

**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充実化に資する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大石和徳

令和 2 年 (2020) 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充実化に資する研究…………… 1
大石 和徳 他

II. 分担研究報告書

1. 成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像の血清型別解析…………… 9
大石 和徳 他
2. 成人IPDの発生率推定…………… 12
鈴木 基
3. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究…………… 13
常 彬
4. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析…………… 17
金城 雄樹 他
5. 侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報の解析…………… 21
砂川 富正 他
6. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析…………… 25
村上 光一 他
7. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報の解析…………… 29
土橋 酉紀 他
8. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来G群レンサ球菌の細菌学的検討…………… 32
池辺 忠義
9. 侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学情報の解析…………… 36
神谷 元 他
10. 侵襲性髄膜炎菌感染症の血清型決定を含む細菌学的検討…………… 40
高橋 英之 他
11. 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の
充実化に資する研究…………… 45
黒沼 幸治
12. 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の
充実化に資する研究…………… 49
大島 謙吾
13. 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の
充実化に資する研究…………… 52
武田 博明 他

14. 新潟県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの 充実化に資する研究……………	57
田邊 嘉也 他	
15. 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 充実化に資する研究……………	60
丸山 貴也	
16. 奈良県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの 充実化に資する研究……………	62
笠原 敬	
17. 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の 充実化に資する研究……………	67
窪田 哲也 他	
18. 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の 充実化に資する研究……………	72
渡邊 浩	
19. 鹿児島県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの 充実化に資する研究……………	76
西 順一郎 他	
20. 沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの 充実化に資する研究……………	80
藤田 次郎 他	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	83

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究 総括研究報告書

研究代表者：大石 和徳（富山県衛生研究所 所長）
研究協力者：田村 恒介（富山県衛生研究所 主任研究員）
山本 善裕（富山大学医学薬学研究部 教授）

研究要旨 本研究班に2013～2018年度に登録され、血清型が決定された成人IPDの1,702例を解析対象とした。12F以外に報告数の頻度が多い血清型3、19A、10A、23Aの臨床的特徴や患者背景について、他の血清型と比較した。その結果、菌血症を伴う肺炎の割合は血清型3（78%）、19A（87%）と他の血清型（61%）に比較して有意に高かった。髄膜炎の割合は10A（30%）、23A（35%）で他の血清型（13%）に比較して有意に高かった。主要な血清型による臨床病型、致命率などの特徴が明らかになった。2014～2019年の成人IPD患者由来の原因菌（n=1,904）の血清型分布では、2019年の血清型3、19Aの分離割合は減少傾向を示した。小児PCV13の導入による間接効果の可能性が考えられるが、引き続き経過観察が必要である。また、血清型12Fも分離頻度は2018年に比較して減少した。一方、血清型23A、15A、35Bの非ワクチン血清型が増加傾向を示した。2019年の原因菌のワクチンカバー率はPCV13が27.4%、PPSV23が56.2%であった。PPSV23のカバー率が初めて60%を下回った。

成人IHDについて、2019年度は120例の追加があり、2013年4月～2019年12月までの届出票は累積で305例であった。患者年齢（中央値）は78歳と高く、併存症の合併が8割を超えている。死亡の割合は17%である。細菌学的解析では2013年から2019年までに収集された原因菌の308株のうち、95.5%がNTHiであった。

2016年9月14日以降に診断され、2020年1月7日までに調査票が得られた176例のSTSS症例を解析対象とした。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（68.5歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（79歳）より低かった。臨床像は、蜂窩織炎（28%）、壊死性筋膜炎（28%）、感染臓器不明の菌血症（23%）の順で報告が多かった。また、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたが、推定侵入門戸が判明している症例では皮膚（30%）が最多であった。

2017年1月～2019年6月までに報告された65例のIMD症例のうち、男性：26例 40%＜女性：39例 60%、年齢中央値：54歳（範囲：0-90、IQR：28-69）、年齢分布は高齢者（65歳以上）に多く小児や10代の症例数が少なく、死亡例は6例であった。菌株の血清群が検査され、情報を得られた株数は50株（群別された株の割合77%）であり、Y群が最も多く30例（46%）、次いでB群13例（20%）であった。

研究分担者及び研究協力者

1. 研究分担者：鈴木 基（国立感染症研究所 感染症疫学センター センター長）：IPDの発生率推定
2. 研究協力者：田村恒介（富山県衛生研究所 主任研究員）：成人IPDの血清型別解析
3. 研究分担者：常 彬（国立感染症研究所細菌
4. 研究分担者：金城雄樹（東京慈恵会医科大学 細菌学講座 主任教授）：成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析
5. 研究分担者：砂川富正（国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長）：侵襲性インフルエ

第一部 主任研究官）：成人IPD由来株の細菌学的所見

- ンザ菌感染症の疫学情報の解析
6. 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 室長）：侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析
 7. 研究分担者：土橋西紀（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）：劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報の解析
 8. 研究分担者：池辺忠義（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）：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
 9. 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 主任研究官）：侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学情報の解析
 10. 研究分担者：高橋英之（国立感染症研究所細菌第一部 室長）：侵襲性髄膜炎菌感染症の血清型決定を含む細菌学的検討
 11. 研究分担者：黒沼幸治（札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科 講師）：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の充実化に資する研究
 12. 研究分担者：大島謙吾（東北大学病院総合感染症科 講師）：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の充実化に資する研究
 13. 研究分担者：武田博明（済生会山形済生病院TQMセンター長）：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の充実化に資する研究
 14. 研究分担者：田邊嘉也（新潟県立新発田病院部長，新潟大学 非常勤講師）：新潟県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
 15. 研究分担者：丸山貴也（国立病院機構三重病院 呼吸器内科）：成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
 16. 研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター 准教授）：奈良県における成人の侵襲性細菌感染症の充実化に資する研究
 17. 研究分担者：窪田哲也（高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科 准教授）：高知県における成人の侵襲性細菌感染症の充実化に資する研究
 18. 研究分担者：渡邊 浩（久留米大学医学部 感

- 染制御学講座 教授）：高知県における成人の侵襲性細菌感染症の充実化に資する研究
19. 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 教授）：鹿児島県における成人の侵襲性細菌感染症の充実化に資する研究
 20. 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 教授）：沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症の充実化に資する研究

A. 研究目的

本研究の目的は、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）において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）の患者及び病原体の積極的サーベイランスを実施し、各疾患の発生動向と原因菌の血清型等の関連性を明らかにすることにある。

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、IHD、STSS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。IMDについては、国内での発生数が比較的に少ないことから、小児、成人の症例を47都道府県において症例登録した。

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。分担研究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分担研究者経由で医療機関の担当者に報告した。

（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

1) 成人IPDの疫学・細菌学的解析

1. 成人IPDの臨床像の血清型別解析

本研究班に2013～2018年度に登録され、血清型が決定された成人IPDの1,702例を解析対象とした。12F以外に報告数の頻度が多い血清型3、19A、10A、23Aの臨床的特徴や患者背景について、他の血清型と比較した。その結果、菌血症を伴う肺炎の割合は血清型3（78%）、19A（87%）と他の血清型（61%）に比較して有意に高かった。髄膜炎の割合は10A（30%）、23A（35%）で他の血清型（13%）に比較して有意に高かった。本研究によって、これまで知られていなかった主要な血清型による臨床病型、致命率などの特徴が明らかになった。

2. 成人IPDの発生率推定

①外来患者数に基づく間接推定法、②多重代入法による推定法、③機械学習（サポートベクターマシン）を用いた推定法それぞれで、IPD発生率は19-64歳について人口10万対4.1、6.5、6.5、65歳以上について14.6、27.4、27.5であった。日本の高齢者におけるIPD発生率はEU諸国と同等である可能性がある。

3. 成人IPDの細菌学的解析

2014～2019年における成人IPD患者由来の原因菌（n=1,904）の血清型分布において、2019年において血清型3、19Aの分離割合は減少傾向を示した。小児PCV13の導入による間接効果の可能性が考えられるが、引き続き経過観察が必要と考える。また、血清型12Fも分離頻度は2018年に比較して減少した。一方、血清型23A、15A、35Bの非ワクチン血清型が増加傾向を示した。2019年の原因菌のワクチンカバー率はPCV13が27.4%、PPSV23が56.2%であった。PPSV23のカバー率が

初めて60%を下回った。また、2016年以降に、成人IPDの原因菌のうち、non-typable（NT）が6株分離された。6株中、4株はcps遺伝子を保有していたが、2株はcps遺伝子を保有していなかった。

4. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析

2018年に分離された成人IPD由来の菌株のPspA cladeの分布を決定した。その内訳は、clade 1が38.0%で最も多く、続いてclade 4が21.4%、clade 3が21.2%、clade 2が17.0%、clade 5が2.1%、clade 6が0.3%であった。2018年分離菌株は2014年分離菌株と比較して、clade 1の減少及びclade 2の増加を認めた。

2) 成人IHDの疫学・細菌学的解析

1. 成人IHDの疫学的解析

2019年度は前回集計時より120例ほどの追加があり、2013年4月～2019年12月までの届出票は累積で305例であった。分析可能な情報について整理し、臨床的な特徴は既知情報と概ね同様な傾向であった。

2. 成人IHDの細菌学的解析

2019年における、IHD症例の原因菌96菌株が収集された。これら患者由来株のうち、93株（96.9%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）であった。加えて、莢膜型f型が3株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase産生菌株が13株（13.5%）を占めた。2013年から2019年までに収集された原因菌の308株のうち、95.5%（294/308）がNTHiであった。

3) 成人STSSの疫学・細菌学的解析

1. 成人STSSの疫学的解析

2016年9月14日以降に診断され、2020年1月7日までに調査票（第1版または第2版）が得られた176例を解析対象とした。但し、再発が疑われるものについては初回のみを1例とした。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（68.5歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（79歳）より低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*（17%）、*S. agalactiae*（8%）、SDSE（5%）であった。基礎疾患を有する場合、悪性新生物の病歴（28%）、糖尿病（19%）、慢性心不全（16%）の順で報告が多かった。臨床症状は、蜂窩織炎（28%）、壊死性筋膜炎（28%）、感染臓器不明の菌血症（23%）の順で報告が多かつ

た。また、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたが、推定侵入門戸が判明している症例では皮膚（30%）が最多であった。

2. STSS由来G群レンサ球菌の細菌学的検討

10道県で31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。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。一方、クリンダマイシン耐性株が2株みられた。これら耐性株は、*ermA* 遺伝子を保有していたが、*emm*型は異なっていた。

4) IMDの疫学的・細菌学的解析

1. IMDの疫学的解析

IMDはマスギャザリングそのものがハイリスクとなることから、国際的なスポーツイベントが開催される予定である国内のIMD対策にも本研究結果は貢献できる。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。

2017年1月～2019年6月までにNESIDへの届出があったIMDは84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65例（回収率77%）であった。回答のあった症例のうち、男性：26例 40%＜女性：39例 60%、年齢中央値：54歳（範囲：0-90、IQR：28-69）、年齢分布は高齢者（65歳以上）に多く小児や10代の症例数が少なく、死亡例は6例であった。

2. IMDの細菌学的解析

本研究では10道県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、IMD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。菌株の血清群が検査され、情報を得られた株数は50株（群別された株の割合77%）であり、Y群が最も多く30例（46%）、次いでB群13例（20%）であった。

5) 10道県における成人侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

1. 北海道

政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市は保健所を中心とした協力体制を継続し

た。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は分担研究者が回収する体制として運用した。

2019年12月までに道内発生IPDの247例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。ワクチンカバー率はPCV13 23.7%、PPSV23 42.4%といずれも経年的な低下を認めた。

2. 宮城県

2019年に、宮城県では37例のIPD症例が報告された。37例のうち33例で患者情報を収集し、菌株の解析を完了した。患者情報を収集、解析し得た患者33名の平均年齢は76.9歳であり、菌血症を伴う肺炎が24例（72.7%）を占めた。死亡例は7例（21.2%）であった。2019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、PCV13 29.4%、PPSV23 66.7%であった。成人IHDは3例が報告され2例で患者情報と菌株を収集することができた。成人のSTSSは20例が報告され、9例の臨床情報と菌株とが収集できた。

3. 山形県

2019年度の検討対象例としてIPDが14例とIHDが3例、STSSが7例集積された。IMD例はなかった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23が50%で、PCV13は35.7%であった。

4. 新潟県

年々IPDの報告数が増加し、2017年度で最多の報告（月平均5.6症例）であったが、2018年度は4.0例/月、2019年度はこれまでで2.7例/月と減少傾向になってきている可能性がある。2018年度に引き続き、PCV7ワクチンタイプである19Fの発生がみられたが、PCV13ワクチンタイプ、PPSV23ワクチンタイプの血清型の肺炎球菌の検出割合はどちらも減少した。IHDの報告数は4例のうち肺炎が3例、STSSはこれまで4例の報告があったがうち2例が死亡した。

5. 三重県

人口ベースで成人の侵襲性細菌感染症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。

2019年度はIPD 28例、IHD 7例、STSS 9例が

集積された。IPDの特徴は平均年齢76.5歳で、男性の頻度が71%と高く、莢膜型は12F 5例（18%）、35B 3例（10.7%）が高い頻度で検出された。肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23: 25% vs 64.3%であった。

6. 奈良県

IPDは2013年～2019年までに146件報告され、116株が収集された。血清型では3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離された。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23については2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下傾向であった。その他、IHDについては2013年4月から2019年12月31日の間に17例14株、STSSについては46例27株、IMDについては4例2株がそれぞれ報告、収集された。IHDではBLNAR、STSSではマクロライドやキノロン耐性菌の分離率が高くなっており注意が必要である。

7. 高知県

2019年には、11例のIPD症例が届出され、9例より菌株の回収ができた。11例は全員男性で年齢中央値は71歳（47-85歳）であった。解析可能であった8例の病型は肺炎+菌血症が4例（50%）と最も多く、菌血症が3例、敗血症が1例であった。3例（37.5%）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9株のうち解析が終了した6株の血清型は、それぞれ6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。IHDは2例の届出があり、2例とも菌株が回収できた。いずれも高齢男性（90歳と81歳）であった。解析できた1例は肺炎+菌血症で、NTHiであった。STSSは1例届出があり50歳女性であった。

8. 福岡県

2019年4月～2020年1月の間に福岡県では70症例（菌血症を伴う肺炎48例、菌血症を伴う髄膜炎7例、その他の菌血症15例）より肺炎球菌70株（血液由来66株、髄液由来3株、その他1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（8株）、10A（7株）、23A（6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5.7%、18.6%、55.7%であった。少なく

とも70症例中5例（7.1%）が早期に死亡していた。IHD患者は12症例（菌血症を伴う肺炎11例、その他の菌血症1例）より12株分離され、血清型はnontypeable 11株、f型1株であった。STSS患者16症例より16株が分離され、Lancefield血清型はA群5株、B群3株、G群8株であった。

9. 鹿児島県

2019年1月～12月に鹿児島県の成人IPDは22例が報告され、菌血症8例、菌血症を伴う肺炎7例、髄膜炎7例と、髄膜炎が多くみられた。収集した19株の血清型は、PPSV23含有型8株（うちPCV7タイプ3株、PCV13タイプ2株）、ワクチン非含有型11株だった。65歳以上のIPD患者は15人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は3.0と2018年の2.8から上昇した。その他、IHD、STSSがそれぞれ7人報告され、IMDはみられなかった。

10. 沖縄県

IPD、IHD、IMD、STSSの沖縄県内での発生動向を解析するとともに、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。IPD、IHDのほとんどの症例で60歳以上の患者に多く発生し、8割以上の症例で肺疾患や、心疾患、糖尿病などの基礎疾患を有していた。

IPDにおける沖縄県で分離される肺炎球菌の血清型は10A型が多く、他地域と異なった傾向を示した。IHDでの病型は菌血症と肺炎の合併症例が多いが、若い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ほとんどがNon-typable (NTHi) だがe型、f型もそれぞれ1株ずつ分離された

6) 富山県における65歳以上の肺炎球菌ワクチンの接種率向上を目指した試み

2020年1月16日（木）に富山市医師会、1月27日（月）に高岡市医師会において、「医師/医療従事者及び高齢者施設従事者を対象とした研修会」を実施した。

本研修会は、富山市及び高岡市における本年度の65歳以上のPPSV23による定期接種率向上を目的として実施した。研修会講師は、富山大学医学薬学研究部の山本善裕教授と研究代表者大石で行った。富山市医師会には46名の出席者、高岡市医師会には49名の出席者があった。これらの研修

会開催の効果については、富山市、高岡市の保健予防課の協力の下、2019年末における定期接種対象中のPPSV23の接種者数と2020年3月末のPPSV23接種者数の差から評価することを予定している。

尚、本研修会の主催はAMED研究班（「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランスとワクチン効果の評価に関する研究」（代表：鈴木 基 国立感染症研究所感染症疫学センター）、厚生労働科学研究班（「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究」（代表：大石和徳 富山県衛生研究所））である。

D. 考察

10道県において、侵襲性細菌感染症サーベイランスの運用体制の整備が進み、2018年度までにIPDでは同期間のNESID報告例（2,371例）中の登録症例は1,723例（72.7%）となった。各地域で研究分担者及び研究協力者が、自治体と協力することで、10道県のサーベイランス体制の強化が実現していると思われる。

今回、成人IPD症例の主要血清型別の臨床像の特徴の一端を明らかにした。血清型3、19Aでは症例の約8割が菌血症を伴う肺炎を呈し、血清型10A、23Aによる症例では30%以上に髄膜炎が認められた。我々は12FによるIPD症例では、肺炎の割合が少なく、巣症状のない菌血症の割合が多いことを報告した（Shimbashi R, et al. PLoS One, 2019）。これらの所見は、血清型によりIPD病態形成の機序が異なる事が示唆される。また、IPD症例の致命率はいずれの血清型でも、65歳～79歳の年齢グループに比べ、80歳以上で高くなる傾向があった。一方、15～64歳の年齢グループでは、血清型3のIPD症例の致命率（20.9%）は他の血清型（11.2%）に比較して有意に高かった。

2019年において血清型3、19Aの分離割合は減少傾向を示した。小児PCV13の導入による間接効果の可能性が考えられるが、引き続き経過観察が必要と考える。

E. 結論

主要な血清型による臨床病型、致命率などの特徴が明らかになった。2019年において血清型3、

19Aの分離割合は減少傾向を示した。また、血清型12Fも分離頻度は2018年に比較して減少した。一方、血清型23A、15A、35Bの非ワクチン血清型が増加傾向を示した。2019年の原因菌のワクチンカバー率はPCV13が27.4%、PPSV23が56.2%であった。PPSV23のカバー率が初めて60%を下回った。

成人IHDについては、305症例が登録され、また細菌学的な解析も継続されている。患者年齢（中央値）は78歳と高く、併存症の合併が8割を超えている。死亡の割合は17%である。成人STSSについては、原因菌別では*S. pyogenes*（68.5歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（79歳）より低いことが示された。また、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたものの、推定侵入門戸判明例では皮膚（30%）が最多であった。

IMD症例は65例が登録され、0歳から90歳まで幅広く分布している。国内におけるIMDの特徴的なリスク因子は明確になっていない。原因血清群はY群、次いでB群である。

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、衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。

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, 14: e0212418, 2019.
- 2) Hoshino T, [Takeuchi N](#), [Ohkusu M](#), [Hirose S](#), [Fukusawa C](#), [Kubota T](#), [Ishida M](#), [Watanabe H](#), [Oishi K](#), [Ishiwada N](#). Identification of

Haemophilus influenzae serotype e strains missing the fucK gene in clinical isolates from Japan. J Med Microbiol. 68 (10) : 1534-9, 2019.

- 3) Kerdsin A, Takeuchi D, Nuangmek A, Akeda Y, Gottchalk M, Oishi K. Genotypic comparison between *Streptococcus suis* isolated from pigs and humans in Thailand. Pathogen. 2020 Jan 9; 9 (1) . pii: E50. doi: 10.3390/pathogens9010050.

2. 学会発表

- 1) Oishi K. 12F as a highly invasive serotype and the clinical characteristics of invasive disease in adults. The 2nd Asian Pneumococcal Symposium. 19-21 October, 2019. Beijing, China.
- 2) Oishi K, Chang B, Ohnishi M, Kinjo Y, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan 第92回日本細菌学会総会 4月23日-25日：札幌
- 3) 大石和徳. シンポジウム 8. 肺炎球菌ワクチンの現状とこれから. わが国の侵襲性肺炎球菌感染症の現状とこれからの予防接種の在り方. 第93回日本感染症学会2019年4月4日～6日、名古屋市.
- 4) 大石和徳. シンポジウム12. 最近話題になっている子供のワクチン、大人のワクチン. 世代を超えた肺炎球菌ワクチン戦略. 日本感染症学会 2019年4月4日～6日、名古屋市.
- 5) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西順一郎, 藤田次郎, 大石和徳. Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会、2019年.
- 6) 金城雄樹, 常 彬, 大西 真, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株のPspA clade分布解析. 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2019年.
- 7) 大石和徳, 新橋玲子, 藤倉裕之, 福住宗久, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 常 彬, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹. 高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第23回日本ワクチン学会 2019年11月30日～12月1日. 東京都.
- 8) 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析. 第24回日本ワクチン学会学術集会、2019年.
- 9) 藤倉裕之, 常 彬, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳, 鈴木 基. 成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴. 第24回日本ワクチン学会学術集会、2019年.
- 10) 大石和徳. シンポジウム15. 新規ワクチン開発状況と今後の展開. 新規肺炎球菌ワクチンの開発と今後の展開. 2019年5月9～11日、東京都
- 11) 大石和徳. シンポジウム 1. 肺炎球菌ワクチンの現状と将来～PPSVとPCV～. 65歳以上の成人における肺炎球菌ワクチン接種の方向性. 第33回日本臨床内科医学会. 2019年10月13日～14日. 広島市.

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：

成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像の血清型別解析

研究代表者：大石 和徳（富山県衛生研究所 所長）

研究協力者：田村 恒介（富山県衛生研究所 主任研究員）

研究要旨 本研究班に2013～2018年度に登録され、血清型が決定された成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の1,702例を解析対象とした。12F以外に報告数の頻度が多い血清型3、19A、10A、23Aの臨床的特徴や患者背景について、他の血清型と比較した。

年齢中央値は12F（67歳）、10A（66歳）で他の血清型（72歳）と比較して低かった。菌血症を伴う肺炎の割合は血清型3（78%）、19A（87%）と他の血清型（61%）に比較して有意に高率であった。髄膜炎の割合は10A（30%）、23A（35%）で他の血清型（13%）に比較して有意に高かった。また、全ての血清型において、年代が上がると菌血症を伴う肺炎が増加、髄膜炎が減少する傾向が認められた。12F（12%）、10A（6.3%）によるIPD患者の致命率は他の血清型（18%）と比較して有意に低かった。致命率は年代と共に上昇する傾向が認められたが、12F、10Aにおいては、年代における変化はほとんど無かった。一方、血清型3では、15～64歳の若い年代の患者においてもその致命率（21%）は他の血清型（11%）と比較して、有意に高かった。本研究によって、これまで知られていなかった主要な血清型による年齢、基礎疾患、致命率、病型などの特徴が明らかになった。また、今回の解析から、特定の血清型が成人IPDの病態形成に関与することが示唆された。

A. 研究目的

我々は成人の血清型12Fによる侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）では65歳以上の割合、菌血症を伴う肺炎の割合が他の血清型によるIPDに比較して、有意に少ない等の臨床的特徴を明らかにしてきた（Shimbashi R, et al. PLoS One, 2019）。しかしながら、成人IPDの臨床的特徴に関しては十分な研究は行われていない。本研究では、わが国の成人IPDサーベイランスデータを用いて、主要な5血清型の臨床的特徴（病型、致命率、年齢、基礎疾患の有無）を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2013～2018年度に本研究班に登録され、血清型が決定された1,702例のIPD患者を解析対象とした。12F以外に報告数の頻度が多い血清型3、19A、10A、23Aの臨床的特徴や患者背景について、他の血清型と比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、匿名化された情報を用いて実施しており、国立感染症研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した（審査番号707）。

C. 研究結果

1) 主要血清型の割合

最も多い血清型3（n=217、12.7%）、に続き12F（n=174、10.2%）、19A（n=156、9.2%）、10A（n=126、7.4%）、23A（n=111、6.5%）、23A（n=111、6.5%）、22F（n=104、6.1%）、35B（n=96、5.6%）、15A（n=95、5.6%）の順であった。

2) 症例全体の記述疫学

1,702例のIPD症例の年齢中央値は71歳（IQR：62-82）、男性の割合は60%であった。併存症、免疫不全の割合は72.8%、26.6%であった。臨床病型は肺炎60.2%、菌血症16.6%、髄膜炎14.5%、その他8.7%であった。致命率は16.5%であった。

3) 主要血清型による比較

年齢中央値は12F（67歳）、10A（66歳）で他の血清型（72歳）と比較して低かった。無脾症・低

形成・脾臓摘出の基礎疾患がある割合は、他(4.0%)と比較し、10A(7.9%)、23A(8.1%)で高い傾向($p < 0.1$)が認められた。

病型について、菌血症を伴う肺炎の割合は血清型3(78%)、19A(87%)と他の血清型(61%)に比較して有意に高率であった。髄膜炎の割合は10A(30%)、23A(35%)で他の血清型(13%)に比較して有意に高かった。また、全ての血清型において、年代が上がると菌血症を伴う肺炎が増加、髄膜炎が減少する傾向が認められた。

12F(12%)、10A(6.3%)によるIPD患者の致命率は他の血清型(18%)と比較して有意に低かった。致命率は年代と共に上昇する傾向が認められたが、12F、10Aにおいては、年代における変化はほとんど無かった。一方、血清型3では、15~64歳の若い年代の患者においてもその致命率(21%)は他の血清型(11%)と比較して、有意に高かった。

D. 考察

血清型により、病型の割合に差が認められたことから、病型(病態)形成の機序が異なる可能性が考えられる。また、年代が上がると致命率、菌血症を伴う肺炎が増加した。

今回の解析から、特定の血清型が成人IPDの病態形成に関与することが示唆された。

E. 結論

主要な血清型による年齢、基礎疾患、致命率、病型などに特徴が認められた。血清型3及び19Aは菌血症を伴う肺炎の病型をとることが約80%と高頻度であり、10A、23Aでは約30%に髄膜炎を起こすことが判明した。致命率は多くの血清型で年齢と共に高くなる傾向があった。一方、血清型3では15~64歳における致命率が、他の血清型に比べて、有意に高かった。

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,14: e0212418, 2019.

- 2) Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hirose S, Fukusawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, Ishiwada N. Identification of *Haemophilus influenzae* serotype e strains missing the fucK gene in clinical isolates from Japan. J Med Microbiol. 68 (10) : 1534-9,2019.
- 3) Kerdsin A, Takeuchi D, Nuangmek A, Akeda Y, Gottchalk M, Oishi K. Genotypic comparison between *Streptococcus suis* isolated from pigs and humans in Thailand. Pathogen. 2020 Jan 9; 9 (1) . pii: E50. doi: 10.3390/pathogens9010050.

2. 学会発表

- 1) Oishi K. 12F as a highly invasive serotype and the clinical characteristics of invasive disease in adults. The 2nd Asian Pneumococcal Symposium. 19-21 October, 2019. Beijing, China.
- 2) Oishi K, Chang B, Ohnishi M, Kinjo Y, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan 第92回日本細菌学会総会4月23日-25日:札幌.
- 3) 大石和徳. シンポジウム 8. 肺炎球菌ワクチンの現状とこれから. わが国の侵襲性肺炎球菌感染症の現状とこれからの予防接種の在り方. 第93回日本感染症学会2019年4月4日~6日, 名古屋市.
- 4) 大石和徳. シンポジウム12. 最近話題になっている子供のワクチン, 大人のワクチン. 世代を超えた肺炎球菌ワクチン戦略. 日本感染症学会 2019年4月4日~6日, 名古屋市.
- 5) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸

- 山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎, 大石和徳. Asplenia/hyposplenia に伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019年.
- 6) 金城雄樹, 常 彬, 大西 真, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株のPspA clade分布解析. 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 2019年.
- 7) 大石和徳, 新橋玲子, 藤倉裕之, 福住宗久, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 常 彬, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹. 高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第23回日本ワクチン学会 2019年11月30日～12月1日. 東京都.
- 8) 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019年.
- 9) 藤倉裕之, 常 彬, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳, 鈴木 基. 成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019年.
- 10) 大石和徳. シンポジウム15. 新規ワクチン開発状況と今後の展開. 新規肺炎球菌ワクチンの開発と今後の展開. 2019年5月9～11日, 東京都.
- 11) 大石和徳. シンポジウム 1. 肺炎球菌ワクチンの現状と将来～PPSVとPCV～. 65歳以上の成人における肺炎球菌ワクチン接種の方向性. 第33回日本臨床内科医学会. 2019年10月13日～14日. 広島市.

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IPDの発生率推定

研究分担者：鈴木 基（国立感染症研究所 感染症疫学センター センター長）

研究要旨 本研究は全国10道県で実施されているIPDサーベイランスで収集されたデータに基づいて、IPDの発生率を推定することを目的とする。①外来患者数に基づく間接推定法、②多重代入法による推定法、③機械学習（サポートベクターマシン）を用いた推定法それぞれで、IPD発生率は19-64歳について人口10万人対4.1、6.5、6.5、65歳以上について14.6、27.4、27.5であった。日本の高齢者におけるIPD発生率はEU諸国と同等である可能性がある。発生率の推定方法については、さらなる精度の改善が必要である。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は成人、特に高齢者において重症化し、死亡のリスクとなる。肺炎球菌ポリサッカライドワクチンが疾病負荷を減少させるために有効であるが、日本におけるIPDの正確な発生率に関するデータは限られている。EU諸国からの報告によると65歳以上高齢者のIPD発生率は人口10万人対20-60である。しかし、日本の発生動向調査のデータに基づく人口10万人対4-5であり、サーベイランスの感度が十分ではない可能性がある。本研究は全国10道県で実施されているIPDサーベイランスで収集されたデータに基づいて、IPDの発生率を推定することを目的とする。

B. 研究方法

研究班の枠組みで全国10道県で実施されているIPDサーベイランスで収集されたデータを用いて、①外来患者数に基づく間接推定法、②多重代入法による推定法、③機械学習（サポートベクターマシン）を用いた推定法で、19-64歳成人および65歳以上高齢者のIPD発生率を推定する。

（倫理面への配慮）

本研究はサーベイランスで収集された匿名情報を用いる研究である。

C. 研究結果

①外来患者数に基づく間接推定法、②多重代入

法による推定法、③機械学習（サポートベクターマシン）を用いた推定法それぞれで、IPD発生率は19-64歳について人口10万人対4.1、6.5、6.5、65歳以上について14.6、27.4、27.5であった。

D. 考察

我々が考案した3つの推定法のいずれもEU諸国の推定値と比較可能な値であり、日本における高齢者のIPDは海外と差がない可能性が考えられる。

E. 結論

日本の高齢者におけるIPD発生率はEU諸国と同等である可能性がある。発生率の推定方法については、さらなる精度の改善が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究

研究分担者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）

研究要旨 2019年1月から12月現在まで、10道県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例379例より分離された肺炎球菌の細菌学的解析を実施し、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できるデータ収集を行った。379検体のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、9.0%であった。現在日本国内で使用されている沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）および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23A、15A、35B血清型の分離率も高く、それぞれ8.7%、6.6%と6.6%であった。2019年の肺炎球菌のPCV13およびPPSV23含有血清型の分離率は27.4%と56.2%であった。2013-2018年に分離された肺炎球菌に比べて、2019年の分離菌のPPSV23含有血清型に低下がみられた。

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）が始まった。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、2019年に10道県（北海道、山形県、宮城県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）で報告された成人IPDより分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できる基礎疫学データを提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 成人IPD症例由来肺炎球菌

2019年1月から12月現在まで、10道県で発症した成人IPD由来の379株肺炎球菌を対象とした。

分離された肺炎球菌は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。

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。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PCR serotyping法では11Aと11Eを区別できないため、11A/Eと記入した。また、*lytA* 遺伝子解析では肺炎球菌と特定されたが、すべての抗血清と反応せず、墨汁染色では莢膜が見られない菌株は non-typeable (NT) と判定した。NT株の *cps* 遺伝子の保有に関しては、PCR法で確認を行った。

3. マルチローカスシーケンスタイピング (MLST) 解析

MLST解析では、分離株のゲノムDNAを精製し、肺炎球菌のゲノム上にある7つのハウスキーピング遺伝子 (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*) の配列を決定し、<https://pubmlst.org/spneumoniae/>にて検索を行い、sequence type (ST) を決定した。

(倫理面への配慮)

該当無し。

C. 研究結果

1. 成人IPD症例の背景

2019年1月から12月現在まで、10道県で成人IPD症例379例が報告された。これらのIPD患者

年齢は16-98歳、平均は72.0歳で、男女それぞれ242名と137名で、男女比は1.8：1であった。65歳以上の患者は280名で、全体の73.9%を占めた。PPSV23を接種されていたのは59名（15.6%）で、PCV13を接種されていたのは1名（0.3%）であった。379例IPDのうち、髄膜炎症例は48症例（12.7%）、菌血症を伴う肺炎症例は230例（60.7%）、菌血症のみの症例は70例（18.5%）であった。27症例（7.1%）は菌血症に髄膜炎、肺炎以外の巣感染がみられた。血液と髄液以外の本来無菌部位より肺炎球菌が分離された症例は4例（1.1%）であった。

2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

2019年に成人IPD症例379例から分離された肺炎球菌の血清型別を行い、各血清型肺炎球菌の分離率の結果を図1に示す。血清型3型肺炎球菌によるIPDは34例（分離率は9.0%）で、もっとも多かった。また、PPSV23含有血清型のうち、血清型10Aおよび12Fの分離率はともに8.2%と高かった。PPSV23非含有血清型では、23A、15A、35B血清型の分離率が高く、それぞれ8.7%、6.6%と6.6%であった。

これらの肺炎球菌のPCV13およびPPSV23に含まれる血清型の分離率はそれぞれ27.4%と56.2%であった（図1）。PCV13とPPSV23のいずれにも含まれない非ワクチン型の分離率は43.1%であった。2010年2月に日本に導入された小児用沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）に含まれる血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）

による症例は40例で、10.6%を占めた。

3. ワクチン接種歴あるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

379例のうち、PPSV23の接種歴のある症例は59例であった。そのうち、27例（45.8%）はPPSV23含有型肺炎球菌による症例であった。1症例はPCV13が1回接種され、その起炎菌の血清型は22F型で、非PCV13タイプであった。

4. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布の年別の比較

2013年4月に開始された本研究班は、2013年、2014年、2015年、2016年、2017年、2018年および2019年に、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ53、209、230、294、419、393、379症例であった。そのうち、菌株または臨床検体が収集できたのは53、204、222、292、416、391、379例であった。2013年4月から研究班が始まり、報告システムの設立に時間がかかったため、症例報告及び菌株の収集が少なかったと考えられた。2014年以後にIPD症例は一年を通して報告されたため、2014年から2019年までの年別の成人IPDを引き起した肺炎球菌の血清型分布および各肺炎球菌ワクチンのカバー率の比較を行い、その結果を図2に示す。

2014年と2015年において、各血清型肺炎球菌の分離率は多少違いがあったが、全体的な分布傾向には大きな変化がみられなかった。しかし、2014年および2015年の分離株に比べ、2016年以後の分離

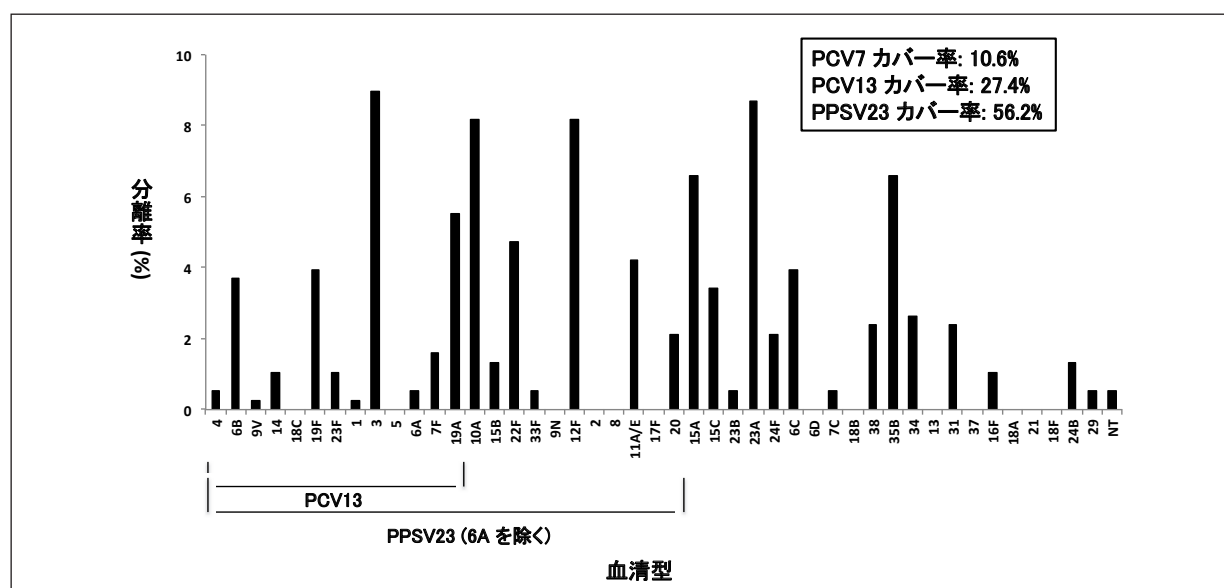


図1. 2019/1月-12月に発症された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度 (n=379)

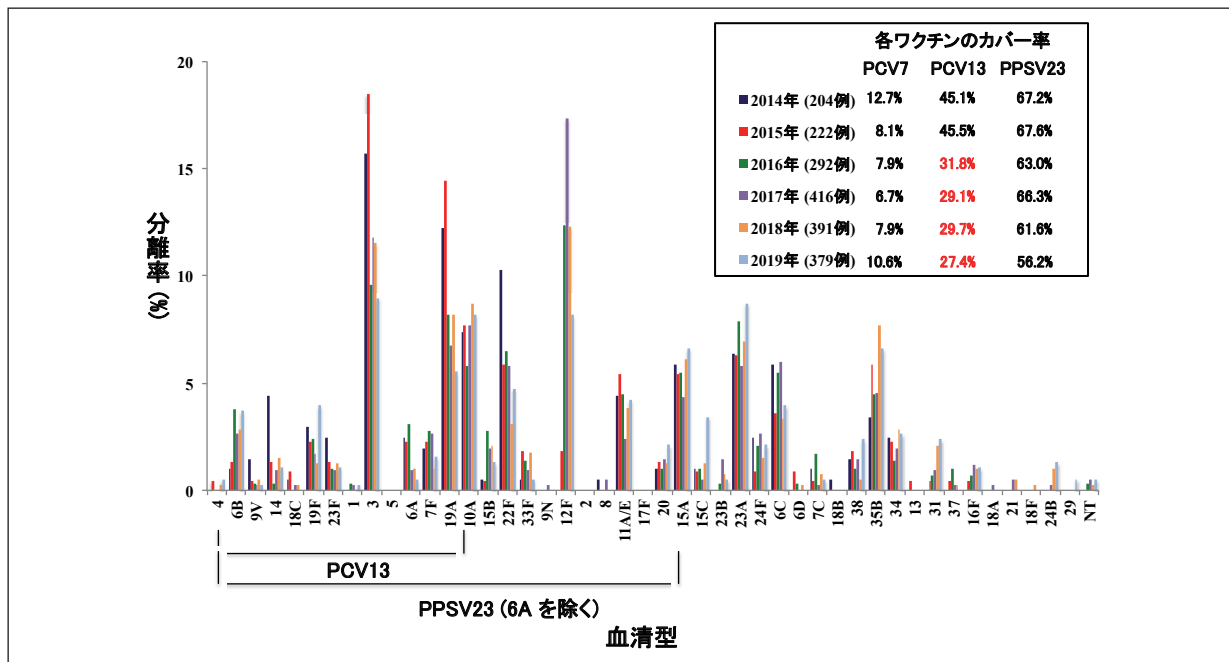


図 2. 2014～19年に報告された各年の成人IPD症例由来原因菌の血清型の割合 (%) (n=1,904)

表 1. NT肺炎球菌のST型およびcps遺伝子の保有状況

菌株番号	分離年	血清型	ST	<i>aroE</i>	<i>gdh</i>	<i>gki</i>	<i>recP</i>	<i>spi</i>	<i>xpt</i>	<i>ddl</i>	<i>cps</i> PCR	PCR serotyping
ASP789	2016	NT	2331	10	16	150	1	17	1	29	+	19A
ASP991	2017	NT	5242	7	13	8	6	1	337	8	+	23A
ASP1181	2017	NT	3116	10	8	6	1	9	1	279	+	34
ASP1456	2018	NT	2572	7	75	9	6	25	6	14	+	24F
ASP1924	2019	NT	4845	12	19	2	17	6	22	26	-	検査せず
ASP2029	2019	NT	new	12	29	382	15	2	22	26	-	検査せず

株のPCV13カバー率の低下がみられた。特に、血清型3型と19A型によるIPD症例の減少がみられた。2016年以後に12F型によるIPD症例数の増加がみられたが、2019年に減少傾向にあった(図2)。また、2018年と2019年の分離菌のPPSV23のカバー率に減少傾向がみられ、ワクチン定期接種化の予防効果である可能性が示唆された。

5. NT型肺炎球菌の解析

本研究班研究では、NT型肺炎球菌は6症例IPDから分離された(表1)。

2016年から2018年までに分離された4株のNT型肺炎球菌のすべてはcps遺伝子を有し、PCR serotyping法では、それぞれ19A、23A、34、24F血清型の特異的な遺伝子が検出された。MLST解析の結果では、4株はそれぞれ日本でよく分離される該当血清型のST型と一致した。これらのNT型肺炎球菌は、変異が起きた時期(宿主体内または分離された後)は不明だが、突然変

異によって莢膜が作れなくなる可能性が高いと考えられた。

2019年に分離された、2症例由来肺炎球菌(ASP1924とASP2029)はNT型であった。MLST解析の結果では、ASP1924はST4845で、ASP2029はMLSTのデータベースに登録されていない新しいST型であった。PCR検査では、この2株はcps遺伝子を保有していないことが明らかになった(表1)。これらの結果は、肺炎球菌ASP1924とASP2029株はもともと無莢膜型である可能性が高いと考えられた。

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2014年6月に追加承認された。本研究の複数地域における成人IPDの疫学

調査は、PPSV23が定期接種の対象になる前後の期間を含む形で2013年に始まったため、PPSV23の直接効果および小児用結合型肺炎球菌ワクチンによる間接効果をリアルタイム、かつ正確に反映することが期待されている。

本分担研究の調査では、2013年4月から2019年まで、成人IPD由来肺炎球菌の35.3%はPCV13とPPSV23のいずれにも含まれていない血清型であった。成人IPDより多く分離される血清型3型および19A型はPCV13にも含まれるタイプであり、2016年以後に3型および19A型による成人IPDの割合に減少傾向がみられ、PCV13含有タイプが占めている割合も徐々に減少した。小児PCV13の定期接種導入による成人への間接効果について観測し続ける必要がある。

E. 結論

2013年4月から2019年12月現在までに成人IPDから分離された肺炎球菌は、2016年以後の起因菌のPCV7およびPCV13の、2018年以後のPPSV23のカバー率の低下がみられた。小児用結合型肺炎球菌ワクチンによる成人IPDへの間接予防効果が示唆された。今後も成人IPD症例の原因菌の収集と血清型を含む細菌学的解析を継続する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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: e0212418, 2019.
- 2) Takeda H, Sato C, Chang B, Tsuchida F, Watanabe M, Yamamoto Y, Morita M, Oishi K, Suzuki H. Ten-year transition of pneumococcal vaccine coverage rates and

bacterial serotype distribution in adult cases of non-invasive pneumococcal pneumonia. J Global Infect Dis. 11: 30-35, 2019.

2. 学会発表

- 1) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西順一郎, 藤田次郎, 大石和徳. Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019年.
- 2) 金城雄樹, 常 彬, 大西 真, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株のPspA clade分布解析. 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 2019年.
- 3) 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019年.
- 4) 藤倉裕之, 常 彬, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳, 鈴木 基. 成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019年.
- 5) 大石和徳, 新橋玲子, 藤倉裕之, 福住宗久, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 常 彬, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹. 高侵襲性12F 血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019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（東京慈恵会医科大学細菌学講座 主任教授）

研究協力者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）

大西 真（国立感染症研究所 副所長）

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。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表層蛋白pneumococcal surface protein A (PspA) に着目し、2018年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された387株のPspAのclade解析を行った。PspA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。2018年に分離された菌株のcladeの内訳は、clade 1が38.0%で最も多く、続いてclade 4が21.4%、clade 3が21.2%、clade 2が17.0%、clade 5が2.1%、clade 6が0.3%であった。2018年分離菌株は2014年分離菌株と比較して、clade 1の減少及びclade 2の増加を認めた。参考値ではあるが、PCV導入前と比較し、2018年分離菌株ではclade 1及びclade 3の減少、clade 2及びclade 4の増加を認め、特に非PPSV23タイプ及び非PCV13タイプの菌株でその傾向が認められた。本研究にて血清型分布のみならず、PspA clade分布にも変化がおきていることが示唆されたことから、今後もPspA clade分布の推移の把握が必要と考えられる。

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細菌学的特徴を明らかにするための研究が必要である。

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)があり、菌体表層への補体沈着を阻害する作用を持つことから、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のclade解析を行った。

B. 研究方法

1) 肺炎球菌株

2018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、成人IPD症例の血液、髄液または他の組織から分離された387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

表 1. PspA の PCR で使用したプライマー
Primers

LSM12	CCGGATCCAGCGTCGCTATCTTAGGGGCTGGTT
SKH2	CCACATACCGTTTTCTTGTTCAGCC

行った。PCRは、初回サイクル94℃、2分、その後、94℃、30秒、55℃、30秒、68℃、1分を30サイクル、その後、68℃、5分で行った。電気泳動にてPCR産物を確認後、精製し、SKH2プライマーを用いて、PspA遺伝子シーケンス解析を行った。

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。

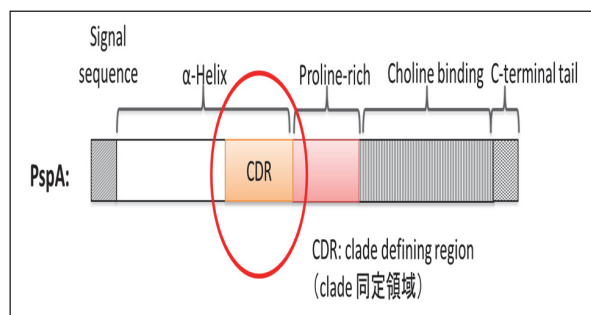


図 1. PspA の模式図

PspA 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 387 株の PspA の clade 解析を行った。PspA family の内訳は、family 1 が 55.0%、family 2 が 44.7%、family 3 が 0.3% であった (表 2)。PspA clade 毎の割合は、clade 1 が

表 2. 成人 IPD 由来菌株の PspA family 及び clade の内訳

PspA family	1						2						合計
	clade 1		clade 2		clade 3		clade 4		clade 5		clade 6		
菌株数	147	66	82	83	8	1	36	43	12	60	1	1	387
割合 (%)	38.0	17.0	21.2	21.4	2.1	0.3	38.0	17.0	21.2	21.4	2.1	0.3	100

38.0% で最も多く、clade 4 が 21.4%、clade 3 が 21.2%、clade 2 が 17.0%、clade 5 が 2.1%、clade 6 が 0.3% であった (表 2)。

また、2014 年に分離された菌株と比較して、2018 年に分離された菌株では、clade 1 の割合が低下し、clade 2 の割合の上昇を認めた (表 3)。

表 3. 成人 IPD 由来菌株の PspA clade 分布の比較 (2014 年と 2018 年)

PspA family	1		2				3
	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6	
2014 (%)	48	8.4	19.8	19.8	4	0	
2018 (%)	38.0	17.0	21.2	21.4	2.1	0.3	

2018 年に分離された菌株の血清型分類では、23 価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) に含まれる血清型 (PPSV23 タイプ) の菌株が 234 株で、全体の 60.5% を占めており、PPSV23 タイプの菌株の PspA は、clade 1 と clade 3 が多かった (表 4)。非 PPSV23 タイプの菌株は 153 株で全体の 39.5% を占めており、PPSV23 タイプの菌株と比較して、clade 1 と 3 が少なく、clade 4 と 2 が多かった (表 5)。

表 4. 成人 IPD 由来 2018 年分離菌株の PPSV23 タイプ血清型の PspA clade 内訳

PspA clade	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6	合計
菌株数	111	23	70	23	7	0	234
割合 (%)	47.4	9.8	29.9	9.8	3	0	100

表 5. 成人 IPD 由来 2018 年分離菌株の非 PPSV23 タイプ血清型の PspA clade 内訳

PspA clade	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6	合計
菌株数	36	43	12	60	1	1	153
割合 (%)	23.5	28.1	7.8	39.2	0.7	0.7	100

さらに、13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に含まれる血清型 (PCV13 タイプ) かどうかの分類では、PCV13 タイプは 113 株で、全体の 29.2% を占めており、PCV13 タイプの菌株の PspA は、

clade 1 と clade 3 が多かった (表 6)。また、非 PCV13 タイプの菌株は 274 株で全体の 70.8% を占めており、PCV13 タイプの菌株と比較して、clade 1 と 3 が少なく、clade 4 と 2 が多かった (表 7)。

表 6. 成人 IPD 由来 2018 年分離菌株の PCV13 タイプ血清型の PspA clade 内訳

PspA clade	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6	合計
菌株数	58	3	42	3	7	0	113
割合 (%)	51.3	2.7	37.2	2.7	6.2	0	100

表 7. 成人 IPD 由来 2018 年分離菌株の非 PCV13 タイプ血清型の PspA clade 内訳

PspA clade	clade 1	clade 2	clade 3	clade 4	clade 5	clade 6	合計
菌株数	89	63	40	80	1	1	274
割合 (%)	32.5	23	14.6	29.2	0.4	0.4	100

D. 考察

今年度の解析結果より、2018 年に IPD 症例より分離された菌株は 2014 年に分離された菌株と比較して、clade 1 の減少及び clade 2 の増加を認め、Piao らは PCV 導入前の成人の IPD 症例由来菌株の PspA clade 分布の解析結果を報告している (Piao et al. Vaccine 2014)。参考値ではあるが、Piao らの PCV 導入前の解析結果と比較し、2018 年分離菌株では clade 1 及び clade 3 の減少、clade 2 及び clade 4 の増加を認め、特に非 PPSV23 タイプ及び非 PCV13 タイプの菌株で顕著であった。そのことから、上述の PspA clade 分布の変化は、非 PPSV23 タイプ及び非 PCV13 タイプの菌株の増加と関連する可能性が示唆された。

また、PspA clade 1-4 の合計は 97.6% であり、2017 年分離菌株での解析結果と同様に、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。PspA は新規肺炎球菌ワクチンの抗原として有望である。本研究での結果は、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

ることを示唆しており、今後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、2018 年に IPD 症例から分離された 387 株の PspA の clade 解析を行った。その内訳は、clade 1 が 38.0% で最も多く、続いて clade 4 が 21.4%、clade 3 が 21.2%、clade 2 が 17.0%、clade 5 が 2.1%、clade 6 が 0.3% であった。2018 年分離菌株は 2014 年分離菌株と比較して、clade 1 の減少及び clade 2 の増加を認めた。参考値ではあるが、PCV 導入前の解析結果と比較し、2018 年分離菌株では clade 1 及び clade 3 の減少、clade 2 及び clade 4 の増加を認め、特に非 PPSV23 タイプ及び非 PCV13 タイプの菌株で顕著であった。本研究にて血清型分布のみならず、PspA clade 分布にも変化がおきていることが示唆されたことから、今後も PspA clade 分布の推移の把握が必要と考えられる。

また、PspA の 6 つの clade の中で、clade 1-4 が大部分を占めていることが明らかになった。この結果は、今後の PspA ワクチンの開発及び将来のワクチン政策において、有用な知見であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株の血清型及び PspA 型解析. 金城雄樹, 常 彬, 大西真, 大石和徳, 成人の侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究班. 第 68 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 66 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 2019 年 10 月 16-18 日. 宮城.
- 2) 成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及び Pneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析. 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. 第 23 回日本ワクチン学会学術集会. 2019 年 11 月 30 日-12 月 1 日. 東京.

