

## 宮城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 －平成29年度の結果－

研究分担者：大島 謙吾（東北大学大学院医学系研究科 助教）

研究協力者：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科 教授）

**研究要旨** 肺炎球菌とインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化する。我々は、2013年より宮城県における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）と侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive haemophilus disease: IHD）に関して、宮城県内の各病院の協力を得て、侵襲性細菌感染症に関するサーベイランスシステムを構築し、IPDとIHDに関して患者情報収集と菌株の解析を継続してきた。2016年度からはIPDとIHDに加えて、新たに劇症型溶血性連鎖球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）と侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）もサーベイランスの対象とした。

2017年（自1月1日至12月31日）は、宮城県において54例のIPD症例が報告された。その中で成人例は50例であった。50例のうち44例で患者情報を収集し（2018年1月31日現在、以下同じ）、27株の菌株の解析を完了した。患者情報と菌株の両方を収集、解析し得た患者27名の平均年齢は72.8歳であり、肺炎を伴う菌血症が12例（44.4%）を占めた。死亡例は5例（18.5%）であった。2017年に宮城県で発生したIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型のワクチンのカバー率は、結合型7価ワクチン（PCV7）11.1%、結合型13価ワクチン（PCV13）44.4%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）77.8%であった。成人のIHDは4例が報告され、3例で患者情報と菌株を収集することができた。症例はいずれも65歳以上の高齢者で、莢膜型は3株ともnon-typeableであった。成人のSTSSは5例が報告され、4例の臨床情報と菌株とが収集できた。

### A. 研究目的

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化することが知られている。小児では7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の公費助成がスタートし、小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の頻度が減少していることが報告されている。さらに、2013年11月からは、カバーされる莢膜血清型が13価であるワクチン、PCV13に切り替えられた。一方、成人において、23価多糖型肺炎球菌ワクチン（PPSV23）はワクチン含有血清型肺炎球菌によってIPDの発症を予防できることが報告され<sup>1)</sup>、2014年10月から、65歳以上の高齢者にPPSV23の定期接種化が開始された。このようなワクチン行政を背景にして、成人におけるIPDのサーベイランス体制の確立と人口ベースにおけるPPSV23の

有効性を評価することが求められている。

加えて、インフルエンザ菌についても小児において*H.influenzae* type B (Hib) ワクチンの普及によってHib感染症が激減した。その一方で国内外において相対的に侵襲性non-typeable *H.influenzae* 感染症が漸増しつつあり<sup>2)</sup>、その疫学的調査が課題となっている。

また、劇症型溶血性連鎖球菌感染症（STSS）は、急速に進行する皮膚軟部組織感染症として、成人にもしばしば発症する。病状の進展は急激で、短時間に多臓器不全に至る。

さらに、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は *Neisseria meningitidis*（髄膜炎菌）によって引き起こされる感染症で、無菌部位からの髄膜炎菌の証明によって診断される。IMDは、本邦においては稀な感染症ではあるが、その予後は不良であ

る。髄膜炎菌は飛沫によって感染するため、接触者には化学予防を行う必要があり、IMDは公衆衛生上のインパクトの大きい疾患である。

STSSとIMDとは感染症法によって5類感染症に定められているが、共に頻度が低い疾患ということもあり、成人における十分な疫学データが得られていないという現状がある。

このような背景を踏まえて、本研究の目的は

- 1) 定期接種化されたPPSV23による高齢者に対するIPDの予防効果、および既に定期接種化されているPCV7ならびにPCV13の成人に対する間接的なIPDの予防効果を調査すること
- 2) PPSV23及びPCV7、PCV13の接種の普及による成人のIPDの原因莢膜型の推移を、宮城県において調査すること
- 3) 成人におけるIHDの患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向を宮城県において調査すること
- 4) 宮城県における成人のSTSSとIMDの疫学データを把握すること

である。

## B. 研究方法

### 1. IPD、IHDおよびIMDのサーベイランスシステムおよび菌株・患者情報収集体制

宮城県および仙台市本庁の協力を得て、宮城県および仙台市で発生したIPD、IHDおよびIMDの症例を把握する。感染症5類全数把握疾患として届け出がなされた情報（NESID）をもとに、本研究分担者に患者発生医療機関、患者年齢についての情報提供を受ける。この情報提供に基づいて発生医療機関の協力者へ連絡を行い、患者調査票の記入と菌株の保存、輸送を依頼することとした。宮城県におけるIPD、IHDおよびIMDのサーベイランスの概要を図1に示す。

### 2. STSSのサーベイランスシステムおよび菌株・患者情報収集体制

宮城県および仙台市衛生研究所の協力を得て、感染症5類疾患として届け出られたSTSS症例に関する情報提供を受けた。STSSを診断した医療機関に、本研究分担者が連絡を行い、患者情報の提供を得た。菌株に関しては福島県の衛生研究所を介して、診断した医療機関から国立感染症研究

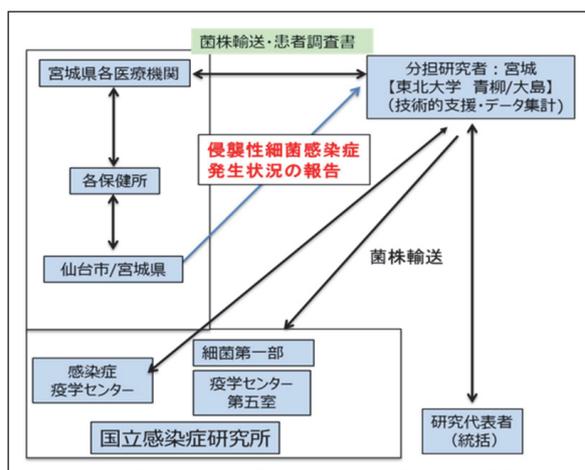


図1. 宮城県、仙台市のIPD、IHDサーベイランスシステム

所へ送付することとした。

2013年に宮城県内の主要な医療機関18施設に本研究の要旨を説明し協力を要請している。実際の協力者となる各医療機関の代表者は医師、感染管理認定看護師、微生物検査技師などであるが、いずれも各医療機関において感染管理/ICT活動の中心となっている人物である。

加えて、2016年度途中から石巻赤十字病院から本研究への参加を得て、計19の医療機関でサーベイランス事業を行うこととなった。石巻赤十字病院は毎年5-10例のIPD症例を報告している石巻医療圏の中核医療機関である。

（倫理面への配慮）

本事業に関して研究代表である国立感染症研究所および研究分担者の所属機関である東北大学病院において倫理委員会の承認を得た。基本的に連結不可能な匿名化されたデータを元に解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. IPD、IHD、STSSおよびIMDにおけるサーベイランスシステムおよび患者情報、菌株確保の体制

宮城県においては2017年1月1日-12月31日の期間にIPDは54例が、IHDは4例が感染症法5類全数把握疾患として届け出られた。この中で、15歳以上の症例はIPDで49例、IHDで3例であった。IPDについては、15の医療機関から報告され、そのうち研究協力機関は13医療機関であり、2医療機関は研究協力医療機関ではなかった（仙台市立

