

201420044A

**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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)**

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成27年(2015) 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 …………… 1
大石 和徳

II. 分担研究報告書

1. 感染症発生動向調査での侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の
記述および小児の庵原班との比較 …………… 9
大日 康史 他
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 … 16
高橋 弘毅 他
- 2) 成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究
ー山形県の現状ー …………… 21
武田 博明 他
- 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) 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) …………… 30
田邊 嘉也 他
- 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 …… 34
丸山 貴也
- 6) 奈良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に関する研究 …………… 36
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
高知大学医学部附属病院における成人肺炎球菌菌血症症例の実態
調査 …………… 39
横山 彰仁 他
- 8) 福岡県における肺炎球菌、インフルエンザ菌の分離状況 …………… 43
渡邊 浩
- 9) 鹿児島県における成人侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 … 47
西 順一郎 他

10) 沖縄県における成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 ……	51
藤田 次郎	
3. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率および起因菌についての 検討……………	55
山崎 一美 他	
4. 成人市中肺炎患者における病原体プロファイルと分子疫学解析 ……	58
木村 博一 他	
5. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析 ……	63
常 彬 他	
6. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布に 関する記述疫学 (2013-2014) ……	68
福住 宗久 他	
7. 地方衛生研究所への肺炎球菌およびインフルエンザ菌検査の導入と 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像と細菌学的解析 ……	71
石岡 大成 他	
8. 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布に関する研究……………	77
金城 雄樹 他	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……	81
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ……	87

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一室・室長）

八幡 裕一郎（国立感染症研究所感染症疫学センター一室・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二室・室長）

高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター二室・研究員）

研究要旨

- 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）及び侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* diseases: ここではIHDとする）は平成25年4月から感染症発生動向調査の5類全数届出疾患となり、平成27年1月まで22か月のデータが集積された。本研究では、発生動向調査の集積データを解析し、本研究班に参加する10道県の代表性を検証した。上記期間の発生動向調査におけるIPDの報告症例数は3,089例、IHDは331例であった。全年齢のIPDの罹患率は1.31（/10万人・年）、致死率は6.51%であった。年齢別では、5歳未満の罹患率は6.55（/10万人・年）と高いが、致死率は0.94%と低かった。これに対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は2.85（/10万人・年）と低い、致死率は9.10%と高かった。全年齢のIHDの罹患率は0.26（/10万人・年）、致死率は7.25%であった。5歳未満の罹患率は0.92（/10万人・年）、致死率は6.1%に対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は0.64（/10万人・年）であったが、致死率は10.1%であり、小児と高齢者間での違いは明確でなかった。IPD、IHDはいずれも4～5月と11～1月に多く報告された。また、5歳以下の小児ではPCV接種およびHib接種による髄膜炎のリスク低減、高齢者では23価肺炎球菌ワクチン接種によるIPDに起因する死亡リスクの低減が示唆された。
- 2013年7月から2015年1月現在まで、本研究班に含まれる10道県中の9県で発症したIPD 231例（うち髄膜炎39症例）から分離された224株の肺炎球菌の解析を行った。そのうち、23価肺炎球菌ワクチン（PPSV23）に含まれる血清型の分離率は66.5%、13価結合型ワクチン（PCV13）に含まれる血清型の頻度は46%であった。血清型3型肺炎球菌による症例は42例で、最も多かった。PPSV23に含まれていない血清型の内分けは6C（16例）、15A（13例）、23A（13例）、35B（7例）、24F（6例）、34（6例）、6A（5例）、38（4例）等であった。2010年2月に導入された小児用7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV7）に含まれる血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）による症例は28例（12.5%）のみであり、小児に対するPCV7接種の集団免疫効果に伴う血清型置換が示唆された。
- 10道県における成人IPD登録症例は、152例であった。152例の年齢中央値は70歳（範囲：25～94歳）、男性が97例（64%）であった。喫煙者は67例（44%）、基礎疾患のある患者は107例（70%）で、うち免疫不全を伴う患者は64例（42%）であった。
- 10道県における成人IHD登録症例は、2013年度は4例、2014年度は13例、計17例であった。これら17例の分離菌株すべてがnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。17例の疾患内訳は、菌血症を伴う肺炎10例、菌血症を伴う副鼻腔炎1例、菌血症（敗血症）5例、髄膜炎1例であった。
- 上五島コホートでは、population-basedの成人の肺炎およびIPDの罹患率および起因菌の成因について検討した。2013年9月から観察開始、2014年11月30日までに64例の肺炎が登録された。2014年8月31日までの1年間では62例であった。平均年齢80歳（42～95歳）、男性37例（60%）。

このうち肺炎球菌性肺炎は18例（28.1%）であった。平均年齢77.4才（45～91才）、男性8例（44.4%）。このうち1例（1.6%）が血液培養陽性のIPDであった。15歳以上の全年齢における肺炎球菌性肺炎の年間罹患率（/1,000人・年）は1.0であった。65～74才で1.6、75～84才で2.0、85才以上で4.8であった。死亡例はいなかった。また8例で血清型が確認された。3型3例（うち1例がIPD）、6A型1例（肺炎球菌ワクチン接種歴有）、11A/E型3例、19A型1例であった。

研究分担者(アイウエオ順)

- 青柳哲史・東北大学大学院医学系研究科・講師（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五室・室長
- 大日康史・国立感染症研究所感染症疫学センター一室・主任研究官
- 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・准教授（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六室・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（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・センター長（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・教授（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PPSV23）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PPSV23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における審議を経て、平成26年10月からPPSV23をB類疾病として定期接種化された。また、平成26年6月には、13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）の65歳以上の成人に対する適応が拡大された。

一方、わが国の小児における7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の公費助成・定期接種導入に伴い、PCV7の集団免疫効果に起因する成人IPDの原因菌の血清型置換が示唆されている。すなわち、2013年4月～2014年3月までに分離された成人IPD由来の原因菌におけるPCV7ワクチン含有血清型の比率の相対的減少と非ワクチン血清型の比率の相対的増加が認められている。平成25年度までの本研究班におけるIPD原因菌のPCV13とPPSV23による血清型カバー率はそれぞれ48%、69.6%であり、2006～2007年に実施された国内の成人IPD患者の血清型分布成績と比較して、

