

第 1 1 肺炎球菌感染症

要 約

肺炎球菌の血清型別は、秋田県、東京都、新潟県、大阪府内の医療機関で診断された侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）症例の195名（うち髄膜炎症例25名）から分離された菌株で行われた。患者195名中の68名は5歳未満の小児で、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）の定期接種対象者であった。これら5歳未満のIPD症例68名から分離された肺炎球菌のうち、PCV13含有血清型肺炎球菌が分離されたのは11名で、16.2%を占めた。PCV13に含まれない血清型肺炎球菌によるIPD症例は57名で、83.8%であった。一方、20歳以上の成人症例121名から分離された肺炎球菌のうち、PCV13あるいは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肺炎球菌によるIPD症例は56名および77名で、それぞれ46.3%と63.6%を占めた。

1. まえがき

肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）はグラム陽性双球菌で、通常の血液寒天培地で発育し、 α 溶血性を示す。本菌は小児、成人に肺炎や中耳炎などの非侵襲性感染症を起こす。一方、血液中に侵入すると髄膜炎、菌血症、敗血症、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は2013年4月1日から感染症法に基づく5類感染症に追加され、全数把握疾患に指定された。

肺炎球菌が感染を引き起こすために最も重要な因子のひとつは莢膜多糖体であり、その抗原性により95種以上の血清型に分類される。一部の血清型の肺炎球菌による感染症は、ワクチン接種により予防可能な疾患となっている。

日本では、肺炎球菌感染症に対するワクチンは沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（7-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV7；血清型4、6B、9V、14、18C、19F、23F）、沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV10；PCV7に血清型1、5、7Fの多糖体を加えたワクチン）、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13；PCV7に血清型1、3、5、6A、7F、19Aの多糖体を加えたワクチン）および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；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）が承認されている。PCV7は小児用ワクチンで、2010年2月、日本国内で販売が開始され、2010年11月に5歳未満の小児に対する接種費用の公費助成が始まった。2013年4月、PCV7が定期接種に導入されたが、11月にはPCV13に切り替わった。PCV10は6週齢以上6歳未満の小児を対象に、2015年3月に日本国内での製造販売が承認されたが、その後は市販はなされていない。成人に使用可能な肺炎球菌ワクチンとしては、1988年3月にPPSV23が承認された。また、2014年6月にPCV13の65歳以上への適用も承認された。なお、2014年10月から65歳と60歳以上65歳未満の心臓、腎臓、もしくは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有する者を対象として（平成30年度までは経過措置として年度内に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳になる人を対象とする）PPSV23の定期接種が実施されている（B類疾病）。肺炎球菌感染症、特にIPDはワクチン接種により予防できる疾病として知られている。しかしながら、現在使用されているワクチン（PCV7、PCV13、PPSV23）はそれぞれ当該ワクチンに含まれない血清型肺炎球菌が引き起す感染症に対する予防効果はないと考えられる。ワクチンの効果を正しく評価するために、肺炎球菌の分離、同定とともに血清型別を行う必要がある。

2. 感染源調査

(1) 調査目的

日本国内で流行している肺炎球菌の血清型分布および肺炎球菌ワクチンの予防効果を調査する。そのために、国内で発生した IPD 症例から分離された肺炎球菌の血清型を把握し、今後の流行予測やワクチンの効果を評価する基礎疫学データを得ることを目的とする。

(2) 調査対象

2015 年度は、秋田県、東京都、新潟県、大阪府で 5 類感染症として届け出られた全年齢層の IPD 症例 195 名を調査対象とした。

(3) 調査時期

調査期間は 2015 年 4 月から 2016 年 3 月までの一年間とした。

(4) 調査内容

対象者の血液または髄液から分離された肺炎球菌について、Multiplex PCR 法により血清型別を行った（<http://www.cdc.gov/streplab/downloads/pcr-us-clinical-specimens.pdf> および <http://www.cdc.gov/streplab/downloads/pcr-oligonucleotide-primers.pdf>）。Multiplex PCR 法では血清型が判別できない肺炎球菌の一部に関しては、抗莖膜血清（Statens Serum Institute）を用いて血清型を決定した¹⁾。

(5) 調査結果

A) 調査対象数

2015 年度は秋田県、東京都、新潟県、大阪府で合計 195 名（5 歳未満の小児症例は 68 名、5-19 歳の症例は 5 名、20 歳以上の成人症例は 121 名、年齢不明の症例 1 名）の IPD 症例から分離された肺炎球菌の血清型別を行った。年齢別の対象者の内訳は、0～5 か月群 1 名、6～11 か月群 8 名、1～4 歳群 59 名、5～9 歳群 3 名、10～19 歳群 2 名、20～29 歳群 2 名、30～39 歳群 5 名、40～49 歳群 8 名、50～59 歳群 6 名、60～69 歳群 36 名、70～79 歳群 27 名、80～89 歳群 31 名、90 歳以上群 6 名、年齢不明は 1 名であった。195 名の患者のうち、男性 128 名、女性 67 名であった。

195 名の IPD 症例の臨床診断名は、25 名は髄膜炎（うち 3 名は肺炎、4 名は敗血症を伴う）、73 名は菌血症・敗血症を伴う肺炎、74 名は感染巣が明確でない菌血症・敗血症、23 名は菌血症を伴う他の病型であった。PCV13 の定期接種対象である 0～4 歳群の 68 名中、7 名（10.3%）は髄膜炎、29 名（42.6%）は感染巣が明確でない菌血症・敗血症、14 名（20.6%）は菌血症・敗血症を伴う肺炎の症例であった。一方、20 歳以上の成人例の 121 名のうち、17 名（13.9%）は髄膜炎、58 名（47.5%）は菌血症・敗血症を伴う肺炎、41 名（33.9%）は感染巣が明確でない菌血症・敗血症であった。また、70-79 歳群の菌血症例 1 名および 90 歳以上群の肺炎例 1 名は死亡例であった。

解析に用いる肺炎球菌は、10 株は髄液から、176 株は血液から、9 株は髄液と血液両方（9 症例として集計）から分離された（表 1）。

B) 年齢別の血清型分布

2015 年度は解析を行った IPD 症例 195 名のうち、5 歳未満（0～4 歳群）の小児症例は 68 名であった（表 1）。PCV13 に含まれる血清型の肺炎球菌が分離された 5 歳未満の症例は 11 名（16.2%）で、57 名（83.8%）は非 PCV13 含有血清型による症例であった（表 2）。PCV7、PCV13 含有血

清型の肺炎球菌はそれぞれ 0 および 11 名から分離され、各ワクチンのカバー率はそれぞれ 0%、16.2%であった。

PCV13 に含まれる血清型の肺炎球菌が分離された 11 名についてみると、分離された肺炎球菌の血清型の内訳は 1 型 (2 名)、3 型 (1 名)、7F 型 (1 名)、19A 型 (7 名) で、すべての非 PCV7 含有血清型であった。これら 11 名の患者のうち、7 名には PCV7 の接種歴があった。1 名 (3 型が分離された) には PCV13 の 4 回の接種歴があり、vaccine failure 症例であった。3 名について接種歴は不明である。

一方、20 歳以上の成人症例 121 名から分離された肺炎球菌の血清型は、4 型 (1 株)、6B 型 (4 株)、14 型 (1 株)、19F 型 (5 株)、23F 型 (2 株)、3 型 (22 株)、19A 型 (21 株)、10A 型 (6 株)、11A 型 (3 株)、12F 型 (4 株)、20 型 (1 株)、22F 型 (7 株)、6C 型 (5 株)、15A 型 (5 株)、18B 型 (1 株)、23A 型 (6 株)、24F 型 (3 株)、35B (10 株)、その他の血清型は 7 株であった (表 2)。成人症例 121 名のうち、PCV13 と PPSV23 含有血清型の肺炎球菌は 56 名および 78 名から分離され、それぞれのカバー率は 46.3%と 63.6%であった。

3. 考察

本調査は 2013 年度から開始し、2013 年度の調査症例数は 50 名、2014 年度は 166 名、2015 年度は 195 名と、順調に調査数が増加しているが、日本国内における IPD の現状はまだ十分に把握出来ていない。PCV13 の定期接種対象年齢である 5 歳未満の小児 IPD 症例由来肺炎球菌の血清型分布の調査結果では、PCV13 含有血清型による症例の割合 (16.2%) は 2014 年度 (21.3%) よりわずかに減少がみられ、小児におけるワクチンの効果を間接的に示していると考えられた。一方、成人 IPD 症例由来肺炎球菌の PPSV23 のカバー率は 63.6%で、定期接種の実施による効果については、引き続き観察する必要がある。

4. 参考文献

- 1) 常彬, 大西真, 朴貞玉, 明田幸宏: 莢膜膨化法と遺伝子増幅法による肺炎球菌の血清型決定. 病原微生物検出情報月報 (IASR), 34(3): 67-68, 2013.

[<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2249-iasr/related-articles/related-articles-397/3291-dj3978.html>]

国立感染症研究所 細菌第一部第三室
感染症疫学センター第三室

表1 侵襲性肺炎球菌感染症患者からの肺炎球菌分離状況, 2015年
Streptococcus pneumoniae isolates from IPD cases in 2015

Age (year)	Sex		Specimens				Clinical diagnosis*1							
	Male	Female	CSF	Blood	Blood	CSF & Blood	Meningitis (+Others)	Meningitis +Pneumonia (+Others)	Meningitis +Sepsis (+Others)	Pneumonia (+Others)	Pneumonia +Sepsis (+Others)	Sepsis (+Others)	Bacteremia	Others
0 : 0-5m	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
: 6-11m	3	5	1	6	1	1	3	-	-	-	-	-	3	2
1-4	42	17	1	54	4	4	3	1 (1)	-	13	1	3 (1)	23	15
5-9	2	1	-	3	-	-	-	-	-	1	-	1	1	-
10-19	2	-	-	-	2	2	1 (1)	-	-	-	-	1	-	-
20-29	1	1	-	2	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-
30-39	5	-	1	4	-	-	2	-	2	1	-	-	-	-
40-49	4	4	1	6	1	1	2	-	3	-	-	-	3	-
50-59	6	-	-	6	-	-	-	-	3	2	-	1	-	-
60-69	26	10	5	30	1	1	4	2	7	3	3	3	10	5
70-79 *2	19	8	1	26	-	-	2	-	8	2	2	3	10	-
80-89	15	16	-	31	-	-	1	-	14	7 (1)	3	3	6	-
≥90 *2	1	5	-	6	-	-	-	-	4 (1)	1	-	-	1	-
Unknown	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Total	128	67	10	176	9	9	18 (1)	3 (1)	56 (1)	17 (1)	16 (1)	59	22	22

*1 Other diagnosis (including symptoms) as follows;

- Meningitis+Others: **[10-19 years]** +otitis media 1 case
- Meningitis+Pneumonia+Others: **[1-4 years]** +otitis media 1 case
- Pneumonia+Others: **[≥90 years]** +disseminated intravascular coagulation (DIC) 1 case
- Pneumonia+Sepsis+Others: **[80-89 years]** +disseminated intravascular coagulation (DIC) 1 case
- Sepsis+Others: **[1-4 years]** +cellulitis 1 case
- Others: **[0 year: 6-11 months]** otitis media 1 case, seizure 1 case, **[1-4 years]** otitis media 4 cases, seizure 1 case, fever 3 cases, fever and seizure 3 cases, fever and vomiting 2 cases, fever and wheezing 1 case, fever and cough 1 case, **[60-69 years]** infective endocarditis 1 case, arthritis 1 case, disorders of consciousness 1 case, otitis media 1 case, fever 1 case

*2 2 fatal cases as follows; 1 case aged 70-79 years with bacteremia and 1 case aged ≥90 years with pneumonia

※ IPD : invasive pneumococcal disease / CSF : cerebrospinal fluid

表2-1 ワクチン含有血清型別肺炎球菌分離状況，2015年
Streptococcus pneumoniae isolates in 2015 [Vaccine serotype]

Age (year)	Total	Vaccine serotype																						
		PCV7										PCV13												
		4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F
0 : 0-5m	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: 6-11m	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
1-4	23	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	6	2	1	-	-	1	1	6	4	-	1	-	-
5-9	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
10-19	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
40-49	5	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
50-59	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
60-69	24	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1	4	-	8	-	-	2	1	3	-	-	-	2	-
70-79	17	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	6	-	-	3	-	-	-	-	-	2	-
80-89	18	-	1	-	-	-	-	-	-	2	1	6	-	6	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
≥90	6	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-
Unknown	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	106	1	4	1	1	1	5	2	2	23	-	1	28	-	-	-	8	4	11	4	-	2	8	-

※PCV7 : 7-valent pneumococcal conjugate vaccine / PCV13 : 13-valent pneumococcal conjugate vaccine / PPSV23 : 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

表2-2 ワクチン非含有血清型別肺炎球菌分離状況，2015年
Streptococcus pneumoniae isolates in 2015 [Non-vaccine serotype]

Age (year)	Total	Non-vaccine serotype													Other serotype					Unknown serotype		
		6C	6C/6D	7A	15A	15A/15F	18B	23A	24B	24F	24A/24B/24F	34	35B	36	38	38/25A/25F	6A/6B	7F/7A	11A/11D		12F/12A/44/46	22F/22A
0 : 0-5m	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: 6-11m	6	-	-	-	1	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
1-4	36	-	-	1	11	-	-	3	11	4	2	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
10-19	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40-49	3	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50-59	2	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60-69	12	-	-	-	2	1	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	2	-	-	1
70-79	10	3	-	-	-	-	1	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
80-89	13	2	1	-	2	1	-	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
≥90	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unknown	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	89	5	2	1	17	2	1	6	3	18	4	14	1	1	1	1	1	2	5	1	1	1