

乳幼児上咽頭に定着する肺炎球菌株における 次世代 PCV に追加された血清型の検出率

なり 成 あい 相 あき 昭 よし 吉

キーワード：肺炎球菌，血清型，定着，肺炎球菌結合型ワクチン，
23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン

要 旨

侵襲性肺炎球菌感染症を含むすべての肺炎球菌感染症は上咽頭への無症候性定着が発症契機となる。肺炎球菌蛋白結合型ワクチン (PCV) は2009年に7価 (PCV7) 導入後、2013年に13価 (PCV13) に移行され、接種の普及により乳幼児の上咽頭に定着する肺炎球菌は非 PCV13血清型に置き換わった。

次世代 PCV の15価 (PCV15) は22F・33F (追加2血清型) を、20価 (PCV20) はさらに8・10F・11A・12F・15B (追加5血清型) を含む。

2018年に横浜南共済病院小児科 (施設 A) と島根県立中央病院小児科 (施設 B) において6歳以下下気道感染乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌株の血清型を莢膜膨化法で特定し、上記追加7血清型の検出率を調べた。

施設 A/B の順に、下気道感染症例は323例/415例、肺炎球菌検出率は20%/26%、血清型特定65株/108株、確認された血清型数22/18 (非 PCV13血清型100%/97%)、追加2血清型検出率は3%/6%、追加5血清型検出率は25%/18%で、追加7血清型検出率は28%/24%であった。

【はじめに】

侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) を含むすべての肺炎球菌感染症は上咽頭への無症候性定着が発症契

機となる¹⁾。その病原性は菌体を覆う莢膜多糖体血清型 (以下血清型と略す) により異なり、90種類以上の血清型のうち感染症を惹起する血清型は約20種類とされている²⁾。

肺炎球菌が上咽頭に無症候性定着する様式は、1つの血清型が上咽頭に侵入・付着すると競合的に他の血清型の定着を阻害し1つの血清型だけが残り新たに定着すると考えられている³⁾。原則と

Akiyoshi NARIAI

松江赤十字病院 感染症科

連絡先：〒690-8506 島根県松江市母衣町200

松江赤十字病院 感染症科

して乳幼児の上咽頭に定着している肺炎球菌血清型は1種類である³⁻⁴⁾。

肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)接種の目的は2つ、1つは当該血清型によるIPDの発症抑止、もう1つがPCV血清型の上咽頭への定着抑止である。PCV接種により獲得されたPCV血清型特異IgG抗体は、PCV血清型肺炎球菌が無菌部位に侵入してきた際に好中球のオプソニン化を促進することによってIPD発症を抑止する⁴⁾。一方、上咽頭に分泌されたPCV血清型特異IgG抗体は、PCV血清型の肺炎球菌を結合架橋し凝集させることによってその定着を抑止する⁵⁾。乳幼児の上咽頭への肺炎球菌の定着を抑制することが乳幼児のIPDの発症を抑止することに直結することから¹⁾、PCV接種の目的の第一義は上咽頭へのPCV血清型肺炎球菌の定着を抑止することにある。

肺炎球菌の伝播は上咽頭に肺炎球菌を定着させている乳幼児がその役割を担う⁴⁾。したがって、乳幼児の上咽頭に定着する肺炎球菌の血清型の種類と検出率を把握することは、小児肺炎球菌感染症の疫学を理解するうえで重要な情報となる。気道感染症乳幼児と健常乳幼児で上咽頭から検出される肺炎球菌の血清型分布に差はないことから¹⁾、筆者は人口約21万の横浜市金沢区にある急性期中病院の横浜南共済病院(施設A, 病床数600)小児科において、6歳以下下気道感染症乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型を、第一世代PCVの7価PCV(PCV7)が国内に導入された2010年を端緒に継続して調べ報告してきた⁶⁻⁸⁾。

2010年に検出率が61%であったPCV7血清型は⁶⁾、2015年には0%となり排除されていた⁷⁾。2013年11月に6つの血清型が加えられた第二世代の13価PCV(PCV13)に変更されたあと、これ

