

201517004B

**厚生労働科学研究費補助金  
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25年度～平成27年度 総合研究報告書**

**研究代表者 大石和徳**

**平成28年(2016) 3月**

## 目 次

### I. 総合研究報告書

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. 2013～2015年度の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の 感染症発生動向調査の解析 ……………	9
大日 康史、砂川 富正 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 …	15
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 山形県の3年間の研究結果 ……………	21
武田 博明 他	
3) 宮城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 ……	26
大島 謙吾 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) ……………	32
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 ……	37
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 ……………	39
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 ……………	43
横山 彰仁 他	
8) 福岡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 ……………	49
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 …	55
西 順一郎 他	
10) 沖縄県における成人の侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究 ……	61
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	69
山崎 一美 他	
4. 成人の重症肺炎サーベイランス構築および上五島地域における 2014/15シーズンのインフルエンザウイルスAH3型の分子疫学 に関する研究	72
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に関する研究	81
常 彬 他	
6. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布 に関する疫学 (2013年4月-2015年12月)	87
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	92
村上 光一 他	
8. 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布に関する研究	98
金城 雄樹 他	
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>103</b>

# I . 総合研究報告書

## 成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 総合研究報告書

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）

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）

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）

福住 宗久（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コースFETP）

### 研究要旨

- 2013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28年1月までに34か月のデータが蓄積された。2013年度、2014年度に比して、2015年度は全般に報告件数が増えており、発生動向調査体制が充実してきていることが窺える。2015年度の全年齢のIPDの罹患率は1.17（/10万人・年）、致死率は7.30%であった。年齢別では、5歳未満の罹患率は6.19（/10万人・年）と高いが、致死率は0.30%と低かった。これに対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は2.48（/10万人・年）と低い、致死率は10.27%と高かった。全年齢のIHDの罹患率は0.14（/10万人・年）、致死率は4.42%であった。5歳未満の罹患率は0.51（/10万人・年）、致死率は0%に対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は0.39（/10万人・年）であったが、致死率は5.00%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12～1月に多く報告された。
- 2013年4月-2015年12月に成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班における10道県のネットワークで収集された調査票と菌株情報をもとに、成人IPDの臨床像と原因菌の血清型分布についてまとめた。登録された433例のうち菌株と質問票の両方を収集できた414例（96%）を解析対象とした。年齢平均値は69歳（標準偏差（SD）: ±16）で男性が64%（264/414）であった。菌血症が15%（62/414）、髄膜炎が18%（76/414）、菌血症を伴う肺炎が58%（241/414）であった。質問票収集時点で死亡の記載のあった症例は18%（73/414）であった。基礎疾患のある患者は75%（298/399）、免疫不全を伴う患者は38%（150/392）であった。原因菌（n=414）におけるPCV13含有血清型の割合は46%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった。死亡群の平均年齢は76歳（SD: ±13）に対し生存群では67歳（SD: ±16）（ $p < 0.002$ ）であった。菌血症を伴う肺炎患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合は髄膜炎患者及び菌血症患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合よりも、それぞれ有意に高かった。免疫不全のない患者における原因菌のPCV13非含有原因菌の割合は47%、免疫不全者では67%であった（ $p < 0.05$ ）。成人IPDの原因菌のPCV13含有血清型の減少は、小児PCV導入に伴う集団免疫効果に起因する血清型置換と考えられた。加齢は成人IPD患者における死亡のリスク因子であった。菌血症を伴う肺炎の原因菌は菌血症、髄膜炎と比較してワクチン含有血清型の割合が高かった。免疫不全者では原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高かった。
- 10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症について、2013年度は4例、2014年度は21例、2015年度（11月まで）は18例、計43例が報告された。患者年齢は24～95歳と幅広く分布し、平均値が73.2歳、中央値が79歳であった。これらの患者のうち「菌血症を伴う肺炎」を呈した患者が、送付菌株数の半数以上を占めた（23/43、53%）。基礎疾患の比較では「慢性肺疾患」を有

する患者が、侵襲性インフルエンザ菌感染により「菌血症を伴う肺炎」を発症する場合は比較的多数認められた。43症例からの分離菌株について精査したところ、莢膜型別用免疫血清によるスライド凝集法および PCR 法により、42分離菌株が non-typable *Haemophilus influenzae* であり、1株のみが e 型であった。

- 上五島において population-based の成人の肺炎球菌性肺炎および IPD の罹患率について検討した。2013年9月～2015年12月31日までに447例の肺炎が登録された。平均年齢81才（18～103才）、男性238例（53.2%）。このうち肺炎球菌性肺炎は73例（16.3%）であった。また16例で血清型が確認され、3型が最も多く5例（うち1例が IPD）であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で68.8%、PCV13で50%、PCV7で0%であった。

## 研究分担者（アイウエオ順）

- 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
- 大島謙吾・東北大学大学院医学系研究科・助教（宮城県担当）
- 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六室・室長
- 金城雄樹・国立感染症研究所真菌部・室長
- 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・同助手（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）
- 村上光一・国立感染症研究所感染症疫学センター五室・室長
- 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: IHD) 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。

