

**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29年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 大石和徳**

**平成30年(2018) 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) 2013－2017年における侵襲性肺炎球菌感染症の 感染症発生動向調査の解析……………	11
砂川 富正 他	
2) 2013－2017年における侵襲性インフルエンザ菌感染症の 感染症発生動向調査の解析……………	15
砂川 富正 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……………	19
高橋 弘毅 他	
2) 山形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……………	22
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29年度の結果 – ……	26
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～特に12Fの地域的集積と その臨床像について～) ……	31
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……………	35
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……………	37
笠原 敬	
7) 高知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……………	40
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	45
	渡邊 浩	
9)	鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症サーベイランス	49
	西 順一郎 他	
10)	沖縄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	52
	藤田 次郎 他	
3.	成人の侵襲性肺炎球菌感染症	
1)	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランスシステム評価	55
	福住 宗久 他	
2)	12F血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の国内流行と 疫学的特徴	60
	大石 和徳 他	
3)	成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する 23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性	63
	福住 宗久 他	
4)	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	67
	常 彬	
4.	成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析	71
	金城 雄樹 他	
5.	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	75
	村上 光一 他	
6.	劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報	79
	松井 佑亮 他	
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	84
	池辺 忠義	
8.	成人の侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスの構築に関する研究	88
	神谷 元 他	
9.	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	92
	高橋 英之	
10.	成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率および起因菌についての検討	99
	山崎 一美 他	
11.	呼吸器ウイルスの共感染に関する研究 －成人呼吸器ウイルス感染と喘息の増悪について－	102
	木村 博一 他	

<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	105
--------------------------	-----

## 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 総括研究報告書

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター長）

**研究要旨** 2013年4月に侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）が全数届出の対象疾患となって約5年間に経過したが、サーベイランスデータとしての解釈には注意が必要である。本邦ではGASによるSTSSが最多であるが、GGSによるSTSSも増加傾向にある。

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

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

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

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

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

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

### 研究分担者及び研究協力者

- 砂川富正・国立感染症研究所・感染症疫学センター二室・室長（研究分担者：発生動向調査・IPDサーベイランス評価担当）、高橋琢理・国立感染症研究所・感染症疫学センター二室・研

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

- 向調査担当)、川上千晶・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース(研究協力者:IHD発生動向調査担当)、松井珠乃・国立感染症研究所・感染症疫学センター一室・室長(研究協力者:IPD疫学解析担当)
- 高橋弘毅・札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学・教授(研究分担者:北海道担当)、黒沼幸治・同助教(研究協力者)
  - 武田博明・済生会山形済生病院・TQMセンター長(研究分担者:山形県担当)、阿部修一・山形県立中央病院・感染対策室(研究協力者)
  - 大島謙吾・東北大学大学院医学系研究科・助教(研究分担者:宮城県担当)、賀来満夫・同教授(研究協力者)
  - 田邊嘉也・新潟県立新発田病院、内科・部長(研究分担者:新潟県担当)
  - 丸山貴也・独立行政法人国立病院機構三重病院・内科医師(研究分担者:三重県担当)
  - 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・講師(研究分担者:奈良県担当)
  - 窪田哲也・高知大学医学部・内科学・呼吸器内科(研究分担者:高知県担当)、横山彰仁・同教授(研究協力者)、石田正之、近森病院(研究協力者)、戸梶彰彦、高知県衛生研究所(研究協力者)
  - 西 順一郎・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野・教授(研究分担者:鹿児島県担当)、藺牟田直子・同助教(研究協力者)
  - 藤田次郎・琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学・教授(研究分担者:沖縄県担当)、仲松正司・同特命助教(研究協力者)
  - 渡邊 浩・久留米大学医学部・感染制御学講座・教授(研究分担者:福岡県担当)
  - 常 彬・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官(研究分担者:IPDサーベイランス、細菌学的解析)
  - 村上光一・国立感染症研究所・感染症疫学センター五室・室長(研究分担者:IHD細菌学的解析担当)、川上千晶・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース(研究協力者)
  - 木村博一・群馬パース大学・教授(研究分担者:ウイルス共感染担当)
  - 金城雄樹・国立感染症研究所・真菌部・室長

(研究分担者:IPD PspA clade解析担当)

- 山崎一美・独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・室長(研究分担者:上五島コホート担当)
- 神谷 元・国立感染症研究所・感染症疫学センター一室・主任研究官(研究分担者:IMD疫学解析担当)
- 福住宗久・国立感染症研究所・感染症疫学センター・研究員(研究分担者:IPD疫学解析・IPDサーベイランス評価担当)
- 高橋英之・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官(研究分担者:IMD細菌学的解析)
- 池辺忠義・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官(研究分担者:STSS細菌学的解析)

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

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

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

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

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

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

## C. 研究結果

### 1. 感染症発生動向調査

#### 1) 侵襲性肺炎球菌感染症

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

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

2013年4月にIPDが全数届出の対象疾患となっ

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

#### 2) 侵襲性インフルエンザ菌感染症

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

#### 2. 侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス評価

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

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

## 2. 各道県の疫学所見

### 1) 北海道

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

### 2) 山形県

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

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

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

### 3) 宮城県

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

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

### 4) 新潟県

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

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

#### 5) 三重県

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

#### 6) 奈良県

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

#### 7) 高知県

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

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

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

#### 8) 福岡県

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

#### 9) 鹿児島県

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

#### 10) 沖縄県

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

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



### 3. ウイルス細菌共感染

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

### 4. 成人IPDの疫学解析

#### 1) 12F血清型によるIPDの国内流行と疫学的特徴

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

#### 2) 成人IPDに対する23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性

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

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

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

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

### 5. 成人IPD由来株の細菌学的解析に関する研究

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

### 6. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析

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

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

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

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

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

## 8. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

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

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

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

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

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

## 10. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症に関する疫学的研究

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

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

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

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

長崎県の離島において population-based の成人の肺炎およびIPDの罹患率および起因菌の成因について検討した。2013年9月から症例の登録開始、2017年10月31日までに855例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.1才（16～104才）、男性465例（54.4%）。このうち肺炎球菌性肺炎は126例（14.7%）であった。肺炎球菌性肺炎患の平均年齢82.0才（29～103才）、男性57例（45.2%）。このうち血液培養を施行した106例中2例（1.9%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：0.9、75～84才：2.7、85才以上：12.2となり、65才以上から上昇していた。また37例の肺炎球菌性の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例、15A型2例。6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で67.6%（25例）、PCV13で40.5%（15例）、PCV7で10.8%（4例）であった。

## D. 考察

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

ある。一方、IMDの報告例は年間約40例で諸外国と比較して少なかった。

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

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

## E. 結論

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

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

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

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

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

## F. 健康危険情報

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

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：

## 2013－2017年における侵襲性肺炎球菌感染症の 感染症発生動向調査の解析

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：上月 愛瑠（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** 侵襲性肺炎球菌感染症（以下、Invasive Pneumococcal Disease, IPD）の疫学的特徴を考察することを目的に2013年14週から2017年52週までに報告された症例について、報告数の推移や季節性、年齢群病型分類別の人口10万人当たり年間報告数と地理的分布の推移を記述した。

報告数は、IPDが感染症発生動向調査の5類全数届出疾患となった2013年以降、経年的に増加しており、届出対象疾患となった当初の報告は過小評価であった可能性が示唆された。人口10万人当たりの報告数は5歳未満の小児と65歳以上の高齢者で多い双極性のピークを認めた。病型別にみると、5歳未満の小児では菌血症の割合が高く、65歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎の割合が高かった。人口10万当たり年間報告数は1歳以上5歳未満の年齢群を除き、全年齢群で2016年よりも増加していた。

2013年4月にIPDが全数届出の対象疾患となって約5年間が経過したが、サーベイランスデータとしての解釈には注意が必要である。定期接種導入後のIPDの経時的な疫学変化を捉えるために、今後も継続的にデータの収集と監視を続けることが重要である。

### A. 研究目的

2013年4月からIPDが感染症法に基づく5類全数届出の対象疾患となった。本研究はこれまでに蓄積された感染症発生動向調査（NESID）データの解析から、経年的な報告数の推移と、年齢群および病型分類別の、地理的分布の特徴を記述することを目的としている。

### 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2017年52週にNESIDに届け出られた症例を対象に解析を行った。

毎月報告数推移については、2013年14週から2017年52週までに報告された症例を対象に解析を行った（2018年1月5日現在のデータを利用）。また人口10万人当たりの報告数・致命率を診断年ごとに算出した。

人口10万人当たりの年齢群別病型分類別の報

告数推移及び都道府県別の報告数については、2013年14週から2016年52週までに報告された症例を対象に解析を行った（2017年11月22日現在のデータを利用）。

人口10万人当たりの報告数の算出には、総務省統計局から発表されている年央人口（<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm#annua> より各年10月1日人口）の人口データを用いた。

各病型は、以下のように定義した。ここで、菌の検出とは、病原体もしくは病原体遺伝子が検出された場合とする。

- ・髄膜炎：髄液から菌が検出された場合、または、血液から菌が検出され、かつ症状欄に「髄膜炎」と記載があるもの
- ・菌血症を伴う肺炎：血液から菌が検出され、かつ症状欄に「肺炎」と記載があるもので、髄液からの菌検出がなく、症状欄に「髄膜炎」の記載がないもの

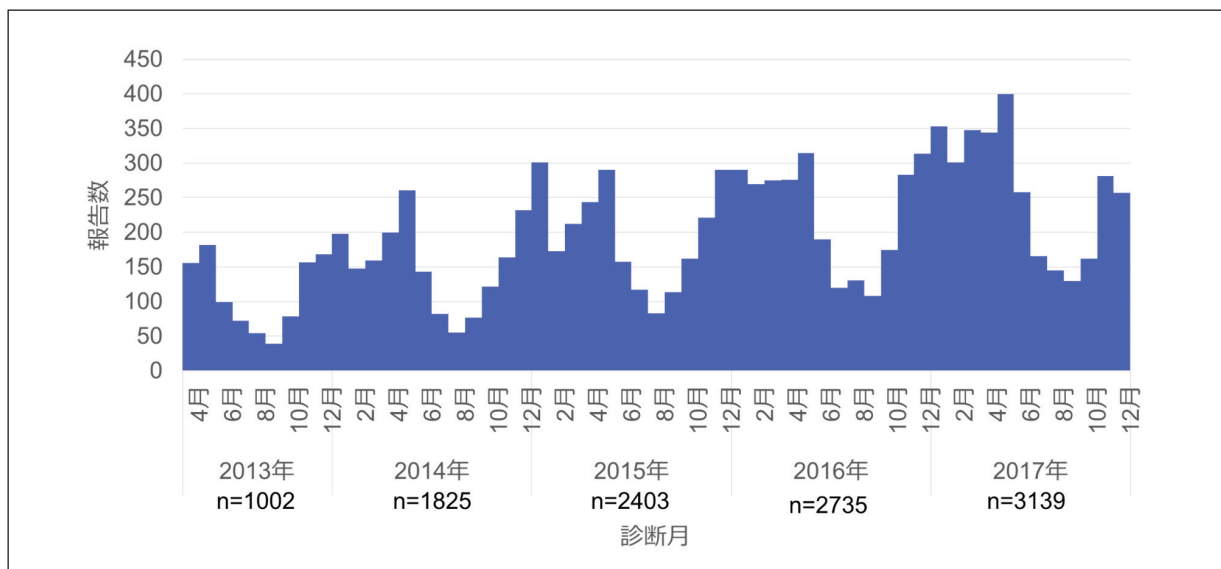


図1. 診断年別月別IPD症例報告数の推移 (2013年4月1日～2017年12月31日)

表1. 感染症発生動向調査におけるIPDの届出数・年間報告数 (2013年第14週～2017年第52週)

診断年度	全報告数	死亡数 (致命率：%)	人口10万人あたりの報告数		
			総人口	5歳未満	65歳以上
2013年	1002	67 (6.69)	0.787	4.963	1.489
2014年	1825	113 (6.19)	1.436	6.924	2.943
2015年	2403	148 (6.16)	1.891	7.911	3.930
2016年	2735	187 (6.84)	2.155	8.098	4.565
2017年	3139	191 (6.08)	2.476	9.369	5.341

- ・菌血症：血液から菌が検出されたもので、髄液からの菌検出がなく、かつ症状欄に「髄膜炎」「肺炎」「中耳炎」「その他の症状」の記載がないもの
- ・その他：上記に該当しないもの

#### (倫理面への配慮)

本研究では感染症法において元より個人情報に伴わない第5類感染症として収集されているIPDの情報を集団として記述的にまとめているほか、情報の取り扱いについては細心の注意を払っており、倫理的な問題は生じない。

### C. 研究結果

診断月ごとの報告数を図1に示す。年別の報告数は2013年(第14週以降)1,002例、2014年1,825例、2015年2,403例、2016年2,735例、2017年3,139例であり、経年的に増加傾向を認めた。報告数には季節

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。2017年の届出症例における致命率は6.1% (死亡数192) であり、2013年から2016年までの致命率(6.2～6.8%)と同様であった。

2013年第14週から2016年第52週の期間には7,965例のIPD症例の報告があった。

全体の報告数のうち4,356例(55%)が65歳以上の高齢者であった。

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。2016年の人口10万人当たり報告数は1歳未満が最も多く(8.28/10万人口)、次いで1歳以上5歳未満(6.37/10万人口)、65歳以上(4.56/10万人口)と続いた。1歳以上5歳未満の年齢群を除く全年齢群で経年的に報告数が増える傾向にあった。

報告された病型の内訳は、髄膜炎1,103例(14%)、菌血症を伴う肺炎3,247例(41%)、菌血症2,635例

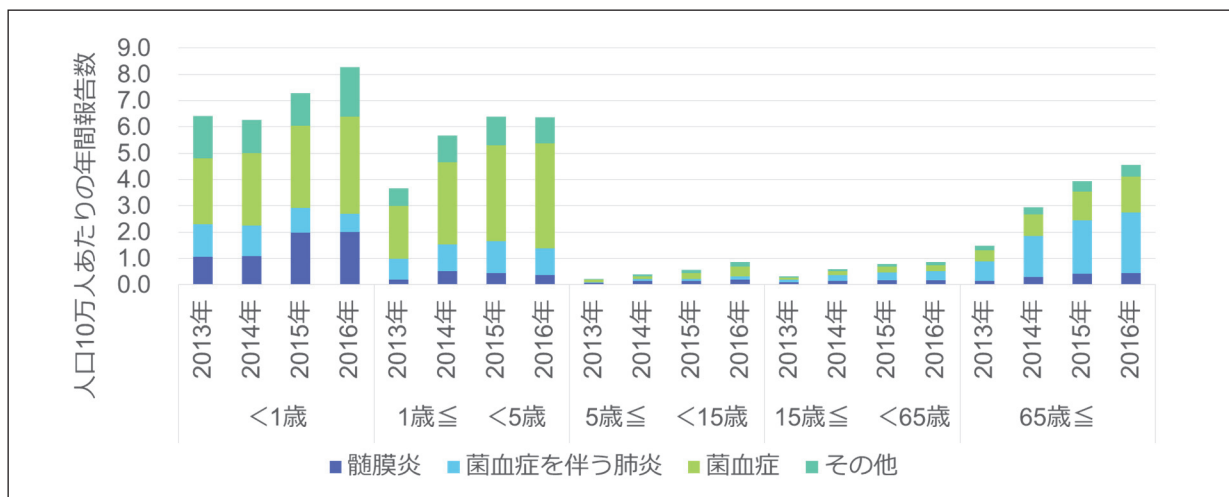


図 2. 人口10万人あたり年齢群・病型別のIPD症例報告数 (2013年第14週～2016年第52週)

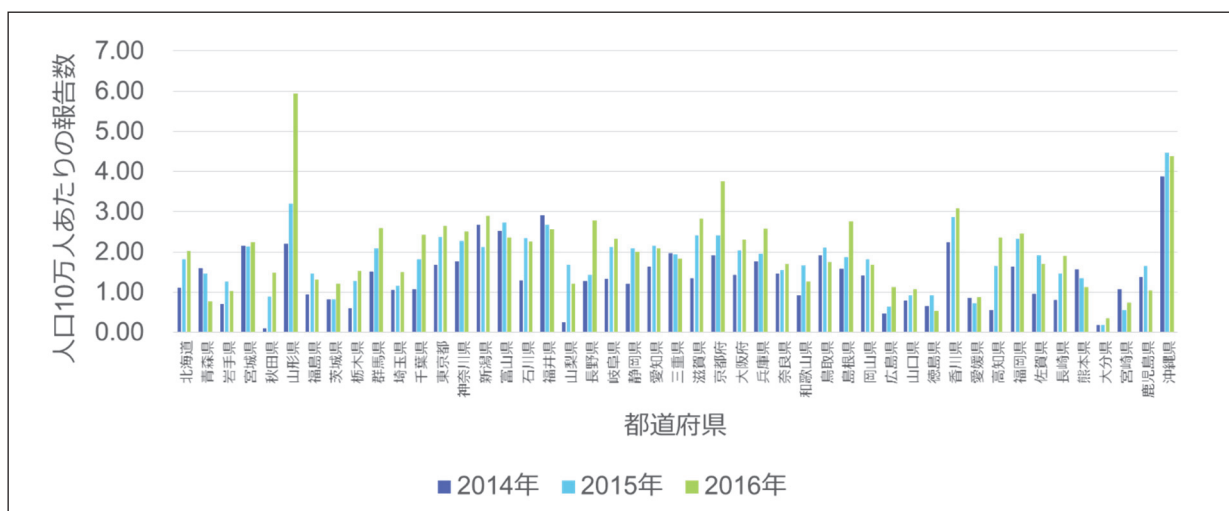


図 3. 都道府県別人口10万人あたりのIPD症例報告数 (2014年第1週～2016年第52週)

(33%)、その他980例 (12%) であった。

年齢群別病型分類では、5歳未満の小児では菌血症が54% (798例/1,480例) を占め、最多であるのに対し、65歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎が51% (2,233例/4,356例) と最も多かった。人口10万人当たりの報告数で補正すると髄膜炎は小児、特に1歳未満の年齢で多くみられ、全髄膜炎症例の60%が1歳未満であった (1歳未満髄膜炎:6.11/10万人口、全髄膜炎:10.14/10万人口)。

髄液・血液以外の無菌検体からの菌検出により届出に至った症例は13例 (全IPDの0.2%、病型「その他」の13%) おり、検出検体として、関節液 (6例)、非開放膿、胸水 (各2例)、心嚢液、頭蓋内膿瘍、感染性心内膜炎の疣贅 (各1例) が記載されていた。

人口10万人当たりの各都道府県別の年間報告数を図3に示す。年ごとの人口10万人当たりの年

間報告数は地域的な偏りがみられたが、全国的に経年的に増加傾向であった。

#### D. 考察

2013～2017年に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と各都道府県別の年間報告数について記述した。

報告数は経年的に増加傾向であり、医師の届出率が上昇していることが予想されるとともに、届出対象疾患となった当初の報告数は過小評価であった可能性が示唆された。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が、冬から春を通じて報告数が多く2峰性が目立たない年もあった。

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が、血液・髄液以外の無菌検体からの菌検出により届出に至った症例は13例(0.2%)のみであった。2017年までにみられた経年的な報告数の増加において、この届出基準の追加による影響は現時点では大きくないと考えるが、今後周知が進むにつれて経年的な報告数の評価にはより注意が必要となる。

2016年の人口10万当たり報告数の年齢分布は5歳未満と65歳以上に双極性のピークがあり、これまでの報告と同様であった。

また、年齢群別の病型は、5歳未満の小児では菌血症が最多であるのに対し、65歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎が最も多かった。髄膜炎は小児、特に1歳未満の年齢で多くみられ、このような傾向も過去の報告と同様の結果であった。

都道府県ごとの人口10万人当たり報告数は、全国的に概ね増加傾向であり、いくつかの都道府県では2015年から2016年にかけて大きく増加を認めた。増加の原因は明らかではないが、過去にアウトブレイクを経験した都道府県も含まれ、届出への意識の向上が関与していることも推定される。

今回の解析の制約として一つ目に病型分類方法が挙げられる。NESID上の検体情報は十分ではなく、医師の症状記載における診断を参考に病型分類を行ったため、分離検体に基づく客観的な病型分類ではない。このためそれぞれの病型にお

いて過小評価、過大評価のいずれも有りうると考えられる。また二つ目に、死亡数は感染症発生動向調査の届出時点での情報であり、正確な死亡数及び算出される致命率は異なる可能性がある。

## E. 結論

2013年4月にIPDが全数届出の対象疾患となつて約5年間が経過した。報告数は依然として増加傾向にあり、また2016年11月以降新たな届出基準も追加されたことから、サーベイランスデータとしての解釈には注意が必要である。定期接種導入後のIPDの経時的な疫学変化を捉えるために、今後も継続的にデータの収集と監視を続けることが重要である。

## 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

## 2013－2017年における侵襲性インフルエンザ菌感染症の 感染症発生動向調査の解析

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：川上 千晶（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** 2013年4月から2017年52週までに報告された侵襲性インフルエンザ菌感染症（Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, IHD）症例について解析し、全国報告数の推移、人口10万人当たりの年齢群別病型分類別の年間報告数、および都道府県別の人口10万人当たりの年間報告数を記述した。報告数は2013年から2017年にかけて経年的に増加傾向であり、過小報告が継続している可能性があると考えられた。報告例は65歳以上が過半数を占めるが、人口10万人当たりの報告数は、1歳未満、65歳以上の年齢群に多く、65歳以上の年齢群では経年的に増加傾向であった。病型は、5歳未満の小児と、65歳以上の高齢者で菌血症を伴う肺炎の割合が高く、5歳以上65歳未満では菌血症の割合が高かった。IHDは全数届出の対象疾患となってから5年目とまだ期間が短く、サーベイランスデータとして一定の解釈が可能となるまで、まだ時間を要する可能性があり、今後も継続的にデータの収集と解析を続ける必要性があると考えられた。

### A. 研究目的

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IHDについて、これまでに蓄積された感染症発生動向調査（NESID）データの解析から、経年的な報告数の推移と、年齢群別の病型分類、都道府県別の報告状況を記述し、疫学的特徴を考察することを目的としている。

### 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2017年52週にNESIDに届け出られた症例を対象に解析を行った。

毎月報告数推移については、2013年14週から2016年52週までに報告された症例を対象に解析を行った（2018年1月10日現在のデータを利用）。

人口10万人当たりの年齢群別病型分類別の報告数推移及び都道府県別の報告数については、2013年14週から2016年52週までに報告された症例を対象に解析を行った（2017年11月30日現在のデータを利用）。

人口10万人当たりの報告数の算出には、総務省統計局から発表されている年央人口（<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm#annua>）より各年10月1日人口）の人口データを用いた。

各病型は、以下のように定義した。ここで、菌の検出とは、病原体もしくは病原体遺伝子が検出された場合とする。

- ・髄膜炎：髄液から菌が検出された場合、または、血液から菌が検出され、かつ症状欄に「髄膜炎」と記載があるもの
- ・菌血症を伴う肺炎：血液から菌が検出され、かつ症状欄に「肺炎」と記載があるもので、髄液からの菌検出がなく、症状欄に「髄膜炎」の記載がないもの
- ・菌血症：血液から菌が検出されたもので、髄液からの菌検出がなく、かつ症状欄に「髄膜炎」「肺炎」「中耳炎」「その他の症状」の記載がないもの
- ・その他：上記に該当しないもの

(倫理面への配慮)

本研究では感染症法において元より個人情報に伴わない第5類感染症として収集されているIHDの情報を、集団として記述的にまとめているほか、情報の取り扱いについては細心の注意を払っており、倫理的な問題は生じない。

### C. 研究結果

診断月ごとの報告数を図1に示す。2013年14週から2017年52週までに、1,243例のIHD症例の報告があった。報告数は2013年111例、2014年197例、2015年251例、2016年313例、2017年371例と、経年的に増加傾向を認めた。月別報告数は夏に少なくなる傾向がみられた。

2017年の届出症例における致命率は7.0%（死亡数26）であり、2013年から2016年までの致命率（5.2～8.3%）と同様であった。

65歳以上の高齢者が報告数の64%を占め、この年齢群における報告数は経年的に増加していた。15歳未満の年齢群では報告数の増加傾向は明らかではなかった。

人口10万人当たりの年齢群別病型分類別の年間報告数を図2に示す。人口10万人当たりの報告数は、0歳児で最も多く、次いで、5歳未満および65歳以上の年齢群からの報告が多かった。

報告された病型の内訳は、菌血症を伴う肺炎

457例（53%）、菌血症253例（29%）、髄膜炎46例（5%）、その他116例（13%）であった。

年齢群別病型分類では、0歳児では他の年齢群と比べ、髄膜炎の報告割合が多かった。5歳未満および65歳以上の年齢群では菌血症を伴う肺炎の割合が最も多く、特に65歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎が62.8%を占めた。5歳以上65歳未満の年齢群では菌血症の割合が最も多かった。

髄液・血液以外の無菌検体からの菌検出により届出に至った症例は3例（胸水2例、胸水・腹水1例）のみであった。

人口10万人当たりの各都道府県別の年間報告数を図3に示す。各都道府県の報告数はほぼ全国的に、経年的に増加していた。

### D. 考察

2013～2017年に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別病型分類別と各都道府県別の年間報告数について記述した。

報告数は経年的に増加傾向であり、医師の届出率は上昇していることが予想されるが、依然として過少報告であり、本結果は過小評価である可能性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

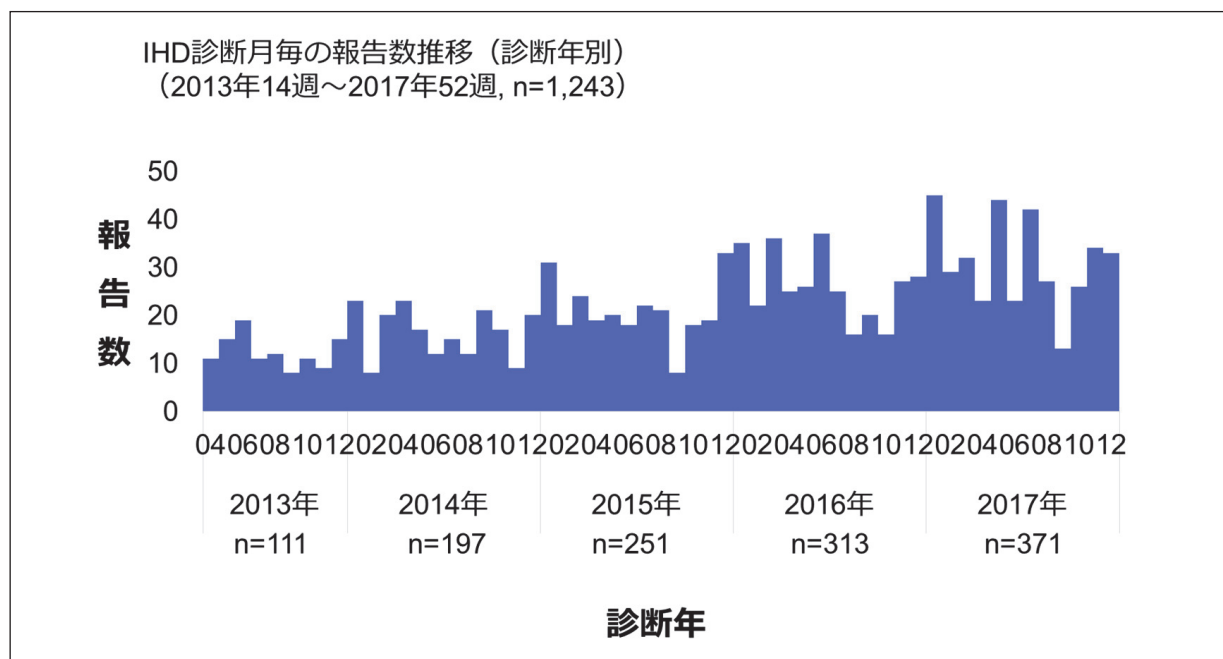


図1. IHD診断月毎の報告数推移（診断年別. 2013年14週～2017年52週, n=1,243）

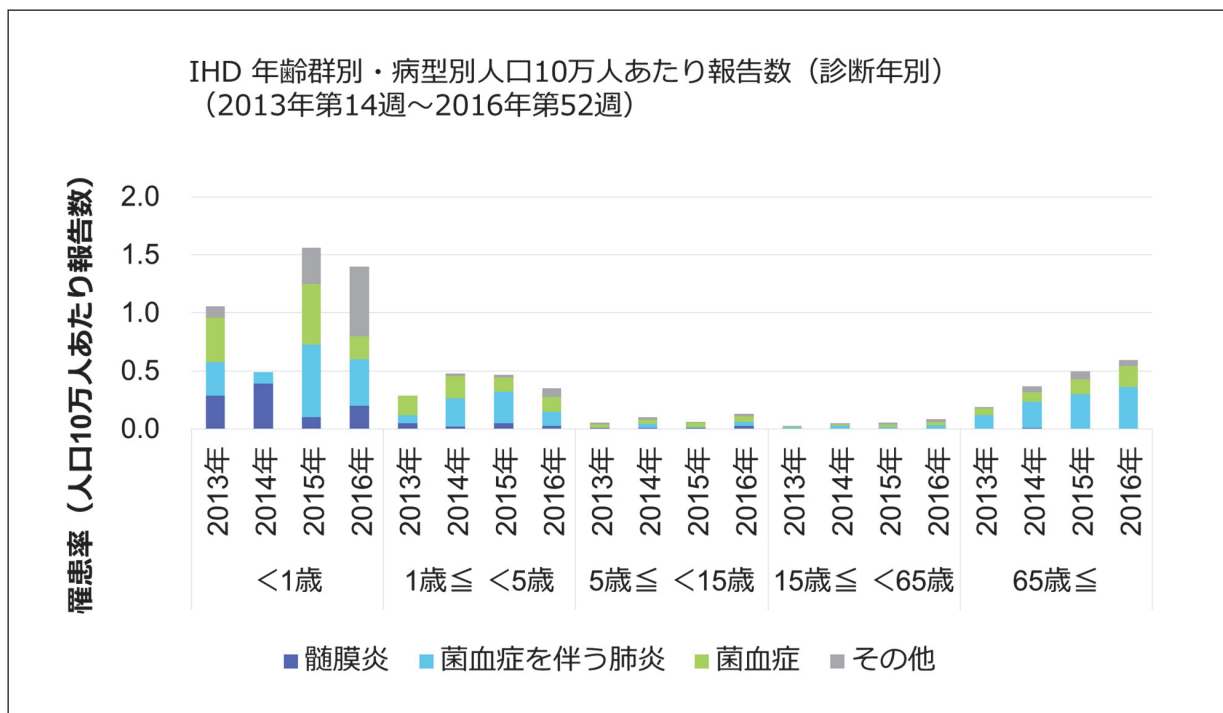


図2. IHD年齢群別・病型別人口10万人あたり報告数（診断年別、2013年第14週～2016年第52週）

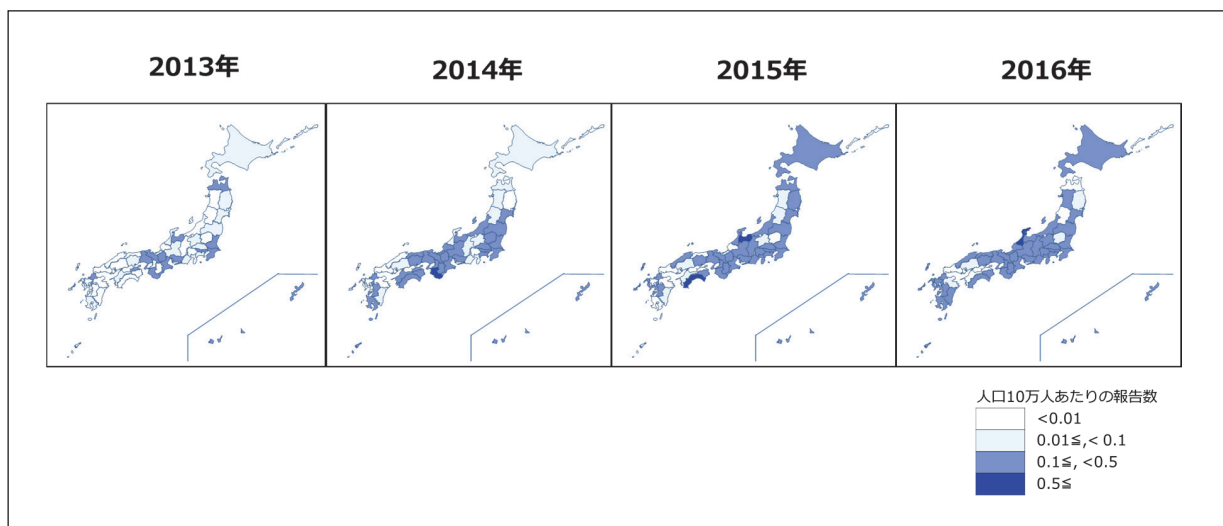


図3. 2013年～2016年のIHD都道府県毎人口10万人あたり報告数

菌部位からの検出も含まれるようになった。しかし、血液・髄液以外の無菌検体からの菌検出により届出に至った症例は3例のみであった。2017年までにみられた経年的な報告数の増加において、この届出基準の追加による影響は大きくないと考えるが、今後周知が進むに連れて経年的な報告数の評価にはより注意が必要となる。

