

## 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

研究分担者：武田 博明（済生会山形済生病院 TQMセンター長）

研究協力者：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策室長）

**研究要旨** 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）は、重症化率・致命率が高く医療現場での負荷がとりわけ高い疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を、患者病態や一部ワクチンとの関連において調査し、発生動向サーベイランス情報としてまとめ、特徴を把握し、的確な医療および疫学対策に寄与できるように検討することを目的とした。

前研究で構築されたシステムを活用し、本研究を実施した。その結果、平成28年度はIPD 29例とIHD 1例が登録された。IMD登録はなかった。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが特筆して多く分離され、比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生であった。発生状況から、血清型12Fによるアウトブレイクが考えられた。このアウトブレイク発生期間は、本研究の進捗が一時的な休止時期であったが、前研究のシステムに則って迅速に対応し、アウトブレイクの確認と患者情報の収集が可能であり、継続的なサーベイランスの重要性が確認できた事例であった。

本年度のIPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）が75.9%と比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は20.9%と低く、小児へのPCV13定期接種の集団免疫効果が考えられた。今後本サーベイランスを継続することによって、両ワクチン接種方法など、公衆衛生的な対応に的確性を付与することが可能になると考えられ、本研究の継続は意味あるものと考えられた。

### A. 研究目的

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）は、重症化率・致命率が高く医療現場への負荷がとりわけ高い疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を、患者病態や一部ワクチンとの関連において調査し、山形県の発生動向サーベイランス情報としてまとめ、県内で共有し特徴を把握し、的確な対策に結び付けられようすることを目的とした。

### B. 研究方法

平成25年～平成27年度において実施された「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」実施時に、山形県健康福祉部健康福祉課と、県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）の管轄

保健所の協力のもと、各医療圏の中核9医療機関に参加を依頼し、症例調査票と菌株収集および県衛生研究所からの発送が確立されていたため、そのシステムをそのまま踏襲した。

すなわち、感染症法第5類全数把握対象疾患であるIPD、IHD、IMD、STSSが発生した場合の症例情報を、本研究報告書に記載し研究班に提出してもらい、その基本情報に関しては県の研究分担者が共有することとした。

分離菌は、細菌検査室でマイクロバンクに凍結保存し後日収集することとした。

菌株収集時、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、そのシャーレを当該保健所職員が回収し、県の衛生研究所に集約し、そこから当該菌株を国立感染症研究所細菌第一部に送付し研究対象株とすることとした。

菌株収集および国立感染症研究所への送付に関

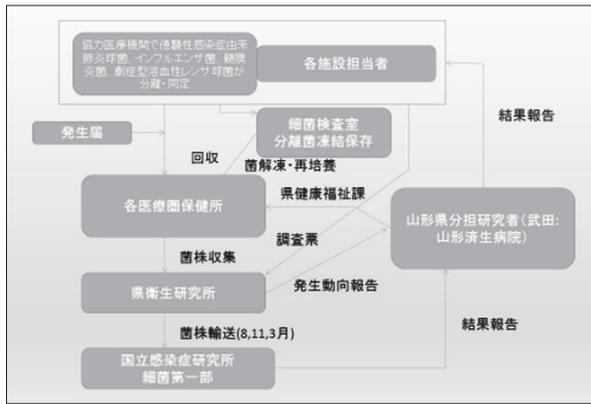


図1 山形県の研究体制

して、協力医療機関と協力行政機関の負担を考慮し、本年度は研究開始時期が多少遅かったこともあり、年度で3回(8、11、3月)行うこととした。ただし、STSS菌株に関しては、北海道、東北、新潟ブロックは福島県衛生研究所に菌株を収集し、レファレンスセンターを介する流れとなっているためそのまま継続してもらった。

また、その結果に関しては、県の責任者が当該医療機関の協力者に報告し、臨床現場で活用していただくこととした(図1)。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所の倫理審査委員会で承認されている。

また患者情報は、感染症法に基づく報告義務感染症に関するものであることより同意の必要はないが、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止には十分な注意を払い研究を進めることとした。またこの遵守のため、各協力医療機関には番号を決め、その患者情報にも番号による匿名化を行なった。

### C. 研究結果

#### 1) IPDの発症状況

本年度の研究過程(H28年11月末)で、IPDが29例(今回の報告には前年度未報告のH28年3月発症の1例を特例として含めた)集積された。

その症例一覧を表1に示す。

年齢は42歳から93歳、中央値は67歳、男性13例、女性16例と女性が多かった。病型診断は菌血症を伴う肺炎が最も多く15症例、次いで菌血症が5例そして菌血症を伴う髄膜炎4例と続いていた。

