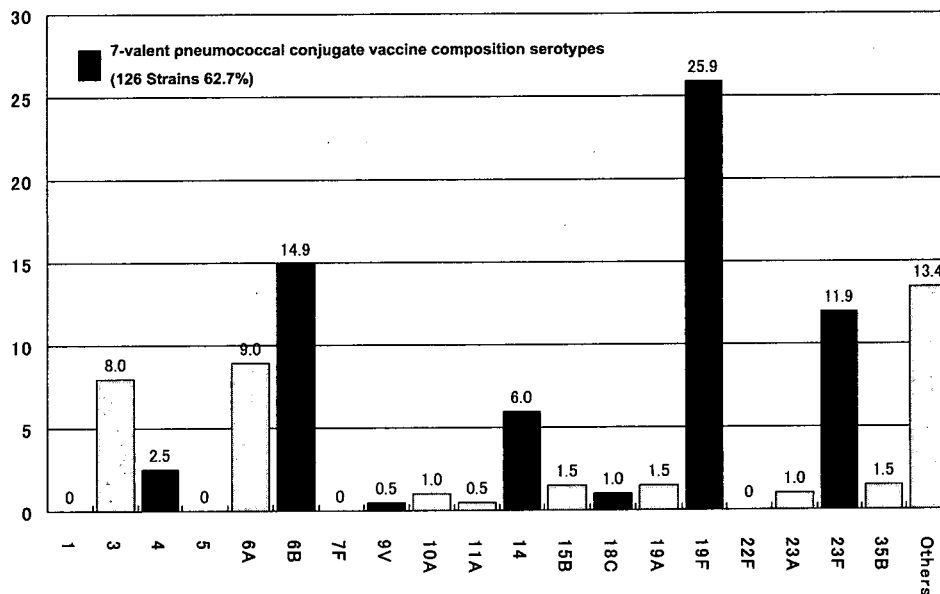


Table 1 Patient profiles in acute otitis media

		Total	Male	Female
Statistical population		201	117	84
Age distribution (years)	0	47	28	19
	1	81	51	30
	2	24	14	10
	3	17	7	10
	4	21	11	10
	5	11	6	5
0-2years		152	93	59
3-5years		49	24	25
Mean lunar (Mean ± SD months)		24.5 ± 17.8	23.0 ± 17.5	26.4 ± 18.0
Sampling	Myringotomy	199	117	82
	Tympanocentesis	2	0	2
Prior use of antibiotics within one week	Yes	58	37	21
	No	132	76	56
	Unknown	11	4	7

Fig. 2 Distribution of serotypes of *S. pneumoniae* isolated from middle ear fluid in 201 children with acute otitis media under 6 years of age.



検査が実施できたものは211株で、両耳からの重複株(4株)、年齢基準抵触(2株)、集中測定時の未発育(4株)を除いた201株を解析対象とした。

201株の患者背景は、男児117例(58.2%)、女児84例(41.8%)で平均年齢(月齢)は24.5カ月であった。年齢分布は0歳から2歳が152例(75.6%)、3歳から5歳が49例(24.4%)で1歳(81例)が多かった。検体採取方法は、鼓膜切開が199例(99.0%)、鼓膜穿刺が2例(1.0%)であった。また、検体採取前1週間以内の抗菌薬の投与は、投与有りが58例(28.9%)、投与無しが132例(65.7%)、不明11例(5.5%)であった(Table 1)。

血清型のうち最も多かったのは、19Fの52株

(25.9%)で、以下6Bが30株(14.9%)、23Fが24株(11.9%)で、これら3つの血清型を合わせると52.7%を占めた(Fig. 2)。また、7価ワクチン血清型カバー率は62.7%、13価ワクチンとなった場合の血清型カバー率は81.1%であった。

血清型を年齢区分別に見た場合、0歳から2歳では19F(26.3%)、6B(18.4%)、23F(12.5%)の順に多く、3歳から5歳では19F(24.5%)、3(18.4%)、23F(10.2%)の順に多かった(Fig. 3)。7価ワクチン血清型カバー率は0~2歳68.4%に対し、3~5歳44.9%であり、差と両側95%信頼区間は、23.5%(7.76%~39.29%)となり、両側有意水準5%で0~2歳で有意に高かった。また、13価ワクチンとなった場合の血

Fig. 3 Distribution of serotypes of *S. pneumoniae* isolated from middle ear fluid of 201 children with acute otitis media under 6 years of age at 0-2 years old and 3-5 years old.

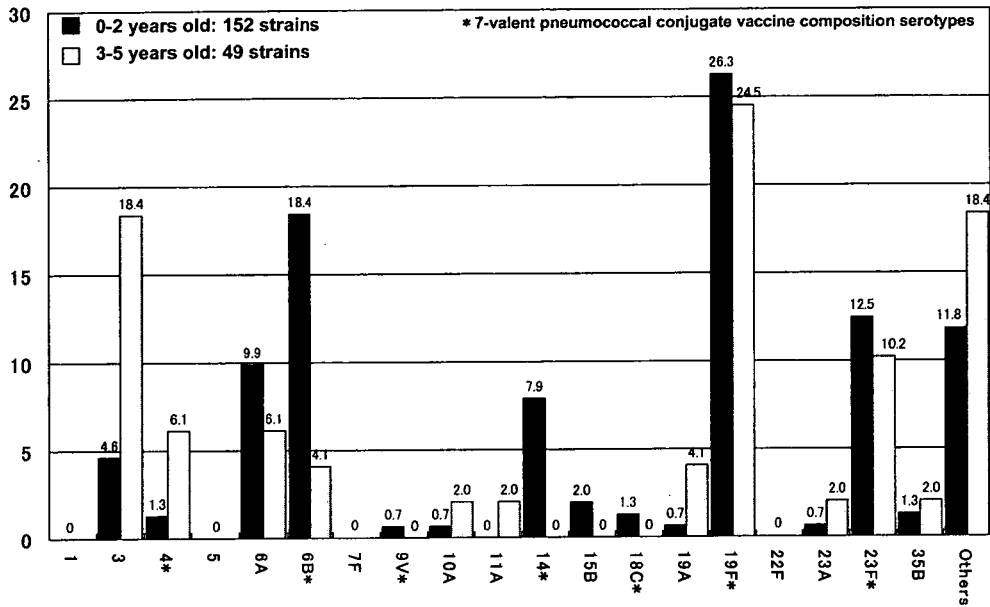
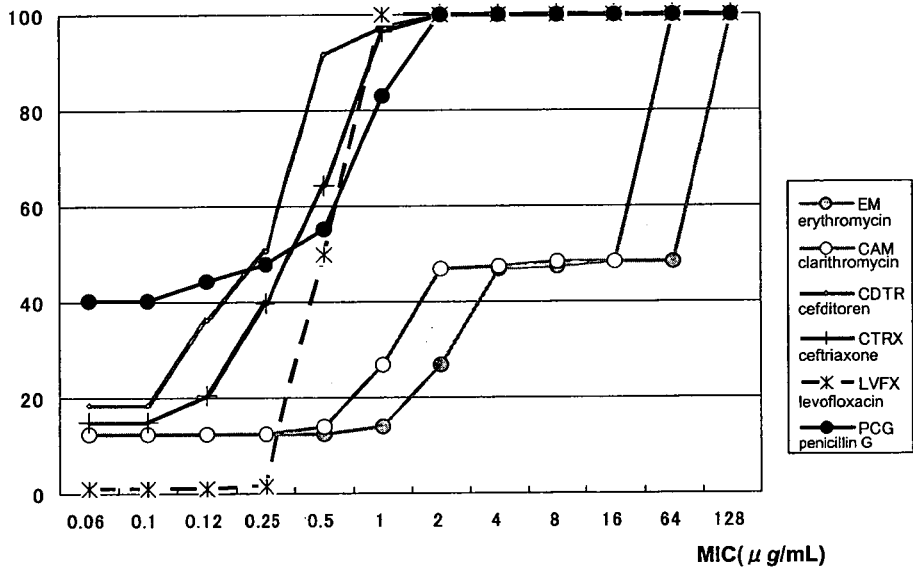


Fig. 4 Cumulative curves of antibiotic susceptibility for *S. pneumoniae* in 201 strains isolated from children with acute otitis media under 6 years of age.



