

成人の侵襲性肺炎球菌感染症の臨床疫学的研究

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）

研究協力者：藤倉 裕之（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

新橋 玲子（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 2013年4月-2018年3月に10道県で報告された成人の全IPD、13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）あるいは23価莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含有される血清型、PCV13に含有されない血清型（non-PCV13）による成人IPDの人口10万人当たりの報告数（罹患率）を評価し、2015年より発生した血清型12FによるIPDの臨床像の特徴を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。成人のIPD罹患率は経年的に増加傾向であり、non-PCV13血清型によるIPDの罹患率も同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPDの罹患率の増減は認められなかった。また、15歳-64歳、65歳以上の各年齢群においても同様であった。成人の12F IPDの罹患率は0.8以下の範囲で経年的に増加していた。2015年以降の12F IPD症例の増加は、小児PCV導入に伴う血清型置換によるのか否かについては未だ明らかではない。

IPD症例1,277例を対象とし、12F IPD（n=120）とnon-12F IPD症例（n=1,157）の臨床的像を比較検討した。12F IPDのより若い成人にみられること、免疫不全を含む併存症の割合がより低い臨床的な特徴から血清型12Fは高侵襲性であることが示唆された。また、12F IPDの死亡例はより若い成人、巣症状のない菌血症の割合が多かった。

A. 研究目的

わが国の小児、成人における肺炎球菌ワクチン導入に伴い、2013年4月から侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease: IPD）は感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となった。IPDについて国内10道県（北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県；全国の18%の人口を占める）で、患者および病原体の積極的サーベイランスを実施し、ワクチンの効果、感染症発生動向に関連する原因菌の病原性因子の変化を前向きに評価している。今回、1) 2014年1月-2017年12月における10道県の全IPD、13価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV13）あるいは23価莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含有される血清型によるIPDの罹患率を把握し、2) 2015年より発生した血清型12FによるIPDの臨床像の特徴を明らかにすることを目的として検討した。

B. 研究方法

国内の10道県において、NESIDに届出された成人IPD症例を登録し、その基本情報を各自治体から研究分担者に連絡した。研究分担者は医療機関から患者症例記録票と原因菌株を、自治体を經由して収集した。研究分担者は自治体と医療機関と協力のもとにNESID上の匿名化された患者情報及び医療機関の患者診療録から症例記録票を作成した。

分離株の収集と検査：地方衛生研究所（地衛研）は医療機関で分離された血液、髄液などの無菌的検体由来の菌株を収集し、感染研に送付する。感染研では原因菌の血清型および遺伝子型（MLSTなど）を実施する。原因菌の解析結果を地衛研または研究分担者経由で医療機関の担当者に報告した。

1. 血清型別の罹患率の算出

肺炎球菌の分離日あるいは検体提出日、または発症（入院）日が2014年1月から2017年12月31日

であり2018年12月31日時点で血清型検査を実施し、症例記録表のある1,130例を解析対象とした。罹患率の計算において、10道県の人口は、総務省統計局が公表した各年10月1日現在人口のデータから15歳以上の人口を参照した。計算式は既報¹⁾に示された手法によって算出した。

2. 12F IPDの臨床疫学的な特徴

IPD症例1,277例を対象とし、12F IPD (n=120) と non-12F IPD 症例 (n=1,157) の臨床的像を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、NESIDに基づいて得られたIPDの匿名化された患者情報から、患者情報を医療機関に保管されている患者の過去の診療録から調査し、また患者からの分離菌株を収集する。通常の診療の範囲を通じて得られた患者情報および患者からの分離株をもとに行う観察研究であり、介入は行わない。医療機関研究担当者はHelsinki宣言に法り、患者の尊厳を守り、症例記録票では患者氏名は連結可能匿名化するため、プライバシーは保護される。

