

## 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究

研究分担者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部）

**研究要旨** 2013年7月から2016年12月現在まで、10道県の成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行った。収集した742検体のうち、血清型3型がもっとも分離率が高く、17.5%であった。一方、血清型23Aおよび10A型による髄膜炎の症例が多くみられ、血清型と肺炎球菌感染症病型との関連性について、さらに解析する必要がある。また、2016年に発症した成人IPDの症例の原因血清型において、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）血清型の分離率低下、とりわけ血清型3型及び19A型の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への集団免疫効果を示唆しており、引き続き観測する必要がある。

### A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、ワクチン接種により予防可能な疾患である。日本国内においては、成人を対象とする肺炎球菌ワクチンとしては、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）および沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）が承認されている。また、PPSV23が65歳以上の成人を対象に、2014年10月に定期接種（B類疾病）になった。免疫不全のない成人において、PPSV23やPCV13の接種率の増加によって、今後のIPDの罹患率の減少が予想される。本分担研究は、研究期間中、日本国内の成人IPDから分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、ワクチン効果の評価を可能とする基礎疫学データを提供することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 成人IPD症例由来肺炎球菌

2013年7月から2016年12月まで、10道県で報告された成人IPD由来の742検体（肺炎球菌738株および臨床検体4検体）を対象とした。肺炎球菌は5%ヒツジ血液寒天培地にて37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で一晩培養したものをを用いて解析を行った。臨床検体（血液または髄液）は、検体から直接にDNAを抽出し、PCR法で血清型別を行った。

#### 2. 血清型別

肺炎球菌の血清型はStatens Serum Institut製抗血清を用いて、莢膜膨潤法により決定した。臨床検体の血清型別は、Multiplex PCR法で行った。また、血清型11E型肺炎球菌は新しく11A型から分けられた血清型で、現在販売されている抗血清およびMultiplex PCR法では11Aと11Eを区別できないため、11A/Eと記入した。

（倫理面への配慮）

該当無し。

### C. 研究結果

#### 1. 成人IPD症例の背景

2013年7月から2016年12月現在まで、10道県で成人IPD症例753例が報告された。そのうち、2例の臨床情報は不明であった。751症例の患者年齢は15～103歳、平均は70歳で、男女それぞれ466名と285名で、男女比は1.6：1であった。65歳以上の患者は513名で、全体の68.3%を占めた。5年以内にPPSV23を接種されていたのは53名（7%）で、PCV13を接種されていたのは2名（0.3%）であった。753例IPDのうち、髄膜炎は124症例（16.5%）、菌血症を伴う肺炎は440例（58.4%）、菌血症のみは126例（16.7%）であった。61症例（8.1%）は菌血症に髄膜炎、肺炎以外の巣感染がみられた。また、心外膜炎および胸膜炎と診断された症例がそれぞれ1例報告された。

## 2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

成人IPD症例753例のうち、738例から肺炎球菌が分離され、4症例の髄液または血液検体より肺炎球菌のDNAが検出された。11症例の分離菌を収集できなかった。742症例の原因菌の血清型別を行い、その結果を図1と2に示す。血清型3型によるIPDは108例（分離率17.5%）で、最も多かった。PCV13およびPPSV23に含まれる血

清型の分離率はそれぞれ40.2%と66.6%であった（図2）。PCV13とPPSV23のいずれにも含まれない非ワクチン型の分離率は30.9%であった。2010年2月に日本に導入された小児用PCV7に含まれる血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）による症例は72例で、9.7%を占めた。PPSV23の接種後5年以内に発症したIPD症例53例中、52例より分離された肺炎球菌の血清型別決定を

