

奈良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：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター 准教授）

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2019年12月31日までの間に146件報告され、116株が収集された。血清型では3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離された。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSVについては2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下傾向であった。その他、IHDについては2013年4月から2019年12月31日の間に17例14株、STSSについては46例27株、IMDについては4例2株がそれぞれ報告、収集された。IHDではBLNAR、STSSではマクロライドやキノロン耐性菌の分離率が高くなっており注意が必要である。

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

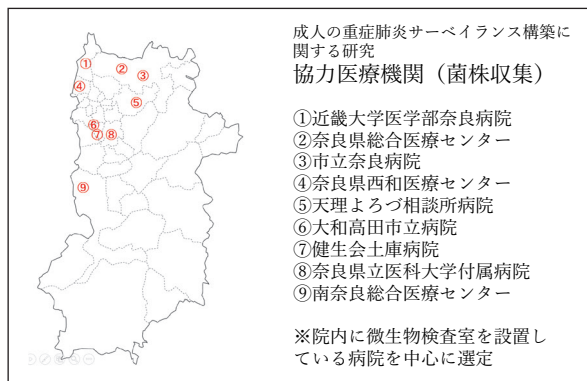


図1. 本研究における研究協力病院

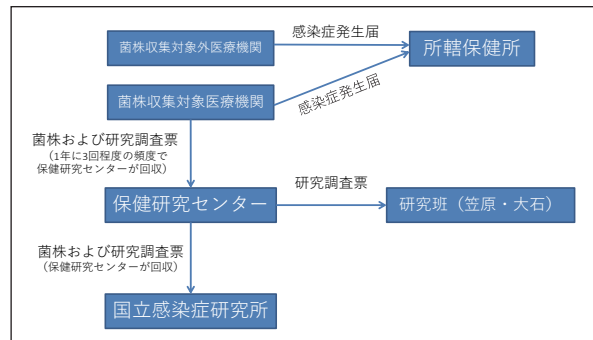


図2. 菌株・研究調査票送付の流れ

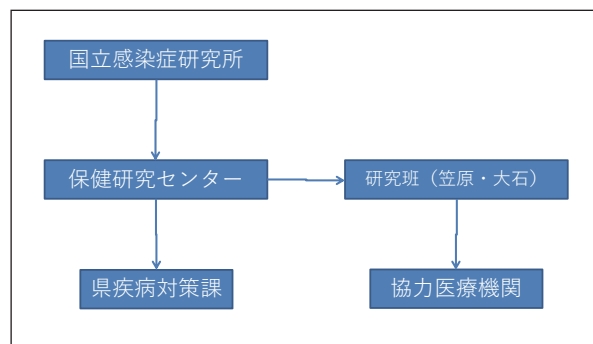


図3. 検査結果還元の流れ

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2019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146件報告された。推定される奈良県における人口10万人あ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ったが、2018年以降は低下傾向となった。収集された116株の菌株の血清型の年次推移（**図5**）を示す。3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離されていた。また23価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型としては、23A、24F、34、35Bなどが多かった。各種肺炎球菌ワクチンのカバー率は**図6**に示すとおり、PPSVについては2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下傾向であった。各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移を**図7**に示す。137名の患者背景は平均年齢が71.8歳（**図8**）で男性が58.2%（85名）であった。

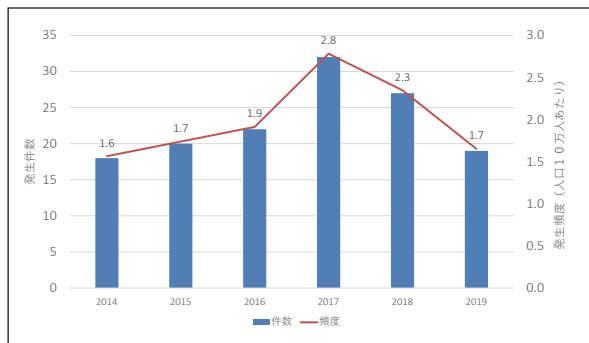


図4. 奈良県における人口10万人あたりのIPD発生頻度

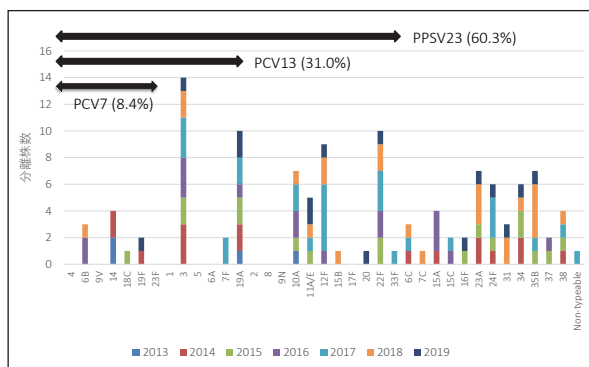


図5. 血清型の年次推移

(2) IHDについて

5類全数届出となった2013年4月から2019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17件報告された。推定される奈良県における人口100万人あたりの発生頻度を**図9**に示す。回収された14株の菌株のうち、菌株は12件（92.3%）で回収され、血清型は13株が non-typeable、1株が type f であった。薬剤感受性検査では、 β -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。

