

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

大竹正悟^{1,2}、中野哲志¹、芝田明和³、笠井正志⁴、菅井基行¹

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

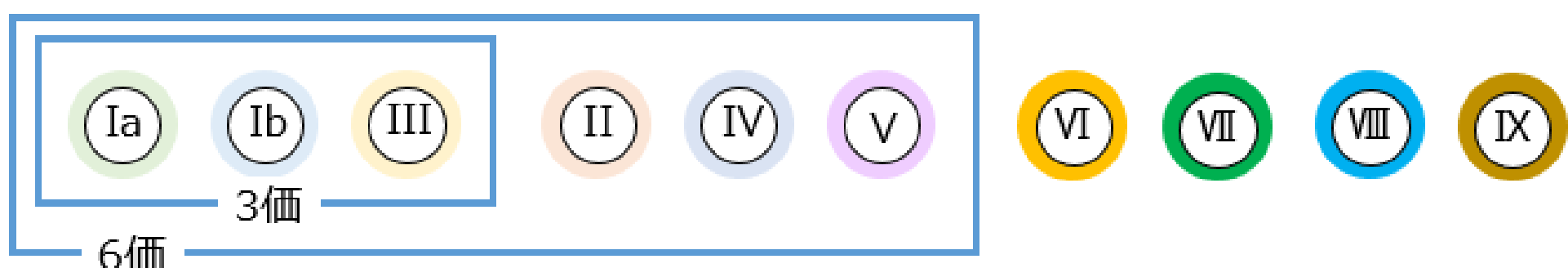
研究班HP



<https://igbs.jp/>

【背景】

- Streptococcus agalactiae* (GBS) は小児、特に新生児、乳児に侵襲性感染症を引き起こす
- 本邦では2020年時点で1,000出生当たり0.45例の侵襲性GBS 感染症が発生し、2016年以降経時的に増加した¹
- 2016-2020年における侵襲性GBS 感染症の転帰は、早産児でより不良で致命率は8.1%、後遺症は17.5%に認めた¹
- 現在、出生児の感染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。ポリサッカライドワクチンはGBSが持つ計10種類の莢膜多糖体のうち、3または6種類を抗原とし、GBS-NN/NN2ワクチンはGBS表面タンパクを抗原としている³



10種類の莢膜多糖体と3価・6価ポリサッカライドワクチンのターゲット

- 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している⁴
- Penicillin-resistant GBSはWHOが2024年に公開した薬剤耐性菌で優先すべき病原体リストに含まれている⁵
- 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⁶

【目的】

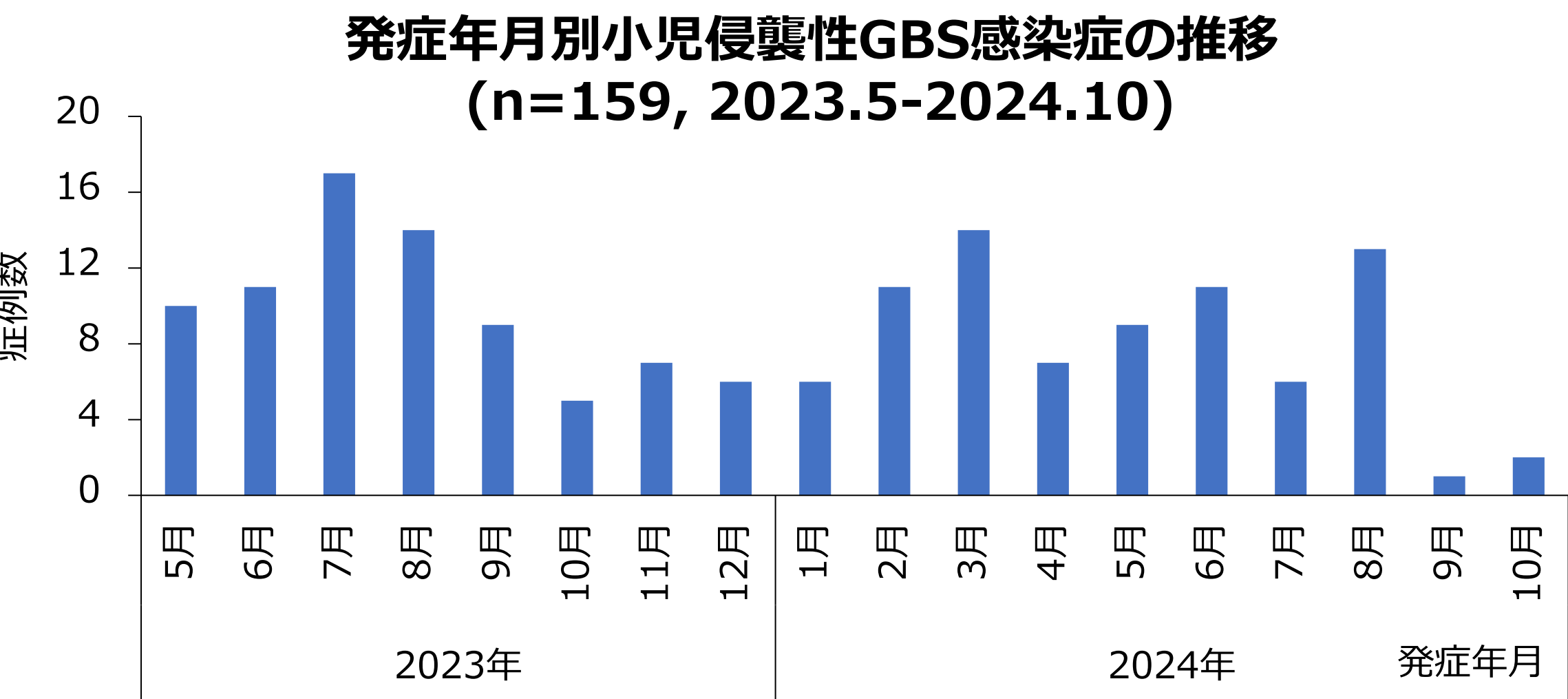
本邦における妊婦へのGBSワクチン導入を見据え、侵襲性GBS感染症患者情報を収集し、莢膜型、薬剤感受性疫学を明らかにする。これにより、本邦における侵襲性GBS感染症の発生状況と結合型ワクチン、GBS-NN/NN2ワクチンのカバー率を概算するとともに薬剤耐性状況を把握する

