

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月から2018年12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1,532検体のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、13.1%であった。2016年から2018年までは、血清型12F肺炎球菌の分離率が一番高く、それぞれ12.4%、17.0%および12.6%であった。2016年以後、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4月から2018年12月まで、10道県で報告された成人IPD由来の1,532検体（肺炎球菌1,529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%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（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-typable（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4月から2018年12月現在まで、10道県で成人IPD症例1,549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。1,547症例の患者年齢は15-103歳、中央は70歳で、男女（1症例の性別は不明）それぞれ925名と621名で、男女比は1.5:1であった。65歳以上の患者は1,051名で、全体の67.9%を占めた。5年以内にPPSV23を接種されていたのは143名（9.2%）で、PCV13を接種されていたのは2名（0.1%）であった。1,547例IPDのうち、髄膜炎は231症例（15.0%）、菌血症を伴う肺炎は903例（58.4%）、菌血症のみは266例（17.2%）であった。129症例（8.3%）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18 (1.2%) 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1,549例のうち、17症例の分離菌または検体を収集できなかった。1,528例から肺炎球菌が分離され、4症例の髄液（1症例）または血液（3症例）検体より肺炎球菌のDNAが検出された。これらの1,532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201例（分離率は13.1%）で、もっとも多かった。4症例由来肺炎球菌はnon-typable (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1,549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35.1%と64.3%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32.8%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126例で、8.3%を占め、徐々に分離率の低下がみられた。

3. ワクチン接種歴あるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

1,549例のうち、PPSV23の接種後5年以内に発

症したIPD症例は143例であった。そのうちの141例より分離された肺炎球菌の血清型別を行った。141例中、80例（56.7%）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4-12月、2014年、2015年、2016年、2017年および2018年、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ45、209、226、293、417と359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45、204、222、291、413と357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、2018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。

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、

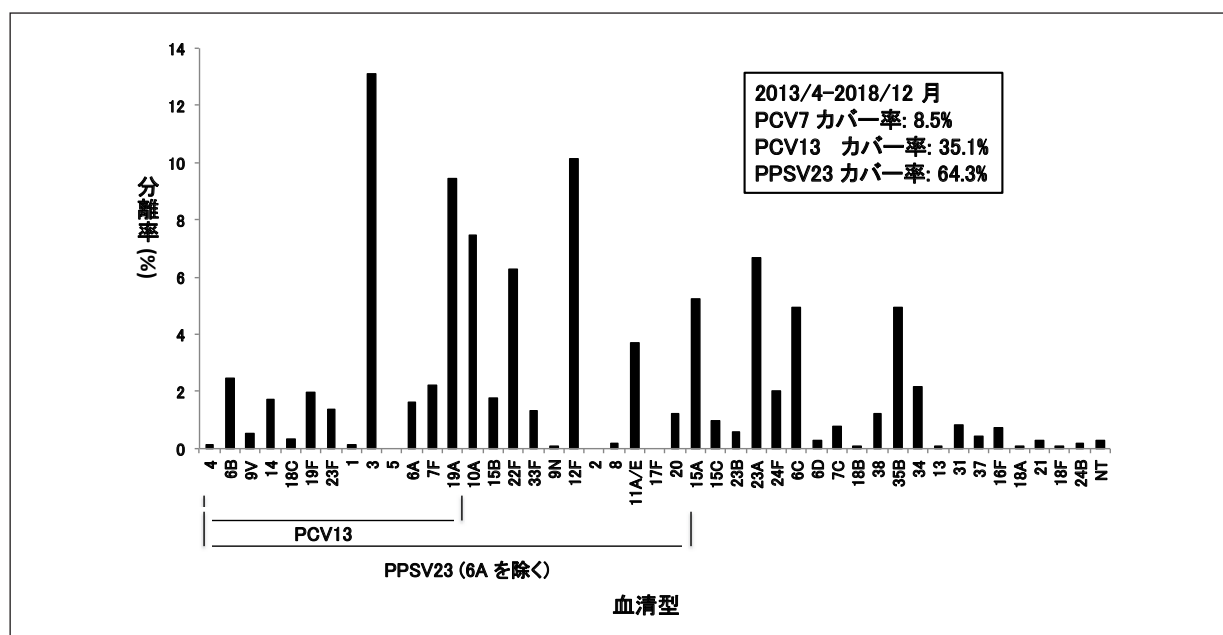


図1. 2013/4-2018/12月に診断された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度 (n=1,532)

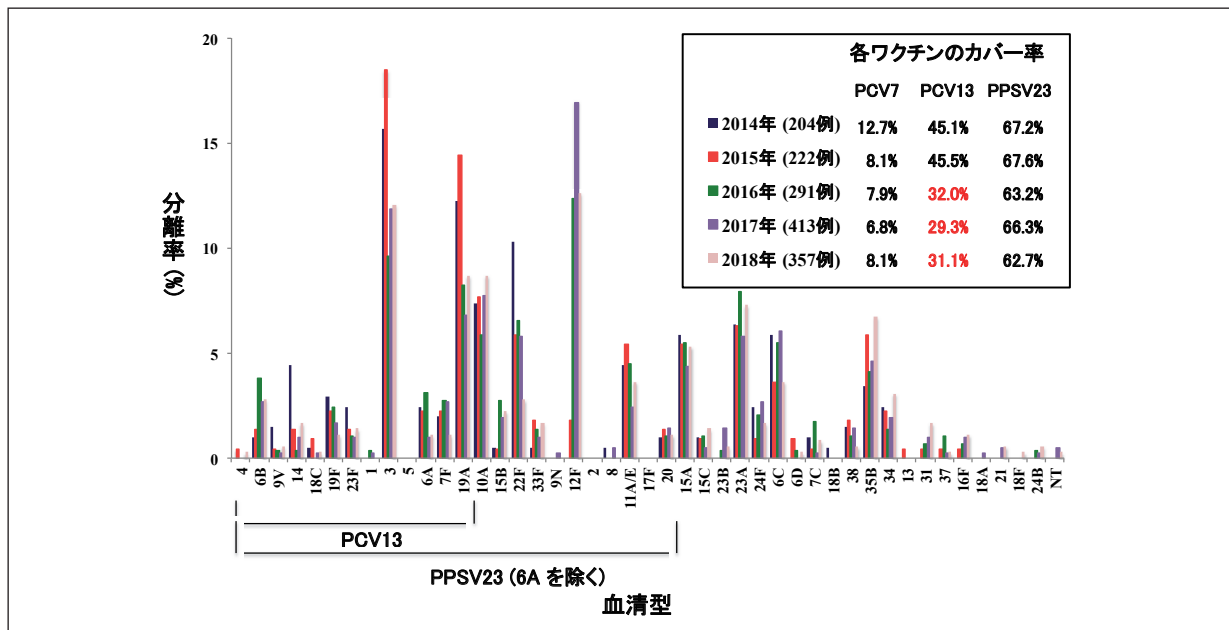


図 2. 2014-2018年に診断された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=1,484)

血清型 3 型と 19A 型による IPD 症例の減少がみられた。一方、12F 型による IPD 症例数の増加がみられた (図 2)。

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 年 4 月から 2018 年 12 月現在までに、成人 IPD 由来肺炎球菌の 32.8% 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 年以後成人 IPD 症例より血清型 3 型および 19A 型肺炎球菌の分離率

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。

E. 結論

2013 年 4 月から 2018 年 12 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

- 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) Fukusumi M, [Chang B](#), Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuronuma K,

Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K, the Adult IPD Study Group. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. BMC Infectious Diseases. 17: 2, 2017.

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.
- 2) 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.
- 3) 友廣真由美, 岸川孝之, 山崎一美, 常 彬, 大石和徳. 成人肺炎球菌性肺炎の罹患率についての検討: population-based study. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会. 2016年.
- 4) 福住宗久, 西 順一郎, 丸山貴也, 渡邊 浩, 大島謙吾, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 藤田次郎, 横山彰仁, 常 彬, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布に関する疫学 (2013年4月 - 2015年12月). 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年.
- 5) 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 常 彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランス - PCV13 普及後の小児 IPD の減少 -. 第20回日本ワクチン学会学術集会. 2016年.
- 6) 佐藤千紗, 鈴木博貴, 土田文広, 常 彬, 山本友香, 西塚 碧, 渡邊麻莉, 大石和徳, 武田博明. 当院における肺炎・気支管炎患者の肺炎球菌の莢膜血清型および薬剤耐性遺伝子 *pbp* の過去9年間の経年的検討. 第90回日本感染症学会総会. 2016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