

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
令和 4 年度分担研究報告書

成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究(22HA1007)
鹿児島県における成人侵襲性細菌感染症の疫学調査

研究分担者 西 順一郎¹⁾、研究協力者 蘭牟田直子¹⁾

¹⁾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

2022 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 12 人みられ、菌血症 6 人、菌血症を伴う肺炎 5 人、その他 1 人だった。収集した 7 株の血清型は、PCV13/PPSV23 型の 6B 1 株を除きすべて PPSV23 ワクチン非含有型であった。65 歳以上の IPD 患者は 9 人であり、65 歳以上の人口 10 万人あたりの罹患率は 1.7 と 2021 年の 1.4 から上昇した。その他、侵襲性インフルエンザ菌感染症 4 人と劇症型溶血性レンサ球菌感染症 4 人が報告され、侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。大腸菌菌血症患者の血液由来大腸菌は 135 株収集し、O25:H4 が 32 株 (23.7%)、O6:H35 が 19 株 (14.1%)、O1:H34 が 7 株、O86:H18 が 4 株 (3.0%) であり、その他の株は多様性が顕著であった。

A. 研究目的

2022 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。また、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。さらに、頻度の高い大腸菌菌血症患者の血液由来大腸菌の血清型分布を明らかにする。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口 159 万、65 歳以上 51.7 万人 (32.5%)、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

(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) 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、レンサ球菌、髄膜炎菌も同様の経路で感染研に送

付した。

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、IPD、IHD、STSS、IMD の病原体サーベイランスは感染研の倫理委員会、血液由来大腸菌の疫学調査は鹿児島大学の倫理委員会で承認を得て行った。

また研究分担者は、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 333 人、78 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、医療機関にサーベイランスへの協力を依頼することができた。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

2022 年の成人 IPD 患者は 12 人であり、2021 年の 9 人から増加した。年齢は 41～98 歳、病型別には菌血症 6 人、菌血症を伴う肺炎 5 人、その他 1 人だった。65 歳以上の IPD 患者は 9 人であり、65 歳以上の人口 10 万人あたりの罹患率は 1.7 と 2021 年の 1.4 から上昇した。

原因菌は 7 株収集でき、収集率は 58.3% であった。血清型が判明した 7 株は、6B 1 株、6C 1 株、7C 1 株、15A 1 株、16F 2 株、35B 1 株であり、PCV13 型の 6B 1 株を除きすべて PPSV23 非含有型であった。PPSV23 や PCV13 接種者はみられなかった。

IHD は、菌血症 3 人、不明 1 人、計 4 人であり、年齢は 53～89 歳、原因菌はすべて無莢膜型であった。

STSS は、61～92 歳の 4 人が報告され、壊死性筋膜炎と関節炎を伴った症例がそれぞれ 1 人みられた。原因菌は、A 群レンサ球菌 2 株、B 群レンサ球菌 1 株、G 群レンサ球菌 1 株だった。

IMD の報告はなかった。

大腸菌菌血症患者の血液由来大腸菌は、鹿児島大学病院を中心に 2019 年 11 月～2021 年 11 月までの 2 年 1 か月間に 135 株を収集した。O 血清群は、O25 42 株 (31.1%)、UT (untypable) 34 株 (25.2%)、O6 22 株 (16.3%)、O1 15 株 (11.1%)、O78 5 株 (3.7%)、O125 4 株 (3.0%)、O86 4 株 (3.0%) であった。血清型は O25:H4 32 株 (23.7%)、O6:H35 19 株 (14.1%)、O1:H34 7 株 (5.2%)、O86:H18 4 株 (3.0%) が多かったが、その他の株は多様性が顕著であった。

D. 考察

IPD は、2021 年の 9 人に比べて、3 人増加した。COVID-19 の影響によって 2021 年は大きく減少したが、今後再増加することが懸念される。

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 が増加傾向にあるが、成人 IPD ではワクチン含有型の肺炎球菌が一部にみられている。2021 年は PCV13 の

交差反応がみられる 6C 2 株を除いてすべて PPSV23 非含有型であったが、2022 年は 6C と PCV13/PPSV23 型である 6B がそれぞれ 1 株 検出された。ワクチンで予防可能な IPD が一定の割合がみられており、ワクチン接種が推奨される。

2022 年にみられた IPD 原因菌の血清型のうち 35B は成人の IPD で全国的にも増加しているが、鹿児島県の小児 IPD ではこれまで比較的少なく、小児と高齢者での異なる感染経路の存在が示唆される。

無莢膜型インフルエンザ菌による IHD は 2021 年の 3 人から 1 人増加した。COVID-19 の影響で 2020 年以後減少していたが、高齢者の IHD のリスクについて引き続き啓発する必要がある。

STSS は、2021 年の 10 人から 4 人に大きく減少した。IPD や IHD と異なり COVID-19 出現後も増加傾向にあったが、2022 年の減少の要因は特定できなかった。今後の経過をみる必要がある。

IMD は 2019 年以後みられていないが、全国的には再度増加傾向がみられており、引き続き若年成人も含めて啓発が必要である。

大腸菌菌血症については、わが国における疫学研究は十分とは言えない。菌血症の原因となる腸管外大腸菌 (ExPEC) の O 抗原を標的とした 4 価ワクチン (O1a, O2, O6a, O25b) の臨床研究が行われており (Frenck RW. Lancet Infect Dis, 2019)、今回の研究結果は今後のわが国でのワクチン導入に向けて重要な情報になると考える。ワクチンに含まれる 4 つのお血清群のうち O2 は今回の検討ではみられなかったが、O1a, O6a, O25b は検出株の 58.5% を占めており、一定のワクチン効果が期待される。

E. 結論

2022 年の IPD は 2021 年の 9 人から 12 人に増加し、今後再増加が懸念される。IPD 原因菌の血清型は 1 株 (6B) を除き、ワクチン非含有型であった。IHD は 4 人で微増、STSS は 4 人で減少、IMD はみられなかった。血液由来大腸菌の血清型は、血清型は O25:H4 (23.7%)、O6:H35 (14.1%)、O1:H34 (5.2%)、O86:H18 (3.0%) が多くを占めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Sci Rep 12(1):3066, 2022
- 2) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine

- 40(24):3338-3344, 2022
- 3) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection* 51(2):355-364 2023
 - 4) 西 順一郎. 【予防接種 Update-beyond COVID-19】感染症に対するワクチン 髄膜炎菌. 臨牀と研究. 99:450-454, 2022
 - 1) 西 順一郎. 日本における髄膜炎菌感染症のリスクと予防 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会 共催セミナー パシフィコ横浜ノース 2022.6.17
 - 2) 西 順一郎. 侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクとワクチンによる予防 第 32 回日本産業衛生学会全国協議会ランチョンセミナー 札幌コンベンションセンター 2022.9.30
 - 3) 西 順一郎. インフルエンザ菌 b 型・肺炎球菌ワクチン普及後の課題 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 教育講演 パシフィコ横浜 2023.2.4

2. 学会発表

- G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

