

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。

成人IPDサーベイランスにおいて、血清型別の罹患率を経年的に評価し、わが国で2015年以降に認められている12F IPD症例の増加は、海外で認められている小児のPCV13導入後のserotype replacementによる特定の血清型による症例増加と比較して、未だ罹患率の増加幅は軽度であった。今後もわが国の12F IPDの動向を注視して、serotype replacementか否かを見極める必要がある。また、臨床疫学的な解析から、血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。成人の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎228例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行った。血清型10Aおよび23A型の分離頻度がもっとも高く、いずれも17.1%であった。薬剤感受性試験では、34.8%の髄膜炎由来株はペニシリンGに耐性を示した。また、Broom法によるPPSV23接種によるIPDに対する予防効果の解析では、15-64歳のIPDに対するワクチン効果（VE）は75%、65歳以上のIPDに対するVEについても39%と有意であった。これらの解析から、現行の定期接種ワクチンであるPPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に好発し、その原因菌の大半がNTHiであった。IMDについてはNESIDに届出のあった67例中47例（70%）が登録された。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～87日）であった。

STSSの77例について菌名別の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。推定侵入門戸が判明した34症例（44%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）が多かったが、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。

長崎県の上五島町において、2013年9月から2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）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：2.5、85才以上：11.8であり、75才以上から上昇していた。

研究分担者及び研究協力者

- 砂川富正・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・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・感染症疫学センター三

室・研究員（研究協力者：IPD疫学研究担当）、藤倉裕之・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：IPD疫学研究）、上月愛瑠・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・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）

- 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）（研究分担者：北海道担当）
- 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・准教授（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：IHD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、自治体を經由して収集する。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. 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感染症発生動向調査

感染症法に基づく5類全数届出疾患であるIPD、IHDについて、これまでに報告された届出について疫学的特徴と経時的推移を考察することを目的に行った。平成30年度に行ったまとめについて提示する。2013年4月から2018年52週までに報告された症例について、診断月毎の報告数の推移、人口10万人当たりの年齢群別・病型別報告数の経年的推移を記述した。

2013年から2018年の報告数はIPD、IHDいずれも経年的に増加しており、全数報告疾患となって6年目となるが、依然として過小評価の可能性があると考えられた。

IPD、IHDともに人口10万人当たりの報告数は5歳未満と65歳以上の年齢群に多かった。病型は、IPD、IHDともに肺炎が最も多かった。年齢群別の病型は、1歳未満で他の年齢群と比べて髄膜炎が多く、65歳以上では肺炎が半数を占めた。これらの年齢分布、病型分類の傾向はこれまでの国内の報告と同様であった。

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。

3. 侵襲性インフルエンザ菌感染症サーベイランス評価

NESIDで、「IHD患者の疫学的特徴に関する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、Acceptability、Simplicity、Usefulness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、性別といった“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、病型、莢膜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。Acceptability：量的な解析ができた範囲では莢膜型の結果を入力し

ている割合は都道府県にはかなり差があった。Simplicity：病型が症状記載欄に含まれていること、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ことなど問題はわずかであった。Usefulness：小児ではHibワクチンの定期接種が開始され、IHDはワクチンで予防可能な疾患であり特に小児科医での関心が高く、医療現場において還元されたIHDの疫学情報が活用されておりサーベイランスは有用であると考えられた。現行のIHDサーベイランスのシステムにおいてIHD患者の疫学的特徴に関する情報は部分的には得られていたが、莢膜型、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。

4. 各道県の疫学所見

1) 北海道

①菌検体、臨床情報の収集体制の構築

本研究においても引き続き円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。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49%）は症例発生の病院から直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は研究者分担が回収する体制をとり、道内全ての地域について運用可能な体制が構築し、継続している。北海道の成人IPDの報告数は平成28年以降ほぼ横ばいとなっている。菌株の回収率は平成26-30年の5年間で52%（348例発生中182例回収）であった。

②北海道のIPD調査結果

平成30年12月までに道内発生IPDの182例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は8.5%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率は経年的に低下傾向がみられたが、PPSV23カバー率は比較的維持されていた。

③北海道のIHD調査結果

北海道の成人IHDの報告数は平成29年までは年間10例前後であったが、平成30年は23名と増加した。

④北海道のIMD調査結果

平成30年の道内発生は1例あり、札幌市の72歳女性で血清型B型であった。研究期間の3年間で2例の発生に留まっている。

⑤北海道のSTSS調査結果

調査を開始した平成28年10月以降42例の発生があり、うち30例の菌株を収集した。A群が多く17

例あり、B群4例、G群9例であった。

2) 山形県

本研究を通じてIPD119例とIHD10例、IMD1例が登録された。STSSは12例の発症との報告を受けた。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが最も多く分離され、その要因として比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生があったことが関連していると考えられた。継続的なサーベイランスの実施がこの現象をとらえたもので、サーベイランス研究の重要性が確認できた事例であった。

IPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）は比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は比較的低いカバー率で推移していた。

IPD発症例や、IPD死亡例のPPSV23接種の既往が確認された患者は少なかった。

研究対象疾患に対する本研究のデータは、臨床現場や公衆衛生的な対応の的確性付与に寄与することが可能になると考えられ、本研究は今後も継続されることが望ましいと考えられた。

3) 宮城県

本研究では2013年-2015年に行ったサーベイランスに引き続いて2016年から3年間これを継続した。本サーベイランスでは宮城県と仙台市の協力の下、宮城県内で発生する成人のIPD症例、IHD症例、STSS症例、IMD症例について各医療機関から菌株の保存、輸送と患者情報収集を行った。その結果、3年間で126例の成人のIPD症例が報告され、83例については患者調査票の回収と菌株の解析を行うことができた。特定のワクチンによるカバー率の経年的な変化には一定の傾向はみられなかった。IHDについては3年間で11例の報告があり、10例で菌株と患者情報を収集することができた。分離されたインフルエンザ菌の莢膜型はすべてnon-typableであった。STSSについては、3年間で10例が報告され、全例で患者調査票と菌株を回収することができた。当該期間におけるIMDの報告はなかった。本研究で構築したサーベイランスシステムを今後も活用し、継続的なサーベイランスを行ってゆくことが必要であると考えられた。

4) 新潟県

3年間を通して新潟県内の侵襲性感染症に対す

る報告体制を発展させSTSSおよびIMDについても報告体制を構築した。

IPDにおいて今回の研究期間において12F型によるアウトブレイク的地域集積が見られた。H28年10月からH29年5月において12F型によるIPD報告数はピークとなり12F型の割合が47%となった。その後は減少に転じている。12F型の臨床像について検討すると年齢が若年に多い傾向があることと、死亡率自体は他の血清型に比して低い可能性があることが示唆された。成人のPPSV23型ワクチン接種の効果については報告数の伸びからみると明確ではないがカバー率の低下傾向からは一定の効果を示している可能性がある。全国データと組み合わせることで総合的に判断する必要がある。

5) 三重県

人口ベースで成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)、激症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS)、侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) を評価する体制を構築することで罹患率が算定でき、その特徴を解析することで、より適切な治療、予防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医療機関を対象に、成人の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)、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) および侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDは2013年4月から2018年12月31日までの間に126件報告され、89株が収集された。30日致死率は13.5%であった。血清型の検討では肺炎球菌ワクチンのカバー率の経年的な低下が見られた。IHDは14件報告され、12株が収集された。そのうち11株がnon-typableであった。30日死亡率は40%であった。STSSは35件報告があり、18株が収集された。ランスフィールド分類ではA群が4株、B群が2株、G群が12株であった。30日死亡率は31.4%であった。IMDは3件報告があり、1株が収集予定である。

7) 高知県

研究期間内にIPDは39例の届出があり32例より菌株の回収ができた。39例の男女比は21:18で年齢中央値は69歳 (32-97歳) であった。解析可能

であった32例の病型は肺炎+菌血症が11例 (34%) と最も多く、敗血症が8例 (25%) であった。8例 (25%) 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32株のうち解析が終了した31株の血清型は、年度により偏りがみられ、平成29年3月から12F型が多く検出され、流行が考えられた。期間内の肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が6.4%、PCV13が29%、PPSV23が80%であった。調査時点で32例中6例が死亡していた (致命率18.8%)。一方、IHDは期間内に12例の届出があり、そのうち10例菌株が回収できた。男女比は4:8で年齢中央値は83歳 (43-89歳) であった。菌株回収できた10例のうち肺炎+菌血症が7名で、菌血症が3名であった。死亡例が2例 (致命率20%) であった。解析が終了した9例のうち8例 (89%) がNTHiであり1例type eがあった。STSSは12例届出があり男女比は4:8で年齢中央値は69.5歳 (34-95歳) であった。解析できた10例はA群が3例、B群が3例、G群が4例であった。病型としては菌血症が最も多く3例 (30%)、ついで蜂窩織炎が2例あった。侵入門戸は不明が多く (70%)、鼻腔、呼吸器、尿路が1例ずつみられた。転帰が判明している9例のうち死亡例が2例 (致命率22%) 見られた。期間内にIMDの届出はなかった。

