

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18406030

研究課題名（和文） タイ国における市中肺炎とインフルエンザの関連についての臨床的検討

研究課題名（英文）Clinical study concerning the relationship between community-acquired pneumonia and influenza in Thailand

研究代表者

渡邊 浩（WATANABE HIROSHI）

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：90295080

研究成果の概要：2006-2008年度の間、タイ、チェンマイの市中病院であるナコンピン病院において入院加療を行った市中肺炎症例のうち、インフォームドコンセントの得られた119例（平均年齢55.0歳）を対象とし以下の検討を行った。119例中29例はHIV感染者（平均CD4値148.9）で、90例は非HIV感染者（平均CD4値527.4）であった。血液培養ではHIV感染者で*Cryptococcus neoformans*と*Penicillium marneffeii*がそれぞれ2例から分離され、非HIV感染者で*P. marneffeii*が5例、*Acinetobacter baumannii*と*Burkholderia pseudomallei*がそれぞれ1例から分離された。喀痰では*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*および*Mycobacterium tuberculosis*などが検出された。市中肺炎症例の上咽頭拭い液を用いたPCRによるインフルエンザウイルスのタイピングでは、A型(H3N2)が6例、B型が1例より検出され、これらのタイプのインフルエンザウイルスが市中肺炎の初期感染として関与しているものと考えられたが、H5N1などの鳥インフルエンザウイルスは検出されなかった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,800,000	755,000	3,555,000
2007年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	7,500,000	2,165,000	9,665,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：呼吸器内科学

キーワード：市中肺炎、インフルエンザ、タイ

## 1. 研究開始当初の背景

市中肺炎はHIV患者において最も一般的で致死的な合併症であり、実際多くのHIV患者が肺炎で亡くなっている。一方インフルエンザは毎年世界各地で流行しており、しばしば、細菌の二次感染を合併し重症肺炎を引き起こすこともある。2003年以降高病原性鳥インフルエンザH5N1は世界各地で発生がみられ、タイにおいてはヒトでの感染例が報告されている。

## 2. 研究の目的

今回の臨床研究の目的はアジアにおいてHIV感染者の多いタイにおいて、HIV感染者、非HIV感染者別に市中肺炎の原因菌を調べ、かつ市中肺炎にどのようなタイプのインフルエンザ感染がどの程度関与しているのかについて明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

2006-2008年度の間に、タイ、チェンマイの市中病院であるナコンピン病院において入院加療を行った市中肺炎症例のうち、インフォームドコンセントの得られた患者を対象として臨床研究を行った。ナコンピン病院では胸部レントゲン写真、血液・生化学検査、パルスオキシメーター、HIV抗体、末梢血リンパ球サブセット等を行い、臨床経過を観察した。また、血液、喀痰および上咽頭拭い液を採取し、チェンマイ大学医学部に輸送し、細菌培養、インフルエンザウイルスのPCRによるタイピングなどを行った。

## 4. 研究成果

119例(平均年齢55.0歳)の市中肺炎症例が登

録された。119例中29例はHIV感染者(平均CD4値148.9)で、90例は非HIV感染者(平均CD4値527.4)であった。血液培養ではHIV感染者で *Cryptococcus neoformans* と *Penicillium marneffeii* がそれぞれ2例から分離され、非HIV感染者で *P. marneffeii* が5例、*Acinetobacter baumannii* と *Burkholderia pseudomallei* がそれぞれ1例から分離された。喀痰では *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* および *Mycobacterium tuberculosis* などが検出された。市中肺炎症例の上咽頭拭い液を用いたPCRによるインフルエンザウイルスのタイピングでは、A型(H3N2)が6例、B型が1例より検出され、これらのタイプのインフルエンザウイルスが市中肺炎の初期感染として関与しているものと考えられたが、H5N1などの鳥インフルエンザウイルスは検出されなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

1. Qin L, Masaki H, Gotoh K, Furumoto A, Terada M, Watanabe K, and Watanabe H. Molecular epidemiological study of *Moraxella catarrhalis* isolated from nosocomial respiratory infection patients in a community hospital in Japan. Intern Med (in press). (査読有)
2. Kuroki R, Kawakami K, Qin L, Kaji C, Watanabe K, Kimura Y, Ishiguro C, Tanimura S, Tsuchiya Y, Hamaguchi I, Sakakura M, Sakabe S, Tsuji K, Inoue M,

- and Watanabe H. Nosocomial bacteremia caused by biofilm-forming *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis*. Intern Med (in press). (査読有)
3. Gotoh K, Qin L, Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, Anh NTH, Cat NDL, Ha LL, Ai LTT, Tien NM, Minh TT, Oishi K, and Watanabe H. Prevalence of *Haemophilus influenzae* with resistant gene isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. J Infect Chemother, 14: 349-353, 2008. (査読有)
  4. Ogata K, Kashiwagi T, Iwahashi J, Hara K, Honda H, Ide T, Kumashiro R, Kohara M, Sata M, Watanabe H, and Hamada N. A mutational shift from domain to in the ribosomal entry site of hepatitis C virus with interferon-ribavirin therapy. Archives of Virology, 153: 1575-1579, 2008. (査読有)
  5. Kaji C, Watanabe K, Apicella MA, and Watanabe H. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates within biofilms. Tohoku J Exp Med, 214: 121-128, 2008. (査読有)
  6. Hamada N, Gotoh K, Hara K, Iwahashi J, Imamura Y, Nakamura S, Taguchi C, Sugita M, Yamakawa R, Etoh Y, Sera N, Ishibashi T, Chijiwa K, and Watanabe H. A nosocomial outbreak of epidemic keratoconjunctivitis accompanying environmental contamination with adenoviruses. J Hosp Infect, 68: 262-268, 2008. (査読有)
  7. Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K, Kositsakulchai W, Sanchai T, Khantawa B, Tharavichitkul P, Sirisanthana T, and Nagatake T. Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia among HIV-infected patients in northern Thailand. J Infect Chemother, 14: 105-109, 2008. (査読有)
  8. Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, and Oishi K. Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam. Pediatr Int, 50: 514-518, 2008. (査読有)
  9. Qin L, Masaki H, Watanabe K, Furumoto A, and Watanabe H. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates indicating possible nosocomial transmission routes in a community hospital in Japan. J Clin Microbiol, 45: 3701-3706, 2007. (査読有)
  10. Watanabe H, Batuwanthudawe R, Thevanesam V, Kaji C, Qin L, Nishikiori N, Saito W, Saito M, Watanabe K, Oishi K, Abeysinghe N, Kunii O. Possible prevalence and transmission of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among the internally displaced persons in tsunami disaster evacuation camps of Sri Lanka. Intern Med, 46: 1395-1402, 2007. (査読有)
  11. Anh DD, Huong PLT, Watanabe K, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong, DM, Tanimura S, Ohkusa Y, Nagatake T, Watanabe H, and Oishi K.

- Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese children with radiological pneumonia. *Tohoku J Exp Med*, 213: 167-172, 2007. (査読有)
12. Iwahashi J, Hamada N, and Watanabe H. Two hydrophobic segments of the RTN1 family determine the ER localization and retention. *Biochem Biophys Res Commun*, 335: 508-512, 2007. (査読有)
  13. Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, and Oishi K. Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway immunizations with non-typeable *Haemophilus influenzae* in a mouse model. *Tohoku J Exp Med*, 211: 63-74, 2007. (査読有)
  14. Qin L, Watanabe H, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Mizota T, and Nagatake T. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from patients with respiratory tract infections between 1987 and 2000, including  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant strains. *Epidemiol Infect*, 135: 665-668, 2007. (査読有)
  15. Kurita S, Koyama J, Onizuka S, Motomura K, Watanabe H, Watanabe K, Senba M, Apicella MA, Murphy TF, Matsushima K, Nagatake T, and Oishi K. Dynamics of dendritic cell migration and the subsequent induction of protective immunity in the lung after repeated airway challenges by nontypeable *Haemophilus influenzae* outer membrane protein. *Vaccine*, 24: 5896-5903, 2006. (査読有)
  16. Qin L, Watanabe H, Yoshimine H, Guio H, Watanabe K, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Kudoh S, Shimada K, Matsumoto K, Nagatake T, Mizota T, and Oishi K. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F pneumococci in Japan. *Epidemiol Infect*, 134: 1188-1194, 2006. (査読有)
  17. Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, Watanabe K, Tanimura S, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kudoh S, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Shimada S, Matsumoto K, and Nagatake T. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology*, 11: 429-436, 2006. (査読有)
  18. Masaki H, Nagatake T, Asoh N, Yoshimine H, Watanabe K, Watanabe H, Oishi K, Rikitomi N, and Matsumoto K. Significant reduction of nosocomial pneumonia after introduction of disinfection of upper airways using povidone-iodine in geriatric wards. *Dermatology*, 212, suppl 1: 92-96, 2006. (査読有)
- [学会発表](計13件)
1. Qin L, Watanabe H. Impaired *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide promotes biofilm formation. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infections

