

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）

分担総合研究報告書

高知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

令和 4-6 年度

研究分担者 横山彰仁 高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科

研究協力者 荒川 悠 高知大学医学部 感染症科

石田 正之 社会福祉法人近森会近森病院 呼吸器内科

影山 温子 高知県衛生研究所保健科学課

研究要旨 **【背景】**侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) や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) は第 5 類感染症に指定されている重要な感染症である。成人のワクチンカバー率の推移など不明な点も多いため、平成 25 年度から全国 10 道県で本研究班によるサーベイランスが開始され、高知県も参加している。**【目的】**高知県における IPD、IHD、STSS、IMD の発生状況、患者背景、血清型、予後を明らかにする。**【方法】**令和 4 年 4 月から令和 6 年 3 月末までの 3 年間に高知県内で届け出のあった IPD、IHD、STSS、IMD 症例の調査票を用いて患者背景を解析した。提供の得られた菌株について国立感染症研究所にて血清型を解析した。**【結果】**研究期間内に IPD は 34 例 (9 例/14 例/11 例) の届け出があり 32 例より菌株の回収ができた。34 例の男女比は 18 : 16 で年齢中央値は 74 歳 (16-100 歳) であった。解析可能であった 32 例の病型は肺炎 + 菌血症が 18 例 (56.3%) と最も多く、菌血症が 6 例 (18.8%) であった。2 例で先行する COVID-19 感染がみられた。得られた菌株 32 株のうち解析が終了した 24 株の血清型は年度により偏りがあった。期間内の肺炎球菌ワクチン PPSV23 のカバー率は 29.2% であった。調査時点転帰の追跡できた 21 例中 8 例が死亡していた (致命率 38.1%)。一方、IHD は期間内に 16 例 (2 例/8 例/6 例) の届出があり、そのうち 13 例菌株が回収できた。16 例中 14 例が男性 (87.5%) で年齢中央値は 78 歳 (45-92 歳) であり、病型は記載のあった 15 例中 9 例が肺炎 + 菌血症で、5 例が菌血症であった。菌株解析が終了した 10 例中 9 例 (90.0%) が NTHi であった。STSS は 10 例 (2 例/1 例/7 例) 届出があり男性が 8 例 (80.0%) で年齢中央値は 81 歳 (49-94 歳) であった。解析できた 10 例は A 群が 4 例、B 群が 3 例、G 群が 3 例であった。病型としては皮膚軟部組織感染症が最も多く 4 例 (40.0%)、1 例が壊死性筋膜炎となっていた。転帰が判明している 9 例中 6 例が死亡していた (致命率 66.7%)。期間内に IMD の届出はなかった。**【結論】**IPD と IHD については減少傾向であったものが徐々に増加傾向となってきており変動の要因として COVID-19 の影響が考えられた。高知

県は症例数が少ないため、今後もサーベイランスを継続し検討する必要がある。

A. 研究目的

肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として重要な菌である¹⁾。肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない肺炎であるが一部の症例では菌血症を伴う肺炎、敗血症、髄膜炎を起こすことが知られており、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease、以下 IPD) と呼ばれている。インフルエンザ桿菌も成人市中肺炎の重要な菌¹⁾であり、同様に侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive Hemophilus influenzae disease、以下 IHD) を生じることがある。IPD と IHD は平成 25 年 4 月 1 日から第 5 類感染症に指定され、感染症法により 7 日以内の届け出が義務づけられた。平成 26 年 10 月から 65 歳以上の成人を対象に PPSV23 ワクチンが定期接種化されるに至った。このように肺炎球菌感染の重要性が認識されワクチン接種も普及しつつあるが、患者背景や血清型 (莢膜型) の推移、ワクチンのカバー率など不明な点も多い。これらの点を明らかにする目的で、平成 25 年度から全国 10 道県において成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する本研究を開始した。本全国研究の一環として高知県における IPD、IHD の発生状況、患者背景、莢膜型を明らかにする目的で、調査を行った。また、平成 28 年度からの第二期研究では同じく第 5 類感染症である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome、以下 STSS)、侵襲

性髄膜炎菌感染症 (invasive meningococcal disease、以下 IMD) (直ちに届出必要) も研究対象に加わった。前回第三期においては新型コロナウイルス感染症の影響としてそれぞれの侵襲性感染症の報告数の低下傾向が見られていた。今回第四期として高知県における IPD、IHD、STSS、IMD の発生状況、患者背景、血清型を明らかにする目的に引き続き本サーベイランスを行った。

