

**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**

**成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究**

**平成28年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 大石和徳**

**平成29年(2017) 3月**

## 目 次

### I. 総括研究報告書

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	1
大石 和徳	

### II. 分担研究報告書

#### 1. 感染症発生動向調査の解析

1 ) 2013–2016年度の感染症発生動向調査における侵襲性 肺炎球菌感染症の解析 (地域におけるサーベイランス体制構築支援と課題の抽出)	9
砂川 富正 他	
2 ) 2013–2016年度の感染症発生動向調査における侵襲性 インフルエンザ菌感染症の解析	13
砂川 富正 他	
3 ) 我が国の劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学	16
藤谷 好弘 他	

#### 2. 各道県における研究体制

1 ) 北海道における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	24
高橋 弘毅 他	
2 ) 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	27
武田 博明 他	
3 ) 宮城県における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 –平成28年度の結果–	32
大島 謙吾 他	
4 ) 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 (新潟県における登録症例情報収集)	37
田邊 嘉也 他	
5 ) 三重県における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	40
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・劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌 感染症サーベイランスに関する研究	42
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	45
窪田 哲也 他	

8 ) 福岡県における成人の侵襲性細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	52
西 順一郎 他	
10) 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	55
藤田 次郎	
3 . 上五島コホート：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	59
山崎 一美 他	
4 . 呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究 －次世代シーケンサーを用いた成人市中肺炎患者の病原体 プロファイルに関する研究－	62
木村 博一 他	
5 . 成人の侵襲性肺炎球菌感染症	
1 ) 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～2016年3月)	64
福住 宗久 他	
2 ) 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	69
常 杉	
6 . 侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌のPspA cladeの分布に関する 研究	74
金城 雄樹 他	
7 . 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	78
村上 光一 他	
8 . 劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来 G群レンサ球菌の細菌学的 検討	82
池辺 忠義	
9 . 成人の侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス及びそのシステムの 構築に関する研究	85
神谷 元	
10. 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	89
高橋 英之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	95

## 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IPD、IHDの発生動向調査が開始されて以来、それぞれの年間報告数は増加傾向にあった。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、GGS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。

2013年4月から2015年末までに登録したわが国の成人IPD症例の494例の年齢中央値は70歳であり、基礎疾患有する患者は75%、免疫不全を伴う患者は37%を占めた。また、2016年末までに登録した成人IPD742例の原因菌の血清型分布を解析したところ、2014～15年までの原因菌におけるPCV13のカバー率（44.9～45.2%）は2016年には37.4%まで減少した。この所見は、小児PCV13の定期接種導入による成人IPD原因菌に及ぼす間接効果と考えられた。2016年には山形県、新潟県で血清型12Fによる症例が地域的に多発し、アウトブレイクと判断された。

また、2013年4月から2016年末までに登録された成人IHD症例72例の臨床像は成人IPDと同様であり、その原因菌の69株（96%）はNTHiであった。長崎県の上五島町において、2013年9月から2016年12月末までに689例の市中発症肺炎が登録された。症例の平均年齢は80.6歳（16～104歳）、男性は366例（53.1%）であった。このうち肺炎球菌性肺炎は95例（13.8%）であった。今後、STSS、IMDの臨床像、原因菌の細菌学的解析が期待される。

### 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（発生動向調査担当）、島田智恵・国立感染症研究所・感染症疫学センター一室・主任研究員（研究協力者：STSS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：発生動向調査担当）、福住宗久・国立感染症研究所・感染症疫学センター・研究員（研究協力者：IPD疫学解析担当）、藤谷好弘・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：発生動向調査担当）、松井佑亮・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：発生

- 動向調査担当）、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：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・アレルギー内科学講座・教授、黒沼幸治・同助教（研究協力者）（北海道担当）
- 武田博明・済生会山形済生病院・センター長（山形県担当）
- 大島謙吾・東北大学大学院医学系研究科・助教（宮城県担当）
- 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）
- 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）
  - 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・准教授（奈良県担当）
  - 窪田哲也・高知大学医学部・血液・呼吸器内科・准教授（高知県担当）
  - 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）
  - 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）
  - 常 彰・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（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（IHD 細菌学的解析担当）
  - 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（病原体プロファイル担当）
  - 金城雄樹・国立感染症研究所・真菌部・室長（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・センター長（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（IMD 疫学解析担当）
  - 高橋英之・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（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（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疾患では患者の致命率が高いことから、公衆衛生対策が必要である。

## 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25～27年度の厚生労働科学研究費補助金「成人の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。平成28年度には、小児及び成人の肺炎球菌ワクチンが成人IPDの罹患率に及ぼす影響の解析手法を検討する。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を明らかにする。

倫理審査については、IPD、IHD、STSSの3疾患は10道県、IMDは症例数が少ないと全県で実施するため、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

IPDの報告数は2013年度1,506例、2014年2,011例、2015年度2,477例、2016年度（2016年52週まで）1,971例であり、経年的に増加傾向を認めた。報告数には小児・成人共に季節性があり、春と冬にピークがみられ、夏に報告数が少ない傾向がみ

られた。人口10万人当たりの年齢群病型分類別の年間報告数は5歳以下の小児と65歳以上の高齢者で多かった。病型については、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。

IHDの報告数は2013年度161例、2014年度218例、2015年度273例、2016年度（2016年52週まで）217例であり、経年に増加傾向を認めた。

IHD全体の人口10万人当たりの年間報告数は0歳児で最も多く、次いで5歳以下の小児及び65歳以上の高齢者で多かった。病型については、65歳以上の高齢者で肺炎の割合が多かった。

2016年は497例（暫定値）のSTSS症例が報告された。2013年以降、年々増加傾向にあり、暫定値ではあるが、2016年は過去最多の報告数であった。血清群別に報告数を見てみると、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、GGSによるSTSSも増加傾向にある点は特筆すべき点である。

IMDのNESIDへの報告例は年間約40例で罹患率は0.028/10万人・年と諸外国と比較しかなり少ない。また、諸外国は小児が多いが我が国は成人例が多い。

## 2. 各道県の研究体制

### 1) 北海道

平成28年度より新たに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）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189症例であり、平成28年も小児では減少傾向を認めたが成人は増加していた。血清型の分析では年々ワクチン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の菌株収集についても症例が集積し始めており、今後解析が可能となる見込みである。

### 2) 山形県

前研究で構築されたシステムを活用し、本研究を実施した。その結果、平成28年度はIPD29例とIHD1例が登録された。IMD登録はなかった。IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが13株と特筆

して多く分離され、比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生であった。発生状況から、血清型12Fによるアウトブレイクが考えられた。

本年度のIPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23が75.9%と比較的良好であったが、PCV13は20.9%と低く、小児へのPCV13定期接種の集団免疫効果が考えられた。

### 3) 宮城県

2016年度は宮城県において45例のIPD症例が報告された。その中で成人例は41例であった。41例のうち32例で患者情報を収集し、31株の菌株の解析を完了した。情報を解析した患者の平均年齢は71.6歳であり、肺炎を伴う菌血症が18例（56.3%）を占めた。死亡例は5例（15.6%）であった。2016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) 9.7%、結合型13価ワクチン(PCV13) 29.0%、多糖型23価ワクチン(PPSV23) 58.1%であった。成人のIHDは3例が報告され、2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、原因菌は2株ともNTHiであった。成人のSTSSは2例が報告され、2例の臨床情報が得られたが、菌株の収集は1例にとどまった。

### 4) 新潟県

平成28年度からの3年間の研究では肺炎球菌(IPD)、インフルエンザ菌(IHD)に加えて、劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の調査も加えて再構築する。本年度は再度の倫理審査等準備期間としてSTSSについては次年度よりの開始で体制を整備した。今年度のIPD登録症例は平成29年1月15日時点で36例であった。過去3年月別報告数の平均と比較して最も多かった。

### 5) 三重県

平成28年度の三重県在住者のIPDは11例であった。IPDの特徴は平均年齢69歳で、男性の頻度が63.6%と高く、莢膜型は3(27.3%)、6B(27.3%)、23A(27.3%)の頻度が高く、肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23 = 54.5% vs 72.7

%であった。

#### 6) 奈良県

2016年のIPDは8施設から23例の発生動向調査の届出があった。またIHDは4施設から5例の発生動向調査の届出があった。人口10万人対ではIPDの発生頻度は1.6、IHDの発生頻度は0.35と計算された。肺炎球菌は現時点で8株が回収され、血清型は10Aが2株、22Fが2株、15Aが2株、3が1株、15Cが1株であった。またインフルエンザ菌は3株が回収され、莢膜型は2株がNT、1株がFであった。また劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の届出は5例、侵襲性髄膜炎菌感染症(IMD)の届出は1例であった。

#### 7) 高知県

IPDは7例の届出があり6例より菌株の回収ができた。7例の平均年齢は67.9歳(41~85歳)であった。得られた菌株6株の血清型はそれぞれ6B、3、10A、10A、15B、23A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17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。一方、IHDは1例の届出があり菌株の回収ができた。

#### 8) 福岡県

2016年4月~12月の間に福岡県では32症例(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侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)患者数は1人だった。成人侵襲性肺炎球菌感染症(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10万人あたりの罹患率は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侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症、および侵襲性髄膜炎菌感染症に対しては、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. 上五島コホート

長崎県、上五島町において2013年9月から2016年12月31日までに689例の市中発症肺炎が登録された。平均年齢は80.6歳(16~104歳)、男性は366例(53.1%)であった。このうち肺炎球菌性肺炎は95例(13.8%)であった。肺炎球菌性肺炎患者の平均年齢82.5歳(45~103歳)、男性39例(41.1%)。このうち2例(2.1%)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歳:1.0、75~84歳:2.6、85歳以上:12.4となり、65歳以上から上昇していた。

### 4. 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尔を行った。その結果、8割の本疾患者から、原因と推定される微生物が検出された。

### 5. 侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の細菌学的解析

2013年7月から2016年12月現在まで、10道県の成人(IPD)症例から分離された肺炎球菌の細菌

学的解析を行った。収集した742検体のうち、血清型3型がもっとも分離率が高く、17.5%であった。一方、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、さらに解析する必要がある。また、2016年に発症した成人IPDの症例の原因血清型において、PCV13血清型の分離率低下、とりわけ血清型3型及び19A型の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への集団免疫効果を示唆しており、引き続き監視する必要がある。

## 6. 侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の臨床像と原因菌血清型分布

494例の年齢中央値は70歳(四分位範囲:61-81)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。病型の割合は菌血症が16%(80/494)、髄膜炎が18%(87/494)、菌血症を伴う肺炎が59%(290/494)、その他が7%(37/494)であった。原因菌(n=494)におけるPCV13含有血清型の割合は44%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった。免疫不全のある患者群の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合は、PCV13含有血清型、PPSV23含有血清型のいずれにおいても、免疫不全のない患者群よりも低かった(PCV13: 33% vs 49%-54%、PPSV23: 55% vs 73-80%)。

## 7. 侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の分離株のPspA cladeの分布

成人IPD症例から分離された103株のPspA蛋白のclade解析を行った。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。今年度の解析の結果、Family 1ではclade 1が40株(38.8%)、clade 2が10株(9.7%)であった。Family 2ではclade 3が28株(27.2%)、clade 4が21株(20.4%)、clade 5が3株(2.9%)であった。Family 3ではclade 6が1株(1.0%)であった。本研究での解析では、小児用ワクチン導入前と比較して、clade 1が最も多いことは違ひがないものの、その割合が減少しており、clade 2及びclade 4の割合の増加を認

めた。ワクチン導入に伴い、血清型のみならずPspA clade分布にも変化がおきていることが示唆されたことより、今後もPspA clade分布の推移について注視する必要がある。

## 8. 侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)の臨床細菌学的解析

2013年から2016年の間に、10道県において成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症が72例報告された。患者の年齢は21~95歳と幅広く分布し、平均値が69.3歳、中央値が74歳であった。男女比は、男性43%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は、送付菌株数の半数以上を占めた(35/68、51%)。また、69%の症例は、糖尿病、慢性肝疾患、悪性腫瘍、脳梗塞後遺症、関節リウマチなど、何らかの基礎疾患等が認められた。免疫不全(状態)の有無と診断名の関連を比較すると、65歳以上の症例では、「菌血症を伴う肺炎」が31例中23例と多く認められた。72株のうち、69株が表面型別用免疫血清で特異的凝集を示さずnon-typable *Haemophilus influenzae*(NTHi)と判定した。また、b型、e型、f型が各1株認められた。

## 9. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の細菌学的解析

10道県で14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。地域間でemm型の違いは見られなかった。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2株みられた。これら耐性株は、ともにermB遺伝子を保有しており、emm型はstG245型であった。

## 10. 侵襲性髄膜炎菌感染症の臨床細菌学的解析

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。2015年5月よりわが国でも髄膜炎菌ワクチンが接種可能となり、国内における正確な疾病負荷やハイリスク群の特定が求められる。本研究では国内47県における髄膜炎菌サーベイランスを情報収集、検体確保の両面で強化す

る。侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌を含む国内分離株22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C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。

#### 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、GGS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IPD494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的効果と高齢者のPPSV23による定期接種の直接的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

わが国の成人IPD症例の494例の年齢中央値は70歳であり、基礎疾患有する患者は75%、免疫不全を伴う患者は37%を占めた。また、成人IPD742例の原因菌の血清型分布では、2014~2015年までの原因菌のPCV13のカバー率(44.9~45.2%)は2016年に37.4%まで減少し、小児PCV13の定期接種導入による間接効果と考えられた。成人IHD症例72例の臨床像は成人IPDと同様であり、その原因菌の96%はNTHiであった。今後、STSS、IMDの臨床像、原因菌の細菌学的解析が期待される。

#### F. 健康危険情報

2016年に山形県、新潟県で血清型12FによるIPD症例が地域的に多発し、アウトブレイクと認識された。このため、2016年7月時点で厚生労働省結核感染症課に報告した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. Vaccine 34: 4068–4071, 2016.
  - 3) Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, Ishii H, Tsukagoshi H, Kozawa K, Ryo A, Ishioka T, Kuroda M, Oishi K, Takizawa T, Kimura H. Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia. Respir Invest. 54: 255–263, 2016.
  - 4) Kerdsin A, Gottschalk M, Hatrongjit R, Hamada S, Akeda Y, Oishi K. A Fatal Child Case of Septic Meningitis Caused by *Streptococcus suis* serotype 24. Emerg Infect Dis 22 (8): 1519–1520, 2016.
  - 5) Hatrongjit R, Kerdsin A, Gottschalk M, Hamada S, Oishi K, MD, Akeda Y. Development of a Multiplex PCR Assay to Detect the Major Clonal Complexes of *Streptococcus suis* relevant to human infection. J Med Microbiol 65 (5): 392–396, 2016.
  - 6) 川上健司, 大石和徳. 治療の進歩 ワクチンによる肺炎球菌感染症制御 PPSV23 vs PCV13. Annual Review. 呼吸器2016巻. 190–196, 2016.
- ## 2. 学会発表
- 1) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Koji Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: Disease characteristics and serotype distribution. The 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Glasgow, Scotland, 2016 p.123.
  - 2) Oishi K, Akeda Y, Kinjo Y, Chang B. The fusion pneumococcal surface protein A (PspA) proteins comprising PspA families 1 and 2 with broad range of cross-reactivity with clinical isolates. The 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Glasgow, Scotland, 26–30, June 2016 p.492.
  - 3) 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁, 常 樊, 大石和徳. 第20回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 10月22–23日, 2016
  - 4) 森野紗衣子, 多屋馨子, 北上悦子, 明田幸宏, 菅 秀, 大石和徳. 第20回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 10月22–23日, 2016

## 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

## 2013–2016年度の感染症発生動向調査における侵襲性肺炎球菌 感染症の解析 (地域におけるサーベイランス体制構築支援と課題の抽出)

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）

研究協力者：新橋 玲子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

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サーベイランスシステム (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases : 以下、NESIDと略す。)において、感染症発生動向調査を基盤とした情報の分析を、侵襲性肺炎球菌感染症（以下、Invasive Pneumococcal Disease, IPD）を対象に、疫学的特徴を考察することを目的に行った。具体的には2013年14週から2016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、年齢群病型分類別的人口10万人当たり年間報告数の推移を記述した。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年度から2016年度にかけて経年に増加しており、5類全数届出疾患となってから間もないことから、依然、過小評価である可能性があると考えられた。報告数は5歳以下の小児と65歳以上の高齢者で多く、病型は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。年齢群病型分類別的人口10万人当たり年間報告数は全体に増加傾向を示したが、1歳未満の年齢群では増加傾向を認めなかった。IPDは全数届出の対象疾患となってからの期間が短く、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ことが重要と考えられた。

また、地域におけるサーベイランス体制構築支援と課題の抽出を活動テーマとして、沖縄県において大学・地方衛生研究所（以下、地衛研と略す。）の調整を行った。

### A. 研究目的

わが国の感染症法に基づく感染症サーベイランスシステム (NESID)において患者情報を中心としたシステムを感染症発生動向調査と称することが多いが、本分担グループにおいては成人の侵襲性細菌感染症4疾患（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）の概況について、感染症発生動向調査の立場から解析を行う役割を担う。特に本年度においては 1) 侵襲性肺炎球菌感染症について解析するとともに（主担当：新橋、福住、高橋）、総体的に 2) 地域におけるサーベイランス体制構築支援と課題の抽出を行うこと（主担当：

当：砂川他）を活動の基軸に置いてきた。

1) については、2013年4月から感染症法に基づく5類全数届出の対象疾患となったIPDについて、これまで蓄積されたNESIDにおける感染症発生動向調査データの解析から、経年的な報告数の推移と季節性、年齢群病型分類別の特徴について把握し、今後の対策に資することを目的とした。

2) については、沖縄県内における侵襲性細菌感染症サーベイランスについて、研究分担者を支援し、より有効な体制を構築することを目的とした。

## B. 研究方法

1) 感染症法に基づく感染症発生動向調査によって2013年14週から2016年52週にNESIDに届け出られた症例を対象に解析を行った。年齢群病型別の人ロ10万人あたり年間報告数の推移については、2013年12週から2016年12週までに報告された症例を対象に解析を行った。

各病型は、以下のように定義した。

- ・ 隹膜炎：症状欄に「隹膜炎」の記載があるもの
- ・ 肺炎：症状欄に「肺炎」の記載があり、「隹膜炎」の記載がないもの
- ・ 菌血症：症状欄に「菌血症」の記載があり、その他に病型に関する記載がないもの
- ・ その他+不明：上記以外

総務省統計局から発表されている年央人口を用いて、人ロ10万人当たりの年齢群病型分類別と都道府県別の年間報告数を算出した。

2) 沖縄県内における侵襲性細菌感染症サーベイランス体制強化について、琉球大学（研究分担者：藤田及び研究協力者：仲松）と協力し、沖縄県衛生環境研究所（久高）、沖縄県庁（仁平、山内）による調整実施に協力した（敬称略）。

## （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

1) IPDの診断月ごとの報告数を図1に示す。報告数は2013年度1,506例、2014年度2,011例、2015年度2,477例、2016年度（2016年第52週まで）1,971例であり、経年的に増加傾向を認めた。報告数には小児・成人共に季節性があり、春と冬にピークがみられ、夏に報告数が減少する傾向がみられた。

人口10万人当たりの年齢群病型分類別の年間報告数を図2に示す。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。1歳以上の各年齢群では経年的に報告数が多くなる傾向にあったが、1歳未満の小児では増加傾向が見られなかった。病型については、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。

2) 琉球大学（研究分担者：藤田及び研究協力者：仲松）主導で県内協力医療機関（17医療機関で開始）との連絡体制が構築され、沖縄県衛生環境研究所（久高）による協力医療機関を中心としたIPD及びIHDのサーベイランスの流れ、全医療機関におけるIMD及びSTSSのサーベイランスの流れが感染症法に基づく病原体サーベイランス及び研究班によるIMD・STSSのサーベイランス両方のコンビネーションとして整理された。2016年12月7日は、研究内容に関する説明会及び検体運搬責任者講習会が琉球大学医学部附属病院基礎研究棟1階機器センターにて開催された。

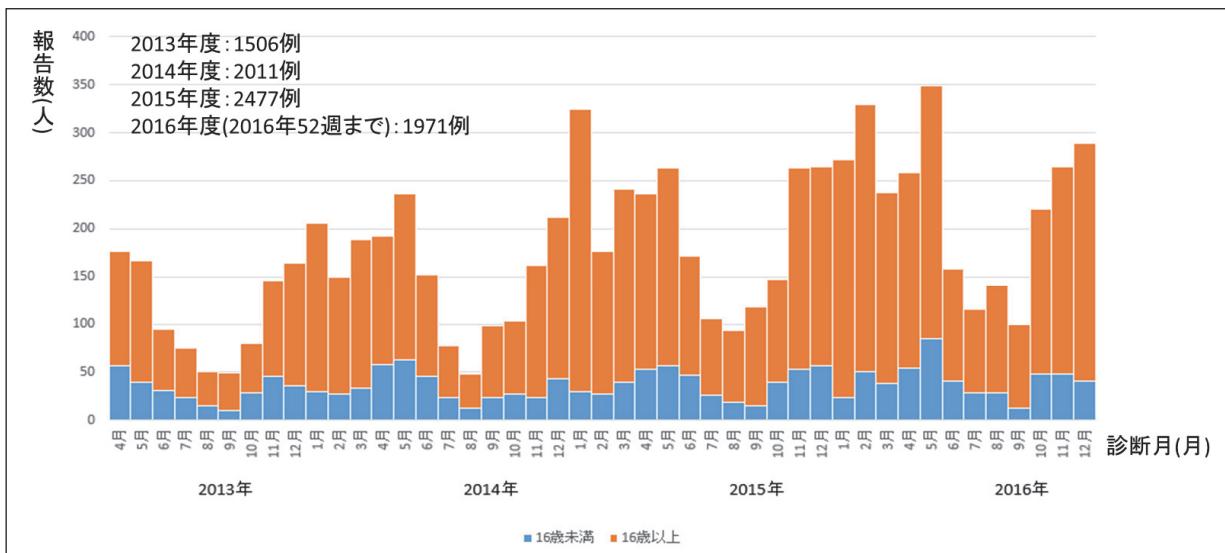


図1 月別のIPD症例報告の推移（2013年第14週～2016年第52週）（2017年1月31日時点）

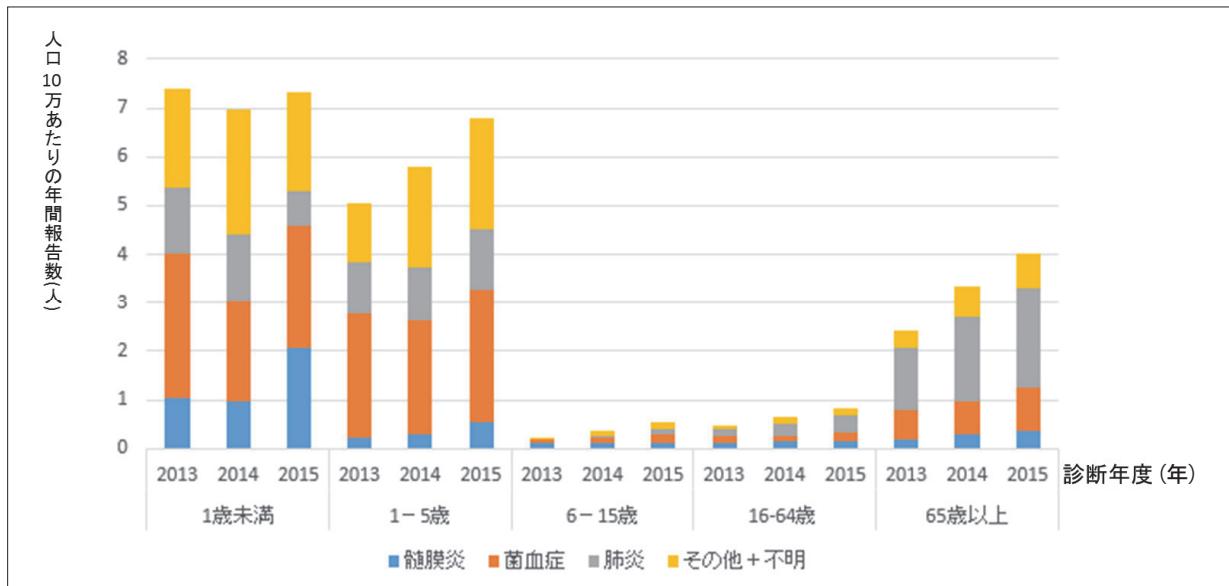


図2 人口10万人当たり年齢群・病型別のIPD症例報告数（2013年第14週～2016年第12週）（2017年1月31日時点）

表 感染症発生動向調査における侵襲性細菌感染症4疾患の届出数・年間報告数（2013～2016年：暫定）

	人口 (千人)*	IPD		IHD		IMD		STSS	
		届出数	年間報告数 (10万人当たり)	届出数	年間報告数 (10万人当たり)	届出数	年間報告数 (10万人当たり)	届出数	年間報告数 (10万人当たり)
2013年 (IPD、IHD、IMDについて4/1以降)	127,298	1,001	786.34	108	84.84	25**	19.64	203	159.47
2014年	127,083	1,825	1436.07	200	157.38	37	29.11	268	210.89
2015年 (IDWR53週暫定)	127,095	2,327	1830.91	247	194.34	32	25.18	425	334.40
2016年 (IDWR52週暫定)	126,950	2,393	1884.99	307	241.83	43	33.87	492	387.55

\* 総務省統計局サイトより <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm#annual>  
 2013～2014年は発生動向調査年別報告数一覧（全数把握）より  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5673-report-ja2014-30.html>  
 2015年はIDWR53週暫定値より  
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/IDWR2015/idwr2015-52-53.pdf>  
 2016年は第52週暫定値より  
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/IDWR2016/idwr2016-51-52.pdf>

## D. 考察

1) 2013～2016年度にNESIDに報告されたIPD症例について、症例数の推移、人口10万人当たりの年齢群病型分類別について記述した。

報告数は経年的に増加傾向であり、感染症法における5類全数届出疾患となってから間もないことから、依然、過小評価である可能性がある。今後、医師による届出の必要性について周知する必要がある。また、2016年11月よりIPD、IHD、IMDの届出基準における診断に用いる検体の種類が追加され、血液・髄液からの検出に加え、他の無菌部位からの検出も含まれるようになった。この変更により、これまで報告されていなかった血

液・髄液以外の検体で診断されたIPD症例が報告され、さらにサーベイランスの感度が増すと考えられる。

IPDの報告には季節性がみられ、春と冬に2峰性のピークを示した。新学期が始まる時期に一致して報告数が増加する傾向はこれまでにも海外より報告されており<sup>1)</sup>、わが国で春に報告数が多い原因のひとつと考えられた。

人口10万人当たり報告数は1歳以上の年齢群では経年的に増加傾向を示しているにも関わらず、1歳未満の年齢群では増加傾向は見られなかったが、この原因は明らかではない。

2013年（IPD、IHD、IMDについては4月1日

以降) から2016年までの感染症発生動向調査における侵襲性細菌感染症4疾患全体の届出数・罹患率(2013~2016年:暫定)を表に示す。これらの数値は暫定であることに注意されたい。

2) 地域によりサーベイランス体制を構築する上での重要なポイントは異なり、それぞれの状況に応じた工夫が重要である。本サーベイランスにおいては、法に基づく感染症発生動向調査上の情報が端緒となることから、公的な立場であり、かつ地域の研究機関でもある地衛研の役割は重要であり、協力が欠かせない。沖縄県においては、研究分担者を中心に、地衛研との連携体制が構築出来つつあることが大きな前進であったと考えられる。

## E. 結論

1) IPDは全数届出の対象疾患となってからの期間が短く、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監視を続けることが重要と考えられた。

2) 地域におけるNESIDからの情報を端緒とする侵襲性細菌感染症サーベイランスを構築するためには公的機関との連携が重要であり、沖縄県における体制構築支援に協力した。

## 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

- 特許取得:なし
- 実用新案登録:なし
- その他:なし

## 参考文献

- (1) Scott F. Dowell et al. Seasonal Patterns of Invasive Pneumococcal Disease. Emerging Infectious Diseases. 2003; 5

## 2013–2016年度の感染症発生動向調査における 侵襲性インフルエンザ菌感染症の解析

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）

研究協力者：新橋 玲子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

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サーベイランスシステム (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases : 以下、NESIDと略す。)において、感染症発生動向調査を基盤とした情報の分析を、侵襲性インフルエンザ菌感染症（以下、Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, IHD）を対象に、疫学的特徴を考察することを目的に行った。具体的には2013年14週から2016年52週までに報告された症例について、全国報告数の推移、年齢群病型分類別の人ロ10万人あたり年間報告数を記述した。報告数は、IHDが感染症発生動向調査の5類全数届出疾患となつた2013年度から2016年度にかけて経年的に増加しており、5類全数届出疾患となってから間もないことから、依然、過小評価である可能性があると考えられた。報告数は5歳以下の小児と65歳以上の高齢者で多く、病型は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。年齢群病型分類別の人ロ10万人あたり年間報告数は全体に増加傾向を示したが、1歳未満の年齢群では増加傾向を認めなかつた。IHDは全数届出の対象疾患となってからの期間が短く、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ことが重要と考えられた。

### A. 研究目的

わが国の感染症法に基づく感染症サーベイランスシステム (NESID)において患者情報を中心としたシステムを感染症発生動向調査と称することが多いが、本分担グループにおいては成人の侵襲性細菌感染症4疾患（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）の概況について、感染症発生動向調査の立場から解析を行う役割を担う。本稿においては侵襲性インフルエンザ菌感染症について解析する。

2013年4月から感染症法に基づく5類全数届出の対象疾患となつたIHDについて、これまでに蓄積された感染症サーベイランスシステム (NESID)における感染症発生動向調査データの解析から、経年的な報告数の推移と季節性の特徴

について把握し、今後の対策に資することを目的とした。

### 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2013年14週から2016年52週にNESIDに届け出られた症例を対象に解析を行つた。年齢群病型別の人ロ10万人あたり年間報告数については、2013年14週から2016年13週までに報告された症例を対象に解析を行つた。

各病型は、以下のように定義した。

- ・ 髄膜炎：症状欄に「頸部硬直」または「髄膜炎」の記載があり、分離・同定もしくはPCRの検体として髄液が陽性のもの
- ・ 肺炎：症状欄に「肺炎」の記載があり、「髄膜炎」の記載がないもの
- ・ 菌血症：症状欄に「菌血症」の記載があり、分

離・同定もしくはPCRの検体として血液が陽性のもの

・その他+不明：上記以外

総務省統計局から発表されている平成27年国勢調査を用いて、人口10万人当たりの年齢群病型分類別年間報告数を算出した。

(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

1) IHDの診断月ごとの報告数を図1に示す。報告数は2013年度 161例、2014年度 218例、2015

年度 273例、2016年度（2016年52週まで）217例であり、経年的に増加傾向を認めた。

年齢群病型分類別の年間報告数を図2に、また、人口10万人当たりの年齢群病型分類別の年間報告数を図3に示す。IHD全体の人口10万人当たりの年間報告数は0歳児で最も多く、次いで5歳以下の小児及び65歳以上の高齢者で多かった。病型については、65歳以上の高齢者で肺炎の割合が多かった。

### D. 考察

1) 2013～2016年度にNESIDに報告されたIHD症例について、症例数の推移、人口10万人当たりの年齢群病型分類別について記述した。

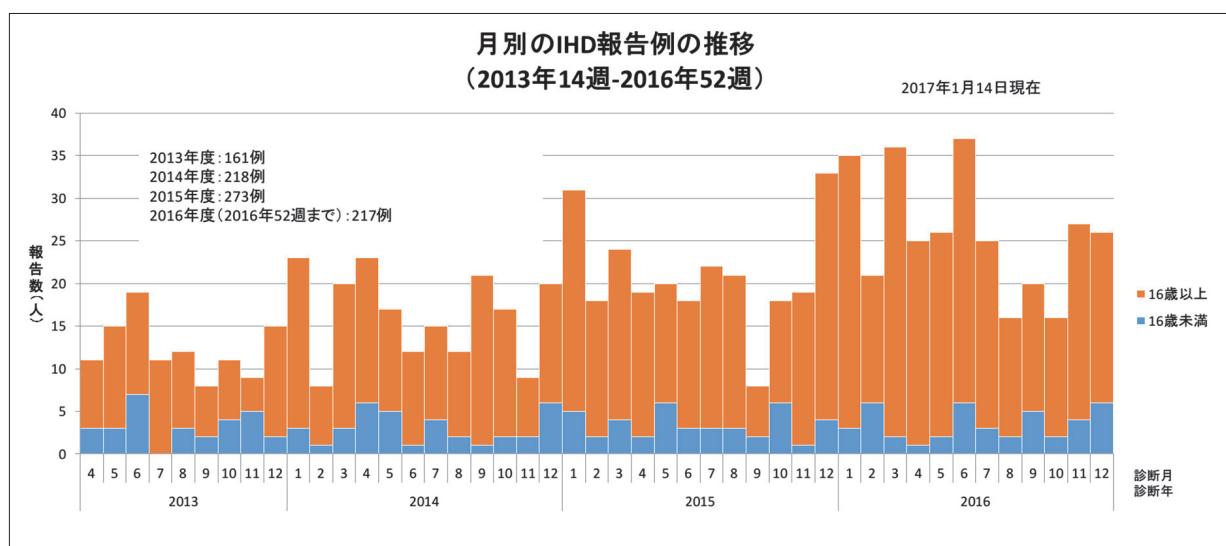


図1. 月別のIHD報告例の推移（2013年第14週～2016年第52週）（2017年1月14日時点）

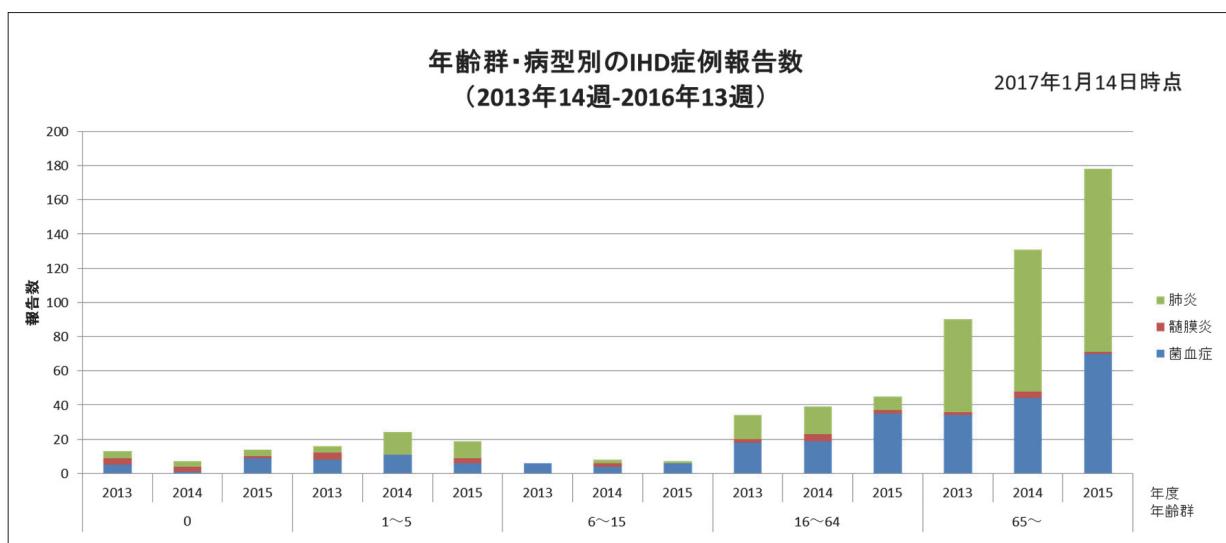


図2. 年齢群・病型別のIHD症例報告数（2013年第14週～2016年第12週）（2017年1月14日時点）

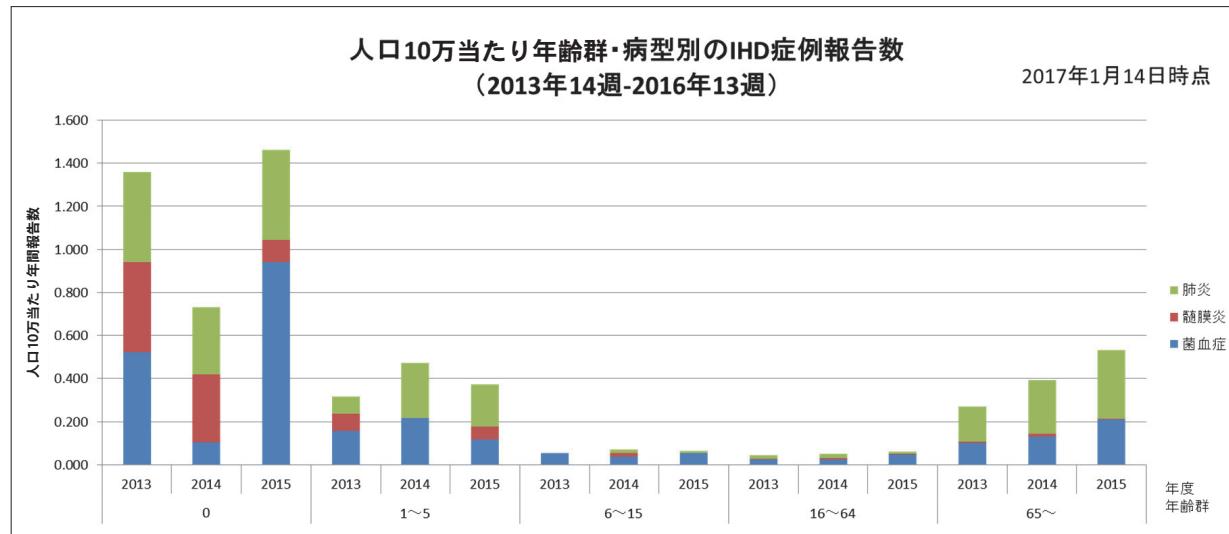


図3. 人口10万人当たり年齢群・病型別のIHD症例報告数 (2013年第14週～2016年第12週) (2017年1月14日時点)

