

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 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）

研究要旨 2013年4月に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）が全数届出の対象疾患となって約5年間に経過したが、サーベイランスデータとしての解釈には注意が必要である。本邦ではGASによるSTSSが最多であるが、GGSによるSTSSも増加傾向にある。

国内10道県で実施している成人IPDサーベイランスにおいて、2015年度に12F血清型によるIPDが初めて検出され、2016年度には12Fが成人IPDの原因菌の16%を占め、最も多い血清型となった。12F IPD患者は、非12F IPD患者に比べ、男性、喫煙者、基礎疾患の頻度が有意に低く、PPSV23接種歴も低かった。また、12F IPD死亡例では非12F IPDの死亡例と比べて、65歳未満の年齢層の割合が有意に多く、局所所見を欠く菌血症の割合が多いことが示された。

血清型が判明した897例についてPPSV23の有効性を評価した。PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するワクチン効果（vaccine effectiveness, VE）は45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出され、PPSV23のIPDに対する予防効果が示された。

2013年から2017年の間、10道県における成人のIHDは134例が報告された。このうち、NESIDに報告された114症例について詳述する。患者年齢は21-97歳と幅広く分布し、中央値が76歳であった。菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、半数以上を占めた（63/114, 55.3%）。114症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。菌血症を伴う肺炎が55.3%と過半数を占めた。成人IHD原因菌114株のうち、109株（95.6%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、e型が3株、b型およびf型が各1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが35株（30.7%）を占めた。

本研究班では、2016年9月～2017年12月の期間で、33例の成人STSS症例が登録された。その致命率は42%であり、大部分の症例で基礎疾患を認めた。推定侵入門戸は、一部の症例では、外傷等の皮膚損傷部位との関連性が示唆された。

2017年1月～12月までの1年間にNESIDへの届出があったIMDは25例であった。そのうち研究班に登録できた症例は19例（回収率76%）であった。一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一か月前にマシギザリングへの参加者が4名おり、また3名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。血清型については13例について解析が実施でき、うち9例がY群であった。

長崎県の上五島町において、2013年9月から2017年10月末までに855例の市中発症肺炎が登録された。症例の平均年齢は80.1才（16～104才）、男性465例（54.4%）。このうち肺炎球菌性肺炎は126例（14.7%）であった。

研究分担者及び研究協力者

- 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（研究分担者：発生動向調査・IPDサーベイランス評価担当）、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（研究協力者：IPDサーベイランス評価担当）、新橋玲子・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：ワクチン効果担当）、上月愛瑠・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：IPD発生動

- 向調査担当)、川上千晶・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース(研究協力者: IHD 発生動向調査担当)、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(研究協力者: IPD 疫学解析担当)
- 高橋弘毅・札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学・教授(研究分担者: 北海道担当)、黒沼幸治・同助教(研究協力者)
 - 武田博明・済生会山形済生病院・TQMセンター長(研究分担者: 山形県担当)、阿部修一・山形県立中央病院・感染対策室(研究協力者)
 - 大島謙吾・東北大学大学院医学系研究科・助教(研究分担者: 宮城県担当)、賀来満夫・同教授(研究協力者)
 - 田邊嘉也・新潟県立新発田病院、内科・部長(研究分担者: 新潟県担当)
 - 丸山貴也・独立行政法人国立病院機構三重病院・内科医師(研究分担者: 三重県担当)
 - 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・講師(研究分担者: 奈良県担当)
 - 窪田哲也・高知大学医学部・内科学・呼吸器内科(研究分担者: 高知県担当)、横山彰仁・同教授(研究協力者)、石田正之、近森病院(研究協力者)、戸梶彰彦、高知県衛生研究所(研究協力者)
 - 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(研究分担者: 鹿児島県担当)、藺牟田直子・同助教(研究協力者)
 - 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(研究分担者: 沖縄県担当)、仲松正司・同特命助教(研究協力者)
 - 渡邊 浩・久留米大学医学部・感染制御学講座・教授(研究分担者: 福岡県担当)
 - 常 彬・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官(研究分担者: IPD サーベイランス、細菌学的解析)
 - 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(研究分担者: IHD 細菌学的解析担当)、川上千晶・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース(研究協力者)
 - 木村博一・群馬パース大学・教授(研究分担者: ウイルス共感染担当)
 - 金城雄樹・国立感染症研究所・真菌部・室長

