

表1 GOARNの役割

Global outbreak alert & response network (GOARN)

感染症の国際的拡散防止、迅速かつ適切な技術支援
 感染流行に対する備えと能力構築

に構築している。GOARNの目的は、感染症の国際的拡散の防止、迅速かつ適切な技術支援の提供、長期間の感染流行に対する備えと能力構築に貢献することである(表1)。感染症アウトブレイクに対応する国際的な人材支援ネットワークも必要である。WHOは中国本土におけるSARS対策の構築において、適切な人材派遣に困難を感じていた。感染性の高い疾患の対応は一刻を争う。中国のSARS対応についても、新興ウイルス感染症をより早く察知し、より早期に熟練した感染コントロール医師・看護婦が現場に投入されておれば、感染者数を減少させることができたかもしれない。アウトブレイク時に必要な人材は、感染コントロールチーム、疫学チーム、検査診断チームなどである。筆者は中国におけるSARSアウトブレイクの経験から、このような緊急時の対応に協力できる人材の各国における事前登録が必要と考えている。さらには、派遣されたWHO専門家がWHOスタッフや他国からの専門家

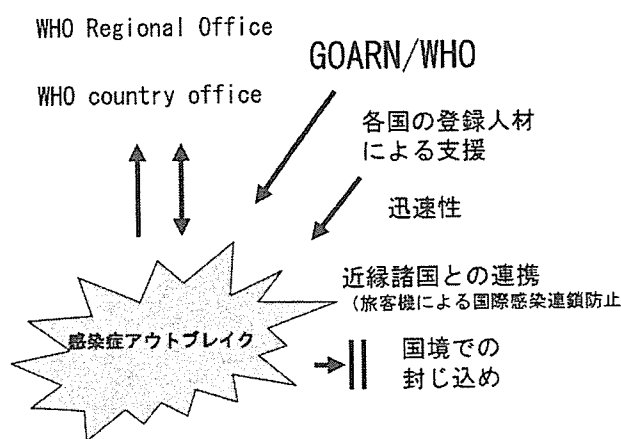


図3 GOARN/WHOを中心とした国際感染症に対するグローバルな対応
 アウトブレイク発生に際して、GOARN/WHOは速やかに原因微生物を特定し、国際感染症への進展を阻止する。

と協調して行動できるためにも、派遣専門家に対するWHO主導による事前研修の実施が望ましい。

図3にはWHOを中心とした感染症アウトブレイクに対する理想的なグローバルな対応について示した。アウトブレイク発生に際して、GOARN/WHOは速やかに原因微生物を同定し、診断法を確立する。また、当該国との協力体制を構築することも重要である。次に、WHOカントリーオフィスにおいて各国で登録されたから人材が現地に迅速に派遣され、専門家チームが編成される。ここでは、国際感染症を熟知したリーダー的人材が専門家達の活動を調整し、明確な目的のもとに行動できる体制を構築することが重要である。さらには、当該国と近縁諸国との連携で感染症アウトブレイクを国境で封じ込め、結果的に国際感染症への進展を阻止することが期待される。

◆おわりに

WHOを中心としたGOARNの枠組みによる恒常的な感染症アウトブレイクに対する危機管理ネットワーク構築は、地域レベルにおけるアウトブレイクの国外への進展を阻止し、国際感染症の危機管理に効果を発揮することが期待される。

【引用・参考文献】

- 1) WHO. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003.11
- 2) Seto WH, Tsang D, Yung RWH, Ching TY, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet. 361: 1519-20, 2003.

著者連絡先

大石和徳 (Kazunori Oishi)
 長崎大学熱帯研究所感染症予防治療分野 助教授
 〒 852-8523 長崎市坂本 1-12-4
 Tel: 095-849-7800
 E-mail: oishi-k@net.nagasaki-u.ac.jp

特 別 講 演

新興呼吸器ウイルス感染症とその対応

大石和徳

長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野

要旨 近年, 新興呼吸器ウイルス感染症である SARS, 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 がアジア地域を中心に流行し, この地域における今後の健康危機管理の必要性が指摘されている。このような感染症アウトブレイクを速やかに察知し, 原因を究明する共通のサーベイランス情報ネットワークとしてグローバル感染症警報・対応ネットワーク (GOARN) が構築されている。GOARN の目的は, 感染症の国際的拡散の防止, 迅速かつ適切な技術支援の提供, 長期間の感染流行に対する備えと能力構築に貢献することである。感染症アウトブレイクに対する速やかな対応を可能にするためには, WHO を中心とした人材支援ネットワークを構築する必要がある。すなわち, 国別に感染症コントロール医師・看護婦を事前登録し, WHO 主導の研修後に国際感染症対策に備える。感染症アウトブレイク発生時には, これらの登録メンバーは現地に速やかに派遣され, WHO の適切な調整のもとに感染症対策を実行する。このような感染症アウトブレイクに対する準備は, 地域レベルにおける感染症アウトブレイクの国際的な拡散を防止し, 国際感染症の危機管理に重要な役割を果たすものと期待される。

キーワード: 重症急性呼吸不全症候群, 高病原性鳥インフルエンザ, グローバル感染症警報・対応ネットワーク, 国際健康危機, 世界保健機構

I. はじめに

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), 高病原性鳥インフルエンザがアジアを火元として世界を脅かす国際感染症へ発展し, これらの新興呼吸器ウイルス感染症に対する早急な対応が望まれている。本稿では, SARS と高病原性鳥インフルエンザとその感染対策について概説する。さらに, 中国における SARS アウトブレイクに対する対応の問題点をあげ, 今後の WHO や日本の国際感染症アウ

トブレイクへの対応の在り方について述べる。

II. SARS

1. SARS コロナウイルス

SARS 患者から新種のコロナウイルス, SARS corona virus (SARS Co V) がその原因ウイルスとして同定された¹⁾。この SARS Co V のゲノムは 29,727塩基からなる一本鎖 RNA から成っている²⁾。これまでに, (1)感染患者からの本ウイルスの分離, (2)宿主細胞におけるウイルス培養, (3)病原体のフィルター通過性が確認された。さらにはサル of 感染実験において, (4)同ウイルスの再分離, (5)同ウイルスに対する特異免疫応答, (6)ヒトに相当する病態が確認された³⁾。これらの所見はウイルス疾患のために改訂されたコッホの 6 原則を満たしている。

