

2014 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

2014 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) 105 例 (うち髄膜炎 12 症例) から菌株を収集し、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 (3.8%) で、PCV13 に含まれる血清型による IPD は 37 例 (35.2%) だった。PCV13 が導入される前に比べて、IPD 由来肺炎球菌の PCV13 のカバー率の低下がみとめられた。この中で、19A 型肺炎球菌の分離率は 29.5% (31 株) であったが、1-6 月には 23 例、7-12 月には 8 例だった。2014 年の後半に PCV13 による効果により 19A 型 IPD 症例の減少がみられ始めたと考えられた。薬剤感受性試験の結果では、ワクチン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。メロペネム非感受性菌の分離率は 15.2% で、依然として高かった。今後、PCV13 の普及により今後さらなる予防効果が期待される。一方、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、同年の 11 月 1 日から定期接種対象の肺炎球菌結合型ワクチンは PCV7 から PCV13 に変更されたため、PCV13 の予防効果が期待されている。

しかし、肺炎球菌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が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、原因菌の肺炎球菌の血清型を調べる必要がある。本分担研究は、2014 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

2014 年の 1 年間に、9 県から送付された小児 IPD 105 例 (うち髄膜炎 12 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 µg/mL をそれぞれ、ペニシリン感受性 (PSSP) および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、ペニシリン低感受性 (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。また、分離部位に関係なく、メロペネムおよびパニペネムに対する MIC が 0.25 µg/mL、0.5 µg/mL、1 µg/mL をそれぞれ、メロペネムとパニペネム感受性、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なった。

本報告書のすべての集計は症例数をもとに行なった。

C. 研究結果

1: 小児 IPD の患者情報

2014 年の 1 年間に、9 県の IPD 症例 105 例由来肺炎球菌を収集した。105 例のうち、髄膜炎は 12 症例、菌血症は 93 症例であった。その中、5 歳未満の IPD は 98 例で、5 歳以上の IPD 症例は 7 例であった。5 歳児は 3 症例、6 歳児は 1 例、8 歳児は 2 例、9 歳児は 2 例の発症で、1 例には基礎疾患があった。105 症例の中に 11 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。1 症例についての接種歴が不

明であった。

2: 2014 年の小児 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

105 症例 IPD 由来肺炎球菌の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 例のうち、3 症例は血清型 6B 型、1 症例は 23F 型肺炎球菌が分離され、PCV7 のカバー率は 3.8% であった。これらの 4 例はいずれも PCV7、PCV13 および PPSV23 の接種歴がなかった。一方、105 症例の中、PCV13 に含まれる血清型による症例は 37 例で、PCV13 のカバー率は 35.2% であった。19A 型肺炎球菌は 31 例から分離され、そのうちの 1 例 (菌血症、肺炎) には PCV13 の接種歴 (2 回) があった。以上の結果から、PCV13 のカバー率はワクチン導入される前の 90.2% および 2013 年の 52.1% に比べると、減少がみられたため、PCV13 の予防効果が表れた結果と考えられた (平成 22-24 年度分担研究報告書、平成 25 年度分担研究報告書を参照)。

一方、PCV13 に含まれない血清型による IPD は 68 症例 (64.8%) であった。15A、15B、10A、24F、15C、22F、23A、6C、24B、38 型肺炎球菌はそれぞれ 16 (15.2%)、10 (9.5%)、10 (9.5%)、10 (9.5%)、6 (5.7%)、6 (5.7%)、4 (3.8%)、2 (1.9%)、2 (1.9%)、2 (1.9%) 症例から分離された (図 1)。

PCV13 の予防効果をさらに詳しく解析するため、2014 年 IPD 由来肺炎球菌の血清型の月別の結果をまとめた (図 2)。1-6 月の上半期に IPD 63 症例が発生し、19A 型による症例は 23 例で、47.6% を占めた。PCV13 非含有血清型による症例は 36 例 (57.1%) であった。一方、7-12 月の下半期に IPD 42 症例が発生し、19A 型による症例は 8 例で、19.0% を占めた。PCV13 非含有血清型による