報告数は経年的に増加傾向であり、感染症法における5類全数届出疾患となってから間もないことから、依然、過小評価である可能性があり、届出の周知をすすめる必要があると考えられた。また、2016年11月より届出基準における診断に用いる検体の種類が追加され、血液・髄液からの検出に加え、その他の無菌部位からの検出も含まれるようになった。この変更により、これまで報告されていなかった血液・髄液以外の検体で診断されたIHD症例が報告され、さらにサーベイランスの感度が増すと考えられる。

人口10万人当たり報告数は高齢者で年度ごとに増加しており、届出が認識されるようになった可能性が考えられる。

## E. 結論

IPD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。

## 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

## 我が国の劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学

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）  
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）  
池辺 忠義（国立感染症研究所細菌第一部）  
研究協力者：藤谷 好弘（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コースFETP）  
松井 佑亮（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コースFETP）  
島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
松井 珠乃（国立感染症研究所感染症疫学センター）

**研究要旨** 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（Streptococcus toxic shock syndrome: STSS）とは $\beta$ 溶血性レンサ球菌を原因とする致命率が高い侵襲性感染症である。近年、報告数が増加しており、感染症発生動向調査（NESID）から本症の疫学的特徴を見た。報告数は2013年以降増加傾向にあり、2016年は過去最多であった。A群溶連菌によるSTSSが優位に多いが、近年、G群溶連菌によるSTSS（GGS-STSS）が増加していた。2007～2015年の報告例を分析すると、GGS-STSS症例は高齢者が多く、高齢化社会による高齢人口の増加の影響が示唆された。臨床徴候として播種性血管内凝固症候群、腎不全、軟部組織炎が多かった。致命率は32%で、血清群による差は認めなかった。本研究班では、本症の感染経路や発症のリスク因子等を明らかにすることを目的とし、NESIDでは得られない患者情報や疫学的情報、細菌学的情報を収集する。10道県を対象に前向き観察研究を実施しているが、登録症例数の少なさが喫緊の問題であり、情報収集スキームの再確認、確立が急務である。

### A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（Streptococcus toxic shock syndrome: STSS）とは、ヒトの $\beta$ 溶血性レンサ球菌を原因とする侵襲性感染症のうち、急速に進行する敗血症性ショック病態を呈する疾患を指し、致命率が高い感染症である [1]。その原因菌としては、A群レンサ球菌〔Group A Streptococcus (GAS)〕の頻度が高く、その他にもB群レンサ球菌〔Group B Streptococcus (GBS)〕、C群およびG群レンサ球菌〔Group C or G Streptococcus (GCGS)〕等が含まれる。本症は感染症法の5類感染症であり、全数報告対象疾患である。近年、STSSの報告数が増加しており、「人食いバクテリア症」として社会的関心も高い。しかし、その原因は不明である。本研究では、まず過去の感染症発生動向調査（以下、NESID）の結果を記

述し、NESIDでは収集できないSTSS患者の併存症などの臨床情報や疫学的情報を明らかにする。次に、原因菌の侵入門戸及びSTSS発症に関するリスク因子を明らかにすることを目的とした、前向き観察研究を実施する。また、国立感染症研究所細菌第一部にて細菌学的にemm遺伝子型およびMLST解析を行い、臨床像との関連性を明らかにする。

### B. 研究方法

#### B.1 日本におけるSTSSの発生動向

現状を把握すべく、感染症発生動向調査（NESID）における2006年～2016年のSTSSの発生動向を見た。報告数の推移、血清群別報告数、年齢、性別等の疫学情報、死亡例及び致命率等、NESIDで収集できる情報をまとめた。

## B.2 前向き観察研究

研究デザインは前向き観察研究とする。今まで侵襲性肺炎球菌感染症及び侵襲性インフルエンザ感染症の研究で構築したスキームを利用し、国内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）を対象とした。国立感染症研究所倫理審査委員会で承認を得た2016年9月14日以降に診断され、感染症発生動向調査に報告されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、症例記録票と原因菌株を研究分担者、自治体及び衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスセンターを経由して収集できた症例を登録した（図1）。

症例記録票には小児との同居歴、咽頭炎、水痘、インフルエンザの既往、妊娠・出産歴、外傷・手術歴、基礎疾患等、過去の文献等から溶連菌の感染経路やリスク因子と考えられている項目に関する質問や、臨床像、集中治療管理の有無、クリンダマイシンや免疫グロブリンの投与の有無など、臨床経過に関する質問を記載した（別添）。

## C. 研究結果

### C.1 感染症発生動向調査における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発生動向

感染症発生動向調査においてSTSSは2006年

4月1日より全ての $\beta$ 溶血性レンサ球菌（ $\beta$ 溶連菌）が対象となった。2017年1月12日現在のSTSSの年別報告数の推移を図2に示す。2016年は497例（暫定値）のSTSS症例が報告された。2013年以降、年々増加傾向にあり、暫定値ではあるが、2016年は過去最多の報告数であった。血清群別に報告数を見てみると、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、GGSによるSTSSも増加傾向にある点は特筆すべき点である。

2007～2015年のSTSS症例の属性や臨床的特徴をまとめた（表1）。この期間に報告された1,767例のうち、診断基準を満たさないもの、血清群が重複するものを除く、1,704例を対象とした。このうち、1,042例（61%）がGASによるSTSS症例（GAS-STSS症例、以下、他の血清群も同様に表記）、105例（6%）がGBS-STSS症例、36例（2%）がGCS-STSS症例、424例（25%）がGGS-STSS症例だった。全STSS症例の年齢の中央値は67歳（四分位範囲[IQR]：53～78歳）、男性は922例（54%）だった。血清群別ではGAS-STSS症例は64歳（IQR：48～75歳）だが、GGS-STSS症例は76歳（IQR：64～84歳）であり、GGS-STSS症例は高齢者に多かった。男女比は全血清群で若干男性が多い印象だが、血清群による違いは認められない

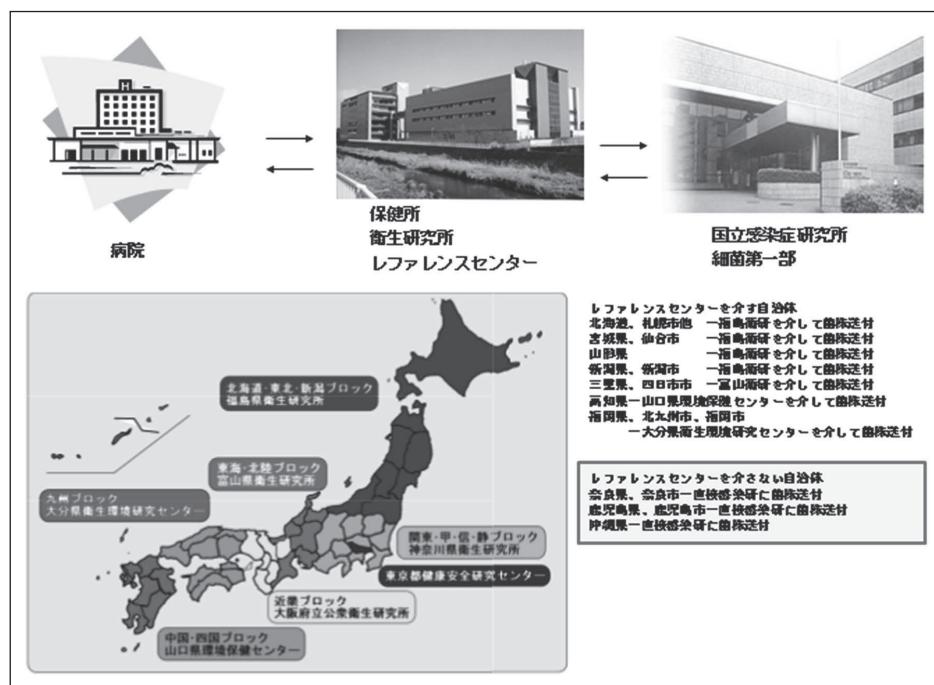


図1 症例記録票と原因菌株の収集スキーム

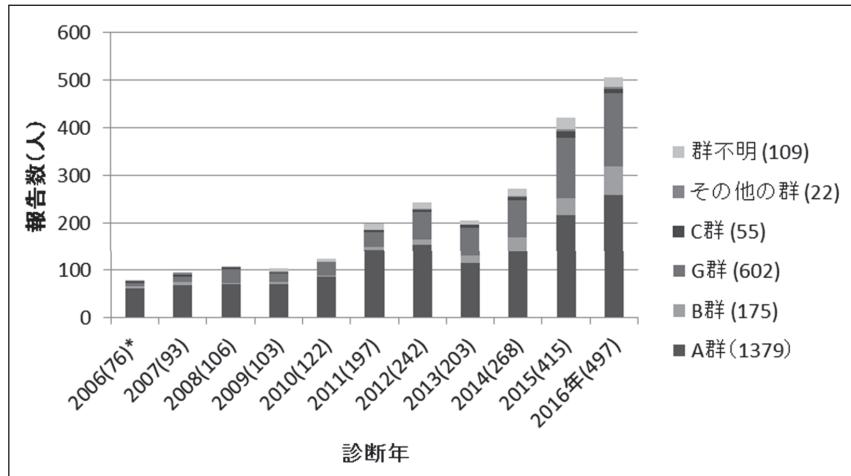


図2 感染症発生動向調査における血清群別STSS報告数（2006～2016年、2017年1月12日現在）

\*2006年は4月1日以降の診断例、( )内は報告数を指す

表1 感染症発生動向調査における血清群別STSS症例の属性及び臨床的特徴  
(2007～2015年、2016年1月28日現在)

症例の属性	All BHS (n=1704)	GAS (n=1042)	GBS (n=105)	GCS (n=36)	GGS (n=424)
年齢中央値、歳 [四分位範囲]	67 [53–78]	64 [48–75]	67 [54–81]	70 [57–83]	76 [64–84]
男性, n (%)	922 (54.1)	578 (55.5)	58 (55.2)	19 (52.8)	214 (50.5)
検出検体, n (%)*					
血液	1340 (78.6)	777 (74.6)	99 (94.3)	32 (88.9)	361 (85.1)
髄液	20 (1.2)	5 (0.5)	7 (6.7)	1 (2.8)	5 (1.2)
胸水	22 (1.3)	18 (1.7)	0 (0)	0 (0)	4 (0.9)
腹水	25 (1.5)	20 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節液	50 (2.9)	33 (3.2)	2 (1.9)	1 (2.8)	11 (2.6)
水泡内容物	20 (1.2)	13 (1.2)	0 (0)	0 (0)	7 (1.7)
生検組織	48 (2.8)	33 (3.2)	0 (0)	2 (5.6)	9 (2.1)
手術創	56 (3.3)	51 (4.9)	2 (1.9)	0 (0)	3 (0.7)
壊死組織	495 (29.0)	364 (34.9)	17 (16.2)	5 (13.9)	80 (18.9)
臨床徵候, n (%)*					
肝不全	505 (29.6)	313 (30.0)	35 (33.3)	8 (22.2)	124 (29.2)
腎不全	1207 (70.8)	760 (72.9)	66 (62.9)	23 (63.9)	294 (69.3)
急性呼吸窮迫症候群(ARDS)	428 (25.1)	264 (25.3)	33 (31.4)	9 (25.0)	97 (22.9)
DIC	1209 (71.0)	727 (69.8)	81 (77.1)	28 (77.8)	301 (71.0)
軟部組織炎	1094 (64.2)	698 (67.0)	40 (38.1)	17 (47.2)	279 (65.8)
全身性紅斑性発疹	221 (13.0)	145 (13.9)	12 (11.4)	6 (16.7)	42 (9.9)
中枢神経症状	443 (26.0)	240 (23.0)	33 (31.4)	11 (30.6)	133 (31.4)
予後, n (%)					
全死亡	540 (31.7)	330 (31.7)	30 (28.6)	12 (33.3)	138 (32.5)

Abbreviations: IQR, Interquartile Range; BHS, Beta-Haemolytic Streptococci; GAS, Group A Streptococci; GBS, Group B Streptococci; GCS, Group C Streptococci; GGS, Group G Streptococci; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation  
\*重複あり

と考えられた。β溶連菌が検出された検体はどの血清群も血液が最多であるが、その割合はGASでやや少なく、GBSで多かった。また、髄液から検出されたのはGBSが多く、手術創や壊死組織など軟部組織の培養から検出されたのはGASが多かった。全STSS症例における臨床徵候はDICが1,209例(71%)、腎不全が1,207例(71%)、軟部組織炎が1,094例(64%)と多かった。多くの臨床徵候は血清群による差は認めなかつたが、軟部組織炎はGASとGGSに多かった。予後に關し

て、死亡と報告されたのは全STSS症例で540例、致命率は32%だった。年別に致命率の推移を見ると、近年、致命率は30%前後を推移していた(図3)。直近の2016年は、2017年1月12日現在、129例(26%)の死亡例が報告された。血清群による致命率に差は認めず、概ね30%前後であった(表1)。

NESIDへの届出が求められていないものの、原因菌の侵入門戸及びSTSS発症に関するリスク因子の可能性のある項目としては、症例の基礎疾

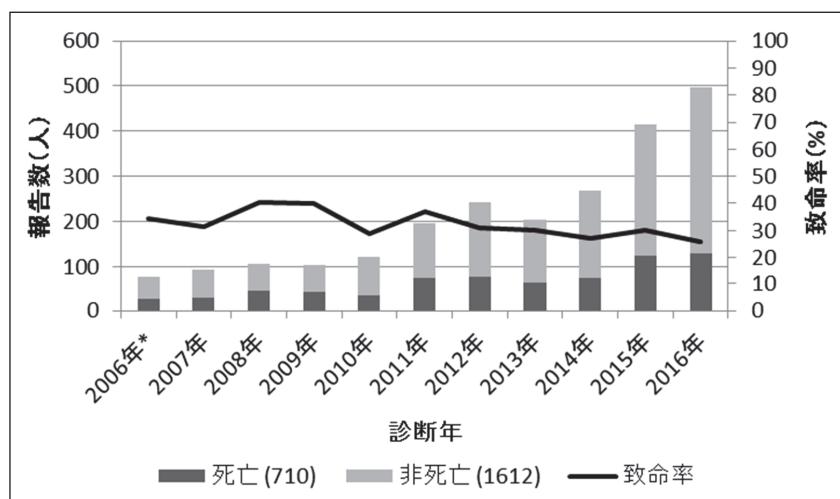


図3 感染症発生動向調査において死亡と報告されたSTSS症例と致命率(2006～2016年、2017年1月12日現在) \*2006年は4月1日以降の診断例

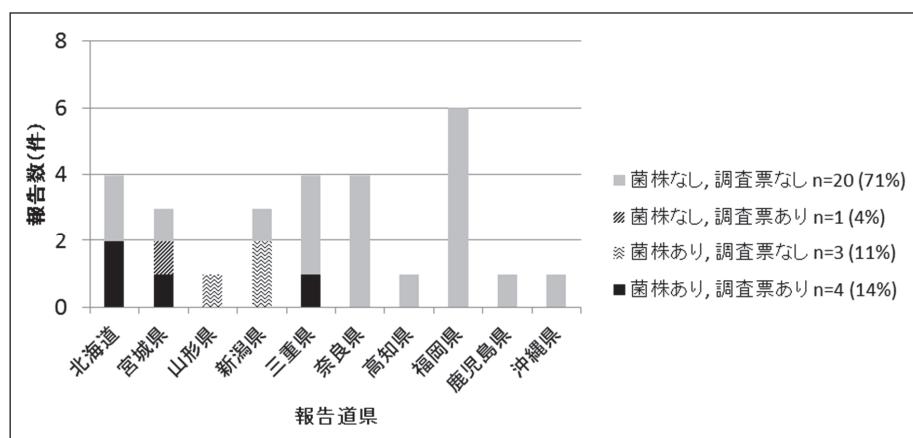


図4 10道県におけるSTSSの発生動向及び情報収集状況(2016年9月14日～2017年1月31日診断例、2017年2月13日現在、n=28)

患、小児との同居歴、STSS発症前の咽頭炎や水痘、インフルエンザの既往、妊娠・出産歴、飲酒歴、外傷・手術歴、臨床像と治療内容（クリンダマイシンや免疫グロブリンの使用、外科的介入の有無等）、STSSの転帰などがあげられる。これらの情報は前向き観察研究で収集できるよう、症例記録票を作成した。

#### C.2. 前向き観察研究を実施中の10道県におけるSTSSの発生動向

本研究班では北海道、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、沖縄県の10道県の研究分担者及び自治体に協力頂き、症例情報と原因菌株を収集している。10道県で国立感染症研究所倫理審査委員会での承認後の2016年9月14日から2017年1月31日までにSTSSと診断された症例は28例だった。このうち調査票

が収集できたのは5例（18%）、菌株が収集できたのは7例（25%）だった（図4）。

症例記録票が収集できた5例について表2にまとめた。症例の年齢群は20代が1例、50代1例、60代1例、80代2例であり、性別では女性が4例（80%）と多かった。基礎疾患として治療中の悪性腫瘍2例、慢性肝疾患1例、関節リウマチ1例だった。疫学情報は未回答が1例の1項目のみであり、ほぼすべてに回答頂いた。現状ではまだ明らかなリスク因子に関する傾向は見えず、推定侵入門戸も4例（80%）が「不明」だった。臨床像としては、皮膚、関節、軟部組織の感染症が3例（60%）、肺炎1例、感染臓器不明の菌血症は1例だった。血清群別ではGAS-STSS症例が3例（60%）、GBS-STSS症例とGGS-STSS症例がそれぞれ1例だった。4例（80%）が血液から、2例

(40%) が関節液から原因菌が検出されていた。転帰については1例が死亡しており、「不明」については今後確認を要する。

#### D. 考察

近年、世界的に $\beta$ 溶連菌が無菌部位から検出される侵襲性溶連菌感染症が増加傾向にある [2-5, 7-9]。日本ではSTSSが感染症法の全数報告対象疾患であり、こちらも増加傾向にある(図2)。2006年に届出基準が変更されて以降は基準や検査法等の変更ではなく、真の増加である可能性が高いが、その原因はわかつていない。血清群別に見るとGAS-STSSが優位である(図2)。日本では2014年後半からGAS咽頭炎の定点報告数が増加しているが、両者のサーベイランスは独立しており、関係性を評価することは困難である[6]。また、GGS-STSS症例が増加傾向にある。GGS-STSS症例の年齢の中央値は76歳であり、他の血清群によるSTSS症例と比較して、高齢者に多い。侵襲性GGS感染症については日本を含む各国からも同様の傾向が過去に報告されており、高齢化社会による高齢者人口の増加の影響が示唆されている[7-9]。しかし、報告数増加の原因については、これら以外にも感染経路や患者背景、細菌学的情報なども合わせて検討が必要であるが、残念ながらNESIDではこれらの情報が得られないという難点がある。本研究では、過去の文献等を踏まえ、感染経路に関する疫学情報やリスク因子に関する情報を調査票にて収集し、解析を行う。これらの結果から報告数増加の背景を推察し、将来的にSTSSの予防の礎になることを目指す。尚、新生児におけるGBS感染症は病態生理が知られており、妊婦に対するスクリーニングや対応が一般的になっている。NESIDへの新生児のGGS-STSS症例の報告も非常に少なく、本研究班は15歳以上の症例に焦点を絞る方針とした。また、細菌学的解析は国立感染症研究所細菌第一部で実施し、結果については別に示す。

上述のように本症は致命率が高いことも知られている。文献により異なるが、致命率は30~70%と報告されている[1]。日本では致命率30%前後で推移(図3)しているがNESIDにおける死亡報告は、届出時に死亡している症例以外、つまり、

届出後に死亡した症例については報告の義務がないため、死亡者数は過少評価となっていると推察され、STSSの真の致命率はもっと高いことが予想される。本研究班を通じて10道県から得られる症例のデータでは、予後の帰結について追跡可能である。これらの結果は日本におけるSTSS症例の致命率の推定に有用であると考える。

2017年2月13日現在、前向き観察研究には5例が登録された。記載漏れ、未回答を防ぐためにチェックボックス式、「不明」欄を作成したことにより、ほぼすべてに回答が得られた。悪性腫瘍や慢性肝疾患が基礎にある症例が見られるが、リスクに関連した疫学情報に関してはまだ傾向は見えない。また、上述のように転帰不明者に関しては研究分担者を通して、確認が必要である。

本研究の制限として、該当症例が少ない可能性があることが挙げられる。既存の情報収集スキームの利用の点から10道県を研究対象としたが、過去のNESIDへのSTSS症例の報告を見ると、10道県合わせて年間50~60例であった。よって、登録目標を年間40症例と設定したが、現在約4か月で5例である。NESIDに報告されたSTSS症例の18%の情報のみである(図4)。早急に情報収集スキームを見直し、再度協力依頼を行い、いかに登録症例を増やすかが急務である。

#### E. 結論

STSSは致命率が高い感染症であり、近年、日本で増加傾向にあるが、原因はわかつていない。前向き観察研究では、NESIDでは得られない患者情報や疫学的情報、細菌学的情報を収集し、感染経路や本症発症のリスク因子等を明らかにすることを目的とする。症例記録票の作成時の工夫により現在はほぼ未回答がない状態で情報収集ができるが、登録症例数の少なさが喫緊の問題である。情報収集スキームの再確認、確立が急務である。

#### 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) Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis.* 1995; 1 (3): 69–78.
- 2) Meehan M, Murchan S, Bergin S, O'Flanagan D, Cunney R. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18 (33): 20556.
- 3) Williamson DA, Morgan J, Hope V, Fraser JD, Moreland NJ, Proft T, Mackereth G, Lennon D, Baker MG, Carter PE. Increasing incidence of invasive group A streptococcus disease in New Zealand, 2002-2012: a national population-based study. *J Infect.* 2015; 70 (2): 127–134.
- 4) Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, Broughton K, Sheridan E. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991-2010. *Clin Infect Dis.* 2013; 57 (5): 682–688.
- 5) Lambertsen LM, Ingels H, Schønheyder HC, Hoffmann S; Danish Streptococcal Surveillance Collaboration Group 2011. Nationwide laboratory-based surveillance of invasive beta-haemolytic streptococci in Denmark from 2005 to 2011. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (4): O216–223.
- 6) 国立感染症研究所. 溶血性レンサ球菌感染症 2012年～2015年6月. *IASR.* 2015; 36: 147–149.
- 7) Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia: an emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 1303–1310.
- 8) Takahashi T, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 1–10.
- 9) Wajima T, Morozumi M, Hanada S, Sunaoshi K, Chiba N, Iwata S, Ubukata K. Molecular Characterization of Invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 247–254.

表2 前向き観察研究によるSTSS症例のラインリスト（2016年9月14日～2017年1月31日診断例、2017年2月13日現在、n=5）

症例番号	年齢	性別	居住地	基礎疾患	リスクに関連した疫学情報										臨床及び細菌学的情報						
					小児と同居	療養施設	咽頭炎	水痘	インフルエンザ	NSAIDs	アルコール	外因	妊娠	生食	外傷	発症日	血清群	臨床像	検体	転帰	推定侵入門戸
1	66	女	宮城県	子宮癌再発、四肢浮腫	○	×	不明	不明	×	×	×	×	×	未記入	×	2016/10/2	G群	蜂窩織炎 化膿性関節炎	関節液	不明	不明
2	87	女	北海道	関節リウマチ	×	×	×	×	○	×	×	×	×	不明	×	2016/11/2	B群	肺炎及び肺化膿症	血液	軽快	歯
3	84	女	三重県	慢性骨髓性白血病(抗癌剤治療中) 脳血管障害後四肢麻痺	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	2016/11/21	A群	蜂窩織炎	血液	軽快	不明
4	29	女	宮城県	両側股関節臼蓋形成不全	×	×	×	×	○	不明	×	×	不明	×	不明	2016/11/24	A群	壞死性筋膜炎 化膿性關節炎	血液 関節液 生検組織	軽快	不明
5	56	男	北海道	慢性肝疾患	×	×	不明	×	○	不明	不明	—	不明	不明	2016/12/8	A群	感染臓器不明の菌血症	血液	死亡	不明	

\*疫学情報における記載について

- ・「○」：あり、「×」：なしを指す。
- ・「不明」：回答欄の「不明」にチェックしたものを目指す。
- ・「未記入」：未回答を指す。
- ・「-」：該当せず回答を要しないことを指す。（例：男性における妊娠の有無）

## 別添

### 劇症型溶血性レンサ球菌感染症調査票(第2版)

■自治体関係者等記入欄

発生動向調査ID	
----------	--

第1版:2016年8月15日作成  
第2版:2017年1月24日作成

感染症発生動向調査の届出用紙と合体できるよう、発生動向調査IDが記載されていることをご確認ください。

■以下、もしくは必要事項の記入をお願い致します。

報告医療機関名	報告医師の氏名		
性 別	口男 口女	診断時の年齢	( )歳
身 長	(cm)	体 重	(kg)
居住地	( )都・道・府・県	長期施設入所(療養施設、グループホーム、老健等)	口あり 口なし 口不明
職 業	口あり(詳細: ) 口無職 口不明	入院前のADL	口自立 口要支援・介護 口その他( )
15歳以下の小児との同居	口あり、人數・年齢( )人／それぞれ歳( ) 口なし 口不明	ペット飼育・動物への接触歴	口あり、動物の種類( ) 口なし 口不明
本人及び家族の咽頭炎発症歴	口あり、発症時期( )、誰が( ) 口なし 口不明	発症前の季節性インフルエンザの併発	口あり、時期( ) 口なし 口不明
発症前の水痘の併発	口あり、発症時期( ) 口なし 口不明	発症前のNSAIDsの内服	口あり、薬剤名( )、時期( ) 口なし 口不明
アルコール飲酒歴	口あり、種類( )、頻度( /週)、量( /日) 口なし 口不明	発症前の外科的手術	口あり、時期( )、術式( ) 口なし 口不明
発症前の妊娠・出産	口発症時妊娠中 口出産後、出産時期( ) 口なし 口不明	1週間以内の生食歴(不十分な加熱調理を含む)	口豚肉、時期( )口魚介類、時期( ) 口なし 口不明
発症前の外傷歴	口あり、外傷部位( )、傷の状態(口開放創 口閉鎖創(打撲・打ち身・捻挫など))、発症( )日前 口なし 口不明		

基礎疾患の有無	口あり 口なし 口不明
---------	-------------

■上記質問で、「基礎疾患あり」と回答した場合には、下記「基礎疾患の詳細」の当てはまるものすべてにをお願いします。  
「基礎疾患なし」もしくは「不明」と回答した場合には、「臨床像について」に進んで下さい。

基礎疾患の詳細(複数選択可)	<input type="checkbox"/> 慢性心不全 <input type="checkbox"/> 心筋梗塞、大血管疾患 <input type="checkbox"/> 末梢血管疾患(ASOなど) <input type="checkbox"/> 慢性呼吸器疾患(COPD、喘息など) <input type="checkbox"/> 慢性肝疾患(肝硬変含む) <input type="checkbox"/> 慢性腎臓病(CKD) <input type="checkbox"/> 透析療法中 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 脳血管障害 <input type="checkbox"/> 四肢麻痺(部位: <input type="checkbox"/> 精神疾患(認知症、うつなど) <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎	<input type="checkbox"/> 四肢浮腫(リンパ浮腫含む) <input type="checkbox"/> 褥瘡 <input type="checkbox"/> その他の慢性皮膚疾患(詳細: <input type="checkbox"/> 血液疾患(詳細: <input type="checkbox"/> HIV感染症(AIDS) <input type="checkbox"/> 膠原病・自己免疫疾患(診断: <input type="checkbox"/> 固形臓器移植後(臓器: <input type="checkbox"/> 治療中の固形臓器癌(診断: <input type="checkbox"/> 治療中の血液悪性腫瘍(診断: <input type="checkbox"/> 抗がん剤治療中 <input type="checkbox"/> 放射線治療中 <input type="checkbox"/> 造血幹細胞移植後	<input type="checkbox"/> 免疫抑制療法中 ⇒口ステロイド <input type="checkbox"/> ステロイド以外の免疫抑制剤 <input type="checkbox"/> 生物製剤 <input type="checkbox"/> 完治した悪性腫瘍(診断: <input type="checkbox"/> その他(複数記載可) <input type="checkbox"/> ・ <input type="checkbox"/> ・
----------------	---	--	--

臨床像について(複数選択可)	<input type="checkbox"/> 咽頭炎・扁桃炎 <input type="checkbox"/> 喉頭蓋炎 <input type="checkbox"/> 深頸部及び縦隔膿瘍 <input type="checkbox"/> 肺炎及び肺化膿症 <input type="checkbox"/> 膿胸 <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 感染性心内膜炎 <input type="checkbox"/> 心外膜炎 <input type="checkbox"/> 腹膜炎 <input type="checkbox"/> 腹腔内膿瘍(肝膿瘍など含む) <input type="checkbox"/> 子宮内感染	<input type="checkbox"/> 骨盤内炎症性疾患 <input type="checkbox"/> 産褥期菌血症 <input type="checkbox"/> 蜂窩織炎(部位: <input type="checkbox"/> 壊死性筋膜炎(部位: <input type="checkbox"/> その他皮膚軟部組織感染症 ⇒詳細( ) <input type="checkbox"/> 化膿性関節炎 <input type="checkbox"/> 骨髓炎 <input type="checkbox"/> 感染臓器不明の菌血症 <input type="checkbox"/> その他 ⇒詳細( )
----------------	---	---

治療開始前の血液培養	口実施した 口実施しなかった				
溶連菌培養陽性検体(複数選択可)	口血液 口髓液 口胸水 口腹水 口心囊液 口関節液 口生検組織(部位: ) 口軟部組織 口喀痰 口咽頭 口その他( )				
溶連菌 血清群・菌種	口A群 口B群 口C群 口G群 口その他(菌名など: ) 口不明				
複合感染の有無(複数選択可)	口あり、菌名( )、培養陽性検体( ) 口なし				
発症日	年 月 日	初診日	年 月 日	入院日	年 月 日
最終的な転帰※	口軽快 口死亡( 年 月 日) 口不明	集中治療室(ICU)管理	口あり、日数( 日間)	口なし	
クリンダマイシンの使用	口あり 口なし 口不明	免疫グロブリンの使用	口あり 口なし 口不明		
外科的介入の有無(複数回答可)	口切開・デブリドマンあり 時期( )部位( ) <input type="checkbox"/> 四肢切断あり 時期( )部位( ) <input type="checkbox"/> なし 口不明	予測される溶連菌の侵入門戸	口推定( ) 口侵入門戸不明		

※転帰の記入上の注意点

・軽快とは治癒や、病状が安定して生存したことを意味します。

・ご報告時に「不明」の場合には研究分担者から問い合わせさせて頂きます。

■検体検査の結果につきましては、後日、別紙にてご回答申し上げます。

## 北海道における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

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** 前年度までの事業において北海道全域（約550万人）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）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189症例であり、平成28年も小児では減少傾向を認めたが成人は増加していた。血清型の分析では年々ワクチン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の菌株収集についても症例が集積し始めており、今後解析が可能となる見込みである。

### A. 研究目的

平成25年度より北海道における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）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。

平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査を行い、サーベイランスの継続と体制強化を行う。

### 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）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

平成27年度までに構築した体制を継続して行う。STSSの収集については以前より道衛研が北海道全体からの収集を行っており、本研究班は患者情報の収集を別に行うことで体制を構築している。

#### （II）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。

##### （倫理面への配慮）

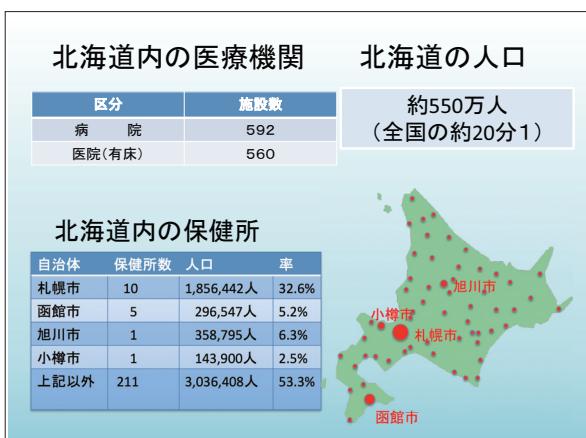
臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。

### C. 研究結果

前年度までに研究体制が構築されており、円滑に研究を行うことが出来ていた。

#### 1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

北海道（約557万人）の約33%の人口を有する札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健



所を持つ旭川市、函館市、小樽市（合わせて全道人口の14%）においては同市の保健所による協力体制により、前研究で体制の構築が完了している。本年度は円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。今後も継続可能である（図1）。

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53%）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、患者情報は研究分担者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できた。

IPDの報告数は平成28年に小児は減少に転じたが、成人は増加している。罹患率（10万対）は調査開始の平成25年0.46から年々増加し、平成28年1.56へと上昇した（図2）。

菌株の回収率は平成26～28年の3年間で51%（189例発生中96例回収）であった。

## 2) 北海道のIPD調査結果

平成28年12月までに道内発生IPDの96例の菌

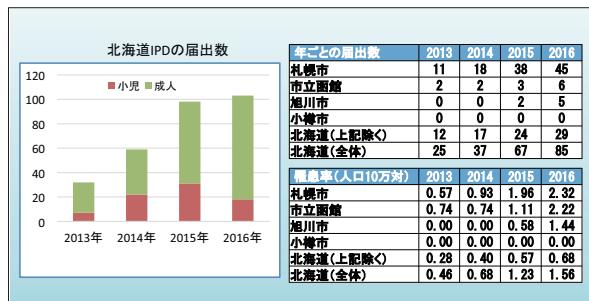


図2

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PPV23接種率は9.5%と低く、血清型におけるPPV23カバー率は平成26年73.7%、平成27年61.8%、平成28年54.8%へと低下傾向が見られた（図3）。

