

背景

肺炎球菌感染症は生命を脅かす疾患の一つである。日本では、2010年に肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）7が、2013年にPCV13が認可され、小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は大きく減少したが、non-vaccine type（nVT）血清型が増加しており（serotype replacement）、完全な制御は達成できていない。

目的：日本におけるPCVの効果とserotype replacementの状況を明らかにして、今後の肺炎球菌感染症の予防戦略に資するため、肺炎球菌血清型の疫学的調査を行う。

方法

本研究をホームページや医学会などを通じて全国に周知し、2019年から2023年にかけてIPDおよび非IPD（肺炎、中耳炎）の小児患者から分離・培養された肺炎球菌株を全国の医療機関から収集した。

血清型は肺炎球菌タイピング抗血清（SSI Diagnostica, Copenhagen, Denmark）を用いたNeufeld試験で同定した。ペニシリン（PG）、エリスロマイシン（EM）、セフトキシム（CTX）、メロペネム（MEM）、レボフロキサシン（LVFX）の感受性は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）のガイドラインに従い、微量液体希釈法で行った。

結果

66医療機関から129のIPD分離株と25の非IPD分離株が収集された。肺炎球菌が分離された患者の年齢はIPDでは12-23ヵ月と2-4歳がそれぞれ40%で、非IPDではほとんどが12-23ヵ月であった。基礎疾患を有する例はIPDで27%、非IPDでは4%であった。IPDの多くは菌血症で、アウトカムはほとんどが完全治癒で、IPDで4名に後遺症がみられたが、死亡例はなかった（Table 1）。

IPD分離株の血清型は15Bが最も多く、次いで15A, 24B, 10A, 35F, 15Cの順であった。

PCV13、PCV15、PCV20のカバー率はそれぞれ0.8%、4.7%、43.4%であった（Figure 1）。非IPD分離株では、血清型は15Aが最も多く、次いで10A、15C、35Bであった。PCV13、PCV15、PCV20のカバー率はそれぞれ4%、4%、32%であった（Figure 2）。

PCG、CTX、MEPM、EM、LVFXおよびVCMに対する耐性率はIPD分離株でそれぞれ26.4%、10.9%、14.7%、86.8%、1.6%および0%であった（Table 2）。

非IPD分離株では、それぞれ60%、40%、40%、96%、0%、0%であった（Table 2）。PCG、CTXおよびMEPM耐性率は、IPD分離株よりも非IPD分離株で有意に高かった。すべての患者において、PCV13のカバー率（0.8%）は、我々が2012年から2017年に実施したサーベイランスにおけるカバー率（11.4%）よりも有意に低かった。

結論

PCV13のカバー率は、2012年から2017年の日本における過去のサーベイランス調査よりも有意に低く、PCV13でカバーされた患者はわずか2人であった。PCV導入後、血清型の入れ替わりが急速に進んでいる。日本でもできるだけ早くPCV20を小児に導入することが望まれる。

BACKGROUND

Pneumococcal infection is one of the life-threatening infectious diseases in children. In Japan, the approval of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) 7 in 2010 and PCV13 in 2013 greatly reduced invasive pneumococcal disease (IPD) in children, but non-vaccine type (nVT) serotypes have been reported to be increasing (serotype replacement) and complete control of the disease has not been achieved.

OBJECTIVE: To clarify the effectiveness of PCV and the status of serotype replacement in Japan, and to contribute to future prevention strategies for pneumococcal infections, we conduct an epidemiological survey of pneumococcal serotypes.

METHODS.

Pneumococcus strains isolated and cultured from pediatric patients with IPD and non-IPD (pneumonia, otitis media) were collected from medical institutions throughout Japan from 2019 to 2023, by informing of the project through our web site and medical conferences.

Neufeld tests were performed using pneumococcal typing antisera (SSI Diagnostica, Copenhagen, Denmark). Susceptibility tests for penicillin (PG), erythromycin (EM), cefotaxime (CTX), meropenem (MEM) and levofloxacin (LFX) were performed using the broth micro dilution method following the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.

RESULTS.

A total of 129 IPD and 25 non-IPD pneumococcal isolates were collected from 66 institutions. The age of patients from whom pneumococci were isolated was mostly 12-23 months and 2-4 years in IPD group and 12-23 months in non-IPD group, respectively. Primary bacteremia was a major diagnosis in IPD. No mortality was reported and most of the patients completely recovered, except for 4 patients with sequelae (Table 1).

15B was the most common serotype among IPD isolates, followed by 15A, 24B, 10A, 35F, and 15C.

PCV13, PCV15, and PCV20 had coverage rates of 0.8%, 4.7%, and 43.4%, respectively (Figure 1).

(Figure 1). Among non-IPD isolates, serotype 15A was the most common, followed by 10A, 15C, and 35B. PCV13, PCV15, and PCV20 had 4%, 4%, and 32% coverage, respectively (Figure 2).

Resistance rates to PCG, CTX, MEPM, EM, LVFX, and VCM were 26.4%, 10.9%, 14.7%, 86.8%, 1.6%, and 0% for IPD isolates, and 60%, 40%, 40%, 96%, 0%, and 0% for non-IPD isolates, respectively (Table 2). Overall, PCG, CTX, and MEPM resistance rates were significantly higher in non-IPD isolates than in IPD isolates. In all patients, PCV13 coverage rate (0.8%) was significantly lower than the rate in our 2012-2017 surveillance (11.4%).

CONCLUSIONS.

PCV13 coverage was significantly lower than in our previous surveillance study in Japan from 2012 to 2017, with only 2 patients covered by PCV13. serotype replacement has been rapid since the introduction of PCV7 and PCV13. It is strongly desirable that PCV20 will be introduced to children in Japan as early as possible.

Table 1 Background of patients from whom Streptococcus pneumoniae was isolated

	IPD n=130	Non-IPD n=25
Age group, n (%)		
<6 months	2 (1.5)	0
6–11 months	5 (3.8)	2 (8)
12–23 months	55 (42.3)	23 (92)
2–4 years	53 (40.8)	0
5–15 years	15 (11.5)	0
Gender, Male, n (%)	76 (58.5)	14 (56)
Comorbidities, total, n (%)		
Chromosomal anomalies	8 (6.2)	0
Congenital heart diseases	4 (3.1)	1 (4)
Asplenia	1 (0.8)	0
Bronchial asthma	3 (2.3)	0
Others	19 (14.6)	0
Diagnosis, n (%)		
Primary bacteremia	96 (73.8)	-
Meningitis	17 (13.1)	-
Arthritis	2 (1.5)	-
Peritonitis	0	-
Pleuritis	0	-
Bacteremia with pneumonia	11 (8.5)	-
Bacteremia with otitis media	4 (3.1)	-
Other IPDs	0	-
Pneumonia	-	1 (4)
Otitis media	-	24 (96)
Outcome, n (%)		
Mortality	0	0
Sequelae	4 (3.1)	0
Completely cured	126 (96.9)	25 (100)

