

山形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：武田 博明（済生会山形済生病院 TQM センター長）

研究協力者：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策室長）

研究要旨 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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、重症化率・致命率が高く医療現場での負荷がとりわけ高い疾患である。山形県内のそれら疾患の動向を調査し、発生動向サーベイランス情報としてまとめ、的確な医療および疫学対策に活用してもらうことを目的とした。

前研究で構築されたシステムを活用し、本研究を実施した。その結果、本年度検討対象例としてIPDが14例とIHDが3例、STSSが7例集積された。IMD例はなかった。

14例のIPD由来肺炎球菌は11の血清型が分離され、特定の血清型のアウトブレイクはなかった。

これらの血清型における肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が50%で、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）は35.7%であった。

今後も本サーベイランスで継続的にデータが蓄積されることにより、各ワクチンのより効果的な接種方法など、公衆衛生的な対応に的確性を付与することが可能になると考えられた。

その他の検討テーマの侵襲性感染症に関しても、サーベイランスを継続しながら情報を広く公表し活用していただくことは、医療現場に大きなインパクトを与えることになると考えられ、さらに充実した研究積極的に実施していくべきと考えられた。

A. 研究目的

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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、重症化率・致命率が高く臨床的に極めて疾病負荷の高い感染症である。前研究を通して6年間のサーベイランス研究を実施し、対象疾患の山形県における発生状況も明確になりつつある。

今回、山形県内のそれら疾患の動向をさらに密に調査し、県内各医療機関と情報を共有し、特にIPDに関しては、小児および65歳以上の成人への肺炎球菌ワクチン定期接種後における血清型の推移などについても検討し、的確な臨床的状況を把握してもらうことも目的とした。

B. 研究方法

平成25～30年度の「成人重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」実施時に、山形県健康福祉部健康福祉課と、県の2次医療圏（村山、庄内、

置賜、最上）の管轄保健所の協力のもと、各医療圏の中核9医療機関に参加を依頼し、症例調査票と菌株収集および菌株の国立感染症研究所への発送を実施した。ただし、本年度から山形市が中核市となり、山形保健所が新設されたことをうけ、同保健所に研究協力の依頼を行い同意を得た。

また、対象症例の分離菌の捕捉率を向上させ、さらなるサーベイランスの充実化を達成するため、協力医療機関増に向けて細菌検査室が稼働している医療機関に参加の依頼を行った。その結果、村山医療圏で県立河北病院、そして置賜医療圏で米沢市立病院から協力可能との同意が得られ、本研究における県内の協力病院は11病院となった。

症例登録はこれまでと同様である。すなわち、感染症法に基づく届け出対象疾患であるIPD、IHD、IMD、STSSが発生した場合の症例情報を、本研究報告書に記載し研究班に提出してもらい、その基本情報に関しては県の分担研究者が共有することとした。

分離菌は、分離された施設の細菌検査室でマイクログロバンクに一時凍結保存し、後日収集することとした。

菌株収集時、保存菌株を各医療機関で寒天平板培地に培養し、そのシャーレを当該保健所職員が回収し、県の衛生研究所に集約し、そこから回収菌株を国立感染症研究所細菌第一部に送付し研究対象株とすることとした。

菌株収集および国立感染症研究所への送付に関して、協力医療機関と協力行政機関の負担を考慮し、本年度は3回行うこととした。また、STSS菌株に関しては、以前の研究では北海道、東北、新潟ブロックは福島県衛生研究所に菌株を収集し、レファレンスセンターを介する流れとなっていたが、関連機関と打ち合わせを行い、STSS菌株も研究班の菌株収集・発送ルートで一元化した。

また、その結果に関しては、研究分担者が各医療機関の協力者に報告し、臨床現場で活用していただくこととした(図1)。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所の倫理審査委員会承認されている。

また患者情報は、感染症法に基づく報告義務感染症に関するものであることより同意の必要はないが、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止には十分な注意を払い研究を進める必要がある。そこで各協力医療機関には番号を決め、その患者情報も番号による匿名化を行った。

