

## 奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症・ 劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス に関する研究

研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター）

**研究要旨** 奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、成人の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）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDは2013年4月から2018年12月31日までの間に126件報告され、89株が収集された。30日死亡率は13.5%であった。血清型の検討では肺炎球菌ワクチンのカバー率の経年的な低下が見られた。IHDは14件報告され、12株が収集された。そのうち11株がnon-typableであった。30日死亡率は40%であった。STSSは35件報告があり、18株が収集された。ランズフィールド分類ではA群が4株、B群が2株、G群が12株であった。30日死亡率は31.4%であった。IMDは3件報告があり、1株が収集予定である。

### A. 研究目的

奈良県における成人のIPD、IHD、STSS、IMDの人口ベースの罹患率を経時的に評価する。患者情報および分離菌株を収集し、上記感染症の危険因子や予後などの臨床的特徴や、薬剤感受性率やワクチンのカバー率などの細菌学的特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する9施設でIPD、IHD、STSS、IMDが発生した場合、菌株を国立感染症研究所に送付して細菌学的検討を行った（図1）。また患者情報は主治医が記

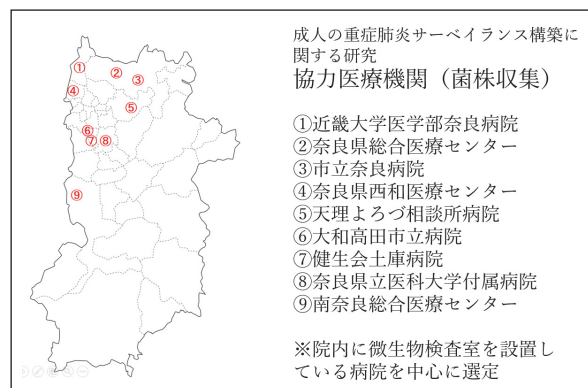


図1. 本研究における研究協力病院

入し、国立感染症研究センターを経由して研究分担者に送付され、臨床的検討を行った。本研究における菌株・研究調査票の送付の流れと検査結果還元の流れを示す（図2、図3）。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所および奈良県立医

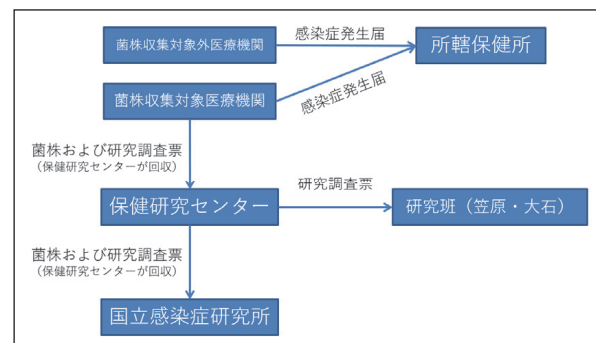


図2. 菌株・研究調査票送付の流れ

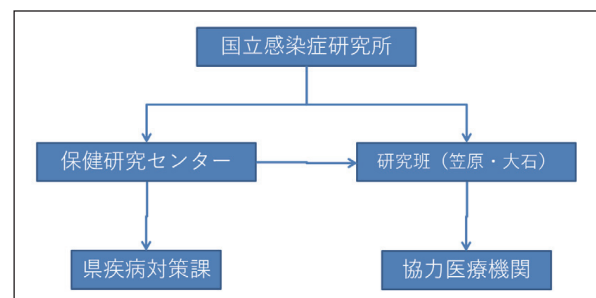


図3. 検査結果還元の流れ

科大学の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益はない。また患者情報・菌株送付のいずれにおいても連結不可能・匿名化されている。

### C. 研究結果

#### (1) IPDについて

5類全数届出となった2013年4月から2018年12月31日までの間に成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases, IPD) は奈良県で126件報告された。推定される奈良県における人口10万人当たりの発生頻度は成人人口を115万人とすると、**図4**に示す通り、経年的に増加傾向である。菌株はこのうち89株 (70.6%) が収集された。血清型の年次推移 (**図5**) を示す。3型や19A型、22F型などは研究期間中は毎年一定数分離されているが、12F型は2017年に著しく増加した。12F型7株のうち、3株がST6945、4株がST4846であった。各種肺炎球菌ワクチンのカバー率は**図6**に示すとおり、経年的な低下傾向が見られた。各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移を**図7**に示す。

