

201318055A

**厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業**

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成26年(2014) 3月

目 次

I. 総括研究報告書

| | |
|---|---|
| 成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 大石 和徳 他 | 3 |
|---|---|

II. 分担研究報告書

| | |
|--|----|
| 1. 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 発生動向調査の解析 | 13 |
| 大日 康史、牧野 友彦 | |
| 2. 各道県における研究体制 | |
| 1) 北海道における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 | 21 |
| 高橋 弘毅 他 | |
| 2) 山形県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 | 23 |
| 武田 博明 | |
| 3) 宮城県における成人の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症 サーベイランスシステムの構築 | 25 |
| 青柳 哲史 他 | |
| 4) 新潟県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 新潟県における登録症例情報収集 | 35 |
| 田邊 嘉也 | |
| 5) 三重県における成人の重症肺炎サーベイランスに関する研究 | 39 |
| 丸山 貴也 | |
| 6) 奈良県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 | 41 |
| 笠原 敬 | |
| 7) 高知県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 血液悪性腫瘍患者の呼吸器感染症の発生に関する実態調査 | 43 |
| 横山 彰仁 他 | |
| 8) 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に関する 研究プロトコルの作成 | 49 |
| 渡邊 浩 | |
| 9) 鹿児島県における成人侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の 調査 | 55 |
| 西 順一郎 | |

| | |
|---|------------|
| 10) 沖縄県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 | 58 |
| 藤田 次郎 | |
| 3. 成人の侵襲性肺炎球菌性感染症の罹患率および起因菌についての検討 | 62 |
| 山崎 一美 他 | |
| 4. 成人市中肺炎における病原体プロファイルと重症度..... | 65 |
| 木村 一博 他 | |
| 5. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析..... | 70 |
| 常 彬 他 | |
| 6. 地方衛生研究所への肺炎球菌Serotyping PCR検査法の導入および インフルエンザ菌の収集..... | 74 |
| 石岡 大成 他 | |
| 7. 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布に関する研究 | 95 |
| 金城 雄樹 他 | |
| | |
| Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表..... | 99 |
| | |
| Ⅳ. 研究成果の感応物・別刷..... | 107 |

I . 総括研究報告書

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 総括研究報告書

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター長）

研究協力者：松井 珠乃（国立感染症研究所感染症疫学センター1室・室長）

八幡 裕一郎（国立感染症研究所感染症疫学センター1室・主任研究官）

砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター2室・室長）

高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター2室・研究員）

研究要旨

- 平成25年4月から平成25年12月までの感染症発生動向調査の届出症例情報から、疫学的情報を解析し、さらに本研究班に参加する10道県の代表性を検証した。期間中の総報告症例数は侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）は986例、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* diseases: ここではIHDとする）は108例であった。致命率はIPDが6.5%、IHDが8.3%であった。
- 総人口に対するIPDの罹患率（10万人年）は1.02であるが、5歳未満の小児においては6.40、65歳以上の高齢者では2.01であった。一方、総人口に対するIHDの罹患率（10万人年）は0.11であるが、5歳未満の小児においては0.58、65歳以上の高齢者では0.25であった。IPD、IHDのいずれも人口当たり罹患率は5歳未満の小児が高いものの、死亡例は高齢者に多い傾向であった。
- IPDは小児では菌血症が多かった。高齢者では菌血症を伴う肺炎が多く、髄膜炎は若年成人～壮年層（15歳以上65歳未満）に多く見られた。IHDは小児では菌血症が多かった。また、高齢者における菌血症を伴う肺炎例が多いことが初めて明らかになった。
- 発症時期はIPD、IHDいずれも4～5月と11～12月に多く見られた。本研究班に参加する10道県は、その他の37都府県と比較して罹患率、臨床像の分布、性別や年齢の構成において、全国を代表していると考えられた。
- 上五島コホートでは、人口21,000人の唯一の有床医療機関である上五島病院において、平成25年9月～12月に28例の成人肺炎症例を登録し、うち1例のIPD（菌血症を伴う肺炎）、4例の菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎を検出した。1例のIPD、2例の肺炎球菌性肺炎の原因菌はそれぞれ血清型3と血清型3, 11A/Eであった。
- 成人IPD 22例（うち髄膜炎9症例）から分離された肺炎球菌のうち、血清型3が3例、6C, 15A, 19A, 23A, 24Fによる症例はそれぞれ2例で、10A, 15B, 15C, 19F, 22F, 23F, 33F, 35B, 38による症例がそれぞれ1例であった。PCV7非含有血清型へのserotype replacementの所見が明確となった。成人用23価肺炎球菌ワクチンによるカバー率は50%であった。小児用7価及び13価結合型肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれ9%, 32%と低率であった。成人のIPDにおいても小児におけるPCV7の公費助成及び定期接種化に伴う集団免疫効果の影響が示唆された。
- 成人のIHD 3例（いずれも菌血症を伴う肺炎）から分離されたインフルエンザ菌はいずれもnon-typable *H. influenzae* (NTHi) であった。小児におけるHibワクチンの公費助成及びその後の定期接種化に伴う集団免疫効果の影響が示唆された。
- 今回、初年度に得られた成績は、未だ予備的調査結果であることから、次年度以降の成人におけるIPD及びIHDの患者発生動向並びに原因菌の血清型の変化の推移を監視する必要がある。

分担研究者(アイウエオ順)

- 青柳哲史・東北大学病院・助教(宮城県担当)
- 石岡大成・国立感染症研究所感染症疫学センター5室・室長
- 大日康史・国立感染症研究所感染症疫学センター1室・主任研究官
- 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・講師(奈良県担当)
- 木村博一・国立感染症研究所感染症疫学センター6室・室長
- 金城雄樹・国立感染症研究所真菌部・室長
- 高橋弘毅・札幌医科大学医学部内科学第三講座・教授、黒沼幸治・同助教(研究協力者)(北海道担当)
- 武田博明・済生会山形済生病院・部長(山形県担当)
- 田邊嘉也・新潟大学医歯学総合病院、感染管理部・呼吸器内科・准教授(新潟県担当)
- 常 彬・国立感染症研究所細菌第一部・主任研究官
- 西 順一郎・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野・教授(鹿児島県担当)
- 藤田次郎・琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学・教授(沖縄県担当)
- 丸山貴也・独立行政法人国立病院機構三重病院・内科医師(三重県担当)
- 山崎一美・独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・室長(上五島コホート担当)
- 横山彰仁・高知大学医学部・内科学・呼吸器内科、窪田哲哉・准教授(研究協力者)(高知県担当)
- 渡邊 浩・久留米大学医学部・臨床感染医学部門・教授(福岡県担当)

A. 研究目的

肺炎球菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化する。肺炎球菌性肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)の頻度は肺炎球菌性肺炎10%以下である。成人におけるIPDは菌血症を伴う肺炎、髄膜炎がある。一方、インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因

菌の一つであり、稀に成人にも侵襲性インフルエンザ菌感染症(invasive *Haemophilus influenzae* disease: ここではIHDとする)を引き起こすとされている。

