

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

感染症対策における様々なレベルでの情報源として感染症サーベイランスは重要であるが、現状は公的機関による国、都道府県、市町村といった広い範囲を対象にしたものが中心である。しかし、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って、日々の診療に直結する情報を得たいと考えた。インフルエンザウイルス感染症、細菌性髄膜炎、マイコプラズマ感染症等を対象として、サーベイランスに取り組んでいる。インフルエンザでは、ウイルスの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、静岡県内で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られる。さらに、これらの活動をベースにして、地域における突発的な感染症の流行にも情報面で対応、貢献できるように備えをしており、実際に平成27年にはマイコプラズマや百日咳の地域流行においても地域で連携した対応に結びついた。ITを活用し、ネットワークづくりに重点を置いた形で、地域に根差したサーベイランス活動を継続している。

A. 研究目的

感染症診療を取り巻く環境は時々刻々と変化している。ゆえに、高い迅速性と精度、きめの細かさなどの点で充実した感染症サーベイランスが、日常診療においては有用性が高いものと考えられる。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

である。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た小児から採取した鼻腔吸引液を検体として、そこに含まれるウイルスを検索している。検体は、2015/2016シーズンまでは第一三共北里ワクチン ワクチン研究所と川崎医科大学微生物学教室で、2016/2017シーズンからは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で、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 (NAI) / に対する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。

(倫理面への配慮)

鼻腔吸引液検体の採取は、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が、最大限に愛護的に行うことで、倫理的な配慮とする。患者情報は、解析に際して連結可能匿名化される。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、この活動の一つとして、平成25年9月よりシステムを稼働している。静岡県内の有床の病院小児科に呼び掛けて研究への協力を依頼し、各施設で入院加療された15歳以下の細菌性髄膜炎症例を、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/index.htm> による）を利用して登録する。登録された症例は自動的に分析され、専用のホームページで一般に公開されている。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ている。

（倫理面への配慮）

症例登録は、各施設でID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。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。2014/2015シーズンはA型/H3N2、2015/2016シーズンはA型/H1N1pdmおよびB型、2016/2017シーズンは再びA型/H3N2がそれぞれ中心の流行であった。

A型については3シーズンを通して、IC₅₀がいずれのNAIに対しても1.0nM未満であり、良好な感受性であったと同時に、各NAIに対する値も著しい差は見られなかった（資料1-1、2、5）。B型については、2015/2016シーズンにVictoria、Yamagataの両系統の検体が採取されたが、IC₅₀はA型に比較して概ね1オーダー高く、特にオセルタミビルに対して顕著であった（資料1-3、4）。3シーズンを通じて、薬剤耐性株は検出されなかった。2015/2016シーズンは、急性期と回復期とでIC₅₀の比較ができたが、治療前後で有意な差は認められなかった（資料1-2~4）。

2016/2017シーズンについては、A型/H3N2 NA 遺伝子の詳細な解析がなされた（資料1-6）。IC₅₀のはずれ値を示した株については、いくつかの遺伝子変異の傾向が認められた。

2) 迅速検査キット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検査の結果と、同じ鼻汁検体をPCR法で分析した結果を比較した（資料1-7~9）。静岡厚生病院では、大塚製薬の迅速検査キットを使用している。迅速検査の特異度は流行の型によらず100%であった一方で、感度はA型で約70%、B型で約50%であった。

3) PCR法によるより詳細な分析

2014/2015シーズンの検体において、ウイルス学的分析の際にPCR法陽性例で必ずしもウイルス分離ができないことに着目し、その原因を探るべく、より詳細な分析を研究所に依頼した。

具体的には、PCR法で分析する際に得られたCt値に注目した。PCR法陽性92検体のうち、ウイルス分離できた71例とできなかった21例をグラフにプロットすると、Ct値で30のあたりをカットオフ値とみなすことができた（資料1-10）。さらに、各検体を採取した時点の発熱からの日数を横軸に、Ct値を縦軸にとってグラフ化した。経過日数が増すにつれて、ウイルス分離ができない検体の割合が高くなった（資料1-11）。

【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2月現在、32の施設の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。2006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>）。症例数自体は年々減少しており、中でもインフルエンザ菌と肺炎球菌を原因とするものは激減した。2017年は登録症例がなかった。近年の症例の中心は、乳児におけるGBSを原因とするものとなっている。登録された症例の半数以上が0歳児であった。GBSを原因とする症例は全例0歳児である。