(研究分担者: IPD PspA clade 解析担当)

- 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(研究分担者: 上五島コホート担当)
- 神谷 元・国立感染症研究所・感染症疫学センター一室・主任研究官(研究分担者: IMD 疫学解析担当)
- 福住宗久・国立感染症研究所・感染症疫学センター・研究員(研究分担者: IPD 疫学解析・IPD サーベイランス評価担当)
- 高橋英之・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官(研究分担者: IMD 細菌学的解析)
- 池辺忠義・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官(研究分担者: STSS 細菌学的解析)

A. 研究目的

本研究の目的は、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)、侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の感染症法上の発生動向を解析し、10道県における届出症例の患者情報と原因菌を医療機関と自治体の協力のもとに収集し、各疾患の感染症発生動向と原因菌の血清型や遺伝子型等の関連性を明らかにすることにある。上記4疾患では患者の致死率が高いことから、公衆衛生対策が必要である。とりわけ、IPDについては23価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) のワクチン効果の評価が求められている。

B. 研究方法

1. 研究デザインは前向き観察研究で、IPD、IHD、STSSについては、国内10道県で感染症発生動向調査 (NESID) に報告された症例を後述の研究対象者基準に従って登録し、その基本情報を各自治体から研究分担者に連絡する。一方、年間症例数が少ないIMDについては全県で同様の調査を実施する。

研究分担者は医療機関から症例記録票と原因菌株を、自治体を経由して収集する。研究分担者は自治体と医療機関との協力のもとにNESID上の匿名化された患者情報及び医療機関の患者診療録から症例記録票を作成する。地方衛生研究所(地衛研)は医療機関で分離された血液、髄液由

来の菌株を収集し、国立感染症研究所（感染研）に送付する。感染研では細菌学的検討を実施する。患者情報については症例記録票を用いて収集する。

全体計画としては、平成25年～27年度の厚生労働科学研究費補助金「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究（H25-新興-指定-001）」で構築した成人IPD、IHDの医療機関と自治体を結ぶ積極的サーベイランス体制を活用して、当該研究期間（平成28～30年度）内にIPD、IHDに加えてIMD、STSSを追加した精度の高い患者及び病原体の積極的サーベイランスを構築する。また、65歳以上の成人に対して定期接種ワクチンであるPPSV23のIPD予防効果について、Broom法を用いて検討した。また、成人のIMDの患者発生動向と原因菌の血清型の動向調査と病型と原因菌の関連性を解析し、成人のSTSS症例の原因菌の侵入門戸について検討した。

倫理審査については、IPD、IHD、STSSの3疾患は10道県で成人を対象として実施するのに対し、IMDでは症例数が少ないため全県において、小児及び成人を対象とするため、これらは別々に倫理申請をして、それぞれ承認された。

C. 研究結果

1. 感染症発生動向調査

1) 侵襲性肺炎球菌感染症

IPDの疫学的特徴を考察することを目的に2013年14週から2017年52週までに報告された症例について、報告数の推移や季節性、年齢群病型分類別の人口10万当たり年間報告数と地理的分布の推移を記述した。

報告数は、IPDが感染症発生動向調査の5類全数届出疾患となった2013年度以降、経年的に増加しており、届出対象疾患となった当初の報告は過小評価であった可能性が示唆された。人口10万当たりの報告数は5歳未満の小児と65歳以上の高齢者で多い双極性のピークを認めた。病型別にみると、5歳未満の小児では菌血症の割合が高く、65歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎の割合が高かった。人口10万当たり年間報告数は1歳以上5歳未満の年齢群を除き、全年齢群で2016年よりも増加していた。