別刷請求: 〒852-8523 長崎市坂本1-12-4

長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療
分野
大石和徳

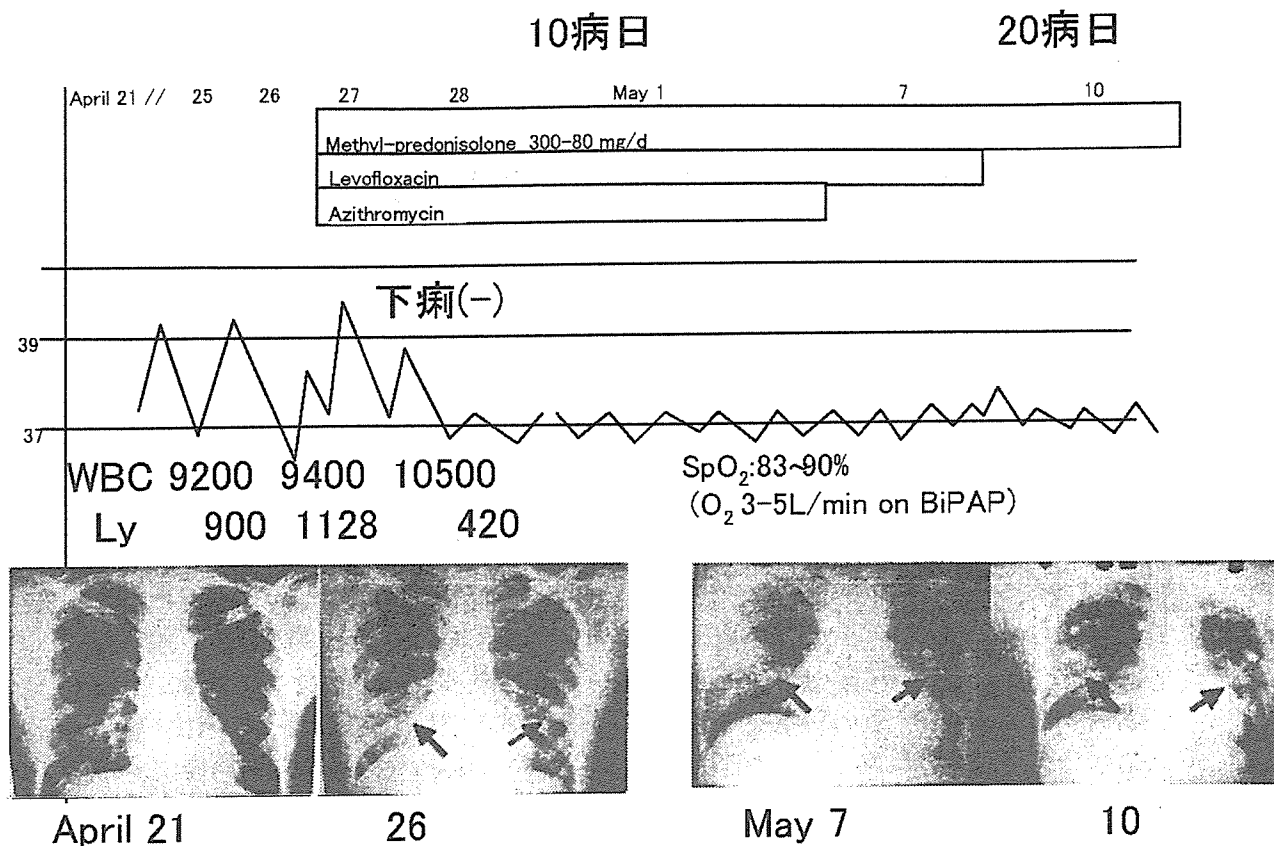


Fig. 1 25歳・男性, SARS 可能性例

Guan らによると、広東省の動物市場における調査において、ハクビシンをはじめとする野生動物から SARS Co V 類似のウイルスが分離された⁴⁾。これらの分離ウイルスには、ヒト由来の SARS Co V の ORF 10 にヒトコロナウイルスには認められない29塩基の挿入が確認されていた。さらに、CDC は広東省の動物取り扱い業者において、一般人に比較してより高率に SARS Co V に対する IgG 抗体が検出されたことを報告した⁵⁾。これらの調査結果は、SARS Co V が動物由来である可能性を示唆している。しかしながら、SARS Co V の自然界における宿主については未だ結論が出ていない。

2. SARS Co V の感染性と感染様式

潜伏期および発病初期における SARS Co V の感染性は一般に低いとされる。発病4日以降に下気道症状が加わると、その感染性は高まるとされている。発病後2週目に最もその感染力は高まるとされている⁶⁾。解熱して10日以降に、感染伝播した事例は報告されていない。この事実から、WHO は隔離期間を解熱後10日間としている。

SARS の感染伝播様式は飛沫感染と接触感染が主

体とされている⁷⁾。最近になって、香港のアモイガーデンにおけるアウトブレイクには空気感染が関与する証拠が報告されている⁸⁾。しかしながら、空気感染は特殊な状況下における感染様式と理解される。

3. SARS の臨床症状

患者は高熱(ほぼ100%)と全身倦怠感(19~70%)、筋肉痛(45~68%)などの症状で発症する^{9~11)}。上気道の症状は20~25%以下と比較的低く、咳嗽も高率(29~75%)に認めている。一方、入院時における呼吸困難の頻度は低い(4%)。初発症状からは SARS とインフルエンザとの鑑別は困難である。病初期の38°Cを超える高熱は一端解熱し、第14病日頃まで37°C台の微熱となる⁹⁾。この解熱傾向にはほとんどの症例で投与されている副腎皮質ステロイドの影響も考えられる。胸部X線上の肺炎陰影は、入院時には大半の症例(78.3%)において認められる¹²⁾。入院時に肺炎陰影が認められない場合にも、その後平均3.1日に胸部X線上に浸潤影が出現するとされる。

また、発熱期に一致して20~70%の頻度で1~6

初期輸入例

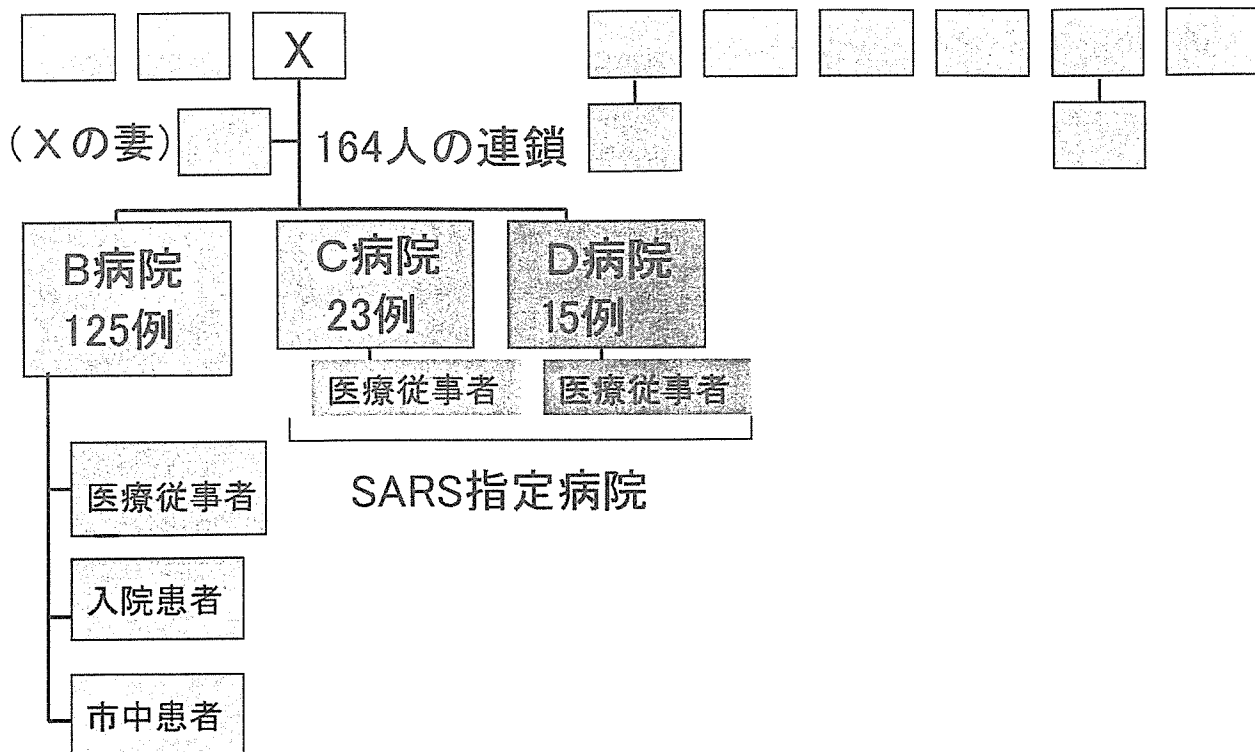


Fig. 2 A市における SARS アウトブレイク

日続く水様性下痢が認められ、第7病日以降は5%以下の頻度となる¹³⁾。下痢は血性、粘液性となることはない。

Fig. 1にはSARS可能性例の一例の経過を示している。患者は北京市内の病院に勤務歴のある25歳男性。本症例でも発症時には肺炎像は認められず、その5日後の胸部X線で右下肺と左下肺に淡いスリガラス陰影の出現(矢印)を認めた。WHO診断基準により、SARS可能性例とされた後にステロイド剤が投与され、解熱傾向を示した。しかしながら、その後も肺炎像は両肺野に拡大し、急性呼吸不全に陥った。このため、非侵襲性陽圧呼吸が開始され、急性呼吸不全は回復した。なお、本症例では下痢は認められていない。

4. 中国における SARS とその対応

1) 2002~2003年における中国本土における感染拡大

2002年11月に始まった広東省におけるSARSの流行は2003年の1月にはさらに拡大傾向を示し、2月3日になって中国MOHは305例の異型肺炎の発生としてWHOに公式報告した。一方、2月下旬にはこの異型肺炎を診療していた広東省の医師が香

港のホテル9階で12人の宿泊客に感染させ、ここからベトナム、シンガポール、トロントへの感染拡散に発展した。WHOはベトナムでの異型肺炎の報告を受けて、3月12日には異型肺炎に関するGlobal Alertを発令するに至った。

北京市内へのSARSの流入もこの時期に始まっていた。山西省から広東へ旅行した女性がSARSを発症し、山西省の病院に入院した。重症化したこの患者は3月1日に北京市内の病院へ移送され、その後院内感染が拡大しはじめた。しかしながら、4月の中旬まで北京市内におけるSARSの実態は公表されていなかった。4月20日以降、北京市内のみならず中国本土の患者数は急激に増加し、北京市内のアウトブレイクは本格化していった。4月15日に北京市内の感染拡大の事実が明らかになり、4月20日に中国衛生部はSARS対策を国家最優先課題として取り組むことを発表した。

2) 中国本土における院内感染対策とその問題点
入院患者のマネージメントには手袋、ガウン、N95マスク、ゴーグルなどの個人防護装具(Personal protective equipment: PPE)を装着し、標準予防策に加えて飛沫感染予防策が必要となる。しかしな

A. WHO推奨



- キャップ、ガウン
- N-95 マスク
- 手袋、ゴーグル
- シューカバー

B. 北京市E病院



- PPE: 上着、パンツ、上下ガウン
- サージカルマスク、12層マスク、
- 長靴キャップ、フルフェイス
- マスク+帽子、手袋2枚、ゴーグル

Fig. 3 Personal protective equipment (PPE).

