

北海道における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

研究分担者：黒沼 幸治（札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科 講師）

研究要旨 前年度までの6年間の事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築しており、7年目となる今年度も継続して症例の集積を行った。政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市は保健所を中心とした協力体制を継続した。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は分担研究者が回収する体制として運用した。今後も継続的な運用を行っていく。

A. 研究目的

平成25年度より北海道における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。さらに平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査をおこなっていた。平成31年度以降も引き続きサーベイランスを継続し、菌株の情報を診療に還元すると共に長期間にわたるデータに基づく方策を構築する。

B. 研究方法

道内で発生の届出がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

（Ⅰ）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

平成30年度までに構築した体制を継続して行う。また、これまで参加出来ていなかった施設にも参加協力を依頼し、解析精度を向上させる。

（Ⅱ）北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査

結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

（倫理面への配慮）

臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。

C. 研究結果

前年度までに研究体制が構築されており、本年度で7年目になることもあり円滑に研究を行うことが出来ていた。

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市においては同市の保健所を主体とした協力体制により、円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。札幌市においてはNESID情報に基づいて保健所から病院に菌株保存と患者情報収集を依頼し、分担研究者が月に1度病院から菌株を回収し、札幌市衛生研究所に集積している。

北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域（全道人口の53%）は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付する。北海道保健福祉部健康安全局地域保健課より分担研究者に発生情報をいただき、患者情報は分担研究者が回収する体制としている。道内全ての地域について運用可能な体制が構築できた（図1）。

IPDの地域別回収数は平成30年以降は札幌市以外の各地域の回収率が上昇し、地域の偏りが少な

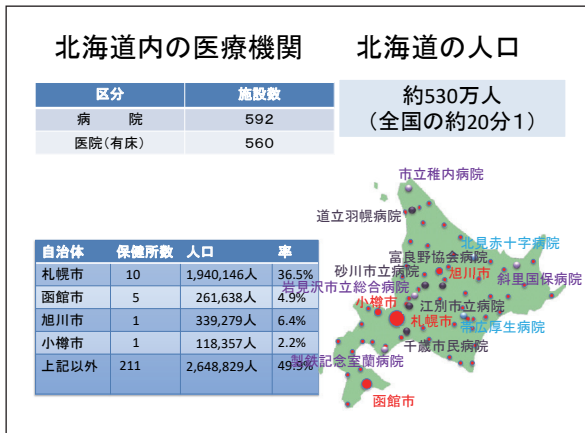


図 1. 北海道の協力医療機関

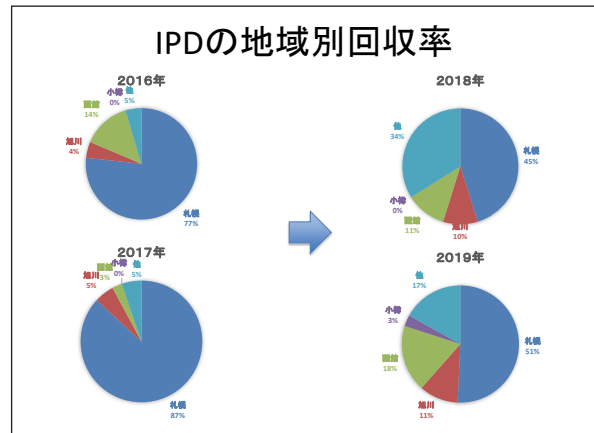


図 2. IPDの地域別回収率

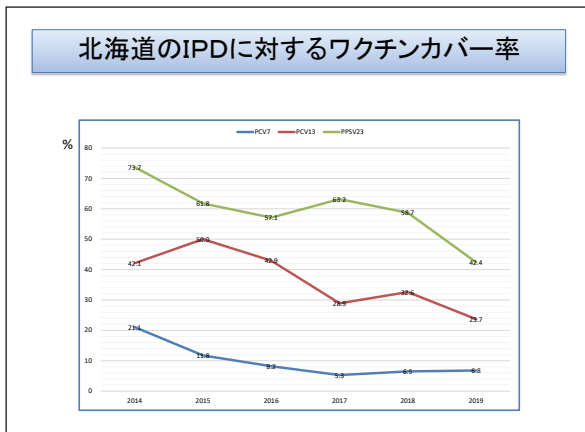


図 3. 北海道のIPDに対するワクチンカバー率

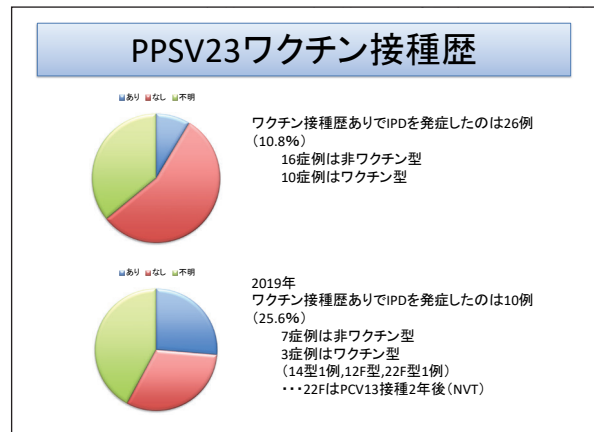


図 4. 北海道のIPD患者のPPSV23接種歴

くなっている (図 2)。全届出症例のうち約70%の菌株収集が行われている。

2) 北海道のIPD調査結果

令和元年12月までに道内発生IPDの247例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチンカバー率は令和元年はPCV7 6.8%、PCV13 23.7%、PPSV23 42.4%といずれも経年的な低下を認めている (図 3)。PPSV23ワクチンを接種したにもかかわらずIPDを発症した比率は全期間中で10.8%であったが、令和元年に限ってみると25.6%と高く、ワクチン非含有株によるIPDの増加が影響したと考えられる (図 4)。

