

鹿児島県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス

研究分担者：西 順一郎（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）

研究協力者：藺牟田 直子（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）

研究要旨 2016年1月～2018年12月の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は48人みられ、菌血症12人、菌血症を伴う肺炎27人、髄膜炎7人、菌血症を伴う関節炎2人で、6人が死亡した。収集できた44株の血清型は、PPSV23含有型23株（うちPCV13含有型10株）、PCV13だけに含まれる型（6A）1株、ワクチン非含有型20株だった。65歳以上のIPD患者は31人であり、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.10と2015年の1.88から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、侵襲性髄膜炎菌感染症が3人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人みられた。

A. 研究目的

2016～2018年の鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症の人口ベースの全数調査を通じて、年齢別の罹患率とその病型を明らかにする。さらに、その原因菌の莢膜血清型を調査し、Hibワクチンの間接効果、肺炎球菌ワクチンの直接・間接効果、髄膜炎菌ワクチンの必要性等を検討する。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口163万、65歳以上49.5万人（30.8%）、病院数は245である。感染症法に基づき保健所に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、侵襲性髄膜炎菌感染症、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の届出があった場合は、保健所が病院検査室や検査センターに菌株の確保を依頼し、保健所から国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。または、了承が得られた細菌検査室からは、研究分担者に直接菌株が送られ、研究分担者が感染研に送付する場合もある。保健所または研究分担者は主治医に調査票の記載を依頼し、感染研に送付している。なお、成人例は15歳以上の症例とし、侵襲性髄膜炎菌感染症だけは全年齢を対象とした。

肺炎球菌は感染研で特異的血清を用いた莢膜膨化反応によって莢膜血清型を決定した。さらに薬剤感受性検査とST（シークエンスタイプ）の解

析を行った。インフルエンザ菌は、研究分担者から送付する場合は、研究室で血清凝集反応とPCR検査を行い、感染研で再度確認した。髄膜炎菌とレンサ球菌も同様の経路で感染研に送付している。

研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織である「鹿児島感染制御ネットワーク」（270人、74施設）を基盤に、地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届出を確認、さらに調査票記載などの研究協力を依頼している。また、感染症発生动向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターとも連携し、届出状況の把握と研究の総括を行っている。なお、本研究は感染研の倫理委員会で承認を得て行った。

C. 研究結果

図1に鹿児島県におけるIPD患者数の推移を病型別に示す。2015年に比べて2016年は一時減少したが、その後増加傾向にある。2016～2018年3年間の成人IPD患者は48人であり、年齢は17～94歳、病態別では菌血症12人、菌血症を伴う肺炎27人、髄膜炎7人、菌血症を伴う関節炎2人だった。6人の死亡が確認された。基礎疾患は33人（68.8%）で確認でき、糖尿病や悪性腫瘍が多く、無脾症が2人みられた。65歳以上のIPD患者は31人で、65歳以上の人口10万人当たりの罹患率は2.10であ

り、2015年の1.88から上昇した。65歳以上の中でもとくに90代の患者が8人みられていた。

収集できた44株の血清型は、PPSV23含有型23株(52.3%) (うちPCV13含有型10株・22.7%)、PCV13だけに含まれる型(6A)1株(2.3%)、ワクチン非含有型20株(45.5%)だった。PCV13に含まれ小児のIPDでは著明に減少した19AによるIPDが7人みられた。PPSV23接種後の発症が2人みられたが、いずれも接種から5~10年経過していた。

図2に、鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症原因菌の血清型別頻度を示す。鹿児島県では、AMED菅班による小児IPDサーベイランスも実施しており、小児と成人のIPD原因菌の頻度を比較した。血清型置換が著明に進んでいる小児IPDに比べて、成人ではワクチン含有型がまだ多いことがわかる。また、小児に多い15Aや24Fが成人では比較的少なく、小児と成人の血清型分布に差がみられた。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は、菌血症1人、菌血症を伴う肺炎5人、膿胸1人の計7人みられ、年齢は36~90歳で、死亡は1人だった。年別には2016年1人、2017年1人、2018年5人と増加傾向がみられる。回収できた5株の血清型はすべて無莢膜型だった。