らの6血清型の検出率も、2013年19%から2015年には7%へと減少し、ほとんどが非PCV13血清型に置き換わっていた⁸⁾。

しかしその間、下気道感染症乳幼児上咽頭からの肺炎球菌検出率は大きな変動なく約20%で推移し、確認された血清型の種類も20前後で推移していた⁶⁻⁸⁾。また、小児細菌性髄膜炎の原因菌の調査によると、2008年12月のインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン導入以前、Hib髄膜炎に次いで第2位の患者数であった肺炎球菌髄膜炎は、Hib髄膜炎が認められなくなった2017~2018年においても新生児期から早期乳児に多いB群レンサ球菌髄膜炎に次ぐ第2位の位置を占めていた⁹⁾。そして、細菌性髄膜炎を含むIPDを惹起する血清型は非PCV13血清型に置き換わっていた¹⁰⁾。今、非PCV13血清型によるIPD発症予防対策が課題となっている。

国内と同様に非PCV13血清型による細菌性髄膜炎を含むIPDへの対策が課題となっていた国外では、すでに次世代PCVとしてPCV13にあらたに2つの血清型、22F・33F(追加2血清型)を加えた15価(PCV15)と、さらに8・10F・11A・12F・15Bの5つの血清型(追加5血清型)を加えた20価(PCV20)ワクチンが開発され、順次導入が図られようとしている¹¹⁾。国内ではPCV15が2022年9月に成人に、2023年6月には小児にも適応が承認された。2023年4月には発売されており、接種が可能となっている。図1に、PCV7, PCV13, PCV15, PCV20の含有血清型と、現在国内でPCV13以外に使用可能な肺炎球菌ワクチンである23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)に含まれる血清型をまとめて示す。

筆者は、2018年に島根県立中央病院(施設B, 病床数540)小児科においても6歳以下下気道感

含有血清型	PCV7							PCV13							PCV15							PCV20							PPSV23						
	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20											
PCV7	●	●	●	●	●	●	●																												
PCV13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																						
PCV15	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○																				
PCV20	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○															
PPSV23	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	○	○	○	○	○	○	○	◎	◎	◎	◎											

図1 次世代PCVのPCV15とPCV20およびPPSV23に含まれる血清型

感染症乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型を調べる機会を得た。施設Aと施設Bの遠隔2施設で得られた肺炎球菌株における追加2血清型と追加5血清型の検出率を検討した。

【方 法】

施設Aと施設Bにおいて、2018年1月から12月までの1年間に、既報^{6,8)}と同様に、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6歳以下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。いずれの施設においても喀痰採取は行っておらず、原因菌推定と分離検出された肺炎球菌の抗菌薬感受性監視を目的に、経鼻腔上咽頭培養を行った。その際、家族に原因菌の推定のために実施したいことを説明し、家族から口頭で同意が得られた場合に施行した。

実際には、キャップ付き綿棒と輸送培地チューブが滅菌パックに入ったトランスワブネーザル®(イワキ株式会社)を用いて経鼻腔的に上咽頭拭い液を採取したあと輸送培地に封入して院内細菌検査室に運んだ後、血液寒天培地とチョコレート寒天培地に塗抹し、7%炭酸ガス培養を行った。血液寒天培地上に α 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を確認して肺炎球菌と同定し、釣菌して保存菌株としたものを供試菌株とした。

血清型は、国立感染症研究所細菌第一部においてPneumococcal antisera(Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)を用いた莢膜膨化法によりサブタイプまで特定した。その際、すべての抗血清に膨化反応が見られないものの、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、顕微鏡を用い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(以下、UTと略す)とした。なお、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。

血清型ごとの検出率は、血清型を調べたすべての肺炎球菌株数に対する当該血清型の菌株数の割合(%)で示した。

2群間の差の検討は、t検定または χ^2 検定により行い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

