

原著

小児病院における肺炎球菌結合型ワクチン導入後の
侵襲性肺炎球菌感染症の血清型の推移

宇田 和宏¹⁾ 森川 和彦²⁾ 伊藤 健太³⁾ 廣瀧 慎太郎³⁾
磯貝 美穂子³⁾ 森野 紗衣子³⁾ 為 智之⁴⁾ 後藤 薫⁴⁾
内藤 幸子⁵⁾ 石和田 稔彦⁶⁾ 堀越 裕歩³⁾

要旨 7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入後の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPDs) の血清型の変化が欧米から報告されている。わが国でも2011年に公費負担となり、2013年11月からは13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が導入された。わが国でのPCV7導入後の血清型の推移を検討した報告は少なく、PCV7導入後の血清型の推移を明らかにするため検討を行った。当センターで2010年3月～2014年3月までに検出されたIPDsのうち、危険因子、ワクチン歴、臨床診断、血清型に関して検討を行った。IPDsは45例で、基礎疾患としてIPDsの危険因子をもつ児は29% (13/45)、ワクチン接種者は29% (13/45)であった。臨床診断は、潜在性菌血症26例、肺炎12例、細菌性髄膜炎4例、眼窩蜂窩織炎2例、化膿性リンパ節炎1例であった。PCV7含有血清型、およびPCV13含有血清型は33% (15/45)、56% (25/45)で検出された。PCV7ワクチン接種者は、PCV7含有血清型での罹患は認めなかった。またPCV7導入後、PCV7含有血清型によるIPDsは、年次ごとに統計学的に有意に減少した ($p < 0.001$)。今回の検討でPCV7の有効性が示された一方、PCV13の導入前にもかわらぬ、PCV13非含有血清型が44%とワクチン非含有血清型が多くみられることがわかった。PCV13導入後もIPDsの血清型の推移を観察していく必要がある。

はじめに

侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases: IPDs) は、血液、髄液などの無菌検体から肺炎球菌が検出される疾患の総称である¹⁾。7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は、乳幼児

期のIPDsを予防する目的で開発され、4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7種の血清型を含んでいる。わが国に先立ち2000年に導入した米国では、5歳未満のIPDsが大幅に減少した²⁾。わが国でも2010年にPCV7が認可され、2011年1月から国と地方自治体による助成が開始され、2013年

Key words : 肺炎球菌, 侵襲性肺炎球菌感染症, 血清型, ワクチン

- 1) 東京都立小児総合医療センター総合診療科
- 2) 同 臨床研究支援センター
- 3) 同 感染症科
- 4) 同 細菌検査室
〔〒183-8561 府中市武蔵台2-8-29〕
- 5) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
- 6) 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

4月からは定期接種のワクチンとなった。近年、接種率は上昇しており、欧米同様のIPDsの減少が報告されている³⁾。

しかし、一方でPCV7導入から10年あまり経過した米国では、IPDs症例からの分離菌株の血清型が変化していることが報告され、PCV7に含まれない血清型へのシフトが報告されている。特にPCV7に含まれない血清型19AによるIPDsが増加傾向にあった⁴⁾。そのため、1, 3, 5, 6A, 7F, 19Aの6種の血清型を加えた13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が開発された。わが国でも2013年11月からPCV13が導入された。PCV7導入後のわが国での血清型の推移に関する報告は少なく^{3,5)}、今回われわれは、肺炎球菌菌血症症例について年次ごとの推移、血清型のワクチン株含有率を明らかにする目的で調査を行った。

I. 対象と方法

東京都立小児総合医療センターで2010年3月～2014年3月までの期間に、血液培養もしくは髄液培養で肺炎球菌が陽性となった症例のうち、血清型が判明している症例を対象とした。電子診療録を用いて年齢、性別、基礎疾患、予防接種歴、集団保育歴、臨床症状、血液検査所見、血液培養陽性までの時間、感染臓器、ペニシリンの最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)、肺炎球菌の血清型について後方視的に調査を行った。MICのブレイクポイントは、米国の臨床検査標準協会(Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)の基準に従い、非髄膜炎では $MIC \leq 2$ を感受性(susceptible: S)、 $MIC = 4$ を中等度耐性(intermediately resistant: I)、 $MIC > 4$ を耐性(resistant: R)とし、髄膜炎では $MIC \leq 0.06$ を感受性(S)、 $MIC > 0.06$ を耐性(R)とした⁶⁾。

