

されたのかどうか、今回のような後ろ向き研究では結論づけるのは難しい。しかし、PPV23による死亡のリスク軽減効果が、単変量（表4B）ではオッズ比0.550で統計学的有意差がなかったものが、多変量ロジスティック回帰（表5B）で被災地域など交絡因子を調整することによってオッズ比0.487とより強い防御効果が得られ、統計学的にも5%有意水準で有意差が認められるようになった。これはPPV23が死亡リスクを低減させる効果が、交絡している被災状況により希釈されていたことを意味する。PPV23が被災地のPPまたはIPD症例に正の貢献をしたとことを示唆している。

症例対照研究においては、PPまたはIPD症例のほうが他疾患による対照症例よりもPPV23接種歴が高く得られている。これについては第一には主治医が肺炎球菌の感染を疑ったことによりワクチン接種歴を患者に十分問診するようになったなどの情報バイアスの影響を考慮する必要がある。加えて、入院症例にPPV23接種者が多かったこともあわせて、高齢の者や基礎疾患を有する者などハイリスク群が選択的にPPV23を接種したために結果的に接種者がPPまたはIPDを多く発症しているように見える「接種選択における適応交絡（Confounding by Indication）」の可能性などが考えられる。実際、日赤の事業によりPPV23接種が助成されている期間はワクチンの品薄状態が続いていたと言われており、接種を行った医師がハイリスク者から優先して接種を行うよう配慮した可能性は否定できない。

なお、PPV23接種歴については、本研究の対象症例におけるワクチン接種率と事業規模から推測されるワクチン接種率に大きな乖離があった。ワクチン接種歴の確認方法については、集約された記録が存在しないことから、研究デザイン上完全に捕捉できなかった可能性が高い。ワクチン接種を受けた医院・クリニックと、PPまたはIPDに罹患し受診した病院が異なるため、受診病院のカルテ上ではワクチン接種歴の確認がとれず、そうした場合には原則本人の記憶に基づく確認となっている。ワクチン手帳等、被接種者本人が保持している可能性のある文面記録も、被災や転居の影響で散逸している可能性や、本ワクチンの被接種者

が高齢であること等総合的に考慮すると、十分にワクチン接種歴を確認できていない可能性が考えられ、このことが既存の報告などとの結果の乖離につながった可能性は十分考えられる。

今回のような被災後事業の評価に対する社会的ニーズは今後も上がってくると予想される。しかしながら、本研究で示したように、被災後の状況において情報確認は困難を伴うことが多い。事業評価の精度や科学的エビデンスの構築をより強固なものとするには、評価を視野におき、平常時から計画的な事業準備が必要である。もちろん緊急事態であることから限られた医療資源の配分における優先順位の考慮は必要であるが、今後被災地を対象とした研究全般で考えられる課題点についても本研究では示したものと考えている。

健康危機管理対応計画においては、バイオテロの脅威として天然痘が警戒されワクチンの備蓄が行われ、また新型インフルエンザ等の新興感染症が法体系を含めた体制整備の引き金となっているが、肺炎球菌感染症のように通常市中でも見られる感染症は健康危機事案としてはあまり注目を浴びてこなかった。しかし、未曾有の被害を生んだ東日本大震災において社会インフラが喪失され避難生活を強いられた高齢者たちが直面したのは、日常的にみられる疾患の増大であり、多くの被災者の方が犠牲になったことが明らかとなった。本研究は肺炎球菌感染症が健康危機事態において大きな疾病負担となっていたことを描出したことに加えて、これを軽減するためにPPV23の有用性を示した。本結果は今後の健康危機対応計画において、被害を限局するためには通常みられる疾患への対策を強化する必要性、そして使用可能なワクチンを事態対処のポートフォリオに組み込んでいく必要性を示唆している。

F. 研究外の今後の計画

本研究は限られた診療情報をもとにした後ろ向き調査ではあるが、被災県ではPPまたはIPDの罹患リスクが高まり、これらの症例の死亡リスクも高い状況において、PPV23接種が被災地の健康状態の悪化を緩和した可能性も考えることができる。PPおよびIPDの罹患状況を仔細に把握した本研究は、ワクチン接種事業などの施策を評価する上

で、接種者を追跡できるコホートを構築したうえでのCase Cohort StudyやNested Case Control Studyによる調査や、人口ベースで罹患率を調べるためのサーベイランス体制の重要性が改めて示された。

平成25年4月より、IPDが感染症法上の5類全数届出疾患となること、また肺炎球菌ワクチンの定期接種化の動きから、今後さらに肺炎球菌感染の発生動向を把握していく必要がある。本研究を通じて得られた知見、ならびに調査を行う上での情報バイアスなどをふまえ、今後の課題を3点挙げておく。

- 予防接種歴の把握および接種時期からの時間経過に関する評価（5年以上経過で血清抗体が低下）を行い、ワクチンが実際に効果を及ぼしている症例を鑑別する必要がある。
- PPの症例定義、IPDの捕捉が施設間でばらつきあり、今後の発生動向調査において届出基準を科学的かつ現実的なものにしていくよう検討する必要がある。
- ワクチン有効性をより正確に把握するため、血清型診断が広く行われるよう体制整備を行っていく必要がある、感染症法に基づく発生動向調査と連動した地方衛生研究所での能力強化と研究への連動を進めていく必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省, 平成23年(2011)人口動態統計(確定数)の概況, 平成24年9月6日
Retrieved From :
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/index.html>
- 2) Maruyama T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 Mar 8 ; 340 : c1004. doi : 10.1136/bmj.c1004
- 3) Kawakami K, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*. 2010 Oct 8 ; 28 (43) : 7063-9. doi : 10.1016
- 4) Hatta M, Endo S, Tokuda K, Kunishima H, Arai K, Yano H, Ishibashi N, Aoyagi T, Yamada M, Inomata S, Kanamori H, Gu Y, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M. : Post-tsunami outbreaks of influenza in evacuation centers in Miyagi Prefecture, Japan. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1 ; 54(1) : e5-7.
- 5) Suzuki M, Uwano C, Ohru T, Ebihara T, Yamasaki M, Asamura T, Tomita N, Kosaka Y, Furukawa K, Arai H. : Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Oct ; 59 (10) : 1968-70.
- 6) Takahashi H, Fujimura S, Ubukata S, Sato E, Shoji M, Utagawa M, Kikuchi T, Watanabe A. : Pneumonia after earthquake, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012 Nov ; 18(11) : 1909-11.
- 7) Aoyagi T, Yamada M, Kunishima H, Tokuda K, Yano H, Ishibashi N, Hatta M, Endo S, Arai K, Inomata S, Gu Y, Kanamori H, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M. : Characteristics of infectious diseases in hospitalized patients during the early phase after the 2011 Great East Japan earthquake : pneumonia as a significant reason for hospital care. *Chest*. 2012 Aug 13. doi : 10.1378/chest.11-3298.
- 8) Nukiwa T. An overview of respiratory medicine during the Tsunami Disaster at Tohoku, Japan, on March 11, 2011. *Respir Investig*. 2012 Dec ; 50(4) : 124-8. doi : 10.1016
- 9) Poreta C. Infectious Disease : In Disaster's Wake : Tsunami Lung. *Environ Health Perspect*. 2005 November ; 113(11) : A734.
- 10) Janda JM, Abbott SL. The genus *Aeromonas* : Taxonomy, Pathogenicity, and Infection. *Clin Microbiol Rev* 23 : 35-73, 2010.

