

## 高知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：窪田 哲也（高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科 准教授）

研究協力者：横山 彰仁（高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授）

石田 正之（社会医療法人近森会 近森病院 呼吸器内科）

戸梶 彰彦（高知県衛生研究所）

**研究要旨** 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）や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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は5類感染症に指定されている重要な感染症である。成人のワクチンカバー率の推移など不明な点も多いため、平成25年度から全国10道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加している。高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。平成31年4月から令和元年12月末までの9か月間に高知県内で届出のあったIPD、IHD、STSS症例の調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。IPDは11例の届出があり9例より菌株の回収ができた。11例は全員男性で年齢中央値は71歳（47-85歳）であった。解析可能であった8例の病型は肺炎+菌血症が4例（50%）と最も多く、菌血症が3例、敗血症が1例であった。3例（37.5%）に免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。得られた菌株9株のうち解析が終了した6株の血清型は、それぞれ6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。肺炎球菌ワクチンのカバー率はそれぞれPCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。調査時点で8例中5例が回復していた。一方、IHDは2例の届出があり、2例とも菌株が回収できた。いずれも高齢男性（90歳と81歳）であった。解析できた1例は肺炎+菌血症で、NTHiであった。STSSは1例届出があり50歳女性、壊死性筋膜炎であった。期間内にIMDの届出はなかった。本年度の高知県の状況が解析できた。高知県単年度の解析では症例数が少ないため、今後もサーベイランスを継続し検討する必要がある。

### A. 研究目的

肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である<sup>1)</sup>。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが、一部の症例では菌血症を伴う肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease、以下IPD）と呼ばれている。インフルエンザ菌も成人市中肺炎の重要な菌<sup>1)</sup>であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Hemophilus influenzae* disease、以下IHD）を生じることがある。IPDとIHDは平成25年4月1日から5類感染症に指定され、感染症法により7日以内の届出が義務づけられた。平成26年10月から65歳以上の成人を対象にPPSV23ワクチンが定期接種化されるに至った。このように肺炎球菌感染

の重要性が認識されワクチン接種も普及しつつあるが、患者背景や血清型（莢膜型）の推移、ワクチンのカバー率など不明な点も多い。これらの点を明らかにする目的で、平成25年度から全国10道県において成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究（本研究）を開始した。本全国研究の一環として高知県におけるIPD、IHDの発生状況、患者背景、莢膜型を明らかにする目的で、調査を行った。また、平成28年度からの第二期研究では同じく5類感染症である劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome、以下STSS）、侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease、以下IMD）（直ちに届出必要）も研究対象に加わった。本年度は第三期研究として高知県におけるIPD、IHD、STSS、IMDの発生状況、患

者背景、血清型を明らかにする目的に引き続き本サーベイランスを行った。

## B. 研究方法

平成31年(2019年)4月から令和元年(2019年)12月末までの9か月の間に高知県保健所に届出のあった成人(15歳以上)のIPD、IHD、STSS、IMD(IMDのみ全年齢)全例を調査対象とした。高知県衛生研究所に提出された調査票のデータをもとに患者の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、病型、基礎疾患、ICU管理の有無、人工呼吸器使用の有無、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン(PCV13、PPSV23)接種の有無、転帰を集積し解析した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所にて血清型等を解析した。IMDに関しては症例数が少ないため10道県に限定せず全国規模で実施し、リファレンスセンターを介して菌株を回収する方法をとった。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究ではない。匿名化された届出情報のみを扱い、患者個人が特定できないように厳重に管理して解析を行った。菌株の生物学的解析については、患者個人の生体情報ではないため患者の同意は必要としない。全体研究の中央審査で倫理委員会の承認が得られており、高知大学においても倫理委員会の審査・承認を得ている(番号28-82)。倫理面の問題はない。

## C. 研究結果

平成31年度には11例のIPDの届出があった。11例は全員男性であった。年齢中央値は67歳(47-85歳)であった。11例のうち9例で菌株が回収できた。2例は菌が増殖せず回収できなかった。調査票で解析可能な8例について背景を検討した。8例は全例男性であった。発生時期は4月が1例、5月が3例、6月が1例、7月が1例、10月が1例、12月が1例であった。8例中6例は喫煙者、2例は非喫煙者であった。日常的に飲酒している者は3例あった。病型は肺炎+菌血症が4例と最も多く、次いで菌血症が3例、敗血症が1例であった。8例中3例で免疫機能に影響しうる基礎疾患(肝

細胞癌)があり、8例中7例に基礎疾患があった。ICU管理になった症例は8例中2例あったが、人工呼吸器を使用した症例はなかった。8例中5例で同時期のインフルエンザの感染はなく、3例で不明であった。調査時点で8例中5例が回復、1例が転医、1例が不明、1例が死亡していた。また、直近5年間にPCV13接種歴のある者はなく、PPSV23接種歴のある者は1例にあり、その例の血清型は6B型でカバータイプであった。得られた菌株9株のうち6株で血清型が判明し、それぞれ届出順に6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。

本年度症例数が少ないためワクチンカバー率は参考値であるが、PCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。これまでの7年間の累積63例全体ではPPSV23カバー率は74.6%であった(図)。

