

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強化のための研究

研究分担者 黒沼 幸治 札幌医科大学

研究要旨 前年度までの10年間の事業において北海道全域（約522万人）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、11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。令和5年度は侵襲性細菌感染症の再増加の傾向が見られた。今後も注視が必要である。

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疾患の症例調査をおこなった。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

これ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。

（Ⅲ）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。情報の提供については各医療機関ごとの倫理審査規定に従い可能な場合に提供された。

C. 研究結果

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染対策に関する負荷は緩和されており、サーベイランス事業は以前と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度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49%）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としている。

COVID-19流行時は侵襲性細菌感染症、特にIPDやIHDの減少が見られていたが、令和5年は侵襲性細菌感染症の再増加（図1）。今後もさらに増えてくるのか注視する必要がある。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。

2) 北海道のIPD調査結果

令和5年12月までに道内発生IPD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5年はPCV7 5.5%、PCV13 30.3%、PCV15 33.3%、PPSV23 41.7%となっており、PCV13、PCV15とPPSV23も低下傾向がみられている(図2)。小児で適応となっているPCV20はPPSV23とカバー率は一致していた。現在開発中とされるPCV24もPPSV23と同様であった。今後あらたなPCVとして見込まれているPCV21については77.8%と比較的高いカバー率が保たれていた。今後の新規ワクチン導入に関して有益な資料となりうる。北海道におけるIPD血清型の年別比較を示す(図3)。血清型3の比率は依然として高い傾向が見られているが、19Aについては減少傾向がみられている。さらに他のワクチン型の株は減少傾向がみられ、非ワクチン型として15A、23A、34、35B型が増加傾向にある。

3) 北海道のIHDとSTSS調査結果

令和5年はIHD報告数が顕著に増加していた(図4)。報告地域は人口分布に偏りがなく、地域でのクラスター発生とは考えがたい。COVID-19が5類になった5月以降に届出が増えていた。

STSSについても報告の増加がみられた(図5)。帯広、釧路地域でやや多く、菌種はA群13、B群9、C群1、G群10であった。

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11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の影響で減少していたIPDやIHDの報告数は令和5年になり再増加した。また、報告数の増加時期もCOVID-19が5類感染症になって行動制限が緩和されてからとなっており、関連がある可能性がある。またSTSSも増加傾向があり、今後も注視が必要である。

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、臨床情報の収集をおこなっていくことは重要と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H. Deep-learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs. *Eur Respir J*. 2023 Feb 16;61(2):2102269. doi: 10.1183/13993003.02269-2021. PMID: 36202411; PMCID: PMC9932351.

Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J Infect Chemother*. 2023 Feb;29(2):157-162. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.007. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36288777; PMCID: PMC9595385.

Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. *ERJ Open Res*. 2022 Oct 24;8(4):00245-2022. doi: 10.1183/23120541.00245-2022. PMID: 36299372; PMCID: PMC9589320.

Hasegawa T, Yoshida M, Watanabe S, Kondo T, Asada H, Nakagawa A, Tomii K, Kameda M, Otsuka M, Kuronuma K, Chiba H, Katayanagi S, Miyazaki Y, Mori A. Development of a new HISCL automated CXCL9 immunoassay. *Sci Rep*. 2023 Apr 1;13(1):5342. doi: 10.1038/s41598-023-32513-8. PMID: 37005469; PMCID: PMC10066986.

Sato Y, Murai R, Kobayashi R, Togashi A, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S. Factors affecting

Nagano Y, Kuronuma K, Kitamura Y, Nagano K, 藤谷 好弘、中江 舞美、小林 亮、村井 良 Yabe H, Kudo S, Sato T, Nirasawa S, Nakae M, 精、中村 広士、富樫 篤生、齋藤 充史、黒 Horiuchi M, Yokota SI, Fujiya Y, Saito A, Takahashi 沼 幸治、高橋 聡. SARS-CoV-2 ワクチン接 S, Chiba H. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium* 種後の長期的抗体価推移と次期接種のタイミン *lentiflavum* at a general hospital in Japan. Infect グの検討. 第 97 回日本感染症学会総会・学術講 Control Hosp Epidemiol. 2023 Apr 25:1-7. doi: 演会 2023 年 4 月 28 日 (金) ~ 4 月 30 日 (日) 10.1017/ice.2023.68. Epub ahead of print. PMID: 横 37096433.

