



2018年10月17日放送

「侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランスから分かってきたわが国の現状」 国立感染症研究所 感染症疫学センター長 大石 和徳

はじめに

2016年度より厚生労働科学研究費によって「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」（大石班）を実施しています。本研究には、侵襲性肺炎球菌感染症（以下IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（以下IHD）、侵襲性髄膜炎菌感染症（以下IMD）の3疾患と、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下STSS）が含まれています。これらはいずれも感染症法上の5類全数把握疾患です。

本研究班では、国内10道県で成人を対象としたIPD、IHD、STSSのサーベイランスを実施しています。一方、IMDサーベイランスは国内症例数が比較的少ないことから、47都道府県で実施し、小児および成人を対象としています。

本研究の目的としては、1) 23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（以下、PPSV23）のワクチン効果、IPDの血清型分布の把握、2) IHD患者の原因菌の特徴や併存症などの臨床情報、3) IMD患者の原因菌の血清型や臨床的特徴、4) STSS患者の原因菌の侵入門戸、併存症などの臨床情報を明らかにすることです。

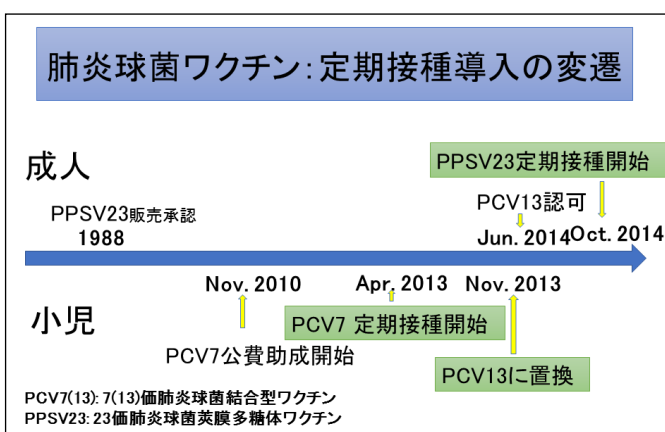
侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)

肺炎球菌は主要な呼吸器病原性菌の一つです。菌表層の莢膜ポリサッカライドは血清型を決定する抗原であり、現在までに97種類の血清型が知られています。本菌は小児、成人に肺炎などの非侵襲性感染症を引き起こします。成人の市中発症肺炎の大半は菌血症を伴わない肺炎であり、その原因菌の約20%が肺炎球菌です。一方、本菌はときに髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などのIPDを引き起こします。IPDとは通常無菌的であるべき検体から肺炎球菌が分離された疾患を指しています。

1) 肺炎球菌ワクチン

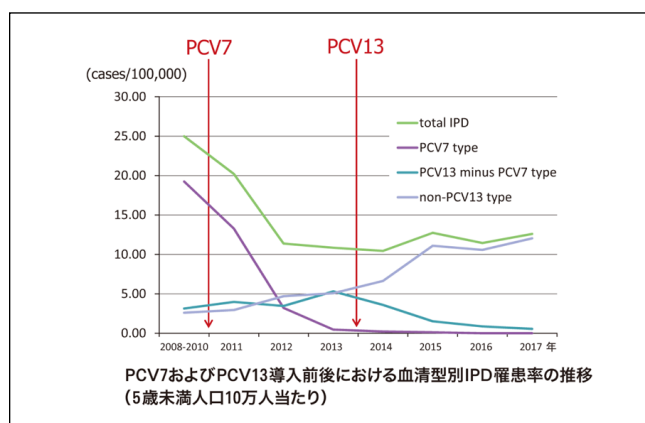
わが国において、2010年11月から小児に対する沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の公費助成が開始されました。その後、PCV7は2013年4月から定期接種ワ

