

[原 著]

肺炎球菌ワクチン定期接種化後の首都圏における肺炎球菌の莢膜血清型分布

安藤 隆¹⁾・宮坂政紀²⁾・政木隆博²⁾・河野 緑²⁾・永野裕子³⁾
坂本和美⁴⁾・田村 卓⁵⁾・阿部正樹¹⁾・竹田 宏⁶⁾・中田浩二¹⁾²⁾
財部裕季子⁷⁾・鈴木由美子⁷⁾・花木秀明⁷⁾・越智小枝²⁾・松浦知和²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属第三病院中央検査部

²⁾ 東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

³⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院中央検査部

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター中央検査部

⁵⁾ 東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学附属第三病院感染制御部

⁷⁾ 北里大学大村智記念研究所感染制御研究センター

(令和5年1月20日受付, 令和5年5月10日受理)

【背景】 ワクチン定期接種化後の市中における肺炎球菌の血清型分布を明らかにするため, 首都圏の複数病院で分離された肺炎球菌の血清型と薬剤感受性を調査した。

【対象】 2018年1月から2019年3月に東京慈恵会医科大学附属4病院で分離された肺炎球菌179株を対象とした。

【結果】 解析株の分離材料は喀痰166株(92.7%), 血液5株(2.8%), 耳漏・中耳液4株(2.2%), 他4株(2.2%)であった。各種ワクチンに含まれる血清型グループの分布は, 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)含有型1株(0.6%), 13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)-nonPCV7含有型31株(17.3%), 23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン-nonPCV13含有型44株(24.6%), 非ワクチン含有型(NV型)103株(57.5%)で, 35B型27株(15.1%), 3型19株(10.6%), 15A型14株(7.8%)の分離頻度が高かった。薬剤感受性はNV型でpenicillin G, meropenemに中間と耐性を示す割合が有意に高く($P < 0.05$), 同薬剤非感性株の分離頻度が35B型と15A型で高かった。

【結論】 PCV7およびPCV13に含まれる3型以外の血清型は低い分離頻度であった。NV型は分離頻度が高く, 薬剤耐性傾向を認めた。本研究の結果によりNV型の肺炎球菌に注意すべきことが示唆された。

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, Japan, 血清型置換

序 文

肺炎球菌は小児および成人に肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 髄膜炎, 菌血症などを引き起こす^{1)~3)}。世界では毎年約1,450万人が本菌によって重症感染症を起こし, 5歳未満の小児約80万人が死亡している²⁾。肺炎球菌の重要な病原因子である莢膜は, 現在90種類以上の莢膜血清型(以下, 血清型)に分類されている¹⁾。肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌の莢膜多糖体抗原をもとに作られており, ワクチンのターゲットとして含まれる血清型による侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)に対して高い予防効果を示す^{4)~6)}。しかし, ワクチンに含まれる血清型の種類は限られており,

ワクチンを導入した各国ではワクチンに含まれない血清型によるIPDやその他の感染症が懸念されている^{3)~5)7)~11)}。

わが国では, 2010年11月から始まったワクチン接種緊急促進事業によって各自治体による公費助成制度が拡充され, 5歳未満の小児に対する7価肺炎球菌結合型ワクチン(7-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7)の接種が急速に普及した。PCV7は2013年4月から全出生児に対する定期接種ワクチン(A類疾病)となり, 同年11月から13価肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13)に切り替わった。2014年10月からは, 65歳以上の高齢者および60歳から65歳未満で基礎疾患を有する者を対象として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)が定期接種ワクチン(B類疾病)に加わっている¹²⁾。

肺炎球菌ワクチンの有効性を調査した先行研究の多くがIPDを対象としており, 一部に急性中耳炎や肺炎などの感染症が含まれる^{4)5)8)~11)13)14)}。それらの研究ではワクチンに含ま

著者連絡先: (〒201-8601) 東京都狛江市和泉本町4-11-1
東京慈恵会医科大学附属第三病院中央検査部
安藤 隆
TEL: 03-3480-1151(内線3422)
FAX: 03-3480-5700
E-mail: takashi-andoon@jikei.ac.jp

Table 1. Names of serotype groups used in this study and serotypes included.

Serotype group	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F	Others	
PCV7	●	●	●	●	●	●	●																			
PCV13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●												
PPSV23	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PCV13-nonPCV7								●	●	●	●	●	●													
PPSV23-nonPCV13														●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Non-vaccine type																									●	

PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

れる血清型が減少する一方で、ワクチンに含まれない血清型が増加する現象（serotype replacement：血清型置換）が確認されている。しかし、診療科および年齢横断的な報告は限られており、肺炎球菌の市中における血清型分布の調査は十分であるとは言えない¹⁵⁾。そこで本研究では、首都圏における肺炎球菌の疫学的傾向を明らかにすることを目的に、4つの大学附属病院の中央検査部で分離された肺炎球菌の血清型分布と薬剤感受性を調査した。

材料と方法

1. 対象菌株

対象菌株は、2018年1月から2019年3月までに首都圏に立地する東京慈恵会医科大学附属病院（A病院：東京都港区/1,075床）、同葛飾医療センター（B病院：東京都葛飾区/365床）、同第三病院（C病院：東京都狛江市/581床）、同柏病院（D病院：千葉県柏市/664床）を受診した患者の臨床材料から分離された肺炎球菌とした。同じ患者で同一材料から分離された場合は初回分離株のみを対象として用いた。鼻腔および咽頭粘液から分離された菌株は臨床的意義が低いことを考慮し¹⁶⁾¹⁷⁾、対象から除外した。なお、本研究では患者個々のワクチン接種歴に関する情報は入手していない。また、診断名や症状の有無は調査しておらず、喀痰など血液材料以外から分離された株には定着菌が含まれる可能性がある¹⁸⁾。

