

**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30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成31年(2019) 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) 2013-2018年における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発生動向調査の解析…………… 11
砂川 富正 他
 - 2) 侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) サーベイランスシステム評価… 15
福住 宗久 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…………… 23
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30年度の結果 - …………… 27
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…………… 34
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…………… 36
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…………… 39
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	44
	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	47
	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構築に関する研究	50
	藤田 次郎 他	
3.	成人の侵襲性肺炎球菌感染症	
1)	成人の侵襲性肺炎球菌感染症の臨床疫学的研究	53
	大石 和徳 他	
2)	成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴	57
	常 彬	
4.	成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析	61
	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	64
	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	68
	島田 智恵 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	71
	池辺 忠義	
8.	成人の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学研究	74
	神谷 元 他	
9.	国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の血清学的及び分子疫学的解析	77
	高橋 英之	
10.	成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率および原因菌についての検討	83
	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－	86
	木村 博一 他	
Ⅲ.	研究成果の刊行に関する一覧表	89

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 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）ともに人口10万人当たりの報告数は5歳未満と65歳以上の年齢群に多かった。病型は、IPD、IHDともに肺炎が最も多かった。年齢群別の病型は、1歳未満で他の年齢群と比べて髄膜炎が多く、65歳以上では肺炎が半数を占めた。成人IPDサーベイランスにおいて、血清型別の罹患率を経年的に評価し、わが国で2015年以降に認められている12F IPD症例の増加は、海外で認められている小児のPCV13導入後のserotype replacementによる特定の血清型による症例増加と比較して、未だ罹患率の増加幅は軽度であった。今後もわが国の12F IPDの動向を注視して、serotype replacementか否かを見極める必要がある。また、臨床疫学的な解析から、血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。成人の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎228例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析となった。血清型10Aおよび23A型の分離頻度がもっとも高く、いずれも17.1%であった。薬剤感受性試験では、34.8%の髄膜炎由来株はペニシリンGに耐性であった。

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に好発し、その原因菌の大半がNTHiであった。IMDについてはNESIDに届出のあった67例中47例（70%）が登録された。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～48日）であった。

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

長崎県の上五島町において、2013年9月から2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人／千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.5、85才以上：11.8であり、75才以上から上昇していた。

研究分担者及び研究協力者

- 砂川富正・感染症疫学センター二室・室長（研究分担者：発生動向調査・IPDサーベイランス評価担当）、高橋琢理・感染症疫学センター二室・研究員（研究協力者：IPDサーベイランス評価担当）、新橋玲子・感染症疫学センター三室・研究員（研究協力者：IPD疫学研究担当）、藤倉裕之・実地疫学専門家養成コース（研究協力者：IPD疫学研究）、川上千晶・実地疫学専

門家養成コース（研究協力者：IPD、IHD発生動向調査担当）

- 高橋弘毅・札幌医科大学医学部内科学第三講座・教授、黒沼幸治・同助教（研究協力者）（研究分担者：北海道担当）
- 武田博明・済生会山形済生病院・TQMセンター長（研究分担者：山形県担当）、阿部修一・山形県立中央病院・感染対策室（研究協力者）
- 大島謙吾・東北大学大学院医学系研究科・助教

(研究分担者：宮城県担当)、賀来満夫・同教授
(研究協力者)

- 田邊嘉也・新潟県立新発田病院、内科・部長（研究分担者：新潟県担当）
- 丸山貴也・独立行政法人国立病院機構三重病院・内科医師（研究分担者：三重県担当）
- 笠原 敬・奈良県立医科大学感染症センター・准教授（研究分担者：奈良県担当）
- 窪田哲也・高知大学医学部・内科学・呼吸器内科（研究分担者：高知県担当）、横山彰仁・同教授（研究協力者）、石田正之、近森病院（研究協力者）、戸梶彰彦、高知県衛生研究所（研究協力者）
- 西 順一郎・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野・教授（研究分担者：鹿児島県担当）、藺牟田直子・同助教（研究協力者）
- 藤田次郎・琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学・教授（研究分担者：沖縄県担当）、仲松正司・同特命助教（研究協力者）
- 渡邊 浩・久留米大学医学部・感染制御学講座・教授（研究分担者：福岡県担当）
- 常 彬・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（研究分担者：IPDサーベイランス、細菌学的解析）
- 村上光一・国立感染症研究所・感染症疫学センター五室・室長（研究分担者：IHD 細菌学的解析担当）、川上千晶・国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース（研究協力者）
- 木村博一・群馬パース大学・教授（研究分担者：ウイルス共感染担当）
- 金城雄樹・国立感染症研究所・真菌部・室長（研究分担者：IPD PspA clade解析担当）
- 山崎一美・独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・室長（研究分担者：上五島コホート担当）
- 神谷 元・国立感染症研究所・感染症疫学センター一室・主任研究官（研究分担者：IMD疫学解析担当）
- 福住宗久・国立感染症研究所・感染症疫学センター・研究員（研究分担者：IHDサーベイランス評価担当）
- 高橋英之・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（研究分担者：IMD細菌学的解析）

● 池辺忠義・国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官（研究分担者：STSS細菌学的解析）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

研究分担者は医療機関から症例記録票と原因菌株を、自治体を経由して収集する。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、成人のIMDの患者発生動向と原因菌の血清

型の動向調査と病型と原因菌の関連性を解析し、成人のSTSS症例の原因菌の侵入門戸について検討した。

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

C. 研究結果

1. 侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症の感染症発生動向調査

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

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

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

2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症サーベイランス評価

NESIDで、「IHD患者の疫学的特徴に関する情報を十分に得られるか」を評価することを目的として、Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems (MMWR: 2001: 50: 1-35) に示された定形的な手法によって、Data quality、Acceptability、Simplicity、Usefulnessの4つのattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。Data quality：診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢、性別といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について

質の高い情報が十分に得られていたが、病型、莢膜型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。Acceptability：量的な解析ができた範囲では莢膜型の結果を入力している割合は都道府県にはかなり差があった。Simplicity：病型が症状記載欄に含まれていること、ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあることなど問題はわずかであった。Usefulness：小児ではHibワクチンの定期接種が開始され、IHDはワクチンで予防可能な疾患であり特に小児科医での関心が高く、医療現場において還元されたIHDの疫学情報が活用されておりサーベイランスは有用であると考えられた。現行のIHDサーベイランスのシステムにおいてIHD患者の疫学的特徴に関する情報は部分的には得られていたが、莢膜型、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

3. 各道県の疫学所見

1) 北海道

平成30年12月までに道内発生IPDの182例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は8.5%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率は経年的に低下傾向が見られたが、PPV23カバー率は比較的維持されていた。平成29年12月までの5年間で道内発生IHD34例の届出であったが、平成30年は1年間で23例の届出があった。平成30年のIMDの道内発生は1例あり、札幌市の72歳女性で血清型B型であった。平成28年10月以降、42例のSTSSの発生があり、うち30例の菌株を収集した。A群が多く17例あり、B群4例、G群9例であった。

2) 山形県

平成30年度はIPDが15例とIHDが3例、IMDが1例登録された。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが最も多く分離された。発症は高齢者、女性、肺炎球菌ワクチン未接種が多かった。本年度のIPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が80%と比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は33.3%と低かった。

3) 宮城県

2018年（1月1日～12月31日）には、宮城県において43例のIPD症例が報告された。その中で成人例は36例であった。36例のうち24例で患者情報を収集し（2018年12月31日現在、以下同じ）、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24名の平均年齢は69.8歳であり、肺炎を伴う菌血症が9例（37.5%）を占めた。死亡例は5例（20.8%）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）16.7%、結合型13価ワクチン（PCV13）41.7%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）62.5%であった。成人のIHDは5例が報告され、4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4株ともnon-typableであった。成人のSTSSは5例が報告され、5例の臨床情報と菌株とが収集できた。2018年は宮城県においてはIMDの報告はなかった。

4) 新潟県

平成30年度における侵襲性細菌感染症の新潟県内の状況を確認した。IPDにおいて昨年度みられた12F型によるアウトブレイクの地域集積はほぼ終息したと考えられる。今年度の特徴としては最終的な確定報告数はでていないが、中越地域にやや発生が多くみられていることと、19型がサーベイランス開始以来、初めて報告され3例まで増加したことがあげられる。IPD発生動向は全国データと組み合わせることで地域特性、ワクチン接種の効果や小児および成人との関係など今後も多くの情報を我々に与えてくれる可能性が高い。

5) 三重県

三重県では、平成30年度にIPD17例、IHD5例、STSS7例、IMD1例が集積された。IPDの特徴は平均年齢70.2歳で、男性の頻度が65%と高く、莢膜型の頻度は10A、23A、35Bがいずれも2例（11.8%）検出された。肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=17.7% vs 35.3%であった。

6) 奈良県

2018年に、IPDは12施設から26例、IHDは2施設から3例、STSSは7施設から15例、IMDは1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報告数はIPDが2.3、IHDが0.3、STSSが1.3、IMDが0.1であった。肺炎球菌は現時点で11株を回収し、血清型は23A、35Bがそれぞれ2株、3、6B、6C、7C、12F、22F、34がそれぞれ1株ずつであった。インフルエンザ菌は2株が回収され、2株とも莢膜型はNTであった。溶血性連鎖球菌は7株が回収され、A群1株、G群6株であった。

7) 高知県

IPDは5例の届出があり3例より菌株の回収ができた。5例の男女比は3:2で年齢中央値は69歳（58～72歳）であった。解析可能であった4例の病型は肺炎+菌血症が3例（75%）と最も多く、敗血症が1例であった。1例（25%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株3株のうち解析が終了した2株の血清型は、それぞれ19A、12F、であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は症例数が少ないため参考程度であるが、それぞれPCV7が0%、PCV13が50%、PPSV23が50%であった。調査時点で4例中3例が回復していた。一方、IHDは6例の届出があり、そのうち4例菌株が回収できた。男女比は2:4で年齢中央値は80歳（73～89歳）であった。菌株回収できた4例は肺炎+菌血症が2名で、菌血症が2名であった。解析が終了した3例は全例NTHiであった。STSSは3例届出があり男女比は1:2で年齢中央値は57歳（34～89歳）であった。解析できた2例はA群が1例（腸間膜脂肪織炎+菌血症）、G群が1例（菌血症、死亡）であった。期間内にIMDの届出はなかった。

8) 福岡県

2018年4月～2019年1月の間に福岡県では48症例（菌血症を伴う肺炎30例、菌血症を伴う髄膜炎10例、その他の菌血症8例）より肺炎球菌48株（血液由来41株、髄液由来7株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（12株）、10A（5株）、3、23A、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2.1%、16.7%、68.8%であった。48症例中2例（4.2%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は2症例（菌血症を伴う肺炎2例）より2株分離され、血清型はnon-typable1株、f

型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症6症例より6株が分離され、Lancefield血清型はA群4株、G群2株であった。

9) 鹿児島県

2018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21人みられ、菌血症6人、菌血症を伴う肺炎13人、髄膜炎2人で、2人が死亡した。全21株の血清型は、PPSV23含有型9株（うちPCV13含有型4株）、ワクチン非含有型12株だった。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2.83と2017年の1.82から大きく上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が4人、侵襲性髄膜炎菌感染症が2人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が4人みられた。

10) 沖縄県

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

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

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

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

4. ウイルス細菌共感染

特発性肺線維症（IPF、27例）および非IPF間質性肺疾患（51例）の増悪時に関与するウイルスの検索を行った。その結果、多く検出されたウイ

ルスは、サイトメガロウイルスとヘルペスウイルス7型であるとともに、一定の割合で両疾患にウイルス感染が関与していたことが推察された。

5. 成人IPDの疫学解析

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

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

6. 成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴

2013年4月以後、10道県の成人の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎228例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、その特徴をまとめた。血清型別の解析では、血清型10Aおよび23A型の分離率ももっとも高く、いずれも17.1%であった。薬剤感受性試験では、34.8%の髄膜炎由来肺炎球菌はペニシリンGに耐性（PRSP）を示した。血清型23A型と15A型肺炎球菌はすべてPRSPであった。また、PRSPの83.5%は23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンに含まれない血清型であった。髄膜炎由来肺炎球菌の6.2%と5.7%はセフトキシムとパニペナムに非感受性を示した。すべての分離菌はパニペナム、バンコマイシンとトスフロキサシンに感受性を示したが、89.0%と77.5%はエリスロマイシンとクリンダマイシンに耐性であった。髄膜

炎患者由来株については今後も継続的に監視および解析する必要がある。

7. 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、2017年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された412株のPspA蛋白のclade解析を行った。PspA蛋白は、Family 1-3に分類され、Family 1にはclade 1と2、Family 2にはclade 3、4と5、Family 3にはclade 6が存在する。Cladeの内訳は、clade 1が39.6%で最も多く、clade 3が27.2%、clade 2が17.9%、clade 4が14.1%、clade 5が1.0%、clade 6が0.2%であった。PspAは新しい肺炎球菌ワクチン抗原として有望である。今回の解析で、Clade 1-4で98.8%を占めることが明らかになった。今後、PspA clade 1-4をカバーするワクチンを開発することで、幅広い感染防御効果をもたらすことが期待される。

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

平成30年(2018年)4月から平成31年(2019年)1月の間、10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は73例が報告された。このうち、NESIDに報告されるか、あるいは調査票が送付された症例のうち離菌株の検査結果を得た40症例について詳述する。患者年齢は15~96歳と幅広く分布し、中央値が78歳であった。性比は、男性が55%であった。記載のあった37症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。記載のあった患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、約7割を占めた(25/35、71.4%)。菌血症(原発巣不明)は22.9%、髄膜炎1症例(3%)の順に多かった。患者由来40株のうち、37株(93%)がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、f型が2株、b型が1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが6株(15%)を占めた。今後とも成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症分離菌株の継続的な解析が必要であるとともに、各自治体レベルで本感染症の流行を監視していくことが重要であると考えら

れた。

9. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

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

10. 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

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。

11. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症に関する疫学的研究

2017年1月1日~2018年12月31日までの2年間にNESIDへの届出があったIMDは67例であった。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47例(回収率76%)であった。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日(範囲:1日~48日)であった。合併症については、NESIDの情報に加え肝障害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症

は4例（左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、膝関節炎、脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺）の情報が得られた。

また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一カ月前にマスギャザリングへの参加者が6名おり、また15名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。基礎疾患を有する人が17名いた。

12. 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

本年度はH31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29であり、そのうち分離された髄膜炎菌株20株が回収され、回収率は約69%であった。その臨床分離株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した。血清学的解析からは侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌株20株のうち、Y:13株（65%）、B:4株（20%）、W:2株（10%）、C:1株（5%）であった。分子疫学的解析からは血清群Yの株はST-1655（ST-23 complex）が10株、ST-23（ST-23 complex）が2株、あとはST-13803（ST-23 complex）が1株ずつ同定された。血清群Bの株はST-687（ST-41/44 complex）、ST-213（ST-213 complex）、ST-3496（ST-213 complex）、ST-154が各1株ずつ同定された。血清群W及びCに関しては全てST-11であった。

13. 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

2013年9月から症例の登録開始、2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.5、85才以上：11.8であり、75才以上から上昇していた。また39例の肺炎球菌の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、15A型3例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例。6B型、15B型、23F型、

33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で26例（66.7%）、PCV13で16例（41.0%）、PCV7で4例（10.3%）であった。

D. 考察

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

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

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

成人IHD症例では基礎疾患を有する高齢者に後発し、その原因菌の大半がNTHiであった。NTHiは、莢膜株と比較して、莢膜多糖生合成遺伝子が欠損し莢膜型とは遺伝子レベルで同系列でないことが報告されていることから、NTHiは単純に莢膜を欠損したインフルエンザ菌であると

みなすことはできない。今後菌株側と生体側との相関関係についての解析が必要であると思われる。

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

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

E. 結論

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

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

STSSの77例について菌名別の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes* (63.5歳)が、*S. agalactiae* (83.5歳)及び*Streptococcus dysagalactie subsp. equisimilis* (以下、SDSE) (81歳)より低かった。推定侵入門戸が判明した34症例(41%)では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes* (73%)、SDSE (88%)で多かったが、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

antibody titers induced by two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a phase III randomized double-blind study. *Vaccine* 36: 1528-1532, 2018

- 6) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yanai S, Yoshinaga S; Miki Sasaki M, Chikamori M, Ohnishi M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M. Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 39 (6) : 652-659, 2018.
- 7) 大石和徳. VPDに対する予防接種の効果と課題. *公衆衛生*. 81: 544-549, 2017
- 8) 福住宗久, 大石和徳. 成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の疫学と肺炎球菌ワクチン. *感染症*. 47: 33-39, 2017

2. 学会発表

- 1) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, et al. Re-emergence of invasive pneumococcal diseases (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: The characteristics of disease. 11th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases. 15-19 April, 2018. Melbourne, Australia.
- 2) Oishi K. The current situation of invasive pneumococcal diseases in Japan and the development of novel pneumococcal vaccine. 1st Korea-China-Japan Pneumococcal Symposium. November 3, 2017, Seoul, South Korea.
- 3) Oishi K. What we learned from five years enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease. 21st Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.
- 4) Kubota M. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* (*Hflu*) infection after the introduction of *Hflu* type b vaccine, and characteristics of *Hflu* isolates in Japan. 21st Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.

- 5) 大石和徳. ランチョンセミナー：肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と話題. 日本感染症学会, 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.
- 6) 新橋玲子, 松井珠乃, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症に対する23価莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性. 日本ワクチン学会, 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 7) 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析. 日本ワクチン学会, 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 8) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. シンポジウム3. 「侵襲性細菌感染症の現状と課題」小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴. 日本感染症学会, 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.
- 9) 大石和徳. 高齢者における肺炎球菌感染症疫学と予防 (イブニングセミナー) 1. 高齢者の肺炎球菌感染症：疫学所見とワクチン効果. 第91回日本感染症学会, 第65回化学療法学会, 2017年4月7日, 東京都
- 10) 大石和徳. ポストワクチン時代の侵襲性肺炎球菌感染症：髄膜炎を中心に (教育講演). 第22回日本神経感染症学会, 2017年10月14日, 北九州市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：

2013－2018年における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 感染症法に基づく5類全数届出疾患である侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive pneumococcal disease; IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（Invasive *Haemophilus influenzae* disease; IHD）について、これまでに報告された届出について疫学的特徴と経時的推移を考察することを目的に行った。平成30年度に行ったまとめについて提示する。

2013年4月から2018年52週までに報告された症例について、診断月毎の報告数の推移、人口10万人当たりの年齢群別・病型別報告数の経年的推移を記述した。

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

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

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IPDおよび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）データを解析し、IPDおよびIHD症例の疫学的特徴と経時的推移を考察することを目的とした。本（単）年度は経時的推移についてまとめたことから、総合研究報告書と同内容となっている。

B. 研究方法

感染症法に基づき感染症発生動向調査に届出られたIPDおよびIHD症例について届出票から得られた情報を解析した。

診断月毎の報告数、年齢群別人口10万人当たりの報告数および届出時点の死亡数については、診断週2013年14週から2018年52週の診断例を対象とした。また、人口10万人当たりの年齢群別病型

別報告数については、2013年14週から2017年52週の診断例を対象とした（2019年1月15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人口データ（2013年～2017年人口は各年10月1日人口、2018年人口は2018年12月月報7月確定値）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

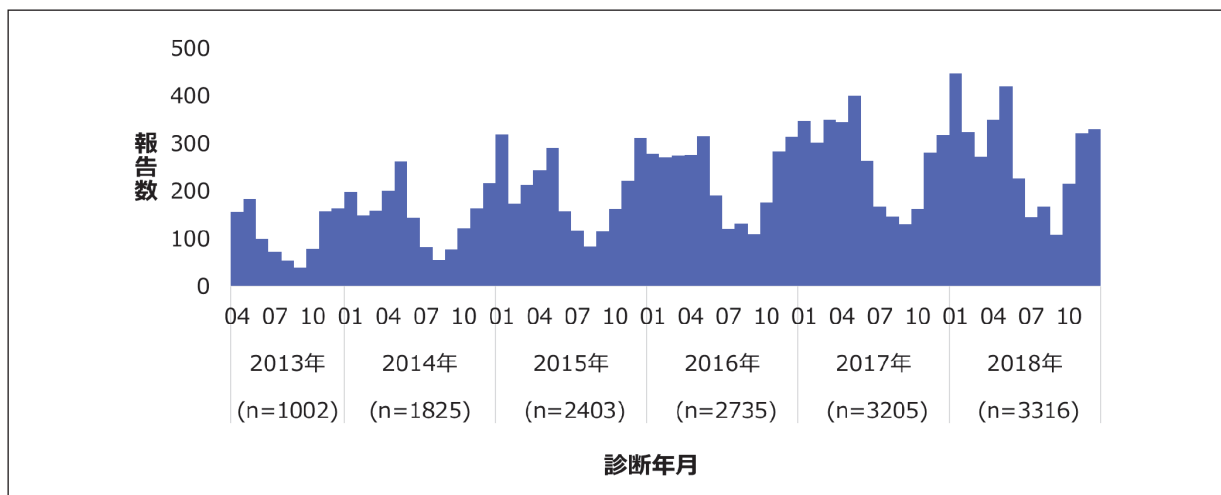


図 1. IPD 診断月毎の報告数推移 (診断年別. 2013年14週～2018年52週, n=14,486)

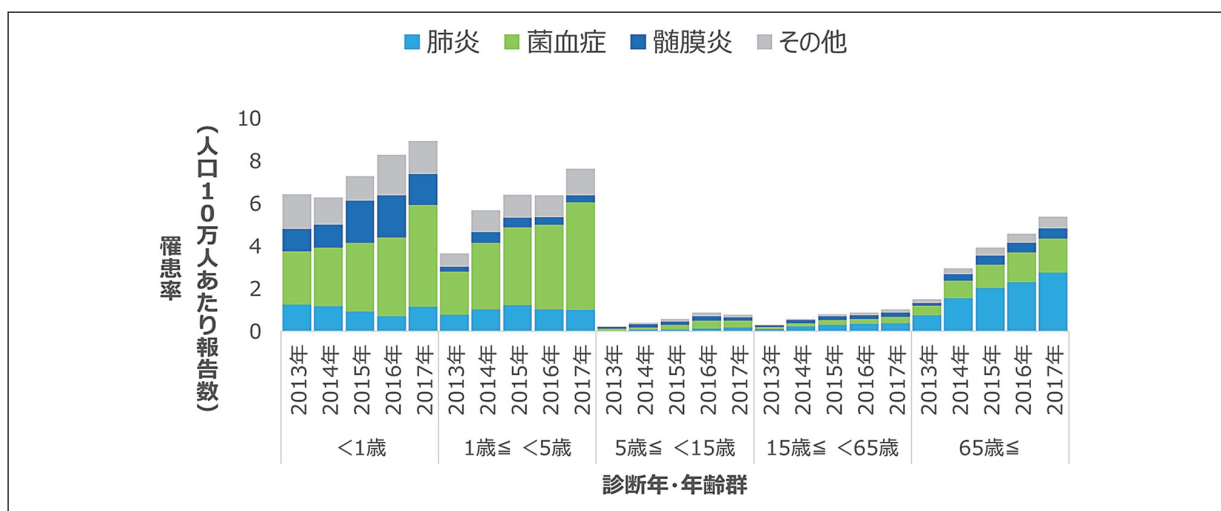


図 2. IPD 年齢群別・病型分類別 報告数 (2013年14週～2017年52週. n=11,170)

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の情報について、基本国民へ集団としての情報提供を経たもの、あるいは予定しているものを、記述的にまとめている。さらに情報の取り扱いについては細心の注意を払っており、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

1. IPD

診断月ごとの報告数を図 1 に示す。2013年14週

から2018年52週までに、14,486例のIPD症例の報告があった。報告数は経年的に増加しており、2018年には3,316例が報告された。月別報告数は春と冬に増加する二峰性の季節性がみられた。