2013年4月にIPDが全数届出の対象疾患となっ

て約5年間が経過したが、サーベイランスデータとしての解釈には注意が必要である。定期予防接種導入後のIPDの経時的な疫学変化を捉えるために、今後も継続的にデータの収集と監視を続けることが重要である。

2) 侵襲性インフルエンザ菌感染症

2013年4月から2017年52週までに報告されたIHD症例について解析し、全国報告数の推移、人口10万人当たりの年齢群別病型分類別の年間報告数、および都道府県別の人口10万人当たりの年間報告数を記述した。報告数は2013年度から2017年度にかけて経年的に増加傾向であり、過小報告が継続している可能性があると考えられた。報告例は65歳以上が過半数を占めるが、人口10万人当たりの報告数は、1歳未満、65歳以上の年齢群に多く、65歳以上の年齢群では経年的に増加傾向であった。病型は、5歳未満の小児と、65歳以上の高齢者で菌血症を伴う肺炎の割合が高く、5歳以上65歳未満では菌血症の割合が高かった。IHDは全数届出の対象疾患となってから5年目とまだ期間が短く、サーベイランスデータとして一定の解釈が可能となるまで、まだ時間を要する可能性があり、今後も継続的にデータの収集と解析を続ける必要があると考えられた。

2. 侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス評価

感染症法に基づく感染症IPDサーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID）で、「肺炎球菌ワクチンの導入効果を評価するのに必要な情報を十分に得られるか」を評価することを目的として、Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法によって、Data quality、Sensitivity、Predictive Value Positive（PVP）、Representativenessの4つのattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。Data quality：診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、肺炎球菌ワクチン導入効果を評価するのに必要な血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。Sensitivity：量的な解析が

できた範囲では感度は徐々に上昇し2016年においては感度が良好であった。PVP：ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあるものの、十分に高いと考えられた。Representativeness：解析できた範囲では良好であると考えられるが、国内で比較できるデータが少なく十分な検討ができなかった。現行のIPDサーベイランスのシステムにおいて肺炎球菌ワクチンの効果を評価するのに必要な情報は部分的には得られていたが、血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

2. 各道県の疫学所見

1) 北海道

前年度までの事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築し、今年度も継続して症例の集積を行った。平成28年度より新たにIMD、STSSを加え、4疾患の症例調査となった。札幌市、函館市、旭川市の回収率が比較的高かった。平成26年1月から平成28年12月の侵襲性肺炎球菌感染症の報告は成人例で増加していたが、平成29年の成人例ははじめて減少した。血清型の分析では年々PCV13カバー率が減少しており、成人発症例においても血清型置換がみられた。STSSの菌株収集は課題があるものの、収集方法の改善に取り組んでおり今後成果が得られる見込みである。

2) 山形県

重症化率および致死率が高いIPD、IHD、IMD、STSSに関して、県内の多施設の協力体制のもと、発生動向をサーベイランス情報として調査し、的確な医療に結び付け、さらに疫学対策、特に現状のワクチン接種状況との関連性も含め検討し、医療レベルの向上に寄与することを目的とした。その結果、平成29年度は、本報告書記載段階でIPD 15例が登録され、本県の発生状況が把握できたが、IHD、IMD登録はなかった。

STSS例は、菌株輸送経路が他3疾患と異なる中で、3例の発生が報告されたが症例調査票が未回収であった。今後も本サーベイランスを継続することによって、各疾患のアウトブレイクなども含め発生動向を的確にとらえられることとなり、公衆衛生学的な観点も加味した、継続的で良質な

医療体制の充実がはかれると考えられた。すなわち、本研究が医療現場に資するメリットは大きいと考えられる。

3) 宮城県

我々は、2013年より宮城県におけるIPDとIHDに関して、宮城県内の各病院の協力を得て、侵襲性細菌感染症に関するサーベイランスシステムを構築し、IPDとIHDに関して患者情報収集と菌株の解析を継続してきた。2016年度からはIPDとIHDに加えて、新たにSTSSとIMDもサーベイランスの対象とした。