本研究は、2019年4月8日に東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認30-463（9484）を得て実施した。

2. 分離培養と同定

臨床材料からの分離培養には、バイタルメディア トリ・ソイ血液寒天培地（ヒツジ）No.2（極東製薬工業）を用いて35℃、5%炭酸ガス環境下で一晩培養を行った。分離培養された集落のうち、スムーズ型またはムコイド型のα溶血性集落を形成するグラム陽性球菌で、かつオプトヒン感受性検査によってオプトヒン含有ディスク タキソP（日本ベクトン・ディッキンソン）の周囲に14 mm以上の阻止円を形成する菌株を肺炎球菌と同定した¹⁹⁾。同定された菌株は、血清型検査を実施するまで菌株保存用バイアルのマイクロバンク（イワキ）にて-30℃以下で保管した。

3. 血清型別検査

血清型別検査のスクリーニング検査には、ヒツジ血液寒天培地 Z（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて35℃で一晩培養したコロニーを使用し、肺炎球菌莢膜型別血清「生研」（デンカ）によるスライド凝集法を実施した。サブグルー

プを有する血清型およびスライド凝集法で特定の血清型に凝集を認めなかった株に対しては、Pneumococcal Antisera（Statens Serum Institut, コペンハーゲン, デンマーク）による莢膜膨化試験を実施した。莢膜膨化試験で血清型が判明しなかった株（non-typeable）は胆汁溶解試験を実施し、陰性であった場合は対象から除外した。

本研究で使用する血清型グループの名称は以下のように定義した。それぞれの血清型グループに含まれる血清型を Table 1 に示す。

- ・PCV7 含有型：PCV7 に含まれる血清型
- ・PCV13 含有型：PCV13 に含まれる血清型
- ・PPSV23 含有型：PPSV23 に含まれる血清型
- ・PCV13-nonPCV7 含有型：PCV13 に含まれ PCV7 には含まれない血清型
- ・PPSV23-nonPCV13 含有型：PPSV23 に含まれ PCV13 には含まれない血清型
- ・非ワクチン含有型：いずれのワクチンにも含まれない血清型

4. 薬剤感受性検査

薬剤感受性検査では、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）²⁰⁾に準拠した *Streptococcus* 属用の薬剤感受性パネル MICroFAST 7J（BECKMAN COULTER）を用いた。培地にはLHBプロス（BECKMAN COULTER）を使用し、マイクロスキャン WalkAway 96SI（BECKMAN COULTER）で自動読み取りを行った。薬剤感受性パネルに搭載されている薬剤のうち、penicillin G（PCG）、cefotaxime（CTX）、ceftriaxone（CTRX）、cefepime（CFPM）、meropenem（MEPM）、erythromycin（EM）、levofloxacin（LVFX）を対象薬剤とした。判定には CLSI M100 30th ed. のブレイクポイント²⁰⁾を用い、PCGは経口薬、CTX、CTRX、CFPMは非髄膜炎に対するブレイクポイントを用いた。

5. 統計解析

血清型グループ間の薬剤感受性結果を比較するため Fisher の正確確率検定を用い、有意差ありと判定された薬剤に対して残差分析を行った。統計学的処理には JMP Pro ver. 16（SAS Institute, Cary, NC, USA）を使用し、解析では $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 解析菌株の内訳

解析した菌株は計179株であった。病院ごとの内訳は、A

Table 2. Breakdown of specimen materials and serotype groups by age group in this study.

Age group	Specimen, n (%)					Serotype group, n (%)				Total
	Sputum	Bronchoalveolar lavage fluid	Otorrhea/middle ear fluid	Blood	Others	PCV7	PCV13-nonPCV7	PPSV23-nonPCV13	Non-vaccine type	
<5 y	99 (97.1)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (5.9)	31 (30.4)	64 (62.7)	102 (100)
5-14 y	11 (91.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (66.7)	0 (0.0)	4 (33.3)	12 (100)
15-64 y	13 (81.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	4 (25.0)	9 (56.3)	16 (100)
≥65 y	43 (87.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	2 (4.1)	0 (0.0)	14 (28.6)	9 (18.4)	26 (53.1)	49 (100)
All ages	166 (92.7)	2 (1.1)	4 (2.2)	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	31 (17.3)	44 (24.6)	103 (57.5)	179 (100)

PCV7, serotypes in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV); PCV13-nonPCV7, serotypes in the 13-valent PCV but not the PCV7; PPSV23-nonPCV13, serotypes in the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine but not the PCV13; Non-vaccine type, serotypes not included in any vaccine.

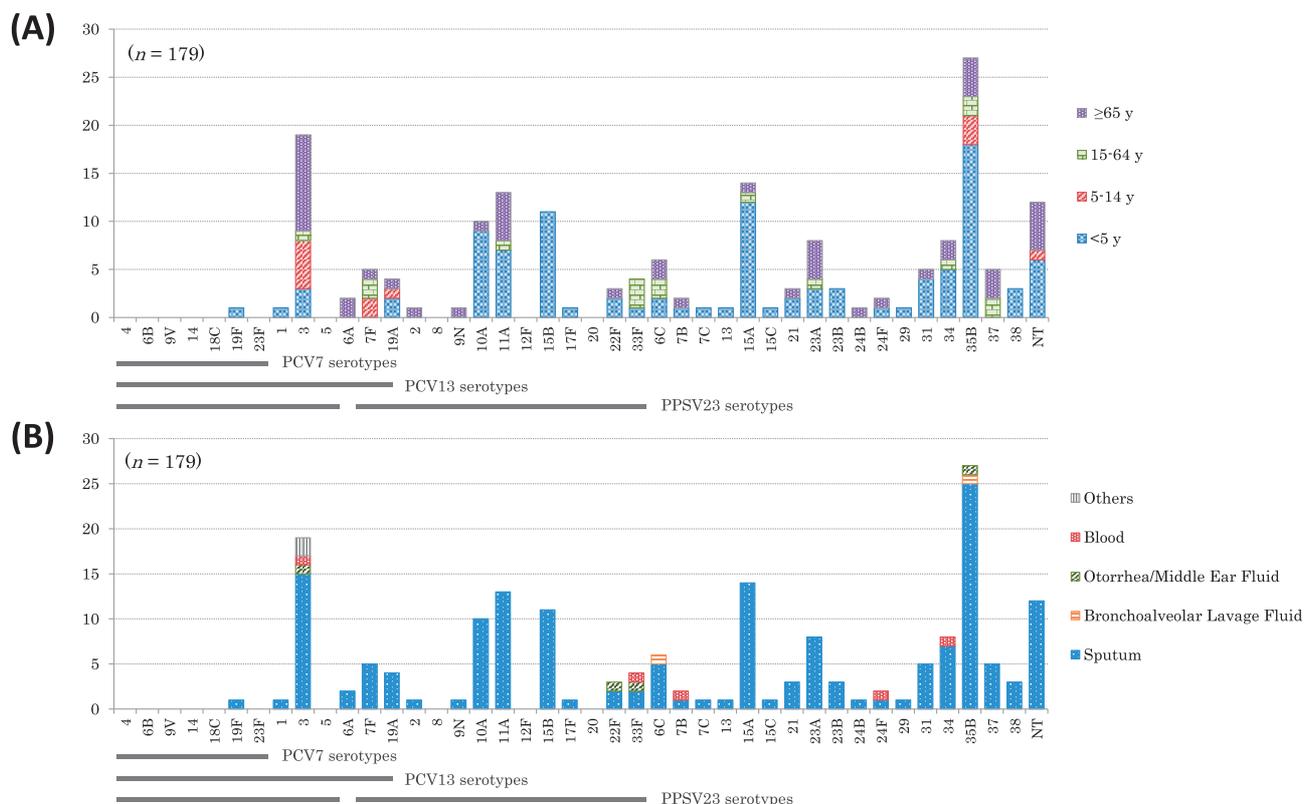


Figure 1. Distribution of age groups and specimen materials of pneumococcal serotypes isolated from patients at four university-affiliated hospitals from January 2018 to March 2019.

The distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated from patients each age groups (A), specimen materials (B). Bars located under the graph, serotypes covered by PCV7, PCV13, and PPSV23.

PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccine; NT, non-typeable.

病院で分離された株が14株(7.8%), B病院で分離された株が72株(40.2%), C病院で分離された株が89株(49.7%), D病院で分離された株が4株(2.2%)であった。患者の年齢層と分離材料の種類をTable 2に示す。全年齢層における分離材料種の内訳は、喀痰166株(92.7%), 気管支肺胞洗浄液2株(1.1%), 耳漏・中耳液4株(2.2%), 血液5株(2.8%), その他2株(1.1%)であった。

2. 血清型グループの分布

ワクチンに対応した血清型グループの分布をTable 2に示

す。全年齢層では、PCV7含有型1株(0.6%), PCV13-nonPCV7含有型31株(17.3%), PPSV23-nonPCV13含有型44株(24.6%), 非ワクチン含有型103株(57.5%)であった。

3. 血清型分布

各年齢層および検査材料から分離された血清型の分布をFig. 1に示す。全年齢層では35B型27株(15.1%), 次いで3型19株(10.6%), 15A型14株(7.8%), 11A型13株(7.3%), 15B型11株(6.1%)の分離頻度が高かった。5歳未満では35B型18株(17.6%), 次いで15A型12株(11.8%), 15B型11

Table 3. Comparison of antimicrobial susceptibility rates among serotype groups of *Streptococcus pneumoniae* in this study.

Antimicrobial agents	PCV13 (n = 32)	PPSV23-nonPCV13 (n = 44)	Non-vaccine type (n = 101)	P value ^a
	S/I/R, n (%)	S/I/R, n (%)	S/I/R, n (%)	
Penicillin G (Oral administration)	28 (87.5) / 3 (9.4) / 1 (3.1)	39 (88.6) ^b / 5 (11.4) / 0 (0) ^b	44 (43.6) ^b / 39 (38.6) ^b / 18 (17.8) ^b	<0.0001
Cefotaxime	31 (96.9) / 1 (3.1) / 0 (0)	44 (100) / 0 (0) / 0 (0)	100 (99.0) / 1 (1.0) / 0 (0)	0.3131
Ceftriaxone	31 (96.9) / 1 (3.1) / 0 (0)	44 (100) / 0 (0) / 0 (0)	100 (99.0) / 1 (1.0) / 0 (0)	0.4700
Cefepime	31 (96.9) / 1 (3.1) / 0 (0)	42 (95.5) / 2 (4.5) / 0 (0)	96 (95.0) / 4 (4.0) / 1 (1.0)	1.0000
Meropenem	31 (96.9) / 0 (0) ^b / 1 (3.1)	43 (97.7) / 1 (2.3) ^b / 0 (0) ^b	61 (60.4) / 22 (21.8) ^b / 18 (17.8) ^b	<0.0001
Erythromycin	6 (18.8) / 4 (12.5) / 22 (68.8)	3 (6.8) / 5 (11.4) / 36 (81.8)	20 (19.8) / 7 (6.9) / 74 (73.3)	0.2313
Levofloxacin	32 (100) / 0 (0) / 0 (0)	44 (100) / 0 (0) / 0 (0)	98 (97.0) / 0 (0) / 3 (3.0)	0.7554

^a Fisher's exact test

^b $P < 0.05$ vs expected value (residual analysis)

PCV13, serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23-nonPCV13, serotypes in the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine but not the PCV13; Non-vaccine type, serotypes not included in any vaccine.

株 (10.8%), 10A 型 9 株 (8.8%), 11A 型 7 株 (6.9%) の分離頻度が高かった。5-14 歳では 3 型 5 株 (41.7%) および 35B 型 3 株 (25.0%) の分離頻度が高く、15-64 歳では分離された血清型に偏りはみられなかった。65 歳以上では 3 型 10 株 (20.4%), 次いで 11A 型 5 株 (10.2%), 23A 型 4 株 (8.2%), 35B 型 4 株 (8.2%) の分離頻度が高かった。

4. 薬剤感受性結果

血清型グループごとの薬剤感受性結果を Table 3 に示す。対象菌株のうち 2 株 (23B 型, 35B 型) は、保存菌株の死滅により薬剤感受性検査が施行できなかったため集計から除外した。対象薬剤のうち PCG と MEPM で血清型グループ間に有意な差を認めた ($P < 0.0001$)。その内訳は、PCG では PPSV23-nonPCV13 含有型の感性の割合が有意に高く ($P < 0.05$)、耐性の割合が有意に低かった ($P < 0.05$)。また、非ワクチン含有型の感性の割合が有意に低く ($P < 0.05$)、中間および耐性の割合が有意に高かった ($P < 0.05$)。MEPM では PCV13 含有型の中間の割合と PPSV23-nonPCV13 含有型の中間および耐性の割合が有意に低く ($P < 0.05$)、非ワクチン含有型の中間および耐性の割合が有意に高かった ($P < 0.05$)。PCG と MEPM における血清型ごとの薬剤感受性を Fig. 2 に示す。PCG に対して非感性株の分離頻度が高かった血清型は 35B 型 25 株, 15A 型 13 株, 23A 型 8 株であり、MEPM に対して非感性株の分離頻度が高かった血清型は 35B 型 22 株, 15A 型 10 株であった。

考 察

本研究では、首都圏の複数病院の中央検査部において主に喀痰から分離された 179 株の血清型を解析した。その結果、(i) PCV7 含有型は全体で 1 株 (0.6%) のみであった、(ii) PCV13 含有型では 3 型 (10.6%) の分離頻度が高かった、(iii) 非ワクチン含有型は全体の 57.5% を占めた、(iv) 非ワクチン含有型で PCG および MEPM 非感性株の割合が高く ($P < 0.05$)、特に 35B 型と 15A 型で非感性株が多かった。

本研究と同様に、全年齢層の複数材料から分離された肺炎球菌の血清型を解析した福見ら (1980-1983 年, 全国, $n = 590$)²¹⁾ および Miyazaki ら (2014-2016 年, 横浜市, $n = 534$)¹⁵⁾ の報告を本研究 (2018-2019 年, 首都圏, $n = 179$) と比較

した (Fig. 3)。PCV7 および PPSV23 導入前の福見らの報告と本研究を比較すると PCV7 含有型は 35.4% から 0.6% に著減しており、ワクチン導入後の Miyazaki らの報告 (4.9%) からも減少していた。反対に、非ワクチン含有型は福見らの報告から 2.7 倍、Miyazaki からも 1.2 倍に増加したことから、全年齢層で血清型置換が進んだことが示唆される。

PCV13 含有型の分離頻度を先行研究と比較すると、PCV7 導入前の福見ら²¹⁾ や Tanaka らの報告²²⁾ では、15 歳未満の小児における PCV13 含有型の割合は 72.9-81.0% であった。本研究では 15 歳未満の PCV13 含有型は 13.2% (15/114; Table 2) であり、分離頻度が著減していることがわかる。このことから、ワクチン導入前に小児肺炎球菌感染症の主体となっていた血清型に対して、わが国における PCV13 導入は抑制効果を十分に示していると考えられる。一方で、特に 5 歳未満の年齢層において PPSV23-nonPCV13 含有型および非ワクチン含有型の割合が増加しており、血清型置換によってワクチンに含まれない血清型が残存していることが懸念される。本研究では 5-14 歳の年齢層から分離された肺炎球菌は PCV13-nonPCV7 含有型の割合が 66.7% と高かった (Table 2)。PCV13 への移行世代であるこの年齢層では患児の多くが PCV7 を接種しているため、PCV13-nonPCV7 含有型による肺炎球菌が増加したものと考えられる。