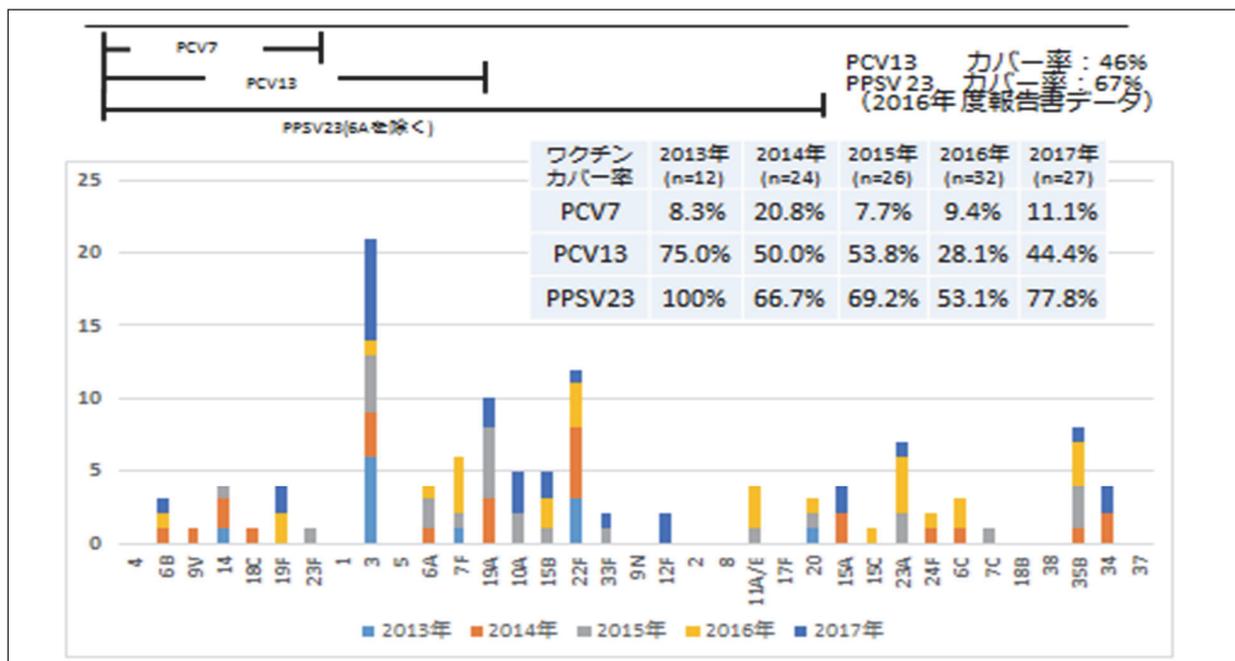


図 3. 宮城県における2017年のIPD由来の肺炎球菌莢膜血清型

病院、東北公済病院)。IPDを報告した医療機関は15医療機関であり、2016年より4医療機関増えた。IHDは3医療機関から報告があり、これらはいずれも研究協力医療機関であった。

2017年12月末日の時点で、IPDについては各医療機関の協力により、49例中44例で患者調査票の回収が完了した(転帰、入院日数など一部のデータは未着)。菌株については、死滅した1株を除く27株の収集と解析が完了した。IPDについては、全3例で患者調査票の回収と菌株の解析が完了した。

STSSについては、当該期間中に5例の報告があり、菌株は4株収集でき、患者調査票は5例全例で回収できた。

IMDについては当該期間中に、宮城県での報告は無かった。

## 2. 宮城県におけるIPD27症例の解析 (2017年報告分)

宮城県における2016年のIPD症例の臨床的特徴を図2に示す。

## 3. 2017年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型

2017年の宮城県におけるIPD症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型を、次頁図3に示す。PCV7のカバー率は11.1%、PCV13のカバー率は44.4%、PPSV23のカバー率は77.8%であった。

年齢(平均, 中央値, range)	(72.8歳, 74歳, 32-96歳)	
>65歳	21例	(77.8%)
男性	14例	(51.9%)
ワクチン接種歴(有り)	3例	(11.1%)
病型		
肺炎+菌血症	12例	(44.4%)
髄膜炎+菌血症	4例	(14.8%)
菌血症	3例	(11.1%)
胸膜炎+菌血症	3例	(14.8%)
関節炎+菌血症	2例	(7.4%)
その他(胆管炎、壊死性筋膜炎、乳腺炎)	3例	(11.1%)
転帰		
死亡	5例	(18.5%)

図 2. 宮城県における2017年のIPD症例の臨床像

菌株No.	年齢	性別	喫煙歴	病型	転帰	免疫不全	基礎疾患
AHI119	77	男性	あり	髄膜炎	軽快	なし	なし
AHI121	68	男性	あり	菌血症	軽快	なし	COPD
AHI124	68	男	あり	肺炎	軽快	DM, 胆管癌	なし

表 1. 2017年の成人IHD症例の臨床像

## 4. 2017年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の薬剤感受性

宮城県における2017年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISP 5株 (5/27=18.5%) であった。PRSPは2017年の調査では確認されなかった。

## 5. 宮城県におけるIHD 3症例の解析 (2017年分)

宮城県における2017年のIHD症例の臨床的特徴を表1に示す。

## 6. 2017年の宮城県におけるIHD症例由来のインフルエンザ菌の莢膜血清型

2017年の宮城県におけるIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の莢膜血清型は、2例ともnon-typeableであった。

## 7. 2017年の宮城県におけるIHD症例由来のインフルエンザ菌の薬剤感受性

宮城県における2017年のIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の薬剤感受性を、表2に示す。

感染研ID	血清型	ABPC	ABPC/SBT	MEPM	CTX	CTR
AHI119	NTHi	0.38	0.38	0.125	0.016	0.004
AHI121	NTHi	3	2	0.25	0.75	0.25
AHI124	NTHi	4	4	0.5	1	0.25

