

宮城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 －平成30年度の結果－

研究分担者：大島 謙吾（東北大学大学院医学系研究科 講師）

研究協力者：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨 肺炎球菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化する。23価肺炎球菌ワクチン（以下PPSV23）はワクチン含有血清型による侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）発症を予防するとされ、本邦では高齢者におけるPPSV23の肺炎球菌性肺炎に対する予防効果も報告されている。2014年10月から65歳以上の高齢者に対しPPSV23の定期接種事業が開始され、成人におけるIPDサーベイランス体制の構築と人口ベースでのPPSV23接種の有効性の評価が求められている。また、インフルエンザ菌も成人の市中肺炎の原因菌の一つであり成人においても侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive haemophilus disease: IHD）を起こす。本研究では2013年-2015年に行ったサーベイランスに引き続いて2016年から3年間これを継続した。本サーベイランスでは宮城県と仙台市の協力の下、宮城県内で発生する成人のIPD症例、IHD症例、STSS（劇症型溶血連鎖球菌感染症）症例、IMD（侵襲性髄膜炎感染症）症例について各医療機関から菌株の保存、輸送と患者情報収集を行った。その結果、3年間で126例の成人のIPD症例が報告され、83例については患者調査票の回収と菌株の解析を行うことができた。特定のワクチンによるカバー率の経年的な変化には一定の傾向はみられなかった。IHDについては3年間で11例の報告があり、10例で菌株と患者情報を収集することができた。分離されたインフルエンザ菌の莢膜型はすべてnon-typableであった。STSSについては、3年間で10例が報告され、全例で患者調査票と菌株を回収することができた。当該期間におけるIMDの報告はなかった。本研究で構築したサーベイランスシステムを今後も活用し、継続的なサーベイランスを行ってゆくことが必要であると考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は成人の市中肺炎の主要な原因菌であり、しばしば重症化することが知られている。小児では肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）接種の公費助成が始まり、小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の頻度が減少していることが報告されている。さらに、2013年11月からは、カバーされる莢膜血清型が13価であるワクチン（PCV13）に切り替えられた。一方、成人においては、23価多糖型肺炎球菌ワクチン（PPSV23）がワクチン含有血清型肺炎球菌によるIPDの発症を予防できることが報告された¹⁾。2014年10月から、65歳以上の高齢者にPPSV23の定期接種化が開始された。このようなワクチン行政を背景にして、成人におけるIPDのサーベ

ランス体制の確立と人口ベースにおけるPPSV23の有効性評価が求められている。

更に、インフルエンザ菌についても小児において*H. influenzae* type B (Hib) ワクチンの普及によってHib感染症が激減した。その一方で国内外において相対的に侵襲性non-typable *H. influenzae* 感染症が漸増しつつあり²⁾、その疫学的調査が課題となっている。

また、劇症型溶血性連鎖球菌感染症（STSS）は、急速に進行する皮膚軟部組織感染症として、成人にもしばしば発症する。病状の進展は急激で、短時間に多臓器不全に至る。

加えて、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は *Neisseria meningitidis*（髄膜炎菌）によって引き起こされる感染症で、無菌部位からの髄膜炎菌の

