

## 第 1 1 肺炎球菌感染症

### 要 約

2017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246名（うち髄膜炎症例22名）から分離された菌株で行われた。患者246名中の53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53名から分離された肺炎球菌のうち、3名はPCV13含有血清型である19A型によるIPDで、他の50名は非PCV13血清型によるIPDであった。一方、20歳以上の成人IPD症例189名のうち、PCV13、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肺炎球菌が分離された症例は各々51名、123名で、それぞれ成人IPD症例の27.0%と65.1%に相当した。

### 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、 $\alpha$ 溶血性を示す。本菌は小児、成人に菌血症を伴わない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※承認後の国内販売なし）、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は小児用ワクチンとして、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。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（2018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）。PPSV23の65歳以上の成人におけるワクチン含有血清型肺炎球菌による肺炎に対する効果（Vaccine effectiveness；VE）は33.5%との報告がある<sup>1)</sup>。また、65歳以上のワクチン含有血清型肺炎球菌によるIPDに対するVEの点推定値は39%と報告されている<sup>2)</sup>。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

2017 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 症例を調査対象とした。

### (3) 調査時期

調査期間は 2017 年 4 月から 2018 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<sup>3), 4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

### (5) 調査結果

#### A) 調査対象数

2017 年度は東京都、新潟県、大阪府で合計 246 名 (0~4 歳の小児症例は 53 名、5~19 歳の症例は 4 名、20 歳以上の成人症例は 189 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 2 名、6~11 か月群 9 名、1~4 歳群 41 名、5~9 歳群 4 名、10~19 歳群 0 名、20~29 歳群 2 名、30~39 歳群 9 名、40~49 歳群 13 名、50~59 歳群 15 名、60~69 歳群 45 名、70~79 歳群 58 名、80~89 歳群 36 名、90 歳以上群 11 名であった。1 名の月齢は不明であるが、1 歳未満であった。性別は男性 156 名、女性 90 名であった (表 1)。

246 名の IPD 症例の臨床診断名は、22 名は髄膜炎 (うち 2 名は肺炎を伴う)、94 名は肺炎 (うち 1 名は胸膜炎を伴う)、129 名は菌血症または敗血症、1 名は他の病型 (卵巣卵管炎) であった。PCV13 の定期接種対象である 0~4 歳群の 53 名中 1 名 (1.9%) は髄膜炎、7 名 (13.2%) は肺炎、45 名 (85.0%) は菌血症または敗血症であった。一方、20 歳以上の成人例の 189 名のうち、21 名 (11.1%) は髄膜炎、86 名 (45.5%) は肺炎、81 名 (42.9%) は菌血症または敗血症、1 名 (0.5%) は卵巣卵管炎であった。246 名中 2 名は死亡例で、内訳は 30~39 歳群と 40~49 歳群の菌血症症例 1 名ずつであった。

解析に用いた肺炎球菌は、17 名は髄液から、224 名は血液から、3 名は髄液と血液両方から (3 株として集計)、1 名は膿瘍から、1 名は胸水から分離された (表 1)。

#### B) 年齢別の血清型分布

2017 年度に解析を行った 0~4 歳群の IPD 症例 53 名のうち 45 名にいずれかのワクチンの接種歴があった (表 3)。53 名のうち、3 名から PCV13 含有タイプである 19A 型肺炎球菌が分離された。分離菌の詳細な血清型別の内訳は表 2 に示す (表 2-1、2-2)。19A 型肺炎球菌による IPD の 3 名について、2 名には PCV13 ワクチンの接種歴はなかった。他の 1 名には PCV10 が 3 回接種されていた (19A 型は PCV10 に含まれない血清型である)。Breakthrough infection や vaccine

failure と考えられる症例はみられなかった。

一方、20歳以上の成人症例189名のうち、PPSV23の接種歴のある症例は12名であった。各症例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)。189名中、PCV13とPPSV23含有血清型の肺炎球菌は51名および123名から分離され、成人IPD症例からの分離菌におけるPCV13およびPPSV23の血清型カバー率はそれぞれ27.0%と65.1%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、2017年度は246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含有血清型の分離率は低下し続けており、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27.0%と65.1%で、2016年度の30.9%と59.7%、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みられ、小児における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みられず、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) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). : Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis.* 17(3):313-321, 2017
- 2) 新橋玲子ら. : 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. *病原微生物検出情報月報 (IASR)*. 39(3): 115-1117, 2018
- 3) Centers for Disease Control and Prevention . Protocol for Multiplex PCR - *S. pneumoniae* SEROTYPING - clinical specimens and pneumococcal isolates (USA set) .  
[<http://www.cdc.gov/streplab/downloads/pcr-us-clinical-specimens.pdf>]
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Table 1: List of oligonucleotide primers used in 41 conventional multiplex\* PCR assays for pneumococcal serotype deduction of 70 serotypes  
[<http://www.cdc.gov/streplab/downloads/pcr-oligonucleotide-primers.pdf>]
- 5) 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, 2017年

*Streptococcus pneumoniae* isolates from IPD cases in 2017

Age (year)	Sex		Specimens <sup>*1</sup>					Clinical diagnosis <sup>*2</sup>					
	Total	Male	Female	CSF (+Others)	Blood (+Others)	CSF +Blood (+Others)	Others	Meningitis (+Others)	Meningitis +Pneumonia (+Others)	Pneumonia (+Others)	Sepsis (+Others)	Bacteremia (+Others)	Others
	0 : 0-5m	2	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	2
: 6-11m	9	4	5	-	9	-	-	1	-	1	-	7 (3)	-
: Unknown	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-
1-4	41	24	17	3	37	1	-	-	-	6 (1)	1	34 (12)	-
5-9	4	3	1	-	4	-	-	-	-	1	-	3 (2)	-
10-19	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	2	2	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-
30-39 <sup>3</sup>	9	7	2	-	9	-	-	1	-	1	-	7 (4)	-
40-49 <sup>3</sup>	13	5	8	-	13	-	-	-	-	8 (1)	-	5 (1)	-
50-59	15	10	5	1	13	-	1	3 (1)	-	4 (1)	-	8 (2)	-
60-69	45	30	15	5	39	-	1	10 (3)	-	20 (3)	-	14 (6)	1
70-79	58	37	21	5	51	2	-	3	2	28 (1)	-	25 (10)	-
80-89	36	25	11	2	34	-	-	1	-	15	-	20 (5)	-
≥90	11	8	3	-	11	-	-	1 (1)	-	8	-	2	-
Total	246	156	90	17	224	3	2	20 (5)	2	94 (7)	1	128 (45)	1

\*1 Other specimens as follows;

•Others : **[50-59 years]** pleural fluid 1 case, **[60-69 years]** pus 1 case

\*2 Other diagnosis (including symptoms) as follows;

•Meningitis+Others : **[50-59 years]** +disorders of consciousness / neck stiffness / malaise / headache 1 case, **[60-69 years]** +disorders of consciousness 1 case, +disorders of consciousness / neck stiffness 1 case, +cellulitis 1 case, **[≥90 years]** +disorders of consciousness 1 case

•Pneumonia+Others : **[1-4 years]** +otitis media 1 case, **[40-49 years]** +malaise 1 case, **[50-59 years]** +malaise 1 case, **[60-69 years]** +malaise 2 cases, +pleurisy 1 case, **[70-79 years]** +disorders of consciousness / malaise 1 case

•Bacteremia+Others : **[0 years: 6-11 months]** +otitis media / fever / cough 1 case, +fever 2 cases, **[1-4 years]** +otitis media 1 case, +cervical lymphadenitis 1 case, +fever 3 cases, +fever / cough 3 cases, +malaise 1 case, +fever / malaise 2 cases, +fever / malaise / vomiting 1 case, **[5-9 years]** +fever / cough / malaise 1 case, +fever / vomiting 1 case,

**[30-39 years]** +fever 1 case, +fever / diarrhea 1 case, +fever / peritonitis 1 case, +fever / malaise / headache 1 case, **[40-49 years]** +fever 1 case,

**[50-59 years]** +spondylitis 1 case, +fever 1 case, **[60-69 years]** +fever 2 cases, +fever / cough 2 cases, +malaise 1 case, +pleural empyema 1 case,

**[70-79 years]** +fever 4 cases, +fever / cough 2 cases, +fever / cough / malaise / headache 1 case, +pericarditis 1 case, +pleural empyema 1 case, +shock 1 case,

**[80-89 years]** +fever 1 case, +disorders of consciousness 1 case, +fever / disorders of consciousness 1 case, +fever / malaise 1 case, +pyogenic spondylitis 1 case

•Others : **[60-69 years]** salpingo-ophoritis 1 case

\*3 Fatal cases as follows;

• 1 case aged 30-39 years with bacteremia and 1 case aged 40-49 years with bacteremia

※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, 2017年  
*Streptococcus pneumoniae* isolates in 2017 [ Vaccine serotype ]

Age (year)	Vaccine serotype																							
	PCV7													PCV13						Total				
	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: 6-11m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-
: Unknown	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	9	2	-	-	-	1	1
5-9	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
30-39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	5	1	-	-	-	1	-
40-49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2	-	6	-	-	-	-	1	-
50-59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	3	-	-	-	-	1	-
60-69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	2	8	-	-	2	2	11	-	-	-	-	2	-
70-79	-	-	-	1	-	1	-	-	-	4	-	2	8	-	-	5	1	9	-	-	-	2	6	-
80-89	-	-	-	-	-	1	-	-	-	8	-	1	-	-	-	3	3	3	-	-	-	-	-	1
≥90	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Total	148	-	-	1	-	2	1	2	23	-	1	5	21	-	-	16	6	47	6	-	-	3	12	2

※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, 2017年  
*Streptococcus pneumoniae* isolates in 2017 [ Non-vaccine / other serotype ]

Age (year)	Total	Non-vaccine serotype														Other serotype						
		6C	6C/6D	7C	15A	15C	15A/15F	23A	23B	24B	24F	24A/24B /24F	31	34	35B	38	38/25F /25A	6A/6B	7F/7A	12F/12A /44/46	33F/33A /37	
0 : 0-5m	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: 6-11m	6	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-
: Unknown	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-4	24	-	-	2	1	2	2	-	4	9	-	-	-	1	2	-	-	-	-	1	-	-
5-9	2	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-19	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
30-39	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40-49	2	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50-59	8	1	-	-	-	-	2	1	-	-	1	-	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-
60-69	9	-	-	-	3	-	2	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-
70-79	19	1	-	-	1	1	3	1	-	-	-	1	-	5	1	2	-	-	1	1	1	1
80-89	16	2	-	1	2	-	4	1	-	-	-	-	-	3	2	-	-	-	1	-	-	-
≥90	9	-	1	-	-	1	2	-	-	-	-	1	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	98	4	2	4	8	5	17	4	5	10	1	2	1	17	7	2	1	2	3	3	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，2017年  
Pneumococcal vaccination history of IPD cases in 2017

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	2	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
: 6-11m	9	2	-	-	6	-	-	1	-	-	-	-	3	-	-	-	-
: Unknown	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
1-4	41	3	-	-	3	26	-	8	-	1	-	1	16	-	-	1	-
5-9	4	-	-	-	-	2	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2	-
10-19	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
30-39	9	7	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	8	-	-	1	-
40-49	13	6	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	9	-	-	2	-
50-59	15	9	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	4	-	-	7	-
60-69	45	25	-	-	-	-	2	-	-	18	-	-	17	-	-	9	-
70-79	58	23	-	-	-	-	4	3	-	28	2	14	23	3	-	16	-
80-89	36	22	-	-	-	-	4	2	-	8	1	9	10	1	-	15	-
≥90	11	6	-	-	-	-	2	1	-	2	1	-	1	-	-	9	-
Total	246	106	1	0	9	28	12	0	16	74	4	52	92	7	91	0	0

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

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