

**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 2 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 大石和徳**

**令和 3 年 (2021) 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血清型の侵襲性ポテンシャルと臨床病型…………… 9  
大石 和徳 他
2. 成人侵襲性肺炎球菌感染症の発生率推定…………… 11  
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…………… 12  
常 彬
4. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析…………… 16  
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…………… 20  
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…………… 24  
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…………… 28  
土橋 酉紀 他
8. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の細菌学的検討…………… 31  
池辺 忠義
9. 侵襲性髄膜炎菌感染症の強化サーベイランス…………… 35  
神谷 元 他
10. 国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎症株の血清学的及び分子疫学的解析  
H28-R2年の5年間に国内で分離された髄膜炎菌の薬剤感受性解析…………… 39  
高橋 英之
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
阿部 修一 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肺炎球菌感染症・侵襲性インフルエンザ菌 感染症・劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベ イランスに関する研究……………	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……………	71
渡邊 浩	
19. 鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症サーベイランスの 充実化に資する研究……………	74
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……………	77
藤田 次郎 他	
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表……………</b>	<b>79</b>

## 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** 成人IPDサーベイランスにおいて、2017年～2019年には全IPDの罹患率は約2.0（/10万人）であった。成人IPDの臨床疫学研究結果から、血清型による侵襲性ポテンシャルがIPDの病型決定に重要な役割を果たすことが示唆された。また、成人IPDの基礎疾患情報から、15歳～64歳において自己免疫性疾患、慢性肝疾患、脾摘後、造血幹細胞移植後はハイリスクと考えられた。

2014～2018年に登録された成人IHD患者200症例の臨床細菌学的データの解析において、65歳以上では肺炎が大半を占め、15～64歳では肺炎の割合は40%程度に減少し、菌血症が35%に増加した。原因菌の95%はNTHiであった。

全年齢のIMD症例98例の解析から、国内で承認されている髄膜炎菌ワクチンに含有されていない血清群Bによる症例が21%と血清群Yに次いで2番目に多かった。このため、マスキングの感染症対策の一環として、国内における血清群Bに対するワクチンの国内承認が急務と考えられた。

STSSの243例の解析から、患者年齢中央値は、*S. pyogenes*（69歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及び*S. dysagalactiae subsp. equismilis*（80歳）より低かった。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（33%）が最多であった。上記3菌種のいずれでも患者の致命率は高かった。

10道県の成人IPD、IHD、STSS及び全国での全年齢のIMDのサーベイランスを継続し、今後の公衆衛生対策に資する研究情報を提供することが重要である。

### 研究分担者及び研究協力者

1. 研究協力者：田村恒介（富山県衛生研究所 主任研究員）、研究代表者：大石和徳（富山県衛生研究所 所長）：成人IPDの血清型の侵襲性ポテンシャルと臨床病型
2. 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
3. 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）：成人IPD由来株の細菌学的解析に関する研究
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危機管理研究センター 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株の細菌学的検討
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サーベイランス及びそのシステムの構築
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：阿部修一（山形県立中央病院 感染対策部長）：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、各疾患の発生动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、自治体を経由して収集した。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. a. 血清型別罹患率のモニタリング

英国、ウエールズなどにおいて小児PCV7/13

導入後の成人におけるIPD原因菌の血清型置換の発生が問題となっている。このため、IPD原因菌の血清型分布の評価だけでなく、血清型特異的な罹患率のモニタリングが必要である。10道県で実施している成人IPDサーベイランスにおいて、成人10万人あたりのIPD報告数は2014～2017年まで増加したが、2017～2019年には全IPDの罹患率が約2.0（/10万人）と安定してきた。このような状況から、現時点で主要な5血清型について、血清型特異的な罹患率の推移を評価した。この結果、血清型12Fの罹患率（/10万人）は2017年（0.36）から2019年（0.17）と低下した。また、血清型3も2017年（0.24）から2019年（0.19）と緩やかに低下した。一方、血清型23Aは2017年（0.12）から2019年（0.17）と緩やかに増加した。このように、成人IPDの血清型別の罹患率のモニタリングが可能になった。

#### 1. b. 血清型の侵襲性ポテンシャルと病型

本研究班で2013～2018年度に登録され、血清型が決定された成人IPDの1,702例を解析し、得られた結果から血清型の侵襲性ポテンシャルによるIPDの病型について考察した。低侵襲性とされる血清型3、19Aでは最初に菌血症を伴わない肺炎を惹起し、その後に菌血症を伴う肺炎（IPD）に進展すると考えられた。このことは、血清型3、19AによるIPD症例の約8割が菌血症を呈する肺炎を呈していた所見からも支持される。また、血清型10A、23AによるIPDではその約1/3が髄膜炎を呈していた。このことはこれらの血清型が高侵襲性であることを示唆している。以上の所見から血清型による侵襲性ポテンシャルがIPDの病型決定に重要な役割を果たすことが示唆された。

#### 1. c. 成人IPD症例の年齢群別基礎疾患

2020年5月にPCV13の接種適応が6歳から64歳にも拡大されたことから、同年齢の肺炎球菌感染症のハイリスク者に対するPCV13の接種が可能となった。このため、6歳から64歳のハイリスク者の情報として、前述の成人IPD1,702例の基礎疾患について、15歳以上の全症例、15～64歳と65歳以上に分けて表に示した。15歳以上の全年齢の基礎疾患としては糖尿病が最も多く、次に固形癌（治療中）、ステロイド投与、慢性心疾患、自己免疫性疾患等の順であった。65歳以上では基礎

表. 成人IPD年代別基礎疾患

年齢グループ	年代別患者数, no. (%)		
	15歳以上 (全体)	15～64歳	65歳以上
患者数 (%)	1,702 (100)	534 (100)	1,168 (100)
基礎疾患あり	1,151 (67.6)	308 (57.7)	843 (72.2)
糖尿病	255 (15.0)	57 (10.7)	198 (17.0)
固形癌 (治療中)	170 (10.0)	36 (6.7)	134 (11.5)
ステロイド剤投与	124 (7.3)	39 (7.3)	85 (7.3)
慢性心疾患	123 (7.2)	12 (2.2)	111 (9.5)
自己免疫性疾患	112 (6.6)	41 (7.7)	71 (6.1)
悪性腫瘍の既往	109 (6.4)	12 (2.2)	97 (8.3)
慢性閉塞性肺疾患	98 (5.8)	9 (1.7)	89 (7.6)
慢性腎臓病	80 (4.7)	16 (3.0)	64 (5.5)
心血管障害	73 (4.3)	6 (1.1)	67 (5.7)
慢性肝疾患	72 (4.2)	39 (7.3)	33 (2.8)
免疫抑制剤投与	44 (2.6)	25 (4.7)	19 (1.6)
脾摘後	39 (2.3)	22 (4.1)	17 (1.5)
先天性無脾/脾低形成	30 (1.8)	17 (3.2)	13 (1.1)
造血幹細胞移植後	22 (1.3)	19 (3.6)	3 (0.3)
生物製剤投与	21 (1.2)	9 (1.7)	12 (1.0)

疾患を持つ割合は72.2%だったが、15歳～64歳では57.7%であった。15歳～64歳の主要な基礎疾患としては、糖尿病、自己免疫性疾患、ステロイド投与、慢性肝疾患、固形癌（治療中）と続き、免疫抑制剤投与、脾摘後、先天性無脾/脾低形成、造血幹細胞移植後等が認められた。特に、15歳～64歳におけるIPDのハイリスク者は自己免疫性疾患、慢性肝疾患、脾摘後、造血幹細胞移植後等と考えられた。

#### 2. 成人IPDの発生率推定

成人のIPDの発生率の推定を行った。外来患者数に基づく間接推定法、多重代入法による推定法、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。

#### 3. 成人IPDの細菌学的解析

2020年1月から12月現在まで、10道県の成人IPD症例163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。163株肺炎球菌のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、11.0%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8.0%、7.4%、6.1%であった。また、2020年の肺炎球菌のPCV13お

よびPPSV23含有血清型の分離率はそれぞれ27.6%と54.6%であった。

#### 4. 成人IPD症例分離株のPspA clade分布の解析

本研究では、ほぼ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、2014～2019年に成人IPD症例から分離された1,932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。PspA clade 1-6のいずれとも相同性が低い菌を4株認めた。残りの1,928株のcladeの内訳はclade 1が最も多いものの減少を認め、clade 2は増加を認めた。また、解析機関を通してclade 5と6の割合は低く、clade 1-4が96.1-98.8%と大部分を占めた。さらに、PCV13血清型およびPPSV23血清型の菌株ではclade 1とclade 3が大部分を占めるのに対し、非PCV13血清型および非PPSV23血清型の菌株ではclade 1-4に広く分布を認めた。以上の結果より、成人IPD症例において原因菌株の血清型分布のみならず、PspA clade分布にも変化が発生していることが明らかになった。そのことから、今後もPspA clade分布の推移の把握が必要である。また、本研究の成果はPspAを抗原として用いる新たなワクチンの開発において有用な知見となるものと考えられる。

#### 2) 成人IHDの疫学・細菌学的解析

##### 1. 成人IHDの疫学的解析

2014～2018年までの届出票より200例の臨床的特徴について整理した。既知情報と概ね同様な傾向であった。血清型別ではNTHiが95%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。参考情報として提示した感染症発生動向調査上のIHDについて2020年にかけて急激な届出の減少がみられた。

##### 2. 成人IHDの細菌学的解析

令和2年(2020年)1月から同年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のうち43菌株が当所へ搬入された。これら患者由来株のうち、41株(95%)がnon-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi)であった。加えて、莢膜型f型を示す菌株が2株認められた。薬剤耐性については、 $\beta$ -lactamase産生菌株が9株(21%)

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、平成25年(2013年)から令和2年(2020年)12月までの間に、327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、当所へ搬入された(これらのうち平成25年[2013年]から平成30年[2018年]の間の分離株に関してはNESID登録菌株のみを対象とした)。このうち、95%(312/327)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。

#### 3) 成人STSSの疫学・細菌学的解析

##### 1. 成人STSSの疫学的解析

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 dysgalactiae 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、2021年11月9日までに調査票(第1版または第2版)が得られた243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*(69歳)が、*S. agalactiae*(74歳)及びSDSE(80歳)より低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*(19%)、*S. agalactiae*(2%)、SDSE(5%)であった。基礎疾患を有する場合、悪性新生物の病歴(23%)、糖尿病(21%)、慢性心不全(17%)の順で報告が多かった。妊娠中、出産後に発症した症例は、*S. pyogenes*(5例)とSDSE(1例)に認められた。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(33%)が最多であった。引き続きSTSS症例の蓄積が必要である。

##### 2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の細菌学的検討

本研究では、10道県における劇症型溶血性レン

サ球菌感染症由来株の*emm*型を行った。10道県で82症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こした溶血性レンサ球菌が収集された。内訳は、A群23株、B群15株、C群1株、F群1株、G群41株、群別不能1株であり、G群が最も多かった。A群は*emm*89型、G群は*stG6792*型が最も多かった。B群は、血清型Ibが最も多かった。

#### 4) IMDの疫学的・細菌学的解析

##### 1. IMDの疫学的解析

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はマズ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。

##### 2. IMDの細菌学的解析

本研究では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）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。また、本年度はIMD由来株が極端に少なかった為、過去5年間に分離された髄膜炎菌株のペニシリンG、セフトリアクソン、シプロフロキサシン、リファンピシンの薬剤感受性の解析を併せて実施した。

#### 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

前年度までの7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、8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。COVID-19流行で各保健所への負担が大きくなっていった。今後も継続的な運用を行っていく。

##### 2. 宮城県

2020年は、宮城県において25例のIPD症例が報告された。その中で成人例は18例であった。18例のうち10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10名の平均年齢は66.9歳であり、肺炎を伴う菌血症が6例（60.0%）を占めた。死亡例は1例（10.0%）であった。2020年に宮城県で発生したIPD症例由来の肺炎球菌のワクチンのカバー率は、PCV7 20.0%、PCV13 50.0%、PPSV23 70.0%であった。成人のIHDは2例が報告されたが、いずれも菌株を収集することができなかった。成人のSTSSは10例が報告され、3例の臨床情報と菌株とが収集できた。2020年は宮城県においては1例のIMDの報告があった。

##### 3. 山形県

今年度検討対象例としてIPDが14例、IHDが3例、STSSが15例収集された。IMD症例の収集はなかった。IPD由来肺炎球菌から11の血清型が分離されたが、特定の血清型のアウトブレイクはなかった。原因菌のワクチンのカバー率は、PPSV23が64.3%、PCV13は42.9%であった。

##### 4. 新潟県

各施設との情報収集に関する連携システムの構築を継続し、肺炎球菌のみならず劇症型溶血性レンサ球菌感染症、インフルエンザ菌感染症についても情報収集を継続できている。令和2年の解析については侵襲性感染症の頻度が激減している。当県においては新型コロナウイルス感染症の流行は顕著ではなく、医療機関を逼迫させている



状況ではないため、検査不足ではなく実際の発症が減少していると考えられる。このことは新型コロナウイルス感染症の広がりにもなう新しい生活様式の影響（効果）を最も想起させるが、今年度は特定地域の保健所の業務圧迫によるデータ提出時期のムラの可能性もあり、今後のデータ集積結果を待って検討したい。

#### 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。

#### 6. 奈良県

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IPD、IHD、STSSおよびIMDの臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDは2013年4月から2020年12月31日までの間に163例報告され、131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2020年12月31日の間に22例16株、STSSについては52例35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

IPDは3例の届出があり2例より菌株の回収ができた。その2例は共に男性で39歳（肺炎+菌血症）と67歳（菌血症）で、血清型は19A、11A/EでありPPSV23カバータイプであった。1例は細菌検査室を持たない医療機関からの届出であり菌株の収集はできなかった。一方、IHDは1例の届出があり、菌株が回収できた。88歳の男性例で、肺炎+菌血症の病型で、NTHiであった。STSSは1例（91歳男性）の届出があった。期間内にIMDの届出はなかった。本年度IPDの発生は減少していた。COVID-19の影響が考えられた。今後もサーベイランスを継続し検討する必要がある。

#### 8. 福岡県

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。2020年4月～12月の間に福岡県では15症例（菌血症を伴う肺炎10例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症4例）より肺炎球菌15株（血液由来15株）が分離、集積された。肺炎球菌の血清型は10A、11A/E、16Fがそれぞれ2株、3、6A、12F、15C、19A、20、22F、23A、29がそれぞれ1株であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ0%、20.0%、60.0%であった。少なくとも15症例中2例（13.3%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は4症例（菌血症を伴う肺炎3例、その他の菌血症1例）より4株分離され、血清型は4株ともnontypeable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14症例より14株が分離され、Lancefield血清型はG群8株、A群4株、B群1株、C群1株であった。

#### 9. 鹿児島県

2020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18人みられ、菌血症5人、菌血症を伴う肺炎9人、髄膜炎3人、関節炎1人であった。収集した18株の血清型は、PPSV23含有型10株（うちPCV7タイプ2株、PCV13タイプ2株）、ワクチン非含有型8株だった。65歳以上のIPD患者は10人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は2.0と2019年の3.0から減少した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症2人と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。

#### 10. 沖縄県

成人IPD、IHD、IMD、STSSの沖縄県での発生動向を解析するとともに、沖縄県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。

### D. 考察

本研究における成人の2017年～2019年の全年齢のIPDの罹患率が約2.0（/10万人）と安定してきた所見は、10道県における成人の血清型別IPDサーベイランスの症例報告、血清型決定のプロセスが安定運用され、評価に耐えるシステムとなっ

たことを示唆している。また、血清型特異的な罹患率の推移を評価したところ、血清型12Fと血清型の罹患率は2017年から2019年の間に低下し、血清型23Aは2017年から2019年の間に緩やかに増加した。このように、成人IPDの血清型別の罹患率のモニタリングが可能になった。2013年4月から2020年12月までに原因菌の血清型を決定したIPD登録症例（暫定値）は2,178例となったが、2020年の登録症例は163例（暫定値）と例年の半数以下と減少した。この所見は、感染症発生動向調査の所見と同様であり、2020年3月にパンデミックに発展したCOVID-19の影響と考えられた。同様の2020年におけるIPD症例報告の減少が、英国、シンガポール等から報告されている。

また、血清型による侵襲性ポテンシャルがIPDの病型決定に重要な役割を果たすことが示唆された。鼻粘膜上皮、微小血管内皮、血液-CSFバリアを場とした血清型によるbacterial transcytosis能力の違いに関して、今後の検証が必要となる。

2014～2018年の成人IHD200症例の臨床細菌学的データの解析から、65歳以上では肺炎が大半を占め、15～64歳では肺炎の割合は減少し、菌血症が増加した。また、妊婦における羊膜感染、子宮内膜感染、高齢者における胆嚢炎等の特徴的な病像も認められた。原因菌の大半（95%）はNTHiであった。また、感染症発生動向調査において、IHDの報告数がIPDと同様に例年の約半数に減少した所見は、COVID-19の影響と考えられた。

2017～2020年の期間における全年齢のIMD症例数は、98例となった。例年30例程度報告されてきたが、2020年は10例と少なかった。また、国内で承認されている髄膜炎菌ワクチンに含有されていない血清群Bによる症例が21%と血清群Yに次いで2番目になっている。このため、マスクやザリングにおける感染症対策の一環として、国内における血清群Bに対するワクチンの薬事承認が急務と考えられた。

成人STSSの243例の解析から、3つの菌種（*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE）によって患者の年齢中央値が異なる所見から、それぞれは異なる病態を形成していると推察された。しかしながら、いずれの菌種でもその致命率は高く（35～50%）、致命率の低減のための戦略検討が期待さ

れる。

## E. 結論

成人IPDサーベイランスにおいて、2017年～2019年には全IPDの罹患率は約2.0（/10万人）であった。成人IPDの臨床疫学研究結果から、血清型による侵襲性ポテンシャルがIPDの病型決定に重要な役割を果たすことが示唆された。

2014～2018年に登録された成人IHD患者200症例の臨床細菌学的データの解析において、65歳以上では肺炎が大半を占め、15～64歳では肺炎の割合は40%程度に減少し、菌血症が35%に増加した。原因菌の95%はNTHiであった。

全年齢のIMD患者の解析で、国内で承認されている髄膜炎菌ワクチンに含有されていない血清群Bによる症例が21%と、血清群Yに次いで2番目に多かった。国内における血清群Bに対するワクチンの国内承認が急務と考えられた。

243例のSTSS患者の解析から、患者年齢中央値は、*S. pyogenes*（69歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（80歳）より低かった。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（33%）が最多であった。いずれの菌種でも患者の致命率は高かった。

引き続き10道県の成人IPD、IHD、STSSサーベイランス及び全国での全年齢のIMDサーベイランスを継続し、今後の公衆衛生対策に資する研究情報を提供することが求められる。

## 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](#), [Suzuki M](#), [Chang B](#), [Watanabe H](#), [Tanabe Y](#), [Kuronuma K](#), [Oshima K](#), [Maruyama T](#), [Takeda H](#), [Kasahara K](#), [Fujita J](#), [Nishi J](#), [Kubota T](#), [Tanaka-Taya K](#), [Matsui T](#), [Sunagawa T](#), [Oishi K](#), and the Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-valent

pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults, Japan 2013-2017. *Emerg Infect Dis.* 26 (19): 2378-86, 2020

- 2) Ohshima N, Akeda Y, Nagai H, Oishi K. Immunogenicity and safety after the third vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Human Vaccine Immunother* 2020 Feb 12: 1-7. doi: 10.1080/21645515.2020.1718975
- 3) Uehara T, Morino S, Oishi K, Nakamura Y, Togashi N, Imaizumi M, Nishimura S, Okada S, Yara A, Fukushima H, Imagawa K, Takada H. Pneumococcal Serotype-specific Opsonophagocytic Activity in Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4-deficient Patients. *Pediatr Infect Dis J* (in press)
- 4) 大石和徳, 朴 貞玉, 明田幸宏. 新規肺炎球菌タンパク質ワクチン開発. *日本臨床*. 78(4):

704-709, 2020.

- 5) 天目純平, 右田清志, 大石和徳. 関節リウマチ患者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性. *リウマチ科*. 65 (1): 131-136, 2021.

## 2. 学会発表

- 1) 東 桃代, 明田幸宏, 森野紗衣子, 大石和徳. 65歳以上に対する肺炎吸引ワクチンPCV-13-PPSV23連続摂取の免疫原性と安全性の検討. 第24回日本ワクチン学会2020年12月19~20日, 名古屋市.
- 2) 田村恒介, 常 彬, 砂川富正, 鈴木 基, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の血清型による臨床像の特徴. 第24回日本ワクチン学会2020年12月19~20日, 名古屋市.

## 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血清型の侵襲性ポテンシャルと臨床病型

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** 本研究班で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例を解析し、得られた結果から血清型の侵襲性ポテンシャルによるIPDの病型について考察した。低侵襲性とされる血清型3、19Aでは最初に菌血症を伴わない肺炎を惹起し、その後菌血症を伴う肺炎（IPD）に進展すると考えられた。このことは、血清型3、19AによるIPD症例の約8割が菌血症を呈する肺炎を呈していた所見からも支持される。また、血清型10A、23AによるIPDではその約1/3が髄膜炎を呈していた。このことはこれらの血清型が高侵襲性であることを示唆している。これらの所見は血清型による侵襲性ポテンシャルの違いがIPDの病型決定に重要な役割を果たすことが示唆された。

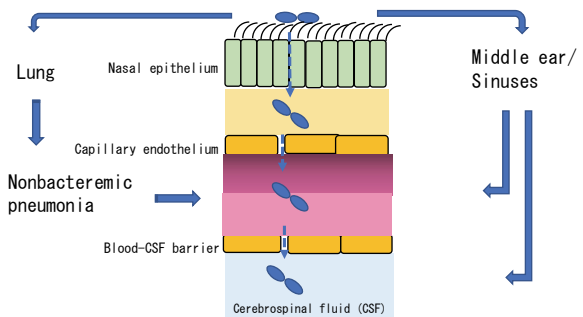
### A. 研究目的

肺炎球菌は通常乳幼児の鼻咽腔に保菌されており、しばしば侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を発症する。IPDの病型は肺炎、髄膜炎、菌血症など多様である。また、本菌には100種類の血清型が存在し、血清型によって菌の無菌部位への侵襲性は大きく異なる。高侵襲性として血清型1、5、7、低侵襲性として血清型3、6、19が知られている（Jansen AGSC, et al. CID, 2009）。

IPDの病態形成（図）に関して、以下の1～3）が知られている。1）鼻腔中の肺炎球菌が下気道に嚥下（silent aspiration）されることにより肺炎を発症する。さらに、病態が進展すると菌血症を伴う肺炎へと発展する。2）鼻咽腔の肺炎球菌は鼻腔上皮細胞上から粘膜下に移動し、さらに血管内皮細胞を経て血中に侵入することで菌血症を発症する。3）血流中の同菌は血流脳関門（Blood-CSF barrier）を通過し、髄膜炎を発症する。

2019年度の報告書において、われわれは成人IPDの血清型と臨床的特徴の関連に関して報告した。また、髄膜炎発症過程においては、中耳炎や副鼻腔炎から局所的な感染拡大によりルートも知られている。しかしながら、血清型によるIPDの病型決定については十分な検討がない。本研究で

は、成人IPDの主要な血清型の侵襲性と病型の解析から、血清型によるIPDの病型決定について考察する。



図．IPDの病態形成

### 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。主要な血清型3、12F、19A、10A、23Aの侵襲性ポテンシャルと病型について、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

低侵襲性ポテンシャルとされる血清型 3、19A による IPD の病型の約 8 割は肺炎であり、菌血症や髄膜炎は 10% 以下であった。一方、10A、23A による IPD の病型では肺炎が約 3 割と低下し、一方、髄膜炎は約 1/3 にみられた。また、本研究における 247 例の髄膜炎症例のうち、中耳炎、副鼻腔炎が合併していたのは 6.5% に過ぎなかった。血清型 12F では肺炎は 50% と低く、その他病型が 16% とやや多いが、その病型の特徴は明らかでなかった。

## D. 考察

低侵襲性とされる血清型 3、19A は、国内の高齢者における菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎の原因菌としても高頻度であることが報告されている (Sando E, et al. Vaccine, 2019)。また、高齢者の市中肺炎の発症機序として、silent aspiration が報告されている (Kikuchi R, et al. Am J Crit Care Med, 1994)。さらに、マウスの経鼻感染モデルにおいて、菌血症を伴わない肺炎から、菌血症を伴う肺炎 (IPD) への進展が確認されている。これらから、低侵襲性の血清型 3、19A は鼻咽頭から肺に吸引され、菌血症を伴わない肺炎から、菌血症を伴う肺炎 (IPD) に進展する可能性が示唆された。また、本研究の成人 IPD では、主に血行性ルートで髄膜炎が発症すると考えられた。このため、血行性ルートで髄膜炎を発症する 10A、23A は高侵襲性と推察された。今回の解析から、侵襲性ポテンシャルの異なる血清型によって IPD の病型が決定されることが示唆された。

## E. 結論

わが国の成人 IPD のサーベイランス所見から、血清型による侵襲性ポテンシャルの違いが IPD の病型決定に重要な役割を果たしている事が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Takeda H, Kasahara K, Fujita

J, Nishi J, Kubota T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults, Japan 2013-2017. Emerg Infect Dis. 26 (19): 2378-86, 2020

- 2) Ohshima N, Akeda Y, Nagai H, Oishi K. Immunogenicity and safety after the third vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. Human Vaccine Immunother 2020 Feb 12: 1-7. doi: 10.1080/21645515.2020.1718975.
- 3) 大石和徳, 朴 貞玉, 明田幸宏. 新規肺炎球菌タンパク質ワクチン開発. 日本臨床. 78 (4): 704-709, 2020.
- 4) 天目純平, 右田清志, 大石和徳. 関節リウマチ患者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性. リウマチ科. 65 (19): 131-136, 2021.

