

小児侵襲性GBS感染症由来株の全ゲノム解析から 見えるGBS株のゲノム特性と患者間伝播・環境内循環

笠井正志¹、中野哲志²、小出将太²、大竹正悟^{2,3}、芝田明和⁴、菅井基行²

¹兵庫県立こども病院感染症内科、²国立感染症研究所薬剤耐性研究センター、

³神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科、

⁴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

第56回日本小児感染症学会総会・学術総会 COI開示
発表演題に関するCOI開示

【背景】

- GBS (Group B *Streptococcus*) 感染症について、EOD (発症日齢7未満)および一部のLOD (発症日齢7-89)の予防を目的としたGBS母子免疫ワクチンの開発が進んでいる。しかし、これらの本邦小児侵襲性GBS感染症 (iGBS) 由来株に対するカバー率は未知である
- 本邦で検出されるGBSのゲノム情報は大きく不足している。特に全ゲノム情報はほぼ皆無であり、国際的なゲノム比較が実施できない
- GBSの地域流行や大陸間伝播といったGBSの伝播様式に関する知見はない

【目的】

- 現在開発が最も進んでいる莢膜多糖体ワクチンおよびタンパクワクチンであるGBS-NN/NN2ワクチンのカバー率を算出する
- 本邦の小児iGBS症例から分離されるGBS株の薬剤耐性の状況、流行クラスター、ゲノムの特徴を明らかにする
- 本邦におけるGBSの伝播状況を明らかにする

【方法】

- 全国35施設（20都道府県）において2023年5月以前に15歳以下の無菌検体から検出され冷凍保存されていたGBS株を収集し、150bp paired endのドラフトゲノムを取得した
- in silicoにてGBS-NN/NN2のターゲットタンパク (Alpha C, Alp1, Alp2/3, Rib) 遺伝子の検出、MLST、系統樹構築、菌株間SNP数に基づいた最小全域木作成を実施した
- 莢膜型は莢膜特異的抗体を用いた凝集法で決定し、薬剤感受性試験はフローズンプレートを用いた微量液体希釈法で実施した

【結果①：菌株とワクチンカバー率】

- 2004～2023年にかけて各地で分離された237株 (EOD由来: 41株、LOD由来: 163株、VLOD [発症日齢90-]由来: 33株) を解析した。莢膜型と各ワクチンのカバー率年次推移を図1、表1に示す