2018年の届出症例における致命率は6.6% (死亡数219例) であり、2013年から2017年までの致命率 (6.1～6.8%) と同様であった。

年齢群別人口当たりの報告数は5歳未満と65歳以上に双極性のピークを認め、特に5歳未満に多かった。

病型は菌血症を伴う肺炎4,563例 (41%)、菌血症3,793例 (34%)、髄膜炎1,452例 (13%)、その他1,362例 (12%) であった。2016年11月以降、届出基準に追加された血液・髄液以外の無菌部位からの検出症例は、68例 (関節液43例、胸水20例、腹水3例、心嚢液2例) であった。人口10万人当たりの年齢群病型分類別の報告数を図 2 に示す。病

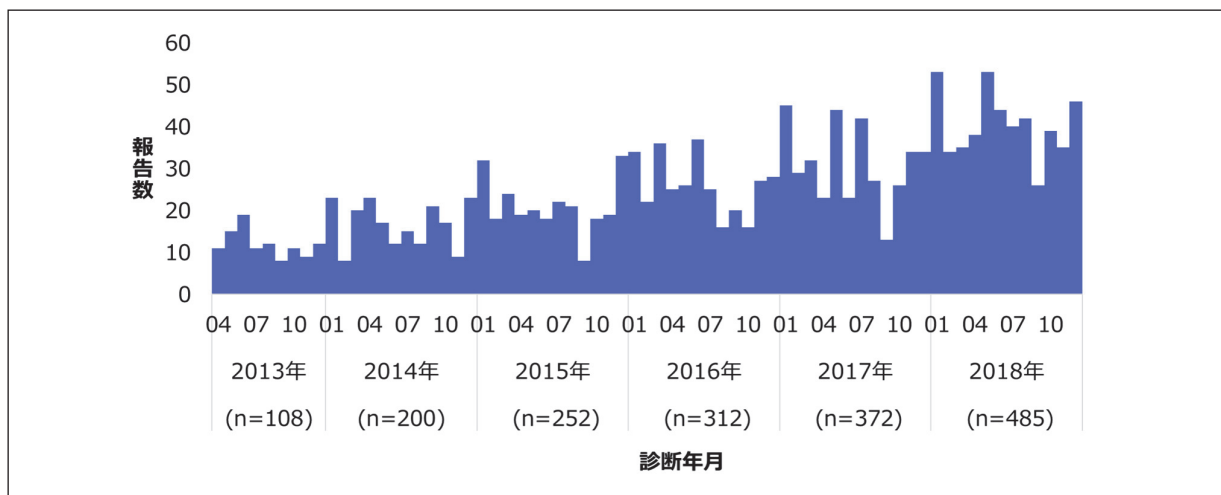


図 3. IHD 診断月毎の報告数推移 (診断年別. 2013年14週～2018年52週, n=1,729)

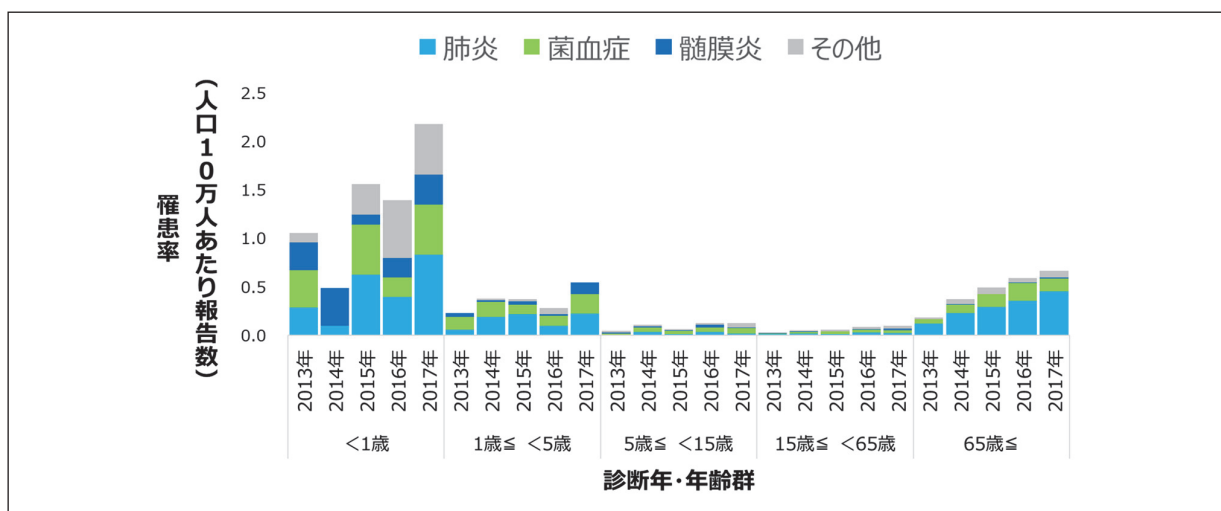


図 4. IHD 年齢群別・病型分類別 報告数 (2013年14週～2017年52週, n=1,244)

型は肺炎が全体の約 4 割を占めたが、5 歳未満では菌血症が最も多く、15 歳以上では肺炎が最多であった。髄膜炎は、年齢群別人口当たりの報告で見ると、1 歳未満に特に多くみられた。

2. IHD

診断月ごとの報告数を図 3 に示す。2013 年 14 週から 2018 年 52 週までに、1,729 例の IHD 症例の報告があった。報告数は経年的に増加しており、2018 年には 485 例が報告された。2018 年の届出症例における致死率は 8.2% (死亡数 40 例) であり、2013 年から 2017 年までの致死率 (5.6～8.3%) と同様であった。

年齢群別人口当たりの報告数は年齢群別人口当たりの報告数は、5 歳未満と 65 歳以上に多く、特に 1 歳未満が最も多かった。

病型は菌血症を伴う肺炎 640 例 (51%)、菌血症 358 例 (29%)、髄膜炎 65 例 (5%)、その他 181 例

(15%) であった。2016 年 11 月以降、届出基準に追加された血液・髄液以外の無菌部位からの検出症例は 7 例 (胸水 4 例、胸水・胸水 1 例、関節液 1 例、心嚢液 1 例) であった。

人口 10 万人当たりの年齢群病型分類別の報告数を図 4 に示す。年齢群別病型分類では、1 歳未満で他の年齢群と比べ髄膜炎の報告数が多く、65 歳以上では肺炎が半数以上を占めた。

D. 考察

2013～2018 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病型分類別について記述した。

2013 年から 2018 年の報告数は、IPD・IHD いずれも経年的に増加しており、全数報告疾患となつてから 6 年目となるが、依然として過小評価の可能性はある。IPD・IHD とともに 2013 年から 2017 年

の人口当たりの年齢分布は、5歳未満と65歳以上の年齢群にピークがみられた。IPD・IHDともに病型分類は、肺炎が最も多く、年齢群別では、1歳未満で他の年齢群と比べて髄膜炎が多く、65歳以上では肺炎が半数を占めた。これらの年齢分布、病型分類の傾向はこれまでの国内の報告と同様であった。2016年11月に届出基準に追加された「血液・髄液以外の無菌部位からの検出」の報告数は、IPD・IHDともに増加しており、周知が進んでいる可能性が考えられた。

E. 結論

IPD・IHDは単年度の情報として特記すべきことではない。全数届出の対象疾患となってから6年目となるが、依然としてサーベイランスデータとしては一定の解釈が可能となるまでまだ時間を要する過小評価の可能性があり、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

侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）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）
神谷 元（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）
研究協力者：高橋 琢理（国立感染症研究所感染症疫学センター）
藤倉 裕之（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

研究要旨 感染症法に基づく感染症発生動向調査（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID）で、「IHD患者の疫学的特徴に関する情報を十分に得られるか」を評価することを目的として、Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems（MMWR: 2001: 50: 1-35）に示された定形的な手法によって、Data quality、Acceptability、Simplicity、Usefulnessの4つのattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。Data quality：診断日、届出保健所（感染推定地域）、年齢、性別といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、病型、莢膜型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。Acceptability：量的な解析ができた範囲では莢膜型の結果を入力している割合は都道府県にはかなり差があった。Simplicity：病型が症状記載欄に含まれていること、ごく少数の届出基準に合致しない例が登録される可能性はあることなど問題はわずかであった。Usefulness：小児ではHibワクチンの定期接種が開始され、IHDはワクチンで予防可能な疾患であり特に小児科医での関心が高く、医療現場において還元されたIHDの疫学情報が活用されておりサーベイランスは有用であると考えられた。現行のIHDサーベイランスのシステムにおいてIHD患者の疫学的特徴に関する情報は部分的には得られていたが、莢膜型、病型等に関するデータの質については不十分と考えられた。

A. 研究目的

我が国におけるHibワクチン導入の変遷について、小児に対しては2008年12月に任意接種が開始となり、2011年4月には公費助成が開始となった。さらに2013年4月から5歳未満を対象に定期接種化された。これらのワクチン導入に伴い、2013年4月から侵襲性インフルエンザ菌感染症（Invasive Haemophilus influenzae Disease: IHD）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、IHDサーベイランス）システムで、「IHD患者の疫学的特徴に関する情報を十分に得られるか」を評価することを目的として研究を実施した。

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、Acceptability、Simplicity、Usefulnessの4つのattributesを用いてサーベイランスシステム評価を実施した。感染症発生動向調査（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID）の情報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、NESIDシステムよりダウンロードしたデータセット（2013年4月から2017年12月に診断され報告されたIPD患者（2018年7月13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県感染症情報センター職員、A県衛生研究所職員、B県衛生研究所職員、B県C保健所職員、D病院職員、E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：届出票に含まれるIHD患者の疫学的特徴を捉えるために必要と思われる項目（年齢、性別、転帰、病型、診断方法、原因菌の莢膜型、診断日、推定感染経路、推定感染地域、Hibワクチン接種歴）について、情報が登録されている割合及びエラー（入力の誤りかつ/あるいは、入力されている他の情報との矛盾）の割合を算出した。

Acceptability：全国における莢膜型検査の実施割合（各都道府県の莢膜型検査実施された患者数/各都道府県の報告患者数）を算出し比較した。（倫理面への配慮）

IHD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：2013年4月から2017年12月に診断され報告されたIHD患者は1,244例であった。年齢、性別、転帰、診断方法、診断日、推定感染経路、推定感染地域、Hibワクチン接種歴については、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3割と多く認められた（表1）。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。原因菌の莢膜型については、約2割でしか登録されておらず、2%で不適切な情報（“Biotype I” “BLNAR”等）が登録されていた。莢膜型については、「届出票に記載欄があるものの、莢膜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、莢膜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。診断日、推定感染地域、年齢、性別といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報

については質の高い情報が十分に得られていたが、病型、莢膜型等に関するデータの質については不十分である可能性が考えられた。

Acceptability：全国における莢膜型検査の実施割合を算出したところ、都道府県により報告数、莢膜型検査の実施割合が大きく異なっており（図1）、Hibワクチン定期接種世代である5歳未満においても莢膜型検査の実施割合は3割ほどであった（図2）。インタビューでは、マンパワーやコストから莢膜型検査を実施できない地方衛生研究所がある一方で、保健所と地方衛生研究所が協力し、保健所に届出があると菌株を病院に取りにいき、それを地方衛生研究所で莢膜型検査をしている自治体もあることがわかった。また、地方衛生研究所で莢膜型検査を実施していたり、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班（大石班）に入っており国立感染症研究所において莢膜型を実施している自治体においても莢膜型結果をNESIDに入力していない症例があった。そのため、「莢膜型結果を保健所や臨床に返却するときにNESIDの修正をしていたくように一文を加えていただくのがよい」という提案があった。

また、臨床医にとって莢膜型検査よりも感受性検査の実施が治療方針の選択など臨床的には重要であり、莢膜型検査結果がなくても検査室に莢膜型検査を依頼しないこと、院内で莢膜型検査を実施できない場合も外注検査や行政検査の依頼をしないこと、そもそもインフルエンザ菌の莢膜型検査キットがない施設が多数ある可能性が指摘された。

Simplicity：診断基準は臨床医にとって理解しやすいものであった。届出票の症状記載欄に病型（菌血症、肺炎等）が含まれており、記載する際

表1. 各届出項目に情報が登録されている割合およびエラー（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[%]	エラー割合[%]
年齢	100%	0%
性別	100%	0%
転帰	100%	0%
病型	84%	33%
診断方法	100%	0%
菌膜型(分組:1086)	21%	2% "Biotype I" "BLNAR" 等
診断日	100%	0%
感染経路	100%	0%
感染地域	100%	0%
ワクチン接種歴	94%	0%

データ解析 (n=1244)

に混乱することが指摘された。一方で、届出基準に合致しない例が登録される可能性はごく少数であり、十分に許容できるものと考えられた。

Usefulness：IHDは定期接種化以降小児の報告数が激減したがHibによる感染症はワクチンで予防可能な疾患である。そのため、症例が出た場合小児の免疫状態やワクチンの接種状況を確認することは重要である。さらに、菌株の莢膜型など小児科での関心は非常に高いため、特にワクチン定期接種世代の患者の場合は保健所と地方衛生研究所が協力して莢膜型検査をできる仕組みや費用負担を考慮したほうがよいかもしれない。

また、臨床医によると、病原微生物検出情報(IASR)等で日本のIHDの疫学情報は症例を経験したときに確認・活用しているとのことであった。なお、公衆衛生の立場からはインフルエンザ菌は感染が広がりやすい疾患ではなく”strain replacement”も起きていないため¹⁾、新たなワクチン開発が積極的に行われておらず、今後どの集団にアプローチすべきか難しいとの声が聞かれ

た。また、インフルエンザ菌を無菌検体から検出した時に細菌検査室から感染症科に連絡がいき感染症科が届出用紙を記載する仕組みをもつ病院であれば必ず届出があると考えられる。一方、感染症科やそのような仕組みがない病院の場合、検査結果が直接担当医に返却されてもその医師が届出疾患であること知らなければ届出されないと思われる。

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実施したが、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IHDサーベイランスのシステムにおいてIHD患者の疫学的特徴に関する情報は部分的には得られていた。診断日、届推定感染地域、年齢、性別といった“時”“場所”“人”に関する基本的な情報について質の高い情報が十分に得られていたが、病型、莢膜型等に関するデータの質に

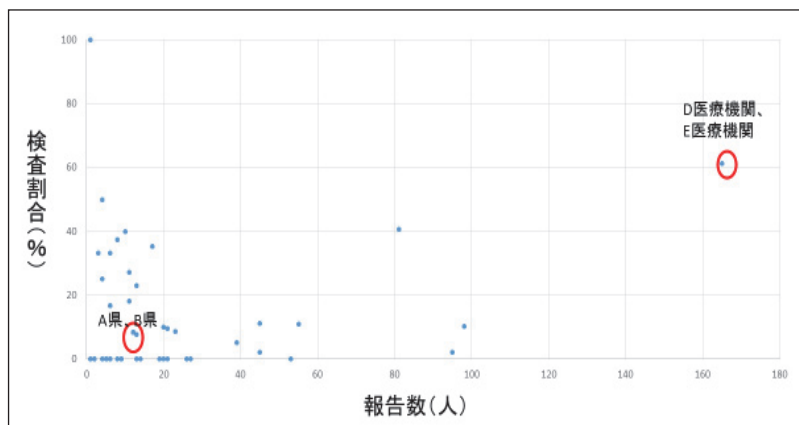


図 1. 全国における報告数と莢膜型検査割合

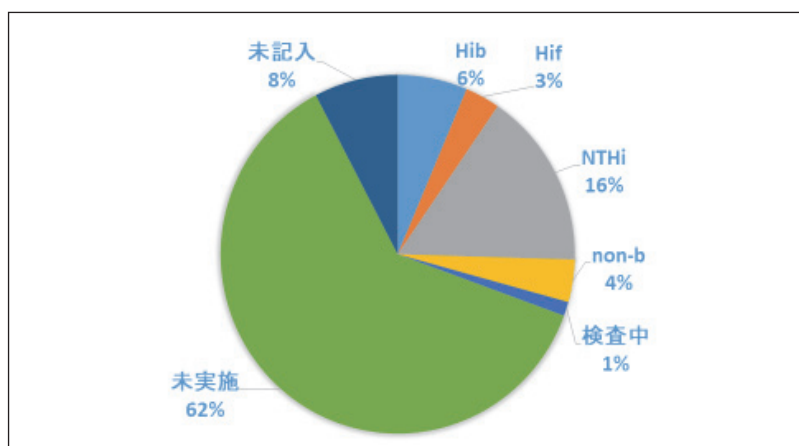


図 2. 5歳未満の症例における莢膜型検査結果 (n=157)

については不十分である可能性が考えられた。

提言

1. 届出票の改善が望まれる。
現状症状記載欄に含まれている病型に関する情報が明確に得られるよう病型と症状の記載欄を分けるなど届出票を改善する。
2. 特にワクチン定期接種世代である小児において保健所と地方衛生研究所が協力し原因菌の莢膜型が判定できる検査体制の構築と莢膜型情報の入力 of 徹底が望まれる。
3. 臨床医に対しIHD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動向調査及び、「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、地方衛生研究所、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

- 1) Whittaker R, et al. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007–2014. Emerg Infect Dis. 2017 Mar; 23 (3) : 396–404.

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

体制により、前研究で体制の構築が完了している（図1）。本年度も引き続き円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。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。集積可能な協力病院は今年度も増えた（図1）。

北海道の成人IPDの報告は札幌市が非常に多く、他の地方都市からの報告は分散していた（図2）。

菌株の回収率は平成26-30年の5年間で52%（348例発生中182例回収）であった。

2) 北海道のIPD調査結果

平成30年12月までに道内発生IPDの182例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は8.5%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13

カバー率が経年的に低下傾向が見られたが、PPV23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月までの5年間で道内発生IHD34例の届出であったが、平成30年は1年間で23例の届出があった。

4) 北海道のIMD調査結果

平成30年の道内発生は1例あり、札幌市の72歳女性で血清型B型であった。

5) 北海道のSTSS調査結果

調査を開始した平成28年10月以降42例の発生があり、うち30例の菌株を収集した。A群が多く17例あり、B群4例、G群9例であった。

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

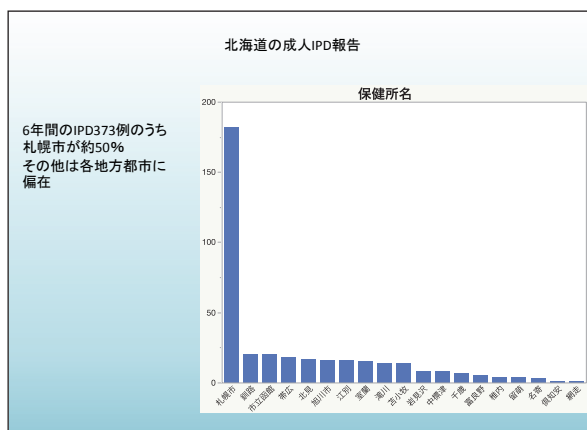


図 2

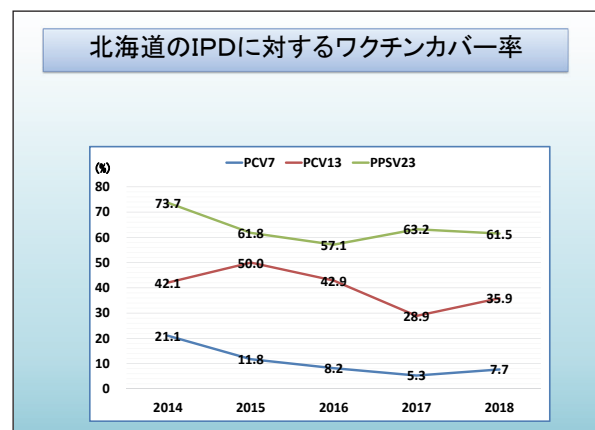


図 3

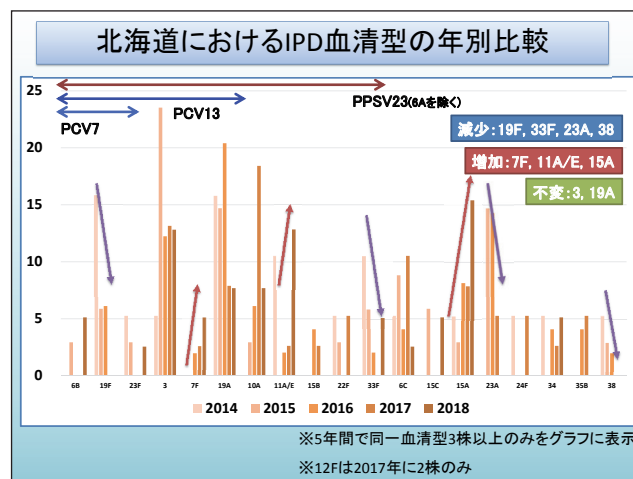


図 4

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。IPDは地方中小規模病院からの発生報告もみられているが、総じて50%以上の回収率が保たれていた。

北海道においてIPDの成人例は平成28年以降横ばいである。小児ワクチンや成人の定期接種の影響により、IPDの発生数は今後減少に転じる可能性がある。

IMD、STSSも含め、4菌種の集積ができるようになり、今後解析を進めることが可能である。

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、臨床情報の収集を行っていくことは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, Ariki S, Takahashi M, Sasaki Y, Takahashi H. Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018; 19: 34.
- 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 SI. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. *J Infect Chemother*. 2018; 24: 674-681.
- 3) Sato T, Shiraishi T, Hiyama Y, Honda H, Shinagawa M, Usui M, Kuronuma K, Masumori N, Takahashi S, Tamura Y, and Yokota SI. Contribution of novel amino acid alterations in PmrA or PmrB to colistin resistance in *mcr*-negative *Escherichia coli* clinical isolates including major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30Rx and non-x. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62: e00864-18.
- 4) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Saito A, Ikeda K, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Sato T, Yokota SI, Takahashi H. Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment. *Vaccine*. 2018; 36: 4968-4972.
- 5) Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, and Yokota SI. Multiclonal expansion and high prevalence of β -lactamase-negative high-level ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan, and susceptibility to quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62: e00851-18.
- 6) Kuronuma K, Takahashi H. Immunogenicity of pneumococcal vaccines in comorbid autoimmune and chronic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Jan 30: 1-4.

