

## 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2018年1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を解析し、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できるデータの収集を行った。解析した1,144検体のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、13.7%であった。2016年および2017年では、血清型12F肺炎球菌の分離率が一番高く、それぞれ12.0%と16.7%であった。また、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、引き続き分析する必要がある。2016年に続き、2017年に発症した成人IPD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）含有血清型の分離率の低下がみられた。この結果は、小児におけるPCV13の定期接種による成人への間接効果を示唆しており、その関連性については引き続き監視する必要がある。

### 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。2014年10月、PPSV23が65歳以上の成人を対象に定期接種（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、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価でき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2018年1月まで、10道県で報告された成人IPD由来の1,144検体（肺炎球菌1,140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°C、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、解析に用いた。

### 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。また、*lytA* 遺伝子解析では肺炎球菌と特定されたが、すべての抗血清と反応せず、墨汁染色では莢膜が見られない菌株はnon-typeable（NT）と判定した。（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2018年1月現在まで、10道県で成人IPD症例1,158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。1,156症例の患者年齢は15-103歳、平均は70歳で、男女（1症例の性別は不明）それぞれ706名と449名で、男女比は1.6:1であった。65歳以上の患者は779名で、全体の67.4%を占めた。5年以内にPPSV23を接種されていたのは100名（8.7%）で、PCV13を接種されていたのは2名（0.2%）であった。1,158

例IPDのうち、髄膜炎は178症例（15.4%）、菌血症を伴う肺炎は678例（58.5%）、菌血症のみは196例（16.9%）であった。98症例（8.5%）は菌血症に髄膜炎、肺炎以外の巣感染がみられた。血液と髄液以外の本来無菌部位より肺炎球菌が分離された症例は9（0.8%）例であった。

## 2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

成人IPD症例1,158例のうち、14症例の分離菌または検体を収集できなかった。1,140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。これらの1,144症例を引き起した肺炎球菌の血清型別を行い、各血清型肺炎球菌の分離率の結果を図1に示す。血清型3型肺炎球菌によるIPDは157例（分離率は13.7%）で、もっとも多かった。3症例由来肺炎球菌はNTで、PCR検査では*cps* 遺伝子を有していることが判明された。変異が起きた時期（宿主体内または分離された後）は不明ですが、突然変異によって莢膜が作れなくなる可能性が高いと考えられた。

解析が行った1,144症例のPCV13およびPPSV23に含まれる血清型の分離率はそれぞれ37.0%と66.8%であった（図1）。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31.5%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99例で、8.7%を占め、徐々に分離率の低下がみられた。

## 3. ワクチン接種歴のあるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

1,158例のうち、PPSV23の接種後5年以内に発症したIPD症例は100例であった。そのうちの99例より分離された肺炎球菌の血清型別を行った。99例中、57例（56.4%）はPPSV23型肺炎球菌による症例であった。2症例はPCV13が1回接種され、起炎菌の血清型はそれぞれ11A/Eと12Fで、非PCV13タイプであった。

## 4. 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、2016年および2017年、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ53、210、226、293と368症例であった。そのうち、菌株または臨床検体が収集できたのは53、205、222、291と365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、2017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2に示す。