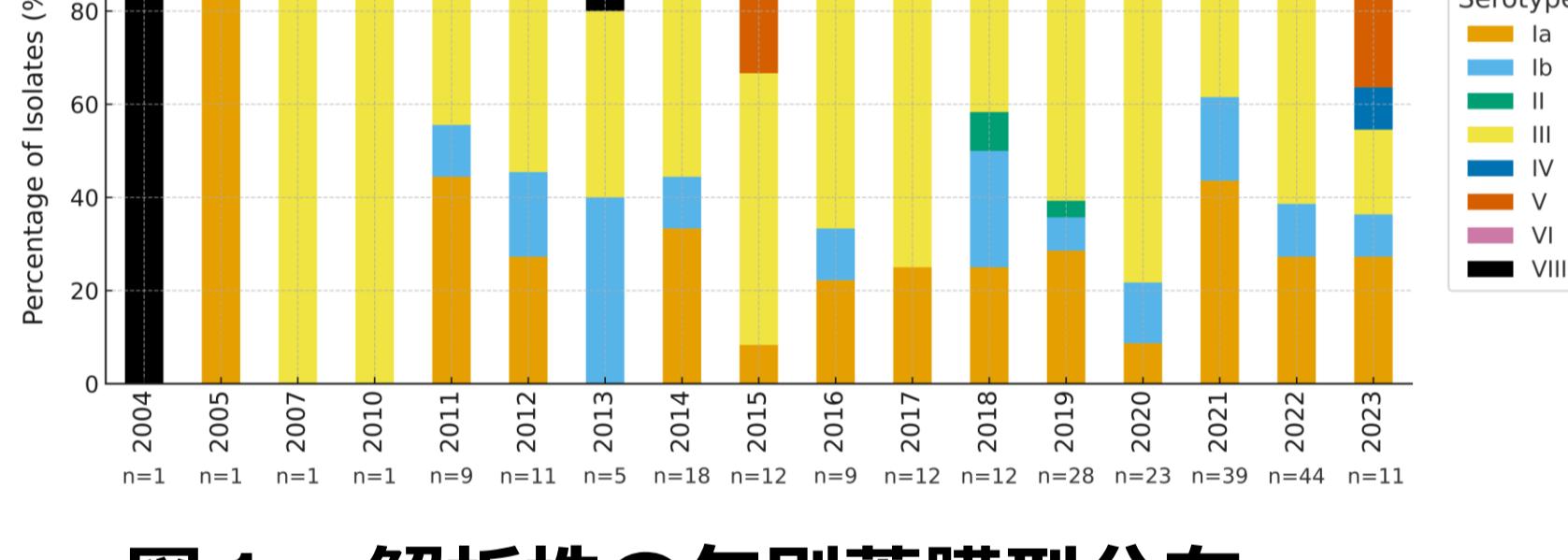


図1. 解析株の年別莢膜型分布

表1. 各ワクチンカバー率の年次推移

ワクチンの種類	カバー率, %				
	Total cases (N=237)	2004-2010 (N=4)	2011-2015 (N=55)	2016-2020 (N=84)	2021-2023 (N=94)
莢膜多糖体ワクチン					
3価 (Ia, Ib, and III)	87.8	75.0	87.3	92.9	84.0
6価 (Ia, Ib, II, III, IV, and V)	98.3	75.0	94.5	100	100
タンパクワクチン GBS-NN/NN2	94.9	100	94.5	96.4	93.6

【結果②：薬剤耐性に関する情報】

- PCG、CTX耐性率はともに0%
- EM、CLDM、LVFX耐性率は61.2%、43.5%、30.0% (表2)
- 耐性率に経年的な変化は認めない
- マクロライド耐性遺伝子である ermB, mefA が全体の36.7%、20.3%から検出された (図2)
- LVFX耐性菌 (n=71) の92.9% (n=66) にGyrAのS81L置換と ParCのS79Y or S79F置換を有していた (図2)

表2. 各抗菌薬の年次推移

抗菌薬	耐性率, %				
	Total cases (N=237)	2004-2010 (N=4)	2011-2015 (N=55)	2016-2020 (N=84)	2021-2023 (N=94)
EM	61.2	25.0	50.9	67.9	62.8
CLDM	43.5	25.0	30.9	53.6	42.6
LVFX	30.0	25.0	18.2	33.3	34.0

*P値はCochran-Armitage trend testを用いて算出。2004-2010年はサンプル数が少なかったため除外して計算した

【結果③：GBSクローニングの主な特徴】

- 主要クローニングはIII-CC17、Ia-CC23、III-CC19 (図2)
- Serotype III-ST17クラスター内に ermB + tetO陽性、PI-1欠失 (PI-2B線毛のみ陽性) サブクラスターを検出した (図2)。このクラスターは諸外国でも検出される
- Clonal complex 1 (BAPS4クラスター) は多様な莢膜型を示す (図2)