【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、研究事務所へ菌株と患者情報を提供した
- 研究事務局では菌株を受領した後、
 - ラテックス凝集試験により莢膜型を決定した
 - 全ゲノム解析によりGBS-NN/NN2ワクチン抗原であるGBS表面タンパクを検出した
 - 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 (n=159)】

- 2024年10月23日時点で**46都道府県 151施設**（関連施設を含めると167施設）が研究登録された
- 上記施設から**159例（うち10例が再発例）**の侵襲性GBS感染症が報告された
- 双子は**22例**（うち**4組**がともに発症、**2例**が再発例）



項目	中央値 または 症例数 (%)			
	全体 (n=159)	EOD (n=23)	LOD (n=122)	ULOD (n=14)
発症時日齢 (日)	27	0	29	116
出生体重 (g)	2,724	3,007	2,655	2,593
早産児	52 (33)	2 (9)	43 (35)	7 (50)
帝王切開による出生	67 (42)	4 (17)	56 (46)	7 (50)
妊娠中母体GBS陽性	30 (19)	3 (13)	24 (20)	3 (21)
再発例	10 (6)	0 (0)	6 (5)	4 (29)
発症形式* 菌血症	143 (90)	22 (96)	110 (90)	11 (79)
髄膜炎	44 (28)	3 (13)	39 (32)	2 (14)
後遺症なく退院 [†]	118 (86)	18 (90)	90 (86)	10 (83)
後遺症あり [†]	16 (12)	1 (5)	13 (12)	2 (17)
死亡 [†]	3 (2)	1 (5)	2 (2)	0 (0)

EOD ; early-onset GBS disease, LOD; late-onset GBS disease, ULOD; ultra-late-onset GBS disease