わが国で1988年に承認された23価肺炎球菌ワクチン(以下PPV23)はワクチン含有血清型によるIPD発症を予防するとされている。さらに、わが国では高齢者におけるPPV23接種による肺炎球菌性肺炎に対する予防効果、肺炎医療の削減効果も報告されている。平成24年5月には、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会がPPV23を定期接種法対象ワクチンへの追加を示唆した。一方、平成22年11月に、小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)はHbワクチンや子宮頸がんワクチンとともに公費助成の対象となり(子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業)、これら3ワクチンは平成25年4月の予防接種法改正時にA類疾病として定期接種化が導入された。平成25年11月にはPCV7はPCV13に切り替えられた。さらに、同時期に発足した予防接種・ワクチン分科会は、予防接種法改正の附帯決議内容に従い、4ワクチン(水痘、おたふくかぜ、B型肝炎、成人用肺炎球菌ワクチン)の定期接種化について検討が進めた。その結果、平成26年10月から成人用肺炎球菌ワクチンをB類疾病として定期接種化ワクチンとする方針が決定した。このようにわが国において小児及び成人の肺炎球菌感染症、Hib感染症に対する予防接種対策が加速している。このような背景から、小児及び成人におけるIPD及びIHDサーベイランス体制の構築が必要となり、平成25年4月よりIPDとIHDが感染症法上の5類全数把握疾患となり、診断から7日以内の届け出が義務付けられた。

本研究の目的は、

- 全国的に均一性の高いIPD, IHDのサーベイランス体制を構築し、小児及び成人の発生動向、病態を明らかにする
- 成人における人口ベースのIPDの罹患率を算出する体制を構築し、分離菌株の血清型決定を行い、IPDの血清型分布を明らかにする。さらには、IPDサーベイランスから今後の小児及び成人における肺炎球菌ワクチン接種による影響を評価する。

●成人における人口ベースのIHDの罹患率を算出する体制を構築し、IHD患者の原因菌の莢膜血清型決定を行い、莢膜株か、non-typable *H. influenzae* (NTHi) について明らかにする。さらには、IHDサーベイランスから今後の小児におけるHibワクチン接種の影響を評価する。

B. 研究方法

1. a. **登録症例**:感染症発生動向調査(NESID)で登録された成人のIPD症例数を感染研・感染症疫学センターで集計し、各県の研究分担者に報告する。感染症疫学センター、各県の保健所、研究分担者の協力のもと、IPD症例及び侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生した医療機関からIPD患者及び侵襲性インフルエンザ菌感染症由来分離株を収集する。上五島ではIPDに加え、肺炎球菌性肺炎を対象とし、医療機関において症例登録する。また、上五島の研究分担者は肺炎球菌性肺炎患者由来の菌株も収集する。

b. **分離株の収集と検査**: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研経由、あるいは医療機関から直接、感染研にゆうパックで送付し、血清型およびMLST検査を実施する。

2. 研究対象:a. **IPD**:血液、髄液などの無菌的検体から肺炎球菌が分離され、臨床的に肺炎(画像診断を含む)、敗血症、髄膜炎と診断された症例。b. **肺炎球菌性肺炎**:臨床的に肺炎(画像診断を含む)され、喀痰グラム染色と喀痰培養(10^7 cfu/ml以上)、尿、喀痰検体検体で肺炎球菌抗原が陽性となった症例(血液培養陰性)。対象年齢は15歳以上とする。c. **侵襲性インフルエンザ菌感染症**:血液、髄液などの無菌的検体からインフルエンザ菌が分離され、臨床的に肺炎(画像診断を含む)、敗血症、髄膜炎と診断された症例。

3. 患者情報収集:登録症例の年齢、性別、併存症、ワクチン接種歴(インフルエンザワクチン、PPV23)、IPDおよび肺炎菌性肺炎の病型、重症度、転機、合併症、原因菌の性状等について記録する(表1)。

4. 原因菌と患者追加情報の収集のための医療機関、自治体(県感染症担当部署、地方情報センター、地方衛生研究所)、感染研との連携について、

各県において協議した。

C. 研究結果

1. 発生動向調査の集計データ

平成25年4月から平成25年12月までの感染症発生動向調査の届出症例情報から、疫学的情報を解析し、さらに本研究班に参加する10道県の代表性を検証した。期間中の総報告症例数は986例、IHDは108例であった。致命率はIPDが6.5%、IHDが8.3%であった。

小児のIPDの病型としては、菌血症が多かった。高齢者では菌血症を伴う肺炎及び菌血症が多く、髄膜炎は若年成人～壮年層(15歳以上65歳未満)に多く見られた。IHDは小児に菌血症、高齢者に菌血症を伴う肺炎が多かった。また、髄膜炎は小児に多く見られた。発症時期はIPD、IHDいずれも4～5月と11～12月に多く見られた。本研究班に参加する10道県は、その他の37都府県と比して罹患率、臨床像の分布、性別や年齢の構成において統計学的有意差は見られず、全国を代表していると考えられた。

2. 各道県の体制

1) 北海道

初年度に当たる2013年度は、研究が円滑に行える連携体制の構築に取り組んだ。届出患者の報告が入り次第、速やかに当該医療機関に対して、菌株の保管要請を実施することとした。引き続き、菌株の分与は基本的に所管の保健所を介して行い、最終的に国立感染症研究所への郵送にて回収を完了することとした。北海道(約557万人)の約33%の人口を抱える政令指定都市札幌においては、同市の保健所による全面的な協力体制を得て、回収した検体を直接国立感染症研究所へ郵送する方法を採用することで、体制の構築がほぼ完成した。また、北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域(全道人口の約53%)においては、一旦検体を保健所から道立衛生研究所に郵送し、その後国立感染症研究所へ郵送する。なお、直轄する保健所を持つ旭川、函館、小樽の3市(全道人口の約14%)については、札幌市と北海道との連携が軌道に乗り次第、それらの運用実績を参考にしながら、連携体制を開始する。

2) 山形県

現時点における研究進捗状況は、4保健所および県衛生研究所の役割分担に関しては、一定の理解が得られている。さらに各施設における協力状況に関しては、菌株保存に関して最終の確認段階である。ただ、すでに感染症法による届け出は6例あり今後も順調に報告数は増加するであろうことから、早急に菌株保存体制を確立することが重要であろう。

3) 宮城県

2011年3月に発生した東日本大震災の爪痕が深く残っていることより、宮城県および仙台市衛生研究所を経由した患者追加情報調査書および菌株収集を行うことは困難であることが判った。

そこで今回、宮城県および仙台市本庁の協力で、宮城県・仙台市で発生したIPD、IHD症例に関して感染症5類全数把握疾患として届出の行われた情報（NESID）をもとに、研究分担者である東北大学青柳に患者発生医療機関・患者年齢・主治医の報告が入る。この情報から各医療機関のカウンターパートに連絡し、患者追加情報書の記入および菌株保存/輸送を行うこととした。宮城県におけるIPD、IHDサーベイランスの概要を図1に示す。

4) 新潟県

本年より全数届け出疾患となったことで、自治体において発生届けの受理による全数把握は可能となった。一方で本研究班の主たる活動項目となる菌株の収集や臨床情報の取得についての体制構

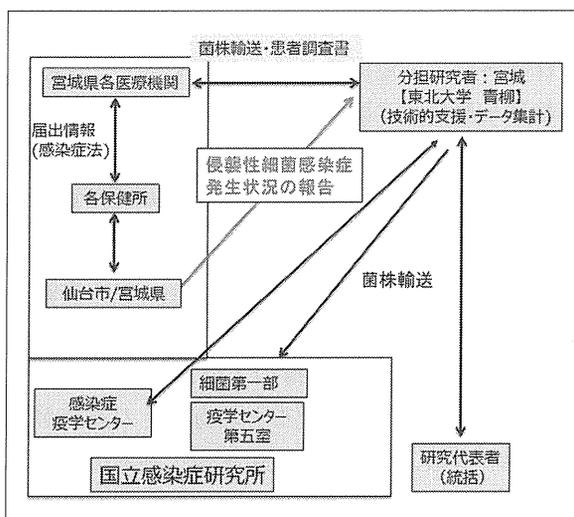


図1 宮城県/仙台市のIPD/IHDサーベイランスシステム

築のため保健所との協議により発生届けの受理後に感染症調査票の配布を行って情報の収集を行うことならびに調査票を分担研究者に送付することを確認した。その情報をもとに分担研究者としてはさらなる詳細な臨床情報の収集（主治医への直接依頼）を行うこととし、その情報収集のため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：CHAIN）を利用し各施設との連携をはかって把握率100%を目指すこととした（図2）。本年度のCHAINの総会（2013年7月6日）において本研究班の活動の主旨等の説明から担当者への連絡について同意を得た。

