、19A(44例)、35B(43例)、15A(42例)、23A(41例)の順に多く、血清型3は、2013～2024年度の期間を通じて高い割合で推移した。35B、15A、23Aの検出割合は、本研究班開始当初の2013～16年と比較して増加した。小児に対して新しい定期接種ワクチンが導入されており、血清型分布に引き続き注視していく必要がある。

15歳以上のIPD患者は、男性が女性よりやや多く、65歳以上の高齢者が約7割と大半を占めた。基礎疾患に免疫不全を有する者の割合は2～3割であり、病型別では肺炎が最も多く約6割を占めた。これらの特徴は、PPSV23、PCV13、PCV20、PCV21のそれぞれに含まれる血清型による患者においても同様の結果であった。

#### 16. 侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報解析

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は非侵襲性の呼吸器感染症の他、菌血症や細菌性髄膜炎等のIHDを引き起こす。その病原性は莢膜の有無によって大きくかわる。特に血清型b型 (Hib) 感染症はワクチンで予防可能であり、2013年に定期接種化 (生後2～7カ月未満で開始、初回免疫3回、1年後に追加免疫) された後、その発生数は特に小児で減少し、現在は65歳以上の成人にかかる疾病負荷が大きい。従って、成人IHDの疫学的特徴を把握することは重要である。本研究ではIHD症例の基本属性の特徴、血清型、薬剤感受性を把握、解析を進めている。

2020年に新型コロナウイルス感染症 (COVID-

19) が流行して以降、サーベイランスでは多くの感染症で発生動向の変化が認められ、IHD も同様に発生動向に変化が見られた。従って、本研究班では COVID-19 パンデミックに伴う IHD の発生動向や分布の変化についての評価を行った。IHD が全数届け出疾患になった 2013 年以降、徐々に届出数が増加したが、COVID-19 パンデミックが発生した 2020 年以降、他の呼吸器疾患同様届出数は激減した。その後、2023 年に COVID-19 が 5 類定点となり、対策が緩和されて以降、届け出数は増加した。2013 年から 2024 年第 52 週において、男性は 2390 例、女性は 1759 例であり、男女比は 1.36:1 であった。年齢別にみると、0~4 歳と 60~89 歳の年齢群で届出が多かった。20~49 歳の年齢群では、男性 (151 例) に比べて、女性 (240 例) の方が多かった。都道府県別では、沖縄県 (1.2 例/10 万対)、富山県 (0.7 例/10 万対)、高知県 (0.6 例/10 万対) の順で多く届出がされた。この期間において研究班で登録された症例 (n=492) の基本属性、分離菌株の性状等は以下の通りであった。男性が 277 例 (54%)、女性が 232 例 (46%) であった。年齢中央値は 78 歳 (四分位範囲: 66~87 歳) であった。基礎疾患があったのは 391 例 (79%)、入院していたのが 292 例 (59%)、入院後 30 日以内の死亡は 68 例 (14%) であった。病型は菌血症が 427 例 (87%)、肺炎が 300 例 (61%)、髄膜炎が 13 例 (3%)、副鼻腔炎が 10 例 (2%) であった。インフルエンザの先行感染があったのが 39 例 (8%)、インフルエンザワクチン接種歴を有していたのは 6 例 (3%) であった。血清型は無莢膜型が 404 例 (87%)、莢膜型が 18 例 (4%) であった。莢膜型のうち、f 型が 10 例、e 型が 6 例、b 型が 2 例であった。βラクタ

マーゼを産生していたのが、61 例 (12%) であった。

15~49 歳の女性例に着目して解析したところ、期間中 46 例報告されていた。うち、妊娠に関連していた例が 11 例 (24%)、流産または死産となった例は 4 例 (9%) であり、骨盤内感染が 11 例 (24%)、羊膜炎が 5 例 (11%) であった (重複あり)。血清型は、無莢膜型が 43 例 (93%)、莢膜型のうち e 型が 2 例 (4%)、b と f 型が 1 例ずつ (2%) であった。病型は菌血症が 37 例 (80%)、肺炎が 4 例 (9%)、髄膜炎が 1 例 (2%) であり、30 日以内死亡した例は 0 例であった。またコロナ禍前後でその届出数を比較したところ、緊急事態宣言前 (2017 年第 10 週~2020 年第 14 週) の期間、全国の届出数は 1454 例 (100%)、研究班対象 10 道県の届出数は 343 例 (24%)、研究班の届出数は 188 例 (13%) であった。緊急事態宣言後 (2020 年第 15 週~COVID-19 が 5 類全数となった 2023 年第 18 週) の期間、それぞれ 657 例 (100%)、143 例 (22%)、84 例 (13%) と届出数が大きく減少した。一方、NESID における全国の届出数に対する研究班対象 10 道県及び研究班の届出数の割合は、緊急事態宣言前後でほとんど変化はなかった。

また報告数は少ないものの報告数は少ないものの、15-49 歳では妊娠に関連した症例が報告されており、流産または死産となった症例も報告されていた。2008 年から 2019 年にかけて米国では、無莢膜型 IHD を発症した妊娠出産年齢 (15-44 歳) の女性 400 人中 105 人 (27.0%) が妊娠または産後 1 か月以内に診断され、死亡例はいなかったものの、うち 52 人 (54.7%) が流産または死産となったと報告されており (Sara SE, et al. Clin Infect

Dis. 2023; 76: 1889)、日本においても同様に注意すべきグループであると考えられた。

## 17. 侵襲性髄膜炎菌感染症の強化サーベイランス

感染症発生動向調査において5類感染症である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が実施される。その際には、届出時に求められる項目以上に患者情報などが収集される必要があり、国内の侵襲性髄膜炎菌感染症対策の構築にも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4価の髄膜炎菌ワクチンが接種可能となり、国内における正確な疾病負荷や血清群の割合、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。また、IMDはマスギャザリングそのものがハイリスクとなることから、国際的なイベントが開催される予定である国内のIMD対策にも本研究結果は貢献できる。本研究は国内のIMD患者の情報収集、検体確保の両面で強化し、国内のIMDのハイリスク因子を明確化することを目的としている。感染症発生動向調査に基づく国内の侵襲性髄膜炎菌感染症(Invasive Meningococcal Disease: IMD)の報告数は、報告の対象となった2013年から2019年までは年間20~40例程度であったが、2020年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行開始後に減少した。しかし、2023年の報告数は21例とCOVID-19流行開始前の水準に戻り、2024年の報告数は過去最多の66例となった。2022年1月~2024年12月の3年間に感染症発生動向調査への届出があったIMDは95例で、これらすべての

症例が調査対象であり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74例(回収率78%)であった。回答のあった症例のうち、男性:47例(64%)>女性:27例(36%)、年齢の中央値は53歳(範囲:0-88歳)、年齢分布は成人(特に40歳以上)に多く小児や10代の割合は少なく、発症30日以内の死亡例は4例であった。菌株の血清群が検査され、情報を得られた株数は66例であり、Y群が最も多く37例(56%)次いでB群23例(35%)とであった。基礎疾患をもつ症例は37例(50%)であった。70例(95%)に入院歴(入院なしの内訳は、死亡2例と不明2例)があり、26例(35%)がICUに入室した。入院期間の中央値は13日(範囲:0-90日)で後遺症を7例(9%)に認めた。最も多い病型は菌血症で半分を占め、髄膜炎との併発と併せて全体の70%であった。髄膜炎のみは26%であった。共同生活ありの回答のうち寮・社会福祉施設は5%だった。発症前1か月以内のマスギャザリングへの参加歴は12%で認められた。海外渡航歴の例は少なく(4%)、MSM(Men who have Sex with Men)は認めていない。MCV4接種者は4%にとどまった。濃厚接触者に対して予防内服実施との回答を得られたのは47例(64%)であった。これらの結果や最近の耐性菌の出現傾向、ワクチンの変更などを考慮し、ガイドラインの改訂を実施した。

## 18. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(Streptococcal toxic shock syndrome, STSS)について、STSSは感染症法の5類感染症全数報告対象疾患であり、致命率も高く、社会的に注目されている。新型コロナウイルス

ス感染症流行後は、その発生動向が注目されている。また、これまでの疫学研究では、STSSの疫学、特に菌種別の疫学的特徴について調べられたものは少ない。本研究班では、感染症発生動向調査事業では収集できない STSS 患者の疫学的情報を国内 10 道県の協力のもと収集した。2016 年 9 月 14 日以降に診断され、2025 年 1 月 31 日までに 694 例の調査票（第 1～3 版）を収集した。このうち、感染症発生動向調査の届出基準を満たす症例 599 例、菌種別の内訳は、*S. pyogenes* 223 例、*S. agalactiae* 106 例、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) 266 例、その他の菌種 4 例であった。また、そのうち転帰が判明している症例 492 例を対象に死亡に関するリスク要因の検討を行った。なお、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE の致命率はそれぞれ 50%、52%、59%であった。

報告数について、*S. pyogenes* は、新型コロナウイルス感染症流行開始後である 2020 年以降減少していたが、2023 年 10 月以降増加した。また、*S. pyogenes* は他菌種に比べ、症状として咽頭炎・扁桃炎が多く、推定侵入門戸は口腔/咽頭/上気道が多かった。これらのことより、感染経路として飛沫感染が重要であると考えられた。一方、*S. agalactiae* の報告数は、ほぼ横ばい、SDSE の報告数は、やや増加傾向が疑われた。推定侵入門戸として、*S. agalactiae* は、下半身の皮膚以外にも生殖器・泌尿器系、消化器系が比較的多くみられる傾向、SDSE は、下半身の皮膚からが多くみられる傾向があった。

死亡に関連したリスク因子としては、高齢、施設長期入所、要支援・介護、侵入門戸不明が挙げられた。一方、死亡を減らす（軽快退院）因子として、侵入門戸を推定できること、

軟部組織炎（蜂窩織炎）やリンパ浮腫を有することが挙げられた。

長期にわたる本研究により、菌種による疫学的特徴、臨床像の違いが明らかになりつつあると考える。今後も引き続き、症例を収集し、研究を進める必要があると考える。

## 19. 成人侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率の推移とウイルス感染症の役割

2013 年～2021 年に登録された成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 症例の全年齢、15-64 歳、65 歳以上の年齢群において、原因菌の PCV13-nonPCV7 (PCV13 に固有な血清型) の割合を評価したところ、この割合は時間の経過と共に、有意に減少した。この結果は小児 PCV13 の定期接種導入による成人 IPD における間接効果を示唆している。一方、PPSV23-non PCV13 (PPSV23 固有な血清型) の割合に有意な変化がなかった。

2017～2021 年の期間における成人 IPD の罹患率および臨床像を COVID-19 の流行前と後で比較した。流行前の罹患率は全体で平均 2.0 例/10 万、血清型別罹患率は PCV7 型 0.17、PCV13-非 PCV7 型 0.43、PPSV23-非 PCV13 型 0.68、NVT 0.77 例/10 万であった。流行後、全体の罹患率は 0.85 例/10 万と 58%の減少が認められた。罹患率の減少に関し、血清型、年代による違いは認められなかった。病型別では菌血症を伴う肺炎の割合は 60.7%から 49.9%に減少したのに対し ( $p=0.001$ )、巣症状を伴わない菌血症の割合は 17.7%から 25.4%に増加した ( $p=0.006$ )。COVID-19 流行後に菌血症を伴う肺炎の割合の減少は、COVID-19 封じ込め対策の影響の可能性がある。

COVID-19 流行後 (2023-24 年) の 65 歳以上の

IPD 罹患率(/ 10 万人)は 2023 年には 2.26, 2024 年には 2.39 と再増加したが、未だパンデミック前(2017-19年)の罹患率4.26より低いレベルであった。一方、感染症発生動向調査において、2024年12月~2025年1月に高齢者の IPD 報告数の急増が確認された。この所見は COVID-19 パンデミック前の高齢者のインフルエンザの流行と IPD 患者報告との関連性の評価から、高齢者の IPD 報告数が急増した原因は、高齢者におけるインフルエンザ報告数の増加と関連性があることが推察された。また、成人 IPD 症例における COVID-19 の合併例は 2020-22 年に 15 例(4%)、2023 年に 8 例(5%)が報告された。それぞれの致死率は約 25%であり、COVID-19 の合併のない IPD 症例の致死率(14~21%)より高かった。

## 20. 収集データを用いた数理モデルによる解析

成人における侵襲性細菌感染症(主に肺炎球菌)に対するワクチン接種政策の評価とサーベイランス強化を目的に、数理モデルおよび費用対効果分析の手法を用いた疫学的研究を実施した。2022 年度には、約 100 種に及ぶ肺炎球菌血清型を対象とした数理モデル構築に着手し、病院ベースのサーベイランスデータ解析を通じて成人侵襲性感染症の流行動態の把握を進めた。2023 年度には、オランダ RIVM との国際連携のもと、小児血清型分布データ等も取り入れたモデル開発を開始し、国内外の疫学データの集約と活用を行った。2024 年度には、費用対効果モデルの試作と感度分析を進め、NDB データの活用も視野に入れた実用的な政策評価ツールの整備を行った。本研究は、今後の成人ワクチン政策の最適化に資する知見を提供する。

## 21. 肺炎球菌分離株に対するワクチン免疫血清の細菌学的免疫学的検討

肺炎球菌は肺炎の主な起炎菌であり、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)を引き起こす。肺炎球菌は菌体表層に存在する莢膜のポリサッカライドの違いにより、約 100 種類の血清型に分類される。現行の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンはカバーする血清型に対する有効性が高いものの、ワクチンに含まれない血清型による IPD の増加が懸念されている。本研究では、現行肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を多角的に解析する目的で、細菌学・免疫学的観点から、23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV23)免疫血清を介した補体の沈着活性を解析した。本研究の初年度に、免疫血清を介した補体の沈着活性の解析法を確立し、成人 IPD 由来菌株を用いて解析可能であることを確認した。2-3 年目は成人 IPD 由来菌株を用いて補体の沈着活性を解析した。PSV23 血清型のうち、成人 IPD 症例から分離された 20 血清型の菌株を用いて解析を行った結果、一部の血清型の菌株を除いて、多くの血清型の菌株にて PPSV23 免疫血清による補体 C3 沈着の増加を認めた。

## 22. 侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症サーベイランス研究

国内の溶血性レンサ球菌感染症は、感染症発生動向調査により 5 類全数把握疾患である劇症型溶血性レンサ球菌感染症(streptococcal toxic shock syndrome: STSS)と、小児科定点把握疾患である A 群溶血性レンサ球菌(GAS)咽頭炎にて、サーベイ

ランスが実施されている。2023 年秋頃より GAS による STSS 症例の届出数、GAS 咽頭炎の小児科定点当たり報告数が増加し、従来株より病原性や伝播性が高いとされる *s. pyogenes* M1UK lineage の関東地方での集積が国内で初めて確認された。一方海外では、通常無菌的部位からの GAS の検出を症例定義とした侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症 (iGAS) の届出数増加が報告されているが、海外での症例定義は我が国と異なるため、国内外の届け出数を単純に比較することが難しい。

本研究は、国内での実態がわかっていない iGAS の疫学を明らかにすることを目的としている。協力機関における iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株を収集し、疫学的・細菌学的解析結果から症例の疫学的特徴について検討した。また、検査会社の協力を得て、非侵襲性検体由来菌株についても収集し、細菌学的解析を実施した。

非侵襲性検体由来菌株 (30 都道府県、198 株) の収集結果から、iGAS 分離株の *emm1* 型の分布と、STSS の分布に関連性はみられなかった。また、非侵襲性感染と STSS 分離株ともに多い型もあれば、非侵襲性感染では多いが STSS 分離株では少ない型が存在した。GAS 症例のなかで *emm1* 型における M1UK lineage が占める割合は高かった。一方、菌株の検査結果と質問紙票の両者が収集できたのは 2 症例で、ともに *emm1* 型の M1UK lineage であった。これらのことから、M1UK lineage が全国的に拡大している可能性が示唆された。

今回、研究期間が短く、十分な症例数を集めることは難しかったため、iGAS の実態把握につながる知見を見出すことはできなかった。国内における近年の GAS による STSS 症例の

届出数の増加傾向を鑑みると、iGAS 症例に関する情報収集の基盤を構築し、継続した調査を行っていくことは、引き続き重要な課題であると考えられる。

#### D. 考察

本研究期間ではコロナ禍前後を経て研究対象としている侵襲性細菌感染症の動きがどのように変化するか、が注目された。その結果、研究 3 年計画の最終年度である 2024 年度は、前年度に新型コロナウイルス感染症が 5 類感染症へと移行し、その流行時の感染対策が緩和されたことに起因すると想像される他の感染症発生が目につく状況となってきた。

侵襲性肺炎球菌感染症において、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、PCV15 と PCV20 の成人への適応もそれぞれ 2022 年 9 月と 2024 年 8 月に承認された。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定期接種に使われている PCV13 (2024 年 9 月まで)、PCV15 と PCV20 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。平成 25 から令和 6 年度までに、成人 IPD 由来肺炎球菌の細菌学的解析を実施し、データの蓄積を行った。継続的に血清型別解析の結果では、平成 28 年度以後の PCV13 含有血清型の分離率は低い水準 (20%~30%) で推移しており (H28-30 年度総合報告書、H29-31 年度総合報告書と R1-3 年度総合報告書を参考)、小児用 PCV13 ワクチンの普及は、本ワクチン

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、成人への間接効果（集団免疫効果）も果たしたことが推測された。R5-6 年度に PCV13 に含まれる血清型 19A および R6 年度に PCV13 に含まれる血清型 3 肺炎球菌の分離率の増加は、間接効果による予防が限定的であることが一因である可能性が示唆された。今後、成人の予防接種率を高めることが重要である。さらに特記すべき内容として、成人の肺炎球菌による髄膜炎原因菌の 38.6% は PRSP であった。また、これら PRSP の 87.9% は PPSV23 非含有血清型であった。今後、PRSP による髄膜炎の罹患率の変動が懸念され、継続的な観測が必要である。さらに、88.5% の分離菌はエリスロマイシン耐性であり、懸念すべきことである。一方、すべての髄膜炎由来株はバンコマイシン感受性を示したことから、PRSP による髄膜炎の治療に有用であることが示唆される。分離された肺炎球菌株血清型のうち血清型 3 は、2022 年を除く全ての年で最も多く検出された。血清型 3 は、65 歳以上の成人等を対象とした定期接種ワクチン (PPSV23)、65 歳以上の成人を含むハイリスク者を対象とした任意接種ワクチン (PCV13, PCV15, PCV20)、小児の定期接種ワクチン (PCV13, PCV15, PCV20) のいずれにも既に含まれている血清型であり、対応法について更に検討する必要がある。また 2023~24 年の 35B, 15A, 23A の検出割合は、研究開始当初の 2013~16 年と比較して増加した。これらの血清型は、これまで国内で使用されてきた肺炎球菌ワクチンには含まれない。成人に特化して設計された PCV21 は、これら 3 種の血清型を含む。PCV21 は、日本国内における製造販売承認申請中であり、PCV21 導入後の肺炎球菌血清型の動向

が注目される。

IPD の疫学的解析より、COVID-19 パンデミック以降に減少していた IPD 登録数は、2023 年以降、増加傾向にあることが明らかとなった。感染症発生動向調査における全国の 15 歳以上の IPD 届出数も同様の推移を示しており、今後も発生動向の推移を注視する必要がある。

IPD の原因血清型に占める PCV13 含有血清型の割合は、2015~21 年にかけて減少したが、2021 年以降は概ね横ばいで推移している。小児に対する定期接種ワクチンとして PCV15/20 が追加されたことに伴い、間接効果によって成人 IPD の原因血清型も変化する可能性がある。引き続き、血清型分布の観察が重要である。原因血清型のうち血清型 3 は、2022 年を除く全ての年で最も多く検出された。また、重症病型である髄膜炎の原因血清型としての報告も多い。血清型 3 は、65 歳以上の成人等を対象とした定期接種ワクチン (PPSV23)、65 歳以上の成人を含むハイリスク者を対象とした任意接種ワクチン (PCV13, PCV15, PCV20)、小児の定期接種ワクチン (PCV13, PCV15, PCV20) のいずれにも含まれている血清型であり、対応法について検討する必要がある。

2023~24 年の 35B, 15A, 23A の検出割合は、研究開始当初の 2013~16 年と比較して増加した。これらの血清型は、これまで国内で使用されてきた肺炎球菌ワクチンには含まれない。成人に特化して設計された PCV21 は、これら 3 種の血清型を含む。PCV21 は、日本国内における製造販売承認申請中である。

肺炎球菌ワクチンは、それぞれ含有する血清型に対して免疫を付与する。そのため、各ワ

クチンに含有される血清型による IPD 患者の特性を把握することは、ワクチン接種対象者を考慮する上で重要である。

性差、年齢分布、基礎疾患を有する者の割合、病型の特徴は PPSV23, PCV13, PCV20, PCV21 の 4 種のワクチン含有血清型による IPD 患者において、概ね同様であった。本研究班、感染症発生動向調査、JANIS のいずれのサーベイランスにおいても、2020~21 年の COVID-19 パンデミック期間に IPD 届出数は減少しており、IPD 罹患数の減少を反映しているものと考えられた。なお、IPD の発生动向に関する当解釈は、その他複数の指標や解析法・精査に於いても示唆された。

侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の多くは莢膜を持たない NTHi であり、これまでの成人における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の傾向と変わらなかったが、2024 年は本研究班での調査開始以降初めて a 型株が分離された。BLNAR および BLPAR を合わせた ABPC 耐性株の割合は 64.1%であり、今後注視していく必要が考えられた。E-test とドライプレート法による薬剤感受性測定結果を比較したところ PBP3 に変異を複数もつ株の一部は、E-test 法によるアンピシリン・スルバクタムの感受性がドライプレート法に比べて低く出る傾向があり注意が必要であることが分かった。また、ゲノム情報を用いた系統樹解析の結果、分離株は有莢膜株で構成される 2 つの Clade と無莢膜株で構成される 7 つの Clade に分類されることが分かった。今後定着因子等との関連等を精査していく必要があると考えられた。IHD の届け出数は 2020 年から 2022 年までは減少したが、2023 年以降、再増加した。

IHD の届出数は 2019 年に比べて 2020 年は 53.4%減少したが、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) における全国の血液培養検査数は、2019 年に比べて 2020 年は 7.4%の減少にとどまっているとされ (Kajihara T, et al. J Infect. 2024; 89: 106201)、検査数の減少に比べて届出数は大きく減少していた。また、報告数は少ないものの、15-49 歳では妊娠に関連した症例が報告されており、流産または死産となった症例も報告されていた。2008 年から 2019 年にかけて米国では、無莢膜型 IHD を発症した妊娠出産年齢 (15-44 歳) の女性 400 人中 105 人 (27.0%) が妊娠または産後 1 か月以内に診断され、死亡例はいなかったものの、うち 52 人 (54.7%) が流産または死産となったと報告されており (Sara SE, et al. Clin Infect Dis. 2023; 76: 1889)、日本においても同様に注意すべきグループであると考えられ、今後、これらに着目した解析が必要である。

侵襲性髄膜炎菌感染症では、COVID-19 パンデミック下の 2020~2021 年度は IMD 株の解析数はわずか 5 株のみであったが、2022 年度は 8 株、2023 年度は 18 株、そして本年度は 61 株と大幅に増加し (図 1)、COVID-19 収束後の IMD 拡大が確認される結果となった。地方自治体別では IMD 報告数は人口に比例して増加する傾向が認められるが、大阪が最も多く、次いで東京という結果となった (図 2)。しかし、IMD 症例の報告数は東京が最も多く、地方自治体の衛研に依存した現行の方法で国内 IMD の全貌をより詳細に解明するには限界があることが明らかとなった。日本国内の IMD の起炎菌の内訳は、ST-2057 及び ST-1655 という、日本で

の主要な B 群及び Y 群の髄膜炎菌株が多くを占めることが明らかとなった。この結果から MD 報告数の激増はインバウンド増加による海外由来株の流入に一義的には起因しない可能性が示唆された。一方で、COVID-19 パンデミック前まで 30 年以上日本国内で検出されてこなかった特に 2024 年度からは表 4 に示した遺伝子型に分類される髄膜炎菌株も検出されたことから、COVID-19 収束後の IMD 拡大は海外流入株も起因することが明らかとなった。特に、ST-1466 株はアメリカ CDC の報告によると、アメリカでも IMD 起炎菌株や性感染症起炎菌株としてその分離数が増加していることが報告されており、ST-1466 株の日本国内での増加は世界的な傾向を反映したものと推測された。また、ST-3587 株は染色体上に b-lactamase 遺伝子を保持する b-lactamase 産生株であり、PCG を含む b-lactam 剤に対して高度の耐性を示した（結果未掲載、論文発表 Takahashi *et al*, 2025 参照）。ST-3587 髄膜炎菌株は 2018 年にフランスで初めて検出され、その後欧米で広く分離報告があるがアジア圏では検出されてこなかった。しかし、2024 年に日本国内で 2 例の IMD 起炎菌株として分離されたことから、b-lactamase 産生 ST-3567 髄膜炎菌株がアジア圏まで広がっていることが示された。また、日本国内では PCG は IMD 治療薬及び予防内服薬の第一選択薬ではないが、髄膜炎菌の薬剤感受性試験が終了した症例に対して治療や退院後の予後においての処方例があり、ST-3587 髄膜炎菌株の出現は国内における IMD 対策において依然憂慮すべきであると考えられた。また 2003-2020 年 17 年間に於いて国内で分離された髄膜炎菌株 291 株

の WGS による系統学的解析では、MLST 法による遺伝子型を強く反映される結果が明らかとなった。海外で IMD 流行の起炎菌株として分離されている ST-11 に分類される髄膜炎菌株が 9 株を海外で分離された ST-11 株とゲノム比較解析を行なった結果、その由来は世界各国から由来していると推測される結果となった。一方で、世界では血清群 C に対する髄膜炎菌ワクチンの定期接種が実施されているため、血清群 C の ST-11 株が分離される可能性は日本以外では非常に低いと考えられるが、髄膜炎菌ワクチンの定期接種が実施されていない日本国内においては血清群 C の ST-11 株が依然 IMD 起炎菌株として分離されている。以上のことから、日本国内で分離される ST-11 株は日本国内で潜在している血清群 C（もしくは W）の ST-11 株と海外から持ち込まれる血清群 W の ST-11 株の 2 種類で構成されると推測された。

薬剤感受性に関する解析では、2003-2020 年 17 年間に於いて国内で分離された髄膜炎菌株 290 株の薬剤感受性の解析の結果、日本国内ではクロラムフェニコール、メロペネム、ミノサイクリン、セフトリアキソンとリファンピシンの 5 剤に対しては 100% 感受性を示した。この結果から、日本国内で IMD 治療に使われているクロラムフェニコール、メロペネム、ミノサイクリン、セフトリアキシンの 4 剤は細菌学的見地からも今後 IMD 治療薬として有効であることが明らかになった。特にリファンピシンは化学予防内服薬として欧米でも使用されており、後述の日本国内分離株のシプロフロキサシン (CIP) 非感性・耐性化傾向を考慮すると起炎菌の解析を待たずに処方を要する場合

にはリファンピシンの選択が望ましいと考えられた。一方で、CIP と PCG に非感性及び耐性を示す株が多く認められた（表 5）。この結果から、CIP は一日一回の経口処方薬として IMD 化学予防薬として国内では広く使われてきたが、その一義的な処方薬の選択に対しては一考を要すると考えられた。PCG に関して日本国内では IMD の治療及び予防に対して第一選択薬となることはないが、「髄膜炎菌は薬剤耐性が無いから IMD に対する選択薬は比較的豊富」という臨床での経験的認知に関しては再考を促す結果となったと考えられた。一方で、CIP 及び PCG の非感性・耐性株は日本固有株である ST-2057 complex 株及び ST-111026 株に偏重していることが本研究で明らかとなった（図 8）。髄膜炎菌の薬剤耐性遺伝子は水平伝播する可能性は非常に低いことから、起炎菌（分離菌）解析の猶予がある場合には遺伝子型（可能であれば薬剤感受性も）の解析結果を実施してから処方薬を選択する手順を取ることが可能であれば、不適切な抗生物質処方を避けることが可能であると考えられた。また、2024 年に検出された ST-3587 株は  $\beta$ -lactamase 産生株であり、PCG のみならず、アンピシリンやアモキシシリンといった他の b-ラクタム剤に対しても耐性を示す。日本の臨床の現場では経口薬のアモキシシリンが処方されるケースもゼロでは無い為、国内分離株の薬剤感受性に関しては引き続きモニタリングしていく必要があると考えられた。

IMD の疫学的解析では、IMD の報告数は COVID-19 流行開始後に減少したが 2023 年には COVID-19 流行開始前の水準に戻り 2024 年報告数は過去最多となったことが

明らかとなった。2024 年は世界的に IMD の報告が増えており、COVID-19 流行開始に伴う減少とその後の増加も含め日本でも同様の傾向を認めた。本研究では 2022 年 1 月～2024 年 12 月の 3 年間の IMD 強化サーベイランスの結果をまとめた。感染症発生動向調査に報告された症例のうち約 8 割で詳細な情報が収集された。海外からの報告と比較し、国内の IMD の疫学は小児や 10 代の症例割合が低く、一方高齢者の占める割合は高いという特徴はこれまでの本邦の報告と同様であった。一方、血清型については Y 群の割合が最も高いが、現在国内で使用できるワクチンでは予防できない B 群が 3 割 5 分程度存在し、その割合はこれまでの報告より高かった。

諸外国の IMD の報告に比べて、IMD のハイリスクである複数人数との生活形態をとっている割合が多いという点では共通していたが、学生寮などの集団での生活形態であった人は少なく、家族との同居が多かった。一方、無脾症、補体欠損症、HIV 感染症などの基礎疾患を持つ患者や、マシギザリングへの参加、MSM といった海外からの報告で多く認められる IMD のハイリスク因子を有している患者は少なかった。

しかし、2025 年 4 月に日本国際博覧会（大阪・関西万博）を控え今後海外から国内への人の流入が増加することが予想される。万博に向けての感染症リスク評価においても IMD は大会に関連した集団発生、大規模事例かつ重症度の高い症例の発生が懸念されることから注意すべき感染症として挙げられている。日本において 4 価（A,C,Y,W）の髄膜炎菌ワクチンは承認されているものの、血清群 B をカバーするワクチンは承認され

ていない。現状、血清群 B 群は Y 群に続いて 2 番目に割合が高く、以前よりその割合は増加している。血清群 B 群による事例が発生した際の迅速な公衆衛生対応の一環として血清群 B を含むワクチンが使用可能となるよう国内での承認が待たれる。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症では、症例由来の A 群レンサ球菌は *emm1* 型が、G 群レンサ球菌は *stG485* 型が最も多かった。それぞれの *emm* 型について道県別にみると、特定の道県で分離されておらず、特定の遺伝子型が特定の県で増えていなかった。

疫学的な解析においては、属性、基礎疾患、症状、報告数の経時的変化、侵入門戸についての記述疫学を行った。また、転帰の判明している症例を解析対象とし、属性、基礎疾患、症状、侵入門戸と転帰との関連について検討を行った。症例は 599 例、かつ転帰が判明している症例は 492 例(2016 年 9 月-2025 年 1 月)であった。全体の致死率は 54.7%であり、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE では、それぞれ 50%、52%、59%であった。

報告数は、特に *S. pyogenes* は、新型コロナウイルス感染症流行開始後である 2020 年以降の減少傾向であったが、2023 年 10 月以降増加した。また、*S. pyogenes* は他菌種に比べ、症状として咽頭炎・扁桃炎が多く、推定侵入門戸は口腔/咽頭/上気道が多かった。これらのことより、感染経路として飛沫感染が重要であると考えられた。一方、推定侵入門戸として、*S. agalactiae* は、下半身の皮膚の他、生殖器・泌尿器系、消化器系が比較的多くみられる傾向、SDSE は、下半身の皮膚から多くみられる傾向があった。これらのこ

とは、3 菌種の特徴が異なるとともに感染経路もまたそれぞれであることを示唆しているのかもしれない。また、予後のリスク要因として、高齢や長期施設入所、要介護・要支援、侵入門戸不明が挙げられた。一方、症状として軟部組織炎（特に蜂窩織炎）を有する場合、死亡が減少する傾向を認めた。また、基礎疾患では、リンパ浮腫を含む四肢浮腫のある者で死亡が減少する傾向を認めた。これらのことより、侵入門戸を推定できる症例や軟部組織炎や四肢浮腫を有する症例ではより診断や治療につながりやすいことが死亡と関係している可能性があるのかもしれない。また 2024 年度には追加研究課題として、侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症の実態把握のための研究を実施した。本研究では、無菌的検体から GAS が分離された症例について、菌株解析と質問紙票を用いて情報収集を行い、症例の疫学的特徴について検討した。また、比較対象として非侵襲性検体由来菌株についても収集し、細菌学的解析を実施した。非侵襲性検体由来菌株の収集結果から、iGAS 分離株の *emm* 型の分布と、STSS の分布に関連性はみられなかった。また、非侵襲性感染と STSS 分離株ともに多い型もあれば、非侵襲性感染では多いが STSS 分離株では少ない型が存在した。GAS 症例のなかで *emm1* 型における M1UK lineage が占める割合は高かった。一方、菌株の検査結果と質問紙票ともに収集できた症例は 2 例のみだったため、疫学的解析を実施するには、症例数が不十分だった。しかし、ともに *emm1* 型の M1UK lineage であり、上述の結果も踏まえると、M1UK lineage が全国的に拡大している可能性が示唆された。この研究は、年度途中の開始となり、症例数を十分に集めることはできなかったため、研究

の限界として、症例を記述的にまとめた結果にとどまり、iGAS の疫学を検討するに至らなかったことが挙げられ、継続した解析が望まれる。

侵襲性肺炎球菌感染症例におけるウイルス感染症の影響を検討したところ、わが国の成人 IPD の罹患率がパンデミック中と比較して、2023 年、2024 年と増加した。特に 65 歳以上ではその変化は明確であった。2023 年 5 月には COVID-19 は 2 類相当の全数把握疾患から 5 類定点把握疾患に引き下げとなったことで COVID-19 封じ込め対策は緩和された。この対策緩和は 2023 年、2024 年の 65 歳以上の IPD 罹患率の増加に関与した推察される。さらに、パンデミック期間中に減少していたインフルエンザ後の IPD 発症の割合が、パンデミック後には有意に増加していたことが明らかとなった。この所見は、2023 年、2024 年の 65 歳以上の IPD の再増加にインフルエンザの二次感染が関与したことを示唆している。また、2024 年の 65 歳以上の IPD 増加が限定的であった理由としては、2023/24 のインフルエンザシーズンにおける 65 歳以上のインフルエンザ罹患割合が少なかったこと等が一因と推察される。一方、2024-25 年のインフルエンザシーズンにおいて、高齢者の報告数が増加したことが今回の顕著な IPD の報告の増加が感染症発生動向として確認された。

日本における肺炎球菌感染症に対する小児および成人のワクチン接種戦略について、数理モデルおよび費用対効果分析により定量的に評価を行った。PPSV23 から多価型の PCV20 や PCV21 への切り替えにより、特に成人における疾病負荷のさらなる軽減が期待

されることが示唆された。小児定期接種による間接効果の波及も継続して観察されており、今後のワクチン選択にあたっては、集団免疫の観点を含めた中長期的な視点が不可欠である。今回の分析では、臨床的アウトカムと医療経済的指標を統合的に評価し、複数の前提条件下でも多価ワクチン（特に PCV20・PCV21）が一定の費用対効果を有する可能性があることが明らかとなった。特に、成人における IPD および NIPP の予防、QALY 損失の抑制、そして将来的な医療費負担の軽減という観点から、今後の予防接種政策における選択肢として検討される意義は大きい。一方で、予測モデルに用いる各種パラメータには不確実性が伴い、実際の接種率や血清型分布の将来的な変化には地域差や年次変動も想定される。そのため、モデルの妥当性を維持するには、今後も継続的なサーベイランスと定期的なモデル更新が必要である。また、今回の分析では活用しなかったが、NDB データを用いて再構築した感染者数とサーベイランスデータとを比較することにより、サーベイランスの感度を評価し、モデルの精緻化につなげることも重要な課題である。なお、本研究にはいくつかの制限がある。たとえば、ワクチン価格や疾病負荷に関する一部の推定値は既存文献や専門家の仮定に基づいており、今後新たな疫学データの蓄積とともに再評価されるべきである。また、国内のサーベイランス体制の限界により、一部の血清型や疾病負荷の過小評価が生じている可能性がある。これらの点を踏まえつつも、本研究はわが国における肺炎球菌ワクチン政策の再設計に対して、科学的根拠に基づく有力なエビデンスを提供するものである。

本研究で分離された侵襲性肺炎球菌感染症由来株に対する免疫学的解析では、現行の莢膜ポリサッカライドベースの肺炎球菌ワクチンは含有するポリサッカライドの血清型に対する感染防御効果が高い。しかし、肺炎球菌は約 100 種類の血清型が存在し、現行ワクチンに含まれない血清型の増加により幅広い感染防御効果をもたらすことができないことが懸念されている。肺炎球菌のポリサッカライドベースワクチンは、基本的に血清型に依存した感染防御効果をもたらす、すなわち、交差反応性が期待できないためである。本研究では、現行肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を多角的に解析する目的で、細菌学・免疫学的観点から、PPSV23 免疫血清を介した補体の沈着活性を解析した。

成人 IPD 由来の PPSV23 血清型の菌株に対する、PPSV23 免疫血清を介する補体沈着活性を解析した。今年度は昨年度、補体沈着活性の増強作用を認めなかった菌株についての再評価を行った。その結果、血清型 3 や 23F などの菌株では、PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 沈着の増強効果を認めた。

一方で、血清型 7F の菌株やその他、ごく一部の菌株では、PPSV23 免疫血清を介する補体沈着の増強作用が認められず、PPSV23 免疫血清存在下で、むしろ補体沈着活性が低下した。PPSV23 免疫血清非存在下においても、菌株への補体沈着が高いことが、そのような結果をもたらしたと考えられる。

## E. 結論

コロナ禍において報告数の減少がみられた侵襲性細菌感染症がコロナ収束とともに増加へ転じている様子が確認された。またコロナ禍前後における侵襲性細菌感染症の変

化についてゲノム解析等の分子疫学的手法を用いてより詳細な変遷を解析し実態を明らかにすることが可能となった。現行ワクチンが有効でない肺炎球菌血清型や、日本に導入されていない髄膜炎菌血清群 B に対するワクチン、非常に重症な劇症型溶血性レンサ球菌感染症に対するワクチンなど、今後の開発を検討する結果が得られている。さらに数理モデルおよび費用対効果分析についても一定の解析手法が検討された。今後さらに有効性や導入後の費用対効果の観点からの議論、ワクチンに頼らない感染予防ガイドラインの策定等、多岐に渡る感染対策を考案する上で、基礎データとなる病原体情報を含む詳細な感染症サーベイランスを引き続き進めることが重要である。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 著書

1. 金城 雄樹. グラム陽性偏性嫌気性球菌. アクチノミセス属 (放線菌属). 敗血症の病態. 標準微生物学 第 15 版 (錫谷 達夫・松本 哲哉 編集) 137-138, 250-253, 586-588. 東京, 医学書院, 2024 年 2 月

### 雑誌

- 1) Kuramasu Y, Suzuki Y, Akaneya D, Okuma Y, Tsujimoto Y, Ishizawa D, Moriya K, Hongsing P, Amarasiri M, Hurst C, Higgins PG, Shibuya K, Kicic A, Shimotai Y, Hamamoto H, Wannigama DL, Abe S. Identifying high-risk bacteria with active

- nasal swab surveillance in intensive care units to prevent ventilator-associated pneumonia. *Int J Transl Med*, in press, 2025.
- 2) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Suzuki Y, Moriya K, Miyanaga K, Cui L, Huang AT, Okuma Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Ishizawa D, Imamiya W, Igarashi A, Shimotai Y, Singer AC, Ragupathi NKD, Furukawa T, Sei K, Wang Y, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nemoto N, Khatib A, Kicic A, Trowsdale S, Hongsing P, Sano D, Shibuya K, Abe S, Hamamoto H. *Streptococcus pyogenes* surveillance through surface swab samples to track the emergence of streptococcal toxic shock syndrome in rural Japan. *J Infect Dis*, in press, 2025.
- 3) Wannigama DL, Hurst C, Monk PN, Hartel G, Ditcham WGF, Hongsing P, Phattharapornjaroen P, Ounjai P, Torvorapanit P, Jutivorakool K, Luk-In S, Nilgate S, Rirerm U, Tanasatitchai C, Miyanaga K, Cui L, Ragupathi NKD, Rad SMAH, Khatib A, Storer RJ, Ishikawa H, Amarasiri M, Charuluxananan S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Davies JC, Stick SM, Kicic A, Chatsuwat T, Shibuya K, Abe S. *tesG* expression as a potential clinical biomarker for chronic *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary biofilm infections. *BMC Medicine*, 23, no. 1 (2025): 191, 2025.
- 4) Abe S, Wannigama DL, Akaneya D, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y. Antimicrobial administration increases nasal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* species in ICU patients. *Greater Mekong Subregion Medical Journal*, in press, 2025.
- 5) Shein AMS, Wannigama DL, Hurst C, Monk PN, Amarasiri M, Wongsurawat T, Jenjaroenpun P, Phattharapornjaroen P, Ditcham WGF, Ounjai P, Thammakorn Saethang T, Chantaravisoot N, Badavath VN, Luk-in S, Nilgate S, Rirerm U, Srisakul S, Kueakulpattana N, Laowansiri M, Rad SMAH, Wacharapluesadee S, Rodpan A, Ngamwongsatit N, Thammahong A, Ishikawa H, Storer RJ, Leelahavanichkul A, Ragupathi NKD, Classen AY, Kanjanabuch T, Pletzer D, Miyanaga K, Cui L, Hamamoto H, Higgins PG, Kicic A, Chatsuwat T, Hongsing P, Abe S. Phage cocktail amikacin combination as a potential therapy for bacteremia associated with carbapenemase producing colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Sci Rep*, 14:28992, 2024.
- 6) Abe S, Wannigama DL. Quick sequential organ failure assessment (qSOFA) and performance

- status scoring systems as prognostic predictors in pneumococcal community-acquired pneumonia. *Cureus*, 16(11): e73201, 2024.
- 7) Abe S, Wannigama DL, Suzuki Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Moriya K, Ishizawa D, Okuma Y, Hongsing P, Hurst C, Saethang T, Higgins PG, Stick SM, Kicic A. Real world effectiveness of early ensitrelvir treatment in patients with SARS-CoV-2, a retrospective case series. *New Microbes New Infect*, 62:101522, 2024.
- 8) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Besa JJV, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P; Pathogen Hunters Research Team, Singer AC, Naveen Kumar Devanga Ragupathi NKD, Furukawa T, Sei K, Nanbo A, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Chatsuwan T, Higgins PG, Sano D, Kicic A, Rockstroh JK, Siow R, Trowsdale S, Hongsing P, Khatib A, Shibuya K, Abe S. Community-based mpox and sexually transmitted disease surveillance using discarded condoms in the global south, *Lancet Infect Dis*, 24(10):e610-e613, 2024.
- 9) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P, Singer AC, Ragupathi NKD, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Chatsuwan T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Siow R, Trowsdale S, Hongsing P, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H; Pathogen Hunters Research Team, Increased faecal shedding in SARS-CoV-2 variants BA.2.86 and JN.1. *Lancet Infect Dis*, 24(6):e348-e350, 2024.
- 10) Wannigama DL, Hurst C, Phattharapornjaroen P, Hongsing P, Sirichumroonwit N, Chanpiwat K, Rad S M AH, Storer RJ, Ounjai P, Kanthawee P, Ngamwongsatit N, Kupwiwat R, Kupwiwat C, Brimson JM, Devanga Ragupathi NK, Charuluxananan S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Badavath VN, Amarasiri M, Verhasselt V, Kicic A, Chatsuwan T, Pirzada K, Jalali F, Reiersen AM, Abe S, Ishikawa H; COVID-EarlyMed Trial Team, Early treatment with fluvoxamine, bromhexine, cyproheptadine, and niclosamide to prevent clinical deterioration in patients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial, *eClinical Medicine*, 70:102517, 2024.
- 11) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C,

- Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Werawatte WKCP, Rad SMAH, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Tacharoenmuang R, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Cynthia B, Besa JJV, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Furukawa T, Sei K, Sano D, Ishikawa H, Shibuya K, Khatib A, Abe S, Hongsing P, Wastewater-based epidemiological surveillance of SARS-CoV-2 new variants BA.2.86 and offspring JN.1 in South and Southeast Asia, *J Travel Med*, 31(4):taae040, 2024.
- 12) Anupong S, Chadsuthi S, Hongsing P, Hurst C, Phattharapornjaroen P, Ali Hosseini RSM, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Ngamwongsatit N, Badavath VN, Thuptimjang W, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Miyanaga K, Cui L, Nanbo A, Shibuya K, Kupwiwat R, Sano D, Furukawa T, Sei K, Higgins PG, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Abe S, Ishikawa H, Amarasiri M, Modchang C, Wannigama DL, Exploring indoor and outdoor dust as a potential tool for detection and monitoring of COVID-19 transmission, *iScience*, 27(3):109043, 2024.
- 13) Shinkai M, Ota S, Ishikawa N, Tanimoto T, Suzuki H, Abe S, Vandendijck Y, Nakayama Y, Murata Y, Burden of respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus infections in Japanese adults in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study, *Respir Investig*, 62(4):717-725, 2024.
- 14) Wannigama DL, Sithu Shein AM, Hurst C, Monk PN, Hongsing P, Phattharapornjaroen P, Fox Ditcham WG, Ounjai P, Saethang T, Chantaravisoot N, Wapeesittipan P, Luk-In S, Sae-Joo S, Nilgate S, Rirerm U, Tanasatitchai C, Kueakulpattana N, Laowansiri M, Liao T, Kupwiwat R, Rojanathanes R, Ngamwongsatit N, Tungsanga S, Leelahavanichkul A, Devanga Ragupathi NK, Badavath VN, Hosseini Rad SMA, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Storer RJ, Cui L, Amarasiri M, Ishikawa H, Higgins PG, Stick SM, Kicic A, Chatsuwan T, Abe S. Ca-EDTA restores the activity of ceftazidime-avibactam or aztreonam against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *iScience*. 2023 Jun 28;26(7):107215. doi: 10.1016/j.isci.2023.107215.
- 15) Wannigama DL, Amarasiri M, Hongsing P, Hurst C, Modchang C,

- Chadsuthi S, Anupong S, Phattharapornjaroen P, Rad S M AH, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Jay DJ, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Devanga Ragupathi NK, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Higgins PG, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Abe S, McLellan AD, Ishikawa H. COVID-19 monitoring with sparse sampling of sewerage and non-sewerage wastewater in urban and rural communities. *iScience*. 2023 Jul 21;26(7):107019. doi: 10.1016/j.isci.2023.107019. Epub 2023 Jun 9.
- 16) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Thuptimdang W, Ali Hosseini Rad SM, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Jay DJ, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NK, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Siow R, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H, Hongsing P. Tracing the transmission of mpox through wastewater surveillance in Southeast Asia. *J Travel Med*. 2023 Sep 5;30(5):taad096. doi: 10.1093/jtm/taad096.
- 17) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P, Tacharoenmuang R, Ragupathi NK, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H, Hongsing P; Pathogen Hunters Research Team. Tracing the new SARS-CoV-2 variant BA.2.86 in the community through wastewater surveillance in Bangkok, Thailand. *Lancet Infect Dis*. 2023 Nov;23(11):e464-e466. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00620-5. Epub 2023 Oct 6.
- 18) Suzuki Y, Yamaguchi Y, Akaneya D, Ichikawa S, Aso M, Wannigama DL, Abe S. Recreational Brackish Water Injury at Mangrove Lagoon Leads to *Vibrio parahaemolyticus* Acute Wound Infection with Peripheral Edema. *GMSMJ* 2023; 3 (2): 127-131.
- 19) Akaneya D, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Sampei M, Seto J, Ikeda T, Abe S, Wannigama DL. A Case of *Streptobacillus moniliformis* Bacteremia with Iliopsoas Abscess. *GMSMJ* 2023; 3 (3): 165-171.
- 20) Wannigama DL, Amarasiri M, Hongsing P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S,

- Phattharapornjaroen P, S M AHR, Fernandez S, Huang AT, Kueakulpattana N, Tanasatitchai C, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Higgins PG, Kicic A, Chatsuwan T, McLellan AD, Abe S. Multiple traces of monkeypox detected in non-sewered wastewater with sparse sampling from a densely populated metropolitan area in Asia. *Sci Total Environ.* 2023 Feb 1;858(Pt 1):159816.
- 21) Shein AMS, Wannigama DL, Higgins PG, Hurst C, Abe S, Hongsing P, Chantaravisoot N, Saethang T, Luk-In S, Liao T, Nilgate S, Rirerm U, Kueakulpattana N, Srisakul S, Aryukarn A, Laowansiri M, Hao LY, Yonpiam M, Ragupathi NKD, Techawiwattanaboon T, Ngamwongsatit N, Amarasiri M, Ounjai P, Kupiwat R, Phattharapornjaroen P, Badavath VN, Leelahavanichkul A, Kicic A, Chatsuwan T. High prevalence of mgrB-mediated colistin resistance among *Klebsiella pneumoniae* is associated with biofilm formation, and can be overcome by colistin-EDTA combination therapy. *Sci Rep.* 2022 Jul 28;12(1):12939.
- 22) Yamane M, Yokoyama A; Japanese Respiratory Society. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory care in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2022 Sep;60(5):640-646.
- 23) Takazono T, Mukae H, Izumikawa K, Kakeya H, Ishida T, Hasegawa N, Yokoyama A. Empirical antibiotic usage and bacterial superinfections in patients with COVID-19 in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2022 Jan;60(1):154-157.
- 24) Maeda H, Gopal Dhoubhadel B, Sando E, Suzuki M, Furumoto A, Asoh N, Yaegashi M, Aoshima M, Ishida M, Hamaguchi S, Otsuka Y, Morimoto K. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine.* 2022 Sep 2;40(37):5504-5512.
- 25) Dhoubhadel BG, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Yasunami M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). High prevalence of multiple serotypes of pneumococci in patients with pneumonia and their associated risk factors. *Thorax.*

- 2022 Apr 26;77(11):1121-30.
- 26) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107024.
- 27) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection.* 2023. 10.1007/s15010-022-01885-w.
- 28) Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2022. 10.3201/eid2808.212176.
- 29) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine.* 2022. 10.1016/j.vaccine.2022.04.062.
- 30) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep.* 2022. 10.1038/s41598-022-06950-w.
- 31) Nishihara Y, Hirai N, Sekine T, Okuda N, Nishimura T, Fujikura H, Furukawa R, Imakita N, Fukumori T, Ogawa T, Suzuki Y, Nakano R, Nakano A, Yano H, Kasahara K. Chorioamnionitis and early pregnancy loss caused by ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae*. *IDCases.* 2023;32:e01751. Published 2023 Mar

29. doi:10.1016/j.idcr.2023.e01751.
- 32) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107024. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107024. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582146.
- 33) 藤倉 裕之, 笠原 敬. 肺炎球菌感染症の最近の動向 内科領域. *臨床と微生物* 51(5) : 432-438, 2024.
- 34) 笠原 敬. 【特集】次なるパンデミックに備えて～コロナ禍を経験して～ 1. COVID-19 と臨床検査. *Medical Technology*50(1) : 10-14, 2022.
- 35) 笠原 敬. 薬剤耐性菌対策と diagnostic stewardship. *日本内科学会雑誌* 111(3) : 532-537, 2022.
- 36) 笠原 敬, 今北 菜津子, 福盛 達也. 特集 : COVID-19 パンデミック Up-To-Date トピックスⅢ 最新の治療と開発状況. *日本内科学会雑誌* 111(11) : 2245-2251, 2022.
- 37) 藤倉 裕之, 笠原 敬. 肺炎球菌感染症の最近の動向 内科領域. *臨床と微生物* 51(5) : 432-438.
- 38) 林崎浩史, 金城雄樹. iNKT 細胞による感染防御. *臨床免疫・アレルギー科.* 80 (3):305-310. 2023 年 9 月.
- 39) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024; 121(9):e2313964121.
- 40) Hayashizaki K, Kamii Y, Kinjo Y. Glycolipid antigen recognition by invariant natural killer T cells and its role in homeostasis and antimicrobial responses. *Front Immunol* 2024; 15: 1402412.
- 41) Abe M, Kinjo Y, Koshikawa T, Miyazaki Y. Basic Research on *Candida* Species. *Med Mycol J* 2024; 65(3): 67-74.
- 42) Gotoh K, and Kakimoto K. Transition of yellow fever immunization environment in Japan. *J Infect Chemother.* 2025 Mar 21: 102685. doi:10.1016/j.jiac.2025.102685.
- 43) Miya Andou, Masaki Tominaga, Ryuta Nishikomori, Kenji Gotoh, Nobukazu Komatsu Masanobu Matsuoka, Tomotaka Kawayama and Tomoaki Hoshino STAT1 Mutations in Chronic Mucocutaneous Candidiasis Diagnosed in an Adult. *Intern Med* 63: 1269-1271, 2024.
- 44) Tanamachi C, Iwahashi J, Togo A,

- Ohta K, Miura M, Sakamoto T, Gotoh K, Horita R, Kamei K, and Watanabe H. Molecular analysis for potential hospital-acquired infection caused by *Aspergillus tubingensis* through the environment. *Kurume Med J.* 2024 Jan 16. doi:10.2739/10.2739/
- 45) 山口璃紗、三宅 淳、田代尚崇、屋宮清仁、後藤憲志、大園秀一、山下裕史朗「小児科病棟で1か月半の間に発生した *Gordonia* 属菌菌血症 2 症例の検討」*小児感染免疫* 36: 271-276, 2024.
- 46) Miura M, Gotoh K, Tanamachi C, Katayama H, Fuketa H, Tomoike H, Kawamura N, Watanabe H, and Mihashi M. Microbiological analysis concerning the antibacterial effect of atomized Ionless® hypochlorous acid water in a nursery school environment. *J Infect Chemother.* 2023Sep26:S1341-321X(23)00234-9. doi: 10.1016/j.jiac.2023.09.024.
- 47) 後藤憲志、三宅 淳、坂本 透、渡邊 浩「トラベルクリニックにおける黄熱ワクチン接種希望者の現状」*日本渡航医学会誌* Vol.17/No. 2, 49-53, 2023.
- 48) 松岡昌信、後藤憲志、坂本 透、甲斐田裕介、古賀義法、大塚昌紀、中村徹、三宅 淳、久原麻子、椿 史裕、合原水月、渡邊 浩、高須 修、星野友昭、志波直人「久留米大学病院における全診療科参加型の COVID-19 診療体制の変遷」*久留米醫學會雑誌*、86: 56-65, 2023.
- 49) Miyake A, Gotoh K, Iwahashi J, Togo A, Horita R, Miura M, Kinoshita M, Ohta K, Yamashita Y, and Watanabe H. Characteristics of Biofilms Formed by *C. parapsilosis* Causing an Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Fungi (Basel).* 2022 Jul 1;8(7):700. doi: 10.3390/jof8070700.
- 50) Sakamoto T, Gotoh K, Hashimoto K, Tanamachi C, and Watanabe H. Risk Factors and Clinical Characteristics of Patients with Ocular Candidiasis. *J Fungi (Basel).* 2022 May 11;8(5):497. doi: 10.3390/jof8050497.
- 51) Hashimoto K, Gotoh K, Masunaga K, Iwahashi J, Sakamoto T, Miura M, Horita R, Sakai Y, Murotani K, and Watanabe H. Reducing the urine collection rate could prevent hospital-acquired horizontal transmission of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*, 28: 786-790, 2022.
- 52) 松岡昌信、時任高章、永山綾子、岩田慎平、大塚麻樹、後藤憲志、富永正樹、渡邊 浩、高須 修、野村政壽、星野友昭、志波直人「久留米大学病院における COVID-19 全診療科参加型入院診療体制の取り組み」*久留米醫學會雑誌*、85: 49-57, 2022.
- 53) Nishida Y, Yanagisawa S, Morita R, Shigematsu H, Shinzawa-Itoh K, Yuki H, Ogasawara S, Shimuta K,

- Iwamoto T, Nakabayashi C, Matsumura W, Kato H, Gopalasingam C, Nagao T, Qaqorh T, Takahashi Y, Yamazaki S, Kamiya K, Harada R, Mizuno N, Takahashi H, Akeda Y, Ohnishi M, Ishii Y, Kumasaka T, Murata T, Muramoto K, Tosha T, Shiro Y, Honma T, Shigeta Y, Kubo M, Takashima S, Shintani Y. Identifying antibiotics based on structural differences in the conserved allostery from mitochondrial heme-copper oxidases. *Nat Commun* 2022 13:7591. doi: 10.1038/s41467-022-34771-y.
- 54) Soichiro Kado, Koji Kamiya, Takashi Hosaka, Tetsuya Kawamura, Kenichi Komatsu, Eiji Kajii, Hideyuki Takahashi, Mayumi Komine, Mamitaro Ohtsuki. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup B and sequence type 15947. *Journal of Dermatology* doi: 10.1111/1346-8138.16664.
- 55) Hideyuki Takahashi, Masatomo Morita, Hajime Kamiya, Munehisa Fukusumi, Masatimi Sunagawa, Haruna Nakamura-Miwa, Yukihiro Akeda, Ken Shimuta, Makoto Ohnishi. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 2023 1:416-426.
- 56) Yusuke Ota, Reina Okada, Hideyuki Takahashi, Ryoichi Saito. Molecular detection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis* by using mismatched PCR-restriction fragment length polymorphism technique. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 2; 12: 911911. doi:10.3389/fcimb.2022.911911. eCollection 2022.
- 57) Shimuta K, Takahashi H, Akeda Y, Nakayama SI, Ohnishi M. Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Identifying *Neisseria gonorrhoeae* Nonmosaic penA-Targeting Strains Potentially Eradicable by Cefixime. *Microbiol Spectr.* 2022, 24:e0233522. doi: 10.1128/spectrum.02335-22.
- 58) Saito R, Nakajima J, Prah I, Morita M, Mahazu S, Ota Y, Kobayashi A, Tohda S, Kamiya H, Takahashi H, Ohnishi M. Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates from Japan. *Microbiol Spectr.* 2022, 29;10(3):e0062722. doi: 10.1128/spectrum.00627-22.
- 59) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Nakamura-Miwa H, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of clonal complex sequence type 2057 (cc2057) serogroup B *Neisseria meningitidis* strains unique to

- Japan and identification of a capsular-switched serogroup Y isolate cc2057. *J Med Microbiol.* 2022, 71(3). doi: 10.1099/jmm.0.001504.
- 60) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Akeda Y, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 1:416-426, 2023.
- 61) Takahashi H, Morita M, Yasuda M, Ohama Y, Kobori Y, Kojima M, Shimuta K, Akeda Y, Ohnishi M. Detection of Novel US *Neisseria meningitidis* Urethritis Clade Subtypes in Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 29(11):2210-2217, 2023.
- 62) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Yasuda M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Ohama Y, Shimuta K, Ohnishi M, Saito R, Akeda Y. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. *Antimicrobiol Agents Chemother.* 67(11):e0074423, 2023.
- 63) Ota Y, Okada R, Takahashi H, Saito R. A mismatch amplification mutation assay for specific detection of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*. *J Infect Chemother.* 29(5):562-564, 2023.
- 64) Kado S, Kamiya K, Hosaka T, Kawamura T, Komatsu K, Kajii E, Takahashi H, Komine M, Ohtsuki M. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup B and sequence type 15947. *J Dermatol.* 50(4):e129-e130, 2023.
- 65) Ishikawa K, Takahashi H, Akeda Y, Mori N. Emerging Meningococcal B Meningitis in Japan: A Case Report of a 50-Year-Old Japanese Man with Diabetes. *American Journal of Case Report.*, e943973. doi: 10.12659/AJCR.943973., 2024.
- 66) Takahashi H, Ohama Y, Horiba K, Fukusumi M, Sunagawa T, Ariyoshi T, Koide M, Shimuta K, Saito R, Akeda Y. Emergence of high-level penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* harboring ROB-1-type  $\beta$ -lactamase gene in Japan. *J Infect Chemother.* 102679. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102679, 2025.
- 67) Shimuta K, Ohama Y, Ito S, Hoshina S, Takahashi H, Igawa G, Dorin Yamamoto M, Akeda Y, Ohnishi M. Emergence of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* through horizontal gene transfer among *Neisseria* spp. *Journal of Infectious Diseases.* jiaf008. doi: 10.1093/infdis/jiaf008, 2025.