高橋 知之、齋藤 充史、萬谷 峻史、池田 貴美 Takenaka H, Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, 之、黒沼 幸治、千葉 弘文. Nishikiori H, Takahashi S, Chiba H. The Soluble 間質性肺疾患を有する難治性咳嗽に対しての Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 P2X3 受容体拮抗薬の有効性の検討. 第 63 回日 Pneumonia. In Vivo. 2023 Jul-Aug;37(4):1721-1728. 本呼吸器学会学術講演会 2023 年 4 月 28 日 doi: 10.21873/invivo.13259. PMID: 37369511. (金) ~ 4 月 30 日 (日) 東京

Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yoshioka T, Saito 石川 立、森 勇樹、錦織 博貴、黒沼 幸治、千 A, Chiba H. Protective effect of *Bifidobacterium* 葉 弘文. 特発性肺線維症患者におけるモストグ *longum* BB536 against nausea caused by pirfenidone ラフで測定した呼吸リアクタンスと生命予後と in a mouse model of pellagra. Biosci Microbiota Food の関連の検討. 第 63 回日本呼吸器学会学術講 Health. 2023;42(3):195-202. doi: 演会 2023 年 4 月 28 日 (金) ~ 4 月 30 日 (日) 10.12938/bmfh.2022-042. Epub 2023 Mar 9. PMID: 東京 37404569; PMCID: PMC10315189.

黒沼幸治、長野佑太郎、千葉弘文. 気管支鏡検 Suzuki E, Kuronuma K, Murai R, Fujiya Y, Saito A, 査に関連した *Mycobacterium lentiflavum* の偽 Chiba H, Takahashi S. Serum Testosterone Is アウトブレイク. 第 97 回日本呼吸器内視鏡学 Associated With the Severity of COVID-19. In Vivo. 会学術集会 2023 年 6 月 29 日 (木) ~ 6 月 30 2023 Sep-Oct;37(5):2314-2319. doi: 日 (金) 横浜 10.21873/invivo.13334. PMID: 37652515.

2. 学会発表

Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, and Yoshioka T. Effect of pirfenidone on the development of pellagra-related nausea in mice. 33th European Respiratory Society Annual Congress 2023 Sep 6-8, Milano, Italy

富樫 篤生、下川 萌、平川 賢史、長岡 由 修、石郷 友之、伊部 裕太、中江 舞美、藤 谷 好弘、齋藤 充史、黒沼 幸治、高橋 聡、 津川 毅. 小児感染症専門医が成人の感染症内 科で働く意義：感染症内科開設から 1 年を振り 返る. 第 74 回北日本小児科学会 2023 年 9 月 8 日 (木) ~ 9 日 (金) 新潟

田村 恒介、常 彬、新橋 玲子、渡邊 浩、田邊 嘉也、黒沼 幸治、大島 謙吾、丸山 貴也、仲松 正司、阿部 修一、笠原 敬、西 順一郎、横山 彰 仁、金城 雄樹、有馬 雄三、大石 和徳、明田 幸 宏. COVID-19 流行前後の成人侵襲性肺炎球菌感染

中江 舞美、藤谷 好弘、富樫 篤生、中村 広 士、齋藤 充史、黒沼 幸治、高橋 聡. COVID-19 の濃厚接触者が陽性となる要因 の検討 第 38 回日本環境感染学会総会・学

藤谷 好弘、中江 舞美、富樫 篤生、中村 広士、
齋藤 充史、黒沼 幸治、高橋 聡. ゲノム解析
は同時期に複数病棟で発生した COVID-19 クラ
スター事例の全体像の把握に有用である. 第 38 回
日本環境感染学会総会・学術集会 2023 年 7 月
20 日 (木) ~22 日 (土) 横浜

黒沼幸治、中江舞美、葦澤慎也、富樫篤生、藤谷好
弘、齋藤充史、高橋聡. 当院改修時におけるアスペ
ルギルス対策の評価. 第 93 回日本感染症学会西日
本地方会学術集会 2023 年 11 月 9-11 日 富山

