ISSN 0915-5813

病原微生物検出情報 月報
Infectious Agents Surveillance Report (IASR)
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html

Vol.39 No. 7 (No.461)
2018年 7 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は，1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された，患者発生および病原体検出に関するデータ，2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所，地方衛生研究所，厚生労働省医薬・生活衛生局，検疫所。

＜特集＞ 肺炎球菌感染症　2017年

肺炎球菌はグラム陽性菌で，主要な呼吸器病原性菌の一つである。本菌は乳幼児の鼻咽頭に40～60%と高頻度に保菌されており，市中における菌の水平伝播に重要な役割を果たしている。菌表層の莢膜ポリサッカライド (capsular polysaccharide: CPS) は最も重要な病原性因子であり，血清型を決定する抗原でもある。現在までに97種類の血清型が知られている。本菌感染症に対する宿主側の主要な感染防御機構は血清型特異抗体によって誘導される補体依存的オプソニン活性である。

本菌は小児，成人に肺炎，中耳炎，副鼻腔炎などの非侵襲性感染症を引き起こす。成人の市中発症肺炎 (市中肺炎と医療ケア関連肺炎) の大半は菌血症を伴わない肺炎であり，その原因菌の約20%が肺炎球菌である。また，本菌はときに髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) を引き起こす。IPDとは通常無菌的であるべき検体から肺炎球菌が分離された疾患を指す。

ワクチンと血清型：わが国で製造販売承認されている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) と沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13)，沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV10) がある。

わが国において，2010年11月には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」が始まり，5歳未満の小児に対する沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の公費助成が実施された。その後，PCV7は2013年4月から定期接種ワクチンとなった。2013年11月には小児の定期接種ワクチンはPCV13に置き換わった。PCV10は小児の定期接種ワクチンへの追加は認められなかった。PPSV23は1988年3月に製造販売承認され，1992年8月に「脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」について健康保険適用が認められた。2014年10月から65歳の者，60歳以上65歳未満の者であって，心臓，腎臓もしくは呼吸器の機能障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能障害を有する者を対象として定期接種ワクチン (B類疾病) となった (本号15ページ)。現在，2019年3月までの5年間の期限措置として，65歳以上の定められた年齢を対象として定期接種を実施している。また，2014年6月にはPCV13に対する製造販売承認の用法および用量に65歳以上の成人が追加された。

検査室診断：培養法による肺炎球菌の同定は血液寒天培地上での溶血性 (α溶血)，胆汁酸溶解試験，オプトヒン感受性試験等によって行われる。血清型の決定は莢膜膨化試験により行われるが，スクリーニングとして血清型特異的遺伝子をターゲットとしたmultiplex PCRも有用である (本号4＆5ページ)。

感染症法に基づく感染症発生動向調査：2013年4月からIPDが5類全数把握疾患に追加された。2013年4月～2017年12月までに11,170症例 (男：女＝1.49：1) が報告されている。年別の報告数は経年的に増加した (表，次ページ図1)。また，患者の発生は冬～春に多い傾向があった。全年齢の人口10万当たり報告数も経年的に増加し，2017年は2.53で，5歳未満では9.47，65歳以上では5.38であった (表)。患者の年齢分布は小児と高齢者にピークがあり，全患者に対する5歳未満と65歳以上の割合はそれぞれ17%，56%であった

表. 侵襲性肺炎球菌感染症患者報告数，2013年4月～2017年12月

診断年	届出報告数			人口10万当たり報告数			届出時点での死亡例(%)*		
	全年齢	5歳未満	65歳以上	全年齢	5歳未満	65歳以上	全年齢	5歳未満	65歳以上
2013年	1,006	261	478	0.79	4.98	1.50	67(6.7%)	1(0.4%)	46(9.6%)
2014年	1,841	362	977	1.45	6.94	2.96	114(6.2%)	5(1.4%)	85(8.7%)
2015年	2,365	392	1,309	1.86	7.54	3.86	147(6.2%)	2(0.5%)	109(8.3%)
2016年	2,747	403	1,589	2.16	8.12	4.59	186(6.8%)	3(0.7%)	147(9.3%)
2017年	3,211	466	1,891	2.53	9.47	5.38	196(6.1%)	3(0.6%)	156(8.3%)

*%＝死亡例/届出報告数　　(感染症発生動向調査：2018年6月1日現在報告数)

(2ページにつづく)

（特集つづき）

（図2）。5歳未満では髄膜炎は9%，菌血症を伴う肺炎（以下，肺炎）は17%，巣症状を伴わない菌血症（以下，菌血症）は57%であった。65歳以上では髄膜炎は10%，肺炎は51%，菌血症は29%であった。2017年における届出時点での死亡の割合は6.1%であり，5歳未満では0.6%であるのに対し65歳以上では8.3%であった（前ページ表）。

基幹定点医療機関におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症（penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP）は2008～2011年には年約5,000例の報告があったが，2015年以降は年2,000例程度に減少した。また，PRSPによる侵襲性感染症の報告数も同様に減少した（本号3ページ）。

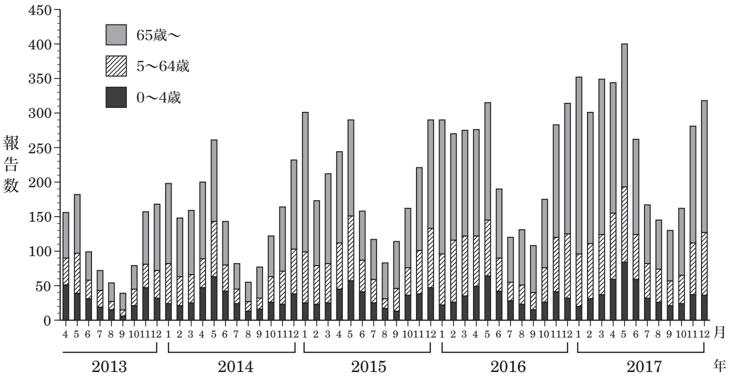
IPDサーベイランス：小児IPDサーベイランス（日本医療研究開発機構研究班：菅班）の報告によれば，小児IPDの罹患率は，PCV導入前の2008～2010年と比較すると，2013年には57%低下した。2013年11月にPCV13に切り替わり，PCV13血清型によるIPDは2017年には97%減少した。しかしながら，非PCV13血清型による罹患率は304%増加し，血清型置換が明確になった（本号6ページ）。

成人IPDサーベイランス（厚生労働省研究班：大石班）の報告によれば，897例の年齢中央値は71歳，男性が61%であり，75%に併存症，31%に免疫不全状態を認めた。病型は肺炎が60%，菌血症が16%，髄膜炎が15%，その他が8%であった。報告時点の死亡は19%であった。原因菌の血清型分布から小児のPCV7導入による間接効果が示唆された（本号8ページ）。2017年度の成人IPDの原因菌のPCV7血清型，PCV13血清型，PPSV23血清型の割合はそれぞれ7.3%，31%，64%であった。また，感染症流行予測調査の一環としてIPD原因菌の血清型調査が実施されている（本号4ページ）。

肺炎球菌性肺炎サーベイランス：成人肺炎球菌性肺炎サーベイランスにおいて，2012年時点の検討では原因菌のPCV13血清型，PPSV23血清型の割合はそれぞれ54%，67%であったが，2016年以降ではPCV13血清型，PPSV23血清型の割合はそれぞれ32%，49%に減少していた。この現象も小児PCV導入による間接効果と考えられた（本号11ページ）。肺炎球菌には高頻度に遺伝子組換えが起こる特性があり，組換えによる血清型の変化，いわゆるcapsule switchingが認められる。このため，異なる血清型によるクラスター事例の調査では血清型決定に加えて全ゲノム解析が必要になる（本号12ページ）。

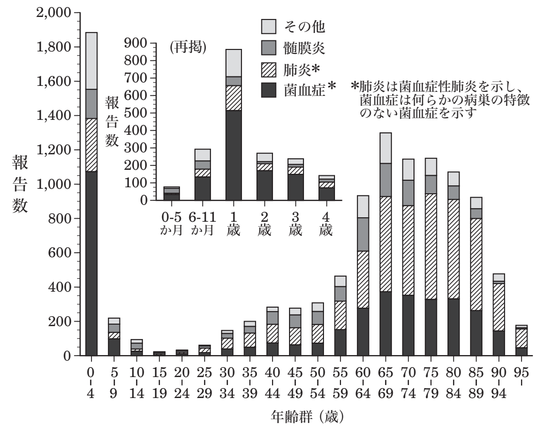
PPSV23のワクチン効果：成人のIPDサーベイランスにおいて，PPSV23接種によるワクチン効果（VE）について解析した。PPSV23血清型のIPDに対するVEは45%，12F血清型のIPDに対するVEは87%と推定された。また，65歳以上に対してもVEは39%と推定された（本号9ページ）。

図1. 診断年月別侵襲性肺炎球菌感染症の報告数，2013年4月～2017年12月(n=11,170)



（感染症発生動向調査：2018年6月1日現在報告数）

図2. 侵襲性肺炎球菌感染症患者の年齢分布，2013年4月～2017年12月（n=11,170）



（感染症発生動向調査：2018年6月1日現在報告数）

一方，65歳以上の肺炎球菌性肺炎に対するPPSV23接種のVEがtest negative designによって解析された。全肺炎球菌性肺炎に対してはPPSV23のVEは27.4%，PPSV23血清型の肺炎球菌性肺炎に対しては33.5%と推定された（本号11ページ）。

予防と対策：IPDを含む肺炎球菌感染症の好発年齢である5歳未満の小児と65歳以上の成人を対象として，肺炎球菌ワクチンによる予防接種施策が実施されている。また，IPDのリスクが高い同種造血幹細胞移植患者におけるPPSV23の免疫原性が報告されている（本号13ページ）。2016年の小児PCV13の累積予防接種率は初回97%，追加94%と高いのに対し（https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/cum-vaccine-coverage/cum-vaccine-coverage_28.pdf），65歳以上のPPSV23の接種率は40%程度もしくはそれ以下に留まっている（本号15ページ）。個人予防の観点から65歳以上のPPSV23の接種対象者における接種率向上が求められる。今後も小児，成人の血清型置換の可能性があることから，原因菌の血清型分布を継続的に監視することが必要である。

＜特集関連情報＞

基幹定点医療機関におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症の推移，2008～2017年

ペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP）感染症の発生に対しては，1999年４月施行の感染症法に基づく感染症発生動向調査（NESID）として，毎月の基幹定点医療機関（全国約500カ所の病床数300以上の医療機関）からの届出・報告への監視が行われている（届出基準・届出様式：https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-37-01.html）。

本稿においては，2008～2017年の10年間のPRSP感染症の基幹定点医療機関における報告についてまとめるものである。なお，基幹定点とは，２次医療圏ごとに１カ所以上の患者を300人以上収容する施設を有し，内科および外科を標榜する病院（小児科医療と内科医療を提供しているもの）とされ，対象患者がほとんど入院患者であるとされている。なお，各年12月分の報告を行った基幹定点数は，2009年470，2011年463，2013年470，2015年475，2017年475であった（毎月の報告を行った基幹定点数はIDWR月報に掲載：https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html）。

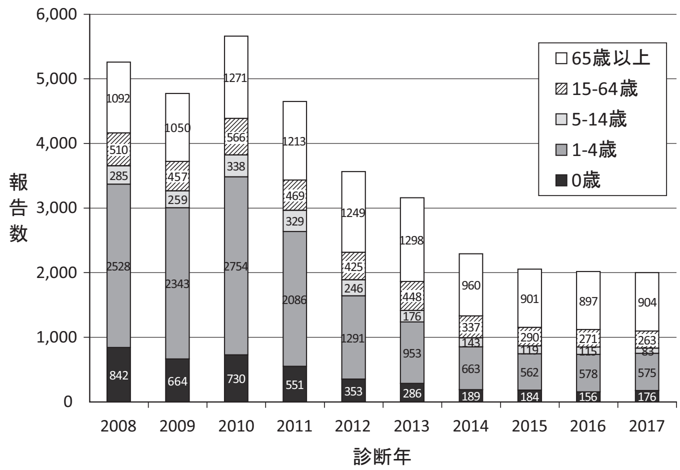


図1．全国の基幹定点医療機関から報告されたPRSP感染症の年別・年齢群別報告数推移、2008～2017年（n=35,428）

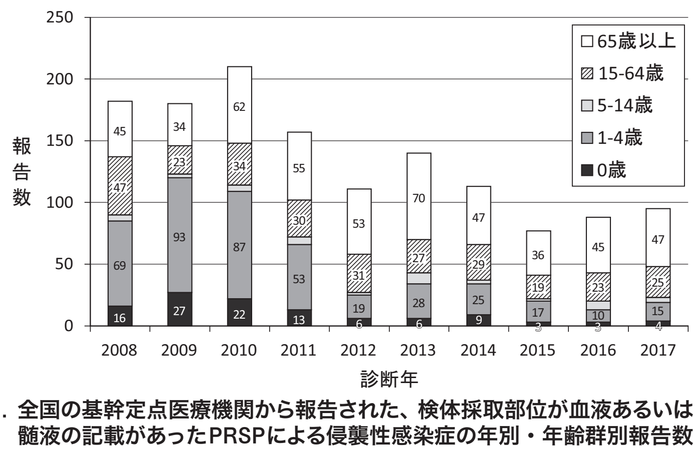


図2．全国の基幹定点医療機関から報告された、検体採取部位が血液あるいは髄液の記載があったPRSPによる侵襲性感染症の年別・年齢群別報告数推移、2008～2017年（n=1,353）

2008年１月～2017年12月までの10年間に全国の基幹定点医療機関から報告されたPRSP感染症の年別・年齢群別報告数推移を図１に示す（2018年６月５日と６日にNESIDシステムよりダウンロード）。2008～2011年には年約5,000例の報告数であったが，2012年以降は年4,000例の報告数を下回り，2015年以降は年2,000例程度と2011年以前の半数以下で推移し，10年間の年平均報告数は3,543例となった（総報告数は35,429例）。報告数の著明な減少に伴い，かつて毎年みられていた，５～６月頃，11～12月を中心とした季節性の増加はほぼみられなくなり（https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2097-monthlygraph/1676-14penicillin.html），2017年は，月平均166.8例（範囲145～205例）の報告数で推移した。PRSP感染症の10年間における年齢群別（０歳，１～４歳，５～14歳，15～64歳，65歳以上）報告数は，４歳以下（０歳，１～４歳）が，全体として最多であった2010年（3,484例）から，直近の2017年（751例）へと78.4％の減少を認めた（図１）。65歳以上においては，2010年（1,271例）から2017年（904例）への減少と，28.9％の減少に留まった。

また，PRSP感染症として報告された症例のうち，感染症の種類については報告項目とはなっていないが，検体採取部位について血液あるいは髄液の記載があった，いわゆる侵襲性PRSP感染症と考えられる症例はそれぞれ1,153例，200例であり〔計1,353例（重複無し）〕，この10年間に報告されたPRSP感染症全体の3.8％を占めた。この割合は10年間の間で大きく変化は無かった（3.1～4.9％/年）。なお，本サーベイランスにおける侵襲性PRSP感染症の推移は，PRSP感染症とほぼ同様であり（図２），特に2012年においては111例と大きく減少したが，以後は2015年の77例を最低値としていったんは減少傾向であったが，特に2016年からは漸増している（図２）。10年間における年齢群別（０歳，１～４歳，５～14歳，15～64歳，65歳以上）報告数は，４歳以下（０歳，１～４歳）が，全体として最多であった2009年（120例）から，直近の2017年（19例）へと84.2％の減少を認めた（図２）。65歳以上においては，2010年（62例）から2017年（47例）への減少と，こちらも24.2％の減少に留まった。2015年以降の65歳以上における報告数は36例（2015年），45例（2016年），47例（2017年）とほぼ横ばいである。