D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを開始して7年目となった。分担研究者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域をカバーする体制が構築されており、継続して症例の集積が出来ていた。

北海道は広いため陸路での輸送では十分に回収できないこともあり、病院から直接国立感染症研究所に送ることが円滑に回収率を上昇させる一つの方法であった。

IPDに関しては血清型置換がみられており、小児ワクチンの間接効果と高齢者ワクチンの直接効果についても今後注視していく必要がある。

IMDは発生数が少ない疾患だが、今回のサーベイランスシステムを活用して集積することができた。オリンピックなどのマスコギャザリング対策にも今後活用しうると考える。

E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により前研究に引き続き症例を集積することが出来た。北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能となった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集をおこなっていくこ

とは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田貴美之, 千葉弘文, 萬谷峻史, 澤井健之, 齋藤充史, 梅田泰淳, 錦織博貴, 黒沼幸治, 大塚満雄, 高橋弘毅. 自己免疫性肺胞蛋白症の2例～症例を通して病態形成を考える～. 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌 2019; 50: 48-50.
 - 2) Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K; and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLoS One. 2019 Feb 21; 14 (2) : e0212418. doi: 10.1371/journal.pone.0212418. eCollection 2019.
 - 3) Kobayashi T, Kuronuma K, Saito A, Ikeda K, Ariki S, Saitou A, Otsuka M, Chiba H, Takahashi S, Takahashi M, Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is associated with disease presence and extent of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Res. 2019 Oct 21; 20 (1) : 224. doi.org/10.1186/s12931-019-1185-9.
 - 4) Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, and Yokota SI. *In vitro* Derivation of Fluoroquinolone-resistant Mutants from Multiple Lineages of *Haemophilus influenzae* and Identification of Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance Antimicrob Agents Chemother. 2019 Nov 18. pii: AAC.01500-19. doi: 10.1128/AAC.01500-19.
- ### 2. 学会発表
- 1) Oishi K, Chang B, Ohnishi M, Kinjo Y, and the Adult IPD Study Group. Shimbashi S,

- Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan 第92回日本細菌学会総会 4月23日-25日: 札幌
- 2) 品川雅明, 黒沼幸治, 高橋 聡. 結核におけるAST活動-臨床検査技師の立場から-. (シンポジウム) 第94回日本結核病学会総会: 2019年6月7-8日: 大分県
 - 3) Kuronuma K, Role of transient receptor potential vanilloid 4 in the therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain
 - 4) Chiba H, Clinical significance of serum SP-D as a biomarker for antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) : Post hoc analysis of a phase 3 trial of pirfenidone in Japan. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain
 - 5) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西順一郎, 藤田次郎, 成人IPDサーベイランスグループ. Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第94回日本結核病学会総会 6月7-8日: 大分県
 - 6) 藤倉裕之, 福住宗久, 松井珠乃, 砂川富正, 大石和徳, 常 彬, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎 成人IPDサーベイランスグループ. 肺炎球菌感染症を考える わが国の成人IPDサーベイランス. 第94回日本結核病学会総会 6月7-8日: 大分県
 - 6) Kobayashi T, Kuronuma K, Saito A, Ikeda K, Ariki S, Otsuka M, Chiba H, Takahashi M, Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is

associated with the disease progression in pulmonary Mycobacterium avium complex disease. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain

- 7) Saito A, Kuronuma K, Arika S, Fujitani N, Takamiya R, Chiba H, Takahashi M, Takahashi H. Pulmonary alveolar microlithiasis ~ Epidemiology in Japan and developing treatment strategies in a novel mouse model ~. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain
- 8) 小林智史, 黒沼幸治, 斎藤充史, 池田貴美之, 大塚満雄, 千葉弘文, 高橋弘毅. 血清L-Ficolin低値が肺MAC症の発症に関連する. 第59回日本呼吸器学会学術講演会 4月12-14日: 東京

9) 黒沼幸治. 肺炎マイコプラズマに対する免疫調節と肺サーファクタント. 日本マイコプラズマ学会第46回学術集会 5月24日-25日: 札幌市

- 10) 黒沼幸治, 小林智史, 池田貴美之, 錦織博貴, 千葉弘文, 品川雅明, 高橋 聡, 高橋弘毅. 当院における迅速発育菌感染症の臨床的検討. 第94回日本結核病学会総会 6月7-8日: 大分県

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