

侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報の解析

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）
研究協力者：村上 光一（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）
久保田 真由美（国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官）

研究要旨 本分担班では、国内10道県における患者及び病原体の積極的サーベイランスのうち、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）を担当している。2019年度は前回集計時より120例ほどの追加があり、2013年4月～2019年12月までの届出票は累積で305例であった。分析可能な情報について整理し、臨床的な特徴は既知情報と概ね同様な傾向であった。血清型別ではNTHiが96%を占め、その他 b、e、f 型も検出されたが少数であった。今後も動向の把握が重要である。

A. 研究目的

本分担班では、疾患の発生動向と原因菌の血清型等の関連性を明らかにすることを目的として整備された国内10道県における患者及び病原体の積極的サーベイランスのうち、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）を担当している。本研究は、医療機関と自治体が協力して実施すること、予防接種施策等の公衆衛生対策に反映される点に特色がある。これまでに、平成25-27年に「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IPD、IHDの調査を開始し、平成28-30年度に実施した「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（H28-新興行政-指定-005）」からは、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、IHDに加えて、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）と劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）を追加して4疾患のサーベイランスが実施されてきた（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ibi/3679-ibi-top.html>）。これまで、成人IHDでは原因菌の95%は無莢膜株（NTHi）であることが明らかになった。本研究では研究期間（2019～2021年度）内に、成人IHDの血清型別の罹患率の推移を示し、各疾患の国際的な比較を可能にするサーベイランス体制を構築する。本分担班においては、今年度、国内の成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像の把握を目的として活動する。

B. 研究方法

研究デザイン：前向き観察研究（以下、IPD、IHD、IMD、STSSに共通する説明）

登録症例：国内の10道県（北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県；全国の18%の人口を占める）において、NESIDに届出された15歳以上のIPD、IHD、STSS症例を登録し、その基本情報を各自自治体から研究分担者に連絡する。IMDについては、全国47県の全年齢の症例を対象とする。

分離株の収集と検査：地方衛生研究所（地衛研）は医療機関で分離された血液、髄液などの無菌的検体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。感染研では原因菌の血清型等の検査を実施する。原因菌の解析結果は感染研から地衛研、もしくは研究分担者を經由して医療機関の担当者に報告する。

IPD、IHD、IMD症例：血液、髄液などの無菌的検体から原因菌が分離された症例で、臨床的に肺炎、敗血症、髄膜炎等と診断された症例。

STSS症例：届出に必要な臨床症状と病原体診断の方法（<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-06.html>）。

患者情報：登録症例の年齢、性別、併存症、ワクチン接種歴等、病型、重症度、転機等の患者情報、原因菌の性状等について記録する。

本分担班においては、2013年から2019年12月現

在までに10道県において報告された成人のIHD症例のうち、本研究における調査票の送付があった症例において調査票に基づき以下について解析を行っており、主に以下について更新情報を整理することを活動としている。

年齢、性別、患者背景、基礎疾患の有無とその詳細、侵襲性インフルエンザ菌感染症の病型、転帰免疫抑制状態(*)の有無による病型診断

(*)免疫抑制状態ありとは、以下のいずれかに該当する症例、または臨床医が「免疫不全あり」と記載した症例とした(HIV感染症、治療中の固形癌・血液癌、抗がん剤治療中、放射線治療中、造血幹細胞移植、臓器移植、ステロイド治療中、免疫抑制剤治療中、生物製剤治療中、自己免疫性疾患、先天性無脾/低形成、脾臓摘出後、補体欠損症)。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所の倫理審査委員会において、2020年3月末日までの研究期間の延長に関する倫理審査の承認を得た(平成31年3月8日)。

C. 研究結果

調査票より得られた結果について全体像を記述する。表1に、本調査の対象となった症例の属性についてまとめる。症例総数は305例であり、年齢中央値は78歳(範囲0-98歳)であった。65歳以上が約75%を占め、男女比はほぼ半々であった。喫煙歴を有した者は約7割であった。以降、各分析の対象となった情報の分析については、情報が得られた項目のみを分母・分子としていることに注意されたい。基礎疾患について、何らかの基礎疾患を有していた例が約85%と非常に多かった。

表2に免疫抑制状態の有無、診断名について記載している。免疫抑制状態の者は約2割にとどまった。診断名としては、最も多かったのが菌血症を伴う肺炎であり約3分の2を占めた。転帰として入院に至った症例が約8割、届出時点の死亡は17%であった。

表3では年齢群別と免疫状態の有無による病型診断を整理した。65歳以上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認められ、15-64歳では特に免疫抑制状態にある者で、菌血

表1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴(2013年4月-2019年12月、n=305)

