

研究課題名

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究

研究員の構成

研究責任者 明田幸宏

(国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所 細菌第一部長)

明田幸宏	JIHS 国立感染症研究所 細菌第一部	部長
池辺忠義	JIHS 国立感染症研究所 細菌第一部	主任研究員
高橋英之	JIHS 国立感染症研究所 潜在感染研究部	室長
常 彬	JIHS 国立感染症研究所 細菌第一部	主任研究員
林原絵美子	JIHS 国立感染症研究所 細菌第二部	室長
木下 諒	JIHS 国立感染症研究所 疫学研究部	主任研究員
新橋玲子	JIHS 国立感染症研究所 感染症サーベイ ランス研究部	主任研究員
加藤博史	JIHS 国立感染症研究所 応用疫学研究セ ンター	主任研究官
土橋西紀	JIHS 国立感染症研究所 応用疫学研究セ ンター	室長
黒沼幸治	札幌医科大学	准教授
大島謙吾	東北大学病院	講師
阿部修一	山形県立中央病院	部長
田邊嘉也	新潟大学大学院	非常勤講師
金城雄樹	東京慈恵会医科大学	主任教授
大石和徳	富山県衛生研究所	所長
丸山貴也	三重県立一志病院	院長
笠原 敬	奈良県立医科大学	教授
山岸由佳	高知大学	教授
後藤憲志	久留米大学医学部	講師
西 順一郎	鹿児島大学	客員研究員

仲松正司	琉球大学病院	特命講師
福住宗久	JlHS 国立感染症研究所 応用疫学研究センター	主任研究員

1. 研究の目的と概要

本研究は、国内10道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サーベイランスを実施し、4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。国立感染症研究所と10道県研究責任者の連携により広域における対象細菌感染症の実態を詳細に明らかにすることが可能であり、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り独創的である。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年度の「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)」および令和1-3年度の「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(19HA1005)」で、IMDとSTSSを追加して4疾患のサーベイランスを研究分担者 大石和徳(富山県衛生研究所)が実施してきた。これを引き継ぐ形で本研究を進める。

これまでの研究から、成人IPDでは、①小児肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)導入による成人IPDへの間接効果、②成人の肺炎球菌性髄膜炎の特徴、③成人IHDでは臨床像と原因菌の特徴、を明らかにしてきた。2017年以降のIMDでは、分離菌血清群はY群(57%)、B群(31%)が多かった。STSSでは*Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)の3菌種別に侵入門戸不明例のリスク因子の解析を進めてきた。また、2020年以降にIPD、IHD、IMDおよびSTSSの発生頻度の減少が認められ、COVID-19に対する飛沫感染対策の影響、保健所等の機能逼迫の影響が考えられた。以上より、継続的な研究実施の必要性和各対象感染症のリスク因子等、現時点でも不明な点を明らかにすることが求められ、本研究では成人IPD、IHD、STSSおよび全年齢でのIMDサーベイランス体制強化・継続を図り、IPD、IHD、IMDの血清群別の罹患率を監視する。また、各侵襲性細菌感染症のIMDのリスク因子、STSSの3菌種別の侵入門戸不明例のリスク因子や発症に関連する細菌側因子の解明を目指す。また4疾患のサーベイランス及び病原体ゲノムサーベイランスの拡充を更に進めるとともに、対象病原体による非侵襲性症例や届出基準非該当症例、それらからの分離菌株についても可能な限り協力機関からの収集を進め、侵襲性感染症と非侵襲性感染症等との比較解析等を実施する。さらにウイルス感染症との混合感染による侵襲性細菌感染症の重症化の実態や関連性についてより詳細を明らかにする。

2. 研究の方法

登録症例：国内の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)において、感染症発生動向調査(NESID)に届出された成人IPD、IHD、STSS症例を国立感染症研究所にて確認し、各地域研究分担者に当該感染症の発生およびその報告施設について連絡する。10道県の各研究分担者は、本研究への協力依頼に従って医療機関から症例記録票と分離菌株を収集、国立感染症研究所に送付する。研究班における年間症例数(及び分離菌株数)はIPD症例300例、IHD症例は年間40例、STSS症例は年間60例、IMD症例は年間30例程度が想定される。国立感染症研究所では、送付された症例

記録票を基にNESID上の個人情報削除された患者情報及び医療機関の症例記録票をまとめる。また、IMD症例に関しては年間届出数が他の侵襲性細菌感染症と比較して少ないため、全国を対象としてNESIDに届出された症例について報告のあった地方自治体あるいは医療機関に問い合わせ、症例記録票及び分離菌株の収集をおこなう。それ以降の手順はIPD、IHD、STSS症例の場合と同様である。なお症例記録票への登録について、個人の特定できる対応表は作成されない。