- 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) 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、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。

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（図1）。

（倫理面への配慮）

本研究については国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会で承認を得た。

## C. 研究結果

### IPDサーベイランス

414例の年齢平均値は69歳（標準偏差 (SD):  $\pm 16$ ) で64%を65歳以上の高齢者が占めていた。男性が64% (264/414) であった。病型の割合は菌血症が15% (62/414)、髄膜炎が18% (76/414)、菌血症を伴う肺炎が58% (241/414)、その他が8% (35/414) であった。質問票収集時点で死亡の記載のあった症例は18% (73/414) であった。Body Mass Index (BMI) の平均値は21 (SD:  $\pm 4.2$ )、インフルエンザの先行感染があった患者は4% (12/275)、5年以内のPPSV23接種歴がある患者は8% (27/323) であった。基礎疾患のある患者は75% (298/399)、免疫不全を伴う患者は38% (150/392) であった。無脾、脾臓低形成の患者は

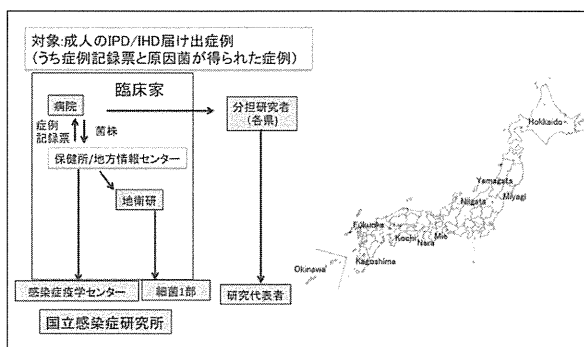


図1 10道県における感染症発生動向に基づく成人のIPD/IHDのサーベイランス

6% (24/379) であった。原因菌 (n=414) におけるPCV13含有血清型の割合は46%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった。死亡群の平均年齢は76歳 (SD: ±13) に対し生存群では67歳 (SD: ±16) (p<0.002) であった。死亡群のBMI平均値は20 (SD: ±4.6) で生存群では22 (SD: ±4.1) (p=0.041) であった。非髄膜炎患者、免疫不全者の割合はそれぞれ死亡群で90% (66/73)、50% (34/68) に対し生存群では80% (272/341) (p=0.03)、36% (116/324) (p=0.029) であった。

原因菌 (n=414) におけるPCV13含有血清型の割合は46%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった。成人IPDの原因菌のPCV13含有血清型の減少は、小児PCV導入に伴う集団免疫効果に起因する血清型置換と考えられた (図2)。

原因菌におけるワクチン含有血清型の割合については死亡例と生存例で違いはなかった。菌血症を伴う肺炎患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合は髄膜炎患者及び菌血症患者の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合よりも、それぞれ高かった (PCV13含有血清型: 59% vs 20%, p<0.025, 59% vs 37%, p<0.025 PPSV23含有血清型: 76% vs 47%, p<0.025, 76% vs 58%, p<0.025) (図3)。免疫不全のない患者における原因菌のPCV13非含有原因菌の割合は47% (114/242)、免

疫不全者では67% (100/150) であった (p<0.05)。

### IHDサーベイランス

IHD患者由来菌株は、2013-2015年度 (2015年12月まで) で計43株送付された。患者の男女比は、男性:女性=1:1.26であった。患者年齢は24-95歳と幅広く分布し、平均値が73.2歳、中央値が79歳であった。「菌血症を伴う肺炎」を呈した患者は、送付菌株数の半数以上 (23/43、53%) を占めた。続いて「原発巣不明の菌血症」を呈した患者が、35% (15/43) を占めた。また、多くの患者は、慢性呼吸器疾患 (COPD、気管支喘息など)、糖尿病、慢肝疾患、悪性腫瘍、脳梗塞後遺症、関節リウマチ、自己免疫疾患など、何らかの基礎疾患を有することが認められた。

基礎疾患と臨床診断の関係では「慢性肺疾患」を有する患者が、「菌血症を伴う肺炎」を発症する場合は比較的多数認められた。同様に、「悪性腫瘍」を有する患者が、「原発巣不明の菌血症」を発症する場合は比較的多数認められた。

これら43菌株のうち、41株が爽膜型別用免疫血清で特異的凝集を示さず、また、PCR法<sup>6,7)</sup>によっても特異的バンドは認められなかった。また、1株がa-fすべての免疫血清および生理食塩水で凝集を示したが、PCR法で *bexB* 遺伝子のバンドが確認されなかったため、今回送付された43株のうち42株を non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した。残る1株はe型であった。

### 上五島コホート

上五島において population-based の成人の肺炎およびIPDの罹患率および原因菌について検討した。2013年9月から登録開始、2015年12月31日までに447例の肺炎が登録された。平均年齢81才 (18~103才)、男性238例 (53.2%)。このうち肺炎球菌性肺炎は73例 (16.3%) であった。平均年齢83.2才 (45~103才)、男性27例 (37.0%)。このうち1例 (1.4%) が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率 (人/千人・年) は、65~74才:1.1、75~84才:2.8、85才以上:14.3となり、65才以上から上昇を認めた。また16例で血清型が確認された。3型が最も多く5例 (うち1例がIPD)、6A型2例、11A/E型3例、19A型1例、22F型2例、34型1例、35B型2例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で68.8%、PCV13で50%、