2016年の人口10万人あたり報告数は1歳未満が最も多く（1.397/10万人口）、次いで65歳以上（0.596/10万人口）、1歳以上5歳未満（0.353/10万人口）と続き、2015年と同様の傾向であった。

都道府県ごとの人口10万人あたり報告数は、全国的に概ね増加傾向であり、明らかな地域差は認められなかった。

## E. 結論

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監視を続けることが重要と考えられた。

## 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

## 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530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築し、今年度も継続して症例の集積を行った。平成28年度より新たに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例で増加していたが、平成29年の成人例ははじめて減少した。血清型の分析では年々PCV13カバー率が減少しており、成人発症例においても血清型置換がみられた。STSSの菌株収集は課題があるものの、収集方法の改善に取り組んでおり今後成果が得られる見込みである。

### 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

道内で発生届がなされた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

これ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。

#### （I）研究

##### 1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

北海道（約530万人）の約36%の人口を有する

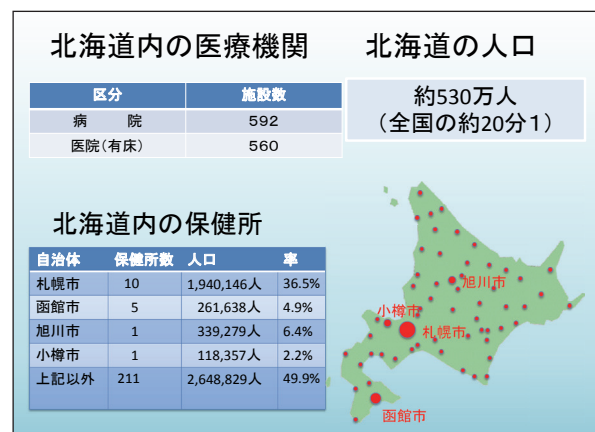


図 1

札幌市、中核市として位置づけさ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12%）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（図1）。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。

北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域（全道人口の49%）は症例発生の病院から直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は研究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し、継続している。

北海道の成人IPDの報告数は平成29年にはじめて減少に転じた。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29年1.56へと減少に転じている（図2）。

菌株の回収率は平成26-29年の4年間で53%（266例発生中142例回収）であった。

## 2) 北海道のIPD 調査結果

平成29年12月までに道内発生IPDの142例の菌

株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は9.4%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率が経年的に低下傾向が見られたが、PPSV23カバー率は比較的維持されていた（図3,4）。

## 3) 北海道のIHD 調査結果

平成29年12月までに道内発生IHD34例の届出があった。

## 4) 北海道のIMD 調査結果

平成29年の道内発生例はなかった。

## 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26例の発生があり、うち3例の患者情報と5例の菌株を収集した。IPD、IHDと菌株回収の経路が異なっており、全て道衛研、福島県リファレンスセンターを経由して菌株を収集していることから、集約に時間を要している。

管轄保健所毎					
年ごとの届出数	2013	2014	2015	2016	2017
札幌市	11	18	38	45	57
市立函館	2	2	3	6	0
旭川市	0	0	2	5	5
小樽市	0	0	0	0	0
北海道（上記除く）	12	17	24	29	15
北海道（全体）	25	37	67	85	77

罹患率（人口10万対）	2013	2014	2015	2016	2017
札幌市	0.57	0.93	1.96	2.32	1.96
市立函館	0.74	0.74	1.11	2.22	0.00
旭川市	0.00	0.00	0.58	1.44	1.15
小樽市	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
北海道（上記除く）	0.28	0.40	0.57	0.68	0.35
北海道（全体）	0.46	0.68	1.23	1.56	1.41

図2

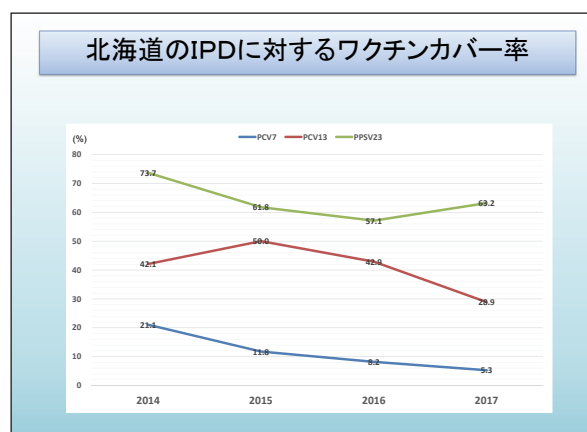


図3

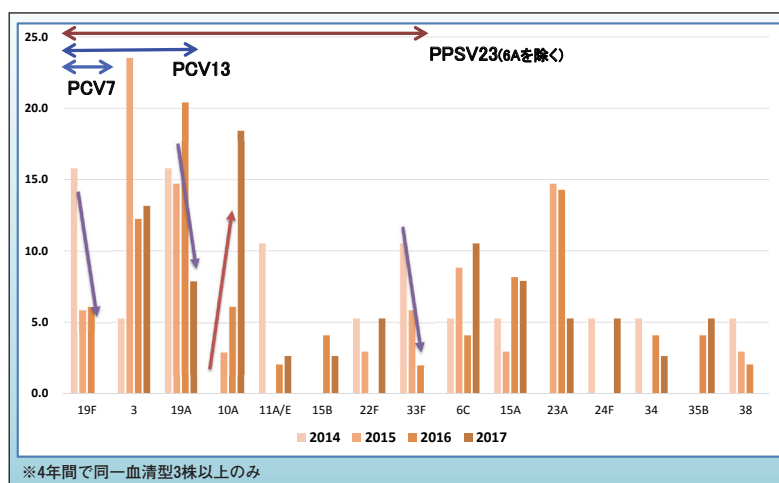


図4

## 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5年目となった。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。

5年間のサーベイランスの過程で、道内における人口の変動とともに医療格差の変化もみられた。

北海道においてIPDの成人例が減少に転じた。小児ワクチンや成人の定期接種の影響により、減少していると考えられた。

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、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能となった。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

- 1) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Takahashi S, Tamura Y, Yokota S. 2017. Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b: H4-ST131-H30R and O1-ST648. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e01654-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01654-16>.

- 2) Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota S. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. 2017. *Journal of Infection and Chemotherapy*, in press.

### 2. 学会発表

- 1) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Asai Y, Takahashi Y, Kobayashi T, Saito A, Ikeda K, Nishikiori H, Takahashi M, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Takahashi H, Sato T. Pneumococcal vaccination in interstitial lung disease patients receiving systemic immunosuppressive treatment. 27th European Respiratory Society Annual Congress 2017. Sep 9-13, Milan, Italy.
- 2) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi S, Tamura Y, Yokota S. Tigecycline non-susceptibility occurs exclusively in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates, including the major multidrug-resistant lineages O25b: H4-ST131-H30R and O1-ST648. ASM Microbe2017, June 1-5, New Orleans.
- 3) 本田宏幸, 佐藤豊孝, 高橋弘毅, 横田伸一: *Haemophilus influenzae*のキノロン系抗菌薬耐性獲得機序についての検討. 第91回日本感染症学会学術講演会 平成29年4月6日, 東京.

## 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



## 山形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

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** 重症化率および致死率が高い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）に関して、県内の多施設の協力体制のもと、発生動向をサーベイランス情報として調査し、的確な医療に結び付け、さらに疫学対策、特に現状のワクチン接種状況との関連性も含め検討し、医療レベルの向上に寄与することを目的とした。

その結果、平成29年度は、本報告書記載段階でIPD15例が登録され、本県の発生状況が把握できたが、IHD、IMD登録はなかった。

STSS例は、菌株輸送経路が他3疾患と異なる中で、3例の発生が報告されたが症例調査票が未回収であった。

今後も本サーベイランスを継続することによって、各疾患のアウトブレイクなども含め発生動向を的確にとらえられることとなり、公衆衛生的な観点も加味した、継続的で良質な医療体制の充実ははかれると考えられた。すなわち、本研究が医療現場に資するメリットは大きいと考えられる。

### 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・致死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、その特徴を県内医療機関で共有し、医療現場での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4つの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医療機関に研究参加を依頼し、症例調査票と菌株収集および県衛生研究所から国立感染症研究所への発送体制が確立されていたため、そのシステム

を継続的に活用した。

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、本研究症例調査票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一時凍結保存することとした。

後日の菌株収集時、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、培養されたことが確認された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しては、協力医療機関と協力行政機関の負担を考慮し、年度で4回（6、9、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った。

### C. 研究結果

#### 1) IPDの発症状況

本年度の研究過程（H29年11月末）で、IPDの15例が報告された。

その症例一覧を表1に示す。

また、それら症例のまとめを表2に示す。

発症年齢は37歳から96歳で、その中央値は66歳、男性7例、女性8例と女性が多かった。

病型診断は菌血症が6例、次いで菌血症を伴う肺炎が5例、菌血症を伴う関節炎が2例と続いた。

15例中、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン（PPSV23）の接種歴があった症例はわずか2例のみであり、接種歴なしが9例であった。残り4例は調査票回収時点では接種歴不明であった。

症例の転帰は、軽快が6例、死亡が5例であった。また症例調査票提出時は4例が転帰不明であった。

本年度のIPD由来肺炎球菌の血清型で、最も多く分離されたのは3型の3例、次いで6Bと10Aが各2例、残りは8血清型（6C、9N、12F、19F、22F、23A、23B、24F）が1例ずつであった。

#### 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13価莢膜多糖体タンパク結合型ワクチン（PCV13）の2種類のワクチンが使用可能である。これらと、以前使用されていた7価莢膜多糖体タンパク結合型ワクチン（PCV7）に対する血清型のカ

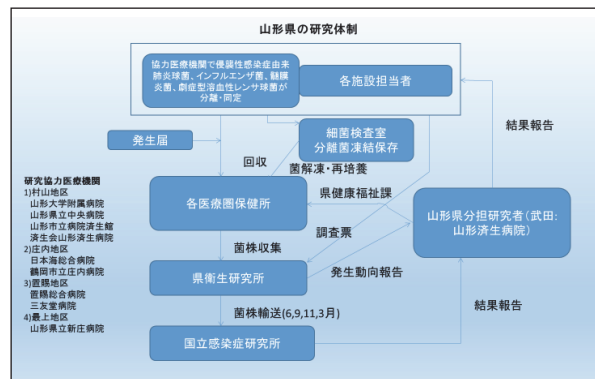


図1. 山形県の研究体制

表1. 山形県のIPD患者一覧と菌株情報

症例番号	年齢	性別	診断	血清型	PPSV23 接種歴	MIC (μg/ml)			MLST	転帰
						PCG	EM	TRX		
Y-02	80	F	菌血症、肺炎	6B	なし	1	≥8	≤0.12	90	死亡
Y-03	80	M	菌血症、肺炎	3	あり	0.03	≥8	0.5	190	軽快
Y-04	96	F	菌血症	23A	不明	0.25	4	0.25	new	死亡
Y-05	37	M	菌血症	10A	なし	0.03	4	0.25	5206	不明
Y-06	91	M	菌血症	19F	なし	1	4	0.25	236	転帰
Y-07	46	F	菌血症、関節炎	10A	なし	0.03	≥8	0.25	5206	軽快
Y-08	93	F	菌血症、肺炎	24F	不明	≤0.015	≥8	≤0.12	2572	死亡
Y-09	88	F	菌血症、肺炎	3	なし	0.03	≥8	≤0.12	190	死亡
Y-10	50	M	菌血症、髄膜炎	22F	なし	0.06	≤0.12	0.25	433	不明
Y-11	61	F	菌血症	3	なし	≤0.015	≤0.12	0.25	190	不明
Y-12	66	M	菌血症、肺炎	9N	あり(2016)	≤0.015	≥8	0.25	632	軽快
Y-13	66	M	菌血症	23B	なし	≤0.015	≤0.12	≤0.12	36	軽快
Y-14	65	M	菌血症、胆管炎	6C	不明	0.06	4	≤0.12	2983	軽快
Y-15	63	F	菌血症、関節炎	12F	なし	0.06	4	≤0.12	4846	不明
Y-16	70	F	菌血症	6C	不明	0.03	≥8	≤0.12	2924	死亡

表2. IPD15例の患者背景

年齢中央値(分布)	66(37-96)
症例数:男/女	15:7/8
病型	菌血症:6(40%)
	肺炎+菌血症:5(33.3%)
	関節炎+菌血症:2(13.3%)
	髄膜炎+菌血症:1
	菌血症+胆管炎:1
心外膜炎:1	
ワクチン接種歴 あり/なし/不明	2/9/4
転帰 軽快/死亡/不明	6/5/4

バー率を検討した。その結果本年度のカバー率は、PCV7が20%、PCV13が40%であったがPPSV23は73.3%と高かった（図1）。

本年度のIPD症例中5例の死亡例が含まれていたことより、死亡例に関して、前研究も含め検討

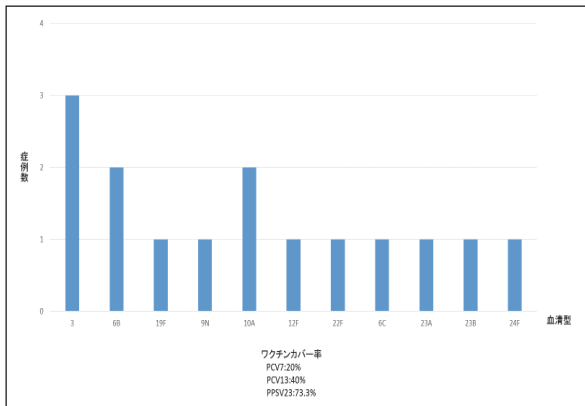


図 2. IPD由来肺炎球菌15症例の血清型分布とワクチンカバー率

してみた（表 3）。

### 3) IPD死亡例の検討

報告されたIPD症例の総数は、これまでの5年間で96例であった。このうち、調査票による報告で20例の死亡があった。

死亡例のみの年齢中央値は77歳と、全症例を対象にした場合の年齢中央値73歳よりも高齢であった。

男女は各10例で、病型は菌血症を伴う肺炎例が11例と最も多く、次いで菌血症の7例であり、両病型で全死亡例の90%を占めていた。

次に死亡例から、分離された肺炎球菌の血清型を検討してみた。

10例以上分離されていた血清型は、3と12Fのみであった。最も多い19例が分離された12F中5例の死亡があり、死亡率は26.5%であった。また、3型は3例の死亡で20%であった。血清型別死亡例の年齢中央値は12F分離例で67歳と他の血清型に比し若かった。さらに、12F死亡例では、基礎疾患を有していたのはわずかに1例のみであった（図 3）。

### 4) その他の侵襲性細菌感染症

今年度山形県においては、IHDとIMD症例の報告はなかった。また、STSSは県衛生研究所より3例の菌株を送付したとの報告があったが、症例調査票の回収がまだされていないので症例の詳細は判明していない。

## D. 考察

今年度のサーベイランス結果として、15例のIPDが報告されたが、IHDやIMDの報告は一例

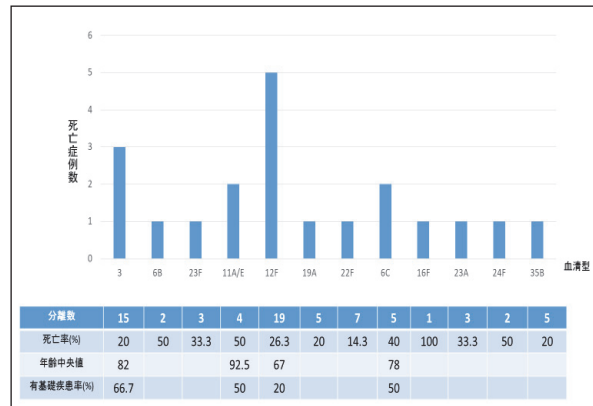


図 3. IPD死亡20例の肺炎球菌血清と背景

もなかった。

IPD症例は、本県では昨年度40症例と多くの発生が報告されたが、これは昨年度の報告書にも記載したが、県内での地域的な血清型12Fアウトブレイクが大きく関与したための増加と考えられる。

今年度の血清型分離状況を検討してみると、最も多かったのは3型の3例であり、次いで6Bと10Aの2例が続き、12Fは1例のみの報告であったので、山形県における12Fのアウトブレイクは収束しているものと考えられた。

これら分離血清型に対する肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23が73.3%、PCV13が40%であった。PPSV23のカバー率は昨年度が75.6%であったことより、ほとんど変化はない状況であった。また、PCV13に関しては、昨年度の20.7%より回復していた。

小児へのPCV13の定期接種開始による、血清型置換が比較的急激にみられたが、この現象が緩徐になった可能性も考えられ、さらに注意深く見ていく必要がある。この意味からもサーベイランスの継続が重要だろうと考えられる。さらに、PCV13およびPPSV23ワクチンに含まれる血清型をワクチンタイプとしてそのカバー率をみると、73.3%でありこの結果からも、血清型置換のさらなる進行状況は考えにくいように思われた。

今年度の15症例中5例の死亡例が認められ、その死亡率は33.3%であったが、4例の転帰不明例を除いた死亡率で計算すると45.6%と極めて高かった。

そこで、前研究症例も含め、これまでに山形県で報告されたIPD96症例の死亡例に関して若干

の検討をしてみた。

研究開始年より20例の死亡があり、全体の死亡率は20.8%であった（報告時転帰不明13例を除くと、死亡率は24.1%）。

IPDの死亡率に関しては、5-20%の報告が多いようであり、共存症が1つ以上で死亡率が増加し、ORは3.9との報告もある<sup>1, 2)</sup>。

本県の検討からは、多少特徴的な所見も見られたが、さらに詳細な検討を進める必要があると考えられた。

病型は、全体としての発生頻度が最も多い菌血症を伴う肺炎が多かったが、病型発生頻度が18.8%である菌血症での死亡率は35%と高かった。現状の臨床現場では、感染経路の特定が不明瞭な症例の菌血症例に対して、迅速かつ的確な診断をつけることが必ずしも容易でない。遺伝子診断なども含め、微生物検査における迅速診断技術をさらに向上させる必要がある。

本年のIPD発症例中、PPSV23を接種している例は2例のみであり、少ない頻度であった。

接種症例の分離された血清型は3型と9Nであり、いずれもワクチン含有タイプであったが、両症例とも軽快していた。

軽快の要因にPPSV23接種の影響が関与したかどうかは不明であるが、我々の検討症例ではワクチン無接種例に死亡が多いことは注目しておくべき点であろう。

本研究におけるその他の侵襲性細菌感染症では、3例のSTSSが報告されたが、本報告書作成時までに調査票の回収ができなかった。

STSSの菌株は、これまでの本研究体制と異なる輸送体制となっており、報告体制の徹底を再度確認する必要がある。この点、次年度にはスムーズな報告体制がとれるように整えていきたい。

## E. 結論

過去研究体制を継続し、IPD、IHD、IMD、STSS症例のサーベイランス構築のための研究を実施した。

IPD例は本年度も順調に報告があり、サーベイ

ランス報告体制が確実に整備されていることが考えられたが、さらに精度を上げていくべきと考えられた。

病型は、菌血症が最も多く、死亡例の頻度も多かったことより、より迅速な診断の確立を図る微生物検査の質的向上が必要と考えられた。

PPSV23のカバー率は73.3%と保持されていた。また、ワクチン接種歴のある症例は、わずかに2例のみであったことから、PPSV23接種の発症は少ないと考えてもいいのかもしれない。本研究の継続により、さらなるデータの集積がなされることが重要である。

IHDやIMD症例の報告はなかったが、STSSの研究体制は、山形県においては改善の余地があると思われた。

## 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) Center for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneeu14.html>2014
- 2) Chalmers J, Campling J, Dicker A, Woodhead M, Madhave H. A systemic review of burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. BMC Pulmonary Medicine 2016 16: 77 DOI 10.1186/s12890-016-0242-0

## 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29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：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。

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

### 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

有効性を評価することが求められている。

加えて、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。病状の進展は急激で、短時間に多臓器不全に至る。

さらに、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の疫学データを把握すること

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け出がなされた情報（NESID）をもとに、本研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

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

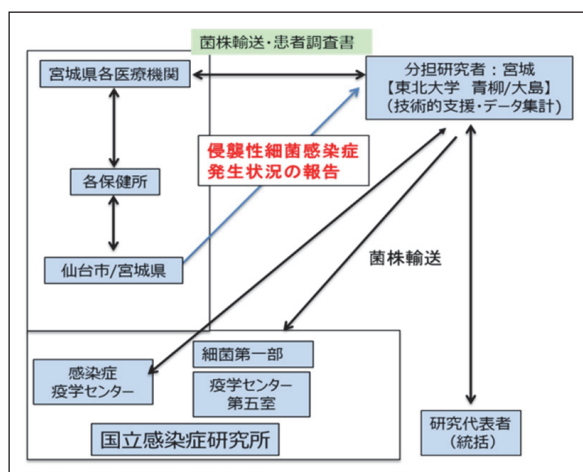


図1. 宮城県、仙台市のIPD、IHDサーベイランスシステム

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2017年1月1日-12月31日の期間にIPDは54例が、IHDは4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49例、IHDで3例であった。IPDについては、15の医療機関から報告され、そのうち研究協力機関は13医療機関であり、2医療機関は研究協力医療機関ではなかった（仙台市立

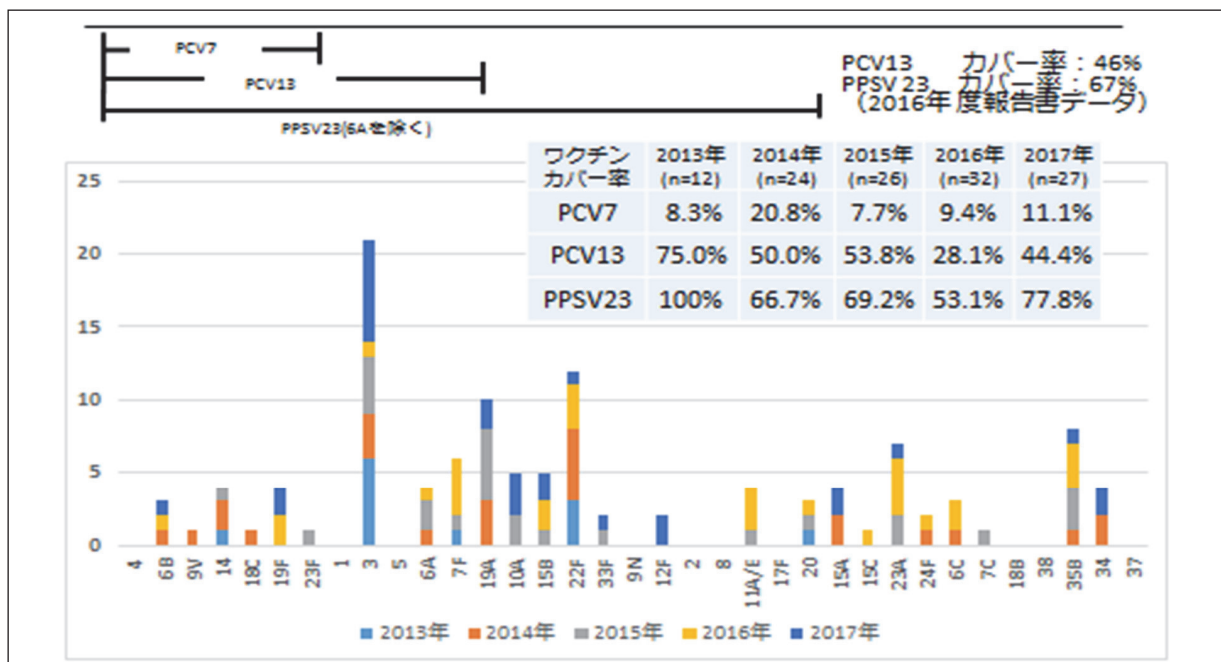


図 3. 宮城県における2017年のIPD由来の肺炎球菌莢膜血清型

病院、東北公済病院)。IPDを報告した医療機関は15医療機関であり、2016年より4医療機関増えた。IHDは3医療機関から報告があり、これらはいずれも研究協力医療機関であった。

2017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、49例中44例で患者調査票の回収が完了した(転帰、入院日数など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27株の収集と解析が完了した。IPDについては、全3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5例の報告があり、菌株は4株収集でき、患者調査票は5例全例で回収できた。

IMDについては当該期間中に、宮城県での報告は無かった。

## 2. 宮城県におけるIPD27症例の解析 (2017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. 2017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

2017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、次頁図3に示す。PCV7のカバー率は11.1%、PCV13のカバー率は44.4%、PPSV23のカバー率は77.8%であった。

年齢(平均, 中央値, range)	(72.8歳, 74歳, 32-96歳)	
>65歳	21例	(77.8%)
男性	14例	(51.9%)
ワクチン接種歴(有り)	3例	(11.1%)
病型		
肺炎+菌血症	12例	(44.4%)
髄膜炎+菌血症	4例	(14.8%)
菌血症	3例	(11.1%)
胸膜炎+菌血症	3例	(14.8%)
関節炎+菌血症	2例	(7.4%)
その他(胆管炎、壊死性筋膜炎、乳腺炎)	3例	(11.1%)
転帰		
死亡	5例	(18.5%)

図 2. 宮城県における2017年のIPD症例の臨床像

菌株No.	年齢	性別	喫煙歴	病型	転帰	免疫不全	基礎疾患
AHI119	77	男性	あり	髄膜炎	軽快	なし	なし
AHI121	68	男性	あり	菌血症	軽快	なし	COPD
AHI124	68	男	あり	肺炎	軽快	DM, 胆管癌	なし

表 1. 2017年の成人IHD症例の臨床像

## 4. 2017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2017年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISP 5株 (5/27=18.5%) であった。PRSPは2017年の調査では確認されなかった。

## 5. 宮城県におけるIHD 3 症例の解析 (2017年分)

宮城県における2017年のIHD症例の臨床的特徴を表1に示す。

## 6. 2017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

2017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. 2017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2017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、表2に示す。

感染研ID	血清型	ABPC	ABPC/SBT	MEPM	CTX	CTR
AHI119	NTHi	0.38	0.38	0.125	0.016	0.004
AHI121	NTHi	3	2	0.25	0.75	0.25
AHI124	NTHi	4	4	0.5	1	0.25

表 2. 2017年の成人IHD由来菌株の薬剤感受性

## 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例の臨床的特徴を表3に示す。なお、症例No.1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	基礎疾患	菌種
No.1	85	男性	あり	ショック・多臓器不全		
No.2	87	女性	なし	蜂窩織炎	慢性心不全	<i>S. pyogenes</i>
No.3	71	男性	不明	菌血症	HT, HL	<i>S. equisimilis</i>
No.4	85	女性	なし	壊死性筋膜炎	RA	<i>S. pyogenes</i>
No.5	91	女性	なし	菌血症	慢性心不全	<i>S. equisimilis</i>

表 3. 2017年 STSS 症例 臨床像

## 9. 2017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2017年に報告されたSTSS症例より分離された菌株の薬剤感受性を表4に示す。

感染研ID	PCG	ABPC	CEZ	CTX	MEPM	VCM	DAP	EM	CLDM	LZD	CPFX	MINO
NIH1904	0.015	0.03	0.12	0.015	≤0.008	0.5	≤0.06	≥16	0.12	1	1	≤0.12
NIH1976	0.015	0.03	0.12	0.03	≤0.008	0.25	≤0.06	4	0.25	2	0.5	≤0.12
NIH1905	0.015	0.03	0.12	0.015	≤0.008	0.5	≤0.06	0.12	0.12	1	0.5	≤0.12
NIH1977	0.015	0.03	0.12	0.03	≤0.008	0.25	≤0.06	0.12	0.12	2	0.5	4

表 4. 2017年 STSS 株 薬剤感受性

## D. 考察

本サーベイランス事業は2017年で5年目を迎えたが、これまでの4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。2017年も報告書作成の時点で27株の収集を完了しており、収集予定の株を含めると2016年の34株を上回る菌株の収集が予想される。

2017年の宮城県のIPDの罹患率は、人口10万人当たり2.32であった。宮城県全体の人口は、緩徐に減少傾向であるものの、報告数はサーベイランス開始以来増加しつつある。

IHDは2017年の宮城県では5例の報告があり小児の1例を除いた4例で菌株と患者調査票を回収できた。莢膜血清型はいずれもnon-typeableであった。2016年の宮城県のIHDの罹患率は人口10万人当たり0.17であり、2016年とほぼ同程度であった。本邦における2013年度のIHDの全体の罹患率は0.12であり、ほぼ同等と考えられた。STSSについては5例の報告を受け、4例について菌株と患者情報を収集することが出来た。2016年は2例のSTSSを把握したが、いずれも研究協力者が勤務先で偶然発見した症例であった。2017年は仙台市健康福祉局から5例の報告をうけることが出来た。菌株を収集できた4株の内訳はStreptococcus pyogenesとStreptococcus equisimilisがそれぞれ2株ずつであった。各種抗菌薬に対する薬剤感受性は良好であった。しかし、宮城県からはSTSSの報告を受けることは出来なかった。重症患者が仙台市内の医療機関に転送されることが多いのは予想されるものの、仙台市以外の医療機関が1例もSTSSを診療していないことは考えにくく、宮城県からのSTSSに関する情報提供を受けることが出来るようにするのが、今後の課題と考えられた。

## E. 結論

2017年においては2016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出来た。IPDの届出数は2016年よりも更に増



加した。IHDの届出数は2016年とほぼ同様であった。STSSの届出数は2016年よりも増加した。

## 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

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 2017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～特に12Fの地域的集積と その臨床像について～）

