

## 山形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：阿部 修一（山形県立中央病院 感染対策部長）

研究協力者：武田 博明（済生会山形済生病院 TQM センター長）

**研究要旨** 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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、一般に重症化率・致命率が高い侵襲性細菌感染症である。本研究では、山形県における侵襲性細菌感染症の発生動向サーベイランスをまとめて、診療および感染対策、疫学調査に活用することを目的とした。

前年度に引き続き侵襲性細菌感染症の菌株を収集したが、今年度は新型コロナウイルス感染症への対応の影響で収集開始時期が遅れた。今年度検討対象例としてIPDが14例、IHDが3例、STSSが15例収集された。IMD症例の収集はなかった。

山形県においては、今年度のIPDの症例数は14例であり、例年とほぼ同様であった。IPD由来肺炎球菌から11の血清型が分離されたが、特定の血清型のアウトブレイクはなかった。これらの血清型における、肺炎球菌ワクチンのカバー率は、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン（PPSV23）が64.3%、13価タンパク結合型ワクチン（PCV13）は42.9%であった。

新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、通常診療に多大な影響が出ている中で、肺炎球菌を始めとする侵襲性細菌感染症に対するワクチン接種の重要性が高まると考えられる。本サーベイランスによる継続的なデータの蓄積は、侵襲性細菌感染症の診療を続ける上で極めて有用である。さらに、本サーベイランスに関する情報を地域の医療現場だけでなく、社会にも還元することで、ワクチン接種の意義を広く伝えることができると考えられる。

### A. 研究目的

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）、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）は、一般に重症化率・致命率が高い侵襲性細菌感染症である。前研究を含めたこれまでのサーベイランス研究により、山形県におけるこれら侵襲性細菌感染症の発生状況を詳細に明らかにすることができた。

今年度も前年度に引き続き山形県内の侵襲性細菌感染症の動向をサーベイランスすることとした。そこで得られた情報は県内各医療機関にフィードバックすることによって、地域での診療に活用してもらえよう図った。

### B. 研究方法

本研究の実施にあたり、山形県健康福祉部健康

福祉課、山形県の2次医療圏（村山、庄内、置賜、最上）および中核市（山形市）の各管轄保健所、ならびに山形県衛生研究所に全面的に協力していただいている。本研究に対して今年度も前年度に引き続き11医療機関に協力していただき、症例調査票と菌株の収集およびそれらの菌株の国立感染症研究所への発送を実施した。今年度は新規の協力医療機関の追加はなかった。現行の11医療機関はいずれも県内の基幹病院や地域の中核病院である。対象症例の分離菌の捕捉率を向上させ、さらなるサーベイランスの充実化を目指すという観点から考えると、これらの協力病院には重症患者が多く集積するため、県内の侵襲性細菌感染症の症例の大部分をカバーすることができていると推測される。

症例登録については、これまでと同様である。侵襲性細菌感染症（IPD、IHD、IMD、STSS）を

診断した医師は感染症法に基づいて発生届を提出する義務がある。分離された菌株は、各医療機関の細菌検査室でマイクロバンクに一時凍結保存し後日収集することとした。菌株の収集に合わせて、調査票の記入を依頼して、症例情報を研究班に提出してもらった。さらに、その症例の基本情報を県の分担研究者と共有することとした。

各医療機関で保存された菌株は、菌株収集の前日から寒天平板培地で再培養され、当日に管轄保健所の職員により回収、衛生研究所に搬入された。衛生研究所に集約された回収菌株はまとめて国立感染症研究所細菌第一部に送付されて研究対象株となった。

対象となった菌株の解析結果は、研究分担者から各協力医療機関にフィードバックした(図1)。

菌株収集について、昨年度は年3回(8月、11月、2月)の収集を予定していた。ところが、昨年1月から国内でも新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行・感染拡大が始まったため、患者発生前から各協力医療機関の医師や検査技師、保健所や県の担当者がいずれもCOVID-19への対応を優先することとなった。このため山形県で新型コロナウイルス感染症患者が確認されたのは3月末からではあったが、昨年度の2月分の回収は延期せざるを得なかった。菌株回収が実際に再開されたのは8月からであり、延期された昨年度2月分と合わせて回収した。

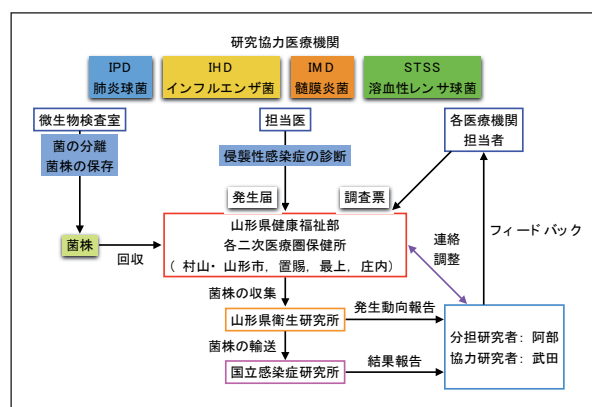


図1. 山形県における研究体制

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所の倫理審査委員会にて承認されている。また、侵襲性細菌感染症はいずれも感染症法に基づく届出感染症に該当することから、患者の個人情報については報告の義務

が生じるため、本研究での同意の必要はないものの、個人情報の保護を遵守し、その拡散防止に十分な注意を払いつつ研究を進めなければならない。このため各協力医療機関および患者情報に対して、それぞれ番号を付与して匿名化を行った。

## C. 研究結果

### 1. 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

#### 1) IPDの発症状況

令和2年11月末の時点で集積されたIPDは14例であった。IPDの症例数はほぼ例年と同程度であり、少なくとも山形県ではIPDの減少傾向は認められなかった。全14症例中男性は12例、女性2例と、今年度は男性が多かった(表1)。

年齢分布は61歳から91歳までであり、その中央値は78.5歳であった。男女別の年齢中央値は男性77.5歳、女性88.5歳と女性の方がより高齢であった。

表1. IPD症例

	男性	女性	全体
症例数	12	2	14
年齢 (中央値)	77.5	88.5	78.5
年齢 (分布)	61-90	86-91	61-91

病型は、菌血症を伴う肺炎が最も多く7例であった。次いで菌血症を伴う髄膜炎が2例であった。その他、敗血症、菌血症を伴う関節炎、菌血症を伴う胆管炎、菌血症を伴う腸腰筋膿瘍、菌血症を伴う大腸炎がそれぞれ1例ずつであった。

基礎疾患や合併症を有する例が14例中5例であり、その内訳は悪性腫瘍(3例)、糖尿病(2例)、慢性閉塞性肺疾患(1例)、関節リウマチ(1例)、認知症(1例)であった。PPSV23接種歴が明らかであった例はなかった。

調査票回収時における各症例の転帰は、軽快が7例(50.0%)、死亡が2例(14.3%)、不明が5例(35.7%)であった。

#### 2) IPD由来肺炎球菌の血清型分布

IPD由来肺炎球菌14株から11の血清型が分離さ

れた。血清型3が3株、血清型10Aが2株と複数で分離された。他には7F、19F、11A/E、15A、18B、23A、35B、35Fがそれぞれ1株ずつであった(図2)。

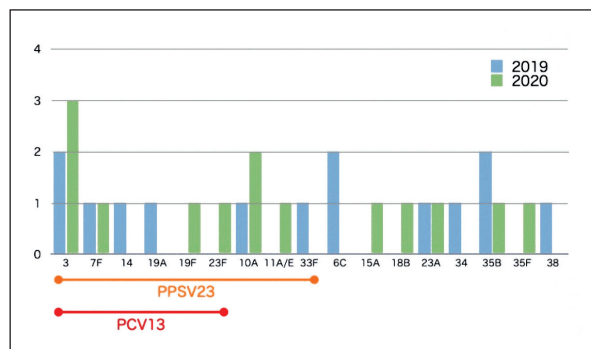


図2. IPD症例の血清型分布

### 3) 肺炎球菌ワクチンカバー率

現在、成人に適応のある肺炎球菌ワクチンはPPSV23とPCV13の2種類である。この両ワクチンの昨年度および今年度の血清型カバー率を比較した。その結果、PPSV23のカバー率は昨年度の50.0%に対して、今年度は64.3%と上昇していた。同様にPCV13のカバー率も昨年度の35.7%に対して、今年度は42.9%と上昇していた。

## 2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD)

### 1) IHD発生状況

令和2年11月末の時点で集積されたIHDは3例であった(表2)。性別は男性が1例、女性が2例であった。発症時の年齢は76歳、88歳、90歳であった。病型はいずれも菌血症を伴う肺炎であった。また、いずれも基礎疾患を有していた。

分離菌の血清型は、すべて non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) であった。3株中1株はβ-ラクタマーゼ産生株であった。

調査票回収時における転帰は、いずれも軽快していた。

表2. IHD症例

年齢	性別	病型	基礎疾患	血清型	β-lactamase	転帰
88	M	菌血症肺炎	胃癌	NTHi	陽性	軽快
76	F	菌血症肺炎	強皮症 糖尿病 慢性心疾患	NTHi	陰性	軽快
90	F	菌血症肺炎	慢性心疾患	NTHi	陰性	軽快

## 3. 侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)

### 1) IMD発生状況

本年度はIMD患者の発生はなかった。

## 4. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS)

### 1) STSS発生状況

令和2年11月末の時点で集積されたSTSSは15例であった(表3)。性別は男性が11例、女性が4例であり、男性が多かった。発症時の年齢分布は40歳から94歳までであり、その中央値は73歳であった。男女別の年齢中央値は男性73歳、女性70.5歳と男性の方が若干高齢であった。

これらの菌株のLancefield分類は、A群が5例、B群が2例、G群が8例であった。いずれもペニシリンGに感性であった。Lancefield分類でA群であった菌株のうち1株は、最終的に*S. dysgalactiae sup. equisimitis* (SDSE) と同定された。G群であった菌株の同定菌名はすべてSDSEであった。SDSEを除いてA群であった菌株のemm遺伝子型はすべて異なっていた。G群のemm遺伝子型はstG10.0が3株であったが、他はすべて異なる遺伝子型であった。また、B群の血清型はIII型とIb型であった。

表3. STSS症例

ID	年齢	性別	Lancefield	MIC (PCG, μg/mL)	emm	血清型	同定菌
3222	68	F	A	0.015	emm25.0		
3223	73	F	A	0.008	emm89.0		
3224	81	M	A	0.008	stC839.6		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3225	59	M	A	0.008	emm3.95		
3226	72	M	A	0.008	emm49.0		
3227	40	F	B	0.03		III型	
3228	94	M	B	0.03		Ib型	
3229	73	M	G	0.015	stG10.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3314	71	M	G	0.008	stG840.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3315	75	F	G	0.008	stG6792.3		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3316	68	M	G	0.008	stG10.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3317	73	M	G	0.008	stG10.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3318	94	M	G	0.008	stG2078.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3319	87	M	G	0.008	stC74a.0		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>
3320	57	M	G	0.008	stG6792.3		<i>S. dysgalactiae sup. equisimitis</i>

## D. 考察

本研究は、前研究を含めた過去7年間のサーベイランスデータの精度をさらに向上させ、そこで得られたデータを地域にフィードバックすることによって、感染症診療および感染症対策の充実化を目的とするものであり、今年度はその2年目に当たる。

昨年度の本研究では、以下の方策によりサーベイランスをより充実化することができた。まず、協力施設を増やしたことにより、県内全域での菌

株の捕捉率を上げることができた。またSTSSの菌株収集・発送を他の菌種と同じルートに統一したことにより、症例数の増加および菌株の検討ができた。

一方、今年度はCOVID-19の感染拡大の影響を直接受けることとなった。山形県の研究体制は、県および保健所、衛生研究所による全面的な協力が得られているため、これまで大変スムーズに研究を推進することができた。ところが、昨年1月頃から各協力医療機関だけではなく、県、保健所、衛生研究所が皆、COVID-19への対応を優先せざるを得なくなったため、年度当初には全く本研究の遂行ができない状況であった。そのような状況下で8月から菌株収集を再開できたのは、ひとえに関係各所の努力と協力のおかげであり、あらためて深謝したい。

今年度のIPD症例は、11月末の時点で14例、11の血清型が集積された。山形県では特定の血清型によるアウトブレイクはなかった。英国ではCOVID-19とIPDの共感染は少ないと報告されており<sup>1)</sup>、本研究班の他の道県でもIPDの症例数が減っているということであったが、山形県ではあまり変化がなかった。これは山形県では相対的にCOVID-19の患者数が少ないことが影響しているものと推測する。

一方でCOVID-19とIPDの共感染によって、より重症化して致命率が上昇することも同時に報告されている<sup>1)</sup>。したがって、COVID-19の収束の見通しが立たない現状では、肺炎球菌ワクチンの接種を進めていくことは、合併症による重症化を減らすという観点からも重要であると思われる。今回の研究結果によれば、山形県における血清型のワクチンカバー率は、昨年度と比較してPPSV23およびPCV13のいずれも増加していた。このような基礎データはワクチン接種を進める上で有用な情報である。引き続きワクチンカバー率の変化を見極め、ワクチン接種率との関連を明確にするためにも、本サーベイランスを継続する意義は高いと考える。

今年度IHDは3例が集積された。血清型はいずれもNon-typableであり、1例が $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であった。これまでのデータと比較しても、山形県ではIHD症例数の増加傾向は見られ

ていない。

また、今年度も山形県ではIMDの発症はなかった。

STSSについては、昨年度の菌株発送ルート変更により4例7株の検討が行われたが、今年度は15例と症例数が大幅に増加した。この結果は概ね山形県でのSTSSの現状を反映しているものと考えられ、本サーベイランスの充実化に直接つながっているとと言えるだろう。

今回の結果では、Lancefield分類でA群であった菌株のうち1株が、SDSEと同定された。またG群の菌株はすべてSDSEであった。SDSEは*Streptococcus pyogenes*と同様にM proteinなどの病原因子を有することが知られている<sup>2)</sup>。また、SDSEは*S. pyogenes*と遺伝的に近似しており、SDSEの90%はG群、9%はC群、まれにA群(<1%)に凝集するとされている<sup>3)</sup>。したがって、STSSの診療を行う際には、Lancefield分類だけではなく、菌種の同定まで実施すべきであろう。

今年度のSTSSの研究結果を見る限り、特に高齢者におけるSDSEの臨床的重要性が高まっていると考える。特にSTSSは急激に病状が悪化して致命的になることが多い。STSSについても本研究のサーベイランスを継続することで、山形県における本疾患の動向を把握することが期待される。

最後に本研究の現在の課題として、登録症例の臨床情報の収集が不十分であることが挙げられる。例えば、発生届を見てもワクチン接種歴の記載がなく、不明とせざるを得ない場合が少なくない。今後は各医療機関を通じて、患者の追加情報の収集を図りたい。

## E. 結論

本研究のサーベイランスにより山形県内における侵襲性細菌感染症のデータが集積され、その情報を基にして地域レベルで侵襲性細菌感染症の現状を把握することができつつある。引き続きサーベイランス研究を継続しながら、今後は量の充実だけではなく、質の充実も目指していくことが求められると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 鈴木 裕, 阿部修一. 薬剤耐性肺炎マイコプラズマの分子疫学. 日本臨床微生物学会雑誌. 30 (3): 117-126, 2020.

### 2. 学会発表

なし

## 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) Amin-Chowdhury Z, et al. Impact of the

COVID-19 Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection with SARS-CoV-2: prospective national cohort study, England. Clin Infect Dis 2020.

- 2) Brandt CM and Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*. Clin Infect Dis 2009; 49: 766-772.
- 3) Jensen A and Kilian M. Delineation of *Streptococcus dysgalactiae*, its subspecies, and its clinical and phylogenetic relationship to *Streptococcus pyogenes*. J Clin Microbiol 2012; 50 (1): 113-126.