健康危機管理研修会
平成25年10月17日

侵襲性肺炎球菌/インフルエンザ菌感染症

国立感染症研究所・感染症疫学センター
大石和徳

内　容

- 侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎球菌ワクチン
- 侵襲性インフルエンザ菌感染症とHibワクチン

予防接種法改正（平成25年4月1日）

※下線部は今回の改正事項

目的

○伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するために公衆衛生の見地から予防接種の実施その他必要な措置を講ずることにより、国民の健康の保持に寄与する
○　予防接種による健康被害の迅速な救済を図る

予防接種の実施

○対象疾病

■ A類疾病（主に集団予防、重篤な疾患の予防に重点。本人に努力義務。接種勧奨有り）

ジフテリア、百日せき、急性灰白髄炎（ポリオ）、麻しん（はしか）、風しん、日本脳炎 、破傷風、結核、Ｈｉｂ感染症、小児の肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症（子宮頸がん予防）、痘そう（天然痘）

※　痘そうは政令事項。定期接種は現在実施していない。

■ B類疾病（主に個人予防に重点。努力義務無し。接種勧奨無し。）

インフルエンザ

○定期の予防接種（通常時に行う予防接種）

・実施主体は市町村。費用は市町村負担（経済的理由がある場合を除き、実費徴収が可能。）

○臨時の予防接種

・まん延予防上緊急の必要があるときに実施。実施主体は都道府県又は市町村。

・努力義務を課す臨時接種と、努力義務を課さない臨時接種（弱毒型インフルエンザ等を想定）がある。

予防接種法上の位置づけ

7疾病の分類(案)

1．１類疾病の要件①「集団予防を図る目的」に該当するもの

集団予防効果のある以下の4疾病が該当

○Ｈｉｂ感染症
○小児の肺炎球菌感染症
○水痘
○おたふくかぜ

2．１類疾病の要件②「致命率が高いこと、又は感染し長期間経過後に重篤になる可能性が高い疾病になることによる重大な社会的損失の防止を図る目的で予防接種を行う疾病」に該当するもの

ヒトパピローマウイルス感染症、B型肝炎

○慢性の経過をたどるヒトパピローマウイルス感染症、Ｂ型肝炎については、感染し長期間経過後に進行すると、がん等の重篤になる可能性が高い疾患を起こし、多くの者が死亡するなど重大な社会的損失を生じていることを踏まえ、この目的に該当すると考えられる。

○急性の経過をたどる肺炎球菌感染症（成人）については発症者数等が不明であるが、有効な治療法が存在するなど致命率は高くない。また、インフルエンザと同様に個人の発病・重症化の防止の意味が大きい。

3．2類疾病

上記の１、２に該当しない以下の疾病が該当

○成人の肺炎球菌感染症

予防接種法の一部を改正する法律案に対する附帯決議

平成二十五年三月二十八日
参議院厚生労働委員会

政府は、本法の施行に当たり、次の事項について適切な措置を講ずるべきである。

一、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会が七ワクチンについて医学的・科学的観点から広く接種を促進していくことが望ましいと提言したことを踏まえ、七ワクチンのうち本法で追加される三疾病に係るワクチンを除く四ワクチンを定期接種の対象とすることについて検討し、平成二十五年度末までに結論を得ること。

サーベイランス変更点

【昨年度まで】

細菌性髄膜炎
※ 基幹定点把握

【今年度から】

インフルエンザ菌の全数化 → 侵襲性インフルエンザ菌感染症
※ 全数把握

肺炎球菌の全数化 → 侵襲性肺炎球菌感染症
※ 全数把握

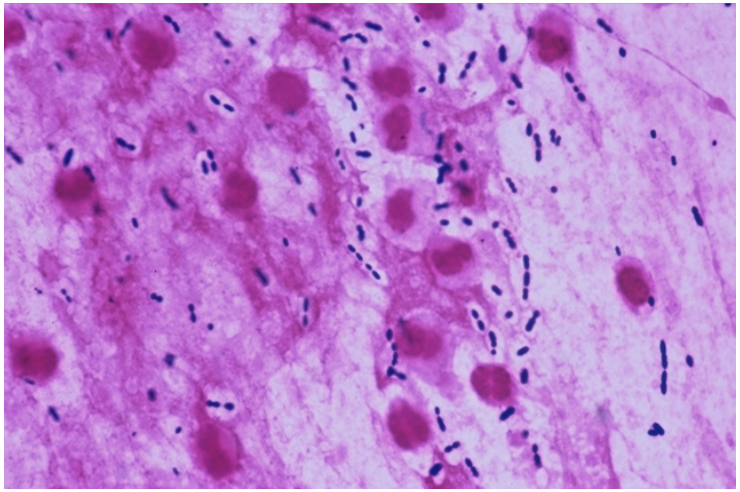
残りの細菌性髄膜炎を捕捉 → 細菌性髄膜炎
（上記2疾患を除く）
※ 基幹定点把握のまま

IPDは感染症法に基づく5類全数把握疾患となる

※　上記いずれも感染症法施行規則第6条を改正

1. 肺炎球菌感染症とワクチン

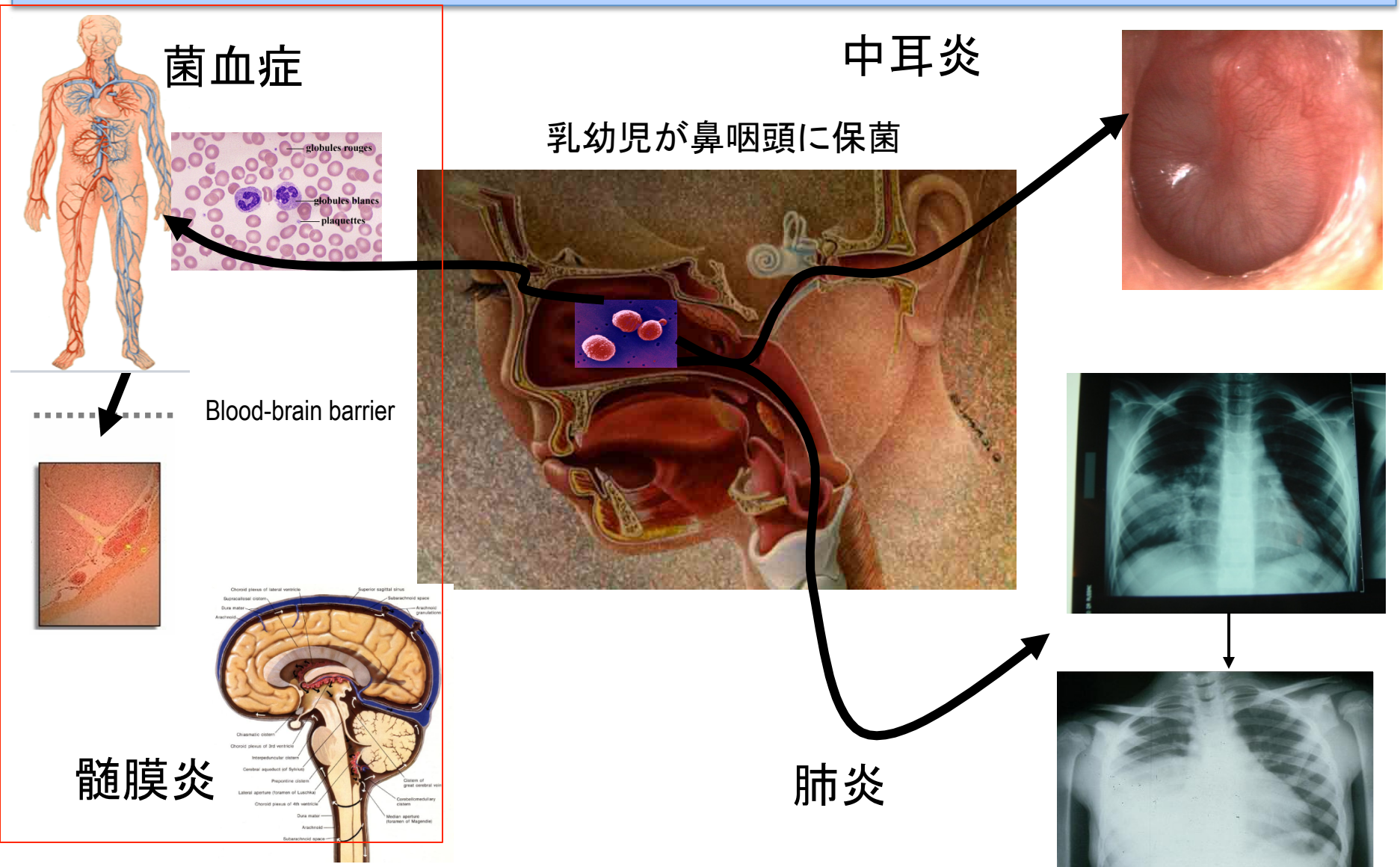
喀痰グラム染色



走査型電子顕微鏡

- グラム陽性双球菌
- 表面は莢膜多糖体(ﾎﾟﾘｻｯｶﾗｲﾄﾞ)で覆われている
- ﾎﾟﾘｻｯｶﾗｲﾄﾞの抗原性による93種類の血清型が存在
- 血清型特異抗体と補体が同一血清型あるいは交差血清型の肺炎球菌に対する感染防御を担っている

肺炎球菌の保菌と肺炎球菌感染症

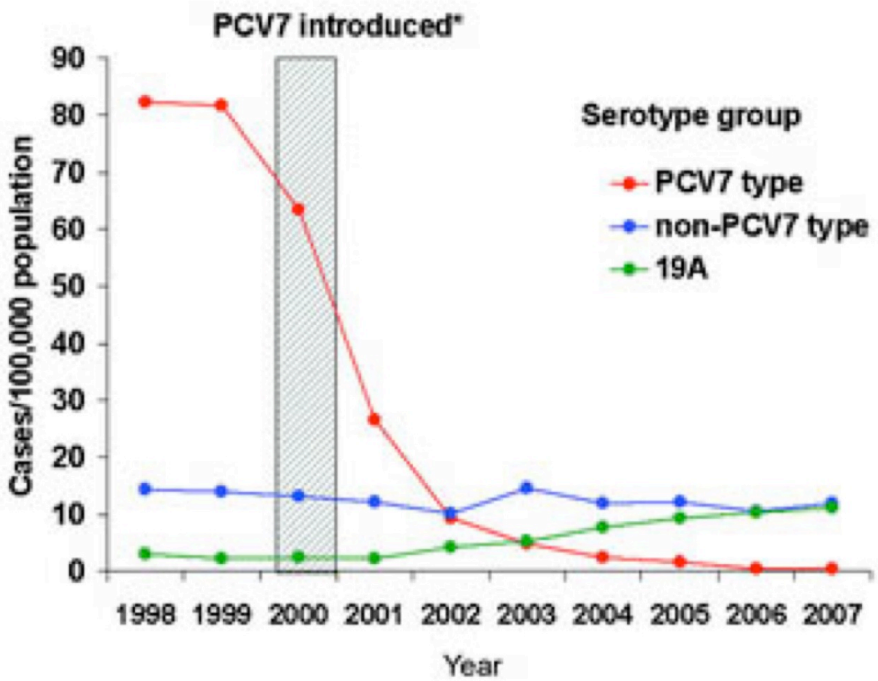


侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal disease: IPD)

米国におけるコンジュゲートワクチン（PCV7）のインパクト：小児および成人の侵襲性感染症罹患率の経年的推移

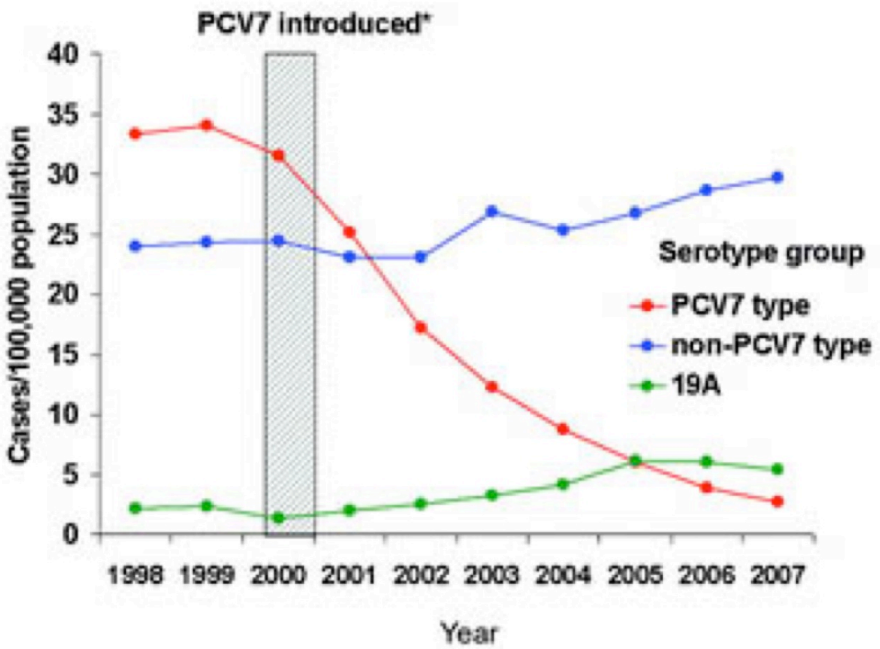
2010年11月から公費助成

小児（鼻腔保菌の減少）



- ワクチン株によるIPDが97%予防できる
- 非ワクチン型によるIPDがわずかに増加
- PCV13が導入予定

成人（大人の保菌率減少）



- 小児の接種率が100%近く達成されると成人にも集団免疫効果

(Pilishvili T et al. J Infect Dis 201:32-41, 2010)

