

感染症危機管理研修会
2018年10月17～18日



成人侵襲性細菌感染症サーベイランス

国立感染症研究所感染症疫学センター
大石和徳

「人食いバクテリア」患者が最多…注意点は

2017年12月8日 19:08

©NNN

聖路加国際病院提供

注意 “人食いバクテリア” 過去最多
進行早く…致死率は30%

MOTTO

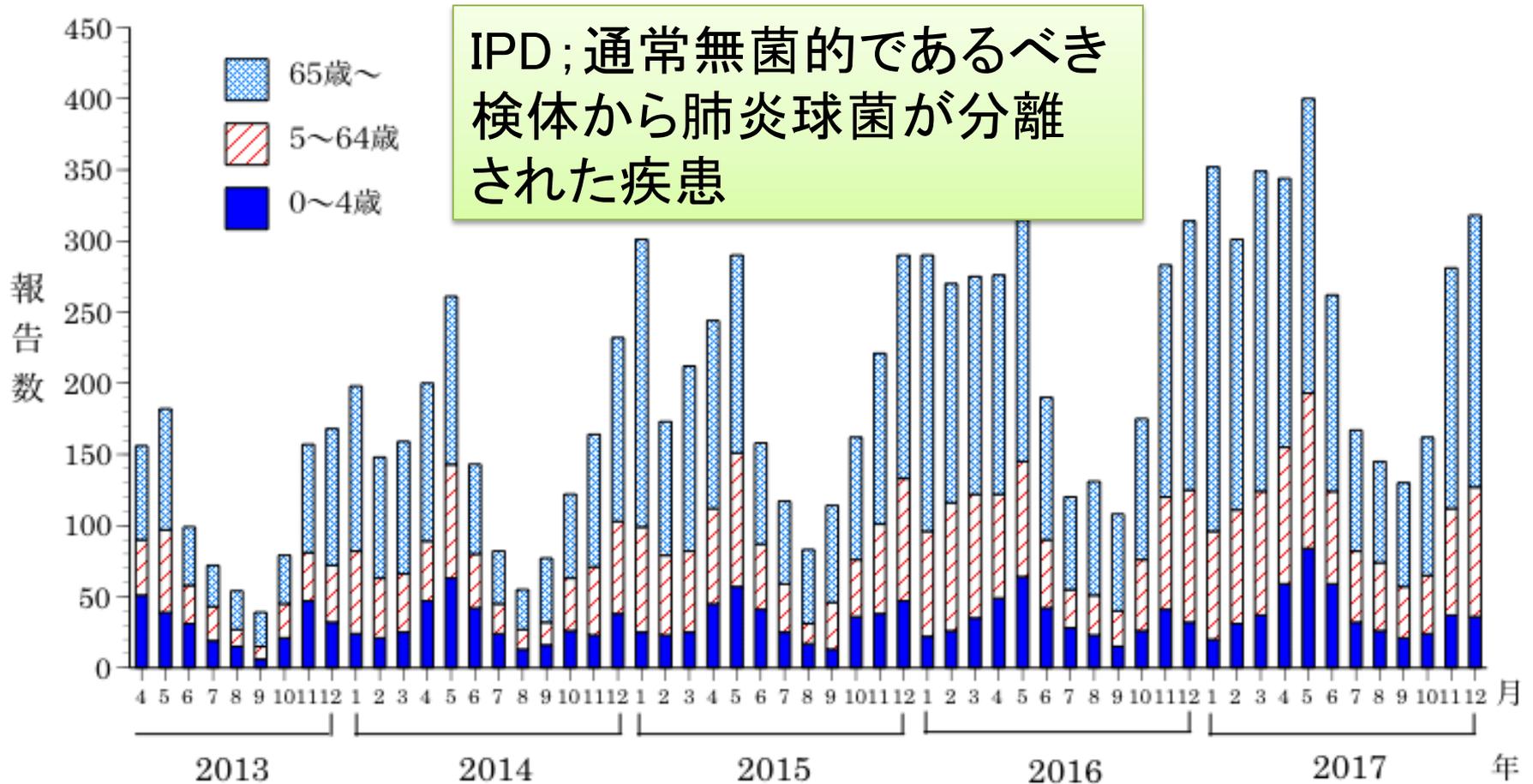
えし
短時間で壊死

“人食いバクテリア”



侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)

図1. 診断年月別侵襲性肺炎球菌感染症の報告数, 2013年4月~2017年12月 (n=11,170)



(感染症発生動向調査: 2018年6月1日現在報告数)

経年的に届出数増加傾向→臨床医の血液培養の実施やサーベイランスの認知等の問題で感度が十分でない可能性がある

侵襲性肺炎球菌感染症患者報告数 (2013年4月～2017年12月)

診断年	届出報告数			人口10万当たり報告数			届出時点での死亡例 (%) *		
	全年齢	5歳未満	65歳以上	全年齢	5歳未満	65歳以上	全年齢	5歳未満	65歳以上
2013年	1,006	261	478	0.79	4.98	1.50	67(6.7%)	1(0.4%)	46(9.6%)
2014年	1,841	362	977	1.45	6.94	2.96	114(6.2%)	5(1.4%)	85(8.7%)
2015年	2,365	392	1309	1.86	7.54	3.86	147(6.2%)	2(0.5%)	109(8.3%)
2016年	2,747	403	1589	2.16	8.12	4.59	186(6.8%)	3(0.7%)	147(9.3%)
2017年	3,211	466	1891	2.53	9.47	5.38	196(6.1%)	3(0.6%)	156(8.3%)

* % = 死亡例 / 届出報告数

(感染症発生動向調査：2018年6月1日現在報告数)

