

北海道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：黒沼 幸治（札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科 講師）

研究要旨 前年度までの7年間の事業において北海道全域（約530万人）を対象とする所管の行政機関と連携したサーベイランスシステムを構築しており、8年目となる今年度も継続して症例の集積を行った。政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市は保健所を中心とした協力体制を継続した。北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付し、患者情報は分担研究者が回収する体制として運用した。COVID-19流行で各保健所への負担が大きくなっていった。今後も継続的な運用を行っていく。

A. 研究目的

平成25年度より北海道における侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: IPD）および侵襲性インフルエンザ菌感染症（invasive *Haemophilus influenzae* disease: IHD）の症例調査を行い、患者情報および菌株の収集を行い、サーベイランス体制が構築された。さらに平成28年度より新たに侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease: IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome: STSS）を加え、4疾患の症例調査を行っていた。令和2年度以降も引き続きサーベイランスを継続し、菌株の情報を診療に還元すると共に長期間にわたるデータに基づく方策を構築する。

B. 研究方法

道内で発生の届出がなされた15歳以上の患者を対象に当該患者の診療を行った医療機関から細菌検体の回収、および臨床情報の収集を行う。

（Ⅰ）研究体制の構築およびサーベイランスの実施

平成30年度までに構築した体制を継続して行う。また、これまで参加出来ていなかった施設にも参加協力を依頼し、解析精度を向上させる。

（Ⅱ）北海道における成人IPDの解析

菌株解析から得られた血清型、薬剤感受性検査

結果とともに臨床情報と併せて北海道における成人IPDの特徴を解析する。

（倫理面への配慮）

臨床情報は匿名化された後に研究班に提供されるので、倫理上の問題は発生しない。

C. 研究結果

2020年の1月から世界中で流行している新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響で北海道においても道民の生活に大きな支障が出ていた。また、保健所や医療機関にも過大な負荷がかかっており、サーベイランス事業の継続に懸念もあった。しかしながら、関係諸氏のご尽力により例年同様の体制で行うことが出来た。

1) 菌検体、臨床情報の収集体制の構築

政令指定都市である札幌市、中核市として位置づけられ直轄する保健所を持つ旭川市、函館市、小樽市においては同市の保健所を主体とした協力体制により、円滑に菌株、患者情報の収集を行うことができた。札幌市においてはNESID情報に基づいて保健所から病院に菌株保存と患者情報収集を依頼し、分担研究者が月に1回、病院から菌株を回収し、札幌市衛生研究所に集積している。

北海道の直轄下にある保健所がカバーする地域（全道人口の53%）は道衛研を介さずに直接菌株を国立感染症研究所に送付する。北海道保健福祉部健康安全局地域保健課より分担研究者に発

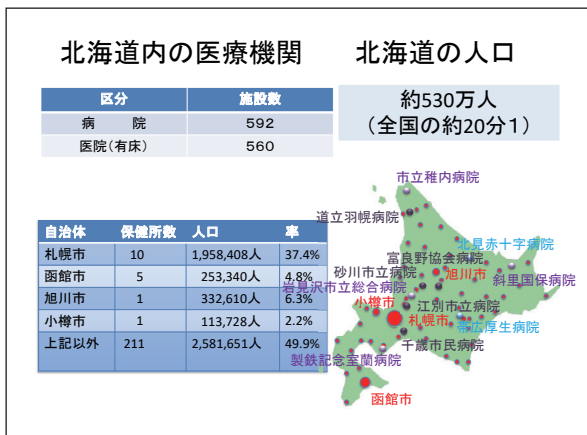


図 1. 北海道の協力医療機関

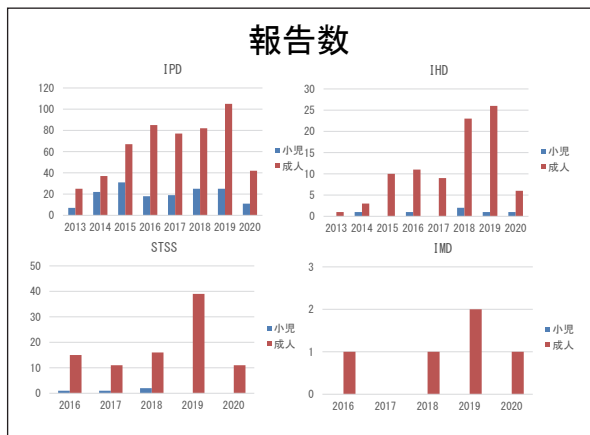


図 2. IPDの報告数

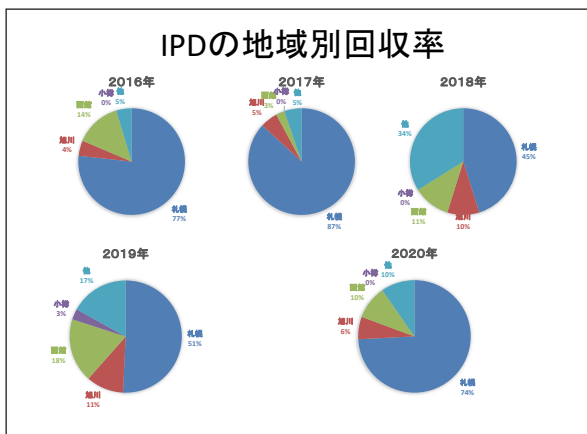


図 3. IPDの地域別回収率

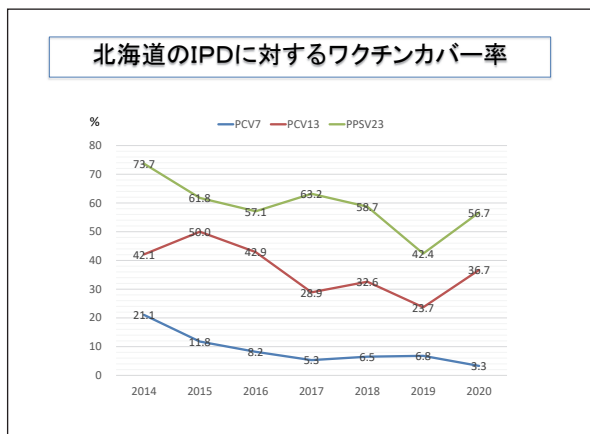


図 4. 北海道のIPDに対するワクチンカバー率

生情報をいただき、患者情報は分担研究者が回収する体制としている。道内全ての地域について運用可能な体制が構築できた(図1)。

今年度はIPDの報告数が例年の50%程度に減少している(図2)。これはCOVID-19流行下で世界中で見られる傾向であり、本サーベイランスで経時的に確認することができたのは重要な知見である。

IPDの地域別回収率は平成30年以降は札幌市以外の各地域の回収率が上昇し、地域の偏りが少なくなっていたが、令和2年には再び札幌の比率が高くなっている(図3)。全届出症例のうち約70%の菌株収集が行われているのはこれまでと変わっておらず、札幌以外の地方都市中核病院からの報告が今年度は少なかったことが一因として挙げられる。

2) 北海道のIPD調査結果

令和2年12月までに道内発生IPDの270例の菌株の患者情報について解析結果が得られた。

ワクチンカバー率は令和2年はPCV7 3.3%、

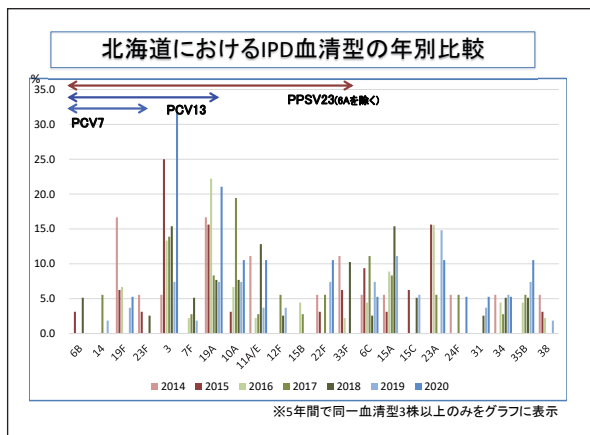


図 5. 北海道におけるIPD血清型の年別比較

PCV13 36.7%、PPSV23 56.7%となっており、PCV13とPPSV23については上昇傾向がみられている(図4)。北海道におけるIPD血清型の年別比較を示す(図5)。血清型3の比率が減っておらず、小児では減少してきている19Aも割合が高い。

3) COVID-19にIPDを併発した症例

札幌医科大学附属病院でCOVID-19が重症化する経過の中で血液培養から肺炎球菌が分離培養された68歳の男性症例を経験した。IPDの併発が

致命的な転帰に影響したと考えられた。本症例は班会議において報告し、現在論文投稿中である。

D. 考察

北海道における成人侵襲性細菌感染症のサーベイランスを開始して8年目となった。分担研究者が保健所、病院細菌検査室、病院主治医、国立感染症研究所との橋渡し役となり、道内全域をカバーする体制が構築されており、継続して症例の集積が出来ていた。

COVID-19の影響で医療機関にも診療負荷が大きくなっているが、IPDやIHDの報告数減少は報告洩れや血液培養検査の減少ではなく、感染対策の充実、3密を避けるなどの対策が寄与したものとされた。

E. 結論

北海道において構築した侵襲性細菌感染症サーベイランス体制により長期に症例を集積することが出来た。COVID-19流行下においても北海道の成人侵襲性細菌感染症の年次推移をリアルタイムに確認し、血清型置換など臨床に有用な情報を得ることが可能であった。本研究で構築した体制で今後も継続して菌株、臨床情報の収集を行っていくことは重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori Y, Nishikiori H, Chiba H, Yamada G, Kuronuma K, Takahashi H. Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020 Apr; 275: 103386.
- 2) Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Kuronuma K, Takahashi H. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 31; 20 (1): 27.
- 3) Nishikiori H, Chiba H, Lee SH, Kondoh S,

Kamo KI, Nakamura K, Ikeda K, Kuronuma K, Chung MP, Kondoh Y, Homma S, Inase N, Park MS, Takahashi H. A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2020 Jul 24: S2212-5345 (20) 30061-7.

- 4) Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Takeda H, Kasahara K, Fujita J, Nishi J, Kubota T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K; Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*. 2020 Oct; 26 (10): 2378-2386.
 - 5) Kameda M, Otsuka M, Chiba H, Kuronuma K, Hasegawa T, Takahashi H, Takahashi H. CXCL9, CXCL10, and CXCL11; biomarkers of pulmonary inflammation associated with autoimmunity in patients with collagen vascular diseases-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *PLoS One*. 2020 Nov 2; 15 (11): e0241719.
 - 6) Hattori T, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Nasuhara Y, and Konno S. Characteristics of COVID-19 patients admitted into two hospitals in Sapporo. *Respiratory Investigation* 2021, in press.
- ### 2. 学会発表
- 1) Saitou A, Takahashi M, Yokoyama S, Fujitani N, Ariki S, Saito A, Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H. Analysis of the structures and functions of N-glycans of MET. 30th European Respiratory Society Annual Congress 2020 Sep 7-9: Vienna, Austria (Web)
 - 2) Kuronuma K, Wakabayashi M, Yoshioka T, Kobayashi T, Kameda M, Otsuka M, Chiba H, Takahashi H. Effects of a TRPV4 antagonist and pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. 30th European Respiratory Society Annual Congress 2020 Sep 7-9: Vienna, Austria (Web)

- 3) Kuronuma K, Murao K, Saito A, Chiba H. Acute eosinophilic pneumonia associated with COVID-19 JSA/WAO Joint Congress 2020 Sep17-20 Kyoto (Web)
- 4) 藤谷好弘, 黒沼幸治, 高橋 聡. 嗅覚障害が持続する新型コロナウイルス感染症患者は退院後も経過に注意すべきである. 第68回日本化学療法学会総会 9月12-13日: 神戸市
- 5) 黒沼幸治, 齋藤充史, 小玉賢太郎, 小林智史, 錦織博貴, 藤谷好弘, 高橋 聡, 高橋弘毅. 血清SP-AとSP-DによるCOVID-19肺炎重症度の予測. 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会10月21-23日: 東京 (Web)
- 6) 高橋由希乃, 小林智史, 齋藤充史, 錦織博貴, 黒沼幸治. 両側肺野多発嚢胞性病変を呈したAIDS合併ニューモシスチス肺炎の一例. 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会10月21-23日: 東京 (Web)

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