### 2. 学会発表

- 1) 東 桃代, 明田幸宏, 森野紗衣子, 大石和徳. 65歳以上に対する肺炎吸引ワクチン PCV-13-PPSV23 連続摂取の免疫原性と安全性の検討. 第24回日本ワクチン学会2020年12月19~20日, 名古屋市.
- 2) 田村恒介, 常 彬, 砂川富正, 鈴木 基, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の血清型による臨床像の特徴. 第24回日本ワクチン学会2020年12月19~20日, 名古屋市.

## 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

## 成人侵襲性肺炎球菌感染症の発生率推定

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** 成人の侵襲性肺炎球菌感染症の発生率の推定を行った。外来患者数に基づく間接推定法、多重代入法による推定法、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。

### A. 研究目的

肺炎球菌は小児及び成人の侵襲性細菌感染症の代表的な原因菌である。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。23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が疾病負荷を減少させるために有効であり、日本においては2014年から成人に対する定期接種プログラムに組み込まれた。そのインパクトを評価するためにIPDの発生率のデータが必要である。日本におけるIPDの正確な発生率に関する報告は限られている。日本においてIPDは全数届け出対象となっており、そのデータに基づく成人の年間発生率は人口10万人対4-5である。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であり、日本の発生動向調査のサーベイランス感度は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

本研究班では全国10道県で届け出られたIPDを含む侵襲性細菌感染症の疫学データおよび病原体サンプルを集約している。本研究ではそのうちIPDのデータを用いて、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発生率を推定した。（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

分析の結果 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米国および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発生率は米国および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** 2020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163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。163株肺炎球菌のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、11.0%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8.0%、7.4%と6.1%であった。2020年の肺炎球菌のPCV13およびPPSV23含有血清型の分離率は27.6%と54.6%であった。2019年以後に分離された肺炎球菌のPPSV23含有血清型に低下がみられた。PPSV23の普及との関連性については引き続き監視する必要がある。

### A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、ワクチン接種により予防可能な疾患である。日本国内においては、成人を対象とする肺炎球菌ワクチンとしては、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）および沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が承認されている。2014年10月、PPSV23が65歳以上の成人を対象に定期接種（B類疾病）が始まった。また、2020年4月から、60歳から65歳未満の方で、心臓、腎臓、呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害やヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害がある方が接種対象に追加された。成人における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、2020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

2020年1月から12月現在まで、10道県で発症さ

れた成人IPD由来の163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%CO<sub>2</sub>の条件下で一晩培養したものをを用いて解析を行った。

#### 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。

（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

2020年1月から12月現在まで、10道県で成人IPD症例163例が報告された。これらのIPD患者年齢は37-98歳、平均は72.3歳で、男女それぞれ86名と77名で、男女比は1.1:1であった。65歳以上の患者は121名で、全体の74.2%を占めた。PPSV23を接種されていたのは17名（10.4%）であった。163例IPDのうち、髄膜炎症例は21症例（12.9%）、菌血症を伴う肺炎症例は88例（54.0%）、菌血症のみの症例は35例（21.5%）であった。17症例（10.4%）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2例（1.2%）であった。

## 2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

2020年に成人IPD症例163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型肺炎球菌は18のIPD症例から分離され、分離率は11.0%で、もっとも高かった。また、PPSV23含有血清型のうち、血清型10A、19Aおよび12Fの分離率は7.4%、6.7%および6.1%と高かった。PPSV23非含有血清型では、23A、15A、35B血清型の分離率も高く、それぞれ8.0%、7.4%と6.1%であった。

2020年に分離された肺炎球菌のPCV13およびPPSV23に含まれる血清型の分離率はそれぞれ27.6%と54.6%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44.2%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13例で、8.0%を占めた。

## 3. ワクチン接種歴のあるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

163例のうち、PPSV23の接種歴のある症例は17例であった。そのうち、10例（58.8%）はPPSV23含有型肺炎球菌による症例であった。この10例より分離された起炎菌の血清型は3型（2例）、19A型（2例）、20型（2例）、10A型（1例）、11A/E

型（1例）、12F型（1例）および22F型（1例）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、2019年および2020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、437、163症例であった。そのうち、菌株または臨床検体が収集できたのは53、205、221、292、416、391、437、163例であった。研究班が始まった当初、報告システムの設立に時間がかかったため、2013年4-12月の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。2014年から2020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年以後に減少傾向にあった（図2）。また、2018年から2020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

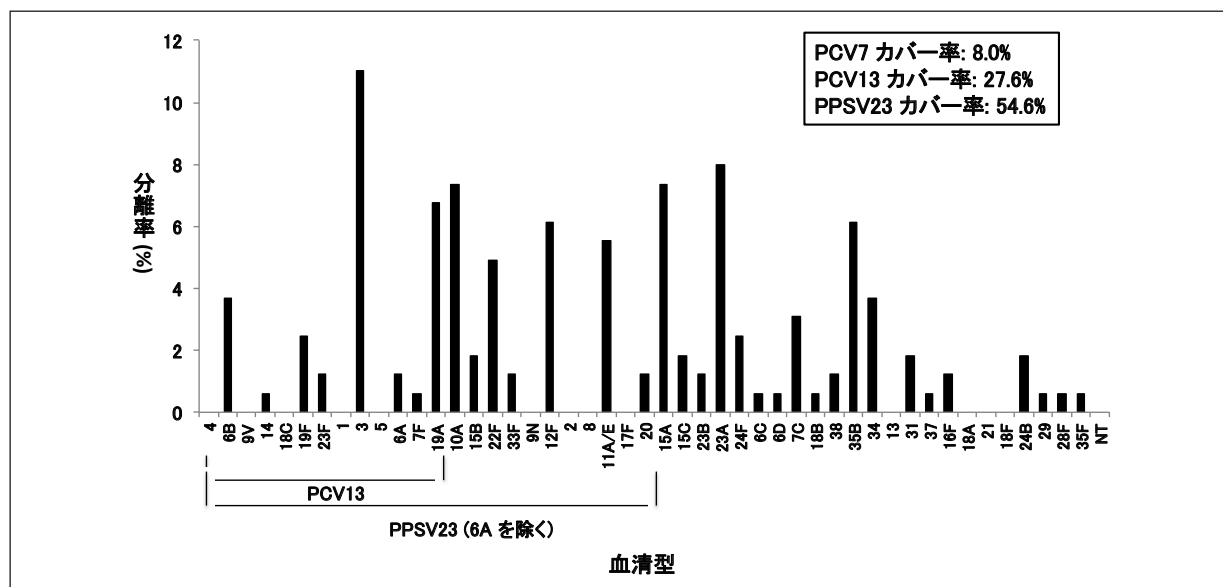


図1. 2020/1月-12月に報告された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度（n=163）



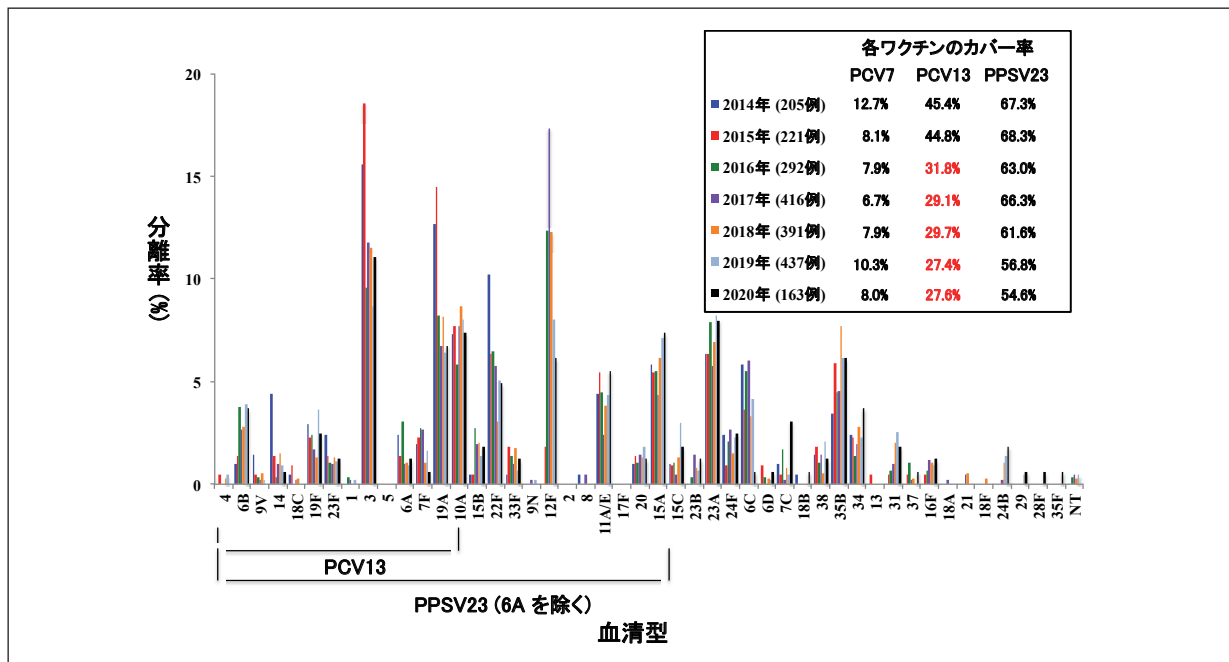


図 2. 2014-2020年に報告された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=2,125)

定期接種化の予防効果である可能性が示唆された。

#### 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2020年まで、成人IPD由来肺炎球菌の細菌学解析を行ってきた。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PCV13含有タイプが占めている割合も徐々に減少した。PCV13の普及は、ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による小児IPDの減少のみならず、成人への間接予防効果（集団免疫効果）も果たしたと考えられた。今後、日本成人IPDにおけるPCV13の集団免疫効果があるかどうかを観測し続ける必要がある。

2013年4月、IPDは五類感染症に追加され、感染症法に基づく感染症発生動向調査の対象になっ

た。本研究班の調査地域においても、IPDの報告症例数は年々増加し、2017年から2019年にかけて年間約400例が報告された。しかし、2020年の一年間には163症例のみが報告され、減少がみられた。症例数が減少した理由を分析する必要がある。

#### E. 結論

2013年4月から2020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のカバー率に若干の低下がみられた。小児用結合型肺炎球菌ワクチンによる成人IPDへの間接予防効果およびPPSV23による直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](#), [Suzuki M](#), [Chang B](#), [Watanabe H](#), [Tanabe Y](#), [Kuronuma K](#), [Oshima K](#), [Maruyama T](#), [Takeda H](#), [Kasahara K](#), [Fujita J](#), [Nishi J](#), [Kubota T](#), [Tanaka-Taya K](#), [Matsui T](#), [Sunagawa T](#), [Oishi K](#); Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults,

Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*, 26: 2378-2386, 2020.

- 2) Chang B, Kinjo Y, Morita M, Tamura K, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Ohnishi M, Suga S, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Front Cell Infect Microbiol*. (in press).

## 2. 学会発表

- 1) 田村恒介, 常 彬, 砂川富正, 鈴木 基, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の血清型による臨床像の特徴. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2020.

## 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：大西 真（国立感染症研究所 副所長）

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** 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、ほぼ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、2014-2019年に成人侵襲性肺炎球菌感染症例から分離された1,932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。PspA clade 1-6のいずれとも相同性が低い菌を4株認めた。残りの1,928株のcladeの内訳はclade 1が最も多いものの減少を認め、clade 2は増加を認めた。また、解析機関を通してclade 5と6の割合は低く、clade 1-4が96.1-98.8%と大部分を占めた。さらに、PCV13血清型およびPPSV23血清型の菌株ではclade 1とclade 3が大部分を占めるのに対し、非PCV13血清型および非PPSV23血清型の菌株ではclade 1-4に広く分布を認めた。以上の結果より、成人侵襲性肺炎球菌感染において原因菌株の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明らかになった。そのことから、今後もPspA clade分布の推移の把握が必要である。また、本研究の成果はPspAを抗原として用いる新たなワクチンの開発において有用な知見となるものと考えられる。

### A. 研究目的

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、成人の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：

2014年1月から2019年12月の間に、北海道、山形、宮城、新潟、三重、奈良、高知、福岡、鹿児島、沖縄の10道県にて、成人IPD症例の血液、髄液または他の組織から分離された1,939株の肺炎球菌株を用いた。2014年-2019年の各年の分離菌株数はそれぞれ203、220、291、416、391、418株であった。

#### 2) 肺炎球菌ゲノムDNAの精製：

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

### 3) PspA 遺伝子のPCRとシーケンス解析：

PspA 遺伝子を増幅させるために、各臨床分離肺炎球菌株のゲノムDNAをテンプレートとして、LSM12プライマーとSKH2プライマー（表1参照）、Quick Taq™ HS DyeMixを用いてPCRを行った。PCRは、初回サイクル94℃、2分、その後、94℃、30秒、55℃、30秒、68℃、1分を30サイクル、その後、68℃、5分で行った。電気泳動にてPCR産物を確認後、精製し、SKH2プライマーを用いて、PspA 遺伝子シーケンス解析を行った。

表1. PspAのPCRで使したプライマー

#### Primers

LSM12	CCGGATCCAGCGTCGCTATCTTAGGGGCTGGTT
SKH2	CCACATACCGTTTCTTGTTCAGCC

### 4) PspA clade判定：

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

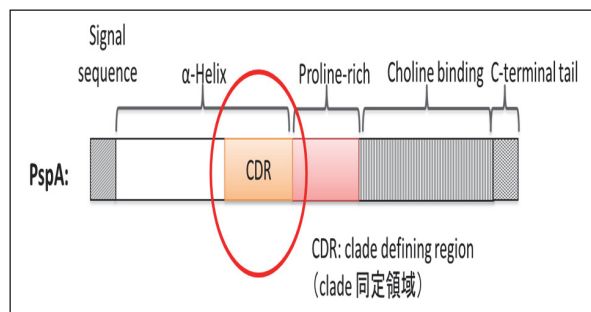


図1. PspAの模式図

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症例から分離された1,939株の血清型の分布は図2に示したように、最も多いのが血清型3で、続いて、12F、19A、10A、23Aの順に多かった。

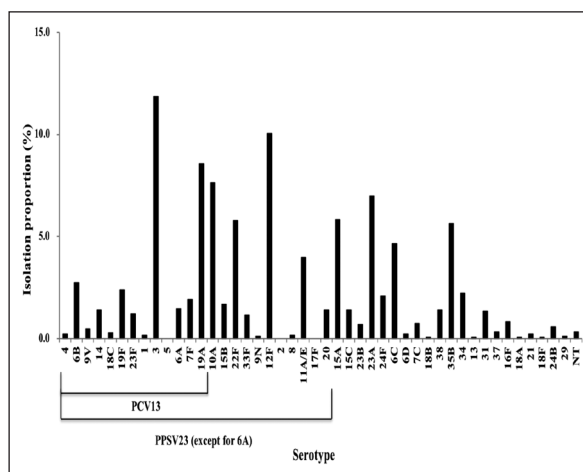


図2. 成人IPD由来菌株の各血清型の割合

2014-2019年に成人IPD症例より分離された1,939株の血清型の割合を示した。

また、2014-2019年の血清型分布は図3のように推移し、2019年にはPCV13血清型、PPSV23血清型は27.0、56.2%まで低下した。

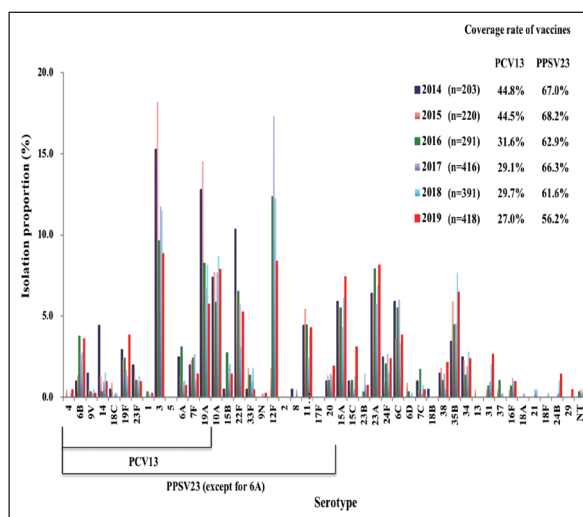


図3. 成人IPD由来菌株の血清型の推移

2014-2019年に成人IPD症例より分離された1,939株の血清型の割合の推移を示した。

1,939株のPspAのclade解析を行った。うち7株はPspA 遺伝子が増幅されなかった。PspA 遺伝子の有無を確認するために、whole genome sequencingを行ったが、PspA 遺伝子と同一性を認める遺伝子は検出されなかった。そのことから、PspA 遺伝子が欠損していると判定した。

その7株を除く1,932株のうち、1,928株はclade 1-6のいずれかと90%以上の同一性を認めた。最も割合が高いのはclade 1であったが、2016年から減少を認めた。一方で、clade 2は2016年から増加を認めた。また、2014-2019年を通じて、

clade 5 と clade 6 の割合は低く、clade 1-4 の割合は96.1-98.8%であり、clade 1-4 が大部分を占めた (図 4)。

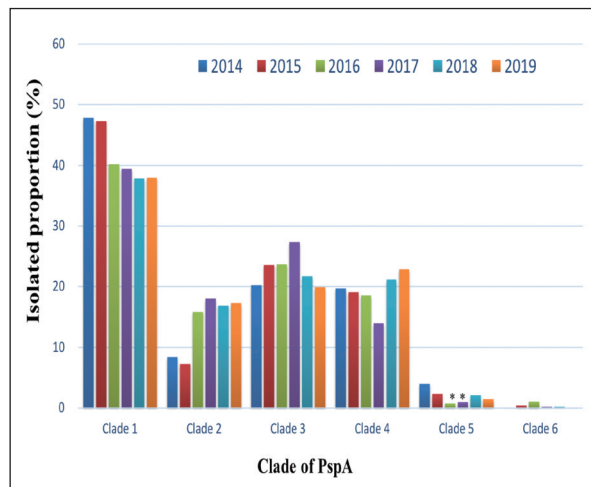


図 4. 成人 IPD 由来菌株の PspA の clade 分布  
2014-2019年に成人 IPD 症例より分離された1,928株の PspA の各 clade の割合を示した。

一方で、clade 1-6 のいずれとも相同性の低い (90%未満) の 4 株については、clade 1-6 以外の new PspA clade と判定した (表 2)。

また、13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に含まれる血清型 (PCV13血清型) と非PCV13血清型で PspA clade 分布の比較を行った。その結果、PCV13血清型では、clade 1 と clade 3 が大部分を占めるのに対し、非PCV13血清型では clade 1-4 に分布することがわかった (図 5)。

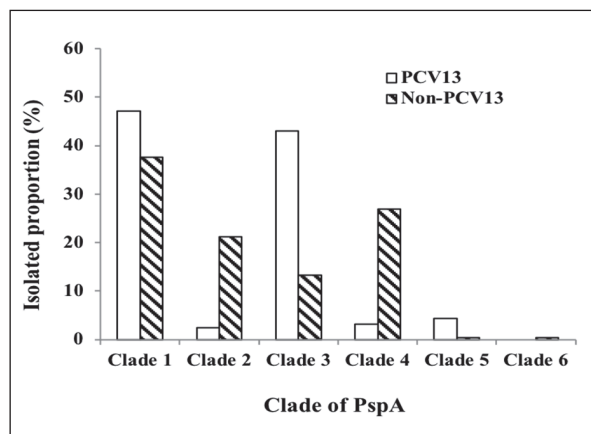


図 5. PCV13血清型と非PCV13血清型の PspA の clade 分布の比較

2014-2019年に成人 IPD 症例より分離された1,928株について、PCV13血清型と非PCV13血清型で PspA clade を比較した。

次に、23価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) に含まれる血清型 (PPSV23血清型) と非 PPSV23血

表 2. 肺炎球菌血清型および clonal complex 別の PspA clade 分布

表2. Number of the pneumococcal strains with different serotypes and different clonal complexes (CCs)									
Serotype	CC*	Clade 1	Clade 2	Clade 3	Clade 4	Clade 5	Clade 6	New clade	Without pspA sequence
4*	CC695	0	0	3	0	0	0	0	0
	CC5872	0	0	0	1	0	0	0	0
6B*	CC90	21	1	3	0	0	0	0	0
	CC902	8	0	0	2	0	0	0	1
	CC2224	0	0	3	0	0	0	0	0
	CC338	3	0	0	0	0	0	0	0
9V*	CC166	0	0	2	2	0	0	0	0
	CC280	0	1	4	0	0	0	0	0
14*	CC13	18	0	0	0	0	0	0	0
	CC343	3	0	0	0	0	0	0	0
18C*	CC370	0	0	0	2	0	0	0	0
	CC394	3	0	0	0	0	0	0	0
19F*	CC236	0	0	34	2	2	0	0	2
	CC242	0	0	0	0	0	0	0	2
23F*	CC242	0	0	0	0	9	0	0	0
	CC1437	0	0	0	0	9	0	0	0
	CC338	0	2	0	0	2	0	0	0
1*	CC306	3	0	0	0	0	0	0	0
3*	CC180	206	3	8	0	1	0	0	0
6A*	CC3113	11	0	0	0	0	0	0	0
	CC81	0	0	7	0	0	0	0	0
	CC90	2	0	0	0	0	0	0	0
7F*	CC191	0	0	36	0	0	0	0	0
19A*	CC330	0	0	6	0	0	0	0	0
	CC2331	0	0	34	0	0	0	0	0
	CC3111	0	0	124	2	0	0	0	0
10A†	CC1263	40	0	0	0	0	0	0	0
	CC5236	104	0	0	1	0	0	0	0
15B‡	CC199	0	0	0	30	0	0	0	0
22F‡	CC433	105	0	0	0	0	0	0	0
33F‡	CC717	21	0	0	0	0	0	0	0
9N‡	CC66	0	0	2	0	0	0	0	0
12F‡	CC4846	0	0	117	0	0	0	0	0
	CC6945	0	77	0	0	0	0	0	0
g‡	CC2234	0	0	0	0	1	0	0	0
	CC3500	2	0	0	0	0	0	0	0
11A‡§	CC99	0	1	0	71	0	0	0	0
20‡	CC4745	20	0	0	0	0	0	0	0
15A	CC63	0	0	0	108	0	0	0	1
	CC81	0	0	1	0	0	0	0	1
15C	CC199	0	0	0	21	0	0	0	0
23A	CC338	76	39	0	0	0	0	0	0
24F	CC2572	0	36	0	0	0	0	0	0
24B	CC2572	0	0	3	0	0	0	0	0
	CC2754	0	0	8	0	0	0	0	0
6C	CC2924	1	40	0	0	0	0	0	0
	CC2923	0	0	0	11	0	0	0	0
	CC5241	0	31	0	1	0	0	0	0
7C	CC2758	12	0	0	0	0	0	0	0
38	CC6429	26	0	0	0	0	0	0	0
35B	CC156	0	0	8	0	0	0	0	0
	CC2755	0	0	0	42	0	0	0	0
	CC558	0	1	2	53	0	0	2	0
34	CC3116	29	0	0	0	0	0	0	0
	CC7338	14	0	0	0	0	0	0	0
31	CC1184	0	26	0	0	0	0	0	0
37	CC447	0	0	0	0	0	6	0	0
Non-typeable	CC230	0	0	0	0	0	0	1	0
	CC338	0	1	0	0	0	0	0	0
	CC2331	0	0	1	0	0	0	0	0
	CC2572	0	1	0	0	0	0	0	0
	CC3116	1	0	0	0	0	0	0	0
	CC15490	0	0	0	0	0	0	1	0

\*: Serotypes belonging to PCV13

†: Serotypes belonging to PPSV23 but not to PCV13

‡: Strains where ≥5 of the 7 alleles in MLST analysis are classified as a CC

清型で PspA clade 分布の比較を行ったところ、PPSV23血清型では、clade 1 と clade 3 が大部分を占めるのに対し、非 PPSV23血清型では clade 1-4 に分布しており、PCV13血清型と非PCV13血清型の違いと類似していた (図 6)。

さらに、血清型および clonal complex と PspA clade 間の関連を調べたところ、一部の菌株については、血清型および clonal complex と PspA clade に一定の関係性を認めた (表 2)。

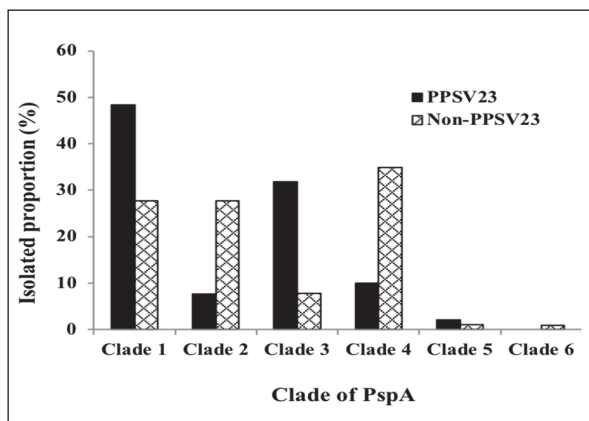


図 6. PPSV23血清型と非PPSV23血清型のPspAのclade分布の比較

2014-2019年に成人IPD症例より分離された1,928株について、PPSV23血清型と非PPSV23血清型でPspA cladeを比較した。

#### D. 考察

2014-2019年に分離された成人IPD由来菌株のPspA clade解析の結果より、clade 1の減少およびclade 2の増加を認めた。また、PCV13血清型およびPPSV23血清型ではclade 1とclade 3が大部分を占めるのに対し、非PCV13血清型および非PPSV23血清型では、clade 1-4に分布するという違いが明らかになった。2014年にはPCV13血清型とPPSV23血清型の割合は44.8%と67.0%であったのに対し、2019年にはそれぞれ、27.0%と56.2%に低下を認めた。小児におけるPCV定期接種導入により、成人IPDにおいても血清型が進行すると共に、PspA clade分布にも大きな変化を認めた。

また、PspAの6つのcladeの中で、clade 1-4の割合は2014-2019年を通じて96.1-98.8%と非常に高い割合であり、大部分を占めていることが明らかになった。PspAは新規肺炎球菌ワクチンの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、2014-2019年にIPD症例から分離された1,932株のPspA cladeを決定した。その内

訳は、clade 1が最も多いものの年々減少しており、対照的にclade 2の増加を認めた。また、PCV13血清型およびPPSV23血清型ではclade 1とclade 3が大部分を占めるのに対し、非PCV13血清型および非PPSV23血清型では、clade 1-4に分布するという違いが明らかになった。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の割合が96.1-98.8%であり、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、有用な知見と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Morino S, Kitagami E, Nakayama H, Koizumi Y, Tanaka-Taya K, [Kinjo Y](#), [Oishi K](#). Seroepidemiological analysis of anti-pneumococcal surface protein A (PspA) immunoglobulin G by clades in Japanese population. *Vaccine*, 38 (47): 7479-7484, 2020.
- 2) [Chang B](#), [Kinjo Y](#), Morita M, [Tamura K](#), [Watanabe H](#), [Tanabe Y](#), [Kuronuma K](#), [Fujita J](#), [Oshima K](#), [Maruyama T](#), [Abe S](#), [Kasahara K](#), [Nishi J](#), [Kubota T](#), [Ohnishi M](#), [Suga S](#), [Oishi K](#), and the Adult IPD Study Group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Front Cell Infect Microbiol.* (in press).

