

北海道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：高橋 弘毅（札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座教授）

研究協力者：黒沼 幸治（同講座助教）

研究要旨 平成27年度までの事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築し、さらに本研究において継続して症例の集積を行った。本研究では平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）を加え、4疾患の症例調査となった。札幌市におけるIPDの発生が比較的多かった。血清型の分析では年々PCV13カバー率が減少していたが、PPSV23カバー率は比較的保たれていた。IMD、STSSの菌株収集も収集が進んでおり、収今後解析による成果が得られる見込みである。

A. 研究目的

平成25年度より北海道における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。

平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査を行い、サーベイランスの継続と体制強化を行う。

B. 研究方法

道内で発生の届出がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

（Ⅰ）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

これまでに構築した体制を継続して行う。STSSの収集については以前より道衛研が北海道全体からの収集を行っており、本研究班は患者情報の収集を別に行うことで体制を構築している。

（Ⅱ）北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

（倫理面への配慮）

臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。

C. 研究結果

前年度までに研究体制が構築されており、円滑に研究を行うことが出来ていた。

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

北海道（約530万人）の約36%の人口を有する札幌市、中核市として位置づけされ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市（合わせて全道人口の12%）においては同市の保健所による協力

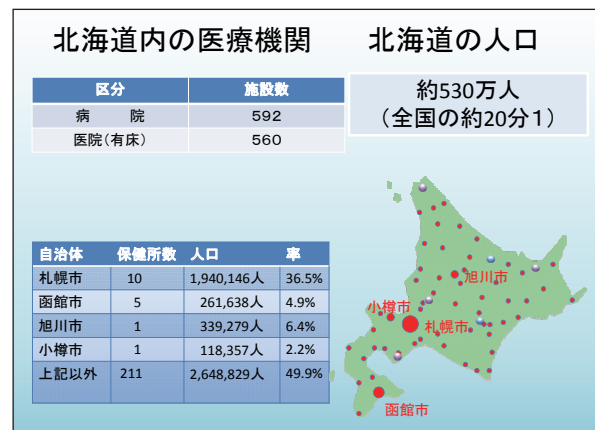


図 1

体制により、前研究で体制の構築が完了している(図1)。本研究においても引き続き円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。

北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域(全道人口の49%)は症例発生の病院から直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は研究分担者が回収する体制をとり、道内全ての地域について運用可能な体制が構築し、継続している(図1)。

北海道の成人IPDの報告数は平成28年以降ほぼ横ばいとなっている(図2)。

菌株の回収率は平成26-30年の5年間で52%(348例発生中182例回収)であった。

2) 北海道のIPD 調査結果

平成30年12月までに道内発生IPDの182例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチン接種歴が判明した範囲ではPPSV23接種率は8.5%と低く、血清型におけるPCV7、PCV13カバー率が経年的に低下傾向が見られたが、PPV23カバー率は比較的維持されていた

(図3,4)。

3) 北海道のIHD 調査結果

北海道の成人IHDの報告数は平成29年までは年間10例前後であったが、平成30年は23名と増加した(図2)。

4) 北海道のIMD 調査結果

平成30年の道内発生は1例あり、札幌市の72歳女性で血清型B型であった。研究期間の3年間で2例の発生に留まっている。

5) 北海道のSTSS 調査結果

調査を開始した平成28年10月以降42例の発生があり、うち30例の菌株を収集した。A群が多く17例あり、B群4例、G群9例であった。

D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを6年間にわたり継続して行った。研究分担者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域

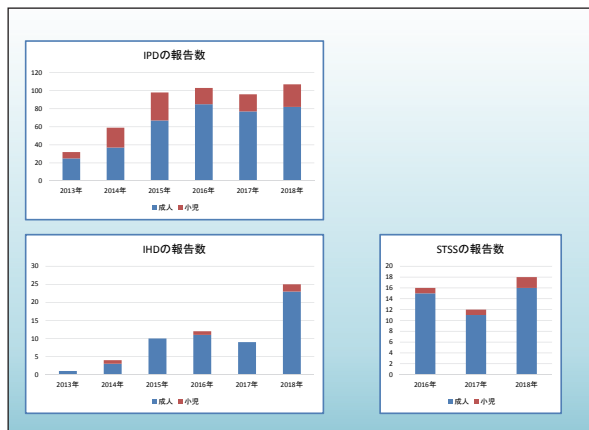


図 2

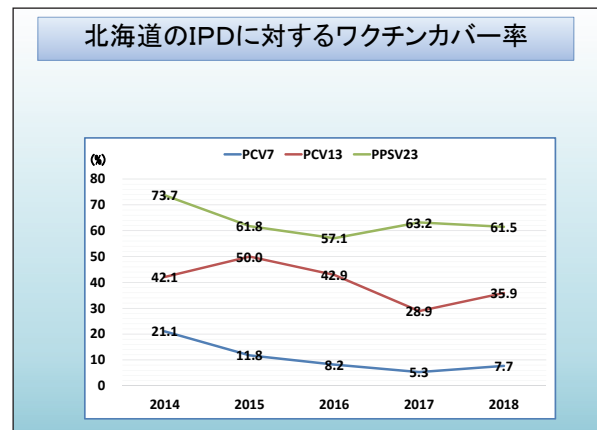


図 3

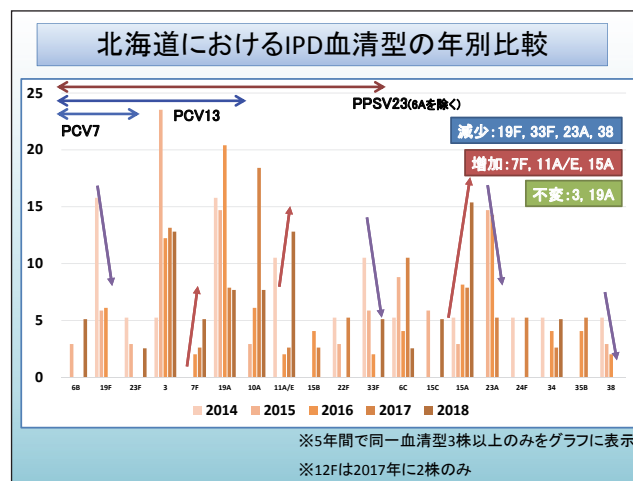


図 4

をカバーする体制が構築し、症例の集積が出来ていた。IPDは地方中小規模病院からの発生報告もみられているが、総じて50%以上の回収率が保たれていた。

北海道においてIPDの成人例は平成28年以降横ばいである。小児ワクチンや成人の定期接種の影響により、IPDの発生数は今後減少に転じる可能性がある。

IMD、STSSも含め、4菌種の集積ができるようになり、今後解析を進めることが可能である。

E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により前研究に引き続き症例を集積することが出来た。北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能となった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集を行っていくことは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Takahashi S, Tamura Y, Yokota SI. Tigecycline Nonsusceptibility Occurs Exclusively in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Clinical Isolates, Including the Major Multidrug-Resistant Lineages O25b:H4-ST131-H30R and O1-ST648. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00864-18.
- 2) Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota SI. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2018; 24: 674-681.
- 3) Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, Ariki S, Takahashi M, Sasaki Y, Takahashi H. Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018; 19: 34.
- 4) Ohkoshi Y, Sato T, Wada T, Fukushima Y, Murabayashi H, Takakuwa Y, Nishiyama K, Honda H, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi H, Nakajima C, Suzuki Y, Yokota SI. Whole genome analysis of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate from a patient with invasive pneumococcal infection developing disseminated intravascular coagulation. *J Infect Chemother.* 2018; 24: 674-681.
- 5) Sato T, Shiraishi T, Hiyama Y, Honda H, Shinagawa M, Usui M, Kuronuma K, Masumori N, Takahashi S, Tamura Y, Yokota SI. Contribution of novel amino acid alterations in PmrA or PmrB to colistin resistance in *mcr*-negative *Escherichia coli* clinical isolates including major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30Rx and non-x. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00864-18.
- 6) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Saito A, Ikeda K, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Sato T, Yokota SI, Takahashi H. Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment. *Vaccine.* 2018; 36: 4968-4972.
- 7) Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, Yokota SI. Multiclonal expansion and high prevalence of β -lactamase-negative high-level ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan, and susceptibility to quinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00851-18.
- 8) Kuronuma K, Takahashi H. Immunogenicity

of pneumococcal vaccines in comorbid autoimmune and chronic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2019 Jan 30: 1-4.

2. 学会発表

- 1) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Asai Y, Takahashi Y, Kobayashi T, Saito A, Ikeda K, Nishikiori H, Takahashi M, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Takahashi H, Sato T. Pneumococcal vaccination in interstitial lung disease patients receiving systemic immunosuppressive treatment. 27th European Respiratory Society Annual Congress 2017. Sep 9-13: Milan, Italy
- 2) Sato T, Suzuki Y, Shiraishi T, Honda H, Shinagawa M, Yamamoto S, Ogasawara N, Takahashi H, Tamura Y, Yokota SI. Tigecycline non-susceptibility occurs exclusively in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates, including the major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30R and O1-ST648 ASM Microbe2017, June 1-5, New Orleans, USA
- 3) 本田宏幸, 佐藤豊孝, 高橋弘毅, 横田伸一: *Haemophilus influenzae* のキノロン系抗菌薬耐性獲得機序についての検討. 第91回日本感染症学会学術講演会, 平成29年4月6日 東京
- 4) Honda H, Sato T, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi Y, Kuronuma K, Takahashi H, Yokota SI Genetic Analysis of High-level β -lactamase-negative ampicillin-resistant Strains And *in Vitro*-selected Fluoroquinolone-resistant Mutants of *Haemophilus influenzae*. ASM microbe 2018. Jun 7-11: Atlanta, USA
- 5) Sato T, Shinagawa M, Nishijima S, Fukushima Y, Nakajima C, Honda H, Shiraishi Y, Kuronuma K, Takahashi H, Takahashi S, Yokota SI. *In vivo* generation of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* via a disrupting mutation in the DNA repair enzyme MutS. ASM microbe 2018. Jun 7-11: Atlanta, USA
- 6) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, Fukusumi M, Shimada T, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T. Re-emergence of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: the characteristic features of disease 11th ISPPD 2018. Apr 15-19: Melbourne, Australia
- 7) 本田宏幸, 佐藤豊孝, 大越康雄, 村林広美, 小林智史, 齋藤充史, 錦織博貴, 黒沼幸治, 高橋弘毅, 横田伸一. 侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離された多剤耐性肺炎球菌の解析. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 8) 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31-6月2日
- 9) 齋藤充史, 黒沼幸治, 小林智史, 本田宏幸, 錦織博貴, 高橋弘毅. マイクロバイオーム解析に基づく間質性肺炎の病態解明. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 10) 小林智史, 齋藤充史, 本田宏幸, 錦織博貴, 黒沼幸治, 高橋弘毅. 肺MAC症患者におけるL-Ficolinの役割の検討. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日
- 11) 黒沼幸治, 本田宏幸, 齋藤充史, 小林智史, 錦織博貴, 佐藤豊孝, 横田伸一, 高橋弘毅. 免疫抑制療法中の間質性肺疾患患者における肺炎球菌ワクチンの効果の検討. 第92回日本感染症学会学術講演会, 2018年5月31-6月2日

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