- 11) 気仙沼市 気仙沼市から各避難所・市民の皆様へお知らせ (2011年5月、6月)
Retrieved from :
<http://www.city.kesennuma.lg.jp/www/contents/1301707551604/index.html>
- 12) 日本赤十字社プレスリリース 肺炎から高齢者を守る ～宮城県で無料の「肺炎球菌ワクチン」接種を開始 2011年10月7日
Retrieved from
http://www.jrc.or.jp/press/13/Vcms3_00002543.html
- 13) 清野正英 日本赤十字社・宮城県医師会共同事業による高齢者肺炎球菌ワクチン接種 宮医報799, 2012 August
- 14) Daito H, Suzuki M, Shiihara J, et al. Impact of the Tohoku earthquake and tsunami on pneumonia hospitalisations and mortality among adults in northern Miyagi, Japan : a multicentre observational study. *Thorax* Published Online First : Feb 19, 2013 doi : 10.1136/thoraxjnl-2012-202658

宮城県および山形県における震災後の肺炎球菌ワクチン接種事業評価のため 肺炎球菌感染症サーベイランスの構築

研究分担者：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科教授）
青柳 哲史（東北大学大学院医学系研究科助教）
研究協力者：國島 広之（東北大学大学院医学系研究科准教授）
武田 博明（済生会山形済生病院呼吸器内科）

研究要旨 東日本大震災による東北沿岸部の被害は甚大であり、ライフライン機能や生活物資が不十分な状況下で、多くの住民が長期の避難所生活を余儀なくされた。我が国では元来、高齢者の肺炎が多いことに加え、今回の震災では避難所で生活される高齢者を中心に肺炎の罹患者が多く見られ、不十分な栄養・水分・口腔ケア・寝たきりなどの要因の可能性も指摘されている。

従来、高齢者の肺炎の原因菌のひとつである肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症に対して、23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）の接種が奨められてきた。震災後に日本赤十字社の協力で被災地3県（宮城、岩手、福島県）に65歳以上に無料肺炎球菌ワクチン接種事業が実施された。宮城県では、23価肺炎球菌ワクチン接種率が2010年15%程度から、2011年には48%まで上昇した。

本研究では集団的接種におけるPPV23の肺炎球菌感染症の予防効果をPPV23の接種率が全国水準の山形県と比較し検討を行うこととし、各県における研究およびサーベイランス体制の構築を行うことを目的とした。

これまで本邦における65歳以上の肺炎球菌感染症の罹患率は不明であったが、検査部ベースで侵襲性肺炎球菌感染症が10万人対3.2-5.7人/年程度であることが判明した。さらに、両県の65歳以上の肺炎球菌の血液培養および喀痰培養からの検出頻度の年次推移を2009-2011年で比較した結果、同じ季節性の変化をとることが判明し、両県における肺炎球菌感染症を比較することが研究上有用であることが判明した。また、サーベイランスを行う上で各医療機関の医師および微生物の協力は欠かせないが、臨床ベースとした患者データ収集に関して宮城県の17医療機関中11施設で患者データ、2医療施設で検出菌情報を得ることができた。また、山形県では15医療機関中9施設から回答を得ることができた。しかし、宮城県における津波被害の深刻な地域においては情報収集が十分ではなかった。

肺炎球菌は重篤な感染症を引き起こす病原体で、侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランスが重要であるが、本邦においてその体制は十分ではない。今後、宮城県、山形県において肺炎球菌ワクチンの予防効果を継続的に評価していくためにも、研究機関・行政を中心に十分なサポート体制の中でサーベイランスの構築が早急に望まれると考えられた。

A. 研究目的

東日本大震災では家屋や市街地、交通網の破壊、電気・水道・ガスなどライフラインの途絶、物資不足などにより、多くの住民が長期の避難所生活を余儀なくされた。

過去の自然災害の後に外傷後の創部感染症、下痢感染症および呼吸器感染症特に肺炎など感染症の罹患率が上昇することが知られている。

また、今回の東日本大震災の後に長期にわたる避難所生活を余儀なくされるが、避難所における

インフルエンザウイルスのアウトブレイク事例¹⁾、避難所生活での肺炎の特徴は高齢者を中心に誤嚥性肺炎である報告²⁾、また震災後、肺炎症例が増加し起炎菌は日本の市中肺炎のそれと同等だが、*M. catarrhalis*の検出頻度が増加、しかしその感受性は良好であった報告³⁾等がある。さらに、直接津波に呑みこまれた後に、発症した*Legionella*肺炎症例⁴⁾、*Scedosporium apiospermum*による肺・脳膿瘍症例⁵⁾、*E. coli*肺炎に真菌性副鼻腔炎・髄膜炎合併症例⁶⁾などの報告もある。

このように今回のような大震災では直接的な津波被害あるいは、津波被害により住居を失い避難所生活を送る中で、呼吸器感染症が公衆衛生学上重要となることが判明しつつある。

さらに、本研究分担者らのグループも今回の震災後に感染症で入院した症例の解析を行った結果、肺炎症例が増加しており、その起炎菌の検出頻度が本邦の市中肺炎と同等であり、中でも肺炎球菌が重要な微生物である⁷⁾ことを報告してきた。

高齢者の肺炎において最も多くみられる原因菌のひとつである肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症に対して、23価肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されてきた。本震災後に被災地3県（宮城、岩手、福島県）では、日本赤十字社による無料肺炎球菌ワクチン接種事業が行われた。宮城県では、65歳以上の23価肺炎球菌ワクチン接種率（払い出し量ベース）は2010年では概ね15%程度から、2011年には接種率が48%まで上昇しており、その臨床学効果について検証することを目的としている。また、対照として気候風土が類似しているが、23価肺炎球菌ワクチン接種率が15%と全国平均レベルの山形県の医療機関を対照とし、宮城県（肺炎球菌ワクチン接種率高地域）、山形県（肺炎球菌ワクチン接種率全国平均地域）の2県で比較検討する。

しかし、これまで本邦における肺炎球菌感染症の罹患率についてのデータがなく、肺炎球菌肺炎および侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率を把握するために、宮城県および山形県内の中核医療機関を中心に研究協力体制の確立と肺炎球菌感染症の発症動向について検査部ベースで調査を行った。

B. 研究方法

1. 研究参加医療機関の抽出

日本呼吸器学会認定施設・関連施設および各医療圏における拠点病院（図1、図2）

2. 検査部ベースでの肺炎球菌感染症症例の把握

前述の17医療機関に対して

2009年1月1日～2011年12月において

- 1) 血液培養・髄液培養からの肺炎球菌検出例
- 2) 喀痰からの肺炎球菌検出例
- 3) 肺炎球菌尿中抗原陽性例

について各医療機関にアンケートベースで調査

3. 肺炎球菌ワクチン接種事業における臨床学的効果について

－宮城県および山形県における肺炎球菌感染症サーベイランスの構築－

本研究代表者（国立感染症研究所）と共同で肺炎球菌肺炎症例および侵襲性肺炎球菌感染症症例数の把握を前述の宮城県17医療機関、山形県15医療機関に依頼し、データの取りまとめを行い、研究協力体制の確認も併せて行った。

1) 調査対象と期間

2010年11月～2012年10月の2年間において各医療機関で肺炎球菌感染症（肺炎・侵襲性）の外来および入院症例

2) 症例定義

- 入院、外来を問わず65歳以上の高齢者におけるすべての侵襲性肺炎球菌感染症および肺炎球菌性肺炎患者
- 診断基準

侵襲性感染症：血液、髄液などの無菌的検体で肺炎球菌が陽性肺炎球菌性肺炎：肺炎の画像所見かつ喀痰培養陽性または尿中、喀痰抗原陽性（喀痰培養については肺炎球菌 10^7 cfu/ml以上、++以上で、グラム染色所見陽性）

3) 肺炎球菌ワクチン接種歴の有無

各医療機関の代表者が肺炎球菌感染症の患者および対照症例に電話あるいは郵便によるアンケート調査により接種歴を確認している。

（倫理面への配慮）

本事業に関して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申請を通過している。

基本的に連結不可能な匿名化されたデータを元

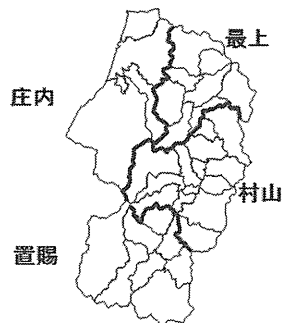
宮城県
(人口:231万人/65歳以上人口:46万人)
肺炎球菌ワクチン接種率:48%



医療圏	医療圏人口	ベット数	医療圏	医療圏人口	ベット数
仙台	1,487,956		気仙沼	83,338	
仙台厚生病院		409	気仙沼市立病院		451
東北大学病院		1308	大崎	209,366	
仙台市立病院		525	大崎市民病院		456
東北労災病院		553	栗原	73,327	
仙台赤十字病院		400	宮城県立循環器・呼吸器病センター		200
仙台オープン病院		330	栗原中央病院		260
東北厚生年金病院		486	登米	83,338	
仙台医療センター		698	佐沼病院(登米市民病院)		228
坂総合病院		357	仙南	181,373	
石巻	197,603		公立刈田綜合病院		300
石巻赤十字病院		452	みやぎ県南中核病院		300

図1 宮城県における研究協力病院

山形県
(人口:116万人/65歳以上人口:31万人)
肺炎球菌ワクチン接種率:15%



医療圏	医療圏人口	ベット数	医療圏	医療圏人口	ベット数
村山	563,300		庄内	294,171	
山形県立中央病院		660	日本海綜合病院		646
山形市立病院済生館		585	置賜	226,989	
済生会山形済生病院		473	公立置賜綜合病院		520
山形大学医学部附属病院		604	米沢市立病院		425
国立病院機構山形病院		278	三友堂病院		190
東北中央病院		217	最上	84,329	
篠田綜合病院		383	山形県立新庄病院		454
至誠堂綜合病院		230	新庄徳洲会病院		270
小白川至誠堂病院		148			

図2 山形県における研究協力病院

に解析を行っている。

C. 研究成果

1. 研究参加医療機関の抽出

先行する検査部データベースによる肺炎球菌検出例に関するアンケート調査の回収率は100%であり、17医療機関から情報を得ることが可能であった。

2. 検査部ベースでの肺炎球菌感染症症例の把握

1) 血液培養・髄液培養からの肺炎球菌検出例

本調査を行うことにより、宮城県および山形県におけるポピュレーションベースの侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率を把握することが可能となった。

宮城県における65歳以上人口は46万人で、調査期間内において血液培養から肺炎球菌が検出された症例数は15-26例/年であり、10万人対3.2-5.7人/年である(図3)。

また、全年齢では、年間発症症例は33-55例であり、10万人対1.4-2.4人/年である。

髄液培養で肺炎球菌が検出された症例数は2-5例/年であり、10万人対0.4-1.1人/年と極めて症例数は少ない。

一方、山形県における65歳以上の人口は31万人で、調査期間内において血液培養から肺炎球菌が検出された症例数は13-17例/年であり、10万人対4.0-5.2人/年ある(図4)。また、全年齢では、年間発症症例は27-35例であり、10万人対2.3-2.9人/年と罹患率に宮城県との間で差を認めなかった。

髄液培養に関して肺炎球菌が検出された症例数は1例/年であり、10万人対0.3人/年と宮城県同様極めて症例数は少ない。

図3、4のからも65歳以上の侵襲性肺炎球菌感染の経時的推移は宮城県・山形県で大きな相違を認めなかった。

2) 喀痰からの肺炎球菌検出例および3) 肺炎球菌尿中抗原陽性例

65歳以上の入院・外来患者で喀痰より肺炎球菌が検出された症例および尿中抗原陽性例の経時的推移は図5-8の通りである。

特筆すべきは、宮城県・山形県の両県を比較して喀痰培養からの肺炎球菌検出数に関しての経時的な推移は一致しており、両県で肺炎球菌性肺炎を比較検討する意義が高いと考えられた。中でも、

