



急性呼吸器感染症 (ARI) の 今日的視点

大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター

大石 和徳

感染・炎症・免疫 第36巻 第4号 別刷

平成18年12月20日発行

東京 医薬の門社



おおいし・かずのり

1980年長崎大学医学部卒業，同年長崎大学熱帯医学研究所臨床部門に入局，1987年に米国 University Services University 留学後，1995年長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野講師，1997年同助教授，2006年より大阪大学微生物病研究所特任教授。研究テーマは呼吸器感染症，熱帯感染症の病態とその制御。

急性呼吸器感染症 (ARI) の今日的視点

大石 和徳*

Summary

我々は乳幼児の鼻咽腔の病原性菌の定着と肺炎発症との相関を明らかにした。また，呼吸器ウイルス感染と鼻咽腔細菌叢との細菌性肺炎の関連性が示唆される。発展途上国における乳幼児の肺炎予防戦略として肺炎球菌コンジュゲートワクチンが期待されている。2006年10月末時点で，ヒトのH5N1鳥インフルエンザ感染者は世界で10カ国から報告され，総数256例，その致命率は59.5%と極めて高い。致命例においては高いウイルス血症，サイトカイン血症が認められ，急速な呼吸不全を含む多臓器不全への進展が認められている。現時点では鳥-ヒトが主要な感染経路であり，ヒト-ヒト感染は限定的である。今後のインフルエンザパンデミック発生に対する警戒が必要である。

Key words : 小児肺炎，上気道の細菌定着，肺炎球菌コンジュゲートワクチン，ヒトH5N1鳥インフルエンザ，高サイトカイン血症，インフルエンザパンデミック

はじめに

肺炎を含む急性呼吸器感染症 (ARI) は，5歳以下の小児の死因の第一位であり，成人の死因としてもその上位を占めている。小児のARIにおいて上気道の細菌定着の役割や途上国における小児肺炎に対する肺炎球菌コンジュゲートワクチンの予防効果が注目されている。一方では，2003年に新興呼吸器ウイルス感染症として Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) が国際感染症として全世界に拡散し，人類に大きなインパクトを与えた。現在では，家禽やヒトの間でのH5N1高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) の流行がアジア，アフリカの広範な地域で遷延し，さらにはインフルエンザパンデミックに発展する可能性が指摘されている。このようなARIの現状と今後の課題について概説する。

I. 上気道の細菌叢の役割

1. 上気道の細菌定着と急性中耳炎

肺は外界と直接接しているため，上気道は多くの微生物の侵入に曝露されている。小児は生後1ヵ月までに鼻咽腔細菌叢を形成する¹⁾。肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ菌などが上気道に定着する。この間，乳幼児では上気道における粘膜免疫としての分泌型IgAの産生も生後1ヵ月から2歳までに次第に増加するとされている。一般に，これらの上気道の病原性菌は無症候性キャリアとして認識されるが，しばしば中耳炎や肺炎などの進展に関連すると推定されている。Syrjanenらは2歳以下の肺炎球菌による急性中耳炎の小児では本菌の鼻咽腔キャリア頻度は97~100%と極めて高く，肺炎球菌以外の急性中耳炎の患児では健常小児と同等のキャリア頻度(約30%)であったとしている²⁾。この意味では，小児の上気道における病原性菌の定着は感染症のリザー

* 大阪大学微生物病研究所
感染症国際研究センター
〒565-0871
大阪府吹田市山田丘3番1号
E-mail
oishik@biken.osaka-u.ac.jp

表1 ベトナム、ハノイにおける小児の急性下気道感染症患者と健常小児の鼻腔細菌叢の比較

	Pneumonia (n=91)	Acute bronchitis (n=73)	Control (n=70)
Male(%)	57(62.6)	53(72.6)	36(51.4)
Age(month ; mean ± SD)	14.5 ± 11.8	12.3 ± 9.4	15.0 ± 9.4
Body weight(kg ; mean ± SD)	8.8 ± 2.4	8.5 ± 2.1	NT
Organism	No. positive case(%)		
<i>Haemophilus influenzae</i>	24(26.3)	10(13.7)	4(5.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18(19.8)	13(17.8)	7(10.0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7(7.7)	1(1.7)	1(1.4)
Others	1(1.0)	1(1.4)	2(2.9)

バーとして機能している。実際に、急性中耳炎に罹患した親子間の肺炎球菌、インフルエンザ菌の遺伝子パターン^{3,4)}の調査では、ほとんどの親子ペアで同一の遺伝子パターンが認められている^{3,4)}。

2. 上気道の細菌定着と肺炎

小児肺炎の病因診断には限界がある。血液培養は細菌性肺炎の診断法として認知されているが、その感度は低い。経皮的肺穿刺法は最も確実な病因診断法であるが、侵襲的手技であり、小児肺炎患者に原因診断のためにリスクを負わせることは容認できない。

我々は、これまでにベトナム、ハノイ市の国立小児病院において小児急性下気道感染症(ALRI)患者を対象として、鼻咽腔の病原性菌定着との関連性について前向き研究を実施した。この研究において、我々は発熱、呼吸困難、咳嗽のある小児ALRI患者を登録し、胸部X線所見から肺炎と急性気管支炎とに診断した(表1)。ALRI患者の約90%に先行する上気道症状が認められた。さらに、我々は小児ALRI患者と小児健常者の鼻咽腔スワブ中の病原性菌を定量培養法により同定した。この結果、 10^6 cfu/ml以上の高濃度の病原性菌(肺炎球菌、インフルエンザ菌が主体)が肺炎で49.5%、急性気管支炎で28.8%、コントロール(健常小児)で17.1%の頻度で検出された(表1)。さらに、 10^6 cfu/ml以上の病原性菌が検出された症例と病原菌が 10^6 /ml未満の検出も

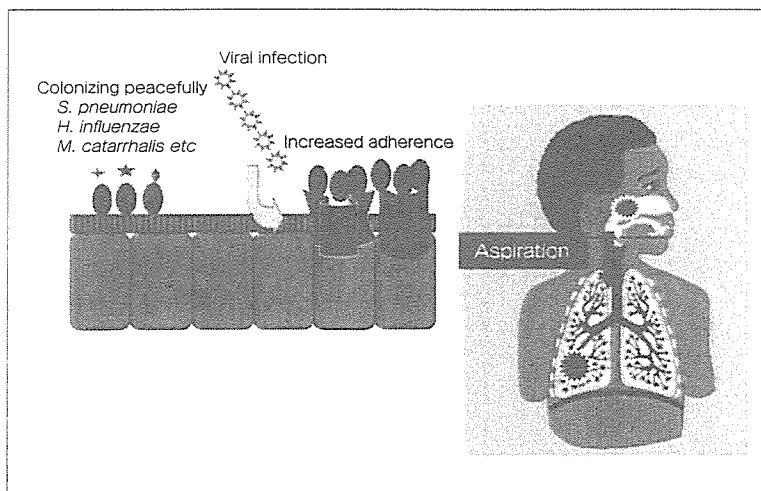


図1 小児の気道ウイルス感染と病原細菌の定着

しくは未検出と対比すると、 10^6 cfu/ml以上の高濃度の病原性菌の検出と肺炎発症には有意に関連性があることが明らかになった。これらの事実は乳幼児の肺炎患者では、先行する上気道の高濃度の病原細菌定着が、microaspirationにより肺炎を惹起することを示唆している(図1)⁵⁾。本研究の成績は、小児の細菌性肺炎の病態解明に寄与するだけでなく、ALRI患者においては鼻咽腔の定量培養が診断的意義を与えることも示唆している。臨床的にALRIと診断した小児において、鼻咽腔での高濃度病原細菌検出のX線による肺炎診断に対する特異度は71.2%と高く、感度も49.5%と経皮的肺穿刺法の感度(33~74%)と同等であった。