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 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：平井 晋一郎（国立感染症研究所感染症危機管理研究センター 主任研究官）  
久保田 真由美（国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官）  
研究分担者：村上 光一（国立感染症研究所感染症危機管理研究センター 室長）  
研究代表者：大石 和徳（富山県衛生研究所 所長）

**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。2014年～2018年までの届出票より200例の臨床的特徴について整理した。既知情報と概ね同様な傾向であった。血清型別ではNTHiが95%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。参考情報として提示した感染症発生動向調査上のIHDについて2020年にかけて急激な届出の減少がみられた。

### 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、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。今年度はデータが揃っている2014～2018年の成人IHDの臨床的特徴について改めて整理した。

### 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都道府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、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/kekaku-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。

本分担任においては、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、2023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。本調査の対象となった症例の属性、併存症、免疫不全の有無、臨床病型、死亡の転帰についてまとめた。クリーニングの結果、対象となった症例総数は200例であり、年齢中央値は77歳(範囲15-98歳)であった。65歳以上が約74%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2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。何らかの併存症を有していた例が約84%と非常に多かった。また、免疫不全ありと考えられた者は26%であった。臨床病型としては、最も多かったのが肺炎であり約3分の2を占めた。髄膜炎は

4%に留まった。転帰として入院に至った症例が99%、死亡は21%であった。また、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かかわらず菌血症を伴う肺炎が約75%で認められ、15~64歳では免疫不全の有無にかかわらず、約35%が巣症状のない菌血症(原発巣不明)を来した。免疫不全者では15~64歳では髄膜炎の頻度が高いが、65歳以上では認められなかった。

今回の対象となった200例に関する莢膜型別結果についてまとめた。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り、最終的に95%(190/200)を占めた。無莢膜型以外の血清型としては、type b、type e、type f等が少数認められた。

さらに、非免疫不全患者の年代別その他の病型疾患(すべて菌血症を伴う)について分類した。15~64歳(n=9)では、羊膜感染、子宮内膜感染、副鼻腔炎(それぞれn=2)、関節炎、腹膜炎、尿路感染(それぞれn=1)が認められ、≥65歳(n=7)では胆嚢炎、関節炎(それぞれn=2)、腹腔膿瘍、蜂窩織炎、血管周囲膿瘍(それぞれn=1)が認められた。年齢群ごとに、羊膜、子宮内膜、胆嚢等の特徴的な感染巣が認められる結果となった。

また、詳細は割愛するが、感染症法上の届出としての、全国の侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)の全年齢(n=2,524)を対象とした発生動向(2013~2020年)について概略を示す。2019年までは年単位では右肩上がり増加していたが(2014年:200例、2015年:252例、2016年:312例、2017年:372例、2018年:488例、2019年:543例)、2019年中は6~11月はやや減少傾向となり、2020年は3月以降に報告数は大きく減少した(2020年:249例)。この間もやや冬季に多い傾向は維持されているように見受けられた。2019年までの増加については、65歳以上群の増加が顕著であり、15~64歳群、15歳未満群は微増であった。2020年の著しい現象はCOVID-19流行に伴う影響の可能性も考えられるが、発生動向調査上からは不明である。



## D. 考察

侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の臨床上的特徴について、データが揃っている2014～2018年の成人IHD（年齢中央値77歳、免疫不全に分類26%）について改めて整理した。65歳以上では免疫不全の有無にかかわらず、4分の3は菌血症を伴う肺炎を来していた。15～64歳では免疫不全の有無にかかわらず、約3分の1が巣症状の無い菌血症を来していた。莢膜型を見ると、成人IHDの約95%はNontypeableに分類された。非免疫不全患者では、少数ながら、15～64歳では羊膜感染、子宮内膜感染、65歳以上では胆嚢炎が見られた（感染症発生動向調査上でも同様の傾向の可能性）。

感染症発生動向調査では、2020年にかけて急激なIHD報告の減少が見られ、一貫して65歳以上の年齢群の報告数の増加が見られるなどの特徴が見いだされた。

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multi-locus 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。

国内の関連事業結果との比較として、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認識が高まっており、今後の連携した分析が重要である。

謝辞：データ入力作業にご尽力いただいている松本喜美子さん（国立感染症研究所感染症疫学センター第1室）、内容を確認して下さった沼畑めぐみさん（同第2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。2014-2018年の成人IHD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

<b>発生動向調査ID</b>	<b>報告医師の氏名</b>
<b>報告医療機関名</b>	

※保健所記入欄

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>性別</td> <td>①男 ②女</td> </tr> <tr> <td>喫煙歴 (喫煙指数200以上)</td> <td>①現在あり ②過去あり(現在禁煙) ③なし ④不明</td> </tr> <tr> <td>アルコール多飲歴 *ありの場合(酒類/1日量)</td> <td>①あり ( / ) ②なし ③不明</td> </tr> <tr> <td>入院の有無</td> <td>①あり ②なし</td> </tr> <tr> <td>入院日数</td> <td>日間</td> </tr> <tr> <td>転帰</td> <td>①軽快 ②発症30日以内の死亡 ③不明</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>①あり ( ) ②なし ③不明</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>①あり ( ) ②なし ③不明</td> </tr> </table>	性別	①男 ②女	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	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	入院の有無	①あり ②なし	入院日数	日間	転帰	①軽快 ②発症30日以内の死亡 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	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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>診断時の年齢</td> <td>歳</td> </tr> <tr> <td>入院日</td> <td>年 月 日</td> </tr> <tr> <td>身長 (cm)</td> <td>(cm)</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg)</td> <td>(kg)</td> </tr> <tr> <td>集中治療室(ICU)管理</td> <td>①あり ②なし</td> </tr> <tr> <td>5歳以下の幼児との同居</td> <td>①あり ②なし ③不明</td> </tr> <tr> <td>長期施設入所 (療養施設、グループホーム、老健等)</td> <td>①あり ②なし ③不明</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>①あり ②なし ③不明</td> </tr> </table>	診断時の年齢	歳	入院日	年 月 日	身長 (cm)	(cm)	体重 (kg)	(kg)	集中治療室(ICU)管理	①あり ②なし	5歳以下の幼児との同居	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	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
性別	①男 ②女																																
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																																
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																																
入院の有無	①あり ②なし																																
入院日数	日間																																
転帰	①軽快 ②発症30日以内の死亡 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																																
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																																
診断時の年齢	歳																																
入院日	年 月 日																																
身長 (cm)	(cm)																																
体重 (kg)	(kg)																																
集中治療室(ICU)管理	①あり ②なし																																
5歳以下の幼児との同居	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																																
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																																

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>基礎疾患の有無(1つ選択可)</td> <td>①あり ②なし ③不明</td> </tr> </table>	基礎疾患の有無(1つ選択可)	①あり ②なし ③不明	<p>基礎疾患ありの場合:</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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( )</p> <p>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)</p> <p>㉗先天性無脾/低形成 ㉘脾臓摘出後 ㉙補体欠損症</p> <p>㉚その他あれば複数記載可( )</p>
基礎疾患の有無(1つ選択可)	①あり ②なし ③不明		

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>肺炎球菌陽性となった検体 (複数選択可)</td> <td>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( )</td> </tr> <tr> <td>病型(複数選択可)</td> <td>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( )</td> </tr> <tr> <td>肺炎の場合の診断根拠 (複数選択可)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>肺炎の診断補助(複数選択可)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>髄膜炎の場合の診断根拠 (複数選択可)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>PPSV23(最近5年間の接種) (ニューモバックスNP)</td> <td>①あり ②なし ③不明 → ありの場合:接種日(平成 年 月 日)</td> </tr> <tr> <td>PCV13(プレベナー13®)接種</td> <td>①あり ( ) ②なし ③不明 → ありの場合:接種日(平成 年 月 日)</td> </tr> </table>	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)	
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。

<b>報告(血清型診断結果)</b>	
--------------------	--

※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。

## 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危機管理研究センター 室長）  
研究協力者：蜂巢 友嗣（千葉県衛生研究所）  
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（横浜市健康福祉局健康安全部健康安全課 横浜市保健医療医幹）  
平井 晋一郎（国立感染症研究所感染症危機管理研究センター 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）  
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）  
砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）  
研究代表者：大石 和徳（富山県衛生研究所 所長）

**研究要旨** 令和2年（2020年）1月から同年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のうち43菌株が当所へ搬入された。これら患者由来株のうち、41株（95%）が non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。加えて、莢膜型 f 型を示す菌株が2株認められた。薬剤耐性については、 $\beta$ -lactamase 産生菌株が9株（21%）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、平成25年（2013年）から令和2年（2020年）12月までの間に、327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、当所へ搬入された（これらのうち平成25年〔2013年〕から平成30年〔2018年〕の間の分離株に関してはNESID登録菌株のみを対象とした）。このうち、95%（312/327）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（2013年）4月から、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の一部が改正され、「侵襲性肺炎球菌感染症」および「インフルエンザ菌感染症」が5類感染症に追加された<sup>1)</sup>。これにより、地方自治体はそれぞれの疾病の発生状況を各自治体レベルで把握することが可能になった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症の予防のため、平成25年度（2013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年度（2014年度）から高齢者を対象としてPPV23が公費助成の対象となったことから、本疾病の患者から分離される菌株の血清型に強い関心が寄せられている<sup>1)</sup>。インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌であるが、本邦における成

人の侵襲性インフルエンザ菌感染症に関する詳細はよくわかっていない。そこで本分担研究では、成人における侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者由来菌株について細菌学的検査を実施した。

### B. 研究方法

#### 1. 菌株の収集

令和2年（2020年）1月から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・搬入された。分担者研究が、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

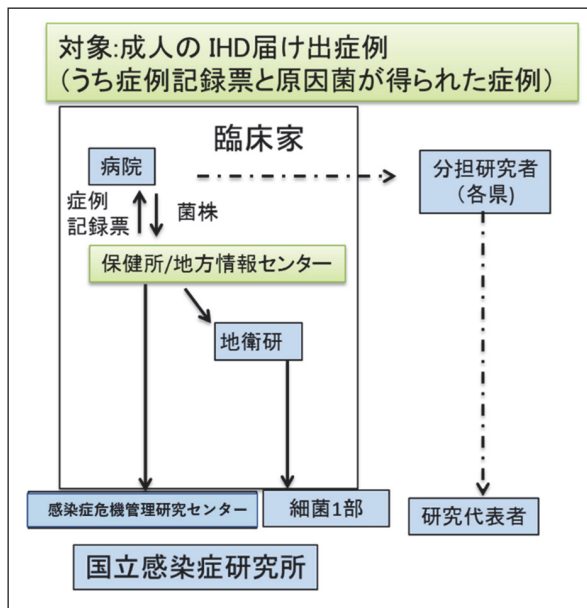


図1. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者情報と分離菌株の搬送・搬入

地方衛生研究所（地衛研）等から感染研に送付された侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株について、血清型について精査した。まず、送付菌株が真にインフルエンザ菌であることを Zhangら（2014）のPCR鑑別法<sup>2)</sup>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<sup>3-5)</sup>（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。 $\beta$ 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（Becton, Dickinson, Franklin Lakes, NJ）を用いた。

### 3. 搬入菌株の Multi locus sequence typing

平成25年（2013年）から令和元年（2019年）に搬入された菌株のうち搬入時期の早い215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11月1日参照) に準拠した。（倫理面への配慮）

連結不可能匿名化されたデータのみを用いた。

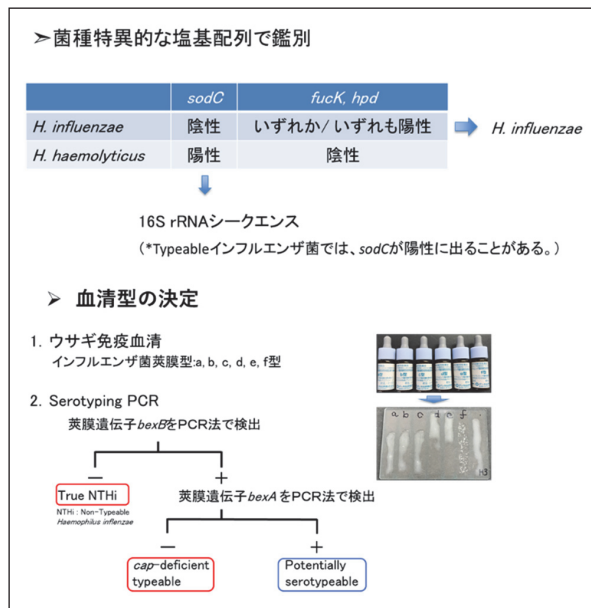


図2. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染由来分離菌株の同定、血清型別の手順

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 ttt gc	250	
	a2:	gaa tat gac cgg acc ttc tg		
b型	b1:	ggc aac ggc aac tct tat ctc tc	480	
	b2:	gct tac gct tct atc tgc gtc aa		
c型	c1:	tct gtc tag atg att gtt ca	250	
	c2:	cag agg caa gct att agt ga		
d型	d1:	tgg tga ccc ata caa cct gt	150	
	d2:	tcc act ctt caa acc att ct		
e型	e1b:	ctt tgg ta a cga atg tgg tag	1,350	
	e2c:	aat gtt gtt ata cat agc ttt aet gta taa gtc tag		
f型	f1:	gct act aac aag tcc aac tc	450	
	f2:	cgc aat tat gga aga ang ct		
<i>bexB</i> 遺伝子確認用プライマー (5' → 3')				2
<i>bex</i>	1F:	ggggaatcaacggcgttctatgcg	567	
	1R:	ttgtgcctgtagggaaaggattatg		
	FLF:	tcattgtggcctcaactccttaact	760	
	FLR:	agcattcaaaagcggggaatcaacg		
PCR増幅確認	popN_F:	gatgggcctcattggggg	918	
	popN_R:	gatctcgggtgacgggtgtg		
16S rRNA-DNA塩基配列確認用プライマー (5' → 3')				3
錐型検出・作成用	16SUNI-L	agaggtgatcatgctgcag		
	16SUNI-R	gfgtggcgggcggggtgctac		
シーケンス用	16SRNA1-S	ctacggagggcagcagggagag		
	16SRNA1-S	ctacggagggcagcagggagag		
	16SRNA1-S	gfgtaggggaaatcgcgtag		
	16SRNA2-S	gfgtaggggaaatcgcgtag		
	16SRNA4-S	ggftaa gccc geaac ggggcgc		
	16SRNA4-S	gcttaagggcctaacgggcgc		
	16SRNAV-S	ecccaactgctccctccgtag		
	16SRNAVI-S	ctaacgattaccctaccac		
	16SRNAVIII-S	gcgctcgtggggagctaac		
	16SRNA6-S	ctacggattaccctaccac		
	16SRNA6-S	gcgctcgtggggagctaac		
被検菌がインフルエンザ菌であることの確認 (5' → 3')				4
<i>SodC</i>	SodC(F)	caavsaana vccaagctg	300	
	SodC(R)	caVmcgvgsgccgscrcrc	(y, m, s, r は混合塩基)	
<i>fucK</i>	fucK(F)	accacttccg cgtggatgg	560	
	fucK(R)	aaagtttcccggtggcag		
<i>hpd#3</i>	hpd#3(F)	ggtaaatatgcccgatggttg	151	
	hpd#3(R)	tgcatcttaccgcaacgggta		

1. Falla 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. Falla 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. Kuhneri 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 B, Kandle D, Tristram S. *Haemophilus haemolyticus* is infrequently misidentified as *Haemophilus influenzae* in diagnostic specimens in Australia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;80:272-3.

## C. 研究結果

### 1. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来株の血清型別結果等

43株のすべてがインフルエンザ菌であることを確認した。そのうち、41株（95%）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2株を認めた。

表 2. 2013年から2020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（暦年別）

	血清型			NTHi	計
	b	e	f		
2013				3	3
2014				18	18
2015	1	1		21	23
2016			1	30	31
2017		2	1	49	52
2018	1	1	2	72	76
2019			3	78	81
2020			2	41	43
総計	2	4	9	312 (95%)	327

NTHi: non-typable *Haemophilus influenzae*

## 2. 薬剤耐性試験結果

本年の搬入菌株のうち9株におけるβ-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) は5株 (9/43, 56%) であった。

## 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3)。

## D. 考察

平成25年度 (2013年度) から侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症が五類感染症として位置づけられたことや、肺炎球菌に関しては、ワクチン接種に関する公的助成が実施されたことなどから、地方自治体においてこれら疾患の情報収集および分離菌株の性状を把握することは重要である。侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) を原因菌とする小児の敗血症、細菌性髄膜炎のほとんどが、Hib ワクチンの導入により世界的レベルで激減している<sup>6)</sup>。その一方で、Hibの減少に呼応してNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症が報告されるようになった<sup>7)</sup>。

侵襲性インフルエンザ菌感染症に関しては、小児領域においては多くの研究報告がなされているが、成人の侵襲性インフルエンザ菌に関する報告は少ない。今回の結果から、令和2年搬入菌株の莢膜血清型は、95%の菌株がNTHiであることが判明した。NTHiは、莢膜を有する菌株と比較して、莢膜多糖生成遺伝子が欠損し莢膜型とは遺伝子レベルで同系列でないと報告がされてい

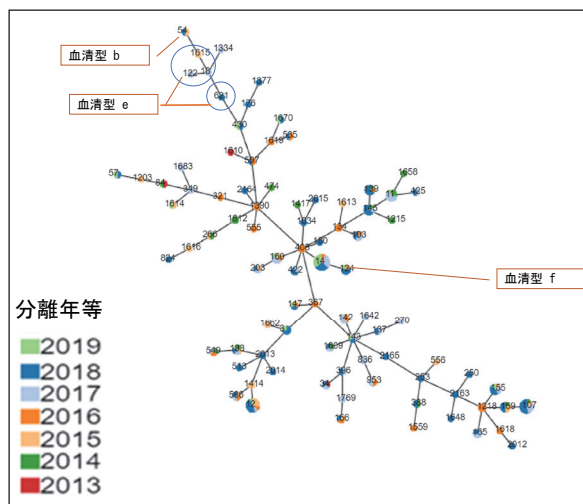


図 3. Multilocus sequence typing (7 遺伝子による) 結果。搬入年別に色分けした。215菌株解析の結果。Non-typable *Haemophilus influenzae* は、204株 (81種類のSTに分類) であり、ST14、ST12およびST107に分類されたものが、14株、11株および11株と比較的多くを占めた。血清型 b 型を示した株は2株でSTは54を示した。血清型 e 型を示した株は4株でSTは18、122、621および1615を示した。血清型 f 型を示した株は5株でSTは124を示した。図では、搬入年別に菌株を区分しているが、特定の年に特定の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。

る<sup>7)</sup>。このことから、NTHiは単純に莢膜を欠損したインフルエンザ菌であるとみなすことはできないと考えられる。今後菌株側と生体側との相関関係についての解析が必要であると思われる。なお、分離菌株の莢膜血清型の多くがNTHiであったことから、今後、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。

令和2年 (2019年) の搬入菌株の全株の解析は終了していないが、平成25年 (2013年) からの搬入株において薬剤感受性に関して、ABPCおよびABPC/SBTに、比較的多くの分離株が耐性を示した (表3)。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<sup>8, 9)</sup>、成人においても薬剤耐性に対する監視体制を強化する必要があると思われる。

## E. 結論

地衛研から侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲

表 3.  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) 菌株および  $\beta$ -lactamase 発現菌株数の変化\*

分離年等	供試菌株数	BLNAR 菌株数 (%)	$\beta$ -lactamase 発現 菌株数 (%)
2013	3	0 (0%)	0 (0%)
2014	18	6 (33%)	1 (6%)
2015	23	8 (35%)	1 (4%)
2016	31	6 (19%)	3 (10%)
2017	52	14 (27%)	8 (15%)
2018	76	16 (21%)	8 (11%)
2019	79	24 (30%)	15 (19%)
2020	9	5 (56%)	2 (22%)
計	291	79 (27%)	38 (13%)

\*2013年から2018年分離のNESID登録菌株並びに2019年および2010年搬入菌株の一部を解析した。

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許所得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 参考文献

- 1) IASR Vol. 34, 2013: 64-66.
- 2) Zhang B, Kunde D, Tristram S. *Haemophilus haemolyticus* is infrequently misidentified as *Haemophilus influenzae* in diagnostic specimens in Australia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Dec; 80 (4) : 272-273.
- 3) Falla TJ, Crook DWM, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS and Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*.

J Clin Microbiol. 1994; 32: 2382-2386.