2. 学会発表

- 1) Honda H, Sato T, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi Y, Kuronuma K, Takahashi H, Yokota SI. Genetic Analysis of High-level β -lactamase-negative ampicillin-resistant Strains And *in Vitro*-selected Fluoroquinolone-resistant Mutants of *Haemophilus influenzae* ASM microbe 2018. Jun 7-11: Atlanta, USA
- 2) Sato T, Shinagawa M, Nishijima S, Fukushima Y, Nakajima C, Honda H, Shiraishi Y, Kuronuma K, Takahashi H, Takahashi S, Yokota SI. *In vivo* generation of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* via a disrupting mutation in the DNA repair enzyme MutS ASM microbe

2018. Jun 7-11: Atlanta, USA

- 3) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, Fukusumi M, Shimada T, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T. Re-emergence of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: the characteristic features of disease 11th ISPPD 2018. Apr 15-19: Melbourne, Australia
- 4) 侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離された多剤耐性肺炎球菌の解析. 本田宏幸, 佐藤豊孝, 大越康雄, 村林広美, 小林智史, 齋藤充史, 錦織博貴, 黒沼幸治, 高橋弘毅, 横田伸一, 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 5) 小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴. 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 6) マイクロバイオーム解析に基づく間質性肺炎の病態解明. 齋藤充史, 黒沼幸治, 小林智史, 本田宏幸, 錦織博貴, 高橋弘毅. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 7) 肺MAC症患者におけるL-Ficolinの役割の検討. 小林智史, 齋藤充史, 本田宏幸, 錦織博貴, 黒沼幸治, 高橋弘毅. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 8) 免疫抑制療法中の間質性肺疾患患者における肺炎球菌ワクチンの効果の検討. 黒沼幸治, 本田宏幸, 齋藤充史, 小林智史, 錦織博貴, 佐藤豊孝, 横田伸一, 高橋弘毅. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2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

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 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、重症化率・致命率が高く医療現場での負荷がとりわけ高い疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を調査し、発生動向サーベイランス情報としてまとめ、的確な医療および疫学対策に活用してもらうことを目的とした。

前研究で構築されたシステムを活用し、本研究を実施した。その結果、平成30年度はIPDが15例とIHDが3例、IMDが1例登録された。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが最も多く分離された。発症は高齢者、女性、肺炎球菌ワクチン未接種が多かった。

本年度のIPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が80%と比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は33.3%と低かった。今後もサーベイランスで継続的にデータが蓄積されると、各ワクチンのより効果的な接種方法など、公衆衛生的な対応に的確性を付与することが可能になると考えられた。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、重症化率・致命率が高く特に迅速な対応が必要な疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を調査し、山形県の発生動向サーベイランス情報としてまとめ、ワクチン接種などを含めた的確な対策に結び付けられようすることを目的とした。

特にIPDでは肺炎球菌血清型の分離状況結果から肺炎球菌ワクチン接種との関連性についても検討した。

B. 研究方法

平成25～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2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）の管轄保健所の協力のもと、各医療圏の中核9医療機関に参加を依頼し、症例調査票と菌株収集および県衛生研

究所からの発送が確立されていたため、そのシステムをそのまま踏襲した。

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

分離菌は、分離された施設の細菌検査室でマイクروبバンクに凍結保存し後日収集することとした。

菌株収集時、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、そのシャーレを当該保健所職員が回収し、県の衛生研究所に集約し、そこから回収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、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。

この両ワクチンと以前使用されていた7価タンパク結合型肺炎球菌ワクチン（PCV7）のカバー率を示す（図4）。

PCV7のカバー率は6.7%と極めて低く、PCV13は33.3%であった。またPPSV23は80%のカバー率であり良好なカバー率が示されていた。

Ⅱ．侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）

1) IHD発生状況

IHDは3例集積された。

年齢は、89歳、90歳、98歳と超高齢者だけが発症していた。

男性2例、女性1例であった。

血清型に関しては、1例報告を受けているが、その例はnon-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi)であった。

Ⅲ．侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）

1) IMD発生状況

IMDは1例発生した。

78歳の男性。旅行目的で山形県を訪れた。基礎疾患として心血管障害の既往があった。会話がかみ合わないという訴えで医療機関受診。血液培養で陽性となった。髄液検査も施行されたが、培養は陰性であった。

感染源は不明であった。

血清型はB型であった。

Ⅳ．劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）

1) STSS

STSSは、本研究で新たに検討対象となった疾患であるが、本研究に組み込まれる以前に菌株の流れも含め、確定しているルートがあり、それに沿った検討がされているため、現段階ではデータの報告は受けていない。

D. 考察

本研究は、本年度もこれまでの研究システムを踏襲し実施した。STSSに関しては、福島衛生研究所を経由する研究体制が確立していたため、そのまま継続とした。

本年度のIPD症例数は、12月末の段階で15例であり、直近3年間で比較するとわずかに少ない発症数であった。ただし、インフルエンザの流行期に入る前までの集積であり、最終的には例年と変わらない症例数となる可能性は否定できない。

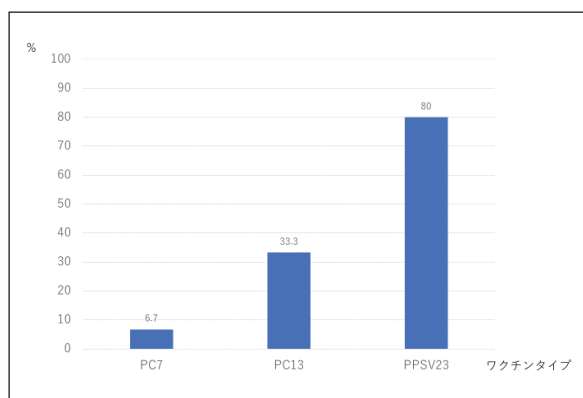


図4. IPD症例のワクチンカバー率

ただし、さらなる発症数増がなければPPSV23を中心としたワクチン接種率の向上の影響も考えられうるかもしれない。

IPDの発症年齢分布は高齢者に偏り、発症例の中央値は74歳であった。発症は70歳以上で明らかに多かった。70歳以上の年齢はPPSV23の定期接種には組み込まれていない年齢である。

発症性別を見ると、女性が男性の2倍の発症であったことは特徴的であった。

分離された肺炎球菌の血清型は、12Fが最も多く4例、次いで3型が3例、15Aが2例の順でそのほかは1例ずつで6つの血清型が分離されていた。

これら分離菌に対しての肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PCV7が6.7%、PCV13が33.3%とタンパク結合型ワクチンのカバー率は極めて低かった。また、PPSV23のそれは80%と高く、これはPPSV23ワクチン含有血清型である12Fの分離が最も多かったことが反映されている。

本年度のIPD発症例において、PPSV23接種が明らかであったのは、3例（20%）のみであった。

これら症例の肺炎球菌血清型は、3、6B、23Aがそれぞれ1例ずつで、先の2例はPPSV23含有血清型であった。

PPSV23のIPD発症抑制効果は知られているが、接種済症例が発症した場合の要因についての検討はほとんどない。本研究を継続しながら、さらに詳細な検討を加えていくことにより、肺炎球菌ワクチン接種の有用性に関するデータが得られる可能性があると考ええる。

そのほかの侵襲性細菌感染症では、IHDが3例集積された。

山形県の現状として現段階では、IHD 発症例の増加は見られていない。

IMDが1例見られた。本症例は山形県に旅行で訪れた男性であった。

受診時会話がかみ合わないという症状以外特記すべき所見がなく、採血検査でも白血球高値、CRP陽性以外の顕著な異常値はなく、血液培養で髄膜炎菌が同定された。血液培養の重要性が認識される症例であった。

STSSは新たに検討対象とした疾患であるが、既存の菌株輸送ルートなどが確立していたために、情報の共有がスムーズでなかったことは、本研究の趣旨を考えると改善の余地があると言えよう。

E. 結論

侵襲性細菌感染症に対する医療の向上の一助として、サーベイランスデータは重要と考える。

本研究により得られたデータは共有することができるために、各自施設における臨床現場状況と対比できる。

したがって、今後も継続することが重要と思われ、そのことによりさらに活用できる貴重なエビデンスとなりうると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeda H, Sato C, Bin C, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F. Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children. J Global Infect Dis 11 (1) : 30-35, 2019

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

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30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 講師）

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）について、宮城県内の各病院の協力を得てサーベイランスシステムを構築し、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、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。

2018年（自1月1日至12月31日）は、宮城県において43例のIPD症例が報告された。その中で成人例は36例であった。36例のうち24例で患者情報を収集し（2018年12月31日現在、以下同じ）、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24名の平均年齢は69.8歳であり、肺炎を伴う菌血症が9例（37.5%）を占めた。死亡例は5例（20.8%）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）16.7%、結合型13価ワクチン（PCV13）41.7%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）62.5%であった。成人のIHDは5例が報告され、4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4株ともnon-typableであった。成人のSTSSは5例が報告され、5例の臨床情報と菌株とが収集できた。2018年は宮城県においてはIMDの報告はなかった。

A. 研究目的

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化することが知られている。小児では7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の公費助成がスタートし、小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の頻度が減少していることが報告されている。さらに、2013年11月からは、カバーされる莢膜血清型が13価であるワクチン、PCV13に切り替えられた。一方、成人において、23価多糖型肺炎球菌ワクチン（PPSV23）はワクチン含有血清型肺炎球菌によってIPDの発症を予防できることが報告され¹⁾、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-typable H.influenzae感染症が漸増しつつあり²⁾、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の原因荚膜型の推移を、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をすること
- 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類疾患として届出られたSTSS症例に関する情報提供を受けた。STSSを診断した医療機関に、本研究分担者が連絡を行い、患者情報の提供を得た。菌株に関しては福島県の衛生研究所を介して、診断した医療機関から国立感染症研究所

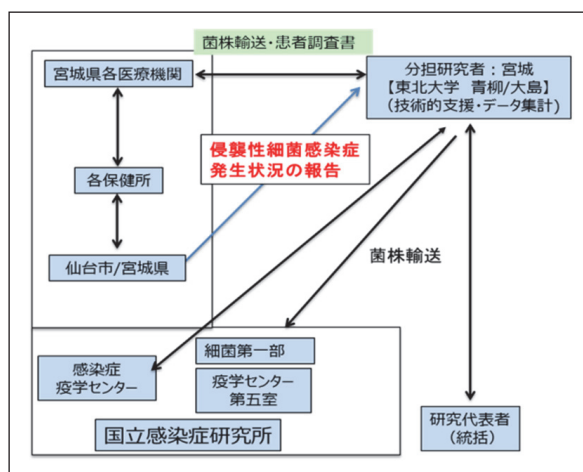


図1. 宮城県、仙台市のIPD、IHDサーベイランスシステム

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。

(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2018年1月1日-12月31日の期間にIPDは43例が、IHDは5例が感染症法5類全数把握疾患として届出られた。この中で、15歳以上の症例はIPDで36例、IHDで5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11医療機関であり、4医療機関は研究協力医療機関ではなかった（仙台市立病院、東公立黒川病院、仙台自衛隊病院、宮城県立こども病院）。IPDを報告した医療機関は15医療機関であり、2017年と変化はなかった。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。

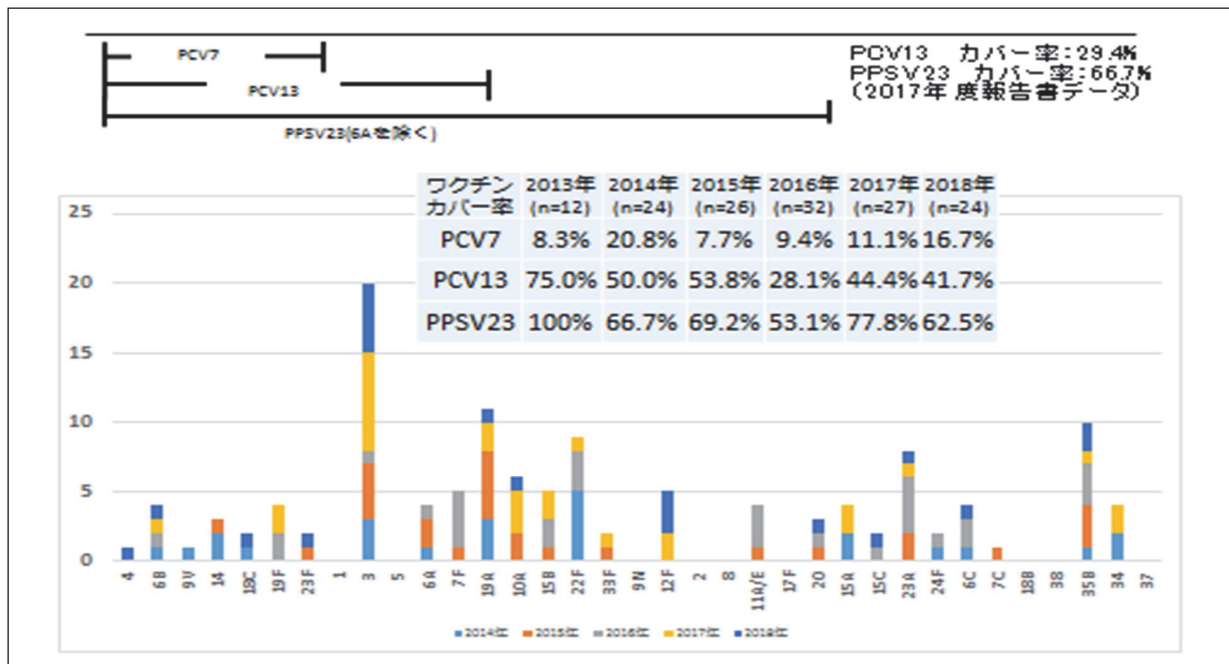


図 3. 宮城県における2013年-2018年のIPD由来肺炎球菌莢膜血清型

2018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、36例中24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、24株の収集と解析が完了した。IPDについては、1例を除いた4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、全例で菌株と患者調査票を回収できた。

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IPD24症例の解析（2018年報告分）

宮城県における2018年のIPD症例の臨床的特徴を図2に示す。

3. 2018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

2018年の宮城県におけるIPD症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型を図3に示す。PCV7のカバー率は16.7%、PCV13のカバー率は41.7%、PPSV23のカバー率は62.5%であった。2013年-2018年におけるワクチンカバー率の推移を図3に示す。

4. 2018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2018年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISP、PRSPともに1株（1/24=

年齢(平均, 中央値, range)	(69.8歳, 69歳, 38-93歳)
>65歳	18例 (75.0%)
男性	14例 (58.3%)
ワクチン接種歴(有り)	1例 (4.2%)
病型	
肺炎+菌血症	9例 (37.5%)
菌血症	6例 (25.0%)
胸膜炎+菌血症	5例 (20.8%)
関節炎+菌血症	2例 (8.3%)
その他(椎体炎、感染性心内膜炎)	2例 (8.3%)
転帰	
死亡	5例 (20.8%)

図 2. 宮城県における2018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
AHI187	56	女	不明	菌血症	転院	なし	全身熱傷
AHI188	61	男	過去有	肺炎	軽快	気管支喘息	心血管障害
AHI192	81	女	なし	肺炎	軽快	DM, CKD	気管支喘息
AHI193	85	男	不明	肺炎	軽快	DM, 胆管癌	なし
	66	女	不明	菌血症	死亡	卵巣がん	なし

表 1. 2018年の成人IHD症例の臨床像

4.2%)であった。

5. 宮城県におけるIHD症例の解析（2018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. 2018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

2018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、4例全例がnon-typableであった。

7. 2018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2018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。

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2018年に報告されたSTSS症例のうち、研究分担者が把握出来た5例の臨床的特徴を表3に示す。

9. 2018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2018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。

D. 考察

本サーベイランス事業は2018年で6年目を迎えたが、これまでの5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。

IPDについては初めて報告数と菌株収集数が前年を下回った。2018年の宮城県のIPDの罹患率は、人口10万人当たり1.86であった。

IHDについては2018年の宮城県では5例の報告があり1例を除いた4例で菌株の解析と患者調査票の回収を完了した。判明している莢膜血清型はいずれもnon-typableであった。2018年の宮城県のIHDの罹患率は人口10万人当たり0.26であり、2017年より増加した。

STSSについては5例の報告を受け、全例で菌株と患者情報を収集することが出来た。4株が*Streptococcus pyogenes*であり、1株が*Streptococcus equisimilis*であった。

E. 結論

2018においては2017に引き続いて2013年から構築を開始した宮城県のIPD、IHD、STSS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2017年と比較して減少した。IHDの届出数は2017年と比較して増加した。STSSの届出は2017年と比較して増加

感染研ID	莢膜型	ABPC	ABPC/SBT	MEPM	CTX	CTRX
AH1187	NTHi	0.25	0.25	0.064	0.016	0.004
AH1188	NTHi	8	8	0.5	1.5	0.25
AH1192	NTHi	12	1.5	0.032	0.016	0.006
AH1193	NTHi	0.25	0.25	0.064	0.023	0.006

表 2. 2018年の成人IHD由来の薬剤感受性

症例 No.	年齢	性別	臨床像	基礎疾患	菌種
NIH 2062	85	男性	菌血症 胸膜炎	リンパ腫 MGUS	<i>S. pyogenes</i>
NIH 2131	87	男性	皮下膿瘍	RA	<i>S. equisimilis</i>
NIH 2186	86	男性	菌血症 肺炎	なし	<i>S. pyogenes</i>
NIH 2296	32	男性	壊死性 筋膜炎	高度肥満	<i>S. pyogenes</i>
NIH 2311	81	男性	壊死性 筋膜炎	前立腺癌	<i>S. pyogenes</i>

表 3. 2018年 宮城県 STSS 症例 臨床像

感染研ID	PCG	ABPC	CEZ	CTX	MEPM	VCM	DAP	EM	CLDM	LZD	CFEX	MINO
NIH2062	0.008	0.03	0.12	0.015	≒ 0.008	0.25	≒ 0.06	4	0.12	1	≒ 32	4
NIH2131	0.008	0.03	0.12	0.015	≒ 0.008	0.25	≒ 0.06	0.12	0.12	1	1	≒ 0.12
NIH2186	0.008	0.03	0.12	0.015	≒ 0.008	0.5	≒ 0.06	≒ 16	≒ 16	1	0.5	8
NIH2296	0.008	0.03	0.12	0.015	≒ 0.008	0.25	≒ 0.06	0.12	0.12	1	1	≒ 0.12
NIH2311	0.008	0.03	0.12	0.03	≒ 0.008	0.25	≒ 0.06	≒ 16	0.12	1	2	≒ 0.12

表 4. 2018年 宮城県 STSS 株 薬剤感受性

した。

付言すると、宮城県からの情報提供が滞りがちであり、緊密な連携を要すると考えられた。

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：

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。

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 平成30年度における侵襲性細菌感染症の新潟県内の状況を確認した。IPDにおいて昨年度みられた12F型によるアウトブレイク的地域集積はほぼ収束したと考えられる。今年度の特徴としては最終的な確定報告数は出ていないが、中越地域にやや発生が多くみられていることと、19型がサーベイランス開始以来初めて報告され3例まで増加したことがあげられる。IPD発生動向は全国データと組み合わせることで地域特性、ワクチン接種の効果や小児および成人との関係など今後多くの情報を我々に与えてくれる可能性が高い。

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。

分担研究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、疫学研究的倫理指針（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行う。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をそのまま利用し保健所ならびに県内の感染制御ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム：CHAIN）と連携して行うことを継続した。

2) IPDについて

H29年度はこれまでの最多の月平均5.6例であった。今年度は報告書作成時点で最終的な数ではでないが、やや少ない報告数となっている。12月以降が毎年報告数が多くなるため注視していく必要がある。（図1）

経年的に観察している血清型の特徴については一昨年から昨年度にかけて報告が増えた12F型によるIPD報告数は減少している。変わって今年度の特徴としてサーベイランス開始以来初めて19型が複数（3例）報告された。（図2）

今年度の死亡例については4例/25例で血清型はすべて異なっていた。全例非常に短期間の経過で死亡していた。（図3）

3) 他の侵襲性細菌感染症について

STSSは今年度（4月～12月）は5例であった。IHDは3例の発生報告がある。IMDは報告がなかった。

D. 考察

今年度の死亡例の解析において全例が入院1日目ないし翌日に死亡していることからIPDの発症予防、ないしは重症化予防がより重要であることを示唆する。そのためPPSV23の定期接種が開始されたわけであるが、高齢者のPPSV23ワクチンの定期接種（公費助成）が開始されて5年経過した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の侵襲型感染症の発症予防効果が高齢者では弱い可能性も考えられるが、発症例におけるワクチン既接種者が非常に少ないことから、さらなるワクチン接種率の向上によってその発症動向を観察していくことが重要と考える。

さて、新潟はサーベイランス開始当初からPCV7ワクチンタイプの血清型によるIPD発生が他地域に比して非常に低い割合であった。そん

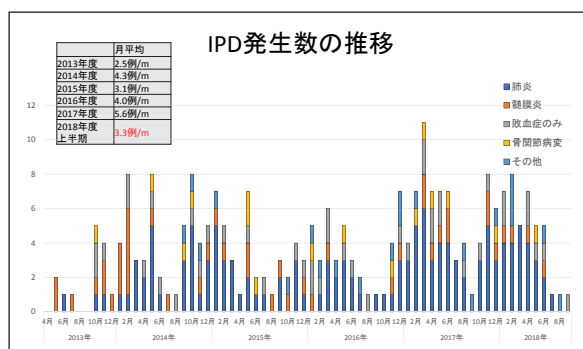


図1

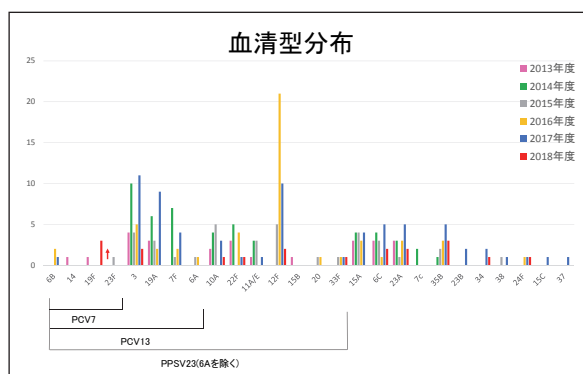


図2

発症年月日	診断年月日	疾病	基礎疾患	年齢	性別	血清型	VT	薬剤感受性(MIC)					PPSV23接種歴	PCV13接種歴	入院日数
								PCG	CTX	EM	MEPM	VCM			
20180407	20180411	菌血症のみ	アルコール性肝硬変	58	男	6C	NVT	0.06	0.25	≥8	0.015	0.25	不明	不明	2
20180514	20180522	菌血症のみ	不明	59	男	12F	PPSV23	0.03	≤0.03	≥8	≤0.008	0.25	不明	なし	1
20180613	20180618	肺炎	糖尿病、慢性心不全	81	男	3	PCV13	0.03	0.25	≥8	0.015	0.25	なし	なし	1
20180622	20180624	尿路感染症	腎結石	88	女	23A	NVT	0.5	0.25	4	0.06	0.25	不明	不明	1

図3

な中で今年度はこれまでまったく検出がなかった19型によるIPDが3例/25例報告された。一昨年から昨年度にかけて12F型によるIPDが新潟県内で多く報告されるなど発生動向については小児における結合型ワクチンの影響以外にも複数の要素が関係していると考えられそれを明らかにしていくためにもやはり全国的なサーベイランスおよび菌株収集システムの維持は重要である。

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。今後も継続したデータ集積と分析が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aoki A, Sakagami T, Tanabe Y et. al. Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. Send to Clin Infect Dis. 2018; 66: 1239-1245.

2. 学会発表

- 1) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 他、新潟県の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査：日本感染症学会総会（2017年4月6～8日）
- 2) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 他、新潟県の成人の血清型12Fによる侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴：日本感染症学会総会（2018年5月31日～6月2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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）を評価する体制を構築することで罹患率が算定でき、その特徴を解析することで、より適切な治療、予防を確立することができる。

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、IMD を評価する体制を構築する。
2. IPD、IHD、STSS、IMD と診断された症例の患者情報と菌株を収集し、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

三重県在住者では、平成30年度は IPD17例、IHD 5 例、STSS 7 例、IMD 1 例が集積された。

IPD の特徴は平均年齢70.2歳で、男性の頻度が65%と高く、莢膜型の頻度は10A、23A、35Bがいずれも2例（11.8%）検出された。肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=17.7% vs 35.3%であった（図1）。

D. 考察

IPD に関して、小児に対する PCV 導入（2010年PVC7、2013年PCV13）前、PPSV23のカバー

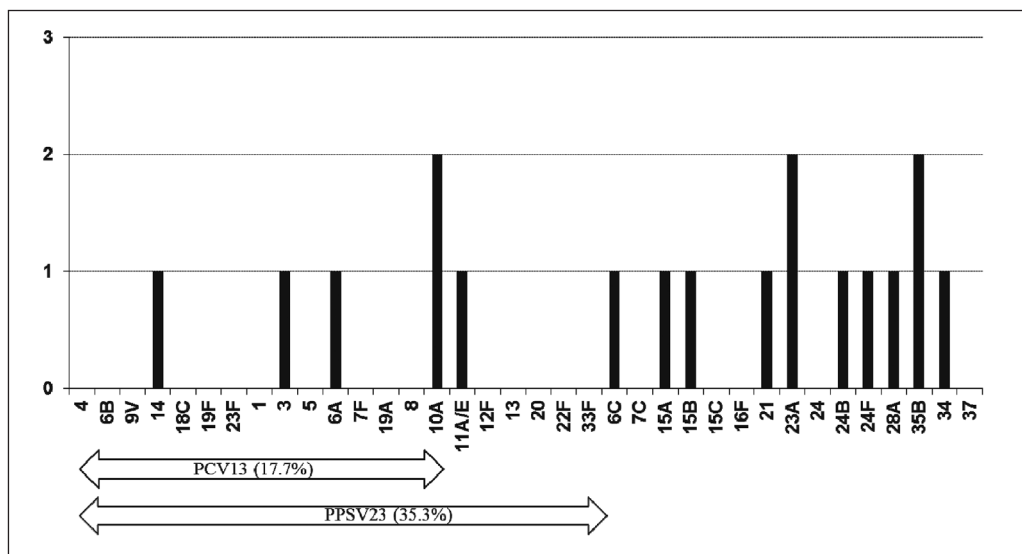


図1. 三重県の成人IPDの莢膜型と肺炎球菌ワクチンのカバー率（n=17）

率は約80%、PCV13では約70%と報告されている。三重県でもカバー率の低下が進んでいることが推察され、引き続き、厳密な追跡を要する。

E. 結論

平成30年度は、過去3年で最も症例数が多く、三重県での研究は順調に進行している。今後も行政部門と密に連携をとり、菌株と臨床情報の収集に努める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 丸山貴也. 【新しい肺炎診療ガイドラインをめぐって】肺炎の予防戦略 ワクチンを中心に, 呼吸器内科, 33巻2号, 150-156, 2018.
- 2) 丸山貴也. 【高齢者の感染症とその対策】『高齢者の各種感染症』肺炎 肺炎の予防ワクチン, Advances in Aging and Health Research, 69-79, 2018.
- 3) Maruyama T, et al. A Therapeutic Strategy for All Pneumonia Patients: A 3-Year Prospective Multicenter- Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug Resistant Pathogens To Select Initial Empiric Therapy. Clin Infect Dis. 2018 Aug 1. doi: 10.1093/cid/ciy631. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 丸山貴也, シンポジウム2: やってみよう! 臨床感染症研究, 第88回日本感染症西日本地方会学術集会, 2018.
- 2) 丸山貴也, シンポジウム5: 呼吸器感染症のトータルマネージメント「肺炎の予防」, 第88回日本感染症西日本地方会学術集会, 2018.