がら、アウトブレイクの初期（3月～4月）には SARS 患者がその地域に発生しているという疫学的情報がありながら、院内感染対策の基本的知識が医療従事者に十分に浸透していなかったことが指摘できる。

Fig. 2 にはA市における175症例に及ぶアウトブレイクの推移について示している。Super spreader Xが事前情報なしに市中病院Bに入院し125例に及ぶ院内感染および市中感染へと進展した。Super spreader XはSARS指定病院C、さらにD病院と移送された。その結果、C病院とD病院では入院患者や市中への感染拡大はなかったものの、やはり医療従事者の感染が発生した。結果的にSuper spreader Xを発端として164人の感染連鎖が認められた。この事実、SARS患者は一般病院に収容すべきではなく、SARS専用病院に収容すべきであることを支持している。

その後、中国衛生部の院内感染対策ガイドラインに従った厳重な院内感染対策が実施され、6月上旬には新規発生の報告は急速に減少した。この頃の北京市内のSARS指定病院Eにおける隔離病室入室

のためのPPEは重装備であり、上半身、下半身、手袋を含めてすべて3層構造となっている（Fig. 3）。WHOの推奨するPPEとの差は明瞭である。PPEの着脱には30分以上の時間を要し、この状態での隔離病棟内での医療業務は過酷であった。WHOの推奨する手袋、ガウン、N95マスク、ゴーグルによる軽装のPPEと比較すると、北京市内のE病院におけるPPEは過度のPPEと言わざるを得ない。

このように、中国本土における2003年3～4月のアウトブレイク初期段階での市中病院、SARS指定病院における院内感染対策の指導が不十分であった点が指摘できる。

3) WHOの対応と問題点

WHO北京オフィスには、中国本土全域へのSARS拡散防止のために、多数の短期専門家を派遣した。専門家の業務はオフィスワーク、疫学担当、感染コントロール・臨床担当（医師、看護婦）、検査担当、メディア担当等であった。また、WHO中国オフィス全体の任務としては、WHO西太平洋事務局（WPRO）との連携、中国衛生部や北京市衛

Table 1 2003年北京における SARS に対するリスク因子と予防因子
(文献14) より改変)

	Matched OR	p value
リスク因子		
病院受診	3.6	<0.001
Fever clinic 受診	13.4	<0.001
慢性疾患合併	4.1	<0.001
週に複数回の外食	2.3	<0.01
週に複数回のタクシー乗車	3.2	<0.01
予防因子		
常に外出時にはマスク着用	0.3	<0.001
常に帰宅時に手を洗う	0.3	<0.003

OR: オッズ比

生部との対応策のコーディネーション, 中国各地への衛生部-WHO の合同視察団, 北京市の疫学調査, 北京市内の院内感染対策など広範な内容であった。筆者は日本からの2人目の WHO 短期専門家として5月12日に北京入りした。この時には, 北京オフィスには約20名ほどの WHO 短期専門家が投入されており, 毎朝新しい情報をもとに, オフィス全体の行動方針について議論が続いた。インフルエンザの専門家が CDC から派遣されてはいるが, どの専門家にとっても SARS は新たな問題であった。会議の中ではなかなか中国オフィス全体の方針が見えてこない。実質的なリーダーが不在のチームもあり, それぞれのチームがスムーズに活動できたとは言いがたい状況であった。その中で北京市内の疫学調査と中国各地への衛生部-WHO の合同視察は順調に遂行されていた。5月下旬になり, 感染コントロールチームにも展開があった。英国, オーストラリアから感染対策としての病院内換気の専門家が招聘され, 北京市内の院内換気についての問題点が検討評価された。

4) 北京市内の疫学的調査結果

2003年4~5月の北京市内において, 曝露歴の明らかでない SARS 可能性例は42%にも及び, さらに5~6月には65%にも及んだ。このような背景から, 市中や医療施設での知られざる感染源を明らかに, その予防法を知ることは重要である。Wuらは2003年4~6月の北京市内において, SARS 発症2週間前の感染リスク因子と, 感染予防因子に関する調査結果を報告している (Table 1)¹⁴⁾。すなわち,

病院やフィーバークリニックへの受診, 慢性疾患の罹患, 週に複数回の外食やタクシー使用などが感染リスクの高い因子として示された。また, 常に外出時にマスクを着用することは感染リスクを低下させることが示された。この結果から, 筆者らは北京市がとった, 院内感染対策が不十分な診療施設を閉鎖したことは妥当であったとしている。また, SARS 感染リスクを減じる対策として市中でのマスク使用が推奨されている。

5. SARS その後

2003年7月5日には世界32カ国8,422人の感染者と916人の死者を数えた SARS の世界的感染連鎖は終息した。症例の95.5%は西太平洋地域に集中していた。その後, 2003年12月~2004年12月に再び中国広東省において, 4例の SARS 症例が報告された。このことは, SARS がこの地に発生する風土病的ウイルス疾患であることを示唆している。これ以外には, 台湾, シンガポール (2003年9月), 中国 (2004年3~4月) における実験室感染が報告されている。2004~2005年シーズンには SARS の再来は認められていない。

III. 高病原性鳥インフルエンザ

1. 高病原性鳥インフルエンザの発生

インフルエンザウイルスは A, B, C 型に分類されるが, すべての鳥インフルエンザは A 型である。水鳥はインフルエンザウイルスの自然宿主と考えられている。A 型鳥インフルエンザには15の HA 亜型と9の NA 亜型が維持されており, ウイルスは

その腸管で増殖し、大量のウイルスがその糞便中に排泄される¹⁵⁾。このため、水鳥の間ではこの汚染された水から感染が伝播する。

高病原性鳥インフルエンザは1902年にイタリアで発見されて以来、しばしばそのアウトブレイクが報告されていた。近年の事例としては、1993年の10月にメキシコで鶏に軽症の呼吸器症状を引き起こすH5N2鳥インフルエンザが流行した¹⁵⁾。経済的な理由などから家禽の殺処分が遅れたために、その1年後の1994年の末には鶏に中等度の呼吸器症状を引き起こすインフルエンザウイルスHAの開裂性を高めた変異ウイルスが出現した。さらに、その数カ月後にはより高病原性ウイルスが出現した。これらの中程度の病原性を示すウイルス株、高病原性を示すウイルス株のいずれにおいても、そのHA結合ペプチド部位には複数の塩基配列の挿入が見出された。この結果から、A型インフルエンザウイルスのHA開裂部位に強毒化を起こす突然変異が発生することが明らかになった。

その後、2003年12月からアジアの広範な地域（韓国、ベトナム、日本、タイ、カンボジア、中国、ラオス、インドネシア、台湾）で、鶏をはじめとした鳥類におけるH5N1高病原性鳥インフルエンザの発生が報告されたことは記憶に新しい。

