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　（国立感染症研究所　細菌第一部長）

明田幸宏	国立感染症研究所　細菌第一部	部長
池辺忠義	国立感染症研究所　細菌第一部	主任研究官
高橋英之	国立感染症研究所　細菌第一部	室長
常　彬	国立感染症研究所　細菌第一部	主任研究官
林原絵美子	国立感染症研究所　細菌第二部	室長
木下諒	国立感染症研究所　感染症疫学センター	主任研究官
神谷元	国立感染症研究所　感染症疫学センター	予防接種総括研究官
有馬雄三	国立感染症研究所　感染症疫学センター	室長
土橋酉紀	国立感染症研究所　実地疫学研究センター	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	准教授
横山彰仁	高知大学医学部	教授
後藤憲志	久留米大学医学部	講師
西　順一郎	鹿児島大学大学院	教授

仲松正司	琉球大学大学院	特命助教

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 道県研究分担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。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を明らかにしてきた。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、原因菌ゲノム情報を用いた分子疫学的解析等から対象感染症の実態解明を目指す。

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）において報告された成人 IPD,IHD, STSS 症例について、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。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および分離菌株を収集、国立感染症研究所に送付する。国立感染症研究所では、送付された症例記録票を基に個人情報が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クエンスを実施する。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分担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 7 年（2025 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
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. 有馬雄三：IPD、IHD の疫学情報解析

8. 神谷元：IMD の疫学情報解析

9. 土橋酉紀：STSS の疫学情報解析

10. 黒沼幸治：北海道における登録症例情報と原因菌収集

11. 大島謙吾：宮城県における登録症例情報と原因菌収集

12. 阿部修一：山形県における登録症例情報と原因菌収集

13. 田邊嘉也: 新潟県における登録症例情報と原因菌収集

14. 丸山貴也：三重県における登録症例情報と原因菌収集

15. 笠原　敬：奈良県における登録症例情報と原因菌収集

16. 横山彰仁：高知県における登録症例情報と原因菌収集

17. 後藤憲志：福岡県における登録症例情報と原因菌収集

18. 西　順一郎：鹿児島における登録症例情報と原因菌収集

19. 仲松正司：沖縄県における登録症例情報と原因菌収集

20. 金城雄樹：肺炎球菌分離株に対する免疫学的検討

21. 大石和徳：IPD の疫学情報解析、研究体制支援

５．倫理的配慮

研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（https://www.niid.go.jp/niid/images/plan/rinri/rinri040427.pdf）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

2022 年度より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。