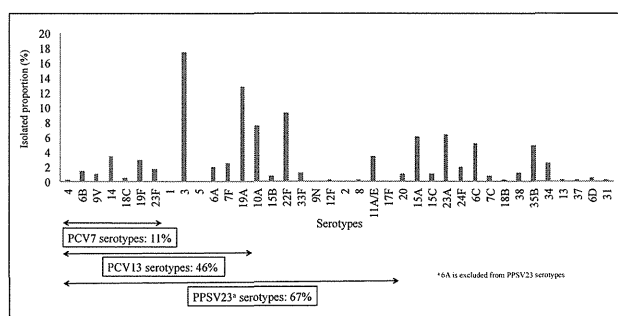


図2 10道県におけるIPD患者の原因菌血清型分布 (n=414) 2013年4月~2015年12月

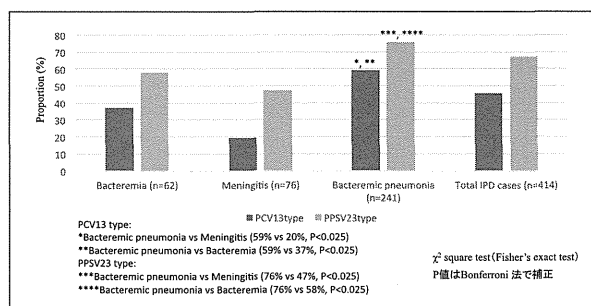


図3 病型によるIPD原因菌のワクチン含有血清型の割合



PCV7で0%であった。

## D. 考察

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、2014年度に比して、2015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窺える。IPD、IHDともに、小児では罹患率が高く、致命率は高齢者が高いという傾向は2013年度、2014年度と同様であった。また、IPDの病型分布において小児は菌血症が多く、80歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎が多いという傾向は同様であった。IPDの季節性としては4～5月と12月～1月に多いという傾向は2013年度、2014年度と同様であった。

10道県における成人のIPDサーベイランスにおいて、小児PCV13の定期接種導入後に成人のIPD原因菌の血清型置換が明確になった。また、菌血症、髄膜炎と比較して、菌血症を伴う肺炎ではPPSV23、PCV13ともにワクチン含有血清型の割合が高く、この傾向も最近の日本からの報告と一致している。本研究において免疫不全者では、IPD原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高かった。免疫不全を有するIPD患者においてPCV13非含有血清型が検出される頻度が高く、免疫不全では本来IPDを起こしにくい血清型が原因菌となっている点が指摘されており本研究結果と矛盾しない。

上五島の2013年10月1日現在の人口は21,716人である。65歳以上の高齢者人口は7,333人(35.6%)と国内と比較して高齢化が進んだ自治体である。我が国の将来の高齢化率を考えれば、この地域における肺炎のpopulation based studyは、将来の日本の市中発症肺炎対策に有用なモデルとなると期待される。

## E. 結論

2013～2015年度においてIPD、IHDはそれぞれ年間約2,000例と約200例が届けられており、その全年齢の罹患率はそれぞれ1.17と0.14(/10万人・年)、致命率はそれぞれ7.30%、4.42%であった。感染症発生動向調査におけるデータの蓄積に伴い、IPD及びIHDの罹患率、致命率の精度は高ま

ると期待される。

加齢は成人IPD患者における死亡のリスク因子であり、免疫不全、BMI低値、非髄膜炎についても同様の傾向があった。菌血症を伴う肺炎の原因菌は菌血症、髄膜炎と比較してワクチン含有血清型の割合が高かった。免疫不全者では原因菌としてPCV13非含有血清型の割合が高かった。

上五島コホートにおける全登録症例447例中、肺炎球菌性肺炎は73例(16.3%)であった。PPSV23の原因菌の血清型カバー率は68.8%、PCV13は50%、PCV7は0%であった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 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) 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: 1444–50, 2014
- 3) 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
- 4) 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
- 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: 13410–7, 2014
  - 6) Uraki R, Piao Z, Akeda Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ozawa M, Oishi K, Kawaoka Y. A bivalent vaccine based on a PB2-knockout influenza virus protects mice from secondary pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 212(12): 1939–48, 2015
  - 7) Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, Wakiguchi H, Maeda A, Oda M, Ishiwada N, Saitoh A, Oishi T, Hosoya M, Togashi T, Oishi K, Ihara T. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 33(45): 6054–60, 2015
  - 8) Chang B, Nariai A, Sekizuka T, Akeda Y, Kuroda M, Oishi K, Ohnishi M. Capsule switching and antimicrobial resistance acquired during repeated *Streptococcus pneumoniae* pneumonia episodes. *J Clin Microbiol* 53(10): 3318–24, 2015
  - 9) Hoshina T, Ohga S, Fujiyoshi J, Nanishi E, Takimoto T, Kanno S, Nishio H, Saito M, Akeda Y, Oishi K, Hara T. Memory B cell pools predict the immune response to pneumococcal conjugate vaccine in immunocompromised children. *J Infect Dis* 2015 Sep 25. pii: jiv469. [Epub ahead of print]
  - 10) 大石和徳, 菅 秀. 今日の肺炎球菌感染症. *日本内科学会雑誌* 104: 2301–6, 2015
- ## 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) Oishi K. Invasive pneumococcal disease (IPD) in Japan and the development of the fusion PspA vaccine. US/Japan Cooperative Medical Science Program 18<sup>th</sup> Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting: January 13–14, 2016, Bethesda, MD, USA
  - 3) 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
  - 4) 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年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) 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
  - 8) 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
  - 9) 福住宗久, 大石和徳 他. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像と原因菌血清型分布に関する疫学 (2013~2014年). 第64回日本感染症