C. 研究結果

2014年-2017年において15歳以上の全血清型のIPD報告数/100,000人(罹患率)は経年的に増加傾向(1.5~2.8)で、non-PCV13血清型、PPSV23血清型によるIPDも同様の傾向であった。一方、PCV13血清型によるIPD報告数/100,000人(罹患率)の増減(0.7~0.9)は認められなかった(図1)。この傾向は、15歳~64歳、65歳以上の各年齢群においても同様であった(図2、3)。また、2015年~2017年において、65歳以上の12F IPDのIPD報告数/100,000人(罹患率)(~0.8)は経年的に増加したが、1以下であった(図4)。

12F IPDは2015年5月から検出され、2018年まで症例が発生している。Non-12F IPDと比較して、12F IPDでは65歳以上(55% vs 70%)、併存症(65% vs 77%)、免疫不全(19% vs 30%)の割合が有意に低かった(P<0.05)。しかし、両群の致命率には差がなかった。12F IPDの死亡例(n=17)の65歳以上(53% vs 69%)、菌血症を伴う肺炎(35% vs 69%)の割合は、non-12F IPDの死亡例(n=205)に比較して有意に低かった。12F IPDのより若い

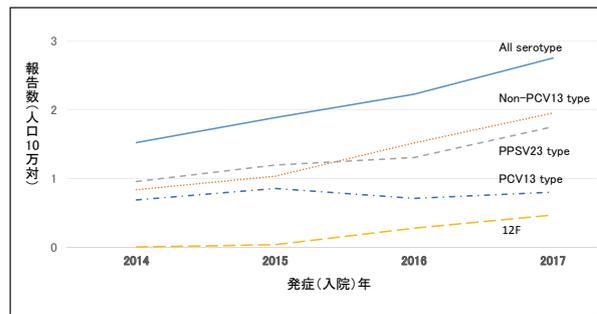


図1. 成人の人口10万人当たりのIPD報告数

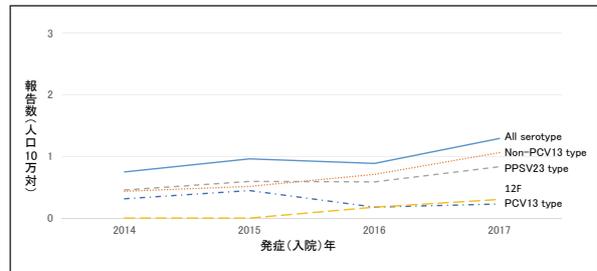


図2. 人口10万人当たりのIPD報告数(15-64歳)

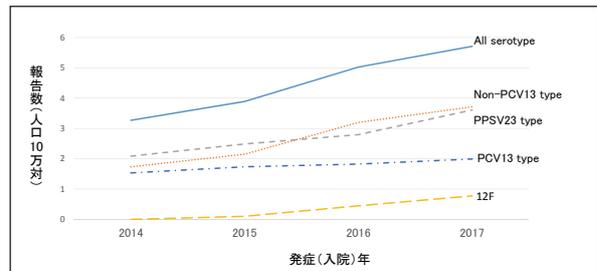


図3. 人口10万人当たりのIPD報告数(65歳以上)

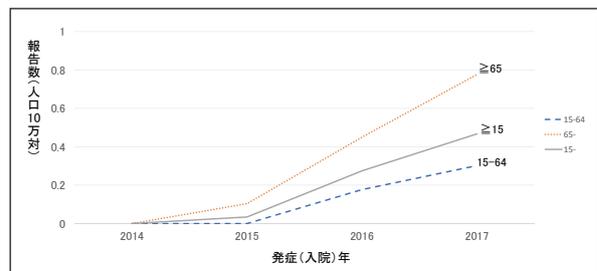


図4. 年齢群別人口10万人当たりの12FによるIPD報告数

成人にみられること、免疫不全を含む併存症の割合がより低い臨床的な特徴は血清型12Fの高侵襲性ポテンシャルを示唆している。また、12F IPDの死亡例はより若い成人、巣症状のない菌血症の割合が多かった。