H28年度のIPDにおける、血清型分布を示す(図

表1 山形県のIPD患者一覧と菌情報

症例番号	年齢	性別	診断	血清型	PPV23陽性率	PCG	EM	TRX	MLST
1	89	F	髄膜炎、菌血症、化膿性関節炎	12F	不明	0.06	2.0	≤0.12	4846
2	50	M	菌血症	12F	不明	0.06	2.0	0.15	4846
3	83	F	菌血症、肺炎	12F	不明	0.06	2.0	0.15	4846
4	74	F	菌血症、肺炎	12F	不明	0.06	2.0	≤0.12	4846
5	67	M	菌血症、肺炎	12F	なし	0.06	2.0	≤0.12	4846
6	50	F	髄膜炎、菌血症	12F	なし	0.06	2.0	0.15	4846
7	89	M	菌血症	23F	不明	0.15	≤0.12	0.15	2777
8	73	M	菌血症、肺炎	12F	不明	0.06	2.0	0.15	4846
9	88	F	髄膜炎、菌血症	22F	なし	0.03	≤0.12	0.15	433
10	70	F	菌血症、肺炎	6A	なし	2	2.0	0.15	5143
11	86	M	菌血症、肺炎	22F	なし	0.06	2.0	0.15	433
12	64	M	髄膜炎、菌血症	12F	なし	0.12	2.0	0.15	4846
13	63	F	菌血症、化膿性関節炎	10A	不明	0.03	2.0	0.15	5336
14	86	F	菌血症、肺炎	6C	なし	0.03	2.0	0.15	9336
15	67	M	菌血症	19A	なし	0.5	2.0	≤0.12	3111
16	87	M	菌血症、肺炎	24F	なし	0.03	2.0	0.15	2572
17	72	M	急性心不全	3	なし	≤0.005	≤0.12	≤0.12	10216
18	60	F	菌血症、肺炎	12F	なし	0.06	2.0	0.15	4846
19	82	M	菌血症、肺炎	3	不明	0.03	2.0	0.15	180
20	90	M	菌血症、肺炎	11A/E	不明	0.03	4	0.5	99
21	93	F	菌血症、肺炎	12F	不明	0.12	2.0	0.15	4846
22	69	F	菌血症	23A	なし	0.25	2.0	0.25	5302
23	59	F	菌血症	12F	なし	0.06	0.5	≤0.12	4846
24	52	F	髄膜炎、菌血症	10A	なし	0.03	4	0.25	5326
25	81	M	菌血症	35B	なし	1	2	0.25	558
26	73	F	菌血症、肺炎	12F	なし	≤0.005	2.0	0.25	6945
27	72	M	菌血症、肺炎	7C	なし	0.06	2.0	≤0.12	2758
28	42	F	菌血症、肺炎	19F	なし	0.06	4	≤0.12	NEW
29	92	F	菌血症、肺炎	8B	なし	≤0.005	2.0	≤0.12	6429

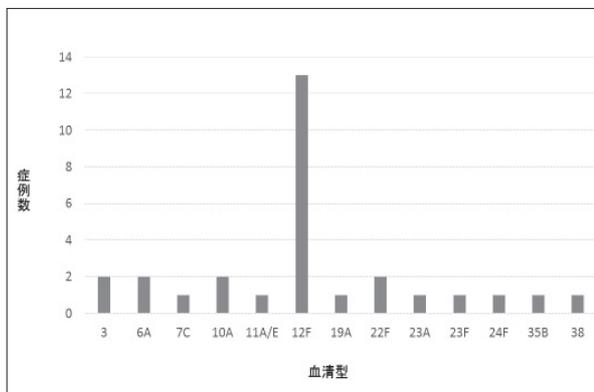


図2 山形県におけるIPD症例の血清型分布

2)。

13の血清型が分離されたが、最も高頻度であったのが12Fで、13例の発症があり極めて特徴的であった。他の血清型では、3、6A、10A、22Fが各2例で他の血清型は各1例であった。

今年度における13例(ここにH28年3月発症1例が含まれた)の血清型12F症例一覧を示す(表2)。年齢分布は42歳から93歳までで、女性が9例と多かった。病型は菌血症を伴う肺炎例が7例と最も多く、次いで髄膜炎を伴う菌血症が多かった。これら症例中、基礎疾患を有しない例が7例

表2 IPD由来血清型12F分離症例

症例	年齢	性	発症月	病型	基礎疾患	PPSV23接種歴	MLST
1	89	F	3	菌血症、髄膜炎、化膿性関節炎	(-)	不明	4846
2	50	M	4	菌血症	(-)	不明	4846
3	73	M	4	菌血症、関節炎	慢性心疾患	不明	4846
4	83	F	4	菌血症、肺炎	慢性呼吸器疾患	不明	4846
5	74	F	4	菌血症、肺炎	(-)	不明	4846
6	60	F	5	菌血症、肺炎	(-)	(-)	4846
7	67	M	5	菌血症、肺炎	(-)	(-)	4846
8	50	F	5	菌血症、髄膜炎	(-)	(-)	4846
9	64	M	5	菌血症、髄膜炎	不明	(-)	4846
10	93	F	5	菌血症、肺炎	不明	不明	4846
11	42	F	10	菌血症、肺炎	慢性呼吸器疾患	(-)	New
12	59	F	10	菌血症	(-)	(-)	4846
13	73	F	11	菌血症、肺炎	慢性関節リウマチ	(-)	6945

見られた。肺炎球菌ワクチンは未接種が7例で残り6例は不明であった。また、分離菌のMLSTでは4,846が11例、6,945が1例、残り1例が新しいタイプであった。

前研究班からの山形県におけるIPD症例での12Fの分離に関して、発症月を示す(図2)。12Fは、平成26年12月に1例あったが、その後は平成27年3月に1例発生し、同4月に4例、5月に5例と短期間に発生が集中していた。その後夏場の発生はなく、10月に2例、11月に1例発生した(図3)。集中的に発生した期間は、ほとんどが一医療圏からの発生であった。

2) 肺炎球菌ワクチンのカバー率

現在成人ではPPSV23と65歳以上で使用できる

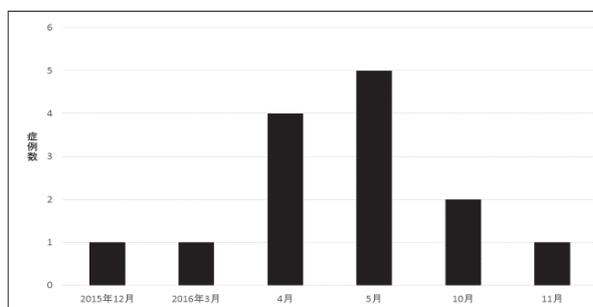


図3 IPD由来肺炎球菌血清型12Fの月別発生分布

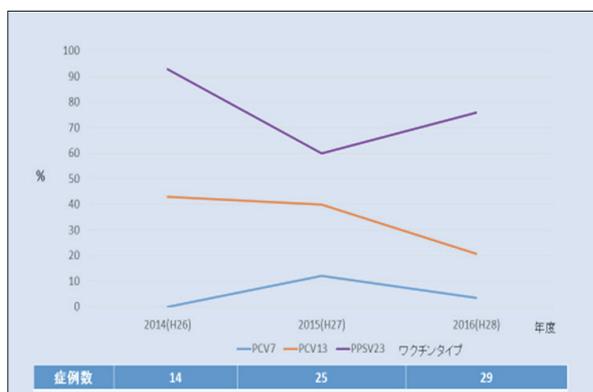


図4 IPD症例のワクチンカバー率推移

表3 山形県のIHD症例

		症例
年齢		24
性別		F
診断		菌血症、肺炎
基礎疾患		双極性障害
インフルエンザ菌: 荚膜血清型		Non-typable
ワクチン接種歴		(-)
β-lactamase		(-)
MIC(μg/ml)	SBT/ABPC	0.38
	PIPC	NT
	MERP	0.125
	CTX	0.012
	CTXK	0.003

PCV13の2種類のワクチンが使用可能である。この両ワクチンに対するIPD由来肺炎球菌の血清型のカバー率を、前研究時に検討された成績を含め年次推移として示す(図4)。PPSV23のカバー率は平成26年92.9%、平成27年60%、そして平成28年は75.6%であった。一方PCV13のそれは、平成26年42.9%、平成27年40%、そして平成28年は20.7%と急激に低下していた。また、PCV7は極めて低値で推移していた。

3) IHDの発症状況

今年度は、IHDは一例の発症のみであった(表3)。症例は24歳の双極性障害を有する女性で、ワクチン接種例はなく、荚膜血清型はNon-typableであった。

4) その他の侵襲性細菌感染症

今年度山形県においては、IMDの報告はなかった。また、STSSは2例との報告は受けてはいるが、まだその詳細は判明していない。

D. 考察

昨年度までのサーベイランス構築研究で達成されたシステムが、効果的に機能していたと考えられたため、本研究はそのシステムを踏襲しIPD、IHD、IMDのサーベイランスを実施した。STSSに関しては、すでに東北・北海道・新潟エリアでリファレンスセンターを経由するシステムが確立していたため、そのまま継続とした。

本年度の結果として、IPD症例数は増加した。これは、前年度までの3年間のサーベイランス研究が浸透し、県内の研究医療機関で感染症例の原因病原菌検索のために積極的に血液培養を実施してくれるようになったことが関与していることが考えられた。