3. 上気道のウイルス感染と細菌定着

Cundellらは肺炎球菌の菌体表面の

表2 小児肺炎に対するコンジュゲートワクチンの効果

結果)9価コンジュゲートワクチンの接種が南アフリカの乳幼児のウイルス関連肺炎の頻度を有意(31%)に減少させた	
肺炎球菌コンジュゲートワクチンの肺炎発症抑制効果	
インフルエンザAの分離された肺炎	45%
RSウイルスの分離された肺炎	22%
パラインフルエンザウイルスの分離された肺炎	43%

フォスホリルコリンは血管内皮細胞上の血小板活性化因子(PAF)リセプターを介して結合し、細胞内に侵入することを明らかにした⁶⁾。しかも、この現象はTNFやトロンピンで活性化された血管内皮細胞において顕著であった。その後、このような肺炎球菌の宿主細胞への付着・侵入機序にウイルス感染とのかかわり合いから新たな視点が向けられている。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リセプター発現が増強し、肺炎球菌付着も亢進することが示されている⁷⁾。また、肺炎球菌のアドヘジンであるcholine binding protein A(CbpA)は咽頭上皮に発現するpolymeric immunoglobulin receptor (pIgR)に結合し、細胞内に侵入、細胞内輸送を経て粘膜バリアーを突破する機構を持っている⁸⁾。Palらは腸管粘膜上皮のpIgRの発現もreovirus感染により亢進することを報告している⁹⁾。また、彼らはpIgRが粘膜上皮におけるIgA分泌を担う分子であることから、reovirus感染がpIgRによるIgAの細胞内移動を介するreovirusに対する自然・獲得免疫誘導を示唆している。一方、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、肺炎球菌の上皮への付着能が亢進する。この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イラミニダーゼは気道傷害を介して肺炎球菌付着に関与すると考えられる¹⁰⁾。さらに、マウス肺炎実験モデルにおいてはインフルエンザウイルス先行感染において肺炎球菌性肺炎が重症化することも明らかになっている¹⁰⁾。

これらのウイルスと肺炎球菌との関連性に関する*in vitro*あるいは動物実験成績を要約すれば、生体内において呼吸器ウイルスは気道上皮細胞の傷害、レセプター発現を亢進することで、肺炎球菌の付着を増加させ、感染増悪のリスクを高めることが推察される(図1)。

II. 肺炎球菌コンジュゲートワクチン(CV)の小児肺炎予防効果

現在、海外では侵襲性肺炎球菌感染症を対象として7価、9価および11価のCVが開発中であり、CVはワクチン血清型による侵襲性肺炎球菌性感染症を85~97%予防できるとされている。そのうち、米国で認可されているPrenavirは7価のCVでキャリアタンパク質としてジフテリアトキソイド(CMR₁₉₇)、アルミニウムアジュバントを用いている。2歳以下の乳幼児に対して、CVを6~8週間隔で2~3回、12~15ヵ月で追加接種、計3~4回の接種が行われる。

Madhiraは、9価のCVを用いた南アフリカの37,107人の乳幼児を対象とした、二重盲検、プラセボ試験の成績を報告している(表2)¹¹⁾。この研究で、CV接種により呼吸器ウイルス(インフルエンザA、RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなど)のいずれかが検出された肺炎の頻度を31%減少させることが明らかにされた。この結果は、CVが乳幼児の肺炎を予防するだけでなく、ウイルス関連性肺炎の発症に肺炎球菌が重要な役割を果たしていることを示唆している。そ

表3 WHOに報告されたヒト高病原性鳥インフルエンザA (H5N1) 感染確定例数

	2003		2004		2005		2006		合計	
	確定症 例数	死亡例 数	確定症 例数	死亡例 数	確定症 例数	死亡例 数	確定症 例数	死亡例 数	確定症 例数	死亡例 数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
中国	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	15	7	15	7
インドネシア	0	0	0	0	19	12	53	43	72	55
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
合計	4	4	46	32	97	42	109	74	256	152

(10/31/06現在)

の後、Cuttsらもガンビアにおける17,437人の乳幼児に対する9価CVの効果をも、二重盲検、プラセボ試験において報告している¹²⁾。この研究で、6～51週の乳幼児に対する3回のCV接種により、胸部X線で診断できた肺炎は37%減少した。CVの効果は、侵襲性感染症に対しては2例/1,000child-yearsの減少だったが、肺炎に対しては15例/1,000child-yearsの減少が認められ、肺炎に対する効果は7.5倍大きかった。この結果は、途上国におけるCV接種導入が死因の第一位を占める乳幼児肺炎に対する世界的戦略になりうることを示唆している。しかしながら、CVの供給体制の現状は途上国のみならず、先進国においても不十分であり、また高いコストもその普及を妨げる大きな要因となっている。

Ⅲ. ヒトのH5N1鳥インフルエンザ感染症

1. 症例発生

1997年5月から12月にかけて香港でヒトにおけるH5N1鳥インフルエンザによるアウトブレイクが発生した。2003年12月からアジア諸国(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)で家禽を含む鳥類におけるH5N1のアウトブレイクが発生したが、こ

れに引き続き2004年1月にはヒトのH5N1鳥インフルエンザ感染事例がベトナム、タイで発生し、2005年にはインドネシア、中国、カンボジアに波及し、2006年には中東諸国、中央アジア、アフリカへとさらに拡大している。ヒトと家禽が同一環境に居住する生活習慣が現在のトリ-ヒト感染経路を維持し続けている。現在までにWHOから公式に発表されたヒトH5N1鳥インフルエンザの症例は256名に及び、その死亡率は59.5%である¹³⁾。全体の症例数は2003年以来増加し続け、2006年も10月末時点で2005年に比較して増加している(表3)。このような現状において、世界保健機関(WHO)は新興感染症の発生中心としてアジア-パシフィック地域の重要性を強調している。この地域ではSARSやH5N1鳥インフルエンザが発生し、さらに現在もインドネシアをはじめとする東南アジア諸国でH5N1-HPAIの家禽やヒトの間での流行が遷延し、インフルエンザパンデミック発生へと発展する可能性が指摘されている。

2. ウイルス伝播様式

1997年の香港の事例では、発症の1週間以内に家禽市場での曝露が認められている。しかし、最近の事例では多くの患者は家禽との直接的な接触が認められている。したがって、トリ-ヒト感染は確実に

存在する¹⁴⁾。一方、ヒト-ヒト感染については、現時点では限定的と考えられる。しかしながら、いくつかのクラスターにおいてヒト-ヒト感染は疑われており、1事例においては子供から母親、伯母への感染が明らかになっている¹⁵⁾。また、患者と接触した医療従事者における血清免疫学的検討からはヒト-ヒト感染効率は低いとされている。しかしながら、ベトナムでは感染患者に曝露された看護師が重症感染症を発症した事例の報告もある¹⁶⁾。現時点で、ベトナムやタイでの血清サーベイランスの成績からは、無症候性感染の確証は得られていない。また、RT-PCR法を用いた詳細なサーベイランスから、北ベトナムにおいて軽症例や多くの高齢者の感染例、多数かつ長期間におよぶ家族内集積などの存在が明らかになっている¹⁶⁾。

