

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 414 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 23A および 10A 型の分離率がもっとも高く、それぞれ 17.9% と 14.5% であった。薬剤感受性試験では、38.6% 髄膜炎由来肺炎球菌はペニシリン G に耐性（PRSP）を示した。また、もっと多く分離された PRSP は 23A、15A、35B 型で、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンに含まれていない血清型は 87.9%を占めた。髄膜炎由来菌の 2.2% と 2.5% がそれぞれセフトキシムとパニペナムに耐性を示した。エリスロマイシン、クリンダマイシン、トスフロキサシンに対する耐性率は 88.5%、74.4%、0.5%であった。すべての分離菌はバンコマイシンに感受性であったが、臨床現場では難治性になる症例が

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。現在、成人用肺炎球菌ワクチンには、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23: 血清型 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F を含む）、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13: 血清型 4、6B、9V、14、18C、19F、23F、1、3、5、6A、7F、19A を含む）、沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15: PCV13 に血清型 22F、33F を含む）、沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20: PCV15 に血清型 10A、11A、12F、15B および 8 を追加）および沈降 21 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV21: 血清型 3、6A、7F、19A、22F、33F、9N、10A、11A、12F、8、17F、20A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31、35B を含む）の 5 種類がある。このうち、日本では PPSV23、PCV13、PCV15 および PCV20 の成人への使用が承認され

ており（2024 年 10 月に PCV13 から PCV20 に切り替え）、PCV21 は承認申請中である。各ワクチンに含まれる血清型は表 1 に示す。

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。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。一方、成人の各種 PCV ワクチンは、これまでのところ任意接種となっている。成人における PPSV23 や 各種 PCV ワクチン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（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)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 3,163 例のうち、髄膜炎と診断された症例由来 414 検体(肺炎球菌 412 株および臨床検体 2 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・精製し、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-typeable (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 年から使用されている CLSI の基準で判定された(表 2)。トスフロキサシンに対する感受性の基準はレボフロキサシンの判定基準を用いて判定した。

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: 成人肺炎球菌性髄膜炎症例の背景

2013 年 4 月以後、10 道県で成人肺炎球菌性髄膜炎症例 420 例が報告された。420 症例の患者年

齢は 15-100 歳、中央値は 72 歳で、男女はそれぞれ 247 名と 173 名で、男女比は 1.4:1 であった。42 名(10.0%)に肺炎球菌ワクチンの接種歴があった。5 年以内に PPSV23 を接種されていたのは 29 名(6.9%)であった。

2: 成人髄膜炎由来肺炎球菌の血清型分布

肺炎球菌が分離された 412 症例および髄液が得られた 2 症例の検体について血清型別を行った。各血清型肺炎球菌による髄膜炎症例数を図 1 に示している。血清型 23A 型と 10A 型肺炎球菌による症例はそれぞれ 74 例と 60 例で、髄膜炎全症例の 17.9% と 14.5% を占めて、最も多かった(図 1)。その他、血清型 3 型、35B 型、15A 型、12F 型なども多く分離されていた。髄膜炎症例における PCV13、PCV15、PCV20、PCV21 および PPSV23 含む血清型肺炎球菌の分離率は、それぞれ 15.2%、19.3%、46.9%、82.9% と 47.3% であった(図 1)。

肺炎球菌ワクチン接種歴のある 42 症例のうち 41 症例から原因菌が分離され、血清型は 6B 型: 3 症例; 10A 型: 3 症例; 3 型: 2 症例; 11A/E 型: 2 症例; 7F 型: 1 症例; 19F 型: 1 症例; 15B 型: 1 症例; 22F 型: 1 症例; 23A 型: 13 症例; 15A 型: 4 症例; 34 型: 4 症例; 35B 型: 3 症例; 15C 型: 1 症例; 6C 型: 1 症例; 24F 型: 1 症例であった。そのうち、PPSV23 含有肺炎球菌による症例は 11 例(44.0%)であった。

3: 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 420 症例のうち、407 症例由来株の薬剤感受性試験を実施した。肺炎球菌のペニシリン G に対する MIC(最小発育阻止濃度)の分布を図 2 に示す。その結果、ペニシリン G 感受性肺炎球菌(PSSP)とペニシリン G 耐性肺炎球菌(PRSP)はそれぞれ 250 株(61.4%)と 157 株(38.6%)であった。PRSP の 87.9%(138/157)は、非 PPSV23 ワクチンタイプの分離菌により占められていた(図 1)。血清型 23A、15A、35B の PRSP が多く、それぞれ 74 株、30 株、21 株であった。

肺炎球菌 407 株のうち、27 株(6.6%)がセフトキシムに対する低感受性(MIC=1 µg/mL)であ

り、9 株 (2.2%) が耐性 ($\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/mL}$) であった。耐性菌の血清型は、35B 型 (3 株)、15A 型 (2 株)、23A 型 (2 株)、10A 型 (1 株)、23B 型 (1 株) であった。メロペネム低感受性菌 ($\text{MIC}=0.5 \mu\text{g/mL}$) の分離率は 9.1% (37/407) であった。 MIC は $1 \mu\text{g/mL}$ 以上の耐性菌は 10 症例より分離され、耐性率は 2.5% (10/407) であった。メロペネム耐性菌の血清型は 35B 型 (5 株)、23A 型 (3 株)、15A 型 (1 株)、23B 型 (1 株) であった。

エリスロマイシン、クリンダマイシン、トスフロキサシンに耐性を示す肺炎球菌はそれぞれ 360、303、2 症例から分離され、耐性率は 88.5%、74.4%、0.5% であった。すべての髄膜炎由来株はバンコマイシンに感受性を示した。

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、PCV15、PCV20 の 65 歳以上の成人への適応も相次ぎ承認された。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 38.6% は PRSP であった。また、これら PRSP の 87.9% は PPSV23 非含有血清型であった。今後、PRSP による髄膜炎の罹患率の変動が懸念され、継続的な観測が必要である。さらに、88.5% の分離菌はエリスロマイシン耐性であり、懸念すべきことである。一方、すべての髄膜炎由来株は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有用であることが示唆される。

E. 結論

2013 年 4 月以後の成人髄膜炎由来肺炎球菌の半数以上は、PPSV23 および PCV20 にも含まれな

い血清型であり、新たなワクチン導入の必要性が示唆された。ワクチンによる肺炎球菌性髄膜炎の予防効果を評価するために、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。

1. 論文発表

- ①. Katayama Y, Morita M, Chang B, Katagiri D, Ishikane M, Yamada G, Mezaki K, Kurokawa M, Takano H, Akeda Y. Identification and characterization of a novel α -haemolytic streptococci, *Streptococcus parapneumoniae* sp. nov., which caused bacteremia with pyelonephritis. *International Journal of Medical Microbiology*, 315, 151625, 2024.
- ②. Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *International Journal of Infectious Diseases*, 143:107024, 2024.

2. 学会発表

なし。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

表1: 各肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型

PCV13

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----

PCV15

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----	-----	-----

PCV20

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F	10A	11A	12F	15B	8
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---

PCV21

3	6A	7F	19A	22F	33F	10A	11A	12F	8	9N	17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B
---	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	----	-----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----

PPSV23

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	7F	19A	22F	33F	10A	11A	12F	8	15B	2	9N	17F	20
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	-----	---	----	-----	----

表2. 髄膜炎由来肺炎球菌の薬剤感受性の判定基準 (μg/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
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

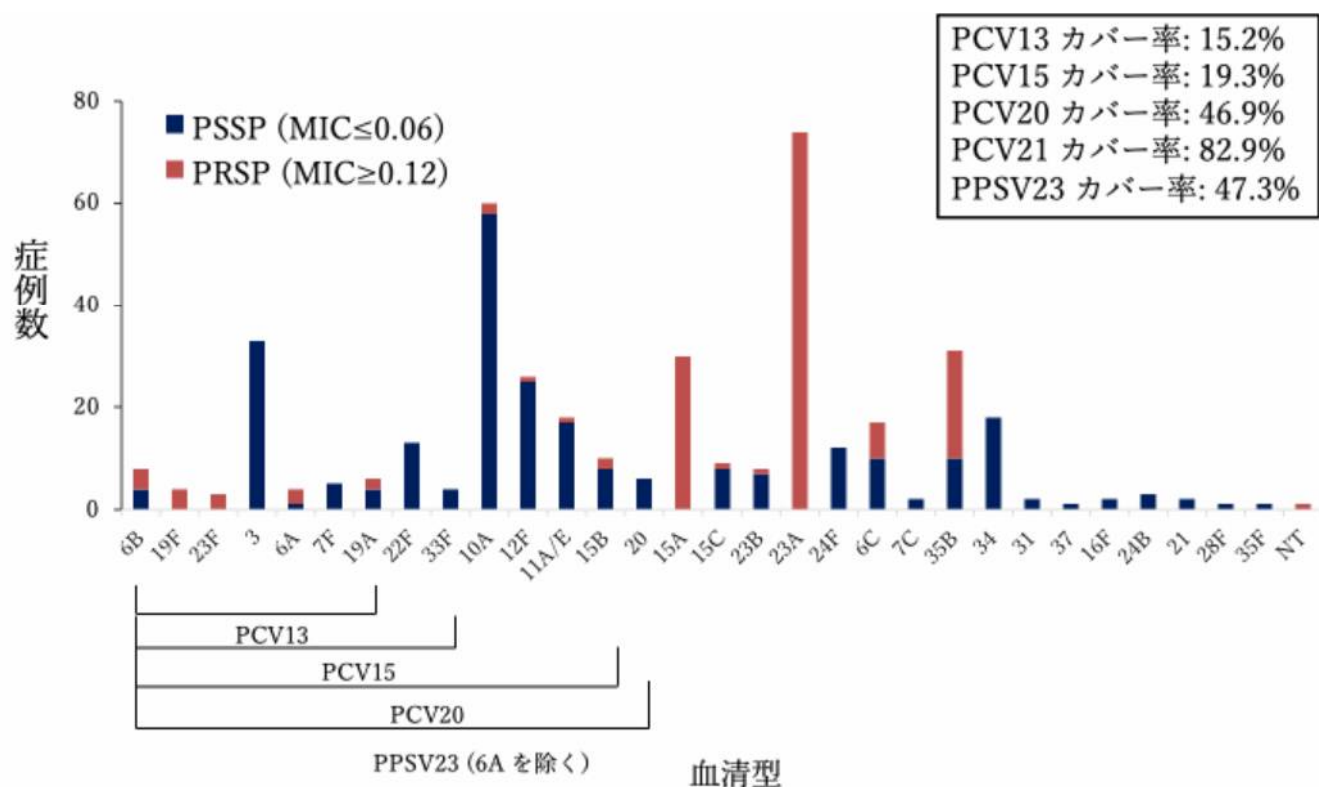


図1. 成人髄膜炎から分離された肺炎球菌の血清型 (n=414)

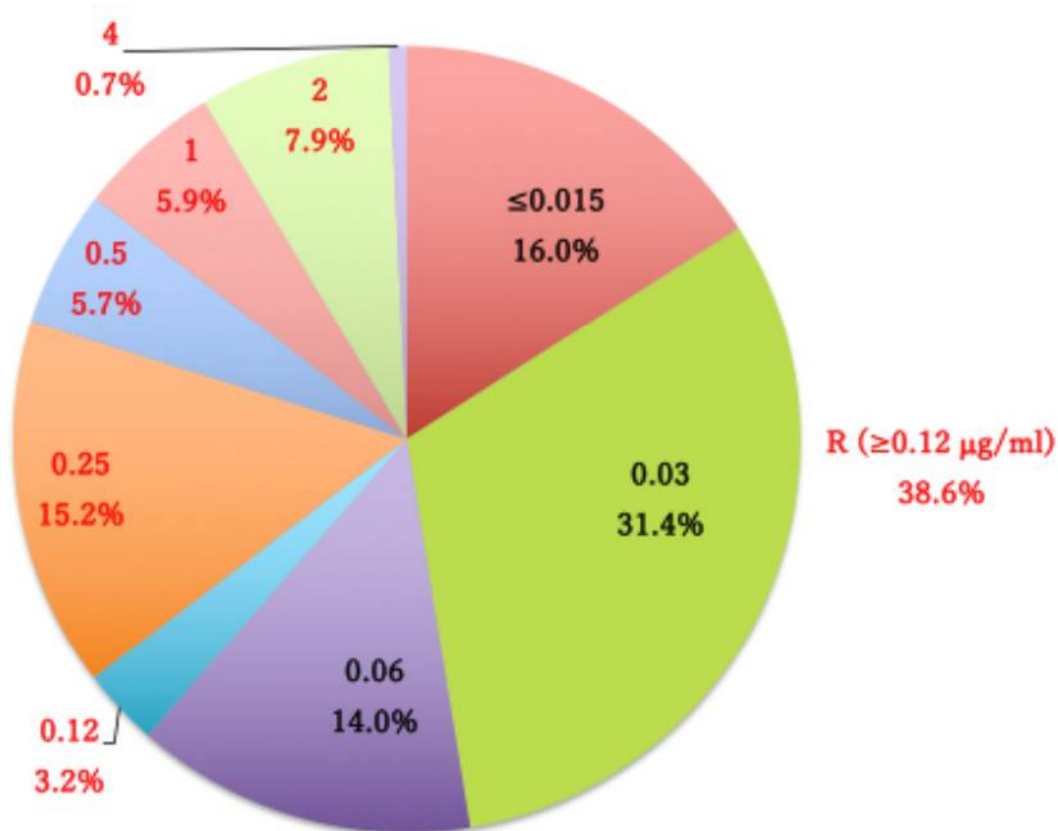


図2. 成人髄膜炎から分離された肺炎球菌の PCG に対する MIC (μg/ml)