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

## 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

研究分担者：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（富山県厚生部健康課）  
研究代表者：大石 和徳（富山県衛生研究所 所長）

**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 dysagalactie 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、2021年11月9日までに調査票（第1版または第2版）が得られた243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*（69歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（80歳）より低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*（19%）、*S. agalactiae*（2%）、SDSE（5%）であった。基礎疾患を有する場合、悪性新生物の病歴（23%）、糖尿病（21%）、慢性心不全（17%）の順で報告が多かった。妊娠中、出産後に発症した症例は、*S. pyogenes*（5例）とSDSE（1例）に認められた。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（33%）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、原因菌の侵入門戸および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11月9日までに調査票（第1版または第2版）が得られた243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243例（*S. pyogenes* 93例、*S. agalactiae* 39例、SDSE 108例、菌種不明3例）を解析対象とした。

菌種別経時的報告数について、2020年は47例（暫定値11月9日まで）が報告された。2016年以降、年々増加傾向（2016年9例、2017年43例、2018年56例、2019年88例）であったが、2020年の報告数は減少した。

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。

*S. pyogenes* の年齢中央値は69歳（範囲29-96歳）、*S. agalactiae* の年齢中央値は74歳（範囲40-95歳）、SDSEの年齢中央値は80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* 73/88例（83%）、*S. agalactiae* 27/37例（73%）、SDSE 56/105例（53%）であった。

基礎疾患を有していない症例は、*S. pyogenes* 18/93例（19%）、*S. agalactiae* 2/39例（5%）、SDSE 5/108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 59/243例（24%）、糖尿病 50/243例（21%）、慢性心不全 42/243例（17%）、慢性腎臓病 28/243例（12%）の順で多かった。菌種毎では、*S. pyogenes* では、悪性新生物の病歴 21/93例（23%）、糖尿病 14/93例（15%）、慢性心不全 11/93例（12%）、*S. agalactiae* では、糖尿病 12/39例（31%）、悪性新生物の病歴、11/39例（28%）、免疫療法中 7/39例（18%）、SDSEでは、悪性新生物の病歴 27/108例（25%）、慢性心不全 26/108例（24%）、糖尿病 23/108（21%）であった。

発症前の妊娠・出産（60歳未満女性）について、妊娠中 2/16（13%）（*S. pyogenes*）、出産後 4/16（25%）（うち3例：*S. pyogenes*、1例：SDSE）であった。

臨床症状は、総計では、蜂窩織炎 71/230例（31%）および壊死性筋膜炎 58/230例（25%）が最多であり、次いで感染臓器不明の菌血症 54/230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 36/88例（41%）、蜂窩織炎 22/88例（25%）、感染臓器不明の菌血症 11/88例（13%）、*S. agalactiae* では、感染臓器不明の菌血症 17/38例（45%）、肺炎および肺化膿症 6/38例（16%）、蜂窩織炎 5/38例（13%）および髄膜炎 3/38例（8%）、SDSEでは、蜂窩織炎 43/101例（43%）、感染臓器不明の菌血症 25/101例（25%）、壊死性筋膜炎 20/101例（20%）であった。

推定侵入門戸については、総計で不明 124/243例（51%）、未記載 5/243例（2%）、記載あり 116/243例（47%）のうち、推定侵入門戸の記載があるものの内訳は、皮膚 80/243例（33%）が最多であった。菌種毎の内訳では、皮膚が *S. pyogenes* 32/93例（34%）、SDSE 40/118例（34%）と多かったが、*S. agalactiae* では 7/39（18%）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、104/243例（43%）であった。菌種毎では、*S. pyogenes* 33/93例（35%）、*S. agalactiae* 17/39例（44%）、SDSE 54/108例（50%）であった。なお、転帰が未記載または不明の症例が57/243例（23%）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57/243例（23%）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。臨床症状について、今年度、ショック、肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、DIC、軟部組織炎（壊死性筋膜炎を含む）、全身性紅斑性発疹、痙攣・意識消失などの中枢神経症状を含めた新たな質問紙票（第3版）を作成し導入した。これにより、臨床症状について幅広い情報収集が期待できると考えている。

## 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株の細菌学的検討

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、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌である。本研究では、10道県における劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株の*emm*型を行った。10道県で82症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こした溶血性レンサ球菌が収集された。内訳は、A群23株、B群15株、C群1株、F群1株、G群41株、群別不能1株であり、G群が最も多かった。A群は*emm89*型、G群は*stG6792*型が最も多かった。B群は、血清型Ibが最も多かった。

### A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、発病からの病状の進行が急激かつ劇的で、死に至る可能性の高いことが知られている。その主な原因菌は、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌であり、小児に咽頭炎などを引き起こすありふれた病原体である。近年、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、どのような菌種でどのような型が流行しているか明らかでない。そこで、本研究では、10道県におけ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を目的とした。

### 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 $\mu$ 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) GCTTAGAAAATTA A)、primer 2 (GCAAGTTCTTCAGCTTGTTT) 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 (TATTCGCTTAGAAAATTAACAGG) 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。

(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

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82株を収集した。道県別では、北海道10株、山形県13株、宮城県3株、新潟県13株、三重県6株、奈良県5株、高知県2株、福岡県22株、鹿児島県7株、沖縄県0株であった。そのうちA群レンサ球菌によるものが23株、G群レンサ球菌によるものが41株、B群レンサ球菌によるものが15株、C群レンサ球菌によるものが1株、F群によるものが1株、群別不能が1株であった(表1)。

### 2. A群レンサ球菌のemm型

A群レンサ球菌のemm型を決定した。その結果、emm89が6株、emm1が4株、emm81が3株であった(図1)。

### 3. G群レンサ球菌のemm型

G群レンサ球菌のemm型を決定した。その結果、stG6792が16株、stG10、stG245、stG485が5株ずつであった(図2)。

### 4. B群レンサ球菌の血清型

B群レンサ球菌の血清型を決定した。その結果、Ib型が11株、III型が2株であった(図3)。

## D. 考察

劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来のA群レンサ球菌は、emm89型が6株と最も多かった。また、G群レンサ球菌はstG6792型が最も多かった。それぞれのemm型について道県別にみると、特定の道県で分離されておらず(図1)、特定の遺伝子型が特定の県で増えていなかった。

## E. 結論

- ・10道県で82症例の劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株を収集した。
- ・特定の遺伝子型が特定の県で増えている傾向はみられなかった。

表1. 2020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	F群	G群	計
北海道	1	2	0	0	7	10
山形県	3	2	0	0	8	13
宮城県	2	1	0	0	0	3
新潟県	3	2	0	1	7	13
三重県	2	1	0	0	3	6
奈良県	3	2	0	0	0	5
高知県	0	1	0	0	1	2
福岡県	9	2	1	0	10	22
鹿児島県	0	2	0	0	5	7
沖縄県	0	0	0	0	0	0
計	23	15	1	1	41	81

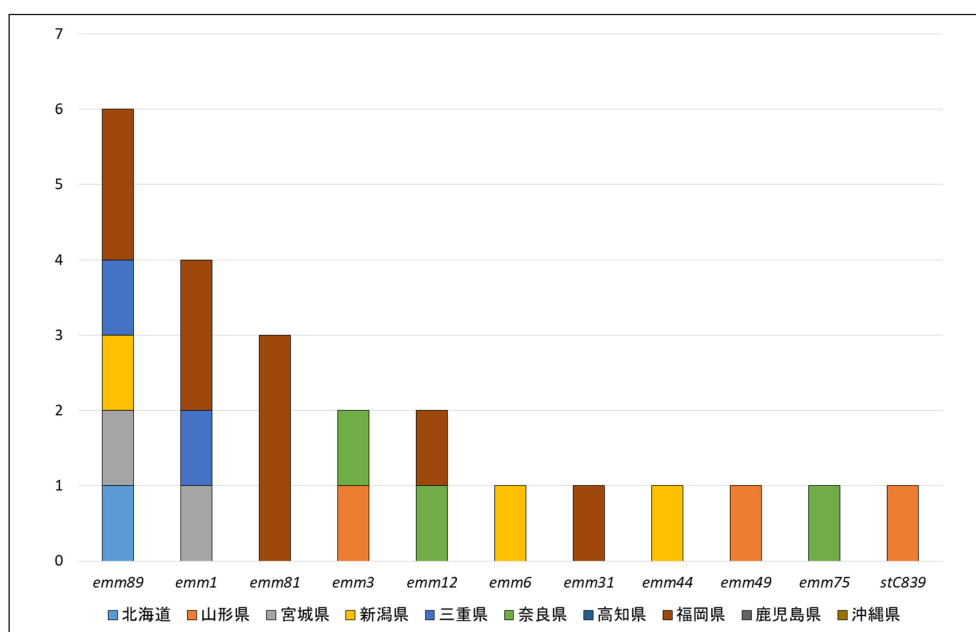


図1. 2020年に10道県で分離された劇症型A群レンサ球菌感染症患者分離株23株のemm型

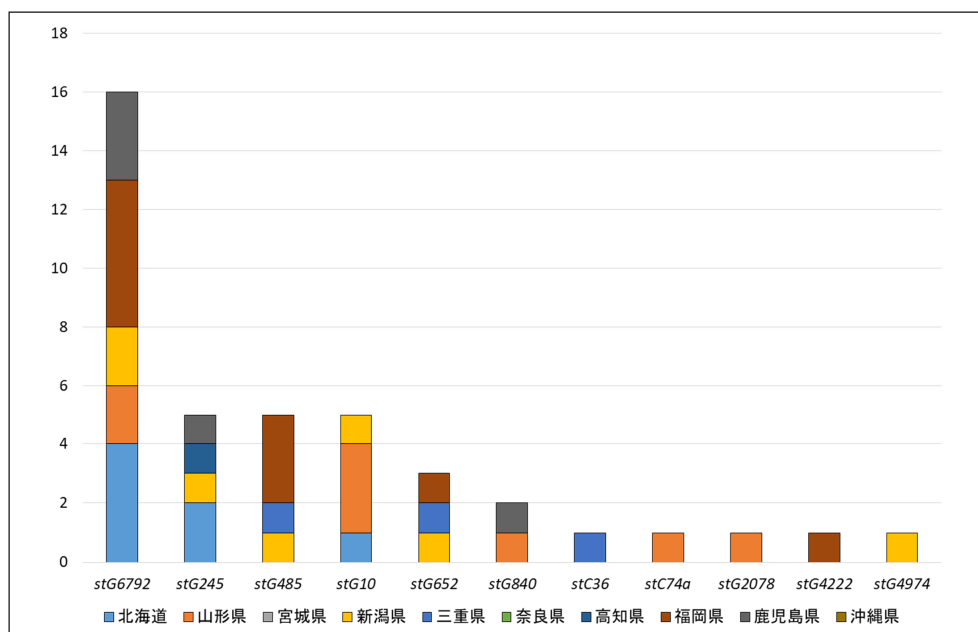


図 2. 2020年に10道県で分離された劇症型G群レンサ球菌感染症患者分離株41株のemm型

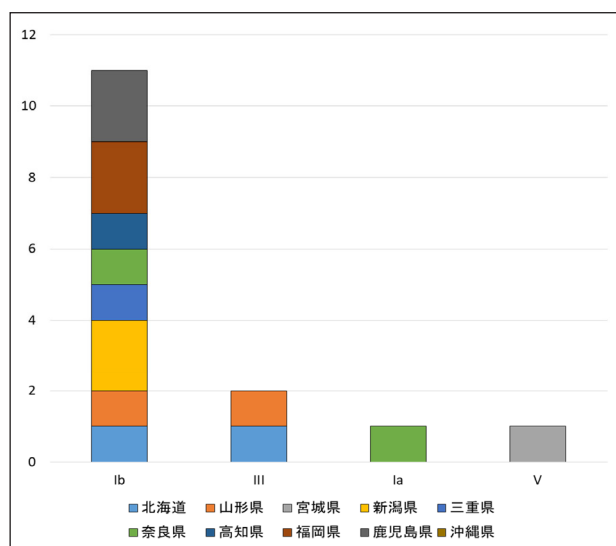


図 3. 2020年に10道県で分離された劇症型B群レンサ球菌感染症患者分離株15株の血清型

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsumura T, Nishiyama A, Aiko M, Ainai A, Ikebe T, Chiba J, Ato M, Takahashi Y. An anti-perfringolysin O monoclonal antibody cross-reactive with streptolysin O protects against streptococcal toxic shock syndrome. BMC Res Notes. 2020 Sep 5; 13 (1) : 419. doi: 10.1186/s13104-020-05264-2.
- 2) Murase K, Nozawa T, Aikawa C, Nagao M, Ikebe T, Yoshida A, Kikuchi T, Nakagawa I. Complete Genome Sequences of *Streptococcus*

*pyogenes* Serotype M3, M28, and M89 Strains Isolated from Human Patients in Japan, 1994 to 2009. Microbiol Resour Announc. 2020 Oct 15; 9 (42) : e01047-20. doi: 10.1128/MRA.01047-20.

- 3) Shinoda Y, Hori T, Sasai H, Ikebe T, Ohnishi H. Neonatal bacteremia caused by *emm* type 80 group A *Streptococcus*: A case report. Pediatr Int. 2020 Nov; 62 (11) : 1305–1306. doi: 10.1111/ped.14349.
- 4) Hirose Y, Yamaguchi M, Takemoto N, Miyoshi-Akiyama T, Sumitomo T, Nakata M, Ikebe T, Hanada T, Yamaguchi T, Kawahara R, Okuno R, Otsuka H, Matsumoto Y, Terashima Y, Kazawa Y, Nakanishi N, Uchida K, Akiyama Y, Iwabuchi K, Nakagawa C, Yamamoto K, Nizet V, Kawabata S. Genetic characterization of *Streptococcus pyogenes emm89* strains isolated in Japan from 2011 to 2019. Infect Microbe Dis. 2020 December; 2 (4) : 160–166. doi: 10.1097/IM9.0000000000000038.
- 5) Shizukuishi S, Ogawa M, Matsunaga S, Tomokiyo M, Ikebe T, Fushinobu S, Ryo A, Ohnishi M. *Streptococcus pneumoniae* highjacks host autophagy by deploying CbpC as a decoy for Atg14L depletion. EMBO Rep. 2020 May 6; 21 (5) : e49232. doi: 10.15252/

embr.201949232.

## 2. 学会発表

- 1) 池辺忠義. 劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症由来株の細菌学的特徴 (シンポジウム: 劇症型 A 群レンサ球菌感染症の謎に迫る). 第 94 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2020 年 8 月 19-21 日.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 侵襲性髄膜炎菌感染症の強化サーベイランス

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：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）  
大西 真（国立感染症研究所細菌第一部・副所長）  
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）  
鶴飼 友彦（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）  
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）  
高橋 英之（国立感染症研究所細菌第一部 室長）

**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。

### 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。

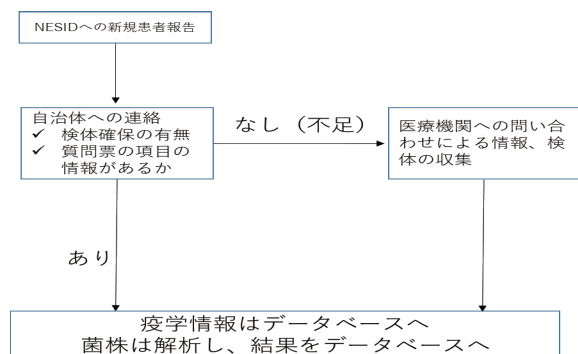
本研究の目的は、NESIDで報告された症例について自治体の積極的疫学調査で収集した情報を追加収集し、正確なIMDの疫学、分離株の血清群の分布を明らかにし、ワクチンの効果判定のために有用なエビデンスを構築することにある。さらに、わが国のIMDのハイリスク群、リスク因子等を特定し、2015年より販売開始となった髄膜炎菌ワクチン接種の対象となる者を決定することにある。

### 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～2020年11月30日までにNESIDへの届出があったIMDは124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98例（回収率79%）であった。回答のあった症例のうち、男性：42例 43%＜女性：57例 58%、年齢中央値：55.5歳（範囲：0-95、IQR：36-72.5）、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8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70株（群別された株の割合71%）であり、Y群が最も多く40例（41%）、次いでB群21例（21%）となっている。また28例（29%）については情報が得られなかった。

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16例に認めた。

合併症については、DIC（4例）、急性腎障害（3例）、ショック（3例）、肝障害（2例）、意識障害（2例）、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、脳出血、心内膜炎（各1例）となっており、後遺症は難聴（2例）、動眼神経麻痺（2例）、左日内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、経過により膝関節炎可能性あり、脳障害による運動機能低下（各1例）を認めている。

表 1. 報告症例の臨床経過

病型	報告数 (件)	%	臨床像 **複数回答	報告数 (件)
菌血症	60	61%	咽頭炎	9
髄膜炎	10	10%	肺炎	9
菌血症と 髄膜炎の併発	22	22%	関節炎	16
その他 <sup>1)</sup>	4	4%	結膜炎	3
			紫斑	12
			その他 <sup>1)</sup>	33

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	8	78	10%
入院の有無	93	97	96%
入院日数		59	中央値 13日 (範囲:1-48,IQR:8-17)
集中治療室管理	27	91	30%
合併症*1	18	77	23%
後遺症*2	6	70	9%

## D. 考察

2017年から開始されたIMD強化サーベイランスの約4年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7割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Y群が最も多いが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3割認められたため、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。今後も国際的マスギャザリングイベントが国内で開催されることも踏まえ、B群に対するワクチンの認可についても考慮すべきであると考え。また、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もある。

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4年の結果をまとめた。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、接種推奨者がはっきりしていない髄膜炎菌ワクチンの有効な活用に向けた推奨を行うことが可能であることを今回の結果は示唆している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし



### 侵襲性髄膜炎菌感染症調査票

黄色部分は退院後に問い合わせしてください

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

#### 患者情報

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

#### 臨床経過

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

#### リスク要因

発症時の喫煙歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	アルコール多飲	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
喫煙量	1日当たり_____本_____年	飲酒量	<input type="checkbox"/> ビール <input type="checkbox"/> 日本酒 <input type="checkbox"/> ウイスキー <input type="checkbox"/> 焼酎 1日当たり_____ml
生活形態	<input type="checkbox"/> 一人暮らし <input type="checkbox"/> 家族と同居 <input type="checkbox"/> 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か月以内のマスク着用参加 (イベント名)	<input type="checkbox"/> あり( ) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	MSM *男性の場合	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

#### 基礎疾患

基礎疾患の内容 *後遺症含む	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	<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)

※報告 (血清型診断結果)
---------------

※国立感染症研究所での解析結果をご報告申し上げます。

## 国内で分離された侵襲性髄膜炎菌感染症の起炎症株の血清学的及び分子疫学的解析 H28-R2年の5年間に国内で分離された髄膜炎菌の薬剤感受性解析

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。また、本年度はIMD由来株が極端に少なかった為、過去5年間に分離された髄膜炎菌株のペニシリンG、セフトリアクソン、シプロフロキサシン、リファンピシンの薬剤感受性の解析を併せて実施した。

### A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症（Invasive meningococcal Diseases : IMD）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IMDの集団感染事例は日本においてもIMDは楽観視出来ないということを改めて認識させる事例となり、ワクチン導入の経験もない日本において何故IMDの症例が少ないのか、そもそも健康保菌者の髄膜炎菌保菌率はどのようになっているのかを問われる事例となった。しかし、IMD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IMDの把握と、その原因株の収集及びその血清学的及び分子疫学的解析を行い、IMDの疫学情報及びその原因菌の情報を統合させたIMDのサーベイランスシステムの構築を試みた。分担研究者は主にIMD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。

さらに今年度はIMD由来株が極端に少なかった為、過去5年間に分離された髄膜炎菌株のペニシリンG（PCG）、セフトリアクソン（CTRX）、シプロフロキサシン（CPFX）、リファンピシン（REP）の薬剤感受性の解析を合わせて実施した。

### B. 研究方法

#### 1) 菌株の収集

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

#### 2) 菌の生育方法

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

#### 3) 菌体の処理（DNAサンプルの調製）

プレート上の菌体1μl loop分を100μlのTEに懸濁した。そこからDNAの抽出はDNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN) を用いて添付プロトコール通り行い、200μlのAEで溶出後、精製後A<sub>260</sub>にて濃度測定を行い、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 $\mu$ l
10 x ExTaq buffer	2.5 $\mu$ l
2.5mM dNTPs	2 $\mu$ l
primers-1 (100 $\mu$ M)	0.25 $\mu$ l
primers-2 (100 $\mu$ M)	0.25 $\mu$ l
ExTaq polymerase	0.25 $\mu$ l
H <sub>2</sub> O	19.5 $\mu$ l

表 1  
参照

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

5) 髄膜炎菌の遺伝子型同定

検査方法

a) sequence 鋳型 DNA の調製

1. 前項「髄膜炎菌の血清型同定-PCR法-鋳型 DNA の調製」で調製した染色体 DNA を鋳型

DNA として用いて以下の表に従って 7 本の PCR 反応液を調製した。

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

表 2  
参照

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

b) PCR 反応

GemeAmp PCR System 9700 (Applied Biosystem) を用いて以下のプロトコールに従って PCR 反応を行った。

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> (陽性コントロール)	<i>crgA</i> -1	5'-GCTGGCGCCGCTGGCAACAAAATTC-3'	25mer
	<i>crgA</i> -2	5'-CTTCTGCAGATTGCGGCGTGCCGT-3'	24mer
血清群 A	orf2 (A)-1	5'-CGCAATAGGTGTATATATTCTTCC-3'	24mer
	orf2 (A)-2	5'-CGTAATAGTTTCGTATGCCTTCTT-3'	24mer
血清群 B	<i>siaD</i> (B)-1	5'-GGATCATTTTCAGTGTTTTCCACCA-3'	24mer
	<i>siaD</i> (B)-2	5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTAA-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
血清群 W	<i>siaD</i> (W)-1	5'-CAGAAAGTGAGGGATTTCCATA-3'	22mer
	<i>siaD</i> (W)-2	5'-CACAAACCATTTTCATTATAGTTACTGT-3'	27mer

ア) *abcZ*, *adk*, *fumC*, *gdh*

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

*aroE*, *pdhE*, *pgm*

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

c) PCR産物の精製

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

d) Sequence reaction

以下の表に従って14本のPCR反応液を調製した。

鋳型DNA	2 μl
primer (4 μM)	1 μl
(表3に示すプライマーに対応)	
BigDye v3.1	4 μl
H <sub>2</sub> O	4 μl

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

表3. 遺伝子型別用のシーケンスPCRプライマー

<i>abcZ</i>	P1-ATTCGTTTATGTACCGCAGG
	S2-GAGAACGAGCCGGGATAGGA
<i>adk</i>	S1-AGGCTGGCAGCCCTTGG
	S2-CAATACTTCGGCTTTCACGG
<i>aroE</i>	S1-GCGGTCAACTACGCTGATT
	S2-ATGATGTTGCCGTACACATA
<i>fumC</i>	S1-TCCGGCTTGCCGTTTGTCAG
	S2-TTGTAGGCGGTTTTGGCGAC
<i>gdh</i>	S1-GTGGCGGTTATTTCAAAGA
	S2-CTGCCTTCAAAAATATGGCT
<i>pdhC</i>	S1-TCTACTACATCACCCCTGATG
	P2-ATCGGCTTTGATGCCGTATTT
<i>pgm</i>	S1-CGGCGATGCCGACCGCTTGG
	S2-GGTGATGATTTTCGGTTGCGCC

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

e) Sequenceの解析

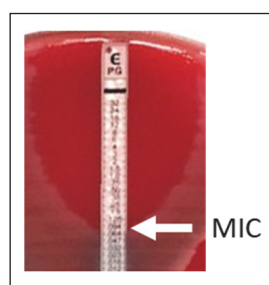
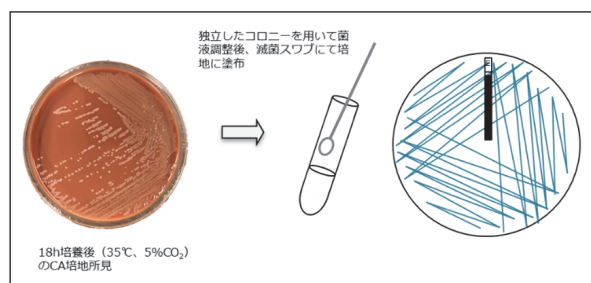
得られたDNAの塩基配列をDNA塩基配列ソフト、GENETYX-MAC (ゼネティクス) によって塩基配列を解析し、以下の入力配列領域を用いて最終確認した。

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

さらには、Multi locus sequence typing (MLST) を行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。

## 6) 薬剤感受性試験

GC寒天培地で一晚培養した新鮮培養菌を3 mLのPBSに懸濁し、OD<sub>600</sub>が0.15になるように調製した。その菌懸濁液に滅菌スワブを浸し、過剰な水分は内壁に押し付けて除去した後に、血液加ミューラーヒントン寒天培地（日本BD）の表面全体にシャーレを60度ずつ回転させながらムラなく3回塗布し（下図を参照）、培地表面が乾いたのを確認してE-testストリップ（バイオメリュー）を置いた。その寒天培地を37℃、5% CO<sub>2</sub>で24h培養後、阻止帯からMIC値を読み取った。各抗菌薬MIC値は、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) のclinical breakpointsを基に感性・耐性を判定した。



## C. 研究結果

本年度はR2年12月までにNESIDに登録された国内でのIMD症例数は新型コロナウイルス感染症の影響により6例のみであり、そのうち回収された髄膜炎菌株は4株のみで、回収率は67%であった（表4）。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。愛知、静岡、東京、

宮城の各都県から1株ずつの分離報告があった（表4）。それらの血清学的解析の結果はB;2株（50%）、Y;1株（25%）莢膜多糖体非産生株（Non-Typable: NT）;1株（25%）であった（表4）。分子疫学的解析からは血清群B株は2株ともST-2057、血清群Y株はST-1655（ST-23 complex）、NT株は新規遺伝子型 ST-15484（ST-32 complex）であった（表4）。

さらに本研究班に分担研究者が参画してからの5年間日本国内で分離された153の髄膜炎菌株の薬剤感受性に関して東京医科歯科大学齋藤教授の調査（未発表）に基づいて侵襲性髄膜炎菌感染症治療に使用されるPCG及び予防内服の第一選択薬であるCPFの非感受性及び耐性菌の出現の可能性が指摘された為、PCG、CPF、そしてCTR、予防内服第二選択薬RFPに関して薬剤感受性試験を行った。その結果、PCGは30%（46株）が非感受性（MIC; 0.094-0.25 µg/mL）、2%（3株）が耐性（MIC; 0.094-0.25 µg/mL）であることが明らかとなった（図1）。一方で、侵襲性細菌感染症の治療薬として広く使用されているCTRは約98%の株が感受性で、2%（3株）が軽微な非感受性（MIC; 0.016-0.032 µg/mL）を示すことが明らかとなった。

また、予防内服薬として使用される薬剤においてはCPFは25.5%（39株）が非感受性（MIC; 0.004-0.064 µg/mL）、20.3%（31株）が耐性（MIC; 0.094-0.19 µg/mL）と全体の54.2%（83株）のみが感受性を示すことが明らかとなった。一方でRFPに関しては全てがMIC 0.19 µg/mL以下であり、CLSIが示す感受性の域値（MIC<0.5 µg/mL）を大きく下回り、全て（100%）感受性を示すことが明らかとなった（図1）。

さらに、PCG及びCPFの非感受性及び耐性の年毎の出現率を解析した。その結果、PCG及びCPFに関しては年毎に変動しているという大

表4. R2年度に分離されたIMD患者由来株の解析結果

strain	Year / month	Serogroup	ST	ST-complex	地域	分離検体	症状	性別	年齢	特記事項
NIID790	May-20	NT	15484	32	愛知	血液	菌血症	女	42	妊婦
NIID797	Sep-20	Y	1655	23	静岡	血液	菌血症	女	86	
NIID798	Sep-20	B	2057	2057	東京	血液	髄膜炎	女	30	
NIID799	Sep-20	B	2057	2057	宮城	髄液	髄膜炎	男	20	

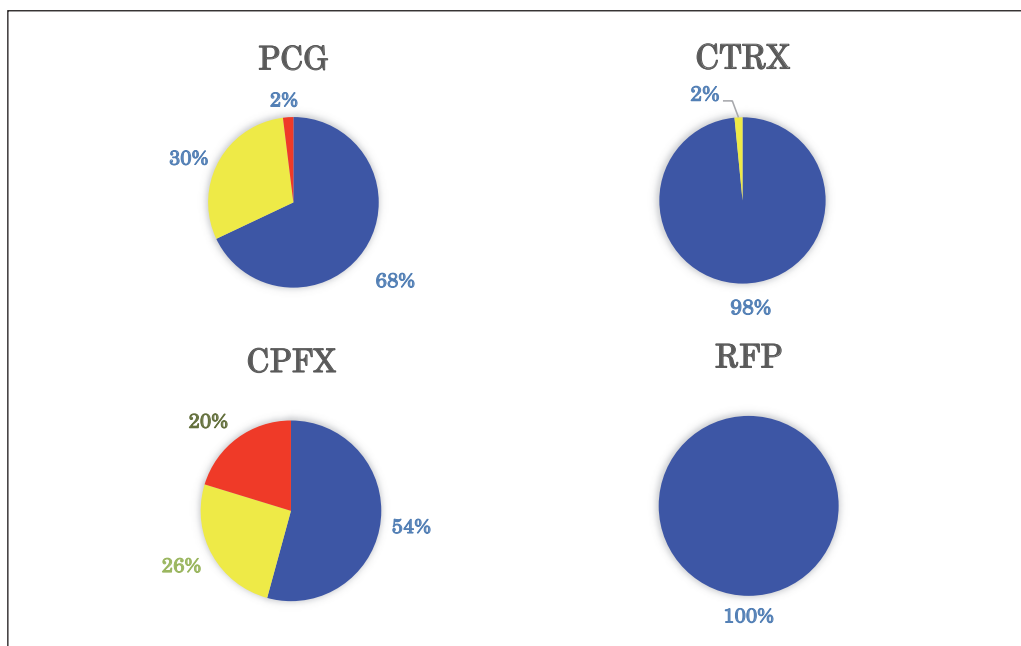


図 1. H28～R2年度に国内で分離された153株の薬剤感受性試験の解析結果  
ペニシリンG (PCG)、セフトリアクソン (CTRX)、シプロフロキサシン (CPFX)、リファンピシン (RFP)の薬剤感受性の割合を示した。青は感受性、黄色は非感受性、赤は耐性の株の割合を示す。

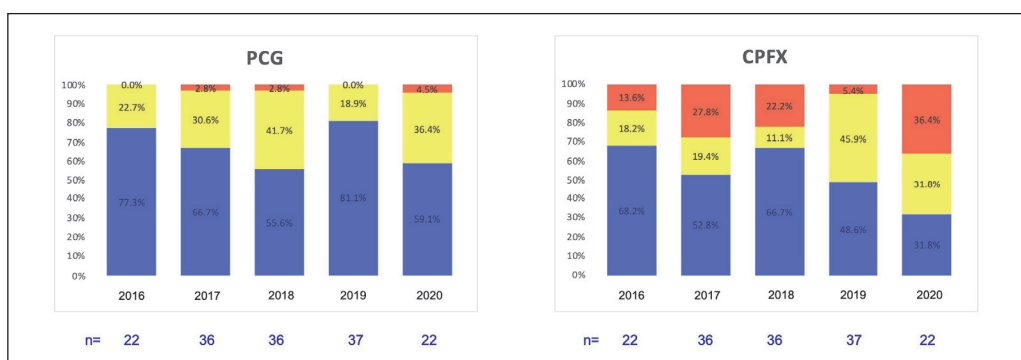


図 2. H28～R2年度に国内で分離された153株の薬剤感受性試験の年別割合  
ペニシリンG (PCG) 及びシプロフロキサシン (CPFX) の薬剤感受性の割合を示した。青は感受性、黄色は非感受性、赤は耐性の株の割合を示す。

きな変化は認められないことが明らかとなった (図 2)。

#### D. 考察

本年度も本研究班で疫学 (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) との協力研究体制の下に起炎菌株の収集も積極的に行い、IMD原因株の血清学的及び分子疫学的解析を試みた。

本年度は新型コロナウイルス感染症を経験する中でのIMD調査を初めて経験することとなり、結果として例年以上にIMD症例が激減し、IMDが6例しか無い中で回収出来た起炎菌株は4株に留まった (表 4)。この少数では例年と比較す

ることは非常に困難であるが、例年通りB/ST-2057、Y/ST-1655が検出されていることから、ドメスティックに散発するIMD症例が検出されたと考えられた。

本年度はさらに過去5年間に国内で分離された髄膜炎菌株の薬剤耐性に関して解析を実施した。IMD治療の第一選択薬として使用されるPCGの非感受性及び耐性株が約30%存在することが明らかとなった。一方で侵襲性細菌感染症治療薬として広く使用されているCTRXに対してはほぼ感受性 (非感受性株も域値の近値で実質は感受性と判断される) であり、IMD治療としては起炎菌株のPCG感受性試験を実施する時間的猶予が無い症例においてはCTRXを用いた方が

良いことが明らかとなった。

また髄膜炎菌ワクチンが一般的に使用されていない日本においては濃厚接触者に対しては抗生物質の予防内服が推奨されており、処方しやすいCPFVが最も使用されている。しかし、本研究の結果により直近5年間の日本国内の髄膜炎菌株の約5割はCPFV非感受性、もしくは耐性であり、CPFVの処方効果が低い可能性を示唆するものであると考えられた。一方で予防内服の第二選択薬として使用されるRFPに対しては100%感受性であった。これらの結果からIMD予防内服薬としては起炎菌株のCFRX感受性試験を実施する時間的猶予が無い症例においてはRFP用いた方が良いことが明らかとなった。

PCG及びCPFVの感受性の変化は年別で大きく変化している傾向は認められなかったため、治療もしくは予防における薬剤処方による耐性菌の蔓延の可能性は否定できると考えられた。

現在の保険制度においてはRFPの保険適用がない故に、処方段階で問題があると考えられるが、本研究の解析結果を元にして医療制度のあり方の変化が必要なことも厚生労働省の本省でご検討頂ける機会の参考資料となる、有用な解析結果が得られたと考えられた。

最後に、今年度の開催が予定されていた東京オリンピックによるインバウンドの増加に伴うIMD症例の増加も、新型コロナウイルス感染症により東京オリンピックは延期になると共に国内におけるヒト-ヒト交流の機会自体が激減した為に例年になくIMD症例が激減した。これはIMD症例は人の動きを制限すれば減少するということを意味していると考えられた。2021年に東京オリンピックが開催されるかは2021年2月の時点で依然不透明であるが、開催される場合には今年度の裏返しの現象としてインバウンド増加に伴うIMD増加は容易に推測される。東京オリンピックの開催動向を確認しながら引き続き国内におけるIMD症例とその起炎菌の解明を実施する必要があると考えられた。

## E. 結論

IMD原因菌を含む国内分離株4株の血清学的及分子疫学的解析を行ない、血清群はY、B、NT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。また、日本国内においては3割程度の株がPCG非感受性もしくは耐性、5割弱の株がCPFV非感受性もしくは耐性になっていると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) [Takahashi H](#), Dohmae N, Kwang Sik Kim, Shimuta K, Ohnishi M, Yokoyama S, and Yanagisawa T. Genetic incorporation of non-canonical amino acid photocrosslinkers in *Neisseria meningitidis*: New method provides insights into the physiological function of the function-unknown NMB1345 protein. PLoS One 15 (8) : e02378832, 2020.
- 2) Shimuta K, Lee K, Yasuda M, Furubayashi K, Uchida C, Nakayama S, [Takahashi H](#), and Ohnishi M. Characterization of two *Neisseria gonorrhoeae* strains with high-level azithromycin-resistance isolated in Japan. Sex Trans Dis, *in press*
- 3) 小林亜由香, 中島 淳, 大塚 武, 飯草正実, 酒井雄一郎, 佐多 章, 大城健哉, 菊池孝司, 菊池 俊, 松本裕子, 宮原聖奈, 宮平勝人, [高橋英之](#), 東田修二, 齋藤良一. 市販輸送培地における *Neisseria meningitidis* 生菌数の経時的変動. 臨床微生物学会誌, *in press*

### 2. 学会発表

- 1) [高橋英之](#), 侵襲性髄膜炎菌感染症, 第94回感染症学会総会, 東京, 2020年8月

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 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7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、8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。COVID-19流行で各保健所への負担が大きくなっていった。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疾患の症例調査を行っていた。令和2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

2020年の1月から世界中で流行している新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響で北海道においても道民の生活に大きな支障が出ていた。また、保健所や医療機関にも過大な負荷がかかっており、サーベイランス事業の継続に懸念もあった。しかしながら、関係諸氏のご尽力により例年同様の体制で行うことが出来た。

#### 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回、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



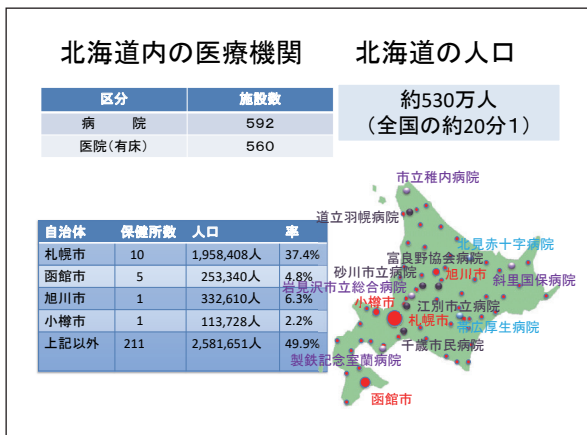


図 1. 北海道の協力医療機関

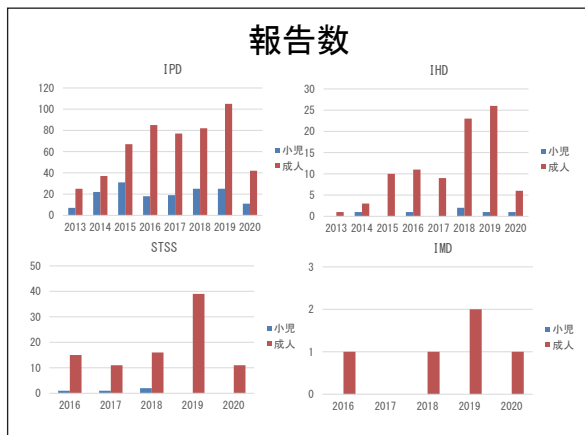


図 2. IPDの報告数

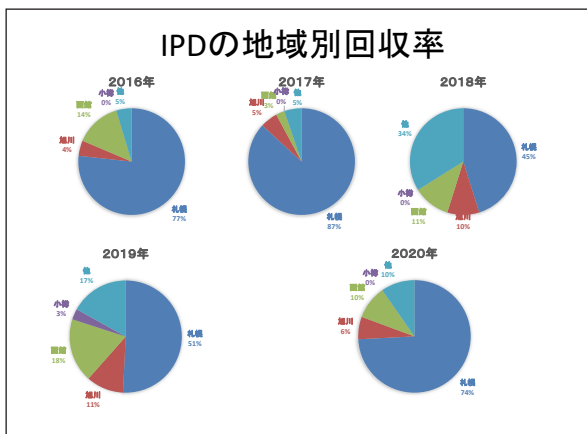


図 3. IPDの地域別回収率

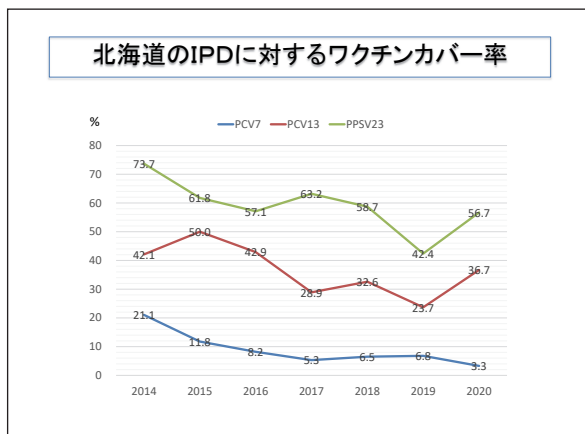


図 4. 北海道のIPDに対するワクチンカバー率

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)。

今年度はIPDの報告数が例年の50%程度に減少している(図2)。これはCOVID-19流行下で世界中で見られる傾向であり、本サーベイランスで経時的に確認することができたのは重要な知見である。

IPDの地域別回収率は平成30年以降は札幌市以外の各地域の回収率が上昇し、地域の偏りが少なくなっていたが、令和2年には再び札幌の比率が高くなっている(図3)。全届出症例のうち約70%の菌株収集が行われているのはこれまでと変わっておらず、札幌以外の地方都市中核病院からの報告が今年度は少なかったことが一因として挙げられる。

## 2) 北海道のIPD調査結果

令和2年12月までに道内発生IPDの270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2年はPCV7 3.3%、

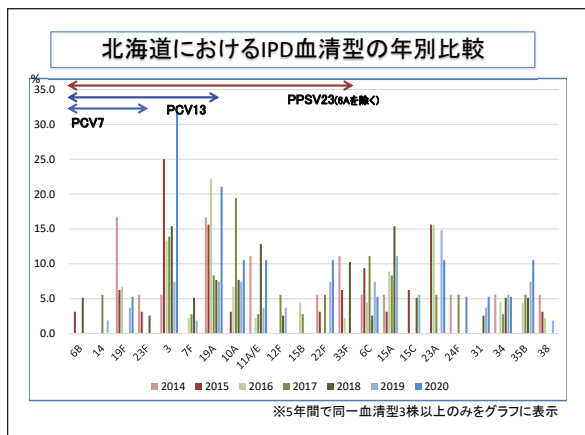


図 5. 北海道におけるIPD血清型の年別比較

PCV13 36.7%、PPSV23 56.7%となっており、PCV13とPPSV23については上昇傾向がみられている(図4)。北海道におけるIPD血清型の年別比較を示す(図5)。血清型3の比率が減っておらず、小児では減少してきている19Aも割合が高い。

## 3) COVID-19にIPDを併発した症例

札幌医科大学附属病院でCOVID-19が重症化する経過の中で血液培養から肺炎球菌が分離培養された68歳の男性症例を経験した。IPDの併発が

致命的な転帰に影響したと考えられた。本症例は  
班会議において報告し、現在論文投稿中である。

## 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8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。

COVID-19の影響で医療機関にも診療負荷が大  
きくなっているが、IPDやIHDの報告数減少は  
報告洩れや血液培養検査の減少ではなく、感染対  
策の充実、3密を避けるなどの対策が寄与したも  
のと思われた。

## 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長期に症例を集積するこ  
とが出来た。COVID-19流行下においても北海道の  
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  
ることが可能であった。本研究で構築した体制で  
今後も継続して菌株、臨床情報の収集を行って  
いくことは重要と考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mori Y, Nishikiori H, Chiba H, Yamada G, Kuronuma K, Takahashi H. Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020 Apr; 275: 103386.
- 2) Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Kuronuma K, Takahashi H. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 31; 20 (1): 27.
- 3) Nishikiori H, Chiba H, Lee SH, Kondoh S,

Kamo KI, Nakamura K, Ikeda K, Kuronuma K, Chung MP, Kondoh Y, Homma S, Inase N, Park MS, Takahashi H. A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2020 Jul 24: S2212-5345 (20) 30061-7.

- 4) Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Takeda H, Kasahara K, Fujita J, Nishi J, Kubota T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K; Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*. 2020 Oct; 26 (10): 2378-2386.
  - 5) Kameda M, Otsuka M, Chiba H, Kuronuma K, Hasegawa T, Takahashi H, Takahashi H. CXCL9, CXCL10, and CXCL11; biomarkers of pulmonary inflammation associated with autoimmunity in patients with collagen vascular diseases-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *PLoS One*. 2020 Nov 2; 15 (11): e0241719.
  - 6) Hattori T, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Nasuhara Y, and Konno S. Characteristics of COVID-19 patients admitted into two hospitals in Sapporo. *Respiratory Investigation* 2021, in press.
- ### 2. 学会発表
- 1) Saitou A, Takahashi M, Yokoyama S, Fujitani N, Ariki S, Saito A, Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H. Analysis of the structures and functions of N-glycans of MET. 30th European Respiratory Society Annual Congress 2020 Sep 7-9: Vienna, Austria (Web)
  - 2) Kuronuma K, Wakabayashi M, Yoshioka T, Kobayashi T, Kameda M, Otsuka M, Chiba H, Takahashi H. Effects of a TRPV4 antagonist and pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. 30th European Respiratory Society Annual Congress 2020 Sep 7-9: Vienna, Austria (Web)

- 3) Kuronuma K, Murao K, Saito A, Chiba H. Acute eosinophilic pneumonia associated with COVID-19 JSA/WAO Joint Congress 2020 Sep17-20 Kyoto (Web)
- 4) 藤谷好弘, 黒沼幸治, 高橋 聡. 嗅覚障害が持続する新型コロナウイルス感染症患者は退院後も経過に注意すべきである. 第68回日本化学療法学会総会 9月12-13日: 神戸市
- 5) 黒沼幸治, 齋藤充史, 小玉賢太郎, 小林智史, 錦織博貴, 藤谷好弘, 高橋 聡, 高橋弘毅. 血清SP-AとSP-DによるCOVID-19肺炎重症度の予測. 第69回日本感染症学会東日本地方
- 会学術集会10月21-23日: 東京 (Web)
- 6) 高橋由希乃, 小林智史, 齋藤充史, 錦織博貴, 黒沼幸治. 両側肺野多発嚢胞性病変を呈したAIDS合併ニューモシスチス肺炎の一例. 第69回日本感染症学会東日本地方学術集会10月21-23日: 東京 (Web)

#### 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、肺炎を起こすと、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。

2020年（自1月1日、至12月31日）は、宮城県において25例のIPD症例が報告された。その中で成人例は18例であった。18例のうち10例で患者情報を収集し（2020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10名の平均年齢は66.9歳であり、肺炎を伴う菌血症が6例（60.0%）を占めた。死亡例は1例（10.0%）であった。2020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）20.0%、結合型13価ワクチン（PCV13）50.0%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）70.0%であった。成人のIHDは2例が報告されたが、いずれも菌株を収集することができなかった。成人のSTSSは10例が報告され、3例の臨床情報と菌株とが収集できた。2020年は宮城県においては1例のIMDの報告があった。

### 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、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るIPDの発症を予防できることが報告され、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および菌株・患者情報収集体制

宮城県および仙台市本庁の協力を得て、宮城県および仙台市で発生したIPD、IHD、STSSおよびIMDの症例を把握する。感染症5類全数把握疾患として届出がされた情報（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と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2020年1月1日-12月31日の期間にIPDは25例が、IHDは2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18例、IHDで2例であった。IPDについては、12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7医療機関であった。IHDは2医療機関から報告があったが、うち1つが研究協力医療機関であった。

2020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、18例中10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、10株の収集と解析が完了した。IPDについては、報告された2例とも菌株の回収はできなかった。STSSについては、当該期間中に10例の報告があり、3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、宮城県では1例の報告があり、菌株と患者調査票の回収を完了した。

### 2. 宮城県におけるIPD10症例の解析（2020年報告分）

宮城県における2020年の成人のIPD症例の平均年齢は66.9歳で、男女比は4:6であった。病型は肺炎を伴う菌血症が6例（60.0%）と最も多かった。死亡例は1例（10.0%）であった。

### 3. 2020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

2020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20.0%、PCV13のカバー率は50.0%、PPSV23のカバー率は70.0%であった。2013年-2020年におけるワクチンカバー率の推移を図1に示す。

### 4. 2020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2020年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISPは1株（10.0%）であった。

### 5. 宮城県におけるIHD症例の解析（2020年分）

宮城県における2020年のIHD症例は2例報告され、2例とも成人であった。

### 6. 2020年の宮城県におけるSTSS症例の解析

宮城県において2020年に報告されたSTSS症例は10例であった。そのうち、3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64.0歳であり、全3例が皮膚軟部組織感染症であった。起因微生物は2例が*S. pyogenes*であり、1例が*S. agalactiae*であった。死亡例は1例（33.3%）であった。

### 7. 2020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2020年に報告された菌株の薬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。

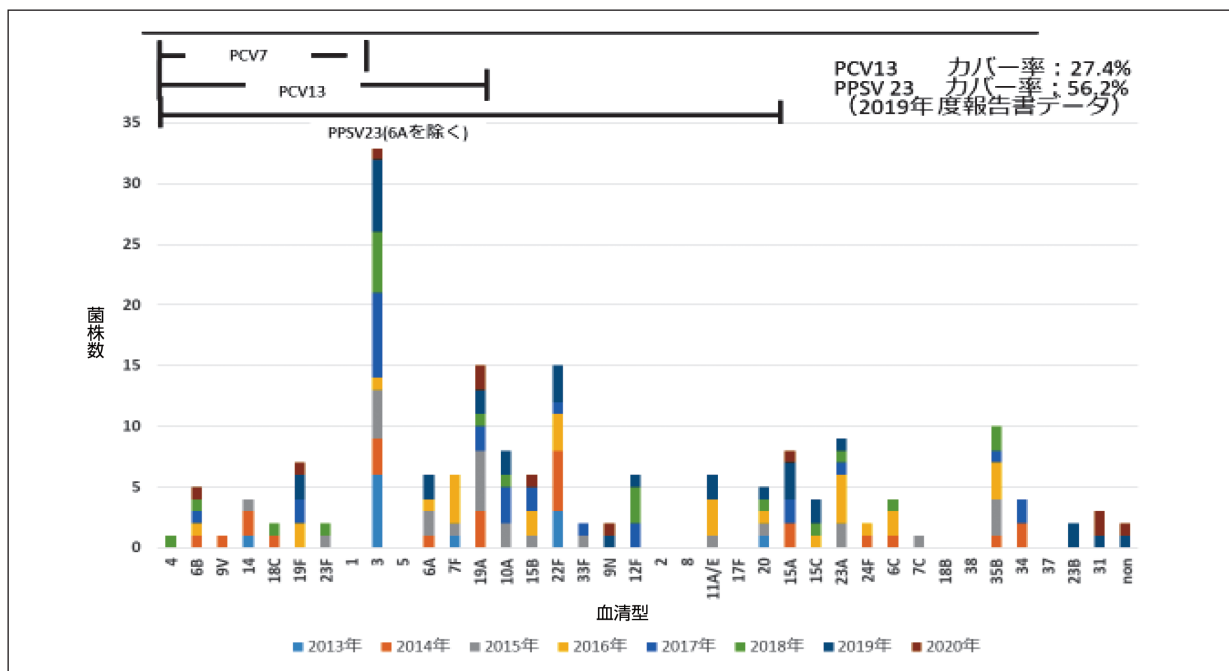


図 1. 2013-2020年 IPD 症例の菌株の血清型の分布

#### D. 考察

2020年度は、これまでの7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。2020年は、サーベイランスを開始して以来、初めてIMDの報告を受けた。IPD、IHD、STSSについては、報告数はいずれも2019年を下回った。これは新型コロナウイルス感染症の流行により、人の移動、接触が抑制されたことに加えて、マスク着用や手指衛生の頻度の向上により、疾患の発生が抑制された可能性がある。同様の傾向は海外からも報告されている。また、新型コロナウイルス感染症の対応に保健所の業務が割かれてしまい、結果として侵襲性細菌感染症サーベイランスへの対応が困難になってしまったことも影響していると考えられた。

