

病院小児科の感染症情報によるリスクアセスメント

研究分担者 中野 貴司 川崎医科大学小児科学
研究協力者 田中 敏博 JA静岡厚生連静岡厚生病院小児科

研究要旨

全国規模、あるいは都道府県単位の感染症サーベイランス情報は、日常診療において欠かすことのできない重要性を有している。一方で、時々刻々と様相が変化する様々な感染症と対峙する小児科の日常診療の現場では、より身近な範囲での流行状況を把握することが実質的な意味を持つ。一般的な市中病院の小児科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスを推進していくことにより、日々の診療に直結する情報を得たいと考え、インフルエンザウイルス感染症、細菌性髄膜炎等を対象として、サーベイランスに取り組んできている。インフルエンザでは、ウイルスの流行株・系統と薬剤感受性などを経年的にフォローしている。細菌性髄膜炎については、静岡県内の病院小児科の協力を得て、インターネットを利用した症例登録システムを稼働させており、NESIDのシステムの補完的な役割も果たしていると考え。こうした活動を通じて培われてきた地域におけるネットワークから、日常的に発生する小規模の感染症の流行においても迅速に対応していけるなど、副次的な広がりも見られている。ITを活用し、ネットワーク作りに重点を置いた形で、病院小児科を起点とした感染症情報によるリスクアセスメントを展開させている。

A. 研究目的

小児科の日常診療の中で遭遇する感染症のサーベイランスについては、世界や国内における状況の把握は言うまでもなく重要である。その一方で、都道府県、市町村、学区、学校や園など、より身近な範囲でのそれが実質的な意味を持つ。

規模は小さいが一般的な市中病院の一つである静岡厚生病院の小児科で診療する立場で、感染症サーベイランスに関わり、これを推進していくことによって、地域における日々の診療に直接的に結びつく情報を得ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

2010/2011シーズンより継続している調査研究であり、7シーズン目となった。

1) 対象

静岡厚生病院小児科においてインフルエンザウイルス感染症を疑われ、迅速検査を施行された小

児。

2) 方法

(1) 検体の採取と保管

トラップ付き気管吸引チューブを用いて、鼻腔吸引液を採取する。引き続き培養液2mLも吸引してチューブ内の検体も回収、別の滅菌スピッツに移し、スワブを用いて迅速検査等のための検体を確保した後、速やかにマイナス80℃で凍結保存する。

(2) 分析

迅速検査で陽性と判定された症例と臨床的にインフルエンザウイルス感染症が強く疑われた症例からの検体を中心に、より詳細な分析を実施する。1-2週間単位で検体を新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野の研究室に送付し、インフルエンザウイルスの分離・同定およびノイラミニダーゼ阻害剤（以下、NAI）への薬剤感受性や遺伝子変異の有無について解析を行っている。

3) 倫理面への配慮

鼻腔吸引液の採取は、日常診療においても鼻閉

対策で鼻汁吸引処置として、また培養検査や迅速検査の目的で実施されることがある。若干の苦痛を伴う行為ではあり、特に小児では低年齢であるほど嫌悪されがちな手技である。各回最大限に愛護的に実施することで、倫理的な配慮とする。鼻腔吸引液を採取した患者の情報は、解析に際して連結可能匿名化される。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

【2】静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

静岡県内の小児科医が自由に活動に参加できる「静岡小児感染症サーベイランス研究会（発起人：田中敏博、松林 正）」を立ち上げ、この活動の一つという位置づけで、平成25年9月よりシステムを稼働している。

1) 対象

静岡県内の有床の病院小児科で入院加療された15歳以下の細菌性髄膜炎症例。該当する施設・専門科は40超であり、全施設から協力を得ることを目標としている。

2) 方法

(1) 調査期間

平成25年9月の調査開始よりも以前の症例は後方視的に、それ以降は前方視的な調査となる。

(2) 症例登録

独自に開発したインターネットシステム（株式会社 エバーメディカ <http://www.evermedica.com/>による）を利用して登録する。調査に参加する施設には、登録用のシステムにログインするためのユーザー名とパスワードが予め割り当てられる。

(3) 分析と公開

登録された症例は自動的に分析され、情報として広く役立てられるよう、専用のホームページで一般に公開する。また、施設ごとのデータは、各施設で活用可能な形でフィードバックされる。

3) 倫理面への配慮

症例登録は、各施設でユーザー名とパスワードを用いてログインして行うことによりセキュリティをかける。登録される症例に関しては、個人を特定できる氏名や施設内IDなどは求めない。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会におい

て承認を得ている。

【3】地域における突発的な感染症の流行に対するサーベイランスの試み

平成26年夏、静岡市で開催された花火大会の際に、屋台で販売された冷やしキュウリを原因とした病原性大腸菌O157の集団食中毒が発生した。この事案に対して、患者情報の共有を目的としたサーベイランスシステムを稼働させた¹⁾経験をもとに、同様の事例に対応できるよう、準備状態を維持した。

C. 研究結果

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

1) ウイルスのNAIに対する薬剤感受性

治療前に採取された鼻腔吸引液中のウイルスに関して、NAI 4剤に対する薬剤感受性 (IC₅₀) を測定した。2016/2017シーズンは、ほぼA型/H3N2ウイルスの流行であった。

分離されたA型/H3N2ウイルスの36株については、IC₅₀はいずれのNAIに対しても1nM未満であり、良好な感受性であり、その値に著しい差は見られなかった（資料1-1）。また、近年のA型/H3N2ウイルスの流行時の際のデータと比較しても、ほぼ同様の値であった（資料1-2）。なお、ザナミビルとラニナミビルの薬剤感受性について、一部のウイルス株にはずれ値が認められた（資料1-1のグラフ内、円で囲んだドット）。これらについて、NA遺伝子（解析領域：1445塩基）の解析の結果、はずれ値株ではD125G、R210K、H264N、D339N、E344K、P386K等の変異を生じていることがわかった（資料1-3、樹形図内の**を付した株がはずれ値）。

2) 迅速キットを用いた検査の結果とウイルス学的検索の結果との比較

インフルエンザシーズン中に当科で実施した迅速キットによる検査の結果と、同じ鼻汁検体をRT-PCR法で分析した結果を比較した。当科では、O社製の迅速キットを使用している。迅速キットの感度はA型として73.2%、特異度は100%であった。また、陽性的中率は100%、陰性的中率は69.7%であった（資料1-4）。これらは、近年のデータとほぼ同様の結果であった（資料1-5、

1-6)。

【2】 静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

平成30年1月31日現在、県内32の病院小児科および専門科が参加(資料2-1)し、計257例が登録されている。昨年の同時期よりの登録症例数の増加は全体で6例である。登録年の範囲の制限を設けてはいないが、いずれの施設においてもカバーされている平成18年以降のデータ(190例分)をグラフにして公開している(資料2-2/<https://www.evermedica01.jp/zuimakuen/share/graph.aspx>)。引き続き症例発生は鈍化しており、平成29年の1年間に発生した症例は皆無であった。

【3】 地域における突発的な感染症の流行に対するサーベイランスの試み

静岡市、静岡県で、今年度も様々な感染症の流行が見られたが、近年見られたO157による集団食中毒や、マイコプラズマや百日咳の学校区単位の小流行といった特異的なものはなく、これまでの経験をもとに用意しているサーベイランスの体制やシステムを発動させる機会はなかった。

D. 考察

一般的な市中病院で、常勤医1名のみという静岡厚生病院小児科は、全国の多くの開業小児科や病院小児科と同様、ごく日常的な診療を展開している。その中で、地域における感染症診療をより充実させていく目的で、「静岡小児感染症サーベイランス研究会」を立ち上げ、随時研究協力施設を募りながら、日常診療の傍ら、研究を進めている。本研究は、静岡厚生病院小児科およびこの研究会を中心として経年的に実施しているものである。

