

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

研究要旨

R4 から R6 年度まで、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 738 検体のうち、血清型 3 型の分離率がもっとも高く、15.6% であった。沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15）、沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20）と 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）に含まれる血清型の割合は、それぞれ 37.1%、51.8% と 52.6% であった。R4-5 年度の IPD 症例由来肺炎球菌の血清型と比較して、R6 年度では PCV15、PCV20 および PPSV23 の含有血清型の分離率が上昇しており、成人における肺炎球菌ワクチンの接種率を向上させる必要性が示唆された。今後、成人 IPD に対する PCV15、PCV20 および PPSV23 ワ

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、R4-6 年度に 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

R4 から R6 年度現在まで、10 道県で報告された成人 IPD 症例 740 例のうち、検体を収集できた 738 症例由来肺炎球菌を解析対象とした。

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。

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。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 PCR serotyping 法では 11A と 11E を区別できないため、11A/E と記入した。また、すべての抗血清と反応せず、墨汁染色では莢膜がみられない菌株について、lytA 遺伝子解析、胆汁酸溶解試験およびオプトヒン感受性試験を行い、肺炎球菌と同定される場合は、non-typeable (NT) と判定した。

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 IPD 症例の背景

R4 から R6 年度現在まで、10 道県で成人 IPD 症例 740 例が報告された。そのうち、1 症例の臨床情報は不明であった。739 症例の患者年齢は 16-105 歳、中央値は 74 歳で、男女はそれぞれ 448 名と 291 名で、男女比は 1.5:1 であった。65 歳以上の患者は 556 名で、全体の 75.2% を占めた。53 名 (7.2%) に PCV または PPSV23 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 19 名 (2.6%) であった。739 例 IPD のうち、髄膜炎は 77 症例 (10.4%)、菌/敗血症を伴う肺炎は 462 例 (62.5%)、感染巣が不明な菌/敗血症は 116 例 (15.7%) であった。66 症例 (8.9%) 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 16 (2.2%) 例で、2 症例 (0.3%) は診断名が不明であった。

2: 成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

成人 IPD 症例 740 例のうち、738 症例由来肺炎球菌の血清型別を行った。残りの 2 症例のうち、1 症例の分離菌は死滅し、1 症例は血液培養ボトルで肺炎球菌抗原が陽性であったが、原因菌は分離できなかった。培養ボトルより DNA を精製し、Multiplex PCR 血清型別や MLST 解析を行ったが結果は得られなかった。738 例由来肺炎球菌の各血清型の分離率を図 1 に示す。血清型 3 型肺炎球菌による IPD は 115 例 (15.6%) で、もっとも多かった。2 症例由来肺炎球菌は non-typeable (NT) であった。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、突然変異によって莢膜が作れなくなる可能性も排除できないと考えられる。738 症例における PCV13、PCV15、PCV20、PCV21 および PPSV23 の血清型肺炎球菌の分離率は、それぞれ 30.1%、37.1%、51.8%、77.5% と 52.6% であった (図 1)。いずれのワクチンにも含まれない非ワクチン型の分離率は 14.2% であった。

3: 成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布の年度別の比較

本研究期間中の R4 年度、R5 年度および R6 年度、10 道県から報告された成人 IPD 症例数はそれぞれ 172、262 と 306 症例であった。そのうち、菌株が収集できたのは 172、260 と 306 例であった。各年度における肺炎球菌の血清型分布および各ワクチンのカバー率の比較を行い、その結果を図 2A に示す。

肺炎球菌の血清型別分離率については、年度によって多少の違いはあるものの、R4 年度と比較して R5 と R6 年度の 19A 型の分離率の増加が見られた。R6 年度に、血清型 3 および 22F 型の分離率が増加したが、血清型 15A および 23A 型の分離率は減少傾向にあった。R4-6 年度に分離された肺炎球菌の PCV15、PCV20、PCV21 および PPSV23 のカバー率の変化を図 2B に示す。R6 年度の分離菌の PCV15、PCV20 および PPSV23 のカバー率が上昇し、

PCV13 と PCV21 のカバー率には明らかな変化はなかった。

4: ワクチン接種歴ある IPD 症例由来肺炎球菌の血清型分布

R4 から R6 年度現在まで、740 例の IPD 症例中、5 年以内に PPSV23 の接種歴のある症例は 19 例であった。これらの 19 例より分離された肺炎球菌のうち、13 例 (68.4%) は PPSV23 含有血清型であった (図 3)。