薬剤感受性の3年間の比較ではマクロライドの耐性が進む傾向にあったが、カルバペネムの感受性は改善していた（図4）。

## 3) 北海道のIHD調査結果

平成28年12月までに道内発生IHD 26例の届出があり、11例の菌株を収集した。

## 4) 北海道のIMD調査結果

平成28年の道内発生例は1例のみであった。

## 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3例の発生が

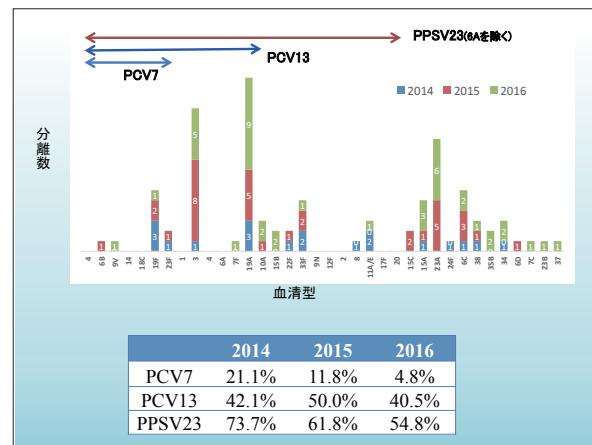


図3

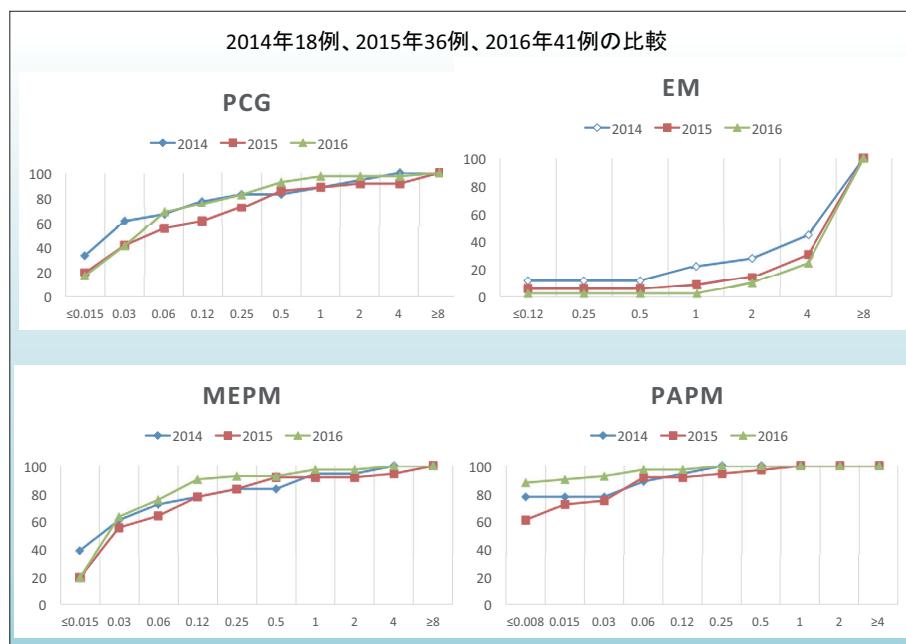


図4

あり、うち2例の患者情報と菌株を収集した。

#### D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを開始して4年目になるが、研究分担者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域をカバーする体制が構築し、症例の集積が出来ていた。

本研究は発生動向調査の報告に基づいているが、報告189例に対し回収率は51%程度であり、さらに回収率を高める工夫が必要である。菌株を委託会社で保存している場合には研究協力者が直接回収するようにし、1例でも多くの菌株を収集するようにしている。

北海道においてIPDの成人例はまだ減少に転じていないが、小児ワクチンや成人の定期接種の影響により、今後減少することが期待される。しかしながら、成人例のワクチンカバー率が減少しており、ワクチン非含有型の増加が今後どの程度になるか注意していく必要がある。

わずかな差ではあるが、カルバペネムの感受性が改善しており、特にPCV7含有型の減少が影響していると推察される。今後もワクチン接種の推進が重要と考えられる。

IMD、STSSの集積は本サーベイランス事業の活用により今後十分可能と考えられる。

#### E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により前研究に引き続き症例を集積することが出来た。北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換や薬剤耐性の現状を知ることが出来た。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集をおこなっていくことは重要と考える。

#### 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

- 特許取得：なし
- 実用新案登録：なし
- その他：なし

## 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

研究分担者：武田 博明（済生会山形済生病院 TQMセンター長）

研究協力者：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策室長）

**研究要旨** 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)は、重症化率・致命率が高く医療現場での負荷がとりわけ高い疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を、患者病態や一部ワクチンとの関連において調査し、発生動向サーベイランス情報としてまとめ、特徴を把握し、的確な医療および疫学対策に寄与できるように検討することを目的とした。

前研究で構築されたシステムを活用し、本研究を実施した。その結果、平成28年度はIPD 29例とIHD 1例が登録された。IMD登録はなかった。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが特筆して多く分離され、比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生であった。発生状況から、血清型12Fによるアウトブレイクが考えられた。このアウトブレイク発生期間は、本研究の進捗が一時的な休止時期であったが、前研究のシステムに則って迅速に対応し、アウトブレイクの確認と患者情報の収集が可能であり、継続的なサーベイランスの重要性が確認できた事例であった。

本年度の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)が75.9%と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20.9%と低く、小児へのPCV13定期接種の集団免疫効果が考えられた。今後本サーベイランスを継続することによって、両ワクチン接種方法など、公衆衛生的な対応に的確性を付与することが可能になると考えられ、本研究の継続は意味あるものと考えられた。

### A. 研究目的

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)は、重症化率・致命率が高く医療現場への負荷がとりわけ高い疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を、患者病態や一部ワクチンとの関連において調査し、山形県の発生動向サーベイランス情報としてまとめ、県内で共有し特徴を把握し、的確な対策に結び付けられようすることを目的とした。

### B. 研究方法

平成25年～平成27年度において実施された「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」実施時に、山形県健康福祉部健康福祉課と、県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）の管轄

保健所の協力のもと、各医療圏の中核9医療機関に参加を依頼し、症例調査票と菌株収集および県衛生研究所からの発送が確立されていたため、そのまま踏襲した。

すなわち、感染症法第5類全数把握対象疾患であるIPD、IHD、IMD、STSSが発生した場合の症例情報を、本研究報告書に記載し研究班に提出してもらい、その基本情報に関しては県の研究分担者が共有することとした。

分離菌は、細菌検査室でマイクロバンクに凍結保存し後日収集することとした。

菌株収集時、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、そのシャーレを当該保健所職員が回収し、県の衛生研究所に集約し、そこから当該菌株を国立感染症研究所細菌第一部に送付し研究対象株とすることとした。

菌株収集および国立感染症研究所への送付に関

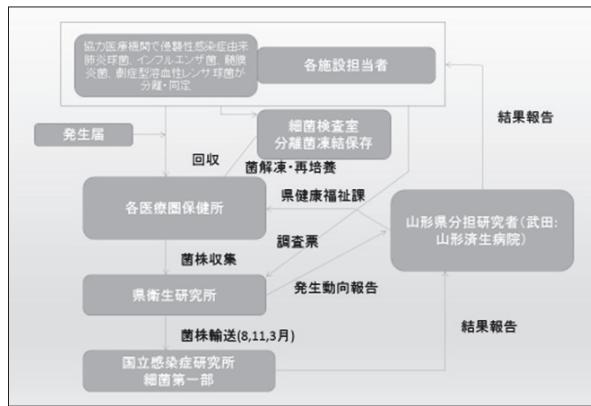


図1 山形県の研究体制

して、協力医療機関と協力行政機関の負担を考慮し、本年度は研究開始時期が多少遅かったこともあり、年度で3回（8、11、3月）行うこととした。ただし、STSS菌株に関しては、北海道、東北、新潟ブロックは福島県衛生研究所に菌株を収集し、レファレンスセンターを介する流れとなっているためそのまま継続してもらった。

また、その結果に関しては、県の責任者が当該医療機関の協力者に報告し、臨床現場で活用していただくこととした（図1）。

#### （倫理面への配慮）

本研究は国立感染症研究所の倫理審査委員会で承認されている。

また患者情報は、感染症法に基づく報告義務感染症に関するものであることより同意の必要はないが、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止には十分な注意を払い研究を進めることとした。またこの遵守のため、各協力医療機関には番号を決め、その患者情報にも番号による匿名化を行なった。

## C. 研究結果

### 1) IPDの発症状況

本年度の研究過程（H28年11月末）で、IPDが29例（今回の報告には前年度未報告のH28年3月発症の1例を特例として含めた）集積された。

その症例一覧を表1に示す。

年齢は42歳から93歳、中央値は67歳、男性13例、女性16例と女性が多かった。病型診断は菌血症を伴う肺炎が最も多く15症例、次いで菌血症が5例そして菌血症を伴う髄膜炎4例と続いている。

H28年度のIPDにおける、血清型分布を示す（図

表1 山形県のIPD患者一覧と菌情報

症例番号	年齢	性別	診断	血清型	PSGZ検査	PGG	EM	TFLX	MIST
1	89	F	菌血症、敗血症 化膿性髄膜炎	12F	不明	0.06	>8	\$0.12	4846
2	50	M	菌血症	12F	不明	0.06	>8	0.25	4846
3	83	F	菌血症、敗火	12F	不明	0.06	>8	0.25	4846
4	74	F	菌血症、敗火	12F	不明	0.06	>8	\$0.12	4846
5	67	M	菌血症、敗火	12F	なし	0.06	>8	\$0.12	4846
6	50	F	菌血症、菌血症	12F	なし	0.06	>8	0.25	4846
7	89	M	菌血症	23F	不明	0.25	\$0.12	0.25	2777
8	73	M	菌血症、敗火	12F	不明	0.06	>8	0.25	4846
9	88	F	菌血症、菌血症	22F	なし	0.08	\$0.12	0.25	433
10	70	F	菌血症、敗火	6A	なし	2	>8	0.25	5243
11	86	M	菌血症、敗火	22F	なし	0.06	>8	0.25	433
12	64	M	菌血症、菌血症	12F	なし	0.12	>8	0.25	4846
13	63	F	菌血症、化膿性脊椎炎	10A	不明	0.08	>8	0.25	5236
14	86	F	菌血症、敗火	6C	なし	0.08	>8	0.25	9336
15	67	M	菌血症	19A	なし	0.5	>8	\$0.12	3111
16	87	M	菌血症、敗火	24F	なし	0.08	>8	0.25	2572
17	72	M	急性心膜炎	3	なし	\$0.005	\$0.12	\$0.12	10216
18	60	F	菌血症、敗火	12F	なし	0.06	>8	0.25	4846
19	82	M	菌血症、敗火	3	不明	0.08	>8	0.25	180
20	90	M	菌血症、敗火	11A/E	不明	0.08	4	0.5	99
21	93	F	菌血症、敗火	12F	不明	0.12	>8	0.25	4846
22	69	F	菌血症	23A	なし	0.25	>8	0.25	5242
23	59	F	菌血症	12F	なし	0.06	0.5	\$0.12	4846
24	52	F	菌血症、菌血症	10A	なし	0.08	4	0.25	5236
25	81	M	菌血症	35B	なし	1	2	0.25	558
26	73	F	菌血症、敗火	12F	なし	\$0.005	>8	0.25	6945
27	72	M	菌血症、敗火	7C	なし	0.06	>8	\$0.12	2758
28	42	F	菌血症、敗火	12F	なし	0.06	4	\$0.12	NEW
29	92	F	菌血症、敗火	38	なし	\$0.005	>8	\$0.12	6429

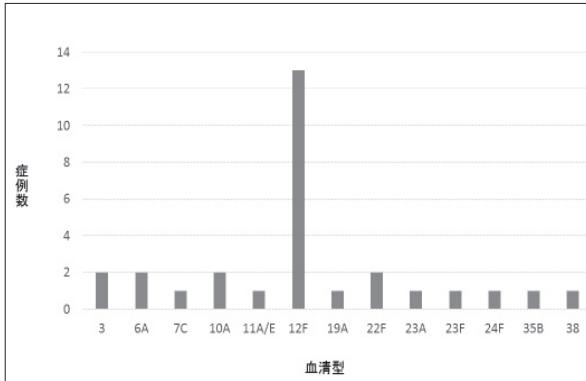


図2 山形県におけるIPD症例の血清型分布

2)。

13の血清型が分離されたが、最も高頻度であったのが12Fで、13例の発症があり極めて特徴的であった。他の血清型では、3、6A、10A、22Fが各2例で他の血型は各1例であった。

今年度における13例（ここにH28年3月発症1例が含まれた）の血清型12F症例一覧を示す（表2）。年齢分布は42歳から93歳までで、女性が9例と多かった。病型は菌血症を伴う肺炎例が7例と最も多く、次いで髄膜炎を伴う菌血症が多かった。これら症例中、基礎疾患を有しない例が7例

表2 IPD由来血清型12F分離症例

症例	年齢	性別	発症月	病型	基礎疾患	PPSV23接種歴	MLST
1	89	F	3	菌血症、憩室炎、化膿性関節炎	(一)	不明	4846
2	50	M	4	菌血症	(一)	不明	4846
3	73	M	4	菌血症、関節炎	慢性心疾患	不明	4846
4	83	F	4	菌血症、肺炎	慢性呼吸器疾患	不明	4846
5	74	F	4	菌血症、肺炎	(一)	不明	4846
6	60	F	5	菌血症、肺炎	(一)	(一)	4846
7	67	M	5	菌血症、肺炎	(一)	(一)	4846
8	50	F	5	菌血症、憩室炎	(一)	(一)	4846
9	64	M	5	菌血症、憩室炎	不明	(一)	4846
10	93	F	5	菌血症、肺炎	不明	不明	4846
11	42	F	10	菌血症、肺炎	慢性呼吸器疾患	(一)	New
12	59	F	10	菌血症	(一)	(一)	4846
13	73	F	11	菌血症、肺炎	慢性関節リウマチ	(一)	6945

見られた。肺炎球菌ワクチンは未接種が7例で残り6例は不明であった。また、分離菌のMLSTでは4,846が11例、6,945が1例、残り1例が新しいタイプであった。

前研究班からの山形県におけるIPD症例での12Fの分離に関して、発症月を示す(図2)。12Fは、平成26年12月に1例あったが、その後は平成27年3月に1例発生し、同4月に4例、5月に5例と短期間に発生が集中していた。その後夏場の発生はなく、10月に2例、11月に1例発生した(図3)。集中的に発生した期間は、ほとんどが一医療圏からの発生であった。

## 2) 肺炎球菌ワクチンのカバー率

現在成人ではPPSV23と65歳以上で使用できる

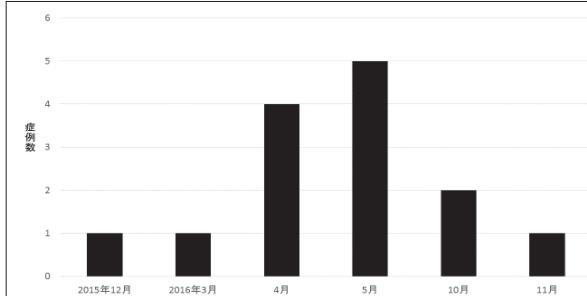


図3 IPD由来肺炎球菌血清型12Fの月別発生分布

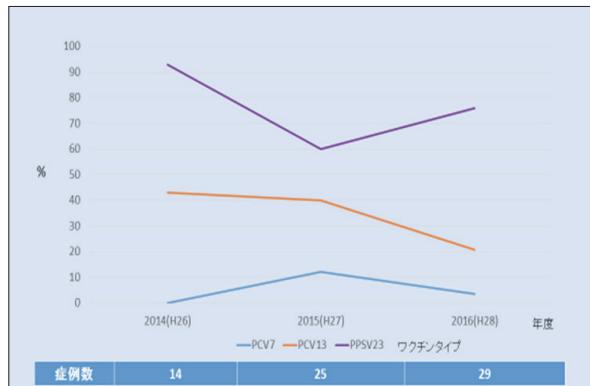


図4 IPD症例のワクチンカバー率推移

表3 山形県のIHD症例

症例
年齢
性別
診断
基礎疾患
インフルエンザ菌: 莢膜血清型
ワクチン接種歴
$\beta$ -lactamase
MIC( $\mu$ g/mL)
SBT/APC
PPC
MERP
CTX
CTR

PCV13の2種類のワクチンが使用可能である。この両ワクチンに対するIPD由来肺炎球菌の血清型のカバー率を、前研究時に検討された成績を含め年次推移として示す(図4)。PPSV23のカバー率は平成26年92.9%、平成27年60%、そして平成28年は75.6%であった。一方PCV13のそれは、平成26年42.9%、平成27年40%、そして平成28年は20.7%と急激に低下していた。また、PCV7は極めて低値で推移していた。

## 3) IHDの発症状況

今年度は、IHDは一例の発症のみであった(表3)。症例は24歳の双極性障害を有する女性で、ワクチン接種例はなく、莢膜血清型はNon-typableであった。

## 4) その他の侵襲性細菌感染症

今年度山形県においては、IMDの報告はなかつた。また、STSSは2例との報告は受けてはいるが、まだその詳細は判明していない。

## D. 考察

昨年度までのサーベイランス構築研究で達成されたシステムが、効果的に機能していたと考えられたため、本研究はそのシステムを踏襲しIPD、IHD、IMDのサーベイランスを実施した。STSSに関しては、すでに東北・北海道・新潟エリアでリファレンスセンターを経由するシステムが確立していたため、そのまま継続とした。

本年度の結果として、IPD症例数は増加した。これは、前年度までの3年間のサーベイランス研究が浸透し、県内の研究医療機関で感染症例の原因病原菌検索のために積極的に血液培養を実施してくれるようになったことが関与していることが考えられた。

IPD症例中、本年度の研究において非常に興味

深かったのは、分離された肺炎球菌の血清型12Fの頻度が突出していたことである。すなわち、今回検討した29例中13例（44.8%）が12Fであった。さらにその多くの症例の発症時期が、平成28年4月と5月であり比較的狭い地域の発生であった。これはこの期間にこの地域で肺炎球菌の血清型12Fのアウトブレイクがあったことを考えさせる。このアウトブレイクが発生していたと思われる時期は、サーベイランス研究が一時作動していなかった時期であった。ただ、ほとんどの症例がこの流行地域における主要基幹病院での発症例であったため、IPDの多発に気がつかれた。即座に本研究班及び当該保健所との協力で、分離肺炎球菌の血清型の検討および患者情報の更なる調査が実施された。その結果、MLSTなどの結果も参考に加え12Fのアウトブレイクと判断した。

肺炎球菌血清型12FによるIPDのアウトブレイクの報告は散見されるが、患者の生活環境が劣悪であることが一要因のようである<sup>1)</sup>。本県におけるアウトブレイクに関する、確たる発症要因に関しては現段階では確認されてはおらず現在解析中である。

いずれにせよ、このようなアウトブレイクを迅速に判断し、的確な対応を実践し更なる拡大を防ぐためには、やはり高精度なサーベイランスシステムが重要であることを認識させられる事例であった。

肺炎球菌はワクチンにより防御可能疾患のひとつと認識され、現在二種類のワクチンが使用可能である。PPSV23は65歳以上の成人で定期接種化され、その接種率も徐々に増加している。またPPSV23には12Fが含まれている。さらに、PPSV23のIPDに対する防御効果には十分なエビデンスがある<sup>2)</sup>。今回の12Fアウトブレイク例は、7例でワクチンは未接種であり、残りの例は接種歴不明であった。これら症例がPPSV23を接種していたら、IPD発症頻度は低下した可能性は否定できない。従って定期接種システムに準じて、さらに接種を推奨することが必要と思われた。

しかし、二種類のワクチンをどのように接種するのが最も防御に効果的かに関しては、まだエビデンスが十分とはいえない。

ただ現状をみると、山形県では、小児PCV13の定期接種の普及に伴う集団免疫効果と思われるPCV13のカバー率の急激な低下が観察されたため、本研究班の総合的なデータ推移なども勘案しながら、最適な接種方法を確立していくべきとも思われ、本研究継続の意義は大きいと感じられる。

そのほかの侵襲性細菌感染症では、IHDが一例のみであった。

新たに検討対象としたIMD、STSSなどに関してはさらに認識を十分再確認し、より積極的に検索を試みる必要があるかもしれない。

## E. 結論

過去3年間の「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」における山形県の研究体制を基本的に継承し、IPD、IHD、IMD、STSS症例のサーベイランス研究を実施した。

IPD例は調査範囲で29例が集積された。血清型12Fのアウトブレイクと考えられる事例が発生した。発生した時期は、サーベイランス研究体制が一時休止状態の時期であったが、過去の研究の実績があったため、そのシステムを利用し比較的迅速に調査が実施可能であった。この事例は、サーベイランス研究の継続の重要性を確認させる事例であった。

他の侵襲性細菌感染症に関しては、これまで以上に、疾患に対する認識や検索を積極的に実施していただけるようなアプローチも必要かもしれないと思った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Munehisa Fukusumi, Bin Chang, Yoshinari Tanabe, Kengo Oshima, Takaya Maruyama, Hiroshi Watanabe, Koji Kuronuma, Kei Kasahara, Hiroaki Takeda, Junichiro Nishi, Jiro Fujita, Tetsuya Kubota, Tomimasa Sunagawa, Tamano Matsui, Kazunori Oishi and the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotypedistribution.

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤千紗, 鈴木博貴, 土田文宏, 常彬, 山本友香, 西塙碧, 渡邊麻利, 大石和徳, 武田博明:当院における肺炎・気管支炎患者の肺炎球菌の血清型別および薬剤耐性遺伝子 *pbp* の過去 9 年間の経年的検討. 第90回日本感染症学会総会. 2016.4.15

## 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) Erin Schillberg, a Michael Isaac, Xianding Deng, Gisele Peirano, John L. Wylie, Paul Van Caeseele, Dylan R. Pillai, Hasantha Sinnock, and Salaheddin M. Mahmud. Outbreak of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F among a marginalized innercity population in Winnipeg, Canada, 2009-2011. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 651–657
- 2) Morberly S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2013; 1: CD000422

## 宮城県における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 —平成28年度の結果—

研究分担者：大島 謙吾（東北大学大学院医学系研究科 助教）  
研究協力者：青柳 哲史（東北大学大学院医学系研究科 講師）  
賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科 教授）

**研究要旨** 肺炎球菌とインフルエンザ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。我々は、2013年より宮城県における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）と侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive haemophilus disease: 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、新たに劇症型溶血性連鎖球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）と侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）もサーベイランスの対象とした。

2016年度は宮城県において45例のIPD症例が報告された。その中で成人例は41例であった。41例のうち32例で患者情報を収集し、31株の菌株の解析を完了した。情報を解析した患者の平均年齢は71.6歳であり、肺炎を伴う菌血症が18例（56.3%）を占めた。死亡例は5例（15.6%）であった。2016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) 9.7%、結合型13価ワクチン(PCV13) 29.0%、多糖型23価ワクチン(PPSV23) 58.1%であった。成人のIHDは3例が報告され、2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2株ともnon-typeableであった。成人のSTSSは2例が報告され、2例の臨床情報が得られたが、菌株の収集は1例にとどまった。

### A. 研究目的

肺炎球菌およびインフルエンザ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ことが知られている。小児では7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の公費助成がスタートし、小児の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の頻度が減少していることが報告されている。さらに、2013年11月からは、カバーされる莢膜血清型が13価であるワクチン、PCV13に切り替えられた。一方、成人において、23価多糖型肺炎球菌ワクチン(PPSV23)はワクチン含有血清型肺炎球菌によってIPDの発症を予防できることが報告され<sup>1)</sup>、2014年10月から、65歳以上の高齢者にPPSV23の定期接種化が開始された。このようなワクチン行政を背景にして、成人におけるIPDのサーベイランス体制の確立と人口ベースにおけるPPSV23の

有効性評価が求められている。

そして、インフルエンザ菌についても小児において*H. influenzae* type B (Hib)ワクチンの普及によってHib感染症が激減した。その一方で国内外において相対的に侵襲性non-typeable *H. influenzae*感染症が漸増しつつあり<sup>2)</sup>、その疫学的調査が課題となっている。

また、劇症型溶血性連鎖球菌感染症(STSS)は、急速に進行する皮膚軟部組織感染症として、成人にもしばしば発症することがある。病状の進展は急激で、短時間に多臓器不全に至る。

また、侵襲性髄膜炎菌感染症(IMD)は*Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌)によって引き起こされる感染症で、無菌部位からの髄膜炎菌の証明によって診断される。IMDは、本邦においては稀な感染症ではあるが、その予後は不良であ

る。髄膜炎菌は飛沫によって感染するため、接触者には化学予防を行う必要があり、IMDは公衆衛生上のインパクトの大きい疾患である。

STSS と IMD とは感染症法によって 5 類感染症に定められているが、共に頻度が低い疾患ということもあり、成人における十分な疫学データが得られていないという現状がある。

このような背景を踏まえて、本研究の目的は

- 1) 定期接種化されたPPSV23による高齢者に対するIPDの予防効果、および既に定期接種化されているPCV7ならびにPCV13の成人に対する間接的なIPDの予防効果を調査すること
  - 2) PPSV23及びPCV7、PCV13の接種の普及による成人のIPDの原因莢膜型の推移を、宮城県において調査すること
  - 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を宮城県において調査すること
  - 4) 宮城県における成人のSTSSとIMDの疫学

である。

### B. 研究方法

## 1. IPD、IHDおよびIMDのサーベイランスシステムおよび菌株・患者情報収集体制

宮城県および仙台市本庁の協力を得て、宮城県および仙台市で発生したIPD、IHDおよびIMDの症例を把握する。感染症5類全数把握疾患として届出がなされた情報(NESID)をもとに、本研

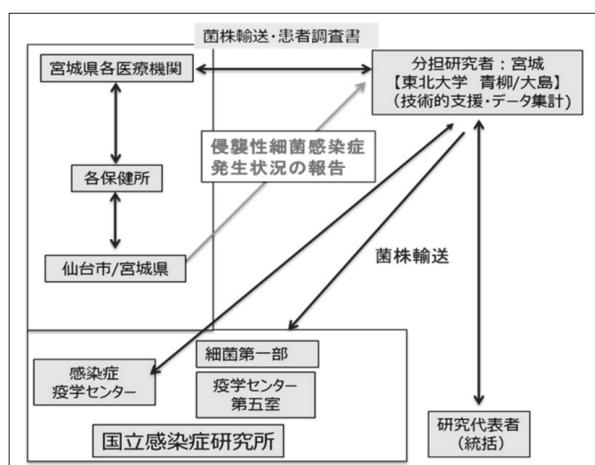


図1. 宮城県、仙台市のIPD、IHDサーベイランスシステム

究分担者に患者発生医療機関、患者年齢についての情報提供を受ける。この情報提供に基づいて発生医療機関の協力者へ連絡を行い、患者調査票の記入と菌株の保存、輸送を依頼することとした。宮城県におけるIPD、IHDおよびIMDのサーベイランスの概要を図1に示す。

## 2. STSSのサーベイランスシステムおよび菌株・患者情報収集体制

まず、宮城県で発生したSTSSについては、宮城県および仙台市衛生研究所の協力を得て、感染症5類疾患として届け出られたSTSS症例に関する情報提供を受けた。STSSを診断した医療機関に、本研究分担者が連絡を行い、患者情報の提供を得た。菌株に関しては福島県の衛生研究所を介して、診断した医療機関から国立感染症研究所へ送付することとした。

2013年に宮城県内の主要な医療機関18施設に本研究の要旨を説明し協力を要請している。実際の協力者となる各医療機関の代表者は医師、感染管理認定看護師、微生物検査技師などであるが、いずれも各医療機関において感染管理/ICT活動の中心となっている人物である。

加えて、2016年度途中から石巻赤十字病院から本研究への参加を得て、計19の医療機関でサーベイランス事業を行うこととなった。石巻赤十字病院は毎年5～10例のIPD症例を報告している石巻医療圏の中核医療機関である。  
(倫理面への配慮)

本事業に関して研究代表である国立感染症研究所および研究分担者の所属機関である東北大学病院において倫理委員会の承認を得た。基本的に連結不可能な匿名化されたデータを元に解析を行った。

### C. 研究結果

## 1. IPD、IHD、STSS および IMD におけるサーベイランスシステムおよび患者情報、菌株確保の体制

宮城県においては2016年1月～12月にIPDは45例が、IHDは3例が感染症法5類全数把握疾患として届け出られた。この中で、15歳以上の症例はIPDで41例、IHDで3例であった。IPDについては、2013年から参加を依頼している18医療機関

機関の他に、1つの医療機関から計1例のIPDが報告された。IPDを報告した医療機関は11医療機関であり、昨年より1医療機関増えた。そのうち、7医療機関は仙台市内の医療機関であった。IHDは3医療機関から報告があった。

2016年12月末日の時点で、IPDについては各医療機関の協力により、41例中32例で患者調査票の回収が完了した（一部のデータは未着）。菌株については、死滅した1株を除く31株の収集と解析が完了した。IPDについては、3例中2例で患者調査票の回収と菌株の解析が完了した。

STSSについては、当該期間中に2例の報告があり、患者調査票は2例回収できたが、菌株は1例のみの収集できた。

年齢(平均, 中央値, range)	71.6歳, 68歳 (36-93歳)
(>65歳)	24例 (75.0%)
男性	25例 (78.1%)
ワクチン接種歴(有り)	2例 (6.3%)
病型	
肺炎+菌血症	18例 (56.3%)
髄膜炎+菌血症	5例 (15.6%)
菌血症	4例 (12.5%)
その他	5例 (15.6%)
転帰	
死亡	5例 15.6%

図2. 宮城県における2016年のIPD症例の臨床像  
(n=32)

IMDについては当該期間中に、宮城県での発生は無かった。

## 2. 宮城県におけるIPD32症例の解析 (2016年報告分)

宮城県における2016年のIPD症例の臨床的特徴を図2に示す。

## 3. 2016年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型

2016年の宮城県におけるIPD症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型を、図3に示す。PCV7のカバー率は9.7%、PCV13のカバー率は29.0%、PPSV23のカバー率は58.1%であった。

## 4. 2016年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の薬剤感受性

宮城県における2016年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISPが3株 (3/31=9.7%)、PRSP1株 (1/31=3.2%) であった。

## 5. 宮城県におけるIHD3症例の解析 (2016年分)

宮城県における2016年のIHD症例の臨床的特徴を図4に示す。

菌株No.	年齢	性別	喫煙歴	病型	転帰	免疫不全	基礎疾患
AH159	87	女性	なし	菌血症	転院	なし	なし
AH174	70	男性	あり	肺炎	軽快	肺癌	COPD

図4. 2016年の成人IHD症例の背景 (total n=2)

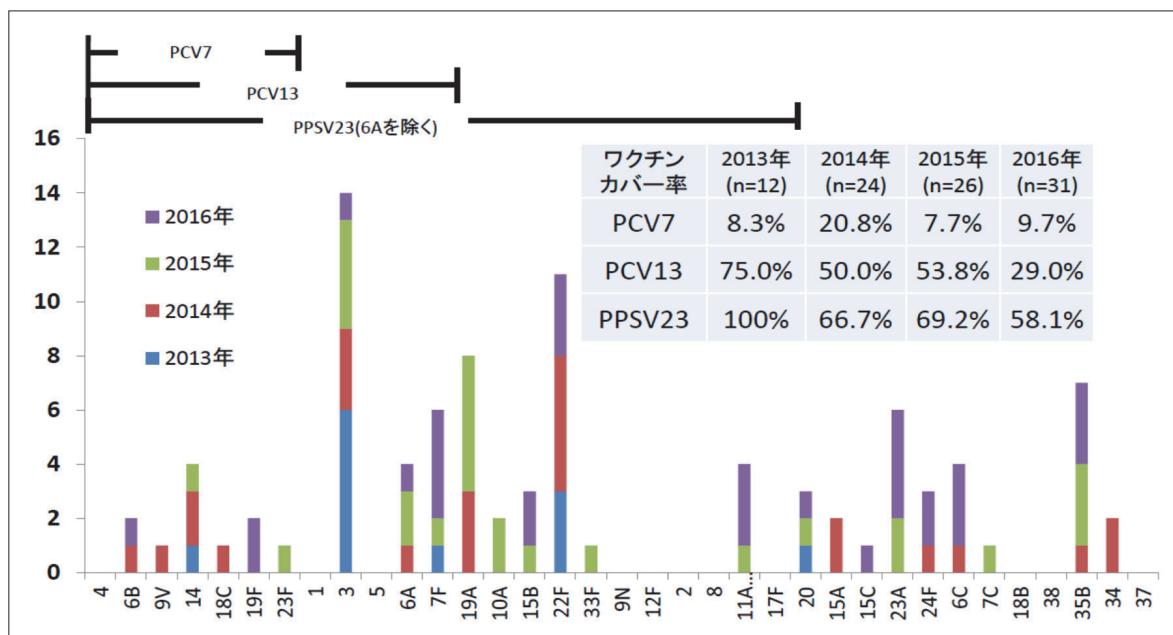


図3. 宮城県における2016年のIPD由来の肺炎球菌莢膜血清型

## 6. 2016年の宮城県におけるIHD症例由来のインフルエンザ菌の莢膜血清型

2016年の宮城県におけるIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の莢膜血清型は、2例ともnon-typeableであった。

## 7. 2016年の宮城県におけるIHD症例由来のインフルエンザ菌の薬剤感受性

宮城県における2016年のIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の薬剤感受性を、図5に示す。

菌株No.	血清型	ABPC	ABPC/SBT	PIPC	MEPM	CTX	CTRX
AHI59	NTHi	0.38	0.38	0.023	0.032	0.008	<0.016
AHI74	NTHi	0.38	0.38	0.064	0.064	0.012	0.004

図5. 2016年 IHD株 薬剤感受性 (total n=2)

## 8. 2016年の宮城県におけるSTSS 2症例の解析

宮城県において2016年に報告されたSTSS症例のうち、研究分担者が把握出来た2例の臨床的特徴を図6に示す。なお、症例No.2の*S. pyogenes*の菌株は初診の医療機関で廃棄されていた。

症例 No.	年齢	性別	児との同居	臨床像	転帰	基礎疾患	菌種
No.1	66	女性	あり	蜂窓織炎 ・関節炎 壊死性 筋膜炎 ・関節炎	軽快	リンパ浮腫 子宮癌	<i>S. equisimilis</i>
No.2	29	女性	なし		軽快	白蓋形成 不全	<i>S. pyogenes</i>

図6. 2016年 STSS症例 (total n=2)

## 9. 2016年の宮城県におけるSTSS症例由来の菌株の薬剤感受性

宮城県において2016年に報告されたSTSS症例より分離された*S. equisimilis*の薬剤感受性を図7に示す。

菌株 No.	菌種	PCG	ABPC	CEZ	CTX	MEPM	VCM	DAP	EM	CLDM
No.1	<i>S. equisimilis</i>	0.008	0.030	0.12	0.015	≤0.008	0.25	≤0.06	<0.012	0.12
		LZD	CPFX	MINO						
		2	0.03	≤0.12						

図7. 2016年 STSS株 薬剤感受性 (total n=1)

## D. 考察

本サーベイランス事業は2016年で4年目を迎えるが、これまでの3年間と同様に宮城県における

IPD、IHDのサーベイランス事業を継続することができた。IHDの届出数は2016年に3例と減少したものの、IPDについては年々菌株の収集数が増加している。これは、2016年においても本サーベイランス事業に、新たに協力頂ける医療機関があったことは、今後サーベイランスの精度を向上させてゆく上で、意義が大きいと考えられた。

IPDについては、2016年は2015年と同様に45例が報告された。人口10万人あたりの罹患率は1.93であり、昨年と同様であった。報告病院数は2015年と比較して1病院増加し11医療機関となった。収集した菌株は31株であり、2015年よりも4株増加した。これは、2016年途中より石巻赤十字病院が本サーベイランス事業に参加したことが大きかったと考えられる。同病院は毎年5~10例のIPDを報告している石巻地区の基幹病院である。

2016年の宮城県におけるIPD由来の菌株のワクチンカバー率はPCV7が9.7%、PCV13が29.0%、PPSV23が58.1%であり、サーベイランスを開始した2013年から経年的に検討すると、PCV13とPPSV23については、それぞれカバー率が低下しつつある。これは小児に対して、PCV13の定期接種化、および65歳以上の高齢者に対するPPSV23の接種率向上によって、ワクチンカバーされていない血清型の肺炎球菌によるIPDが増加している現象(serotype replacement)が、宮城県でも同様に起こっている可能性が考えられた。

IHDは、2016年の宮城県では3例のみの報告であり、そのうち2例で菌株と患者調査票を回収した。2016年の宮城県のIHDの罹患率は人口10万人あたり0.12であり、2015年より低下した。本邦における2013年の65歳のIHD罹患率である0.29/10万人口と比較しても低く、引き続きサーベイランスを継続してゆく必要があると考えられた。

STSSについては2例を把握したが、いずれも研究分担者が勤務先にて偶然発見し、届出した症例である。確かにSTSSは比較的希少な疾患ではあるが、STSSを診断しながら、医療機関から保健所に届けられていない症例が存在すると考えられる。引き続き、STSSが感染症法における5類全数報告疾患であることを周知してゆく必要があると考えられた。

## E. 結論

2016年においては2015年に引き続いて、2013年から構築を開始した宮城県のIPD、IHDサーベイランスフローを用いて患者調査票による臨床情報の収集と菌株の譲渡、輸送、解析を継続することができた。IPDの届出数はまたSTSS、IMDについても菌株と患者調査票の収集を開始した。IPDの届出数は2015年と同数であったが、IHDの届出数は減少した。STSSとIMDについては、今後も感染症法5類全数報告疾患であるということを、宮城県内の各医療機関に周知してゆく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 大島謙吾, 青柳哲史, 鈴木由希, 馬場啓聰, 斎藤恭一, 藤川祐子, 曽木美佐, 具 芳明, 遠藤史郎, 大石和徳, 賀来満夫:「宮城県における成人侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の血清型分布についての検討」第64回日本化療法学会学術集会. 神戸市, 2016年6月10日

## 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：

菌株の保存、輸送、ならびに患者調査票の作成に快く応じて下さいました宮城県内の協力医療機関の方々に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) Vol.35 No.10 特集 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在
- 2) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 小児の侵襲性感染症患者から分離された*Haemophilus influenzae*の莢膜型別解析について：国内外の動向 2016年2月アクセス

## 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 (新潟県における登録症例情報収集)

研究分担者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 感染管理部）  
研究協力者：津畠 千佳子（新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科）

**研究要旨** 平成25年から3年間の期間でおこなった「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）」において新潟県ならびに新潟市各保健所へ届け出された症例情報の収集と菌株の国立感染症研究所への移送についての体制が構築され、特に侵襲性肺炎球菌感染症の特徴について明らかにした。今回からの3年間の研究では肺炎球菌(IPD)、インフルエンザ菌(IHD)に加えて、劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の調査も加えて再構築する。本年度は再度の倫理審査等準備期間としてSTSSについては次年度よりの開始で体制を整備した。今年度のIPD登録症例は平成29年1月15日時点で36例であった。過去の3年月別報告数の平均と比較して最も多かった。血清型の変化については菌株収集が班研究の切り替えのため収集が停滞したため今後の収集によって分析を行う予定である。

### A. 研究目的

全国1道8県において、各医療機関からのIPD、IHDおよびSTSS分離菌株を地方衛生研究所経由で国立感染症研究所に収集する流れを構築しその発生動向を確認する。

研究分担者はとくに新潟県内の各侵襲性感染症患者の病態解析を行うことを目的とする。

収集情報としては年齢、性別、併存症、病型（肺炎、髄膜炎その他）、ならびに使用抗菌薬、予後である。また、IPDについてはワクチン接種歴の有無を確認する。

### B. 研究方法

- 登録症例；県単位のネットワークによる成人におけるIPDおよびIHD、STSS症例について全数登録する。
- 分離菌の収集と検査：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で送付し、血清型およびMLST検査を実施する。

5類全数把握疾患として各施設から届けられる報告書に基づき、新潟県管轄保健所ならびに新潟

市保健所から症例発生について連絡をいただき、その後各報告症例について主治医に対して診療情報の提供を依頼する。

追加臨床情報収集については新潟県内の感染対策の地域ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム Consortium against Health care Associated Infection in Niigata: CHAIN）を元に行う。

（倫理面への配慮）

研究主体である国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得た上で、本研究は既存の診療情報を用いる研究であるため、インフォームドコンセントの必要性は該当しない。診療録情報の不足について主治医に問い合わせを行う場合があるが、過去の診療情報を補完するものであり、疫学研究の倫理指針（平成20年12月1日改定）に照らして研究参加の同意は必ずしも必要ない。しかし、施設によっては流行予測調査参加同意書を作成し患者より同意を得た上で菌株の移動をおこなう。研究計画については内容を国立感染症研究所・感染症疫学センターのホームページ (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>) に公表し、患者から拒否の申し出があった場合にはこれに対応する。

## C. 研究結果

### 1) サーベイランス体制の構築について

菌株の収集や臨床情報の取得については前研究班で構築した体制にのっとり保健所ならびに県内の感染制御ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム：CHAIN）と連携して行うことを継続した。

2) 今年度は2016年12月末現在までに報告が36例であり月別平均報告数が4.5であった。（図1）

#### i) IPD報告

年齢の平均値は64歳（range 22-94）とこれまでと同様に幅広い年齢で報告がみられたが、60歳以降で、72%を占めていること、男女比も男：女で20：16（男性72.2%）とおり過去と同様の傾向であった。

#### vi) 血清型分布について

菌株収集が遅れ本年度の血清型の解析は十分できていないが、隣県である山形県（鶴岡市）にお

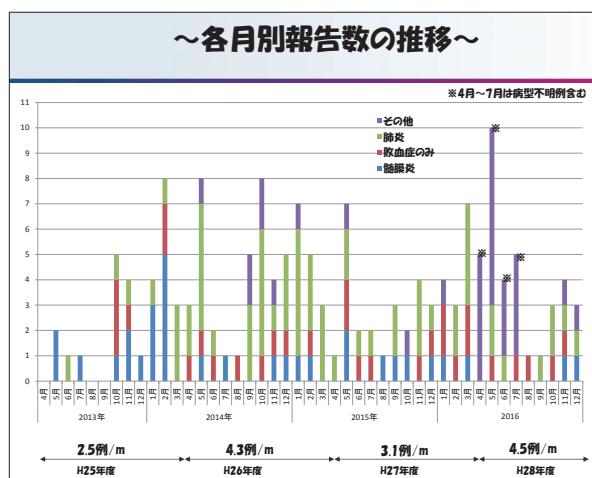


図1

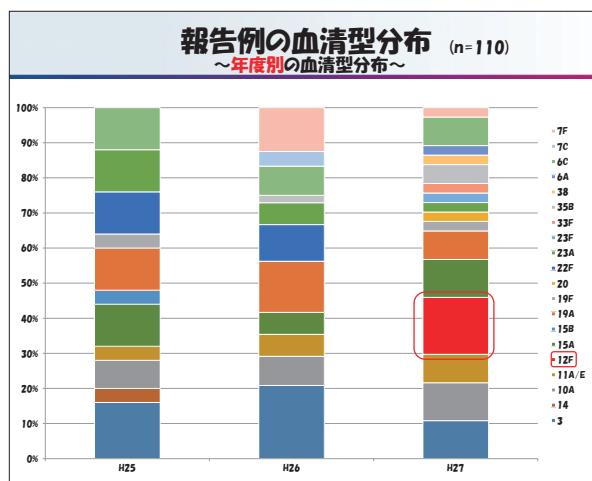


図2

いて時間的、空間的に一致する12F型のアウトブレイクが報告されている。新潟県でも振り返ると平成25年度、平成26年度には12Fの報告はゼロであったが平成27年から12Fの報告がみられている。（図2）

## D. 考察

前回の班研究においてIPDについては各担当医からの報告提出から菌株保存、収集、国立感染症研究所への菌株移送の体制の構築ができていたが、今回の班研究の切り替えにおいて一旦終了となつたため、再度菌株の収集ならびに臨床情報収集の開始ができたのが9月にはいってからとなつてしまつた。そのため本報告書作成時にはデータ解析が十分ではなかつた。菌株の保存依頼をCHAINを通しておこなつたことでさかのぼつての収集がある程度可能である。今後、今年度データの追加ならびに次年度以降はIPD、IHDに加えてSTSSについてもデータの解析を行つていきたい。その中でIPDについては平成25年度から解析しているなかで今年度は月平均の報告数が4.5とこれまでで最多であった。肺炎の報告が最多を占めることから高齢化の進行が影響している可能性がある。血清型の変化については前研究班での3年のデータですでにPCV7のカバー率が新潟県では非常に低い状態であり今後小児のPCV13の接種の影響、PPSV23の成人への接種の影響についてデータの集積を行つていきたい。

12Fのアウトブレイクについては隣県である山形県鶴岡市において時間的、空間的に関連性を考えさせる発生（アウトブレイク）がみられているが、新潟の場合も12Fが平成26年になって報告さ

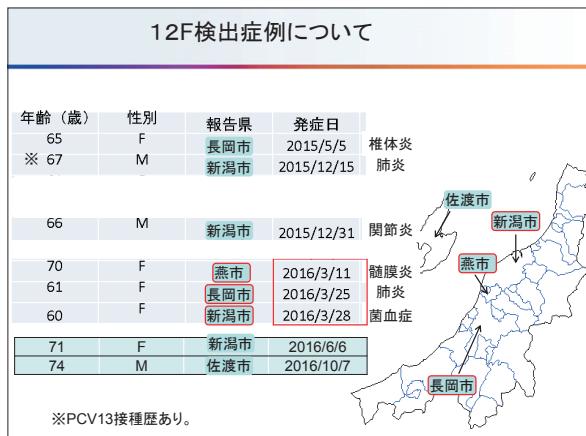


図3

れるようになっているが、時間的、空間的な関連は指摘しにくいものとなっている。(図3)

## E. 結論

新たな3年間のサーベイランスの継続により小児、成人の肺炎球菌ワクチンの影響について検討することが可能である。IPD、IHDのみならず STSSについても感染対策の地域ネットワークを利用した症例報告と菌株、臨床情報の収集体制をさらに活用し次年度以降さらに侵襲性感染症のサーベイランスを充実させたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, et al. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. BMC Infect Dis. 2017 Jan 3; 17

- 2) Hibino A, Tanabe Y, et al, Community-and hospital-acquired infections with oseltamivir and peramivir-resistant influenza A (H1N1) pdm09 viruses during the 2015–2016 season in Japan. Virus Genes. 2016 Oct 6.

### 2. 学会発表

- 1) 津畑千佳子, 田邊嘉也 他: 新潟県の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査. 日本感染症学会総会 (2017年4月予定)

## 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

## 三重県における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

研究分担者：丸山 貴也（国立病院機構三重病院 呼吸器内科）

**研究要旨** 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）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。

### A. 研究目的

1. 三重県の全医療機関で発症した成人のIPD、IHD、STSSを評価する体制を構築する。
2. IPD、IHD、STSSと診断された症例の患者情報と菌株を収集し、国立感染症研究所で莢膜型、遺伝子型、薬剤感受性などを精査する。

保存されている菌株を用いるため、予想される不利益は少ないものと考えられる。

### B. 研究方法

1. 三重県の基幹定点医療機関9施設+1施設について保健環境研究所で菌株、患者情報を一括して収集し、国立感染症研究所へ送付する。
2. それ以外の医療機関については、三重病院で菌株を収集し、国立感染症研究所へ送付する。

### C. 研究結果

平成28年度の三重県在住者のIPDは11例であった。IPDの特徴は平均年齢69歳で、男性の頻度が63.6%と高く、莢膜型は3(27.3%)、6B(27.3%)、23A(27.3%)の頻度が高く、肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=54.5% vs 72.7%であった（図1）。

### D. 考察

小児に対するPCVが導入（2010年PVC7、2013年PCV13）前、PPSV23のカバー率は約80%、PCV13では約70%と報告されている。三重県の2016年の結果はPCV13(54.5%)、PPSV23(72.7%)

#### （倫理面への配慮）

本研究では、必要な検体は、研究参加前に採取、

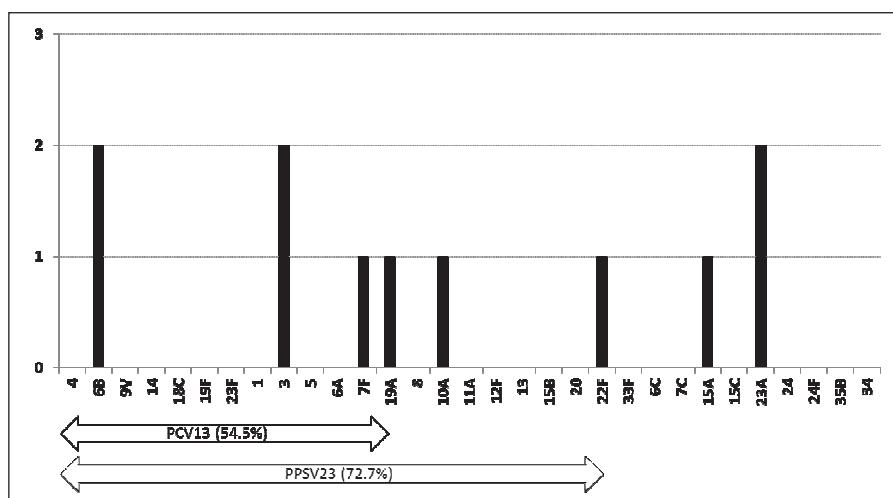


図1 三重県の成人IPDの莢膜型と肺炎球菌のワクチンのカバー率 (n=11)

で、2015年PCV13（52.4%）、PPSV23（76.2%）、2014年PCV13（46.7%）、PPSV23（60%）と比較し、低下は認められなかった。

## E. 結論

今年度の三重県のIPDは前年度22例と比較し、11例と少なかったが、小児PCV13の影響や、PPSV23の定期接種の影響ではなく、保健環境研究所の担当者の人事の影響で菌株収集が徹底されていなかったことが一因であった。研究体制の再構築をし、次年度は症例数の増加が予想される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 丸山貴也. 【呼吸器感染症update 2016】肺炎効果的な予防策の種類と実践法, Mebio, 33卷 4号, 49-55, 2016.
- 2) 丸山貴也. 【肺炎球菌感染症の今日的問題】肺炎球菌ワクチン 多糖体型ワクチン, 臨床と微生物, 43卷 4号, 335-340, 2016.
- 3) 丸山貴也. 【肺炎球菌を予防する最新戦略】肺炎球菌ワクチンの新展開 これからの肺炎球菌ワクチン接種指針 適切で効果的な接種方法とは, 感染と抗菌薬, 19卷 3号, 207-214, 2016.

4) 二木芳人, 川上和義, 丸山貴也, 池松秀之, 青木洋介, 渡邊 浩. 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ成人予防接種のガイドライン 2016年改訂版（解説）, 日本内科学会雑誌, 105卷 8号, 1472-1488, 2016.

5) 丸山貴也. 【肺炎の現状と管理】肺炎の予防戦略, 化学療法の領域, 32卷12号, 2219-2227, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) 丸山貴也. 呼吸器感染症病原体で広がる薬剤耐性と臨床へのインパクト医療介護 関連肺炎の治療戦略, 第56回日本呼吸器学会学術講演会
- 2) 丸山貴也. 小児・成人ワクチンの新たな動向 肺炎球菌ワクチン, 第90回日本感染症学会総会・学術講演会
- 3) 新しい肺炎診療ガイドラインについて 肺炎の予防, 第56回日本呼吸器学会学術講演会

## 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

## 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・ 劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス に関する研究

研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター）

**研究要旨** 奈良県内で微生物検査室を有する9医療期間を対象に、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)および侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)患者の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。2016年はIPDは8施設から23例の発生動向調査の届出があった。またIHDは4施設から5例の発生動向調査の届出があった。人口10万人対ではIPDの発生頻度は1.6、IHDの発生頻度は0.35と計算された。肺炎球菌は現時点で8株が回収され、血清型は10Aが2株、22Fが2株、15Aが2株、3が1株、15Cが1株であった。またインフルエンザ菌は3株が回収され、表面型は2株がNT、1株がFであった。また劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の届出は5例、侵襲性髄膜炎菌感染症(IMD)の届出は1例であった。

### A. 研究目的

奈良県における成人のIPD、IHD、STSS、IMDの人口ベースの罹患率を経時的に評価する。患者情報および分離菌株を収集し、上記感染症の危険因子や予後などの臨床的当直や、薬剤感受性率やワクチンのカバー率などの細菌学的特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する9施設でIPD、IHD、STSS、IMDが発生した場合、菌株を国立感染症研究所に送付して細菌学的検討を行った。また患者情報は主治医が記入し、国立感染症研究所を経由して研究分担者に送付され、臨床的検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所および奈良県立医科大学の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益は少ない。また患者情報・菌株送付のいずれにおいても連結不可能・匿名化されている。

### C. 研究結果

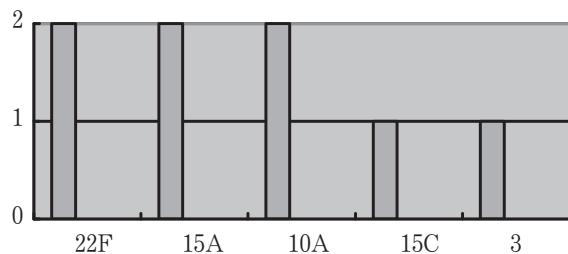
#### (1) 奈良県におけるIPDおよびIHDの発生状況と肺炎球菌およびインフルエンザ菌の細菌学的特徴

成人のIPDについては2016年1月1日から2016年12月31日の間に8施設（うち3施設は本研究の菌株送付対象病院以外）から23例の発生動向調査の届出があり、現時点でそのうち8例から肺炎球菌株が収集された。人口10万人対ではIPDの発生頻度は1.6と計算された。薬剤感受性、血清型の分離頻度をそれぞれ示す。

成人のIHDについては同期間に4施設から5例の発生動向調査の届出があった。現時点でそのうち3例からインフルエンザ菌株が収集された。血清型は2株がNT、1株がf型であった。分離

抗菌薬	S	I	R
PCG	8	0	0
PCG(髄膜炎)	6	0	2
CTX	8	0	0
CTX(髄膜炎)	8	0	0
MEPM	8	0	0
EM	0	0	8
CLDM	2	0	6
VCM	8	0	0

されたインフルエンザ菌の莢膜型および感受性を示す。



肺炎球菌ワクチンカバー率

7価: 0%、13価: 12.5%、23価: 62.5%

症例	ABPC	SBT/ ABPC	PIPC	CTX	CTRX	MEPM
1	2	1.3	0.064	1.5	0.38	0.19
2	0.38	0.25	0.064	0.023	0.023	0.032
3	1.0	1.0	0.032	0.023	0.008	0.25

## (2) 奈良県におけるIPDおよびIHDの臨床的特徴

2016年に報告されたIPDのうち臨床情報の得られた13例の解析では平均年齢72.7歳（43歳～88歳）、男性7例、女性6例であった。基礎疾患は無しも含め、様々であった。発症後1か月以内の死亡は1例であった。IHDの平均年齢は79.8歳（64歳～90歳）、男性2例、女性3例であった。発症後1か月以内の死亡は1例であった。

## (3) 奈良県におけるSTSSおよびIMDの発生状況

2016年1月1日～12月31日のSTSSの届出は5例、IMDの届出は1例であった。

## D. 考察

奈良県医療政策部、奈良県保健研究センター、保健所、医療機関担当者の協力のもと、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関においてIPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制が整備されている。

IPDの発生頻度は2014年1.2、2015年1.5、2016年1.6と徐々に増加傾向であり、現時点では肺炎球菌ワクチンの定期接種化などによる減少傾向は認めていない。またIHDにおいても2014年0.07、2015年0.14、2016年0.35と増加傾向にある。ただしこれは実際の発生頻度の増加というより、届出の徹底、あるいは血液培養の実施率の向上や届出体制の整備なども寄与していると考えられる。

血清型の検討では7価肺炎球菌ワクチンのカバー率が0%、13価肺炎球菌ワクチンのカバー率が12.5%と極めて低くなっている。これはこれらのワクチンの導入に伴い世界各国で起きている血清型置換（serotype replacement）が原因と考えられる。

薬剤感受性検査では非髄膜炎基準のペニシリン感受性は100%を維持しており、また髄膜炎基準ではセフトリニアキソン耐性は認めていない。またエリスロマイシン耐性は100%と高度であった。

IPDと比べてIHDは罹患率が低く、小児で多いb型の莢膜を持ついわゆるHibは今回の検討では認めなかった。しかし菌株が回収できた3株のうち1株は比較的検出頻度の低いf型であった。近年f型のインフルエンザ菌が侵襲性感染症の原因となることが報告されており、今後注意を要する。

STSSとIMDに関しては今後IPDやIHDと同様の届出および菌株収集体制を整備する予定である。感染症法上の届出数はまだ少ないが、特にSTSSに関しては報告されていない症例も存在すると考えられる。まずは届出基準の啓蒙が重要と考えている。

## E. 結論

奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、IPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整え、患者および菌株の評価を行った。今後は本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、あわせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。さらにSTSSとIMDについても同様の体制の整備を推進し、両疾患に関する罹患率や臨床像を明らかにする。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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; Adult IPD Study Group. BMC Infect Dis 2017; 17 (1): 2

## 2. 学会発表

- 1) 辻本真弓, 田邊純子, 橋田みさを, 堀 重俊,  
大前壽子: 奈良県における成人の侵襲性肺炎  
球菌感染症の発生状況. 第37回奈良県公衆衛  
生学会, 2016年12月1日, 奈良

## 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

## 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

研究分担者：窪田 哲也（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

研究協力者：横山 彰仁（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

石田 正之（社会医療法人近森会 近森病院 呼吸器内科）

松本 道明（高知県衛生研究所）

**研究要旨** 【背景】侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）や侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）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など不明な点も多い。現状を明らかにする目的で平成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。平成28年度から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）を加えて第二期研究を開始した。【目的】高知県で平成28年度に届出のあったIPD、IHD、IMD、STSSの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。【方法】高知県において平成28年4月から平成29年1月末までの10か月間に届出のあったIPD、IHD症例の症例調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。【結果】IPDは7例の届出があり6例より菌株の回収ができた。7例の男女比は3:4で平均年齢は67.9歳（41~85歳）であった。解析可能であった3例の病型は髄膜炎、敗血症、菌血症+関節炎であった。3例中2例で悪性疾患を含む免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株6株の血清型はそれぞれ6B、3、10A（2株）、15B、23A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17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。調査時点で3例中1例が死亡した。一方、IHDは1例の届出があり菌株の回収ができた。85歳男性の菌血症を伴った肺炎で、血清型はnon-typable（NHTi）であり救命できなかった。期間内にIMDの届出はなく、STSSは1例届出があった。【結論】高知県においても引き続き肺炎球菌ワクチンカバー率の低下傾向がみられた。悪性腫瘍はリスク因子と考えられた。IPD、IHDの致命率は高く、重篤な感染症であると考えられた。単年度では症例数が少ないため、症例を増やして検討する必要がある。

### A. 研究目的

肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である<sup>1)</sup>。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが一部の症例では菌血症を伴う肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease、以下IPD）と呼ばれている。インフルエンザ菌も成人市中肺炎の重要な菌<sup>1)</sup>であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Hemophilus influenzae* disease、以下IHD）を生じことがある。IPDとIHDは平成25年4月1日から第5類感染症に指定され、感染症法により7日以内の届出が義務づけられた。平成26年

10月からは65歳以上の成人を対象にPPSV23ワクチンが定期接種化されるに至った。このように肺炎球菌感染の重要性が認識されワクチン接種も普及しつつあるが、患者背景や血清型（莢膜型）の推移、ワクチンのカバー率など不明な点も多い。これらの点を明らかにする目的で、平成25年度から全国10道県において成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究（本研究）が開始された。本全国研究の一環として高知県におけるIPD、IHDの発生状況、患者背景、莢膜型、予後を明らかにする目的で、調査を行った。また、平成28年度からの第二期研究では同じく第5類感染症である侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningo-

coccal disease、以下IMD) (直ちに届出必要)、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome、以下STSS) も研究対象に加わった。

## B. 研究方法

平成28年（2016年）4月から平成29年（2017年）1月までの10か月の間に高知県保健所に届出のあったIPD、IHD、IMD、STSS全症例を対象とした。高知県衛生研究所に提出された調査票のデータをもとに患者の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、病型、基礎疾患、ICU管理の有無、人工呼吸器使用の有無、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン (PCV13、PPSV23) 接種の有無、転帰を集積した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所で血清型を解析した。IMDに関しては症例数が少ないため10道県ではなく全国規模で実施しリファレンスセンターを介して菌株を回収する方法をとった。

### (倫理面への配慮)

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究ではない。匿名化された届出情報のみを扱い、患者個人が特定できないように厳重に管理して解析を行った。菌株の生物学的解析については患者個人の生体情報ではないため患者の同意は必要としない。全体研究の中央審査で倫理委員会の承認が得られており、高知大学においても倫理委員会の審査・承認を得ている（番号28-82）。倫理面の問題はないと考えている。

## C. 研究結果

平成28年度には7例のIPDの届出があった。7例の男女比は3:4で女性が多かった。平均年齢は67.9歳（41～85歳）、中央値は72歳であった。7例のうち6例で菌株が回収できた。調査票で解析可能な3例について背景を検討した。3例は男性1例、女性2例で、2例が80代、1例が60代であった。3例中1例は喫煙者、1例は非喫煙者、1例は過去喫煙者であった。3例とも飲酒歴はなかった。病型は髄膜炎、敗血症、菌血症+関節炎であった。3例中2例で免疫機能に影響しうる基礎疾患（骨髄異形成症候群、肝細胞癌）があった。

ICU管理になった症例は1例、人工呼吸器を使用した症例はなかった。同時期にインフルエンザの感染があった例はなかった。3例とも直近1年間にインフルエンザワクチンを接種していないかった。また、3例とも直近5年間にPCV13またはPPSV23接種歴はなかった。調査時点で3例中1例が死亡していた。3例の血清型は6B、10A、23Aであった。菌株の得られた6例（上記3例含む）の血清型はそれぞれ3、6B、10A、15B、23Aであった（図1）。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17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。平成25年度からの累積25例では肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16%、PCV13が40%、PPV23が72%であった（図2）。

一方、IHDは1例の届出があり菌株を回収できた。85歳の男性例で、病型は菌血症を伴った肺炎であった。免疫機能に影響するような特記すべき基礎疾患はなかった。血清型はnon-typable

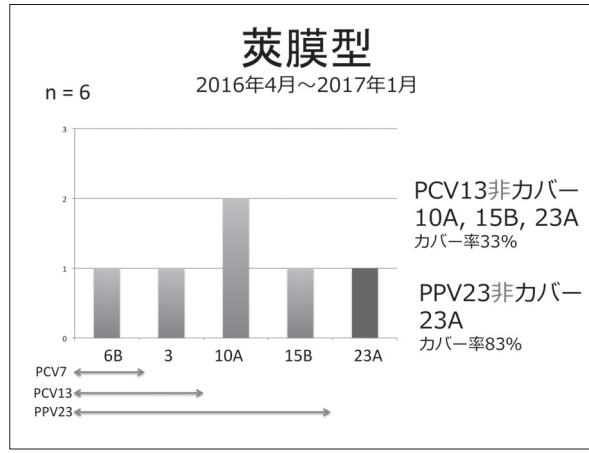


図1

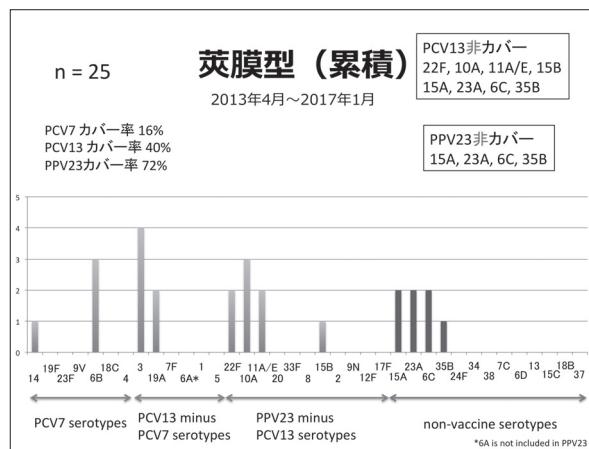


図2

*Hemophilus influenzae* (NTHi) であった。ICU 管理や人工呼吸器使用はなかったが死亡した。平成25年度からの累積9例のうち菌株回収できた8例全例がNTHiであった。致命率は62.5%と高かった。

本年度にIMDの届出はなかった。STSSは82歳女性の1例届出があった。

#### D. 考察

肺炎球菌ならびにインフルエンザ菌による菌血症は侵襲性肺炎球菌感染症として第5類感染症として指定されている重要な疾患である。高知県において平成28年度の10か月間にIPDは7例、IHDは1例届出があった。昨年度はIPDが10例、IHDは5例であったことと比較するといずれも発生件数は減少していた。平成28年の高知県の人口は73万人（平成22年度国勢調査より推計）、15歳未満は9.3万人と考えられている。15歳以上（本研究でいう成人）の高知県人口は63.7万人と推定される。10か月間のデータではあるが約1年と仮定した罹患率は成人人口10万人あたりIPDが1.10、IHDが0.17となる。全国での罹患率<sup>2,3)</sup> IPD（5歳未満6.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）と比較すると、IPDは半分以下であるがIHDは全国と近い値になった。昨年（平成27年度）の高知県での罹患率は同様の計算でIPDが1.57、IHDが0.78とIHDが多くなった。通常IHDの発生頻度はIPDの10分の1程度と考えられており平成28年度もIHDがIPDと比較し相対的に多い結果になった。一過性のものなのか高知県の特徴なのか今後も継続的な調査が必要である。おそらく高知県において実際にはIPDはもっと発生していると思われ、IPDの届出や血液培養の必要性がまだ周知されていないのかもしれない。

IPD、IHDの病型は従来の報告<sup>4, 5)</sup>では、菌血症を伴った肺炎が多い。平成28年度は症例が少なかったため、高知県のIHD症例は菌血症を伴った肺炎であったもののIPDでは髄膜炎、敗血症、菌血症+関節炎という結果であり、菌血症を伴った肺炎症例はなかった。IPD症例3例のうち1例ICU管理となり死亡例もみられ、やはりIPD、IHDは重症例が多いと思われた。IPD、IHDでは

65歳以上の高齢者のか免疫機能に影響しうる基礎疾患の関与が知られており<sup>6)</sup>、今回の症例も高齢者のほか骨髄異型性症候群や肝細胞癌の基礎疾患有する症例があり、リスク因子であることが確認された。症例数が少ないためさらに症例数を集めて検討する必要がある。

今回の解析で得られたIPDの血清型の肺炎球菌ワクチンカバー率はそれぞれPCV7が17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。近年、肺炎球菌ワクチンの小児への接種率の向上やPCV7からPCV13への切り替えによる集団免疫効果や、高齢者におけるPPSV23の定期接種化による血清型カバー率の低下、カバーされていない血清型の増加（serotype replacement）が国際的に言われている<sup>7, 8)</sup>。症例数が少ないため单年度で比較してもあまり意味がないが、平成25年度からの累積25例では肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16%、PCV13が40%、PPV23が72%であり、従来言われているPPSVのカバー率（85.4%）<sup>9)</sup>よりは低く、高知県においても同様の傾向があると思われた。今後さらに症例を増やして検討する必要がある。IMD、STSSについても症例の集積が必要である。

#### E. 結論

IPD、IHDは致命率の高い感染症であり免疫に影響を及ぼすような基礎疾患はリスク因子と考えられた。PPSV23カバー率は单年度では83%であったが累積では72%であった。高知県の症例数は少ないので今後のさらなる検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 荒川 悠、谷口亜裕子、窪田哲也、横山彰仁：  
肺ノカルジア症との鑑別を要した *Corynebacterium durum* による肺炎の1例 第90回日本感染症学会総会学術講演会、仙台市、2016年4月15日 感染症学雑誌90巻・臨時増刊号・P312・2016年
- 2) 石田正之、中間貴弘、森本 瞳、荒川 悠：

- Coryneform bacteria*が起炎菌となった肺炎症例の検討 第90回日本感染症学会総会学術講演会，仙台市，2016年4月15日 感染症学雑誌90巻・臨時増刊号・P292・2016年
- 3) 北岡真由子，榮枝弘司，中間貴弘，石田正之：当院で経験した*Shewanella algae*感染症の4例の検討 第90回日本感染症学会総会学術講演会，仙台市，2016年4月15日 感染症学雑誌90巻・臨時増刊号・P245・2016年
- 4) 松浦洋史，中間貴弘，森本 瞳，森本徳仁，森本浩之輔，石田正之：電撃的な経過で死亡に至ったHypermucoviscosity (HMV) phenotype *Klebsiella pneumoniae*による細菌性肺炎の1例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市，2016年11月24日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P253・2016年
- 5) 石田正之，森本 瞳，荒川 悠，高木理博，森本浩之輔：*Corynebacterium sp.*が起炎菌となった肺炎症例の検討 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市，2016年11月24日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P261・2016年
- 6) 古後斗冴，石田正之，中間貴弘，荒川 悠，高木理博，森本浩之輔：糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 患者に認めた*Streptococcus agalactiae*による両側腸腰筋膿瘍の一例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市，2016年11月25日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P335・2016年
- 7) 吉永詩織，柳井さや佳，森本 瞳，荒川 悠，中間貴弘，石田正之：当院における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の検討 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市，2016年11月26日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P430・2016年
- 8) 木田遼太，中間貴弘，荒川 悠，石田正之：*Moraxella catarrhalis*による急性感染性電撃性紫斑病 (AIPF) の一例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市，2016年11月26日 第86回日本感染症学会

西日本地方会学術集会抄録集・P438・2016年

## 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) 成人市中肺炎診療ガイドライン（2007年版）.  
一般社団法人日本呼吸器学会
- 2) IASR 2014; 35: 179–181.
- 3) IASR 2014; 35: 229–230.
- 4) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998. JAMA 2001; 285: 1729–1735.
- 5) Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults ≥65 years, United States, 2011. Open forum Infect Dis 2014; 1: ofu044.
- 6) Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C, et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in cancer patients. J Infect 2012; 65: 521–527.
- 7) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive *Pneumococcal* disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010; 201: 32–41.
- 8) 国立感染症研究所<速報>2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布-成人における血清型置換 (serotype replacement) について. IASR 2014; 35: 179–181.
- 9) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect 2010; 138: 61–68.