血液培養はSysmex社のBacT/ALERT 3Dの小児用ボトルおよび自動検出システムを用いた。肺炎球菌の同定はオプトヒン感受性試験(BD BBL Taxo Pディスク)、胆汁酸溶解試験を用いて行い、薬剤感受性はSIEMENS社のMicroScan-WalkAway96pulsのMF5J, MF7Jパネルを用いて行った。血清型は抗莢膜血清を用いた膨化法、

および抗莢膜血清を用いたスライド凝集法で判定した。

今回の調査では、肺炎球菌菌血症全体の症例数、PCV7含有血清型の症例数の年次推移を、血液培養検査数を母数として統計学的に検討した。

また、2011年4月を境にした2期間、すなわち2010年3月～2011年3月までの期間(I期)と2011年4月～2014年3月までの期間(II期)で、PCV7, PCV13の含有割合を比較した。

統計解析にはIBM SPSS Statistics 22で、前者についてはマンテル検定を用い、後者については、Fisher's exact testを用いて解析し、有意水準は両側検定で $p < 0.05$ とした。

II. 結果

今回調査した期間で血液培養、および髄液培養が陽性となったものは46症例であった。そのうち45症例(97.8%)で血清型が判明し、血液で41例、髄液で4例であった。性別は男児26例(58%)、女児19例(42%)で、年齢の中央値は1歳7カ月(範囲3カ月～29歳)であった。5歳未満が36例(80%)であった。基礎疾患として肺炎球菌感染症の危険因子をもつ者は、13例(29%)おり、内訳は血液悪性疾患5例、先天性心疾患3例、無脾症候群2例、脾臓摘出後2例、原発性免疫不全1例であった。肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある児は13例(29%)であり、全例PCV7接種者であった(表)。13例はすべて年齢相当の必要回数数のワクチン接種を受けていた。集団保育は記載のあった26例中21例(81%)で認めた。

来院時の臨床症状として、発熱は45例(100%)、鼻汁は25例(56%)、咳嗽は19例(42%)、嘔吐は11例(24%)、熱性けいれんは10例(22%:単純型9例、複雑型1例)で認められた。血液検査ではWBC中央値は $22,800/\mu l$ (範囲 $6,200 \sim 38,200/\mu l$)、好中球分画中央値は75%(範囲53～95%)、CRP中央値は 5.66 mg/dl (範囲 $0.04 \sim 35.2 \text{ mg/dl}$)であった。血液培養陽性までの時間は記載のあった38例では中央値13.8時間(範囲7.4～18.5時間)で、すべて24時間以内に発育した。

臨床診断は、潜在性菌血症26例、肺炎12例、細菌性髄膜炎4例、眼窩蜂窩織炎2例、化膿性リ

表 患者背景 (n=45)

	症例数
性別 (女)	19/45 (42%)
年齢 中央値 (範囲)	1歳7か月 (3か月~29歳)
5歳未満	36/45 (80%)
基礎疾患*	13/45 (29%)
PCV7接種	13/45 (29%)
集団保育	21/26 (81%)

*基礎疾患: 血液悪性疾患, 先天性心疾患, 無脾症候群, 脾臓摘出後, 原発性免疫不全.

ンパ節炎1例であった。なお、細菌性髄膜炎を起こした4症例の内訳は、先天性無脾症の1歳男児、遺伝性球状赤血球症で脾臓摘出後の9歳女児、水頭症で脳室腹腔内シヤント留置中の8歳女児、生来健康な11か月女児であった。

感受性に関しては、非髄膜炎例では penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) 38例, penicillin intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP) 2例, penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 1例であった。髄膜炎例は PSSP 3例, PRSP 1例であった。ペニシリンに対する MIC 値の一覧を図1に示した。MIC 値と血清型の関連性については、MIC > 4 µg/ml の血清型は 19F, MIC = 4 µg/ml の血清型は 14, 19F, 23F がおのおの1例であった。19A は6例認められたが、MIC は 0.03 µg/ml 2例, 0.06 µg/ml 1例, 0.25 µg/ml 1例, 0.5 µg/ml 1例, 1 µg/ml 1例と、すべて PSSP であった。

疾患と血清型の関連性については、肺炎では 6C が4例, 1, 6B, 14, 18C, 19A, 19F, 24, 24B がおのおの1例, 髄膜炎では 10A, 12F, 23F, 33F がおのおの1例, 眼窩蜂窩織炎では 19A, 19F がおのおの1例, 化膿性リンパ節炎では 23F の血清型が検出され、疾患と血清型の間に明らかな関連性は認めなかった。

血清型の分布を図2に示す。PCV7含有血清型が15例(33%), PCV13含有血清型が25例(56%), PCV13非含有血清型が20例(44%)であった。

2010~2014年にかけての年次ごとの血清型の推移を図3に示した。PCV7含有血清型は2010年度10例/16例(62%), 2011年度5例/8例(62%), 2012年度0例/9例(0%), 2013年度0例/12例

