

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 （新潟県における登録症例情報収集～特に12Fの地域的集積と その臨床像について～）

研究分担者：田邊 嘉也 （新潟県立新発田病院 内科）

研究協力者：津畑 千佳子 （新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科）

研究要旨 3年間をとおして新潟県内の侵襲性感染症に対する報告体制を発展させ劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および髄膜炎菌感染症（IMD）についても報告体制を構築した。

IPDにおいて今回の研究期間において12F型によるアウトブレイクの地域集積が見られた。H28年10月からH29年5月において12F型によるIPD報告数はピークとなり12F型の割合が47%となった。その後は減少に転じている。12F型の臨床像について検討すると年齢が若年に多い傾向があることと、死亡率自体は他の血清型に比して低い可能性があることが示唆された。成人のPPSV23型ワクチン接種の効果については報告数の伸びからみると明確ではないがカバー率の低下傾向からは一定の効果を示している可能性がある。全国データと組み合わせる総合的に判断する必要がある。

A. 研究目的

全国1道9県において、各医療機関からのIPD、IHDおよびSTSS、IMD分離菌株を地方衛生研究所経由で国立感染症研究所に収集する流れを構築しその発生動向を確認する。

分担研究者はとくに新潟県内の各侵襲性感染症患者の病態解析を行うことを目的とする。

収集情報としては年齢、性別、併存症、病型（肺炎、髄膜炎その他）、ならびに使用抗菌薬、予後である。また、IPDについてはワクチン接種歴の有無を確認する。

B. 研究方法

1. 登録症例：県単位のネットワークによる成人におけるIPDおよびIHD、STSS、IMD症例について全数登録する。
2. 分離菌の収集と検査：医療機関で分離された血液、髄液などの無菌的検体あるいは喀痰由来菌株を地方衛生研究所経由で送付し、血清型およびMLST検査を実施する。

5類全数把握疾患として各施設から届けられ

る報告書に基づき、新潟県管轄保健所ならびに新潟市保健所から症例発生について連絡をいただき、その後各報告症例について主治医に対して診療情報の提供を依頼する。

追加臨床情報収集については新潟県内の感染対策の地域ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム Consortium against Health care Associated Infection in Niigata: CHAIN）を利用して検査技師にも協力を依頼する。

（倫理面への配慮）

研究主体である国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得た上で、本研究は既存の診療情報を用いる研究であるため、インフォームドコンセントの必要性は該当しない。診療録情報の不足について主治医に問い合わせを行う場合があるが、過去の診療情報を補完するものであり、疫学研究の倫理指針（平成20年12月1日改定）に照らして研究参加の同意は必ずしも必要ない。しかし、施設によっては流行予測調査参加同意書を作成し患者より同意を得た上で菌株の移動を行う。研究計画については内容を国立感染症研究所・感染症疫学センターのホームページ（<http://www.nih>

go.jp/niid/ja/from-idsc.html) に公表し、患者から拒否の申し出があった場合にはこれに対応する。

C. 研究結果

1) サーベイランス体制の構築について

菌株の収集や臨床情報の取得については前研究班で構築した体制をそのまま利用し保健所ならびに県内の感染制御ネットワーク（新潟医療関連感染制御コンソーシアム：CHAIN）と連携して行うことを継続した。初年度において、STSSについては発生報告と収集菌株の間で不一致があり周知不足があったがその後は安定して菌株収集が行えた。

2) IPDについて

年度ごとの報告数は波があるが減少傾向はみられず、H29年度はこれまでの最多の月平均5.6例であった。（今年度は報告書作成時点で最終的な数は出ていない。）（図1）

i) 血清型分布について

2014年までは1例も発生がなかった12F型によるIPDが2015年には2例、2016年には13例と著増した。2016（平成28）年10月～2017（平成29）年5月の期間においては12FによるIPDの報告が全報告数に占める割合で47%の状態となった。（図2）