8) 福岡県

福岡県の侵襲性細菌感染症患者より分離された肺炎球菌、インフルエンザ菌および溶血性連鎖球菌の収集、集積を行い、菌株の細菌学的解析を行った。2016年4月~2019年1月の間に福岡県では191症例 (菌血症を伴う肺炎114例、菌血症を伴う髄膜炎35例、その他の菌血症42例) より肺炎球菌191株 (血液由来170株、髄液由来21株) が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F (38株)、3 (17株)、19A (14株) の順であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ4.7%、24.6%、67.0%であった。191症例中32例 (16.8%) が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は20症例 (菌血症を伴う肺炎15例、菌血症を伴う髄膜炎2例、その他の菌血症3例) より20株分離され、血清型はnon-typable 18株、e型1株、f型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症35症例より35株が分離

され、Lancefield血清型はA群15株、G群14株、B群4株であった。

9) 鹿児島県

2016年1月～2018年12月の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は48人みられ、菌血症12人、菌血症を伴う肺炎27人、髄膜炎7人、菌血症を伴う関節炎2人で、6人が死亡した。収集できた44株の血清型は、PPSV23含有型23株（うちPCV13含有型10株）、PCV13だけに含まれる型（6A）1株、ワクチン非含有型20株であった。65歳以上のIPD患者は31人であり、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.10と2015年の1.88から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、侵襲性髄膜炎菌感染症が3人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人みられた。

10) 沖縄県

侵襲性肺炎球菌感染症は、116症例の解析が完了している。60歳以上に多くみられ、8割以上の症例で肺疾患や、心疾患、糖尿病などなんらかの基礎疾患を有していた。解析した肺炎球菌の血清型では10A型が最も多く、他県と異なる傾向を示していた。肺炎球菌ワクチンカバー率は13価ワクチンでは34.4%、23価ワクチンは68.8%であった。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は24症例の解析が終了している。60歳以上で多く見られ、8割の症例で何らかの基礎疾患を有していた。病型は菌血症と肺炎の合併症例が多いが、女性での骨盤内感染なども散見されている。インフルエンザ桿菌の莢膜型は1株をのぞき non-typable（NTHi）であり、全国と同様の結果であった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染は20症例の解析が終了している。他2疾患と異なり50歳台から発生が多くなる傾向がみられた。90%以上の症例では何らかの合併症を有する症例で発生していた。皮膚軟部組織感染が最も多くみられた。レンサ球菌の菌種ではA群が最も多くみられた。

侵襲性髄膜炎菌感染症については、1例解析終了している。髄膜炎菌血清群はY型、MLSTでST1655と同定された。

5. 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、成人市中肺炎患（CAP）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。また、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、喘息発作を主訴に受診した患者由来の臨床検体を用いて、通常の培養検査に加え、各種呼吸器ウイルスのPCRにより、病原体プロファイルを行った。その結果、成人喘息発作において、ライノウイルスAおよびCが最も多く検出され、その感染が喘息発作に関与することが推定された。

6. 成人IPDの疫学解析

2013年4月-2018年3月に10道県で報告された成人の全IPD、13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）あるいは23価莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含有される血清型、PCV13に含有されない血清型（non-PCV13）による成人IPDの人口10万人当たりの報告数（罹患率）を評価し、2015年より発生した血清型12FによるIPDの臨床像の特徴を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。成人のIPD罹患率は経年的に増加傾向であり、non-PCV13血清型によるIPDの罹患率も同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPDの罹患率の増減は認められなかった。また、15歳-64歳、65歳以上の各年齢群においても同様であった。成人の12F IPDの罹患率は0.8以下の範囲で経年的に増加していた。

IPD症例1,277例を対象とし、12F IPD（n=120）とnon-12F IPD症例（n=1,157）の臨床的像を比較検討した。12F IPDのより若い成人にみられること、免疫不全を含む併存症の割合がより低い臨床的な特徴から血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。また、12F IPDの死亡例はより若い成人、巣症状のない菌血症の割合が多かった。

2013年4月1日から2017年3月31日の期間に登録されて血清型が判明した897例のIPD症例について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。また、年齢別の追加解析においては、15-64歳のIPDに対するVEは75%で有意、65歳以上のIPDに対するVEについても39%と有意であった。これらの解析から、現行の定期接種ワクチンであるPPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

7. 成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴

2013年4月から2018年12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1,532検体のうち、血清型3型の分離率ももっとも高く、13.1%であった。2016年から2018年までは、血清型12F肺炎球菌の分離率が一番高く、それぞれ12.4%、17.0%および12.6%であった。2016年以後、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。