学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会, 北海道, 2015

- 10) 福住宗久, 大石和徳 他. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像と原因菌血清型分布に関する疫学 (2013年-2014年) 第19回日本ワクチン学会学術集会, 愛知, 2015
- 11) 大石和徳. シンポジウム6 ワクチンによる肺炎球菌感染症制御～PPSV23 vs. PCV13. 免

疫原性, 臨床効果, 血清型カバー率のエビデンス. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2015

#### 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

## 2013～2015年度の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の 感染症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）  
砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
研究協力者：高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター）

**研究要旨** 2013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2016年1月までに34か月のデータが蓄積された。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。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、2014年度に比して、2015年度は全般に報告件数が増えており、IPD、IHDの発生動向調査体制が充実してきていることがうかがえる。2015年度の全年齢のIPDの罹患率は1.31（/10万人・年）、致死率は5.57%であった。年齢別では、5歳未満の罹患率は5.98（/10万人・年）と高いが、致死率は0.31%と低かった。これに対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は2.88（/10万人・年）と低い、致死率は7.40%と高かった。3年間の人口10万対年間のIPD罹患率は、全年齢では1.35、5歳未満の小児では6.33、65歳以上の成人では2.98であった。また、全年齢、5歳未満の小児、65歳以上の成人におけるIPDの致死率はそれぞれ6.32%、0.79%、8.71%であった。

全年齢のIHDの罹患率は0.14（/10万人・年）、致死率は4.42%であった。5歳未満の罹患率は0.51（/10万人・年）、致死率は0%に対し、65歳以上の高齢者では、罹患率は0.39（/10万人・年）であったが、致死率は5.00%であった。IPD、IHDはいずれも4～5月と12～1月に多く報告された。3年間の人口10万対年間のIHD罹患率は、全年齢では0.15、5歳未満の小児では0.51、65歳以上の成人では0.38であった。また、全年齢、5歳未満の小児、65歳以上の成人におけるIHDの致死率はそれぞれ6.26%、3.66%、8.29%であった。

### 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28年1月までに34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。

### B. 研究方法

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28年1月の34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

(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ないため倫理的な問題は生じない。

### C. 研究結果

発生動向調査データにもとづく年齢区分ごとの2013～2015年度のIPDとIHDの罹患率（人口10万人年あたり）と致命率を表1及び表2に示す。罹患率はIHDに比してIPDは総数で約5倍であった。IPDは小児での致命率がIHDに比して低かった。死亡例は65歳以上の高齢者が大多数を占め、いずれも1割程度であった。

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

表1 IPDの年齢区分ごと致命率、罹患率

2013年度（2013年4月1日～2014年3月31日）

IPD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率（10万人年あたり）
5歳未満	330	1	0.30%	6.19
5～14歳	40	1	2.50%	0.35
15～64歳	367	29	7.90%	0.46
65歳以上	769	79	10.27%	2.48
総数	1506	110	7.30%	1.17

2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）

IPD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率（10万人年あたり）
5歳未満	364	6	1.65%	6.82
5～14歳	48	0	0.00%	0.42
15～64歳	497	23	4.63%	0.62
65歳以上	1105	96	8.69%	3.57
総数	2014	125	6.21%	1.57

2015年度（2015年4月1日～2016年1月15日）

IPD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率（10万人年あたり）
5歳未満	319	1	0.31%	5.98
5～14歳	45	1	2.22%	0.39
15～64歳	432	26	6.02%	0.54
65歳以上	892	66	7.40%	2.88
総数	1688	94	5.57%	1.31

表2 IHDの年齢区分ごと致命率、罹患率（10万人年あたり）

2013年度（2013年4月1日～2014年3月31日）

IHD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率（10万人年あたり）
5歳未満	27	2	7.41%	0.51
5～14歳	9	1	11.11%	0.08
15～64歳	34	0	0.00%	0.04
65歳以上	91	9	9.89%	0.29
総数	161	12	7.45%	0.13

2014年度（2014年4月1日～2015年3月31日）

IHD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率（10万人年あたり）
5歳未満	28	1	3.57%	0.52
5～14歳	12	0	0.00%	0.10
15～64歳	38	0	0.00%	0.05
65歳以上	139	14	10.07%	0.45
総数	217	15	6.91%	0.17

2015年度（2015年4月1日～2016年1月15日）

IHD	届出件数	死亡数	致命率	罹患率（10万人年あたり）
5歳未満	27	0	0.00%	0.51
5～14歳	3	1	33.33%	0.03
15～64歳	31	1	3.23%	0.04
65歳以上	120	6	5.00%	0.39
総数	181	8	4.42%	0.14

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3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、接種状況と予後や病型との関係を解析したところ、表4に示すよ

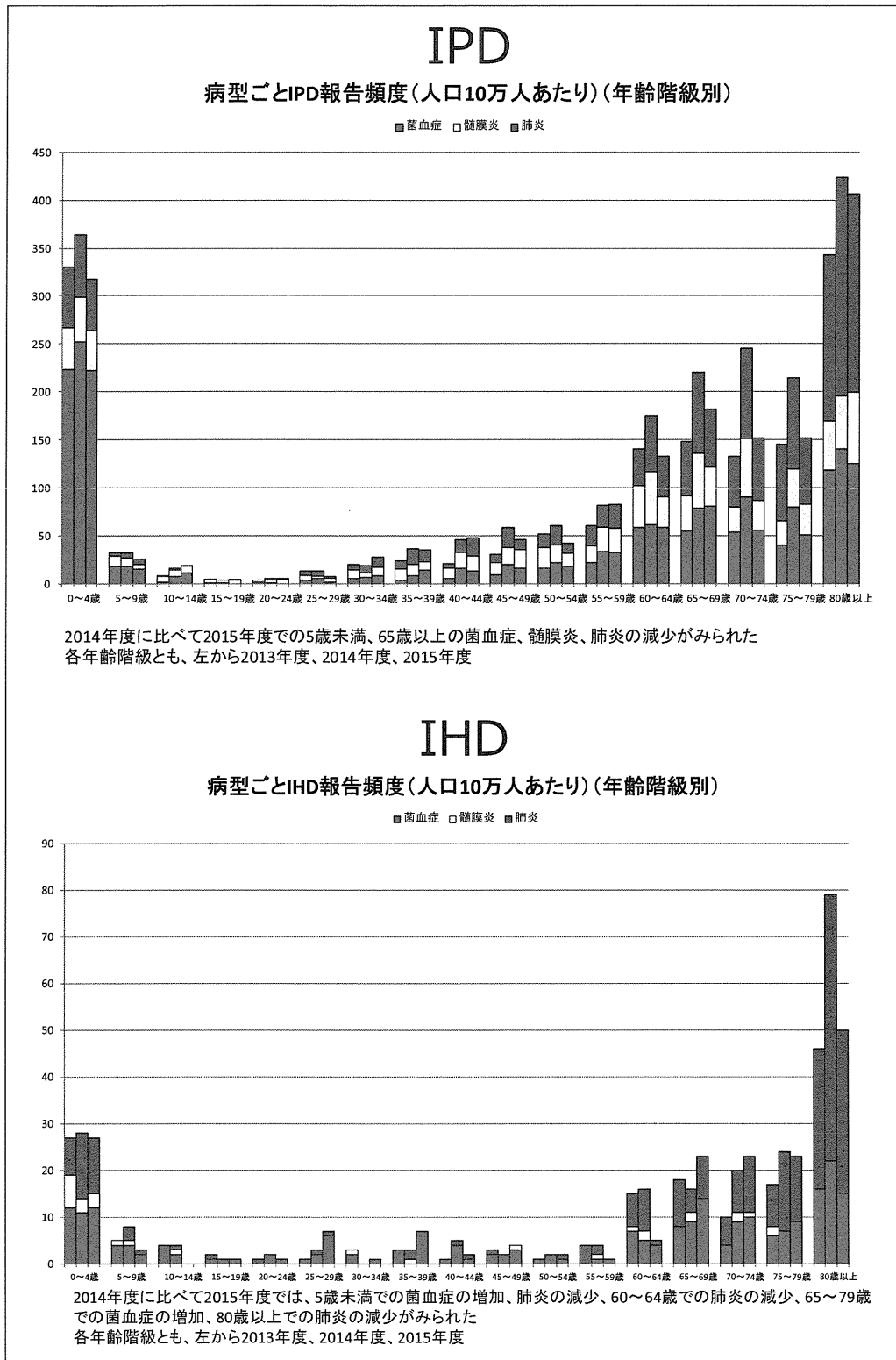


図1 年齢階級ごとの病型分布

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歳以上の高齢者で菌血症の頻度が有意に高かった。小児の致命率に関しては、IPDでは小児（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上では確認

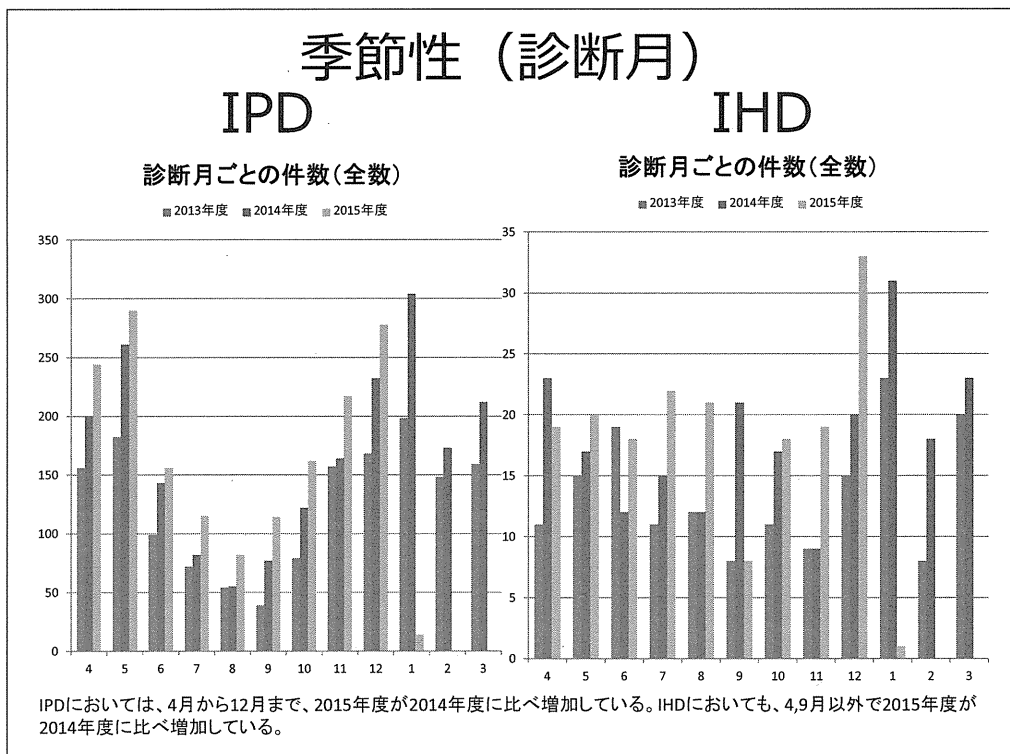


図2 発症の季節性分布

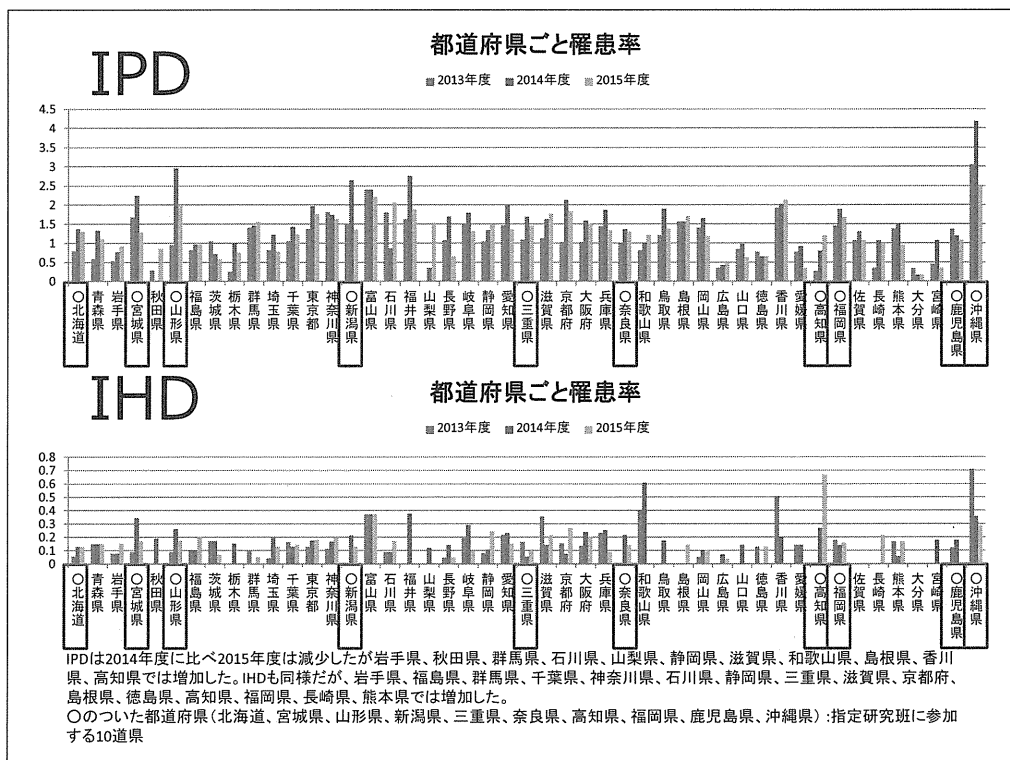


図3 都道府県ごとの報告頻度



表3 ワクチン接種に関する情報の収集状況

	肺炎球菌			インフルエンザ菌		
	小児 <sup>1)</sup>	成人 <sup>2)</sup>	合計	小児 <sup>3)</sup>	成人 <sup>4)</sup>	合計
有り	619	177	796	46	3	49
無し	119	1512	1631	24	109	133
不明	157	1483	1640	14	222	236
合計	895	3172	4067	84	334	418
捕捉率	82%	53%	60%	83%	34%	44%
接種率	84%	10%	33%	66%	3%	27%

※ 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15歳未満、成人は15歳以上

1) PCV7またはPCV13、2) PPV23、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

表4 接種状況と予後や病型との関係

IPD			IHD		
ワクチン接種歴と臨床症状（不明を除く）			ワクチン接種歴と臨床症状（不明を除く）		
	相対危険度	Fisher's exact test P-value		相対危険度	Fisher's exact test P-value
小児（5歳未満）			小児（5歳未満）		
髄膜炎	0.96	0.86	髄膜炎	0.31	0.08
菌血症	0.88	0.63	菌血症	1.96	0.20
肺炎	1.04	0.60	肺炎	0.98	1.00
死亡	NA	NA	死亡	0.31	0.42
小児（15歳未満）			小児（15歳未満）		
髄膜炎	<b>0.58</b>	<b>0.01</b>	髄膜炎	<b>0.30</b>	<b>0.04</b>
菌血症	1.04	1.00	菌血症	<b>3.65</b>	<b>0.01</b>
肺炎	1.15	0.06	肺炎	<b>0.78</b>	<b>0.45</b>
死亡	NA	NA	死亡	0.52	1.00
高齢者（65歳以上）					
髄膜炎	0.74	0.17			
菌血症	<b>1.24</b>	<b>0.01</b>			
肺炎	0.82	0.15			
死亡	0.76	0.58			

ができないが、IHDでは有意ではなかった。

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。

#### D. 考察

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、2014年度に比して、2015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報告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発生動向調査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接種が死亡の減少と関係し、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。

## E. 結論

2013～15年度におけるIPD及びIHDの解析から、IPD、IHDはそれぞれ年間約2,000例と約200例が届けられており、その全年齢の罹患率はそれぞれ1.17と0.14 (/10万人・年)、致命率はそれぞれ

7.30%、4.42%であった。感染症発生動向調査におけるデータの蓄積に伴い、IPD及びIHDの罹患率、致命率の精度は高まると期待される。

## 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等の各輪陳の有効性, 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

## 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

研究分担者：高橋 弘毅（札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座教授）

研究協力者：黒沼 幸治（同講座助教）

**研究要旨** 北海道において初めての成人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サーベイランスを構築することを目的として本研究を開始した。初年度に札幌市から症例の集積を開始し、平成26年度には、北海道全域での調査協力を得られるようになった。医療機関からの発生届の啓発を行い、IPDの罹患率（10万対）は平成26年0.68から平成27年1.23へと約2倍に上昇した。平成27年12月までに解析し得た結果によると血清型におけるPPV23カバー率は平成26年73.7%から平成27年61.8%へと低下傾向が見られた。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。北海道の成人侵襲性細菌感染症の病態を初めて明らかにすることが出来、血清型置換や薬剤耐性の現状を知ることが出来た。

### A. 研究目的

2013年4月から侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）は感染症法に基づく5類全数届出の対象疾患となった。本研究は、北海道で発生した両疾患の症例調査を行い、本研究班で同時施行中の他県での調査結果と合わせ、以下の3項目を明らかにすることを目的とする。

- 1) 高齢者に対するPPV23接種のIPDの予防効果及びすでに定期接種化された小児用13価結合型ワクチン（PCV13）の成人に対する間接的なIPDの予防効果
- 2) PPV23及びPCV13接種の普及による成人のIPDの原因血清型の推移
- 3) 成人におけるIHDの患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向

### B. 研究方法

道内で発生の届出がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

### (I) 研究体制の構築

#### 1) 菌検体の収集体制の構築

患者検体からの分離菌を迅速に収集し、十分な感染防止策の下、国立感染症研究所へ送付するための連携体制を構築する（図1）。

- ①医療機関との連携
- ②保健所との連携
- ③地方衛生研究所との連携
- ④国立感染症研究所との連携

#### 2) 臨床情報の収集体制の構築

- ①医療機関との連携
- ②保健所等との連携

#### 3) 分析結果のフィードバック体制の構築

### (II) 研究体制に基づくサーベイランスの実施

前述の構築した研究体制のもと、症例を蓄積する。

### (III) 発生届の啓発および本研究の周知

道内病院の検査体制の現状を知り、菌株収集の体制を確立するためのネットワークを構築すること、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5類全数把握対象としての届出を啓発することを目的としてアンケート調査票を送付する（図2）。