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

侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報の解析

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）

研究協力者：村上 光一（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）

久保田 真由美（国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官）

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

A. 研究目的

本分担班では、疾患の発生動向と原因菌の血清型等の関連性を明らかにすることを目的として整備された国内10道県における患者及び病原体の積極的サーベイランスのうち、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）を担当している。本研究は、医療機関と自治体が協力して実施すること、予防接種施策等の公衆衛生対策に反映される点に特色がある。これまでに、平成25-27年に「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」（H25-新興-指定-001）でIPD、IHDの調査を開始し、平成28-30年度に実施した「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究（H28-新興行政-指定-005）」からは、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、IHDに加えて、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）と劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）を追加して4疾患のサーベイランスが実施されてきた（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ibi/3679-ibi-top.html>）。これまで、成人IHDでは原因菌の95%は無莢膜株（NTHi）であることが明らかになった。本研究では研究期間（2019～2021年度）内に、成人IHDの血清型別の罹患率の推移を示し、各疾患の国際的な比較を可能にするサーベイランス体制を構築する。本分担班においては、今年度、国内の成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像の把握を目的として活動する。

B. 研究方法

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

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

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

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

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

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

本分担班においては、2013年から2019年12月現

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

表3では年齢群別と免疫状態の有無による病型診断を整理した。65歳以上では免疫抑制状態の有無に関わらず菌血症を伴う肺炎が認められ、15-64歳では特に免疫抑制状態にある者で、菌血

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

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

*1.記載のあった症例を分母として集計。*2.記載のあった280例について

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

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

*1.記載のあった症例を分母として集計。

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

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

暫定情報であることを注意

症(原発巣不明)が半数近くに上ったが、以前ほどの傾向は認められなかった。

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

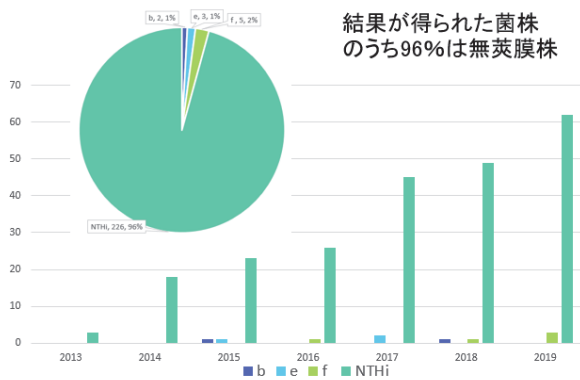


図 1. 莢膜型別結果、2013-2019年 (n=236)

D. 考察

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

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

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

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

いて分類し、各臨床的、疫学的特徴について分析することも重要かもしれない。

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

謝辞

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

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

黄色部分は退院後に研究分担者から問い合わせさせて頂く場合があります。

		記入日	年	月	日
発生動向調査ID		報告医師の氏名			
報告医療機関名		※保健所記入欄			
性別	①男 ②女	診断時の年齢	歳		
喫煙歴 (喫煙指数200以上)	①現在あり ②過去あり(現在禁煙) ③なし ④不明	入院日	年	月	日
アルコール多飲歴 *ありの場合(酒類/1日量)	①あり (/) ②なし ③不明	身長 (cm)	(cm)		
入院の有無	①あり ②なし	体重 (kg)	(kg)		
入院日数	日間	集中治療室(ICU)管理	①あり ②なし		
転帰	①軽快 ②発症30日以内の死亡 ③不明	5歳以下の幼児との同居	①あり ②なし ③不明		
合併症 (内容) *肺炎球菌・インフルエンザ菌 感染を原因とした	①あり () ②なし ③不明	長期施設入所 (療養施設、グループホーム、老健等)	①あり ②なし ③不明		
後遺症 (内容) *肺炎球菌・インフルエンザ菌 感染を原因とした	①あり () ②なし ③不明	IPD、IHD発症10日以内の季節性インフルエンザの併発の有無	①あり ②なし ③不明		
基礎疾患の有無(1つ選択可)	①あり ②なし ③不明				
基礎疾患 (内容) (複数選択可)	基礎疾患ありの場合:				
	①糖尿病 ②慢性心不全 ③心血管障害 ④慢性腎臓病 ⑤透析治療中 ⑥慢性肝疾患(肝硬変) ⑦気管支喘息 ⑧COPD				
	⑨間質性肺炎 ⑩陳旧性肺結核 ⑪HIV感染症(AIDS) ⑫治療中の固形癌() ⑬抗がん剤治療中 ⑭放射線治療中				
	⑮治療中の血液癌() ⑯造血幹細胞移植() ⑰悪性腫瘍の既往() ⑱臓器移植() ⑲自己免疫性疾患()				
	⑳ステロイド治療中 ㉑免疫抑制剤治療中 ㉒生物製剤治療中 ㉓認知症 ㉔統合失調症 ㉕うつ病 ㉖脳梗塞(陳旧性含む)				
	㉗先天性無脾/低形成 ㉘脾臓摘出後 ㉙補体欠損症				
㉚その他あれば複数記載可()					
肺炎球菌陽性となった検体 (複数選択可)	①血液 ②髄液 ③関節液 ④その他() →送付した菌株の分離検体 ①血液 ②髄液 ③関節液 ④その他()				
病型(複数選択可)	①菌血症 ②髄膜炎 ③肺炎 ④関節炎 ⑤感染性心内膜炎 ⑥副鼻腔炎 ⑦中耳炎 ⑧椎体炎 ⑨胆のう炎 ⑩感染性大動脈瘤 ⑪胸膜炎 ⑫その他()				
肺炎の場合の診断根拠 (複数選択可)	①胸部X線画像上の新たな陰影 ②胸部CT画像上の新たな陰影				
肺炎の診断補助(複数選択可)	①下気道検体から培養陽性 ②下気道検体のグラム染色所見 ③尿中抗原陽性				
髄膜炎の場合の診断根拠 (複数選択可)	①髄膜刺激症状など臨床症状 ②髄液培養陽性 ③髄液抗原陽性				
PPSV23(最近5年間の接種) (ニューモバックスNP)	①あり ②なし ③不明 → ありの場合:接種日(平成 年 月 日)				
PCV13(プレベナー13®)接種	①あり () ②なし ③不明 → ありの場合:接種日(平成 年 月 日)				

(記入上の注意)

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

・血清型別の結果につきましては、後日、本用紙にてご回答申し上げます。

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

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

報告(血清型診断結果)

※国立感染症研究所での最終結果は書面にて御担当の先生にご報告申し上げます。

図 2. 調査票の実際

成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の細菌学的解析

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 室長）
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 主任研究官）
池上 千晶	（国立感染症研究所感染症疫学センター FETP）
平井 晋一郎	（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）
久保田 眞由美	（国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官）
常 彬	（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）
砂川 富正	（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）
大石 和徳	（富山県衛生研究所 所長）

研究要旨 平成31年（2019年）1月から令和元年（2019年）12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分離菌は、96菌株が当所へ搬入された。これら患者由来株のうち、93株（96.9%）がnon-typable *Haemophilus influenzae*（NTHi）であった。加えて、莢膜型f型が3株認められた。薬剤耐性については、 β -lactamase 産生菌株が13株（13.5%）を占めた。当研究班の過去の資料をも含め、比較的長期間の解析を行うと、2013年から令和元年12月までの間に、308件の侵襲性インフルエンザ菌感染症原因菌株が、研究班にて収集後、当所へ搬入され、そのうち、95.5%（294/308）の菌株がNTHiであった。

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PPSV23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31年（2019年）1月から12か月間、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. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の同定・血清型別

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

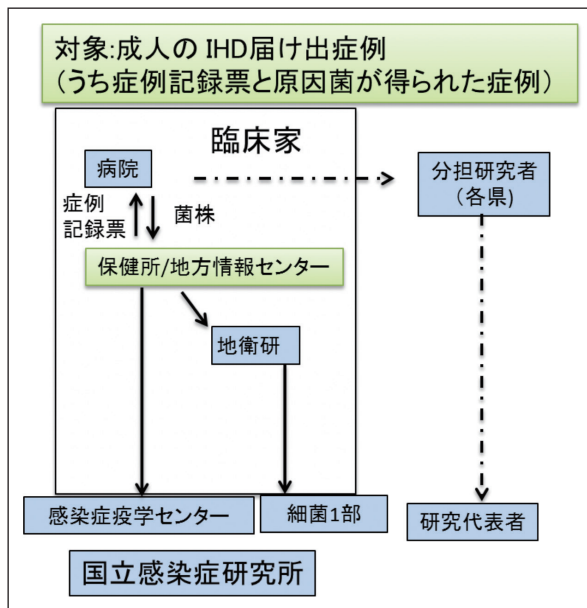


図1. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

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(表1)。莢膜型に関しては、市販抗血清(デンカ生検、東京)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)。薬剤感受性試験については、アンピシリン(ABPC)およびアンピシリン/スルバクタム(ABPC/BT)について、E test(bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)を用いて実施した。 β ラクタマーゼ活性の有無に関しては、センシディスク・セファロチン30(BD)を用いた。

3. 搬入菌株の Multi locus sequence typing

平成25年から令和元年に搬入された菌株のうち搬入時期の早い250分離株を対象に、*adk*, *atpG*, *frdB*, *fucK*, *mdh*, *pgi*および*recA*の7つの遺伝子の変異を指標としたmulti locus sequence typing(MLST)による型別を実施した。方法は*Haemophilus influenzae* MLST Databases (<https://pubmlst.org/hinfluenzae/>, 2020年1月30日参照)に準拠した。

C. 研究結果

1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症由来株の血清型結果等

96株のすべてがインフルエンザ菌であること

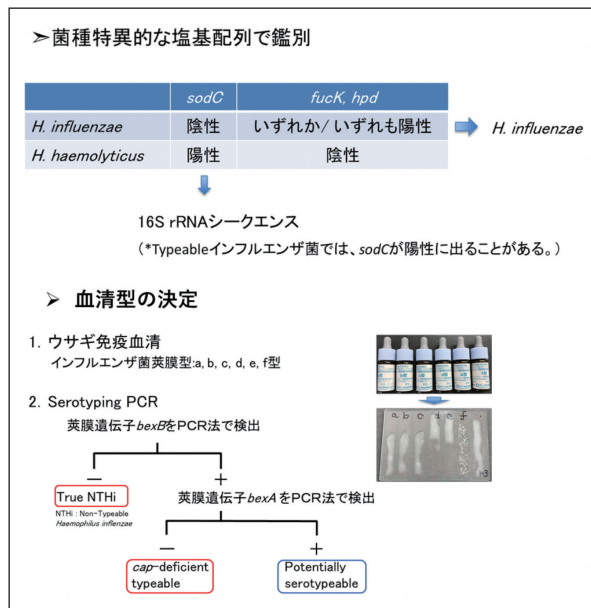


図2. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染由来分離菌株の同定、血清型別の手順

表1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症分離菌株に用いるPCRプライマー

用途	プライマー名	塩基配列	産物の大きさ (bp)	文献
莢膜血清型検出用プライマー (5' → 3')				1
a 型	a1:	cta ctc att gca gca ttg gc	250	
a 2	a2:	gaa tat gac gtc aic ttc tg		
b 型	b1:	ggc aaa gtg aac tct tat ctc tc	480	
b 2	b2:	gct tac gct tct aic tgc gtp aa		
c 型	c1:	tct gfg tag atg atg gtt ca	250	
c 2	c2:	cag agg caa gct att agt ga		
d 型	d1:	tga tga ccg ata caa cct gt	150	
d 2	d2:	tcc act ctt caa acc att ct		
e 型	e1b:	ctt tgg taa cga atg tng tgg tag	1,350	
e 2	e2c:	aat gtt ata cat agc tt aet gta taa gtc tag		
f 型	f1:	gct act aic aag tc a aa tc	450	
f 2	f2:	cgc aat tat gga aga ang ct		
<i>hexB</i> 遺伝子確認用プライマー (5' → 3')				2
<i>hex</i>	1F:	ggggaAaacgcggttctatg-g	567	
	1R:	ttgtgctcgtgctggaaggatg		
	FLF:	tcattggtcccaactcctaact	760	
	FLR:	agcattcaaaaggaaggattaaagc		
PCR 増幅確認	pepN_F:	gattgctgccattgagg	918	
	pepN_R:	gatactcgggtgagggatg		
16S rDNA塩基配列確認用プライマー (5' → 3')				3
株型検出・作成用	16SUNI-L	agagttgatcatggtcag		
	16SUNI-R	gfgtgc-ggg-gggtggtac		
シーケンス用	16SRNA1-S	ctacggagggca-gca-gtgggg		
	16SRNA1-S	ctacggagggca-gca-gtgggg		
	16SRNA1-S	gfgtgcgggaaatcgtag		
	16SRNA2-S	gfgtgcgggaaatcgtag		
	16SRNA2-S	gfgtgcgggaaatcgtag		
	16SRNA4-S	ggftaagccc-gcaaacgnggc		
	16SRNA4-S	gcttaagccc-ctaacgnggc		
	16SRNAV-S	ecccaactgctccctcgtag		
	16SRNAV-S	ctaacgattcaactcaacc		
	16SRNAV-S	gcgctcgtgc-ggagctaac		
	16SRNAV-S	ctacggattcaactcaacc		
	16SRNA6-S	ag-gctgattgagcattaaagc		
	16SRNA6-S	ag-gctgattgagcattaaagc		
被検菌がインフルエンザ菌であることを確認 (5' → 3')				4
<i>SodC</i>	SodC(F)	cavsaama vccaagctg	300	
	SodC(R)	caymngvsgcgsccrccrc		(y, m, s, r は混合塩基)
<i>fucK</i>	fucK(F)	accacttccg cggagatgg	560	
	fucK(R)	agagttcccggggcagc		
<i>hpd#3</i>	hpd#3(F)	ggtaaatatgccgatggttg	151	
	hpd#3(R)	tgcactttacgccagcagta		

1. Falli TJ, Crook DM, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS, Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol. 1994; 32:2382-2386.
 2. Falli TJ, Crook DM, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS, Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. J Clin Microbiol. 1994; 32:2382-2386.
 3. Kulmert P, Frey J, Lang N, Mayfield L, Phylogenetic analysis of *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia* and *Porphyromonas gingivalis* clinical strains reveals a clear species clustering. Int J Syst Evol Microbiol. 2002;52:1391-1399.
 4. Zhang R, Kande D, Tristram S. *Haemophilus haemolyticus* is infrequently misidentified as *Haemophilus influenzae* in diagnostic specimens in Australia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;80:272-3.

を確認した。そのうち、93株(96.9%)が莢膜型別用免疫血清で特異的凝集を示さず、また、PCR法によっても特異的バンドは認められなかったため non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) と判定した(表2)。また、f型3株を認めた。

2. 薬剤耐性試験結果

本年の搬入菌株96株における β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)は13株(13/96、13.5%)であった。これらの菌株において、アン

表 2. 平成25 (2013) 年から令和元 (2019) 年12月までの
 侵襲性インフルエンザ菌感染症関連搬入菌株数
 (患者1名から複数搬入された場合は、代表株の
 み含む) と、その血清型

	NTHi	b	e	f	計
2013	1				1
2014	14				14
2015	28		1		30
2016	33	1		3	36
2017	52		2		54
2018	73	1		3	77
2019	93			3	96
計	294	2	3	9	308

NTHi: non-typable *Haemophilus influenzae*

ピシリンおよびアンピシリン・スルバクタム合剤
 におけるMICでは明らかな差をいずれの菌株で
 も認めず。平成25年から令和元年に搬入された菌
 株のうち、搬入時期の早い250分離株を対象にβ
 -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)
 の割合を検査したところ63株 (25.2%) であった
 (図 3)。

3. 搬入菌株の Multi locus sequence typing

NTHiにおいて特定のクローンの流行は観察さ
 れなかった (図 4)。

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、分離
 菌株の莢膜血清型は、3株を除きすべてNTHi
 であることが判明した。NTHiは、莢膜を有
 する菌株と比較して、莢膜多糖生合成遺伝子
 が欠損し莢膜型とは遺伝

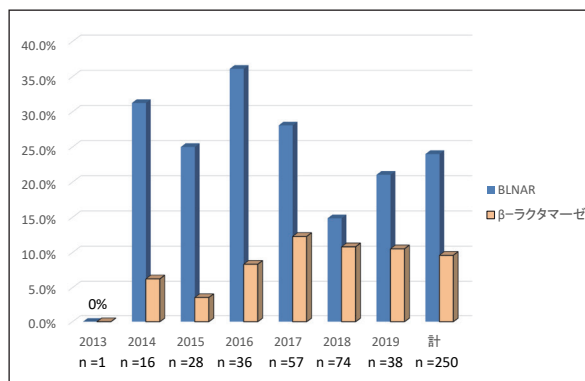


図 3. 侵襲性インフルエンザ菌感染症原因菌株のβ-ラク
 タマーゼ非産生アンピシリン耐性 (BLNAR) 菌株
 とβラクタマーゼ産生株の出現頻度 (n=250)

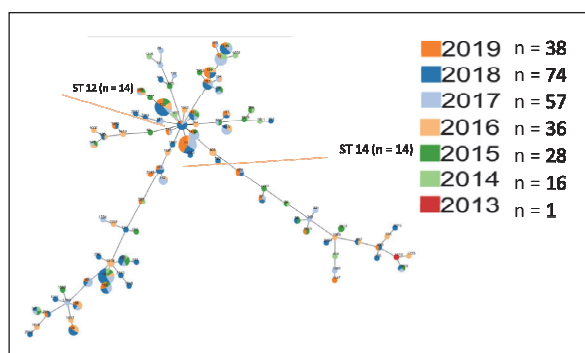


図 4. Multilocus sequence typing (7遺伝子による) 結果。
 搬入年別に色分けした。250菌株解析の結果。Non-
 typable *Haemophilus influenzae* は、239株 (92種類
 のSTに分類) であり、ST14、ST12およびST107に
 分類されたものが、14株、14株および12株と比較
 的によくを占めた。血清型b型を示した株は2株でST
 は54を示した。血清型e型を示した株は3株でST
 は18、122および1615を示した。血清型f型を示
 した株は6株でSTは124 (n=5) および1617を示
 した。図では、搬入年別に菌株を区分しているが、特
 定の年に特定のSTを示す株が多く存在することは
 なく、偏ったSTによる短期間の流行は観察されな
 かった。

子レベルで同系列でないことが報告されている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みなすことはできない
 と考えられる。今後菌株側と生体側との相関関係
 についての解析が必要であると思われる。なお、
 分離菌株の莢膜血清型の多くがNTHiであったこ
 とから、今後、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^{8, 9)}、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-typeable strains causing disease in children and adults. *Int J Infect Dis.* 2011; 15 (3) : e167-173.
- 6) Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE, Fisman DN. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine.* 2010; 28 (24) : 4073-4078.
- 7) Shuel M, Law D, Skinner S, Wylie J, Karlowsky J, Tsang RS. Characterization of nontypeable *Haemophilus influenzae* collected from respiratory infections and invasive disease cases in Manitoba Canada. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010; 58 (2) : 277-284.
- 8) 砂川慶介. 全国小児科外科初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002-2003年) 耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について. *感染症誌.* 2005; 79 (11) : 887-894.
- 9) Sunakawa K, Farrell DJ. Mechanisms, molecular and sero-epidemiology of antimicrobial resistance in bacterial respiratory pathogens isolated from Japanese children. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007; 13: (6) 7.