5) 三重県

三重県の基幹定点医療機関9施設+1施設（三重県立総合医療センター）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。それ以外の医療機関については、三重大学中央検査部から各施設の細菌検査部へ研究協力を依頼し、三重病院で菌株を収集し、国立感染症研究所へ送付する。

6) 奈良県

本研究班で行っている侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の罹患率、臨床像および菌株の特性を明らかにする多施設共同研究の分担研究者として現在奈良県内の臨床微生物検査室を備える9病院から菌株送付および臨床情報収集体制を整え、2014年1月から運用を開始した。

7) 高知県

高知大学医学部血液・呼吸器内科（横山彰仁教授）を中心に高知県健康対策課感染症担当（宮地洋雄チーフ）、高知県衛生研究所（松本道明技術次長兼保健科学課長）と連携をとりながら進めている。保健所への届出をもとに衛生研から担当医、細菌検査室へ連絡する計画である。高知県では検査委託企業からの菌株提供は困難なため、提供可能な4施設（高知大学医学部附属病院、国立病院機構高知病院、高知赤十字病院、近森病院）に絞り、細菌検査室に依頼している段階である。高知県では昨年4月以降の届出が1件しかなかったことから届出の周知徹底が急務である。県内の感染症関連の研究会、勉強会で医師に対し説明することを予定している。

8) 福岡県

医師からの感染症法に基づく患者届出を受けて、自治体担当者（医療機関を所管する保健所職員）が患者の発生した基幹定点医療機関の担当医師に、別紙説明文書（菌株分与の御願い）を用いて、分離菌株の保管と提供、および追加の症例情報提供を依頼する。医師の了解が得られた後に、自治体担当者は医療機関に菌株の準備を依頼し、事前連絡のうえ回収し、福岡県保健環境研究所で取りまとめて感染研細菌第一部に送る。但し、福岡県の4大学病院（九州大学病院、福岡大学病院、産業医科大学病院、久留米大学病院）および分院（福岡大学筑紫病院、産業医科大学若松病院、久留米大学医療センター）については分担研究者（渡邊）が菌株の準備を依頼し、事前連絡のうえ回収し、感染研細菌第一部に送る。

9) 鹿児島県

鹿児島県は、人口170万、65歳以上45万人（27%）、病院数245である。図2に研究体制を示す。感染症法に基づき保健所に侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症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、保健所または検査センターから国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。検出菌の血清型は、感染研で行う。また、保健所は主治医に研究班調査票の記載を依頼し、菌株とともに感染研に送付する。

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である「鹿児島ICTネットワーク」（160名、60施設）を基礎に、地域拠点病院の医師に血液培養陽性例の保健所への届出と研究協力を依頼する。研究分担者は、感染症発生の

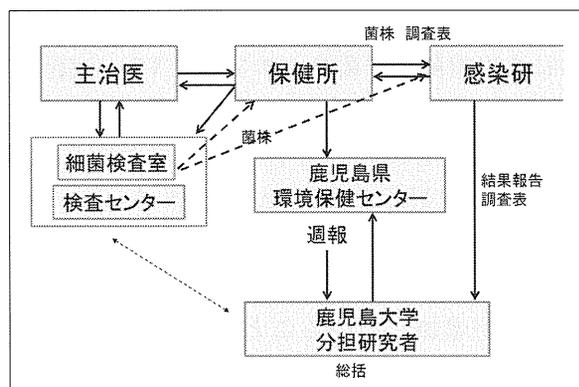


図2 鹿児島県の研究体制

向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターの担当者と連携し、届出状況の把握と研究の総括を行う。

10) 沖縄県

沖縄県における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実態を明らかにするために、まず医療機関に対して、これらの5類感染症の届け出を促す啓蒙活動を実施する。またこれまでにインフルエンザウイルス感染症で構築したネットワークを活用し菌株の収集を試みる。

3. 上五島コホート研究

成人のIPDのpopulation-basedの罹患率および起因菌の成因と割合については不明である。本研究は長崎県の西端にある離島・上五島住民を対象に行っている。島内の有床医療機関は186床の上五島病院のみであり、当地区で発症した入院を要する肺炎患者はほとんどが上五島病院に入院することになり、島内の罹患率および起因菌の精査において障害は少ない。2013年9月1日から観察開始し、2013年12月31日までに28例が登録された。28例の登録例のうち、肺炎球菌性肺炎は5例（18%）であった。このうちIPDまで至った症例は1例、20%というのが現時点の結果である。またインフルエンザの流行はあったものの、続発的に肺炎を発症した症例はいなかった。

4. 成人市中肺炎の病原体プロファイル

2012年8月~13年8月までの1年間、杏林大学医学部付属病院にて、入院を要した成人市中肺炎患者45例を対象に細菌・呼吸器ウイルスを含めた病原体網羅解析およびA-DROP scoreを基盤とした重症度解析を行った。その結果、45例中、19例（43%）は細菌単独検出、3例（7%）にウイルス単独検出、3例（7%）にウイルスと細菌の混合検出および1例（2%）に真菌検出を認めた。細菌単独検出例では、肺炎球菌、インフルエンザ菌およびマイコプラズマの頻度が高かった。ウイルス単独検出例ではヒトメタニューモウイルス（HMPV）2例、ヒトパラインフルエンザウイルス（HPIV）1例であった。以上のことから、臨床的に入院を必要とする成人市中肺炎においては、通常検出される細菌・真菌のみならず呼吸器感染症の起因となるウイルス（HMPVやHPIVなど）も検出されることが明らかになった。

5. 侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析

2013年7月から2014年1月現在まで、本研究班に含まれる10道県中の5県で発症した成人IPD 22例（うち髄膜炎9症例）から分離された肺炎球菌のうち、血清型3が3例、6C, 15A, 19A, 23A, 24Fによる症例は2例で、10A, 15B, 15C, 19F, 22F, 23F, 33F, 35B, 38による症例はそれぞれ1例であった。成人用23価肺炎球菌ワクチンによるカバー率は50%、小児用7価及び13価結合型肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれ9%, 32%と低率であった。成人のIPDにおいても小児におけるPCV7の公費助成及び定期接種化に伴う集団免疫効果の影響が示唆された。

6. 侵襲性インフルエンザ菌感染症由来の細菌学的解析

これまでに、今年度に2県から届け出のあった3例のIHDから分離されたインフルエンザ菌はすべてNTHiであった。また、3症例はいずれも高齢者であり、その病型は菌血症を伴う肺炎であった。

