

第 1 1 肺炎球菌感染症

要 約

2016年度、肺炎球菌の血清型別は東京都、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199名（うち髄膜炎症例28名）から分離された菌株で行われた。患者199名中の48名は0～4歳の小児で、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0～4歳のIPD症例48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はなかった。一方、20歳以上の成人症例149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46名および89名で、それぞれ30.9%と59.7%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、その後の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（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

2016 年度は、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 199 名を調査対象とした。

(3) 調査時期

調査期間は 2016 年 4 月から 2017 年 3 月までの一年間とした。

(4) 調査内容

対象者の本来無菌である部位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、抗莢膜血清 (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

2016 年度は東京都、新潟県、大阪府で合計 199 名 (0~4 歳の小児症例は 48 名、5~19 歳の症例は 2 名、20 歳以上の成人症例は 149 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 5 名、6~11 か月群 8 名、1~4 歳群 35 名、5~9 歳群 1 名、10~19 歳群 1 名、20~29 歳群 0 名、30~39 歳群 5 名、40~49 歳群 6 名、50~59 歳群 13 名、60~69 歳群 38 名、70~79 歳群 36 名、80~89 歳群 41 名、90 歳以上群 10 名であった。199 名の患者のうち、男性 117 名、女性 82 名であった。

199 名の IPD 症例の臨床診断名は、28 名は髄膜炎 (うち 2 名は肺炎、1 名は敗血症を伴う)、74 名は肺炎 (うち 1 名は敗血症を伴う)、95 名は菌血症・敗血症、1 名は他の病型 (関節炎)、1 名は不明であった。PCV13 の定期接種対象である 0~4 歳群の 48 名中、4 名 (8.3%) は髄膜炎、39 名 (81.3%) は菌血症・敗血症、5 名 (10.4%) は肺炎であった。一方、20 歳以上の成人例の 149 名のうち、23 名 (15.4%) は髄膜炎、69 名 (46.3%) は肺炎、55 名 (36.9%) は菌血症・敗血症、1 名 (0.7%) は他の病型、1 名 (0.7%) は不明であった。

199 症例中 7 名は死亡例で、内訳は 40~49 歳群の菌血症症例 1 名および電撃性紫斑病症例 1 名、50~59 歳群の髄膜炎症例 1 名および診断不明症例 1 名、70~79 歳群の肺炎症例 1 名、80~89 歳群の敗血症症例 1 名、90 歳以上群の肺炎症例 1 名であった。

解析に用いた肺炎球菌は、13 名は髄液から、177 名は血液から (血液と尿から分離された 1 症例を含む)、6 名は髄液と血液両方から (6 症例として集計)、2 名は関節液からおよび 1 名は胸水から分離された (表 1)。

B) 年齢別の血清型分布

2016年度に解析を行った0～4歳群のIPD症例48名のうち42名にPCV7またはPCV13の接種歴があった(表3)。48名から分離された肺炎球菌はすべてPCV13に含まれない血清型であり、内訳は表2に示す(表2-1、2-2)。

一方、20歳以上の成人症例149名のうち、PPSV23の接種歴のある症例は10名であった。149名から分離された肺炎球菌の血清型は表2に示す(表2-1、2-2)。149名中、PCV13とPPSV23含有血清型の肺炎球菌は46名および89名から分離され、それぞれのカバー率は30.9%と59.7%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、2016年度は199名と、順調に調査数が増加し、年間解析予定症例数の200名にほぼ到達している。PCV13の定期接種対象年齢である0～4歳の小児IPD症例由来肺炎球菌の血清型分布の調査結果では、PCV13含有血清型の分離がなく、小児におけるワクチンの効果を示していると考えられる。一方、成人IPD症例由来肺炎球菌のPCV13およびPPSV23のカバー率はそれぞれ30.9%と59.7%で、2015年度の46.3%と63.6%に比べ、PCV13に含まれる血清型の肺炎球菌の分離率の低下が見られ、小児のPCV13の接種による集団免疫効果が考えられる。一方、PPSV23のカバー率には大きな変化が見られず、PPSV23の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, 2016年
Streptococcus pneumoniae isolates from IPD cases in 2016

