

## 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 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）サーベイランスシステム評価

研究分担者：福住 宗久（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）  
共同研究者：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** 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。

### A. 研究目的

わが国における肺炎球菌ワクチン導入の変遷について、小児に対しては7価肺炎球菌結合型ワクチン（heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7、プレベナー<sup>®</sup>）が2009年10月に承認、2013年4月から5歳未満を対象に定期接種化され、さらに2013年11月からPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13、プレベナー13<sup>®</sup>）に切り替わった。また成人に対しては1988年に23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23、ニューモバックス<sup>®</sup>NP）が承認され、2014年6月にPCV13が65歳以上の成人に対して適応拡大がされた。さらに2014年10月からは65歳以上と、60歳以上のハイリスク者に対し23価肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が定期接種（B類）となった。こ

れらのワクチン導入に伴い、2013年4月から侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease: IPD）は感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となった。現行の本感染症サーベイランス（以下、IPDサーベイランス）システムで、「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研究を実施した。

### B. 研究方法

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、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。感染症

発生動向調査（NESID）の情報をを用いた量的評価とサーベイランス関係者へのインタビューによる質的評価で総合的に評価した。情報は、感染症発生動向調査（NESID）システムよりダウンロードしたデータセット（2014年1月から2016年12月に診断され報告されたIPD患者（2017年1月27日時点））及びインタビュー（国立感染症研究所感染症疫学センター職員、A衛生研究所職員、B保健所職員、C病院職員）から得た。

それぞれのattributesについて量的評価の方法は以下に示す。

Data quality：届出票（添付）に含まれる肺炎球菌ワクチンの導入効果を評価するために必要と思われる項目（診断日、推定感染地域/届出保健所名、性別、年齢、病型、原因菌の莢膜血清型、肺炎球菌ワクチン接種歴）について、情報が登録されている割合及びエラー（入力の誤り/入力されている他の情報との矛盾）の割合を算出した。

Sensitivity：10道県で行われている小児IPD active surveillanceを基に算出された2014年～2016年の5歳未満の10万人当たり年間IPD報告数（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業ワクチンの実地使用下における有効性・安全性及びその投与方法に関する基礎的・臨床的研究班（菅班）平成28年度資料よりデータ引用）と同様の10道県でNESIDに報告された5歳未満の10万人当たり年間IPD報告数を比較した。

Predictive Value Positive (PVP)：2014年～2015年（2016年については暫定値であったため除外した）のPVPを以下のように算出した。PVP=NESIDシステムに確定例として登録された患者数/全登録患者数（NESIDに確定例として登録された患者数+登録が取り下げられた患者数）。

Representativeness：IPD患者報告の季節性とその疫学的特徴について海外及び過去の国内の報告と比較した。

（倫理面への配慮）

IPDの発生動向調査情報は、法律の規定に基づき実施される調査であり、倫理的な問題は生じない。

## C. 研究結果、D. 考察

Data quality：2014年1月から2016年12月に診断され報告されたIPD患者は6,953例であった。診断日、推定感染地域/届出保健所名、性別、年齢については、登録されている割合が高く、エラーも少なかった。病型については、約8割で情報の登録はあったが、エラー（診断根拠と病型の不一致：例えば血液検体から菌が検出されていたが菌血症に記載なし等）が多く見られた。インタビューでは、届出票の症状記載欄に病型（菌血症、肺炎等）についても含まれており記載する際に混乱するとの声が聞かれた。原因菌の血清型については、約1割でしか登録されておらず、1%で不適切な情報（“AB型”“PRSP”等）が登録されていた。血清型については、届出票に記載欄があるものの、血清型の決定ができる地方衛生研究所は限られているとの指摘があった。また、血清型が決定されていても必ずしもNESIDシステムに登録されていない可能性が考えられた。肺炎球菌ワクチンの接種歴については、届出票で記載が求められているにも関わらずNESIDシステムに記載欄がなく、備考欄に各々自記式で入力されており、9割で何らかの情報は登録されているものの、解析が困難な情報であった（表1）。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は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：菅班から報告された10道県における5歳未満の10万人当たり年間IPD報告数を基にすると、NESIDの感度は2014年では82%であった。

表1. 各届出項目に情報が登録されている割合及びエラー（誤り/入力されている他の情報との矛盾）の割合

NESID データ解析 (n=6953)		
項目	登録割合 (%)	エラー (例)
診断日	100%	1
推定感染地域/届出保健所	99% (89%)/100%	0/0
年齢	100%	0
性別	100%	0
病型	82%	髄膜炎: 641 例 菌血症: 2094 例
血清型	84% (12%)	75 例 “AB型” “PRSP” etc.
肺炎球菌ワクチン接種歴	93%	評価できず

( ) : 不明を除いた割合 感染症発生動向調査 (2017年1月27日時点)

たが、2016年では96%まで上昇していた（図1）。インタビューでは、臨床医によりIPDが疑われる患者でも必ずしも確定のための検査を行わない場合があること、重症例（入院例）からのみIPDの診断に必要な検体採取が行われ軽症例は診断されていない可能性、診断しても届出をされない場合があること、IPDの診断が検査感度に依存していること、診断に必要な検体が採取される前に抗菌薬が投与されていることによって検査感度が低下することなどが指摘された。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。しかし、量的な解析ができなかった地域、年齢群での感度は不明であり、今回の量的解析はIPDサーベイランスに対してもともと認知が高いと思われる地域、年齢群のみでの比較である可能性があり、他の地域、年齢群での感度は本研究での結果より低い可能性が

ある。また、比較的軽症な患者は見逃されている可能性は否定できない。

Predictive Value Positive (PVP) : PVPは98.6%と高かった。ただし、最終的に登録が確定されるまでに、数は少ないが、地方感染症情報センターや国立感染症研究所感染症疫学センターから届出基準に合致しなかった例については取り下げが求められていた。病院検査室レベルでも非常に少数ではあるが、肺炎球菌以外の連鎖球菌による侵襲性感染症がIPDとして報告されている可能性が指摘された。PVPについては、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 : 図2に示す通り報告には季節性がみられ、小児では毎年5月にピークがあり、この傾向は過去の日本からの報告とも一致していた<sup>1)</sup>。2014年の報告例における性、年齢分布

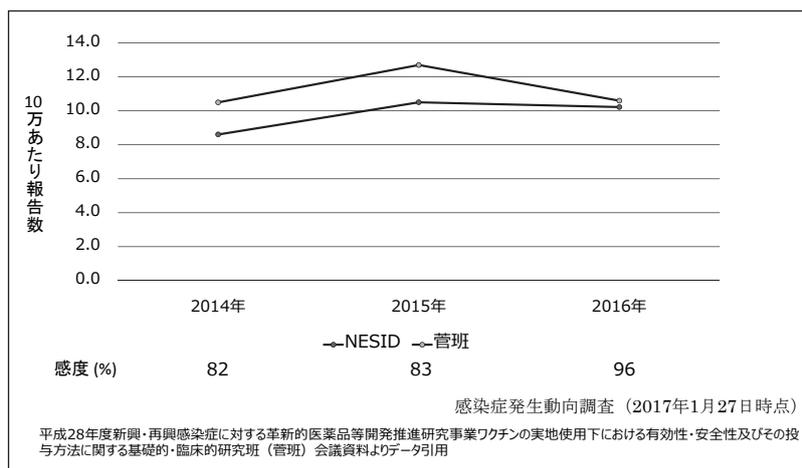


図1. 菅班の調査による5歳未満10万人当たり年間IPD報告数（菅班）とNESIDにおける15歳未満10万人当たり年間報告数の推移、10道県、2014-2016年

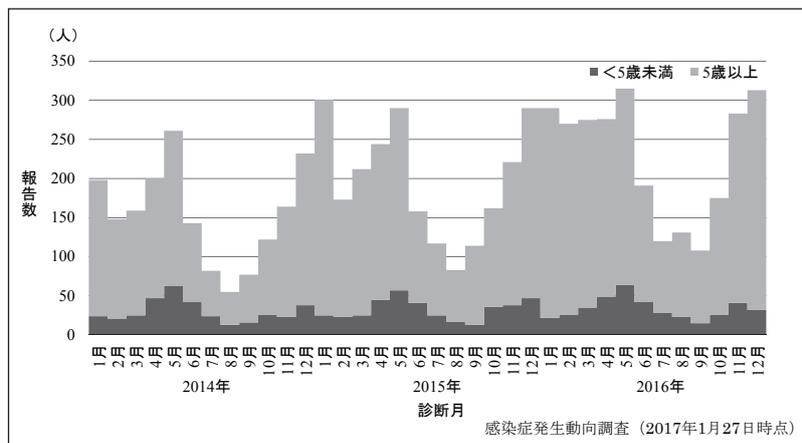


図2. 季節性IPD患者報告数（年齢別）、2014-2016年（n=6,953）

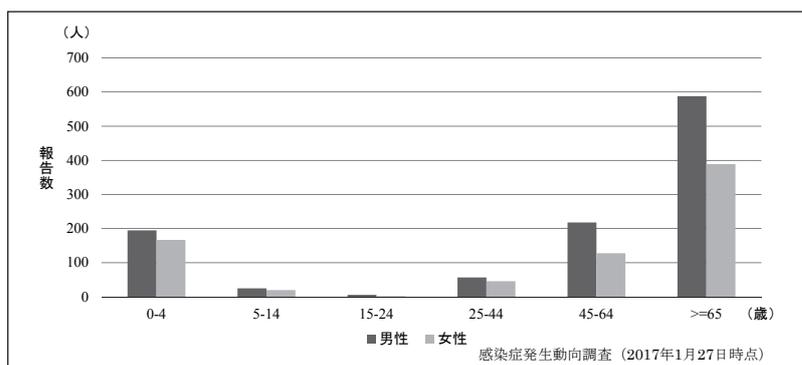


図 3. 性・年齢分布性・年齢群別 IPD 患者報告数、2014年 (n=1,841)