- 68) T Kobayashi M, Kamiya H, Fukusumi M, Takahashi H, Akeda Y, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiology of invasive meningococcal disease, Japan, 2013 to 2023. *Euro Surveill.* 2400136. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.46.2400136., 2025.
- 69) Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Katanuma A, Nakase H. Gut microbiota and metabolites in patients with COVID-19 are altered by the type of SARS-CoV-2 variant. *Front Microbiol.* 2024 Mar 5;15:1358530. doi: 10.3389/fmicb.2024.1358530. PMID: 38505560; PMCID: PMC10948395.
- 70) Ngo LT, Rekowski MJ, Koestler DC, Yorozuya T, Saito A, Azeem I, Harrison A, Demoruelle MK, Boomer J, England BR, Wolters P, Molyneaux PL, Castro M, Lee JS, Solomon JJ, Kuronuma K, Washburn MP, Matson SM. Proteomic profiling of bronchoalveolar lavage fluid uncovers protein clusters linked to survival in idiopathic forms of interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2024 Dec 16;10(6):00192-2024. doi: 10.1183/23120541.00192-2024. PMID: 39687393; PMCID: PMC11647942.
- 71) Kuronuma K. Importance of vaccines against respiratory infections in adults. *Respir Investig.* 2024 Nov;62(6):1202-1203. doi: 10.1016/j.resinv.2024.09.006. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39447447.
- 72) 中江 舞美, 藤谷 好弘, 黒沼 幸治, 小林 亮, 佐藤 勇樹, 葦澤 慎也, 村井 良精, 高橋 聡. COVID-19 と診断され入院後の確認検査で偽陽性と判定された 8 事例に関する検討. *環境感染誌* 2024; 39: 4
- 73) Uemura K, Sato T, Yamamoto S, Ogasawara N, Toyting J, Aoki K, Takasawa A, Koyama M, Saito A, Wada T, Okada K, Yoshida Y, Kuronuma K, Nakajima C, Suzuki Y, Horiuchi M, Takano K, Takahashi S, Chiba H, Yokota SI. Rapid and Integrated Bacterial Evolution Analysis unveils gene mutations and clinical risk of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun.* 2025 Mar 25;16(1):2917. doi: 10.1038/s41467-025-58049-1. PMID: 40133255.
- 74) Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep-learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. *Eur Respir J.* 2023 Feb 16;61(2):2102269. doi: 10.1183/13993003.02269-2021. PMID: 36202411; PMCID: PMC9932351.
- 75) Takenaka H, Saito A, Kuronuma K,

- Moniwa K, Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia. *In Vivo*. 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511.
- 76) Takenaka H, Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia. *In Vivo*. 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511.
- 77) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yoshioka T, Saito A, Chiba H. Protective effect of *Bifidobacterium longum* BB536 against nausea caused by pirfenidone in a mouse model of pellagra. *Biosci Microbiota Food Health*. 2023;42(3):195-202. doi: 10.12938/bmfh.2022-042. Epub 2023 Mar 9. PMID: 37404569; PMCID: PMC10315189.
- 78) Suzuki E, Kuronuma K, Murai R, Fujiya Y, Saito A, Chiba H, Takahashi S. Serum Testosterone Is Associated With the Severity of COVID-19. *In Vivo*. 2023 Sep-Oct;37(5):2314-2319. doi: 10.21873/invivo.13334. PMID: 37652515.
- 79) Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J Infect Chemother*. 2023 Feb;29(2):157-162. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.007. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36288777; PMCID: PMC9595385.
- 80) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. *ERJ Open Res*. 2022 Oct 24;8(4):00245-2022. doi: 10.1183/23120541.00245-2022. PMID: 36299372; PMCID: PMC9589320.
- 81) Hasegawa T, Yoshida M, Watanabe S, Kondo T, Asada H, Nakagawa A, Tomii K, Kameda M, Otsuka M, Kuronuma K, Chiba H, Katayanagi S, Miyazaki Y, Mori A. Development of a new HISCL automated CXCL9 immunoassay. *Sci Rep*. 2023 Apr 1;13(1):5342. doi: 10.1038/s41598-023-32513-8. PMID: 37005469; PMCID: PMC10066986.
- 82) Sato Y, Murai R, Kobayashi R, Togashi A, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Factors affecting the sensitivity of quantitative severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigen test. *J Infect Chemother*. 2023 Aug;29(8):754-758. doi: 10.1016/j.jiac.2023.04.005. Epub

- 2023 Apr 13. PMID: 37059393; PMCID: PMC10098054.
- 83) Nagano Y, Kuronuma K, Kitamura Y, Nagano K, Yabe H, Kudo S, Sato T, Nirasawa S, Nakae M, Horiuchi M, Yokota SI, Fujiya Y, Saito A, Takahashi S, Chiba H. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium lentiflavum* at a general hospital in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023 Apr 25;1-7. doi: 10.1017/ice.2023.68. Epub ahead of print. PMID: 37096433.
- 84) Natsumi S, Kuroita T, Ishikawa T, Kuronuma K, Yoshioka T. Effect of niacin supplementation on nausea-like behaviour in an isoniazid-induced mouse model of pellagra. *Br J Nutr*. 2022 Apr 14;127(7):961-971.
- 85) Sato Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Ono M, Kobayashi R, Nakafuri H, Murai R, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Comparative study of rapid antigen testing and two nucleic acid amplification tests for influenza virus detection. *J Infect Chemother*. 2022 Jul;28(7):1033-1036.
- 86) Susai N, Kuroita T, Kuronuma K, Yoshioka T. Analysis of the gut microbiome to validate a mouse model of pellagra. *Biosci Microbiota Food Health*. 2022;41(2):73-82.
- 87) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*. 2022 May 26;40(24):3338-3344.
- 88) Kuronuma K, Otsuka M, Wakabayashi M, Yoshioka T, Kobayashi T, Kameda M, Morioka Y, Chiba H, Takahashi H. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022 Aug 1;323(2):L193-L205.
- 89) COVID-19 における嗅裂閉鎖所見と嗅覚障害の検討. 山本 圭佑, 藤谷 好弘, 山直也, 黒沼 幸治, 小笠原徳子, 横田 伸一, 高橋 聡, 高野 賢一 *日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌* 2022; 2: 49-54.
- 90) Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Nakase H. Impaired tryptophan metabolism in the gastrointestinal tract of patients with critical coronavirus disease 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022

- Aug 10;9:941422.
- 91) Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. *Eur Respir J*. 2022 Oct 6:2102269.
- 92) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. *ERJ Open Res*. 2022 Oct 24;8(4):00245-2022.
- 93) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection*. 2022 Jul 28.
- 94) Fujiya Y, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Moriai M, Saeki M, Yakuwa Y, Kitayama I, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S. Viral load may impact the diagnostic performance of nasal swabs in nucleic acid amplification test and quantitative antigen test for SARS-CoV-2 detection. *J Infect Chemother*. 2022;20:1590-1593.
- 95) Honjo S, Kuronuma K, Fujiya Y, Nakae M, Ukae S, Nihira H, Yamamoto M, Akane Y, Kondo K, Takahashi S, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y, Tsugawa T. Genotypes and transmission routes of noroviruses causing sporadic acute gastroenteritis among adults and children, Japan, 2015-2019. *Infect Genet Evol*. 2022 Oct;104:105348.
- 96) Kobayashi R, Murai R, Sato Y, Nakae M, Nirasawa S, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S. Study of post-opening stability of active ingredients in hand sanitizers. *J Infect Chemother*. 2022 Dec;28(12):1605-1609.
- 97) Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Chiba H. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Associated with COVID-19 in Patients with Interstitial Pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 24;58(9):1151.
- 98) Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Arika S, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M. N-glycosylation regulates MET processing and signaling. *Cancer Sci*. 2022 Apr;113(4):1292-1304.
- 99) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K,

- Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014–2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep.* 2022 Feb 23;12(1):3066.
- 100) Yamamoto K, Fujiya Y, Kuronuma K, Ogasawara N, Ohkuni T, Yokota SI, Takahashi S, Takano K. Self-reported Smell and Taste Disorders in Patients With COVID-19: A Japanese Single-center Study. *In Vivo.* 2022 Mar–Apr;36(2):918–924.
- 101) Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, Fujiya Y, Kuronuma K, Tsugawa T, Takahashi S, Fukudo M. Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition. *J Infect Chemother.* 2022 Jul;28(7):875–883.
- 102) Katayama Y, Murai R, Moriai M, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Sato Y, Asanuma K, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Does the timing of saliva collection affect the diagnosis of SARS-CoV-2 infection? *J Infect Chemother.* 2022 Jul;28(7):1012–1014.
- 103) Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Chiba H. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Associated with COVID-19 in Patients with Interstitial Pneumonia. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 24;58(9):1151.
- 104) Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J Infect Chemother.* 2022 Oct 23:S1341–321X(22)00290–2.
- 105) Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Makoto Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* expressing serotype 3 pneumococcal capsule, Japan. *Emerging Infectious Diseases,* 28:1720–1722, 2022.
- 106) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013–2019.

- Vaccine, 40:3338-3344, 2022.
- 107) Katayama Y, Morita M, Chang B, Katagiri D, Ishikane M, Yamada G, Mezaki K, Kurokawa M, Takano H, Akeda Y. Identification and characterization of a novel  $\alpha$ -haemolytic streptococci, *Streptococcus parapneumoniae* sp. nov., which caused bacteremia with pyelonephritis. International Journal of Medical Microbiology, 315, 151625, 2024.
- 108) Kajihara T, Yahara K, Kamigaki T, Hirabayashi A, Hosaka Y, Kitamura N, Shimbashi R, Suzuki M, Sugai M, Shibayama K. Effects of coronavirus disease 2019 on the spread of respiratory-transmitted human-to-human bacteria. J Infect; 89(2):106201:2024.
- 109) 新橋玲子. 肺炎球菌ワクチン. 臨床と微生物, 50, 6, 49-53
- 110) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Sci Rep 12(1):3066, 2022
- 111) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine 40(24):3338-3344, 2022
- 112) 西 順一郎. 【予防接種 Update-beyond COVID-19】感染症に対するワクチン 髄膜炎菌. 臨床と研究. 99:450-454, 2022
- 113) 八尋俊輔, 原田誠也, 小原敦美, 藪 牟田直子, 大岡唯祐, 西 順一郎. 熊本県における  $\beta$ -ラクタム系薬耐性腸内細菌目細菌の保菌状況調査(2015年4月~2020年3月). 感染症学雑誌 97(5):153-161, 2023
- 114) 西 順一郎. 病原性大腸菌 小児科 64(12):1233-1241, 2023
- 115) Nakashio M, Nikaido R, Nishi J, Kasai M, Morisawa T. Haemophilus influenzae type f meningitis with an intraventricular abscess. Cureus 17(2):e79187, 2025
- 116) Garcia Quesada M, et al. The PSERENADE Team. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate

- vaccine: a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis* 2025 25(4):445-456.
- 117) Bennet JC, et al. The PSERENADE Team. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal diseases in all ages: The PSERENADE project. *Lancet Infect Dis* 2025 25(4):457-470.
- 118) Yang Y, et al. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis in all ages: The PSERENADE project. *J Infect* 2025;90(3):106426.
- 119) 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. *日本内科学会雑誌* 113 巻, 11 号 2058-2062, 2024
- 120) 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン: 高齢者. *臨床とウイルス* Vol. 52 (4): 222-226, 2024
- 121) Issei Seike, Kengo Oshima, Hiroaki Baba, Hajime Kanamori, Tetsuji Aoyagi, Undiagnosed Perihepatic Abscess Revealed at Autopsy of a Patient With COVID-19 Undergoing Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Therapy. *Cureus* 15, e58338, 2024.
- 122) Kitaya S, Baba H, Okamoto M, Sakamoto M, Nakayama A, Takei Y, Seike I, Takei K, Oshima K, Tokuda K, Shiga T, Kanamori H. Severe pneumonia due to Legionella and SARS-CoV-2 co-infection necessitating medical evacuation from a cargo ship. *J Travel Med.* 5, taad067, 2023.
- 123) Iwasaki Y, Takei Y, Yamada M, Sugino S, Saito K, Aoyagi T, Oshima K, Kanamori H, Baba H, Takei K, Tokuda K, Kodama EN, Kamo T, Kamio T, Kasai T, Ogawa S, Yamauchi M. Circulating Extracellular Vesicle Levels in Patients with Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: A Prospective Cohort Study, *J Clin Med* 12, 3460, 2023.
- 124) Takei K, Kanamori H, Nakayama A, Chiba M, Takei Y, Seike I, Kitamura C, Baba H, Oshima K, Tokuda K. Screening for Metallo-Beta-Lactamases Using Non-Carbapenem Agents: Effective Detection of MBL-Producing Enterobacterales and Differentiation of Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Antibiotics (Basel)*, 12, 1146, 2023.
- 125) Oshima K, Clinical Characteristics of Human Pulmonary Dirofilariasis in Japan: An Uncommon Differential Diagnosis of a Solitary Pulmonary Nodule. *Jpn J Infect Dis*, 76, 310, 2023.
- 126) Shiori Kitaya, Hajime Kanamori, Hiroaki Baba, Kengo Oshima, Kentarou Takei, Issei Seike, Makoto Katsumi, Yukio Katori, Koichi Tokuda. Clinical and Epidemiological Characteristics of

- Persistent Bacteremia: A Decadal Observational Study. *Pathogens*, 12, 212, 2023.
- 127) Seike I, Kanamori H, Oshima K, Aoyagi T. Maculopapular Rash in Japanese Patients with COVID-19. *Intern Med*, 61, 1113, 2022.
- 128) Oshima K, Kanamori H, Takei K, Baba H, Tokuda K. Severe coronavirus disease 2019 in a patient with TAFRO syndrome: A case report, *Clin Infect Pract*, 16, 100158, 2022.
- 129) Kengo Oshima, Chie Nakajima, Kazushige Hirata, Hironori Hayashi, Eiichi N Kodama, Yukari Fukushima, Yasuhiko Suzuki, Hajime Kanamori, Hiroaki Baba, Tetsuji Aoyagi, Koichi Tokuda, Mitsuo Kaku. Disseminated tuberculosis with paradoxical reactions caused by a *Mycobacterium tuberculosis* strain belonging to the Indo-Oceanic lineage: An imported case in Japan, *J Infect Chemother*, 28, 965, 2022.
- 130) Gong W, Ono M, Yamaguchi M, Motooka D, Hirose Y, Higashi K, Kobayashi M, Ikeda E, Sumitomo T, Okuno R, Yamaguchi T, Kawahara R, Otsuka H, Nakanishi N, Kazawa Y, Nakagawa C, Yamaguchi R, Sakai H, Matsumoto Y, Ikebe T, Kawabata S. A comprehensive analysis of antimicrobial resistance of clinical emm89 *Streptococcus pyogenes* in Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2025 Feb 19;7(1):dlaf017. doi: 10.1093/jacamr/dlaf017.
- 131) Koizumi N, Shikama Y, Ikebe T, Nagafuchi H, Imagawa T. Toxic shock syndrome caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: A report of a rare pediatric case. *Cureus*. 2025 Feb 5;17(2):e78573. doi: 10.7759/cureus.78573.
- 132) Ogawa K, Kamiyama J, Ikebe T, Taguchi S, Kiyota K. Streptococcal toxic shock syndrome caused by a *Streptococcus pyogenes* emm22 genotype with a CsrS Mutation: a case report. *Jpn J Infect Dis*. 2024 Nov 21;77(6):348-352. doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.332.
- 133) Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Yamaguchi T, Isobe J, Maenishi E, Date Y, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Takano M, Tsukamoto S, Kanda Y, Ohnishi M, Akeda Y, and The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome in Japan: A genotypic analysis of Group A *Streptococcus* isolates. *Int J Infect Dis*. 2024 Feb 19;142:106954. doi: 10.1016/j.ijid.2024.01.021.
- 134) Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Takano M, Yamaguchi T, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Date Y, Isobe J, Maenishi E,

- Ohnishi M, Akeda Y; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* isolates in nonpregnant adults with streptococcal toxic shock syndrome in Japan in 2014 to 2021. *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14;11(2): e0498722. doi: 10.1128/spectrum.04987-22.
- 135) Ikebe T, Otsuka H, Chiba K, Kazawa Y, Yamaguchi T, Okuno R, Date Y, Sasaki M, Isobe J, Ohnishi M, Akeda Y. Natural mutation in the regulatory gene (*srrG*) influences virulence-associated genes and enhances invasiveness in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated from cases of streptococcal toxic shock syndrome. *EBioMedicine.* 2022 Jun 29; 81:104133. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104133.
- 136) 大泉智哉、阿部良伸、山家研一郎、渡部祐司、大島謙吾、池辺忠義、関雅文、遠藤智之。転帰に差があった家族内発生の *Streptococcus pyogenes* による壊死性筋膜炎の2症例の検討。日本集中治療医学会雑誌 30 (4): 231-234 (2023)。
- 137) 池辺忠義。A群溶血性レンサ球菌・B群溶血性レンサ球菌・*Streptococcus* 属。小児内科。東京医学社。55 (4): 581-584 (2023)。
1. 学会発表
- 1) 鈴木裕, 五十嵐純子, 佐藤美紀, 須藤真由, 石澤大輔, 大熊良和, 森谷和則, ワニガマ ダミカ リーシャン, 阿部修一。当院の血液培養における適正な血液採取量についての後方視的検討。第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会。2024年。
- 2) 太田啓貴, 鈴木博貴, 阿部修一。エリスロマイシン使用後にマクロライド感受性が回復した肺 *Mycobacterium avium* 症の1例。第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会。2024年。
- 3) 蔵増優, 阿部修一, ワニガマ ダミカ\_リーシャン, 鈴木裕, 茜谷大輔, 森谷和則。集中治療室入院患者への積極的鼻腔監視培養による人工呼吸器関連肺炎の予防。第98回日本感染症学会総会・学術講演会/第72回日本化学療法学会学術集会 合同学会。2024年。
- 4) Wannigama DL, Abe S, Hurst C, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y, Higgins PG, Amarasiri M. Antibiotic resistance genes in rural public places mirror the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. 第98回日本感染症学会総会・学術講演会/第72回日本化学療法学会学術集会 合同学会。2024年。
- 5) 大熊良和, 石澤大輔, 須藤真由, 鈴木裕, 五十嵐純子, 森谷和則, ワニガマ ダミカ リーシャン, 阿部修一。ダプトマイシン投与に関わるブドウ球菌属の耐性化リスク因子の検討。MRSA フォーラム 2024。2024年。
- 6) 大熊良和, 石澤大輔, ワニガマ ダミカ

- リーシャン, 阿部修一. タゾバクタム/ピペラシリンの使用量増加が院内分離菌の薬剤感受性変化に与える影響. 第73回 日本感染症学会東日本地方会学術集会・第71回 日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2024年.
- 7) 今宮若菜, 阿部修一, 蔵増優, 森谷和則, 鈴木裕, ワニガマ ダミカ リーシャン. 筋膜組織のPCRが診断に有用であったA群溶血性レンサ球菌による急性発症の上肢軟部組織感染症の1例. 第73回 日本感染症学会東日本地方会学術集会・第71回 日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2024年.
- 8) Tateno A, Wannigama DL, Abe S. Treatment outcome of tuberculosis in a rural area of Japan. The 33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC). 2024年.
- 9) Wannigama DL, Abe S, Hurst C, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y, Tateno A, Higgins PG, Amarasiri M. Antibiotic resistance genes in rural public places mirror the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. The 33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC). 2024年.
- 10) 荒川 悠, 八木佑助, 山岸由佳: 免疫抑制者における *Mycobacterium avium intracellulare complex* による椎体炎/腸腰筋膿瘍 2024年6月27日-29日、神戸国際会議場、第98回日本感染症学会学術講演会
- 11) 石田 正之、馬場咲歩、三枝寛理、中岡大士: *Parvimonas micra* 膿胸症例の検討—歯性疾患 との関連を中心に— 2024年6月27日-29日、神戸国際会議場、第98回日本感染症学会学術講演会
- 12) 佃月恵、藤本穰、大西広志、馬場裕一、久保、仲哲治、横山彰仁: 肺炎患者の末梢血、気管支肺胞洗浄液におけるヘルパーT細胞サブセットの解析 2024年4月4日-6日、パシフィコ横浜、第64回日本呼吸器学会各術講演会
- 13) 立花佳弘, 塩本貴之, 清水恭子, 他. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学動向—2013年から2023年までの研究班の成果より— . 第28回日本ワクチン学会. 2024年. 愛知県.
- 14) 2024年2月9日. 横浜. 西原 悠二, 笠原 敬. 第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 「地域における微生物検査の最適化」
- 15) 2024年4月13日. 枚方市. 笠原 敬. 第443回ICD講習会(第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会). 「人工呼吸器関連肺炎の診断治療と対策」
- 16) 2024年6月27日. 神戸市. 田村 恒介, 常彬, 新橋 玲子, 笠松 亜由, 後藤 憲志, 田邊 嘉也, 黒沼 幸治, 大島 謙吾, 丸山 貴也, 仲松 正司, 阿部 修一, 笠原 敬, 西 順一郎, 荒川 悠, 金城 雄樹, 明田 幸宏, 大石 和徳. 第98回日本感染症学会学術講演回 第72回日本化学療法学会総会. 「成人の菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎発症におけるインフルエンザの先行感染の役割」
- 17) 2024年6月27日. 神戸市. 笠原 敬. 第98回日本感染症学会学術講演回 第72回日本化学療法学会総会. 「抗菌薬適正使

- 用支援チームことはじめ」
- 18) 2024年7月25日. 京都市. 笠原 敬. 第39回日本環境感染学会総会学術集会. 「診断支援 (diagnostic stewardship) を抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship) にどう活かすか〜医師の視点から〜」
  - 19) 2025年1月24日. 名古屋. 久保田 眞由美, 林原 絵美子, 加藤 博史, 見理 剛, 明田 幸宏, 大島 謙吾, 阿部 修一, 笠原 敬, 西 順一郎, 仲松 正司, 大石 和徳. 第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 「(ポスター) 成人の侵襲性感染症由来Haemophilus influenzaeの細菌学的解析」
  - 20) 金城雄樹. (シンポジウム) 肺炎球菌タンパク質・糖脂質ワクチンによる抗体産生誘導機構. 第97回日本細菌学会総会. 2024年8月, 札幌.
  - 21) 金城雄樹. (教育講演) 抗体産生の増強をもたらす免疫機構の解析〜新規肺炎球菌ワクチンの開発を目指して〜. 第1回免疫衛生学研究会独自集会. 2024年12月, 東京.
  - 22) 林崎浩史, 高塚翔吾, 菅野敏生, 杉本真也, 明田幸宏, 大石和徳, 遠藤裕介, 金城雄樹. (口頭) 糖脂質アジュバントを用いた新規肺炎球菌ワクチンの作用機序の解明. 2024年日本細菌学会関東支部インターラボセミナー. 2024年12月, 東京.
  - 23) Gotoh K. Epidemiology and Current Status of Drug-Resistant Bacterial Infections in Japan. The Meeting of the 20th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Shanghai, China, 2024. 7. 27.
  - 24) Gotoh K. A New Era in Environmental Infection Control. The Meeting of the 20th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Shanghai, China, 2024. 7. 26.
  - 25) 後藤憲志「シンポジウム1、コロナ後の渡航者対応は変わってきたか? 渡航医学のOverview」第56回日本小児感染症学会総会・学術集会、長崎、2024. 11. 16.
  - 26) 宮崎裕之、三宅 淳、屋宮清仁、後藤憲志「過去17年間におけるMRワクチン接種者追跡調査の接種後1ヶ月の健康調査のまとめ」第56回日本小児感染症学会総会・学術集会、長崎、2024. 11. 17.
  - 27) 三宅 淳、宮崎裕之、屋宮清仁、後藤憲志「小児科病棟において1か月半の間に発生したGordonia属菌血症2症例の分子生物学的検討」第56回日本小児感染症学会総会・学術集会、長崎、2024. 11. 16.
  - 28) 多々良一彰、後藤憲志、渡邊 浩「シンポジウム1、基礎研究と実臨床から考える感染症治療、咽頭炎・扁桃炎の治療戦略—A群β溶血性レンサ球菌感染症を中心に—」第94回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第72回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催、神戸、2024. 11. 14.
  - 29) 三浦美穂、片山英希、森田真介、酒井義朗、天本雄大、堀田史乃、宮崎裕之、後藤憲志、渡邊 浩「シンポジウム、国境を超え医療機関に侵入する薬剤耐性菌にどう立ち向かうか、国境を越え医療機関に侵入する薬剤耐性菌への対応〜久留米大学病院の事例〜」第16回私立医

- 科大学病院感染対策協議会総会、大阪、2024. 8. 10.
- 30) 岩橋 潤、清水明子、後藤憲志、更田宏史、新開規弘、川村尚久、渡邊 浩「*Candida parapsilosis* 産生バイオフィルムに対する微酸性次亜塩素酸水の殺菌効果」第 38 回日本バイオフィルム学会学術集会、大阪、2024. 7. 26.
- 31) 三宅 淳、尾宮清仁、後藤憲志、渡邊 浩「播種性 BCG 菌感染症を契機に診断に至った McLeod 症候群合併の X 連鎖性慢性肉芽腫症の乳児例」第 98 回日本感染症学会学術講演会、第 72 回日本化学療法学会総会 合同学会、神戸、2024. 6. 29.
- 32) 高橋英之、森田昌知、神谷元、福住宗久、安田満、大濱侑季、志牟田健、大西真、齋藤良一、明田幸宏、Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant meningococcal isolates in Japan and its genetic features、第 97 回細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月
- 33) COVID-19 罹患後の肺のう胞内に形成した肺アスペルギローマの一例
- 34) 齋藤充史、小玉賢太郎、黒沼幸治、千葉弘文 第 2 回北海道医真菌研究会 2024 年 8 月 24 日、札幌
- 35) 季節性インフルエンザの再流行と成人侵襲性肺炎球菌感染症の再増加について。田村恒介、常彬、新橋玲子、笠松亜由、後藤憲志、田邊嘉也、黒沼幸治、大島謙吾、丸山貴也、仲松正司、阿部修一、笠原 敬、西順一郎、荒川悠、金城雄樹、明田幸宏、大石和徳。第 98 回日本感染症学会学術講演会 2024 年 6 月 27-29 日、神戸
- 36) 喉頭癌に対し遊離空腸を用いた再建術後に生じた *Bifidobacterium breve* による菌血症の一例 1) 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座 2) 同 呼吸器・アレルギー内科学講座○鈴木哲、藤谷好弘、富樫篤生、齋藤充史、黒沼幸治、高橋聡。第 303 回日本内科学会北海道地方会、札幌
- 37) 西 順 一 郎 . Life-course immunization としての成人のワクチン 第 98 回日本感染症学会学術講演会・第 72 回日本化学療法学会総会 合同学会教育講演 神戸 2024. 6. 27-29
- 38) 竹本崇之、山田博之、上田雅章、藤林洋美、笠井正志、藺牟田直子、西 順一郎、港敏則。ESBL 産生大腸菌による菌血症治療後に髄膜炎を発症した新生児 第 127 回日本小児科学会学術集会 福岡市 2024. 4. 19~21
- 39) 竹内典子、常彬、菅秀、石和田稔彦、石黒信久、細矢光亮、齋藤昭彦、小田慈、藤枝幹也、岡田賢司、西 順一郎、張慶哲。2014-2022 年の小児侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランス報告 第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会 長崎出島メッセ 2024. 11. 16-17
- 40) 西 順一郎、藺牟田直子、中村政敏、小濱祐行、古城 剛、中村隼人、川村英樹、大岡唯祐。3 次医療機関における尿路由来大腸菌の O 血清群・病原性・薬剤感受性の検討 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 2025. 1. 24-26
- 41) 田村恒介、常彬、新橋玲子、他。成人の菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎発症に於けるインフルエンザの先行感染の役割。第 98 回日本感染症学会学術講演会 (神戸市) 6 月 27 日~29 日、2024 年。

- 42) 田村恒介, 竹内典子, 常彬, 新橋玲子, 他. 全年齢を通じた侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別罹患率およびワクチンカバー率について. 第28回日本ワクチン学会学術集会(名古屋市)10月26日~27日, 2024年.
- 43) 大石和徳, 田村恒介, 舟坂雅春, 白崎文朗, 堀地 肇, 村上美也子. 県医師会との連携による高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種率向上の取り組み. 第28回日本ワクチン学会学術集会(名古屋市)10月26日~27日, 2024年.
- 44) 大石和徳. モーニングセミナー3. 慢性肝疾患における肺炎球菌ワクチン接種を考える. 日本肝臓学会総会(熊本市)6月13日~14日, 2024年
- 45) 池辺忠義. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の流行の変遷. 第28回SRL感染症フォーラム. 東京, 2024年12月14日.
- 46) 池辺忠義. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症臨床分離株の細菌学的特徴. 令和6年度臨床検査総合部門(公衆衛生・生殖医療分野)研修会. 新潟, 2024年11月16日.
- 47) 池辺忠義. 溶連菌感染症ー劇症型溶血性レンサ球菌感染症を中心にー. 2024年度ネットワーク構築会議. オンライン. 2024年10月22日.
- 48) 池辺忠義, 山口貴弘, 奥野ルミ, 大塚仁, 溝腰朗人, 池田佳歩, 渡邊奈々子, 伊達佳美, 明田幸宏. Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome. 第97回日本細菌学会総会, 札幌, 2024年8月7-9日. ポスター.
- 49) 山口貴弘, 安楽正輝, 山本香織, 土井健司, 原田哲也, 河原隆二, 池辺忠義, 河合高生. 大阪で分離したemm1型A群溶血性レンサ球菌からのM1UK株の検出について. 第97回日本細菌学会総会, 札幌, 2024年8月7-9日. ポスター.
- 50) 池田佳歩, 磯部順子, 前西絵美, 木全恵子, 金谷潤一, 齋藤和輝, 池辺忠義, 明田幸宏, 大石和徳. 高齢者施設居住者の腸管内における溶血性レンサ球菌の保菌状況調査. 第97回日本細菌学会総会, 札幌, 2024年8月7-9日. ポスター.
- 51) Weichen Gong, 大野誠之, 山口雅也, 元岡大祐, 広瀬雄二郎, 奥野ルミ, 池辺忠義, 川端重忠. Antimicrobial resistance of emm89 Streptococcus pyogenes isolates from patients throughout Japan. 第97回日本細菌学会総会, 札幌, 2024年8月7-9日. ポスター.
- 52) 土橋西紀. 衛生微生物技術協議会第44回研究会 トピックスⅢ溶連菌(令和6年7月11日)
- 53) 土橋西紀. 第73回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第71回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会「緊急企画」(令和6年10月19日)
- 54) 土橋西紀. 令和6年度地域保健総合推進事業における地域レファレンスセンター連絡会議 講演「劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学」(令和6年11月15日)
- 55) 神谷元, 第98回日本感染症学会, 第72回日本化学療法学会 シンポジウム15. 『髄膜炎菌感染症の現状と対策』「国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学」2024年

6月神戸

- 56) 神谷元, 第28回日本渡航医学会学術集会. ランチョンセミナー「髄膜炎菌感染症の疫学と渡航時の注意点」2024年7月  
米子
- 57) 福住宗久, 第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会 シンポジウム4 ワクチンで防げる病気「国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学」2024年6月名古屋
- 58) 久保田真由美、林原絵美子、加藤博史、見理 剛、大島謙吾、阿部修一、笠原 敬、西 順一郎、仲松正司、明田幸宏、大石和徳、成人の侵襲性感染症由来 *Haemophilus influenzae* の細菌学的解析、第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2025年1月、名古屋)

## 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

侵襲性髄膜炎菌感染症発生時 対応ガイドライン〔第二版〕<https://id-info.jih.s.go.jp/other/060/index.html>

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）  
分担研究報告書

2022年～2024年の10道県における劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の遺伝子型の分布

研究分担者 池辺 忠義 国立感染症研究所 細菌第一部

#### 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、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、どのような菌種でどのような型が流行しているか明らかでない。そこで、本研究では、10道県におけ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型別を行うことを目的とした。

#### 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が、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。溶血性レンサ球菌の生育には、固形培地としてコロンビア5%羊血液寒天培地 (Becton Dickinson) を使用した。

##### 2. ゲノムDNAの調製

血液寒天培地に塗末した菌を90μLのTE (pH8.0)に懸やく後、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. 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 (GCAAGTCTTC AGCTTGTTT)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 (TATTCGCTTAGAAAATTAACAGG)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/streblast.htm>) に必要事項を入力ご送信し、emm遺伝子型を決定した。

(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いため、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

2022-2024年に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527株を収集した。道県別では、北海道99株、山形県31株、宮城県30株、新潟県78株、三重県50株、奈良県28株、高知県5株、福岡県136株、鹿児島県23株、沖縄県47株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが246株、G群レンサ球菌によるものが198株、B群レンサ球菌によるものが83株であった(表1)。

##### 2. A群レンサ球菌のemm遺伝子型

A群レンサ球菌のemm遺伝子型を決定した。その結果、最も多い型はemm1型で115株、次いでemm12型が35株、emm89型が29株、emm49型が21株であった。

##### 3. G群レンサ球菌のemm遺伝子型

G群レンサ球菌のemm遺伝子型を決定した。その結果、最も多い型はstG485型とstG6792型でそれぞれ47株、次いでstG652で22株であった。

##### 4. B群レンサ球菌の血清型

B群レンサ球菌の血清型を決定した。その結果、最も多い型はIb型28株、次いでV型が17株であった。

#### D. 考察

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来のA群レンサ球菌はemm1型が、G群レンサ球菌はstG485型が最も多かった。それぞれのemm型について道県別にみると、特定の道県で分離されておらず、特定の遺伝子型が特定の県で増えていなかった。

#### E. 結論

- ・10道県で307症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株を収集した。

- ・特定の遺伝子型が特定の県で増えている傾向は見られなかった。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gong W, Ono M, Yamaguchi M, Motooka D, Hirose Y, Higashi K, Kobayashi M, Ikeda E, Sumitomo T, Okuno R, Yamaguchi T, Kawahara R, Otsuka H, Nakanishi N, Kazawa Y, Nakagawa C, Yamaguchi R, Sakai H, Matsumoto Y, Ikebe T, Kawabata S. A comprehensive analysis of antimicrobial resistance of clinical *emm89 Streptococcus pyogenes* in Japan. JAC Antimicrob Resist. 2025 Feb 19;7(1):dlaf017. doi: 10.1093/jacamr/dlaf017.
2. Koizumi N, Shikama Y, Ikebe T, Nagafuchi H, Imagawa T. Toxic shock syndrome caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: A report of a rare pediatric case. Cureus. 2025 Feb 5;17(2):e78573. doi: 10.7759/cureus.78573.
3. Ogawa K, Kamiyama J, Ikebe T, Taguchi S, Kiyota K. Streptococcal toxic shock syndrome caused by a *Streptococcus pyogenes emm22* genotype with a CsrS Mutation: a case report. Jpn J Infect Dis. 2024 Nov 21;77(6):348-352. doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.332.
4. Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Yamaguchi T, Isobe J, Maenishi E, Date Y, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Takano M, Tsukamoto S, Kanda Y, Ohnishi M, Akeda Y, and The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome in Japan: A genotypic analysis of Group A *Streptococcus* isolates. Int J Infect Dis. 2024 Feb 19;142:106954. doi: 10.1016/j.ijid.2024.01.021.
5. Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Takano M, Yamaguchi T, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Date Y, Isobe J, Maenishi E, Ohnishi M, Akeda Y; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* isolates in nonpregnant adults with streptococcal toxic shock syndrome in Japan in 2014 to 2021. Microbiol Spectr. 2023 Feb 14;11(2): e0498722. doi: 10.1128/spectrum.04987-22.
6. Ikebe T, Otsuka H, Chiba K, Kazawa Y, Yamaguchi T, Okuno R, Date Y, Sasaki M, Isobe J, Ohnishi M, Akeda Y. Natural mutation in the regulatory gene (*srrG*) influences virulence-associated genes and enhances invasiveness in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated from cases of streptococcal toxic shock syndrome. EBioMedicine. 2022 Jun 29; 81:104133. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104133.
7. 大泉智哉、阿部良伸、山家研一郎、渡部祐司、大島謙吾、池辺忠義、関雅文、遠藤智之。転帰に差があった家族内発生の *Streptococcus pyogenes* による壊死性筋膜炎の2症例の検討。日本集中治療医学会雑誌 30 (4): 231-234 (2023)。
8. 池辺忠義。A群溶血性レンサ球菌・B群溶血性レンサ球菌・*Streptococcus* 属。小児内科。東京医学社。55 (4): 581-584 (2023)。

2. 学会発表

1. 池辺忠義。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の流行の変遷。第28回SRL感染症フォーラム。東京、2024年12月14日。依頼講演。
2. 池辺忠義。劇症型溶血性レンサ球菌感染症臨床分離株の細菌学的特徴。令和6年度臨床検査総合部門（公衆衛生・生殖医療分野）研修会。新潟、2024年11月16日。依頼講演。
3. 池辺忠義。溶連菌感染症—劇症型溶血性レンサ球菌感染症を中心に—。2024年度ネットワーク構築会議。オンライン。2024年10月22日。依頼講演。
4. 池辺忠義，山口貴弘，奥野ルミ，大塚仁，溝腰朗人，池田佳歩，渡邊奈々子，伊達佳美，明田幸宏。Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome。第97回日本細菌学会総会、札幌、2024年8月7-9日。ポスター。

5. 山口貴弘, 安楽正輝, 山本香織, 土井健司, 原田哲也, 河原隆二, 池辺忠義, 河合高生. 大阪で分離した *emm1* 型 A 群溶血性レンサ球菌からの M1UK 株の検出について. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.
6. 池田佳歩, 磯部順子, 前西絵美, 木全恵子, 金谷潤一, 齋藤和輝, 池辺忠義, 明田幸宏, 大石和徳. 高齢者施設居住者の腸管内における溶血性レンサ球菌の保菌状況調査. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.
7. Weichen Gong, 大野誠之, 山口雅也, 元岡大祐, 広瀬雄二郎, 奥野ルミ, 池辺忠義, 川端重忠. Antimicrobial resistance of *emm89* *Streptococcus pyogenes* isolates from patients throughout Japan. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.
8. 池辺忠義. 溶血性レンサ球菌 (*S.pyogenes*) M1UK 株による侵襲性感染症について. 第 3 回地方衛生研究所 Web Mini セミナー. オンライン. 2024 年 1 月 11 日. 依頼講演.
9. 池辺忠義, 大塚仁, 千葉一樹, 賀澤優, 山口貴弘, 奥野ルミ, 伊達佳美, 佐々木麻里, 磯部順子, 大西真, 明田幸宏. *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* において新規発現制御因子 SrrG の変異が劇症型溶血性レンサ球菌感染症を誘導する. 第 52 回レンサ球菌研究会、仙台、2022 年 7 月 30 日.
10. 秋山徹, 奥野ルミ, 山口雅也, 広瀬雄二郎, 大野誠之, 池辺忠義. 劇症型連鎖球菌感染症原因菌のデータベース構築. 第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 16 日. 口頭、ポスター.
11. 大野誠之, 山口雅也, 元岡大祐, 広瀬雄二郎, 東孝太郎, 秋山徹, 住友倫子, 池辺忠義, 奥野ルミ, 川端重忠. 侵襲性に関与する *emm89* 型化膿レンサ球菌の因子の探索と分子生物学的解析. 第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 17 日. ポスター.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

表 1. 2023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	G群	計
北海道	57	13	29	99
山形県	9	4	18	31
宮城県	15	3	12	30
新潟県	29	15	34	78
三重県	18	8	24	50
奈良県	10	7	11	28
高知県	1	2	2	5

福岡県	66	20	50	136
鹿児島県	14	3	6	23
沖縄県	27	8	12	47
計	246	83	198	527

厚生労働省 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強化のための研究

侵襲性髄膜炎菌感染症起炎菌の細菌学的解析

R4~6 (2022~2024) 年度 3 ヶ年間で国内において分離された髄膜炎菌の  
血清学的及び分子疫学的解析

2003-2020 年までの 17 年間に国内において分離された髄膜炎菌の  
全ゲノム解読による系統学的解析及び薬剤感受性の解析

研究分担者 高橋英之 国立感染症研究所 潜在感染研究部 (細菌第一部併任) 室長

研究要旨

日本における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 (IMD) のサーベイランスネットワークの拡大を図り、IMD の原因菌 (IMD 株) 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。また、COVID-19 パンデミックを機に 2003 年から 2020 年までに国内で分離された髄膜炎菌株の全ゲノム解読による解析、及びその薬剤感受性試験とその相関性に関しても解析を行なった。

A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症 (Invasive meningococcal Diseases : IMD) は海外においてはヒトーヒト感染による集団感染事例が多く報告され、致死率が他の感染症に比べて高いため、危険視されている。一方で日本では、COVID-19 流行前は年間 40 例程度の稀少感染症となっており、COVID-19 流行期においては年間数例にまで激減した。しかし、コロナ禍明けの 2022 年から徐々に増加し、2024 年度は過去最高の IMD 報告数となった。しかし、その増加がインバウンド増加に伴う海外流入株に起因するのか、国内での人の流動増加によるの

かは不明であった。本研究においては国立感染症研実地疫学研究センターの福住宗久博士と共同で、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 IMD 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ない、IMD の疫学情報及びその原因菌の情報を統合させた IMD のサーベイランスシステムの構築を試みた。分担研究者は主に IMD 原因菌の収集及びその血清学的及び分子疫学的解析を実施した。

また、COVID-19 パンデミックで IMD 発症数が激減したのを機に 2003 年から 2020 年までに国内で分離された髄膜炎菌株の全ゲノム

解読による解析、及びその薬剤感受性試験とその相関性についても解析を遂行した。

## B. 研究方法

### 1) 菌株の収集

各 10 道県のみなら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なった。

### 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°C、5% CO<sub>2</sub> 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 100 µl 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、200 µl の AE で溶出後、精製後 A<sub>260</sub> 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	
10 x ExTaq buffer	2.5 µl	
2.5mM dNTPs	2 µl	
primers-1 (100µM)	0.25 µl	} 表 1
primers-2 (100µM)	0.25 µl	
ExTaq polymerase	0.25 µl	} 参照
H <sub>2</sub> O	19.5 µl	

#### b) PCR 反応

PCR Thermal Cycler Veriti (Applied Biosystems) を用いて以下のプロトコールに従って PCR 反応を行なった。

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

#### c) 結果の確認

10 µl の 40% glycerol-dye を加えた後、その反応液 5 µl 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 100 V 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	0.25µl	
10 X ExTaq buffer	2.5 µl	
2.5mM dNTPs	2 µl	
primers-1 (100 µM)	0.25µl	} 表 2

primers-2 (100 μM)	0.25 μl	参照
ExTaq polymerase	0.25 μl	
H <sub>2</sub> O	19.5 μl	

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

#### b) PCR 反応

PCR Thermal Cycler Veriti (Applied Biosystems) を用いて以下のプロトコールに従って PCR 反応を行なった。

ア) <u><i>abcZ</i></u> , <u><i>adk</i></u> , <u><i>fumC</i></u> , <u><i>gdh</i></u>		
94°C×4 分	}	5 サイクル
94°C×30 秒		
60°C×1 分		
72°C×1 分		
94°C×30 秒	}	5 サイクル
58°C×1 分		
72°C×1 分		
94°C×30 秒		
56°C×1 分	}	20 サイクル
72°C×1 分		
4°C		
イ) <u><i>aroE</i></u> , <u><i>pdhE</i></u> , <u><i>pgm</i></u>		
94°C×4 分	}	5 サイクル
94°C×30 秒		
70°C×1 分		
72°C×1 分		
94°C×30 秒	}	5 サイクル
68°C×1 分		
72°C×1 分		
94°C×30 秒		
66°C×1 分	}	20 サイクル
72°C×1 分		
4°C		

#### c) PCR 産物の精製

#### 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 μl
primer (4μM)	1 μl
(表 3 に示すプライマーに対応)	
BigDye v3.1	4 μl
H <sub>2</sub> O	4 μl

94°C×4 分	}	30 サイクル
94°C×20 秒		
50°C×30 秒		
60°C×4 分		

反応物 (~10 μl) は Sephadex G50 によって精製し、10 μl の Formaldehyde を混和し、100 °C で 2 分インキュベーション後、すぐに氷冷した。Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer 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 (Genetyx) 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。

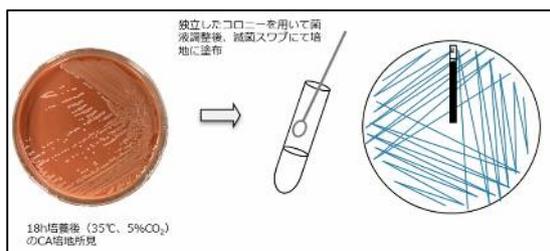
<i>abcZ</i>	433 bp
<i>adk</i>	465 bp
<i>aroE</i>	490 bp
<i>fumC</i>	465 bp

<i>gdh</i>	501 bp
<i>pdhC</i>	480 bp
<i>pgm</i>	450 bp

さらには、Multi locus sequence typing (MLST) を行な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。

## 6) 薬剤感受性試験

GC 寒天培地で一晚培養した新鮮培養菌を 4 mL PBS に懸濁し、OD<sub>600</sub> が 0.25 になるように調製した。その菌懸濁液に滅菌スワブを浸し、過剰な水分は内壁に押し付けて除去した後に、血液加ミューラーヒントン寒天培地 (日本 BD) の表面全体にシャーレを 60 度ずつ回転させながらムラなく 3 回塗布し (下図を参照)、培地表面が乾い



たのを確認して E-test ストリップ (ピオメリュー) を置いた。その寒天培地を 37°C、5%CO<sub>2</sub> で約 24h 培養後、阻止帯から MIC 値を読み取った。各抗菌薬 MIC 値は、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) の clinical breakpoints を基に感性・耐性を判定した。

## 7) 全ゲノム塩基配列解読及び系統解析

全自動サンプル精製システム KingFisher Duo Prime (ThermoFisher Scientific) により髄膜炎菌ゲノム DNA を抽出した。その後、QIASeq FX DNA Library Kit (キアゲン株式会社) を用いてゲノムライブラリー調整を実施し、MiSeq (Illumina) にて全ゲノム配列解読を実施した。得られたデータは、SPAdes v4.0.0 を用いて de novo Assembly を実施した。系統解析は、オープンリーディングフレーム (ORF) のみを含むコア遺伝子のアラインメントを、Roary v.3.13.0 を用い、SNP-site v2.5.1[23]を用いてコア遺伝子のアラインメントから抽出した一塩基変異 (SNV) を用いて、IQ-TREE v.2.1.2[24]を用いて 1,000 個の超高速ブートストラップ複製で系統樹を再構築し、系統関係を解析した。系統樹は iTOL を用いて作成した。

## C. 研究結果

### a) 2022-2024 年 3 ヶ年度において国内で分離された髄膜炎菌株の解析

2020 年から COVID-19 の影響により激減していた国内の IMD 症例も 2023 年度は増加傾向にあり、その起炎菌株の回収数も大幅に増加し、2024 年度は 1999 年に感染症法に髄膜炎菌感染症が明記されて以来、最高の 61 症例の IMD 起炎菌株 (IMD 株) を回収し、解析した (図 1)。分離株の自治体別回収数は大阪府が最も多く、次いで東京であった (図 2)。

それらの IMD 株の血清学的解析の結果は Y ; 54 株 (62%)、B ; 27 株 (31%)、W ; 3 株 (3%)、C ; 2 株 (2%) であった (図 3)。分子疫学的解析の結果、血清群 B は ST-2057 (ST-2057 complex) が 17 株、ST-687 及び ST-467 が 2 株ずつ、ST-34、ST-485、ST-1572、ST-

11110、ST-17517 が 1 株ずつであった (図 4)。一方、血清群 Y は ST-1655 (ST-23 complex) が大多数を占めており、42 株、ST-1466 が 8 株、ST-3857 株が 2 株、ST-767 が 1 株であった (図 4)。残りの ST-11 は血清群 C の 3 株、血清群 W の株 2 株の合計 5 株であった (図 4)。

日本国内において過去 30 年間で検出されず、2022~2024 年の 3 ヶ年度において初めて検出された遺伝子型に分類される髄膜炎菌株は合計 21 株であった (表 4)。NIID824 (ST-17048, ST-23 complex)、NIID829 (ST-17239, ST-11 complex) 及び NIID843 (ST-17517, ST-41/44 complex) を除く 18 株は海外では普遍的に分離されている遺伝子型であり、特に 2024 年からこうした遺伝子型に分類される髄膜炎菌による IMD 症例が激増したことが明らかとなった。また、その中で特筆すべき解析結果として、2018 年にフランスで初めて検出され、その後欧米で広く分離報告があるがアジア圏では検出されてこなかった血清群 Y、ST-3587 の NIID927 及び NIID946 が 2024 年に 2 株分離された (表 4)。ST-3587 株はペニシリン G (PCG) に対して 32 $\mu$ g/ml の高度耐性を示し、複数種の  $\beta$ -lactam 剤に対しても耐性を示す一方で、第三セフェム系には感受性を示す。海外分離 ST-3587 株と比較ゲノム解析した結果、それら 2 株と同一の海外株は認められず、NIID927 と NIID946 も同一株でないことが明らかとなった (図 5)。

- b) 2003-2020 年 17 年間に国内で分離された髄膜炎菌株 291 株の WGS による系統学的解析

この三カ年中に、COVID-19 パンデミックを機に 2003 年から 2020 年までに国内で分離さ

れた髄膜炎菌株の全ゲノム解読による解析を行なった。その結果、日本国内分離株は MLST 法による遺伝子型を反映した系統樹で分離された (図 6)。その中には日本で最も多く分離される ST-23 complex の株が多くを占め、ST-1655 と ST-23 は近いが分離された系統であることが明らかとなった。また、ST-2057 を代表とする ST-2057 complex 株と莢膜多糖体合成遺伝子欠損株である ST-111026 株は日本固有株であり、他の遺伝子型の株とは異なる系統であるということが明らかとなった。一方で、ST-11106 は ST-32 complex に分類され、海外で多数の分離例がある一方で日本国内では分離頻度は非常に低い血清群 B、ST-32 株と分離された系統であるが他の ST と比較すると近いことが明らかとなった。さらに、海外で IMD 流行の起炎菌株として分離されている ST-11 に分類される髄膜炎菌株が 9 株分離され、それらを海外で分離された ST-11 株とゲノム比較解析を行なった (図 7)。その結果、日本で検出されてくる ST-11 株は中国由来株と近い株と、それ以外は世界各国で分離された海外由来株に分散されることが明らかとなった。

- c) 2003-2020 年 17 年間に国内で分離された髄膜炎菌株 290 株の薬剤感受性解析

2003-2020 年 17 年間に国内で分離された髄膜炎菌株 291 株のうち、生菌として感染研に受領できた株が 290 株あった為、それらの薬剤感受性解析を実施した (表 5)。その結果、クロラムフェニコール、メロペネム、ミノサイクリンに関しては全ての国内分離株に対して試験を実施しなかったが、試験対象

株に対しては 100%感受性を示した。また、セフトリアキソンとリファンピシンに対しては 290 株全てが感受性を示した。一方で、アジスロマイシンに対して耐性を示す株が 2 株存在し、シプロフロキサシン (CIP) と PCG に非感性及び耐性を示す株が多く認められた。さらにゲノム比較系統と CIP 及び PCG の非感性及び耐性の相関性について解析を行なった結果、日本固有株である ST-2057 株及び ST-111026 に CIP 及び PCG の非感性及び耐性株が多いことが明らかとなった (図 8)。また、髄膜炎菌株の薬剤感受性は遺伝子型と非常に相関性が認められることから、薬剤耐性遺伝子の水平遺伝は髄膜炎菌は非常に稀であることが明らかとなった。

#### D. 考察

##### a) 2022-2024 年 3 ヶ年度で国内で分離された髄膜炎菌株の解析

COVID-19 パンデミック下の 2020~2021 年度は IMD 株の解析数はわずか 5 株のみであったが、2022 年度は 8 株、2023 年度は 18 株、そして本年度は 61 株と大幅に増加し (図 1)、COVID-19 収束後の IMD 拡大が確認される結果となった。地方自治体別では IMD 報告数は人口に比例して増加する傾向が認められるが、大阪が最も多く、次いで東京という結果となった (図 2)。しかし、IMD 症例の報告数は東京が最も多く、地方自治体の衛研に依存した現行の方法で国内 IMD の全貌をより詳細に解明するには限界があることが明らかとなった。

日本国内の IMD の起炎菌の内訳は、ST-2057 及び ST-1655 という、日本での主要な B 群及び Y 群の髄膜炎菌株が多くを占めることが明

らかとなった。この結果から MD 報告数の激増はインバウンド増加による海外由来株の流入に一義的には起因しない可能性が示唆された。一方で、COVID-19 パンデミック前まで 30 年以上日本国内で検出されてこなかった特に 2024 年度からは表 4 に示した遺伝子型に分類される髄膜炎菌株も検出されたことから、COVID-19 収束後の IMD 拡大は海外流入株も起因することが明らかとなった。特に、ST-1466 株はアメリカ CDC の報告によると、アメリカでも IMD 起炎菌株や性感染症起炎菌株としてその分離数が増加していることが報告されており、ST-1466 株の日本国内での増加は世界的な傾向を反映したものだと推測された。また、ST-3587 株は染色体上に  $\beta$ -lactamase 遺伝子を保持する  $\beta$ -lactamase 産生株であり、PCG を含む  $\beta$ -lactam 剤に対して高度の耐性を示した (結果未掲載、論文発表 Takahashi *et al*, 2025 参照)。ST-3587 髄膜炎菌株は 2018 年にフランスで初めて検出され、その後欧米で広く分離報告があるがアジア圏では検出されてこなかった。しかし、2024 年に日本国内で 2 例の IMD 起炎菌株として分離されたことから、 $\beta$ -lactamase 産生 ST-3567 髄膜炎菌株がアジア圏まで広がっていることが示された。また、日本国内では PCG は IMD 治療薬及び予防内服薬の第一選択薬ではないが、髄膜炎菌の薬剤感受性試験が終了した症例に対して治療や退院後の予後における処方例があり、ST-3587 髄膜炎菌株の出現は国内における IMD 対策において依然憂慮すべきであると考えられた。

##### b) 2003-2020 年 17 年間に国内で分離された髄膜炎菌株 291 株の WGS による系統学的解析

2003-2020 年 17 年間に於いて国内で分離された髄膜炎菌株 291 株の WGS による系統学的解析の結果、MLST 法による遺伝子型を強く反映されることが明らかとなった(図6)。海外で IMD 流行の起炎菌株として分離されている ST-11 に分類される髄膜炎菌株が 9 株を海外で分離された ST-11 株とゲノム比較解析を行なった結果、その由来は世界各国から由来していると推測される結果となった(図7)。一方で、世界では血清群 C に対する髄膜炎菌ワクチンの定期接種が実施されているため、血清群 C の ST-11 株が分離される可能性は日本以外では非常に低いと考えられるが、髄膜炎菌ワクチンの定期接種が実施されていない日本国内においては血清群 C の ST-11 株が依然 IMD 起炎菌株として分離されている(図4)。以上のことから、日本国内で分離される ST-11 株は日本国内で潜在している血清群 C (もしくは W) の ST-11 株と海外から持ち込まれる血清群 W の ST-11 株の 2 種類で構成されると推測された。

c) 2003-2020 年 17 年間に於いて国内で分離された髄膜炎菌株 290 株の薬剤感受性解析

2003-2020 年 17 年間に於いて国内で分離された髄膜炎菌株 290 株の薬剤感受性の解析の結果、日本国内ではクロラムフェニコール、メロペネム、ミノサイクリン、セフトリアキソンとリファンピシンの 5 剤に対しては 100%感受性を示した(表5)。この結果から、日本国内で IMD 治療に使われているクロラムフェニコール、メロペネム、ミノサイクリ

ン、セフトリアキシンの 4 剤は細菌学的見地からも今後も IMD 治療薬として有効であることが明らかになった。特にリファンピシンは化学予防内服薬として欧米でも使用されており、後述の日本国内分離株のシプロフロキサシン (CIP) 非感性・耐性化傾向を考慮すると起炎菌の解析を待たずに処方をする場合にはリファンピシンの選択が望ましいと考えられた。一方で、CIP と PCG に非感性及び耐性を示す株が多く認められた(表5)。この結果から、CIP は一日一回の経口処方薬として IMD 化学予防薬として国内では広く使われてきたが、その一義的な処方薬の選択に対しては一考を要すると考えられた。PCG に関して日本国内では IMD の治療及び予防に対して第一選択薬となることはないが、「髄膜炎菌は薬剤耐性が無いから IMD に対する選択薬は比較的豊富」という臨床での経験的認知に関しては再考を促す結果となったと考えられた。一方で、CIP 及び PCG の非感性・耐性株は日本固有株である ST-2057 complex 株及び ST-111026 株に偏重していることが本研究で明らかとなった(図8)。髄膜炎菌の薬剤耐性遺伝子は水平伝播する可能性は非常に低いことから、起炎菌(分離菌)解析の猶予がある場合には遺伝子型(可能であれば薬剤感受性も)の解析結果を実施してから処方薬を選択する手順を取ることが可能であれば、不適切な抗生物質処方を避けることが可能であると考えられた。また、2024 年に検出された ST-3587 株は  $\beta$ -lactamase 産生株であり、PCG のみならず、アンピシリンやアモキシシリンといった他の  $\beta$ -ラクタム剤に対しても耐性を示す。日本の臨床の現場では経口薬のアモキシシ

リンが処方されるケースもゼロでは無い為、国内分離株の薬剤感受性に関しては引き続きモニタリングしていく必要があると考えられた。

#### E. 結論

2023年5月に感染症法においてCOVID-19が5類相当に変更され、インバウンド増加に伴うIMD増加も予想された。2023年度のIMD起炎菌株としてはST-2057及びST-1655髄膜炎菌株が大多数であったため、インバウンド増加の影響は少ないと考えられたが、2024年度はST-2057及びST-1655髄膜炎菌株が大多数という2023年度の傾向が認められる一方で、海外流入株が増加している傾向も認められた。日本では2025年4月に大阪関西万博が開催され、更なる海外株の流入の可能性も十分に予想される。今後も引き続き薬剤感受性を含めたIMD起炎菌株の解析を遂行する必要があると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Nishida Y, Yanagisawa S, Morita R, Shigematsu H, Shinzawa-Itoh K, Yuki H, Ogasawara S, Shimuta K, Iwamoto T, Nakabayashi C, Matsumura W, Kato H, Gopalasingam C, Nagao T, Qaqorh T, Takahashi Y, Yamazaki S, Kamiya K, Harada R, Mizuno N, Takahashi H, Akeda Y, Ohnishi M, Ishii Y, Kumasaka T, Murata T, Muramoto K, Tosha T, Shiro Y, Honma T, Shigeta Y, Kubo M, Takashima S, Shintani Y. Identifying antibiotics based on structural differences in the conserved allostery from mitochondrial heme-copper oxidases. *Nat Commun* 2022 13:7591. doi: 10.1038/s41467-022-34771-y.

Soichiro Kado, Koji Kamiya, Takashi Hosaka, Tetsuya Kawamura, Kenichi Komatsu, Eiji Kajii, Hideyuki Takahashi, Mayumi Komine, Mamitaro Ohtsuki. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup B and sequence type 15947. *Journal of Dermatology* doi: 10.1111/1346-8138.16664.

Hideyuki Takahashi, Masatomo Morita, Hajime Kamiya, Munehisa Fukusumi, Masatimi Sunagawa, Haruna Nakamura-Miwa, Yukihiro Akeda, Ken Shimuta, Makoto Ohnishi. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 2023 1:416-426.

Yusuke Ota, Reina Okada, Hideyuki Takahashi, Ryoichi Saito. Molecular detection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis* by using mismatched PCR-restriction fragment length polymorphism technique. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 2:12:911911. doi:10.3389/fcimb.2022.911911.eCollection 2022.

Shimuta K, Takahashi H, Akeda Y, Nakayama SI, Ohnishi M. Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Identifying *Neisseria gonorrhoeae* Nonmosaic *penA*-Targeting Strains Potentially Eradicable by Cefixime. *Microbiol Spectr.* 2022, 24:e0233522. doi: 10.1128/spectrum.02335-22.

Saito R, Nakajima J, Prah I, Morita M, Mahazu S, Ota Y, Kobayashi A, Tohda S, Kamiya

H, Takahashi H, Ohnishi M. Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates from Japan. *Microbiol Spectr.* 2022, 29;10(3):e0062722.doi: 10.1128/spectrum.00627-22.

Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Nakamura-Miwa H, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of clonal complex sequence type 2057 (cc2057) serogroup B *Neisseria meningitidis* strains unique to Japan and identification of a capsular-switched serogroup Y isolate cc2057. *J Med Microbiol.* 2022, 71(3).doi: 10.1099/jmm.0.001504.

Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Akeda Y, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 1:416-426, 2023.

Takahashi H, Morita M, Yasuda M, Ohama Y, Kobori Y, Kojima M, Shimuta K, Akeda Y, Ohnishi M. Detection of Novel US *Neisseria meningitidis* Urethritis Clade Subtypes in Japan. *Emerg.Infect .Dis.* 29(11):2210-2217, 2023.

Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Yasuda M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Ohama Y, Shimuta K, Ohnishi M, Saito R, Akeda Y. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. *Antimicrobiol Agents Chemother.* 67(11):e0074423,

2023.

Ota Y, Okada R, Takahashi H, Saito R. A mismatch amplification mutation assay for specific detection of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*. *J Infect Chemother.* 29(5):562-564, 2023.

Kado S, Kamiya K, Hosaka T, Kawamura T, Komatsu K, Kajii E, Takahashi H, Komine M, Ohtsuki M. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup B and sequence type 15947. *J Dermatol.* 50(4):e129-e130, 2023.

Ishikawa K, Takahashi H, Akeda Y, Mori N. Emerging Meningococcal B Meningitis in Japan: A Case Report of a 50-Year-Old Japanese Man with Diabetes. *American Journal of Case Report.*, e943973. doi: 10.12659/AJCR.943973., 2024.

Takahashi H, Ohama Y, Horiba K, Fukusumi M, Sunagawa T, Ariyoshi T, Koide M, Shimuta K, Saito R, Akeda Y. Emergence of high-level penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* harboring ROB-1-type  $\beta$ -lactamase gene in Japan. *J Infect Chemother.* 102679. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102679, 2025.

Shimuta K, Ohama Y, Ito S, Hoshina S, Takahashi H, Igawa G, Dorin Yamamoto M, Akeda Y, Ohnishi M. Emergence of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* through horizontal gene transfer among *Neisseria* spp. *Journal of Infectious Diseases.* jiaf008. doi: 10.1093/infdis/jiaf008, 2025.

T Kobayashi M, Kamiya H, Fukusumi M, Takahashi H, Akeda Y, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiology of invasive meningococcal disease, Japan, 2013 to 2023. Euro Surveill. 2400136. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.46.2400136., 2025.