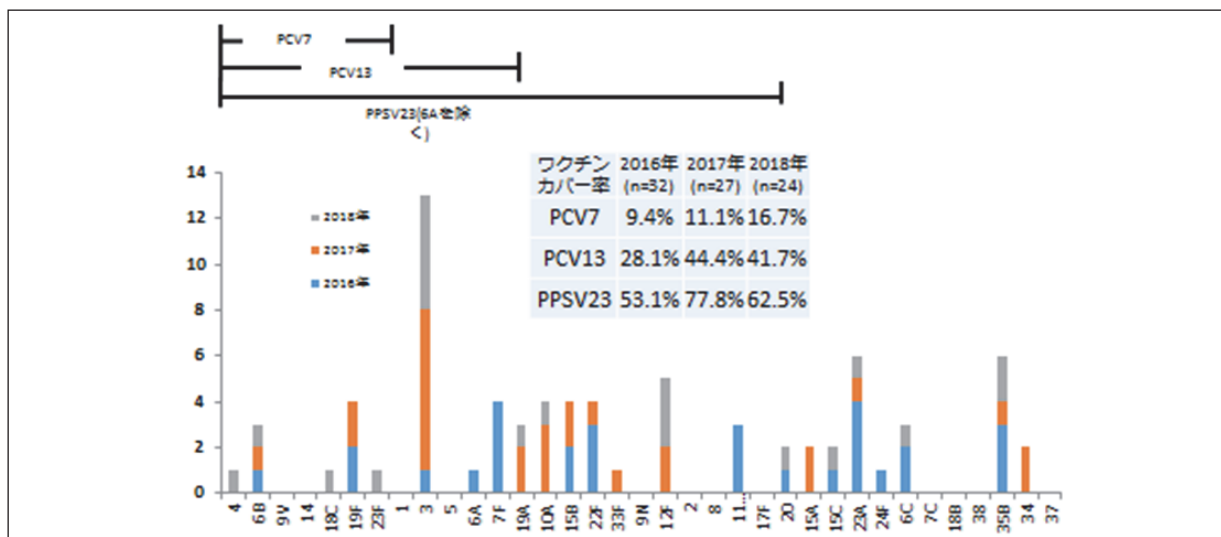


図 4. 宮城県における2016年-2018年のIPD由来肺炎球菌莢膜血清型

18年の各医療機関におけるIPD、IHDの報告数を図2に示す。

1. 宮城県におけるIPD症例の解析 (2016-18年報告分)

宮城県における2016-18年のIPD症例の特徴を図3に示す (患者調査票入手患者のみを対象)。

2. 2016-18年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型

宮城県において2016年1月から2018年12月までに報告されたIPD症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型を図4に示す (報告書作成時点で解析を完了した菌株のみ)。

3. 2016-18年の宮城県におけるIPD症例由来の肺炎球菌の薬剤感受性

図5Aと図5Bにそれぞれ2016-18年のPCG、ABPC、CTX、CDTR、EM、MEPM、VCM、TFLXの薬剤感受性年次推移を示す。2013-15年のサーベイランスで経年的に低下したABPC、CDTR、MEPMの感受性が回復していた。PISPは8株 (8/73=11.0%)、PRSPは2株 (2/73=2.7%)であった。

4. 宮城県におけるIHD症例の解析 (2013-2015年分)

宮城県における2016-18年のIHD症例の臨床的特徴を図6に示す。

5. 2016-18年における宮城県のIHD症例由来のインフルエンザ菌の莢膜血清型

2016-18年の宮城県におけるIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の莢膜血清型はすべて

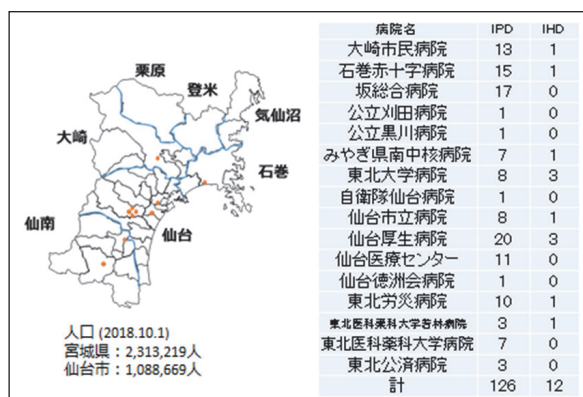


図 2. 2016-18年の宮城県におけるIPD、IHDの報告医療機関

年齢(平均, 中央値, range)	69.2歳, 69歳	(32-96歳)
(>65歳)	73例	67.6%
男性	73例	67.6%
ワクチン接種歴(有り)	10例	9.2%
病型		
肺炎+菌血症	55例	50.9%
菌血症	17例	15.7%
髄膜炎	9例	8.3%
その他	27例	25.0%
転帰		
死亡	22例	25.4%