ワクチンのカバー率をみると、結合型ワクチンの内PCV7は2013年当時から他の地域に比して低い値であり、経年的なさらなる低下傾向はみられていないが、PCV13のカバー率は低下傾向が続いている。（図3、4）

ii) 12F型菌によるIPDについて

12FによるIPDは65歳未満が多いこと、他の血清型に比して骨関節・軟部組織病変の割合が多く髄膜炎が少なかった。

転帰としては他の血清型に比して有意差はないものの死亡率が低い可能性が考えられた。（図5、6）

3) 他の侵襲性細菌感染症について

STSSは2016年13例、2017年は10例、2018年（4月～12月）は5例であった。IHDはそれぞれ8例、6例および3例と発生の報告がある。IMDは報告がなかった。

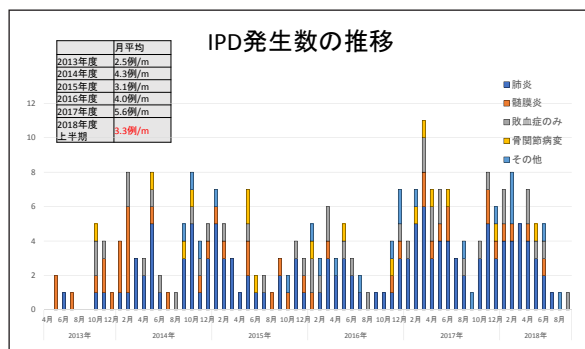


図1

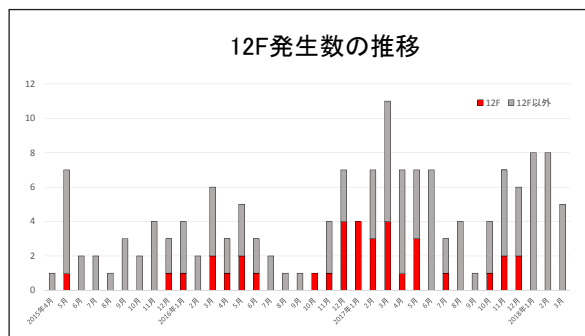


図2

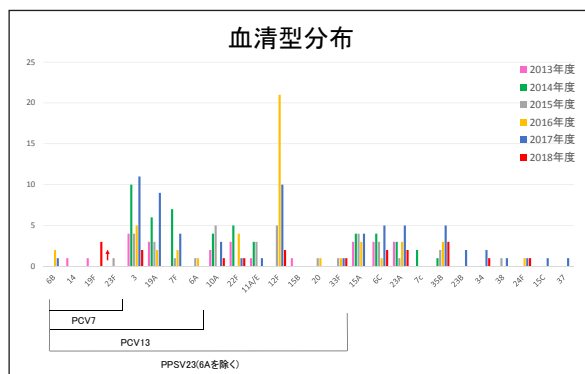


図3

ワクチンタイプ(カバー率)						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018上
PCV7	8%	0	2.8%	4.0%	1.4%	15%
PCV13	36%	46.9%	27.8%	24.0%	35.7%	30%
PPSV23	64%	71.4%	66.7%	76.0%	58.6%	55%
NVT	36%	28.6%	30.6%	22.0%	38.6%	45%

図4

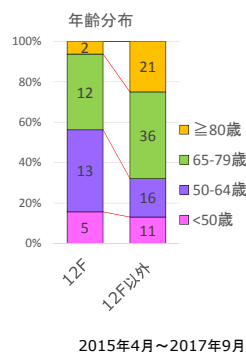
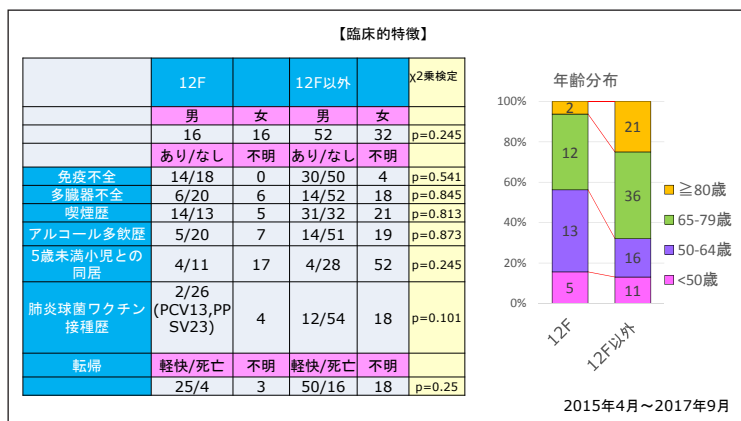