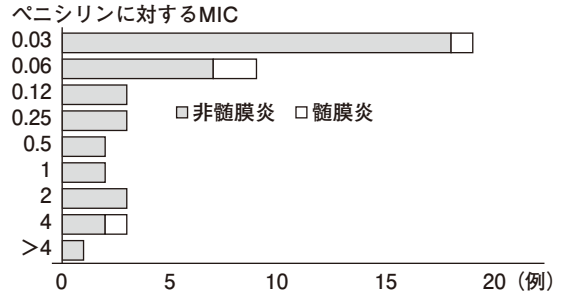


図1 肺炎球菌のペニシリンに対する MIC

ペニシリンに対する MIC を髄膜炎, 非髄膜炎に分けて記載した。

(0%) であった。

PCV7はわが国では2011年1月に全国的な助成が開始され、その後一時接種見合わせとなり、同年4月より再開された。この2011年4月を境にした2期間、I期の16例とII期の29例で比較すると、I期では、PCV7とPCV13の含有血清型はおのおの10例/16例(63%), 13例/16例(81%)であったのに対し、II期では、PCV7とPCV13の含有血清型はおのおの5例/29例(17%), 12例/29例(41%)であった。I期とII期の比較ではPCV7, PCV13含有血清型は、ともに統計学的に有意に低下していた ($p=0.003$, $p=0.01$)。

院内全体の血液培養採取数を母数とした発症率を図4に示す。肺炎球菌菌血症の有意な減少は認められなかったが ($p=0.099$), PCV7含有血清型は年次ごとに有意に減少していた ($p<0.001$)。

PCV7接種者のなかでPCV7含有血清型によるIPDを発症した症例は認めず、PCV7接種全13例中PCV13含有血清型による発症が5例(38%)であった。

III. 考 察

本検討でワクチン導入後のPCV7含有血清型に対するIPDsの減少、およびIPDsの血清型のシフトを認めた。

PCV7の助成が全国的に行われた2011年度以降、PCV7含有株による菌血症症例の占める割合は有意に減少しており、2012年度、2013年度では1例も認めていなかった。わが国の2006年の全国調査では、小児IPDs症例193例の血清型を検討

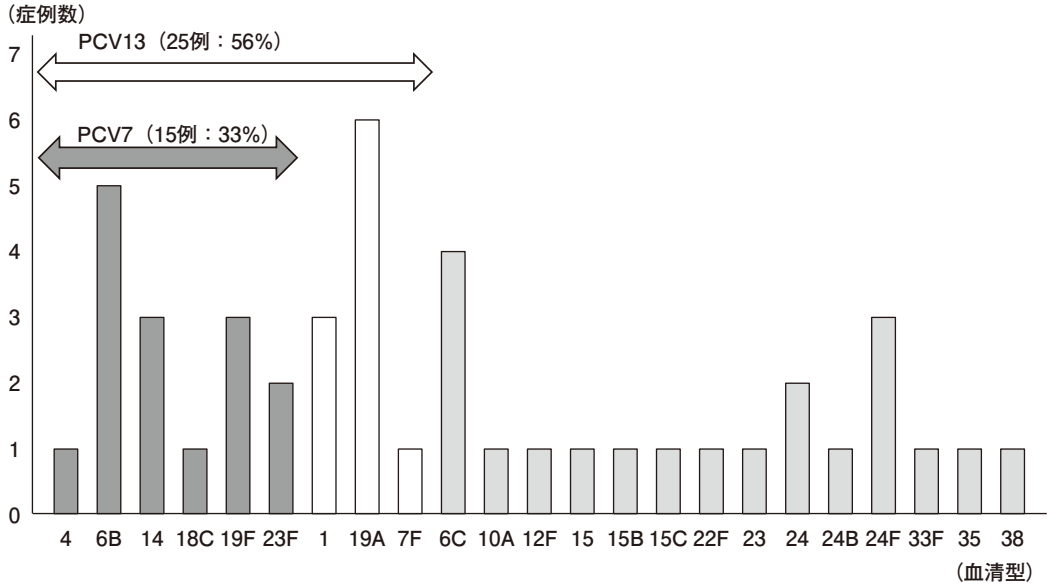


図 2 肺炎球菌の血清型

血清型は、PCV7 含有血清型が 15 例（33%）、PCV13 含有血清型が 25 例（56%）、PCV13 非含有血清型が 20 例（44%）であった。

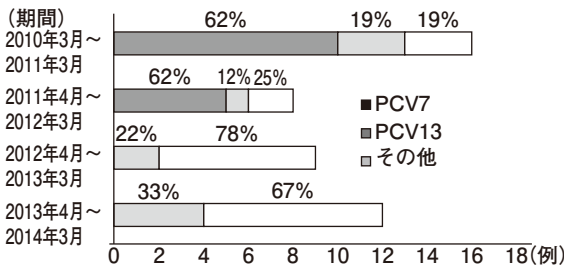


図 3 2010～2014 年の肺炎球菌の血清型

2010～2014 年にかけての年次ごとの血清型の推移を示す。PCV7 含有血清型が 2012 年度、2013 年度は 0% であった。

PCV13：PCV13 含有血清型で PCV7 に含まれない血清型
 その他：PCV13 に含まれない血清型

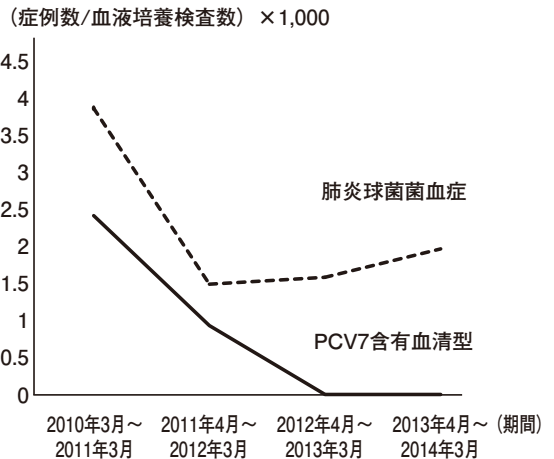


図 4 肺炎球菌菌血症と PCV7 含有血清型の推移

年次ごとの肺炎球菌菌血症、PCV7 含有血清型を血液培養検査数で除し 1,000 倍したものを縦軸とした。PCV7 含有血清型は有意に減少していた。

し、PCV7 含有株が 75.4%、PCV13 含有株が 93.7%と報告されている⁷⁾。国立感染症研究所は、全国 9 県（福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）の IPDs 症例由来肺炎球菌を、PCV7 導入前（2007 年 7 月～2010 年 1 月）、PCV7 任意接種開始後（2010 年 2 月～2011 年 3 月）、9 県の PCV7 公費助成開始後（2011 年 4 月～2012 年 12 月）の 3 期間に分けて検討し、PCV7 含有株の割合が 76.4%、

78.3%、44.4%と減少していたと報告している⁵⁾。

本検討では、血液培養採取数を母数とした IPDs 発症率は統計学的には減少していなかった。これは当院の単一施設による検討であり、地域での発症率を反映していない可能性がある。また当

院が小児の三次医療機関であり、IPDs のリスクとなる基礎疾患をもつ患者が多いことも、発症率が低下傾向にあるという全国データ^{3,5)}と相違を生じた理由と考えられる。

米国を含む多くの国では、PCV7 に含まれない血清型である 19A, 6C, 22F などによる IPDs の血清型のシフトが認められている⁸⁾。本検討でも、年次ごとに PCV7 非含有血清型の割合は増加していた。また、PCV13 非含有血清型が 44% を占めており、特に 2011 年度からの 3 年間では 59% が PCV13 非含有血清型であった。この結果は、PCV7 導入後の欧米の報告にはみられない傾向であり^{9,10)}、わが国においては PCV13 の効果が欧米での効果と異なる可能性がある。肺炎球菌のハイリスクとなる疾患を基礎疾患としてもつ児においては、PCV13 に加えて、2 歳以降で 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン接種を積極的に検討すべきである¹¹⁾。

本検討では、PCV7 接種者は年齢相応の必要回数を接種しており、PCV7 含有株の IPDs を発症した症例はなく、PCV7 含有血清型による IPDs 発症に対する PCV7 の有効性が示された。しかし、国内外の他の報告では PCV7 接種者が PCV7 含有血清型による IPDs を発症している breakthrough 感染症例が報告されている^{5,12)}。原因としては、ワクチン接種前の肺炎球菌の保菌の関与が疑われている。肺炎球菌は集団保育や兄弟から伝播し、鼻咽頭に保菌するとされている。ワクチン接種前に保菌した小児では、その後ワクチン接種を行っても抗体価の上昇が悪いことが報告されている¹³⁾。そのため、集団保育開始前の適切な時期にワクチン接種を行うことが重要と考えられる。

血清型と MIC に関しては、欧米では血清型 19A と PISP, PRSP の関連性が報告されているが⁴⁾、本検討では 6 例の 19A はすべて PSSP であり、報告とは異なる結果となった。また、45 例中 6 例 (13%) と頻度も米国と比較して少ない結果となった^{4,9)}。

血清型と疾患の関連については、肺炎と 3, 4, 14 型、髄膜炎と 6A, 6B, 12F, 15 型との関連も報告されているが¹⁴⁾、本検討では明確な関連性は認められなかった。

今回のわれわれの検討では、年次ごとに PCV7 含有株が減少しており、PCV7 の含有株への効果が示された一方、PCV7, PCV13 非含有血清型が一定数検出され、欧米とは異なる血清型のシフトが起きている可能性が示唆された。今後は PCV13 導入後の IPDs 発症数の推移や血清型への影響を観察していく必要がある。

謝辞：菌株解析をしていただいた慶應義塾大学の生方公子先生、国立感染症研究所の常杉先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第 45 回日本小児感染症学会 (2013 年 10 月、札幌市) において発表した。

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に則り開示します。

石和田稔彦：ファイザー製薬株式会社より講演料あり。

その他の著者は、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。

文 献

- 1) Mandell G, et al : Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, 2623-2642
- 2) Pilishvili T, et al : Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201 (1) : 32-41, 2010
- 3) Chiba N, et al : Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)* 19 (4) : 308-315, 2013
- 4) Kaplan SL, et al : Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 125 (3) : 429-436, 2010
- 5) 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. 病原微生物検出情報 (IASR) 34 : 64-66, 2013
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute :

- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth Informational Supplement, 2008, M100-S18
- 7) Chiba N, et al : Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 138 (1) : 61-68, 2010
 - 8) Jacobs MR, et al : Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis* 47 (11) : 1388-1395, 2008
 - 9) Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine—United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59 (9) : 253-257, 2010
 - 10) Weil-Olivier, C, et al : Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era : a European perspective. *BMC Infect Dis* 12 : 207, 2012
 - 11) Pickering LK : Red Book : 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed. American Academy of Pediatrics 141 Northwest Point Blvd Eik Grove Village, IL, 2012, 571-582
 - 12) Park SY, et al : Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. *J Pediatr* 156 (3) : 478-483, 2010
 - 13) Dagan R, et al : Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. *J Infect Dis* 201 (10) : 1570-1579, 2010
 - 14) 千葉菜穂子 : わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. *日治療誌* 59 (6) : 561-572, 2011

Serotype replacement of invasive pneumococcal disease after introduction of pneumococcal conjugated vaccine at children's hospital in Japan

Kazuhiro UDA¹⁾, Yoshihiko MORIKAWA²⁾, Kenta ITO³⁾, Shintaro HIROTAKI³⁾,
Mihoko ISOGAI³⁾, Saeko MORINO³⁾, Tomoyuki TAME⁴⁾, Kaoru GOTO⁴⁾,
Sachiko NAITO⁵⁾, Naruhiko ISHIWADA⁶⁾, Yuho HORIKOSHI³⁾

¹⁾ *Department of General Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

²⁾ *Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

³⁾ *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

⁴⁾ *Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

⁵⁾ *Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University*

⁶⁾ *Medical Mycology Research Center, Chiba University*

Serotype replacement of invasive pneumococcal disease (IPD) was reported in the United States of America and Europe after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), which has been used widely since 2011 in Japan and supported with public funding. PCV7 was switched to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in November 2013, and little is known about the impact of PCV7 on serotypes of IPD among Japanese children. This study aimed to evaluate changes in IPD serotypes after PCV7 introduction. It investigated cases of IPD at Tokyo Metropolitan Children's Medical Center between March 2010 and March 2014. Cases of *Streptococcus pneumoniae* isolated from sterile sites were included. Demographic data, IPD risk factors, history of vaccinations, clinical diagnosis, and serotypes were reviewed, and 45 IPD in total cases were identified. Clinical diagnoses included occult bacteremia (26 cases), pneumonia (12 cases), bacterial meningitis (4 cases), orbital cellulitis (2 cases), and cervical lymphadenitis (1 case). Children who received PCV7 vaccination developed

IPD due to non-PCV7 serotypes. PCV7 and PCV13 strains were isolated from 33% (15/45) and 56% (25/45) of cases, respectively. The incidence of IPD from PCV7 strains has declined significantly from 2010 to 2014 ($p < 0.001$). PCV7 effectively prevented IPD, due to the covering serotypes, but the increase in non-PCV7 and non-PCV13 serotypes is of concern. Serotype replacement associated with current PCV13 immunization should be evaluated.

(受付：2014年12月2日，受理：2015年1月13日)

* * *