

2013年小児侵襲性肺炎球菌感染症由来肺炎球菌の解析

研究分担者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨

2013 年度に 9 県において発症した小児侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）96 例（うち髄膜炎 10 症例）から菌株を収集し、うち実験室で発育した 94 株について血清型と薬剤耐性を解析した。その結果、PCV7 タイプに含まれる血清型による IPD は 4 例（4.3%）だった。94 株のうち、49 株（52.1%）は PCV13 に含まれる血清型であったため、PCV13 の予防接種の導入により今後さらなる予防効果が期待される。なおこの中で 19A 型肺炎球菌の分離率は 41 株（43.6%）で、最も多かった。2013 年に Breakthrough infection および Vaccine failure 症例はみられなかった。薬剤感受性試験の結果では、PCV7 の接種歴の有無による薬剤感受性に明らかな変化はみられなかった。一方、2013 年に分離された肺炎球菌のうち、メロペネム非感受性菌の分離率は 18.1% で、2011 年以前の分離率より高かった。今後、PCV13 の普及により Serotype replacement および薬剤非感受性株の割合が変化していく可能性があるため、引き続き監視が必要である。

研究協力者

常 彬 国立感染症研究所 細菌第一部

A. 研究目的

2013 年 4 月 1 日から侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は 5 類感染症に追加され、全数把握疾患に指定された。また、同時期から PCV7 は定期接種の対象となり、11 月 1 日からは PCV13 に変更され、接種率は高いと考えられる。

しかし、ワクチンの効果は血清型特異的であり、ワクチンに含まれない血清型の肺炎球菌が引き起す感染症についてはそもそも予防効果は期待出来ないと考えられる。ワクチンの導入効果を適切に評価するためには、IPD 症例のワクチン接種歴の有無を調べるとともに、肺炎球菌の血清型を調べる必要があ

る。本分担研究は、2013 年に 9 県において 15 歳未満小児 IPD から分離された肺炎球菌を収集し、血清型別と薬剤耐性を解析した。PCV7 または PCV13 の接種歴の有無によって、血清型分布に違いがあるかどうかや抗菌薬に対する感受性の違いを明らかにして、ワクチンの効果を評価できる基礎疫学データを得ることを目的とした。

B. 研究対象と方法

2013 年の 1 年間に、9 県から送付された小児 IPD 96 例（うち髄膜炎 10 症例）由来の肺炎球菌を解析した。菌株は血液寒天培地にて 37°C、5% CO₂ 下で一晩培養し、解析を行った。血清型は、Statens Serum Institut 製血清を用い莢膜膨化法により決定した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法によって行っ

た。薬剤感受性は 2008 年の CLSI の基準に従って判定した。すなわち、髄膜炎由来肺炎球菌のペニシリン G (PCG) の MIC が 0.06 µg/mL、0.12-1 µg/mL、2 µg/mL をそれぞれ、ペニシリン感受性 (PSSP)、ペニシリン低感受性 (PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と判別し、セフトキシムに対する MIC が 0.5 µg/mL、1 µg/mL、2 µg/mL をそれぞれ、セフトキシム感受性、低感受性、耐性と判別した。髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌については PCG の MIC が 2 µg/mL、4 µg/mL、8 µg/mL をそれぞれ、PSSP、PISP、PRSP と判別し、セフトキシムに対する MIC が 1 µg/mL、2 µg/mL、4 µg/mL をそれぞれ、セフトキシム感受性、低感受性、耐性と判別した。本報告書のすべての集計は症例数をもとに行った。

C. 研究結果

1: 小児 IPD の患者情報

2013 年の 1 年間に、9 県の IPD 症例 96 例の肺炎球菌を収集した。96 例のうち、髄膜炎は 10 症例、菌血症は 85 例、骨髄炎は 1 症例であった。その中の 21 症例は、PCV7、PCV13、および 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) のいずれについても接種歴がなかった。96 症例の中で、5 歳未満の IPD は 92 例で、5 歳以上の IPD 症例は 4 例であった。5 歳児は 2 症例、6 歳児は 1 例、10 歳児は 1 例の発症で、これら 4 例中の 3 例には基礎疾患があった。

