

II. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

平成 29 年度分担研究報告書

医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

研究分担者

三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授）

研究協力者

山岸 由佳（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授（特任））

末松 寛之（愛知医科大学病院 感染制御部 感染検査室技師長）

研究要旨

東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を 2008.6-2009.4（Period 1）、2010.9-2011.3（Period 2）、2011.10-2012.3（Period 3）及び 2015.8-2016.1（Period 4）の 4 期にわけ、全 504 株について調査した。最も頻度が多かった 3 型は、PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13 非含有血清型である 11A、33F 及び 35B 型が有意に増加した。成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株においても、ワクチン導入による血清型分布の変化が認められ、今後も薬剤感受性と併せて動向に注視していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌は、肺炎、菌血症、髄膜炎、急性中耳炎の原因菌であり、特に小児と高齢者にとって重要な病原菌である。

国内では、2010 年 2 月に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）が小児に導入

され、その後、2010 年 11 月には公費助成が開始、2013 年 4 月には 5 歳未満で定期接種ワクチンとなった。PCV7 は、90 種類以上ある肺炎球菌の血清型のうち 7 つをカバーしている（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 型）。PCV7 の導入により、小児における侵襲性肺炎

球菌感染症の減少および肺炎球菌血清型分布の変化がみられた。また、血清型分布の変化は、小児の非侵襲性肺炎球菌由来株でも認められた。その後、2013年11月にPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に置き換わり、2014年6月から65歳以上の成人にもPCV13が使用可能となった。PCV13は、PCV7含有血清型に加え、1, 3, 5, 6A, 7F および 19A 型をカバーしている。さらに、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が2014年10月から65歳以上の成人を対象として定期接種が開始となった。ワクチンの普及とともに血清型分離頻度の動向が注目されている。

B. 研究方法

東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を2008.6-2009.4 (Period 1), 2010.9-2011.3 (Period 2), 2011.10-2012.3 (Period 3) および 2015.8-2016.1 (Period 4) の4期にわけ、全504株について調査した。

C. 研究結果

PCV7 および PCV13 カバー率は、Period 1 の 38.6% および 60.5% から Period 4 の 6.6% および 31.1% へと有意に減少した (Figure 1)。これは、主に PCV7 含

有血清型である 19F, 6B および 14 型が大幅に減少したためと考えられた。最も頻度が多かった 3 型は、PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13 非含有血清型である 11A, 33F および 35B 型が有意に増加した。PCV7 含有血清型である 19F, 23F, 6B および 14 型の多くは、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) 遺伝子変異およびマクロライド耐性遺伝子を保有しており、これらの血清型株はセフジニルおよびクラリスロマイシンに低感受性を示した。調査期間中、カルバペネムに対する感受性の低下が認められたが、その他の抗菌薬に対しては大きな変化はみられなかった (Table 1)。

D. 考察

PCV7 および PCV13 のカバー率が低下したのは、主に PCV7 含有血清型である 19F, 6B および 14 型が大幅に減少したためと考えられた。最も分離頻度が多かった 3 型が PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した原因は不明であるが今後、基礎的な研究の課題の一つであると考ええる。一方で、PCV13 非含有血清型である 11A, 33F および 35B 型が有意に増加したことは理論上頷ける成績であるが、今後の継続的な動向調査が必須であると考えられる。さらに、PCV7

含有血清型である 19F, 23F, 6B および 14 型の多くが PBP 遺伝子変異およびマクロライド耐性遺伝子を保有していたことから、特定の血清型と薬剤感受性についての継続的な調査も必要であると考ええる。

E. 結論

成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株においても、ワクチン導入による血清型分布の変化が認められ、今後も薬剤感受性と併せて動向に注視していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

【論文】

- 1) Asai N, Suematsu H, Hagihara M, Nishiyama N, Kato H, Sakanashi D, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema. J Infet Chemother 2017; 23 (10): 661-667
- 2) 田中知暁、野村伸彦、坂本純子、満山順一、山本善裕、太田浩敏、飛田征男、波多野正和、岩崎博道、八島繁子、大野智子、森田恵理、

山岸由佳、三嶋廣繁、柴田尚宏.
中部地方で分離された
Haemophilus influenzae の感受性
サーベイランス(2014~2015年).
Jpn J Antibiot 2017; 70: 97-117

【学会発表】

- 1) Itadani K, Wakatsuki T, Eto M, Kadota T, Nomura N, Mikamo H, Yamagishi Y, Yamamoto Y, Iwasaki H. Antibacterial activity of solithromycin (CEM-101/T-4288) and comparators against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, and *Haemophilus influenzae* isolated in Japan. ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017.6.2.
- 2) Hagihara M, Nakai H, Kato H, Shibata Y, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of community-onset infections caused by extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing "*Escherichia coli*". ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017.6.4.
- 3) Matsumoto A, Yamagishi Y, Suematsu H, Oka K, Takahashi M, Mikamo H. Molecular epidemiology and antimicrobial

- susceptibility of *Enterococcus faecium* clinical isolates in Japanese hospital. 0th ICC 2017, PS 128, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 4) Shiota A, Mikamo H. Clinical significance of regional multicenter surveillance on antimicrobial consumption and resistance in Japanese acute care hospitals. 30th ICC 2017, PS 284, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 5) Mikamo H, Yamagishi Y, Kusachi S,

Takesue Y. Antimicrobial Resistance for Anaerobic Bacteria in Japan. 30th International Congress of Chemotherapy and Infection (ICC) 2017, Symposium 11 Combating antimicrobial resistant pathogens, Taiwan, 2017. 11. 24-27

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

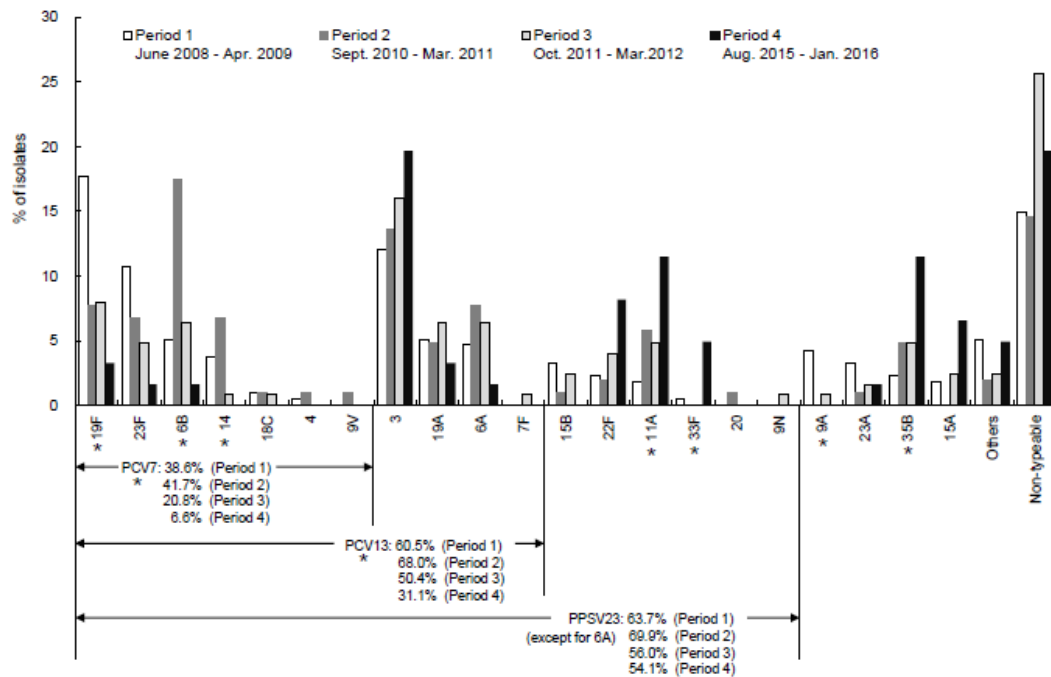


Figure 1. Serotype distribution of *S. pneumoniae* isolates from adult patients from 2008 to 2016. Asterisks represent a significant difference ($P < 0.05$). *P* values represent comparisons of the 4 periods. Others included serotype 6C, 9L, 16, 21, 28, 29, 31, 34, 40, and 46 isolates.