C. 研究結果

I. 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

1) IPDの発症状況

本年度の研究過程(令和1年11月末まで)で、IPDは14例が集積された。

その症例一覧を表1に示す。

全14症例中男性は5例、女性9例と女性が多かった。

年齢分布は57歳から85歳、その中央値は81歳と高齢であった。男女別の年齢中央値は男性71歳、女性85歳と女性に高齢発症者が多いという結果であった。

病型は、菌血症を伴う肺炎7例、菌血症3例、菌血症を伴う髄膜炎1例、髄膜炎1例、菌血症を

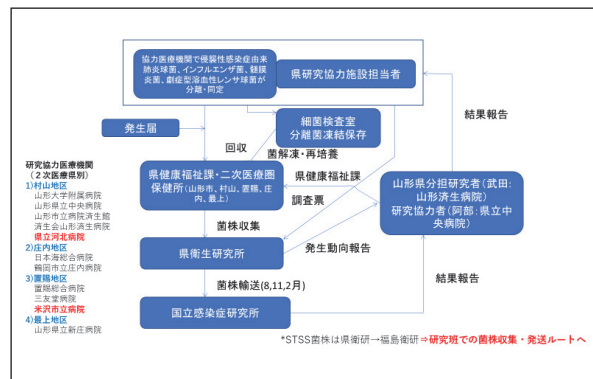


図1. 山形県の研究体制

表1. IPD症例一覧

年度番号	年齢	性別	診断	発症状況	菌血症	髄膜炎	転帰
2019-1	81	F	菌血症	菌血症	33F	なし	軽快(転帰)
2019-2	71	M	菌血症、肺炎	肺炎	38	なし	軽快
2019-3	57	M	髄膜炎	脳血管疾患	7F	なし	軽快
2019-4	74	F	菌血症、肺炎	認知症	23A	なし	不明
2019-5	86	F	肺炎	なし	6C	なし	軽快
2019-6	85	F	菌血症、肺炎	DM	3	不明	不変(55日死亡)
2019-7	81	F	菌血症、肺炎	CHF, AI	34	なし	軽快
2019-8	78	F	菌血症、髄膜炎	なし	10A	不明	死亡
2019-9	97	F	菌血症、肺炎	高血圧	14	あり	軽快(転帰)
2019-10	69	M	菌血症	腎がん	35B	なし	軽快
2019-11	79	M	菌血症、肺炎	認知症	3	なし	軽快
2019-12	87	F	菌血症、肺炎	心不全	19A	なし	死亡
2019-13	97	M	菌血症、肺炎	不明	35B	不明	不明
2019-14	82	M	菌血症	悪性リンパ腫	6C	不明	死亡

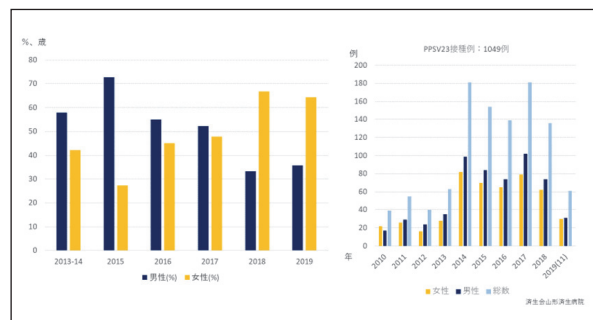


図2. IPD症例の男女比およびPPSV23接種状況の推移
伴う関節炎1例、関節炎1例であった。

基礎疾患や合併症を有する例が11例(78.6%)と多く、PPSV23接種歴が明らかであったのはわずかに1例(7.1%)のみであった。

調査票回収時における各症例の転帰は、軽快8例(57.1%)、死亡3例(21.4%)、不明が2例(14.3%)であった。

本県ではIPD発生が女性に多かったことより、以前の研究も含めて経年的な男女の発症例比率を検討してみた(図2)。

その結果、研究開始後、一昨年度までは男性が多かったが、昨年度および本年度は女性の発症が多かった。

さらに、ワクチン接種との関連性の有無を検討する資料とするため、山形済生病院における65歳

以上の成人のPPSV23接種状況を、平成22年（2010年）1月から令和1年（2019年）11月の期間で検索してみた（図2）。

PPSV23の接種状況は、65歳以上の定期接種が開始された平成26年（2014年）から接種者は急激に増加していた。

全接種者は1,049名であったが、男性569名（54.2%）、女性470名（45.8%）であった。

男女の経年的推移では、検討開始年を除き男性の接種者が多かった。

2) IPD由来肺炎球菌の血清型分布

IPD由来肺炎球菌14株から11の血清型が分離された。3、6C、35Bが各2株ずつで7F、14、19A、10A、33F、23A、34、38が各1株であった（図3）。

