

## 12F血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の国内流行と疫学的特徴

研究分担者：福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：新橋 玲子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）

**研究要旨** 肺炎球菌12F血清型は高い侵襲性を示し、しばしばアウトブレイクを起こすことが知られている。今回、国内10道県で実施している成人侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease; IPD）サーベイランスにおいて、2015年度に12F IPDが初めて検出され、2016年度には原因菌の16%を占め、最も多い血清型となった。MLST解析では原因菌はST4846、ST6945、ST13063であった。62例の12F IPD症例と835例の非12F IPD症例の臨床像の比較解析から、12F IPD患者は、非12F IPD患者に比べ、男性、喫煙者、基礎疾患の頻度が有意に低かった。また、12F IPD症例におけるPPSV23接種歴（2%）は非12F IPD症例（12%）に比較して低かった。致死率は両群間で有意な差は認めなかった。一方、12F IPD死亡例（n=10）では非12F IPDの死亡例（n=157）と比べて、65歳未満の年齢層の割合が有意に多く、また巣所見のない菌血症の割合が多いことが示唆された。PPSV23接種により12F IPDの予防が期待できることから、65歳以上の定期接種対象者に対する接種率を向上させることが求められる。

### A. 研究目的

肺炎球菌はヒトの鼻咽頭に保菌され、しばしば中耳炎や菌血症を伴わない非侵襲性、髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を惹起する。また、本菌には90以上の莢膜血清型が存在し、その病原性に関与している。2014年10月より65歳以上の成人、および60-64歳の日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者に対して、PPSV23が定期接種ワクチンとなっている。

肺炎球菌の莢膜血清型による侵襲性疾患を起こすポテンシャルについて、個々の血清型は保菌の持続期間とIPDの発病率を決定するとされている<sup>1)</sup>。すなわち、侵襲性の高い血清型では、保菌の頻度が低く、またその持続期間も短い、IPDの発病率は高い。12F血清型は、血清型1や血清型5と同様に、高い侵襲性を示すと考えられている。これまで、海外では12F血清型によるアウトブレイクが施設内や市中で報告されている<sup>2, 3)</sup>。

本研究班で2013年度から国内10道県実施して

いる成人IPDサーベイランス）において、2013年～2014年に検出されていない血清型12Fによる症例（以下、12F IPD）が、2015年～2016年に増加した。このため、12F IPDの疫学状況と12F IPDと12F以外の血清型による症例（非12F IPD）の臨床像を比較した。

### B. 研究方法

2013年4月1日から2017年3月31日の期間にIPDを発症し本研究班に登録された15歳以上の患者のうち、無菌的検体から肺炎球菌が分離され、細菌学的解析（Statens Serum Institut製抗血清を用いた莢膜膨潤法/Multiplex PCR法）により血清型が判明した症例を対象とした。また、登録症例の臨床情報を回収した。また、12F IPDから分離された原因菌のMultilocus sequence typing (MLST)によりsequence type (ST)を決定した。（倫理面への配慮）

本研究は国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

上記研究期間に本研究班に登録され、血清型が決定された成人IPD897例を対象とした。2015年5月に新潟県で12F IPDが報告され、その後2015年度に8例が新潟、山形、福岡の3県で報告された。さらに、2016年には53例の12F IPDが報告された。この合計62例の12F IPD症例の疫学状況、12F症例と835例の非12F IPD症例の臨床像について比較検討した。

MLST解析では12F株はST4846 (n=34)、ST6945 (n=27) が主体でST13063は1株であった。ST13063はST4846の近縁株である。

12F IPD症例の年齢中央値(68歳)は非12F IPD症例(71歳)よりわずかに低年齢であった。12F IPD症例の男性の割合、喫煙者の割合、基礎疾患の割合は、非12F症例と比較して有意に低かった。また、12F IPD患者の23価莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)の接種割合(2%)は非12F IPD症例(12%)に比べて低かった。臨床病型および致命率は両者間の有意な違いは認められなかった。次に、12F IPDの死亡例と非12F IPD (n=157)の死亡例の比較において、12F IPDの死亡例(n=10)は65歳以上で有意に少なかった。また、12F IPDの死亡例では、非12F IPDの死亡例に比較して、菌血症を伴う肺炎が有意に少なく、菌血症が多かった。