*重複あり [†]退院時情報がある患者あたりの割合を算出した

第56回日本小児感染症学会総会・学術集会 COI開示

筆頭発表者名：大竹正悟

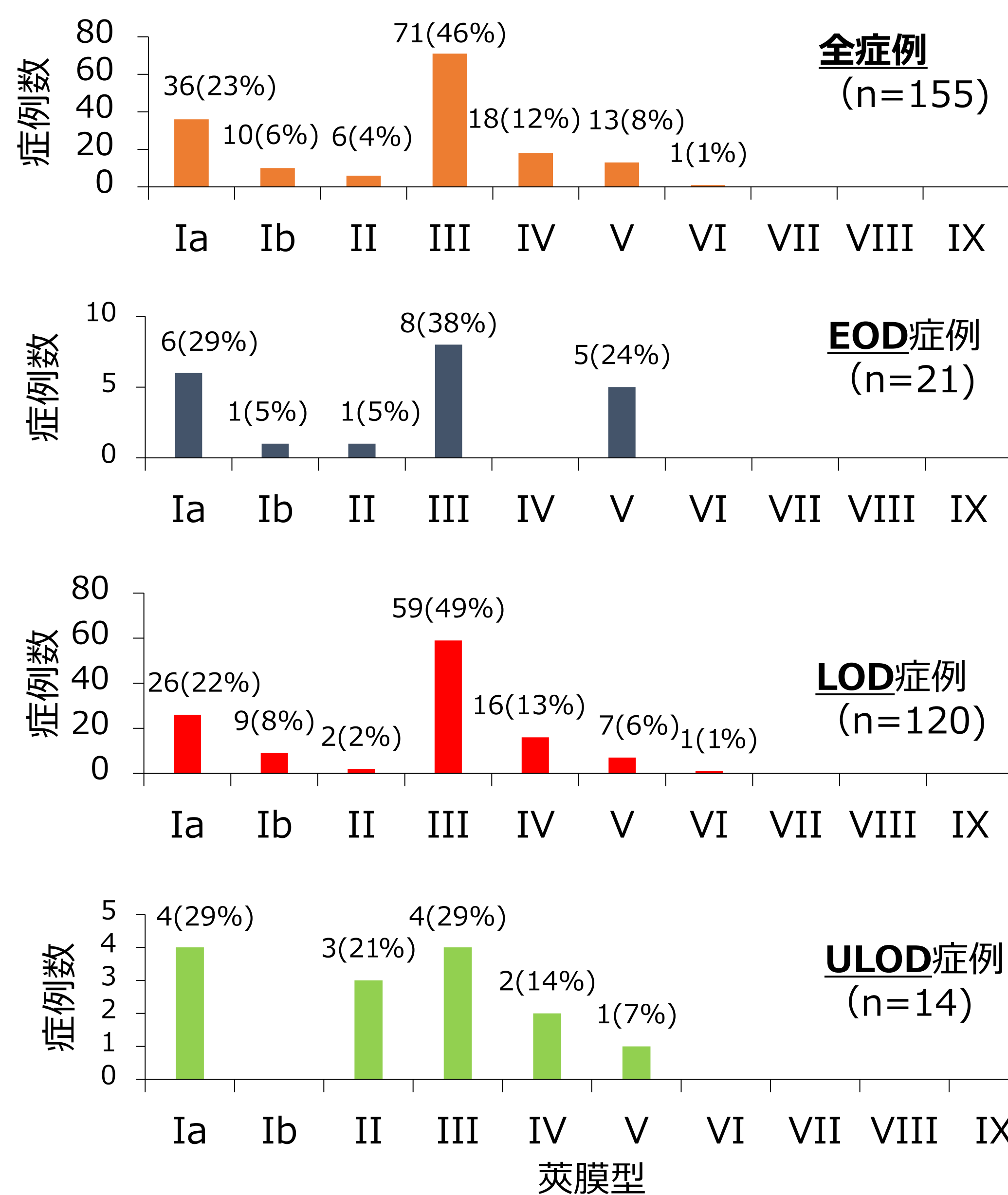
発表演題に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません

【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

【結果②莢膜型の割合 (n=155)】

- 全症例では**Ⅲ型が最も多い**が、LOD、ULODではIV型、V型の検出率も高かった。3価・6価ポリサッカライドワクチンカバー率はそれぞれ**75%、99%**であった



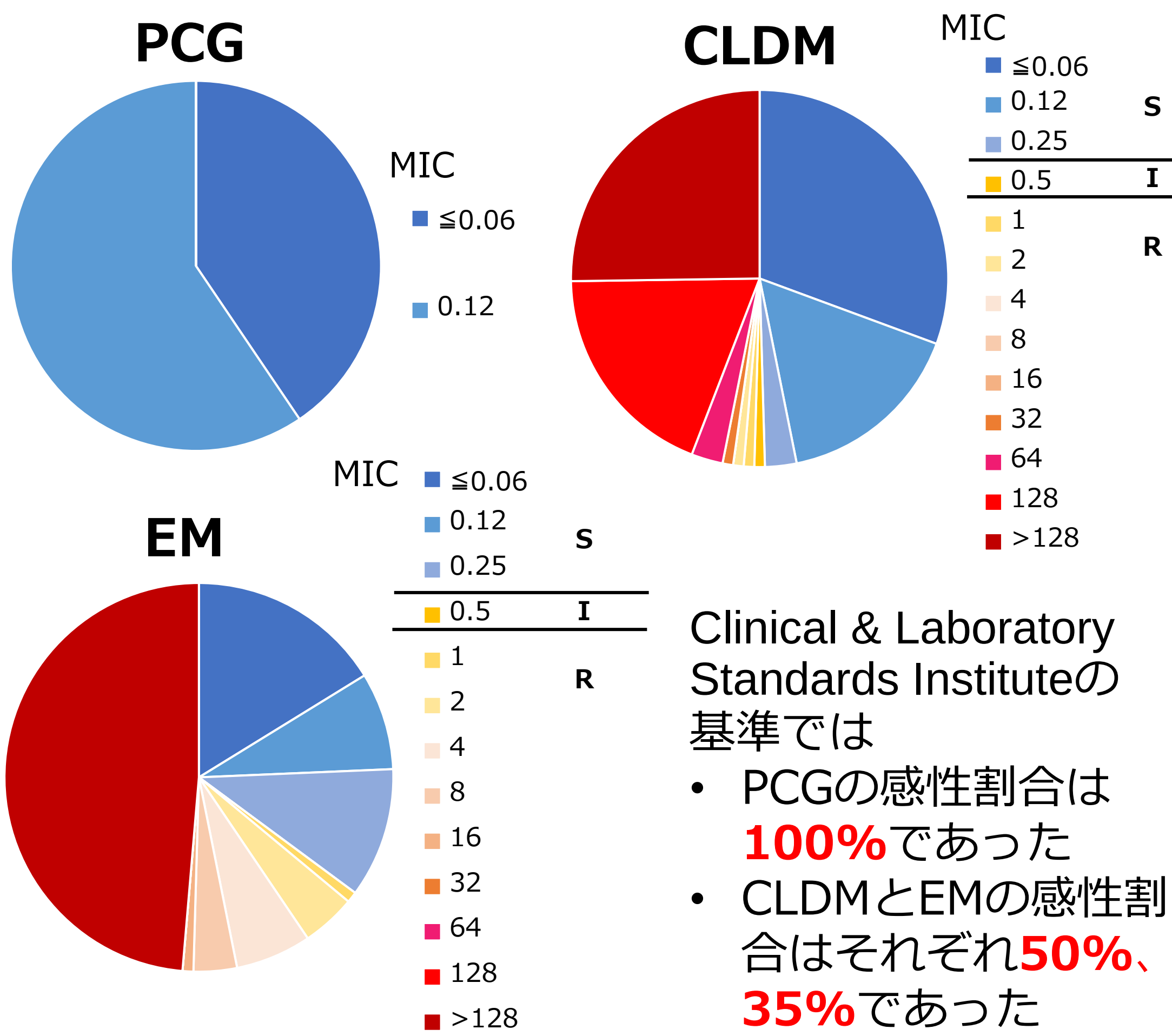
【結果③GBS-NN/NN2ワクチンに関連するタンパク】

- 全ゲノム解析を実施した100株のうち、GBS-NN/NN2ワクチン³によりカバーされる4つの表面タンパクであるAlpha protein family (Alpha, Alp1, Alp2/3, Rib)のいずれかをもつ菌株は98株 (**98%**)であった

表面タンパク	Alpha	Alp1	Alp2/3	Rib
検出株数(n=98)	20	2	29	47

【結果④薬剤感受性試験結果 (n=111)】

ペニシリンG、クリンダマイシン、エリスロマイシンの最小発育阻止濃度の分布



Clinical & Laboratory Standards Institute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**50%、35%**であった

【考察】

① 莢膜型の疫学変化とワクチンのカバー率

- 2016-2020年の本邦における小児侵襲性GBS感染症疫学研究¹では、IV型、V型の検出率は3%、5%であり、両型とも本研究で検出率が増加していた
- IV型は2000年代以降北米で検出が増加しており⁷、同地域からの流入があるのか検討が必要である
- 6価ポリサッカライドおよび、GBS-NN/NN2ワクチンは十分なカバー率を有していた。各抗原に対する免疫原性や副反応に関する検討、ワクチン導入の経済試算等が待たれる

② 本研究で検出されたGBSの薬剤耐性状況

- PCG非感受性株は検出されず、JANISの2023年公表データ（非感受性割合5.8%[入院検体]、1.3%[外来検体]）と差異がある
- 米国の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⁵、本邦の状況と類似していた
- CLDM耐性割合は高く、ペニシリン系抗菌薬が使用できない妊婦に対するエンピリックな使用は不適切である

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 Gonzalez-Miro M, et al. iScience. 2023 Feb 21;26(3):106261.

⁴ Jisuvei SC, et al. BMC Infect Dis. 2020;20:302.

⁵ WHO. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024.

⁶ CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019

⁷ Ferrieri et al. Emerg Infect Dis. 2013 Apr;19(4):551-8.