

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の充実化に資する研究

研究分担者：大島 謙吾（東北大学病院総合感染症科 講師）

研究要旨 肺炎球菌と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。我々は、2013年より宮城県における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）と侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive haemophilus disease：IHD）について、宮城県内の各病院の協力を得てサーベイランスシステムを構築し、患者情報収集と菌株の解析を継続してきた。2016年度からはIPDとIHDに加えて、劇症型溶血性連鎖球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome：STSS）と侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease：IMD）もサーベイランスの対象とした。

2019年（自1月1日至12月31日）は、宮城県におい50例のIPD症例が報告された。その中で成人例は37例であった。37例のうち33例で患者情報を収集し（2019年12月31日現在、以下同じ）、菌株の解析を完了した。患者情報を収集、解析し得た患者33名の平均年齢は76.9歳であり、菌血症を伴う肺炎が24例（72.7%）を占めた。死亡例は7例（21.2%）であった。2019年に宮城県で発生したIPD症例由来の肺炎球菌の莢膜血清型のワクチンのカバー率は、結合型7価ワクチン（PCV7）3.8%、結合型13価ワクチン（PCV13）29.4%、多糖型23価ワクチン（PPSV23）66.7%であった。成人のIHDは3例が報告され2例で患者情報と菌株を収集することができた。1例のみ菌株の解析が終了し莢膜型はnon-typeableであった。成人のSTSSは20例が報告され、9例の臨床情報と菌株とが収集できた。2019年は宮城県においてはIMDの報告はなかった。

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7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の公費助成がスタートし、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、23価多糖型肺炎球菌ワクチン（PPSV23）はワクチン含有血清型肺炎球菌によってIPDの発症を予防できることが報告され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のサーベイランス体制の確立と人口ベースにおけるPPSV23の有効性を評価することが求められている。加えて、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-typeable *H. influenzae* 感染症が漸増しつつあり、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し、急激に多臓器不全に至る。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証明によって診断される。IMDは、本邦においては稀な感染症ではあるが、その予後は不良である。髄膜炎菌は飛沫によって感染するため、接触者には化学予防を行う必要があり、IMDは公衆衛生上のインパクトの大きい疾患である。

STSSとIMDとは感染症法によって5類感染症に定められているが、共に頻度が低い疾患ということもあり、成人における十分な疫学データが得られていないという現状がある。

このような背景を踏まえて、本研究の目的は

- 1) PPSV23及びPCV7、PCV13の接種の普及による成人のIPDの原因莢膜型の推移を、宮城県において調査すること
- 2) 成人におけるIHDの患者発生動向、臨床像及び原因菌の血清型分布の動向を宮城県において調査すること
- 3) 宮城県における成人のSTSSとIMDの疫学データを把握すること

である。

B. 研究方法

1. サーベイランスシステム及び菌株・患者情報収集体制

宮城県及び仙台市本庁の協力を得て、宮城県及び仙台市で発生したIPD、IHD及びIMDの症例を把握する。感染症5類全数把握疾患としてしばしば発症する。病状の進展は急激で、短時間に届け出がなされた情報（NESID）をもとに、本研究分担者に患者発生医療機関、患者年齢についての情報提供を受ける。この情報提供に基づいて発生医療機関の協力者へ連絡を行い、患者調査票の記入と菌株の保存、輸送を依頼することとした。

（倫理面への配慮）

本事業に関して研究代表である国立感染症研究所および分担研究者の所属機関である東北大学病院において倫理委員会の承認を得た。基本的に連結不可能な匿名化されたデータを元に解析を行った。

C. 研究結果

1. IPD、IHD、STSSおよびIMDにおけるサーベイランスシステムおよび患者情報、菌株確保の体制

宮城県においては2019年1月1日-12月31日の期間にIPDは50例が、IHDは4例が感染症法5類全数把握疾患として届け出られた。この中で、15歳以上の症例はIPDで37例、IHDで3例であった。IPDについては、13の医療機関から報告され、そのうち研究協力機関からの報告は9医療機関であった。IHDは4医療機関から報告があったが、うち2つが研究協力医療機関であった。

2019年12月末日の時点で、IPDについては各医

療機関の協力により、37例中33例で患者調査票の回収が完了した（転帰、入院日数など一部のデータは未着）。菌株については、26株の収集と解析が完了した。IPDについては、1例を除いた4例で患者調査票の回収と菌株の解析が完了した。

STSSについては、当該期間中に20例の報告があり、9例で菌株と患者調査票を回収できた。

IMDについては当該期間中に、宮城県での報告は無かった。

2. 宮城県におけるIPD33症例の解析（2019年報告分）

宮城県における2019年の成人のIPD症例の平均年齢は76.9歳で、男女比は6:5であった。病型は肺炎を伴う菌血症が24例（72.7%）と最も多かった。死亡例は7例（21.2%）であった。

3. 2019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

2019年の宮城県におけるIPD症例から分離された肺炎球菌の莢膜血清型を、次頁図に示す。PCV7のカバー率は3.8%、PCV13のカバー率38.5%、PPSV23のカバー率は69.2%であった。2013年-2019年におけるワクチンカバー率の推移を図1に示す。