PCV7含有血清型頻度の減少とPCV7非含有血清型頻度の増加が認められている。

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、nontypable *H. influenzae* (NTHi) かについて明らかにする。

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症例数を国立感染症研究所・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IHD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方衛生研究所経由、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. IHD：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、PPSV23）、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。

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）、感染研との連携を強化した。

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。本研究では、発生動向調査の集積データを解析し、本研究班に参加する10道県の代表性を検証した。上記期間の発生動向調査におけるIPDの相報告症例数は3,089例、IHDは331例であった。

全年齢のIPDの罹患率は1.31（/10万人・年）、致死率は6.51%であった。年齢別では、5歳未満の罹患率は6.55（/10万人・年）と高いが、致死率は0.94%と低かった。これに対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は2.85（/10万人・年）と低い、致死率は9.10%と高かった。全年齢のIHDの罹患率は0.26（/10万人・年）、致死率は7.25%であった。5歳未満の罹患率は0.92（/10万人・年）、致死率は6.12%に対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は0.64（/10万人・年）であったが、致死率は10.05%であり、小児と高齢者間での違いは明確でなかった。発症時期はIPD、IHDいずれも4～5月と11～1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。

2. 各道県の体制

1) 北海道

平成26年度は初年度に進めた北海道における連

携体制をさらに確立させ、北海道全域での調査協力を得られるようになった。体制構築の一環として行った病院調査では5類全数届出疾患としての上記2疾患の認知度が約65%と十分ではなく、更なる周知の徹底が必要と考えられた。平成27年1月までに解析し得た結果によると北海道における23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は63.6%であり、全国調査同様に低下傾向が見られることが明らかとなった。次年度はさらに症例を集積し、北海道における成人重症肺炎について統計解析を行う。

2) 山形県

山形県における医療圏の中心的な病院に協力を依頼し、侵襲性感染症より当該菌が同定された場合、その分離菌株に関するデータを国立感染症研究所との共同研究により集積した。

その結果、肺炎球菌は12例が分離され、血清型は3型が4例、10Aと19Aそして22Fが各2例、6C、37型が各1例であった。これらの症例に関して、23価肺炎球菌莢膜ワクチン(PPSV23)の接種歴をチェックしたところ、2例は不明であったが、残り10例は未接種であった。PPSV23含有血清型は12例中8例であり、66.7%含まれていた。またインフルエンザ菌は1例分離され血清型はNon-typableであった。

3) 宮城県

宮城県・仙台市行政の協力を得ながらIPD・IHD症例の各医療機関と本研究分担者で菌株・患者情報の収集を行い、国立感染症研究所にて菌株解析を行った。宮城県の2013-14年のIPD症例(n=33)から検出された肺炎球菌の莢膜血清型を図3に示す。肺炎球菌のPCV13カバー率は2013年:61.5%、2014年:63.2%、PPSV23カバー率は2013年:92.3%、2014年:72.3%であった。

4) 新潟県

各保健所へ届け出された症例情報の収集と菌株の国立感染症研究所への移送について新潟県、新潟市、国立感染症研究所担当者との協議にて初年度に体制構築ができ、本年度は引き続き症例情報および菌株の収集を継続した。

報告例は2年間(2015年2月5日時点まで)で63例が報告され、35株(54%)の情報が収集できた。初年度は髄膜炎例が最も多かったが、今年度は圧倒的に肺炎例が多く見られた。ワクチン接種歴の明らかな症例が1例あり、PPSV23非カバー血清型での発症であった。

5) 三重県

三重県在住者のIHDは2例、IPDは30例であった。IPDの特徴は平均年齢69歳で、男性の頻度が67%と高く、莢膜型は3(23.3%)、22F(13.3%)、23F(10%)の順に高く、肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=46.7% vs 60%であった。なお、成人例で19Aは1例のみ検出された。

6) 奈良県

IPDについては2013年10月23日から2014年10月3日の約1年間に6施設から19例、19株が収集された。血清型の検討ではPCV13のカバー率は52.6%、PPSV23のカバー率は57.9%であった。全国調査でも3型、19A型の分離頻度が高く、奈良県でも同様の傾向が見られている。

7) 高知県

高知大学医学部附属病院においては血液培養陽性の成人IPDは、比較的稀であると考えられた。悪性腫瘍は本疾患のリスク因子と考えられた。死亡率は過去の報告と同様であり、依然として重篤な感染症であると考えられた。

8) 福岡県

2013年11月~2014年12月の間に福岡県では肺炎球菌25株(血液由来23株、髄液由来1株、関節液由来1株)およびインフルエンザ菌2株(いずれも血液由来)が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は10A(5株)、19A(4株)、3、6A、35B(いずれも3株)であり、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は64%であった。またペニシリン感受性株は18株(72%)で、7株(28%)はペニシリン非感受性株であった。インフルエンザ菌はいずれもNon-typableで β -lactamase非産生株であり、Ampicillinに対するMICはそれぞれ0.19

と1.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

9) 鹿児島県

2014年1月～12月の鹿児島県の成人IHD患者は菌血症を伴う肺炎3例・髄膜炎1例の計4例で、すべてNTHi (non-typableインフルエンザ菌)によるものであった。成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は11例みられ、菌血症1例、菌血症を伴う肺炎6例、椎体椎間板炎1例、髄膜炎3例で、死亡が1名みられた。菌株を確保できた7株の血清型は、PPSV23タイプ4株、(うちPCV13タイプ2株)、非ワクチンタイプ3株であり、小児の血清型置換の影響がみられた。本県の小児侵襲性肺炎球菌感染症由来の肺炎球菌と比較すると、共通の血清型が4種類みられたが、うち2血清型ではSTタイプが異なっていた。

10) 沖縄県

沖縄県の保健医療部との連携の下、琉球大学医学部附属病院と沖縄県立中部病院に菌株の収集を依頼し、現在までに琉球大学医学部附属病院で検出された侵襲性肺炎球菌感染症から得られた菌株6株を沖縄県衛生環境研究所、および国立感染症研究所に解析を依頼し、菌株の登録を可能とした。

