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）
分担研究報告書

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
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、マスギャザリ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.dysagalactie 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：土橋酉紀（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、各疾患の発生動向と原因菌の血清型等の関連性を明らかにすることにある。

B. 研究方法

国内の10道県において、NESIDに届出された成人IPD、IHD、STSS症例を登録し、その基本情報を各自治体から研究分担者に連絡した。IMDについては、国内での発生数が比較的少ないことから、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はなく、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。

表. 成人IPD年代別基礎疾患

	年代別患者数, no. (%)		
年齢グループ	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(1.3)	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)

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、β-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。

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 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。

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。

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さ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と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、マスギャ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：