7. 侵襲性細菌感染症技術研修の実施

希望する地方衛生研究所の研究員を対象に、標記研修を実施することとした。平成26年2月25日～27日に国立感染症研究所戸山庁舎において実施した。研修参加を希望した地方衛生研究所は、山形県衛生研究所、新潟県保健環境科学研究所、三重県保健環境研究所、奈良県保健研究センター、高知県衛生研究所、福岡県保健環境研究所、鹿児島県環境保健センター、および沖縄県衛生環境研究所であった。主たる内容は、血清型のスクリーニング検査としての肺炎球菌Multiplex serotyping PCR法の技術供与である。肺炎球菌の血清型は、必ずしもPCR法のみでは決定できないので、最終的には国立感染症研究所において莢膜膨化法により決定する。インフルエンザ菌についても市販抗血清による凝集反応のみならず、PCR法による血清型別を実施した。また、両菌種とも一般的な同定方法についても研修を実施した。

8. 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布

成人の肺炎球菌性肺炎症例の喀痰から分離した4株及び侵襲性肺炎球菌感染症症例の血液または髄液から分離した12株について、PspA蛋白のcladeを決定した。侵襲性肺炎球菌感染症症例由

来の菌株では、clade 1が58.3%、clade 3が8.3%、clade 4が33.3%という結果であった。血清型や分離部位とclade分布の関係性について解析したところ、血清23A型の2株がどちらもclade 1であった。また、血液由来の株がFamily 1とFamily 2が半々であるのに対し、髄液由来の2株はどちらもclade 1であった。また、肺炎球菌性肺炎症例由来の菌4株の解析では、半数がFamily 1、残りの半数がFamily 2であった。血清型とclade分布の関係においては、血清3型の2株が全てclade 1であった。

D. 結論とE. 考察

研究体制については、各道県において、自治体担当者（感染症対策担当部署、地方衛生研究所）、分担研究者、国立感染症研究所（感染症疫学センター、細菌一部、細菌二部）で検討した。その結果、以下の基本的な手順が確認された。医療機関からの届け出情報から自治体が患者発生動向を検知し、保健所ないしは分担研究者が患者由来菌株と患者の追加臨床情報を回収する。また、保健所ないしは分担研究者はこれらを国立感染症研究所にゆうパックによって送付する。その他、各道県の実況に応じてIPD/IHDの原因菌株及び追加臨床情報の回収方法について調整した。また、政令指定都市及び中核都市についても、研究体制の検討を行った。

上五島コホートにおいても、成人の肺炎症例から肺炎球菌性肺炎、IPDの症例の検出が可能となり、また原因菌の血清型決定も可能であった。将来的に成人のIPDのみならず肺炎球菌性肺炎の罹患率の決定が可能となると考えられた。

平成25年度中に、22例の成人IPD症例、3例の成人IHDの血清型決定を実施できた。平成22年11月に小児用肺炎球菌ワクチン（PCV7）とHibワクチンが導入されたことから、近年は小児のIPDの原因血清型がPCV7非含有血清型である19A, 15A, 15B, 15C, 22Fなどの増加（serotype replacement）が確認されている。また、小児のHib感染症は増加し、IHDの原因菌に占めるNTHiの割合が増加していることが報告されている（IASR 34:185-186, 2013）。さらには、高齢者における菌血症を伴う致死性肺炎例についても報告

されている (IASR 34 : 189-190, 2013)。

今回、少数例ながら成人のIPD患者由来の肺炎球菌株の血清型分布の検討から、PCV7の含有血清型はわずかに9%、PCV13でも32%に過ぎなかった。2006～2007年の調査では、わが国における成人のIPDの原因血清型のPPV23によるカバー率は85%とされていた (Chiba N, et al. *Epidemiol Infect* 138 : 61-69, 2010)。これに対し、今回のIPDの原因血清型調査では、PPV23のカバー率は50%まで低下していた。これらの結果から、成人のIPDにおいても小児におけるPCV7の公費助成及び定期接種化に伴う集団免疫効果の影響が示唆された。

一方、成人のIHDについてはわずか3例ではあるが、全ての症例においてNTHiが原因菌と確認された。この所見は、小児におけるHibワクチンの公費助成及びその後の定期接種化に伴う集団免疫効果が影響していることが示唆される (Katrin T, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29 : 661-668, 2010)。

今回、初年度に得られた成績は、未だ予備的調査結果であることから、次年度以降の成人におけるIPD及びIHDの患者発生動向並びに原因菌の血清型の変化の推移を監視する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(各分担研究者については、それぞれの報告書に記載)

1. 論文発表

- 1) Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, Konnai M, Aihara Y, Chang B, Ariyoshi K, Oishi K, Ohnishi M, Morimoto K. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 pneumonia among extremely elderly people in a nursing home unit in Kanagawa, Japan, 2013. *J Am Geriatr Soc* (in press)
- 2) Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 32 : 1444-1450, 2014
- 3) Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 72 (8) : 1362-1366, 2013
- 4) Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Kamiya H, Nakashima K, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K. Nationwide rubella epidemic in Japan, 2013. *MMWR*, 62(23) : 457-62, 2013.
- 5) Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K. Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One*. 2013 Oct 25 ; 8(10) : e78611. doi : 10.1371/journal.pone.0078611.
- 6) Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, Oishi K. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine*. 32 : 1181-1186, 2014
- 7) 大石和徳, 八幡裕一郎, 明田幸宏. 腸管出血性大腸菌感染症. *日本内科学会雑誌*. 102 : 2854--2859, 2013
- 8) 大石和徳. 国内外における2013年の感染症流行. *Medical Technology*. 41 : 1254-1258, 2013
- 9) 大石和徳, 田渕文子. MERSコロナウイルス感染症. *感染症*. 43 : 23-28, 2013
- 10) 高山直秀, 崎山弘, 大石和徳, 岡部信彦, 梅本 哲. MRワクチン1期および2期の全国

累積接種率調査：2012年の調査結果. 日本医
事新報. No.4656：34-38, 2013

- 11) 高山直秀, 崎山弘, 大石和徳, 岡部信彦, 梅
本 哲. 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目お
よび追加接種の全国累積接種率調査：2012年
の調査結果. 日本医師会雑誌. 142：592-
596, 2013
- 12) 高山直秀, 崎山弘, 大石和徳, 岡部信彦, 梅
本 哲. BCG, DPTワクチンの全国累積接種
率調査：2012年の調査結果. 日本医事新報.
No.4655：35-39, 2013

2. 学会発表

- 1) 大石和徳. シンポジウム5. 忘れてはいけな
い輸入感染症国際感染症. デング熱・デング
出血熱. 第87回日本感染症学会. 横浜2013年
6月
- 2) 大石和徳. 教育講演：呼吸器感染症ワクチン
の展望. 第24回日本生体防御学会学術総会.
熊本. 2013年7月.
- 3) 大石和徳. 教育講演：これからの呼吸器感染
症のワクチン戦略. 第53回日本呼吸器学会学
術講演会 東京2013 3月
- 4) 大石和徳. ICD講習会. 新型特措法下のイン
フルエンザ診療. 国家の感染症危機管理対策
としての特措法. 第53回日本呼吸器学会学術
講演会 東京2013 3月
- 5) 大石和徳. シンポジウム3. 細菌ワクチンの
効果と問題点. 成人の肺炎球菌感染症とワク

チン予防. 第17回日本ワクチン学会学術集会
三重 2013年12月

- 6) 南宮 湖, 大石和徳, 岩田敏, 長谷川直樹「80
歳以上の高齢者における肺炎球菌多糖体ワク
チン (PPV23) と肺炎球菌結合型ワクチン
(PCV7) の安全性・免疫原性の比較検討 (多
施設共同ランダム化オープンラベル試験)」
第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013
年12月
- 7) 朴 貞玉, 明田幸宏, 大石和徳. PB2欠損半
生インフルエンザウイルスをベースとするイン
フルエンザウイルス及び肺炎球菌に対する
新規二価ワクチンの開発. 第17回日本ワクチ
ン学会学術集会 三重 2013年12月
- 8) 牧野友彦, 常 彬, 大石和徳, 庵原俊昭. 小
児の侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチン
効果：発生動向と血清型分析. 第17回日本ワ
クチン学会学術集会 三重 2013年12月
- 9) 牧野友彦, 青柳哲史, 國島広之, 賀来満夫,
大石和徳. 大規模災害への肺炎球菌ワクチン
提供の効果：官民共同事業の評価. 第17回日
本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月