本研究では、65 歳以上における PPSV23-nonPCV13 含有型の割合は 18.4% であった (Table 2)。65 歳以上に対する PPSV23 定期接種後を対象期間とした Miyazaki らの報告¹⁵⁾ では 23.8% であり、PPSV23-nonPCV13 含有型に顕著な減少はみられなかった。Ubukata ら⁵⁾ や Sando ら²³⁾ も、成人における IPD と肺炎球菌性肺炎の疫学調査において PPSV23-nonPCV13 含有型に明らかな変化はなかったと報告している。PPSV23-nonPCV13 含有型が減少しない理由は明確ではないが、二つのことが考えられる。一つ目として、PPSV23 のワクチン含有型に対する有効性は約 30% に過ぎないと報告³⁾ されているように、PCV7 や PCV13 に比べて十分な抑制効果を有していないことが挙げられる。二つ目として、PPSV23 はわが国において広く普及していないことが影響していると考えられる。PPSV23 は定期接種であるものの、ワクチン接種に自己負担費用を要するなどの理由から接種率は 30% 台に

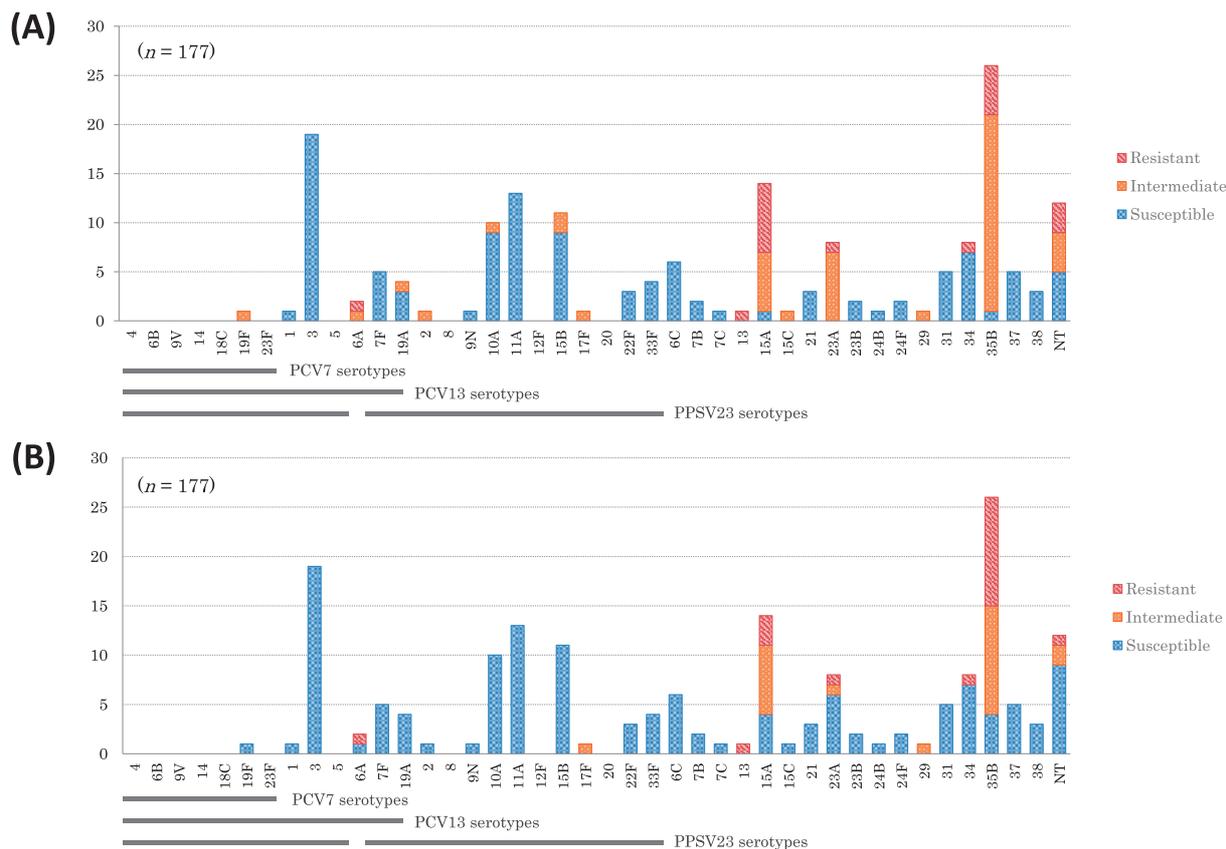


Figure 2. Antimicrobial susceptibility for isolates of each serotype in this study.

Antimicrobial susceptibility of each serotype to penicillin G (oral administration for non-meningitis) (A) and meropenem (B). Isolates were considered susceptible, intermediate, or resistant to antimicrobial drugs, according to Clinical Laboratory and Standards Institute criteria²⁰. Bars located under the graph, serotypes covered by PCV7, PCV13, and PPSV23. PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccine; NT, non-typeable.

留まっている²⁴). この接種率の低さが PPSV23-nonPCV13 含有型が減少しない要因となっている可能性もある。

血清型グループ間における薬剤感受性結果の比較では、非ワクチン含有型の PCG と MEPM 非感性株の割合が有意に高く ($P < 0.05$; Table 3), 特に 35B 型と 15A 型で PCG と MEPM 非感性株が高頻度に分離された (Fig. 2)。われわれは先行研究で、PCV7 導入後に PCG と MEPM の最小発育阻止濃度が低下傾向にあったが、2014 年以降その傾向が鈍化していることを報告した²⁵。PCV7 の普及に伴い、各種抗菌薬に強い耐性傾向を示していた PCV7 含有型²⁶が減少して肺炎球菌の薬剤感受性に改善傾向がみられたが、血清型置換によって 35B 型や 15A 型などで非感性株が増加し、その傾向が鈍化しているものと推測される。

個々の血清型に着目すると、35B 型が 15.1% と最も高い頻度で分離され、特に 5 歳未満での分離頻度が高かった (Fig. 1A)。この傾向は Miyazaki らの報告¹⁵でも同様であり、わが国では 5 歳未満を中心に 35B 型が定着も含めた市中分布の主体となっていることが推察される。また、5 歳未満では 15A 型 (11.8%) と 15B 型 (10.8%) も高頻度に分離された (Fig. 1A)。PCV13 の定期接種化以降、これらの血清型は小児の IPD を引き起こす血清型として急速に増加しており⁵,

小児急性中耳炎の起因株としても高頻度に分離されている⁹⁾²⁷。特に 15A 型は抗菌薬耐性が強く、今後のワクチン戦略を考える上で注視すべき血清型の一つであると考えられる。

3 型が次に分離頻度が高かった血清型 (Fig. 1A) であった。わが国に先行して PCV13 を導入したイングランドとウェールズでは、ワクチン普及後に 3 型の分離頻度が減少したものの近年は増加傾向に転じている²⁸。3 型の増加はその他の国々からも報告され²⁹⁾³⁰、PCV13 は 3 型に対して十分な抑制効果を有していない可能性が指摘されている³¹。特徴的なムコイド型のコロニー形態を呈する 3 型は、免疫抵抗性を持ち重症化しやすい特徴を有しているとされており³²⁾³³、この血清型が引き起こす IPD 症例の報告も散見される⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴。以上の点から、今後も 3 型の分離状況は注視していく必要がある。

19A 型の分離は全体の 4 株 (2.2%) とわずかであった (Fig. 1A)。Miyazaki らの報告¹⁵では 9.4% と高い頻度で分離されており、本研究の結果と相違した。19A 型は PCV13 に含まれる血清型であり、Ubukata らの報告⁵では、PCV7 を導入した後、一時的に 19A 型の分離頻度が増加したものの PCV13 に切り替わった後は減少に転じている。これらのことより、19A 型の分離頻度は PCV13 の普及に伴って減少の

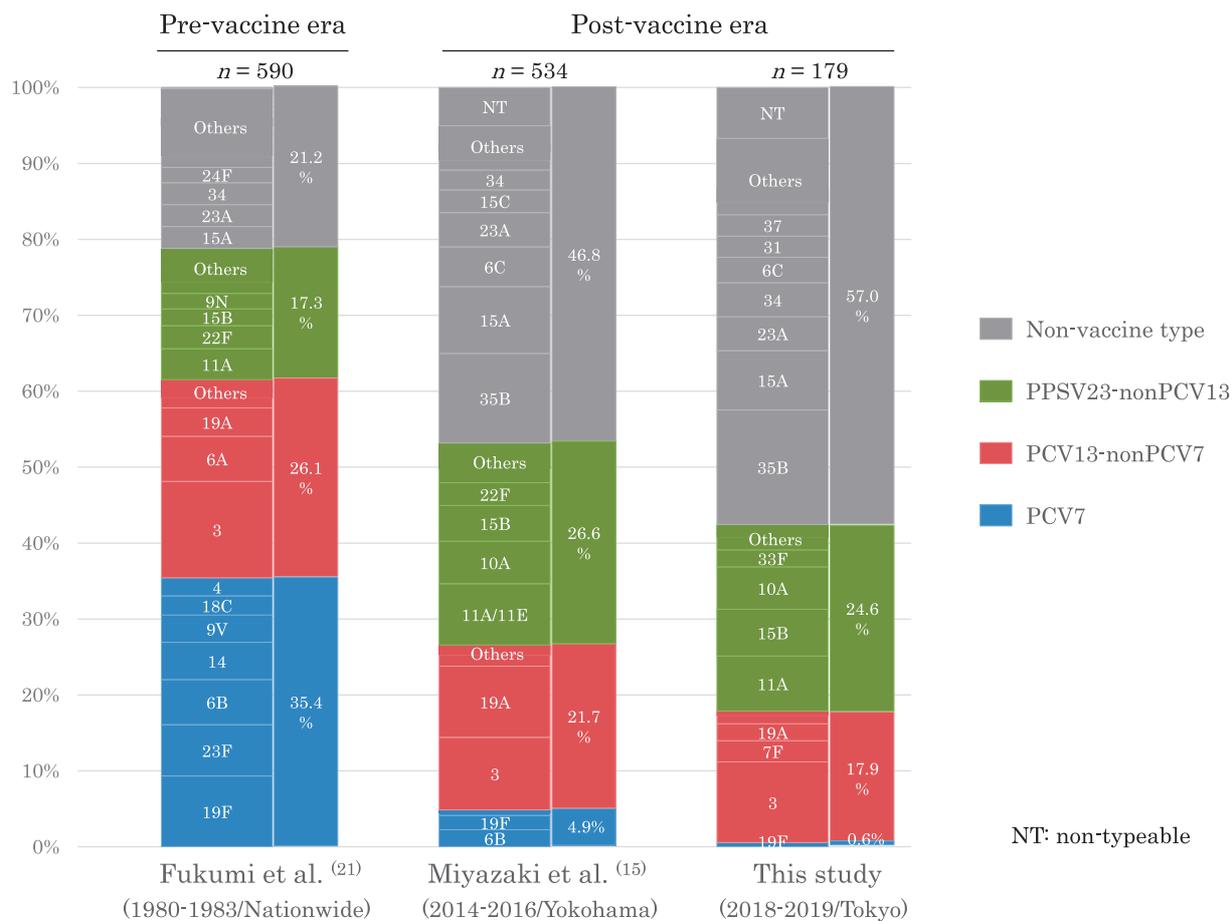


Figure 3. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in all age groups in this study and comparison with other reports in Japan. The distribution of serotypes in this study was compared with that in the study by Fukumi et al.²¹⁾, which was conducted before the vaccine introduction, and with that in the study by Miyazaki et al.¹⁵⁾, which was conducted after the vaccine introduction.

PCV7, strains with serotypes included in PCV7; PCV13-nonPCV7, strains with serotypes included in PCV13 but not the PCV7 vaccine; PPSV23-nonPCV13, strains with serotypes included in the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine but not the PCV13 vaccine; Non-vaccine type, strains with serotypes not included in any vaccine.

過程にあるものと推測される。

本研究には示すべきいくつかのリミテーションがある。第一に、患者個々のワクチン接種歴を入手していないため、ワクチン接種の有無と分離された肺炎球菌との因果関係は未確認である。第二に、解析菌株が感染症の起因菌であるか否かは調査していない。そのため、略痰のように無菌ではない検査材料から分離された菌株には定着菌も含まれる可能性がある。しかしながら、首都圏の複数施設における肺炎球菌の血清型分布と薬剤感受性を調査した本研究の結果は、疫学的価値を有するものと考えられる。

結 論

首都圏の複数病院で分離された肺炎球菌を調査した本研究では、PCV7およびPCV13に含まれる3型以外の血清型が低頻度であることが確認され、PCV7およびPCV13の導入によって市中における血清型分布が変化したことが示唆された。PPSV23は65歳以上の高齢者に定期接種化されているが、血清型分布への影響は明らかではなかった。非ワクチン

含有型にはPCGやMEPMに対する薬剤耐性傾向がみられ、主に小児で分離された35B型と15A型において同薬剤非感受性株の分離頻度が高かった。本研究の結果は、ワクチンに含まれない血清型によるIPDおよびその他の肺炎球菌感染症に注意する必要性を示唆するとともに、今後のワクチン戦略を考える上で有用な疫学情報となり得る。

謝辞：スライド凝集法の手技に対して貴重なご助言とご指導を賜りました社会福祉法人新潟市社会事業協会 新楽園病院 臨床検査科の本間康夫氏、および莢膜膨化試験の実施に多大なご支援を賜りました北里大学病院 危機管理部 感染管理室の二本柳伸氏に深謝いたします。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

1) Geno, K A, G L Gilbert, J Y Song, et al. 2015. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. Clin Microbiol Rev. 28: 871-899.

- 2) O'Brien, K L, L J Wolfson, J P Watt, et al. 2009. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 374: 893-902.
- 3) Suzuki, M, B G Dhouhadel, T Ishifuji, et al. 2017. 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: 313-321.
- 4) Lo, SW, R A Gladstone, A J Tonder, et al. 2019. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis*. 19: 759-769.
- 5) Ubukata, K, M Tanaka, M Morizumi, et al. 2018. Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010-2017. *Emerging Infect Dis*. 24: 2010-2020.
- 6) Weinberger, D M, R Malley, M Lipsitch. 2011. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 378: 1962-1973.
- 7) Suga, S, B Chang, K Asada, et al. 2015. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 33: 6054-6060.
- 8) Noguchi, S, K Yatera, K Akata, et al. 2019. Distribution and annual changes in the proportion of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Japanese adults with pneumococcal pneumonia from 2011 to 2017. *J Infect Chemother*. 25: 925-929.
- 9) Ubukata, K, M Morozumi, M Sakuma, et al. 2018. Etiology of Acute Otitis Media and Characterization of Pneumococcal Isolates After Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Japanese Children. *Pediatr Infect Dis J*. 37: 598-604.
- 10) Yanagihara, K, K Kosai, H Mikamo, et al. 2021. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* associated with invasive pneumococcal disease among adults in Japan. *Int J Infect*. 102: 260-268.
- 11) Ishiwada, N. 2021. Current situation and need for prevention of invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in 6- to 64-year-olds in Japan. *J Infect Chemother*. 27: 7-18.
- 12) 肺炎球菌感染症（高齢者）. 厚生労働省ホームページ. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/haienkyukin/index_1.html 2022年3月23日現在.
- 13) Tamura, K, B Chang, R Shimbashi, et al. 2022. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine*. 40: 3338-3344.
- 14) Chang, B, K Tamura, H Fujikura, et al. 2022. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep*. 12: 3066.
- 15) Miyazaki, H, R Shibuya, N Midorikawa, et al. 2017. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Japan after introduction of the routine immunization program. *J Infect Chemother*. 23: 234-240.
- 16) Glay, J. 2016. Laboratory diagnosis of infection. p. 204-209. In: *Manual of childhood infections the blue book*, 4th ed. (M. Sharland, ed.), Oxford university press, New York.
- 17) 日馬由貴. 2017. 市中病院小児科における入院時ルン上気道培養廃止による医療費削減効果. *日臨微誌*. 27: 55-60.
- 18) Lentino, JR, DA Lucks. 1987. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 25: 758-762.
- 19) Spellerberg, B, C Brandt, P Sendi. 2019. *Streptococcus*. p. 399-417. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 12th ed. (K.C. Carroll, M.A. Pfaller, M.L. Landry, et al., ed.), ASM Press, Washington, D.C.
- 20) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 21) 福見秀雄, 金子義徳, 縣 俊彦, 他. 1984. 肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—我が国における血清型分布—. *感染症誌*. 58: 39-53.
- 22) Tanaka, J, N Ishiwada, A Wada, et al. 2012. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect*. 140: 1111-1121.
- 23) Sando, E, M Suzuki, A Furumoto, et al. 2019. Impact of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and clinical characteristics of pneumococcal pneumonia in adults: The Japan Pneumococcal Vaccine Effectiveness Study (J-PAVE). *Vaccine*. 37: 2687-2693.
- 24) 定期の予防接種実施者数. 厚生労働省ホームページ. <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html> 2022年3月23日現在.
- 25) Ando, T, T Masaki, M Kono, et al. 2020. The prevalence and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients at Jikei University Hospitals after the implementation of the pneumococcal vaccination program in Japan. *J Infect Chemother*. 26: 769-774.
- 26) Chiba, N, M Morozumi, K Sunaoshi, et al. 2010. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect*. 138: 61-68.
- 27) 高島且統, 真崎純子, 小澤大樹. 2021. 小児急性中耳炎より分離された肺炎球菌のワクチン導入後における血清型と薬剤感受性. *日臨微誌*. 31: 11-16.
- 28) Ladhani, S N, S Collins, A Djennad, et al. 2018. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observation cohort study. *Lancet Infect Dis*. 18: 441-451.
- 29) Ho, PL, P YT Law, S S Chiu. 2019. Increase in incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 3 in

- children eight years after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccin Immunother.* 15: 455-458.
- 30) Goettler, D, A Streng, D Kemmling, et al. 2020. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine.* 38: 570-577.
- 31) Andrews, N J, P A Waight, P Burbidge, et al. 2014. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect.* 14: 839-846.
- 32) Ahl, J, N Littorin, A Forsgren, et al. 2013. High incidence of septic shock caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 - a retrospective epidemiological study. *BMC Infect Dis.* 13: 492.
- 33) Weinberger, D M, Z B Harboe, E A M Sanders, et al. 2010. Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta - Analysis. *Clin Infect Dis.* 51: 692-699.

Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the Tokyo metropolitan area after pneumococcal vaccine introduction in Japan

Takashi Ando¹⁾, Masaki Miyasaka²⁾, Takahiro Masaki²⁾, Midori Kono²⁾, Yuko Nagano³⁾, Kazumi Sakamoto⁴⁾, Taku Tamura⁵⁾, Masaki Abe¹⁾, Hiroshi Takeda⁶⁾, Koji Nakada^{1) 2)}, Yukiko Takarabe⁷⁾, Yumiko Suzuki⁷⁾, Hideaki Hanaki⁷⁾, Sae Ochi²⁾, Tomokazu Matsuura²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, The Jikei University Daisan Hospital

²⁾Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

³⁾Department of Clinical Laboratory, The Jikei University Kashiwa Hospital

⁴⁾Department of Clinical Laboratory, The Jikei University Katsushika Medical Center

⁵⁾Department of Central Clinical Laboratory, The Jikei University Hospital

⁶⁾Department of Infectious Diseases and Infection Control, The Jikei University Daisan Hospital

⁷⁾Infection Control Research Center, Ōmura Satoshi Memorial Institute, Kitasato University

Introduction: This study aimed to survey the serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates in the Tokyo metropolitan area after pneumococcal vaccine introduction. **Methods:** From January 2018 to March 2019, target strains were isolated from patients at four university-affiliated hospitals in the Tokyo metropolitan area. Pneumococcal serotypes were identified using the slide agglutination test and capsular Quellung reaction using antiserum. **Results:** We analyzed 179 isolates, including 166 (92.7%) sputum isolates, 5 (2.8%) blood isolates, 4 (2.2%) otorrhea/middle ear fluid isolates, and 4 (2.2%) other isolates. The leading serotype isolated was 35B ($n = 27$; 15.1%), serotype 3 ($n = 19$; 10.6%), and 15A ($n = 14$; 7.8%). The distribution of serotype groups was 0.6% ($n = 1$) for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), 17.3% ($n = 31$) for 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)-nonPCV7, 24.6% ($n = 44$) for 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-nonPCV13, and 57.5% ($n = 103$) for the non-vaccine type. Comparison of antimicrobial susceptibility between serotype groups showed that the intermediate and resistant percentages of penicillin G and meropenem were significantly higher in non-vaccine type ($P < 0.05$). High frequencies of type 35B and type 15A, which are non-sensitive to these antimicrobial agents, were isolated. **Conclusions:** Our results suggested that the vaccine introduction prevented the prevalence of serotypes included in PCV7 but not that of serotype 3 included in PCV13. Non-vaccine types were isolated more frequently and showed a tendency toward drug resistance. This study suggests that non-vaccine types of *S. pneumoniae* should be noted.