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医療機関を対象に、成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。2018年はIPDは12施設から26例、IHDは2施設から3例、STSSは7施設から15例、IMDは1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報告数はIPDが2.3、IHDが0.3、STSSが1.3、IMDが0.1であった。肺炎球菌は現時点で11株を回収し、血清型は23A、35Bがそれぞれ2株、3、6B、6C、7C、12F、22F、34がそれぞれ1株ずつであった。インフルエンザ菌は2株が回収され、2株とも莢膜型はNTであった。溶血性連鎖球菌は7株が回収され、A群1株、G群6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、IHD、STSS、IMDの発生状況と細菌学的特徴

2018年1月1日から2018年12月31日までのIPD、IHD、STSS、IMDの感染症法上の届出数、届出施設数、人口10万人対発生頻度（奈良県の成人人口を約115万人とする）、回収菌株数を表に示す。

IPDについて回収できた11株の血清型は23Aと35Bがそれぞれ2株ずつ、3、6B、6C、7C、12F、34がそれぞれ1株ずつであった。薬剤感受性ではペニシリンG（非髄膜炎）が100%、ペニシリンG（髄膜炎）が72.7%、セフトキシム（非髄膜炎）が100%、セフトキシム（髄膜炎）が90.9%、メロペネムが100%、エリスロマイシンが9.1%、クリンダマイシンが18.2%、バンコマイシンが100%であった。IHDについて回収できた2株の血清型はいずれも non-typableであった。STSSについて回収できた7株のランス

	届出数	届出施設数	人口10万人対発生頻度	回収菌株数
IPD	26	12	2.3	11
IHD	3	2	0.3	2
STSS	15	7	1.3	7
IMD	1	1	0.1	0

フィールド分類はG群が6株、A群が1株であった。

(2) 奈良県におけるIPD、IHD、STSSの臨床的特徴

2018年に報告されたIPD、IHD、STSS、IMDの臨床情報を表に示す。30日死亡例は、情報の得られた症例のみを算定している。

	届出数	平均年齢 (範囲)	男性 (%)	30日死亡 (%)
IPD	26	74.7歳 47~100歳	19 73.1%	6 23.1%
IHD	3	71.3歳 67~76歳	3 100%	1 33.3%
STSS	15	68.7歳 42~88歳	12 80%	5 33.3%
IMD	1	82歳	0 0%	0

D. 考察

奈良県福祉医療部、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、IHD、STSS、IMD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整備した。

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ったが、2018年は2.3と2017年と比較してやや減少した。IHDとIMDは発生数が少なく、経時的な増減は明らかでない。またSTSSは経年的に増加傾向である。これらの発生頻度には、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。

30日死亡率については、把握できている症例だけで評価してもIPD23.1%、IHD33.3%、STSS33.3%と極めて高い。特に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を整え、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

1. Imakita N, Kasahara K, et al. Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy. *Sci Rep* 2019 Jan 22; 9 (1) : 284.
2. 解決!! 薬剤感受性検査の真意を紐解く【第11回】*Haemophilus influenzae*の薬剤感受性検査. 李 相太, 笠原 敬. *J-IDEO* 2018; 2 (6) : 907-909.

2. 学会発表

1. 笠原 敬. 呼吸器感染症のトータルマネジメント「呼吸器感染症の治療」. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第66回日本化学療法学会西日本支部総会. 2018
2. 笠原 敬. JAID / JSCガイドラインの要点を解説する「呼吸器感染症」. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第66回日本化学療法学会西日本支部総会. 2018
3. 平位暢康, 笠原 敬, 鈴木由希, 菱矢直邦, 小川吉彦, 中野章代, 中野竜一, 矢野寿一, 吉川正英, 三笠桂一. 侵襲性GBS感染症における臨床像と細菌学的特徴に関する検討. 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会 合同学会. 2018
4. Hirai N, Kasahara K, Ogawa Y, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano A, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. P0813. Clinical course and molecular epidemiological characterization of invasive GBS infection from 2007 to 2016 in Nara, Japan. *ECCMID* 2018. 2018

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30年4月から平成30年12月末までの9ヵ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5例の届出があり3例より菌株の回収ができた。5例の男女比は3:2で年齢中央値は69歳（58～72歳）であった。解析可能であった4例の病型は肺炎+菌血症が3例（75%）と最も多く、敗血症が1例であった。1例（25%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株3株のうち解析が終了した2株の血清型は、それぞれ19A、12Fであった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は症例数が少ないため参考程度であるが、それぞれPCV7が0%、PCV13が50%、PPSV23が50%であった。調査時点で4例中3例が回復していた。一方、IHDは6例の届出があり、そのうち4例菌株が回収できた。男女比は2:4で年齢中央値は80歳（73～89歳）であった。菌株回収できた4例は肺炎+菌血症が2名で、菌血症が2名であった。解析が終了した3例は全例NTHiであった。STSSは3例届出があり男女比は1:2で年齢中央値は57歳（34～89歳）であった。解析できた2例はA群が1例（腸間膜脂肪織炎+菌血症）、G群が1例（菌血症、死亡）であった。期間内にIMDの届出はなかった。【結論】 IPDでは昨年に続き12Fが検出された。高知県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¹⁾。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¹⁾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年度も引き続き本サーベイランスを行った。

B. 研究方法

平成30年 (2018年) 4月から平成30年 (2018年) 12月末までの9ヵ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) 全例を調査対象とした。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等を解析した。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)。倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

平成30年度には5例のIPDの届出があった。5例の男女比は3:2で男性が多かった。年齢中央値は69歳 (58~72歳) であった。5例のうち3例で菌株が回収できた。調査票で解析可能な4例に

ついて背景を検討した。4例の内訳は男性2例、女性2例であった。発生時期は4月が2例、5月が1例、8月が1例、11月が1例であった。4例中1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なかった。病型は肺炎+菌血症が3例と最も多く、次いで菌血症が1例であった。4例中1例で免疫機能に影響しうる基礎疾患 (脳腫瘍+抗がん剤使用) があり、全例基礎疾患があった。ICU管理になった症例は1例あったが、人工呼吸器を使用した症例はなかった。同時期のインフルエンザの感染の有無は不明であった。調査時点で4例中3例が回復していた。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例あり、血清型は19Aでカバータイプであった。調査時点で4例中1例の不明を除き軽快していた。得られた菌株3株のうち2株で血清型が判明し、19Aと12Fであった。今年度症例数が少ないためワクチンカバー率の推移をみてもあまり意味がないと思われるが、本年度はPCV7が0%、PCV13が50%、PPSV23が50%であった。これまでの6年間の累積50例全体ではPPSV23カバー率は76%であった (図)。

一方、IHDは6例の届出があり4例で菌株を回収できた。男女比は2:4で、年齢中央値は80歳 (73~89歳) であった。菌株回収できた4例の病型は肺炎+菌血症が2名で、菌血症が2名であった。解析が終了した3例は全例non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。ICU管理を行った症例が1例あった。4例のうち2例は軽快し1例は死亡、1例は不明であった。4例中1例に免疫機能に影響しうる基礎疾患 (食道癌+間質性肺炎+副腎皮質ステロイド投与) があった。平成25年度からの累積20例のうち17例で菌株回収でき、16例で解析可能であった。16例中15例がNTHiであり1例type eがあった。17例中5例 (29.4%) が死亡しており高い致命率であった。

STSSは3例届出があった。男女比は1:2で年齢中央値は57歳 (34~89歳) であった。解析できた2例はA群が1例 (腸間膜脂肪織炎+菌血症)、G群が1例 (菌血症、死亡) があった。2例とも免疫機能に影響しうる基礎疾患は明らかでなかった。侵入門戸は不明であった。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30年度の4月からの9ヵ月間にIPDは5例、IHDは6例、STSSは3例届出があった。H28年度はIPDが7例、IHDは1例、STSSは1例、H29年度はIPDが15例、IHDは2例、STSSは7例であったことと比較すると、IPDの発生が大きく減少しIHDは増加しSTSSは減少していた。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。これを人口当たりで検討してみる。平成31年1月1日現在の高知県の推計人口は70.5万人（高知県総務部統計課）、15歳以上（本研究でいう成人）の高知県人口は62.5万人と推定される。高知県は65歳以上の割合が34.8%と過疎高齢化が進んでいる県である。人口の半分が高知市周辺に集中している。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。9ヵ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1.1、IHDが1.28となる。全国での罹患率^{2)、3)} IPD（5歳未満0.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）と比較すると、IPDは全国の半分以下、IHDは全国の倍以上になった。同様の計算で平成28年度の高知県での罹患率は、IPDが1.10、IHDが0.17、平成29年度はIPDが2.5、IHDが0.34と比較すると変動が大きく一定の傾向がみられない。研究開始当初から相対的にIHDの頻度が多い傾向は続いているがIPDの発生が少ない原因は不明である。県内において医療機関に周知を行ってきているがまだ不十分であるのかもしれない。STSSについては3例届出があった。調査が始まってまだ2年なので評価が難しいが、全国的に増加傾向⁴⁾にあり今後の継続した調査が重要である。

IPDの病型は4例中3例が菌血症を伴う肺炎で最も多く、IHDの病型も4例中2例が菌血症を伴う肺炎であり、従来の報告^{5)、6)}同様であった。今年度は症例が少なかったが、IPD、IHDでICU管理になった例が1例ずつあり、IHDでは死亡例が1例ありやはり従来通りIPD、IHDは重症例が

多いと思われた。IPD、IHDでは65歳以上の高齢者の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⁷⁾、本年度の症例も25%にリスク因子のある基礎疾患を有していた。STSSについては腸間膜脂肪織炎、菌血症がみられ、侵入門戸は不明であった。免疫機能に影響しうる基礎疾患はみられなかった。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。IMDについてはもともと全国的に頻度が少なく高知県では届出がなかった。

今年度のIPDの血清型解析では、症例数が少ないこともあり、19Aと12Fがみられただけであった。高知県では平成29年3月から12Fがみられ始め、平成30年になっても流行が続いているように思われた。本年度は症例数が少ないため単年度でワクチンカバー率を論じる意義が乏しいが、研究開始からの累積症例50例全体ではPCV7が10.0%、PCV13が34.0%、PPSV23が76.0%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^{8)、9)}。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

本年度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30年単年度の発生数が少ないためワクチンカバー率をみるために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) Hamaguchi S, Suzuki M, Sasaki K, Abe M, Wakabayashi T, Sando E, Yaegashi M, Morimoto S, Asoh N, Hamashige N, Aoshima M, ariyoshi K, Morimoto K, Adult Pneumonia Study Group-Japan (Dhoubhadel BG, Furumoto A, Ishida M, Ishifuji T, Kakiuchi

S, Katoh S, Kitashoji E, Shimazaki T, Takaki M, Watanabe K, Yoshida LM, Nanba H, Hosokawa N, Kaneko N, Katsura H, Katsurada N, Nakashima K, Otsuka Y, Suzuki D, Tanaka K, Chikamori M, Nakaoka H, Ito H, Matsuki K, Tsuchihashi Y). Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study. BMC Puln Med 18 (1) : 88, 2018.

- 2) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yoshida S, Yoshinaga S, Kitamura M, Chikamori M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M. Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -Lactamase-negative-ampicillin-resistant non-typable Haemophilus influenzae. Infect Control Hosp Epidemiol 39 (6) : 652-659, 2018.

2. 学会発表

- 1) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳: 小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P154
- 2) 東 太地, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 末盛浩一郎, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝 修, 石田正之, 下島昌幸, 河野 茂, 西條政幸, 安川正貴: 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討—多施設臨床試験の報告 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P226
- 3) 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 石田正之: 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92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P234
- 4) 鈴木 基, Bhim Gopal Dhoubhadel, 石藤智子, 八重樫牧人, 麻生憲史, 石田正之, 濱口杉大, 青島正大, 有吉紅也, 森本浩乃輔: 間接コホートデザインによる23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの肺炎予防効果の推定 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P301
- 5) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 柳生さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 大石和徳, 森本浩乃輔: 成人侵襲性連鎖球菌感染症の臨床像の菌種別比較 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P332
- 6) 窪田哲也, 石田正之, 戸梶彰彦, 大石和徳, 横山彰仁: 高知県における成人侵襲性肺炎球菌感染症の血清型置換 第71回高知県医師会学会 2018年8月18日 高知市総合あんしんセンター 抄録集P32
- 7) 瀬川 朗, 石田正之, 中岡大士, 白神 実: 気管支内視鏡検査を施行し肺クリプトコッカス症と診断した1例 第71回高知県医師会学会 2018年8月18日 高知市総合あんしんセンター 抄録集P32
- 8) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 森本浩之輔: 当院での成人侵襲性B群溶血性連鎖球菌感染症 (GBS) の検討—侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) との比較から—第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月16日 かがしま県民交流センター 抄録集P180
- 9) 中谷 優, 石田正之, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔, 大石和徳: 当院での肺炎球菌感染症の検討—侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) と肺炎球菌性肺炎症例を中心に—第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月17日 かがしま県民交流センター 抄録集P206
- 10) 中山奈津季, 石田正之, 植村里美, 齋藤未来,

- 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 森本浩之輔, 大石和徳: 当院での成人侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) の検討 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月17日 かがしま県民交流センター 抄録集P206
- 11) 前田真佐, 市川博源, 青野 礼, 栄田弘司, 上村由樹, 石田正之: 血球貪食症候群及びショックを呈した重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) にステロイドパルス療法、免疫グロブリン投与を施行した1例 第118回日本内科学会四国地方会 2018年6月3日 徳島市あわぎんホール 抄録集P45
- 12) 竹森悠伊, 前田真佐, 北岡真由子, 岡田光生, 栄田弘司: 発熱、多関節痛を主訴に受診した日本紅斑熱の2例 第119回日本内科学会四国地方会 2018年12月2日松山市総合コミュニティセンター
- 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
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

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。2018年4月～2019年1月の間に福岡県では48症例（菌血症を伴う肺炎30例、菌血症を伴う髄膜炎10例、その他の菌血症8例）より肺炎球菌48株（血液由来41株、髄液由来7株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（12株）、10A（5株）、3、23A、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2.1%、16.7%、68.8%であった。48症例中2例（4.2%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は2症例（菌血症を伴う肺炎2例）より2株分離され、血清型はnon-typable 1株、f型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症6症例より6株が分離され、Lancefield血清型はA群4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連鎖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連鎖球菌を国立感染症研究

所に輸送し、血清型などについて解析した。

C. 研究結果

2018年4月～2019年1月の間に福岡県では48症例（菌血症を伴う肺炎30例、菌血症を伴う髄膜炎10例、その他の菌血症8例）より肺炎球菌48株（血液由来41株、髄液由来7株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（12株）が最も多く、続いて10A（5株）、3、23A、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2.1%、16.7%、68.8%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%、76.7%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、48症例中15例（31.3%）は軽快し、2例（4.2%）は早期に死亡していた。48症例中8例にPPV23接種歴があり、そのうち5症例はPPV23含有の血清型であった。

インフルエンザ菌は2症例（菌血症を伴う肺炎2例）より2株分離され、血清型はnon-typable

1株、f型1株であった。溶血性連鎖球菌は劇症型溶血性レンサ球菌感染症6症例より6株が分離され、Lancefield血清型はA群4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5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。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、G群確認されており、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) Watanabe H, Mizuno T, Kikuchi H, Miyagi K, Takada K, Mishima N, and Okoshi H. An attempt to support by the Japanese society of travel and health for increasing travel clinics. *J Infect Chemother*, 2018 Jul 20. pii: S1341-321X (18) 30188-0. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.015. [Epub ahead of print]
- 2) Yaita K, Yahara K, Hamada N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, and Watanabe H. Typhoid Vaccination among Japanese Travelers to South Asia and the Factors Associated with Compliance. *Intern Med*, 57: 1071-1074, 2018.
- 3) 立石麻梨子, 三橋陸子, 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」*日本渡航医学会誌* Vol.12/No. 1, 8-12, 2018.

2. 学会発表

- 1) 多々良一彰, 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳「成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析」第22回日本ワクチン学会学術集会, 神戸, 2018.12. 8.
- 2) 坂本 透, 多々良一彰, 尾宮清仁, 寺町麻利子, 後藤憲志, 渡邊 浩. 「当院におけるDOTを用いた抗菌薬使用状況の比較検討」第88回日本感染症学会西日本地方学術集会・第61回日本感染症学会中日本地方学術集会・第66回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 鹿児島, 2018.11.16.
- 3) 岩橋 潤, 渡邊 浩, 亀井克彦. 「Streptococcus pneumoniae の Aspergillus fumigatus 菌糸体分断因子の解析」第32回日本バイオフィルム学会学術集会, 宇都宮, 2018. 7.28.
- 4) 渡邊 浩. 「シンポジウム 4、トラベルクリニックの現状と将来: トラベルクリニックサポート事業のこれまでの成果」第22回日本渡航医学会学術集会, 松山, 2018. 7.22.
- 5) 後藤憲志, 多々良一彰, 渡邊 浩. 「渡航外来における小児の受診状況」第22回日本渡航医学会学術集会, 松山, 2018. 7.21.
- 6) Hara K, Yaita K, Kashiwagi T and Watanabe H. The C-terminal fragment of the respiratory syncytial virus phosphoprotein inhibits the viral polymerase activity. *Negative Strand RNA Virus meeting*, Verona, Italy, 2018. 6. 18.
- 7) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. 「シンポジウム 3、小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴」第92回日本感染症学会学術講演会, 第66回日本化学療法学会総会 合同学会, 岡山, 2018. 5.31.
- 8) Hara K. Promoter binding function of influenza virus RNA polymerase PB2 subunit. *US/Japan Cooperative Medical Science Program: 20th US-Japan Acute*

Respiratory Infections Panel Meeting,
Shenzhen, China, 2018. 1.10.

3. 著書、総説

- 1) 渡邊 浩「海外渡航者へのワクチン接種の現状と課題」最新醫學 74: 124-130, 2019.

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：藺牟田 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 2018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21人みられ、菌血症6人、菌血症を伴う肺炎13人、髄膜炎2人で、2人が死亡した。全21株の血清型は、PPSV23含有型9株（うちPCV13含有型4株）、ワクチン非含有型12株だった。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2.83と2017年の1.82から大きく上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が4人、侵襲性髄膜炎菌感染症が2人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が4人みられた。

A. 研究目的

2018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等を検討する。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口163万、65歳以上49.5万人（30.8%）、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」（270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

2018年の成人IPD患者21人と原因菌株の情報を表1に示す。年齢は33～91歳、菌血症6人、菌血症を伴う肺炎13人、髄膜炎2人で、2人が死亡した。基礎疾患は12人（57%）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14人で、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.83となり、2017年の1.82から大きく上昇した。

全原因菌21株を確保でき、その血清型は、PPSV23含有型9株（42.9%）（うちPCV13含有型4株・19.0%）、ワクチン非含有型12株（57.1%）であった。PCV13に含まれる19AによるIPD

が2人みられた。PPSV23接種後の発症が2人みられたが、いずれも接種から5～10年経過していた。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は、菌血症を伴う肺炎が3人、膿胸が1人、計4人みられ、年齢は37～87歳で全員軽快した。回収できた3株の血清型はすべて無莢膜型だった。

侵襲性髄膜炎菌感染症は16歳と78歳の2人で、いずれも菌血症だったが軽快した。血液由来の髄膜炎菌の血清型はいずれもY群、ST1655であった。16歳の症例は高校の寮生活者であったため、同居者等に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、壊死性筋膜炎や蜂巣炎を伴った60～89歳の4人が報告され、2人が死亡した。原因菌はそれぞれ、G群レンサ球菌が3例、A群レンサ球菌が1例であった。

D. 考察

IPDは、2017年の16人に比べて、5人増加した。とくに90代が5人みられたことが、65歳以上の罹患率が増加したことの原因である。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、超高齢化社会を背景として罹患率が上昇している可能性もあり、今後も十分な監視が必要である。

小児の血清型置換（serotype replacement）が

成人にも及んでおり、PPSV23非含有型によるIPDが2017年に比べて大きく増加した。とくに、小児ではみられなくなったPCV13タイプの19AによるIPDが2017年には4人みられたが、2018年は2人に減少したもののまだ存在している。定期接種となったPPSV23に加えて、任意接種のPCV13の接種も推奨される。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は増加しており、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2018年も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は不十分であったが、2018年は4例すべての菌株確保ができ、体制が整ってきたと考えられる。

E. 結論

2018年のIPDは2017年の16人から21人に増加し、90歳以上の症例が5人みられた結果、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は1.82から2.83に大幅に上昇した。IPD原因菌の血清型は、PPSV23非含有型が57.1%と多くを占めた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が4人、侵襲性髄膜炎菌感染症が2人、劇症型溶血性レンサ球菌感染

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（2018年1月～12月）

番号	月	地域	年齢	性	診断名	検体	型	type	PC-MIC	転帰	基礎疾患	PPSV 23	PCV 13
1	1	鹿児島市	65	M	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	0.03	軽快	悪性腫瘍	なし	なし
2	1	曾於市	91	F	菌血症+肺炎	血液	19A	PCV13/PPSV 23	0.06	死亡	あり	あり	なし
3	1	鹿児島市	85	M	髄膜炎	血液	23A	non-PPSV 23	0.25	軽快	肝臓病・腎臓病	あり	なし
4	1	鹿屋市	91	F	菌血症+肺炎	血液	10A	PPSV23	0.06	軽快	不明	なし	なし
5	2	鹿児島市	91	F	菌血症+肺炎	血液	6C	non-PPSV 23	0.03	軽快	慢性心不全	不明	不明
6	2	鹿児島市	70	M	菌血症	血液	10A	PPSV23	0.03	軽快	水泡性類天疱瘡	なし	なし
7	3	曾於市	55	M	菌血症+肺炎	血液	19A	PCV13/PPSV 23	0.5	軽快	知的障害	なし	なし
8	3	大島郡	61	M	菌血症+肺炎	血液	10A	PPSV23	0.03	軽快	なし	なし	なし
9	4	鹿児島市	90	F	菌血症	血液	6C	non-PPSV 23	0.03	軽快	不明	不明	不明
10	5	鹿屋市	68	M	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	0.03	死亡	COPD	なし	なし
11	5	鹿屋市	86	F	菌血症+肺炎	血液	16F	non-PPSV 23	0.03	軽快	なし	なし	なし
12	6	鹿児島市	69	M	菌血症+肺炎	血液	15C	non-PPSV 23	0.12	軽快	CPA蘇生後 AMI	なし	なし
13	6	鹿児島市	70	M	菌血症	血液	23A	non-PPSV 23	0.25	軽快	糖尿病、心血管障害	なし	なし
14	8	大島郡	58	M	菌血症+肺炎	血液	21	non-PPSV 23	0.06			なし	なし
15	9	鹿屋市	33	F	菌血症+肺炎	血液	12F	PPSV23	≤0.015	軽快	なし	なし	なし
16	10	曾於市	46	F	菌血症	血液	35B	non-PPSV 23	1				
17	10	鹿屋市	86	F	菌血症	血液	23A	non-PPSV 23		軽快	慢性腎不全	不明	不明
18	11	鹿児島市	90	M	菌血症+肺炎	血液	12F	PPSV23	≤0.015	軽快	心不全、	あり(3)	なし
19	11	鹿児島市	63	F	髄膜炎・肺炎	血液	35B	non-PPSV 23	0.03	軽快	糖尿病	なし	なし
20	11	鹿屋市	79	M	菌血症+肺炎	血液	6C	non-PPSV 23	0.06		なし	なし	なし
21	11	鹿屋市	61	M	菌血症	血液	34	non-PPSV 23	≤0.015		糖尿病	なし	なし

症が4人みられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, Takahashi-Nakaguchi A, Takahashi H, Imuta N, Nishi J, Shibayama K, Matsuoka M, Sasaki Y, Ishiwada N. Clinical and Bacteriologic Analysis of Non-typable *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Children with Invasive Diseases, Japan, 2008-2015. J Clin Microbiol 56 (7) : 2018
- 2) Kanno K, Yamaguchi H, Imuta N, Nishi J, Kasai M. Non-typable *Haemophilus influenzae* purulent pericarditis in a healthy child. Pediatr Int 60 (9) : 886-887, 2018
- 3) Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, Akeda H, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Asada K, Nakano T, Saitoh A, Hosoya M, Togashi T, Matsuoka M, Kimura K, Shibayama K. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. Vaccine 36 (38) : 5678-5684, 2018
- 4) 佐々木満ちる, 中河秀憲, 篠本匡志, 西原正人, 藺牟田直子, 西 順一郎, 佐野博之, 鍋谷まこと. ロタウイルス胃腸炎合併十二指腸穿孔からインフルエンザ菌非莢膜株菌血症に至った1例 日本小児科学会雑誌 122: 1578-1582, 2018
- 5) 西 順一郎. 小児疾患の診断治療基準 (第2部) 疾患 感染症 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 小児内科 50 (増刊) : 374-375, 2018
- 6) 西 順一郎. 小児感染症の専門医を目指そう! 感染症診療の実際 抗菌薬療法. 小児科診療 81 (9) : 1149-1159, 2018
- 7) 西 順一郎. 予防接種アップグレード 微生物とヒトの共進化 ヒトの感染症の歴史. 小児内科 50 (8) : 1180-1185, 2018
- 8) 西 順一郎. 溶連菌感染症を見直す わが国における溶連菌感染症の疫学. 小児科 59 (11) : 1501-1510, 2018

2. 学会発表

- 1) 西 順一郎, 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 大岡唯祐, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス. 第91回日本細菌学会学術集会 福岡国際会議場 福岡 2018. 3.27-29
- 2) 西 順一郎. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会 合同学会 シンポジウム3 侵襲性細菌感染症の現状と課題 岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館 2018. 5.31
- 3) 西 順一郎, 藺牟田直子, 大岡唯祐, 吉家清貴, 児玉祐一. 鹿児島県における侵襲性細菌感染症の病原体サーベイランス. 第71回日本細菌学会九州支部総会・第55回日本ウイルス学会九州支部総会合同総会 北九州市 産業医科大学 2018. 9. 7
- 4) 児玉祐一, 岡田聡司, 川村英樹, 郡山豊泰, 福山竜子, 藺牟田直子, 西 順一郎, 河野嘉文. 無莢膜型髄膜炎菌による菌血症を発症した急性リンパ性白血病の小児例 第88回日本感染症学会西日本地方学術集会、第61回日本感染症学会中日本地方学術集会、第66回日本化学療法学会西日本支部総会 かがしま県民交流センター 2018.11.16-18
- 5) 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 常 彬, 西 順一郎. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス 第88回日本感染症学会西日本地方学術集会、第61回日本感染症学会中日本地方学術集会、第66回日本化学療法学会西日本支部総会 かがしま県民交流センター 2018. 11.16-18
- 6) 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析 第22回日本ワクチン学会 神戸国際会議場 2018.12. 8-9

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 感染症・呼吸器・消化器内科学）

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するとともに、沖縄県全体でのサーベイランス体制を構築し、今後の感染症対策に備える。

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。各施設協力の元に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

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

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

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

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

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型が沖縄県でも分離されているが(2017年度1例、2018年度2例)まだ小数であり、他県と異なり10Fが最も多く分離されているなど、地域的な特性がある可能性がある。一方侵襲性インフルエンザ菌感染症での菌莢膜型は大多数でnon-typableで、他県と同様の傾向である。病型では肺炎が最も多い一方、骨盤内感染に由来している症例も散見されている。菌の特性の異なりや、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れる。

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とともに、参加施設の届出に対する意識向上にもつながっている。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ていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y. J Infect Chemother. 2018 Mar; 24 (3) : 236. 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].
- 2) 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. 2017 Sep; 23 (9) : 587-597.
- 3) 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. 2017 Jul; 23 (7) : 452-458.
- 4) Hirai J, Sakanashi D, Hagihara M, Haranaga S, Uechi K, Kato H, Hamada H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H. Bacteremia due to *Streptococcus tigurinus*: A case report and literature review. J Infect Chemother. 2016 Nov; 22 (11) : 762-766.
- 5) Hirai J, Sakanashi D, Haranaga S, Kinjo T, Hagihara M, Kato H, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H. Case-control study of pneumonia patients with *Streptococcus anginosus* group bacteria in their sputum. J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12) : 794-799.
- 6) Hirai J, Kinjo T, Tome T, Hagihara M, Sakanashi D, Nakamura H, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J. Meningococcal

pneumonia in Japan: A case report and literature review. J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12) : 833-836.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

成人の侵襲性肺炎球菌感染症の臨床疫学的研究

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）

研究協力者：藤倉 裕之（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

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

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

A. 研究目的

わが国の小児、成人における肺炎球菌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。IPDについて国内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；全国の18%の人口を占める）で、患者および病原体の積極的サーベイランスを実施し、ワクチンの効果、感染症発生動向に関連する原因菌の病原性因子の変化を前向きに評価している。今回、1) 2014年1月-2017年12月における10道県の全IPD、13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）あるいは23価莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含有される血清型によるIPDの罹患率を把握し、2) 2015年より発生した血清型12FによるIPDの臨床像の特徴を明らかにすることを目的として検討した。

B. 研究方法

国内の10道県において、NESIDに届出された成人IPD症例を登録し、その基本情報を各自治体から研究分担者に連絡した。研究分担者は医療機関から患者症例記録票と原因菌株を、自治体を經由して収集した。研究分担者は自治体と医療機関と協力のもとに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した。

分離株の収集と検査：地方衛生研究所（地衛研）は医療機関で分離された血液、髄液などの無菌的検体由来の菌株を収集し、感染研に送付する。感染研では原因菌の血清型および遺伝子型（MLSTなど）を実施する。原因菌の解析結果を地衛研または研究分担者経由で医療機関の担当者に報告した。

1. 血清型別の罹患率の算出

肺炎球菌の分離日あるいは検体提出日、または発症（入院）日が2014年1月から2017年12月31日

であり2018年12月31日時点で血清型検査を実施し、症例記録表のある1,130例を解析対象とした。罹患率の計算において、10道県の人口は、総務省統計局が公表した各年10月1日現在人口のデータから15歳以上の人口を参照した。計算式は既報¹⁾に示された手法によって算出した。

2. 12F IPDの臨床疫学的な特徴

IPD症例1,277例を対象とし、12F IPD (n=120) と non-12F IPD 症例 (n=1,157) の臨床的像を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、NESIDに基づいて得られたIPDの匿名化された患者情報から、患者情報を医療機関に保管されている患者の過去の診療録から調査し、また患者からの分離菌株を収集する。通常の診療の範囲を通じて得られた患者情報および患者からの分離株をもとに行う観察研究であり、介入は行わない。医療機関研究担当者は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。

C. 研究結果

2014年-2017年において15歳以上の全血清型のIPD報告数/100,000人(罹患率)は経年的に増加傾向(1.5~2.8)で、non-PCV13血清型、PPSV23血清型によるIPDも同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPD報告数/100,000人(罹患率)の増減(0.7~0.9)は認められなかった(図1)。この傾向は、15歳~64歳、65歳以上の各年齢群においても同様であった(図2、3)。また、2015年~2017年において、65歳以上の12F IPDのIPD報告数/100,000人(罹患率)(~0.8)は経年的に増加したが、1以下であった(図4)。

12F IPDは2015年5月から検出され、2018年まで症例が発生している。Non-12F IPDと比較して、12F IPDでは65歳以上(55% vs 70%)、併存症(65% vs 77%)、免疫不全(19% vs 30%)の割合が有意に低かった(P<0.05)。しかし、両群の致命率には差がなかった。12F IPDの死亡例(n=17)の65歳以上(53% vs 69%)、菌血症を伴う肺炎(35% vs 69%)の割合は、non-12F IPDの死亡例(n=205)に比較して有意に低かった。12F IPDのより若い

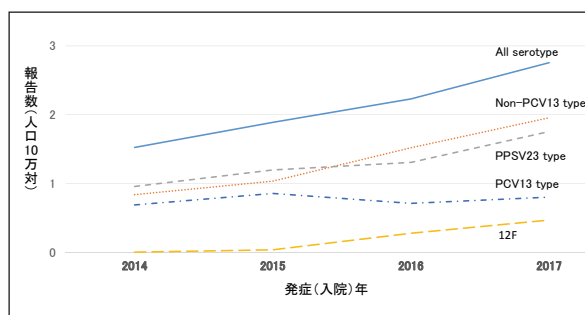


図1. 成人の人口10万人当たりのIPD報告数

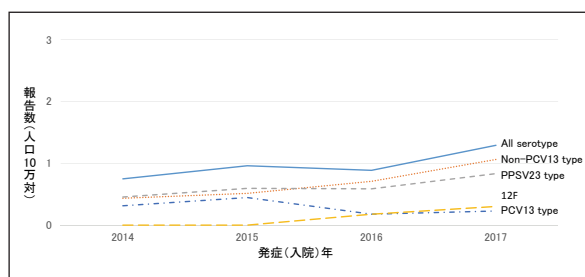


図2. 人口10万人当たりのIPD報告数(15-64歳)

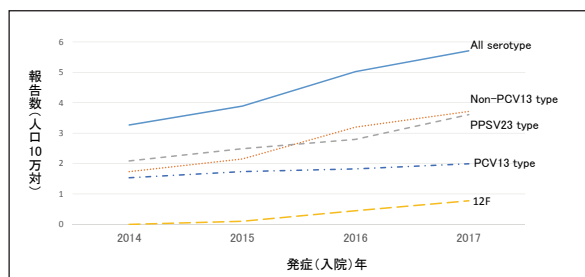


図3. 人口10万人当たりのIPD報告数(65歳以上)

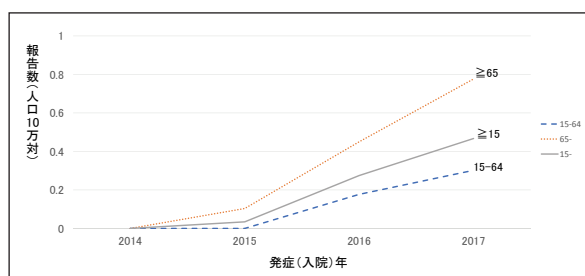


図4. 年齢群別人口10万人当たりの12FによるIPD報告数

成人にみられること、免疫不全を含む併存症の割合がより低い臨床的な特徴は血清型12Fの高侵襲性ポテンシャルを示唆している。また、12F IPDの死亡例はより若い成人、巣症状のない菌血症の割合が多かった。

D. 考察

英国、ウエールズにおいては、PCV13導入後、PCV13の血清型によるIPDの罹患率は経年的に減少し、non-PCV13のいくつかの血清型(特に血清型8、12F、9N)によるIPDの罹患率が急激に

増加を示していたと報告されている²⁾。この変化は小児PCV導入に伴う serotype replacement によると考えられる。わが国においてもPCV13血清型、non-PCV13血清型、さらに各血清型の罹患率がどう推移するかを、今後も継続的に注視していく必要があると考えられる。

肺炎球菌の血清型12Fは、保菌されることは稀で、しばしば侵襲性感染を惹起する。高い発病率と短い保菌期間は、高侵襲性の血清型の特徴とされている。また、Jansen等は、各血清型によるIPD症例の評価から、血清型を3グループ：高侵襲性ポテンシャル、中等度侵襲性、低侵襲性血清型に分けている³⁾。彼らが示す高侵襲性血清型によるIPDの臨床的な特徴（79歳以上、併存症、免疫不全の割合が少ない）と12F IPDの特徴は一致していた。このことから、血清型12Fが高侵襲性を示すことが示唆された。これらの所見は12F IPDの病因に関する新たな洞察を提供している。

E. 結論

成人IPDサーベイランスにおいて、IPD全体、Non-PCV13血清型によるIPD罹患率は経年的に増加しているが、PCV13血清型によるIPDの罹患率に増加傾向は認められなかった。12F IPDの罹患率は65歳以上で増加傾向であるが0.7/100,000以下であり、現時点では小児PCV導入に伴う血清型置換なのか、一過性の増加なのか明らかではない。また、血清型12Fは高侵襲性を示すことが示唆される。

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。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard

CL, et al. Rapid increase in non-vaccine serotype causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 441-51

- 3) Jansen AGSC, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (2) : e23-9. doi: 10.1086/600045.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLOS ONE* 2019 Feb 21; 14 (2) : e0212418.
- 2) Ikuse T, Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. *Epidemiol Infect* 2018; 146 (14) : 1793-6. doi: 10.1017/S0950268818002133.

2. 学会発表

- 1) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, et al. Re-emergence of invasive pneumococcal diseases (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: The characteristics of disease. 11th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases. 15-19 April, 2018. Melbourne, Australia.
- 2) Oishi K. What we learned from five years enhanced surveillance of invasive pneu-

mococcal disease. 21st Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.

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

- 6) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. シンポジウム3. 「侵襲性細菌感染症の現状と課題」小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴 日本感染症学会 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.

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

成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴

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4月以後、10道県の成人の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎228例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、その特徴をまとめた。血清型別の解析では、血清型10Aおよび23A型の分離率がもっとも高く、17.1%であった。薬剤感受性試験では、34.8%髄膜炎由来肺炎球菌はペニシリンGに耐性（PRSP）を示した。血清型23A型と15A型肺炎球菌はすべてPRSPであった。また、PRSPの83.5%は23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含まれない血清型であった。髄膜炎由来肺炎球菌の6.2%と5.7%はセフトキシムとパニペネムに非感受性を示した。すべての分離菌はパニペネム、バンコマイシンとトスフロキサシンに感受性を示したが、89.0%と77.5%はエリスロマイシンとクリンダマイシンに耐性であった。髄膜炎患者由来株については今後も継続的に監視および解析する必要がある。

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、研究期間の2013年4月以後の日本国内10道県の成人髄膜炎症例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、その特徴を報告する。

B. 研究方法

1. 成人髄膜炎症例由来肺炎球菌

2013年4月以後、10道県で報告された成人IPD症例1,519例のうち、髄膜炎と診断された症例由来228検体（肺炎球菌227株および臨床検体1検体）を解析対象とした。

肺炎球菌は5%ヒツジ血液寒天培地にて37°C、5%CO₂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（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-typable（NT）と判定した。

3. 薬剤感受性試験

肺炎球菌の薬剤感受性試験は微量液体希釈法によって行った。薬剤感受性試験の結果は2008年から使われ始めたCLSIの基準で判別した（表1）。パニペネムおよびトスフロキサシンに対する感受性の基準はパニペネムとレボフロキサシンの判定基準を用いて、判定を行った。

本報告書のすべての集計は症例数をもとに行った。

（倫理面への配慮）

該当無し。

C. 研究結果

1. 成人髄膜炎由来肺炎球菌の血清型分布

髄膜炎症例228例由来肺炎球菌の血清型分布を図1に示している。血清型10A型と23A型肺炎球菌による症例はそれぞれ39例で、髄膜炎全症例の17.1%を占めて、最も多かった(図1)。その他、血清型3型、12F型、35B型、15A型も多く分離されていた。髄膜炎由来菌のPCV13とPPSV23のカバー率はそれぞれ16.7%と54.5%であった。

同一時期、同一地域で報告されたIPD症例は全部で1,532例だったため、髄膜炎症例が占める割合は14.9% (228/1,532) であった(図2)。全IPD症例の中に、血清型10A型と23A型が分離された症例はそれぞれ114例と102例で、髄膜炎症例の割合は34.2% (39/114) と38.2% (39/102) であった。髄膜炎症例全体の占める割合 (14.9%) に比べて、23A型と10A型肺炎球菌の髄膜炎を引き起こす割合が高かった(図2)。

2. 成人髄膜炎由来肺炎球菌の薬剤感受性

髄膜炎症例由来肺炎球菌228症例のうち、227症例由来株の薬剤感受性試験を実施した。

ペニシリンGに対する薬剤感受性の結果では、ペニシリンG感受性肺炎球菌とペニシリンG耐性肺炎球菌 (PRSP) はそれぞれ148株 (65.2%) と79株 (34.8%) であった。PRSPの83.5% (66/79) は、非PPSV23ワクチンタイプの分離菌により占められていた。すべての血清型23A (39株) と15A (13株) の分離菌はPRSPであった。その他に、血清型35B肺炎球菌14株中6株はPRSPで、耐性率が高かった。

227株の中に、14株 (6.2%) がセフトキシムに対するMICは0.5 μ g/mL以上を示し、非感受性であった。血清型の内訳は、10A型 (4株)、15B型 (2株)、35B型 (2株)、6B型 (2株)、11A/E型 (1株)、15A型 (1株)、23A型 (1株)、6A型 (1株) であった。メロペネム低感受性菌 (MIC=0.5 μ g/mL) の分離率は5.7% (13/227) であった。MICは1 μ g/mL以上の耐性菌の分離がみられなかった。メロペネム低感受性菌の血清型は15A型 (6株)、35B型 (4株)、15B型 (1株)、23A型 (1株)、6A型 (1株) であった。すべての髄膜炎由来株はパニペネム、バンコマイシンとトスフロキサシンに感受性を示した。

表1. 髄膜炎由来肺炎球菌の薬剤感受性の判定基準 (μ g/mL)

抗菌薬	感受性 (S)	低感受性 (I)	耐性 (R)
ペニシリンG (PCG)	≤ 0.06		≥ 0.12
セフトキシム (CTX)	≤ 0.5	1	≥ 2
メロペネム (MEPM)	≤ 0.25	0.5	≥ 1
パニペネム (PAPM)	≤ 0.25	0.5	≥ 1
バンコマイシン (VCM)	≤ 1		
トスフロキサシン (TFLX)	≤ 2	4	≥ 8
エリスロマイシン (EM)	≤ 0.25	0.5	≥ 1
クリンダマイシン (CLDM)	≤ 0.25	0.5	≥ 1

マクロライド系抗生物質に対する感受性試験の結果では、89.0%と77.5%の分離菌株はエリスロマイシンとクリンダマイシンに耐性であった。

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肺炎球菌髄膜炎の疫学調査は、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。

本分担研究の調査結果では、成人の髄膜炎の原因菌の約35%はPRSPであった。また、これらPRSPの80%以上はPPSV23ワクチンに含まれない血清型であった。今後、PRSPによる髄膜炎の罹患率の変動が懸念され、継続的な観測が引き続き必要である。また、すべての髄膜炎由来株はパニペネムとバンコマイシンに感受性を示したことから、PRSPによる髄膜炎の治療にこれらの抗菌薬は有効であることが示唆される。

E. 結論

2013年4月以後、成人の髄膜炎由来肺炎球菌にはPCV13に含まれない血清型 (83.3%) が多く占めていた。この結果は全IPD症例由来起因菌の解析結果 (H28-30年度総合研究報告書を参考) と一致しており、小児用PCV導入による成人への

間接効果の可能性が示唆された。今後も成人IPDおよび髄膜炎症例の原因菌の収集および血清型を含めた細菌学的解析を継続する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seki M, Chang B, Oshima K, Watanabe Y. IDCases. Two cases of acute pneumococcal purulent arthritis. 12: 13-15, 2018.
- 2) Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M,

Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. *Epidemiology and Infection*. 146: 1793-1796, 2018.

- 3) Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K,

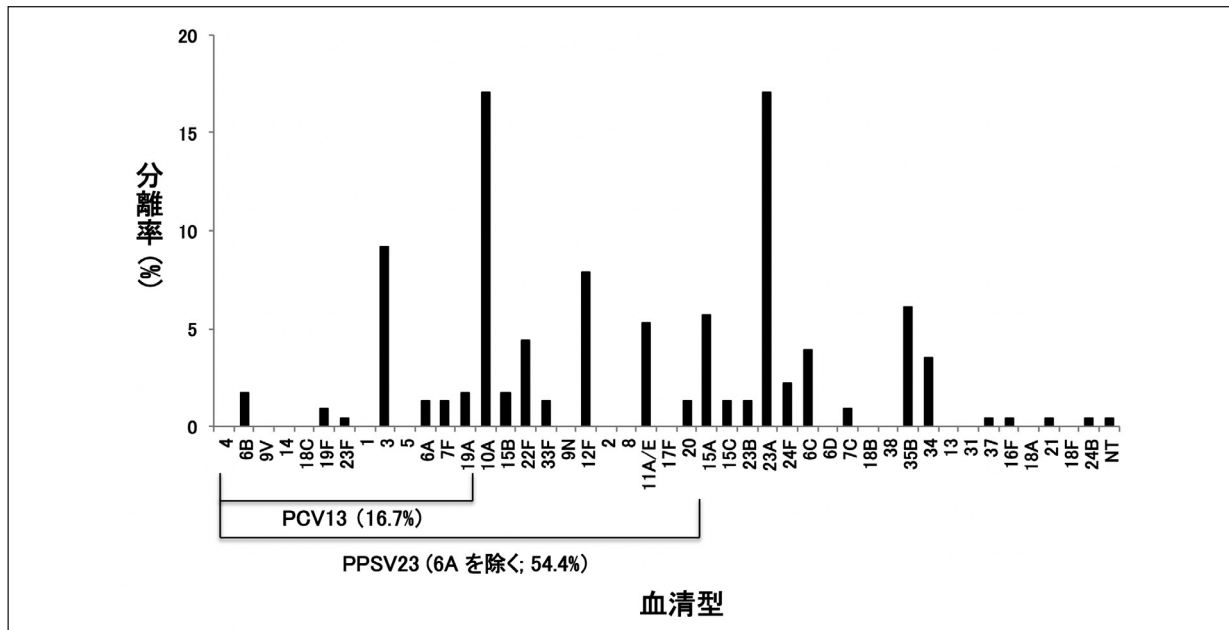


図 1. 2013年 4 月以後に診断された成人髄膜炎由来菌の各血清型の分離頻度 (n=228)

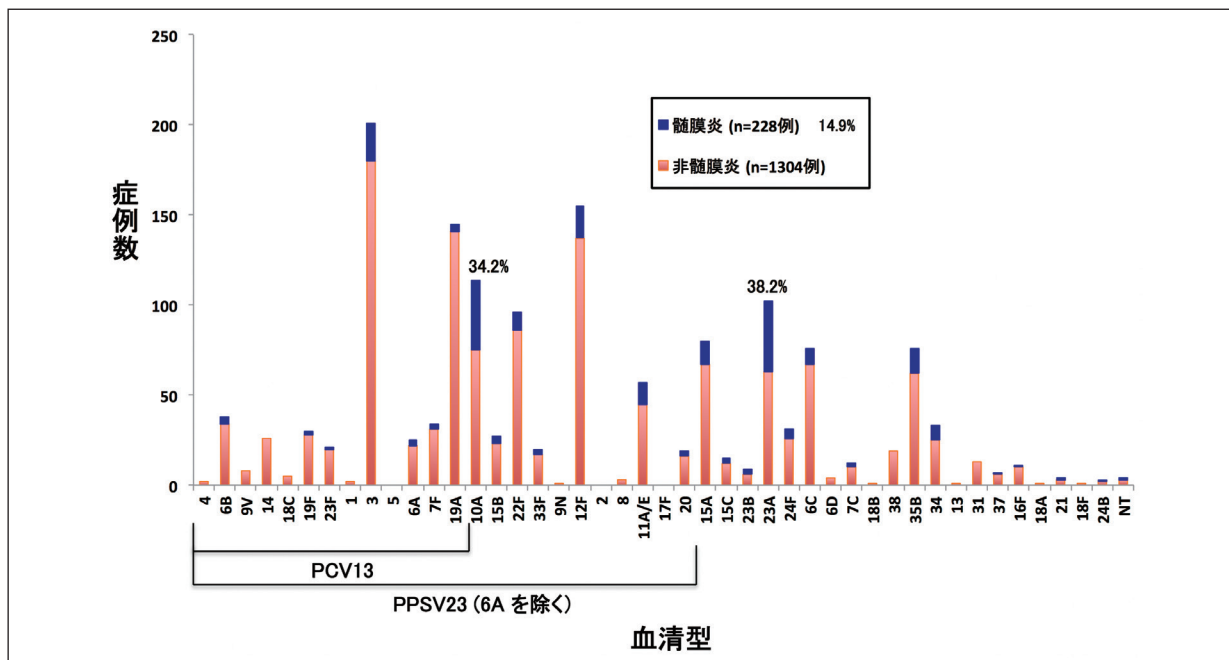


図 2. 2013年 4 月以後の成人髄膜炎および非髄膜炎原因菌の血清型分布 (n=1,532)

and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLOS ONE (in press)

2. 学会発表

- 1) 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析. 第22回日本ワクチン学会学術集会. 2018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 肺炎球菌は日本人の主な死因である肺炎の起炎菌として最も頻度が高く、菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症の起炎菌としても重要である。そのため侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株の細菌学的解析は重要である。本研究では、全ての肺炎球菌に認められる重要な病原因子の一つである pneumococcal surface protein A (PspA) 蛋白に着目し、2017年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された412株の PspA 蛋白の clade 解析を行った。PspA 蛋白は、Family 1-3に分類され、Family 1には clade 1と2、Family 2には clade 3、4と5、Family 3には clade 6が存在する。Clade の内訳は、clade 1が39.6%で最も多く、clade 3が27.2%、clade 2が17.9%、clade 4が14.1%、clade 5が1.0%、clade 6が0.2%であった。PspA は新しい肺炎球菌ワクチン抗原として有望である。今回の解析で、Clade 1-4で98.8%を占めることが明らかになった。今後、PspA clade 1-4をカバーするワクチンを開発することで、幅広い感染防御効果をもたらすことが期待される。

A. 研究目的

肺炎は日本人の主な死因となっている疾患である。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、侵襲性肺炎球菌感染症例から分離した菌株の PspA 蛋白の clade 解析を行った。

B. 研究方法

1) 肺炎球菌株

2017年1月から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412株の肺炎球菌株を用いた。

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% CO₂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 DyeMix 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	CCACATACCGTTTTCTTGTTCAGCC

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。

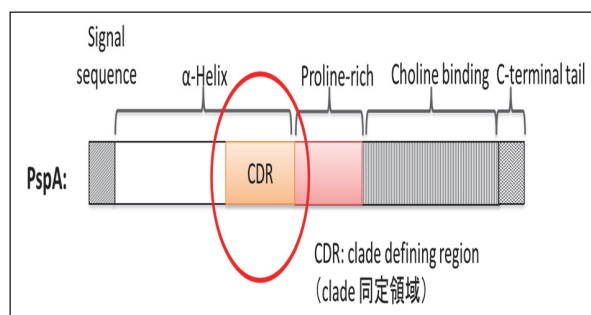


図 1. PspA 蛋白の模式図

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

成人 IPD 症例から分離した 412 株の PspA 蛋白の clade 解析を行った。PspA Family の割合は、family 1 が 57.5%、family 2 が 42.3%、family 3 が 0.2% であった (表 2)。Family の割合は、以前と比較して大きな違いはなかった。

表 2. 成人 IPD 由来菌株の PspA Family の内訳

PspA family	1	2	3	合計
菌株数	237	174	1	412
Family 毎の割合 (%)	57.5	42.3	0.2	100

PspA clade 毎の割合は、clade 1 が 39.6% で最も多く、clade 3 が 27.2%、clade 2 が 17.9%、clade 4 が 14.1%、clade 5 が 1.0%、clade 6 が 0.2% であった (表 3)。先行研究及び私達のこれまでの PspA

表 3. 成人 IPD 由来菌株の PspA clade の内訳

PspA family	1		2			3	合計
PspA clade	1	2	3	4	5	6	
菌株数	163	74	112	58	4	1	412
Clade 毎の割合 (%)	39.6	17.9	27.2	14.1	1	0.2	100

clade 分布の解析において、clade 1 が最も多いことが報告されていたが、2015 年またはそれ以前の菌株の解析結果と比較して、clade 1 の割合が低下していた。

また、PspA clade 1-4 の合計は 98.8% であり (表 4)、成人 IPD 由来菌株のほとんどが clade 1-4 に分類されるという特徴があることが明らかになった。

表 4. 成人 IPD 由来菌株の PspA clade 分布の特徴

PspA family	1		2			3	合計
PspA clade	1	2	3	4	5	6	
菌株数	163	74	112	58	4	1	412
Clade 毎の割合 (%)	39.6	17.9	27.2	14.1	1	0.2	100
Clade 1-4 とその他の割合 (%)	98.8				1	0.2	100

D. 考察

今年度は、2017 年 1 月から 12 月に成人 IPD 症例から分離された 412 株の PspA 蛋白の clade 解析を行った。その結果、family 1 が 57.5%、family 2 が 42.3%、family 3 が 0.2% であった (表 2)。海外の報告では、Family 1 と Family 2 の比率は、半々であるという報告、Family 1 の方が多い、または Family 2 が多いという報告があるが、何れの報告も極端な違いはない。これまでの私達の解析でも、Family 1 が Family 2 よりも少し多いという結果であり、大きな変化を認めなかった。また、clade 1 が最も多いということは、先行研究及びこれまでの解析結果と一致した所見であるが、これまでの結果と比べて、clade 1 の占める割合が低下していた。

小児での PCV13 定期接種導入に伴い、成人の

侵襲性肺炎球菌症例においてもPCV13に含まれない非PCV13血清型が割合の増加を認め、血清型置換が起きている。今回の解析にて、血清型のみならず、PspA clade分布も変化がおきていることが示唆された。

PspAは新規ワクチンの抗原として有望である。本研究にて、PspAの6つのcladeの中で、clade 1-4が98.8%を占めることが明らかになった。この結果は、PspAワクチンの開発において、clade 1-4をカバーすることで、大部分の肺炎球菌に有効なワクチンになることが期待されることを示唆している。そのため、将来のワクチン行政に有用な資料となるものと考えられる。

E. 結論

本研究では、2017年に成人IPD症例から分離された412株を用いて、PspA蛋白のclade解析を行った。PspA clade毎の割合は、clade 1が39.6%で最も多く、clade 3が27.2%、clade 2が17.9%、clade 4が14.1%、clade 5が1.0%、clade 6が0.2%であった。Clade 1が最も多いということは、先行研究及びこれまでの解析結果と一致した所見であるが、これまでの結果と比べて、clade 1の割合が低くなっていた。小児でのPCV定期接種導入に伴い、成人の侵襲性肺炎球菌症例において血清型置換のみならず、PspA cladeにも大きな変化がおきていることが示唆され、今後も推移を注視する必要がある。

PspAは新規肺炎球菌ワクチンの有望な抗原で

ある。本研究にて、PspAの6つのcladeの中で、clade 1-4が98.8%を占めていることが明らかになった。この結果は、PspAワクチンの開発において、clade 1-4をカバーすることで、大部分の肺炎球菌に有効なワクチンになることが期待されることを示唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Kinjo Y](#), Takatsuka S, Kitano N, Kawakubo S, Abe M, Ueno K, Miyazaki Y. Functions of CD1d-restricted invariant natural killer T cells in antimicrobial immunity and potential applications for infection control. *Front Immunol*, 9: 1266, 2018.
- 2) Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, [Kinjo Y](#). Mouse LIMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils. *Sci Rep*, 8: 17406, 2018.

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（国立感染症研究所感染症疫学センター FETP）
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（国立感染症研究所感染症疫学センター FETP）
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 平成30年（2018年）4月から平成31年（2019年）1月の間、10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は73例が報告された。このうち、NESIDに報告されるか、あるいは調査票が送付された症例のうち分離菌株の検査結果を得た40症例について詳述する。患者年齢は15-96歳と幅広く分布し、中央値が78歳であった。性比は、男性が55%であった。記載のあった37症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。記載のあった患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、約7割を占めた（25/35、71.4%）。菌血症（原発巣不明）は22.9%、髄膜炎1症例（3%）の順に多かった。患者由来40株のうち、37株（93%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*であった。加えて、f型が2株、b型が1株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase negative ampicillin resistantが6株（15%）を占めた。今後とも成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症分離菌株の継続的な解析が必要であるとともに、各自治体レベルで本感染症の流行を監視していくことが重要であると考えられた。

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¹⁾。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¹⁾。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

平成30年（2018年）4月から平成31年（2019年）1月の間、10道県における成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症を対象に調査した。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、この菌株収取過程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、BMI、患者背景（喫煙歴、アルコール多飲歴、季節性イン

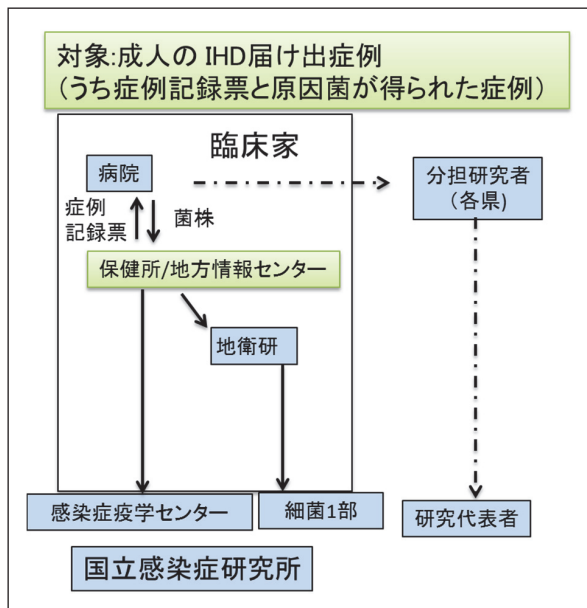


図 1. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

フルエンザの先行感染の有無)、基礎疾患の有無とその詳細、侵襲性インフルエンザ菌感染症の病型、転帰について、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²⁾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）、セフォタキシム（CTX）およびセフトリアキソン（CTRX）の5薬剤について、E test（bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France）およびヘモフィリステスト寒天培地（Becton, Dickinson, Company, Franklin Lakes, NJ, USA）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³⁻⁵⁾（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

平成30年（2018年）4月から平成31年（2019年）1月の間、成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症は73例が報告された。このうち、NESIDに報告

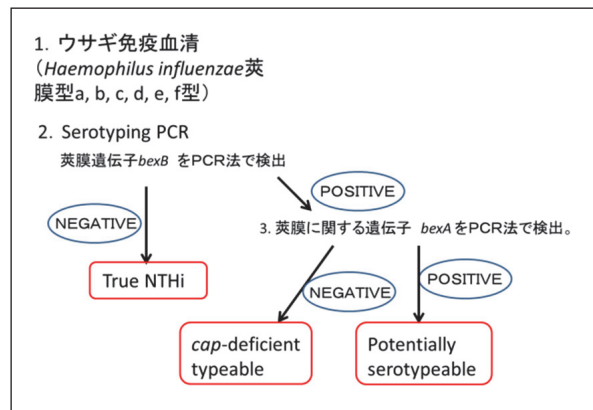


図 2. 菌株の血清型決定方法

表 1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴（2018年-4月-11月, n=40）

	症例数 ¹⁾	(%)
年齢	中央値(範囲)	78 歳 (15-96)
	65 歳以上	29 (76.3%)
性別	男性	22 (55.0%)
BMI ²⁾	中央値(範囲)	20.6 (15.4-30.1)
患者背景	喫煙歴あり(現在の喫煙含む)	13/27 (48.1%)
	アルコール多飲歴あり	2/27 (7.4%)
	先行するインフルエンザ感染あり	1/32 (3.1%)
基礎疾患	何らかの基礎疾患あり	31/37 (83.8%)
	慢性呼吸器疾患	10/37 (27.0%)
	脳梗塞(陈旧性含む)	1/37 (2.7%)
	糖尿病	6/37 (16.2%)
	心血管障害	5/37 (13.5%)
	慢性心疾患	4/37 (10.8%)
	慢性肝臓疾患	0/37 (0.0%)
	慢性腎臓疾患	4/37 (10.8%)
	精神疾患	0/37 (0.0%)
免疫抑制状態	免疫抑制状態あり ³⁾	12/37 (32.4%)
	悪性腫瘍(既往を除く)	4/37 (10.8%)
	ステロイド/免疫抑制剤/生物製剤治療中	7/37 (18.9%)
	自己免疫疾患あり	1/37 (2.7%)
	造血幹細胞移植/臓器移植歴あり	0/37 (0.0%)
診断名	菌血症を伴う肺炎	25/35 (71.4%)
	菌血症	8/35 (22.9%)
	髄膜炎	1/35 (2.9%)
	関節炎	0/35 (0.0%)
	その他	4/35 (11.4%)
転帰	死亡	5/28 (17.9%)

*1. 記載のあった症例を分母として集計

*2. 記載のあった 37 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

されるか、あるいは調査票が送付された症例のうち分離菌株の検査結果を得た40症例について表1に示す。

患者年齢は15-96歳と幅広く分布し、中央値が78歳であった。性比は、男性が55%であった。記載のあった37症例の約8割に何らかの基礎疾患があり、また約3割は免疫抑制状態であった。

病系別では記載のあった患者のうち菌血症を伴う肺炎を呈した患者が、約7割を占めた（25/35、71%）。菌血症（原発巣不明）は23%、髄膜炎1症例（2.9%）の順に多かった。

死亡例は転帰が報告された症例のうち18%を占めた。

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

40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、37株(92.5%)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の
で non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した(図2)。また、f型を2株、b型を1株認めた。

3. 薬剤感受性試験

ABPC、ABPC/SBT、MEPM、CTX、CTRXの5薬剤の薬剤感受性試験結果は、分離菌株の比較的多くがアンピシリン(11/40、27.5%)およびアンピシリン/スルバクタム(9/40、22.5%)に耐性を示した。 β -lactamase産生株は5株であった。 β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)は6株(15.0%)であった。CTXおよびCTRXに関しては、耐性を示した菌株はなかった。

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⁶⁾。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⁷⁾。

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、4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、莢膜多糖生合成遺伝子が欠損し莢膜型とは遺伝子レベルで同系列でないと報告がされている⁷⁾。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、NTHi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 β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) および β -lactamase producing ampicillin resistant (BLPAR)の検出事例が多くなっていることから^{7,8)}、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た。

E. 結論

地衛研から侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株が順調に送付されつつある。この結果、従来不明であった成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の実態が明らかになりつつある。これらの疾病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-typable 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 non-typable *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：松本 かおる（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～2018年のSTSSのデータを抽出し、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。

本研究班では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し記述した。2016年9月～2018年12月の期間に93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。データに基づく致命率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysagalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。基礎疾患を有する症例は、*S. pyogenes*（77%）、*S. agalactiae*（100%）、SDSE（92%）と全てで多かった。推定侵入門戸が判明した34症例（41%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）で多かったが、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。引き続きSTSS症例の蓄積が必要である。

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。

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～2018年のSTSSのデータを抽出した。報告数の推移、年

齢の疫学情報、血清群別報告数等、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で承認を得た2016年9月14日以降に診断され、感染症発生動向調査に報告されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、症例記録票と原因菌株を研究分担者、自治体及び衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスセンターを経由して収集できた症例を登録した。症例記録票では溶連菌の感染経路やリスク因子、臨床

像、臨床情報を収集した。

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。2006年4月～2018年1月11日現在のSTSSの年別報告数の推移を図1に示す。2018年は693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、2018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、GGGによるSTSSが増加傾向にある点は特筆すべき点である。年齢階級別にみると（図2）、GASの年齢中央値は65歳（範囲0-105歳）、GGGの年齢中央値78歳（範囲0-106歳）であった。

2017年までは、NESIDおよび調査票について、血清群毎の解析を行ってきた。しかし、血清群毎の解析では、SDSEがA群、C群及びG群の3群に分類されるように、同一菌が異なる血清群に分類される可能性があった。このため、2018年の調査票解析では、血清群別ではなく、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEの3菌種によるSTSSについて検討した。

本研究班では、2016年9月～2018年12月の期間で、93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。以下に示す割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した。

STSS症例調査票の属性や臨床的特徴をまとめた（表1）。データに基づく致命率は48%であった。また、菌名の内訳は、*S. pyogenes* 32/77例（42%）、*S. agalactiae* 6/77例（8%）、SDSE 39/77例（51%）、不明6例であった。基礎疾患を有している患者は72/82例（88%）であった。臨床症状は皮膚軟部組織系57/82例（70%）が最多であり、次いで感染臓器不明の菌血症19/82例（23%）、呼吸器系14/82例（17%）で報告が多かった。

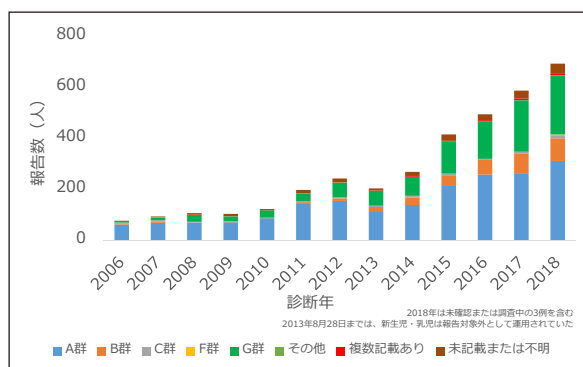


図1. STSS：年別血清群別報告数の推移（2006年4月～2018年12月、n=3,599、2018年1月11日現在）

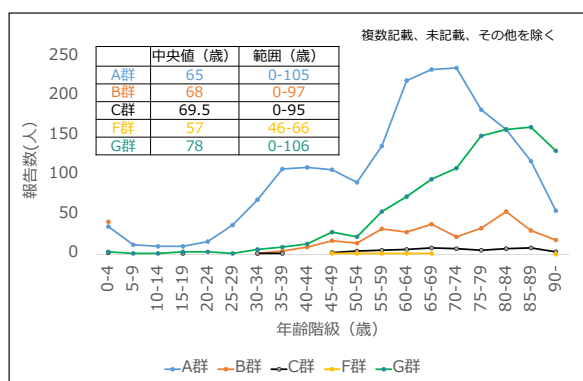


図2. STSS：年齢階級別血清群別分布状況（2006年4月～2018年12月、n=3,373、2018年1月11日現在）

推定侵入門戸については、全体で不明48/82例（59%）、未記載1例、記載あり34/82例（41%）のうち、皮膚25/34例（74%）と最多であった（表2）。同様に菌名毎でも、推定侵入門戸は不明の割合が最も高く、推定侵入門戸の記載がある症例の内訳では、皮膚が*S. pyogenes* 8/11例（73%）、SDSE 15/17例（88%）と多かったが、*S. agalactiae*の皮膚の報告はなかった。

菌種毎のSTSS患者の疫学情報についてまとめた（表3）。年齢中央値は*S. pyogenes* 63.5歳（範囲29-91歳）、*S. agalactiae* 83.5歳（範囲69-87歳）、SDSE 81歳（42-97歳）で*S. pyogenes*の年齢が最も低かった。入院前のADLが自立している症例は、*S. pyogenes* 27/31例（87%）、*S. agalactiae* 2/6例（33%）、SDSE 23/39例（59%）であった。基礎疾患ありは、*S. pyogenes* 24/31例（77%）、*S. agalactiae* 6/6例（100%）、SDSE 35/38例（92%）であり、全ての菌種で割合は高かった。転帰死亡については、*S. pyogenes* 12/24例（50%）、*S. agalactiae* 1/3例（33%）、SDSE 24/32例（75%）であった。ICU管理ありは、*S. pyogenes* 21/31例（68%）、*S. agalactiae* 5/5例（100%）、SDSE

表 1. STSSの属性 (n=83、2016年35週～2018年52週)

基本情報	人数 (%)	臨床症状	人数 (%)
死亡	40/83 (48)	呼吸器系	14/82 (17)
男性	43/83 (52)	子宮内感染かつ骨盤内炎症性疾患 かつ産褥期菌血症	1/82 (1)
	中央値 (範囲)	皮膚軟部組織系 ³⁾	57/82 (70)
年齢 (歳)	76 (29-97)	化膿性関節炎	3/82 (4)
BMI ¹⁾	22 (13-44)	髄膜炎	3/82 (4)
菌名	人数 (%)	深頸部及び縦隔膿瘍	2/82 (2)
<i>S. pyogenes</i>	32/77 (42)	感染性心内膜炎	1/82 (1)
<i>S. agalactiae</i>	6/77 (8)	腹膜炎かつ腹腔内膿瘍	1/82 (1)
SDSE	39/77 (51)	感染臓器不明の菌血症	19/82 (23)
不明	6	その他	9/82 (11)
基礎疾患	人数 (%)	記載なし	1
あり	72/82 (88)		
なし	10/82 (12)	致死率 48%	
不明	1	割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した	

20/38例 (53%) であった。

尚、2006年4月～2018年12月のNESIDにおけるSTSSの報告数は2018年1月1日現在で3,599例 (暫定値) であったが、このうち疾病共通備考に菌種の記載があるもの176例、その他に菌種の記載があるもの3例、計179例 (重複なし) であり、記入率179/3,599 (5.0%) であった。

D. 考察と結論

本研究班の調査票における登録症例全体の致死率は48%と高かった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes* (63.5歳) が、*S. agalactiae* (83.5歳) あるいはSDSE (81歳) より低かった。また、致死率は*S. pyogenes*, SDSEで50%、75%と高く、STSSの中でも菌種によって病態生理が異なる可能性が示唆された。また、*S. pyogenes*, SDSEでは症例の大半が侵入門戸は皮膚であった。未だ解析症例数が少ないため、引き続きSTSS症例の蓄積が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 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

表 2. STSSの推定侵入門戸 (n=83、2016年35週～2018年52週)

推定侵入門戸	人 (%)		
不明	48/82 (59)	割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した	
未記載	1		
記載あり	34/82 (41)		
皮膚	25/34 (74)		
呼吸器	5/34 (15)		
その他	4/34 (12)		
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	SDSE
症例数	n=32 (%)	n=6 (%)	n=39 (%)
推定侵入門戸 不明	20/31 (65)	4/6 (67)	22/39 (56)
推定侵入門戸 未記載	1	-	-
推定侵入門戸 記載あり	11/31 (35)	2/6 (33)	17/39 (44)
皮膚	8/11 (73)	-	15/17 (88)
呼吸器	2/11 (18)	1/2 (50)	1/17 (6)
その他	1/11 (9)	1/2 (50)	1/17 (6)

