

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<sup>1)</sup>、研究協力者 藺牟田直子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>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

2022～2024年3年間の鹿児島県の成人侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は43人で、髄膜炎5人(11.6%)、菌血症単独16人(37.2%)、菌血症を伴う肺炎18人(41.9%)、菌血症+その他3人(7.0%)、不明1人(2.3%)だった。65歳以上のIPD患者は35人(81.4%)であり、65歳以上の人口10万人年あたりの罹患率は2.3であった。収集した肺炎球菌35株の血清型は、PCV15・20/PPSV23タイプ10株(3型6株、19A型2株、19F型1株、6B型1株)、PCV20/PPSV23タイプ6株(10A型4株、15B型2株)、PPSV23非含有タイプ19株(15A型4株、35B型4株、23A型2株、その他9株)であった。侵襲性インフルエンザ菌感染症は15人で、収集した14株はすべて無莢膜型であった。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は27人で2022年4人、2023年6人から2024年は17人と大きく増加した。侵襲性髄膜炎菌感染症はみられなかった。大腸菌については、2019年11月～2021年11月に鹿児島大学病院で分離された血液由来大腸菌134株のO血清群は、O25 39株(29.1%)、O6 24株(17.9%)、O1 14株(10.4%)、O125 7株(5.2%)、O75 6株(4.5%)、O2 4株(3.0%)の順に多かった。また、2023年6月～2024年5月の鹿児島大学病院の大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率は17.6%(27/153)であった。

A. 研究目的

2024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効果を検討する。さらに、鹿児島大学病院における大腸菌菌血症患者の血液由来大腸菌の遺伝子型・血清型分

布を明らかにするとともに、大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率を明らかにする。

B. 研究方法

鹿児島県は、人口156万、65歳以上51万人(32.7%)、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。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。

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の承認を得て行った。

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340人、80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した。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。

さらに、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。

大腸菌に関しては、鹿児島大学病院で血液・尿路から分離された菌株を収集し、菌株の分子疫学的解析を実施した。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。

## C. 研究結果

2022～2024年の成人IPD患者は43人みられ、髄膜炎5人(11.6%)、菌血症単独16人(37.2%)、菌血症を伴う肺炎18人(41.9%)、菌血症+その他3人(7.0%)、不明1人(2.3%)だった。年齢範囲は37～99歳。65歳以上のIPD患者は35人(81.4%)であり、65歳以上の人口10万人年あたりの罹患率は2.3、2022年の1.7から2023年と2024年はともに2.5と増加傾向がみられた。

原因菌は35株収集でき、収集率は81.4%、血清型はPCV15・20/PPSV23タイプ10株(3型6株、19A型2株、19F型1株、6B型1株)、PCV20/PPSV23タイプ6株(10A型4株、15B型2株)、PPSV23非含有タイプ19株(15A型4株、35B型4株、23A型2株、その他9株)であった。

IHDは、髄膜炎1人、菌血症単独4人、菌血症を伴う肺炎10人、計15人であり、2022年4人、2023年6人、2024年5人だった。年齢範囲は53～94歳、原因菌はすべて無莢膜型であった。

STSSは27人で2022年4人、2023年6人から2024年は17人と大きく増加した。年齢は30～92歳で、7人が壊死性筋膜炎、8人が蜂巣炎・軟部組織炎を伴っており、胃蜂巣炎も1人みられた。妊婦例1人を含む、少なくとも8人(29.6%)が死亡した。原因菌の血清型は、A群16株(59.3%)、B群4株(14.8%)、G群6株(22.2%)、*Streptococcus constellatus* 1株(3.7%)だった。収集できたA群13株中7株(77.8%)がemm1.0 M1UK株であり、すべて2024年の分離株であった。

IMD の報告はなかった。

大腸菌については、2019 年 11 月～2021 年 11 月に鹿児島大学病院で分離された血液由来大腸菌 134 株の O 血清群は、O25 39 株 (29.1%)、O6 24 株 (17.9%)、O1 14 株 (10.4%)、O125 7 株(5.2%)、O75 6 株(4.5%)、O2 4 株 (3.0%)の順に多かった。また、2023 年 6 月～2024 年 5 月の鹿児島大学病院の大腸菌尿路感染症患者における菌血症合併率は 17.6% (27/153)であった。合併例の尿路由来株と血液由来株の系統群/O 血清群はすべて一致し、27 株中 B2/O25 8 株 (29.6%)、B2/O6 6 株 (22.2%)、B2/O125 3 株 (11.1%)が多かった。