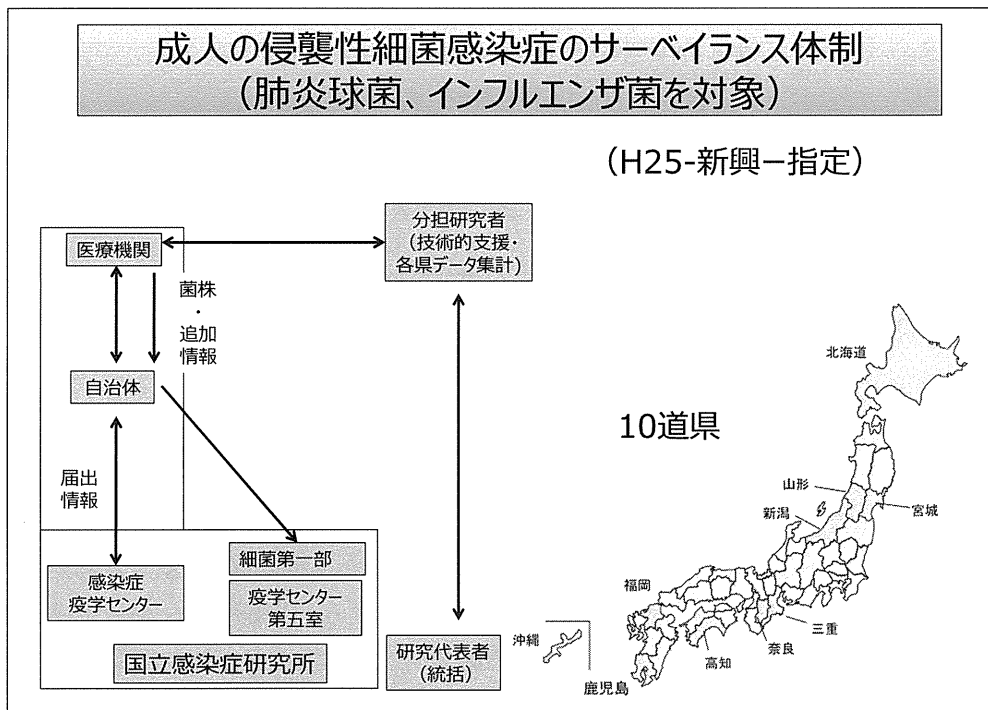


図1

<p style="text-align: right;">平成 26 年 6 月 13 日</p> <p>病院長様 御侍史</p> <p style="text-align: center;">『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）指定研究：成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究』</p> <p>主任研究者 国立感染症研究所感染症疫学センター センター長 大石和徳</p> <p>分担研究者 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 教授 高橋弘毅 助教 黒沼幸治（実施担当） tel: 011-611-2111(ext. 3239) fax: 011-613-1543 e-mail: kuronuma@iappmed.ac.jp</p> <p style="text-align: center;">厚労省研究班 『成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスに関する研究』</p> <p style="text-align: center;">ご協力のお願い</p> <p>課啓</p> <p>日頃より格別の御配慮を賜り厚く御礼申し上げます。</p> <p>平成 25 年 4 月 1 日より感染症法施行規則の改正に伴い、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は五類全数把握対象疾患として、都道府県知事への届け出が義務づけられました。また、成人用の肺炎球菌ワクチンの定期接種化の実施に向け検討が進められております。これに伴い、平成 25 年度より感染症発生動向に対応する病原体情報の収集を目的として、「厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症事業）」において、「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」を実施する運びとなり、国立感染症研究所及び地方衛生研究所において、成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌・インフルエンザ菌臨床分離株及び追加の臨床情報の収集をしていることを平成 25 年 10 月に保健所や医師会を通じて各医療機関にお知らせ致しました。研究班では北海道を重点的調査地域と位置づけていますので、大変恐縮ですが、貴院で当該患者が発生した際には、必ず血液、髄液培養から分離した菌体を保管し、菌体分与と臨床情報収集に備えて下さいませよう、改めてお願い申し上げます。なお、菌体の血清型・遺伝子型の解析結果につきましては、後日フィードバックさせていただきます。また、発生動向、血清型分布については定期的に国立感染症研究所 HP に公表致します。</p> <p>医療機関毎に報告体制が異なりますので、【別紙】に貴院の現状をご記入いただき、同封の返信用封筒にて返送をお願い致します。ご多忙のところ恐縮でございますが、ご協力いただきますようお願い申し上げます。</p> <p style="text-align: right;">謹白</p>	<p style="text-align: right;">【別紙】</p> <p>施設名 _____</p> <p>※今後対応して下さるご担当の方をお教え下さい。</p> <p>ご所属（職名） _____ 氏名 _____</p> <p>連絡先（Eメール）: _____</p> <p>※ご担当者より下記につきご教示ください。</p> <p>1) 細菌検査設備について</p> <p><input type="checkbox"/> 細菌検査室がある</p> <p style="margin-left: 20px;">血液、髄液培養から分離した菌を保存可能か</p> <p style="margin-left: 40px;"><input type="checkbox"/> 可能である</p> <p style="margin-left: 40px;"><input type="checkbox"/> マイクロバクを用意すれば可能である</p> <p style="margin-left: 40px;"><input type="checkbox"/> 不可能である（理由: _____）</p> <p><input type="checkbox"/> 細菌検査は民間業者に委託している</p> <p style="margin-left: 20px;">業者名: _____</p> <p>2) 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が 5 類感染症として届出義務対象となったことをご存知でしたか。</p> <p><input type="checkbox"/> 知っていた</p> <p><input type="checkbox"/> 本通知文で初めて知った</p> <p style="text-align: center;">ご協力ありがとうございました。</p> <p style="text-align: center;">ご不明の点がございましたら担当の黒沼までご連絡ください。</p>
---	---

図2

#### (IV) 北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

#### (V) 倫理面への配慮

臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。