## 福岡県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス

研究分担者：渡邊 浩（久留米大学医学部 感染制御学講座）

**研究要旨** 福岡県におけるこれら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、菌株の細菌学的な解析を行った。2016年4月～12月の間に福岡県では32症例（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（菌血症を伴う肺炎2例、菌血症を伴う髄膜炎2例）より4株分離され、いずれもnontypeableであった。溶血性連鎖球菌は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。

### A. 研究目的

肺炎は2011年以降日本人の死亡原因の第3位の疾患となった。肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、特に肺炎球菌はしばしば重症肺炎を惹起する。23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）はワクチン含有血清型による侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および高齢者の肺炎球菌性肺炎の予防効果が報告されている。平成26年10月よりPPV23は高齢者への定期接種が開始されたこともあり、成人に対する侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス体制の構築と人口ベースでのPPV23の有効性評価が求められている。本研究は福岡県の医療機関でのIPD患者からの分離株を解析し、福岡県のIPDおよび侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態を明らかにし、かつPPV23導入後の肺炎球菌血清型の推移を追跡することを目的とする。また、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症および侵襲性溶血性連鎖球菌感染症についても解析を行う。

### B. 研究方法

福岡県の医療機関でのIPD患者、侵襲性インフルエンザ菌感染症患者および侵襲性溶血性連鎖球菌感染症から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を国立感染症研究所に輸送し、血清型などについて解析した。

### C. 研究結果

2016年4月～12月の間に福岡県では32症例（菌血症を伴う肺炎18例、敗血症5例、菌血症を伴う髄膜炎4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。2013年度の福岡県で分離された肺炎球菌における同ワクチンのカバー率はそれぞれ20.0%、50.0%、73.3%であったためワクチンの定期接種開始後ワクチンのカバー率が低下してきていることが明らかとなった。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（菌血症を伴う肺炎2例、菌血症を伴う髄膜炎2例）より4株分離され、いずれもnontypeableであった。溶血性連鎖球菌は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。

### D. 考察

肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率は以前に比べ明らかに低下しており、ワクチン導入後優位な

血清型が変化していることが推察された。以前は侵襲性インフルエンザ菌感染症は血清型bの菌株で多くみられたが、小児へのb型インフルエンザ菌に対するワクチンの導入により nontypeable型による侵襲性インフルエンザ菌感染症が認められるようになっているが、増加傾向にあるかどうかは今後も継続して検討する必要がある。侵襲性溶血性連鎖球菌感染症については今回の検討ではG群が優位であった。

## E. 結論

PPV23の高齢者への定期接種の有効性についての解析や有意な血清型の推移、IPDの耐性菌の状況を詳細に検討するためには更なる菌株の集積、経時的な解析が必要と考えられる。同様に侵襲性細菌感染症を引き起こすインフルエンザ菌、溶血性連鎖球菌についても継続した調査と経時的な解析が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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, and the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infectious Diseases*, 17: 2, DOI: 10.1186/s12879-016-2113-y, 2017.
- 2) 渡邊 浩「特集：輸入感染症 Up To Date, トピックス VII. 我が国におけるトラベルクリニックの現状」日本内科学会雑誌, 105: 2154-2159, 2016.
- 3) Moorthy AN, Rai P, Jiao H, Wang S, Tan KB, Qin L, Watanabe H, Zhang Y, Teluguakula N, and Chow VT. Capsules of virulent pneumococcal serotypes enhance formation of neutrophil extracellular traps during in vivo pathogenesis of pneumonia. *Oncotarget*, 7: 19327-19340, 2016.
- 4) Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K,

Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, and Watanabe H. Characteristics of multidrug-resistant *Corynebacterium* spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2016 Jun 30. [Epub ahead of print]

- 5) 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ. 二木芳人, 川上和義, 丸山貴也, 池松秀之, 青木洋介, 渡邊 浩「専門医部会成人予防接種のガイドライン2016年改訂版.」日本内科学会雑誌, 105: 1472-1488, 2016.
  - 6) Sakai Y, Qin L, Miura M, Masunaga K, Tanamachi C, Iwahashi J, Kida Y, Takasu O, Sakamoto T, and Watanabe H. Successful infection control for a vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* outbreak in an advanced emergency medical service centre. *J Hosp Infect*, 92: 385-391, 2016.
  - 7) Yaita K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, and Watanabe H. Post-Travel Consultations in a Regional Hub City Hospital, Japan. *Intern Med*, 55: 739-743, 2016.
- ### 2. 学会発表
- 1) 上村勇作, 柏木孝仁, 原 好勇, 濱田信之, 渡邊 浩「新作用機序によるインフルエンザウイルス阻害剤への応用」第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化療法学会西日本支部総会 合同開催, 沖縄, 2016.11.26.
  - 2) 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁, 常彬, 大石和徳「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)」第20回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2016.10.22.
  - 3) 渡邊 浩「ランチョンセミナー, 人と動物の共通感染症に対する感染対策」第65回九州地区獣医師大会・獣医学術九州地区学会, 北九州, 2016.10.16.

- 4) 渡邊 浩「市民公開講座、海外渡航に関連した人と動物の共通感染症」第65回九州地区獣医師大会・獣医学術九州地区学会、北九州、2016.10.15.
- 5) 渡邊 浩「シンポジウム3, トラベルクリニックの現状と今後の展望」第20回日本渡航医学会学術集会、倉敷、2016.7.24.
- 6) 渡邊 浩「ランチョンセミナー1, 飛沫感染する海外渡航関連感染症」第20回日本渡航医学会学術集会、倉敷、2016.7.23.
- 7) 後藤憲志, 渡邊 浩「無莢膜型インフルエンザ菌産生バイオフィルムにおけるnucleaseの機能～biofilm diseaseの予防および治療の確立に向けて～」第30回日本バイオフィルム学会学術集会、東京、2016.7.2.
- 8) 岩橋 潤, 渡邊 浩「*Streptococcus pneumoniae*は*Aspergillus fumigatus*との混合バイオフィルムにおいて抗真菌的に作用する」第30回日本バイオフィルム学会学術集会、東京、2016.7.2.
- 9) 渡邊 浩「ベーシックレクチャー2, わが国における渡航医学の現状と今後の展望」第90回日本感染症学会総会・学術講演会、仙台、2016.4.15.
- 10) Yaita K, and Watanabe H. The Situation and Characteristics of Hepatitis B Vaccination in Japanese Travelers. The 11th Asia Pacific Travel Health Conference, Yak & Yeti Hotel, Kathmandu, Nepal, 2016.3.4.
- 11) Hara K. The N-terminal fragments of the PB2 and PA subunits severely inhibit a ribonucleoprotein (RNP) activity of influenza A virus. US/Japan Cooperative Medical Science Program: 18th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Bethesda, USA, 2016.1.14.
- 12) Watanabe H. Infection control for a vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* outbreak in an advanced emergency medical service center. US/Japan Cooperative Medical Science Program: 18th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Bethesda, USA, 2016.1.13.
- ### 3. 著書、総説
- 1) 渡邊 浩「特集/グローバル化する感染症対策、感染症診断のコツ」臨牀と研究 93: 1545–1548, 2016.
  - 2) 渡邊 浩「特集：新興・再興感染症—グローバル化に伴う注目すべき感染症—、Ⅲ. 海外旅行者の感染症—予防と対策—、渡航前の健康診断およびワクチン接種の有用性」日本臨牀 74: 2047–2051, 2016.
  - 3) 渡邊 浩「特集：これからの中感染症とその対策—国際化社会および2020年、東京五輪への対応、診療科別のトピックス、旅行感染症」臨床と微生物 43: 735–740, 2016.
  - 4) 渡邊 浩「特集：人と動物の共通感染症について、海外渡航との関連について」福岡県医報 1477: 3, 2016.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得：

公開番号: WO 2015/050170 A1(国際) (出願人: 久留米大学 発明者: 上村勇作、柏木孝仁、原好勇、渡邊 浩)

名称: インフルエンザウイルス阻害薬

### 2. 実用新案登録：なし

### 3. その他：なし

## 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

研究分担者：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）  
(鹿児島大学病院医療環境安全部 感染制御部門)  
研究協力者：蘭牟田 直子（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）  
徳田 浩一（鹿児島大学病院医療環境安全部 感染制御部門）

**研究要旨** 2016年1月～12月の鹿児島県の成人侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）患者数は1人だった。成人侵襲性肺炎球菌感染症（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10万人あたりの罹患率は1.8だった。

### A. 研究目的

2016年の鹿児島県における成人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）の人口ベースの全数調査を通じて、年齢別の罹患率とその病型を明らかにする。さらに、その原因菌の莢膜血清型を調査し、Hibワクチンの間接効果、肺炎球菌ワクチンの直接・間接効果を検討する。

### B. 研究方法

鹿児島県は、人口170万、65歳以上45万人（27%）、病院数は240である。**図1**に研究体制を示す。感染症法に基づき保健所にIHD・IPDの届出があった場合は、保健所が病院検査室や検査セ

ンターに菌株の確保を依頼し、保健所から国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。または、了承が得られた細菌検査室からは、研究分担者に直接菌株が送られ、研究分担者が感染研に送付する場合もある。保健所は主治医に調査票の記載を依頼し、感染研に送付し、さらに感染研から研究分担者に転送している。

肺炎球菌は感染研で特異的血清を用いた莢膜膨化反応により莢膜血清型を決定した。さらに薬剤感受性検査とST（シーケンスタイプ）の解析を行った。インフルエンザ菌は、研究分担者から送付する場合は、研究室で血清凝集反応とPCR検査を行い、感染研で再度確認した。感染研に直接送付された株は、感染研でのみ検査を実施した。

研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織である「鹿児島ICTネットワーク」（234名、74施設）を基盤に、地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届出を確認、さらに調査票記載などの研究協力を依頼している。また、感染症発生動向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターの担当者とも連携し、届出状況の把握と研究の総括を行っている。なお、本研究は感染研の倫理委員会で承認を得て行った。

なお、成人例は15歳以上の症例とし、15歳未満

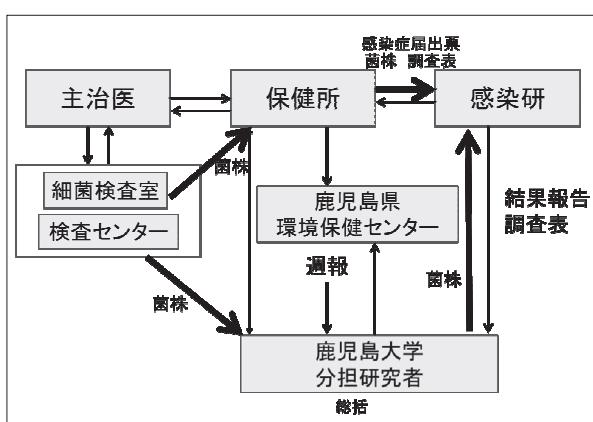


図1 鹿児島県の研究体制

については、2007年以来実施している厚労省班会議「神谷・庵原」班および日本医療研究開発機構「菅班」の研究体制に基づいて研究を進めている。

### C. 研究結果

2016年のIHD患者は1人だった。基礎疾患のない80代患者で、菌血症を伴う肺炎を発症し、治療によって軽快した。原因菌は無莢膜型インフルエンザ菌(BLNAR株)だった。

表1に2016年の成人IPD患者と原因菌株の情報を示す。年齢は50~90代、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。基礎疾患は8人(73%)で確認でき、無脾症が1人、脾摘後患者が1人みられた。65歳以上の患者は8人であり、65歳以上の人ロ10万人当たりの罹患率は1.8だった。

菌株を確保できた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。PPSV23非含有型は56%(5/9)を占めた。肺炎球菌ワクチン接種後の発症はなかった。

### D. 考察

2015年のIHDは0人だったが、2016年は無莢膜型インフルエンザ菌による発症が1人みられた。高齢者の無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症のリスクについても引き続き啓発し、病原体サーベイランスを徹底する必要がある。

IPDは、2015年の15人に比べて、2016年は4人減少し11人だった。鹿児島県の小児のIPDはPCV13導入後、2016年には減少傾向がみられている。成人IPDの減少はその間接効果とも考えられるが、成人へのPPSV23の普及の影響があるかどうか、今後のサーベイランスが重要である。なお、2例で菌株の確保ができなかつたため、引き続き原因菌確保について臨床医への周知が必要である。

小児の血清型置換(serotype replacement)が成人にも及んでおり、PPSV23非含有型によるIPDが2016年は56%を占めた。PPSV23の定期接種を勧奨する上で、PPSV23非含有型によるIPDが存在することを周知することも重要である。

### E. 結論

2016年の成人IHDは1人、IPDは11人だった。IPDはやや減少し、65歳以上の人ロ10万人あたりの罹患率は1.8だった。IPD原因菌の血清型は、56%がPPSV23非含有型非ワクチンタイプだった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 西 順一郎: 保育施設で必要なワクチンの効果と課題. 保育と保健, 2016; 22 (1): 94-98
- 2) 西 順一郎: Vaccine Q&A 日本における, Hib, 肺炎球菌感染症の頻度と罹患率などの

表1 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者と菌株情報(2016年1月~12月)

番号	月	地域	年齢	性	診断名	型	type	ST	PC-MIC	転帰	PPSV23
1	1	大島郡	65	M	菌血症	16F	non-PPSV23	383	≤0.015	軽快	不明
2	1	鹿児島市	92	M	菌血症	6A	PCV13のみ	282	1	軽快	不明
3	2	鹿児島市	79	M	菌血症+肺炎	35B	non-PPSV23	2755	0.03	死亡	あり
4	3	大島郡	60	F	髄膜炎	-	-	-	-	不明	不明
5	5	鹿児島市	63	F	髄膜炎	15B	PPSV23のみ	199	0.12	後遺症	なし
6	8	大島郡	93	M	菌血症+関節炎	-	-	-	-	不明	不明
7	9	鹿児島市	74	M	髄膜炎	10A	PPSV23のみ	5236	0.03	軽快	なし
8	11	鹿児島市	67	M	菌血症+肺炎	19A	PCV13/PPSV23	3111	0.5	後遺症	なし
9	12	鹿児島市	94	M	菌血症+肺炎	6D	non-PPSV23	90	1	死亡	不明
10	12	鹿児島市	75	M	菌血症+肺炎	22F	PPSV23のみ	433	≤0.015	軽快	なし
11	12	鹿児島市	53	M	菌血症	23A	non-PPSV23	338	0.5	軽快	なし

- 現状について教えてください。ワクチン  
ジャーナル, 2016; 4 (1): 22-23
- 3) 西 順一郎: 小児用ワクチンのインパクトと  
これからのワクチン. 佐賀県小児科医報 (平  
成28年5月) 2016; 34: 7-12
  - 4) 西 順一郎: 肺炎球菌結合型ワクチン. 小児  
の予防接種ハンドブック, 渡辺 博 編集,  
p200-p210, 総合医学社, 2016年
  - 5) 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, Adult IPDSG. Invasive pneumococcal  
disease among adults in Japan, April 2013  
to March 2015: disease characteristics and  
serotype distribution. BMC Infect Dis  
2017; 17 (1): 2

## 2. 学会発表

- 1) 西 順一郎: 侵襲性インフルエンザ菌感染症  
- Hibの激減と無莢膜型への対応 -. ワーク  
ショップ 侵襲性細菌感染症 - 原因菌ごとの  
現状と今後取り組むべき共通の課題 -. 第89  
回日本細菌学会総会, 大阪, 大阪国際交流セ  
ンター, 2016.3. 23-25

- 2) 西 順一郎: 髄膜炎菌感染症のリスクと予防.  
第119回日本小児科学会学術集会, 教育セミ  
ナー4, 札幌, ロイトン札幌, 2016.5.13
- 3) 西 順一郎, 蘭牟田直子, 徳田浩一, 常  
彬: 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺  
炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス -  
PCV13 普及後の小児IPDの減少 -. 第20回  
日本ワクチン学会学術集会, 京王プラザホテ  
ル, 東京, 2016.10. 22-23
- 4) 池田正樹, 山口浩樹, 沖中友秀, 小松真成,  
蘭牟田直子, 常 彬, 佐伯裕子, 西 順一  
郎: 脾臓低形成患者に発症したワクチン非含  
有血清型肺炎球菌による感染性電撃性紫斑病  
の一剖検例. 第86回日本感染症学会西日本地  
方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本  
地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西  
日本支部総会, 宜野湾市, 沖縄コンベンショ  
ンセンター, 2016.11. 24-26

## 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

## 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

研究分担者：藤田 次郎（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学）

**研究要旨** 成人の重症肺炎は、肺炎球菌、レジオネラなどによるものが多いものの、これらの細菌以外にもウイルスも起炎病原体として重要である。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。従来の起炎菌同定法に加えて、多数の病原体を検出できるmultiplex PCR、および未知の病原体を検出するメタゲノム解析を実施できる体制を構築しつつある。

### A. 研究目的

沖縄県はアジアの玄関口として世界中の人々が交錯する観光立県で常に様々な感染症が流入してくる危険性がある（図1）。韓国で起きたMERS感染症に象徴されるように、感染症防疫の失策による風評被害や産業へのダメージは計り知れない。このため感染症の侵入に対して迅速な診断体制と対策を講じる感染症研究拠点の構築が急務である。

対しても対応可能な感染症診断システムを構築してきた。本研究の目的は、沖縄県内の感染症の迅速診断および対策立案に資する感染症研究拠点の基盤形成を事業の柱とする。

最終的な達成目標として、沖縄県民に感染しうる様々な感染症に対応しうる次世代ゲノム解析技術を応用した感染症診断システムを構築することを目的としている。

### B. 研究方法

感染症診断の第一歩はグラム染色による検鏡であり、培養検査にて菌種を同定することができれば、さらに数日後に薬剤感受性結果が判明する。しかし、臨床上重要なマイコプラズマやレジオネラといった非定型病原体、そしてウイルスはグラム染色では観察できず、また通常の培養検査では同定できない。いくつかの呼吸器ウイルスでは迅速抗原検査が利用可能であるが、一部の迅速検査は感度が低いことが問題であり、その他の多くの呼吸器ウイルスについては臨床現場では診断する術がないのが現状であった。新型インフルエンザやMERSコロナウイルスなどの新種ウイルス、あるいはまだ人類が把握していない未知のウイルスであってもオンラインで迅速に同定できる新しい検査システムの確立が求められている。琉球大学医学部附属病院第一内科（以下、当科）はmultiplex PCRを臨床の現場で積極的に使用することで、従来法では診断が不可能であった多くの



図1

感染症対策の基本はまず病原体を同定することであり、未知の病原体を含めた様々な病原体に対峙するためには、最新のゲノム解析技術が必須である。沖縄県では既に次世代シークエンサーが導入されオンラインでのゲノム解析が可能となっていることから、メタゲノム解析技術を沖縄県において展開し、既知の感染症だけでなく未知の感染症に

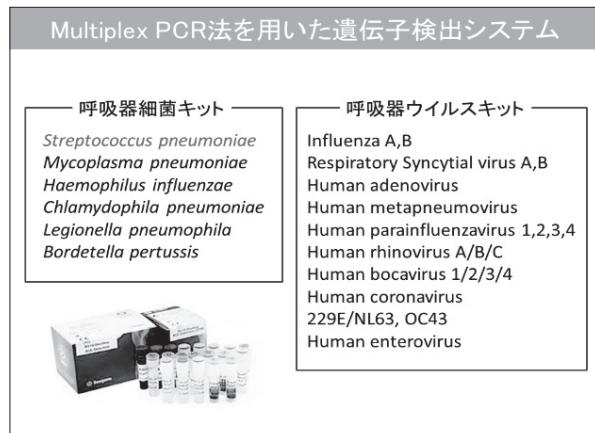


図2

感染症症例の診断を行っている（図2）。

本研究ではmultiplex PCRによる呼吸器感染症診断の有用性を実証するため、沖縄県内の医療機関と共同で大規模な臨床研究を実施し、multiplex PCRが感染症診療に与えるインパクトについて検討を行う。また、multiplex PCRでは検出できない病原体を拾い上げるため、得られた臨床検体は次世代シークエンサーを用いたメタゲノム解析を行う。

#### （倫理面への配慮）

症例調査に関しては匿名化を図り、患者のプライバシーが守れるように配慮する。菌株の収集に関しては特に倫理的な問題はないとの判断する。

### C. 研究結果

まずはmultiplex PCRを活用することでこれまで診断できていなかった、多くのウイルス性肺炎を診断することが可能となった（図3）。

またマイコプラズマ肺炎においては、multiplex PCRにより確定診断を可能にするとともに、得

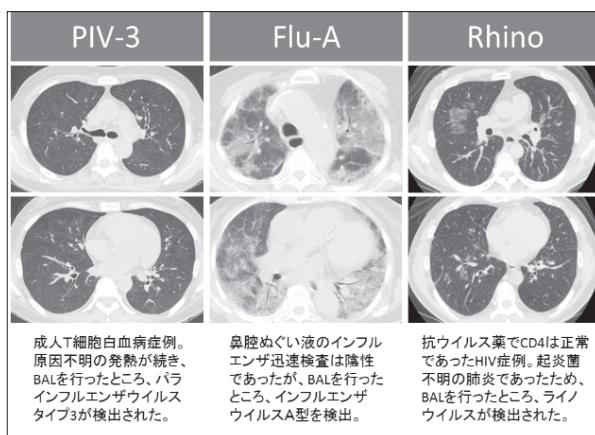


図3

年齢・性別	混合感染	血清抗体価(PA法)		マクロライド耐性に関する遺伝子変異
		シングル	ペア	
18才・男性	(-)	< 40	320	2063 A→G
47才・男性	NT	NT	NT	(-)
26才・女性	(-)	320	NT	(-)
30才・女性	(-)	< 40	NT	(-)
17才・男性	(-)	40	NT	2063 A→T
42才・女性	(-)	80	160	(-)
23才・男性	(-)	64*	256*	(-)

(NT: not tested, \*CF法)

図4

られたDNAを用いて、マクロライド耐性遺伝子の有無も確認することができた（図4）。

呼吸器感染症の病原体をターゲットにしたメタゲノム解析を鼻腔スワブで得られた56検体で行なった。多くはmultiplex PCRによる病原体探索結果と一致を示した。しかし2検体において、multiplex PCRでは検出されていなかったインフルエンザBウイルスとパルボウイルスを検出した。

### D. 考察

上述した目的の達成に向け、当科がこれまで行ってきたmultiplex PCRを沖縄県内の医療機関が広く利用できるようにし、その有用性を明らかにしてきた。また沖縄県内の基幹病院に呼びかけ、肺炎などの呼吸器感染症患者を対象とした大規模臨床研究を展開していくことが可能となった。各病院から集められた臨床検体をmultiplex PCRを用いて検査し、その結果は即座に医療現場へ還元される。Multiplex PCRに加え、次世代シークエンサーによるメタゲノム解析も行い可能な限り原因微生物の特定に努めている。現在、理化学研究所との共同研究により簡便な迅速診断法を開発中であり、オーダーメイドの感染症診断を可能にしたい。

この班のメインテーマである侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症、および侵襲性髄膜炎菌感染症に対しては、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。各

施設協力の元に上記4疾患の菌株や調査票の収集体制を整備し、現在症例を収集中である。今後は16医療機関以外の病院とのネットワーク構築も行っていきたい。

これらと関連して、*Streptococcus tigurinus*、*Streptococcus anginosus* group、*Citrobacter braakii*による敗血症、および髄膜炎菌性肺炎に関する臨床的解析を実施し、英文で論文報告した。また研究成果を複数の国際学会において発表した。

## E. 結論

成人の重症肺炎を対象に、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などの細菌のみならず、ウイルスも含めた迅速感染症診断を確立しつつある。さらに未知の病原体に対してはメタゲノム解析を実施できる環境を整えた。現在、新興感染症を含めたオーダーメイドの感染症迅速診断の開発を進めている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. 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; Adult IPD Study Group. BMC Infect Dis. 2017 Jan 3; 17 (1): 2.
- 2) An epidemiological analysis of summer influenza epidemics in Okinawa. Sunagawa S, Iha Y, Taira K, Okano S, Kinjo T, Higa F, Kuba K, Tateyama M, Nakamura K, Nakamura S, Motooka D, Horii T, Parrott GL, Fujita J.. Intern Med. 2016; 55 (24): 3579–3584.
- 3) Comparative epidemiology of influenza A and B viral infection in a subtropical region: a 7-year surveillance in Okinawa, Japan. Iha Y, Kinjo T, Parrott G, Higa F,

Mori H, Fujita J.. BMC Infect Dis. 2016 Nov 8; 16 (1): 650.

- 4) Bacteremia due to *Streptococcus tigurinus*: A case report and literature review. Hirai J, Sakanashi D, Hagihara M, Haranaga S, Uechi K, Kato H, Hamada H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J., Mikamo H. J Infect Chemother. 2016 Nov; 22 (11): 762–766.
- 5) Case-control study of pneumonia patients with *Streptococcus anginosus* group bacteria in their sputum. Hirai J, Sakanashi D, Haranaga S, Kinjo T, Hagihara M, Kato H, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J., Mikamo H. J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12): 794–799.
- 6) Meningococcal pneumonia in Japan: A case report and literature review. Hirai J, Kinjo T, Tome T, Hagihara M, Sakanashi D, Nakamura H, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J.. J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12): 833–836.
- 7) Bacteremia due to *Citrobacter braakii*: A case report and literature review. Hirai J, Uechi K, Hagihara M, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J.. J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12): 819–821.
- 8) A compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J.. Front Microbiol. 2016 Apr 12; 7: 513.

### 2. 学会発表

- 1) Utility of multiplex PCR to diagnose atypical pneumonia due to *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in the clinical setting. Kinjo T, Uehara A, Parrott G, Nabeya D, Ikemiyagi N, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J., Annual Meeting of American Thoracic Society 2016 (May 13–18, 2016, San Francisco, USA)
- 2) Detection of respiratory viruses from lower respiratory tract specimens in

- patients with lung lesions: summary of 3-year data using multiplex PCR method. Ikemiyagi N, Nabeya D, Kinjo T, Parrott G, Uehara A, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Annual Meeting of American Thoracic Society 2016 (May 13–18, 2016, San Francisco, USA)
- 3) Meropenem and colistin heteroresistance in *Enterobacteriaceae* isolates in Japan. Uechi K, Tada T, Shimada K, Nakasone I, Kirikae T, Fujita J. American Society for Microbiology Annual meeting 2016 (ASM Microbe 2016) (June 16–20, 2016, Boston, USA)
- 4) Case control study of pneumonia patients with *Streptococcus anginosus* group-identified from sputum. Hirai J, Yamagishi Y, Hagihara M, Fujita J, Mikamo H. American Society for Microbiology Annual meeting 2016 (ASM Microbe 2016) (June 16–20, 2016, Boston, USA)
- 5) Chronic osteomyelitis caused by *Clostridium Hydrogeniformans*. Hirai J, Yamagishi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Kinjo T, Fujita J, Mikamo H. ANAEROBE 2016 (July 11–14, 2016, Nashville, USA)
- 6) Challenges of respiratory infectious respiratory disease management: from Japan to Thailand. Fujita J. Infectious Disease Association of Thailand, 2016 (October 22, Pattaya, Thailand)
- 7) Blood stream infections due to *Aeromonas* species: a retrospective analysis of 24 cases at a tertiary hospital in Okinawa and previous related literature review in Japan. Hirai J, Hagihara M, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. IDWeeK 2016 (October 26–30, 2016, New Orleans, USA)
- 8) Recent trends of various resistant bacteria and the evaluation of susceptibility to fluoroquinolones in Japan. Hirai J, Kinjo T, Owan T, Fujita J. The 15<sup>th</sup> East Asian Conference on Infection Control and Prevention (EACIC 2016) (November 4–5, 2016, Xiamen, China)
- 9) Utility of multiplex PCR to diagnose respiratory tract infection. Kinjo T. 15<sup>th</sup> East Asian conference on Infection Control and Prevention (EACIC 2016) (November 4–5, 2016, Xiamen, China)
- 10) Testing of mutation in *Bordetella pertussis* to evaluate resistance to macrolide in Okinawa, Japan. Nahar S, Kinjo T, Parrott G, Nabeya D, Fujita J. 21<sup>st</sup> Congress of Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2016) (November 12–15, 2016, Bangkok, Thailand)
- 11) Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. Parrott G, Nabeya D, Kinjo T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. 21<sup>st</sup> Congress of Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2016) (November 12–15, 2016, Bangkok, Thailand)
- 12) Evaluation on *in-vitro* activity of tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients at a tertiary hospital in Okinawa, Japan. Hirai J, Hagihara M, Tome T, Arakaki M, Uechi K, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. The 16<sup>th</sup> Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (November 30–December 3, 2016, Melbourne, Australia)

#### 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

## 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

研究分担者：山崎 一美（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長）

共同研究者：友廣 真由美（長崎県上五島病院付属有川医療センター内科）

岸川 孝之（長崎県上五島病院内科）

小森 一広（長崎県上五島病院小児科）

八坂 貴宏（長崎県上五島病院院長）

**研究要旨** 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、2016年12月31日までに689例の市中発症肺炎が登録された。平均年齢80.6才（16～104才）、男性366例（53.1%）。このうち肺炎球菌性肺炎は95例（13.8%）であった。肺炎球菌性肺炎患者の平均年齢82.5才（45～103才）、男性39例（41.1%）。このうち2例（2.1%）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：1.0、75～84才：2.6、85才以上：12.4となり、65才以上から上昇していた。また21例の肺炎球菌性の血清型が確認された。3型が最も多く5例（うち1例がIPD）、11A/E型3例、22F型3例、35B型3例、19A型2例、6A型2例、6B型1例、15A型1例、34型1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で66.7%、PCV13で47.6%、PCV7で4.8%であった。

### A. 研究目的

成人の侵襲性肺炎球菌性感染症 (invasive pneumococcal diseases: IPD) と肺炎球菌性肺炎 population-based の罹患率および起因菌としての割合は不明である。研究の対象地区である上五島は、長崎県の西端にある離島で、人口は2万1,716人（2013年9月1日時点）。本土までの移動手段は、空路ではなく航路のみ。高速船で1時間半、フェリーで2時間半を要し、就航率はいずれも天候の影響を受けやすい。このような環境ゆえ、入院を要する肺炎を発症した場合、航路で本土に移動することは身体的負担が極めて高く、ほとんどの患者は島内の医療機関を利用する。島内の有床医療機関は、上五島病院（186床）のみである。このような環境での肺炎のpopulation-based studyは理想的で障害は少ないと考える。我々の研究の目的は、肺炎球菌性肺炎、および侵襲性肺炎球菌性感染症 (IPD) の罹患率、最終転帰の検討することである。

とである。

### B. 研究方法

症例の登録基準は、上五島病院を受診し、15歳以上の肺炎像を認める呼吸器感染症例とした。除外基準は、1) 間質性肺炎や薬物吸引による化学性肺炎の患者、2) 院内肺炎。

対象者は、一般血液検査のほか喀痰培養・血液培養・尿中肺炎球菌抗原を施行し起因菌を同定する。培養で菌株得られれば血清型の同定を行った。

登録は2013年9月1日から開始。2016年12月31日までの登録症例について検討した。

また2013年12月18日からインフルエンザウイルス感染発生動向についても調査を行い、続発性肺炎の頻度を合わせて検討した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

## C. 研究結果

### 1) 登録症例の背景

2013年9月1日から2016年12月31日までの全登録症例は689例であった。689例の背景を表1に示す。

表1 全登録例の患者背景

症例	689 例
男 n (%)	366 例 (53. 1%)
平均年齢	81 才(16~104 才)
市中肺炎 n (%)	324 例 (47. 0%)
医療介護関連肺炎	365 例 (53. 0%)
入院加療 n (%)	524 例 (76. 1%)
肺炎球菌性肺炎	95 例 (13. 8%)
侵襲性肺炎球菌感染症	2 例 (0. 3%)
担癌症例 n (%)	55 例 (8. 0%)
死亡 n (%)	115 例 (16. 7%)

### 2) 全登録症例の月別罹患患者数

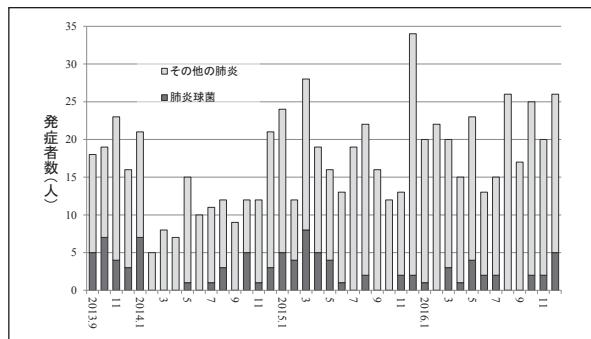


図1 全肺炎の月別発症数

図1に全登録症例の月別罹患患者数を示す。冬季シーズンに発症者数は増加した。肺炎球菌性肺炎の罹患数もほぼ同様の動向を認めた。

### 3) 年齢階級別罹患率

全肺炎と肺炎球菌性肺炎の年齢階級別の罹患率(人/千人・年)を図2に示す。罹患率はそれぞれ65~74才で7.5、1.0、75~84才で23.7、2.6、85才以上で74.9、12.4であった。65才以上から上昇を認めた。

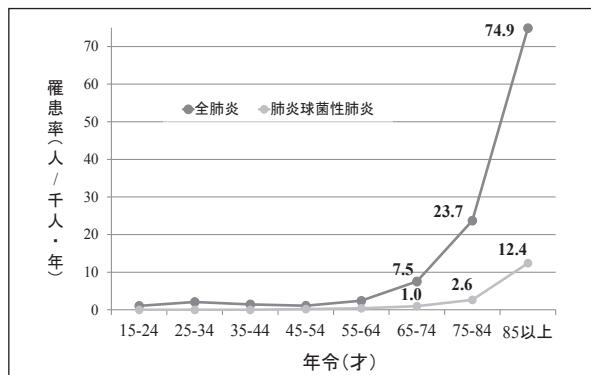


図2 年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率

### 4) 肺炎球菌性肺炎の背景と血清型

起因菌が肺炎球菌であった73例の背景因子を表2に示す。

表2 肺炎球菌性肺炎症例の背景

症例	95 例
男 n (%)	39 例 (41. 1%)
平均年齢 (才)	82. 5 (45~103)
市中肺炎 n (%)	38 例 (40. 0%)
医療介護関連肺炎	57 例 (60. 0%)
入院加療 n (%)	76 例 (80. 0%)
喀痰培養陽性	35 例 (36. 8%)
尿中肺炎球菌抗原陽性	86 例 (94. 5%)
血液培養陽性	2 例 (2. 1%)
侵襲性肺炎球菌感染症	2 例 (2. 1%)
担癌症例 n (%)	8 例 (8. 4%)
死亡 n (%)	9 例 (9. 4%)

喀痰・血液にて菌株が得られた21例について血清型を同定した(表3)。3型が最も多く5例(うち1例がIPD)、11A/E型3例、22F型3例、35B型3例、19A型2例、6A型2例、6B型1例、15A型1例、34型1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で66.7%、PCV13で47.6%、PCV7で4.8%であった。接種歴が有する症例は5例でいずれも23価肺炎球菌ワクチンだった。このうち非カバー型は6Aと15Aの2例であった。残り3型1例と22F型2例はカバー型であった。