鳥型インフルエンザウイルスはシアル酸レセプター SA α 2,3 Gal を認識し、一方ヒト型インフルエンザウイルスはシアル酸レセプター SA α 2,6 Gal を認識する。最近、Shinyaらはヒトの気道組織におけるこれらのレセプターの分布について検討し、SA α 2,3 Galは主に末梢気道の無繊毛円柱上皮に存在し、SA α 2,6 Galは主に咽頭、気管、気管支に存在することを報告している¹⁷⁾。この結果は、ヒトがH5N1鳥インフルエンザウイルスに曝露されても、ウイルスはそのレセプターが豊富に存在する末梢気道まで到達できず、結果的にヒト-ヒト感染が起こりにくいことを示唆している。一方、ヒトから分離されたH5N1鳥インフルエンザがSA α 2,3 Galだけでなく、SA α 2,6 Galにも低効率ながら結合することも報告されており、

H5N1鳥インフルエンザがヒトへの適応を高めている可能性が指摘されている¹⁸⁾。

3. 臨床病理像

多くの症例は健康な小児あるいは成人である。患者年齢の中央値は9.5歳~22歳であった。潜伏期は1~8日とされ、通常のインフルエンザより長い¹⁶⁾。

初発症状は高熱と下気道症状を伴うインフルエンザ様症状であり、高病原性トリインフルエンザH7症例のように結膜炎症状を伴うことは稀である。血液を混じらない水様性下痢は通常のインフルエンザより頻繁に起こる。呼吸器症状を伴わず、脳症と下痢を呈した症例の報告もある¹⁹⁾。

初発症状に続いて、下気道症状がしばしば認められ、発症から5日後には呼吸困難が認められる。この時期には、ほとんどの症例で胸部X線上、肺炎を発症している。胸水の合併は稀である。これまでの経過はウイルス性であり、二次性細菌感染は一般に関与しないと考えられる。この直後に急性呼吸不全へ進展するとされている。腎不全徴候を伴う多臓器不全や心不全がしばしば認められている。1997年の香港におけるH5N1の18例のうち重症11例では平均26歳であった。これに対し最近の報告では、多くの死亡例が乳幼児、小児に認められている。患者死亡は発症から平均9~10日に起こっており、多くの死因は進行性の呼吸不全である。さらに、Gruberらは65例のH5N1感染症の報告例のうち、臓器維持装置が必要であった41例についてその臨床的特徴をまとめている(表4)²⁰⁾。年齢は平均13歳(6~24歳)で、全体の入院中死亡率は90%

表4 41例の臓器維持装置を必要としたH5N1感染患者の臨床像

特徴	n	要約データ
年齢, 中央値(歳)	41	13
性別(男:女)	41	21:20
入院下の致命率	41	90%
入院前の症状の期間, 中央値(日)	30	5
臓器維持装置の必要になるまでの入院期間(日)	16	2
入院から死亡までの日数, 中央値(日)	21	6
臓器不全の頻度	41	
多臓器不全		68%
呼吸不全		98%
心血管不全		44%
血液学的異常		29%
脳神経系異常		2%
腎不全		24%
肝不全		7%
消化器異常		41%
ARDSの頻度		54%
気胸の頻度		17%

であった。発症から入院までは約5日の経過があり、16例の患者において入院から臓器維持装置の装着までの期間は2日と短かった。21例の入院から死亡までの期間は6日であった。また、acute respiratory distress syndrome (ARDS) の合併頻度は54%であり、さらに人口呼吸器装着中に17%に気胸を合併していた。これらの事実から、本症患者のマネージメントにおける呼吸管理の重要性が明らかである。

1997年の香港におけるH5N1の死亡6例中2例の剖検所見では骨髓像における反応性の血球貪食症候群の所見が顕著で、線維化を伴う急性肺障害も認められている²¹⁾。この報告では患者の血液中の可溶性interleukin-2, interleukin-6, interferonの増加が認められ、血球貪食症候群との関連性が示唆されている。限られた剖検肺所見の成績から、H5N1感染症の主要な肺所見はdiffuse alveolar damage (DAD)と肺間質のリンパプラズマ浸潤と線維性変化とされている²⁰⁾。DADは2週間の経過で死亡した患者の急性期に認められ、また壊死性胞隔炎も認められている。SARSとの共通点は、肺細胞(pneumocyte)が主要な標的細胞であること、DADの存在、肺やリンパ節における反応性の血球貪食症候群、脾臓のリンパ組織の消失、骨格筋線維の壊死、急性尿細管壊死、血液からのウイルス分離などが挙げられる²²⁾。一方、SARSとの相違点は、H5N1ではより急速にDADへと進展し、急性期にはより出血性でかつ壊死性である。また、SARSでは見られなかった髄液からのH5N1ウイルス分離や脳病変

の存在が報告されている¹⁹⁾。

最近になって、ベトナムの18例のH5N1症例の免疫ウイルス学的解析から、死亡したH5N1症例においては高いウイルス量と血中のリンパ球減少、高サイトカイン血症が認められることが報告された²³⁾。とりわけ、咽頭には 10^7 、血中と直腸には $10^4 \sim 10^5$ のウイルスコピーが検出されている。これらの成績から、生体内でのウイルスの過剰な増殖と生体のサイトカイン反応がヒトH5N1感染症の中心的病態であることが明らかである。反応性の血球貪食症候群、高サイトカイン血症で特徴付けられるH5N1感染症は二次性hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)と考えられる。このため、EBウイルスに随伴するHLHに有効とされるHLH化学療法(副腎皮質ステロイド薬とetoposide, cyclosporinAなど)がH5N1感染症に対して提案されている²⁴⁾。

4. 診断

ウイルス分離、RT-PCR法によりH5N1感染は診断される。通常のインフルエンザに比べ、インフルエンザA/H5N1は鼻腔より咽頭で高頻度、高濃度に検出される¹⁶⁾。咽頭におけるウイルス検出は発症

表5 WHOによるヒトH5N1感染症の症例定義

1. 観察症例	公衆衛生当局がH5N1の可能性のため、観察下におくことを決定した人
2. 疑い症例	原因不明の急性熱性下気道疾患と咳嗽、息切れ、呼吸困難を呈している人と 発症の7日前に1つあるいはそれ以上の曝露がある a. 疑い症例、可能性例、確定症例との接触(1m以内) b. 過去1か月に動物やヒトのH5N1感染が疑われたり、確認された地域での家禽、野鳥、あるいはその死骸、その糞で汚染された環境への曝露 c. 過去1か月に動物やヒトのH5N1感染が疑われたり、確認された地域での生や未調理の家禽の消費 d. 動物(猫、豚など)のH5N1確定症例との濃厚な接触 e. 実験室などでH5N1ウイルスの汚染の疑いがあるサンプルのハンドリング
3. 可能性例定義1(WHO報告)	疑い例の基準に合致するヒト かつ 以下の付加的定義の一つ a. 胸部X線上の急性肺炎の浸潤影と呼吸不全の証拠 b. インフルエンザA型所見があるが、H5N1の証拠がない例 可能性例定義2: 時期、場所から可能性例や確定症例と疫学的繋がりを疑う、あるいは曝露歴がある原因不明の急性呼吸不全に陥りに死にそうなヒト
4. 確定症例(WHO報告)	疑い症例、可能性例の基準に合致するヒト かつ WHOがその検査結果を認めている国、地域、国際インフルエンザ検査室において得られた以下の検査が一つは陽性である a. H5N1ウイルスの分離 b. 2つの異なるPCR標的によるH5 PCR結果が陽性(influenza A and H5HA) c. H5N1の中和抗体の上昇が4倍以上 d. 発症後14日あるいはそれ以降に単一血清でH5N1のmicroneutralization antibody titerが1:80あるいはそれ以上と異なる血清学的検査が陽性(HI titer, H5特異的ウエスタンブロットイング)