#### E. 結論

2020年においては、2019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。各侵襲性細菌感染症とも報告数が大きく減少した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：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：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策部長）

研究協力者：武田 博明（済生会山形済生病院 TQM センター長）

**研究要旨** 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、一般に重症化率・致命率が高い侵襲性細菌感染症である。本研究では、山形県における侵襲性細菌感染症の発生動向サーベイランスをまとめて、診療および感染対策、疫学調査に活用することを目的とした。

前年度に引き続き侵襲性細菌感染症の菌株を収集したが、今年度は新型コロナウイルス感染症への対応の影響で収集開始時期が遅れた。今年度検討対象例としてIPDが14例、IHDが3例、STSSが15例収集された。IMD症例の収集はなかった。

山形県においては、今年度のIPDの症例数は14例であり、例年とほぼ同様であった。IPD由来肺炎球菌から11の血清型が分離されたが、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64.3%、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は42.9%であった。

新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、通常診療に多大な影響が出ている中で、肺炎球菌を始めとする侵襲性細菌感染症に対するワクチン接種の重要性が高まると考えられる。本サーベイランスによる継続的なデータの蓄積は、侵襲性細菌感染症の診療を続ける上で極めて有用である。さらに、本サーベイランスに関する情報を地域の医療現場だけでなく、社会にも還元することで、ワクチン接種の意義を広く伝えることができると考えられる。

### A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、一般に重症化率・致命率が高い侵襲性細菌感染症である。前研究を含めたこれまでのサーベイランス研究により、山形県におけるこれら侵襲性細菌感染症の発生状況を詳細に明らかにすることができた。

今年度も前年度に引き続き山形県内の侵襲性細菌感染症の動向をサーベイランスすることとした。そこで得られた情報は県内各医療機関にフィードバックすることによって、地域での診療に活用してもらえるよう図った。

### B. 研究方法

本研究の実施にあたり、山形県健康福祉部健康

福祉課、山形県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）および中核市（山形市）の各管轄保健所、ならびに山形県衛生研究所に全面的に協力していただいている。本研究に対して今年度も前年度に引き続き11医療機関に協力していただき、症例調査票と菌株の収集およびそれらの菌株の国立感染症研究所への発送を実施した。今年度は新規の協力医療機関の追加はなかった。現行の11医療機関はいずれも県内の基幹病院や地域の中核病院である。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目指すという観点から考えると、これらの協力病院には重症患者が多く集積するため、県内の侵襲性細菌感染症の症例の大部分をカバーすることができていると推測される。

症例登録については、これまでと同様である。侵襲性細菌感染症（IPD、IHD、IMD、STSS）を

診断した医師は感染症法に基づいて発生届を提出する義務がある。分離された菌株は、各医療機関の細菌検査室でマイクロバンクに一時凍結保存し後日収集することとした。菌株の収集に合わせて、調査票の記入を依頼して、症例情報を研究班に提出してもらった。さらに、その症例の基本情報を県の分担研究者と共有することとした。

各医療機関で保存された菌株は、菌株収集の前日から寒天平板培地で再培養され、当日に管轄保健所の職員により回収、衛生研究所に搬入された。衛生研究所に集約された回収菌株はまとめて国立感染症研究所細菌第一部に送付されて研究対象株となった。

対象となった菌株の解析結果は、研究分担者から各協力医療機関にフィードバックした(図1)。

菌株収集について、昨年度は年3回(8月、11月、2月)の収集を予定していた。ところが、昨年1月から国内でも新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行・感染拡大が始まったため、患者発生前から各協力医療機関の医師や検査技師、保健所や県の担当者がいずれもCOVID-19への対応を優先することとなった。このため山形県で新型コロナウイルス感染症患者が確認されたのは3月末からではあったが、昨年度の2月分の回収は延期せざるを得なかった。菌株回収が実際に再開されたのは8月からであり、延期された昨年度2月分と合わせて回収した。

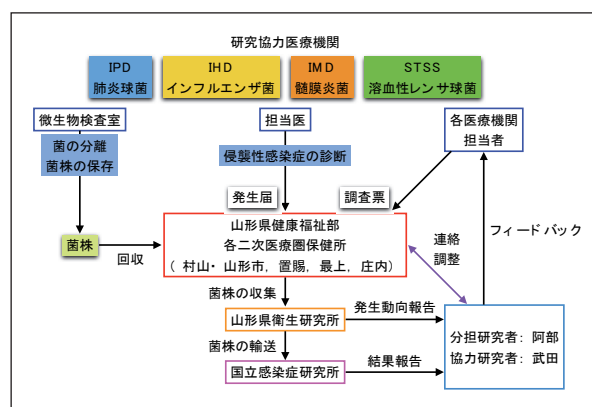


図1. 山形県における研究体制

(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にて承認されている。また、侵襲性細菌感染症はいずれも感染症法に基づく届出感染症に該当することから、患者の個人情報については報告の義務

が生じるため、本研究での同意の必要はないものの、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止に十分な注意を払いつつ研究を進めなければならない。このため各協力医療機関および患者情報に対して、それぞれ番号を付与して匿名化を行った。

## C. 研究結果

### 1. 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

#### 1) IPDの発症状況

令和2年11月末の時点で集積されたIPDは14例であった。IPDの症例数はほぼ例年と同程度であり、少なくとも山形県ではIPDの減少傾向は認められなかった。全14症例中男性は12例、女性2例と、今年度は男性が多かった(表1)。

年齢分布は61歳から91歳までであり、その中央値は78.5歳であった。男女別の年齢中央値は男性77.5歳、女性88.5歳と女性の方がより高齢であった。

表1. IPD症例

	男性	女性	全体
症例数	12	2	14
年齢 (中央値)	77.5	88.5	78.5
年齢 (分布)	61-90	86-91	61-91

病型は、菌血症を伴う肺炎が最も多く7例であった。次いで菌血症を伴う髄膜炎が2例であった。その他、敗血症、菌血症を伴う関節炎、菌血症を伴う胆管炎、菌血症を伴う腸腰筋膿瘍、菌血症を伴う大腸炎がそれぞれ1例ずつであった。

基礎疾患や合併症を有する例が14例中5例であり、その内訳は悪性腫瘍(3例)、糖尿病(2例)、慢性閉塞性肺疾患(1例)、関節リウマチ(1例)、認知症(1例)であった。PPSV23接種歴が明らかであった例はなかった。

調査票回収時における各症例の転帰は、軽快が7例(50.0%)、死亡が2例(14.3%)、不明が5例(35.7%)であった。

#### 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。血清型3が3株、血清型10Aが2株と複数で分離された。他には7F、19F、11A/E、15A、18B、23A、35B、35Fがそれぞれ1株ずつであった(図2)。

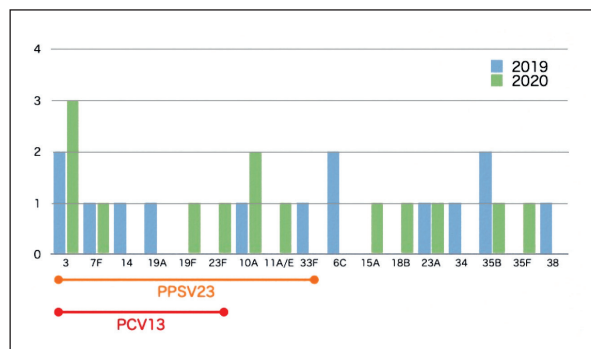


図2. IPD症例の血清型分布

### 3) 肺炎球菌ワクチンカバー率

現在、成人に適応のある肺炎球菌ワクチンはPPSV23とPCV13の2種類である。この両ワクチンの昨年度および今年度の血清型カバー率を比較した。その結果、PPSV23のカバー率は昨年度の50.0%に対して、今年度は64.3%と上昇していた。同様にPCV13のカバー率も昨年度の35.7%に対して、今年度は42.9%と上昇していた。

## 2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)

### 1) IHD発生状況

令和2年11月末の時点で集積されたIHDは3例であった(表2)。性別は男性が1例、女性が2例であった。発症時の年齢は76歳、88歳、90歳であった。病型はいずれも菌血症を伴う肺炎であった。また、いずれも基礎疾患を有していた。

分離菌の血清型は、すべて non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。3株中1株はβ-ラクタマーゼ産生株であった。

調査票回収時における転帰は、いずれも軽快していた。

表2. IHD症例

年齢	性別	病型	基礎疾患	血清型	β-lactamase	転帰
88	M	菌血症肺炎	胃癌	NTHi	陽性	軽快
76	F	菌血症肺炎	強皮症 糖尿病 慢性心疾患	NTHi	陰性	軽快
90	F	菌血症肺炎	慢性心疾患	NTHi	陰性	軽快

## 3. 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。

## 4. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS)

### 1) STSS発生状況

令和2年11月末の時点で集積されたSTSSは15例であった(表3)。性別は男性が11例、女性が4例であり、男性が多かった。発症時の年齢分布は40歳から94歳までであり、その中央値は73歳であった。男女別の年齢中央値は男性73歳、女性70.5歳と男性の方が若干高齢であった。

これらの菌株のLancefield分類は、A群が5例、B群が2例、G群が8例であった。いずれもペニシリンGに感性であった。Lancefield分類でA群であった菌株のうち1株は、最終的に*S. dysgalactiae sup. equisimitis* (SDSE) と同定された。G群であった菌株の同定菌名はすべてSDSEであった。SDSEを除いてA群であった菌株の*emm* 遺伝子型はすべて異なっていた。G群の*emm* 遺伝子型はstG10.0が3株であったが、他はすべて異なる遺伝子型であった。また、B群の血清型はIII型とIb型であった。

表3. STSS症例

ID	年齢	性別	Lancefield	MIC (PCG, μg/mL)	emm	血清型	同定菌
3222	68	F	A	0.015	emm25.0		
3223	73	F	A	0.008	emm89.0		
3224	81	M	A	0.008	stC839.6		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3225	59	M	A	0.008	emm3.95		
3226	72	M	A	0.008	emm49.0		
3227	40	F	B	0.03		III型	
3228	94	M	B	0.03		Ib型	
3229	73	M	G	0.015	stG10.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3314	71	M	G	0.008	stG840.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3315	75	F	G	0.008	stG6792.3		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3316	68	M	G	0.008	stG10.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3317	73	M	G	0.008	stG10.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3318	94	M	G	0.008	stG2078.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3319	87	M	G	0.008	stC74a.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3320	57	M	G	0.008	stG6792.3		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>

## D. 考察

本研究は、前研究を含めた過去7年間のサーベイランスデータの精度をさらに向上させ、そこで得られたデータを地域にフィードバックすることによって、感染症診療および感染症対策の充実化を目的とするものであり、今年度はその2年目に当たる。

昨年度の本研究では、以下の方策によりサーベイランスをより充実化することができた。まず、協力施設を増やしたことにより、県内全域での菌

株の捕捉率を上げることができた。またSTSSの菌株収集・発送を他の菌種と同じルートに統一したことにより、症例数の増加および菌株の検討ができた。

一方、今年度はCOVID-19の感染拡大の影響を直接受けることとなった。山形県の研究体制は、県および保健所、衛生研究所による全面的な協力が得られているため、これまで大変スムーズに研究を推進することができた。ところが、昨年1月頃から各協力医療機関だけではなく、県、保健所、衛生研究所が皆、COVID-19への対応を優先せざるを得なくなったため、年度当初には全く本研究の遂行ができない状況であった。そのような状況下で8月から菌株収集を再開できたのは、ひとえに関係各所の努力と協力のおかげであり、あらためて深謝したい。

今年度のIPD症例は、11月末の時点で14例、11の血清型が集積された。山形県では特定の血清型によるアウトブレイクはなかった。英国ではCOVID-19とIPDの共感染は少ないと報告されており<sup>1)</sup>、本研究班の他の道県でもIPDの症例数が減っているということであったが、山形県ではあまり変化がなかった。これは山形県では相対的にCOVID-19の患者数が少ないことが影響しているものと推測する。

一方でCOVID-19とIPDの共感染によって、より重症化して致命率が上昇することも同時に報告されている<sup>1)</sup>。したがって、COVID-19の収束の見通しが立たない現状では、肺炎球菌ワクチンの接種を進めていくことは、合併症による重症化を減らすという観点からも重要であると思われる。今回の研究結果によれば、山形県における血清型のワクチンカバー率は、昨年度と比較してPPSV23およびPCV13のいずれも増加していた。このような基礎データはワクチン接種を進める上で有用な情報である。引き続きワクチンカバー率の変化を見極め、ワクチン接種率との関連を明確にするためにも、本サーベイランスを継続する意義は高いと考える。

今年度IHDは3例が集積された。血清型はいずれもNon-typableであり、1例が $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であった。これまでのデータと比較しても、山形県ではIHD症例数の増加傾向は見られ

ていない。

また、今年度も山形県ではIMDの発症はなかった。

STSSについては、昨年度の菌株発送ルート変更により4例7株の検討が行われたが、今年度は15例と症例数が大幅に増加した。この結果は概ね山形県でのSTSSの現状を反映しているものと考えられ、本サーベイランスの充実化に直接つながっているとと言えるだろう。

今回の結果では、Lancefield分類でA群であった菌株のうち1株が、SDSEと同定された。またG群の菌株はすべてSDSEであった。SDSEは*Streptococcus pyogenes*と同様にM proteinなどの病原因子を有することが知られている<sup>2)</sup>。また、SDSEは*S. pyogenes*と遺伝的に近似しており、SDSEの90%はG群、9%はC群、まれにA群(<1%)に凝集するとされている<sup>3)</sup>。したがって、STSSの診療を行う際には、Lancefield分類だけではなく、菌種の同定まで実施すべきであろう。

今年度のSTSSの研究結果を見る限り、特に高齢者におけるSDSEの臨床的重要性が高まっていると考える。特にSTSSは急激に病状が悪化して致命的になることが多い。STSSについても本研究のサーベイランスを継続することで、山形県における本疾患の動向を把握することが期待される。

最後に本研究の現在の課題として、登録症例の臨床情報の収集が不十分であることが挙げられる。例えば、発生届を見てもワクチン接種歴の記載がなく、不明とせざるを得ない場合が少なくない。今後は各医療機関を通じて、患者の追加情報の収集を図りたい。

## E. 結論

本研究のサーベイランスにより山形県内における侵襲性細菌感染症のデータが集積され、その情報を基にして地域レベルで侵襲性細菌感染症の現状を把握することができつつある。引き続きサーベイランス研究を継続しながら、今後は量の充実だけではなく、質の充実も目指していくことが求められると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 鈴木 裕, 阿部修一. 薬剤耐性肺炎マイコプラズマの分子疫学. 日本臨床微生物学会雑誌. 30 (3): 117-126, 2020.

### 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) Amin-Chowdhury Z, et al. Impact of the

COVID-19 Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection with SARS-CoV-2: prospective national cohort study, England. Clin Infect Dis 2020.

- 2) Brandt CM and Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*. Clin Infect Dis 2009; 49: 766-772.
- 3) Jensen A and Kilian M. Delineation of *Streptococcus dysgalactiae*, its subspecies, and its clinical and phylogenetic relationship to *Streptococcus pyogenes*. J Clin Microbiol 2012; 50 (1): 113-126.

## 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** 各施設との情報収集に関する連携システムの構築を継続し肺炎球菌のみならず劇症型連鎖球菌感染症、インフルエンザ菌感染症についても情報収集を継続できている

令和2年の解析については侵襲性感染症の頻度が激減している。当県においては新型コロナウイルス感染症の流行は顕著ではなく医療機関を逼迫させている状況ではないため検査不足ではなく実際の発症が減少していると考えられる。このことは新型コロナウイルス感染症の広がりにとまなう新しい生活様式の影響（効果）を最も想起させるが、今年度は特定地域の保健所の業務圧迫によるデータ提出時期のムラの可能性もあり今後のデータ集積結果をまって検討したい。

### A. 研究目的

全国1道9県において、各医療機関からのIPD、IHDおよびSTSS、IMD分離菌株を地方衛生研究所経由で国立感染症研究所に収集する流れを構築しその発生動向を確認する。

分担研究者はとくに新潟県内の各侵襲性感染症患者の病態解析を行うことを目的とする。収集情報としては年齢、性別、併存症、病型（肺炎、髄膜炎その他）、ならびに使用抗菌薬、予後である。また、IPDについてはワクチン接種歴の有無を確認する。

### B. 研究方法

1. 登録症例：県単位のネットワークによる成人におけるIPDおよびIHD、STSS、IMD症例について全数登録する。
2. 分離菌の収集と検査：医療機関で分離された血液、髄液などの無菌的検体あるいは喀痰由来菌株を地方衛生研究所経由で送付し、血清型およびMLST検査を実施する。

5類全数把握疾患として各施設から届けられる報告書に基づき、新潟県管轄保健所ならびに新潟市保健所から症例発生について連絡をいただき、その後各報告症例について主治医に対して診療情報の提供を依頼する。

追加臨床情報収集については新潟県内の感染対策の地域ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム Consortium against Health care Associated Infection in Niigata : CHAIN）を利用して検査技師にも協力を依頼する。  
(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### 1) サーベイランス体制の構築について

菌株の収集や臨床情報の取得については前研究班で構築した体制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あげ、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大の月平均5.6例で一昨年度は4.0例/月、昨年度は3.9例/月と、低下傾向を示し始めていた可能性を考慮していたが、本年度はここまで1.9例/月と一気に減少している。例年12月以降に報告数が多くなるためもう少し増加する可能性はあるが、今年度は新型コロナウイルス感染症の影響が無視できないであろう。(図1)

経年的に観察している血清型の特徴については2017年度から始まった12F型によるアウトブレイク肺炎は経年的に減少し今年度は1例の発生のみであった。(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2例のうち菌血症1例およびその他1例のみであった。(図3) STSSはこれまで9例の報告があったがうち5例が死亡しており予後不良だった。(図4) IMDは報告がなかった。

## D. 考察

新潟県は本研究班の発足当時から報告書、菌株

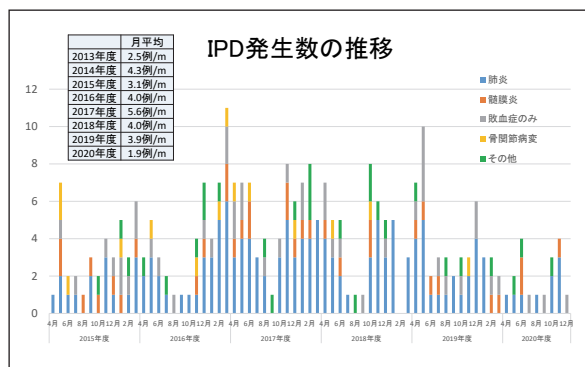


図1

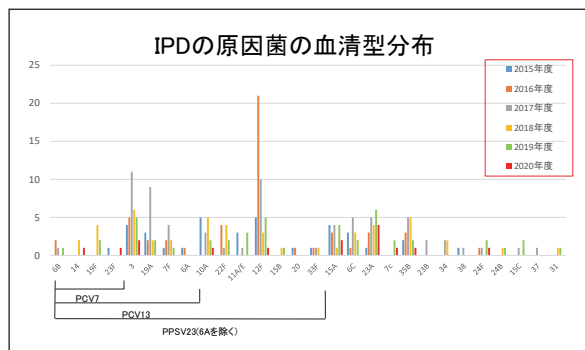


図2

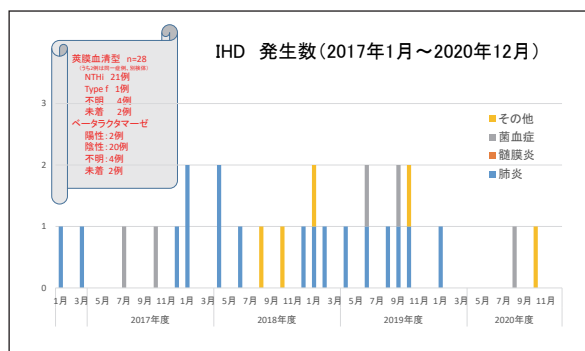


図3

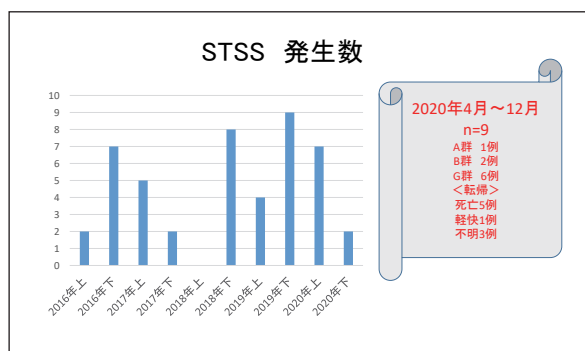


図4

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。

令和2年の感染症発生動向については「新型コロナウイルス感染症」を抜きに考えることはできない。例年に比較して肺炎球菌感染症は激減している。当県においては新型コロナウイルス感染症の流行は顕著ではなく医療機関を逼迫させている状況ではないため検査不足ではなく実際の発症が減少していると考えられる。またSTSSについては発生数の減少は明らかではない。さらに同様の5類感染症の中でも性行為感染症である梅毒は横ばいで推移していることや、同じく呼吸器感染症ではあるが感染経路がヒト-ヒトではないレジオネラ肺炎はむしろ増加している（新潟県感染症発生動向データより）ことからすると、ヒト-ヒト感染が主体である肺炎球菌感染症、およびインフルエンザ菌感染症の減少に新型コロナウイルス感染症の広がりにもなう新しい生活様式の影響（効果）であることが推定される。

## 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中で、今年度は新型コロナウイルス感染症の発生による「新しい生活様式」導入がヒト-ヒト感染を主因とする肺炎球菌感染症の動向に大きな影響を及ぼしている可能性を考慮する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

## 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2年度はIPD13例、IHD 1例、STSS6例が集積された。

今年度のIPDの特徴は平均年齢73.6歳で、莢膜型は3型2例、34、19A、6C、11A/E、15A、35B、38、23B、34、15C、10A、33、35Bがそれぞれ1例ずつ検出された。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

令和2年度の症例数はIPD28例、IHD7例、STSS9例と比較的に少なく、COVID-19による三重県全体での感染対策が影響していることが推察される。

### E. 結論

令和2年度は、最も症例数が少なく、COVID-19

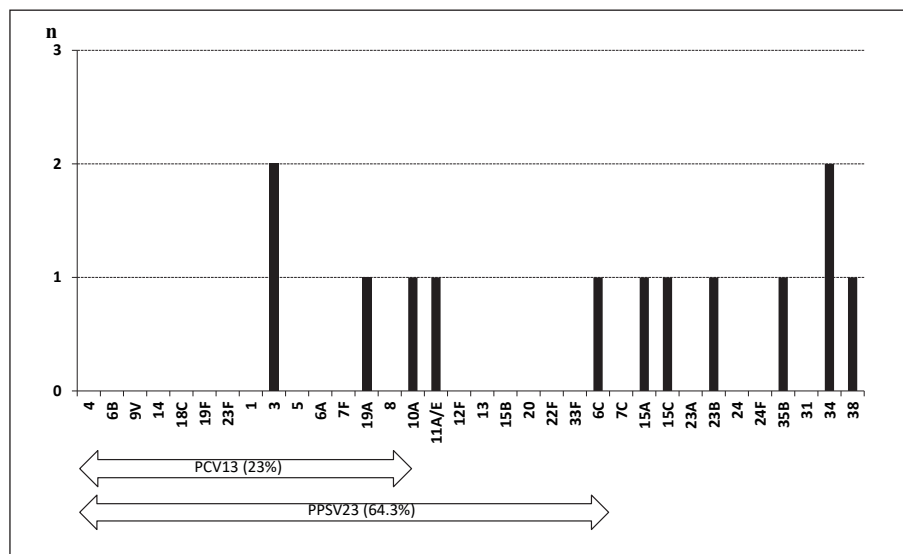


図1. 三重県の成人IPDの莢膜型と肺炎球菌ワクチンのカバー率 (n=13)

の影響と推察される。今後も引き続き行政部門と連携をとり、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, シンポジウム17: ハイインパクト・リサーチ・シンポジウム: 肺炎の予防と治療～地域医療からのエビデンス創出～, 第94回日本感染症学会総会・学術講演会

- 2) 丸山貴也, シンポジウム「インフルエンザ診療Up to date」、インフルエンザ・肺炎球菌のワクチン、第60回日本呼吸器学会学術講演会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし



# 奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌感染症・侵襲性インフルエンザ菌感染症・劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスに関する研究

研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター 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2020年12月31日までの間に163例報告され、131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2020年12月31日の間に22例16株、STSSについては52例35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、国立感染症研究所を経由して研究分担者に

送付され、臨床的検討を行った。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

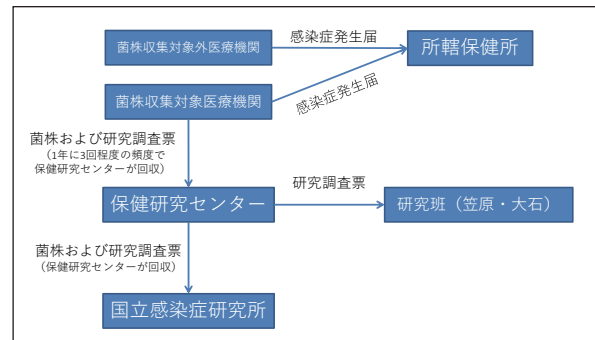


図2. 菌株・研究調査票送付の流れ

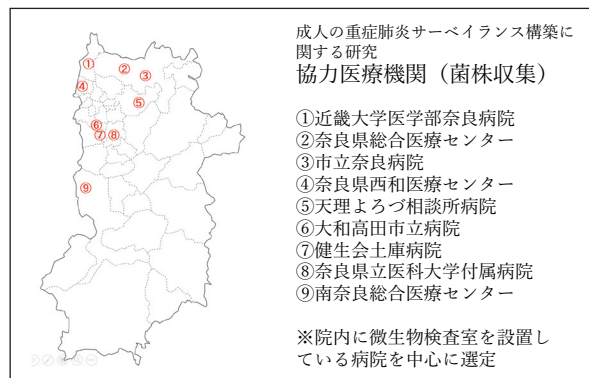


図1. 本研究における研究協力病院

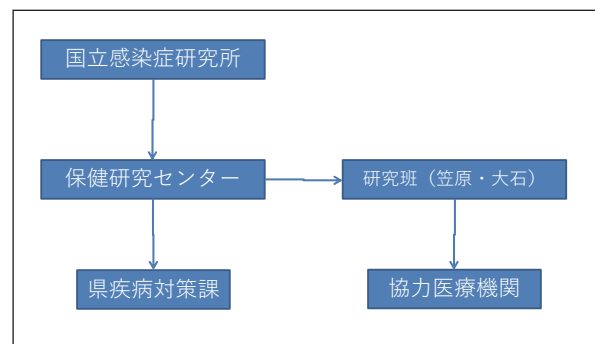


図3. 検査結果還元の流れ

科大学の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益はない。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2020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163例の報告があった。平均年齢が71.6歳(図4)で男性が58.5%(95例)であった。

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は成人人口を115万人とすると、図5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131株の菌株の血清型の年次推移(図6)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7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

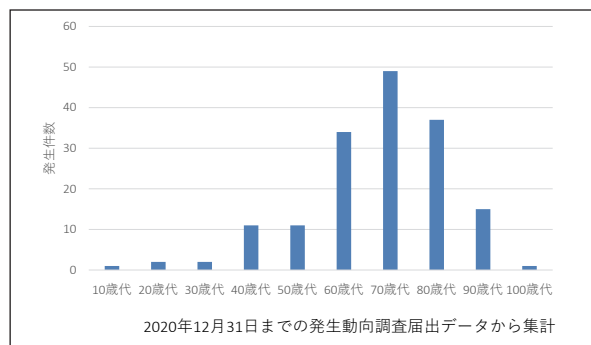


図4. IPD患者の年齢分布

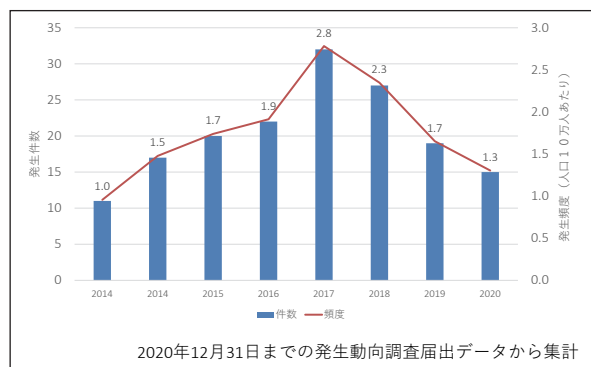


図5. 奈良県における人口10万人あたりのIPD発生頻度

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8に示す。

#### (2) IHDについて

5類全数届出となった2013年4月から2020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22例報告された。平均年齢は71.4歳で男性が7例(31.8%)であった。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9に示す。菌株は16株(72.7%)回収され、血清型は15株がnon-typeable、1株がtype fであった。

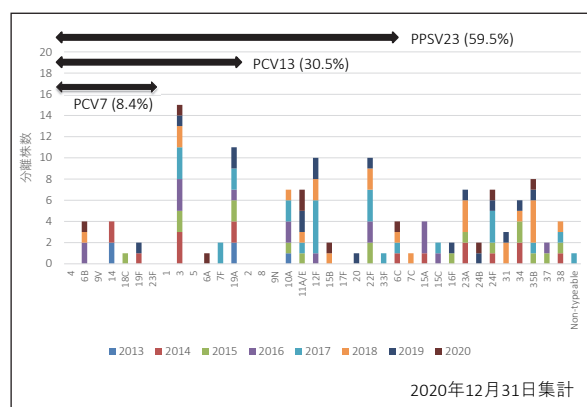


図6. IPD症例血清型の年次推移

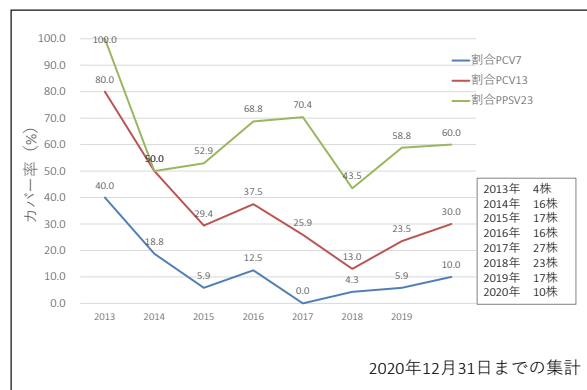


図7. 各種肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

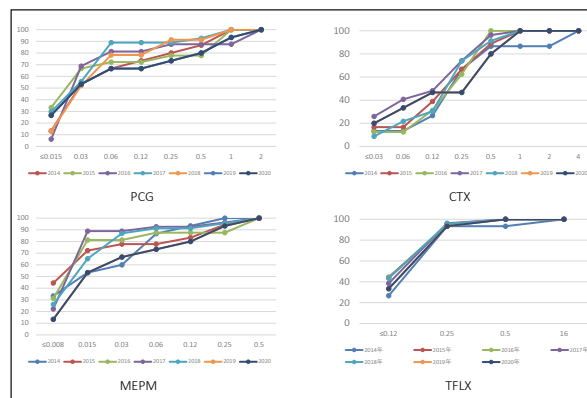


図8. 各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移

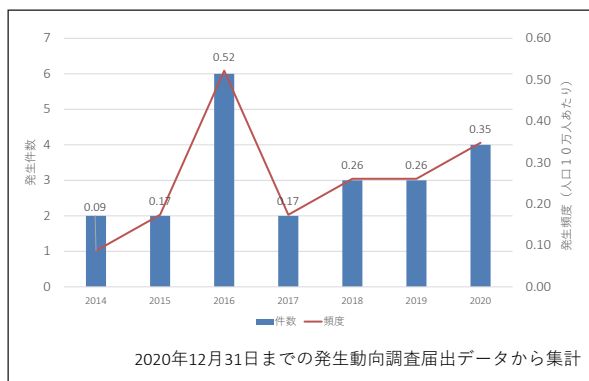


図9. 奈良県における人口10万人あたりのIHD発生頻度

### (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2020年12月の間に奈良県で成人のSTSSは52例の届出があった。平均年齢は70.7歳で男性が33例(63.5%)であった。

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35例(58.7%)で収集できた。Lancefield分類ではG群が17株で最も多く、ついでA群が11株、B群が6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、9株がエリスロマイシン耐性、5株がシプロフロキサシンのMICが32 $\mu$ g/mL以上の高度耐性を示した。

### (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年まで増加したが、その後は低下している。これは届出が必要

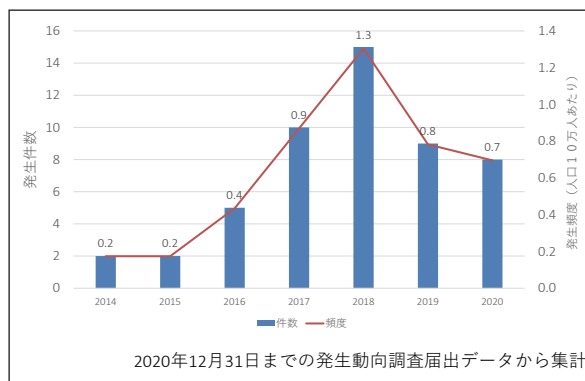


図10. 奈良県における人口10万人あたりのSTSS発生頻度

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

- 1) Yoshihara S, Yamana H, Akahane M, Kishimoto M, Nishioka Y, Noda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kasahara K, Imamura T. Association between prophylactic antibiotic use for

- transarterial chemoembolization and occurrence of liver abscess: A retrospective cohort study *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan 16: S1198-743X (21) 00041-0. doi: 10.1016/j.cmi. 2021. 01.014. Online ahead of print.
- 2) Kutsuna S, Asai Y, Yamamoto K, Shirano M, Konishi K, Asaoka T, Yamato M, Katsuragi Y, Yamamoto Y, Sahara T, Tamiya A, Nakamura-Uchiyama F, Sakamoto N, Kosaka A, Washino T, Hase R, Mito H, Kurita T, Shinohara K, Shimizu T, Kodama F, Nagasaka A, Ogawa T, Kasahara K, Yoshimura Y, Tachikawa N, Yokota K, Yuka Murai NS, Sakamaki I, Hasegawa C, Yoshimi Y, Toyoda K, Mitsuhashi T, Ohmagari N. Epidemiological trends of imported infectious diseases in Japan: Analysis of imported 2-year infectious disease registry data *J Infect Chemother.* 2020 Dec 10: S1341-321X (20) 30435-9. doi: 10.1016/j.jiac. 2020. 11.028. Online ahead of print.
  - 3) Ogawa Y, Nishida K, Gohma I, Kasahara K, Yano H. Assessing the effects of exposure to a SARS-CoV-2 re-positive patient in healthcare personnel *BMC Res Notes.* 2020 Nov 7; 13 (1): 511. doi: 10.1186/s13104-020-05365-y.
  - 4) Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M. Management of a COVID-19 Patient during ECMO: Paying Attention to Acquired von Willebrand Syndrome *J Atheroscler Thromb.* 2020 Oct 28. doi: 10.5551/jat.58362. Online ahead of print.
  - 5) Yonekawa S, Mizuno T, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Asada T, Ishii A, Kakuta N, Tsubaki K, Mizuno S, Ogawa M, Yano H, Kasahara K, Mikasa K. Molecular and Epidemiological Characteristics of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in Japan *mSphere.* 2020 Oct 21; 5 (5): e00490-20. doi: 10.1128/mSphere.00490-20.
  - 6) Hirai N, Kasahara K, Nakano R, Ogawa Y, Suzuki Y, Ogawa M, Hishiya N, Nakano A, Ichimura S, Yano H, Yoshikawa M. Clinical characteristics and molecular epidemiology of invasive *Streptococcus agalactiae* infections between 2007 and 2016 in Nara, Japan *PLoS One.* 2020 Oct 19; 15 (10): e0240590. doi: 10.1371/journal.pone.0240590. eCollection 2020.
  - 7) Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Takeda H, Kasahara K, Fujita J, Nishi J, Kubota T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K; Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017 *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct; 26 (10): 2378-2386. doi: 10.3201/eid2610.191531.
  - 8) Ogawa T, Fukumori T, Nishihara Y, Sekine T, Okuda N, Nishimura T, Fujikura H, Hirai N, Imakita N, Kasahara K. Another false-positive problem for a SARS-CoV-2 antigen test in Japan *J Clin Virol.* 2020 Oct; 131: 104612. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104612. Epub 2020 Aug 25.
  - 9) Hirai N, Kasahara K, Yoshihara S, Nishimura T, Omori K, Ogawa Y, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. Necessity to screen and treat latent tuberculosis before ruxolitinib treatment-Ruxolitinib-associated disseminated tuberculosis: A case report and literature review *IDCases.* 2020 Jun 26; 21: e00892. doi: 10.1016/j.idcr.2020. e00892. eCollection 2020.
  - 10) Hirai N, Kasahara K, Yoshihara S, Nishimura T, Ogawa Y, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Yano H, Yoshikawa M. Spinal epidural abscess caused by non-typhoidal *Salmonella*: A case report and literature review *J Infect Chemother.* 2020 Oct; 26 (10): 1073-1077. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.016. Epub 2020 Jun 24.
  - 11) Yanagihara K, Matsumoto T, Tokimatsu I, Tsukada H, Fujikura Y, Miki M, Morinaga Y, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, Tateda K, Hanaki H, Fujiuchi S, Takahashi M, Kayaba H, Mori Y, Takeda H, Ikeda H, Takahashi H, Konno M, Niitsuma K, Niki Y, Takuma T,

- Kawana A, Kudo M, Hirano T, Miyazawa N, Aso S, Aoki N, Honma Y, Yamamoto Y, Inuma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Kondo S, Kawabata A, Sugaki Y, Yamamoto T, Nishi I, Hamaguchi S, Kakeya H, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Yoshida K, Hayashi M, Mikasa K, Kasahara K, Tokuyasu H, Hino S, Shimizu E, Chikumi H, Fujita M, Kadota J, Hiramatsu K, Suga M, Muranaka H. 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 2016: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility J Infect Chemother. 2020 Sep; 26 (9): 873-881. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.006. Epub 2020 Jun 19.
- 12) Ogawa T, Inoue T, Kasahara K, Konishi M, Mikasa K. Impact of vaccination on measles, mumps, and rubella antibody titers in Japanese healthcare workers: An observational study. PLoS One. 2020 Mar 24; 15 (3): e0230329. doi: 10.1371/journal.pone.0230329. eCollection 2020.
- 13) 笠原 敬. MRSA 感染症. 今日の診療指針 2020年版. 医学書院.
- 14) 笠原 敬. 髄膜炎. 今日の診療指針2020年版. 医学書院.
- 15) 笠原 敬. インフルエンザ. 外来で診る感染症 - 感染症診療コツのコツ -. 日本医事新報社. p121-127, 2020
- 16) 西村知子, 笠原 敬. ペニシリン系抗菌薬の概要と呼吸器感染症における使い方. 呼吸器内科37 (1): 7-12, 2020
- 17) 福盛達也, 笠原 敬. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症 - MRSA 感染症の治療ガイドライン2019年改訂版 -. medicina (増刊号) 57 (4): 35-37, 2020
- ## 2. 学会発表
- 1) 古西 満, 宇野健司, 小川吉彦, 小川 拓, 笠原 敬. 長期にわたり再燃を繰り返している結核関連免疫再構築症候群 (TB-IRIS) の1例 - T-SPOT 検査の意義も含めて -. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第90回日本化学療法学会西日本支部総会. 2020
- 2) 小川 拓, 平位暢康, 今北菜津子, 今井雄一郎, 梶田明裕, 藤倉裕之, 笠原 敬. 奈良県立医科大学ワクチン外来における造血細胞移植後予防接種の現状. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会. 2020
- 3) 西村知子. 第31回症例から学ぶ感染症セミナー 症例1. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会. 2020
- 4) 笠原 敬. 第三世代セフェム系経口抗菌薬は有用である～ Cons: 医師の立場から. 第67回日本化学療法学会総会. 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）

影山 温子（高知県衛生研究所）

**研究要旨** 【背景】 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）や侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は第5類感染症に指定されている重要な感染症である。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。【目的】 高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。【方法】 令和2年4月から令和2年12月末までの9か月間に高知県内で届け出のあったIPD、IHD、STSS症例の調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。【結果】 IPDは3例の届出があり2例より菌株の回収ができた。その2例は共に男性で39歳（肺炎+菌血症）と67歳（菌血症）で、血清型は19A、11A/EでありPPSV23カバータイプであった。1例は細菌検査室を持たない医療機関からの届出であり菌株の収集はできなかった。一方、IHDは1例の届出があり、菌株が回収できた。88歳の男性例で、肺炎+菌血症の病型で、NTHiであった。STSSは1例（91歳男性）の届出があった。期間内にIMDの届出はなかった。【結論】 本年度IPDの発生は減少していた。COVID-19の影響が考えられた。今後もサーベイランスを継続し検討する必要がある。

### A. 研究目的

肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である<sup>1)</sup>。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが一部の症例では菌血症を伴う肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease、以下IPD）と呼ばれている。インフルエンザ菌も成人市中肺炎の重要な菌<sup>1)</sup>であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *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日から第5類感染症に指定され、感染症法により7日以内の届出が義務づけられた。平成26年10月から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第5類感染症である劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome、以下STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease、以下IMD）（直ちに届出必要）も研究対象に加わった。本年度も第三期研究2年目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ことを目的に本サーベイランスを行った。

## B. 研究方法

令和2年(2020年)4月から令和2年12月末までの9か月の間に高知県保健所に届け出のあった成人(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、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン(PCV13、PPSV23)摂取の有無、転帰を集積し解析した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所にて血清型等を解析した。IMDに関しては症例数が少ないため10道県に限定せず全国規模で実施しリファレンスセンターを介して菌株を回収する方法をとった。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究ではない。匿名化された届け出情報のみを扱い、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

令和2年度には3例のIPDの届出があった。平成31年度(令和元年度)の19例、過去5年間の平均16.2例と比較し大きく減少していた。3例のうち2例は男性(39歳 肺炎+菌血症、67歳 菌血症)で1例は女性(69歳)であった。男性例はともに救急病院から8月と10月に届出があったが、女性例は6月に発生し院内細菌検査室のない施設からの届出であり菌株の回収や調査票の提出は得られなかった。2例の男性例の血清型は119A、11A/Eであり、ともにPPSV23ワクチンカバータイプであった。1例はワクチン接種歴がなく、もう1例は不明であった。39歳例(非喫煙者)には免疫機能に影響しうる基礎疾患はなかったが、67歳例(元喫煙者)には基礎疾患として糖尿病があり、肝臓癌治療中であった。いずれも5歳以下の幼児との同居はなく、アルコール多飲歴はなく、季節性インフルエンザ併発もなくICU管理もなく軽快していた。研究開始からこれまでの高知県での8年間の累積77症例のPPSVワクチンカバー率は72.7%であった(図)。

一方、IHDは1例の届出があり菌株を回収できた。5歳以下幼児との同居のある88歳の高齢男性の肺炎+菌血症症例で、non-typable *Hemophilus influenzae* (NTHi)であった。喫煙やアルコール多飲はなく基礎疾患にはくも膜下出血後遺症があ

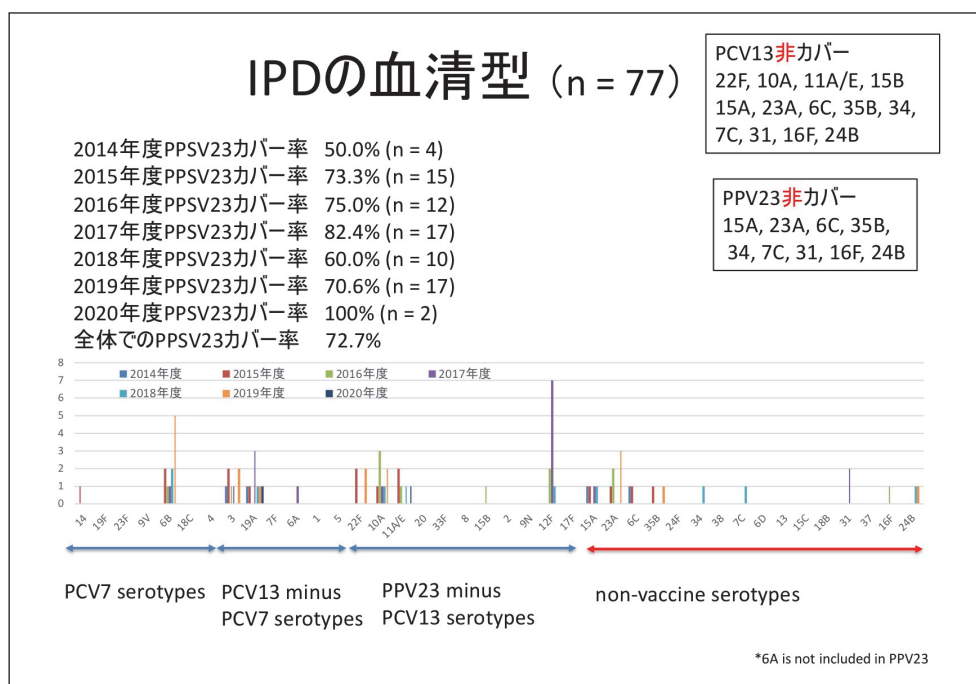


図. IPDの血清型分布

り治療により回復した。STSSは12月末に1例届出があった。91歳の男性例であったが、詳細な情報解析はまだできていない。期間内にIMDの届出はなかった。

#### D. 考察

高知県は令和2年の推計人口68.9万人（高知県総務部統計課、前年より0.7万人減少）、65歳以上の割合35.8%（前年35.3%）と全国でも最も過疎高齢化かつ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。本研究班10道県の中では過疎高齢化県を代表して参加している。もともと高知県では人口が少ないこともありIPD、IHD、STSSともに発生数は少なく、本研究における過去5年間における年間平均発生数はIPDが16.2例、IHDは4.2例、過去4年間のSTSS年間平均発生数は4例であった。本年度は4月から12月末までのデータではあるが、IPDが3例、IHDが1例、STSSが1例とこれまで以上に少ない結果であった。IMDについては研究開始以来まだ届出がない。本年度の発生数が極めて少なかったため、患者背景や臨床病型、血清型、ワクチンカバー率の推移などをここで論じることはあまり意味がないと思われるため省略する。本年度に発生数が少なかった原因として、推測の域を出ないが武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）<sup>2)</sup>の世界的蔓延の影響が最も大きいと思われる。日本国内においてステイホームのスローガンに加えマスク着用、手洗い、手指消毒、うがい、密を避けるなどの感染対策を国民全体が行うとともに、2度にわたる緊急事態宣言により国内外の人の移動が大きく制限された。高知県内でも同様な措置がとられ県境を超えた人の移動のみならず、生活圏内でも人の移動が大きく減少した。これらのことで侵襲性感染症が減少するであろうことは想像に難くない。実際、COVID-19対策でIPDが減少したという報告が台湾<sup>3)</sup>や英国<sup>4)</sup>からもみられる。これらのことはサーベイランスを継続することでわかったことであり、研究の成果の一つと言える。COVID-19の沈静化後に侵襲性感染症が再び増加するのか、血清型がどう推移するのか調べるために、今後もサーベイランスを継続する必要

がある。

#### E. 結論

本年度はIPD、IHDともに大きく減少していた。COVID-19の蔓延にともない人の移動が減ったことや県民全体が感染対策を行ったことが要因と思われる。今後もサーベイランスを継続する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Takeda H, Kasahara K, Fujita J, Nishi J, Kubota T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K, Adult IPD Study Group: Effectiveness of 23-Valent Vaccine against Invasive Pneumococcal Polysaccharide Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis* 2020; 26 (10): 2378-2386.

##### 2. 学会発表

- 1) 杉村和律, 中岡大士, 石田正之: SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) による肺炎の3症例 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2020. 11. 5-7 アクロス福岡 抄録集P302.
- 2) 馬場咲歩, 中岡大士, 榮枝弘司, 石田正之: *Shewanella algae* (*S. algae*) による特発性細菌性腹膜炎 (SBP) の一例 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2020. 11. 5-7 アクロス福岡 抄録集P306.
- 3) 梁瀬瑛蘭, 中岡大士, 石田正之: ムコイド型肺炎球菌による、市中肺炎、膿胸による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の一例 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2020. 11. 5-7 アクロス福岡 抄録集P312.
- 4) 三枝寛理, 中岡大士, 石田正之: インフルエンザ感染を契機に健康成人に発症した、外科的搔爬術を要したA群β溶連菌 (GAS: *S. pyogenes*) による細菌性膿胸の一例. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2020. 11. 5-7 アクロス福岡 抄録集P315.
- 5) 石田正之, 森本 瞳, 村上光一, 鈴木 基, 森本浩之輔: 病棟内で発生した、無莢膜型イ



ンフルエンザ菌（NTHi）による肺炎のアウトブレイク事例 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2020. 11. 5-7 アクロス福岡 抄録集P352.