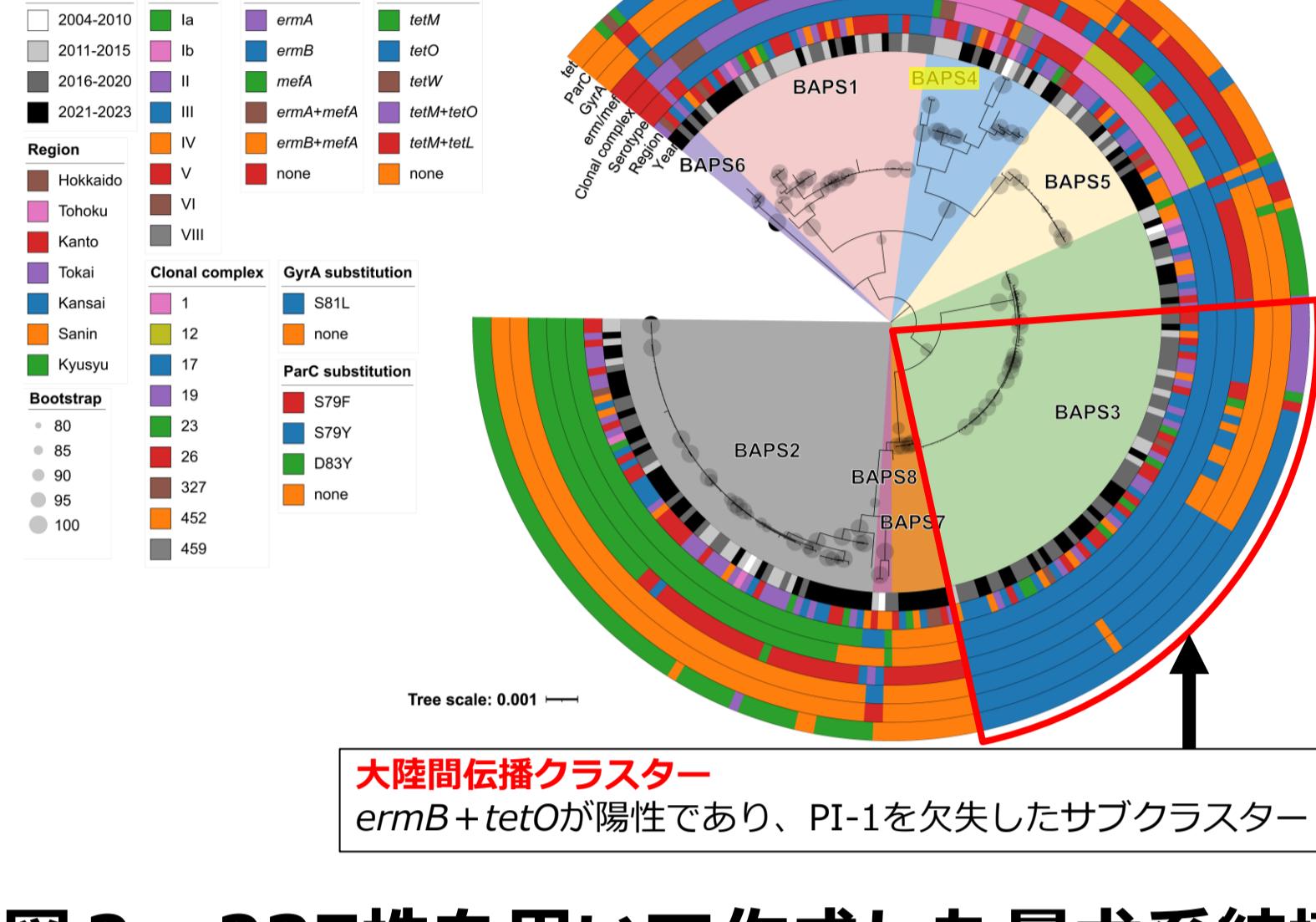


図2. 237株を用いて作成した最小系統樹

【結果④：菌株間SNP数解析結果】

- SNP数が15以下のクラスターが11個検出され、最大のクラスターには11株 (2011～2022年に分離) が含まれていた
- 院内感染を強く疑う菌株の組み合わせが5組 (10株) あった

