

北海道における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：高橋 弘毅（札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座教授）

研究協力者：黒沼 幸治（同講座助教）

研究要旨 前年度までの事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築し、今年度も継続して症例の集積を行った。平成28年度より新たに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、4疾患の症例調査となった。札幌市、函館市、旭川市の回収率が比較的高かった。平成26年1月から平成28年12月の侵襲性肺炎球菌感染症の報告は成人例で増加していたが、平成29年の成人例ははじめて減少した。血清型の分析では年々PCV13カバー率が減少しており、成人発症例においても血清型置換がみられた。STSSの菌株収集は課題があるものの、収集方法の改善に取り組んでおり今後成果が得られる見込みである。

A. 研究目的

平成25年度より北海道における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。

平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査を行い、サーベイランスの継続と体制強化を行う。

B. 研究方法

道内で発生届がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

（I）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

これまでに構築した体制を継続して行う。STSSの収集については以前より道衛研が北海道全体からの収集を行っており、本研究班は患者情報の収集を別に行うことで体制を構築している。

（II）北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

（倫理面への配慮）

臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。

C. 研究結果

前年度までに研究体制が構築されており、円滑に研究を行うことが出来ていた。

（I）研究

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

北海道（約530万人）の約36%の人口を有する

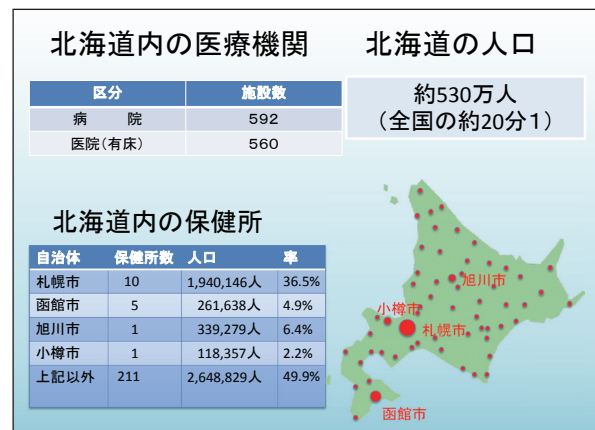


図 1

札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市（合わせて全道人口の12%）においては同市の保健所による協力体制により、前研究で体制の構築が完了している（図1）。本年度は円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。今後も継続可能である。

北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域（全道人口の49%）は症例発生の病院から直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は研究分担者が回収する体制をとり、道内全ての地域について運用可能な体制が構築し、継続している。

北海道の成人IPDの報告数は平成29年にはじめて減少に転じた。罹患率（10万対）は調査開始の平成25年0.46から年々増加し、平成29年1.56へと減少に転じている（図2）。

菌株の回収率は平成26-29年の4年間で53%（266例発生中142例回収）であった。

2) 北海道のIPD 調査結果

平成29年12月までに道内発生IPDの142例の菌

株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は9.4%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率が経年的に低下傾向が見られたが、PPSV23カバー率は比較的維持されていた（図3,4）。

3) 北海道のIHD 調査結果

平成29年12月までに道内発生IHD34例の届出があった。

4) 北海道のIMD 調査結果

平成29年の道内発生例はなかった。

5) 北海道のSTSS 調査結果

調査を開始した平成28年10月以降26例の発生があり、うち3例の患者情報と5例の菌株を収集した。IPD、IHDと菌株回収の経路が異なっており、全て道衛研、福島県リファレンスセンターを経由して菌株を収集していることから、集約に時間を要している。

管轄保健所毎					
年ごとの届出数	2013	2014	2015	2016	2017
札幌市	11	18	38	45	57
市立函館	2	2	3	6	0
旭川市	0	0	2	5	5
小樽市	0	0	0	0	0
北海道（上記除く）	12	17	24	29	15
北海道（全体）	25	37	67	85	77

