

成人の肺炎球菌性髄膜炎患者由来株の細菌学的特徴

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4月以後、10道県の成人の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎228例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、その特徴をまとめた。血清型別の解析では、血清型10Aおよび23A型の分離率がもっとも高く、17.1%であった。薬剤感受性試験では、34.8%髄膜炎由来肺炎球菌はペニシリンGに耐性（PRSP）を示した。血清型23A型と15A型肺炎球菌はすべてPRSPであった。また、PRSPの83.5%は23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含まれない血清型であった。髄膜炎由来肺炎球菌の6.2%と5.7%はセフトキシムとパニペネムに非感受性を示した。すべての分離菌はパニペネム、バンコマイシンとトスフロキサシンに感受性を示したが、89.0%と77.5%はエリスロマイシンとクリンダマイシンに耐性であった。髄膜炎患者由来株については今後も継続的に監視および解析する必要がある。

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、研究期間の2013年4月以後の日本国内10道県の成人髄膜炎症例から分離された肺炎球菌の細菌学的解析を行い、その特徴を報告する。

B. 研究方法

1. 成人髄膜炎症例由来肺炎球菌

2013年4月以後、10道県で報告された成人IPD症例1,519例のうち、髄膜炎と診断された症例由来228検体（肺炎球菌227株および臨床検体1検体）を解析対象とした。

肺炎球菌は5%ヒツジ血液寒天培地にて37°C、5%CO₂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（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-typable（NT）と判定した。

3. 薬剤感受性試験

肺炎球菌の薬剤感受性試験は微量液体希釈法によって行った。薬剤感受性試験の結果は2008年から使われ始めたCLSIの基準で判別した（表1）。パニペネムおよびトスフロキサシンに対する感受性の基準はパニペネムとレボフロキサシンの判定基準を用いて、判定を行った。

本報告書のすべての集計は症例数をもとに行った。

（倫理面への配慮）

該当無し。

C. 研究結果

1. 成人髄膜炎由来肺炎球菌の血清型分布

髄膜炎症例228例由来肺炎球菌の血清型分布を図1に示している。血清型10A型と23A型肺炎球菌による症例はそれぞれ39例で、髄膜炎全症例の17.1%を占めて、最も多かった(図1)。その他、血清型3型、12F型、35B型、15A型も多く分離されていた。髄膜炎由来菌のPCV13とPPSV23のカバー率はそれぞれ16.7%と54.5%であった。

同一時期、同一地域で報告されたIPD症例は全部で1,532例だったため、髄膜炎症例が占める割合は14.9% (228/1,532) であった(図2)。全IPD症例の中に、血清型10A型と23A型が分離された症例はそれぞれ114例と102例で、髄膜炎症例の割合は34.2% (39/114) と38.2% (39/102) であった。髄膜炎症例全体の占める割合(14.9%)に比べて、23A型と10A型肺炎球菌の髄膜炎を引き起こす割合が高かった(図2)。

2. 成人髄膜炎由来肺炎球菌の薬剤感受性

髄膜炎症例由来肺炎球菌228症例のうち、227症例由来株の薬剤感受性試験を実施した。

ペニシリンGに対する薬剤感受性の結果では、ペニシリンG感受性肺炎球菌とペニシリンG耐性肺炎球菌(PRSP)はそれぞれ148株(65.2%)と79株(34.8%)であった。PRSPの83.5%(66/79)は、非PPSV23ワクチンタイプの分離菌により占められていた。すべての血清型23A(39株)と15A(13株)の分離菌はPRSPであった。その他に、血清型35B肺炎球菌14株中6株はPRSPで、耐性率が高かった。

227株の中に、14株(6.2%)がセフトキシムに対するMICは0.5 μ g/mL以上を示し、非感受性であった。血清型の内訳は、10A型(4株)、15B型(2株)、35B型(2株)、6B型(2株)、11A/E型(1株)、15A型(1株)、23A型(1株)、6A型(1株)であった。メロペネム低感受性菌(MIC=0.5 μ g/mL)の分離率は5.7%(13/227)であった。MICは1 μ g/mL以上の耐性菌の分離がみられなかった。メロペネム低感受性菌の血清型は15A型(6株)、35B型(4株)、15B型(1株)、23A型(1株)、6A型(1株)であった。すべての髄膜炎由来株はパニペネム、バンコマイシンとトスフロキサシンに感受性を示した。

表1. 髄膜炎由来肺炎球菌の薬剤感受性の判定基準(μ g/mL)

| 抗菌薬 | 感受性 (S) | 低感受性 (I) | 耐性 (R) |
|-----------------|-------------|----------|-------------|
| ペニシリンG (PCG) | ≤ 0.06 | | ≥ 0.12 |
| セフトキシム (CTX) | ≤ 0.5 | 1 | ≥ 2 |
| メロペネム (MEPM) | ≤ 0.25 | 0.5 | ≥ 1 |
| パニペネム (PAPM) | ≤ 0.25 | 0.5 | ≥ 1 |
| バンコマイシン (VCM) | ≤ 1 | | |
| トスフロキサシン (TFLX) | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 |
| エリスロマイシン (EM) | ≤ 0.25 | 0.5 | ≥ 1 |
| クリンダマイシン (CLDM) | ≤ 0.25 | 0.5 | ≥ 1 |

マクロライド系抗生物質に対する感受性試験の結果では、89.0%と77.5%の分離菌株はエリスロマイシンとクリンダマイシンに耐性であった。

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肺炎球菌髄膜炎の疫学調査は、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。

本分担研究の調査結果では、成人の髄膜炎の原因菌の約35%はPRSPであった。また、これらPRSPの80%以上はPPSV23ワクチンに含まれない血清型であった。今後、PRSPによる髄膜炎の罹患率の変動が懸念され、継続的な観測が引き続き必要である。また、すべての髄膜炎由来株はパニペネムとバンコマイシンに感受性を示したことから、PRSPによる髄膜炎の治療にこれらの抗菌薬は有効であることが示唆される。

E. 結論

2013年4月以後、成人の髄膜炎由来肺炎球菌にはPCV13に含まれない血清型(83.3%)が多く占めていた。この結果は全IPD症例由来起因菌の解析結果(H28-30年度総合研究報告書を参考)と一致しており、小児用PCV導入による成人への

間接効果の可能性が示唆された。今後も成人IPDおよび髄膜炎症例の原因菌の収集および血清型を含めた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) Seki M, Chang B, Oshima K, Watanabe Y. IDCases. Two cases of acute pneumococcal purulent arthritis. 12: 13-15, 2018.
- 2) 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. *Epidemiology and Infection*. 146: 1793-1796, 2018.

- 3) 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,

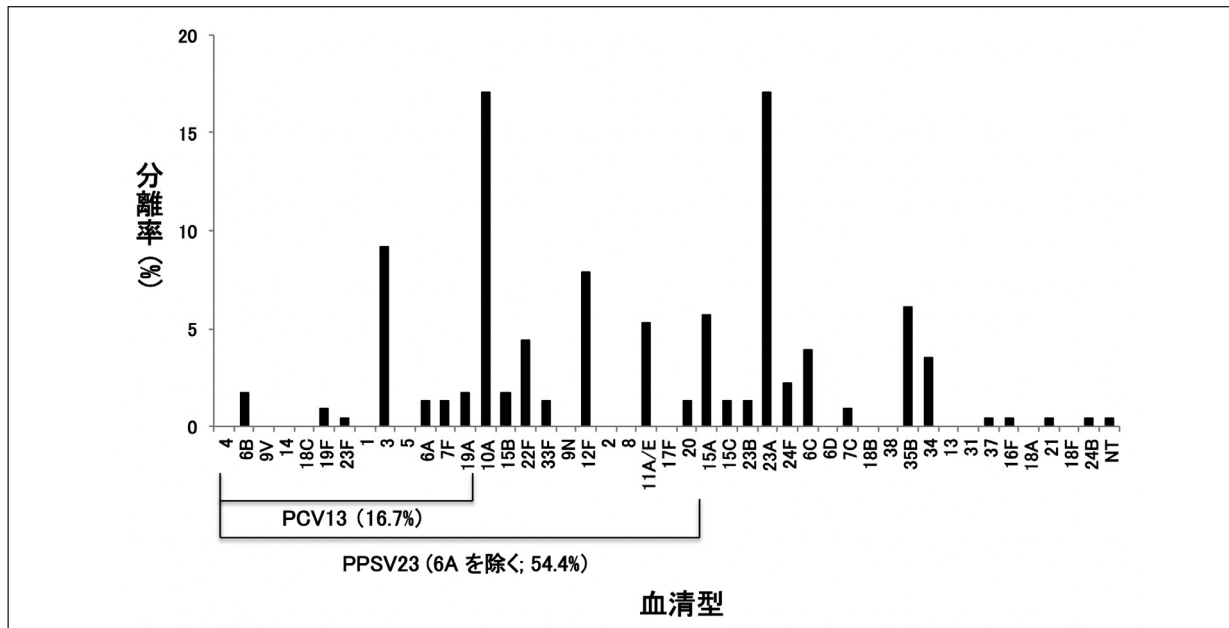


図 1. 2013年 4 月以後に診断された成人髄膜炎由来菌の各血清型の分離頻度 (n=228)

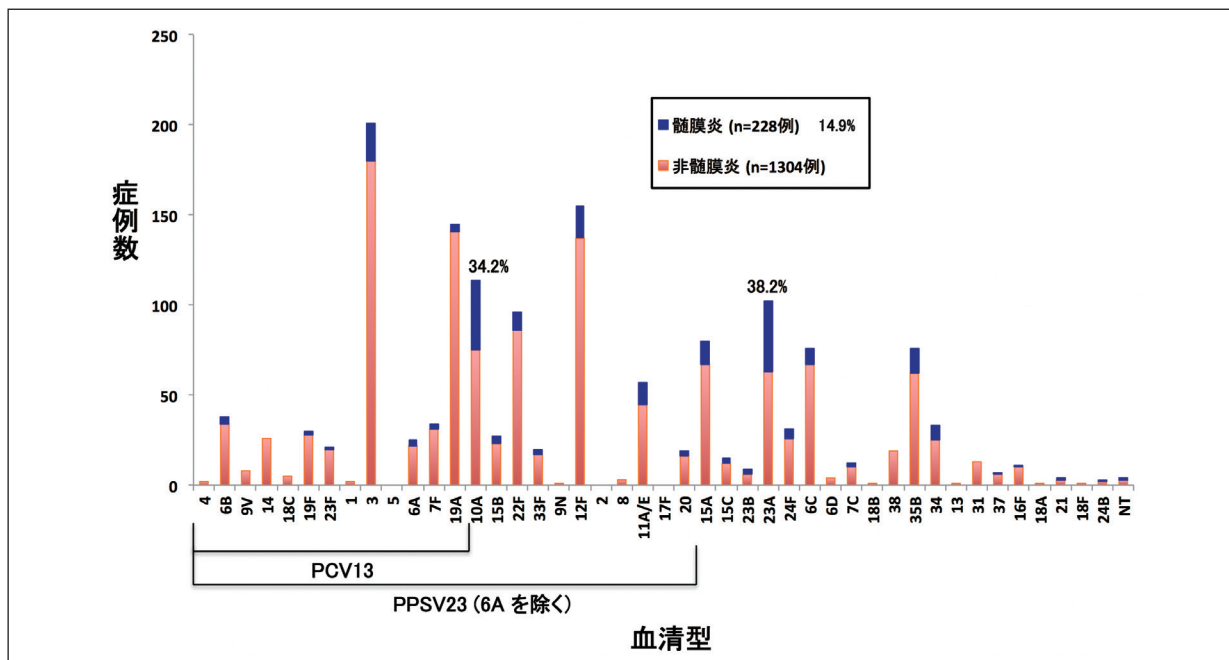


図 2. 2013年 4 月以後の成人髄膜炎および非髄膜炎原因菌の血清型分布 (n=1,532)

and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. PLOS ONE (in press)

2. 学会発表

- 1) 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. 第22回日本ワクチン学会学術集会. 2018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