8. 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) 蛋白に着目した。2014年から2017年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された1,126株のPspA蛋白のclade解析を行い、clade分布の推移を調べた。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年分離株と比較して、2017年に分離された菌株では、clade 1及びclade 4の減少、clade 2及びclade 3の増加を認めた。本研究にて、肺炎球菌は血清型のみならず、PspA clade分布も変化していることが明らかになった。今後もPspA clade分布の推移を把握する必要がある。

9. 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

平成30年（2018年）4月から平成31年（2019年）

1月の間、10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は73例が報告された。このうち、NESIDに報告されるか、あるいは調査票が送付された症例のうち分離株の検査結果を得た40症例について詳述する。患者年齢は15-96歳と幅広く分布し、中央値が78歳であった。性比は、男性が55%であった。記載のあった37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。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、約7割を占めた（25/35、71.4%）。菌血症（原発巣不明）は22.9%、髄膜炎1症例（3%）の順に多かった。患者由来40株のうち、37株（93%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、f型が2株、b型が1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが6株（15%）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。

10. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下、Streptococcal toxic shock syndrome, STSS）について、感染症発生動向調査における2006年～2018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。

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。2016年9月～2018年12月の期間に93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。データに基づく致命率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysagalactie subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。基礎疾患を有する症例は、*S. pyogenes*（77%）、*S. agalactiae*（100%）、SDSE（92%）と全てで多かった。推定侵入門戸が判明した34症例（41%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）で多かった

が、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。引き続きSTSS症例の蓄積が必要である。

11. 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

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、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劇症型溶血性レンサ球菌感染症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76症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたG群レンサ球菌が収集された。一部の地域間で*emm*型の違いは見られた。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20株、105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。

12. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症に関する疫学的研究

2016年度に作成した調査票を用いて、2017年1月1日～2018年12月31日までの2年間にNESIDへの届出があったIMDは67例に対して調査票を管轄自治体に送った。そのうち有効な回答が得られた症例は47例(回収率76%)であった。

全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日(範囲:1日～48日)であった。合併症については、NESIDの情報に加え肝障害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症は4例(左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、膝関節炎、脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺)の情報が得られた。また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一ヵ月前にマスギャザリングへの参加者が6名おり、また15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。基礎疾患を有する者は17名いた。血清型については約半数がY群であった。ついでB群、C群、W群となっている。なお、対応について、通常IMD発症者の濃厚接触

者に対して抗菌薬の予防内服が行われるのが常套手段であるが、25%の症例において予防内服が行われていない実態が明らかになった。

13. 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

H28年4月からH31年1月までに国内で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症のうち、解析可能であった株は53株であり、それらの臨床分離株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した。

血清学的解析からは侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌株53株のうち、Y:34株(64%)、B:14株(26%)、W:3株(6%)、C:2株(4%)であった。分子疫学的解析からは血清群Yの株はST-1655(ST-23 complex)が24株、ST-23(ST-23 complex)が7株、あとはST-12416(ST-23 complex)、ST-13126(ST-167 complex)、ST-13803(ST-23 complex)が1株ずつ同定された。血清群Bの株はST-2057が4株、ST-687(ST-41/44 complex)、ST-3496(ST-213 complex)が3株、ST-213(ST-213 complex)、ST-154、ST-467、ST-12606(ST-2057 complex)、ST-13100(ST-2057 complex)が各1株ずつ同定された。血清群Wに関しては全てST-11であり、血清群CはST-11とST-9087(ST-11 complex)が各一株であった。

14. 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侵襲性肺炎球菌性感染症(invasive pneumococcal diseases: 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、2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才(16～104才)、男性568例(54.6%)。このうち肺炎球菌性肺炎は146例(14.0%)であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才(29～103才)、男性67例(45.9%)。このうち血液培養を施行した119例中2例(1.7%)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:2.5、85才以上:11.8であり、65才以上から上昇していた。また39例の肺炎球菌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、15A型3例、

10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A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26例(66.7%)、PCV13で16例(41.0%)、PCV7で4例(10.3%)であった。

D. 考察

英国、ウェールズにおいては、PCV13導入後、PCV13の血清型によるIPDの罹患率は経年的に減少し、non-PCV13のいくつかの血清型(特に血清型8、12F、9N)によるIPDの罹患率が65歳以上で急激に増加(2~4/100,000)し、この変化は小児PCV導入に伴うserotype replacementによると考えられている。