清型カバー率は0~2歳83.6%に対し、3~5歳73.5%であり、差と両側95%信頼区間は、10.1%(-3.6%~23.8%)となり、両側5%有意水準で有意な差は認められなかったものの、同様に0~2歳で血清型カバー率が高い傾向が見られたことは今後の参考となる。

PCGに対する感受性は、201株中PSSP 81株(40.3%)、PISP 86株(42.8%)、PRSP 34株(16.9%)であり、PISP、PRSPを合わせると120株(59.7%)であった。年齢別では、0~2歳では152株中PSSPが36.2%、PISPが45.4%、PRSPが18.4%でPISP、PRSP合わせて63.8%であるのに対し、3~5歳では、

PSSPが53.1%、PISPが34.7%、PRSPが12.2%でPISP、PRSP合わせて46.9%とやや低かった。

また検体採取前1週間以内の抗菌薬投与の有無で分布を見た場合、抗菌薬投与ありではPSSPが25.9%、PISPが51.7%、PRSPが22.4%で有り、投与無しではPSSPが45.5%、PISPが39.4%、PRSPが15.2%であった。なお、各種抗菌薬のMIC分布(Fig. 4)では、EM、CAMで耐性菌が多く見られ、EM、CAMの耐性菌(I+R)はともに87.6%であり、病院分離株及び診療所分離株のMIC分布も同様であった。

PCG感受性別の血清型の分布は、PSSP 81株では3

Table 2 Serotype distribution by PCG susceptibility pattern classified by MICs and PCR for *pbp* genes in *S. pneumoniae* isolates

		Serotypes																Others			
		1	3	4*	5	6A	6B*	7F	9V*	10A	11A	14*	15B	18C*	19A	19F*	22F	23A	23F*	35B	Others
MICs	PSSP (n=81)	16	5		6	9		1	2	1	9	1	2	3	2			1	1		22
	PISP (n=86)				8	20					3					28		1	18	3	5
	PRSP (n=34)				4	1							2			22				5	
Genotyping	gPSSP (n=26)	1	5		2	2			1	1				2	1						11
	gPISP (n=70)	15			8	10		1	1		11	1			2	5		2	2		12
	gPRSP (n=105)				8	18					1	2				47			22	3	4

\* 7vPnCV : 7-valent pneumococcal conjugate vaccine composition serotypes

PSSP : penicillin susceptible *S. pneumoniae*PISP : penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae*PRSP : penicillin resistant *S. pneumoniae*

が最も多く16株(19.8%), 6B, 14がそれぞれ9株(11.1%)と続き, PISP 86株では19Fが28株(32.6%), 6Bが20株(23.3%), 23Fが18株(20.9%)であり, PRSP 34株では19Fが22株(64.7%)と最も多く, 23Fが5株(14.7%), 6Aが4株(11.8%)と続いた. PISPとPRSPを合わせると120株中19Fが50株(41.7%), 23Fが23株(19.2%), 6Bが21株(17.5%)であった(Table 2).

また, PCG感受性別の7価ワクチン血清型カバー率は, PSSP 35.8%, PISP 80.2%, PRSP 82.4%であり, 13価ワクチンの場合の血清型カバー率は, PSSP 66.7%, PISP 89.5%, PRSP 94.1%であった.

さらに, 7価ワクチン血清型カバー率に対して, 年齢区分(0~2歳, 3~5歳), ペニシリン感受性区分(PSSP, PISP, PRSP)を要因としたロジスティック回帰分析を行った結果, 0~2歳に対する3~5歳のオッズ比は0.44(95%信頼区間: 0.21~0.91)となり, 年齢が低い群で有意にカバー率が高かった. また, PSSPに対するPISP, PRSPのオッズ比はそれぞれ6.95(95%信頼区間: 3.49~14.44), 7.86(3.05~23.25)となり, PSSPに対してPISP, PRSPとも有意にカバー率が高かった.

PBP関連遺伝子の変異は175株に認められ, 1~2遺伝子の変異(genotype PISP, gPISP)は70株, 3遺伝子の変異(gPRSP)は105株であった. gPISPの血清型は3(21.4%), 14(15.7%), 6B(14.3%)の順に多く, gPRSPの血清型は19F(44.8%), 23F(21.0%), 6B(17.1%)の順に多かった. また, 7価ワクチンカバー率は, gPSSP 34.6%, gPISP 41.4%, gPRSP 83.8%と耐性株で高かった(Table 2).

PCG感受性とPBP関連遺伝子変異との関連をみると, MICによる分類でPSSP 81株のうち26株には遺伝子の変異はみられなかったが, 55株には1~2遺伝子の変異がみられ, また, PISP 86株のうち15株は1~2遺伝子の変異であったが, 71株には3遺伝子の

変異がみられた. PRSP 34株では, 全株に3遺伝子の変異がみられた.

マクロライド耐性遺伝子の変異は, 176株に認められ, その内訳は *mefA* 35.8%, *ermB* 46.8%, *mefA* + *ermB* 5.0%であった.

EM, CAMの感受性との関連を見ると, EM, CAMとも感性株では全株変異はなく, カテゴリーI, Rの耐性株では全株変異が認められた.

#### 考 案

小児科領域において *S. pneumoniae* は, IPDのほか肺炎, 急性化膿性中耳炎などの起炎菌として重要である. 本調査においても856検体より691株の菌が分離され, このうち *S. pneumoniae* は219株(31.7%)検出されており, *H. influenzae* 259株(37.5%)とともに主要な起炎菌となっていた. この分離状況は, 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告<sup>12)</sup>における, 急性化膿性中耳炎での主要な分離菌 *H. influenzae* (27.4%), *S. pneumoniae* (24.1%)と同様な傾向であったが本調査では *H. influenzae*, *S. pneumoniae* の分離頻度がより高かった.

本邦において *S. pneumoniae* の血清型調査は多く行われており, 髄膜炎については千葉ら<sup>9)</sup>が小児及び成人を対象に調査し, 17歳以下の小児の髄液から分離された189株で, 6B(25.4%), 19F(19.0%), 23F(13.8%), 6A(10.1%)の順に分布し, 7価ワクチン血清型カバー率は76.7%と報告している. また Ubukataら<sup>9)</sup>は, 17歳以下の小児から分離された138株で, 6B(25.4%), 19F(16.7%), 23F(14.5%), 6A(10.1%)の順に分布し, 7価ワクチン血清型カバー率は76.2%と報告している. IPDについては坂田ら<sup>13)</sup>が9歳以下の小児から分離された46株で, 6B(39.1%), 23F(17.4%), 6A及び19F(8.7%)の順に分布し, 7価ワクチンの血清型カバー率は73.9~80.4%と報告している. 肺炎についてはChibaら<sup>9)</sup>が小児から分離された392株で, 6B(23.2%), 23F(17.6%), 19F(17.3%),

14 (10.5%) の順に分布し、7 価ワクチン血清型カバー率は 70.9% と報告している。また、耳鼻科領域では、生方ら<sup>7)</sup>が、耳漏及び鼓膜切開で分離された株それぞれ 87 株、58 株で、19, 6, 3, 23, 14 の順に多いことを報告している。これらのことより、血清型は髄膜炎、IPD 及び肺炎の報告では 6B が最も多く、急性化膿性中耳炎の報告では 19 が多いことがわかるが、どの調査においても 19F, 6B, 23F, 6A が多く分布していた。本調査においても、19F (25.9%) が最も多く 6B (14.9%), 23F (11.9%), 6A (9.0%) が順次多く分布していた。

これらの報告では各肺炎球菌疾患に対し 7 価ワクチンは、70% 以上の血清型カバー率を示していた。小児急性化膿性中耳炎を対象とした本調査における 7 価ワクチン血清型カバー率は 62.7% であったが、ワクチンに含まれる 6B に交差反応を示す 6A<sup>10)</sup>を加えた血清型カバー率は 71.6% であり、特に重篤化が問題となる 2 歳以下でのカバー率はそれぞれ 68.4%, 78.3% となった。

米国では、小児を主体 (0~18 歳 392 例、成人及び年齢不明 108 例) とした急性中耳炎 500 例を対象に、1996 年から 1999 年に調査された報告があるが、それによると血清型は、19F (24%), 14 (16%), 6B (11%), 23F (10%) の順に多く、7 価ワクチンによる血清型カバー率は 66.7%、交差反応を示すと考えられる血清型 6A を加えたカバー率は 76.2% であった<sup>15)</sup>。また、1978 年から 1994 年の間に 6 歳未満の小児を対象とした中耳貯留液より分離された *S. pneumoniae* では、19F, 14, 23F, 6B の血清型が多く<sup>16)</sup>血清型分布では 14 型の比率が異なっていたが血清型カバー率は本調査の結果とほぼ同様であった。

近年、PCG をはじめとする各種抗菌薬に対する耐性菌の増加により、その現状と治療に関する報告を目にする機会が多い。PCG 感受性分布について、Ubukata ら<sup>9)</sup>は、小児髄膜炎から分離された 189 株の PBP の遺伝子解析において、gPSSP 13.8%, gPISP 41.3%, gPRSP 44.9% と報告している。小児急性中耳炎については宇野ら<sup>17)</sup>が、感受性試験による 334 株の検討において PSSP 35.0%, PISP 49.4%, PRSP 15.6% と報告している。本調査 201 株では、PBP 遺伝子解析では gPISP が 70 株 (34.8%), gPRSP が 105 株 (52.2%) であり、耐性菌 (gPISP+gPRSP) は 87.1%、PCG 感受性試験では PSSP 81 株 (40.3%), PISP 86 株 (42.8%), PRSP 34 株 (16.9%) であり、耐性菌 (PISP+PRSP) は 59.7% と Ubukata ら、宇野らの報告と同様、高い耐性率が認められた。耐性度別の 7 価ワクチンの血清型カバー率は、PSSP 35.8% 対し、PISP 80.2%, PRSP 82.4% であり、耐性菌に対して有意に

高いカバー率を示した。7 価ワクチンに交差反応性を示す 6A を含めたカバー率は、各々 PSSP 43.2% に対し、PISP 89.5%, PRSP 94.1% であり、さらに高いカバー率が認められ、耐性菌により急性化膿性中耳炎を発症した場合、重篤化、遷延化が予想されることから、ワクチンの早期導入の有用性が確認された。

また、年齢別 PISP 及び PRSP の割合は 3~5 歳では 46.9% に対し、0~2 歳では 63.8% と低年齢で高く、血清型の分布において、0~2 歳に 19F の次に 6B 型が多く見られたことに対し、3~5 歳では 19F の次に 3 型が多く見られたことが特徴的だった。7 価ワクチン血清型カバー率は、3~5 歳での 44.9% に対し 0~2 歳では 68.4% と低年齢で有意に高かった。7 価ワクチンに交差反応性を示す 6A を含めたカバー率は、3~5 歳で 51.0%、0~2 歳で 78.3% と低年齢でさらに高かった。

