

## 高知県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

研究分担者：窪田 哲也（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

研究協力者：横山 彰仁（高知大学医学部血液・呼吸器内科）

石田 正之（社会医療法人近森会 近森病院 呼吸器内科）

松本 道明（高知県衛生研究所）

**研究要旨** 【背景】 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）や侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）は第5類感染症に指定されている重要な感染症である。平成26年10月から肺炎球菌ワクチンの定期接種が始まったが、成人のワクチンカバー率など不明な点も多い。現状を明らかにする目的で平成25年度から全国10道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加している。平成28年度から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）を加えて第二期研究を開始した。【目的】 高知県で平成28年度に届出のあったIPD、IHD、IMD、STSSの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。【方法】 高知県において平成28年4月から平成29年1月末までの10か月間に届出のあったIPD、IHD症例の症例調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。【結果】 IPDは7例の届出があり6例より菌株の回収ができた。7例の男女比は3：4で平均年齢は67.9歳（41～85歳）であった。解析可能であった3例の病型は髄膜炎、敗血症、菌血症＋関節炎であった。3例中2例で悪性疾患を含む免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株6株の血清型はそれぞれ6B、3、10A（2株）、15B、23Aであった。症例数でみた肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。調査時点で3例中1例が死亡した。一方、IHDは1例の届出があり菌株の回収ができた。85歳男性の菌血症を伴った肺炎で、血清型はnon-typable（NHTi）であり救命できなかった。期間内にIMDの届出はなく、STSSは1例届出があった。【結論】 高知県においても引き続き肺炎球菌ワクチンカバー率の低下傾向がみられた。悪性腫瘍はリスク因子と考えられた。IPD、IHDの致命率は高く、重篤な感染症であると考えられた。単年度では症例数が少ないため、症例を増やして検討する必要がある。

### A. 研究目的

肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である<sup>1)</sup>。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが一部の症例では菌血症を伴う肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease、以下IPD）と呼ばれている。インフルエンザ菌も成人市中肺炎の重要な菌<sup>1)</sup>であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Hemophilus influenzae* disease、以下IHD）を生じることがある。IPDとIHDは平成25年4月1日から第5類感染症に指定され、感染症法により7日以内の届出が義務づけられた。平成26年

10月からは65歳以上の成人を対象にPPSV23ワクチンが定期接種化されるに至った。このように肺炎球菌感染の重要性が認識されワクチン接種も普及しつつあるが、患者背景や血清型（莢膜型）の推移、ワクチンのカバー率など不明な点も多い。これらの点を明らかにする目的で、平成25年度から全国10道県において成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究（本研究）が開始された。本全国研究の一環として高知県におけるIPD、IHDの発生状況、患者背景、莢膜型、予後を明らかにする目的で、調査を行った。また、平成28年度からの第二期研究では同じく第5類感染症である侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningo-

coccal disease、以下IMD) (直ちに届出必要)、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome、以下STSS) も研究対象に加わった。

## B. 研究方法

平成28年(2016年)4月から平成29年(2017年)1月までの10か月の間に高知県保健所に届出のあったIPD、IHD、IMD、STSS全症例を対象とした。高知県衛生研究所に提出された調査票のデータをもとに患者の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、病型、基礎疾患、ICU管理の有無、人工呼吸器使用の有無、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン(PCV13、PPSV23)接種の有無、転帰を集積した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所で血清型を解析した。IMDに関しては症例数が少ないため10道県ではなく全国規模で実施しリファレンスセンターを介して菌株を回収する方法をとった。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究ではない。匿名化された届出情報のみを扱い、患者個人が特定できないように厳重に管理して解析を行った。菌株の生物学的解析については患者個人の生体情報ではないため患者の同意は必要としない。全体研究の中央審査で倫理委員会の承認が得られており、高知大学においても倫理委員会の審査・承認を得ている(番号28-82)。倫理面の問題はないと考えている。

## C. 研究結果

平成28年度には7例のIPDの届出があった。7例の男女比は3:4で女性が多かった。平均年齢は67.9歳(41~85歳)、中央値は72歳であった。7例のうち6例で菌株が回収できた。調査票で解析可能な3例について背景を検討した。3例は男性1例、女性2例で、2例が80代、1例が60代であった。3例中1例は喫煙者、1例は非喫煙者、1例は過去喫煙者であった。3例とも飲酒歴はなかった。病型は髄膜炎、敗血症、菌血症+関節炎であった。3例中2例で免疫機能に影響しうる基礎疾患(骨髓異形成症候群、肝細胞癌)があった。

ICU管理になった症例は1例、人工呼吸器を使用した症例はなかった。同時期にインフルエンザの感染があった例はなかった。3例とも直近1年間にインフルエンザワクチンを接種していなかった。また、3例とも直近5年間にPCV13またはPPSV23接種歴はなかった。調査時点で3例中1例が死亡していた。3例の血清型は6B、10A、23Aであった。菌株の得られた6例(上記3例含む)の血清型はそれぞれ3、6B、10A、15B、23Aであった(図1)。症例数でみた肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。平成25年度からの累積25例では肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16%、PCV13が40%、PPV23が72%であった(図2)。

一方、IHDは1例の届出があり菌株を回収できた。85歳の男性例で、病型は菌血症を伴った肺炎であった。免疫機能に影響するような特記すべき基礎疾患はなかった。血清型はnon-typable

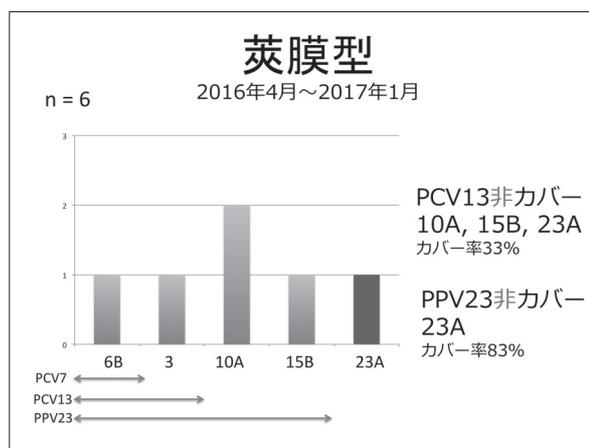


図1

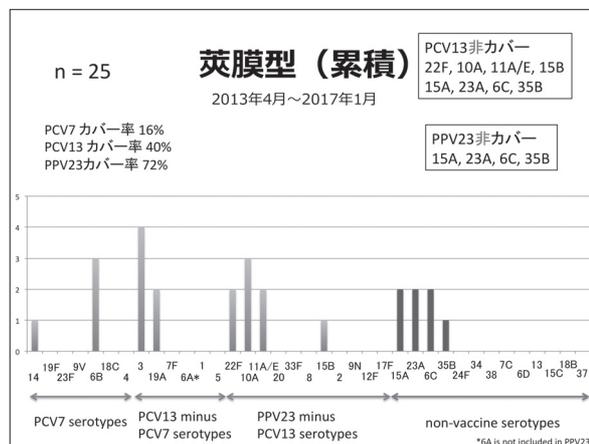


図2

*Hemophilus influenzae* (NTHi) であった。ICU管理や人工呼吸器使用はなかったが死亡した。平成25年度からの累積9例のうち菌株回収できた8例全例がNTHiであった。致命率は62.5%と高かった。

本年度にIMDの届出はなかった。STSSは82歳女性の1例届出があった。

## D. 考察

肺炎球菌ならびにインフルエンザ菌による菌血症は侵襲性肺炎球菌感染症として第5類感染症として指定されている重要な疾患である。高知県において平成28年度の10か月間にIPDは7例、IHDは1例届出があった。昨年度はIPDが10例、IHDは5例であったことと比較するといずれも発生件数は減少していた。平成28年の高知県の人口は73万人（平成22年度国勢調査より推計）、15歳未満は9.3万人と考えられている。15歳以上（本研究でいう成人）の高知県人口は63.7万人と推定される。10か月間のデータではあるが約1年と仮定した罹患率は成人人口10万人あたりIPDが1.10、IHDが0.17となる。全国での罹患率<sup>2,3)</sup> IPD（5歳未満6.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）と比較すると、IPDは半分以下であるがIHDは全国と近い値になった。昨年（平成27年度）の高知県での罹患率は同様の計算でIPDが1.57、IHDが0.78とIHDが多かった。通常IHDの発生頻度はIPDの10分の1程度と考えられており平成28年度もIHDがIPDと比較し相対的に多い結果になった。一過性のものなのか高知県の特徴なのか今後も継続的な調査が必要である。おそらく高知県において実際にはIPDはもっと発生していると思われ、IPDの届出や血液培養の必要性がまだまだ周知されていないのかもしれない。

IPD、IHDの病型は従来の報告<sup>4, 5)</sup>では、菌血症を伴った肺炎が多い。平成28年度は症例が少ないため、高知県のIHD症例は菌血症を伴った肺炎であったもののIPDでは髄膜炎、敗血症、菌血症+関節炎という結果であり、菌血症を伴った肺炎症例はなかった。IPD症例3例のうち1例ICU管理となり死亡例もみられ、やはりIPD、IHDは重症例が多いと思われた。IPD、IHDでは

65歳以上の高齢者のほか免疫機能に影響しうる基礎疾患の関与が知られており<sup>6)</sup>、今回の症例も高齢者のほか骨髓異型性症候群や肝細胞癌の基礎疾患を有する症例があり、リスク因子であることが確認された。症例数が少ないためさらに症例数を集めて検討する必要がある。

今回の解析で得られたIPDの血清型の肺炎球菌ワクチンカバー率はそれぞれPCV7が17%、PCV13が33%、PPSV23が83%であった。近年、肺炎球菌ワクチンの小児への接種率の向上やPCV7からPCV13への切り替えによる集団免疫効果や、高齢者におけるPPSV23の定期接種化による血清型カバー率の低下、カバーされていない血清型の増加（serotype replacement）が国際的に言われている<sup>7, 8)</sup>。症例数が少ないため単年度で比較してもあまり意味がないが、平成25年度からの累積25例では肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16%、PCV13が40%、PPV23が72%であり、従来言われているPPSVのカバー率（85.4%）<sup>9)</sup>よりは低く、高知県においても同様の傾向があると思われた。今後さらに症例を増やして検討する必要がある。IMD、STSSについても症例の集積が必要である。

## E. 結論

IPD、IHDは致命率の高い感染症であり免疫に影響を及ぼすような基礎疾患はリスク因子と考えられた。PPSV23カバー率は単年度では83%であったが累積では72%であった。高知県の症例数は少ないため今後のさらなる検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 荒川 悠, 谷口亜裕子, 窪田哲也, 横山彰仁: 肺ノカルジア症との鑑別を要した *Corynebacterium durum* による肺炎の1例 第90回日本感染症学会総会学術講演会, 仙台市, 2016年4月15日 感染症学雑誌90巻・臨時増刊号・P312・2016年
- 2) 石田正之, 中間貴弘, 森本 瞳, 荒川 悠:

*Coryneform bacteria*が起炎菌となった肺炎症例の検討 第90回日本感染症学会総会学術講演会, 仙台市, 2016年4月15日 感染症学雑誌90巻・臨時増刊号・P292・2016年

- 3) 北岡真由子, 榮枝弘司, 中間貴弘, 石田正之: 当院で経験した*Shewanella algae*感染症の4例の検討 第90回日本感染症学会総会学術講演会, 仙台市, 2016年4月15日 感染症学雑誌90巻・臨時増刊号・P245・2016年
- 4) 松浦洋史, 中間貴弘, 森本 瞳, 森本徳仁, 森本浩之輔, 石田正之: 電撃的な経過で死亡に至ったHypermucoviscosity (HMV) phenotype *Klebsiella pneumoniae*による細菌性肺炎の1例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月24日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P253・2016年
- 5) 石田正之, 森本 瞳, 荒川 悠, 高木理博, 森本浩之輔: *Corynebacterium sp.*が起炎菌となった肺炎症例の検討 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月24日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P261・2016年
- 6) 古後斗牙, 石田正之, 中間貴弘, 荒川 悠, 高木理博, 森本浩之輔: 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 患者に認めた*Streptococcus agalactiae*による両側腸腰筋膿瘍の1例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月25日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P335・2016年
- 7) 吉永詩織, 柳井さや佳, 森本 瞳, 荒川 悠, 中間貴弘, 石田正之: 当院における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の検討 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月26日 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会抄録集・P430・2016年
- 8) 木田遼太, 中間貴弘, 荒川 悠, 石田正之: *Moraxella catarrhalis*による急性感染性電撃性紫斑病 (AIPF) の1例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 宜野湾市, 2016年11月26日 第86回日本感染症学会

西日本地方会学術集会抄録集・P438・2016年

## 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) 成人市中肺炎診療ガイドライン (2007年版). 一般社団法人日本呼吸器学会
- 2) IASR 2014; 35: 179-181.
- 3) IASR 2014; 35: 229-230.
- 4) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. JAMA 2001; 285: 1729-1735.
- 5) Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults  $\geq 65$  years, United States, 2011. Open forum Infect Dis 2014; 1: ofu044.
- 6) Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C, et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in cancer patients. J Infect 2012; 65: 521-527.
- 7) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive *Pneumococcal* disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010; 201: 32-41.
- 8) 国立感染症研究所<速報>2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布-成人における血清型置換 (serotype replacement) について. IASR 2014; 35: 179-181.
- 9) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect 2010; 138: 61-68.