2. ヒトにおけるA型鳥インフルエンザH5N1の発生

A型鳥インフルエンザがついにヒトに集団感染する事例が発生した。1997年5月から12月にかけて香港で発生したA型インフルエンザH5N1によるアウトブレイクにおいて、18名が感染し、うち6名が死亡した¹⁶⁾。重症度によりその臨床経過はさまざまであるが、その経過は3つの相に分けられる。第1相は発熱と、軽度の上気道症状。第2相にはこれに重症肺炎、血液像の変化、肝機能や腎機能異常が加わる。第3相にはARDSや多臓器不全をきたして、結果的に死亡する。軽症の7例は低年齢であるのに対して、重症の11例では平均年齢26.3歳であった。すべての重症例では下気道感染症状を示し、末梢血白血球数(リンパ球数も)は低下する傾向を示した。重症例において肝機能障害、腎機能障害、肺炎の合併頻度も高い傾向にあった。

さらに、2004年のベトナムでのA型鳥インフルエンザH5N1によるアウトブレイクにおける10症例の臨床像が報告されている¹⁷⁾。10例の患者の平均年

齢は13.7歳(5~24歳)で、10例中8例において発症前に家禽と直接接触したエピソードがあった。ヒト-ヒト感染の証拠はなかったとされている。潜伏期間は3日(2~4日)で、発症から入院までの期間は5.9日(3~8日)であった。臨床症状としては全例に発熱、咳嗽、息切れが認められ、喀痰は50%に認められた。また、下痢が70%に認められている。末梢血検査では白血球数減少(平均2,100/ μ l)、リンパ球減少(平均700/ μ l)の他に、血小板減少(平均75,500/ μ l)も認められている。胸部X線では全例において肺炎所見が認められている。肺炎の所見はSARSの場合と同様の辺縁の不鮮明なスリガラス陰影、広範な浸潤影が認められている¹⁷⁾。この報告では10例中8例が死亡している。2004年のベトナムのH5N1アウトブレイクが1997年、香港のアウトブレイクと異なる点は、小児においても成人と同様に致命率が高い点である。

その後、2004年8月以降もベトナム、タイにおいて感染者の報告が続いており、2005年2月上旬までにベトナムでは37名の感染者(うち29名死亡)、タイでは17名の感染者(うち12名死亡)を確認している。さらに、カンボジアでも2005年1月にも鳥インフルエンザH5N1による1例の死亡例が報告されている。

3. 鳥インフルエンザとインフルエンザパンデミックの関連性

過去100年間に人類が経験したインフルエンザパンデミックのうち、1918年のスペインカゼの原因ウイルスは鳥由来のH1N1であることが明らかになった¹⁸⁾。一方、1957年のアジアカゼと1968年の香港カゼにおける流行株はヒトと鳥ウイルスの再集合体形成(reassortment)により生まれたと考えられている(Fig. 2)¹⁵⁾。すなわち、1957年アジアカゼ流行ウイルスは8つの遺伝子のうち3つは鳥H2N2由来で、他の5つは当時流行していたヒトのH1N1由来であった。その後出現した1968年の香港カゼの流行株は2つの遺伝子が鳥H3ウイルス由来であとの6つの遺伝子はヒトH2N2由来の再集合体形成株であったとされている。これらの再集合体形成株はヒトインフルエンザ、鳥インフルエンザ双方に親和性のあるブタの気道上皮で産生されると考えられている。

WHOは今後パンデミックを起こしうるインフルエンザウイルスの発生する機序として以下の2つを

あげている¹⁹⁾。1つはヒトあるいはブタの体内において高病原性鳥インフルエンザとヒトインフルエンザが同時に感染し、両者の再集合体ウイルスが形成される場合である。もう1つの機序は、ヒトに高病原性鳥インフルエンザウイルスが感染している間にウイルスが突然変異を起こす場合が想定されている。

4. 高病原性鳥インフルエンザ対策

A型H5N1をはじめとする高病原性鳥インフルエンザが家禽に蔓延すると、今回のベトナム、タイの事例のようにヒトにおける世界的流行のリスクが高くなる。このため、WHOはまず感染リスクを減じるためにウイルス保有動物を排除することを奨めている²⁰⁾。しかしながら、これまでに大量の家禽を殺処分することにより生ずる経済的問題から、速やかな対策が講じられない事態も経験されている。

次に重要な対策は動物とヒトのレベルのサーベイランスの強化である。この高病原性鳥インフルエンザのインパクトを最小限に抑える最良の方法は家禽における流行を迅速に封じ込め、また制圧することである。このことは一般人の健康を守るためにも、細心の注意をもって実行されなければならない。

IV. 新興呼吸器ウイルス感染症 に対する今後の対応

1. サーベイランス情報ネットワークの構築

中国広東省におけるSARSアウトブレイク初期の事例からも理解できるように、国際感染症のアウトブレイクの発生を速やかに察知し、原因究明をする国際的な情報ネットワークが必要である。現在、WHOはグローバル感染症警報・対応ネットワーク(GOARN: Global outbreak alert & response network)を、技術や人材を支援できる既存の研究施設を中心に構築している。GOARNの目的は、感染症の国際的拡散の防止、迅速かつ適切な技術支援の提供、長期間の感染流行に対する備えと能力構築に貢献することである。

2. 人的支援体制の構築

上記に加えて、感染症アウトブレイクに対応する国際的な人材支援ネットワークも必要である。WHOは中国本土におけるSARS対策の構築において、適切な人材派遣に困難を感じていた。感染性の高い感染症の対応は一刻を争う。中国のSARS対応についても、新興ウイルス感染症をより早く察

知し、より早期に熟練した感染コントロール医師・看護婦が現場に投入されていれば、感染者数を減少させることができたかもしれない。アウトブレイク時に必要な人材は、感染コントロールチーム、疫学チーム、検査診断チームなどである。筆者は中国におけるSARSアウトブレイクの経験から、このような緊急時の対応に協力できる人材の各国における事前登録が必要であると考えている。さらには、派遣されたWHO専門家がWHOスタッフや他国からの専門家と協調して行動できるためにも、WHO主導による事前研修の実施が望ましい。

3. アウトブレイク時のWHOの役割

アウトブレイク発生に際して、まずWHOは当該国との協力体制を構築することが重要である。次に、WHOカントリーオフィスにおいて各国から集まった専門家チームが編成される。ここでは、国際感染症を熟知したリーダー的人材が専門家達の活動をコーディネートすることが望まれる。WHOの活動は病因決定、診断法の確立、感染対策ガイドライン作成とその実地指導、疫学調査、公報など多方面に渡る。速やかに明確な目的のもとに行動できる体制を構築することが重要である。

V. おわりに

新興ウイルス感染症のアウトブレイク発生に際して、国際的感染症サーベイランスシステムによりその病原微生物を速やかにキャッチし、同定することが可能になった。次の段階で、WHOはこの微生物感染症の制御に向けた戦略を練り、現場に登録された専門家を迅速に派遣する。このような新興ウイルス感染症対応策が構築できれば、感染症アウトブレイクの国際感染症への進展防止が期待できる。

文 献

- 1) Doresten, C., Gunther, S., Preiser, W., et al.: Identification of a novel corona virus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 348: 1967-1976, 2003.
- 2) Rota, P.A., Oberste, M.S., Monroe, S.S., et al.: Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*, 300: 1394-1399, 2003.
- 3) Fouchier, R.M., Kuiken, T., Schutten, M., et al.: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*, 423: 240, 2003.

- 4) Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., et al. : Isolation and characterization of virus related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*, 302 : 276-278, 2003.
- 5) CDC : Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders — Guandong Province, China, 2003. *MMWR*, 52 : 986-987, 2003.
- 6) WHO : Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003.11.
- 7) Seto, W.H., Tsang, D., Yung, R.W.H., et al. : Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*, 361 : 1519-1520, 2003.
- 8) Yu, I.T.S., Li, Y., Wong, T.W., et al. : Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N. Engl. J. Med.*, 359 : 1731-1739, 2004.
- 9) Peiris, J.S.M., Chu, C.M., Chan, K.S., et al. : Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. *Lancet*, 361 : 1767-1772, 2003.
- 10) Hsu, L.-Y., Lee, C.-C., Green, J.A., et al. : Severe respiratory syndrome (SARS) in Singapore : clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg. Infect. Dis.*, 9 : 713-717, 2003.
- 11) Tsang, K.W., Ho, P.L., Ooi, G.C., et al. : A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 348 : 1977-1985, 2003.
- 12) Wong, K.T., Antonio, G.E., Hui, D.S., et al. : Severe acute respiratory syndrome : Radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology*, 228 : 401-406, 2003.
- 13) Leung, W.K., To, K.-F., Chan, P.K.S., et al. : Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*, 125 : 1011-1017, 2003.
- 14) Wu, J., Xu, F., Zhou, W., et al. : Risk factors for SARS among persons without known contact with SARS patients, Beijing, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 10 : 210-216, 2004.
- 15) Horimoto, T., and Kawaoka, Y. : Pandemic threat posed by avian influenza A virus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 14 : 129-149, 2001.
- 16) Tam, J.S. : Influenza A (H5N1) in Hong Kong : an overview. *Vaccine*, 20 : S 77-S 81, 2002.
- 17) Hien, T.T.H., Liem, N.T., Dung, N.T., et al. : Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 1179-1188, 2004.
- 18) Stevens, J., Corper, A.L., Basler, C.F., et al. : Structure of uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science*, 303 : 1866-1870, 2004.
- 19) WHO : WHO consultation on priority public health interventions executive summary. [http : //www.wpro.who.int/csr/disease/avian influenza/executivesummary/en/](http://www.wpro.who.int/csr/disease/avian_influenza/executivesummary/en/)
- 20) WHO : Public health considerations in the application of measures to contain and control highly pathogenic avian influenza (HPAI) outbreaks in poultry. [http : //www.wpro.who.int/avian/docs/public](http://www.wpro.who.int/avian/docs/public)

Preparedness against Newly Emerging Viral Respiratory Infections

Kazunori Oishi, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University, Nagasaki*

Severe respiratory viral infectious diseases, such as SARS and highly pathogenic avian influenza H 5 N 1, have recently emerged mainly in the Asian countries. Measures for preventing health crises in this region are now required. The Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) has been organized as a common surveillance network system to detect the outbreak of infectious diseases rapidly, and to identify their causes. GOARN involves a technical collaboration among existing institutions and networks whereby human and technical resources are pooled for rapid identification, confirmation and response to outbreaks of international importance. The objectives of GOARN are to combat the international spread of such outbreaks, ensure that appropriate technical assistance reaches affected states rapidly, and contribute to long-term epidemic preparedness and capacity building. A network system for supplying skilled personnel to the affected area is required to respond swiftly to outbreaks of infectious diseases. The author proposes pre-registration of doctors and nurses skilled in infection control after training by WHO in each country before the occurrence of any outbreak of infectious disease. In case of an outbreak, the registered members will be rapidly sent to the affected area, and will be able to develop necessary preventive measures in coordination with WHO. Preparedness for the outbreak of infectious diseases as described above will minimize the spread of international infectious diseases in each region, and can play an important role in health crises in the future.

Key words: SARS; highly pathogenic avian influenza, GOARN, international health crisis, WHO

VIII 免疫学的検査 E. 非ウイルス性感染症関連検査(抗原および抗体を含む)

肺炎球菌抗原検出法

Pneumococcal antigen tests

陳 蒙 大石和徳

Key words: 肺炎球菌性肺炎, 肺炎球菌性髄膜炎, 尿中抗原, 髄液中抗原, 迅速診断

1. 概 説

肺炎球菌はグラム陽性双球菌であり, 小児, 成人における肺炎や髄膜炎の主要な起炎菌の一つである. 本菌はその菌体表層に多糖体からなる莢膜を有しており, この莢膜抗原による血清型は少なくとも90種以上存在する.

肺炎球菌性肺炎は, 肺炎を疑う臨床症状と画像所見, 細菌学的所見(血液培養陽性所見もしくはグラム染色に矛盾しない喀痰細菌培養所見)により診断される. 一方, 肺炎球菌性髄膜炎は, 髄膜炎に矛盾しない臨床症状, 画像所見と髄液の細菌学的所見などから診断される.

最近になって, 細菌性肺炎や髄膜炎の診断において, これらの標準的な診断アプローチに加えて, 肺炎球菌尿中抗原検出キットが使用できるようになった. 本稿ではこの肺炎球菌抗原検出法の臨床的意義について記述する.

2. 検査の目的

肺炎球菌尿中抗原検査は, 肺炎球菌感染症患者の血中抗原が尿中に濃縮され, 尿中抗原陽性になることを利用して開発された. 尿検体は採取が容易であり, 気道分泌物などのように口腔内細菌による汚染の可能性もない. したがって, 肺炎球菌尿中抗原検査は肺炎球菌による肺炎, 菌血症, 髄膜炎などの簡便な細菌学的補助診断として意義がある. 本検査法の目的は, 尿中のみならず, 髄液中に肺炎球菌抗原を検出し, 肺炎球菌性肺炎や髄膜炎の診断率を向上させることにある.

3. 試料の採取方法, 保存条件

尿および髄液を検体とする. 尿検体については, 中間尿を採取し, -20°C で冷凍保存し, 検査直前に室温($15-30^{\circ}\text{C}$)に溶解し混和する¹⁾. また, 尿検体を -70°C , 3年間保存後の抗原検出が可能である²⁾. 髄液検体については冷蔵($2-8^{\circ}\text{C}$)または -20°C で1週間まで冷凍保存可能とされている¹⁾. 尿の濃縮により診断率が向上するとした報告もあるが, その有用性については確定していない^{3,4)}.

4. 測定法

a. 肺炎球菌尿中抗原検出キット(Binax NOW[®] *Streptococcus pneumoniae*)の原理

本キットはimmunochromatographic membrane assayの原理を利用した, 肺炎患者の尿中および髄膜炎患者の髄液中の肺炎球菌共通莢膜多糖抗原(C-polysaccharide: C-PS)の迅速検出法である(図1)³⁾.

b. キットの操作と判定

検体をキット付属の綿棒に侵し, キットの検体挿入口から検体を下段の穴に挿入し, 上段の穴までしっかり挿入する. すぐに付属のA試薬(クエン酸バッファー)を3滴, 滴下する. 粘着テープの覆いをはがして厚紙を二つ折りにすると検体が穴を通してニトロセルロース膜に吸収される. 反応の進行によりピンクの線がキット内の判定部分に出現する. 15分後に2本の線が認められれば陽性と判定する, ごくわずかであっても2本の線がみられた場合は陽性と判定し, 右のコントロールラインに1本のみ認められる

Meng Chen, Kazunori Oishi: Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University 長崎大学熱帯医学研究所 感染症予防治療分野

0047-1852/05/¥40/頁/JCLS

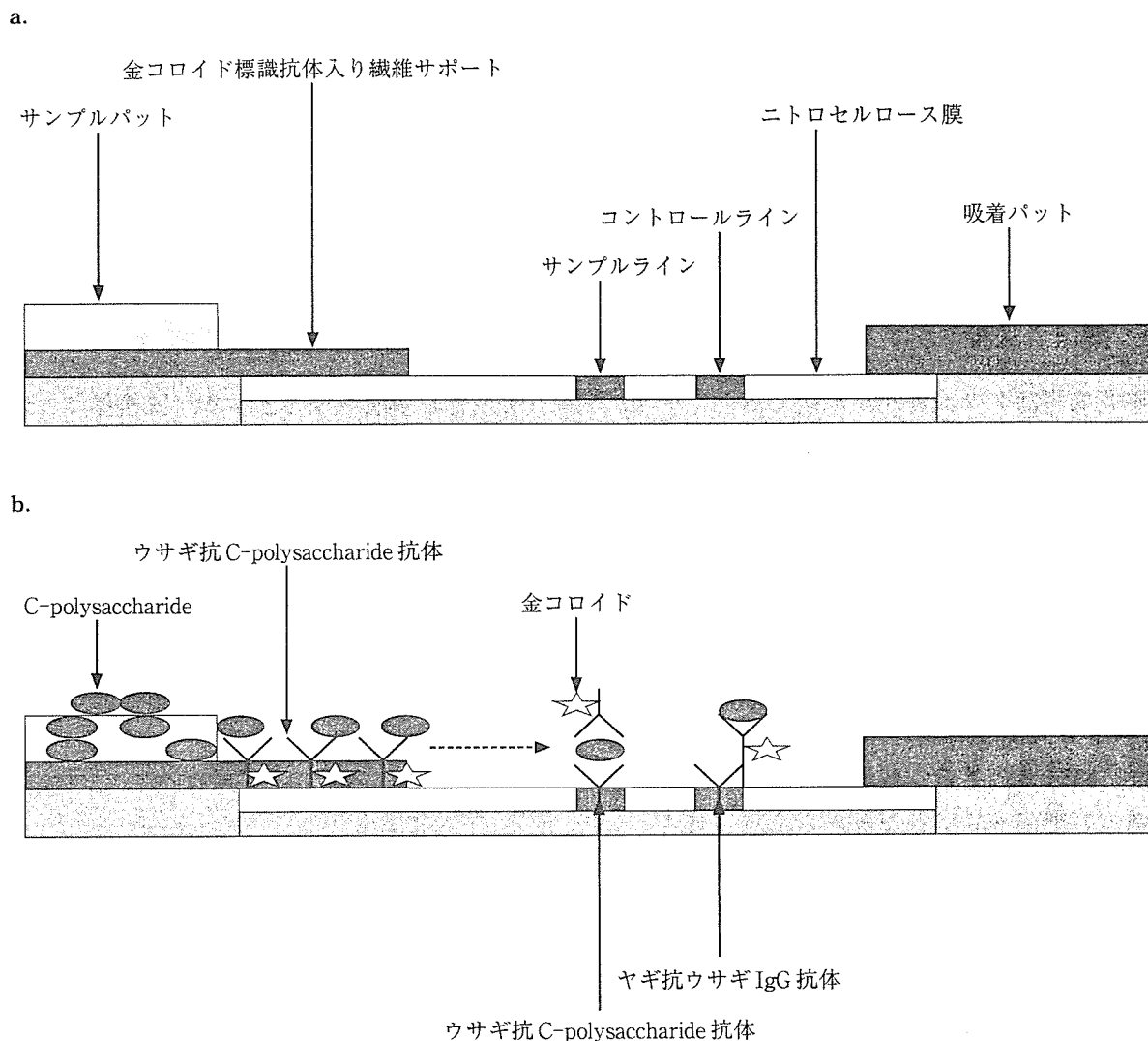


図 1 肺炎球菌尿中抗原検出キット

a. 横からみた肺炎球菌尿中抗原検出キットの構造。

b. 肺炎球菌尿中、髄液中抗原検出の反応系：尿中、髄液中の莢膜多糖抗原がキットの台紙のニトロセルロース膜中着色粒子を有するウサギ抗 C-polysaccharide 抗体と結合し、膜中を拡散する。この抗原抗体複合体は、キット左のサンプルラインでは、固相化された膜中のウサギ抗 C-polysaccharide 抗体と結合し、ピンク色に発色する。また、この抗体抗原複合体はキット右のコントロールラインにおいて、固相化されたヤギ抗ウサギ IgG 抗体と結合し、ピンク色に発色する。

場合は陰性と判定される。左のサンプルラインに1本のみみられる、あるいはコントロールラインの発色が15分以内に消失する場合は、再検する必要がある。抗原の濃度により15分以内にサンプルラインに発色することがあるが、15分以降に消失し、偽陽性となる可能性がある。

5. 基準値

肺炎球菌性肺炎患者の尿検体や肺炎球菌性髄

膜炎患者の髄液検体において陽性となる。陰性結果は、検体採取時の肺炎球菌感染が存在しないことを示唆しているが、肺炎球菌感染を完全に否定する結果でもない¹⁾。144種類の菌液について、肺炎球菌抗原検出キットで検討した成績では *Streptococcus mitis* 以外の143菌種で陰性であった¹⁾。

6. 生理的変動

肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種

後48時間-5日以内は尿中抗原が偽陽性を示すことがある^{1,5)}。また、肺炎球菌性肺炎を発症してから数週間にわたって持続的に尿中抗原陽性となることが知られている。

一方、小児における鼻咽頭への肺炎球菌の定着が尿中抗原結果に影響することが報告されている。Navarroらによれば、鼻咽頭に肺炎球菌を保有している小児(66.6%)の尿中抗原陽性率は明らかに肺炎球菌を保有しない小児の陽性率(32.9%)より高かった⁶⁾。また、彼らは肺炎球菌を保有していない小児において尿中抗原陽性率が高い理由として、低いレベルの肺炎球菌定着あるいはC-PSを保有する*S. mitis*の定着による可能性を示唆している。

7. 臨床的意義

Dominguezらは51例の肺炎球菌性肺炎症例における肺炎球菌尿中抗原検出について報告している³⁾。菌血症を伴う28例、菌血症を伴わない23例における尿中抗原陽性率はそれぞれ82.1%と78.3%といずれも高率で、両者間の差は認められなかった。全体の尿中抗原検査の感度は80.4%で特異度は97.2%であった。この結果から、彼らは肺炎球菌尿中抗原検出が、とりわけ菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎の診断に有用であるとしている。Marcosらは血液、胸水から肺炎球菌を分離できた68人の肺炎球菌性肺炎確実例において、尿中抗原検査は100%陽性の結果を得ている⁴⁾。その後、Gutierrezらも市中肺炎症例に対する前向き研究について報告している⁷⁾。彼らは、通常の細菌学的診断が得られた肺炎球菌性肺炎27症例において尿中抗原検査の感度は70.4%、特異度は89.7%であったとしている。また、彼らは抗菌薬治療後(12.1%)に対して、治療前(26.6%)の抗原検出率が高かったと報告している。更に英国における肺炎球菌性菌血症107例を対象とした検討においても、尿中抗原検査の感度は82%、特異度は97%であった⁸⁾。また、尿中抗原は治療7日後でも80-90%が陽性であった。更に、Murdochらは肺炎発症後の患者において数週間も尿中抗原が陽性になることを報告している⁹⁾。

したがって、尿中抗原陽性の判定には、肺炎球菌性肺炎既往の有無に留意する必要がある。

一方、Samraらは22例の肺炎球菌性髄膜炎症例における髄液中肺炎球菌抗原について検討している¹⁰⁾。このうち、7例において菌血症が認められている。これらの対象において、髄液中肺炎球菌抗原の感度は95.4%で、特異度は100%と高率であった。これらの結果は、肺炎球菌性髄膜炎における髄液中抗原検査の高い有用性を示している。しかしながら、これらの症例において尿中抗原の感度は57.1%であり、その診断的有用性は低いと考えられた。

8. 関連検査項目

a. スライドックスプニューモキット[®]

本キット(日本バイオメリュー・バイオテック)は、血液、喀痰、髄液、膿から分離培養した集落または血液培養した培養液から、肺炎球菌莢膜抗原(82種のセロタイプ)に対する特異抗体で感作したラテックス試薬を用いて、ラテックス凝集反応により肺炎球菌抗原を検出できる。

b. 血清中抗体濃度測定法

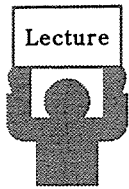
近年、肺炎球菌の多剤耐性化が臨床的な問題となっており、成人における23価肺炎球菌ワクチンに対する期待が高まっている。肺炎球菌ワクチン接種の効果を評価する目的で血清中莢膜ポリサッカライド(CPS)特異的IgG抗体濃度の定量法が標準化されている。WHOリファレンスラボが推奨する第3世代ELISA法によるCPS特異的IgG抗体測定方法では、ELISAプレートにCPSを適切な濃度でコーティングする。被検血清を共通抗原であるC-PSと22FCPSにより前吸収し、適切に希釈し標準血清検体とともにindirect ELISA法でCPS特異的IgG抗体濃度を測定する。

おわりに

肺炎球菌は呼吸器感染症、髄膜炎の重要な起炎菌の一つである。肺炎球菌抗原検査の臨床応用により、肺炎球菌による肺炎、髄膜炎の診断率が向上することが期待される。

■ 文献

- 1) NOW[®] *Streptococcus pneumoniae* Test. Product Instructions.
- 2) Stralin K, et al: J Clin Microbiol 42(8): 3620-3625, 2004.
- 3) Dominguez J, et al: Chest 119: 243-249, 2001.
- 4) Marcos MA, et al: Eur Respir J 21: 209-214, 2003.
- 5) Robin K: Pediatric Infect Dis J 16: 720, 1997.
- 6) Navarro D, et al: J Clin Microbiol 42(10): 4853-4855, 2004.
- 7) Gutierrez F, et al: Clin Infect Dis 36: 286-292, 2003.
- 8) Smith MD, et al: J Clin Microbiol 41: 2810-2813, 2003.
- 9) Murdoch DR, et al: Clin Infect Dis 37: 153-154, 2003.
- 10) Samra Z, et al: Diagn Microbiol Infect Dis 45: 237-240, 2003.