本研究は、横浜南共済病倫理委員会の承認(承認番号:21_9_1)と島根県立中央病院倫理委員会の承認(同:中倫R16-087)を得て行った。

表1 2地域における肺炎球菌検出状況

	施設A 横浜市金沢区 横浜南共済病院	施設B 島根県出雲市 島根県立中央病院
培養提出6歳以下 下気道感染症例数	323	415
肺炎球菌検出症例数	66	108
肺炎球菌検出率(%)	20	26
血清型特定株数	65	108
確認された血清型の種類	22	18
年齢中央値(歳)	1	1
分離例平均年齢(歳)	1.8	1.3

【結 果】

施設A, 施設Bの順に結果を示す(表1)。6歳以下下気道感染症例数はそれぞれ323例, 415例, 肺炎球菌検出例はそれぞれ66例, 108例で, 肺炎球菌検出率はそれぞれ20%, 26% (有意差なし), 検出例の年齢中央値はいずれも1歳であった(有意差なし)。血清型を確認しえたのは65株, 108株, 確認された血清型数は22, 18であった。

2施設で検出された血清型とそれぞれの検出率を図2と図3にまとめて示す。まず, 施設Bに

において, PCV13血清型の血清型3が3株検出されたが, 他はすべて非PCV13血清型で, 非PCV13血清型検出率はそれぞれ100%, 97%であった。両地域で血清型が一致したのは14種類で, それぞれの64%と78%を占めた。検出率がもっとも高かったのは施設Aでは11A/Eと35B(10.8%), 施設Bでは23A(19.4%)であった。

追加2血清型22Fと33Fはいずれにおいても検出され, 検出率はそれぞれ3%, 6%であった。一方, 追加5血清型の血清型8・10F・11A・12F・15Bのうち, 施設Aでは8と12Fが, 施設Bでは8が検出されなかったが, 施設Aでは3つの血清型が, 施設Bでは4つの血清型が検出され, 追加5血清型の検出率はそれぞれ25%, 18%であった。合計すると, PCV20に追加された7血清型の検出率はそれぞれ28%, 24%となり, PCV15に追加された2血清型の検出率より有意に高くなった ($P<0.01$)。