一方、IHDは2例の届出があり2例とも菌株を回収できた。いずれも高齢男性(90歳と81歳)であった。解析できた81歳男性は肺炎+菌血症で、non-typable *Hemophilus influenzae* (NTHi)であった。ICU管理、人工呼吸管理が必要で基礎疾患に悪性リンパ腫があった。

STSSは1例届出があった。50歳の女性、壊死性筋膜炎でB群であった。基礎疾患に心筋梗塞、糖尿病、慢性腎不全で透析を受けていた。侵入門戸は右臀部と思われた。本年度にIMDの届出はなかった。

## D. 考察

高知県は推計人口69.6万人(高知県総務部統計課、前年より0.9万人減少)、65歳以上の割合が35.3%と全国でも最も過疎高齢化人口減少が進んでいる県の一つである。東西に長く、人口の半分が高知市周辺に集中している。10道県の中では最も発生数が少なく、過疎高齢化県を代表している。高知県において平成31年度の4月からの9か月間にIPDは11例、IHDは2例、STSSは1例届出があった。H28年度からH31年度の過去4年間のIPDの届出はそれぞれ7、15、11、11例、IHDはそれぞれ1、2、7、2例、STSSはそれぞれ1、7、4、1例であり、IPD、IHDは例年並、STSSは若干減少しているように思われた。IMDは全

国的に発生頻度が少なく高知県では研究開始以来まだ報告がない。1年に換算した罹患率は成人人口10万人あたりIPDが1.1、IHDが0.37となる。全国での罹患率<sup>2), 3)</sup> IPD（5歳未満6.13、65歳以上2.43）、IHD（全体で0.13、5歳未満0.52、65歳以上0.29）と比較すると、IPDは全国の半分以下、IHDは全国同程度になった。過去4年間と比較すると変動があり一定の傾向がみられない。研究開始当初から相対的にIHDの頻度が多い傾向は続いているがIPDの発生が少ない原因は不明である。届出は県内の東部、西武の県立病院からもあり、県内において医療機関に周知できていると思われるがまだ不十分であるのかもしれない。STSSについては1例届出があった。調査が始まってまだ3年なので評価が難しいが、全国的に増加傾向<sup>4)</sup>にあり今後の継続した調査が重要である。

IPDの病型は8例中4例が菌血症を伴う肺炎で最も多く、IHDの病型も菌血症を伴う肺炎であり、従来の報告<sup>5), 6)</sup>同様であった。本年度は症例が少なかったが、IPD、IHDでICU管理になった例がそれぞれ8例中2例、2例中1例あり、IHDでは死亡例が1例あり、やはり従来通りIPD、IHDは重症例が多いと思われた。IPD、IHDでは65歳以上の高齢者のほか免疫機能に影響しうる基礎疾患の関与が知られており<sup>7)</sup>、本年度の症例44%にリスク因子のある基礎疾患を有していた。STSSについては壊死性筋膜炎がみられ、侵入門戸は臀部であった。免疫機能に影響しうる基礎疾患があった。症例数が少ないため今後さらに症例数を集めて検討する必要がある。IMDについてはもともと全国的に頻度が少なく高知県では届出がなかった。今後の症例蓄積が待たれる。

本年度のIPDの血清型解析では、現時点で9株のうち6株で血清型が判明し届出順にそれぞれ6B、22F、3、22F、10A、23Aであった。高知県では平成29年3月から平成30年にかけて12Fが流行したが、本年度の発生はなかった。症例数が少ないため単年度でワクチンカバー率を論じる意義は乏しいが、本年度単年度でのカバー率はPCV7が16.7%、PCV13が33.3%、PPSV23が83.3%であった。研究開始からの累積症例63例全体ではPPSV23カバー率は74.6%であった。従来言われているPPSV23のカバー率（85.4%）よりずいぶ

ん低くなっていた。近年、肺炎球菌ワクチンの小児への接種率の向上やPCV7からPCV13への切り替えによる集団免疫効果や、高齢者におけるPPSV23の定期接種化による血清型カバー率の低下、カバーされていない血清型の増加（serotype replacement）が国際的に言われている<sup>8), 9)</sup>。高知県においても今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

サーベイランス運用において、県や衛生研究所担当者との十分な連携が必要であるが、そもそも医療機関からの届出がないことには始まらない。平成25年の研究開始時期にはIPDが5類感染症で届出が必要であることを知らない医師の方が多かった。我々は県内の関連研究会、勉強会、県医師会学会などで本取り組みを説明し、呼吸器内科医をはじめ出席医師に協力を依頼するとともに、各施設の院内細菌検査室を訪問し菌株の保存を呼びかけてきた。県医師会雑誌で結果報告も行った。それらの取り組みの結果周知されるようになったが、まだまだ十分とは言えず、今後も継続してゆく必要がある。

## E. 結論

本年度もIMDの発生はなかったが、IPD、IHD、STSSは例年同様に届出があり、高知県においても重要な感染症であることがあらためて確認できた。単年度の発生数が少ないため、ワクチンカバー率等をみるために今後のさらなる検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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; 14 (2) : e0212418.

- 2) Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hachisu Y, Hirose S, Fukasawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, Ishiwada N: Identification of *Haemophilus influenzae* serotype e strains missing the *fucK* gene in clinical isolates from Japan. J Med Microbiol 2019; 68 (10) : 1534-1539.

## 2. 学会発表

- 1) 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: わが国の成人IPDサーベイランス 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 ワークショップ 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P263-264.
- 2) 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 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P346.
- 3) 島田 藍, 吉田さや佳, 吉永詩織, 森本 瞳, 中岡大士, 石田正之: 喀痰から *Pasteurella multocida* が検出された症例の検討 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P327.
- 4) 石田正之, 鈴木 基, 齋藤未来, 中岡大士, 竹内典子, 森本浩之輔: 当院での成人侵襲性B群溶血性連鎖球菌感染症 (GBS) の検討-侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) との対比- 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P340.
- 5) 末盛浩一郎, 東 太地, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝 修, 石田正之, 竹中克斗, 下島昌幸, 河野 茂, 西條政幸, 安川正貴: 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討-多施設臨床試験の報告(続報) 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 一般口演 2019.4.4-6 名古屋国際会議場 感染症学雑誌93巻臨時増刊号P365.
- 6) 石田正之, 中岡大士, 白神 実, 鈴木 基, 森本浩之輔: 喀痰からB群溶血性連鎖球菌 (GBS) が検出された症例の検討 第59回日本呼吸器学会学術講演会 2019.4.12-14東京国際フォーラム 日本呼吸器学会誌 第8巻増刊号P328, 2019.
- 7) 瀬川 朗, 石田正之, 中岡大士, 白神 実, 鈴木 基, 森本浩之輔: 当院での侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) と非侵襲性肺炎球菌性肺炎症例の検討 第59回日本呼吸器学会学術講演会 2019.4.12-14東京国際フォーラム 日本呼吸器学会誌 第8巻増刊号P327, 2019.
- 8) 石田正之, 中岡大士, 白神 実: *Shewanella algae* による医療介護関連肺炎 (NHCAP) の1例 第120回日本内科学会四国地方会 2019/5/12 高知市文化プラザかるぼーと 抄録集P37.
- 9) 前田 優, 水田順也, 荻野慶隆, 穴吹和貴, 山根真由香, 岩部直美, 高松和史, 酒井 瑞, 辻 希美子, 大西広志, 窪田哲也, 横山彰仁: 神経線維腫症に合併し進行性に増悪した肺非結核性抗酸菌症の1例 第61回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2019.7.14-15あわぎんホール 徳島市 抄録集P52.
- 10) 堤田 慎, 中岡大士, 石田正之, 森本浩之輔: *Shewanella algae* による医療介護関連肺炎 (NHCAP) の一例 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P208.
- 11) 三枝寛理, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔, 石田正之: 当院での侵襲性 *Campylobacter jejuni/coli* 感染症の検討 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P209.
- 12) 梁瀬瑛蘭, 石田正之, 矢野慶太郎, 八木田健司, 榮枝弘司: 異性間接触による感染が考えられたアメーバ性肝膿瘍の2症例 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P211.

- 13) 山本博隆, 中岡大士, 森本浩之輔, 石田正之: *Roseomonas mucosa* による菌血症の一例 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集 P213.
- 14) 石田正之, 中岡大士, 鈴木 基, 森本浩之輔: 喀痰からB群溶血性連鎖球菌 (GBS) が検出された症例の検討 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2019.11.7-9 アクトシティー浜松 抄録集P260.
- 15) 中谷 優, 穴吹和貴, 大山洸右, 水田順也, 萩野慶隆, 山根真由香, 岩部直美, 渡部雅子, 高松和史, 酒井 瑞, 辻 希美子, 大西広志, 窪田哲也, 横山彰仁, 岩下和花, 長沼誠二, 村上一郎: 喀痰培養を繰り返すことで、肺ムコール症の診断に至った一例 第62回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2019.11.23-24 山口県健康づくりセンター (山口県総合保険会館) 山口市 抄録集P90.
- 16) 石田正之, 中岡大士, 白神 実: 喀痰からB群溶血性連鎖球菌 (GBS) が検出された症例の臨床的検討 第62回日本呼吸器学会中国・四国地方会 2019.11.23-24 山口県健康づくりセンター (山口県総合保険会館) 山口市 抄録集P95.

## 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) 成人肺炎診療ガイドライン2017. 一般社団法人日本呼吸器学会
- 2) IASR 2014; 35: 179-181.
- 3) IASR 2014; 35: 229-230.
- 4) IASR 2015; 36: 153-154.
- 5) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. in the United States, 1995-1998. JAMA 2001; 285: 1729-1735.
- 6) Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults  $\geq$  65 years, United States, 2011. Open forum Infect Dis 2014; 1: ofu044.
- 7) Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C, et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in cancer patients. J Infect 2012; 65: 521-527.
- 8) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive Pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010; 201: 32-41.
- 9) 国立感染症研究所<速報>2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布 - 成人における血清型置換 (serotype replacement) について. IASR 2014; 35: 179-181.