研究分担者：田邊 嘉也 （新潟県立新発田病院 内科）

研究協力者：津畑 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** すでに侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）およびインフルエンザ菌感染症（IHD）で構築した新潟県内の報告体制をさらに発展させ劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および髄膜炎菌感染症（IMD）も追加して検討することとなったが、報告数と提出菌株数の不一致がみられた。新たな報告書、診療情報提供依頼の発生の周知が不足していた可能性を考える。新潟県内の感染対策連携を中心としたメールリストや会合において周知し、積極的な参加を依頼することとしたい。

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

### A. 研究目的

全国1道9県において、各医療機関からのIPD、IHDおよびSTSS、IMD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

1. 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、IMD症例について全数登録する。
2. 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）を利用して検査技師にも協力を依頼する。

（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感染研・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の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。しかし、STSSについては発生報告と収集菌株の間で不一致があり菌株の収集がやや遅れている。

#### 2) IPDについて

今年度は2017年10月末現在までにIPDの報告が33例であり月別平均報告数が4.7とこれまでで最多であった。（図1）

##### i) 血清型分布について

2014年までは1例も発生がなかった12F型によるIPDが2015年には2例、2016年には13例と著増した。2017年1月～5月にも12FによるIPDの報告が続いており期間中36例の内の15例が12FによるIPDであった。（図2）

ワクチンのカバー率をみると、結合型ワクチンの内PCV7は2013年当時から他の地域に比して低い値であり、経年的なさらなる低下傾向はみられていないが、PCV13のカバー率は低下傾向が続いている。（図3）

##### ii) 12Fおよびその他の血清型との比較

12Fは新潟市での報告が多くみられ、発症年齢は12F型以外に比して高齢者の占める割合が少なかった。（図4,5）

##### iii) 病型別発生割合

12Fは他の血清型に比して骨関節・軟部組織病変の割合が多く髄膜炎が少なかった。（図6）

##### iv) 転帰について

12Fは他の血清型に比して有意差はないものの致命率が低い傾向があった。（図7）

#### 3) 新潟県の侵襲性細菌感染症について

STSSは2016年13例、2017年は10例、IHDはそれぞれ8例および6例と発生の報告がある。IMDは報告がなかった。

### D. 考察

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途中までの累計ではあるが月平均の報告数が4.7とこれまでで最多であった。昨年も考察したが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。高齢者のPPSV23ワクチン接種が進むなかで報告数の低下が見られていないことは捕捉率が上がり続けている可能性も考慮されるが、PPSV23の侵襲型感染症の予防効果が高齢者では弱い可能性もあるか？これは本研究班の全データから解析する必要がある。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ったが小児がPCV13接種へ移行した影響がやはり成人にもみ

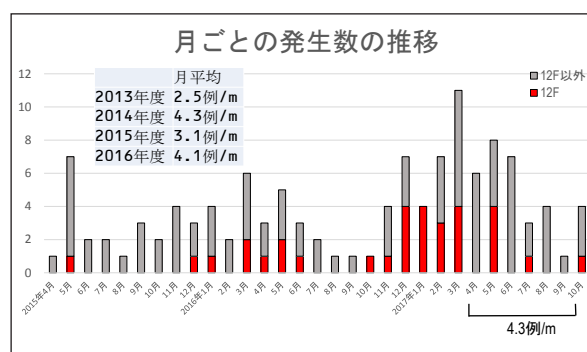


図1

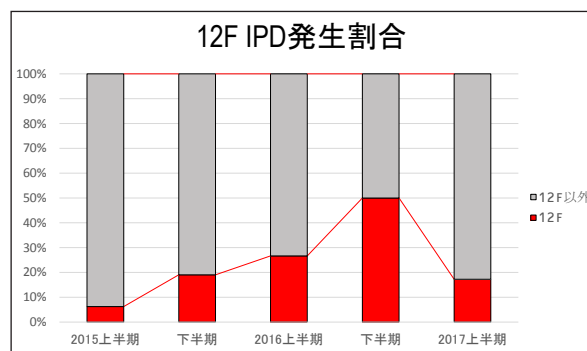


図2

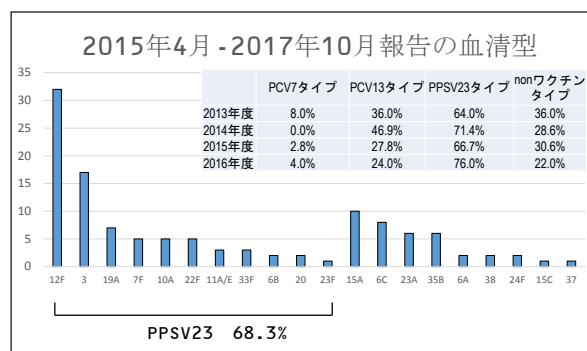


図3

られているのかPCV13がカバーする血清型による成人の侵襲性感染症の発生は減少している可能性がある。

12Fのアウトブレイクについては昨年度に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）がみられており、新潟の場合も12Fが平成26年になって報告されるようになり、昨年度から今年度前半においては全報告に占める12F型の割合が40%を超える時期もある。空間的な関連は新潟市で多いものの個々の症例の時間的、空間的な流行は指摘しにくいものとなっている。ただ、今年度後半になり12Fの報告は減少に転じてきているようでありさらにその推移を確認していきたい。

IPDについてはすでに各担当医からの報告書提出から菌株保存、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、昨年度からはじまったSTSSについては主治医の判定がないと報告にならないため細菌検査部からの主治医の働きかけによる報告が働きづらい可能性がある。今後も地域ネットワーク内で本サーベイランスの周知をはかり感染対策担当者とともに細菌検査部担当者から各担当医への働きかけをすすめていくことについて再度依頼したい。そのためにも本データのフィードバックをしっかりと行っていきたい。

## E. 結論

小児へのPCV13定期接種、高齢者へのPPSV23接種の広がりの中で本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となりワクチンの効果が判定できつつある。

IPD、IHDのみならずSTSS、IMD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) Horii Y, Aoki N, Tanabe Y et.al. Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-

Induced Nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1783-1791

- 2) Yamada E, Takagi R, Tanabe Y et.al. Plasma and saliva concentrations of abacavir.

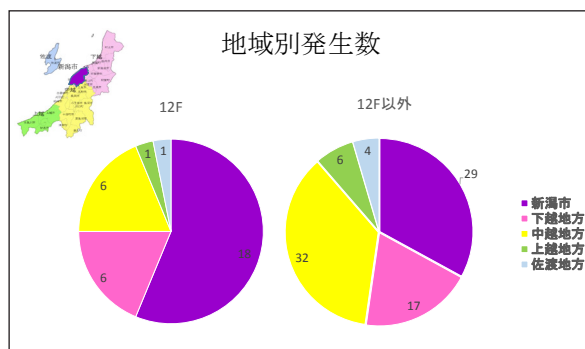


図 4

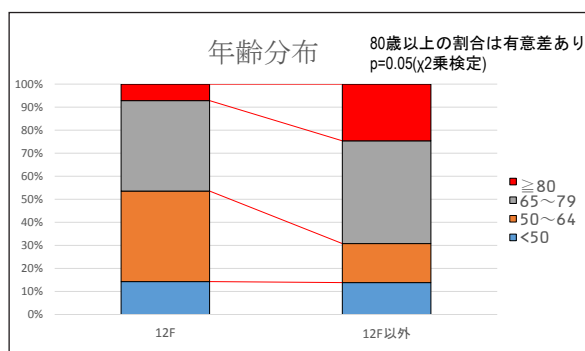


図 5

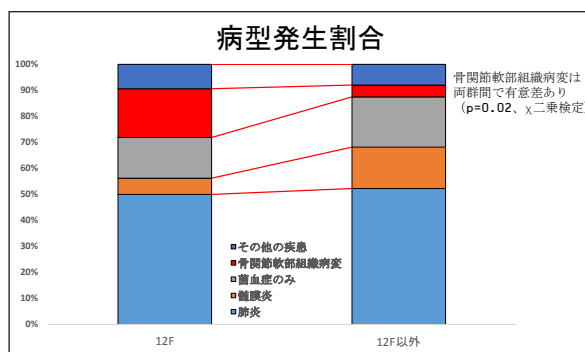


図 6

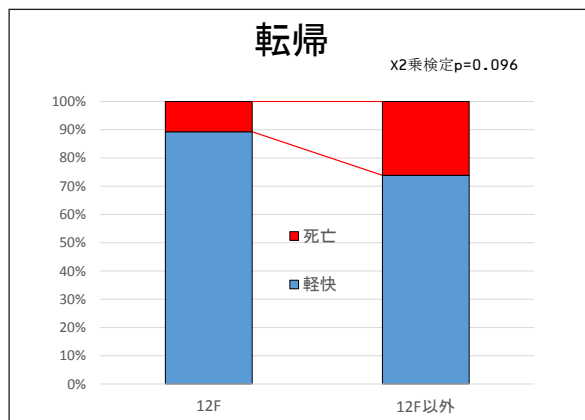


図 7

tenofovir, darunavir and raltegravir in HIV-1-infected patients. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55: 567-570

- 3) Koizumi T, Tsukada H, Tanabe Y et.al. A-DROP system for prognostication of NHCAP inpatients, J Infect Chemother. 2017; 23: 523-530

## 2. 学会発表

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6～8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 : 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。

### B. 研究方法

1. 三重県の基幹定点医療機関9施設+1施設については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。  
(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、

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。

### C. 研究結果

平成29年度の三重県在住者のIPDは22例、STSSは4例、IHDは3例であった。IPDの特徴は平均年齢71歳で、男性の頻度が59.1%と高く、莢膜型は3（18.2%）、10A（13.6%）、23A（9.1%）の頻度が高く、肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=22.7% vs 63.6%であった（図1）。

### D. 考察

小児に対するPCV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2017年

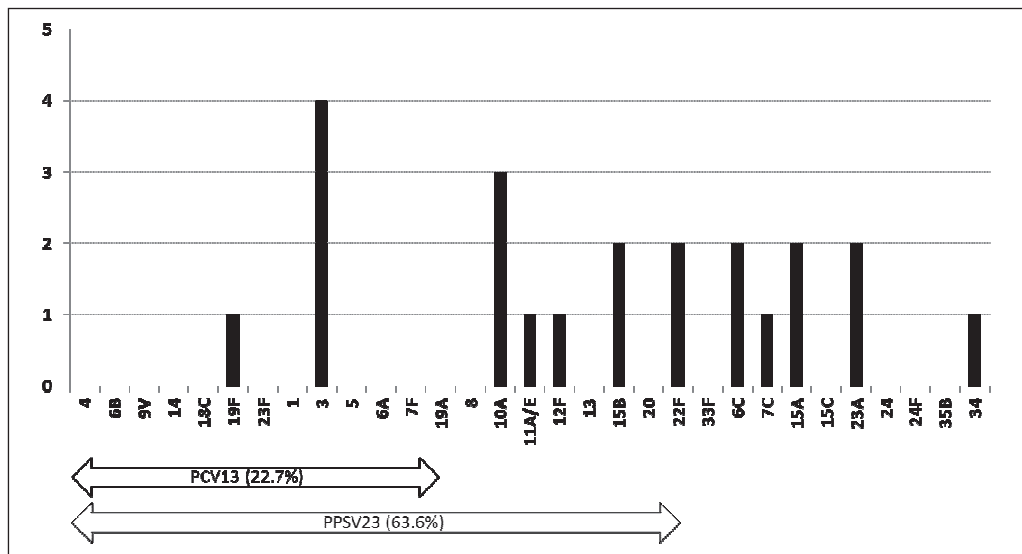


図1. 三重県の成人IPDの莢膜型と肺炎球菌ワクチンのカバー率（n=22）

の結果はPCV13 (22.7%)、PPSV23 (63.6%) で、2016年のPCV13 (54.5%)、PPSV23 (72.7%) と比較し、低下していた。IHD、STSSの症例については症例数は少ないが徐々に集積されており、今後の追跡を要する。

## E. 結論

今年度の三重県のIPDは前年度11例と比較し、22例と増加しているが、前年度よりも研究体制が強化され、より厳密な追跡ができていたものと推察される。なお、三重県でのカバー率の低下は、小児PCV13の影響と推察される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 丸山貴也. 【[春の先ドリ勉強会]わかりにく〜いをスッキリ解決! 肺炎のケアと予防】(Theme 1) 定義と分類 肺炎を場によりどのように分類するのか (CAP・HAP・NHCAP), 呼吸器ケア15巻4号, 386-388, 2017.
- 2) 丸山貴也. 【抗菌薬-その常識は正しいか?-】 抗菌薬の選択 その常識は正しいか? 重症市中肺炎にマクロライドは併用すべきか?, 救急・集中治療29巻7-8号, 469-475, 2017.
- 3) 丸山貴也. 【呼吸器感染症治療薬の上手な使い方-症例から紐解く達人の技】 肺炎 医療・介護関連肺炎に対する抗菌薬をどのように選択し使うか?, 呼吸器ジャーナル65巻3号, 443-449, 2017.
- 4) 丸山貴也. 【[春の先ドリ勉強会]わかりにく〜いをスッキリ解決! 肺炎のケアと予防】(Theme 1) 定義と分類 高齢者の誤嚥性肺炎に対する最近の考え方 倫理的側面も含めて, 呼吸器ケア, 15巻4号, 389-390, 2017.
- 5) 丸山貴也. 【これからの肺炎診療 新しいガイドラインで何が変わったのか?】 押さえておきたい肺炎治療の考え方と注意点 院内肺炎/医療・介護関連肺炎のエンピリック治療, 薬事59巻13号, 2607-2612, 2017.

### 2. 学会発表

- 1) 丸山貴也, 菅 秀, 谷口清州, 藤澤隆夫 免疫抑制患者に対するPCV13とPPSV23の連続接種とPPSV23単独接種の有効性の比較 二重盲検無作為化比較試験, 第71回国立病院総合医学会, 2017.
- 2) 丸山貴也. パネルディスカッション2 「誤嚥性肺炎高齢者肺炎の予防を多職種で考える」 インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの重要性, 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2017.

## 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、成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。2017年はIPDは12施設から32例、IHDは1施設から1例、STSSは4施設から10例、IMDは0例の発生動向調査の届出があった。成人の人口10万人対ではそれぞれの感染症の発生頻度はIPDが2.8、IHDが0.17、STSSが0.9であった。肺炎球菌は現時点で24株を回収し、血清型は12Fが4株、24F、22Fが3株ずつ、19A、7F、10Aが2株ずつであった。インフルエンザ菌は1株が回収され、莢膜型はNTであった。溶血性連鎖球菌は6株が回収され、A群1株、B群1株、G群4株であった。

### 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特徴や、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、国立感染症研究センター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

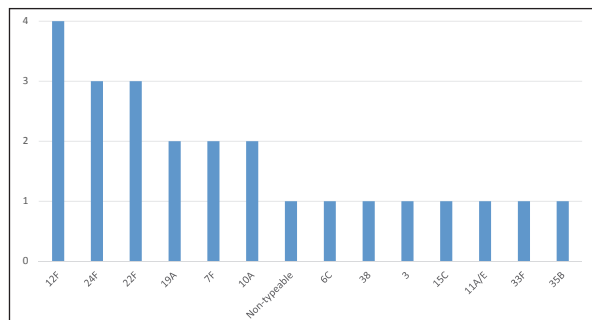
成人のIPDについては2017年1月1日から2017年12月31日の間に12施設（うち3施設は本研究の菌株送付対象病院以外）から32例の発生動向調査の届出があり、現時点でそのうち24例から肺炎球菌菌株が収集された。人口10万人対ではIPDの発生頻度は2.8と計算された。薬剤感受性、血清型の分離頻度をそれぞれ示す。

成人のIHDについては同期間に1施設から1例の発生動向調査の届出があった。成人のSTSSについては同期間に4施設から10例の発生

抗菌薬	S	I	R
PCG	24	0	0
PCG（髄膜炎）	21	0	3
CTX	24	0	0
CTX（髄膜炎）	23	1	0
MEPM	23	1	0
EM	0	1	23
CLDM	8	0	16
VCM	24	0	0



動向調査の届出があった。そのうち6例から菌株を回収した。ランスフィールド分類では4株がG群、1株がA群、1株がB群であった。



肺炎球菌ワクチンカバー率

7価：0%、13価：12.5%、23価：58.3%

## (2) 奈良県におけるIPD、IHD、STSSの臨床的特徴

2017年に報告されたIPDのうち臨床情報の得られた32例の解析では平均年齢71.0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2例であった。STSS 10例の平均年齢は72.1歳（42歳～87歳）、男性7例、女性3例であった。発症後1か月以内の死亡は4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、2017年2.8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。IHDにおいても2014年0.07、2015年0.14、2016年0.35と増加傾向にあったが2017年は0.17と減少した。発生頻度には、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アキソン耐性は認めていない。一方でエリスロマイシン非感受性は100%と高度であった。

STSSの発生頻度は0.9とIPDと比べると低いが把握できた範囲では死亡率が高かった。

STSSは届出基準に「ショック」が含まれ、重症患者が届出されるという背景もあり、単純に死亡率だけで評価できるものではないが、引き続き注意が必要である。

## 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が整え、患者および菌株の評価を行った。今後も本事業を継続し、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

- Hirai N, Kasahara K, et al. Molecular diagnosis and characterization of a culture-negative mycotic aneurysm due to ST54 *Haemophilus influenzae* type b with PBP3 alterations. J Infect Chemother 2018 epub ahead of print.
- Hirai N, Kasahara K, et al. Infective endocarditis complicated by intraventricular abscesses, pericarditis, and mycotic aneurysm due to an emerging strain of serotype VI *Streptococcus agalactiae*. Jpn J Infect Dis 2017; 70: 685-686.
- 笠原 敬, 三笠桂一. 不明熱と血流感染症. 日本内科学会雑誌2017; 106: 2349-2355
- 笠原 敬. 痰のグラム染色では、この菌を見逃すな. 総合診療2017; 27: 1565-1568
- 笠原 敬. 春から初夏にかけての呼吸器感染

症アウトブレイク？総合診療2017; 27: 1115-1118.

6. 笠原 敬. 肺炎の重症度の捉え方. 呼吸器内科2017; 31: 108-113

## 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

## 高知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

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）

戸梶 彰彦（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）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は第5類感染症に指定されている重要な感染症である。平成26年10月から肺炎球菌ワクチンの定期接種が始まったが、成人のワクチンカバー率の推移など不明な点も多いため、平成25年度から全国10道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加している。当初IPDとIHDで始まり、平成28年度からSTSSとIMDも加え第二期研究を行っている。【目的】 高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。【方法】 平成29年4月から平成30年1月末までの10か月間に高知県で届出のあったIPD、IHD、STSS症例の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15例の届出があり13例より菌株の回収ができた。15例の男女比は9:6で年齢中央値は71歳（38-97歳）であった。解析可能であった11例の病型は肺炎+菌血症が5例（45%）と最も多く、菌血症が2例、菌血症+関節炎が2例、菌血症+蜂窩織炎と敗血症が1例ずつであった。6例（55%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株13株のうち解析が終了した7株の血清型は、それぞれ6B、19A、12F、12F、12F、31、31であった。症例数でみた肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が14%、PCV13が29%、PPSV23が71%であり、昨年より低下していた。調査時点で11例中1例（9%）が死亡していた。一方、IHDは2例の届出があり、2例とも菌株が回収できた。いずれも80代女性の肺炎+菌血症で、解析が終了した1例はNTHiであった。STSSは7例届出があり男女比は2:5で年齢中央値は75歳（52-87歳）であった。A群が2例、B群が3例、G群が2例であった。期間内にIMDの届出はなかった。【結論】 12Fなどこれまでみられなかった血清型が検出され高知県においても肺炎球菌ワクチンカバー率の低下がみられた。単年度の解析では症例数が少ないため、今後もサーベイランスを継続し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 *Haemophilus influenzae* disease、以下IHD）を生じることがある。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類感染症である劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome、以下STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease、以下IMD）（直ちに届出必要）も研究対象に加わった。高知県においてIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする目的に本サーベイランスを行った。

## B. 研究方法

平成29（2017）年4月から平成30（2018）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成人（15歳以上）のIPD、IHD、STSS、IMD（IMDのみ全年齢）全例を対象とした。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）摂取の有無、転帰を集積し解析した。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にて血清型を解析した。IMDに関しては症例数が少ないため10道県に限定せず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29年度には15例のIPDの届出があった。15例の男女比は9:6で男性が多かった。平均年齢は67.5歳（38-97歳）、中央値は71歳であった。15例

のうち13例（86.7%）で菌株が回収できた。調査票で解析可能な11例について背景を検討した。11例の内訳は男性7例、女性4例で、70代にピークがあった。発生時期は1月にピークがあり、春と冬の二峰性パターンを示していた。11例中8例は喫煙者、2例は非喫煙者、1例は不明であった。日常的に飲酒している者は2例あった。病型は肺炎+菌血症が5例（45%）と最も多く、次いで菌血症が2例、菌血症+関節炎が2例、菌血症+蜂窩織炎1例、敗血症1例であった。11例中6例（55%）で免疫機能に影響しうる基礎疾患（糖尿病、悪性リンパ腫、肺癌、自己免疫性脊髄炎）があり、基礎疾患がない者は2例だけであった。ICU管理になった症例は2例（18%）、人工呼吸器を使用した症例は1例（9%）あった。同時期にインフルエンザの感染があった例はなかった。また、直近5年間にPCV13接種歴のある者はなく、PPSV23接種歴のある者は1例あった（血清型は未報告）。調査時点で11例中1例（9%）が死亡していた。得られた菌株13株のうち7株で血清型解析が終了し、血清型はそれぞれ、6B、19A、12F、12F、12F、31、31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14%（昨年度17%）、PCV13が29%（同33%）、PPSV23が71%（同83%）であった。平成25年度からの累積38例（昨年まで28例）では肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が13.2%（昨年まで14.3%）、PCV13が31.6%（同35.7%）、PPV23が71.0%（同71.4%）であった（**図2**）。

一方、IHDは2例の届出があり2例とも菌株を回収できた。いずれも80代の女性例で、病型は菌血症を伴った肺炎であった。1例に免疫機能に影響

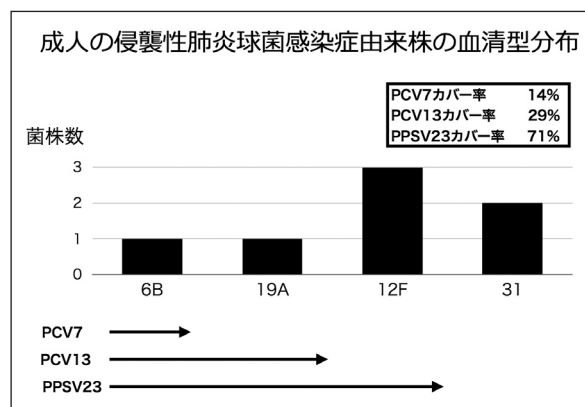


図1

響するような特記すべき基礎疾患（悪性リンパ腫）があった。血清型は1例で解析済みであり non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。1例でICU管理があった。平成25年度からの累積13例のうち12例で菌株回収でき、11例で解析可能であった。11例中10例がNTHiであり1例type eがあった。11例中4例（36.4%）が死亡しており高い致命率であった。

STSSは7例届出があった。男女比は2:5で年齢中央値は75歳（52-87歳）であった。A群が2例、B群が3例、G群が2例であった。病型は蜂窩織炎、肺炎+菌血症、壊死性筋膜炎、敗血症、尿路感染症、菌血症と様々であった。3例に免疫機能に影響するような基礎疾患（急性骨髄性白血病、関節リウマチ、子宮頸癌）があり、侵入門戸不明が4例、呼吸器1例、尿路1例、鼻腔1例であった。転帰は軽快1例、治療中1例、死亡1例、不明4例であった。本年度にIMDの届出はなかった。

#### D. 考察

IPD、IHD、STSSならびにIMDは侵襲性細菌感染症として第5類感染症に指定されている重要な疾患である。高知県において平成29年度の10か月間にIPDは15例、IHDは2例、STSSは7例届出があった。昨年度はIPDが7例、IHDは1例、STSSは1例であったことと比較するといずれも発生件数は増加していた。IMDは全国的に発生頻度が少なく高知県では研究開始以来まだ報告がない。平成30年1月1日現在の高知県の推計人口は71万人（高知県総務部統計課）、15歳未満は8.4万人と考えられている。約半数が高知市周辺を中心部に住んでいる。15歳以上（本研究でいう成人）の高知県人口は62.6万人と推定される。高知県は65歳以上の割合が32%と過疎高齢化が進んでいる県である。10道県の中では最も発生数が少なく過疎高齢化県を代表している。10か月間のデータではあるが1年に換算した罹患率は成人人口10万人当たりIPDが2.5、IHDが0.34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、IHDともに全国と同様の値になった。昨年（平成28年度）の高知

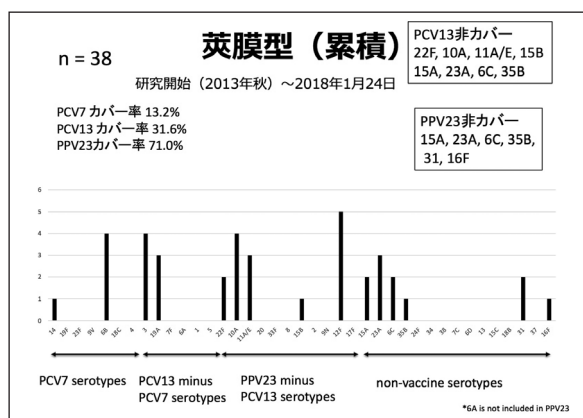


図 2

県での罹患率（同様の計算でIPDが1.10、IHDが0.17）と比較すると増加傾向がみられた。これは発生が増えているというよりはこれまでの届出が少なく、ようやく届出が周知されサーベイランスが軌道に乗ってきたことを表しているのではないと思われる。研究開始当時、届出は高知市周辺に限られていたが、県西部や東部からも報告が得られていることから軌道に乗ってきたことがうかがえる。STSSは調査が始まってまだ1年なので評価が難しいが、全国的に増加傾向<sup>4)</sup>にあり今後の調査が重要である。

IPDの病型は11例中5例が菌血症を伴う肺炎で最も多く、IHDの病型も2例全例が菌血症を伴う肺炎であり、従来の報告<sup>5, 6)</sup>同様であった。人工呼吸器管理（9%）やICU管理（18%）になった例、死亡例も1例ありやはりIPDは重症例が多いと思われた。IPD、IHDでは65歳以上の高齢者のほ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>7)</sup>、今回の症例も過半数でリスク因子のある基礎疾患を有していた。STSSについては多彩な病型がみられ、侵入門戸不明が多かったが、7例中3例に免疫機能に影響するような基礎疾患がみられ、病態に関与していると思われた。症例数が少ないため今後さらに症例数を集めて検討する必要がある。

今年度のIPDの血清型解析では、従来とは異なり初めて12F、31が検出された。12Fは前年度から山形県や新潟県で流行が見られており、高知県でも前年度末から5例検出されたことから全国的な傾向の可能性はある。今年度の解析で得られたIPDの血清型の肺炎球菌ワクチンカバー率はそれぞれPCV7が昨年度の17%から14%に、PCV13

が33%から29%に、PPSV23が83%から71%に低下した。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>8, 9)</sup>。高知県においても同様の傾向が確認できた。研究開始からの累積結果 (38例) においてもPCV7が13.2%、PCV13が31.6%、PPSV23が71%と低下がみられた。従来言われているPPSV23のカバー率 (85.4%) よりずいぶん低くなっている。高知県においても今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

## E. 結論

IMDの発生はなかったが、IPD、IHD、STSSは高知県においても重要な感染症であることがあらためて確認できた。平成29年度のPPSV23のカバー率は平成28年度の83%から71%に下がり、累積でも71%と下がる傾向にあった。高知県の症例数は10道県の中でも最も少ないため、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

- 1) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 17 (3) : 313-321, 2017

### 2. 学会発表

- 1) 山藤栄一郎, 鈴木 基, 森本浩之輔, 吉本朗嗣, 麻生憲史, 八重樫牧人, 石田正之, 濱口杉大, 青島正大, 有吉紅也: 成人市中発症肺炎における肺炎球菌の血清型分布: J-PAVE study 第1報 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 2017年4月6日-8日 京王プラザホテル 感染症学会雑誌第91巻・P293・2017年

- 2) 石田正之, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 鈴木 基, 森本浩之輔: 当院における成人発症侵襲性B群溶血性連鎖球菌 (GBS) 感染症の検討 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 2017年4月6日-8日 京王プラザホテル 感染症学会雑誌第91巻・P326・2017年
- 3) 矢野慶太郎, 富田秀春, 高松正宏, 石田正之: 自宅浴槽で溺水後6日間の経過で死亡したレジオネラ肺炎の1例 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 4) 石田正之, 鈴木 基, 山本 彰, 森本浩之輔, 大石和徳: 侵襲性感染症をともなった市中発症インフルエンザ菌肺炎3例の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 5) 石田正之, 鈴木 基, 荒川 悠, 山本 彰, 森本浩之輔: 市中発症肺炎における緑膿菌性肺炎の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 6) 石田正之, 荒川 悠, 高木理博, 山本 彰, 森本浩之輔: *Corynebacterium spp.* が起炎菌となった肺炎症例の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 7) 石田正之, 鈴木 基, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 森本浩之輔, 大石和徳: 成人における肺炎球菌性肺炎と侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像の比較: 単施設観察研究 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P250
- 8) 森本浩之輔, 鈴木 基, 青島正大, 八重樫牧人, 麻生憲史, 石田正之, 有吉紅也: 高齢化社会におけるマイコプラズマ肺炎の臨床疫学: APSG-J研究から 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P255
- 9) 木田遼太, 榮枝弘司, 石田正之: 結核性リンパ節炎を伴う結核性肝膿瘍および大腸結核の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P270

- 10) 矢野慶太郎, 石田正之: *Peptostreptococcus micros* による脊髄硬膜外膿瘍, 敗血症性肺塞栓の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月27日 長崎ブリックホール 抄録集P321
- 11) 石田正之, 鈴木 基, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 森本浩之輔, 大石和徳: 成人侵襲性連鎖球菌感染症に対する臨床像の菌種別検討 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月27日 長崎ブリックホール 抄録集P335
- 12) 植村里美, 柳井さや佳, 吉永詩織, 石田正之: 急性胆嚢炎を発症したチフス菌 (*Salmonella Typhi*) 無症状保菌者の一例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P372
- 13) 田島萌夢, 榮枝弘司, 北岡真由子, 石田正之: 意識障害, ショック, 多臓器不全を来したSFTSと日本紅斑熱の2症例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P242
- 14) 竹之熊哲也, 石田正之, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 村上光一, 森本浩之輔, 大石和徳: 血清型e型のインフルエンザ菌による, 肺炎を伴った侵襲性インフルエンザ菌感染症の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P244

2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

#### 参考文献

- 1) 成人肺炎診療ガイドライン2017. 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) IASR 2015; 36: 153-154.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし

## 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** 福岡県の侵襲性細菌感染症患者より分離された肺炎球菌、インフルエンザ菌および溶血性連鎖球菌の収集、集積を行い、菌株の細菌学的解析を行った。2017年4月～2018年1月の間に福岡県では53症例（菌血症を伴う肺炎31例、菌血症を伴う髄膜炎12例、その他の菌血症10例）より肺炎球菌53株（血液由来45株、髄液由来8株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（14株）、3、6C、20（それぞれ4株）、22F、24F（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7.5%、22.6%、67.9%であった。53症例中8例（15.1%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は5症例（菌血症を伴う肺炎2例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症2例）より5株分離され、血清型はnontypeable 4株、e型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症7症例より7株が分離され、Lancefield血清型はA群4株、B群3株、G群2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レンサ球菌感染症患者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レンサ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

2017年4月～2018年1月の間に福岡県では53症例（菌血症を伴う肺炎31例、菌血症を伴う髄膜炎12例、その他の菌血症10例）より肺炎球菌53株（血液由来45株、髄液由来8株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（14株）が最も多く、続いて3、6C、20（それぞれ4株）、22F、24F（それぞれ3株）であった。血清型12Fの肺炎球菌はこれまでの福岡県の解析では2014年以前は認められていなかったが、2015年以降急速に増加している。7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ7.5%、22.6%、67.9%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。調査表提出時には予後不明の症例も多かったが、53症例中15例（28.3%）は軽快し、8例（15.1%）は早期に死亡していた。53症例中4例にPPV23接種歴があり、そのうち2症例はPPV23含有の血清型であった。



インフルエンザ菌は5症例（菌血症を伴う肺炎2例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症2例）より5株分離され、血清型はnontypeable 4株、e型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症7症例より7株が分離され、Lancefield血清型はA群4株、B群3株、G群2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。今回、PPV23接種後にIPDを発症した2症例が確認されており、今後PPV23の予防効果についての詳細な検討が望まれる。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増加傾向にある様である。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A群、B群、G群ともに確認されており、今後も継続した解析が必要と思われる。

#### 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、PPV23の予防効果を詳細に検討するためには今後も継続した菌株の集積、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) Yaita K, Akiyoshi H, Nakae I, Kawasaki Y, Nakama K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H. Disseminated Mycobacterium intracellulare infection with multiple intramuscular abscesses on extremities in a woman with chronic corticosteroid therapy. J Gen Fam Med. 2017; 18 (6) : 425-427.
- 2) Yaita K, Oyama N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H.