蛍光抗体法陽性、ペア血清によるH5抗原に対する少なくとも4倍以上の抗体上昇のうち、1つかそれ以上の陽性所見が必要である。表にはWHOの症例定義を示した(表5)。H5N1疑い症例、確定症例は隔離下に観察、検査、治療を実施する。現在、流行がみられているH5N1ウイルスはM2遺伝子変異を有しており、アマンタジン耐性である。したがって、H5N1疑い症例には、検査結果を待たずに、ノイラミニダーゼ阻害剤を速やかに投与する。

6. 予防

現時点で承認されたH5ワクチンはない。最近になって、フランスで行われたインフルエンザA/Vietnam/1194/2004(H5N1)の不活化HAワクチンにアルミニウムアジュバントを併用したフェーズIスタディーの結果と、中国で行われた同ウイルス株の不活化全粒子ワクチンにアルミアジュバントを併用したフェーズIスタディーの結果が報告された^{25, 26)}。アジュバントを併用したHAワクチン、不活化全粒子のいずれによっても2回接種により高い安全性と免疫応答が認められている。本邦においても、日本のワクチンメーカーによりアルミアジュバントを併用した不活化全粒子ワクチンが開発され、その免疫原性が確認されている。しかしながら、このワクチン株(Vietnam/1194/04)はClade 1に属し、最近インドネシアや中国で分離されているClade 2(subclade 1-3)ウイルスに対しては効果が減弱することが予想される。このため、今後Clade 2ウイルスを用いたH5N1ワクチンの開発も必要である²⁷⁾。

から2~15日間(中央値5.5日)程度に認められている。インフルエンザウイルス迅速診断キットによるH5N1感染の検出感度はRT-PCRより低いとされており、タイの研究ではウイルス培養陽性例の36%がインフルエンザウイルス迅速キットで陽性であった。

5. 症例検出とマネージメント

動物のH5N1感染が流行する国や地域のすべての急性呼吸不全患者、とりわけ患者が家禽に曝露されている場合には、ヒトのインフルエンザA(H5N1)感染の可能性を考慮すべきである¹⁶⁾。しかしながら、本症の初期症状が非特異的であること、他の原因による急性呼吸器感染症も多いことから、早期の症例検出は困難である。ウイルスRNAの検出は有用であるが、実験室診断にはウイルス培養、インフルエンザA(H5N1)RNAのPCR陽性、

参 考 文 献

- 1) Bwlogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-54.
 - 2) Syrjanen RK, Kilpi TM, Kaijalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. *J Infect Dis* 2001; 184: 451-9.
 - 3) Hoshino K, Watanabe H, Sugita R, *et al.* High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4357-9.
 - 4) Watanabe H, Hoshino K, Sugita R, *et al.* Possible high rate of transmission of nontypeable *Haemophilus influenzae* including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains between children and their parents. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 362-5.
 - 5) Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, *et al.* Increased rate of isolation of drug-resistant bacterial pathogens with a heavy growth in the nasopharynx of children with radiological pneumonia in Hanoi, Vietnam. *Int J Infect Dis (under revision)*.
 - 6) Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* anchor to activate human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995; 377: 435-8.
 - 7) Ishizaka S, Yamaya M, Suzuki T, *et al.* Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 2003; 188: 1928-39.
 - 8) Zhang J-R, Mostov KE, Lamm ME, *et al.* The polymeric immunoglobulin receptor translocates pneumococci across human nasopharyngeal epithelial cells. *Cell* 2000; 102: 827-37.
 - 9) Pal K, Katzel CS, Brundage K, *et al.* Regulation of polymeric immunoglobulin receptor expression by reovirus. *J Gen Virol* 2005; 86: 2347-57.
 - 10) Poltola VT, Murti KG, McCuller JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005; 192: 249-57.
 - 11) Madhi SA, Klugman KP. The Vaccine Trialist Group. A role of *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature Med* 10: 811-3.
 - 12) Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, *et al.* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-46.
 - 13) World Health Organization (2006) WHO case definition for human infections with influenza A (H5N1) virus. Available at www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition_2006_08_29/en.
 - 14) Hien TT, Liem NT, Dung NT, *et al.* Avian influenza (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Eng J Med* 2004; 350: 1179-88.
 - 15) Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell S, *et al.* Probable person to person transmission of avian influenza (H5N1). 2005; 352: 333-40.
 - 16) The writing Committee of the World Health Organization (WHO) consultation on human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Eng J Med* 2005; 353: 1374-85.
 - 17) Shinya K, Ebina M, Yamada S, *et al.* Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-6.
 - 18) Mai Le Q, Kiso M, Someya K, *et al.* Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108.
 - 19) de Jong MD, Cam BV, Qui PT, *et al.* Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Eng J Med* 2005; 352: 681-91.
 - 20) Gruber PC, Gomersall CD, Joynt GM, *et al.* Avian influenza (H5N1): implication for intensive care. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 823-9.
 - 21) To KF, Chan PKS, Chan KF, *et al.* Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001; 63: 242-6.
 - 22) Ng WF, To KF, Lam WW, *et al.* The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1-a review. *Hum Pathol* 2006; 38: 1-9.
 - 23) de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, *et al.* Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Med* 2006; 12: 1203-7.
 - 24) Henter J-I, Chow C-B, Leung C-W, *et al.* Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet* 2006; 367: 870-3.
 - 25) Bresson JL, Perronne C, Launay O, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomized trial. *Lancet* 2006; 367: 1657-64.
 - 26) Lin J, Zhang J, Dong X, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvant whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 991-7.
 - 27) World Health Organization (2006) Antigenic and genetic characteristics of N5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines. www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines/recommendation-vaccine.pdf
-

分子呼吸器病

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 KDX浜町ビル

肺炎球菌ワクチンによる肺炎制御戦略

大石和徳* 陳 蒙**

Lecture Key Notes

- 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV) および 7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (CV) による血清型特異抗体誘導には、ワクチンに混入する TLR リガンドの存在が重要である。
- 23 価 PPV は成人の市中肺炎の死亡や重要化を低下させる。
- 23 価 PPV は 65 歳以下の COPD における肺炎発症を予防する。
- 11 価 CV は乳幼児肺炎の発症を予防する。

はじめに

23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV) は成人を対象とした肺炎球菌ワクチンであり、23 価 PPV の侵襲性肺炎球菌性感染症に対する効果のエビデンスから、米国疾病管理センター (Centers for Disease Control : CDC) は心臓・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、髄液漏などの基礎疾患を有する者、高齢者に対して本ワクチンを推奨している¹⁾。しかしながら、

これまで 23 価 PPV の肺炎に対する効果については、明確なコンセンサスは得られていない。

一方、PPV の無効な乳幼児を対象とした肺炎球菌コンジュゲートワクチン (CV) が開発され、米国では 2000 年に 7 価 CV が侵襲性肺炎球菌性感染症に対して認可されている。その後、米国をはじめとする先進国、途上国における CV の侵襲性感染症、肺炎、中耳炎などに対する臨床研究が実施されている²⁾。とりわけ、乳幼児の肺炎に対する CV の予防効果が明らかになり、世界で毎年 200 万人の死亡が推定されている小児肺炎の世界戦略として CV の役割がクローズアップされている (図 1)。

本稿では、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (PPS) の特異抗体誘導機構や 23 価 PPV の肺炎診療における新たな知見、CV の小児肺炎に対する効果について紹介し、今後の肺炎球菌ワクチンによる肺炎制御戦略について提案する。

key words

肺炎
肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV)
肺炎球菌コンジュゲートワクチン (CV)
血清型特異 IgG 抗体