表 2. 2017年の成人IHD由来菌株の薬剤感受性

## 8. 2016年の宮城県におけるSTSS 2症例の解析

宮城県において2016年に報告されたSTSS症例のうち、研究分担者が把握出来た2例の臨床的特徴を表3に示す。なお、症例No.1の菌株は初診の医療機関で廃棄されていた。

症例 No.	年齢	性別	児との同居	臨床像	基礎疾患	菌種
No.1	85	男性	あり	ショック・多臓器不全		
No.2	87	女性	なし	蜂窩織炎	慢性心不全	<i>S. pyogenes</i>
No.3	71	男性	不明	菌血症	HT, HL	<i>S. equisimilis</i>
No.4	85	女性	なし	壊死性筋膜炎	RA	<i>S. pyogenes</i>
No.5	91	女性	なし	菌血症	慢性心不全	<i>S. equisimilis</i>

表 3. 2017年 STSS 症例 臨床像

## 9. 2017年の宮城県におけるSTSS症例由来の菌株の薬剤感受性

宮城県において2017年に報告されたSTSS症例より分離された菌株の薬剤感受性を表4に示す。

感染研ID	PCG	ABPC	CEZ	CTX	MEPM	VCM	DAP	EM	CLDM	LZD	CPFX	MINO
NIH1904	0.015	0.03	0.12	0.015	≤0.008	0.5	≤0.06	≥16	0.12	1	1	≤0.12
NIH1976	0.015	0.03	0.12	0.03	≤0.008	0.25	≤0.06	4	0.25	2	0.5	≤0.12
NIH1905	0.015	0.03	0.12	0.015	≤0.008	0.5	≤0.06	0.12	0.12	1	0.5	≤0.12
NIH1977	0.015	0.03	0.12	0.03	≤0.008	0.25	≤0.06	0.12	0.12	2	0.5	4

表 4. 2017年 STSS 株 薬剤感受性

## D. 考察

本サーベイランス事業は2017年で5年目を迎えたが、これまでの4年間と同様に宮城県におけるIPD、IHDのサーベイランス事業を継続することができた。IHDの届出数は2016年に3例と減少したものの、IPDについては年々菌株の収集数が増加している。2017年も報告書作成の時点で27株の収集を完了しており、収集予定の株を含めると2016年の34株を上回る菌株の収集が予想される。

2017年の宮城県のIPDの罹患率は、人口10万人当たり2.32であった。宮城県全体の人口は、緩徐に減少傾向であるものの、報告数はサーベイランス開始以来増加しつつある。

IHDは2017年の宮城県では5例の報告があり小児の1例を除いた4例で菌株と患者調査票を回収できた。莢膜血清型はいずれもnon-typeableであった。2016年の宮城県のIHDの罹患率は人口10万人当たり0.17であり、2016年とほぼ同程度であった。本邦における2013年度のIHDの全体の罹患率は0.12であり、ほぼ同等と考えられた。STSSについては5例の報告を受け、4例について菌株と患者情報を収集することが出来た。2016年は2例のSTSSを把握したが、いずれも研究協力者が勤務先で偶然発見した症例であった。2017年は仙台市健康福祉局から5例の報告をうけることが出来た。菌株を収集できた4株の内訳はStreptococcus pyogenesとStreptococcus equisimilisがそれぞれ2株ずつであった。各種抗菌薬に対する薬剤感受性は良好であった。しかし、宮城県からはSTSSの報告を受けることは出来なかった。重症患者が仙台市内の医療機関に転送されることが多いのは予想されるものの、仙台市以外の医療機関が1例もSTSSを診療していないことは考えにくく、宮城県からのSTSSに関する情報提供を受けることが出来るようにするのが、今後の課題と考えられた。

## E. 結論

2017年においては2016年に引き続いて2013年から構築を開始した宮城県のIPD、IHDサーベイランスフローを用いて、患者調査票による臨床情報の収集と菌株の譲渡、輸送、解析を継続することが出来た。IPDの届出数は2016年よりも更に増

加した。IHDの届出数は2016年とほぼ同様であった。STSSの届出数は2016年よりも増加した。

## 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：

菌株の保存、輸送、ならびに患者調査票の作成に快く応じて下さいました宮城県内の協力医療機関の方々に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) Vol.35 No.10 特集 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在
- 2) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 小児の侵襲性感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* の莢膜型別解析について：国内外の動向 2017年2月アクセス