B. 研究方法

令和 4 年 4 月から令和 6 年 3 月末までの 3 年間に高知県保健所に届け出のあった成人 (15 歳以上) の IPD、IHD、STSS、IMD (IMD のみ全年齢) 全例を調査対象とした。高知県衛生研究所に提出された調査票のデータをもとに患者の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、病型、基礎疾患、ICU 管理の有無、インフルエンザ同時感染の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン (PCV13、PPSV23) 摂取の有無、転帰を集積し解析した。また、高知県衛生研究所が菌株を回収し国立感染症研究所にて血清型等を解析した。高知県における IPD、IHD、STSS サーベイランスの概要を図 1 に示す。IMD に関しては症例数が少ないため 10 道県に限定せず全国規模で実施しリファレンスセンターを介して菌株を回収する方法をとった。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者への侵襲や治療を伴う介入研究ではない。匿名化された届け出情報のみを扱い、患者個人が特定できないように厳重に管理して解析を行った。菌株の生物学的解析については患者個人の生体情報ではないため患者の同意は必要としない。全体研究の中央審査で倫理委員会の承認が得られており、高知大学においても倫理委員会の審査・承認を得ている（番号 28-82）。倫理面の問題はない。

C. 研究結果

令和 4 年度から令和 6 年度において合計 34 例（9 例／14 例／11 例）の届け出があった。高知県ではこれまで平成 27 年度から令和 3 年度までの 7 年間に年間平均 11.8 例の届出があった。COVID-19 流行の影響として、流行前の平成 31 年（令和元年）度には年間 19 例の届出があったものの、令和 2 年度に 5 例、令和 3 年度に 7 例と明らかに減少していたが、その後は増加傾向で平年並みとなっている（図 2）。高知県は人口の多くが中心部に集中しており、届け出のあった病院は救命センターのある高知市内の救急病院であったが、一方で県内東部西部の基幹病院の他、依然と比較していわゆる地域の中小規模の病院からも届出があり、県下全域をカバーしていると思われた。34 例の男女比は 18:16 で年齢中央値は 74 歳（16-100 歳）であった。発生時期は 1 月を中心としたピークがあった（図 3）。解析可能であった 32 例の病型は肺炎+菌血症が 18 例

（56.3%）と最も多く、菌血症が 6 例（18.8%）であった。基礎疾患として、従来の糖尿病や慢性心不全、慢性腎臓病や呼吸器疾患などの他、妊婦が 1 例、先行する COVID-19 感染が 2 例でみられた。同時期にインフルエンザの感染があった例が令和 6 年度に 1 例見られた。調査時点転帰の追跡できた 21 例中 8 例が死亡していた（致死率 38.1%）。得られた菌株 32 株のうち解析が終了した 24 株の血清型は年度により偏りがあるものの、期間内の肺炎球菌ワクチン PPSV23 のカバー率は判明分として令和 4 年度が 44.4%、令和 5 年度分が 15.3%であった（図 4）。

一方、IHD は期間内に 16 例の届け出があった。平成 27 年度から平成 30 年度までは、IHD の届出は年平均 4.75 人程度で推移していたが、平成 31 年度に 2 例、令和 2 年度 1 例、令和 3 年度 1 例と減少傾向がみられていた。しかし、今回の研究期間においては各年度で 2 例、8 例、6 例の届け出があった。16 例中 14 例が男性（87.5%）であり、年齢中央値は 78 歳（45-92 歳）であった。病型は記載のあった 15 例中 9 例が肺炎+菌血症で、5 例が菌血症であった。全例に何らかの基礎疾患がみられた。予後の追跡できた 11 例中死亡例は 1 例（9.1%）のみであった。菌株解析が終了した 10 例中 9 例（90.0%）が血清型 NTHi で 1 例が血清型 f であった。

STSS は 10 例届出があった。それぞれの年度で 2 例、1 例、7 例となっており、令和 6 年度で多く報告されていた。男性が 8 例（80.0%）で年齢中央値は 81 歳（49-94 歳）

であった。解析できた 10 例の Lancefield 分類では A 群が 4 例、B 群が 3 例、G 群が 3 例であった。病型としては皮膚軟部組織感染症が最も多く 4 例 (40.0%)、1 例が壊死性筋膜炎となっていた。転帰が判明している 9 例中 6 例(66.7%)が死亡していた。期間内に IMD の届出はなかった。期間内に IMD の届け出はなかった。

D. 考察

高知県は令和 7 年 3 月時点での推計人口 65.1 万人 (高知県総務部統計課、前年より 1.1 万人減少、減少率 1.4%)、65 歳以上の割合 36.8% (前年 36.1%) と全国でも最も過疎高齢化かつ人口減少が進んでいる県の一つである。東西に長く人口の半分が高知市周辺に集中している。本研究班 10 道県の中では過疎高齢化県を代表して参加している。もともと高知県では人口が少ないこともあり IPD、IHD、STSS とともに発生数は少なく、研究開始となる平成 26 年度から令和元年度までの年間平均発生数は IPD が 14.33 例であった。さらに、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の世界的蔓延のとそれに対する感染対策の影響により IPD が本研究班の調査でも全国的に減少していたことが明らかになっており、COVID-19 流行前(2017~19 年)と比較して、流行後(2020~2022 年)には IPD 罹患率は 60%減少した²⁾。当地域においても COVID-19 の流行がみられた令和 2 年以降では COVID-19 流行前と比較し著明に減少していた。しかし、昨

年度末の報告から追加となった期間内 (令和 5 年 1 月~12 月) では 11 例と、徐々に増加傾向であり、最終的に本年度は 19 例と COVID-19 流行以前の水準であった。この要因としては日本国内においてマスク着用、手洗い、手指消毒、うがい、密を避けるなどの感染対策を国民全体が行うとともに、行政側からの通知などにより国内外の人の移動が大きく制限された影響により減少したものが徐々に緩和されるに従い増加してきたものと考えられる。実際に COVID-19 への感染対策で侵襲性細菌感染症が減少したという報告は国内外で報告されている⁽²⁾⁽⁷⁾。一方でワクチンカバー率については経年的に低下傾向であり、当地域において経年的なワクチンカバー率の推移について、2014 年度から 2023 年度までの 10 年間のカバー率の推移をもとにロジスティック回帰分析を実施したところ、PPSV23 でカバーされる血清型の割合は年々有意に低下している傾向が認められた (回帰係数 = -0.262、95% 信頼区間: -0.417 ~ -0.106、 $p=0.001$)、(図 5)。これは全国的にも同様の傾向である⁸⁾。インフルエンザ桿菌についても増加傾向であり、昨年までは報告が稀であった STSS については、国内で A 群溶血性連鎖球菌 (GAS) を中心とした侵襲性溶血性連鎖球菌の発生数が増加傾向となっており⁹⁾、実際に昨年度は当地域においては GAS の報告はなかったものの、今年度は GAS 4 例を含む 7 例の STSS の届出があり、半数以上の症例が死亡していた。この流行時期のギャップについて

ては、都市部との距離や人口密度の問題も考えられ、長期的なサーベイランスを行うことで都心と地域とにおける流行の時期や差異の原因についても更なる知見が得られるものと考えられ、今後も引き続きサーベイランスを行うことが重要と思われる。

E. 結論

研究期間内に IPD、IHD ともに大きく減少していた。COVID-19 の蔓延にともない人の移動が減ったことや県民全体が感染対策を行ったことが要因と思われる。今後もサーベイランスを継続する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Yamane M, Yokoyama A; Japanese Respiratory Society. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory care in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2022 Sep;60(5):640-646.
- 2). Takazono T, Mukae H, Izumikawa K, Takeya H, Ishida T, Hasegawa N, Yokoyama A. Empirical antibiotic usage and bacterial superinfections in patients with COVID-19 in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig.* 2022 Jan;60(1):154-157.
- 3). Maeda H, Gopal Dhouhadel B, Sando

E, Suzuki M, Furumoto A, Asoh N, Yaegashi M, Aoshima M, Ishida M, Hamaguchi S, Otsuka Y, Morimoto K. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine.* 2022 Sep 2;40(37):5504-5512.

5). Dhouhadel BG, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Yasunami M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). High prevalence of multiple serotypes of pneumococci in patients with pneumonia and their associated risk factors. *Thorax.* 2022 Apr 26;77(11):1121-30.

5). Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107024.

2. 学会発表

- 1). 荒川 悠、穴吹和貴、山根真由香、高松和史、横山彰仁：当院におけるカンシリビマブ/

- イムデビマブの使用経験 2022年4月22日-24日、国立京都国際会館、第62回日本呼吸器学会学術講演会
- 2). 荒川 悠、八木祐助、三鴨廣繁、山岸由佳：Cetobacterium somerae 菌血症の1例 感染症学雑誌 第96号 第 supplement4号 P102, 2022.
- 3). 前田 遙、齋藤 信夫、石田 正之、寺田真由美、山藤栄一郎、森本浩之輔：日本における新型コロナワクチンの発症予防における有効性に関する研究～他施設共同症例対象研究～ 感染症学雑誌 第96号 第 supplement4号 P56, 2022.
- 4). 馬場 咲歩、三枝 寛理、島田 藍、吉田さや佳、吉永 詩織、森本 瞳、中岡 大士、石田 正之：当院での成人侵襲性インフルエンザ菌感染症 (IHD) の検討 感染症学雑誌 第96号 第 supplement4号 P81, 2022.
- 5). 石田 正之、馬場 咲歩、三枝 寛理、中岡大士：当院での Streptococcus anginosus group 感染症における臨床像の菌種別検討 2022/11/3-11/5 第92回日本感染症学会学術西日本地方会学術集会抄録集 P265.
- 6). 城 可方、馬場 咲歩、三枝 寛理、中岡大士、石田 正之：Parvimonas micra による膿胸の3例 2022/11/3-11/5 第92回日本感染症学会学術西日本地方会学術集会抄録集 P273.
- 7). 石田 正之、馬場 咲歩、三枝 寛理、中岡大士：腸腰筋膿瘍の臨床的検討 2022/11/3-11/5 第92回日本感染症学会学術西日本地方会学術集会抄録集 P287.
- 8). 荒川 悠、八木佑助、山岸由佳：血液疾患を有する Streptococcus mitis 菌血症症例に関する検討 2023年4月28日-30日、パシフィコ横浜、第97回日本感染症学会学術講演会
- 9). 西森朱里、荒川 悠、中谷優、穴吹和貴、山根真由香、高松和史、横山彰仁：高齢者における COVID-19 入院時の細菌感染症合併例の検討 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム、第63回日本呼吸器学会各術講演会
- 10). 坂口秀人、山根真由香、伊藤孟彦、西森朱里、中谷優、佃月恵、穴吹和貴、荒川悠、高松和史、大西広志、横山彰仁、Epstein-Barr virus による伝染性単核球症を合併した COVID-19 の1例 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム、第63回日本呼吸器学会各術講演会
- 11). 寺田潤紀、高松和史、北俊之、小倉高志、新海正晴、近藤康博、福永興壱、高橋和久、横山彰仁、中等症以上の COVID-19 罹患後における倦怠感についての検討 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム、第63回日本呼吸器学会各術講演会
- 12). 中島啓、石田正之、松居宏、永井達也、吉田千尋、白神実、中岡大士、大塚喜人、加来奈津子、仁田原裕子、中釜悠、城戸康年、廣田良夫：化学療法中の肺がん患者における COVID-19 ワクチンの免疫原性と安全性：多施設共同前向きコホート研究 2023年4月28日-30日、東京国際フォーラム

ム、第 63 回日本呼吸器学会各術講演会

13). 餌取 勇介、藤原 絵理、三枝 寛理、中岡大士、石田 正之：肺化膿症の経過中に二次的に合併した *Bacillus cereus* による肺炎と膿胸の一例 2023 年 12 月 16 日-17 日 あわぎんホール、第 69 回日本呼吸器学会、中国四国地方会

14). 西森朱里、荒川 悠、中谷優、穴吹和貴、山根真由香、高松和史、横山彰仁：オミクロン流行期 COVID-19 患者における細菌感染合併についての検討 2023 年 12 月 16 日-17 日 あわぎんホール、第 69 回日本呼吸器学会、中国四国地方会

15). 荒川 悠、八木佑助、山岸由佳：免疫抑制者における *Mycobacterium avium intracellulare complex* による椎体炎/腸腰筋膿瘍 2024 年 6 月 27 日-29 日、神戸国際会議場、第 98 回日本感染症学会学術講演会

16). 石田 正之、馬場咲歩、三枝寛理、中岡大士： *Parvimonas micra* 膿胸症例の検討—歯性疾患 との関連を中心に— 2024 年 6 月 27 日-29 日、神戸国際会議場、第 98 回日本感染症学会学術講演会

17). 佃月恵、藤本穰、大西広志、馬場裕一、久保、仲哲治、横山彰仁：肺サ症患者の末梢血、気管支肺胞洗浄液におけるヘルパーT細胞サブセットの解析 2024 年 4 月 4 日-6 日、パシフィコ横浜、第 64 回日本呼吸器学会各術講演会

18). 安田早耶香、伊藤 孟彦、梅下 会美、高松 和史、中村 優美、寺田 潤紀、平川慶晃、西森 朱里、中谷 優、大西 広志、

横山 彰仁：経皮的肺ドレナージを施行した慢性進行性肺アスペルギルス症の一例 2024 年 7 月 19 日-20 日、米子コンベンションセンター、第 70 回日本呼吸器学会中国・四国地方会

19). 石田 正之、馬場 咲歩、藤原 絵理、中岡 大士：急性膿胸症例における胸水培養に対して、血液培養ボトルへの注入検体を併用する事の有用性に関する検討 2024 年 7 月 19 日-20 日、米子コンベンションセンター、第 70 回日本呼吸器学会中国・四国地方会

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

H. 参考文献

- 1). 成人肺炎診療ガイドライン2024. P28-48 一般社団法人日本呼吸器学会
- 2). Tamura K, et al. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024;143:1070-24.
- 3). Chan KF, Ma TF, IpMS, et al. Invasive pneumococcal disease, pneumococcal pneumonia and all-cause pneumonia in Hong Kong during the COVID-19

- 9 pandemic compared with the preceding 5 years: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2021;11(10):e055575.
- 4). Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health* 2021;3(6):e360-e370.
- 5). Prasad N, Rhodes J, Deng L, McCarthy N, Moline HL, et al. Changes in the Incidence of Invasive Bacterial Disease During the COVID-19 Pandemic in the United States, 2014-2020. *J Infect Dis.* 2023 Feb 1;jiad028.
- 6). Khongyot T, Moriyasu T. Invasive Pneumococcal Disease diminish during the onset of COVID-19 in Japan between 2019 and 2022. *Int J Infect Dis.* 2022 Sep;122:307-309.
- 7). Van Groningen KM, Dao BL, Gounder P. Declines in invasive pneumococcal disease (IPD) during the COVID-19 pandemic in Los Angeles county. *J Infect.* 2022 Aug;85(2):174-211. doi: 10.1016/j.jinf.2022.05.002. Epub 2022 May 9. PMID: 35550382; PMCID: PMC9081043.
- 8). 第58回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会資料 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001225284.pdf>
- 9). 国立感染症研究所, A群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の50歳未満を中心とした報告数の増加について. *IASR Vol. 45 p29-31*

高知県での流れ

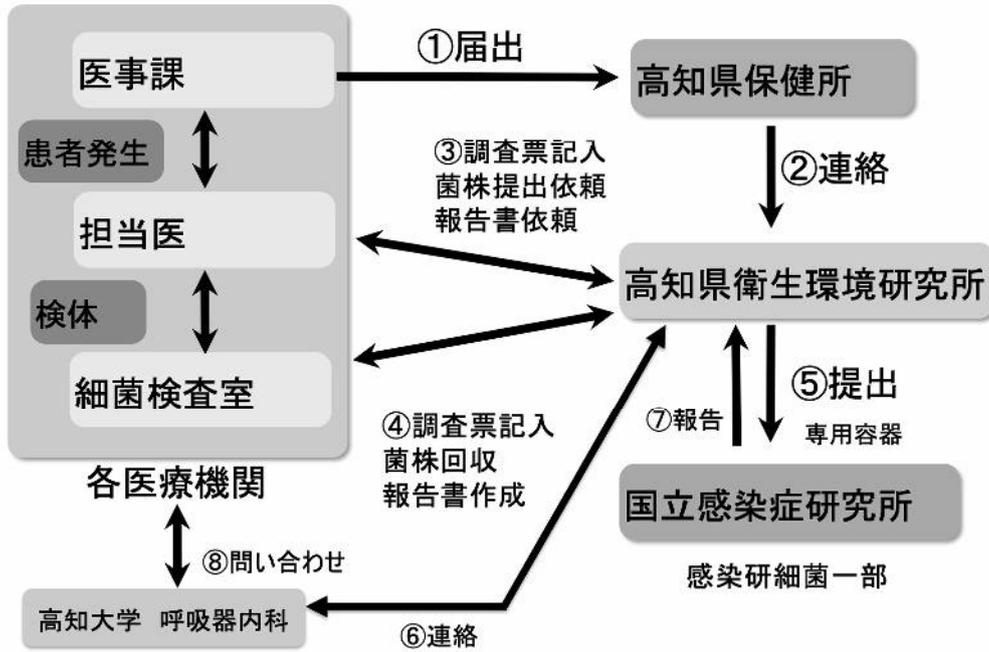


図 1

高知県におけるIPD届出数の推移

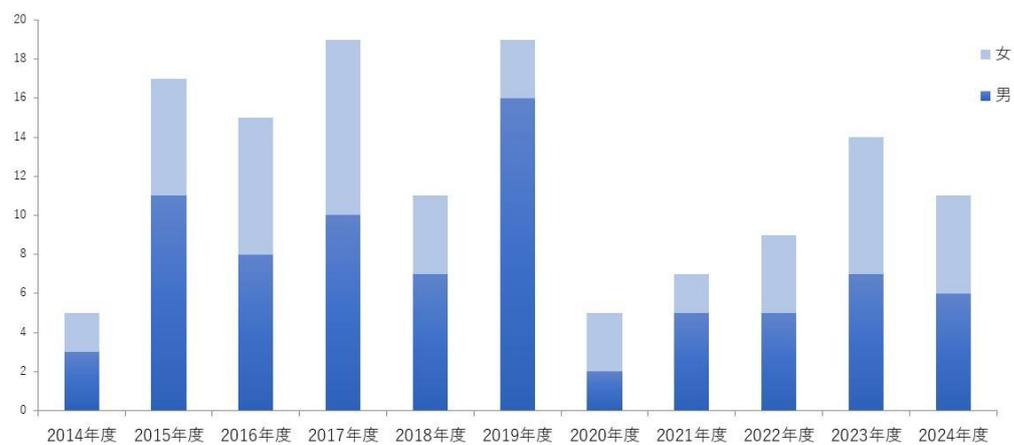


図 2

高知県におけるIPDの月別発生状況

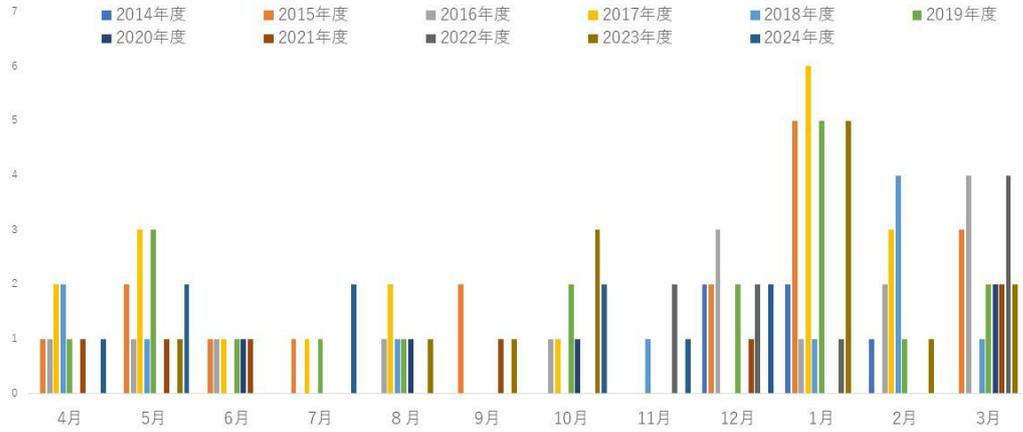


図 3

高知県における肺炎球菌ワクチン (PPSV23)カバー率の推移

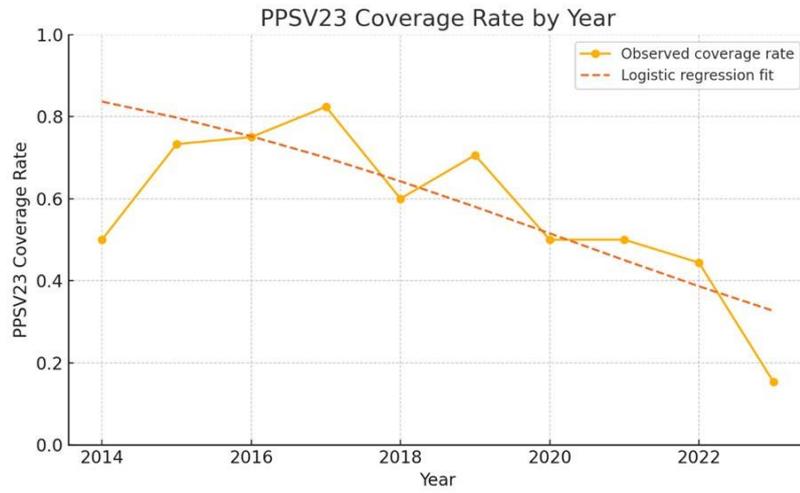


図 5