医療介護関連肺炎と市中肺炎での起炎菌

	医療介護関連肺炎 (n=118)		市中肺炎 (n=66)		*P* value	
Streptococcus pneumoniae	40	(33.9%)	23	(34.8%)	0.896	
Streptococcus spp.	12	(10.2%)	2	(3.0%)	0.080	
MSSA	3	(2.5%)	0		0.261	
MRSA	2	(1.7%)	0		0.410	
Moraxella catarrhalis	9	(7.6%)	8	(12.1%)	0.313	
Acinetobacter baumannii	1	(0.8%)	1	(1.5%)	0.463	
Haemophilus influenzae	37	(31.4%)	14	(21.2%)	0.140	
BLNAR	12	(10.2%)	5	(7.6%)	0.560	
Haemophilus spp.	5	(4.2%)	1	(1.5%)	0.233	
Pseudomonas aeruginosa	9	(7.6%)	2	(3.0%)	0.127	
Stenotrophomonas maltophilia	1	(0.8%)	0		0.641	
Klebsiella pneumoniae	19	(16.1%)	3	(4.5%)	0.020	*
Escherichia coli	2	(1.7%)	0		0.410	
Mycoplasma pneumoniae	1	(0.8%)	4	(6.1%)	0.051	
Chlamydophila pneumoniae	1	(0.8%)	3	(4.5%)	0.117	
Legionella pneumophila	0		1	(1.5%)	0.359	
Anaerobic organisms	0		4	(6.1%)	0.016	*
Other organisms	4	(3.4%)	5	(7.6%)	0.126	
Polymicrobial pathogens	28	(23.7%)	5	(7.6%)	0.006	*
Atypical pathogens	2	(1.7%)	8	(12.1%)	0.003	*
MDR pathogens	13	(11.0%)	3	(4.5%)	0.135	

医療介護関連肺炎

- 療養型病院や介護施設に長期入院または入所中
- 90日以内の入院歴
- 介護度の高い高齢者
- 透析・抗菌薬・抗がん剤の使用・免疫抑制剤内服中

などの項目のうち1つでも満たす場合

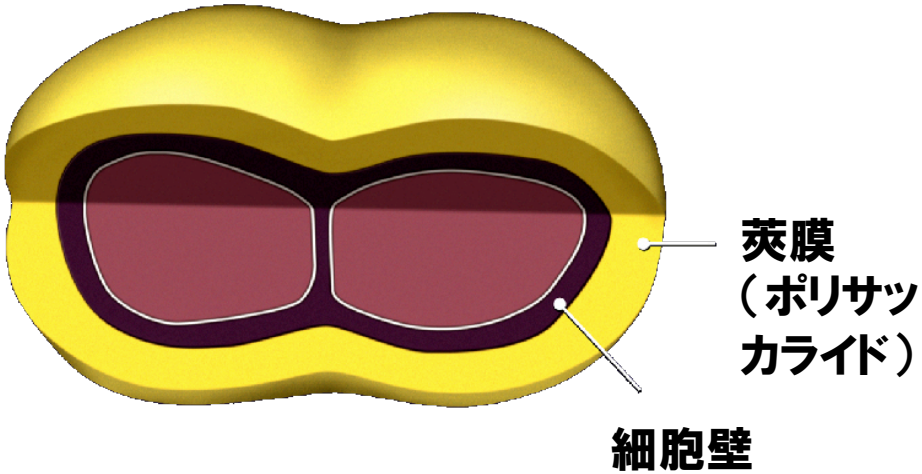
	市中肺炎(n = 114)	医療介護関連肺炎(n= 192)
肺炎球菌性肺炎 （％）	34.8	33.9
誤嚥の頻度 （％）	8.7	62.5

(Fukuyama H,et al. Published online J Infect Chemother 25 January 2013)

肺炎球菌の93血清型と各肺炎球菌ワクチンの含有血清型

血清型	亜型	PPV23	PCV7	PCV13
1		1		1
2		2		
3		3		3
4		4	4	4
5		5		5
6	6A, 6B, 6C, 6D	6B	6B	6A, 6B
7	7F,7A,7B,7C	7F		7F
8		8		
9	9A, 9L, 9N, 9V	9N,9V	9V	9V
10	10F, 10A, 10B, 10C	10A		
11	11F,11A, 11B, 11C, 11D, 11E	11A		
12	12F, 12A, 12B	12F		
13				
14		14	14	14
15	15F,15A, 15B, 15C	15B		
16	16F,16A			
17	17F,17A	17F		
18	18F, 18A, 18B, 18C	18C	18C	18C
19	19F, 19A, 19B, 19C	19A,19F	19F	19A, 19F
20		20		
21				
22	22F, 22A	22F		
23	23F, 23A, 23B	23F	23F	23F
24	24F, 24A, 24B			
25	25F, 25A			
26				
27				
28	28F, 28A			
29				
30				
31				
32	32F, 32A			
33	33F, 33A, 33B, 33C, 33D	33F		

本表の血清型以外に血清型35 (F,A,B,C), 36, 37,38, 39, 40, 41 (F,A), 42, 43,44, 45, 46, 47(F,A), 48がある。



血清型(＝莢膜型):93タイプ

PPV23:23価肺炎球菌ワクチン
PCV7:7価コンジュゲートワクチン
PCV13:13価コンジュゲートワクチン
（小児用PCV13は承認済み）

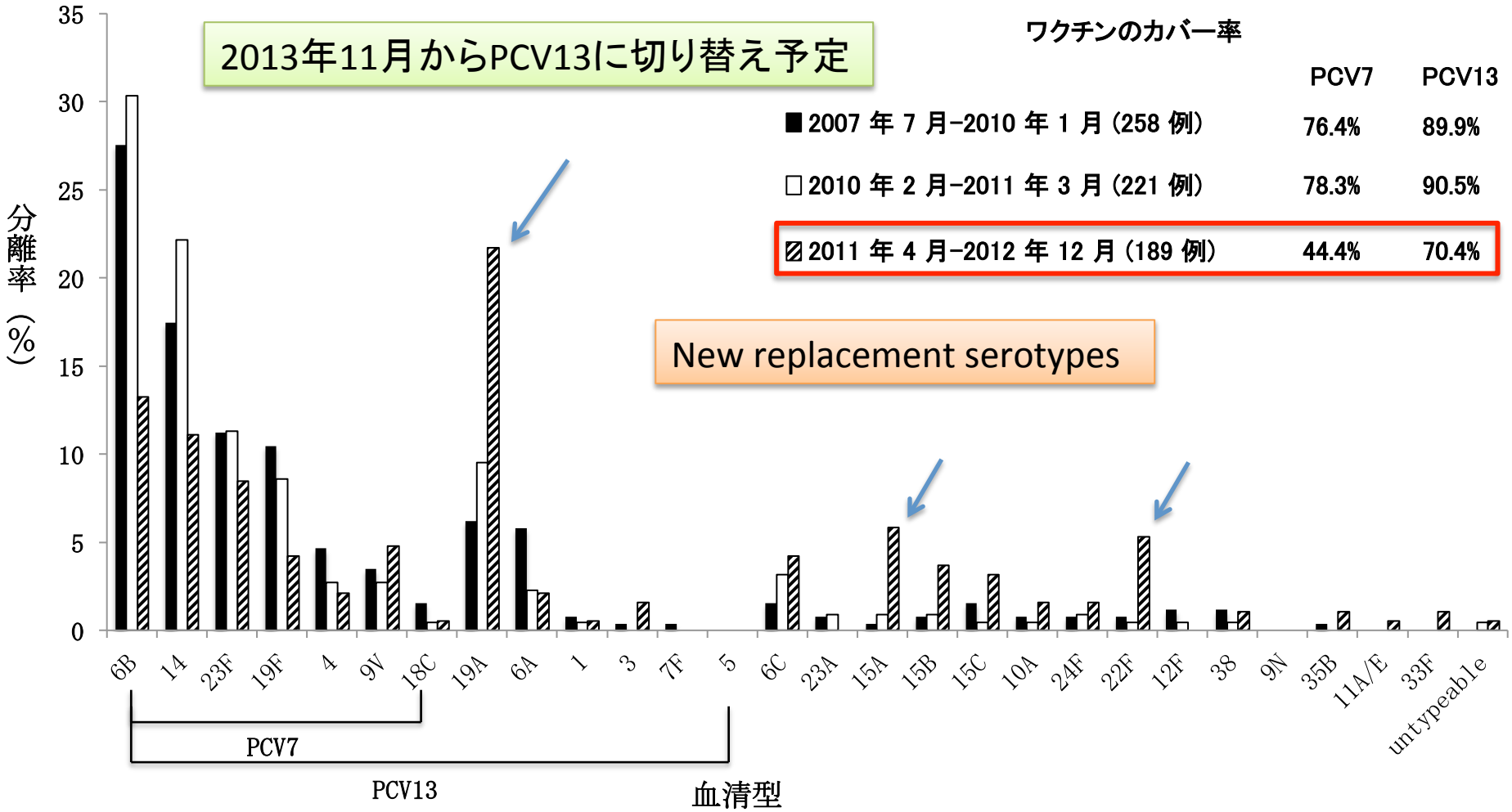
小児侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率（5歳未満人口10万人当たり）

	罹患率(/100,000 below 5 y.o)			
	2008-2010	2011	2012	減少率
髄膜炎	2.8	2.1	0.8	71 ↓
非髄膜炎	22.2	18.1	10.6	52 ↓

厚生労働省庵原・神谷班会議成果（今年度で7年目）

(Suga, Ihara, et al. IASR March, 2013)

9 県の小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の血清型分布およびワクチンのカバー率



ワクチンのカバー率

	PCV7	PCV13
■2007 年 7 月–2010 年 1 月（258 例）	76.4%	89.9%
□2010 年 2 月–2011 年 3 月（221 例）	78.3%	90.5%
▨2011 年 4 月–2012 年 12 月（189 例）	44.4%	70.4%

「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」平成23年度研究報告書
研究代表者 国立医療機構三重病院 庵原俊昭
研究協力者 国立感染症研究所　細菌第一部　常彬、大西真

23価肺炎球菌ワクチンの臨床効果

■Largest case-control study：免疫不全のない高齢者においてワクチン血清型のIPDを予防する（Shapiro ED, et al. NEJM, 1991, Wkly Epidemiol Rec 83 : 373, 2008),他のcase-control study, cohort studyでも一致する見解

■成人における全ての肺炎に対する効果が5つの無作為比較試験で検討されたが、いずれの試験でも有意な肺炎リスクの低下はみられていない（Jackson LA, et al. CID, 2008）

■市中肺炎患者の重症度と死亡のリスクを軽減

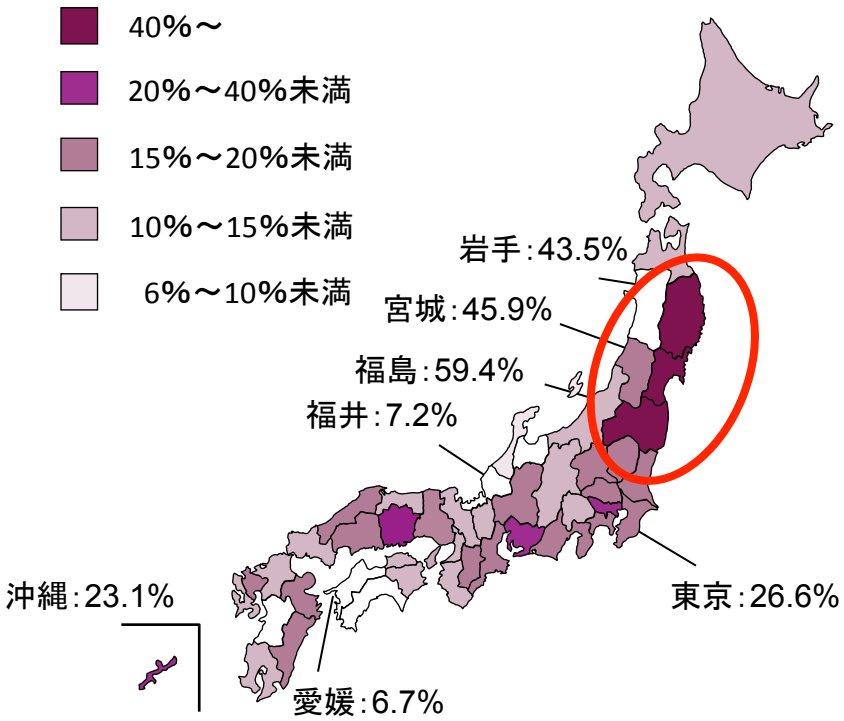
（Fisman DN, et al. CID,2006, Jhonstone J, et al. Arch Int Med, 2007 ）

■ わが国において、高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果、医療費削減効果が明らかになった（Maruyama T et al. BMJ. 2010; 340: c1004, Kawakami K et al. Vaccine 2010; 28:7063）

接種率は向上、しかし接種率には地域格差がある

推定接種率（2013年3月末時点）

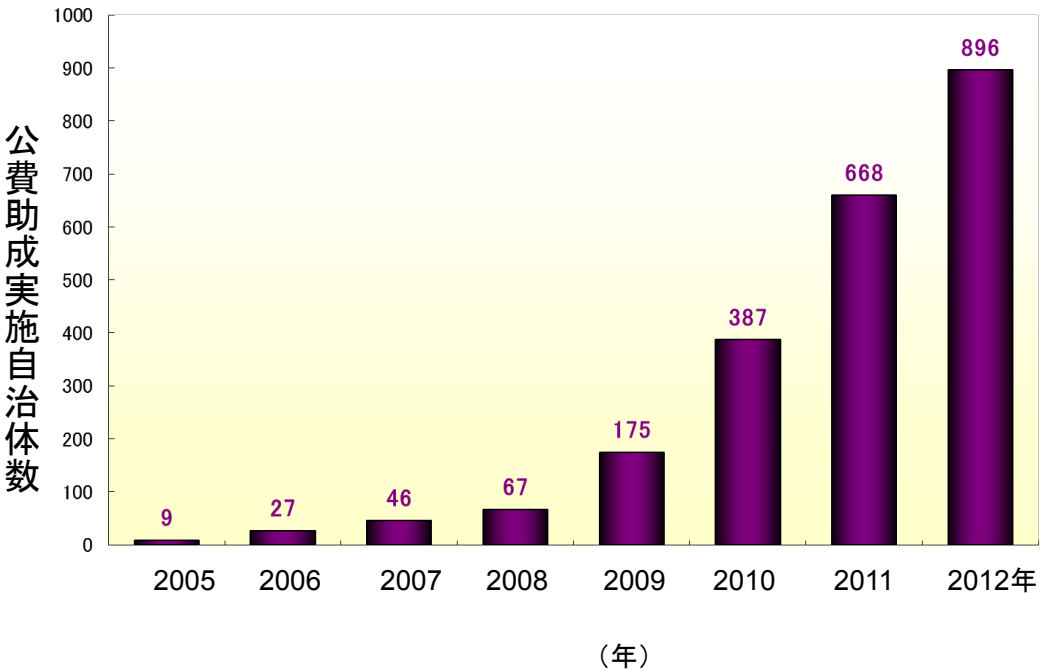
全国平均 19.6％



推定接種率:累積使用量／ 2010年高齢者人口

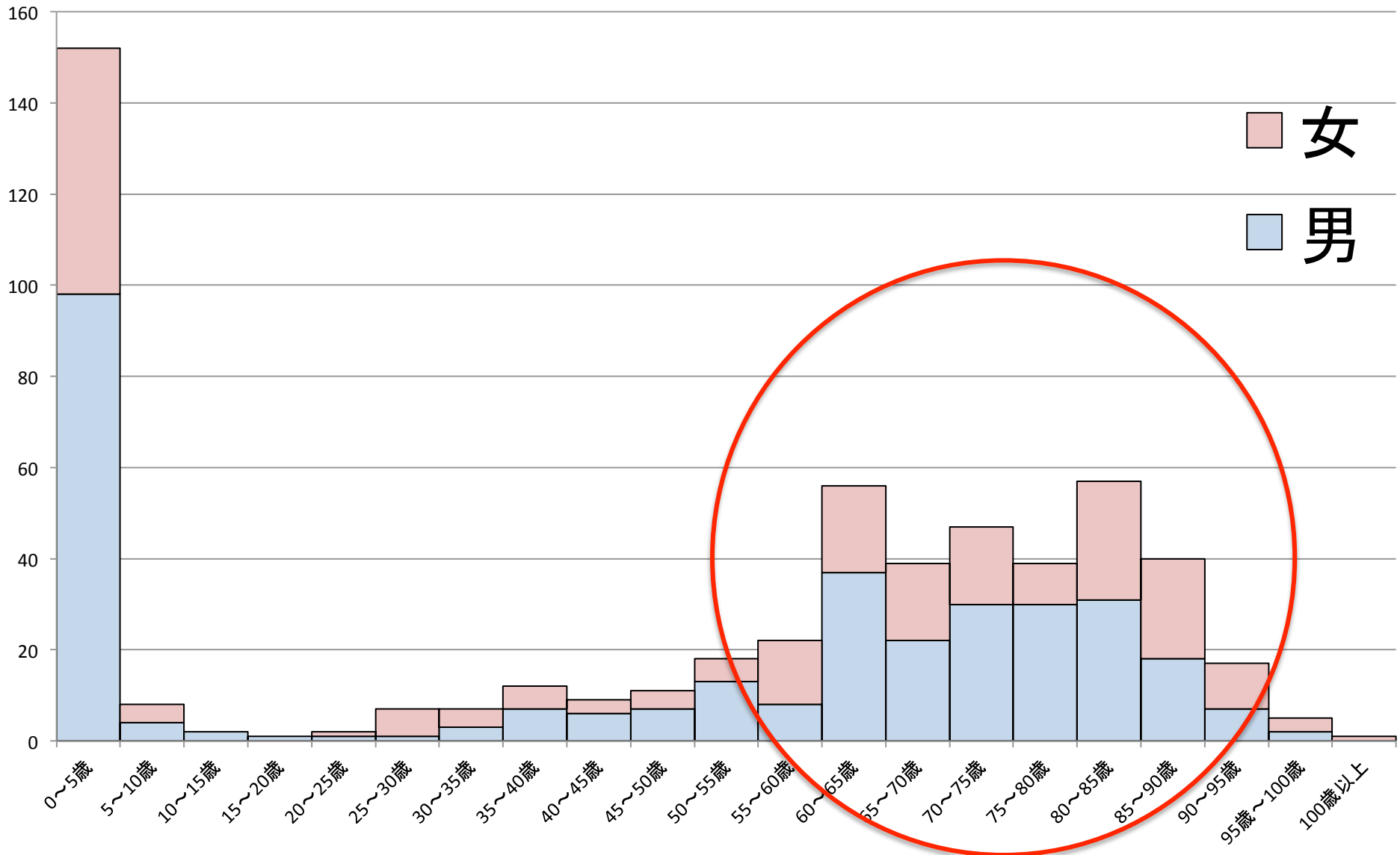
公費助成実施自治体数の年次推移（累積）

2001年以降、自治体による23価肺炎球菌ワクチンの助成が進展し、全自治体（1,742）の51%が実施

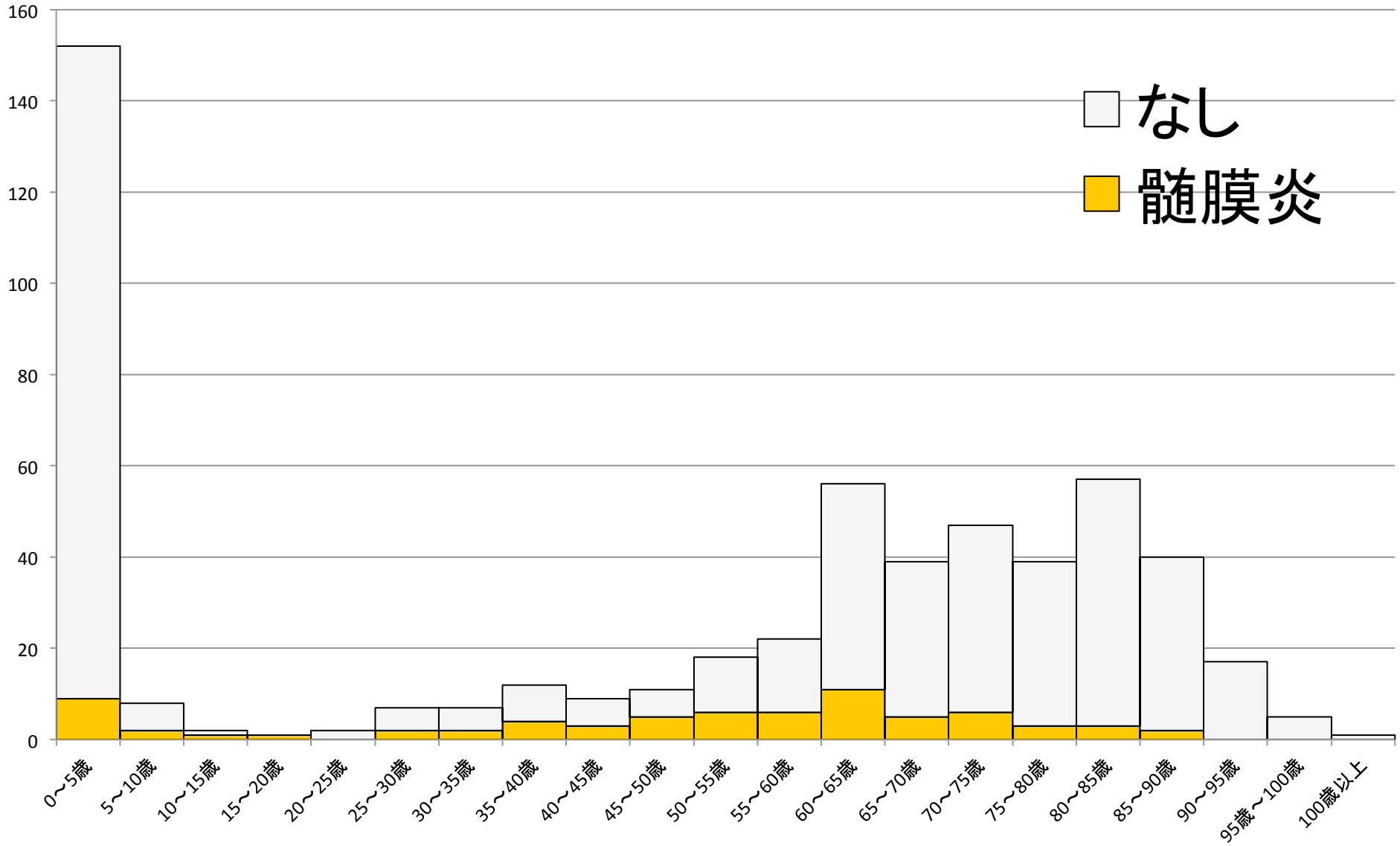


＊被災3県における「高齢者肺炎球菌ワクチン接種費助成事業」

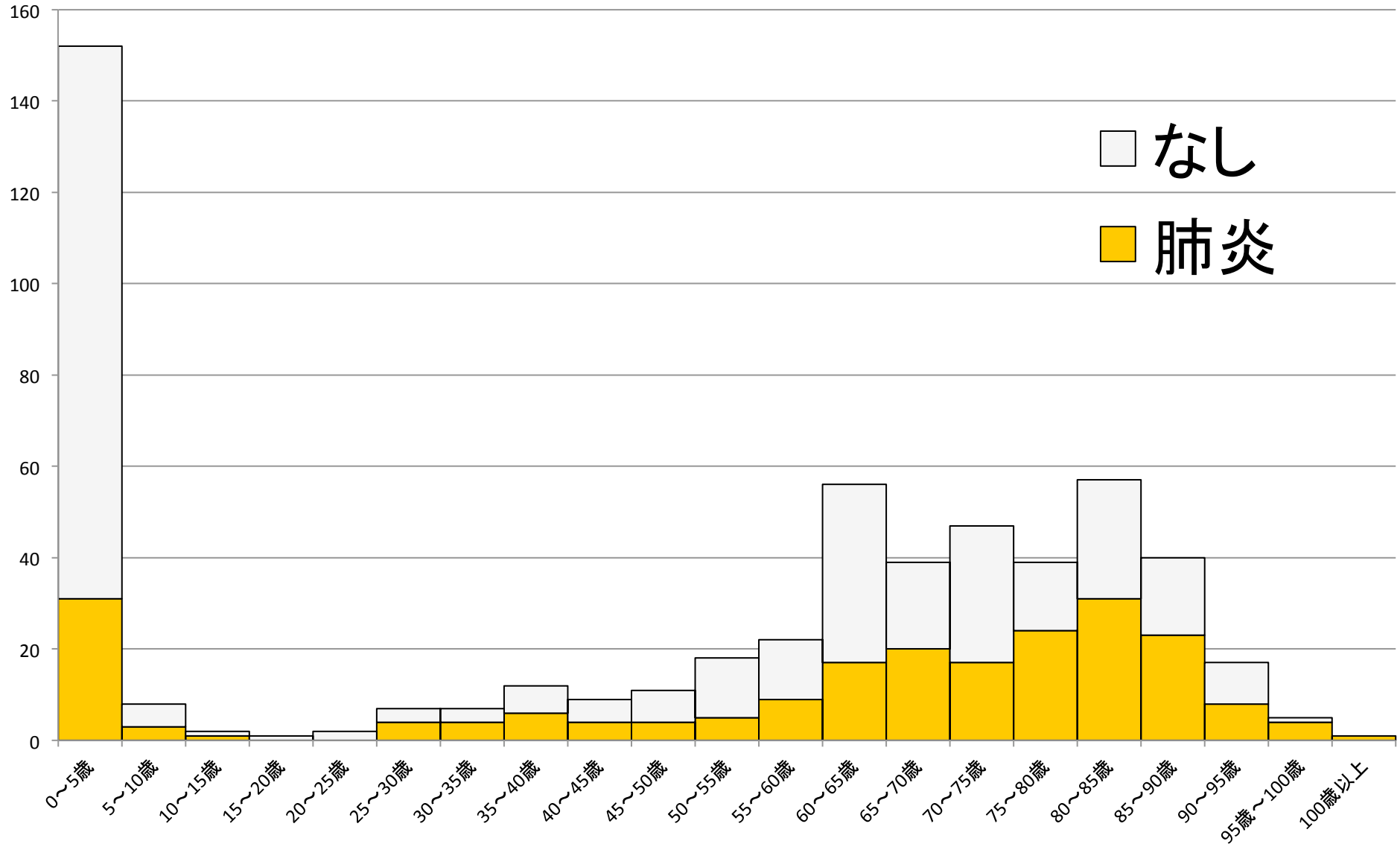
侵襲性肺炎球菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
総数552　男328　女224



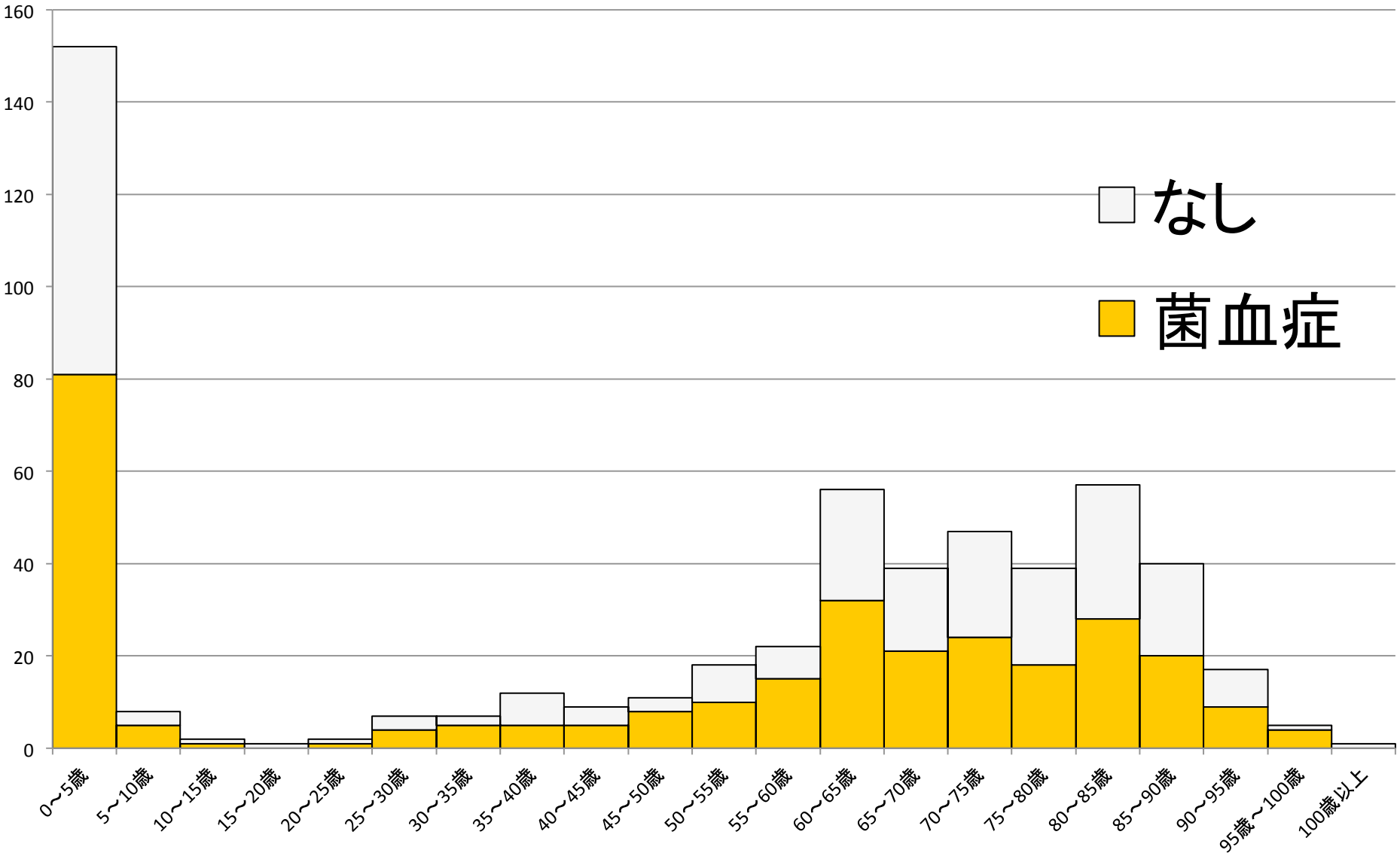
侵襲性肺炎球菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
髄膜炎　71/552



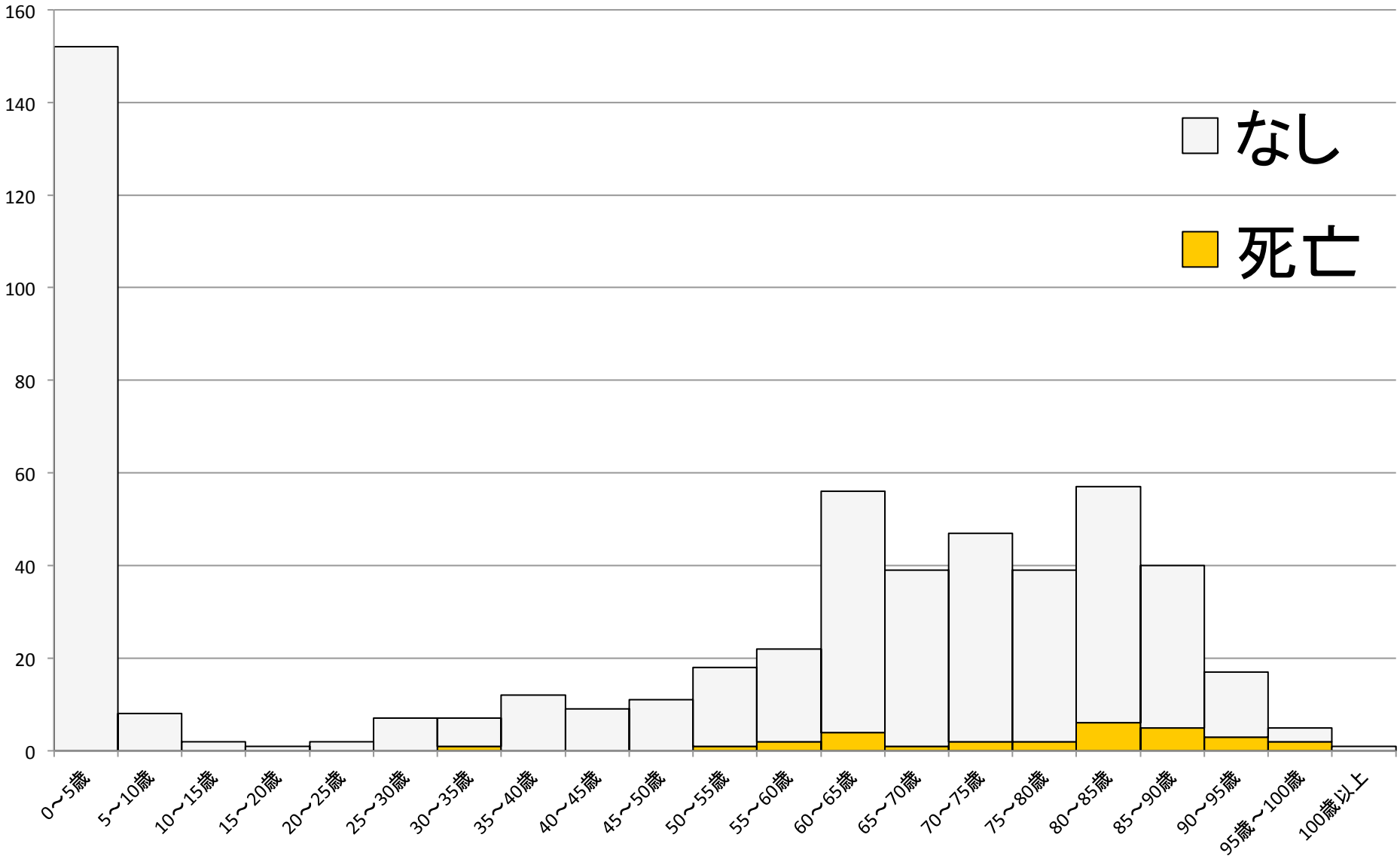
侵襲性肺炎球菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
IPDを伴う肺炎 216/552



侵襲性肺炎球菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
菌血症（臨床症状）296/552

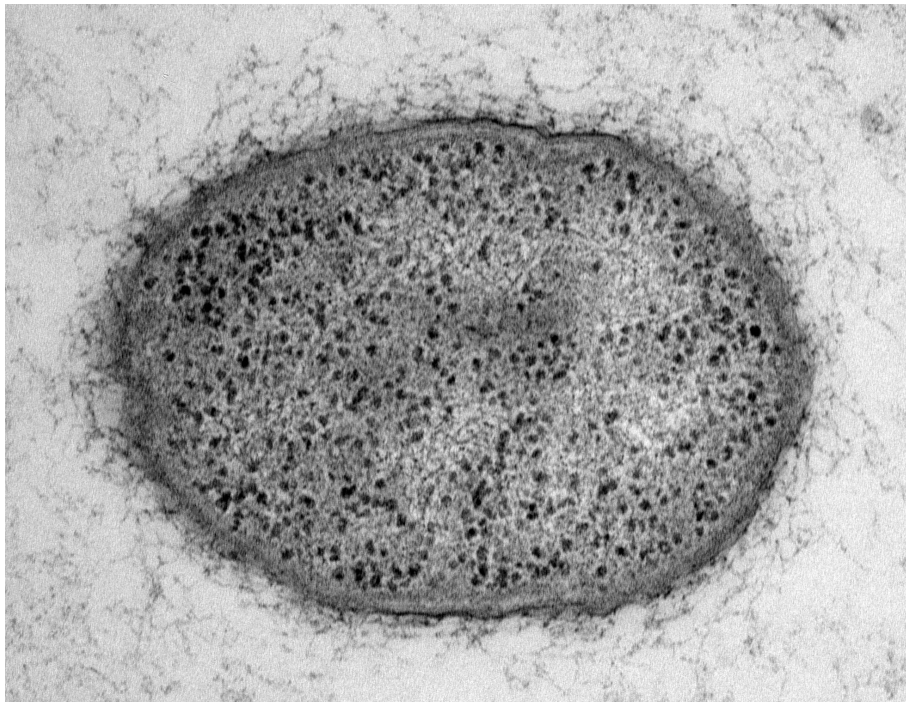


侵襲性肺炎球菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
死亡　29/552



2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症とワクチン

Hib（GB3291株）

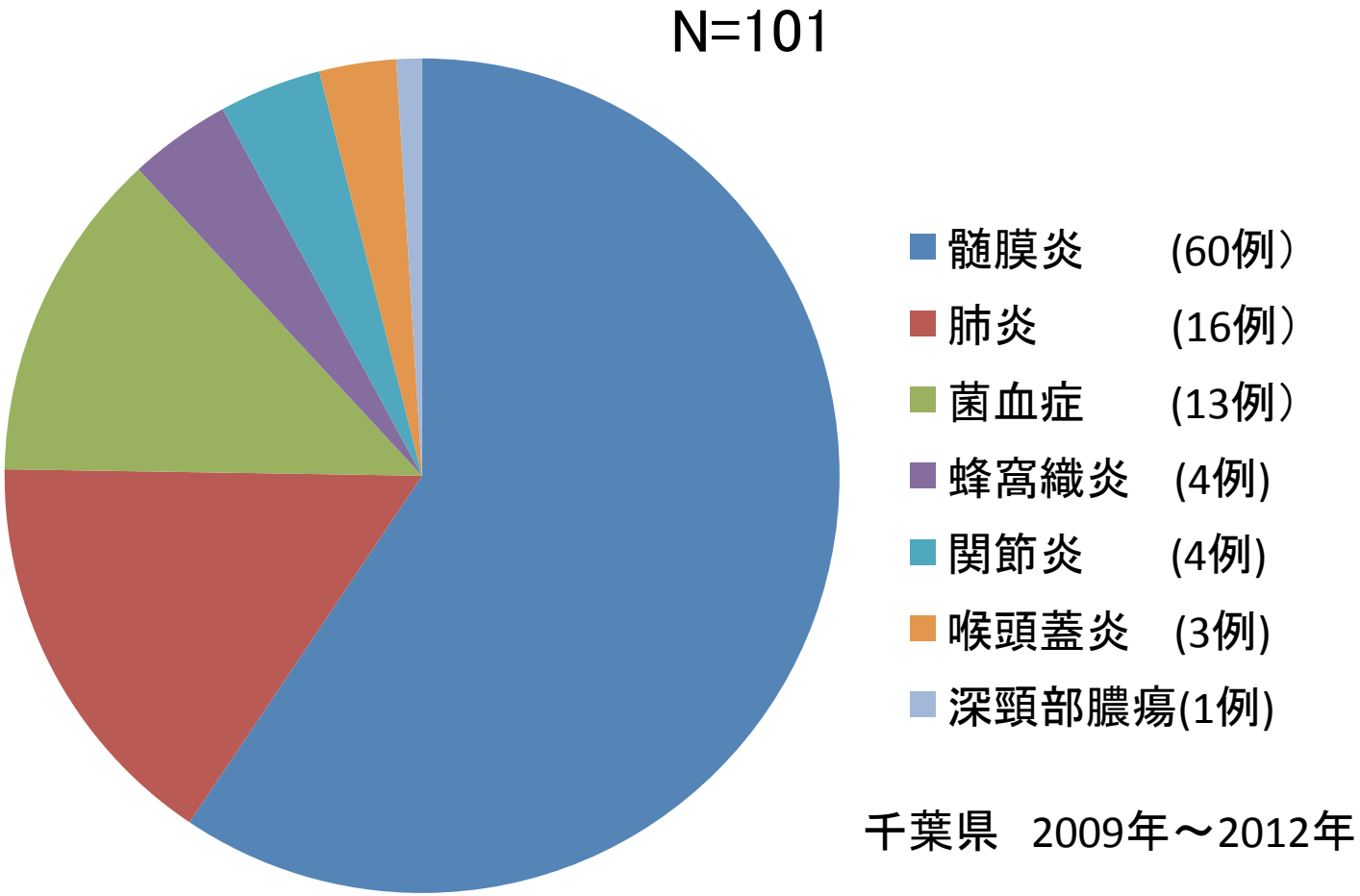


Haemophilus influenzae は、莢膜株と型別不能株（non-typable *H. influenzae* ; NTHi）に大別され、莢膜株は多糖体の糖鎖構造の違いによりa～fの6つの莢膜型に分かれる

侵襲性インフルエンザ菌感染症

- インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）は、グラム陰性短桿菌で、乳幼児の多くは本菌を鼻咽頭に保菌する
- 本菌感染症は、菌血症から全身に播種される侵襲性感染症と非侵襲性感染症の2つのタイプがある
- 小児の侵襲性感染症の原因の主体はb型の莢膜を有する*H. influenzae* type b（Hib）である。一方、NTHiは小児および成人の非侵襲性感染症（中耳炎、慢性閉塞性肺疾患の増悪など）の主要な原因菌である

小児侵襲性 *H. influenzae* 感染症の診断名



千葉県　2009年～2012年

(Ishiwada N. IASR Vo. 34 No. 7, 2013)

Hibワクチン

- わが国では、2008年12月には、乾燥ヘモフィルスb型(Hib)ワクチン（破傷風トキソイド結合体）によるHibワクチン接種が開始された
- 2010年11月には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の開始と共に、5歳未満の小児に対するHibワクチン接種は公費助成対象となり、2013年4月の予防接種法の改正に伴いHibワクチンは定期接種に組み込まれた
- 通常のHibワクチン接種スケジュールにおいては、生後2～7ヶ月の乳児に対して接種を開始し、3回の初回免疫後おおむね1年後に追加免疫が推奨されている

感染症法上の細菌性髄膜炎の報告数
（5類感染症：基幹定点医療機関）

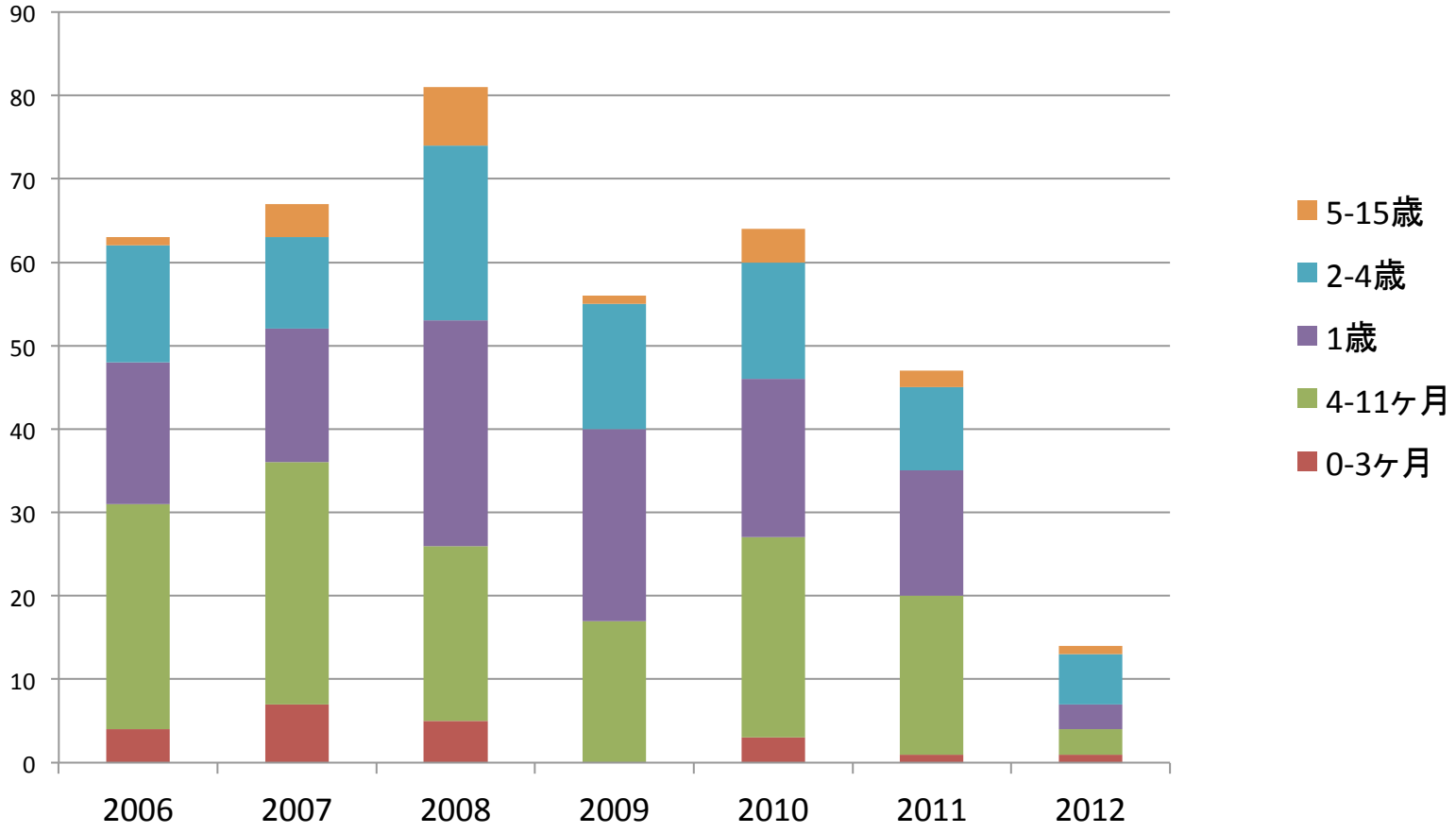
表 1. 細菌性髄膜炎と診断された患者の年別報告数，2006～2012年

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	合計
Haemophilus influenzae	65	68	83	56	65	49	14	400
Streptococcus pneumoniae	59	46	57	53	51	52	61	379
その他の菌	60	69	79	89	113	113	149	672
菌陰性	27	15	8	11	26	24	42	153
起因菌不明	136	181	179	252	222	272	200	1442
合　計	347	379	406	461	477	510	466	3,046

（感染症発生動向調査 :2013年5月15日現在報告数）

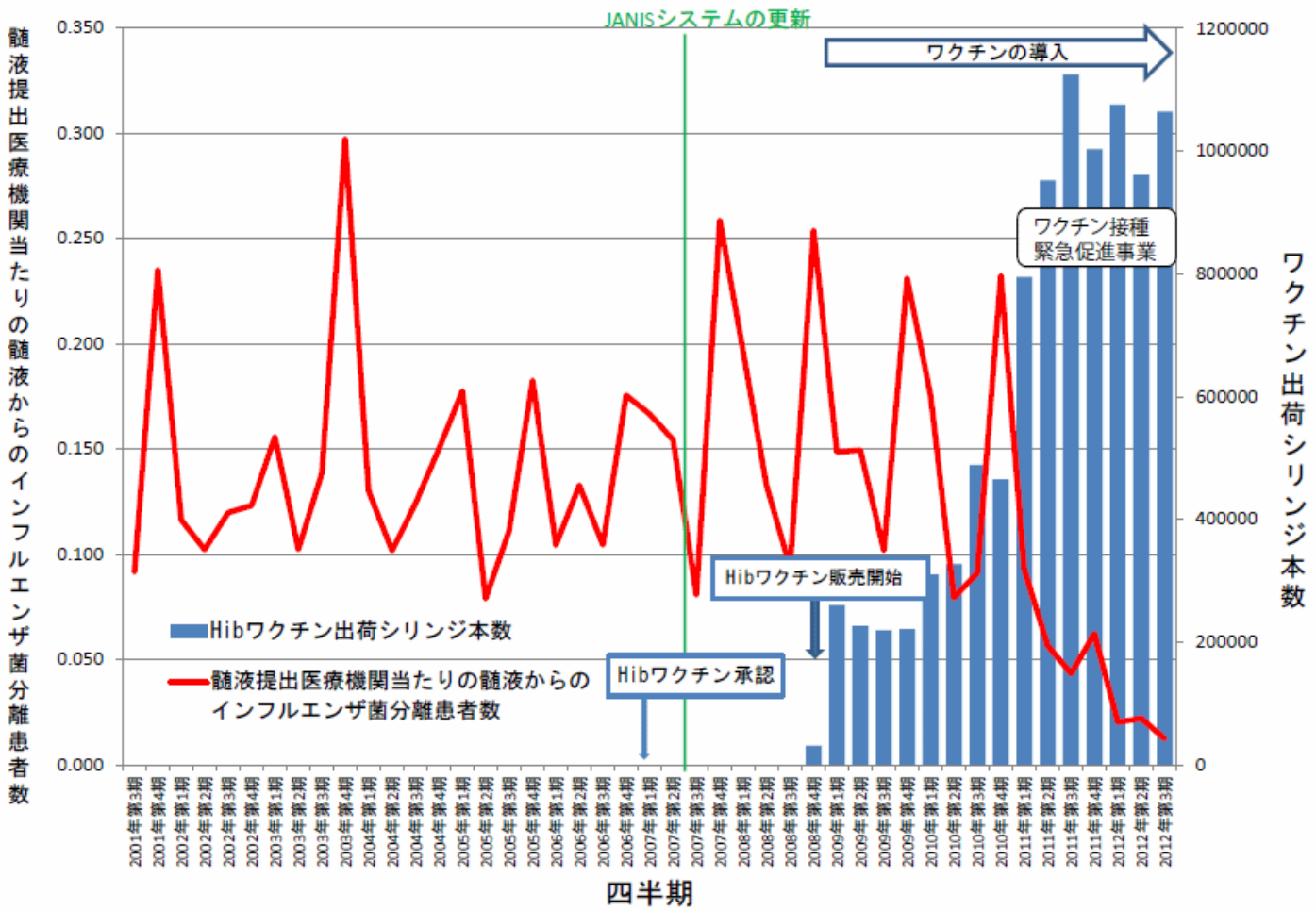
(IASR Vo. 43 No.7, 2013)

*Haemophilus influenzae*による細菌性髄膜炎の年齢群別報告数 （2006-2012, n=392）、15歳以下（98%）



(IASR Vo. 43 No.7, 2013)