図 3. 宮城県における2016-18年のIPD症例の臨床像 (n=108)

non-typableであった。

6. 2016-2018年の宮城県におけるIHD症例由来のインフルエンザ菌の薬剤感受性

宮城県における2016-18年のIHD症例から分離されたインフルエンザ菌の薬剤感受性を図7に示す (報告書作成時点で解析済みの株のみ)。

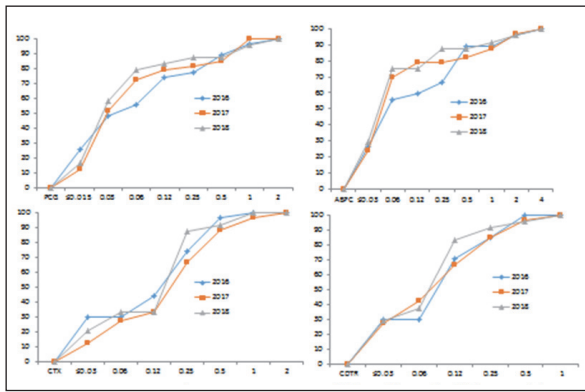


図 5A. 2016-18年における肺炎球菌の薬剤感受性の比較

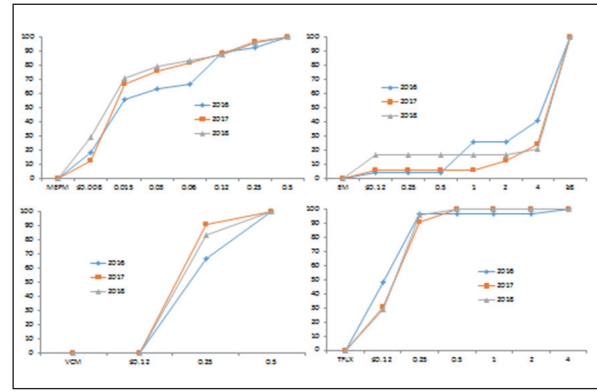


図 5B. 2016-18年における肺炎球菌の薬剤感受性の比較

7. 2016-18年の宮城県におけるSTSS症例由来のStreptococcusの薬剤感受性

宮城県において2016年1月から2018年12月までに報告されたSTSS症例に由来する菌株の薬剤感受性を図8に示す。

D. 考察

本研究において重要なことは、侵襲性細菌感染症症例の発生を把握すること、菌株を収集すること、協力医療機関に確実に患者調査票の記入を依頼することである。2013年より本研究分担者は宮城県、仙台市との話し合いを進め、宮城県、仙台市において発生する侵襲性細菌感染症の症例を確実に把握し、菌株を円滑に保存、輸送、解析できるようサーベイランスフローを構築、発展させた。その結果、2016-18年にはサーベイランスフローを更に円滑に進めることができるようになり、IPDとIHDについては前3年間を上回る菌株数を回収することができた。これについては、石巻地区の基幹病院であり感染症診療を積極的に行っている石巻赤十字病院が本サーベイランス事業に参加した影響が大であったと考えられた。その一方で、全IPD症例のうち約30%にあたる症例数は、本研究に参加できなかった医療機関から報告されており、より正確なサーベイランスを行ってゆくために、当該医療機関とも今後は連携を図る必要があると考えられた。

宮城県は東日本大震災後にPPSV23接種事業があり、65歳以上のPPSV23接種率は約50%と他の自治体と比較して高率である。しかし、2016-18年にIPDを発症し、調査票が得られた患者でワクチン接種例は10例のみであった。これが、宮城県

年齢(平均, 中央値, range)	77.5歳, 70歳	(56-85歳)
(>65歳)	9例	81.8%
男性	7例	63.6%
病型		
肺炎 + 菌血症	6例	54.5%
菌血症	4例	36.4%
髄膜炎	1例	9.1%
胆管炎	1例	9.1%
転帰		
死亡	2例	18.2%

図 6. 宮城県における2016-18年のIHD症例の臨床像 (n=11)

菌株No.	血清型	ABPC	ABPC/SBT	PIPC	MEPM	CTX	CTRX
AHI59	NTHi	0.38	0.38	0.023	0.032	0.008	<0.016
AHI74	NTHi	0.38	0.38	0.064	0.064	0.012	0.004
AHI119	NTHi	0.38	0.38	0.125	0.064	0.032	0.008
AHI121	NTHi	3	2		0.25	0.75	0.25
AHI124	NTHi	4	4		0.5	1	0.25
AHI141	NTHi	1.5	1		0.125	0.75	0.25
AHI187	NTHi	0.25	0.25		0.064	0.016	0.004
AHI188	NTHi	8	8		0.5	1.5	0.25
AHI192	NTHi	12	1.5		0.032	0.016	0.006
AHI193	NTHi	0.25	0.25		0.064	0.023	0.006

図 7. 2016-18年のIHD患者由来のインフルエンザ菌株の薬剤感受性

感染研D	PCG	ABPC	CEZ	CTX	MEPM	VCM	DAP	EM	CLDM	LZD	CPFX	MINO
2016 NIH1649	0.008	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	0.12	0.12	2	0.5	≧ 0.12
2017 NIH1904	0.015	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.5	≧ 0.06	≧ 16	0.12	1	1	≧ 0.12
NIH1976	0.015	0.03	0.12	0.03	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	4	0.25	2	0.5	≧ 0.12
NIH1905	0.015	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.5	≧ 0.06	0.12	0.12	1	0.5	≧ 0.12
NIH1977	0.015	0.03	0.12	0.03	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	0.12	0.12	2	0.5	4
2018 NIH2052	0.008	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	4	0.12	1	≧ 32	4
NIH2131	0.008	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	0.12	0.12	1	1	≧ 0.12
NIH2186	0.008	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.5	≧ 0.06	≧ 16	≧ 16	1	0.5	8
NIH2296	0.008	0.03	0.12	0.015	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	0.12	0.12	1	1	≧ 0.12
NIH2311	0.008	0.03	0.12	0.03	≧ 0.008	0.25	≧ 0.06	≧ 16	0.12	1	2	≧ 0.12

図 8. 2016-18年のSTSS症例由来のStreptococcusの薬剤感受性

の肺炎球菌ワクチンの高接種率の影響によるものなのかは定かではない。その理由は10万人口当たりのIPD患者数に著変がないからである。また、2014年10月より、65歳以上の高齢者にPPSV23が定期接種化されたことにより更に接種率が向上することが見込まれ、このことが震災後の無料接種

事業の効果を可視化しにくくなる可能性もある。無料接種事業の効果については、65歳以上のIPD症例に関するより正確なサーベイランスと、他の自治体の発生動向との比較検討が必要である考えられた。

IPD症例由来菌株のワクチンカバー率については2016-18年の調査では、PCV7、PCV13、PPSV23いずれのワクチンにおいても血清型のカバー率は一定の傾向を認めなかった。

IPD症例由来菌株の薬剤感受性については、本研究機関において β -ラクタム系抗菌薬、特にPCG、ABPC、CDTR、MEPMに対する感受性が経年的に上昇する傾向がみられた。これは2013-15年のサーベイランスにおいてこれらの薬剤の感受性が低下したことの反動と考えられた。

2016-18年に宮城県で報告されたIHDについては9例が65歳以上で、致死率は18.2%であった。莢膜型は、解析を完了した全株がnon-typableであった。

2016年から開始した本研究によって、宮城県のIPD、IHDのサーベイランス体制を確立することができた。本研究の3年というサーベイランス期間ではIHDの発生率、ワクチンカバー率について一定の傾向を見出すことは出来なかったが、IPDとIHDともに本研究で構築した体制を生かし、また2013年から得られたデータも吟味しながら、今後もサーベイランス継続してゆくことが必要と考えられた。

E. 結論

本研究によって、宮城県のIPD、IHDサーベイランスフローを構築することができた。

2016年-18年の宮城県におけるIPDのサーベ

ランスによって解析された菌株の莢膜血清型分布は、特定のワクチンによるカバー率の増減は認めなかった。

2016-18年の宮城県におけるIPD由来の菌株の薬剤感受性は、2013年-2015年の薬剤感受性と比較して β -ラクタム系抗菌薬に対する感受性は上昇した。

2016-18年の宮城県におけるIHD症例から分離されたインフルエンザ菌は全例non-typableであった。

本研究で構築できたサーベイランスシステムを今後も積極的に活用、拡大してゆくことが侵襲性細菌感染症サーベイランスにおいて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大島謙吾, 青柳哲史, 鈴木由希, 馬場啓聡, 斎藤恭一, 藤川祐子, 曾木美佐, 具 芳明, 遠藤史郎, 大石和徳, 賀来満夫「宮城県における成人侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の血清型分布についての検討」第64回日本化学療法学会学術集会, 神戸市, 2016年6月10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：

菌株の保存、輸送、ならびに患者調査票の作成に快く応じて下さいました宮城県内の協力医療機関の方々に厚く御礼申し上げます。