3. 上五島コホート研究

上五島コホートでは、2013年9月から観察開始、2014年11月30日までに64例の肺炎が登録された。2014年8月31日までの1年間では62例であった。平均年齢80才(42～95才)、男性37例(60%)。このうち肺炎球菌性肺炎は18例(28.1%)であった。平均年齢77.4才(45～91才)、男性8例(44.4%)。このうち1例(1.6%)が血液培養陽性のIPDであった。死亡例はいなかった。また8例の肺炎球菌性の血清型が確認された。3型3例(うち1例がIPD)、6A型1例(肺炎球菌ワクチン接種歴有)、11A/E型3例、19A型1例であった。ワクチン接種歴のある症例は1例で6A型であった。インフルエンザウイルス感染症も同時に観測しているが、全島で同期間1,195例の発症例を観測、このうち続発性に肺炎を発症した症例は1例のみであった。

4. 成人市中肺炎の病原体プロファイル

成人市中肺炎の病原体網羅解析を行い、重症度・呼吸不全などの臨床的特徴と原因微生物(ウイルス・細菌・混合感染)との関連を明らかにした。対象を杏林大学病院に入院した成人市中肺炎患者(2012年8月～14年8月)76例(65.7 \pm 16.9歳、男/女:51/25)とした。その結果、47例(61.8%)で原因と推定される病原体が判明した。そのうちわけは、ウイルス単独検出群8例(10.5%)、細菌単独検出群30例(39.5%)、ウイルス・細菌混合検出群9例(11.8%)であり、単独で最も多く検出された細菌・ウイルスは、それぞれ肺炎球菌・HMPVであった。検出されたHMPV、RSVおよびHRVは、いくつかのサブグループあるいは遺伝子型に細分類された。原因病原体の種類と肺炎重症度(Pneumonia Severity Index値)に有意差はなかったが、呼吸不全の合併頻度が、ウイルス検出患者群(ウイルス単独検出群+ウイルス・細菌混合検出群)で細菌単独検出群より有意に高かった(100% vs 56.7%, $p < 0.05$)。これらのことから、呼吸器ウイルスは、成人入院市中肺炎から少なからず検出され、呼吸不全の合併に関与することが示唆された。

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2015年1月現在まで、本研究班に含まれる10道県中の9県で発症したIPD 231例(うち髄膜炎39症例)から分離された224株の肺炎球菌の解析を行った。そのうち、23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)に含まれる血清型の分離率は66.5%、13価結合型ワクチン(PCV13)に含まれる血清型の頻度は46%であった。血清型3型肺炎球菌による症例は42例で、最も多かった。PPSV23に含まれていない血清型の内分けは6C(16例)、15A(13例)、23A(13例)、35B(7例)、24F(6例)、34(6例)、6A(5例)、38(4例)等であった。2010年2月に導入された小児用7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)に含まれる血清型(4、6B、9V、14、18C、19F、23F)による症例は28例(12.5%)のみであり、PCV7による集団免疫効果が示唆された。また、231症例のうちにPPSV23が接種された症例は8例であった。

6. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布

10道県における本研究班へ登録され、菌株と調査票がそろった症例は152例であった。152例の年齢中央値は70歳(範囲:25歳~94歳)、男性が97例(64%)であった。喫煙者は67例(44%)、基礎疾患のある患者は107例(70%)で、うち免疫不全を伴う患者は64例(42%)であった。PPSV23の接種歴がある患者は5例(3%)であった。人工呼吸器管理は36例(24%)、集中治療室管理は35例(23%)であった。主な病型は菌血症を伴う肺炎86例(57%)、髄膜炎25例(16%)、菌血症のみ24例(16%)で髄膜炎、菌血症が比較的若年に偏る傾向にあった。死亡例は32例(致命率21%)であったが、成人のIPD患者で基礎疾患を有する症例は70%と多く、42%が免疫不患者であった。基礎疾患のない患者に比べて、免疫不全患者の原因菌としてPCV13非含有血清型の割合(63%)が高く、菌血症の病型を取る割合(25%)が高かった。

7. 侵襲性インフルエンザ菌感染症由来の臨床像と細菌学的解析

10道県における成人のIHD登録症例は、2013年度は4例、2014年度は13例、計17例であった。これら17例の分離菌株すべてがnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。17例の疾患内訳は、菌血症を伴う肺炎10例、菌血症を伴う副鼻腔炎1例、菌血症(敗血症)5例、髄膜炎1例であった。薬剤感受性については、分離菌株の過半数がアンピシリンおよびアンピシリン/スルバクタムに耐性を示したが、他の供試薬剤には分離菌株のほとんどは感受性を示した。

8. 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布

肺炎球菌性肺炎症例から分離した10株及び侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した153株のPspA蛋白のclade解析を行った。肺炎球菌性肺炎症例より分離した菌株については、Family 1ではclade 1が4株(40%)で、Family 2ではclade 3が2株(20%)、clade 4が4株(40%)であり、clade 2、clade 5及びclade 6は検出されなかった。また、IPDより分離した菌株については、

Family 1ではclade 1が79株(51.6%)、clade 2が12株(7.8%)であった。Family 2ではclade 3が28株(18.3%)、clade 4が28株(18.3%)、clade 5が5株(3.3%)であった。また、Family 3ではclade 6が1例(0.7%)検出された。小児用ワクチン導入前の解析結果と比較して、本研究での解析ではFamily 1においてclade 1が多数を占めることには違いがないものの、Family 2においてclade 4の割合の増加傾向を認めた。ワクチン導入に伴い、血清型のみならずPspA clade分布にも変化がおきている可能性が示唆され、今後も継続したPspA cladeの解析が必要である。

D. 考察

IPD、IHDの発生動向調査が開始され、約2年間のデータが解析された。全年齢のIPDの罹患率は1.31(/10万人・年)、致命率は6.51%と算出された。罹患率は5歳未満で6.55(/10万人・年)と高いが、致命率は0.94%と低かった。これに対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は2.85(/10万人・年)と低い、致命率は9.10%と高かった。また、IHDの全年齢の罹患率は0.26(/10万人・年)、致命率は7.25%であった。