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、PCV15 と PCV20 の成人への適応もそれぞれ 2022 年 9 月と 2024 年 8 月に承認された。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定期接種に使われている PCV13 (2024 年 9 月まで)、PCV15 と PCV20 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、平成 25 から令和 6 年度までに、成人 IPD 由来肺炎球菌の細菌学的解析を実施し、データの蓄積を行った。継続的に血清型別解析の結果では、平成 28 年度以後の PCV13 含有血清型の分離率は低い水準 (20%~30%) で推移しており (H28-30 年度総合報告書、H29-31 年度総合報告書と R1-3 年度総合報告書を参考)、小児用 PCV13 ワクチンの普及は、本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、成人への間接効果 (集団免疫効果) も果たしたことが推測された。R5-6 年度に PCV13 に含まれる血清型 19A および R6 年度に PCV13 に含まれる血清型 3 肺炎球菌の分離率の増加は、間接効果による予防が限定的であることが一因である可能性が示唆された。今後、成人の予防接種率を高めることが重要である。

E. 結論

R5 年度までに成人 IPD から分離された肺炎

球菌における PPSV23 のカバー率は低水準で推移していたが、R6 年にふたたび上昇に転じ、成人における肺炎球菌ワクチンの接種率向上の重要性が示唆された。新たに承認・使用されている PCV15、PCV20 および従来の PPSV23 の予防効果を監視し続けるためには、成人 IPD 症例の原因菌の収集や血清型別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. Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Makoto Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* expressing serotype 3 pneumococcal capsule, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 28:1720-1722, 2022.

②. Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*, 40:3338-3344, 2022.

③. 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.

④. 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.

④. 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
---	----	----	----	-----	-----	-----	---	---	---	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	-----	---	----	-----	----