については、小児、高齢者で報告が多く、また男性の割合が高かった (図 3)。この傾向はヨーロッパからの同年の報告と一致していた<sup>2)</sup>。インタビューでは、ある程度大きい病院からは均一に報告されている印象だが、全ての病院が一律に報告しているかは不明であること、すべての臨床医 (診療科) が IPD を診断するための適切な検査依頼を実施しているとは限らない点が指摘された。Representativeness について、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。

#### 制限

関係者へのインタビューはサーベイランスシステムの各段階で各々 1 施設でしか実施しておらず調査結果は関係者全体の意見を代表しているわけではない。

### E. 結論

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。

#### 提言

- 届出票及びデータ登録システムの改善が望まれる。
  - 病型に関する情報が明確に得られるよう届出票を改善する
  - ワクチン接種歴については、自記式ではなく解析が可能な形式でデータを入力できるようなシステムに改善する
- 地方衛生研究所で原因菌の血清型が判定できる検査体制の構築と血清型情報の入力の徹底

が望まれる。

- 臨床医に対し IPD サーベイランスをさらに周知するとともに、本サーベイランスから得られた知見を広く現場に還元する仕組みを構築する必要がある

#### 謝辞

平素より感染症発生动向調査及び、「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班」にご協力いただいている保健所、地方感染症情報センター、衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。また、今回インタビューに協力して下さった各機関の皆様に深謝申し上げます。

#### 参考文献

- Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2015; 33 (45) : 6054-60.
- ECDC, Annual epidemiological report Vaccine-preventable diseases-invasive bacterial diseases, 2014

### 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

別記様式 5-12

**侵襲性肺炎球菌感染症発生届**

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第6項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 平成 年 月 日

医師の氏名 \_\_\_\_\_ 印 \_\_\_\_\_  
 （署名又は記名押印のこと）

従事する病院・診療所の名称 \_\_\_\_\_  
 上記病院・診療所の所在地(※) \_\_\_\_\_  
 電話番号(※) ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

(※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載)

1 診断（検案）した者（死体）の種類
・患者（確定例） ・感染症死亡者の死体

2 性別	3 診断時の年齢（0歳は月齢）
男 ・ 女	歳（      か月）

4	・頭痛                      ・発熱                      ・咳 ・全身倦怠感              ・嘔吐                      ・痙攣 ・意識障害                  ・項部硬直                  ・大泉門膨隆 ・髄膜炎                      ・肺炎                      ・中耳炎 ・菌血症                      ・その他（                  ）	1 1 感染原因・感染経路・感染地域 ①感染原因・感染経路（確定・推定） 1 飛沫・飛沫核感染（感染源の種類・状況： _____） 2 接触感染（接触した人・物の種類・状況： _____） 3 その他（ _____） ②感染地域（確定・推定） 1 日本国内（                  都道府県                  市区町村） 2 国外（                  国                  詳細地域 _____） ③肺炎球菌ワクチン接種歴 1回目 有（      歳）・無・不明 ワクチンの種類（      ）価結合型・23価多糖体・不明 接種年月日（ S・H      年      月      日      ・不明） 製造会社/Lot番号（      /      ・不明） 2回目 有（      歳）・無・不明 ワクチンの種類（      ）価結合型・23価多糖体・不明 接種年月日（ S・H      年      月      日      ・不明） 製造会社/Lot番号（      /      ・不明） 3回目 有（      歳）・無・不明 ワクチンの種類（      ）価結合型・23価多糖体・不明 接種年月日（ S・H      年      月      日      ・不明） 製造会社/Lot番号（      /      ・不明） 4回目 有（      歳）・無・不明 ワクチンの種類（      ）価結合型・23価多糖体・不明 接種年月日（ S・H      年      月      日      ・不明） 製造会社/Lot番号（      /      ・不明）
5	・分離・同定による病原体の検出 検体：髄液・血液・その他（      ） 血清型：未実施・（      ）型 ・検体からの直接のPCR法による病原体遺伝子の検出 検体：髄液・血液・その他（      ） 血清型：未実施・（      ）型 ・病原体抗原の検出 検査法（ラテックス法・イムノクロマト法） ・その他の検査方法（      ） 検体（      ） 結果（      ）	
6	初診年月日                  平成      年      月      日	
7	診断（検案(※)）年月日      平成      年      月      日	
8	感染したと推定される年月日      平成      年      月      日	
9	発病年月日（*）              平成      年      月      日	
10	死亡年月日（※）              平成      年      月      日	

この届出は診断から7日以内に行ってください

(1, 2, 4, 5, 11 欄は該当する番号等を○で囲み、3, 6から10 欄は年齢、年月日を記入すること。  
 (※) 欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。  
 (\*) 欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。  
 4, 5 欄は、該当するものすべてを記載すること。)