4. 2018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

宮城県における2019年のIPD症例から分離された肺炎球菌では、PISPは1株（3.3%）、PRSPは5株（16.6%）であった。

5. 宮城県におけるIHD症例の解析（2019年分）

宮城県における2019年のIHD症例は4例報告され、うち3例が成人であった。1例のみ菌株を解析済みであり、non-typeableであった。

6. 2019年の宮城県におけるSTSS症例の解析

宮城県において2019年に報告されたSTSS症例は20例であった。そのうち、9例の菌株と患者調査票を回収することが出来た。平均年齢は66.8歳であり、6/9例が皮膚軟部組織感染症であった。起因微生物は3例が*S. pyogenes*であり、3例が*S. agalactiae*であり、2例が*S. equisimilis*であった。死亡例は5例（55.6%）であった。

7. 2019年の宮城県におけるSTSS症例由来の菌株の薬剤感受性

宮城県において2019年に報告された菌株の薬

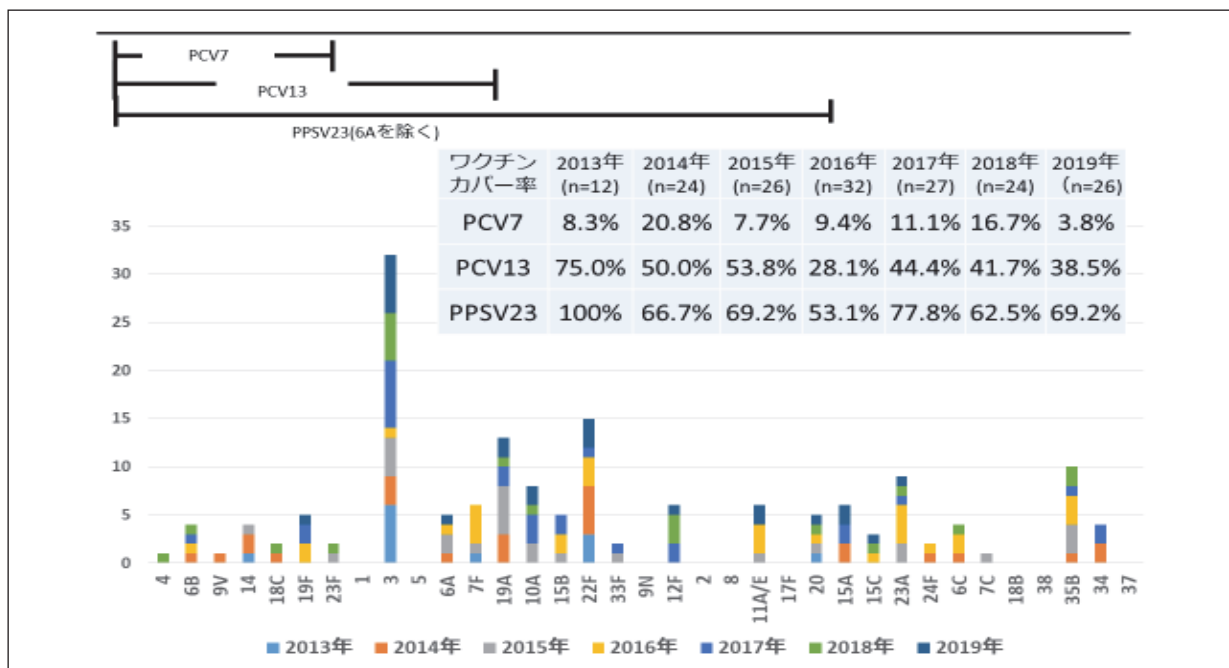


図 1. 2013-2019年 IPD 症例の菌株の血清型の推移

剤感受性検査ではペニシリン系抗菌薬への耐性は確認されなかった。

D. 考察

2019年度は、これまでの6年間と同様に宮城県におけるIPD、IHD、STSSのサーベイランス事業を継続することができた。

IPDとIHDについては、報告数がほぼ定常状態に至りつつある。しかし、気仙沼市立病院のように、新たに研究協力の依頼に応じる病院も現れており、更に質の高いサーベイランスが可能になると考えた。STSSについては、2018年に比して大幅に報告数が増えたが、これは宮城県との情報共有が円滑になったためと考えられた。

E. 結論

2019年においては、2018年に引き続いて患者調査票による臨床情報の収集と菌株の譲渡、輸送、解析を継続することが出来た。新たに研究協力病院として参加する病院も現れ、よりサーベイランスの質が向上すると考えられた。STSSの報告数は大幅に増加し、これは昨年に課題とした宮城県との情報共有が一定の改善を認めたことによると考えられた。

サーベイランスの質を向上させるノウハウとしては、

1. サーベイランスを維持するために、できる限り協力医療機関の担当者とface to faceで顔を合わせる機会を増やすこと
 2. 侵襲性細菌感染症が報告されたら、協力を断られることが予想されても報告医療機関に繰り返し連絡を試みること
 3. メールアドレスを知らない場合には、郵便で協力を依頼すること
- が肝要と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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