

山形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：武田 博明（済生会山形済生病院 TQM センター長）

研究協力者：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策室長）

研究要旨 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、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）は、重症化率・致死率が高く医療現場にとって極めて負荷が高い疾患である。山形県におけるこれら疾患の動向を、発生状況や一部ワクチンとの関連において調査し、サーベイランス情報として発信し、的確な医療提供および疫学対策に活用することを目的とした。

本研究を通じてIPD119例とIHD10例、IMD 1 例が登録された。STSSは12例の発症との報告を受けた。

IPD由来肺炎球菌血清型では、12Fが最も多く分離され、その要因として比較的限られた医療圏で、比較的短期間の集中的発生があったことが関連していると考えられた。継続的なサーベイランスの実施がこの現象をとらえたもので、サーベイランス研究の重要性が確認できた事例であった。

IPD症例における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）は比較的良好であったが、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は比較的低いカバー率で推移していた。

IPD発症例や、IPD死亡例のPPSV23接種の既往が確認された患者は少なかった。

研究対象疾患に対する本研究のデータは、臨床現場や公衆衛生的な対応の的確性付与に寄与することが可能になると考えられ、本研究は今後も継続されることが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）、侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）、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）は、重症化率・致死率が高く医療現場での負荷がとりわけ高い疾患である。山形県におけるそれら疾患の動向を、患者発生状況や一部ワクチンとの関連において調査し、サーベイランスデータ情報としてまとめ、県内で共有し、よりの的確な対策の一助として活用してもらえようすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、先行研究として平成25～27年度において実施された「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」実施時に、山形県健康福祉部健康福祉課と、県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）の管轄保健所の協力のもと、各医療圏の中核9医療機関に参加を依頼し賛同を得て、症例調

査票と菌株収集および県衛生研究所から国立感染症研究所への送付が確立され機能していたため、そのシステムをそのまま踏襲した。

すなわち、感染症法に基づく届出対象疾患であるIPD、IHD、IMD、STSSが発生した場合の症例情報を、本研究報告書に記載し研究班に提出してもらい、その基本情報に関しては県の研究分担者が共有することとした。

ただし新たに検討対象となったSTSSに関しては、北海道、東北、新潟ブロックは福島県衛生研究所で菌株を収集し、レファレンスセンターを介する流れとなっているためそのまま継続してもらった。

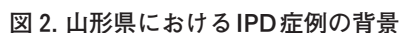
IPD、IHD、IMD由来分離菌は、各施設の細菌検査室でマイクロバンクに凍結保存し、後に予定日に収集することとした。

菌株は、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、そのシャーレを県の衛生研究所経由で国立感染症研究所細菌第一部に送付した。

また患者情報は、感染症法に基づく報告義務感染症に関するものであることより同意の必要はないが、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止には十分な注意を払い研究を進めた。またこの遵守のため、各協力医療機関には番号を決め、その患者情報も番号による匿名化を行った。



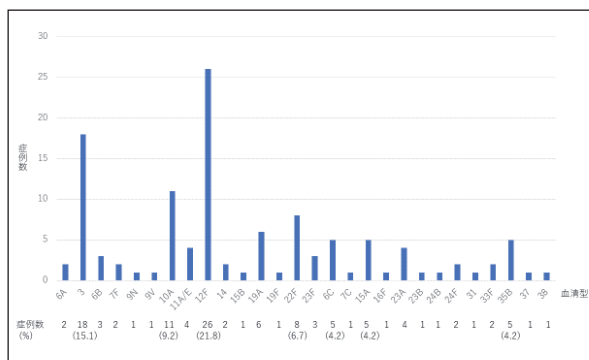
その症例の背景のまとめを示す (図 2)。



この男女の発生動向は平成30年度に登録された15症例に関してしてみると、男性が5例で女性が10例と男性の2倍の発症数であったので、経年的に男女の発生率を見てみた(図3)。



最も多く分離された12Fは、平成27年12月に初めて村山の医療機関で分離され、翌平成28年4月から5月にかけて庄内地区でアウトブレイクが



発生した。そのアウトブレイクは沈静したが、その後散発的に県内で分離されている。

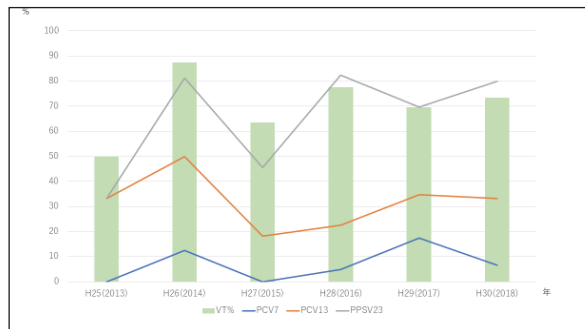


図 6. IPD 由来肺炎球菌に対する肺炎球菌ワクチンのカバール率の推移



図 7. IPD 死亡例の検討

年齢分布は42歳から100歳でその中央値は80歳であった。

男女別では、男性10例（43.5%）、女性13例（56.5%）と女性が多かった。

基礎疾患・合併症を有する例が65.2%と多かった。

PPSV23接種歴があった症例はわずかに1例(4.3%)のみであった。

死亡例から分離された肺炎球菌の血清型は、12Fが最も多く5例次いで3が3例、そして11A/Eと6Cがそれぞれ2例と続いていた。

1例のPPSV23接種例から分離された血清型は16Fでワクチン非含有血清型であった。

これら12F例での肺炎球菌ワクチンのカバー率

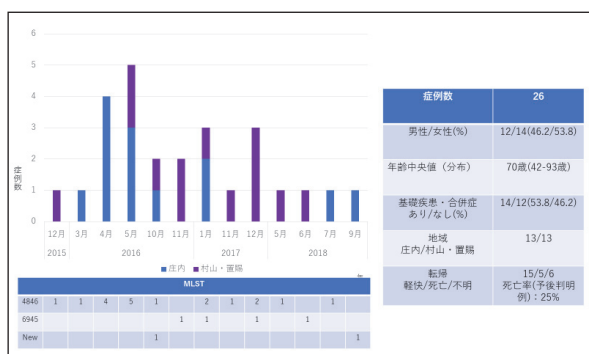


図 5. 山形県における血清型12F分離状況

3) IPD由来肺炎球菌に対する肺炎球菌ワクチン カバー率の推移

7価タンパク結合型ワクチン（PCV7）、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）、23価莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）のカバー率の推移と、PCV13とPPSV23に含有されている血清型をワク

は、PCV13が30.4%、PPSV23が69.6%であった。

5) 山形県のIPDの発生状況

今回集積されたIPD例から山形県のIPDの人口10万人当たりの発症数を算出した。その結果を表1に示す。

平成27年は2人、平成28年には3.6人、平成29年には2.1人であった。また、平成30年は、12月までの段階で1.4人と算出された。

年	人口	症例数	対10万人	ワクチン (PPSV23) 接種 率(65歳以上)
H27 (2015)	1,123,891	22	2.0	41
H28 (2016)	1,113,029	40	3.6	51
H29 (2017)	1,101,453	23	2.1	63
H30 (2018)	1,089,805	15	1.4	

ワクチン接種率は総務省統計：65歳以上の人口(H24年10月1日)

表 1. 山形県のIPD発生状況

Ⅱ. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)

これまで10例のIHDが集積された(図8)。

年齢分布は24歳から98歳でその中央値は74歳であった。

男女では、男性が3人で女性が7人であった。

症例	病型	年齢	性別	血清型	Bラクターマゼ生物型
1	肺炎+菌血症	64	M	NTHi	—
2	肺炎+菌血症	24	F	NTHi	—
3	肺炎+菌血症	24	F	NTHi	—
4	肺炎+菌血症	84	F	NTHi	—
5	肺炎+菌血症	63	F	NTHi	+ (TEM型)
6	肺炎+菌血症	85	F	NTHi	—
7	胸膜炎+菌血症	24	F	NTHi	—
8	肺炎+菌血症	90	M	NTHi	—
9		98	F		
10		89	M		

図 8. IHD症例一覧

インフルエンザ菌の莢膜血清型の検討では、結果報告を受けている範囲で全例がnon-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi)であった。

β-ラクターマゼ生物型では1例のみが陽性でTEM型であった。

Ⅲ. 侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)

1例のIMD例が集積された。

78歳の男性で、旅行目的で山形を訪れ、会話がかみ合わないということで受診した。

その時に実施された血液培養にて、髄膜炎菌が分離・同定された。同時に施行された髄液検査では所見はなかった。基礎疾患として心血管障害を

有していたが、感染ルートは不明だった。CZOP治療で軽快された。

血清型はB型であった。

Ⅳ. 劇症型溶血レンサ球菌感染症 (STSS)

STSSの検討が本研究に組み込まれてから、12例の報告があったと県の衛生研究所より報告があったが、症例の詳細に関しては現段階では不明である。

D. 考察

平成25年度から成人IPD、IHDサーベイランス構築のための研究が3年間実施され、平成28年度から発展的に成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスの構築に関する研究として、IMDとSTSSが加わり平成30年度まで継続された。

構築されてきたシステムは、報告症例数の増加などがみられ、経年的に确实性の向上がみられ効果的に機能していたと考えられた。

すなわち、前研究の3年間で研究が浸透し、県内協力医療機関で各種感染症例の原因病原菌検索のために、積極的に血液培養を実施してくれるようになったことが関与していると考えられた。

結果的にIPDは119例が集積された。その症例の解析から、いくつかの興味深い結果が得られた。

まず、分離肺炎球菌の血清型で、山形県では12Fの頻度が突出していたことである。すなわち、今回検討した119例中26例(21.8%)が12Fであった。本研究開始以来、12Fは平成27年12月、村山地方で初めて分離され、翌平成28年3月に庄内地方で1例が分離されると、4月4例、5月3例(5月は村山地方で2例)が分離された。これらの菌株はいずれもST4846で、庄内地区の比較的限定された地区が中心であった。これはこの期間にこの地域で肺炎球菌の血清型12Fのアウトブレイクがあったことを考えさせる。

肺炎球菌血清型12FによるIPDのアウトブレイクの報告は散見されるが、患者の生活環境が劣悪であることが一要因と考えられている¹⁾。山形県における本現象の確たる発症要因に関しては、検討されてきたが、現段階では十分確認されたわけではない²⁾。

いずれにせよ、このようなアウトブレイクを迅

速に判断し、的確な対応を実践し更なる拡大を防ぐためには、やはり高精度なサーベイランスシステムを通して精度の高い情報を基礎に対策を構築することが重要であることを認識させられる事例であった。

肺炎球菌はワクチン接種により、特にIPDの発症防御効果があることは知られている³⁾。現在わが国の成人では、2種類のワクチンが使用可能である。

PPSV23は65歳以上の成人で定期接種化され、その接種率も徐々に増加している。山形県では出庫ベースのデータであるが、平成27年には41%そして平成29年には63%と増加していると算出されている。

しかし接種に関してのさらなる詳細情報はない。

山形県のIPDの発生は、女性の頻度が経年的に上昇していた。

日本の人口分布で高齢者数は女性のほうが多いが、そうした単純な要因のほかに、女性のPPSV23接種率が男性よりも少ない可能性があると思われる。実際山形済生病院のPPSV23接種の男女差を見てみると女性が少なかった（データ未発表）。

接種率のさらなる向上を図り、IPD発症予防効果を高めるためには、女性の接種率アップがポイントの一つになるかもしれない。

本研究における山形県のIPD発症例におけるPPSV23接種率は7.6%と低かった。また死亡例23例での検討では、わずかに1例のみの接種であった。

これら発症例がもしPPSV23接種を行っていれば、これまでの諸家の研究報告も参考にして考えれば、IPD発症や死亡などがもっと減少していた可能性も考えられる。

従って定期接種システムに準じて、さらに接種を推奨することが必要と思われた。

ただ現状をみると、全国と同様に山形県では、小児PCV13の定期接種の普及に伴う集団免疫効果と思われるPCV13のカバー率の急激な低下が観察されたため、本研究班の総合的なデータ推移なども勘案しながら、各ワクチンの最適な接種方法をさらに確立していくべきとも思われ、本研究

継続の意義は大きいと感じられる。

そのほかの侵襲性細菌感染症では、IHDが10例集積された。

その年齢分布や中央値から見ると、発症例はやはり高齢者に多かった。

その莢膜血清型はNTHiであり、本型感染症における病態等に関して、症例の集積とさらなる詳細な検討が必要と考えられる。

新たに検討対象としたIMD、STSSなどに関しては、その疾患重要性認識を十分再確認し、より積極的に検索を試みる必要があるかもしれない。

E. 結論

前研究も含め、過去6年間のサーベイランス構築に関する研究では、新たな知見が多く得られ極めて有用であった。

ただ、IPDではワクチンの65歳以上の成人への定期接種開始など、医療環境の変化などもあり、この短期間では評価を十分に行うことは難しいと考えられる。さらなるサーベイランスも継続が必要と考える。

さらに、データ集積の拡大と情報発信方法の充実も重要と考える。

その他の侵襲性細菌感染症に関しては、これまで以上に、疾患に対する認識や検索を積極的に実施していただけるようなアプローチも必要かもしれない。

参考文献

- 1) Schillberg E, Isaac M, Deng X, Peirano G, Wylie JL, Caesele PV, Pillai DR, Sinnock H, and Mahmud SM. Outbreak of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F among a marginalized inner-city population in Winnipeg, Canada, 2009–2011. Clin Infect Dis 2014; 59: 651–657
- 2) Ikuse T, Habuka R, Watanabe Y, Nagajima T, Satoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohishi M, Oishi K, Saito A. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. Epidemiol Infect 1-4.// doi, org/10.1017/50950268818002133
- 3) Morberly S, Holden J, Tatham DP, Andrews

RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Sys Rev 2013; 1: CD000422

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeda H, Sato C, Bin C, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi K, Tsuchida F. Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children. J Global Infect Dis 11 (1) : 30-35, 2019

2. 学会発表

なし

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