【1】 インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

インフルエンザウイルスに関するサーベイランスは、2010/2011シーズンから継続中である。ここ数年、A型についてはH1N1pdmとH3N2が年ごとに交互に流行しているが、2016/2017シーズンはH3N2ウイルスの流行であり、B型は1例のみであった。得られた検体からは、急性期、回復期を問わず、耐性ウイルスは検出されなかった。7シーズン目となった本研究において、これまで

耐性ウイルスが検出された症例は、2010/2011シーズンのA型/H1N1pdmの1例のみである。過去7シーズンの中で、流行するウイルスの型および系統の入れ替わりはあるものの、薬剤感受性にも大きな変化は見られておらず、治療の後の回復期に得られたウイルスにおいて変化する兆候も捉えられてはいない¹⁻³⁾。これまでと同じ体制の中で、当地におけるサーベイランスを継続し、薬剤感受性の監視、すなわち耐性ウイルスの監視を行っていく。

インフルエンザウイルスをとらえる迅速検査は、キット間で性能を競いながら、非常に多くの製品が販売されている。しかし、やはりあくまで簡易検査のシステムであり、当院で使用した製品に関しては、2016/2017シーズンも前年までと同様、特異度は100%である一方で、感度に限界があると言わざるを得なかった¹⁻³⁾。その事実を踏まえた上で、実際の診療の中に適切に取り込んで、精度の高いインフルエンザの診断、そして治療に結び付けていく姿勢が肝要である。

【2】 静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

Hibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンがわが国に導入され、定期接種として定着して以降、小児における細菌性髄膜炎の発生頻度が大幅に減少しつつあることは、各種の調査・研究から明らかである^{4,5)}。日常診療の中でも、細菌性髄膜炎はもちろん、下気道炎や中耳炎等の減少から、ワクチンの効果を直接、間接に実感できる状態となっている。この感触・印象を地域で共有し、ワクチン接種率の維持および向上に結び付けていくために、静岡県におけるサーベイランスシステムを稼働させている。当地でも、新たな症例の発生は限定的であり、平成29年には新規症例の登録がなかった。ワクチンの存在しないGBSによる髄膜炎の、特に新生児症例が最終的に課題として残っていくものと推察される。こうしたデータをモチベーションの裏付けとして、引き続きワクチンの接種率を高いレベルで維持していくことが求められる。

感染症発生動向調査システム(NESID)は、各種感染症の発生状況を把握し、情報を広く共有する目的で運営されている⁶⁾。この中で、インフル

エンザ菌と肺炎球菌については、2013年より、それぞれ侵襲性感染症の場合に5類感染症として全数届出の対象疾患として扱われている⁷⁾。しかしながら、小児と成人の区別や、髄膜炎とその他の感染症の区別をした上でのデータとその推移の把握は、システム上、容易ではない。また、インフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌以外の病原体による細菌性髄膜炎については、5類感染症の中で定点把握疾患として扱われる。このため、定点となっている施設以外での発生症例は把握できない。NESIDでは、全国あるいは都道府県という広い範囲におけるすう勢が把握できる可能性がある一方で、より狭い地域における動向は捉えられない点、稀な疾患であればあるほど登録に協力する施設数や全数把握疾患の場合は報告する側の意識の問題から疾患発生数の捕捉が不十分となる可能性、また必ずしもそれらの情報へのアクセスが容易ではないといった問題点が指摘できる。これらの点で、われわれが稼働させているシステムは、地域の状況を迅速に反映し、コミュニケーションよく共有できる点でより優れた側面を持つと考えられる。細菌性髄膜炎以外の感染症にも応用したり、同じシステムを利用して他の地域と連携や比較を図ったりといった汎用性も期待できる。引き続き、NESIDを補完し、さらに発展させる展開も視野に入れて活動を続けていきたい。

[3] 地域における突発的な感染症の流行に対するサーベイランスの試み

平成26年夏に静岡市での花火大会の際に発生した病原性大腸菌O157の集団食中毒で、本研究における髄膜炎のサーベイランスを応用したシステムを展開して活用したことをすでに報告している¹⁾。突発的に発生し得る感染症の流行に対し、日頃からサーベイランスシステムを整えてきたことが生かされた好例である。