Typhoid fever: a rare cause of relative bradycardia in Japan. J Gen Fam Med. 2017; 18 (5) : 317-318.

- 3) Miyamoto N, Yahara K, Horita R, Yano T, Tashiro N, Morii D, Tsutsui A, Yaita K, Shibayama K, Watanabe H. Integration of DPC and clinical microbiological data in Japan reveals importance of confirming a negative follow-up blood culture in patients with MRSA bacteremia. J Infect Chemother. 23: 687-691, 2017.
- 4) Yaita K, Yahara K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H. Hepatitis B vaccination status among Japanese travelers. Kurume Med J, 63: 69-76, 2017.
- 5) Leder K, Borwein S, Chanthavanich P, Chatterjee S, Htun K, Marma ASP, Nakatani I, OK JJ, Pakasi L, Pandey P, Piyaphanee W, Rupali P, Schwartz E, Shinozuka T, Phu PTH, Watanabe H, Visser J, Wilder-Smith A, Zhang M, and McGuinness SL. Travel medicine perspectives of select travel medicine experts practicing in the Asia-Pacific region. J Travel Med, 2017 Jul 1; 24 (4) . doi: 10.1093/jtm/tax012.
- 6) Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, Watanabe H. Basic amino acids in the N-terminal half of the PB2 subunit of influenza virus RNA polymerase are involved in both transcription and replication. J Gen Virol, 98: 900-905, 2017.
- 7) 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 Infectious Diseases, 17:2, DOI: 10.1186/s12879-016-2113-y, 2017.
- 8) Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K,

Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, Watanabe H. Characteristics of multidrug-resistant *Corynebacterium* spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan. *Jpn J Infect Dis*, 70: 152-157, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) 多々良一彰, 後藤憲志, 中嶋洋介, 寺町麻利子, 津村直幹, 渡邊 浩. 「川崎病初回治療不応例における生ワクチン接種時期の検討」第21回日本ワクチン学会学術集会, 福岡, 2017.12.3.
- 2) 立石麻梨子, 三橋睦子, 角間辰之, 渡邊 浩. 「高校生および大学生の海外渡航における健康リスクと準備の認識」グローバルヘルス合同大会2017 (第58回日本熱帯医学会大会、第32回日本国際保健医療学会学術大会、第21回日本渡航医学会学術集会 合同大会), 東京, 2017.11.26.
- 3) 渡邊 浩. 「教育講演11, 海外渡航関連感染症の現状と対策」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.28.
- 4) 多々良一彰, 後藤憲志, 中嶋洋介, 寺町麻利子, 津村直幹, 渡邊 浩. 「2008年から2017年の約9年間で久留米大学小児科外来にコッホ現象疑いとして紹介された50症例の検討」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.28.
- 5) 八板謙一郎, 原 好勇, 柏木孝仁, 渡邊 浩. 「RSウイルスの欠損型PはRSウイルスのポリメラーゼ活性を阻害する」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.27.
- 6) 後藤憲志, 多々良一彰, 中嶋洋介, 寺町麻利子, 渡邊 浩. 「小児の真菌血症における薬剤感受性の検討」第65回日本化学療法学会西日本支部総会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催, 長崎, 2017.10.26.
- 7) Yaita K, Hara K, Khamrin P, Kashiwagi T, Hamada N and Watanabe H. The C-terminal region of the respiratory syncytial virus phosphoprotein has an inhibitory effect on the polymerase activity. International Union of Microbiological Sciences 2017, Sands Expo and Convention Centre, Singapore, 2017.7.17.
- 8) 渡邊 浩. 「シンポジウム; 感染対策と院内環境, テーマ3; ウイルス: EKCアウトブレイクに対する環境を含めた対策」第9回私立医科大学病院感染対策協議会総会, 東京, 2017.7.8.
- 9) 後藤憲志, 岩橋 潤, 渡邊 浩. 「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症にはバイオフィームが関与している」第31回日本バイオフィーム学会学術集会, 筑波, 2017.7.7.
- 10) 岩橋 潤, 渡邊 浩. 「Streptococcus pneumoniae ニューモリシンは Aspergillus fumigatus の菌糸体を分断する」第31回日本バイオフィーム学会学術集会, 筑波, 2017.7.7.
- 11) Watanabe H. Symposium: Vaccine regulation, ethics and legislation. Increase of travel clinic due to the support project by Japanese society of travel and health. Second International Convention, Immunopharmacology-Vaccipharma 2017, Varadero, Cuba, 2017.6.28.
- 12) Yaita K and Watanabe H. The current situation of typhoid vaccination among Japanese travellers. 15th Conference of the International Society of Travel Medicine, Barcelona, Spain, 2017.5.14-18.
- 13) 八板謙一郎, 升永憲治, 渡邊 浩, 大石和徳. 「福岡県における侵襲性肺炎球菌感染症の現状」第91回日本感染症学会総会・学術講演会, 第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会, 東京, 2017.4.8.
- 14) 濱田信之, 原 好勇, 柏木孝仁, 八板謙一郎, 後藤憲志, 大津 寧, 渡邊 浩. 「次世代シーケンサーによる病原体不明検体からのコロナウイルスの検出」第91回日本感染症学会総

会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.

- 15) 原 好勇，柏木孝仁，濱田信之，渡邊 浩. 「インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼPB2サブユニットの転写および複製における役割」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.
- 16) 上村勇作，柏木孝仁，原 好勇，濱田信之，渡邊 浩. 「インフルエンザウイルスのPA断片が持つエンドヌクレアーゼ活性は自身の遺伝子複製阻害に関与する」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.
- 17) 酒井義朗，内藤哲哉，八板謙一郎，升永憲治，三浦美穂，有馬千代子，渡邊 浩. 「広域スペクトラムを有する抗菌薬に対する適正使用の取り組みとその効果」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.7.
- 18) 八板謙一郎，原 好勇，柏木孝仁，濱田信之，渡邊 浩. 「RSウイルスのPタンパク質C末端領域はウイルスRNPの合成を抑制する」第91回日本感染症学会総会・学術講演会，第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会，東京，2017.4.6.

### 3. 著書、総説

- 1) 渡邊 浩 「I章、総論8. 海外渡航者に対す

る予防接種（成人）」予防接種の現場で困らない，まるわかりワクチンQ&A 2版，中野貴司編，日本医事新報社，69-74，2017.

- 2) 渡邊 浩. 「特集 / ワクチンのすべて－診療のための使い方・選び方－：海外での感染症発生動向と渡航者のための予防ワクチン」Monthly Book Derma 260: 72-77, 2017.
- 3) 渡邊 浩. 「§3. 呼吸器疾患，1. 感染性呼吸器疾患，§3-9. 肺膿瘍」1336専門家による私の治療 2017-18年度版，日本医事新報社，192, 2017.
- 4) 渡邊 浩. 「総論Ⅷ 旅行者感染症：A 海外渡航の現状とワクチン接種，B 海外での受診，帰国後の受診」感染症専門医テキスト第I部解説編、改訂第2版；一般社団法人日本感染症学会：南江堂、547-553, 2017.
- 5) 渡邊 浩. 「特集TVF：日本におけるトラベルクリニックの現状と今後」バムサジャーナル 29: 25-27, 2017.

### 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細菌感染症サーベイランス

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）

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）

**研究要旨** 2017年1月～12月の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は16人みられ、菌血症3人、菌血症を伴う肺炎10人、菌血症を伴う関節炎1人、髄膜炎2人で、2人が死亡した。確保できた14株の血清型は、PPSV23含有型10株（うちPCV13含有型5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IPD患者は9人であり、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は1.82だった。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症と侵襲性髄膜炎菌感染症がそれぞれ1人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が2人みられた。

### A. 研究目的

2017年の鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症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、髄膜炎菌ワクチンの必要性を検討する。

### B. 研究方法

鹿児島県は、人口164万、65歳以上49万人（30%）、病院数は245である。感染症法に基づき保健所に侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症、劇症型溶血性レンサ球菌感染症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。保健所または研究分担者は主治医に調査票の記載を依頼し、感染研に送付している。なお、成人例は15歳以上の症例とし、侵襲性髄膜炎菌感染症だけは全年齢を対象とした。

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（シークエンスタイプ）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。髄膜炎菌とレンサ球菌も同様の経路で感染研に送付している。

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「鹿児島感染制御ネットワーク」（266人、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、感染症発生动向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターとも連携し、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。

### C. 研究結果

2017年の成人IPD患者16人と原因菌株の情報を表1に示す。年齢は17～84歳、菌血症3人、菌血症を伴う肺炎10人、菌血症を伴う関節炎1人、髄膜炎2人で、2人が死亡した。基礎疾患は7人（44%）で確認でき、糖尿病や悪性腫瘍が多かった。65歳以上のIPD患者は9人で、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は1.82であり、2016年と変わらなかった。

菌株を確保できた14株の血清型は、PPSV23含有型10株（71.4%）（うちPCV13含有型5株・

35.7%)、ワクチン非含有型4株(28.6%)だった。PCV13に含まれる19AによるIPDが4人みられた。ワクチン接種後の発症はなかった。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は、90歳の菌血症患者が1人みられ軽快した。菌株の回収はできず、血清型は不明だった。

侵襲性髄膜炎菌感染症は、19歳の菌血症を伴う肺炎患者で、抗菌薬治療によって軽快した。血液由来の髄膜炎菌の血清型はY群、ST1655であった。発症時は職場の寮で共同生活をしており、周囲に肺炎で入院した患者1人、その他有症状者(上気道炎・下気道炎)が多数みられ、抗菌薬予防投与が行われた。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、壊死性筋膜炎を伴った32歳(軽快)と肺炎・蜂巣炎を伴った85歳(死亡)の2人が報告された。原因菌はそれぞれ、A群とG群のレンサ球菌だった。

#### D. 考察

IPDは、2016年の11人に比べて、5人増加した。患者数の増加は、血液培養検査が適切に行われ、サーベイランスが徹底されてきた結果とも考えられるが、死亡例も2人みられており今後も十分な監視が必要である。なお、2例で菌株の確保ができなかったため、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)が成人にも及んでいるが、2017年のPPSV23非含有型によるIPDは、2016年の56%から28.6%に減少し、逆にワクチン含有型によるIPDが顕著だった。特

に、小児ではみられなくなったPCV13タイプの19AによるIPDが4人みられており、成人ではPCV13タイプの肺炎球菌の保菌が続いている可能性が示唆される。定期接種となったPPSV23に加えて、任意接種のPCV13の接種も望まれる。

侵襲性インフルエンザ菌感染症の増加はみられていないが、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する必要がある。侵襲性髄膜炎菌感染症は寮生活者にみられており、青年期の寮生活者に対する髄膜炎菌ワクチンの接種勧奨が重要である。また、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の病原体サーベイランスの体制はこれまで不十分であったが、2017年は2例の菌株確保ができ、鹿児島県でもようやく軌道に乗りつつある。

#### E. 結論

2017年のIPDは2016年の11人に比べて16人と増加したが、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は1.82であり変化がなかった。IPD原因菌の血清型は、19Aなどワクチン含有型が71.4%と比較的多くを占めた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が1人、侵襲性髄膜炎菌感染症が1人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が2人みられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 山本啓央, 伊藤雄介, 笠井正志, 竹田洋樹, 西 順一郎, 宮越千智, 小林由典, 鶴田 悟. インフルエンザ菌非莢膜株による眼窩蜂窩

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(2017年1月～12月)

番号	月	地域	年齢	性	診断名	検体	型	type	ST	PC-MIC	転帰	基礎疾患	PPSV23
1	1	出水市	80代	M	菌血症+肺炎	血液	24F	non-PPSV 23	5496	≤0.015	死亡	喉頭がん	不明
2	1	鹿児島市	60代	M	菌血症	血液	10A	PPSV23	5236	0.03	死亡	無脾症 前立腺癌	なし
3	1	奄美市	60代	M	髄膜炎	血液	-	-	-	-	軽快	なし	なし
4	2	出水市	60代	M	菌血症+肺炎	血液	19A	PCV13/PPSV 23	3111	0.5	軽快	なし	なし
5	2	徳之島	60代	M	菌血症+肺炎	血液	16F	non-PPSV 23	383	≤0.015	軽快	糖尿病・肝障害	なし
6	2	鹿児島市	60代	M	菌血症+関節炎	血液	12F	PPSV23	4846	0.06	軽快	糖尿病・肝癌術後	なし
7	3	徳之島	80代	F	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	new	0.03	軽快	あり(記載なし)	なし
8	4	鹿児島市	60代	M	菌血症+肺炎	血液	19A	PCV13/PPSV 23	3111	0.5	軽快	糖尿病	なし
9	5	鹿児島市	60代	M	菌血症+肺炎	血液	19A	PCV13/PPSV 23	3111	1	軽快	直腸がん	なし
10	6	鹿児島市	10代	M	菌血症+肺炎	血液	12F	PPSV23	4846	0.06	軽快	なし	なし
11	7	鹿児島市	50代	M	菌血症	血液	22F	PPSV23	433	0.03	軽快	SLE	なし
12	10	鹿児島市	70代	M	菌血症+肺炎	血液	35B	non-PPSV 23	156	1	軽快	糖尿病・間質性肺炎	なし
13	10	鹿児島市	50代	F	髄膜炎	血液	10A	PPSV23	1263	0.06	軽快	なし	なし
14	11	鹿児島市	60代	M	菌血症	血液	23A	non-PPSV 23	338	0.25	軽快	なし	なし
15	11	鹿児島市	70代	M	菌血症+肺炎	血液	-	-	-	-	軽快	不明	不明
16	12	鹿児島市	70代	M	菌血症+肺炎	血液	19A	PCV13/PPSV 23	2331	0.03	軽快	なし	なし

- 織炎の1か月例. 日本小児科学会雑誌 121 (11): 1857-1861, 2017
- 2) 西 順一郎. Hib ワクチン, 結合型肺炎球菌 ワクチンのインパクト 侵襲性感染症 小児科診療 80 (2): 165-169, 2017
  - 3) 西 順一郎. 特集: 保育保健-乳幼児と家族を支える 予防接種の意義 小児内科 49 (3): 382-386, 2017
  - 4) 西 順一郎. 誰でもわかる予防接種 ヒブ・肺炎球菌ワクチン 小児看護 40 (5): 590-595, 2017
  - 5) 西 順一郎. ワクチンのメリットとデメリット 肺炎球菌ワクチン 化学療法の領域 33巻増刊号 76-86, 2017
  - 6) 西 順一郎. Hib ワクチン Q51-53 「まるわかり ワクチンQ&A」第2版 中野貴司編 p222-230 日本医事新報社 東京2017年12月

## 2. 学会発表

- 1) 川畑俊聡, 鮫島浩継, 片山宏祐, 太田 健, 徳永正朝, 嶽崎智子, 樋之口洋一, 玉江末広, 中村 亨, 藺牟田直子, 西 順一郎. 非ワクチン血清型 24F の肺炎球菌による菌血症を同時期に発症した双生児例 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会 金沢市 ホテル日航金沢・ANAクラウンプラザホテル金沢 2017.10.21-22
- 2) 西 順一郎. 微生物とヒトの共進化を考える -ワクチンと抗菌薬のインパクト- 日本小児科医会総会フォーラム教育セミナー ANAクラウンプラザホテル富山 富山市 2017. 6.11

## 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

## 沖縄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：藤田 次郎（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学）

研究協力者：仲松 正司（琉球大学大学院 特命助教）

**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）の沖縄県内での発生動向を解析し、原因菌の血清型や遺伝子型等の関連性を明らかにした。今後の目標として、沖縄県全体でのサーベイランス体制を構築することで、感染症対策の充実を図る。

### A. 研究目的

沖縄県は日本最西端に位置し、亜熱帯機構の県である。アジアの玄関口として台湾や中国をはじめとした東アジア、東南アジアの国々との交流が活発である一方、米軍基地が存在するなど日本本土とは気候や環境が異なる。そのため感染症においては菌種や流行パターンが日本本土とは異なる事が予想される。本研究では感染症法に基づく届出を元に、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、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）の沖縄県内での発生動向を解析するとともに、県内の人的ネットワークを構築し、今後の感染症対策に役立てることが目的である。

### B. 研究方法

微生物検査室を有する県内15医療機関の医師と微生物検査技師、沖縄県衛生環境研究所、沖縄県地域保健課間で、サーベイランスのためのネットワークを構築した。各施設協力のもとに4疾患の菌株や調査票を収集し、解析を行う。解析結果は定期的に各医療機関や行政にフィードバックを行う。

（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判断する。

### C. 研究結果

現在51症例、48株の解析が完了している。

侵襲性肺炎球菌感染症は、60歳以上に多く見られ、8割以上の症例で肺疾患や、心疾患、糖尿病などの基礎疾患を有していた。沖縄県で分離される肺炎球菌の血清型は10A型が多く、肺炎球菌ワクチンカバー率は13価ワクチンでは37.5%、23価ワクチンは66.7%であった。

侵襲性インフルエンザ菌感染症も60歳以上で多く見られ、8割の症例で何らかの基礎疾患を有していた。病型は菌血症と肺炎の合併症例が多いが、骨盤内感染なども散見されている。インフルエンザ桿菌の莢膜型は解析株全てでnon-typable（NTHi）であり、これは全国と同様の結果であった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症では他2疾患と異なり、50歳台から発生が多くなる傾向が見られた。レンサ球菌の菌種はA群レンサ球菌が最も多く、ついでG群レンサ球菌であった。

侵襲性髄膜炎菌感染症については、現時点で解析できた症例はないが、菌株・調査票収集のシステムは確立しており、今後発生時には解析を行う予定である。

### D. 考察

肺炎球菌の血清型は、国内で最近報告が散見されている、12F型が沖縄県ではまだ見られていないなど、地域特性がある可能性がある。また侵襲

性インフルエンザ菌感染症では骨盤内感染に由来している症例が散見されている。教科書上では記載はあるものの報告例は少ないため、菌の特性の差異や、地域特性があるかどうかも含め今後解析が必要であると考えらる。

## E. 結論

沖縄県内でのサーベイランス体制構築は順調に進んでいる。今後も継続して菌株や調査票の収集を行うとともに、本サーベイランスの体制を更に発展させ更に体制を強化していきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Corrigendum to "Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014" [J Infect Chemother 23 (2017) 538-544]. Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y. J Infect Chemother. 2017 Dec 14. pii: S1341-321X (17) 30296-30299.
- 2) Evaluation of Anyplex™ II RV16 and RB5 real-time RT-PCR compared to Seeplex® RV15 OneStep ACE and PneumoBacter ACE for the simultaneous detection of upper respiratory pathogens. Parrott G, Kinjo T, Nabeya D, Uehara A, Nahar S, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. J Infect Chemother 23 (12) : 859-861, 2017.
- 3) Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, Wakamura T, Sunakawa K, Kadota J, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Takeuchi K, Takeda H, Ikeda H, Miki M, Nakanowatari S, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Morino E, Takasaki J, Mezaki K, Chonabayashi N, Tanaka C, Sugiura H, Goto H, Saraya T, Kurai D, Katono Y, Inose R, Niki Y, Takuma T, Kudo M, Ehara S, Sato Y, Tsukada H, Watabe N, Honma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Ohashi M, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Nakamura T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K, Fukuda S, Nakamura A, Morimura M, Yamashita M, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Kusano N, Nose M, Mihara E, Kuwabara M, Doi M, Watanabe Y, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Ota T, Fujita M, Honda J, Hiramatsu K, Aoki Y, Fukuoka M, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Kaku N, Fujita J, Higa F, Tateyama M. J Infect Chemother 23 (9) : 587-597, 2017.
- 4) Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. Parrott G, Nebeya D, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. J Infect Chemother 23 (7) : 452-458, 2017.

### 2. 学会発表

- 1) 血液培養陽性の *Streptococcus pyogenes* 肺炎の検討  
橋岡寛恵, 喜友名 朋, 當銘玲央, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎. 第91回日本感染症学会総会・学術講演会／第65回日本化学療法学会学術集会 合同学会 (2017年4月6～8日, 新宿区, 東京)
- 2) *Streptococcus constellatus* による膿胸の3症例  
岡本有可, 當銘玲央, 喜友名 朋, 新里 彰, 橋岡寛恵, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎. 第123回沖縄県医師会医学会総会 (2017年6月11日, 南風原町, 沖縄)
- 3) 菌血症を伴った高病原性肺炎桿菌 (血清型 K2, rmpA 陽性) による市中肺炎の一例  
平井 潤, 上地幸平, 藤田次郎. 第29回日本



臨床微生物学会総会・学術集会

(2018年2月9～11日, 岐阜市, 岐阜)

- 4) 2014年～2016年の沖縄県におけるペニシリン低感受性B群連鎖球菌の分離状況  
新垣桃子, 上地幸平, 大城健哉, 八幡照幸,  
照屋真利子, 宮城ちひろ, 藤田次郎, 第29回  
日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2018  
年2月9～11日, 岐阜市, 岐阜)

## 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 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）サーベイランスシステム評価

研究分担者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
共同研究者：高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター）

**研究要旨** 感染症法に基づく感染症IPDサーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID）で、「肺炎球菌ワクチンの導入効果を評価するのに必要な情報を十分に得られるか」を評価することを目的として、Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法によって、Data quality、Sensitivity、Predictive Value Positive (PVP)、Representativeness の4つの attributes を用いてサーベイランスシステム評価を実施した。Data quality：診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、肺炎球菌ワクチン導入効果を評価するのに必要な血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。Sensitivity：量的な解析ができた範囲では感度は徐々に上昇し2016年においては感度が良好であった。PVP：ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあるものの、十分に高いと考えられた。Representativeness：解析できた範囲では良好であると考えられるが、国内で比較できるデータが少なく十分な検討ができなかった。現行のIPDサーベイランスのシステムにおいて肺炎球菌ワクチンの効果を評価するのに必要な情報は部分的には得られていたが、血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

### A. 研究目的

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

れらのワクチン導入に伴い、2013年4月から侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease: IPD）は感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となった。現行の本感染症サーベイランス（以下、IPDサーベイランス）システムで、「肺炎球菌ワクチンの導入効果を評価するのに必要な情報を十分に得られるか」を評価することを目的として研究を実施した。

### B. 研究方法

Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法によって、Data quality、Sensitivity、Predictive Value Positive、Representativeness の4つの attributes を用いてサーベイランスシステム評価を実施した。感染症

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

それぞれのattributesについて量的評価の方法は以下に示す。

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

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

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

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

（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果、D. 考察

Data quality：2014年1月から2016年12月に診断され報告されたIPD患者は6,953例であった。診断日、推定感染地域/届出保健所名、性別、年齢については、登録されている割合が高く、エラーも少なかった。病型については、約8割で情報の登録はあったが、エラー（診断根拠と病型の不一致：例えば血液検体から菌が検出されていたが菌血症に記載なし等）が多く見られた。インタビューでは、届出票の症状記載欄に病型（菌血症、肺炎等）についても含まれており記載する際に混乱するとの声が聞かれた。原因菌の血清型については、約1割でしか登録されておらず、1%で不適切な情報（“AB型”“PRSP”等）が登録されていた。血清型については、届出票に記載欄があるものの、血清型の決定ができる地方衛生研究所は限られているとの指摘があった。また、血清型が決定されていても必ずしもNESIDシステムに登録されていない可能性が考えられた。肺炎球菌ワクチンの接種歴については、届出票で記載が求められているにも関わらずNESIDシステムに記載欄がなく、備考欄に各々自記式で入力されており、9割で何らかの情報は登録されているものの、解析が困難な情報であった（表1）。診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報については質の高い情報が十分に得られていたが、肺炎球菌ワクチン導入効果を評価するのに必要な血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。

Sensitivity：菅班から報告された10道県における5歳未満の10万人当たり年間IPD報告数を基にすると、NESIDの感度は2014年では82%であった。

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

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

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

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

ある。また、比較的軽症な患者は見逃されている可能性は否定できない。

Predictive Value Positive (PVP) : PVPは98.6%と高かった。ただし、最終的に登録が確定されるまでに、数は少ないが、地方感染症情報センターや国立感染症研究所感染症疫学センターから届出基準に合致しなかった例については取り下げが求められていた。病院検査室レベルでも非常に少数ではあるが、肺炎球菌以外の連鎖球菌による侵襲性感染症がIPDとして報告されている可能性が指摘された。PVPについては、ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあるものの、十分に高いと考えられた。

Representativeness : 図2に示す通り報告には季節性がみられ、小児では毎年5月にピークがあり、この傾向は過去の日本からの報告とも一致していた<sup>1)</sup>。2014年の報告例における性、年齢分布

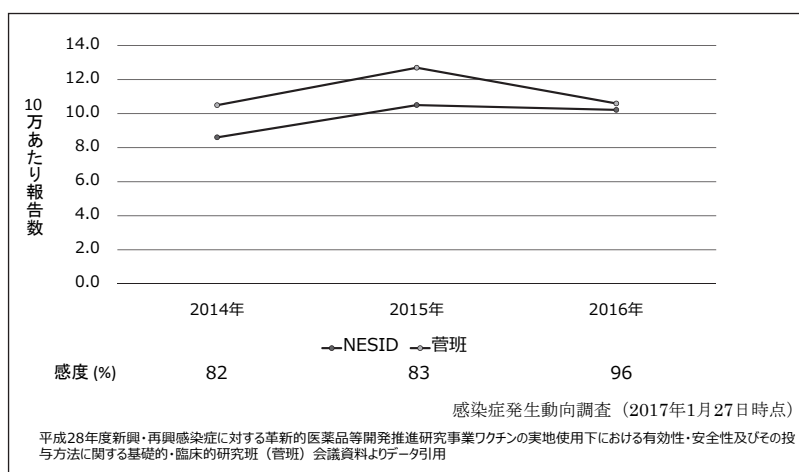


図1. 菅班の調査による5歳未満10万人当たり年間IPD報告数（菅班）とNESIDにおける15歳未満10万人当たり年間報告数の推移、10道県、2014-2016年

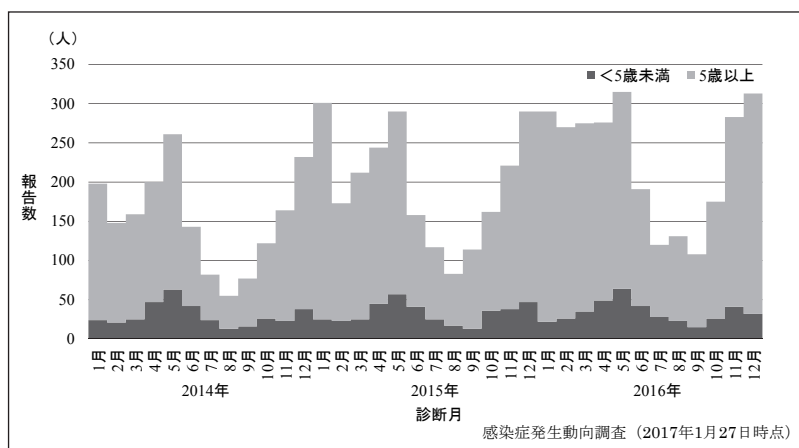


図2. 季節性IPD患者報告数（年齢別）、2014-2016年（n=6,953）

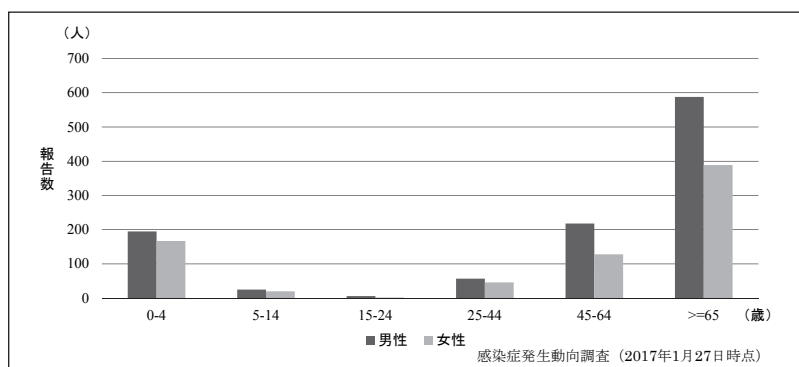


図 3. 性・年齢分布性・年齢群別 IPD 患者報告数、2014年 (n=1,841)

については、小児、高齢者で報告が多く、また男性の割合が高かった (図 3)。この傾向はヨーロッパからの同年の報告と一致していた<sup>2)</sup>。インタビューでは、ある程度大きい病院からは均一に報告されている印象だが、全ての病院が一律に報告しているかは不明であること、すべての臨床医 (診療科) が IPD を診断するための適切な検査依頼を実施しているとは限らない点が指摘された。Representativeness について、解析できた範囲では良好であると考えられるが、国内で比較できるデータが少なく十分な検討ができなかった。

#### 制限

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

### E. 結論

現行の IPD サーベイランスのシステムにおいて肺炎球菌ワクチンの効果を評価するのに必要な情報は部分的には得られていたが、血清型、ワクチン接種歴、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

#### 提言

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

が望まれる。

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

#### 謝辞

平素より感染症発生动向調査及び、「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究班」にご協力いただいている保健所、地方感染症情報センター、衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。また、今回インタビューに協力して下さった各機関の皆様に深謝申し上げます。

#### 参考文献

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

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得：なし
- 実用新案登録：なし
- その他：なし

別記様式 5-12

**侵襲性肺炎球菌感染症発生届**

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

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

報告年月日 平成 年 月 日

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

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

(※病院・診療所に従事していない医師にあつては、その住所・電話番号を記載)

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

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

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

この届出は診断から7日以内に行ってください

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

## 12F血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の国内流行と疫学的特徴

研究分担者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

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）

島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）

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）

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

### A. 研究目的

肺炎球菌はヒトの鼻咽頭に保菌され、しばしば中耳炎や菌血症を伴わない非侵襲性、髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を惹起する。また、本菌には90以上の莢膜血清型が存在し、その病原性に関与している。2014年10月より65歳以上の成人、および60-64歳の日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者に対して、PPSV23が定期接種ワクチンとなっている。