	症例数 ¹	(%)
年齢	中央値(範囲)	78歳(範囲0-98)
	65歳以上	230(75.4)
性別	男性	161(53)
BMI ²	中央値(範囲)	19.9(範囲12.8-41.9)
患者背景	喫煙歴あり(現在の喫煙含む)	165/236(69.9)
	アルコール多飲歴あり	26/213(12.2)
	先行するインフルエンザ感染あり	12/209(5.7)
基礎疾患	何らかの基礎疾患あり	224/263(85.2)
	慢性呼吸器疾患	53/255(20.8)
	糖尿病	38/254(15.0)
	心血管障害	29/255(11.4)
	脳梗塞(陈旧性含む)	26/254(10.2)
	慢性腎臓疾患	21/304(6.9)
	慢性心疾患	26/255(10.2)
	慢性肝臓疾患	10/254(3.9)
	精神疾患	4/304(1.3)

*1. 記載のあった症例を分母として集計。*2. 記載のあった280例について

表2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴(2013年4月-2019年12月、n=294)

	症例数 ¹	(%)
免疫抑制状態	免疫抑制状態あり ²	47/238(19.7)
	悪性腫瘍(既往を除く)	37/304(12.2)
	ステロイド/免疫抑制剤/生物製剤治療中	29/255(11.4)
	自己免疫疾患あり	17/254(6.7)
	造血幹細胞移植/臓器移植歴あり	6/266(2.3)
診断名	菌血症を伴う肺炎	168/262(64.1)
	菌血症	45/262(17.2)
	髄膜炎	10/258(3.9)
	関節炎	2/257(0.8)
	その他	44/258(17.1)
転帰	入院(入院中含む)	99/106(93.4)
	死亡	16/94(17.0)

*1. 記載のあった症例を分母として集計。

表3. 年齢群別・免疫抑制状態の有無による病型診断(2013年4月-2019年12月、n=228) * 診断名と免疫状態の記載のある症例で集計

免疫抑制状態	15-64歳		65歳以上	
	あり	なし	あり	なし
症例数	13	45	34	133
菌血症を伴う肺炎	5(38%)	15(33%)	22(65%)	96(72%)
菌血症(原発巣不明)	6(46%)	8(18%)	7(21%)	17(13%)
髄膜炎	2(15%)	2(4%)	3(9%)	2(2%)
関節炎	0(0%)	1(2%)	1(3%)	0(0%)
その他	0(0%)	19(42%)	1(3%)	18(14%)
調査票記入時点の死亡	0	2	3	24

暫定情報であることを注意

症(原発巣不明)が半数近くに上ったが、以前ほどの傾向は認められなかった。

結果の得られた236例に関する莢膜型別結果について図1にまとめる。年々、検査に供される株数は増加しているが、圧倒的に無莢膜型(NTHi)が多いことについては不変であると思われた。無莢膜型以外の血清型としては、type b、type e、type f等が散発的に認められている。

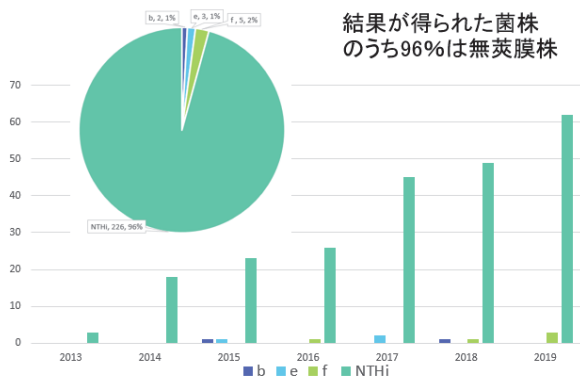


図 1. 莢膜型別結果、2013-2019年 (n=236)

D. 考察

侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴について（2013年4月-2019年12月、n=305）、研究班活動を通して得られた情報の更新を行った。何らかの基礎疾患を有する患者が84.5%を占めた。免疫抑制状態ありとされる患者が21%を占めた。65歳未満の患者では原発巣不明の菌血症が多いというのがこれまでの情報であったが、65歳以上では菌血症を伴う肺炎が多かった状況ほど明確ではなかった。

莢膜型は、NTHiが96%を占め、その他b、e、f型も検出されたが少数であり、特段の菌株の動きを説明しうる情報ではなく、今後も動向把握が必要である。

分担研究班の今後については現在協議中であるが、調査票データの整理を継続すること、成人のIHD疫学について、海外を含めた情報の総括を明確なゴールとし、検討を行っていきたい。

なお、NTHiが多いことは本研究にて以前より分かっていたが、今後、可能であればNTHiを multilocus sequence typing (MLST) 結果に基づ

いて分類し、各臨床的、疫学的特徴について分析することも重要かもしれない。

2013～2019年、本研究ではIHD報告数は経年的に増加指定いるが、交絡（IHDへの関心・高齢者割合の増加）の影響については結果の解釈の上でも重要である。国内の関連事業結果との比較（特にNESIDや流行予測調査事業）、本研究班で把握出来ない地域の状況を含めた考察の実施、小児のIHDとの関連に関する探究は重要であり、小児で検出されるNTHi等（別の研究班データ）について、成人と合わせた検討の必要性についても認識が高まっている。