表 3. STSSの疫学情報 (n=83、2016年35週～2018年52週)

溶連菌菌種	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	SDSE
	n=32 (%)	n=6 (%)	n=39 (%)
男	18/32 (56)	4/6 (67)	19/39 (49)
年齢	範囲：29-91 中央値：63.5	範囲：69-87 中央値：83.5	範囲：42-97 中央値：81
BMI範囲 (中央値)	範囲：16-44 中央値：22	範囲：17-30 中央値：23	範囲：16-31 中央値：23
BMI18未満	3/28 (11)	1/6 (17)	3/34 (9)
入院前のADL_自立	27/31 (87)	2/6 (33)	23/39 (59)
15歳以下の小児との同居あり	5/25 (20)	0/6 (0)	2/29 (7)
基礎疾患あり	24/31 (77)	6/6 (100)	35/38 (92)
感染臓器不明の菌血症あり	3/31* (10)	2/6 (33)	11/39 (28)
転帰_死亡	12/24 (50)	1/3 (33)	24/32 (75)
ICU管理あり ⁴⁾	21/31 (68)	5/5 (100)	20/38 (53)

割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した (*臨床症状未記載の1例を除く)

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、 β 溶血性レンサ球菌である。近年、 β 溶血性レンサ球菌のうち、G群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告数が増加している。本研究では、10道県におけるG群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の *emm* 型および薬剤感受性試験を行った。10道県で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* 型の違いは見られた。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。

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、 β 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、 β 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

血液寒天培地に塗末した菌を90 μ LのTE (pH8.0) に懸たく後、mutanolysin (Sigma) を添加し、37°Cで1時間処理した後、DNA精製キットを用いて精製した。

3. 塩基配列の決定

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

4. *emm* 遺伝子型別

アメリカCDCのホームページの方法に従い、primer 1 (TATT (C/G) GCTTAGAAAATT AA)、primer 2 (GCAAGTTCTTCAGCTT GTTT) を用いて、PCRにより *emm* 遺伝子を増幅する。得られたPCR産物をHigh Pure PCR Product purification kit (Roche) を用いて精製し、*emm* seq2 (TATTCGCTTAGAAAATT 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>) に必要事項を入力ご送信し、*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。

(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56株の溶血性レンサ球菌を収集した。道県別では、北海道11株、山形県0株、宮城県5株、新潟県4株、三重県6株、奈良県5株、高知県3株、福岡県14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、24株すべてが*Streptococcus dysgalactiae* subspieces *equisimilis*であった。

2. G群レンサ球菌のemm型

Streptococcus dysgalactiae subspieces *equisimilis*として同定された24株についてemm型を決定した。その結果、stG6792が10株、stG485型が4株であった。

3. G群レンサ球菌の薬剤感受性試験

Streptococcus dysgalactiae subspieces *equisimilis*であった24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、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

表1. 2018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	6	2	0	3	11
山形県	0	0	0	0	0
宮城県	4	0	0	1	5
新潟県	0	2	0	2	4
三重県	2	1	0	3	6
奈良県	1	0	0	4	5
高知県	1	1	0	1	3
福岡県	6	1	0	7	14
鹿児島県	1	0	0	1	2
沖縄県	4	0	0	2	6
計	25	7	0	24	56

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。

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10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5株、北海道、三重県、奈良県、高知県、鹿児島県各1株ずつ分離されていた。また、2番目に多かったstG485型は沖縄県で2株、新潟県、三重県で各1株分離されていた。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。

E. 結論

- ・ 10道県で24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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S. Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A *Streptococcus* infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2019 in press
- 2) Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M. Streptococcal toxic shock syndrome caused by β -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases. J Infect Chemother. 2019 in press

2. 学会発表

- 1) 池辺忠義. 連鎖球菌感染症の疫学（シンポジウム：食品媒介連鎖球菌感染症の疫学・食品微生物学・病原機構）. 第39回日本食品微生物学会学術総会, 大阪, 2018年9月27-28日.
- 2) 池辺忠義. 劇症型溶血性レンサ球菌について. 2018年東海北陸ブロック地域レファレンスセンター連絡会議, 愛知, 2018年11月16日.
- 3) 渡辺美絵, 池辺忠義, 岡村暢大. 劇的な経過を辿ったG群溶血性連鎖球菌感染症の一例. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 鹿児島, 2018年11月16-18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

成人の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学研究

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 FETP）

土井 育子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

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ぬ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

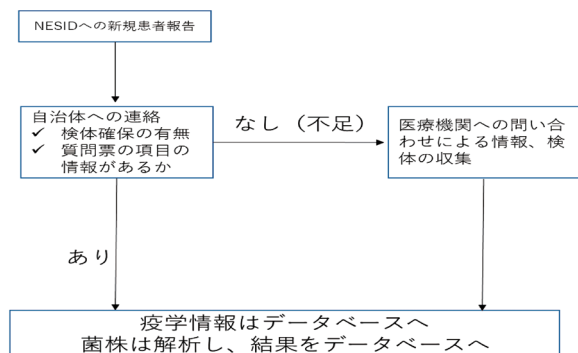
外国は小児が多いがわが国は成人例が多い）が、高校の寮で発生した髄膜炎菌によるIMDアウトブレイク事例（病原微生物検出情報. IASR 32: 298-299, 2011）や、国内で開催された国際イベントが原因で複数のIMD患者が発生する事例（IASR Vol. 36 p. 178-179: 2015年9月号）等が報告されており、決してIMDは軽んじられる疾病ではない。

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を確認する。本疾患



の重症度及び公衆衛生上の重要性から多くの自治体が追加調査を予定すると考えられることから、自治体からの本調査に関する合意が得られた場合、検体確保ならびにNESIDに報告した以外の情報で、質問票の項目に関して情報を収集しているか確認を行う。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動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～2018年12月31日までの2年間にNESIDへの届出があったIMDは67例であった。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47例（回収率76%）であった。

図1は調査票による詳細な患者の情報を得られた47症例について性別と年齢分布、転帰を表している。全年齢層から患者が報告されており、死

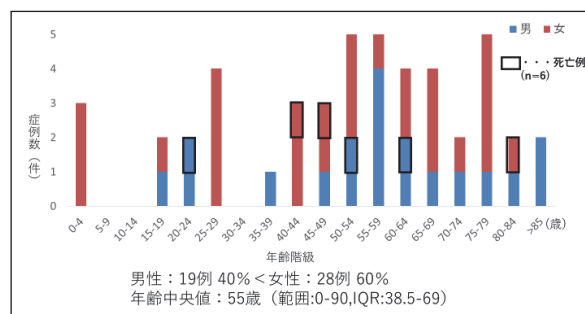


図1. 性別・年齢階級別報告数2017年1月～2018年12月31日：n=47:2019年1月8日現在回収済調査票

亡例が6例報告された。

これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～48日）であった。合併症については、NESIDの情報に加え肝障害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症は4例（左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、膝関節炎、脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺）の情報が得られた。

また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一カ月前にマシギザリング*への参加者が6名おり、また15名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。基礎疾患を有する人が17名いた。

血清型については約半数がY群であった（図2）。次いでB群、C群、W群となっている。

なお、対応について、通常IMD発症者の濃厚接触者に対して抗菌薬の予防内服が行われるのが常套手段であるが、25%の症例において予防内服が行われていない実態が明らかになった。

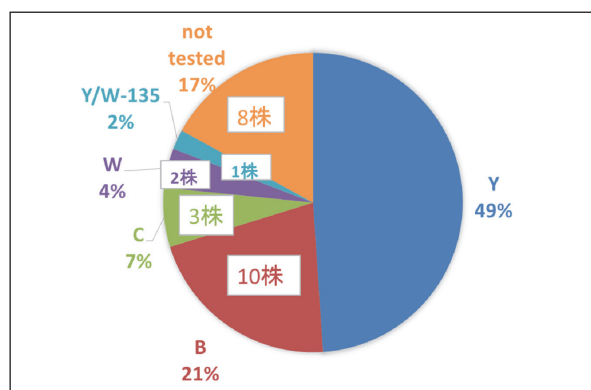


図2. 血清群別症例数 2017年1月～2018年12月診断、n=47※：2019年1月8日現在

D. 考察

2017年1月1日から2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。また基礎疾患を有する人も報告されていたが、外国でハイリスクとされるMSMについて報告は認めなかった。

血清型については報告を受けた47例のうち39例について検査が実施され、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10例（21%）であった。今後国内ではIMDのリスクと考えられている大きなマシギザリングイベントの開催予定が目白押しである。国内のIMDサーベイランスを継続し、それらのイベントによる影響がないか、またハイリスク者へのワクチン接種の推奨に必要な国内のデータがそろいつつあると考えられる。

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

国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の 起炎菌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侵襲性髄膜炎菌感染症の症例が少ないのか、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。研究分担者は主に侵襲性髄膜炎菌感染症の把握と、その原因菌の収集、及びその血清学的及び分子疫学的解析を一昨年度及び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% CO₂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ール通り行い、200μlのAEで溶出後、精製後 A₂₆₀にて濃度測定を行い、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。

鋳型 DNA	0.25μl	} 表 1 参照
10 x ExTaq buffer	2.5μl	
2.5mM dNTPs	2μl	
primers-1 (100μM)	0.25μl	
primers-2 (100μM)	0.25μl	
ExTaq polymerase	0.25μl	
H ₂ O	19.5μl	

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	<i>orf2</i> (A)-1	5'-CGCAATAGGTGTATATATTCTTCC-3'	24mer
	<i>orf2</i> (A)-2	5'-CGTAATAGTTTCGTATGCCTTCTT-3'	24mer
血清群B	<i>siaD</i> (B)-1	5'-GGATCATTTTCAGTGTTTTCCACCA-3'	24mer
	<i>siaD</i> (B)-2	5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTA-3'	24mer
血清群C	<i>siaD</i> (C)-1	5'-TCAAATGAGTTTGCGAATAGAAGGT-3'	25mer
	<i>siaD</i> (C)-2	5'-CAATCACGATTTGCCCAATTGAC-3'	23mer
血清群Y	<i>siaD</i> (Y)-1	5'-CTCAAAGCGAAGGCTTTGGTTA-3'	22mer
	<i>siaD</i> (Y)-2	5'-CTGAAGCGTTTTTCATTATAATTGCTAA-3'	27mer

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 μl の40% glycerol-dyeを加えた後、その反応液5 μl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 μl	} 表2 参照
10 x ExTaq buffer	2.5 μl	
2.5mM dNTPs	2 μl	
primers-1 (100 μM)	0.25 μl	
primers-2 (100 μM)	0.25 μl	
ExTaq polymerase	0.25 μl	
H ₂ O	19.5 μl	

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>adk</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

b) PCR反応

GeneAmp 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	} 20サイクル
56°C × 1分	
72°C × 1分	
4°C	

aroE、*pdhE*、*pgm*

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

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 ₂ O	4 μl

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

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℃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。

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

C. 研究結果

本年度はH31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29であり、そのうち分離された髄膜炎菌株20株が回収され、回収率は約69%であった。その臨床分離株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した(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20株のうち、Y; 13株 (65%)、B; 4株 (20%)、W; 2株 (10%)、C; 1株 (5%) であった(図1)。

分子疫学的解析からは血清群Yの株はST-1655

(ST-23 complex) が10株、ST-23 (ST-23 complex) が2株、あとはST-13803 (ST-23 complex) が1株ずつ同定された (表4～6、図1)。血清群Bの株は ST-687 (ST-41/44 complex)、ST-213 (ST-213 complex)、ST-3496 (ST-213 complex)、ST-154が各1株ずつ同定された (表4～6、図1)。血清群W及びCに関しては全てST-11であった (表4～6、図1)。

D. 考察

髄膜炎菌に関しては2011年5月に発生した侵襲性髄膜炎菌感染症の集団感染事例を契機に日本の侵襲性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、一昨年度から本研究班で疫学 (及び臨床) 情報の収集 (国立感染症研究所感染症疫学センターが担当) と同時に菌株収集も積極的に行い、侵襲

性髄膜炎菌感染症の原因株の詳細を明らかにすることを試みた。

血清学的にはYが最も多く、続いてBそしてWが2株、Cが1株あるという結果が得られた。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たが (図2)、現時点においては日本国内ではY群がドミナントであると考えられた。

さらに、分子疫学的解析からもST-1655及びST-23を含むST-23 complex (注: complexとは7つの遺伝子座の中で5つが一致し、お互いに相互関係があると考えられる集団) に分類される株が全体の65%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-13803 (ST-23 complex) 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

表4. 平成30年度に国内で分離された髄膜炎菌株の解析結果-1

	年	月	地域	年齢 (歳)	性別	症状	検体	血清群	MLST ²⁾
1	2018	4	東京	48	男	菌血症	血液	Y	1655
2	2018	4	山形	78	男	菌血症	血液	B	ST-687 (ST-41/44 complex)
3	2018	4	兵庫	28	女	菌血症	血液	Y	ST-1655 (ST-23 complex)
4	2018	5	東京	53	男	菌血症	血液	不明	不明
5	2018	5	愛知	69	女	菌血症	血液	Y	ST-1655 (ST-23 complex)
6	2018	6	埼玉	42	女	敗血症	血液	C	ST-11
7	2018	6	大阪	61	男	敗血症	血液	(菌誤同定?)	
8	2018	6	兵庫	53	男	敗血症	血液	Y	ST-1655 (ST-23 complex)
9	2018	6	兵庫	75	女	菌血症	血液	Y	ST-1655 (ST-23 complex)

表5. 平成30年度に国内で分離された髄膜炎菌株の解析結果-2

	年	月	地域	年齢 (歳)	性別	症状	検体	血清群	MLST ²⁾
10	2018	4	鹿児島	78	女	菌血症	血液	Y	1655 (ST-23 complex)
11	2018	7	愛媛	49	男	菌血症	血液	B	ST-3496 (ST-213 complex)
12	2018	7	東京	45	女	菌血症	血液	不明	不明
13	2018	7	山梨	68	女	菌血症	血液	Y	13803 (ST-23 complex)
14	2018	9	鹿児島	16	男	菌血症	血液	Y	1655 (ST-23 complex)
15	2018	9	愛知	90	女	髄膜炎	髄液	不明	不明
16	2018	9	福岡	54	男	菌血症	血液	W	ST-11 (ST-11 complex)
17	2018	10	沖縄	53	女	敗血症	血液	Y	ST-1655 (ST-23 complex)
18	2018	10	愛知	90	女	不明	不明	Y or W	不明

表 6. 平成30年度に国内で分離された髄膜炎菌株の解析結果 -3

	年	月	地域	年齢(歳)	性別	症状	検体	血清群	MLST ²⁾
19	2018	11	北海道	72	女	菌血症	血液	B	213 (ST-213 complex)
20	2018	11	兵庫	59	男	菌血症	血液	Y	23 (ST-23 complex)
21	2018	12	大阪	89	女	髄膜炎	髄液	不明	不明
22	2018	12	兵庫	41	女	髄膜炎	髄液	B	2057 (ST-2057 complex)
23	2018	12	大阪	67	女	菌血症	血液	不明	不明
24	2018	12	千葉	60	男	菌血症	血液	Y	1655
25	2018	12	奈良	82	女	菌血症	血液	不明	不明
26	2019	1	愛知	65	男	菌血症	血液	不明	不明
27	2019	1	大阪	54	女	敗血症	血液	不明	不明
28	2019	1	福岡	0	女	菌血症	血液	W	11
29	2019	1	神奈川	75	男	髄膜炎	血液	B	154
30	2019	1	広島	63	男	髄膜炎	髄液	Y	1655

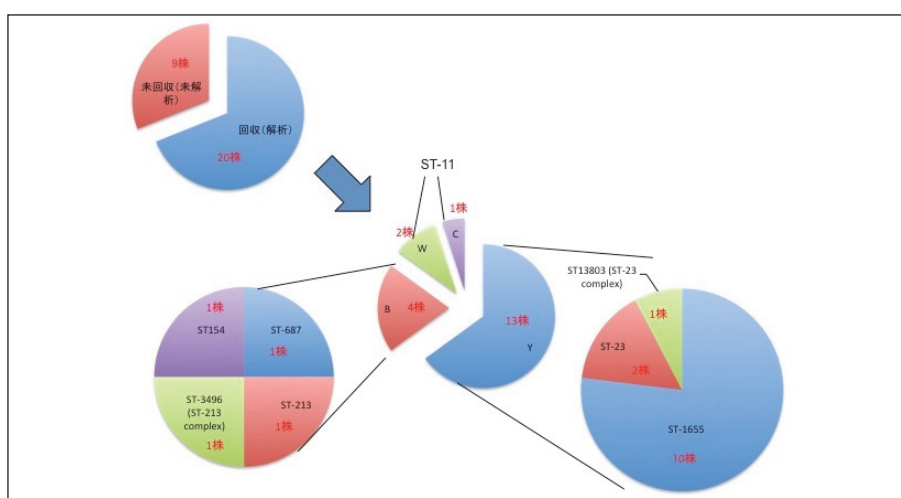


図 1. 平成30年度国内分離髄膜炎菌株の血清学的及び分子疫学的解析のまとめ

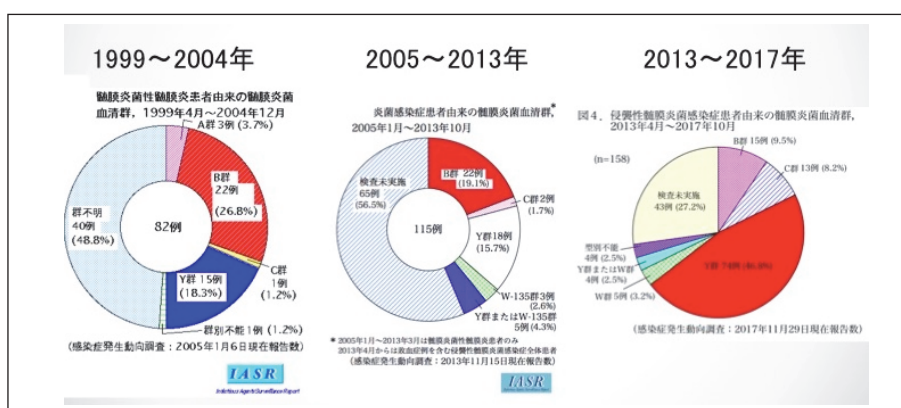


図 2. 過去18年間の国内分離髄膜炎菌株の血清群の変遷

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、ST-213、ST-3496、ST-154に分類される血清群Bの株が今年度には同定された。これは過去20年間国内分離株を研究分担者が解析してきた中では認められなかった株であり、海外由来の可能性も否定出来ないため、今後も引き続き侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎菌の解析を行う事に

よって、国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の分子疫学的見地からの動向を監視する必要性を示唆していると考えられた。

さらに、ST-11に分離される血清群Cの1株と血清群Wの2株が分離された。血清群C/ST-11株は世界中でC群コンジュゲートワクチンが導入される前に流行した株で、導入後にcapsule switchingを起こした血清群W/ST-11株が世界中で伝播した経緯があり、日本でこの2種類の株が検出されることは日本でC群ワクチンが導入されていないためであると推測されると同時に、海外で発生した血清群W/ST-11株が国内で検出されるということは東京オリンピックを前に徐々に海外株が国内に入り込み始めている予兆を示していると推測された。

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20株の血清学的及び分子疫学的解析を行い、血清群はY続いてB、少数のW、Cが検出され、遺伝子型はST-23 complexに分類される株が多く認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*, 24: 305-308, 2018.

- 2) 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*, 24: 398-400, 2018.
- 3) Kurose S, Onozawa K, Yoshikawa H, Yaita K, Takahashi H, Shimono N, and Nagasaki Y. Invasive Meningococcal Disease Due to a Non-Capsulated *Neisseria meningitidis* Strain in a Patient with IgG4-Related Disease. *BMC Infectious Diseases* 18: 146, 2018.
- 4) Takahashi H, Watanabe H, Kwang Sik Kim, Yokoyama S, Yanagisawa T. The meningococcal cysteine transport system plays a crucial role in *Neisseria meningitidis* survival in human brain microvascular endothelial cells. *mBio* 9: e02332-18, 2018.
- 5) Shinozuka J, Takahashi H, Masahiro M, Awaguni H, Imashuku S. Bacteremia and meningitis caused by a novel clone of *Neisseria meningitidis* serogroup B. *Pediatrics International* doi: 10.1111/ped.13718, 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

成人の肺炎球菌性肺炎の罹患率および原因菌についての検討

研究分担者：山崎 一美（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター）
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 の成人の肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）の罹患率および起病菌の成因について検討した。2013年9月から症例の登録開始、2018年8月31日までの5年間に1,040例の肺炎症例が登録された。平均年齢80.2才（16～104才）、男性568例（54.6%）。このうち肺炎球菌性肺炎は146例（14.0%）であった。肺炎球菌性肺炎患者146の平均年齢82.0才（29～103才）、男性67例（45.9%）。このうち血液培養を施行した119例中2例（1.7%）が血液培養陽性のIPDであった。肺炎球菌性肺炎の罹患率（人/千人・年）は、65～74才：1.1、75～84才：2.5、85才以上：11.8であり、65才以上から上昇していた。また39例の肺炎球菌の血清型が確認された。3型が最も多く7例、35B型6例、11A/E型4例、22F型4例、15A型3例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例。6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で26例（66.7%）、PCV13で16例（41.0%）、PCV7で4例（10.3%）であった。

A. 研究目的

成人の侵襲性肺炎球菌性感染症（invasive pneumococcal diseases: IPD）と肺炎球菌性肺炎 population-based の罹患率および起病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、および侵襲性肺炎球菌性感染症（IPD）の罹患率、最終転帰の検討することである。

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病菌を同定する。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。2018年8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）

研究の遂行に当たり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 登録症例の背景

2013年9月1日から2018年8月31日までの5年間の全登録症例は1,040例であった。1,040例の背景を表1に示す。

表 1. 全登録例の患者背景

症例	1,040 例
男 n (%)	568 例 (54.6%)
平均年齢	80.2 才(16~104)
市中肺炎 n (%)	515 例 (49.5%)
医療介護関連肺炎	525 例 (50.5%)
入院加療 n (%)	770 例 (74.0%)
肺炎球菌性肺炎	146 例 (14.0%)
侵襲性肺炎球菌感染症	2 例 (0.2%)
担癌症例 n (%)	82 例 (7.9%)
30 日死亡 n (%)	120 例 (11.5%)
肺炎による死亡 n (%)	79 例 (7.6%)

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。全肺炎および肺炎球菌性肺炎の罹患数の減少は確認されていなかった。

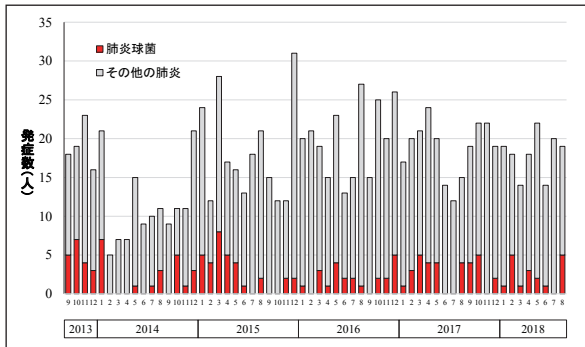


図 1. 全肺炎と肺炎球菌性肺炎の月別発症動向

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。

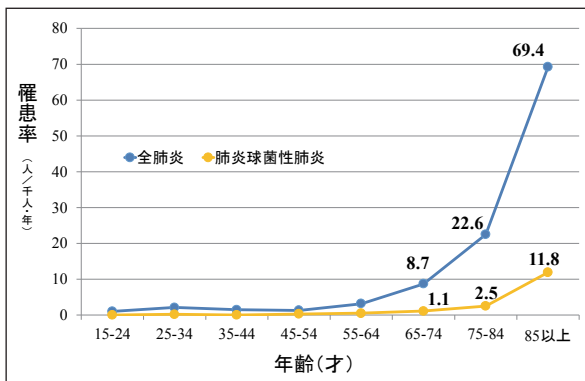


図 2. 年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率

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	140 例
男 n (%)	64 例 (45.7%)
平均年齢 (才)	81.9(29~103)
市中肺炎 n (%)	64 例 (45.7%)
医療介護関連肺炎	76 例 (54.3%)
入院加療 n (%)	112 例 (80.0%)
喀痰培養陽性	50 例 (35.7%) *
尿中肺炎球菌抗原陽性	122 例 (93.8%) **
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134例、**尿中肺炎球菌抗原検査施行者130例、***血液培養検査施行者116例