肺炎球菌の莢膜血清型による侵襲性疾患を起こすポテンシャルについて、個々の血清型は保菌の持続期間とIPDの発病率を決定するとされている<sup>1)</sup>。すなわち、侵襲性の高い血清型では、保菌の頻度が低く、またその持続期間も短い、IPDの発病率は高い。12F血清型は、血清型1や血清型5と同様に、高い侵襲性を示すと考えられている。これまで、海外では12F血清型によるアウトブレイクが施設内や市中で報告されている<sup>2, 3)</sup>。

本研究班で2013年度から国内10道県実施して

いる成人IPDサーベイランス）において、2013年～2014年に検出されていない血清型12Fによる症例（以下、12F IPD）が、2015年～2016年に増加した。このため、12F IPDの疫学状況と12F IPDと12F以外の血清型による症例（非12F IPD）の臨床像を比較した。

### B. 研究方法

2013年4月1日から2017年3月31日の期間にIPDを発症し本研究班に登録された15歳以上の患者のうち、無菌的検体から肺炎球菌が分離され、細菌学的解析（Statens Serum Institut製抗血清を用いた莢膜膨潤法/Multiplex PCR法）により血清型が判明した症例を対象とした。また、登録症例の臨床情報を回収した。また、12F IPDから分離された原因菌のMultilocus sequence typing（MLST）によりsequence type（ST）を決定した。（倫理面への配慮）

本研究は国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

上記研究期間に本研究班に登録され、血清型が決定された成人IPD897例を対象とした。2015年5月に新潟県で12F IPDが報告され、その後2015年度に8例が新潟、山形、福岡の3県で報告された。さらに、2016年には53例の12F IPDが報告された。この合計62例の12F IPD症例の疫学状況、12F症例と835例の非12F IPD症例の臨床像について比較検討した。

MLST解析では12F株はST4846 (n=34)、ST6945 (n=27) が主体でST13063は1株であった。ST13063はST4846の近縁株である。

12F IPD症例の年齢中央値(68歳)は非12F IPD症例(71歳)よりわずかに低年齢であった。12F IPD症例の男性の割合、喫煙者の割合、基礎疾患の割合は、非12F症例と比較して有意に低かった。また、12F IPD患者の23価莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)の接種割合(2%)は非12F IPD症例(12%)に比べて低かった。臨床病型および致命率は両者間の有意な違いは認められなかった。次に、12F IPDの死亡例と非12F IPD (n=157)の死亡例の比較において、12F IPDの死亡例(n=10)は65歳以上で有意に少なかった。また、12F IPDの死亡例では、非12F IPDの死亡例に比較して、菌血症を伴う肺炎が有意に少なく、菌血症が多かった。

## D. 考察

わが国で2006年～2007年に12F血清型による成人IPDが急増したことが確認されている<sup>4)</sup>。この流行期の12F株はST220であることが報告されている。一方、2007年には小児IPDの原因菌として12F血清型が検出されており(AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンの実地使用下における有効性・安全性及びその投与に関する基礎的・臨床的研究」研究代表者：菅 秀)この12F株はST4846であった。従って、ST4846は2006年～2007年と今回2015～2016年の両方の12F株流行に関与していた可能性がある。一方、ST6945株は今回初めて国内でのIPD症例を起こしたと考えられる。このような12F IPDの特徴的な流行の機序については未だ不明な点が多い。

2015年度における65歳以上のPPSV23の接種率は40%程度とされている<sup>5)</sup>。12F IPD患者でPPSV23接種が2%と極めて低いことは、12F IPD症例がPPSV23を接種していない成人から選択されていることが示唆された。米国、アラスカにおいて、成人12F IPDに対するPPSV23のワクチン効果が報告されていることは、この推測を支持している<sup>6)</sup>。これまでに、本研究班では成人IPDの併存症(慢性肺疾患、慢性心疾患、糖尿病等)が72%に認められ、免疫不全状態が38%に存在することを示した<sup>7)</sup>。また、40～64歳のIPD症例においても併存症が52%に認められた。これらの研究結果から、まずは65歳以上の定期接種対象者の接種率を高めることが必要である。また、65歳未満のリスクの高い併存症を有する成人に対してもPPSV23の接種が奨められる。

12F IPDと非12F IPD症例の致命率に差はなかったものの、12F IPD症例は、非12F IPDに比較して、死の転機が65歳未満の成人で起こりやすいことが示唆された。またIPDの病型は巣症状のない菌血症かもしれない。しかし、これらの12F血清型によるIPDの臨床的特徴をきたす原因については不明であり、今後の更なる検討が待たれる。また、引き続き国内の成人IPDサーベイランスについて12F IPDの流行状況を監視することが必要である。

## E. 結論

2015年～2016年に、国内で12F血清型によるIPDが地域的に発生している。今回の調査結果から、12F IPD症例は、非12F IPDに比較して、65歳以下の年代で致命的になり、また巣所見のない菌血症を呈しやすいことが示唆された。

PPSV23接種によって、成人12F IPD発症を予防できると考えられることから、65歳以上の定期接種対象者の接種率を高めることが求められる。また、65歳未満のリスク因子となる併存症を有する成人に対してもPPSV23の接種が望まれる。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

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

## 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) Sleeman KL, et al. J Infect dis, 194: 682-8, 2006.
- 2) Hoge CW, et al. N Eng J Med 331: 643-8, 1994.
- 3) Schillberg E, et al. Clin Infect Dis 59: 651-7, 2014.
- 4) Chiba N, et al. Epidemiol Infect 2010; 138: 61-8.
- 5) 村上義孝 他. 日本公衛誌 65: 20-24, 2018.
- 6) Singleton RJ, et al. Vaccine 25: 2288-95, 2007.
- 7) Fukusumi M, et al. BMC Infect Dis 17 (1) : 2, 2017. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y.

## 成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する 23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性

研究分担者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
共同研究者：新橋 玲子（国立感染症研究所 実地疫学専門家養成コース）  
島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
鈴木 基（長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学分野）  
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）

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

PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するワクチン効果（vaccine effectiveness: VE）は45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出され、いずれに対しても40-50%の有効性が示された。またサブグループ別VEの解析において、BMI正常の群はその他のBMI群と比較して有意に高いVEが示された。

また、年齢別の追加解析においては、15-64歳のIPDに対するVEは75%で有意、65歳以上のIPDに対するVEについても39%と有意であった。これらの解析から、現行の定期接種ワクチンであるPPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

### A. 研究目的

2014年10月より65歳以上の成人、および60-64歳の心臓、腎臓、呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害やヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害がある人に対して、PPSV23が定期接種として使用されるようになった。

これまで、海外におけるIPDに対するPPSV23の有効性について複数の報告があるが、本邦における同様の報告はない<sup>1, 2)</sup>。

また、現行の経過措置におけるPPSV23による定期接種は2018年度までとなっており、その後の定期接種対象者をどのように設定するか、またPPSV23の追加接種の意義について、検討が予定されている。

小児に対するPCV定期接種導入後の、成人

IPDに対するPPSV23接種の有効性を評価することを目的に以下の解析を行った。

### B. 研究方法

2013年4月1日から2017年3月31日の期間にIPDを発症し本研究班に登録された15歳以上の患者のうち、無菌的検体から肺炎球菌が分離され、細菌学的解析（Statens Serum Institut製抗血清を用いた莢膜膨潤法/Multiplex PCR法）により血清型が判明した症例を対象とした。

Vaccine effectiveness (VE) はBroome's methodを用いて算出した。症例をPPSV23に含まれる血清型によるIPD患者、対照をPPSV23に含まれない血清型によるIPD患者、曝露をPPSV23接種とした症例対照研究で、オッズ比（Odds ratio, OR）より $VE=1-OR$ と算出した。

血清型別VEはPCV13に含まれる血清型によ

るIPD、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEも算出した。また年齢群（15-64歳、65歳以上）、性別、基礎疾患（免疫不全を伴う基礎疾患あり、免疫不全を伴わない基礎疾患あり、基礎疾患なし）、BMIグループ（18.5未満、18.5-24.9、25以上）の各サブグループ別のVEを算出した。

統計学的解析に関して、症例と対照の臨床特性の比較には $\chi^2$ 乗検定、Fisherの正確検定、ウィルコクソン順位和検定を用いた。各VEの算出にはロジスティック回帰分析を用い、性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズン（疫学週23-48週をオフシーズン、その他の疫学週をオンシーズン）を交絡因子として多変量解析を行った。（倫理面への配慮）

IPDの発生動向調査情報は、匿名化された情報であり、倫理的な問題は生じない。尚、本研究は国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

表 1. 成人IPD症例のワクチン型別の臨床特性 (2013年4月～2017年3月、n=897)

	合計、 n (%)	PPSV23 type IPD, n (%)	Non-PPSV23 type IPD, n (%)	P 値
性別				0.178
男性	544 (61)	354 (59)	190 (64)	
女性	353 (39)	245 (41)	108 (36)	
年齢中央値 (IQR)	71 (20)	76 (17)	68 (19)	0.928
基礎疾患				0.000
免疫不全を伴う基礎疾患	263 (29)	147 (25)	116 (39)	
その他の基礎疾患	374 (42)	253 (42)	121 (41)	
基礎疾患なし	214 (24)	167 (28)	47 (16)	
不明	46 (5)	32 (5)	14 (5)	
病型				0.000
肺炎	541 (60)	395 (66)	146 (49)	
髄膜炎	131 (15)	70 (12)	61 (20)	
肺炎+髄膜炎	7 (1)	4 (1)	3 (1)	
その他	218 (24)	130 (22)	88 (30)	
5年以内のPPSV23接種歴				0.002
あり	79 (9)	44 (7)	35 (12)	
なし	635 (71)	446 (74)	189 (63)	
不明	183 (20)	109 (18)	74 (25)	

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; IPD: invasive pneumococcal disease; IQR: interquartile range

表 2. 成人IPD症例の各血清型別VE (2013年4月～2017年3月、n=897)

	症例、n (%)	対照、n (%)	Crude VE (95%CI)	Adjusted VE (95%CI)
PPSV23 血清型	599 (67)	298 (33)	47 (14 to 67)	45 (6 to 67)
PCV13 血清型	329 (52)	298 (48)	42 (0 to 66)	38 (-14 to 67)
PPSV23, 非PCV13血清型	122 (29)	298 (37)	56 (28 to 74)	52 (17 to 72)

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine ; PCV: pneumococcal conjugate vaccine ; VE: vaccine effectiveness; Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整

## C. 研究結果

対象期間に本研究班に登録された成人IPD症例は910例で、そのうち905例が原因菌の分離により診断された症例、5例が*lytA* 遺伝子を標的としたPCR法により診断された症例だった。診断時に原因菌が分離された905例中、893例で菌が回収され、抗血清によるQuelling反応で血清型が決定された。また、PCRにより診断された5例中4例においてMultiplex PCR法により血清型が決定された。結果的に897例で血清型が判明し、前述の解析を行った。

PPSV23に含まれる血清型によるIPDとPPSV23に含まれない血清型によるIPDの臨床特性の比較を表1に示した。年齢・性別に有意差を認めなかった。基礎疾患に関して、免疫不全を伴う基礎疾患を有する割合はPPSV23に含まれる血清型によるIPDで低く、基礎疾患を有さない割合はPPSV23に含まれる血清型によるIPDで高かった。また病型分類では、PPSV23に含まれる血清型によるIPDは肺炎の割合が高く髄膜炎の割合が低い傾向がみられた。IPD発症5年以内のPPSV23接種率は、PPSV23に含まれる血清型によるIPDで7%とPPSV23に含まれない血清型のIPD (12%) に比較して低かった。

各血清型別のVEを表2に示した。PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するVEは45%、PCV13に含まれる血清型によるIPDに対するVEは38%、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13

表 3. 成人IPD症例の各サブグループ別VE (2013年4月～2017年3月、n=897)

	症例、n	対照、n	Crude VE (95%CI)	Adjusted VE (95%CI)	p-value
年齢群					0.200
15-64歳	188	92	78 (24 to 94)	75 (10 to 93)	
65歳以上	411	206	39 (-4 to 64)	39 (-7 to 65)	
性別					0.646
男性	354	190	41 (-6 to 67)	46 (-10 to 73)	
女性	245	108	56 (-1 to 80)	46 (-20 to 75)	
基礎疾患					0.883
免疫不全を伴う	148	116	59 (5 to 82)	54 (-30 to 84)	
免疫不全を伴わない	254	121	40 (-19 to 69)	41 (-9 to 68)	
基礎疾患なし	165	47	37 (-241 to 88)	49 (-203 to 92)	
BMI グループ					0.001
18.5未満	140	66	21 (-109 to 70)	21 (-114 to 71)	
18.5~24.9	266	143			
25以上	85	49	77 (52 to 88)	76 (54 to 88)	
			-103 (-689 to 48)	-95 (-849 to 60)	

VE: vaccine effectiveness; BMI: body mass index; Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整

に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%と算出された。これらのPPSV23接種の成人IPDに対するVEは先行研究の結果と矛盾しなかった。

年齢群、性別、基礎疾患、BMIグループの各サブグループ別のVEを表3に示した。

年齢群別VEでは、15-64歳の年齢群のAdjusted VE (95% CI: confidence interval) は75% (10, 93)と有意であったが、65歳以上の年齢群のAdjusted VEは39% (-7, 65)で有意ではなかった。また、男女間、基礎疾患別でVEの有意差を認めなかった。BMIグループについて、BMIが正常な群 (18.5-24.9) のVEはその他のBMIグループのVEと比較して有意に高かった。

このため、2017年4月～12月までのIPD症例を追加し、1,125例を対象としたAdjusted VEについて解析した。その結果、15-64歳の年齢群のAdjusted VEは60% (21, 79)と有意であり、また65歳以上のAdjusted VEも39% (1, 63)で有意であった。

#### D. 考察

小児に対するPCV導入後の成人IPDに対するPPSV23接種の有効性について評価した。

PPSV23に含まれる血清型によるIPD、PCV13に含まれる血清型によるIPD、PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDのいずれに対しても40-50%の有効性が示された。これまでに報告された、IPDに対するPPSV23の有効性をBroome's methodで評価した先行文献では、PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するVEは40-70%と報告されており、今回の結果と一致していた<sup>1, 2, 4, 5, 6, 7)</sup>。またサブグループ別解析では若年群、BMIが正常な群でより高いVEが示され、サブグループ別に解析を行うと有効性の評価が異なる可能性が示唆された。年齢が高齢になるほどVEが低下する、また免疫不全を有している群では免疫不全を有さない群と比較してVEが低下する報告がこれまでにされており、今回のBMIグループによるVEの差は免疫能によるものと考えられた<sup>4, 5, 7)</sup>。今後も症例を蓄積し同様の解析を行っていくことが重要と考えられた。

制約として、今回の解析に使用した登録数 (910例) は感染症発生動向調査における10道県の報告数の48% (910/1,881; unpublished data) であり、代表性に影響している可能性がある。また、回答が得られないか不明の項目が複数あり、結果に影響している可能性が考えられた。

#### E. 結論

成人IPDに対するPPSV23接種の有効性について評価し、PPSV23に含まれる血清型によるIPD全体に対して中等度の有効性が示された。年齢群別VEでは、15-64歳の年齢群のVEは75% (10, 93)と有意であったが、65歳以上のVEは39% (-7, 65)で有意ではなかった。このため、追加解析をした結果、15-64歳のVEは60% (21, 79)と有意であり、65歳以上のVEも39% (1, 63)で有意であった。これらの解析から、PPSV23の65歳以上のIPDに対する効果が確認された。

#### 参考文献

- 1) Gutierrez Rodriguez MA, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Eurosurveillance*. 2014; 19
- 2) Andrews NJ, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012; 30
- 3) Suzuki M, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17
- 4) RJB Singleton, et al. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. *Vaccine*. 2007; 25
- 5) SJ Bliss, et al. Invasive pneumococcal disease among White Mountain Apache adults,

1991-2005. Arch Intern Med. 2008; 168

- 6) S Moberley, et al. Failure to vaccinate or failure of vaccine? Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine program in indigenous adults in the Northern Territory of Australia. Vaccine. 2010; 28
- 7) JC Butler, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA. 1993; 270

## **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

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

### 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。2014年10月、PPSV23が65歳以上の成人を対象に定期接種（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、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価でき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2018年1月まで、10道県で報告された成人IPD由来の1,144検体（肺炎球菌1,140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°C、5%CO<sub>2</sub>の条件下で一晩培養したものを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、解析に用いた。

### 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。また、*lytA* 遺伝子解析では肺炎球菌と特定されたが、すべての抗血清と反応せず、墨汁染色では莢膜が見られない菌株はnon-typeable（NT）と判定した。（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2018年1月現在まで、10道県で成人IPD症例1,158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。1,156症例の患者年齢は15-103歳、平均は70歳で、男女（1症例の性別は不明）それぞれ706名と449名で、男女比は1.6:1であった。65歳以上の患者は779名で、全体の67.4%を占めた。5年以内にPPSV23を接種されていたのは100名（8.7%）で、PCV13を接種されていたのは2名（0.2%）であった。1,158

例IPDのうち、髄膜炎は178症例（15.4%）、菌血症を伴う肺炎は678例（58.5%）、菌血症のみは196例（16.9%）であった。98症例（8.5%）は菌血症に髄膜炎、肺炎以外の巣感染がみられた。血液と髄液以外の本来無菌部位より肺炎球菌が分離された症例は9（0.8%）例であった。

## 2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

成人IPD症例1,158例のうち、14症例の分離菌または検体を収集できなかった。1,140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。これらの1,144症例を引き起した肺炎球菌の血清型別を行い、各血清型肺炎球菌の分離率の結果を図1に示す。血清型3型肺炎球菌によるIPDは157例（分離率は13.7%）で、もっとも多かった。3症例由来肺炎球菌はNTで、PCR検査では*cps* 遺伝子を有していることが判明された。変異が起きた時期（宿主体内または分離された後）は不明ですが、突然変異によって莢膜が作れなくなる可能性が高いと考えられた。

解析が行った1,144症例のPCV13およびPPSV23に含まれる血清型の分離率はそれぞれ37.0%と66.8%であった（図1）。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31.5%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99例で、8.7%を占め、徐々に分離率の低下がみられた。

## 3. ワクチン接種歴のあるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

1,158例のうち、PPSV23の接種後5年以内に発症したIPD症例は100例であった。そのうちの99例より分離された肺炎球菌の血清型別を行った。99例中、57例（56.4%）はPPSV23型肺炎球菌による症例であった。2症例はPCV13が1回接種され、起炎菌の血清型はそれぞれ11A/Eと12Fで、非PCV13タイプであった。

## 4. 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、2016年および2017年、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ53、210、226、293と368症例であった。そのうち、菌株または臨床検体が収集できたのは53、205、222、291と365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炎菌の株数は同程度であったため、2014年、2015年、2016年、2017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2に示す。

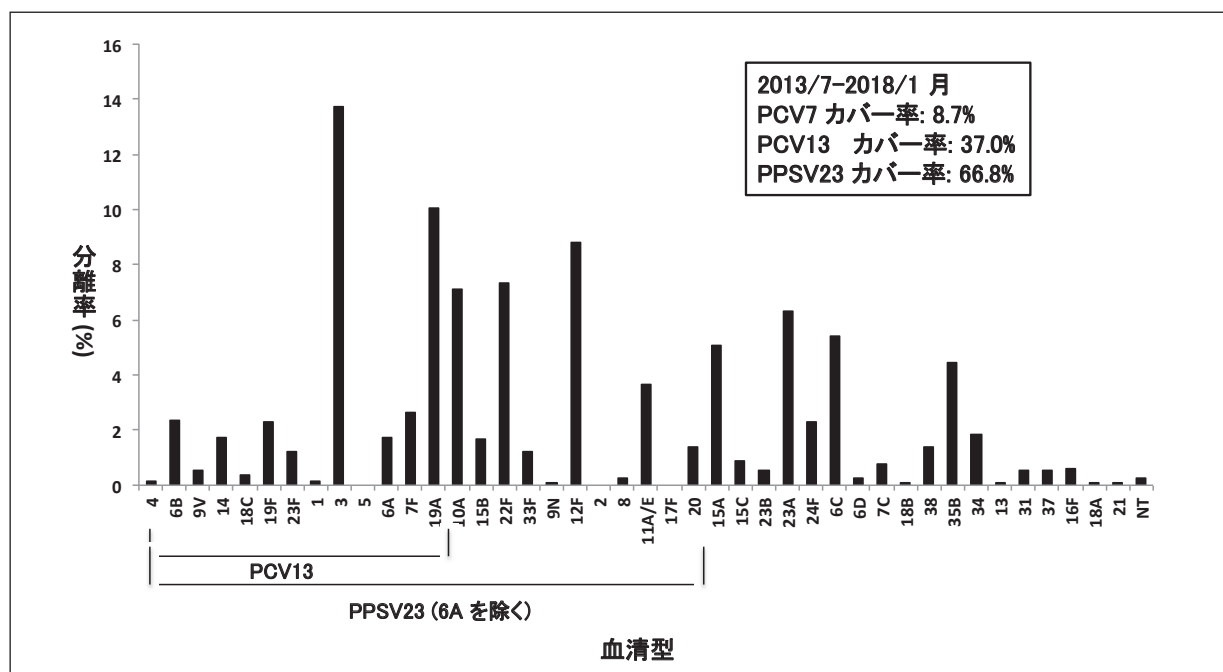


図1. 2013/7-2018/1月に診断された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度（n=1,144）

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。しかし、2014年および2015年分離株に比べ、2016年以後の分離株のPCV13のカバー率の低下がみられた。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年および2017年に12F型によるIPD症例数の増加がみられた(図2)。

### 5. 成人髄膜炎由来肺炎球菌の血清型分布の特徴

解析された1,144症例IPDのうち、髄膜炎由来175例(15.3%)、非髄膜炎由来の969例(84.7%)の原因菌の血清型分布を比較した(図3)。

髄膜炎由来IPDのうち、血清型23A型と10A型肺炎球菌による症例はそれぞれ27例で、最も多かった。血清型23A型と10A型によるIPD症例は全部で72例と81例だったため、髄膜炎を引き起こす割合はそれぞれ37.5%および33.3%であった。

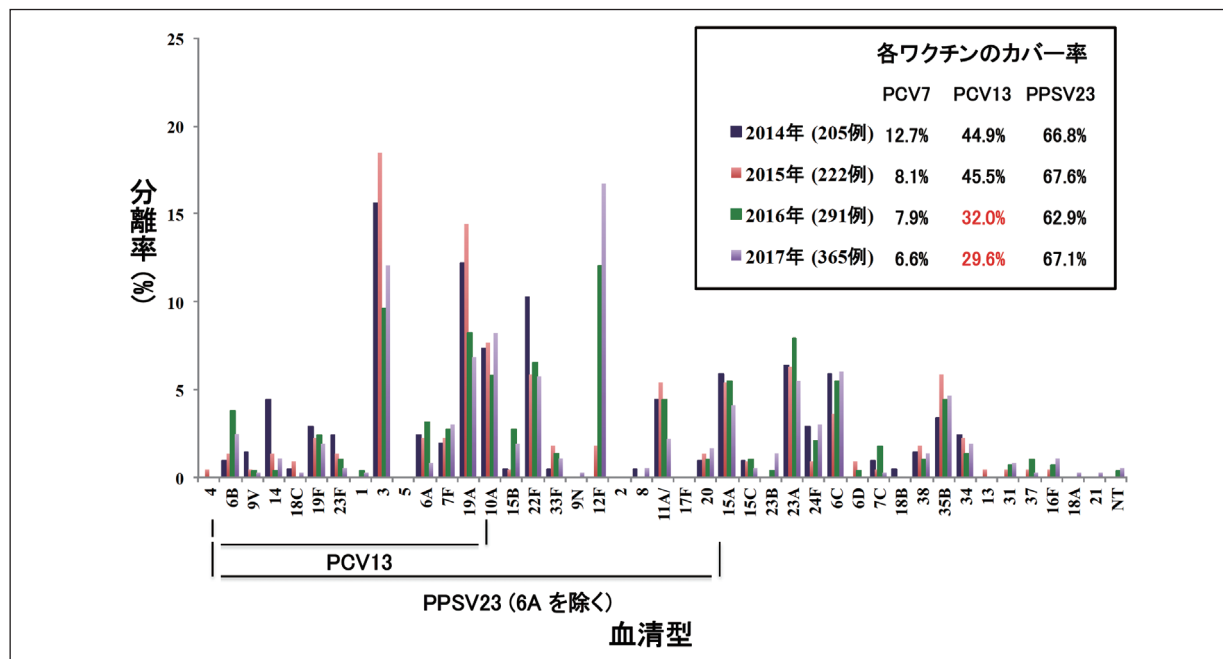


図2. 2014-2017年に診断された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=1,083)

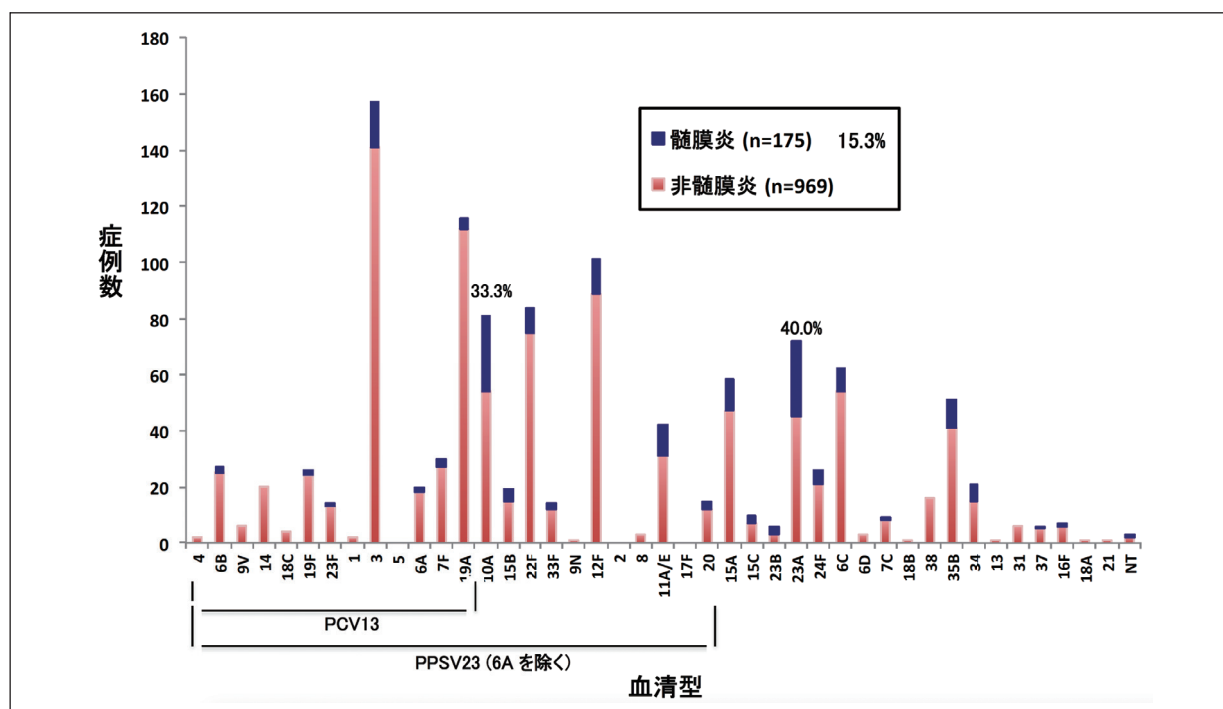


図3. 2013/7-2018/1月に診断された原因菌の血清型別成人IPD症例数 (髄膜炎および非髄膜炎; n=1,144)



髄膜炎症例全体の発症割合（15.3%）に比べて、23A型と10A型肺炎球菌の髄膜炎を引き起す割合が高かった。

#### 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。本研究の複数地域における成人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2017年までに、成人IPD由来肺炎球菌の31.5%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とPCV13ワクチン含有タイプが占めている割合は徐々に減少した。小児用ワクチンの普及は、ワクチン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起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年以後に3型および19A型による成人IPD症例数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、原因血清型により髄膜炎の頻度が異なることから（図3）、このような傾向が続くかどうかについても監視を継続する

予定である。

#### E. 結論

2013年7月から2018年1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年以後のIPD起因菌ではPCV7およびPCV13のカバー率の低下もみられた。この効果には、小児用ワクチン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

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 佐藤瑞穂, 坂上亜希子, 張 仁美, 青木信将, 茂呂 寛, 菊地利明, 齋藤昭彦, 常 彬, 大石和徳: 新潟県における小児肺炎球菌結合型ワクチン導入後の成人の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査。第91回日本感染症学会総会・学術講演会 第65回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2017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 IPD 症例分離株の PspA clade 分布の解析

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

年毎の分離菌株数は、2014年203株、2015年222株、2016年290株であった。PspA蛋白は、Family 1-3に分類され、Family 1にはclade 1と2、Family 2にはclade 3、4と5、Family 3にはclade 6が存在する。2014年と2015年ではclade分布に大きな違いを認めなかった。しかし、2014年と比較して、2016年ではclade 1の減少およびclade 2の増加を認めた。小児用ワクチン導入により成人においても血清型置換を認めているが、PspA cladeにも変化を生じていることが明らかになった。PspAは新しい肺炎球菌ワクチン抗原として有望である。今後も解析の継続によりPspA cladeの推移を把握することは厚生労働行政のワクチン政策の上で重要と考えられる。

### 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、しばしば菌血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease; IPD）をおこす。そのため、IPD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、100種類近く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。IPD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、IPD症例から分離した菌株のPspA蛋白のcladeを決定し、clade分布の年次推移を解

析した。

### B. 研究方法

#### 1) 肺炎球菌株

2014年1月から2016年12月の間に、北海道、山形、宮城、新潟、三重、奈良、高知、福岡、鹿児島、沖縄の10道県にて、IPD症例の血液、髄液または他の組織から分離された715株の肺炎球菌株を用いた。年毎の分離菌株数は、2014年203株、2015年222株、2016年290株であった。

#### 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とシーケンス解析

PspA遺伝子を増幅させるために、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 Taq™ HS Dye Mixを用いてPCRを行った。PCRは、初回サイクル94°C、2分、その後、94°C、30秒、55°C、30秒、68°C、1分を30サイクル、その後、68°C、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 遺伝子シーケンス解析を行った。

表 1. PspA の PCR で使用したプライマー

Primers	
LSM12	CCGGATCCAGCGTCGCTATCTTAGGGGCTGGTT
SKH2	CCACATACCGTITTTCTTGTTCCAGCC

#### 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照株の PspA 塩基配列と比較し、同定を行った。

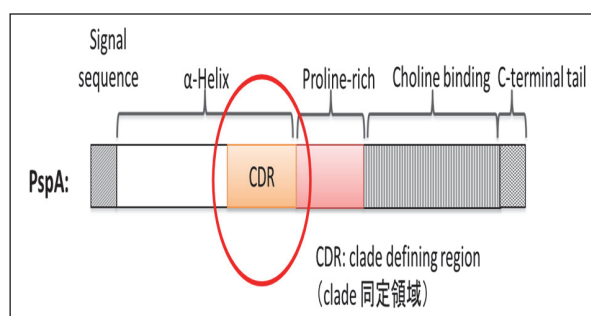


図 1. PspA 蛋白の模式図

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) 成人 IPD 症例由来菌株の PspA clade 分布の推移 (全体)