#### 学会発表

高橋英之、大西真、志牟田健、横山茂之、柳沢達男、Genetic incorporation of non-canonical amino acid photocrosslinkers in *Neisseria meningitidis* provides insights into the physiological function of the function-unknown protein. 第95回細菌学会総会、オンライン開催、2022年3月

高橋英之、森田昌知、神谷元、福住宗久、砂川富正、三輪春奈、明田幸宏、志牟田健、大西真、Genomic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan、第96回細菌学会総会、姫路、2023年3月

高橋英之、森田昌知、神谷元、福住宗久、安田満、大濱侑季、志牟田健、大西真、齋藤良一、明田幸宏、Emergence of ciprofloxacin- and penicillin- resistant meningococcal isolates in Japan and its genetic features、第97回細菌学会総会、札幌、2024年8月

#### 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

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> (陽性コントロール)	<i>crgA</i> -1	5'-GCTGGCGCCGCTGGCAACAAAATTC-3'	25mer
	<i>crgA</i> -2	5'-CTTCTGCAGATTGCGGCGTGCCGT-3'	24mer
血清群 A	<i>orf2(A)</i> -1	5'-CGCAATAGGTGTATATATTCTTCC-3'	24mer
	<i>orf2(A)</i> -2	5'-CGTAATAGTTTCGTATGCCTTCTT-3'	24mer
血清群 B	<i>siaD(B)</i> -1	5'-GGATCATTTTCAGTGTTTTCCACCA-3'	24mer
	<i>siaD(B)</i> -2	5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTAA-3'	24mer
血清群 C	<i>siaD(C)</i> -1	5'-TCAAATGAGTTTGCGAATAGAAGGT-3'	25mer
	<i>siaD(C)</i> -2	5'-CAATCACGATTTGCCCAATTGAC-3'	23mer
血清群 Y	<i>siaD(Y)</i> -1	5'-CTCAAAGCGAAGGCTTTGGTTA-3'	22mer
	<i>siaD(Y)</i> -2	5'-CTGAAGCGTTTTTCATTATAATTGCTAA-3'	27mer
血清群 W	<i>siaD(W)</i> -1	5'-CAGAAAGTGAGGGATTTCCATA-3'	22mer
	<i>siaD(W)</i> -2	5'-CACAAACCATTTTCATTATAGTTACTGT-3'	27mer

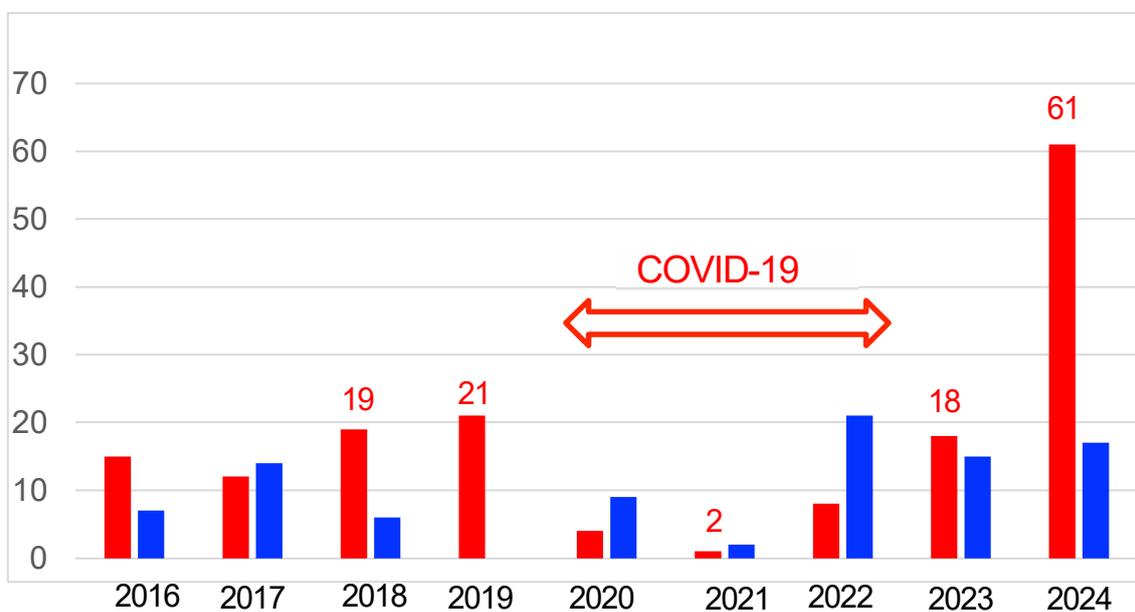
表2 遺伝子型別用の鋳型調製 PCR プライマー

<i>abcZ</i>	P1 - ATTCGTTTATGTACCGCAGG
	P2 - GTTGATTTCTGCCTGTTCCG
<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

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-TCCGGCTTGCCGTTTGTGTCAG
	S2-TTGTAGGCGGTTTGGCGAC
<i>gdh</i>	S1-GTGGCGCGTTATTTCAAAGA
	S2-CTGCCTTCAAAAATATGGCT
<i>pdhC</i>	S1-TCTACTACATCACCTGATG
	P2-ATCGGCTTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	S1-CGGCGATGCCGACCCTTGG
	S2-GGTGATGATTTCCGGTTGCGCC

図1 2016～2024年度のIMD及びnon-IMD株の解析数



赤が IMD、IMD non-IMD 株の数を示す。



図3 2022-2024年3ヵ年度に分離された髄膜炎菌株の血清群内訳

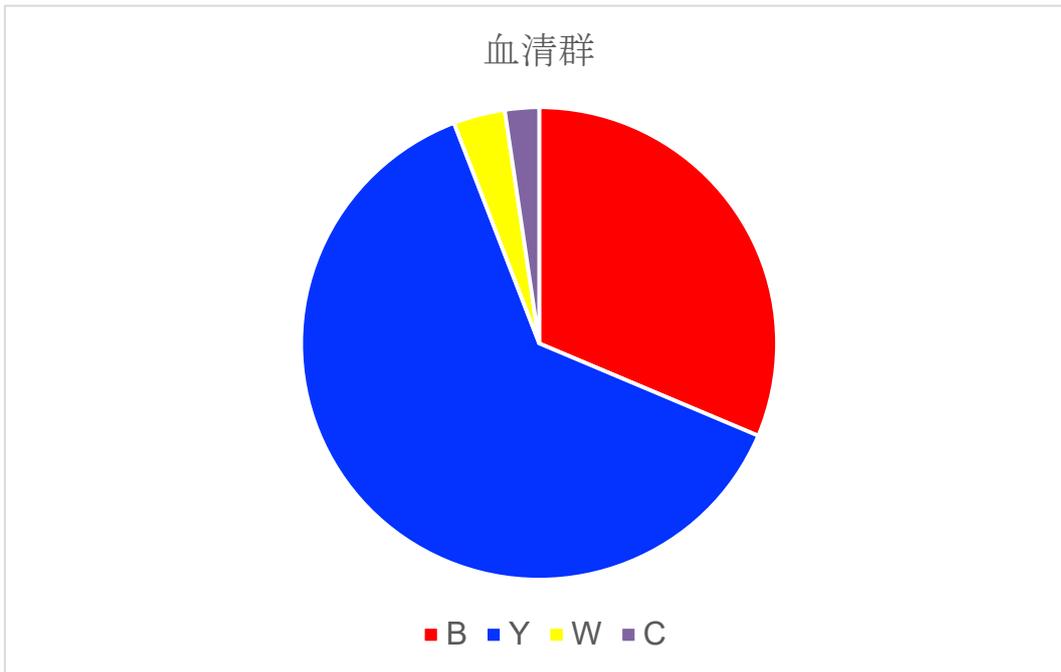


図4 2022-2024年3ヵ年度に分離された髄膜炎菌株の遺伝子型内訳

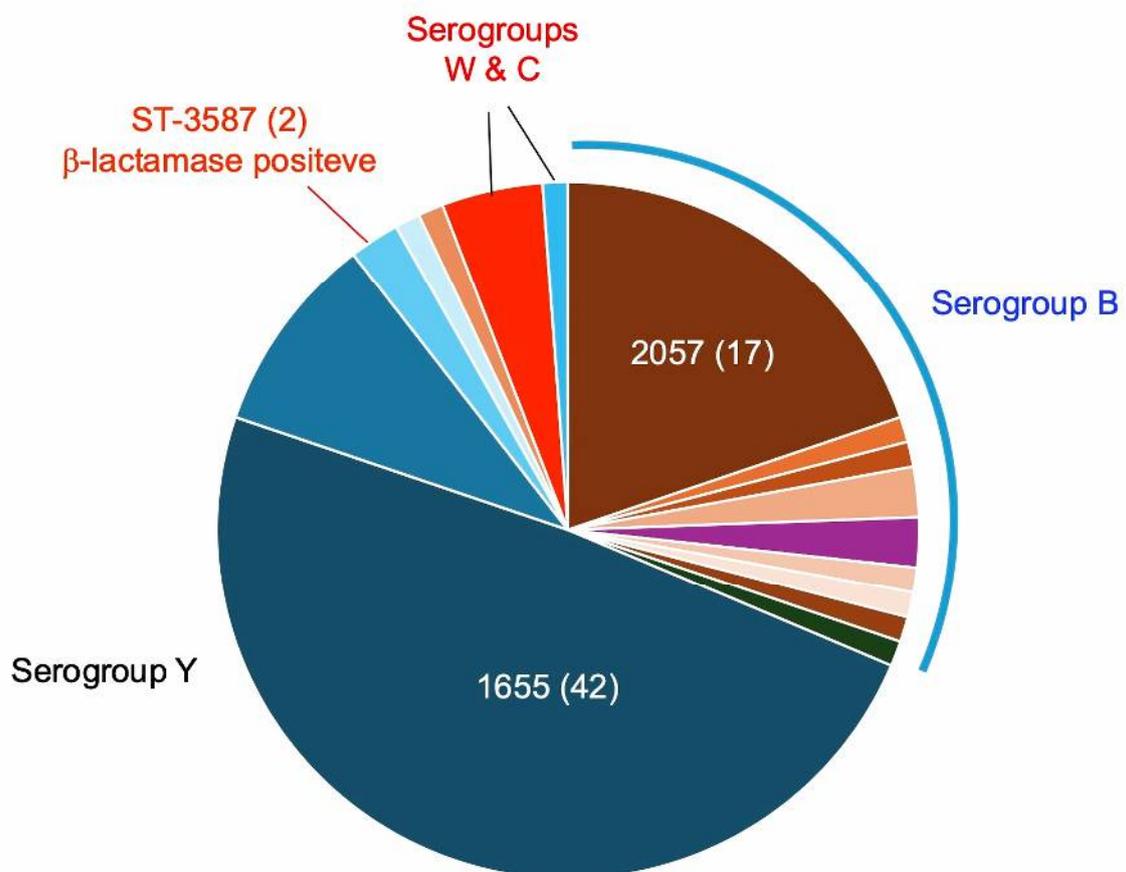
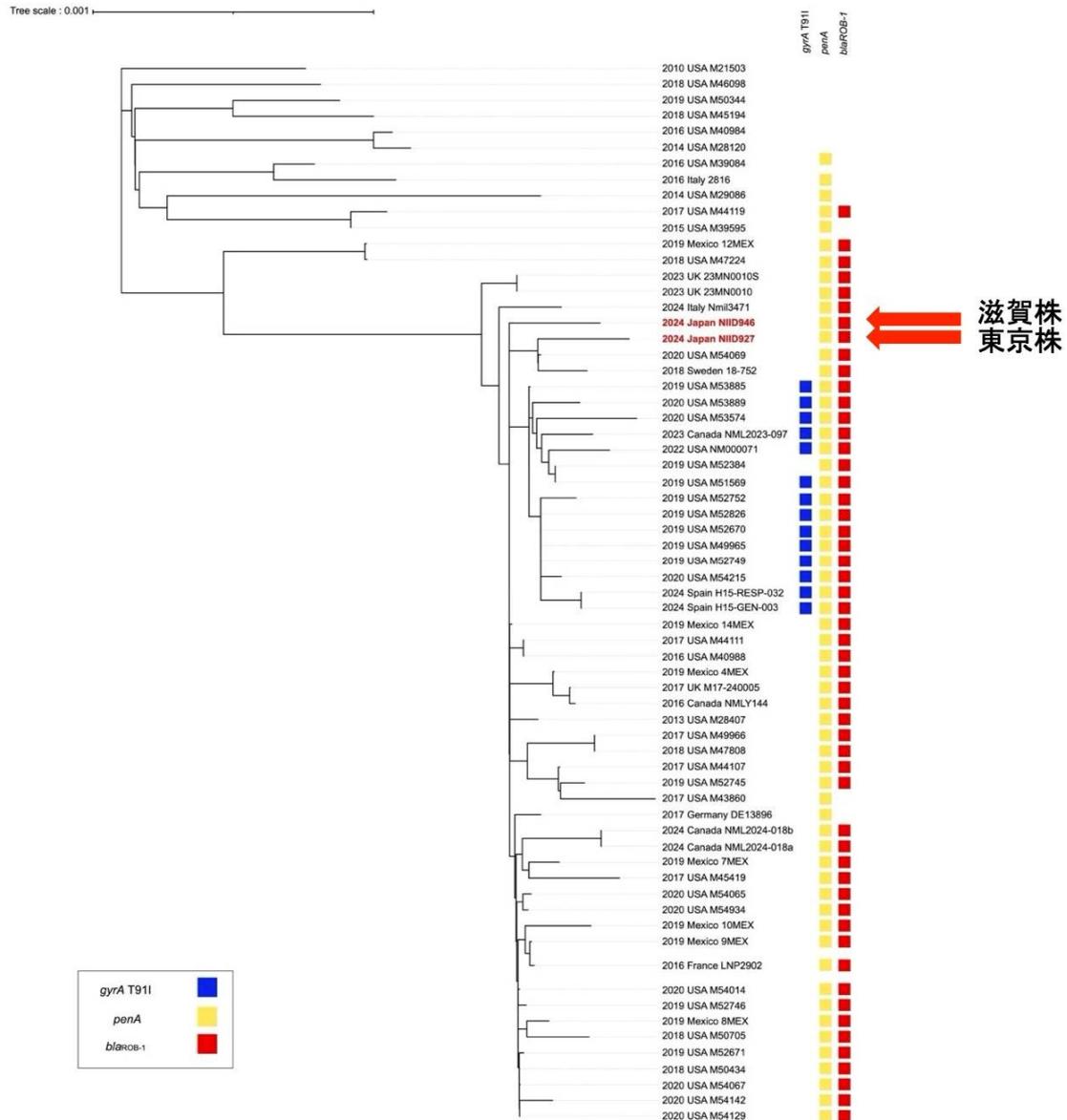


表4 2022-2024年3ヵ年度間で国内において初めて検出された遺伝子型に分類された髄膜炎菌株

NIID No.	Date	都道府県	Serogroup	ST	ST-complex
812	2022/5/18	群馬	B	2032	178
824	2022/12/9	埼玉	Y	17048	23
829	2023/1/29	東京	C	17239	11
840	2023/3/2	大阪	B	467	269
841	2023/3/2	大阪	B	467	269
843	2024/3/30	千葉	B	17517	41/44
892	2024/4/15	東京	B	1572	
907	2024/5/31	埼玉	Y	767	167
913	2024/6/21	千葉	Y	1466	174
917	2024/7/4	茨城	Y	1466	174
918	2024/7/6	神奈川	B	11110	
927	2024/9/23	東京	Y	3587	
933	2024/10/10	栃木	Y	1466	174
934	2024/10/24	兵庫	Y	1466	174
938	2024/11/8	東京	B	34	32
946	2024/12/23	滋賀	Y	3587	
949	2024/12/19	大阪	Y	1466	174
950	2024/12/19	茨城	Y	1466	174
953	2025/1/10	福岡	Y	1466	174
954	2025/1/11	福岡	Y	1466	174
964	2025/1/25	広島	B	485	d
Total No.				21	

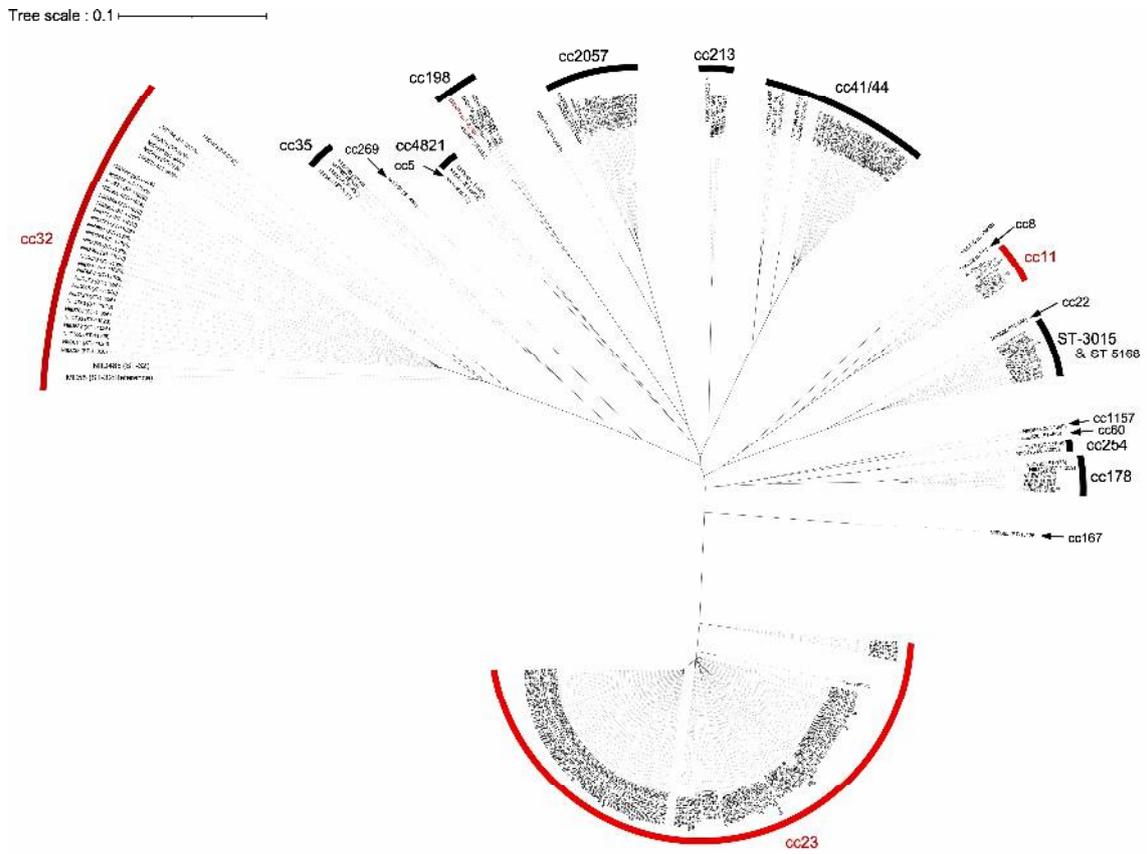
※国内既存株の一塩基多型株であると推測される NIID824 (ST-17048,ST-23 complex)、NIID829 (ST-17239,ST-11 complex) 及びNIID843 (ST-17517,ST-41/44 complex) は灰色で示した。

図5 海外分離ST-3587株と国内ST-3587IMD2株（東京株NIID927、滋賀株NIID946）のWGS比較による分子系統樹解析の解析結果



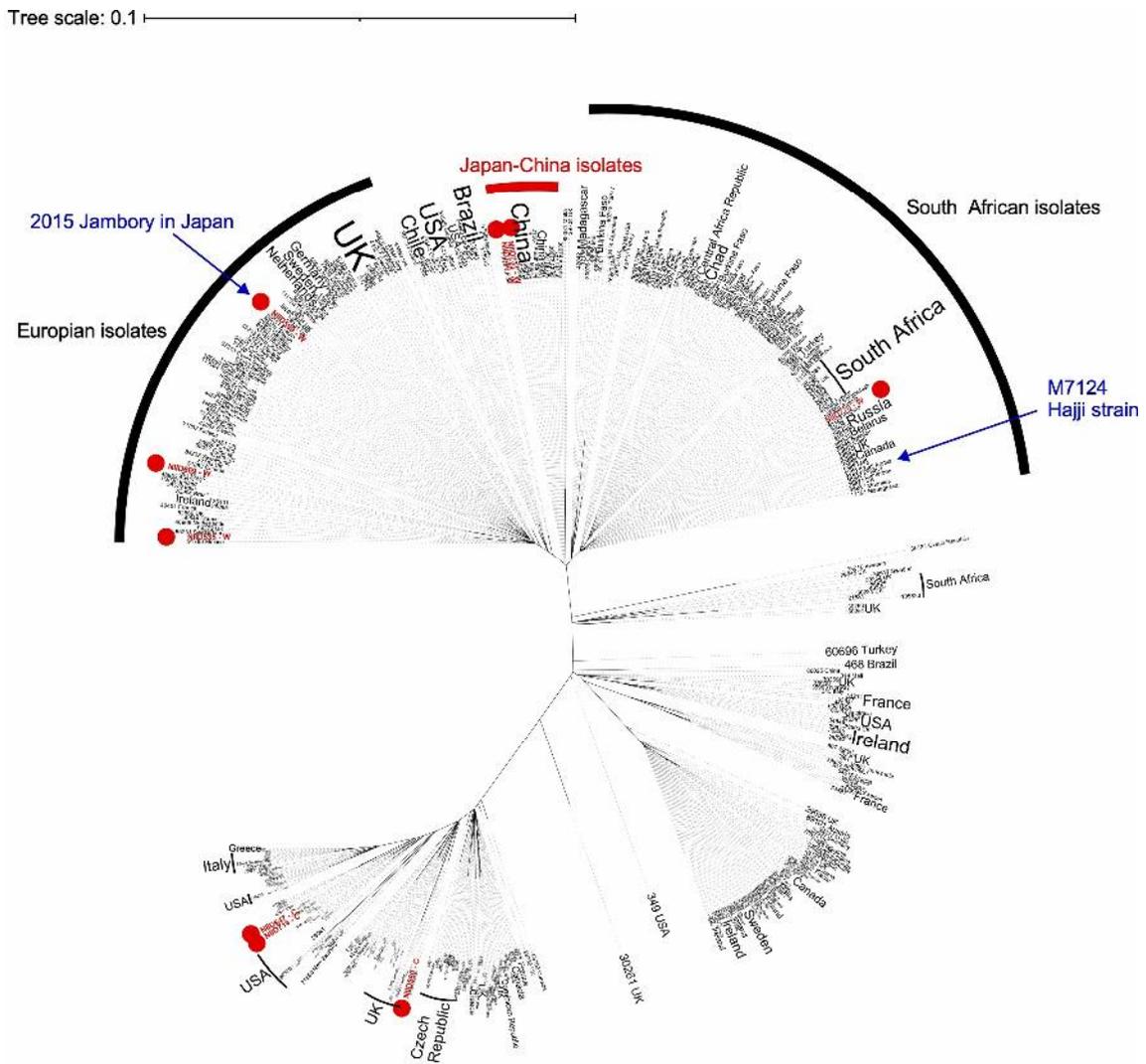
青ボックスはキノロン耐性を示す *gyrA* T91I 変異、黄ボックスはアンピシリン耐性を示す5つの *penA* 変異 (F504L, A510V, I515V, H541N, I566V)、赤ボックスは  $\beta$ -lactamase 遺伝子の有無を示す。

図6 2003年から2020年までの17年間にわたり国内で分離された髄膜炎菌株の全ゲノム解析による系統学的解析



cc は7つの遺伝子座のうち4つが一致する「同族遺伝子型」という意味の clonal complex の略である。

図7 2003年から2020年までの17年間にわたり日本で分離されたST-11株と世界で分離されたST-11株のWGS比較による系統学的解析



日本分離株を赤丸で示す。

表 5 2003 年から 2020 年までに国内で分離された髄膜炎菌株 290 株の薬剤感受性試験の解析結果の

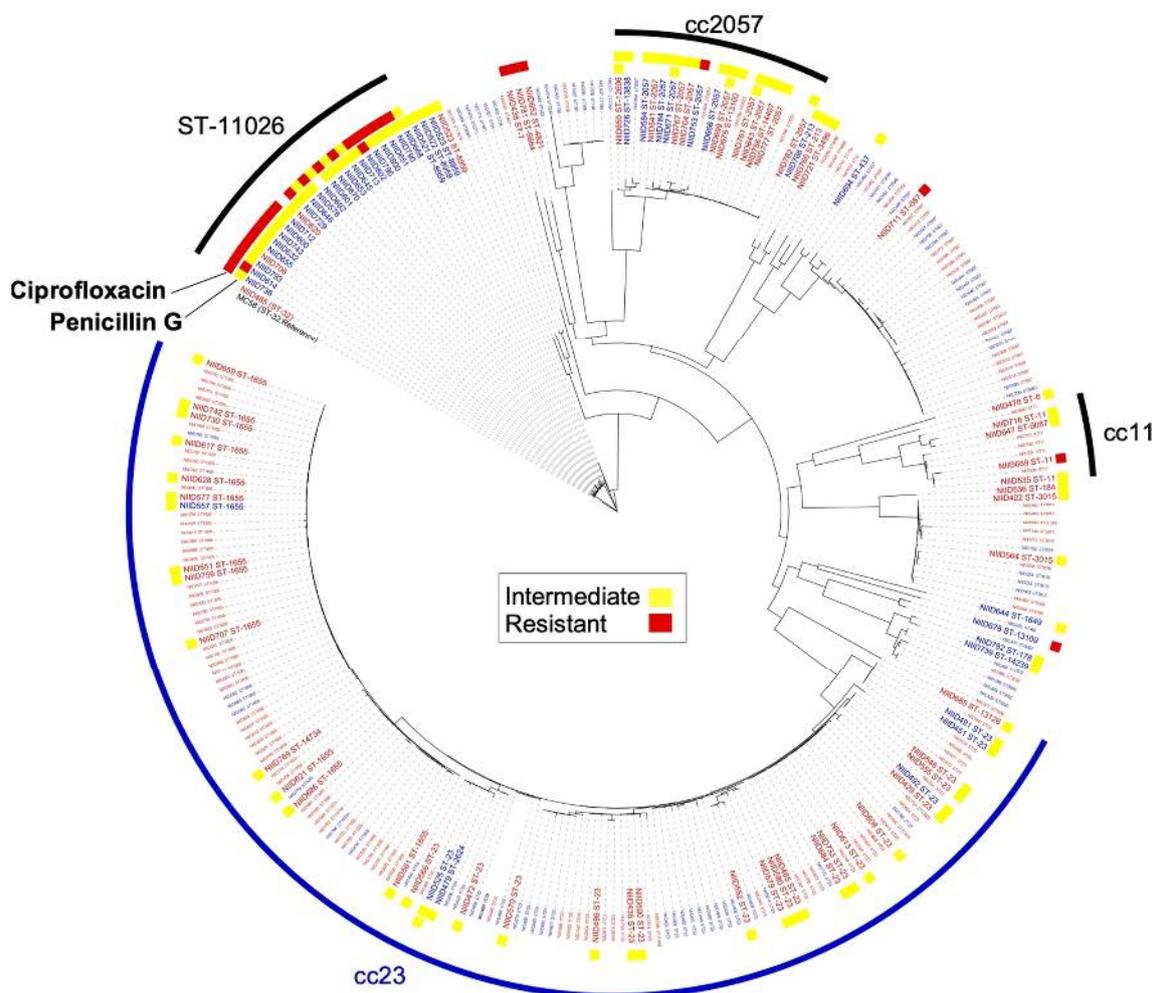
Antibiotic	No.	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Interpretative category#		
					%S	%I	%R
Azithromycin (AZM)	290	0.016 - 4	0.25	1	99.3	*	0.7
Ceftriaxone	290	≦0.004-0.016	≦0.002	≦0.002	100.0	0.0	0.0
Ciprofloxacin (CIP)	290	≦0.002 - 0.25	0.003	0.094	81.8	10.3	7.9
Chloramphenicol **	168	0.25-2	1	1.5	100.0	0.0	0.0
Meropenem**	211	0.002 - 0.120	0.008	0.023	100.0	*	0.0
Minocycline**	214	0.009 - 1	0.125	0.25	100.0	*	0.0
Penicillin (PCG)	290	0.018- 0.5	0.064	0.19	70.7	27.9	1.4
Rifampicin (RFP)	290	≦0.002 - 0.19	0.008	0.047	100.0	0.0	0.0

# S,susceptible; I, intermediate; R, resistant. The category was interpreted by the Clinical and Laboratory Standards Institute guideline

\* The criteria for "Intermediate" was not defined by CLSI.

\*\*Susceptibility for chloramphenicol, meropenem, minocycline was not performed for all *N. meningitidis* isoates (shown in grey).

図8 2003年から2020年までに国内で分離された髄膜炎菌株のシプロフロキサシン及びペニシリンGに対する薬剤感受性とゲノム比較系統解析の相関性



外側はシプロフロキサシン、内側はペニシリンGの薬剤感受性を示す。  
赤は耐性、黄色は非感受性を示す。

成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究

研究分担者 常 彬 国立感染症研究所細菌第一部

研究要旨

R4 から R6 年度まで、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 738 検体のうち、血清型 3 型の分離率がもっとも高く、15.6% であった。沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15）、沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20）と 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含まれる血清型の割合は、それぞれ 37.1%、51.8% と 52.6% であった。R4-5 年度の IPD 症例由来肺炎球菌の血清型と比較して、R6 年度では PCV15、PCV20 および PPSV23 の含有血清型の分離率が上昇しており、成人における肺炎球菌ワクチンの接種率を向上させる必要性が示唆された。今後、成人 IPD に対する PCV15、PCV20 および PPSV23 ワ

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。現在、成人用肺炎球菌ワクチンには、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23: 血清型 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F を含む）、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13: 血清型 4、6B、9V、14、18C、19F、23F、1、3、5、6A、7F、19A を含む）、沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15: PCV13 に血清型 22F、33F を含む）、沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20: PCV15 に血清型 10A、11A、12F、15B および 8 を追加）および沈降 21 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV21: 血清型 3、6A、7F、19A、22F、33F、9N、10A、11A、12F、8、17F、20A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31、35B を含む）の 5 種類がある。このうち、日本では PPSV23、PCV13、PCV15 および PCV20 の成人への使用が承認されており（2024 年 10 月に PCV13 から PCV20 に切り替え）、PCV21 は承認申請中である。各ワクチンに含まれる血清型は表 1 に示す。

2013 年 4 月、IPD は五類感染症に追加され、感染症法に基づく感染症発生動向調査の対象になった。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）が始まった。また、2020 年 4 月から、60 歳から 65 歳未満の方で、心臓、腎臓、呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害やヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害がある方が接種対象に追加された。一方、成人の各種 PCV ワクチンは、これまでのところ任意接種となっている。成人における PPSV23 や 各種 PCV ワクチン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、R4-6 年度に 10 道県（北海道、山形県、宮城県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）で報告された成人 IPD より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

R4 から R6 年度現在まで、10 道県で報告された成人 IPD 症例 740 例のうち、検体を収集できた 738 症例由来肺炎球菌を解析対象とした。

肺炎球菌は 5% ヒツジ血液寒天培地にて 37°C、5% CO<sub>2</sub> の条件下で一晩培養したものを用いて解析を行った。

## 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。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 PCR serotyping 法では 11A と 11E を区別できないため、11A/E と記入した。また、すべての抗血清と反応せず、墨汁染色では莢膜がみられない菌株について、lytA 遺伝子解析、胆汁酸溶解試験およびオプトヒン感受性試験を行い、肺炎球菌と同定される場合は、non-typeable (NT) と判定した。

本報告書のすべての集計は症例数をもとに行った。

(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

R4 から R6 年度現在まで、10 道県で成人 IPD 症例 740 例が報告された。そのうち、1 症例の臨床情報は不明であった。739 症例の患者年齢は 16-105 歳、中央値は 74 歳で、男女はそれぞれ 448 名と 291 名で、男女比は 1.5:1 であった。65 歳以上の患者は 556 名で、全体の 75.2% を占めた。53 名 (7.2%) に PCV または PPSV23 ワクチンの接種歴があった。5 年以内に PPSV23 を接種されていたのは 19 名 (2.6%) であった。739 例 IPD のうち、髄膜炎は 77 症例 (10.4%)、菌/敗血症を伴う肺炎は 462 例 (62.5%)、感染巣が不明な菌/敗血症は 116 例 (15.7%) であった。66 症例 (8.9%) 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 16 (2.2%) 例で、2 症例 (0.3%) は診断名が不明であった。

### 2: 成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

成人 IPD 症例 740 例のうち、738 症例由来肺炎球菌の血清型別を行った。残りの 2 症例のうち、1 症例の分離菌は死滅し、1 症例は血液培養ボトルで肺炎球菌抗原が陽性であったが、原因菌は分離できなかった。培養ボトルより DNA を精製し、Multiplex PCR 血清型別や MLST 解析を行ったが結果は得られなかった。738 例由来肺炎球菌の各血清型の分離率を図 1 に示す。血清型 3 型肺炎球菌による IPD は 115 例 (15.6%) で、もっとも多かった。2 症例由来肺炎球菌は non-typeable (NT) であった。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、突然変異によって莢膜が作れなくなる可能性も排除できないと考えられる。738 症例における PCV13、PCV15、PCV20、PCV21 および PPSV23 の血清型肺炎球菌の分離率は、それぞれ 30.1%、37.1%、51.8%、77.5% と 52.6% であった (図 1)。いずれのワクチンにも含まれない非ワクチン型の分離率は 14.2% であった。

### 3: 成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布の年度別の比較

本研究期間中の R4 年度、R5 年度および R6 年度、10 道県から報告された成人 IPD 症例数はそれぞれ 172、262 と 306 症例であった。そのうち、菌株が収集できたのは 172、260 と 306 例であった。各年度における肺炎球菌の血清型分布および各ワクチンのカバー率の比較を行い、その結果を図 2A に示す。

肺炎球菌の血清型別分離率については、年度によって多少の違いはあるものの、R4 年度と比較して R5 と R6 年度の 19A 型の分離率の増加が見られた。R6 年度に、血清型 3 および 22F 型の分離率が増加したが、血清型 15A および 23A 型の分離率は減少傾向にあった。R4-6 年度に分離された肺炎球菌の PCV15、PCV20、PCV21 および PPSV23 のカバー率の変化を図 2B に示す。R6 年度の分離菌の PCV15、PCV20 および PPSV23 のカバー率が上昇し、

PCV13 と PCV21 のカバー率には明らかな変化はなかった。

#### 4: ワクチン接種歴ある IPD 症例由来肺炎球菌の血清型分布

R4 から R6 年度現在まで、740 例の IPD 症例中、5 年以内に PPSV23 の接種歴のある症例は 19 例であった。これらの 19 例より分離された肺炎球菌のうち、13 例 (68.4%) は PPSV23 含有血清型であった (図 3)。

#### 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、PCV15 と PCV20 の成人への適応もそれぞれ 2022 年 9 月と 2024 年 8 月に承認された。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定期接種に使われている PCV13 (2024 年 9 月まで)、PCV15 と PCV20 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、平成 25 から令和 6 年度までに、成人 IPD 由来肺炎球菌の細菌学的解析を実施し、データの蓄積を行った。継続的に血清型別解析の結果では、平成 28 年度以後の PCV13 含有血清型の分離率は低い水準 (20%~30%) で推移しており (H28-30 年度総合報告書、H29-31 年度総合報告書と R1-3 年度総合報告書を参考)、小児用 PCV13 ワクチンの普及は、本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、成人への間接効果 (集団免疫効果) も果たしたことが推測された。R5-6 年度に PCV13 に含まれる血清型 19A および R6 年度に PCV13 に含まれる血清型 3 肺炎球菌の分離率の増加は、間接効果による予防が限定的であることが一因である可能性が示唆された。今後、成人の予防接種率を高めることが重要である。

#### E. 結論

R5 年度までに成人 IPD から分離された肺炎

球菌における PPSV23 のカバー率は低水準で推移していたが、R6 年にふたたび上昇に転じ、成人における肺炎球菌ワクチンの接種率向上の重要性が示唆された。新たに承認・使用されている PCV15、PCV20 および従来の PPSV23 の予防効果を監視し続けるためには、成人 IPD 症例の原因菌の収集や血清型別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. Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Makoto Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* expressing serotype 3 pneumococcal capsule, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 28:1720-1722, 2022.

②. Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*, 40:3338-3344, 2022.

③. Katayama Y, Morita M, Chang B, Katagiri D, Ishikane M, Yamada G, Mezaki K, Kurokawa M, Takano H, Akeda Y. Identification and characterization of a novel  $\alpha$ -haemolytic streptococci, *Streptococcus parapneumoniae* sp. nov., which caused bacteremia with pyelonephritis. *International Journal of Medical Microbiology*, 315, 151625, 2024.

④. Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group.

④. Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group.

Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. International Journal of Infectious Diseases, 143:107024, 2024.

2. 学会発表  
なし。  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

表1: 各肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型

PCV13

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----

PCV15

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----	-----	-----

PCV20

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F	10A	11A	12F	15B	8
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---

PCV21

3	6A	7F	19A	22F	33F	10A	11A	12F	8	9N	17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B
---	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	----	-----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----

PPSV23

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	7F	19A	22F	33F	10A	11A	12F	8	15B	2	9N	17F	20
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	-----	---	----	-----	----

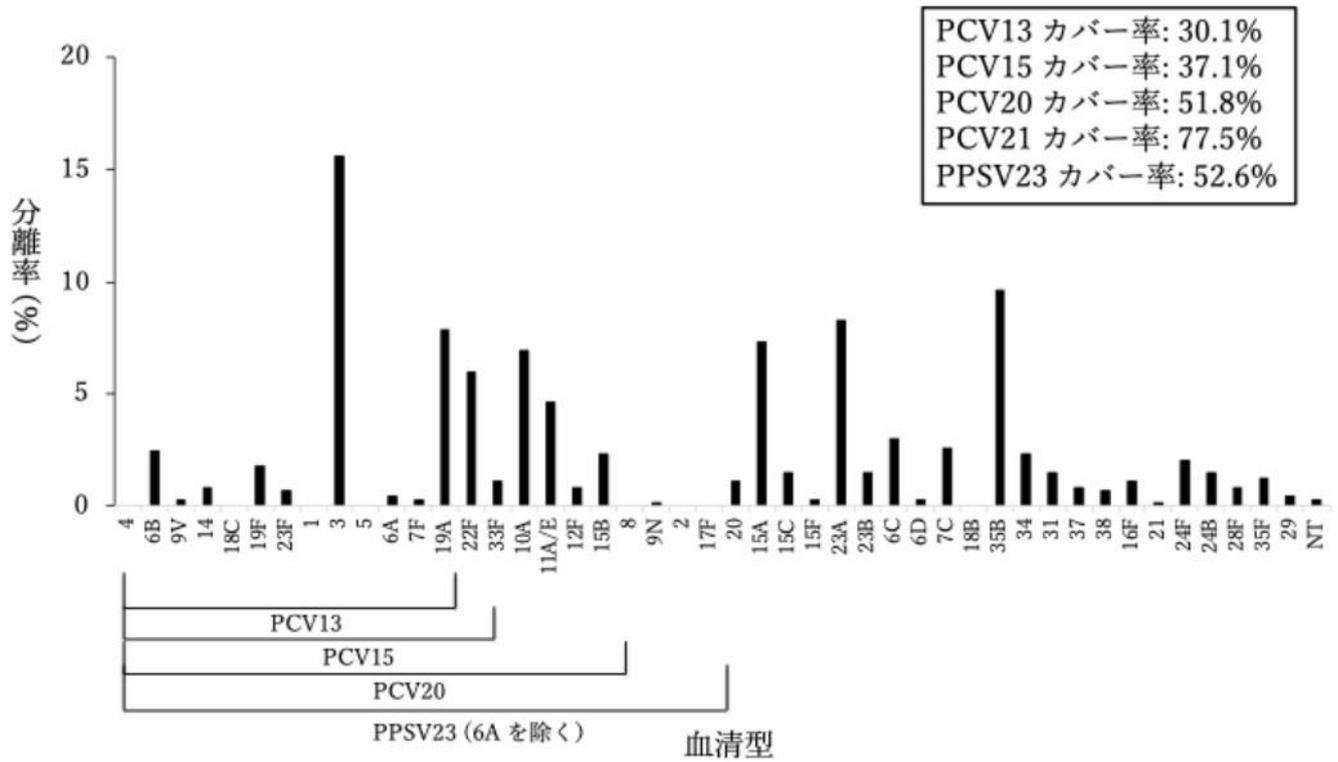


図1. R4-6 年度現在の成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度 (n=728)

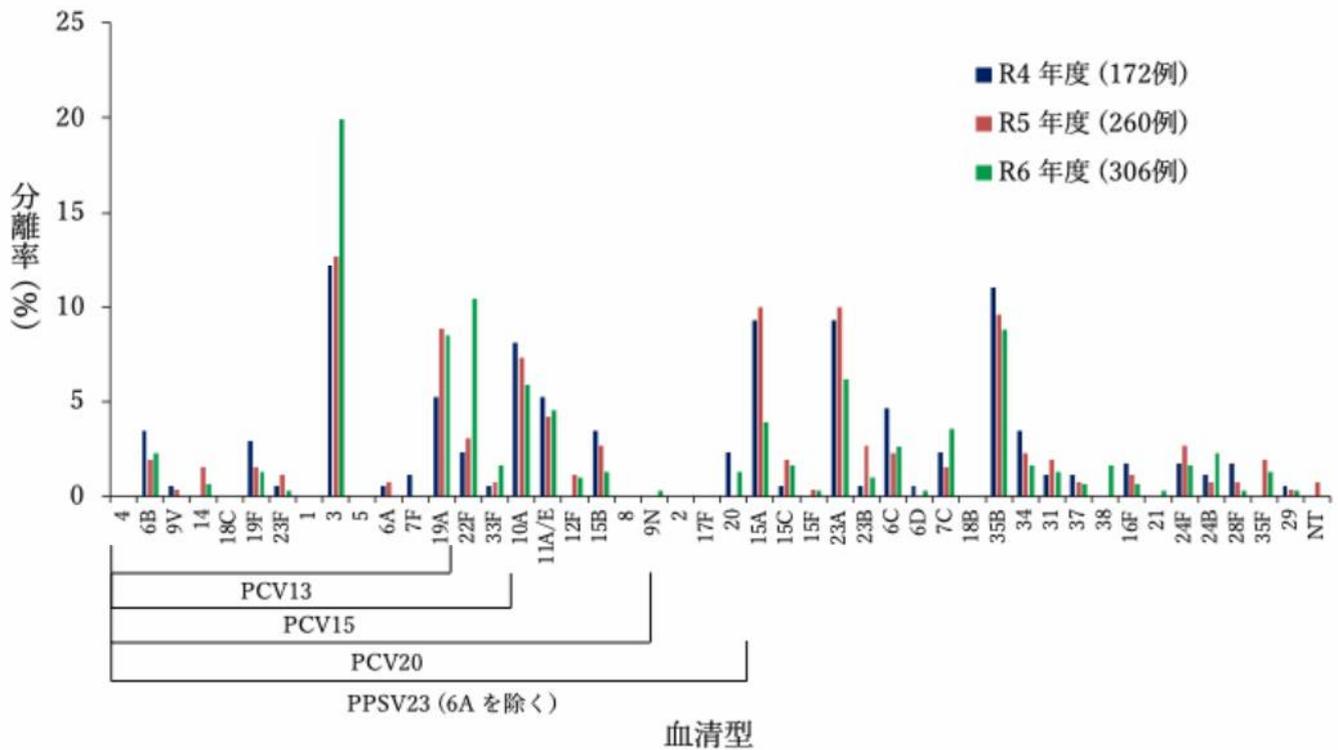


図2A. R4-R6 年度に発症された成人 IPD 由来原因菌の血清型別の分離頻度 (年度別)

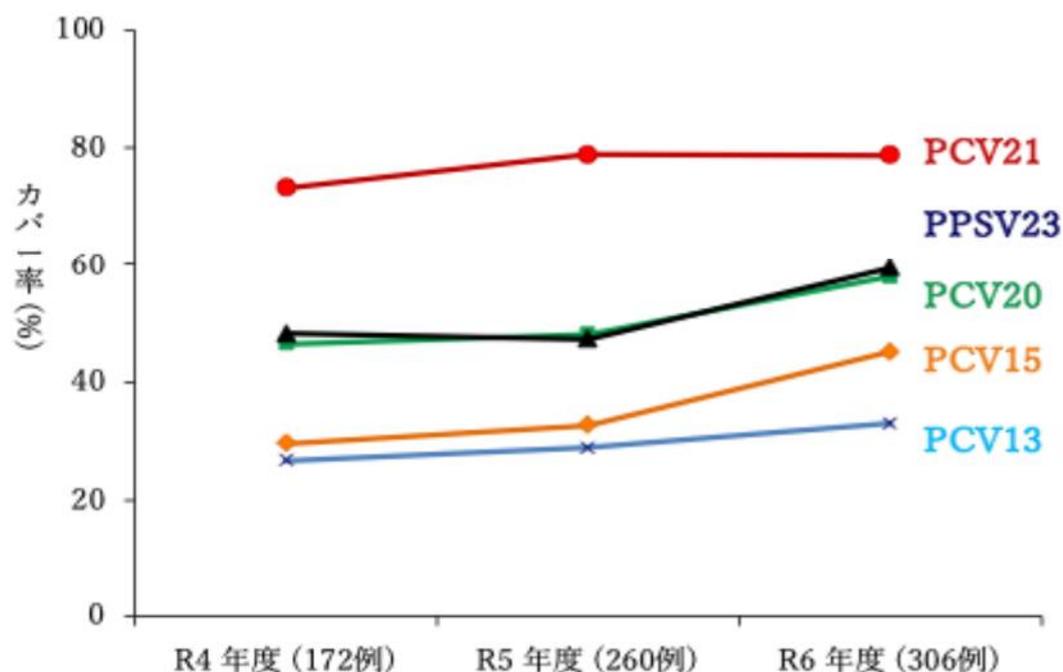


図2B. R4-R6年度の成人IPD症例由来肺炎球菌のワクチンのカバー率

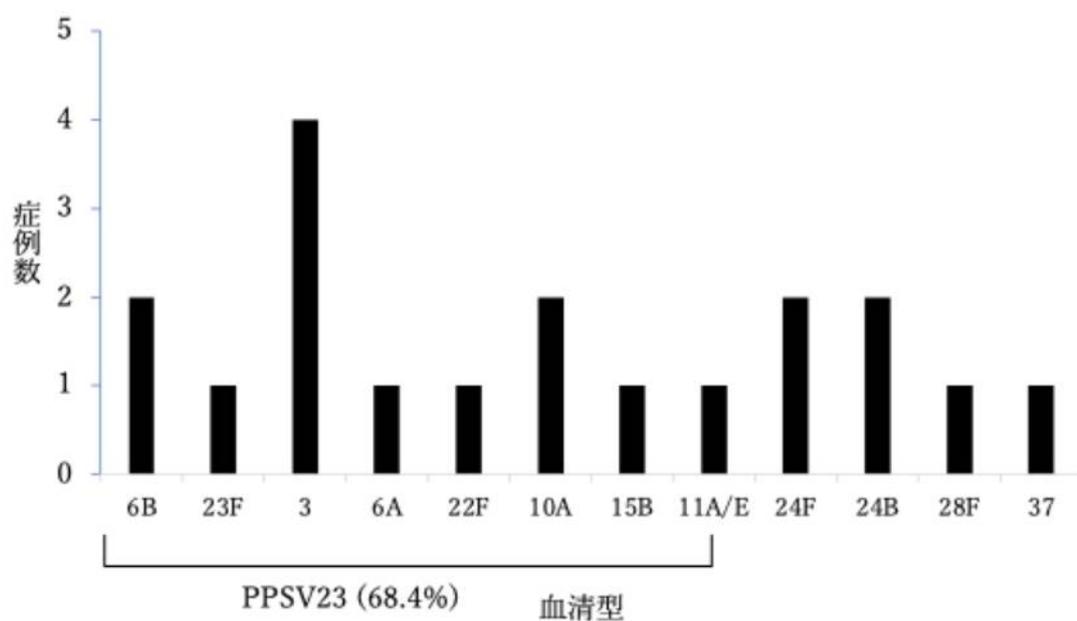


図3. 5年以内にPPSV23接種歴のある成人IPD由来肺炎球菌の血清型 (n=19)

## 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析

研究分担者：林原 絵美子（国立感染症研究所細菌第二部 室長）

研究協力者：久保田 眞由美（国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官）

### 研究要旨

2022年から2024年に10道県にて収集された成人の侵襲性感染症由来インフルエンザ菌186株について、莢膜型別解析を行った結果、a型が1株（0.5%）、b型が1株（0.5%）、e型株が2株（1.1%）、f型が7株（3.8%）であり、残りの175株はnon-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）（94.0%）であった。E-test法で薬剤感受性の測定を行った184株のうち、 $\beta$ -lactamase 産生菌株29株（15.8%）を含む116株（63.0%）がアンピシリン非感受性を示した。また、ドライプレート法による薬剤感受性試験結果をE-test法と比較した結果、概ね良好な一致率を示したが、アンピシリン・スルバクタムにおいてはE-test法で感受性とされた株の一部がドライプレート法で耐性となる傾向があった。またゲノム解析では、2015年から2024年に分離された202株と小児由来株78株と合わせて系統樹を作成したところ、分離株は有莢膜株で構成される2つのCladeとNTHiで構成される7つのCladeの計9つのCladeに大きく分類され、一部のCladeでは成人由来株が多い傾向が認められた。

### A. 研究目的

インフルエンザ菌は有莢膜株と無莢膜株に分けられ、特に有莢膜b型（Hib）株はかつて乳児や小児において髄膜炎等を引き起こす主要な侵襲性細菌感染症起因菌の一つであった。小児を対象としたHibワクチンの導入（日本では2008年に承認、2013年より定期接種化）により、小児における侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率は劇的に減少した。本研究は予防接種施策等に反映できる有用な情報を提供することを目的として侵襲性細菌感染症の発生動向とその原因菌の莢膜型別等の細菌学的背景と

の関連性を明らかにするため、2013年度より継続して積極的サーベイランスを行っている。インフルエンザ菌に関してはこれまでに成人の侵襲性細菌感染症の原因として分離されるインフルエンザ菌株の多くが無莢膜株であることを明らかにしてきた。本年度においても10道県において侵襲性細菌感染症の原因菌として分離されたインフルエンザ菌株を収集し、血清型別や薬剤感受性などの細菌学的解析、及びゲノム解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. 菌株と臨床情報の収集

2024年に10道県の医療機関で成人の侵襲性感染症の原因菌として分離されたインフルエンザ菌株を収集した。菌株と臨床情報は保健所あるいは地方衛生研究所等を介して国立感染症研究所（感染研）に送付された。

### 2. 菌株の莢膜型別解析

莢膜型別はインフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」（デンカ株式会社）を用いて判別した。また、ゲノム解析（後述）により得られたゲノム情報により、血清型別解析の結果と莢膜関連遺伝子情報の同一性を確認した。

### 3. $\beta$ -lactamase産生の有無と薬剤感受性解析

$\beta$ -lactamase産生はセフィナーゼディスク（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）を用い硝ロセフィン法により検査した。薬剤感受性はE-test（ビオメリュー・ジャパン株式会社）を用いて測定した。アンピシリン（ABPC）の最小発育阻止濃度がストリップ目盛りが1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の時ABPC耐性とし、 $\beta$ -lactamaseが陽性の場合BLPAR（ $\beta$ -lactamase-producing ampicillin resistant）、 $\beta$ -lactamaseが陰性の場合BLNAR（ $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant）と分類した。アンピシリン感受性の場合BLNAS（ $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible）とした。また2022年から2024年に分離された130株についてはドライプレート（栄研化学）を用いて薬剤感受性を測定した。

### 4. 全ゲノム解析

2015年から2024年に侵襲性感染症の原因菌として分離されたインフルエンザ菌株について解析を行った。ゲノム解析はNova Seq（Illumina）を用い、150 bpのPaired-endで解析した。得られたリードはshovill 1.1.0 (<https://github.com/tseemann/shovill>) でde novo assemblyを行った。roary (<https://github.com/sanger-pathogens/Roary>)により作成されたcore gene alignmentについてRAxML-NG (<https://github.com/amkozlov/raxml-ng>)を用いて系統樹を作成した。系統樹作成にはAMED新興再興感染症事業（菅班）で収集している2011年から2024年までの分離株のゲノム情報およびNCBIより入手した日本分株および各莢膜型の代表株のゲノム情報も用いた。

## C. 研究結果

### 1. 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の莢膜型別解析

2022年から2024年に10道県の医療機関で成人の侵襲性感染症の原因菌として分離されたインフルエンザ菌株186株について、莢膜型別解析を行った結果、a型が1株（0.5%）、b型が1株（0.5%）、e型が2株（1.1%）、f型が7株（3.8%）であり、残りの175株はnon-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）（94.0%）であった（表1、図1）。

### 2. 侵襲性感染症インフルエンザ菌由来株の薬剤感受性

2022年から2024年の間に10道県の医療機関で成人侵襲性感染症の原因菌として分離されたインフルエンザ菌株186株のうち181株で薬剤感受性試験を行った結果、

BLPAR が 29 株 (16.0%)、BLNAR が 87 株 (低感受性株を含む、48.1%)、残りの 65 株 (35.9%) が BLNAS であった (図 2)。130 株についてドライプレート法によって感受性試験を行った結果を E-test による結果と比較したところ、E-test 法とドライプレート法の一致率は ABPC で 91.5% であった (MIC が 2 µg/mL の低感受性株を耐性とした場合、表 2)。一方アンピシリン・スルバクタムでは E-test で感受性と判定された 74 株のうち、22 株はドライプレート法で耐性と判定され (表 2)、これらの多くは PBP3 のペニシリン結合領域近傍に 2 か所以上の変異を有する株であった。

3. ゲノム情報を用いた系統樹解析  
成人由来 202 株、AMED 新興再興感染症事業・菅班で収集している 2011 年から 2023 年までの分離株 64 株、日本で 2008 年から 2015 年に分離された 14 株、および reference 株 6 株 (a 型株：NML 株、b 型株：10810 株、c 型株：ATCC9007 株、d 型株 PTHi-10983 株、e 型株：M15895 株、f 型株：KR494 株) の計 286 株について core gene alignment を用いた系統樹を作成した。菌株は大きく 9 つの Clade に分類された (図 3)。e 型および f 型の莢膜をもつ株は Clade V、a 型、b 型の莢膜を持つ株は Clade III に分類され、残りの 7 つの Clade は NTHi のみを含んでいた (図 3)。Clade IV や Clade VIII では成人が多い傾向が認められた。

#### D. 考察

侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の多くは莢膜を持たない NTHi であり、これまでの成人における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の傾向と変わらなかったが、2024 年は本研究班での調査開始以降初めて a 型株が分離された。BLNAR および BLPAR を合わせた ABPC 耐性株の割合は 64.1% であり、今後注視していく必要が考えられた。E-test とドライプレート法による薬剤感受性測定結果を比較したところ PBP3 に変異を複数もつ株の一部は、E-test 法によるアンピシリン・スルバクタムの感受性がドライプレート法に比べて低くなる傾向があり注意が必要であることが分かった。また、ゲノム情報を用いた系統樹解析の結果、分離株は有莢膜株で構成される 2 つの Clade と無莢膜株で構成される 7 つの Clade に分類されることが分かった。今後定着因子等との関連等を精査していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株について、継続的に莢膜型別、薬剤感受性情報、遺伝的背景を調べることは、今後のインフルエンザ菌感染症に対する予防接種施策等に反映できる有用な情報であり、調査の継続が重要であると考えられた。

表 1. 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の年度ごとの莢膜型別株数

	a	b	e	f	NTHi	総数
2013					5	5
2014					23	23
2015		1	1	2	25	29
2016				1	30	31
2017			2	1	56	59
2018		1	1	2	81	85
2019				3	75	78

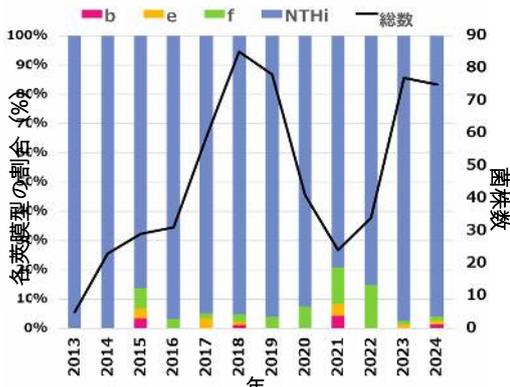


図1. 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の各莢膜型の割合の年次推移

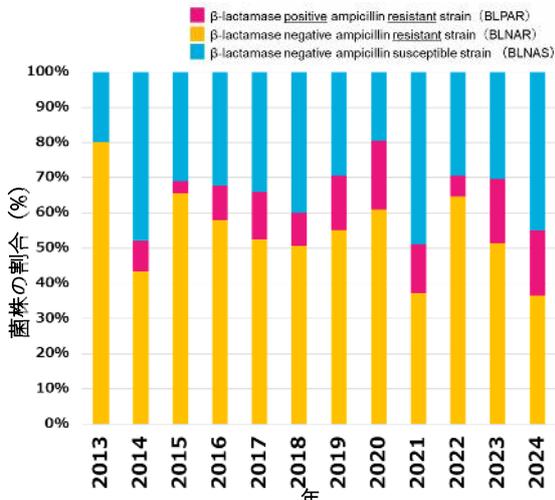


図2. 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の年度ごとのアンピシリン感受性

図3. 成人由来株 202 株、小児由来株 78 株、reference 6 株について core gene alignment を用いて作成した系統樹

成人由来株は本研究班で、小児由来株は 2008 年から 2015 年に分離された 14 株および AMED 新興再興感染症事業・菅班で収集している 2011 年から 2024 年までの分離株 64 株と reference 株 6 株を用いた解析。

表 2. 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌 130 株のアンピシリンおよびアンピシリン・スルバクタム感受性測定結果

アンピシリン

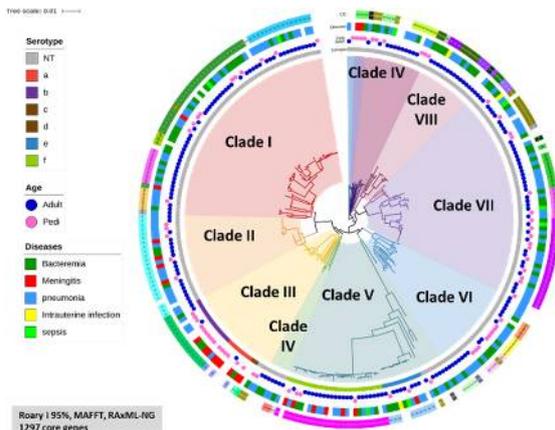
		E-test			Total
		S	I	R	
Dryplate	S	36	9	0	45
	I	1	5	12	18
	R	1	13	53	67
Total		38	27	65	130

S, Susceptible (<1 mg/L), I, Intermediate (>1 mg/L, <4mg/L), R, Resistant (≥4mg/L)

アンピシリン・スルバクタム

		E-test		Total
		S	R	
Dryplate	S	52	9	61
	R	22	47	69
Total		74	56	130

S, Susceptible (<2 mg/L), R, Resistant (>4mg/L)



F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection* Apr;51(2)355-364, 2023

2. 学会発表

1. 久保田眞由美、林原絵美子、加藤博史、見理 剛、大島謙吾、阿部修一、笠原 敬、西 順一郎、仲松正司、明田幸宏、大石和徳、成人の侵襲性感染症由来 *Haemophilus influenzae* の細菌学的解析、第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2025 年 1 月、名古屋)

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

成人における肺炎球菌ワクチン接種戦略の評価に関する研究

研究分担者 氏名 木下諒 所属 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究員  
研究協力者 氏名 北村則子 所属 国立感染症研究所感染症疫学センター 室長  
氏名 Pieter de Boer 所属 オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM) /  
国立感染症研究所感染症疫学センター 協力研究員

研究要旨：成人における侵襲性細菌感染症（主に肺炎球菌）に対するワクチン接種政策の評価とサーベイランス強化を目的に、数理モデルおよび費用対効果分析の手法を用いた疫学的研究を実施した。2022年度には、約100種に及ぶ肺炎球菌血清型を対象とした数理モデル構築に着手し、病院ベースのサーベイランスデータ解析を通じて成人侵襲性感染症の流行動態の把握を進めた。2023年度には、オランダRIVMとの国際連携のもと、小児血清型分布データ等も取り入れたモデル開発を開始し、国内外の疫学データの集約と活用を行った。2024年度には、費用対効果モデルの試作と感度分析を進め、NDBデータの活用も視野に入れた実用的な政策評価ツールの整備を行った。本研究は、今後の成人ワクチン政策の最適化に資する知見を提供する。

A. 研究目的

肺炎球菌による侵襲性疾患（IPD）および非侵襲性肺炎（NIPP）は、特に高齢者において重症化のリスクが高く、医療資源への負担も大きいことから、重要な公衆衛生課題である。日本では2013年に小児への13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が定期接種として導入され、これにより集団免疫を通じた成人への間接効果も報告されてきた。一方、成人に対する接種は現行のPPSV23が主体であるが、より多くの血清型をカバーする新たな結合型ワクチン（PCV15、PCV20、PCV21など）の登場に伴い、成人への接種戦略の再検討が求められている。

本研究の目的は、日本における小児および成人に対する肺炎球菌ワクチン接種戦略の費用対効果を、マルチコホート・マルコフモデルを用いて定量的に評価することである。小児の定期接種による間接効果および血清型置換の影響を考慮しつつ、成人における異なるワクチン選択肢（PCV15、PCV20、PCV21、PPSV23など）の臨床的・経済的インパクトを比較した。さらに、感度分析および複数のシナリオ分析を通じて、各戦略の不確実性や実施上の前提条件が結果に与える影響も評価した。

これにより、日本における肺炎球菌感染症対策の意思決定に資する科学的根拠を提供し、成人に対するワクチン接種政策の最適化に貢献することを目指す。

B. 研究方法

本研究では、肺炎球菌による侵襲性疾患および非侵襲性肺炎に対するワクチン接種政策を評価するため、以下のスキーム（図1）に基づき数理モデルの構築および費用対効果分析を実施した。

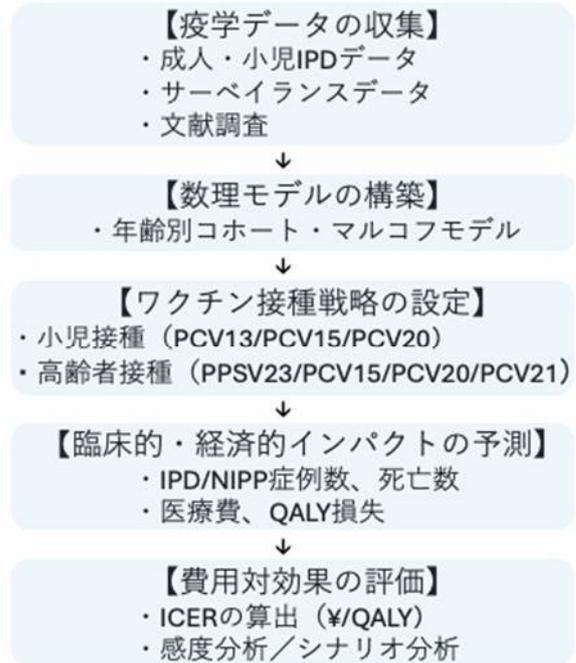


図1. 本研究のスキーム

小児および成人に対する定期接種の枠組みを反映したマルコフ型マルチコホートモデルを構築し、日本における肺炎球菌疾患の疾病負荷、医療費、QALY損失を推定した。モデルは、以下の手順で設計・運用された。

a. 疫学データの収集

感染症発生動向調査（NESID）および全国の疫学文献に基づき、年齢別の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）および入院を要する非侵襲性肺炎（NIPP）の発生率を抽

出した。血清型分布は2020～2022年の小児[1-2]および成人[3-4]IPDサーベイランスデータに基づき、PCV13、PCV20、PCV21、PPSV23がカバーする血清型群を定義した。

b. モデル構造と仮定

年齢0～99歳の単年度コホートを追跡する年次ステップのマルコフモデルを用いた。小児における定期接種(3+1スケジュール)による集団免疫効果や血清型置換の影響を、補正係数として疾患発生率に適用することで間接効果を反映させた。成人に対しては65歳時点での接種を想定し、複数のワクチン接種戦略(PPSV23、PCV15、PCV20、PCV21等)を比較した。

比較対象とした接種戦略は、小児ワクチン(PCV13またはPCV20)と成人ワクチン(PPSV23、PCV15、PCV20、PCV21)の組み合わせとした(図2)。小児のPCV15については、日本における導入期間が短いため、本分析では比較対象から除外した。

		成人				
		PPSV23	PCV15	PCV15 + PPSV23	PCV20	PCV21
小児	PCV13	Oct 2014 ↓	X	X	X	X
	PCV15	Apr 2024 ↓	X	X	X	X
	PCV20	Oct 2024	X	X	X	X

図2. 小児・成人のワクチン接種戦略の組み合わせ

c. 費用と効果の算出

医療費用はワクチン費用、接種費用、入院費、後遺症の長期医療費を含め、すべて2023年の価格水準に換算。QALY損失は、疾患別・年齢別に設定されたユーティリティ値に基づき算出した。効果と費用は15年間の時間軸で評価し、日本のガイドラインに基づき年2%で割引した。

d. 感度分析およびシナリオ分析

パラメータの不確実性を考慮し、確率的感度分析(PSA)を1,000回のシミュレーションで実施。さらに、間接効果や血清型置換の程度を変化させるシナリオ分析、成人接種率の変化、キャッチアップ接種の実施、PPSV23の効果持続期間延長など複数の前提条件下での比較評価を行った。

e. アウトカム評価

IPDおよびNIPPによる症例数・死亡数・QALY損失・医療費の削減効果を比較し、1QALYあたりの追加費用(ICER)を算出した。日本で広く用いられる500万円/QALYの閾値をもとに費用対効果を評価した。

C. 研究結果

本研究では、マルコフモデルにより推計された日本国内における肺炎球菌感染症の罹患率・死亡率、およびそれに伴う医療費・QALY損失に基づき、複数のワクチン接種戦略の臨床的・経済的影響を評価した。小児に対するPCV20導入による間接効果と、成人における多価結合型ワクチンの定期接種がもたらす公衆衛生上の効果を同時に考慮した点が本研究の特徴である。

PCV13からPCV20への切り替えにより、特に小児と成人において、ワクチン型肺炎球菌による疾患の発生率が減少することが予測された。一方で、非ワクチン型血清群による置換も一定程度進行すると仮定し、長期的な疫学的変化を加味したモデルを構築した。

成人(65歳)を対象としたPPSV23、PCV15、PCV20、PCV21の各戦略の比較では、より広範な血清型をカバーするワクチンほど疾患予防効果が高く、結果として死亡者数の低下とQALY損失の軽減が見込まれた。また、PCV20およびPCV21の接種戦略では、費用対効果の観点からも一定の優位性が示唆された。

感度分析およびシナリオ分析の結果、間接効果や血清型置換の程度、接種率、ワクチン効果持続期間などの前提条件によってICERは変動したものの、多価ワクチン(特にPCV21)は多くの前提の下で費用対効果が良好であることが確認された。

なお、罹患数やICERなどの数値結果、およびモデルパラメータの詳細については、現在論文化を進めているため、本報告書では記載を控える。

D. 考察

本研究では、日本における肺炎球菌感染症に対する小児および成人のワクチン接種戦略について、数理モデルおよび費用対効果分析により定量的に評価を行った。PPSV23から多価型のPCV20やPCV21への切り替えにより、特に成人における疾病負荷のさらなる軽減が期待されることが示唆された。小児定期接種による間接効果の波及も継続して観察されており、今後のワクチン選択にあたっては、集団免疫の観点を含めた中長期的な視点が不可欠である。

今回の分析では、臨床的アウトカムと医療経済的指標を統合的に評価し、複数の前提条件下でも多価ワクチン(特にPCV20・PCV21)が一定の費用対効果を有する可能性があることが明らかとなった。特に、成人におけるIPDおよびNIPPの予防、QALY損失の抑制、そして将来的な医療費負担の軽減という観点から、今後の予防接種政策における選択肢として検討される意義は大きい。

一方で、予測モデルに用いる各種パラメータには不確実性が伴い、実際の接種率や血清型分布の将来的な変化には地域差や年次変動も想定される。そのため、モデルの妥当性を維持するには、今後も継続的なサーベイランスと定期的なモデル更新が必要である。また、今回の分析では活用しなかったが、NDBデータを用いて再構築した感染者数とサーベイランスデータとを比較することにより、サーベイランスの感度を評価し、モデルの精緻化につなげることも重要な課題である。

なお、本研究にはいくつかの制限がある。たとえば、ワクチン価格や疾病負荷に関する一部の推定値は既存文献や専門家の仮定に基づいており、今後新たな疫学データの蓄積とともに再評価されるべきである。また、国内のサーベイランス体制の限界により、一部の血清型や疾病負荷の過小評価が生じている可能性がある。これらの点を踏まえつつも、本研究はわが国における肺炎球菌ワクチン政策の再設計に対して、科学的根拠に基づく有力なエビデンスを提供するものである。

#### E. 結論

本研究では、わが国における肺炎球菌感染症対策として、小児と成人への定期接種の最適な組み合わせを見出すため、数理モデルおよび費用対効果分析を用いた総合的評価を行った。多価肺炎球菌ワクチンの導入は、臨床的・経済的観点のいずれにおいても有用である可能性が示唆された。

これらの結果と世界各国の導入状況、ならびにわが国における血清型分布や疾病負荷の現状を踏まえ、今後の肺炎球菌ワクチン政策の議論において本研究の知見が活用されることを期待する。特に、成人への接種戦略を再設計する際の科学的根拠として、本研究の成果が政策立案やガイドラインの改訂に貢献することを望む。

#### [参考文献]

- [1] Takeuchi N, Chang B, Ishiwada N, Cho Y, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Saitoh A, Hosoya M *et al.* Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in children in Japan (2014-2022): Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and COVID-19 pandemic. *Vaccine* 2025, 54:127138.
- [2] Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, Wakiguchi H, Maeda A, Oda M, Ishiwada N *et al.* Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2015, 33(45):6054-6060.

[3] Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S *et al.* Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine* 2022, 40(24):3338-3344.

[4] Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J *et al.* Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis* 2017, 17(1):2.

#### 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 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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充実化に資する研究に関する研究  
（2022 年度-2024 年度の報告）

研究分担者 大島 謙吾 東北大学病院 総合感染症科

## 研究要旨

肺炎球菌と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、しばしば菌血症を合併する。我々は、2013 年より宮城県における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）と侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive Haemophilus influenzae disease：IHD）について、宮城県内の各病院の協力を得てサーベイランスシステムを構築し、患者情報収集と菌株の解析を継続してきた。2016 年度からは IPD と IHD に加えて、劇症型溶血性連鎖球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome：STSS）と侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease：IMD）もサーベイランスの対象とした。本報告は 2022 年度から 2024 年度まで（自 2022 年 1 月 1 日，至 2024 年 12 月 31 日；便宜上暦日にて年を区切っている）は、宮城県において 85 例の IPD 症例が報告された。その中で成人例は 73 例であった。42 例のうち 36 例で患者情報を収集し（2024 年 12 月 31 日現在，以下同じ），菌株の解析を完了した。2022 年から 2024 年に宮城県で発生した IPD 症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型のワクチンのカバー率は，結合型 7 価ワクチン（PCV7、2022 年，2023 年，2024 年の順に）40%，9.1%，0%，結合型 13 価ワクチン（PCV13）40%，27.3%，30.0%，多糖型 23 価ワクチン（PPSV23）80%，63.6，45.0 % であった。成人の IHD の報告は 4 例であり、4 例とも菌株と患者調査票を収集した。成人の STSS は 50 例が報告され，22 例の臨床情報と菌株とが収集できた。2024 年は宮城県においては IMD の報告はなかった。

## A. 研究目的

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり，しばしば菌血症を合併する。小児では 2013 年 11 月からは，13 価のワクチンが導入された。一方，成人においては，23 価多糖型肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が，2014 年 10 月から，65 歳以上の高齢者に PPSV23 の定期接種が開始された。このようなワクチン行政を背景にして，成人における IPD のサーベイランス体制の確立と人口ベースにおける PPSV23 の有効性を評価することが求められている。加えて，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-typeable H. influenzae 感染症が漸増しつつあり，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し，急激に多臓器不全に至る。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証明によって診断される。IMDは、本邦においては稀な感染症ではあるが、その予後は不良である。髄膜炎菌は飛沫によって感染するため、接触者には化学予防を行う必要があり、公衆衛生上のインパクトの大きい。STSSとIMDとは感染症法によって5類感染症に定められているが、共に頻度が低い疾患ということもあり、成人における十分な疫学データが得られていないとい

う現状がある。このような背景を踏まえて、本研究の目的は

- 1) PPSV23及びPCV13の接種の普及による成人のIPDの原因莢膜型の推移を、宮城県において調査すること
  - 2) 成人におけるIHDの患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向を宮城県において調査すること
  - 3) 宮城県における成人のSTSSとIMDの疫学データを把握すること
- である。

## B. 研究方法

### 1. サーベイランスシステムおよび菌株・患者情報収集体制

感染症5類全数把握疾患として届け出がされた情報(NESID)をもとに本研究分担者に患者発生医療機関、患者年齢についての情報提供を受ける。この情報提供に基づいて発生医療機関の協力者へ連絡を行い、患者調査票の記入と菌株の保存と輸送を依頼する。(倫理面への配慮)

研究代表である国立感染症研究所および分担研究者の所属機関である東北大学病院において倫理委員会の承認を得た。基本的に連結不可能な匿名化されたデータを元に解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. IPD, IHD, STSS および IMD におけるサーベイランスシステムおよび患者情報, 菌株確保の体制について

宮城県においては2022年1月1日-12月31日の期間に85例のIPDが感染症法5類全数把握疾患として届け出られた。この中で、15歳以上のIPD症例は73例であった。IPDについては、18の医療機関から報告され、そのうち14の医療機関が研究協力機関であった。2024年12月末日の時点で、IPDについては各医療機関の協力により、73例中44例で菌株と患者調査票の回収が完了した。IHDについては、当該期間中に4例の報告があり4例とも菌株と患者調査票を回収できた。STSSについては、当該期間中に57例の報告があり、22例で菌株と患者調査票を回収できた。IMDについては当該期間に、宮城県における報告はなかった。

## 2. 宮城県における IPD 44 症例の解析（2024 年報告分）

宮城県における 2024 年の成人の IPD 症例の平均年齢は 75.5 歳（調査票が得られた症例のみ対象）で、男女比は約 2：1 であった。病型は菌血症をともなう肺炎が 26 例、髄膜炎（菌血症を伴う髄膜炎含む）が 5 例、化膿性関節炎が 2 例、胆管炎が 2 例、感染性心内膜炎が 2 例、蜂窩織炎、中耳炎、発熱性好中球減少症が各々 1 例であった。

## 3. 2024 年の宮城県における IPD 症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型

2024 年の宮城県における IPD 症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型の PCV7 のカバー率は 0%，PCV13，PPSV23 についてはそれぞれ 30%，45.0%であった。2013 年から 2024 年におけるワクチンカバー率の推移を図 1 に示す。

## 4. 2022 年から 2024 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

宮城県における 2022 年から 2024 年の IPD 症例から分離された肺炎球菌では、PRSP は 1 株であったが PISP は 13 株（30%）であった（非髄膜炎基準）

## 5. 2024 年の宮城県における IHD 症例由来のインフルエンザ桿菌菌株の解析

宮城県における 2024 年の IHD 症例は 4 例報告され、4 例とも成人であった。4 例とも菌株と患者調査票を回収し、解析を行った。血清型はいずれも NTHi であった。

## 6. 宮城県における STSS 22 症例の解析（2022 年から 2024 年報告分）

宮城県において 2023 年に報告された STSS 症例は 24 例であった。そのうち、22 例の菌株と患者調査票を回収することが出来た。起因微生物は 10 例が *Streptococcus pyogenes*，9 例が *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* であり、2 例が *S. agalactiae* であった。1 例は同定不明であった。死亡例は 11 例（50.0%）であった。

## 7. 2024 年の宮城県における STSS 症例由来の菌株の薬剤感受性

宮城県において 2024 年に報告された菌株の薬剤感受性検査ではペニシリン系抗菌薬への耐性は確認されなかった。

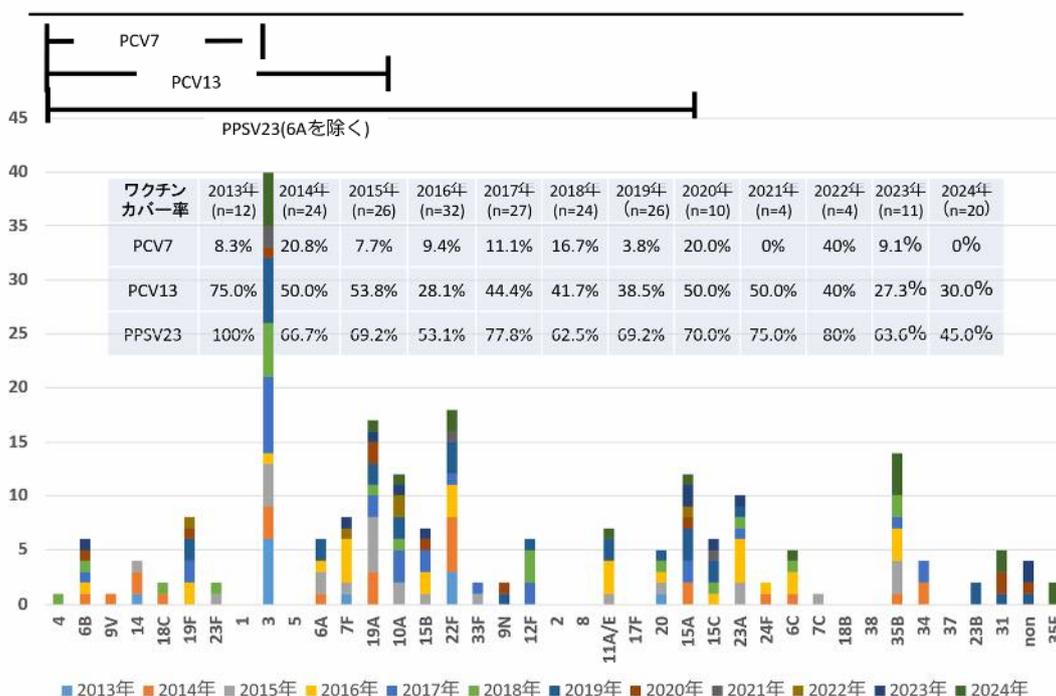
## D. 考察

2022 年から 2024 年各侵襲性細菌感染症の報告数はいずれも新型コロナウイルス感染症の流行期に一時的に低調となったが回復基調にある。これは 2023 年 5 月 8 日の新型コロナウイルス感染症が 5 類感染症に移行したことにより、マスクの着用頻度が減じたためと思われる。この影響は特に気道感染する侵襲性肺炎球菌感染症に顕著に表れた。

## E. 結論

2022年-2024年においては、2013年から開始されたサーベイランスに引き続いて患者調査票による臨床情報の収集と菌株の譲渡、輸送、解析を継続することが出来た。新型コロナウイルス感染症蔓延期では、各侵襲性細菌感染症の報告数は落ち込んだが、その蔓延期以前の報告数に回復しつつある。特に、侵襲性肺炎球菌感染症と異なり、劇症型溶結連鎖球菌感染症の報告数は新型コロナウイルス感染症流行前を凌ぐ報告件数であった。

## 2013-24年IPD症例の菌株の血清型



2024年12月31日現在

図 1 2013-2024 年 IPD 症例菌株の血清型

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強化のための研究  
分担研究報告書

新潟県における侵襲性細菌感染症の動向

研究分担者 田邊 嘉也 新潟県立新発田病院（新潟大学 非常勤講師）  
研究協力者 津畑 千佳子 新潟南病院（新潟大学 特別研究員）

研究要旨

これまでの大石班から引き続く形でのサーベイランスの検討でこれまで構築した新潟県内各施設との情報収集に関する連携システムは継続できており、確実な検体送付が行われている。

新潟県内においては2020年度から侵襲性肺炎球菌感染症の頻度が年々減少する状況があったが2023年になり発生数の増加がみられ2024年も継続して増加した。侵襲性インフルエンザ菌感染症も同様に発生数は増加した。劇症型連鎖球菌感染症においては2020年においても有意な減少なくその後も年々増加の傾向があり2024年は過去最高の報告数であった。

2020年からの新型コロナウイルス感染症の広がりにもなう新しい生活様式（ユニバーサルマスク、3密回避等）の効果でヒトーヒト間の飛沫感染を主たる感染経路にする感染症が減少したものが5類移行の前くらいから集会等以前の状況に近づいたことがこれらの感染症の発生動向に影響をあたえたと考えている。肺炎球菌ワクチンの影響については非ワクチン株（NVT）による発生割合が2024年は減少している。コロナ禍でPPSV23ないしPCVの接種が減少したことに起因するのか他の地域のデータと合わせて慎重に検討する必要がある。

A. 研究目的

1道9県において各医療機関からのIPD、IHD、STSSおよび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情報収集、菌株収集のシステム構築を行った。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おこなう。研究計画については内容を感染研・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た。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

Consortium against Health care Associated Infection in Niigata : CHAIN）と連携して行うことを継続した（図 1）。同コンソーシアムは分担研究者が平成 25 年に初代の代表世話人として発足させ、新潟県内の感染対策地域連携加算 1 取得施設を中心に組織したものである。基本的に感染対策チーム（Infection control team:ICT）の 4 職種（医師、看護師、薬剤師、検査技師）の登録を必須としその他同加算 2 取得施設においては職種指定をせず希望制での登録加盟としている。その後、加算要件の変更等が加わったが県内の主要な施設は網羅されており、報告例の把握と菌株の提出率は高い状態を維持できている。

CHAIN を活用することにより、報告や菌株保存ならびに提出への流れを個人の医師の意識にたよることなく ICT により組織的に対応することができ、報告率、菌株の補足率を上げることが可能となった。

### 2) IPD について

新型コロナウイルス感染症の流行がはじまった 2020 年からその減少の程度が顕著となっ

た。しかし 2023 年度に増加に転じ 2024 年度はさらに増加しているが 2013 年からのサーベイランス開始後のピークである 2017 年のレベルまでは増加していない。発症年齢としては 50 代以上に多く、肺炎が主体であることは概ね不変である。(図 2a,b)。血清型置換も徐々に進み 2023 年度は非ワクチン型 (NVT) の増加が顕著であったが 2024 年にはその増加に歯止めがかかった。今後もワクチンタイプが増えてくるのか注視する (図 3)。

### 3)他の侵襲性感染症について

IHD 報告書作成時点の報告数は過去 3 年で 2 例、2 例、1 例と非常に少なかったが 2023 年 2024 年度ともに増加し減少前のレベルまでもどったようである (図 4)。STSS については IPD、IHD とは異なり明らかな減少は見られずむしろ増加している。血清型では A 群が持続的に増加し昨年減少した G 群が今年度は非常に増加した。(図 5a,b)。IMD は今年度も報告がなかった。

## D. 考察

新潟県は侵襲性肺炎球菌のサーベイランス開始当初から報告書、菌株の提出率いずれも高率で推移している。この点は感染制御コンソーシアム (CHAIN) の存在が大きい。多忙である医師に診断後の報告書提出、菌株保存の指示を依頼する形ではなく ICT を中心としたチームで診断後の報告、菌株保存から提出について分担することが重要である。

令和 2 年からの感染症発生動向については「新型コロナウイルス感染症」を抜きに考えることはできない。2023 年度は長期にわたった生活制限がほぼ解除されたことで新たな発生動向の傾向が出現し侵襲性肺炎球菌およびインフルエンザ菌感染症が明らかに増加に転じそれが 2024 年度も継続していた。また STSS についてはコロナ禍においても発生数の減少は見られておらずヒトヒト感染でかつ飛沫感染が主な感染経路である肺炎球菌感染症、およびインフルエンザ菌感染症とは異なる感染様式が影響したものと考え、コロナ禍前から増加の兆候がありサーベイランスの普及がその一因であろうか。

IPD 発生におけるワクチンの効果を評価するのは難しくこれまで NVT の割合が増え続けてきたが 2024 年度は減少に転じた。このように本研究班において成人の詳細な検討を行うことで小児の結合型ワクチンの効果と成人での PPSV23 の定期接種の影響のどちらがより効果があるのか検討することができる可能性がある。今後も本サーベイランスの重要性は変わらず非常に重要なものとする。

## E. 結論

小児への PCV 定期接種、高齢者への PPSV23 接種の広がりや COVID-19 流行下での人々の行動制限といったそれぞれの要素がどの程度侵襲性感染症発生動向に影響を与えるのか本サーベイランスを継続することにより分析することが可能となった。成人に注目した場合には定期接種ワクチンの種類を見直す必要があるかどうかについても今後の必要な検証テーマであろう。本サーベイランス事業の重要性はさらに増すと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

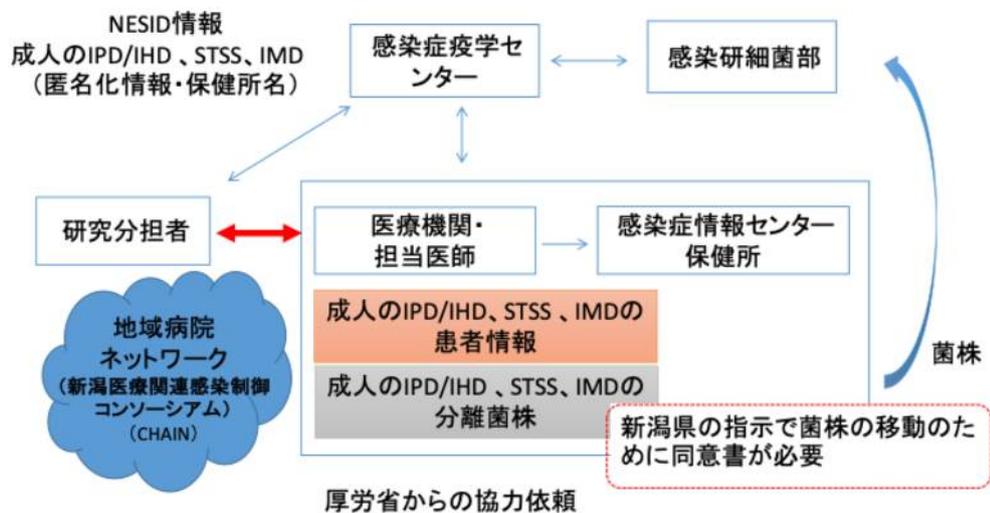
なし

3. その他

なし

図1

## 新潟県における登録症例情報収集



新潟県では、症例が発生すると保健所を介して菌株と患者情報を感染研に提出し、政令指定都市である新潟市と新潟県でそれぞれ担当者がおり、それぞれから研究分担者へ患者情報を送ってもらっている。調査書の未記載分については、研究協力者から、主治医に後日問い合わせを行っている。

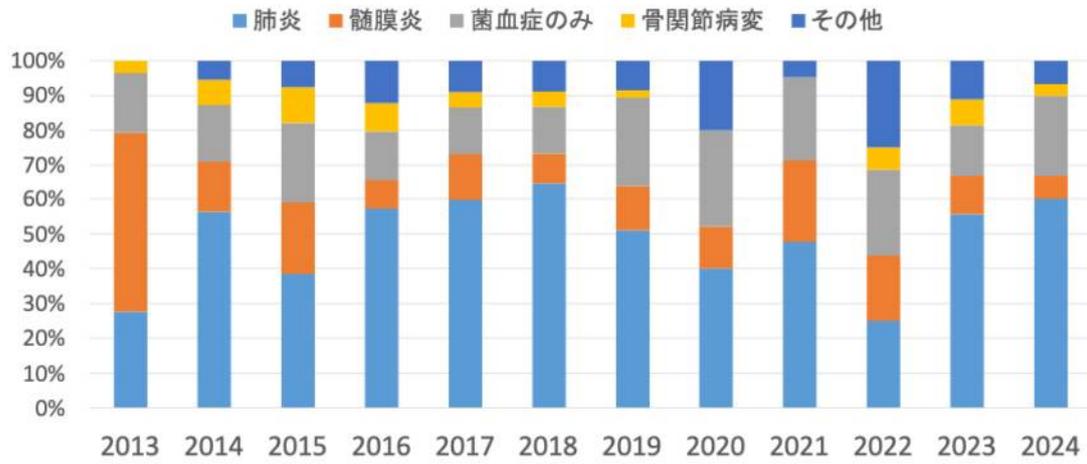
図2a



IPDは、2024年度は30例の報告があり、27例であった昨年よりも若干の増加がみられました。

図2b

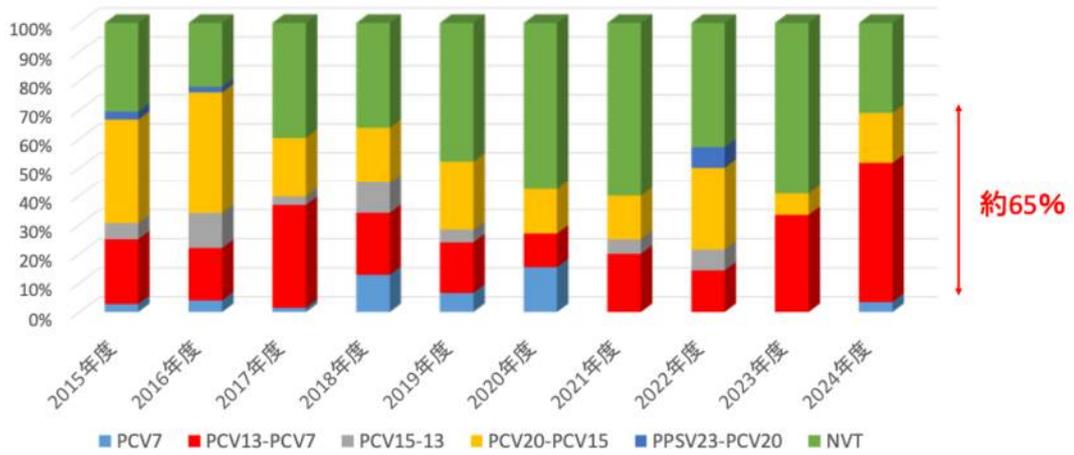
## IPD病型別発生割合



病型別の発生割合を見ると、コロナ禍では減少していた肺炎症例が、2023年度に引き続き増加傾向であった。

図3

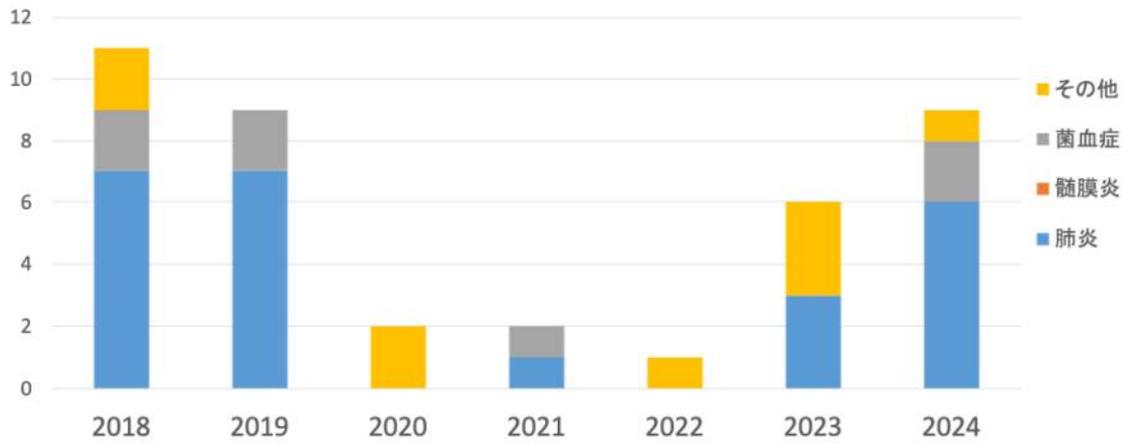
### 血清型(ワクチンタイプ別割合)



ワクチンタイプを割合で見ると、昨年度はノンワクチンタイプが60%を占めていたが、今年度はPCV13カバーできる血清型が多かったため、PCV20でカバーできる血清型が65%を占めていた。

図4

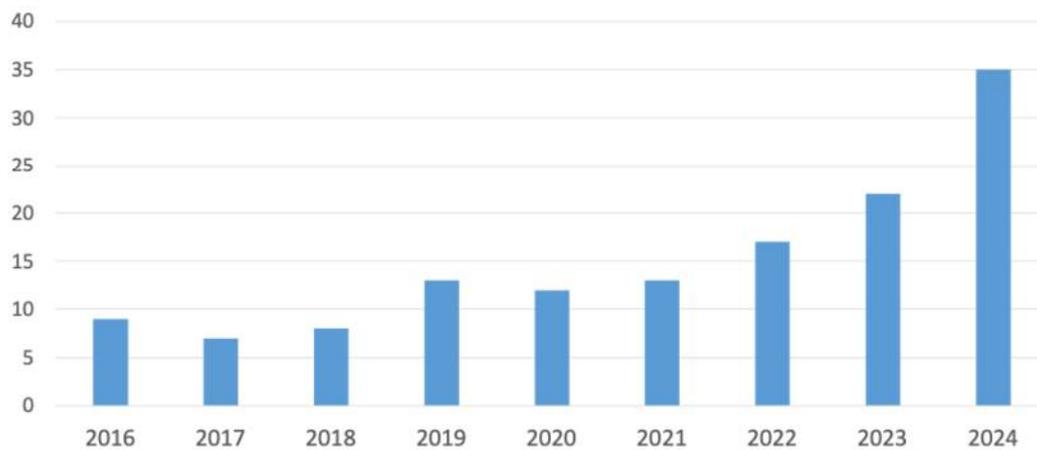
## IHD発生数(2018年～2024年)



IHDについては、2023年度6例、2024年度9例とコロナ前の発生数と同等になってきている。肺炎が多い。2024年度その他の病型は胆管炎であった。転帰は2例軽快、不明7例で、問い合わせ中。

図5a

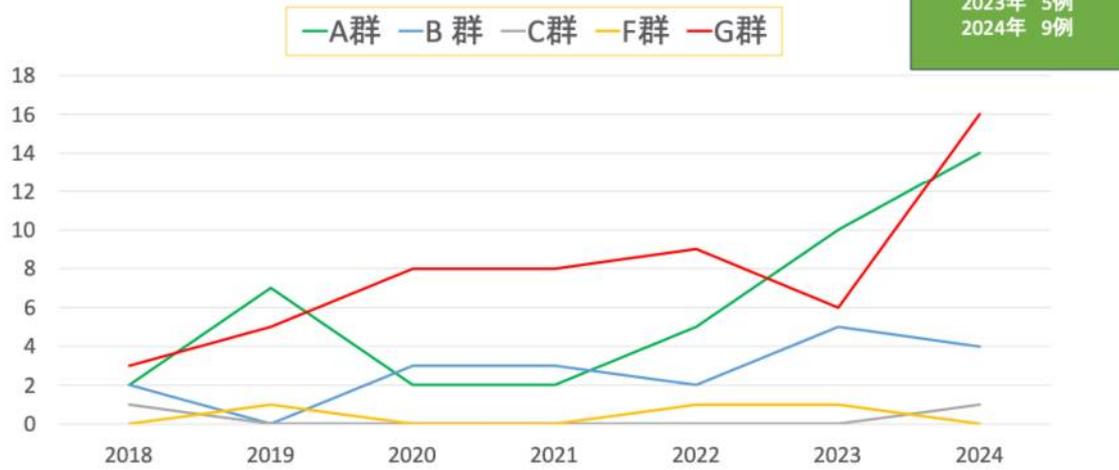
## STSS 発生数



年々増加傾向。2024 年度も過去最高を更新

図5b

## STSS 血清群



今年度は A,G 群が増加傾向であった。2023 年度 3 月から増加し始め、2023 年度は 5 例報告があった A 群の M1 型 UK 系統株は 2024 年は 9 例の報告があった。

## 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

分担研究者 後藤 憲志 (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、溶血性連鎖球菌および髄膜炎菌の収集、集積を行い、菌株の細菌学的解析を行った。2022年4月～2025年3月の間に福岡県では177症例(菌血症を伴う肺炎44例、菌血症を伴う髄膜炎6例、その他の菌血症4例、その他2例)より肺炎球菌177株(血液由来51株、髄液由来3株、その他2株)が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は3(7株)、35B(3株)、15A(10株)、23A(5株)であり、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は42.9%と低下傾向であった。56症例中5例(8.9%)が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は37症例(菌血症を伴う肺炎9例、菌血症6例)より37株分離され、血清型は全て non-typeable 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117症例より117株が分離され、Lancefield血清型はG群18株、A群23株、B群4株であった。

### A. 研究目的

肺炎は2011年日本人の死亡原因の第3位の疾患となった。肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、特に肺炎球菌はしばしば重症肺炎を惹起する。23価肺炎球菌ワクチン(PPV23)はワクチン含有血清型による侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)および高齢者の肺炎球菌性肺炎の予防効果が報告されている。平成26年10月よりPPV23は高齢者への定期接種が開始されたこともあり、成人に対する侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス体制の構築と人口ベースでのPPV23の有効性評価が求められている。また今後新たな肺炎球菌ワクチンの導入も見込まれているため、侵襲性感染症分離株の疫学は重要である。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。

本研究に関しては久留米大学倫理委員会で承認(研究番号:22522)を受けている。対象症例が発生した他の施設では、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報を通知または公開していただいている。

### C. 研究結果

2022年4月～2025年3月の間に福岡県では177症例(菌血症を伴う肺炎137例、菌血症を伴う髄膜炎16例、その他の菌血症24例、その他2例)が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は3(30例)が最も多く、続いて15A(15株)、35B(13株)、19A(12株)の順であった。23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ50.3%であった。2016-2019年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57.1%であったためPPV23の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、177症例中30例(16.9%)は早期に死亡していた。177症例中8例にPPV23接種歴があった。PPV23接種例で1例死亡症例があった。

インフルエンザ菌は37症例(菌血症を伴う肺炎24例、菌血症8例、髄膜炎3例、骨盤内感染症2例)より37株分離され、血清型は36例が nontypeable で1例が type F 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117症例より117株が分離され、Lancefield血清型はG群43株、A群58株、B群16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。福岡県では 47 例の死亡例が発生していた。

#### D. 考察

肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率は以前に比べ低下しており、侵襲性肺炎球菌感染症の致命率は現在も高いことが判明した。福岡県では 2015 年度以降血清型 12F の肺炎球菌が急増していたが、COVID-19 発生以降の 2020 年度以降はほとんどみられなくなり、代わりに血清型 3, 15A の肺炎球菌が増加している。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、全体の数は少ないが Non typeable 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。死亡症例が 47 例発生しており、M1UKlineage の流行状況に注意しながら今後も発生動向に注意が必要である。

#### E. 結論

PPV23 の高齢者への定期接種の有効性についての解析や有意な血清型の推移、今後新たに導入されるワクチンの予防効果を詳細に検討するために今後も継続した菌株の集積、経時的な解析が必要と考えられる。また無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症が増加傾向であり、溶血性連鎖球菌についても継続した調査と経時的な解析が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Gotoh K, and Kakimoto K. Transition of yellow fever immunization environment in Japan. *J Infect Chemother.* 2025 Mar 21:102685.doi:10.1016/j.jiac.2025.102685.
2. Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun: 143:107024. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107024. Epub 2024 Apr 5.

3. Miya Andou, Masaki Tominaga, Ryuta Nishikomori, Kenji Gotoh, Nobukazu Komatsu Masanobu Matsuoka, Tomotaka Kawayama and Tomoaki Hoshino STAT1 Mutations in Chronic Mucocutaneous Candidiasis Diagnosed in an Adult. *Intern Med* 63: 1269-1271, 2024
4. Tanamachi C, Iwahashi J, Togo A, Ohta K, Miura M, Sakamoto T, Gotoh K, Horita R, Kamei K, and Watanabe H. Molecular analysis for potential hospital-acquired infection caused by *Aspergillus tubingensis* through the environment. *Kurume Med J.* 2024 Jan 16.doi:10.2739/10.2739/
5. 山口璃紗、三宅 淳、田代尚崇、屋宮清仁、後藤憲志、大園秀一、山下裕史朗「小児科病棟で 1 か月半の間に発生した *Gordonia* 属菌血症 2 症例の検討」*小児感染免疫* 36: 271-276, 2024.
6. Miura M, Gotoh K, Tanamachi C, Katayama H, Fuketa H, Tomoike H, Kawamura N, Watanabe H, and Mihashi M. Microbiological analysis concerning the antibacterial effect of atomized Ionless® hypochlorous acid water in a nursery school environment. *J Infect Chemother.*2023Sep26:S1341-321X(23)00234-9. doi: 10.1016/j.jiac.2023.09.024.
7. 後藤憲志、三宅 淳、坂本 透、渡邊 浩「トラベルクリニックにおける黄熱ワクチン接種希望者の現状」*日本渡航医学会誌* Vol. 17/No. 2, 49-53, 2023.
8. 松岡昌信、後藤憲志、坂本 透、甲斐田裕介、古賀義法、大塚昌紀、中村徹、三宅 淳、久原麻子、椿 史裕、合原水月、渡邊 浩、高須 修、星野友昭、志波直人「久留米大学病院における全診療科参加型の COVID-19 診療体制の変遷」*久留米医学会雑誌*、86: 56-65, 2023.
9. Miyake A, Gotoh K, Iwahashi J, Togo A, Horita R, Miura M, Kinoshita M, Ohta K, Yamashita Y, and Watanabe H.

Characteristics of Biofilms Formed by *C. parapsilosis* Causing an Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Fungi* (Basel). 2022 Jul 1;8(7):700. doi: 10.3390/jof8070700.

10. Sakamoto T, Gotoh K, Hashimoto K, Tanamachi C, and Watanabe H. Risk Factors and Clinical Characteristics of Patients with Ocular Candidiasis. *J Fungi* (Basel). 2022 May 11;8(5):497. doi: 10.3390/jof8050497.
  11. Hashimoto K, Gotoh K, Masunaga K, Iwahashi J, Sakamoto T, Miura M, Horita R, Sakai Y, Murotani K, and Watanabe H. Reducing the urine collection rate could prevent hospital-acquired horizontal transmission of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*, 28: 786-790, 2022.
  12. 松岡昌信、時任高章、永山綾子、岩田慎平、大塚麻樹、後藤憲志、富永正樹、渡邊 浩、高須 修、野村政壽、星野友昭、志波直人「久留米大学病院における COVID-19 全診療科参加型入院診療体制の取り組み」久留米醫學會雑誌、85: 49-57, 2022.
2. 学会発表
1. Gotoh K. Epidemiology and Current Status of Drug-Resistant Bacterial Infections in Japan. The Meeting of the 20th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Shanghai, China, 2024.7.27.
  2. Gotoh K. A New Era in Environmental Infection Control. The Meeting of the 20th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Shanghai, China, 2024.7.26.
  3. 後藤憲志「シンポジウム 1、コロナ後の渡航者対応は変わってきたか？ 渡航医学の Overview」第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会、長崎、2024.11.16.
  4. 宮崎裕之、三宅 淳、屋宮清仁、後藤憲志「過去 17 年間における MR ワクチン接種者追跡調査の接種後 1 ヶ月の健康調査のまとめ」第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会、長崎、2024.11.17.
  5. 三宅 淳、宮崎裕之、屋宮清仁、後藤憲志「小児科病棟において 1 か月半の間に発生した *Gordonia* 属菌血症 2 症例の分子生物学的検討」第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会、長崎、2024.11.16.
  6. 多々良一彰、後藤憲志、渡邊 浩「シンポジウム 1、基礎研究と実臨床から考える感染症治療、咽頭炎・扁桃炎の治療戦略—A 群  $\beta$  溶血性レンサ球菌感染症を中心に—」第 94 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 72 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催、神戸、2024.11.14.
  7. 三浦美穂、片山英希、森田真介、酒井義朗、天本雄大、堀田史乃、宮崎裕之、後藤憲志、渡邊 浩「シンポジウム、国境を超え医療機関に侵入する薬剤耐性菌にどう立ち向かうか、国境を超え医療機関に侵入する薬剤耐性菌への対応〜久留米大学病院の事例〜」第 16 回私立医科大学病院感染対策協議会総会、大阪、2024.8.10.
  8. 岩橋 潤、清水明子、後藤憲志、更田宏史、新開規弘、川村尚久、渡邊 浩「*Candida parapsilosis* 産生バイオフィルムに対する微酸性次亜塩素酸水の殺菌効果」第 38 回日本バイオフィルム学会学術集会、大阪、2024.7.26.
  9. 三宅 淳、尾宮清仁、後藤憲志、渡邊 浩「播種性 BCG 菌感染症を契機に診断に至った McLeod 症候群合併の X 連鎖性慢性肉芽腫症の乳児例」第 98 回日本感染症学会学術講演会、第 72 回日本化学療法学会総会 合同学会、神戸、2024.6.29.
  10. 後藤憲志「日本渡航医学会マルコ・ポーロ医学賞受賞講演、久留米大学海外旅行ワクチン外来における黄熱ワクチン接種者の現状」グローバルヘルス合同大会 2023 (第 64 回日本熱帯医学会大会、第 38 回日本国際保健医療学会学術大会、第 27 回日本渡航医学会学術集会、第 8 回国際臨床医学会学術集会 合同大会)、東京、2023.11.25.

11. 後藤憲志「日本渡航医学会検疫部会企画/JSTH Session 5、黄熱予防接種に関する細最近のトピックス:久留米大学海外旅行ワクチン外来における黄熱ワクチン接種者の現状」グローバルヘルス合同大会 2023 (第 64 回日本熱帯医学会大会、第 38 回日本国際保健医療学会学術大会、第 27 回日本渡航医学会学術集会、第 8 回国際臨床医学会学術集会 合同大会)、東京、2023.11.25.
12. 清水明子、更田宏史、岩橋 潤、後藤憲志、新開規弘、川村尚久、渡邊 浩「次亜塩素酸水の緑膿菌バイオフィルムに対する効果」第 37 回日本バイオフィルム学会学術集会、千葉、2023.8.27.
13. Miyake A, Shima S, Tanaka Y, Gotoh K, and Watanabe H. Clostridioides difficile infection in japanese children. 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Athens, Greece, 2022.5.9-13.
14. Gotoh K, Hamada N, Kashiwagi T, Hara K and Watanabe H. Analysis by next-generation sequencing for the diagnosis of infectious diseases in febrile returning travelers. 18th Conference of the International Society of Travel Medicine. Basel, Switzerland, 2023.5.22.
15. Gotoh K, Miyake A, Okumiya K and Watanabe H. Report on the results of TB contact health examinations of children in Japan over the past 12 years. 41th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Lisbon, Portugal, 2023.5.9.
16. Miyake A, Okumiya K, Gotoh K and Watanabe H. Outbreak of Candida parapsilosis in neonatal intensive care unit: infection control and characteristics of biofilm. 41th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Lisbon, Portugal, 2023.5.9.
17. 三宅 淳、坂本 透、後藤憲志、渡邊 浩「当院における Clostridioides difficile toxin B 遺伝子検査導入前後の診断・治療の比較検討」第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会、WEB 開催、2022.4.22.
18. 坂本 透、三宅 淳、後藤憲志、亀井克彦、渡邊 浩「眼病変をともなった Trichosporon japonicum による深在性トリコスポロン症の 1 例」第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会、WEB 開催、2022.4.22.
19. 後藤憲志、島 さほ、三宅 淳、屋宮清仁、多々良一彰、田中悠平、渡邊 浩「久留米大学小児病棟における AMR アクションプラン前後での抗菌薬使用状況の検討」第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会、WEB 開催、2022.4.22.
20. Miyake A, Shima S, Tanaka Y, Gotoh K, and Watanabe H. Clostridioides difficile infection in japanese children. 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Athens, Greece, 2022.5.9-13.
21. Gotoh K, Shima S, Miyake A, Tanaka Y, Ishiwada N, and Watanabe H. Analysis of biofilm-producing ability in strains derived from invasive non-typeable Haemophilus influenzae infections. 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Athens, Greece, 2022.5.9-13.
22. 三浦美穂、片山英希、三宅 淳、坂本透、内藤哲哉、酒井義朗、棚町千代子、後藤憲志、渡邊 浩「スポンサードシンポジウム 5、久留米大学病院救急処置室におけるイオンレス®(次亜塩素酸水)シーエルフライン®の除菌性能に関する報告」第 70 回日本化学療法学会総会、岐阜、2022.6.4.
23. Miura M, Katayama H, Miyake A, Sakamoto T, Naitou T, Sakai Y, Tanamachi C, Gotoh K, and Watanabe H.

Microbiological analysis concerning antimicrobial effect of atomized ionless hypochlorous acid water in a hospital environment. The 10th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Singapore, 2022.7.28-31.

24. 三宅 淳、後藤憲志、坂本 透、岩橋 潤、木下正啓、太田啓介、渡邊 浩「新生児集中治療室にてアウトブレイクを起こした *C. parapsilosis* のバイオフィルム解析」第 36 回日本バイオフィルム学会学術集会、横浜、2022.9.24.
25. 後藤憲志、坂本 透、三宅 淳、渡邊 浩「トラベルクリニックにおける黄熱ワクチン接種希望者の現状」第 63 回日本熱帯医学会大会/第 26 回日本渡航医学会学術集会、別府、2022.10.9.
26. 三宅 淳、後藤憲志、坂本 透、三浦美穂、渡邊 浩「当院 NICU で発生した *C. parapsilosis* アウトブレイクに対する感染経路特定と菌株のバイオフィルム解析」第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集

会・第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催、長崎、2022.11.4.

27. 坂本 透、三宅 淳、後藤憲志、渡邊 浩「複数菌種による血流感染症に対する Infectious Disease Consultation(IDC)の介入効果の検討」第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催、長崎、2022.11.5.

28.

3. 著書、総説
  1. 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

奈良県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス強化のための研究（22HA 1007）

研究分担者 笠原 敬 奈良県立医科大学感染症内科学講座

### 研究要旨

奈良県内の微生物検査室を有する9医療機関を対象として、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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）に関する臨床情報および分離菌株の収集体制を整備した。

2022～2024年の間において、IPDはNESIDにより82件が届出され、そのうち72件が成人例であった。成人患者の平均年齢は72.8歳で、男性が59.7%を占めた。2014年以降の報告を含めた血清型判明株182株の解析では、PCV20およびPPSV23のカバー率はいずれも54.8%、PCV21は73.4%と高いカバー率を示した。

同期間におけるIHDの届出件数は27件であり、成人例は23件（平均年齢74.2歳、男性69.6%）であった。2024年にはIHDの届出数および人口10万人あたり罹患率が過去最高となった。

STSSの届出は54件で、そのうち成人例は53件（平均年齢67.1歳、男性49.1%）であった。IMDについては、同期間にNESIDへの届出は確認されなかった。

なお、コロナ禍の影響によりIPD、IHD、STSSのいずれも2020～2021年は減少したが、2022年以降に増加傾向を示している。今後も症例情報および菌株の収集・解析を継続し、人口ベースでの罹患率や患者背景、薬剤感受性、ワクチンカバー率などの経時的变化を明らかにしていく予定である。

本研究は、奈良県福祉医療部、奈良県保健研究センター、保健所および医療機関関係者の協力のもとに遂行され、得られた知見は医師会および県内の感染対策啓発活動において随時還元している。

## 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、薬剤感受性率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）。



図1 本研究における研究協力病院

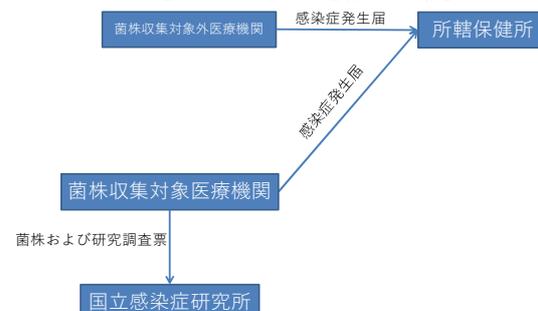


図2 菌株・研究調査票送付の流れ

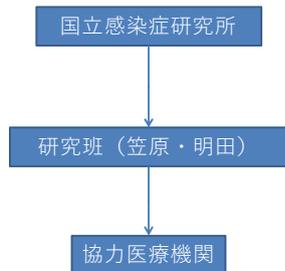


図 3 検査結果還元の流れ

(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

IPDは2022～2024年の間にNESIDで全82件の届出があった。このうち10件は18歳未満の小児例であった。成人例72件のうち男性43件(59.7%)であり、平均年齢は72.8歳であった。2014年3月から2024年12月の間に奈良県では成人のIPDが242件報告された。IPDの患者数と成人人口を115万人とした人口10万人あたりの罹患率の年次推移を示す(図4)。血清型が判明した182株の血清型とワクチンカバー率を示す(図5)。PCV20が54.8%、PPSV23が54.8%、PCV21が73.4%となっている。各ワクチンカバー率の年次推移を示す(図6)。

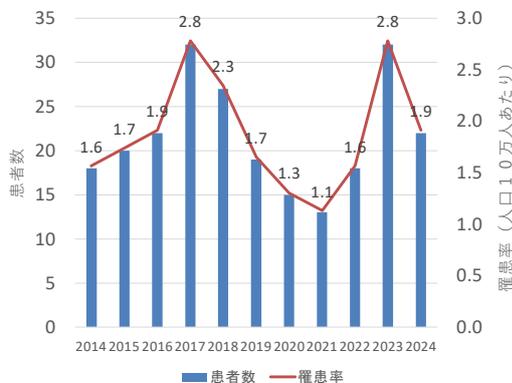


図 4 奈良県における IPD 患者数と人口 10 万人あたりの罹患率

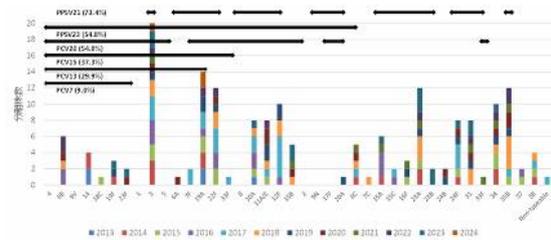


図 5 2014～2024年に分離された肺炎球菌の血清型とワクチンカバー率



図 6 肺炎球菌ワクチン血清型カバー率の年次推移

#### (2) IHDについて

IHDは2022～2024年の間にNESIDで27件の届出があった。このうち4件は18歳未満の小児例であった。成人例23件のうち男性16件(69.6%)であり、平均年齢は74.2歳であった。IHDの患者数と罹患率の年次推移を示す(図7)。

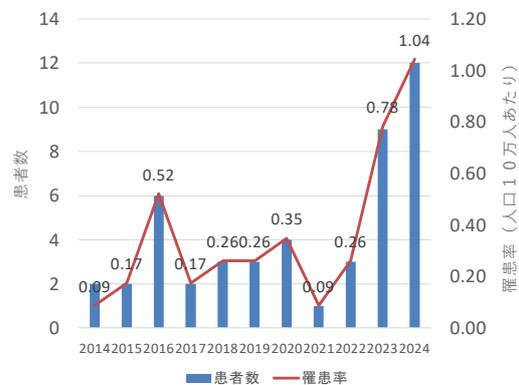


図 7 奈良県における IHD 患者数と人口 10 万人あたりの罹患率

#### (3) STSSについて

STSSは2022～2024年の間にNESIDで善54件の届出があった。このうち1件は18歳未満の小児例であった。成人例53件のうち男性26件(49.1%)であり、平均年齢は67.1歳であった。STSSの患者数と罹患率の年次推移を示す(図8)。NESID上の届出ではA群が16件、B群が8件、C群が3件、G群が24件であった。2024年だけみるとA群が8件、G群が7件とA群が増加した。

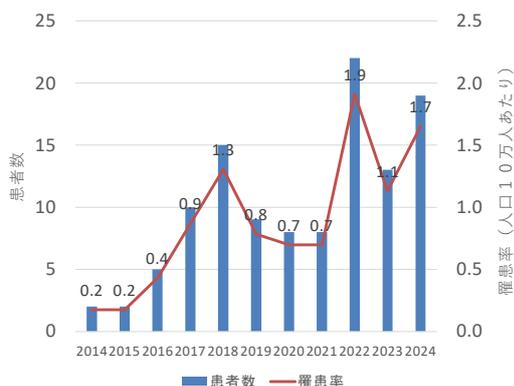


図 8 奈良県における STSS 患者数と人口 10 万人あたりの罹患率

#### (4) IMD について

2022～2024 年の NESID における IMD の報告はなかった。

### 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。

コロナ禍で2020年、2021年とIPD、IHD、STSSはいずれも減少傾向であったが2022年から増加に転じ、特にIHDは2024年は過去最高の患者数および罹患率になった。IPDについてはPCV20とPPSV23はいずれも54.8%と同等のカバー率であり、PCV21は73.4%と高いカバー率であった。STSSは2024年はA群による症例の増加が目立った。

### 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，IHD，STSS，IMDの患者情報および菌株を収集する体制が整い，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，あ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。

なお，本研究の遂行にあたっては，奈良県保健研究センター，奈良県福祉医療部医療政策局疾病対策課，各保健所の協力を多大なる協力を得ている。また本研究の結果については，医師会や奈良県の感染対策啓発事業などで適宜報告している。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection*. 2023. 10.1007/s15010-022-01885-w
- Chang B, Morita M, Nariyai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2022. 10.3201/eid2808.212176
- Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*. 2022. 10.1016/j.vaccine.2022.04.062
- Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep*. 2022. 10.1038/s41598-022-06950-w
- Nishihara Y, Hirai N, Sekine T, Okuda N, Nishimura T, Fujikura H, Furukawa R, Imakita N, Fukumori T, Ogawa T, Suzuki Y, Nakano R, Nakano A, Yano H, Kasahara K. Chorioamnionitis and early pregnancy loss caused by ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae*. *IDCases*. 2023;32:e01751. Published 2023 Mar 29. doi:10.1016/j.idcr.2023.e01751
- Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis*. 2024 Jun;143:107024. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107024. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582146.
- 藤倉 裕之，笠原 敬。肺炎球菌感染症の最近の動向 内科領域。臨床と微生物 51(5) : 432-438, 20242. 学会発表
- 

#### 2. 論文(日本語)

1. 笠原 敬. 【特集】次なるパンデミックに備えて～コロナ禍を経験して～ 1. COVID-19 と臨床検査. *Medical Technology*50(1): 10-14, 2022
  2. 笠原 敬. 薬剤耐性菌対策と diagnostic stewardship. *日本内科学会雑誌* 111(3): 532-537, 2022
  3. 笠原 敬, 今北 菜津子, 福盛 達也. 特集: COVID-19 パンデミック Up-To-Date トピックスⅢ 最新の治療と開発状況. *日本内科学会雑誌* 111(11): 2245-2251, 2022
  4. 藤倉 裕之, 笠原 敬. 肺炎球菌感染症の最近の動向 内科領域. *臨床と微生物* 51(5): 432-438.
- 5.
2. **学会発表**
1. 2022年1月28日. 仙台市. 笠原 敬. 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 「Clinical Microbiology Stewardship ～臨床微生物検査室との連携～」
  2. 2022年6月16日. 奈良. 笠原 敬. 第46回日本頭頸部癌学会. 「いま知っておくべき感染症のトピックス～新型コロナウイルス感染症と薬剤耐性菌感染症を中心に～」
  3. 2022年5月20日. 奈良. 笠原 敬. 第10回日本感染管理ネットワーク学会学術集会. 「再確認！ワクチンによる感染予防」
  4. 2022年11月3日. 長崎. 笠原 敬. 第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第65回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第70回日本化学療法学会西日本支部総会. 「第65回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー「年次テーマ：適正使用の戦術」サブテーマ：教訓を生かす」
  5. 2022年11月3日. 長崎. 笠原 敬. 第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第65回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第70回日本化学療法学会西日本支部総会. 「一般演題「Antimicrobial Stewardship Program①」」  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
  6. 2023年4月28日. 横浜. 田村 恒介, 常 彬, 新橋 玲子, 渡邊 浩, 田邊 嘉也, 黒沼 幸治, 大島 謙吾, 丸山 貴也, 仲松 正司, 阿部 修一, 笠原 敬, 西 順一郎, 横山 彰仁, 金城 雄樹, 有馬 雄三, 大石 和徳, 明田 幸宏. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会. 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会. 「COVID-19流行前後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率と臨床像の比較」
  7. 2023年4月28日. 横浜. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会. 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会. 大石 和徳, 田村 恒介, 藤田 次郎, 渡邊 浩, 田邊 嘉也, 黒沼 幸治, 大島 謙吾, 丸山 貴也, 阿部 修一, 笠原 敬, 西 順一郎, 窪田 哲也, 池上 千晶, 砂川 富正, 久保田 眞由美, 平井 晋一郎, 明田 幸宏, 石岡 大成. 「わが国の成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症2014-18年」
  8. 2024年2月9日. 横浜. 西原 悠二, 笠原 敬. 第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 「地域における微生物検査の最適化」
  9. 2024年4月13日. 枚方市. 笠原 敬. 第443回ICD講習会(第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会). 「人工呼吸器関連肺炎の診断治療と対策」
  10. 2024年6月27日. 神戸市. 田村 恒介, 常 彬, 新橋 玲子, 笠松 亜由, 後藤 憲志, 田邊 嘉也, 黒沼 幸治, 大島 謙吾, 丸山 貴也, 仲松 正司, 阿部 修一, 笠原 敬, 西 順一郎, 荒川 悠, 金城 雄樹, 明田 幸宏, 大石 和徳. 第98回日本感染症学会学術講演回 第72回日本化学療法学会総会. 「成人の菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎発症におけるインフルエンザの先行感染の役割」
  11. 2024年6月27日. 神戸市. 笠原 敬. 第98回日本感染症学会学術講演回 第72回日本化学療法学会総会. 「抗菌薬適正使用支援チームことはじめ」
  12. 2024年7月25日. 京都市. 笠原 敬. 第39回日本環境感染学会総会学術集会. 「診断支援 (diagnostic stewardship) を抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship) にどう活かすか～医師の視点から～」
  13. 2025年1月24日. 名古屋. 久保田 眞由美, 林原 絵美子, 加藤 博史, 見理 剛, 明田 幸宏, 大島 謙吾, 阿部 修一, 笠原 敬, 西 順一郎, 仲松 正司, 大石 和徳. 第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 「(ポスター) 成人の侵襲性感染症由来 *Haemophilus influenzae* の細菌学的解析」
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む.)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし

3.その他  
なし

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）  
令和4～6年度 総合研究報告書

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の強化のための研究

研究分担者 阿部修一 山形県立中央病院 感染対策部長

**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・致死率が高い侵襲性細菌感染症である。本研究では、侵襲性細菌感染症の診療および感染対策、疫学調査に活用することを目的として、山形県における成人の侵襲性細菌感染症の発生動向サーベイランスを行なった。

令和4年度から6年度にかけて山形県内の協力医療機関における成人の侵襲性細菌感染症の菌株を収集した。この3年間の研究期間中に収集された菌株数はIPDが43例、IHDが2例、STSSが32例であった。IMD症例の収集はなかった。

研究期間内におけるIPDの症例数は43例であった。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が流行した2020年から2023年まではIPDの症例数が減少していたが、2024年になって大幅に増加した。合計43例のIPDから15種類の血清型の肺炎球菌が分離されたが、特定の血清型のアウトブレイクはなかった。これらの血清型における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン(PPSV23)が55.8%、20価タンパク結合型ワクチン(PCV20)は53.5%、15価タンパク結合型ワクチン(PCV15)は39.5%であった。

これまでの研究も含めて本サーベイランスによって継続的にデータが蓄積されている。このデータは侵襲性細菌感染症の診療を続ける上で極めて有用であり、その情報を地域の医療現場だけでなく、社会にも還元することで、ワクチン接種の意義を広く伝えることができると考えられる。

#### 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、一般に重症化率・致死率が高い侵襲性細菌感染症である。これまで成人の侵襲性細菌感染症のサーベイランスを目的として、「成人重症肺炎サーベ

イランス構築に関する研究」(平成25～27年)、「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28～30年)、「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究」(令和1～3年)の先行研究が実施され、山形県における侵襲性細菌感染症の発生状況を経年的に明らかにすることができた。

令和4年度から本研究が始まり、最終年度である令和6年度まで山形県内の成人の侵襲性細菌感染症の発生動向をサーベイランスした。さらに、そこで得られた情報を県内各医療機関にフィードバックすることによって、地域での診療に活用してもらうよう図った。

## B. 研究方法

本研究の実施にあたり、例年と同様に山形県健康福祉部健康福祉課、山形県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）および中核市（山形市）の各管轄保健所、ならびに山形県衛生研究所に全面的に協力していただいている。令和4年度は山形県内の11医療機関から協力をいただいて、本研究を開始した。しかし、令和5年度に1医療機関から研究協力辞退の申し出があったため、残り2年間は合計10医療機関に協力していただいて継続した。これらの10医療機関はいずれも県内の基幹病院や地域の中核病院である。したがって、対象症例の分離菌の捕捉率を向上させ、さらなるサーベイランスの強化を目指すという観点から考えると、これらの協力病院には重症患者が多く集積するため、1医療機関が減ったものの、県内の侵襲性細菌感染症の症例の大部分を引き続きカバーすることができていると推測される。

症例登録について、まず侵襲性細菌感染症（IPD, IHD, IMD, STSS）を診断した医師により感染症法に基づいて発生届を提出してもらった。その際分離された菌株は、各医療機関の細菌検査室でマイクロバンクに一時凍結保存し、年3回の予定で後日まとめて収集した。菌株の収集に合わせて

症例調査票の記入を依頼して、症例情報を各管轄保健所に提出してもらった。さらに、保健所を通じてそれらの症例の基本情報を県の担当者と共有した。

各医療機関で保存された菌株は、菌株収集の前日から寒天平板培地で再培養され、当日に管轄保健所の職員により回収、衛生研究所に搬入された。衛生研究所に集約された回収菌株はまとめて国立感染症研究所細菌第一部に送付されて研究対象株となった。そして、菌株の解析結果は、研究分担者から各協力医療機関にフィードバックした（図1）。