3) 肺炎球菌ワクチンのカバー率

現在成人対象肺炎球菌ワクチンは、PPSV23と65歳以上で使用できる13価タンパク結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）の2種類がある。この両ワクチンの血清型カバー率および非ワクチンタイプの同カバー率を図3に示す。

PCV13は35.7%と高いものではなかった。PPSV23は50%のカバー率が示された。また、非ワクチンタイプのカバー率も50%であった。

II. 侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）

1) IHD発生状況

IHDは3例集積された。

男性1例、女性2例であった。

発症者の年齢は、39歳、69歳、88歳で病型は菌血症を伴う肺炎が2例、菌血症を伴う骨盤腹膜炎が1例であった。

基礎疾患を有していたのは2症例であった。

菌の血清型は、すべて non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。

1例β-ラクタマーゼ産生株がみられた。

調査票回収時における転帰で、死亡例が1例あった（表2）。

III. 侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）

1) IMD発生状況

本年度はIMD患者の発生はなかった。

IV. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）

1) STSS発生状況

前研究においてSTSS菌株の発送がなされていなかったため、1例も検討されていなかった。そ

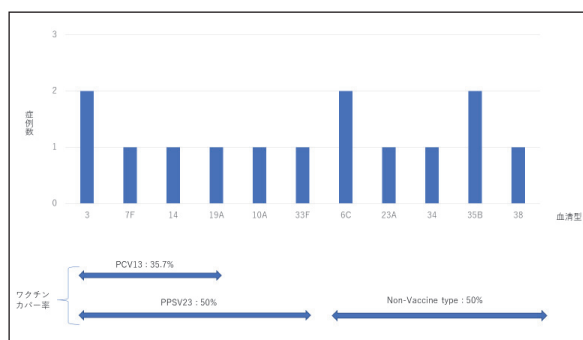


図3. IPD症例の血清型分布とワクチンカバー率

表2. IHD症例一覧

発生動向調査ID(AH)	性	年齢	病型	基礎疾患	血清型	β-lactamase	転帰
201924858 (286)	M	88	菌血症、肺炎	COPD	NTHi	(-)	軽快
201954431 (305)	F	39	菌血症、骨盤腹膜炎	なし	NTHi	(+)	軽快
201959191 (307)	F	69	菌血症、肺炎	骨盤内腫瘍	NTHi	(-)	死亡

表3. STSS症例一覧

NIH登録番号	発生動向ID	年齢	性別	病型	基礎疾患	Lancefield	抗菌薬感受性(PcG: μg/mL)	emm遺伝子型	転帰
2901	201719974	65	F	肺炎、菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2902	201739611	65	F	肺炎、菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2903	201748552	65	F	肺炎、菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2904	201924949	67	F	肺炎、菌血症	好酸球性肺炎	G群	0.008	stG643.0	軽快
2905	201942624	70	M	壊死性筋膜炎	なし	A群	0.008	emm1	軽快
2906	201948895	50	F	肺炎、菌血症	RA	B群	0.03		死亡
2907	201944806	73	M	肺炎、菌血症、壊死性筋膜炎	慢性皮膚疾患(中毒心)	G群	0.008	stG10.0	死亡

こで今回の研究から菌株の収集・送付を班研究の流れに一本化した結果、7株の検討ができた。

このうちの3株は、平成29年（2017年）の株で、同一の65歳女性から分離された繰り返し感染例であった。さらに、この例は本年度に再度STSSを発症した興味ある症例であった。