わが国では2014年-2017年において15歳以上の全血清型のIPD報告数/100,000人(罹患率)は経年的に増加傾向(1.5~2.8)で、non-PCV13血清型、PPSV23血清型によるIPDも同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPD報告数/100,000人(罹患率)の増減(0.7~0.9)は認められなかった。また、2015年~2017年において、65歳以上の12F IPDのIPD報告数/100,000人(罹患率)(~0.8)は経年的に増加したが、1以下に留まった。これらの所見から、わが国における12F IPDの報告数の増加が小児のPCV13導入によるserotype replacementによるのか否かは今後も継続的に注視していく必要があると考えられる。

肺炎球菌の血清型12Fは、保菌されることは稀で、しばしば侵襲性感染を惹起する。高い発病率と短い保菌期間は、高侵襲性の血清型の特徴とされている。これまでに、各血清型によるIPD症例の評価から、血清型を3グループ：高侵襲性、中等度侵襲性、低侵襲性血清型に分類されている。本研究における12F IPD患者の臨床的特徴は高侵襲性血清型によるIPDの特徴(79歳以上、併存症、免疫不全の割合が少ない)とよく一致していた。このことから、血清型12Fは高侵襲性を示すことが示唆された。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に後発し、その原因菌の大半がNTHiであった。NTHiは、莢膜株と比較して、莢膜多糖合成遺伝子が欠損し莢膜型とは遺伝子レベルで同系列

でないことが報告されていることから、NTHiは単純に莢膜を欠損したインフルエンザ菌であるとみなすことはできない。今後菌株側と生体側との相関関係についての解析が必要であると思われる。

IMD強化サーベイランスにより、NESIDの情報に加え、合併症や最終的な転帰、リスク因子などを収集した結果、IMD患者の入院は約2週間、合併症や後遺症を併発する例が少なからずあり、一般的に報告されている人が多く集まる場所での感染の可能性を疑わせる症例が散見された。また基礎疾患を有する人も報告された。

STSSについては、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*(SDSE)の3菌種によって、発症年齢や致死率が異なることから、病態生理が異なる可能性が考えられた。

E. 結論

成人IPDサーベイランスにおいて、血清型別の罹患率を経年的に評価し、わが国で2015年以降に認められている12F IPD症例の増加は、海外で認められている小児のPCV13導入後のserotype replacementによる特定の血清型による症例増加と比較して、未だ罹患率の増加幅は軽度であった。今後もわが国の12F IPDの動向を注視して、serotype replacementか否かを見極める必要がある。また、臨床疫学的な解析から、血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に後発し、その原因菌の大半がNTHiであった。IMDについてはNESIDに届出のあった67例中47例(回収率76%)が登録された。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日(範囲：1日~48日)であった。

STSSの77例について菌名別の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*(63.5歳)が、*S. agalactiae*(83.5歳)及び*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*(以下、SDSE)(81歳)より低かった。推定侵入門戸が判明した34症例(41%)では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が

S. pyogenes (73%)、SDSE (88%) で多かったが、*S. agalactiae* では皮膚の報告はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLOS ONE 2019 Feb 21; 14 (2) : e0212418.
- 2) Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A. Local outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. Epidemiol Infect 2018; 146 (14) : 1793-6. doi: 10.1017/S0950268818002133.
- 3) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K, the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. BMC Infect Dis 2017 Jan 3; 17 (1) : 2. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y.
- 4) Okinaka K, Akeda Y, Kurosawa S, Fuji S, Tajima K, Oishi K, Fukuda T. Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study. Microb Infect 19 (11) : 553-559, 2017

- 5) 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 36: 1528-1532, 2018
 - 6) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yanai S, Yoshinaga S;4 Miki 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-typable *Haemophilus influenzae*. Infect Cont Hosp Epidemiol 39 (6) : 652-659, 2018.
 - 7) 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
 - 8) 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
- ### 2. 学会発表
- 1) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, et al. Re-emergence of invasive pneumococcal diseases (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: The characteristics of disease. 11th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases. 15-19 April, 2018. Melbourne, Australia.
 - 2) 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.
 - 3) Oishi K. What we learned from five years enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease. 21st Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.
 - 4) Kubota M. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* (*Hflu*) infection after the introduction of *Hflu* type b vaccine, and characteristics of *Hflu* isolates in Japan. 21st

Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.

- 5) 大石和徳. ランチョンセミナー：肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と話題. 日本感染症学会, 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.
- 6) 新橋玲子, 松井珠乃, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症に対する23価莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性. 日本ワクチン学会, 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 7) 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析. 日本ワクチン学会, 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 8) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃,

大石和徳. シンポジウム3. 「侵襲性細菌感染症の現状と課題」小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴. 日本感染症学会, 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.

- 9) 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
- 10) 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.

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：