図 5

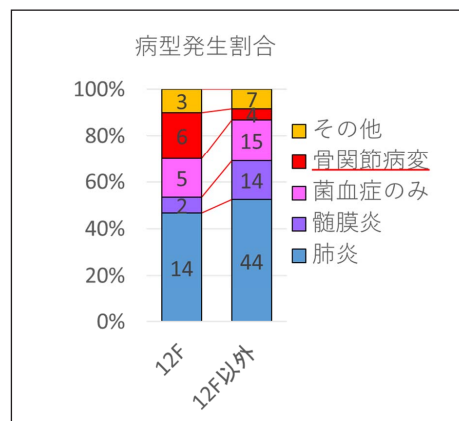


図 6

D. 考察

IPDについては平成25年度から解析している中で今年度途中までの累計ではあるが月平均の報告数は平成29年度は5.6とこれまでで最多であった。肺炎の報告が最多を占めることから高齢化の進行が影響している可能性がある。高齢者のPPSV23ワクチン接種が進む中で報告数の低下が見られていないことは捕捉率が上がり続けている可能性も考慮されるが、PPSV23の侵襲型感染症の予防効果が高齢者では弱い可能性もある。これは本研究班の全データから解析する必要がある。血清型の変化については前研究班での3年のデータですでにPCV7のカバー率が新潟県では非常に低い状態であったが小児がPCV13接種へ移行した影響がやはり成人にもみられているのかPCV13がカバーする血清型による成人の侵襲性感染症の発生は減少している可能性がある。

12Fのアウトブレイクについては昨年度に隣県である山形県鶴岡市において時間的、空間的に関連性を考えさせる発生（アウトブレイク）がみられており、新潟の場合も12Fが平成26年になって報告されるようになり、全報告に占める12F型の割合が40%を超える時期もあった。空間的な関連は新潟市で多いものの個々の症例の時間的、空間的な流行は指摘しにくいものとなっている。ただ、H29年度後半になり12Fの報告は減少に転じてきており、さらにその推移を確認して行きたい。

IPDについてはすでに各担当医からの報告提出から菌株保存、収集、国立感染症研究所への菌株移送の体制の構築ができていたが、本研究

班から始まったSTSSについては今後も地域ネットワーク内で本サーベイランスの周知をはかり感染対策担当者とくに細菌検査部担当者から各担当医への働きかけをすすめていながら報告症例の補足に努めたい。ある程度症例数が重なってきたことで病態の解析も行っていきたい。

E. 結論

小児へのPCV13定期接種、高齢者へのPPSV23接種の広がりの中で本サーベイランスの継続により小児、成人の肺炎球菌ワクチンの影響について検討することが可能となりワクチンの効果が判定できつつある。

IPD、IHDのみならずSTSS、IMDについても感染対策の地域ネットワークを利用した症例報告と菌株、臨床情報の収集体制をさらに活用し次年度以降さらに侵襲性感染症のサーベイランスを充実させたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Horii Y, Aoki N, Tanabe Y et.al. Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1783-1791
- 2) Yamada E, Takagi R, Tanabe Y et.al. Plasma and saliva concentrations of abacavir, tenofovir, darunavir and raltegravir in HIV-1-infected patients. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55: 567-570
- 3) Koizumi T, Tsukada H, Tanabe Y et.al. A-DROP system for prognostication of

NHCAP inpatients, J Infect Chemother. 2017; 23: 523-530

- 4) Aoki A, Sakagami T, Tanabe Y et. al. Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. Send to Clin Infect Dis. 2018; 66: 1239-1245.

2. 学会発表

- 1) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 他、新潟県の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査：日本感染症学会総会（2017年4月6～8日）

- 2) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 他、新潟県の成人の血清型12Fによる侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴：日本感染症学会総会（2018年5月31日～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