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報の解析

研究分担者：土橋 西紀（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）

砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）

池辺 忠義（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）

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 FETP）

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、STSSは感染症法の5類感染症全数報告対象疾患であり、致命率も高く、社会的に注目されている。近年、発生動向調査事業における報告数は増加傾向である。また、これまでの疫学研究では、STSSの疫学、特に菌種別の疫学的特徴について調べられたものは少ない。本研究班では、感染症発生動向調査事業では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの疫学情報を収集し記述した。

目的は、菌種（*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*Streptococcus dysgalacties subsp. equisimilis*（以下、SDSE））ごとに、疫学情報の記述を行い、各々の特徴を明らかにすることとした。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、症例の発生した医療機関に対して質問紙票を配付し回収した。2016年9月14日以降に診断され、2020年1月7日までに調査票（第1版または第2版）が得られた176例を解析対象とした。但し、再発が疑われるものについては初回のみを1例とした。

症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（68.5歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（79歳）より低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*（17%）、*S. agalactiae*（8%）、SDSE（5%）であった。基礎疾患を有する場合、悪性新生物の病歴（28%）、糖尿病（19%）、慢性心不全（16%）の順で報告が多かった。臨床症状は、蜂窩織炎（28%）、壊死性筋膜炎（28%）、感染臓器不明の菌血症（23%）の順で報告が多かった。また、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたが、推定侵入門戸が判明している症例では皮膚（30%）が最多であった。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の疫学研究は国内外を含めて少数であり、特に菌種別の疫学的特徴について調べられたものはない。

本研究では、感染症発生動向調査事業では収集できないSTSS患者の疫学情報を収集し、原因菌の侵入門戸及びSTSS発症者の属性、背景要因、基礎疾患、臨床症状等を菌種（*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE）ごとに明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究とした。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日以降に診断されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、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質問紙票と原因菌株が収集できた症例を登録した。

質問紙票を用いて、小児との同居歴、咽頭炎、水痘、インフルエンザの既往、妊娠・出産歴、外

傷・手術歴、基礎疾患等、過去の文献等から溶連菌の感染経路やリスク因子と考えられている項目に関する質問や、臨床像、集中治療管理の有無、クリンダマイシンや免疫グロブリンの投与の有無など、臨床経過に関する項目を収集した。

解析対象数は、2016年9月14日以降に診断され、2020年1月7日までに調査票（第1版または第2版）が得られた176例とした。但し、再発が疑われるものについては初回のみを1例とした。

C. 研究結果

本研究では、上記176例（*S. pyogenes* 66例、*S. agalactiae* 26例、SDSE 76例、菌種不明8例）を解析対象とした。

菌種別経時的報告数について、2019年は69例（暫定値）が報告された。2016年以降、年々増加傾向にあり、暫定値ではあるが、2019年は最多の報告数であった。

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。

年齢中央値は *S. pyogenes* の年齢中央値は68.5歳（範囲29-96歳）、*S. agalactiae* の年齢中央値は74歳（範囲48-87歳）、SDSEの年齢中央値は79歳（範囲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* 56/64例（88%）、*S. agalactiae* 20/26例（77%）、SDSE 40/73例（55%）であった。

基礎疾患を有していない症例は、*S. pyogenes* 11/66例（17%）、*S. agalactiae* 2/26例（8%）、SDSE 4/76例（5%）であった。

基礎疾患の内訳は、総計では、悪性新生物の病歴 50/176例（28%）、糖尿病 33/176例（19%）、慢性心不全 28/176例（16%）、四肢浮腫 23/176例（13%）の順で多かった。菌種毎では、*S. pyogenes* では、悪性新生物の病歴 19/66例（29%）、糖尿病 9/66例（14%）、慢性心不全9/66例（14%）、*S. agalactiae* では、悪性新生物の病歴 8/26例（31%）、糖尿病 /8/26例（31%）、免疫療法中 5/26例（19%）、SDSEでは、悪性新生物の病歴 21/76例（28%）、四肢浮腫 19/76例（25%）、慢性心不全 16/76例（21%）であった。

臨床症状は、総計では、蜂窩織炎 48/170例（28%）および壊死性筋膜炎 48/170例（28%）が

最多であり、次いで感染臓器不明の菌血症 39/170例（23%）で報告が多かった。菌種毎では、*S. pyogenes* では、壊死性筋膜炎 30/63例（48%）、蜂窩織炎 14/63例（22%）、感染臓器不明の菌血症 9/63例（14%）、*S. agalactiae* では、感染臓器不明の菌血症 9/25例（36%）、肺炎および肺化膿症 5/25例（20%）、蜂窩織炎 3/25例（12%）および髄膜炎 3/25例（12%）、SDSEでは、蜂窩織炎 31/74例（42%）、感染臓器不明の菌血症 17/74例（23%）、壊死性筋膜炎 16/74例（22%）であった。また、症状で報告の多かった蜂窩織炎および壊死性筋膜炎の部位について検討した。総計では、蜂窩織炎は、上肢 8/48例（17%）、下肢 37/48例（77%）であった。また、壊死性筋膜炎は、上肢 11/48例（23%）、下肢 29/48例（60%）であった。これより、総計では蜂窩織炎および壊死性筋膜炎は下肢に局限して多かった。しかし、*S. pyogenes* の蜂窩織炎では、上肢 7/14例（50%）、部位2か所以上 4/14例（29%）であり、*S. pyogenes* の壊死性筋膜炎では、上肢 10/30例（33%）、部位2か所以上 5/30例（17%）であり、上肢および部位が2か所以上にわたる報告もあった。

推定侵入門戸については、総計で不明 93/176例（53%）、未記載 5/176例（3%）、記載あり 79/176例（45%）のうち、推定侵入門戸の記載があるものの内訳は、皮膚 52/176例（30%）が最多であった。菌種毎の内訳では、皮膚が *S. pyogenes* 21/66例（32%）、SDSE 26/76例（34%）と多かったが、*S. agalactiae* では 4/26（15%）とやや少なかった。

最終的な転帰が死亡と報告されたものは、75/176例（43%）であった。菌種毎では、*S. pyogenes* 22/66例（33%）、*S. agalactiae* 11/26例（42%）、SDSE 38/76例（50%）、菌種不明 4/8例（50%）であった。なお、転帰が未記載または不明の症例が43/176例（24%）であった。

D. 考察

今回の研究では、菌種別の特徴を明らかにすることを目的として、記述疫学を行った。先行研究では、溶血性レンサ球菌感染症の重症症例を対象にして、菌種の疫学情報を比較したものはない。

S. pyogenes は、65歳未満の症例、ADLの自立

している症例、基礎疾患の数の少ない症例が多かった。一方で、SDSEは、65歳以上の症例、ADLが要支援・要介護である症例、基礎疾患の数の多い症例が多かった。

臨床症状は、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎、感染臓器不明の菌血症の報告が多かった。

すべての菌種で、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたが、推定侵入門戸が判明している症例では皮膚が最多であった。

また、転帰が未記載または不明の症例が43/176例（24%）であることから、今後、菌種毎に転帰についての検討を行うためには、転帰が未記載または不明の症例のその後の経過について適時間い合わせを行っていく必要があると考える。

E. 結論

本研究における登録症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*が、*S. agalactiae*やSDSEに比較して低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*

が*S. agalactiae*やSDSEに比較して多かった。基礎疾患としては、悪性新生物の病歴、糖尿病、慢性心不全の順で報告が多かった。臨床症状は、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎、感染臓器不明の菌血症の報告が多かった。また、推定侵入門戸は50%以上が不明であったが、判明している症例では皮膚が最多であった。報告時点で、転帰死亡とされたものは、43%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

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来G群レンサ球菌の細菌学的検討

研究分担者：池辺 忠義（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）

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31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。薬剤感受性試験の結果、すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。一方、クリンダマイシン耐性株が2株みられた。これら耐性株は、*ermA* 遺伝子を保有していたが、*emm* 型は異なっていた。

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、8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プイオン液体培地 (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 (TATTTCGCTTAGAAAATT AAAACAGG) プライマーを用いてシーケンス反応を行い、sephadex G-50を用いて精製後、塩基配列を決定した。決定した塩基配列をBlast-*emm* 検索サイト (<http://www.cdc.gov/ncidod/>)

biotech/strep/strepblast.htm) に必要事項を入力後送信し、*emm* 遺伝子型を決定した。

5. 薬剤感受性試験

分離株の薬剤感受性試験は、ペニシリンG、アンピシリン、セフトキシム、メロペネム、エリスロマイシン、クリンダマイシン、シプロフロキサシン、リネゾリド8 薬剤について、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) により推奨されている微量液体希釈法で測定した。各薬剤の耐性のブレイクポイントはCSLIの基準に従い、判定した。

6. 薬剤耐性遺伝子の検出

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

10道県から劇症型溶血性レンサ球菌感染症の患者由来株94株の溶血性レンサ球菌を収集した。道県別では、北海道25株、山形県4株、宮城県7株、新潟県10株、三重県10株、奈良県6株、高知県2株、福岡県23株、鹿児島県6株、沖縄県1株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが44株、G群レンサ球菌によるものが31株、B群レンサ球菌によるものが18株、C群レンサ球菌によるものが1株であった(表1)。

G群レンサ球菌の菌種は、31株すべてが*Streptococcus dysgalactiae* subspieces *equisimilis* であった。

表 1. 2019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	16	4	0	5	25
山形県	1	1	0	2	4
宮城県	2	3	0	2	7
新潟県	6	1	0	3	10
三重県	3	2	0	5	10
奈良県	2	2	0	2	6
高知県	1	1	0	0	2
福岡県	9	4	1	9	23
鹿児島県	4	0	0	2	6
沖縄県	0	0	0	1	1
計	44	18	1	31	94

2. G群レンサ球菌の*emm*型

Streptococcus dysgalactiae subspieces *equisimilis*として同定された31株について*emm*型を決定した。その結果、*stG6792*が6株、*stG10*型が5株、*stG245*、*st480*が4株ずつであった(図1)。

3. G群レンサ球菌の薬剤感受性試験

Streptococcus dysgalactiae subspieces *equisimilis*であった31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、メロペネム、エリスロマイシン、クリンダマイシン、シプロフロキサシン、リネゾリドである。薬剤感受性試験を行った結果、ペニシリンG、アンピシリン、セフトキシム、メロペネム、シプロフロキサシン、リネゾリドについてはすべての株で感受性であった。一方、エリスロマイシン、クリンダマイシンについては、それぞれ5株、2株で耐性であった。

これらの株の耐性遺伝子の保有をPCR法により調べた結果、2株とも*ermA*遺伝子を保有していた。*ermA*遺伝子を保有していた2株の*emm*型は、*stG840*、*stG6*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6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、新潟県で2株ずつ分離されていたが、

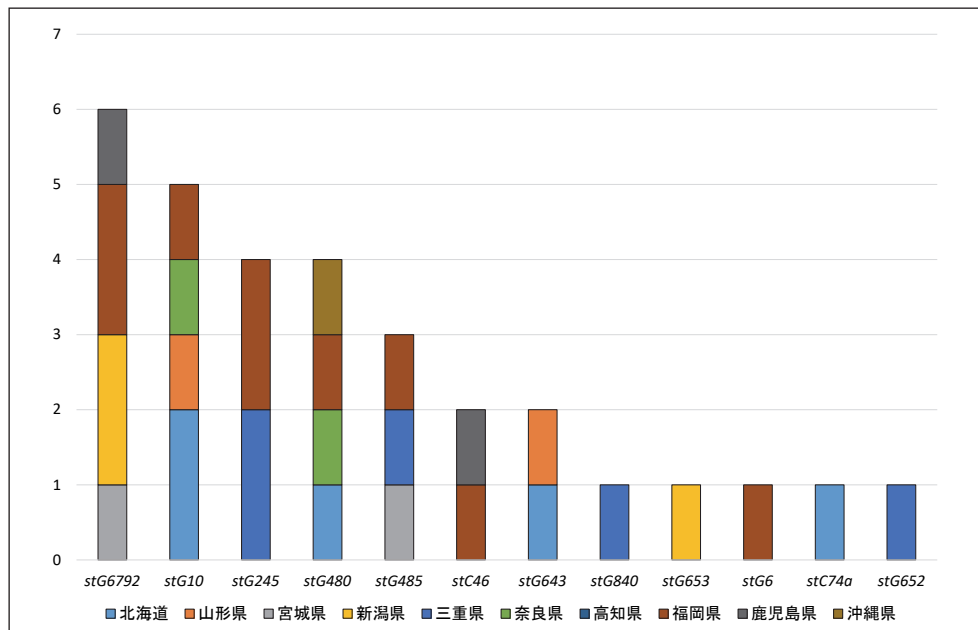


図 1. 2019年に10道県で分離された劇症型G群レンサ球菌感染症患者分離株31株のemm型

特定の道県で分離されているものではなかった(図1)。このことから、一部の株については、特定の遺伝子型が特定の県で増えていることが示唆された。

薬剤感受性試験を行った結果、クリンダマイシンに対し、2株で耐性を示した。薬剤耐性遺伝子として2株とも *ermA* 遺伝子を保有していた。クリンダマイシン耐性株の分離頻度は、過去3年と比較して低かった。

クリンダマイシンは、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の治療に推奨されていることから、今後クリンダマイシン耐性株の動向を注視する必要がある。

E. 結論

- ・10道県で31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。
- ・特定のemm型が流行していなかった。
- ・すべての株でペニシリン系薬剤に対して感受性であった。
- ・クリンダマイシン耐性株がみられた。
- ・耐性株のemm型は、様々であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Ikebe T](#), Okuno R, Uchitani Y, Kanda Y,

Sasaki M, Uchida K, Chiba K, Yamaguchi T, Otsuka H, Suzuki M, Ohya H, Watanabe H, Ohnishi M, The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. T Serotyping of group A streptococcus isolated from patients with pharyngitis or streptococcal toxic shock syndrome in Japan between 2005 and 2017. J Infect Chemother. 2020 in press

- 2) [Matsumura T](#), [Ikebe T](#), Arikawa K, Hosokawa M, Aiko M, Iguchi A, Togashi I, Kai S, Ohara S, Ohara N, Ohnishi M, Watanabe H, Kobayashi K, Takeyama H, Yamasaki S, Takahashi Y, Ato M. Sequential sensing by TLR2 and Mincle directs immature myeloid cells to protect against invasive group A streptococcal infection in mice. Cell Rep. 2019; 27 (2) : 561-571. e6.
- 3) [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; 25 (5) : 355-361.
- 4) [Matsui T](#), [Yamaguchi K](#), [Ikebe T](#), Aiga S, Kusakawa I. Prolonged PR Interval and

Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever. J Pediatr. 2019; 212: 239-239. e1.

- 5) 池辺忠義. 溶血性レンサ球菌感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑誌. 36 (2): 85-88 (2019).

2. 学会発表

- 1) 池辺忠義. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学 (分子疫学を含む) (パネルディスカッション: 今、考えたい日本におけるレンサ球菌感染症の現状と課題). 第93回日本感染症学会学術講演会, 愛知, 2019年.
- 2) 松村隆之, 池辺忠義, 大西 真, 山崎 晶, 高橋宜聖, 阿戸 学. The TLR2-IL-6-Mincle

axis is essential to protect against severe invasive streptococcal infection. 第92回日本細菌学会総会, 北海道, 2019年.

- 3) 住友理映子, 大霜智子, 岩城佳子, 谷畑慧子, 中埜伸二, 池辺忠義. 急激な経過をたどった劇症型A群溶連菌感染症の1例～遺伝子型解析をふまえて～. 第118回日本皮膚科学会総会, 愛知, 2019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

侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学情報の解析

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 主任研究官）
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 室長）
福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）
高橋 英之（国立感染症研究所細菌第一部 室長）
大西 真（国立感染症研究所 副所長）
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）
中村 晴奈（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）において五類疾患である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が実施される。その際には、NESID届出時に求められる項目以上に患者情報などが収集される必要があり、国内の侵襲性髄膜炎菌感染症対策の構築にも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。また、IMDはマシギザリングそのものがハイリスクとなることから、国際的なスポーツイベントが開催される予定である国内のIMD対策にも本研究結果は貢献できる。本研究は現行の侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスを情報収集、検体確保の両面で強化することを目的としている。

A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は重症度が高く、患者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要があることから、2015年5月より患者を診断した医師は患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された。また、2016年11月にはIMDの届出基準が変更され、血液と髄液のみならず、その他の無菌部位についても検査材料として含まれることとなり、より一層IMDの正確な患者数を把握する体制が整った。

NESIDへのIMD報告例は年間約40例で、罹患率は0.028/10万人・年（National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. Vaccine. 2016 Jul 25; 34 (34) : 4068-71）と諸外国と比較し、かなり少ない。しかし、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。

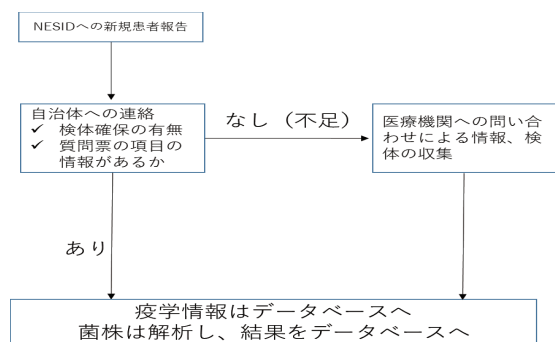
本研究の目的は、NESIDで報告された症例について自治体の積極的疫学調査で収集した情報を追加収集し、正確なIMDの疫学、分離株の血清群の分布を明らかにし、ワクチンの効果判定のために有用なエビデンスを構築することにある。さらに、わが国のIMDのハイリスク群、リスク因子等を特定し、2015年より販売開始となった髄膜炎菌ワクチン接種の対象となる者を決定することにある。

B. 研究方法

全国からNESIDに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症について、以下のスキームで患者の情報収

集、並びに検体の確保を行う。

NESIDへの患者報告がトリガーとなり、報告のあった自治体へ感染症法第15条に基づく積極的疫学調査の一環としてのさらなる情報収集や病原菌の分析を実施するのかが確認する。本疾患



の重症度及び公衆衛生上の重要性から多くの自治体が追加調査を予定すると考えられることから、自治体からの本調査に関する合意が得られた場合、検体確保ならびにNESIDに報告した以外の情報で、質問票（添付）の項目に関して情報を収集しているか確認を行う。質問票の項目は以下の通りである。なお、収集したデータはエクセルで作成するデータベースに登録する。また、確保した菌株は国立感染症研究所細菌第一部に郵送していただき血清群、遺伝子解析等を実施、結果を疫学データベースに追記する。

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。

症例数が少ないため、調査対象は全国、全年齢とした。

（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992号）。

C. 研究結果

2017年1月1日～2019年6月26日までにNESIDへの届出があったIMDは84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65例（回収率77%）であった。回答のあった症例のうち、男性：26例 40%＜女性：39例 60%、年齢中央値：54歳（範囲：0-90、IQR：28-69）、年齢分布は高齢者（65歳以上）に多く小児や10代の症例数が少なく、死亡例は6例であった。

菌株の血清群が検査され、情報を得られた株数は50株（群別された株の割合77%）であり、Y群が最も多く30例（46%）、次いでB群13例（20%）となっている。また15例（23%）については情報が得られなかった。

全年齢層から患者が報告されており、死亡例が2例報告された（40代、80代各1名）。

病型、臨床症状並びに転帰・合併症の結果を表1、表2に示した。最も多い病型は菌血症で報告例の約6割を占めた。ついで髄膜炎が多かった。臨床像はIMDに特徴的な紫斑が多く、咽頭炎や肺炎といった気道感染症の症状も報告された。また、関節炎も10例（16%）に認められた。

合併症については、DIC（4例）、急性腎障害（3例）、肝障害（2例）、意識障害、ショック、電撃性紫斑病、肺炎、菌血症、関節炎、呼吸不全、幻視・幻覚、項部硬直、脳室炎（各1例）、後遺症については2例（左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑いと脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺）認められた。

表 1. 報告症例の臨床経過

病型	報告数 (件)	%	臨床像	報告数 (件)	%
菌血症	37	58%	咽頭炎	7	11%
髄膜炎	9	14%	肺炎	7	11%
菌血症と 髄膜炎の併発	14	22%	関節炎	10	16%
その他 ¹⁾	4	6%	結膜炎	3	5%
			紫斑	11	17%
			その他 ²⁾	23	36%

表 2. 報告症例の転帰・合併症など

項目	症例数	有効回答数 (母数)	結果 (%、日数)
転帰：死亡	6	55	11%
入院の有無	60	65	94%
入院日数		42	中央値 12.5日 (範囲:1-48,IQR:8.25-16.75)
集中治療室管理	20	61	33%
合併症*1	11	52	22%
後遺症*2	4	53	8%

D. 考察

2017年から開始されたIMD強化サーベイランスの約2年半を経過した結果をまとめた。実際に国のサーベイランスに報告された症例のうち約3/4の症例の詳細な情報が収集された。それによると、外国からの報告と比較し、国内のIMDの疫学は小児や10代の症例が少なく、一方高齢者の占める割合は高いという特徴が認められた。

血清型については50例のうちY群が約半数を占めた。これは他の国からの報告と比較すると独特な分布である。一方B群は現在使用できるワクチンでは予防できないが、2割程度存在していた。血清型不明の事例も約25%認められたため、さらにB群の患者数が増える可能性もあり、本サーベイランスを継続するとともに解析不明例を減らす努力が必要である。今年行われたラクビーW杯に関連した事例が報告されたが、今後東京オリンピック・パラリンピック等のイベントもあるため、それらのイベントが国内の髄膜炎菌の血清群にどのような影響を与えるか注視する必要がある。

病型については菌血症が、臨床所見においては関節炎が諸外国からの報告と比較して多いことが国内のIMDの特徴として挙げられた。その他、入院期間が約2週間、合併症や後遺症の割合などもサーベイランスの期間が延びるにつれて明らか

になってきている。国内独特のIMDに対するリスク因子は認められていないが、引き続きサーベイランスを継続する必要があると思われる。

【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、約2年半の結果をまとめた。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が少しではあるがはっきりしてきた。ただし、全例の報告を得られたわけではなく、総数も少ないため今回の結果だけでワクチン推奨グループを提言できるだけのエビデンスは得られなかった。引き続きサーベイランスを継続して、国内のリスク因子やハイリスク群を特定することで、接種推奨者は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唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 土井育子, 中村晴奈, 加賀優子, 新橋玲子, 蜂巢友嗣, 福住宗久, 砂川富正, 大石和徳, 石原朋子, 高橋英之, 大西 真, 神谷 元, 「国内における侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学」第23回日本ワクチン学会 (2019年12月1日、東京)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

侵襲性髄膜炎菌感染症調査票

黄色部分は退院後に問い合わせしてください

※保健所記入欄	記入日	年	月	日
発生動向調査ID*	報告医師の氏名*			
報告医療機関名*				

患者情報

性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長 (cm)	(cm)
職業		体重 (kg)	(kg)
診断時の年齢	歳 ヶ月	発症日	年 月 日
疑われる感染源 (内容)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 :ありの場合→ <input type="checkbox"/> 家族 <input type="checkbox"/> 友人 <input type="checkbox"/> 同僚 <input type="checkbox"/> その他()		
髄膜炎菌ワクチン (MCV4)接種歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 :ありの場合→ 接種日(年 月 日)		

臨床経過

入院の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	集中治療室 (ICU) 管理	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
転帰	<input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 発症30日以内の死亡 <input type="checkbox"/> 不明	合併症 (内容) *髄膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり() <input type="checkbox"/> なし
入院日数 (入院の場合)	日間	後遺症 (内容) *髄膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり() <input type="checkbox"/> なし
病型 (一つ選択) *必須	<input type="checkbox"/> 菌血症 <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 菌血症と髄膜炎の併発		
その他の臨床像 (複数可)	<input type="checkbox"/> 咽頭炎 <input type="checkbox"/> 肺炎 <input type="checkbox"/> 関節炎 <input type="checkbox"/> 結膜炎 <input type="checkbox"/> 紫斑 <input type="checkbox"/> その他()		

リスク要因

発症時の喫煙歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	アルコール多飲	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
喫煙量	1日当たり_____本_____年	飲酒量	<input type="checkbox"/> ビール <input type="checkbox"/> 日本酒 <input type="checkbox"/> ウイスキー <input type="checkbox"/> 焼酎 1日当たり_____ml
生活形態	<input type="checkbox"/> 一人暮らし <input type="checkbox"/> 家族と同居 <input type="checkbox"/> 療・福祉施設等で集団生活	発症前1か月以内の 海外渡航歴 (国名)	<input type="checkbox"/> あり() <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
発症前1か月以内のマス ギャザリング参加 (イベント名)	<input type="checkbox"/> あり() <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	MSM *男性の場合	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

基礎疾患

基礎疾患の内容 *後遺症含む	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> 慢性腎疾患 <input type="checkbox"/> 透析治療中 <input type="checkbox"/> 慢性肝疾患 (肝硬変含む) <input type="checkbox"/> 慢性呼吸器疾患 <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 陈旧性肺結核 <input type="checkbox"/> 慢性心疾患 <input type="checkbox"/> 心血管障害 <input type="checkbox"/> 精神疾患 <input type="checkbox"/> HIV感染症 (AIDS) <input type="checkbox"/> 治療中の固形癌() <input type="checkbox"/> 治療中の血液癌() <input type="checkbox"/> 抗がん剤治療中 <input type="checkbox"/> 放射線治療中 <input type="checkbox"/> 造血幹細胞移植 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍の既往() <input type="checkbox"/> 臓器移植() <input type="checkbox"/> 自己免疫性疾患() <input type="checkbox"/> ステロイド治療中 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤治療中 <input type="checkbox"/> 生物製剤治療中 <input type="checkbox"/> 認知症 <input type="checkbox"/> 統合失調症 <input type="checkbox"/> うつ病 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 (陈旧性含む) <input type="checkbox"/> 先天性無脾/低形成 <input type="checkbox"/> 脾臓摘出後 <input type="checkbox"/> 補体欠損症 <input type="checkbox"/> その他()
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

その他

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

(記入上の注意)

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

※報告 (血清型診断結果)

--

※国立感染症研究所での解析結果をご報告申し上げます。

侵襲性髄膜炎菌感染症の血清型決定を含む細菌学的検討

研究分担者：高橋 英之（国立感染症研究所細菌第一部 室長）

研究協力者：石原 朋子（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った。また、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ほどのようになっているのかを問われる事例となった。しかし、侵襲性髄膜炎菌感染症の実態はその稀少感染症の実態ゆえに不明な点が多く、そのサーベイランスシステムも構築されてこなかった。