成人 IPD 症例から分離した 715 株 (2014 年 203 株、2015 年 222 株、2016 年 290 株) の PspA 蛋白の clade 解析を行い、clade 分布の年次推移を調べた (図 2)。PspA clade の中で clade 1 が最も多いことは変わらないものの、2014 年及び 2015 年と比較して、2016 年には clade 1 の減少を認めた。一方で、clade 2 は、2014 年及び 2015 年と比較して、2016 年には増加を認めた。また、clade 3 は、2014 年と比較して、2015 年には微増したが、2015 年と 2016 年はほとんど変化がなかった。また、clade 5 については、2014 年から 2016 年にかけて年々減少傾向を示した。

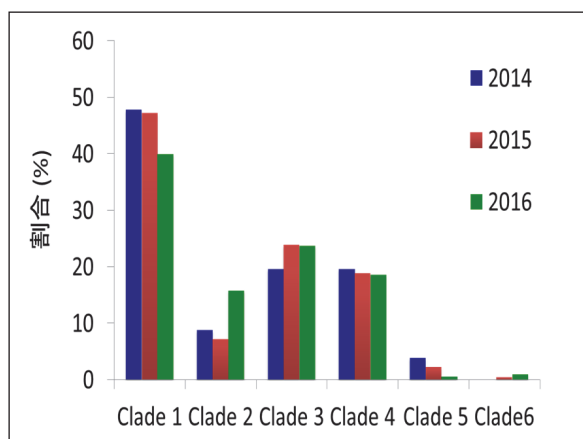


図 2. 成人 IPD 症例由来菌株 (全体) の PspA clade 分布の推移

2014 年から 2016 年にかけての PspA clade 分布の年次推移を示した。

#### 2) 成人 IPD 症例由来菌株の PspA clade 分布の推移 (PPSV23 血清型及び非 PPSV23 血清型):

成人 IPD 症例から分離した 715 株中、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) 血清型の菌株は 469 株であった。年毎の内訳は、2014 年 135 株、2015 年 151 株、2016 年 183 株であった。PPSV23 血清型菌株の PspA clade 分布は、図 2 で示した全体の推移と概ね同様であった (図 3)。Clade 1 は 2014 年及び 2015 年と比較して、2016 年に減少を認め、clade 2 は 2014 年及び 2015 年と比較して、2016 年には増加を認めた。また、clade 3 は、2014 年から 2016 年にかけて微増した。また、clade 5 は、2014 年から 2016 年にかけて年々減少傾向を示した。

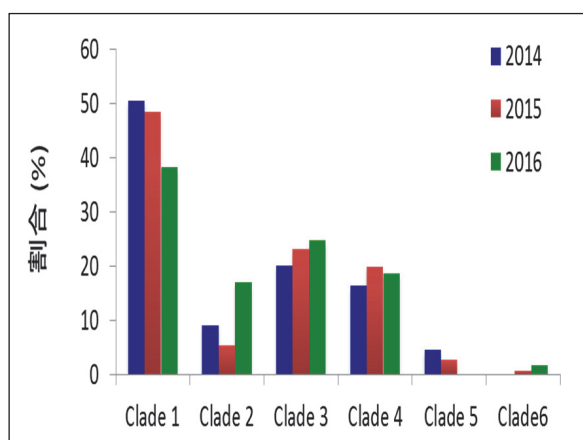


図 3. 成人 IPD 症例由来菌株 (PPSV23 血清型) の PspA clade 分布の推移

2014年から2016年にかけてのPPSV23血清型菌株のPspA clade分布の年次推移を示した。

非PPSV23血清型の菌株は246株であった。年毎の内訳は、2014年68株、2015年71株、2016年107株であった。非PPSV23血清型菌株のPspA clade分布は、全体またはPPSV23血清型菌株の分布と異なり、clade 1は3年間で大きな変化を認めなかった。また、clade 5も大きな変化を認めなかった。しかし、clade 2は2014年から2016年にかけて増加を認めており、全体及びPPSV23血清型菌株の分布の推移と同様の結果であった(図4)。

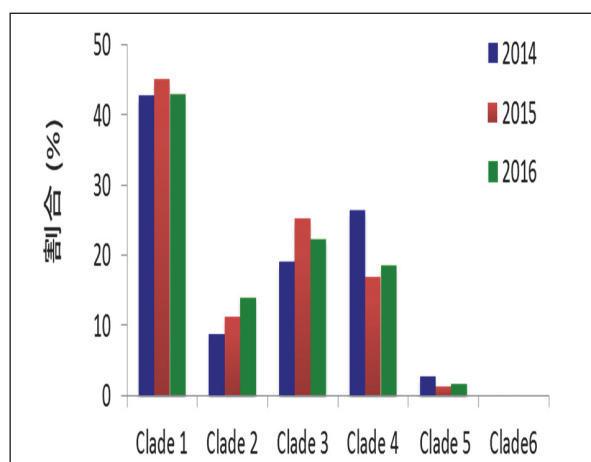


図4. 成人IPD症例由来菌株(非PPSV23血清型)のPspA clade分布の推移

2014年から2016年にかけての非PPSV23血清型菌株のPspA clade分布の年次推移を示した。

### 3) 成人IPD症例由来菌株のPspA clade分布の推移 (PCV13血清型及び非PCV13血清型):

成人IPD症例から分離した715株中、13価 polysaccharide conjugate vaccine (PCV13: 血清型 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) 血清型の菌株は281株であった。年毎の内訳は、2014年90株、2015年99株、2016年92株であった。Clade 1については、全体(図2)及びPPSV23血清型(図3)と同様に、2014年及び2015年と比較して2016年に減少を認めた。一方、clade 2は2014年に割合が多かったことから、2015年に一端減少し、2016年に増加したものの、2014年と2016年の間に大きな違いを認めなかった。また、clade 3は、2014年から2016年にかけて増加を認め、clade 5は2014年に検出されたものの、2015年及び2016年には検出されなかった(図5)。

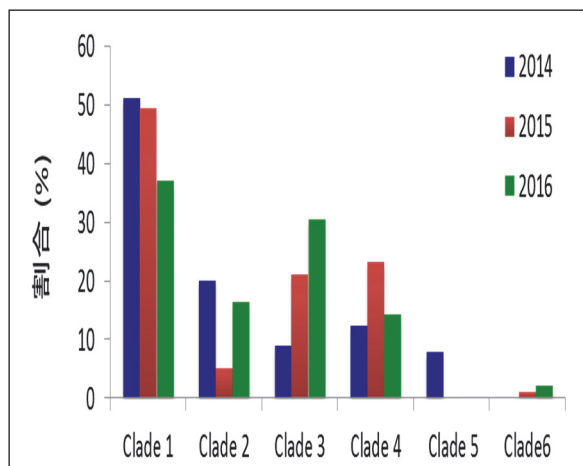


図5. 成人IPD症例由来菌株(PCV13血清型)のPspA clade分布の推移

2014年から2016年にかけてのPCV13血清型菌株のPspA clade分布の年次推移を示した。

非PCV13血清型の菌株は434株であった。年毎の内訳は、2014年113株、2015年123株、2016年198株であった。非PCV13血清型菌株のPspA clade分布は、全体の菌株の分布と同様に、clade 1の減少及びclade 2の増加を認めた。しかし、全体の分布とは異なり、clade 3及びclade 4の減少傾向を認めた。また、clade 5については、2015年のみで少し多かったものの、2014年と2016年には僅かな数のみ検出された(図6)。

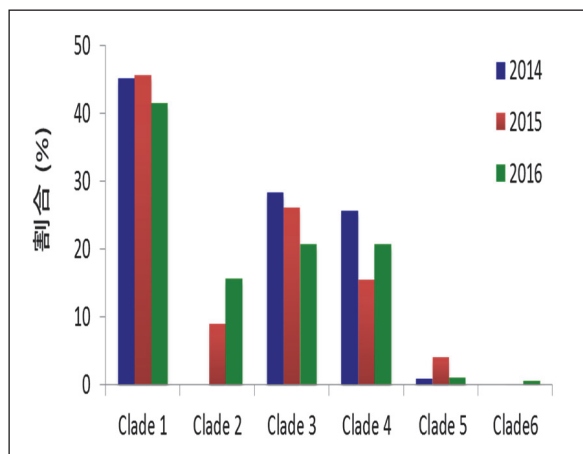


図6. 成人IPD症例由来菌株(非PCV13血清型)のPspA clade分布の推移

2014年から2016年にかけての非PCV13血清型菌株のPspA clade分布の年次推移を示した。

## D. 考察

2014-2016年に成人IPD症例から分離された715株（2014年203株、2015年222株、2016年290株）のPspA蛋白のclade解析を行い、年毎のclade分布の推移を調べた。これまでの解析にて、ほとんどの肺炎球菌株はPspA clade 1-4であるが、clade 1が最も多く約半数を占めていた。今回の解析の結果、ほとんどの肺炎球菌株はPspA clade 1-4であることは変わらないものの、clade 1が減少傾向であることが明らかになった。また、clade 2は増加傾向を認めていることから、以前と比べてclade 1-4の割合の差が小さくなっていることが分かった。

近年、小児でのPCV13定期接種導入に伴い、成人のIPD症例においてもPCV13に含まれない非PCV13血清型が増加している。PCV13ワクチンでは対応できない非PCV13血清型菌株のPspA clade分布について解析を行ったところ、全体と同様に、clade 1の減少及びclade 2の増加を認めた。一方で、PCV13血清型菌株では、2014年と比較して2016年ではclade 1の減少を認めるものの、clade 2の増加を認めなかった。そのことから、全体的なclade 2の増加は、非ワクチン血清型の増加に伴うclade 2の増加が要因と考えられた。

以上の結果より、PCV定期接種導入に伴い、成人IPD症例において血清型置換のみならず、PspA cladeにも大きな変化が起きていることが示唆された。

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及び今後のワクチン政策において、成人IPD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、2014-2016年に成人IPD症例から分離された715株のPspA蛋白のclade解析を行い、clade分布の年次推移を調べた。今回の解析の結果、clade 1が減少傾向であり、clade 2は増加傾向であることが明らかになった。そのため、以前と比べてclade 1-4の割合の差が小さくなっていた。

非PCV13血清型菌株のPspA clade分布については、全体と同様にclade 1の減少及びclade 2の増加を認めた。そのことから、全体的なclade 2の増加は、非ワクチン血清型の増加に伴うclade 2の増加が要因と考えられた。

本研究の結果にて、PCV定期接種導入に伴い、成人IPD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明らかになった。

PspAは新規肺炎球菌ワクチンの有望な抗原であることから、今後の厚生労働行政のワクチン政策において、成人IPD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と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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

## 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：蜂巢 友嗣（千葉県衛生研究所感染症疫学研究室）  
福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
川上 千晶（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）  
久保田 眞由美（国立感染症研究所細菌第二部）  
常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）  
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）

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

### 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の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、本疾病の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. 患者情報の解析

送付された調査票から、年齢、性別、患者背景（喫煙歴、アルコール多飲歴、季節性インフルエンザの先行感染の有無）、基礎疾患の有無とその

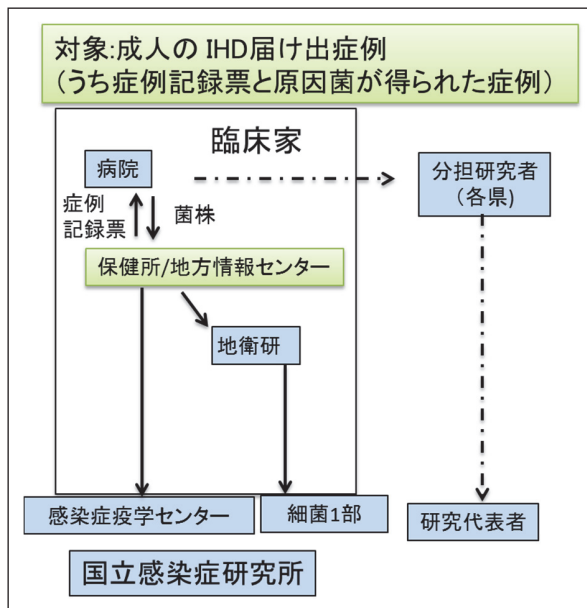


図 1. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

詳細、侵襲性インフルエンザ菌感染症の病型、転帰について、解析を行った。

### 3. 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検討

地方衛生研究所（地衛研）等から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、血清型、薬剤感受性について精査した。まず、送付菌株が真にインフルエンザ菌であるかを Zhangら（2014）のPCR鑑別法<sup>2)</sup>を用いて検査した。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）、メロペネム（MEPM）、セフトキシム（CTX）およびセフトリアキソン（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>3-5)</sup>（図2）。

## C. 研究結果

### 1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像

2013年から2017年11月28日現在までに、10道県において成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は134例が報告された。そのうちNESIDに報告され、かつ調査票が送付された114例について表1に示した。

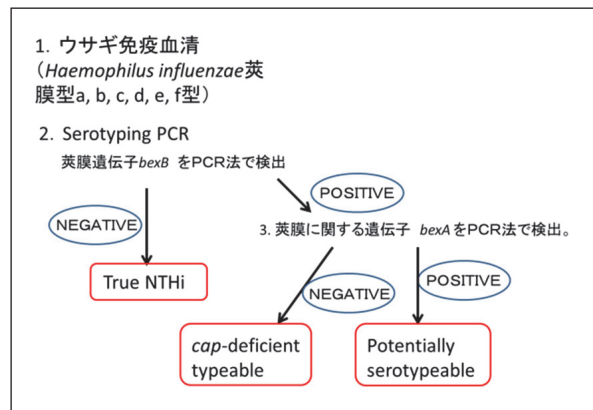


図 2. 菌株の血清型決定方法

表 1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴 (2013年-2017年, n=114)

		症例数 <sup>1)</sup>	(%)
年齢	中央値(範囲)	76 歳	(21-97)
	65 歳以上	78	(68.4%)
性別	男性	55	(48.2%)
	BMI <sup>2)</sup>	中央値(範囲)	19.9 (12.8-41.9)
患者背景	喫煙歴あり(現在の喫煙含む)	35/95	(36.8%)
	アルコール多飲歴あり	10/100	(10.0%)
	先行するインフルエンザ感染あり	2/84	(2.4%)
基礎疾患	何らかの基礎疾患あり	92/113	(81.4%)
	慢性呼吸器疾患	14/102	(13.7%)
	脳梗塞(陈旧性含む)	12/101	(11.9%)
	糖尿病	12/101	(11.9%)
	心血管障害	11/102	(10.8%)
	慢性心疾患	8/102	(7.8%)
	慢性肝臓疾患	6/101	(5.9%)
	慢性腎臓疾患	6/114	(5.3%)
精神疾患	3/114	(2.6%)	
免疫抑制状態	免疫抑制状態あり <sup>3)</sup>	37/113	(32.7%)
	悪性腫瘍(既往を除く)	15/114	(13.2%)
	ステロイド/免疫抑制剤/生物製剤治療中	10/102	(9.8%)
	自己免疫疾患あり	7/101	(6.9%)
	造血幹細胞移植/臓器移植歴あり	3/113	(2.7%)
診断名	菌血症を伴う肺炎	63/114	(55.3%)
	菌血症	25/114	(21.9%)
	髄膜炎	5/114	(4.4%)
	関節炎	2/114	(1.8%)
	その他	17/114	(14.9%)
	転帰	入院(入院中含む)	99/106
死亡		16/94	(17.0%)

\*1. 記載のあった症例を分母として集計

\*2. 記載のあった 103 例について

\*3. 免疫抑制状態ありとは、以下のいずれかに該当する症例とした

HIV 感染症、治療中の固形癌・血液癌、抗がん剤治療中、放射線治療中、造血幹細胞移植、臓器移植、ステロイド治療中、免疫抑制剤治療中、生物製剤治療中、自己免疫性疾患、先天性無脾/低形成、脾臓摘出後、補体欠損症

114症例の年齢分布は、中央値76（範囲：21-97）歳であり、65歳以上がこのうち68%を占めた。性比は、男性が48%だった。114症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。免疫抑制状態の内訳として、悪性腫瘍が13%、ステロイド・免疫抑制剤・生物製剤の治療中、自己免疫疾患の順に多かった。

病型別では、菌血症を伴う肺炎が55.3%と過半数を占め、菌血症（原発巣不明）は21.9%、髄膜炎4.4%、関節炎1.8%の順に多かった。65歳未満の症例では、「菌血症」と「菌血症を伴う肺炎」の症例数に差はなかったが、65歳以上の症例では、免疫抑制状態の有無に関わらず「菌血症を伴う肺炎」が最も多かった（表2）。

表 2. 年齢群別・免疫抑制状態の有無による病型診断の内訳（2013-2017年，診断名の記載のある症例で集計，n=111）

/免疫抑制状態	年齢				計
	21-64 歳		65 歳以上		
	あり	なし	あり	なし	
菌血症を伴う肺炎	3	7	14	38	62
菌血症(原発巣不明)	5	6	8	6	25
髄膜炎	3	0	1	2*	6
関節炎	0	1	1	0	2
その他	0	10	0	7*	17
計	11	24	24	53	112

\*髄膜炎(菌血症を伴う)+気管支炎の合併 1例あり(再掲)

入院を要した症例は全体の93.4%で、死亡例は転帰が報告された症例のうち17.0%であった。65歳以上については、入院を要した症例の割合は97.2%とさらに高く、死亡例は転帰が報告された症例のうち22.2%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

114株のすべてがインフルエンザ菌であることを確認した。そのうち、109株（95.6%）が莢膜型別用免疫血清で特異的凝集を示さず、また、PCR法によっても特異的バンドは認められなかったため non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した（図2）。また、e型を3株認め、b型およびf型を各1株認めた。

## 3. 薬剤感受性試験

ABPC、ABPC/SBT、MEPM、CTX、CTRXの5薬剤についてEtest（シスメックス・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（41/114、36.0%）およびアンピシリン/スルバクタム（32/114、28.1%）に耐性を示した。 $\beta$ -lactamase産生株は6株であった。 $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNA)は35株（30.7%）であった。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5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を有する高齢者に好発し、かつ、莢膜血清型が、5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、莢膜多糖生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。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>、成人においても薬剤耐性に対する監視体制を強化する必要があると思われる。

## 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。これらの疾病の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. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許所得：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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 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菌薬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の疫学情報

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：松井 佑亮（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）  
加賀 優子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）  
島田 智恵（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（以下、Streptococcal toxic shock syndrome, STSS）について、感染症発生動向調査における2006年～2017年のSTSSのデータを抽出し、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。更に、本研究班では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し記述した。

報告数は、2013年以降、年々増加傾向にあり、2017年は過去最多の572例（暫定値）の報告があった。血清群別に報告数を見てみると、本邦ではA群レンサ球菌（以下、Group A *Streptococcus*, GAS）によるSTSSが最多であるが、近年、G群レンサ球菌（以下、Group G *Streptococcus*, GGS）によるSTSSが増加傾向にあった。本研究班では、2016年9月～2017年12月の期間で、33例が登録された。登録された症例のデータに基づく致命率は42%であった。研究班に登録された大部分の症例で、基礎疾患を認めた。推定侵入門戸は、不明の症例が約70%と多かったが、一部の症例では、外傷等の皮膚損傷部位との関連性が示唆された。

侵入門戸や遺伝子型と臨床症状との関連性の解析のため、今後も更なる症例の蓄積が必要である。

### A. 研究目的

STSSは、感染症法の5類感染症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、社会的な関心が高まっている。しかし、現在のところ、STSSの臨床疫学研究は国内外を含めて少数であり、増加の原因やSTSS発症に関するリスク因子については情報が少ない。本研究では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し、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する。また、国立感染症研究所細菌第一部にて*emm* 遺伝子型およびMLST解析などの細菌学的解析を行い、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

感染症発生動向調査における2006年～2017年のSTSSのデータを抽出した。報告数の推移、年齢・性別等の疫学情報、血清群別報告数、死亡例及び致命率等、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。

#### B-2. 本研究班における研究デザイン

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菌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にて承認を得た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

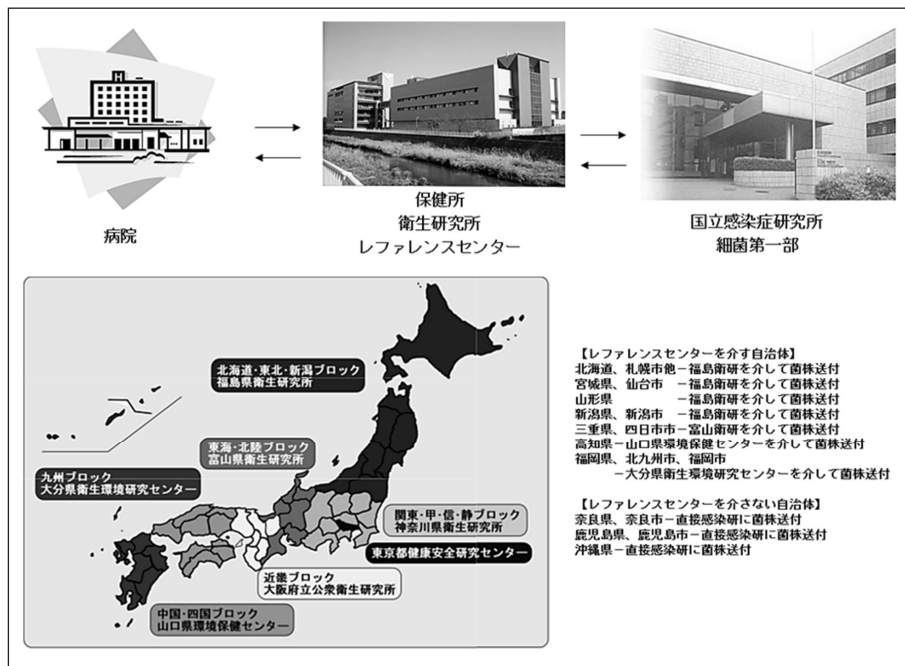


図1. 症例記録票と原因菌株の収集スキーム

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。

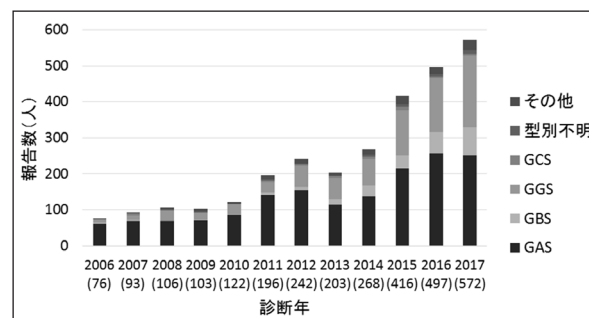


図2. 感染症発生動向調査における血清群別STSS報告数(2006年4月～2017年12月、n=2,894、2018年1月19日現在) \* ( )内は報告数を指す

### 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β溶血性レンサ球菌が報告対象となった。2018年1月19日現在のSTSSの年別報告数の推移を図2に示す。2017年は572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、2017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が最多である。近年、GGSによるSTSSが増加傾向にある点は特筆すべき点である。

2006年4月～2017年12月のSTSS症例の属性や

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(2006年4月～2017年12月、n=2,894、2018年1月19日現在)

	全報告 n=2894	GAS n=1626	GBS n=248	GCS n=49	GGG n=789
症例の属性					
年齢中央値、歳[四分位範囲]	68 [55-80]	65 [48-75]	68 [55-82]	69 [56-81]	77 [66-85]
男性 n (%)	1531 (52.9%)	872 (53.6%)	134 (54%)	29 (59.2%)	398 (50.4%)
抽出菌株 n (%) *					
血液	2329 (80.5%)	1230 (75.6%)	231 (93.1%)	44 (89.8%)	687 (87.1%)
髄液	44 (1.5%)	9 (0.6%)	20 (8.1%)	1 (2.0%)	12 (1.5%)
胸水	35 (1.2%)	29 (1.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (0.5%)
腹水	34 (1.2%)	27 (1.7%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
生検組織	77 (2.7%)	47 (2.9%)	4 (1.6%)	3 (6.1%)	18 (2.3%)
手術創	90 (3.1%)	74 (4.6%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	10 (1.3%)
検疫所組織	743 (25.7%)	529 (32.5%)	37 (14.9%)	6 (12.2%)	128 (16.0%)
臨床徴候 n (%) *					
肝不全	807 (27.9%)	456 (28.0%)	76 (30.6%)	11 (22.4%)	220 (27.9%)
腎不全	1988 (68.7%)	1153 (70.9%)	158 (63.7%)	33 (67.3%)	533 (67.6%)
急性呼吸器不全症候群	685 (23.7%)	399 (24.5%)	67 (27.0%)	13 (26.5%)	168 (21.3%)
播種性血管内凝固症候群	1938 (67.0%)	1085 (66.7%)	173 (69.8%)	35 (71.4%)	522 (66.2%)
軟部組織炎	1794 (62.0%)	1091 (67.1%)	95 (38.3%)	24 (48.0%)	471 (59.7%)
全身性紅斑性発疹	344 (11.9%)	221 (13.6%)	18 (7.3%)	9 (18.4%)	70 (8.9%)
中脳神経症状	716 (24.7%)	347 (21.3%)	85 (34.3%)	14 (28.6%)	221 (28.0%)
予後 n (%)					
全死に	817 (28.2%)	454 (27.9%)	66 (26.6%)	12 (24.5%)	235 (29.8%)

臨床的特徴をまとめた(表1)。1,626例(56%)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)、248例(9%)がB群レンサ球菌(以下、Group B *Streptococcus*, GBS)-STSS症例、49例(2%)がC群レンサ球菌(以下、Group C *Streptococcus*, GCS)-STSS症例、789

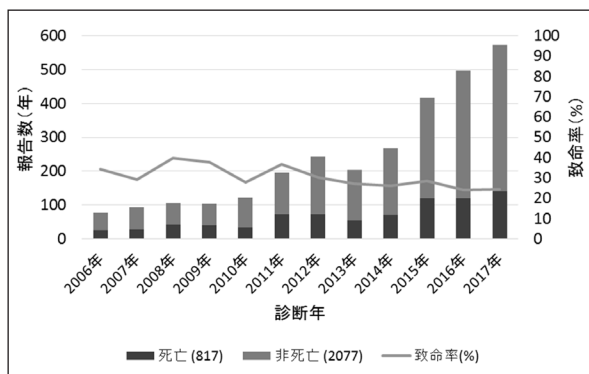


図3. 感染症発生動向調査において死亡と報告されたSTSS症例と致命率 (2006年4月～2017年12月、n=2,894、2018年1月19日現在)

表2. 研究班で症例記録票が収集できたSTSS症例の属性及び臨床的特徴 (2016年9月14日～2017年12月、n=33、2018年1月10日現在)

症例の属性	症例数	割合 (%)	基礎疾患の有無, n (%)	割合 (%)
年齢中央値, 歳 [四分位範囲]	70	[55-85]	あり	28 (85%)
男性, n (%)	16	(49%)	なし	4 (12%)
Lancefield血清群, n (%)			不明	1 (3%)
GAS	12	(36%)	基礎疾患, n (%) *	
GBS	2	(6%)	心疾患	6 (18%)
GBS	12	(36%)	末梢血管疾患	1 (3%)
不明	7	(21%)	慢性呼吸器疾患	2 (6%)
臨床症状, n (%) *			慢性肝疾患	3 (9%)
咽頭炎・扁桃炎	1	(3%)	慢性腎臓病	2 (6%)
肺炎及び肺化膿症	5	(15%)	糖尿病	3 (9%)
膿胸	1	(3%)	脳血管障害	1 (3%)
髄膜炎	1	(3%)	四肢麻痺	2 (6%)
子宮内感染	2	(6%)	精神疾患	2 (6%)
骨髄内炎症性疾患	1	(3%)	四肢浮腫	5 (15%)
産褥期要血症	1	(3%)	褥瘡	2 (6%)
蜂窩織炎	10	(30%)	血液疾患	1 (3%)
壊死性筋膜炎	8	(24%)	膠原病・自己免疫疾患	2 (6%)
その他の皮膚軟部組織感染症	5	(15%)	治療中の固形臓器癌	3 (9%)
化膿性関節炎	2	(6%)	治療中の血液悪性腫瘍	1 (3%)
感染臓器不明の要血症	6	(18%)	抗がん剤治療中	2 (6%)
予後, n (%)			免疫抑制療法中	1 (3%)
全死亡	14	(42%)	完治した悪性腫瘍	5 (15%)

\* 重複あり

表3. 症例記録票に推定侵入門戸の記入があったSTSS症例のラインリスト (2016年9月14日～2017年12月、n=11、2018年1月10日現在)

症例番号	年齢(歳)	性別	基礎疾患	陽性検体	臨床症状	推定侵入門戸	転帰
1	85	男	不明	血液	左鼠径部、右足背部蜂窩織炎	左鼠径部、右足背部外傷	死亡
2	57	男	下咽頭癌術後	血液・痰	肺炎、敗血症	気管切開孔	軽快
3	80	女	なし	血液	左大腿部蜂窩織炎	足白癬	不明
4	87	女	リウマチ	血液	肺炎	菌	軽快
5	32	女	糖尿病	血液	子宮内感染	帝王切開術創	不明
6	55	女	四肢浮腫	血液・軟部組織	左下肢蜂窩織炎	左母趾外傷	軽快
7	74	女	精神疾患	血液	肺炎	肺	死亡
8	55	男	四肢麻痺	血液・軟部組織	褥瘡感染・両下肢蜂窩織炎	臀部褥瘡	軽快
9	78	男	転移性骨腫瘍	血液・軟部組織	左手部蜂窩織炎	左手背部外傷	不明
10	55	男	慢性腎臓病	血液	左下肢蜂窩織炎	左足背部外傷	不明
11	90	女	四肢浮腫	血液・痰・尿	肺炎	尿路或いは消化管	死亡

例 (27%) が GGS-STSS 症例だった。全 STSS 症例の年齢の中央値は 68 歳 (四分位範囲 [IQR]: 55-80 歳)、男性は 1,531 例 (53%) だった。血清群別では GAS-STSS 症例は 65 歳 (IQR: 48-75 歳) だが、GGS-STSS 症例は 77 歳 (IQR: 66-85 歳) であり、GGS-STSS 症例は高齢者に多かった。β 溶連菌が検出された検体はどの血清群も血液が最も多かった。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 症例における臨床徴候は播種性血管内凝固症候群が 1,938 例 (67%)、腎不全が 1,988 例 (69%)、軟部組織炎が 1,794 例 (62%) と多かった。多くの臨床徴候は血清群による差は認めなかった。予後に関して、死亡と報告されたのは全 STSS 症例で 817 例、致命率は 28% だった。年別に致命率の推移を見ると、近年、致命率は 20 ~ 30% を推移している (図 3)。2018 年 1 月 19 日現在、直近の 2017 年は、140 例 (24%) 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 20 ~ 30% であった (表 1)。

## C-2. 本研究班参加の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12月31日までにSTSSと診断された症例は137例 (2018年1月10日時点) だった。このうち調査票が収集できたのは33例 (25%) であった。

調査票が収集できた33例について表2にまとめた。年齢の中央値は70歳 (四分位範囲 [IQR]: 55-85歳)、男性16例 (49%) だった。血清群別では GAS-STSS 症例12例 (36%)、GBS-STSS 症例2例 (6%)、GGS-STSS 症例12例 (36%)、不明7例 (21%) であった。臨床症状としては、皮膚・軟部組織の感染症23例 (70%) で、感染臓器不明の菌血症6例 (18%) だった。基礎疾患のある症例は、28例 (85%) と多数を占めた。基礎疾患は、慢性疾患を中心に多岐にわたっていた。推定侵入門戸