#### D. 考察

IPD の罹患率は、COVID-19 の影響で減少していたがその後増加傾向がみられている。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 が増加傾向にあったが、IPD 原因菌における PPSV23 タイプおよび PCV20 タイプの割合は、いずれも 2022 年 14.3%(1/7)、2023 年 40.0%(6/15)、2024 年 69.2%(9/13)と増加していた。高齢者やハイリスク者には PCV15・PPSV23 の連続接種や PCV20 の単独接種が推奨される。

IHD も COVID-19 の流行が始まった 2020 年には 2 人と減少していたが、2022～2024 年には再増加傾向がみられている。高齢者の無莢膜型インフルエンザ菌による IHD リスクについて引き続き啓発する必要がある。

STSS は 2023 年後半から 2024 年にかけて大きく増加したが、インバウンドの増加による A 群レンサ球菌 emm1.0 M1UK 株の蔓延と小児 A 群レンサ球菌性咽頭炎の流行の影響が背景にあると考えられる。死亡例も多く、早期診断・早期治療のための注意喚起が重要である。

IMD は 2019 年以後みられていないが、引き続き若年成人も含めて啓発が必要である。

わが国における大腸菌菌血症の疫学研究は十分とは言えないため、鹿児島大学病院で分離された血液・尿路由来大腸菌の分子疫学研究を行った。その結果、系統群 B に属する O25・O6・O1・O125 など特定の血清型の大腸菌株が高い頻度で菌血症を起こしていることが明らかになった。開発中の 9 種類の O 抗原 (O25, O1, O2, O6 など)を標的とした大腸菌バイオコンジュゲートワクチン ExPEC9V の臨床試験は十分な効果がみられず中止になったが、今回の研究成果は新たな大腸菌ワクチン開発に向けて重要な情報になると考える。

#### E. 結論

IPD の罹患率は 2022～2024 年かけて再び増加傾向がみられている。原因菌の血清型は PPSV23・PCV20 タイプが比較的多く、肺炎球菌ワクチンの積極的勧奨が重要である。IHD も COVID-19 流行初期の 2020 年には減少していたが、その後増加傾向がみられている。STSS は A 群レンサ球菌 emm1.0 M1UK 株の蔓延を背景として大きく増加した。また、鹿児島大学病院の血液由来大腸菌では O25・O6・O1・O125 など特定の O 血清群が多くみられ、尿路感染症患者における菌血症合併率は 17.6%であった。

#### 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
- 5) 八尋俊輔, 原田誠也, 小原敦美, 藺牟田直子, 大岡唯祐, 西 順一郎. 熊本県における  $\beta$ -ラクタム系薬耐性腸内細菌目細菌の保菌状況調査(2015年4月~2020年3月). *感染症学雑誌* 97(5):153-161, 2023
- 6) 西 順一郎. 病原性大腸菌 小児科 64(12):1233-1241, 2023
- 7) 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. 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* 143:107024, 2024
- 8) Nakashio M, Nikaido R, Nishi J, Kasai M, Morisawa T. *Haemophilus influenzae* type f meningitis with an intraventricular abscess. *Cureus* 17(2):e79187, 2025
2. 学会発表
- 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 回日本環境感染症学会総会・学術集会 共催セミナー 横浜市 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 札幌市 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 横浜市 パシフィコ横浜 2023.2.4
- 4) 西 順一郎. 侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクと新たなワクチンによる予防 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会・第 71 回日本化学療法学会学術集会合同学会ランチョンセミナー6 横浜市 パシフィコ

横浜ノース 2023.4.28

- 5) 西 順一郎. 小児の肺炎球菌ワクチンーPCV15 を含めた今後の展望ー 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会 ランチョンセミナー4 名古屋市 名古屋国際会議場 2023.11.25
- 6) 西 順一郎. Life-course immunizationとしての成人のワクチン 第 98 回日本感染症学会学術講演会・第 72 回日本化学療法学会総会合同学会 教育講演 神戸市 2024.6.27-29
- 7) 竹本崇之, 山田博之, 上田雅章, 藤林洋美, 笠井正志, 藺牟田直子, 西 順一郎, 港敏則. ESBL 産生大腸菌による菌血症治療後に髄膜炎を発症した新生児 第 127 回日本小児科学会学術集会 福岡市 2024.4.19~21
- 8) 竹内典子, 常彬, 菅秀, 石和田稔彦, 石黒信久, 細矢光亮, 齋藤昭彦, 小田慈, 藤枝幹也, 岡田賢司, 西 順一郎, 張慶哲. 2014-2022 年の小児侵襲性肺炎球菌感染症のサーベイランス報告 第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会 長崎市 出島メッセ 2024.11.16-17
- 9) 西 順一郎, 藺牟田直子, 中村政敏, 小濱祐行, 古城 剛, 中村隼人, 川村英樹, 大岡唯祐. 3 次医療機関における尿路由来大腸菌の O 血清群・病原性・薬剤感受性の検討 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 横浜市 2025.1.24-26

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし