

成人侵襲性肺炎球菌感染症の血清型の侵襲性ポテンシャルと臨床病型

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 本研究班で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例を解析し、得られた結果から血清型の侵襲性ポテンシャルによるIPDの病型について考察した。低侵襲性とされる血清型3、19Aでは最初に菌血症を伴わない肺炎を惹起し、その後菌血症を伴う肺炎（IPD）に進展すると考えられた。このことは、血清型3、19AによるIPD症例の約8割が菌血症を呈する肺炎を呈していた所見からも支持される。また、血清型10A、23AによるIPDではその約1/3が髄膜炎を呈していた。このことはこれらの血清型が高侵襲性であることを示唆している。これらの所見は血清型による侵襲性ポテンシャルの違いがIPDの病型決定に重要な役割を果たすことが示唆された。

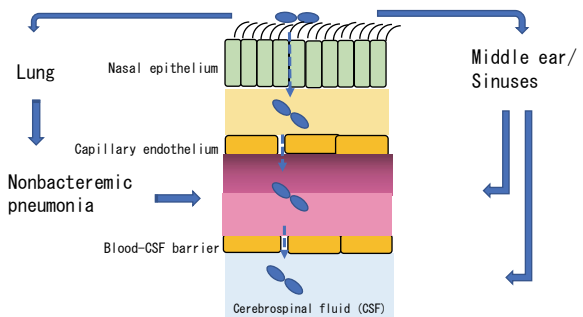
A. 研究目的

肺炎球菌は通常乳幼児の鼻咽腔に保菌されており、しばしば侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を発症する。IPDの病型は肺炎、髄膜炎、菌血症など多様である。また、本菌には100種類の血清型が存在し、血清型によって菌の無菌部位への侵襲性は大きく異なる。高侵襲性として血清型1、5、7、低侵襲性として血清型3、6、19が知られている（Jansen AGSC, et al. CID, 2009）。

IPDの病態形成（図）に関して、以下の1～3）が知られている。1）鼻腔中の肺炎球菌が下気道に嚥下（silent aspiration）されることにより肺炎を発症する。さらに、病態が進展すると菌血症を伴う肺炎へと発展する。2）鼻咽腔の肺炎球菌は鼻腔上皮細胞上から粘膜下に移動し、さらに血管内皮細胞を経て血中に侵入することで菌血症を発症する。3）血流中の同菌は血流脳関門（Blood-CSF barrier）を通過し、髄膜炎を発症する。

2019年度の報告書において、われわれは成人IPDの血清型と臨床的特徴の関連に関して報告した。また、髄膜炎発症過程においては、中耳炎や副鼻腔炎から局所的な感染拡大によりルートも知られている。しかしながら、血清型によるIPDの病型決定については十分な検討がない。本研究で

は、成人IPDの主要な血清型の侵襲性と病型の解析から、血清型によるIPDの病型決定について考察する。



図．IPDの病態形成

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。主要な血清型3、12F、19A、10A、23Aの侵襲性ポテンシャルと病型について、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

低侵襲性ポテンシャルとされる血清型 3、19A による IPD の病型の約 8 割は肺炎であり、菌血症や髄膜炎は 10% 以下であった。一方、10A、23A による IPD の病型では肺炎が約 3 割と低下し、一方、髄膜炎は約 1/3 にみられた。また、本研究における 247 例の髄膜炎症例のうち、中耳炎、副鼻腔炎が合併していたのは 6.5% に過ぎなかった。血清型 12F では肺炎は 50% と低く、その他病型が 16% とやや多いが、その病型の特徴は明らかでなかった。

D. 考察

低侵襲性とされる血清型 3、19A は、国内の高齢者における菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎の原因菌としても高頻度であることが報告されている (Sando E, et al. Vaccine, 2019)。また、高齢者の市中肺炎の発症機序として、silent aspiration が報告されている (Kikuchi R, et al. Am J Crit Care Med, 1994)。さらに、マウスの経鼻感染モデルにおいて、菌血症を伴わない肺炎から、菌血症を伴う肺炎 (IPD) への進展が確認されている。これらから、低侵襲性の血清型 3、19A は鼻咽頭から肺に吸引され、菌血症を伴わない肺炎から、菌血症を伴う肺炎 (IPD) に進展する可能性が示唆された。また、本研究の成人 IPD では、主に血行性ルートで髄膜炎が発症すると考えられた。このため、血行性ルートで髄膜炎を発症する 10A、23A は高侵襲性と推察された。今回の解析から、侵襲性ポテンシャルの異なる血清型によって IPD の病型が決定されることが示唆された。

E. 結論

わが国の成人 IPD のサーベイランス所見から、血清型による侵襲性ポテンシャルの違いが IPD の病型決定に重要な役割を果たしている事が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Shimbashi R](#), [Suzuki M](#), [Chang B](#), [Watanabe H](#), [Tanabe Y](#), [Kuronuma K](#), [Oshima K](#), [Maruyama T](#), [Takeda H](#), [Kasahara K](#), [Fujita](#)

[J. Nishi J](#), [Kubota T](#), Tanaka-Taya K, Matsui T, [Sunagawa T](#), [Oishi K](#), and the Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults, Japan 2013-2017. Emerg Infect Dis. 26 (19): 2378-86, 2020

- 2) [Ohshima N](#), [Akeda Y](#), [Nagai H](#), [Oishi K](#). Immunogenicity and safety after the third vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. Human Vaccine Immunother 2020 Feb 12: 1-7. doi: 10.1080/21645515.2020.1718975.
- 3) [大石和徳](#), [朴 貞玉](#), [明田幸宏](#). 新規肺炎球菌タンパク質ワクチン開発. 日本臨床. 78 (4): 704-709, 2020.
- 4) [天目純平](#), [右田清志](#), [大石和徳](#). 関節リウマチ患者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性. リウマチ科. 65 (19): 131-136, 2021.

2. 学会発表

- 1) [東 桃代](#), [明田幸宏](#), [森野紗衣子](#), [大石和徳](#). 65歳以上に対する肺炎吸引ワクチン PCV-13-PPSV23 連続摂取の免疫原性と安全性の検討. 第24回日本ワクチン学会2020年12月19~20日, 名古屋市.
- 2) [田村恒介](#), [常 彬](#), [砂川富正](#), [鈴木 基](#), [渡邊 浩](#), [西 順一郎](#), [丸山貴也](#), [金城雄樹](#), [大石和徳](#). 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の血清型による臨床像の特徴. 第24回日本ワクチン学会2020年12月19~20日, 名古屋市.

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