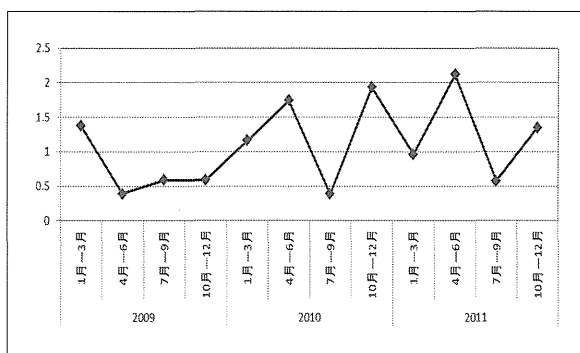


図3 65歳以上の血液培養から肺炎球菌検出症例 (対10万人) (宮城県)

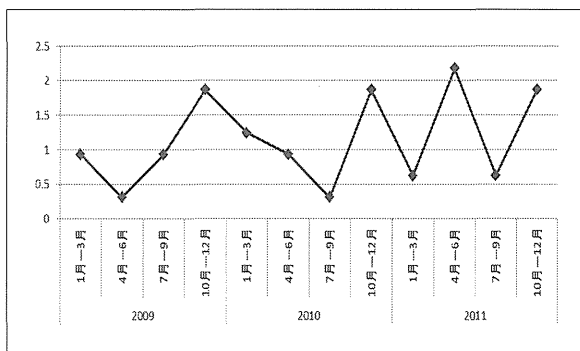


図4 65歳以上の血液培養から肺炎球菌検出症例 (対10万人) (山形県)

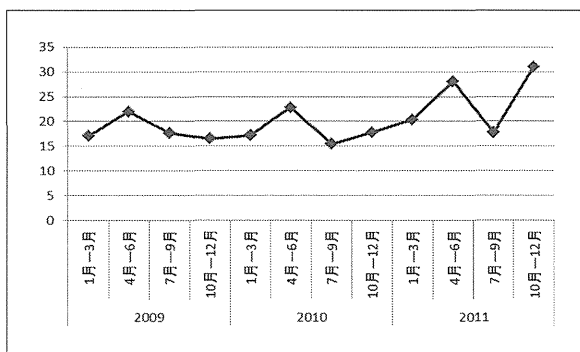


図5 65歳以上の喀痰培養から肺炎球菌検出症例 (対10万人) (宮城県)

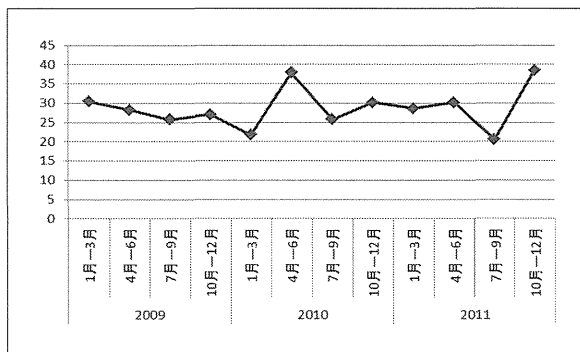


図6 65歳以上の喀痰培養から肺炎球菌検出症例 (対10万人) (山形県)

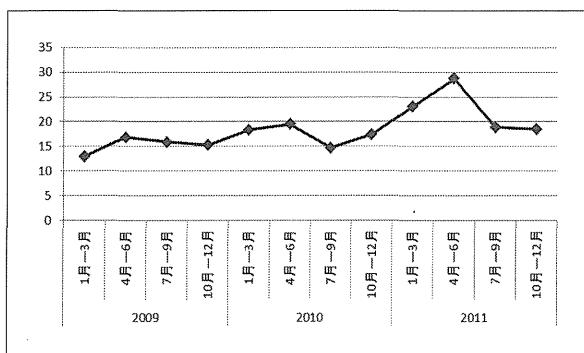


図7 65歳以上の肺炎球菌尿中抗原陽性症例(対10万人)(宮城県)

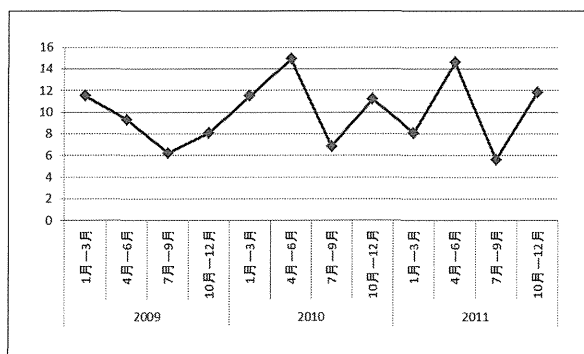


図8 65歳以上の肺炎球菌尿中抗原陽性症例(対10万人)(山形県)

2011年4～6月にかけて喀痰からの肺炎球菌検出症例が増加しており、東日本大震災ののちに肺炎症例の増加なかでもその起炎菌が肺炎球菌による症例が増加したものと推察される。

3. 肺炎球菌ワクチン接種事業における臨床学的効果について

－宮城県および山形県における肺炎球菌感染症サーベイランスの構築－

今後、ポピュレーションベースの肺炎球菌感染症症例を把握するためにも、宮城県・山形県の主要医療機関における研究協力体制の構築が必要となる。疾患対象が感染症であり、病原微生物の把握を行う都合上、各医療機関における微生物検査室と主治医間の連携が重要となる。

検査部ベースのアンケート調査で得られた研究代表者を中心に肺炎球菌ワクチン接種事業における臨床学的効果について、肺炎球菌感染症症例数の把握とワクチンの効果について症例対照研究を行った。

宮城県では17医療機関の内、肺炎球菌症例調査書を元にデータの提示のあった医療機関は11医療

施設で、2医療施設からは検査部ベースで症例数のみ提示であった。

一方、山形県では15医療機関の内、肺炎球菌症例調査書を元にデータの提示のあった医療機関は9施設であった。

(具体的な患者データ解析については、国立感染症研究所内で行われている。)

本吉医療圏および石巻医療圏の2医療圏は、今回の大震災の津波による影響を受けており、石巻赤十字病院、気仙沼市立病院の2医療施設に関してデータ提示まで時間を要するとのことで回答を得ることができなかった。(気仙沼市立病院に関しては後日調査票を得ることができた。)

また、今回肺炎球菌感染症症例において肺炎球菌ワクチン接種歴について、調査を行ったが、当施設においても震災後気仙沼、石巻から多くの肺炎症例が搬送され入院していたが⁷⁾、これらの9症例のうちその後の連絡が可能であったものが1症例のみであり、震災時において被災地域では人間の流動もあり、後ろ向き研究で患者追跡を行うことが非常に難しいことが分かった。