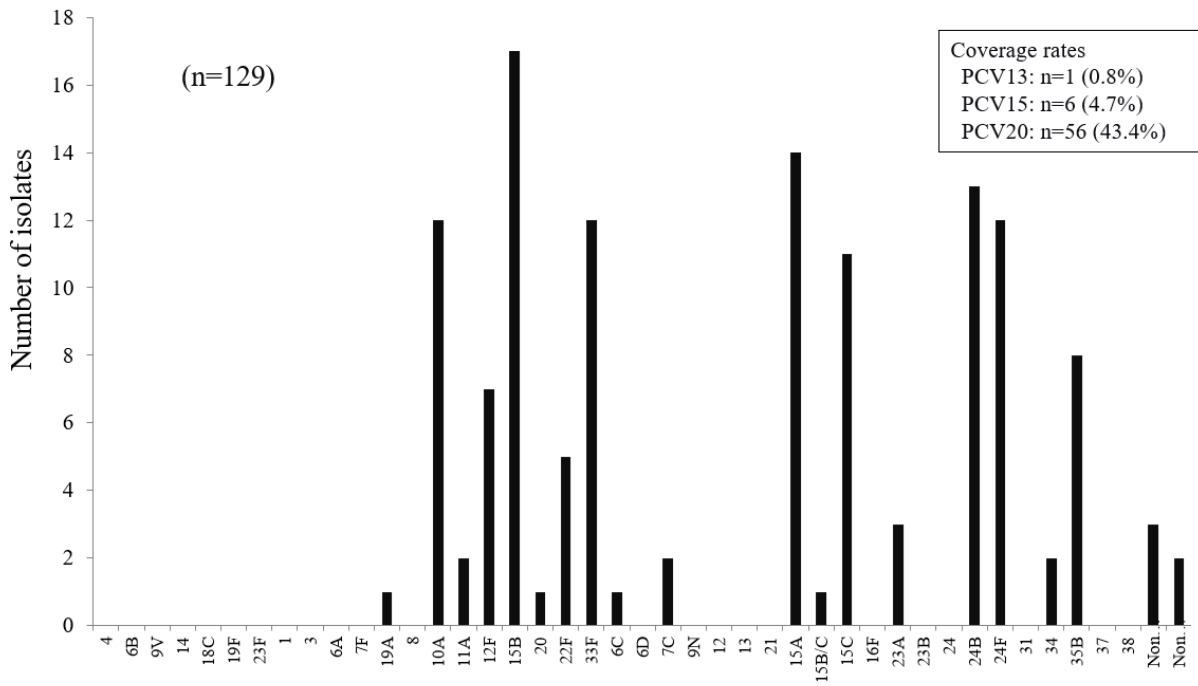


Figure 1 Distribution of serotypes of IPD isolates

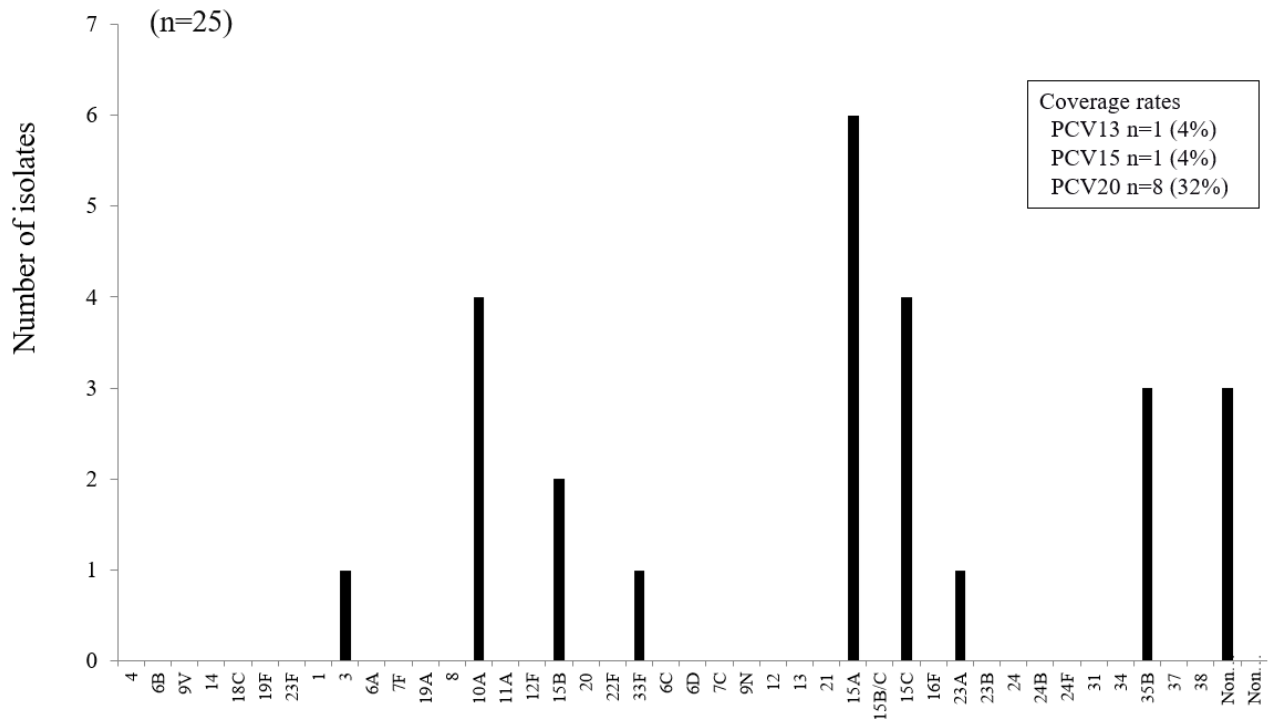


Figure 2 Distribution of serotypes in non-IPD isolates

Table 2. Antimicrobial resistance rates

	IPD n=129 (%)	Non-IPD n=25 (%)	p value
PCG	34 (26.4)	15 (60)	<0.001
CTX	14 (10.9)	10 (40)	<0.001
MEPM	19 (14.7)	10 (40)	0.006
EM	112 (86.8)	24 (96)	0.168
LVFX	2 (1.6)	0	-
VCM	0	0	-