2: 2013 年の小児 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

96 症例 IPD のうち、2 症例 (1 症例は髄膜炎、1 症例は菌血症) から分離された菌株は実験室で生育しなかったため、94 症例の肺炎球菌について細菌学的解析を行った。血清

型別の結果を図 1 に示す。PCV7 に含まれる血清型による症例は 4 例 (血清型はそれぞれ 6B、19F、4、18C) で、PCV7 のカバー率は 4.3% であった。これらの 4 例はいずれもワクチンの接種歴がなかった。PCV7 のカバー率はワクチン導入される前の 76.6% および 2012 年の 27.6% に比べると、顕著に減少しているため、ワクチンの導入効果によると考えられた (平成 22-24 年度分担研究報告書、平成 24 年度分担研究報告書を参照)。Breakthrough infection または Vaccine failure はみられなかった。19A 型肺炎球菌は 41 例 (43.6%) から分離され、増加がみられた。19A 型肺炎球菌による IPD 症例全てで PCV13 の接種歴がなかった。PCV13 のカバー率は 52.1% で、2012 年 (59.8%) よりわずかな低下がみられた。

一方、PCV13 にも含まれない血清型による IPD は 45 症例 (47.9%; 45/94 症例) あった。24F、15A、15B、10A、33F 型肺炎球菌はそれぞれ 12 (12.8%)、8 (8.5%)、8 (8.5%)、6 (6.4%)、4 (4.3%) 症例から分離された。

髄膜炎症例 10 例中に、PCV7 の接種歴があった 5 例から分離された肺炎球菌の血清型は 24F (2 例)、15C、16F、11A/E で、接種歴のない 4 症例 (1 症例の分離菌は死滅した) 由来肺炎球菌は 19A (2 例)、19F、24F 型であった。

以上の結果から、PCV7 は日本においても小児 IPD 予防に有効であることが示された。19A 型は 2013 年 11 月に導入された PCV13 に含まれているため、今後減少が期待できる。しかし、24F、15A、15B、10A、33F 型は小児に使用できる PCV7、PCV13 および 10 価肺炎球菌結合型ワクチン (GSK 社) にも含まれていない血清型であるため、今後これらの血清型による症例の増加しないかどうか、監視が必要である。

3: 抗菌薬に対する感受性

94株の抗菌薬のMICの値を表1に示す。

髄膜炎由来肺炎球菌9株のうち、ペニシリンGに対するMICが1 µg/mLのPISPが1株、2 µg/mLのPRSPが1株あった。セフトキシムについては、2株においてMICが1 µg/mLで非感性だった。耐性株はみられなかった。メロペネムについては、2株が低感受性を示した。

髄膜炎以外のIPDから分離された85株肺炎球菌では、PRSPはなかった。ペニシリンGのMICが4 µg/mLのPISPが4株(4.7%; 4/85症例)あった。セフトキシムについては、2症例においてMICが8 µg/mL、1症例で1 µg/mLを示す非感受性であった。メロペネムについては、2株が耐性で、13株は低感受性(MIC = 0.5 µg/mL)だった。

以上をまとめると、94株IPD由来肺炎球菌のうち、メロペネム非感受性菌は17株(18.1%; 17/94)が分離され、2012年と同様に高い分離率であった(メロペネム非感受性肺炎球菌の分離率は2007-2010/1: 2.0%; 2010/2-2011/3: 5.6%; 2011/4-2011/12: 5.0%; 2012: 17.2%; 平成24年度分担研究報告書を参照)。

2013年に分離された肺炎球菌はすべて、セフトキシム、メロペネム、パニペネム、バンコマイシンおよびトシル酸トスフロキサシンに感性だった。PCV7の接種と分離された肺炎球菌の各抗菌薬に対する感受性との関連性を解析した結果、接種歴の有無による感受性の変化はみられなかった。

D. 考察

本研究は、PCV7導入前から同一地域における小児侵襲性感染症の疫学調査が始まったため、ワクチンの効果をリアルタイム、かつ正確に反映することができると思われる。

2013年、PCV7に含まれる血清型の分離菌は減少し続け、ワクチンの予防効果が証明された。一方、19Aや小児用すべてのワクチンに含まれない血清型肺炎球菌の分離率の増加がみられた。今後、PCV13の導入により、19A型などPCV13に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPDの減少が期待されるとともに、ワクチン非含有タイプのSerotype replacementへの懸念があり、継続して調査する予定である。

E. 結論

2013年に小児IPD症例から分離された肺炎球菌では、PCV7に含まれる血清型の割合は2012年の(27.6%)よりさらに低下した。ワクチンの導入効果と考えられる。一方、分離菌のうち47.9%はPCV13にも含まれないことが明らかになった。肺炎球菌には多種の血清型が存在するため、ポリサッカライドをターゲットとするワクチンには限界がある。肺炎球菌の共通抗原をターゲットとする次世代ワクチンの開発が必要である。

F. 健康危機情報

特記すべきもの無し。

G. 研究発表

1: Toru Hifumi, Seitaro Fujishima, Bin Chang, Junichi Sasaki, Nobuaki Kiriu, Hiroshi Kato, Junichi Inoue, Yuichi Koido. 2013. Fatal overwhelming postsplenectomy infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in mothers within 1 year after delivery: case report. Journal of Infection and Chemotherapy. DOI 10.1007/s10156-013-0613-x.

2: Taketo Otsuka, Bin Chang, Akihi to Wada,

and Minoru Okazaki. 2013. Molecular epidemiology and serogroup 6 capsular gene evolution of pneumococcal carriage in a Japanese birth cohort study. *Journal of Medical Microbiology*, 62:1868-1875.

3: Masahiro Ueno, Yoshikazu Ishii, Kazuhiro Tateda, Yoshiko Anahara, Akiko Ebata, Masaei Iida, Fumie Mizuno, Seiko Inamura, Kahori Takahata, Yoko Suzuki, Bin Chang, Akihito Wada, Minoru Sugita, Taichiro Tanaka, and Yuji Nishiwaki. 2014. Changes in *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in the Nasopharynx of Japanese

Children after Inoculation with a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 67:40-43.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

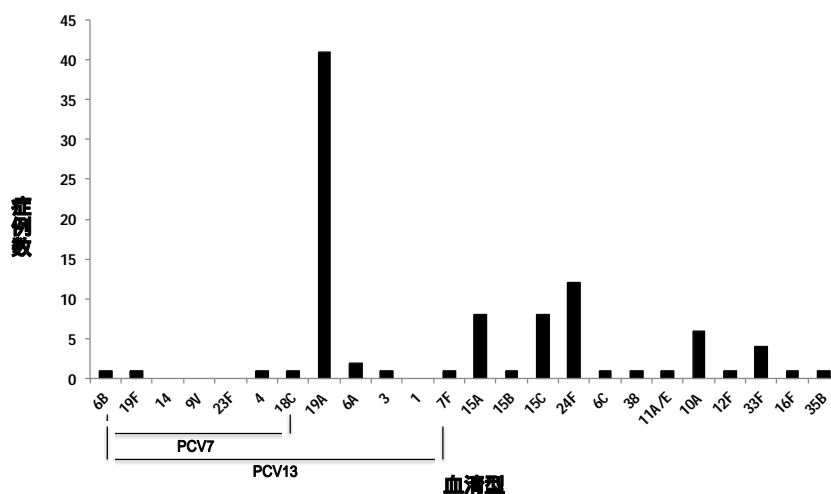


図1: 2013年、9県の小児 IPD 症例から分離された肺炎球菌の血清型別と症例数 (合計94例)

表1: 2013年 IPD 由来肺炎球菌 (n=94) の b-lactam 系抗生物質感受性

髄膜炎由来肺炎球菌 (n=9) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤0.06	0.12-1	≥2 mg/mL	≤0.5	1	≥2 mg/mL	≤0.25	0.5	≥1 mg/mL
7	1	1	7	2	0	7	2	0

髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌 (n=85) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤2	4	≥8 mg/mL	≤1	2	≥4 mg/mL	≤0.25	0.5	≥1 mg/mL
81	4	0	82	1	2	70	13	2