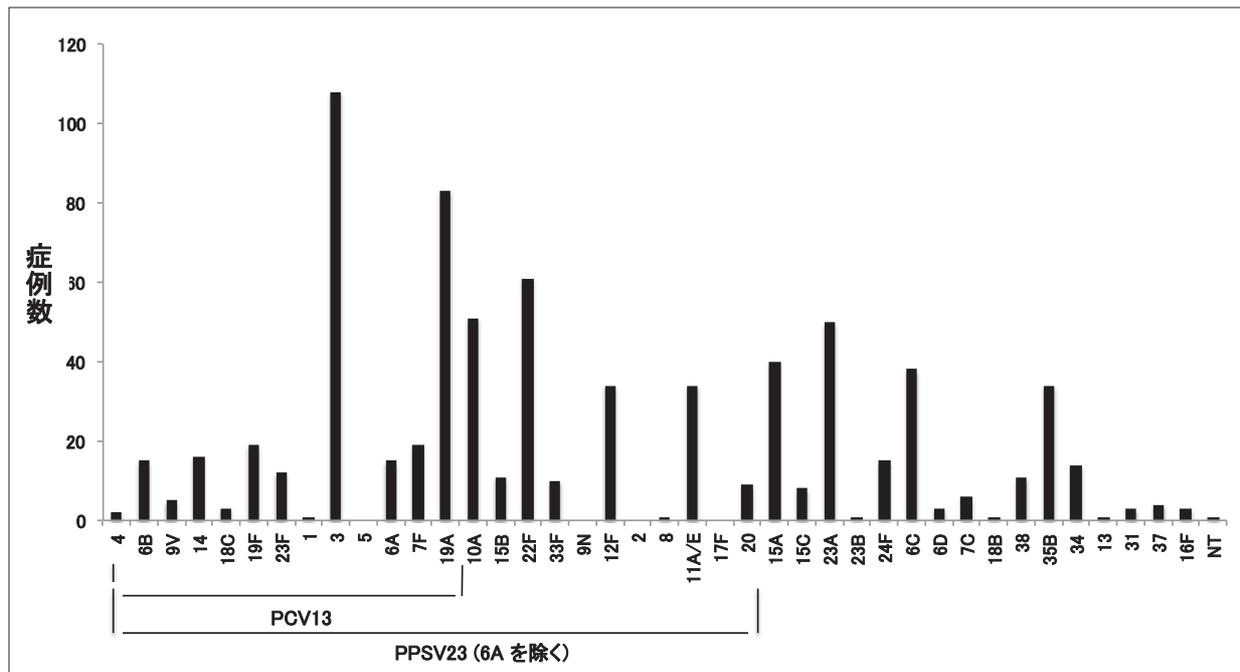


図1 2013/7～2016/12月に診断された原因菌の血清型別の成人IPD症例数 (n=742)