* OISHI Kazunori / 大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター

** CHEN Meng / 長崎大学熱帯医学研究所 感染症予防治療分野

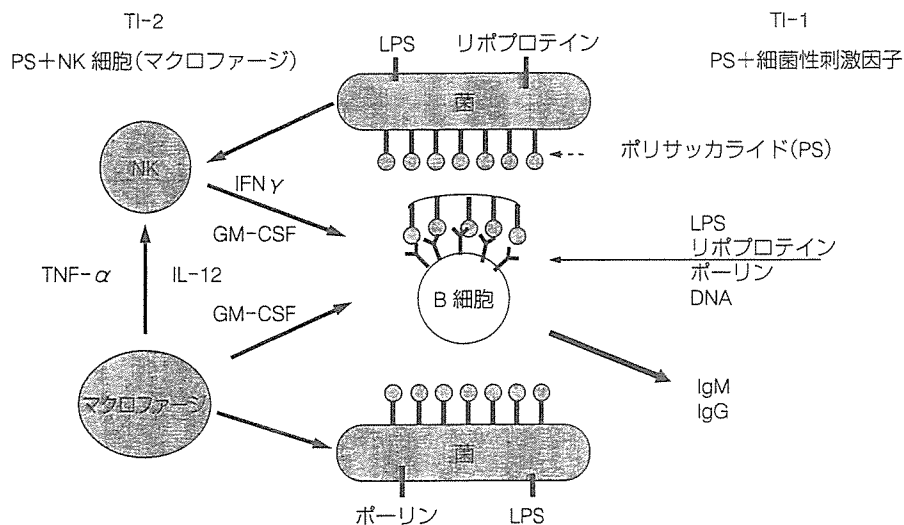


図11 T細胞非依存性抗原による免疫応答 (Snapper CM *et al.*, 1996³⁾より引用)

1. 肺炎球菌ワクチンによる液性免疫誘導のメカニズムとは

1) 血清型特異抗体と感染防御

肺炎球菌はグラム陽性双球菌で多糖体 (PS) からなる莢膜に覆われている。この PPS には少なくとも 90 の莢膜血清型が存在する。T 細胞依存性 (TD) の蛋白質抗原と異なり、PPS は T 細胞非依存性 (TI) 抗原である。ヒトにおいては蛋白質抗原が IgG 1 サブクラスを誘導するのに対し、PPS はおもに IgG 2 サブクラスを誘導する。しかしながら、生体における PPS による特異抗体産生機序の詳細はいまだ不明である。

2) T 細胞非依存性抗原と液性免疫誘導

TI 抗原には細胞増殖活性をもつリポポリサッカライド (LPS) に代表される TI-1 抗原と、PPS のように細胞増殖活性をもたず、B 細胞レセプターにクロスリンクすることで、B 細胞を活性化する TI-2 抗原が知られている。1996 年に Snapper らはこれらの PS 抗原の液性免疫誘導モデルを提唱している³⁾。すなわち、PS 抗原とクロスリンクした PS 特異的 B 細胞はある程度のクローナルな増殖はするが、抗原非特異的なシグナルが供給されなければ、特異抗体産生はしない。特異抗体産生のためには、自らは抗体産生を誘導しない以下のセカンドシグナルの供給が必要である。そのセカンドシグナルとは、

a) NK 細胞、マクロファージなどからインターフェロン (IFN) γ や GM-CSF などの産生、あるいは b) 他の細胞の非存在下で B 細胞のレベルで作用する菌体構成成分 (LPS, リポプロテイン, ポーリン蛋白質, 菌体 DNA) による直接的作用である。これらの TI 抗原とその周囲の免疫環境は T 細胞非存在下で、すみやかな PS 特異的免疫グロブリン産生誘導をもたらす。B 細胞を活性化する性格を有する TI-1 抗原においては、菌細胞壁構成成分による刺激を包括した多価膜型免疫グロブリンにより活性化された B 細胞がその液性免疫の根幹をなしている。一方、TI-2 抗原はもともと B 細胞を刺激する性格を欠くため、その抗体産生応答には菌体構成成分であるリポプロテインなどによるサイトカインシグナルが必要と考えられる。

最近になって、Sen らは 23 価 PPV, 7 価 CV によるマウスモデルにおける血清中 PPS 特異的抗体誘導機構に Toll-like レセプター (TLR) を介したセカンドシグナルの必要性を明らかにしている⁴⁾。彼らは PPV に含有される血清型 3 や 14 の PPS を野生型マウスと TLR 2 欠損マウスに接種し、両マウスにおける血清中の PPS 特異 IgM および IgG 産生を比較したところ、PPS 特異 IgM および IgG 産生誘導は TLR 2 欠損マウスで有意に低下していた。一方、血清型 3 や血清型 14 の PPS は試験管内で野生型マウスのマクロファージを刺激し、インターロイキン (IL)-6 産生を誘導するのに対し、IL-6 産生誘

表① ワクチン接種前後の特異 IgG 濃度と血清オプソニン活性の相関

対象者	接種前		ワクチン接種 2ヵ月後	
	抗血清型 4 IgG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	OPK titer	抗血清型 4 IgG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	OPK titer
004	0.84	<8	6.11	128
009	3.04	64	8.13	128
058	0.81	<8	10.73	128

OPK titer : オプソニン活性

導は TLR 2 欠損マウスのマクロファージではほぼ消失することから、TLR 2 依存性であった。血清型 3, 4, 14, 23 F の PPS による IL-6 や腫瘍壊死因子 (TNF)- α 産生誘導とは対称的に、弱免疫抗原とされる 6 B, 19 F などの PPS では野生型マウスマクロファージにおけるこれらのサイトカイン産生誘導は認められなかった。また、血清型 3, 14 の PPS をフェノールで抽出すると、この野生型マウスマクロファージによる IL-6 産生誘導活性は完全に消失した。さらに、PPS をフェノール抽出することで、マウスにおける血清中 PPS 特異的 IgM および IgG 抗体産生誘導は著明に低下した。すなわち、実験に使用された PPS 中の TLR 2 リガンドは PPS そのものではなく、PPS に 5% 以内に含まれる PPS の混入抗原であることが判明した。さらに、23 価 PPV による IL-6 産生誘導について検討し、TLR 4 欠損マウスにおいても IL-6 産生誘導が顕著に低下することから、23 価 PPV には TLR 2 リガンドのみならず TLR 4 リガンドも含まれていることが明らかになった。23 価 PPV に含まれる TLR 2 リガンドは易熱性であり、リポテイコ酸、ペプチドグリカン、リポプロテインなどが想定され、TLR 4 リガンドは熱耐性で非蛋白質因子と考えられる。一方、7 価 CV も 23 価 PPV と同様に TLR 2 依存的な IL-6 産生誘導が認められ、CV には TLR 2 リガンドが存在することが判明した。さらに、CV による特異 IgG 抗体産生は TLR 2 依存的で、とくに IgG 3, IgG 2 a が大きく影響された。このように、23 価 PPV および 7 価 CV による血清型特異抗体誘導には、PPV に混入する TLR リガンドの存在が重要であることが明らかになった。

2. 液性免疫モニターシステム

PPS 特異的 IgG による補体依存性オプソニン活性が

肺炎球菌に対する感染防御機構に重要な役割を果たしている⁵⁾⁶⁾。PPS 中には肺炎球菌の共通抗原である細胞壁ポリサッカライド (cell wall polysaccharide : CWPS) が約 5% 程度混入しており、23 価 PPV 接種後の血清中にも多くの CWPS 特異抗体が含まれている。この CWPS 特異抗体は血清オプソニン活性を阻害することが知られている⁵⁾。最近では、血清型 22 F CPS にも共通抗原が含まれることが示唆されており、CWPS と 22 F の吸収操作で血清型特異的 IgG 抗体濃度と血清オプソニン活性の相関が改善されることが示されている⁷⁾。この血清中特異 IgG 抗体濃度測定法は第三世代酵素免疫測定 (ELISA) 法として世界保健機関 (WHO) により推奨されている。さらに、われわれは Romero-Steiner らの方法に一部修正を加え肺炎球菌に対する血清オプソニン測定法を確立した⁸⁾。表①には健常者における肺炎球菌ワクチン接種後の血清中血清型 4 特異的 IgG 抗体濃度と血清型 4 の肺炎球菌株に対する血清オプソニン活性の相関を示している。接種前の血清中特異 IgG 濃度が $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の検体では、血清オプソニン活性が感度以下であるのに対し、肺炎球菌ワクチン接種後には特異 IgG 濃度の上昇とオプソニン活性の増加が認められている。