Age (year)	Sex		Specimens ^{*1}					Clinical diagnosis ^{*2}					
	Total	Male	Female	CSF	Blood	CSF +Blood	Others	Meningitis +Pneumonia	Meningitis +Sepsis	Pneumonia +Sepsis	Bacteremia	Others	Unknown
				(+Others)	(+Others)	(+Others)		(+Others)	(+Others)	(+Others)	(+Others)	(+Others)	
0 : 0-5m	5	4	1	-	4	1	-	3 (1)	-	-	-	-	2 (1)
: 6-11m	8	6	2	1	7	-	-	1	-	1	-	-	5 (3)
1-4	35	20	15	-	34	1	-	-	-	4 (1)	-	-	31 (18)
5-9	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)
10-19	1	1	-	-	-	1	-	1 (1)	-	-	-	-	-
20-29	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	5	2	3	2	3	-	-	2	-	1	-	-	2 (1)
40-49 ^{*3}	6	5	1	-	5	1	-	-	1 (1)	2	-	-	2 (1)
50-59 ^{*3}	13	7	6	2	11	-	-	2	-	5 (1)	-	-	4 (2)
60-69	38	22	16	3	32 (1)	1	2	6 (1)	-	17	-	-	13 (2)
70-79 ^{*3}	36	20	16	4	30	1	1	7	1	13	1	-	12 (5)
80-89 ^{*3}	41	25	16	1	40	-	-	3	1 (1)	23 (2)	-	-	13 (4)
≥90 ^{*3}	10	4	6	-	10	-	-	-	-	7	-	-	3
Total	199	117	82	13	177 (1)	6	3	25 (3)	2 (1)	73 (4)	1	7	88 (38)

*1 Other specimens as follows;

• Blood+Others : **[60-69 y]** +urine 1 case

• Others : **[60-69 y]** synovial fluid 1 case, pleural fluid 1 case, **[70-79 y]** synovial fluid 1 case

*2 Other diagnosis (including symptoms) as follows;

• Meningitis+Others : **[0 y: 0-5 m]** +disorders of consciousness/seizure 1 case, **[10-19 y]** +disorders of consciousness/neck stiffness/vomiting 1 case, **[60-69 y]** +disorders of consciousness 1 case

• Meningitis+Pneumonia+Other : **[80-89 y]** +disorders of consciousness 1 case

• Meningitis+Sepsis+Others : **[40-49 y]** +disorders of consciousness 1 case

• Pneumonia+Others : **[1-4 y]** +seizure 1 case, **[50-59 y]** +disorders of consciousness 1 case, **[80-89 y]** +disorders of consciousness 1 case, +vomiting 1 case

• Bacteremia+Others : **[0 y: 0-5 m]** +fever 1 case, **[0 y: 6-11 m]** +otitis media/febrile seizure 1 case, +otitis media/febrile seizure 1 case, +fever/cough 1 case, **[1-4 y]** +otitis media 1 case,

+hypoxic ischemic encephalopathy 1 case, +fever 5 cases, +cough 1 case, +vomiting 1 case, +seizure/fever 4 cases, +fever/cough 1 case, +seizure/fever/cough 1 case,

+disorders of consciousness/fever/vomiting 1 case, +disorders of consciousness/fever/hemorrhagic stool 1 case, +disorders of consciousness/seizure/fever/vomiting 1 case,

[5-9 y] +seizure/fever 1 case, **[30-39 y]** +suppurative fasciitis 1 case, **[40-49 y]** +purpura fulminans 1 case, **[50-59 years]** +disorders of consciousness/fever/malaise 1 case,

+disseminated intravascular coagulation (DIC) 1 case, **[60-69 y]** +neck stiffness 1 case, +septic bursitis 1 case, **[70-79 years]** +disorders of consciousness 1 case,

+septic shock 1 case, +fever 1 case, +fever/cough 1 case, +fever/vomiting 1 case, **[80-89 years]** +fever 2 cases, +cough 1 case, +fever/cough 1 case

• Others : **[70-79 years]** septic arthritis 1 case

*3 7 fatal cases as follows; 1 case aged 40-49 years with bacteremia, 1 case aged 40-49 years with purpura fulminans, 1 case aged 50-59 years with meningitis, 1 case aged 50-59 years with unknown diagnosis, 1 case aged 70-79 years with pneumonia, 1 case aged 80-89 years with sepsis, 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, 2016年
Streptococcus pneumoniae isolates in 2016 [Vaccine serotype]

Age (year)	Total	PCV7													PCV13													PPSV23(excluding 6A)												
		4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F															
0 : 0-5m	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	1															
: 6-11m	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-																
1-4	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	-	-	1	2																
5-9	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
10-19	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
20-29	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
30-39	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-																
40-49	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-																
50-59	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2	-																
60-69	26	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	4	4	-	-	-	1	-	7	-	-	1	4	-																
70-79	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5	2	1	-	-	-	-	7	-	-	-	4	1																
80-89	29	-	1	-	-	-	-	-	-	-	10	2	6	-	-	-	2	-	3	-	-	2	2	1																
≥90	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																
Total	103	-	3	-	-	-	1	1	22	-	1	4	13	-	-	1	7	-	26	-	-	4	14	5																

※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/その他血清型別肺炎球菌分離状況, 2016年
Streptococcus pneumoniae isolates in 2016 [Non-vaccine / other serotype]

Age (year)	Total	Non-vaccine serotype																Other serotype									
		6C	6C/6D	7C	12B	15A	15C	15A/15F	16F	21	23A	23B	24B	24F	24A/24B /24F	31	34	35A	35B	38	6A/6B	7F/7A	12F/12A /44/46	22F/22A	33F/33A /37		
0 : 0-5m	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: 6-11m	6	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
1-4	27	-	-	1	-	6	5	-	-	-	1	1	6	2	1	-	-	-	3	1	-	-	-	-	-	-	-
5-9	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-19	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	4	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
40-49	3	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50-59	6	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
60-69	12	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	6	-	-	-
70-79	15	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	3	1	-	-	1	4	1	-	-
80-89	12	-	-	-	1	-	1	-	-	2	1	-	-	-	-	1	-	-	3	1	-	-	1	-	-	-	-
≥90	8	-	1	-	-	3	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-
Total	96	3	1	1	1	12	9	1	1	1	7	3	2	10	3	1	4	1	13	4	2	1	13	1	1	1	1

表3 侵襲性肺炎球菌感染症患者の肺炎球菌ワクチン接種状況, 2016年
Pneumococcal vaccination history of IPD cases in 2016

Age (year)	Total	Non-vaccinee	Vaccination history										Serotype of isolates ^{*1}							
			Vaccinee						Unknown	Non-vaccine serotype	Other serotype	Non-typable								
			PCV7 or PCV13		PPSV23		Others													
			1 dose	2 doses	3 doses	4 doses		1 dose					2 doses							
0 : 0-5m	5	2	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: 6-11m	8	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-4	35	-	-	-	6	26	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-19	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	5	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
40-49	6	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	-	-	-	-	-
50-59	13	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	3	4	4	2	-	-	-
60-69	38	25	-	-	-	-	2	-	1	10	10	10	2	10	14	6	6	-	-	-
70-79	36	16	-	-	-	-	4	-	2	14	14	1	1	8	12	9	6	-	-	-
80-89	41	12	-	-	-	-	4	-	1	24	24	1	1	18	10	10	2	-	-	-
≥90	10	1	-	-	-	-	-	-	-	9	9	-	-	2	-	7	1	-	-	-
Total	199	70	1	0	16	26	10	0	7	69	69	5	41	57	78	18	0	-	-	-

*1 Details of serotype see table 2-1 and 2-2

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