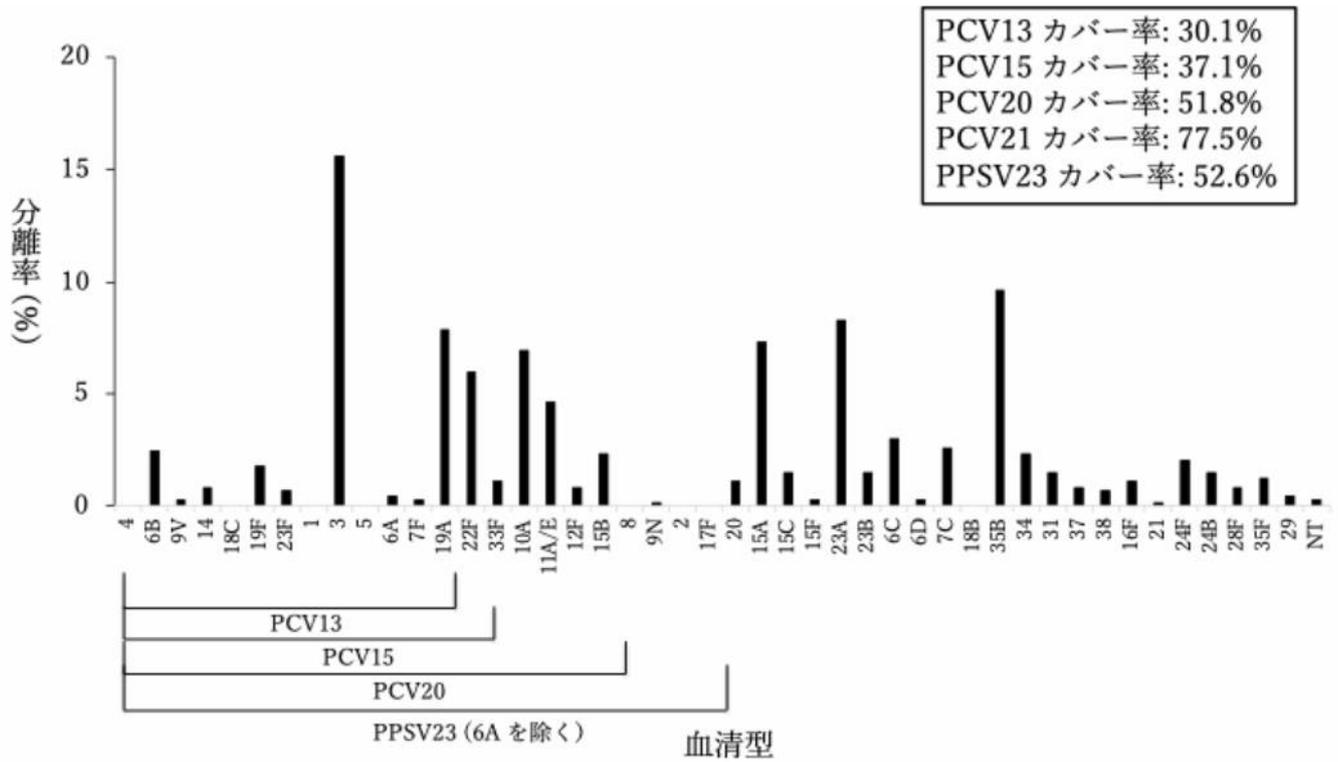


図1. R4-6 年度現在の成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型別の分離頻度 (n=728)

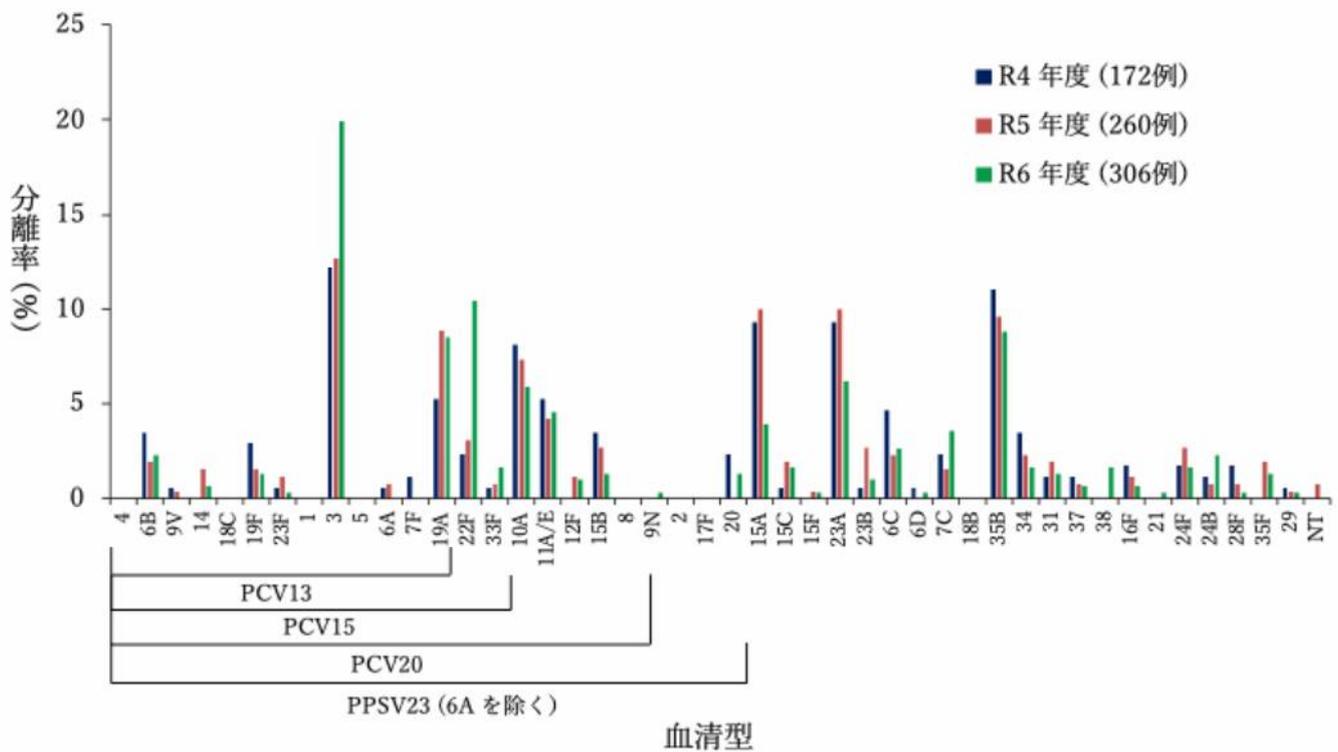


図2A. R4-R6 年度に発症された成人 IPD 由来原因菌の血清型別の分離頻度 (年度別)

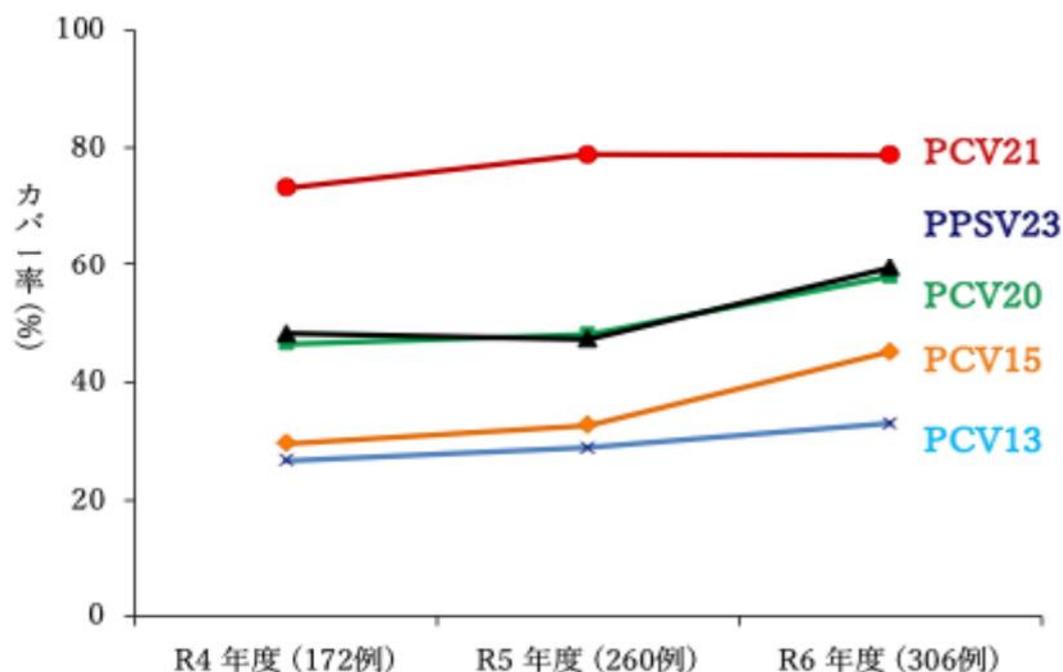


図2B. R4-R6 年度の成人 IPD 症例由来肺炎球菌のワクチンのカバー率

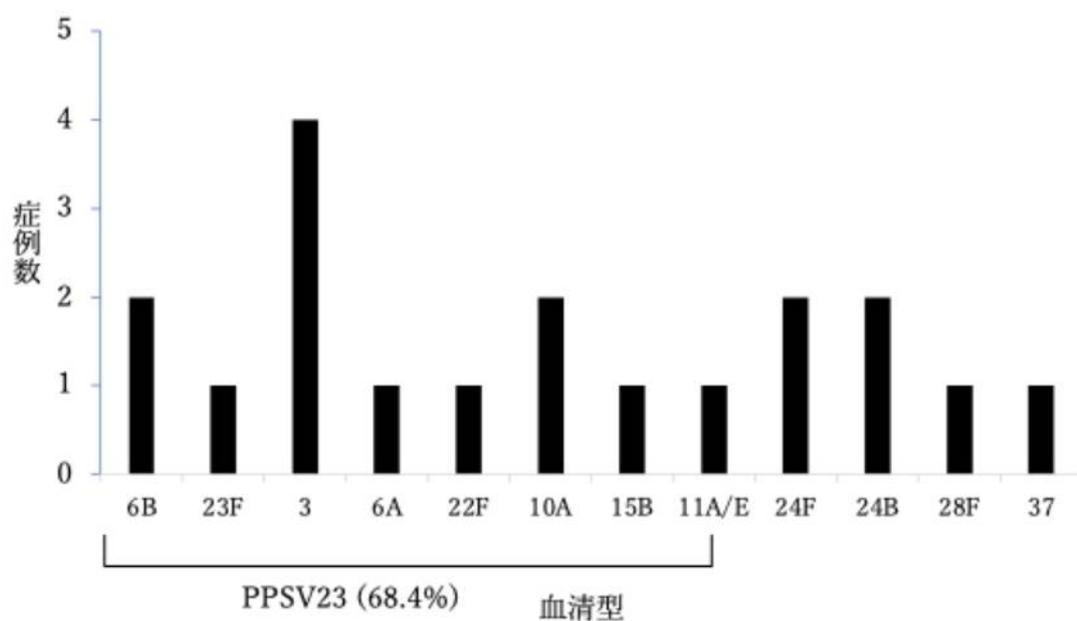


図3. 5年以内に PPSV23 接種歴のある成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型 (n=19)