黒沼幸治、富樫篤生、高橋聡. 当院改修中アスペル
ギルス対策として行った環境エアサンプリングと
患者血清アスペルギルス抗原検査の評価. 第 70 回
日本臨床検査医学会学術集会 2023 年 11 月 16-19
日 長崎

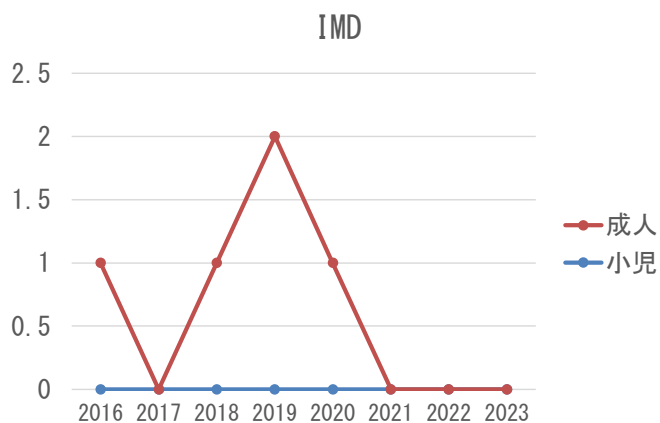
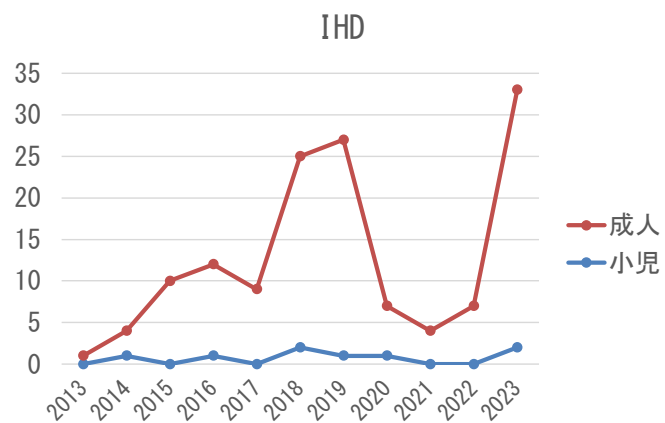
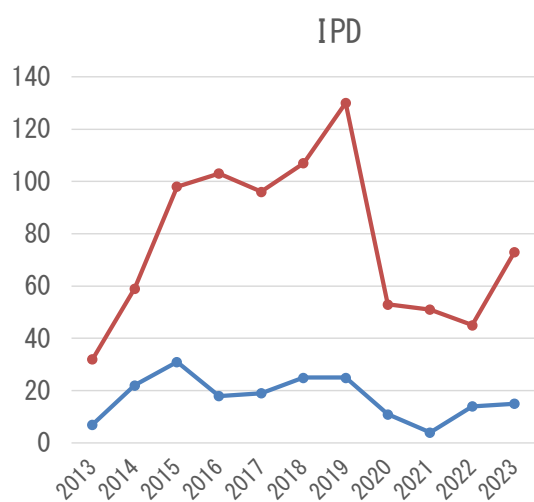
小林拓海、齋藤充史、小玉賢太郎、高橋守、黒沼幸
治、千葉弘文. 結核の診断に時間を要した肺外結核
の 2 例 . 結核・非結核性抗酸菌症学会北海道地方
会. 2023 年 9 月 16 日 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

図 1

報告数



北海道のIPDに対するワクチンカバー率

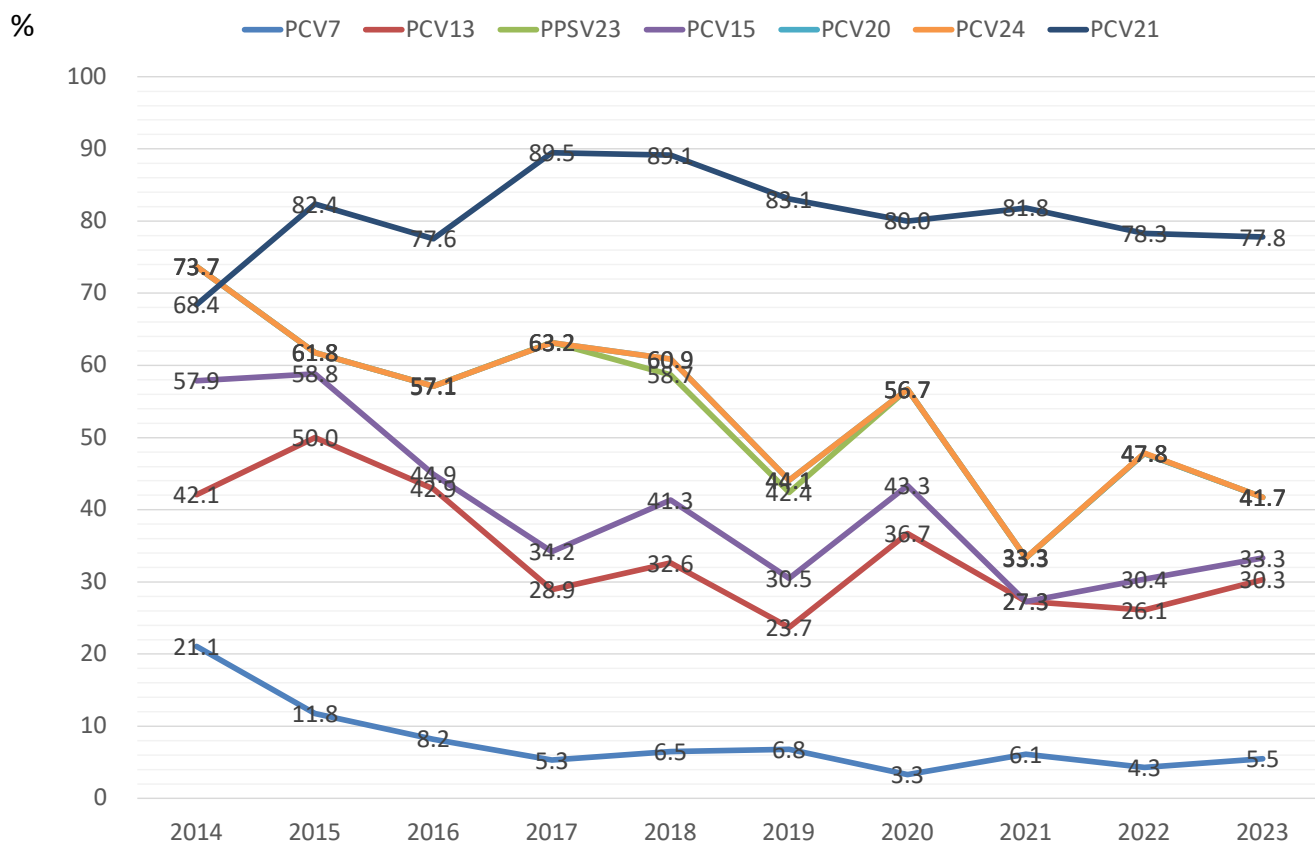
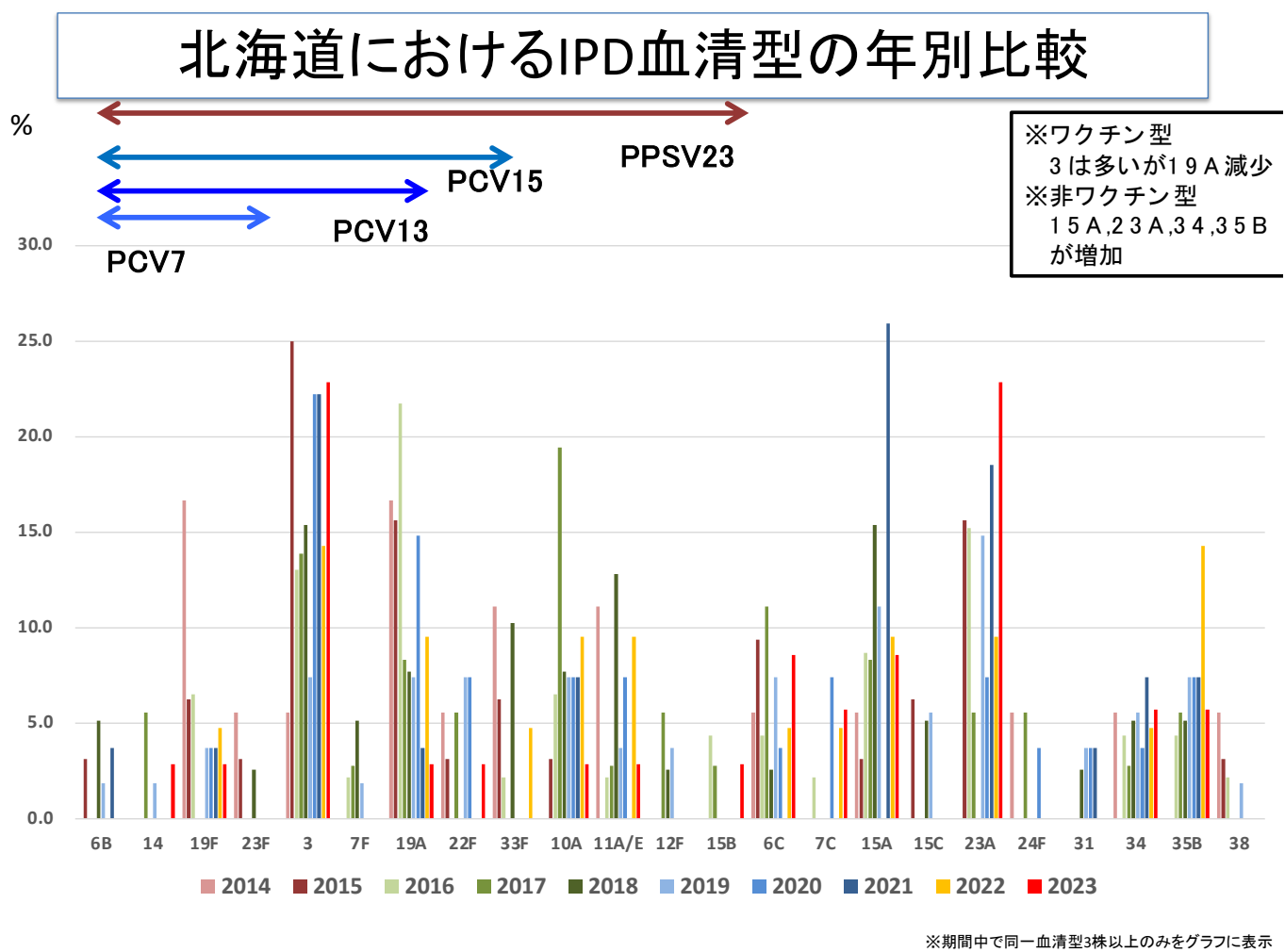