2017年（自1月1日至12月31日）は、宮城県において54例のIPD症例が報告された。その中で成人例は50例であった。50例のうち44例で患者情報を収集し（2018年1月31日現在、以下同じ）、27株の菌株の解析を完了した。患者情報と菌株の両方を収集、解析し得た患者27名の平均年齢は72.8歳であり、肺炎を伴う菌血症が12例（44.4%）を占めた。死亡例は5例（18.5%）であった。2017年に宮城県で発生したIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型のワクチンのカバー率は、結合型7価ワクチン（PCV7）11.1%、結合型13価ワクチン（PCV13）44.4%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）77.8%であった。成人のIHDは4例が報告され、3例で患者情報と菌株を収集することができた。症例はいずれも65歳以上の高齢者で、莢膜型は3株ともnon-typeableであった。成人のSTSSは5例が報告され、4例の臨床情報と菌株とが収集できた。

4) 新潟県

IPDおよびIHDで構築した新潟県内の報告体制をさらに発展させSTSSおよびIMDも追加して検討することとなったが、報告数と提出菌株数の不一致がみられた。新たな報告書、診療情報提供依頼の発生の周知が不足していた可能性を考える。新潟県内の感染対策連携を中心としたメルリストや会合において周知し、積極的な参加を依頼することとしたい。

またIPDにおいて本年度途中まで昨年度から続く12F型によるアウトブレイクの地域集積が続いていた。臨床像については年齢が若年に多い傾向があることと、致死率自体は他の血清型に比して低い傾向があることが示唆された。

5) 三重県

人口ベースで成人におけるIHD、IPD、STSSを評価する体制を構築することで、IHD、IPD、STSSの罹患率が算定でき、また、IPDの莢膜型の推移を調査することで肺炎球菌ワクチンの有効性を評価し、より適切な予防医療を確立することができる。

6) 奈良県

奈良県内で微生物検査室を有する9医療期間を対象に、成人のIPD、IHD、STSSおよびIMDの臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。2017年はIPDは12施設から32例、IHDは1施設から1例、STSSは4施設から10例、IMDは0例の発生動向調査の届出があった。成人の人口10万人対ではそれぞれの感染症の発生頻度はIPDが2.8、IHDが0.17、STSSが0.9であった。肺炎球菌は現時点で24株を回収し、血清型は12Fが4株、24F、22Fが3株ずつ、19A、7F、10Aが2株ずつであった。インフルエンザ菌は1株が回収され、莢膜型はNTであった。溶血性レンサ球菌は6株が回収され、A群1株、B群1株、G群4株であった。

7) 高知県

IPDやIHD、STSS、IMDは第5類感染症に指定されている重要な感染症である。平成26年10月から肺炎球菌ワクチンの定期接種が始まったが、成人のワクチンカバー率の推移など不明な点も多いため、平成25年度から全国10道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加している。当初IPDとIHDで始まり、平成28年度からSTSSとIMDも加え第二期研究を行っている。

IPDは15例の届出があり13例より菌株の回収ができた。15例の男女比は9:6で年齢中央値は71歳(38-97歳)であった。解析可能であった11例の病型は肺炎+菌血症が5例(45%)と最も多く、菌血症が2例、菌血症+関節炎が2例、菌血症+蜂窩織炎と敗血症が1例ずつであった。6例(55%)に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株13株のうち解析が終了した7株の血清型は、それぞれ6B、19A、12F、12F、12F、31、31であった。症例数でみた肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が14%、PCV13が29

%、PPSV23が71%であり、昨年より低下していた。調査時点で11例中1例(9%)が死亡していた。一方、IHDは2例の届出があり、2例とも菌株が回収できた。いずれも80代女性の肺炎+菌血症で、解析が終了した1例はNTHiであった。STSSは7例届出があり男女比は2:5で年齢中央値は75歳(52-87歳)であった。A群が2例、B群が3例、G群が2例であった。期間内にIMDの届出はなかった。

8) 福岡県

2016年4月～12月の間に福岡県では32症例のIPD(菌血症を伴う肺炎20例、菌血症を伴う髄膜炎3例、その他の菌血症9例)より肺炎球菌32株(血液由来31株、髄液由来1株)が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は3(5株)、6C、15A、19A、22F(それぞれ3株)であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ0%、31.3%、50.0%であった。32症例中10例が早期に死亡した。インフルエンザ菌は4症例より4株分離され、いずれもNTHiであった。溶血性レンサ球菌は7症例より7株が分離され、G群4株、A群2株、B群1株であった。

9) 鹿児島県

2016年1月～12月の鹿児島県の成人IHD患者数は1人だった。成人IPDは11人みられ、菌血症3人、菌血症を伴う肺炎4人、菌血症を伴う関節炎1人、髄膜炎3人で、2人が死亡した。確保できた9株の血清型は、PPSV23含有型4株(うちPCV13含有型1株)、PCV13のみに含まれる型1株、ワクチン非含有型4株だった。ワクチン接種後の発症はなかった。65歳以上の患者は8人であり、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は1.8だった。

10) 沖縄県

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス体制を構築するためには、まず重症肺炎の起炎菌を正確に捉えるシステムを構築する必要がある。

本研究班のメインテーマであるIPD、IHD、およびIMDに対しては、サーベイランス体制を沖縄県において構築しえた。微生物検査室を有する県内16医療機関の医師と微生物検査技師、沖縄県衛生研究所、沖縄県健康長寿課でサーベイランスのためのネットワークを構築した。

3. ウイルス細菌共感染

呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究の一環として、成人市中肺炎（CAP）患者由来臨床検体を用い、次世代シーケンサーによる病原体プロファイルを行った。その結果、8割の本疾患患者から、原因と推定される微生物が検出された。

4. 成人IPDの疫学解析

1) 12F血清型によるIPDの国内流行と疫学的特徴

肺炎球菌12F血清型は高い侵襲性を示し、しばしばアウトブレイクを起こすことが知られている。今回、国内10道県で実施している成人IPDサーベイランスにおいて、2015年度に12F IPDが初めて検出され、2016年度には原因菌の16%を占め、最も多い血清型となった。MLST解析では原因菌はST4846、ST6945、ST13063であった。62例の12F IPD症例と835例の非12F IPD症例の臨床像の比較解析から、12F IPD患者は、非12F IPD患者に比べ、男性、喫煙者、基礎疾患の頻度が有意に低かった。また、12F IPD症例におけるPPSV23接種歴（2%）は非12F IPD症例（12%）に比較して低かった。致命率は両群間で有意な差は認めなかった。一方、12F IPD死亡例（n=10）では非12F IPDの死亡例（n=157）と比べて、65歳未満の年齢層の割合が有意に多く、また巣所見のない菌血症の割合が多いことが示唆された。PPSV23接種により12F IPDの予防が期待できることから、65歳以上の定期接種対象者に対する接種率を向上させることが求められる。

2) 成人IPDに対する23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性

成人IPDに対する23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23）の有効性を評価することを目的に、2013年4月1日から2017年3月31日の期間にIPDを発症し本研究班に登録され、血清型が判明した897例についてPPSV23の有効性を評価した。

PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するワクチン効果（vaccine effectiveness, VE）は45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13

に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出され、いずれに対しても40-50%の有効性が示された。またサブグループ別VEの解析において、BMI正常の群はその他のBMI群と比較して有意に高いVEが示された。

血清型別VEの解析では前述の血清型によるIPDに対して40-50%の有効性が示されたが、サブグループ別に解析を行うと有効性の評価が異なる可能性が示唆された。今後も症例を蓄積し同様の解析を行っていくことが重要と考えられた。

5. 成人IPD由来株の細菌学的解析に関する研究

2013年7月から2018年1月現在まで、10道県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例から分離された肺炎球菌を解析し、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できるデータの収集を行った。解析した1,144検体のうち、血清型3型の分離率ももっとも高く、13.7%であった。2016年および2017年では、血清型12F肺炎球菌の分離率が一番高く、それぞれ12.0%と16.7%であった。また、血清型23Aおよび10A型による髄膜炎の症例が多くみられ、血清型と肺炎球菌感染症病型との関連性について、引き続き分析する必要がある。2016年に続き、2017年に発症した成人IPD症例の原因血清型において、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）含有血清型の分離率の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への間接効果を示唆しており、その関連性については引き続き監視する必要がある。

6. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析

本研究では、全ての肺炎球菌に認められる重要な病原因子の一つである pneumococcal surface protein A（PspA）蛋白に着目し、2014年から2016年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された715株のPspA蛋白のclade解析を行った。

年毎の分離菌株数は、2014年203株、2015年222株、2016年290株であった。PspA蛋白は、Family 1-3に分類され、Family 1にはclade 1と2、Family 2にはclade 3、4と5、Family 3にはclade 6が存在する。2014年と2015年ではclade分布に大きな違いを認めなかった。しかし、2014年と比較して、2016年ではclade 1の減少およびclade 2の増加を認めた。小児用ワクチン導入により成人において

も血清型置換を認めているが、PspA cladeにも変化を生じていることが明らかになった。PspAは新しい肺炎球菌ワクチン抗原として有望である。今後も解析の継続によりPspA cladeの推移を把握することは厚生労働行政のワクチン政策の上で重要と考えられる。

7. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) の臨床像と細菌学的解析

2013年から2017年の間、10道県における成人のIHDは134例が報告された。このうち、NESIDに報告された114症例について詳述する。患者年齢は21-97歳と幅広く分布し、中央値が76歳であった。記載のあった患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、半数以上を占めた (63/114, 55.3%)。性比は、男性が48%だった。114症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。病型別では、菌血症を伴う肺炎が55.3%と過半数を占め、菌血症 (原発巣不明) は21.9%、髄膜炎4.4%、関節炎1.8%の順に多かった。65歳以上の症例では、免疫抑制状態の有無に関わらず「菌血症を伴う肺炎」が最も多かった。患者由来114株のうち、109株 (95.6%) がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、e型が3株、b型およびf型が各1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが35株 (30.7%) を占めた。今後とも成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症分離菌株の継続的な解析が必要であるとともに、各自治体レベルで本感染症の流行を監視していくことが重要であると考えられた。

8. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

STSSについて、感染症発生動向調査における2006年～2017年のSTSSのデータを抽出し、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。更に、本研究班では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し記述した。

報告数は、2013年以降、年々増加傾向にあり、2017年は過去最多の572例 (暫定値) の報告があった。血清群別に報告数を見てみると、本邦ではA群レンサ球菌 (以下、Group A *Streptococcus*, GAS) によるSTSSが最多であるが、近年、G群レンサ球菌 (以下、Group G *Streptococcus*, GGS)

によるSTSSが増加傾向にあった。本研究班では、2016年9月～2017年12月の期間で、33例が登録された。登録された症例のデータに基づく致命率は42%であった。研究班に登録された大部分の症例で、基礎疾患を認めた。推定侵入門戸は、不明の症例が約70%と多かったが、一部の症例では、外傷等の皮膚損傷部位との関連性が示唆された。

9. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) 由来のG群レンサ球菌の細菌学的解析

STSSは、発病からの病状の進行が急激かつ劇的で、死に至る可能性の高いことが知られている。その主な原因菌は、 β 溶血性レンサ球菌である。近年、 β 溶血性レンサ球菌のうち、G群レンサ球菌によるSTSSの報告数が増加している。本研究では、10道県におけるG群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の*emm*型および薬剤感受性試験を行った。10道県で28症例のSTSSを引き起こしたG群レンサ球菌が収集された。一部の地域間で*emm*型の違いはみられた。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株がそれぞれ11株、5株みられた。これら耐性株は、*ermA*あるいは*ermB*遺伝子のいずれかを保有しており、*emm*型は様々であった。

10. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症に関する疫学的研究

感染症発生動向調査 (NESID) において5類疾患である侵襲性髄膜炎菌感染症は重症度が高く、患者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要がある。その際に収集された患者情報などはNESID届出時に求められる項目以上に収集されており、そこには国内の侵襲性髄膜炎菌感染症対策に有益な情報が含まれていると考えられる。2015年5月よりわが国でも髄膜炎菌ワクチン (MCV4) が接種可能となり、国内における正確な疾病負荷やハイリスク群の特定は、ワクチンを有効に活用し、重症患者を未然に防ぐ公衆衛生対応においても貴重な情報となる。本研究は現行のIMDサーベイランスを情報収集、検体確保の両面で強化することを目的としている。

11. 国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の血清学的及び分子疫学的解析

IMDの原因菌を含む国内分離株15株の血清学的及び分子疫学的解析を行ない、血清群はY、続いてB、少数のWが検出され、遺伝子型はST-23 complexに分類される株が多く認められた。

12. 上五島コホートにおける成人の侵襲性肺炎球菌性感染症の罹患率および原因菌についての検討

長崎県の離島において 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月から症例の登録開始、2017年10月31日までに855例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.1才（16～104才）、男性465例（54.4%）。このうち肺炎球菌性肺炎は126例（14.7%）であった。肺炎球菌性肺炎患の平均年齢82.0才（29～103才）、男性57例（45.2%）。このうち血液培養を施行した106例中2例（1.9%）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：0.9、75～84才：2.7、85才以上：12.2となり、65才以上から上昇していた。また37例の肺炎球菌性の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例、15A型2例。6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で67.6%（25例）、PCV13で40.5%（15例）、PCV7で10.8%（4例）であった。

D. 考察

2013年4月にIPD、IHDの発生動向調査が開始され、約4年が経過し、それぞれの年間報告数は増加傾向にあった。IPD、IHDの発生動向調査は依然過小評価である可能性がある。IPD及びIHDの報告数は5歳以下の小児と65歳以上の高齢者で多かった。病型では5歳以下の小児で菌血症の割合が高く65歳以上の高齢者で肺炎の割合が高かった。STSSについても2013年以降年々増加傾向にあり、2016年は過去最多の報告数（497例）であった。本邦ではGASによるSTSSが最多であり、報告数も増加傾向にある。近年、GGGによるSTSSも増加傾向にある点は特筆すべき点で

ある。一方、IMDの報告例は年間約40例で諸外国と比較して少なかった。

平成28年度から、IPD、IHDに加えてSTSSについても10道県で自治体と医療機関の連携の元に症例と原因菌の細菌学的解析を実施する体制を構築した。成人IPD 494例の年齢中央値は70歳で基礎疾患のある患者は75%（372/494）、免疫不全を伴う患者は37%（184/494）であった。また、病型としては菌血症を伴う肺炎が全体の59%を占めた。一方、2013年7月から2016年12月現在までに収集した成人IPDの原因菌742株のうち、血清型3型がもっとも分離率が高く、17.5%であった。また、2014年および2015年分離株（44.9～45.2%）に比べ、2016年分離株のPCV13のカバー率（37.4%）の低下がみられた。小児用PCV13による成人への間接効果が示唆された。血清型3型と19A型によるIPD症例の減少については、小児のPCV13の定期接種による間接効果と高齢者のPPSV23による定期接種の直接効果なのかを判断することは現時点で困難である。一方、2016年に12F型によるIPD症例数の増加が地域的に認められたが、症例の特徴やリスク因子等の詳細な解析が必要である。また、IPD原因菌のPspA clade解析においても、clade 2及びclade 4の割合の増加を認め、小児PCV13の間接効果に起因すると考えられた。

