

## 原著

## 7 価肺炎球菌結合型ワクチン普及による 乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された 肺炎球菌株における血清型の変化

成相昭吉<sup>1)</sup> 内村 暢<sup>1)</sup> 金高太一<sup>1)</sup> 岩澤 堅太郎<sup>1)</sup>  
藤原 祐<sup>1)</sup> 鈴木 紗弓<sup>1)</sup> 小川 真喜子<sup>1)</sup>

**要旨** 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 接種が導入された 2010 年に引き続き、公費助成を得て接種が普及した 2011 年および 2012 年にも乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株の血清型を調べた。各年度において、肺炎球菌検出率は 21.9%, 22.0%, 21.7%, 検出株数は 132 株, 135 株, 147 株, 検出例における PCV7 接種率は 0%, 34.6%, 71.4% と上昇し, PCV7 血清型株検出率は 61.4%, 32.6%, 16.3% と減少した。2011 年と 2012 年の PCV7 接種例における PCV7 血清型株検出率は、それぞれ 17.0%, 15.2% と著減し、並行して未接種例においてもそれぞれ 40.5%, 19.0% と減少した。13 価ワクチンに含まれる 6 血清型では、1・5・7F は検出されなかったが 3・6A・19A は検出され、各年度合わせて 19.7%, 12.6%, 15.0% の検出率であった。

### はじめに

乳幼児の肺炎球菌感染症は、その上咽頭への肺炎球菌の無症候性定着が発症契機となる<sup>1)</sup>。肺炎球菌には 90 を超える血清型があるが<sup>2)</sup>、乳幼児の上咽頭に新たに一つの血清型株が定着すると競合的に他の血清型株を排除し、数週間～数カ月間存在し続けることが報告されている<sup>3)</sup>。また、肺炎球菌は血清型により侵襲性が異なり、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) を惹起させる血清型は、ヒト-ヒトに飛沫伝播する力、迅速に感染症を成立させる力を強くもつものに対し、IPD を生じさせない肺炎球菌は、上咽頭に付着する力、排除を逃れる力を持ち、長い間上

咽頭に潜在し続ける<sup>3)</sup>。

実際、5 歳未満 IPD 症例から検出された肺炎球菌株の血清型の種類と頻度は、5 歳未満健常乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌株の血清型の種類と頻度とは必ずしも一致しないことが報告されている<sup>4)</sup>。このことは、乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型の種類と頻度を基にして乳幼児に IPD を惹起させる肺炎球菌の血清型を語るができないことを意味する。

しかし、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は導入されたものの接種に公費助成がなかった 2010 年 1 年間に、われわれが乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株の血清型の種類と頻度を調べたところ、血清型 4 は検出され

**Key words** : 肺炎球菌, 上咽頭定着, 血清型, 7 価肺炎球菌結合型ワクチン

1) 横浜南共済病院小児科

〔〒 236-0037 横浜市金沢区六浦東 1-21-1〕

表 2010～2012 年に肺炎球菌が検出された乳幼児下気道感染症例の特性

		2010 年	2011 年	2012 年
上咽頭培養提出 乳幼児下気道感染症例		598 例	598 例	664 例
肺炎球菌分離症例数		131 例 (21.9%)	130 例 (21.7%)	147 例 (22.1%)
肺炎球菌検出株数		132 株	135 株	147 株
肺炎球菌分離例の平均年齢		1.7±1.6 歳	1.8±1.6 歳	2.1±1.6 歳
肺炎球菌分離例の 居住地	金沢区	87	83	92
	横須賀市 逗子市	35 (17・18)	37 (25・12)	47 (31・16)
	他	9	10	8
肺炎球菌分離例の PCV7 接種率		0	45 例 : 34.6%*	105 例 : 71.4%**

\*2010 年と 2011 年 ;  $p < 0.001$ , \*\*2010 年と 2012 年 ;  $p < 0.001$

肺炎球菌検出例の平均年齢は約 2 歳, わずかな例外を除き 1 例の上咽頭からは 1 血清型のみが検出された. PCV7 接種率は 2011 年, 2012 年と上昇した.