症例は 32 例 (76.2%) であった。2014 年の下半期から PCV13 の予防効果が顕著にみられたことが示唆された。

以上の結果から、PCV13 が導入された一年余りで、19A 型による小児 IPD 症例は 2014 年の下半期減少がみとめられ、IPD への予防効果がみられた。しかし、15A など非ワクチン型による IPD は依然として懸念され、今後これらの血清型による症例は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

105 株肺炎球菌の抗菌薬の MIC の値を表 1 に示す。

髄膜炎由来肺炎球菌 12 株のうち、ペニシリン G に対する MIC が 0.12 µg/mL 以上の PRSP が 7 株あった。セフトキシムについては、1 株は MIC が 1 µg/mL で低感性、2 株は MIC が 2 µg/mL で耐性だった。メロペネムについては、4 株が低感受性を示した。

髄膜炎以外の IPD から分離された 93 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 2 株であった。セフトキシムについては、2 症例において MIC が 4 µg/mL 以上耐性、2 症例で 2 µg/mL を示す低感受性であった。メロペネムについては、4 株が耐性で、8 株は低感受性 (MIC = 0.5 µg/mL) だった。

以上をまとめると、105 株 IPD 由来肺炎球菌のうち、メロペネム非感受性菌は 16 株 (15.2%; 16/105) が分離され、2012-2013 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%; 2013: 18.1%; 平成 24 年度、平成 25 年度分担研究報告書を参照)。

2014 年に分離された肺炎球菌はすべて、

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 または PCV13 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

本研究では、PCV7 と PCV13 が導入される前から同一地域における小児 IPD の疫学調査を始めたため、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。2014 年、PCV7 に含まれる血清型肺炎球菌の分離率は横ばいで、PCV13 に含まれる血清型、特に 19A 型の分離の減少がみられ、PCV13 の予防効果と考えられた。

一方、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、19A 型など PCV13 に含まれる血清型の肺炎球菌による IPD が減少するとともに、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

2014 年に小児 IPD 症例から分離された肺炎球菌では、PCV13 に含まれる血清型の割合は 35.2% で、2013 年以前より低下がみられ、ワクチンの導入効果と考えられる。一方、PCV13 にも含まれない血清型肺炎球菌による IPD 症例は 68 例で、2013 年の 45 例 (平成 25 年度分担研究報告書を参照) より増加傾向があった。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: Bin Chang, Akihito Wada, Mitsuaki Hosoya, Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Megumi Oda, Tetsuya Sato, Yoshihiko Terauchi, Kenji Okada, Junichiro Nishi, Hideki Akeda, Hitoshi Kamiya, Makoto Ohnishi, Toshiaki Ihara, and the Japanese Invasive Disease Study Group. Characteristics of group B Streptococcus isolated from infants with invasive infections: A

population-based study in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 67:356-360, 2014.

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

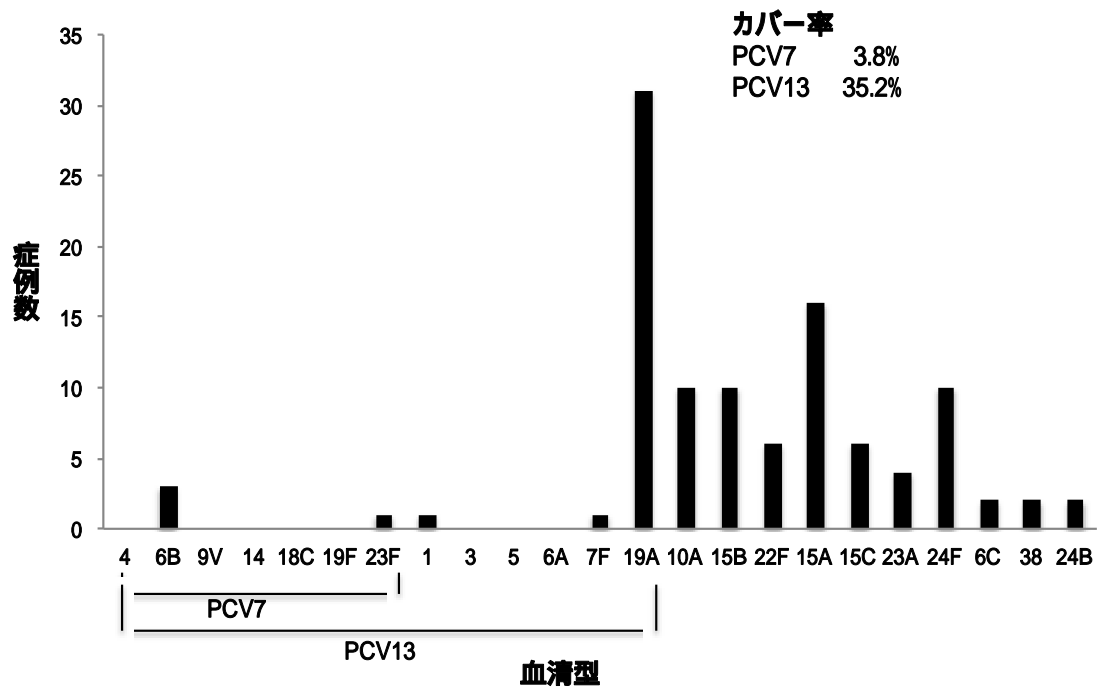


図1: 2014年9県のIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布 (合計105例)

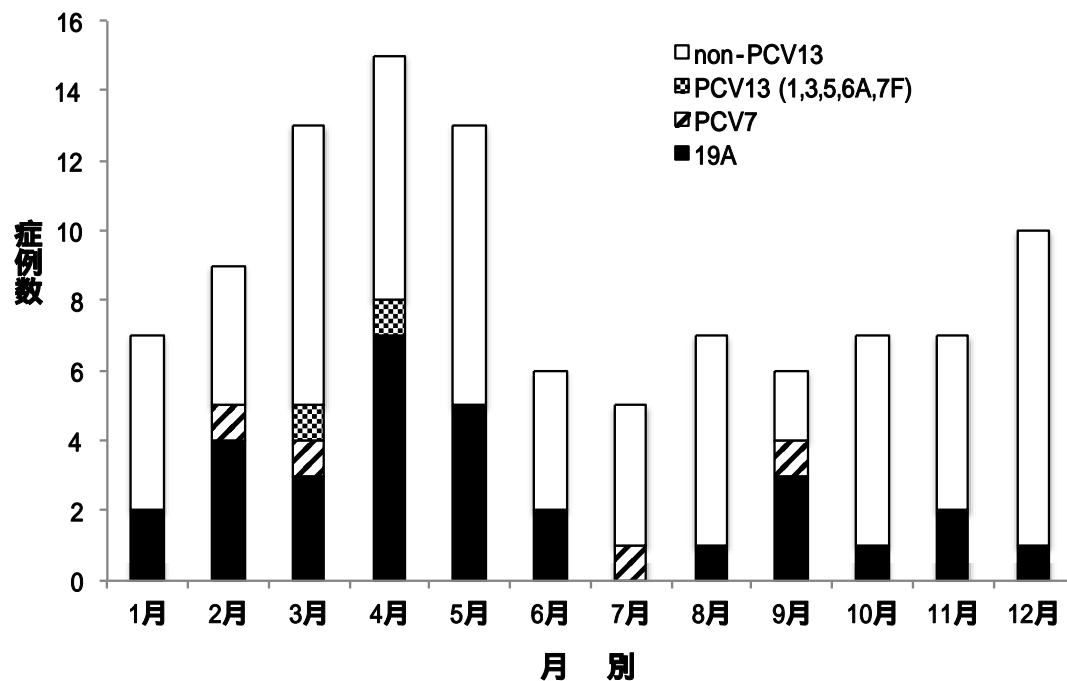


図2: 2014年9県のIPD症例由来肺炎球菌の血清型の月別分布 (合計105例)

表1: 2014 年 IPD 由来肺炎球菌 (105 株) の b-lactam 系抗生物質感受性

髄膜炎由来肺炎球菌 (12 株) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤0.06	≥0.12 mg/mL		≤0.5	1	≥ 2 mg/mL	≤0.25	0.5	≥ 1 mg/mL
5	7		9	1	2	8	4	0

髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌 (93 株) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤2	4	≥8 mg/mL	≤1	2	≥ 4 mg/mL	≤0.25	0.5	≥ 1 mg/mL
91	2	0	89	2	2	81	8	4