この症例の菌株はいずれもLancefield分類でG群、emm遺伝子型はstG643.0で同じであった。

その他の3例は、50歳女性、70歳男性、73歳男性が発症しており、病型は壊死性筋膜炎、菌血症を伴った肺炎、蜂窩織炎・壊死性筋膜炎が各1例であった。

これら3例は、A、B、C群が各1例であり、2例が死亡していた（表3）。

D. 考察

本研究は、過去6年間の先行研究を基礎にサーベイランスデータの精度をさらに向上させ、その結果を臨床現場にフィードバックし、治療および

疫学対策等に的確に活用してもらう目的で実施されている研究である。

本研究の基本的な流れは、これまでの研究システムを踏襲し実施した。その中で、菌株の捕捉率を上げるため、協力施設を増やしたことと、STSSに関しては、以前の菌株検討ルートは必ずしも奏功していたとは言い難く、菌株の検討が不十分であったため、研究班の菌株収集・発送に統一して行った結果、菌株の検討ができたことが進歩であり、充実化に向けレベルが向上したといえると思われる。

本年度のIPD症例数は、11月末の段階で14例であり、11の血清型が同定された。その内訳は、3、6C、35Bが各2例ずつ、7F、14、19A、10A、33F、23A、34、38が1例ずつであり、特定の血清型によるアウトブレイクはなかった。

小児に対するPCV、そして65歳以上の成人に対するPPSV23の定期接種が開始され6年目となるが、その効果の検証も必要となってきている。その評価データの一つとして本研究の結果は活用されるべきと思われる。

山形県の今回の研究では、PCVそしてPPSV血清型のカバー率はそれぞれ35.7%、50%であり以前の県のデータと比較するとPCVは横ばい、そしてPPSV23は低下しているという結果であった¹⁾。

このカバー率推移変化を見極め、ワクチン接種率向上との関連などを明確にするためにも、さらにサーベイランスを継続すべきと思われる。

山形県のIPD発症性別を見ると、女性が男性の約2倍であったことは興味深い点である。

日本の高齢者人口は女性が多いので、単純にそのことの反映とも考えられるが、PPSV23定期接種と何かしらの関連がないかと考え、当院の65歳以上の成人のPPSV23定期接種者1,049例を検討してみた結果、女性の接種者が少なかった。

IPDに対するPPSV23接種による一定の効果は、広く認識されている²⁾。それらのことを勘案すると、本年度山形県では、IPD発症者にPPSV23接種者が極めて少ない（わずかに1例）こと、そして女性に発症者が多い事象に対する一つの要因として、男性に比し女性のワクチン接種が少ないことがあると考えられた。したがって女性を対象

にした接種勧奨の工夫を加えることが望ましいと思われた。

また、1例のPPSV23接種者が分離された血清型は14でワクチン含有型であったが、症例は97歳と超高齢者であった。超高齢者に対するワクチン効果に関しては、さらに詳細にデータを蓄積させることが必要であろう。

IHDは3例が集積された。

血清型はいずれもNon-typableであり、1例にβ-ラクタマーゼ産生株があった。

山形県の現状として現段階では、IHD発症例の増加は見られていない。

IMDの発症はなかった。

STSSは既存の菌株発送ルートから新たに研究班のルートに変更して7株検討できた。この変更が研究の充実化に寄与した点は大きいと思われる。

7株中4株は同一症例からの分離で、G群菌であり、*emm* 遺伝子型も同一で感染症が繰り返し起こったことが証明できた興味ある例であった。このような貴重な臨床データが得られることも本サーベイランスの意義であろう。

全体として1-4株を1例として判断して検討すると、症例数はG群2例、A、B群各1例であった。

近年G群溶連菌の重要性が高まっている³⁾。さらにサーベイランスを継続し、データを集積していきたい。

E. 結論

侵襲性細菌感染症サーベイランスデータを詳細に解析し、情報を共有することは医療現場に多くの寄与を提供できると考えられる。

サーベイランス研究の充実のためには、継続しながら正確なデータを広く公開し関連機関に的確に活用してもらえようとするのが重要と思われ、そのことでさらにデータの質が向上すると思われるので本研究の継続は重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeda H, Sato C, Chang B, Nishidzuka M, Watanabe M, Yamamoto T, Suzuki H, Oishi

K, Tsuchida F. Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children. J Global Infect Dis. 2019; 11: 30-35

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

参考文献

- 1) 武田博明、阿部修一. 山形県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究. 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. 平成28年度～平成30年度 総合研究報告書. 平成31 (2019) 年3月：24-29
 - 2) Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Databases Syst Rev (1) : 2013: CD000422
 - 3) Broyles LN et al. Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. Clin Infect Dis; 2009. 48: 706-712
- 1) 武田博明、阿部修一. 山形県における成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する