なかったが, PCV7 血清型株が全体の 61.4% を占め, PCV7 導入当初は地域の乳幼児に PCV7 血清型株が浸淫していたことが明らかになった<sup>5)</sup>. このような乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型の種類と頻度も, 乳幼児 IPD 症例から検出された肺炎球菌の血清型の種類と頻度とともに, 乳幼児肺炎球菌感染症の疫学を俯瞰するための重要な情報になると考えられる.

当科では 2010 年に引き続き, PCV7 接種に公費助成の得られた 2011 年と公費助成が継続された 2012 年においても, 乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株を対象に血清型の調査を行った. PCV7 接種普及の効果を明らかにするために, この調査結果を 2010 年の調査結果と比較して報告する.

## 1. 方 法

院内倫理委員会の承認を受け, 2011 年 1 月～2012 年 12 月までに, 喉頭気管支炎・細気管支炎・気管支炎・肺炎いずれかの下気道感染症と診断した 0～6 歳の学童未満乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌株を対象とした.

上咽頭培養は家族の同意を得たうえで既報と同様に行い<sup>5,6)</sup>, 血液寒天培地上に  $\alpha$  溶血を示す特徴的な集落を一つ選んで同培地上で純培養し, オプトヒン感受性試験陽性にて肺炎球菌と同定して鈞

菌し保存菌株としたものを供試菌株とした.

なお, 当科では下気道感染症例の原因微生物を推定する一助として上咽頭培養を行っており, 上咽頭から肺炎球菌が検出された場合でも原因菌といわず, 定着または保菌と表現している.

血清型は院内においてスライド凝集法 (肺炎球菌莢膜血清型別用免疫血清「生研」, デンカ生研) にて type を確認したのち, 国立感染症研究所細菌第一部において既報<sup>5,6)</sup> と同様に Pneumococcal antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) を用いた莢膜膨化法にて group 別まで特定した. すべての抗血清に膨化反応がみられないものの自己融解酵素遺伝子 (*lyt A*) 陽性で肺炎球菌であることが確認され, 顕微鏡にて墨汁存在下で莢膜陰性と確認された菌株の血清型は untypeable (UT) とした. また, 血清型 11 のサブタイプ E は, A から区分されたサブタイプであるが, A と E を判別する抗血清がないため A/E と表記した.

2 群間の差は, t 検定または  $\chi^2$  検定で検討し,  $p < 0.05$  を統計学的に有意とした.

## II. 結 果

2011 年, 2012 年の肺炎球菌検出例の特性を, 2010 年の結果<sup>5)</sup> とともに表にまとめた.

各年度に, 経鼻腔上咽頭培養を行った乳幼児下

気道感染症例は 598 例, 598 例, 664 例で, 肺炎球菌は, それぞれ 131 例 (21.9%), 130 例 (21.7%), 147 例 (22.1%) から検出された. 検出例の平均年齢は, それぞれ 1.7 歳, 1.8 歳, 2.1 歳であった (有意差なし).

ほとんどの症例では一つの血清型株のみが検出された. しかし, 2010 年の 1 例では 2 つの血清型株が, 2011 年の 3 例では 2 つの血清型株が, 1 例では 3 つの血清型株が検出されたため, 検出株数は各年度で 132 株, 135 株, 147 株となった.

今回, このように一部の症例において複数の血清型が混在して確認されたのは, 乳幼児の上咽頭に新たに一つの血清型株が定着すると競合的に他の血清型株を排除することから<sup>3)</sup>, 新たに飛沫伝播した血清型株と先に定着していた血清型株が一時混在していたためと推測した.

上咽頭培養施行例全例の PCV7 接種は確認できていないが, 肺炎球菌検出例において 1 回以上の PCV7 接種があった症例の頻度は, 各年度 0%, 34.6%, 71.4% で, 2011 年以降, 接種率は有意に上昇した ( $p < 0.001$ ).

確認された血清型の種類は UT を含めると, それぞれ 20, 23, 22 であった (図 1).