表3 肺炎球菌性肺炎21例の血清型と患者背景

症例	年齢	性別	診断	PPSV23	血清型	血液培養	ADL	ADROP	転帰
1	70	女	CAP	+	6A	nt	自立	0	軽快
2	89	女	NHCAP	+	15A	-	要介護	1	軽快
3	79	男	CAP	+	3	-	自立	3	軽快
4	87	男	CAP	+	22F	-	要介護	4	死亡(老人)
5	103	女	NHCAP	+	22F	-	要介護	3	軽快
6	62	女	CAP	-	6A	nt	自立	0	軽快
7	77	女	CAP	-	34	nt	自立	1	軽快
8	59	男	CAP	-	35B	nt	自立	0	軽快
9	83	男	CAP	-	35B	-	自立	2	軽快
10	87	女	NHCAP	-	35B	-	要介護	3	軽快
11	45	女	CAP	-	11A/E	-	要介護	1	軽快
12	72	男	CAP	-	11A/E	-	自立	3	軽快
13	75	男	NHCAP	-	3	-	自立	4	軽快
14	86	女	NHCAP	-	3	-	要介護	3	軽快
15	87	女	NHCAP	-	3	-	要介護	1	軽快
16	61	男	NHCAP	-	6B	-	自立	1	軽快
17	84	女	NHCAP	-	11A/E	-	要介護	3	軽快
18	85	女	NHCAP	-	19A	-	要介護	3	軽快
19	88	女	NHCAP	-	22F	-	要介護	3	軽快
20	81	女	NHCAP	-	3	+	自立	3	軽快
21	67	男	CAP	-	19A	+	自立	1	軽快

## D. 考察

population based studyで成人の市中発症肺炎患者を集積し、起因菌の同定を行い、肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症(invasive pneumococcal diseases: IPD)の罹患率を明らかにしていくことが、本研究の目的である。

当該地域の2013年10月1日現在の人口は20,625

人（男性 10,150 人、女性 11,566 人）である。65 歳以上の高齢者人口は 7,333 人（35.6%）と全国と比較して高齢化が進んだ地域である。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、将来の日本の肺炎対策に有用なモデルとなると期待される。

689 例の肺炎登録で、肺炎球菌性肺炎は 95 例（13.8%）であった。このうち IPD まで至った症例は 2 例、0.3% であった。肺炎球菌性肺炎の罹患率は 65～74 才で 1.0、75～84 才で 2.6、85 才以上で 12.4。65 才以上から上昇を認めた。

また、PPSV23 のカバー率は 66.7% と以前より低く、非カバーの血清型が少なくない結果であった。今後も観測を継続して肺炎球菌性肺炎の経年的発生動向を明らかにし、肺炎球菌ワクチンのカバー率を評価する。さらにはインフルエンザ発症との関連性を明らかにしていく。将来的には肺炎球菌ワクチンの定期接種化後のワクチン効果も評価する。

## E. 結論

1) 全登録症例 689 例中、肺炎球菌性肺炎は 95 例（13.8%）であった。

2) 肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23 で 66.7%、PCV13 で 47.6%、PCV7 で 4.8% であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 友廣真由美、山崎一美、岸川孝之、小森一広、常彬、大石和徳、八坂貴宏. 成人の肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症(IPD) の罹患率についての検討 (population based study) 2016.11.24 第86回日本感染症学会西日本地方会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得：なし
- 実用新案登録：なし
- その他：なし

## 呼吸器感染症のウイルス共感染に関する研究 －次世代シーケンサーを用いた成人市中肺炎患者の 病原体プロファイルに関する研究－

研究分担者：木村 博一（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：長澤 耕男（国立感染症研究所感染症疫学センター）

石井 晴之（杏林大学医学部第一内科）

倉井 大輔（杏林大学医学部第一内科）

皿谷 健（杏林大学医学部第一内科）

松本 文昭（長崎県保健環境研究センター）

**研究要旨** 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。

### A. 研究目的

成人市中肺炎（CAP）の原因となる病原体は、多数存在する。CAPから病原体を検出する場合、検出法の感度や特異性の問題などから、原因が不明となることも少なくない。また、CAPの原因となる病原体のうち、ウイルスの関与については未だに不明な点が多い。このような背景から、本研究においては、次世代シーケンサー（NGS）を用い、CAP患者由來の呼吸器臨床検体中に含まれる微生物の網羅解析を行い、本疾患の病原体プロファイリングを行った。

### B. 研究方法

#### 1. 対象患者

本研究は、杏林大学医学部附属病院呼吸器内科を受診し、市中肺炎と診断され、文書にて研究内容を説明し、同意の得られた24名を対象とした。対象患者から、気管支肺胞洗浄液、喀痰あるいは鼻咽頭拭い液といった呼吸器由來検体を採取した。なお、本研究のプロトコールは、杏林大学および国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得ている。

#### 2. NGSによる微生物の網羅解析

まず採取した検体から、QIAamp MinElute

Virus Spin (QIAGEN) を用いて、キャリア RNA を添加せずに核酸抽出をおこなった。NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina (BioLabs) を用いて前処理を行い、NGSによる RNA- シーケンスを行った。得られたデータは Mepic および MEGAN を用いて網羅的に解析し、検体中の病原体プロファイリングをおこなった。

### C. 研究結果

#### 1. 臨床的特徴

対象患者24名中、入院患者が21名、外来患者が3名であった。また、年齢は19～91歳（平均±標準偏差： $57.1 \pm 22.3$ 歳）であった。性別は男性15名（62.5%）、女性9名（37.5%）でやや男性が多く含まれていた。肺炎の重症度を表すPSIスコアは $3.0 \pm 1.44$ （平均±標準偏差）であった。

#### 2. 病原体プロファイリング

対象患者24名中、19名（79%）で何らかの病原体が検出された（図1）。最も多いのは細菌のみ検出された患者で14名であった。その中で、肺炎球菌が検出された患者が8名で最も多く、インフルエンザ桿菌が検出された患者が7名、肺炎マイコプラズマ、モラクセラ・カタラーリスが検出された患者が各2名であった。なお、これらの細菌

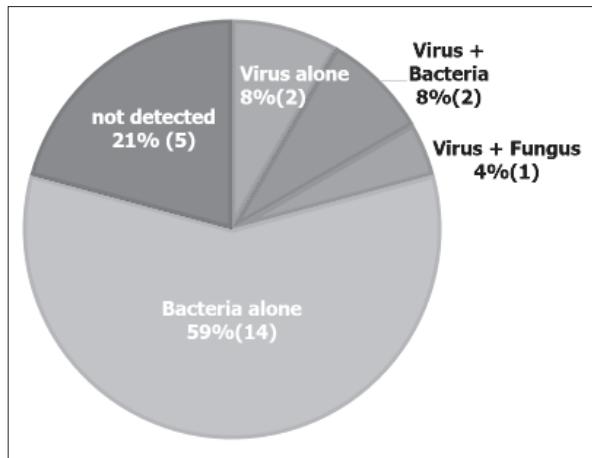


図1 Detection of microorganisms by NGS in CAP patients

が単独で検出されたのは3名のみであった。ウイルスのみ検出された患者は2名であり、それぞれエンテロウイルスD68、ヒトRSウイルスが検出された患者が1名ずつ認められた。また、肺炎マイコプラズマとライノウイルスAが検出された患者、肺炎球菌とインフルエンザAが検出された患者、アスペルギルスと肺炎球菌が検出された患者を各1名ずつ認めた。

#### D. 考察

市中肺炎(CAP)に関する病原体は、多岐にわたるため、同定が困難あるいは検査に時間を要する場合がある。また、診断後、速やかに抗菌剤を投与する症例が多いいため、関与する病原体が細菌の場合、分離が困難になる可能性もある。今まで我々は、培養法、尿中抗原検出法およびPCR法により、本疾患患者の病原体プロファイルに関する研究を行った。その結果、本研究において、約60%のCAP症例から、起因と推定される病原体が検出されたが、残りの症例からは検出されな

かった。一方、NGSによる病原体網羅解析は、これらの問題を克服するだけでなく、検出感度もPCR法と同等である。そこで、今回NGSを用い、本疾患における病原体の網羅解析を行った。その結果、症例数は、比較的少ないものの、約80%の症例から、起因と推定される病原体が検出された。よって、CAP症例においてもNGSによる病原体の網羅解析は、起因となる病原体を確実かつ高率に検出可能であることが示唆された。

#### E. 結論

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に関する研究を行った。その結果、約80%の症例から、起因と推定される病原体が検出された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, Ishii H, Tsukagoshi H, Kozawa K, Ryo A, Ishioka T, Kuroda M, Oishi K, Takizawa H, Kimura H. Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia. *Respir Investig*. 2016 Jul; 54 (4): 255-263.

##### 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

## 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

研究分担者：常　彬（国立感染症研究所細菌第一部）

**研究要旨** 2013年7月から2016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の細菌学的解析を行った。収集した742検体のうち、血清型3型がもっとも分離率が高く、17.5%であった。一方、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、さらに解析する必要がある。また、2016年に発症した成人IPDの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）血清型の分離率低下、とりわけ血清型3型及び19A型の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への集団免疫効果を示唆しており、引き続き観測する必要がある。

### A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、ワクチン接種により予防可能な疾患である。日本国内においては、成人を対象とする肺炎球菌ワクチンとしては、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）および沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が承認されている。また、PPSV23が65歳以上の成人を対象に、2014年10月に定期接種（B類疾病）になった。免疫不全のない成人において、PPSV23やPCV13の接種率の増加によって、今後のIPDの罹患率の減少が予想される。本分担研究は、研究期間中、日本国内の成人IPDから分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、ワクチン効果の評価を可能とする基礎疫学データを提供することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 成人IPD症例由来肺炎球菌

2013年7月から2016年12月まで、10道県で報告された成人IPD由来の742検体（肺炎球菌738株および臨床検体4検体）を対象とした。肺炎球菌は5%ヒツジ血液寒天培地にて37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で一晩培養したものを用いて解析を行った。臨床検体（血液または髄液）は、検体から直接にDNAを抽出し、PCR法で血清型別を行った。

### 2. 血清型別

肺炎球菌の血清型はStatens Serum Institut製抗血清を用いて、莢膜膨潤法により決定した。臨床検体の血清型別は、Multiplex PCR法で行った。また、血清型11E型肺炎球菌は新しく11A型から分けられた血清型で、現在販売されている抗血清およびMultiplex PCR法では11Aと11Eを区別できないため、11A/Eと記入した。  
(倫理面への配慮)

該当無し。

### C. 研究結果

#### 1. 成人IPD症例の背景

2013年7月から2016年12月現在まで、10道県で成人IPD症例753例が報告された。そのうち、2例の臨床情報は不明であった。751症例の患者年齢は15～103歳、平均は70歳で、男女それぞれ466名と285名で、男女比は1.6:1であった。65歳以上の患者は513名で、全体の68.3%を占めた。5年以内にPPSV23を接種されていたのは53名（7%）で、PCV13を接種されていたのは2名（0.3%）であった。753例IPDのうち、髄膜炎は124症例（16.5%）、菌血症を伴う肺炎は440例（58.4%）、菌血症のみは126例（16.7%）であった。61症例（8.1%）は菌血症に髄膜炎、肺炎以外の巢感染がみられた。また、心外膜炎および胸膜炎と診断された症例がそれぞれ1例報告された。

## 2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

成人IPD症例753例のうち、738例から肺炎球菌が分離され、4症例の髄液または血液検体より肺炎球菌のDNAが検出された。11症例の分離菌を収集できなかった。742症例の原因菌の血清型別を行い、その結果を図1と2に示す。血清型3型によるIPDは108例（分離率17.5%）で、最も多かった。PCV13およびPPSV23に含まれる血

清型の分離率はそれぞれ40.2%と66.6%であった（図2）。PCV13とPPSV23のいずれにも含まれない非ワクチン型の分離率は30.9%であった。2010年2月に日本に導入された小児用PCV7に含まれる血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）による症例は72例で、9.7%を占めた。PPSV23の接種後5年以内に発症したIPD症例53例中、52例より分離された肺炎球菌の血清型別決定を

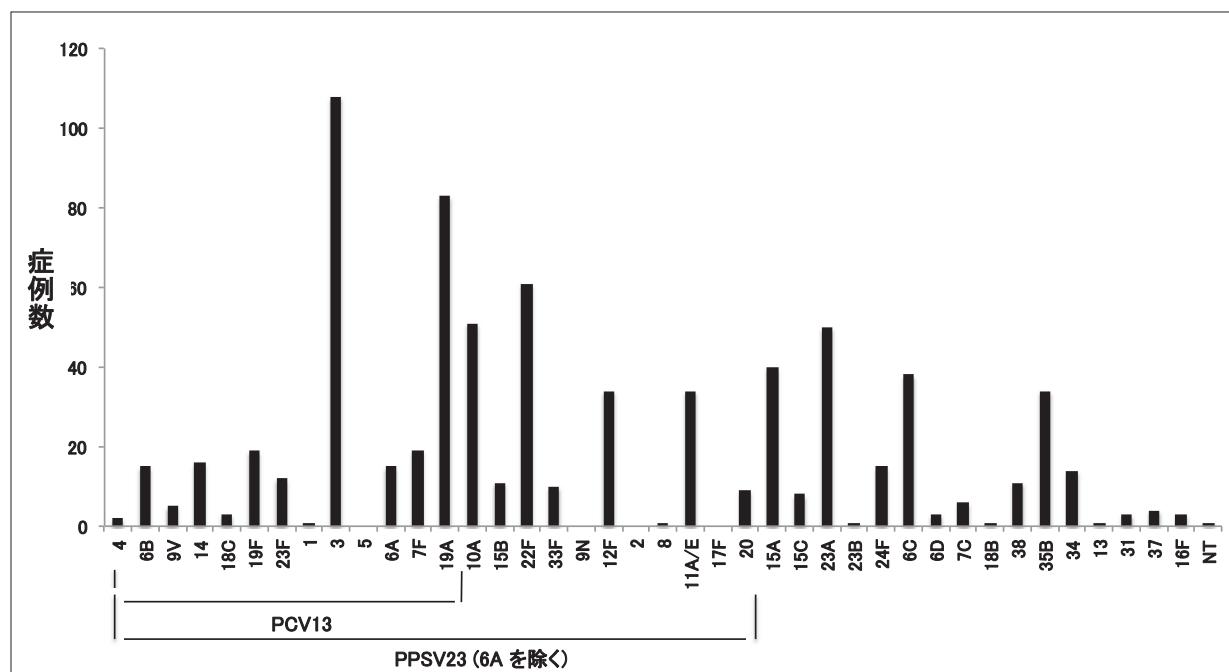


図1 2013/7～2016/12月に診断された原因菌の血清型別の成人IPD症例数 (n=742)

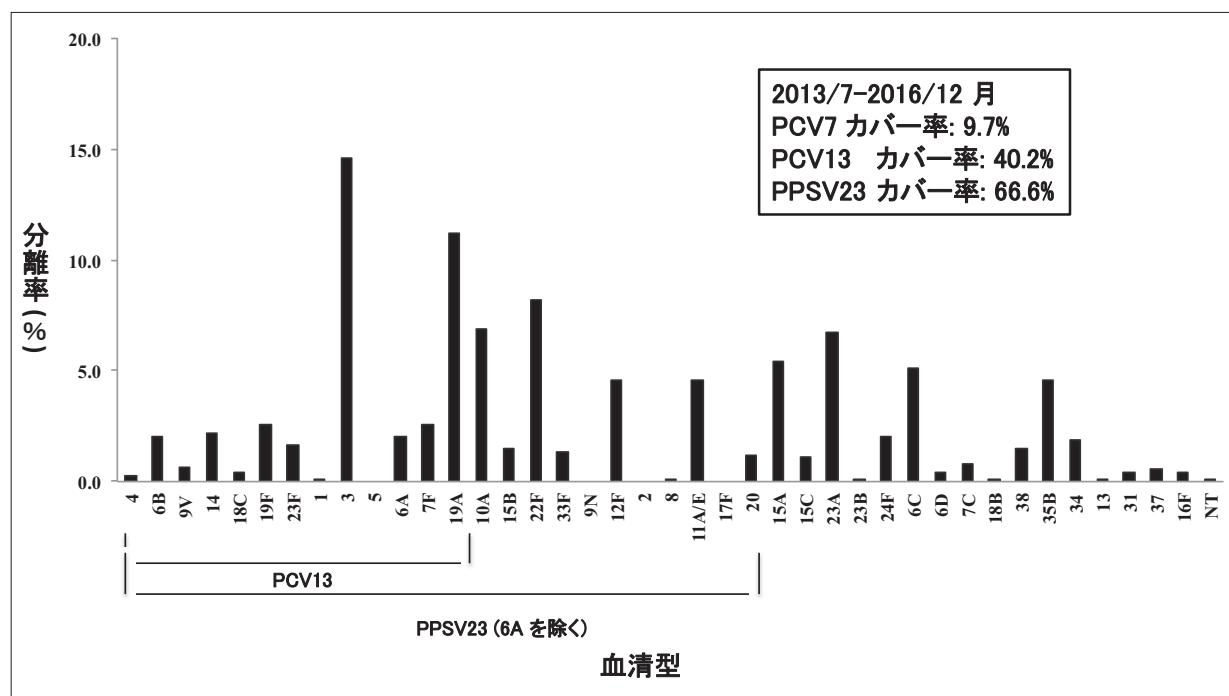


図2 2013/7～2016/12月に診断された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度 (n=742)

行った。52例中、29例（56%）はPPSV23型による症例であった。2症例はPCV13が1回接種され、原因菌の血清型はそれぞれ11A/Eと12Fで、非PCV13型であった。

### 3. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布の年別の比較

本研究期間中の2013年、2014年、2015年および2016年、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ53、210、225と265症例であった。そのうち、起炎菌または臨床検体が収集できたのは53、205、221と263例であった。2013年は研究班が始まり、報告システムの設立に時間がかかったため、症例報告及び菌株の収集が少なかったと考えられる。2014年以後に年間に報告された症例数および起因菌の株数は同程度であったため、2014年、2015年、2016年の成人IPDを引き起した肺炎球菌の血清型分布および各肺炎球菌ワクチンのカバー率の比較を行い、その結果を図3に示す。

2014年と2015年において、各血清型肺炎球菌の分離率は多少違いがあったが、全体的な分布傾向

には大きな変化がみられなかった（図3）。しかし、2014年および2015年分離株に比べ、2016年分離株のPCV13のカバー率（37.4%）の低下がみられた。特に、血清型3型と19A型によるIPD症例の減少がみられた。一方、2016年に山形県、新潟県においてPPSV23に含まれる12F型によるIPD症例数の増加がみられた（図3）。この12FによるIPD症例の増加については、そのリスク因子についての解析を行っている。

### 4. 分離部位が異なる成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布の比較

解析された742症例IPDのうち、髄膜炎由来122例（16.4%）、非髄膜炎由来の620例（83.6%）の原因菌の血清型分布を比較した（図4）。

髄膜炎由来IPDのうち、血清型23A型肺炎球菌による症例は20例で、最も多かった。血清型10A型及び3型による症例はそれぞれ17例と14例であった。血清型23Aと10A型によるIPD症例は全部で50例と51例だったため、髄膜炎を起こす割合はそれぞれ40.0%および33.3%で、他の血清型

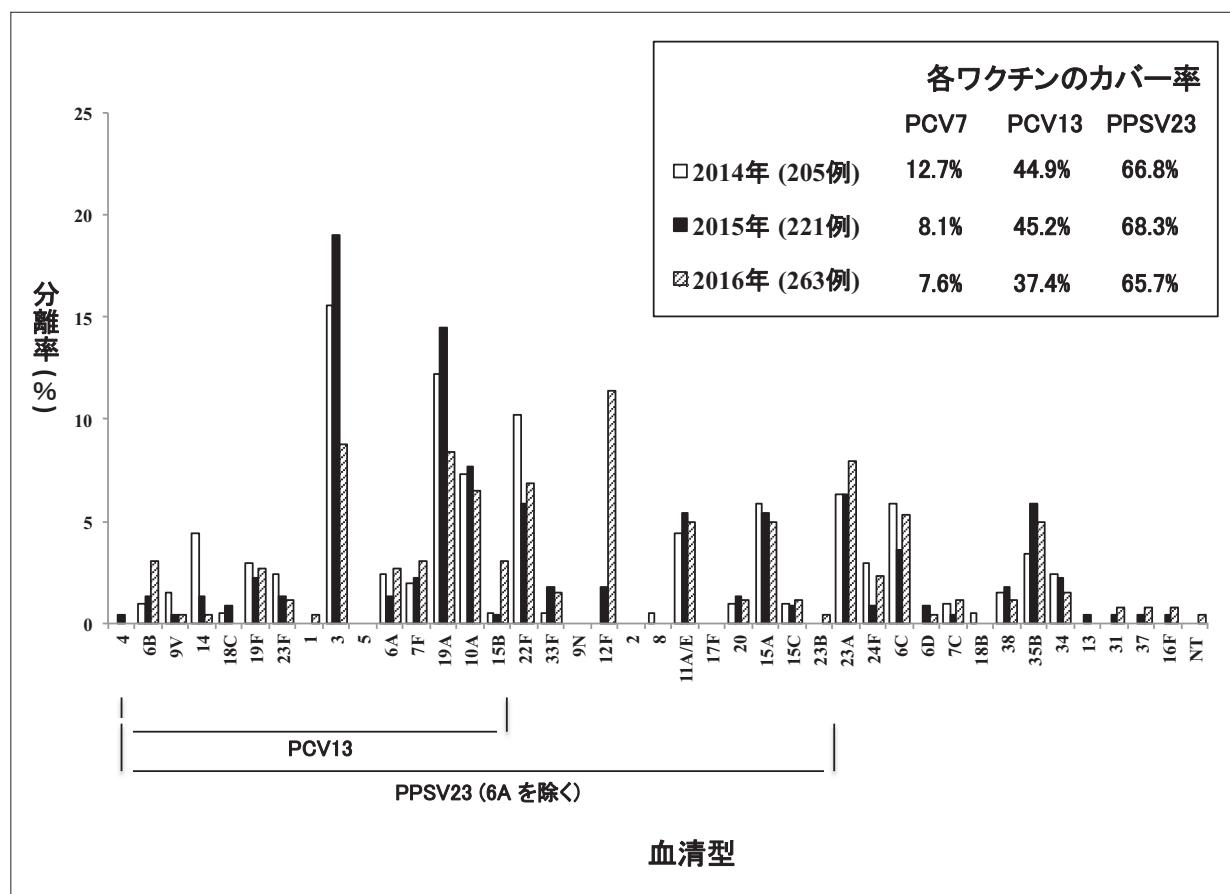


図3 2014～2016年に診断された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=689)

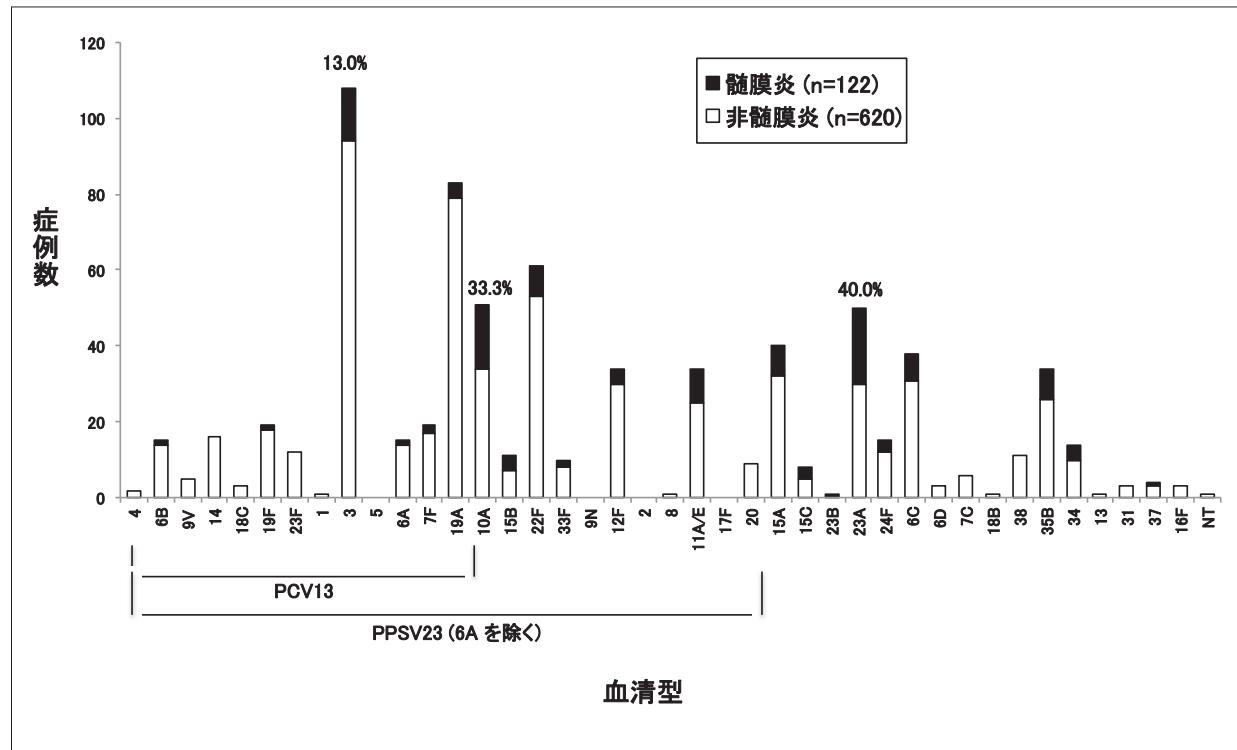


図4 2013/7~2016/12月に診断された原因菌の血清型別成人IPD症例数（隹膜炎および非隹膜炎；n=742）

より高かった。一方、血清型3型による隹膜炎の割合は13.0% (14/108症例)で、隹膜炎症例全体の割合(16.4%)と大きな変化はなかった(図4)。

#### D. 考察

日本ではPPSV23が1988年に薬事承認され、2014年10月からB類疾病として65歳以上の成人対象に定期接種が始まった。また、PCV13の65歳以上の成人への適応も追加承認された。本研究の同一地域における成人IPDの疫学調査は、PPSV23が定期接種の対象になる前後の期間を含む形で2013年に始まったため、PPSV23の直接効果および小児のPCVによる間接効果をリアルタイム、かつ正確に反映することが期待されている。

本分担研究の調査では、2013から2016年までに、成人IPD由来肺炎球菌の30.9%はPCV13とPPSV23のいずれにも含まれていない血清型であった。さらに、PCV7タイプが占めている割合は減少した。小児用ワクチンの普及は、PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌による小児IPDの減少のみならず、成人への効果（集団免疫効果）も

果たしたと考えられる。また、成人IPD原因菌の中で多く分離される血清型3型および19A型はPCV13にも含まれるタイプであり、2016年に3型および19A型によるIPDの減少がみられたのは、PCV13による集団免疫効果かどうかを観測し続ける必要がある。さらに、原因血清型により隹膜炎の頻度が異なることから(図4)、このような傾向が続くかどうかについても観察を継続する予定である。

#### E. 結論

2013年7月から2016年12月現在までに成人IPDから分離された肺炎球菌はPCV7とPCV13に含まれない血清型が多く占めていて、特に2016年のIPD原因菌ではPCV7およびPCV13のカバー率の低下もみられた。この効果には、小児用PCV13による成人への間接効果が示唆された。今後も成人IPD症例の原因菌の収集と血清型を含む細菌学的解析を継続する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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. 17: 2. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) 友廣真由美, 岸川孝之, 山崎一美, 常彬, 大石和徳: 成人肺炎球菌性肺炎の罹患率についての検討: population-based study. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会. 2016年
- 2) 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁,

常彬, 大石和徳: 成人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). 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年

- 3) 西 順一郎, 蘭牟田直子, 徳田浩一, 常彬: 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD) サーベイランス - PCV13普及後的小児IPDの減少-. 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年
- 4) 佐藤千紗, 鈴木博貴, 土田文広, 常彬, 山本友香, 西塚 碧, 渡邊麻莉, 大石和徳, 武田博明: 当院における肺炎・気支管炎患者の肺炎球菌の莢膜血清型および薬剤耐性遺伝子pbpの過去9年間の経年的検討. 第90回日本感染症学会総会. 2016年

## 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

## 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～2016年3月）

研究協力者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
西順 一郎（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
丸山 貴也（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
渡邊 浩（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
大島 謙吾（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
黒沼 幸治（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
武田 博明（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
田邊 嘉也（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
笠原 敬（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
藤田 次郎（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
横山 彰仁（成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班）  
砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
松井 珠乃（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
常 彰（国立感染症研究所細菌第一部）

### 研究要旨

【背景】各国より小児への肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）導入に伴う成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）における血清型置換が報告されている。我が国においては、小児に対して7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）が2010年11月から公費助成開始、2013年4月に定期接種化され、2013年11月にPCV7が13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）に切り替わった。2013年4月～2016年3月における成人IPD患者の臨床像と原因菌血清型分布に関して記述した。

【方法】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に登録された553例のうち菌株と質問票の両方を収集でき、かつ基礎疾患に関する情報を得られた494例（89%）を解析の対象とした。質問票から基本属性及び臨床情報、収集された菌株から莢膜血清型に関する情報を得た。

【結果】494例の年齢中央値は70歳（四分位範囲：61-81）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。病型の割合は菌血症が16%（80/494）、髄膜炎が18%（87/494）、菌血症を伴う肺炎が59%（290/494）、その他が7%（37/494）であった。原因菌（n=494）におけるPCV13含有血清型の割合は44%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった。免疫不全のある患者群の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合は、PCV13含有血清型、PPSV23含有血清型のいずれにおいても、免疫不全のない患者群よりも低かった（PCV13: 33% vs 49%-54%, PPSV23: 55% vs 73-80%）。

【結論】免疫不全者では、IPD原因菌としてPCV13/PPSV23含有血清型の割合が低かった。先行研究と比較した成人IPDの原因菌におけるPCV含有血清型の割合の低下は小児PCV導入にともなう間接効果である可能性が示唆された。

## A. 研究目的

各国より小児への肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)導入に伴う成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)における血清型置換が報告されている<sup>1)</sup>。我が国のワクチン政策において、小児に対しては7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が2010年11月から公費助成(子宮頸がん等ワクチン接種促進事業)が始まった。その後、2013年4月からPCV7の小児に対する定期接種が開始され、2013年11月からはPCV7が13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に切り替わった。一方、成人では1988年に23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)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。また、2014年10月からは65歳以上の成人に対する23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の定期接種(B類)が開始された。2013年4月～2016年3月における成人IPD患者の臨床像と原因菌血清型分布に関して記述した。

## B. 研究方法

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に登録された553例のうち菌株と質問票の両方を収集でき、かつ基礎疾患に関する情報を得られた494例(89%)を解析の対象とした。質問票から基本属性及び臨床情報、収集された菌株から莢膜血清型に関する情報を得た。患

者の特徴を免疫不全のない患者(15～39歳、40～64歳、65歳以上)、免疫不全のあり患者(15歳以上の全年齢)に層別化して記述した。

## C. 研究結果

494例の年齢中央値は70歳(四分位範囲:61～81)で67%を65歳以上の高齢者が占めていた。女性が37%であった。インフルエンザの先行感染があった患者は4%(15/343)、5年以内のPPSV23接種歴がある患者は10%(38/394)であった。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。病型の割合は菌血症が16%(80/494)、髄膜炎が18%(87/494)、菌血症を伴う肺炎が59%(290/494)、その他が7%(37/494)であった。質問票収集時点で死亡の記載のあった症例は17%(85/494)であった(表1)。原因菌(n=494)におけるPCV13含有血清型の割合は44%、PPSV23含有血清型の割合は67%であった(図)。免疫不全のある患者群では菌血症の割合が免疫不全のない患者群よりも高かった(28% vs 7～9%)。また免疫不全のある患者群における致命率は免疫不全のない患者群よりも高かった(21% vs 0～17%)。免疫不全のある患者群の原因菌におけるワクチン含有血清型の割合は、PCV13含有血清型、PPSV23含有血清型のいずれにおいても、免疫不全のない患者群よりも低かった(PCV13:33% vs 49%～54%、PPSV23:

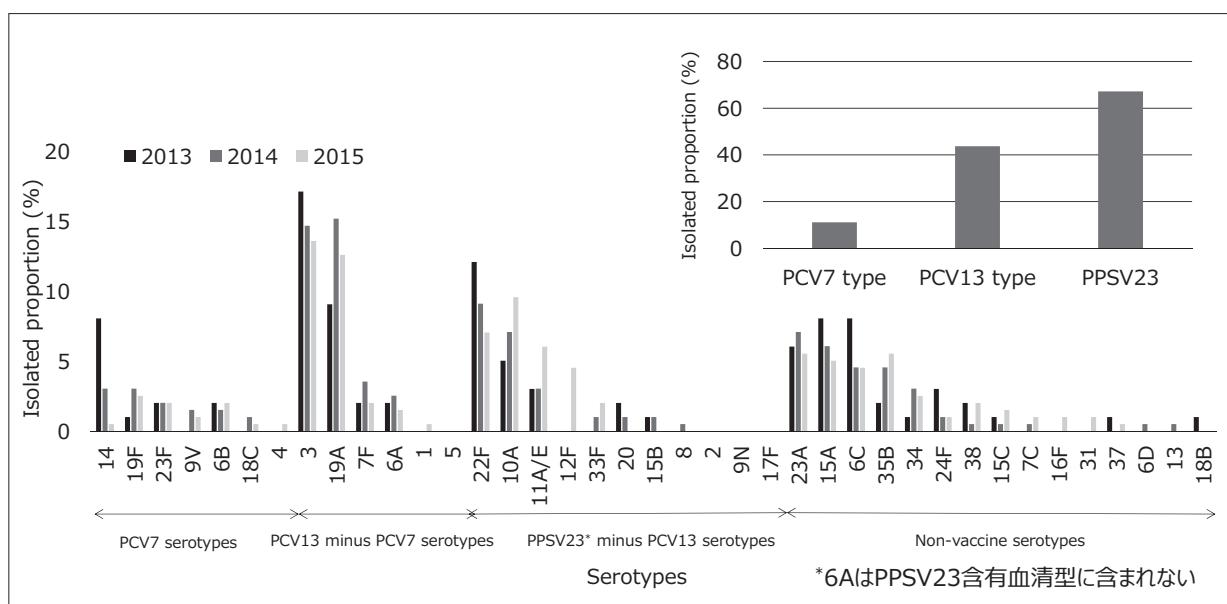


図 10道県におけるIPD原因菌の血清型分布(n = 494)  
2013年4月～2016年3月

表 1. 10道県におけるIPD 患者の特徴 (n = 494)  
2013年4月～2016年3月

	n/N <sup>a</sup> (%)
<b>女性</b>	185/494 (37)
<b>年齢中央値 (四分位範囲)</b>	70 (61-81)
<b>年齢群</b>	
<b>15-39歳</b>	27/494 (5)
<b>40-64歳</b>	138/494 (28)
<b>≥65歳</b>	329/494 (67)
<b>喫煙歴</b>	229/448 (51)
<b>アルコール多飲歴</b>	76/447 (17)
<b>先行するインフルエンザウイルス感染</b>	15/343 (4)
<b>PPSV23接種歴</b>	38/394 (10)
<b>基礎疾患有り</b>	372/494 (75)
<b>慢性呼吸器疾患</b>	49/494 (10)
<b>慢性心疾患</b>	29/494 (6)
<b>慢性肝疾患</b>	28/494 (6)
<b>慢性腎疾患</b>	23/494 (5)
<b>糖尿病</b>	62/494 (13)
<b>免疫不全有り</b>	183/494 (37)
<b>脾臓低形成/無脾</b>	28/474 (6)
<b>自己免疫疾患</b>	47/494 (10)
<b>ステロイド治療</b>	42/494 (9)
<b>悪性腫瘍</b>	108/494 (22)
<b>固形癌</b>	70/494 (14)
<b>血液癌</b>	36/494 (7)
<b>抗癌剤治療</b>	46/494 (9)
<b>病型</b>	
<b>菌血症</b>	80/494 (16)
<b>髄膜炎</b>	87/494 (18)
<b>菌血症を伴う肺炎</b>	290/494 (59)
<b>その他<sup>b</sup></b>	37/494 (7)
<b>転帰<sup>c</sup></b>	
<b>死亡</b>	85/494 (17)

PPSV23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

a 得られた解答数

b その他には化膿性関節炎、蜂窩織炎、化膿性脊椎炎、胆のう炎、膿胸、感染大動脈瘤、感染性心内膜炎を含む

c 質問票回収時点での転帰

表2. 免疫不全の有無で層別化したIPD患者の特徴 (n = 494)

	免疫不全無し		免疫不全有り	
	(15-39歳, n=15: Group 1)	(40-64歳, n=80: Group 2)	(>=65歳, n=216: Group 3)	(全年齢, n=183: Group 4)
女性	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)
PPSV23接種歴	5/15 (33)	21/80 (26)	85/216 (39)	74/183 (40)
基礎疾患有り	0/12 (0)	2/62 (3)	17/170 (10)	19/150 (13)
病型	2/15 (13)	44/80 (55)	143/216 (66)	183/183 (100)
菌血症	1/15 (7)	7/80 (9)	20/216 (9)	52/183 (28)
髄膜炎	4/15 (27)	18/80 (23)	36/216 (17)	29/183 (16)
菌血症を伴う肺炎	10/15 (67)	46/80 (58)	147/216 (68)	87/183 (48)
その他	0/15 (0)	9/80 (11)	13/216 (6)	15/183 (8)
転帰				
死亡	0/15 (0)	10/80 (13)	36/216 (17)	39/183 (21)
血清型				
PCV13 type	8/15 (53)	43/80 (54)	105/216 (49)	60/183 (33)
PPSV23 type	12/15 (80)	62/80 (78)	158/216 (73)	100/183 (55)

a 得られた解答数

55% vs 73~80%) (表2)。

## D. 考察

10道県における成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班に登録された成人IPD患者について検討した。2010年11月にPCV7は5歳未満の小児に対して公費助成の対象となり、以降小児における接種率が上昇した。さらに10県（うち7県は本研究に含まれる）でおこなわれた調査より、小児IPDの原因菌においてPCV7導入の影響による血清型置換が報告<sup>2)</sup>された。本研究では、成人IPDの原因菌において、2006年～2007年に行われた病院ベースの調査<sup>3)</sup>と比較し、PCV13含有血清型の割合は62%→44%に低下、PPSV23含有血清型の割合は85%→67%に低下していた。これらのことより、小児に対するPCV7導入の効果が間接的に成人IPDに影響している可能性が示唆された。本研究において免疫不全者では、IPD原因菌としてPCV13/PPSV23含有血清型の割合が低かった。免疫不全を有するIPD患者においてワクチン非含有清型が検出される頻度が高く、免疫不全では本来IPDをお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<sup>4)</sup>本研究結果と矛盾しない。制約として、同時期に研究班に登録された症例数は感染症発生動向調査における10道県の報告数の51% (494/964; unpublished

data) であり、また県ごとに偏りがあったこと、いくつかの項目で回答が十分に得られなかつたことが、代表性に影響している可能性がある。

## E. 結論

成人IPDの原因菌におけるPCV含有血清型の割合の低下は小児PCV導入にともなう間接効果である可能性が示唆された。サーベイランスを強化し人口ベースのIPDの発生及び原因菌の血清型分布の推移を評価することが重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.

