鹿児島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：西 順一郎　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野 教授）
研究協力者：薗牟田 直子　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野）

研究要旨　2019年１月～12月の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は22人みられ、菌血症８人、菌血症を伴う肺炎７人、髄膜炎７人と、髄膜炎が多くみられた。収集した19株の血清型は、PPSV23含有型８株（うちPCV7タイプ３株、PCV13タイプ２株）、ワクチン非含有型11株だった。65歳以上のIPD患者は15人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は3.0と2018年の2.8から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症と劇症型溶血性レンサ球菌感染症がそれぞれ７人報告され、侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

A. 研究目的

2019年の鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症の人口ベースの全数調査を通じて、年齢別の罹患率とその病型を検討し、侵襲性細菌感染症の疾病負担を明らかにする。さらに、その原因菌の莢膜血清型を調査し、Hibワクチンの間接効果、肺炎球菌ワクチンの直接・間接効果、髄膜炎菌ワクチンの必要性等を検討する。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口161万、65歳以上50.0万人（31.0%）、病院数は245である。感染症法に基づき保健所に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、侵襲性髄膜炎菌感染症、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の届出があった場合は、保健所が病院検査室や検査センターに菌株の確保を依頼し、保健所から国立感染症研究所（以下感染研）に菌株を送付する。または、了承が得られた細菌検査室からは、研究分担者に直接菌株が送られ、研究分担者が感染研に送付する場合もある。保健所または研究分担者は主治医に調査票の記載を依頼し、感染研に送付している。なお、成人例は15歳以上の症例とし、侵襲性髄膜炎菌感染症だけは全年齢を対象とした。

肺炎球菌は感染研で特異的血清を用いた莢膜膨化反応により莢膜血清型を決定した。さらに薬剤感受性検査とST（シークエンスタイプ）の解析を行った。インフルエンザ菌は、研究分担者から送付する場合は、研究室で血清凝集反応とPCR検査を行い、感染研で再度確認した。髄膜炎菌とレンサ球菌も同様の経路で感染研に送付している。

地域拠点病院の医師に血液培養を勧奨し、保健所への届出を確認、さらに調査票記載などの研究協力を依頼している。また、感染症発生動向調査をまとめる鹿児島県環境保健センターとも連携し、届出状況の把握と研究の総括を行っている。なお、本研究は感染研の倫理委員会で承認を得て行った。

＜サーベイランス運用におけるノウハウ＞

研究分担者は、鹿児島県で組織化されている感染制御の地域連携組織「鹿児島感染制御ネットワーク」（感染制御担当者284人、75施設）の代表世話人を務めており、地域拠点病院の感染制御担当者とメーリングリストを作成し情報交換を続けている。このネットワークを通じて、感染症診療担当者と連携する基盤が以前からあったため、サーベイランスを導入することができた。また本ネットワークには行政の職員も入会しているため、行政との連携も比較的スムーズに実施できた。

また、研究分担者はAMED菅班の小児侵襲性細菌感染症サーベイランスの研究分担者でもあ

り、鹿児島県では小児と成人の両サーベイランスを同じ担当者が同時に実施できているという特性がある。

C. 研究結果

2019年の成人IPD患者は22人であり、年齢は45～99歳、菌血症８人、菌血症を伴う肺炎７人、髄膜炎７人と、例年に比べて髄膜炎が多くみられた。65歳以上のIPD患者は15人であり、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は3.0と2018年の2.8からやや上昇した。**図１**に鹿児島県の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）患者数の推移を示す。

原因菌は19株収集でき（収集率86.4%）、その情報を**表１**に示す。血清型は、PPSV23含有型８株（42.1%）（うちPCV7タイプ３株､PCV13タイプ２株）、ワクチン非含有型11株（57.9%）だった。PCV7に含まれる４型が１株、19Fが２株、PCV13に含まれる３型が２株みられた。ワクチン非含有型の中で、NT（non-typable）が１株みられ、感染研での解析の結果、無莢膜型であった。PPSV23接種後の発症が２人みられ、１人は３型、もう１人はNT型だった。

図２に、2016年から2019年の鹿児島県における小児と成人のIPD原因菌血清型の比較を示す。小児に比べて成人では、PCV7やPCV13に含まれる型がまだ多くみられている。また非ワクチン型でも、成人は小児と異なる分布をとっており、23Aと35Bが多い傾向がみられた。

侵襲性インフルエンザ菌感染症は、年齢は81～94歳、菌血症を伴う肺炎が５人、肝膿瘍が１人、

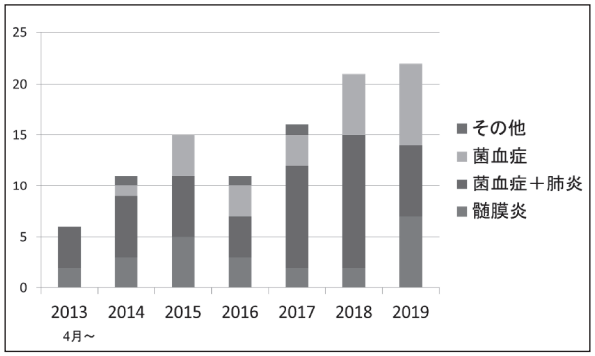

図 1. 鹿児島県の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）患者数の推移

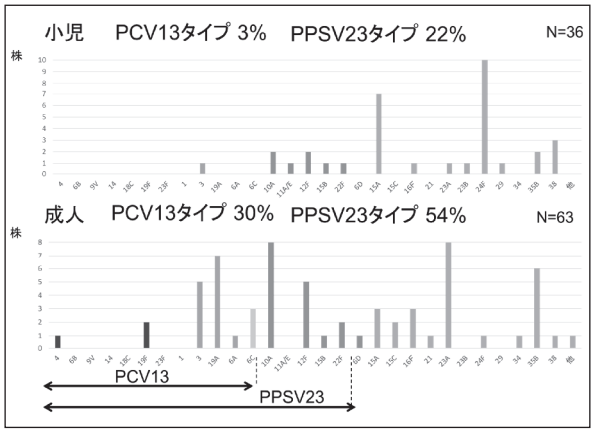

図 2. 鹿児島県の小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）原因菌血清型の比較（2016-2019）

表 1. 鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌株情報（2019年１月～12月）

番号	月	地域	年齢	性	診断名	検体	型	type	ST	PC-MIC
1	1	鹿屋市	81	F	菌血症	血液	19F	PCV7/PPSV 23	new	8
2	2	鹿屋市	84	M	菌血症+肺炎	血液	4	PCV7/PPSV 23	695	≤0.015
3	2	指宿市	99	F	菌血症	血液	35B	non-PPSV 23	558	1
4	3	薩摩川内市	67	F	髄膜炎	血液	35B	non-PPSV 23	2755	0.06
5	4	大島郡	98	F	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	180	0.03
6	4	大島郡	89	M	菌血症+肺炎	血液	38	non-PPSV 23	6429	0.03
7	5	鹿児島市	95	M	菌血症	血液	23A	non-PPSV 23	428	≤0.015
8	5	鹿児島市	68	F	髄膜炎	髄液	23A	non-PPSV 23	338	0.5
9	6	鹿屋市	82	M	菌血症+肺炎	血液	19F	PCV7/PPSV 23	14595	8
10	6	鹿児島市	54	M	菌血症	血液	15A	non-PPSV 23	63	0.25
11	7	鹿屋市	45	M	髄膜炎	血液	12F	PPSV23	4846	0.06
12	8	鹿屋市	57	M	髄膜炎	血液	15C	non-PPSV 23	199	0.03
13	10	鹿児島市	75	M	菌血症	血液	10A	PPSV23	5236	0.03
14	10	鹿児島市	78	M	菌血症	血液	10A	PPSV23	1263	0.06
15	12	霧島市	64	F	髄膜炎	髄液	23A	non-PPSV 23	338	0.5
16	12	鹿屋市	83	M	菌血症+肺炎	血液	3	PCV13/PPSV 23	180	≤0.015
17	12	鹿児島市	51	F	菌血症	血液	15A	non-PPSV 23	63	0.5
18	12	鹿屋市	80	M	菌血症	血液	NT	non-PPSV 23	new	2
19	12	鹿児島市	63	F	髄膜炎	髄液	15A	non-PPSV 23	63	2

不明１人、計７人みられ、死亡が１人だった。原因菌株収集率は85.7%（6/7）であり、すべて無莢膜型だった。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、47～92歳の７人が報告され、壊死性筋膜炎が２人みられ、７人中２人が死亡した。原因菌は、G群レンサ球菌が４株、A群レンサ球菌が３株だった。

侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

D. 考察

IPDは、2018年の21人に比べて、１人増加した。とくに80代以上の高齢者が10人みられており、超高齢化社会を背景として罹患率が上昇していることが示唆される。

小児の血清型置換が成人にも及んでおり、PPSV23非含有型によるIPDが増加傾向にある。しかしながら、成人ではPCV7タイプやPCV13タイプによるIPDが依然としてみられていることから、PCV13を含めたワクチンの普及が望まれる。また、非ワクチンタイプにおいても、小児とは異なる血清型分布がみられており、小児からの菌株の伝播という側面とは異なる感染経路が示唆される。

今年度は無莢膜型肺炎球菌によるIPDが初めてみられた。全国的にみても初めてと思われるが、海外では無莢膜型によるIPDが増加しているという報告もあり、わが国でも今後の無莢膜型の監視が必要である。

無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性インフルエンザ菌感染症も増加しており、高齢者のリスクについて引き続き啓発する必要がある。劇症型溶血性レンサ球菌感染症では、今年度は40代の基礎疾患のない健常者が壊死性筋膜炎で死亡しており、医療従事者だけでなく、一般市民への啓発が重要と思われる。

原因菌の回収率は、いずれの菌種でも86%であり、菌株確保体制が整ってきたとはいえまだ不十分である。行政、医療機関、検査センターとの連携をさらに図りたい。

E. 結論

2019年のIPDは2018年の21人から22人に増加し、80歳以上の症例が10人みられた結果、65歳以上の人口10万人あたりの罹患率は2.83から3.0に上昇した。IPD原因菌の血清型は、ワクチン非含有型が57.9%と多くを占めたが、PCV7やPCV13に含まれる血清型も26.3%みられた。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症が７人、劇症型溶血性レンサ球菌感染症が７人報告され、侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。

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. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLoS One 14 (2) : e0212418, 2019

2）Kawabata T, Tenokuchi Y, Yamakuchi H, Sameshima H, Katayama H, Ota T, Tokunaga M, Takezaki T, Tamae S, Nakamura T, Chang B, Kodama Y, Imuta N, Ooka T, Okamoto Y, Suga S, Nishi J. Concurrent Bacteremia Due to Non-vaccine Serotype 24F Pneumococcus in Twins: A Rapid Increase in Serotype 24F-invasive Pneumococcal Disease and its High Invasive Potential. Pediatr Infect Dis J 39 (1) : 85-87, 2020

3）西　順一郎．内科医が知っておくべき予防接種　肺炎球菌ワクチン．Medical Practice 36（臨増）: 364-368, 2019

2. 学会発表

1）中村隼人，二木貴弘，安田智嗣，茂見茜里，薗牟田直子，児玉祐一，川村英樹，垣花泰之，西　順一郎．内因性眼内炎と感染性脳塞栓を合併したG群レンサ球菌菌血症の１例　第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会西日本支部総会　浜松市　アクトシティ浜松　2019.11. 7-9

2) 大石和徳，新橋玲子，藤倉裕之，福住宗久，砂川富正，多屋馨子，鈴木　基，常　彬，渡邉　浩，西　順一郎，丸山貴也，金城雄樹．高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の特徴　第23回日本ワクチン学会学術集会　東京　都市センターホテル　2019.11.30-12.1

3) 金城雄樹，常　彬，丸山貴也，藤倉裕之，砂川富正，西　順一郎，渡邉　浩，鈴木　基，大石和徳．成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface Protein A（PspA）型分布解析　第23回日本ワクチン学会学術集会　東京　都市センターホテル　2019.11.30-12.1

4) 薗牟田直子，児玉祐一，岡田聡司，常　彬，西　順一郎．鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症原因菌の血清型分布　第23回日本ワクチン学会学術集会　東京　都市センターホテル　2019.11.30-12.1

5) 藤倉裕之，常　彬，砂川富正，西　順一郎，渡邉　浩，丸山貴也，金城雄樹，大石和徳，鈴木　基．成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴　第23回日本ワクチン学会学術集会　東京　都市センターホテル　2019.11.30-12.1

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