PCV7 に含まれる 7 つの血清型のうち血清型 4 は, 3 年間を通して検出されなかった. 他の PCV7 血清型は, 2010 年には 6B が 24.2% (32 株), 19F が 16.7% (22 株), 14 が 9.1% (12 株), 23F が 8.3% (11 株), 9V と 18C がいずれも 1.5% (2 株) で, 6 つの血清型が 61.4% (81 株) を占めていた<sup>5)</sup>. しかし, 2011 年には 6B が 8.1% (11 株), 19F が 11.9% (16 株), 14 が 3.7% (5 株), 23F が 6.7% (9 株), 9V が 1.5% (2 株), 18C が 0.7% (1 株), 合わせて 32.6% (44 株) に, 2012 年には 9V と 18C は検出されず, 6B が 8.2% (12 株), 19F が 4.8% (7 株), 14 が 0.7% (1 株), 23F が 2.7% (4 株), 合わせて 16.3% (24 株) となり, いずれも 2010 年に比べ有意に減少した ( $p < 0.001$ ) (図 2).

2010 年の肺炎球菌検出例には PCV7 を接種した者はおらず, 2011 年以降に PCV7 接種率が上昇し接種者が増えたことから, 2011 年と 2012 年において PCV7 接種を 1 回以上接種した肺炎球菌

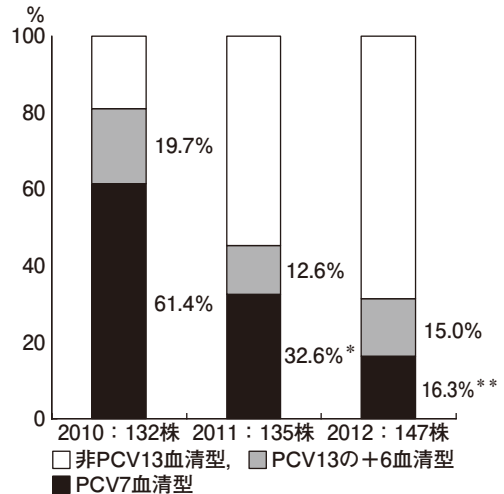


図 1 2010~2012 年に検出された肺炎球菌株における PCV7 血清型株および PCV13 に追加された 6 血清型株の検出率

PCV7 血清型株の検出率は 2010 年と比較して, 2011 年には 1/2 に, 2012 年には 1/4 へと減少した. PCV13 に追加される 6 血清型の検出率は 19.7%, 12.6%, 15.0% であった.

PCV7 血清型株検出率: \*2010 年と 2011 年;  $p < 0.001$ , \*\*2010 年と 2012 年;  $p < 0.001$

検出例における PCV7 血清型株検出率と, PCV7 未接種の肺炎球菌検出例における PCV7 血清型株検出率を比較した (図 3). 2011 年, 2012 年の PCV7 接種を 1 回以上接種した検出例における PCV7 血清型株検出率はそれぞれ 17.0% と 15.2%, PCV7 未接種者における PCV7 血清型株検出率はそれぞれ 40.9%, 19.0% で, 2010 年に比べいずれも有意に減少していた ( $p < 0.01$ ).

なお, 2011 年の PCV7 を接種した肺炎球菌検出例 47 例において, 標準的な接種方法 (初回 3 回, 追加 1 回) を終えたものはいなかった. 2012 年の PCV7 を接種した肺炎球菌検出例において, 標準的な接種法を終えていたのは 26 例, 3 回未満の接種であったのは 79 例で, それぞれにおける PCV7 血清型株検出率は 15.4% と 15.2% で有意差を認めなかった.

PCV7 血清型以外の血清型では (図 2), 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に追加された 6

