

成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究

研究分担者：常 彬（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）

研究要旨 2020年1月から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163例より分離された肺炎球菌の細菌学的解析を実施し、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価できるデータ収集を行った。163株肺炎球菌のうち、血清型3型の分離率がもっとも高く、11.0%であった。現在日本国内で使用されている沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）および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23A、15A、35B血清型の分離率も高く、それぞれ8.0%、7.4%と6.1%であった。2020年の肺炎球菌のPCV13およびPPSV23含有血清型の分離率は27.6%と54.6%であった。2019年以後に分離された肺炎球菌のPPSV23含有血清型に低下がみられた。PPSV23の普及と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）が始まった。また、2020年4月から、60歳から65歳未満の方で、心臓、腎臓、呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害やヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害がある方が接種対象に追加された。成人における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、2020年に10道県（北海道、山形県、宮城県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）で報告された成人IPDより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

2020年1月から12月現在まで、10道県で発症さ

れた成人IPD由来の163株肺炎球菌を対象とした。

分離された肺炎球菌は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。

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。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PCR serotyping法では11Aと11Eを区別できないため、11A/Eと記入した。

（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

2020年1月から12月現在まで、10道県で成人IPD症例163例が報告された。これらのIPD患者年齢は37-98歳、平均は72.3歳で、男女それぞれ86名と77名で、男女比は1.1:1であった。65歳以上の患者は121名で、全体の74.2%を占めた。PPSV23を接種されていたのは17名（10.4%）であった。163例IPDのうち、髄膜炎症例は21症例（12.9%）、菌血症を伴う肺炎症例は88例（54.0%）、菌血症のみの症例は35例（21.5%）であった。17症例（10.4%）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2例（1.2%）であった。

2. 成人IPD由来肺炎球菌の血清型分布

2020年に成人IPD症例163例から分離され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型肺炎球菌は18のIPD症例から分離され、分離率は11.0%で、もっとも高かった。また、PPSV23含有血清型のうち、血清型10A、19Aおよび12Fの分離率は7.4%、6.7%および6.1%と高かった。PPSV23非含有血清型では、23A、15A、35B血清型の分離率も高く、それぞれ8.0%、7.4%と6.1%であった。

2020年に分離された肺炎球菌のPCV13およびPPSV23に含まれる血清型の分離率はそれぞれ27.6%と54.6%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44.2%であった。2010年2月に日本に導入された小児用沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）に含まれる血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）による症例は13例で、8.0%を占めた。

3. ワクチン接種歴のあるIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布

163例のうち、PPSV23の接種歴のある症例は17例であった。そのうち、10例（58.8%）はPPSV23含有型肺炎球菌による症例であった。この10例より分離された起炎菌の血清型は3型（2例）、19A型（2例）、20型（2例）、10A型（1例）、11A/E

型（1例）、12F型（1例）および22F型（1例）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

2013年4月に開始された本研究班は、2013年、2014年、2015年、2016年、2017年、2018年、2019年および2020年に、10道県から報告された成人IPD症例数はそれぞれ53、209、230、294、419、393、437、163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53、205、221、292、416、391、437、163例であった。研究班が始まった当初、報告システムの設立に時間がかかったため、2013年4-12月の症例報告及び菌株の収集が少なかったと考えられた。2014年以後にIPD症例は一年を通して報告された。2014年から2020年までの年別の成人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年の分離株に比べ、2016年以後の分離株のPCV13カバー率の低下がみられた。特に、血清型3型と19A型によるIPD症例の減少がみられた。2016年以後に12F型によるIPD症例数の増加がみられたが、2019年以後に減少傾向にあった（図2）。また、2018年から2020年の分離菌のPPSV23のカバー率に減少傾向がみられ、ワクチン

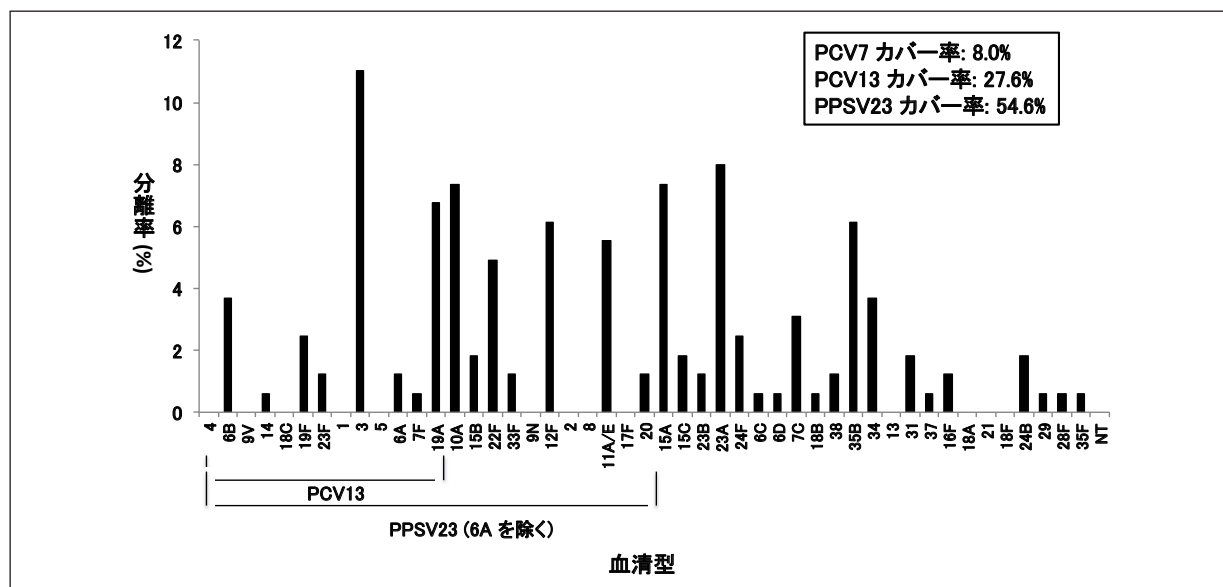


図1. 2020/1月-12月に報告された成人IPD由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度（n=163）

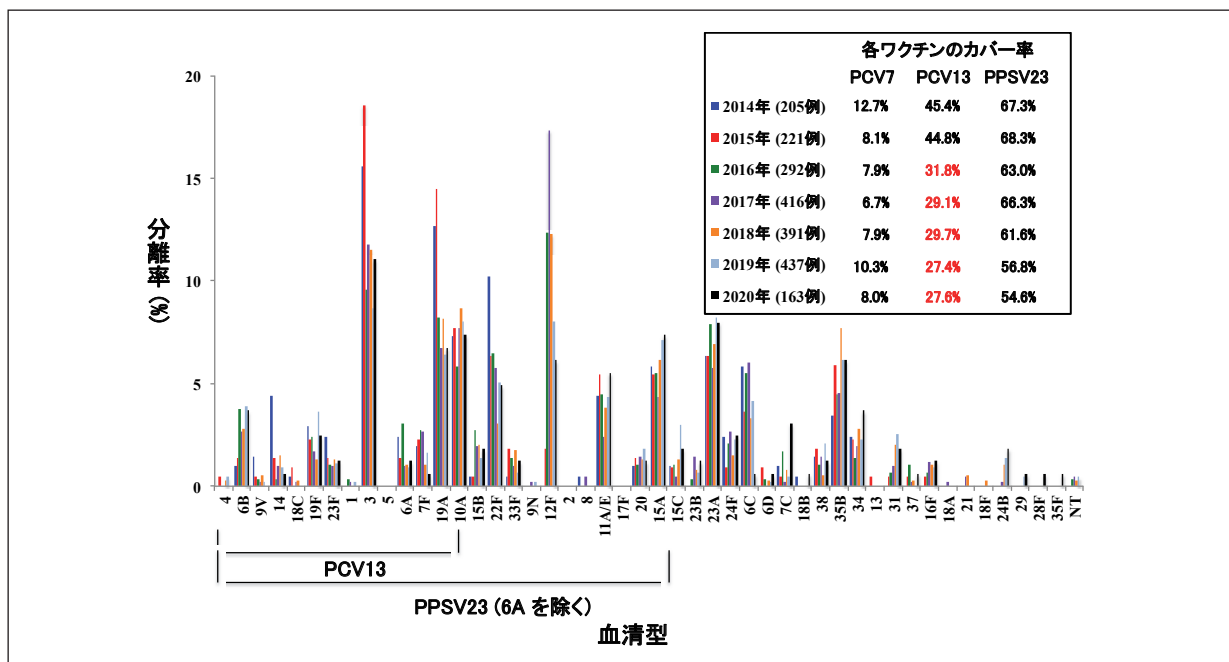


図 2. 2014-2020年に報告された年別、成人IPD由来原因菌の血清型別の分離頻度 (n=2,125)

定期接種化の予防効果である可能性が示唆された。

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2014年6月に追加承認された。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用結合型肺炎球菌ワクチン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2020年まで、成人IPD由来肺炎球菌の細菌学解析を行ってきた。成人IPDより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年以後にPCV13含有タイプが占めている割合も徐々に減少した。PCV13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、成人への間接予防効果（集団免疫効果）も果たしたと考えられた。今後、日本成人IPDにおけるPCV13の集団免疫効果があるかどうかを観測し続ける必要がある。

2013年4月、IPDは五類感染症に追加され、感染症法に基づく感染症発生動向調査の対象になっ

た。本研究班の調査地域においても、IPDの報告症例数は年々増加し、2017年から2019年にかけて年間約400例が報告された。しかし、2020年の一年間には163症例のみが報告され、減少がみられた。症例数が減少した理由を分析する必要がある。

E. 結論

2013年4月から2020年12月現在までに成人IPDから分離された肺炎球菌は、2016年以後の起因菌のPCV7およびPCV13の、2018年以後のPPSV23のカバー率に若干の低下がみられた。小児用結合型肺炎球菌ワクチンによる成人IPDへの間接予防効果およびPPSV23による直接予防効果が示唆された。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) [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](#); Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults,

Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*, 26: 2378-2386, 2020.

- 2) Chang B, Kinjo Y, Morita M, Tamura K, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Ohnishi M, Suga S, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Front Cell Infect Microbiol*. (in press).

2. 学会発表

- 1) 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学術集会, 2020.

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