IPD、IHDはいずれも4~5月と11~1月に多く報告された。4~5月に症例数が増加する所見については、学童が学校の始業時期に肺炎球菌やインフルエンザ菌の菌伝播が起りやすくなり、結果的に学童のIPD、IHDの発生が多くなることが考えられる。また、11~1月における症例数の増加については、冬季の小児や成人におけるRSウイルス感染、インフルエンザウイルス感染の二次感染としてIPDやIHDが発症している可能性が考えられる(Weinberger DM, et al. Clin Infect Dis. 58: 188-94, 2014)。

研究班活動も2年目が経過し、10道県のIPD、IHDの症例登録及び菌株収集は医療機関、自治体の協力により順調に進んでいる。これまでにIPD231例から分離された224株の肺炎球菌の解析を行い、PPSV23に含まれる血清型の分離率は66.5%、13価結合型ワクチン(PCV13)に含まれる血清型の頻度は46%であった。PPSV23に含まれていない血清型の内分けは6C(16例)、15A(13例)、23A(13例)、35B(7例)、24F(6例)、34(6

例)、6A (5例)、38 (4例) 等であった。2010年2月に導入された小児用7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (PCV7) に含まれる血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) による症例は28例 (12.5%) のみであり、小児に対するPCV7接種の集団免疫効果に伴う血清型置換が示唆された。

今回の発生動向調査で、65歳以上の高齢者におけるIPDに起因する死亡リスクが肺炎球菌ワクチン接種により減少することが示唆された。現在、成人の肺炎球菌ワクチンには、定期接種ワクチンとしてのPPSV23と任意接種ワクチンであるPCV13がある。本調査においてワクチン情報が得られた症例ではその約半数の使用ワクチンがPPSV23であることが確認でき、PCV13接種の記載は症例のワクチン情報の中には確認できなかったことから、PPSV23の接種がIPDに起因する死亡リスクに寄与したことが示唆された。

E. 結論

感染症発生動向調査における全年齢のIPDの罹患率は1.31 (/10万人・年)、致命率は6.51%であった。年齢別では、5歳未満の罹患率は6.55 (/10万人・年) と高いが、致命率は0.94%と低かった。これに対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は2.85 (/10万人・年) と低い、致命率は9.10%と高かった。15歳以上の全年齢における肺炎球菌性肺炎の年間罹患率 (/1,000人・年) は1.0であった。65~74才で1.6、75~84才で2.0、85才以上で4.8であった。10道県においてIPD231例から分離された224株の肺炎球菌の解析を行い、PPSV23に含まれる血清型の分離率は66.5%、13価結合型ワクチン (PCV13) に含まれる血清型の頻度は46%であり、小児に対するPCV7接種の集団免疫効果に伴う血清型置換が示唆された。

また、PPSV23の接種は65歳以上の高齢者のIPDに起因する死亡リスクを低下させることが示唆された。

10道県における17例の65歳以上の高齢者におけるIHD症例が報告され、うち10例が菌血症を伴う肺炎であった。この17例からの分離菌株すべてがnon-typable *Haemophilus influenzae* であった。

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* 62: 1197-8, 2014
- 2) Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Yamamoto K, Tasaki O, Oishi K, Shimazu T, Tomono K. Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis. *Eur Respir J*, 2014 Jun; 43 (6): 1709-18.
- 3) Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ken J, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K. Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. *Vaccine* 32: 5607-5613, 2014
- 4) Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Yamamoto N, Yamamoto K, Akeda Y, Oishi K, Tomono K, Shimizu T. Presence of neutrophil extracellular traps and citrullinated histon H3 in the blood stream of critically ill patients. *PLoS One* 9 (11) e111755, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0111755.
- 5) Katsura H, Piao Z, Iwatsuki-Horimoto K, Akeda Y, Watanabe S, Horimoto D, Oishi K, Kawaoka Y. A bivalent vaccine based on a replication-incompetent influenza virus protects against *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus infection.

J Virol 88 (22): 13410-7, 2014

- 6) Kuroda M, Niwa S, Sekizuka T, Tsukagoshi H, Yokoyama M, Ryo A, Sato H, Kiyota N, Noda M, Kozawa K, Shirabe K, Kusaka T, Shimojo N, Hasegawa S, Sugai K, Obuchi M, Tashiro M, Oishi K, Ishii H, Kimura H. Molecular evolution of the VP1, VP2, and VP3 genes in human rhinovirus species C. Sci Rep 2015 Feb 2; 5: 8185. doi: 10.1038/srep08185.

2. 学会発表

- 1) Oishi K. Protective properties of the fusion PspA protein vaccine against pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae with five different clades in mice. A Joint Meeting of IDSA, SHEA, HIVMA, and PIDS. Philadelphia, USA, November 2014.
- 2) 福住宗久, 大石和徳. シンポジウム10. ワクチン導入による微生物への影響：サーベイランスの意義. 小児結合型肺炎球菌ワクチン導入に伴う小児及び成人における血清型置換.

第63回日本感染症学会総会学術集会 2014年10月31日, 東京

- 3) 福住宗久, 常 彬, 牧野友彦, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 金城雄樹, 砂川富正, 大西 真, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像と原因血清型分布に関する記述疫学 (2013年) 日本ワクチン学会学術集会. 2014年12月7日, 福岡

H. 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

Ⅱ. 分担研究報告書

感染症発生動向調査での侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の記述 および小児の庵原班との比較

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月から侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）及び侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）は感染症発生動向調査の5類全数届出疾患となり平成27年1月までに22か月のデータが蓄積された。他方で5歳未満に関しては厚生労働省研究班（庵原班：「Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与法に関する基礎的・臨床的研究」）は9県でその罹患率等が調査されており、両者を比較する。解析の結果、IPD罹患率は庵原班の方が発生動向調査と比較して有意に高かった。髄膜炎の比率は、有意な差はなかった。IHDに関しては、罹患率、髄膜炎の比率ともに有意な差はなかった。罹患率は庵原班の68%であるが、有意ではない。逆に全国での罹患率は庵原班よりたかく126%であるが、有意ではない。髄膜炎の比率は、庵原班の9県および全国の両方で庵原班よりも発生動向調査は2.5倍程度高いが、有意ではない。