- 6) 石田正之, 中岡大士, 白神 実, 森本浩之輔: 当院での*Pasteurella multocida*の検出例の検討-呼吸器感染症症例を中心に- 第60回日本呼吸器学会学術講演会 2020. 9. 20-22 神戸コンベンションセンター 抄録集P290.

## 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. P9-33 一般

社団法人日本呼吸器学会

- 2) Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- 3) Tsai JR, Yang CJ, Huang WL, et al. Decline in invasive pneumococcus disease while combating the COVID-19 pandemic in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2020; 36 (7): 572-573. doi: 10.1002/kjm2.12233.
- 4) Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on invasive pneumococcal disease and risk of pneumococcal coinfection with SARS-CoV-2: prospective national cohort study, England. *Clin Infect Dis* 2020. cial1728. doi: 10.1093/cid/ciaa1728.

## 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。2020年4月～12月の間に福岡県では15症例（菌血症を伴う肺炎10例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症4例）より肺炎球菌15株（血液由来15株）が分離、集積された。肺炎球菌の血清型は10A、11A/E、16Fがそれぞれ2株、3、6A、12F、15C、19A、20、22F、23A、29がそれぞれ1株であり、7価、13価、23価肺炎球菌ワクチンのカバー率は、それぞれ0%、20.0%、60.0%であった。少なくとも15症例中2例（13.3%）が早期に死亡していた。インフルエンザ菌は4症例（菌血症を伴う肺炎3例、その他の菌血症1例）より4株分離され、血清型は4株とも nontypeable 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14症例より14株が分離され、Lancefield血清型はG群8株、A群4株、B群1株、C群1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

2020年4月～12月の間に福岡県では15症例（菌血症を伴う肺炎10例、菌血症を伴う髄膜炎1例、その他の菌血症4例）より肺炎球菌15株（血液由来15株）が分離、集積された。肺炎球菌の血清型は10A、11A/E、16Fがそれぞれ2株、3、6A、12F、15C、19A、20、22F、23A、29がそれぞれ1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0%、20.0%、60.0%であった。2013年度の福岡県で分離された肺炎球菌における同ワクチンのカバー率はそれぞれ20.0%、50.0%、76.7%であったためワクチンの定期接種開始後ワクチンのカバー率が低下してきていることが明らかとなった。調査表提出時には予後不明の症例も多かったが、15症例中5例（33.3%）は軽快し、少なくとも2例（13.3%）は早期に死亡していた。15症例中2例にPPV23接種歴があり、そのうち1症例はPPV23含有の血清型であった。

インフルエンザ菌は4症例（菌血症を伴う肺炎3例、その他の菌血症1例）より4株分離され、血清型は4株とも nontypeable 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14症例より14株が分離され、Lancefield血清型はG群8株、A群4株、B群1株、C群1株であった。

## D. 考察

肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率は以前に比べ明らかに低下しており、ワクチン導入後優位な血清型が変化していることが推察された。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たが、COVID-19の影響で訪日外国人旅行者数が激減した影響もあるかもしれないが今年度はこれまで1株のみの検出に留まっている。

## 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) Iwahashi J, Kamei K, and Watanabe H. Disruption of *Aspergillus Fumigatus* Biofilm by *Streptococcus pneumoniae*: Mycelial Fragmentation by Hydrogen Peroxide. *J Infect Chemother*, 26: 831-837, 2020.
  - 2) 立石麻梨子, 三橋陸子, 佐藤祐佳, 渡邊 浩 「高等学校における海外渡航時の健康管理の現状と教職員のニーズ」*日本渡航医学会誌* Vol.14/No. 1, 19-24, 2020.
  - 3) 舩元章浩, 野田啓司, 石岡久和, 向野賢治, 上野高史, 黒田康夫, 渡邊 浩 「症例報告: ファビピラビルの副作用が新型コロナウイルス感染症増悪と似た経過をたどり鑑別が困難であった1例」*日本感染症学会HP*, 2020.
  - 4) Sakai Y, Miwa R, Mitsuoka M, and Watanabe H. Combinatorial vancomycin and piperacillin/tazobactam results in elevated vancomycin trough concentration and acute kidney injury: a case report. *YAKUGAKU ZASSHI* 140, 751-754, 2020.
- ## 2. 学会発表
- 1) 酒井義朗, 内藤哲哉, 堀田吏乃, 三浦美穂, 三輪涼子, 渡邊 浩 「パネルディスカッション2、Antimicrobial Stewardship: ASに重要なDiagnostic stewardship: DSの取り組み: AS (Antimicrobial Stewardship) を実践するためのDS (Diagnostic stewardship) に対する薬剤師の関わり方」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 7.
  - 2) 三浦美穂, 渡邊 浩 「パネルディスカッション3、感染症領域のプロフェッショナル看護師の役割と活動: 新型コロナウイルス感染症対策に関わる感染症看護専門看護師としての役割と実践活動」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 7.
  - 3) 棚町千代子 「ワークショップ4、みんなで考える深在性真菌症の診断と治療: 臨床検査技師が考える血清学的診断のピットホール」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 7.
  - 4) 酒井義朗, 三輪涼子, 坂本 透, 後藤憲志, 渡邊 浩 「久留米大学病院におけるテジゾリドの使用状況調査」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 7.
  - 5) 内藤哲哉, 酒井義朗, 三輪涼子, 後藤憲志, 渡邊 浩 「久留米大学病院におけるテイコプラニンとタゾバクタム・ピペラシリン併用による急性腎障害発生状況の調査」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催,

- 福岡, 2020. 11. 5-7.
- 6) 後藤憲志, 坂本 透, 三宅 淳, 三浦美穂, 渡邊 浩「シンポジウム7、多剤耐性菌によるアウトブレイク対応～複数の事例から～: CREの役」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 6.
- 7) 坂本 透, 三宅 淳, 後藤憲志, 原 好勇, 渡邊 浩「オセルタミビル耐性遺伝子変異 (H275Y) が検出されたインフルエンザA (H1N1) pdm09による院内感染2症例の検討」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 6.
- 8) 副島靖寛, 坂本 透, 三宅 淳, 後藤憲志, 渡邊 浩「初期臨床研修医セッション1、東南アジア渡航後に発症した無鉤条虫症の一例」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 5.
- 9) 国武和也, 坂本 透, 三宅 淳, 後藤憲志, 渡邊 浩「初期臨床研修医セッション1、当院で入院加療した神経梅毒3症例の検討」第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催, 福岡, 2020. 11. 5.
- 10) 酒井義朗, 内藤哲哉, 三輪涼子, 渡邊 浩「バンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用により急性腎障害と異常なバンコマイシン血中濃度の上昇を起こした一例」第68回日本化学療法学会総会, 神戸, 2020. 9. 14.
- 11) 柏木孝仁, 原 好勇, 渡邊 浩「インフルエンザウイルスPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を有する最小断片の高度発現法の確立」第94回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2020. 8. 19-21
- 12) Hara K. A new approach for inhibiting respiratory syncytial virus infection. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 22nd Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting – Viral Diseases. Bangkok, Thailand, 2020. 2. 26.

### 3. 著書、総説

- 1) 後藤憲志, 渡邊 浩「特集；グローバル化と呼吸器疾患、解説：輸入感染症の対策」呼吸器内科 37: 613-617, 2020.
- 2) 渡邊 浩「I章、総論1. トラベルメディスンとは」診療所で診るトラベルメディスン、2-12, 2020.

### 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：蘭牟田 直子（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）

**研究要旨** 2020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18人みられ、菌血症5人、菌血症を伴う肺炎9人、髄膜炎3人、関節炎1人であった。収集した18株の血清型は、PPSV23含有型10株（うちPCV7タイプ2株、PCV13タイプ2株）、ワクチン非含有型8株だった。65歳以上のIPD患者は10人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は2.0と2019年の3.0から減少した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症2人と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。

### A. 研究目的

2020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50.6万人（31.4%）、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。

また研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織「鹿児島感染制御ネットワーク」（感染制御担当者312人、80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、医療機関にサーベイランスへの協力を依頼することができた。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

2020年の成人IPD患者は18人であり、年齢は43～95歳、病型別には菌血症5人、菌血症を伴う肺炎9人、髄膜炎3人、関節炎1人であった。65歳以上のIPD患者は10人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は2.0と2019年の3.0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18株収集でき（収集率100%）、その情報を表1に示す。血清型は、PPSV23含有型10株（55.6%）（うちPCV7タイプ2株、PCV13タイプ2株）、ワクチン非含有型8株（44.4%）であった。PCV7に含まれる19F型が2株、PCV13に含まれる19A型が2株みられた。ワクチン非含有型の中では、15A型が2株みられた。PPSV23接種を5

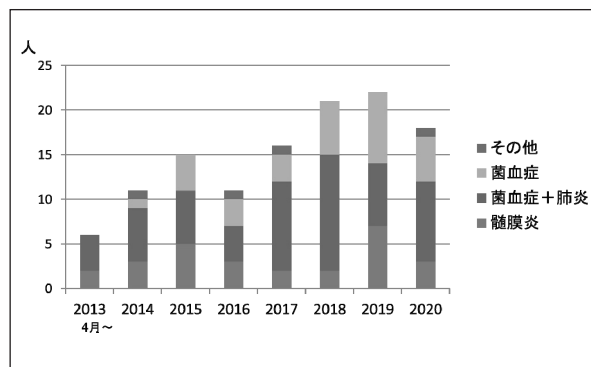


図1. 鹿児島県の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）患者数の推移

年数か月前に接種していた患者の発症が1人みられ、PPSV23タイプの10A型によるIPDであった。

図2に、2016年から2020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、小児に比べて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、菌血症を伴う肺炎が2人であり、すべて無莢膜型であった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、74～96歳の7人が報告され、皮膚軟部組織感染症を伴った例が3人みられ、6人中2人が死亡した。原因菌は、G群レンサ球菌が5株、B群レンサ球菌が2株であった。

侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

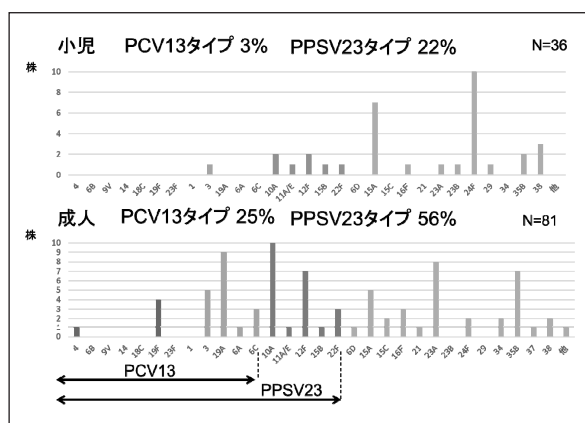


図2. 鹿児島県の小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）原因菌血清型の比較（2016-2019）

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（2020年1月～12月）

番号	検出日	地域	年齢	性	診断名	型	type	ST	PC-MIC	基礎疾患	PPSV 23	PCV 13
1	2020/1/2	鹿児島市	69	F	菌血症+肺炎	22F	PPSV23	4553	≤0.015	肝がん 肝硬変	なし	なし
2	2020/1/6	鹿屋市	69	F	菌血症+肺炎	38	non-PPSV 23	6429	0.03	心血管障害、喘息	なし	なし
3	2020/1/6	奄美市	63	F	髄膜炎	12F	PPSV23	4846	0.06	なし	なし	なし
4	2020/1/7	大島郡	48	F	菌血症+関節炎	15A	non-PPSV 23	63	2	なし	なし	なし
5	2020/1/16	鹿児島市	76	M	菌血症+肺炎	34	non-PPSV 23	3116	0.03	COPD	不明	不明
6	2020/2/2	鹿屋市	76	M	菌血症+肺炎	19F	PCV7/PPSV 23	14595	8	気管支喘息	不明	不明
7	2020/2/5	大島郡	65	F	菌血症	19A	PCV13/PPSV 23	3111	1	不明	不明	不明
8	2020/2/10	鹿児島市	82	M	菌血症	11A/E	non-PPSV 23	99	0.06	不明	あり	なし
9	2020/2/12	鹿児島市	43	F	菌血症+肺炎	19A	PCV13/PPSV 23	2331	0.06	不明	不明	不明
10	2020/3/1	鹿児島市	48	F	菌血症+肺炎	12F	PPSV23	6945	≤0.015	甲状腺がん	なし	なし
11	2020/3/6	鹿屋市	57	M	菌血症+肺炎	10A	PPSV23	5236	0.03	なし	不明	不明
12	2020/3/13	鹿児島市	61	M	菌血症	37	non-PPSV 23	447	≤0.015	不明	不明	不明
13	2020/4/8	大島郡	57	F	髄膜炎	24F	non-PPSV 23	2572	≤0.015	心血管障害	なし	なし
14	2020/4/28	鹿屋市	85	F	菌血症	10A	PPSV23	5236	0.06	糖尿病	あり	なし
15	2020/5/6	大島郡	85	F	菌血症	35B	non-PPSV 23	2755	0.06	あり(不明)	あり	なし
16	2020/5/12	鹿児島市	61	M	髄膜炎	10A	PPSV23	5236	0.06	不明	不明	不明
17	2020/6/8	鹿屋市	80	M	菌血症+肺炎	19F	PCV7/PPSV 23	14595	8	なし	不明	不明
18	2020/10/7	出水市	95	M	菌血症+肺炎	15A	non-PPSV 23	9431	2	不明	不明	不明

## D. 考察

IPDは、2019年の22人に比べて、4人減少した。とくに7月以降の下半期の報告数が1人と極端に減少しており、COVID-19の影響によって、高齢者が小児と接触する機会が極端に減って、肺炎球菌への曝露の機会が少なくなったことが大きな原因と推定される。また、血液培養の検査数が抑制された可能性も考えられる。

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も示唆される。

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2020年は減少していたが、高齢者のリスクについては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は、G群レンサ球菌の高齢者の例が多くなっており、死亡例も2例みられた。皮膚軟部組織感染症合併例が多いため、医療従事者と一般市民への啓発が重要である。

## E. 結論

2020年のIPDは2019年の22人から18人に減少し、COVID-19によって市民の接触機会が減ったことが大きな要因と考えられる。IPD原因菌の血清型は、ワクチン非含有型が55.6%と多くを占めたが、PCV7やPCV13に含まれる血清型も22.2%みられた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が2人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が6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) 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

- 2) 西 順一郎. 13価、23価の肺炎球菌ワクチンの接種回数が違う理由は？ 特異的メモリーB細胞による免疫記憶が残るか否か. *日本医事新報* (5004): 52-53, 2020
- 3) 西 順一郎. 13価、23価の肺炎球菌ワクチンの接種回数が違う理由は？ 特異的メモリーB細胞による免疫記憶が残るか否か. *日本医事新報* (5004): 52-53, 2020
- 4) 西 順一郎. 子どもを守るワクチン接種：ヒブワクチンの成果とインフルエンザ菌感染症の今 *チャイルドヘルス* 23(9): 694-697, 2020
- 5) 西 順一郎. 小児疾患診療のための病態生理 1 改訂6版 溶血性レンサ球菌感染症 小児内科 52増刊号: 819-824, 2020
- 6) 西 順一郎. 【感染症から子どもを守るために 新型コロナウイルス感染症からの学びとワクチンの最新情報】感染症と免疫・ワクチン ワクチン各論 インフルエンザ菌b型(Hib). *小児科臨床*73(12): 1776-1780, 2020

### 2. 学会発表

- 1) 成相昭吉, 秋好瑞希, 堀江昭好, 藺牟田直子, 西 順一郎. 絨毛膜羊膜炎が確認され子宮内感染したと考えられた早発型新生児無莢膜型インフルエンザ菌感染症の1例 第52回日本小児感染症学会総会・学術集会 Web開催 2020. 11. 7-8

## 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（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学）

**研究要旨** 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)、侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)、侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の沖縄県内での発生動向を解析するとともに、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、亜熱帯気候地域で、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け出を元に、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としている。

### 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、解析を依頼した。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った。

(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のほとんどの症例は60歳以上であり、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。本県のIPDで分離された肺炎球菌血清型は10A型が最も多く、日本の他地域とは異なった傾向を示した。

IHDでの病型は、肺炎と菌血症と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) であった。

STSSでは、50歳台から発生が多くなる傾向が見られ、大多数の症例は基礎疾患を有していた。レンサ球菌の菌種はA群レンサ球菌が最も多く、続いてG群レンサ球菌が多かった。

IMDについては、2020年度、県内からの分離報告は無かった。

### 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っており、今後のワクチンの有効性について、他都道府県とは異なった結果が出る可能性がある。今後ワクチンでカバーできない菌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と考えられた。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) [Fujita J.](#), et al. Aspiration pneumonia by monoclonal growth of *Streptococcus pneumo-*



- niae*. Intern Med. 2020 Apr 1; 59 (7): 1011-1012
- 2) Hirai J, et al. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia due to *Moraxella catarrhalis* in adults: a retrospective single-centre study BMC Infect Dis. 2020 Nov 10; 20 (1): 821.
  - 3) Ishida T et al. Clinical manifestations of adult patients requiring influenza-associated hospitalization: A prospective multicenter cohort study in Japan via internet surveillance. J Infect Chemother. 2021 Mar; 27 (3): 480-485.
- 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

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, <u>Suzuki M</u> , <u>Chang B</u> , <u>Watanabe H</u> , <u>Tanabe Y</u> , <u>Kuronuma K</u> , <u>Oshima K</u> , <u>Maruyama T</u> , <u>Takeda H</u> , <u>Kasahara K</u> , <u>Fujita J</u> , <u>Nishi J</u> , <u>Kubota T</u> , Tanaka-Taya K, Matsui T, <u>Sunagawa T</u> , Oishi K, and the Adult IPD Study Group.	Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults, Japan 2013-2017.	Emerg Infect Dis.	26 (19)	2378-86	2020
<u>Chang B</u> , <u>Kinjo Y</u> , Morita M, Tamura K, <u>Watanabe H</u> , <u>Tanabe Y</u> , <u>Kuronuma K</u> , <u>Fujita J</u> , <u>Oshima K</u> , <u>Maruyama T</u> , <u>Abe S</u> , <u>Kasahara K</u> , <u>Nishi J</u> , <u>Kubota T</u> , <u>Ohnishi M</u> , Suga S, <u>Oishi K</u> , and the Adult IPD Study Group.	Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of <i>Streptococcus pneumoniae</i> strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan.	Front Cell Infect Microbiol.	In press		2021
Ohshima N, Akeda Y, Nagai H, <u>Oishi K</u> .	Immunogenicity and safety after the third vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease.	Human Vaccine Immunother Feb 12: 1-7.	16 (9)	2285-91	2020
Uehara T, Morino S, <u>Oishi K</u> , Nakamura Y, Togashi N, Imaizumi M, Nishimura S, Okada S, Yara A, Fukushima H, Imagawa K, Takada H.	Pneumococcal Serotype-specific Opsonophagocytic Activity in Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4-deficient Patients.	Pediatr Infect Dis J (in press)	in press		2021
Matsumura T, Nishiyama A, Aiko M, Ainai A, <u>Ikebe T</u> , Chiba J, Ato M, Takahashi Y.	An anti-perfringolysin O monoclonal antibody cross-reactive with streptolysin O protects against streptococcal toxic shock syndrome.	BMC Res Notes.	13 (1)	419	2020
Murase K, Nozawa T, Aikawa C, Nagao M, <u>Ikebe T</u> , Yoshida A, Kikuchi T, Nakagawa I.	Complete Genome Sequences of <i>Streptococcus pyogenes</i> Serotype M3, M28, and M89 Strains Isolated from Human Patients in Japan, 1994 to 2009.	Microbiol Resour Announc.	9 (42)	e01047-20	2020
Shinoda Y, Hori T, Sasai H, <u>Ikebe T</u> , Ohnishi H.	Neonatal bacteremia caused by <i>emm</i> type 80 group A <i>Streptococcus</i> : A case report.	Pediatr Int.	62 (11)	1305-1306	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirose Y, Yamaguchi M, Takemoto N, Miyoshi-Akiyama T, Sumitomo T, Nakata M, <u>Ikebe T</u> , Hanada T, Yamaguchi T, Kawahara R, Okuno R, Otsuka H, Matsumoto Y, Terashima Y, Kazawa Y, Nakanishi N, Uchida K, Akiyama Y, Iwabuchi K, Nakagawa C, Yamamoto K, Nizet V, Kawabata S.	Genetic characterization of <i>Streptococcus pyogenes emm89</i> strains isolated in Japan from 2011 to 2019.	Infect Microbe Dis.	2 (4): 160-166		2020
Shizukuishi S, Ogawa M, Matsunaga S, Tomokiyo M, <u>Ikebe T</u> , Fushinobu S, Ryo A, Ohnishi M.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> highjacks host autophagy by deploying CbpC as a decoy for Atg14L depletion.	EMBO Rep.	21 (5)	e49232	2020
<u>Takahashi H</u> , Dohmae N, Kwang Sik Kim, Shimuta K, Ohnishi M, Yokoyama S, and Yanagisawa T.	Genetic incorporation of non-canonical amino acid photocrosslinkers in <i>Neisseria meningitidis</i> : New method provides insights into the physiological function of the function-unknown NMB1345 protein.	PLoS One	15 (8)	e02378832	2020
Shimuta K, Lee K, Yasuda M, Furubayashi K, Uchida C, Nakayama S, <u>Takahashi H</u> , Ohnishi M.	Characterization of two <i>Neisseria gonorrhoeae</i> strains with high-level azithromycin-resistance isolated in Japan.	Sex Trans Dis	In press		2021
Iwahashi J, Kamei K, <u>Watanabe H</u> .	Disruption of <i>Aspergillus fumigatus</i> Biofilm by <i>Streptococcus pneumoniae</i> : Mycelial Fragmentation by Hydrogen Peroxide.	J Infect Chemother	26	831-837	2020
<u>Fujita J</u> , Tasatp D, Arakaki W, Uechi K.	Aspiration pneumonia by monoclonal growth of <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Intern Med	59	1011-12	2020

厚生労働大臣 殿

機関名 富山県衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 大石 和徳

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 富山県衛生研究所・所長(氏名・フリガナ) 大石 和徳・オオイシ カズノリ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症疫学センター・センター長  
(氏名・フリガナ) 鈴木 基 (スズキ モトイ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 細菌第一部・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 常 彬・チャン ビン

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌学講座・主任教授  
(氏名・フリガナ) 金城雄樹・キンジョウユウキ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



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

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・室長

(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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



令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症危機管理研究センター・室長  
(氏名・フリガナ) 村上 光一・ムラカミ コウイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症疫学センター・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 土橋西紀・ツチハシユウキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 細菌第一部・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 池辺忠義・イケベタダヨシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 協田 隆字



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

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・室長  
(氏名・フリガナ) 神谷 元 (カミヤ ハジメ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月13日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 細菌第一部・室長  
(氏名・フリガナ) 高橋英之・タカハシヒデユキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本 泰司

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部呼吸器・アレルギー内科学講座・准教授

(氏名・フリガナ) 黒沼 幸治 (クロヌマ コウジ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2021年 3月 26日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 山形県立中央病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 武田 弘明 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 山形県立中央病院 感染症内科・感染対策部 部長  
(氏名・フリガナ) 阿部 修一 (アベ シュウイチ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

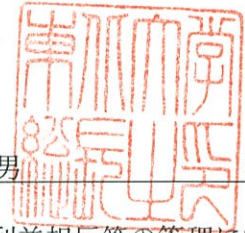
令和3年 3 月 15 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 病院・講師

(氏名・フリガナ) 大島 謙吾 (オオシマ ケンゴ)

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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



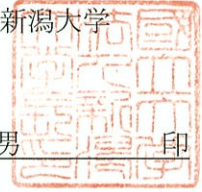
令和 3年 3月19日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木辰男 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医歯学総合研究科・非常勤講師  
(氏名・フリガナ) 田邊 嘉也・タナベ ヨシナリ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

2021年 3月 22日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

独立行政法人  
機関名 国立病院機構三重病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 藤澤 隆夫 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医局・内科医師

(氏名・フリガナ) 丸山 貴也・マルヤマ タカヤ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構三重病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

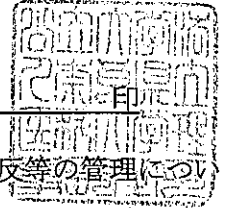
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・病院教授  
(氏名・フリガナ) 笠原 敬・カサハラ ケイ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

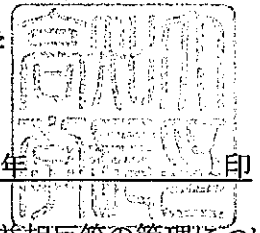
令和3年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 高知大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 櫻井 克年 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 教育研究部医療学系・准教授

(氏名・フリガナ) 窪田 哲也・クボタ テツヤ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

厚生労働大臣 殿

機関名 久留米大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 内村 直尚 印



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
 (氏名・フリガナ) 渡邊 浩 (ワタナベ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2021年 4月 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 輝

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 西 順一郎 (ニシ ジュンイチロウ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年 3 月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人琉球大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西田 睦 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 藤田 次郎 (フジタ ジロウ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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