### 2. 学会発表

1. 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. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: Disease characteristics and serotype distribution. The 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Glasgow, Scotland, 2016 p.123.
2. 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁, 常 彰, 大石和徳. 第20回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 10月22–23日, 2016

#### G. 知的所有権の取得状況

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) Feikin DR, et al. PLoS Med. 2013; 10 (9)
- 2) Suga S, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine. 2015; 33: 6054–6060.
- 3) Chiba N, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal diseases in Japan. Epidemiol Infect. 2010; 138: 61–68.
- 4) Luján M, et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies, Clin Infect Dis. 57: 1722–1730, 2013

## 侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌のPspA cladeの分布に関する研究

研究分担者：金城 雄樹（国立感染症研究所真菌部）

研究協力者：常 横彬（国立感染症研究所細菌第一部）

大西 真（国立感染症研究所細菌第一部）

**研究要旨** 日本人の死因で3番目に多いのが肺炎である。肺炎球菌は肺炎の起炎菌として最も頻度が高く、敗血症や髄膜炎などの侵襲性感染症の起炎菌としても重要であることから、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株の細菌学的解析は重要である。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、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された103株のPspA蛋白のclade解析を行った。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。今年度の解析の結果、Family 1ではclade 1が40株(38.8%)、clade 2が10株(9.7%)であった。Family 2ではclade 3が28株(27.2%)、clade 4が21株(20.4%)、clade 5が3株(2.9%)であった。Family 3ではclade 6が1株(1.0%)であった。本研究での解析では、小児用ワクチン導入前と比較して、clade 1が最も多いことは違ひがないものの、その割合が減少しており、clade 2及びclade 4の割合の増加を認めた。ワクチン導入に伴い、血清型のみならずPspA clade分布にも変化がおきていることが示唆されたことより、今後もPspA clade分布の推移について注視する必要がある。

### A. 研究目的

日本人の死因で3番目に多いのが肺炎である。肺炎球菌は成人の市中肺炎の原因菌として最も頻度の高い細菌であり、しばしば重症肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症を起こす。そのため、侵襲性肺炎球菌感染症例における原因菌の動向調査を行うことを目的とした細菌学的解析研究が必要である。

肺炎球菌は菌体表層の多糖抗原の違いにより、90種類以上の血清型に分類される。また、菌体表層に存在する蛋白抗原の一つにpneumococcal surface protein A (PspA) という蛋白があり、肺炎球菌の重要な病原因子の一つと考えられている。PspAはFamily 1、2、3に分類されるが、ほとんどの菌株はFamily 1またはFamily 2に分類される。また、Family 1はclade 1とclade 2、Family 2はclade 3、clade 4及びclade 5、Family 3はclade 6に分類される。侵襲性肺炎球菌感染症の症例から分離された菌株の細菌学的特徴を把握するうえで、血清型やPspAの分布を解析すること

は重要である。本分担研究では、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株のPspA蛋白のclade解析を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 肺炎球菌株：

2016年1月から2016年3月の間に、侵襲性肺炎球菌感染症例の血液、髄液または他の組織から分離した103株の肺炎球菌を用いた。菌株に関する詳細は、分担研究「成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析」報告書（研究分担者 常彬）参照。

#### 2) 肺炎球菌ゲノムDNAの精製：

HighPure PCR Product Purification Kitを用いて、血液寒天培地にて37°C、5% CO<sub>2</sub>下で一晩培養した肺炎球菌のゲノムDNAを精製した。

#### 3) PspA遺伝子のPCRとシークエンス解析：

PspA遺伝子を增幅させるために、各臨床分離肺炎球菌株のゲノムDNAをテンプレートとして、

LSM12プライマーとSKH2プライマー（表1参照）、Quick TaqTM HS DyeMixを用いてPCRを行った。PCRは、初回サイクル94℃、2分、その後、94℃、30秒、55℃、30秒、68℃、1分を30サイクル、その後、68℃、5分で行った。電気泳動にてPCR産物を確認後、精製し、SKH2プライマーを用いて、PspA遺伝子シークエンス解析を行った。

表1 PspAのPCRで使用したプライマー  
Primers

LSM12	CCGGATCCAGCGTCGCTATCTAGGGCTGGTT
SKH2	CCACATACCGTTTCTTGTTCAGCC

#### 4) PspA clade判定：

PspA蛋白のプロリンリッチ領域の上流約400bpの塩基配列（clade同定領域、図1参照）をfamily、cladeが同定されている参考株のPspA塩基配列と比較し、同定を行った。

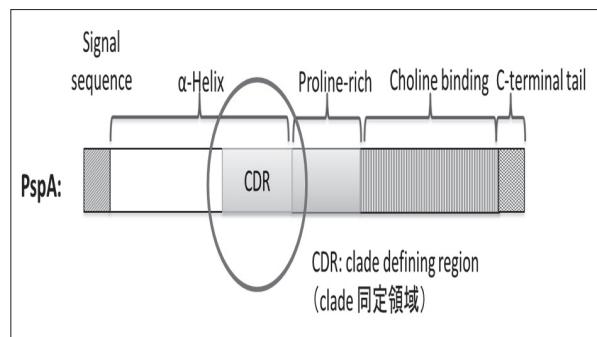


図1 PspA蛋白の模式図

PspA蛋白の構造とclade同定領域の模式図を示した。

（倫理面への配慮）

国立感染症研究所医学研究倫理審査委員会からの承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1) 侵襲性肺炎球菌感染症例より分離した菌株のPspA clade解析結果：

侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した103株のPspA蛋白のclade解析を行った。Family 1では、clade 1が40株（38.8%）、clade 2が10株（9.7%）であった。Family 2では、clade 3が28株（27.2%）、clade 4が21株（20.4%）、clade 5が3株（2.9%）であった。Family 3のclade 6が1株（1.0%）で

あった。

表2 侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株のPspA clade解析結果

Family	1	2	3	total
PspA clade	1	2	3	
数	40	10	28	103
割合(%)	38.8	9.7	27.2	100
割合(%)	48.5		50.5	100

#### 2) 侵襲性肺炎球菌感染症例より分離した非PCV13血清型菌株のPspA clade解析：

13価 polysaccharide conjugate vaccine (PCV13；血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F)に含まれない血清型の菌株におけるPspA cladeの内訳を解析した。その結果、Family 1では、clade 1は全ての血清型と非PCV13血清型では違いを認めなかったのに対し、clade 2は非PCV13血清型では割合の増加を認めた。また、Family 2ではclade 3が全ての血清型の菌株では27.2%を占めるのに対し、非PCV13血清型では11.1%と顕著に減少した。一方で、clade 4は全ての血清型では20.4%を占めるのに対し、非PCV13血清型では31.7%となり、clade 4の占める割合の増加を認めた。

表3 侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した非PCV13血清型菌株のPspA clade解析

Family	1	2	3	total
PspA clade	1	2	3	
数	25	10	7	63
割合(%)	39.7	15.9	11.1	100
割合(%)	55.6		42.8	100

#### 3) 侵襲性肺炎球菌感染症例より分離した非PPSV23血清型菌株のPspA clade解析：

23価 pneumococcal polysaccharide vaccine

(PPSV23; 血清型1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F)に含まれない血清型の菌株におけるPspA cladeの内訳を解析した。その結果、Family 1では、clade 1は全ての血清型では38.8%を占めるのに対し、非PPSV23血清型では31.4%に減少した。clade 2は非PPSV23血清型では顕著な割合の増加を認めた。また、Family 2ではclade 3が全ての血清型の菌株では27.2%を占めるのに対し、非PCV13血清型では11.4%と顕著に減少した。一方で、clade 4は全ての血清型では20.4%を占めるのに対し、非PCV13血清型では37.2%となり、clade 4の占める割合の増加を認めた。

表4 侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した非PPSV13血清型菌株のPspA clade解析

Family	1	2		3	total		
PspA clade	1	2	3	4	5	6	
数	11	6	4	13	0	1	35
割合(%)	31.4	17.1	11.4	37.2	0	2.9	100
割合(%)	48.5		48.6		2.9	100	

## D. 考察

今年度は、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した103菌株のPspA蛋白のclade解析を行った。その結果、Family 1が48.5%、Family 2が50.5%であった。海外の報告では、Family 1とFamily 2の比率は、半々であるという報告、Family 1の方が多い、またはFamily 2が多いという報告があるが、何れの報告も極端な違いはない。これまでの私達の解析では、Family 1がFamily 2よりも少し多いという結果であったが、今回はじめてFamily 2の方が若干多かった。また、clade 1が最も多いということは、先行研究及びこれまでの解析結果と一致した所見であるが、これまでの結果と比べて、clade 1の割合が低くなっていた。また、Family 2に関しては先行研究とは異なり、clade 4の頻度の増加を認めた。

は異なり、clade 4の増加を認めた。

小児でのPCV13定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例においてもPCV13に含まれない非PCV13血清型やPPSV23に含まれない非PPSV23血清型の割合が増加している。PCV13ワクチンでは対応できない非PCV13血清型菌株のPspA clade分布について、全血清型と比較解析を行った。その結果、全血清型と比べて、非PCV13血清型菌株ではclade 2及びclade 4が多く、clade 3が少ないことが分かった。同様に、PPSV23に含まれない非PPSV23血清型のPspA clade分布について、全血清型と比較解析を行った。その結果、clade 1及びclade 3の減少を認め、clade 2及びclade 4の増加が顕著であった。

以上の結果より、PCV定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例において血清型置換のみならず、PspA cladeにも大きな変化がおきていることが示唆され、今後も注視する必要がある。

PspAは新規肺炎球菌ワクチンの有望な抗原であり、新規ワクチンの開発においても侵襲性肺炎球菌感染症例から分離される菌株のPspA cladeの推移を継続して把握することが重要である。

## E. 結論

本研究では、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株を用いて、PspA蛋白のclade解析を行った。今年度は103株について解析を行い、PspA cladeを決定した。これまでの私達の解析では、Family 1がFamily 2よりも少し多いという結果であったが、今回ははじめてFamily 2が若干多くなった。また、clade 1が最も多いということは、先行研究及びこれまでの解析結果と一致した所見であるが、これまでの結果と比べて、clade 1の割合が低くなっていた。また、Family 2に関しては先行研究とは異なり、clade 4の頻度の増加を認めた。

また、非PCV13血清型菌株及び非PPSV23血清型菌株のPspA clade分布については、全血清型と比較して、clade 2及びclade 4が多く、clade 3が少ないことが分かった。以上の結果より、PCV定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例において血清型置換のみならず、PspA cladeにも大きな変化がおきていることが

示唆され、今後も推移を注視する必要がある。

PspAは新規肺炎球菌ワクチンの有望な抗原であり、新規ワクチンの開発においても侵襲性肺炎球菌感染症例から分離される菌株のPspA cladeの推移を継続して把握することが重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Keigo Ueno, Makoto Urai, Kayo Ohkouchi, Yoshitsugu Miyazaki, Yuki Kinjo. Dendritic cell-based vaccine against fungal infection. Dendritic cell-based vaccine against fungal infection. Vaccine Design, Methods and Protocols: Vol 1: Vaccines for Human Diseases. Edited by Sunil Thomas, Springer Science+ Business Media, New York, 537–549, 2016.

### 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

## 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

研究分担者：村上 光一（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：常 楠彬（国立感染症研究所細菌第一部）

蜂巣 友嗣（国立感染症研究所 FETP）

大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）

**研究要旨** 2013年から2016年の間、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81例が報告された。このうち、NESIDに報告された72症例について詳述する。患者年齢は21～95歳と幅広く分布し、平均値が69.3歳、中央値が74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（35/68、51%）。免疫不全（状態）の有無と診断名の関連を比較すると、65歳以上の症例では、「菌血症を伴う肺炎」が31例中23例と多く認められた。72症例からの分離菌株について精査したところ、72株のうち、69株が non-typable *Haemophilus influenzae* であった。加えて、b型、e型、f型が各1株認められた。薬剤感受性については、分離菌株の比較的多くがアンピシリン（20/72、28%）およびアンピシリン/スルバクタム（19/72、26%）に耐性を示した。これらのことから、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。

### A. 研究目的

平成25年4月から、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の一部が改正され、「侵襲性肺炎球菌感染症」および「インフルエンザ菌感染症」が5類感染症に追加された<sup>1)</sup>。これにより、地方自治体はそれぞれの疾病的発生状況を各自治体レベルで把握することが可能になった。一方、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予防のため、平成25年度から小児を対象としたPCV7またはPCV13、Hibワクチンが、また、平成26年10月から高齢者を対象としてPPV23が公費助成の対象となったことから、本疾病的患者から分離される菌株の血清型に強い関心が寄せられている<sup>1)</sup>。インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌であるが、本邦における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症に関する詳細はよくわかっていない。そこで本分担研究では、成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者由来菌株について細菌学的検査を実施した。

### B. 研究方法

#### 1. 菌株の収集

図1に示すように、患者情報および菌株は、臨床家から関係自治体の機関（保健所、地方衛生研究所等）を介して、国立感染症研究所（感染研）に搬送・搬入される。研究分担者が、この中で様々な役割を果たしている。

#### 2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の細菌学的精査

地方衛生研究所（地衛研）経由で感染研に送付された侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株について、それらの患者情報、血清型、薬剤感受性について精査した。薬剤感受性試験については、アンピシリン（ABPC）、アンピシリン/スルバクタム（ABPC/BT）、メロベネム（MEPM）およびセフォタキシム（CTX）、セフトリアキソン（CTRX）の5薬剤について、E testおよびヘモフィリステスト寒天培地（BD）を用いて実施した。莢膜型に関しては、市販抗血清（デンカ生検）を用いて確認するとともに、各莢膜抗原構造遺伝

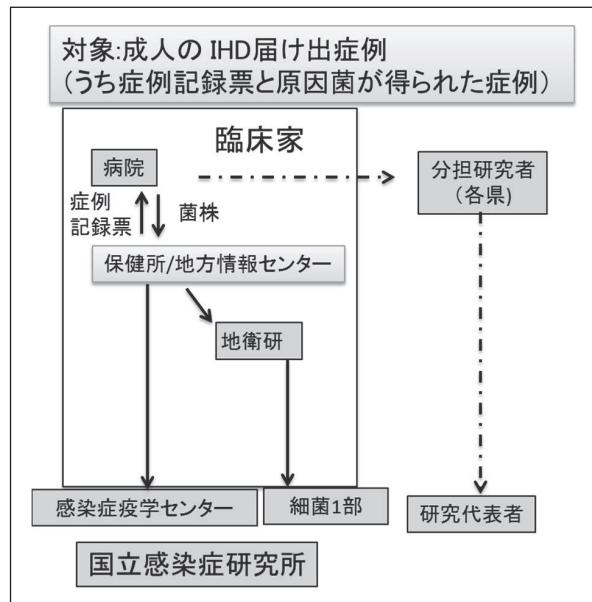


図1 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

子の特異配列を検出対象としたPCRを用いて確認した<sup>3-4)</sup> (図2)。また、*Haemophilus haemolyticus*との鑑別に関しては、Zhangら (2014) のPCR鑑

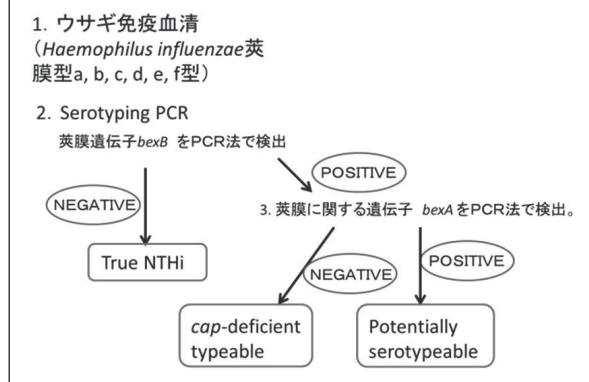


図2 菌株の血清型決定方法

別法<sup>5)</sup>を用いた。

### C. 研究結果

#### 1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の年齢分布および所見

2013年から2016年の間、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81例が報告された。このうち、NESIDに報告された72症例について詳述する。送付された菌株の患者調査票に基

表1 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴 (2013年-2016年) (n=72)

年齢	平均値	69.3
	中央値	74
	最大値-最小値	21-95
	65歳未満(症例数)	50/72 (69%)
	66歳以上(症例数)	22/72 (31%)
男性	(症例数)	31/72 (43%)
BMI	平均	20.6
喫煙例のある症例		20/63 (35%)
アルコール多飲		7/67 (10%)
先行するインフルエンザウイルス感染罹患例		1/48 (2%)
Comorbid diseases		50/72 (69%)
(慢性)呼吸器疾患		11/72 (15%)
(慢性)心臓疾患		8/72 (11%)
脳血管障害		6/72 (8%)
(慢性)肝臓疾患		6/72 (8%)
(慢性)腎臓疾患		6/72 (8%)
糖尿病		7/72 (10%)
精神疾患		7/72 (10%)
免疫抑制(状態)*		24/68 (35%)
悪性腫瘍		13/68 (19%)
診断名		
菌血症(原発巣不明)		20/68 (29%)
菌血症を伴う肺炎		35/68 (51%)
髄膜炎		4/68 (6%)
その他		9/68 (13%)
死の転帰		6/50 (12%)
65歳未満		0/18 (0%)
66歳以上		6/32 (19%)

\*免疫抑制(状態)とは、次に示す基礎疾患あるいは状態を有する症例とした:  
悪性腫瘍、自己免疫疾患、ステロイド剤の投与、臓器・骨髄移植、脾機能低下症・無脾症及び化学療法剤(抗がん剤)投与。

表2 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例。年齢及び免疫不全状態の有無における比較(2013年~2016年)(記載のあった68例を対象)

	65歳未満(21歳~64歳)		65歳以上		計
	免疫不全 状態有り	免疫不全 状態なし	免疫不全 状態有り	免疫不全 状態なし	
菌血症(原発巣 不明)	3	5	8	4	20
菌血症、肺炎	4	3	5	23	35
髄膜炎	2	0	1	1	4
その他	0	5	1	3	9
計	9	13	15	31	68

\*免疫抑制状態の定義は表1の脚注を参照。

づいて、患者の年齢、性別、診断所見および基礎疾患について表1に示した。患者の年齢は21-95歳と幅広く分布し、平均値が69.3歳、中央値が74歳であった。男女比は、男性43%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は、送付菌株数の半数以上を占めた(35/68、51%)。また、69%の症例は、糖尿病、慢性肝疾患、悪性腫瘍、脳梗塞後遺症、関節リウマチなど、何らかの基礎疾患等を有することが認められた。免疫不全(状態)の有無と診断名の関連を比較すると、65歳以上の症例では、「菌血症を伴う肺炎」が31例中23例と多く認められた(表2)。このほか、喫煙係数200以上を示す喫煙者は13名であった(記録の記載された63症例中)。人工呼吸器管理有りは13例(68症例中)であった。

## 2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の収集状況

72株のうち、69株が莢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ので non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した(図2)。また、b型、e型、f型が各1株認められた。

## 3. 薬剤感受性試験

ABPC、ABPC/SBT、MEPM、CTX、CTRXの5薬剤について Etest(シスマックス・ビオメリュー)を用いて薬剤感受性試験を実施したところ、分離菌株の比較的多くがアンピシリン(20/72、28%)およびアンピシリン/スルバクタム(19/72、26%)に耐性を示した。その他、MEPMに9株が感性を示さなかった。CTXおよびCTRXに関してはすべてが感性を示した。

## D. 考察

平成25年度から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五類感染症として位置づけられたことや、肺炎球菌に関しては、ワクチン接種に関する公的助成が実施されたことなどから、地方自治体においてこれら疾患の情報収集および分離菌株の性状を把握することは重要である。侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、インフルエンザ菌b型(Hib)を原因菌とする小児の敗血症、細菌性髄膜炎のほとんどが、Hibワクチンの導入により世界的レベルで激減している<sup>6)</sup>。その一方で、Hibの減少に呼応してNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症が報告されるようになった<sup>7)</sup>。

侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、小児領域においては多くの研究報告がなされているが、成人の侵襲性インフルエンザ菌に関する報告は少ない。今回の結果から、本疾患は特に基礎疾患有する高齢者に好発し、かつ、莢膜血清型が、3株を除きすべてNTHiであることが判明した。NTHiは、莢膜を有する菌株と比較して、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と報告がされている<sup>7)</sup>。このことから、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と考えられる。これらのことから、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。なお、分離菌株の莢膜血清型の多くが NTHi であったことから、今後、血清型をさらに詳細に型別する方法の導入も必要であることが示唆された。

薬剤感受性に関しては、ABPCおよびABPC/SBTに、比較的多くの分離株が耐性を示した。小

児での調査ではあるが、本邦をはじめとして世界的にも $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) および $\beta$ -lactamase producing ampicillin resistant (BLPAR) の検出事例が多くなっていることから<sup>7,8)</sup>、成人においても監視体制を強化する必要があると思われた。

## E. 結論

地衛研から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患者由来菌株が順調に送付されつつある。この結果、従来不明であった成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態が明らかになりつつある。これらの疾病的血清型などの菌株情報を把握することは、今後のワクチン開発および感染症行政対応における重要な要素であることから、今後も継続していくことが必要であることが示唆された。

## 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

## 参考文献

- 1) IASR Vol. 34, 2013: 64–66.
- 2) Falla TJ, Crook DWM, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS and Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2382–2386.
- 3) Van Ketel RJ, de Wever B, van Alphen L. Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal fluids by polymerase chain reaction DNA amplification. J Med Microbiol. 1990; 33 (4): 271–276.
- 4) Shuel M, Hoang L, Law DK, Tsang R. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults. Int J Infect Dis. 2011; 15 (3): e167–173.
- 5) Zhang B, Kunde D, Tristram S. *Haemophilus haemolyticus* is infrequently misidentified as *Haemophilus influenzae* in diagnostic specimens in Australia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Dec; 80 (4): 272–273.
- 6) Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE, Fisman DN. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. Vaccine. 2010; 28 (24): 4073–4078.
- 7) Shuel M, Law D, Skinner S, Wylie J, Karlowsky J, Tsang RS. Characterization of nontypeable *Haemophilus influenzae* collected from respiratory infections and invasive disease cases in Manitoba Canada. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010; 58 (2): 277–284.
- 8) 砂川慶介. 全国小児科外科初診の呼吸器感染症患児より分離された*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*の検討(2002–2003年)耐性株の割合および経口抗生物質に対する薬剤感受性について. 感染症誌. 2005; 79 (11): 887–894
- 9) Sunakawa K, Farrell DJ. Mechanisms, molecular and sero-epidemiology of antimicrobial resistance in bacterial respiratory pathogens isolated from Japanese children. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2007; 13: (6) 7.

## 劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来 G 群レンサ球菌の細菌学的検討

研究分担者：池辺 忠義（国立感染症研究所細菌第一部）

**研究要旨** 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、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌である。近年、 $\beta$ 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14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。地域間でemm型の違いは見られなかった。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2株みられた。これら耐性株は、ともにermB遺伝子を保有しており、emm型はstG245型であった。

### A. 研究目的

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、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌であり、小児に咽頭炎などを引き起こすありふれた病原体である。近年、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌のうち、特に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。しかしながら、近年どのような菌種でどのような型が流行しているか、また薬剤耐性株が流行しているのか明らかでない。そこで、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に注目し、劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株のemm遺伝子型を決定すること、および、6薬剤に対する薬剤感受性試験を行うことを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 生物材料と培養方法

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株は、10道県より集められた。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準は、Working Group on Severe Streptococcal Infections (1993) Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome.

JAMA 269: 390-391.に基づいて定められた感染症法の診断基準に従った。G群レンサ球菌の生育には、固体培地としてコロンビア5%羊血液寒天培地（Becton Dickinson）を使用した。薬剤感受性試験に用いる液体培地として、ヘモサブリメント（栄研化学）を含むミュラーヒントンブイオソル液体培地（栄研化学）を使用した。

#### 2. ゲノムDNAの調製

血液寒天培地に塗末した菌を90 $\mu$ LのTE (pH 8.0) に懸だく後、mutanolysin (Sigma) を添加し、37°Cで1時間処理した後、DNA精製キットを用いて精製した。

#### 3. 塩基配列の決定

Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer、あるいは、ABI 3500 Genetic Analyzerを用いて、塩基配列を決定した。

#### 4. emm遺伝子型別

アメリカCDCのホームページの方法に従い、primer 1 (TATT (C/G) GCTTAGAAAATT AA)、primer 2 (GCAAGTTCTTCAGCTT GTTT) を用いて、PCRによりemm遺伝子を増幅する。得られたPCR産物をHigh Pure PCR Product purification kit (Roche) を用いて精製し、emm seq 2 (TATTCGCTTAGAAAATT

AAAAAACAGG) プライマーを用いてシーケンス反応を行い、sephadex G-50を用いて精製後、塩基配列を決定した。決定した塩基配列をBlastemm検索サイト (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>) に必要事項を入力後送信し、emm遺伝子型を決定した。

## 5. 薬剤感受性試験

分離株の薬剤感受性試験は、ペニシリンG、アンピシリン、セフォタキシム、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リネゾリド6薬剤について、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) により推奨されている微量液体希釈法で測定した。各薬剤の耐性のブレイクポイントはCSLIの基準に従い、判定した。

## 6. 薬剤耐性遺伝子の検出

エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株が保有する各耐性遺伝子 (*mefA*、*ermA*、*ermB*) 遺伝子の検出は、De Azavedoら、および、Sutcliffeらの論文に記載されたプライマーを用いてPCRを行い、電気泳動後各薬剤耐性遺伝子の有無を決定した。

### (倫理面への配慮)

Helsinki宣言に法り、患者の尊厳を守り、症例記録票では患者氏名は連結可能匿名化するため、プライバシーは保護される。患者情報については診療録から匿名化して情報を抽出し、解析および発表において個々の患者が同定されることはないと、患者に対する不利益は無い。また、インフォームドコンセントの必要性は該当しない。

## C. 研究結果

### 1. 10道県から分離された劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の群別、G群レンサ球菌の菌種

10道県から劇症型溶血性レンサ球菌感染症の患者由来株43株の溶血性レンサ球菌を収集した。道県別では、北海道11株、山形県2株、宮城県4株、新潟県11株、三重県2株、高知県2株、福岡県10株、沖縄県1株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが27株、G群レンサ球菌によるものが14株、B群レンサ球菌によるものが1株、C群レンサ球菌によるものが1株であった(表1)。

表1. 2016年に10道県で分離された劇症型レンサ球菌感染症患者分離株

	A群	B群	C群	G群	計
北海道	8	0	0	3	11
山形県	0	0	1	1	2
宮城県	2	0	0	2	4
新潟県	7	0	0	4	11
三重県	2	0	0	0	2
奈良県	0	0	0	0	0
高知県	2	0	0	0	2
福岡県	5	1	0	4	10
鹿児島県	0	0	0	0	0
沖縄県	1	0	0	0	1
計	27	1	1	14	43

G群レンサ球菌の菌種は、13株が*Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*であり、1株が*Streptococcus anginosus*であった。

### 2. G群レンサ球菌のemm型

*Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*として同定された13株についてemm型を決定した。その結果、stG6792、stG245、stG485型が各3株、stG10、stG6が2株ずつであった(図1)。

### 3. G群レンサ球菌の薬剤感受性試験

*Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*であった13株について薬剤感受性試験を行った。調べた薬剤は、ペニシリンG、アンピシリン、セフォタキシム、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リネゾリドである。薬剤感受性試験を行った結果、ペニシリンG、アンピシリン、セフォタキシム、リネゾリドについてはすべての株で感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシンについては2株がエリスロマイシン、クリンダマイシン両方に耐性であった。これら2株の耐性遺伝子の保有をPCR法により調べた結果、2株とも*ermB*遺伝子を保有していた。

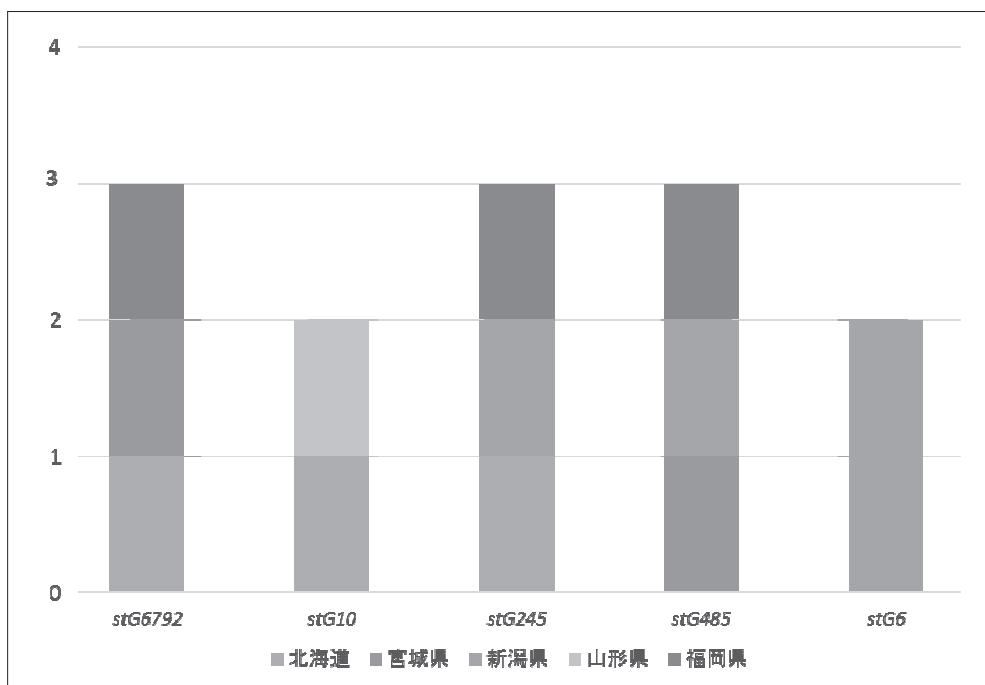


図1. 2016年に10道県で分離された劇症型G群レンサ球菌感染症患者分離株13株のemm型

#### D. 考察

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来のG群レンサ球菌は $stG6792$ 、 $stG245$ 、 $stG485$ 型が3株と多かったが、特定の型が多いわけではなかった。また、それぞれのemm型について道県別にみても、特定の県で特定の型がみられるのではなく、3株とも異なる道県で分離されていることが判明した(図1)。このことから、現段階では特定の遺伝子型が特定の県で増えているのではないことが示唆された。

薬剤感受性試験を行った結果、2株においてエリスロマイシンとクリンダマイシンに対して耐性を示し、薬剤耐性遺伝子として $ermB$ 遺伝子を保有していた。この2株のemm型は、 $stG245$ 型であった。クリンダマイシンは、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の治療に推奨されていることから、今後この $stG245$ 型のクリンダマイシン耐性株の動向を注視する必要がある。

#### E. 結論

- 10道県で14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。
- 地域間でemm型の違いは見られなかった。

- 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。
- エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株が2株みられた。
- 耐性株は、ともに $ermB$ 遺伝子を保有しており、emm型は $stG245$ 型であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Ikebe T, Matsumura T, Nihonmatsu H, Ohya H, Okuno R, Mitsui C, Kawahara R, Kameyama M, Sasaki M, Shimada N, Ato M, Ohnishi M. Spontaneous mutations in *Streptococcus pyogenes* isolates from streptococcal toxic shock syndrome patients play roles in virulence. Sci Rep 6: 28761 (2016).

##### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得：なし
- 実用新案登録：なし
- その他：なし

## 成人の侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス及び そのシステムの構築に関する研究

研究分担者：神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

**研究要旨** 感染症サーベイランスシステム（NESID）において5類疾患である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が求められる。本研究は現行の髄膜炎菌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。

### A. 研究目的

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ことから、2015年5月より患者を診断した医師は患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された。

NESIDへの報告例は年間約40例で罹患率は0.028/10万人・年 (National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. Vaccine. 2016 Jul 25; 34 (34): 4068-71) と諸外国と比較しかなり少ない。また疫学も異なる（諸外国は小児が多いがわが国は成人例が多い）が、高校の寮で発生した髄膜炎菌によるアウトブレイク事例（病原微生物検出情報. IASR 32: 298-299, 2011）や、国内で開催された国際イベントが原因で複数の患者が発生する事例 (IASR Vol.36 p. 178-179: 2015年9月号) が報告されており、決して軽んじられる疾病ではない。

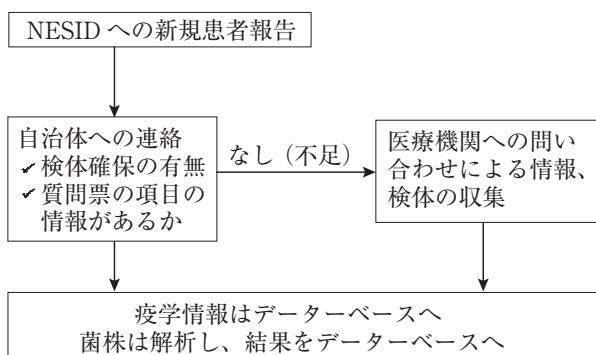
本研究の目的は、NESIDで報告された症例について追加調査を実施し、わが国の人口ベースの侵襲性髄膜炎菌感染症の罹患率を算出し、分離菌株の血清群の決定を行い、原因菌の血清群の分布を明らかにし、ワクチンの効果判定のために有用

なベースラインデータを構築すること。さらに、わが国の侵襲性髄膜炎菌感染症のハイリスク群、リスク因子などを特定し、2015年より販売開始となった髄膜炎菌ワクチン接種対象者を決定することにある。

### B. 研究方法

全国からNESIDに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症について、以下のスキームで患者の情報収集、並びに検体の確保を行う。

NESIDへの患者報告がトリガーとなり、報告のあった自治体へ感染症法第15条に基づく積極的疫学調査の一環としてのさらなる情報収集や病原菌の分析を実施するのかを確認する。本疾患の重症度及び公衆衛生上の重要性から多くの自治体が追加調査を予定すると考えられることから、自治体からの本調査に関する合意が得られた場合、検



体確保ならびにNESIDに報告した以外の情報で、質問票の項目に関して情報を収集しているか確認を行う。すべてを満たしているようであれば、疫学情報はエクセルで作成するデータベースに登録する。また、確保した菌株は国立感染症研究所細菌第一部に郵送していただき血清群、遺伝子解析等を実施、結果を疫学データベースに登録する。なお、この検体の分与への協力の呼びかけ、並びに検体の国立感染症研究所細菌第一部への郵送の過程は通常業務でも実施しており、自治体への新たな負担にはならない。

必要としている患者の疫学情報、並びに検体の確保が不明な場合、自治体の了承のもと、患者を診断、加療を行った医療機関の担当医へコンタクトを行う（自治体と話し合いにより自治体の方にまずコンタクトを取っていただくこともあります）。担当医の了承が得られれば、質問票について該当患者の情報収集、並びに検体の提供を依頼する。得られた情報、菌株情報はデータベースに登録する。

#### (倫理面への配慮)

NESIDで報告を求められていない情報も収集することから国立感染症研究所倫理委員会に本研究に関して倫理申請を行い承認された（国立感染症研究所倫理審査第732号）。

### C. 研究結果

今年度はサーベイランスの基盤の構築を中心となつた。現在NESIDでは報告義務はない、あるいは必ずしも奉公されていない、侵襲性髄膜炎菌感染症において重要な情報（MSM、事前の抗生素服用など）やこれまでであれば報告時点での状況しかわからなかった転帰や入院期間についても情報が収集できるように工夫した調査票を作成した（添付）。また、症例定義は症状や所見から侵襲性髄膜炎菌感染症が疑われ、かつ検査により、侵襲性髄膜炎菌感染症と診断され、NESIDに届出があった症例。なお、侵襲性髄膜炎菌感染症は髄膜炎、菌血症、その他髄膜炎菌により侵襲的な所見（関節炎、脳炎等）を呈した症例とした。

#### a. 臨床所見：

- ・髄膜炎例：頭痛、発熱、髄膜刺激症状の他、痙

#### 攣、意識障害

- ・敗血症例：発熱、悪寒、虚脱
- ・重症化例：紫斑の出現、ショック並びにDIC（Waterhouse-Friedrichsen症候群）
- ・その他、点状出血を眼球結膜や口腔粘膜、皮膚に認める、出血斑を体幹や下肢に認める、関節炎、肺炎

#### b. 検査：

- ・分離・同定による病原体の検出
- ・PCR法による病原体の遺伝子の検出
- ・検体は血液、髄液、並びに通常無菌の部位（関節液など）から採取されたものとする

※2017年1月1日より強化サーベイランスが稼働し始めており症例の具体的な結果は翌年度以降となる。

### D. 考察

本研究で患者及び原因菌のサーベイランスを強化し、得られたデータを解析することで、諸外国とは異なる日本の髄膜炎菌感染症の特徴や疫学を明確にし、リスク因子やハイリスク群を特定することで、接種推奨者がはっきりしていない髄膜炎菌ワクチンの有効な活用に向けた推奨を行うことが可能である。

これまでのNESIDにおける侵襲性髄膜炎菌感染症の報告では、約9割が15歳以上の症例である。従って本調査の対象は全国の自治体から報告があった15歳以上の侵襲性髄膜炎菌感染症の症例としたが、HibやPCVワクチンが導入された諸外国では相対的に小児、特に乳児の侵襲性髄膜炎菌感染症が多く報告されており、わが国でもHib、PCVの接種率が高くなっていることから、今後小児も調査対象に含める報告で検討する。

侵襲性髄膜炎菌感染症は5類疾患であるが、全数把握疾患であるためほとんどの場合はNESIDに報告されていると思われるが、抗生素に感受性がよく、髄膜炎菌が起炎菌とわからない場合や進行が急で検体が採取されず血清型が不明なことが多い。髄膜炎菌ワクチンが国内でも認可され、接種可能となったため、血清型の情報はアウトブレイク対応を中心に重要な意義がある。本サーベ

## 侵襲性膿膜炎菌感染症調査票

茎名部付は退院後に問い合わせをしてください

※保健所登録欄	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*				
<b>患者情報</b>				
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長(cm)	cm	
職業	体重(kg)			kg
診断時の年齢	歳	ヶ月	発症日	年 月 日
既往の感染症(内容)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 :ありの場合は <input type="checkbox"/> 家族 <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 同僚 <input type="checkbox"/> その他:			
既往疾歴ワクチン (MCV4)接種歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 :ありの場合は 接種日: 年 月 日			
<b>臨床経過</b>				
入院の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	集中治療室(ICU)管理	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
転帰	<input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 発症30日以内の死亡 <input type="checkbox"/> 不明	食介症(内容) *膿膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり: <input type="checkbox"/> なし	
入院日数(入院の場合)	日間	併進症(内容) *膿膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり: <input type="checkbox"/> なし	
咯痰・咳痰 *必須	<input type="checkbox"/> 菌血症 <input type="checkbox"/> 膿瘍炎 <input type="checkbox"/> 菌血症と膿瘍炎の併発			
その他臨床検査(参考可)	<input type="checkbox"/> 咽頭炎 <input type="checkbox"/> 皮膚炎 <input type="checkbox"/> 口腔炎 <input type="checkbox"/> 結膜炎 <input type="checkbox"/> 耳鳴り <input type="checkbox"/> その他:			
<b>リスク要因</b>				
発症時の喫煙歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	アルコール多飲	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
喫煙量	*口当たり_____本_____升	飲酒量	<input type="checkbox"/> ロビール <input type="checkbox"/> 日本酒 <input type="checkbox"/> ワイン <input type="checkbox"/> 焼酎 *日当たり_____升	
生活形態	<input type="checkbox"/> 一人暮らし <input type="checkbox"/> 家族と同居 口寮・福祉施設等で共同生活	発症前*か月以内の 海外渡航歴(国名)	<input type="checkbox"/> あり: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
発症前*か月以内のマス ギャザリング参加 (イベント名)	<input type="checkbox"/> あり: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	MSM *男性の場合	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
基礎疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明			
基礎疾患の内容 *併進症含む	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 脂質異常 <input type="checkbox"/> 慢性腎疾患 <input type="checkbox"/> 透析治療中 <input type="checkbox"/> 慢性肝疾患(肝硬変含む) <input type="checkbox"/> 慢性呼吸器疾患 <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 肺門性肺動脈 <input type="checkbox"/> 慢性心疾患 <input type="checkbox"/> 心血管疾患 <input type="checkbox"/> 精神疾患 <input type="checkbox"/> HIV感染症/AIDS <input type="checkbox"/> 治療中の固形癌 <input type="checkbox"/> 治療中の血液癌 <input type="checkbox"/> 抗がん剤治療中 <input type="checkbox"/> 放射線治療中 <input type="checkbox"/> 造血幹細胞移植 <input type="checkbox"/> 造血腫瘍の既往 <input type="checkbox"/> 臓器移植 <input type="checkbox"/> 自己免疫性疾患 <input type="checkbox"/> ホルモン治療中 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤治療中 <input type="checkbox"/> 生物製剤治療中 <input type="checkbox"/> 認知症 <input type="checkbox"/> 認知大腸癌 <input type="checkbox"/> うつ病 <input type="checkbox"/> 脳梗塞(既往含む) <input type="checkbox"/> 先天性無乳・低形成 <input type="checkbox"/> 腫瘍摘出後 <input type="checkbox"/> 補体欠損症 <input type="checkbox"/> その他:			
<b>その他</b>				
発症前*か月間の家族等の 同居人における既往の発生	<input type="checkbox"/> あり: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 :ありの場合は <input type="checkbox"/> 呼吸器症状 <input type="checkbox"/> 消化器症状 <input type="checkbox"/> 発熱・眼痛・筋肉痛			
接触者における予防対策の 実施	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 → ありの場合は 対象者:			
診断方法	<input type="checkbox"/> 培養検査による膿瘍炎菌検出(検体: ) <input type="checkbox"/> 電磁伝子検査による膿瘍炎菌電伝子検出(検体: )			
<b>記入上の注意</b> *感染症発生動向調査の提出用紙と連合できるよう、提出用紙を必ずご連絡ください。 *検査検査の結果につきましては、発見、未回紙にてご連絡申し上げます。 *ワクチンの接種状況が不明の場合は、本人に再度ご確認の上、ご記入ください。 特に諸多理由ワクチンの接種状況については、発生動向調査にも検討頂いた上で提出をお願い申し上げます。				
<b>報告・返却用封筒</b> <small>※: 国立感染症研究所での解析結果を主治医の先生にご報告申し上げます。</small>				

イランスでは菌検体の確保率の向上にも寄与する  
ように工夫していく必要がある。

#### E. 結論

侵襲性髄膜炎菌サーベイランス強化の基盤を構築した。この強化サーベイランスにより国内の侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクファクターなどが判明し、最も要望が必要な人、集団に髄膜炎菌ワクチンが推奨できるように引き続きサーベイランスを実施する。

#### F. 論文発表

##### 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

## 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

研究分担者：高橋 英之（国立感染症研究所細菌第一部）

**研究要旨** 日本における髄膜炎菌による感染症（侵襲性髄膜炎菌感染症）の実態に関しては不明な点が多い。本研究では10道県（北海道、宮城、山形、新潟、三重、奈良、高知、福岡、鹿児島、沖縄）のみならず全国における侵襲性髄膜炎菌感染症のサーベイランスネットワークの拡大を図り、侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌の積極的収集とその血清学的及び分子疫学的解析を試みた。

### A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症は海外においてはヒト-ヒト感染による集団感染事例が多く報告され、常に公衆衛生的注視を余儀なくされている。一方で、日本においては年間40例程度の稀少感染症となっている。しかし、2011年5月に宮崎の高校生の寮で発生した侵襲性髄膜炎菌感染症の集団感染事例は日本においても侵襲性髄膜炎菌感染症は楽観視出来ないということを改めて認識させる事例となり、ワクチン導入の経験もない日本において何故髄膜炎菌性感染症が少ないのか、そもそも健康保菌者の髄膜炎菌保菌率はどのようにになっているのかを問われる事例となった。しかし、侵襲性髄膜炎菌感染症の実態はその稀少感染症の実態ゆえに不明な点が多く、そのサーベイランスシステムも構築されてこなかった。

そこで、本研究においては国立感染症研究所・感染症疫学センターの神谷元博士と共同で、感染症法で5類の全数報告となっているNESIDに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症の把握と、その原因株の収集、及びその血清学的及び分子疫学的解析を行い、侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学情報及びその原因菌の情報を統合させた侵襲性髄膜炎菌感染症のサーベイランスシステムの構築を試みた。研究分担者は主に侵襲性髄膜炎菌感染症の把握と、その原因菌の収集、及びその血清学的及び分子疫学的解析を実施した。

### B. 研究方法

#### 1) 菌株の収集

各10道県に限定せず、全国の同県衛生研究所、保健所の協力を得て菌株を血液寒天培地・常温で国立感染症研究所の方へ輸送する手配を行なった。

#### 2) 菌の生育方法

輸送された髄膜炎菌は直ちにGC寒天培地に塗布後、37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下で一晩培養した。蘇生培養された菌は凍結保存し、一部を解析に用いた。

#### 3) 菌体の処理 (DNAサンプルの調製)

プレート上の菌体 1 μl loop 分を 100 μl の TE に懸濁した。そこからDNAの抽出はDNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN) を用いて添付プロトコール通り行い、200 μl の AE で溶出後、精製後 A<sub>260</sub>にて濃度測定を行ない、実験に供した。

#### 4) 血清群型別

##### a) PCR反応液の調製

以下の表に従って6本のPCR反応液を調製する。

表1 血清群型別用PCRプライマー

同定因子	プライマー名	塩基配列	長さ
<i>crgA</i> (髄膜炎菌の陽性コントロール)	<i>crgA</i> -1	5'-GCTGGCGCCGCTGGCAACAAAATTC-3'	25mer
	<i>crgA</i> -2	5'-CTTCTGCAGATTGCAGCGTGCGT-3'	24mer
血清群A	orf2 (A)-1	5'-CGCAATAGGTGTATATTCTTCC-3'	24mer
	orf2 (A)-2	5'-CGTAATAGTTCTGTATGCCCTCTT-3'	24mer
血清群B	siaD (B)-1	5'-GGATCATTCAGTGTGTTCCACCA-3'	24mer
	siaD (B)-2	5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTAA-3'	24mer
血清群C	siaD (C)-1	5'-TCAAATGAGTTGCGAATAGAAGGT-3'	25mer
	siaD (C)-2	5'-CAATCACGATTGCCAATTGAC-3'	23mer
血清群Y	siaD (Y)-1	5'-CTCAAAGCGAAGGCTTGTTA-3'	22mer
	siaD (Y)-2	5'-CTGAAGCGTTTCATTATAATTGCTAA-3'	27mer

鑄型DNA	0.25μl
10 x ExTaq buffer	2.5μl
2.5mM dNTPs	2μl
primers-1 (100μM)	0.25μl
primers-2 (100μM)	0.25μl
ExTaq polymerase	0.25μl
H <sub>2</sub> O	19.5μl

表1  
参照

## b) PCR反応

GemeAmp PCR System 9700 (Applied Biosystem) を用いて以下のプロトコールに従つてPCR反応を行なった。

94°C × 3min.	2 cycles
55°C × 30sec.	
72°C × 20sec.	
↓	35 cycles
94°C × 40sec.	
55°C × 30sec.	
72°C × 20sec.	
↓	72°C × 10min.

## c) 結果の確認

10μlの40% glycerol-dyeを加えた後、その反応液5μlを2%アガロースゲル(～0.1mg/mlのエチジウムブロマイドを含む)で100Vで30分電気泳動し、UV照射条件下で結果を確認した。

## 5) 髄膜炎菌の遺伝子型同定

## 検査方法

## a) sequence 鑄型DNAの調製

表2 遺伝子型別用の鑄型調製PCRプライマー

<i>abcZ</i>	P1-ATTCGTTATGTACCGCAGG
	P2-GTTGATTTCTGCCTGTTGG
<i>adk</i>	P1-ATGGCAGTTGTGCAGTTGG
	P2-GATTAAACAGCGATTGC
<i>aroE</i>	P1-ACGCATTGCGCCGACATC
	P2-ATCAGGGCTTTTCAGGTT
<i>fumC</i>	P1-CACCGAACACGACACGATCG
	P2-ACGACCAGTTCGTCAAACTC
<i>gdh</i>	P1-ATCAAATACCGATGTGGCGCGT
	P2-GGTTTCATCTGCGTATAGA
<i>pdhC</i>	P1-GGTTCCAACGTATCGGCGAC
	P2-ATCGGCTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	P1-CTCAAAGCCTACGACATCCG
	P2-CGGATTGCTTCGATGACGGC

1. 前項「髄膜炎菌の血清型同定 - PCR法 - 鑄型DNAの調製」で調製した染色体DNAを鑄型DNAとして用いて以下の表に従って7本のPCR反応液を調製した。

鑄型DNA	0.25μl
10 x ExTaq buffer	2.5μl
2.5mM dNTPs	2μl
primers-1 (100μM)	0.25μl
primers-2 (100μM)	0.25μl
ExTaq polymerase	0.25μl
H <sub>2</sub> O	19.5μl

## b) PCR反応

GemeAmp PCR System 9700 (Applied Biosystem) を用いて以下のプロトコールに従つ

てPCR反応を行なった。

ア) *abcZ*、*adk*、*fumC*、*gdh*

94°C × 4 分	5 サイクル
94°C × 30秒	
60°C × 1 分	
72°C × 1 分	
94°C × 30秒	
58°C × 1 分	5 サイクル
72°C × 1 分	
94°C × 30秒	
56°C × 1 分	
72°C × 1 分	
94°C × 30秒	20 サイクル
56°C × 1 分	
72°C × 1 分	
4 °C	

*aroE*、*pdhE*、*pgm*

94°C × 4 分	5 サイクル
94°C × 30秒	
70°C × 1 分	
72°C × 1 分	
94°C × 30秒	
68°C × 1 分	5 サイクル
72°C × 1 分	
94°C × 30秒	
66°C × 1 分	
72°C × 1 分	
4 °C	20 サイクル

c) PCR 産物の精製

Fast Gene Gel/PCR Extraction Kit (日本ジェネティクス) を用いて精製し、シーケンス用の鑄型DNA 25 μlを調製した。

d) Sequence reaction

以下の表に従って14本のPCR反応液を調製した。

鑄型DNA	2 μl
primer (4 μM)	1 μl
(表3に示すプライマーに対応)	

BigDye v3.1	4 μl
H <sub>2</sub> O	4 μl

94°C × 4 分	30 サイクル
94°C × 20秒	
50°C × 30秒	
60°C × 4 分	

表3 遺伝子型別用のシーケンスPCRプライマー

<i>abcZ</i>	P1-ATTCGTTATGTACCGCAGG S2-GAGAACGAGCCGGATAGGA
<i>adk</i>	S1-AGGCTGGCACGCCCTTGG
	S2-CAATACTTCGGCTTCACGG
<i>aroE</i>	S1-GCGGTCAACTACGCTGATT
	S2-ATGATGTTGCCGTACACATA
<i>fumC</i>	S1-TCCGGCTTGCCGTTGTCAG
	S2-TTGTAGGCAGTTGGCGAC
<i>gdh</i>	S1-GTGGCGCGTTATTCAAAGA
	S2-CTGCCTTCAAAAATATGGCT
<i>pdhC</i>	S1-TCTACTACATCACCCGTATG
	P2-ATCGGCTTGATGCCGTATT
<i>pgm</i>	S1-CGGCGATGCCGACCGCTTGG
	S2-GGTGATGATTCGGTTGCGCC

反応物 (~10 μl) は Sephadex G50 によって精製し、10 μlのHi-Di (Appiled Biosystem) を混和し、100°Cで2分インキュベーション後、すぐに氷冷した。ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer (Appiled Biosystem) に供して塩基配列を解読した。

e) Sequence の解析

得られたDNAの塩基配列をDNA 塩基配列ソフト、GENETYX-MAC (ゼネティックス) によって塩基配列を解析し、以下の入力配列領域を用いて最終確認した。

<i>abcZ</i>	433 bp
<i>adk</i>	465 bp
<i>aroE</i>	490 bp
<i>fumC</i>	465 bp
<i>gdh</i>	501 bp
<i>pdhC</i>	480 bp
<i>pgm</i>	450 bp

さらには、Multi locus sequence typing (MLST) を行なうために英国オックスフォード大学のホームページに設置されるサイト、<http://mlst.zoo.ox.ac.uk/> にアクセスし、7つの遺伝子座についてそれぞれのallele ナンバーを同定後、別ページに再度アクセスし、それらのナンバーを入力して遺伝子型 (sequence Type: ST) を同定した。

## C. 研究結果

本年度は国内で分離された髄膜炎菌株22株を収集できた。そのうち、NESIDに登録された侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌として分離された株は15株で、それ以外は喀痰や咽頭ぬぐいといった、非侵襲性の患者（健常者）から分離されたものであった。それらの免疫学的及び分子疫学的解析を実施した。

まず血清学的解析からは22株のうち、Y；14株(63.3%)、B；3株(13.6%)、C；1株(4.5%)、NT(Non-typable：莢膜多糖体非合成株)；4株(18.1%)であった(表4)。

分子疫学的解析からはST-1655(ST-23 complex)が9株、ST-23(ST-23 complex)が3株、4株のNT株のうちの3株がST-11026(ST-32 complex)、あとはST-41(ST-41/44 complex)、ST-9087(ST-11 complex)、ST-1157、ST-2057(ST-2057 complex)、ST-12606(ST-2057 complex)、ST-12182、ST-12416(ST-23 complex)が1株ずつ同定された(表4)。

## D. 考察

髄膜炎菌に関しては2011年5月に発生した髄膜炎菌性感染症の集団感染事例を契機に日本の髄膜炎菌感染症の実態が問われたがその詳細は不明な点が多く、その一因は侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の収集率が悪いために、侵襲性髄膜炎菌感染症の発生動向に対する詳細な細菌学的解析の欠如にあると考えられた。そのため、本年度からは本

研究班で疫学(及び臨床)情報の収集(国立感染症研究所疫学センターが担当)と同時に菌株収集も積極的に行ない、侵襲性髄膜炎菌感染症の原因株の詳細を明らかにすることを試みた。

血清学的にはYが最も多く、続いてB、C、そしてNTが3株あるという結果が得られた。NTは全て非侵襲性の検体から分離されており、髄膜炎菌の莢膜多糖体が補体抵抗性に関与しているという、基礎生物学的結果と合致していると考えられた。また、これは昨年度までに研究分担者が自主的に解析を行なってきた解析結果と矛盾がなく、日本国内ではY群がドミナントである実態が推測された。一方でC群も検出された。患者情報によると輸入感染ではないと推測された。しかし、このことから、日本国内にY及びB群がどの程度潜在しており、それが海外からの輸入感染との区別を明確にするためにも国内での現状の全体像を極力もれなく把握する必要性もあると考えられた。

また、分子疫学的解析からもST-23 complexに分類されるST-23及びST-1655が解析株全体の55%程度を占めていた(表4)。これらも昨年度までの結果と合致しており、来年度以降の国内分離株の解析数を増やした際に同様の結果が得られるかどうかで、日本国内のドミナント株であるかどうかが判断される。一方で、ST-11026(ST-32 complex)、ST-12606(ST-2057 complex)、ST-12182、ST-12416(ST-23 complex)と22株しかない解析株中に4株の新しい遺伝子型が検出され

表4 平成28年度に国内で分離された髄膜炎菌株(非侵襲性患者も含む)の解析結果

Strain No.	NESID(細菌第一部把握分)	発生地域	患者情報	症例	分離検体	解析年月日	Invasive or not	血清群	遺伝子型	疫学センターとのリンク
NIID626		長野県松本市	35歳・男性	健常者	咽頭ぬぐい	2016.4.7	Non-invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	
NIID627		横浜市	66歳・男性	菌血症	血液	2016.4.26	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	○
NIID628		横浜市	78歳・女性	菌血症	血液	2016.4.26	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	○
NIID629		福井県				2016.5.23	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	?
NIID630		さいたま市	25歳・女性	菌血症	血液	2016.5.23	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	○
NIID631		獨協医科大学病院	CAPD患者		腹水灌流液	2016.7.1	Non-invasive	Y	ST-23 (ST-23 complex)	
NIID632		獨協医科大学病院	2ヶ月・男児		眼脂	2016.7.1	Non-invasive	NT	ST-11026 (ST-32 complex)	
NIID633		東京警察病院		髄膜炎?	血液・髄液	2016.7.15	invasive	B	ST-41 (ST41/44 complex)	○
NIID634		鹿児島市				2015.7.26	invasive	Y	ST-12182	○
NIID635		横浜市	88歳・女性			2016.8.6	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	○
NIID636		自衛隊阪神病院	23歳・男性	せき	喀痰	2016.9.1	Non-invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	○
NIID637	201632392	京都市				2016.9.7	invasive	Y	ST-23 (ST-23 complex)	△
NIID640		札幌市			血液	2016.9.15	invasive	Y	ST-23 (ST-23 complex)	○
NIID641		愛知県春日井市	92歳・女性	発熱	関節液	2016.9.19	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	○
NIID642	201636840	京都市				2016.10.1	invasive	Y	ST-12416 (ST-23 complex)	△
NIID643		神戸市	54歳・男性	敗血症	血液	2016.10.3	invasive	B	ST-2057	○
NIID644		山口大学医学部付属病院	28歳・男性	肺炎	喀痰	2016.11.4	Non-invasive	NT	ST-1157	
NIID645			33歳・男性	咽頭痛	咽頭粘液	2016.11.7	Non-invasive	NT	ST-11026 (ST-32 complex)	
NIID646		九州大学病院	48歳・男性	気管支炎	喀痰	2016.11.29	Non-invasive	NT	ST-11026 (ST-33 complex)	
NIID647		大阪市	66歳・女性	菌血症	血液	2016.11.29	invasive	C	ST-9087 (ST-11 complex)	×
NIID649		自治医科大学(栃木県)	45歳・男性	菌血症・髄膜炎	血液・髄液	2016.12.9	invasive	Y	ST-1655 (ST-23 complex)	×
NIID650		沖縄県	5歳・男児	菌血症	血液	2017.1.11	invasive	B	ST-12606 (ST-2057 complex)	×

た。新しい遺伝子型ということは世界でも日本で初に検出され、日本以外の国々では検出例がない、日本固有株であるということを意味している。日本は島国であり、髄膜炎菌はヒト-ヒト感染しかしないことから、髄膜炎菌は人の動きに応じた分布をしていると考えられ、また、こうした日本固有株が高頻度で検出されるということは、日本では髄膜炎菌分離株の解析が不十分であるということの裏返しであるという結果であると考えられ、こうした結果からもさらなる国内分離株の解析の必要性が考えられた。

しかし、本年度は初年度ということもあり、疫学センターとのリンクがうまく動かなかったことが主原因でもある（表4）が、侵襲性髄膜炎菌株の収集があまり効率的に実施できなかつた。来年度以降は本年度以上に積極的な菌株収集を実施して引き続き国内分離株の実態解明を実施する予定である。

## E. 結論

侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌を含む国内分離株22株の血清学的及分子疫学的解析を行ない、血清群はY続いてB、少数のC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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. *Vaccine* 2016 34 (34): 4068-4071
- 2) Lee DK, Kim EJ, Kilgore P, Takahashi H, Ohnishi M, Tomono J, Miyamoto S, Omagari D, Kim DW and Seki M. A Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Serogroup Identification of

*Neisseria meningitidis* in Cerebrospinal Fluid. *Frontiers in Microbiology* 2016 6: 1548.

- 3) Yanagisawa T, Takahashi H, Suzuki T, Masuda A, Dohmae N, Yokoyama S. *Neisseria meningitidis* Translation Elongation Factor P and Its Active-Site Arginine Residue Are Essential for Cell Viability. *Plos One* 2016 11 (2): e0147907.
- 4) Takahashi H, Haga M, Sunagawa T, Saitoh T, Kitahara T, Matsumoto S, Ohnishi M. Meningococcal carriage rates in healthy individuals in Japan determined using Loop-Mediated Isothermal Amplification and oral throat wash specimens. *J Infect Chemother.* 2016. 22 (7): 501-504.

### 2. 学会発表

- 1) Hideyuki Takahashi, Tatsuo Yanagisawa, Kwang Sik Kim, Shigeyuki Yokoyama and Makoto Ohnishi. Multiple functions of glutamate uptake via meningococcal GltT-GltM L-glutamate ABC transporter for *Neisseria meningitidis* internalization into human brain microvascular endothelial cells. 2016 International Pathogenic Neisseria Conference, Manchester UK, Sep 2016.
- 2) 高橋英之, 羽賀將衛, 砂川富正, 斎藤剛仁, 北原武尊, 松本壮吉, 大西 真: 咽頭うがい液を用いた髄膜炎菌の健康者保菌調査の実施. 第90回日本細菌学会総会, 仙台市, 2016年3月

### 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

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ueno K, Urai M, Ohkouchi K, Miya- zaki Y, Kinjo Y	Dendritic cell-based vaccine against fungal infection	Sunil Thomas	Vaccine Design, Methods and Protocols: Vol 1: Vaccines for Human Diseases.	Springer Science+ Business Media	New York	2016	537-549
西 順一郎	肺炎球菌結合型ワクチン	渡辺 博	小児の予防接種ハン ドブック	総合医学社	東京	2016	200-210

**雑誌**

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, Adult IPD Study Group	Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution.	BMC Infect Dis	17 (1)	2	2017
Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T	National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014.	Vaccine	34 (34)	4068-4071	2016
Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, Ishii H, Tsukagoshi H, Kozawa K, Ryo A, Ishioka T, Kuroda M, Oishi K, Takizawa H, Kimura H	Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia.	Respir Investig	54 (4)	255-263	2016
Kerdsin A, Gottschalk M, Hatrongjit R, Hamada S, Akeda Y, Oishi K	A Fatal Child Case of Septic Meningitis Caused by <i>Streptococcus suis</i> serotype 24.	Emerg Infect Dis	22	1519-1520	2016
Hatrongjit R, Kerdsin A, Gottschalk M, Hamada S, Oishi K, Akeda Y	Development of a Multiplex PCR Assay to Detect the Major Clonal Complexes of <i>Streptococcus suis</i> relevant to human infection.	J Med Microbiol	65 (5)	392-396	2016
Ikebe T, Matsumura T, Nihonmatsu H, Ohya H, Okuno R, Mitsui C, Kawahara R, Kameyama M, Sasaki M, Shimada N, Ato M, Ohnishi M	Spontaneous mutations in <i>Streptococcus pyogenes</i> isolates from streptococcal toxic shock syndrome patients play roles in virulence.	Sci Rep	6	28761	2016
Lee D, Kim EJ, Kilgore PE, Takahashi H, Ohnishi M <sup>3</sup> , Tomono J, Miyamoto S, Omagari D, Kim DW, Seki M	A Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Serogroup Identification of <i>Neisseria meningitidis</i> in Cerebrospinal Fluid.	Front Microbiol	6	1548	2016
Hibino A, Kondo H, Masaki H, Tanabe Y, Sato I, Takemae N, Saito T, Zaraket H, Saito R	Community- and hospital-acquired infections with oseltamivir and peramivir-resistant influenza A (H1N1) pdm09 viruses during the 2015-2016 season in Japan.	Virus Genes	53 (1)	89-94	2016
Sunagawa S, Iha Y, Taira K, Okano S, Kinjo T, Higa F, Kuba K, Tateyama M, Nakamura K, Nakamura S, Motooka D, Horii T, Parrott GL, Fujita J	An epidemiological analysis of summer influenza epidemics in Okinawa.	Intern Med	55	3579-3584	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iha Y, Kinjo T, Parrott G, Higa F, Mori H, Fujita J	Comparative epidemiology of influenza A and B viral infection in a subtropical region: a 7-year surveillance in Okinawa, Japan.	BMC Infect Dis	16	650	2016
Hirai J, Sakanashi D, Hagihara M, Haranaga S, Uechi K, Kato H, Hamada H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H	Bacteremia due to <i>Streptococcus tigurinus</i> : A case report and literature review.	J Infect Chemother	22	762–766	2016
Hirai J, Sakanashi D, Haranaga S, Kinjo T, Hagihara M, Kato H, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H	Case-control study of pneumonia patients with <i>Streptococcus anginosus</i> group bacteria in their sputum.	J Infect Chemother	22	794–799	2016
Hirai J, Kinjo T, Tome T, Hagihara M, Sakanashi D, Nakamura H, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J	Meningococcal pneumonia in Japan: A case report and literature review.	J Infect Chemother	22	833–836	2016
Hirai J, Uechi K, Hagihara M, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J	Bacteremia due to <i>Citrobacter braakii</i> : A case report and literature review.	J Infect Chemother	22	819–821	2016
Parrott GL, Kinjo T, Fujita J	A Compendium for <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .	Front Microbiol	7	513	2016
Moorthy AN, Rai P, Jiao H, Wang S, Tan KB, Qin L, Watanabe H, Zhang Y, Teluguakula N, Chow VT	Capsules of virulent pneumococcal serotype senhance formation of neutrophil extracellular traps during in vivo pathogenesis of pneumonia.	Oncotarget	7	19327–19340	2016
Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, Watanabe H	Characteristics of multidrug-resistant <i>Coryne-bacterium</i> spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan.	Jpn J Infect Dis	Jun 30	DOI: 10.7883/yoken. JJID. 2015.530	2016
Sakai Y, Qin L Miura M, Masunaga K, Tanamachi C, Iwahashi J, Kida Y, Takasu O, Sakamoto T, Watanabe H	Successful infection control for a vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> outbreak in an advanced emergency medical service centre.	J Hosp Infect	92	385–391	2016
Yaita K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H	Post-Travel Consultations in a Regional Hub City Hospital, Japan.	Intern Med	55	739–743	2016
川上健司、大石和徳	治療の進歩 ワクチンによる肺炎球菌感染症制御 PPSV23 vs PCV13	Annual Review. 呼吸器	2016	190–196	2016
西 順一郎	保育施設で必要なワクチンの効果と課題	保育と保健	22 (1)	94–98	2016
西 順一郎	Vaccine Q&A 日本における、Hib、肺炎球菌感染症の頻度と罹患率などの現状について教えてください	ワクチンジャーナル	4 (1)	22–23	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西 順一郎	小児用ワクチンのインパクトとこれからのワクチン	佐賀県小児科医報	34(平成28年5月刊)	7-12	2016
丸山貴也	【呼吸器感染症update 2016】肺炎効果的な予防策の種類と実践法	Mebio	33巻4号	49-55	2016
丸山貴也	【肺炎球菌感染症の今日的話題】肺炎球菌ワクチン 多糖体型ワクチン	臨床と微生物	43巻4号	335-340	2016
丸山貴也	【肺炎球菌を予防する最新戦略】肺炎球菌ワクチンの新展開これからの肺炎球菌ワクチン接種指針 適切で効果的な接種方法とは	感染と抗菌薬	19巻3号	207-214	2016
二木芳人、川上和義、丸山貴也、池松秀之、青木洋介、渡邊 浩、日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ	成人予防接種のガイドライン 2016年改訂版(解説)	日本内科学会雑誌	105巻8号	1472-1488	2016
丸山貴也	【肺炎の現状と管理】肺炎の予防戦略	化学療法の領域	32巻12号	2219-2227	2016
渡邊 浩	特集:輸入感染症 Up To Date、トピックス VII. 我が国におけるトラベルクリニックの現状	日本内科学会雑誌	105	2154-2159	2016
日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ:二木芳人、川上和義、丸山貴也、池松秀之、青木洋介、渡邊 浩	専門医部会 成人予防接種のガイドライン 2016年改訂版	日本内科学会雑誌	105	1472-1488	2016
渡邊 浩	特集/グローバル化する感染症対策、感染症診断のコツ	臨床と研究	93	1545-1548	2016
渡邊 浩	特集:新興・再興感染症—グローバル化に伴う注目すべき感染症一、III. 海外旅行者の感染症—予防と対策一、渡航前の健康診断およびワクチン接種の有用性	日本臨牀	74	2047-2051	2016
渡邊 浩	特集:これからの感染症とその対策—国際化社会および2020年、東京五輪への対応、診療科別のトピックス、旅行感染症	臨床と微生物	43	735-740	2016
渡邊 浩	特集:人と動物の共通感染症について、海外渡航との関連について	福岡県医報	1477	3	2016