解説

肺炎球菌ワクチン* — 5年後の再接種の是非—

大石和徳**

Key Words : pneumococcal vaccine, revaccination, serotype specific antibody, safety

はじめに

肺炎球菌は成人においては肺炎を含む下気道感染症の主要な起炎菌である。近年、本菌の多剤耐性化が臨床的な問題となっている。このような背景から、本邦でも高齢者における肺炎球菌ワクチンへの期待が高まっており、現実には肺炎球菌ワクチン接種も普及しつつある。しかしながら、今後は日本として肺炎球菌ワクチンをどのように利用していくのかという、国家方針が重要になる。肺炎球菌ワクチンを勧告するの否か、インフルエンザ同様に二類疾病として定期予防接種化が可能か否かを早急に検討する必要がある。また、現在承認されていない再接種の問題も残されている。本稿では成人における肺炎球菌ワクチンの再接種の是非について考察する。

肺炎球菌莢膜ポリサッカライドとその効果

肺炎球菌はグラム陽性双球菌で多糖体(ポリサッカライド)からなる莢膜に覆われている。莢膜ポリサッカライド(CPS)には少なくとも90の莢膜血清型が存在する¹⁾。T細胞依存性の蛋白質抗原と異なり、CPSはT細胞非依存性抗原である。ヒトにおいては蛋白質抗原がIgG1サブクラスを誘導するのに対し、CPSは主にIgG2サブクラスを誘導する。このCPS特異的IgGによる補体依存性オプソニン活性は肺炎球菌感染症に対する宿主

感染防御の中心的役割を果たすとされている²⁾³⁾。

肺炎球菌CPSワクチンが承認されて以来、これまでに多くの肺炎球菌ワクチンによる免疫能正常者における菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌性感染症に対する予防効果に関する報告がある^{4)~6)}。このような、研究結果を受けて、米国Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)は肺炎球菌ワクチン接種を以下の対象者に推奨している(表1)⁷⁾。免疫能正常者においては65歳以上の高齢者、2~64歳で慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病の患者、無脾状態の患者に対して明らかな証拠に基づくAランクの推奨をしている。免疫正常者でも2~64歳で慢性肝疾患、アルコール中毒、脳脊髄液漏の患者にはBランク(中等度の証拠)、HIV感染者を含む免疫不全患者にはCランク(明らかな有効性の証明がない)の推奨をしている。

一方、成人における肺炎球菌感染症の大半は菌血症を伴わない(非侵襲性)肺炎である。これまでに実施されたいくつかのprospective studyにおいては、肺炎球菌ワクチンの菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎に対する予防効果は明らかになっていない^{8)~10)}。しかしながら、これらの研究では肺炎球菌ワクチンの効果を示すには対象者数が不十分であったことが指摘できる。その後、Jacksonらは47,365人の65歳以上の高齢者を対象とした23価肺炎球菌ワクチンの効果に関するretrospective studyの結果を報告した¹¹⁾。23価肺炎球菌ワクチン接種は、本研究においても確

* Pneumococcal vaccine : is revaccination recommended five years after the initial vaccination?

** Kazunori OISHI, M.D.: 長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野(〒852-8523 長崎市坂本1-12-4) ; Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki 852-8523, JAPAN

表1 肺炎球菌ワクチンの適応および勧告

接種推奨の対象	期待される有効性	再接種
65歳以上	A	前回接種が65歳未満であったか、 接種後5年以上経過している場合
2~64歳で 慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病	A	必要なし
2~64歳で 慢性肺疾患、髄液漏、 アルコール依存症	B	必要なし
2~64歳で 機能的または解剖的無脾症	A	・11歳以上：前回接種後5年以上経過 ・10歳以下：前回接種後3年
2~64歳で 特殊環境下の人種・民族 (アラスカ先住民・アメリカインディ アンを含む)	C	必要なし
2歳以上の免疫不全状態 ①HIV感染、②悪性腫瘍、 ③ネフローゼ症候群、慢性腎不全、 ④免疫抑制状態(臓器移植、長期に わたるステロイド療法など)	C	・初回接種後5年以上経過 ・10歳以上で前回接種後3年

期待される有効性。A：疫学的、臨床的に高い有効性あり。B：疫学的、臨床的に満足できる有効性あり。
C：有効性は必ずしも証明されていないが、ハイリスクであり個々における有効性を期待。

(文献⁷⁾より引用)

かに肺炎球菌性菌血症を40%減少させているものの、市中肺炎の発症および死亡を有意に減少させることができなかった。これに対し、Nicholらはretrospective cohort studyにおいて、肺炎球菌ワクチン接種は慢性肺疾患患者における肺炎による入院リスクと死亡率を低下させ、さらには直接的な医療コストを軽減させると報告している¹²⁾。今後、本邦における肺炎球菌ワクチンの菌血症を伴わない肺炎に対する効果についてさらなるエビデンスの蓄積が必要と考えられる。

一方、スウェーデンにおいてインフルエンザワクチンと23価肺炎球菌ワクチンによる20万人を超える65歳以上の高齢者を対象としたインフルエンザ・肺炎球菌性肺炎の予防効果に関する大規模な前向き研究が実施されている¹³⁾。本研究において両ワクチン接種群は、非接種群に対して、インフルエンザ感染、肺炎球菌性肺炎の発症率、および死亡率の有意な減少が認められている。このように、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用による高齢者肺炎に対する効果が明らかとなっている。さらに、Nicholは同様

の効果を慢性肺疾患において検討している。彼女らは、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用により、いずれのワクチン接種も受けなかった場合に比較して肺炎による入院のリスクは63%低下し、死亡のリスクは81%低下したとしている¹⁴⁾。これらの研究結果と本邦で65歳以上の高齢者に対してインフルエンザワクチンが定期予防接種化されている現実を考え合わせれば、今後は本邦においても肺炎球菌ワクチン単独の効果よりも肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種の効果を評価するのがより現実的であろう。

肺炎球菌ワクチン初回接種後の血清型特異免疫応答の維持

肺炎球菌ワクチン接種後に感染防御抗体として機能する血清型特異抗体は少なくとも5年間以上維持されるとされている¹⁵⁾。しかしながら、宿主側要因によりワクチン接種後の血清型特異抗体応答や抗体の維持期間は異なることが知られている。

Sankilampiらは62名の高齢者に対して、23価肺炎球菌ワクチン接種後の血清中IgG抗体濃度の推移を接種3年後までEIA法を用いて測定している¹⁶⁾。血清型4, 6B, 9V, 14, 19F, 23Fに対する抗体濃度(相乗平均濃度)は接種1か月後に十分に増加(2.6~5.3倍)を示した。接種後3年間で、血清型4, 9V, 23Fでは接種前値に接近し、血清型6B, 19Fでは接種前値と同等にまで低下したとしている。血清型14型は例外であり、接種3年後でも接種前の3倍の抗体濃度を維持していた。血清中血清型抗体IgG濃度は、血清型や年齢、性別にかかわらず経年的に低下し、血清型抗体IgG濃度の維持期間の重要な予測因子は最初の抗体応答の程度であったとしている。これらの結果から、著者らは高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの再接種を初回接種の3~4年後に実施すべきとしている。

Rubinsらは基礎疾患を有する53名の高齢者を対象に、23価肺炎球菌ワクチン接種後の血清中特異IgG濃度を接種後16か月までELISA法で測定した¹⁷⁾。高齢者における接種1か月後の血清中特異IgG濃度は有意に増加し、その増加は若年者(平均28歳)と同等であった。また、接種16か月後まで接種前レベルに比較して有意に高い濃度を維持していたと報告している。しかしながら、彼らは高齢者の中に20%程度の低応答者が存在することも指摘している。

肺炎球菌ワクチン再接種後の血清型特異免疫応答

Mufsonらは14価ワクチンを接種した56~79歳の15名に6年後に23価ワクチンを接種し、その後の血清中特異抗体濃度の動態を検討した¹⁸⁾。初回接種後に、12価の血清型特異的抗体濃度は平均で接種前の3.1倍の上昇が認められたのに対し、再接種後には平均1.5倍の上昇が認められた。また、彼らは再接種後に重篤な副反応が認められないことにも言及した。結論として、再接種は安全であり、特異抗体誘導は初回接種の約半分程度であると報告した。

