

成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像の血清型別解析

研究代表者：大石 和徳（富山県衛生研究所 所長）

研究協力者：田村 恒介（富山県衛生研究所 主任研究員）

研究要旨 本研究班に2013～2018年度に登録され、血清型が決定された成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の1,702例を解析対象とした。12F以外に報告数の頻度が多い血清型3、19A、10A、23Aの臨床的特徴や患者背景について、他の血清型と比較した。

年齢中央値は12F（67歳）、10A（66歳）で他の血清型（72歳）と比較して低かった。菌血症を伴う肺炎の割合は血清型3（78%）、19A（87%）と他の血清型（61%）に比較して有意に高率であった。髄膜炎の割合は10A（30%）、23A（35%）で他の血清型（13%）に比較して有意に高かった。また、全ての血清型において、年代が上がると菌血症を伴う肺炎が増加、髄膜炎が減少する傾向が認められた。12F（12%）、10A（6.3%）によるIPD患者の致命率は他の血清型（18%）と比較して有意に低かった。致命率は年代と共に上昇する傾向が認められたが、12F、10Aにおいては、年代における変化はほとんど無かった。一方、血清型3では、15～64歳の若い年代の患者においてもその致命率（21%）は他の血清型（11%）と比較して、有意に高かった。本研究によって、これまで知られていなかった主要な血清型による年齢、基礎疾患、致命率、病型などの特徴が明らかになった。また、今回の解析から、特定の血清型が成人IPDの病態形成に関与することが示唆された。

A. 研究目的

我々は成人の血清型12Fによる侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）では65歳以上の割合、菌血症を伴う肺炎の割合が他の血清型によるIPDに比較して、有意に少ない等の臨床的特徴を明らかにしてきた（Shimbashi R, et al. PLoS One, 2019）。しかしながら、成人IPDの臨床的特徴に関しては十分な研究は行われていない。本研究では、わが国の成人IPDサーベイランスデータを用いて、主要な5血清型の臨床的特徴（病型、致命率、年齢、基礎疾患の有無）を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2013～2018年度に本研究班に登録され、血清型が決定された1,702例のIPD患者を解析対象とした。12F以外に報告数の頻度が多い血清型3、19A、10A、23Aの臨床的特徴や患者背景について、他の血清型と比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、匿名化された情報を用いて実施しており、国立感染症研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した（審査番号707）。

C. 研究結果

1) 主要血清型の割合

最も多い血清型3（n=217、12.7%）、に続き12F（n=174、10.2%）、19A（n=156、9.2%）、10A（n=126、7.4%）、23A（n=111、6.5%）、23A（n=111、6.5%）、22F（n=104、6.1%）、35B（n=96、5.6%）、15A（n=95、5.6%）の順であった。

2) 症例全体の記述疫学

1,702例のIPD症例の年齢中央値は71歳（IQR：62-82）、男性の割合は60%であった。併存症、免疫不全の割合は72.8%、26.6%であった。臨床病型は肺炎60.2%、菌血症16.6%、髄膜炎14.5%、その他8.7%であった。致命率は16.5%であった。

3) 主要血清型による比較

年齢中央値は12F（67歳）、10A（66歳）で他の血清型（72歳）と比較して低かった。無脾症・低

形成・脾臓摘出の基礎疾患がある割合は、他(4.0%)と比較し、10A(7.9%)、23A(8.1%)で高い傾向($p<0.1$)が認められた。

病型について、菌血症を伴う肺炎の割合は血清型3(78%)、19A(87%)と他の血清型(61%)に比較して有意に高率であった。髄膜炎の割合は10A(30%)、23A(35%)で他の血清型(13%)に比較して有意に高かった。また、全ての血清型において、年代が上がると菌血症を伴う肺炎が増加、髄膜炎が減少する傾向が認められた。

12F(12%)、10A(6.3%)によるIPD患者の致命率は他の血清型(18%)と比較して有意に低かった。致命率は年代と共に上昇する傾向が認められたが、12F、10Aにおいては、年代における変化はほとんど無かった。一方、血清型3では、15~64歳の若い年代の患者においてもその致命率(21%)は他の血清型(11%)と比較して、有意に高かった。

D. 考察

血清型により、病型の割合に差が認められたことから、病型(病態)形成の機序が異なる可能性が考えられる。また、年代が上がると致命率、菌血症を伴う肺炎が増加した。

今回の解析から、特定の血清型が成人IPDの病態形成に関与することが示唆された。

E. 結論

主要な血清型による年齢、基礎疾患、致命率、病型などに特徴が認められた。血清型3及び19Aは菌血症を伴う肺炎の病型をとることが約80%と高頻度であり、10A、23Aでは約30%に髄膜炎を起こすことが判明した。致命率は多くの血清型で年齢と共に高くなる傾向があった。一方、血清型3では15~64歳における致命率が、他の血清型に比べて、有意に高かった。

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,14: e0212418, 2019.

- 2) Hoshino T, Takeuchi N, Ohkusu M, Hirose S, Fukusawa C, Kubota T, Ishida M, Watanabe H, Oishi K, Ishiwada N. Identification of *Haemophilus influenzae* serotype e strains missing the fucK gene in clinical isolates from Japan. J Med Microbiol. 68 (10) : 1534-9,2019.
- 3) Kerdsin A, Takeuchi D, Nuangmek A, Akeda Y, Gottchalk M, Oishi K. Genotypic comparison between *Streptococcus suis* isolated from pigs and humans in Thailand. Pathogen. 2020 Jan 9; 9 (1) . pii: E50. doi: 10.3390/pathogens9010050.

2. 学会発表

- 1) Oishi K. 12F as a highly invasive serotype and the clinical characteristics of invasive disease in adults. The 2nd Asian Pneumococcal Symposium. 19-21 October, 2019. Beijing, China.
- 2) Oishi K, Chang B, Ohnishi M, Kinjo Y, and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan 第92回日本細菌学会総会4月23日-25日:札幌.
- 3) 大石和徳. シンポジウム 8. 肺炎球菌ワクチンの現状とこれから. わが国の侵襲性肺炎球菌感染症の現状とこれからの予防接種の在り方. 第93回日本感染症学会2019年4月4日~6日, 名古屋市.
- 4) 大石和徳. シンポジウム12. 最近話題になっている子供のワクチン, 大人のワクチン. 世代を超えた肺炎球菌ワクチン戦略. 日本感染症学会 2019年4月4日~6日, 名古屋市.
- 5) 藤倉裕之, 常 彬, 松井珠乃, 砂川富正, 黒沼幸治, 大島謙吾, 武田博明, 田邊嘉也, 丸

- 山貴也, 笠原 敬, 窪田哲也, 渡邊 浩, 西 順一郎, 藤田次郎, 大石和徳. Asplenia/hyposplenia に伴う侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019年.
- 6) 金城雄樹, 常 彬, 大西 真, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株のPspA clade分布解析. 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 2019年.
- 7) 大石和徳, 新橋玲子, 藤倉裕之, 福住宗久, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木 基, 常 彬, 渡邊 浩, 西 順一郎, 丸山貴也, 金城雄樹. 高侵襲性12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床的特徴. 第23回日本ワクチン学会 2019年11月30日～12月1日. 東京都.
- 8) 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及びPneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019年.
- 9) 藤倉裕之, 常 彬, 砂川富正, 西 順一郎, 渡邊 浩, 丸山貴也, 金城雄樹, 大石和徳, 鈴木 基. 成人肺炎球菌性髄膜炎の疫学的・細菌学的特徴. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 2019年.
- 10) 大石和徳. シンポジウム15. 新規ワクチン開発状況と今後の展開. 新規肺炎球菌ワクチンの開発と今後の展開. 2019年5月9～11日, 東京都.
- 11) 大石和徳. シンポジウム 1. 肺炎球菌ワクチンの現状と将来～PPSVとPCV～. 65歳以上の成人における肺炎球菌ワクチン接種の方向性. 第33回日本臨床内科医学会. 2019年10月13日～14日. 広島市.

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