126名の患者背景は平均年齢が71.4歳 (**図8**) で男性が58.7% (74名) であった。30日死亡率は13.5% (17名) であった。また病型の記載のあった93例のうち、髄膜炎の合併は14例 (15.1%) に見られた。

#### (2) IHDについて

5類全数届出となった2013年4月から2018年12月31日までの間に成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive haemophilus diseases, IHD) は奈良県で14件報告された。推定される奈良県における人口10万人当たりの発生頻度を**図9**に示す。菌株は12件 (92.3%) で回収され、血清型は11株がnon-typable、1株がtype fであった。薬剤感受性検査では、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は1株、BLNAR (beta lactamase negative ampicillin resistant) は2株であった。

届出のあった14名の平均年齢は76歳で男性が8名 (57.1%) であった。30日死亡率は40% (4名) であった。

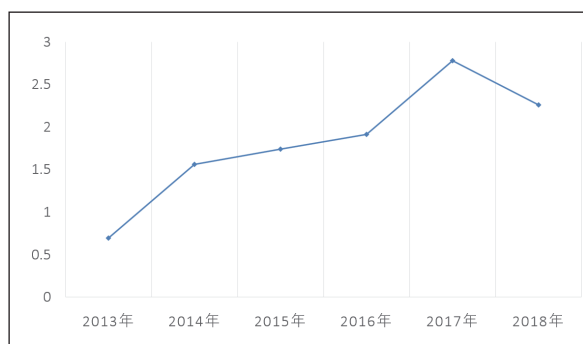


図4. 奈良県における人口10万人当たりのIPD発生頻度

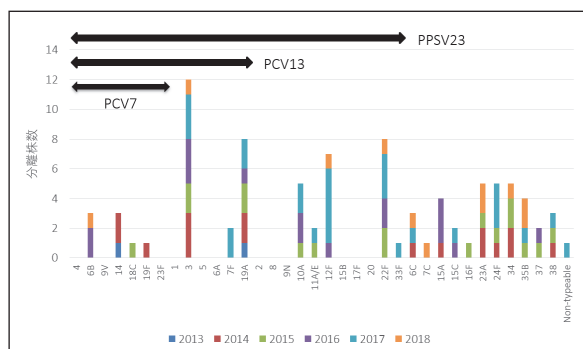


図5. 血清型の年次推移

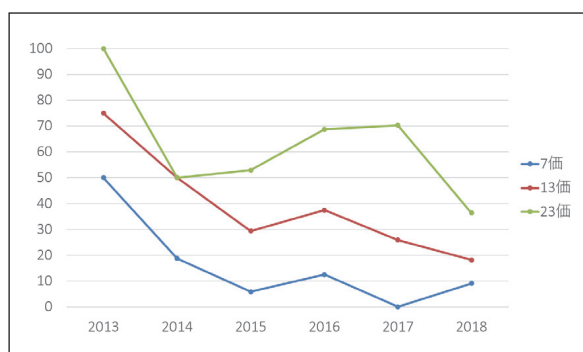


図6. 各種肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

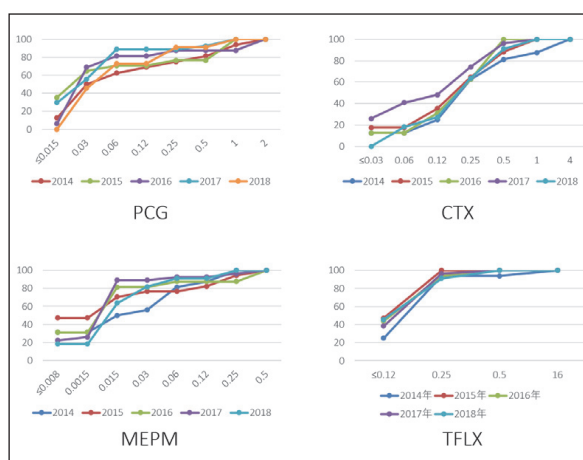


図7. 各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移

### (3) STSSについて

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（severe streptococcal toxic syndrome, STSS）は1999年4月から5類全数届出となっている。2013年10月から2018年6月の間に奈良県で成人のSTSSは35例の届出があった。推定される奈良県における人口10万人当たりの発生頻度を図10に示す。菌株はこのうち18例（51.4%）で収集できた。Lancefield分類ではG群が12株で最も多く、次いでA群が4株、B群が2株であった。薬剤感受性は全てペニシリン感性であったが、5株がエリスロマイシン耐性、1株がシプロフロキサシンのMICが32 $\mu$ g/mL以上の高度耐性を示した。