海外では、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* 感染症の予防を目的にワクチンが広く使用されており、2 歳未満の小児を対象とする 7 価ワクチンは、2000 年に米国で導入されて以来、現在では既に 70 カ国以上の国で用いられている。また、米国を始め 8 カ国では 7 価ワクチンの小児への接種がルーチンワクチンプログラムに導入されている。

本邦では 23 価肺炎球菌ワクチンが承認され臨床に用いられているが、2 歳未満の小児には適応がない。これは莢膜ポリサッカライド抗原が B-cell を直接刺激し抗体産生を促す一方、T-cell 非依存抗原であるためメモリー効果がなく抗体産生の増強が行われないためである<sup>18)</sup>。これに対し、7 価ワクチンは、7 種類の血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) の莢膜ポリサッカライドをキャリア蛋白に結合させ T-cell 依存性抗原になっているので乳幼児においても抗体産生があり、現在の我国の状況からも採用されるべきワクチンと考える。

Eskola ら<sup>4)</sup>は、7 価ワクチン導入後の効果について、急性中耳炎については、7 価ワクチン接種群と非接種群の比較において、ワクチン接種群で急性中耳炎全体の発症率は 6% 減少し、ワクチンに含まれる血清型による急性中耳炎の発症は 57% 減少したと報告している。重症感染症については 1998 年から 2003 年の米国 CDC の調査で、導入前の 1998 年から 1999 年と導入後の 2003 年を比較し、IPD の 5 歳未満の発症率はワクチン血清型で 94%、ワクチン血清型以外を含めても 75% 減少したと報告している<sup>19)</sup>。また、Kyaw ら<sup>2)</sup>は、1999 年と 2004 年における PCG 耐性肺炎球菌による IPD の発症率について、2 歳未満で 10 万人当たり 61.5 人から 1.2 人 (98%)、65 歳以上でも 12.3 人から 2.6 人 (79%)、全年齢で 5.0 人から 0.7 人 (87%)

と大幅な減少を報告し、ワクチン接種者以外への影響を示唆した。

我々の実施した調査でも小児急性化膿性中耳炎の *S. pneumoniae* 血清型の分布は、本邦及び海外における急性中耳炎及び他の肺炎球菌性疾患と類似しており、7価ワクチン及び今後予定されている13価ワクチンでも高い血清型カバー率が認められると思われる。また、今回の調査でもPCGに対する耐性化は進んでいたが、7価ワクチンはPCG感性菌と比較し耐性菌に対し特に高い血清型カバー率を示し、更に2歳以下ではそのカバー率は高いという結果が得られた。

7価ワクチンは既に海外で広く臨床使用され、急性中耳炎及び他の肺炎球菌性疾患の予防効果及び安全性が確認されている。今回の我々の調査によっても我が国では耐性菌並びに血清型カバー率の現状からみて、肺炎球菌感染症の中心となっている急性中耳炎、肺炎の予防についてはIPD、敗血症の予防には肺炎球菌コンジュゲートワクチンの導入が必要であることが明らかとなった。

謝辞：本研究に当たりご協力いただいた、市立札幌病院耳鼻いんこう科山川宗位先生、原田千洋先生、山田和之先生、大谷文雄先生、KKR札幌医療センター耳鼻咽喉科千田英二先生、祢津宏昭先生、KKR札幌医療センター小児科高橋豊先生、東北労災病院耳鼻咽喉科馬場保先生、郭冠宏先生、沖津尚弘先生、入間田美保子先生、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院耳鼻咽喉科内田登先生、富沢秀雄先生、田中泰彦先生、千葉市立海浜病院耳鼻咽喉科堅田浩司先生、原佳奈子先生、吉川直子先生、国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科水足邦雄先生、国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科白井智子先生に深謝いたします。

#### 文 献

- Whitney CG, Parley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, *et al.* : Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (18) : 1737—46.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, *et al.* : Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (14) : 1455—63.
- Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, *et al.* : Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 810—5.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, *et al.* : Finnish Otitis Media Study Group : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 ; 344 (6) : 403—9.
- 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 小林玲子, 鈴木悦子, 岩田 敏, 砂川慶介, 他 : 化膿性髄膜炎から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学解析—1993年から2002年の分離株について—. *日本化学療法学会雑誌* 2003 ; 51 (9) : 551—60.
- Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K : Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 1488—94.
- 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 紺野昌俊 : 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析. *日本化学療法学会雑誌* 2003 ; 51 (2) : 60—70.
- 坂田 宏, 丸山静男 : 1994年から1998年における北海道の小児細菌性髄膜炎. *感染症誌* 2000 ; 74 (4) : 339—44.
- Chiba N, Kobayashi R, Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Tajima T, *et al.* : Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56 : 756—60.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically Sixth edition, Approved standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA., 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/NCCLS : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Fourteenth Informational Supplement M100-S15. Wayne, PA., 2005.
- 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 他 : 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 2004 ; 22 (1) : 12—23.
- 坂田 宏, 生方公子, 千葉菜穂子 : 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型と耐性遺伝子の検討. *感染症誌* 2006 ; 80 (2) : 91—6.
- Vakevainen M, Eklund C, Eskola J, Kayhty H : Cross-Reactivity of Antibodies to Type 6B and 6A Polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. Evoked by Pneumococcal Conjugate Vaccines, in Infants. *J Infect Dis*. 2001 ; 184 (6) : 789—93.
- Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs MR : Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *S. pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. *Clin Infect Dis*. 2001 ; 33 : 1489—94.

- 16) Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR : Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Infections among Preschool Children in the United States, 1978-1994 : Implications for Development of a Conjugate Vaccine. *J infect Dis* 1995 ; 171 (4) : 885-9.
- 17) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 松島敏春 : 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討 —1997年9月から1998年8月までの1年間の検討—. *日本化学療法学会雑誌* 1999 ; 47 (7) : 387-95.
- 18) Ian R, Mackay, Fred S : Advances in Immunology. *N Engl J Med* 2001 ; 345 (14) : 1042-53.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention : Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR* 2005 ; 54 (36) : 893-7.

### Epidemiological Survey of Pneumococcus Serotypes in Pediatric Patients with Acute Suppurative Otitis Media

The Research Group on *Streptococcus Pneumoniae* Serotypes among Children, Hitoshi KAMIYA<sup>1)</sup>, Tatsuo KATO<sup>2)</sup>, Takehiro TOGASHI<sup>3)</sup>, Satoshi IWATA<sup>4)</sup>, Tomomichi KUROSAKI<sup>5)</sup>, Shunkichi BABA<sup>6)</sup>, Sawako MASUDA<sup>1)</sup>, Shigeki SATO<sup>7)</sup>, Osamu YOSHIMURA<sup>8)</sup>, Masato FUJII<sup>4)</sup>, Akiko SHIMADA<sup>9)</sup>, Katsunori YAGI<sup>9)</sup>, Hisakazu YANO<sup>10)</sup>, Rinya SUGITA<sup>11)</sup>, Yutaka FUJIMAKI<sup>12)</sup>, Nobuyuki KOMATSU<sup>13)</sup> & Toshiro TANGO<sup>14)</sup>

<sup>1)</sup>National Hospital Organization Mie Hospital, <sup>2)</sup>St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital (currently working at National Center for Child Health and Development),

<sup>3)</sup>Sapporo City General Hospital (currently working at Sapporo City University),

<sup>4)</sup>National Hospital Organization Tokyo Medical Center, <sup>5)</sup>Chiba Municipal Kaihin Hospital,

<sup>6)</sup>Nagoya City University, <sup>7)</sup>St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital,

<sup>8)</sup>Sapporo City General Hospital, <sup>9)</sup>KKR Sapporo Medical Center (Kohnan Hospital),

<sup>10)</sup>Japan Labour Health and Welfare Organization Tohoku Rosai Hospital, <sup>11)</sup>Sugita Otorhinolaryngologic Clinic,

<sup>12)</sup>Fujimaki ENT Clinic, <sup>13)</sup>Komatsu Otorhinolaryngologic Clinic, <sup>14)</sup>National Institute of Public Health

To determine the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated from patients under 6 years of age with acute suppurative otitis media, to calculate the serotype coverage of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, and to clarify trends in PCG-resistant *Streptococcus pneumoniae*, we conducted a one-year prospective study from April 2005 to March 2006 at 10 medical institutions in Hokkaido, Miyagi, Chiba, Tokyo, Kanagawa, and Mie, Japan.

Specimens collected by tympanotomy or myringotomy numbered 856, and 691 strains were isolated from 599 specimens. Of these, 219 isolates (31.7%) were identified as *Streptococcus pneumoniae* and 201 met study requirements. The most common serotype was 19F (52 isolates, 25.9%), followed by 6B (30 isolates, 14.9%) and 23F (24 isolates, 11.9%). Seven-valent vaccine serotype coverage was 62.7%.

The percentage of PSSP was 40.3%, PISP 42.8%, and PRSP 16.9%, resistant strains (PISP and PRSP) combined accounted for 59.7%. Seven-valent vaccine serotype coverage for PISP was 80.2% and PRSP 82.4%. PBP gene mutation was observed in 175 isolates (87.1%), including 70 of gPISP (34.8%) and 105 of gPRSP (52.2%). Gene mutation induced by macrolides was found in 176 isolates (87.6%).