クチンとなりました。2013年11月にはPCV7はPCV13に置き換わりました。PPSV23は2014年10月から65歳の者を対象として定期接種ワクチン（B類疾病）となり、現在、2019年3月までの5年間の期限措置として、65歳以上の定められた年齢を対象として定期接種を実施しています。



2) 小児 IPD サーベイランス

日本医療研究開発機構研究班（菅班）の報告によれば、小児のPCV7の導入により、10道県におけるPCV7血清型によるIPDは劇的に減少しました。この結果、小児IPDの罹患率は、PCV導入前の2008年～2010年と比較すると、2013年には57%低下したとされています。また、PCV13血清型によるIPDは



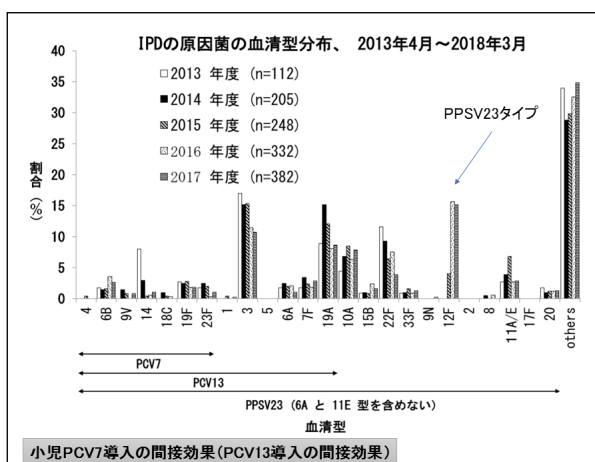
2017年には97%減少しました。これに対し、非PCV13血清型による罹患率は著明に増加し、IPD全体としては50%の減少とされています。このように、小児におけるPCV13の定期接種導入効果は、PCV13血清型の小児IPDに対しては劇的であった一方、非PCV13血清型のIPDが増加し、血清型置換が明確になっています。

3) 成人 IPD サーベイランス

成人IPDサーベイランス（厚生労働省大石班）では、2013年4月から2017年3月末までの期間に15歳以上のIPD患者を登録しました。897例のIPD患者の年齢中央値は71歳、男性が61%でした。患者の75%に併存症、31%に免疫不全状態を認めました。IPDの病型は肺炎が60%、菌血症が16%、髄膜炎が15%、その他が8%であった。報告時点の死亡は19%であった。原因菌の血清型分布か

年齢 中央値 (IQR)	71 (51-91)
男性	n/ N (%) 544/897 (61)
年齢群	
15~39歳	43/891 (5)
40~64歳	235/891 (26)
65歳以上	613/891 (69)
喫煙	343/766 (45)
併存症	639/851 (75)
免疫不全	264/851 (31)
病型	
肺炎	541/897 (60)
髄膜炎	138/ 897 (15)
巣症状のない菌血症	142/897 (16)
その他	76/ 897 (8)
PPSV23接種歴	79/714 (11)
死亡	167/ 897 (19)

ら小児のPCV7導入による間接効果が示唆されています。2017年度の成人IPDのIPDの原因菌のPCV7血清型、PCV13血清型、PPSV23血清型の割合は7.3%、30.9%、64.1%でした。



4) PPSV23のワクチン効果

症例をPPSV23血清型によるIPD患者、対照をPPSV23に含まれない血清型によるIPD患者とし、また、5年以内のPPSV23接種を曝露として、オッズ比からワクチン効果(VE)

を算出しました。PPSV23血清型のIPDに対するVEは45%(95%CI, 6～67)と算出されました(表2)。PPSV23に含まれ、PCV13に含まれない血清型によるIPDに対するVEは52%(17～72)でした。特に、血清