D. 考察

英国、ウエールズにおいては、PCV13導入後、PCV13の血清型によるIPDの罹患率は経年的に減少し、non-PCV13のいくつかの血清型(特に血清型8、12F、9N)によるIPDの罹患率が急激に

増加を示していたと報告されている²⁾。この変化は小児PCV導入に伴う serotype replacement によると考えられる。わが国においてもPCV13血清型、non-PCV13血清型、さらに各血清型の罹患率がどう推移するかを、今後も継続的に注視していく必要があると考えられる。

肺炎球菌の血清型12Fは、保菌されることは稀で、しばしば侵襲性感染を惹起する。高い発病率と短い保菌期間は、高侵襲性の血清型の特徴とされている。また、Jansen等は、各血清型によるIPD症例の評価から、血清型を3グループ：高侵襲性ポテンシャル、中等度侵襲性、低侵襲性血清型に分けている³⁾。彼らが示す高侵襲性血清型によるIPDの臨床的な特徴（79歳以上、併存症、免疫不全の割合が少ない）と12F IPDの特徴は一致していた。このことから、血清型12Fが高侵襲性を示すことが示唆された。これらの所見は12F IPDの病因に関する新たな洞察を提供している。

E. 結論

成人IPDサーベイランスにおいて、IPD全体、Non-PCV13血清型によるIPD罹患率は経年的に増加しているが、PCV13血清型によるIPDの罹患率に増加傾向は認められなかった。12F IPDの罹患率は65歳以上で増加傾向であるが0.7/100,000以下であり、現時点では小児PCV導入に伴う血清型置換なのか、一過性の増加なのか明らかではない。また、血清型12Fは高侵襲性を示すことが示唆される。

謝辞

平素より感染症発生动向調査及び、「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究班」にご協力いただいている保健所、地方感染症情報センター、衛生研究所、医療機関に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2015; 33 (45) : 6054-60.
- 2) Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard

CL, et al. Rapid increase in non-vaccine serotype causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 441-51

- 3) Jansen AGSC, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (2) : e23-9. doi: 10.1086/600045.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLOS ONE* 2019 Feb 21; 14 (2) : e0212418.
- 2) Ikuse T, Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, Nakajima T, Saitoh N, Yoshida H, Chang B, Morita M, Ohnishi M, Oishi K, Saitoh A. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. *Epidemiol Infect* 2018; 146 (14) : 1793-6. doi: 10.1017/S0950268818002133.

2. 学会発表

- 1) Oishi K, Shimbashi R, Chang B, et al. Re-emergence of invasive pneumococcal diseases (IPD) caused by 12F serotype in adults, Japan: The characteristics of disease. 11th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases. 15-19 April, 2018. Melbourne, Australia.
- 2) Oishi K. What we learned from five years enhanced surveillance of invasive pneu-

mococcal disease. 21st Acute Respiratory Infection (ARI) Panel Meeting-Bacterial Diseases. 28-1 March 2019. Hanoi, Vietnam.

- 3) 大石和徳. ランチョンセミナー：肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と話題. 日本感染症学会 2018年5月31日～6月2日. 岡山市.
- 4) 新橋玲子, 松井珠乃, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症に対する23価莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性. 日本ワクチン学会 2018年12月8～9日, 神戸市.
- 5) 常 彬, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 福住宗久, 新橋玲子, 大石和徳. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 原因菌の血清型分布の動向と細菌学的解析. 日本ワクチン学会 2018年12月8～9日, 神戸市.

- 6) 新橋玲子, 常 彬, 福住宗久, 島田智恵, 田邊嘉也, 大島謙吾, 丸山貴也, 渡邊 浩, 黒沼幸治, 笠原 敬, 武田博明, 西 順一郎, 藤田次郎, 窪田哲也, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. シンポジウム3. 「侵襲性細菌感染症の現状と課題」小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴 日本感染症学会 2018年5月31日～6月2日, 岡山市.

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