35名の患者背景は平均年齢が70.8歳で男性が25名（71.4%）であった。30日死亡率は31.4%（11名）であった。

### (4) IMDについて

2013年に髄膜炎菌による髄膜炎および敗血症は「侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）」として5類全数把握感染症となった。2013年4月から2018年6月の間で報告のあった奈良県における成人のIMDは2015年に1例、2016年に1例でいずれも菌株は収集できなかった。2018年12月に1名の報告があり、菌株収集予定となっている。

## D. 考察

奈良県福祉医療部、奈良県保健研究センター、保健所、医療機関担当者の協力のもと、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関においてIPD、IHD、STSS、IMD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整備した。

IPDの発生頻度は2014年1.2、2015年1.5、2016年1.6、2017年2.8と徐々に増加傾向であったが、2018年は2.3と2017年と比較してやや減少した。IHDとIMDは発生数が少なく、経時的な増減は明らかでない。またSTSSは経年的に増加傾向である。これらの発生頻度には、血液培養の実施率の向上や届出体制の整備なども寄与していると考えられる。

30日死亡率については、把握できている症例だけで評価してもIPD23.1%、IHD33.3%、STSS33.3%と極めて高い。特にSTSSは届出基準に「ショッ

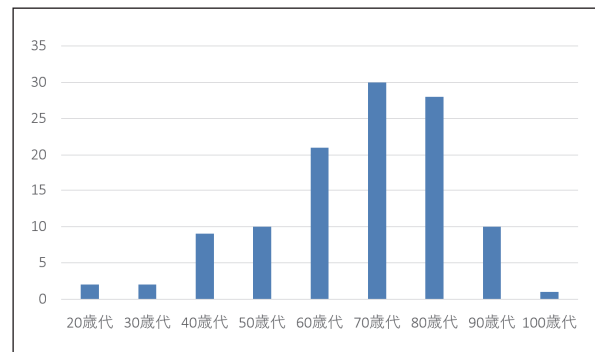


図8. IPD患者の年齢分布

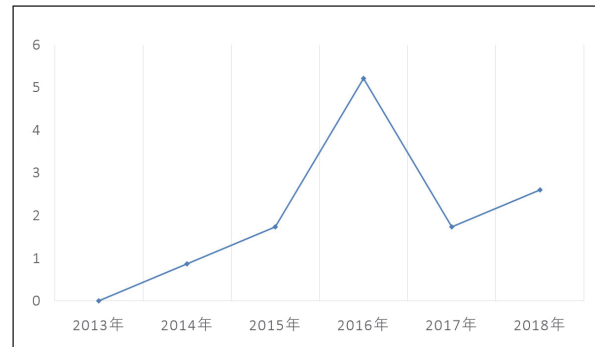


図9. 奈良県における人口100万人当たりのIHD発生頻度

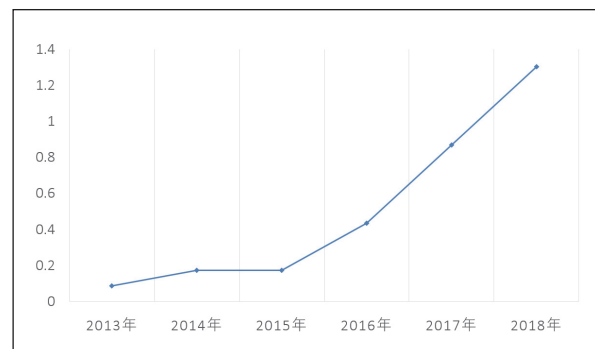


図10. 奈良県における人口10万人当たりのSTSS発生頻度

ク」が含まれ、重症患者が届出されるという背景もあり、単純に死亡率だけで評価できるものではないが、引き続き注意が必要である。

## E. 結論

奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、IPDおよびIHD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整え、患者および菌株の評価を行った。今後も本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、合わせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。さらにSTSSとIMDについても同様の体制の整備を推進し、両疾患に関する罹患率や臨床像を明らかにする。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Imakita N, Kasahara K, et al. Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy. *Sci Rep* 2019 Jan 22; 9 (1) : 284.
2. 解決!!薬剤感受性検査の真意を紐解く【第11回】*Haemophilus influenzae*の薬剤感受性検査. 李 相太, 笠原 敬. *J-IDEO* 2018; 2 (6) : 907-909.
3. 笠原 敬, 吉原真吾, 小川吉彦, 小川 拓, 米川真輔.  $\beta$ 溶血性レンサ球菌属, *Streptococcus pneumoniae*. *内科*122 (1) : 98-98, 2018
4. 笠原 敬. みるトレSpecial 11 痰のグラム染色では,この菌を見逃すな!総合診療 27 (11) : 1565-1568, 2018
5. 笠原 敬. 集まれ!!グラ染野郎 (8). *J-IDEO*2 (3) : 402-403, 2018
6. 笠原 敬. カルバペネム系抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* (春季増刊) : 210-212, 2018
7. 笠原 敬. 第1章 AMR対策のために知っておきたいこと 4.薬剤感受性結果の読み方・活かし方. *月間薬事*60 (2) : 40-45, 2018
8. 笠原 敬. ペニシリン系抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* (春季増刊) : 216-218, 2018
9. 笠原 敬. セフェム系抗菌薬の適正使用. *INFECTION CONTROL* (春季増刊) : 213-215, 2018
10. 笠原 敬. Antimicrobial Stewardship. *呼吸器内科*33 (2) : 198-202, 2018
11. 笠原 敬. 微生物検査室との連携～diagnostic stewardshipとは～日本内科学会雑誌107 (11) : 2240-2245, 2018