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

Ⅱ. 分担研究報告書

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 発生動向調査の解析

研究分担者：大日 康史（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：牧野 友彦（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 平成25年4月から平成25年12月までの感染症発生動向調査の届出症例情報から、疫学的情報を解析し、さらに本研究班に参加する10道県の代表性を検証した。期間中の総報告症例数は侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal diseases：IPD）は986例、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* diseases：ここではIHDとする）は108例であった。致命率はIPDが6.5%、IHDが8.3%であった。総人口に対するIPDの罹患率（10万人年）は1.02であるが、5歳未満の小児においては6.40、65歳以上の高齢者では2.01であった。一方、総人口に対するIHDの罹患率（10万人年）は0.11であるが、5歳未満の小児においては0.58、65歳以上の高齢者では0.25であった。IPD、IHDのいずれも人口当たり罹患率は5歳未満の小児が高いものの、死亡例は高齢者に多い傾向であった。

IPDは小児では菌血症が多かった。高齢者では菌血症を伴う肺炎及び菌血症が多く、髄膜炎は若年成人～壮年層（15歳以上65歳未満）に多く見られた。IHDは小児に菌血症、高齢者に菌血症を伴う肺炎が多かった。また、髄膜炎は小児に多く見られた。発症時期はIPD、IHDいずれも4～5月と11～12月に多く見られた。本研究班に参加する10道県は、その他の37都府県と比較して罹患率、臨床像の分布、性別や年齢の構成において統計学的有意差は見られず、全国を代表していると考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化する。肺炎球菌性肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）の頻度は肺炎球菌性肺炎10%以下である。成人におけるIPDは菌血症を伴う肺炎、髄膜炎がある。一方、インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌の一つであり、稀に成人にも侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease：ここではIHDとする）を引き起こすとされている。

わが国で1988年に承認された23価肺炎球菌ワクチン（以下PPV23）はワクチン含有血清型によるIPD発症を予防するとされている。さらに、わが国では高齢者におけるPPV23接種による肺炎球

菌性肺炎に対する予防効果、肺炎医療の削減効果も報告されている。平成24年5月には、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会がPPV23を定期接種法対象ワクチンへの追加を示唆した。一方、平成22年11月に、小児用肺炎球菌ワクチン（PCV7）は*Haemophilus influenzae* type b（Hib）ワクチンや子宮頸がんワクチンとともに公費助成の対象となり（子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業）、これら3ワクチンは平成25年4月の予防接種法改正時にA類疾病として定期接種化が導入された。さらに、同時期に発足した予防接種・ワクチン分科会は、予防接種法改正の附帯決議内容に従い、4ワクチン（水痘、おたふくかぜ、B型肝炎、成人用肺炎球菌ワクチン）の定期接種化について検討が進めた。その結果、平成26年10月から成人用肺炎球菌ワクチンをB類疾病として定

期接種化ワクチンとする方針が決定した。このようにわが国において小児及び成人の肺炎球菌感染症、Hib感染症に対する予防接種対策が加速している。このような背景から、小児及び成人におけるIPD及びIHDサーベイランス体制の構築が必要となり、平成25年4月よりIPDとIHDが感染症法上の5類全数把握疾患となり、診断から7日以内の届け出が義務付けられた。

本研究では、感染症発生動向調査に基づいて届け出られたIPDおよびIHDの概況ならびに、血清型診断を行っていく本研究班が対象とする10道県が全国の発生状況を代表していることを検証することを目的とし、疫学的な検証を行った。

B. 研究方法

感染症サーベイランスシステム（NESID）に2013年4月1日～2013年12月31日までに登録されたIPDおよびIHD症例に対し、患者の性別・年齢、症状およびワクチン接種歴などの疫学情報を集計した。罹患の時期については、初診日を月ごとに分類して季節性を評価した。

届出情報に含まれる臨床情報や病原体検査所見から侵襲性感染症（菌血症、髄膜炎、肺炎）の確定診断を以下のように定義した。

- (1) 菌血症：血液検体から培養またはPCR法で菌の遺伝子が検出された症例
- (2) 髄膜炎：症状欄に「項部硬直」または「髄膜炎」の記載があるか、髄液から培養またはPCR法

で菌が検出されたか、ラテックス法またはイムノクロマト法にて菌抗原を検出した症例

(3)肺炎：症状欄に「肺炎」の記載がある症例

これらの診断を基本として、以下の3つの臨床像に分類し、集計を行った：

- 菌血症（肺炎も髄膜炎も伴わない）
- 髄膜炎（菌血症ないし肺炎の有無を問わない）
- 肺炎（菌血症を伴う肺炎で、髄膜炎を伴わない）

この分類に基づき、10道県の発生状況が全国の発生動向を代表していることを検証するとともに、年齢構成ごとの病型の分布ならびに病型とワクチン接種の関係を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は平成25年6月に国立感染症研究所「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」において、感染症発生動向調査を用いた研究として許可を受けて研究を実施した。

C. 研究結果

上記期間中の総報告症例数はIPD 986例、IHD 108例であった。IHDの総症例数はIPDの11.0%であった。全国、本研究班に参加した10道県、それ以外の37都府県におけるIPD患者の総数、罹患率、年齢別患者数（表1）と臨床像（表2）を示す。また、同様にIHDの総数、罹患率（表3）、臨床像（表4）について示した。IPDは男性が58%、IHDは男性が66%といずれも男性が多い傾向にある。10道県とそれ以外の37都府県との間に、罹患率、臨

表1 IPDの発生動向：10道県の代表性

| | 全国 | 10道県 | 37都府県 | P値 (exact test) |
|---------------|----------|----------|----------|-----------------|
| 総数 | 986 | 181 | 805 | 1.000 |
| 人口(千人) | 127518 | 23450 | 104068 | |
| 罹患率(10万人・9か月) | 0.77 | 0.77 | 0.72 | |
| 男性数 (%) | 570 (58) | 101 (57) | 469 (58) | 0.561 |
| 年齢(平均) | 50.4 | 48.5 | 50.8 | 0.393 |
| 5歳未満 (%) | 256 (26) | 52(29) | 204 (25) | 0.349 |
| 15歳未満 (%) | 281 (28) | 54 (30) | 227(28) | |
| 15歳以上 (%) | 705 (72) | 127 (70) | 578 (72) | |
| 65歳以上 (%) | 467(47) | 76(42) | 391(49) | 0.118 |

表2 IPDの臨床像：10道県の代表性

| | 症例数(%) | | | |
|-----|------------|-----------|------------|-----------------|
| | 全国(%) | 10道県 | 37都府県 | p値 (exact test) |
| 菌血症 | 441 (44.7) | 79 (43.6) | 362 (45.0) | 0.737 |
| 髄膜炎 | 213 (21.6) | 43 (23.8) | 170 (21.1) | |
| 肺炎 | 332 (33.7) | 59 (32.8) | 273 (33.9) | |
| 合計 | 986 | 181 | 805 | |