PCV13に含まれていないPPSV23血清型の検

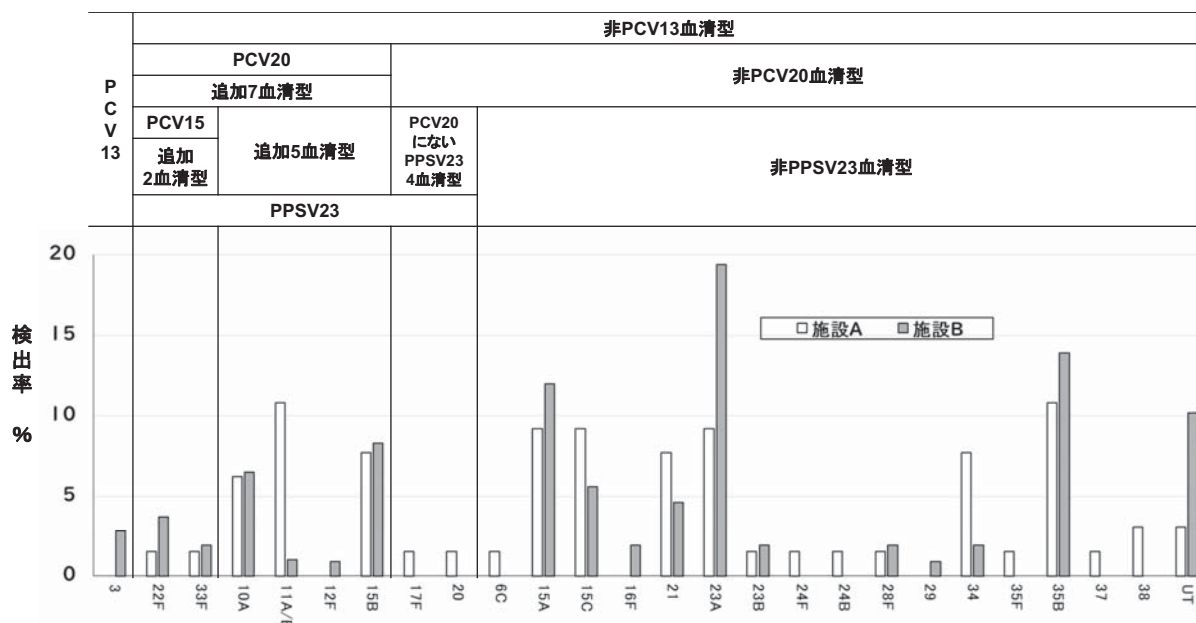


図2 確認された各血清型の検出率

追加2血清型22Fと33Fはいずれにおいても検出され, 追加5血清型のうち施設Aでは8と12Fが, 施設Bでは8が検出されなかった。

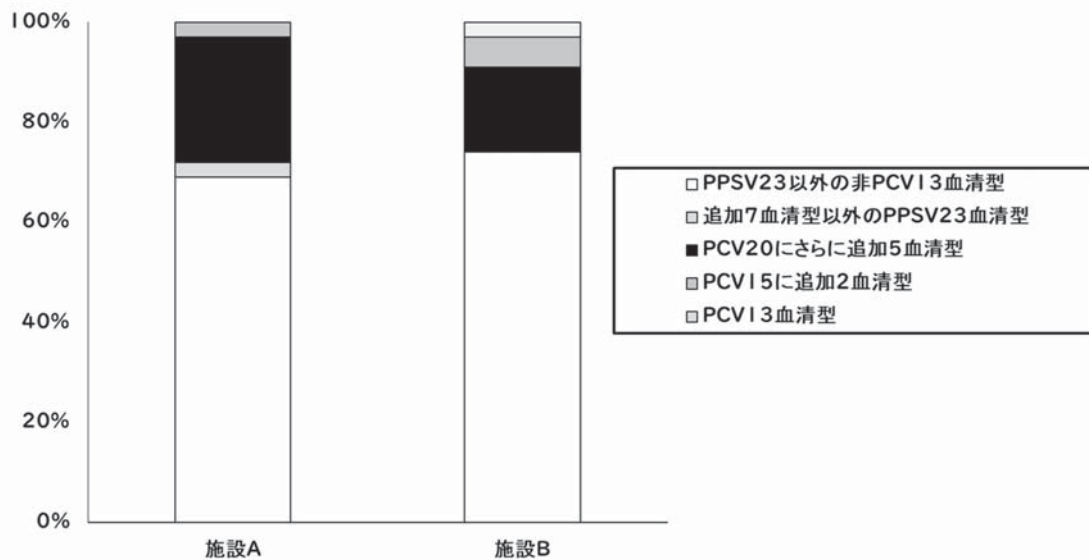


図3 PCV15に追加された2血清型, PCV20にさらに追加された5血清型, 追加7血清型以外のPPSV23血清型の検出率

追加2血清型検出率はそれぞれ3%, 6%, 追加5血清型検出率はそれぞれ25%, 18%, 合計するとPCV20に追加された7血清型の検出率はそれぞれ28%, 24%となった。PCV13に含まれないPPSV23血清型の検出率とほぼ一致した。

出率はそれぞれ31%, 24%であった。このうち追加7血清型以外は施設Aで17F・20があわせて3%検出されたにすぎず, PCV20追加7血清型とそれぞれ90%, 100%一致した。

【考 察】

今回, 2018年1年間の遠隔2地域で確認された血清型の種類と肺炎球菌の検出率も施設Aは22種類, 20%, 施設Bが18種類, 26%で, 施設Aにおいて2010年から2015年までの各1年間に確認された血清型の種類と肺炎球菌検出率^{6,8)}と大きく変わらなかった。これは, 肺炎球菌はPCV導入によってPCV血清型が排除されても, その跡を埋めるように非PCV血清型が置き換わり, 一地域において20種類前後の血清型が一定の保菌率で乳幼児の上咽頭に定着し続けることを示唆している。