## □ 提 言 □

## 予防接種率向上の努力

国立病院機構三重病院 名誉院長 神谷 齊

このたび光栄にも当学会名誉会員にご推薦いただき、提言を書くのが義務との申しつけをいただいた。退官して2年も経過すると気楽に過ごすようになり提言を書くのにも戸惑っているが、せっかく機会をいただいたので書かせていただくことにした。

2003年の巻頭言で私はワクチン行政について書かせていただいたが、その後残念ながら大きな進歩はない。しかしゆっくりながらも改革へ向けて皆様の議論は高まっており、先進外国と比較して定期予防接種数が少なく、わが国の子どもたちが当然受けるべき恩恵を受けられないでいることに対する批判は高まってきているし、米国のACIPのような組織が必要であるという議論もできるようになってきたことは喜ばしい。もう一步皆さんと頑張っって何とかビジョンを実行にむけて議論できる場を作りたいものである。

さて、実際どんなに効果の良いワクチンを手にしても、接種率が上がらなければ宝の持ち腐れであることはいうまでもない。今回の麻疹流行騒ぎでも、その中心となっているのは未接種者である。麻疹はわが国では一番宣伝の行き届いたワクチンであるはずであるが、それでこの有様である。文明国としてとても恥ずかしい話であるが、なぜこんなに未接種者がいるのであろうか。私は昨年からはまった三重県夜間子ども電話医療相談（通称#8000）で週1回お手伝いをしているが、このなかの質問を聞いてみると、父母の病気に対する常識が非常にお粗末であることがわかる。その一番の原因はわが国の学校教育にあると思う。基礎知識がないのでマスコミで報道されると十分理解できないままになっているので、ワクチンの意義と必要性などはほとんど理解しておらず、マスコミが大げさに報道する1例の副反応がわが子にも振りかかるようにとってしまい過剰な心配をしているのである。それと感染症への関心のなさは、母親

自身の麻疹、風疹、水痘など誰でも名前は知っている疾患でさえ雇ったかどうかしっかり覚えていない人が少ないことから明らかである。それは記憶しておく必要性を教育されていないからであろう。わが国では予防接種台帳を作ることになっており、本来は実施責任者である市町村に行けば過去の接種歴がわからなくてはいけないはずである。しかしこれが完全に記録されている市町村は極めて少ないという現実もある。最近では外国への留学も盛んになってきたが、米国の学校に入るのに予防接種が必要となると目の色を変えて子どもを接種に連れてくる母親が多い。それでもなぜ必要なのかは、学校に入るため程度の知識であることは嘆かわしい。小・中・高の基礎教育の間にぜひ一般的常識として、保健教育をしっかりと取り入れるように、学会ももっと積極的に文部科学省に要望すべきである。

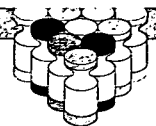
また予防接種率向上には医師の努力も必要である。2007年は新しいワクチンとしては12年ぶりに、待ち望んだヘモフィルスインフルエンザb (Hib) ワクチンが認可され、2007年末には発売される。米国と比較すれば20年遅れての導入である。ワクチンを取り入れた以上は接種率を高めなければいけない。今までの厚生労働省のやり方として、発売すぐに定期接種にはとてならないであろう。私は接種率を上げるには接種しやすい環境作りが大切であると思う。Hib感染症の重要性をしっかりと保護者にかかりつけ医が機会あるごとに教育していただくことと、接種費用をできるだけ抑えることである。このワクチンは定期接種であるDPTワクチンと同時接種（左右の腕に同時に打ち分ける）ができることが承認され、添付文書にも記載されている。したがって同時接種時には診察は2回しないのであるから、DPT+Hibを同時に接種するときには、診察料は二重取りせずHibワクチンはワクチン購入代+技術料で接

種をするようにご検討いただきたい。もちろん単  
味接種は別料金である。日本は遅れて始めたが、  
さすが文化度が高くあっという間に90%以上の

接種率を確保し、Hib感染症は過去の病気になっ  
たと世界から評価されるように、先生方のご努力、  
ご協力を切望する次第である。

\* \* \*





# ワクチン インフォメーション

## Hibワクチンの導入と 今後の普及にむけて

細菌性髄膜炎は小児では最も重篤な感染症として知られています。この細菌性髄膜炎の罹患率は、1~2歳児を中心に4歳までの子どもが大部分を占めており、大きな原因菌のひとつがインフルエンザ菌b型(Hib)と呼ばれる菌です。Hibの感染を防ぐ手段として、ワクチン接種がきわめて有効であり、すでに多くの諸外国で導入されていますが、この度、わが国でも初めてHibワクチンが承認されました。ワクチンの導入までの経緯や普及にむけてのお話を、国立病院機構三重病院の神谷齊先生にお伺いしました。



解説：神谷 齊

国立病院機構三重病院  
名誉院長

### Hib髄膜炎の罹患小児は 国内で年間約500~600人

Hibによる髄膜炎の重篤さは世界的に認知され、1980年代後半から世界で順次Hibワクチンが予防接種として採用されていった(図1)。当時のわが国における背景を整理しておく、千葉大学の上原熱心な研究者によってHibの感染予防対策の必要性が訴えられていたにもかかわらず、Hib髄膜炎は①患者数が海外に比べて少なく、②耐性菌の問題が少ない時代であったため抗菌薬で治療可能という風潮があり、ワクチン導入への機運はなかなか高まっていかなかった。

#### ●図1 世界でのHibワクチン導入の現状



注：斜線は国内の一部

アジア・アフリカを含む100か国以上で導入され、WHOの推奨により98か国で定期接種に採用されている。

WHO,2005

そこで、Hibワクチン導入には医師の間に必要性を十分に浸透させていったうえで、行政への働きかけが必要だと考えられた。まず我々は学会のシンポジウムなどを通じて、普及の必要性を小児科医にも再認識してもらったうえで、日本小児科学会をはじめとする各団体を通じて行政に対応を促すように働きかけを行った。それと同時に、ワクチン導入の必要性をきちんと把握するため、1996年から国内で最初のProspectiveなHib髄膜炎の発生状況調査を2回に分けて行った。北海道、千葉、神奈川、愛知、三重、鳥取の6県と限定された地域域ではあったが全数調査を行い、その結果、わが国では5歳未満人口10万人あたり年間約8.8人、約500~600人ほどの小児が毎年、Hib感染を中心とする髄膜炎に罹患していることが確認され、Hibワクチンの重要性の根拠となった。

### さまざまな理由から ワクチン導入には時間がかかった

2003年、こうした研究資料を添付したうえで、Hibワクチンの承認申請が提出された。しかし、時の行政機構改革により承認審査を統括する「医薬品・医療機器審査センター」が「医薬品医療機器総合機構」と独立行政法人化され、体制が整うまでワクチンの審査受付が半年以上遅延した。

またHibワクチンに含まれるエンドトキシン量についても、国内の生物学的製剤基準値に合わせる必要がある。WHOの決めている許容濃度は250EU/容器未満であるが、わが国へ導入するワクチンは100EU/容器未満が要求されたため、製造側の努力で解決した。これに加えて、Hibワクチンの製造過程ではウシ血液由来成分が必要なため、安全性に懸念が指摘された。米国産ウシ血液由来成分が製造の初期段階に使用されているが、その後の精製過程を経て製品化されている。また、このワクチンは現在までに海外の多くの国全体では14年間に約1億5,000万回接種されているが、TSE(伝達性海綿状脳症)の報告は1例もなく、危険度は極めて低いものと考えられた。そこで添付文書に記入し、接種前に保護者にリスクとベネフィットをお話して了解を得ることで了承された。

以上のように、わが国におけるHibワクチン導入については乗り越えなければならない問題点が多く、承認を得るまでに予想以上に時間を要した。

### HibとDPTワクチンの 同日接種が認められる

この度、Hibワクチンの製造承認が下されたがワクチンの製造・検定には時間がかかるため、2007年後半に利用が可能な状況となる。日本では生後3ヵ月からの接種でも抗体を獲得できることが確認されたため、生後3ヵ月から任意接種が可能となる。しかし、この時期にはDPT、BCG、ポリオといった定期接種が集中している。そこで同日にHibワクチンとDPTワクチンを左右別々の腕に接種する同時接種も認められ、添付文書にも使用が記入された。これまでは、医師が必要と判断する場合にのみ認められて

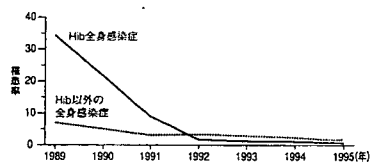
いた同時接種が可能となったことは画期的な措置と評価され、Hibワクチンの普及を後押ししてくれることにもなるであろう。

### 耐性菌対策や医療経済性など Hibワクチンの有用性は高い

Hibワクチンの今後の課題は接種率向上にある。しかし任意接種であり、Hibワクチンで感染予防レベルの抗体価を100%獲得するためには、初回3回にプラス1回の計4回接種をしなければならず金銭的負担は大きい。接種を確実に浸透させるためには、Hibをはじめとする化膿性髄膜炎の重篤性とワクチン接種の必要性を社会的に広く認知していただく必要がある。特に近年わが国ではBLNARとよばれる新しいタイプのHib耐性菌が急増しており、抗菌薬による治療が確実ではない現状となっており、ワクチンによる予防こそが最善の策だということを、医療者も積極的に強く訴えていく必要がある。

米国では、ワクチン導入前は5歳未満人口10万人あたり年間25人といわれたHib髄膜炎発症数が、Hibワクチン導入後ほぼ0になり、Hib全身感染症の罹患率も導入前の1/100に激減している(図2)。また、わが国でも仮にHibワクチンの接種率が90%に達すれば、年間医療費が82億円削減できることがわかっている。わが国でもワクチン接種で確実に髄膜炎が減少することが実証されれば、当初は任意接種として開始されるこのワクチンが、定期接種に組み入れられることも十分期待できる。全国の予防接種委託医の先生方には、このHibワクチン導入の意義を再認識していただき、接種率向上に努めていただくようお願いしたい。

#### ●図2 米国におけるHibワクチン導入の効果



1987年にHibワクチンが導入された米国では、非常に速やかにHib全身感染症の罹患率が下がり、導入以前の1/100まで激減した(罹患率は5歳未満人口10万人あたり)。