140例中、喀痰・血液にて菌株が得られた39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、15A型3例、10A型2例、19A型2例、19F型2例、6A型2例。6B型、15B型、23F型、33F型、16F型、34型はそれぞれ1例であった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で26例(66.7%)、PCV13で16例(41.0%)、PCV7で4例(10.3%)であった。

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、5年の経過において明らかな低下は示していない。

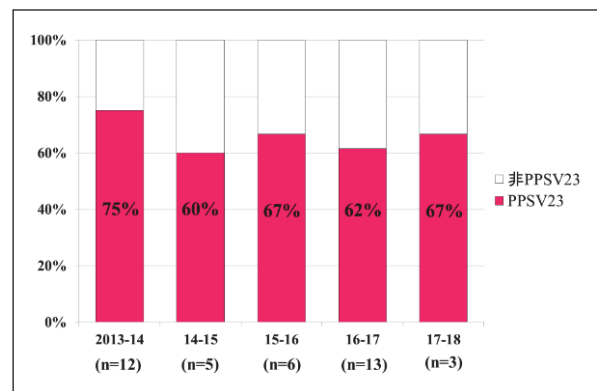


図 3. 肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

血清型を確認した39例中、接種歴を有する症例は15例であった。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。カバー型の血清

型において再接種することなく前回接種から5年以上経過していた症例は3例で、このうち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における成人の肺炎患者を集積し、起因菌の同定を行い、肺炎球菌性肺炎および侵襲性肺炎球菌性感染症 (invasive pneumococcal diseases: IPD) の罹患率を明らかにしていくことが本研究の目的である。

当該地域の2015年10月1日国勢調査の人口は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。我が国の将来の高齢化率を考えれば、この地域における肺炎のpopulation based studyは、将来の日本の肺炎対策に有用なモデル地域と考えられる。

1,040例の登録された肺炎症例で、肺炎球菌性

肺炎は146例(14.0%)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1.1人/千人年、75~84才で2.5人/千人年、85才以上で11.9人/千人年。65才以上から罹患率は上昇する。

また、PPSV23のカバー率は66.7%と以前と比し低く、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1,040例中、肺炎球菌性肺炎は146例(14.0%)であった。
- 2) 肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23で66.7%、PCV13で41.0%、PCV7で10.3%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）

麻生 純平（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 特発性肺線維症（IPF、27例）および非IPF間質性肺疾患（51例）の増悪時に関与するウイルスの検索を行った。その結果、多く検出されたウイルスは、サイトメガロウイルスとヘルペスウイルス7型であるとともに、一定の割合で両疾患にウイルス感染が関与していたことが推察された。

A. 研究目的

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）および間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILDs）の増悪には、ウイルス感染が関与する可能性が示唆されている。しかし、関与するウイルスの詳細については不明な点が多い。本研究においては、IPFおよびnon-IPF ILDs症例から網羅的ウイルスの検索を行った。

B. 研究方法

2012年8月から2015年8月まで、杏林大学呼吸器内科を受診したIPF27例およびnon-IPF ILDs51例を本研究の対象とした。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（HPIV）、コロナウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、パルボウイルスB19、水痘帯状疱疹ウイルス、ボカウイルス、ヘルペスウイルス6/7型（HHV6/7）、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*のPCRを既報に従い施行した。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。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。

（倫理面への配慮）

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、本研究のプロトコルは杏林大学の倫理委員会での承認を受けている。

C. 研究結果

5例（5/27, 18.5%）のIPF患者から、ウイルスが検出され、その内訳は、HHV7が2例、CMVが1例、HPIVが1例およびCMV+HHV7が1例から検出された。また、10例（10/51, 19.7%）の

non-IPF ILDsからウイルスが検出され、その内訳は、HHV7が2例、インフルエンザウイルスが3例、HPIVが1例、インフルエンザウイルス+HHV7が1例およびCMV+HHV7が2例から検出された。

D. 考察

特発性肺線維症（IPF）あるいは、間質性肺疾患（ILDs）の増悪時の症例から、一定の頻度でウイルスが検出された。また、検出されたウイルスは、IPFにおいてはヘルペスウイルスが多かったが、ILDsの症例からは、ヘルペスウイルスのみならず、インフルエンザウイルスやインフルエンザと他のウイルスが検出された症例もあった。これらのことから、両疾患の病態においては、少なからずヘルペスウイルスの持続感染あるいは呼吸器ウイルス感染が関与することが示唆された。

E. 結論

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）および間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILDs）の増悪には、一定の割合でウイルス感染が関与することが推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saraya T, Fujiwara M, Kimura H, Takei H, Takizawa H. A 17-year old woman with a solitary, mixed squamous cell and glandular papilloma of the bronchus. *Respirol Case Rep.* 2018 Nov 30; 7 (2) : e00393.
- 2) Takahashi M, Obara T, Matsuzaki Y, Maisawa S, Sasaki Y, Yoshino N, Shirasawa A, Iwabuchi K, Takahashi T, Kajita H, Ono Y, Ryo A, Kimura H, Muraki Y. Cocirculation of Influenza C Viruses with Distinct Internal Genome Constellations in Iwate Prefecture, Japan in 2016. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Sep 21; 71 (5) : 393-395.
- 3) Saraya T, Ohkuma K, Tsukahara Y, Watanabe T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Goto H, Takizawa H. Correlation between clinical features, high-resolution computed

tomography findings, and a visual scoring system in patients with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Respir Invest.* 2018 Jul; 56 (4) : 320-325.

- 4) Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, Ogawa Y, Mikura S, Sada M, Oda M, Watanabe T, Ohkuma K, Inoue M, Honda K, Watanabe M, Yokoyama T, Fujiwara M, Ishii H, Takizawa H. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med.* 136: 88-92, 2018.
- 5) Saraya T, Nunokawa H, Ohkuma K, Watanabe T, Sada M, Inoue M, Honda K, Oda M, Ogawa Y, Tamura M, Yokoyama T, Kurai D, Kimura H, Ishii H, Goto H, Takizawa H. A novel diagnostic scoring system to differentiate between *Legionella pneumophila pneumonia* and *Streptococcus pneumoniae pneumonia*. *Inter Med. Intern Med.* 2018 Mar 30. doi: 10.2169/internal-medicine.0491-17.
- 6) Saraya T, Ohkuma K, Watanabe T, Mikura S, Kobayashi F, Aso J, Nunokawa H, Honda K, Ogawa Y, Tamura M, Sada M, Oda M, Inoue M, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Takizawa H. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , interleukin-8, and the ratio of lactate dehydrogenase to adenosine deaminase in pleural effusion. *Lung.* 2018 Jan 20. doi: 10.1007/s00408-018-0090-1

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

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
渡邊 浩	海外渡航者へのワクチン 接種の現状と課題	小川佳宏 企画	最新醫學	最新医学社	大阪	2019	124-130
大石和徳	肺炎球菌ワクチン（成人）	ワクチン学 会	ワクチン 基礎から臨床まで	朝倉書店	東京	2018	84-90

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
Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K, and the Adult IPD Study Group	Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan.	PLOS ONE	14 (2)	e0212418	2019
Takeda H, Sato C, Bin C, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F	Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children.	J Glob Infect Dis	11 (1)	30-35	2019
Imai T, Matsumura T, Mayer-Lambertz S, Wells CA, Ishikawa E, Butcher SK, Barnett TC, Walker MJ, Imamura A, Ishida H, Ikebe T, Miyamoto T, Ato M, Ohga S, Lepenies B, van Sorge NM, Yamasaki S	Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A <i>Streptococcus</i> infection.	Proc Natl Acad Sci USA	(in press)	—	2019
Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda M, Ishii Y, Tateda K, Ato M	Streptococcal toxic shock syndrome caused by β -hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases.	J Infect Chemother	(in press)	—	2019
Imakita N, Kitabatake M, Ouji-Sageshima N, Hara A, Morita-Takemura S, Kasahara K, Matsukawa A, Wanaka A, Mikasa K, Ito T	Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy.	Sci Rep	9 (1)	284	2019
Kuronuma K, Takahashi H	Immunogenicity of pneumococcal vaccines in comorbid autoimmune and chronic respiratory diseases.	Hum Vaccin Immunother	30	1-4	2019
Takeda H, Sato C, Chang B, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F	Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children.	Journal of Global Infectious Diseases	11	30-35	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A	Local outbreak of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults.	Epidemiol Infect	146 (14)	1793-1796	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	36	528-1532	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 β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> .	Infect Cont Hosp Epidemiol	39 (6)	652-659	2018
Saraya T, Fujiwara M, Kimura H, Takei H, Takizawa H.	A 17-year old woman with a solitary, mixed squamous cell and glandular papilloma of the bronchus.	Respirol Case Rep	7 (2)	e00393	2018
Takahashi M, Obara T, Matsuzaki Y, Maisawa S, Sasaki Y, Yoshino N, Shirasawa A, Iwabuchi K, Takahashi T, Kajita H, Ono Y, Ryo A, Kimura H, Muraki Y	Cocirculation of Influenza C Viruses with Distinct Internal Genome Constellations in Iwate Prefecture, Japan in 2016.	Jpn J Infect Dis	71 (5)	393-395	2018
Saraya T, Ohkuma K, Tsukahara Y, Watanabe T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Goto H, Takizawa H	Correlation between clinical features, high-resolution computed tomography findings, and a visual scoring system in patients with pneumonia due to <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .	Respir Invest	56 (4)	320-325	2018
Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, Ogawa Y, Mikura S, Sada M, Oda M, Watanabe T, Ohkuma K, Inoue M, Honda K, Watanabe M, Yokoyama T, Fujiwara M, Ishii H, Takizawa H	Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases.	Respir Med	136	88-92	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
Saraya T, Nunokawa H, Ohkuma K, Watanabe T, Sada M, Inoue M, Honda K, Oda M, Ogawa Y, Tamura M, Yokoyama T, Kurai D, Kimura H, Ishii H, Goto H, Takizawa H.	A novel diagnostic scoring system to differentiate between Legionella pneumophila pneumonia and Streptococcus pneumoniae pneumonia.	Inter Med		0491-17	2018
Saraya T, Ohkuma K, Watanabe T, Mikura S, Kobayashi F, Aso J, Nunokawa H, Honda K, Ogawa Y, Tamura M, Sada M, Oda M, Inoue M, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, Kimura H, Takizawa H.	Diagnostic value of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , interleukin-8, and the ratio of lactate dehydrogenase to adenosine deaminase in pleural effusion.	Lung.		s00408-018-0090-1	2018
Kinjo Y, Takatsuka S, Kitano N, Kawakubo S, Abe M, Ueno K, Miyazaki Y	Functions of CD1d-restricted invariant natural killer T cells in antimicrobial immunity and potential applications for infection control.	Frontiers in Immunology	9	1266	2018
Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, Kinjo Y	Mouse LIMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils.	Scientific Reports	8	17406	2018
Hamaguchi S, Suzuki M, Sasaki K, Abe M, Wakabayashi T, Sando E, Yaegashi M, Morimoto S, Asoh N, Hamashige N, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K, Adult Pneumonia Study Group-Japan (Dhoubhadel BG, Furumoto A, Ishida M, Ishifuji T, Kakiuchi S, Katoh S, Kitashoji E, Shimazaki T, Takaki M, Watanabe K, Yoshida LM, Nanba H, Hosokawa N, Kaneko N, Katsura H, Katsurada N, Nakashima K, Otsuka Y, Suzuki D, Tanaka K, Chikamori M, Nakaoka H, Ito H, Matsuki K, Tsuchihashi Y)	Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study.	BMC Puln Med	18 (1)	88	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
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.	J Infect Chemother	24	305-308	2018
Mori N, Hayashi T, Nakamura H, Takahashi H	Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex.	J Infect Chemother	24	398-400	2018
Kurose S, Onozawa K, Yoshikawa H, Yaita K, Takahashi H, Shimono N, Nagasaki Y	Invasive Meningococcal Disease Due to a Non-Capsulated <i>Neisseria meningitidis</i> Strain in a Patient with IgG4-Related Disease.	BMC Infectious Diseases	18	146	2018
Takahashi H, Watanabe H, Kwang Sik Kim, Yokoyama S, Yanagisawa T	The meningococcal cysteine transport system plays a crucial role in <i>Neisseria meningitidis</i> survival in human brain microvascular endothelial cells.	mBio	9	e02332	2018
Shinozuka J, Takahashi H, Masahiro M, Awaguni H, Imashuku S	Bacteremia and meningitis caused by a novel clone of <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup B.	Pediatrics International	60	1093-1094	2018
Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, Arika S, Takahashi M, Sasaki Y, Takahashi H	Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Res	19	34	2018
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 SI	Whole genome analysis of a multidrug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation.	J Infect Chemother	24	674-681	2018
Sato T, Shiraishi T, Hiyama Y, Honda H, Shinagawa M, Usui M, Kuronuma K, Masumori N, Takahashi S, Tamura Y, and Yokota SI	Contribution of novel amino acid alterations in PmrA or PmrB to colistin resistance in <i>mcr</i> -negative <i>Escherichia coli</i> clinical isolates including major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30Rx and non-x.	Antimicrob Agents Chemother	62	e00864-18	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
Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Saito A, Ikeda K, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Sato T, Yokota SI, Takahashi H	Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment.	Vaccine	36	4968-4972	2018
Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, and Yokota SI	Multiclonal expansion and high prevalence of β -lactamase-negative high-level ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> in Japan, and susceptibility to quinolones.	Antimicrob Agents Chemother	62	e00851-18	2018
Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, Shima K, Toyama M, Tanabe Y, Moro H, Aoki N, Watanabe S, Koya T, Hasegawa T, Morimoto K, Kurashima A, Hoshino Y, Trapnell BC, Kikuchi T	Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease.	Clin Infect Dis	66	1239-1245	2018
Seki M, Chang B, Oshima K, Watanabe Y	Two cases of acute pneumococcal purulent arthritis.	ID Cases	12	13-15	2018
Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, Takahashi-Nakaguchi A, Takahashi H, Imuta N, Nishi J, Shibayama K, Matsuoka M, Sasaki Y, Ishiwada N	Clinical and Bacteriologic Analysis of Non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> Strains Isolated from Children with Invasive Diseases, Japan, 2008-2015.	J Clin Microbiol	56 (7)	e00141-18	2018
Kanno K, Yamaguchi H, Imuta N, Nishi J, Kasai M	Non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> purulent pericarditis in a healthy child.	Pediatr Int	60 (9)	886-887	2018
Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, Akeda H, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Asada K, Nakano T, Saitoh A, Hosoya M, Togashi T, Matsuoka M, Kimura K, Shibayama K	A nationwide population-based surveillance of invasive <i>Haemophilus influenzae</i> diseases in children after the introduction of the <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine in Japan.	Vaccine	36 (38)	5678-5684	2018
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	24 (3)	236	2018

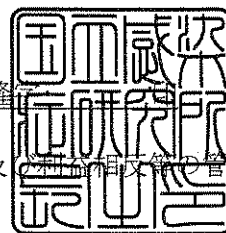
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, Ito A, Oyamada Y, Fujimoto K, Yoshida M, Maeda H, Miyashita N, Nagai H, Imamura Y, Shime N, Suzuki S, Amishima M, Higa F, Kobayashi H, Suga S, Tsutsui K, Kohno S, Brito V, Niederman MS	A Therapeutic Strategy for All Pneumonia Patients: A 3-Year Prospective Multicenter- Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug Resistant Pathogens To Select Initial Empiric Therapy.	Clin Infect Dis	Epub ahead of print	—	2018
Watanabe H, Mizuno T, Kikuchi H, Miyagi K, Takada K, Mishima N, and Okoshi H	An attempt to support by the Japanese society of travel and health for increasing travel clinics.	J Infect Chemother	Jul 20	pii: S1341-321X (18) 30188-0.doi: 10.1016/j.iac.2018.06.015.	2018
Yaita K, Yahara K, Hamada N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Watanabe H	Typhoid Vaccination among Japanese Travelers to South Asia and the Factors Associated with Compliance.	Intern Med	57	1071-1074	2018
李 相太、笠原 敬	解決!! 薬剤感受性検査の真意を紐解く【第11回】 <i>Haemophilus influenzae</i> の薬剤感受性検査	J-IDEO	2 (6)	907-909	2018
丸山貴也	【新しい肺炎診療ガイドラインをめぐって】肺炎の予防戦略 ワクチンを中心に	呼吸器内科	33巻 2号	150-156	2018
丸山貴也	【高齢者の感染症とその対策】『高齢者の各種感染症』肺炎 肺炎の予防ワクチン	Advances in Aging and Health Research		69-79	2018
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	日本渡航医学会誌	12	8-12	2018
佐々木満ちる、中河秀憲、篠本匡志、西原正人、藺牟田直子、西 順一郎、佐野博之、鍋谷まこと	ロタウイルス胃腸炎合併十二指腸穿孔からインフルエンザ菌非莢膜株菌血症に至った1例	日本小児科学会雑誌	122	1578-1582	2018
西 順一郎	小児疾患の診断治療基準 (第2部) 疾患 感染症 劇症型溶血性レンサ球菌感染症	小児内科	50 (増刊)	374-375	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
西 順一郎	小児感染症の専門医を目指そう! 感染症診療の実際 抗菌薬療法	小児科診療	81 (9)	1149-1159	2018
西 順一郎	予防接種アップグレード 微生物とヒトの共進化 ヒトの感染症の歴史	小児内科	50 (8)	1180-1185	2018
西 順一郎	溶連菌感染症を見直す わが国における溶連菌感染症の疫学	小児科	59 (11)	1501-1510	2018

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・センター長
(氏名・フリガナ) 大石 和徳 (オオイシ カズノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

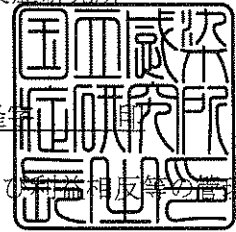
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第一部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 池辺忠義・イケベタダヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

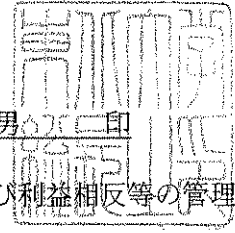
平成31年 3 月 27日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 東北大学病院 ・ 講師

(氏名・フリガナ) 大島 謙吾 (オオシマ ケンゴ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

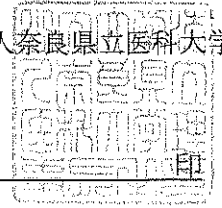
平成31年 1月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 筈原 敬 (カサハラ ケイ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

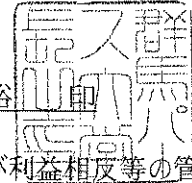
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 群馬パース大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 栗田 昌裕



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 群馬パース大学 保健科学部 検査技術学科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 木村 博一 ・ キムラ ヒロカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	杏林大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

なし

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

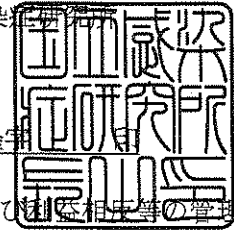
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆守



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 真菌部・客員研究員

(氏名・フリガナ) 金城 雄樹・キンジョウ ユウキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

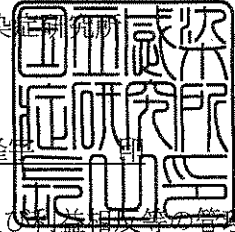
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 神谷 元 (カミヤ ハジメ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

- (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
- (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

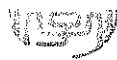
5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



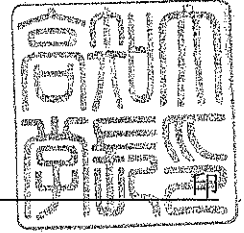
平成31年3月6日

厚生労働大臣 殿

機関名 高知大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 櫻井 克年



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 高知大学・教育研究部医療学系・准教授

(氏名・フリガナ) 窪田 哲也・クボタ テツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	高知大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

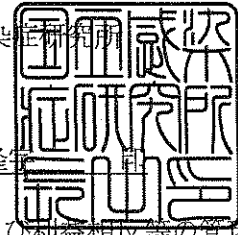
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・室長

(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

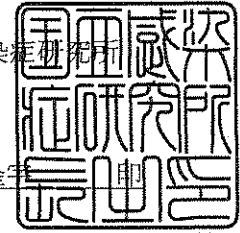
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第一部・主任研究官

(氏名・フリガナ) 高橋英之・タカハシヒデユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月25日

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道公立大学法人 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本 泰司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部呼吸器・アレルギー内科学講座・教授
(氏名・フリガナ) 高橋 弘毅 (タカハシ ヒロキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

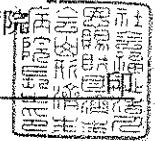
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 5 月 10 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 済生会山形済生病院
所属研究機関長 職名 院長
氏名 石井政次



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 呼吸器内科・TQMセンター長
(氏名・フリガナ) 武田博明・タケダヒロアアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

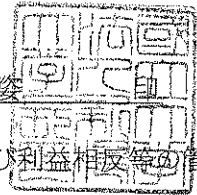
平成31年 3月29日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人 新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 姿



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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
- 2. 研究課題名 新潟県における各種侵襲性感染症のデータ収集
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科 非常勤講師
(氏名・フリガナ) 田邊 嘉也・タナベ ヨシナリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

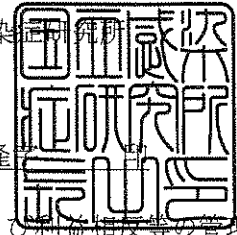
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第一部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 常 彬・チャン ビン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

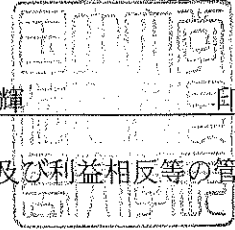
年 月 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 輝 印



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 西 順一郎 (ニシ ジュンイチロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

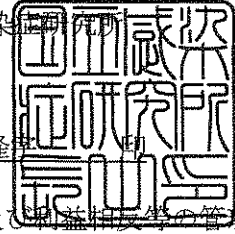
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立感染症研究所感染症疫学センター 研究員

(氏名・フリガナ) 福住 宗久 フクスミ ムネヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

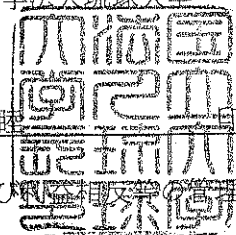
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月25日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人琉球大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 西田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学講座 (教授)
(氏名・フリガナ) 藤田 次郎 (フジタ ジロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

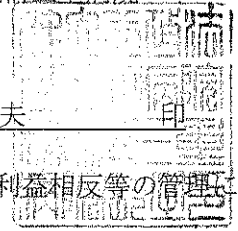
2019年 3月 26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立病院機構三重病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 藤澤 隆夫



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医局・内科医師
(氏名・フリガナ) 丸山 貴也 ・ マルヤマ タカヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	三重病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

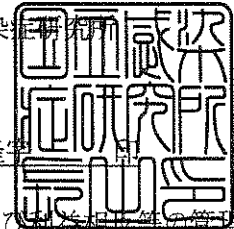
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター 第五室
(氏名・フリガナ) 村上 光一 (ムラカミ コウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

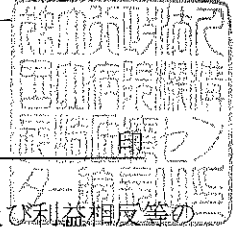
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江崎 宏典



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 臨床疫学研究室長
(氏名・フリガナ) 山崎 一美 ・ヤマサキ カズミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	上五島病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) _____

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年3月5日

厚生労働大臣 殿

機関名 久留米大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 永田 見生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 振興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 渡邊 浩・ワタナベ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。