12. 笠原 敬. 地域連携に使える!“はじめてさん”の感染対策マニュアル 第10章感染症の分かりやすい伝え方 2.呼吸器感染症(肺炎,結核,レジオネラ). *INFECTION CONTROL* (夏季増刊) : 197-201, 2017
13. 笠原 敬. みるトレSpecial・8 春から初夏にかけての呼吸器感染症アウトブレイク?総合診療27 (8) : 1115-1118, 2017
14. 笠原 敬. 肺炎への最新アプローチ ジェネラリストの立場とスペシャリストの視点から治療-抗菌薬の使い分けや適応の基本的な考え方 第3, 4世代セファロスポリン系薬 セフトリアキソン, セフトラジジム?それともセフェピム? *medicina*54 (1) : 76-78, 2017
15. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*, 23 (9) : 587-597, 2017
16. 笠原 敬. 【呼吸器感染症:肺炎を見直す】肺炎の重症度の捉え方. *呼吸器内科*31 (2) : 108-113, 2017
17. Fukusumi M, Chang Bin, Tanabe Y, Ohshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Sunagawa T, Matsui T, Ohishi K, Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis*, 17 (1) : 2, 2017
18. Hirai N, Kasahara K, Uno K, Ogawa Y, Ogawa T, Yonekawa S, Nakano R, Yano H, Sakagami A, Uemura T, Okura H, Saito Y, Yoshikawa M, Mikasa K. Infective Endocarditis Complicated by Intraventricular Abscesses, Pericarditis, and Mycotic Aneurysm Due to an Emerging Strain of Serotype VI *Streptococcus agalactiae*. *Jpn J Infect Dis*, 70 (6) : 685-686, 2017
19. 笠原 敬. Dr.カサハラプロデュース! Antimicrobial Stewardship Programってなに? ASPとはなにか? なにをやるか? *INFECTION CONTROL*26 (6) : 647-650,

2017

20. Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K, Kasahara K, Kadota J, Kishida N, Kobayashi O, Sakata H, Seki M, Tsukada H, Tokue Y, Nakamura (Uchiyama) F, Higa F, Maeda K, Yanagihara K, Yoshida K. JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy - The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG. J Infect Chemother, 22 (7 Supp 1) : S1-S65, 2016
21. 笠原 敬. いま知っておきたい, 感染症診療最新の動向 最近話題の耐性菌-今どうなっているの? 薬剤耐性肺炎球菌. 診断と治療 104 (6) : 685-688, 2016

## 2. 学会発表

1. 笠原 敬. 呼吸器感染症のトータルマネジメント「呼吸器感染症の治療」. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第66回日本化学療法学会西日本支部総会. 2018

2. 笠原 敬. JAID / JSCガイドラインの要点を解説する「呼吸器感染症」. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第66回日本化学療法学会西日本支部総会. 2018
3. 平位暢康, 笠原 敬, 鈴木由希, 菱矢直邦, 小川吉彦, 中野章代, 中野竜一, 矢野寿一, 吉川正英, 三笠桂一. 侵襲性GBS感染症における臨床像と細菌学的特徴に関する検討. 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会 合同学会. 2018
4. Hirai N, Kasahara K, Ogawa Y, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano A, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. P0813. Clinical course and molecular epidemiological characterization of invasive GBS infection from 2007 to 2016 in Nara, Japan. ECCMID 2018. 2018

## 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