CDC, MMWR 1996;45:901-6

## 予防接種の歴史

神谷 齊\*

Hitoshi Kamiya

## はじめに

予防接種の歴史は有史以来の人類と感染症の戦いの歴史であり、感染症の中では天然痘の二度罹りなしの現象の観察から始まっているようであるが、最近の200年間で大きく進展した。ワクチンの開発がはっきり史実として記載されているのは18世紀末のE. Jennerの牛痘の接種があまりにも有名であるが、もちろんそのバックには多くの史実がある。その後19世紀に入って、病原微生物がR. Kochの炭素菌の培養やL. Pasteurは継代培養による病原性の弱毒化を図る手段で炭素菌ワクチンを開発し、さらに狂犬病の病毒をウサギの脊髄内に継代することにより末梢からの感染性を著しく弱めることに成功し(固定毒)、これを1885年に咬傷後の発病予防のワクチンとして実用化した。ここに示したように、ワクチンの概念を導入したのはJennerであり、弱毒化の手法を考え出し現代のワクチンへつなぐ仕事をした最初の人はPasuteurということになると思われる。本論文ではこの後の発展に触れるとともに、わが国でのワクチンの歴史についてもふれてみたいと思う。

## I. ワクチン概念形成の時代

天然痘の二度罹りなしの事実は、かなり以前から経験的に知られていたようである。痂皮や膿汁などの天然痘患者から得られた材料を加工し、それを人に接種して天然痘を予防使用とする試みはインド、中国、アラビア、黒海東岸地方、一部の西欧諸国の人々に伝承されていたといわれている。

\* 国立病院機構三重病院名誉院長  
〔〒514-0125 津市大里窪田町 357〕  
TEL 059-232-2531 FAX 059-236-4156

接種の方法はいろいろあったようであるが、細かくして鼻孔から感染させたように人痘接種を西欧にひろく伝えたのは18世紀初頭にトルコに住んでいたイギリス外交官夫人M.W. Montaguの功績といわれている。人痘接種はトルコへ17世紀後半にギリシャから入ったと伝えられている。彼女はこのギリシャ式接種法すなわち良性の天然痘患者の膿をつけた針を額と両頬と顎の計4か所に刺入する方法で、1717年に彼女の6歳の息子に接種しその有効性を確かめたといわれている。一家はイギリスに戻り、彼女は他の実子にも接種を行わせた。その後、皇女の1人が天然痘にかかったときも同様の主義、主張でほかの王女も含め約200名の人々にも接種し、無事予防できたのでこの方法が広く支持を得たと記載されている。しかし、この方法では接種には梅毒などの感染やそのほか死亡者も出たりして常に危険があった。そのほかイングランド東部の医師R. Suttonは被接種者の体調管理をしたうえで、極少量の未熟な膿汁を針で取り、上腕皮内に植えて、包帯をまかずに経過をみるように改良した。これらの仕事はJennerの種痘法開発前のものであり、これらの影響を受けて開発されたと推察される。

## II. E. Jennerの仕事からL. Pasteurへ

Jennerは1749年牧師の第6子としてイギリスのバークレイで誕生した。幼少年期から動植物や化石に強い興味があったという。12歳のとき医師D. Ludlowの徒弟となって医学の基礎、外科学、薬学を学んだ。彼が21歳になったときロンドンのセントジョージ病院の学生となり医学者J. Hunterの内弟子として解剖学、外科学を学んだ。

1773年24歳で故郷パークレイで開業、結婚した。彼が牛痘に関心をもったのはこの頃からのようである。18世紀の米国では悪性の天然痘の流行があり前項で述べた方法がとられていた。Jennerも医師として人痘接種をしていたが、その頃彼は牛痘にかかった人は天然痘にかからないことを乳絞りの女性から聞いて知っていたと思われる。すでにLudlowの弟子として働いていた頃から知っていたかもしれない。1796年5月彼の有名な実験である乳絞りの女性サラ・ネルムズの手を牛痘の痘疱からとった膿を、8歳の健康な少年ジェームス・フィップスの皮膚を切開して植えた。少年は軽い熱を出しただけですぐ元気になったと報告されている。次いで、1か月半後の7月1日天然痘患者から取った膿を両腕に植えたところ、アレルギー症状以外まったく異常はなかった。さらに、数か月後もう一度くり返した接種でも、なんら異常反応はなかった。この実験結果の事実が近代医学の新しい業績とされる牛痘接種である。その後、彼は英国学士院に論文にまとめ提出したが受け入れられず、Jennerは自費出版して世に訴え批判はあったがすぐに世に認められ、イギリス国内の天然痘死亡者は2000人から数年で600人まで減ったといわれている。その結果を国も認め、1803年にはthe Royal Jennerian Society（ジェンナー協会）がロンドンに設立されている。

日本にもこの情報は伝わっていたが、この種痘法が実際行われるようになったのは1849年にオランダ人医師 Otto Gottlieb Johan Mohnike によるものであり、これを佐賀藩医 榎林宗建が広めたといわれている。また、別ルートで1857年に桑田立斎らが幕命を受けてアイヌの人々に接種して惨禍を阻止したという記述がある。

さて、この Jenner は1823年逝去したがその後、彼の仕事に着目したのは1822～1895年に活躍したフランスの Pasteur である。彼はその後 Jenner の業績を讃え雌牛のことをラテン語で“vacca”といっているのでここから“vaccine”という語をつくったといわれている。二度罹りなしの現象を実際証明し予防法を発明したのは、先に述べたように Jenner であるが、現代医学で使用されるワクチンの元祖は見方によっては Pasteur である。彼は家禽コレ

ラワクチン、炭疽病ワクチンに続いて、1885年に狂犬病のワクチンをつくった。製法は狂犬病ウイルスの毒性をウサギの脊髄内で継代することにより感染性を著しく弱めることに成功した（動物通過）。この考え方は現在のワクチン研究の基盤となり現代へつながったわけである。弱毒性の病原体をあらかじめ体内に入れ、軽い感染症にかけておくと、次に感染した強いウイルスに対して抵抗性を示す。その病気から免れる「二度罹りなし現象」を実験的に成功させたものとして、Jenner とは少し異なった観点から評価されるべきであると思う。

---

### III. R. Koch の時代からの発展

---

1876年 Koch によって炭素菌が発見され、これを契機に細菌学が発展した。病原菌の分泌する毒素が特定された。次いで、1884年 Loeffler がジフテリア菌の培養に成功し、この菌の毒素で麻痺が起こることを Rouz と Yersin が証明した。また Behring と北里は血液中の抗毒素抗体の存在を証明した。1921年になって Glenny らはジフテリア毒素をホルマリン処理することにより無毒化し、ワクチンとして使用できることを開発した。その後1930年には Ramon が破傷風トキソイドを開発した。

また一方、菌対外毒素を産生しない腸チフス菌やコレラ菌では、菌全体のホルマリン処理により、死菌ワクチン（不活化ワクチン）ができるようになった。

---

### IV. J.F. Enders, J. Salk らによるウイルスワクチンの時代へ

---

1949年 Enders らによる動物細胞のガラス内培養法の成功は、ウイルスワクチンの開発を可能にした。彼はポリオウイルスの細胞培養に成功し（1949）、1954年には米国の Salk らが培養サル腎を使用した不活化ポリオワクチンに成功した。わが国では北岡正見、安藤 清らによる人日本脳炎ワクチンの開発（1954）、A. B. Sabin による経口弱毒生ポリオワクチン（1957）、Enders, 奥野良臣, A. A. Smordintsev らによる麻疹ワクチンの開発に始

まり、次いで米国でムンプスワクチン（1967）、米国、ベルギーでの風疹ワクチンの開発（1969）血漿型 B 型肝炎ワクチンの開発（1970）、高橋理明による水痘ワクチンの開発（1974）、フランス、日本（化血研）による不活化狂犬病ワクチンの開発（1980）などと続いている。弱毒生ワクチンもできるようになり、強力な免疫を長期に続けることができるようになった。この成果は偉大であるが、ワクチン効果が流行を抑え、その結果プースターがかからないという新しい問題も出てきており、人間と病原体の戦いはまだ終わりそうもない。

## V. ワクチンの光と影

過去ワクチン発展の歴史の中では不活化や弱毒化の歴史であるが、細菌やウイルス側からみれば、このような動きに対しては絶えず生き延びる道を探すのは当然であり、ひとつ間違えると重大な事故につながることはありうる。また、ワクチンの接種対象は例外を除き一般的には病人ではなく、健康小児や成人であり、その間違いは健康被害につながる。また、人間は雑種であるから、ほとんどの人には害はなくても、特殊反応を示す固体もあるわけであり、絶えず注意が必要である。

過去には有名な事件としては、外国では 1930 年にドイツのリューベックで起こった BCG 事件がある。BCG の経口投与を受けた乳児が結核を発病し 72 名が死亡した。このときは同じ製造工場で製造中の有毒ヒト型結核菌の混入がわかった。また米国では Cutter 社のポリオワクチン事件がある。1955 年 4 月のことであるが、Cutter 社不活化ポリオワクチン接種を受けた 40 万人中 94 名がポリオ患者となり、その家族から 126 名のポリオ患者が発症した。このときは製造の不活化工程に誤りがあったことが判明した。

一方、わが国でも 1948 年 11 月の京都ジフテリア事件がある。京都市で幼少児の 15,561 名がジフテリア明礬沈降トキソイドの 2 回目の接種を受け、接種後 1~2 日目に浮腫、水疱、壊死などができ 150 名が入院 65 名が死亡した。製造会社の無毒化にばらつきがあり接種前検査で見抜けていなかったのがあった。また、1989 年から国産 MMR ワク