## D. 考察

わが国で2006年～2007年に12F血清型による成人IPDが急増したことが確認されている<sup>4)</sup>。この流行期の12F株はST220であることが報告されている。一方、2007年には小児IPDの原因菌として12F血清型が検出されており(AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンの実地使用下における有効性・安全性及びその投与に関する基礎的・臨床的研究」研究代表者：菅 秀)この12F株はST4846であった。従って、ST4846は2006年～2007年と今回2015～2016年の両方の12F株流行に関与していた可能性がある。一方、ST6945株は今回初めて国内でのIPD症例を起こしたと考えられる。このような12F IPDの特徴的な流行の機序については未だ不明な点が多い。

2015年度における65歳以上のPPSV23の接種率は40%程度とされている<sup>5)</sup>。12F IPD患者でPPSV23接種が2%と極めて低いことは、12F IPD症例がPPSV23を接種していない成人から選択されていることが示唆された。米国、アラスカにおいて、成人12F IPDに対するPPSV23のワクチン効果が報告されていることは、この推測を支持している<sup>6)</sup>。これまでに、本研究班では成人IPDの併存症(慢性肺疾患、慢性心疾患、糖尿病等)が72%に認められ、免疫不全状態が38%に存在することを示した<sup>7)</sup>。また、40～64歳のIPD症例においても併存症が52%に認められた。これらの研究結果から、まずは65歳以上の定期接種対象者の接種率を高めることが必要である。また、65歳未満のリスクの高い併存症を有する成人に対してもPPSV23の接種が奨められる。

12F IPDと非12F IPD症例の致命率に差はなかったものの、12F IPD症例は、非12F IPDに比較して、死の転機が65歳未満の成人で起こりやすいことが示唆された。またIPDの病型は巣症状のない菌血症かもしれない。しかし、これらの12F血清型によるIPDの臨床的特徴をきたす原因については不明であり、今後の更なる検討が待たれる。また、引き続き国内の成人IPDサーベイランスについて12F IPDの流行状況を監視することが必要である。

## E. 結論

2015年～2016年に、国内で12F血清型によるIPDが地域的に発生している。今回の調査結果から、12F IPD症例は、非12F IPDに比較して、65歳以下の年代で致命的になり、また巣所見のない菌血症を呈しやすいことが示唆された。

PPSV23接種によって、成人12F IPD発症を予防できると考えられることから、65歳以上の定期接種対象者の接種率を高めることが求められる。また、65歳未満のリスク因子となる併存症を有する成人に対してもPPSV23の接種が望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 大石和徳, 高齢者における肺炎球菌感染症疫学と予防 (イブニングセミナー) 1. 高齢者の肺炎球菌感染症: 疫学所見とワクチン効果. 第91回日本感染症学会, 第65回化学療法学会 2017年4月7日, 東京都.
- 2) 大石和徳, ポストワクチン時代の侵襲性肺炎球菌感染症: 髄膜炎を中心に (教育講演). 第22回日本神経感染症学会 2017年10月14日, 北九州市.
- 3) Oishi K. The current situation of invasive pneumococcal diseases in Japan and the development of novel pneumococcal vaccine. 1st Korea-China-Japan Pneumococcal Symposium. November 3, 2017, Seoul, South Korea.

## 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

### 参考文献

- 1) Sleeman KL, et al. J Infect dis, 194: 682-8, 2006.
- 2) Hoge CW, et al. N Eng J Med 331: 643-8, 1994.
- 3) Schillberg E, et al. Clin Infect Dis 59: 651-7, 2014.
- 4) Chiba N, et al. Epidemiol Infect 2010; 138: 61-8.
- 5) 村上義孝 他. 日本公衛誌 65: 20-24, 2018.
- 6) Singleton RJ, et al. Vaccine 25: 2288-95, 2007.
- 7) Fukusumi M, et al. BMC Infect Dis 17 (1) : 2, 2017. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y.