	症例, n(%)	対照, n(%)	Crude VE (95%CI)	Adjusted VE (95%CI)
PPSV23血清型	599(67)	298(33)	47%(14 to 67)	45%(6 to 67)
PCV13血清型	329(52)	298(48)	42%(0 to 66)	38%(-14 to 67)
PPSV23, 非PCV13血清型	122(29)	298(37)	56%(28 to 74)	52%(17 to 72)
血清型 3	126	298	33%(-45 to 69)	43%(-45 to 77)
血清型 19A	98	298	65%(2 to 88)	53%(-53 to 86)
血清型 22F	73	298	15%(-104 to 65)	-6%(-189 to 61)
血清型 10A	61	298	70%(-27 to 93)	58%(-102 to 91)
血清型 11A/E	37	298	-25%(-268 to 58)	-7%(-220 to 64)
血清型 12F	62	298	85%(-13 to 98)	87%(33 to 97)

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PCV: pneumococcal conjugate

*Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整

型12FによるIPDに対するVEは87%(33～97)と高い結果でした。また、研究対象期間を2017年12月まで延長し、1,125例を対象とした追加解析では15～64歳群のVEは60%(21～79)、65歳以上の年齢群のVEは39%(1～63)でした。このように、65歳以上の成人を対象としたPPSV23接種のIPDに対する効果が示唆されています。

成人侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)

インフルエンザ菌は主要な呼吸器病原性の1つであり、しばしば小児、成人においてIHDを惹起します。成人IHDサーベイランスでは、2013年4月から2017年3月末までの期間に114例の成人IHD症例を登録し、研究対象としました。患者年齢は21～97歳と幅広く分布し、中央値は76歳でした。男性は48%でした。全症例の約80%に何らかの併存症があり、また約30%に免疫不全状態を認めました。病型別では、菌血症を伴う肺炎が55%と過半数を占め、菌血症は22%、髄膜炎4%、関節炎2%の順でした。入院を要した症例は全体の93%であり、届出時点での死亡の割合は17%でした。IHD原因菌の114株のうち、96%が無莢膜型インフルエンザ菌でした。また、莢膜型e型が3株、b型およびf型が各1株認められました。今後も成人IHD症例と原因菌の継続的な解析が必要と考えられます。

侵襲性髄膜炎菌感染症(IMD)

髄膜炎菌はグラム陰性の双球菌で、健康なヒトの鼻咽頭からも低頻度ながら分離されます。保菌者や患者から飛沫感染で伝播します。敗血症を発症すると予後が悪く、急性劇症型の Waterhouse-Friderichsen 症候群が知られています。潜伏期間は2～10日(平均4日)で発症は突発的です。

IMD サーベイランスでは、2017年1月から2018年6月までの期間に35例のIMD症例を登録し、研究対象としました。症例の年齢中央値は55歳で、患者年齢幅は0～88歳と幅広く、男性は43%でした。臨床病型は菌血症が60%、菌血症を伴う髄膜炎は29%、髄膜炎は9%でした。届出時点での死亡の割合は19%でした。

髄膜炎菌の血清群は12種類ありますが、原因菌の血清群は35例中77%で決定され、血清群Yが46%、Bが23%、Cが5%、Wは3%でした。また、4つの血清群(A/C/Y/W群)に対するワクチン(4価髄膜炎菌結合型ワクチン)が2015年より販売されています。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)

STSSは、突発的に発症し、急速に多臓器不全に進行する β 溶血を示すレンサ球菌による敗血症性ショック病態です。

感染症発生動向調査への報告数は、2013年以降、年々増加傾向にあり、2017年は過去最多の572例の報告がありました。血清群別ではA群レンサ球菌によるSTSSが最多ですが、近年、G群レンサ球菌によるSTSSが増加傾向です。

本研究班では、2016年9月～2017年12月の期間に、33例が登録されました。症例の届出時点での死亡の割合は42%と高く、大部分の症例で併存症を認めました。推定侵入門戸が不明の症例が約70%と多かったです。一部の症例では、外傷等の皮膚損傷部位との関連性が示唆されました。侵入門戸や遺伝子型と臨床症状との関連性の解析のため、今後も更なる症例の蓄積が必要と考えられます。