表3 IHDの発生動向：10道県の代表性

| | 全国 | 10道県 | 37都府県 | p値 (exact test) |
|---------------|---------|---------|---------|-----------------|
| 総数 | 108 | 20 | 88 | 1.000 |
| 人口(千人) | 127518 | 23450 | 104068 | |
| 罹患率(10万人・9か月) | 0.085 | 0.085 | 0.085 | |
| 男性数 (%) | 71 (66) | 13 (65) | 58 (66) | 0.566 |
| 年齢(平均) | 54.2 | 57.4 | 53.4 | 0.641 |
| 5歳未満 (%) | 23 (21) | 3 (15) | 20 (23) | 0.335 |
| 15歳未満 (%) | 28 (26) | 3 (5) | 25 (28) | 0.171 |
| 15歳以上 (%) | 80 (74) | 17 (85) | 63 (72) | |
| 65歳以上 (%) | 59 (55) | 11 (55) | 48 (55) | 0.586 |

表4 IHDの臨床像：10道県の代表性

| | 症例数(%) | | | |
|-----|---------|--------|---------|-----------------|
| | 全国(%) | 10道県 | 37都府県 | p値 (exact test) |
| 菌血症 | 47 (44) | 8 (40) | 39 (44) | 0.737 |
| 髄膜炎 | 9 (8) | 1 (5) | 8 (9) | |
| 肺炎 | 52 (48) | 11(55) | 41 (47) | |
| 総数 | 108 | 20 | 88 | |

床像の分布、性別や年齢の構成において有意水準5%で統計的有意差は見られなかった(Fisher正確検定)。

IPDとIHDの年齢構成と臨床像の割合をそれぞれ図1と図2に示した。IPD、IHDともに5歳未満の小児と60歳以上の高齢者に症例の集積があり、二峰性の分布を示している。とりわけ、今回初めて、わが国における高齢者におけるIHDの集積が明らかになった。IPD、IHDの致命率はそれぞれ6.5%、8.3%であり、死亡例はいずれの場合も高齢者に集中していた。

15歳未満の小児のIPDでは、菌血症(65%)が最多で、菌血症を伴う肺炎(19%)、髄膜炎(16%)がそれに続いた。65歳以上の高齢者のIPDでは、菌血症を伴う肺炎(46%)および菌血症(38%)が多く、髄膜炎(16%)は小児と同程度であった。

15歳以上65歳未満の年代のIPDでは、髄膜炎(39%)が最も多く、これに菌血症(34%)、肺炎(27%)が続いた。

15歳未満の小児のIHDでは、菌血症(57%)が最多で、髄膜炎(21%)と肺炎(21%)は同程度であった。65歳以上の高齢者のIHDでは、菌血症を伴う肺炎(64%)が最多であり、菌血症(34%)がそれに続き髄膜炎(2%)と少ない。15歳以上65歳未満の年代のIHDでは、菌血症(52%)が半数を占め、肺炎(38%)、髄膜炎(10%)と続いた。

IPD及びIHDの月別発症数を図3、図4に示した。届出自体は2013年4月から始まったが、症例の発症日がそれ以前のものも含めて初診日に基づいて示してある。IPDについて、小児(5歳未満)では4、5月と11月に、高齢者(65歳以上)では4、5月と11月、12月にピークを認める。

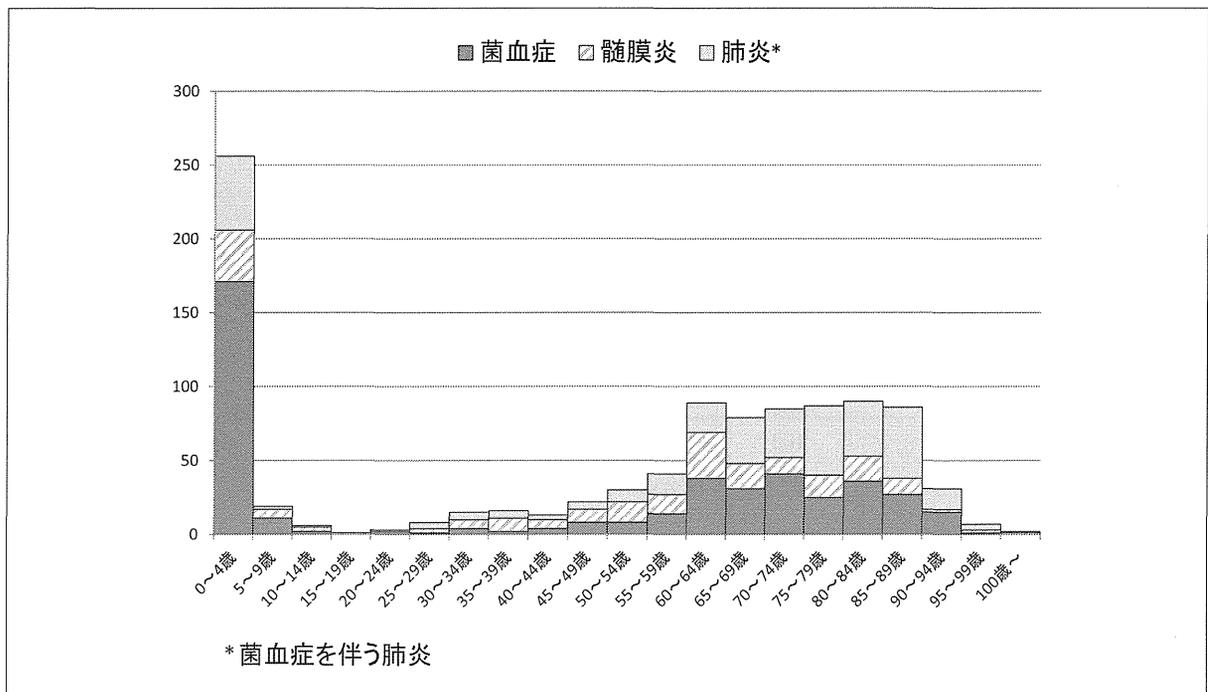


図1 年齢別侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向と臨床像

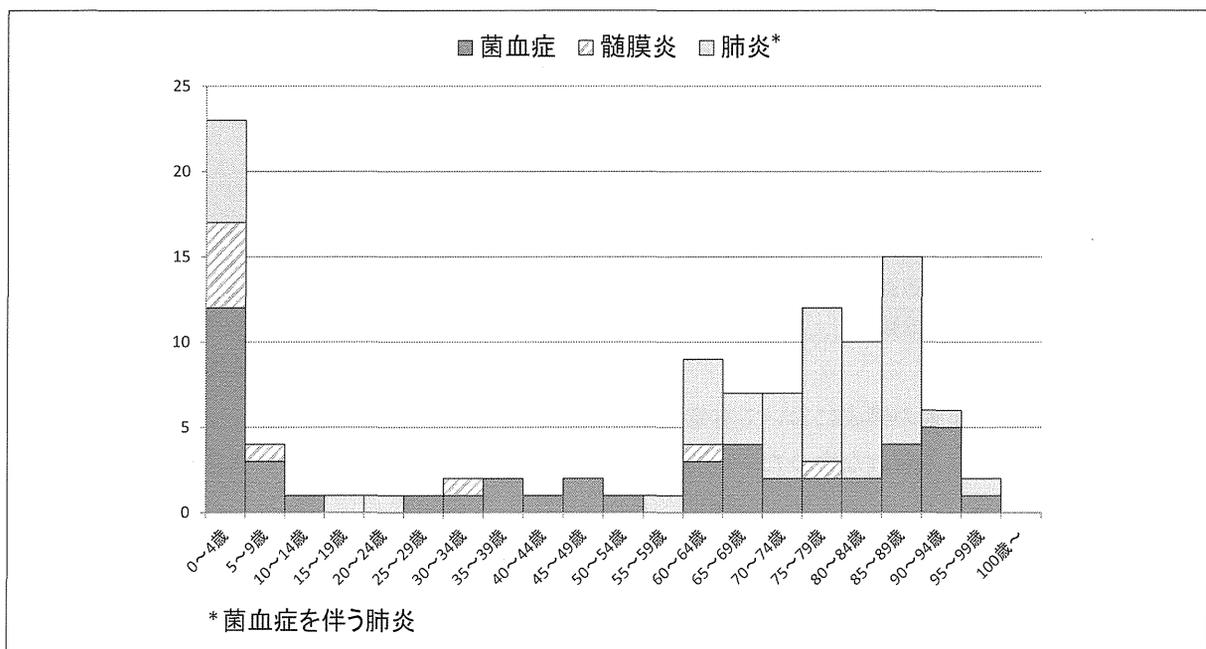


図2 年齢別侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生動向と臨床像

感染症発生動向調査に記載されているワクチン接種歴について表5に示した。ワクチン接種に関する記載がないか、接種歴が不明と記載されている症例を「不明」とし、ワクチン接種歴無しと書かれている場合を「無し」とし、接種時期やロット番号、あるいは接種有りといった何らかの記載があるものを「有り」とした。IPDは小児で69%、成人で46%が記載あり、記載があった者での接種

率は15歳未満で85%、15歳以上で11%であった。IHDにおいては、15歳未満で68%が記録あり、うち接種率は58%であった。接種に関する情報は小児（15歳未満）のほうが15歳以上より不明が少ない。肺炎球菌ワクチン接種歴とIPDの病型との関係（表6）では、15歳未満のIPD症例でワクチン接種歴のある者は髄膜炎の頻度が少なく、相対危険度は0.40であった（両側p-value 0.022, Fisher正

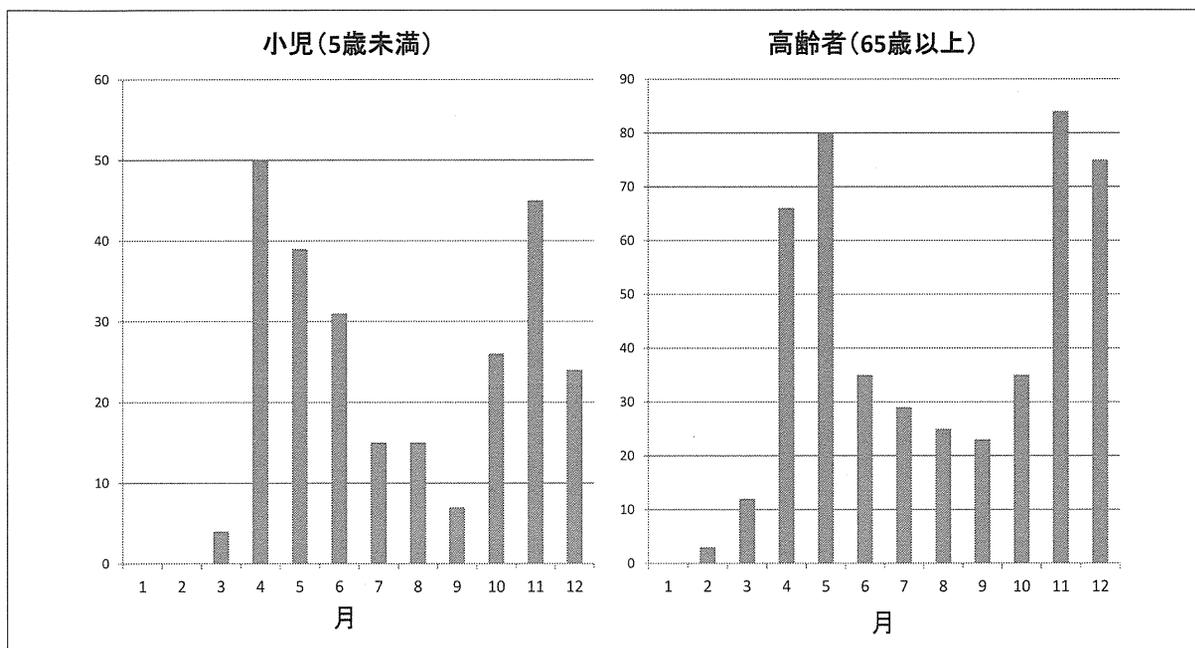


図3 IPDの月別発症数

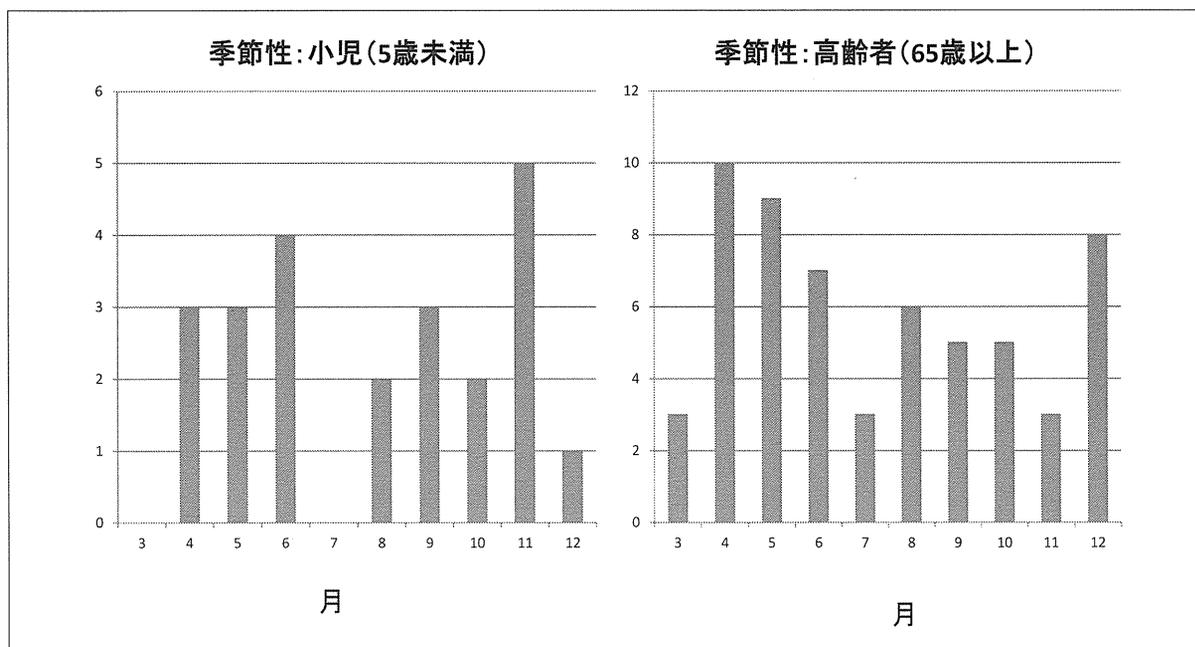


図4 IHDの月別報告数

確検定)。

症例数の少ないIHDでは統計的有意差は得られなかった(表7)。

症例の人口構成ごとの罹患率および致命率(表8)では、総人口に対するIPDの罹患率(10万人年)は1.02であるが、5歳未満の小児においては6.40、65歳以上の高齢者では2.01であった。一方、総人口に対するIHDの罹患率(10万人年)は0.11であるが、5歳未満の小児においては0.58、65歳以上