謝辞

データ入力作業にご尽力いただいた松本喜美子さん（国立感染症研究所感染症疫学センター第一室）に感謝申し上げます。

E. 結論

10道県を対象に侵襲性インフルエンザ菌感染症についてモニタリングを実施している。2019年度の更新情報について記述的な整理を行った。

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

侵襲性感染症調査票 (Ver7.2017.1.24) ※肺炎球菌・インフルエンザ菌

黄色部分は退院後に研究分担者から問い合わせさせて頂く場合があります。

記入日 年 月 日

発生動向調査ID	報告医師の氏名
報告医療機関名	

※保健所記入欄

性別	①男 ②女	診断時の年齢	歳
喫煙歴 (喫煙指数200以上)	①現在あり ②過去あり(現在禁煙) ③なし ④不明	入院日	年 月 日
アルコール多飲歴 *ありの場合(酒類/1日量)	①あり (/) ②なし ③不明	身長 (cm)	(cm)
入院の有無	①あり ②なし	体重 (kg)	(kg)
入院日数	日間	集中治療室(ICU)管理	①あり ②なし
転帰	①軽快 ②発症30日以内の死亡 ③不明	5歳以下の幼児との同居	①あり ②なし ③不明
合併症 (内容) *肺炎球菌・インフルエンザ菌 感染を原因とした	①あり () ②なし ③不明	長期施設入所 (療養施設、グループホーム、老健等)	①あり ②なし ③不明
後遺症 (内容) *肺炎球菌・インフルエンザ菌 感染を原因とした	①あり () ②なし ③不明	IPD、IHD発症10日以内の季節性インフルエンザの併発の有無	①あり ②なし ③不明

基礎疾患の有無(1つ選択可)	①あり ②なし ③不明
基礎疾患(内容) (複数選択可)	基礎疾患ありの場合: ①糖尿病 ②慢性心不全 ③心血管障害 ④慢性腎臓病 ⑤透析治療中 ⑥慢性肝疾患(肝硬変) ⑦気管支喘息 ⑧COPD ⑨間質性肺炎 ⑩陳旧性肺結核 ⑪HIV感染症(AIDS) ⑫治療中の固形癌() ⑬抗がん剤治療中 ⑭放射線治療中 ⑮治療中の血液癌() ⑯造血幹細胞移植() ⑰悪性腫瘍の既往() ⑱臓器移植() ⑲自己免疫性疾患() ⑳ステロイド治療中 ㉑免疫抑制剤治療中 ㉒生物製剤治療中 ㉓認知症 ㉔統合失調症 ㉕うつ病 ㉖脳梗塞(陳旧性含む) ㉗先天性無脾/低形成 ㉘脾臓摘出後 ㉙補体欠損症 ㉚その他あれば複数記載可()

肺炎球菌陽性となった検体 (複数選択可)	①血液 ②髄液 ③関節液 ④その他() →送付した菌株の分離検体 ①血液 ②髄液 ③関節液 ④その他()
病型(複数選択可)	①菌血症 ②髄膜炎 ③肺炎 ④関節炎 ⑤感染性心内膜炎 ⑥副鼻腔炎 ⑦中耳炎 ⑧椎体炎 ⑨胆のう炎 ⑩感染性大動脈瘤 ⑪胸膜炎 ⑫その他()
肺炎の場合の診断根拠 (複数選択可)	①胸部X線画像上の新たな陰影 ②胸部CT画像上の新たな陰影
肺炎の診断補助(複数選択可)	①下気道検体から培養陽性 ②下気道検体のグラム染色所見 ③尿中抗原陽性
髄膜炎の場合の診断根拠 (複数選択可)	①髄膜刺激症状など臨床症状 ②髄液培養陽性 ③髄液抗原陽性
PPSV23(最近5年間の接種) (ニューモバックスNP)	①あり ②なし ③不明 → ありの場合:接種日(平成 年 月 日)
PCV13(プレベナー13®)接種	①あり () ②なし ③不明 → ありの場合:接種日(平成 年 月 日)

(記入上の注意)

・感染症発生動向調査の届出用紙と突合できるよう、届出IDを必ずご確認ください。

・血清型別の結果につきましては、後日、本用紙にてご回答申し上げます。

・ワクチンの接種状況が不明の場合には、本人に再度ご確認の上、ご記入ください。

特に肺炎球菌ワクチンの接種状況については、発生動向調査にも補足頂いた上で届出をお願い申し上げます。

報告(血清型診断結果)

※国立感染症研究所での最終結果は書面にて御担当の先生にご報告申し上げます。

図 2. 調査票の実際