Table 1 Susceptibility to antimicrobial agents of *S. pneumoniae*

Agent	Period 1 June 2008-Apr. 2009 (n=215)			Period 2 Sept. 2010-Mar. 2011 (n=103)			Period 3 Oct. 2011-Mar. 2012 (n=125)			Period 4 Aug. 2015-Jan. 2016 (n=61)		
	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a
PCG	0.2	1.56	99.1 ^b	0.125	2	100 ^b	0.125	2	97.6 ^b	≤0.0625	2	95.1 ^b
AMPC	0.1	0.78	98.6 ^b	0.25	1	99.0 ^b	0.0625	1	100 ^b	0.0625	2	98.4 ^b
PIPC	0.39	3.13	NA	0.5	2	NA	0.25	2	NA	≤0.0625	4	NA
CVA/AMPC	0.1	0.78	99.1 ^b	0.25	1	99.0 ^b	0.0625	1	100 ^b	0.0625	2	98.4 ^b
TAZ/PIPC	NT	NT	NT	0.125	2	NA	0.125	2	NA	≤0.0625	4	NA
CFDN	0.78	3.13	47.0	1	4	42.7	0.5	4	50.4	0.5	4	55.7
CFPN	0.39	0.78	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA
CDTR	0.2	0.39	NA	0.25	0.5	NA	0.25	0.5	NA	0.25	0.5	NA
CFTM	0.39	1.56	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA
IPM	0.0125	0.2	89.8	0.0313	0.125	93.2	0.0078	0.125	95.2	≤0.0625	0.5	72.1
PAPM	0.00625	0.05	NA	0.0156	0.0625	NA	0.0156	0.125	NA	NT	NT	NT
MEPM	0.05	0.39	87.4	0.0625	0.25	91.3	0.0313	0.5	88.8	≤0.0625	0.5	75.4
CAM	1.56	>100	14.4	>64	>64	5.8	>64	>64	8.8	>64	>64	4.9
AZM	NT	NT	NT	>64	>64	5.8	>64	>64	8.8	>16	>16	4.9
LVFX	1.56	1.56	99.5	1	2	98.1	2	2	95.2	1	1	100
TFLX	0.2	0.39	NA	0.25	0.25	NA	0.25	0.5	NA	0.125	0.25	NA
GRNX	0.1	0.1	NA	0.0625	0.0625	NA	0.0625	0.125	NA	≤0.0625	≤0.0625	NA
PZFX	3.13	6.25	NA	2	2	NA	2	4	NA	2	4	NA
MINO	6.25	12.5	NA	8	16	NA	8	16	NA	NT	NT	NT

NT; Not tested, NA; Not available for the CLSI breakpoint, benzylpenicillin; PCG, amoxicillin; AMPC, piperacillin; PIPC, clavulanic acid-amoxicillin; CVA/AMPC, tazobactam-piperacillin; TAZ/PIPC, cefdinir; CFDN, cefcapene; CFPN, cefditoren; CDTR, cefteteram; CFTM, imipenem; IPM, panipenem; PAPM, meropenem; MEPM, clarithromycin; CAM, azithromycin; AZM, levofloxacin; LVFX, tosufloxacin; TFLX, garenoxacin; GRNX, pazufloxacin; PZFX, minocycline, MINO.

^a The susceptibility ratio was calculated according to the CLSI breakpoint.

^b At non-meningitis breakpoints.