A. 研究目的

小児用のPCV7、Hibワクチンの定期接種化にあわせて平成25年4月から侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）が感染症法に基づく5類全数届出の対象となった。肺炎が日本人の主要な死因の第三位に上昇し、成人・高齢者でもこれらの感染症は公衆衛生的に重要であることから、血清型診断を含めたサーベイランスのため指定研究として本研究班が平成25年度より開始。平成27年1月までに22か月のデータがNESIDに蓄積された。全国での発生状況を把握し、患者の病型分布や発症の季節性等を記述するとともに、5歳未満に関しては先行して庵原班¹⁾が9県で罹患率等を把握しており、異なるサーベイランス体制を比較することを目的とした。

B. 研究方法

1. 発生動向調査の記述

感染症法に基づく感染症発生動向調査によって平成25年4月から平成27年1月の22か月間に届け

出られNESIDに蓄積された全症例を解析した。発生動向調査は転帰・予後の報告を求めているため、死亡例は届出時に死亡した症例とした。各病型の定義は以下の通り。

- ・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
 - ・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
 - ・肺炎：症状欄に「肺炎」の記載がある症例
- 罹患率を求める際の分母として、平成25年3月の人口動態統計を用いた。年齢階級は四段階：0～4、5～14、15～64、65歳以上。以下の事項を解析した。
- ・年齢構成、罹患率、病型の把握
 - ・発症時期の季節性変動
 - ・ワクチン接種状況と病型などとの関係
 - ・指定研究班に参加する10道県の、全国届出に対する代表性

2. 庵原班との比較

庵原班は平成25年1月から平成25年12月までに収集された5歳未満の報告数を用いた。発生動向調査は平成25年4月から平成27年1月までの22か月の報告数の内、庵原班と対象が同じ5歳未満を用いた。

比較は、庵原班が実施された9県での比較および発生動向調査の全国との比較を行った。それぞれにつき、髄膜炎発症の割合についても比較した。統計的手法は厳密検定を用い、有意水準は5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は発生動向調査の記述全体像は匿名データであり個人の特定はできず、また庵原班の結果の比較は公開データを用いているため倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

1. 発生動向調査の記述

NESIDデータにもとづく年齢区分ごとの罹患率（人口10万人年あたり）と致命率を表1に示す。罹患率はIHDに比してIPDは総数で約5倍。IPDは小児での致命率がIHDに比して低かった。死

表1 年齢区分ごと致命率、罹患率（10万人年あたり）

IPD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率 (/10万人年)
5歳未満	640	6	0.94%	6.55
5~14歳	72	1	1.39%	0.34
15~64歳	762	47	6.17%	0.52
65歳以上	1615	147	9.10%	2.85
総数	3089	201	6.51%	1.31

IHD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率 (/10万人年)
5歳未満	49	3	6.12%	0.92
5~14歳	18	1	5.56%	0.16
15~64歳	65	0	0.00%	0.08
65歳以上	199	20	10.05%	0.64
総数	331	24	7.25%	0.26

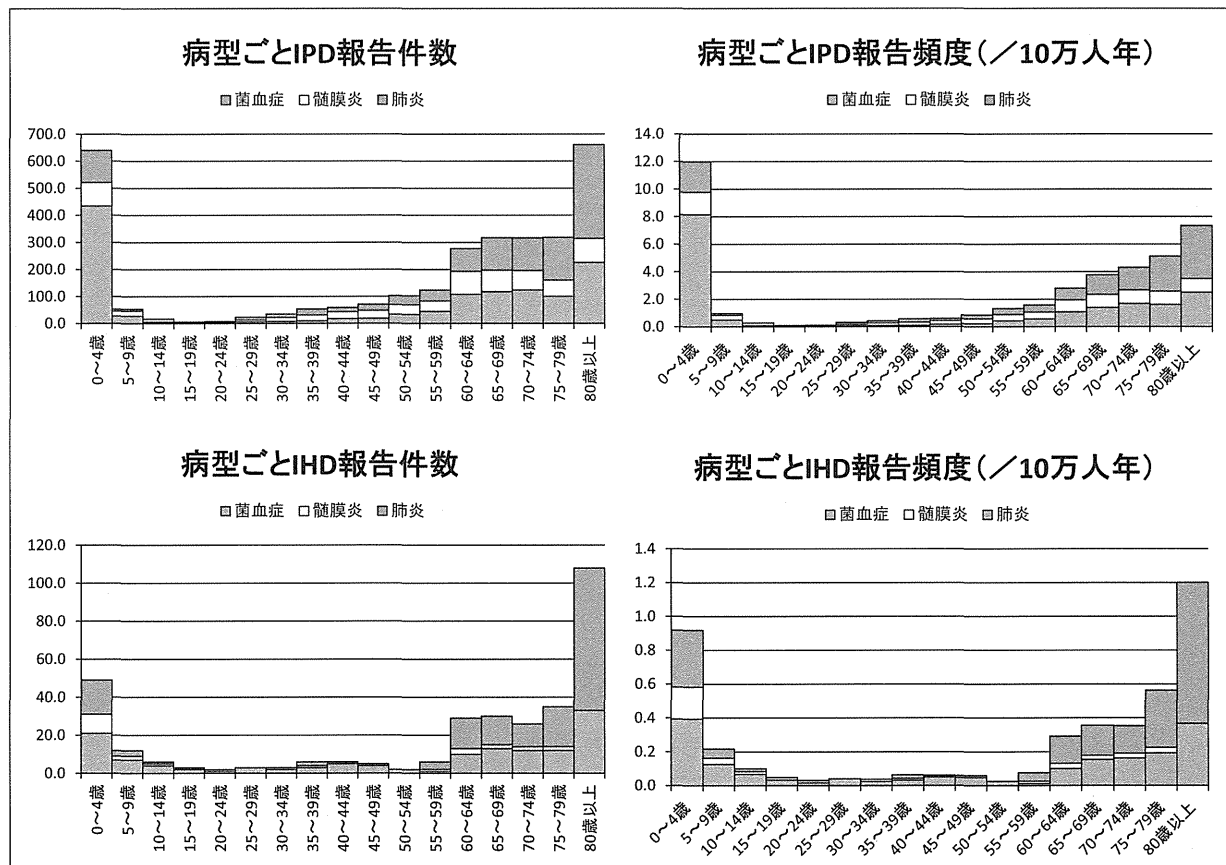


図1 年齢階級ごと病型分布

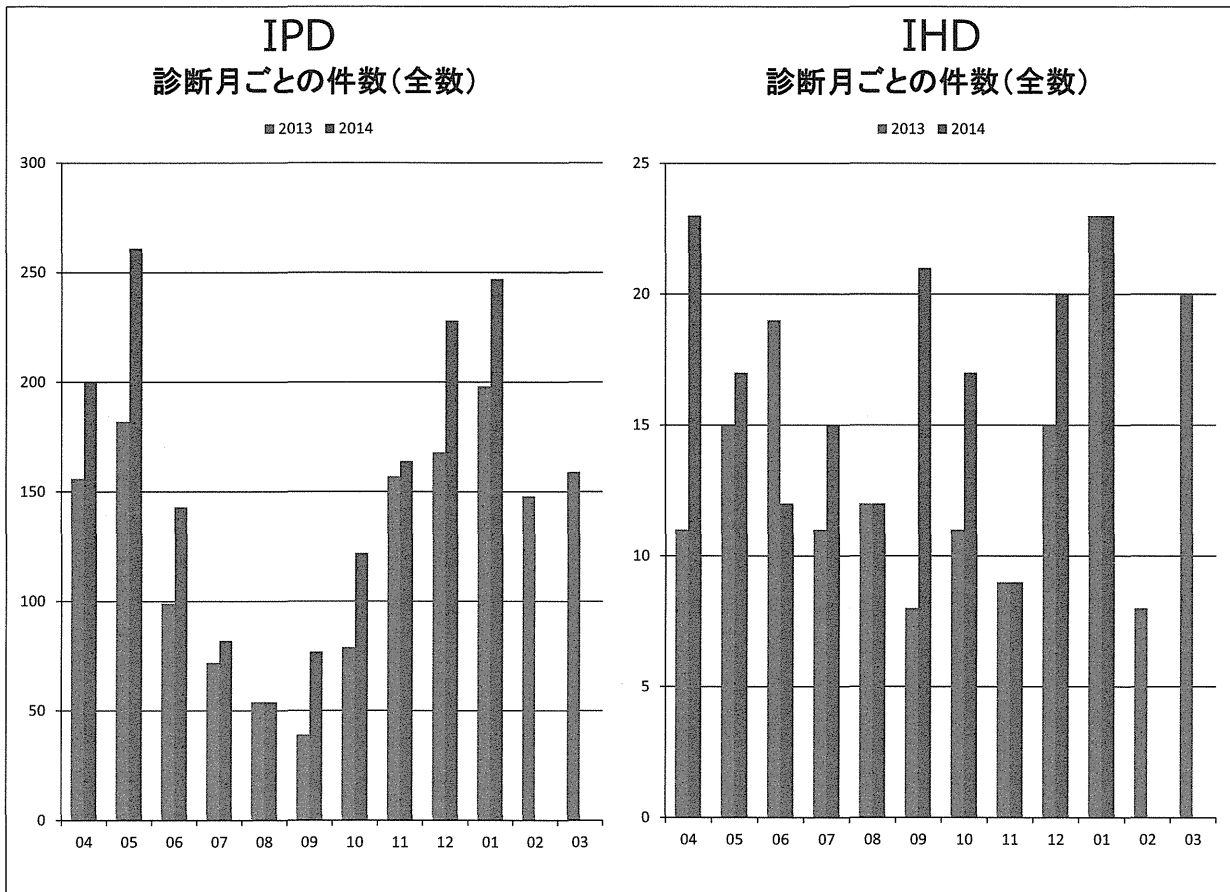


図2 発症の季節性

表2 ワクチン接種に関する情報把握

	肺炎球菌			インフルエンザ菌		
	小児 ¹⁾	高齢者 ²⁾	全年齢	小児 ³⁾	高齢者 ⁴⁾	全年齢
有り	418	112	560	30	2	36
無し	52	672	1,139	9	55	103
不明	170	831	1,389	10	142	192
合計	640	1,615	3,088	49	199	331
捕捉率	73%	49%	55%	80%	29%	42%
接種率	89%	14%	33%	77%	4%	26%

※ 捕捉率：合計のうち、接種歴の有無がわかる者の割合

※ 接種率：接種歴の有無がわかる者のうち、接種歴有りの割合

※ 小児は5歳未満、高齢者は65歳以上

1) PCV7またはPCV13、2) 23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)、

3) Hibワクチン、

4) 「有り」の者はインフルエンザワクチンの誤記入と考えられる

亡例は65歳以上の高齢者が大多数を占め、いずれも1割程度。

年齢階級ごとの病型分布を図1に示す。高齢者に肺炎が集中する傾向にあるが、IPDは成人の髄膜炎が比較的多かった。IHDは小児の髄膜炎はIPDより多いが、成人の髄膜炎は少なかった。

発症の季節性分布(図2)は、IPDは4~5月

と11~1月の二つのピークが見られた。IHDも顕著ではないものの類似の季節性が認められた。

ワクチン接種に関する情報の収集状況を表2に示す。IPD、IHDとも小児はワクチン情報の捕捉率が概ね4分の3と高く、患者における接種者の割合も8割程度と多かった。ワクチン接種歴が分かる症例(不明を除く)のうち、接種状況と予後

表3 ワクチン接種と病型・予後の関係

IPD

IHD

ワクチン接種歴と臨床症状（不明を削除）

ワクチン接種歴と臨床症状（不明を削除）

小児（5歳未満）	Fisher's exact test	
	相対危険度	P-value
髄膜炎	1.01	0.51
菌血症	0.97	0.19
肺炎	0.84	0.32
死亡*	NA	NA

小児（5歳未満）	Fisher's exact test	
	相対危険度	P-value
髄膜炎	0.30	0.07
菌血症	NA	NA
肺炎	2.10	0.26
死亡*	NA	NA

小児（15歳未満）	Fisher's exact test	
	相対危険度	P-value
髄膜炎	0.49	0.00
菌血症	1.01	0.76
肺炎	0.95	0.88
死亡*	NA	NA

小児（15歳未満）	Fisher's exact test	
	相対危険度	P-value
髄膜炎	0.30	0.03
菌血症	NA	NA
肺炎	4.24	0.01
死亡*	NA	NA

高齢者（65歳以上）	Fisher's exact test	
	相対危険度	P-value
髄膜炎	0.74	0.13
菌血症	0.99	0.45
肺炎	1.08	0.23
死亡	0.27	0.02

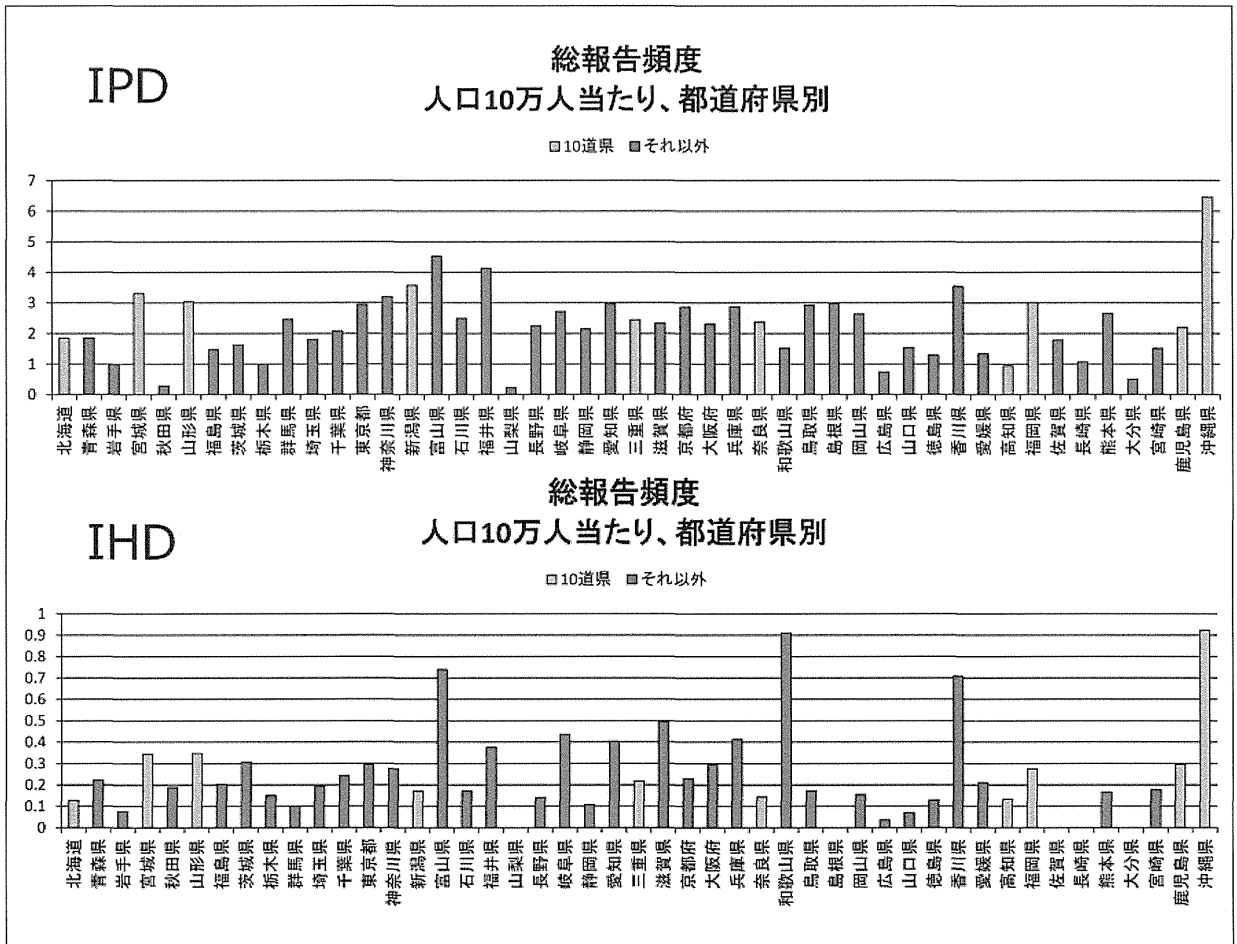


図3 都道府県ごとの報告頻度

表4 庵原班との5歳未満IPD症例の罹患率及び病型分布の比較

IPD	総数	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎の割合
庵原班	109	13	96	12%
NESID庵原班の9県	152	24	128	15.8%
NESID全国	640	86	554	13.4%
罹患率 (/人口10万人・年)	総数	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎の割合
庵原班	10.88	1.30	9.59	12%
NESID庵原班の9県	8.29	1.31	6.98	15.8%
NESID全国	6.55	0.88	5.67	13.4%
庵原班へのNESID一致率	罹患率比	p-value	髄膜炎比	p-value
庵原班9県	0.76	0.03	1.32	0.47
全国	0.60	0.00	1.13	0.76

NESIDは2013年4月～2015年1月。庵原班は2013年1月～12月（班会議資料）

表5 庵原班との5歳未満IHD症例の罹患率及び病型分布の比較

IHD	総数	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎の割合
庵原班	4	2	2	50%
NESID庵原班の9県	5	1	4	20.0%
NESID全国	49	10	39	20.4%
罹患率 (/人口10万人・年)	総数	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎の割合
庵原班	0.40	0.20	0.20	50%
NESID庵原班の9県	0.27	0.05	0.22	20.0%
NESID全国	0.50	0.10	0.40	20.4%
庵原班へのNESID一致率	罹患率比	p-value	髄膜炎比	p-value
庵原班9県	0.68	0.72	0.40	0.52
全国	1.26	0.82	0.41	0.22

NESIDは2013年4月～2015年1月。庵原班は2013年1月～12月（班会議資料）

や病型との関係を解析したところ、表3に示すように小児ではワクチン接種者に髄膜炎の頻度が有意に低かった。IPDに関しては65歳以上の高齢者でワクチン接種者は死亡の頻度が有意に低かった。小児の致命率に関しては、IPD、IHDいずれも、小児（5歳未満、15歳未満ともに）ではワクチン非接種の死亡は無かった（死亡例は全てワクチン接種歴あり）ため、相対危険度は算出できず。死亡例の血清型がワクチン含有でないかどうかの検証はNESID上は確認ができない。