そこで、本研究においては国立感染症研究所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引き続き実施した。本研究結果はR1年4月から12月までに感染研に到着した株の解析結果となることを予め申し添えておく。

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	0.25 μl	} 表 1 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'-GGATCATTTCAGTGTTTTCCACCA-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	
94℃ × 30秒	5 サイクル
68℃ × 1分	
72℃ × 1分	
94℃ × 30秒	20 サイクル
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R1年12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34例であり、そのうち分離された髄膜炎菌株18株が回収され、回収率は約53%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。

回収された菌株は、北海道2株、千葉2株、神奈川4株、東京1株、静岡1株、愛知2株、岐阜2株、和歌山1株、大阪3株、兵庫1株、山口1株、大分1株の計21株であった (図1)。

血清学的解析からは侵襲性髄膜炎菌感染症の原因菌株21株のうち、Y:12株 (57%)、B:8株

(38%)、W：1株（5%）であった（図2）。

分子疫学的解析からは血清群Yの株はST-1655（ST-23 complex）が6株、ST-23（ST-23 complex）が1株、T-14734（ST-14734 complex）が2株、あとはST-3015（ST-23 complex）が1株ずつ同定された（図4）。血清群Bの株はST-2057株が3株、ST-687（ST-41/44 complex）が1株、ST-213（ST-213 complex）が1株、ST-14407（ST-2057 complex）が2株、ST-13675（ST-32 complex）が1株同定された（図4）。血清群Wの株はST-11であった（図4）。

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。

昨年までは血清学的にはYが最も多く、続いてBという傾向が認められたが、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が（図3）、今年は日本国内ではY群とB群がほぼ同じ割合であり、国内の髄膜炎菌分布に変化が起こっている可能性も示唆された。

また、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70%程度を占めていた（図4）。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-14734（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、日本固有株が神奈川と千葉で分離されていることも注目されるべきことであり、ラグビーW杯における国内上における微妙な変



図1. R1年度国内分離髄膜炎菌株の回収地



図2. R1年度国内分離髄膜炎菌株の血清学的解析のまとめ

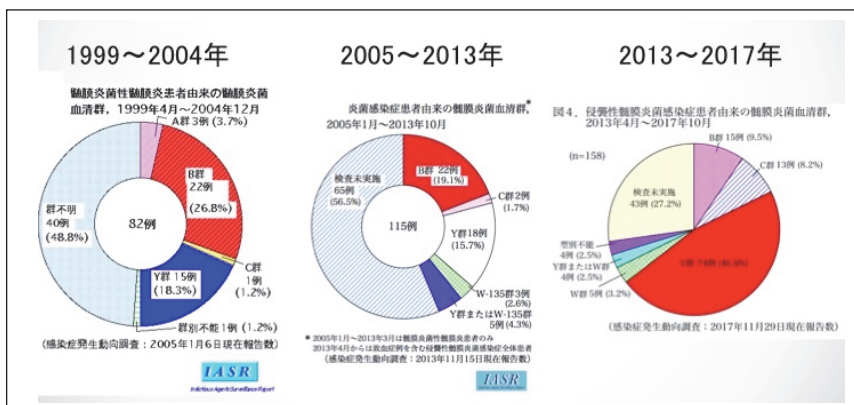


図3. 過去18年間の国内分離髄膜炎菌株の血清群の変遷

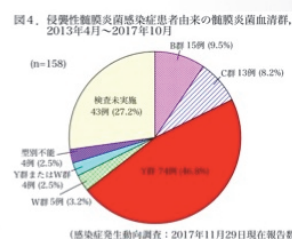


図4. 侵襲性髄膜炎菌感染症由来の髄膜炎菌血清群、2013年4月～2017年10月

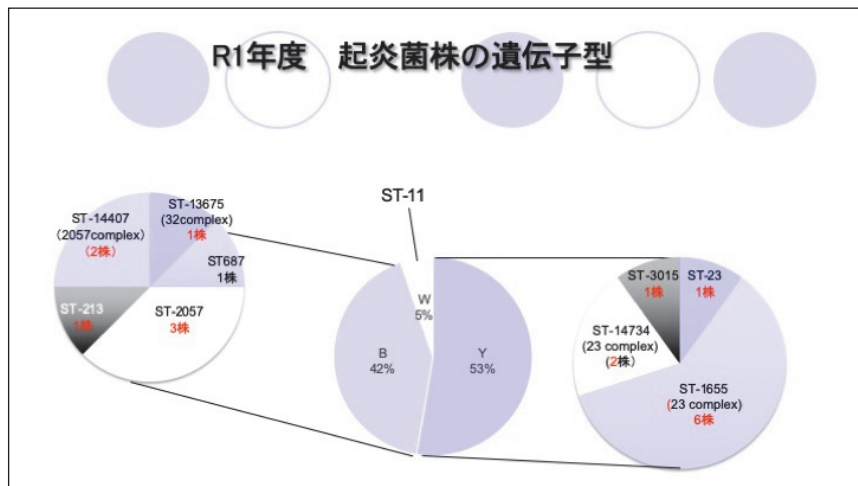


図 4. R1年度国内分離髄膜炎菌株の血清学的解析のまとめ

化とも捉えられる現象と考えられた。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の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、血清群Bの株ではST-2057が近年多く占められるようになってきた。今年度には同定された。これは過去20年間国内分離株を分担研究者が解析してきた中では認められなかった傾向であった。

今年の7月から東京オリンピックが予定されており、インバンドの増加に伴い、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ない、血清群はY、B、少数のWが検出され、遺伝子型はST-23 complexに分類される株が多く認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

北海道における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

研究分担者：黒沼 幸治（札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科 講師）

研究要旨 前年度までの6年間の事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築しており、7年目となる今年度も継続して症例の集積を行った。政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市は保健所を中心とした協力体制を継続した。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は分担研究者が回収する体制として運用した。今後も継続的な運用を行っていく。

A. 研究目的

平成25年度より北海道における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。さらに平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査をおこなっていた。平成31年度以降も引き続きサーベイランスを継続し、菌株の情報を診療に還元すると共に長期間にわたるデータに基づく方策を構築する。

B. 研究方法

道内で発生の届出がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

（Ⅰ）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

平成30年度までに構築した体制を継続して行う。また、これまで参加出来ていなかった施設にも参加協力を依頼し、解析精度を向上させる。

（Ⅱ）北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査

結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

前年度までに研究体制が構築されており、本年度で7年目になることもあり円滑に研究を行うことが出来ていた。

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市においては同市の保健所を主体とした協力体制により、円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。札幌市においてはNESID情報に基づいて保健所から病院に菌株保存と患者情報収集を依頼し、分担研究者が月に1度病院から菌株を回収し、札幌市衛生研究所に集積している。

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53%）は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付する。北海道保健福祉部健康安全局地域保健課より分担研究者に発生情報をいただき、患者情報は分担研究者が回収する体制としている。道内全ての地域について運用可能な体制が構築できた（図1）。

IPDの地域別回収数は平成30年以降は札幌市以外の各地域の回収率が上昇し、地域の偏りが少な

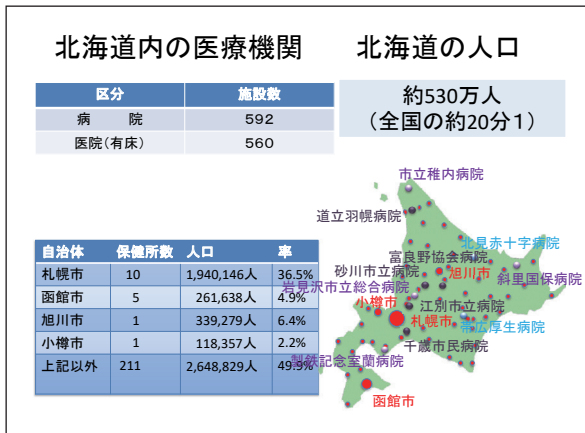


図 1. 北海道の協力医療機関

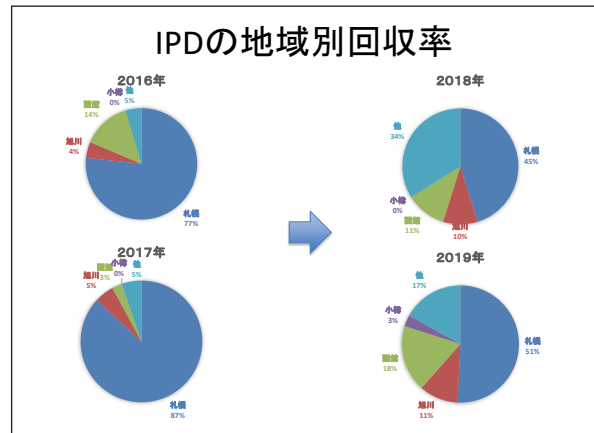


図 2. IPDの地域別回収率

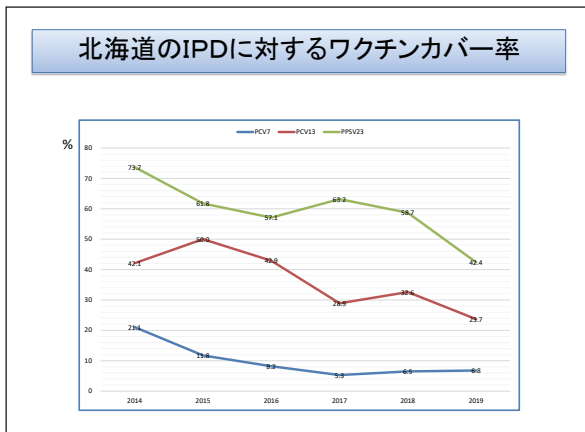


図 3. 北海道のIPDに対するワクチンカバー率

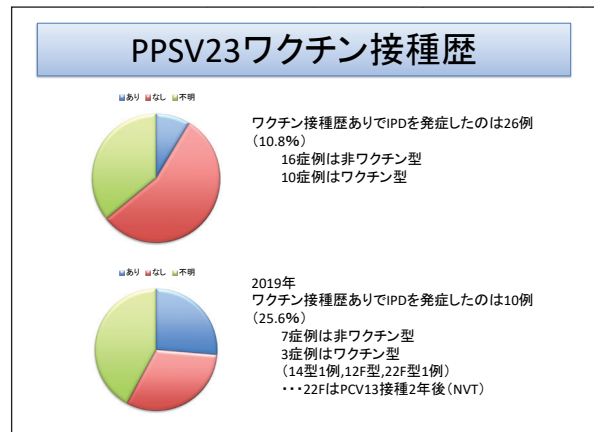


図 4. 北海道のIPD患者のPPSV23接種歴

くなっている (図 2)。全届出症例のうち約70%の菌株収集が行われている。

2) 北海道のIPD調査結果

令和元年12月までに道内発生IPDの247例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチンカバー率は令和元年はPCV7 6.8%、PCV13 23.7%、PPSV23 42.4%といずれも経年的な低下を認めている (図 3)。PPSV23ワクチンを接種したにもかかわらずIPDを発症した比率は全期間中で10.8%であったが、令和元年に限ってみると25.6%と高く、ワクチン非含有株によるIPDの増加が影響したと考えられる (図 4)。

D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを開始して7年目となった。分担研究者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域をカバーする体制が構築されており、継続して症例の集積が出来ていた。

北海道は広いため陸路での輸送では十分に回収できないこともあり、病院から直接国立感染症研究所に送ることが円滑に回収率を上昇させる一つの方法であった。

IPDに関しては血清型置換がみられており、小児ワクチンの間接効果と高齢者ワクチンの直接効果についても今後注視していく必要がある。

IMDは発生数が少ない疾患だが、今回のサーベイランスシステムを活用して集積することができた。オリンピックなどのマスコギャザリング対策にも今後活用しようとする。

E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により前研究に引き続き症例を集積することが出来た。北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能となった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集をおこなっていくこ

とは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田貴美之, 千葉弘文, 萬谷峻史, 澤井健之, 齋藤充史, 梅田泰淳, 錦織博貴, 黒沼幸治, 大塚満雄, 高橋弘毅. 自己免疫性肺胞蛋白症の2例～症例を通して病態形成を考える～. 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌 2019; 50: 48-50.
- 2) 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. doi: 10.1371/journal.pone.0212418. eCollection 2019.
- 3) Kobayashi T, Kuronuma K, Saito A, Ikeda K, Ariki S, Saitou A, Otsuka M, Chiba H, Takahashi S, Takahashi M, Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is associated with disease presence and extent of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Res. 2019 Oct 21; 20 (1) : 224. doi.org/10.1186/s12931-019-1185-9.
- 4) Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, and Yokota SI. *In vitro* Derivation of Fluoroquinolone-resistant Mutants from Multiple Lineages of *Haemophilus influenzae* and Identification of Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance Antimicrob Agents Chemother. 2019 Nov 18. pii: AAC.01500-19. doi: 10.1128/AAC.01500-19.
2. 学会発表
- 1) Oishi K, Chang B, Ohnishi M, Kinjo Y, and the Adult IPD Study Group. Shimbashi S, 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 and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan 第92回日本細菌学会総会 4月23日-25日: 札幌
- 2) 品川雅明, 黒沼幸治, 高橋 聡. 結核におけるAST活動-臨床検査技師の立場から-. (シンポジウム) 第94回日本結核病学会総会: 2019年6月7-8日: 大分県
- 3) Kuronuma K, Role of transient receptor potential vanilloid 4 in the therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain
- Chiba H, Clinical significance of serum SP-D as a biomarker for antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) : Post hoc analysis of a phase 3 trial of pirfenidone in Japan. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain
- 4) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西順一郎, 藤田次郎, 成人IPDサーベイランスグループ. Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第94回日本結核病学会総会 6月7-8日: 大分県
- 5) 藤倉裕之, 福住宗久, 松井珠乃, 砂川富正, 大石和徳, 常 彬, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎 成人IPDサーベイランスグループ. 肺炎球菌感染症を考える わが国の成人IPDサーベイランス. 第94回日本結核病学会総会 6月7-8日: 大分県
- 6) Kobayashi T, Kuronuma K, Saito A, Ikeda K, Ariki S, Otsuka M, Chiba H, Takahashi M, Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is

associated with the disease progression in pulmonary Mycobacterium avium complex disease. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain

- 7) Saito A, Kuronuma K, Arika S, Fujitani N, Takamiya R, Chiba H, Takahashi M, Takahashi H. Pulmonary alveolar microlithiasis ~ Epidemiology in Japan and developing treatment strategies in a novel mouse model ~. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain
- 8) 小林智史, 黒沼幸治, 斎藤充史, 池田貴美之, 大塚満雄, 千葉弘文, 高橋弘毅. 血清L-Ficolin低値が肺MAC症の発症に関連する. 第59回日本呼吸器学会学術講演会 4月12-14日: 東京

9) 黒沼幸治. 肺炎マイコプラズマに対する免疫調節と肺サーファクタント. 日本マイコプラズマ学会第46回学術集会 5月24日-25日: 札幌市

- 10) 黒沼幸治, 小林智史, 池田貴美之, 錦織博貴, 千葉弘文, 品川雅明, 高橋 聡, 高橋弘毅. 当院における迅速発育菌感染症の臨床的検討. 第94回日本結核病学会総会 6月7-8日: 大分県

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の充実化に資する研究

研究分担者：大島 謙吾（東北大学病院総合感染症科 講師）

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。

2019年（自1月1日至12月31日）は、宮城県におい50例のIPD症例が報告された。その中で成人例は37例であった。37例のうち33例で患者情報を収集し（2019年12月31日現在、以下同じ）、菌株の解析を完了した。患者情報を収集、解析し得た患者33名の平均年齢は76.9歳であり、菌血症を伴う肺炎が24例（72.7%）を占めた。死亡例は7例（21.2%）であった。2019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）3.8%、結合型13価ワクチン（PCV13）29.4%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）66.7%であった。成人のIHDは3例が報告され2例で患者情報と菌株を収集することができた。1例のみ菌株の解析が終了し莢膜型はnon-typeableであった。成人のSTSSは20例が報告され、9例の臨床情報と菌株とが収集できた。2019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-typeable *H. influenzae* 感染症が漸増しつつあり、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し、急激に多臓器不全に至る。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) PPSV23及びPCV7、PCV13の接種の普及による成人のIPDの原因莢膜型の推移を、宮城県において調査すること
- 2) 成人におけるIHDの患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向を宮城県において調査すること
- 3) 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. サーベイランスシステム及び菌株・患者情報収集体制

宮城県及び仙台市本庁の協力を得て、宮城県及び仙台市で発生したIPD、IHD及びIMDの症例を把握する。感染症5類全数把握疾患としてしばしば発症する。病状の進展は急激で、短時間に届け出がなされた情報（NESID）をもとに、本研究分担者に患者発生医療機関、患者年齢についての情報提供を受ける。この情報提供に基づいて発生医療機関の協力者へ連絡を行い、患者調査票の記入と菌株の保存、輸送を依頼することとした。

（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分担研究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2019年1月1日-12月31日の期間にIPDは50例が、IHDは4例が感染症法5類全数把握疾患として届け出られた。この中で、15歳以上の症例はIPDで37例、IHDで3例であった。IPDについては、13の医療機関から報告され、そのうち研究協力機関からの報告は9医療機関であった。IHDは4医療機関から報告があったが、うち2つが研究協力医療機関であった。

2019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、37例中33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、26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20例の報告があり、9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IPD33症例の解析（2019年報告分）

宮城県における2019年の成人のIPD症例の平均年齢は76.9歳で、男女比は6:5であった。病型は肺炎を伴う菌血症が24例（72.7%）と最も多かった。死亡例は7例（21.2%）であった。

3. 2019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

2019年の宮城県におけるIPD症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型を、次頁図に示す。PCV7のカバー率は3.8%、PCV13のカバー率38.5%、PPSV23のカバー率は69.2%であった。2013年-2019年におけるワクチンカバー率の推移を図1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2019年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISPは1株（3.3%）、PRSPは5株（16.6%）であった。

5. 宮城県におけるIHD症例の解析（2019年分）

宮城県における2019年のIHD症例は4例報告され、うち3例が成人であった。1例のみ菌株を解析済みであり、non-typeableであった。

6. 2019年の宮城県におけるSTSS症例の解析

宮城県において2019年に報告されたSTSS症例は20例であった。そのうち、9例の菌株と患者調査票を回収することが出来た。平均年齢は66.8歳であり、6/9例が皮膚軟部組織感染症であった。起因微生物は3例が*S. pyogenes*であり、3例が*S. agalactiae*であり、2例が*S. equisimilis*であった。死亡例は5例（55.6%）であった。

7. 2019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2019年に報告された菌株の薬

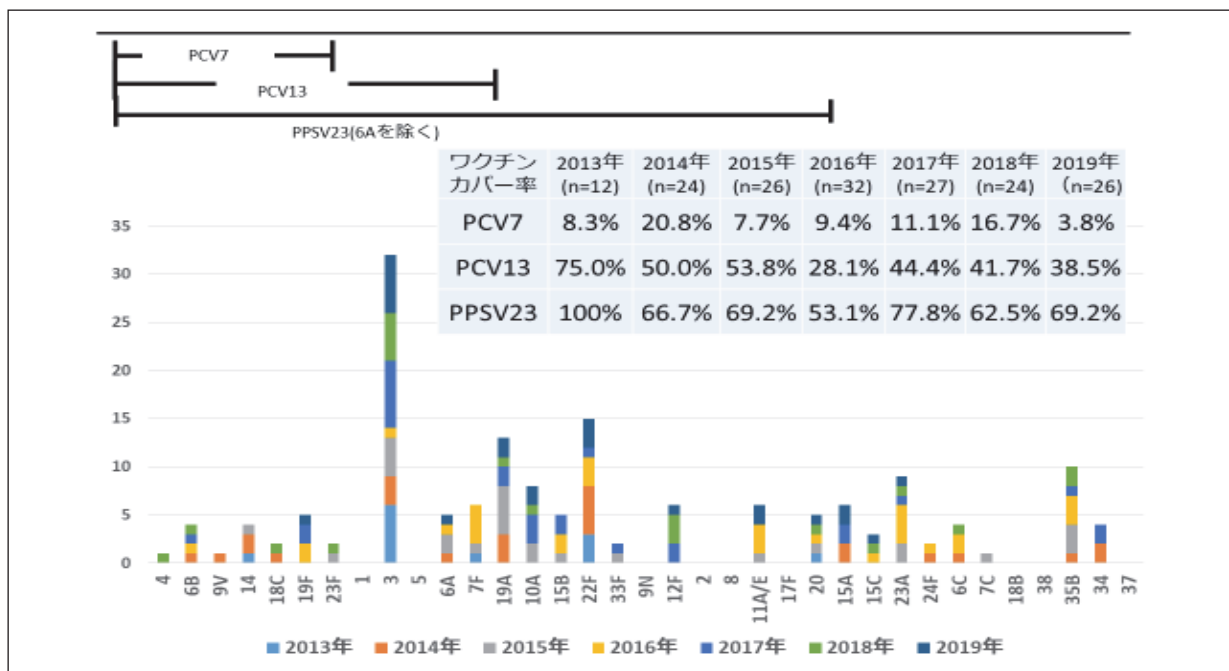


図 1. 2013-2019年 IPD 症例の菌株の血清型の推移

剤感受性検査ではペニシリン系抗菌薬への耐性は確認されなかった。

D. 考察

2019年度は、これまでの6年間と同様に宮城県におけるIPD、IHD、STSSのサーベイランス事業を継続することができた。

IPDとIHDについては、報告数がほぼ定常状態に至りつつある。しかし、気仙沼市立病院のように、新たに研究協力の依頼に応じる病院も現れており、更に質の高いサーベイランスが可能になると考えた。STSSについては、2018年に比して大幅に報告数が増えたが、これは宮城県との情報共有が円滑になったためと考えられた。

E. 結論

2019年においては、2018年に引き続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。新たに研究協力病院として参加する病院も現れ、よりサーベイランスの質が向上すると考えられた。STSSの報告数は大幅に増加し、これは昨年に課題とした宮城県との情報共有が一定の改善を認めたことによると考えられた。

サーベイランスの質を向上させるノウハウとしては、

1. サーベイランスを維持するために、できる限り協力医療機関の担当者とface to faceで顔を合わせる機会を増やすこと
 2. 侵襲性細菌感染症が報告されたら、協力を断られることが予想されても報告医療機関に繰り返し連絡を試みること
 3. メールアドレスを知らない場合には、郵便で協力を依頼すること
- が肝要と考えた。

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

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の充実化に資する研究

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、本年度検討対象例としてIPDが14例とIHDが3例、STSSが7例集積された。IMD例はなかった。

14例のIPD由来肺炎球菌は11の血清型が分離され、特定の血清型のアウトブレイクはなかった。

これらの血清型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50%で、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）は35.7%であった。

今後も本サーベイランスで継続的にデータが蓄積されることにより、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。

その他の検討テーマの侵襲性感染症に関しても、サーベイランスを継続しながら情報を広く公表し活用していただくことは、医療現場に大きなインパクトを与えることになると考えられ、さらに充実した研究積極的に実施していくべきと考えられた。

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・致命率が高く臨床的に極めて疾病負荷の高い感染症である。前研究を通して6年間のサーベイランス研究を実施し、対象疾患の山形県における発生状況も明確になりつつある。

今回、山形県内のそれら疾患の動向をさらに密に調査し、県内各医療機関と情報を共有し、特にIPDに関しては、小児および65歳以上の成人への肺炎球菌ワクチン定期接種後における血清型の推移などについても検討し、的確な臨床的状況を把握してもらうことも目的とした。

B. 研究方法

平成25～30年度の「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菌株の国立感染症研究所への発送を実施した。ただし、本年度から山形市が中核市となり、山形保健所が新設されたことをうけ、同保健所に研究協力の依頼を行い同意を得た。

また、対象症例の分離菌の捕捉率を向上させ、さらなるサーベイランスの充実化を達成するため、協力医療機関増に向けて細菌検査室が稼働している医療機関に参加の依頼を行った。その結果、村山医療圏で県立河北病院、そして置賜医療圏で米沢市立病院から協力可能との同意が得られ、本研究における県内の協力病院は11病院となった。

症例登録はこれまでと同様である。すなわち、感染症法に基づく届け出対象疾患である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分担研究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ログロバンクに一時凍結保存し、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、本年度は3回行うこととした。また、STSS菌株に関しては、以前の研究では北海道、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たが、関連機関と打ち合わせを行い、STSS菌株も研究班の菌株収集・発送ルートで一元化した。

また、その結果に関しては、研究分担者が各医療機関の協力者に報告し、臨床現場で活用していただくこととした(図1)。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所の倫理審査委員会承認されている。

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

C. 研究結果

I. 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

1) IPDの発症状況

本年度の研究過程(令和1年11月末まで)で、IPDは14例が集積された。

その症例一覧を表1に示す。

全14症例中男性は5例、女性9例と女性が多かった。

年齢分布は57歳から85歳、その中央値は81歳と高齢であった。男女別の年齢中央値は男性71歳、女性85歳と女性に高齢発症者が多いという結果であった。

病型は、菌血症を伴う肺炎7例、菌血症3例、菌血症を伴う髄膜炎1例、髄膜炎1例、菌血症を

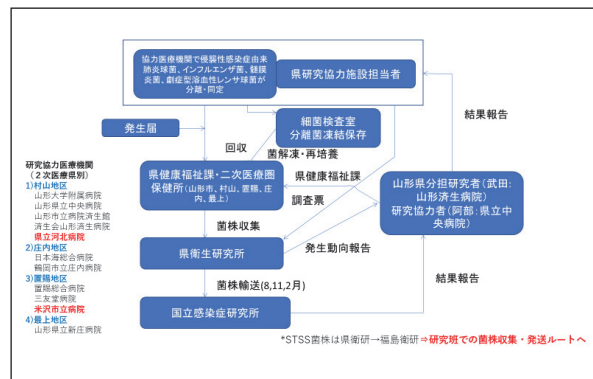


図1. 山形県の研究体制

表1. IPD症例一覧

年度番号	年齢	性別	診断	発症状況	菌血症	合併症	転帰
2019-1	81	F	菌血症	菌血症	33F	なし	軽快(転帰)
2019-2	71	M	菌血症、肺炎	肺炎	38	なし	軽快
2019-3	57	M	菌血症	脳血管疾患	7F	なし	軽快
2019-4	74	F	菌血症、肺炎	認知症	23A	なし	不明
2019-5	86	F	肺炎	なし	6C	なし	軽快
2019-6	85	F	菌血症、肺炎	DM	3	不明	不変(55日死亡)
2019-7	81	F	菌血症、肺炎	CHF, AF	34	なし	軽快
2019-8	78	F	菌血症、肺炎	なし	10A	不明	死亡
2019-9	97	F	菌血症、肺炎	高血圧	14	あり	軽快(転帰)
2019-10	69	M	菌血症	腎がん	35B	なし	軽快
2019-11	79	M	菌血症、肺炎	認知症	3	なし	軽快
2019-12	87	F	菌血症、肺炎	心不全	19A	なし	死亡
2019-13	97	M	菌血症、肺炎	不明	35B	不明	不明
2019-14	82	M	菌血症	悪性リンパ腫	6C	不明	死亡



図2. IPD症例の男女比およびPPSV23接種状況の推移
伴う関節炎1例、関節炎1例であった。

基礎疾患や合併症を有する例が11例(78.6%)と多く、PPSV23接種歴が明らかであったのはわずかに1例(7.1%)のみであった。

調査票回収時における各症例の転帰は、軽快8例(57.1%)、死亡3例(21.4%)、不明が2例(14.3%)であった。

本県ではIPD発生が女性に多かったことより、以前の研究も含めて経年的な男女の発症例比率を検討してみた(図2)。

その結果、研究開始後、一昨年度までは男性が多かったが、昨年度および本年度は女性の発症が多かった。

さらに、ワクチン接種との関連性の有無を検討する資料とするため、山形済生病院における65歳

以上の成人のPPSV23接種状況を、平成22年（2010年）1月から令和1年（2019年）11月の期間で検索してみた（図2）。

PPSV23の接種状況は、65歳以上の定期接種が開始された平成26年（2014年）から接種者は急激に増加していた。

全接種者は1,049名であったが、男性569名（54.2%）、女性470名（45.8%）であった。

男女の経年的推移では、検討開始年を除き男性の接種者が多かった。

2) IPD由来肺炎球菌の血清型分布

IPD由来肺炎球菌14株から11の血清型が分離された。3、6C、35Bが各2株ずつで7F、14、19A、10A、33F、23A、34、38が各1株であった（図3）。

3) 肺炎球菌ワクチンのカバー率

現在成人対象肺炎球菌ワクチンは、PPSV23と65歳以上で使用できる13価タンパク結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）の2種類がある。この両ワクチンの血清型カバー率および非ワクチンタイプの同カバー率を図3に示す。

PCV13は35.7%と高いものではなかった。PPSV23は50%のカバー率が示された。また、非ワクチンタイプのカバー率も50%であった。

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。

男性1例、女性2例であった。

発症者の年齢は、39歳、69歳、88歳で病型は菌血症を伴う肺炎が2例、菌血症を伴う骨盤腹膜炎が1例であった。

基礎疾患を有していたのは2症例であった。

菌の血清型は、すべて non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。

1例β-ラクタマーゼ産生株がみられた。

調査票回収時における転帰で、死亡例が1例あった（表2）。

III. 侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）

1) IMD発生状況

本年度はIMD患者の発生はなかった。

IV. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）

1) STSS発生状況

前研究においてSTSS菌株の発送がなされていなかったため、1例も検討されていなかった。そ

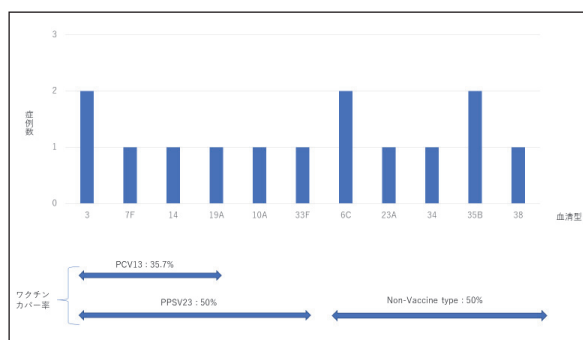


図3. IPD症例の血清型分布とワクチンカバー率

表2. IHD症例一覧

発生動向調査ID(AH)	性	年齢	病型	基礎疾患	血清型	β-lactamase	転帰
201924858 (286)	M	88	菌血症、肺炎	COPD	NTHi	(-)	軽快
201954431 (305)	F	39	菌血症、骨盤腹膜炎	なし	NTHi	(+)	軽快
201959191 (307)	F	69	菌血症、肺炎	骨盤内腫瘍	NTHi	(-)	死亡

表3. STSS症例一覧

NIH登録番号	発生動向ID	年齢	性別	病型	基礎疾患	Lancefield	抗菌薬感受性(PcG: μg/mL)	emm遺伝子型	転帰
2901	201719974	65	F	髄膜炎菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2902	201739611	65	F	髄膜炎菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2903	201748552	65	F	髄膜炎菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2904	201924949	67	F	髄膜炎菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2905	201942624	70	M	壊死性筋膜炎	なし	A群	0.008	emm1	軽快
2906	201948895	50	F	肺炎菌血症	RA	B群	0.03		死亡
2907	201944806	73	M	髄膜炎菌血症、壊死性筋膜炎	慢性皮膚疾患(中毒心)	G群	0.008	stG10.0	死亡

こで今回の研究から菌株の収集・送達を班研究の流れに一本化した結果、7株の検討ができた。

このうちの3株は、平成29年（2017年）の株で、同一の65歳女性から分離された繰り返し感染例であった。さらに、この例は本年度に再度STSSを発症した興味ある症例であった。

この症例の菌株はいずれもLancefield分類でG群、emm遺伝子型はstG643.0で同じであった。

その他の3例は、50歳女性、70歳男性、73歳男性が発症しており、病型は壊死性筋膜炎、菌血症を伴った肺炎、蜂窩織炎・壊死性筋膜炎が各1例であった。

これら3例は、A、B、C群が各1例であり、2例が死亡していた（表3）。

D. 考察

本研究は、過去6年間の先行研究を基礎にサーベイランスデータの精度をさらに向上させ、その結果を臨床現場にフィードバックし、治療および

疫学対策等に的確に活用してもらう目的で実施されている研究である。

本研究の基本的な流れは、これまでの研究システムを踏襲し実施した。その中で、菌株の捕捉率を上げるため、協力施設を増やしたことと、STSSに関しては、以前の菌株検討ルートは必ずしも奏功していたとは言い難く、菌株の検討が不十分であったため、研究班の菌株収集・発送に統一して行った結果、菌株の検討ができたことが進歩であり、充実化に向けレベルが向上したといえると思われる。

本年度のIPD症例数は、11月末の段階で14例であり、11の血清型が同定された。その内訳は、3、6C、35Bが各2例ずつ、7F、14、19A、10A、33F、23A、34、38が1例ずつであり、特定の血清型によるアウトブレイクはなかった。

小児に対するPCV、そして65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種が開始され6年目となるが、その効果の検証も必要となってきている。その評価データの一つとして本研究の結果は活用されるべきと思われる。

山形県の今回の研究では、PCVそしてPPSV血清型のカバー率はそれぞれ35.7%、50%であり以前の県のデータと比較するとPCVは横ばい、そしてPPSV23は低下しているという結果であった¹⁾。

このカバー率推移変化を見極め、ワクチン接種率向上との関連などを明確にするためにも、さらにサーベイランスを継続すべきと思われる。

山形県のIPD発症性別を見ると、女性が男性の約2倍であったことは興味深い点である。

日本の高齢者人口は女性が多いので、単純にそのことの反映とも考えられるが、PPSV23定期接種と何かしらの関連がないかと考え、当院の65歳以上の成人のPPSV23定期接種者1,049例を検討してみた結果、女性の接種者が少なかった。

IPDに対するPPSV23接種による一定の効果は、広く認識されている²⁾。それらのことを勘案すると、本年度山形県では、IPD発症者にPPSV23接種者が極めて少ない（わずかに1例）こと、そして女性に発症者が多い事象に対する一つの要因として、男性に比し女性のワクチン接種が少ないことがあると考えられた。したがって女性を対象

にした接種勧奨の工夫を加えることが望ましいと思われた。

また、1例のPPSV23接種者が分離された血清型は14でワクチン含有型であったが、症例は97歳と超高齢者であった。超高齢者に対するワクチン効果に関しては、さらに詳細にデータを蓄積させることが必要であろう。

IHDは3例が集積された。

血清型はいずれもNon-typableであり、1例にβ-ラクタマーゼ産生株があった。

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の発症はなかった。

STSSは既存の菌株発送ルートから新たに研究班のルートに変更して7株検討できた。この変更が研究の充実化に寄与した点は大きいと思われる。

7株中4株は同一症例からの分離で、G群菌であり、*emm* 遺伝子型も同一で感染症が繰り返し起こったことが証明できた興味ある例であった。このような貴重な臨床データが得られることも本サーベイランスの意義であろう。

全体として1-4株を1例として判断して検討すると、症例数はG群2例、A、B群各1例であった。

近年G群溶連菌の重要性が高まっている³⁾。さらにサーベイランスを継続し、データを集積していきたい。

E. 結論

侵襲性細菌感染症サーベイランスデータを詳細に解析し、情報を共有することは医療現場に多くの寄与を提供できると考えられる。

サーベイランス研究の充実のためには、継続しながら正確なデータを広く公開し関連機関に的確に活用してもらえようとするのが重要と思われ、そのことでさらにデータの質が向上すると思われるので本研究の継続は重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. J Global Infect Dis. 2019; 11: 30-35

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

参考文献

- 1) 武田博明、阿部修一. 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. 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究. 平成28年度～平成30年度 総合研究報告書. 平成31 (2019) 年3月：24-29
 - 2) Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Databases Syst Rev (1) : 2013: CD000422
 - 3) Broyles LN et al. Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. Clin Infect Dis; 2009. 48: 706-712
- 1) 武田博明、阿部修一. 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

新潟県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

研究分担者：田邊 嘉也（新潟県立新発田病院 部長，新潟大学 非常勤講師）

研究協力者：津畑 千佳子（新潟南病院，新潟大学 特別研究員）

研究要旨 新潟県では年々 IPD の報告数が増加し、2017年度で最多の報告（月平均5.6症例）であったが、2018年度は4.0例/月、2019年度はこれまでで2.7例/月と減少傾向になってきている可能性がある。

2018年度に引き続き、PCV7ワクチンタイプである19Fの発生がみられたが、PCV13ワクチンタイプ、PPSV23ワクチンタイプの血清型の肺炎球菌の検出割合はどちらも減少した。

IHD 報告書作成時点の報告数は4例のうち肺炎が3例、STSSはこれまで4例の報告があったがうち2例が死亡しており予後不良だった。

新潟県は行政との連携がとれており報告例の把握、菌株の収集はスムーズに行えており、その一因として各施設の細菌検査担当者ならびに感染対策部門担当医師、看護師が加盟する新潟医療関連感染制御コンソーシアム（CHAIN）との連携があると考えられる。

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 Consortium against Health care Associated Infection in Niigata : CHAIN）と連携して行うことを継続した。同コンソーシアムは分担研究者が平成25年に初代の代表世話人として発足させ、新潟県内の感染対策地域連携加算1取得施設を中心に組織したものである。基本的にICTの4職種（医師、看護師、薬剤師、検査技師）の登録を必須とし、その他同加算2取得施設においては職種指定をせず希望制での登録加盟としている。新潟市保健所も加盟しており、新潟県医務薬事課医療指導係がオブザーバ参加している。病院と行政が一体となった感染対策連携コンソーシアム（ネットワーク）として機能している。

本研究班の前身である「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」班の活動を行うにあたり、CHAIN総会において本研究班の活動方針を紹介ならびに参加協力依頼をすることで菌株の保存や報告書の作成、提出への流れを補助する役目をICTに担っていただくこととした。そのことで報告率を上げ、菌株の補足率を上げることが可能となった。

2) IPDについて

2017年度がこれまでの最多の月平均5.6例で昨年度は4.0例/月、本年度は2.7例/月と、かなり少ない報告数となっている。例年12月以降に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、2017年度からはじまった12F型によるアウトブレイク肺炎が50%程度を占め、ついでfocus不明、髄膜炎、整形領域と続いており、これは例年の傾向とほぼ変わらない状況であった。（図2）

3) 他の侵襲性感染症について

IHD報告書作成時点の報告数は4例で、うち肺炎が3例、STSSはこれまで4例の報告があったが、うち2例が死亡しており予後不良だった。IMDは報告がなかった。

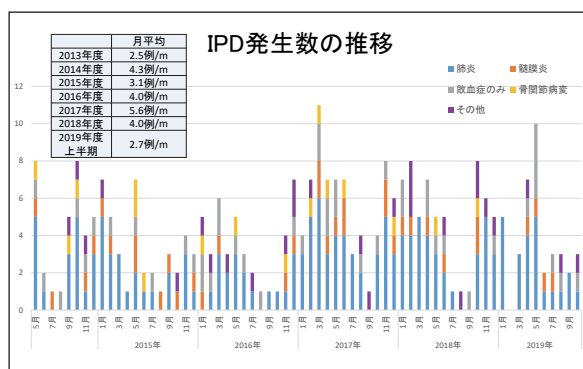


図1

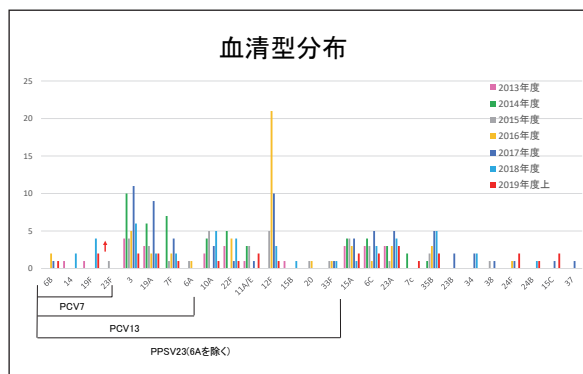


図2

D. 考察

新潟県は本研究班の発足当時から報告書、菌株の提出率いずれも高率で推移しており、その一因が感染制御コンソーシアム（CHAIN）の存在であることは紛れもない事実であろうと考える。菌株保存が確実に行われ、報告書の作成についてもICNからの督促が働くシステムが出来上がっており、院内におけるICT連携の良さが報告に反映されている。分担者は現在、代表世話人からは退任しているが、毎年行われるCHAIN総会において時間をいただき本研究班のデータを報告し引き続いての協力依頼を行っている。今後も継続していくこととしたい。

さて具体的な症例のデータからの考察としては、IPDにおいては原疾患が肺炎での報告が毎年最多となっており、侵襲性肺炎球菌感染症の主たる発症病型が肺炎であるのは疑う余地のないところであろう。23価ワクチン（PPSV23）の定期接種の効果がみられているかどうかは慎重に判断する必要があるが、髄膜炎での発症様式がやや低下していることはその可能性の一つといえる可能性がある。一方で、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。そんな中で昨年度には、これまでまったく検出がなかった19型によるIPDが3例報告された。今年度も引き続き19型が報告されており、間接効果としての小児の肺炎球菌感染症の動向とはことなる流行様の発生がみられている可能性がある。この原因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侵襲性肺炎球菌感染症の現状や小児、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。

STSS、IHD、IMDについても症例の分析や菌株の収集を継続して多数例を解析することが重要であろう。

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

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充実化に資する研究

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 人口ベースで成人の侵襲性細菌感染症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. 三重県の医療機関で発症した成人の侵襲性細菌感染症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、令和元年度はIPD28例、IHD 7例、STSS 9例が集積された。

今年度のIPDの特徴は平均年齢76.5歳で、男性の頻度が71%と高く、莢膜型は12F 5例（18%）、35B 3例（10.7%）が高い頻度で検出された。肺炎球菌ワクチンのカバー率はPCV13 vs PPSV23=25% vs 64.3%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。

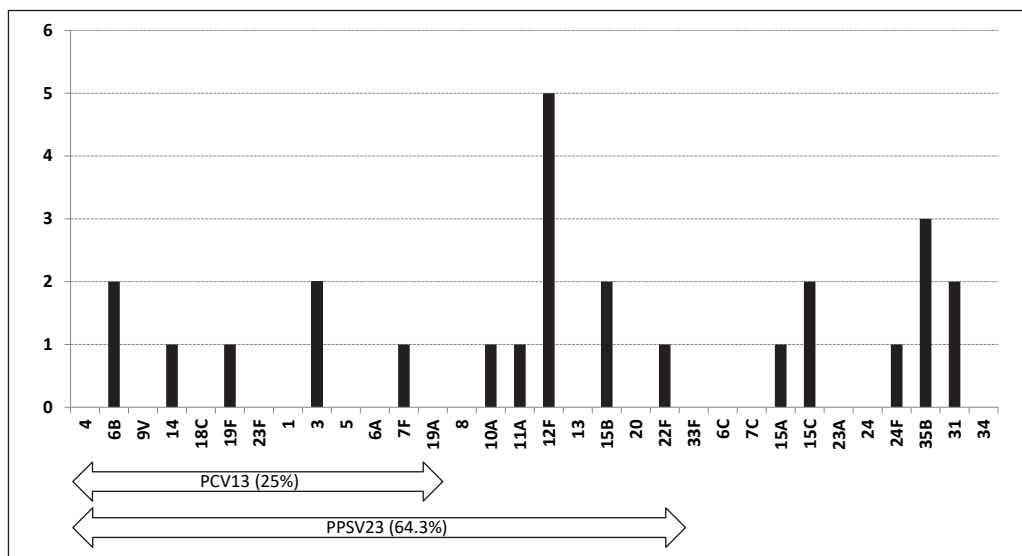


図1. 三重県の成人IPDの莢膜型と肺炎球菌ワクチンのカバー率（n=28）

E. 結論

令和元年度は、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。行政部門と密に連携をとり、菌株と臨床情報の収集につとめる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 丸山貴也, 呼吸器セミナー～注目の医師主導試験と最新のエビデンス～, 第61回日本呼吸器学会中国・四国地方会

- 2) 丸山貴也, パネルディスカッション2「成人の予防接種について考える」, 第89回日本感染症西日本地方会学術集会

- 3) 丸山貴也, シンポジウム18. 適正に臨床研究を実施するためにできること、大規模臨床研究の運用の実際・第73回総合医学会

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

奈良県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター 准教授）

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。IPDは2013年4月から2019年12月31日までの間に146件報告され、116株が収集された。血清型では3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離された。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSVについては2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下傾向であった。その他、IHDについては2013年4月から2019年12月31日の間に17例14株、STSSについては46例27株、IMDについては4例2株がそれぞれ報告、収集された。IHDではBLNAR、STSSではマクロライドやキノロン耐性菌の分離率が高くなっており注意が必要である。

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（図1）。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。本研究に

おける菌株・研究調査票の送付の流れと検査結果還元の流れを示す（図2、図3）。

（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

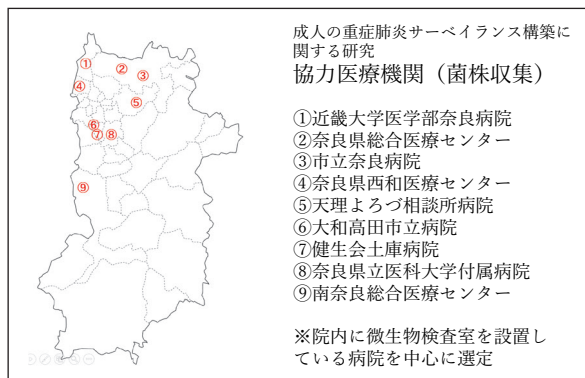


図1. 本研究における研究協力病院

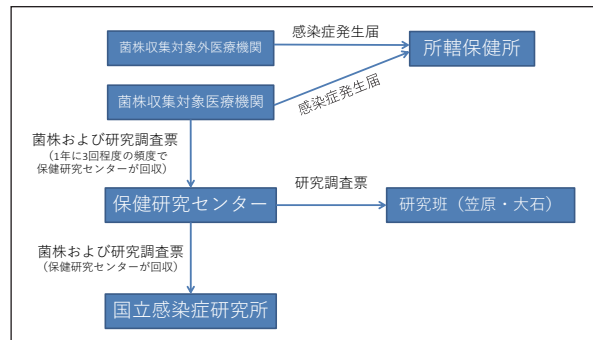


図2. 菌株・研究調査票送付の流れ

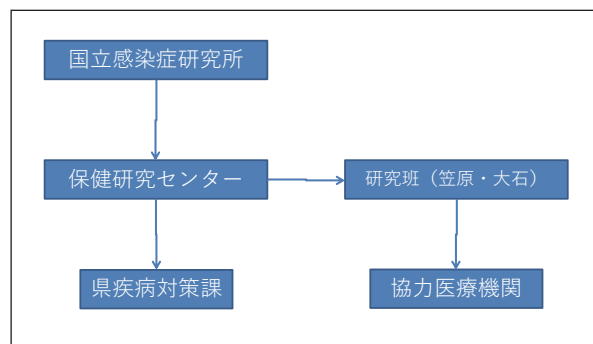


図3. 検査結果還元の流れ

ている菌株を用いるため、予想される不利益はない。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) IPDについて

5類全数届出となった2013年4月から2019年12月31日までの間に成人の侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal diseases; IPD）は奈良県で146件報告された。推定される奈良県における人口10万人あたりの発生頻度は成人人口を115万人とすると、**図4**に示す通り、経年的に増加傾向であったが、2018年以降は低下傾向となった。収集された116株の菌株の血清型の年次推移（**図5**）を示す。3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離されていた。また23価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型としては、23A、24F、34、35Bなどが多かった。各種肺炎球菌ワクチンのカバー率は**図6**に示すとおり、PPSVについては2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下傾向であった。各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移を**図7**に示す。137名の患者背景は平均年齢が71.8歳（**図8**）で男性が58.2%（85名）であった。

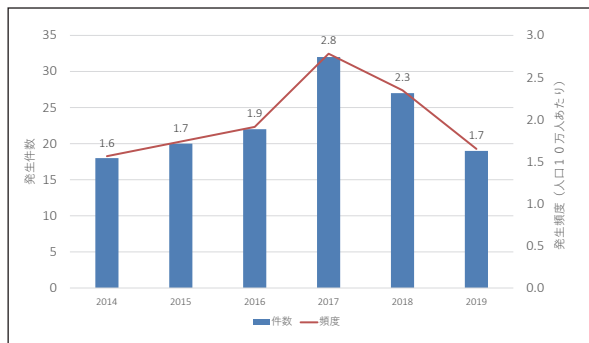


図4. 奈良県における人口10万人あたりのIPD発生頻度

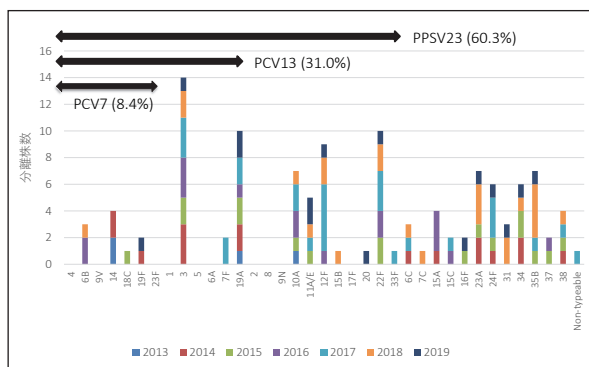


図5. 血清型の年次推移

(2) IHDについて

5類全数届出となった2013年4月から2019年12月31日までの間に成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive Haemophilus diseases; IHD）は奈良県で17件報告された。推定される奈良県における人口100万人あたりの発生頻度を**図9**に示す。回収された14株の菌株のうち、菌株は12件（92.3%）で回収され、血清型は13株が non-typeable、1株が type f であった。薬剤感受性検査では、 β -ラクタマーゼ産生株は1株、BLNAR（beta lactamase negative ampicillin resistant）は2株であった。