肺炎球菌ワクチン: 定期接種導入の変遷

PCV7(13): 7(13)価肺炎球菌結合型ワクチン

PPSV23: 23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン

成人

PPSV23定期接種開始

PPSV23販売承認
1988

PCV13認可

Jun. 2014 Oct. 2014

小児

Nov. 2010

Apr. 2013

Nov. 2013

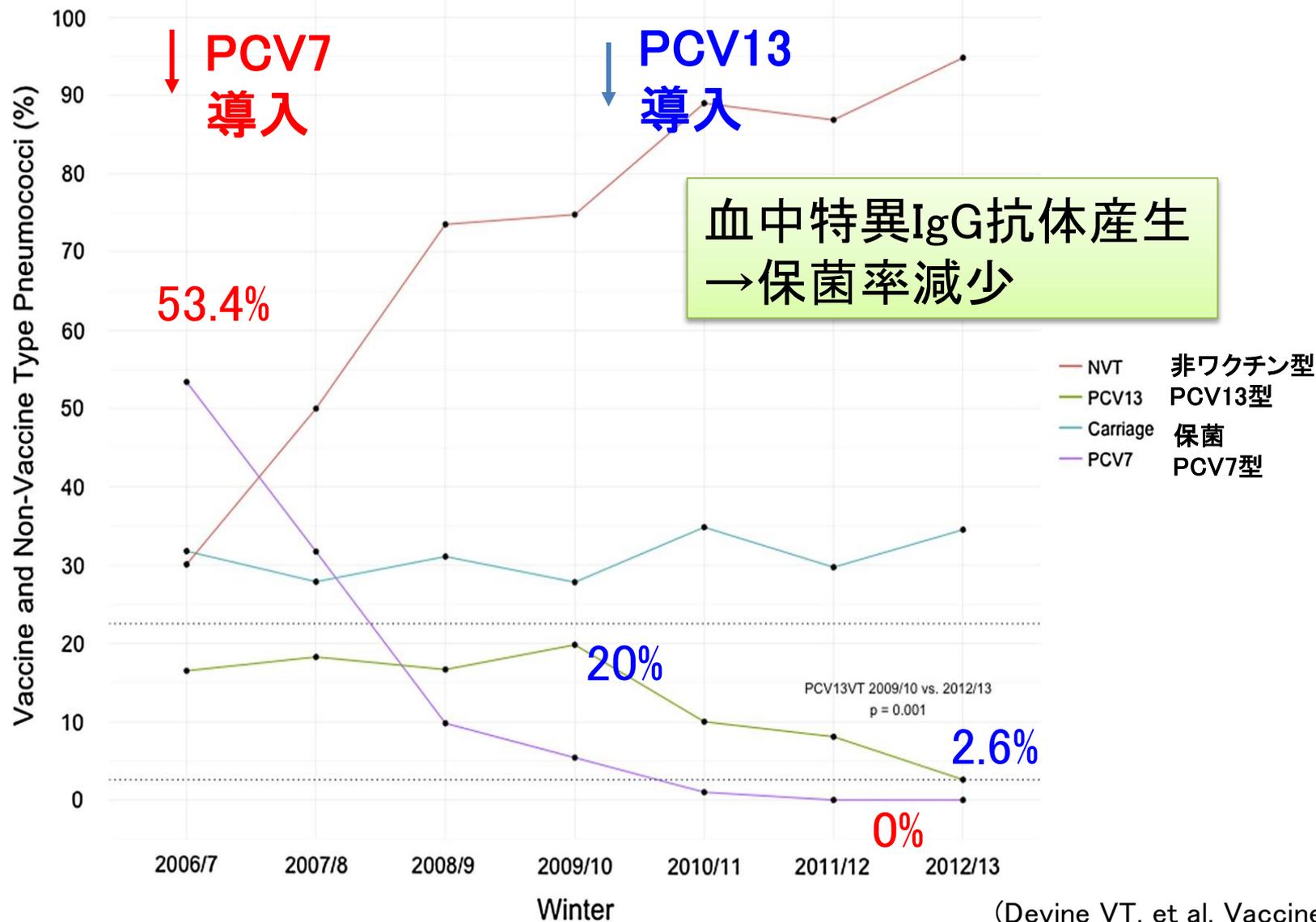
PCV7公費助成開始

PCV7 定期接種開始

PCV13に置換

PPSV23の実施率(2015年): 33.5%(対象者数: 7,308,600、実施者数: 2,446,852)

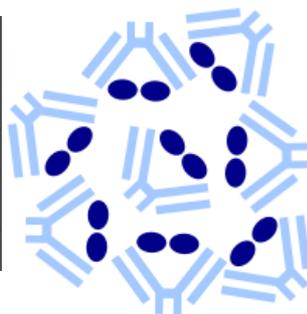
4歳児の鼻咽頭保菌の肺炎球菌血清型の頻度 (英国、2006/7～12/13年)



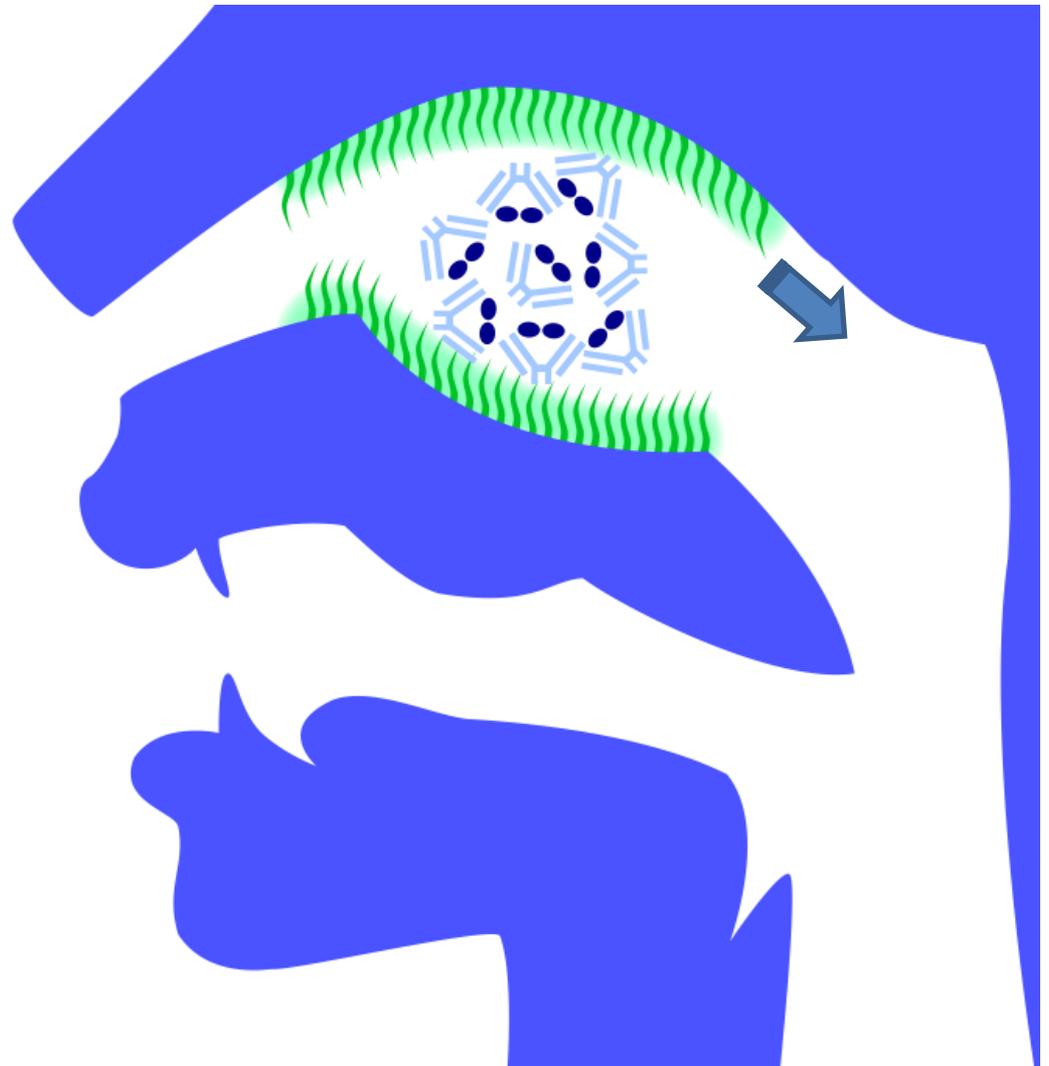
莢膜特異IgGによる鼻咽頭クリアランス



$F(ab)_2$ ↓

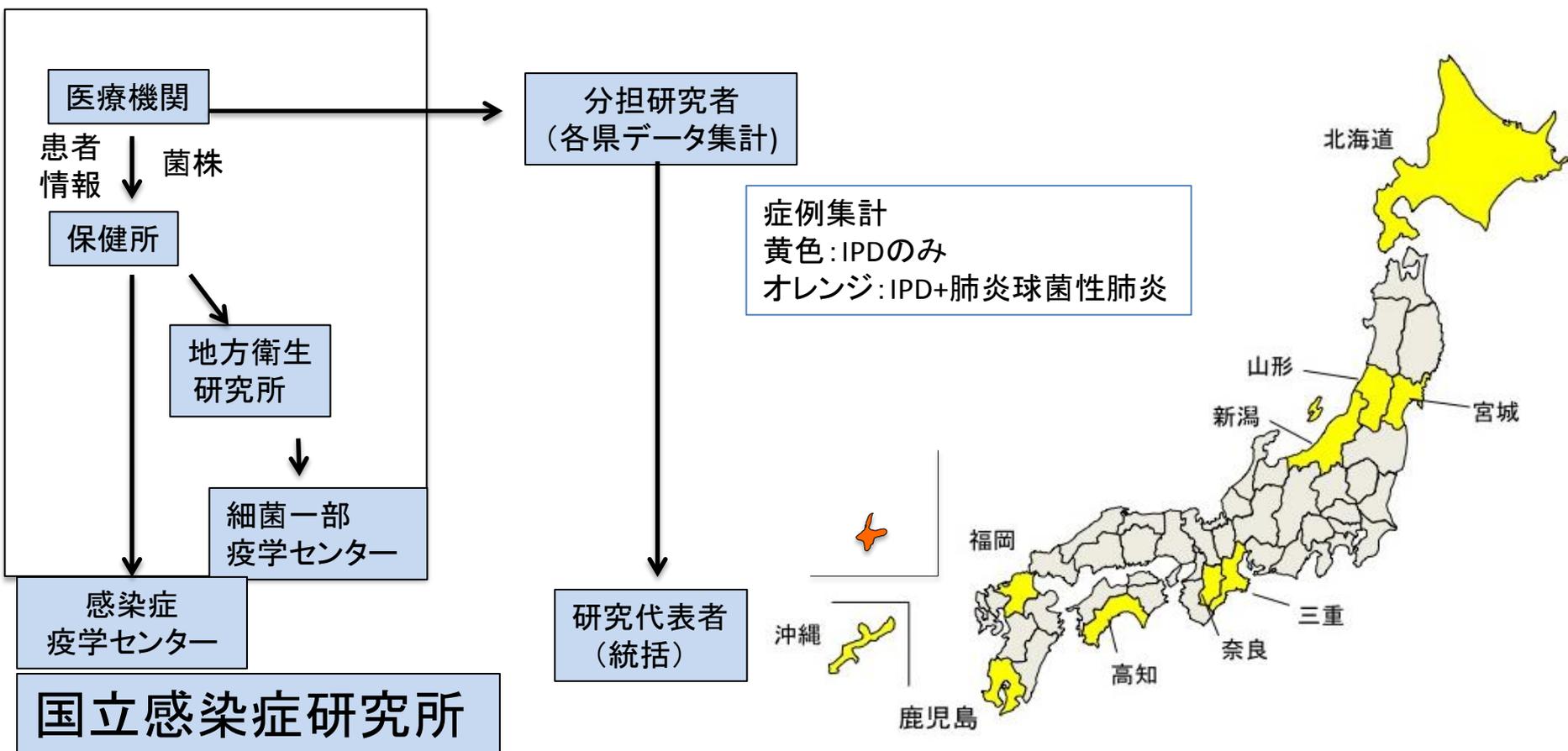


Agglutination



成人IPDの発生動向と原因菌の動向（10道県）

H25年度～

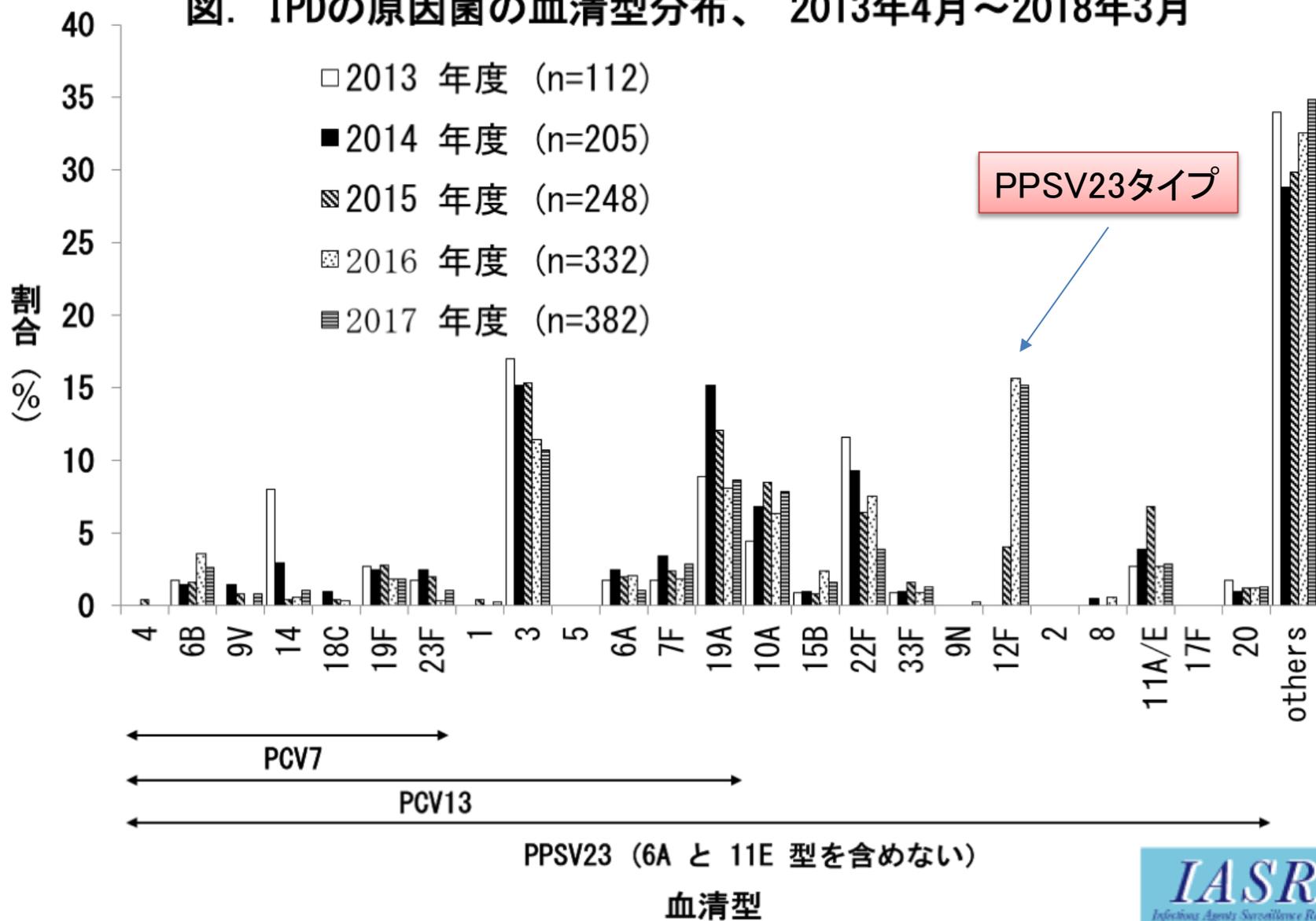


平成25～30年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」

表. 成人侵襲性肺炎球菌感染症症例の臨床像 (n=897)

年齢 中央値 (IQR)	71 (51-91)
	n/ N (%)
男性	544/897 (61)
年齢群	
15~39歳	43/891 (5)
40~64歳	235/891 (26)
65歳以上	613/891 (69)
喫煙	343/766 (45)
併存症	639/851 (75)
免疫不全	264/851 (31)
病型	
肺炎	541/897 (60)
髄膜炎	138/ 897 (15)
巣症状のない菌血症	142/897 (16)
その他	76/ 897 (8)
PPSV23接種歴	79/714 (11)
死亡	167/ 897 (19)

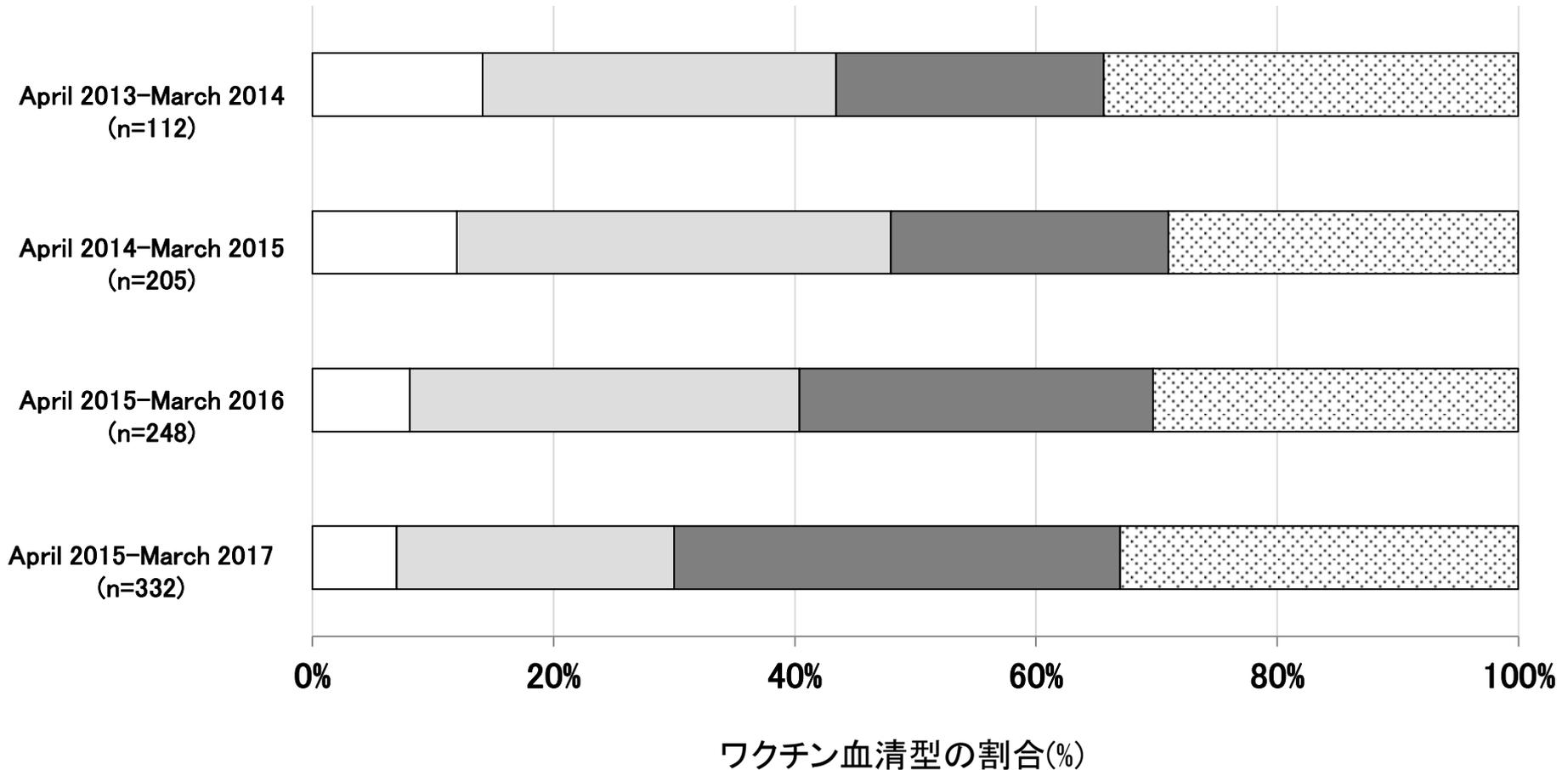
図. IPDの原因菌の血清型分布、 2013年4月～2018年3月



小児PCV7導入の間接効果(PCV13導入の間接効果)

年別のPCV7, PCV13, PPSV23ワクチンカバー率の比較

□ PCV7 血清型 □ PCV13-PCV7 血清型 ■ PPSV23-PCV13 血清型 ▨ 非ワクチン血清型



PCV13カバー率は減少傾向、PPSV23カバー率は不変

PPSV23のワクチン効果

➤ ワクチン効果の推定

Indirect cohort (Broome) method

– 症例対象研究

症例: PPSV23 type IPD

対照: non PPSV23 type IPD

曝露: PPSV23接種の有無

PPSV23接種の有り、無しでオッズ比(OR)を算出し、各対象のVEを $1-OR$ として算出.

	PPSV23 ワクチン血清型 IPD (Case)	非PPSV23 ワクチン血清型 IPD (Control)
PPSV23接種あり	A	B
PPSV23 接種なし	C	D

$$\begin{aligned}\text{Vaccine Effectiveness (VE)} &= 1 - \text{Odds Ratio} \\ &= 1 - A/B \div C/D \\ &= 1 - AD/BC\end{aligned}$$

10道県から報告された成人IPD症例における サブグループ別のVE (2013年4月～2017年3月、n=897)

	症例数	対象数	Crude VE(95% CI)	Adjusted VE*(95% CI)
年齢				
15-64歳	188	92	78% (25 to 94)	75% (10 to 93)
65歳以上	411	206	39% (-4 to 64)	39% (-8 to 65)
性別				
男性	354	190	41% (-6 to 67)	47% (-10 to 73)
女性	245	108	56% (-1 to 80)	46% (-20 to 75)
基礎疾患				
免疫不全を伴う基礎疾患あり	147	116	59% (5 to 82)	54% (-30 to 84)
免疫不全を伴わない基礎疾患あり	253	121	40% (-19 to 69)	41% (-9 to 68)
基礎疾患なし	167	47	37% (-238 to 88)	48% (-210 to 91)
BMI				
18.5-24.9	266	143	77% (53 to 88)	76% (54 to 88)
≥25	85	49	-103% (-689 to 48)	-95% (-849 to 60)
<18.5	140	66	21% (-109 to 70)	21% (-114 to 71)

*Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整

15-64歳群、BMI 正常群においてその他の群より高いVE

追加解析(n=1125)において、65歳以上のAdjusted VEも39% (1,63)で有意であった。

IPD まとめ

- 小児PCV7/13導入によりワクチン血清型のIPDが激減した。一方、非PCV13型のIPDが増加し、血清型置換が認められた。
- 成人IPDの原因血清型分布に小児PCV7導入のindirect effectが認められた。2016～17年度には**血清型12F**が主要な原因菌となった。
- 一方、成人PPSV23接種のワクチン血清型のIPDに対する予防効果が確認されたが、**PPSV23接種のワクチン血清型によるIPDへの影響は認められていない**。
- 今後も継続的な血清型を含むIPDサーベイランスが必要である。
○

侵襲性インフルエンザ菌 (IHD)

目的 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像の解析

方法

2013年～2017年11月28日現在

成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症134例
感染症発生動向調査に報告、菌株解析が実施、
調査票の送付があった症例 114例

- 年齢、性別、患者背景、基礎疾患の有無とその詳細、侵襲性インフルエンザ菌感染症の病型、転帰
- 免疫抑制状態の有無による病型診断

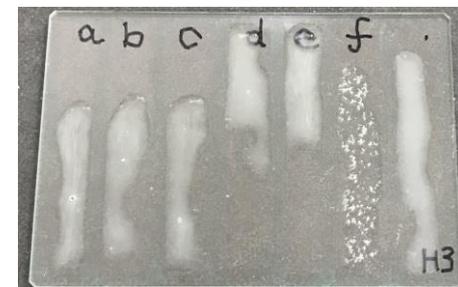
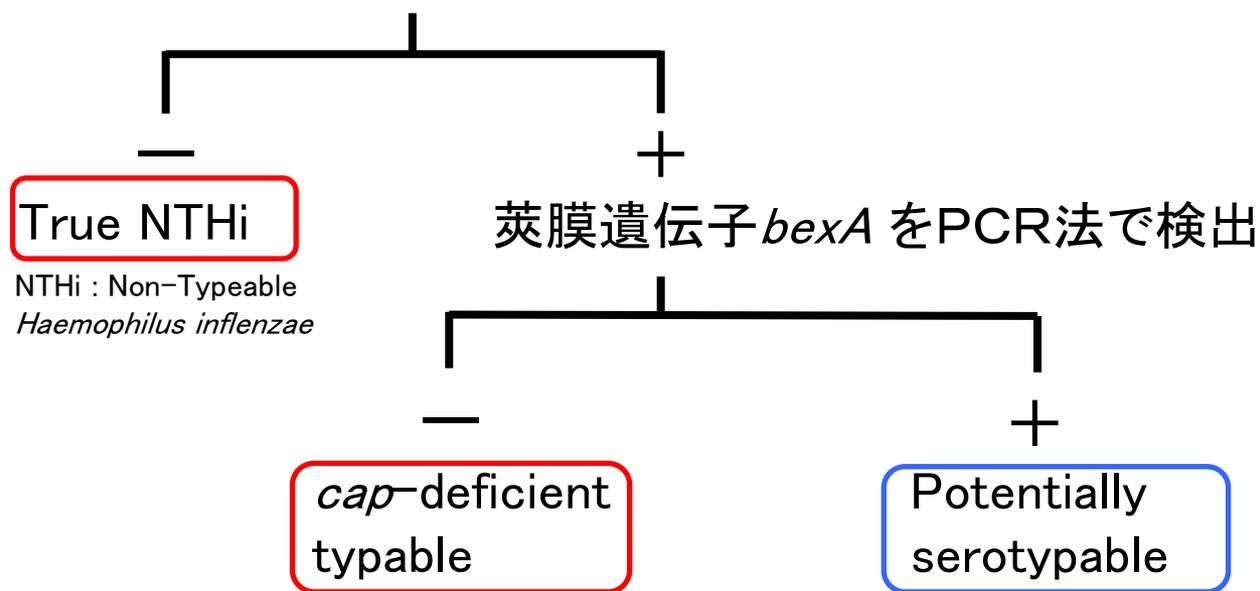
インフルエンザ菌の莢膜型決定

1. ウサギ免疫血清

インフルエンザ菌莢膜型:a, b, c, d, e, f型

2. Serotyping PCR

莢膜遺伝子 *bexB* をPCR法で検出



侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴 (2013年4月-2017年11月, n=114)

		症例数*1	(%)
年齢	中央値(範囲)	76歳	(21-97)
	65歳以上	78	(68.4%)
性別	男性	55	(48.2%)
BMI*2	中央値 (範囲)	19.9	(12.8-41.9)
患者背景	喫煙歴あり (現在の喫煙含む)	35/95	(36.8%)
	アルコール多飲歴あり	10/100	(10.0%)
	先行するインフルエンザ感染あり	2/84	(2.4%)
基礎疾患	何らかの基礎疾患あり	92/113	(81.4%)
	慢性呼吸器疾患	14/102	(13.7%)
	脳梗塞 (陳旧性含む)	12/101	(11.9%)
	糖尿病	12/101	(11.9%)
	心血管障害	11/102	(10.8%)
	慢性心疾患	8/102	(7.8%)
	慢性肝臓疾患	6/101	(5.9%)
	慢性腎臓疾患	6/114	(5.3%)
	精神疾患	3/114	(2.6%)

*1. 記載のあった症例を分母として集計. *2. 記載のあった103例について

侵襲性インフルエンザ菌感染症症例の特徴 (2013年4月-2017年11月, n=114)

		症例数*1	(%)
免疫抑制状態	免疫抑制状態あり*2	37/113	(32.7%)
	悪性腫瘍 (既往を除く)	15/114	(13.2%)
	ステロイド/免疫抑制剤/生物製剤治療中	10/102	(9.8%)
	自己免疫疾患あり	7/101	(6.9%)
	造血幹細胞移植/臓器移植歴あり	3/113	(2.7%)
診断名	菌血症を伴う肺炎	63/111	(56.8%)
	菌血症	25/111	(22.5%)
	髄膜炎	6/111	(5.4%)
	関節炎	2/111	(1.8%)
	その他	17/111	(15.3%)
転帰	入院 (入院中含む)	99/106	(93.4%)
	死亡	16/94	(17.0%)

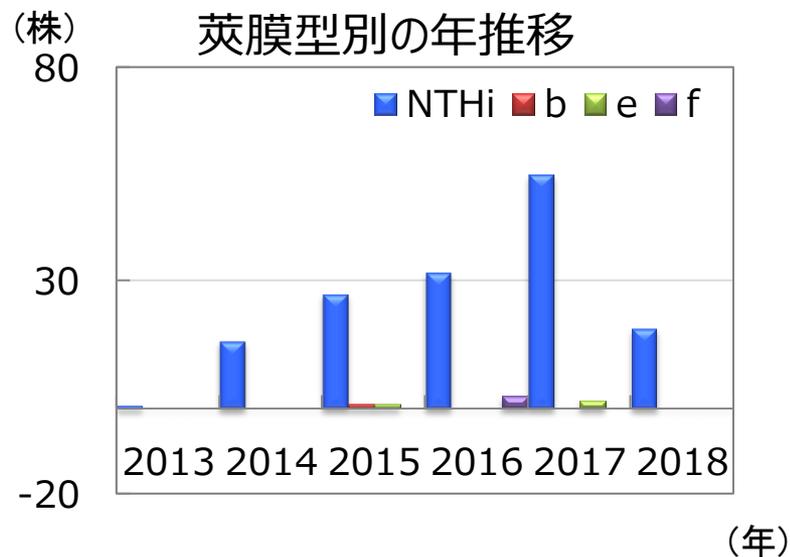
*1. 記載のあった症例を分母として集計.

*2. 免疫抑制状態ありとは、以下のいずれかに該当する症例とした

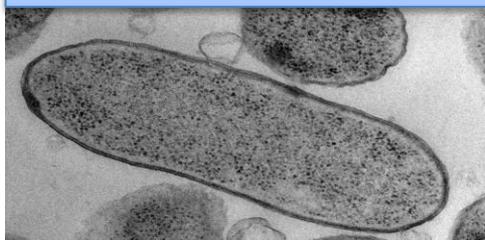
HIV感染症, 治療中の固形癌・血液癌, 抗がん剤治療中, 放射線治療中, 造血幹細胞移植, 臓器移植, ステロイド治療中, 免疫抑制剤治療中, 生物製剤治療中, 自己免疫性疾患, 先天性無脾/低形成, 脾臓摘出後, 補体欠損症

莢膜型別の結果

年	無莢膜型 (NTHi)	b型	e型	f型	合計
2013	1	0	0	0	1
2014	16	0	0	0	16
2015	27	1	1	0	29
2016	32	0	0	3	35
2017	55	0	2	0	57
2018	19	0	0	0	19
合計	104	1	3	3	157



血液分離NTHi株
(走査型電顕像; x 50,000)

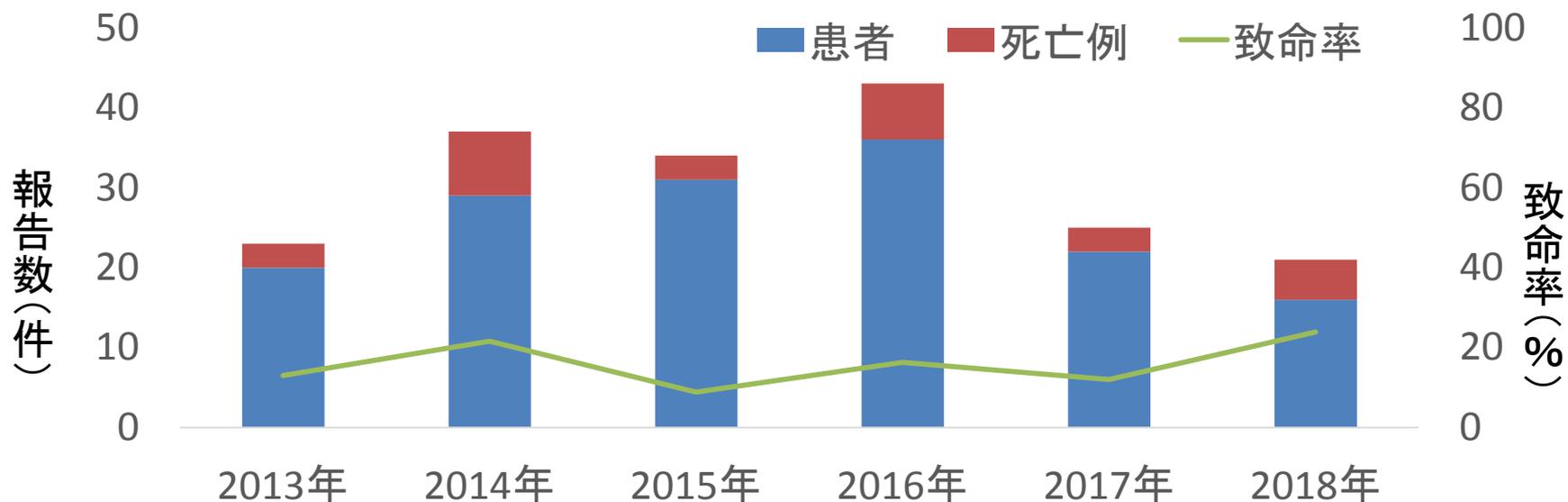


世界的にNTHiによるIHDが増加
(Langereis LD, et al. EID,2015)

- 157株中150株(95%)は、Non-Typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi)

侵襲性髄膜炎菌感染症(IMD)

診断年別報告数と致命率、NESID登録例、
2013年4月～2018年6月 (n=183¹⁾:2018年6月30日現在)



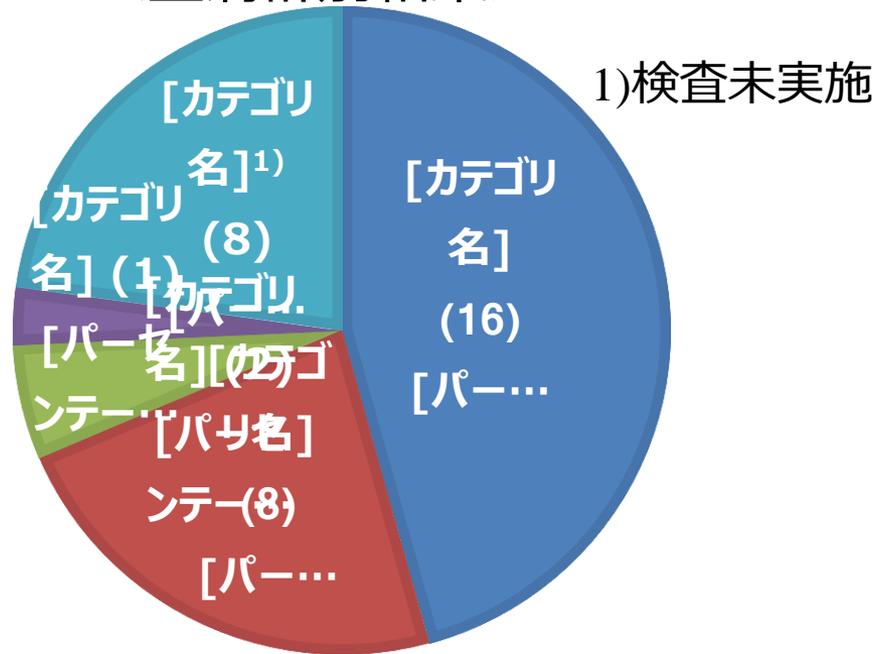
1)2016年11月以前の関節炎症例2例除く

致命率:16%

IMD,血清群別、診断方法別症例数

2017年1月～2018年6月 (n=35:2018年7月10日現在)

<血清群別結果>



血清群別株数 27
 群別された株の割合
 $27/35 * 100 = 77\%$

研究班調査及び細菌第一部検査結果

<診断方法>

	分離培養	PCR※
血液	24	5
血液・髄液	8	0

※分離培養かつPCR4件、PCRのみ1件

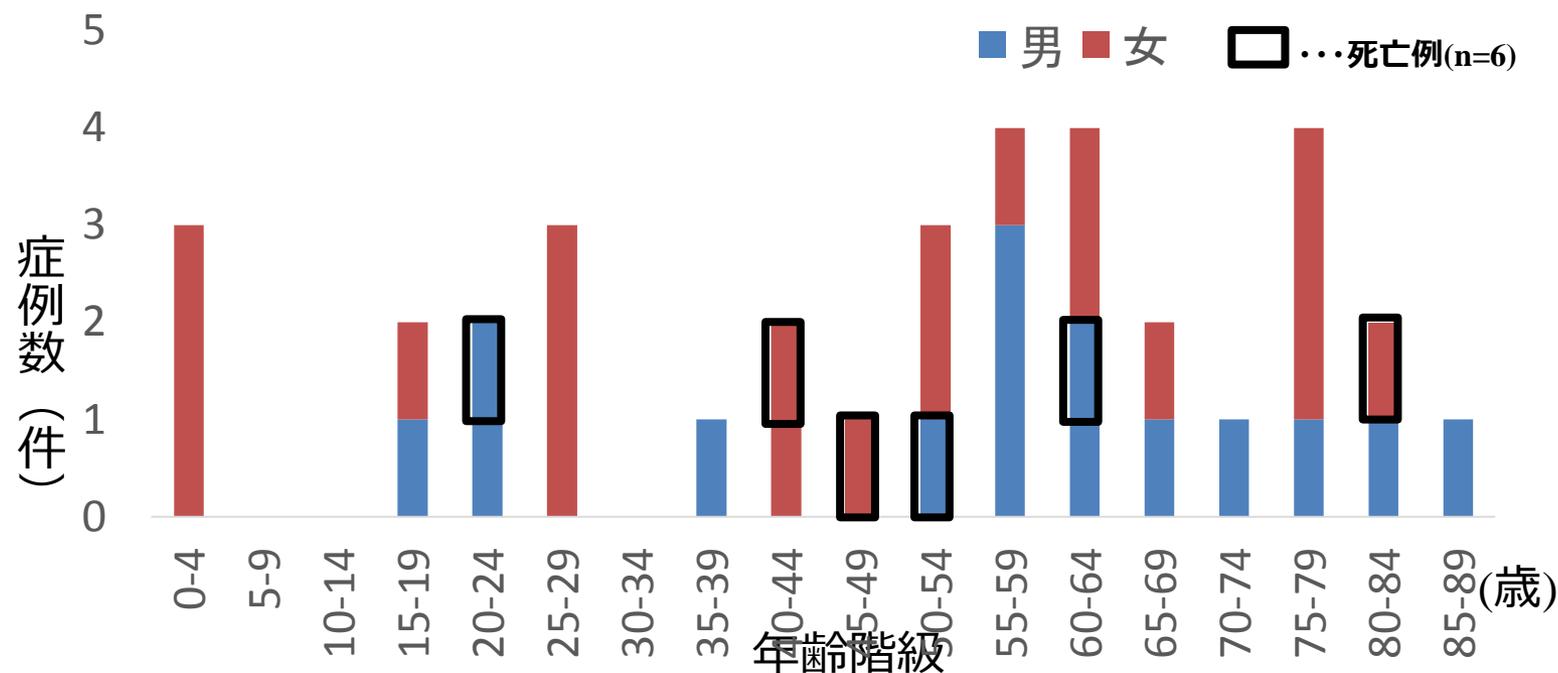
2013年4月～2017年10月 IMD患者由来の髄膜炎菌血清群

Y:46.9%, **B:9.4%**, C:8.1%, W:3.1%, Y/W:2.5%, 型別不能:2.5%, 検査未実施:27.5%

(IASR Vol.39 No.1, 2018)

IMD,性・年齢階級別症例数

2017年1月～2018年6月 (n=35:2018年7月10日現在)



男性：15例 43% < 女性：20例 57%
年齢中央値：55歳 (IQR：28-69)

IMD 臨床経過別症例数

2017年1月～2018年6月 (n=35:発症日2018年7月10日現在)

項目	症例数 (件)	%	項目	症例数 (件)	%
致命率 (case fatality rate , n=32)	6	19%	肺炎	1	
入院の有無	32	91%	菌血症	1	
入院日数中央値(n=26) (IQR)※入院継続中2名 除く	12日 (8-15日)		関節炎	1	
集中治療室管理(n=34)	12	38%	呼吸不全	1	
合併症(n=27)	7	26%	後遺症(n=29)	3	10%
DIC	3		左目内転にて複視	1	
肝障害	2		膝関節炎の可能性	1	
急性腎障害	2		脳障害による運動機能低下	1	
意識障害	1				
ショック	1				
電撃性紫斑病	1				

IMD 臨床経過別症例数

2017年1月～2018年6月 (n=35:2018年7月10日現在)

項目	報告数(件)	%	項目	報告数(件)	%
病型			臨床像		
菌血症	21	60%	咽頭炎	2	6%
髄膜炎	3	9%	肺炎	4	11%
菌血症と髄膜炎の併発	10	29%	関節炎	4	11%
その他 ¹⁾	1	3%	結膜炎	3	9%
			紫斑	7	20%
			その他 ²⁾	16	46%

1) 意識障害,発熱

2) DIC(5),意識障害(3),下痢(3),発熱(3),多臓器不全(2),ショック(2),嘔吐(2),AKI, 肝障害,軟部組織感染症, 両上下痺れ,こわばり,全身倦怠感,血尿,蛋白尿,前胸部痛発熱,発疹,全身倦怠感,項部硬直,腹膜炎,腎盂腎炎,リンパ節炎,点状出血,菌血症,腎不全(各1)

劇症型溶血性レンサ球菌感染症

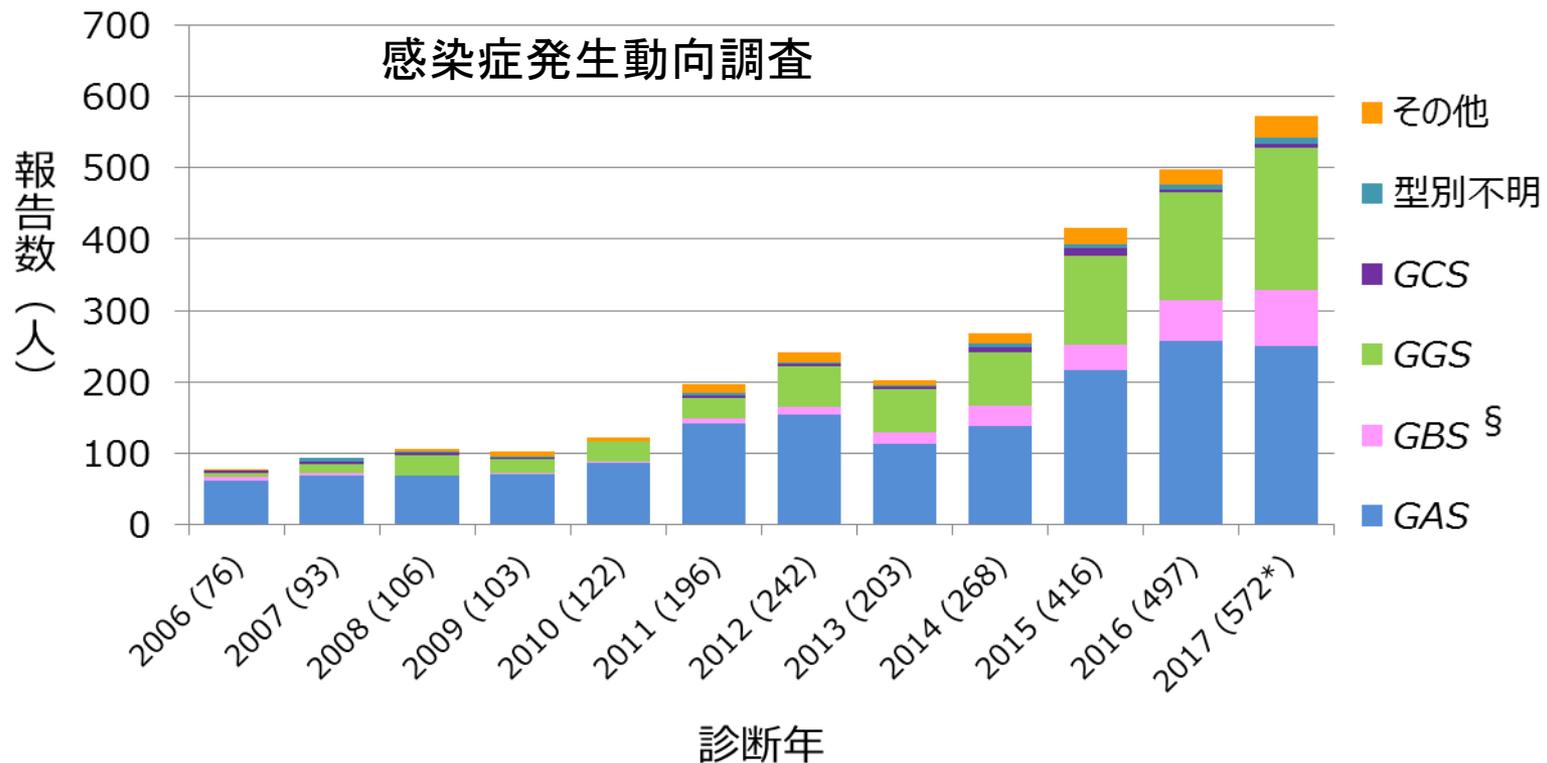
Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS)

- β 溶血を示すレンサ球菌を原因とし、突発的に発症して急激に進行する敗血症性ショック病態である。
- 目的: 原因菌の主要な侵入門戸を明らかにする
- 主な菌種 (Lancefield血清群別)
 - A群レンサ球菌
[Group A *Streptococcus* (**GAS**); 主に *S. pyogenes*]
 - B群レンサ球菌
[Group B *Streptococcus* (**GBS**); 主に *S. agalactiae*]
 - C群またはG群レンサ球菌 [Group C or G *Streptococcus* (GCS or GGS); 主に *Streptococcus dysagalactiae* subsp. *equisimilis* (**SDSE**)]

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS)

STSS: 年別血清群別報告数の推移

(2006年4月～2017年12月, n=2894, 2018年1月19日現在)

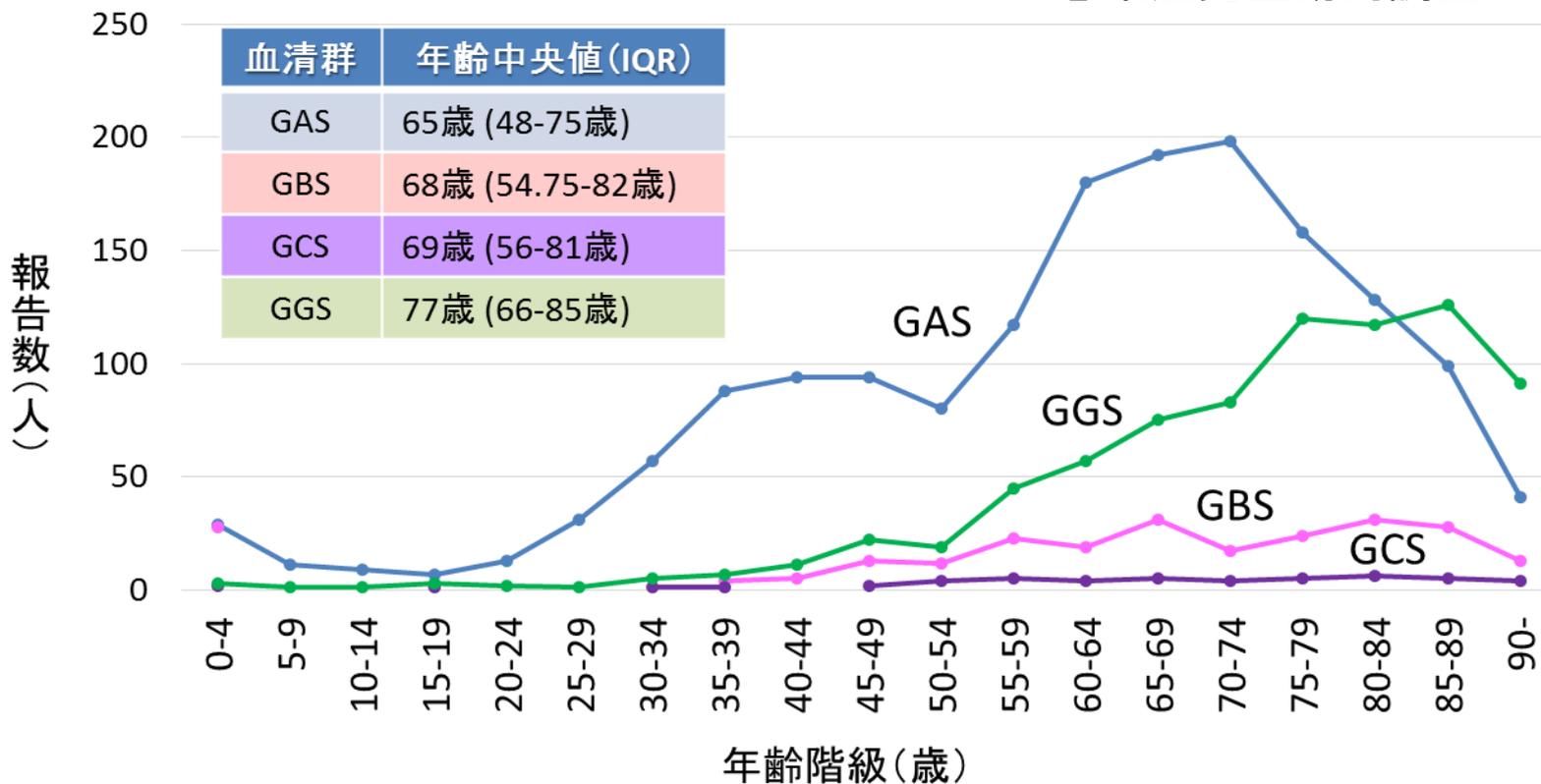


§ 2013年8月28日までは、新生児・乳児は報告対象外として運用されていた

* 2017年は未確認例3例除く

STSS: 年齡階級別血清群分布狀況 (2006年4月～2017年12月, n=2712, 2018年1月19日現在)

感染症発生動向調査



劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者の属性

(n=65、2016年35週～2018年22週)

基本情報	人数 (%)	臨床症状	人数 (%)
死亡	27 (42)	呼吸器系	11 (17)
男性	30 (46)	婦人科系+骨盤内炎症性疾患	4 (6)
	中央値 (IQR)	皮膚軟部組織系	39 (60)
年齢 (歳)	75 (59 - 84.5)	化膿性関節炎	3 (5)
BMI	23 (20 - 25)	髄膜炎	2 (3)
		深頸部及び縦隔膿瘍	1 (2)
Lancefield血清群	人数 (%)	感染性心内膜炎	1 (2)
GAS	22 (34)	感染臓器不明の菌血症	18 (28)
GBS	6 (9)		
GGG	22 (34)	基礎疾患の有無	人数 (%)
不明	15 (23)	あり	57 (88)
		なし	6 (9)
		不明または空白	2 (3)

致命率 42%

厚生労働省研究班(大石班)

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の侵入門戸 (n=65、2016年35週～2018年22週)

	人 (%)
侵入門戸不明	37/65 (57)
推定侵入門戸の記載あり	28/65 (43)
【記載内容】n=28	
咽頭	2
気管切開孔	1
外傷 (足背、左鼠径部、左下腿、皮膚含む)	16 (57)
褥瘡	1
足白癬	2
帝王切開術創	1
歯	1
肺	2
尿路或いは消化管	2

STSS患者の 血清群別属性 (n=28、2016年35週 ～2018年22週)

グループ		A		B		G		全体	
N		13		3		12		28	
年齢 (歳)	中央値	60		82		79.5		76	
	IQR	53.5-79		75-87		74.25-86.5		57.75-84.5	
性別	男	7	54%	1	33%	4	33%	12	43%
	女	6	46	2	67	8	67	16	57
基礎疾患	あり	6	46	2	67	9	75	17	61
発症前外傷	あり	4	31	0	0	4	33	8	29
推定侵入門 戸	皮膚	10	77		0	1	8	11	39
	呼吸器	2	15	1	33	1	8	4	14
	歯		0	1	33		0	1	4
	尿路		0	1	33	1	8	2	7
	消化器		0		0	1	8	1	4
臨床症状	皮膚軟部組織	13	100		0	10	83	23	82
	呼吸器	3	23		0	2	17	5	18
	骨盤内	1	8		0		0	1	4
	髄膜炎		0		0	1	8	1	4
	腸腰筋膿瘍	1	8		0		0	1	4
	深頸部及び縦隔膿瘍	1	8		0		0	1	4
	尿路	1	8		0		0	1	4
臨床検体	血液	13	100	3	100	11	92	27	96
	喀痰	2	15	1	33	1	8	4	14
	胸水	1	8		0		0	1	4
	軟部組織	2	15		0	2	17	4	14
	尿		0		0	1	8	1	4
転帰	その他	6	46	1	33	1	8	8	29
	軽快	3	23	1	33	4	33	8	29
	死亡	4	31	1	33	7	58	12	43

侵入門戸判明
例28例では、皮
膚軟部組織感
染(GAS, GGS)が
多い

STSSのまとめ

- 登録症例STSS全体の致命率は42%と高い。
- 推定侵入門戸が判明した28症例では、その57%が外傷創であった。
- 推定侵入門戸が判明したGAS, GGSでは、その多くの臨床像が皮膚軟部組織感染であった。
- 推定侵入門戸が判明した症例の年齢中央値はGAS(60、IQR 54–79), GGS(79.5、IQR 74.25–86.5)であった。
- 引き続きSTSS症例の蓄積が必要。

謝 辞

感染症発生動向調査にご協力頂きました
臨床医の先生方, 地方感染症情報センター,
保健所, 衛生研究所の皆様にご感謝申し上げます.

厚生労働省研究班

「成人侵襲性細菌感染症サーベイランス」研究班

田邊嘉也、武田博明、西順一郎、丸山貴也、
渡邊浩、大島謙吾、青柳哲史、高橋弘毅、

笠原敬、窪田哲也、藤田次郎、

国立感染症研究所細菌第一部: 常彬、大西 真

国立感染症研究所感染症疫学センター:

土井育子、松本かおる、藤倉裕之、上月愛瑠、川上千晶、加賀優子、
新橋玲子、福住宗久、島田智恵、砂川富正、松井珠乃

長崎大学熱帯医学研究所: 鈴木 基