

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

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75株について、莢膜型別解析を行った結果、a、b、e、f型が各1株であり、残りの71株はnon-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）であった。E-test法で薬剤感受性の測定を行った74株のうち、 β -lactamase産生菌株13株（17.3%）を含む42株（56.8%）がアンピシリン非感受性を示した。2022年から2024年に分離された株を用いてドライプレート法により薬剤感受性を測定した結果、レボフロキサシン耐性率は3.8%、クラリスロマイシン耐性率は11.5%であった。

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. β -lactamase 産生の有無と薬剤感受性解析

β -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）を用いニトロセフィン法により検査した。薬剤感受性は E-test（バイオメリュー・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 μ g/ml 以上の時 ABPC 耐性とし、 β -lactamase が陽性の場合 BLPAR（ β -lactamase-producing ampicillin resistant）、 β -lactamase が陰性の場合 BLNAR（ β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant）と分類した。アンピシリン感受性の場合 BLNAS（ β -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。

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

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は 75 株であった。莢膜型別解析を行った結果、a、b、e、f 型が各 1 株であり、残りの 71 株は non-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）であった（表 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と薬剤耐性機構

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 75 株のうち 74 株で薬剤感受性試験を行った結果、BLPAR が 13 株（17.6%）、BLNAR が 26 株（35.1%）、残りの 35 株（47.3%）が BLNAS であった（図 1）。2022 年から 2024 年に分離された 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、アンピシリン・クラブラン酸、ピペラシリン・タゾバクタム、レボフロキサシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンの耐性率はそれぞれ、39.2%、0%、3.8%、11.5%、5.4%であった（図 2）。アンピシリン・クラブラン酸耐性株の多くは PBP3 変異を複数もっていた（図 2）。レボフロキサシン耐性株は GyrA の quinolone resistance-determining region（QRDR）に 2 か所かつ ParC の QRDR に一か所変異を保有していた。

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 52.7%であり、これまでの傾向と同様であった。レボフロキサシンやクラリスロマイシン耐性率は高くはないが、今後注視していく必要が考えられた。

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。

年

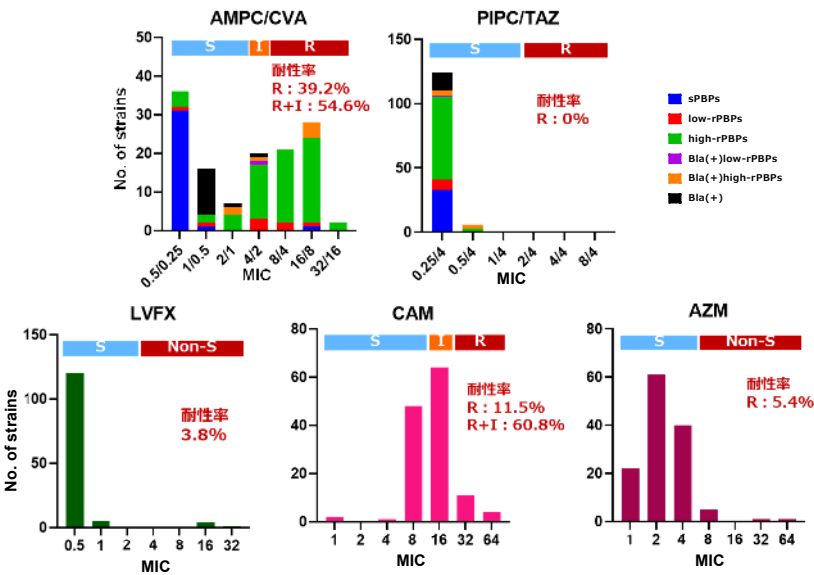
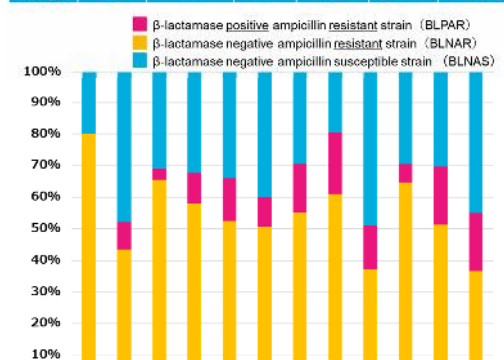


図 2. 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株のβ-ラクタム系、キノロン系、マクロライド系抗菌薬感受性
AMPC/CVA, : アンピシリン・クラブラン酸、PIPC/TAZ : ピペラシリン・タゾバクタム、LVFX : レボフロキサシン、CAM : クラリスロマイシン、AZM : アジスロマイシン
sPBPs : PBP3 に変異無し、low-rPBPs : PBP3 に 1 変異、high-rPBPs : PBP3 に 2 変異以上、Bla (+) : β-ラクタマーゼ陽性

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
2020				3	38	41
2021		1	1	3	19	24
2022				5	29	34
2023			1	1	75	77
2024	1	1	1	1	71	75
Total	1	4	7	22	527	561



F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 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)

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