今年度は同様の事例に遭遇はしなかったが、常に準備された体制とモチベーションを維持していくことが重要である。地域において関係者の意識を高いレベルで保つための情報の共有や、いざという時に迅速に情報を視覚化して行動につなげていくという対応ができるようにするために、ITの応用は不可欠である。

E. 結論

身近な地域の状況を把握し、日常診療に直結する感染症サーベイランスの体制を、一つの試みとして静岡県において整え、情報の共有と発信を継続していきたい。そのために、ITを活用して効率化、視覚化、有用性の向上を図ることは大きな柱になると考える。また、有効なサーベイランスとして機能するためには、地域の関係者の間でネットワークを形成し、日頃より十分なコミュニケーションがとられていることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 田中敏博, 中野貴司. 第49回日本小児感染症学会 総会・学術集会(2017年10月20日~21日). 抗インフルエンザ薬による治療と鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルス: 2016/2017シーズンの調査研究より. 2017年10月21日. 金沢.
 - 2) 田中敏博. 第27回日本外来小児科学会 年次集会(2017年9月2日~3日). ランチョンセミナー: 迅速診断キットは日常診療に不可欠か?! . 2017年9月3日. 津.

G. 知的財産権の出願・登録状況

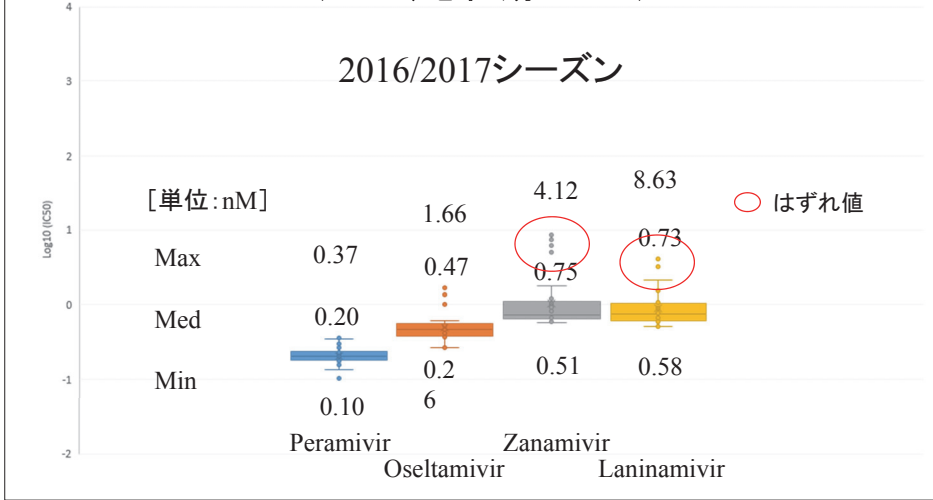
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 参考文献

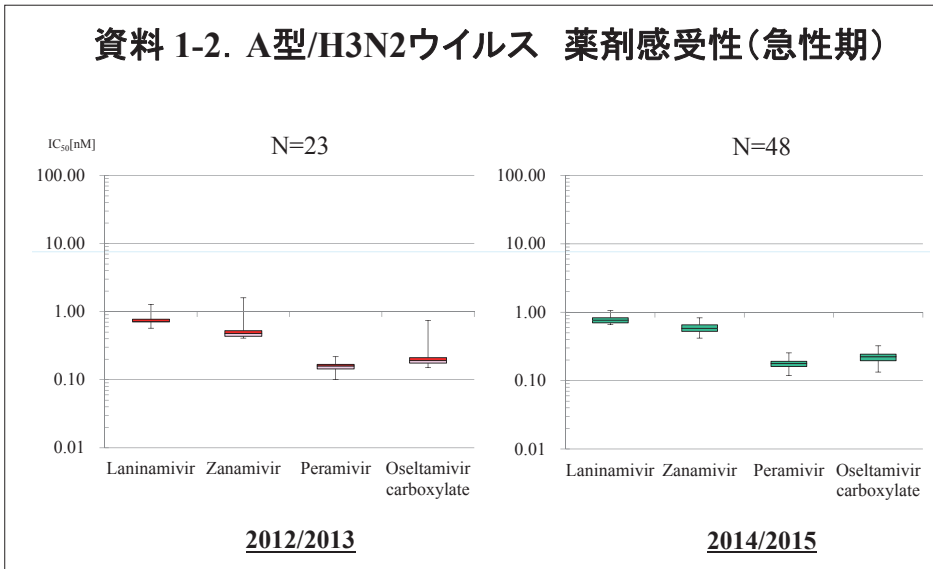
- 1) 病院小児科の視点からの感染症サーベイランスの強化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」分担研究報告書(平成26年度): 170-178, 2015
- 2) 病院小児科の感染症情報によるリスクアセスメント. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

- 「新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメント」分担研究報告書（平成27年度）：165-172, 2016
- 3) 病院小児科の感染症情報によるリスクアセスメント. 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）「新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメント」分担研究報告書（平成28年度）：170-176, 2017
- 4) 小児細菌性髄膜炎・菌血症の疫学研究（鹿児島スタディ）[鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染防御講座微生物学分野 Website]. 2014 掲載. 参照：http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~bacterio/ped_ipd_ihd.html. 2018-1-31 閲覧.
- 5) 国立感染症研究所. 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在：IASR 35: 229-230, 2014
- 6) 日本の病原体サーベイランスシステムとIASR：IASR 31：69-72, 2010
- 7) 侵襲性肺炎球菌感染症・侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生動向 - 2013年4月からの5類全数届出の状況について -：IASR 35: 46-48, 2014

資料 1-1. A型/H3N2ウイルス 薬剤感受性
(IC50、急性期 n=36)



資料 1-2. A型/H3N2ウイルス 薬剤感受性(急性期)



資料 1-3. A型/H3N2 NA遺伝子 (解析領域: 1445塩基)

☆ワクチン株(北半球: 2016/2017シーズン)
(南半球: 2017シーズン)

- 新潟(2016/2017シーズン)
- 群馬(2016/2017シーズン)
- 静岡(2016/2017シーズン)
- 長崎(2016/2017シーズン)
- 沖縄(2016/2017シーズン)

Consensus

* Reference
**Outlier

xNA titter was too low

	株名	NA量 (μl)
Reference	A/Gunma/16G005/2017	49
	A/Shizuoka/16S043/2017	175
	A/Nagasaki/16N010/2017	50
	A/Okinawa/16T009/2017	115
	A/Niigata/16F280/2017	111
Outlier	A/Shizuoka/16S013/2017	242
	A/Shizuoka/16S058/2017	209
	A/Shizuoka/16S061/2017	142
	A/Okinawa/16T011/2017	130
	A/Niigata/16F038/2017	156
	A/Niigata/16F386/2017	140
	A/Niigata/16F441/2017	109
	A/Niigata/16F500/2017	155
	A/Niigata/16F501/2017	111
	A/Niigata/16F506/2017	308
	A/Niigata/16F514/2017	209



3C.2a1

3C.2a

3C.3a

はずれ値株は、NAに
D125G、R210K、H264N、
D339N、E344K、P386K
変異を認めた。

資料 1-4. インフルエンザ迅速キットの精度(2016/2017)

RT-PCR法

	A	B/ Victoria	B/ Yamagata	陰性		
迅速診断	A	52	0	0	0	52
B	0	0	0	0	0	0
陰性	19	0	1	46	66	
	71	0	1	46	118	

感度

A: $52/71 = 73.2\%$

B: $0/1 = 0\%$

特異度: $46/46 = 100\%$

陽性的中率

A: $52/52 = 100\%$

B: -

陰性的中率

$46/66 = 69.7\%$

**迅速キット:クイックナビ™-Flu(O社)

*PCR法:新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野による

資料 1-5. インフルエンザ迅速キットの精度(2015/2016)