IPD症例中、本年度の研究において非常に興味

深かったのは、分離された肺炎球菌の血清型12Fの頻度が突出していたことである。すなわち、今回検討した29例中13例（44.8%）が12Fであった。さらにその多くの症例の発症時期が、平成28年4月と5月であり比較的狭い地域の発生であった。これはこの期間にこの地域で肺炎球菌の血清型12Fのアウトブレイクがあったことを考えさせる。このアウトブレイクが発生していたと思われる時期は、サーベイランス研究が一時作動していなかった時期であった。ただ、ほとんどの症例がこの流行地域における主要基幹病院での発症例であったため、IPDの多発に気がつかれた。即座に本研究班及び当該保健所との協力で、分離肺炎球菌の血清型の検討および患者情報の更なる調査が実施された。その結果、MLSTなどの結果も参考に加え12Fのアウトブレイクと判断した。

肺炎球菌血清型12FによるIPDのアウトブレイクの報告は散見されるが、患者の生活環境が劣悪であることが一要因のようである<sup>1)</sup>。本県におけるアウトブレイクに関する、確たる発症要因に関しては現段階では確認されてはならず現在解析中である。

いずれにせよ、このようなアウトブレイクを迅速に判断し、的確な対応を実践し更なる拡大を防ぐためには、やはり高精度なサーベイランスシステムが重要であることを認識させられる事例であった。

肺炎球菌はワクチンにより防御可能疾患のひとつと認識され、現在二種類のワクチンが使用可能である。PPSV23は65歳以上の成人で定期接種化され、その接種率も徐々に増加している。またPPSV23には12Fが含まれている。さらに、PPSV23のIPDに対する防御効果には十分なエビデンスがある<sup>2)</sup>。今回の12Fアウトブレイク例は、7例でワクチンは未接種であり、残りの例は接種歴不明であった。これら症例がPPSV23を接種していたら、IPD発症頻度は低下した可能性は否定できない。従って定期接種システムに準じて、さらに接種を推奨することが必要と思われた。

しかし、二種類のワクチンをどのように接種するのが最も防御に効果的かに関しては、まだエビデンスが十分とはいえない。

ただ現状をみると、山形県では、小児PCV13の定期接種の普及に伴う集団免疫効果と思われるPCV13のカバー率の急激な低下が観察されたため、本研究班の総合的なデータ推移なども勘案しながら、最適な接種方法を確立していくべきとも思われ、本研究継続の意義は大きいと感じられる。

そのほかの侵襲性細菌感染症では、IHDが一例のみであった。

新たに検討対象としたIMD、STSSなどに関してはさらに認識を十分再確認し、より積極的に検索を試みる必要があるかもしれない。

## E. 結論

過去3年間の「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」における山形県の研究体制を基本的に継承し、IPD、IHD、IMD、STSS症例のサーベイランス研究を実施した。

IPD例は調査範囲で29例が集積された。血清型12Fのアウトブレイクと考えられる事例が発生した。発生した時期は、サーベイランス研究体制が一時休止状態の時期であったが、過去の研究の実績があったため、そのシステムを利用し比較的迅速に調査が実施可能であった。この事例は、サーベイランス研究の継続の重要性を確認させる事例であった。

その他の侵襲性細菌感染症に関しては、これまで以上に、疾患に対する認識や検索を積極的に実施していただけるようなアプローチも必要かもしれないと感じた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Munehisa Fukusumi, Bin Chang, Yoshinari Tanabe, Kengo Oshima, Takaya Maruyama, Hiroshi Watanabe, Koji Kuronuma, Kei Kasahara, Hiroaki Takeda, Junichiro Nishi, Jiro Fujita, Tetsuya Kubota, Tomimasa Sunagawa, Tamano Matsui, Kazunori Oishi and the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotypedistribution.

BMC Infectious Diseases (2017) 17: 2 DOI  
10.1186/s12879-016-2113-y

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤千紗, 鈴木博貴, 土田文宏, 常 彬,  
山本友香, 西塚 碧, 渡邊麻利, 大石和徳,  
武田博明: 当院における肺炎・気管支炎患者  
の肺炎球菌の血清型別および薬剤耐性遺伝子  
*pbp*の過去9年間の経年的検討. 第90回日本  
感染症学会総会. 2016.4.15

## 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: なし

## 参考文献

- 1) Erin Schillberg, a Michael Isaac, Xianding  
Deng, Gisele Peirano, John L. Wylie, Paul  
Van Caesele, Dylan R. Pillai, Hasantha  
Sinnock, and Salaheddin M. Mahmud.  
Outbreak of invasive *Streptococcus*  
*pneumoniae* serotype 12F among a  
marginalized innercity population in  
Winnipeg, Canada, 2009-2011. *Clin Infect*  
*Dis* 2014; 59: 651-657
- 2) Morberly S, Holden J, Tatham DP,  
Andrews RM. Vaccines for preventing  
pneumococcal infection in adults. *Cochrane*  
*Database Sys Rev* 2013; 1: CD000422