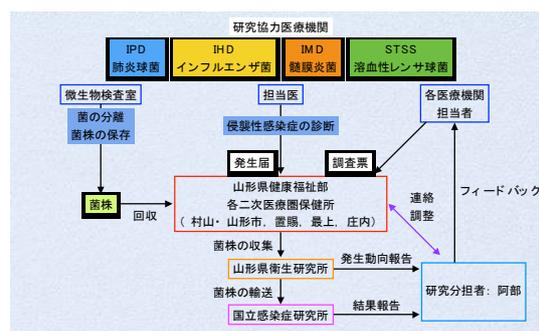


図1. 山形県における研究体制

菌株収集について、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの最中は、各協力医療機関の感染症担当医師や検査技師、保健所や県の担当者はいずれもCOVID-19への対応を優先せざるを得なかったため、収集の回数を年1回のみ減らしていた。一方、令和5年度からCOVID-19が5類感染症に移行したため、従来通り年3回（8月、11月、1月）の収集に戻した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立感染症研究所の倫理審査

委員会で承認されている。また、侵襲性細菌感染症はいずれも感染症法に基づく届出感染症に該当することから、患者の個人情報については報告の義務が生じるため、本研究での同意の必要はないものの、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止に十分な注意を払いつつ研究を進めている。このため各協力医療機関および患者情報に対して、それぞれ番号を付与して匿名化を行っている。

## C. 研究結果

### 1. 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

#### 1) IPD の発症状況

令和 4 年 4 月から令和 7 年 2 月末までの研究期間中に集積された成人 IPD 症例数は 43 例であった (表 1)。男女比を見ると、男性が 28 例、女性が 15 例であり、男性の方が多かった。年齢分布は 37 歳から 95 歳までであり、その中央値は 73 歳であった。男女別の年齢中央値は男性 72.5 歳、女性 76 歳と女性の方がやや高齢であった (表 1)。

基礎疾患や合併症を有する例が 43 例中 28 例 (65.1%) であった。その内訳 (症例重複あり) は、悪性腫瘍 (肺癌, 上顎洞癌, 中咽頭癌, 食道癌, 肝門部胆管癌, 肝癌, 子宮体癌) が 10 例, 糖尿病が 7 例, 心血管疾患が 6 例, 血液疾患 (悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫) が 5 例, 慢性腎臓病が 4 例, 自己免疫性疾患が 3 例 (クローン病, 関節リウマチ, シェーグレン症候群), 肝硬変が 2 例, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) が 1 例, じん肺が 1 例であった。

肺炎球菌ワクチンについて、全 IPD 症例 43 例中、肺炎球菌ワクチンの接種歴があ

ったのはわずか 8 例であった。一方、20 例のワクチン接種歴はなく、残り 15 例は記憶が曖昧、記録がない、などの理由で接種歴が確認できず、不明とした。

		男性	女性	全体
性別		28	15	43
年齢 (歳, 中央値)		72.5 (37-89)	76 (44-95)	73 (37-95)
転帰	軽快	13	10	23
	死亡	8	3	11
	不明	7	2	9
病型	肺炎	20	9	29
	菌血症	1	3	4
	関節炎	2	1	3
	胆管炎	2	0	2
	関節炎・椎体炎	2	2	4
	蜂窩織炎	1	0	1

表 1. IPD 症例

臨床病型は、菌血症を伴う肺炎が 29 例と最も多かった。次いで菌血症、関節炎・椎体炎がそれぞれ 4 例、髄膜炎が 3 例、胆管炎が 2 例、蜂窩織炎が 1 例であった (表 1)。

調査票回収時における各症例の転帰は、軽快が 23 例、死亡が 11 例、転帰不明が 9 例であった (表 1)。死亡例 11 例の年齢中央値は 83 歳であり、うち 9 例は何らかの基礎疾患を有していた。また、死亡例の肺炎球菌ワクチン接種歴については、明らかな接種歴があったのは 2 例、未接種が 3 例、接種歴不明が 7 例であった。

山形県における成人 IPD 症例件数の年次推移 (2014 年~2024 年) を見ると、2016 年をピークに徐々に IPD は減少傾向にあったが、2020 年からの COVID-19 流行に伴い、IPD の症例数さらに減少して、2021 年は 7 例であった。その後、2023 年まで大きな変動はなかったが、今年度は大幅に増

加した (図 2)。



図 2. IPD 症例数の年次推移

2) IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

研究期間中に収集された IPD 由来肺炎球菌 43 株から 15 種類の血清型を示した。血清型の内訳は、3 が最多で 8 株、次いで 10A が 6 株、35B が 5 株であった。他の血清型は 15A と 23A が 4 株、22F と 33F が 3 株、6C が 2 株、残り (6B, 19A, 20, 7C, 16F, 24F, 34) がそれぞれ 1 株ずつであった (図 3)。

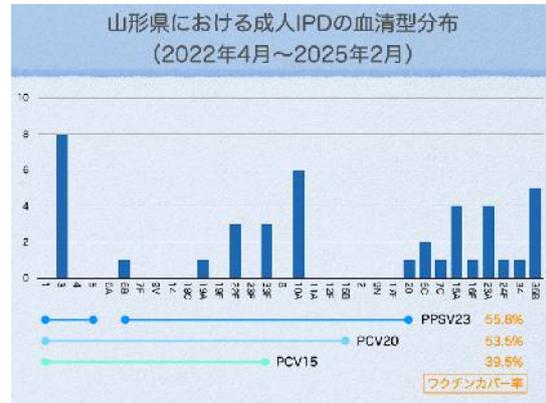


図 3. IPD の血清型分布

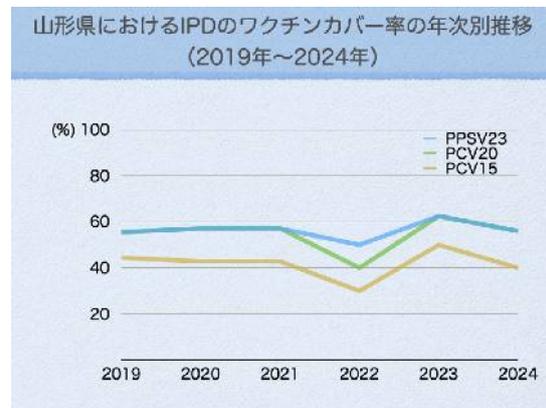


図 4. IPD のワクチンカバー率の推移

3) 肺炎球菌ワクチンカバー率

現在、国内で使用できる肺炎球菌ワクチンはポリサッカライドワクチンが PPSV23、結合型ワクチンが PCV20 および PCV15 である。2019 年～2024 年の IPD 分離株におけるこれら 3 種類のワクチンの血清型カバー率の年次推移を示す (図 4)。2019 年から 2021 年までこの 3 種類のワクチンカバー率はほぼ横ばいであったが、2021 年から 2022 年にかけて、いずれもカバー率が低下した。2022 年から 2023 年にかけて、いずれも一旦カバー率が上昇したが、2024 年には再びカバー率は低下した。

2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)

1) IHD 発生状況

研究期間中に報告された成人 IHD 症例は 2 例のみであった。いずれも病型は敗血症であり、莢膜型は NTHi であった。届出の時点での臨床的な転帰は不明であった (表 2)。

山形県における成人IHD症例 (2022年4月～2025年2月)						
AKO	年齢	性別	病型	抗原型	βラクタマーゼ	転帰
67 (2023)	45	M	敗血症	NTHi	陰性	軽快
147 (2024)	63	M	敗血症	NTHi	陰性	不明

表 2. IHD 症例

## 3. 侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)

## 1) IMD 発生状況

研究期間中に IMD 症例の発生は報告されなかった。

## 4. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS)

## 1) STSS 発生状況

研究期間中に集積された STSS は 32 例であった (表 3)。男女比を見ると、男性が 23 例、女性が 9 例であり、男性の方が多かった。年齢分布は 37 歳から 97 歳までであり、その中央値は 74 歳であった。男女別の年齢中央値は男性 73 歳、女性 88 歳と女性の方が高齢であった。

調査票回収時における各症例の転帰は、軽快が 10 例、死亡が 18 例、転帰不明が 4 例であった (表 3)。

分離菌株の Lancefield 分類は、A 群が 9 例、B 群が 5 例、G 群が 18 例であった (B 群と G 群に重複例あり)。Lancefield 分類で A 群であった菌株は 9 株全てが *S. pyogenes*、B 群であった菌株は 5 株全てが *S. agalactiae* と同定された。G 群であった菌株は 18 株全てが *S. dysgalactiae* sup. *equisimitis* (SDSE) と同定された。

死亡例の Lancefield 分類の内訳は、A 群が 9 例中 6 例 (66.7%)、B 群が 5 例中 3 例 (60.0%)、G 群が 18 例中 9 例 (50.0%) であった (表 3)。

A 群の菌株の emm 遺伝子型は emm1.0 が 5 株、emm49.0 が 2 株、emm76.0、emm89.0 がそれぞれ 1 株ずつであった。emm1.0 の 5 株のうち、3 株が M1UK sublineage であった。B 群の菌株の血清型は Ia と Ib が 2 株ずつ、残りの 1 株は VIII 型であった。G 群の菌株の emm 遺伝子型は stG6792.3 が 5 株で最も多く、次いで stG485.0 と stG840.0 が 4 株ずつ、stG10.0 が 2 株、stG245.0、stG653.0、stG2574.3 がそれぞれ 1 株ずつであった。

山形県における成人STSS症例 (2022年4月～2025年2月)					
		Lancefield分類			全体
		A	B	G	
症例数		9	5	18	32
年齢 (歳、中央値)		68 (51-78)	73 (55-88)	79.5 (37-97)	74 (37-97)
性別	男性	7	4	12	23
	女性	2	1	6	9
転帰	軽快	3	1	6	10
	死亡	6	3	9	18
	不明	0	1	3	4

\* 1例重複あり (B, G)

表 3. STSS 症例

病型は、蜂窩織炎が 14 例 (A 群 4 例、B 群 1 例、G 群 9 例)、敗血症が 9 例 (A 群 2 例、B 群 2 例、G 群 5 例)、壊死性筋膜炎が のべ 6 例 (A 群 3 例、B 群 1 例、G 群 2 例)、肺炎・膿胸が 2 例 (B 群 1 例、G 群 1 例)、化膿性関節炎が 1 例 (G 群) であった (図 5)。なお、壊死性筋膜炎のうち 1 例では B 群と G 群が重複して分離されたため、実人数としては 5 例であった。また、死亡例を

病型別に見ると、蜂窩織炎が14例中8例、敗血症が9例中4例、壊死性筋膜炎が6例中3例であった。また、関節炎と肺炎・膿胸の症例は全例が死亡した。



図 5. STSS 症例の病型分類

2019年～2024年のSTSS症例の発生件数の年次推移を示す（図6）。2020年の15件と比較すると、2021年～2022年の2年間における件数は大幅に減少し、特にA群溶血性レンサ球菌は2年報告がなかった。ところが、2023年から2024年にかけてA群も含めて再び増加傾向にある。



図 6. STSS 症例数の年次推移

#### D. 考察

本研究では、先行研究で培われた侵襲性感染症のサーベイランスデータの精度をさらに向上させ、そこで得られたデータを地域にフィードバックすることによって、侵襲性感染症の診療および感染対策の強化ならびにワクチン施策への貢献を図った。

山形県の研究体制は、県および保健所、衛生研究所による全面的な協力が得られているため、これまで大変スムーズに研究を推進することができている。令和4年度に1医療機関から協力辞退の申し出があったが、残り10医療機関から引き続き協力していただいている。この10医療機関はいずれも地域の基幹病院であり、それぞれの診療圏は県内4医療圏をほぼ網羅することから、県内全域での侵襲性感染症の菌株の捕捉率は十分に維持できていると考える。ちなみに辞退された病院からの侵襲性感染症の報告はなかった。

研究期間中のIPD症例は、43例15種類の血清型が確認された。COVID-19流行下では、その感染拡大に伴ってIPD、IHD、IMDのいずれの侵襲性感染症の罹患者数も減少したことが報告された<sup>1)2)</sup>。COVID-19の感染拡大に伴ってIPDの症例数が減少する要因として、市中での感染予防策の普及によって呼吸器感染症の病原体としての肺炎球菌の感染伝播の抑制が考えられる。さらに、検査そのものの減少によってIPDが正しく診断されていない（いわゆるunder diagnosis）可能性が指摘された<sup>3)</sup>。2023年のCOVID-19の5類感染症移行に伴って、本研究班の他の道県の多くからIPDの症例数がCOVID-19流行期と比べて増加し始めていることが報告されたが、当時の

山形県では IPD の増加は見られなかった。今年度を見ると、結果的に山形県では1年遅れて IPD が大幅に増加したことになるが、その理由は明らかではない。

高齢者の肺炎球菌ワクチン定期接種の経過措置が終了して、接種率そのものの低下が懸念される。肺炎球菌ワクチンは従来の PCV13 や PCV 7 に代わり、より多くの血清型をカバーする PCV20 と PCV15 が認可された。今年度の山形県における PPSV23, PCV20, および PCV15 のワクチンカバー率は昨年度よりもやや低下したが、それでも40~56%のカバー率を維持しており、極端な低下傾向は認めない。また、今後 PPSV23 に代わり PCV21 が認可されれば、現在カバーされていない血清型もカバーできるようになると予想される。このような基礎データはワクチン接種を進める上で有用な情報である。引き続きワクチンカバー率の変化を見極め、ワクチン接種率との関連を明確にするためにも、本サーベイランスを継続する意義は高いと考える。

研究期間中の成人 IHD の発生は2件のみであった。また、引き続き IMD の報告はなかった。

STSS については、2022 年の症例数はわずか3例であったが、2023 年から増加して、合計で研究期間中に32例が集積された。うち山形県では G 群溶血性レンサ球菌が18例と半数以上を占めている。COVID-19 流行後に A 群溶血性レンサ球菌による STSS が増加したという報告<sup>4)</sup>があるが、山形県でも同様の事象が見られた。特に2024年の A 群溶血性レンサ球菌は4例中3例が emm1.0 であったが、いずれも M1UK sublineage であり、当時の国内での流行

状況に合致した。我々が実施した山形県内の環境表面の拭き取りによる検討では、M1UK sublineage の遺伝子は、郡部よりも都市部の方からより多く検出された<sup>5)</sup>。すなわち、人と人の接触が多い方が疾患としての STSS がより多く発生することが示唆された。また、M1UK sublineage の遺伝子は夏季よりも冬季の方が多かった<sup>5)</sup>。

山形県における STSS での死亡例は32例中18例であり、56.3%と高い死亡率を示した。実際、臨床的に STSS の病像を呈しているにもかかわらず、培養陰性で細菌学的診断が難しく、原因菌を特定できないケースを経験する。我々はサンガーシーケンスなどの遺伝子診断法を用いて溶血性レンサ球菌を特定する方法を検討、報告した<sup>5)</sup>。本研究によるサーベイランスを継続することで、山形県における STSS の動向を把握することが臨床的にも有用であると考えられる。

最後に本研究の課題として、登録症例の臨床情報の収集がまだ一部で不十分であったことが挙げられる。担当者の転勤などにより、情報収集や調査が進まないケースが少なくない。少なくとも調査票の記載漏れをなくすよう、今後は各医療機関の新たな担当者を通じて、患者情報の確実な収集を図りたい。

## E. 結論

本研究のサーベイランスにより山形県内におけるデータが集積され、その情報を基にして地域レベルで侵襲性細菌感染症の現状を把握することができた。

また、本研究のサーベイランスで得られた基礎データは、今後のワクチン接種を進

める上で有用な情報である。引き続きワクチンカバー率の変化等を見極め、ワクチン接種率との関連を明確にするためにも、本サーベイランスを継続する意義は高いと考える。

本研究を継続することによって、山形県における侵襲性細菌感染症のサーベイランスを質量ともに強化していきたい。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kuramasu Y, Suzuki Y, Akaneya D, Okuma Y, Tsujimoto Y, Ishizawa D, Moriya K, Hongsing P, Amarasiri M, Hurst C, Higgins PG, Shibuya K, Kicic A, Shimotai Y, Hamamoto H, Wannigama DL, Abe S. Identifying high-risk bacteria with active nasal swab surveillance in intensive care units to prevent ventilator-associated pneumonia. *Int J Transl Med*, *in press*, 2025.
- 2) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Suzuki Y, Moriya K, Miyanaga K, Cui L, Huang AT, Okuma Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Ishizawa D, Imamiya W, Igarashi A, Shimotai Y, Singer AC, Ragupathi NKD, Furukawa T, Sei K, Wang Y, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nemoto N, Khatib A, Kicic A, Trowsdale S, Hongsing P, Sano D, Shibuya K, Abe

S, Hamamoto H. *Streptococcus pyogenes* surveillance through surface swab samples to track the emergence of streptococcal toxic shock syndrome in rural Japan. *J Infect Dis*, *in press*, 2025.

- 3) Wannigama DL, Hurst C, Monk PN, Hartel G, Ditcham WGF, Hongsing P, Phattharapornjaroen P, Ounjai P, Torvorapanit P, Jutivorakool K, Luk-In S, Nilgate S, Rirerm U, Tanasatitchai C, Miyanaga K, Cui L, Ragupathi NKD, Rad SMAH, Khatib A, Storer RJ, Ishikawa H, Amarasiri M, Charuluxananan S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Davies JC, Stick SM, Kicic A, Chatsuwat T, Shibuya K, Abe S. *tesG* expression as a potential clinical biomarker for chronic *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary biofilm infections. *BMC medicine*, 23, no. 1 (2025): 191, 2025.
- 4) Abe S, Wannigama DL, Akaneya D, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y. Antimicrobial administration increases nasal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* species in ICU patients. *Greater Mekong Subregion Medical Journal*, *in press*, 2025.
- 5) Shein AMS, Wannigama DL, Hurst C, Monk PN, Amarasiri M, Wongsurawat T, Jenjaroenpun P, Phattharapornjaroen P, Ditcham WGF, Ounjai P, Thammakorn Saethang T, Chantaravisoot N, Badavath VN, Luk-in S, Nilgate S, Rirerm U, Srisakul S, Kueakulpattana N, Laowansiri

- M, Rad SMAH, Wacharapluesadee S, Rodpan A, Ngamwongsatit N, Thammahong A, Ishikawa H, Storer RJ, Leelahavanichkul A, Ragupathi NKD, Classen AY, Kanjanabuch T, Pletzer D, Miyanaga K, Cui L, Hamamoto H, Higgins PG, Kicic A, Chatsuwat T, Hongsing P, Abe S, Phage cocktail amikacin combination as a potential therapy for bacteremia associated with carbapenemase producing colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Sci Rep*, 14:28992, 2024.
- 6) Abe S, Wannigama DL. Quick sequential organ failure assessment (qSOFA) and performance status scoring systems as prognostic predictors in pneumococcal community-acquired pneumonia. *Cureus*, 16(11): e73201, 2024.
- 7) Abe S, Wannigama DL, Suzuki Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Moriya K, Ishizawa D, Okuma Y, Hongsing P, Hurst C, Saethang T, Higgins PG, Stick SM, Kicic A. Real world effectiveness of early ensitrelvir treatment in patients with SARS-CoV-2, a retrospective case series. *New Microbes New Infect*, 62:101522, 2024.
- 8) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Besa JJV, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P; Pathogen Hunters Research Team, Singer AC, Naveen Kumar Devanga Ragupathi NKD, Furukawa T, Sei K, Nanbo A, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Chatsuwat T, Higgins PG, Sano D, Kicic A, Rockstroh JK, Siow R, Trowsdale S, Hongsing P, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Community-based mpox and sexually transmitted disease surveillance using discarded condoms in the global south, *Lancet Infect Dis*, 24(10):e610-e613, 2024.
- 9) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P, Singer AC, Ragupathi NKD, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Chatsuwat T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Siow R, Trowsdale S, Hongsing P, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H; Pathogen Hunters Research Team, Increased faecal shedding in SARS-CoV-2 variants BA.2.86 and JN.1. *Lancet Infect Dis*, 24(6):e348-e350, 2024.
- 10) Wannigama DL, Hurst C, Phattharapornjaroen P, Hongsing P, Sirichumroonwit N, Chanpiwat K, Rad SMAH, Storer RJ, Ounjai P, Kanthawee P, Ngamwongsatit N, Kupwiwat R, Kupwiwat C, Brimson JM, Devanga Ragupathi NK, Charuluxananan S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Badavath VN, Amarasiri M, Verhasselt V, Kicic A, Chatsuwat T, Pirzada K, Jalali F, Reiersen AM, Abe S, Ishikawa H; COVID-EarlyMed Trial Team, Early treatment with fluvoxamine, bromhexine, cyproheptadine, and

- niclosamide to prevent clinical deterioration in patients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial, *eClinical Medicine*, 70:102517, 2024.
- 11) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Werawatte WKCP, Rad SMAH, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Tacharoenmuang R, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Cynthia B, Besa JJV, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Furukawa T, Sei K, Sano D, Ishikawa H, Shibuya K, Khatib A, Abe S, Hongsing P, Wastewater-based epidemiological surveillance of SARS-CoV-2 new variants BA.2.86 and offspring JN.1 in South and Southeast Asia, *J Travel Med*, 31(4):taae040, 2024.
- 12) Anupong S, Chadsuthi S, Hongsing P, Hurst C, Phattharapornjaroen P, Ali Hosseini RSM, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Ngamwongsatit N, Badavath VN, Thuptimdang W, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Miyanaga K, Cui L, Nanbo A, Shibuya K, Kupwiwat R, Sano D, Furukawa T, Sei K, Higgins PG, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Abe S, Ishikawa H, Amarasiri M, Modchang C, Wannigama DL, Exploring indoor and outdoor dust as a potential tool for detection and monitoring of COVID-19 transmission, *iScience*, 27(3):109043, 2024.
- 13) Shinkai M, Ota S, Ishikawa N, Tanimoto T, Suzuki H, Abe S, Vandendijck Y, Nakayama Y, Murata Y, Burden of respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus infections in Japanese adults in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study, *Respir Investig*, 62(4):717-725, 2024.
- 14) Wannigama DL, Sithu Shein AM, Hurst C, Monk PN, Hongsing P, Phattharapornjaroen P, Fox Ditcham WG, Ounjai P, Saethang T, Chantaravisoot N, Wapeesittipan P, Luk-In S, Sae-Joo S, Nilgate S, Rirerm U, Tanasatitchai C, Kueakulpattana N, Laowansiri M, Liao T, Kupwiwat R, Rojanathanes R, Ngamwongsatit N, Tungsanga S, Leelahavanichkul A, Devanga Ragupathi NK, Badavath VN, Hosseini Rad SMA, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Storer RJ, Cui L, Amarasiri M, Ishikawa H, Higgins PG, Stick SM, Kicic A, Chatsuwan T, Abe S. Ca-EDTA restores the activity of ceftazidime-avibactam or aztreonam against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *iScience*. 2023 Jun 28;26(7):107215. doi: 10.1016/j.isci.2023.107215.
- 15) Wannigama DL, Amarasiri M, Hongsing P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S,

- Anupong S, Phattharapornjaroen P, Rad S M AH, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Jay DJ, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Devanga Ragupathi NK, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Higgins PG, Kicic A, Singer AC, Chatsuwat T, Trowsdale S, Abe S, McLellan AD, Ishikawa H. COVID-19 monitoring with sparse sampling of sewerage and non-sewerage wastewater in urban and rural communities. *iScience*. 2023 Jul 21;26(7):107019. doi: 10.1016/j.isci.2023.107019. Epub 2023 Jun 9.
- 16) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Thuptimjang W, Ali Hosseini Rad SM, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Jay DJ, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NK, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwat T, Trowsdale S, Siow R, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H, Hongsing P. Tracing the transmission of mpox through wastewater surveillance in Southeast Asia. *J Travel Med*. 2023 Sep 5;30(5):taad096. doi: 10.1093/jtm/taad096.
- 17) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P, Tacharoenmuang R, Ragupathi NK, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwat T, Trowsdale S, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H, Hongsing P; Pathogen Hunters Research Team. Tracing the new SARS-CoV-2 variant BA.2.86 in the community through wastewater surveillance in Bangkok, Thailand. *Lancet Infect Dis*. 2023 Nov;23(11):e464-e466. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00620-5. Epub 2023 Oct 6.
- 18) Suzuki Y, Yamaguchi Y, Akaneya D, Ichikawa S, Aso M, Wannigama DL, Abe S. Recreational Brackish Water Injury at Mangrove Lagoon Leads to *Vibrio parahaemolyticus* Acute Wound Infection with Peripheral Edema. *GMSMJ* 2023; 3 (2): 127-131.
- 19) Akaneya D, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Sampei M, Seto J, Ikeda T, Abe S, Wannigama DL. A Case of *Streptobacillus moniliformis* Bacteremia with Iliopsoas Abscess. *GMSMJ* 2023; 3 (3): 165-171.
- 20) Wannigama DL, Amarasiri M, Hongsing P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Phattharapornjaroen P, S M AHR, Fernandez S, Huang AT, Kueakulpattana N, Tanasatitchai C, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S,

- Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Higgins PG, Kicic A, Chatsuwat T, McLellan AD, Abe S. Multiple traces of monkeypox detected in non-sewered wastewater with sparse sampling from a densely populated metropolitan area in Asia. *Sci Total Environ*. 2023 Feb 1;858(Pt 1):159816.
- 21) Shein AMS, Wannigama DL, Higgins PG, Hurst C, Abe S, Hongsing P, Chantaravisoot N, Saethang T, Luk-In S, Liao T, Nilgate S, Rirerm U, Kueakulpattana N, Srisakul S, Aryukarn A, Laowansiri M, Hao LY, Yonpiam M, Ragupathi NKD, Techawiwattanaboon T, Ngamwongsatit N, Amarasiri M, Ounjai P, Kupwiwat R, Phattharapornjaroen P, Badavath VN, Leelahavanichkul A, Kicic A, Chatsuwat T. High prevalence of mgrB-mediated colistin resistance among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with biofilm formation, and can be overcome by colistin-EDTA combination therapy. *Sci Rep*. 2022 Jul 28;12(1):12939.
2. 学会発表
- 1) 鈴木裕, 五十嵐純子, 佐藤美紀, 須藤真由, 石澤大輔, 大熊良和, 森谷和則, ワニガマ ダミカ リーシャン, 阿部修一. 当院の血液培養における適正な血液採取量についての後方視的検討. 第 35 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2024 年.
- 2) 太田啓貴, 鈴木博貴, 阿部修一. エリスロマイシン使用後にマクロライド感受性が回復した肺 *Mycobacterium avium* 症の 1 例. 第 99 回 日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会. 2024 年.
- 3) 蔵増優, 阿部修一, ワニガマ ダミカ リーシャン, 鈴木裕, 茜谷大輔, 森谷和則. 集中治療室入院患者への積極的鼻腔監視培養による人工呼吸器関連肺炎の予防. 第 98 回 日本感染症学会総会・学術講演会/第 72 回 日本化学療法学会学術集会 合同学会. 2024 年.
- 4) Wannigama DL, Abe S, Hurst C, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y, Higgins PG, Amarasiri M. Antibiotic resistance genes in rural public places mirror the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. 第 98 回 日本感染症学会総会・学術講演会/第 72 回 日本化学療法学会学術集会 合同学会. 2024 年.
- 5) 大熊良和, 石澤大輔, 須藤真由, 鈴木裕, 五十嵐純子, 森谷和則, ワニガマ ダミカ リーシャン, 阿部修一. ダブトマイシン投与に関わるブドウ球菌属の耐性化リスク因子の検討. MRSA フォーラム 2024. 2024 年.
- 6) 大熊良和, 石澤大輔, ワニガマ ダミカ リーシャン, 阿部修一. タゾバクタム/ピペラシリンの使用量増加が院内分離菌の薬剤感受性変化に与える影響. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 71 回 日本化学療法学会

- 東日本支部総会 合同学会. 2024 年.
- 7) 今宮若菜, 阿部修一, 蔵増優, 森谷和則, 鈴木裕, ワニガマ ダミカ リーシャン. 筋膜組織の PCR が診断に有用であった A 群溶血性レンサ球菌による急性発症の上肢軟部組織感染症の 1 例. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会 学術集会・第 71 回 日本化学療法学会 東日本支部総会 合同学会. 2024 年.
- 8) Tateno A, Wannigama DL, Abe S. Treatment outcome of tuberculosis in a rural area of Japan. The 33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC). 2024 年.
- 9) Wannigama DL, Abe S, Hurst C, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y, Tateno A, Higgins PG, Amarasiri M. Antibiotic resistance genes in rural public places mirror the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. The 33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC). 2024 年.
- 10) 茜谷 大輔, 鈴木 裕, 阿部 修一. 大腿部切断後に Mycobacterium fortuitous complex による創周囲感染をきたした一症例. 第 34 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2023 年.
- 11) 鈴木 涼介, 阿部 修一, ワニガマ・ダミカ・リーシャン. プラジカンテルにより治療した日本海裂頭条虫症の 2 例. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会／第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会. 2023 年.
- 12) 阿部 修一. シンポジウム 15 内服抗菌薬の適正使用の取り組み「地域中核病院における経口抗菌薬の適正使用」. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会／第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会. 2023 年.
- 13) Abe S, Wannigama DL, Suzuki Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Moriya K, Ishizawa D, Okuma Y. Ensitrelvir treatment: effective early reduction of SARS-CoV-2 viral load in real-world clinical settings. The 27th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2023 年.
- 14) 阿部 修一, 白鳥 俊博, 鈴木 博貴. 当院における県内在住外国人の結核の診療状況. 第 97 回 日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会. 2022 年.
- 15) Wannigama DL, 阿部 修一. Novel Aztreonam-EDTA or Ceftazidime-Avibactam-EDTA combinations for successful eradication of multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae catheter related biofilm infections. 第 36 回 日本バイオフィーム学会学術集会. 2022 年.
- 16) Wannigama DL, 阿部 修一. バイオフィームを形成する慢性緑膿菌性気道感染症における新規バイオマーカーの検討. 第 71 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2022 年.

#### H. 知的財産の出願・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) Brueggemann AB, et al. Changes in the

incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health* 2021;3:e360-e370.

- 2) Amin-Chowdhury Z, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on invasive pneumococcal disease and risk of pneumococcal coinfection with SARS-CoV-2: prospective national cohort study, England. *Clin Infect Dis* 2020;72:e65-e75.
- 3) Dirkx KKT, et al. The drop in reported invasive pneumococcal disease among adults during the first COVID-19 wave in the Netherlands explained. *Int J Infect Dis* 2021;111:196-203.
- 4) Cobo-Vázquez E, et al. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019–2022. *The Lancet Regional Health - Europe* 2023;27:100597.
- 5) Wannigama DL, et al. *Streptococcus pyogenes* surveillance through surface swab samples to track the emergence of streptococcal toxic shock syndrome in rural Japan. *J Infect Dis* 2025, *in press*.

## 肺炎球菌分離株に対するワクチン免疫血清の細菌学的免疫学的検討

研究分担者 金城 雄樹 東京慈恵会医科大学細菌学講座 主任教授

研究協力者 常 彬 国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官  
林崎 浩史 東京慈恵会医科大学細菌学講座 講師

### 研究要旨

肺炎球菌は肺炎の主な起炎菌であり、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）を引き起こす。肺炎球菌は菌体表層に存在する莢膜のポリサッカライドの違いにより、約 100 種類の血清型に分類される。現行の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンはカバーする血清型に対する有効性が高いものの、ワクチンに含まれない血清型による IPD の増加が懸念されている。本研究では、現行肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を多角的に解析する目的で、細菌学・免疫学的観点から、23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPSV23）免疫血清を介した補体の沈着活性を解析した。本研究の初年度に、免疫血清を介した補体の沈着活性の解析法を確立し、成人 IPD 由来菌株を用いて解析可能であることを確認した。2-3 年目は成人 IPD 由来菌株を用いて補体の沈着活性を解析した。PPSV23 血清型のうち、成人 IPD 症例から分離された 20 血清型の菌株を用いて解析を行った結果、一部の血清型の菌株を除いて、多くの血清型の菌株にて PPSV23 免疫血清による補体 C3 沈着の増加を認めた。今後も細菌学的・免疫学的観点から、現行肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を明らかにしたい。

### A. 研究目的

中耳炎や副鼻腔炎の主な起炎菌である肺炎球菌は、成人の市中肺炎の原因菌として最も頻度の高い細菌である。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）をおこし、特に 5 歳未満小児と 65 歳以上成人で多い。

肺炎球菌は菌体表層に存在する莢膜

のポリサッカライドの違いにより、約 100 種類の血清型に分類される。現行の肺炎球菌ワクチンはポリサッカライドベースワクチンであり、現在、23 種類の血清型のポリサッカライドを用いた 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）と 15 または 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15 または PCV20）が、それぞれ 65 歳成人と小児において定期

接種されている。これらのワクチンの有効性が示されているものの、ワクチンに含まれない血清型（非ワクチン血清型）による IPD 罹患が増加している（血清型置換）。

現行ワクチンの有効性を把握するためには、多角的な解析を行う必要があり、IPD 症例から分離された菌株を用いた細菌学および免疫学的な解析は重要と考えられる。肺炎球菌に対する感染防御において、菌に対する抗体の結合および補体の沈着によるオプソニン化を介した食細胞の貪食殺菌が重要である。そのため、肺炎球菌ワクチン免疫血清による菌への抗体の結合を介した補体沈着活性を解析することにより、ワクチンの感染防御効果を検討する指標となると考えられる。

本分担研究では、成人の侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株を用いて、PPSV23 免疫血清中の抗体を介した補体 C3 沈着活性の解析を行うこととした。

## B. 研究方法

### 1) 肺炎球菌

2013 年から 2024 年の間に成人 IPD 症例の血液、髄液または他の組織から分離された肺炎球菌のうち、PPSV23 に含まれる血清型の菌株を用いた。肺炎球菌株は血液寒天培地にて画線培養し、翌日コロニーを回収、吸光度測定の後、 $OD_{600}=0.1$ （約  $1 \times 10^8$  CFU/ml（数種の肺炎球菌株を用い、コロニーカウント法より求めたおよその CFU 濃度の平均値）として各菌株サンプル：約  $2 \times 10^7$  CFU/菌株サンプルとして用いた。

### 2) 反応緩衝液

血清反応及び補体反応時の緩衝液として 2 種類作成した。組成・使用試薬は下記の通りである。

1%ウシ血清アルブミン(BSA)/PBS(+): BSA 粉末 (WAKO 社) +10xPBS(-) (ナカライ社) +100xD-PBS(+)調製用 Ca, Mg 溶液 (ナカライ社)

0.1%ゼラチン/PBS(+): ゼラチン粉末 (ナカライ社) +10xPBS(-) (ナカライ社) +100xD-PBS(+)調製用 Ca, Mg 溶液 (ナカライ社)

### 3) 試薬

免疫血清は PPSV23 投与被験者血清 (Human Anti-Pneumococcal capsule Reference Serum (1<sup>st</sup> International Standard) 007SP; NIBSC) を用い、補体としてはウサギ血清 (Pel-Freez Biologicals 社)、検出抗体は FITC 標識ヤギ抗ウサギ C3 抗体 (MPbio 社) を用いた。

### 4) 肺炎球菌の蛍光ラベリング

肺炎球菌を Fixable Viability Dye (FVD) (Thermo 社) で染色した。染色手順は血液寒天培地より回収した肺炎球菌ペレットを 1xPBS(-) で再懸濁し、FVD 溶液を 500 倍希釈で加えた後、室温で 30 分間遮光して反応させた。反応後、緩衝液で洗浄・遠心後、補体結合アッセイに用いた。

### 5) 補体結合アッセイ

菌ペレット (約  $2 \times 10^7$  CFU) を 10%血清/緩衝液で再懸濁し、37°C、30 分間静置で

反応させた。反応後、1xPBS(-)で洗浄・遠心(15,000rpm, 4°C, 2分間)し、補体/緩衝液で再懸濁し、37°C, 30分間静置で反応させる。1xPBS(-)で洗浄・遠心(15,000rpm, 4°C, 2分間)後、1xPBS(-)で希釈したFITC標識ヤギ抗ウサギC3抗体で4°C, 20分間染色、1xPBS(-)で洗浄・遠心後、PI染色液(終濃度10 $\mu$ g/ml)/1xPBS(-)で再懸濁し、フローサイトメトリCytoFLEX(Beckman Coulter社)で解析した。フローサイトメトリ解析の結果から、各血清型の肺炎球菌株への補体C3の結合率を算出した。

#### 6) 緩衝液・補体濃度の決定

上記の補体結合アッセイのプロトコルに従い、反応時の緩衝液および補体(ウサギ血清)濃度の剪定を行った。緩衝液は1%BSA/PBS(+), 0.1%ゼラチン/PBS(+)  
の2種で補体濃度は10%, 5%, 2.5%そして0%で行った。

### C. 研究結果

最初に、安定した実験結果を得る目的で実験系を確立させるために、実験条件の検討を行った。まず、先行研究での報告をもとに、1%BSA/PBS(+)  
と0.1%ゼラチン/PBS(+)  
を用いて、PPSV23免疫ヒト血清を介する補体C3沈着を解析した。その結果、0.1%ゼラチン/PBS(+)  
を用いた場合に、肺炎球菌株への非特異的な補体沈着が低いと考えられた(図1)。

そのため、0.1%ゼラチン/PBS(+)  
をBufferとして用いて、以下の実験を行った。

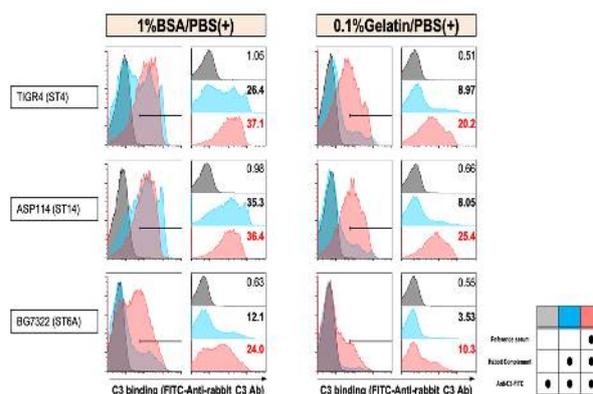


図1. Bufferの比較検討

3つの肺炎球菌株(血清型4のTIGR4株、血清型14のASP114株、血清型6AのBG7322株)を用いた。数字は補体C3沈着の割合を示す。

左: 1%BSA/PBS(+), 右: 0.1%ゼラチン/PBS(+)  
灰色: 補体結合検出抗体のみ、青色: 補体+補体結合検出抗体、赤: PPSV23免疫血清+補体+補体結合検出抗体

\*0.1%ゼラチン/PBS(+)  
を用いた場合、補体の非特異的な結合が少なく(灰色と青色の違い)、PPSV23を介した補体沈着を認める(青色と赤色の違い)。

次に、補体が含まれるウサギ血清について、最適な濃度を決定するための検討を行った。その結果、10%の濃度を用いた場合に、免疫血清による補体沈着増強効果を明確に確認することが可能であり、かつ、免疫血清非存在下での補体沈着の程度が許容範囲であることが分かった(図2)

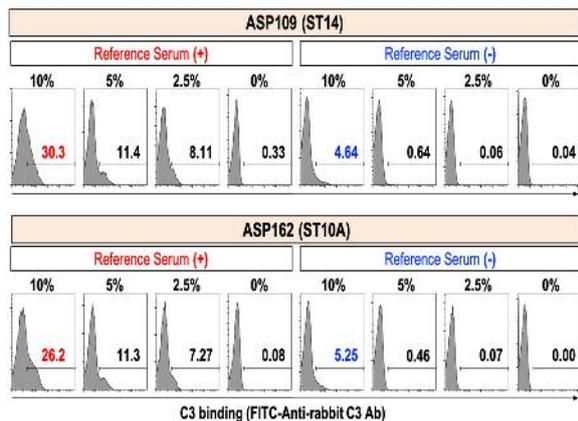


図2. 補体が含まれるウサギ血清の適正濃度の検討

2つの肺炎球菌株（血清型14のASP109株、血清型10AのASP162株）を用いた。左：PPSV23免疫血清存在下、右：PPSV23免疫血清非存在下、数字は補体C3沈着の割合を示す。

以上の解析により決定した Buffer と補体のウサギ血清の条件を用いて、PPSV23免疫ヒト血清を介する補体C3沈着を解析した。ところが、異なる日の解析において、実験結果が安定しないという問題に直面した。原因を検討したところ、用いる菌の僅かな状態の違いにより、解析結果が一定しないことが示唆された。そこで、免疫細胞の解析の際に用いている、状態が悪くなった細胞を除外することが可能な試薬（Fixable Viability Dye）を用いて検討を行ったところ、安定した結果が得られることが分かった。以上により、実験条件を確立することができた。

成人IPD症例から分離された肺炎球菌株を国立感染症研究所から入手し、本研究にて確立した、菌体への補体C3沈着活性の解析法を用いて、解析を行った。PPSV23に含まれる血清型の菌株を用いて

解析を行った。血清型1、4、6B、8の肺炎球菌株の場合、菌株数は限定的ではあるものの、PPSV23免疫血清の存在下において、菌体への補体C3の沈着率の増加を認めた（図3）。血清型3の菌株については、9株中7株において、PPSV23免疫血清による菌体への補体C3の沈着率の増加を認めた。しかし、残りの2株では、PPSV23免疫血清の非存在下でも補体C3の沈着率が高く、PPSV23免疫血清による補体沈着の増強効果を認めなかった（図3、赤枠）。また、血清型7Fの4株については、いずれの菌株も補体C3の沈着率が高く、PPSV23免疫血清による補体沈着の増強効果は認められず、むしろPPSV23免疫血清の存在下で補体沈着の減少を認めた（図3）。

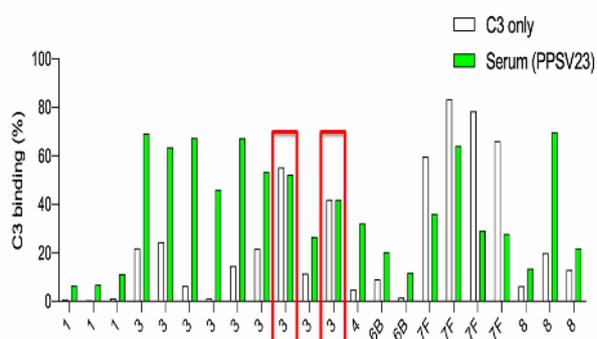


図3. PPSV23免疫血清を介する補体C3の沈着活性の解析結果-1

成人IPD症例から分離された肺炎球菌株（血清型1、3、4、6B、7F、8）に対するPPSV23免疫血清の存在（緑）または非存在下（補体C3 only、白）での補体C3沈着率を示した。

血清型9N、9V、10A、11A/E、12F、14、15Bの肺炎球菌株の場合、菌株数が限定的な血清型もあるものの、PPSV23免疫血清の存在下において、菌体への補体C3の沈

着率の増加を認めた（図4）。また、一部の菌株では、PPSV23 免疫血清の非存在下でも補体 C3 の沈着率が高かったものの、PPSV23 免疫血清による補体 C3 の沈着率の増加を認めた。

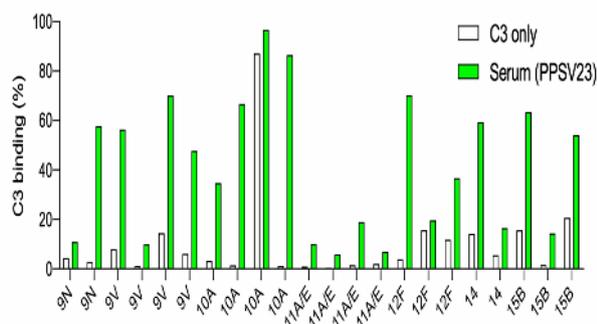


図4. PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 の沈着活性の解析結果-2

成人 IPD 症例から分離された肺炎球菌株（血清型 9N、9V、10A、11A/E、12F、14、15B）に対する PPSV23 免疫血清の存在（緑）または非存在下（補体 C3 only、白）での補体 C3 沈着率を示した。

血清型 18C、19A、20、22F、33F の肺炎球菌株については、菌株数が限定的な血清型があるものの、PPSV23 免疫血清の存在下において、菌体への補体 C3 の沈着率の増加を認めた（図5）。また、一部の菌株では、PPSV23 免疫血清の非存在下でも補体 C3 の沈着率が高かったものの、PPSV23 免疫血清による補体 C3 の沈着率の増加を認めた（図5）。

血清型 19F の菌株では4株中2株において、PPSV23 免疫血清による菌体への補体 C3 の沈着率の増加を認めた。しかし、残りの2株では、PPSV23 免疫血清による補体沈着の増強効果は認められず、むしろ

PPSV23 免疫血清の存在下で補体沈着の減少を認めた（図5、赤枠）。

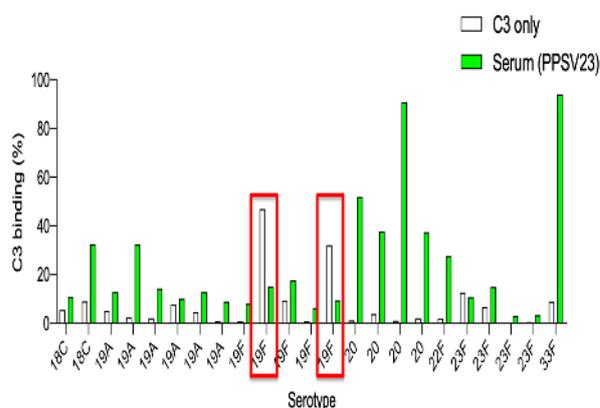


図5. PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 の沈着活性の解析結果-3

成人 IPD 症例から分離された肺炎球菌株（血清型 18C、19A、19F、20、22F、23F、33F）に対する PPSV23 免疫血清の存在（緑）または非存在下（補体 C3 only、白）での補体 C3 沈着率を示した。

また、血清型 23F の菌株については、複数の菌株で補体沈着活性の低かったため、図6に拡大像を示した。解析した血清型 23 の4株中3株において、PPSV23 免疫血清による菌体への補体 C3 の沈着率の増加を認めた。しかし、残りの1株では、PPSV23 免疫血清による補体沈着の増強効果を認められず、むしろ PPSV23 免疫血清の存在下で補体沈着の減少を認めた（図6、赤枠）。

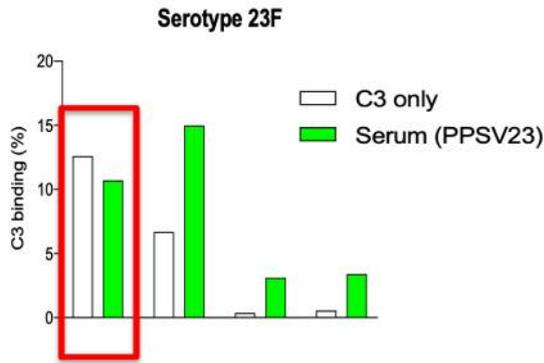


図 6. PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 の沈着活性の解析結果-4

成人 IPD 症例から分離された肺炎球菌（血清型 23F）に対する PPSV23 免疫血清の存在（緑）または非存在下（補体 C3 only、白）での補体 C3 沈着率を示した。

次に、上述の解析にて、PPSV23 免疫血清による補体沈着増強作用を認められなかった菌株について、再解析を行った。血清型 3 の肺炎球菌 2 株の再解析では、PPSV23 免疫血清の存在下において、菌体への補体 C3 の沈着率の増加を認めた（図 7）。一方で、血清型 7F の 4 株においては、いずれの菌株も PPSV23 免疫血清による補体沈着の増強効果は認められず、むしろ PPSV23 免疫血清の存在下で補体沈着の減少を認めた（図 7）。

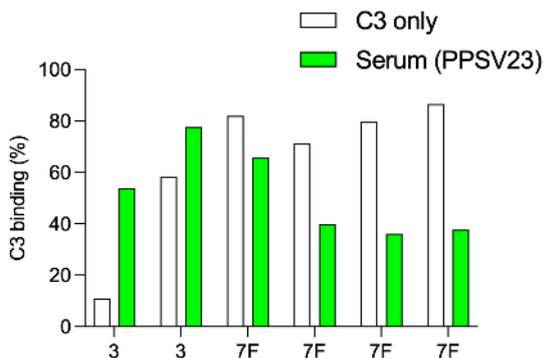


図 7. PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 の沈着活性の解析結果-1

成人 IPD 症例から分離された肺炎球菌株（血清型 3 と 7F）に対する PPSV23 免疫血清の存在（緑）または非存在下（補体 C3 only、白）での補体 C3 沈着率を示した。

PPSV23 免疫血清非存在下における補体 C3 の沈着率が高いことが要因ではないかと考えられた。

血清型 19F の肺炎球菌株については、1 株は PPSV23 免疫血清の存在下において、菌体への補体 C3 の沈着率の増加を認めたものの、もう 1 株は保体の沈着率の増加を認めなかった（図 8）。また、血清型 23F の菌株では、2 株ともに PPSV23 免疫血清による補体 C3 の沈着率の増加を認めた（図 8）。

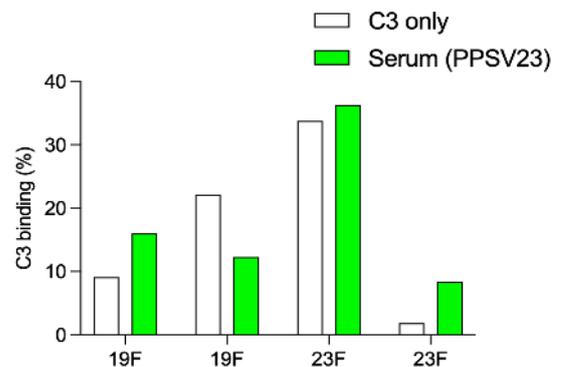


図 8. PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 の沈着活性の解析結果-2

成人 IPD 症例から分離された肺炎球菌株（血清型 19F と 23 F）に対する PPSV23 免疫血清の存在（緑）または非存在下（補体 C3 only、白）での補体 C3 沈着率を示した。

また、血清型 4、6B、19F、22F、23F、33F の肺炎球菌株については、一部の株については再解析を行うと共に、新たに株を追加して、PPSV23 免疫血清による菌体への補体 C3 の沈着の影響を解析した。血清型 4、6B、19F については、PPSV23 免疫血清の存在下において、菌体への補体 C3 の沈着率の増加を認める株と認めない株が混在していた (図 9)。一方で、血清型 22F、23F、33F の菌株では、PPSV23 免疫血清による補体 C3 の沈着率の増加を認めた (図 9)。

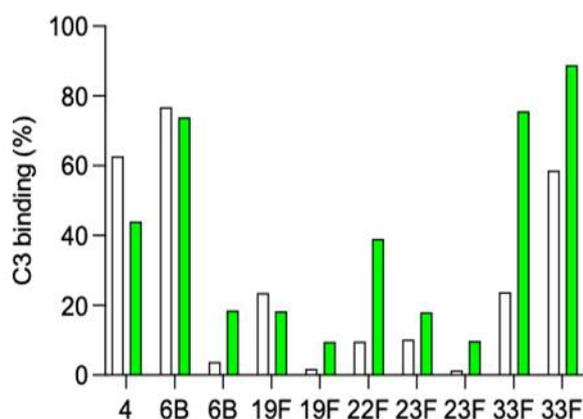


図 9. PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 の沈着活性の解析結果-3

成人 IPD 症例から分離された肺炎球菌株 (血清型 4、6B、19F、22F、23F、33F) に対する PPSV23 免疫血清の存在 (緑) または非存在下 (補体 C3 only、白) での補体 C3 沈着率を示した。

#### D. 考察

現行の莢膜ポリサッカライドベースの肺炎球菌ワクチンは含有するポリサッカライドの血清型に対する感染防御効果が高い。しかし、肺炎球菌は約 100 種類の血清型が存在し、現行ワクチンに含まれ

ない血清型の増加により幅広い感染防御効果をもたらすことができないことが懸念されている。肺炎球菌のポリサッカライドベースワクチンは、基本的に血清型に依存した感染防御効果をもたらす、すなわち、交差反応性が期待できないためである。本研究では、現行肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を多角的に解析する目的で、細菌学・免疫学的観点から、PPSV23 免疫血清を介した補体の沈着活性を解析した。

成人 IPD 由来の PPSV23 血清型の菌株に対する、PPSV23 免疫血清を介する補体沈着活性を解析した。今年度は昨年度、補体沈着活性の増強作用を認めなかった菌株についての再評価を行った。その結果、血清型 3 や 23F などの菌株では、PPSV23 免疫血清を介する補体 C3 沈着の増強効果を認めた。

一方で、血清型 7F の菌株やその他、ごく一部の菌株では、PPSV23 免疫血清を介する補体沈着の増強作用が認められず、PPSV23 免疫血清存在下で、むしろ補体沈着活性が低下した。PPSV23 免疫血清非存在下においても、菌株への補体沈着が高いことが、そのような結果をもたらしたと考えられる。

#### E. 結論

本研究では、現行の莢膜ポリサッカライドベースの肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を多角的に解析する目的で、細菌学・免疫学的観点から、PPSV23 免疫血清を介した補体の沈着活性を解析した。本研究にて確立した解析方法および成人 IPD 由来菌株を用いて解析を行った。まだ菌株数が少ない血清型があるものの、

PPSV23 血清型のうち、成人 IPD 症例から分離された 20 血清型の菌株を用いて解析を行い、血清型 7F および一部の菌株を除いて、多くの血清型の菌株にて、PPSV23 免疫血清による補体 C3 沈着の増加を認めた。今後も細菌学的・免疫学的解析により肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を明らかにすることで、今後のワクチン政策において、有用な知見を得られるように解析を続けたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*, 40(24): 3338-3344, 2022.

2. 林崎浩史, 金城雄樹. iNKT 細胞による感染防御. *臨床免疫・アレルギー科*. 80 (3):305-310. 2023 年 9 月

3. Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano

K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024; 121 (9):e2313964121.

4. Hayashizaki K, Kamii Y, Kinjo Y. Glycolipid antigen recognition by invariant natural killer T cells and its role in homeostasis and antimicrobial responses. *Front Immunol* 2024; 15: 1402412.

5. Abe M, Kinjo Y, Koshikawa T, Miyazaki Y. Basic Research on *Candida* Species. *Med Mycol J* 2024; 65(3): 67-74.

### 2. 著書

1. 金城 雄樹. グラム陽性偏性嫌気性球菌. *アクチノミセス属 (放線菌属)*. 敗血症の病態. *標準微生物学 第15版* (錫谷 達夫・松本 哲哉 編集) 137-138, 250-253, 586-588. 東京, 医学書院, 2024 年 2 月

### 3. 学会発表

1. 金城 雄樹、中山 大輝、古泉 ゆか、黒田 英介、常 彬、林崎 浩史、竹河 志郎、明田 幸宏、大石 和徳. 2 価 PspA 融合タンパク質ワクチンによる肺炎球菌感染防御効果の解析. 第 96 回日本細菌学会総会. 2023 年 3 月. 姫路.

2. 林崎浩史, 上井康寛, 菅野俊生, 遠藤裕介, 川上和義, 金城雄樹. 濾胞性ヘルパーNKT 細胞の分化誘導機構の解明.

第34回日本生体防御学会学術総会. 2023年9月, 京都.

3. 金城雄樹. (教育講演) バイオフィルム感染症研究の現状と今後の展開. 第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第70回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 2023年10月, 東京.

4. Koji Hayashizaki, Yasuhiro Kamii, Toshio Kanno, Masato Kubo, Toshiaki Ohteki, Kazuyoshi Kawakami, Yusuke Endo, Yuki Kinjo. The metabolic adaptation is necessary for iNKT cells to differentiate into the follicular subset, which is regulated by Gr-1<sup>+</sup> cells. 第52回日本免疫学会学術集会. 2024年1月, 千葉.

5. 金城雄樹. (シンポジウム) 肺炎球菌タンパク質・糖脂質ワクチンによる抗体産生誘導機構. 第97回日本細菌学会総会. 2024年8月, 札幌.

6. 金城雄樹. (教育講演) 抗体産生の増強をもたらす免疫機構の解析～新規肺炎球菌ワクチンの開発を目指して～. 第1回免疫衛生学研究会独自集会. 2024年12月, 東京.

7. 林崎浩史, 高塚翔吾, 菅野敏生, 杉本真也, 明田幸宏, 大石和徳, 遠藤裕介, 金城雄樹. (口頭) 糖脂質アジュバントを用いた新規肺炎球菌ワクチンの作用機序の解明. 2024年日本細菌学会関東支部インターラボセミナー. 2024年12月, 東京.

## 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

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）  
分担研究報告書

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  
分担研究課題：「侵襲性髄膜炎菌感染症の強化サーベイランス」

研究分担者	氏名	福住宗久	所属	国立感染症研究所実地疫学研究センター
研究協力者	氏名	神谷 元	所属	三重大学 公衆衛生・産業医学・実地疫学分野
	氏名	砂川富正	所属	国立感染症研究所実地疫学研究センター
	氏名	高橋英之	所属	国立感染症研究所細菌第一部
	氏名	大竹正悟	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	梶月由香	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	宇野智行	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	塩本高之	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	永田瑞絵	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	佐々木優	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	小川順子	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	酒井香穂	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	田才愛子	所属	実地疫学専門家養成コース (FETP)
	氏名	地主勝	所属	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において五類疾患である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が実施される。その際には、届出時に求められる項目以上に患者情報などが収集される必要があり、国内の侵襲性髄膜炎菌感染症対策の構築にも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4価の髄膜炎菌ワクチンが接種可能となり、国内における正確な疾病負荷や血清群の割合、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。また、IMDはマシギザリングそのものがハイリスクとなることから、国際的なイベントが開催される予定である国内のIMD対策にも本研究結果は貢献できる。本研究は国内のIMD患者の情報収集、検体確保の両面で強化し、国内のIMDのハイリスク因子を明確化することを目的としている。

#### 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。

感染症発生動向調査への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。しかし、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、感染症発生動向調査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、リスク因子等を特定し、2015年より販売開始となった髄膜炎菌ワクチン接種の対象となる者を決定することにある。

#### B. 研究方法

全国から感染症発生動向調査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（図1）。

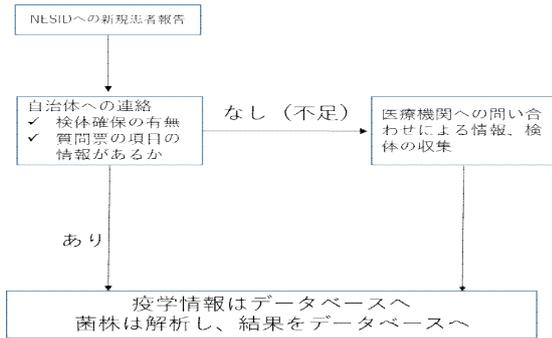


図1. 本研究の全体像

感染症発生動向調査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かを確認する。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、検体確保ならびに患者への積極的疫学調査により収集した情報のうち、感染症発生動向調査に報告した項目以外の情報を、質問票（添付）にて収集する。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。

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。症例数が少ないため、調査対象は全国、全年齢とした。

また、本調査の結果をもとに、すでに発出されている「侵襲性髄膜炎菌感染症対応ガイドライン（初版）」の改訂を行う。

（倫理面への配慮）

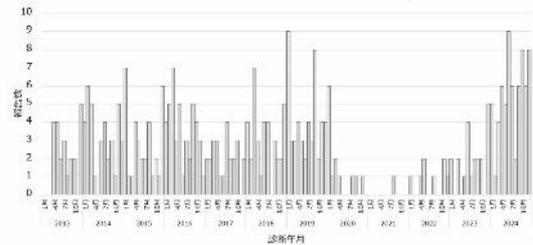
感染症発生動向調査で報告を求められていない情報も収集することから国立感染症研究所倫理委員会に本研究に関して倫理申請を行い承認された（国立感染症研究所倫理審査第992号）

C. 研究結果

感染症発生動向調査に基づく国内の侵襲性髄膜炎菌感染症（Invasive Meningococcal Disease: IMD）の報告数（図1）は、報告の対象となった2013年から2019年までは年間20～40例程度であったが、2020年の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行開始後に減少した。しかし、2023年の報告数は21例とCOVID-19流行開始前の水準に戻り、2024年の報告数は過去最多の66例となった。

図1 侵襲性髄膜炎菌感染症の報告数の月別推移

（2013年4月1日～2024年12月31日追記分、2025年1月20日時点、n=357）



2022年1月～2024年12月の3年間に感染症発生動向調査への届出があったIMDは95例で、これらすべての症例が調査対象であり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74例（回収率78%）であった。

回答のあった症例のうち、男性:47例 64% >女性:27例 36%、年齢の中央値は53歳（範囲：0-88歳）、年齢分布は成人（特に40歳以上）に多く小児や10代の割合は少なく、発症30日以内の死亡例は4例であった。菌株の血清群が検査され、情報を得られた株数は66例であり、Y群が最も多く37例（56%）次いでB群23例（35%）とであった。基礎疾患をもつ症例は37例（50%）であった。

表1. 調査票が回収できた症例の基本属性  
(2022年1月～2024年12月、2025年1月20日時点、n=74)

70例(95%)に入院歴(入院なしの内訳は、死亡2例と不明2例)があり、26例(35%)がICUに入室した。入院期間の中央値は13日(範囲:0-90日)で後遺症を7例(9%)に認めた。最も多い病型は菌血症で半分を占め、髄膜炎との併発と併せて全体の70%であった。髄膜炎のみは26%であった。

共同生活ありの回答のうち寮・社会福祉施設は5%だった。発症前1か月以内のマスギャザリングへの参加歴は12%で認められた。海外渡航歴の例は少なく(4%)、MSM(Men who have Sex with Men)は認めていない。MCV4接種者は4%にとどまった。濃厚接触者に対して予防内服実施との回答を得られたのは47例(64%)であった。

これらの結果や最近の耐性菌の出現傾向、ワクチンの変更などを考慮し、ガイドラインの改訂を実施した。

#### D. 考察

IMDの報告数はCOVID-19流行開始後に減少したが2023年にはCOVID-19流行開始前の水準に戻り2024年報告数は過去最多となった。2024年は世界的にIMDの報告が増えており、COVID-19流行開始に伴う減少とその後の増加も含め日本でも同様の傾向を認めた。

本研究では2022年1月～2024年12月の3年間のIMD強化サーベイランスの結果をまとめた。感染症発生動向調査に報告された症例のうち約8割で詳細な情報が収集された。

海外からの報告と比較し、国内のIMDの疫学は小児や10代の症例割合が低く、一方高齢者の占める割合は高いという特徴はこれまでの本邦の報告と同様であった。一方、血清型についてはY群の割合が最も高いが、現在国内で使用できるワクチンでは予防できないB群が3割5分程度存在し、その割合はこれまでの報告より高かった(1)。

諸外国のIMDの報告に比べて、IMDのハイリスクである複数人数との生活形態をとっている割合が多いという点では共通していたが、学生寮などの集団での生活形態であった人は少なく、家族との同居が多かった。一方、無脾症、補体欠損症、HIV感染症などの基礎疾患を持つ患者や、マスギャザリングへの参加、MSMといった海外からの報告で多く認められるIMDのハイリスク因子を有している患者は少なかった。

しかし、2025年4月に日本国際博覧会(大阪・関西万博)を控え今後海外から国内への人の流入が増加することが予想される。万博に向けての感染症リスク評価(2)においてもIMDは大会に関連した集団発生、大規模事例かつ重症度の高い症例の発生が懸念されることから注意すべき感染症として挙げられている。日本において4価(A, C, Y, W)の

髄膜炎菌ワクチンは承認されているものの、血清群Bをカバーするワクチンは承認されていない。現状、血清群B群はY群に続いて2番目に割合が高く、以前よりその割合は増加している。血清群B群による事例が発生した際の迅速な公衆衛生対応の一環として血清群Bを含むワクチンが使用可能となるよう国内での承認が待たれる。

なお、本調査の制限としては、感染症発生動向調査に届け出られたIMD全例に調査票の依頼を実施しているが、回収率は100%ではない、転帰等は最終的に報告いただくよう依頼しているが、いくつかの症例は届出時点での情報のみを集計している、予防接種歴やMSMかどうかなど「不明」の回答があることが挙げられ、結果の解釈に注意が必要である。

#### E. 結論

以上の結果や制限、世界のIMDの状況を現在発出されている侵襲性髄膜炎菌感染症対応ガイドラインに反映させて第二版を作成した。2025年4月に開幕する大阪・関西万国博覧会に向けて本ガイドラインが公衆衛生対応に生かされ、IMD患者が発生した際の正しい対応が実施されることを望む。

#### 【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。

#### 参考文献

1. Fukusumi M, Kamiya H, et al. National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. *Vaccine* 34:4068-71, 2016.
2. 2025年日本国際博覧会(大阪・関西万博)に向けての感染症リスク評価(<https://id-info.jihs.go.jp/relevant/ma-ssgathering/020/12450-expo2025ra.html>)

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Miho Kobayashi, Hajime Kamiya, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease, Japan, 2013 to 2023 *Eurosurveillance* Volume 29, Issue 46, 14/Nov/2024

##### 2. 学会発表

神谷元, 第98回日本感染症学会、第72回日本化学療法学会 シンポジウム15. 『髄膜炎菌感染症の現状と対策』「国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学」2024年6月神戸  
神谷元, 第28回日本渡航医学会学術集会 ランチョンセミナー「髄膜炎菌感染症の疫

学と渡航時の注意点」2024年7月米子

福住宗久, 第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会 シンポジウム4 ワクチンで防げる病気「国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学」

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

侵襲性髄膜炎菌感染症発生時 対応ガイドライン〔第二版〕<https://id-info.jihs.go.jp/other/060/index.html>



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)  
総合研究報告書

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

研究代表者：明田幸宏(国立感染症研究所細菌第一部)

研究分担者：土橋西紀(国立感染症研究所実地疫学研究センター)

池辺忠義(国立感染症研究所細菌第一部)

研究協力者：光嶋紳吾(国立感染症研究所実地疫学研究センター)

門脇知花(国立感染症研究所実地疫学研究センター)

研究要旨 劇症型溶血性レンサ球菌感染症(*Streptococcal toxic shock syndrome, STSS*)について、*STSS*は感染症法の5類感染症全数報告対象疾患であり、致命率も高く、社会的に注目されている。新型コロナウイルス感染症流行後は、その発生動向が注目されている。また、これまでの疫学研究では、*STSS*の疫学、特に菌種別の疫学的特徴について調べられたものは少ない。本研究班では、感染症発生動向調査事業では収集できない*STSS*患者の疫学的情報を国内10道県の協力のもと収集した。2016年9月14日以降に診断され、2025年1月31日までに694例の調査票(第1~3版)を収集した。このうち、感染症発生動向調査の届出基準を満たす症例599例、菌種別の内訳は、*S. pyogenes* 223例、*S. agalactiae* 106例、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*SDSE*) 266例、その他の菌種4例であった。また、そのうち転帰が判明している症例492例を対象に死亡に関するリスク要因の検討を行った。なお、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*SDSE*の致命率はそれぞれ50%、52%、59%であった。

報告数について、*S. pyogenes*は、新型コロナウイルス感染症流行開始後である2020年以降減少していたが、2023年10月以降増加した。また、*S. pyogenes*は他菌種に比べ、症状として咽頭炎・扁桃炎が多く、推定侵入門戸は口腔/咽頭/上気道が多かった。これらのことより、感染経路として飛沫感染が重要であると考えられた。一方、*S. agalactiae*の報告数は、ほぼ横ばい、*SDSE*の報告数は、やや増加傾向が疑われた。推定侵入門戸として、*S. agalactiae*は、下半身の皮膚以外にも生殖器・泌尿器系、消化器系が比較的多くみられる傾向、*SDSE*は、下半身の皮膚からが多くみられる傾向があった。

死亡に関連したリスク因子としては、高齢、施設長期入所、要支援・介護、侵入門戸不明が挙げられた。一方、死亡を減らす(軽快退院)因子として、侵入門戸を推定できること、軟部組織炎(蜂窩織炎)やリンパ浮腫を有することが挙げられた。

長期にわたる本研究により、菌種による疫学的特徴、臨床像の違いが明らかになりつつあると考える。今後も引き続き、症例を収集し、研究を進める必要があると考える。

#### A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(*Streptococcal toxic shock syndrome, 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。

さらに、2023年秋以降、感染症発生動向調査にて、A群溶血性レンサ球菌(*GAS*)による*STSS*症例および*GAS*咽頭炎症例が急増した。また、2023年夏以降に、2010年代に英国で流行した病原性および伝播性が高いとされる*S. pyogenes* M1UK lineage (UK系統株)の集積が、日本国内でも確認された。これらの疫学的な変化をうけ、2024年は*STSS*への注目がさらに高まった年となった。しかし、現在のところ、*STSS*の疫学研究は国内外を含めて少数であり、さらに菌種別の疫学的特徴について調べられたものは少ない。

本研究では感染症発生動向調査事業では収集できない*STSS*患者の疫学情報を収集し、これを以下の観点で解析を進めた。

原因菌の侵入門戸及び*STSS*発症者の属性、背景要因、基礎疾患、臨床症状等を菌種(*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*SDSE*)ごとに明らかにすることを目的としている。

#### B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究である。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で承認を得た2016年9月14日以降に診断されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、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質問紙票と原因菌株が収集できた症例を登録した。

質問紙票を用いて、小児との同居歴、咽頭炎、水痘、インフルエンザの既往、妊娠・出産歴、外傷・手術歴、基礎疾患等、過去の文献等から溶連菌の感染経路やリスク因子と考えられている項目に関する質問や、臨床像に関する項目を収集した。

令和6年度は、2024年12月～2025年1月に、これまで転帰不明等で登録されていた症例の転帰を追跡した。

上記の方法により収集した症例と感染症発生动向調査に届出されたSTSS症例との突合を行い、感染症発生动向調査の届出に必要な要件<sup>1)</sup>を満たす症例を解析対象とした。但し、再発が疑われるものについては初回のみを解析対象とした。

また報告数は、初診日（不明な者については発症日）を用いて集計した。

## C. 研究結果

### ○ STSS症例の疫学 (n=599)

\*菌種別では*S. constellatus* 2例、不明2例を除いて解析を行った

#### ① 属性、基礎疾患、症状 (n=599)

10道県から報告された症例は694例であり、うち届出要件を満たすものは599例であった(*S. pyogenes* 223例、*S. agalactiae* 106例、SDSE 266例、*S. constellatus* 2例、不明2例)であった。

年齢中央値は*S. pyogenes*の年齢中央値は65歳（範囲22-98歳）、*S. agalactiae*の年齢中央値は79歳（範囲40-95歳）、SDSEの年齢中央値は81歳（範囲25-99歳）で、*S. pyogenes*の年齢が最も低かった。各菌種において、男女の報告数はほぼ同数であり、性差は認められなかった。入院前のADLが自立している症例は、*S. pyogenes* 182/208例（88%）、*S. agalactiae* 62/103例（60%）、SDSE 132/251例（53%）であった。

基礎疾患を有していない症例は、*S. pyogenes* 52/215例（24%）、*S. agalactiae* 3/105例（3%）、SDSE 10/258例（4%）であった。

基礎疾患の内訳は、総計では、糖尿病 134/599例(22%)、慢性心不全112/599例(19%)、高血圧症92/599例(15%)、慢性腎臓病89/599例(15%)、リンパ浮腫含む四肢浮腫61/599例(10%)の順で多かった。菌種毎では、*S. pyogenes*では、糖尿病 39/223例（17%）、高血圧症38/223例(17%)、*S. agalactiae*では、糖尿病 43/106例（41%）、慢性腎臓病18/106例（17%）、慢性心不全17/106例（16%）、脳血管障害15/106(14%)、SDSEでは慢性心不全 75/266例（28%）、糖尿病52/266（20%）、慢性腎臓病51/266（19%）、リンパ浮腫含む四肢浮腫44/266例(17%)、高血圧症41/266例(15%)の順で多かった。

また、*S. pyogenes*にて、妊娠中に発症した症例を3例認めた。

届出に必要な臨床症状は、総計では、ショック599/599例(100%)、腎不全454/599例（76%）、DIC370/599例(62%)、軟部組織炎328/599例(55%)、肝不全178/599例(30%)、中枢神経症状145/599例(24%)、ARDS107/599例(18%)、全身性紅斑性発疹40/599例(7%)であった。

軟部組織炎の中では、蜂窩織炎175/599例(29%)、壊死性筋膜炎117/599例(20%)、その他の症状として、感染臓器不明の菌血症102/599例(17%)、肺炎および肺化膿症74/599例(12%)、化膿性関節炎28/599例(5%)、尿路感染症22/599例(4%)、咽頭炎・扁桃炎17/599例(3%)等を認めた。

菌種毎では、軟部組織炎が、*S. agalactiae* 34/106例(32%)では、他の菌種に比べて少なかった (*S. pyogenes* 64%、SDSE 56%)。また、蜂窩織炎 (*S. agalactiae* 15%、*S. pyogenes* 26%、SDSE 38%)、壊死性筋膜炎 (*S. agalactiae* 5%、*S. pyogenes* 32%、SDSE 14%) で同様に*S. agalactiae*は少ない傾向であった。咽頭炎・扁桃炎は、*S. pyogenes*15/223例(7%)であり、他の菌種に比べ多かった (*S. agalactiae* 0%、SDSE 0.4%)。

#### ② 報告数の経時的変化 (n=599)

2016年～2024年の報告数について、2016年以降、年々増加傾向(2016年9例、2017年44例、2018年49例、2019年77例)であったが、2020年64例、2021年60例、2022年49例と報告数は減少した。その後、2023年90例、2024年151例と増加した。

特に*S. pyogenes*は、2020年15例、2021年10例、2022年10例と報告数が減少していたが、2023年34例、2024年78例と増加した。

一方、*S. agalactiae*は、2020年15例、2021年14例、2022年11例、2023年17例、2024年22例であり報告数はほぼ横ばい、SDSEは、2020年34例、2021年36例、2022年28例、2023年37例、2024年49例であり、2022年に少し減少したが、近年再度増加傾向を認めた。

ただし、遅れ報告があるため、2024年の解釈には注意が必要である。

#### ③ 侵入門戸 (n=599)

侵入門戸が推定されていた症例は306例（51%）、侵入門戸不明症例は293例（49%）であった。菌種別の侵入門戸不明症例は、*S. pyogenes* 101/223例(45%)、*S. agalactiae* 56/106例(53%)、SDSE 134/266

例(50%)であった。

侵入門戸が推定されていた症例では、すべての菌種において、皮膚を侵入門戸とする症例が最も多く、特にSDSEでその傾向を認めた (SDSE 117/266例(44%)、*S. pyogenes* 79/223例(35%)、*S. agalactiae* 39/223例(28%) )。

*S. pyogenes*では皮膚の次に、口腔/咽頭/上気道が多いこと (34/223例, 15%) が特徴的であった。また、皮膚では上半身 (上肢/胸部) (22/223例, 10%) が他の菌種 (*S. agalactiae* 2%、SDSE 2%) より多い傾向であった。一方、SDSEは下半身(下肢/臀部) (96/266例, 36%)が多い傾向を認めた (*S. pyogenes* 21%、*S. agalactiae* 23%) )。

また、*S. agalactiae*では、下半身の皮膚以外にも、生殖器・泌尿器系(11/106例,10%)や消化器系(4/106例,5%)が、他の菌種より多い傾向を認めた (*S. pyogenes* 4%、SDSE 2%、1%) )。

侵入門戸不明症例のうち感染臓器不明の菌血症を呈した症例は*S. agalactiae* (21/56例, 38%)で多い傾向を認めた (*S. pyogenes* 15%、SDSE 28%) )。

## ○転帰を把握できた492例の疫学

\*菌種別では*S. constellatus* 2例を除いて解析を行った

転帰が把握できた症例は492例であり、内訳は軽快223例(45.3%)、死亡269例(54.7%)と半数以上が死亡していた。

致命率は、40歳未満 7/21(33%)、40代 12/21(57%)、50代 20/46(43%)、60代 47/92(51%)、70代 53/117(45%)、80代 85/132(64%)、90代以上 45/63(71%)あった。死亡例の数は60代以上で多く、致命率は特に80代以上で高かった。

菌種別では*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEの致命率はそれぞれ、50%、52%、59%であった。*S. pyogenes*は40歳未満にも死亡例が認められた。

### ① 属性と転帰の検討

属性と転帰との関連について検討を行った。性別、年齢(65歳未満、65歳以上80歳未満、80歳以上)、BMI(18.5未満、18.5以上25未満、25以上)、施設長期入所、介護度(要介護・要支援、自立)、基礎疾患の有無、発症前の外傷におけるOR (95%CI)を算出した。年齢65歳未満をリファレンスにしたところ年齢80歳以上で2.29(1.45-3.63)、施設長期入所1.98(1.22-3.23)、要介護・要支援1.61(1.09-2.38)に関連を認めた。

菌種別では、*S. pyogenes*にて年齢80歳以上で2.43(1.02-5.76)、SDSEにて、年齢80歳以上で2.92(1.24-6.85)、施設長期入所1.99(1.06-3.75)、要介護・要支援1.75(1.01-3.04)に関連を認めた。

### ②基礎疾患と転帰の検討

基礎疾患と転帰との関連について検討を行った。悪性腫瘍(治療中/経過観察中)、慢性心不全、慢性呼吸器疾患、慢性肝疾患、慢性腎臓病、糖尿病、リンパ浮腫を含む四肢浮腫等において、ORと95%CIを算出した。死亡のリスク要因として関連が認められるものはなかった。しかし、リンパ浮腫を含む四肢浮腫は、0.36(0.18-0.72)であり、死亡を減少させた。菌種別では、SDSEにおいて、四肢浮腫0.36(0.18-0.72)であった。

### ③症状と転帰の検討

届出に必要な臨床症状と転帰との関連について検討を行った。

全体では、腎不全、中枢神経症状、肝不全、急性呼吸窮迫症候群と死亡において関連を認めた。それぞれのOR(95%CI)は、2.29(1.51-3.48)、2.24(1.45-3.48)、1.78(1.20-2.65)、1.64(1.02-2.63)であった。また、軟部組織炎と死亡においては0.51(0.36-0.74)であり、軟部組織炎、特に蜂窩織炎0.54(0.37-0.81)を有する場合は統計学的有意に死亡を減らしていた。

菌種別では、*S. pyogenes*は、腎不全と死亡において関連を認め、OR (95%CI) は、2.98(1.39-6.36)であった。*S. agalactiae*は、中枢神経症状と死亡において関連を認め、OR (95%CI) は、3.93(1.57-9.81)であった。SDSEは急性呼吸窮迫症候群、肝不全、腎不全と死亡において関連を認め、それぞれのOR(95%CI)は、2.64(1.19-5.87)、2.58(1.39-4.79)、2.33(1.27-4.25)であった。

また、*S. agalactiae*、SDSEともに、軟部組織炎を有する場合、死亡を減らすことが示唆された。それぞれのOR(95%CI)は、0.13(0.04-0.39)、0.37(0.21-0.64)であった。

### ④侵入門戸不明と転帰の検討

侵入門戸不明と転帰との関連について検討を行った。

全体では、侵入門戸不明症例と死亡において関連を認めた。OR(95%CI)は、1.49(1.04-2.13)であった。

菌種別では、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEで、それぞれ1.32(0.73-2.41)、1.04(0.45-2.39)、1.89(1.10-3.23)であった。

## D. 考察

本研究ではSTSSを引き起こす3菌種 (*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE) 別の特徴を明らかにすることを目的として、属性、基礎疾患、症状、報告数の経時的変化、侵入門戸についての記述疫学を行っ

た。

また、転帰の判明している症例を解析対象とし、属性、基礎疾患、症状、侵入門戸と転帰との関連について検討を行った。

症例は599例、かつ転帰が判明している症例は492例(2016年9月-2025年1月)であった。全体の致死率は54.7%であり、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEでは、それぞれ50%、52%、59%であった。

報告数は、特に*S. pyogenes*は、新型コロナウイルス感染症流行開始後である2020年以降の減少傾向であったが、2023年10月以降増加した。また、*S. pyogenes*は他菌種に比べ、症状として咽頭炎・扁桃炎が多く、推定侵入門戸は口腔/咽頭/上気道が多かった。これらのことより、感染経路として飛沫感染が重要であると考えられた。一方、推定侵入門戸として、*S. agalactiae*は、下半身の皮膚の他、生殖器・泌尿器系、消化器系が比較的多くみられる傾向、SDSEは、下半身の皮膚からが多くみられる傾向があった。これらのことは、3菌種の特徴が異なるとともに感染経路もまたそれぞれであることを示唆しているのかもしれない。

また、予後のリスク要因として、高齢や長期施設入所、要介護・要支援、侵入門戸不明が挙げられた。一方、症状として軟部組織炎（特に蜂窩織炎）を有する場合、死亡が減少する傾向を認めた。また、基礎疾患では、リンパ浮腫を含む四肢浮腫のある者で死亡が減少する傾向を認めた。これらのことより、侵入門戸を推定できる症例や軟部組織炎や四肢浮腫を有する症例ではより診断や治療につながりやすいことが死亡と関係している可能性があるのかもしれない。

## E. 結論

2016年～2015年1月にて、報告された症例数は599症例となった。2023年10月以降、*S. pyogenes*の報告数が急増した。

転帰が判明している症例の致死率は54.7%であり、高齢になるほど高い致死率を呈した。死亡に関連したリスク要因としては、高齢、施設長期入所、要支援・介護、侵入門戸不明が挙げられた。一方、死亡を減らす要因として、侵入門戸を推定できること、軟部組織炎（蜂窩織炎）やリンパ浮腫を有することが挙げられた。

長期にわたる本研究により、菌種による疫学的特徴、臨床像の違いが明らかになりつつあると考える。今後も引き続き、症例を収集し、検討を進める必要があると考える。

## 謝辞

本研究の研究分担者、研究へご協力いただきました医療機関の医療従事者・地方自治体職員の皆様方に心より感謝申し上げます。

## 参照

1) 感染症法に基づく医師の届出のお願い：劇症型溶血性レンサ球菌感染症、  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-06.html>

## F. 研究発表

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

- ・衛生微生物技術協議会第44回研究会 トピックスⅢ溶連菌（令和6年7月11日）
- ・第73回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第71回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会「緊急企画」（令和6年10月19日）
- ・令和6年度地域保健総合推進事業における地域レファレンスセンター連絡会議 講演「劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学」（令和6年11月15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

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）  
分担研究報告書

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究  
侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報解析

研究分担者 新橋 玲子 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官  
有馬 雄三 国立感染症研究所感染症疫学センター 室長  
研究協力者 笠松 亜由 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官

研究要旨

2013年4月から2024年12月に研究班に登録された、IPD症例の記述と解析を行った。登録数は2020～22年のCOVID-19パンデミック期間に減少し、感染症発生動向調査および厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）においても同様の推移を示したことからIPD罹患の減少を反映していると考えられた。2023年以降の登録数は増加傾向にあり、2023年は222例、2024年は269例であった。

2023～24年登録例の原因血清型は、血清型3(71例)、19A(44例)、35B(43例)、15A(42例)、23A(41例)の順に多く、血清型3は、2013～2024年の期間を通じて高い割合で推移した。35B、15A、23Aの検出割合は、本研究班開始当初の2013～16年と比較して増加した。小児に対して新しい定期接種ワクチンが導入されており、血清型分布に引き続き注視していく必要がある。

15歳以上のIPD患者は、男性が女性よりやや多く、65歳以上の高齢者が約7割と大半を占めた。基礎疾患に免疫不全を有する者の割合は2～3割であり、病型別では肺炎が最も多く約6割を占めた。これらの特徴は、PPSV23、PCV13、PCV20、PCV21のそれぞれに含まれる血清型による患者においても同様の結果であった。

A. 研究目的

小児において肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）が導入されて以降、成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の原因血清型において、PCV含有血清型が減少した。小児の定期接種に用いられるPCVとして、2024年4月に沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15）が、2024年10月に沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20）が追加されており、成人IPDの疫学は今後も変化していくことが想定される。

また、成人を対象とした定期接種ワクチンとして、これまで23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）が使用されてきたが、今後、PCV15、20を導入するかどうかについて議論が行われている。

定期接種ワクチンの選択や任意接種の対象者を議論する上で、IPD患者の発生動向や特性、原因血清型を継続して評価していくことが重要である。本研究では、研究班に登録されたIPD症例の疫学情報について、記述と解析を行うことを目的とした。

また、2020年に新型コロナウイルス感染

症（COVID-19）の流行がはじまって以降、インフルエンザ等の、主に飛沫感染によって伝播する疾患の報告が減少した。肺炎球菌感染症も、唾液等を通じてヒトからヒトへ感染する疾患であり、本研究班において2020年に10道県におけるIPD報告が減少したことが確認されている。そこで、研究班におけるIPD報告の減少が、IPD罹患数の減少を反映しているのかどうかについての評価も行った。

B. 研究方法

本研究班に登録されたIPD症例の情報を活用し、以下の項目について集計した。

- ①登録数
- ②全血清型に占める各ワクチン含有血清型の推移
- ③全症例および髄膜炎症例における検出割合の高い原因血清型の推移
- ④2023～24年の登録例における原因血清型のうち、全血清型に占める割合が高い血清型検出割合の年次推移
- ⑤PPSV23、PCV（13価、20価、21価）

含有血清型による IPD 症例の特徴

COVID-19 パンデミック以降の IPD 発生動向を評価するため、以下の集計を行った。

⑥2014 年第 1 週から 2021 年第 35 週に感染症発生動向調査に報告された IPD 症例数を疫学週ごとに集計した。また、同期間に厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) に登録された血液検体からの肺炎球菌検出例も同様に集計した。

### C. 研究結果

①登録数は、サーベイランス開始後数年を経て、2017～19 年は年間約 400 例で推移した (図 1)。COVID-19 パンデミックがはじまった 2020 年以降に届出数は減少し、2020 年は 178 例、2021 年は 176 例、2022 年は 155 例であった。2023 年以降、登録数は増加傾向にある (2023 年:222 例、2024 年:269 例)。

②PPSV23 と PCV13/15/20 に含まれる血清型による IPD は、2015 年以降、経年的に減少し、2021 年以降はほぼ横ばいで推移している (図 2)。2023 年に登録された 145 例に占めるそれぞれのワクチン型 IPD は、PPSV23 が 42% (61 例)、PCV13 が 26% (37 例)、PCV15 が 28% (40 例)、PCV20 が 42% (61 例) であった。

③血清型 3 は PPSV23、PCV13/15/20 に含まれる血清型であるが、全期間を通じて検出数が多く、髄膜炎の原因血清型としても継続して報告された (図 3)。また、血清型 10A は PPSV23、PCV20 に含まれる血清型であり、髄膜炎症例からの検出が多かった。その他、非ワクチン含有血清型である 23A、15A、6C、35B も検出数が多く、髄膜炎の原因血清型として多く報告された。

④2023～24 年登録例の原因血清型は、血清型 3(71 例)、19A(44 例)、35B(43 例)、15A(42 例)、23A(41 例)の順に多かった。血清型 3 は、2013～2024 年の期間を通じて高い割合で推移した (図 4)。35B、15A、23A の全血清型に占める割合は、2013～16 年はそれぞれ 4.6%、5.9%、7.0%であったが、2023～24 年は 8.8%、8.6%、8.4%であった。

⑤2013～24 年に登録された 3,014 例のう

ち、男性は 1,796 例(59.6%)であった (表)。また、65 歳以上が 2,136 例(70.9%)と大半を占めた。基礎疾患に免疫不全を有する患者は 823 例(27.3%)であった。病型別では肺炎が最も多く 1,778 例(59.0%)、髄膜炎は 403 例(13.4%)であった。これらの特徴は、PPSV23、PCV13、PCV20、PCV21 のそれぞれに含まれる血清型による患者においても同様の結果であった。

各ワクチン含有血清型による患者数、および全登録に占める割合は、PCV21 が 2,372 例(78.7%)、PPSV23 が 1,756 例(58.3%)、PCV20 が 1,750 例(58.1%)、PCV13 が 936 例(31.1%)であった (表)。⑥感染症発生動向調査、および JANIS における IPD 報告は、冬から春にかけて多く、夏に少ない季節性を認めた。2020～21 年の COVID-19 パンデミック期間に報告数は減少し、この推移は 2 種のサーベイランスにおいて同様にみられた (図 5)。

### D. 考察

COVID-19 パンデミック以降に減少していた IPD 登録数は、2023 年以降、増加傾向にある。感染症発生動向調査における全国の 15 歳以上の IPD 届出数も同様の推移を示しており、今後も発生動向の推移を注視する必要がある。

IPD の原因血清型に占める PCV13 含有血清型の割合は、2015～21 年にかけて減少したが、2021 年以降は概ね横ばいで推移している。小児に対する定期接種ワクチンとして PCV15/20 が追加されたことに伴い、間接効果によって成人 IPD の原因血清型も変化する可能性がある。引き続き、血清型分布の観察が重要である。

原因血清型のうち血清型 3 は、2022 年を除く全ての年で最も多く検出された。また、重症病型である髄膜炎の原因血清型としての報告も多い。血清型 3 は、65 歳以上の成人等を対象とした定期接種ワクチン (PPSV23)、65 歳以上の成人を含むハイリスク者を対象とした任意接種ワクチン (PCV13、PCV15、PCV20)、小児の定期接種ワクチン (PCV13、PCV15、PCV20) のいずれにも含まれている血清型であり、対応法について検討する必要がある。

2023～24 年の 35B、15A、23A の検出割

合は、研究開始当初の2013～16年と比較して増加した。これらの血清型は、これまで国内で使用されてきた肺炎球菌ワクチンには含まれない。成人に特化して設計されたPCV21は、これら3種の血清型を含む。PCV21は、日本国内における製造販売承認申請中である。

肺炎球菌ワクチンは、それぞれ含有する血清型に対して免疫を付与する。そのため、各ワクチンに含有される血清型によるIPD患者の特性を把握することは、ワクチン接種対象者を考慮する上で重要である。性差、年齢分布、基礎疾患を有する者の割合、病型の特徴はPPSV23, PCV13, PCV20, PCV21の4種のワクチン含有血清型によるIPD患者において、概ね同様であった。

本研究班、感染症発生動向調査、JANISのいずれのサーベイランスにおいても、2020～21年のCOVID-19パンデミック期間にIPD届出数は減少しており、IPD罹患数の減少を反映しているものと考えられた。なお、IPDの発生動向に関する当解釈は、その他複数の指標や解析法・精査に於いても示唆された（詳細は、当研究班の令和4年度の研究報告書を参照）。

#### E. 結論

IPD登録数は、2020～22年のCOVID-19パンデミック期間に減少がみられたが、2023年以降は増加傾向にある。血清型3によるIPD登録が依然として多く、対応策の検討が重要である。これまで国内で使用されてきた肺炎球菌ワクチンには含まれない35B, 15A, 23Aの検出割合が研究開始当初と比較して増加した。また、小児に対して新しい定期接種ワクチンが導入されており、血清型分布に引き続き注視していく必要がある。

謝辞：松永理恵子様（感染症疫学センター）、常彬先生、明田幸宏先生（細菌第一部）。研究班10道県の先生方、感染症発生動向調査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、感染症サーベイランスに携わる関係者。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Kajihara T, Yahara K, Kamigaki T, Hirabayashi A, Hosaka Y, Kitamura N, Shimbashi R, Suzuki M, Sugai M, Shibayama K. Effects of coronavirus disease 2019 on the spread of respiratory-transmitted human-to-human bacteria. *J Infect*; 89(2):106201:2024.
- ② Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara, K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K ; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis*; 143: 107024:2024.
- ③ 新橋玲子. 肺炎球菌ワクチン. 臨床と微生物, 50, 6, 49-53

##### 2. 学会発表

- ① Shimbashi R, Arima Y, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Otsuka M, Komase K, Kobayashi Y, Arashiro T, Takahara O, Kasamatsu A, Suzuki M. Changes in notifications of legionellosis vs. IPD in Japan during the COVID-19 pandemic. The 10th International Conference on Legionella. September 20-24, 2022. Kanagawa, Japan

#### 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

なし

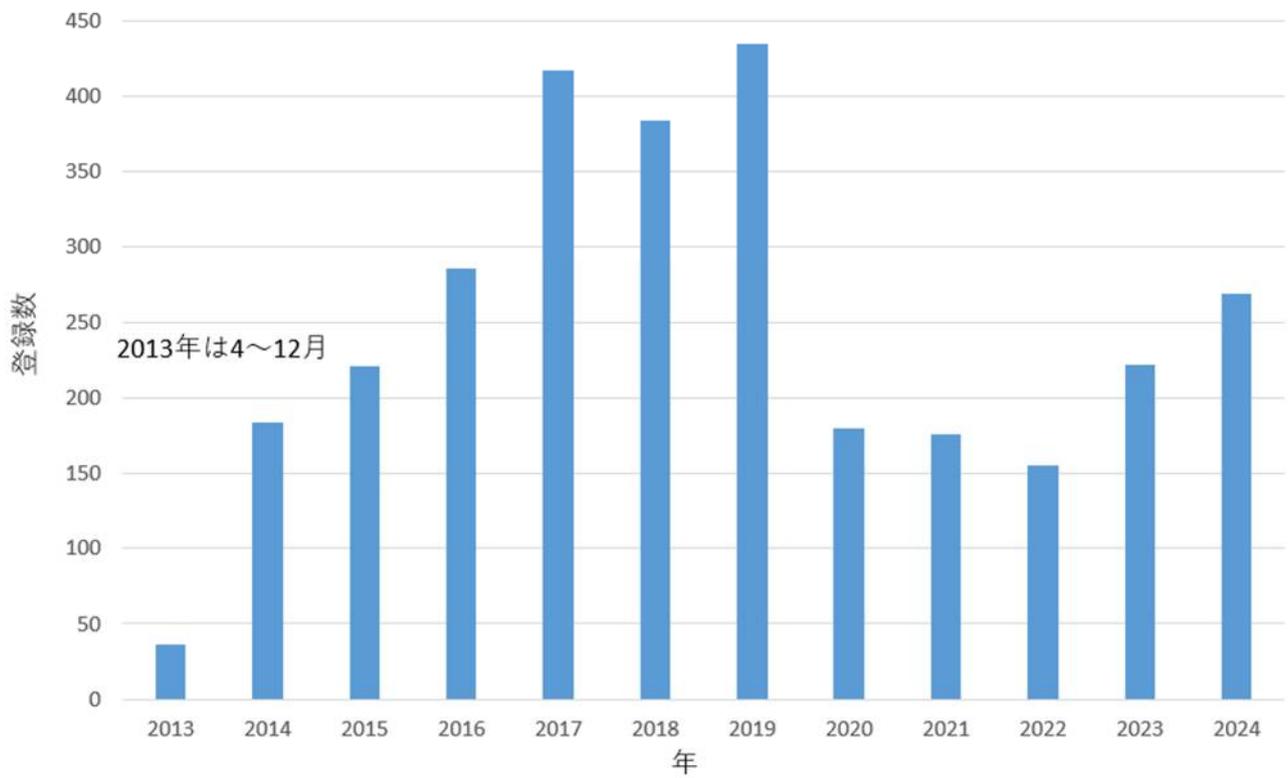


図1. IPD登録数、2013年4月～2024年12月

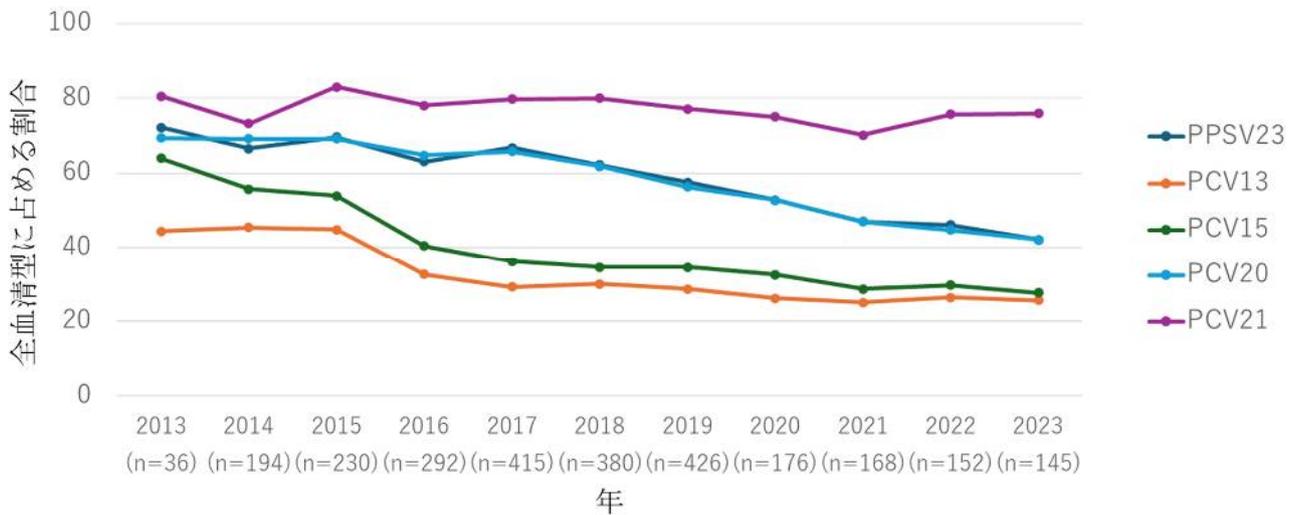


図2. 各ワクチン含有血清型によるIPD報告割合、2013～2023年

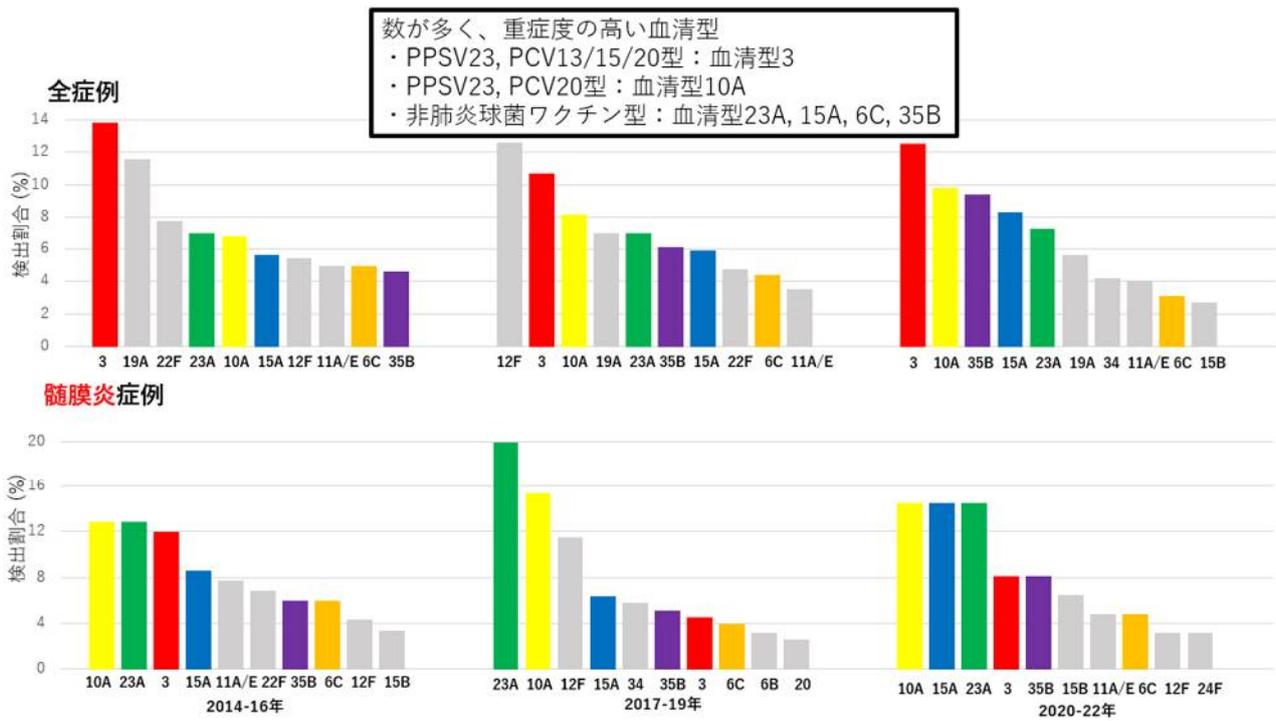


図3. 全症例および髄膜炎症例における検出割合の高い原因血清型の推移（2014～2022年）

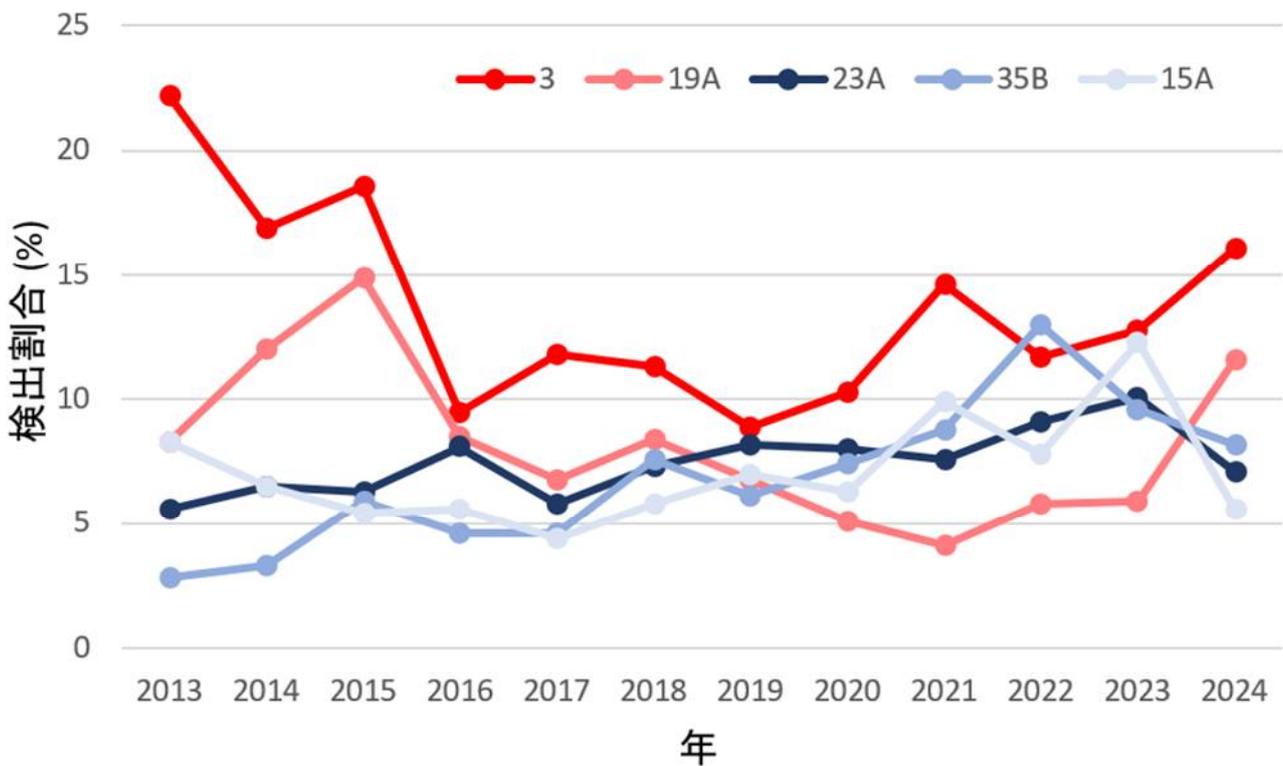


図4. 2023～24年のIPD原因血清型の検出割合が上位5種血清型の年次推移（2013～24年）

表. ワクチン型別IPD患者の特徴、2013～2024年

	全血清型, N(%)	PPSV23型, N(%)	PCV13型, N(%)	PCV20型, N(%)	PCV21型, N(%)
総報告数	3,014	1,756	936	1,750	2,372
男性	1,796(60)	1,057 (60)	585 (63)	1,052 (60)	1,379 (58)
年齢群					
15-64	865 (29)	534 (30)	223 (24)	531 (30)	716 (30)
65-74	857 (28)	509 (29)	277 (30)	504 (29)	684 (29)
75-84	678 (23)	389 (22)	239 (26)	389 (22)	507 (21)
85-	601 (20)	323 (18)	197 (21)	325 (19)	462 (19)
基礎疾患					
免疫不全	823 (27)	429 (24)	211 (23)	423 (24)	632 (27)
悪性腫瘍	437 (15)	220 (13)	121 (13)	217 (12)	328 (14)
無脾症/脾摘後	89 (3)	47 (3)	12(1)	47 (3)	76 (3)
病型					
髄膜炎	403 (13)	190 (11)	62 (7)	188 (11)	341 (14)
肺炎	1,778 (59)	1,133 (65)	692 (74)	1,125(64)	1,401 (59)
PPSV接種歴	284 (10)	153 (9)	92(10)	150 (9)	207 (9)

・免疫不全：AIDS、治療中の固形癌/血液癌、抗がん剤治療中、放射線治療中、移植後、自己免疫疾患、ステロイド/免疫抑制剤/生物製剤の使用、無脾症/脾摘後、補体欠損  
 ・血清型不明の23例を除く

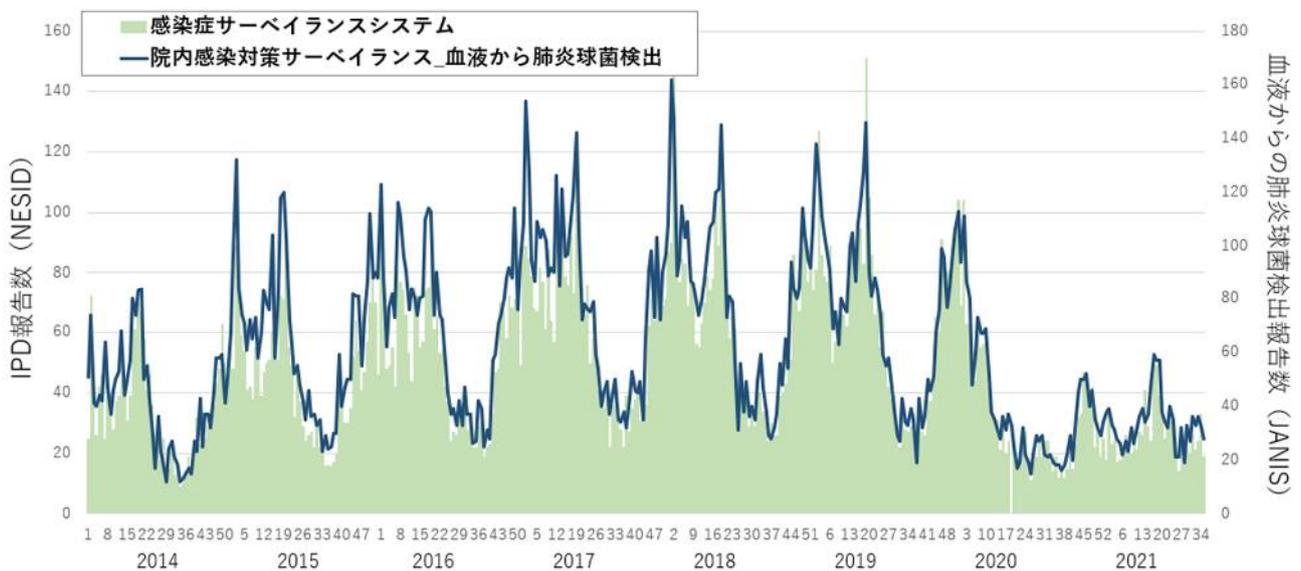


図5. 感染症発生动向調査におけるIPD報告数、および厚生労働省院内感染対策サーベイランスにおける血液検体からの肺炎球菌検出報告数、2014年第1週～2021年第35週

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）  
分担研究報告書

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究  
侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報解析

研究分担者	加藤 博史	国立感染症研究所実地疫学研究センター 研究員
研究協力者	塩本 高之	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース 協力研究員
	立花 佳弘	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース 協力研究員
	清水 恭子	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース 協力研究員
	広瀬 卓哉	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース 協力研究員
	酒井 香穂	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース 協力研究員
	枅谷 真貴	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース 研究員
	福住 宗久	国立感染症研究所実地疫学研究センター 主任研究官
	砂川 富正	国立感染症研究所実地疫学研究センター センター長

研究要旨

侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）の疫学情報の記述と解析を行った。感染症サーベイランスシステム（NESID）において、全国における15歳以上のIHDの届出数は、COVID-19流行後にIHDの新規発生数が大きく減少したことを示唆する傾向がみられ、研究班で収集された症例数も同様の傾向であった。年齢・性別・病型・基礎疾患等の基本属性、致命率及び菌株における莢膜型や $\beta$ -lactamase産生についてはCOVID-19流行前後で、大きな変化は見られなかった。また、米国と同様に、日本においても妊娠出産年齢女性でIHDの報告が一定程度あり、リスク因子の探索と対策の構築が重要であった。引き続き、研究班で収集された情報や菌株の解析をすることで、今後のIHDの発生動向を把握する必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）の疫学情報の記述と解析を目的としている。

インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）は非侵襲性の呼吸器感染症の他、菌血症や細菌性髄膜炎等のIHDを引き起こす。その病原性は莢膜の有無によって大きくかわる。特に血清型b型（Hib）感染症はワクチンで予防可能であり、2013年に定期接種化（生後2～7カ月未満で開始、初回免疫3回、1年後に追加免疫）された後、その発生数は特に小児で減少し、現在は65歳以上の成人にかかる疾病負荷が大きい。従って、成人IHDの疫学的特徴を把握することは重要である。本研究ではIHD症例の基本属性の特徴、血清型、薬剤感受性を把握、解析を進めている。

2020年に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が流行して以降、サーベイランスでは多くの感染症で発生動向の

変化が認められ、IHDも同様に発生動向に変化が見られた。従って、本研究班ではCOVID-19パンデミックに伴うIHDの発生動向や分布の変化についての評価を行った。

B. 研究方法

全国のIHDの流行状況を確認するために、2016年第1週から2024年第12週までの、全国の感染症サーベイランスシステム（NESID）に届出されたIHD症例の情報も合わせて集計し、記述した。

2013年から2024年の期間中、研究班対象の10道県から届出されたIHD症例の情報を用いた。具体的な情報としては、性別、年齢、病型、血清型、 $\beta$ -lactamase産生の有無を集計し、記述した。

COVID-19流行によるIHD症例の発生動向の変化を知るために、緊急事態宣言が発出された2020年第15週の前後（宣言前：2017年第10週～2020年第14週；宣言後：2020年第15週～2023年第18週）に届出されたIH

D症例数や属性を比較した。

### C. 研究結果

1) NESIDに報告されたIHD症例の届出数（2013年第1週～2024年第52週、全国、n=4149）

IHDが全数届け出疾患になった2013年以降、徐々に届出数が増加したが、COVID-19パンデミックが発生した2020年以降、他の呼吸器疾患同様届出数は激減した。その後、2023年にCOVID-19が5類定点となり、対策が緩和されて以降、届け出数は増加した。男性は2390例、女性は1759例であり、男女比は1.36:1であった。年齢別にみると、0～4歳と60～89歳の年齢群で届出が多かった。20～49歳の年齢群では、男性（151例）に比べて、女性（240例）の方が多かった。都道府県別では、沖縄県（1.2例/10万対）、富山県（0.7例/10万対）、高知県（0.6例/10万対）の順で多く届出がされた。

2) 研究班におけるIHD症例の基本属性（n=492、2013年～2024年）

期間中、492例が報告された。男性が277例（54%）、女性が232例（46%）であった。年齢中央値は78歳（四分位範囲：66～87歳）であった。基礎疾患があったのは391例（79%）、入院していたのが292例（59%）、入院後30日以内の死亡は68例（14%）であった。病型は菌血症が427例（87%）、肺炎が300例（61%）、髄膜炎が13例（3%）、副鼻腔炎が10例（2%）であった。インフルエンザの先行感染があったのが39例（8%）、インフルエンザワクチン接種歴を有していたのは6例（3%）であった。血清型は無莢膜型が404例（87%）、莢膜型が18例（4%）であった。莢膜型のうち、f型が10例、e型が6例、b型が2例であった。βラクタマーゼを産生していたのが、61例（12%）であった。

15～49歳の女性例に着目して解析したところ、期間中46例報告されていた。うち、妊娠に関連していた例が11例（24%）、流産または死産となった例は4例（9%）であり、骨盤内感染が11例（24%）、羊膜炎が5例（11%）であった（重複あり）。血清型は、無莢膜型が43例（93%）、莢膜型のうちe型が2例（4%）、bとf型が1例ずつ（2%

）であった。病型は菌血症が37例（80%）、肺炎が4例（9%）、髄膜炎が1例（2%）であり、30日以内死亡した例は0例であった。

3) 緊急事態宣言前後における、NESID（全国、研究班対象10道県）と研究班（10道県）のIHD症例の届出数（2017年第10週～2023年第18週）

緊急事態宣言前（2017年第10週～2020年第14週）の期間、全国の届出数は1454例（100%）、研究班対象10道県の届出数は343例（24%）、研究班の届出数は188例（13%）であった。緊急事態宣言後（2020年第15週～COVID-19が5類全数となった2023年第18週）の期間、それぞれ657例（100%）、143例（22%）、84例（13%）と届出数が大きく減少した。一方、NESIDにおける全国の届出数に対する研究班対象10道県及び研究班の届出数の割合は、緊急事態宣言前後でほとんど変化はなかった。

### D. 考察

NESIDにおける全国のIHD届出数はCOVID-19の緊急事態宣言前に比べて、宣言後に減少した。その後、COVID-19が5類定点把握に移行後、再増加し、緊急事態宣言前より届出数は増加した。IHDの届出数は2019年に比べて2020年は53.4%減少したが、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）における全国の血液培養検査数は、2019年に比べて2020年は7.4%の減少にとどまっております（Kajihara T, et al. *J Infect.* 2024; 89: 106201）、検査数の減少に比べて届出数は大きく減少しており、他の飛沫感染による呼吸器疾患と同様に、行動制限解除に伴う、人流の増加による影響が考えられた。

報告数は少ないものの、15-49歳では妊娠に関連した症例が報告されており、流産または死産となった症例も報告されていた。2008年から2019年にかけて米国では、無莢膜型IHDを発症した妊娠出産年齢（15-44歳）の女性400人中105人（27.0%）が妊娠または産後1か月以内に診断され、死亡例はいなかったものの、うち52人（54.7%）が流産または死産となったと報告されており（Sara SE, et al. *Clin Infect Dis.* 2023; 76: 1889）、日本においても同様に注意すべきグ

ループであると考えられた。

#### E. 結論

COVID-19 流行後には、IHD の罹患率が大きく減少したことを示唆する傾向がみられたが、COVID-19 が 5 類定点移行後に届出数は増加し、緊急事態宣言前より多い傾向であった。妊娠出産年齢女性の感染が一定程度みられ、リスク因子の探索と対策の構築が重要である。引き続き、研究班で収集された情報や菌株の解析をすることで、今後の IHD の発生動向を把握する必要があると考えられた。

謝辞：研究班 10 道県の先生方、細菌第二部（林原絵美子先生、久保田眞由美先生）、細菌第一部（常彬先生、明田幸宏先生）、感染症発生動向調査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、感染症

サーベイランスに携わる関係者の皆様。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

立花佳弘, 塩本貴之, 清水恭子, 他. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学動向—2013 年から 2023 年までの研究班の成果より—. 第 28 回日本ワクチン学会. 2024 年. 愛知県.

#### 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

なし

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）

分担総合研究報告書

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の充実化に資する研究

令和 4-6 年度

研究分担者 横山彰仁 高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科

研究協力者 荒川 悠 高知大学医学部 感染症科

石田 正之 社会福祉法人近森会近森病院 呼吸器内科

影山 温子 高知県衛生研究所保健科学課

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。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。**【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】**令和 4 年 4 月から令和 6 年 3 月末までの 3 年間に高知県内で届け出のあった IPD、IHD、STSS、IMD 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 34 例 (9 例/14 例/11 例) の届け出があり 32 例より菌株の回収ができた。34 例の男女比は 18 : 16 で年齢中央値は 74 歳 (16-100 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 18 例 (56.3%) と最も多く、菌血症が 6 例 (18.8%) であった。2 例で先行する COVID-19 感染がみられた。得られた菌株 32 株のうち解析が終了した 24 株の血清型は年度により偏りがあった。期間内の肺炎球菌ワクチン PPSV23 のカバー率は 29.2% であった。調査時点転帰の追跡できた 21 例中 8 例が死亡していた (致命率 38.1%)。一方、IHD は期間内に 16 例 (2 例/8 例/6 例) の届出があり、そのうち 13 例菌株が回収できた。16 例中 14 例が男性 (87.5%) で年齢中央値は 78 歳 (45-92 歳) であり、病型は記載のあった 15 例中 9 例が肺炎 + 菌血症で、5 例が菌血症であった。菌株解析が終了した 10 例中 9 例 (90.0%) が NTHi であった。STSS は 10 例 (2 例/1 例/7 例) 届出があり男性が 8 例 (80.0%) で年齢中央値は 81 歳 (49-94 歳) であった。解析できた 10 例は A 群が 4 例、B 群が 3 例、G 群が 3 例であった。病型としては皮膚軟部組織感染症が最も多く 4 例 (40.0%)、1 例が壊死性筋膜炎となっていた。転帰が判明している 9 例中 6 例が死亡していた (致命率 66.7%)。期間内に IMD の届出はなかった。**【結論】**IPD と IHD については減少傾向であったものが徐々に増加傾向となってきており変動の要因として COVID-19 の影響が考えられた。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

肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である<sup>1)</sup>。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。インフルエンザ桿菌も成人市中肺炎の重要な菌<sup>1)</sup>であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive *Hemophilus 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 日以内の届け出が義務づけられた。平成 26 年 10 月から 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。このように肺炎球菌感染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本研究を開始した。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。前回第三期においては新型コロナウイルス感染症の影響としてそれぞれの侵襲性感染症の報告数の低下傾向が見られていた。今回第四期として高知県における IPD、IHD、STSS、IMD の発生状況、患者背景、血清型を明らかにする目的に引き続き本サーベイランスを行った。

## B. 研究方法

令和 4 年 4 月から令和 6 年 3 月末までの 3 年間に高知県保健所に届け出のあった成人 (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、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ではない。匿名化された届け出情報のみを扱い、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

令和 4 年度から令和 6 年度において合計 34 例（9 例／14 例／11 例）の届け出があった。高知県ではこれまで平成 27 年度から令和 3 年度までの 7 年間に年間平均 11.8 例の届出があった。COVID-19 流行の影響として、流行前の平成 31 年（令和元年）度には年間 19 例の届出があったものの、令和 2 年度に 5 例、令和 3 年度に 7 例と明らかに減少していたが、その後は増加傾向で平年並みとなっている（図 2）。高知県は人口の多くが中心部に集中しており、届け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であったが、一方で県内東部西部の基幹病院の他、依然と比較していわゆる地域の中小規模の病院からも届出があり、県下全域をカバーしていると思われた。34 例の男女比は 18:16 で年齢中央値は 74 歳（16-100 歳）であった。発生時期は 1 月を中心としたピークがあった（図 3）。解析可能であった 32 例の病型は肺炎+菌血症が 18 例

（56.3%）と最も多く、菌血症が 6 例（18.8%）であった。基礎疾患として、従来の糖尿病や慢性心不全、慢性腎臓病や呼吸器疾患などの他、妊婦が 1 例、先行する COVID-19 感染が 2 例でみられた。同時期にインフルエンザの感染があった例が令和 6 年度に 1 例見られた。調査時点転帰の追跡できた 21 例中 8 例が死亡していた（致命率 38.1%）。得られた菌株 32 株のうち解析が終了した 24 株の血清型は年度により偏りがあるものの、期間内の肺炎球菌ワクチン PPSV23 のカバー率は判明分として令和 4 年度が 44.4%、令和 5 年度分が 15.3%であった（図 4）。

一方、IHD は期間内に 16 例の届け出があった。平成 27 年度から平成 30 年度までは、IHD の届出は年平均 4.75 人程度で推移していたが、平成 31 年度に 2 例、令和 2 年度 1 例、令和 3 年度 1 例と減少傾向がみられていた。しかし、今回の研究期間においては各年度で 2 例、8 例、6 例の届け出があった。16 例中 14 例が男性（87.5%）であり、年齢中央値は 78 歳（45-92 歳）であった。病型は記載のあった 15 例中 9 例が肺炎+菌血症で、5 例が菌血症であった。全例に何らかの基礎疾患がみられた。予後の追跡できた 11 例中死亡例は 1 例（9.1%）のみであった。菌株解析が終了した 10 例中 9 例（90.0%）が血清型 NTHi で 1 例が血清型 f であった。

STSS は 10 例届出があった。それぞれの年度で 2 例、1 例、7 例となっており、令和 6 年度で多く報告されていた。男性が 8 例（80.0%）で年齢中央値は 81 歳（49-94 歳）

であった。解析できた 10 例の Lancefield 分類では A 群が 4 例、B 群が 3 例、G 群が 3 例であった。病型としては皮膚軟部組織感染症が最も多く 4 例 (40.0%)、1 例が壊死性筋膜炎となっていた。転帰が判明している 9 例中 6 例(66.7%)が死亡していた。期間内に IMD の届出はなかった。期間内に IMD の届け出はなかった。

#### D. 考察

高知県は令和 7 年 3 月時点での推計人口 65.1 万人 (高知県総務部統計課、前年より 1.1 万人減少、減少率 1.4%)、65 歳以上の割合 36.8% (前年 36.1%) と全国でも最も過疎高齢化かつ人口減少が進んでいる県の一つである。東西に長く人口の半分が高知市周辺に集中している。本研究班 10 道県の中では過疎高齢化県を代表して参加している。もともと高知県では人口が少ないこともあり IPD、IHD、STSS とともに発生数は少なく、研究開始となる平成 26 年度から令和元年度までの年間平均発生数は IPD が 14.33 例であった。さらに、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の世界的蔓延のとそれに対する感染対策の影響により IPD が本研究班の調査でも全国的に減少していたことが明らかになっており、COVID-19 流行前(2017~19 年)と比較して、流行後(2020~2022 年)には IPD 罹患率は 60%減少した<sup>2)</sup>。当地域においても COVID-19 の流行がみられた令和 2 年以降では COVID-19 流行前と比較し著明に減少していた。しかし、昨

年度末の報告から追加となった期間内 (令和 5 年 1 月~12 月) では 11 例と、徐々に増加傾向であり、最終的に本年度は 19 例と COVID-19 流行以前の水準であった。この要因としては日本国内においてマスク着用、手洗い、手指消毒、うがい、密を避けるなどの感染対策を国民全体が行うとともに、行政側からの通知などにより国内外の人の移動が大きく制限された影響により減少したものが徐々に緩和されるに従い増加してきたものと考えられる。実際に COVID-19 への感染対策で侵襲性細菌感染症が減少したという報告は国内外で報告されている<sup>(2)(7)</sup>。一方でワクチンカバー率については経年的に低下傾向であり、当地域において経年的なワクチンカバー率の推移について、2014 年度から 2023 年度までの 10 年間のカバー率の推移をもとにロジスティック回帰分析を実施したところ、PPSV23 でカバーされる血清型の割合は年々有意に低下している傾向が認められた (回帰係数 = -0.262、95% 信頼区間: -0.417 ~ -0.106、 $p=0.001$ )、(図 5)。これは全国的にも同様の傾向である<sup>8)</sup>。インフルエンザ桿菌についても増加傾向であり、昨年までは報告が稀であった STSS については、国内で A 群溶血性連鎖球菌 (GAS) を中心とした侵襲性溶血性連鎖球菌の発生数が増加傾向となっており<sup>9)</sup>、実際に昨年度は当地域においては GAS の報告はなかったものの、今年度は GAS 4 例を含む 7 例の STSS の届出があり、半数以上の症例が死亡していた。この流行時期のギャップについて

ては、都市部との距離や人口密度の問題も考えられ、長期的なサーベイランスを行うことで都心と地域とにおける流行の時期や差異の原因についても更なる知見が得られるものと考えられ、今後も引き続きサーベイランスを行うことが重要と思われる。

## E. 結論

研究期間内に IPD、IHD ともに大きく減少していた。COVID-19 の蔓延にともない人の移動が減ったことや県民全体が感染対策を行ったことが要因と思われる。今後もサーベイランスを継続する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1). Yamane M, Yokoyama A; Japanese Respiratory Society. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory care in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2022 Sep;60(5):640-646.
- 2). Takazono T, Mukae H, Izumikawa K, Takeya H, Ishida T, Hasegawa N, Yokoyama A. Empirical antibiotic usage and bacterial superinfections in patients with COVID-19 in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2022 Jan;60(1):154-157.
- 3). Maeda H, Gopal Dhoubhadel B, Sando

E, Suzuki M, Furumoto A, Asoh N, Yaegashi M, Aoshima M, Ishida M, Hamaguchi S, Otsuka Y, Morimoto K. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine.* 2022 Sep 2;40(37):5504-5512.

5). Dhoubhadel BG, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Yasunami M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). High prevalence of multiple serotypes of pneumococci in patients with pneumonia and their associated risk factors. *Thorax.* 2022 Apr 26;77(11):1121-30.

5). Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107024.

### 2. 学会発表

- 1). 荒川 悠、穴吹和貴、山根真由香、高松和史、横山彰仁：当院におけるカンシリビマブ/

- イムデビマブの使用経験 2022年4月22日-24日、国立京都国際会館、第62回日本呼吸器学会学術講演会
- 2). 荒川 悠、八木祐助、三鴨廣繁、山岸由佳：Cetobacterium somerae 菌血症の1例 感染症学雑誌 第96号 第 supplement4号 P102, 2022.
- 3). 前田 遙、齋藤 信夫、石田 正之、寺田真由美、山藤栄一郎、森本浩之輔：日本における新型コロナワクチンの発症予防における有効性に関する研究～他施設共同症例対象研究～ 感染症学雑誌 第96号 第 supplement4号 P56, 2022.
- 4). 馬場 咲歩、三枝 寛理、島田 藍、吉田さや佳、吉永 詩織、森本 瞳、中岡 大士、石田 正之：当院での成人侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) の検討 感染症学雑誌 第96号 第 supplement4号 P81, 2022.
- 5). 石田 正之、馬場 咲歩、三枝 寛理、中岡大士：当院での Streptococcus anginosus group 感染症における臨床像の菌種別検討 2022/11/3-11/5 第92回日本感染症学会学術西日本地方会学術集会抄録集 P265.
- 6). 城 可方、馬場 咲歩、三枝 寛理、中岡大士、石田 正之：Parvimonas micra による膿胸の3例 2022/11/3-11/5 第92回日本感染症学会学術西日本地方会学術集会抄録集 P273.
- 7). 石田 正之、馬場 咲歩、三枝 寛理、中岡大士：腸腰筋膿瘍の臨床的検討 2022/11/3-11/5 第92回日本感染症学会学術西日本地方会学術集会抄録集 P287.
- 8). 荒川 悠、八木佑助、山岸由佳：血液疾患を有する Streptococcus mitis 菌血症症例に関する検討 2023年4月28日-30日、パシフィコ横浜、第97回日本感染症学会学術講演会
- 9). 西森朱里、荒川 悠、中谷優、穴吹和貴、山根真由香、高松和史、横山彰仁：高齢者における COVID-19 入院時の細菌感染症合併例の検討 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム、第63回日本呼吸器学会各術講演会
- 10). 坂口秀人、山根真由香、伊藤孟彦、西森朱里、中谷優、佃月恵、穴吹和貴、荒川悠、高松和史、大西広志、横山彰仁、Epstein-Barr virus による伝染性単核球症を併発した COVID-19 の1例 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム、第63回日本呼吸器学会各術講演会
- 11). 寺田潤紀、高松和史、北俊之、小倉高志、新海正晴、近藤康博、福永興壺、高橋和久、横山彰仁、中等症以上の COVID-19 罹患後における倦怠感についての検討 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム、第63回日本呼吸器学会各術講演会
- 12). 中島啓、石田正之、松居宏、永井達也、吉田千尋、白神実、中岡大士、大塚喜人、加来奈津子、仁田原裕子、中釜悠、城戸康年、廣田良夫：化学療法中の肺がん患者における COVID-19 ワクチンの免疫原性と安全性：多施設共同前向きコホート研究 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム

ム、第 63 回日本呼吸器学会各術講演会

13). 餌取 勇介、藤原 絵理、三枝 寛理、中岡大士、石田 正之：肺化膿症の経過中に二次的に合併した *Bacillus cereus* による肺炎と膿胸の一例 2023 年 12 月 16 日-17 日 あわぎんホール、第 69 回日本呼吸器学会、中国四国地方会

14). 西森朱里、荒川 悠、中谷優、穴吹和貴、山根真由香、高松和史、横山彰仁：オミクロン流行期 COVID-19 患者における細菌感染合併についての検討 2023 年 12 月 16 日-17 日 あわぎんホール、第 69 回日本呼吸器学会、中国四国地方会

15). 荒川 悠、八木佑助、山岸由佳：免疫抑制者における *Mycobacterium avium intracellulare complex* による椎体炎/腸腰筋膿瘍 2024 年 6 月 27 日-29 日、神戸国際会議場、第 98 回日本感染症学会学術講演会

16). 石田 正之、馬場咲歩、三枝寛理、中岡大士： *Parvimonas micra* 膿胸症例の検討—歯性疾患 との関連を中心に— 2024 年 6 月 27 日-29 日、神戸国際会議場、第 98 回日本感染症学会学術講演会

17). 佃月恵、藤本穰、大西広志、馬場裕一、久保、仲哲治、横山彰仁：肺サ症患者の末梢血、気管支肺胞洗浄液におけるヘルパーT細胞サブセットの解析 2024 年 4 月 4 日-6 日、パシフィコ横浜、第 64 回日本呼吸器学会各術講演会

18). 安田早耶香、伊藤 孟彦、梅下 会美、高松 和史、中村 優美、寺田 潤紀、平川慶晃、西森 朱里、中谷 優、大西 広志、

横山 彰仁：経皮的肺ドレナージを施行した慢性進行性肺アスペルギルス症の一例 2024 年 7 月 19 日-20 日、米子コンベンションセンター、第 70 回日本呼吸器学会中国・四国地方会

19). 石田 正之、馬場 咲歩、藤原 絵理、中岡 大士：急性膿胸症例における胸水培養に対して、血液培養ボトルへの注入検体を併用する事の有用性に関する検討 2024 年 7 月 19 日-20 日、米子コンベンションセンター、第 70 回日本呼吸器学会中国・四国地方会

#### 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

#### H. 参考文献

- 1). 成人肺炎診療ガイドライン2024. P28-48 一般社団法人日本呼吸器学会
- 2). Tamura K, et al. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024;143:1070-24.
- 3). Chan KF, Ma TF, IpMS, et al. Invasive pneumococcal disease, pneumococcal pneumonia and all-cause pneumonia in Hong Kong during the COVID-19

- 9 pandemic compared with the preceding 5 years: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2021;11(10):e055575.
- 4). Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health* 2021;3(6):e360-e370.
- 5). Prasad N, Rhodes J, Deng L, McCarthy N, Moline HL, et al. Changes in the Incidence of Invasive Bacterial Disease During the COVID-19 Pandemic in the United States, 2014-2020. *J Infect Dis.* 2023 Feb 1;jiad028.
- 6). Khongyot T, Moriyasu T. Invasive Pneumococcal Disease diminish during the onset of COVID-19 in Japan between 2019 and 2022. *Int J Infect Dis.* 2022 Sep;122:307-309.
- 7). Van Groningen KM, Dao BL, Gounder P. Declines in invasive pneumococcal disease (IPD) during the COVID-19 pandemic in Los Angeles county. *J Infect.* 2022 Aug;85(2):174-211. doi: 10.1016/j.jinf.2022.05.002. Epub 2022 May 9. PMID: 35550382; PMCID: PMC9081043.
- 8). 第58回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会資料 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001225284.pdf>
- 9). 国立感染症研究所, A群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の50歳未満を中心とした報告数の増加について. *IASR Vol. 45 p29-31*



# 高知県での流れ

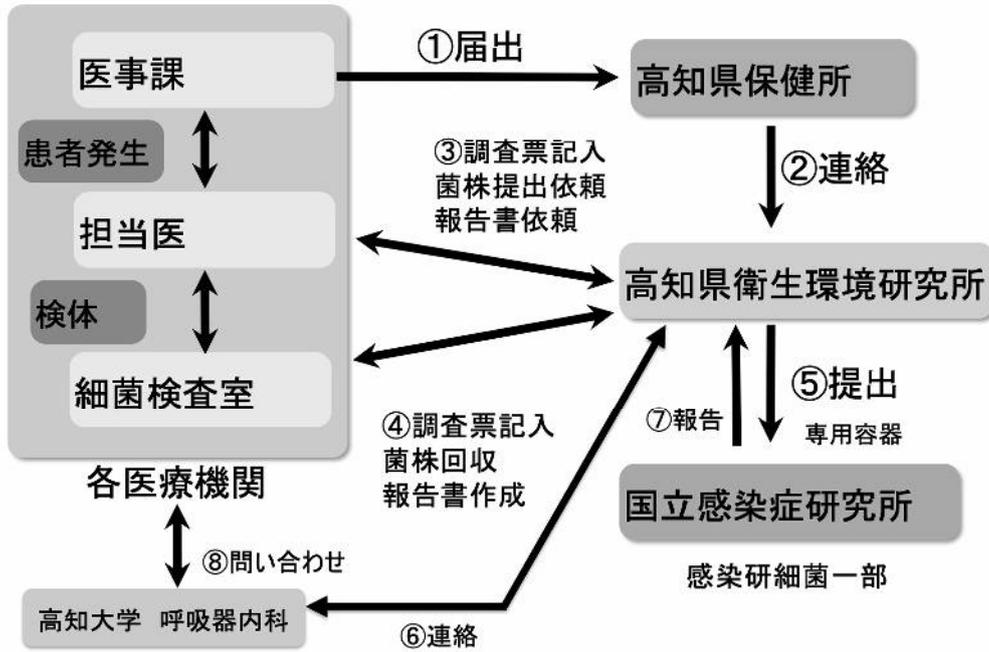


図 1

## 高知県におけるIPD届出数の推移

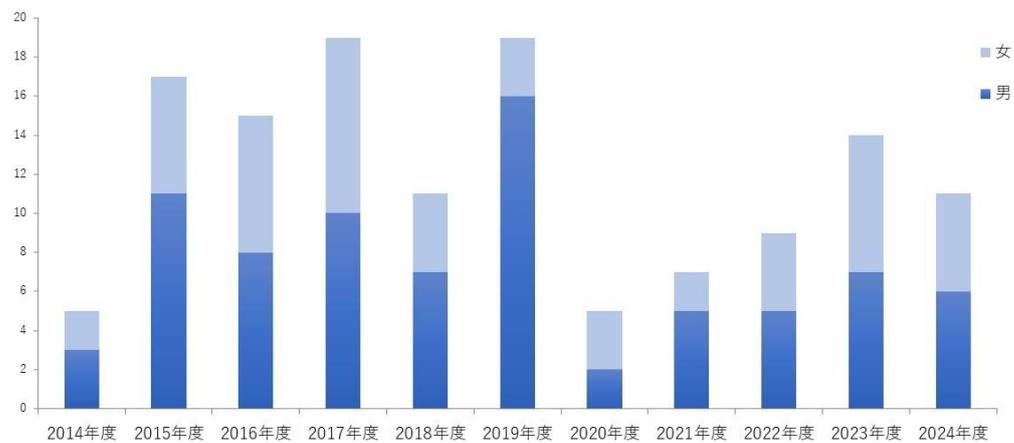


図 2

## 高知県におけるIPDの月別発生状況

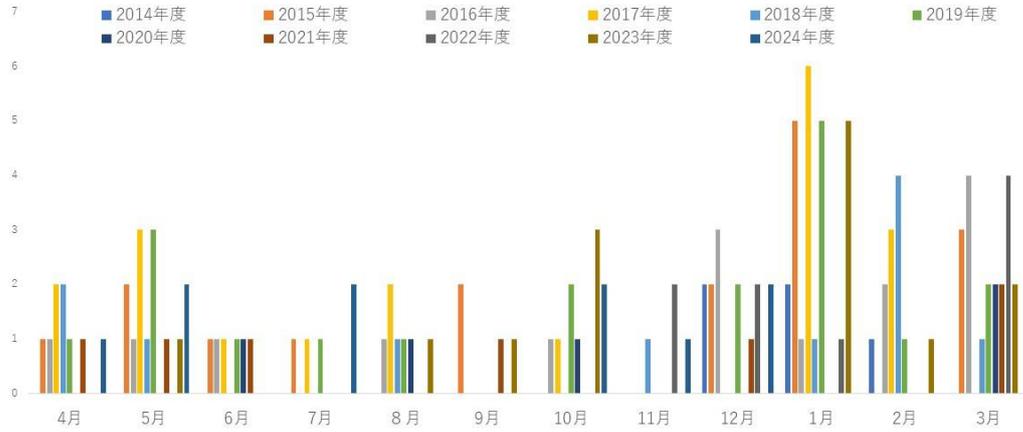


図 3

# 高知県におけるIPDの血清型

2014年度PPSV23カバー率 50.0% (n = 4)  
 2015年度PPSV23カバー率 73.3% (n = 15)  
 2016年度PPSV23カバー率 75.0% (n = 12)  
 2017年度PPSV23カバー率 82.4% (n = 17)  
 2018年度PPSV23カバー率 60.0% (n = 10)  
 2019年度PPSV23カバー率 70.6% (n = 17)  
 2020年度PPSV23カバー率 50% (n = 4)  
 2021年度PPSV23カバー率 50% (n = 6)  
 2022年度PPSV23カバー率 44.4% (n = 9)  
 2023年度PPSV23カバー率 15.3%(n=13)

PCV15非カバー  
 10A, 11A/E, 15B, 12F  
 15A, 23A, 6C, 35B, 34,  
 7C, 31, 16F, 23B, 24B

PPV23非カバー  
 15A, 23A, 6C, 35B, 28F  
 34, 7C, 31, 16F, 23B,  
 24B, 15F, 28F

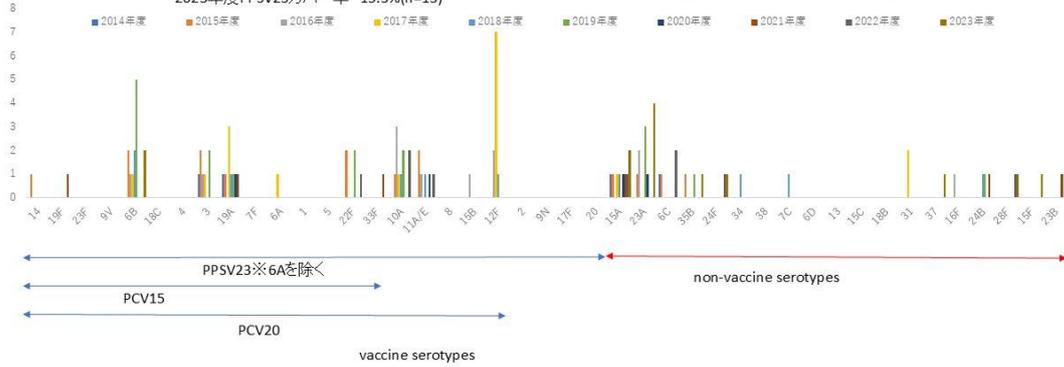


図 4

# 高知県における肺炎球菌ワクチン (PPSV23)カバー率の推移

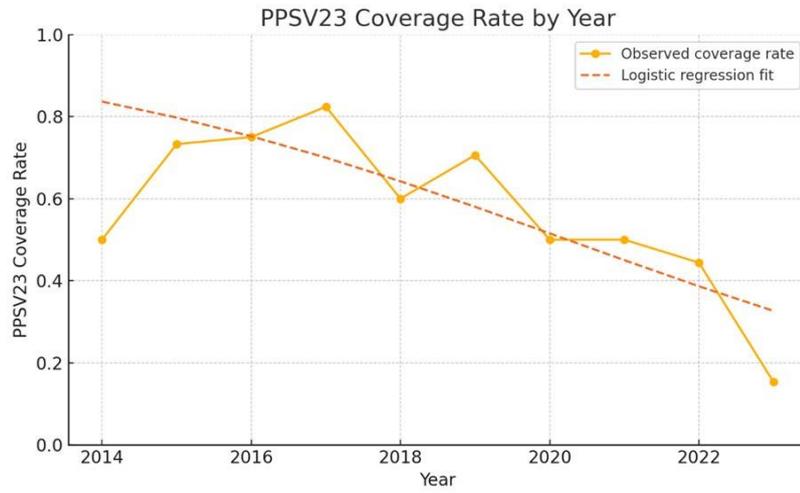


図 5

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究

研究分担者 三重県立一志病院 丸山貴也

研究要旨：人口ベースで成人の侵襲性細菌感染症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。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

1. 三重県の医療機関で発症した成人の侵襲性細菌感染症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、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、三重県立一志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、令和4-6年度(3年間)でIPD 35例、IHD 12例、STSS 42例、IMD 1例が集積された。IPDの莢膜型は35B型:2例、3型:2例、m19A:1例、23B:1例、15A:1例の頻度が高かった。

D. 考察

コロナ禍から、コロナ明けの比較により、COVID-19に対する感染対策により侵襲性細菌感染症は減少したが、緩和により再び増加していることが明らかとなった。

E. 結論

研究は長期になるが、協力していただけない医療機関は無く、行政、医療機関共に多大な協力をいただいている。今後も引き続き行政、各医療機関と連携をとり、菌株と臨床情報の収集につとめる。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

丸山貴也、肺炎診療のガイドライン  
新しい成人肺炎診療ガイドライン2024について肺炎の予防：新しい肺炎球菌ワクチンの展開、第64回日本呼吸器学会  
学術講演会

丸山貴也、モーニングセミナー1：新規ワクチンによる高齢者感染症の予防戦略 成人における肺炎球菌感染症予防の重要性、第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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）  
総合分担研究報告書

## 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究

## 成人侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率の推移とウイルス感染症の役割

研究代表者 大石 和徳 富山県衛生研究所 所長  
研究協力者 田村 恒介、金谷潤一 富山県衛生研究所 主任研究員

## 研究要旨

2013年～2021年に登録された成人の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)症例の全年齢、15-64歳、65歳以上の年齢群において、原因菌のPCV13-nonPCV7(PCV13に固有な血清型)の割合を評価したところ、この割合は時間の経過と共に、有意に減少した。この結果は小児PCV13の定期接種導入による成人IPDにおける間接効果を示唆している。一方、PPSV23-non PCV13(PPSV23固有な血清型)の割合に有意な変化がなかった。

2017～2021年の期間における成人IPDの罹患率および臨床像をCOVID-19の流行前と後で比較した。流行前の罹患率は全体で平均2.0例/10万、血清型別罹患率はPCV7型0.17、PCV13-非PCV7型0.43、PPSV23-非PCV13型0.68、NVT 0.77例/10万であった。流行後、全体の罹患率は0.85例/10万と58%の減少が認められた。罹患率の減少に関し、血清型、年代による違いは認められなかった。病型別では菌血症を伴う肺炎の割合は60.7%から49.9%に減少したのに対し( $p=0.001$ )、単症状を伴わない菌血症の割合は17.7%から25.4%に増加した( $p=0.006$ )。COVID-19流行後に菌血症を伴う肺炎の割合の減少は、COVID-19封じ込め対策の影響の可能性がある。

COVID-19流行後(2023-24年)の65歳以上のIPD罹患率(/10万人)は2023年には2.26、2024年には2.39と再増加したが、未だパンデミック前(2017-19年)の罹患率4.26より低いレベルであった。一方、感染症発生動向調査において、2024年12月～2025年1月に高齢者のIPD報告数の急増が確認された。この所見はCOVID-19パンデミック前の高齢者のインフルエンザの流行とIPD患者報告との関連性の評価から、高齢者のIPD報告数が急増した原因は、高齢者におけるインフルエンザ報告数の増加と関連性があることが推察された。また、成人IPD症例におけるCOVID-19の合併例は2020-22年に15例(4%)、2023年に8例(5%)が報告された。それぞれの致死率は約25%であり、COVID-19の合併のないIPD症例の致死率(14～21%)より高かった。

**A. 研究目的**

厚生労働研究班において、我々は2013年度から2024年度にかけて12年間国内10道県の成人IPD届出症例を対象として成人のIPDサーベイランスを実施してきた。この間に、3,034例のIPD症例の無菌的検体から肺炎球菌を分離し、血清型を決定してきた。

2022～2024年度の研究期間において、①小児PCV13導入による成人IPDへの間接効果を明らかにし、成人PPSV23の定期接種の効果は明らかではないことを示した。②2020年～2022年のパンデミック期間

の成人IPDへの影響、パンデミック前の期間の季節性インフルエンザの成人IPDの臨床病型、致死率に及ぼす役割を明らかにした。③2022～2024年度における成人IPD罹患率の推移と高齢者における季節性インフルエンザ及びCOVID-19の役割を示した。以下に①～③の研究内容について記述する。

**B. 研究方法**

IPD症例の定義は無菌的検体からの肺炎球菌の分離培養とした。原因菌の血清型は抗血清による凝集試験により血清型を決

定した。症例の臨床情報については調査票を回収し解析した。

2013～2024 年の期間に、本サーベイランスに登録された 15 歳以上の患者のうち、患者情報、菌株の血清型情報が評価可能な IPD 症例は 3,034 例であった。

① 2013～2021 年に登録された 2,336 例を解析対象とし、症例報告時期を 4 期間（2013-2015 年、2016-2017 年、2018-2019 年、2020-2021 年）に分け、症例の原因菌血清型割合の推移について解析した。

② 2017～2024 年に登録された 2,161 例を解析対象とした。2017～19 年を COVID-19 パンデミック前、パンデミック後を 2020～24 年に分けて解析し、罹患率、インフルエンザ先行感染および COVID-19 の共感染の臨床像を評価した。臨床病型は菌血症を伴う肺炎、髄膜炎、巣症状を伴わない菌血症、その他（肺炎、髄膜炎以外の病型）に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究は、匿名化された情報を用いて実施しており、国立感染症研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した（審査番号 1362）。

## C. 結果

①小児 PCV13 導入による成人 IPD への間接効果（図 1）

全年齢、15-64 歳、65 歳以上の年齢群において、PCV13-nonPCV7（PCV13 に固有な血清型）の割合は有意に減少した。この結果から、小児 PCV13 の定期接種導入による成人 IPD における間接効果が明らかとなった。一方、PPSV23-non PCV13（PPSV23 固有な血清型）の割合には有意な変化が認

められなかった。このことは、高齢者の PPV23 の定期接種率が 40%程度に低迷していることが一因と考えられた。

また、65 歳以上では非ワクチン血清型の有意な増加が明らかであった。

②成人 IPD における季節性インフルエンザの役割

COVID-19 パンデミック前（2017～19 年）と期間中（2020～22 年）の成人 IPD の臨床像を比較したところ、パンデミック期間中は成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）患者の菌血症を伴う肺炎の割合が減少することが判明した（67%→56%）（表 1）。パンデミック前のインフルエンザ先行感染の有無による患者の肺炎の割合を比較したところ、全年齢層で肺炎の割合は先行感染ありの患者（84～87%）では、先行感染なしの患者（45～66%）と比較して、有意に高かった。また、インフルエンザ先行感染ありの 65 歳以上の IPD 患者の致命率（28.3%）は、先行感染なしの患者（15%）と比較し有意に高かった。さらに、季節性インフルエンザ感染後の IPD 患者における死亡リスクは男性、加齢であることを明らかにした（表 2）。

② 成人 IPD の罹患率の推移（図 2）

2020-22 年の COVID-19 パンデミック期間には成人全年齢の IPD 罹患率（10 万人）は 0.85 にまで減少していたに対し、2023 年には 1.01、2024 年に 1.11 と増加した。65 歳以上では 2020-22 年のパンデミック期間には IPD 罹患率は 1.78 であったに対し、2023 年に 2.26、2024 年に 2.39 と増加した。しかし、2024 年においてもパンデミック前の約 44%減に留まっていた。

2024 年 12 月～2025 年 1 月にかけて感染症発生動向調査において IPD 患者報告

の急増が認められた。そこで、富山県内の2017~24年までの65歳以上のIPD報告と60歳以上の定点報告の関連性を評価した。COVID-19パンデミック期間(2020~2022年)はIPD報告数は減少していたが、2024年12月~2025年1月におけるIPD報告数は、パンデミック前より高いか、パンデミック前と同等レベルまで増加したことが判った。一方、60歳以上のインフルエンザはパンデミック期間(2020~2022年)は消失し、2023年、2024年の冬期には60歳以上のインフルエンザ報告は少数であった。2024年12月~2025年1月の高齢者におけるIPD報告数の増加は高齢者のインフルエンザ罹患率が増加したことが原因であることが推察された。

### ③ COVID-19 共感染の割合と予後への影響

2017-19年のパンデミック前、2020-22年のパンデミック期間中と比較して、COVID-19の共感染の割合は15-64歳(2020-2022年:2.2% vs 2023年:2.4%)および65歳以上(2020-22年:4.1% vs 2023年:5.1%)有意な変化はなかった。また、COVID-19共感染のあるIPD症例における致命率はパンデミック期間中(2020-22年)で26.7%、パンデミック後(2023年)で25%と高かった。

### D. 考察

わが国の成人IPDの罹患率がパンデミック中と比較して、2023年、2024年と増加した。特に65歳以上ではその変化は明確であった。2023年5月にはCOVID-19は2類相当の全数把握疾患から5類定点把握

疾患に引き下げとなったことでCOVID-19封じ込め対策は緩和された。この対策緩和は2023年、2024年の65歳以上のIPD罹患率の増加に関与した推察される。さらに、パンデミック期間中に減少していたインフルエンザ後のIPD発症の割合が、パンデミック後には有意に増加していたことが明らかとなった。この所見は、2023年、2024年の65歳以上のIPDの再増加にインフルエンザの二次感染に関与したことを示唆している。また、2024年の65歳以上のIPD増加が限定的であった理由としては、2023/24のインフルエンザシーズンにおける65歳以上のインフルエンザ罹患割合が少なかったこと等が一因と推察される。一方、2024-25年のインフルエンザシーズンにおいて、高齢者の報告数が増加したことが今回の顕著なIPDの報告の増加が感染症発生動向として確認された。

### E. 結論

パンデミック後の2023年、2024年に成人IPDの罹患率はやや増加した。IPD罹患率の再増加にはCOVID-19封じ込め対策の緩和に関与したと考えられる。一方、2024年12月から2025年1月に高齢者における罹患患者数が増加したが、この所見は2024-25年インフルエンザシーズンに高齢者にインフルエンザ流行が拡大したことがそのトリガーとなったと考えられた。成人IPD患者におけるCOVID-19の合併例が4~5%に報告され、致命率は約25%と高かった。

### F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Garcia Quesada M, et al. The PSERENADE Team. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis* 2025 25(4):445-456.
2. Bennet JC, et al. The PSERENADE Team. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal diseases in all ages: The PSERENADE project. *Lancet Infect Dis* 2025 25(4):457-470.
3. Yang Y, et al. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis in all ages: The PSERENADE project. *J Infect* 2025;90(3):106426.
4. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 日本内科学会雑誌 113 巻, 11 号 2058-2062, 2024.
5. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン: 高齢者. *臨床とウイルス* Vol. 52 (4): 222-226, 2024

### 2) 学会発表

1. 田村恒介, 常彬, 新橋玲子, 他. 成人の菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎発症に於けるインフルエンザの先行感染の役割. 第 98 回日本感染症学会学術講演会 (神戸市) 6 月 27 日~29 日, 2024 年.
2. 田村恒介, 竹内典子, 常彬 新橋玲子, 他. 全年齢を通じた侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別罹患率およびワクチン

カバー率について. 第 28 回日本ワクチン学会学術集会 (名古屋市) 10 月 26 日~27 日, 2024 年.

3. 大石和徳, 田村恒介, 舟坂雅春, 白崎文朗, 堀地 肇, 村上美也子. 県医師会との連携による高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種率向上の取り組み. 第 28 回日本ワクチン学会学術集会 (名古屋市) 10 月 26 日~27 日, 2024 年.
4. 大石和徳. モーニングセミナー3. 慢性肝疾患における肺炎球菌ワクチン接種を考える. 日本肝臓学会総会 (熊本市) 6 月 13 日~14 日, 2024 年

## 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  
なし

図 1. 成人 IPD の年別、年齢群別ワクチン血清型別割合 (2013-2021 年 : n=2, 336)

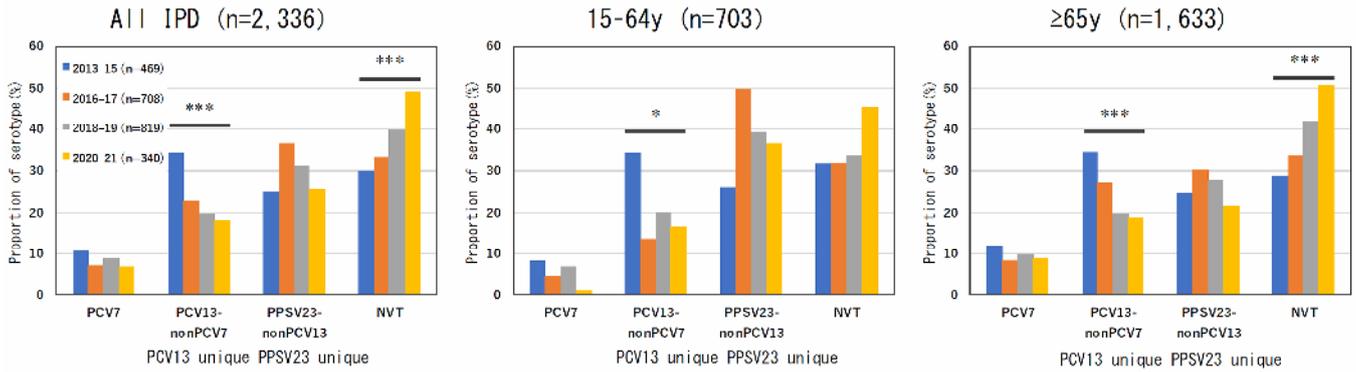


表 1. COVID-19 流行前の先行するインフルエンザの有無による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床病型の比較

Study period	2017-19				2020-22			
	No		Yes		No		Yes	
Preceding influenza	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Aged 15-64 years, n	352		19		130		0	
Clinical presentation					0.008			
Bacteremic pneumonia	158	(44.9)	16	(84.2)	51	(39.2)	0	(0.0)
Meningitis	75	(21.3)	2	(10.5)	29	(22.3)	0	(0.0)
Bacteremia without any focus	79	(22.4)	0	(0.0)	33	(25.4)	0	(0.0)
Other disease <sup>b</sup>	40	(11.4)	1	(5.3)	17	(13.1)	0	(0.0)
Fatal outcome	27	(7.7)	1	(5.3)	12	(9.2)	0	(0.0)
Aged ≥65 years, n	821		46		350		4	
Clinical presentation					0.819			
Bacteremic pneumonia	538	(65.5)	40	(87.0)	195	(55.7)	2	(50.0)
Meningitis	79	(9.6)	4	(8.7)	33	(9.4)	0	(0.0)
Bacteremia without any focus	137	(16.7)	2	(4.3)	79	(22.6)	1	(25.0)
Other disease <sup>b</sup>	67	(8.2)	0	(0.0)	43	(12.3)	1	(25.0)
Fatal outcome	126	(15.3)	13	(28.3)	51	(14.6)	0	(0.0)

<sup>a</sup> not available. <sup>b</sup> Bacteremia with any focus other than pneumonia or meningitis. <sup>c</sup> Fisher's exact test.

表 2. COVID-19 流行前における先行するインフルエンザ後の 65 歳以上の IPD 患者における死亡例と生存例の比較：死亡リスクの解析

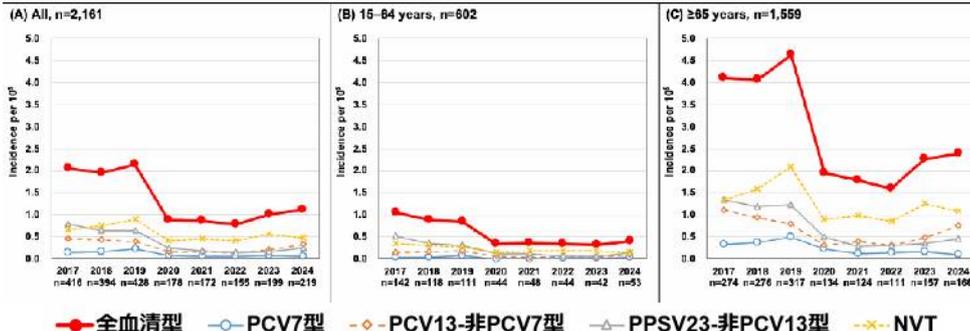
Clinical characteristics	Survived		Deceased		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	n	(%)	n	(%)	RR	(95%CI) <sup>a</sup>	aRR	(95%CI) <sup>a,b</sup>
n	33		13					
Male	16	(48)	11	(85)	<b>3.87</b>	<b>(0.97-15.50)</b>	<b>7.67</b>	<b>(1.54-38.15)</b>
Median age (IQR)	77	(70-86)	85	(79-88)	<b>1.05</b>	<b>(0.99-1.11)</b>	<b>1.09</b>	<b>(1.02-1.17)</b>
Chronic medical condition	15	(45)	6	(46)	1.02	(0.41-2.57)		
Immunocompromised condition	8	(24)	2	(15)	0.66	(0.17-2.48)		
PPSV23 vaccination history	7	(21)	2	(15)	0.75	(0.20-2.80)		
PPSV23 covered serotype	18	(55)	8	(62)	1.23	(0.47-3.19)		

<sup>a</sup> 95% CI value that do not overlap the null value of RR=1 are shown in bold.

<sup>b</sup> Adjusted male sex and age.

Abbreviation: IPD, invasive pneumococcal disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; RR, relative risk; aRR, adjusted relative risk; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

図 2. 成人 IPD の年別、年齢群別 (2017-2024 年 : n=2, 161)



成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究 (22HA1007)

鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症の疫学調査

研究分担者 西 順一郎<sup>1)</sup>、研究協力者 藺牟田直子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>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

2022～2024年3年間の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は43人で、髄膜炎5人(11.6%)、菌血症単独16人(37.2%)、菌血症を伴う肺炎18人(41.9%)、菌血症+その他3人(7.0%)、不明1人(2.3%)だった。65歳以上のIPD患者は35人(81.4%)であり、65歳以上の人口10万人年あたりの罹患率は2.3であった。収集した肺炎球菌35株の血清型は、PCV15・20/PPSV23タイプ10株(3型6株、19A型2株、19F型1株、6B型1株)、PCV20/PPSV23タイプ6株(10A型4株、15B型2株)、PPSV23非含有タイプ19株(15A型4株、35B型4株、23A型2株、その他9株)であった。侵襲性インフルエンザ菌感染症は15人で、収集した14株はすべて無莢膜型であった。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は27人で2022年4人、2023年6人から2024年は17人と大きく増加した。侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。大腸菌については、2019年11月～2021年11月に鹿児島大学病院で分離された血液由来大腸菌134株のO血清群は、O25 39株(29.1%)、O6 24株(17.9%)、O1 14株(10.4%)、O125 7株(5.2%)、O75 6株(4.5%)、O2 4株(3.0%)の順に多かった。また、2023年6月～2024年5月の鹿児島大学病院の大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率は17.6%(27/153)であった。

A. 研究目的

2024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検討し、侵襲性細菌感染症の疾病負担を明らかにする。また、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効果を検討する。さらに、鹿児島大学病院における大腸菌菌血症患者の血液由来大腸菌の遺伝子型・血清型分

布を明らかにするとともに、大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率を明らかにする。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口156万、65歳以上51万人(32.7%)、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(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)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り莢膜血清型を決定した。インフルエンザ菌、レンサ球菌、髄膜炎菌も同様の経路で感染研に送付した。

なお、IPD、IHD、STSS、IMDの病原体サーベイランスは感染研の倫理委員会の承認を得て行った。

また研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織「鹿児島感染制御ネットワーク」(感染制御担当者340人、80施設)の代表世話人を務めており、地域拠点病院の感染制御担当者とメーリングリストを作成し情報交換を続けている。このネットワークを通じて、医療機関にサーベイランスへの協力を依頼した。また本ネットワークには行政の職員も入会しているため、行政との連携も比較的スムーズに実施できた。

さらに、研究分担者はAMED菅班の小児侵襲性細菌感染症サーベイランスの研究分担者でもあり、鹿児島県では小児と成人の両サーベイランスを同じ担当者が同時に実施できているという特性がある。

大腸菌に関しては、鹿児島大学病院で血液・尿路から分離された菌株を収集し、菌株の分子疫学的解析を実施した。大腸菌の疫学調査は鹿児島大学の倫理委員会で承認を得

て行った。

## C. 研究結果

2022～2024年の成人IPD患者は43人みられ、髄膜炎5人(11.6%)、菌血症単独16人(37.2%)、菌血症を伴う肺炎18人(41.9%)、菌血症+その他3人(7.0%)、不明1人(2.3%)だった。年齢範囲は37～99歳。65歳以上のIPD患者は35人(81.4%)であり、65歳以上の人口10万人年あたりの罹患率は2.3、2022年の1.7から2023年と2024年はともに2.5と増加傾向がみられた。

原因菌は35株収集でき、収集率は81.4%、血清型はPCV15・20/PPSV23タイプ10株(3型6株、19A型2株、19F型1株、6B型1株)、PCV20/PPSV23タイプ6株(10A型4株、15B型2株)、PPSV23非含有タイプ19株(15A型4株、35B型4株、23A型2株、その他9株)であった。

IHDは、髄膜炎1人、菌血症単独4人、菌血症を伴う肺炎10人、計15人であり、2022年4人、2023年6人、2024年5人だった。年齢範囲は53～94歳、原因菌はすべて無莢膜型であった。

STSSは27人で2022年4人、2023年6人から2024年は17人と大きく増加した。年齢は30～92歳で、7人が壊死性筋膜炎、8人が蜂巣炎・軟部組織炎を伴っており、胃蜂巣炎も1人みられた。妊婦例1人を含む、少なくとも8人(29.6%)が死亡した。原因菌の血清型は、A群16株(59.3%)、B群4株(14.8%)、G群6株(22.2%)、*Streptococcus constellatus* 1株(3.7%)だった。収集できたA群13株中7株(77.8%)がemm1.0 M1UK株であり、すべて2024年の分離株であった。

IMD の報告はなかった。

大腸菌については、2019 年 11 月～2021 年 11 月に鹿児島大学病院で分離された血液由来大腸菌 134 株の O 血清群は、O25 39 株 (29.1%)、O6 24 株 (17.9%)、O1 14 株 (10.4%)、O125 7 株(5.2%)、O75 6 株(4.5%)、O2 4 株 (3.0%)の順に多かった。また、2023 年 6 月～2024 年 5 月の鹿児島大学病院の大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率は 17.6% (27/153)であった。合併例の尿路由来株と血液由来株の系統群/O 血清群はすべて一致し、27 株中 B2/O25 8 株 (29.6%)、B2/O6 6 株 (22.2%)、B2/O125 3 株 (11.1%)が多かった。

#### D. 考察

IPD の罹患率は、COVID-19 の影響で減少していたがその後増加傾向がみられている。小児の血清型置換が成人にも及んでおり、PPSV23 非含有型による IPD が増加傾向にあったが、IPD 原因菌における PPSV23 タイプおよび PCV20 タイプの割合は、いずれも 2022 年 14.3%(1/7)、2023 年 40.0%(6/15)、2024 年 69.2%(9/13)と増加していた。高齢者やハイリスク者には PCV15・PPSV23 の連続接種や PCV20 の単独接種が推奨される。

IHD も COVID-19 の流行が始まった 2020 年には 2 人と減少していたが、2022～2024 年には再増加傾向がみられている。高齢者の無莢膜型インフルエンザ菌による IHD リスクについて引き続き啓発する必要がある。

STSS は 2023 年後半から 2024 年にかけて大きく増加したが、インバウンドの増加による A 群レンサ球菌 emm1.0 M1UK 株の蔓延と小児 A 群レンサ球菌性咽頭炎の流行の影響が背景にあると考えられる。死亡例も多く、早期診断・早期治療のための注意喚起が重要である。

IMD は 2019 年以後みられていないが、引き続き若年成人も含めて啓発が必要である。

わが国における大腸菌菌血症の疫学研究は十分とは言えないため、鹿児島大学病院で分離された血液・尿路由来大腸菌の分子疫学研究を行った。その結果、系統群 B に属する O25・O6・O1・O125 など特定の血清型の大腸菌株が高い頻度で菌血症を起こしていることが明らかになった。開発中の 9 種類の O 抗原 (O25, O1, O2, O6 など)を標的とした大腸菌バイオコンジュゲートワクチン ExPEC9V の臨床試験は十分な効果がみられず中止になったが、今回の研究成果は新たな大腸菌ワクチン開発に向けて重要な情報になると考える。

#### E. 結論

IPD の罹患率は 2022～2024 年かけて再び増加傾向がみられている。原因菌の血清型は PPSV23・PCV20 タイプが比較的多く、肺炎球菌ワクチンの積極的勧奨が重要である。IHD も COVID-19 流行初期の 2020 年には減少していたが、その後増加傾向がみられている。STSS は A 群レンサ球菌 emm1.0 M1UK 株の蔓延を背景として大きく増加した。また、鹿児島大学病院の血液由来大腸菌では O25・O6・O1・O125 など特定の O 血清群が多くみられ、尿路感染症患者における菌血症合併率は 17.6%であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T,

- Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 12(1):3066, 2022
- 2) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine* 40(24):3338-3344, 2022
  - 3) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection* 51(2):355-364 2023
  - 4) 西 順一郎. 【予防接種 Update-beyond COVID-19】感染症に対するワクチン 髄膜炎菌. *臨床と研究*. 99:450-454, 2022
  - 5) 八尋俊輔, 原田誠也, 小原敦美, 藺牟田直子, 大岡唯祐, 西 順一郎. 熊本県における  $\beta$ -ラクタム系薬耐性腸内細菌目細菌の保菌状況調査(2015年4月~2020年3月). *感染症学雑誌* 97(5):153-161, 2023
  - 6) 西 順一郎. 病原性大腸菌 小児科 64(12):1233-1241, 2023
  - 7) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis* 143:107024, 2024
  - 8) Nakashio M, Nikaido R, Nishi J, Kasai M, Morisawa T. *Haemophilus influenzae* type f meningitis with an intraventricular abscess. *Cureus* 17(2):e79187, 2025
2. 学会発表
- 1) 西 順一郎. 日本における髄膜炎菌感染症のリスクと予防 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会 共催セミナー 横浜市 パシフィコ横浜ノース 2022.6.17
  - 2) 西 順一郎. 侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクとワクチンによる予防 第 32 回日本産業衛生学会全国協議会ランチョンセミナー 札幌市 札幌コンベンションセンター 2022.9.30
  - 3) 西 順一郎. インフルエンザ菌 b 型・肺炎球菌ワクチン普及後の課題 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 教育講演 横浜市 パシフィコ横浜 2023.2.4
  - 4) 西 順一郎. 侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクと新たなワクチンによる予防 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会・第 71 回日本化学療法学会学術集会合同学会ランチョンセミナー6 横浜市 パシフィコ

横浜ノース 2023.4.28

- 5) 西 順一郎. 小児の肺炎球菌ワクチンー PCV15 を含めた今後の展望ー 第 55 回 日本小児感染症学会総会・学術集会 ランチョンセミナー4 名古屋市 名古屋国際会議場 2023.11.25
- 6) 西 順一郎. Life-course immunization と しての成人のワクチン 第 98 回日本感染症学会学術講演会・第 72 回日本化学療法学会総会合同学会 教育講演 神戸市 2024.6.27-29
- 7) 竹本崇之, 山田博之, 上田雅章, 藤林洋美, 笠井正志, 藺牟田直子, 西 順一郎, 港敏則. ESBL 産生大腸菌による菌血症 治療後に髄膜炎を発症した新生児 第 127 回日本小児科学会学術集会 福岡市 2024.4.19~21
- 8) 竹内典子、常彬、菅秀、石和田稔彦、石黒信久、細矢光亮、齋藤昭彦、小田慈、藤枝幹也、岡田賢司、西 順一郎、張慶哲. 2014-2022 年の小児侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランス報告 第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会 長崎市 出島メッセ 2024.11.16-17
- 9) 西 順一郎、藺牟田直子、中村政敏、小濱祐行、古城 剛、中村隼人、川村英樹、大岡唯祐. 3 次医療機関における尿路由来大腸菌の O 血清群・病原性・薬剤感受性の検討 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 横浜市 2025.1.24-26

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

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の強化のための研究

研究分担者 黒沼 幸治 札幌医科大学

研究要旨 平成25年度より先行事業において北海道全域（約522万人）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ており、12年間継続して症例の集積を行った。政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市は保健所を中心とした協力体制を継続した。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は分担研究者が回収する体制として運用した。侵襲性肺炎球菌感染症の回収率は令和元年の45%から令和6年の76%に上昇した。令和4年度にCOVID-19の影響で減少していた侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症は令和5年度から増加したが、COVID-19流行以前よりは少ない傾向にあった。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は増加し、特にA群溶連菌の増加が顕著であった。。今後も注視が必要である。

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。さらに平成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疾患の症例調査をおこなった。引き続きサーベイランスを継続し、菌株の情報を診療に還元すると共に長期間にわたるデータに基づく方策を構築する。

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。また、これまで参加出来ていなかった施設にも参加協力を依頼し、解析精度を向上させる。

(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。

(III) 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。情報の提供については各医療機関ごとの倫理審査規定に従い可能な場合に提供された。

C. 研究結果

先行研究時点で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染対策に関する負荷があったが、令和4年度以降は緩和されており、サーベイランス事業は以前と同様の体制で行うことが出来た。

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築  
政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市においては同市の保健所を主体とした協力体制により、円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。札幌市においてはNESID情報に基づいて保健所から病院に菌株保存と患者情報収集を依頼し、分担研究者が月に1度病院から菌株を回収し、札幌市衛生研究所に集積している。

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%）は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付する。北海道保健福祉部健康安全局地域保健課より分担研究者に発生情報をいただき、患者情報は分担研究者が回収する体制としている。道内全ての地域について運用可能な体制としている。

COVID-19流行時は侵襲性細菌感染症、特にIPDやIHDの減少が見られていたが、令和5年は侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症が再増加し、令和6年は前年同様であった (図1)。症型溶血性レンサ球菌感染症は令和5年よりさらに増加した。今後もさらに増えてくるのか注視する必要がある。本サーベイランスで経時的に確認することができたのは重要な知見である。

## 2) 北海道のIPD調査結果

ワクチンカバー率は令和4年から6年まで概ね横ばいであり、PCV7 3.7-5.5%、PCV13 22.2-30.3%、PCV15 30.7-40.7%、PPSV23 41.7-50.0%となっているが、平成26年と比較するとPCV13、PCV15とPPSV23も低下傾向がみられている(図2)。

PCV20はPPSV23とカバー率は一致していた。今後あらたなPCVとして見込まれているPCV21については令和6年に88.9%と比較的高いカバー率が保たれていた。今後の新規ワクチン導入に関して有益な資料となりうる。北海道におけるIPD血清型の年別比較を示す(図3)。血清型3の比率は年次より変動があるが、概ね横ばいで推移している。ワクチン型の中では19A、22Fの増加がみられている。他のワクチン型の株は減少傾向がみられ、非ワクチン型として15A、23A、35B型が増加傾向にある。

## 3) 北海道のIHDとSTSS調査結果

令和5,6年はIHD報告数は令和4年より増加していた(図1,4)。年齢中央値は70歳台で報告地域は人口分布に偏りはみられなかった。

STSSについては令和6年に報告の増加がみられた(図5)。帯広、釧路など道東地区でやや多く、菌種はA群溶連菌の増加が顕著であった。

## 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開始して12年間継続できていた。分担研究者が保健所、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、道内全域をカバーする体制が構築されており、継続して症例の集積が出来ていた。

COVID-19の影響で減少していたIPDやIHDの報告数は令和5年に再増加したあと令和6年も同様であった。STSSも増加傾向があり、特にA群溶連菌の増加が顕著であった。今後も注視が必要である。

## 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長期に症例を集積することが出来た。COVID-19流行下においても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であった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集をおこなっていくことは重要と考える。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Katanuma A, Nakase H. Gut microbiota and metabolites in patients with COVID-19 are altered by the type of SARS-CoV-2 variant. *Front Microbiol.* 2024 Mar 5;15:1358530. doi: 10.3389/fmicb.2024.1358530. PMID: 38505560; PMCID: PMC10948395.

Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K, Group AIS. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Apr 5:107024. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107024. Epub ahead of print. PMID: 38582146.

Ngo LT, Rekowski MJ, Koestler DC, Yorozuya T, Saito A, Azeem I, Harrison A, Demoruelle MK, Boomer J, England BR, Wolters P, Molyneaux PL, Castro M, Lee JS, Solomon JJ, Koronuma K, Washburn MP, Matson SM. Proteomic profiling of bronchoalveolar lavage fluid uncovers protein clusters linked to survival in idiopathic forms of interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2024 Dec 16;10(6):00192-2024. doi: 10.1183/23120541.00192-2024. PMID: 39687393; PMCID: PMC11647942.

Kuronuma K. Importance of vaccines against respiratory infections in adults. *Respir Investig.* 2024 Nov;62(6):1202-1203. doi: 10.1016/j.resinv.2024.09.006. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39447447.

中江 舞美, 藤谷 好弘, 黒沼 幸治, 小林 亮, 佐藤 勇樹, 葦澤 慎也, 村井 良精, 高橋 聡. COVID-19 と診断され入院後の確認検査で偽陽性と判定された 8 事例に関する検討. *環境感染誌* 2024; 39: 4

- Uemura K, Sato T, Yamamoto S, Ogasawara N, Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Toyting J, Aoki K, Takasawa A, Koyama M, Saito A, Wada T, Okada K, Yoshida Y, Kuronuma K, Nakajima C, Suzuki Y, Horiuchi M, Takano K, Takahashi S, Chiba H, Yokota SI. Rapid and performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J Infect Chemother.* 2023 Feb;29(2):157-162. doi: 10.1038/s41467-025-58049-1. PMID: 40133255. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.007. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36288777; PMCID: PMC9595385.
- Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep-learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. *Eur Respir J.* 2023 Feb 16;61(2):2102269. doi: 10.1183/13993003.02269-2021. PMID: 36202411; PMCID: PMC9932351. Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. *ERJ Open Res.* 2022 Oct 24;8(4):00245-2022. doi: 10.1183/23120541.00245-2022. PMID: 36299372; PMCID: PMC9589320.
- Takenaka H, Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia. *In Vivo.* 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511. Hasegawa T, Yoshida M, Watanabe S, Kondo T, Asada H, Nakagawa A, Tomii K, Kameda M, Otsuka M, Kuronuma K, Chiba H, Katayanagi S, Miyazaki Y, Mori A. Development of a new HISCL automated CXCL9 immunoassay. *Sci Rep.* 2023 Apr 1;13(1):5342. doi: 10.1038/s41598-023-32513-8. PMID: 37005469; PMCID: PMC10066986.
- Takenaka H, Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia. *In Vivo.* 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511. Sato Y, Murai R, Kobayashi R, Togashi A, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Factors affecting the sensitivity of quantitative severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigen test. *J Infect Chemother.* 2023 Aug;29(8):754-758. doi: 10.1016/j.jiac.2023.04.005. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37059393; PMCID: PMC10098054.
- Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yoshioka T, Saito A, Chiba H. Protective effect of *Bifidobacterium longum* BB536 against nausea caused by pirfenidone in a mouse model of pellagra. *Biosci Microbiota Food Health.* 2023;42(3):195-202. doi: 10.12938/bmfh.2022-042. Epub 2023 Mar 9. PMID: 37404569; PMCID: PMC10315189. Nagano Y, Kuronuma K, Kitamura Y, Nagano K, Yabe H, Kudo S, Sato T, Nirasawa S, Nakae M, Horiuchi M, Yokota SI, Fujiya Y, Saito A, Takahashi S, Chiba H. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium lentiflavum* at a general
- Suzuki E, Kuronuma K, Murai R, Fujiya Y, Saito A, Chiba H, Takahashi S. Serum Testosterone Is

Natsumi S, Kuroita T, Ishikawa T, Kuronuma K, Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Yoshioka T. Effect of niacin supplementation on Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, nausea-like behaviour in an isoniazid-induced Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi mouse model of pellagra. *Br J Nutr.* 2022 Apr;127(7):961-971.

Sato Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Ono M, Kobayashi R, Nakafuri H, Murai R, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Comparative study of rapid antigen testing and two nucleic acid amplification tests for influenza virus detection. *J Infect Chemother.* 2022 Jul;28(7):1033-1036.

Susai N, Kuroita T, Kuronuma K, Yoshioka T. Analysis of the gut microbiome to validate mouse model of pellagra. *Biosci Microbiota Food Health.* 2022;41(2):73-82.

Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013. *Vaccine.* 2022 May 26;40(24):3338-3344.

Kuronuma K, Otsuka M, Wakabayashi M, Yoshioka T, Kobayashi T, Kameda M, Morioka Y, Chiba H, Takahashi H. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022 Aug 1;323(2):L193-L205.

山本 圭佑, 藤谷 好弘, 山 直也, 黒沼 幸治, 小笠原 徳子, 横田 伸一, 高橋 聡, 高野 賢一. COVID-19における嗅裂閉鎖所見と嗅覚障害の検討. *日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌* 2022; 2: 49-54.

Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Nakase H. Impaired tryptophan metabolism in the gastrointestinal tract of patients with critical coronavirus disease 2019. *Front Med (Lausanne).* 2022 Aug 10;9:941422.

Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. *Eur Respir J.* 2022 Oct 6;2102269.

Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. *ERJ Open Res.* 2022 Oct 24;8(4):00245-2022.

Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection.* 2022 Jul 28.

Moriai M, Saeki M, Yakuwa Y, Kitayama I, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S. Viral load may impact the diagnostic performance of nasal swabs in nucleic acid amplification test and quantitative antigen test for SARS-CoV-2 detection. *J Infect Chemother.* 2022;20:1590-1593.

Honjo S, Kuronuma K, Fujiya Y, Nakae M, Ukae S, Nihira H, Yamamoto M, Akane Y, Kondo K, Takahashi S, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y, Tsugawa T. Genotypes and transmission routes of noroviruses causing sporadic acute gastroenteritis among adults and children, Japan, 2015-2019. *Infect Genet Evol.* 2022 Oct;104:105348.

Kobayashi R, Murai R, Sato Y, Nakae M, Nirasawa S, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S. Study of post-opening stability of active ingredients in hand sanitizers. *J Infect Chemother.* 2022 Dec;28(12):1605-1609.

Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori Chiba H. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Associated with COVID-19 in Patients with *jirovecii* Pneumonia Associated with COVID-Interstitial Pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 24;58(9):1151.

Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Ariki S, Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M. N-Kuronuma K, Takahashi S. Analysis of glycosylation regulates MET processing and diagnostic performance and factors causing signaling. *Cancer Sci*. 2022 Apr;113(4):1292-1304.

Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, 2.

Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. *Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan*. *Sci Rep*. 2022 Feb 23;12(1):3066.

COVID-19 罹患後の肺のう胞内に形成した肺アスペルギローマの一例  
齋藤充史、小玉賢太郎、黒沼幸治、千葉弘文  
第2回北海道医真菌研究会 2024年8月24日、札幌

Yamamoto K, Fujiya Y, Kuronuma K, Ogasawara N, Ohkuni T, Yokota SI, Takahashi S, Takano K. Self-reported Smell and Taste Disorders in Patients With COVID-19: A Japanese Single-center Study. *In Vivo*. 2022 Mar-Apr;36(2):918-924.

季節性インフルエンザの再流行と成人侵襲性肺炎球菌感染症の再増加について  
田村 恒介<sup>1,5)</sup>、常 彬<sup>2,5)</sup>、新橋 玲子<sup>3,5)</sup>、笠松 亜由<sup>3,5)</sup>、後藤 憲志<sup>5)</sup>、田邊 嘉也<sup>5)</sup>、黒沼 幸治<sup>5)</sup>、大島 謙吾<sup>5)</sup>、丸山 貴也<sup>5)</sup>、仲松 正司<sup>5)</sup>、阿部 修一<sup>5)</sup>、笠原 敬<sup>5)</sup>、西順一郎<sup>5)</sup>、荒川 悠<sup>5)</sup>、金城 雄樹<sup>4,5)</sup>、明田 幸宏<sup>2,5)</sup>、大石 和徳<sup>1,5)</sup>

Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, Fujiya Y, Kuronuma K, Tsugawa T, Takahashi S, Fukudo M. Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition. *J Infect Chemother*. 2022 Jul;28(7):875-883.

第98回日本感染症学会学術講演会 2024年6月27-29日、神戸  
喉頭癌に対し遊離空腸を用いた再建術後に生じた *Bifidobacterium breve* による菌血症の一例 1) 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座 2) 同 呼吸器・アレルギー内科学講座 ○鈴木哲<sup>1)</sup>、藤谷好弘<sup>1)</sup>、富樫篤生<sup>1)</sup>、齋藤充史<sup>2)</sup>、黒沼幸治<sup>2)</sup>、高橋聡<sup>1)</sup>

Katayama Y, Murai R, Moriai M, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Sato Y, Asanuma K, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Does the timing of saliva collection affect the diagnosis of SARS-CoV-2 infection? *J Infect Chemother*. 2022 Jul;28(7):1012-1014.

第303回日本内科学会北海道地方会、札幌  
Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, and Yoshioka T. Effect of pirfenidone on the development of pellagra-related nausea in mice. 33th European Respiratory Society Annual Congress 2023 Sep 6-8, Milano, Italy

田村 恒介、常 彬、新橋 玲子、渡邊 浩、田邊中江 舞美、藤谷 好弘、富樫 篤生、中村 広嘉也、黒沼 幸治、大島 謙吾、丸山 貴也、仲松士、齋藤 充史、黒沼 幸治、高橋 聡、COVID-正司、阿部 修一、笠原 敬、西 順一郎、横山 彰19 の濃厚接触者が陽性となる要因の検討 第仁、金城 雄樹、有馬 雄三、大石 和徳、明田 幸38 回日本環境感染学会総会・学術集会 2023 年宏、COVID-19 流行前後の成人侵襲性肺炎球菌感染7月20日(木)~22日(土)横浜

症の罹患率と臨床像の比較. 第97回日本感染症学会

総会・学術講演会 2023年4月28日(金)~4月藤谷 好弘、中江 舞美、富樫 篤生、中村 広士、齋藤 充史、黒沼 幸治、高橋 聡、ゲノム解析は同時期に複数病棟で発生した

藤谷 好弘、中江 舞美、小林 亮、村井 良精、中 COVID-19 クラスタ事例の全体像の把握に村 広士、富樫 篤生、齋藤 充史、黒沼 幸治、高 有用である。第38回日本環境感染学会総会・橋 聡、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の長期的抗体 学術集会 2023年7月20日(木)~22日価推移と次期接種のタイミングの検討. 第97回日本 (土)横浜

感染症学会総会・学術講演会 2023年4月28日 (金)~4月30日(日)横浜

黒沼幸治、中江舞美、葦澤慎也、富樫篤生、藤谷好弘、齋藤充史、高橋聡、当院改修時におけるア

高橋 知之、齋藤 充史、萬谷 峻史、池田 貴美之、黒 スペルギルス対策の評価. 第93回日本感染症学 沼 幸治、千葉 弘文。 会西日本地方会学術集会 2023年11月9-11日

間質性肺疾患を有する難治性咳嗽に対しての P2X3 富山

受容体拮抗薬の有効性の検討. 第63回日本呼吸器学

会学術講演会 2023年4月28日(金)~4月30日黒沼幸治、富樫篤生、高橋聡、当院改修中アスペ (日)東京

ルギルス対策として行った環境エアサンプリングと患者血清アスペルギルス抗原検査の評価。

石川 立、森 勇樹、錦織 博貴、黒沼 幸治、千葉 弘第70回日本臨床検査医学会学術集会 2023年 文、特発性肺線維症患者におけるモストグラフで測11月16-19日 長崎

定した呼吸リアクタンスと生命予後との関連の検

討. 第63回日本呼吸器学会学術講演会 2023年4小林拓海、齋藤充史、小玉賢太郎、高橋守、黒沼 月28日(金)~4月30日(日)東京

幸治、千葉弘文。結核の診断に時間を要した肺外結核の2例。結核・非結核性抗酸菌症学会北海

黒沼幸治、長野佑太郎、千葉弘文。気管支鏡検査に関 道地方会。2023年9月16日 札幌

連した Mycobacterium lentiflavum の偽アウトブレ

イク. 第97回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 2023

Koji Kuronuma. Latest Evidences of Pirfenidone in IPF Treatment. Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine. 2022. 11. 5 Web

富樫 篤生、下川 萌、平川 賢史、長岡 由修、石 黒沼幸治。Covid-19 肺炎における肺サーファ 郷 友之、伊部 裕太、中江 舞美、藤谷 好弘、齋 クタントの臨床的意義。日本肺サーファクタン 藤 充史、黒沼 幸治、高橋 聡、津川 毅。小児感 ト・界面医学会 第57回学術研究会 2022年1 染症専門医が成人の感染症内科で働く意義：感染症 月15日、東京

内科開設から1年を振り返る。第74回北日本小児科 学会 2023年9月8日(木)~9日(金)新潟

齋藤充史、安田健人、黒沼幸治、中江舞美、藤谷好弘、高橋聡、千葉弘文。COVID-19 肺炎重症 度と予測因子としてのIL-6、TNF- $\alpha$ 、NG2Pの

小林智史、黒沼幸治、須佐井菜摘、黒板智博、吉岡 斎藤充史、黒沼幸治、富樫篤生、藤谷好弘、高橋健、千葉弘文. マウスモデルにおけるペラグラ関聯. COVID-19 における血清レクチン値の臨床バ  
連悪心に関するピルフェニドンの作用. 第 62 回日イオマーカーとしての有用性についての検討.  
本呼吸器学会学術講演会 2022 年 4 月 22-24 日、京都 第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会  
2022 年 10 月 26-28 日、札幌

黒沼幸治、小林智史、黒板智博、山本浩貴、須佐井菜

摘、吉岡健、金子周司、千葉弘文. リアルワールドデータ解析によるピルフェニドン誘発ペラグラ様  
データ解析によるピルフェニドン誘発ペラグラ様光賢、高橋聡. 集中治療を要する症例における 1 点  
線過敏症の因子探索. 第 62 回日本呼吸器学会学術または 2 点採血によるバンコマイシンの AUC 達  
講演会 2022 年 4 月 22-24 日、京都 成率の比較. 第 69 回日本化学療法学会東日本支  
部総会 2022 年 10 月 26-28 日、札幌

黒沼幸治、齋藤充史、安田健人、中江舞美、藤谷好弘、

高橋聡、千葉弘文. COVID-19 肺炎重症度予測マーカーとしての IL-6, INF-13, NGAL の検討. 第 70 回  
日本化学療法学会総会 2022 年 6 月 3-5 日、岐阜 石郷友之、伊部裕太、相神智宏、藤谷好弘、数馬  
聡、黒沼幸治、藤居賢、高橋聡. 集中治療を要す  
る症例における過大腎クリアランスはバンコマ  
イシンの早期 AUC 乖離に関連する. 第 69 回日本  
化学療法学会東日本支部総会 2022 年 10 月 26-  
28 日、札幌

黒沼幸治、長野佑太郎、千葉弘文. *Mycobacterium*

*lentiflavum* による pseudo-outbreak の事例. 第 37 回  
日本環境感染学会学術集会 2022 年 6 月 16-18 日、岐  
阜 石郷友之、伊部裕太、相神智宏、柏木悠里、野々  
山雅俊、藤谷好弘、数馬聡、黒沼幸治、藤居賢、  
戸田貴大、高橋聡、福土将秀. 集中治療を要する  
症例における腎機能の変化はバンコマイシンの  
早期目標 AUC 達成に影響する. 第 16 回日本腎臓  
病薬物療法学会学術集会・総会 2022 年 10 月 29-  
30 日、長崎

北山育実、村井良精、小林 亮、中江舞美、藤谷好弘、

黒沼幸治、高橋 聡. SARS-CoV-2 変異株スクリー  
ニングに関する報告. 第 37 回日本環境感染学会学術  
集会 2022 年 6 月 16-18 日、岐阜

長野佑太郎、黒沼幸治. 市立釧路総合病院における

*Mycobacterium lentiflavum* による pseudo-outbreak  
の事例に関する遺伝子学的解析を用いた後方視的研  
究. 第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術  
講演会 2022 年 7 月 1-2 日、旭川 黒沼幸治、鈴木瑛真、村井良精、米澤仁、遠藤明  
美、藤谷好弘、高橋聡. COVID-19 における血清  
テストステロン値と重症化因子の検討. 第 69 回  
日本臨床検査医学会学術集会 2022 年 11 月 17-  
20 日、栃木

黒沼幸治、鈴木瑛真、村井良精、中江舞美、藤谷好弘、  
齋藤充史、高橋聡. 男性 COVID-19 患者の血清テス  
トステロン値は重症度と関連する. 第 71 回日本感染症  
学会東日本地方会学術集会 2022 年 10 月 26-28 日、  
札幌

黒沼幸治. 新型コロナウイルス感染症の現場事  
例に学ぶ. 札幌医科大学附属病院における新型  
新型コロナウイルス感染症対策の取り組み. 北海道  
公衆衛生学会 2022 年 10 月 22 日、札幌

藤谷好弘、佐藤勇樹、菫澤慎也、富樫篤生、齋藤充史、  
黒沼幸治、高橋 聡. 当院における 10 年間の vanC 保  
有腸球菌菌血症の特徴から見る治療において重要な  
こと.

黒沼幸治. 最近の呼吸器感染症診療の変化. 日本  
内科学会北海道地方会教育セミナー. 2022 年 7  
月 2 日、Web

第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 2022  
年 10 月 26-28 日、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

# 報告数

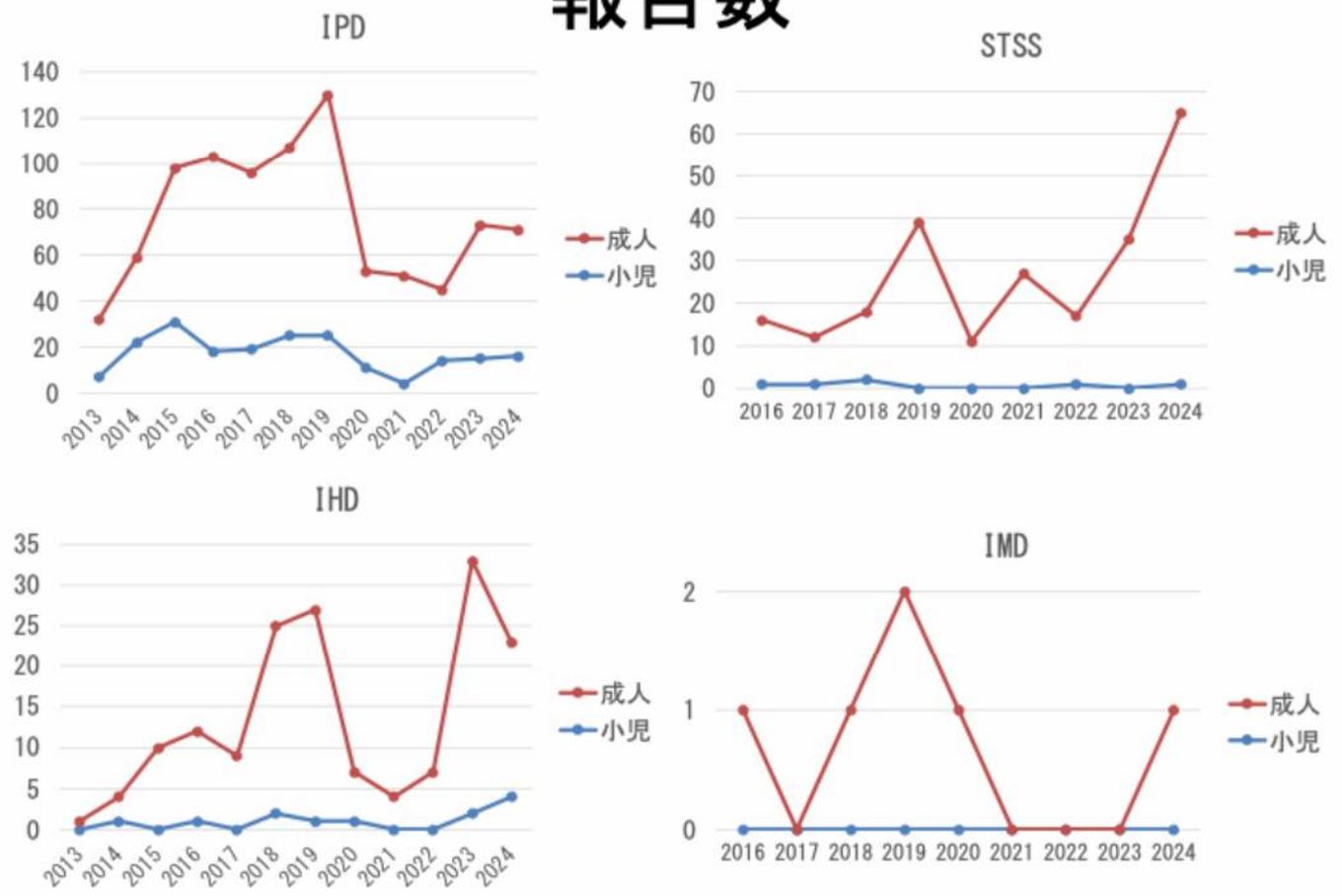


図 1

# 北海道のIPDに対するワクチンカバー率

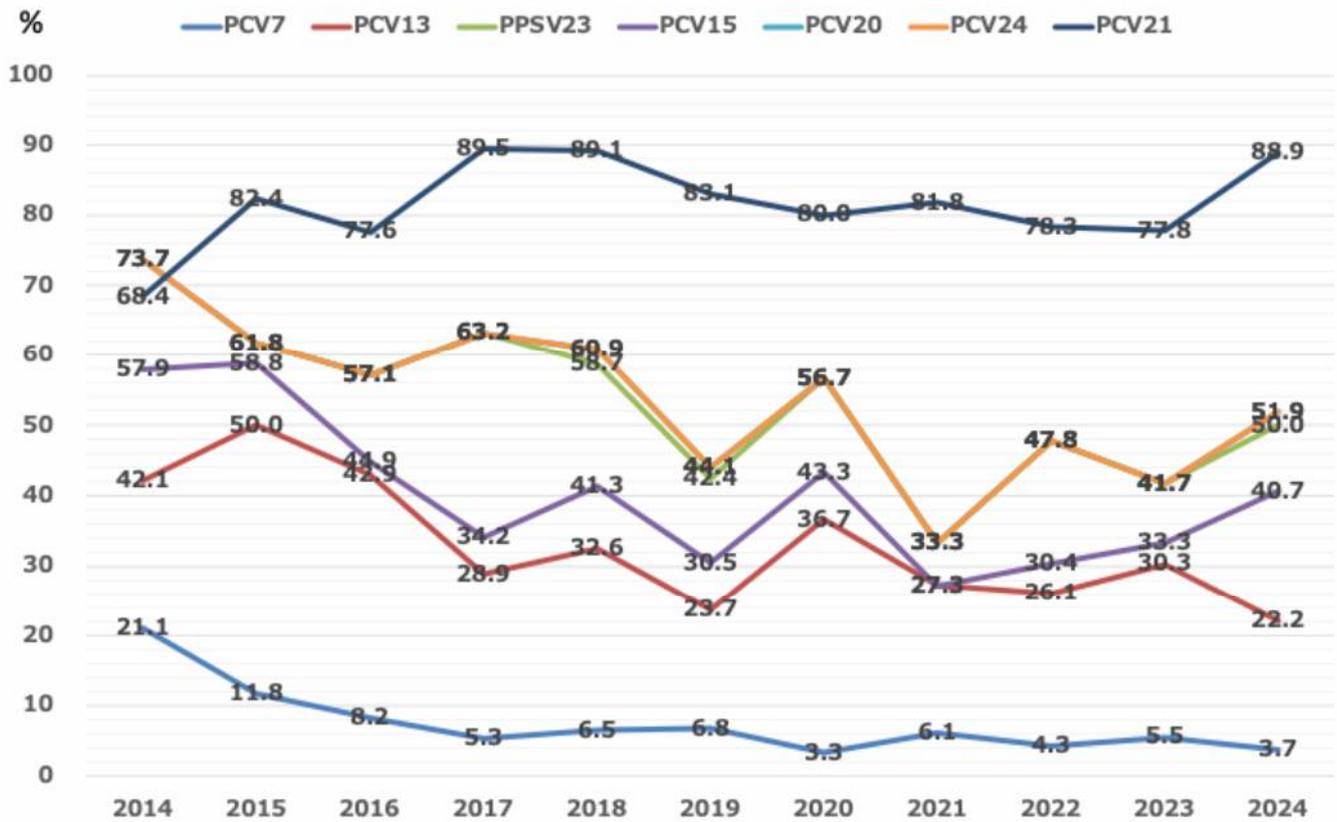
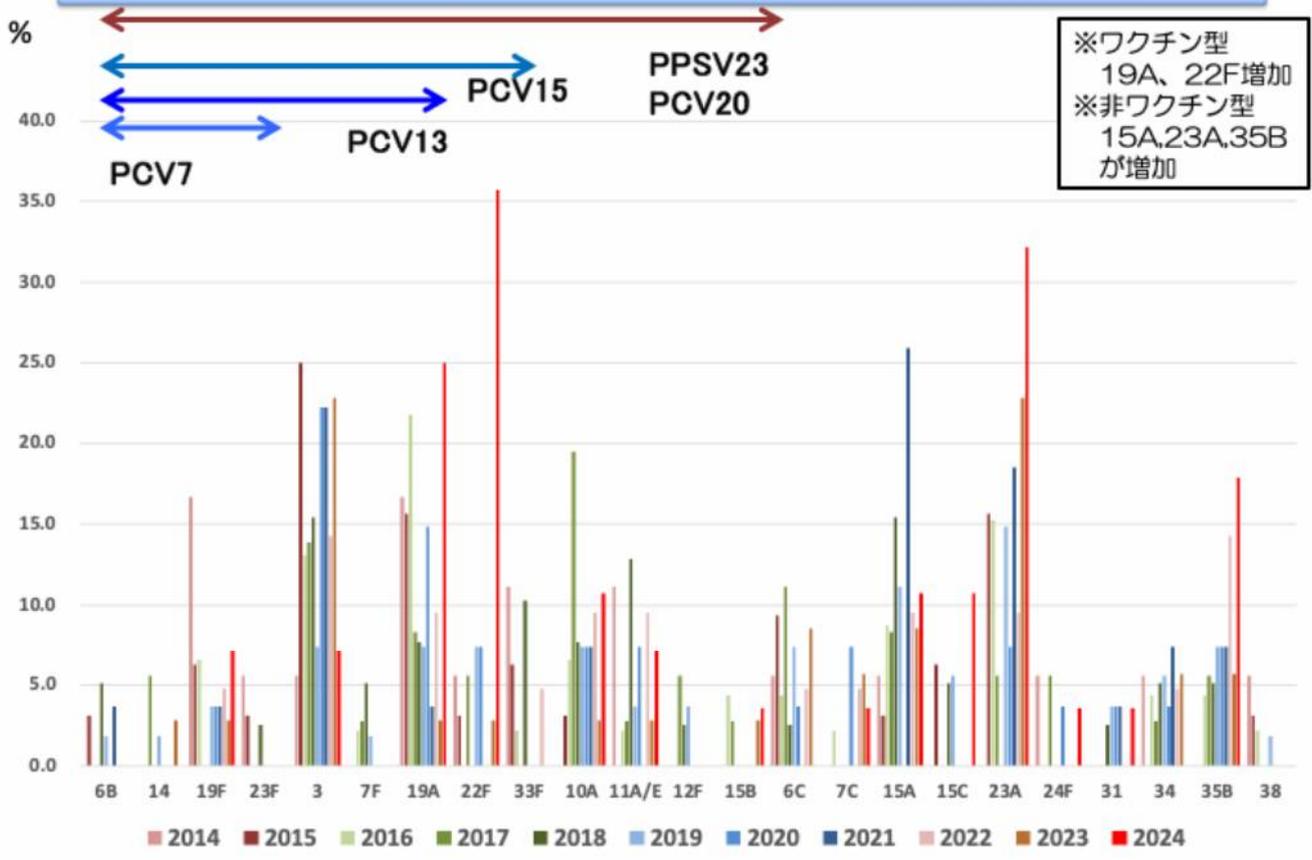


図 2

# 北海道におけるIPD血清型の年別比較



※期間中で同一血清型3株以上のみをグラフに表示

図 3

# IHD

2023年 成人 31例  
(小児 2例)

年齢 77歳(43-97) (IQR68-89)  
男:女 17:14  
地域 札幌16、函館2、旭川5  
富良野2、苫小牧1、帯広2  
釧路1、北見1、紋別1

2024年 成人 19例  
(小児 4例)

年齢 70歳(26-91) (IQR58-85)  
男:女 13:6  
地域 札幌8、函館2、千歳1、苫小牧1、  
室蘭1、留萌1、帯広2、釧路2、  
北見1、

# STSS

2023年 成人 35例

2024年 成人 64例

年齢 77歳(23-101)(IQR71-91)  
男:女 17:18  
地域 札幌13、函館2、旭川3  
滝川1、富良野1、名寄1、帯広5  
釧路4、北見3、稚内1

年齢 67歳(32-102)(IQR58-81)  
男:女 38:26  
地域 札幌35、函館4、旭川5  
滝川2、富良野1、江差1、苫小牧1  
静内1、帯広7、釧路3、北見2  
中標津1、紋別1

菌種 A群13、B群9、C群1、G群10

菌種 A群41、B群7、G群11

図 5

# 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） 分担研究報告書（R4-R6）

## 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究

研究分担者 仲松 正司 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け出を元に、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倫理的な問題はないと判断する

### C) 研究結果

(IPD) 沖縄県で分離される肺炎球菌の血清型は、ワクチンでカバーしていない 15A や 23A、35B の増加傾向がみられている。

(IHD) 2023 年度以降報告数が増加していた。莢膜型は全てで Non-typable であった。

(STSS) 2023 年以降報告数が激増し、2024 年は過去 10 年で最も多い報告数であった。

(IMD) 2019 年以降県内で IMD の報告は無かったが、2024 年度は 5 年ぶりに報告がみら

れた。

#### D) 考察

IPD の肺炎球菌血清型は近年ワクチンに含まれていない株が増加しており今後のワクチンカバー率を注視する必要がある。IHD や STSS の報告数も増加しており、本サーベイランスが果たす役割は重要になると考える。

侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症サーベイランス研究

研究代表者：明田幸宏 (国立感染症研究所細菌第一部)  
研究分担者：門脇知花 (国立感染症研究所実地疫学研究センター)  
研究協力者：池辺忠義 (国立感染症研究所細菌第一部)  
土橋西紀 (国立感染症研究所実地疫学研究センター)

研究要旨 国内の溶血性レンサ球菌感染症は、感染症発生动向調査により 5 類全数把握疾患である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) と、小児科定点把握疾患である A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) 咽頭炎にて、サーベイランスが実施されている。2023 年秋頃より GAS による STSS 症例の届出数、GAS 咽頭炎の小児科定点当たり報告数が増加し、従来株より病原性や伝播性が高いとされる *S. pyogenes* M1UK lineage の関東地方での集積が国内で初めて確認された。一方海外では、通常無菌的部位からの GAS の検出を症例定義とした侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症 (iGAS) の届出数増加が報告されているが、海外での症例定義は我が国と異なるため、国内外の届け出数を単純に比較することが難しい。

本研究は、国内での実態がわかっていない iGAS の疫学を明らかにすることを目的としている。協力機関における iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株を収集し、疫学的・細菌学的解析結果から症例の疫学的特徴について検討した。また、検査会社の協力を得て、非侵襲性検体由来菌株についても収集し、細菌学的解析を実施した。

非侵襲性検体由来菌株 (30 都道府県、198 株) の収集結果から、iGAS 分離株の *emm1* 型の分布と、STSS の分布に関連性はみられなかった。また、非侵襲性感染と STSS 分離株ともに多い型もあれば、非侵襲性感染では多いが STSS 分離株では少ない型が存在した。GAS 症例のなかで *emm1* 型における M1UK lineage が占める割合は高かった。一方、菌株の検査結果と質問紙票の両者が収集できたのは 2 症例で、ともに *emm1* 型の M1UK lineage であった。これらのことから、M1UK lineage が全国的に拡大している可能性が示唆された。

今回、研究期間が短く、十分な症例数を集めることは難しかったため、iGAS の実態把握につながる知見を見出すことはできなかった。国内における近年の GAS による STSS 症例の届出数の増加傾向を鑑みると、iGAS 症例に関する情報収集の基盤を構築し、継続した調査を行っていくことは、引き続き重要な課題であると考えられる。

#### A. 研究目的

国内の溶血性レンサ球菌感染症は、感染症発生动向調査により 5 類全数把握疾患である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) と、小児科定点把握疾患である A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) 咽頭炎にて、サーベイランスが実施されている。

2023 年秋頃より GAS による STSS 症例の届出数の増加、GAS 咽頭炎の小児科定点当たり報告数の増加が認められた。これら 2 つの届出数・報告数増加には関連性が疑われているが、現時点では結論に至っていない。また、従来株より病原性や伝播性が高いとされる *S. pyogenes* M1UK lineage の関東地方での集積が国内で初めて確認されたが、その実態は把握できていない。一方海外では、通常無菌的部位からの GAS の検出を症例定義とした侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症 (iGAS) を集計している国が多く、同様に iGAS の届出数

増加が報告されている。ただし、海外での症例定義は我が国と異なるため (STSS と iGAS 感染症の違い)、国内外の届け出数を単純に比較することが難しいのが現状である。iGAS の一部が STSS に移行することを考えると、我が国の iGAS 症例の基盤データとなる疫学・臨床情報・分離株を収集し、これまで見逃されていた iGAS の実態を明らかにすることは、iGAS については STSS 症例の発生を抑制するための施策立案につながる重要なデータになり得る。さらに iGAS の保健医療に対する負荷が見逃せない状況が本研究から明らかになれば、当該感染症の感染症発生动向調査への追加を検討することも可能となる。

本研究は、iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株を収集し、iGAS の疫学を明らかにすることを目的に取り組んだ。なお、研究は、2024 年 9 月 3 日に厚生労働省から追加交付決定の通知があり、2024 年 3 月 31 日までの研究事業として実施した。

## B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究である。これまでの「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」で構築したスキームを利用し、医療機関や自治体の協力が得られた地域において iGAS 症例を登録し、その患者情報（疫学・臨床情報）と分離株を収集し疫学的解析を試みた。また、検査会社（BML）の協力を得て非侵襲性検体由来菌株を収集し、細菌学的解析を実施した。詳細は以下のとおりである。

- ・研究対象：「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」に研究協力している国内 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）のうち協力が得られた道県、及びその他の都道府県内（富山県、山梨県）にて診断された全年齢の iGAS 症例（血液、髄液などの無菌的検体から GAS が分離された症例）。それらは、感染症発生动向調査の STSS の届出基準を満たさない症例である。協力自治体に対しては、厚生労働省から事務連絡が通知された（2024 年 12 月 3 日発出）。

- ・分離株の収集と菌株解析：医療機関により分離された血液、髄液などの無菌的検体由来の菌株を地方衛生研究所（地衛研）や保健所が収集し、国立感染症研究所（感染研）に送付された。感染研細菌第一部にて、原因菌の血清型、菌種、遺伝子型等を解析した。解析結果は、地衛研または分担研究者経由で医療機関の担当者に報告した。並行して非侵襲性検体由来菌株についても BML から収集して同様の細菌学的解析を実施し、侵襲性症例由来菌株との菌株比較を行った。なお、検査会社からは菌株の患者情報は収集しない。

- ・患者情報の収集と疫学的解析：質問紙票を用いて収集した症例の年齢、性別、基礎疾患、症状/所見、重症度、転帰等についての疫学情報と、細菌第一部での菌株解析結果のとりまとめを感染研実地疫学研究センターで行った。

## C. 研究結果

### ○非侵襲性検体由来菌株の検査結果

2024年6月から2024年9月の期間中、BMLの協力のもと、30都道県から198株の非侵襲性検体由来菌株を収集した。そのうちiGAS症例は12例（6.1%）で、分離部位は静脈血からが6例、創部からが6例であった。iGAS症例12例のうち、*emm1*型は1株で、M1UK lineageであった。GAS症例は186例で、*emm1*型は56/18

6（30.1%）株、そのうちの50株（89.3%）がM1UK lineageだった。GAS症例では、*emm1*型の次に*emm89*型が52/186（28.0%）で多かった。○無菌的検体由来の菌株検査結果と質問紙票情報に基づく疫学

研究期間において収集できたのは、同県からの10代未満の2症例だった。2症例ともに、菌株は静脈血から分離し、*emm1*型のM1UK lineageであった。また、ともに入院症例であったが、重症化の記載はなかった。

## D. 考察

本研究では、無菌的検体からGASが分離された症例について、菌株解析と質問紙票を用いて情報収集を行い、症例の疫学的特徴について検討した。また、非侵襲性検体由来菌株についても収集し、細菌学的解析を実施した。

非侵襲性検体由来菌株の収集結果から、iGAS分離株の*emm*型の分布と、STSSの分布に関連性はみられなかった。また、非侵襲性感染とSTSS分離株ともに多い型もあれば、非侵襲性感染では多いがSTSS分離株では少ない型が存在した。GAS症例のなかで*emm1*型におけるM1UK lineageが占める割合は高かった。一方、菌株の検査結果と質問紙票ともに収集できた症例は2例のみだったため、疫学的解析を実施するには、症例数が不十分だった。しかし、ともに*emm1*型のM1UK lineageであり、上述の結果も踏まえると、M1UK lineageが全国的に拡大している可能性が示唆された。

本研究では、承認から終了までの期間が短く、症例数を十分に集めることはできなかった。そのため、研究の限界として、症例を記述的にまとめた結果にとどまり、iGASの疫学を検討するに至らなかったことが挙げられる。

## E. 結論

本研究では、非侵襲性検体由来菌株の菌株解析結果と無菌的検体由来の iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株の収集結果から、その特徴を記述的に検討した。しかし、iGAS 症例を収集する基盤が整っていない中で十分な症例数を集めることは難しく、iGAS の実態把握につながる知見を見出すことはできなかった。国内における近年の GAS による STSS 症例の届出数の増加傾向を鑑みると、iGAS 症例を収集する基盤を構築し、継続した調査を行っていくことは、引き続き重要な課題であると考えられる。

## 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍特記事項なし

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

雑誌特記事項なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

研究成果の刊行に関する一覧表

著書

1. 金城 雄樹. グラム陽性偏性嫌気性球菌. アクチノミセス属 (放線菌属). 敗血症の病態. 標準微生物学 第15版 (錫谷 達夫・松本 哲哉 編集) 137-138, 250-253, 586-588. 東京, 医学書院, 2024年2月

雑誌

- 1) Kuramasu Y, Suzuki Y, Akaneya D, Okuma Y, Tsujimoto Y, Ishizawa D, Moriya K, Hongsing P, Amarasiri M, Hurst C, Higgins PG, Shibuya K, Kicic A, Shimotai Y, Hamamoto H, Wannigama DL, Abe S. Identifying high-risk bacteria with active nasal swab surveillance in intensive care units to prevent ventilator-associated pneumonia. *Int J Transl Med*, in press, 2025.
- 2) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Suzuki Y, Moriya K, Miyanaga K, Cui L, Huang AT, Okuma Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Ishizawa D, Imamiya W, Igarashi A, Shimotai Y, Singer AC, Ragupathi NKD, Furukawa T, Sei K, Wang Y, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nemoto N, Khatib A, Kicic A, Trowsdale S, Hongsing P, Sano D, Shibuya K, Abe S, Hamamoto H. *Streptococcus pyogenes* surveillance through surface swab samples to track the emergence of streptococcal toxic shock syndrome in rural Japan. *J Infect Dis*, in press, 2025.
- 3) Wannigama DL, Hurst C, Monk PN, Hartel G, Ditcham WGF, Hongsing P, Phattharapornjaroen P, Ounjai P, Torvorapanit P, Jutivorakool K, Luk-In S, Nilgate S, Rirerm U, Tanasatitchai C, Miyanaga K, Cui L, Ragupathi NKD, Rad SMAH, Khatib A, Storer RJ, Ishikawa H, Amarasiri M, Charuluxananan S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Davies JC, Stick SM, Kicic A, Chatsuwat T, Shibuya K, Abe S. *tesG* expression as a potential clinical biomarker for chronic *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary biofilm infections. *BMC Medicine*, 23, no. 1 (2025): 191, 2025.
- 4) Abe S, Wannigama DL, Akaneya D, Suzuki Y, Moriya K, Okuma Y. Antimicrobial administration increases nasal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* species in ICU patients. *Greater Mekong Subregion Medical Journal*, in press, 2025.
- 5) Shein AMS, Wannigama DL, Hurst C, Monk PN, Amarasiri M, Wongsurawat T,

Jenjaroenpun P, Phattharapornjaroen P, Ditcham WGF, Ounjai P, Thammakorn Saethang T, Chantaravisoot N, Badavath VN, Luk-in S, Nilgate S, Rirerm U, Srisakul S, Kueakulpattana N, Laowansiri M, Rad SMAH, Wacharapluesadee S, Rodpan A, Ngamwongsatit N, Thammahong A, Ishikawa H, Storer RJ, Leelahavanichkul A, Ragupathi NKD, Classen AY, Kanjanabuch T, Pletzer D, Miyanaga K, Cui L, Hamamoto H, Higgins PG, Kicic A, Chatsuwan T, Hongsing P, Abe S, Phage cocktail amikacin combination as a potential therapy for bacteremia associated with carbapenemase producing colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Sci Rep*, 14:28992, 2024.

- 6) Abe S, Wannigama DL. Quick sequential organ failure assessment (qSOFA) and performance status scoring systems as prognostic predictors in pneumococcal community-acquired pneumonia. *Cureus*, 16(11): e73201, 2024.
- 7) Abe S, Wannigama DL, Suzuki Y, Akaneya D, Igarashi J, Suto M, Moriya K, Ishizawa D, Okuma Y, Hongsing P, Hurst C, Saethang T, Higgins PG, Stick SM, Kicic A. Real world effectiveness of early ensitrelvir treatment in patients with SARS-CoV-2, a retrospective case series. *New Microbes New Infect*, 62:101522, 2024.
- 8) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Besa JJV, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P; Pathogen Hunters Research Team, Singer AC, Naveen Kumar Devanga Ragupathi NKD, Furukawa T, Sei K, Nanbo A, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Chatsuwan T, Higgins PG, Sano D, Kicic A, Rockstroh JK, Siow R, Trowsdale S, Hongsing P, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Community-based mpox and sexually transmitted disease surveillance using discarded condoms in the global south, *Lancet Infect Dis*, 24(10):e610-e613, 2024.
- 9) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P, Singer AC, Ragupathi NKD, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Chatsuwan T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Siow R, Trowsdale S, Hongsing P, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H; Pathogen Hunters Research Team, Increased faecal shedding in SARS-CoV-2 variants BA.2.86 and JN.1. *Lancet Infect Dis*, 24(6):e348-e350, 2024.
- 10) Wannigama DL, Hurst C, Phattharapornjaroen P, Hongsing P, Sirichumroonwit N, Chanpiwat K, Rad S M AH, Storer RJ, Ounjai P, Kanthawee P, Ngamwongsatit N, Kupwiwat R, Kupwiwat C, Brimson JM, Devanga Ragupathi NK, Charuluxananan S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Badavath VN, Amarasiri M, Verhasselt V, Kicic A, Chatsuwan T, Pirzada K, Jalali F, Reiersen AM, Abe S,

Ishikawa H; COVID-EarlyMed Trial Team, Early treatment with fluvoxamine, bromhexine, cyproheptadine, and niclosamide to prevent clinical deterioration in patients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial, *eClinical Medicine*, 70:102517, 2024.

- 11) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Werawatte WKCP, Rad SMAH, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Tacharoenmuang R, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Cynthia B, Besa JJV, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Furukawa T, Sei K, Sano D, Ishikawa H, Shibuya K, Khatib A, Abe S, Hongsing P, Wastewater-based epidemiological surveillance of SARS-CoV-2 new variants BA.2.86 and offspring JN.1 in South and Southeast Asia, *J Travel Med*, 31(4):taae040, 2024.
- 12) Anupong S, Chadsuthi S, Hongsing P, Hurst C, Phattharapornjaroen P, Ali Hosseini RSM, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Ngamwongsatit N, Badavath VN, Thuptimrang W, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Miyanaga K, Cui L, Nanbo A, Shibuya K, Kupwiwat R, Sano D, Furukawa T, Sei K, Higgins PG, Kicic A, Singer AC, Chatsuwan T, Trowsdale S, Abe S, Ishikawa H, Amarasiri M, Modchang C, Wannigama DL, Exploring indoor and outdoor dust as a potential tool for detection and monitoring of COVID-19 transmission, *iScience*, 27(3):109043, 2024.
- 13) Shinkai M, Ota S, Ishikawa N, Tanimoto T, Suzuki H, Abe S, Vandendijck Y, Nakayama Y, Murata Y, Burden of respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus infections in Japanese adults in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study, *Respir Investig*, 62(4):717-725, 2024.
- 14) Wannigama DL, Sithu Shein AM, Hurst C, Monk PN, Hongsing P, Phattharapornjaroen P, Fox Ditcham WG, Ounjai P, Saethang T, Chantaravisoot N, Wapeesittipan P, Luk-In S, Sae-Joo S, Nilgate S, Rirerm U, Tanasatitchai C, Kueakulpattana N, Laowansiri M, Liao T, Kupwiwat R, Rojanathanes R, Ngamwongsatit N, Tungsanga S, Leelahavanichkul A, Devanga Ragupathi NK, Badavath VN, Hosseini Rad SMA, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Storer RJ, Cui L, Amarasiri M, Ishikawa H, Higgins PG, Stick SM, Kicic A, Chatsuwan T, Abe S. Ca-EDTA restores the activity of ceftazidime-avibactam or aztreonam against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *iScience*. 2023 Jun 28;26(7):107215. doi:

10.1016/j.isci.2023.107215.

- 15) Wannigama DL, Amarasiri M, Hongsing P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Phattharapornjaroen P, Rad S M AH, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Jay DJ, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Devanga Ragupathi NK, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Higgins PG, Kicic A, Singer AC, Chatsuwat T, Trowsdale S, Abe S, McLellan AD, Ishikawa H. COVID-19 monitoring with sparse sampling of sewerage and non-sewerage wastewater in urban and rural communities. *iScience*. 2023 Jul 21;26(7):107019. doi: 10.1016/j.isci.2023.107019. Epub 2023 Jun 9.
- 16) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Thuptimjang W, Ali Hosseini Rad SM, Fernandez S, Huang AT, Vatanaprasan P, Jay DJ, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NK, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwat T, Trowsdale S, Siow R, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H, Hongsing P. Tracing the transmission of mpox through wastewater surveillance in Southeast Asia. *J Travel Med*. 2023 Sep 5;30(5):taad096. doi: 10.1093/jtm/taad096.
- 17) Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Miyanaga K, Cui L, Fernandez S, Huang AT, Ounjai P, Tacharoenmuang R, Ragupathi NK, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Higgins PG, Nanbo A, Kicic A, Singer AC, Chatsuwat T, Trowsdale S, Khatib A, Shibuya K, Abe S, Ishikawa H, Hongsing P; Pathogen Hunters Research Team. Tracing the new SARS-CoV-2 variant BA.2.86 in the community through wastewater surveillance in Bangkok, Thailand. *Lancet Infect Dis*. 2023 Nov;23(11):e464-e466. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00620-5. Epub 2023 Oct 6.
- 18) Suzuki Y, Yamaguchi Y, Akaneya D, Ichikawa S, Aso M, Wannigama DL, Abe S. Recreational Brackish Water Injury at Mangrove Lagoon Leads to *Vibrio parahaemolyticus* Acute Wound Infection with Peripheral Edema. *GMSMJ* 2023; 3 (2): 127-131.
- 19) Akaneya D, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Sampei M, Seto J, Ikeda T, Abe S, Wannigama DL. A Case of *Streptobacillus moniliformis* Bacteremia with Iliopsoas Abscess. *GMSMJ* 2023; 3 (3): 165-171.
- 20) Wannigama DL, Amarasiri M, Hongsing P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, Anupong S, Phattharapornjaroen P, S M AHR, Fernandez S, Huang AT,

- Kueakulpattana N, Tanasatitchai C, Vatanaprasan P, Saethang T, Luk-In S, Storer RJ, Ounjai P, Ragupathi NKD, Kanthawee P, Sano D, Furukawa T, Sei K, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Hirankarn N, Higgins PG, Kicic A, Chatsuwat T, McLellan AD, Abe S. Multiple traces of monkeypox detected in non-sewered wastewater with sparse sampling from a densely populated metropolitan area in Asia. *Sci Total Environ*. 2023 Feb 1;858(Pt 1):159816.
- 21) Shein AMS, Wannigama DL, Higgins PG, Hurst C, Abe S, Hongsing P, Chantaravisoot N, Saethang T, Luk-In S, Liao T, Nilgate S, Rirerm U, Kueakulpattana N, Srisakul S, Aryukarn A, Laowansiri M, Hao LY, Yonpiam M, Ragupathi NKD, Techawiwattanaboon T, Ngamwongsatit N, Amarasiri M, Ounjai P, Kupwiat R, Phattharapornjaroen P, Badavath VN, Leelahavanichkul A, Kicic A, Chatsuwat T. High prevalence of mgrB-mediated colistin resistance among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with biofilm formation, and can be overcome by colistin-EDTA combination therapy. *Sci Rep*. 2022 Jul 28;12(1):12939.
- 22) Yamane M, Yokoyama A; Japanese Respiratory Society. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory care in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig*. 2022 Sep;60(5):640-646.
- 23) Takazono T, Mukae H, Izumikawa K, Kakeya H, Ishida T, Hasegawa N, Yokoyama A. Empirical antibiotic usage and bacterial superinfections in patients with COVID-19 in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig*. 2022 Jan;60(1):154-157.
- 24) Maeda H, Gopal Dhoubhadel B, Sando E, Suzuki M, Furumoto A, Asoh N, Yaegashi M, Aoshima M, Ishida M, Hamaguchi S, Otsuka Y, Morimoto K. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine*. 2022 Sep 2;40(37):5504-5512.
- 25) Dhoubhadel BG, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Yasunami M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). High prevalence of multiple serotypes of pneumococci in patients with pneumonia and their associated risk factors. *Thorax*. 2022 Apr 26;77(11):1121-30.
- 26) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal

pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107024.

- 27) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014–2018. *Infection.* 2023. 10.1007/s15010-022-01885-w.
- 28) Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2022. 10.3201/eid2808.212176.
- 29) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013–2019. *Vaccine.* 2022. 10.1016/j.vaccine.2022.04.062.
- 30) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014–2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep.* 2022. 10.1038/s41598-022-06950-w.
- 31) Nishihara Y, Hirai N, Sekine T, Okuda N, Nishimura T, Fujikura H, Furukawa R, Imakita N, Fukumori T, Ogawa T, Suzuki Y, Nakano R, Nakano A, Yano H, Kasahara K. Chorioamnionitis and early pregnancy loss caused by ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae*. *IDCases.* 2023;32:e01751. Published 2023 Mar 29. doi:10.1016/j.idcr.2023.e01751.
- 32) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107024. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107024. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582146.

- 33) 藤倉 裕之, 笠原 敬. 肺炎球菌感染症の最近の動向 内科領域. 臨床と微生物 51(5) : 432-438, 2024.
- 34) 笠原 敬. 【特集】次なるパンデミックに備えて～コロナ禍を経験して～ 1. COVID-19 と臨床検査. Medical Technology50(1) : 10-14, 2022.
- 35) 笠原 敬. 薬剤耐性菌対策と diagnostic stewardship. 日本内科学会雑誌 111(3) : 532-537, 2022.
- 36) 笠原 敬, 今北 菜津子, 福盛 達也. 特集: COVID-19 パンデミック Up-To-Date トピックスⅢ 最新の治療と開発状況. 日本内科学会雑誌 111(11) : 2245-2251, 2022.
- 37) 藤倉 裕之, 笠原 敬. 肺炎球菌感染症の最近の動向 内科領域. 臨床と微生物 51(5) : 432-438.
- 38) 林崎浩史, 金城雄樹. iNKT 細胞による感染防御. 臨床免疫・アレルギー科. 80 (3) : 305-310. 2023 年 9 月.
- 39) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024; 121 (9):e2313964121.
- 40) Hayashizaki K, Kamii Y, Kinjo Y. Glycolipid antigen recognition by invariant natural killer T cells and its role in homeostasis and antimicrobial responses. Front Immunol 2024; 15: 1402412.
- 41) Abe M, Kinjo Y, Koshikawa T, Miyazaki Y. Basic Research on Candida Species. Med Mycol J 2024; 65(3): 67-74.
- 42) Gotoh K, and Kakimoto K. Transition of yellow fever immunization environment in Japan. J Infect Chemother. 2025 Mar 21: 102685. doi:10.1016/j.jiac.2025.102685.
- 43) Miya Andou, Masaki Tominaga, Ryuta Nishikomori, Kenji Gotoh, Nobukazu Komatsu Masanobu Matsuoka, Tomotaka Kawayama and Tomoaki Hoshino STAT1 Mutations in Chronic Mucocutaneous Candidiasis Diagnosed in an Adult. Intern Med 63: 1269-1271, 2024.
- 44) Tanamachi C, Iwahashi J, Togo A, Ohta K, Miura M, Sakamoto T, Gotoh K, Horita R, Kamei K, and Watanabe H. Molecular analysis for potential hospital-acquired infection caused by *Aspergillus tubingensis* through the environment. Kurume Med J. 2024 Jan 16. doi:10.2739/10.2739/
- 45) 山口璃紗、三宅 淳、田代尚崇、屋宮清仁、後藤憲志、大園秀一、山下裕史朗「小児科病棟で1 か月半の間に発生した *Gordonia* 属菌菌血症 2 症例の検討」小児感染免疫 36: 271-276, 2024.

- 46) Miura M, Gotoh K, Tanamachi C, Katayama H, Fuketa H, Tomoike H, Kawamura N, Watanabe H, and Mihashi M. Microbiological analysis concerning the antibacterial effect of atomized Ionless® hypochlorous acid water in a nursery school environment. *J Infect Chemother*. 2023Sep26:S1341-321X(23)00234-9. doi: 10.1016/j.jiac.2023.09.024.
- 47) 後藤憲志、三宅 淳、坂本 透、渡邊 浩 「トラベルクリニックにおける黄熱ワクチン接種希望者の現状」日本渡航医学会誌 Vol.17/No. 2, 49-53, 2023.
- 48) 松岡昌信、後藤憲志、坂本 透、甲斐田裕介、古賀義法、大塚昌紀、中村 徹、三宅 淳、久原麻子、椿 史裕、合原水月、渡邊 浩、高須 修、星野友昭、志波直人 「久留米大学病院における全診療科参加型の COVID-19 診療体制の変遷」久留米醫學會雜誌、86: 56-65, 2023.
- 49) Miyake A, Gotoh K, Iwahashi J, Togo A, Horita R, Miura M, Kinoshita M, Ohta K, Yamashita Y, and Watanabe H. Characteristics of Biofilms Formed by *C. parapsilosis* Causing an Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jul 1;8(7):700. doi: 10.3390/jof8070700.
- 50) Sakamoto T, Gotoh K, Hashimoto K, Tanamachi C, and Watanabe H. Risk Factors and Clinical Characteristics of Patients with Ocular Candidiasis. *J Fungi (Basel)*. 2022 May 11;8(5):497. doi: 10.3390/jof8050497.
- 51) Hashimoto K, Gotoh K, Masunaga K, Iwahashi J, Sakamoto T, Miura M, Horita R, Sakai Y, Murotani K, and Watanabe H. Reducing the urine collection rate could prevent hospital-acquired horizontal transmission of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*, 28: 786-790, 2022.
- 52) 松岡昌信、時任高章、永山綾子、岩田慎平、大塚麻樹、後藤憲志、富永正樹、渡邊 浩、高須 修、野村政壽、星野友昭、志波直人 「久留米大学病院における COVID-19 全診療科参加型入院診療体制の取り組み」久留米醫學會雜誌、85: 49-57, 2022.
- 53) Nishida Y, Yanagisawa S, Morita R, Shigematsu H, Shinzawa-Itoh K, Yuki H, Ogasawara S, Shimuta K, Iwamoto T, Nakabayashi C, Matsumura W, Kato H, Gopalasingam C, Nagao T, Qaqorh T, Takahashi Y, Yamazaki S, Kamiya K, Harada R, Mizuno N, Takahashi H, Akeda Y, Ohnishi M, Ishii Y, Kumasaka T, Murata T, Muramoto K, Toshi T, Shiro Y, Honma T, Shigeta Y, Kubo M, Takashima S, Shintani Y. Identifying antibiotics based on structural differences in the conserved allosteric site from mitochondrial heme-copper oxidases. *Nat Commun* 2022 13:7591. doi: 10.1038/s41467-022-34771-y.
- 54) Soichiro Kado, Koji Kamiya, Takashi Hosaka, Tetsuya Kawamura, Kenichi Komatsu, Eiji Kajii, Hideyuki Takahashi, Mayumi Komine, Mamitaro Ohtsuki. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup

B and sequence type 15947. *Journal of Dermatology* doi: 10.1111/1346-8138.16664.

- 55) Hideyuki Takahashi, Masatomo Morita, Hajime Kamiya, Munehisa Fukusumi, Masatimi Sunagawa, Haruna Nakamura-Miwa, Yukihiro Akeda, Ken Shimuta, Makoto Ohnishi. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 2023 1:416-426.
- 56) Yusuke Ota, Reina Okada, Hideyuki Takahashi, Ryoichi Saito. Molecular detection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis* by using mismatched PCR-restriction fragment length polymorphism technique. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 2; 12: 911911. doi:10.3389/fcimb.2022.911911. eCollection 2022.
- 57) Shimuta K, Takahashi H, Akeda Y, Nakayama SI, Ohnishi M. Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Identifying *Neisseria gonorrhoeae* Nonmosaic *penA*-Targeting Strains Potentially Eradicable by Cefixime. *Microbiol Spectr.* 2022, 24:e0233522. doi: 10.1128/spectrum.02335-22.
- 58) Saito R, Nakajima J, Prah I, Morita M, Mahazu S, Ota Y, Kobayashi A, Tohda S, Kamiya H, Takahashi H, Ohnishi M. Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates from Japan. *Microbiol Spectr.* 2022, 29;10(3):e0062722. doi: 10.1128/spectrum.00627-22.
- 59) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Nakamura-Miwa H, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of clonal complex sequence type 2057 (cc2057) serogroup B *Neisseria meningitidis* strains unique to Japan and identification of a capsular-switched serogroup Y isolate cc2057. *J Med Microbiol.* 2022, 71(3).doi: 10.1099/jmm.0.001504.
- 60) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Akeda Y, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 1:416-426, 2023.
- 61) Takahashi H, Morita M, Yasuda M, Ohama Y, Kobori Y, Kojima M, Shimuta K, Akeda Y, Ohnishi M. Detection of Novel US *Neisseria meningitidis* Urethritis Clade Subtypes in Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 29(11):2210-2217, 2023.
- 62) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Yasuda M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Ohama Y, Shimuta K, Ohnishi M, Saito R, Akeda Y. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. *Antimicrobiol Agents Chemother.* 67(11):e0074423, 2023.

- 63) Ota Y, Okada R, Takahashi H, Saito R. A mismatch amplification mutation assay for specific detection of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*. *J Infect Chemother.* 29(5):562-564, 2023.
- 64) Kado S, Kamiya K, Hosaka T, Kawamura T, Komatsu K, Kajii E, Takahashi H, Komine M, Ohtsuki M. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup B and sequence type 15947. *J Dermatol.* 50(4):e129-e130, 2023.
- 65) Ishikawa K, Takahashi H, Akeda Y, Mori N. Emerging Meningococcal B Meningitis in Japan: A Case Report of a 50-Year-Old Japanese Man with Diabetes. *American Journal of Case Report.*, e943973. doi: 10.12659/AJCR.943973., 2024.
- 66) Takahashi H, Ohama Y, Horiba K, Fukusumi M, Sunagawa T, Ariyoshi T, Koide M, Shimuta K, Saito R, Akeda Y. Emergence of high-level penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* harboring ROB-1-type b-lactamase gene in Japan. *J Infect Chemother.* 102679. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102679, 2025.
- 67) Shimuta K, Ohama Y, Ito S, Hoshina S, Takahashi H, Igawa G, Dorin Yamamoto M, Akeda Y, Ohnishi M. Emergence of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* through horizontal gene transfer among *Neisseria* spp. *Journal of Infectious Diseases.* jiaf008. doi: 10.1093/infdis/jiaf008, 2025.
- 68) T Kobayashi M, Kamiya H, Fukusumi M, Takahashi H, Akeda Y, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiology of invasive meningococcal disease, Japan, 2013 to 2023. *Euro Surveillance.* 2400136. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.46.2400136., 2025.
- 69) Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Katanuma A, Nakase H. Gut microbiota and metabolites in patients with COVID-19 are altered by the type of SARS-CoV-2 variant. *Front Microbiol.* 2024 Mar 5;15:1358530. doi: 10.3389/fmicb.2024.1358530. PMID: 38505560; PMCID: PMC10948395.
- 70) Ngo LT, Rekowski MJ, Koestler DC, Yorozuya T, Saito A, Azeem I, Harrison A, Demoruelle MK, Boomer J, England BR, Wolters P, Molyneaux PL, Castro M, Lee JS, Solomon JJ, Koronuma K, Washburn MP, Matson SM. Proteomic profiling of bronchoalveolar lavage fluid uncovers protein clusters linked to survival in idiopathic forms of interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2024 Dec 16;10(6):00192-2024. doi: 10.1183/23120541.00192-2024. PMID: 39687393; PMCID: PMC11647942.
- 71) Kuronuma K. Importance of vaccines against respiratory infections in adults. *Respir Investig.* 2024 Nov;62(6):1202-1203. doi: 10.1016/j.resinv.2024.09.006. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39447447.

- 72) 中江 舞美, 藤谷 好弘, 黒沼 幸治, 小林 亮, 佐藤 勇樹, 葦澤 慎也, 村井 良精, 高橋 聡. COVID-19 と診断され入院後の確認検査で偽陽性と判定された 8 事例に関する検討. 環境感染誌 2024; 39: 4
- 73) Uemura K, Sato T, Yamamoto S, Ogasawara N, Toyting J, Aoki K, Takasawa A, Koyama M, Saito A, Wada T, Okada K, Yoshida Y, Kuronuma K, Nakajima C, Suzuki Y, Horiuchi M, Takano K, Takahashi S, Chiba H, Yokota SI. Rapid and Integrated Bacterial Evolution Analysis unveils gene mutations and clinical risk of *Klebsiella pneumoniae*. Nat Commun. 2025 Mar 25;16(1):2917. doi: 10.1038/s41467-025-58049-1. PMID: 40133255.
- 74) Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep-learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. Eur Respir J. 2023 Feb 16;61(2):2102269. doi: 10.1183/13993003.02269-2021. PMID: 36202411; PMCID: PMC9932351.
- 75) Takenaka H, Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia. In Vivo. 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511.
- 76) Takenaka H, Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia. In Vivo. 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511.
- 77) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yoshioka T, Saito A, Chiba H. Protective effect of *Bifidobacterium longum* BB536 against nausea caused by pirfenidone in a mouse model of pellagra. Biosci Microbiota Food Health. 2023;42(3):195-202. doi: 10.12938/bmfh.2022-042. Epub 2023 Mar 9. PMID: 37404569; PMCID: PMC10315189.
- 78) Suzuki E, Kuronuma K, Murai R, Fujiya Y, Saito A, Chiba H, Takahashi S. Serum Testosterone Is Associated With the Severity of COVID-19. In Vivo. 2023 Sep-Oct;37(5):2314-2319. doi: 10.21873/invivo.13334. PMID: 37652515.
- 79) Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. J Infect Chemother. 2023 Feb;29(2):157-162. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.007. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36288777; PMCID: PMC9595385.
- 80) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. ERJ Open Res. 2022 Oct 24;8(4):00245-2022. doi: 10.1183/23120541.00245-2022. PMID: 36299372; PMCID: PMC9589320.

- 81) Hasegawa T, Yoshida M, Watanabe S, Kondo T, Asada H, Nakagawa A, Tomii K, Kameda M, Otsuka M, Kuronuma K, Chiba H, Katayanagi S, Miyazaki Y, Mori A. Development of a new HISCL automated CXCL9 immunoassay. *Sci Rep.* 2023 Apr 1;13(1):5342. doi: 10.1038/s41598-023-32513-8. PMID: 37005469; PMCID: PMC10066986.
- 82) Sato Y, Murai R, Kobayashi R, Togashi A, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Factors affecting the sensitivity of quantitative severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigen test. *J Infect Chemother.* 2023 Aug;29(8):754-758. doi: 10.1016/j.jiac.2023.04.005. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37059393; PMCID: PMC10098054.
- 83) Nagano Y, Kuronuma K, Kitamura Y, Nagano K, Yabe H, Kudo S, Sato T, Nirasawa S, Nakae M, Horiuchi M, Yokota SI, Fujiya Y, Saito A, Takahashi S, Chiba H. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium lentiflavum* at a general hospital in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023 Apr 25:1-7. doi: 10.1017/ice.2023.68. Epub ahead of print. PMID: 37096433.
- 84) Natsumi S, Kuroita T, Ishikawa T, Kuronuma K, Yoshioka T. Effect of niacin supplementation on nausea-like behaviour in an isoniazid-induced mouse model of pellagra. *Br J Nutr.* 2022 Apr 14;127(7):961-971.
- 85) Sato Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Ono M, Kobayashi R, Nakafuri H, Murai R, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Comparative study of rapid antigen testing and two nucleic acid amplification tests for influenza virus detection. *J Infect Chemother.* 2022 Jul;28(7):1033-1036.
- 86) Susai N, Kuroita T, Kuronuma K, Yoshioka T. Analysis of the gut microbiome to validate a mouse model of pellagra. *Biosci Microbiota Food Health.* 2022;41(2):73-82.
- 87) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine.* 2022 May 26;40(24):3338-3344.
- 88) Kuronuma K, Otsuka M, Wakabayashi M, Yoshioka T, Kobayashi T, Kameda M, Morioka Y, Chiba H, Takahashi H. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022 Aug 1;323(2):L193-L205.

- 89) COVID-19における嗅裂閉鎖所見と嗅覚障害の検討. 山本 圭佑, 藤谷 好弘, 山 直也, 黒沼 幸治, 小笠原徳子, 横田 伸一, 高橋 聡, 高野 賢一 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌 2022; 2: 49-54.
- 90) Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Nakase H. Impaired tryptophan metabolism in the gastrointestinal tract of patients with critical coronavirus disease 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 10;9:941422.
- 91) Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. *Eur Respir J*. 2022 Oct 6:2102269.
- 92) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. *ERJ Open Res*. 2022 Oct 24;8(4):00245-2022.
- 93) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection*. 2022 Jul 28.
- 94) Fujiya Y, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Moriai M, Saeki M, Yakuwa Y, Kitayama I, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S. Viral load may impact the diagnostic performance of nasal swabs in nucleic acid amplification test and quantitative antigen test for SARS-CoV-2 detection. *J Infect Chemother*. 2022;20:1590-1593.
- 95) Honjo S, Kuronuma K, Fujiya Y, Nakae M, Ukae S, Nihira H, Yamamoto M, Akane Y, Kondo K, Takahashi S, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y, Tsugawa T. Genotypes and transmission routes of noroviruses causing sporadic acute gastroenteritis among adults and children, Japan, 2015-2019. *Infect Genet Evol*. 2022 Oct;104:105348.
- 96) Kobayashi R, Murai R, Sato Y, Nakae M, Nirasawa S, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S. Study of post-opening stability of active ingredients in hand sanitizers. *J Infect Chemother*. 2022 Dec;28(12):1605-1609.
- 97) Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Chiba H. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Associated with COVID-19 in Patients with Interstitial Pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 24;58(9):1151.
- 98) Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Ariki S, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M. N-glycosylation regulates MET

processing and signaling. *Cancer Sci.* 2022 Apr;113(4):1292-1304.

- 99) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep.* 2022 Feb 23;12(1):3066.
- 100) Yamamoto K, Fujiya Y, Kuronuma K, Ogasawara N, Ohkuni T, Yokota SI, Takahashi S, Takano K. Self-reported Smell and Taste Disorders in Patients With COVID-19: A Japanese Single-center Study. *In Vivo.* 2022 Mar-Apr;36(2):918-924.
- 101) Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, Fujiya Y, Kuronuma K, Tsugawa T, Takahashi S, Fukudo M. Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition. *J Infect Chemother.* 2022 Jul;28(7):875-883.
- 102) Katayama Y, Murai R, Moriai M, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Sato Y, Asanuma K, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Does the timing of saliva collection affect the diagnosis of SARS-CoV-2 infection? *J Infect Chemother.* 2022 Jul;28(7):1012-1014.
- 103) Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Chiba H. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Associated with COVID-19 in Patients with Interstitial Pneumonia. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 24;58(9):1151.
- 104) Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J Infect Chemother.* 2022 Oct 23:S1341-321X(22)00290-2.
- 105) Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Makoto Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* expressing serotype 3 pneumococcal capsule, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 28:1720-1722, 2022.
- 106) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*, 40:3338-3344, 2022.
- 107) Katayama Y, Morita M, Chang B, Katagiri D, Ishikane M, Yamada G, Mezaki K,

- Kurokawa M, Takano H, Akeda Y. Identification and characterization of a novel  $\alpha$ -haemolytic streptococci, *Streptococcus parapneumoniae* sp. nov., which caused bacteremia with pyelonephritis. *International Journal of Medical Microbiology*, 315, 151625, 2024.
- 108) Kajihara T, Yahara K, Kamigaki T, Hirabayashi A, Hosaka Y, Kitamura N, Shimbashi R, Suzuki M, Sugai M, Shibayama K. Effects of coronavirus disease 2019 on the spread of respiratory-transmitted human-to-human bacteria. *J Infect*; 89(2):106201:2024.
- 109) 新橋玲子. 肺炎球菌ワクチン. *臨床と微生物*, 50, 6, 49-53
- 110) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 12(1):3066, 2022
- 111) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine* 40(24):3338-3344, 2022
- 112) 西 順一郎. 【予防接種 Update-beyond COVID-19】感染症に対するワクチン 髄膜炎菌. *臨床と研究*. 99:450-454, 2022
- 113) 八尋俊輔, 原田誠也, 小原敦美, 藺傘田直子, 大岡唯祐, 西 順一郎. 熊本県における  $\beta$ -ラクタム系薬耐性腸内細菌目細菌の保菌状況調査(2015年4月~2020年3月). *感染症学雑誌* 97(5):153-161, 2023
- 114) 西 順一郎. 病原性大腸菌 *小児科* 64(12):1233-1241, 2023
- 115) Nakashio M, Nikaido R, Nishi J, Kasai M, Morisawa T. Haemophilus influenzae type f meningitis with an intraventricular abscess. *Cureus* 17(2):e79187, 2025
- 116) Garcia Quesada M, et al. The PSERENADE Team. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis* 2025 25(4):445-456.
- 117) Bennet JC, et al. The PSERENADE Team. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal diseases in all ages: The PSERENADE project. *Lancet Infect Dis* 2025 25(4):457-470.

- 118) Yang Y, et al. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis in all ages: The PSERENADE project. *J Infect* 2025;90(3):106426.
- 119) 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 日本内科学会雑誌 113 巻, 11 号 2058-2062, 2024
- 120) 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン: 高齢者. 臨床とウイルス Vol. 52 (4): 222-226, 2024
- 121) Issei Seike, Kengo Oshima, Hiroaki Baba, Hajime Kanamori, Tetsuji Aoyagi, Undiagnosed Perihepatic Abscess Revealed at Autopsy of a Patient With COVID-19 Undergoing Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Therapy. *Cureus* 15, e58338, 2024.
- 122) Kitaya S, Baba H, Okamoto M, Sakamoto M, Nakayama A, Takei Y, Seike I, Takei K, Oshima K, Tokuda K, Shiga T, Kanamori H. Severe pneumonia due to Legionella and SARS-CoV-2 co-infection necessitating medical evacuation from a cargo ship. *J Travel Med.* 5, taad067, 2023.
- 123) Iwasaki Y, Takei Y, Yamada M, Sugino S, Saito K, Aoyagi T, Oshima K, Kanamori H, Baba H, Takei K, Tokuda K, Kodama EN, Kamo T, Kamio T, Kasai T, Ogawa S, Yamauchi M. Circulating Extracellular Vesicle Levels in Patients with Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: A Prospective Cohort Study, *J Clin Med* 12, 3460, 2023.
- 124) Takei K, Kanamori H, Nakayama A, Chiba M, Takei Y, Seike I, Kitamura C, Baba H, Oshima K, Tokuda K. Screening for Metallo-Beta-Lactamases Using Non-Carbapenem Agents: Effective Detection of MBL-Producing Enterobacterales and Differentiation of Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Antibiotics (Basel)*, 12, 1146, 2023.
- 125) Oshima K, Clinical Characteristics of Human Pulmonary Dirofilariasis in Japan: An Uncommon Differential Diagnosis of a Solitary Pulmonary Nodule. *Jpn J Infect Dis*, 76, 310, 2023.
- 126) Shiori Kitaya, Hajime Kanamori, Hiroaki Baba, Kengo Oshima, Kentarou Takei, Issei Seike, Makoto Katsumi, Yukio Katori, Koichi Tokuda. Clinical and Epidemiological Characteristics of Persistent Bacteremia: A Decadal Observational Study. *Pathogens*, 12, 212, 2023.
- 127) Seike I, Kanamori H, Oshima K, Aoyagi T. Maculopapular Rash in Japanese Patients with COVID-19. *Intern Med*, 61, 1113, 2022.
- 128) Oshima K, Kanamori H, Takei K, Baba H, Tokuda K. Severe coronavirus disease 2019 in a patient with TAFRO syndrome: A case report, *Clin Infect Pract*, 16, 100158, 2022.
- 129) Kengo Oshima, Chie Nakajima, Kazushige Hirata, Hironori Hayashi, Eiichi N

- Kodama, Yukari Fukushima, Yasuhiko Suzuki, Hajime Kanamori, Hiroaki Baba, Tetsuji Aoyagi, Koichi Tokuda, Mitsuo Kaku. Disseminated tuberculosis with paradoxical reactions caused by a *Mycobacterium tuberculosis* strain belonging to the Indo-Oceanic lineage: An imported case in Japan, *J Infect Chemother*, 28, 965, 2022.
- 130) Gong W, Ono M, Yamaguchi M, Motooka D, Hirose Y, Higashi K, Kobayashi M, Ikeda E, Sumitomo T, Okuno R, Yamaguchi T, Kawahara R, Otsuka H, Nakanishi N, Kazawa Y, Nakagawa C, Yamaguchi R, Sakai H, Matsumoto Y, Ikebe T, Kawabata S. A comprehensive analysis of antimicrobial resistance of clinical emm89 *Streptococcus pyogenes* in Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2025 Feb 19;7(1):dlaf017. doi: 10.1093/jacamr/dlaf017.
- 131) Koizumi N, Shikama Y, Ikebe T, Nagafuchi H, Imagawa T. Toxic shock syndrome caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: A report of a rare pediatric case. *Cureus*. 2025 Feb 5;17(2):e78573. doi: 10.7759/cureus.78573.
- 132) Ogawa K, Kamiyama J, Ikebe T, Taguchi S, Kiyota K. Streptococcal toxic shock syndrome caused by a *Streptococcus pyogenes* emm22 genotype with a CsrS Mutation: a case report. *Jpn J Infect Dis*. 2024 Nov 21;77(6):348-352. doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.332.
- 133) Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Yamaguchi T, Isobe J, Maenishi E, Date Y, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Takano M, Tsukamoto S, Kanda Y, Ohnishi M, Akeda Y, and The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome in Japan: A genotypic analysis of Group A *Streptococcus* isolates. *Int J Infect Dis*. 2024 Feb 19;142:106954. doi: 10.1016/j.ijid.2024.01.021.
- 134) Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Takano M, Yamaguchi T, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Date Y, Isobe J, Maenishi E, Ohnishi M, Akeda Y; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* isolates in nonpregnant adults with streptococcal toxic shock syndrome in Japan in 2014 to 2021. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 14;11(2): e0498722. doi: 10.1128/spectrum.04987-22.
- 135) Ikebe T, Otsuka H, Chiba K, Kazawa Y, Yamaguchi T, Okuno R, Date Y, Sasaki M, Isobe J, Ohnishi M, Akeda Y. Natural mutation in the regulatory gene (*srrG*) influences virulence-associated genes and enhances invasiveness in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated from cases of streptococcal toxic shock syndrome. *EBioMedicine*. 2022 Jun 29; 81:104133. doi:

10.1016/j.ebiom.2022.104133.

- 136) 大泉智哉、阿部良伸、山家研一郎、渡部祐司、大島謙吾、池辺忠義、関雅文、遠藤智之。  
転帰に差があった家族内発生 *Streptococcus pyogenes* による壊死性筋膜炎の2症例  
の検討. 日本集中治療医学会雑誌 30 (4): 231-234 (2023).
- 137) 池辺忠義. A群溶血性レンサ球菌・B群溶血性レンサ球菌・*Streptococcus* 属. 小児内  
科. 東京医学社. 55 (4): 581-584 (2023).

### その他

侵襲性髄膜炎菌感染症発生時 対応ガイドライン [第二版] <https://id-info.jihs.go.jp/other/060/index.html>