一方、Davidsonらも、慢性疾患患者において23価肺炎球菌ワクチン接種の初回接種と6年以上後の再接種による免疫誘導能について同様に

比較した¹⁹⁾。彼らは12価の血清中特異抗体濃度を測定し、初回接種後の抗体濃度が前値の1.4倍以上となった割合(平均54%)と再接種後の抗体濃度が前値の1.4倍以上となった割合(平均54.7%)を比較し、両者の特異抗体応答は同等であったと報告している。

肺炎球菌ワクチンの再接種と安全性

Jacksonらは50歳から74歳までの年齢層で、過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない901名、少なくとも5年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある513名を対象として、接種前の血清中特異IgG濃度とワクチン接種による副反応の関連性について検討している²⁰⁾。その結果、接種後6日以内の発熱は初回接種、再接種いずれにおいてもほとんど認められなかった。しかしながら、局所反応は再接種群が、初回接種群に比較して有意に多かった。また、接種後2日間における症状としては腕の痛みが頻繁に認められ、初回接種が57%に対し、再接種では74%であった。さらに、再接種と局所副反応について検討したところ、大きな局所反応(少なくとも10.2cm以上)の頻度は再接種群(11%)では初回接種群(3%)に比較して有意に高かった。しかしながら、これらの局所反応は接種後平均3日以内に自然に消失した。さらに、免疫能の正常な成人において、接種前の血清型特異IgG濃度と大きな局所反応(10.2cm以上)との関連性を検討した。4, 14, 23Fのすべての血清型において高い血清中特異IgG濃度を有する人において大きな局所反応(少なくとも10.2cm以上)が認められることが報告されている。彼らは結論として、肺炎球菌ワクチンが推奨される対象において再接種により自然軽快する局所反応がより頻繁に起こるが、この副反応により再接種が禁忌となることはないとしている。

5年後の再接種の是非

これまでに、米国ACIPは23価肺炎球菌ワクチンの再接種を推奨している(表1)。65歳以上の健康な高齢者で、前回接種が65歳未満であったか、接種後5年以上経過している場合には再接種をAランクで推奨している。また、機能的または解剖学的無脾症の11歳以上で前回接種後5年以

上経過した人,あるいは10歳以下で前回接種後3年経過した人にも同様のAランク推奨をしている。しかしながら,本邦においては1987年の肺炎球菌ワクチンの認可時に再接種は認めないとされたままであり,その後の添付文書の改訂は実施されていない。

前述したように,高齢者においては肺炎球菌ワクチン接種後,血清型特異抗体濃度は接種後5年以内に減衰することも報告されており¹⁶⁾,初回接種5年後以降には再接種の必要性が考えられる。また,再接種後の血清型特異抗体応答は,初回と同等もしくは約半分であることが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。再接種による安全性については,初回接種に比較して大きな局所反応を示す頻度が多くなるものの,平均3日以内に自然消失し,禁忌になる程度の副反応は認められなかった²⁰⁾。これらの結果から,肺炎球菌ワクチンの再接種は妥当と考えられる。現在,厚生労働省は肺炎球菌ワクチンの再接種の認可に向けて検討中であり,今後の動向に注目したい。

おわりに

現在,本邦における65歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンの接種率はその販売数から推定し約2%である。米国の同年齢の対象における接種率(64%)と比較すると,本邦における接種率が極端に低いことがわかる²¹⁾。この違いは,65歳以上の高齢者に対して米国ACIPが肺炎球菌ワクチンを勧告し,さらにメディケアという医療保険によりその費用を償還されていることに起因している。したがって,現在の本邦における急務は,高齢者の健康対策として肺炎球菌ワクチンを勧告し,定期接種化を実施することである。この実現のためには,日本独自の肺炎球菌ワクチンの有用性に関するエビデンスを提示していく必要がある。

文 献

- 1) Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microb 1995 ; 33 : 2759.
- 2) Vioarsson G, Jonsdottir I, Jonsson S, et al. Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1994 ; 170 : 592.
- 3) Musher DM, Chapman AJ, Goree A, et al. Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1986 ; 154 : 245.
- 4) Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal vaccines : History, current status, and future directions. Am J Med 1999 ; 107(1A) : 69S.
- 5) Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Eng J Med 1991 ; 325 : 1453.
- 6) Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination : a brief review. Vaccine 1999 ; 17 : S85.
- 7) Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases : Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practice. MMWR 1997 ; 46 (No.RR8) : 1.
- 8) Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients : results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Eng J Med 1986 ; 315 : 1318.
- 9) Ortqvist A, Hedlund J, Burman L, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Lancet 1998 ; 351 : 399.
- 10) Koivu I, Sten M, Leinonen M, et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly : a randomized, single-blind population-based trial. Am J Med 1997 ; 103 : 281.
- 11) Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccine in older adults. N Eng J Med 2003 ; 348 : 1747.
- 12) Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, et al. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. Arch Intern Med 1999 ; 159 : 2437.
- 13) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adult aged 65 years or older : a prospective study. Lancet 2001 ; 357 : 1008.
- 14) Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza sea-

- sons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999 ; 17 : S91.
- 15) Fedson DS, Musher DM, Eskola J. In : Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Pneumococcal vaccine : Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders Co ; 1999. p. 553.
- 16) Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, et al. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1999 ; 176 : 1000.
- 17) Rubins JB, Puri AKG, Loch J, et al. Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 431.
- 18) Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, et al. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991 ; 9 : 403.
- 19) Davidson M, Bulkjow LR, Grabman J, et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic diseases. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 2209.
- 20) Jackson LA, Benson P, Sneller V-P, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999 ; 281 : 243.
- 21) CDC. Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged > 65 years and persons aged 18-64 years with diabetes or asthma-United States. *MMWR* 2003 ; 53 : 1007.

* * *

トピックス

I. 日常診療においてよくみられる肺炎

1. 細菌性肺炎（肺炎球菌性肺炎を中心に）

大石 和徳 吉嶺 裕之

要 旨

肺炎球菌性肺炎の成立機序として、呼吸器ウイルスの先行感染による気道上皮細胞への菌付着の重要性が示唆される。本邦の114症例の成人における肺炎球菌性肺炎症例の臨床像と起炎菌の薬剤耐性を検討した。患者の平均年齢は67.4歳で、菌血症頻度(2.6%)、致命率(4.4%)は欧米の成績に比較して低率であった。起炎菌のペニシリンおよびマクロライド耐性は高いものの、重症度および致命率と薬剤耐性との関連は明らかでなかった。〔日内会誌 94:2256~2260, 2005〕

Key words : 肺炎球菌, 気道上皮付着, 薬剤耐性, マクロライド併用療法

はじめに

肺炎は本邦における死因の第四位であり、2003年には約9万5千人が肺炎で死亡している。細菌性肺炎は多様な呼吸器病原性菌により惹起される肺実質感染症であり、市中肺炎のうちの大部分を占めている。細菌性肺炎の病因は市中肺炎と院内肺炎とで大きく異なるが、市中肺炎の起炎菌としては肺炎球菌が最も頻度が高く、市中肺炎の約20~40%を占めている。肺炎球菌に続いて、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、モラキセラ・カタラーリス、肺炎桿菌、ストレプトコッカス・ミレーリーグループ、嫌気性菌等がこれらに続く。本稿では肺炎球菌性肺炎について診断、治療の現状とその問題点について記載する。

1. 細菌性肺炎の成立機序

ライノウイルスやインフルエンザをはじめとするウイルス性上気道炎による気道障害は病原性菌の上気道への付着を助長し、その後の二次性細菌性肺炎を惹起する。これまでに、肺炎球菌は菌体表面のphosphorylcholine (PC) を介して、細胞表面上のplatelet activating factor (PAF) リセプターに結合し、細胞内に侵入することが知られている。その後、このような肺炎球菌の宿主細胞への付着・侵入機序とウイルス感染のかかわり合いから、新たな肺炎成立機序が明らかになっている。すなわち、ライノウイルスを*in vitro*で感染させた気道上皮細胞にはPAFレセプター発現が増強し、肺炎球菌の付着が亢進することが示されている¹⁾。また、インフルエンザウイルスを*in vitro*で肺上皮細胞に感染させた場合に、肺炎球菌の付着能が亢進することも報告されている。この実験系にノイラミニダーゼ阻害剤であるoseltamivirを添加すると菌付着が低下することから、インフルエンザウイルスのノ

おおいし かずのり, よしみね ひろゆき: 長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野