

高知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：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）

戸梶 彰彦（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）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）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の推移など不明な点も多いため、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。当初IPDとIHDで始まり、平成28年度からSTSSとIMDも加え第二期研究を行っている。【目的】 高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。【方法】 平成29年4月から平成30年1月末までの10か月間に高知県で届出のあったIPD、IHD、STSS症例の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15例の届出があり13例より菌株の回収ができた。15例の男女比は9:6で年齢中央値は71歳（38-97歳）であった。解析可能であった11例の病型は肺炎+菌血症が5例（45%）と最も多く、菌血症が2例、菌血症+関節炎が2例、菌血症+蜂窩織炎と敗血症が1例ずつであった。6例（55%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株13株のうち解析が終了した7株の血清型は、それぞれ6B、19A、12F、12F、12F、31、31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14%、PCV13が29%、PPSV23が71%であり、昨年より低下していた。調査時点で11例中1例（9%）が死亡していた。一方、IHDは2例の届出があり、2例とも菌株が回収できた。いずれも80代女性の肺炎+菌血症で、解析が終了した1例はNTHiであった。STSSは7例届出があり男女比は2:5で年齢中央値は75歳（52-87歳）であった。A群が2例、B群が3例、G群が2例であった。期間内にIMDの届出はなかった。【結論】 12Fなどこれまでみられなかった血清型が検出され高知県においても肺炎球菌ワクチンカバー率の低下がみられた。単年度の解析では症例数が少ないため、今後もサーベイランスを継続し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¹⁾。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¹⁾であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus 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類感染症である劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome、以下STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease、以下IMD）（直ちに届出必要）も研究対象に加わった。高知県においてIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする目的に本サーベイランスを行った。

B. 研究方法

平成29（2017）年4月から平成30（2018）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成人（15歳以上）のIPD、IHD、STSS、IMD（IMDのみ全年齢）全例を対象とした。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）摂取の有無、転帰を集積し解析した。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にて血清型を解析した。IMDに関しては症例数が少ないため10道県に限定せず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29年度には15例のIPDの届出があった。15例の男女比は9:6で男性が多かった。平均年齢は67.5歳（38-97歳）、中央値は71歳であった。15例

のうち13例（86.7%）で菌株が回収できた。調査票で解析可能な11例について背景を検討した。11例の内訳は男性7例、女性4例で、70代にピークがあった。発生時期は1月にピークがあり、春と冬の二峰性パターンを示していた。11例中8例は喫煙者、2例は非喫煙者、1例は不明であった。日常的に飲酒している者は2例あった。病型は肺炎+菌血症が5例（45%）と最も多く、次いで菌血症が2例、菌血症+関節炎が2例、菌血症+蜂窩織炎1例、敗血症1例であった。11例中6例（55%）で免疫機能に影響しうる基礎疾患（糖尿病、悪性リンパ腫、肺癌、自己免疫性脊髄炎）があり、基礎疾患がない者は2例だけであった。ICU管理になった症例は2例（18%）、人工呼吸器を使用した症例は1例（9%）あった。同時期にインフルエンザの感染があった例はなかった。また、直近5年間にPCV13接種歴のある者はなく、PPSV23接種歴のある者は1例あった（血清型は未報告）。調査時点で11例中1例（9%）が死亡していた。得られた菌株13株のうち7株で血清型解析が終了し、血清型はそれぞれ、6B、19A、12F、12F、12F、31、31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14%（昨年度17%）、PCV13が29%（同33%）、PPSV23が71%（同83%）であった。平成25年度からの累積38例（昨年まで28例）では肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が13.2%（昨年まで14.3%）、PCV13が31.6%（同35.7%）、PPV23が71.0%（同71.4%）であった（**図2**）。

一方、IHDは2例の届出があり2例とも菌株を回収できた。いずれも80代の女性例で、病型は菌血症を伴った肺炎であった。1例に免疫機能に影響

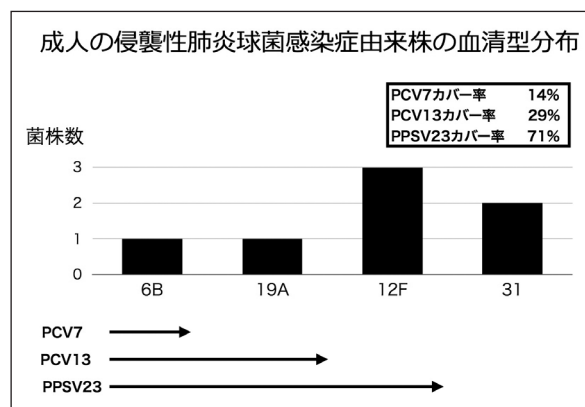


図1

響するような特記すべき基礎疾患（悪性リンパ腫）があった。血清型は1例で解析済みであり non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。1例でICU管理があった。平成25年度からの累積13例のうち12例で菌株回収でき、11例で解析可能であった。11例中10例がNTHiであり1例type eがあった。11例中4例（36.4%）が死亡しており高い致命率であった。

STSSは7例届出があった。男女比は2:5で年齢中央値は75歳（52-87歳）であった。A群が2例、B群が3例、G群が2例であった。病型は蜂窩織炎、肺炎+菌血症、壊死性筋膜炎、敗血症、尿路感染症、菌血症と様々であった。3例に免疫機能に影響するような基礎疾患（急性骨髄性白血病、関節リウマチ、子宮頸癌）があり、侵入門戸不明が4例、呼吸器1例、尿路1例、鼻腔1例であった。転帰は軽快1例、治療中1例、死亡1例、不明4例であった。本年度にIMDの届出はなかった。

D. 考察

IPD、IHD、STSSならびにIMDは侵襲性細菌感染症として第5類感染症に指定されている重要な疾患である。高知県において平成29年度の10か月間にIPDは15例、IHDは2例、STSSは7例届出があった。昨年度はIPDが7例、IHDは1例、STSSは1例であったことと比較するといずれも発生件数は増加していた。IMDは全国的に発生頻度が少なく高知県では研究開始以来まだ報告がない。平成30年1月1日現在の高知県の推計人口は71万人（高知県総務部統計課）、15歳未満は8.4万人と考えられている。約半数が高知市周辺を中心部に住んでいる。15歳以上（本研究でいう成人）の高知県人口は62.6万人と推定される。高知県は65歳以上の割合が32%と過疎高齢化が進んでいる県である。10道県の中では最も発生数が少なく過疎高齢化県を代表している。10か月間のデータではあるが1年に換算した罹患率は成人人口10万人当たりIPDが2.5、IHDが0.34となる。全国での罹患率^{2, 3)} 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、IHDともに全国と同様の値になった。昨年（平成28年度）の高知

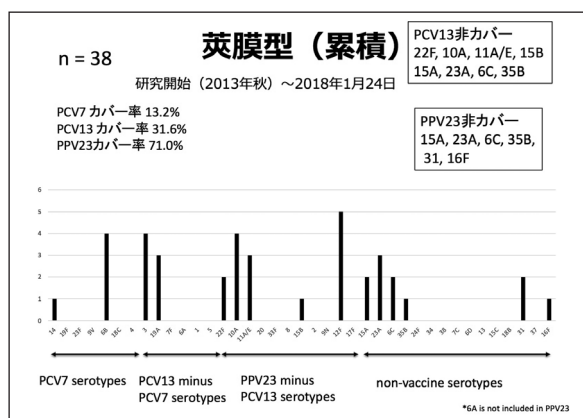


図 2

県での罹患率（同様の計算でIPDが1.10、IHDが0.17）と比較すると増加傾向がみられた。これは発生が増えているというよりはこれまでの届出が少なく、ようやく届出が周知されサーベイランスが軌道に乗ってきたことを表しているのではないと思われる。研究開始当時、届出は高知市周辺に限られていたが、県西部や東部からも報告が得られていることから軌道に乗ってきたことがうかがえる。STSSは調査が始まってまだ1年なので評価が難しいが、全国的に増加傾向⁴⁾にあり今後の調査が重要である。

IPDの病型は11例中5例が菌血症を伴う肺炎で最も多く、IHDの病型も2例全例が菌血症を伴う肺炎であり、従来の報告^{5, 6)}同様であった。人工呼吸器管理（9%）やICU管理（18%）になった例、死亡例も1例ありやはりIPD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⁷⁾、今回の症例も過半数でリスク因子のある基礎疾患を有していた。STSSについては多彩な病型がみられ、侵入門戸不明が多かったが、7例中3例に免疫機能に影響するような基礎疾患がみられ、病態に関与していると思われた。症例数が少ないため今後さらに症例数を集めて検討する必要がある。

今年度のIPDの血清型解析では、従来とは異なり初めて12F、31が検出された。12Fは前年度から山形県や新潟県で流行が見られており、高知県でも前年度末から5例検出されたことから全国的な傾向の可能性がある。今年度の解析で得られたIPDの血清型の肺炎球菌ワクチンカバー率はそれぞれPCV7が昨年度の17%から14%に、PCV13

が33%から29%に、PPSV23が83%から71%に低下した。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^{8,9)}。高知県においても同様の傾向が確認できた。研究開始からの累積結果（38例）においてもPCV7が13.2%、PCV13が31.6%、PPSV23が71%と低下がみられた。従来言われているPPSV23のカバー率（85.4%）よりずいぶん低くなっている。高知県においても今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

IMDの発生はなかったが、IPD、IHD、STSSは高知県においても重要な感染症であることがあらためて確認できた。平成29年度のPPSV23のカバー率は平成28年度の83%から71%に下がり、累積でも71%と下がる傾向にあった。高知県の症例数は10道県の中でも最も少ないため、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

- 1) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 17 (3) : 313-321, 2017

2. 学会発表

- 1) 山藤栄一郎, 鈴木 基, 森本浩之輔, 吉本朗嗣, 麻生憲史, 八重樫牧人, 石田正之, 濱口杉大, 青島正大, 有吉紅也：成人市中発症肺炎における肺炎球菌の血清型分布：J-PAVE study 第1報 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 2017年4月6日-8日 京王プラザホテル 感染症学会雑誌第91巻・P293・2017年

- 2) 石田正之, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 鈴木 基, 森本浩之輔：当院における成人発症侵襲性B群溶血性連鎖球菌（GBS）感染症の検討 第91回日本感染症学会総会・学術講演会 2017年4月6日-8日 京王プラザホテル 感染症学会雑誌第91巻・P326・2017年
- 3) 矢野慶太郎, 富田秀春, 高松正宏, 石田正之：自宅浴槽で溺水後6日間の経過で死亡したレジオネラ肺炎の1例 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 4) 石田正之, 鈴木 基, 山本 彰, 森本浩之輔, 大石和徳：侵襲性感染症をともなった市中発症インフルエンザ菌肺炎3例の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 5) 石田正之, 鈴木 基, 荒川 悠, 山本 彰, 森本浩之輔：市中発症肺炎における緑膿菌性肺炎の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 6) 石田正之, 荒川 悠, 高木理博, 山本 彰, 森本浩之輔：*Corynebacterium spp.*が起炎菌となった肺炎症例の検討 第57回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2017年7月14日 高知市文化プラザかるぼーと
- 7) 石田正之, 鈴木 基, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 森本浩之輔, 大石和徳：成人における肺炎球菌性肺炎と侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像の比較：単施設観察研究 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P250
- 8) 森本浩之輔, 鈴木 基, 青島正大, 八重樫牧人, 麻生憲史, 石田正之, 有吉紅也：高齢化社会におけるマイコプラズマ肺炎の臨床疫学：APSG-J研究から 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P255
- 9) 木田遼太, 榮枝弘司, 石田正之：結核性リンパ節炎を伴う結核性肝膿瘍および大腸結核の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月26日 長崎ブリックホール 抄録集P270

- 10) 矢野慶太郎, 石田正之: *Peptostreptococcus micros* による脊髄硬膜外膿瘍, 敗血症性肺塞栓の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月27日 長崎ブリックホール 抄録集P321
- 11) 石田正之, 鈴木 基, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 森本浩之輔, 大石和徳: 成人侵襲性連鎖球菌感染症に対する臨床像の菌種別検討 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月27日 長崎ブリックホール 抄録集P335
- 12) 植村里美, 柳井さや佳, 吉永詩織, 石田正之: 急性胆嚢炎を発症したチフス菌 (*Salmonella Typhi*) 無症状保菌者の一例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P372
- 13) 田島萌夢, 榮枝弘司, 北岡真由子, 石田正之: 意識障害, ショック, 多臓器不全を来したSFTSと日本紅斑熱の2症例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P242
- 14) 竹之熊哲也, 石田正之, 柳井さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 村上光一, 森本浩之輔, 大石和徳: 血清型e型のインフルエンザ菌による, 肺炎を伴った侵襲性インフルエンザ菌感染症の1例 第87回日本感染症学会西日本地方会 2017年10月28日 長崎ブリックホール 抄録集P244

2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

参考文献

- 1) 成人肺炎診療ガイドライン2017. 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) IASR 2015; 36: 153-154.
- 5) 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.
- 6) Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults ≥65 years, United States, 2011. Open forum Infect Dis 2014; 1: ofu044.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし