

山形県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：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 重症化率および致死率が高い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）に関して、県内の多施設の協力体制のもと、発生動向をサーベイランス情報として調査し、的確な医療に結び付け、さらに疫学対策、特に現状のワクチン接種状況との関連性も含め検討し、医療レベルの向上に寄与することを目的とした。

その結果、平成29年度は、本報告書記載段階でIPD15例が登録され、本県の発生状況が把握できたが、IHD、IMD登録はなかった。

STSS例は、菌株輸送経路が他3疾患と異なる中で、3例の発生が報告されたが症例調査票が未回収であった。

今後も本サーベイランスを継続することによって、各疾患のアウトブレイクなども含め発生動向を的確にとらえられることとなり、公衆衛生的な観点も加味した、継続的で良質な医療体制の充実ははかれると考えられた。すなわち、本研究が医療現場に資するメリットは大きいと考えられる。

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・致死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、その特徴を県内医療機関で共有し、医療現場での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4つの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医療機関に研究参加を依頼し、症例調査票と菌株収集および県衛生研究所から国立感染症研究所への発送体制が確立されていたため、そのシステム

を継続的に活用した。

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、本研究症例調査票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一時凍結保存することとした。

後日の菌株収集時、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、培養されたことが確認された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しては、協力医療機関と協力行政機関の負担を考慮し、年度で4回（6、9、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った。

C. 研究結果

1) IPDの発症状況

本年度の研究過程（H29年11月末）で、IPDの15例が報告された。

その症例一覧を表1に示す。

また、それら症例のまとめを表2に示す。

発症年齢は37歳から96歳で、その中央値は66歳、男性7例、女性8例と女性が多かった。

病型診断は菌血症が6例、次いで菌血症を伴う肺炎が5例、菌血症を伴う関節炎が2例と続いた。

15例中、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン（PPSV23）の接種歴があった症例はわずか2例のみであり、接種歴なしが9例であった。残り4例は調査票回収時点では接種歴不明であった。

症例の転帰は、軽快が6例、死亡が5例であった。また症例調査票提出時は4例が転帰不明であった。

本年度のIPD由来肺炎球菌の血清型で、最も多く分離されたのは3型の3例、次いで6Bと10Aが各2例、残りは8血清型（6C、9N、12F、19F、22F、23A、23B、24F）が1例ずつであった。

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13価莢膜多糖体タンパク結合型ワクチン（PCV13）の2種類のワクチンが使用可能である。これらと、以前使用されていた7価莢膜多糖体タンパク結合型ワクチン（PCV7）に対する血清型のカ

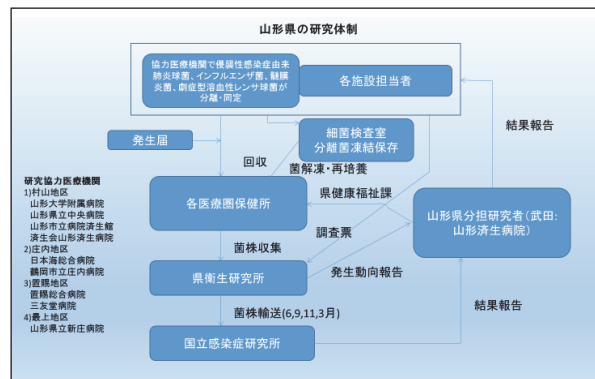


図1. 山形県の研究体制

表1. 山形県のIPD患者一覧と菌株情報

症例番号	年齢	性別	診断	血清型	PPSV23 接種歴	MIC (μg/ml)			MLST	転帰
						PCG	EM	TRX		
Y-02	80	F	菌血症、肺炎	6B	なし	1	≥8	≤0.12	90	死亡
Y-03	80	M	菌血症、肺炎	3	あり	0.03	≥8	0.5	190	軽快
Y-04	96	F	菌血症	23A	不明	0.25	4	0.25	new	死亡
Y-05	37	M	菌血症	10A	なし	0.03	4	0.25	5206	不明
Y-06	91	M	菌血症	19F	なし	1	4	0.25	236	転帰
Y-07	46	F	菌血症、関節炎	10A	なし	0.03	≥8	0.25	5206	軽快
Y-08	93	F	菌血症、肺炎	24F	不明	≤0.015	≥8	≤0.12	2572	死亡
Y-09	88	F	菌血症、肺炎	3	なし	0.03	≥8	≤0.12	190	死亡
Y-10	50	M	菌血症、髄膜炎	22F	なし	0.06	≤0.12	0.25	433	不明
Y-11	61	F	菌血症	3	なし	≤0.015	≤0.12	0.25	190	不明
Y-12	66	M	菌血症、肺炎	9N	あり(2016)	≤0.015	≥8	0.25	632	軽快
Y-13	66	M	菌血症	23B	なし	≤0.015	≤0.12	≤0.12	36	軽快
Y-14	65	M	菌血症、胆管炎	6C	不明	0.06	4	≤0.12	2983	軽快
Y-15	63	F	菌血症、関節炎	12F	なし	0.06	4	≤0.12	4846	不明
Y-16	70	F	菌血症	6C	不明	0.03	≥8	≤0.12	2924	死亡