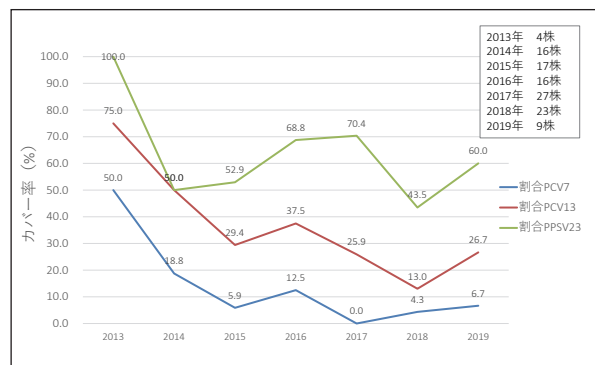


図6. 各種肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

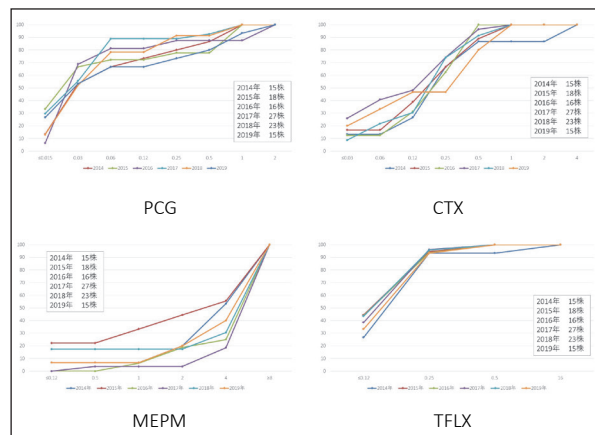


図7. 各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移

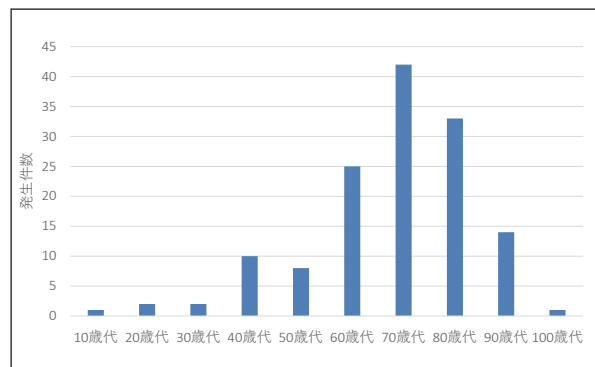


図8. IPD患者の年齢分布

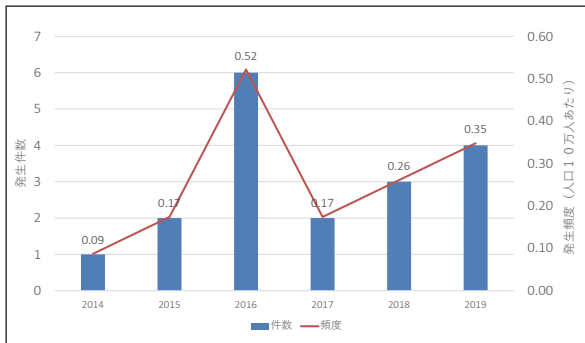


図9. 奈良県における人口100万人あたりのIHD発生頻度

届出のあった17名の平均年齢は72.4歳で男性が7名(41.2%)であった。

(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46例の届出があった。推定される奈良県における人口10万人あたりの発生頻度を図10に示す。菌株はこのうち27例(58.7%)で収集できた。Lancefield分類ではG群が16株で最も多く、ついでA群が7株、B群が4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、8株がエリスロマイシン耐性、3株がシプロフロキサシンのMICが32 μ 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70.1歳で男性が28名(70.1%)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2019年12月の間で報告のあった奈良県における成人のIMDは4例で、収集された菌株は2株である。いずれも血清型はY型で、遺伝子型は1655であった。

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年から2017年まで増加し

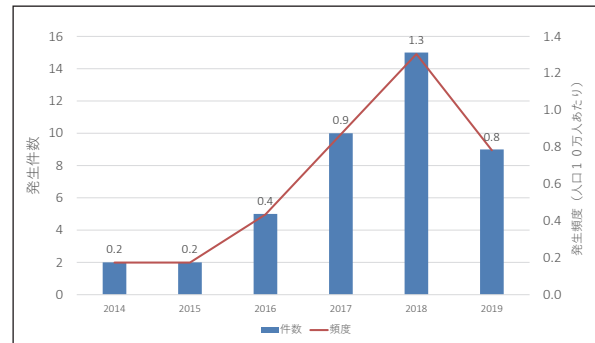


図10. 奈良県における人口10万人あたりのSTSS発生頻度

たが、その後は低下している。これは届出が必要であることが周知されたことによる増加と、肺炎球菌ワクチン接種による症例の減少の二つの要因が関係していると考えられる。また肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率の経年的な低下と、いわゆるserotype replacement(血清型置換)と呼ばれる肺炎球菌ワクチンでカバーされていない血清型の肺炎球菌の増加は今後も注視が必要である。

薬剤感受性検査ではIHDにおけるBLNAR、STSSにおけるキノロン耐性などが継続して検出されており、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、IHD、STSS、IMDの患者情報および菌株を収集する体制が整い、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、あ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。

なお、本研究の遂行にあたっては、奈良県保健研究センター、奈良県福祉医療部医療政策局疾病対策課、各保健所の多大なる協力を得ている。また本研究の結果については、医師会や奈良県の感染対策啓発事業などで適宜報告している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Shimbashi R, Kasahara K, et al. 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.
2. Yanagihara K, Kasahara K, et al. 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 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2019 Sep; 25 (9) : 657-668.
 3. Ogawa Y, Kasahara K, et al. Scrotal ulcer due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in an HIV-positive man who has sex with men in Japan: a case report. *Int J STD AIDS* 2019 Oct; 30 (12) : 1229-1231.
 4. Harada S, Kasahara K, et al. Clinical and Molecular Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bloodstream Infections in Japan: Occurrence of Hypervirulent Infections in Health Care. *J Clin Microbiol* 2019 Oct; 57 (11) . Pii: e01206-19.
 5. Ogawa Y, Kasahara K, et al. Comparison of the inoculum size effects of antibiotics on IMP-6 β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* co-harboring plasmid-mediated quinolone resistance genes. *PLoS One* 2019 Nov 13; 14 (11) : e0225210.
 6. Yamada A, Kasahara K, et al. Peritonitis due to *Moraxella osloensis*: A case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2019 Dec; 25 (12) : 1050-1052.
 7. Uno K, Kasahara K, et al. Case of endobronchial metastasis from breast cancer accompanied with *Cunninghamella bertholletiae* tracheobronchial mycetoma. *J Infect Chemother*. 2019 Dec; 25 (12) : 1065-1069.
 8. Kato H, Kasahara K, et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study. *Anaerobe*. 2019 Dec; 60: 102111.
 9. Senoh M, Kasahara K, et al. Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*: A multicenter prospective study in Japan. *Anaerobe*. 2019 Dec; 60: 102107.
 10. Hayakawa K, Kasahara K, et al. Comparison between IMP carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Dec 2. pii: dkz501.
 11. 笠原 敬. 抗菌薬適正使用支援チーム (AST) に求められる役割と実践ガイド Diagnostic stewardship : 検査の適切なオーダーと監視. *臨床と微生物*46 (3) : 31-34, 2019
 12. 笠原 敬. みるトレ Special・26 喀痰培養は陰性でした. *総合診療*29 (2) : 205-207, 2019
 13. 笠原 敬. 「意味がわからない」「今さら聞けない」が勢ぞろい! “初心者さん”のための AST 活動 Q & A 抗菌薬の使い方がわからない. *INFECTION CONTROL*28 (7) : 34-39, 2019
 14. 笠原 敬. みるトレ Special・35 カンジダ、と思ったけれども…。 *総合診療*29 (11) : 1371-1374, 2019
- ## 2. 学会発表
1. Hirai N, Kasahara K, Ogawa Y, Suzuki Y, Hishiya N, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. Clinical presentation and molecular epidemiology characterization of invasive GBS infection in Nara, Japan from 2007 to 2016. IDWeek 2019.
 2. Tsubaki K, Kasahara K, Nakano R, Nakano A, Mikasa K, Kawaguchi M. Molecular epidemiology and clinical characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Japanese adults. P2372. ECCMID 2019.
 3. 笠松丈人, 奥田菜緒, 古川龍太郎, 福盛達也, 平位暢康, 西村知子, 今北菜津子, 小川 拓, 笠原 敬, 三笠桂一. 複雑性尿路感染症から進展した続発性腸腰筋膿瘍の1例. 第226回日本内科学会近畿地方会. 2019
 4. 西村知子, 笠松丈人, 奥田菜緒, 吉原真吾,

古川龍太郎, 福盛達也, 平位暢康, 今北菜津子, 笠原 敬, 三笠桂一, 古西 満, 鈴木由希, 中野竜一, 矢野寿一. BCG膀胱内注入療法施行後に発症した化膿性脊椎炎の一例. 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会. 2019

5. 吉原真吾, 酒井勇紀, 山口尚希, 古川龍太郎, 平位暢康, 西村知子, 大森慶太郎, 小川吉彦, 小川 拓, 笠原 敬, 角田梨紗子, 中野竜一, 矢野寿一, 三笠桂一. 異常行動で精神病が疑われ医療保護入院したCampylobacter fetusによる菌血症の1例. 第89回日本感染症学会

西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会. 2019

6. 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. Asplenia/hypospleniaに伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会. 2019

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