小児侵襲性GBS感染症の臨床情報および分離株の疫学解析：小児におけるB群連鎖球菌感染症ナショナルサーベイランス中間報告

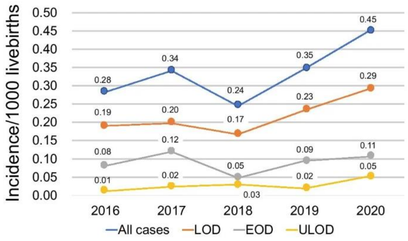
芝田明和[1]、笠井正志[2]、大竹正悟[3]、中野哲志[4]

[1]東京都立小児総合医療センター感染症科、[2]兵庫県立こども病院感染症内科
[3]神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科、[4]国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

研究班HP
https://igbs.jp/

【背景】

- *Streptococcus agalactiae*はLancefield分類でB群に分類され、GBS（Group B *Streptococcus*）として知られる
- GBSは小児、特に新生児、乳児に侵襲性感染症を引き起こす。2016-2020年における本邦の侵襲性GBS 感染症の発生頻度、予後は以下のとおりである(図1、表1)[1]



EOD, early-onset GBS disease (発症日齢7未満)
LOD, late-onset GBS disease (発症日齢7-89)
ULOD, ultra-late-onset GBS disease (発症日齢90以上)

本邦におけるEOD, LOD, ULODの1000出生あたりの発生数推移[1]

本邦におけるEOD, LOD, ULODの死亡、後遺症率 (2016-2020年)[1]

	正期産 (在胎37-41週)			早産 (在胎36週以下)		
	症例数	死亡	後遺症	症例数	死亡	後遺症
EOD	146	4 (2.7)	16 (11.0)	40	8 (20.0)	14 (35.0)
LOD	471	9 (1.9)	41 (8.7)	155	10 (6.5)	19 (12.3)
ULOD	33	2 (6.1)	2 (6.1)	28	0 (0)	5 (17.9)

- 現在、EODおよび一部のLODの予防を目的とした妊婦GBSワクチンの開発が進んでいる[2]
- また、治療や予防の第一選択薬であるペニシリンG (PCG)などのペニシリン系抗菌薬への耐性が成人で増加[3]
- 周産期予防的抗菌薬投与において、PCGが使用できないGBS保菌妊婦に対する選択薬であるクリンダマイシン（CLDM）に対する耐性にも注意が必要である
- 米国CDCはCLDM耐性GBSについてConcerning Threatsとして警告している[4]

【目的】

本邦における妊婦へのGBSワクチン導入を見据え、患者情報を収集し、莢膜型および薬剤感受性の検査を実施する。これにより、本邦における侵襲性GBS感染症の発生状況と結合型ワクチンのカバー率を明らかにするとともに薬剤耐性状況を把握する

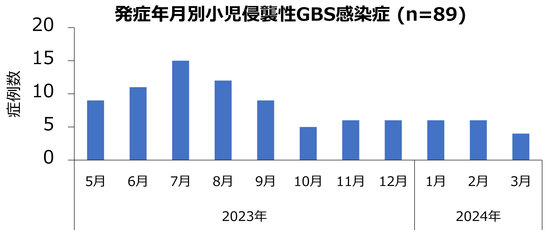
【方法】

- 2023年5月より侵襲性GBS感染症の前向き症例登録
- 対象は15歳以下で、無菌検体よりGBSが分離された患者
- 各医療機関の医師は研究対象患者を診断した際、患者家族に研究内容の説明を行い、書面にて研究参加の同意を取得した。その後に研究事務所に連絡を取り、菌株と患者情報の提供を行った
- 研究事務局では菌株を受領した後、PCR法および莢膜特異的抗体を用いた凝集試験により莢膜型を決定した。その後、微量液体希釈法による薬剤感受性試験を実施した。
- 本研究は国立感染症研究所倫理委員会により承認を受けた（受付番号：1512）

【結果①登録施設数と症例数】

- 2024年3月31日時点で**46都道府県 140施設**（関連施設を含めると156施設）が研究登録された
- 上記施設から**89例 (うち8例が再発例)** の侵襲性GBS感染症が報告された
- 双胎は**13例** (うち**4組**がともに発症、**2例**が再発例)