の高齢者では0.25であった。IPD, IHDのいずれも人口当たり罹患率は小児(5歳未満)が高いものの、届出時の死亡の割合(ここでは致命率とする)は高齢者に多い傾向が見られた。

総数に対する致命率はIPDで6.5%、IHDで8.3%と有意差なかったが(両側p-value 0.543, Fisher正確検定)、致命率の年代構成には差が見られた。小児(5歳未満)の致命率はIHDのほうがIPDより20倍(p-value 0.0216, Fisher正確検定)と高く、

表5 ワクチン接種歴***

| 年齢 | IPD | | | IHD | | |
|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|
| | 15歳未満 | 15歳以上 | 合計 | 15歳未満 | 15歳以上 | 合計 |
| 有り | 165 | 35 | 200 | 11 | 0 | 11 |
| 無し | 30 | 288 | 318 | 8 | 21 | 29 |
| 不明 | 86 | 382 | 468 | 9 | 59 | 68 |
| 合計 | 281 | 705 | 986 | 28 | 80 | 108 |
| 捕捉率* | 69% | 46% | 53% | 68% | 26% | 37% |
| 接種率** | 85% | 11% | 39% | 58% | 0% | 28% |

*捕捉率:接種率の有無が分かる者の割合

**接種率:接種歴のわかる者のうち、接種歴有りの割合

***ワクチン:15歳未満では小児用肺炎球菌ワクチン、Hibワクチン、15歳以上では成人用肺炎球菌ワクチン

表6 肺炎球菌ワクチン接種とIPDの病型
ワクチン接種と臨床症状の関係 (接種歴不明を削除)

| 小児(15歳未満) | 相対危険度 | P-value |
|-----------|-------|---------|
| 髄膜炎 | 0.40 | 0.022 |
| 菌血症 | 1.03 | 0.294 |
| 肺炎 | 1.06 | 1.000 |

| 高齢者(65歳以上) | 相対危険度 | P-value |
|------------|-------|---------|
| 髄膜炎 | 0.76 | 0.804 |
| 菌血症 | 0.96 | 0.196 |
| 肺炎 | 1.21 | 0.154 |
| 死亡 | 0.32 | 0.172 |

表7 Hibワクチン接種とIHDの病型
ワクチン接種と臨床症状の関係 (接種歴不明を削除)

| 小児(15歳未満) | 相対危険度 | P-value |
|-----------|-------|---------|
| 髄膜炎 | 0.48 | 0.603 |
| 菌血症 | NA | NA |
| 肺炎 | 2.91 | 0.338 |

IHDの高齢者(65歳以上)の致命率と有意差がなかった(両側p-value 1.000, Fisher正確検定)。若年成人~壮年層(15歳以上65歳未満)の致命率はIPDで8.0%、IHDでは0%と大きく異なる。この年代のIPDは髄膜炎が多かったが、髄膜炎93例中の死亡6例は、非髄膜炎145例中の死亡13例と統計的に有意差は無かった(両側p-value 0.626, Fisher正確検定)。

D. 考察

感染症発生動向調査においてIPDとIHDが全数届出となった2013年4月から12月までの9か月間にわたる届出状況と臨床像の概要を解析した。

小児IPDの髄膜炎症例は16%に留まり、菌血症が65%と大半を占めていたが、この結果は、前述の庵原・神谷研究班で、PCV7導入前に比較して、髄膜炎が70%減少し、非髄膜炎は50%減少に留

表8 年齢区分ごと致命率、罹患率 (10万人年)

| IPD | 届出件数 | 死亡数 | 致命率 | 年代区分別人口数 | 罹患率 |
|--------|------|-----|-------|-----------|------|
| 5歳未満 | 256 | 1 | 0.39% | 5334999 | 6.40 |
| 5～14歳 | 25 | 0 | 0.00% | 11443688 | 0.29 |
| 15～64歳 | 238 | 19 | 7.98% | 80613962 | 0.39 |
| 65歳以上 | 467 | 44 | 9.42% | 30967608 | 2.01 |
| 総数 | 986 | 64 | 6.49% | 128373879 | 1.02 |

| IHD | 届出件数 | 死亡数 | 致命率 | 年代区分別人口数 | 罹患率 |
|--------|------|-----|--------|-----------|------|
| 5歳未満 | 23 | 2 | 8.70% | 5334999 | 0.58 |
| 5～14歳 | 5 | 0 | 0.00% | 11443688 | 0.06 |
| 15～64歳 | 21 | 0 | 0.00% | 80613962 | 0.04 |
| 65歳以上 | 59 | 7 | 11.86% | 30967608 | 0.25 |
| 総数 | 108 | 9 | 8.33% | 128373879 | 0.11 |

まっている結果と矛盾しない(IASR Vol.34 No.3)。また、PCV7定期接種導入前のオーストラリアのニューサウスウェールズ(NSW)州から報告された小児IPDの病像とも一致する結果であった(McIntyre P, et al. NSW Public Health Bulletin 14: 85-89, 2003)。成人のIPDの臨床像は菌血症を伴う肺炎と菌血症の両者がそれぞれ約3割を占めたのに対し、NSWにおける成人のIPDでは菌血症を伴う肺炎が7～8割と大半を占めた点で今回のわが国の結果とは異なっていた。また、肺炎球菌による髄膜炎の症例数は小児より成人が多く、特に15歳から65歳までの年代ではIPDのうち髄膜炎が最も多いことが明らかになった。

Hibワクチン導入前に比較して、小児のIHDのうち髄膜炎は9割、菌血症を伴う非髄膜炎は8割が減少した背景もあり(IASR Vol.34 No.7)、今回の小児のIHD症例数は小児(15歳未満)が総症例数の26%を占めるに過ぎなかった。一方、今回わが国の成人におけるIHDの発生動向が明らかになり、成人とりわけ60歳以上の壮年～高齢者を中心に菌血症を伴う肺炎が多数例検出されたことは注目に値する。米国での1999～2008年におけるIHDの患者発生動向調査においても、小児では菌血症が主体であるのに対し、成人ではとりわけ高齢者で菌血症を伴う肺炎が大半を占めることが報告されている(Livorsi DJ, et al. J Infect 65: 496-504, 2012)。

発症時期の季節性については、春に小児のIPDが増えるのは保育園や幼稚園などの集団生活と関

係しているとの報告(松原他. 感染症雑誌86: 7～12, 2012)があるが、発生動向調査では集団生活の有無は把握されていない。小児IPDの春のピークが4月、高齢者は5月と若干のずれがあった。

ワクチン接種歴に関しては、IPD患者のうち85%が接種歴あり、IHDでは58%となっているが、ワクチン接種歴がある場合に接種情報を記載しているが接種歴がない場合には未記載となり、結果的に未接種者を「不明」と扱っている誤分類が考えられる。

本研究は感染症法の届出をもとに解析しており、具体的な研究目的に沿ってデザインされた研究とは異なるため、入手可能な情報の項目に限界がある。精緻な解析を行うための情報として、家族構成や基礎疾患に関する情報が欠けている。また届出自体は診断時に行われるため、予後に関する情報は入手しがたいという課題がある。このため、致命率の評価には限界がある。また、成人の肺炎球菌ワクチン接種については思い出しバイアスを受けやすいと考えられる。加えて、ワクチンの影響や有効性を評価するためには血清型情報が欠かせない。しかし発生動向調査では届出段階で血清型の情報までは判明していない症例がほとんどであるため、本研究班の体制を通じた血清型の監視を継続していく必要がある。