D. 考察

震災をはじめとした自然災害後の健康被害については、従来より災害後初期には外傷が、そして2週目以降からは感染症の割合の増加することが報告されている。

東日本大震災後に医療機関毎の肺炎症例の増加と起炎菌に関する検討がおこなわれているが^{3,7)}、今回の検査室ベースによる調査の結果、震災後の宮城県全体の様相が明らかとなり、肺炎症例の増加、中でも肺炎球菌が主要な病原体であることを示唆するデータが得られた。

上記より、次なる震災に備え肺炎症例へのマネジメントと肺炎予防の啓蒙が重要になってくると考えられる。

これまで、本邦において1988年に23価肺炎球菌ワクチン接種が認可されているが、接種率は17%前後と米国と比較して非常に低い。背景には本邦における肺炎球菌感染症の罹患率が把握できていないことと、集団的接種における予防効果が十分に判明していないことによる。

今回の検査部ベースの解析において宮城県・山

形県では65歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症は10万人対3-5人/年程度でありあることが判り、欧米の頻度と比較すると1/4~1/8程度の頻度である。しかし、侵襲性肺炎球菌感染症の多くが肺炎に随伴した敗血症症例であることを考えると、肺炎診断時に血液培養が採取されているか否かによりこの数値が大きく変動するものと考えられ、肺炎診断時に血液培養を行う必要性に関しても啓蒙していく必要性はあると考えられた。

今回、検査部ベースのアンケート調査では宮城県17、山形県14医療機関すべてから回答を得ることが可能であった。しかし、肺炎球菌ワクチンの臨床的効果判定に臨床情報が必要なため医師と微生物検査技師両方の協力が必要であるが、本研究の準備期間が非常に短時間であること、研究の特性上、肺炎球菌感染症症例のカルテを検索し情報入力を行っていく上に、肺炎球菌ワクチン接種歴を調査していくという非常に手間のかかる研究内容であったことから、多忙な日常臨床業務がある中で、本研究に十分なエフォートをさくことが不可能であったと推察される。特にカルテが電子化されていない医療機関については紙カルテを倉庫から出して閲覧するという手間が研究参加へのハードルを上げていると考えられた。

山形県に関しても宮城県における肺炎球菌ワクチン接種事業の対照として考えていたが、研究説明会を山形県側で行うことができず、研究趣旨を十分に理解していただけなかったことで本研究への参加数が少なかったと考えられる。

今回、我々研究分担者が各医療機関のサポート体制を十分に構築できなかったことも、すべての医療機関から回答いただけなかった要因の一つと考える。特に、津波による被害の大きかった石巻・気仙沼地区においては、震災による直接的な影響を測る上でも重要な医療拠点と考えられる。しかし、特に、被災地域では家を失い仮設住居に暮らしている方も多いことから、後ろ向きで追跡していくことが非常に困難であり研究への理解を得られなかった一因と考えられる。今後、肺炎球菌感染症サーベイランスに関して宮城県・山形県で行っていく際に、これらの地域の医療機関に関しては、研究の意義・主旨・重要性について十分な説明を加えていく必要があると考えられた。

E. 結論

東日本大震災後に肺炎症例が増加しているが、中でも肺炎球菌は重要な病原体のひとつであると考えられた。

今回、検査部ベースのデータ収集では侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率がポピュレーションベースで判明した。肺炎球菌感染症のサーベイランスを構築することが、本研究のテーマの一つであったが、研究期間が非常に短く十分な研究体制を構築することが困難であった。

23価肺炎球菌ワクチン接種の集団的効果を検討するためには、今後継続的なサーベイランスシステムを構築することが重要であると考えられ、特に津波被害の大きい地域への研究サポート体制を構築することが急務と考えられた。

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

訪問調査に快く応じ、貴重な時間を割いていただきました宮城県内の各医療機関の方々に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Hatta M, Endo S, Tokuda K, Kunishima H, Arai K, Yano H, Ishibashi N, Aoyagi T, Yamada M, Inomata S, Kanamori H, Gu Y, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M. : Post-tsunami outbreaks of influenza in evacuation centers in Miyagi Prefecture, Japan. Clin Infect Dis. 2012 Jan 1 ; 54(1) : e5-7.
- 2) Suzuki M, Uwano C, Ohru T, Ebihara T, Yamasaki M, Asamura T, Tomita N, Kosaka Y, Furukawa K, Arai H. : Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake

- in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Oct ; 59 (10) : 1968-70.
- 3) Takahashi H, Fujimura S, Ubukata S, Sato E, Shoji M, Utagawa M, Kikuchi T, Watanabe A. : Pneumonia after earthquake, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012 Nov ; 18(11) : 1909-11.
- 4) Ebisawa K, Yamada N, Okada S, Suzuki Y, Satoh A, Kobayashi M, Morikawa N. : Combined Legionella and Escherichia coli lung infection after a tsunami disaster. *Intern Med.* 2011 ; 50(19) : 2233-6.
- 5) Nakamura Y, Utsumi Y, Suzuki N, Nakajima Y, Murata O, Sasaki N, Nitani H, Nagashima H, Miyamoto S, Yaegashi J, Hatakeyama T, Shibano Y, Yarita K, Kamei K, Nakadate T, Endo S, Terayama Y, Yamauchi K. : Multiple *Scedosporium apiospermum* abscesses in a woman survivor of a tsunami in northeastern Japan : a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Oct 25 ; 5(1) : 526.
- 6) Igusa R, Narumi S, Murakami K, Kitawaki Y, Tamii T, Kato M, Sato M, Tsuboi M, Ota K. : Escherichia coli pneumonia in combination with fungal sinusitis and meningitis in a tsunami survivor after the Great East Japan Earthquake. *Tohoku J Exp Med.* 2012 ; 227 (3) : 179-84.
- 7) Aoyagi T, Yamada M, Kunishima H, Tokuda K, Yano H, Ishibashi N, Hatta M, Endo S, Arai K, Inomata S, Gu Y, Kanamori H, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M. : Characteristics of infectious diseases in hospitalized patients during the early phase after the 2011 Great East Japan earthquake : pneumonia as a significant reason for hospital care. *Chest.* 2012 Aug 13. doi : 10.1378/chest.11-3298.

莢膜膨潤法とLatex凝集反応による肺炎球菌型別の比較解析

研究分担者：大西 真（国立感染症研究所細菌第一部部長）
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）

研究要旨 肺炎球菌の構成成分である莢膜ポリサッカライドはその血清型を決定する抗原である。現在までに93種類の血清型が報告されているが、その血清型決定には抗莢膜血清（Statens Serum Institut製）を用いた膨潤法による型別が標準であるが、血清の用意、手技の煩雑さ等の難点がある。病院の検査室でも簡単に行うことが可能なLatex凝集反応により血清型別を行い、膨潤法の検査結果と比較した。その結果、約90%の肺炎球菌に関して、Latex凝集反応においても正確な血清型または血清群を決定できた。血清群までしか決定出来なかったものは、抗血清がLatex凝集反応キットに含まれていないためであった。残った約10%の株の結果は膨潤法の結果との違いが見られた。以上の結果から、Latex凝集反応は肺炎球菌の血清型別のスクリーニング法として有用であるが、正確な型別を期するためには莢膜膨潤法による再確認が必要であると考えられた。

A. 研究目的

2011年3月11日の東日本大震災後、被災した東北3県（宮城、岩手、福島）における高齢者の健康管理が大きな問題となり、被災3県において「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」が実施された。この事業が高齢者における肺炎球菌感染症の予防に効果があったかどうかを検証するための調査は必要である。現在まで、肺炎球菌は莢膜抗原の違いによって、93種類の血清型に分類されている。原則的に、肺炎球菌ワクチン（PPV23）に含まれていない血清型の肺炎球菌による感染症を予防することはできないため、PPV23の予防効果を正確に評価するには分離された肺炎球菌の血清型別を行う必要がある。本分担研究は、肺炎患者から分離された肺炎球菌の血清型を正確かつ簡便な方法で決定するために、莢膜膨潤法とLatex凝集反応の比較解析を行った。各方法のメリットとデメリットを検討し、その結果を報告する。

B. 研究方法

肺炎由来肺炎球菌153株の血清型別を、Statens Serum Institut製血清を用いた莢膜膨潤法と肺炎球菌莢膜型別用免疫血清「生研」を用いたLatex

凝集反応により行い比較した。莢膜膨潤法はスライドガラス上にて肺炎球菌、型特異抗血清、メチレンブルー溶液を混合し、光学顕微鏡（x1,000倍）で検査した。凝集反応は肺炎球菌の懸濁液と抗血清を結合したLatexを混合し、凝集を観察した。すべての抗血清と反応しない株については、墨汁染色で莢膜の有無の確認を行った。

C. 研究結果

血清型別法のゴールドスタンダードである莢膜膨潤法では、肺炎由来肺炎球菌153株のうち、149株の血清型を決定できた。残った4株はすべての抗血清との反応が見られなかった。墨汁染色でこの4株の肺炎球菌の莢膜は認められなかったため、untypeableであることが確認された。

Latex凝集反応による血清型別では、153株の血清型または血清群が決定され、そのうち139株（90.8%）が莢膜膨潤法の結果と一致した。残った14株の結果は莢膜膨潤法との相違が見られた（表1）。この14株のうち、2種類の抗血清と陽性反応が見られた株が8株（No.1-8）、すべての抗血清との反応が見られなかった株が1株（No.9）あり、判定不能となった。残った5株（No.10-14）

表1 莢膜膨潤法およびLatex凝集法により異なる血清型別結果が得られた肺炎球菌

菌株 No.	莢膜膨潤法	Latex 凝集法
1	14	14 (++)、38 (++)
2	14	14 (++)、41 (+)
3	6B	6 (+)、23 (+)
4	6B	6 (++)、24 (++)
5	6C	6 (+)、24 (+)
6	6C	6 (+)、40 (+)
7	19F	19 (++)、14 (+)
8	19F	19 (++)、4 (+)
9	6C	すべての抗血清と反応せず
10	14	14 (±)、40 (++)
11	Untypeable	29 (++)
12	Untypeable	19 (++)
13	Untypeable	3 (+)
14	Untypeable	24 (+)

は莢膜膨潤法と違った血清型を示した。

D. 考察

膨潤法による血清型決定は、1検体あたりの検査コストは比較的安価であるが、熟練と高性能の顕微鏡を必要とする。さらに、すべての血清型に対する抗血清をセットアップ時に用意する必要があり、高額な経費（約500万円）が検査開始時に必要となる点が難点である。

Latex凝集反応は今回の実験でも明らかになったようにすべての血清型を決定できないデメリットがある。約10%に株について、正確な型またはグループを決定できなかったため、莢膜膨潤法による再確認が必要となった。しかし、検査方法は簡易で、抗血清以外に特に必要とするものがなく、病院の検査室においても比較的容易に実施できることから、スクリーニング法として有用である。

PCR法を用いた莢膜合成遺伝子検出系の開発が進んでおり、約40種の莢膜型特異的な方法が可能であるとされる。PCR法あるいはLatex凝集反応

を一次スクリーニングとして用い、レファランストラボ機能を持つ施設で集約的に莢膜膨潤法によって確認することが適切な検査体制であると考えられた。

E. 結論

肺炎球菌の血清型別に用いる莢膜膨潤法とLatex凝集反応にはそれぞれにメリットおよびデメリットがあるため、目的によって型別の方法を選別することを勧める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 資料

肺炎球菌感染症調査票 (症例)

厚生労働省指定研究班2012年度

地域	宮城	山形
PPV23接種歴	あり	なし・不明
接種日(分かれば)	年	月 日

記入者

記入日 年 月 日

【患者情報】

施設コード	
院内患者ID(カルテ番号)	
研究内Study Number	
性別	男 女
生年月日	年 月 日
入院・外来の別	入院 外来
年齢(入院時・外来時)	歳
身長(cm)	
体重(kg)	
入院(外来)時診断	
入院(外来)日	年 月 日
退院(転院・死亡)日	年 月 日
転機	死亡 退院 転院 入院中・不明
(死亡の場合)死因	肺炎 髄膜炎 敗血症 多臓器不全
基礎疾患	糖尿病 高血圧 脳血管疾患 虚血性心疾患 慢性腎臓病 慢性閉塞性肺疾患 間質性肺炎 慢性肝疾患 陳旧性肺結核 膠原病 アレルギー その他

【背景情報】

居住場所(入院時)	自宅 避難所 介護施設 病院
ADL	自立 介助 車いす 寝たきり
かかりつけ医の被災・変更	あり なし・不明

【肺炎球菌関係】

診断	肺炎 侵襲性感染症
(侵襲性感染症の場合)	髄膜炎 敗血症 多臓器不全
確定診断日	年 月 日
画像所見	肺炎あり 肺炎なし
尿中肺炎球菌抗原検査	陽性 陰性 未施行
培養分離	陽性 陰性 未施行
血液培養の分離菌(菌名)	
髄液培養の分離菌(菌名)	
喀痰培養の分離菌(菌名)	
喀痰定量培養(行った場合)	+ ++ +++ 定量(10の__乗)
治療内容	

【臨床症状】

主訴	
BUN 21mg/dl以上	あり なし・不明
脱水	あり なし・不明
SpO2 90%以下	あり なし・不明
PaO2 60mmHg以下	あり なし・不明
意識障害(JCS II 以上)	あり なし・不明
血圧(収縮期)90mmHg以下	あり なし・不明
入院時重症度(A-DROP分類)	

※ 肺炎球菌ワクチン(PPV23)接種歴は必ず調べて記載してください。

カルテに記載のない場合には、問合せ様式に沿って患者様にご確認願います。

※ 対照となる症例にも、こちらの「症例」の院内患者ID(カルテ番号)を転記ください。

肺炎球菌感染症調査票 (対照)

厚生労働省指定研究班2012年度

地域	宮城	山形
PPV23接種歴	あり	なし・不明
接種日(分かれば)	年	月 日
対応する症例の院内ID		

記入者 _____
記入日 _____ 年 月 日

【記入例】

地域	宮城	山形
PPV23接種歴	あり	なし・不明
接種日(分かれば)	2011年	12月 14日

【患者情報】

施設コード	
院内患者ID(カルテ番号)	
研究内Study Number	
性別	男 女
生年月日	年 月 日
年齢(入院時)	歳
身長(cm)	
体重(kg)	
入院時診断	
入院日	年 月 日

施設コード	xxxxxxxx
院内患者ID(カルテ番号)	xxxxxxxx
研究内Study Number	274
性別	男 女
生年月日	1940年 2月 3日
年齢(入院時)	72 歳
身長(cm)	148cm
体重(kg)	52kg
入院時診断	急性心筋梗塞
入院日	2012年 3月 21日
居住場所	自宅 避難所 介護施設 病院
ADL	自立 介助 車いす 寝たきり
かかりつけ医の被災・変更	あり なし・不明

【背景情報】

居住場所	自宅 避難所 介護施設 病院
ADL	自立 介助 車いす 寝たきり
かかりつけ医の被災・変更	あり なし・不明

※ 肺炎球菌ワクチン(PPV23)接種歴は必ず調べて記載してください。

カルテに記載のない場合には、問合せ様式に沿って患者様にご確認願います。

【対照症例について】

対照症例とは、注目している疾患(本研究では肺炎球菌感染症)とは異なる方をコントロール群として、発症のしかたに差があるかどうかを調べるためのものです。肺炎球菌感染症の患者1例に対して年齢階級と性別が同じ方で、同時期に入院された方を1人任意にお選びいただきます。診断は、循環器疾患(急性心筋梗塞)、消化器疾患(肝硬変)など、感染症でない疾患での入院の方をお選びください。

記入に際しては、対応させた「症例」(肺炎球菌感染症)のカルテ番号を、太枠内に必ずご記入ください。

診療情報に関するご確認

平成 24 年 月 日

様

病院 科

主治医

前略

突然のご連絡を失礼いたします。予防接種の効果を検証するため、当院において受療された方に予防接種歴を確認しております。

ご多忙のところ大変恐縮ですが、____様____の____年____月____日のご入院【ご来院】以前に、以下の予防接種を受けられたかどうかご回答いただきたく存じます。

欄内に接種の有無および時期をご記入の上、郵送ないし FAX にて至急ご返信ください。ご不明の場合には、空欄のままでも結構ですので必ずご返信いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

切：平成 25 年 1 月 5 日

ワクチン	接種回数	接種時期
肺炎球菌ワクチン (製品名：ニューモバックス)	1回・2回 ○をしてください	(1回目) _____年____月____日 (2回目) _____年____月____日
インフルエンザワクチン	あり なし※	_____年____月____日

※ ご入院【ご来院】の前の一年間に接種された場合「あり」をお選びください。

宛先：

住所

FAX

2012年11月3日
 キックオフ会議(於: 仙台国際センター)

震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの 肺炎予防効果に関する研究 (H24-新興一指定)

震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチン の肺炎予防効果に関する研究

東北大学大学院医学系研究科
 青柳哲史、賀来満夫
 済生会山形済生病院 武田博明

国立感染症研究所・感染症情報センター
 牧野友彦、大石和徳



背景と目的

【経緯】

- 東日本大震災(2011年3月11日)により、特に高齢者の医療状態が悪化し、入院を必要とする肺炎が増加(分離菌は市中肺炎同様、肺炎球菌が主体)。
- 日本赤十字社「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」(海外からの震災支援金)
 - 2011年10月15日～2012年3月31日に被災3県の70歳以上の高齢者に23価ポリサッカライドワクチン(PPV23)を48万ドースを接種した。
 - PPV23の接種率が50%に達した(全国平均は17.5%)

【研究目的】

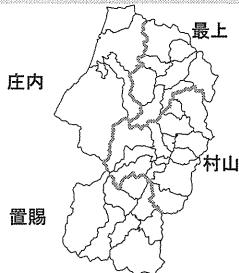
Aim 1: 高齢者の肺炎球菌による侵襲性感染症および肺炎の罹患率の算出とその地域による比較

Aim 2: PPV23接種による感染防御効果(ケースコントロールで発症オッズの比較)



対象地域と参加病院

山形県
(人口:116万人/65歳以上人口:31万人)
肺炎球菌ワクチン接種率:15%



村山 (医療圏人口:563,300)	ベット数	庄内 (医療圏人口294,171)
山形県立中央病院	660	日本海総合病院
山形市立病院済生館	585	鶴岡市立庄内病院
済生会山形済生病院	473	庄内余目病院
山形大学医学部附属病院	604	置賜 (医療圏人口:226,989)
独立行政法人国立病院機構山形病院	308	公立置賜総合病院
東北中央病院	252	米沢市立病院
最上 (医療圏人口:84,329)		財団法人三友堂病院
山形県立新庄病院	454	
新庄徳洲会病院	270	

宮城県
(人口:231万人/65歳以上人口:46万人)
肺炎球菌ワクチン接種率:48%



仙台 (医療圏人口:1,487,956)	ベット数	気仙沼 (医療圏人口:83,338)	ベット数
仙台厚生病院	646	気仙沼市立病院	451
東北大学病院	520	1308 大崎 (医療圏人口:209,366)	
仙台市立病院	324	525 大崎市民病院	456
東北労災病院		553 栗原 (医療圏人口:73,327)	
仙台赤十字病院	520	400 宮城県立循環器・呼吸器病センター	200
仙台オープン病院	425	330 栗原中央病院	260
東北厚生年金病院	190	486 登米 (医療圏人口:83,338)	
仙台医療センター		698 佐沼病院(登米市民病院)	228
坂総合病院		357 仙南 (医療圏人口:181,373)	
石巻 (医療圏人口:197,603)		公立刈田総合病院	300
石巻赤十字病院		452 みやぎ県南中核病院	300