侵襲性髄膜炎菌感染症は16歳、19歳、78歳の3人、菌血症が1人、菌血症を伴う肺炎が2人で、いずれも軽快した。年別患者数は2017年1人、2018年2人だった。血液由来の髄膜炎菌の血清型は3株ともY群、ST1655(ST23 complex)であり、髄膜炎菌結合型ワクチンに含まれる型だった。16歳と19歳の症例はいずれも寮生活者であったため、同居者等に抗菌薬予防投与が行われた。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、壊死性筋膜炎や蜂巣炎を伴った60~90歳の7人が報告され、3人が死亡した。年別患者数は、2016年1人、2017年2人、2018年4人だった。原因菌は、G群レンサ球菌が5例、A群レンサ球菌が2例だった。

D. 考察

IPD患者数は、2016年以降増加しており、また患者年齢の高齢化傾向がみられた。患者数の

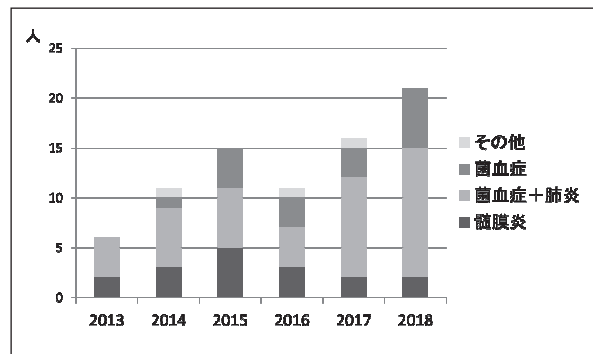


図1. 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症患者数の推移 (2013年だけ4月から)

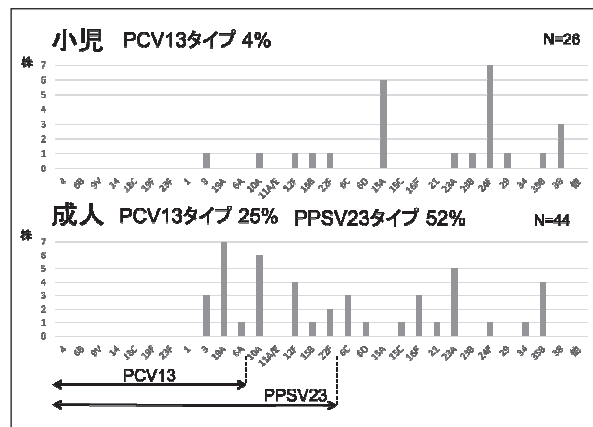


図2. 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症原因菌の血清型別頻度

増加は、血液培養検査が適切に行われ、サーベイランスが徹底されてきた結果とも考えられるが、超高齢化社会を背景として罹患率が増加している可能性があり、今後もIPDの十分な監視が必要である。

IPD原因菌の血清型では、PPSV23非含有型が増加したのは、小児の血清型置換(serotype replacement)が成人にも及んだ結果と考えられる。しかし、小児ではみられなくなったPCV13タイプの19AによるIPDが7人みられたことは特徴的であり、小児に比べて血清型置換のスピードは緩徐である。したがって、定期接種となったPPSV23に加えて、任意接種であるPCV13の接種も勧奨する必要がある。

小児と成人のIPD原因菌の血清型分布には異なる特徴がみられており、単純に小児から成人に肺炎球菌が伝播して発症するわけではないことが示唆される。今後のワクチン戦略は、小児と成人の特徴を踏まえたそれぞれ独自の対応が必要になってくる可能性もある。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は増加傾向が