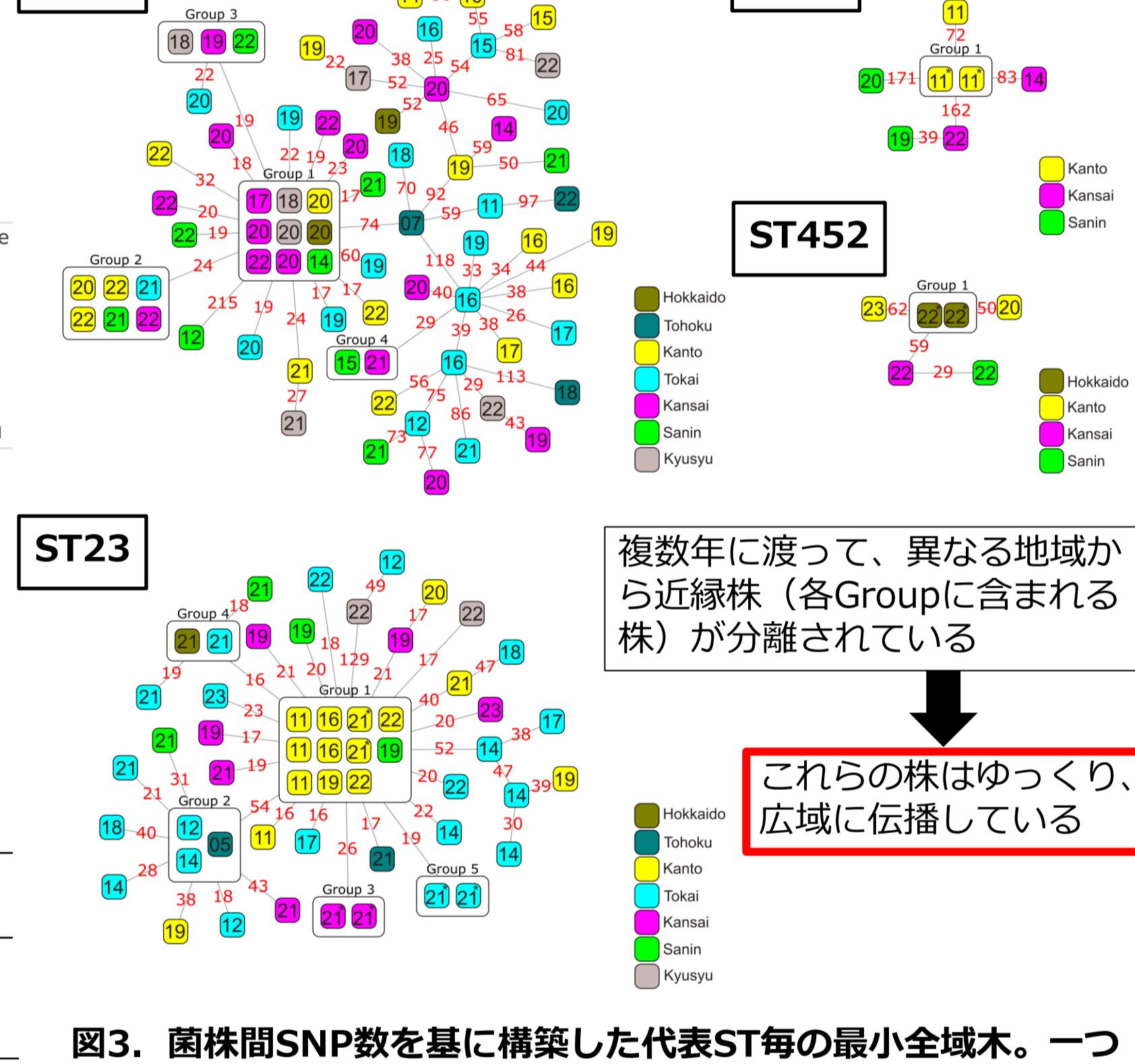


図3. 菌株間SNP数を基に構築した代表ST毎の最小全域木。一つの四角が1菌株を表す。四角中の数字は分離年 (例: 12 = 2012年)、四角の色は分離地域、枝上の赤数字は菌株間のSNP数を表す。菌株間のSNP数が15以下の菌株集団を「Group」として囲っている。同一Group内の数字の上に*がある株は互いにSNP数が4以下であり、同一病院内にて異なる患者 (双胎ではない) から分離された

【考察】

- 6価莢膜多糖体ワクチンおよびGBS-NN/NN2ワクチンは高いカバー率を示したことから、今後の臨床試験で有効性が確認されれば新生児のGBS感染症予防において本邦でも有効であると考えられる
- 一部のGBSは地域内および大陸間で伝播していることが示唆された。具体的な感染経路が明らかになれば、適切な感染対策の実施により罹患数を減少させられる可能性がある