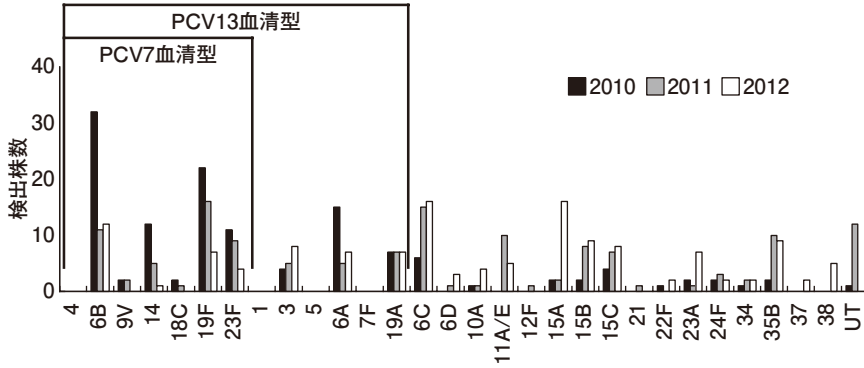


図 2 2010～2012 年各年度に確認された血清型の種類と検出株数

PCV7 血清型が減少した一方, 6C・11A/E・group 15・35B・UT が増加した. PCV13 に含まれる 1・5・7F は検出されなかったが, 3・6A・19A は一定して検出された.

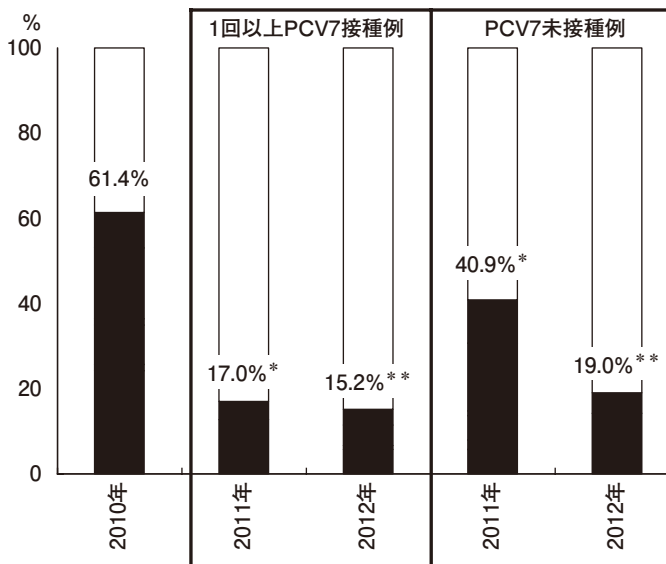


図 3 2011 年と 2012 年における PCV7 接種の有無による PCV7 血清型株検出率の比較

PCV7 接種例の PCV7 血清型株検出率の減少に並行し, PCV7 未接種例においても PCV7 血清型株検出率が減少した. 2011 年の PCV7 接種例は, 全例 3 回未満の接種であった.

PCV7 血清型株検出率: \*2010 年と 2011 年;  $p < 0.01$ , \*\*2010 年と 2012 年;  $p < 0.01$

つの血清型のうち, 1・5・7F は検出されなかったが, 3・6A・19A は検出された (図 2). 血清型 3 は各年度 3.0% (4 株), 3.7% (5 株), 5.4% (8 株), 6A は各年度 11.4% (15 株), 3.7% (5 株), 4.8% (7 株), 19A は各年度 5.3% (7 株), 5.2% (7 株), 4.8% (7 株) の頻度で検出され (図 2),

3 つの血清型をあわせた検出率は各年度 19.7%, 12.6%, 15.0%であった (図 1).

PCV13 にも含まれない血清型のうち, 6D, 11A/E, 12F, 21, 37, 38 は, いずれも 2010 年には認められなかったが, 2011 年または 2012 年に新たに認められた. このうち 11A/E は 2011 年が

7.4% (10 株), 2012 年が 3.4% (5 株) の検出率であった (図 2). また, 6C, 15A, 15B, 15C, 23A, 35B, UT の 7 つの血清型は, いずれも 2010 年に比べ 2011 年または 2012 年に検出率が大きく増加した (図 2).

### III. 考 察

今回, PCV7 が導入され接種がまだ普及していなかった 2010 年の調査に引き続き<sup>5)</sup>, 横浜市でも PCV7 接種に公費助成が得られるようになった 2011 年と接種が普及していった 2012 年において, 乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株を対象に血清型の種類と頻度について調査を行った.

2011 年, 2012 年の経鼻腔上咽頭培養を施行した乳幼児下気道感染症例全例における PCV7 接種率は確認できていないが, 肺炎球菌検出例における 1 回以上の PCV7 接種を受けた症例の頻度は, 2010 年には 0%であったのが 2012 年には 71.4%へと上昇していたことから, PCV7 接種は 2011 年以降急速に着実に普及していたと推測された.

調査の結果, PCV7 血清型株検出率は 2011 年が 32.6%, 2012 年が 16.3%で, 2012 年には 2010 年の 61.4%の約 1/4 となった. 2000 年に PCV7 が導入された米国では, 外来を受診した 7 歳未満乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型の経年的な調査の結果, PCV7 血清型株の検出率は 2001 年が 34%であったのが, 2003~2004 年には 15%へと減少していた<sup>7)</sup>. したがって, 国内では米国の約 2 倍の速さで乳幼児の上咽頭に定着する肺炎球菌株から PCV7 血清型株が排除されてきたと推測された.

米国では, PCV7 接種開始後, 5 歳未満乳幼児において PCV7 血清型株による IPD 症例が減少した (直接効果: direct effect) のと同期して, 65 歳以上の高齢者においても PCV7 血清型株による IPD 症例が減少した (間接効果: indirect herd effect) ことが明らかにされた<sup>8)</sup>. これは, PCV7 を接種した孫にあたる乳幼児の PCV7 血清型株保菌率が減少した結果, 祖父母にあたる高齢者への PCV7 血清型株の伝播が減少したためと考え

られている. 今回, PCV7 を 1 回以上接種した肺炎球菌検出例における PCV7 血清型株検出率は, 2011 年が 17.0%, 2012 年が 15.2%と約 1/4 に減少したが, 並行して PCV7 未接種例においても 2011 年が約 2/3 の 40.9%, 2012 年が約 1/3 の 19.0%に減少していた. これも, PCV7 接種乳幼児において接種の直接効果<sup>6)</sup>として PCV7 血清型株保菌率が減少した結果, 乳幼児間での PCV7 血清型株の伝播が減少し, PCV7 未接種乳幼児においても間接的に PCV7 血清型株保菌率が減少したためと推測された. また, 2011 年の PCV7 を接種した肺炎球菌検出例 47 例に標準的な接種方法 (初回 3 回, 追加 1 回) を終えたものはいなかったことから, いわゆるキャッチアップスケジュールによる PCV7 接種でも, 乳幼児の上咽頭への PCV7 血清型株の定着が抑止されることが示唆された.

一方で, PCV13 に含まれる 6 つの血清型のうち, 1・5・7F は検出されなかったが, 3・6A・19A は 12.6~19.7%の頻度で検出された. 米国では PCV7 が導入され PCV7 血清型株による IPD 症例が減少した一方で, 血清型の置換, serotype replacement が生じ, 19A による乳幼児 IPD 症例が増加したことが報告された<sup>9)</sup>. 国内でも PCV7 血清型株の排除が急速に進み, 置換した血清型の肺炎球菌による IPD 症例の増加が懸念されたなか, すでに 19A による IPD 症例の増加が明らかにされている<sup>10)</sup>. 加えて今回検出されなかったものの, 血清型 1・5・7F は血清型 14・19A とともに病原性や伝播力が強い highly invasive serotypes であり<sup>11)</sup>, 特に 7F による髄膜炎は死亡率や後遺症率が高いことから<sup>12)</sup>, PCV13 への移行は乳幼児における肺炎球菌感染予防の大切な戦略となる. 今後, PCV13 の 2 カ月齢乳児への定期接種の啓発とともに, すでに年齢相応回数の PCV7 接種が終了している 6 歳未満乳幼児への補助的追加接種の啓発が, 小児科医にとって大切な課題と思われる.