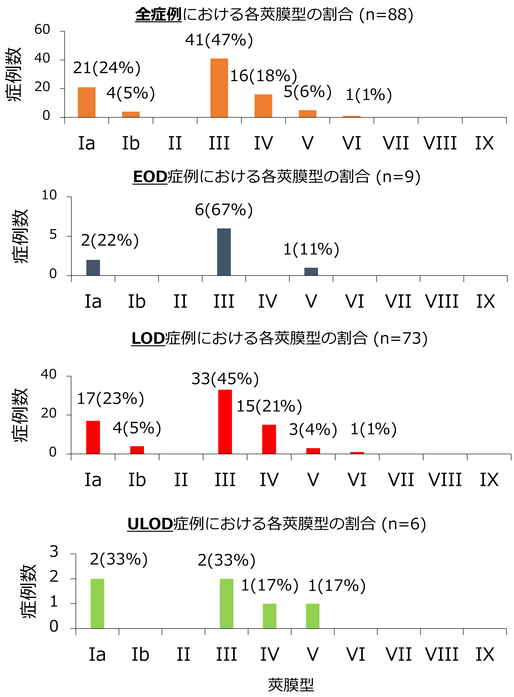
2023年5月-2024年3月に報告された発症年月別小児侵襲性GBS感染症 (n=89)



症例数 (%)	全体 (n=89)	EOD (n=10)	LOD (n=73)	ULOD (n=6)
発症時日齢中央値 (日)	32	0.5	33	127
出生体重中央値 (g)	2718	2794	2632	2938
早産児	30 (34)	1 (10)	27 (37)	2 (34)
帝王切開による出生	34 (38)	0 (0)	30 (41)	4 (67)
再発例	8 (9)	0 (0)	6 (8)	2 (33)
発症形式　菌血症	79 (89)	9 (90)	65 (89)	5 (83)
髄膜炎	24 (27)	0 (0)	23 (32)	1 (17)
後遺症なく退院	65 (89)	6 (60)	53 (73)	6 (100)
後遺症あり	6 (8)	1 (10)	5 (7)	0 (0)
死亡	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)

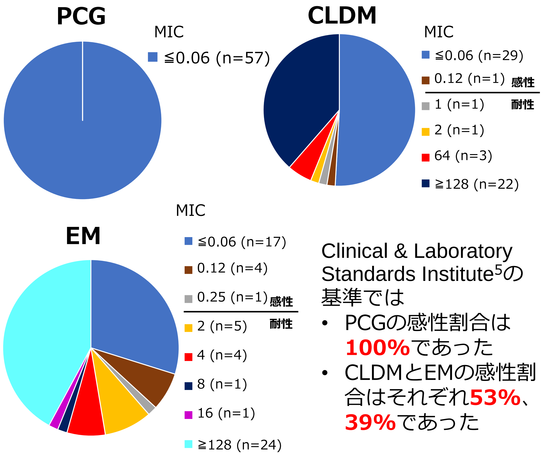
【結果②莢膜型の割合】

- 88例について莢膜型を解析した
- 全症例で**Ⅲ型が最も多い**が、**LOD、ULODではⅣ型、V型の割合も高い**



【結果③薬剤感受性検査】

- 57例について薬剤感受性試験を実施した
- 以下にPCG、CLDM、エリスロマイシン (EM)の最小発育阻止濃度 (MIC) の分布を示した



Clinical & Laboratory Standards Institute[5]の基準では
- PCGの感性割合は**100%**であった
- CLDMとEMの感性割合はそれぞれ**53%**、**39%**であった

【考察】

①莢膜型の疫学変化と結合型ワクチンのカバー率

- 2016-2020年の本邦における1歳以下の侵襲性GBS感染症264株を解析した既報：III型が56%と最も多く、Ia+Ib+III (3価ワクチンでカバー)で全体の90%を占めた。一方で、IV型 3%、V型 5%であった[1]
- 本調査でもIII型が最も多かったが、**3価ワクチンカバー率は全体の74%**に留まり、LOD、ULODを中心に**IV型が18%、V型が6%と増加**していた
- 現状の莢膜型疫学からは6価ワクチンによるIV型、V型のカバーを要する可能性がある

②本研究で検出されたGBSの薬剤耐性状況

- 諸外国や本邦の成人患者で問題となっているPCG耐性GBSは検出しなかった
- 米国における成人も含めた侵襲性感染症から検出されたGBSに関する報告では**CLDM、EMの感性割合は58%、42% (2016年)** であり[4]、本邦の状況と類似していた継続的な評価が必要である

【参考文献】

[1] Shibata et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41:559-71.
[2] WHO. Group B streptococcus vaccine: full value of vaccine assessment. 2021.
[3] Jisuvei SC, et al. BMC Infect Dis. 2020;20:302.
[4] CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019
[5] CLSI. M100 ED33:2023

小児侵襲性GBS感染症の臨床情報および分離株の疫学解析：小児におけるB群連鎖球菌感染症ナショナルサーベイランス中間報告
東京都立小児総合医療センター感染症科　芝田明和

日本小児科学会　COI開示

発表者名：芝田明和、笠井正志、大竹正悟、中野哲志
日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません

【謝辞および症例・施設登録のお願い】
研究にご協力下さっている施設の皆様に深謝申し上げます。当研究では引き続きの症例登録および、新たに研究にご協力下さる施設の登録をお待ちしております。詳細は表題部分のQRコードからホームページをご確認ください