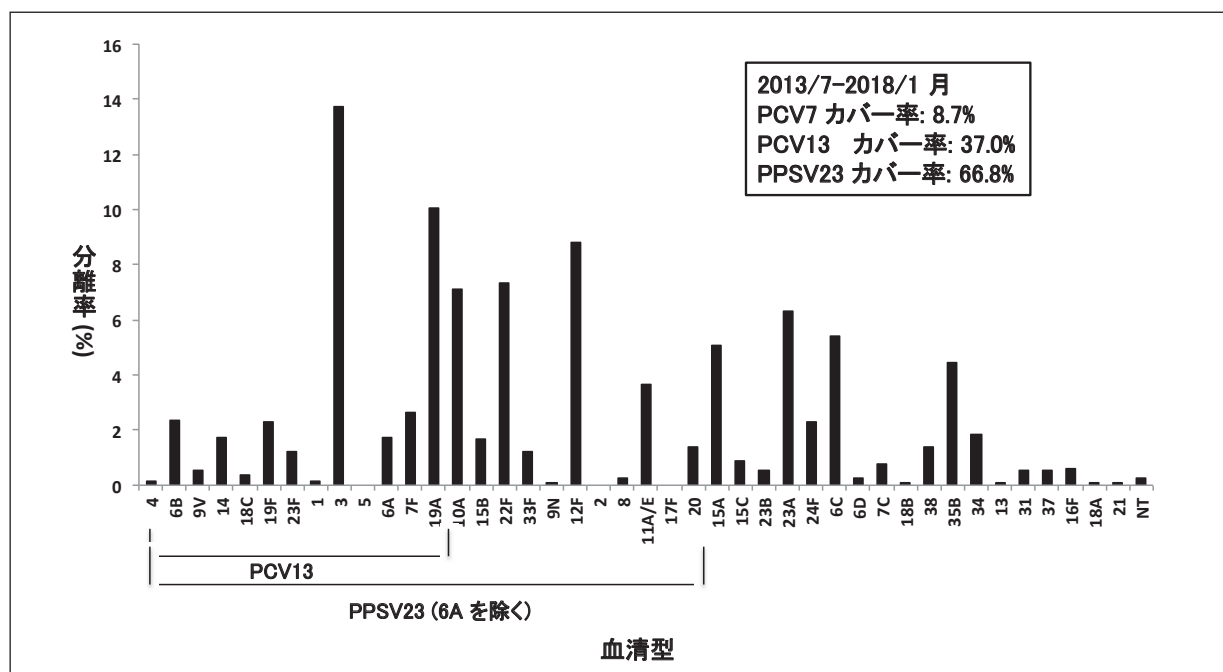


図1. 2013/7-2018/1月に診断された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度（n=1,144）

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。しかし、2014年および2015年分離株に比べ、2016年以後の分離株のPCV13のカバー率の低下がみられた。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年および2017年に12F型によるIPD症例数の増加がみられた(図2)。

### 5. 成人髄膜炎由来肺炎球菌の血清型分布の特徴

解析された1,144症例IPDのうち、髄膜炎由来175例(15.3%)、非髄膜炎由来の969例(84.7%)の原因菌の血清型分布を比較した(図3)。

髄膜炎由来IPDのうち、血清型23A型と10A型肺炎球菌による症例はそれぞれ27例で、最も多かった。血清型23A型と10A型によるIPD症例は全部で72例と81例だったため、髄膜炎を引き起こす割合はそれぞれ37.5%および33.3%であった。

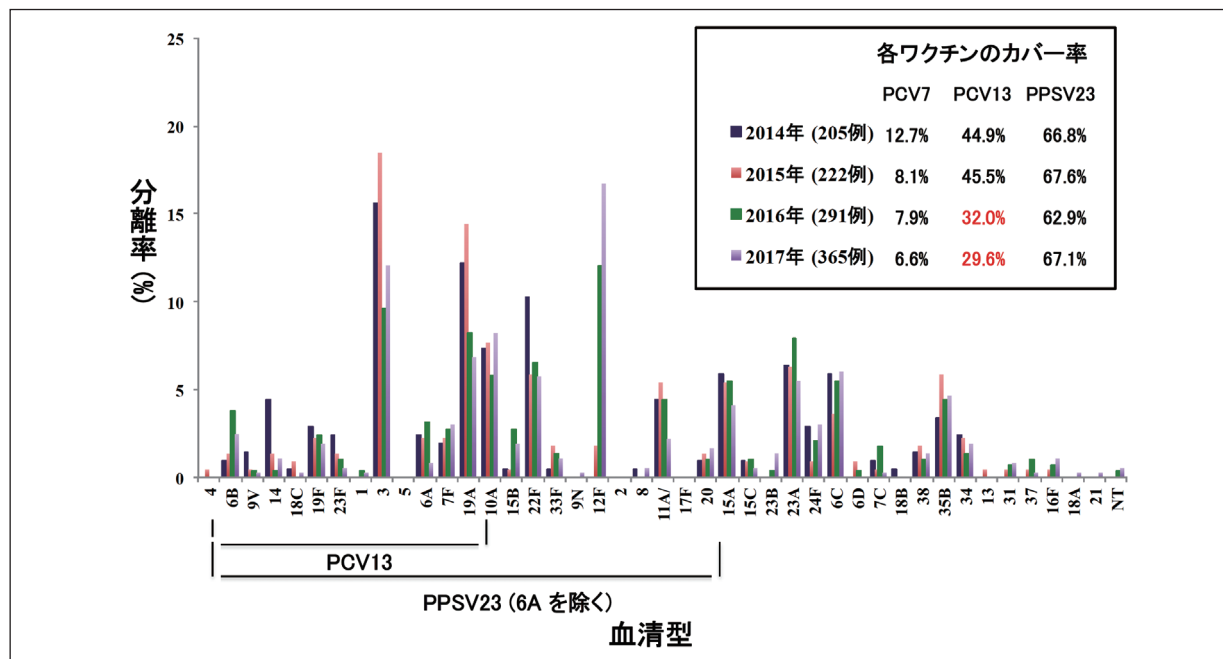


図2. 2014-2017年に診断された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=1,083)