は不明のものが、22例（67%）で、具体的な記載があったものが、11例（33%）あった（表3）。うち7例は、皮膚損傷を契機に軟部組織炎を発症したと推定され、うち4例が四肢の外傷、1例は足白癬、1例が臀部褥瘡、1例は、帝王切開術創が侵入門戸であると記載されていた。肺炎の侵入門戸に関する記載では、1例は歯、1例は気管切開孔、1例は尿路または消化管と記載されていた。転帰については14例が死亡していた（最終的な転帰について届出時点で不明の場合は、後日問い合わせを実施している）。

*emm*型は、GASでは*emm1*が4例、*emm3.95*が2例、*emm89*、*emm61*、*emm75*、*emm12*、*emm76*、*stG245*が1例ずつであった。GGSは、*stG6792.3*が4例、*stG485*が2例、*stG652.1*、*stG2574.3*、*stG245*、*stG166b*、*stC46*が1例ずつであった。

#### D. 考察

近年、世界的にβ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。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）。GBSについては、2013年まで、新生児・乳児は報告対象外として運用されていたが、それ以降は報告対象となったという運用の変更があった。しかし、その影響を勘案しても、STSSの総報告数については、真の増加を見ている可能性が高い。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（感染症発生動向調査に基づく過去10年間との比較グラフ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1646-03strepta.html> 参照）、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。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77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。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、残念ながら発生動

向調査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、感染経路に関わ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。感染症発生動向調査への新生児のGBS-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。

本研究では、2017年12月までに、33例が登録された。男女比、年齢中央値とも発生動向調査とはほぼ同様であり、これらの代表性は保たれていると考えられた。基礎疾患については、大部分が基礎疾患を伴っており、基礎疾患の無い症例は2例だけであった。基礎疾患として、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多彩であり、まだ一定の傾向は見えない。死亡との関連は症例数が少なく解析が困難であった。侵入門戸については、不明の症例が約70%であった。具体的な記載があったものでは、皮膚損傷を軟部組織炎の推定侵入門戸とした症例や、気道の損傷を肺炎の推定侵入門戸とする症例が報告された。報告にあたっては、推定侵入門戸の病変とSTSS発症の厳密な時間的前後関係の確認・検証を求めているため、この点は制限となるが、今後も情報を蓄積し侵入門戸を明らかにしていくことが重要である。

発生動向調査における死亡報告は、届出時に死亡している症例か、届出後に死亡し、医療機関や自治体が任意で報告した症例である。つまり、届出後に死亡しても報告の必要はないため、死亡者数は過少評価となっていることが予想される。本研究では、最終転帰についての確認作業を実施しており、発生動向調査と比較して、転帰をより正確にとらえていると考えられるが、実際に今回算出された致命率は42%と発生動向調査よりも高かった。STSSの重症度をより正確に表す指標の一つとして、重要な所見といえる。

本研究の制限として、現在のところ、登録症例数が少ないことが挙げられる。2017年12月までの段階で、収集された調査票は、発生動向調査に報

告されたSTSS症例の25%のみである。再度、協力を依頼して登録症例を増やしていく。また、症例定義にショック症状を必須としているため、ショックに至らないが、無菌検体から溶連菌が検出された症例は届出対象に含まれないことにより、届出が複雑になっている可能性がある。

## 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、原因はわかっていない。本研究における致命率は42%と発生動向調査より高かった。研究班で登録された大部分の症例で、基礎疾患を認めた。侵入門戸は、不明の症例

が約70%であった。今後も更なる症例の蓄積が必要である。

## 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

## 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

研究代表者：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28症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたG群レンサ球菌が収集された。一部の地域間で *emm* 型の違いはみられた。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性株がそれぞれ11株、5株みられた。これら耐性株は、*ermA* あるいは *ermB* 遺伝子のいずれかを保有しており、*emm* 型は様々であった。

### 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、固形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、ヘモサプリメント (栄研化学) を含むミュラーヒントンブイオン液体培地 (栄研化学) を使用した。

#### 2. ゲノムDNAの調製

血液寒天培地に塗抹した菌を90 $\mu$ LのTE (pH8.0) に懸たく後、mutanolysin (Sigma) を添加し、37 $^{\circ}$ 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* seq2 (TATTTCGCTTAGAAAATT AAAACAGG) 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Blast-  
emm 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、セフトキシム、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ため、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58株の溶血性レンサ球菌を収集した。道県別では、北海道3株、山形県1株、宮城県3株、新潟県9株、三重県7株、奈良県8株、高知県3株、福岡県16株、鹿児島県2株、沖縄県6株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが24株、G群レンサ球菌によるものが28株、B群レンサ球菌によるものが6株であった(表1)。

G群レンサ球菌の菌種は、28株すべてが*Streptococcus dysgalactiae subspieces equisimilis*であった。

表1. 2017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	1	0	0	2	3
山形県	1	0	0	0	1
宮城県	2	0	0	1	3
新潟県	4	0	0	5	9
三重県	5	0	0	2	7
奈良県	1	1	0	6	8
高知県	1	1	0	1	3
福岡県	5	3	0	8	16
鹿児島県	1	0	0	1	2
沖縄県	3	1	0	2	6
計	24	6	0	28	58

### 2. G群レンサ球菌の*emm*型

*Streptococcus dysgalactiae subspieces equisimilis*として同定された28株について*emm*型を決定した。その結果、*stG6792*が12株、*stG485*型が3株、*stG245*、*stC46*、*stG166b*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 subspieces equisimilis*であった28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、セフトキシム、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、セフトキシム、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、それぞれ11株、5株で耐性であった。

これらの株の耐性遺伝子の保有をPCR法により調べた結果、9株が*ermA*遺伝子を、2株が*ermB*遺伝子を保有していた。*ermB*遺伝子を保有していた2株の*emm*型は、ともに*stG245*であった。一方、*ermA*遺伝子を保有していた9株の*emm*型は、*stG485*(3株)、*stG6792*(4株)、*stG2574*(1株)、*stC46*(1株)であり、様々であった。



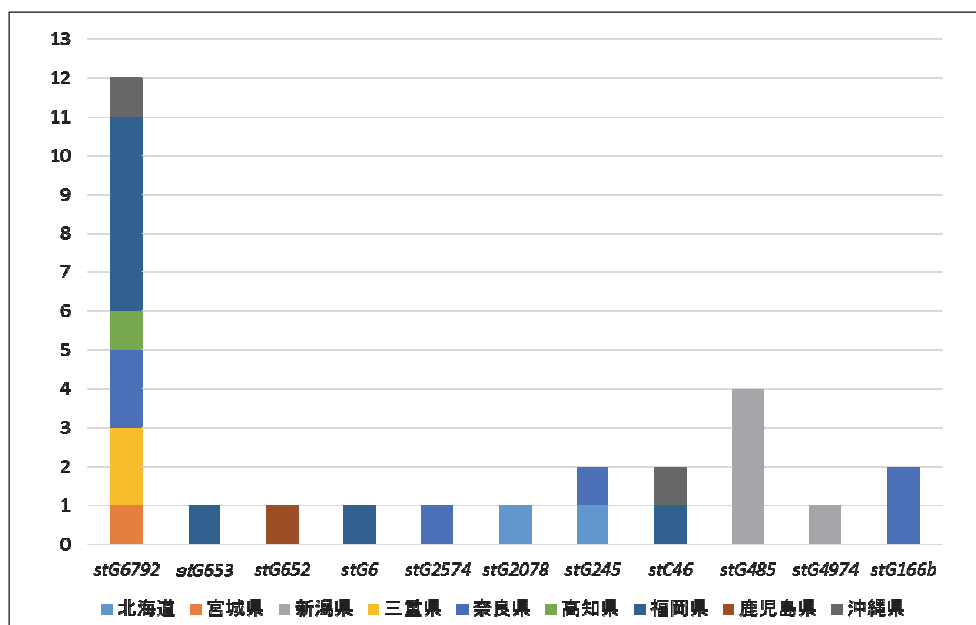


図 1. 2017年に10道県で分離された劇症型G群レンサ球菌感染症患者分離株28株のemm型

#### 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型が12株と多かった。また、それぞれのemm型について道県別にみると、stG6792型は福岡県で多く分離されていた。また、2番目に多かったstG485型は新潟県でのみで分離されていた（図1）。このことから、一部の株については、特定の遺伝子型が特定の県で増えていることが示唆された。

薬剤感受性試験を行った結果、エリスロマイシン、クリンダマイシンに対し、それぞれ11株、5株で耐性を示した。薬剤耐性遺伝子として9株がermA遺伝子を、2株がermB遺伝子を保有していた。エリスロマイシン耐性クリンダマイシン感受性株は、すべてermA遺伝子を保有していた。これらの株はすべてエリスロマイシン存在下でクリンダマイシンに対し耐性を誘導する株であった。

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28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。

- ・地域間で一部のemm型で違いが見られた。
- ・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みられた。
- ・耐性株のemm型は、様々であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) [Ikebe T](#), Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R, Ohya H, Suzuki M, Uchida K, Nihonmatsu H, Ohnishi M, The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Molecular characterization and antibiotic resistance of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome. *J Infect Chemother.* 24 (2) : 117-122 (2018) .
- 2) Yamamura Y, Mihara Y, Nakatani K, Nishiguchi T, [Ikebe T](#). Unexpected Ventriculitis Complication of Neonatal Meningitis Caused by *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *pasteurianus*: a Case Report. *Jpn J Infect Dis.* 71 (1) : 68-71 (2018) .

## 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

## 成人の侵襲性髄膜炎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：神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
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）  
福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
齊藤 剛仁（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
高橋 英之（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）  
加賀 優子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

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

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）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。また、2016年11月にはIMDの届出基準が変更され、血液と髄液のみならず、その他の無菌部位についても検査材料として含まれることとなり、より一層IMDの正確な患者数を把握する体制が整った。

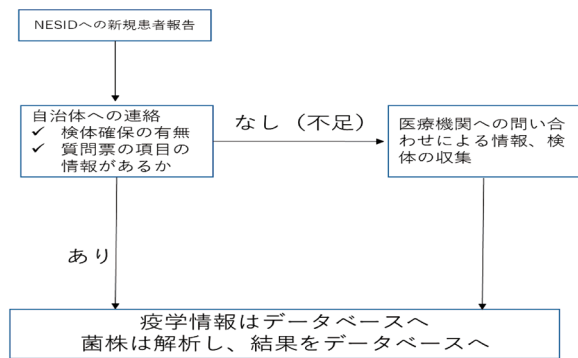
NESIDへのIMD報告例は年間約40例で罹患率は0.028/10万人・年（National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. Vaccine. 2016 Jul 25; 34 (34) : 4068-71）と諸外国と比較しかなり少ない。また疫学も異なる（諸外国は小児が多いがわが国は成人例が多い）が、

高校の寮で発生した髄膜炎菌によるIMD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IMD患者が発生する事例（IASR Vol. 36 p. 178-179: 2015年9月号）等が報告されており、決してIMDは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自治体の積極的疫学調査で収集した情報を追加収集し、正確なIMDの疫学、分離株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エビデンスを構築することにある。さらに、わが国のIMD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推奨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が確認する。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（添付）の項目に関して情報を収集しているか確認を行う。質問票の項目は以下の通りである。なお、収集したデータ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追記する。なお、検体分与への協力の呼びかけ、並びに国立感染症研究所細菌第一部への郵送は通常の感染症発生动向調査業務でも実施している流れを踏襲している。

**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

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うる）。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。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ことも踏まえ、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こととした。

（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**

2017年1月1日～12月31日までの1年間にNESIDへの届出があったIMDは25例であった。これらすべての症例が調査対象であり、調査票を管轄自治体に送った。そのうち有効な回答が得られた症例は19例（回収率76%）であった。

図1は患者の性別と年齢分布を表わしている。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が2例報告された（40代、80代各1名）。

報告があった19例のIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：8日～48日）であった。

合併症については、NESIDの情報に加え肝障

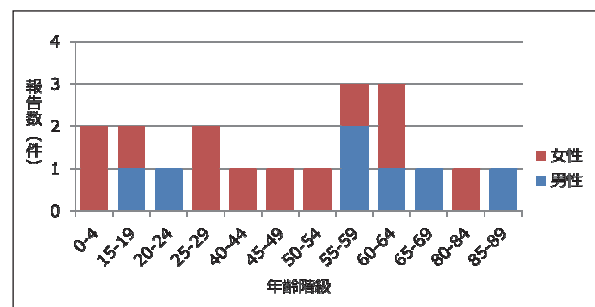


図1. 性別・年齢階級別報告数2017年1月～12月：n=19；2018年1月9日現在回収済調査票

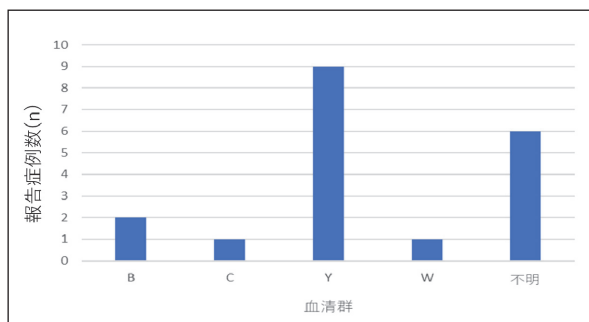


図 2. 血清群の内訳

害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症は2例（左目内転にて複視、膝関節炎）の情報が得られた。

また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一か月前にマスギャザリングへの参加者が4名おり、また3名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。喫煙歴のある人、および基礎疾患を有する人がそれぞれ5名ずついた。

血清型については13例について解析が実施でき、うち9例がY群であった（図2）。

#### D. 考察

2017年1年間のIMD強化サーベイランスを実施した。NESIDの情報に加え、合併症や最終的な転帰、リスク因子などを収集した。その結果IMD患者の入院は約2週間、合併症や後遺症を併発する例が少なからずあり、一般的に報告されている人が多く集まる場所での感染の可能性を疑わせる症例も散見された。また喫煙者やBMIの高い人、基礎疾患を有する人も報告されていたが、MSMについて報告は認めなかった。

血清型については判明した13例のうち現在国内で接種できるワクチンで予防ができないB群髄膜炎菌によるIMDは2例のみであった。従って国内ではワクチンで予防できる血清群でのIMDが多く発生しているが、報告患者でMCV4接種歴を有している人はいなかった。ワクチンを有効に使える多くのIMD患者やIMD罹患による後遺症を予防することが可能であることが示唆された。ただし、血清群不明も6例おり、検体未回収

の症例と合わせると今後血清群の分布は変わる可能性がある。

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とを今回の結果は示している。一方で全例の報告を得られたわけではなく、総数も少ないため今回の結果だけでワクチン推奨グループを提言できるだけのエビデンスは得られなかった。調査1年目のため引き続き調査票及び菌株の回収を続けて解析していく必要がある。

#### 【謝辞】

発生動向調査・検査・対応に関係された各自治体の保健所、衛生研究所等の関係者の皆様、関係医療機関の皆様へ感染症発生動向調査及び研究班の活動へのご協力に感謝いたします。

#### E. 結論

侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス強化の基盤を構築し、実際に1年間運営した。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、最もリスクが高くワクチン接種によりメリットが見込める人や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. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

### 侵襲性髄膜炎菌感染症調査票

黄色部分は退院後に問い合わせしてください

※保健所記入欄	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*				

**患者情報**

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
疑われる感染源 (内容)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 : ありの場合 → <input type="checkbox"/> 家族 <input type="checkbox"/> 友人 <input type="checkbox"/> 同僚 <input type="checkbox"/> その他 (      )		
髄膜炎菌ワクチン (MCV4) 接種歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 : ありの場合 → 接種日 (      年      月      日 )		

**臨床経過**

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	合併症 (内容) *髄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	後遺症 (内容) *髄膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり (      ) <input type="checkbox"/> なし
病型 (一つ選択) *必須	<input type="checkbox"/> 菌血症 <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 菌血症と髄膜炎の併発		
その他の臨床像 (複数可)	<input type="checkbox"/> 咽頭炎 <input type="checkbox"/> 肺炎 <input type="checkbox"/> 関節炎 <input type="checkbox"/> 結膜炎 <input type="checkbox"/> 紫斑 <input type="checkbox"/> その他 (      )		

**リスク要因**

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	1日当たり _____ 本 _____ 年	飲酒量	<input type="checkbox"/> ビール <input type="checkbox"/> 日本酒 <input type="checkbox"/> ウイスキー <input type="checkbox"/> 焼酎 1日当たり _____ ml
生活形態	<input type="checkbox"/> 一人暮らし <input type="checkbox"/> 家族と同居 <input type="checkbox"/> 寮・福祉施設等で集団生活	発症前1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1か月以内のマスク着用参加 (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**

基礎疾患の内容 *後遺症含む	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <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"/> 陈旧性肺結核 <input type="checkbox"/> 慢性心疾患 <input type="checkbox"/> 心血管障害 <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"/> 悪性腫瘍の既往 (      ) <input type="checkbox"/> 臓器移植 (      ) <input type="checkbox"/> 自己免疫性疾患 (      ) <input type="checkbox"/> ステロイド治療中 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤治療中 <input type="checkbox"/> 生物製剤治療中 (      ) <input type="checkbox"/> Eculizumab使用中 (      ) <input type="checkbox"/> 認知症 <input type="checkbox"/> 統合失調症 <input type="checkbox"/> うつ病 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 (陈旧性含む) <input type="checkbox"/> 先天性無脾/低形成 <input type="checkbox"/> 脾臓摘出後 <input type="checkbox"/> 補体欠損症 <input type="checkbox"/> その他 (      )
-------------------	---

**その他**

発症前1か月間の家族等の同居人における疾病の発生	<input type="checkbox"/> あり (      ) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 : ありの場合 → <input type="checkbox"/> 呼吸器症状 <input type="checkbox"/> 消化器症状 <input type="checkbox"/> 発熱・頭痛・筋肉痛
接触者における予防内服の実施	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 → ありの場合: 対象者 (      )
診断方法	<input type="checkbox"/> 培養検査による髄膜炎菌検出 (検体:      ) <input type="checkbox"/> 遺伝子検査による髄膜炎菌遺伝子検出 (検体:      )

(記入上の注意)  
 ・感染症発生動向調査の届出用紙と突合できるよう、届出IDを必ずご確認ください。  
 ・検体検査の結果につきましては、後日、本用紙にてご回答申し上げます。  
 ・ワクチンの接種状況が不明の場合には、本人に再度ご確認の上、ご記入ください。  
 特に髄膜炎菌ワクチンの接種状況については、発生動向調査にも補足頂いた上で届出をお願い申し上げます。

※報告 (血清型診断結果)
---------------

※国立感染症研究所での解析結果をご報告申し上げます。

## 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 主任研究官）

**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し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ない、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。分担研究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昨年度に引き続き実施した。

### 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℃、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1μl loop分を100μl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ル通り行い、200μl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'-CTTCTGCAGATTGCGGCGTGCCGT-3'	24mer
血清群 A	orf2 (A)-1	5'-CGCAATAGGTGTATATATTCTTCC-3'	24mer
	orf2 (A)-2	5'-CGTAATAGTTTCGTATGCCTTCTT-3'	24mer
血清群 B	siaD (B)-1	5'-GGATCATTTTCAGTGTTTTCCACCA-3'	24mer
	siaD (B)-2	5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTTAA-3'	24mer
血清群 C	siaD (C)-1	5'-TCAAATGAGTTTGCGAATAGAAGGT-3'	25mer
	siaD (C)-2	5'-CAATCACGATTTGCCCAATTGAC-3'	23mer
血清群 Y	siaD (Y)-1	5'-CTCAAAGCGAAGGCTTTGGTTA-3'	22mer
	siaD (Y)-2	5'-CTGAAGCGTTTTTCATTATAATTGCTAA-3'	27mer

鋳型 DNA	0.25 $\mu$ l	} 表 1 参照
10 x ExTaq buffer	2.5 $\mu$ l	
2.5mM dNTPs	2 $\mu$ l	
primers-1 (100 $\mu$ M)	0.25 $\mu$ l	
primers-2 (100 $\mu$ M)	0.25 $\mu$ l	
ExTaq polymerase	0.25 $\mu$ l	
H <sub>2</sub> O	19.5 $\mu$ l	

b) PCR 反応

PCR Thermal Cycler Dice TP600 (Takara Bio) を用いて以下のプロトコールに従って PCR 反応を行なった。

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

c) 結果の確認

10  $\mu$ l の 40% glycerol-dye を加えた後、その反応液 5  $\mu$ l を 2% アガロースゲル (~0.1 mg/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 鋳型 DNA の調製

1. 前項「髄膜炎菌の血清型同定-PCR法-鋳型

表 2. 遺伝子型別用の鋳型調製 PCR プライマー

<i>abcZ</i>	P1-ATTCGTTTATGTACCGCAGG
	P2-GTTGATTTCTGCCTGTTTCGG
<i>adh</i>	P1-ATGGCAGTTTTGTGCAGTTGG
	P2-GATTTAAACAGCGATTGC
<i>aroE</i>	P1-ACGCATTTGCGCCGACATC
	P2-ATCAGGGCTTTTTTCAGGTT
<i>fumC</i>	P1-CACCGAACACGACACGATCG
	P2-ACGACCAGTTCGTCAAACCTC
<i>gdh</i>	P1-ATCAATACCGATGTGGCGCGT
	P2-GGTTTTTCATCTGCGTATAGA
<i>pdhC</i>	P1-GGTTTCCAACGTATCGGCGAC
	P2-ATCGGCTTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	P1-CTTCAAAGCCTACGACATCCG
	P2-CGGATTGCTTTCGATGACGGC

DNA の調製」で調製した染色体 DNA を鋳型 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。

鋳型 DNA	0.25 $\mu$ l	} 表 2 参照
10 x ExTaq buffer	2.5 $\mu$ l	
2.5mM dNTPs	2 $\mu$ l	
primers-1 (100 $\mu$ M)	0.25 $\mu$ l	
primers-2 (100 $\mu$ M)	0.25 $\mu$ l	
ExTaq polymerase	0.25 $\mu$ l	
H <sub>2</sub> O	19.5 $\mu$ l	

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って 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	5 サイクル
58°C × 1分	
72°C × 1分	
94°C × 30秒	
56°C × 1分	20 サイクル
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	5 サイクル
68°C × 1分	
72°C × 1分	
94°C × 30秒	
66°C × 1分	20 サイクル
72°C × 1分	
4 °C	

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、シーケンス用の鋳型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。

鋳型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-ATTCGTTTATGTACCGCAGG
	S2-GAGAACGAGCCGGGATAGGA
<i>adk</i>	S1-AGGCTGGCAGCCCTTGG
	S2-CAATACTTCGGCTTTCACGG
<i>aroE</i>	S1-GCGGTCAACTACGCTGATT
	S2-ATGATGTTGCCGTACACATA
<i>fumC</i>	S1-TCCGGCTTGCCGTTTGTCAG
	S2-TTGTAGGCGGTTTTGGCGAC
<i>gdh</i>	S1-GTGGCGCGTTATTTCAAAGA
	S2-CTGCCTTCAAAAATATGGCT
<i>pdhC</i>	S1-TCTACTACATCACCCCTGATG
	P2-ATCGGCTTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	S1-CGGCGATGCCGACCGCTTGG
	S2-GGTGATGATTTTCGGTTGCGCC

反応物 (~ 10 μl) は Sephadex G50 によって精製し、10 μl の Hi-Di (Applied 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 (Applied 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H30年1月までに、NESIDに登録された国内での侵襲性髄膜炎菌感染症の症例数は21であり、そのうち分離された髄膜炎菌株15株が回収され、回収率は約71%であった。また、それ以外の喀痰や咽頭ぬぐいといった、非侵襲性の患者（健常者）から分離された株も合わせて血清学的及び分子疫学的解析を実施した（表4～6）。

まず血清学的解析からは侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌株15株のうち、Y：10株（67%）、B：4株（27%）、C：1株（6%）であった（図1）。

分子疫学的解析からはST-1655（ST-23 complex）が5株、ST-23（ST-23 complex）が4株、あとはST-13126（ST-167 complex）、ST-2057（ST-2057 complex）、ST-13100（ST-2057 complex）、ST-467、ST-3496、ST-11が1株ずつ同定された（表4～6、図1）。

一方、非侵襲性由来の髄膜炎菌株に関しては、

血清群Y（ST-1655）1株、血清群B（ST-2057）1株、血清群Y（ST-23）6株（防衛大学における集団感染事例関連、考察の項参照）、血清型別不能（NT）（ST-11026）1株、NT・ST-13109（ST-254 complex）1株、NT・ST-13129（ST-254 complex）1株であった（表4～6）。

### 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、昨年度から本研究班で疫学（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

表4. 平成29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-1

No.	西暦	報告年月日	病院・診療所	感染地域	病態（検体）	性別	生年月日	年齢	当該者職業	血清群	遺伝子型
1	2017	20170424	国分生協病院	鹿児島県	肺炎（血液）	男	19970613	19	自衛官	Y	1655
2	2017	20170426	茨城県立こども病院	茨城県	髄膜炎（髄液 / nested PCR で同定）	女	20160728	0	無	unknown	unknown
3	2017	20170430	成田赤十字病院	千葉県	菌血症・髄膜炎（血液・髄液）	男	19940105	23	解体業	Y	1655
4	2017	20170517	関西メディカル病院	大阪府	感染症死亡	女	19690621	47	主婦	Y	23
5	2017	20170605	東京警察病院	東京都	肺炎（喀痰）	男		22	学生	Y	1655
6	2017	20170609	長崎大学病院	長崎県	肺炎（喀痰）	男		17	学生	B	2057
7	2017	20170607	東京医療センター	東京都	菌血症・髄膜炎（血液・髄液）	女		27	翻訳業	W	11
8	2017	20170629	佐賀大学付属病院	佐賀県	肺炎（喀痰）	男		86		NT	11026
9	2017	20170706	鹿児島大学	鹿児島県	肺炎（喀痰）	男		67		NT	11026
10	2017	2017013	平塚共生病院	神奈川県	髄膜炎（髄液）	女		60		B	2057
11	2017	201726308	和歌山医療センター	和歌山県	菌血症（血液）・多臓器不全死亡	女		84		Y	23
12	2017	201727254	関西メディカル病院	大阪府	菌血症・髄膜炎（血液・髄液）	女		28	エステシャン	B	13100 (ST-2057 complex)

侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌は赤、非侵襲性の分離株は黒で示してある。

表5. 平成29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-2

No.	西暦	報告年月日	病院・診療所	感染地域	病態（検体）	性別	生年月日	年齢	当該者職業	血清群	遺伝子型
13	2017	20170724	横浜買市立うわまち病院	神奈川県	敗血症（血液）・死亡	男		19	防衛大学学生	Y	23
14	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	Y	23
15	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	Y	23
16	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	NT	13109 (ST-254 complex)
17	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	NT	198
18	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	Y	23
19	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	Y	23
20	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	Y	23
21	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	NT	198
22	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	NT	13129 (ST-198 complex)
23	2017			神奈川県	健康保菌者（咽頭スワブ）	男			防衛大学学生	Y	23
24	2017	20170831	国保旭中央病院	千葉県	菌血症（血液）	女		44	売店店員	Y	13126 (ST-167 complex)
25	2017	20170828	紀南病院	和歌山県	菌血症（血液）	女		59	居酒屋経営	Y	23
26	2017	20170902	聖マリアンナ医科大学病院	神奈川県	菌血症（血液）	男		52	介護士	Y	1655
27	2017	20170905	獨協医科大学越谷病院	埼玉県	菌血症・髄膜炎（血液・髄液）	男		35		B	467 (ST-267 complex)

侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌は赤、非侵襲性の分離株は黒で示してある。

青色の欄で示してある分離株は防衛大学校関連で分離された髄膜炎菌株である。

表 6. 平成29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-3

No.	西暦	報告年月日	都道府県名	性別	年齢	職業	病態（検体）	血清群	MLST
28	2017	20170905	埼玉県	男	35	会社員	血液・髄液	Y	1655 (ST-23 complex)
	2017	20170902	神奈川県	男	52	介護職	血液		
	2017	20171010	埼玉県	女	79	無職	血液		
	2017	20171011	東京都	男	69	大工	血液	Y	
	2017	20171011	大阪府	女	63	事務職	血液	Y	
29	2017	20171226	千葉県	男	71	無職	血液	B	3496 (ST-213 complex)
	2018	20180104	京都府	女	0	なし	血液・髄液		
	2017	20171225	愛知県	女	24	ドラッグストア	血液		
30	2018	20180105	千葉県	女	52	主婦	血液	Y	1655 (ST-23 complex)

侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌は赤、非侵襲性の分離株は黒で示してある。  
 灰色の欄で示した項目はNESIDで登録され、菌株分与の依頼をしたが菌株入手が叶わなかった症例を示す（後日、京都府に関しては死菌体を入手した）。

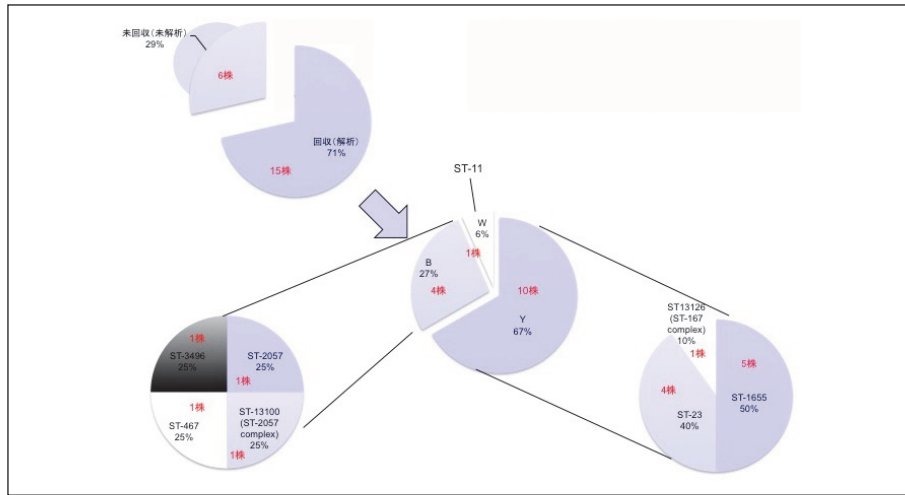


図 1. 平成29年度国内分離髄膜炎菌株の血清学的及び分子疫学的解析のまとめ

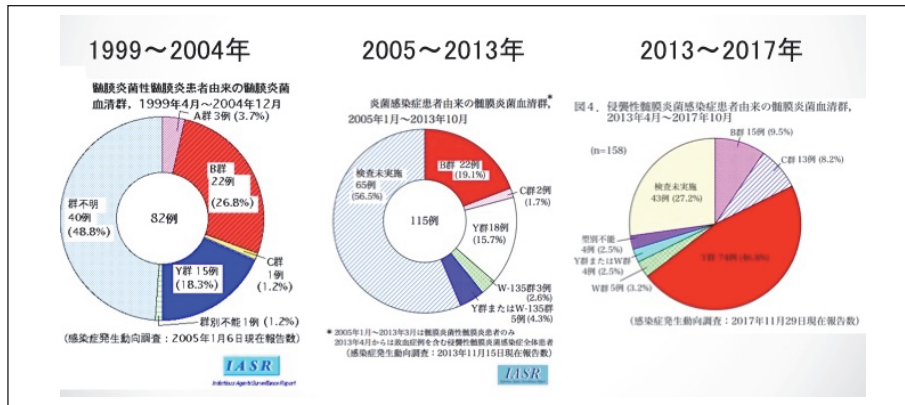


図 2. 過去18年間の国内分離髄膜炎菌株の血清群の変遷

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そしてWが1株あるという結果が得られた。これは昨年度までの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。しかし、過去18年間の自主的解析結果からは過去にはB群が優勢であった傾向も認められ（図2）、国内の髄膜炎菌分布事情も変化している可能性も考えられる。

さらに、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60%程度を占めていた（図1）。これらも昨年度までの結果と合致しており、ST-23 complexに分類される株が日本国内のドミナント株であることが示唆された。一方で、ST-13126 (ST-167 complex)、ST-13100 (ST-2057 complex)、ST-467、ST-3496と15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た。新しい遺伝子型と

いうことは世界でも日本でも初めて検出され、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。

また、表5で示してある防衛大学校での死亡例に伴う近接者（学校寮の同室者等）の保菌調査の結果、保菌者から分離株の多くが死亡例の原因菌と同一の血清群及び遺伝子型を示した。また、NT・ST-13109（ST-254 complex）及びNT・ST-13129（ST-254 complex）も1株ずつ分離されていた。この結果から、防衛大学校では、Y・ST-23株とNT・ST-13109（ST-254 complex）、NT・ST-13129（ST-254 complex）が混在した形で保菌状態が維持され、その保菌者の一人が発症して残念ながら死に至ったと考えられた。

来年度以降も引き続き積極的な菌株収集を実施し、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15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Wが検出され、遺伝子型はST-23 complexに分類される株が多く認められた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanai M, Kamiya H, Smith-Palmer A, [Takahashi H](#), Hachisu Y, Fukusumi M, et al. Meningococcal disease outbreak related to the World Scout Jamboree in Japan, 2015. *Western pacific Surveillance and Response*. 2016. 7. 3. 007, 2017.
- 2) Ma K, Unemo M, Jeverica S, Kirkcaldy B, [Takahashi H](#), Ohnishi M, Grad Y. Genomic

characterization of urethritis-associated *Neisseria meningitidis* shows that a wide range of *N. meningitidis* strains can cause urethritis. *Journal of Clinical Microbiology* 55 (12) : 3374-3383, 2017.