分離菌株解析：当該症例の分離菌株については、国立感染症研究所に送付された後、病原体担当部（肺炎球菌、レンサ球菌、髄膜炎菌については細菌第一部、インフルエンザ菌については細菌第二部）にて分離菌株の血清型別、遺伝子型別、薬剤感受性試験等の情報より選別された菌株を対象としたゲノムシーケンスを実施する。また侵襲性肺炎球菌感染症との関連が疑われる特定血清型での抗殺菌活性等については東京慈恵会医科大学にて解析を行う。分離菌株の解析結果については、依頼に応じて各研究責任者経由で菌株の提供のあった医療機関あるいは地方衛生研究所に報告する。

疫学的解析：収集された情報について国立感染症研究所 感染症疫学センター及び応用疫学研究センター、富山県衛生研究所において以下の疫学的解析を実施する。①当該地域における人口あたりの年間発生数から罹患率（血清型毎、遺伝子型毎等）を推定する。②菌血清型検査等から、血清型（ワクチン含有無等）の分布を解析し、ワクチンが利用できるものについては予防可能な感染症例の程度を評価やワクチン導入による血清型分布の変化を検証する。③患者の病型、重症度や転帰と血清型・遺伝子型、ワクチン接種歴等との関係を解析し、ハイリスクグループの同定、感染経路、侵入門戸について検証する。④これまでに収集された情報を用いてワクチン有効性に関する数理モデルを適応し今後の見通しを検証する。

3. 研究期間

令和4年（2022年）度から令和10年（2028年）3月31日まで

4. 研究者の役割分担

1. 明田幸宏：研究統括
2. 池辺忠義：劇症型溶血性レンサ球菌感染症分離株の細菌学的検討
3. 常彬：侵襲性肺炎球菌感染症分離株の細菌学的検討
4. 高橋英之：侵襲性髄膜炎菌感染症分離株の細菌学的検討
5. 林原絵美子：侵襲性インフルエンザ菌感染症分離株の細菌学的検討
6. 木下 諒：数理モデルによる疫学情報解析
7. 新橋玲子：IPDの疫学情報解析
8. 加藤博史：IHDの疫学情報解析

9. 福住宗久：IMD の疫学情報解析
10. 土橋西紀：STSS の疫学情報解析
11. 黒沼幸治：北海道における登録症例情報と原因菌収集
12. 大島謙吾：宮城県における登録症例情報と原因菌収集
13. 阿部修一：山形県における登録症例情報と原因菌収集
14. 田邊嘉也：新潟県における登録症例情報と原因菌収集
15. 丸山貴也：三重県における登録症例情報と原因菌収集
16. 笠原 敬：奈良県における登録症例情報と原因菌収集
17. 山岸由佳：高知県における登録症例情報と原因菌収集
18. 後藤憲志：福岡県における登録症例情報と原因菌収集
19. 西 順一郎：鹿児島における登録症例情報と原因菌収集
20. 仲松正司：沖縄県における登録症例情報と原因菌収集
21. 金城雄樹：肺炎球菌分離株に対する免疫学的検討
22. 大石和徳：IPD の疫学情報解析、研究体制支援

5. 倫理的配慮

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンスに基づき以下の手続きを行う。

[1] 協力医療機関から既存の匿名化された診療情報と菌株の提供を受けて実施する研究であり、またインフォームドコンセントを受けることは困難である場合は、上記ガイダンス第 8 の 1 (3) ア (ウ) に該当し、「研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項」の①から④の項目について提供元協力医療機関において情報の公開を通知する。

[2] 上記既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする者の手続として、当該試料・情報に関して上記[1]が実施されていることの確認及び提供機関の情報について届出書・記録書を用いて確認する。また研究の実施に関して「研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項」のうち、①から⑥の項目が上記の通り国立感染症研究所のホームページにて公開されるとともに研究対象者等が試料・情報の提供を拒否できる機会を保障する。作成された記録は各々の研究機関で提供を行った日より 3 年間、適切な方法で保管するものとする。また試料・情報受領者は情報提供者によって適切な手続きが取られている事等を確認し、記録票により、研究終了報告日から 5 年間記録を適切な方法で保管する。研究に使用する試料・情報において、情報提供者個人が識別できる情報は、症例記録票記載時に削除され、またこの対応表は作成されない。

6. 研究の資金源

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強化のための研究」によって実施する。