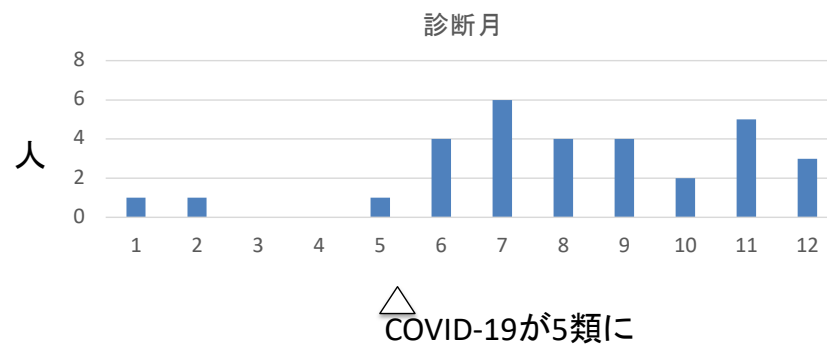
図3



IHD

2023年 成人 31例
(小児 2例)

年齢 77歳(43-97) (IQR68-89)
男:女 17:14
地域 札幌16、函館2、旭川5
富良野2、苫小牧1、帯広2
釧路1、北見1、紋別1



STSS

2023年 成人 35例

年齢 77歳(23-101)(IQR71-91)
 男:女 17:18
 地域 札幌13、函館2、旭川3
 滝川1、富良野1、名寄1、帯広5
 釧路4、北見3、稚内1

菌種 A群13、B群9、C群1、G群10

