

奈良県における成人の侵襲性肺炎球菌感染症・侵襲性インフルエンザ菌感染症・劇症型溶血性レンサ球菌感染症・侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスに関する研究

研究分担者：笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター 准教授）

研究要旨 奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、成人の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）および侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の臨床情報および菌株を収集する体制を整備した。IPDは2013年4月から2020年12月31日までの間に163例報告され、131株が収集された。血清型では3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離された。肺炎球菌ワクチンのカバー率は、PPSVについては2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下傾向であった。その他、IHDについては2013年4月から2020年12月31日の間に22例16株、STSSについては52例35株、IMDについては4例2株がそれぞれ報告、収集された。IHDではBLNAR、STSSではマクロライドやキノロン耐性菌の分離率が高くなっており注意が必要である。

A. 研究目的

奈良県における成人のIPD、IHD、STSS、IMDの人口ベースの罹患率を経時的に評価する。患者情報および分離菌株を収集し、上記感染症の危険因子や予後などの臨床的特徴や、薬剤感受性率やワクチンのカバー率などの細菌学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

奈良県内で院内に微生物検査室を有する9施設でIPD、IHD、STSS、IMDが発生した場合、菌株を国立感染症研究所に送付して細菌学的検討を行った（図1）。また患者情報は主治医が記入し、国立感染症研究所を経由して研究分担者に

送付され、臨床的検討を行った。本研究における菌株・研究調査票の送付の流れと検査結果還元の流れを示す（図2、図3）。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所および奈良県立医

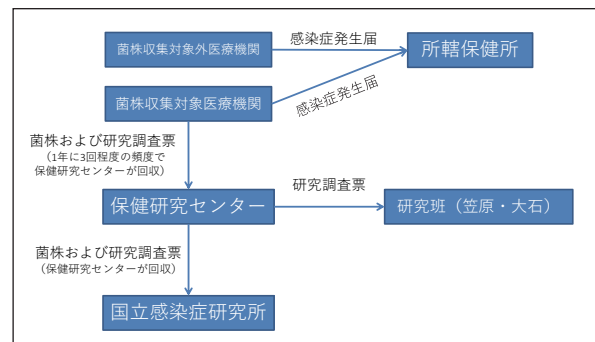


図2. 菌株・研究調査票送付の流れ

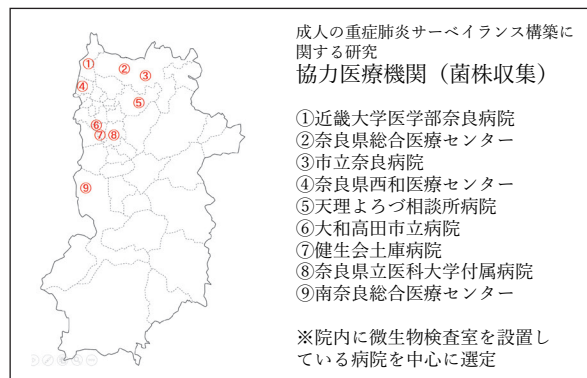


図1. 本研究における研究協力病院

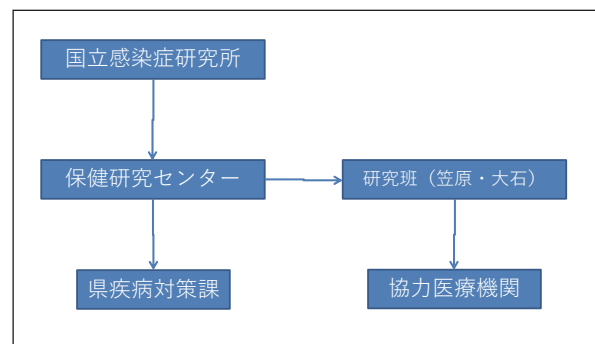


図3. 検査結果還元の流れ

科大学の倫理審査委員会での承認がなされている。必要な検体は研究参加前に採取し、保存されている菌株を用いるため、予想される不利益はない。また患者情報・菌株送付のいずれにおいても連結不可能・匿名化されている。

C. 研究結果

(1) IPDについて

5類全数届出となった2013年4月から2020年12月31日までの間に成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases, IPD) は奈良県で163例の報告があった。平均年齢が71.6歳(図4)で男性が58.5%(95例)であった。

推定される奈良県における人口10万人あたりの発生頻度は成人人口を115万人とすると、図5に示す通り、経年的に増加傾向であったが、2018年以降は低下傾向となった。収集された131株の菌株の血清型の年次推移(図6)を示す。3型が最も多く、ついで19A、12F、22Fなどが多く分離されていた。また23価肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型としては、23A、24F、34、35Bなどが多かった。各種肺炎球菌ワクチンのカバー率は図7に示すとおり、PPSVについては2014年以降横ばいで、PCV7およびPCV13については低下

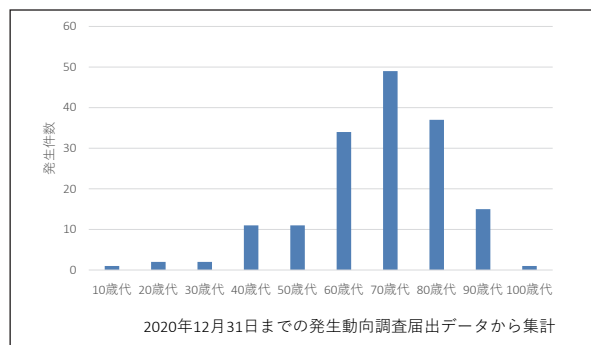


図4. IPD患者の年齢分布

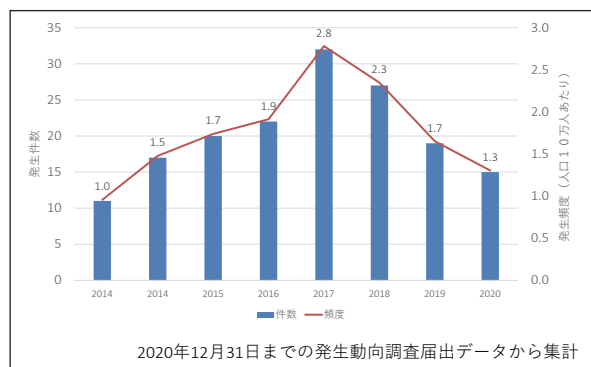


図5. 奈良県における人口10万人あたりのIPD発生頻度

傾向であった。各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移を図8に示す。

(2) IHDについて

5類全数届出となった2013年4月から2020年12月31日までの間に成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive Haemophilus diseases; IHD) は奈良県で22例報告された。平均年齢は71.4歳で男性が7例(31.8%)であった。推定される奈良県における人口10万人あたりの発生頻度を図9に示す。菌株は16株(72.7%)回収され、血清型は15株がnon-typeable、1株がtype fであった。

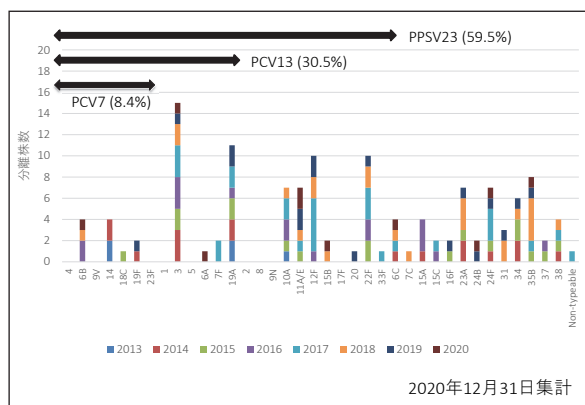


図6. IPD症例血清型の年次推移

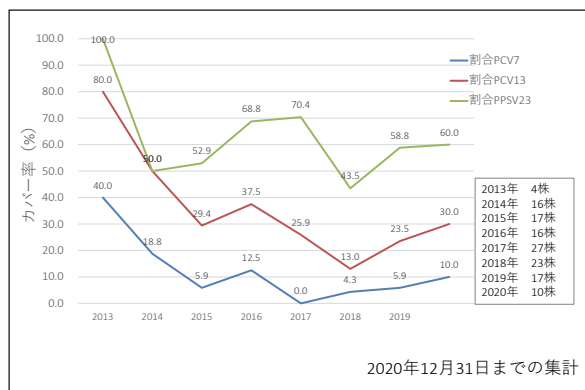


図7. 各種肺炎球菌ワクチンのカバー率の年次推移

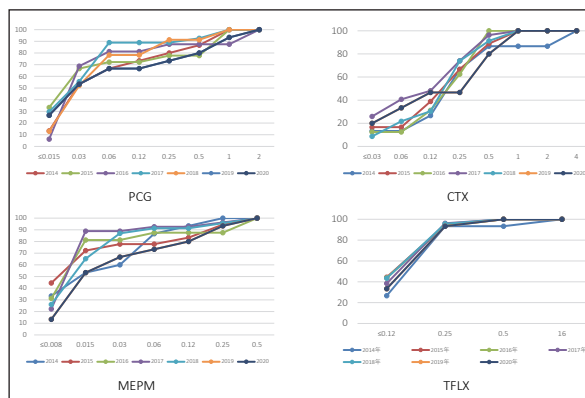


図8. 各種抗菌薬の累積感受性率の年次推移

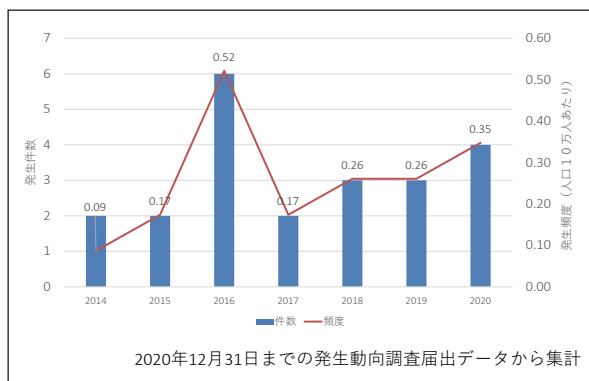


図9. 奈良県における人口10万人あたりのIHD発生頻度

(3) STSSについて

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (severe streptococcal toxic syndrome; STSS) は1999年4月から5類全数届出となっている。2013年10月から2020年12月の間に奈良県で成人のSTSSは52例の届出があった。平均年齢は70.7歳で男性が33例(63.5%)であった。

推定される奈良県における人口10万人あたりの発生頻度を図10に示す。菌株はこのうち35例(58.7%)で収集できた。Lancefield分類ではG群が17株で最も多く、ついでA群が11株、B群が6株であった。薬剤感受性は全てペニシリン感性であったが、9株がエリスロマイシン耐性、5株がシプロフロキサシンのMICが32μg/mL以上の高度耐性を示した。

(4) IMDについて

2013年に髄膜炎菌による髄膜炎および敗血症は「侵襲性髄膜炎菌感染症 (invasive meningococcal disease, IMD)」として5類全数把握感染症となった。2013年4月から2019年12月の間で報告のあった奈良県における成人のIMDは4例で、収集された菌株は2株である。いずれも血清型はY型で、遺伝子型は1655であった。

D. 考察

奈良県福祉医療部、奈良県保健研究センター、保健所、医療機関担当者の協力のもと、奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関においてIPD、IHD、STSS、IMD患者の患者情報および菌株を収集する体制を整備した。

IPDの発生頻度は2014年から2017年まで増加したが、その後は低下している。これは届出が必要

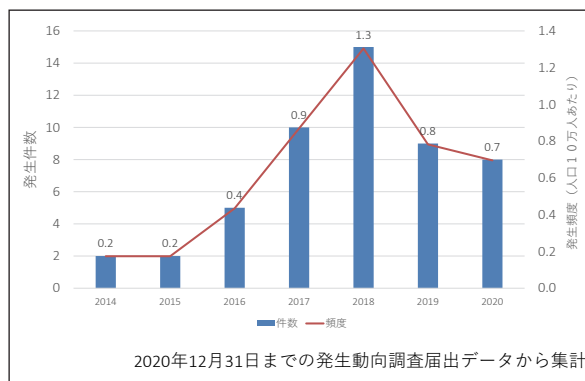


図10. 奈良県における人口10万人あたりのSTSS発生頻度

であることが周知されたことによる増加と、肺炎球菌ワクチン接種による症例の減少の二つの要因が関係していると考えられる。また肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率の経年的な低下といわゆる serotype replacement (血清型置換) と呼ばれる肺炎球菌ワクチンでカバーされていない血清型の肺炎球菌の増加は今後も注視が必要である。

薬剤感受性検査ではIHDにおけるBLNAR、STSSにおけるキノロン耐性などが継続して検出されており、注意が必要である。

E. 結論

奈良県内で微生物検査室を有する9医療機関を対象に、IPD、IHD、STSS、IMDの患者情報および菌株を収集する体制が整い、患者および菌株の評価を行った。今後も本事業を継続し、人口ベースのIPDおよびIHDの罹患率を評価し、あわせて患者背景や予後、薬剤感受性やワクチンのカバー率などの検討を行う。

なお、本研究の遂行にあたっては、奈良県保健研究センター、奈良県福祉医療部医療政策局疾病対策課、各保健所の多大なる協力を得ている。また本研究の結果については、医師会や奈良県の感染対策啓発事業などで適宜報告している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshihara S, Yamana H, Akahane M, Kishimoto M, Nishioka Y, Noda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kasahara K, Imamura T. Association between prophylactic antibiotic use for

- transarterial chemoembolization and occurrence of liver abscess: A retrospective cohort study *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan 16: S1198-743X (21) 00041-0. doi: 10.1016/j.cmi. 2021. 01.014. Online ahead of print.
- 2) Kutsuna S, Asai Y, Yamamoto K, Shirano M, Konishi K, Asaoka T, Yamato M, Katsuragi Y, Yamamoto Y, Sahara T, Tamiya A, Nakamura-Uchiyama F, Sakamoto N, Kosaka A, Washino T, Hase R, Mito H, Kurita T, Shinohara K, Shimizu T, Kodama F, Nagasaka A, Ogawa T, Kasahara K, Yoshimura Y, Tachikawa N, Yokota K, Yuka Murai NS, Sakamaki I, Hasegawa C, Yoshimi Y, Toyoda K, Mitsuhashi T, Ohmagari N. Epidemiological trends of imported infectious diseases in Japan: Analysis of imported 2-year infectious disease registry data *J Infect Chemother.* 2020 Dec 10: S1341-321X (20) 30435-9. doi: 10.1016/j.jiac. 2020. 11.028. Online ahead of print.
 - 3) Ogawa Y, Nishida K, Gohma I, Kasahara K, Yano H. Assessing the effects of exposure to a SARS-CoV-2 re-positive patient in healthcare personnel *BMC Res Notes.* 2020 Nov 7; 13 (1): 511. doi: 10.1186/s13104-020-05365-y.
 - 4) Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M. Management of a COVID-19 Patient during ECMO: Paying Attention to Acquired von Willebrand Syndrome *J Atheroscler Thromb.* 2020 Oct 28. doi: 10.5551/jat.58362. Online ahead of print.
 - 5) Yonekawa S, Mizuno T, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Asada T, Ishii A, Kakuta N, Tsubaki K, Mizuno S, Ogawa M, Yano H, Kasahara K, Mikasa K. Molecular and Epidemiological Characteristics of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in Japan *mSphere.* 2020 Oct 21; 5 (5): e00490-20. doi: 10.1128/mSphere.00490-20.
 - 6) Hirai N, Kasahara K, Nakano R, Ogawa Y, Suzuki Y, Ogawa M, Hishiya N, Nakano A, Ichimura S, Yano H, Yoshikawa M. Clinical characteristics and molecular epidemiology of invasive *Streptococcus agalactiae* infections between 2007 and 2016 in Nara, Japan *PLoS One.* 2020 Oct 19; 15 (10): e0240590. doi: 10.1371/journal.pone.0240590. eCollection 2020.
 - 7) 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. doi: 10.3201/eid2610.191531.
 - 8) Ogawa T, Fukumori T, Nishihara Y, Sekine T, Okuda N, Nishimura T, Fujikura H, Hirai N, Imakita N, Kasahara K. Another false-positive problem for a SARS-CoV-2 antigen test in Japan *J Clin Virol.* 2020 Oct; 131: 104612. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104612. Epub 2020 Aug 25.
 - 9) Hirai N, Kasahara K, Yoshihara S, Nishimura T, Omori K, Ogawa Y, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K. Necessity to screen and treat latent tuberculosis before ruxolitinib treatment-Ruxolitinib-associated disseminated tuberculosis: A case report and literature review *IDCases.* 2020 Jun 26; 21: e00892. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00892. eCollection 2020.
 - 10) Hirai N, Kasahara K, Yoshihara S, Nishimura T, Ogawa Y, Ogawa T, Hishiya N, Suzuki Y, Yano H, Yoshikawa M. Spinal epidural abscess caused by non-typhoidal *Salmonella*: A case report and literature review *J Infect Chemother.* 2020 Oct; 26 (10): 1073-1077. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.016. Epub 2020 Jun 24.
 - 11) Yanagihara K, Matsumoto T, Tokimatsu I, Tsukada H, Fujikura Y, Miki M, Morinaga Y, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, Tateda K, Hanaki H, Fujiuchi S, Takahashi M, Kayaba H, Mori Y, Takeda H, Ikeda H, Takahashi H, Konno M, Niitsuma K, Niki Y, Takuma T,

- Kawana A, Kudo M, Hirano T, Miyazawa N, Aso S, Aoki N, Honma Y, Yamamoto Y, Inuma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Kondo S, Kawabata A, Sugaki Y, Yamamoto T, Nishi I, Hamaguchi S, Kakeya H, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Yoshida K, Hayashi M, Mikasa K, Kasahara K, Tokuyasu H, Hino S, Shimizu E, Chikumi H, Fujita M, Kadota J, Hiramatsu K, Suga M, Muranaka H. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese society of chemotherapy, the Japanese association for infectious diseases, and the Japanese society for clinical microbiology in 2016: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility J Infect Chemother. 2020 Sep; 26 (9): 873-881. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.006. Epub 2020 Jun 19.
- 12) Ogawa T, Inoue T, Kasahara K, Konishi M, Mikasa K. Impact of vaccination on measles, mumps, and rubella antibody titers in Japanese healthcare workers: An observational study. PLoS One. 2020 Mar 24; 15 (3): e0230329. doi: 10.1371/journal.pone.0230329. eCollection 2020.
- 13) 笠原 敬. MRSA 感染症. 今日の診療指針 2020年版. 医学書院.
- 14) 笠原 敬. 髄膜炎. 今日の診療指針2020年版. 医学書院.
- 15) 笠原 敬. インフルエンザ. 外来で診る感染症 - 感染症診療コツのコツ -. 日本医事新報社. p121-127, 2020
- 16) 西村知子, 笠原 敬. ペニシリン系抗菌薬の概要と呼吸器感染症における使い方. 呼吸器内科37 (1): 7-12, 2020
- 17) 福盛達也, 笠原 敬. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症 - MRSA 感染症の治療ガイドライン2019年改訂版 -. medicina (増刊号) 57 (4): 35-37, 2020
- ## 2. 学会発表
- 1) 古西 満, 宇野健司, 小川吉彦, 小川 拓, 笠原 敬. 長期にわたり再燃を繰り返している結核関連免疫再構築症候群 (TB-IRIS) の1例 - T-SPOT 検査の意義も含めて -. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第90回日本化学療法学会西日本支部総会. 2020
- 2) 小川 拓, 平位暢康, 今北菜津子, 今井雄一郎, 梶田明裕, 藤倉裕之, 笠原 敬. 奈良県立医科大学ワクチン外来における造血細胞移植後予防接種の現状. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会. 2020
- 3) 西村知子. 第31回症例から学ぶ感染症セミナー 症例1. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会. 2020
- 4) 笠原 敬. 第三世代セフェム系経口抗菌薬は有用である～ Cons: 医師の立場から. 第67回日本化学療法学会総会. 2019
- ## 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