チンの使用が開始されたが、統一株として使用したワクチンで、1000 名に 3 名くらいの頻度で無菌性髄膜炎が発生した。結局、1993 年 4 月中止した。この理由は製造に使用したムンプスのワクチン株に問題があったということが判明した。子どもたちには必要なワクチンであるので、株を変えて早く使用の再開をしてほしい。

しかし、このような事件は起こしてはいけないものであり、製造会社の厳重な管理が要求されるものである。

## VI. 日本の予防接種制度

わが国では 1880 年（明治 13 年）に伝染病予防心得書が出ているが、ワクチンとしては 1985 年（明治 18 年）に内務省告示として種痘施術心得書がこの付録として追加されている。これはさらに 1909 年（明治 42 年）に改定されている。

その後は 1948 年（昭和 23 年）第二次大戦後に占領軍の指導の下で制定された予防接種法、続いて 1951 年に結核予防法が制定され、日本の予防接種体制が整った。その後はわが国の戦後の復興とともに環境衛生も大きく改善され、予防接種とあいまって、伝染病の発症も急激に減少した。一方では、ワクチンの品質管理が重要視され、1949 年から順時ワクチンごとに生物学的製剤検定基準がつくられ、わが国で発売されるワクチンはこの基準をクリアし、かつ薬事法（1957 年制定）による検定に合格しないと、薬剤として使用できない。

必要に応じて予防接種法は改定が進んできたが、制定以来の大きな改定は 1976 年新しく予防接種による健康被害救済制度が導入された。その後の大きな改定は 1994 年（平成 6 年）の改正である。これまで定期の予防接種は集団接種でかつ国民の義務とされており、従わない場合には罰則規定が定められていた。しかし種々の社会情勢の変化から、定期接種は集団接種から国の勧奨による努力義務接種（親の努力により理解してかかりつけ医によって個別に接種を受ける方式）に変更された。被接種者の日常の状態がよくわかっているかかりつけ医によって接種を個別に受けることになり健康被害の減少も可能性が増したわけである。また、

表 わが国における予防接種に関する主な動向

1798年(寛政元)		E. Jenner 天然痘予防のための牛痘接種法を発表
1849年(嘉永2)		長崎のオランダ医 O. G. J. Mohnike に種痘到着。日本の種痘が始まる。
1876年(明治9)		天然痘予防規則
1885年(明治18)		種痘施術心得書(内務省告示)
1909年(明治42)		種痘法施行
1948年(昭和23)	7月	予防接種法制定(集団防衛義務接種) 対象疾患は12疾患・痘瘡・ジフテリア・腸チフス・パラチフス・百日咳・結核、発疹チフス・ペスト・コレラ・猩紅熱・インフルエンザ・ワイル病
1948年(昭和23)	11月	京都市ジテリアトキソイド事件、65名死亡
1949年(昭和24)		品質管理のため生物的製剤基準
1951年(昭和26)		結核予防法施行
1954年(昭和29)		日本脳炎ワクチン特別対策(勧奨接種)
1958年(昭和33)	4月	予防接種法改正 DT混合ワクチン開始
	9月	予防接種実施規則制定
1960年(昭和35)		ポリオ←不活化ワクチン勧奨接種
1961年(昭和36)		ポリオ生ワクチン緊急輸入。全国一斉接種
1962年(昭和37)		インフルエンザ特別対策推奨
1964年(昭和39)		ポリオ生ワクチン定期接種、DPT混合ワクチン実用化
1965年(昭和40)		日本脳炎ワクチン精製が進む。
1966年(昭和41)		麻疹不活化K、生ワクチンL併用接種法
1967年(昭和42)		BCG、管針法に接種切替「麻疹不活化ワクチン接種後の異型麻疹」
1968年(昭和43)		DPTワクチン定期接種
1969年(昭和44)		麻疹弱毒FL生ワクチン単独接種
1970年(昭和45)		種痘事件が社会的問題化
1970年	7月	閣議了解による予防接種事故救済措置
1970年	11月	予防接種問診票の活用等について、種痘以外も問診票の様式例を活用するなど、一連の措置を推進
1972年(昭和47)		インフルエンザワクチンはHAワクチンに切替
1975年(昭和50)	1月	DPTワクチンの事故
	2月	百日咳ワクチンを含むワクチン接種の一時中止
	4月	DPT集団接種を24か月以降として再開(接種量を減量したところもある)
1976年(昭和51)	6月	予防接種法改正(即日施行) 予防接種の健康被害の救済制度制定 種痘の定期接種の中止
1977年(昭和52)	8月	風疹定期接種(中学生女子)開始
1978年(昭和52)	10月	麻疹定期接種(原則として個別接種)の開始
1980年(昭和55)	1月	ポリオ生ワクチン投与方法の変更(ドロッパーを用いて投与)
	5月	WHO痘瘡根絶宣言
	8月	組織培養不活化狂犬病ワクチン市販
1981年(昭和56)	2月	おたふくかぜ生ワクチン市販
1981年	8月	沈降精製DPTワクチンをDTaPへ切替(副反応の減少)
1982年(昭和57)	4月	BCG中学2年を中学1年の接種に変更
1986年(昭和61)	1月	B型肝炎母子感染防止事業の開始
1987年(昭和62)	3月	23価肺炎球菌多糖体ワクチン認可
	12月	日本脳炎北京株ワクチン認可 DPT個別接種で低年齢から使用可
1989年(平成元)	4月	MMRワクチン使用開始(統一株)
1993年(平成5)	4月	MMRワクチン←使用一時中止
1994年(平成6)	6月	予防接種法改正(施行10月1日) 健康被害救済の充実、集団義務接種から努力義務(定期接種:ポリオ、ジフテリア、百日咳、破傷風、麻疹、風疹、日本脳炎)へ、予診の強化
1995年(平成7)	7月	A型肝炎ワクチン市販
1998年(平成10)	10月	感染症新法制定(施行99年4月1日)

1999年(平成11)	2月	日本製DPTワクチンがゼラチンフリー化
2001年(平成13)	11月	予防接種法改正(即日施行) 予防接種対象疾病が一類(百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオ、麻疹、風疹、日本脳炎)と二類(高齢者のインフルエンザ)に類型化
2002年(平成14)	11月	結核予防法施行令改正(施行03年4月1日)。小学校1年と中学1年のツ反廃止
2003年(平成15)	9月	風疹予防接種経過措置終了
	10月	感染症法改正(施行03年11月5日)
2004年(平成16)	1月	麻疹ワクチンの標準接種年齢が生後12カ月以上15カ月未満に変更
	6月	結核予防法改正(施行05年4月1日) ツ反すべて廃止、BCG直後接種へ
	10月	同施行令改正(施行05年4月1日) BCGの定期接種年齢が生後0日以上6カ月未満へ
2005年(平成17)	1月	定期の予防接種の実施について(定期の予防接種実施要項)(通知:適用05年4月1日)
	5月	日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控え勧告
	7月	予防接種法施行令改正(公布7月29日) 日本脳炎Ⅲ期廃止(即日施行) 予防接種実施規則改正(課長通知7月29日) ジフテリア、百日咳、破傷風の第Ⅰ期予防接種の初回および追加接種には沈降DPTワクチンを、ジフテリア、破傷風の第Ⅱ期の予防接種には沈降DTを用いる。
2006年(平成18)	4月	MRワクチン2回接種開始(4月1日)
	6月	麻疹および風疹の定期予防接種の際、Ⅰ期、Ⅱ期とも単味麻疹ワクチン、単味風疹ワクチンも接種可能に(施行6月2日)
2007年(平成19)	8月	2008年4月よりMRワクチンを中1年齢、高3年齢に対し5年間を限度に定期接種として実施する。
2008年4月より麻疹、風疹、百日咳等の既罹患患者への接種も可能になる見込み。		

注意しても避けられない健康被害を救済する制度が強化された。

また、1994年以来原則として5年ごとに予防接種をみなおすように5年ごとの見直し規定がつけられた。それに基づき2001年には高齢者におけるインフルエンザの重要性をふまえ、予防接種法の対象疾病を、一類疾病(百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオ、麻疹、風疹、日本脳炎)、二類疾病(インフルエンザ)に類型化された。

その後は予防接種施行令の改正や省令の改正によって対応されているが、細部の改正によって解釈の違いが少しずつ出てきているので、一度全体の整理が必要であると思っている。表にわが国における予防接種の主な動向についてはまとめたので、細かい変化については参照していただきたい。

## おわりに

予防接種の歴史については過去多くの方々によって記載されており、皆様もよくご存知のことと思う。今回もどのようにまとめるか思慮した結

果、最低必要なことは記載しその他の細かいことは興味をもって調べたいほうが楽しいのではないかと勝手に考え要点のみにとどめた。さらに、深く研究すると先人の努力の偉大さがわかっていただけれると思う。

**Key words** : E. ジェンナー、L. パスツール、種痘

## 文献

- 1) Plotkin SL, Plotkin SA, : A short history of vaccination. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds): Vaccines, 4th ed, Saunders, pp1-15, 2004
- 2) 近藤 均, 酒井シズ: エドワード・ジェンナーの生涯と業績. 小児科臨床 49 : 553-558, 1996
- 3) 大谷 明: ワクチンの歴史. 国立予防衛生研究所学友会編: ワクチンハンドブック, 丸善, 東京, pp5-7, 1994
- 4) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 予防接種の歴史: 予防接種の手引き, 11版, pp2-11, 2006
- 5) 平山宗宏: 予防接種の歴史: 予防接種のすべて, 日本小児医事出版社, 東京, pp3-6, 2006

