厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

# 奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症・劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスに関する研究

研究分担者：笠原　敬　（奈良県立医科大学感染症センター）

**研究要旨**　奈良県内で微生物検査室を有する９医療期間を対象に、成人の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）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。2017年はIPDは12施設から32例、IHDは１施設から１例、STSSは４施設から10例、IMDは０例の発生動向調査の届出があった。成人の人口10万人対ではそれぞれの感染症の発生頻度はIPDが2.8、IHDが0.17、STSSが0.9であった。肺炎球菌は現時点で24株を回収し、血清型は12Fが４株、24F、22Fが３株ずつ、19A、7F、10Aが２株ずつであった。インフルエンザ菌は１株が回収され、莢膜型はNTであった。溶血性連鎖球菌は６株が回収され、A群１株、B群１株、G群４株であった。

## A. 研究目的

奈良県における成人のIPD、IHD、STSS、IMDの人口ベースの罹患率を経時的に評価する。患者情報および分離菌株を収集し、上記感染症の危険因子や予後などの臨床的特徴や、薬剤感受性率やワクチンのカバー率などの細菌学的特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する９施設でIPD、IHD、STSS、IMDが発生した場合、菌株を国立感染症研究所に送付して細菌学的検討を行った。また患者情報は主治医が記入し、国立感染症研究センターを経由して研究分担者に送付され、臨床的検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所および奈良県立医科大学の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益は少ない。また患者情報・菌株送付のいずれにおいても連結不可能・匿名化されている。

## C. 研究結果

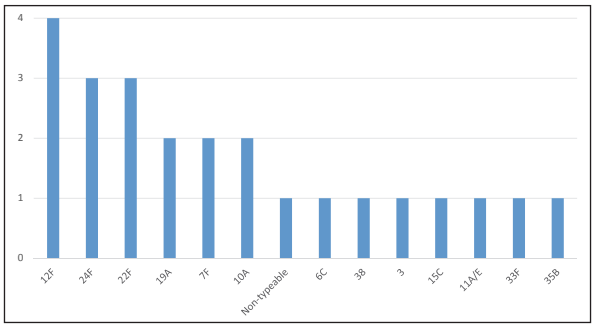
### (1) 奈良県におけるIPDおよびIHDの発生状況と肺炎球菌およびインフルエンザ菌の細菌学的特徴

成人のIPDについては2017年１月１日から2017年12月31日の間に12施設（うち３施設は本研究の菌株送付対象病院以外）から32例の発生動向調査の届出があり、現時点でそのうち24例から肺炎球菌株が収集された。人口10万人対ではIPDの発生頻度は2.8と計算された。薬剤感受性、血清型の分離頻度をそれぞれ示す。

成人のIHDについては同期間に１施設から１例の発生動向調査の届出があった。成人のSTSSについては同期間に４施設から10例の発生

| 抗菌薬 | S | I | R |
|---|---|---|---|
| PCG | 24 | 0 | 0 |
| PCG（髄膜炎） | 21 | 0 | 3 |
| CTX | 24 | 0 | 0 |
| CTX（髄膜炎） | 23 | 1 | 0 |
| MEPM | 23 | 1 | 0 |
| EM | 0 | 1 | 23 |
| CLDM | 8 | 0 | 16 |
| VCM | 24 | 0 | 0 |

動向調査の届出があった。そのうち６例から菌株を回収した。ランスフィールド分類では４株がG群、１株がＡ群、１株がＢ群であった。




肺炎球菌ワクチンカバー率
７価：０％、13価：12.5%、23価：58.3%

### (2) 奈良県におけるIPD、IHD、STSSの臨床的特徴

2017年に報告されたIPDのうち臨床情報の得られた32例の解析では平均年齢71.0歳（43歳～ 88歳）、男性７例、女性６例であった。基礎疾患は無しも含め、様々であった。発症後１か月以内の死亡は２例であった。STSS 10例の平均年齢は72.1歳（42歳～ 87歳）、男性７例、女性３例であった。発症後１か月以内の死亡は４例であった。

## D. 考察

奈良県医療政策部、奈良県保健研究センター、保健所、医療機関担当者の協力のもと、奈良県内で微生物検査室を有する９医療機関においてIPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制が整備されている。

IPDの発生頻度は2014年1.2、2015年1.5、2016年1.6、2017年2.8と徐々に増加傾向であり、現時点では肺炎球菌ワクチンの定期接種化などによる減少傾向は認めていない。IHDにおいても2014年0.07、2015年0.14、2016年0.35と増加傾向にあったが2017年は0.17と減少した。発生頻度には、届出の徹底、あるいは血液培養の実施率の向上や届出体制の整備なども寄与していると考えられる。

血清型の検討では７価肺炎球菌ワクチンのカバー率が０％、13価肺炎球菌ワクチンのカバー率が12.5%と極めて低くなっている。これはこれらのワクチンの導入に伴い世界各国で起きている血清型置換（serotype replacement）が原因と考えられる。

薬剤感受性検査では非髄膜炎基準のペニシリン感受性は100%を維持しており、また髄膜炎基準ではセフトリアキソン耐性は認めていない。一方でエリスロマイシン非感受性は100%と高度であった。

STSSの発生頻度は0.9とIPDと比べると低いが把握できた範囲では死亡率が高かった。

STSSは届出基準に「ショック」が含まれ、重症患者が届出されるという背景もあり、単純に死亡率だけで評価できるものではないが、引き続き注意が必要である。

## E. 結論

奈良県内で微生物検査室を有する９医療機関を対象に、IPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制が整え、患者および菌株の評価を行った。今後も本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、あわせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。さらにSTSSとIMDについても同様の体制の整備を推進し、両疾患に関する罹患率や臨床像を明らかにする。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hirai N, Kasahara K, et al. Molecular diagnosis and characterization of a culture-negative mycotic aneurysm due to ST54 *Haemophilus influenzae* type b with PBP3 alterations. J Infect Chemother 2018 epub ahead of print.
2. Hirai N, Kasahara K, et al. Infective endocarditis complicated by intraventricular abscesses, pericarditis, and mycotic aneurysm due to an emerging strain of serotype VI *Streptococcus agalactiae*. Jpn J Infect Dis 2017; 70: 685-686.
3. 笠原　敬，三笠桂一．不明熱と血流感染症．日本内科学会雑誌2017; 106: 2349-2355
4. 笠原　敬．痰のグラム染色では、この菌を見逃すな．総合診療2017; 27: 1565-1568
5. 笠原　敬．春から初夏にかけての呼吸器感染

症アウトブレイク？総合診療2017; 27: 1115-1118.

6. 笠原　敬. 肺炎の重症度の捉え方. 呼吸器内科2017; 31: 108-113

**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