表2. IPD15例の患者背景

年齢中央値(分布)	66(37-96)
症例数:男/女	15:7/8
病型	菌血症:6(40%)
	肺炎+菌血症:5(33.3%)
	関節炎+菌血症:2(13.3%)
	髄膜炎+菌血症:1
	菌血症+胆管炎:1
心外膜炎:1	
ワクチン接種歴 あり/なし/不明	2/9/4
転帰 軽快/死亡/不明	6/5/4

バー率を検討した。その結果本年度のカバー率は、PCV7が20%、PCV13が40%であったがPPSV23は73.3%と高かった（図1）。

本年度のIPD症例中5例の死亡例が含まれていたことより、死亡例に関して、前研究も含め検討

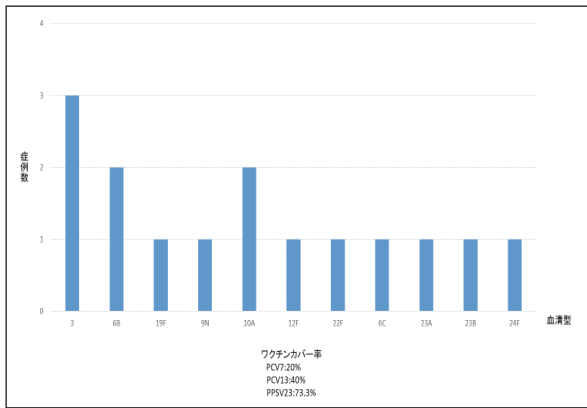


図 2. IPD由来肺炎球菌15症例の血清型分布とワクチンカバー率

してみた（表 3）。

3) IPD死亡例の検討

報告されたIPD症例の総数は、これまでの5年間で96例であった。このうち、調査票による報告で20例の死亡があった。

死亡例のみの年齢中央値は77歳と、全症例を対象にした場合の年齢中央値73歳よりも高齢であった。

男女は各10例で、病型は菌血症を伴う肺炎例が11例と最も多く、次いで菌血症の7例であり、両病型で全死亡例の90%を占めていた。

次に死亡例から、分離された肺炎球菌の血清型を検討してみた。

10例以上分離されていた血清型は、3と12Fのみであった。最も多い19例が分離された12F中5例の死亡があり、死亡率は26.5%であった。また、3型は3例の死亡で20%であった。血清型別死亡例の年齢中央値は12F分離例で67歳と他の血清型に比し若かった。さらに、12F死亡例では、基礎疾患を有していたのはわずかに1例のみであった（図 3）。

4) その他の侵襲性細菌感染症

今年度山形県においては、IHDとIMD症例の報告はなかった。また、STSSは県衛生研究所より3例の菌株を送付したとの報告があったが、症例調査票の回収がまだされていないので症例の詳細は判明していない。

D. 考察

今年度のサーベイランス結果として、15例のIPDが報告されたが、IHDやIMDの報告は一例

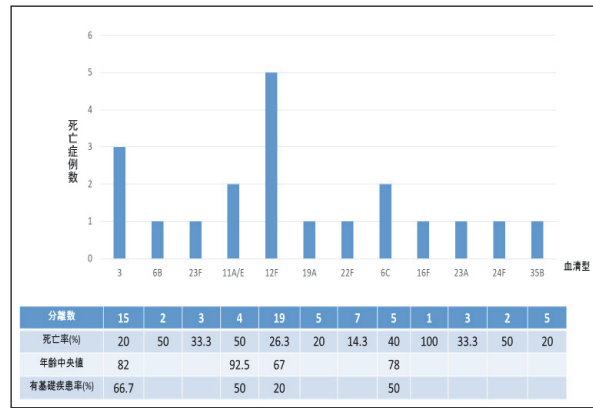


図 3. IPD死亡20例の肺炎球菌血清と背景

もなかった。

IPD症例は、本県では昨年度40症例と多くの発生が報告されたが、これは昨年度の報告書にも記載したが、県内での地域的な血清型12Fアウトブレイクが大きく関与したための増加と考えられる。

今年度の血清型分離状況を検討してみると、最も多かったのは3型の3例であり、次いで6Bと10Aの2例が続き、12Fは1例のみの報告であったので、山形県における12Fのアウトブレイクは収束しているものと考えられた。

これら分離血清型に対する肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSV23が73.3%、PCV13が40%であった。PPSV23のカバー率は昨年度が75.6%であったことより、ほとんど変化はない状況であった。また、PCV13に関しては、昨年度の20.7%より回復していた。

小児へのPCV13の定期接種開始による、血清型置換が比較的急激にみられたが、この現象が緩徐になった可能性も考えられ、さらに注意深く見ていく必要がある。この意味からもサーベイランスの継続が重要だろうと考えられる。さらに、PCV13およびPPSV23ワクチンに含まれる血清型をワクチンタイプとしてそのカバー率をみると、73.3%でありこの結果からも、血清型置換のさらなる進行状況は考えにくいように思われた。

今年度の15症例中5例の死亡例が認められ、その死亡率は33.3%であったが、4例の転帰不明例を除いた死亡率で計算すると45.6%と極めて高かった。

そこで、前研究症例も含め、これまでに山形県で報告されたIPD96症例の死亡例に関して若干

の検討をしてみた。

研究開始年より20例の死亡があり、全体の死亡率は20.8%であった（報告時転帰不明13例を除くと、死亡率は24.1%）。

IPDの死亡率に関しては、5-20%の報告が多いようであり、共存症が1つ以上で死亡率が増加し、ORは3.9との報告もある^{1, 2)}。

本県の検討からは、多少特徴的な所見も見られたが、さらに詳細な検討を進める必要があると考えられた。

病型は、全体としての発生頻度が最も多い菌血症を伴う肺炎が多かったが、病型発生頻度が18.8%である菌血症での死亡率は35%と高かった。現状の臨床現場では、感染経路の特定が不明瞭な症例の菌血症例に対して、迅速かつ的確な診断をつけることが必ずしも容易でない。遺伝子診断なども含め、微生物検査における迅速診断技術をさらに向上させる必要がある。

本年のIPD発症例中、PPSV23を接種している例は2例のみであり、少ない頻度であった。

接種症例の分離された血清型は3型と9Nであり、いずれもワクチン含有タイプであったが、両症例とも軽快していた。

軽快の要因にPPSV23接種の影響が関与したかどうかは不明であるが、我々の検討症例ではワクチン無接種例に死亡が多いことは注目しておくべき点であろう。

本研究におけるその他の侵襲性細菌感染症では、3例のSTSSが報告されたが、本報告書作成時までに調査票の回収ができなかった。

STSSの菌株は、これまでの本研究体制と異なる輸送体制となっており、報告体制の徹底を再度確認する必要がある。この点、次年度にはスムーズな報告体制がとれるように整えていきたい。

E. 結論

過去研究体制を継続し、IPD、IHD、IMD、STSS症例のサーベイランス構築のための研究を実施した。

IPD例は本年度も順調に報告があり、サーベイ

ランス報告体制が確実に整備されていることが考えられたが、さらに精度を上げていくべきと考えられた。

病型は、菌血症が最も多く、死亡例の頻度も多かったことより、より迅速な診断の確立を図る微生物検査の質的向上が必要と考えられた。

PPSV23のカバー率は73.3%と保持されていた。また、ワクチン接種歴のある症例は、わずかに2例のみであったことから、PPSV23接種の発症は少ないと考えてもいいのかもしれない。本研究の継続により、さらなるデータの集積がなされることが重要である。

IHDやIMD症例の報告はなかったが、STSSの研究体制は、山形県においては改善の余地があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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) Center for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneeu14.html>2014
- 2) Chalmers J, Campling J, Dicker A, Woodhead M, Madhavi H. A systemic review of burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. BMC Pulmonary Medicine 2016 16: 77 DOI 10.1186/s12890-016-0242-0