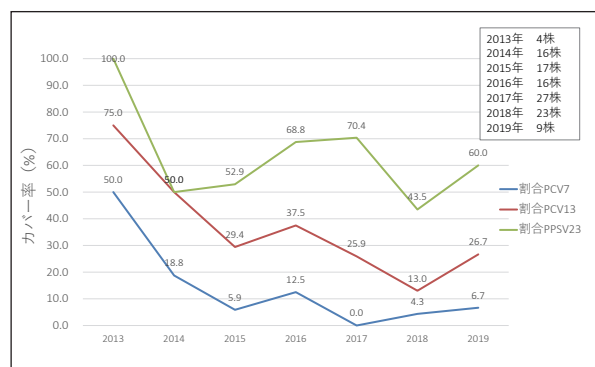


図6. 各種肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

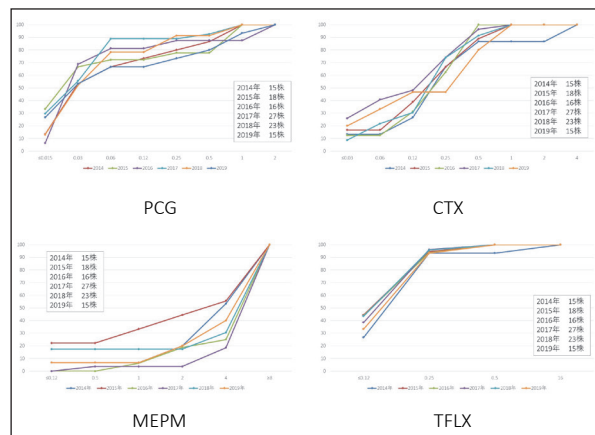


図7. 各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移

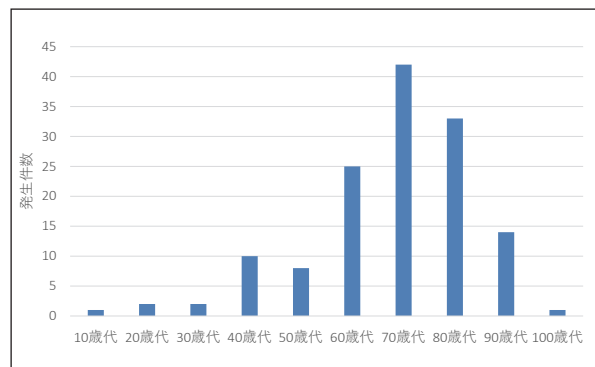


図8. IPD患者の年齢分布

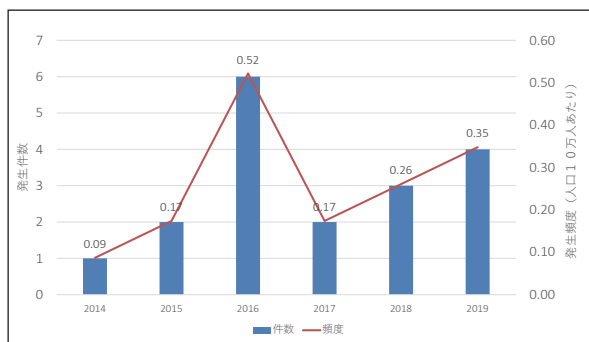


図9. 奈良県における人口100万人あたりのIHD発生頻度

届出のあった17名の平均年齢は72.4歳で男性が7名(41.2%)であった。

(3) STSSについて

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(severe streptococcal toxic syndrome; STSS)は1999年4月から5類全数届出となっている。2013年10月から2018年6月の間に奈良県で成人のSTSSは46例の届出があった。推定される奈良県における人口10万人あたりの発生頻度を図10に示す。菌株はこのうち27例(58.7%)で収集できた。Lancefield分類ではG群が16株で最も多く、ついでA群が7株、B群が4株であった。薬剤感受性は全てペニシリン感性であったが、8株がエリスロマイシン耐性、3株がシプロフロキサシンのMICが32 μ g/mL以上の高度耐性を示した。

35名の患者背景は平均年齢が70.1歳で男性が28名(70.1%)であった。

(4) IMDについて

2013年に髄膜炎菌による髄膜炎および敗血症は「侵襲性髄膜炎菌感染症(invasive meningococcal disease; IMD)」として5類全数把握感染症となった。2013年4月から2019年12月の間で報告のあった奈良県における成人のIMDは4例で、収集された菌株は2株である。いずれも血清型はY型で、遺伝子型は1655であった。

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年から2017年まで増加し

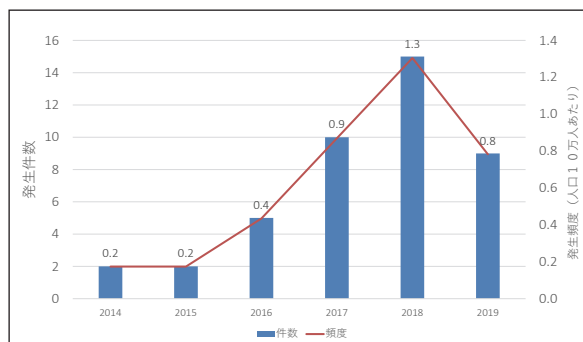


図10. 奈良県における人口10万人あたりのSTSS発生頻度

たが、その後は低下している。これは届出が必要であることが周知されたことによる増加と、肺炎球菌ワクチン接種による症例の減少の二つの要因が関係していると考えられる。また肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率の経年的な低下と、いわゆるserotype replacement(血清型置換)と呼ばれる肺炎球菌ワクチンでカバーされていない血清型の肺炎球菌の増加は今後も注視が必要である。

薬剤感受性検査ではIHDにおけるBLNAR、STSSにおけるキノロン耐性などが継続して検出されており、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、IHD、STSS、IMDの患者情報および菌株を収集する体制が整い、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。

なお、本研究の遂行にあたっては、奈良県保健研究センター、奈良県福祉医療部医療政策局疾病対策課、各保健所の多大なる協力を得ている。また本研究の結果については、医師会や奈良県の感染対策啓発事業などで適宜報告している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Shimbashi R, Kasahara K, et al. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLoS One 2019 Feb 21; 14 (2) : e0212418. Doi: 10.1371/journal.

- pone.0212418. eCollection 2019.
2. Yanagihara K, Kasahara K, et al. 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 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2019 Sep; 25 (9) : 657-668.
 3. Ogawa Y, Kasahara K, et al. Scrotal ulcer due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in an HIV-positive man who has sex with men in Japan: a case report. *Int J STD AIDS* 2019 Oct; 30 (12) : 1229-1231.
 4. Harada S, Kasahara K, et al. Clinical and Molecular Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bloodstream Infections in Japan: Occurrence of Hypervirulent Infections in Health Care. *J Clin Microbiol* 2019 Oct23; 57 (11) . Pii: e01206-19.
 5. Ogawa Y, Kasahara K, et al. Comparison of the inoculum size effects of antibiotics on IMP-6 β -lactamase-producing Enterobacteriaceae co-harboring plasmid-mediated quinolone resistance genes. *PLoS One* 2019 Nov 13; 14 (11) : e0225210.
 6. Yamada A, Kasahara K, et al. Peritonitis due to *Moraxella osloensis*: A case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2019 Dec; 25 (12) : 1050-1052.
 7. Uno K, Kasahara K, et al. Case of endobronchial metastasis from breast cancer accompanied with *Cunninghamella bertholletiae* tracheobronchial mycetoma. *J Infect Chemother*. 2019 Dec; 25 (12) : 1065-1069.
 8. Kato H, Kasahara K, et al. *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study. *Anaerobe*. 2019 Dec; 60: 102111.
 9. Senoh M, Kasahara K, et al. Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*: A multicenter prospective study in Japan. *Anaerobe*. 2019 Dec; 60: 102107.
 10. Hayakawa K, Kasahara K, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Dec 2. pii: dkz501.
 11. 笠原 敬. 抗菌薬適正使用支援チーム (AST) に求められる役割と実践ガイド Diagnostic stewardship : 検査の適切なオーダーと監視. *臨床と微生物*46 (3) : 31-34, 2019
 12. 笠原 敬. みるトレ Special・26 喀痰培養は陰性でした. *総合診療*29 (2) : 205-207, 2019
 13. 笠原 敬. 「意味がわからない」「今さら聞けない」が勢ぞろい! “初心者さん”のための AST活動Q&A 抗菌薬の使い方がわからない. *INFECTION CONTROL*28 (7) : 34-39, 2019
 14. 笠原 敬. みるトレ Special・35 カンジダ、と思ったけれども…。 *総合診療*29 (11) : 1371-1374, 2019
- ## 2. 学会発表
1. Hirai N, Kasahara K, Ogawa Y, Suzuki Y, Hishiya N, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. Clinical presentation and molecular epidemiology characterization of invasive GBS infection in Nara, Japan from 2007 to 2016. IDWeek 2019.
 2. Tsubaki K, Kasahara K, Nakano R, Nakano A, Mikasa K, Kawaguchi M. Molecular epidemiology and clinical characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Japanese adults. P2372. ECCMID 2019.
 3. 笠松丈人, 奥田菜緒, 古川龍太郎, 福盛達也, 平位暢康, 西村知子, 今北菜津子, 小川 拓, 笠原 敬, 三笠桂一. 複雑性尿路感染症から進展した続発性腸腰筋膿瘍の1例. 第226回日本内科学会近畿地方会. 2019
 4. 西村知子, 笠松丈人, 奥田菜緒, 吉原真吾,

古川龍太郎, 福盛達也, 平位暢康, 今北菜津子, 笠原 敬, 三笠桂一, 古西 満, 鈴木由希, 中野竜一, 矢野寿一. BCG膀胱内注入療法施行後に発症した化膿性脊椎炎の一例. 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会. 2019

5. 吉原真吾, 酒井勇紀, 山口尚希, 古川龍太郎, 平位暢康, 西村知子, 大森慶太郎, 小川吉彦, 小川 拓, 笠原 敬, 角田梨紗子, 中野竜一, 矢野寿一, 三笠桂一. 異常行動で精神病が疑われ医療保護入院したCampylobacter fetusによる菌血症の1例. 第89回日本感染症学会

西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会. 2019

6. 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西順一郎, 藤田次郎. Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会. 2019

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の充実化に資する研究

研究分担者：窪田 哲也（高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科 准教授）

研究協力者：横山 彰仁（高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授）

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 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5類感染症に指定されている重要な感染症である。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。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。平成31年4月から令和元年12月末までの9か月間に高知県内で届出のあった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。IPDは11例の届出があり9例より菌株の回収ができた。11例は全員男性で年齢中央値は71歳（47-85歳）であった。解析可能であった8例の病型は肺炎+菌血症が4例（50%）と最も多く、菌血症が3例、敗血症が1例であった。3例（37.5%）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9株のうち解析が終了した6株の血清型は、それぞれ6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。調査時点で8例中5例が回復していた。一方、IHDは2例の届出があり、2例とも菌株が回収できた。いずれも高齢男性（90歳と81歳）であった。解析できた1例は肺炎+菌血症で、NTHiであった。STSSは1例届出があり50歳女性、壊死性筋膜炎であった。期間内にIMDの届出はなかった。本年度の高知県の状況が解析できた。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 *Hemophilus 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）を開始した。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。本年度は第三期研究として高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患

者背景、血清型を明らかにする目的に引き続き本サーベイランスを行った。

B. 研究方法

平成31年(2019年)4月から令和元年(2019年)12月末までの9か月の間に高知県保健所に届出のあった成人(15歳以上)のIPD、IHD、STSS、IMD(IMDのみ全年齢)全例を調査対象とした。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)接種の有無、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)。倫理面の問題はない。

C. 研究結果

平成31年度には11例のIPDの届出があった。11例は全員男性であった。年齢中央値は67歳(47-85歳)であった。11例のうち9例で菌株が回収できた。2例は菌が増殖せず回収できなかった。調査票で解析可能な8例について背景を検討した。8例は全例男性であった。発生時期は4月が1例、5月が3例、6月が1例、7月が1例、10月が1例、12月が1例であった。8例中6例は喫煙者、2例は非喫煙者であった。日常的に飲酒している者は3例あった。病型は肺炎+菌血症が4例と最も多く、次いで菌血症が3例、敗血症が1例であった。8例中3例で免疫機能に影響しうる基礎疾患(肝

細胞癌)があり、8例中7例に基礎疾患があった。ICU管理になった症例は8例中2例あったが、人工呼吸器を使用した症例はなかった。8例中5例で同時期のインフルエンザの感染はなく、3例で不明であった。調査時点で8例中5例が回復、1例が転医、1例が不明、1例が死亡していた。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例にあり、その例の血清型は6B型でカバータイプであった。得られた菌株9株のうち6株で血清型が判明し、それぞれ届出順に6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。

本年度症例数が少ないためワクチンカバー率は参考値であるが、PCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。これまでの7年間の累積63例全体ではPPSV23カバー率は74.6%であった(図)。

一方、IHDは2例の届出があり2例とも菌株を回収できた。いずれも高齢男性(90歳と81歳)であった。解析できた81歳男性は肺炎+菌血症で、non-typable *Hemophilus influenzae* (NTHi)であった。ICU管理、人工呼吸管理が必要で基礎疾患に悪性リンパ腫があった。

STSSは1例届出があった。50歳の女性、壊死性筋膜炎でB群であった。基礎疾患に心筋梗塞、糖尿病、慢性腎不全で透析を受けていた。侵入門戸は右臀部と思われた。本年度にIMDの届出はなかった。

D. 考察

高知県は推計人口69.6万人(高知県総務部統計課、前年より0.9万人減少)、65歳以上の割合が35.3%と全国でも最も過疎高齢化人口減少が進んでいる県の一つである。東西に長く、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。高知県において平成31年度の4月からの9か月間にIPDは11例、IHDは2例、STSSは1例届出があった。H28年度からH31年度の過去4年間のIPDの届出はそれぞれ7、15、11、11例、IHDはそれぞれ1、2、7、2例、STSSはそれぞれ1、7、4、1例であり、IPD、IHDは例年並、STSSは若干減少しているように思われた。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。1年に換算した罹患率は成人人口10万人あたりIPDが1.1、IHDが0.37となる。全国での罹患率^{2), 3)} IPD（5歳未満6.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）と比較すると、IPDは全国の半分以下、IHDは全国同程度になった。過去4年間と比較すると変動があり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。届出は県内の東部、西武の県立病院からもあり、県内において医療機関に周知できていると思われるがまだ不十分であるのかもしれない。STSSについては1例届出があった。調査が始まってまだ3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8例中4例が菌血症を伴う肺炎で最も多く、IHDの病型も菌血症を伴う肺炎であり、従来の報告^{5), 6)}同様であった。本年度は症例が少なかったが、IPD、IHDでICU管理になった例がそれぞれ8例中2例、2例中1例あり、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44%にリスク因子のある基礎疾患を有していた。STSSについては壊死性筋膜炎がみられ、侵入門戸は臀部であった。免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。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。今後の症例蓄積が待たれる。

本年度のIPDの血清型解析では、現時点で9株のうち6株で血清型が判明し届出順にそれぞれ6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。高知県では平成29年3月から平成30年にかけて12Fが流行したが、本年度の発生はなかった。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は乏しいが、本年度単年度でのカバー率はPCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。研究開始からの累積症例63例全体ではPPSV23カバー率は74.6%であった。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。

サーベイランス運用において、県や衛生研究所担当者との十分な連携が必要であるが、そもそも医療機関からの届出がないことには始まらない。平成25年の研究開始時期にはIPDが5類感染症で届出が必要であることを知らない医師の方が多かった。我々は県内の関連研究会、勉強会、県医師会学会などで本取り組みを説明し、呼吸器内科医をはじめ出席医師に協力を依頼するとともに、各施設の院内細菌検査室を訪問し菌株の保存を呼びかけてきた。県医師会雑誌で結果報告も行った。それらの取り組みの結果周知されるようになったが、まだまだ十分とは言えず、今後も継続してゆく必要がある。

E. 結論

本年度もIMDの発生はなかったが、IPD、IHD、STSSは例年同様に届出があり、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。単年度の発生数が少ないため、ワクチンカバー率等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) 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; 14 (2) : e0212418.

- 2) Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hachisu Y, Hirose S, Fukasawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, Ishiwada N: Identification of *Haemophilus influenzae* serotype e strains missing the *fucK* gene in clinical isolates from Japan. J Med Microbiol 2019; 68 (10) : 1534-1539.

2. 学会発表

- 1) 藤倉裕之, 福住宗久, 松井珠乃, 砂川富正, 大石和徳, 常 彬, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎: わが国の成人IPDサーベイランス 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 ワークショップ 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P263-264.
- 2) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西順一郎, 藤田次郎: Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P346.
- 3) 島田 藍, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 石田正之: 喀痰から *Pasteurella multocida* が検出された症例の検討 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P327.
- 4) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 中岡大士, 竹内典子, 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) との対比- 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P340.
- 5) 末盛浩一郎, 東 太地, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝 修, 石田正之, 竹中克斗, 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(続報) 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P365.
- 6) 石田正之, 中岡大士, 白神 実, 鈴木 基, 森本浩之輔: 喀痰からB群溶血性連鎖球菌 (GBS) が検出された症例の検討 第59回日本呼吸器学会学術講演会 2019.4.12-14東京国際フォーラム 日本呼吸器学会誌 第8巻増刊号P328, 2019.
- 7) 瀬川 朗, 石田正之, 中岡大士, 白神 実, 鈴木 基, 森本浩之輔: 当院での侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) と非侵襲性肺炎球菌性肺炎症例の検討 第59回日本呼吸器学会学術講演会 2019.4.12-14東京国際フォーラム 日本呼吸器学会誌 第8巻増刊号P327, 2019.
- 8) 石田正之, 中岡大士, 白神 実: *Shewanella algae* による医療介護関連肺炎 (NHCAP) の1例 第120回日本内科学会四国地方会 2019/5/12 高知市文化プラザかるぼーと 抄録集P37.
- 9) 前田 優, 水田順也, 荻野慶隆, 穴吹和貴, 山根真由香, 岩部直美, 高松和史, 酒井 瑞, 辻 希美子, 大西広志, 窪田哲也, 横山彰仁: 神経線維腫症に合併し進行性に増悪した肺非結核性抗酸菌症の1例 第61回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2019.7.14-15あわぎんホール 徳島市 抄録集P52.
- 10) 堤田 慎, 中岡大士, 石田正之, 森本浩之輔: *Shewanella algae* による医療介護関連肺炎 (NHCAP) の一例 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P208.
- 11) 三枝寛理, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔, 石田正之: 当院での侵襲性 *Campylobacter jejuni/coli* 感染症の検討 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P209.
- 12) 梁瀬瑛蘭, 石田正之, 矢野慶太郎, 八木田健司, 榮枝弘司: 異性間接触による感染が考えられたアメーバ性肝膿瘍の2症例 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P211.

- 13) 山本博隆, 中岡大士, 森本浩之輔, 石田正之: *Roseomonas mucosa* による菌血症の一例 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集 P213.
- 14) 石田正之, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔: 喀痰からB群溶血性連鎖球菌 (GBS) が検出された症例の検討 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P260.
- 15) 中谷 優, 穴吹和貴, 大山洸右, 水田順也, 萩野慶隆, 山根真由香, 岩部直美, 渡部雅子, 高松和史, 酒井 瑞, 辻 希美子, 大西広志, 窪田哲也, 横山彰仁, 岩下和花, 長沼誠二, 村上一郎: 喀痰培養を繰り返すことで、肺ムコール症の診断に至った一例 第62回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2019.11.23-24 山口県健康づくりセンター (山口県総合保険会館) 山口市 抄録集P90.
- 16) 石田正之, 中岡大士, 白神 実: 喀痰からB群溶血性連鎖球菌 (GBS) が検出された症例の臨床的検討 第62回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2019.11.23-24 山口県健康づくりセンター (山口県総合保険会館) 山口市 抄録集P95.

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
- 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 \geq 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.

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の充実化に資する研究

研究分担者：渡邊 浩（久留米大学医学部 感染制御学講座 教授）

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。2019年4月～2020年1月の間に福岡県では70症例（菌血症を伴う肺炎48例、菌血症を伴う髄膜炎7例、その他の菌血症15例）より肺炎球菌70株（血液由来66株、髄液由来3株、その他1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（8株）、10A（7株）、23A（6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5.7%、18.6%、55.7%であった。少なくとも70症例中5例（7.1%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は12症例（菌血症を伴う肺炎11例、その他の菌血症1例）より12株分離され、血清型はnontypeable 11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16症例より16株が分離され、Lancefield血清型はA群5株、B群3株、G群8株であった。

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、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

2019年4月～2020年1月の間に福岡県では70症例（菌血症を伴う肺炎48例、菌血症を伴う髄膜炎7例、その他の菌血症15例）より肺炎球菌70株（血液由来66株、髄液由来3株、その他1株）が分離、集積された。肺炎球菌の優位な血清型は12F（8株）が最も多く、続いて10A（7株）、23A（6株）であった。7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ5.7%、18.6%、55.7%であった。2013年度の福岡県で分離された肺炎球菌における同ワクチンのカバー率はそれぞれ20.0%、50.0%、73.3%であったため、ワクチンの定期接種開始後、ワクチンのカバー率が低下してきていることが明らかとなった。調査票提出時には予後不明の症例も多かったが、70症例中20例（28.6%）は軽快し、少なくとも5例（7.1%）は早期に死亡していた。70症例中12例にPPV23接種歴があり、そのうち4症例はPPV23含有の血清型であった。

インフルエンザ菌は12症例（菌血症を伴う肺炎11例、その他の菌血症1例）より12株分離され、血清型はnontypeable 11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16症例より16株が分離され、Lancefield血清型はA群5株、B群3株、G群8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。福岡県では2015年度以降、血清型12Fの肺炎球菌が急増している。この時期はアジア諸国（特に中国、韓国、台湾）からの訪日外国人旅行者数が急増した時期と重なっており、この時期の韓国における侵襲性肺炎球菌感染症の優位な肺炎球菌の血清型の一つが12Fであることが近年報告された。今後、可能であれば近隣諸国の菌株との遺伝子解析の比較を行い、血清型12Fの肺炎球菌が急増した原因について解析をしたいと考えている。

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) Hara K, Yaita K, Khamrin P, Kumthip K, Kashiwagi T, Eléouët JF, Rameix-Welti MA, and Watanabe H. A small fragmented P protein of respiratory syncytial virus inhibits virus infection by targeting P protein. *J Gen Virol*. 2019 Nov 8. doi: 10.1099/jgv.0.001350. [Epub ahead of print]
- 2) Yaita K, Gotoh K, Nakano R, Iwahashi J, Sakai Y, Horita R, Yano H, and Watanabe H. Biofilm-forming by carbapenem resistant Enterobacteriaceae may contribute to the blood stream infection. *Int J Mol Sci* 2019 Nov 26; 20 (23) . pii: E5954. doi: 10.3390/ijms20235954.
- 3) Tataru K, Gotoh K, Okumiya K, Teramachi M, Ishimoto K, Tanaka Y, Iwahashi J, Shindou S, Yamashita Y, and Watanabe H. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and

characterization of fluoroquinolone non-susceptible *Streptococcus pyogenes* in Japan. *J Infect Chemother* 2019 Oct 31. pii: S1341-321X (19) 30304-6. doi: 10.1016/j.jiac. 2019. 10.004. [Epub ahead of print]

- 4) 渡邊 浩「総説：海外渡航関連感染症の現状と対策」*日本化学療法学会雑誌* Vol. 67 No. 6, 628-632, 2019.
- 5) Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hachisu Y, Hirose S, Fukasawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, and Ishiwada N. Identification of *Haemophilus influenzae* serotype e strains missing the fucK gene in clinical isolates from Japan. *J Med Microbiol*. 2019 Oct; 68 (10) : 1534-1539. doi: 10.1099/jmm.0.001055.
- 6) 渡邊 浩「総説：腸チフス・パラチフス」*日本臨床微生物学会雑誌*, 29: 135-139, 2019.
- 7) 渡邊 浩「特別掲載：デング熱ワクチンの経緯」*日本内科学会雑誌*, 108: 962-963, 2019.
- 8) Matsukawa M, Igarashi M, Watanabe H, Qin L, Ohnishi M, Terajima J, Iyoda S, Morita-Ishihara T, Tateda K, Ishii Y, Saga T, Aoki K, and Bonomo RA. Epidemiology and genotypic characterisation of dissemination patterns of uropathogenic *Escherichia coli* in a community. *Epidemiol Infect* 2019 Jan; 147: e148. doi: 10.1017/S0950268819000426.
- 9) 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. doi: 10.1371/journal.pone.0212418. eCollection 2019.

