

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30年4月から平成30年12月末までの9ヵ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5例の届出があり3例より菌株の回収ができた。5例の男女比は3:2で年齢中央値は69歳（58～72歳）であった。解析可能であった4例の病型は肺炎+菌血症が3例（75%）と最も多く、敗血症が1例であった。1例（25%）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3株のうち解析が終了した2株の血清型は、それぞれ19A、12Fであった。肺炎球菌ワクチンのカバー率は症例数が少ないため参考程度であるが、それぞれPCV7が0%、PCV13が50%、PPSV23が50%であった。調査時点で4例中3例が回復していた。一方、IHDは6例の届出があり、そのうち4例菌株が回収できた。男女比は2:4で年齢中央値は80歳（73～89歳）であった。菌株回収できた4例は肺炎+菌血症が2名で、菌血症が2名であった。解析が終了した3例は全例NTHiであった。STSSは3例届出があり男女比は1:2で年齢中央値は57歳（34～89歳）であった。解析できた2例はA群が1例（腸間膜脂肪織炎+菌血症）、G群が1例（菌血症、死亡）であった。期間内にIMDの届出はなかった。【結論】 IPDでは昨年に続き12Fが検出された。高知県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年度も引き続き本サーベイランスを行った。

B. 研究方法

平成30年 (2018年) 4月から平成30年 (2018年) 12月末までの9ヵ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) 全例を調査対象とした。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等を解析した。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)。倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

平成30年度には5例のIPDの届出があった。5例の男女比は3:2で男性が多かった。年齢中央値は69歳 (58~72歳) であった。5例のうち3例で菌株が回収できた。調査票で解析可能な4例に

ついて背景を検討した。4例の内訳は男性2例、女性2例であった。発生時期は4月が2例、5月が1例、8月が1例、11月が1例であった。4例中1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なかった。病型は肺炎+菌血症が3例と最も多く、次いで菌血症が1例であった。4例中1例で免疫機能に影響しうる基礎疾患 (脳腫瘍+抗がん剤使用) があり、全例基礎疾患があった。ICU管理になった症例は1例あったが、人工呼吸器を使用した症例はなかった。同時期のインフルエンザの感染の有無は不明であった。調査時点で4例中3例が回復していた。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例あり、血清型は19Aでカバータイプであった。調査時点で4例中1例の不明を除き軽快していた。得られた菌株3株のうち2株で血清型が判明し、19Aと12Fであった。今年度症例数が少ないためワクチンカバー率の推移をみてもあまり意味がないと思われるが、本年度はPCV7が0%、PCV13が50%、PPSV23が50%であった。これまでの6年間の累積50例全体ではPPSV23カバー率は76%であった (図)。

一方、IHDは6例の届出があり4例で菌株を回収できた。男女比は2:4で、年齢中央値は80歳 (73~89歳) であった。菌株回収できた4例の病型は肺炎+菌血症が2名で、菌血症が2名であった。解析が終了した3例は全例non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。ICU管理を行った症例が1例あった。4例のうち2例は軽快し1例は死亡、1例は不明であった。4例中1例に免疫機能に影響しうる基礎疾患 (食道癌+間質性肺炎+副腎皮質ステロイド投与) があった。平成25年度からの累積20例のうち17例で菌株回収でき、16例で解析可能であった。16例中15例がNTHiであり1例type eがあった。17例中5例 (29.4%) が死亡しており高い致命率であった。

STSSは3例届出があった。男女比は1:2で年齢中央値は57歳 (34~89歳) であった。解析できた2例はA群が1例 (腸間膜脂肪織炎+菌血症)、G群が1例 (菌血症、死亡) があった。2例とも免疫機能に影響しうる基礎疾患は明らかでなかった。侵入門戸は不明であった。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30年度の4月からの9ヵ月間にIPDは5例、IHDは6例、STSSは3例届出があった。H28年度はIPDが7例、IHDは1例、STSSは1例、H29年度はIPDが15例、IHDは2例、STSSは7例であったことと比較すると、IPDの発生が大きく減少しIHDは増加しSTSSは減少していた。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。これを人口当たりで検討してみる。平成31年1月1日現在の高知県の推計人口は70.5万人（高知県総務部統計課）、15歳以上（本研究でいう成人）の高知県人口は62.5万人と推定される。高知県は65歳以上の割合が34.8%と過疎高齢化が進んでいる県である。人口の半分が高知市周辺に集中している。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。9ヵ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1.1、IHDが1.28となる。全国での罹患率^{2)、3)} IPD（5歳未満0.13、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は全国の半分以下、IHDは全国の倍以上になった。同様の計算で平成28年度の高知県での罹患率は、IPDが1.10、IHDが0.17、平成29年度はIPDが2.5、IHDが0.34と比較すると変動が大きく一定の傾向がみられない。研究開始当初から相対的にIHDの頻度が多い傾向は続いているがIPDの発生が少ない原因は不明である。県内において医療機関に周知を行ってきているがまだ不十分であるのかもしれない。STSSについては3例届出があった。調査が始まってまだ2年なので評価が難しいが、全国的に増加傾向⁴⁾にあり今後の継続した調査が重要である。

IPDの病型は4例中3例が菌血症を伴う肺炎で最も多く、IHDの病型も4例中2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。今年度は症例が少なかったが、IPD、IHDでICU管理になった例が1例ずつあり、IHDでは死亡例が1例ありやはり従来通りIPD、IHD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⁾、本年度の症例も25%にリスク因子のある基礎疾患を有していた。STSSについては腸間膜脂肪織炎、菌血症がみられ、侵入門戸は不明であった。免疫機能に影響しうる基礎疾患はみられなかった。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。IMDについてはもともと全国的に頻度が少なく高知県では届出がなかった。

今年度のIPDの血清型解析では、症例数が少ないこともあり、19Aと12Fがみられただけであった。高知県では平成29年3月から12Fがみられ始め、平成30年になっても流行が続いているように思われた。本年度は症例数が少ないため単年度でワクチンカバー率を論じる意義が乏しいが、研究開始からの累積症例50例全体ではPCV7が10.0%、PCV13が34.0%、PPSV23が76.0%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)}。高知県においても今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

本年度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30年単年度の発生数が少ないためワクチンカバー率をみるために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) Hamaguchi S, Suzuki M, Sasaki K, Abe M, Wakabayashi T, Sando E, Yaegashi M, Morimoto S, Asoh N, Hamashige N, Aoshima M, ariyoshi K, Morimoto K, Adult Pneumonia Study Group-Japan (Dhoubhadel BG, Furumoto A, Ishida M, Ishifuji T, Kakiuchi

S, Katoh S, Kitashoji E, Shimazaki T, Takaki M, Watanabe K, Yoshida LM, Nanba H, Hosokawa N, Kaneko N, Katsura H, Katsurada N, Nakashima K, Otsuka Y, Suzuki D, Tanaka K, Chikamori M, Nakaoka H, Ito H, Matsuki K, Tsuchihashi Y). Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study. BMC Puln Med 18 (1) : 88, 2018.

- 2) Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yoshida S, Yoshinaga S, Kitamura M, Chikamori M, Oishi K, Kitamura T, Ishida M. Nosocomial outbreak of upper respiratory tract infection with β -Lactamase-negative-ampicillin-resistant non-typable Haemophilus influenzae. Infect Control Hosp Epidemiol 39 (6) : 652-659, 2018.

2. 学会発表

- 1) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳: 小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P154
- 2) 東 太地, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 末盛浩一郎, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝 修, 石田正之, 下島昌幸, 河野 茂, 西條政幸, 安川正貴: 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討—多施設臨床試験の報告 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P226
- 3) 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 石田正之: 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92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P234
- 4) 鈴木 基, Bhim Gopal Dhoubhadel, 石藤智子, 八重樫牧人, 麻生憲史, 石田正之, 濱口杉大, 青島正大, 有吉紅也, 森本浩乃輔: 間接コホートデザインによる23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの肺炎予防効果の推定 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P301
- 5) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 柳生さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 大石和徳, 森本浩乃輔: 成人侵襲性連鎖球菌感染症の臨床像の菌種別比較 第92回日本感染症学会学術講演会 2018年5月31日~6月2日 岡山コンベンションセンター 感染症学雑誌第92巻増刊号P332
- 6) 窪田哲也, 石田正之, 戸梶彰彦, 大石和徳, 横山彰仁: 高知県における成人侵襲性肺炎球菌感染症の血清型置換 第71回高知県医師会学会 2018年8月18日 高知市総合あんしんセンター 抄録集P32
- 7) 瀬川 朗, 石田正之, 中岡大士, 白神 実: 気管支内視鏡検査を施行し肺クリプトコッカス症と診断した1例 第71回高知県医師会学会 2018年8月18日 高知市総合あんしんセンター 抄録集P32
- 8) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 森本浩之輔: 当院での成人侵襲性B群溶血性連鎖球菌感染症 (GBS) の検討—侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) との比較から—第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月16日 かがしま県民交流センター 抄録集P180
- 9) 中谷 優, 石田正之, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔, 大石和徳: 当院での肺炎球菌感染症の検討—侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) と肺炎球菌性肺炎症例を中心に—第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月17日 かがしま県民交流センター 抄録集P206
- 10) 中山奈津季, 石田正之, 植村里美, 齋藤未来,

- 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 森本浩之輔, 大石和徳: 当院での成人侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) の検討 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2018年11月17日 かがしま県民交流センター 抄録集P206
- 11) 前田真佐, 市川博源, 青野 礼, 栄田弘司, 上村由樹, 石田正之: 血球貪食症候群及びショックを呈した重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) にステロイドパルス療法、免疫グロブリン投与を施行した1例 第118回日本内科学会四国地方会 2018年6月3日 徳島市あわぎんホール 抄録集P45
- 12) 竹森悠伊, 前田真佐, 北岡真由子, 岡田光生, 栄田弘司: 発熱、多関節痛を主訴に受診した日本紅斑熱の2例 第119回日本内科学会四国地方会 2018年12月2日松山市総合コミュニティセンター
- 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
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