ところで, PCV13 にも含まれない血清型では, 11A/E の新たな検出と, 6C, 15A, 15B, 15C, 23A, 35B, UT の増加を認めた. これらは highly invasive serotypes には属さないが, 血清型の置換

によって多くの乳幼児がこれらの血清型株を保菌するようになれば、秋に流行するライノウイルス感染症を筆頭に、気道ウイルス感染症に続発してIPDを発症することが懸念される<sup>13,14)</sup>。すでに関われわれは2011年に経験した血清型11A/Eによる新生児肺炎球菌感染症例を報告しているが<sup>15)</sup>、これらの血清型の検出率の推移にも注意を払う必要があると考えられた。

以上、PCV7接種が普及した2011年および2012年における乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株の血清型を、PCV7が導入されたものの接種が普及していなかった2010年と比較して報告した。今後もすべての肺炎球菌感染症の発症契機となる上咽頭から検出される肺炎球菌の疫学について、継続して検討していく必要がある。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞：肺炎球菌株の血清型の特定をしていただいた国立感染症研究所細菌第一部、常彬先生に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Bogaert D : *Streptococcus pneumoniae* colonisation : the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 4 : 144-154, 2004
- 2) 和田昭仁 : 肺炎球菌感染症. *公衆衛生* 74 : 24-27, 2010
- 3) Van der Poll T, et al : Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 374 : 1543-1556, 2009
- 4) Sharma D, et al : Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine : comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 32 : e45-e53, 2013
- 5) 成相昭吉, 他 : 7価肺炎球菌結合型ワクチンが導入された2010年における乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株の疫学. *日児誌* 117 : 1759-1766, 2013
- 6) Dagan R, et al : Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 22 : 532-539, 2003
- 7) Wroe PC, et al : Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 249-254, 2012
- 8) Hicks LA, et al : Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *JID* 196 : 1346-1354, 2007
- 9) Hsu KK, et al : Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease, Massachusetts, 2001-2007. *Pediatr Infect Dis J* 29 : 289-293, 2010
- 10) 常彬, 他 : 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果. *IASR* 34 : 64-66, 2013
- 11) Fuchs I, et al : Serotype childhood invasive pneumococcal disease has unique characteristics to disease caused by other *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 32 : 614-618, 2013
- 12) Ruckinger S, et al : Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J* 28 : 118-122, 2009
- 13) Launes C, et al : Viral coinfection in children less than five years old with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 650-653, 2012
- 14) Peltola V, et al : Temporal association between rhinovirus circulation in the community and invasive pneumococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 456-461, 2011
- 15) 成相昭吉, 他 : 血清型11A/Eによる新生児肺炎球菌感染症の1例. *小児感染免疫* 25 : 269-273, 2013

**Effects of widely used of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine  
on serotypes of colonized *Streptococcus pneumoniae* in infants and young children  
with lower respiratory tract infections**

Akiyoshi NARIAI, Touru UCHIMURA, Taichi KANETAKA, Kentarou IWASAWA,  
Yu FUJIWARA, Sayumi SUZUKI, Makiko OGAWA

*Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyosai Hospital*

The objective of this study was to evaluate the effects of widely used 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on pneumococcal serotypes associated with nasopharyngeal (NP) colonization in children under 6 years old with lower respiratory tract infections. A two year free vaccination program was initiated in 2011 and its data were compared to that of 2010.

NP swabs were obtained from 598, 598 and 645 children in 2010, 2011 and 2012, respectively, of which 21.9%, 22.0% and 22.1%, and 61.4%, 32.6% and 16.3% were colonized with *Streptococcus pneumoniae* and PCV7 serotypes, respectively. The rates of recipients vaccinated increased from 0% in 2010 to 71.4% in 2012. PCV7 serotypes were detected in vaccinated children with rates of 17.0% and 15.2% in 2011 and 2012, respectively. Simultaneously, rates of PCV7 serotypes declined in unvaccinated children to 40.5% and 19.0% in 2011 and 2012, respectively. Thus, PCV7 serotypes declined dramatically during the two years after widespread use of PCV7, due to the direct effect of PCV7 in vaccinated children and the indirect effect in unvaccinated children.

On the other hand, although serotypes 1, 5 and 7F out of 6 additional serotypes, included in a 13-valent PCV, were not detected, the other serotypes, i. e. 3, 6A and 19A, were detected with rates of 19.7%, 12.6% and 15.0% in 2010, 2011 and 2012, respectively.

(受付：2013年12月4日，受理：2014年2月20日)

\* \* \*