わが国では小児用の７価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）は，2010年２月から任意接種として接種可能となり，同年11月からは，市町村が実施主体となって公費補助で接種が行わ

れてきた。また，わが国では2013年11月にPCV7から13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）に切り替えられた。高齢者の肺炎球菌ワクチンとしては，定期接種として23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンが用いられている。本まとめにおいて注目すべき基幹定点医療機関におけるPRSP感染症の推移は，特に乳幼児における報告数がPCV7の導入とタイミングを同じくして減少したということである。65歳以上の高齢者においても減少しているものの，観察される状況は乳幼児とは異なる。また，PRSPによる侵襲性感染症においても同様な傾向がみられたことは注目すべき所見であり，抗菌薬による治療に大きな制約のあるPRSP感染症に対するワクチンの効果を評価するうえでも，発生動向を引き続き注視していく必要がある。

（注）PRSPの耐性機構は主にペニシリン結合蛋白（penicillin-binding protein: PBP）の遺伝子変異による。感染症法上の定義では，PRSPはペニシリンのMIC値が≧0.125 μg/mLまたは，オキサシリンの感受性ディスク（KB）の阻止円の直径が19 mm以下とされている。一方，2008年のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の基準では，PRSPの判定基準は髄膜炎由来株はペニシリンGのMIC値が≧0.12 μg/mL，非髄膜炎由来株はペニシリンGのMIC値が≧8 μg/mLとなった。CLSIのPRSPの判定基準は国内の医療機関でも標準的に利用され，国立感染症研究所の病原体検出マニュアルも本基準に準拠している。従って，PRSP感染症の基幹定点医療機関報告では，非髄膜炎由来株の判定基準がCLSIと異なっている点に留意が必要である。

国立感染症研究所感染症疫学センター

＜特集関連情報＞

大阪府における侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の血清型分布，2014〜2017年

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は，菌血症，菌血症を伴う肺炎，髄膜炎など肺炎球菌が無菌部位検体から検出される感染症で，2013年4月1日に感染症法の定める5類全数把握疾患に追加された。現在，その予防としてワクチンの接種が推奨されており，5歳未満の小児には肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）〔2010年に7価PCV（PCV7）導入，2013年に13価PCV（PCV13）に切り替え〕，65歳以上の高齢者には23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が定期接種化されている。これらワクチンの効果検討のため厚生労働省による流行予測調査事業の一環としてIPDの感染源調査が行われており，大阪府では2013年8月より当該事業に参画して菌株の収集および解析を実施してきた。今回は，2014〜2017年に大阪府内で発生したIPD由来株の血清型別について解析したので報告する。

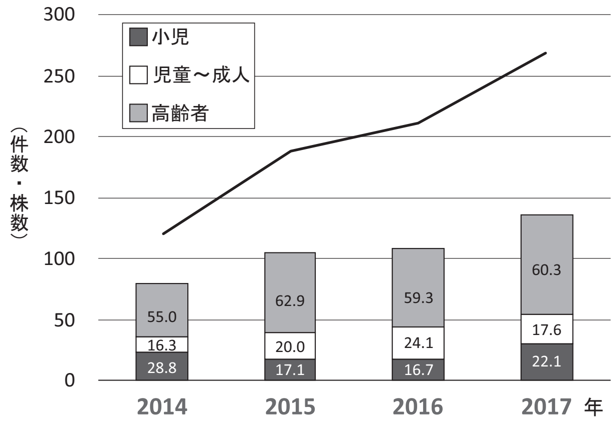


図1. 大阪府におけるIPD届出件数（折れ線グラフ）と解析菌株数（棒グラフ、世代別、数値は割合（%））

対象と方法

2014年1月1日〜2017年12月31日までに大阪府内で届出されたIPD症例を対象とし，0〜4歳を小児，65歳以上を高齢者とした。そのうち，医療機関等から分離菌株の提供を受けたものについて，デンカ生研およびStatens Serum Institut製の抗血清を用いて血清型別を実施した。

結　果

2014〜2017年の大阪府内のIPD届出件数は774件で，2014年以降増加傾向にあった（図1）。このうち，菌株を収集して解析できたのは429件（55.4%）で，年ごとの推移は届出数と同様であった。収集した株の内訳を世代別にみると，高齢者由来株の割合は55.0〜62.9%で増減はあるもののほぼ横ばいであった。一方，小児由来株では2014年以降，減少傾向にあったが，2017年には増加に転じていた。

全菌株の血清型別の結果を図2に示す。全世代を通じて多かった血清型は，19A，3，12F，22F，15A型の順で，高齢者では3型，小児では24Fが最も多かった。接種対象世代別のワクチンカバー率は，小児に対するPCV13では9.0%，高齢者に対するPPSV23では68.8%

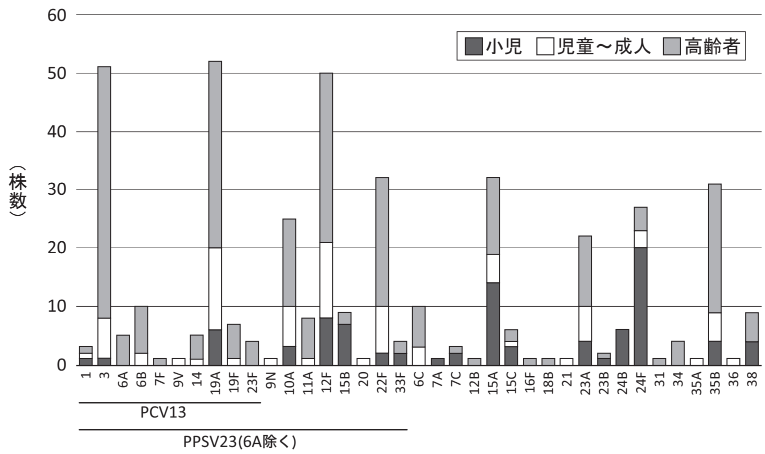


図2. 大阪府のIPD由来菌株の血清型分布（世代別）

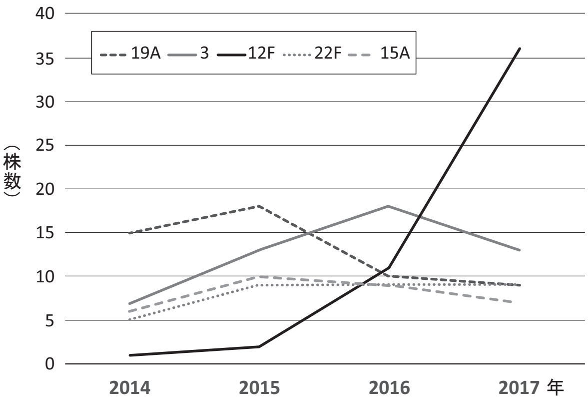


図3. 大阪府のIPD由来菌株の血清型別年次推移
(分離数の上位5血清型)

となった。小児のPCV13含有型分離例（8例）の内訳は，PCV13接種歴ありの症例は3型（1例）のみ，PCV7接種歴ありではPCV7非含有型である19A型（3例）と1型（1例），ワクチン接種歴なしで19A型（3例）であった。一方，高齢者においては，ワクチン接種歴ありの28例のうち対応血清型が分離されたのが24例で，多い順に3型（10例），10A型（4例），19A型（3例），その他（7例）となった。

上位5種類の血清型について年次推移についてみたところ，図3に示したように，12F型が増加しており，特に2017年にその増加が顕著であった。これは，3型がやや増加傾向にあったものの，他の血清型がほぼ横ばいから減少傾向にあったのと対照的であった。また，12F型の増加は全世代を通じて共通の傾向であった。

考　察

小児においては2016年までのIPD症例の減少傾向と原因菌のカバー率の低さ（9％）からワクチンの効果が現れていることが推察された。2011～2013年におけるPCV13のカバー率が64.4％であったことが報告されており[1)]，PCV13の普及とともにワクチン含有型から非含有型への血清型置換が生じたものと考えられた。一方，高齢者においては，調査期間を通じてIPDの発生数はほぼ横ばいで，PPSV23のカバー率も以前の報告[2)]とほぼ変わっておらず，2014年以降のワクチンの効果は明確には認められなかった。また，以前より19A型などのワクチン非含有型による流行が懸念されているが[1)]，今回新たに12F型の増加が認められた。イスラエルでもワクチン導入後に12F型によるIPD症例の増加が認められ，特に小児で顕著だったとの報告がある[3)]。これは12F型がPCV13に含まれていないことが要因として考えられ，日本においてもこの血清型によるIPD症例の増加に注意が必要である。

謝辞：本調査研究に対する医療機関，臨床検査機関，関連自治体のご協力に感謝申し上げます。

参考文献

1）常　彬ら, IASR 35: 234-236, 2014
2）河原隆二ら, IASR 35: 179-181, 2014
3）Rokney A, *et al.*, Emerging Infect Dis 24: 453-461, 2018

大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課
河原隆二　山口貴弘　勝川千尋　川津健太郎
大阪府感染症情報センター
本村和嗣　西村公志
大阪府健康医療部保健医療室医療対策課
瀧井雄基　折井　郁　河原寿賀子　木下　優
田邉雅章

＜特集関連情報＞

Multiplex PCR法による肺炎球菌血清型別の有用性

はじめに

新潟県では2013年から厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」，2016年からは「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究」に参加しており，県内の保健所（新潟市除く）に届出のあった15歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離された肺炎球菌について血清型別を実施している。

肺炎球菌の血清型別は従来から莢膜膨化法が用いられているが，近年ではmultiplex PCR法（以下PCR法）による血清型別が開発され実施可能となっている。当所でも2013年からPCR法により血清型別を実施しており，本稿はPCR法による血清型別の有用性と当県の3年間における血清型の動向について報告する。

調査方法

2015年4月～2018年3月に医療機関で95名から分離された肺炎球菌104株を対象とした。菌株のDNA抽出はHigh Pure PCR Product Purification Kit (Roche)を用いた。PCR反応液の組成，プライマー配列および反応条件は米国疾病管理予防センター（CDC）ホームページ[1)]を参照し，アガロースゲル電気泳動で増幅産物のサイズにより血清型を型別した。また，莢膜膨化法（Statens Serum Institut製血清）による血清型別を国立感染症研究所細菌第一部で実施した。

結　果

104株すべてでPCR法による増幅産物が得られ，増幅産物のサイズから血清型を型別することができた（次ページ表）。血清型はPCR法では18種類，莢膜膨化法では19種類に型別された。主な血清型は，PCR法では血清型3と12F/12A/44/46がそれぞれ19株（18.3%），次に10Aが9株（8.7％），6C/6Dと35Bがそれぞれ8株（7.7％）となった。12F/12A/44/46と型別された株は莢膜膨化法ですべて12Fと型別され，6C/6Dと型別された株はすべて6Cと型別された。また，6A/6Bに型別された3株は，それぞれ6B（2株），6A（1株）に型別された。その他，PCR法で単独の血清型に型別で

表. Multiplex PCR法および莢膜膨化法による血清型別結果

血清型		株数	内訳		
Multiplex PCR法	莢膜膨化法	計 （%）	2015年（%）	2016年（%）	2017年（%）
3	3	19 （18.3）	5 （15.6）	4 （14.8）	10 （22.2）
12F/12A/44/46	12F	19 （18.3）	3 （9.4）	8 （29.6）	8 （17.8）
10A	10A	9 （8.7）	4 （12.5）	2 （7.4）	3 （6.7）
6C/6D	6C	8 （7.7）	3 （9.4）	1 （3.7）	4 （8.9）
35B	35B	8 （7.7）	4 （12.5）	2 （7.4）	2 （4.4）
19A	19A	7 （6.7）	4 （12.5）	0	3 （6.7）
23A	23A	7 （6.7）	0	2 （7.4）	5 （11.1）
22F/22A	22F	6 （5.8）	1 （3.1）	3 （11.1）	2 （4.4）
15A/15F	15A	5 （4.8）	1 （3.1）	2 （7.4）	2 （4.4）
11A/11D	11A/E	4 （3.8）	3 （9.4）	0	1 （2.2）
33F/33A/37	33F	2 （1.9）	0	1 （3.7）	1 （2.2）
34	34	2 （1.9）	0	0	2 （4.4）
6A/6B	6B	2 （1.9）	0	1 （3.7）	1 （2.2）
6A/6B	6A	1 （1.0）	1 （3.1）	0	0
19F	19F	1 （1.0）	1 （3.1）	0	0
20	20	1 （1.0）	1 （3.1）	0	0
23B	23B	1 （1.0）	0	0	1 （2.2）
23F	23F	1 （1.0）	1 （3.1）	0	0
24A/24B/24F	24F	1 （1.0）	0	1 （3.7）	0
合計		104 （100）	32 （100）	27 （100）	45 （100）

きなかった22F/22A，15A/15F，33F/33A/37，11A/11D，24A/24B/24Fはそれぞれ22F，15A，33F，11A/Eおよび24Fに型別された。

考　察

2013年7月～2018年1月までの10道県で報告された成人IPD由来1,144検体の解析結果[2)]によると，血清型3の分離率は最も高く13.7%であり，当所の3年間の結果でも18.3%で12Fと並び最も高かった。また，同解析結果で12Fは2016年に29.6%，2017年は17.8%と高い分離率であった。血清型3と12Fは23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンに含まれる血清型のため，高齢者の定期予防接種率向上により予防効果が期待される。

PCR法で型別できる血清型は40種類（68血清型）であり，そのうち6A/6Bのように単独の血清型に型別できない複数の血清型が17種類（46血清型）ある。今回，PCR法で型別できた18種類のうち単独の血清型に型別できた10種類の血清型は莢膜膨化法による血清型とすべて一致した。一方，複数の血清型の8種類はすべて莢膜膨化法で型別された血清型が含まれ，2法による型別結果に矛盾はなかった。

PCR法による血清型別はプロトコールに準拠し，各反応液の調整を事前に準備しておくことで比較的容易に実施でき，スクリーニング法として有用であった。

謝辞：菌株の収集にご協力いただいた県内の保健所および医療機関の関係各位に感謝します。

参考文献

1）The Centers for Disease Control and Prevention: PCR Deduction of Pneumococcal Serotypes http://www.cdc.gov/streplab/pcr.html（2018年5月9日閲覧）
2）大石和徳，成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究 平成29年度総括・分担研究報告書，厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

新潟県保健環境科学研究所
木村有紀　猪又明日香　青木順子
昆　美也子　紫竹美和子
国立感染症研究所細菌第一部　常　彬

＜特集関連情報＞

13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の現状

はじめに

日本では，小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）予防を目的として2010年2月から7価肺炎球菌結合型ワクチン（7-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7）が導入され，さらに2013年11月には13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）への切り替えが行われた。PCV13は，ワクチンに含まれない莢膜多糖体抗原血清型（non-vaccine serotypes: nVT）を持つ肺炎球菌感染症に対しては予防効果を示さないため，先行してPCV13が導入された諸外国からは，nVT肺炎球菌による感染症の相対的あるいは絶対的増加が報告されており，血清型置換（serotype replacement）として問題視されている。本稿では，PCV13導入後の日本国内の小児IPDの疫学的，細菌学的変化について概説する。

調査方法

我々は，厚生労働科学研究事業研究班（神谷班，庵原・神谷班），日本医療研究開発機構研究班（菅班）として，小児侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを2008年より継続して実施している。調査対象地域は，北海道，福島県，新潟県，千葉県，三重県，岡山

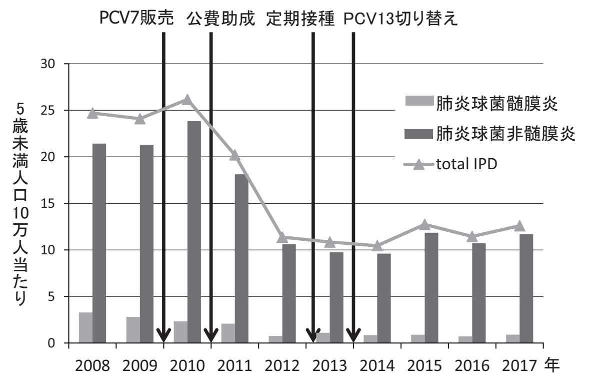


図1. 5歳未満IPD罹患率の推移

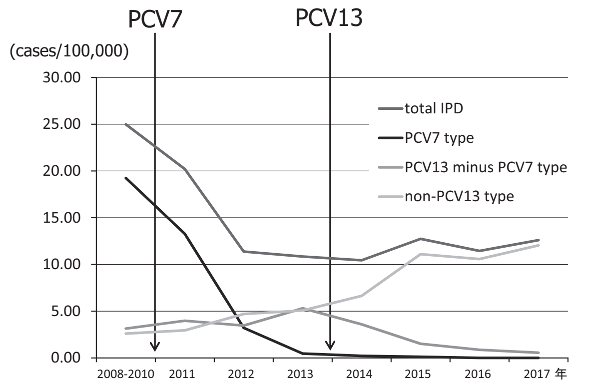


図3. PCV7およびPCV13導入前後における血清型別IPD罹患率の推移
(5歳未満人口10万人当たり)

県，高知県，福岡県，鹿児島県，沖縄県の1道9県である。報告対象とした患者は，生後0日～15歳未満で，肺炎球菌による侵襲性感染症に罹患した全例とした。罹患率の算出には，総務省統計局発表の各年10月1日時点の県別推計人口を用いた。ワクチン導入後の罹患率の変化を評価するために，2008～2010年の罹患率をベースとして，各年における罹患率の減少率を計算した。菌の同定・血清型判定は，国立感染症研究所で実施し，血清型分布の変化につき検討を行った。

結　果

多くの自治体でPCV7の公費助成が開始された2011年には，IPD罹患率は19%減少しており，その後，2012年には54%，2013年は57%の罹患率低下が認められ，統計学的にいずれも有意な減少であった。小児IPD患者より分離された肺炎球菌血清型の解析により，血清型19Aを始めとして，15A，15C，24Fなどのnon-PCV7 type検出割合が増加していることが判明し，日本においてもPCV7導入後に血清型置換が起こったことが示された[1)]。起炎菌血清型別のIPD罹患率をPCV7導入前後で比較すると，PCV7 typeによるIPDは98%減少していたが，non-PCV7 typeによるIPD罹患率が80%増加したため，ワクチン効果が部分的に相殺され，総IPD罹患率は57%の減少にとどまったことが明らかとなった。

2013年11月1日のPCV13への切り替え後，肺炎球菌髄膜炎の罹患率（5歳未満人口10万人当たり）はわずかな減少が確認された（2013年：1.1，2017年：0.9）（図1）。しかしながら，非髄膜炎感染症およびIPD全体としての罹患率は2013年以降に漸増傾向が認められている（図1）。2017年にはnon-PCV13 typeの分離割合は96%に達した（図2）。特に血清型12F，15A，24Fの増加が特徴的であった。血清型別のIPD罹患率を経年的に解析すると，PCV7導入によりPCV7 typeによるIPDが減少し，PCV13への切り替えにより，PCV13 minus PCV7 type（追加6血清型）によるIPDの減少が認められており，2017年のPCV13 typeのIPD罹患率は，PCV7導入前（2008～2010年）と比較して97%減少していた（図3）。しかしながら，non-PCV13 typeによるIPD罹患率が304%増加したために，IPD全体としては50%の減少であった（図3）。PCV13導入後も血清型置換が進行していることが明らかとなった。

考　察

PCV13は，ワクチンでカバーされる血清型肺炎球菌による小児IPDの予防に極めて有効であることが示された。しかしながら，高い接種率で予防接種が実施された結果として，血清型置換が観察され，ワクチンでカバーされない血清型によるIPDの罹患率増加をもたらしたことも明らかになった。システマティックレビューによる世界各国における血清型置換の状況が文献的に比較されている[2)]。PCV13導入後の小児IPD患者より分離された血清型の解析では，non-PCV13 typeの割合は，日本が96%であるのに対し，北米で57.8%（95%信頼区間：41.6-80.4%），ヨーロッパで71.9%（同63.1-82%）となっており，日本における血清型置換は欧米と比較してより顕著であることがわかる。血清型置換に対応するためにPCV13が導入され一定の効果は認められたものの，将来的にはさらに幅広い血清型をカバーするワクチンや，すべての肺炎球菌に共通する抗原をターゲットとした次世代型ワクチンの開発が望まれる。

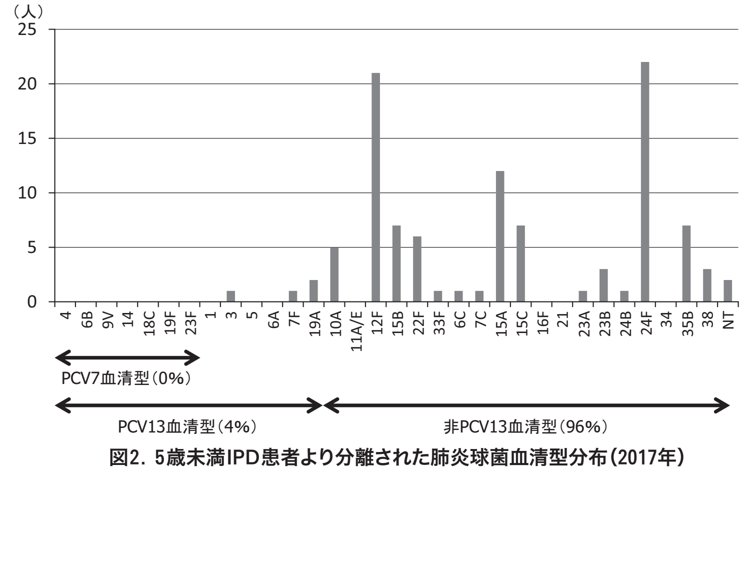


図2. 5歳未満IPD患者より分離された肺炎球菌血清型分布(2017年)

文 献
1）Suga S, *et al.*, Vaccine 33: 6054-6060, 2015
2）Balsells E, *et al.*, PLoS ONE 12: e0177113, 2017

国立病院機構三重病院小児科 菅 秀
札幌市複十字総合健診センター 富樫武弘
福島県立医科大学 細矢光亮
千葉大学 石和田稔彦
新潟大学 齋藤昭彦
岡山大学 小田 慈
高知大学 藤枝幹也
福岡看護大学 岡田賢司
鹿児島大学 西 順一郎
沖縄県立南部医療センター
・こども医療センター 安慶田英樹
国立感染症研究所 常 彬

＜特集関連情報＞

成人侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例の臨床像の特徴と原因菌の血清型分布の解析

背 景

肺炎球菌は主要な呼吸器病原性菌であり，小児，成人においてしばしば侵襲性肺炎球菌感染症を起こす。菌表層の莢膜ポリサッカライド（CPS）は最も重要な病原性因子であり，その血清型を決定する抗原でもある。現行の肺炎球菌ワクチンはワクチン抗原であるCPSにより血中に誘導される血清型特異的抗体がオプソニン活性を介して感染防御効果を発揮すると考えられている。現在，小児では13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13），65歳以上の成人では23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が定期接種ワクチンとなっている。

一方，本疾患は2013年４月から感染症発生動向調査において５類全数把握疾患となった。IPDにおいては原因菌の血清型決定が肺炎球菌ワクチンの効果に関連して重要である。そこで，厚生労働省研究班（大石班）では2013年度から国内10道県において，医療機関と地方自治体との連携により，成人IPDサーベイランスを実施している。本稿では，これまでに得られたIPD症例の臨床像の特徴と血清型分布の動向について示す。

方 法

2013年４月～2018年３月の期間にIPDを発症し本研究班に登録された15歳以上の患者のうち，無菌的検体から肺炎球菌が分離され，細菌学的解析により血清型が判明した1,297症例を解析対象とした（１症例，１菌株）。すべての分離株についてはmultilocous sequence typing（MLST）解析を行った[1)]。また，本稿では2017年３月までに登録された897例の臨床情報を解析した。

表. 成人侵襲性肺炎球菌感染症症例の臨床像(n=897)

年齢 中央値（IQR）	71 (51-91)
	n/N(%)
男性	544/897 (61)
年齢群	
15～39歳	43/891 (5)
40～64歳	235/891 (26)
65歳以上	613/891 (69)
喫煙	343/766 (45)
併存症	639/851 (75)
免疫不全	264/851 (31)
病型	
肺炎	541/897 (60)
髄膜炎	138/897 (15)
巣症状のない菌血症	142/897 (16)
その他	76/897 (8)
PPSV23接種歴	79/714 (11)
死亡	167/897 (19)

結果と考察

成人IPD 897例の臨床像の解析において，年齢中央値は71歳，男性が61％，65歳以上が69％を占めた（表）。患者の75％に併存症を認め，免疫不全状態は31％に認めた。IPDの病型としては，菌血症を伴う肺炎（肺炎）が60％，髄膜炎は15％，巣症状のない菌血症が16％に認められた。その他（菌血症を伴う関節炎，蜂窩織炎，脊椎炎，膿胸，心内膜炎など）は８％に認められた。IPD症例の５年以内のPPSV23の接種歴は11％であった。報告時点の死亡例は19％であった。

一方，2013年４月～2018年３月までのIPDの原因菌の血清型分布を図に示した。2013年度時点で，７価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）血清型は血清型14のみが５％を超えていたが，それ以降の分離頻度は４％未満であった。この所見は2010年から開始された小児PCV7導入の間接効果を示唆している[2)]。小児の定期

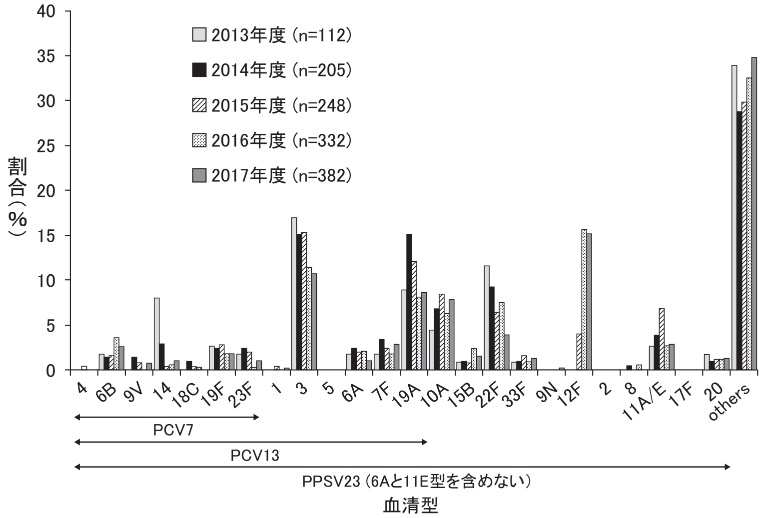


図. IPDの原因菌の血清型分布、2013年４月～2018年３月

接種は2013年11月にPCV7からPCV13に切り替えられた。血清型3および19AはPCV13に含まれているが，2017年度時点の成人IPDにおけるこれらの血清型の減少は明らかではない。2017年度の成人IPDの原因菌のPCV7血清型，PCV13血清型，PPSV23血清型の割合は7.3%，30.9%，64.1%であった。一方，2015年に，PCV13には含まれないが，PPSV23に含まれる血清型12FによるIPDが新潟県，山形県，福岡県において報告された。また，2016～2017年には前述の3県以外の県でも報告され，血清型12Fは最も高頻度の原因血清型となった。12F血清型のsequence type (ST) の解析では，3つの近縁のSTにより構成されることが判明している。それぞれのSTのアリル番号はST4846 (12, 32, 111, 1, 13, 48, 6)，ST1306 (12, 32, 111, 1, 13, 48, 833)，ST6945 (12, 32, 111, 15, 13, 429, 6) であった。国内では2006～2007年にも一過性に成人12F IPDの流行を認めたことが報告されている[3)]。この流行時の12F株はST220 (10, 20, 14, 1, 9, 1, 29) とされており[4)]，eBURST解析からは今回の12F流行株との関連はないと考えられた。

海外では小児のPCV7/13の導入後の血清型置換 (serotype replacement) によって，12F IPDの増加が報告されている[5, 6)]。わが国における2015～2017年の血清型12Fによる成人IPDの増加が，小児PCV13導入の間接効果に伴う血清型置換によるのか否かについては，現時点では判断が困難である。さらなる12F IPDの発生状況の監視が必要である。成人IPDサーベイランスにおいては，PPSV23接種による12F IPDに対するワクチン効果が明らかになっている（次記事参照)。また，2015年度の定期接種対象者におけるPPSV23の定期接種実施率は33.5%と低いことから，さらなる65歳以上の成人に対する定期接種率の向上が望まれる。

文　献

1) Enright MC, Spratt BG, Microbiology 144: 3049-3060, 1998
2) Fukusumi M, *et al.*, BMC Infect Dis 17 (1): 2, doi:10.1186/s12879-016-2113-y, 2017
3) Chiba N, *et al.*, Epidemiol Infect 138: 61-68, 2010
4) Rakov AV, *et al.*, Infect Genet Evol 11: 1929-1939, 2011
5) Rokney A, *et al.*, Emerg Infect Dis 24: 453-461, 2018
6) Ladhani SN, *et al.*, Lancet Infect Dis 18: 441-451, 2018

国立感染症研究所
感染症疫学センター
福住宗久　新橋玲子　松井珠乃
砂川富正　大石和徳
細菌第一部　常　彬　大西　真
成人IPDサーベイランス班
田邊嘉也　武田博明　渡邊　浩
窪田哲也　笠原　敬　西　順一郎
丸山貴也　大島謙吾　黒沼幸治
藤田次郎

＜特集関連情報＞

成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性

背景と目的

2014年より65歳以上成人および60～65歳の基礎疾患を有する者に対して23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23) が定期接種として使用されるようになった。成人の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) に対するPPSV23の有効性については，海外（米国，西欧諸国）から複数の報告があるが[1-6)]，本邦における同様の報告は我々の知る限りない。

また，現行の経過措置におけるPPSV23定期接種は2018年度までであり，その後の定期接種対象者の設定や追加接種の意義について検討が予定されている。

成人IPDに対するPPSV23接種の有効性を評価することを目的に，「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」班で収集された10道県におけるIPD患者情報を用いて以下の解析を行った。

方　法

2013年4月1日～2017年3月31日の期間にIPDを発症し研究班に登録された15歳以上の患者のうち，無菌的検体から肺炎球菌が分離され，莢膜膨化法あるいはmultiplex PCR法により血清型が判明した症例を対象とした。

ワクチンの効果 (vaccine effectiveness: VE) はindirect cohort design (Broome法) を用いて算出した[7)]。症例をPPSV23に含まれる血清型（ワクチン血清型）によるIPD患者，対照をPPSV23に含まれない血清型（非ワクチン血清型）によるIPD患者，曝露を5年以内のPPSV23接種とした症例対照研究で，オッズ比 (odds ratio, OR) よりVE=1－ORと算出した。血清型別VEは，症例数が30例以上の原因血清型について算出した。

統計学的解析に関して，症例と対照の臨床特性の比較にはχ^2検定，Fisherの正確検定，ウィルコクソン順位和検定を用いた。各VEの算出にはロジスティック回帰分析を用い，性別，年齢，基礎疾患，Body Mass Index，年度，シーズン（疫学週第23～48週をオフシーズン，その他の疫学週をオンシーズン）を交絡因子として多変量解析を行った。

表. 成人IPD症例の各血清型別VE（2013年4月～2017年3月、n=897）

	症例, n(%)	対照, n(%)	Crude VE (95%CI)	Adjusted VE (95%CI)
PPSV23 血清型	599(67)	298(33)	47%(14 to 67)	45%(6 to 67)
PCV13 血清型	329(52)	298(48)	42%(0 to 66)	38%(−14 to 67)
PPSV23, 非PCV13 血清型	122(29)	298(37)	56%(28 to 74)	52%(17 to 72)
血清型 3	126	298	33%(−45 to 69)	43%(−45 to 77)
血清型 19A	98	298	65%(2 to 88)	53%(−53 to 86)
血清型 22F	73	298	15%(−104 to 65)	−6%(−189 to 61)
血清型 10A	61	298	70%(−27 to 93)	58%(−102 to 91)
血清型 11A/E	37	298	−25%(−268 to 58)	−7%(−220 to 64)
血清型 12F	62	298	85%(−13 to 98)	87%(33 to 97)

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PCV: pneumococcal conjugate vaccine, VE: vaccine effectiveness, Adjusted VE: 性別, 年齢, 基礎疾患, BMI, 年度, シーズンで調整

結　果

対象期間に本研究班に登録された者のうち解析対象となった症例は897例だった。

各血清型別のVEを表に示した。PPSV23血清型IPDに対するVEは45%（95% CI, 6 to 67），13価肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13）血清型IPDに対するVEは38%（−14 to 67），PPSV23に含まれる血清型のうちPCV13に含まれる血清型を除いた血清型によるIPDに対するVEは52%（17 to 72）であった。各血清型別VEでは血清型12FによるIPDに対するVEは87%（33 to 97）であった。血清型3, 19A, 10AによるIPDに対するVEの点推定値は40～50%と算出されたが，いずれもサンプルサイズが小さく信頼区間が広かった。また年齢群別VEでは，15～64歳群のVEは75%（10 to 93），65歳以上群のVEは39%（−7 to 65）だった。対象期間を2017年12月までとし，1,125例を対象とした追加解析では15～64歳群のVEは60%（21 to 79），65歳以上群のVEは39%（1 to 63）だった。

考　察

本研究において，PPSV23が成人のワクチン血清型によるIPD発症を45%減少させることが確認された。海外の先行研究では，PPSV23に含まれる血清型によるIPDに対するVEは40～70%と報告されており，今回の結果と類似していた[1-6]。これは，高齢者およびハイリスク者に対して行っている現行のPPSV23定期接種の意義を裏付けるものであると考えられる。また，PPSV23には含まれるがPCV13に含まれない血清型によるIPDに対するVEは，PCV13ワクチン血清型によるIPDに対するVEと同等，ないしやや高い傾向を認めた。小児に対するPCV接種の間接効果によりPCV血清型による肺炎球菌感染症が成人においても減少する中で，成人の肺炎球菌ワクチン戦略におけるPPSV23の有用性を示唆する結果である。

単一の血清型別解析では血清型によってVEに差がみられ，血清型12FによるIPDに対するVEが最も高かった（VE: 87%, 33 to 97）。血清型3, 19A, 10AによるIPDに対しても中等度の有効性がある傾向がみられたが，いずれも統計学的有意差は確認されなかった。血清型ごとにVEが異なる所見は先行研究でも観察されており，特に血清型12FによるIPDに対する高い有効性はこれまでにも報告されている[1,2]。また，追加解析によって，定期接種の対象である65歳以上の成人に対するワクチン効果が確認された。今後は症例を蓄積し，推定の精度を高めていくことが重要であると考えられた。

制約として，今回の解析に使用したBroome法では対照をIPD患者から選んでおり，実際のVE値よりも推定値が高く算出される可能性がある[8]。本研究の登録数（910例）は感染症発生動向調査における10道県の報告数の約半数であり，代表性に影響している可能性は否定できない。また，回答が得られないか不明の項目が複数あり，結果に影響している可能性が考えられる。

参考文献

1) Gutierrez Rodriguez MA, *et al*., Euro Surveill 19: 1-9, 2014
2) Andrews NJ, *et al*., Vaccine 30: 6802-6808, 2012
3) Singleton RJ, *et al*., Vaccine 25: 2288-2295, 2007
4) Bliss SJ, *et al*., Arch Intern Med 168: 749-755, 2008
5) Moberley S, *et al*., Vaccine 28: 2296-2301, 2010
6) Butler JC, *et al*., JAMA 270: 1826-1831, 1993
7) Broome CV, *et al*., N Engl J Med 303: 549-552, 1980
8) Andrews N, *et al*., PLoS ONE 6: e28435, 2011

国立感染症研究所
感染症疫学センター
新橋玲子　福住宗久　島田智恵　大石和徳

細菌第一部　常　彬
長崎大学熱帯医学研究所
臨床感染症学分野　鈴木　基

＜特集関連情報＞

PPSV23の高齢者肺炎球菌性肺炎に対する予防効果

肺炎球菌は，小児において髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を起こし，肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）による小児IPDの予防効果は明白である。世界各国において定期接種化されており，わが国でも2013年から定期接種化された。肺炎球菌は高齢者肺炎においても主要な起炎菌であり，65歳以上に対しては13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）と23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が使用可能である。中でもPPSV23は，2014年から65歳以上に対する定期接種に組み込まれた。多価PPSVは開発が始まった1940年代からワクチン効果の検証が進められ，ここで焦点をあてる成人の肺炎球菌性肺炎に対する予防効果についても，古くから研究されメタ解析も出されているが結論を出すのは難しかった[1-3]。しかし，我々のグループは，血清型別にワクチン効果を算出することによってより正確な効果を明らかにした[4]。

1．成人肺炎球菌性肺炎の疫学

我々の検討では，高齢者肺炎においても肺炎球菌は重要な起炎菌であり，その発生率は65歳から急激に上昇し，65～74歳で8.7/1,000人・年，75～79歳では16.9/1,000人・年であった[5]。このことは超高齢社会における肺炎球菌性肺炎の疾病負荷の大きさを物語っている。これまでに，PPSVおよびPCVのIPDの予防に対する有効性は十分に知られている[2]。しかし，本邦での成人肺炎球菌性肺炎においては血液培養陽性の頻度は低い（5％未満）ので[5]，菌血症を伴わない肺炎に対するワクチンの有用性を正確に評価することが不可欠である。

我々の2012年の時点での検討では，15歳以上の肺炎球菌性肺炎における血清型カバー率はPPSV23で67%，PCV13で54%であったが[5]，2016年5月から行った調査ではPPSV23で49%，PCV13で32%（暫定値：解析中）であり，小児に対するPCV定期接種の集団免疫による間接効果であると考えられる。

2．23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPV23）の65歳以上の肺炎に対する効果

肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの効果を証明することが難しかった理由の一つは，ワクチン含有株という限られた肺炎球菌性肺炎に対する発症予防効果を「全肺炎」や「全肺炎球菌肺炎」をアウトカムとすることで，効果が検出されにくいことである。筆者らは，Fluidigm社のnano-fluidic Dynamic Arrayを用いた肺炎球菌血清型multiplex PCRシステムを開発した[6]。この血清型multiplex PCRを肺炎球菌性肺炎の診断法として精度を求め[7]採用したことにより，従来よりも正確なワクチン効果の推定ができると考え，APSG-J研究[5]のサブ解析をtest negative designにより行った。その結果，PPSV23の全肺炎球菌性肺炎に対する効果を27.4%（95%信頼区間 3.2～45.6），ワクチン含有血清型株による肺炎に対する予防効果を33.5%（95％信頼区間 5.6～53.1）と推定した[4]。接種後5年で効果が減衰することも確認し，また有意差はなかったが，74歳以下，女性，大葉性肺炎，医療・介護関連肺炎において，より予防効果が高かった[4]。

成人肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有用性は，医療経済学的指標を用いた費用対効果によって評価される。この点で，2012年にKawakamiらがPPSV23の接種による医療費抑制効果を示した論文が重要である[8]。これによるとPPSV23は，接種後1年目で発生する肺炎の入院患者を9％から6.4%へと抑制し，結果として肺炎患者一人当たりの医療費を76,000円削減できるなどとした。費用対効果の評価によってPPSV23の高齢者に対する定期接種が行われているが，今後の健常高齢者に対する長期的ワクチン政策については，①PPSV23定期接種を継続，②PCV13を導入，③PPSV23の2回目の接種を推奨，④二つのワクチンの連続接種を推奨，などの考えられる選択肢に対し，それぞれのワクチンの有効な期間，接種年齢による効果の違い，そもそも③や④の肺炎発症予防効果が不明であること，前述した血清型置換による血清型の変化など不確定要素が多く，医療経済学的に正当な結論を出すには慎重な検討が必要である。

参考文献

1) Jackson LA, *et al.*, N Engl J Med 348 (18): 1747-1755, 2003
2) Moberley S, *et al.*, Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 1: CD000422, 2013
3) Maruyama T, *et al.*, BMJ 340: c1004, 2010
4) Suzuki M, *et al.*, Lancet Infect Dis 17 (3): 313-321, 2017
5) Morimoto K, *et al.*, PLoS ONE 10 (3): e0122247, 2015
6) Dhoubhadel BG, *et al.*, J Med Microbiol 63 (Pt_4): 528-539, 2014
7) Kakiuchi S, *et al.*, J Clin Microbiol 56 (5): e01874-17-10, 2018
8) Kawakami K, *et al.*, Vaccine 28 (43): 7063-7069, 2010

長崎大学熱帯医学研究所
臨床感染症学分野
森本浩之輔　鈴木　基

＜特集関連情報＞

Capsular switchingを生じた肺炎球菌による肺炎のクラスター感染事例の解析

はじめに

肺炎球菌はヒトの上咽頭の常在菌としても存在している。一方，肺炎などの呼吸器感染症や髄膜炎，菌血症など全身性感染症を引き起こす。肺炎球菌による感染症の多くは散発である。稀に，集団生活（病院，軍隊など）で暮らすヒトには，肺炎球菌による集団感染が報告されている[1-3]。

肺炎球菌が感染を引き起こすために最も重要な因子と言われているのは莢膜であり，抗原性の違いにより95種以上の血清（莢膜）型に分類されている。各血清型の莢膜は20kb前後の遺伝子群（*cps* locus）にコードされている。肺炎球菌は上咽頭に常在しながら，菌体外に存在しているDNAを菌体内に取り込み，自身の染色体上への組換えが行われる。組換えによる血清型の変化，いわゆるcapsule switchingもしばしばみられる。我々は，capsular switchingを生じた肺炎球菌による肺炎のクラスター感染症例を経験したので[4]，その解析結果を報告する。

解析方法

肺炎球菌は血液寒天培地を用いて37℃，5％ CO_2下で一晩培養し，以下の解析に用いた。血清型は，Statens Serum Institut製血清を用い莢膜膨化法により決定した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法によって行った。マルチローカスシークエンスタイピング（MLST）解析では，分離菌株のゲノムDNAを精製し，肺炎球菌のゲノム上にある7つのハウスキーピング遺伝子（*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*）の配列を決定し，sequence type（ST）を決定した。また，次世代シーケンサーMiSeq（Illumina）を用いて全ゲノム配列を決定した。

結　果

1．肺炎球菌性肺炎症例の発生状況

2014年1～8月の間に，A病院の同一病棟で長期入院中の基礎疾患を持つ患者13名が肺炎を発症した。肺炎患者の年齢は5～39歳，男性と女性はそれぞれ7名と6名であった。すべての肺炎患者の喀痰より肺炎球菌が有意に分離され，肺炎球菌性肺炎と診断された。同一菌株によるクラスター感染と疑われ，細菌学的および全ゲノム解析を行った。今回のクラスター感染が発生するまで，同じ病棟に入院している患者全員に肺炎球菌ワクチンの接種歴がなかった。

2．肺炎球菌の血清型，薬剤感受性およびST型

13症例由来肺炎球菌の解析結果を表に示す。肺炎球菌13株のうち，血清型10A型は9株で，残りの4株は6A型であった。12株（10A型8株と6A型4株）は同一ST（ST9999）を示した。10A型1株はST9999とアリル*xpt*と1塩基が異なる近縁タイプ（ST10024）であった。肺炎球菌13株の薬剤感受性のプロフィールも類似していたため，今回のクラスター肺炎症例は同一肺炎球菌による感染であることが示唆された。しかし，血清型は10Aと6A型と異なったため，全ゲノム解読および血清型を決定する*cps* locusの解析による肺炎症例間の関連性を解明することが必要となった。

3．血清型変換および肺炎症例間の関連性の解明

肺炎球菌13株の全ゲノム解析の結果から，これらの菌株は血清型に違いがあるものの，同一であることが明らかとなった[4]。血清型が異なる理由はcapsule switchingを生じた可能性が高いため，肺炎球菌13株

表．クラスター肺炎症例の臨床情報および分離された肺炎球菌株の特性

症例	菌株名	血清型	ST型	莢膜遺伝子群配列タイプ	薬剤感受性（μg/mL）										
					PCG	ABPC	PAPM	MEPM	TBPM	CTX	CDTR	TFLX	EM	CLDM	VCM
1	SP2637	10A	9999	B	2	**4**	0.06	**0.5**	0.06	**2**	***4***	1	***2***	≤0.12	0.25
2	SP2638	6A	9999	C	2	**4**	0.12	**0.5**	0.12	**2**	***4***	2	***≥8***	≤0.12	0.5
3	SP2639	10A	9999	A	2	**4**	0.12	**0.5**	0.12	***4***	***4***	1	***4***	≤0.12	0.25
4	SP2640	6A	9999	C	2	**4**	0.12	**0.5**	0.12	***4***	***4***	2	***≥8***	≤0.12	0.5
5	SP2641	10A	9999	A	2	**4**	0.12	**0.5**	0.06	***4***	***4***	2	***4***	≤0.12	0.5
6	SP2642	10A	9999	A	2	**4**	0.12	**0.5**	0.06	***4***	***4***	1	***4***	≤0.12	0.25
7	SP2644	6A	9999	C	2	**4**	0.12	***1***	0.12	**2**	***4***	2	***≥8***	≤0.12	0.5
8	SP2645	10A	9999	A	1	2	0.12	**0.5**	0.06	**2**	***2***	2	***4***	≤0.12	0.25
9	SP2759	10A	9999	B	2	**4**	0.12	**0.5**	0.12	***4***	***2***	2	***4***	≤0.12	0.25
10	SP2761	6A	9999	D	**4**	***8***	0.25	**0.5**	0.12	***≥8***	***≥8***	2	0.25	0.25	0.5
11	SP2762	10A	10024	A	**4**	**4**	0.25	***1***	0.12	***4***	***2***	1	***4***	0.25	0.5
12	SP2763	10A	9999	A	2	2	0.06	0.25	0.06	**2**	***2***	1	***2***	≤0.12	0.25
13	SP3000	10A	9999	A	1	2	0.12	**0.5**	0.06	**2**	***2***	1	***2***	≤0.12	0.25

PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, TBPM: tebipenem, CTX: cefotaxime, CDTR: cefditoren, TFLX: tosufloxacin, EM: erythromycin, CLDM: clindamycin, VCM: vancomycin, 非感受性のMICは太字で, 耐性のMICは太字の斜体で示している。

（文献4より改訂）

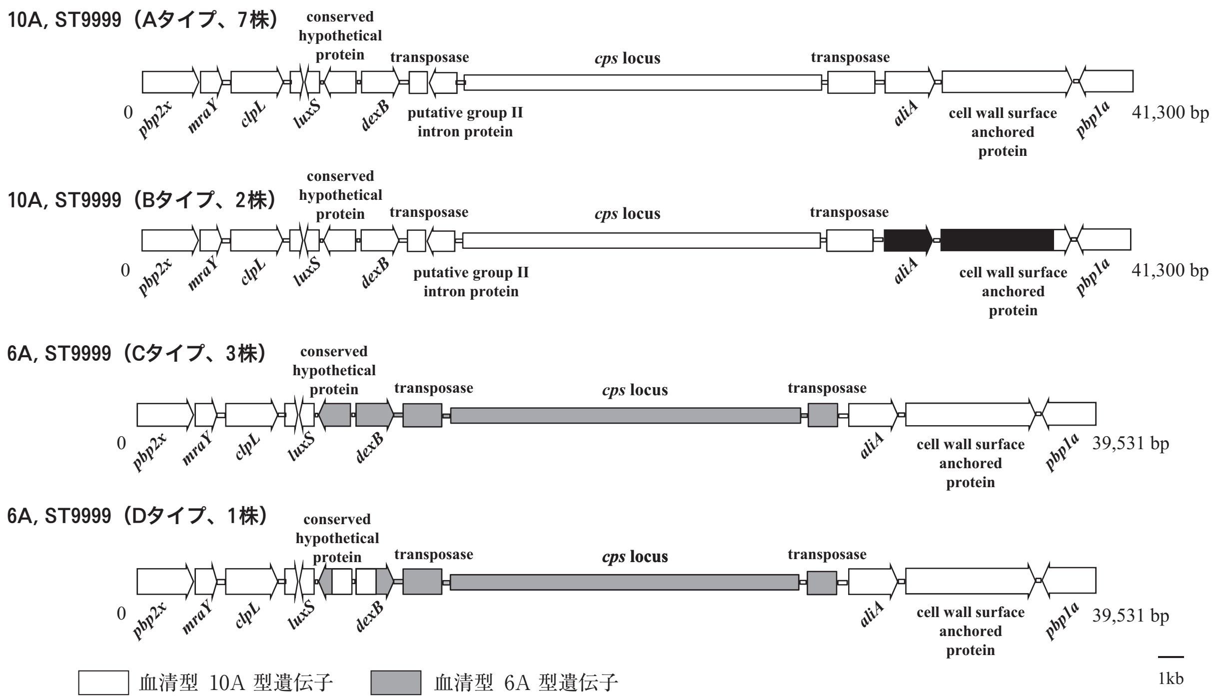


図. 血清型10Aと6A型肺炎球菌の*pbp2x*と*pbp1a*遺伝子間の配列 （文献4より改訂）

の*cps* locusを含むpenicillin binding protein（*pbp*）*2b*遺伝子から*pbp1a*遺伝子までの約40kbの配列を比較し，capsule switchingの原因となった組換え部位を決定した（図）。

肺炎球菌13株の*pbp2b*と*pbp1a*間の遺伝子配列の違いによって，10A血清型（A, Bタイプ）と6A血清型（C, Dタイプ）はそれぞれ2タイプに分けられた。10A血清型AとBタイプの肺炎球菌はそれぞれ7株と2株で，6A血清型CとDタイプは3株と1株であった。今回のクラスター肺炎症例由来肺炎球菌のうちで最も多く分離された10A型Aタイプをベースにして，他のタイプの肺炎球菌の配列を比較した。

10A血清型Aタイプの配列と比べ，Bタイプ肺炎球菌の*cps* locus下流の*aliA*遺伝子およびcell wall surface anchored proteinをコードする遺伝子の一部分の配列が異なり（図，黒塗り部分），血清型変換に関与しない組換えが起きたことが示唆された。6A型Cタイプの，*cps* locus上流のconserved hypothetical proteinをコードする遺伝子から，*cps* locus下流のtransposaseまでの配列は10A型から6A型に変換していた。一方，6A型Dタイプのconserved hypothetical proteinをコードする遺伝子とその下流の*dexB*遺伝子の一部分の配列はふたたび6A型から10Aに戻る現象がみられた。以上の結果から，この肺炎球菌の*cps* locus周辺には，短期間の間に複数回の遺伝子の組換えが発生したと考えられた。

結論と考察

我々は，capsule switchingが生じて異なる血清型を示す同一肺炎球菌によるクラスター肺炎感染事例を解析した。この肺炎球菌は患者または保菌者に生息している間に，遺伝子組換えが起こり，血清型が変換したことを明らかにした。肺炎球菌の莢膜はもっとも重要な病原因子であり，特に結合型肺炎球菌ワクチンが日本国内で使用された2010年以後に，血清型別解析は重視された。しかし，今回のような感染事例では，血清型解析のみでは感染の全貌を把握することができず，全ゲノム解析が必要になる。

参考文献

1）Kuroki T, *et al.*, J Am Geriatr Soc 62: 1197-1198, 2014
2）Millar MR, *et al.*, J Hosp Infect 27: 99-104, 1994
3）Crum NF, *et al.*, Am J Prev Med 25: 107-111, 2003
4）Chang B, *et al.*, J Clin Microbiol 56: e01822-17, 2018

国立感染症研究所細菌第一部
常 彬 森田昌知 李 謙一 大西 真

＜特集関連情報＞

同種造血幹細胞移植後の23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの効果

背景・目的

-同種造血幹細胞移植後（以下“移植後”と記す）の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD: invasive pneumococcal diseases）は罹患率が高く致命率も高い。また，移植後晩期の発症が多く，ワクチンによる予防が重要とされる

移植後の患者はIPDのリスクが非常に高い。一般人口での発症が11.5/10万人・年であるのに対し，移植

後には590/10万人・年と非常に罹患率が高いことがカナダから報告されている[1)]。IPDが問題となるのは移植後晩期が中心となる。移植後100日以降のIPDの頻度はそれ以前の約10倍とされ[2)]，IPD発症中央値が移植後18カ月前後という報告が多い[3)]。これは，移植後の免疫回復において，液性免疫不全が最も時間を要することに起因する。このため，移植後晩期には肺炎球菌やインフルエンザ菌といった有莢膜細菌による感染症のリスクが顕著となる。IPDの死亡率は1～2割程度と高いことに加え，急激な転帰をたどり発症後数日で死亡したり，重度の後遺症を残す症例が少なくない。IPD予防として何年も抗菌薬を投与し続けることは現実的ではなく，近年は抗菌薬耐性の問題もある。このため国内外のガイドラインではワクチンの接種が推奨されている[4, 5)]。

–移植後3カ月以降に13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）3回接種，12カ月以降に23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）接種が推奨される

一般的に移植後の患者はワクチン未接種の新生児と同様に，すべてのワクチンを再接種することが推奨されている[5)]。肺炎球菌ワクチンも例外ではなく，国内外のガイドラインでは3回のPCV13接種後に1回のPPSV23接種が推奨される[4, 5)]〔ただし，慢性移植片対宿主病（GVHD）によってワクチン効果があまり期待できない場合にはPPSV23の代わりに4回目のPCV13が接種される場合もある〕。

–接種における問題：原因菌血清型分布の変化および接種費用など

2010年11月以降小児に対する7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）による定期接種が導入され，成人IPDの原因菌としてPCV7非含有血清型の割合が増加してきている[6, 7)]。成人へのPCV13接種の効果低下が懸念されることに加え，自費である成人へのPCV13の3回接種の経済的負担は大きい。一方，PPSV23はPCV13よりカバーする血清型の範囲が広く値段も安い。

本研究の目的は移植後成人へのPPSV23単独接種の効果を調べることである[8)]。

方　法

血液悪性腫瘍に対する移植後1年以上経過した30名を対象とし，PPSV23を接種する直前，1カ月後，6カ月後，12カ月後に肺炎球菌に対する抗体を測定し，その反応率を評価した。副次的評価項目として安全性および反応率に影響を与える因子，研究期間中のIPDについて検討した。免疫原性は，ELISAを用いた抗肺炎球菌莢膜血清型IgG抗体値multiplex-opsonophagocytic assayを用いたオプソニン化貪食殺菌活性（opsonophagocytic killing activity: OPA）で評価した。肺炎球菌に対する防御機構としてオプソニン化および好中球の貪食が重要であり，OPAはその過程を評価することのできる検査である。莢膜血清型特異IgGが接種前の2倍以上もしくは，OPA力価が接種後に8を超えた場合を有効抗体価獲得と定義した。プレドニゾロン換算で0.3 mg/kg以上のステロイドを要するGVHDを合

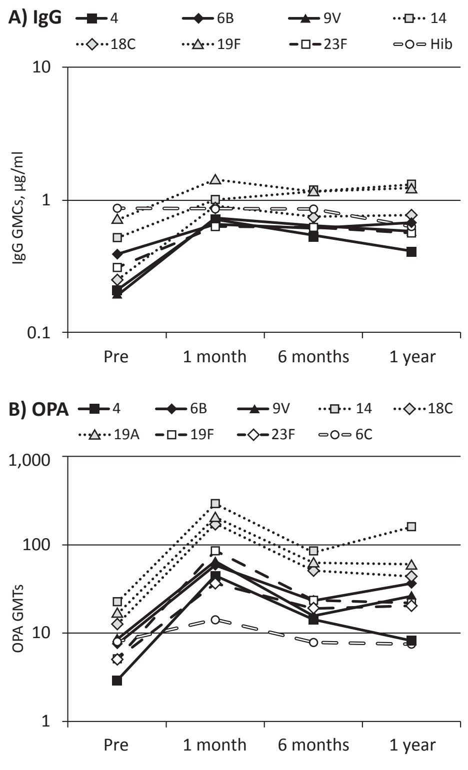


図1．各抗体価の幾何平均の推移
（Hibと6Cはコントロール）

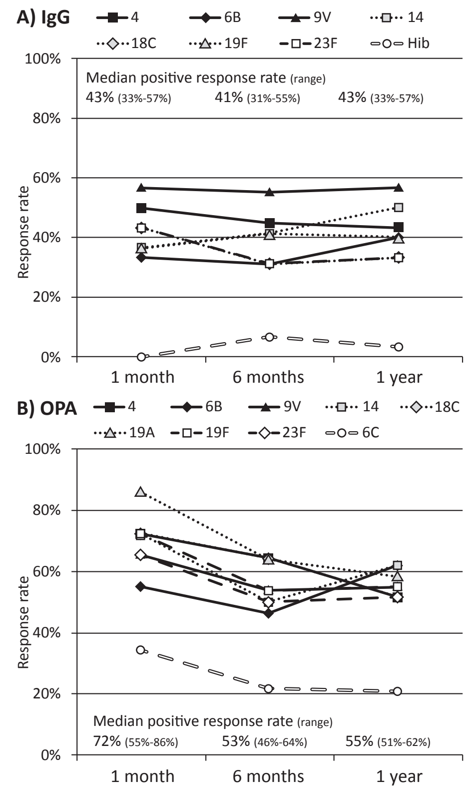


図2．各抗体価における有効抗体価獲得割合の推移
（Hibと6Cはコントロール）

併した患者は除外した。

結 果

接種の対象者の年齢中央値は54歳（範囲23-68歳）で，接種時期の中央値は移植後756日（同389-1,903日），接種後の観察期間中央値は1,135日（同729-1,351日）であった。接種時の各免疫回復指標中央値はそれぞれリンパ球総数：1,895個/μL（同970-4,250），CD4：408個/μL（同161-1,169），CD20：512個/μL（同57-1,569），IgG：1,096mg/dL（同555-2,181）であった。8名が接種時に免疫抑制剤投与中であった（タクロリムス3名，プレドニゾロン5名）。

特異抗体価の推移を前ページ図1に，有効抗体価獲得割合の推移を前ページ図2に示す。接種1カ月後に抗体価が速やかに上昇し，1年後も約半数の患者で有効抗体価を維持できていることが示された。接種1カ月後に測定したOPA力価では，測定した8種の血清型のうち3つで，有効抗体価獲得に関連した有意な因子として末梢血幹細胞移植が抽出された。問題となる副反応はなく，観察期間中のIPDは1例にみられたのみであった（接種998日後，移植1,702日後）。

結論と考察

現在は移植後患者へのワクチンとしてPCV13接種が推奨されており，PPSV23単独接種の報告は1990年代のものが中心である。移植技術の向上に伴い，近年は高齢者への移植も行われるようになっており，1990年代よりも接種年齢が上昇しているにもかかわらず，本研究では過去の報告と同等以上の抗体陽転化率を認めた。免疫原性の高さから，近年は移植後の肺炎球菌ワクチンとしてPCV13を中心としたスケジュールが推奨されているが，より広い範囲の血清型をカバーできるPPSV23も引き続き有用である可能性を示した。

参考文献

1) Kumar D, *et al.*, Bone Marrow Transplant 41: 743-747, 2008
2) Engelhard D, *et al.*, Br J Haematol 117: 444-450, 2002
3) Torda A, *et al.*, Transpl Infect Dis 16: 751-759, 2014
4) 日本造血幹細胞移植学会ガイドライン 予防接種 第3版
https://www.jshct.com/guideline/pdf/01_05_vaccination_ver03.pdf
5) Rubin LG, *et al.*, Clin Infect Dis 58: e44-100, 2014
6) Fukusumi M, BMC Infect Dis 17: 2, 2017
7) 西 順一郎ら，IASR 35: 236-238, 2014
8) Okinaka K, *et al.*, Microbes Infect 19: 553-559, 2017

国立がん研究センター
中央病院造血幹細胞移植科
冲中敬二 黒澤彩子 田島絹子 福田隆浩
大阪国際がんセンター 藤 重夫
大阪大学医学部附属病院
感染制御部/大学院医学系研究科
感染制御学講座 明田幸宏
国立感染症研究所感染症疫学センター
大石和徳

＜特集関連情報＞

高齢者の肺炎球菌ワクチンによる定期接種について

肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）は幼児や老人に髄膜炎，敗血症，肺炎など重篤な症状を引き起こす。現在，高齢者の重篤な肺炎球菌感染症の予防に肺炎球菌の莢膜多糖体抗原を用いた23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）が使用されている。莢膜ワクチンは成人健常者や幼児を重篤な肺炎球菌感染症から予防することに有効である。また，脾臓摘出患者，慢性臓器不全患者，鎌状赤血球症患者および高齢者など免疫系の低下した人々にもある程度の防御効果を与える結果がでていることが，1999（平成11）年世界保健機関（WHO）から公表されている[1)]。また，これら成人健常者や幼児および免疫の弱まったグループへの莢膜ワクチンの使用は，重篤な肺炎球菌感染症を予防することに有効であり，ワクチン接種を推奨する。しかし，2歳以下の乳幼児に対しては，莢膜ポリサッカライドワクチンを接種しても十分な防御効果を与えることができず，また，接種による副反応も大きいため，使用することは難しいとの記載もある[1)]。

2010（平成22）年2月に公表された，「予防接種制度の見直しについて（第一次提言）」に，定期接種となっていない疾病・ワクチンの一つとして肺炎球菌が挙げられ，どう評価し，どのような位置づけが可能かといった点について，さらに議論が必要である，と記載されており，以降，議論を行っていくこととなった。

同年7月，PPSV23に関するファクトシートがまとめられ，第11回 厚生科学審議会感染症部会 予防接種部会で報告された。その後，ファクトシートをもとに，厚生科学審議会感染症部会 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会で議論が行われ，2011（平成23）年3月，肺炎球菌ワクチン作業チームにより，「肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）作業チーム報告書」が報告された[2)]。本報告書では，「肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの効果については種々の報告があるものの，わが国のデータにおいて，（ワクチンの導入によって）75歳以上で有意に肺炎による入院頻度が低下している事実は注目すべきであって，今後のさらなる高齢化を考慮すれば，わが国において本ワクチンを定期接種に導入することが正当化されると考えられ，これはインフルエンザワクチンとの併用が推奨される」と結論づけられた[2)]。また，導入に当たっての課題

表. 肺炎球菌ワクチンの相当年齢別接種者数と接種率の推移

		65歳相当	70歳相当	75歳相当	80歳相当	85歳相当	90歳相当	95歳相当	100歳相当
H26年度	接種者数	903,804	624,406	492,306	357,483	216,844	105,300	31,949	6,157
	接種率	42.6%	40.9%	37.2%	31.4%	27.5%	24.4%	21.9%	12.7%
H27年度	接種者数	749,073	441,240	492,203	330,513	192,150	94,627	29,487	5,178
	接種率	38.3%	33.3%	33.3%	27.7%	23.5%	21.1%	20.2%	10.7%
H28年度	接種者数	736,802	670,773	547,497	343,779	201,398	98,610	31,049	5,700
	接種率	40.4%	40.6%	36.8%	28.3%	23.5%	20.9%	20.7%	11.3%

として，以下の4点が挙げられた[2)]。すなわち，①ワクチンによる免疫は徐々に減衰していき，免疫のメモリは誘導されない。このため，追加接種の必要性が議論されてきた。米国予防接種諮問委員会（ACIP）は65歳未満でPPSV23を接種し，その後5年経過した場合には再接種を推奨しており，日本でも2009年10月より再接種が可能となった。しかしながら，再接種は初回接種ほどの抗体価の上昇は認められないとされており[注1]，再接種の効果については今後も検討されるべきである。②ワクチンは肺炎球菌性肺炎の罹患や死亡に対して一定の効果は認められるものの，その持続期間や免疫原性については今後も改善の余地がある。③現在，小児においては7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（小児用肺炎球菌ワクチン）が導入されている国が多い[注2]が，これらによって成人におけるワクチン含有血清型の侵襲性肺炎球菌感染症も減少することが報告されている。わが国においても，小児用7価コンジュゲートワクチンの接種率上昇に伴い，同様な変化が予想されるものの，わが国における成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌株の7価コンジュゲートワクチンによるカバー率は38.5%[3)]と低いことにも留意する必要がある。成人肺炎球菌感染症の継続的なサーベイランスと，その結果に基づく本ワクチンの定期的な再評価が必要である。④各国で13価コンジュゲートワクチンの成人に対する治験が開始されている[注3]。わが国における成人由来肺炎球菌のサーベイランスデータおよび知見で得られる免疫原性のデータに基づき，13価コンジュゲートワクチンと23価ポリサッカライドワクチンの接種方法の検討が必要である[2)]。

（注1）現行のPPSV23に関するファクトシートでは，IgG抗体は初回以上に上昇しないものの，オプソニン活性は初回と同等に上昇することが記載されている[4)]。

（注2）2018年5月現在，小児の肺炎球菌感染症に対しては，一部PCV10を導入している国もあるが，多くの国でPCV13が導入されている。

（注3）2018年5月現在，成人の肺炎球菌感染症に対して，PCV13が使用できる国は，約30カ国である（厚生労働省調べ）。

その後，2012（平成24）年5月に，予防接種制度の見直しについて（第二次提言）がとりまとめられ，予防接種法の対象となる疾病・ワクチンの追加に関しては，7ワクチン（HPV，ヒブ，小児用肺炎球菌，水痘，おたふくかぜ，成人用肺炎球菌，B型肝炎）について，広く接種を促進していくことが望ましいと記載された。また，2013（平成25）年4月の予防接種法改正において，衆議院および参議院の附帯決議で，成人用肺炎球菌を含めた4ワクチン（水痘，おたふくかぜ，成人用肺炎球菌，B型肝炎）について，平成25年度末までに定期接種の対象疾病に追加するか結論を得るまたは得るように努めることとされた。

2013（平成25）年7月開催の第3回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会において，接種対象者および接種方法について議論され，導入時のキャッチアップとして，5歳年齢ごとに毎年接種するという案が了承された。

2014（平成26）年1月開催の第4回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において，水痘ワクチンと共に，成人用肺炎球菌ワクチンは，平成26年度中，10月から定期接種に導入する方針が了承された。

平成26年10月から，肺炎球菌感染症（高齢者がかかるものに限る）を，定期接種B類疾病に位置づけた。対象者は，65歳の者，60歳以上65歳未満の者であって，心臓，腎臓もしくは呼吸器の機能の障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害を有するものとして厚生労働省令で定めるもの，とした。対象者の経過措置として，平成30年度までの措置として，「65歳の者」とあるのは，「65歳，70歳，75歳，80歳，85歳，90歳，95歳または100歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者」とした。

接種率に関しては，表に示すとおりであるが，65歳相当の接種率が最も高く，年齢が上がるごとに接種率は低下していく傾向があることがわかる。

2019（平成31）年度以降の定期接種の対象者について議論するにあたり，国立感染症研究所にファクトシートのアップデートを依頼し，2018（平成30）年5月開催の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会で，新しいファクトシートが報告された[4)]。今後，このファクトシートに基づいて議論を行っていく予定である。

引用文献

1）WHO, WER 74 (23): 177, 1999
2）肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）作業

チーム報告書, 2011年3月
3) Chiba N, *et al.*, Epidemiol Infect 138: 61-68, 2010
4) 23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (肺炎球菌ワクチン) ファクトシート, 2018年5月

厚生労働省健康局健康課
予防接種室 黒崎 亮

＜国内情報＞

家族内に複数人の感染者をみた既存のブルセラ属菌とは異なるブルセラ属菌による感染事例

今回, 発熱, 倦怠感を主訴に当院を受診し, その後, 血液培養で新規ブルセラ属菌感染症と判明し, また, 抗体が患者家族からも検出された事例を経験したため報告する。

症　例：40代　女性　日本人

主　訴：発熱　倦怠感

既往歴：特記なし

現病歴：2018年1月末から38℃の発熱を認め, 近医を受診し血液検査で貧血が指摘されたが, その他の異常は認められなかった。解熱薬が処方され, 数日で症状の改善がみられたが, 微熱は継続していた。症状の増悪・寛解を繰り返していたが, 2月下旬から再度38℃台の発熱を認め, 当院救急外来を受診した。血液検査で白血球は正常範囲であるもののCRP 11.6であることから, 熱源精査が行われたが, 明らかな熱源は認められなかった。血液培養等採取後, 当院総合内科を受診した。両膝関節痛があることから膠原病が疑われ, 追加検査を実施し, 解熱剤を処方した。初診3日後に血液培養2セット4本のうち, 好気ボトル2本からグラム陰性桿菌が検出された。即座に入院検討したが, 本人都合もあり初診から10日後に入院となった。

入院後経過：グラム陰性桿菌感染症に対して, セフタジジムの投与を開始した。培養から菌種同定を実施したが当院では困難であり, 分離菌の16S rRNA解析を検査機関に依頼したところ, 入院8日目に*Brucella* sp.と判定された。ブルセラ症疑いから, リファンピシン＋ミノサイクリンに抗菌薬を変更したところ, 同日より解熱を認め, その後症状の再燃もなく, 全身状態良好となったため入院13日目に合併症なく退院に至った。退院後5週間リファンピシン＋ミノサイクリンの内服加療を継続した。抗菌薬終了1.5カ月後の時点でも*B. abortus*抗体160倍以上, *B. canis*抗体320倍と, ともに高値を示しているが, 経過観察中も合併症や症状の再燃は認められない。

ブルセラ症の確定診断のため, 行政検査として患者血清および分離菌株を国立感染症研究所に送付した。血清抗体検査では*B. abortus*抗体640倍 (陽性), *B. canis*抗体80倍 (陰性) であった。またPCR法による血液培養由来菌株の遺伝子検出では*B. suis*のパターンが示されたが, 患者には6カ月以内の渡航歴がないことや*B. suis*は国内の家畜では既に清浄化されていることから, 既知のブルセラ属菌とは異なる可能性が考えられた。そこで, 16S rRNA遺伝子配列および9座連結配列による系統樹解析を実施した。その結果, 本菌株は*B. suis* biovar 5と近縁で, また, 2017年長野県内でブルセラ症患者より分離・報告された新規ブルセラ属菌〔IASR, 39 (5): 84-86, 2018〕と非常に近縁であることが判明した。

家族歴等に関して聞き取りを行ったところ, 子供が3人おり, 長女とのみ同居し, 長男, 次男は本人の実家に居住しているとのことであったが, 本人に症状が出現する約1カ月前に次男に同様の症状の出現があり, さらに長男にも同様の症状がみられたとのことであった。そこで, 検査時点では軽快していたが, 先に同様の症状を呈していた長男・次男および本人と同居し, 同じく発熱のみられた長女について, 行政検査として血清抗体検査を実施した。その結果, 3名とも*B. abortus*抗体640, 160, 320倍 (陽性), *B. canis*抗体は陰性と, ブルセラ症を疑わせる結果であった。

考　察：ブルセラ症は古典的に臨床上, 急性, 亜急性, 慢性の3群に分けられる[1)]。またその症状は, 一般的にはインフルエンザ様であるが, 局所症状は多岐にわたり, 肝腫大, 脾腫, 関節炎, 脊椎炎, 肝炎等の症状を来すこともある。発熱は78～91%と最も多くの患者で認められ[2,3)], 発熱のパターンは間欠的な発熱が数週間続いた後に一時的な改善を経て, 再度発熱を繰り返す波状熱として知られている[4)]。本症例でも同様の発熱パターンや関節痛を認め, ブルセラ症としては典型的な症状を呈していた。

感染経路としては感染動物に由来する殺菌不十分な乳・肉製品の喫食, 感染動物およびその悪露・体液等との直接接触などがある。宿主動物としてはヤギ, ウシ, ブタ, イヌなどが挙げられるが, 本人の職業は営業職であり, これらの動物と日常的に接触する機会はない。ただ, 実家ではネコを主に屋外で飼育していた。今回の症例で特記すべき点は, 家族内で複数人の発症がみられたことである。ブルセラ症では, ヒト－ヒト感染は極めて稀であるが, 家族内にブルセラ症患者を有するということに広げると, 海外では20%程度の患者に家族歴があると言われる[3)]。これは, 飲食物, 職業, 嗜好, 居住地域等を共にすることで, 同じ感染機会を持つことによると考えられる。本症例における家族内の複数人の感染でも何らかの感染を媒介するものが存在していたと考えられる。

今回発見されたブルセラ属菌は, 既知の菌では, げっ歯目を自然宿主とする*B. suis* biover 5と近縁であるが, 患者とげっ歯目との明らかな接触は認められなかった。しかし, 先に報告された菌〔IASR, 39 (5): 84-86, 2018〕と非常に近縁であり, 本菌およびこの近縁菌の

報告地域が近隣であることから，その地域に感染源が存在していると考えられる。新たな感染を防ぐため，感染経路や宿主動物等を明らかにすること，また，新菌種である可能性を明らかにするため，当該菌種について詳細な解析（遺伝子解析，生化学的性状等）を進めていくことが必要である。

参考文献
1）Galińska EM, Zagórski J, Ann Agric Environ Med 20 (2): 233-238, 2013
2）Pappas G, *et al.*, N Engl J Med 352: 2325-2336, 2005
3）Anna S, *et al.*, PLoS Negl Trop Dis: Dec 6 (12): e1929, 2012
4）今岡浩一，臨床と微生物 Vol.42 No.1: 27-32, 2015

慈泉会相澤病院総合内科
小野寺　翔　山本智清　内坂直樹
寺川偉温
同　臨床検査センター
清水郁枝　鎌倉明美
同　感染対策室　栗田敬子
国立感染症研究所獣医科学部
今岡浩一　木村昌伸　鈴木道雄
森川　茂

＜国内情報＞

東京都，新潟県，沖縄県におけるUSA300株による侵襲性MRSA感染症の乳児例

耐性菌感染症でmethicillin resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）は，分離頻度も高く，疾病負荷が高い[1)]。米国では毒素のPanton Valentine Leukocidin（PVL）を産生するUSA300株の感染が多く問題となっているが，国内での分離報告は稀である[2-5)]。国内での最初のUSA300株の検出は，2007年に米国出生の乳児からの例が報告されている[6)]。

今回，東京都，新潟県，沖縄県と地理的に異なる地域で，乳児に重篤な侵襲性感染症をきたしたUSA300株のMRSAを検出したので報告する。

症例１　壊死性肺炎　東京都

生来健康な７か月女児。海外渡航歴はなし。RSウイルス感染症に細菌性肺炎，気胸を合併し，高流量経鼻酸素療法を行った。気道分泌物培養よりMRSAを検出した。クリンダマイシンは感性であった。胸部CTでは，両側侵潤影と二次性の多発嚢胞性病変の合併を認め，気胸を繰り返し，胸腔ドレナージを要した。クリンダマイシン静注３週間のち１週間内服し退院し，ST合剤２週間内服した。

症例２　化膿性骨髄炎，膿胸　新潟県

生来健康な６か月男児。海外渡航歴なし。肋骨骨髄炎に膿胸を合併し，胸腔ドレーン挿入と高流量経鼻酸素療法を行った。海外渡航歴はなし。血液，胸水，肋骨周囲の膿培養からMRSAが検出された。クリンダマイシンは感性であった。バンコマイシン静注で３週間治療し，その後，クリンダマイシンに変更して合計８週間治療した。

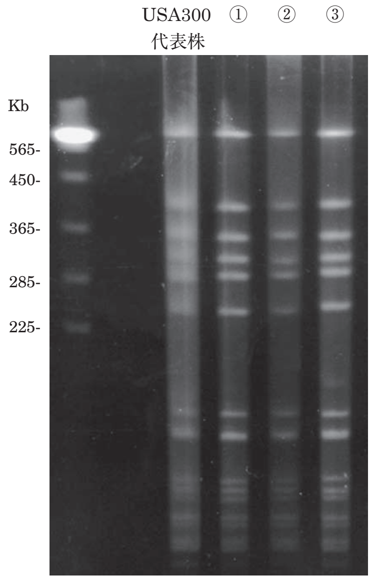


図. Pulsed-field gel electrophoresis

USA300 代表株（文献11で USA300-0114との一致が確認されている株）、①症例１のMRSA株、②症例２のMRSA株、③症例３のMRSA株
制限酵素 *Sma*I（New England BioLabs）で DNA を消化した。
1％パルスフィールド専用アガロースを用い、CHEF Mapper® XAシステム（Bio Rad）で設定温度14℃、初期スイッチ時間5.3秒、最終スイッチ時間34.9秒、6 Volts/cm、パルス角 120°、20時間で電気泳動を行った。

症例３　壊死性肺炎　沖縄県

生来健康な７か月女児。海外渡航歴なし。細菌性肺炎による二次性の嚢胞性病変，肺膿瘍，敗血症性ショックを合併，侵襲的陽圧換気による人工呼吸管理，胸腔ドレーンを留置した。胸水および喀痰よりMRSAが検出され，抗菌薬はバンコマイシンを８週間投与した。クリンダマイシン耐性であった。

菌株の解析

３症例から分離されたMRSA３株からDNAを抽出しPCRを施行した。シカジーニアス®分子疫学解析POTキット（黄色ブドウ球菌用）（関東化学株式会社）ではPOT値106-77-113であり，USA300株が強く示唆された。PCR法においてもUSA300株で検出されるPVL遺伝子（*lukS-PV*および*-lukF-PV*）とACME（arginine catabolic mobile element）を検出した。さらに全ゲノム塩基配列結果を用いたタイピングでは，Sequence type 8, *spa* type t008, SCC*mec* IVaとUSA300株の特徴を備え，パルスフィールド・ゲル電気泳動でも米国疾病管理予防センター（CDC）保有のUSA300-0114株のバンドパターンと一致した（図）。以上から，これら３株のMRSAはUSA300株と確認された。

考　察

USA300株は，主に皮膚軟部組織感染を生じるが，中には壊死性肺炎，化膿性骨髄炎などの重篤な侵襲性感

染を起こす[7]。USA300株は米国を中心に報告されているが，欧州でも検出が増加しているという報告もある[8]。2008年に沖縄県で患者から3名の医療従事者への最初のUSA300株の院内伝播が報告されている[9]。2008年に埼玉県で小児の蜂窩織炎，2015年に東京都で繰り返す膿痂疹の家族間の感染からUSA300株の分離が報告されている[10,11]。2016年に大学病院と地域病院で全国調査されたMRSA感染症のうち1.1%（2/178）からUSA300株が検出された[12]。2011～2015年に東京都の複数の病院でMRSA菌株の1.2%（42/3,433）でUSA300株が検出された報告がある[13]。

今回の3症例はいずれも乳児で重篤な侵襲性MRSA感染症を生じた。国内で異なる3地域からの症例で，いずれも海外渡航歴はなかった。今後の国内の流行状況に注意が必要である。

参考文献

1）院内感染対策サーベイランス検査部門, 公開情報2016年1月～12月 年報（全集計対象医療機関）https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf（2018 March 22）
2）Chuang YY, *et al.*, Lancet Infect Dis 13: 698-708, 2013
3）廣瀧慎太郎ら, 小児感染免疫 27: 305-309, 2016
4）Kawaguchiya M, *et al.*, J Med Microbiol 62: 1852-1863, 2013
5）Aung MS, *et al.*, Microb Drug Resist 23: 616-625, 2017
6）Shibuya Y, *et al.*, J Infect Chemother 14: 439-441, 2008
7）Nimmo GR, Clin Microbiol Infect 18: 725-734, 2012
8）Otter JA, *et al.*, Lancet Infect Dis 10: 227-239, 2010
9）Mine Y, *et al.*, J Dermatol 38: 1167-1171, 2011
10）Higuchi W, *et al.*, J Infect Chemother 16: 292-297, 2010
11）Uehara Y, *et al.*, J Infect Chemother 21: 700-702, 2015
12）Osaka S, *et al.*, J Med Microbiol 67: 392-399, 2018
13）Takadama S, *et al.*, Clin Microbiol Infect, 2018（Epub ahead of print）

東京都立小児総合医療センター
感染症科　堀越裕歩　村井健美
遺伝子研究室　木下和枝
細菌検査室　樋口　浩
順天堂大学総合診療科　上原由紀
公立昭和病院小児科　秋山聡香　吉田知広
新潟市民病院小児科　阿部裕樹　山中崇之
沖縄県立南部医療センター
・こども医療センター
小児集中治療科　藤原直樹

＜国内情報＞

流行性角結膜炎患者からのアデノウイルス54型の検出，2016年 ── 大阪市

流行性角結膜炎（EKC）は主にアデノウイルス（AdV）の感染により引き起こされる伝播力の強い眼疾患である。8～14日間の潜伏期間を経て，眼脂や流涙，眼瞼浮腫，濾胞形成，耳前リンパ節の腫脹などの症状を生じ，角膜に炎症が及ぶと透明度が低下し，混濁は数年に及ぶことがある[1]。AdVはA～G種に分類され，主にB種，D種，E種がEKCを引き起こす。B種では3型が，E種では4型が検出されており，D種は従来8型，19/64型，37型が検出されていたが，近年は53型，54型，56型などの新しい型の検出が増加している[2]。患者報告数は例年5～8月に増加するが，2015～2016年は全国的に秋以降も報告数の増加がみられた[2]。2016年の大阪市においても9～12月に患者の報告数が増加し，この時期としては2008～2016年の9年間で最多となった（図）。今回，大阪市でEKCの患者が増加した原因を調べるためにEKC患者から検出されたAdVの遺伝子型別を行った結果，AdV陽性例のうち，54型が最多（70.4%）であったことから，54型陽性例に焦

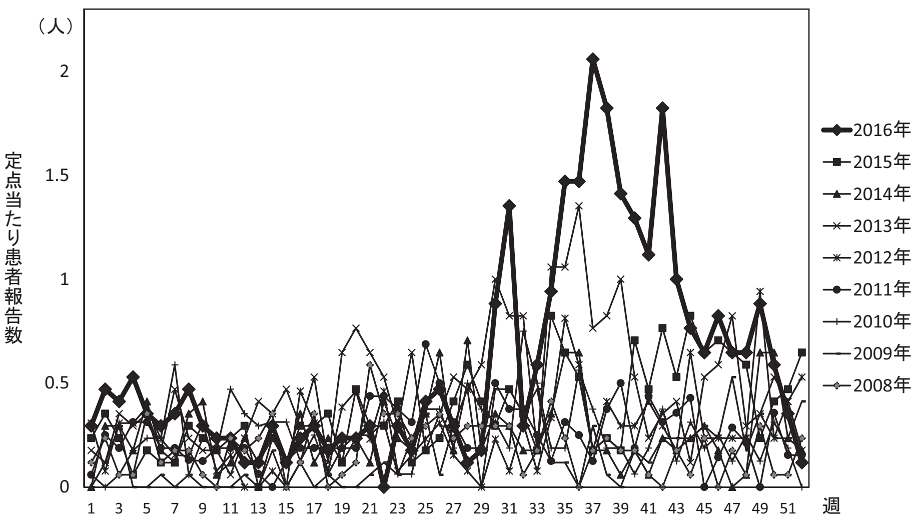


図. 大阪市の眼科定点医療機関における流行性角結膜炎の発生状況

点をあて，報告する。

材料・方法

2016年９～12月に大阪市内の眼科定点医療機関でEKCと診断された患者の結膜ぬぐい液31検体を対象とした。

臨床検体よりQIAamp Viral RNA mini kit（QIAGEN）によりウイルス核酸を抽出し，QuantiTect multiplex PCR kit（QIAGEN）を用いたリアルタイムPCR法でAdVのスクリーニングを行った[3]。陽性検体についてhexonのloop１領域をPCRにより増幅し，増幅領域に関してダイレクトシークエンス法で塩基配列を決定し，BLAST解析により型別を行った[4]。また，Vero細胞とRD-18S細胞を用いてウイルスの分離も試みた。

結　果

遺伝子検査で27検体（87.1％）がAdV陽性となり，hexon領域の遺伝子型別の結果，19検体（70.4％）が54型であった。ウイルス分離検査はすべて陰性であった。54型陽性患者の年齢は，０～５歳が８人，６～19歳が２人，20代が２人，30代が６人，40代が１人であった。また，患者発生状況は家庭内発生が57.9％（n=11），保育所での発生が31.6％（n=6），不明が10.5％（n=2）であった。

考　察

2016年９～12月に大阪市でEKCと診断された患者からAdVが最も多く検出され，54型が最多であった。全国的にも2015～2016年は54型が多く検出されており，2016年の同時期には大阪市と同様に54型が最多であった[5]。また，EKCの患者は乳幼児と30～40代の成人に多くみられた。全国的にも2016年のEKCの患者は０～４歳を中心とする小児と，成人では30代を中心とした幅広い年齢層にみられ[2]，大阪市と同様の傾向を示した。発生状況では，家庭内や保育所内など濃厚接触する機会が多い場所で感染が起こっており，中には保育所から家庭内へと感染が広がったと疑われる例もあった。EKCの起因病原体のAdVは伝播力が強いため，二次感染により感染が拡大する可能性がある。ウイルスを含む眼脂や涙液などが感染源となり手指等を介して感染するため，感染拡大防止に手洗いの励行，タオルの共用を避けることなどを啓発する必要がある。

大阪市のEKC患者数の増加の原因は54型による可能性が高いと考えられるが，54型流行の要因を明らかにするためにはさらなる解析が必要である。また，現在，54型は日本で主要なEKCの原因の一つとなっているが，54型についての疫学情報はまだ少ない。そのためEKCの原因となるAdVの型別を行い，54型に関する情報を継続して蓄積していくことが重要である。

参考文献

1）国立感染所研究所HP『流行性角結膜炎とは』
https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/528-ekc.html
2）IASR 38: 133-135, 2017
3）Kaida A, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67: 469-475, 2014
4）咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査，診断マニュアル（第３版）
5）週別流行性角結膜炎患者からのアデノウイルス等分離・検出報告数，2014～2018年
https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data29j.pdf

大阪健康安全基盤研究所
平井有紀　改田　厚　山元誠司
久保英幸　入谷展弘　小笠原　準
大阪市保健所
春見　真　藤森良子　藤原遙香
桑原　靖　村中康一
森下眼科　森下清文
吉田眼科医院　吉田晴子
はぶ眼科　土生悦子

＜国内情報＞

介護老人保健施設におけるヒトRSウイルスの集団感染事例 ── 富山県

富山県内の介護老人保健施設（入居者87名，職員40名）において，2017年12月19日～2018年１月15日までに，RSウイルス感染症の集団発生が発生したので，その概要を報告する。

2018年１月９日に当該施設から管轄保健所に発熱，咳嗽，鼻汁，咽頭痛などの呼吸器症状を呈する入所者が多数いるとの報告があった。保健所は施設内の患者発生状況を調査したところ，2017年12月19日～2018年１月15日までに発熱，咳嗽，鼻汁，咽頭痛を主症状とする入所者が46名（52.9％），職員が３名（7.5％）認められた（次ページ図）。有症者49名の性別は男性２名，女性47名，年齢は入居者76～102歳，職員30～61歳であった。主な症状は，発熱25名（51.0％），咳42名（85.7％），鼻汁27名（55.1％），咽頭痛３名（6.1％）であった。また，有症者のうち13名が肺炎，急性気管支炎等と診断され入院したが，13名全員が回復した。数名にインフルエンザウイルス，ノロウイルスの迅速検査を実施したが，いずれも検出されなかった。

保健所は，原因となった病原体を明らかにするために，呼吸器症状を呈した入所者３名から鼻腔ぬぐい液を採取し，当研究所に検査を依頼した。当研究所では，ヒトRSウイルス（HRSV），ライノウイルス，エンテロウイルス，ヒトボカウイルスおよびアデノウイルスを対象としたPCR検査を実施した。その結果，いずれも１月17日に採取された３名の有症者全員（70代１名，90代以上２名）の検体からHRSV遺伝子が検出された。その他の呼吸器ウイルスは検出されなかった。

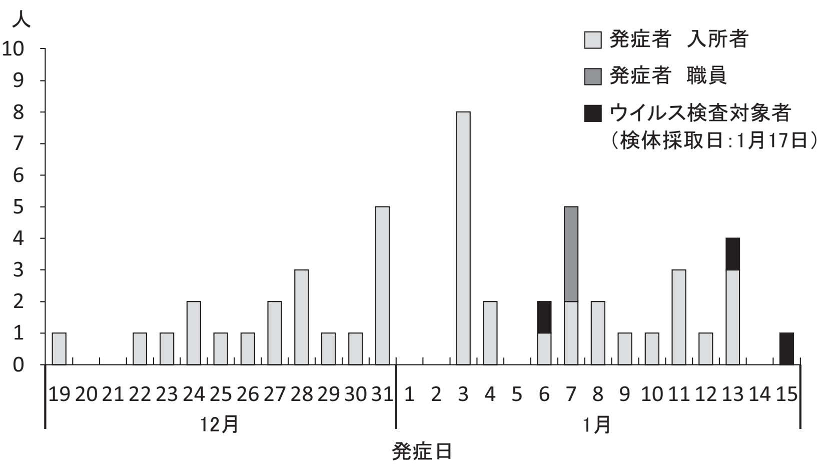


図. 発症者の推移

HRSVの遺伝子検出には，G遺伝子領域を増幅するプライマーセットABG490，AG655，BG517，およびF164[1]を用いた。得られたHRSV遺伝子（371bp）を系統樹解析したところ，3名から検出されたHRSVは，すべてHRSVサブグループA（HRSV-A）に分類され，解析株間の塩基配列は100％一致した。このことから，本事例はHRSV-Aを原因とする高齢者の呼吸器感染症の集団感染と確定し，飛沫や接触によるヒト－ヒト感染によって施設内に感染が拡大したと思われた。

なお，当該施設では，発症者の隔離，面会禁止，ワンフロアからユニット分けに切り替え，換気・消毒による環境整備，職員の手洗い・手指消毒の励行などの感染拡大防止対策を実施した。1月15日以降，新たな患者は確認されなかった。

HRSVはウイルス中和においては単一血清型であるが，抗原性状や遺伝子系統の違いから，2つのサブグループ（HRSV-A，HRSV-B）に分類される。さらに，G遺伝子の分子系統解析により，HRSV-Aは11遺伝子型，HRSV-Bは20遺伝子型に細分類される。今回の富山県における事例で検出されたHRSV-Aの遺伝子型はON1であったが，ON1は国内では2013年以降に多くみられており[2]，富山県におけるHRSV伝播も国内における流行から影響を受けているものと考えられる。

またHRSVは，特に生後6か月以内の乳児では時に重症な下気道炎を起こすことが知られている。年長児や成人においては，再感染が日常的にみられるものの，重症化は稀である。しかしながら，高齢者においては，HRSVの感染がインフルエンザと同等の致命率を示すことがあり[3]，集中治療室への入室が必要な肺炎症例等，重症例が多い[4]。高齢者での重症化の危険因子としては，慢性閉塞性肺疾患（COPD），喘息，慢性心疾患，重度の免疫不全状態が示唆されている。

これまでにも高齢者施設におけるHRSVの集団感染事例が報告されており[5]，集団生活の場において，HRSVは飛沫や接触により感染が拡大しやすい。高齢者施設で呼吸器感染症が発生した場合，早期に感染拡大防止対策を講じることが大切である。職員や来所者を介して，施設の高齢者へHRSVが感染する恐れもあるため，施設では入所者のみならず職員の健康状態も日常から把握することや，来所者に注意を促すこと等の予防対策を実施することが重要である。

謝辞：本報告を行うにあたり，検体採取および情報提供にご協力くださいました関係各位に深謝いたします。

参考文献

1）Tuan TA, *et al.*, Influenza Other Respir Viruses 9 (3): 110–119, 2015
2）Hibino A, *et al.*, PLoS ONE 13 (1): e0192085, 2018
3）Weiss RA, *et al.*, Nat Med 10 (12): S70–76, 2004
4）Kurai D, *et al.*, Respir Investig 54 (4): 255–263, 2016
5）永田紀子ら, IASR 35: 146–147, 2014

富山県衛生研究所ウイルス部
米田哲也 板持雅恵 稲崎倫子
佐賀由美子 青柳由美子 長谷川澄代
小渕正次
富山市保健所
杉野泰子 元井 勇
富山県厚生部健康課
三井千恵子 新保孝治 加納紅代

＜国内情報＞

2012～2017年度の仙台市におけるサポウイルスの検出状況について

2012～2017年度の間，「感染症発生動向調査」に基づいて仙台市内の病原体定点より搬入された感染性胃腸炎発症者（以下動向調査）検体，および同市内の感染性胃腸炎集団発生事例（以下集団事例）検体におけるサポウイルス（SaV）検出状況について報告する。SaV

表1. 2012～2017年度の動向調査におけるSaV検出状況（仙台市）

		2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	合計
検査検体数		72	83	119	147	106	138	665
検出数		10	12	13	14	9	20	78
検出SaV内訳	GI.1		4	5	12	5	9	35
	GI.2	3	4	1			3	11
	GI.3	1					1	2
	GII.1		2	5				7
	GII.2	3				1		4
	GII.3	3	1			3	2	9
	GII.5						1	1
	GIV		1	2	2			5
	GV.1						3	3
	GV.2						1	1

の検出はF13/F14-R13/R14およびF22-R2プライマーを用いるnested RT-PCR法[1)]で行い，ダイレクトシークエンスにより，SaVカプシドをコードする遺伝子領域の一部（約380塩基）を決定後，既報の分類法[2)]で遺伝子型を同定した。

2012～2017年度に動向調査検体78件，集団事例14例（解析検体数27）よりSaVが検出され，2017年度は動向調査検体数，集団事例数いずれも当所でSaVの検査を開始した2012年度以降では最も多かった（表1，表2）。2012～2017年度の動向調査検体におけるSaV検出率は11.7%（78/665），検出したSaV遺伝子型の内訳はGI.1（n=35），GI.2（n=11），GI.3（n=2），GII.1（n=7），GII.2（n=4），GII.3（n=9），GII.5（n=1），GIV（n=5），GV.1（n=3），GV.2（n=1）であった（表1）。集団事例においては14事例から検出されており，保育所における発生が最も多く（14事例中9事例），その他小学校，社会福祉施設，幼稚園で発生が認められ，検出したSaV遺伝子型の内訳はGI.1（6事例），GI.2（2事例），GI.3（1事例），GI.6（1事例），GII.3（2事例），GIV（1事例），GV.1（2事例）であった（表2）。集発事例で複数の発症者から検出された同一遺伝子型のSaVは塩基配列が完全に一致していた。ただし，1例においては解析した3件で異なる遺伝子型のSaVが検出された（表2，事例No.10）。また，2例においてはノロウイルスとの混合感染であった（表2，事例No.2, No.4）。SaV検出者の年齢は動向調査で4か月～9歳，集団事例（社会福祉施設を除く）で0～11歳，社会福祉施設の集団事例で28～59歳であり，特に大きな特徴は認められず，発生地域にも疫学的な特徴は認められなかった。

感染性胃腸炎の発生動向調査の検査において，当所ではノロウイルス（NoV）とSaVのRT-PCRを実施している。SaV GV.1を検出した6検体中2検体においてCOG2F/G2SKRプライマーを用いるNoVのRT-PCR[3)]で通常の増幅産物より小さい約350bp付近にバンドが認められた。しかし，これらの検体はNoVのリアルタイムPCR[3)]で陰性であったことから，このRT-PCR産物の塩基配列を決定しBLAST検索を実施したところ，SaVの非構造タンパク質NS4[2)]をコードする遺伝子領域の一部であることが明らかとなった。SaVのリアルタイムRT-PCR[4)]で10^6コピー/反応系以上の検体でCOG2F/G2SKRプライマーを用いたRT-PCRの偽陽性バンドが認められたため，同様の系でNoVの検出を行っている場合は，この問題に注意が必要である。

表2. 2012～2017年度の集団事例からのサポウイルス検出状況（仙台市）

事例No.	発生年月	検出数	遺伝子型	施設
1	2013.12	3	GI.2	社会福祉施設
2*	2013.12	1	GI.1	保育所
3	2014.1	2	GI.2	社会福祉施設
4*	2014.6	1	GI.1	保育所
5	2015.5	3	GI.1	保育所
6	2015.12	3	GI.1	保育所
7	2016.1	1	GI.1	保育所
8	2016.4	1	GIV	保育所
9	2016.11	1	GII.3	幼稚園
10	2017.6	3	GI.1＆GI.6	小学校
11	2017.6	3	GI.3	小学校
12	2017.12	2	GV.1	保育所
13	2017.12	2	GII.3	保育所
14	2018.1	1	GV.1	保育所

*:ノロウイルスとの混合感染事例

仙台市においては2012～2017年度に11のSaV遺伝子型が検出された（表1，表2）。SaVの遺伝子型同定を行うことは，流行株の変遷をとらえるのに有用である。今後も地方衛生研究所の業務として可能な限りの解析を実施し，そのデータの蓄積・共有等によって公衆衛生行政に寄与していきたい。

参考文献

1）Okada M, *et al.*, Arch Virol 151: 2503-2509, 2006
2）Oka T, *et al.*, Clin Microbiol Rev 28: 32-53, 2015
3）「ノロウイルスの検出法」（厚生労働省平成19年5月14日食安監発第0514004号）
4）Oka T, *et al.*, J Med Virol 78: 1347-1353, 2006

仙台市食肉衛生検査所
牛水真紀子
仙台市衛生研究所
関根雅夫　毛利淳子　勝見正道
相原健二
長谷川小児科医院
長谷川純男

ISSN 0915-5813

IASR Vol. 39 No. 7 (No. 461) July 2018
Infectious Agents Surveillance Report
https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e.html

National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare

<THE TOPIC OF THIS MONTH>
Pneumococcal infections in 2017, Japan

Streptococcus pneumoniae is a gram-positive diplococcus and one of the major respiratory pathogens. *S. pneumoniae* colonizes the nasopharynx of 40 to 60% of infants, and nasopharyngeal carriage plays a pivotal role in horizontal transmission of this pathogen in the community. The capsular polysaccharide (CPS) on the bacterial surface is the most important virulence factor and is also the antigenic determinant of serotypes. Currently, 97 serotypes are known, and the complement-dependent opsonization induced by the serotype-specific antibody is the major host defense mechanism against pneumococcal infections.

S. pneumoniae causes non-invasive infectious diseases such as pneumonia, otitis media, and sinusitis in children and adults. Most community-onset pneumonia cases in adults (community-acquired and hospital-acquired pneumonia) are pneumonia not associated with bacteremia, and approximately 20% of the causative bacteria in these cases are *S. pneumoniae*. In addition, *S. pneumoniae* causes invasive pneumococcal disease (IPD) that may be accompanied by meningitis or bacteremic pneumonia. IPD refers to illness with detection of *S. pneumoniae* from normally sterile sites.

Vaccine and serotype: Pneumococcal vaccines approved for marketing in Japan include the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13), and the 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10).

With the initiation of a vaccination promotion program for cervical cancer and other vaccine-preventable diseases in November 2010, immunization of children <5 years of age with PCV7 became possible through governmental funding (jointly funded by federal and local jurisdiction levels). PCV7 was included in the routine immunization program in April 2013. In November 2013, PCV13 replaced PCV7 as a routine immunization for children. PCV10 was not added to the routine immunization program. PPSV23 was licensed in Japan in March 1988, and in August 1992, its use became covered by health insurance for the prevention of pneumococcal infections in patients who have undergone splenectomy. PPSV23 was included in the routine immunization program starting in October 2014 for individuals aged 65 years and those aged 60-64 years who have heart, kidney, or respiratory disorders or immunity-related disorders caused by human immunodeficiency virus. Currently, an interim routine immunization program is in place for five years until March 2019, for select age groups among adults ≥65 years of age. In addition, PCV13 was licensed for adults ≥65 years of age in June 2014, available on a voluntary basis.

Laboratory diagnosis: *S. pneumoniae* is identified by methods such as alpha-hemolysis using blood agar, a bile solubility test, or an optochin test. While determination of serotype is carried out by capsule-quelling reaction, serotyping based on multiplex PCR targeting serotype-specific genes is also useful as a screening method (see pp. 110&111 of this issue).

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID): IPD was included in the list of category V infectious diseases in April 2013. A total of 11,170 (male to female ratio of 1.49: 1) cases were reported from April 2013 to December 2017. The reported number of cases increased annually (Table, Figure 1 in p. 108). The number of cases tended to increase from winter to spring. The reported number of cases per 100,000 population also increased annually, and in 2017, there were 2.53 cases for the total population, 9.47 for children <5 years of age, and 5.38 for adults ≥65 years of age (Table). A bimodal peak of IPD cases was observed in children and the elderly; the proportions of cases <5 years of age was 17% and those ≥65 years of age was 56% (Figure 2).

Table. Reported cases of invasive pneumococcal disease, April 2013-December 2017

Year of diagnosis	No. of cases			No. of cases per 100,000			No. of fatal cases at the time of notification (%)*		
	Total	Age group (year)		Total	Age group (year)		Total	Age group (year)	
		<5	≧65		<5	≧65		<5	≧65
2013	1,006	261	478	0.79	4.98	1.50	67(6.7%)	1(0.4%)	46(9.6%)
2014	1,841	362	977	1.45	6.94	2.96	114(6.2%)	5(1.4%)	85(8.7%)
2015	2,365	392	1,309	1.86	7.54	3.86	147(6.2%)	2(0.5%)	109(8.3%)
2016	2,747	403	1,589	2.16	8.12	4.59	186(6.8%)	3(0.7%)	147(9.3%)
2017	3,211	466	1,891	2.53	9.47	5.38	196(6.1%)	3(0.6%)	156(8.3%)

*%=fatal cases/total cases (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of June 1, 2018)

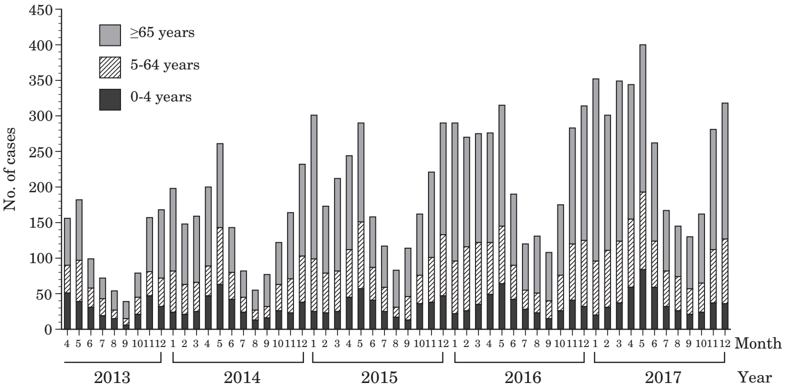
(Continued on page 108′)

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

As for clinical presentations among cases <5 years of age, 9% were meningitis, 17% bacteremic pneumonia (pneumonia), and 57% bacteremia without any focal sign (bacteremia). Among cases ≥65 years of age, the respective proportions were 10%, 51%, and 29%. The proportion of fatal cases among all reported cases at the time of report was 6.1% in 2017; this was 0.6% in cases <5 years of age and 8.3% in cases ≥65 years of age (Table in p.107).

Approximately 5,000 cases of penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) infections were reported annually from designated sentinel hospitals between 2008 and 2011. In contrast, the annual number of cases declined to around 2,000 after 2015. In addition, the reported number of IPD cases due to PRSP similarly decreased (see p.109 of this issue).

Figure 1. Monthly number of reported invasive pneumococcal disease cases, April 2013-December 2017 (n=11,170)

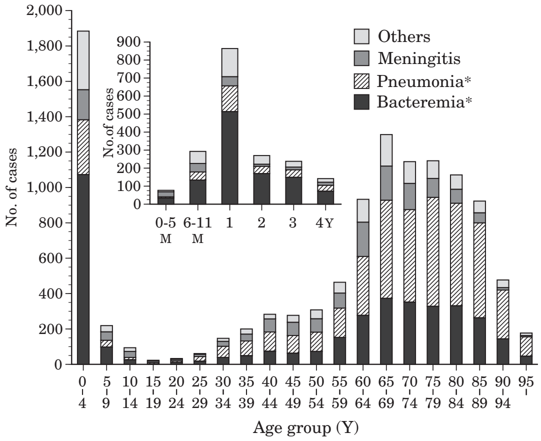


(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of June 1, 2018)

IPD surveillance: According to the report on pediatric IPD surveillance (Suga study group, supported by a grant from the Japan Agency for Medical Research and Development), the incidence of IPD in children in 2013 decreased by 57% compared with that in the period from 2008 to 2010, before the introduction of PCV. Following replacement with PCV13 in November 2013, the incidence of IPD caused by PCV13 types decreased by 97% in 2017. However, the incidence of IPD for non-PCV13 types increased by 304%, indicating serotype replacement (see p. 112 of this issue).

According to the report on adult IPD surveillance (Oishi study group, supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan), the median age of 897 patients was 71 years, 61% were male, 75% had comorbidities, and 31% had an immunocompromised condition. Clinically, 60% presented as pneumonia, 16% as bacteremia, 15% as meningitis, and 8% as other. The proportion of cases with fatal outcomes at the time of report was 19%. Serotype distribution of the causative bacteria suggested an indirect effect of PCV introduction in children (see p. 114 of this issue). For adult IPD cases in the 2017 fiscal year, the distribution of causative bacteria were 7.3% PCV7 serotype, 31% PCV13 serotype, and 64% PPSV23 serotype. In addition, as part of the National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases program, the serotype of the causative bacteria among IPD cases is being investigated (see p. 110 of this issue).

Figure 2. Age distribution of invasive pneumococcal disease cases, April 2013-December 2017 (n=11,170)



*Pneumonia denotes bacteremic pneumonia, and bacteremia denotes bacteremia without any focal sign

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of June 1, 2018)

Pneumococcal pneumonia surveillance: According to pneumococcal pneumonia surveillance in adults, the respective proportions of the PCV13 serotype and PPSV23 serotype were 54% and 67% for the causative bacteria in 2012, but the respective proportions declined to 32% and 49% in 2016. This was also thought to be an indirect effect of PCV in children (see p. 117 of this issue). Since the recombination of genes occurs frequently in *S. pneumoniae*, changes in the serotype due to such recombination, so-called capsule switching, is known to occur. Therefore, whole genome sequence analysis is required when investigating a cluster of pneumococcal infection cases involving different serotypes (see p. 118 of this issue).

Vaccine effectiveness of PPSV23: The vaccine effectiveness (VE) of PPSV23 for preventing IPD was analyzed based on the adult IPD surveillance data. The estimated VE was 45% for PPSV23 type IPD, and 87% for 12F type IPD. The estimated VE of PPSV23 vaccination for adults ≥65 years of age was 39% (see p. 115 of this issue). VE of PPSV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults ≥65 years of age was also analyzed, employing the test-negative design. The estimated VE was 27.4% for all pneumococcal pneumonia, and 33.5% for PPSV23 type pneumococcal pneumonia (see p. 117 of this issue).

Preventive measures: The national vaccination program for pneumococcal vaccine targeting children <5 years and adults ≥65 years of age who are at increased risk of pneumococcal infections, including IPD, is currently in place. The immunogenicity of PPSV23 in allogenic hematopoetic stem cell transplantation recipients, who are at high-risk of IPD, has also been reported (see p. 119 of this issue). While the cumulative vaccination coverage of PCV13 in children was high (97% for the first dose and 94% for the additional dose) (https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/cum-vaccine-coverage/cum-vaccine-coverage_28.pdf), the vaccination coverage of PPSV23 for adults ≥65 years has remained at around or under 40% (see p. 121 of this issue). Increasing the vaccination coverage of PPSV23 for adults ≥65 years is warranted from the perspective of individual-level protection. Serotype distribution of pneumococcal isolates should be monitored continuously as the possibility of serotype replacement in children and adults in the future remains.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Environmental Health and Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111