- Panel. Chiba, Japan, 2009.1.17.
2. Hara K, Watanabe H. The immune response to human metapneumovirus in hospitalized infants. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infections Panel. Chiba, Japan, 2009.1.16.
  3. 秦 亮、真崎宏則、渡邊 浩。Characteristics and genetic relatedness of *Moraxella catarrhalis* isolated from a community hospital in Japan. 第 78 回日本感染症学会西日本地方会学術集会。広島、2008.12.5.
  4. Watanabe H. Infection control for airborne and droplet infection. 4th Shanghai International Forum of Infection Control. Shanghai, China, 2008.5.21.
  5. 後藤憲志、渡邊 浩。Nontypable *Haemophilus influenzae* が産生するバイオフィルムに対する各種抗生物質の効果に関する研究。第 82 回日本感染症学会総会。松江、2008.4.17.
  6. 秦 亮、真崎宏則、渡邊貴和雄、古本朗嗣、渡邊 浩。Genetic analysis of *Streptococcus pneumoniae* isolates indicating possible nosocomial transmission routes in Japan. 第 82 回日本感染症学会総会。松江、2008.4.17.
  7. Watanabe H, Kaji C, Watanabe K, Apicella MA. Analysis of the effectiveness of different classes of antibiotics for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilms. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infections Panel. Washington DC, USA, 2008.2.25.
  8. 秦 亮、真崎宏則、渡邊貴和雄、古本朗嗣、渡邊 浩。Clinical study of antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from a community hospital in Japan. 第 55 回日本化学療法学会西日本支部総会、第 50 回日本感染症学会中日本地方会学術集会。神戸、2007.10.31.
  9. 後藤憲志、渡邊 浩、渡邊貴和雄、大石和徳。ベトナム、ナチャンにおける小児急性下気道感染症患者由来の薬剤耐性遺伝子を有するインフルエンザ菌に関する分子疫学的検討。第 48 回日本熱帯医学会大会。大分、2007.10.12.
  10. 渡邊 浩、渡邊貴和雄、川上健司。院内発症の菌血症症例より分離されたバイオフィルム産生 *Bacillus spp.* に関する分子疫学的検討。第 55 回日本化学療法学会総会。仙台、2007.6.1.
  11. Watanabe H. Organisms of nosocomial infection and the prevention. 3th Shanghai International Forum of Infection Control. Shanghai, China, 2007.4.21.
  12. Watanabe H, Qin L, Goto K, Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, Anh NTH, Cat NDL, Ha LL, Ai LTT, Tien NM, Minh TT and Oishi K. Prevalence of *Haemophilus influenzae* with resistant gene isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infections Panel. Osaka, Japan, 2007.1.22.
  13. Watanabe H. Symposium, Travel associated infections-Travel clinic in Japan. 10th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases, Fukuoka, Japan, 2006.12.5.

〔図書〕(計 11 件)

1. 秦 亮、渡邊 浩。第 5 章、呼吸器疾患の治療、1. 呼吸器感染症、肺膿瘍。日本医師会雑誌第 137 巻・特別号(2)、生涯教育シリーズ75、呼吸器疾患診療マニュアル: 197, 2008.
2. 秦 亮、渡邊 浩。 . 抗菌薬投与の実際 C. 抗菌薬の特徴と使い方 11. 抗ウイルス薬 (HIV を除く)。感染症内科クリニカルスタンダード: 344-351, 2008.
3. 秦 亮、渡邊 浩。特集/医師として知っておきたい Travel Medicine、海外旅行と感染症－黄熱。臨床と研究 85: 1251-1254, 2008.
4. 升永憲治、渡邊 浩、三浦美穂。院内感染で注目すべき病原体と対策－特に手洗い、マスクの重要性について－。臨床と研究 85: 1062-1066, 2008.
5. 渡邊 浩。感染症と抗菌薬の使いかたへのアプローチその 1、改訂された感染症新法と実地医家の対応。Medical Practice 25: 744-752, 2008.
6. 秦 亮、渡邊 浩。感染症におけるリスクマネージメント、輸入感染症のリスクマネージメント。呼吸 27: 401-405, 2008.
7. 原 好勇、渡邊 浩。特集：インフルエンザを取り巻く治療・予防の現状と課題。 . インフルエンザの臨床像と診断。Progress in Medicine 27 : 2271-2275, 2007.
8. 秦 亮、渡邊 浩。呼吸器病原菌の耐性菌激増の背景、家族内感染について。化学療法の領域 Vol. 23, No. 9, 35-40, 2007.
9. 濱田信之、渡邊 浩。ヒト・メタニューモウイルス－高齢者収容施設における集団感染－。化学療法の領域 Vol. 23, No. 8, 97-103, 2007.
10. 渡邊 浩。ワクチンの最新事情と渡航者の接種。11. 渡航者のワクチン接種に関する情報源。日本医事新報 No. 4339, 69-71, 2007.
11. 渡邊 浩、大石和徳。基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 3、ペニシリン耐性肺炎球菌。モダンメディア Vol. 53, No. 5, 122-126, 2007.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特記事項なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

渡邊 浩 (WATANABE HIROSHI)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：90295080

(2)研究分担者

濱田 信之 (HAMADA NOBUYUKI)  
久留米大学・医学部・准教授  
研究者番号：00148793  
原 好勇 (HARA KOYU)  
久留米大学・医学部・講師  
研究者番号：40309753  
渡邊貴和雄 (WATANABE KIWAO)  
長崎大学・熱帯医学研究所・助手  
研究者番号：20220874