2. 学会発表

- 1) 原 好勇, 柏木孝仁, 渡邊 浩「ウイルス

- RNAポリメラーゼ複合体由来のP断片は抗RSウイルス活性を示す」第42回日本分子生物学会，福岡，2019.12.4.
- 2) 大石和徳，新橋玲子，藤倉裕之，福住宗久，砂川富正，多屋馨子，鈴木 基，常 彬，渡邊 浩，西 順一郎，丸山貴也，金城雄樹「高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌性感染症の臨床的特徴」第23回日本ワクチン学会学術集会，東京，2019.12.1.
 - 3) 藤倉裕之，常 彬，砂川富正，西 順一郎，渡邊 浩，丸山貴也，金城雄樹，大石和徳，鈴木 基「成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴」第23回日本ワクチン学会学術集会，東京，2019.12.1.
 - 4) 金城雄樹，常 彬，丸山貴也，藤倉裕之，砂川富正，西 順一郎，渡邊 浩，鈴木 基，大石和徳「成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析」第23回日本ワクチン学会学術集会，東京，2019.12.1.
 - 5) 渡邊 浩「シンポジウム 8、グローバル化時代のトラベルメディシン：わが国における渡航医学診療の現状と課題」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.8.
 - 6) 原 好勇「令和元年度日本感染症学会西日本地方会感染症優秀論文賞受賞講演、インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼPB2サブユニットのN末領域は転写および複製に関与している」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.8.
 - 7) 坂本 透，多々良一彰，後藤憲志，渡邊 浩「当院における複数菌による菌血症の臨床的解析」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.7.
 - 8) 多々良一彰，後藤憲志，坂本 透，柏木孝仁，原 好勇，渡邊 浩「末梢血幹細胞移植後にバロキサビル耐性インフルエンザウイルスの感染が長期間持続した一例」第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催，浜松，2019.11.7.
 - 9) 渡邊 浩「専門医機構認定共通講習、院内感染を減らすにはどうすべきか」第159回福岡産科婦人科学会，久留米，2019.9.29.
 - 10) 立石麻梨子，三橋睦子，佐藤祐佳，渡邊 浩「高等学校における海外研修に関する健康管理の現状とニーズ」第23回日本渡航医学会学術集会，東京，2019.7.15.
 - 11) 後藤憲志，坂本 透，多々良一彰，渡邊 浩「無莢膜型インフルエンザ菌による肺膿瘍の一例」第33回日本バイオフィーム学会学術集会，久留米，2019.7.5.
 - 12) 岩橋 潤，渡邊 浩，亀井克彦「Streptococcus pneumoniaeが産生する過酸化水素によるAspergillus fumigatus菌糸体分断」第33回日本バイオフィーム学会学術集会，久留米，2019.7.5.
 - 13) 渡邊 浩「会長講演、バイオフィーム関連難治性感染症と基礎研究の重要性」第33回日本バイオフィーム学会学術集会，久留米，2019.7.5.
 - 14) 原 樹，堀 賢介，林 利彦，大塚麻樹，野原正一郎，佐々木基起，本間丈博，伊東壮平，沢辺京子，高須 修，渡邊 浩「ハエ幼虫症の一例について」第30回日本臨床寄生虫学会大会，東京，2019.6.23.
 - 15) 渡邊 浩「シンポジウム22、耐性菌シンポジウム2019：CPE/CRE感染症への対策と実践：感染対策のポイントとピットフォール」第67回日本化学療法学会総会，東京，2019.5.11.
 - 16) 酒井義朗，内藤哲哉，三浦美穂，三輪涼子，渡邊 浩「クリニカルパスを用いた予防経口抗菌薬適正化の取り組みとその効果」第67回日本化学療法学会総会，東京，2019.5.10.
 - 17) Tataru K, Gotoh K, Okumiya K, Teramachi M, Tanaka Y, and Watanabe H. Fluoroquinolone non-susceptible Streptococcus pyogenes in Japan. 37th Annual Meeting of the European

Society for Paediatric Infectious Diseases.
Ljubljana, Slovenia, 2019. 5. 9.

- 18) 後藤憲志, 坂本 透, 多々良一彰, 渡邊 浩
「渡航外来における小児の受診状況」第93回
日本感染症学会総会・学術講演会, 名古屋,
2019. 4. 6.
- 19) 渡邊 浩「教育講演30、渡航医学診療を考
える」第93回日本感染症学会総会・学術講演会,
名古屋, 2019. 4. 5.
- 20) 坂本 透, 多々良一彰, 後藤憲志, 渡邊 浩
「当院におけるカンジダ菌血症の臨床的解析」
第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 名
古屋, 2019. 4. 5.
- 21) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒
沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸
山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西
順一郎, 藤田次郎「Asplenia/hypospleniaに
伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴」第
93回日本感染症学会総会・学術講演会, 名古
屋, 2019. 4. 5.
- 22) 藤倉裕之, 福住宗久, 松井珠乃, 砂川富正,
大石和徳, 常 彬, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武
田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪
田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎
「ワークショップ 3、肺炎球菌感染症を考
える、2. わが国の成人IPDサーベイランス」第
93回日本感染症学会総会・学術講演会, 名古
屋, 2019. 4. 4.
- 23) 原 好勇, 柏木孝仁, 渡邊 浩「優秀演題賞
(日本語) 2、精製したRSウイルスのP断片
はRSウイルスの増殖を抑制する」第93回日
本感染症学会総会・学術講演会, 名古屋,
2019. 4. 4.

- 24) 多々良一彰, 後藤憲志, 坂本 透, 渡邊 浩
「当院海外旅行・ワクチン外来における渡航
者への麻疹ワクチン接種の現状」第93回日
本感染症学会総会・学術講演会, 名古屋,
2019. 4. 4.

3. 著書、総説

- 1) 渡邊 浩「II. ガイダンス編、4. 総論、1) 海
外渡航者に対する予防接種、2) 高齢者や基
礎疾患を有する成人渡航者、8) 渡航先別の
ワクチンの推奨」日本渡航医学会海外渡航者
のためのワクチンガイドライン/ガイダンス
2019、協和企画、2019.
- 2) 渡邊 浩「特集/予防接種とVaccine Preventable
Diseases、対談：知っておこうワクチンの基
礎知識」臨牀と研究 96: 105-113, 2019.
- 3) 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

特許 第6570448号 (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の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

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 教授）

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 2019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22人みられ、菌血症8人、菌血症を伴う肺炎7人、髄膜炎7人と、髄膜炎が多くみられた。収集した19株の血清型は、PPSV23含有型8株（うちPCV7タイプ3株、PCV13タイプ2株）、ワクチン非含有型11株だった。65歳以上のIPD患者は15人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は3.0と2018年の2.8から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症と劇症型溶血性レンサ球菌感染症がそれぞれ7人報告され、侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

A. 研究目的

2019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検討し、侵襲性細菌感染症の疾病負担を明らかにする。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161万、65歳以上50.0万人（31.0%）、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。

地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届出を確認、さらに調査票記載などの研究協力を依頼している。また、感染症発生動向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターとも連携し、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。

＜サーベイランス運用におけるノウハウ＞

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「鹿児島感染制御ネットワーク」（感染制御担当者284人、75施設）の代表世話人を務めており、地域拠点病院の感染制御担当者とメーリングリストを作成し情報交換を続けている。このネットワークを通じて、感染症診療担当者と連携する基盤が以前からあったため、サーベイランスを導入することができた。また本ネットワークには行政の職員も入会しているため、行政との連携も比較的スムーズに実施できた。

また、研究分担者はAMED菅班の小児侵襲性細菌感染症サーベイランスの研究分担者でもあ

り、鹿児島県では小児と成人の両サーベイランスを同じ担当者が同時に実施できているという特性がある。

C. 研究結果

2019年の成人IPD患者は22人であり、年齢は45～99歳、菌血症8人、菌血症を伴う肺炎7人、髄膜炎7人と、例年に比べて髄膜炎が多くみられた。65歳以上のIPD患者は15人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は3.0と2018年の2.8からやや上昇した。図1に鹿児島県の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）患者数の推移を示す。

原因菌は19株収集でき（収集率86.4%）、その情報を表1に示す。血清型は、PPSV23含有型8株（42.1%）（うちPCV7タイプ3株、PCV13タイプ2株）、ワクチン非含有型11株（57.9%）だった。PCV7に含

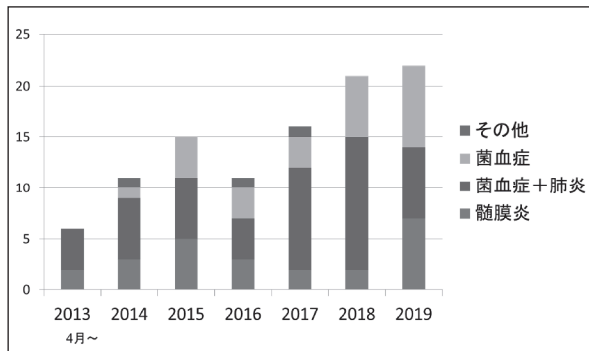


図1. 鹿児島県の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）患者数の推移

まれる4型が1株、19Fが2株、PCV13に含まれる3型が2株みられた。ワクチン非含有型の中で、NT (non-typable) が1株みられ、感染研での解析の結果、無莢膜型であった。PPSV23接種後の発症が2人みられ、1人は3型、もう1人はNT型だった。

図2に、2016年から2019年の鹿児島県における小児と成人のIPD原因菌血清型の比較を示す。小児に比べて成人では、PCV7やPCV13に含まれる型がまだ多くみられている。また非ワクチン型でも、成人は小児と異なる分布をとっており、23Aと35Bが多い傾向がみられた。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は、年齢は81～94歳、菌血症を伴う肺炎が5人、肝膿瘍が1人、

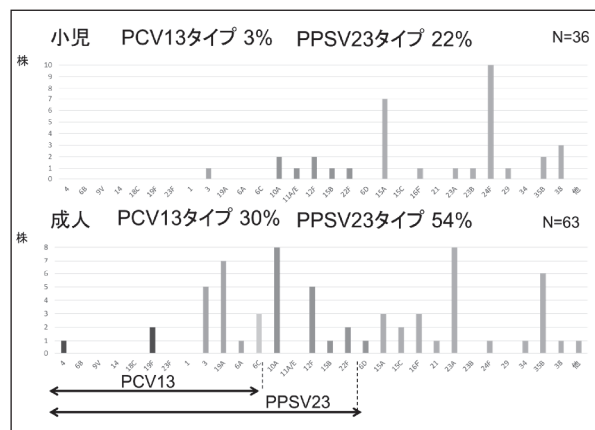


図2. 鹿児島県の小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）原因菌血清型の比較（2016-2019）

表1. 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌株情報（2019年1月～12月）

番号	月	地域	年齢	性	診断名	検体	型	type	ST	PC-MIC
1	1	鹿屋市	81	F	菌血症	血液	19F	PCV7/PPSV 23	new	8
2	2	鹿屋市	84	M	菌血症+肺炎	血液	4	PCV7/PPSV 23	695	≤0.015
3	2	指宿市	99	F	菌血症	血液	35B	non-PPSV 23	558	1
4	3	薩摩川内市	67	F	髄膜炎	血液	35B	non-PPSV 23	2755	0.06
5	4	大島郡	98	F	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03
6	4	大島郡	89	M	菌血症+肺炎	血液	38	non-PPSV 23	6429	0.03
7	5	鹿児島市	95	M	菌血症	血液	23A	non-PPSV 23	428	≤0.015
8	5	鹿児島市	68	F	髄膜炎	髄液	23A	non-PPSV 23	338	0.5
9	6	鹿屋市	82	M	菌血症+肺炎	血液	19F	PCV7/PPSV 23	14595	8
10	6	鹿児島市	54	M	菌血症	血液	15A	non-PPSV 23	63	0.25
11	7	鹿屋市	45	M	髄膜炎	血液	12F	PPSV23	4846	0.06
12	8	鹿屋市	57	M	髄膜炎	血液	15C	non-PPSV 23	199	0.03
13	10	鹿児島市	75	M	菌血症	血液	10A	PPSV23	5236	0.03
14	10	鹿児島市	78	M	菌血症	血液	10A	PPSV23	1263	0.06
15	12	霧島市	64	F	髄膜炎	髄液	23A	non-PPSV 23	338	0.5
16	12	鹿屋市	83	M	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	180	≤0.015
17	12	鹿児島市	51	F	菌血症	血液	15A	non-PPSV 23	63	0.5
18	12	鹿屋市	80	M	菌血症	血液	NT	non-PPSV 23	new	2
19	12	鹿児島市	63	F	髄膜炎	髄液	15A	non-PPSV 23	63	2

不明1人、計7人みられ、死亡が1人だった。原因菌株収集率は85.7% (6/7) であり、すべて無莢膜型だった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、47～92歳の7人が報告され、壊死性筋膜炎が2人みられ、7人中2人が死亡した。原因菌は、G群レンサ球菌が4株、A群レンサ球菌が3株だった。

侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

D. 考察

IPDは、2018年の21人に比べて、1人増加した。とくに80代以上の高齢者が10人みられており、超高齢化社会を背景として罹患率が上昇していることが示唆される。

小児の血清型置換が成人にも及んでおり、PPSV23非含有型によるIPDが増加傾向にある。しかしながら、成人ではPCV7タイプやPCV13タイプによるIPDが依然としてみられていることから、PCV13を含めたワクチンの普及が望まれる。また、非ワクチンタイプにおいても、小児とは異なる血清型分布がみられており、小児からの菌株の伝播という側面とは異なる感染経路が示唆される。

今年度は無莢膜型肺炎球菌によるIPDが初めてみられた。全国的にみても初めてと思われるが、海外では無莢膜型によるIPDが増加しているという報告もあり、わが国でも今後の無莢膜型の監視が必要である。

無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性インフルエンザ菌感染症も増加しており、高齢者のリスクについて引き続き啓発する必要がある。劇症型溶血性レンサ球菌感染症では、今年度は40代の基礎疾患のない健常者が壊死性筋膜炎で死亡しており、医療従事者だけでなく、一般市民への啓発が重要と思われる。

原因菌の回収率は、いずれの菌種でも86%であり、菌株確保体制が整ってきたとはいえまだ不十分である。行政、医療機関、検査センターとの連携をさらに図りたい。

E. 結論

2019年のIPDは2018年の21人から22人に増加し、80歳以上の症例が10人みられた結果、65歳以

上の人口10万人あたりの罹患率は2.83から3.0に上昇した。IPD原因菌の血清型は、ワクチン非含有型が57.9%と多くを占めたが、PCV7やPCV13に含まれる血清型も26.3%みられた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人報告され、侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

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. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLoS One 14 (2) : e0212418, 2019
- 2) Kawabata T, Tenokuchi Y, Yamakuchi H, Sameshima H, Katayama H, Ota T, Tokunaga M, Takezaki T, Tamae S, Nakamura T, Chang B, Kodama Y, Imuta N, Ooka T, Okamoto Y, Suga S, Nishi J. Concurrent Bacteremia Due to Non-vaccine Serotype 24F Pneumococcus in Twins: A Rapid Increase in Serotype 24F-invasive Pneumococcal Disease and its High Invasive Potential. Pediatr Infect Dis J 39 (1) : 85-87, 2020
- 3) 西 順一郎. 内科医が知っておくべき予防接種 肺炎球菌ワクチン. Medical Practice 36 (臨増) : 364-368, 2019

2. 学会発表

- 1) 中村隼人, 二木貴弘, 安田智嗣, 茂見茜里, 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 垣花泰之, 西 順一郎. 内因性眼内炎と感染性脳塞栓を合併したG群レンサ球菌菌血症の1例 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 浜松市 アクトシティ浜松 2019.11.7-9

- 2) 大石和徳, 新橋玲子, 藤倉裕之, 福住宗久, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 常 彬, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹. 高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の特徴 第23回日本ワクチン学会学術集会 東京 都市センターホテル 2019.11.30-12.1
- 3) 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface Protein A (PspA) 型分布解析 第23回日本ワクチン学会学術集会 東京 都市センターホテル 2019.11.30-12.1
- 4) 藺牟田直子, 児玉祐一, 岡田聡司, 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原因菌の血清型分布 第23回日本ワクチン学会学術集会 東京 都市センターホテル 2019.11.30-12.1
- 5) 藤倉裕之, 常 彬, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳, 鈴木 基. 成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴 第23回日本ワクチン学会学術集会 東京 都市センターホテル 2019.11.30-12.1

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

沖縄県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

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 教授）

研究協力者：仲松 正司（琉球大学医学部附属病院 感染対策室）

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

IPD、IHDのほとんどの症例で60歳以上の患者に多く発生し、8割以上の症例で肺疾患や、心疾患、糖尿病などの基礎疾患を有していた。

IPDにおける沖縄県で分離される肺炎球菌の血清型は10A型が多く、他地域と異なった傾向を示した。

IHDでの病型は菌血症と肺炎の合併症例が多いが、若い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ほとんどがnon-typable (NTHi) だがe型、f型もそれぞれ1株ずつ分離された。

STSSでは、50歳台から発生が多くなる傾向がみられた。レンサ球菌の菌種はA群レンサ球菌とG群レンサ球菌がほぼ同数でみられた。

IMDは1症例報告、株解析が行われ、血清群Yであった。

D. 考察

IPDの肺炎球菌血清型の分離頻度は他地域と傾向が異なり、今後のワクチンの効果においても他地域とは、今後ワクチンでカバーできない株の分離状況と合わせて引き続きサーベイランスを行う必要がある。

E. 結論

沖縄県内でのサーベイランス体制構築は順調に進んでいる。今後も継続して菌株や調査票の収集を行うとともに、本サーベイランスの体制を更

に発展させ更に体制を強化していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamauchi M, Kinjo T, Parrott G, Miyagi K, Haranaga S, Nakayama Y, Chibana K, Fujita K, Nakamoto A, Higa F, Owan I, Yonemoto K, Fujita J. Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia. PLoS One. 2020 Jan 9; 15 (1) : e0227636.
- 2) Fujita J, Tasato D, Arakaki W, Uechi K. Aspiration Pneumonia by Monoclonal Growth of *Streptococcus pneumoniae*. Intern Med. 2019 Dec 20. doi: 10.2169/internalmedicine.3807-19.
- 3) Yanagihara K, Matsumoto T, Aoki N, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, Tateda K, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Akiba Y, Masunaga S, Takeuchi K, Takeda H, Miki M, Kumagai T, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Ishigaki S, Kobayashi N, Takasaki J, Mezaki K, Iwata S, Katouno Y, Inose R, Niki Y, Kawana A, Fujikura Y, Kudo M, Hirano T, Yamamoto M, Miyazawa N,

Tsukada H, Aso S, Yamamoto Y, Iinuma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Ohashi M, Kawabata A, Sugaki Y, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Kakeya H, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Hayashi M, Mikasa K, Kasahara K, Koizumi A, Korohashi N, Matumoto T, Yosimura Y, Katanami Y, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Yamamoto T, Kuwabara M, Doi M, Simizu S, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Yatera K, Fujita M, Kadota J, Hiramatsu K, Aoki Y, Magarifuchi H, Oho M, Morinaga Y, Suga M, Muranaka H, 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 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2019 Sep; 25 (9) : 657-668.

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

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	e0212418	2019
Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hirose S, Fukusawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, Ishiwada N	Identification of <i>Haemophilus influenzae</i> serotype e strains missing the fucK gene in clinical isolates from Japan.	J Med Microbiol	68 (10)	1534-9	2019
Kerdsin A, Takeuchi D, Nuangmek A, Akeda Y, Gottchalk M, Oishi K. Genotypic comparison between <i>Streptococcus suis</i> isolated from pigs and humans in Thailand.	Genotypic comparison between <i>Streptococcus suis</i> isolated from pigs and humans in Thailand.	Pathogen	9 : 9 (1)	pii: E50. doi: 10.3390/pathogens 9010050.	2020
Takeda H, Sato C, Chang B, Tuchida F, Watanabe M, Yamamoto Y, Morita M, Oishi K, Suzuki H	Ten-year transition of pneumococcal vaccine coverage rates and bacterial serotype distribution in adult cases of non-invasive pneumococcal pneumonia.	Journal of Global Infectious Diseases	11	30-35	2019
Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Kanda Y, Sasaki M, Uchida K, Chiba K, Yamaguchi T, Otsuka H, Suzuki M, Ohya H, Watanabe H, Ohnishi M, The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan.	T Serotyping of group A streptococcus isolated from patients with pharyngitis or streptococcal toxic shock syndrome in Japan between 2005 and 2017.	J Infect Chemother	In press		2020
Matsumura T, Ikebe T, Arikawa K, Hosokawa M, Aiko M, Iguchi A, Togashi I, Kai S, Ohara S, Ohara N, Ohnishi M, Watanabe H, Kobayashi K, Takeyama H, Yamasaki S, Takahashi Y, Ato M	Sequential sensing by TLR2 and Mincle directs immature myeloid cells to protect against invasive group A streptococcal infection in mice.	Cell Rep	27 (2)	561-571	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
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	25 (5)	355-361	2019
Matsui T, Yamaguchi K, Ikebe T, Aiga S, Kusakawa I	Prolonged PR Interval and Erythema Marginatum in a Child with Acute Rheumatic Fever.	J Pediatr	212	239-239. e1.	2019
Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, and Yokota SI	<i>In vitro</i> Derivation of Fluoroquinolone-resistant Mutants from Multiple Lineages of <i>Haemophilus influenzae</i> and Identification of Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance.	Antimicrob Agents Chemother	27 : 64 (2)	pii: e01500-19. doi: 10.1128/AAC.01500-19.	2020
Tatara K, Gotoh K, Okumiya K, Teramachi M, Ishimoto K, Tanaka Y, Iwahashi J, Shindou S, Yamashita Y, and Watanabe H	Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and characterization of fluoroquinolone non-susceptible <i>Streptococcus pyogenes</i> in Japan.	J Infect Chemother	pii: S1341-321X (19) 30304-6.	doi: 10.1016/j.jiac.2019.10.004.	2019
Kawabata T, Tenokuchi Y, Yamakuchi H, Sameshima H, Katayama H, Ota T, Tokunaga M, Takezaki T, Tamae S, Nakamura T, Chang B, Kodama Y, Imuta N, Ooka T, Okamoto Y, Suga S, Nishi J	Concurrent Bacteremia Due to Non-vaccine Serotype 24F <i>Pneumococcus</i> in Twins: A Rapid Increase in Serotype 24F-invasive <i>Pneumococcal</i> Disease and its High Invasive Potential.	Pediatr Infect Dis J	39 (1)	85-87	2020
Fujita J, Tasato D, Arakaki W, Uechi K.	Aspiration Pneumonia by Monoclonal Growth of <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Intern Med		doi: 10.2169/internal-medicine.3807-19.	2019
池辺忠義	溶血性レンサ球菌感染症の疫学	日本食品微生物学会雑誌	36 (2)	85-88	2019
西 順一郎	内科医が知っておくべき予防接種 肺炎球菌ワクチン	Medical Practice	36 (臨増)	364-368	2019

様式2

国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査結果通知書

平成31年3月8日

大石 和徳 殿

国立感染症研究所長



受付番号: 989

研究課題名: 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

研究者名: 大石 和徳・砂川 富正・土橋 西紀・村上 光一・常 彬・池辺 忠義・高橋 英之・金城 雄樹・黒沼 幸治・武田 博明・大島 謙吾・田邊 嘉也・丸山 貴也・笠原 敬・窪田 哲也・渡邊 浩・西 順一郎・藤田 次郎

研究期間: 2019年承認日~2022年3月末日

上記課題名の研究計画・公表予定は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において審議され、下記のとおり判定したので通知します。

記

判定	非該当 変更の勧告	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不承認	条件付承認
勧告 ある いは 条件 ・ 理由			