- 3) Sengoku T, Suzuki T, Dohmae N, Watanabe C, Honma T, Hikida Y, Yamaguchi Y, [Takahashi H](#), Yokoyama S, Yanagisawa T. Structural mechanism of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP. *Nature Chemical Biology in press*.
- 4) Kawasaki Y, Matsubara K, [Takahashi H](#), Morita M, Ohnishi M, Hori M, Isome K, Iwata A, Nigami H, Yamamoto G, Ohkusu K. Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* sequence type 4821: the first case in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy, in press*.
- 5) Mori N, Hayashi T, Nakamura H, [Takahashi H](#). Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex. *Journal of Infection and Chemotherapy, in press*.

### 2. 学会発表

- 1) 仙石 徹, 鈴木健裕, 堂前 直, 渡邊千鶴, 本間光貴, 疋田泰士, 山口芳樹, [高橋英之](#), 横山茂之, 柳沢達男: 髄膜炎菌由来の翻訳因子EF-Pのラムノース修飾による活性化の構造的基盤. ComBio2017, 神戸市, 2017年12月
- 2) 仙石 徹, 鈴木健裕, 堂前 直, 渡邊千鶴, 本間光貴, 疋田泰士, 山口芳樹, [高橋英之](#), 柳沢達男, 横山茂之: 反転型糖鎖転移酵素によるタンパク質アルギニン・ラムノシル化の構造基盤. ComBio2017, 神戸市, 2017年12月
- 3) [高橋英之](#), 横山茂之, 柳沢達男: 臨床分離株の宿主細胞への侵襲能と細胞外因子の発現量の相互比較による髄膜炎菌の病原性因子の探索及び解析. 第91回日本細菌学会総会, 福岡市, 2018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

## 成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率および起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）  
共同研究者：友廣 真由美（長崎県上五島病院附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）  
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 の成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率および起因菌の成因について検討した。2013年9月から症例の登録開始、2017年10月31日までに855例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.1才（16～104才）、男性465例（54.4%）。このうち肺炎球菌性肺炎は126例（14.7%）であった。肺炎球菌性肺炎患者の平均年齢82.0才（29～103才）、男性57例（45.2%）。このうち血液培養を施行した106例中2例（1.9%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：0.9、75～84才：2.7、85才以上：12.2となり、65才以上から上昇していた。また37例の肺炎球菌性の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例、15A型2例、6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で67.6%、PCV13で47.6%、PCV7で10.8%であった。

### A. 研究目的

成人の肺炎球菌性肺炎の 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、肺炎球菌性肺炎の罹患率、最終転帰の検討することである。

### 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。2017年10月31日までの登録症例について検討した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はず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2017年10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	855 例
男 n (%)	465 例 (54.4%)
平均年齢	80.1 才(16~104才)
市中肺炎 n (%)	426 例 (49.8%)
医療介護関連肺炎	429 例 (50.2%)
入院加療 n (%)	640 例 (74.9%)
肺炎球菌性肺炎	126 例 (14.7%)
侵襲性肺炎球菌感染症	2 例 (0.2%)
担癌症例 n (%)	70 例 (8.2%)
30 日死亡 n (%)	92 例 (10.8%)
肺炎による死亡 n (%)	55 例 (6.4%)

2) 全登録症例の月別罹患患者数

図 1 に全登録症例と肺炎球菌性肺炎の月別罹患患者数を示す。肺炎球菌性肺炎の罹患数は冬春シーズンの発症者数は増加する傾向が見られた。

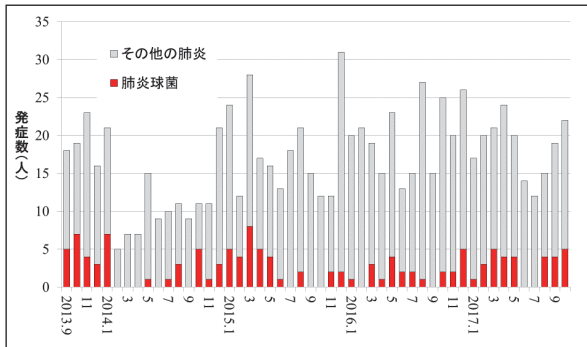


図 1. 全肺炎と肺炎球菌性肺炎の月別発症動向

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。2015年国勢調査を用いて算出した。罹患率はそれぞれ65~74才で8.2、0.9、75~84才で23.0、2.7、85才以上で67.4、12.2であった。65才以上から罹患率の上昇を認めた。

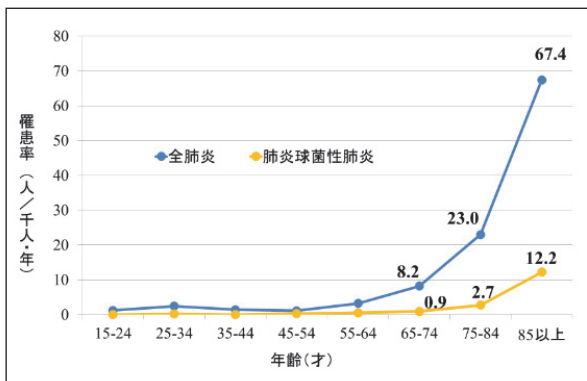


図 2. 年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率

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126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	126 例
男 n (%)	57 例 (45.2%)
平均年齢 (才)	82.0 才(29~103才)
市中肺炎 n (%)	56 例 (44.4%)
医療介護関連肺炎	70 例 (55.6%)
入院加療 n (%)	100 例 (79.4%)
喀痰培養陽性	46 例 (38.3%) *
尿中肺炎球菌抗原陽性	111 例 (88.1%) **
血液培養陽性	2 例 (1.9%) ***
担癌症例 n (%)	9 例 (7.1%)
30 日死亡 n (%)	13 例 (10.3%)
肺炎による死亡 n (%)	9 例 (7.1%)

\* 喀痰培養施行者120例、\*\*尿中肺炎球菌抗原検査施行者118例、\*\*\*血液培養検査施行者106例

喀痰・血液にて菌株が得られた37例について血清型を同定した。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例、15A型2例。6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で67.6%、PCV13で40.5%、PCV7で10.8%であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移を図 3 に示した。2013-14年が75%で最も高かったが、その後は明らかな低下は示していない。

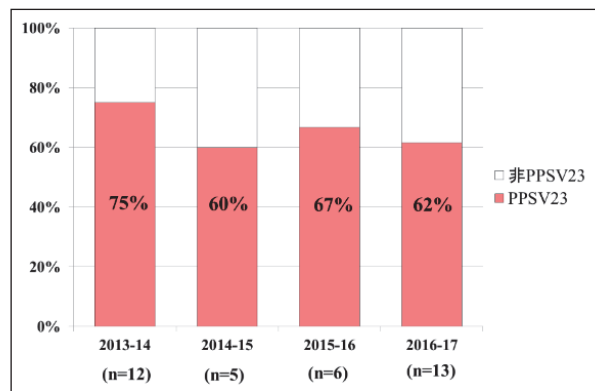


図 3. 23価肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

血清型を確認した37例中、接種歴を有する症例は14例、いずれも23価肺炎球菌ワクチンだった。非カバー型は6A 1例、15A 2例、35B 2例で計5例(35.7%)あった。接種後5年以上経過していた症例は3例でいずれもワクチンカバー型で

あり、2例は死亡の転帰であった。

表 3. PPSV23接種歴を有する14例の背景

血清型	年齢	性別	CAP/NHCAP	ADL	ADROP	転帰	感染までの期間
35B	92	M	NHCAP	車椅子	3	死亡	5.1年
35B	85	M	CAP	自立	2	生存	5.3年
15A	89	F	NHCAP	車椅子	1	生存	1.6年
15A	93	M	NHCAP	車椅子	3	死亡	2.9年
6A	70	F	CAP	自立	0	生存	0.3年
22F	103	F	NHCAP	寝たきり	3	生存	26日
22F	70	F	CAP	軽介助	1	生存	0.9年
11A/E	80	F	CAP	自立	3	生存	0.3年
10A	91	M	CAP	軽介助	3	生存	1年
3	75	M	CAP	自立	1	生存	2.9年
3	79	M	CAP	自立	3	生存	3.8年
15B	65	F	CAP	自立	2	死亡	5.7年
22F	87	M	CAP	車椅子	4	死亡	6年
23F	85	M	CAP	自立	2	生存	7.1年

#### D. 考察

population based studyで成人の肺炎患者を集積し、起因菌の同定を行い、肺炎球菌性肺炎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2015年10月1日現在の国勢調査の人口は19,718人である。65歳以上の高齢者人口は7,414人（37.6%）と全国と比較してより高齢化した地域である。わ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地域となると考えられる。

855例の登録された肺炎症例で、肺炎球菌性肺炎は126例（14.7%）であった。このうちIPDまで

至った症例は2例、0.2%であった。肺炎球菌性肺炎の罹患率は65~74才で0.9人/千人年、75~84才で2.6人/千人年、85才以上で12.4人/千人年。65才以上から罹患率の上昇を認めている。

また、PPSV23のカバー率は67.6%と以前より低く、ワクチン非カバーの血清型が少なくない結果であった。今後も当該地域の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。

#### E. 結論

- 1) 全登録症例855例中、肺炎球菌性肺炎は126例（14.7%）であった。
- 2) 肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で67.6%、PCV13で40.5%、PCV7で10.8%であった。

#### 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



## 呼吸器ウイルスの共感染に関する研究 -成人呼吸器ウイルス感染と喘息の増悪について-

研究分担者：木村 博一（群馬パース大学）

研究協力者：石井 晴之（杏林大学）

倉井 大輔（杏林大学）

皿谷 健（杏林大学）

山崎 一美（国立病院機構長崎医療センター）

松本 文昭（長崎県保健環境研究センター）

長澤 耕男（千葉大学）

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

### A. 研究目的

気管支喘息の発症・増悪には、様々な因子が関与していることが考えられる。その一つとして、小児においては、ウイルス感染、特にライノウイルス（HRV）やRSウイルス（RSV）が喘息の増悪因子であることが示唆されている<sup>1)</sup>。一方で、成人においては、喘息発作と呼吸器ウイルス感染の関連について未だ不明な点も多く、日本での年間を通じての詳細な疫学データについては未だ報告がない<sup>1)</sup>。このような背景から、我々は、呼吸器ウイルス感染と成人の喘息に及ぼす影響を明らかにするための研究を行った。また、これまでに喘息増悪に関与するとされる *Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamidia pneumoniae* 感染の影響<sup>2)</sup> も明らかにした。

### B. 研究方法

#### 1. 対象患者

2012年8月から2015年5月に喘息発作を主訴に杏林大学呼吸器内科を受診した計106人より、喀痰あるいは鼻咽頭拭い液を採取し、それらを前方視的に解析した。なお、本研究では18歳未満の

患者、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、急性心不全等をもつ患者は除外した。なお、本研究への参加については書面での同意が得られた患者のみを対象としており、本研究のプロトコールは杏林大学の倫理委員会での承認を受けている（H24-021）。

#### 2. 検体中の病原微生物検出

各検体を3,000g、30分遠心し、その上清を用いた。上清からQIAamp Viral RNA Mini Kit（Qiagen, Valencia, CA）を用いて、核酸抽出を行った。PrimeScript RT reagent Kit（Takara Bio, Otsu, Japan）を用いて、逆転写を行い、得られた産物を用いてRT-PCRを行った。本研究では、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、ライノウイルス（HRV）、エンテロウイルス、RSウイルス（RSV）、インフルエンザウイルス（Flu）、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19、水痘帯状疱疹ウイルス、ボカウイルス、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*のPCRを既報に従い施行した<sup>3, 4)</sup>。得られたPCR産物は、ダイレクトシーケンス法で配列を決定し、BLASTで確認した。hMPV、RSV、HRVに関しては近隣結

合法 (NJ法) を用いて系統樹解析も行った。また、その他の一般細菌を検出するために細菌培養検査も行った。

## C. 研究結果

### 1. 喘息発作時の入院及び外来患者での臨床像の比較

本研究で解析した106名のうち、入院症例は49例、外来症例は57例であった。年齢、性別、喫煙者の割合、白血球数やCRPなどに2群間で有意差を認めなかったものの、ウイルス陽性患者の割合は入院患者で有意に多かった (入院: 67.3%、外来: 19.3%)。

### 2. 入院患者におけるウイルス感染の有無での臨床像の比較

入院患者計49名のうち、何らかの呼吸器ウイルスが検出された患者は33名、検出されなかった患者は17名であった。この2群を比較すると、性別、年齢、喫煙の有無、SpO<sub>2</sub>や重症度スコア、治療期間に有意差は認めなかった。ウイルスが検出された群で二酸化炭素の貯留傾向が認められたが、有意差は認められなかった (*p* value: 0.06)。

### 3. 喘息患者から検出された病原体

本対象患者106名のうち、ウイルスのみ検出された患者が44名、細菌のみが検出された患者が5名、ウイルス・細菌がともに検出された患者が5名であった。

ウイルスのみが検出された44名のうち、HRV-Aが12名、HRV-Cが11名とHRVが検出される患者が最も多かった。その他hMPV 9名、Fluが8名、RSV-Aが2名、RSV-Bが1名と続いた。HRV-Bに関しては1名のみであった。細菌とウイルスがともに検出された5名では、MRSA+hMPV、肺炎球菌+HRV-A、インフルエンザ菌+MSSA+HRV-C、緑膿菌+Flu、MSSA+Fluが各1名ずつであった。なお、既報で喘息発作に関連があると言われている *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* については、本研究では1例も検出されなかった。

検出されたウイルスの季節分布では、HRVは年間を通して検出されるものの秋に多い傾向があった。その他hMPVは春に多く、Fluは冬に多い傾向があった。しかし、ウイルス感染のある喘

息発作患者総数に関しては、季節ごとの差は認められなかった。

## 4. 系統樹解析

本研究で検出されたHRV、hMPV、Flu、RSVについてNJ法による系統樹解析を行った。最も検出数の多かったHRVについて図1に示す。本検討では、特定の遺伝子型が多く検出されるということではなく、遺伝学的に多様なウイルスが検出されたことが明らかとなった (図1)。

## D. 考察

本研究では、喘息発作での入院患者の65.3%、外来患者の19.3%から何らかの呼吸器ウイルスが検出されており、成人でも小児と同様にウイルス感染が喘息発作の増悪に関与していると考えられた。また、入院患者において、ウイルス感染の有無で重症度に差があるかを検討したところ、ウイルス感染群で二酸化炭素が貯留傾向にあるものの、有意差は認められなかった。各ウイルスによっても喘息発作の重症度が異なる可能性があり、それぞれのウイルス感染で比較する必要があると考えられた。

また、本研究では様々なウイルスが検出されたが、なかでもHRV-AおよびRSV-Cがもっとも多く検出され、小児での報告と一致していた<sup>1, 4)</sup>。更に、今回の検討から、hMPVやFlu、RSVも成人の喘息発作に関与していると推定された。季節性に関しては、HRVは年間を通して検出される

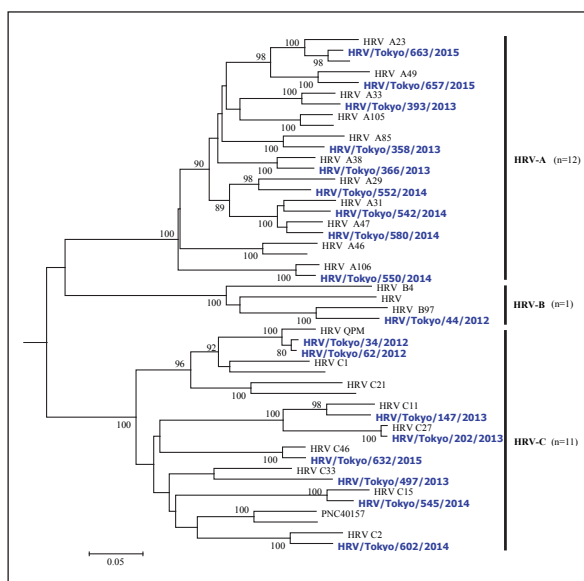


図1. HRV VP4/VP2 領域 (390bp) の系統樹 (NJ法)

ものの、秋に多く、hMPVは春に多く検出されていた。Fujitsukaらは小児の急性喘鳴で検出される呼吸器ウイルスについて検討しており、HRVの季節分布に関しては同様の傾向を示していた<sup>4)</sup>。一方でウイルス感染のある喘息発作患者の数に関しては、季節ごとの差は認めなかった。これは、それぞれのウイルスの流行時期が異なるためと考えられた。

既報では、*M. pneumoniae*や*C. pneumoniae*が喘息発作に関与するとの報告<sup>2)</sup>があるため、PCRを用いて検討したものの、106名中でこれらが検出された患者は一人もいなかった。本検討からは*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*は気管支喘息発作との関連は低いと推定された。

系統樹解析では、各ウイルスとも遺伝的に多様なウイルスが検出されていた。これらの結果から、気管支喘息発作に関与するのは特定の遺伝子型のウイルスではないと推定された。

## E. 結論

成人の喘息発作においても、HRV-AやHRV-Cといったウイルス感染の関与が大きいことが示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saraya T, et al. The molecular epidemiology of respiratory viruses associated with asthma attacks: A single-center observational

study in Japan. *Medicine (Baltimore)* . 2017; 96: e8204.

### 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) Kurai D, et al. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol* 2013; 4: 293.
- 2) Martin RJ, et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 595-601.
- 3) Kurai D, et al. Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese inpatients with community-acquired pneumonia. *Respir Investig* 2016; 54: 255-263.
- 4) Fujitsuka A, Tsukagoshi H, Arakawa M, et al. A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 168.

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
高橋英之、 大西 真	髄膜炎菌	日常診断に 役立つ小児 感染症マニ ュアル	東京医学社	日本小児感 染症学会	東京	2017	164-169
高橋英之	侵襲性髄膜炎菌性感染症 の現状と基礎知識		中学保健ニュース	少年写真新聞	東京	2017	1696
高橋英之	髄膜炎菌による感染症		中学保健ニュース	少年写真新聞	東京	2017	ポスター
西 順一郎	Hib ワクチン Q51~53	中野貴司	まるわかりワクチン Q&A 第2版	日本医事新報 社	東京	2017	222-230
渡邊 浩	海外渡航者に対する予防 接種（成人）	中野貴司	予防接種の現場で困 らない、まるわかり ワクチン Q & A2 版	日本医事新報 社	東京	2017	69-74
渡邊 浩	§3. 呼吸器疾患、1. 感染 性呼吸器疾患、§3-9. 肺 膿瘍	猿田享男、 北村惣一郎 (監修)	1336専門家による私 の治療2017-18年度 版	日本医事新報 社	東京	2017	192
渡邊 浩	総論Ⅷ 旅行者感染症：A 海外渡航の現状とワクチ ン接種、B 海外での受診、 帰国後の受診	日本感染症 学会	感染症専門医テキス ト第I部解説編、改 訂第2版	南江堂	東京	2017	547-553

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
Takeuchi D, Kerdsin A, Akeda Y, Chiranairadul P, Loetthong P, Tanburawong N, Areeratana P, Puangmalo P, Khamisara K, Pinyo W, Anukul R, Samechea S, Lekhalua P, Nakayama T, Yamamoto K, Hirose M, Hamada S, Dejsierilert S, Oishi K	Impact of a food safety campaign on <i>Streptococcus suis</i> infection in humans in Thailand	Am J Trop Med	96 (6)	1370-1377	2017
Okinaka K, Akeda Y, Kurosawa S, Fuji S, Tajima K, Oishi K, Fukuda T	Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogenic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study	Microb Infect	19 (11)	553-559	2017
Kerdsin A, Akeda Y, Takeuchi D, Dejsierilert S, Gottschalk M, Oishi K	Genotypic diversity of <i>Streptococcus suis</i> strains isolated from humans in Thailand	Euro J Clin Microbiol	in press	—	2018
Akeda Y, Koizumi Y, Takanami Y, Sumino S, Hattori Y, Sugisaki K, Mitsuya N, Oishi K	Comparison of serum bactericidal and antibody titers induced by two <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccines: a phase III randomized double-blind study	Vaccine	in press	—	2018
Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yanai S, Yoshinaga S, Miki Sasaki M, Chikamori M, Ohnishi M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M	Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i>	Infect Cont Hosp Epidemiol	in press	—	2018
Ikebe T, Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R, Ohya H, Suzuki M, Uchida K, Nihonmatsu H, Ohnishi M, The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan	Molecular characterization and antibiotic resistance of <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subspecies <i>equisimilis</i> isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome	J Infect Chemother	24 (2)	117-122	2018
Yamamura Y, Mihara Y, Nakatani K, Nishiguchi T, Ikebe T	Complication of Neonatal Meningitis Caused by <i>Streptococcus gallolyticus</i> Subsp. <i>pasteurianus</i> : a Case Report	Jpn J Infect Dis	71 (1)	68-71	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirai N, Kasahara K, et al.	Molecular diagnosis and characterization of a culture-negative mycotic aneurysm due to ST54 <i>Haemophilus influenzae</i> type b with PBP3 alterations	J Infect Chemother	epub ahead of print		2018
Hirai N, Kasahara K, et al.	Infective endocarditis complicated by intraventricular abscesses, pericarditis, and mycotic aneurysm due to an emerging strain of serotype VI <i>Streptococcus agalactiae</i>	Jpn J Infect Dis	70	685-686	2017
Saraya T, Kimura H, Kurai D, Ishii H, Takizawa H.	The molecular epidemiology of respiratory viruses associated with asthma attacks: A single-center observational study in Japan	Medicine (Baltimore)	96 (42)	e8204	2017
Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K	Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study	Lancet Infect Dis	17 (3)	313-321	2017
Kanai M, Kamiya H, Takahashi H, Hachisu Y, Fukusumi M, Saitoh T, Onishi M, Matsui T, Oishi K, Sunagawa T	Meningococcal disease outbreak related to the World Scout Jamboree in Japan, 2015	Western Pacific Surveillance and Response	7	3.007	2017
K Ma, M Unemo, Jeveřica S, Kirkcaldy B, Takahashi H, Ohnishi M, Grad Y	Genomic characterization of urethritis-associated <i>Neisseria meningitidis</i> shows that a wide range of <i>N. meningitidis</i> strains can cause urethritis	Journal of Clinical Microbiology	55	3374-3383	2017
Sengoku T, Suzuki T, Dohmae N, Watanabe C, Honma T, Hikida Y, Yamaguchi Y, Takahashi H, Yokoyama S, Yanagisawa T	Structural mechanism of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP	Nature Chemical Biology	<i>in press</i>		2018
Kawasaki Y, Matsubara K, Takahashi H, Morita M, Ohnishi M, Hori M, Isome K, Iwata A, Nigami H, Yamamoto G, Ohkusu K	Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant <i>Neisseria meningitidis</i> sequence type 4821: the first case in Japan	Journal of Infection and Chemotherapy	<i>in press</i>		2018
Mori N, Hayashi T, Nakamura H, Takahashi H	Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex	Journal of Infection and Chemotherapy	<i>in press</i>		2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Takahashi S, Tamura Y, Yokota S	Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant <i>Escherichia coli</i> Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b: H4-ST131-H30R and O1-ST648	Antimicrob Agents Chemother	61	<a href="https://doi.org/10.1128/AAC.01654-16">e01654-16. https://doi.org/10.1128/AAC.01654-16</a>	2017
Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota S	Whole genome analysis of a multidrug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation	J Inf Chemother	<i>in press</i>		
Hori Y, Aoki N, Tanabe Y et al.	Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity	J Am Soc Nephrol	28	1783-1791	2017
Yamada E, Takagi R, Tanabe Y et al.	Plasma and saliva concentrations of abacavir, tenofovir, darunavir and raltegravir in HIV-1-infected patients	Int J Clin Pharmacol Ther	55	567-570	2017
Koizumi T, Tsukada H, Tanabe Y et al.	A-DROP system for prognostication of NHCAP inpatients	J Infect Chemother	23	523-530	2017
Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y	Corrigendum to "Serotype distribution of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014" [J Infect Chemother 23 (2017) 538-544]	J Infect Chemother		pii: S1341-321X (17) 30296-9	2017
Parrott G, Kinjo T, Nabeya D, Uehara A, Nahar S, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J	Evaluation of Anyplex™ II RV16 and RB5 real-time RT-PCR compared to Seeplex® RV15 OneStep ACE and PneumoBacter ACE for the simultaneous detection of upper respiratory pathogens	J Infect Chemother	23 (12)	859-861	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, Wakamura T, Sunakawa K, Kadota J, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Takeuchi K, Takeda H, Ikeda H, Miki M, Nakanowatari S, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Morino E, Takasaki J, Mezaki K, Chonabayashi N, Tanaka C, Sugiura H, Goto H, Saraya T, Kurai D, Katono Y, Inose R, Niki Y, Takuma T, Kudo M, Ehara S, Sato Y, Tsukada H, Watabe N, Honma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Ohashi M, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Nakamura T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K, Fukuda S, Nakamura A, Morimura M, Yamashita M, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Kusano N, Nose M, Mihara E, Kuwabara M, Doi M, Watanabe Y, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Ota T, Fujita M, Honda J, Hiramatsu K, Aoki Y, Fukuoka M, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Kaku N, Fujita J, Higa F, Tateyama M	Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility	J Infect Chemother	23 (9)	587-597	2017
Parrott G, Nebeya D, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J	Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan	J Infect Chemother	23 (7)	452-458	2017
Yaita K, Akiyoshi H, Nakae I, Kawasaki Y, Nakama K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H	Disseminated Mycobacterium intracellulare infection with multiple intramuscular abscesses on extremities in a woman with chronic corticosteroid therapy	J Gen Fam Med	18 (6)	425-427	2017



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yaita K, Oyama N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H	Typhoid fever: a rare cause of relative brady-cardia in Japan	J Gen Fam Med	18 (5)	317-318	2017
Miyamoto N, Yahara K, Horita R, Yano T, Tashiro N, Morii D, Tsutsui A, Yaita K, Shibayama K, Watanabe H	Integration of DPC and clinical microbiological data in Japan reveals importance of confirming a negative follow-up blood culture in patients with MRSA bacteremia	J Infect Chemother	23	687-691	2017
Yaita K, Yahara K, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Hamada N, Watanabe H	Hepatitis B vaccination status among Japanese travelers	Kurume Med J	63	69-76	2017
Leder K, Borwein S, Chanthavanich P, Chatterjee S, Htun K, Marma ASP, Nakatani I, OK JJ, Pakasi L, Pandey P, Piyaphanee W, Rupali P, Schwartz E, Shinozuka T, Phu PTH, Watanabe H, Visser J, Wilder-Smith A, Zhang M, McGuinness SL	Travel medicine perspectives of select travel medicine experts practicing in the Asia-Pacific region	J Travel Med	24 (4)	doi: 10.1093/jtm/tax012	2017
Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, Watanabe H	Basic amino acids in the N-terminal half of the PB2 subunit of influenza virus RNA polymerase are involved in both transcription and replication	J Gen Virol	98	900-905	2017
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 Infectious Diseases	17 : 2	DOI: 10.1186/s12879-016-2113-y	2017
Qin L, Sakai Y, Bao R, Xie H, Masunaga K, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, Watanabe H	Characteristics of multi-drug-resistant <i>Corynebacterium</i> spp. isolated from blood cultures from hospitalized patients in Japan.	Jpn J Infect Dis	70	152-157	2017
大石和徳	VPDに対する予防接種の効果と課題	公衆衛生	81	544-549	2017
福住宗久、大石和徳	成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)の疫学と肺炎球菌ワクチン	感染症	47	33-39	2017
笠原 敬、三笠桂一	不明熱と血流感染症	日本内科学会雑誌	106	2349-2355	2017
笠原 敬	痰のグラム染色では、この菌を見逃すな	総合診療	27	1565-1568	2017
笠原 敬	春から初夏にかけての呼吸器感染症アウトブレイク？	総合診療	27	1115-1118	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
笠原 敬	肺炎の重症度の捉え方	呼吸器内科	31	108-113	2017
山本啓央、伊藤雄介、笠井正志、竹田洋樹、西 順一郎、宮越千智、小林由典、鶴田 悟	インフルエンザ菌非莢膜株による眼窩蜂窩織炎の1か月例	日本小児科学会雑誌	121 (11)	1857-1861	2017
西 順一郎	Hibワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンのインパクト 侵襲性感染症	小児科診療	80 (2)	165-169	2017
西 順一郎	保育保健-乳幼児と家族を支える 予防接種の意義	小児内科	49 (3)	382-386	2017
西 順一郎	誰でもわかる予防接種ヒブ・肺炎球菌ワクチン	小児看護	40 (5)	590-595	2017
西 順一郎	ワクチンのメリットとデメリット肺炎球菌ワクチン	化学療法の領域	33巻増刊号	76-86	2017
丸山貴也	【[春の先ドリ勉強会]わかりにく〜いをスッキリ解決! 肺炎のケアと予防】(Theme 1)定義と分類 肺炎を場によりどのように分類するのか (CAP・HAP・NHCAP)	呼吸器ケア	15巻4号	386-388	2017
丸山貴也	【抗菌薬-その常識は正しいか?-】抗菌薬の選択 その常識は正しいか? 重症市中肺炎にマクロライドは併用すべきか?	救急・集中治療	29巻7-8号	469-475	2017
丸山貴也	【呼吸器感染症治療薬の上手な使い方-症例から紐解く達人の技】肺炎 医療・介護関連肺炎に対する抗菌薬をどのように選択し使うか?	呼吸器ジャーナル	65巻3号	443-449	2017
渡邊 浩	特集 / ワクチンのすべて-診療のための使い方・選び方- : 海外での感染症発生動向と渡航者のための予防ワクチン	Derma	260	72-77	2017
渡邊 浩	特集TVF:日本におけるトラベルクリニックの現状と今後	バムサジャーナル	29	25-27	2017