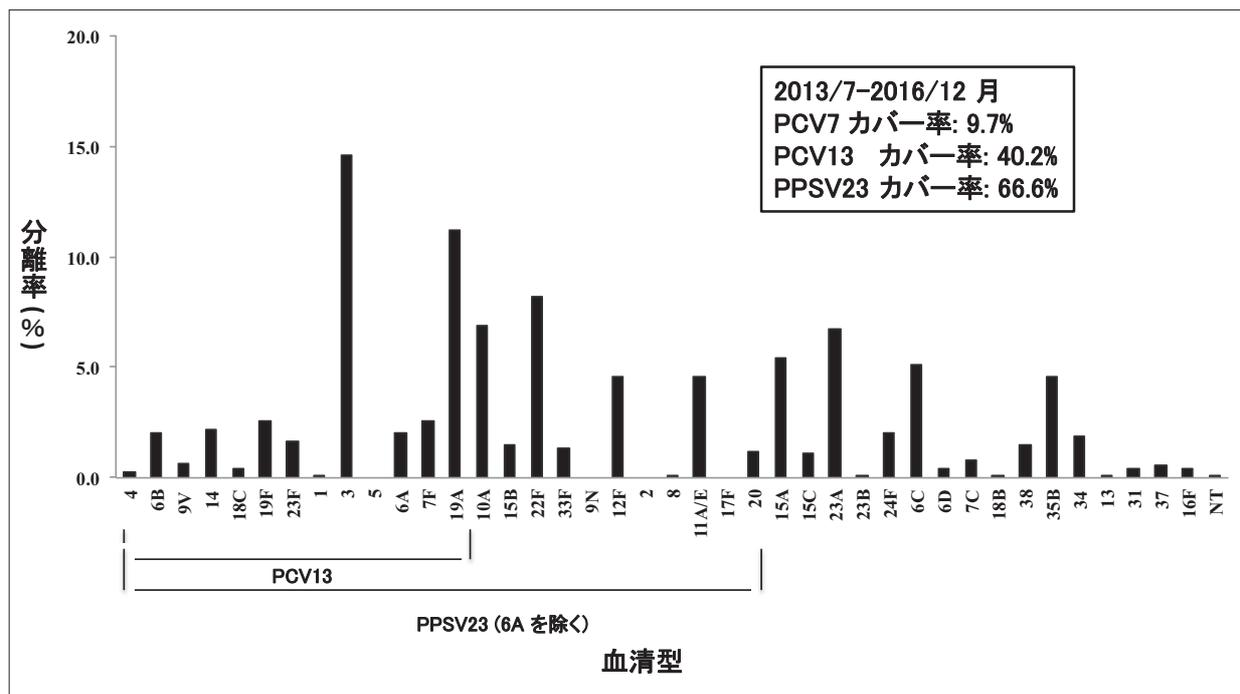


図2 2013/7～2016/12月に診断された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度 (n=742)

行った。52例中、29例（56％）はPPSV23型による症例であった。2症例はPCV13が1回接種され、原因菌の血清型はそれぞれ11A/Eと12Fで、非PCV13型であった。

### 3. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布の年別の比較

本研究期間中の2013年、2014年、2015年および2016年、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ53、210、225と265症例であった。そのうち、起炎菌または臨床検体が収集できたのは53、205、221と263例であった。2013年は研究班が始まり、報告システムの設立に時間がかかったため、症例報告及び菌株の収集が少なかったと考えられる。2014年以後に年間に報告された症例数および起炎菌の株数は同程度であったため、2014年、2015年、2016年の成人IPDを引き起した肺炎球菌の血清型分布および各肺炎球菌ワクチンのカバー率の比較を行い、その結果を図3に示す。

2014年と2015年において、各血清型肺炎球菌の分離率は多少違いがあったが、全体的な分布傾向

には大きな変化がみられなかった（図3）。しかし、2014年および2015年分離株に比べ、2016年分離株のPCV13のカバー率（37.4％）の低下がみられた。特に、血清型3型と19A型によるIPD症例の減少がみられた。一方、2016年に山形県、新潟県においてPPSV23に含まれる12F型によるIPD症例数の増加がみられた（図3）。この12FによるIPD症例の増加については、そのリスク因子についての解析を行っている。

### 4. 分離部位が異なる成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布の比較

解析された742症例IPDのうち、髄膜炎由来122例（16.4％）、非髄膜炎由来の620例（83.6％）の原因菌の血清型分布を比較した（図4）。

髄膜炎由来IPDのうち、血清型23A型肺炎球菌による症例は20例で、最も多かった。血清型10A型及び3型による症例はそれぞれ17例と14例であった。血清型23Aと10A型によるIPD症例は全部で50例と51例だったため、髄膜炎を起こす割合はそれぞれ40.0％ および33.3％で、他の血清型