RT-PCR法

	A/H1N1 pdm	B/ Victoria	B/ Yamagata	B/他	陰性		
迅速診断	A	13	0	0	0	0	13
B	0	22	7	0	0	0	29
陰性	4	20	10	2	38	74	
	17	42	17	2	38	116	

感度

A/H1: $13/17 = 76.5\%$

B/V: $22/42 = 52.4\%$

B/Y: $7/17 = 41.2\%$

特異度: $38/38 = 100\%$

陽性的中率

A: $13/13 = 100\%$

B: $29/29 = 100\%$

陰性的中率

$38/74 = 51.4\%$

*迅速キット:クイックナビ™-Flu(O社)

*PCR法:「第一三共北里ワクチン ワクチン研究所」による

資料 1-6. インフルエンザ迅速キットの精度(2014/2015)

RT-PCR法

	A/H1N1 pdm	A/H3N2	B	陰性		
迅速診断	A	0	35	0	0	35
B	0	0	0	1	0	1
陰性	1	22	2	53	78	
	1	57	3	53	114	

感度

A/H1: $0/1 = 0\%$

A/H3: $35/57 = 61.4\%$

B: $1/3 = 33.3\%$

特異度: $53/53 = 100\%$

陽性的中率

A: $35/35 = 100\%$

B: $1/1 = 100\%$

陰性的中率

$53/78 = 67.9\%$

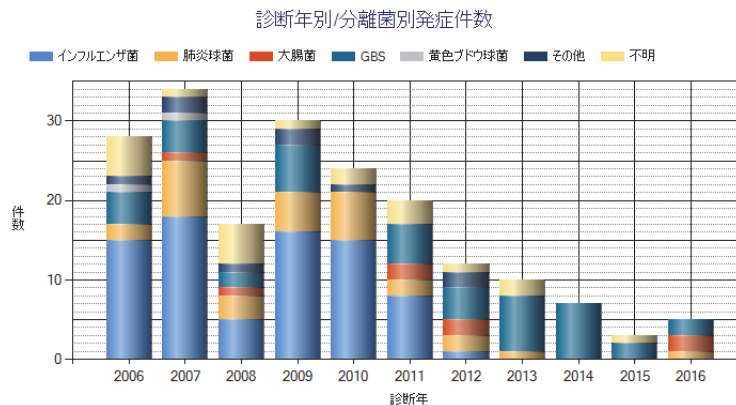
*迅速キット:クイックナビ™-Flu(O社)

*PCR法:「第一三共北里ワクチン ワクチン研究所」による

資料2-1. 研究協力施設(2018年1月現在 32施設/専門科)

- 浜松医科大学医学部附属病院
- 浜松医療センター
- 浜松赤十字病院
- 浜松労災病院
- 遠州病院
- 聖隷浜松病院
- 聖隷三方原病院
- 中東遠総合医療センター
- 磐田市立総合病院
- 静岡済生会総合病院
- 静岡県立こども病院 集中治療科
- 静岡県立こども病院 新生児未熟科
- 静岡県立こども病院 総合診療科
- 静岡県立こども病院 感染症科
- 静岡県立総合病院
- 静岡厚生病院
- 静岡赤十字病院
- 静岡市立静岡病院
- 静岡市立清水病院
- 蒲原総合病院
- 伊東市民病院
- 順天堂大学静岡病院
- 沼津市立病院
- 聖隷沼津病院
- 藤枝市立総合病院
- 焼津市立総合病院
- 清水厚生病院
- 富士市立中央病院
- 富士宮市立病院
- 公立森町病院
- 島田市民病院
- 菊川市立総合病院

資料2-2. 静岡県内の小児における細菌性髄膜炎の登録状況(2018年1月31日現在)



※総登録症例[257件]のうちグラフに表示されているのは2006年以降の症例のみ[190件]

<https://www.evermedica01.jp/Zuimakuen/share/graph.aspx>