そして, PCV15に追加される2血清型の検出

率は, 施設Aが3%, 施設Bが6%であった。さらにPCV20に追加される5血清型の検出率は施設Aが25%, 施設Bが18%であった。これらを併せるとPCV20に追加される7血清型の検出率は施設Aでは28%, 施設Bでは24%となり, PCV20血清型の検出率がPCV15血清型のそれに比べ有意に高くなった。

また, PCV13に含まれないPPSV23血清型の検出率は施設Aで31%, 施設Bで24%であった。これらはPCV20に追加される7血清型と90%/100%一致した。

PCV20は, PCV15の4倍から9倍も多く, 現在の乳幼児上咽頭に定着する肺炎球菌血清型の排除する可能性があることを示唆すると同時に, PCV20であればPPSV23とほぼ同等の率の定着血清型への対応が可能と考えられた。

このような定着肺炎球菌血清型の変遷と同期して, 小児にIPDを惹起させる肺炎球菌血清型も

非 PCV13に置き換わっていた。菅¹⁰⁾の報告によると、2017年の10道県の5歳未満 IPD 症例103例から検出された肺炎球菌はすべて非 PCV13血清型であった。このうち PCV15追加2血清型は7例、7%であったのに対し、さらに PCV20に追加された追加5血清型は33例、32%であった。これらをあわせると PCV20であれば非 PCV13血清型による IPD が39%抑止できると推計され¹⁰⁾、PCV15の5倍以上の IPD 発症抑止効果が期待できる。PCV13を PCV20に移行すると小児 IPD 疫学が改善すると考えられた。

また、菅¹⁰⁾の報告において、追加7血清型のうち8、11Aは認められていなかったが、追加2血清型の22F・33Fと、10F・12F・15Bの5つの血清型は検出されており、これらは PPSV23にも含まれる。一方、PCV20にない PPSV23に含まれる4つの血清型の2・9N・17F・20による症例はなかった。定着血清型と同様に、IPDにおいても PCV20は PPSV23と同等の種類と率の血清型に対応できると考えられた。

加えて PCV20は PPSV23にくらべ免疫原性は高いと考えられる。莢膜多糖体ワクチンは血清型を規定する莢膜多糖体そのものが抗原で、これは T細胞非依存で B細胞だけを刺激し T細胞は関与しないため、当該血清型の莢膜多糖体に特異的なメモリー B細胞が誘導されない¹²⁾。その結果、2歳未満小児では抗体上昇が乏しいこと、感染防御抗体は幼児期に減衰してしまうこと、免疫記憶細胞が誘導されないこと、次接種の際に免疫学的反応低下(含有血清型に対して抗体産生が低下する現象、immunological unresponsiveness)に打ち勝てないこと、そして、鼻咽腔定着阻止は困難であること、が問題であった¹²⁾。これらの問題点を改善したものが、莢膜多糖体にキャリア蛋白

を結合させ T細胞依存性抗原とした莢膜多糖体蛋白結合型ワクチン、PCVで、ヘルパー T細胞に提示され B細胞による抗体産生が多糖体単独よりも高まり、特異的メモリー B細胞を形成することが可能となった¹²⁾。

PCV13移行と同時に IPD を発症する危険性のある2歳以上の小児には、より多くの血清型に対応できるように PCV13と PPSV23を併用することが提唱された¹³⁾。今回の血清型検出状況下であれば、2つのワクチンを併用しなくても PCV20単独を複数回接種することによって、同等の割合の血清型の定着とそれらによる IPD の発症を抑止できると考えられた。

今回の検討にはいくつかの限界がある。第一に、国内2地域を対象とした検討であり、極めて限定的な結果である。第二に、それぞれの施設において、下気道感染症の診断は対応した医師の裁量に任せており基準が一定ではなかったため、対象症例の選択に偏りのある可能性がある。第三に、個々の症例の PCV13接種歴を詳細に把握はできておらず、直接的な PCV13接種の影響について検討ができていない。

第四に2018年に得られた肺炎球菌を対象にした検討で、その後、時が経過しているため、下気道感染症乳幼児の上咽頭に定着している肺炎球菌血清型の現状を反映していない可能性がある。

しかし、2020年初頭以降、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型によるコロナウイルス感染症2019 (COVID-19) が新興し、社会全体でマスク着用・手指衛生・身体的距離確保などの非医薬的介入に取り組むことになった結果、飛沫感染や接触感染で伝播する乳幼児の呼吸器ウイルス感染症の発症も抑制され、小児科入院例は激減した¹⁴⁾。そのため、下気道感染症乳幼児を対象にして行っ

た今回の調査と同様の検討を実施するのは難しい時代になった。したがって、上記の限界はあるものの、今回の結果は乳幼児が上咽頭に定着させている肺炎球菌血清型の近況を理解するうえで参考になると思われる。

【お わ り に】

今すぐに、PCV20に移行できるのであれば、乳幼児の上咽頭に定着する非PCV13血清型の約30%の血清型の定着を抑止できる。しかし、それでも乳幼児に定着する肺炎球菌血清型の約70%は非PCV20血清型である。国内5歳以下IPDにおいてもPCV20には含まれていない血清型24F, 15A・15C, 35Bの検出率が高く¹⁰⁾、国外IPD症例においてもPCV20に含まれていない24F・23B・23Aの検出率が高い¹¹⁾。

肺炎球菌血清型は、時代とともに、また、ワクチン圧とともに変遷する。それらへの対策を練るためには、その時代において、どのような血清型が乳幼児の上咽頭に定着し、また、乳幼児にIPD

を惹起させているか、前向きに同じ方策で追跡する必要がある。

肺炎球菌髄膜炎を排除する唯一の方法は、上咽頭への肺炎球菌定着を完全に排除することである¹⁵⁾。その対策の最適解は、肺炎球菌定着に関わる本質的な病原因子を狙ったワクチンの開発であるが、現状では、まずPCV13から2023年6月に小児適応が承認されたPCV15に移行することが、国内において小児IPDの患者数を減少させる最善の対策と考えられた。

利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞：肺炎球菌莢膜血清型を特定していただいた国立感染症研究所細菌第一部の常 彬先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第54回日本小児感染症学会総会・学術集会(2022年11月, 福岡)で発表した。

引 用 文 献

- 1) Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 4 : 144-154, 2004.
- 2) Musher DM. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. *Clin Infect Dis* 14 : 801-807, 1992.
- 3) Ghaffar F, Friedland LR, McCracken JR GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 638-646, 1999 ; .
- 4) Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 374 : 1543-1556, 2009.
- 5) Roche AM, Richard AL, Rahkoia JT, et al. Antibody blocks acquisition of bacterial colonization through agglutination. *Mucosal Immunol* 8 : 176-185, 2015.
- 6) 成相昭吉, 内村 暢, 平田理智, 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. *日本小児科学会雑誌* 117 : 1759-1766, 2013.
- 7) 成相昭吉, 内村 暢, 金高太一, 他. 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. *小児感染免疫* 26 : 213-219, 2014.
- 8) 成相昭吉, 矢内貴憲, 金高太一. PCV 13移行前後における乳幼児上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型疫

- 学. 日本小児科学会雑誌 120 : 744-751, 2016.
- 9) Sinjo M, Yamaguchi Y, Furuichi M, et al. Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan, 2016-2018 - *S. agalactiae* has been the most common pathogen. *J Infect Chemother* 26: 1033-1041, 2020.
- 10) 菅 秀. 小児用肺炎球菌ワクチン—serotype replacement と今後の対策. *小児内科* 50 : 1246-1250, 2018.
- 11) Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, Grivea IN. Global Epidemiology of Vaccine-preventable Bacterial Meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 41: 525-529, 2022.
- 12) Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev.* 19: 142-164, 2006.
- 13) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV 23). *Pediatrics* 126: 186-190, 2010.
- 14) Wilder JL, Parsons CR, Growdon AS, et al. Pediatric Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics* 2020;146:e 2020005983.
- 15) Mukerji R, Briles DE. New Strategy Is Needed to Prevent Pneumococcal Meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 39: 298-304, 2020.