3. 高齢者や慢性呼吸器疾患患者における免疫応答の特徴とは

23 価 PPV 接種による血清中特異抗体産生応答は個体差が大きいことが知られている。しかしながら、PPS 特異抗体産生機序の詳細が不明であるため、抗体応答の個人差の決定要因は明らかでない。Rubins らは肺炎球菌ワクチンに対する低応答者を、PPV 接種後に測定した 7 血清型のうち 2 血清型以下で前値の 2 倍以上に上昇しない対象者と定義し、高齢者ではその 20% が低応答者であっ

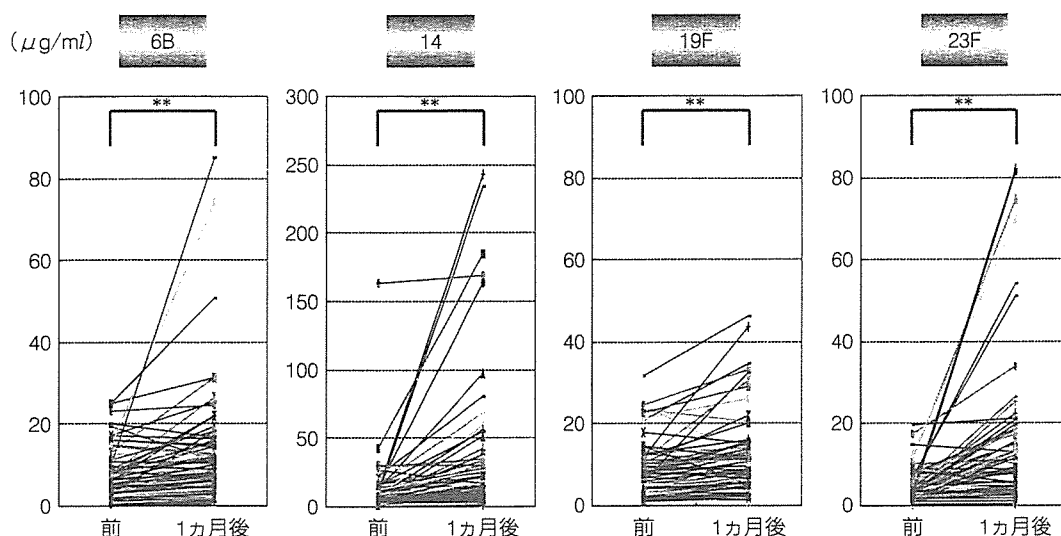


図2 慢性呼吸器疾患における23価PPV接種前後の血清型特異的IgG抗体濃度の推移 (n=84)
** p < 0.01 (vs 接種前)

たと報告している⁹⁾。これに対し、若年者では低応答者はまったく認められなかったとしている。同様に de Roux らもステロイド薬が投与されている慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者において、低応答者が20%前後存在することを指摘している¹⁰⁾。一方、Sankilampi らは高齢者を対象とした23価PPV接種後の血清中特異抗体濃度の推移について検討し、特異抗体濃度が接種前値まで低下するまでの期間を算定している。その結果、血清中特異IgG濃度が維持される期間は、血清型6Bでは約3年、19Fでは3.8年、23Fでは4.7年、14では7.7年と血清型で大きく異なることを明らかにし、高齢者では初回接種後3~4年での再接種が必要であるとしている¹¹⁾。

われわれは平均年齢が68歳である慢性呼吸器疾患患者84例に対して23価PPVを接種し、その接種前後の血清中PPS特異IgG濃度を第三世代ELISA法で測定した。測定した血清型はわが国で主要な4血清型(6B, 14, 19F, 23F)であった。PPV接種1ヵ月後の血清中特異抗体濃度は、いずれの血清型においても有意に上昇するものの、その免疫応答は個人差が大きかった(図2)。血清中の特異抗体増加比は血清型14や23Fでは2以上であったが、弱免疫原性血清型である6Bと19Fでは2以下であった。また、測定した4血清型のいずれの血清型においても血清中特異抗体濃度が接種前値の2倍に達しない患者を低応答者と定義すると全体の約30%が低

応答者であった¹²⁾。これらの低応答者では血清型14で有意ながら、わずかな特異抗体濃度の増加が認められるものの、他の血清型6B, 19F, 23Fに対する特異IgGはまったく増加が認められなかった。これらの既報やわれわれの成績から、1) 高齢者や慢性呼吸器疾患群における低応答者が20~30%に存在し、彼らは再接種の適応ではないこと、2) 応答者においては5年以内の再接種が望ましいことが結論である。今後、23価PPV接種が推奨される他の慢性疾患患者における低応答者の頻度についても検討が必要である。

4. 23価PPVは成人肺炎に対して有効か?

最近、われわれがわが国の成人の市中肺炎114例の原因菌として分離された肺炎球菌の血清型分布を調査したところ、その82.5%が23価PPV含有の血清型でカバーされていた¹³⁾。この結果から、23価PPVのわが国における成人の市中肺炎に対する臨床効果が期待される。しかしながら、これまでPPVの成人肺炎に対する効果については明確なエビデンスは示されていない。Jackson らは65歳以上の高齢者を対象としたretrospective cohort studyにおいて、PPV接種は肺炎球菌菌血症の有意な減少を認めたものの、市中肺炎に対する予防効果は認めなかったとしている¹⁴⁾。

Fisman らは米国 109 の病院において、62,918 症例の市中肺炎による入院患者について調査し、過去の PPV 接種の影響について検討している¹⁵⁾。彼らは過去の PPV 接種は、肺炎による入院に伴う死亡や呼吸不全の頻度を有意に減少させ、入院期間を 2 日短縮することを報告した。本論文は、PPV の肺炎発症予防より肺炎重症化予防効果を強調しており、注目に値する。COPD は市中肺炎のハイリスク疾患であるが、このような COPD 患者に対する PPV の有用性に関する報告は少ない。最近になって、Alfageme らは 596 例の COPD 患者を対象として、PPV の市中肺炎発症予防効果について報告している¹⁶⁾。彼らは PPV 接種群 (n=298) と非接種群 (n=298) を平均 979 日間、前向きに観察し、胸部 X 線で確認された肺炎球菌性もしくは原因不明の市中肺炎の発症を評価した。患者全体におけるワクチンの効果は明らかではなかったものの、65 歳未満の患者では 76% の発症頻度の減少、65 歳未満で重症の閉塞性機能障害 (FEV_{1.0} 40% 以下) の患者では 90% の発症頻度の減少と有意な肺炎発症予防効果が認められた。このように、COPD 患者の亜集団における PPV の肺炎発症予防効果が明らかとなった。