みられ、高齢者の無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症のリスクについても引き続き啓発する必要がある。

侵襲性髄膜炎菌感染症は2人の異なる施設の寮生活者にみられており、青年期の寮生活者に対する髄膜炎菌ワクチンの接種勧奨が重要である。また、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の病原体サーベイランスの体制はこれまで不十分であったが、2018年は4例すべての菌株確保ができ、体制が整ったと考えられる。とくに原因菌としてG群レンサ球菌の割合が高齢者を中止に増えていることが特徴的である。

E. 結論

2016~2018年の65歳以上の人口10万人当たりのIPD罹患率は2.10であり、高齢者を中心に増加傾向がみられた。IPD原因菌の血清型は、PPSV23非含有型が45.5%を占めたが、小児に比べてワクチン型も比較的多くみられた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が7人、侵襲性髄膜炎菌感染症が3人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が7人みられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西 順一郎. 保育施設で必要なワクチンの効果と課題. 保育と保健 22 (1) : 94-98, 2016
- 2) 西 順一郎. Vaccine Q&A 日本における、Hib、肺炎球菌感染症の頻度と罹患率などの現状について教えてください ワクチンジャーナル 4 (1) : 22-23, 2016
- 3) 西 順一郎. 小児用ワクチンのインパクトとこれからのワクチン 佐賀県小児科医報 (平成28年5月) 34: 7-12, 2016
- 4) 西 順一郎. 肺炎球菌結合型ワクチン. 小児の予防接種ハンドブック 渡辺 博編集 p200-p210 総合医学社 2016年
- 5) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K, Adult IPDSG. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. BMC Infect Dis 17 (1) : 2, 2017
- 6) 山本啓央, 伊藤雄介, 笠井正志, 竹田洋樹, 西 順一郎, 宮越千智, 小林由典, 鶴田 悟. インフルエンザ菌非莢膜株による眼窩蜂窩織炎の1か月例. 日本小児科学会雑誌 121 (11) : 1857-1861, 2017
- 7) 西 順一郎. Hibワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンのインパクト 侵襲性感染症 小児科診療 80 (2) : 165-169, 2017
- 8) 西 順一郎. 特集: 保育保健-乳幼児と家族を支える 予防接種の意義 小児内科49 (3) : 382-386, 2017
- 9) 西 順一郎. 誰でもわかる予防接種 ヒブ・肺炎球菌ワクチン 小児看護 40 (5) : 590-595, 2017
- 10) 西 順一郎. ワクチンのメリットとデメリット 肺炎球菌ワクチン 化学療法の領域 33巻増刊号 76-86, 2017
- 11) 西 順一郎. Hibワクチン Q51~53 「まるわかり ワクチンQ&A」第2版 中野貴司編 p222-230 日本医事新報社 東京2017年12月
- 12) Naito S, Takeuchi N, Ohkusu M, Takahashi-Nakaguchi A, Takahashi H, Imuta N, Nishi J, Shibayama K, Matsuoka M, Sasaki Y, Ishiwada N. Clinical and Bacteriologic Analysis of Non-typable *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Children with Invasive Diseases, Japan, 2008-2015. J Clin Microbiol 56 (7) , 2018
- 13) Kanno K, Yamaguchi H, Imuta N, Nishi J, Kasai M. Non-typable *Haemophilus influenzae* purulent pericarditis in a healthy child. Pediatr Int 60 (9) : 886-887, 2018
- 14) Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, Akeda H, Nishi J, Okada K, Fujieda M, Oda M, Asada K, Nakano T, Saitoh A, Hosoya M, Togashi T, Matsuoka M, Kimura K, Shibayama K. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the

Haemophilus influenzae type b vaccine in Japan. Vaccine 36 (38) : 5678-5684, 2018

- 15) 佐々木満ちる, 中河秀憲, 篠本匡志, 西原正人, 藺牟田直子, 西 順一郎, 佐野博之, 鍋谷まこと. ロタウイルス胃腸炎合併十二指腸穿孔からインフルエンザ菌非莢膜株菌血症に至った1例 日本小児科学会雑誌 122 : 1578-1582, 2018
- 16) 西 順一郎. 小児疾患の診断治療基準 (第2部) 疾患 感染症 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 小児内科 50 (増刊) : 374-375, 2018
- 17) 西 順一郎. 小児感染症の専門医を目指そう! 感染症診療の実際 抗菌薬療法. 小児科診療 81 (9) : 1149-1159, 2018
- 18) 西 順一郎. 予防接種アップグレード 微生物とヒトの共進化 ヒトの感染症の歴史. 小児内科 50 (8) : 1180-1185, 2018
- 19) 西 順一郎. 溶連菌感染症を見直す わが国における溶連菌感染症の疫学. 小児科 59 (11) : 1501-1510, 2018

2. 学会発表

- 1) 西 順一郎. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 - Hibの激減と無莢膜型への対応 - ワークショップ 侵襲性細菌感染症 - 原因菌ごとの現状と今後取り組むべき共通の課題 - 第89回日本細菌学会総会 大阪 大阪国際交流センター 2016. 3.23-25
- 2) 西 順一郎. 髄膜炎菌感染症のリスクと予防 第119回日本小児科学会学術集会 教育セミナー4 札幌 ロイトン札幌 2016. 5.13
- 3) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス - PCV13普及後の小児IPDの減少 - 第20回日本ワクチン学会学術集会 京王プラザホテル 東京 2016.10.22-23
- 4) 池田正樹, 山口浩樹, 沖中友秀, 小松真成, 藺牟田直子, 常 彬, 佐伯裕子, 西 順一郎. 脾臓低形成患者に発症したワクチン非含有血清型肺炎球菌による感染性電撃性紫斑病の剖検例 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会 宜野湾市 沖縄コンベンションセンター 2016.11.24-26
- 5) 川畑俊聡, 鮫島浩継, 片山宏祐, 太田 健, 徳永正朝, 嶽崎智子, 樋之口洋一, 玉江末広, 中村 亨, 藺牟田直子, 西 順一郎. 非ワクチン血清型24Fの肺炎球菌による菌血症を同時期に発症した双生児例 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会 金沢市 ホテル日航金沢・ANAクラウンプラザホテル金沢 2017.10.21-22
- 6) 西 順一郎. 微生物とヒトの共進化を考える - ワクチンと抗菌薬のインパクト - 日本小児科医会総会フォーラム教育セミナー ANAクラウンプラザホテル富山 富山市 2017. 6.11
- 7) 西 順一郎, 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 大岡唯祐, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス. 第91回日本細菌学会学術集会 福岡国際会議場 福岡 2018. 3.27-29
- 8) 西 順一郎. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 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 シンポジウム3 侵襲性細菌感染症の現状と課題 岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館 2018. 5.31
- 9) 西 順一郎, 藺牟田直子, 大岡唯祐, 吉家清貴, 児玉祐一. 鹿児島県における侵襲性細菌感染症の病原体サーベイランス. 第71回日本細菌学会九州支部総会・第55回日本ウイルス学会九州支部総会合同総会 北九州市 産業医科大学 2018. 9. 7
- 10) 児玉祐一, 岡田聡司, 川村英樹, 郡山豊泰, 福山竜子, 藺牟田直子, 西 順一郎, 河野嘉文. 無莢膜型髄膜炎菌による菌血症を発症した急性リンパ性白血病の小児例 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 かごしま県民交流センター 2018.11.16-18
- 11) 藺牟田直子, 児玉祐一, 川村英樹, 常 彬, 西 順一郎. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイラン

ス 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 かがしま県民交流センター 2018.11.16-18

- 12) 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析 第22回日本ワクチン学会 神戸国際会議場 2018.12. 8-9

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