都道府県ごとの報告頻度を図3に示す。IPD、IHDともに沖縄での人口当たり報告頻度が大きい、それ以外に顕著な地域差を認めない。

2. 庵原班との比較

両データでのIPD罹患率等を表4にまとめた。IPDに関して、庵原班の9県に限定すると、発生動向調査での罹患率は庵原班の76%で、有意である。また全国での罹患率は庵原班の60%で、これも有意である。髄膜炎の比率は、庵原班の9県および全国の両方で発生動向調査は庵原班よりも高

いが、有意ではない。

IHD罹患率等の比較を表5にまとめた。庵原班の9県に限定すると、発生動向での罹患率は庵原班の68%であるが、有意ではない。逆に全国での罹患率は庵原班より高く126%であるが、有意ではない。髄膜炎の比率は、庵原班の9県および全国の両方で庵原班は発生動向調査より2.5倍程度高いが、有意ではない。

D. 考察

1. 発生動向調査の記述

IPDならびにIHDが感染症発生動向調査の5類全数届出疾患となった初年度である2013年度に比して、2014年度は全般に報告件数が増えており、制度変更が浸透しサーベイランス体制が充実してきていることがうかがえる。罹患率、死亡率の傾向や病型分布、発症の季節性分布は昨年度の方向での傾向と同様であった。

ワクチン接種歴に関して、小児症例に占めるワクチン接種歴のある者の割合は、インフルエンザ菌のほうが若干低かった。この数字はワクチンの

防御効果、流行株の血清型分布や無莢膜株の頻度等の影響を受けるため、実際の予防接種カバー率とは区別されなければならない。

ワクチン接種歴がありながら侵襲性感染を罹患する症例が小児症例の8割を占めるという集計が、一般向けに「接種しながらも罹患してしまったのでワクチンは効かない」といった誤ったメッセージにならないよう注意する必要がある。

ワクチン接種と病型や予後の比較において、IHD、IPDともに小児のワクチン接種が髄膜炎の予防に関係しており、病型分布にもワクチンの効果がNESIDデータからも確認された。インフルエンザ菌でワクチン接種者が肺炎の増加と関係しているのは、髄膜炎の減少など他の病型の動向の影響を受けている可能性があり、ワクチン接種により肺炎が増加するとの結論を出すのは拙速である。

高齢者の肺炎球菌ワクチン接種については捕捉率が約半分と不十分ではあるものの、成人肺炎球菌ワクチンのIPDに起因する死亡リスクを低減する効果が示唆され、ワクチンの重症化予防効果と矛盾しない解析結果を得た。

高齢者でインフルエンザ菌ワクチン接種歴のある2例は、毎年秋口に四年連続で接種されている等の記載から、インフルエンザウイルスに対するワクチン接種例の誤記入と考えられた。

研究班の対象である10道県の報告頻度が大きく偏っている傾向はなく、本研究班が明らかな疫学的選択バイアスを生じているとの示唆は認めなかった。

2. 庵原班との比較

IPD罹患率を除いては、発生動向調査と庵原班でも有意な差はなかった。IPD罹患率に関しては、

庵原班の方が発生動向調査よりも有意に高い。これは、発生動向調査は受動的なサーベイランスである反面、研究班は能動的な積極的なサーベイランスであるため、発生動向調査では見過ごされがちな軽症例も庵原班では拾い上げているといった現象が考えられる。IPDでの髄膜炎比率やIHDでは有意な差はないが、期間が短く報告数の蓄積が乏しいためかもしれない。発生動向調査での届出を比較すると、髄膜炎の比率はIHD、IPDとも類似しており、同系統の調査で似たような結果になっているものの、IHDの罹患率は庵原班対象の9県が全国と比してNESIDでの届出を見ても半分程度と低い。これは研究参加等を通じて医療機関の意識があがり、積極的なワクチン接種が行われたなどの外的な要因が関与している可能性を否定しえない。

3. 疫学研究デザインの適否に関する考察

本来、アウトブレイクの探知のためのPassive surveillance（そのうち指標のもとに通告を求めるIndicator Based Surveillance）として公衆衛生目的で行っている発生動向調査は、医師が診断して直ちに（1～4類）あるいは7日以内（5類）に届け出る行政上の集計である。症例がその後たどった転帰を反映しているとは限らず、届出後に死亡した症例は死亡として取り扱われていない可能性が高く、また軽快したか後遺症を残したかという臨床情報も得られないため、重症度に関する十分な疾病負荷は評価できない。

しかし、発生動向調査には他の研究デザインでは得られないメリットもある（表6）。まず全数把握による悉皆性は、Target PopulationとStudy Populationの乖離がないため選択バイアスが少ない。医師の届出が徹底できれば、より疾病構造

表6 発生動向調査と他の研究デザインの利点・欠点の比較

	発生動向調査	横断的症例登録	前向き縦断研究	後ろ向き縦断研究
フィールドの例	全国、行政単位	病院ネットワーク	病院等の小集団	病院等の小集団
選択バイアス	◎	○	△	△
情報バイアス	◎	○	○	×
交絡	×	△	◎	○
予後	×	○	○	◎
背景・リスク要因	△	○	◎	○

の全体像が把握できるようになる。発生時に届け出る即時性は、後ろ向き研究にしばしばみられる情報の欠落や思い出しバイアスのようなリコールバイアスが少ない。他方、研究を目的としていないため、予後の追跡や社会決定要因（Social Determinants of Health）の解析には向かず、リスク要因の解析や交絡因子の調整も難しい。但し、行政対応を要する疾患では保健所等により積極的疫学調査（Active Surveillance）を行った場合、追加情報のもとに解析疫学が可能となることもある。このように一般的な縦断研究を行うデータには不十分な点が多い発生動向調査のデータではあるが、本研究のような記述疫学を通じてリサーチクエスチョンの端緒を得るために最適であり、悉皆性と即時性を活かして積極的に研究に活用されていくべきである。

E. 結論

発生動向調査におけるデータの蓄積に伴い、IPD罹患率での両者の格差は今後拡大すると予想される。IHDについては今後データの蓄積に伴い、

有意な差が生じる可能性はあるのでデータの蓄積が重要である。研究解析に当たっては、研究目的とデータ収集体制の適否を考えたいうえで研究計画を立案する必要がある。

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

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究事業研究班「開発されたHib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV等の各ワクチンの有効性, 安全性およびその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」研究班報告書