Aim 1 罹患率の比較:症例の登録

研究デザイン:地域間比較研究

- 宮城県内で事業の前後
- 宮城県(事業実施+)と山形県(事業実施-)の比較

研究期間

宮城県・山形県いずれも 2010年11月~2012年10月(2年間)
ワクチン接種事業:2011年10月~2012年3月(5ヶ月間)

症例登録基準

- 入院、外来を問わず65歳以上の高齢者におけるすべての侵襲性肺炎球菌感染症および肺炎球菌性肺炎患者
- 診断基準
侵襲性感染症:血液、髄液などの無菌的検体で肺炎球菌が陽性
肺炎球菌性肺炎:肺炎の画像所見かつ喀痰培養陽性または尿中、喀痰抗原陽性(喀痰培養については肺炎球菌 10^7 cfu/ml以上、++以上で、グラム染色所見陽性)

想定症例数

300例

Aim 1 罹患率の比較: 症例の登録

情報収集

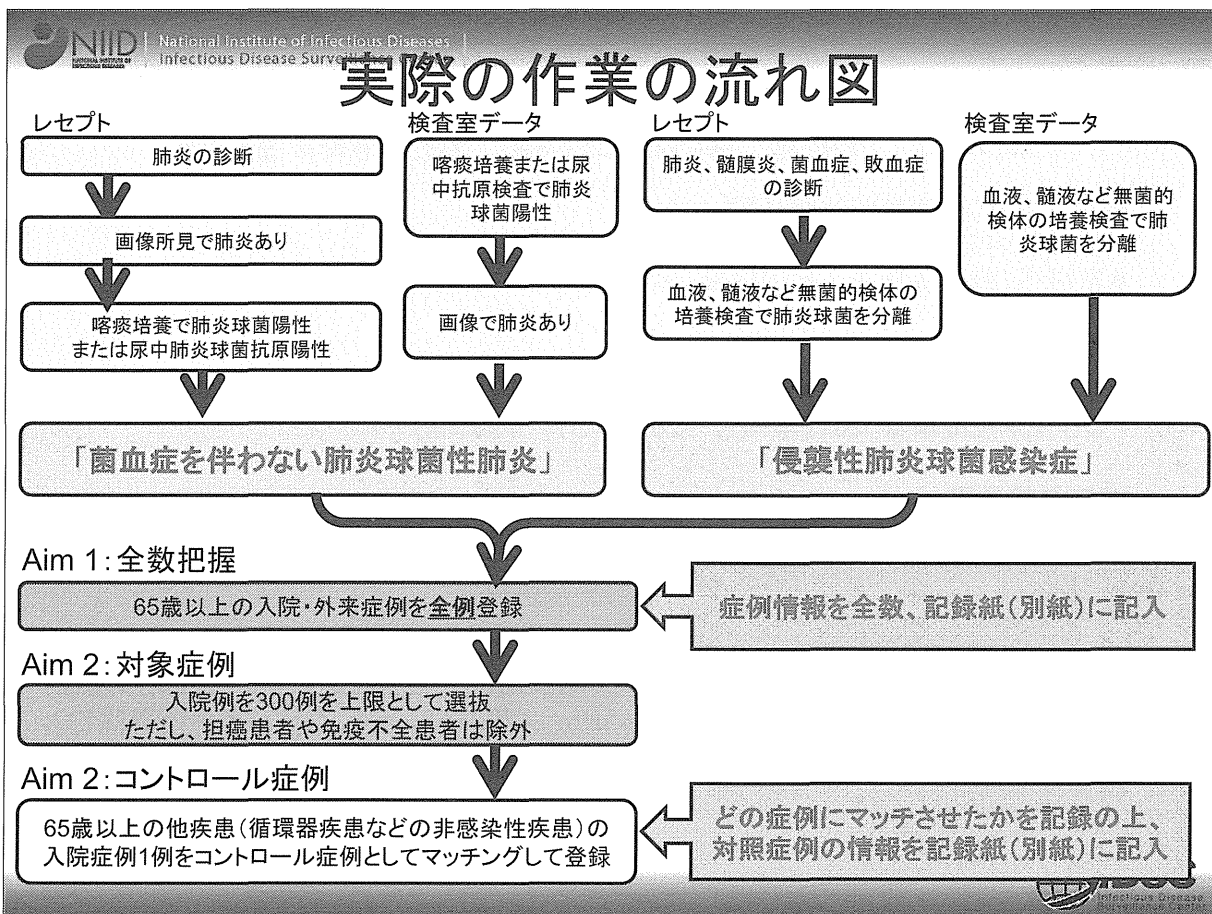
- (1) 全症例を報告
- (2) 診療録から必要事項を別添用紙に記入

評価事項

診断、転帰、重症度(市中肺炎の場合)、併存症、ADL、PPV23接種の有無(必要であれば郵送で調査)
肺炎の画像所見、細菌学的検査結果

統計的検証

- ① カイ二乗検定またはFisherの正確確率検定



収集情報(症例)

【基本情報】

地域(宮城・山形)
PPV23接種の有無・接種日

【患者情報】

性別・年齢
外来受診あるいは入院日・退院日
転機(死亡・軽快・転院・在院)
基礎疾患・既往歴
入院時診断
身長・体重・併存症

【背景情報】

居住場所(自宅・介護施設)
ADL(要介護・身障者、PSなど)
被災の有無
かかりつけ医の被災・変更

【肺炎球菌性感染症の診断】

肺炎(菌血症なし)---尿中抗原+
肺炎(菌血症あり)
髄膜炎
敗血症
その他
画像所見
尿中肺炎球菌抗原検査
原因菌(培養検体)
治療内容

【臨床症状】

A-DROP分類による重症度
BUN、脱水
呼吸不全状態(SpO₂、PaO₂)
意識障害
収縮期血圧

※ 別紙(記録用紙)参照

Aim 1 予想される結果と分析

宮城県	事業後	事業前
発生数	60/年	100/年
人口	50万	50万
罹患率(10万人対)	12	20

事業を行う前後で、宮城県内での罹患率に有意差あるか検定

事業後	宮城県	山形県
発生数	60/年	60/年
人口	50万	30万
罹患率(10万人対)	12	20

事業のあった宮城県と、なかった山形県で罹患率に有意差あるか検定

数値は恣意的に仮定しています