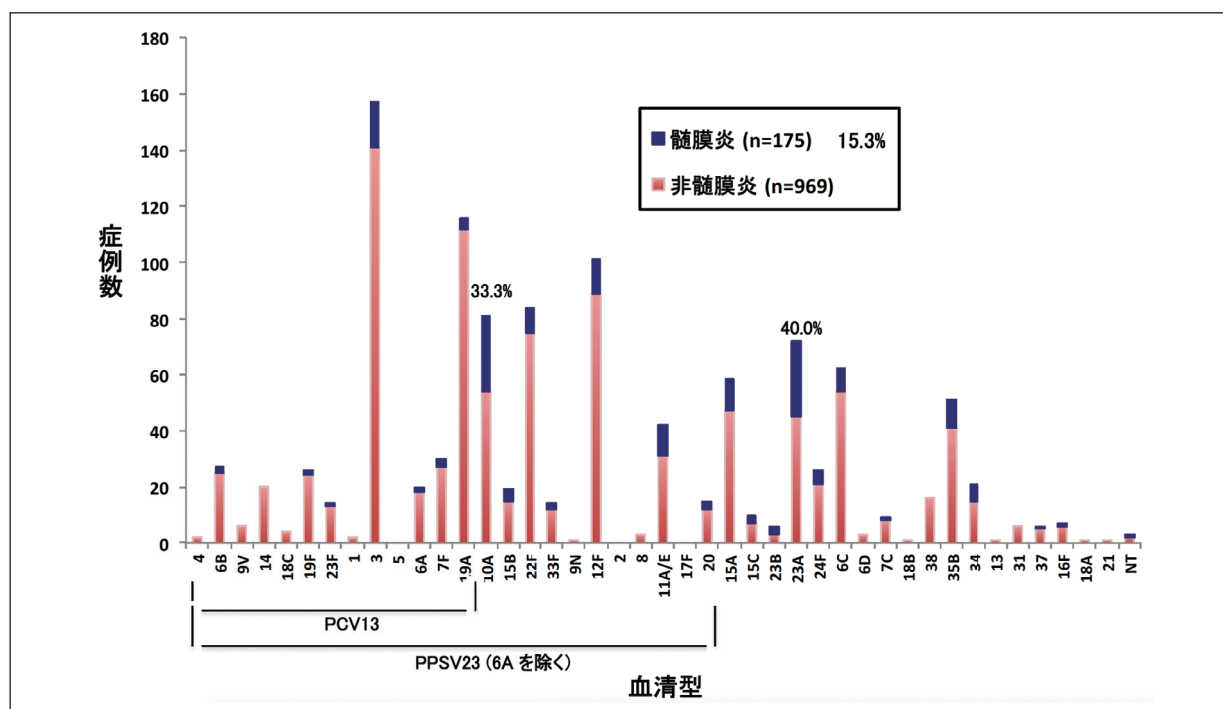


図3. 2013/7-2018/1月に診断された原因菌の血清型別成人IPD症例数(髄膜炎および非髄膜炎; n=1,144)

髄膜炎症例全体の発症割合（15.3%）に比べて、23A型と10A型肺炎球菌の髄膜炎を引き起す割合が高かった。

#### 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。本研究の複数地域における成人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2017年までに、成人IPD由来肺炎球菌の31.5%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とPCV13ワクチン含有タイプが占めている割合は徐々に減少した。小児用ワクチンの普及は、ワクチン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起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年以後に3型および19A型による成人IPD症例数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3）、このような傾向が続くかどうかについても監視を継続する

予定である。

#### E. 結論

2013年7月から2018年1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年以後のIPD起因菌ではPCV7およびPCV13のカバー率の低下もみられた。この効果には、小児用ワクチン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

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 津畑千佳子, 田邊嘉也, 佐藤瑞穂, 坂上亜希子, 張 仁美, 青木信将, 茂呂 寛, 菊地利明, 齋藤昭彦, 常 彬, 大石和徳: 新潟県における小児肺炎球菌結合型ワクチン導入後の成人の侵襲性肺炎球菌感染症についての調査。第91回日本感染症学会総会・学術講演会 第65回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2017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