

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

（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所細菌第二部 室長）

研究要旨

2025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99株について、莢膜型別解析を行った結果、a型とf型が各1株であり、残りの97株はnon-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）であった。薬剤感受性の測定を行った結果、2025年分離株99株ではβ-lactamase 産生菌株14株（14%）を含む55株（56%）がアンピシリン非感受性を示し、2024年のアンピシリン非感受性率61%と同等であった。2024年までに分離された有莢膜株のうち、a型およびf型株についてゲノム系統解析を行ったところ、本邦由来株は限られた遺伝的系統に偏在している傾向が認められた。

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。本研究班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。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

2025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。薬剤感受性はドライプレート（栄研化学）を用いて微量液体希釈法で測定した。アンピシリン（ABPC）の最小発育阻止濃度が 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の時 ABPC 非感受性とし、 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。

4. 全ゲノム解析

インフルエンザ菌株から抽出したDNAを用いて解析を行った。ゲノム解析はNovaSeq (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。系統樹解析にはsnippy v4.6.0 (<https://github.com/tseemann/snippy>)を用い、得られたcore genome SNP アライメントを元に、Gubbinsにより組換え領域を除去した除去したcore genome SNP アライメントについてRAxML-NG v1.0.1 (<https://github.com/amkozlov/raxml-ng>) を用いて系統樹を作成した。

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

2025 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解析した 99 株で莢膜型別解析を行った結果、a、f 型が各 1 株であり、残りの 97 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

2025 年分離株 99 株のうち BLPAR は 14 株 (14.1%)、BLNAR が 41 株 (41.4%)、残りの 44 株 (44.4%) が BLNAS であった（図 1）。2013 年からの β -ラクタム系抗菌薬の薬剤感受性推移を図 2 に示した。2025 年分離株のアンピシリン/スルバクタム耐性率は 42%、メロペネム耐性率が 9%であり、これまでと同様な耐性率であった。セフォタキシムとセフトリアキソン耐性株は認められなかった。2025 年のレボフロキサシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの耐性率はそれぞれ、0.0%、7.1%、5.1%、26.3%であった。アジスロマイシン耐性株のうち特に MIC が高値の株 3 株は BLPAR であり、integrative and conjugative elements (ICEs) に β -lactamase をコードする bla 遺伝子とマクロライド系抗菌薬を排出する MFS 型の薬剤排出トランスポーターをコードする mefA 遺伝子を保有していた。

3. 有莢膜型株のゲノム解析

2013 年から 2024 年までに分離された成人由来の a 型および f 型の株について、ゲノム情報を用いた系統樹解析を行い、海外分離株や本邦の小児由来株（AMED・菅班等）と遺伝的背景を比較した。本研究班で

2024年に初めて分離されたa型株は2019年に本邦で分離されたa型株であるTAMBA230株と遺伝的類似性が高く、本邦のa型株は2つのcladeに分類された(図3a)。本邦由来f型株については、5つのcladeに分類されたが、clade間で分離された地域や分離年、患者の年代に大きな偏りは認められなかった(図3b)。

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。ABPC非感受性株の割合は56%であり、これまでの傾向と同様であった。有莢膜株の系統樹解析により、本邦由来株は限られた遺伝的系統に偏在している傾向が認められた。

	a	b	e	f	NTHi	総数
2013					5	3
2014					23	18
2015		1	1	2	25	29
2016				1	30	31
2017			2	1	56	52
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	73	77
2025	1			1	97	99
Total	2	4	7	23	626	662

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

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。

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

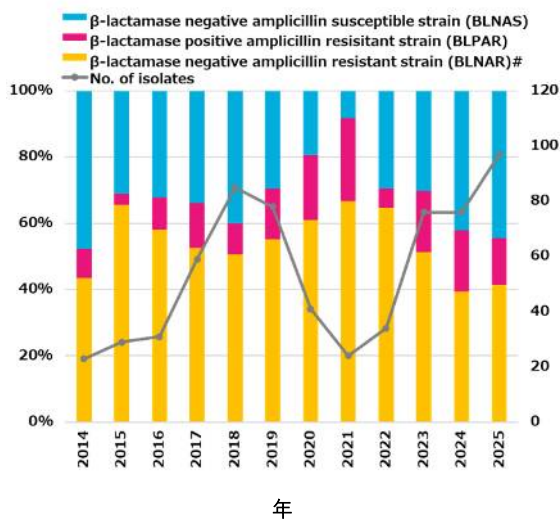


図1 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の年度ごとのアンピシリン感受性
*Ampicillin の MIC が Intermediate (2 μ g/mL) の株を含む
(2014-2024 年: E-test, 2025 年: 微量液体希釈法で測定)

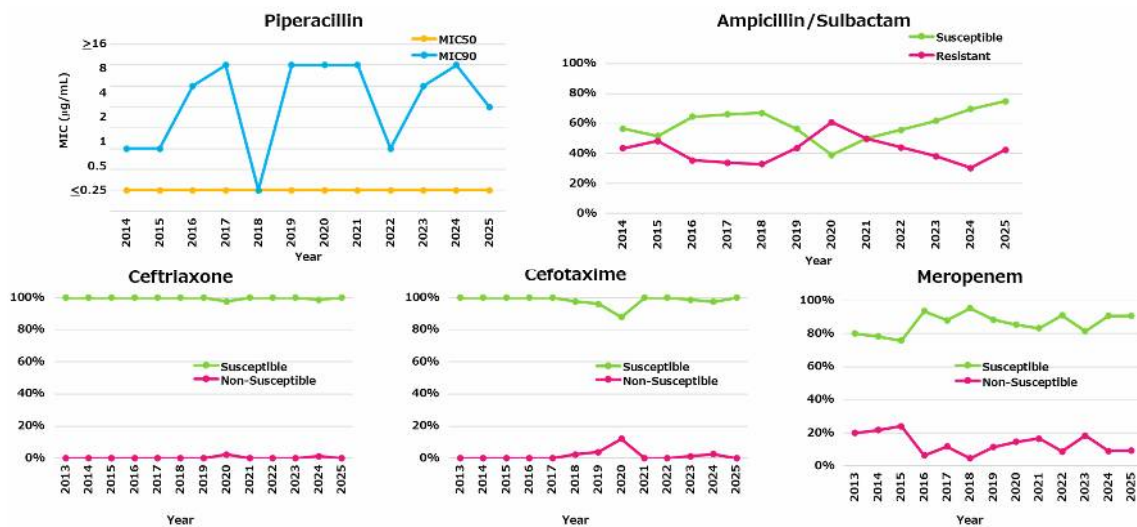


図2 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌株の β -ラクタム系系抗菌薬の薬剤感受性の年次推移
(2014-2024 年: E-test, 2025 年: 微量液体希釈法で測定)

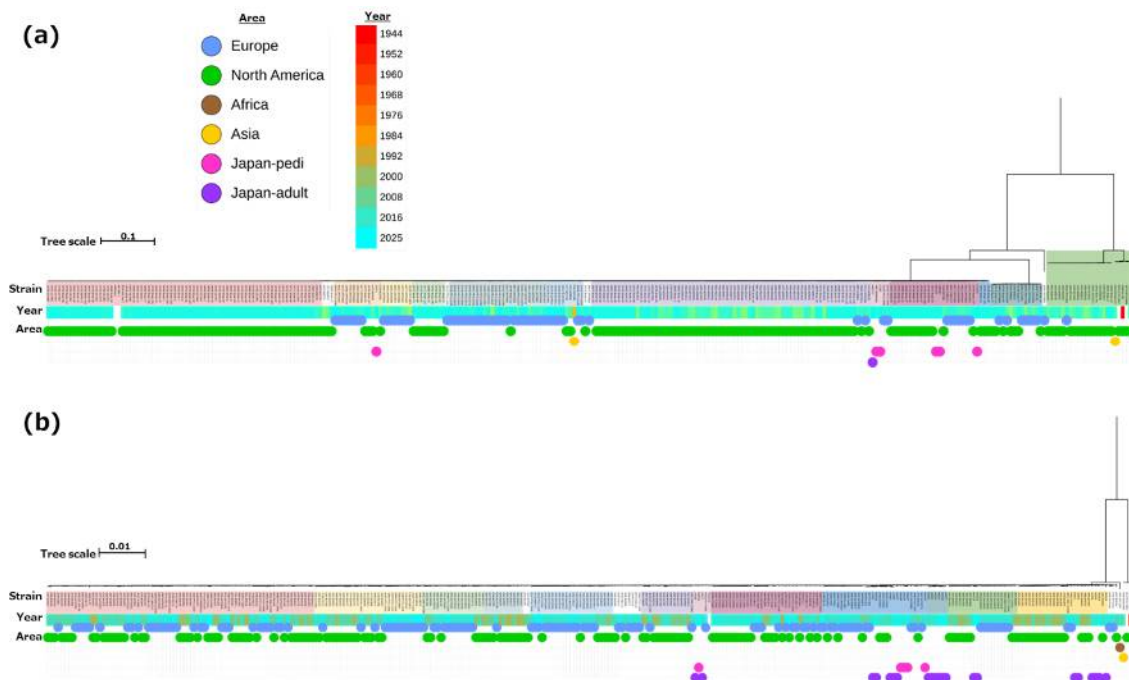


図3 a型株(a)とf型株(b)の全ゲノム系統樹解析 -分離年、分離地域との関連-

(a) 日本分離株 8 株と海外分離株 285 株との比較

(b) 日本分離株 27 株と海外分離株 270 株との比較