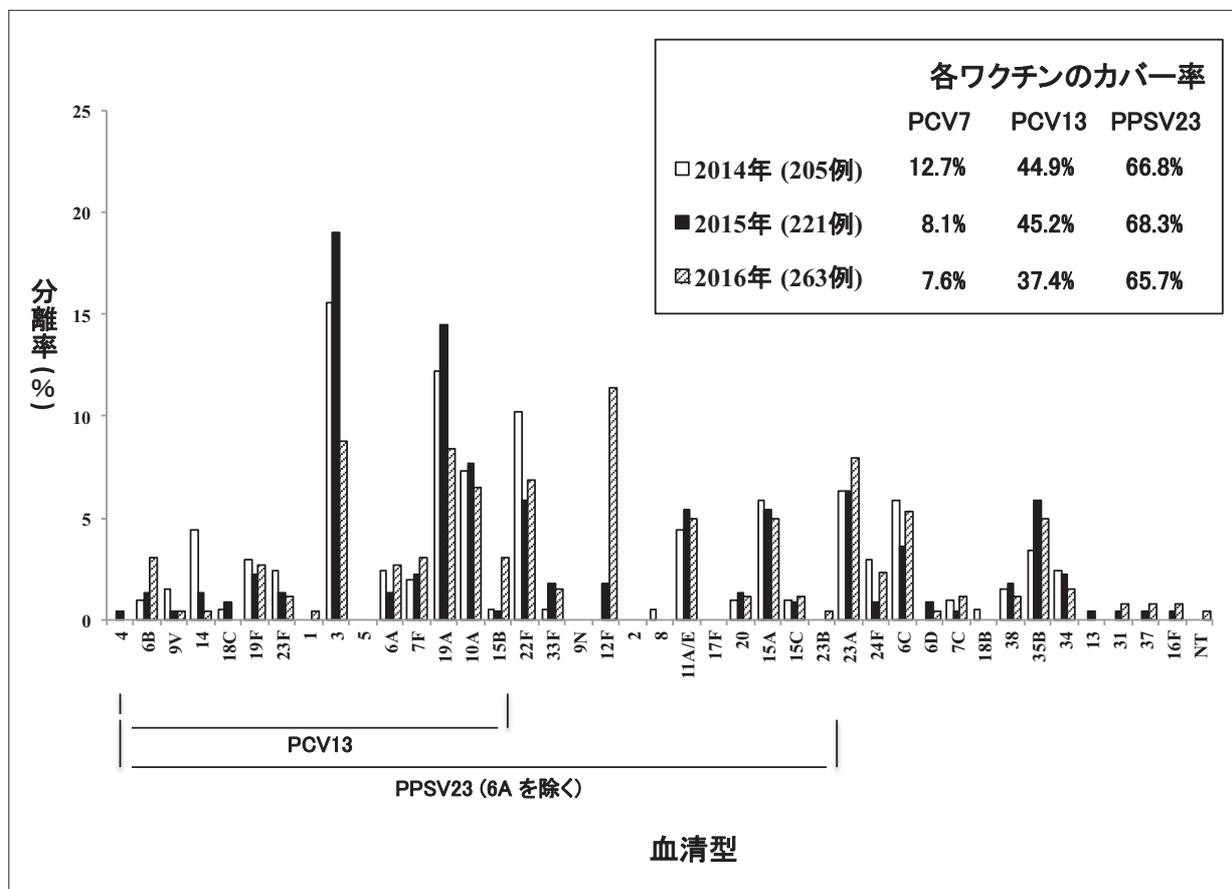


図3 2014～2016年に診断された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度（n=689）

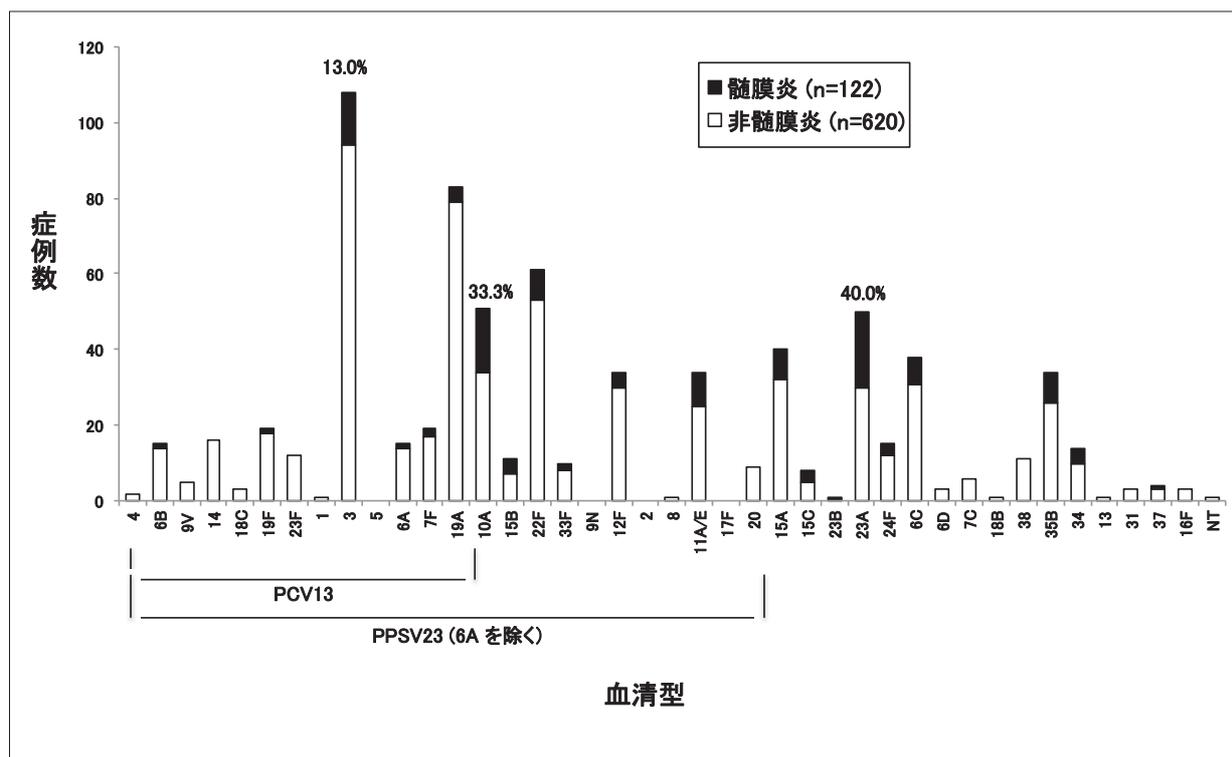


図4 2013/7～2016/12月に診断された原因菌の血清型別成人IPD症例数（髄膜炎および非髄膜炎；n=742）

より高かった。一方、血清型3型による髄膜炎の割合は13.0%（14/108症例）で、髄膜炎症例全体の割合（16.4%）と大きな変化はなかった（図4）。

#### D. 考察

日本ではPPSV23が1988年に薬事承認され、2014年10月からB類疾病として65歳以上の成人対象に定期接種が始まった。また、PCV13の65歳以上の成人への適応も追加承認された。本研究の同一地域における成人IPDの疫学調査は、PPSV23が定期接種の対象になる前後の期間を含む形で2013年に始まったため、PPSV23の直接効果および小児のPCVによる間接効果をリアルタイム、かつ正確に反映することが期待されている。

本分担研究の調査では、2013から2016年までに、成人IPD由来肺炎球菌の30.9%はPCV13とPPSV23のいずれにも含まれていない血清型であった。さらに、PCV7タイプが占めている割合は減少した。小児用ワクチンの普及は、PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌による小児IPDの減少のみならず、成人への効果（集団免疫効果）も

果たしたと考えられる。また、成人IPD原因菌の中で多く分離される血清型3型および19A型はPCV13にも含まれるタイプであり、2016年に3型および19A型によるIPDの減少がみられたのは、PCV13による集団免疫効果かどうかを観測し続ける必要がある。さらに、原因血清型により髄膜炎の頻度が異なることから（図4）、このような傾向が続くかどうかについても観察を継続する予定である。

#### E. 結論

2013年7月から2016年12月現在までに成人IPDから分離された肺炎球菌はPCV7とPCV13に含まれない血清型が多く占めていて、特に2016年のIPD原因菌ではPCV7およびPCV13のカバー率の低下もみられた。この効果には、小児用PCV13による成人への間接効果が示唆された。今後も成人IPD症例の原因菌の収集と血清型を含む細菌学的解析を継続する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima

K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K, the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. BMC Infect Dis. 17: 2. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) 友廣真由美, 岸川孝之, 山崎一美, 常 彬, 大石和徳: 成人肺炎球菌性肺炎の罹患率についての検討: population-based study. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会. 2016年
- 2) 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁,

常 彬, 大石和徳: 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布に関する疫学 (2013年4月~2015年12月). 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年

- 3) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬: 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス-PCV13普及後の小児IPDの減少-. 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年
- 4) 佐藤千紗, 鈴木博貴, 土田文広, 常 彬, 山本友香, 西塚 碧, 渡邊麻莉, 大石和徳, 武田博明: 当院における肺炎・気支管炎患者の肺炎球菌の莢膜血清型および薬剤耐性遺伝子 *pbp* の過去9年間の経年的検討. 第90回日本感染症学会総会. 2016年

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし