

急性中耳炎から分離された肺炎球菌の莢膜血清型とワクチンカバー率の検討

小上真史¹⁾ 保富宗城^{1,2)} 鈴木正樹^{1,2)} 山内一真^{1,2)}
島田純¹⁾ 田村真司¹⁾ 藤原啓次¹⁾ 山中昇^{1,2)}

1) 和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) ATOMS (Advanced Treatments for Otitis Media Study Group)

Serotype Distribution and Vaccine Coverage of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Middle Ear Fluids of Acute Otitis Media.

Masashi OGAMI¹⁾, Muneki HOTOMI^{1,2)}, Masaki SUZUMOTO^{1,2)}, Kazuma YAMAUCHI^{1,2)}, Jun SHIMADA¹⁾, Shinji TAMURA¹⁾, Keiji FUJIHARA¹⁾, Noboru YAMANAKA^{1,2)}

1) Department of Otolaryngology-Head&Neck Surgery Wakayama Medical University

2) ATOMS (Advanced Treatment for Otitis Media Study Group)

Acute otitis media (AOM) is a common bacterial infectious disease during childhood. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) is a leading causative pathogen responsible for AOM and is recently focused for their rapid increases of antimicrobial resistance. Although 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (23-PCV) and 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-PCV) have been introduced in Europe and United States, only 23-PCV were introduced in Japan. However, the efficacy of 23-PCV among children younger than 2 years old is weak. There is an urgent demand of 7-PCV introduced in Japan. However, the pneumococcal serotype distribution vary among nations. In the era of vaccine, it is important and necessary to evaluate the distribution of serotypes in Japan. In this study, we examined the serotype distribution of *S. pneumoniae* and serotype coverage of pneumococcal vaccines are studied among pneumococcal isolates from middle ear fluids of AOM.

The common serotypes are serotype 19F, 23F, 6B, 14, 6A and 3 in descending form. The serotype coverage of 7-valent, 10-valent, 13 valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-pneumococcal capsular polysaccharide vaccine to all pneumococcal isolates were 62.9%, 63.9%, 84.2% and 82.2%, respectively. The serotype coverage of these pneumococcal vaccine to penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) were 80.4%, 80.4%, 92.0% and 80.4%, respectively. The current pneumococcal vaccines (7-PCV and 23-PCV) cover most of PRSP and would have important roles to reduce PRSP. However, recent report suggested the serotypes switch from vaccine serotype to non-vaccine serotypes, especially in serotype 6A and 19A. It is very important to continuously monitor the distribution of serotypes in Japan.

はじめに

肺炎球菌は急性中耳炎の重要な起炎菌である。従来まで、肺炎球菌はペニシリン系抗菌薬に良好な感受性を示していたが、近年、肺炎球菌が薬剤耐性化するとともに抗菌薬治療により十分に改善しないいわゆる難治性中耳炎が増加し臨床上的問題となっている。米国あるいは西欧諸国ではすでに、7価の蛋白結合型莢膜多糖体抗原ワクチンが導入され、侵襲性肺炎球菌感染症に対しての予防効果が示されているが、本邦においては23価の蛋白非結合型肺炎球菌莢膜ワクチンが臨床応用されているのみである。現在、本邦にて認可されている23価莢膜多糖体抗原ワクチンは高齢者の肺炎や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症に対しては予防効果が認められているものの、小児に対する有効性が低いことが問題である^{1,2)}。本邦においても蛋白結合型ワクチンの早期の臨床応用が期待される。

今回、我々は小児急性中耳炎患児の中耳貯留液から検出された肺炎球菌を用いて薬剤感受性と莢膜血清型を調べるとともに、今後期待される肺炎球菌蛋白結合型莢膜多糖体抗原ワクチンの血清型カバー率についての検討を行った。

対象と方法

我々は、2006年1月に急性中耳炎に対する治療エビデンスの蓄積を目的としてATOMS (Advanced Treatments for Otitis Media Study Group) の研究グループを立ち上げた。現在までに全国約25施設が参加している。本研究では、2006年1月から2007年10月までの期間にATOMS参加施設を受診した6歳以下の小児急性中耳炎患児700例から分離された肺炎球菌202株を用いた。

中耳貯留液は、初診時に鼓膜切開にて採取するとともに和歌山県立医科大学感染免疫リサーチセンターへ送付し、肺炎球菌の同定および莢膜血清型の検討を行った。肺炎球菌は、米国臨床検査標準化協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI) の基準に従い、ペニ

シリンG (PCG) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下をpenicillin sensitive *S. pneumoniae* (PSSP), $0.125\sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ をpenicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上をpenicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) と定義した。血清型は抗血清による莢膜膨化試験により判定した。

結 果

肺炎球菌の薬剤感受性に基づき、分類したところ、PSSP : 70株 (34.7%), PISP : 82株 (40.6%), PRSP : 50株 (24.8%) であった。肺炎球菌の莢膜血清型は、19F型が40株 (19.8%) と最も多く、ついで23F型 : 32株 (15.8%), 6B型 : 24株 (11.9%), 14型 : 24株 (11.9%), 3型 : 18株 (6.9%), 6A型 : 18株 (6.9%) で検出された (Fig. 1)

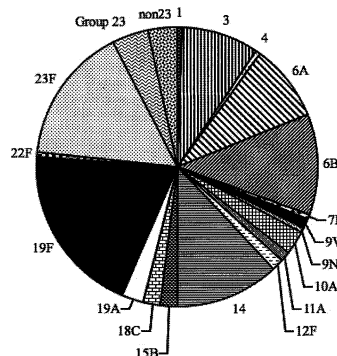


Fig. 1 Serotype distribution of *S. pneumoniae* isolated from middle ear fluids of acute otitis media.

肺炎球菌ワクチンのカバー率の検討では、全肺炎球菌に対するワクチンカバー率は、7価蛋白結合型ワクチンでは62.9%、10価蛋白結合型ワクチンでは63.9%、13価蛋白結合型ワクチン84.2%であった。23価莢膜多糖体抗原ワクチンのカバー率は82.2%であった (Table 1)。PRSPに対するカバー率は、7価蛋白結合型ワクチンでは80.4%、10価蛋白結合型ワクチンでは80.4%、13価蛋白結合型ワクチンでは92.0%であった。23価莢膜多糖体抗原ワクチンのPRSPカバー率は80.4%であった (Table 1)。

Table 1 Serotype coverage by pneumococcal vaccines

	PRSPのカバー率	肺炎球菌カバー率
7価	80.4%	62.9%
10価	80.4%	63.9%
13価	92.0%	84.2%
23価	80.4%	82.2%

考 察

近年の薬剤耐性肺炎球菌の急増とともに、ワクチンによる肺炎球菌感染症の抑制が期待されている。今回、急性中耳炎患児の中耳貯留液より分離された肺炎球菌では、PSSPはわずか34.7%であり、全体の3分の2は薬剤耐性肺炎球菌(PISP+PRSP)であった。宇野ら³⁾は1999年に小児急性中耳炎より分離された肺炎球菌では、PSSPが35.0%、PISPが49.4%、PRSPが15.6%であったと報告しており、肺炎球菌の薬剤耐性化が注目される。

肺炎球菌の血清型の分布は各国により異なる。そのため、肺炎球菌ワクチンの導入に際しては、各国における血清型の分離頻度の検討が必須となる。今回の急性中耳炎患児中耳貯留液より分離された肺炎球菌の血清型は、19F型が19.8%と最も多く、ついで23F型が15.8%、6B型・14型がそれぞれ11.9%、3型・6A型がそれぞれ6.9%であった。生方ら⁴⁾は耳漏および鼓膜切開にて採取した中耳貯留液から分離された肺炎球菌の血清型を検討し、19型、6型、3型、23型、14型の順に検出されたことを報告している。また、神谷ら⁵⁾は同様に小児急性中耳炎症例から得られた中耳貯留液中の肺炎球菌について検討し、19F型、6B型、23F型、6A型が多く分布していたと報告している。このことから、本邦における急性中耳炎においては、19型、23型、6型、14型、3型が多いといえる。

ワクチンのカバー率については、現在本邦において導入が待たれる7価の蛋白結合ワクチンは、肺炎球菌全体の62.9%を、PRSPに対しては80.4%のカバー率を示した。神谷ら⁵⁾の検討では、

7価のワクチンカバー率は、全体で62.7%、PRSPに対しては82.4%と報告しており、我々の今回の結果とほぼ同じ結果である。

一方、比較的分離頻度が高かった3型、6A型、19A型は7価の蛋白結合ワクチンの血清型に含まれていない。欧米の報告では、7価の肺炎球菌ワクチン導入後にワクチンに含まれる血清型による急性中耳炎の発症は57%減少した反面、非ワクチン型の肺炎球菌による急性中耳炎の増加も認められている⁶⁾。今回の検討では、本邦においては7価の蛋白結合型肺炎球菌ワクチンにより、薬剤耐性肺炎球菌の抑制に効果が期待されるが、今後、さらに血清型の推移に注目する必要があると考える。

参 考 文 献

- 1) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al: Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med* 354(14): 1455-1463, 2006.
- 2) Whitney CG, Parley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al: Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* 348(18): 1737-46, 2003.
- 3) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 松島敏晴: 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床検討-1997年9月から1998年8月までの1年間の検討-. *日本化学療法学会雑誌* 47(7): 387-95, 1999.
- 4) 生方公子, 小林玲子, 千葉葉穂子, 長谷川恵子, 紺野昌俊: 本邦において1998年から2000年の間に分離されたstreptococcus pneumoniaeの分子疫学解析. *日本化学療法学会雑誌* 51(2): 60-70, 2003.

- 5) 神谷齊, 加藤達夫, 富樫武弘, 岩田敏, 黒崎
知道, 他: 小児急性化膿性中耳炎における肺
炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症誌
81: 59-66, 2007
- 6) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.: Efficacy
of a pneumococcal conjugate vaccine
against acute otitis media. N Engl J Med
344: 403-409, 2001.

連絡先: 山中 昇

〒641-0012

和歌山県和歌山市紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室

TEL 073-441-0651 FAX 073-446-3846

E-mail ynobi@wakayama-med.ac.jp