2013～2016年に発生動向調査で報告された成人IHD患者72例の年齢中央値は74歳であり、菌血症を伴う肺炎を呈した患者が半数以上を占めた。成人IHDの臨床像はIPDと同様であると考えられた。原因菌の大半がNTHiであることは特筆すべきであり、莢膜型も3株認められた。10道県におけるSTSSの疫学調査が開始されたが、今後の感染門戸の解明など臨床像と原因菌の解析が待たれる。また、今後の47県下で調査が開始されたIMDの臨床像、原因菌の血清型の解析結果についても期待される。

E. 結論

血清型が判明した成人IPD 897例についてPPSV23の有効性を評価した。PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するVEは45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38

%, PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出され、PPSV23のIPDに対する予防効果が示された。

2013年から2017年の間、10道県における成人のIHDは134例が報告された。成人IHD原因菌114株のうち、109株(95.6%)がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、e型が3株、b型およびf型が各1株認められた。

本研究班では、2016年9月～2017年12月の期間で、33例の成人STSS症例が登録された。その致死率は42%であり、推定侵入門戸は、一部の症例では、外傷等の皮膚損傷部位との関連性が示唆された。

2017年1月～12月までの1年間に届出があったIMDは25例であり、そのうち19症例が本研究に登録された。

F. 健康危険情報

2015、2016年度に山形県、新潟県、福岡県を中心に国内での血清型12FによるIPD症例が増加し、2016年度には最も頻度の多い血清型となった。12F IPD症例は、非12F IPDに比較して、65歳未満の成人で死の転機が起りやすいという特徴が認められた。今後の12F IPDの発生動向を監視する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大石和徳. VPDに対する予防接種の効果と課題. 公衆衛生. 81: 544-549, 2017
- 2) 福住宗久, 大石和徳. 成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の疫学と肺炎球菌ワクチン. 感染症. 47: 33-39, 2017
- 3) Takeuchi D, Kerdsin A, Akeda Y, Chirairadul P, Loetthong P, Tanburawong N, Areeratana P, Puangmalo P, Khamisara K, Pinyo W, Anukul R, Samechea S, Lekhalua P, Nakayama T, Yamamoto K, Hirose M, Hamada S, Dejsierilert S, Oishi K. Impact of a food safety campaign on *Streptococcus suis* infection in humans in Thailand. Am J Trop Med 96 (6) : 1370-1377, 2017
- 4) Okinaka K, Akeda Y, Kurosawa S, Fuji S, Tajima K, Oishi K, Fukuda T. Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogenic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study. Microb Infect 19 (11) : 553-559, 2017
- 5) Kerdsin A, Akeda Y, Takeuchi D, Dejsirlert S, Gottschalk M, Oishi K. Genotypic diversity of *Streptococcus suis* strains isolated from humans in Thailand. Euro J Clin Microbiol (in press)
- 6) Akeda Y, Koizumi Y, Takanami Y, Sumino S, Hattori Y, Sugisaki K, Mitsuya N. Comparison of serum bactericidal and antibody titers induced by two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a phase III randomized double-blind study. Vaccine (in press)
- 7) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yanai S, Yoshinaga S, Sasaki M, Chikamori M, Ohnishi M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M. Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae*. Infect Cont Hosp Epidemiol (in press).

2. 学会発表

- 1) 大石和徳. 高齢者における肺炎球菌感染症疫学と予防 (イブニングセミナー) 1. 高齢者の肺炎球菌感染症: 疫学所見とワクチン効果. 第91回日本感染症学会, 第65回化学療法学会, 2017年4月7日, 東京都
- 2) 大石和徳. ポストワクチン時代の侵襲性肺炎球菌感染症: 髄膜炎を中心に (教育講演). 第22回日本神経感染症学会, 2017年10月14日, 北九州市.
- 3) Oishi K. The current situation of invasive pneumococcal diseases in Japan and the development of novel pneumococcal vaccine. 1st Korea-China-Japan Pneumococcal Symposium. November 3, 2017, Seoul, South Korea.

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：