[3] 地域における突発的な感染症に対するサーベイランスの試み

感染症サーベイランスに関わる地域のネットワークの中で、1年間に2つの事案に遭遇した。

1) マイコプラズマによる小学校の学級閉鎖

平成27年7月、「発熱と咳が長引く風邪が静岡市X地区の小学校のある学年で流行っている感触だ。恐らくマイコプラズマ。迅速検査をしたり、LAMP法を提出したりということはもちろんするが、それ以上何ができるだろうか。先生ならどうする？」というご相談を、地域の開業医からいただいた。

直ちに国立感染症研究所・細菌第二部および静岡市の環境保健研究所に連絡をとり、検体の採取と解析への協力を依頼した。また、地域で展開されている小児科医中心のメーリングリストに、本事例を紹介し、各学区への広がりがないか、あれば検体採取への協力を得たい趣旨の情報提供を行った。

2) 中学校における百日咳の流行

平成27年7月初旬からの咳嗽で受診した某中学の生徒から採取した鼻咽腔吸引液で百日咳菌がPCR法で陽性となった。8月半ば、判明した結果を母と、夏休み中ではあったが当該中学校養護教諭に連絡。その母も長引く咳の症状があり、抗体検査の結果、百日咳と診断された。一方当該中学校では、夏休み中にもかかわらず緊急職員会議を開催した上で、注意喚起のメールを翌日の段階で全生徒に発信、メールを見た生徒が静岡厚生病院を含む近隣の医療機関を受診した。

並行してメーリングリストに発信して地域の医療機関で情報を共有した。保健所にも連絡をとり、地域における百日咳のサーベイランスとして検体

の解析にあたる体制の確保を得た。静岡厚生病院からは、平成27年8月から12月の間に、当該中学校の学区在住者を中心に18症例の検体を提出し、うち5例でLAMP法陽性（9～12歳）が確認された。また同時期に外来診療の中で実施した抗体検査により、11例が診断基準に合致して百日咳と診断された。

D. 考察

一般的な市中病院である静岡厚生病院小児科は、全国の多くの小児科同様、ごく日常的な小児の診療に従事している。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実施しているものである。

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。ウイルスの薬剤耐性化が常に話題となり、実際に一部地域で耐性株が見出されているが、当地で検出された耐性株は、2010/2011シーズンのA型/H1N1pdm09の1例のみである。型や系統による薬剤感受性のパターンの相違について経年的にデータを蓄積していくことは、今後の新しい抗インフルエンザ薬の登場に向けて基礎情報として重要であり、また新型のウイルスの流行に対する備えとしても不可欠である。遺伝子学的検索においても、 IC_{50} がはずれ値を示す株で変異を生じているものが見出されており、今後終始していく必要がある。インフルエンザウイルスは、流行する型や株が年々変化することから、引き続き当地におけるサーベイランスの継続が重要な役割を果たすと考える。

鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルスの分析の副次的な研究であったが、迅速検査キットの性能評価により、ウイルスの型によってキットの感度が異なることが把握された。このことにより、単にキットの性能の良し悪しを議論をするのではなく、そのデータを念頭に置いて診療の中で生かしていくことが大切である。また、キットの判定結果とウイルス学的な解析結果とを比較していく

中で、ウイルスの活動性を評価することを試みたものが、PCR法におけるCt値を用いた分析である。ウイルス分離の可否や発症からの時間経過との関連性が示唆され、ウイルスの感染性や活性の指標になる可能性があると思われた。

Hibワクチンと肺炎球菌ワクチンがわが国に導入されて以降、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^{1,2)}。当地でも情報を共有し、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、静岡県における小児の細菌性髄膜炎の登録システムを運営している。Hibと肺炎球菌を原因とする細菌性髄膜炎の患者は著明に減少している一方で、新生児期を中心としたGBSによる髄膜炎は制御されていないものと推察され、その対策の確立が今後の課題である。

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³⁾。しかしながら、全国的な趨勢が把握できる可能性がある一方で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の問題から疾患発生の捕捉が不十分となる可能性、また必ずしもその情報へのアクセスが容易ではないという問題点が指摘できる。これらの点で、我々が稼働させているシステムは、地域の状況をよく反映し、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っていると考えられる。他の疾患にも応用したり、また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。今後はそういった視点を持って、NESIDを補完あるいは発展させるような展開も検討していきたいところである。

細菌性髄膜炎のサーベイランスシステムを運営してきた経験を生かし、平成26年夏に静岡市で開催された花火大会で発生した病原性大腸菌O157の集団食中毒に際し、サーベイランスシステムを稼働させることができた⁴⁾。突発的に発生す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った。O157の食中毒ほどの規模ではなかったものの、平成27年に地域で発生していたマイコプラズマと百日咳の流行も、地域のネットワークの中で

感知され、開業医と病院の医師、学校、保健所、国立感染症研究所との連携につなげることができた。これにより、各医療機関において、適正な検査や治療の実施に結びついていった可能性も高い。ターゲットを特定しない形でも情報を共有し、連携して対応していくためには、地域における継続的なサーベイランス活動が、コミュニケーションの醸成という観点で重要な役割を果たすものと実感した次第である。また、情報の迅速かつ正確な共有のために、メーリングリストやホームページなどのITツールは、大いに活用していくべきであることを再認識した。

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
 - 1) 田中敏博. 【外来における臨床研究】総論 何故、小児科外来において臨床研究が必要か. 外来小児科 19: 176-180, 2016
 - 2) Ushirogawa H, Naito T, Tokunaga H, Tanaka T, Nakano T, et al. Re-emergence of H3N2 strains carrying potential neutralizing mutations at the N-linked glycosylation site at the hemagglutinin head, post the 2009 H1N1 pandemic. BMC Infect Dis 16: 380, 2016
 - 3) 田中敏博. 小児における伝染性紅斑の概要と地域における状況: IASR 37: 3-4, 2016
 - 4) 田中敏博. 【マイコプラズマ感染症-再流行に備えて】検査法の進歩と有用性 迅速診断法. 小児科 56: 769-773, 2015
 - 5) 田中敏博. 小児感染症QA マイコプラズマ感染症の迅速診断法はどれがよいでしょうか

(Q&A). Up-to-date 子どもの感染症 3: 31-32, 2015

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). 教育セミナー: 迅速診断キットは日常診療に不可欠か?!. 2017年9月3日. 津.
- 3) 田中敏博, 中野貴司. 第48回日本小児感染症学会 総会・学術集会 (2016年11月19日~20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: 2015/2016シーズンの調査研究より. 2016年11月19日. 岡山.
- 4) 田中敏博. 第48回日本小児感染症学会 総会・学術集会 (2016年11月19日~20日). イブニングセミナー: 感染症の病原微生物, 知りたいですか? お急ぎですか?. 2016年11月19日. 岡山.
- 5) 田中敏博, 中野貴司. 第47回日本小児感染症学会 総会学術集会 (2015年10月31日~11月1日). インフルエンザ・ウイルスの“イキのよさ”を評価する. 2015年11月1日. 福島.
- 6) 田中敏博, 中野貴司. 第47回日本小児感染症学会 総会学術集会 (2015年10月31日~11月1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: 2014/2015シーズンの調査研究より. 2015年11月1日. 福島.
- 7) 田中敏博, 中野貴司. 第56回 日本臨床ウイルス学会 (2015年6月13日~14日). 地域における感染症サーベイランス: 静岡県での取り組み. 2015年6月14日. 岡山.
- 8) 田中敏博, 中野貴司. 第56回 日本臨床ウイルス学会 (2015年6月13日~14日). インフルエンザ・ウイルスの“イキのよさ”を評価する. 2015年6月14日. 岡山.
- 9) 酒井秀政, 五十嵐健康, 田中敏博, 松林 正, 中野貴司. 第118回 日本小児科学会 学術集会

(2015年4月17日~19日). O157 集団食中毒事例のインターネットを用いたサーベイランスの経験. 2015年4月19日. 大阪.

- 10) 田中敏博, 中野貴司. 第118回 日本小児科学会 学術集会 (2015年4月17日~19日). O157 による集団食中毒とIT技術の応用. 2015年4月19日. 大阪.
- 11) 酒井秀政, 五十嵐健康, 田中敏博, 松林 正, 中野貴司. 第89回日本感染症学会学術講演会 (2015年4月16日~17日). O157 集団食中毒事例のインターネットを用いたサーベイランスの経験. 2015年4月16日. 京都.
- 12) 田中敏博, 中野貴司. 第89回日本感染症学会学術講演会 (2015年4月16日~17日). O157 による集団食中毒とIT技術の応用. 2015年4月16日. 京都.

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) 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.
- 2) 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
- 3) 日本の病原体サーベイランスシステムとIASR: IASR 31: 69-72, 2010
- 4) 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