罹患率（人口10万対）	2013	2014	2015	2016	2017
札幌市	0.57	0.93	1.96	2.32	1.96
市立函館	0.74	0.74	1.11	2.22	0.00
旭川市	0.00	0.00	0.58	1.44	1.15
小樽市	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
北海道（上記除く）	0.28	0.40	0.57	0.68	0.35
北海道（全体）	0.46	0.68	1.23	1.56	1.41

図2

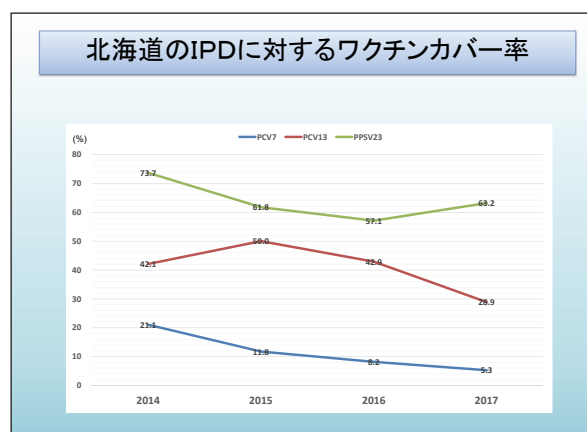


図3

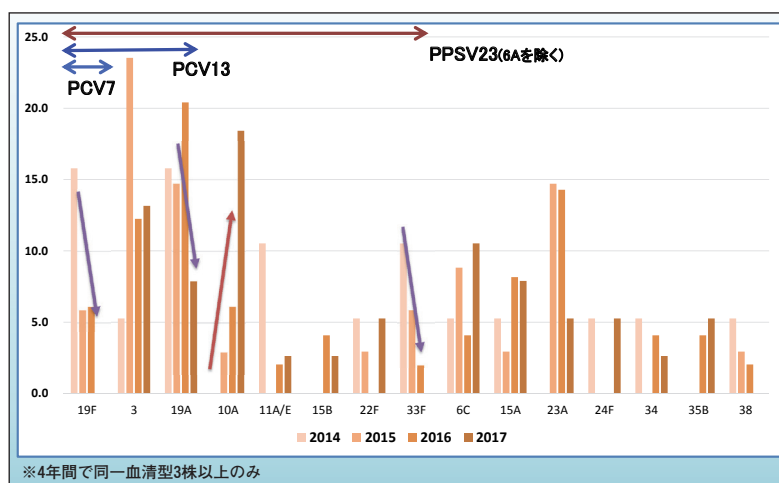


図4

D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを開始して5年目となった。研究分担者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域をカバーする体制が構築し、症例の集積が出来ていた。

5年間のサーベイランスの過程で、道内における人口の変動とともに医療格差の変化もみられた。

北海道においてIPDの成人例が減少に転じた。小児ワクチンや成人の定期接種の影響により、減少していると考えられた。

STSSの集積は本サーベイランス事業の活用により今後十分可能と考えられる。

E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により前研究に引き続き症例を集積することが出来た。北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能となった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集をおこなっていくことは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Takahashi S, Tamura Y, Yokota S. 2017. Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b: H4-ST131-H30R and O1-ST648. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e01654-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01654-16>.

- 2) Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota S. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. 2017. *Journal of Infection and Chemotherapy*, in press.

2. 学会発表

- 1) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Asai Y, Takahashi Y, Kobayashi T, Saito A, Ikeda K, Nishikiori H, Takahashi M, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Takahashi H, Sato T. Pneumococcal vaccination in interstitial lung disease patients receiving systemic immunosuppressive treatment. 27th European Respiratory Society Annual Congress 2017. Sep 9-13, Milan, Italy.
- 2) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi S, Tamura Y, Yokota S. Tigecycline non-susceptibility occurs exclusively in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates, including the major multidrug-resistant lineages O25b: H4-ST131-H30R and O1-ST648. ASM Microbe2017, June 1-5, New Orleans.
- 3) 本田宏幸, 佐藤豊孝, 高橋弘毅, 横田伸一: Haemophilus influenzaeのキノロン系抗菌薬耐性獲得機序についての検討. 第91回日本感染症学会学術講演会 平成29年4月6日, 東京.

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