髄液由来のインフルエンザ菌分離患者数とHibワクチン出荷シリンジ本数（2001年7月～2012年9月）



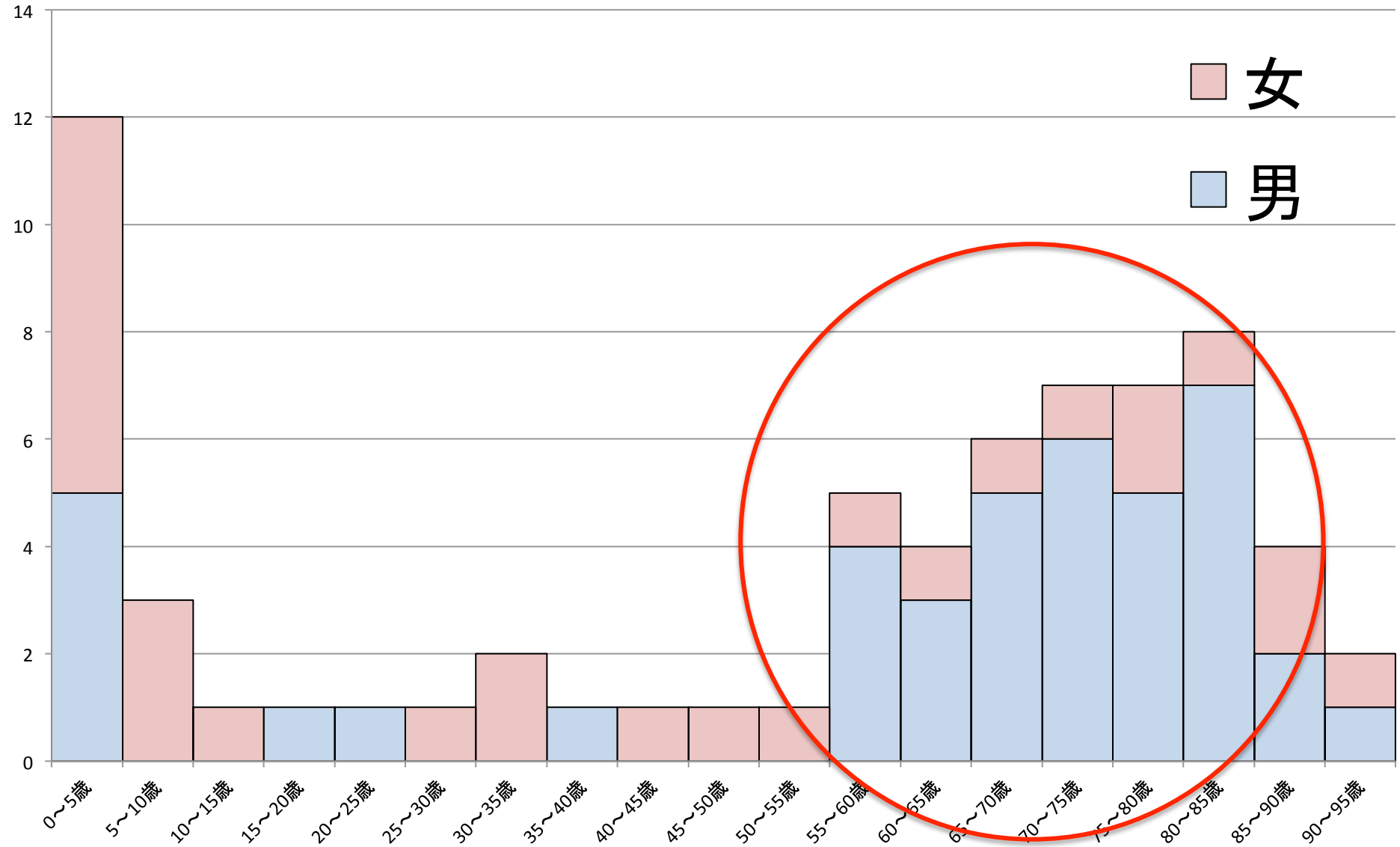
(IASR Vo. 43 No.7, 2013)

小児期侵襲性細菌感染症の罹患率
（5歳未満人口10万人当たり）

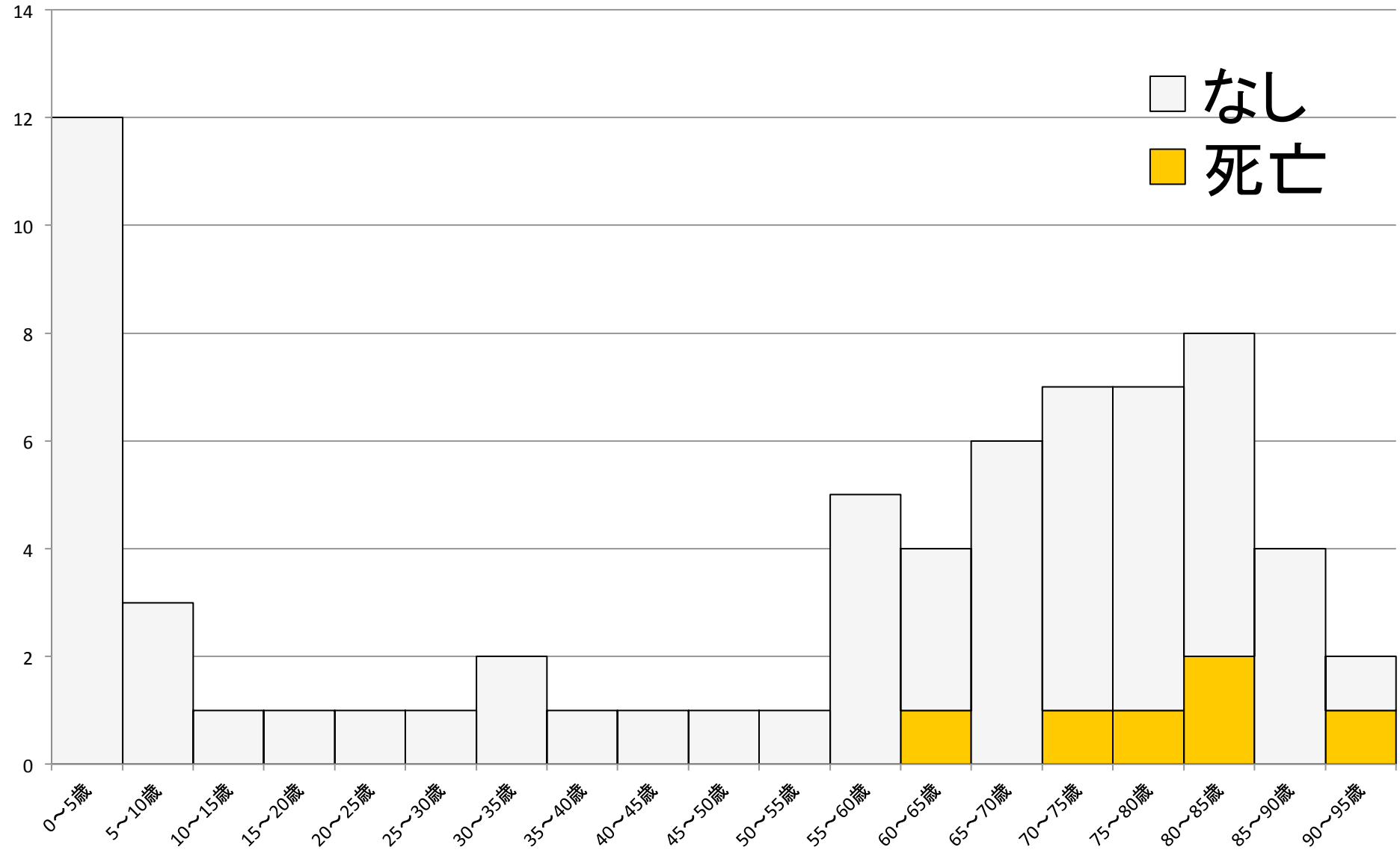
	2008−2010年	2011年	減少率（%）	2012年	減少率（%）
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92
Hib非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.9	82
GBS髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	−15
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0

(Suga, et al. IASR Vo. 43 No.7, 2013)

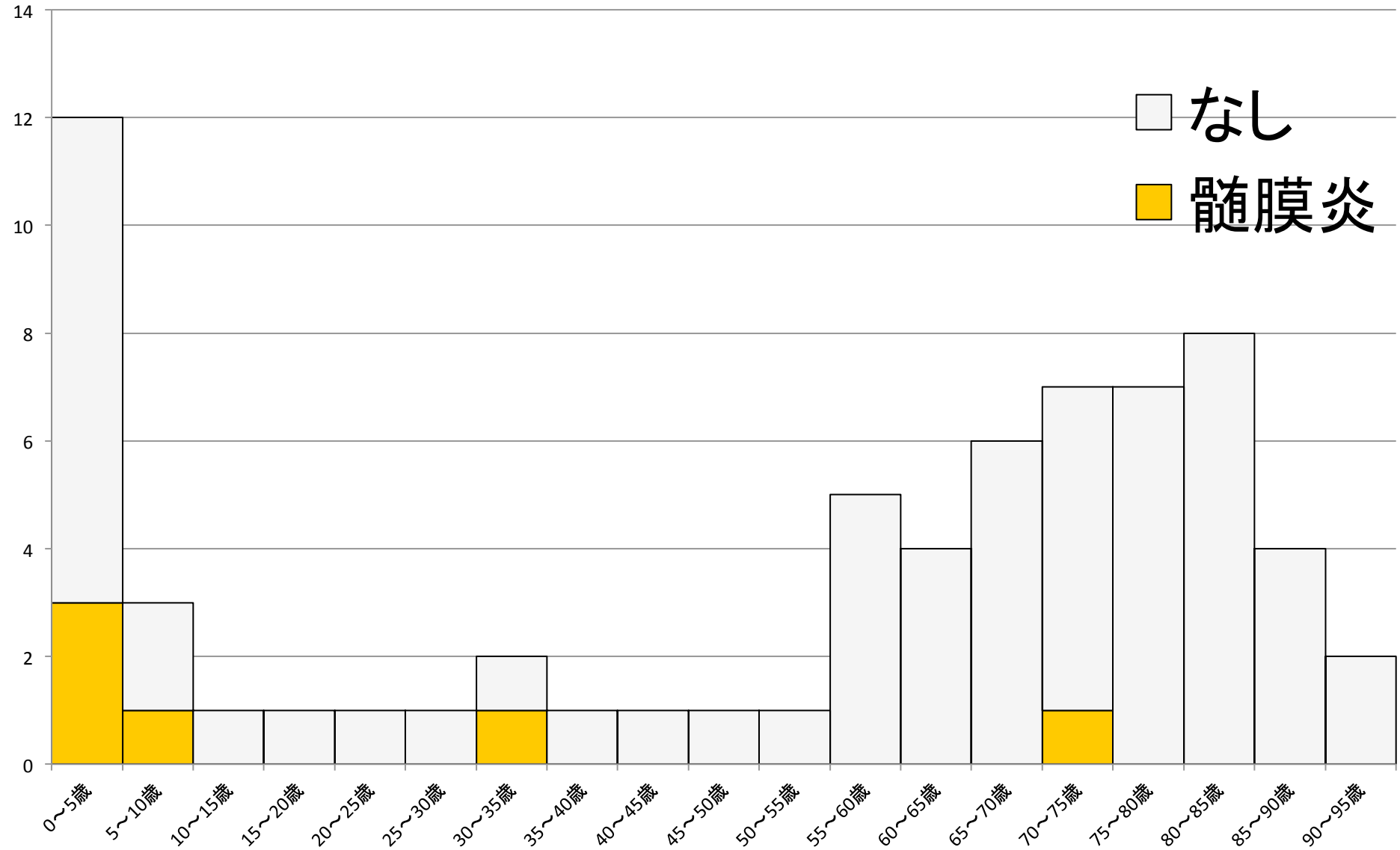
侵襲性インフルエンザ菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
総数68　男41　女27



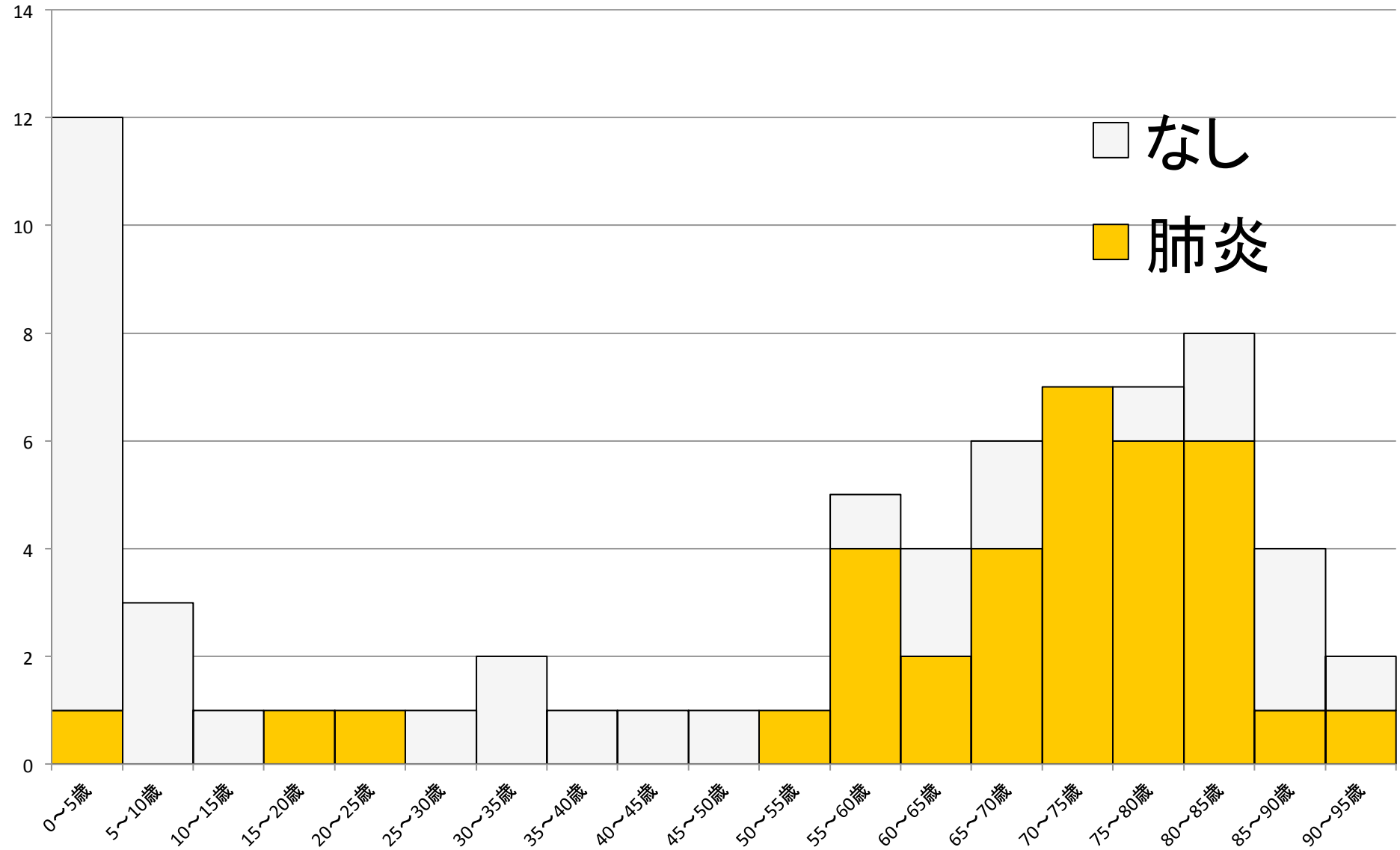
侵襲性インフルエンザ菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
死亡　6/68



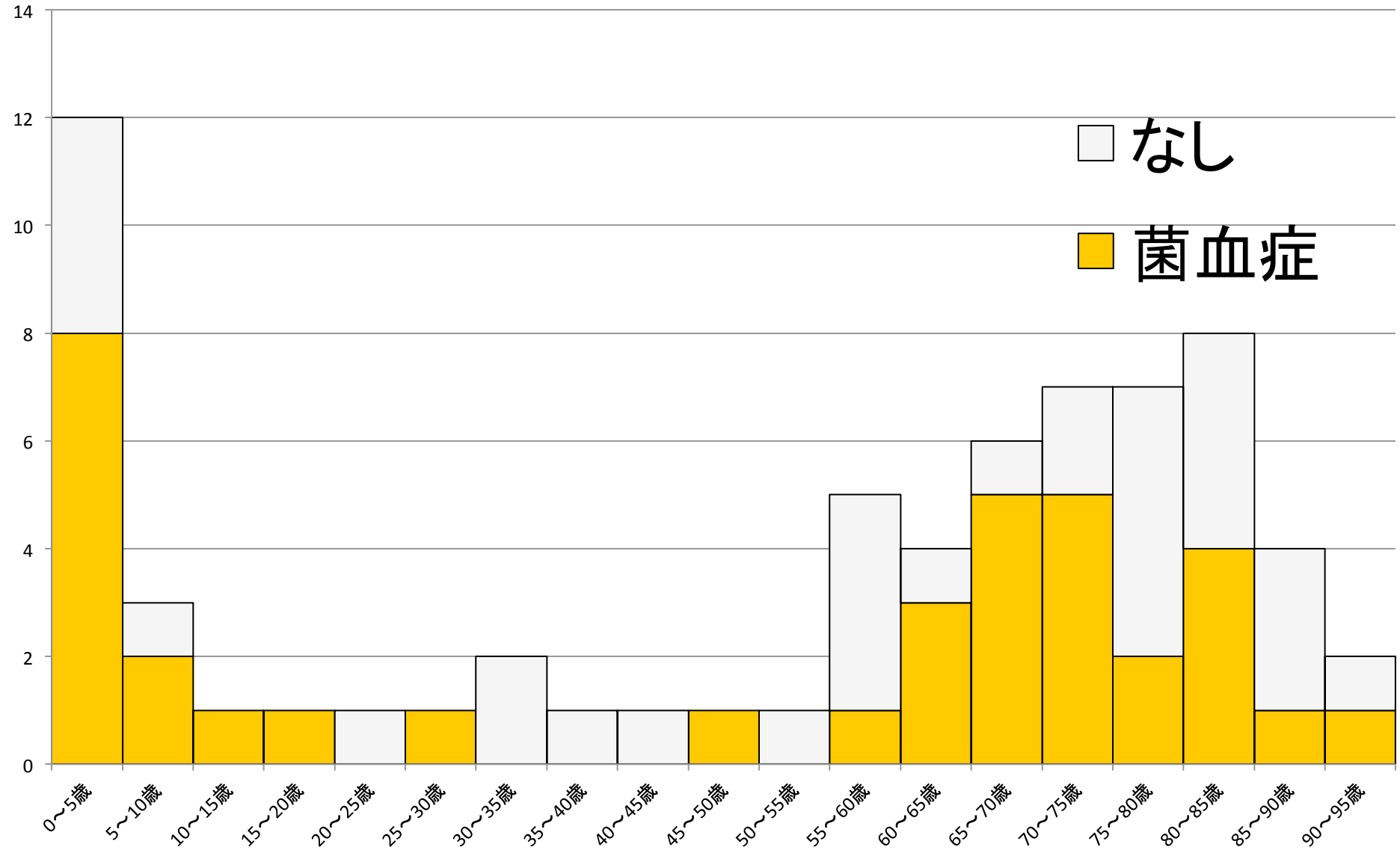
侵襲性インフルエンザ菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
髄膜炎　6/68



侵襲性インフルエンザ菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
IHDを伴う肺炎 35/68



侵襲性インフルエンザ菌感染症（2013年4月1日～9月2日）
菌血症（臨床症状）36/68



侵襲性インフルエンザ菌感染症の莢膜型

	接種開始前	任意接種開始後	全国公的補助開始後
	2007/6～2008/11 （1年6か月） n=71	2008/12～2010/12 （2年1か月） n=158	2011/1～2013/3 （2年3か月） n=82
Hib	69 (97.2%)	154 (97.5%)	68 (83.0%)
NTHi	2 (2.8%)	4 (2.5%)	14 (17.0%)

Hibワクチン導入後のNTHi株の増加

(Sasaki Y, et al. IASR, Vol 34 No7, 2013)

高齢者にみられたNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症

症例：76歳　男性

現病歴：入院2日前より感冒様症状が出現した。しかし、入院当日まで症状の改善なく、近医を再受診しようとして当日朝に自宅を出たところ、AM8:55に自宅前で倒れたため救急要請となった。救急隊到着時には心肺停止状態であったため、心肺蘇生術を施行されながら搬送された。

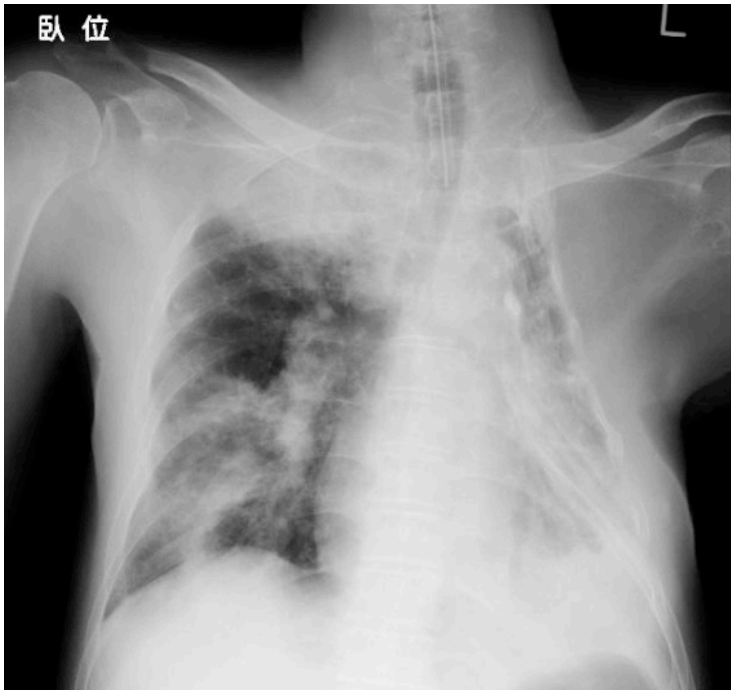
既往歴：肝硬変（HCV）、陳旧性肺結核（左胸郭形成術）

身体所見：意識レベル　Glasgow Coma Scale：E1V1M1、血圧　63/46mmHg、心拍　66回/分、対光反射消失

血液生化学所見：WBC 13330 /μl, Hb 11.2 g/dl, Plt 8.2万/μl, AST 459 IU/l, ALT 171 IU/l, γ-GTP 21 IU/l, ALP 316 IU/l, LDH 1101 IU/l, CPK 1567 IU/l, AMY 92 IU/l, T-bil 1.9 mg/dl, BUN 35 mg/dl, Cr 1.38 mg/dl, CRP 2.16 mg/dl

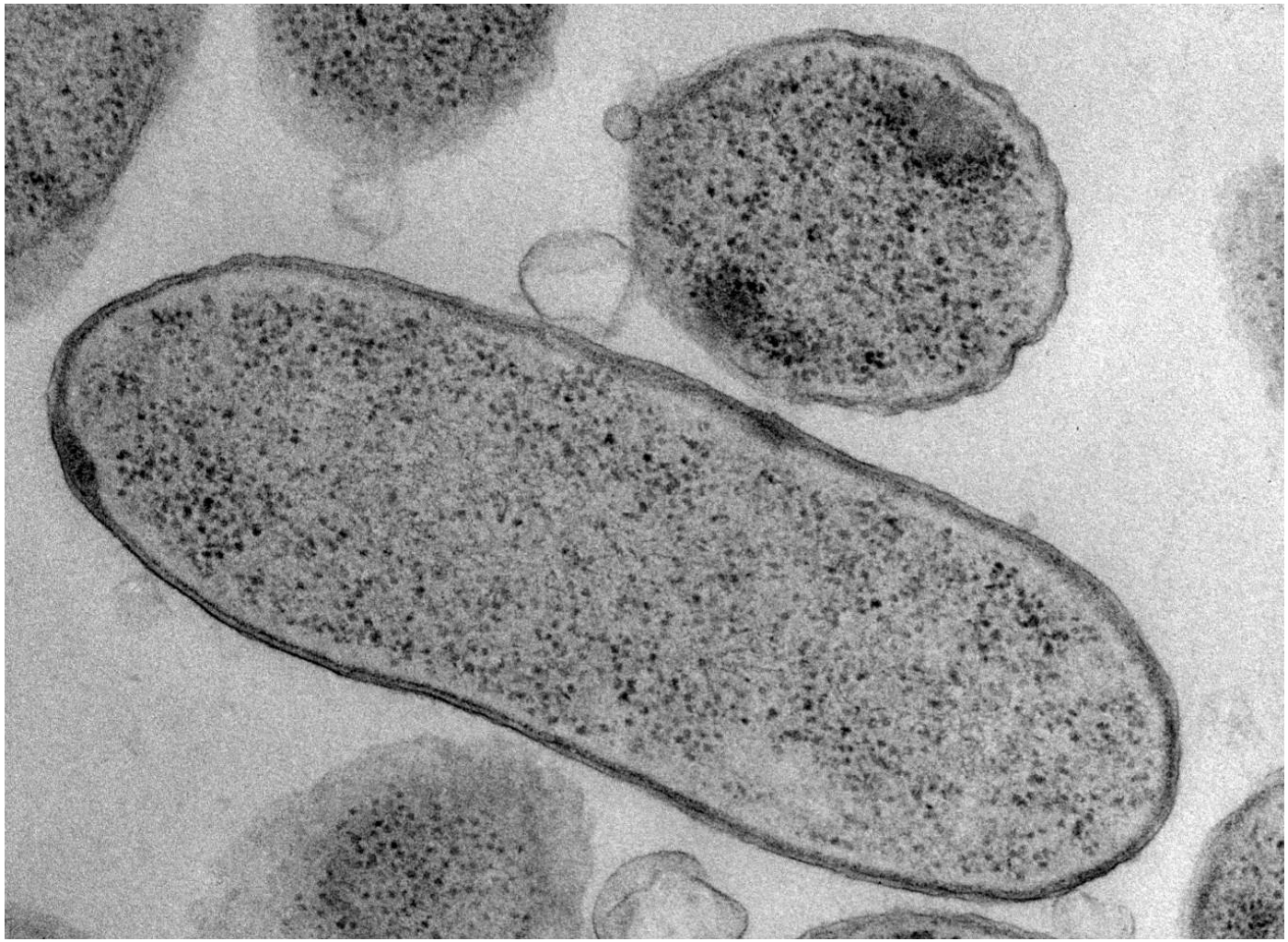
- 胸部レントゲン検査では、左肺の虚脱および右上下肺野に浸潤影を認め、、心肺停止、ショックを伴う重症市中肺炎の診断となった。
- 入院時の喀痰グラム染色ではグラム陰性桿菌を多数認め、喀痰、血液からインフルエンザ菌が分離された。入院当日からメロペネムとシプロキサンの併用投与を開始したが、入院第3病日に死亡した。

胸部X線所見



(Hamaguchi S, et al. IASR July 2013)

血液分離株の走査型電顕写真（x 50,000）



Pathogen-shift

- Hibワクチンの普及以降、今回の症例にみられるような侵襲性NTHi感染症はすでに海外では多く報告されている。
- Dworkinらはインフルエンザ菌による成人の侵襲性感染症全体におけるNTHiの割合が、米国イリノイ州で1996年から2004年にかけて経時的に増加したと報告している（*Clin Infect Dis* 2007; 44: 810-816). この間の770症例中、血清型を決定した522株の原因菌内訳は、血清型bが14.9%、非b莢膜型が30.8%、無莢膜型が54.2% であったとしている。
- 2008年からHibワクチンが導入されたわが国においても、pathogen−shiftが起こっている可能性がある。

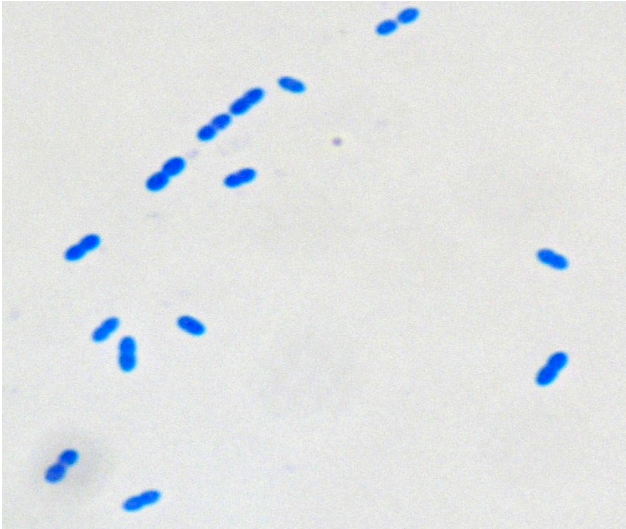
侵襲性細菌感染症：サーベイランスの課題

- 医療機関における全数届出疾患の周知徹底
- 病歴把握、特にワクチン接種歴の把握
- **病原体サーベイランス・流行予測調査**
  - **肺炎球菌：血清型別診断**
    莢膜膨化試験、Latex凝集反応、Multiplex PCR
  - インフルエンザ菌：**血清型別診断**
    菌体凝集反応

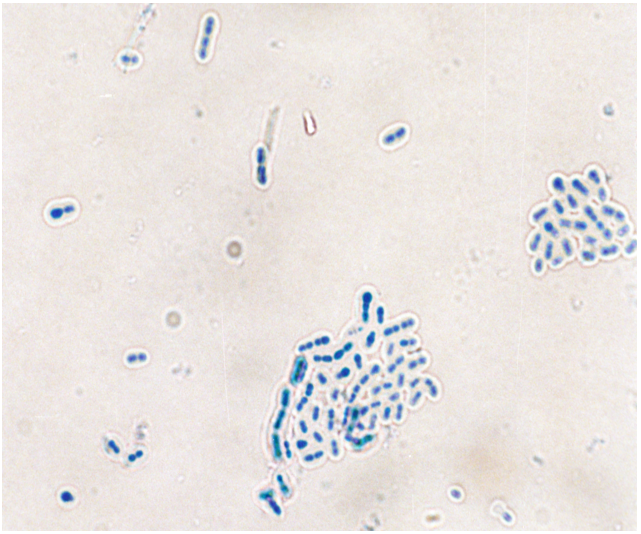
血清型別

1: 莢膜膨化試験

長所：簡便、すべての血清型別が可能
短所：抗血清（高価）、顕微鏡および経験が必要



陰性



陽性

2: デンカ生研抗血清による Latex 凝集反応

長所：簡便、専用機器が不要
短所：抗血清（高価）が必要
全種類の抗血清が販売されていないため、すべての血清型別ができない
偽陽性、偽陰性がある

血清型別

3: Multiplex PCR 法による莢膜をコードする遺伝子の検出

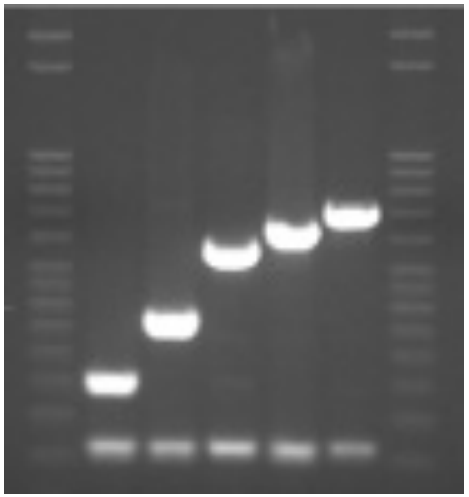
長所：専用試薬と機器が不要

短所：高価、すべての血清型別に対応していない

非特異的な PCR 産物（反応条件調整が必要）

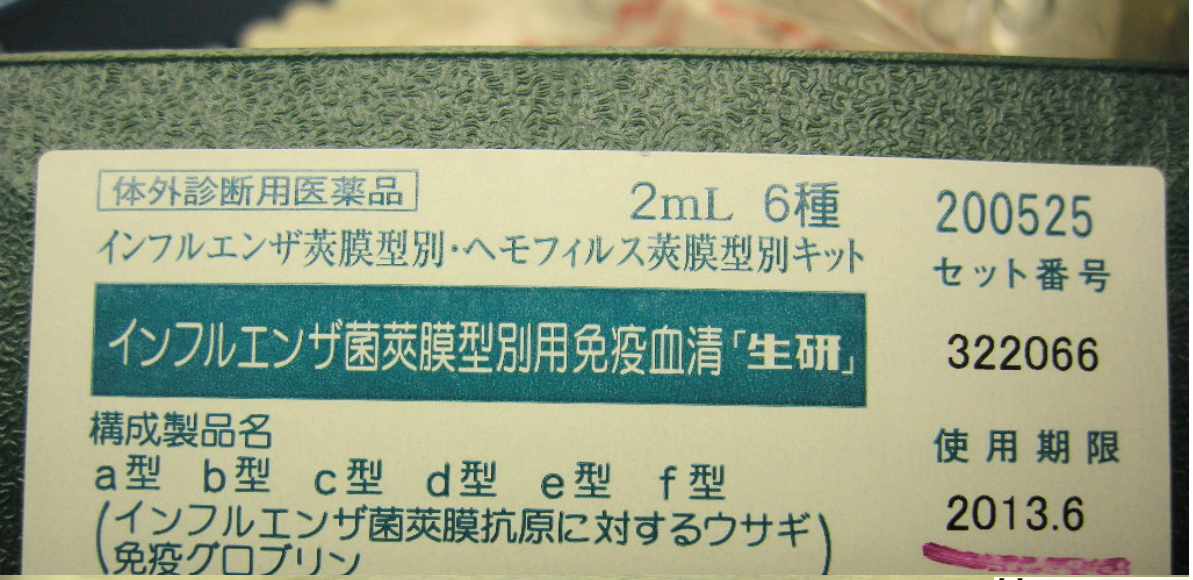
米国 CDC ホームページ
（http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/pcr.htm
および
http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/files/pcr-US-clinical-specimens.pdf）

Reaction 1

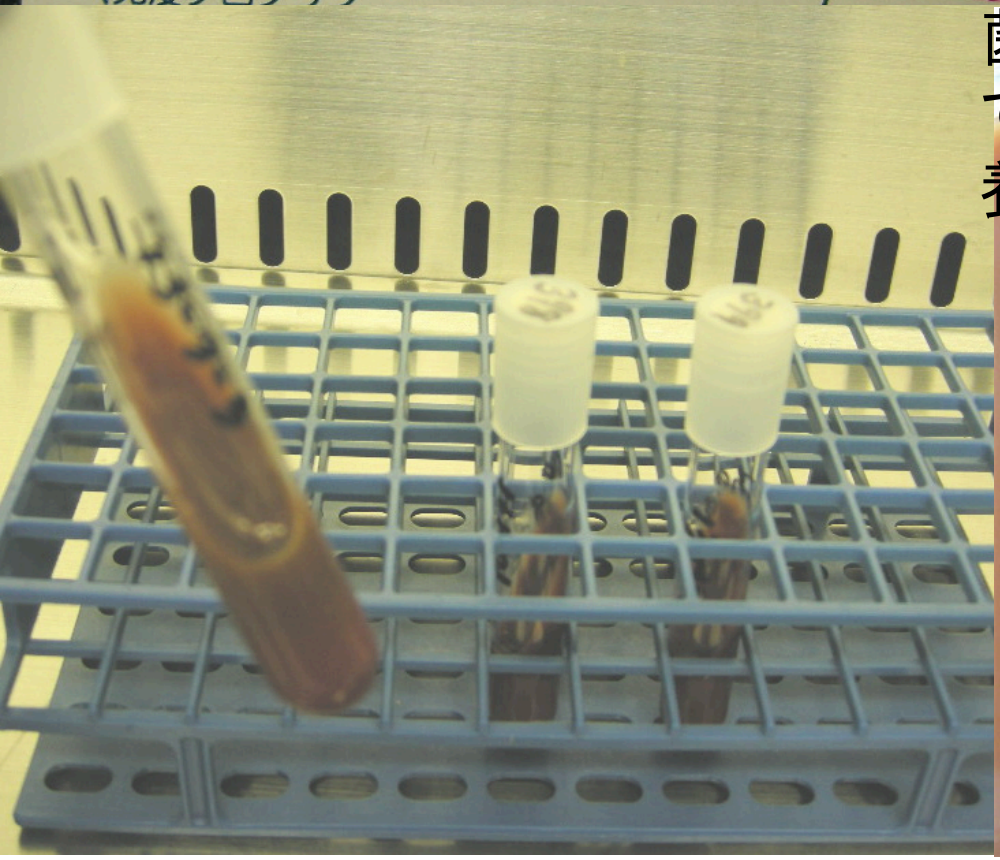


6　3　19A　22F　16F

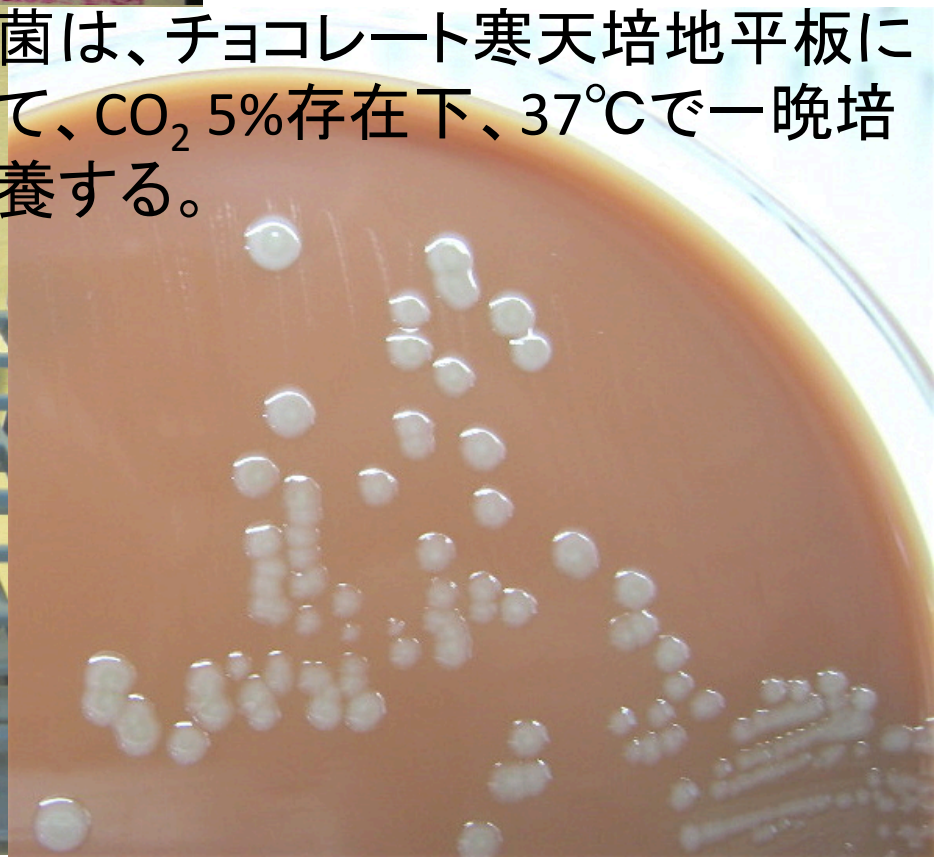
Reaction 1	3、6 (6A/B/C/D)、16F、19A、22 (22F/A)
Reaction 2	7F/7A、8、15A/15F、23A、33F/33A/37
Reaction 3	11 (11A/D)、12F/12A/44/46、19F、35B、38/25F/25A
Reaction 4	4、7C/7B/40、9 (9V/A)、18 (18A、B、C、F)、24 (24A、B、F)
Reaction 5	1、14、10A、15B/C、23F
Reaction 6	5、10F/10C/33C、17F、35F/47F、39
Reaction 7	9N/9L、23B、31、34、35A/35C/42
Reaction 8	2、13、20、21



市販ウサギ免疫血清（*Haemophilus influenzae*莢膜型a, b, c, d, e, f型）を使用する。



菌は、チョコレート寒天培地平板にて、CO_2 5%存在下、37℃で一晩培養する。



Take Home Message

- 侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向調査から小児のみならず高齢者の侵襲性感染症の実態が明らかになりつつある
- 肺炎球菌のSerotype replacementを監視する必要がある
- 侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生動向調査から高齢者における菌血症を伴う肺炎の存在が明らかになった
- インフルエンザ菌のPathogen shiftを監視する必要がある

謝　辞

- 感染症発生動向調査にご協力いただいた地方情報センター、保健所、医療機関の皆様に感謝申し上げます