一方、Christenson らはインフルエンザワクチンと PPV の併用接種による 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・侵襲性肺炎球菌感染症の予防効果に関する大規模な前向き研究成果を報告している¹⁷⁾。両ワクチン接種群では、非接種群に対して入院を必要とするインフルエンザ感染・肺炎球菌性肺炎・侵襲性肺炎球菌感染症の発症率および死亡率の有意な減少が認められている。肺炎球菌性肺炎の発症にインフルエンザウイルス感染が関与する事実¹⁸⁾、わが国において 65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が二種定期接種となっている現状を考えれば、今後の PPV の有用性は 65 歳以上の高齢者を対象に、インフルエンザワクチンとの併用接種として推奨すべきである。

5. 7 価 CV は小児肺炎に対して有効性が期待される

現在、海外では侵襲性肺炎球菌感染症を対象として 7 価、9 価および 11 価の CV が開発中であり、CV はワクチン

血清型による侵襲性肺炎球菌性感染症を 85~97% 予防できるとされている。そのうち、米国で認可されている Prenavir は 7 価の CV でキャリア蛋白質としてジフテリアトキソイド (CMR₁₉₇)、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを用いている。2 歳以下の乳幼児に対して、CV を 6~8 週間隔で 2~3 回、12~15 ヶ月で追加接種、計 3~4 回の接種がおこなわれる。

Madhi らは、9 価の CV を用いた南アフリカの 37,107 人の乳幼児を対象とした、二重盲検、プラセボ試験の成績を報告している¹⁹⁾。この研究で、CV 接種により呼吸器ウイルス (インフルエンザ A、RS ウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなど) のいずれかが検出された肺炎の頻度を 31% 減少させることが明らかにされた。この結果は、CV が乳幼児の肺炎を予防するだけでなく、ウイルス関連性肺炎の発症に肺炎球菌が重要な役割を果たしていることを示唆している。その後、Cutts らもガンビアにおける 17,437 人の乳幼児に対する 9 価 CV の効果を、二重盲検、プラセボ試験において報告している²⁰⁾。この研究で、6~51 週の乳幼児に対する 3 回の CV 接種により、胸部 X 線で診断できた肺炎は 37% 減少した。CV の効果は、侵襲性感染症に対しては 2 例/1,000 child-years の減少だったが、肺炎に対しては 15 例/1,000 child-years の減少が認められ、肺炎に対する効果のインパクトが大きかった。これらの結果は、途上国における死因の第一位を占める乳幼児の肺炎に対する予防戦略になりうることを示唆している。しかしながら、CV の供給体制は先進国のみならず、途上国においても不十分であり、また高いコストもその普及を妨げる大きな要因である。

おわりに

現有の 23 価 PPV の単独、およびインフルエンザワクチンとの併用による成人肺炎に対する重症化予防、肺炎発症予防効果がより明らかになりつつある。9 価 CV のアフリカにおける乳幼児肺炎に対する効果は、世界における新たな小児肺炎予防戦略として期待される。また、液性免疫誘導機構の解明は、PPS ベースの肺炎球菌ワクチンの今後の新たな展開をもたらすことが期待され、今後の研究の進展が注目される。

文 献

- 1) Center for Disease Control and Prevention : Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **46** : 1-24, 1997
- 2) Klugman KP : Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* **1** : 85-91, 2001
- 3) Snapper CM *et al* : A model for induction of T cell-independent humoral immunity in response to polysaccharide antigens. *J Immunol* **157** : 2229-2233, 1996
- 4) Sen G *et al* : *In vivo* humoral immune response to isolated pneumococcal polysaccharides are dependent on the presence of associated TLR ligands. *J Immunol* **175** : 3084-3091, 2005
- 5) Vitharsson G *et al* : Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* **170** : 592-599, 1994
- 6) Musher DM *et al* : Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* **154** : 245-256, 1986
- 7) Concepcion NF *et al* : Pneumococcal type 22 F polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* **8** : 266-272, 2001
- 8) Romero-Steiner S *et al* : Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol* **4** : 415-422, 1997
- 9) Rubins JB *et al* : Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* **178** : 431-440, 1998
- 10) de Roux A *et al* : Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. *Respir Med* **98** : 1187-1194, 2004
- 11) Sankilampi U *et al* : Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* **176** : 1100-1104, 1997
- 12) Chen M *et al* : Comparative immune response between responders and low responders in patients with chronic pulmonary diseases during the 2 year period after pneumococcal vaccination. (manuscript in submission)
- 13) Oishi K *et al* : Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* **11** : 429-436, 2006
- 14) Jackson LA *et al* : Effectiveness of pneumococcal vaccine in older adults. *N Eng J Med* **348** : 1747-1755, 2003
- 15) Fisman DN *et al* : Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* **42** : 1093-1101, 2006
- 16) Alfageme I *et al* : Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* **61** : 189-195, 2006
- 17) Christenson B *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* **357** : 1008-1011, 2001
- 18) O'Brien KL *et al* : Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children : the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* **30** : 784-789, 2000
- 19) Madhi SA *et al* : A role of *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature Med* **10** : 811-813, 2004
- 20) Cutts FT *et al* : Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia : randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **365** : 1139-1146, 2005

大石和徳 : OISHI Kazunori

大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター 特任教授

1954年 長崎県出身
 1980年 長崎大学医学部 卒業
 1997年 同 熱帯医学研究所 助教授
 2006年より現職
 専門分野 : 呼吸器内科学, 感染症学, 熱帯医学
 研究テーマ : 急性呼吸器感染症の病態と予防



綜合臨牀 第55巻第12号
(平成18年12月1日発行 別刷)

新しいワクチンの開発

Development of influenza vaccines with new techniques

内田 隆一
UCHIDA Ryuichi

大石 和徳
OISHI Kazunori

永 井 書 店

新しいワクチンの開発

Development of influenza vaccines with new techniques

特集

内田 隆一
UCHIDA Ryuichi

大石 和徳*
OISHI Kazunori

2006-2007インフルエンザ対策

Key words ユニバーサルワクチン 経鼻粘膜ワクチン 不活化ワクチン
弱毒化生ワクチン 高病原性鳥インフルエンザワクチン

「インフルエンザワクチンは効かない」というのは誤解である。現行のヒトインフルエンザワクチンの効果は、健常成人において発症の防止を指標として70%程度であり、65歳以上の施設入所者においても、39℃以上の発熱を指標として30~50%、インフルエンザ関連死を指標として約80%の有効性が認められている。しかし、この効果は完全なものでなく、公衆衛生およびコストベネフィットの観点からも改良すべき点が多く残されている。

一方、近年東南アジアを中心に高病原性トリインフルエンザH5N1の人への感染例の報告が集積されている。ヒトからヒトへの伝搬性を獲得した場合、パンデミックをきたし、その劇症の経過のゆえに全世界的に甚大な被害が出る事が予想され、各国は警戒を強めている。本稿ではこれら現行のワクチンの問題点と新規開発されているワクチンについて概説し、さらに鳥インフルエンザに対するワクチン開発の現状を紹介する。

現行ワクチンの問題点

現在わが国で用いられているワクチンは不活化ワクチンだが、①発育鶏卵を用いて流行予測されるウイルス株を培養・精製、②エーテル処理によりウイルス膜脂質を除去し、ウイルス粒子を破壊したスプリットワクチンである。HA (Hemagglutinin) タンパクがその約3割を占めるためHAワクチンと呼ばれる。これが皮下注射によって投与される。

わが国では、インフルエンザワクチン導入当初は不活化全粒子ワクチンが用いられていたが、副作用による問題から1970年代から現行のスプリットワクチン(HA ワクチン)が用いられている。

望まれるワクチンにはいくつかの条件がある。

①発症、重症化の阻止に十分な免疫を誘導できること

②副作用が容認できる範囲のものであること
感染症が個人のみでなく集団を侵す疾患であることを考えるとこれだけでは十分ではない。

すなわち次のこともさらに必要である。

③流行時の急速な需要の増大に応じて、短期間にかつ大量に生産が可能であること

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター高病原性感染症研究部門 特任助手 *特任教授

④パンデミックを制圧するためには世界中の多くの人が免疫を獲得する必要がある。それゆえ、先進国のみではなく途上国においても多くの人が使用できるコストと投与の簡便性を有すること。

ユニバーサルワクチン

インフルエンザウイルス遺伝子は A・B とともに一本鎖 RNA よりなり、8つの分節に分かれている。一般に一本鎖 RNA ウイルスでは、遺伝子 RNA の複製時にミスコピーが起こってもそれを修正することができないため、点突然変異が生じやすい。現行の皮下注射によって誘導されるのは IgG 抗体であり、インフルエンザウイルスの主要な中和抗原である HA と NA (Neuraminidase) に点突然変異が集積 (drift) するとワクチンは有効性を失うことになる。またインフルエンザ A では鳥由来のウイルスとの間で遺伝子分節の交換が生じ大きな抗原性の変化 (shift) が起こりうる。

このような抗原性の大きな変化が起こればワクチンはさらに有効性を失う。

それゆえ、現行ワクチンでは毎年流行株を予測し、ワクチン株を選んでワクチン製造をしなければならない。これはワクチン製造の効率を悪くするのみでなく、ワクチン株 (流行予測株) と実際の流行株の差異が大きければワクチンの有効性も低下してしまうことになる。そこでさまざまな変化するウイルス株に共通な抗原をターゲットにしたワクチン (ユニバーサルワクチン) の開発が目指されている。この有力な候補になっているのが、M2 蛋白である。しかし M2 蛋白は単独では十分な抗体を誘導できない。B 型肝炎ウイルスのコア蛋白とのキメラ蛋白として免疫したり、DNA ワクチンとして投与するなどの工夫がなされている。その他に Nucleoprotein もユニバーサルワクチンの候補としてあげられる。

リコンビナント・バキュロウイルスによる合成 HA ワクチン

発育鶏卵によってインフルエンザウイルスを培養して、精製、不活化する現在の方法では生産可能なワクチン量とコストの問題もあり、投与できる 1 回ワクチン量も制限され、通常 HA として 15 μ g である。これに対し HA 遺伝子をバキュロウイルスに導入し昆虫の細胞で HA 蛋白を発現させると、低コストに大量の HA 蛋白を得ることができる。

通常ではワクチン効果を得られにくい高齢者においても、HA 抗原の 1 回投与量を上げることで良好な抗体誘導が得られることが報告されている。米国で行われた 65 歳以上の高齢者を対象とした 1 価のリコンビナント HA タンパクワクチンのランダム化二重盲検試験では、HA 1 回投与量を 135 μ g まで上げても副作用は容認できる範囲のもののみであり、H3 型のウイルスワクチンでは容量依存性の抗体誘導が認められた (135 μ g 1 回投与で HAI titer 4 倍以上の上昇 88%)。しかし、H1 型と B 型のインフルエンザワクチンでは投与量増量に伴う抗体誘導の増加は認められず、課題は残っている。

ビロソームワクチン

HA 蛋白と NA 蛋白をリポソーム上に組み込むことで抗原提示の効率を上げることが期待できる。ヨーロッパでは認可が得られている。スペインにおける 3~14 歳の小児 (ワクチン接種群 966 名、非ワクチン接種群 985 名) を対象としたプロスペクティブコホート研究の結果、インフルエンザ様症状を指標として 75.1% (95% CI 61.0~84.1%)、RT-PCR によって確認されたインフルエンザ A を指標として 88.4% (95% CI 49.2~97%) の有効性を示した。

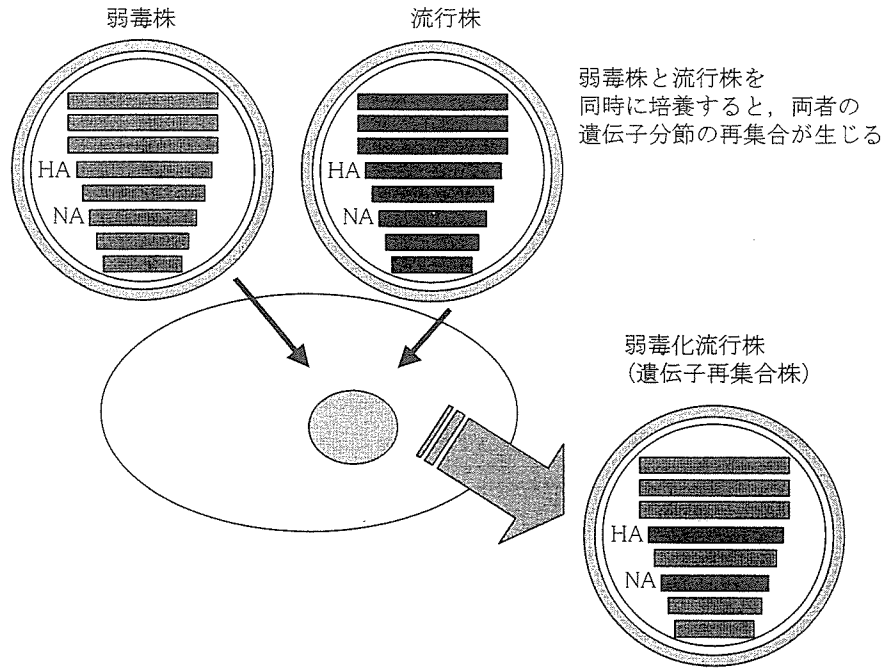


図1 混合感染に伴う遺伝子再集合による弱毒化流行株作成

経鼻粘膜ワクチン

自然のインフルエンザウイルス感染は経気道的に生じ、その進入門戸は鼻咽頭粘膜である。粘膜免疫における獲得免疫の主体は分泌型IgAであるが、現行の抗原の皮下注射投与によっては粘膜免疫は賦活化されず、分泌型IgAの誘導も困難である。ウイルスの進入門戸で防御できないと発症を十分に阻止することができない。一方皮下注射で誘導されるIgGは血清中に存在し、肺胞腔内へも移行するので現行のワクチンによっても重症化は一定阻止できることになる。しかし、発症者全体を減少できれば、重症者は、さらに減少できるはずである。

十分な粘膜免疫を誘導し、発症防止効果、重症化防止との双方の効果を高めるために、抗原を経鼻的に投与する経鼻粘膜ワクチンが開発されている。

経鼻弱毒生ワクチン

1977年より旧ソ連で、2003年より米国で経鼻弱

毒生ワクチンが認可されている。

低温馴化により得られた弱毒ウイルス株と、流行ウイルス株を同時に培養すると、子孫ウイルスの中に、8本の遺伝子分節のうち、HAとNA遺伝子が流行株由来で、残りの遺伝子が弱毒株由来の遺伝子再集合株を生じる(図1)。この弱毒化株を選択、精製して経鼻的に投与するものである。これは自然感染にきわめて近く、分泌型IgA抗体、血清IgG抗体、Cyto-toxic T cellすべてが誘導できる。

米国における6歳未満の小児1,602名に対する2シーズンにわたる経鼻弱毒生ワクチン(FluMIST)の二重盲検プラセボ対照試験の結果、培養によって診断されたインフルエンザ感染を指標として92%の有効性が示された。とくに注目すべきは、2シーズン目にワクチン株と流行株の亜型が十分に合致していなかったにもかかわらず、86%の有効性を示したことである。

このように経鼻生ワクチンは、初感染で免疫記憶がないためにワクチン効果が得られにくい小児においてすら、ワクチン株と流行株の抗原性に多少のズレがあっても有効を示す。また集団免疫効果として小児へのワクチン接種によってワクチン