## Comparative Immune Responses of Patients with Chronic Pulmonary Diseases during the 2-Year Period after Pneumococcal Vaccination<sup>∇</sup>

Meng Chen,<sup>1</sup> Yuki Hisatomi,<sup>1</sup> Akitsugu Furumoto,<sup>1</sup> Kenji Kawakami,<sup>2</sup> Hironori Masaki,<sup>3</sup>  
Tsuyoshi Nagatake,<sup>1</sup> Yoshiko Sueyasu,<sup>4</sup> Tomoaki Iwanaga,<sup>5</sup> Hisamichi Aizawa,<sup>4</sup>  
and Kazunori Oishi<sup>1,6\*</sup>

*Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University,<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine, Nagasaki Medical Center of Neurology,<sup>2</sup> and Department of Medicine, Tagami Hospital,<sup>3</sup> Nagasaki, First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume,<sup>4</sup> Department of Respiratory Medicine, National Fukuoka-Higashi Medical Center, Fukuoka,<sup>5</sup> and Department of Special Pathogens, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita,<sup>6</sup> Japan*

Received 14 September 2006/Returned for modification 20 November 2006/Accepted 4 December 2006

Antibody responses to a 23-valent pneumococcal vaccine for *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6B, 14, 19F, and 23F in 84 patients with chronic pulmonary diseases over a 2-year period after vaccination were examined by using a third-generation enzyme-linked immunosorbent assay. Of these patients, 28 (31%) were low responders who had developed increases of at least twofold in the levels of serotype-specific immunoglobulin G (IgG) in sera for none of the four serotypes at 1 month after vaccination. Although no specific clinical features of low responders were evident, their prevaccination levels of IgG for all serotypes were higher than those of responders. In responders, the levels of IgG specific for serotypes 14 and 23F in sera were greatly increased 1 month after vaccination and those specific for serotypes 6B and 19F were moderately increased. In contrast, no significant increases in the levels of IgG specific for serotypes 6B, 19F, and 23F in the low responders during the same period were found, but the levels of IgG specific for serotype 14 did increase. Although a rapid decline in the levels of IgG for all serotypes in responders between 1 month and 6 months after vaccination was found, the levels of IgG specific for serotypes 14 and 23F in sera remained higher than the prevaccination levels for at least 2 years after vaccination. These data suggest the need for the revaccination of responders but not low responders among patients with chronic pulmonary diseases. Revaccination as early as 3 years postvaccination is recommended for responders to increase the reduced levels of IgG in sera, especially those specific for the weak vaccine antigens.

*Streptococcus pneumoniae* is an important cause of pneumonia and serious invasive diseases in children and adults (4, 13, 14). The increased rate of drug-resistant pneumococci in recent years emphasizes the need for preventing pneumococcal infections by vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) (3, 16, 19, 28).

Patients with chronic pulmonary diseases, such as chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), are highly susceptible to pneumonia or acute exacerbation caused by *S. pneumoniae* (25). Since previous investigators reported the efficacy of PPV for preventing invasive pneumococcal diseases in patients, including those with chronic pulmonary diseases and other chronic illnesses, PPV is recommended for these patients (8, 9, 26). The nature of the effects of PPV in preventing pneumonia or acute exacerbation among patients with chronic pulmonary diseases, however, remains controversial (1, 11, 27, 30).

Antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide (PPS) and complement provide protection against *S. pneumoniae* strains with homologous or cross-reactive capsular serotypes

(18). Using a variety of methodologies, previous investigators have reported the concentrations of PPS-specific immunoglobulin G (IgG) in sera from patients with chronic pulmonary diseases, including COPD (7, 11, 22, 29). No studies, however, have examined the levels of serotype-specific IgG in sera from patients with chronic pulmonary diseases by using the third-generation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) that has recently been recommended by the World Health Organization (31).

Two previous studies reported a substantial proportion of poor responders to PPV among elderly adults or patients with COPD who were receiving steroid therapy (12, 21). However, these studies failed to demonstrate the kinetics of the immune responses of this group. In addition, antibody avidity is an indicator of the strength with which an antibody binds to a complex antigen, and high-avidity antibodies are superior to low-avidity antibodies in terms of opsonophagocytic killing of *S. pneumoniae* (2, 20). No previous studies have examined the avidities of antibodies in sera from patients with chronic pulmonary diseases before and after pneumococcal vaccination.

The objective of this study, therefore, was to examine the concentrations of serotype-specific IgG and the avidity of IgG in sera from patients with chronic pulmonary diseases by using the third-generation ELISA before and after pneumococcal vaccination. We also attempt to characterize a subset of low responders among these patients and demonstrate the differ-

\* Corresponding author. Mailing address: Department of Special Pathogens, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan. Phone: 81-6-6879-4253. Fax: 81-6-6879-4255. E-mail: oishik@biken.osaka-u.ac.jp.

<sup>∇</sup> Published ahead of print on 13 December 2006.

TABLE 1. Comparative clinical characteristics of all subjects, responders, and low responders with chronic pulmonary diseases

Characteristic	Value for group		
	All subjects (n = 84)	Responders (n = 58)	Low responders (n = 26)
Mean age $\pm$ SD (yr)	68.1 $\pm$ 9.1	67.76 $\pm$ 8.77	69 $\pm$ 9.90
No. of males (%)	58 (69)	40 (69)	18 (69)
No. with chronic pulmonary disease (%)			
Chronic obstructive pulmonary disease	27 (32.1)	17 (29)	10 (38)
Sequelae of pulmonary tuberculosis	26 (31.0)	19 (33)	7 (27)
Bronchiectasis	12 (14.3)	6 (10)	6 (23)
Bronchial asthma	8 (9.5)	7 (12)	1 (4)
Pneumoconiosis	6 (7.1)	4 (7)	2 (8)
Interstitial pneumonia	3 (3.6)	3 (5)	0 (0)
Diffuse panbronchiolitis	2 (2.4)	2 (3)	0 (0)
No. receiving steroid therapy (%)			
Inhaled and oral steroid	10 (11.9)	9 (16)	1 (4)
Inhaled steroid alone	12 (14.3)	7 (12)	5 (18)
Oral steroid alone	6 (7.1)	5 (9)	1 (4)

ence in the kinetics of serotype-specific IgG between responders and low responders over a 2-year period after vaccination.

#### MATERIALS AND METHODS

**Study subjects and vaccination.** Eighty-four patients with chronic pulmonary diseases were enrolled in this study after providing written informed consent at 1 of 13 hospitals in the districts of Kyushu and Okinawa, Japan, between November 2001 and December 2003. The ages of the study subjects ranged from 40 to 88 years (median, 70.0 years), and 58 (69%) were male (Table 1). Of these, 28 patients (33.3%) had previously received oral steroids, inhaled steroids, or both. Each patient received a single intramuscular dose of 0.5 ml of a PPV (Pneumovax, Banyu, Japan). The dose contained 25  $\mu$ g of each of 23 pneumococcal serotypes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F. None of these subjects had previously been vaccinated with a PPV. Blood samples were collected from the patients immediately before vaccination and 1 month, 6 months, 1 year, and 2 years after vaccination. Sera were separated by centrifugation, divided into small aliquots, and stored frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until used. All of the subjects were evaluated for serotype-specific IgG before and 1 month after vaccination.

Samples from only 40 of 84 subjects were available for all time points, before vaccination and 1 month, 6 months, 1 year, and 2 years after vaccination, because 7 subjects died during the 2-year period after vaccination and 37 of the remaining subjects lacked at least one serum sample at 6 months, 1 year, or 2 years after vaccination. The ages of these 40 subjects ranged from 40 to 80 years (mean, 67 years), and 25 (62.5%) were male. The chronic pulmonary diseases among these subjects were COPD ( $n = 15$ ), sequelae of pulmonary tuberculosis ( $n = 15$ ), bronchial asthma ( $n = 4$ ), bronchiectasis ( $n = 3$ ), and pneumoconiosis ( $n = 3$ ). All studies described herein were approved by the institutional review board of each institution which is a member of the Pneumococcal Vaccine Trialist Group in Kyushu and Okinawa, and a signed consent form was obtained from each subject.

**Measurement of anti-PPS IgG.** Since the preabsorption of serum to both cell wall polysaccharides (CWPs) and type 22F PPS could increase the correlation between the levels of serotype-specific IgG in sera and the opsonophagocytic activities of the IgG (10), the concentrations of serotype-specific IgG were measured as previously described (31). The levels of IgG specific for the four serotypes that are the most prevalent among adult patients with pneumococcal infections in the United States and Japan were determined (15, 20). Briefly, each well of a microtiter plate (Maxisorb; Nunc, Roskilde, Denmark) was coated with 100  $\mu$ l of serotype-specific PPS antigen (ATCC, Rockville, MD), and the plate

was then incubated at  $37^{\circ}\text{C}$  for 5 h in a humidified chamber. The U.S. reference pneumococcal antiserum (89-SF), courtesy of Carl Frasch, was adsorbed to CWPs, but all other samples were adsorbed to CWPs (5  $\mu$ g/ml) and 22F PPS (10  $\mu$ g/ml) in phosphate-buffered saline-0.05% Tween 20 at room temperature for 30 min. Fifty microliters of the adsorbed sera was diluted twofold and added to the wells of a microtiter plate. The microtiter plates were incubated for 2 h at room temperature. After washing of the plates, 100  $\mu$ l of diluted goat anti-human IgG-alkaline phosphatase conjugate was added to each well, and the plates were incubated for 2 h at room temperature. After washing of the plates, 100  $\mu$ l of substrate solution (1-mg/ml *p*-nitrophenyl phosphate) was added to each well and the plates were again incubated for 2 h at room temperature. The reaction was stopped by the addition of 50  $\mu$ l of 3 M NaOH to all of the wells, and the optical density at 405 nm was measured with a reference filter of 690 nm. The concentrations of serotype-specific IgG were calculated based on a comparison with the internal standard reference serum 89-SF. We defined individual subjects as responders if they developed a twofold increase in serotype-specific IgG for at least one of the four serotypes and as low responders if they developed a twofold increase in serotype-specific IgG for none of the four serotypes at 1 month postvaccination.

**Measurement of the avidity of anti-PPS IgG.** The avidity of serotype-specific IgG in sera was measured by using ELISA according to a previously described method (2). Twenty-eight of the 40 patients subjected to the full course of measurements of serotype-specific IgG in sera before vaccination and at 1 month, 6 months, 1 year, and 2 years were included in the avidity assay because of the limited volume of stored serum. The serum samples preadsorbed to CWPs and 22F PPS were added to the coated microtiter plates, and the plates were incubated for 2 h at room temperature. After washing of the plates, 0.5 M sodium thiocyanate was added to each well and the plates were incubated for 15 min at room temperature. After washing of the plates, diluted goat anti-human IgG-alkaline phosphatase conjugate was added to each well. After incubation for 2 h at room temperature, the substrate solution was added to the plates, followed by incubation for 2 h at room temperature. The optical density at 405 nm was measured. The avidity index was expressed as the percentage of antibodies that remained bound to the antigens after incubation with sodium thiocyanate.

**Statistical analysis.** The average antibody concentrations, increases ( $n$ -fold), and absolute increases are expressed as the geometric means. Differences in geometric mean concentrations (GMCs) of serotype-specific IgG over time were assessed by using the Friedman test and the Wilcoxon signed-rank test, and the differences in IgG levels between responders and low responders were assessed by using the Mann-Whitney U test for independent samples.

#### RESULTS

**Anti-PPS IgG levels before and 1 month after vaccination.** The GMCs of IgG antibodies specific for four serotypes in sera before vaccination ranged from 3.05  $\mu$ g/ml for serotype 23F to 6.35  $\mu$ g/ml for serotype 14 (Table 2). When the threshold of the protective levels of serotype-specific IgG against invasive pneumococcal diseases in sera is assumed to be 1  $\mu$ g/ml (24), the percentages of patients who showed higher levels were 92% for serotype 6B, 99% for serotype 14, 96% for serotype 19F, and 92% for serotype 23F, much higher than those reported previously for elderly subjects (24). One month after vaccination, significant increases in the GMCs of serotype-specific IgG for all serotypes compared to those before vaccination were found for all subjects ( $P < 0.01$ ) (Table 2). Increases in GMCs of serotype-specific IgG exceeding twofold were, however, found only for serotypes 23F and 14.

**Responders and low responders to PPV.** With the definition of responders and low responders in this study, the numbers of responders and low responders were 58 (69.0%) and 26 (31.0%), respectively (Table 1). No significant differences in age, sex, frequency of specific chronic pulmonary disease, and steroid use were found between the two groups. Interestingly, the prevaccination levels of serotype-specific IgG in low responders were higher than those in responders for all serotypes, although no significant differences were found between



TABLE 2. Comparison of GMCs and geometric increases (*n*-fold) in levels of serotype-specific IgG antibody in sera from all 84 subjects, responders, and low responders before and 1 month after vaccination<sup>a</sup>

Serotype	Time point	GMC of IgG (μg/ml) (95% CI) in sera from:			Geometric mean increase ( <i>n</i> -fold) (range) in IgG in sera from:		
		All subjects ( <i>n</i> = 84)	Responders ( <i>n</i> = 58)	Low responders ( <i>n</i> = 26)	All subjects ( <i>n</i> = 84)	Responders ( <i>n</i> = 58)	Low responders ( <i>n</i> = 26)
6B	Pre	4.33 (3.51–5.36)	3.9 (3.01–5.04)	5.48 (3.80–7.89)	1.49 (0.5–8.69)	1.75 (0.53–8.69)	1.04 (0.5–1.61)
	1 mo	6.44 (5.11–8.11)**	6.81 (5.04–9.21)**	5.68 (4.02–8.03)			
14	Pre	6.35 (5.25–7.68)	5.82 (4.71–7.17)	7.73 (5.14–11.63)	2.34 (0.6–46.33)	3.17 (0.83–46.33)	1.19 (0.6–1.84)
	1 mo	14.84 (11.51–19.14)**	18.42 (13.45–25.22)**	9.16 (6.17–13.60)*#			
19F	Pre	5.25 (4.29–6.43)	4.74 (3.70–6.07)	6.62 (4.62–9.48)	1.38 (0.35–11.41)	1.61 (0.82–11.41)	0.99 (0.35–1.82)
	1 mo	7.27 (6.04–8.75)**	7.63 (6.09–9.55)**	6.53 (4.63–9.21)			
23F	Pre	3.05 (2.53–3.67)	2.91 (2.37–3.57)	3.37 (2.24–5.07)	2.13 (0.53–38.49)	2.88 (0.67–38.49)	1.1 (0.53–1.95)
	1 mo	6.51 (5.01–8.46)**	8.39 (6.10–11.52)**	3.7 (2.45–5.58)#			

<sup>a</sup> Pre, prevaccination; CI, confidence interval; \*\*, *P* < 0.01 (for comparison with prevaccination value); \*, *P* < 0.05 (for comparison with prevaccination value); #, *P* < 0.05 (for comparison with value for responders, at 1 month after vaccination).

the two groups. Significant increases in the GMCs of serotype-specific IgG for all serotypes compared to those before vaccination were found in responders 1 month after vaccination (*P* < 0.01) (Table 2). In contrast, no significant increases in IgG specific for serotypes 6B, 19F, and 23F were found at 1 month after vaccination, although a slight but significant increase in the level of IgG specific for serotype 14 compared to that before vaccination was found (*P* < 0.05) (Table 2). The GMCs for serotypes 14 and 23F were significantly higher in responders than in low responders (*P* < 0.05) (Table 2).

**Influence of steroid therapy.** The geometric mean increases (*n*-fold) in serotype-specific IgG for all serotypes 1 month after vaccination among 28 patients receiving steroid therapy and 56 patients receiving no steroid therapy were compared. The geometric mean increases (*n*-fold) among patients with steroid therapy and those without steroid therapy were 1.48 and 1.49

for serotype 6B, 2.28 and 2.37 for serotype 14, 1.49 and 1.33 for serotype 19F, and 2.24 and 2.08 for serotype 23F, respectively. No significant differences in increases (*n*-fold) in the levels of serotype-specific IgG for all serotypes between the two groups were found, which is in agreement with the results of previous studies with patients with COPD receiving steroid therapy (12, 17).

**Kinetics of anti-PPS IgG during 2 years after vaccination.** The GMCs of serotype-specific IgG for all serotypes decreased significantly 6 months after vaccination (*P*, <0.05 for serotype 6B and <0.01 for serotypes 14, 19F, and 23F) (Table 3). The GMCs of serotype-specific IgG for all serotypes declined up to 68 to 81% between 1 month and 6 months after vaccination (Table 3). The GMCs of IgG specific for types 6B and 19F declined below prevaccination levels at 6 months postvaccination and those for type 23F at 2 years postvaccination (Table

TABLE 3. GMCs and geometric increases (*n*-fold) in levels of serotype-specific IgG in sera from 40 patients before vaccination and 1 month, 6 months, 1 year, and 2 years after vaccination<sup>a</sup>

Serotype	Time point	GMC of IgG (μg/ml) (95% CI)	Geometric mean increase ( <i>n</i> -fold) (range)	Absolute increase (μg/ml) (range)
6B	Pre	3.54 (2.6–4.81)		
	1 mo	5.03 (3.61–7.02)**	1.42 (0.5–6.13)	1.06 (–1.98–18.21)
	6 mos	3.48 (2.46–4.92)	0.98 (0.09–3.33)	
	1 yr	3.28 (2.4–4.5)	0.93 (0.25–2.67)	
	2 yrs	2.43 (1.7–3.48)	0.69 (0.11–3.29)	
14	Pre	5.47 (4.41–6.79)		
1 mo	11.04 (8.24–14.78)**	2.02 (0.78–13.06)	1.12 (–2.75–85.13)	
6 mos	8.96 (6.64–12.08)**	1.64 (0.41–9.33)		
1 yr	8.03 (6.12–10.54)**	1.47 (0.73–8.44)		
2 yrs	6.92 (5.22–9.17)*	1.26 (0.27–8.14)		
19F	Pre	4.87 (3.75–6.31)		
1 mo	6.56 (5.07–8.49)**	1.35 (0.67–11.41)	1.05 (–1.89–19.3)	
6 mos	4.6 (3.51–6.03)	0.94 (0.14–12.25)		
1 yr	4.35 (3.46–5.48)	0.89 (0.35–4.35)		
2 yrs	4.15 (3.19–5.41)	0.85 (0.22–5.46)		
23F	Pre	2.6 (2.03–3.32)		
1 mo	5.54 (3.73–8.23)**	2.13 (0.67–38.49)	1.16 (–2.83–79.1)	
6 mos	3.74 (2.61–5.37)*	1.44 (0.47–27.29)		
1 yr	3.28 (2.39–4.5)*	1.26 (0.39–18.54)		
2 yrs	2.33 (1.61–3.36)	0.90 (0.14–12.96)		

<sup>a</sup> Pre, prevaccination; CI, confidence interval; \*, *P* < 0.05 (for comparison with prevaccination value); \*\*, *P* < 0.01 (for comparison with prevaccination value).

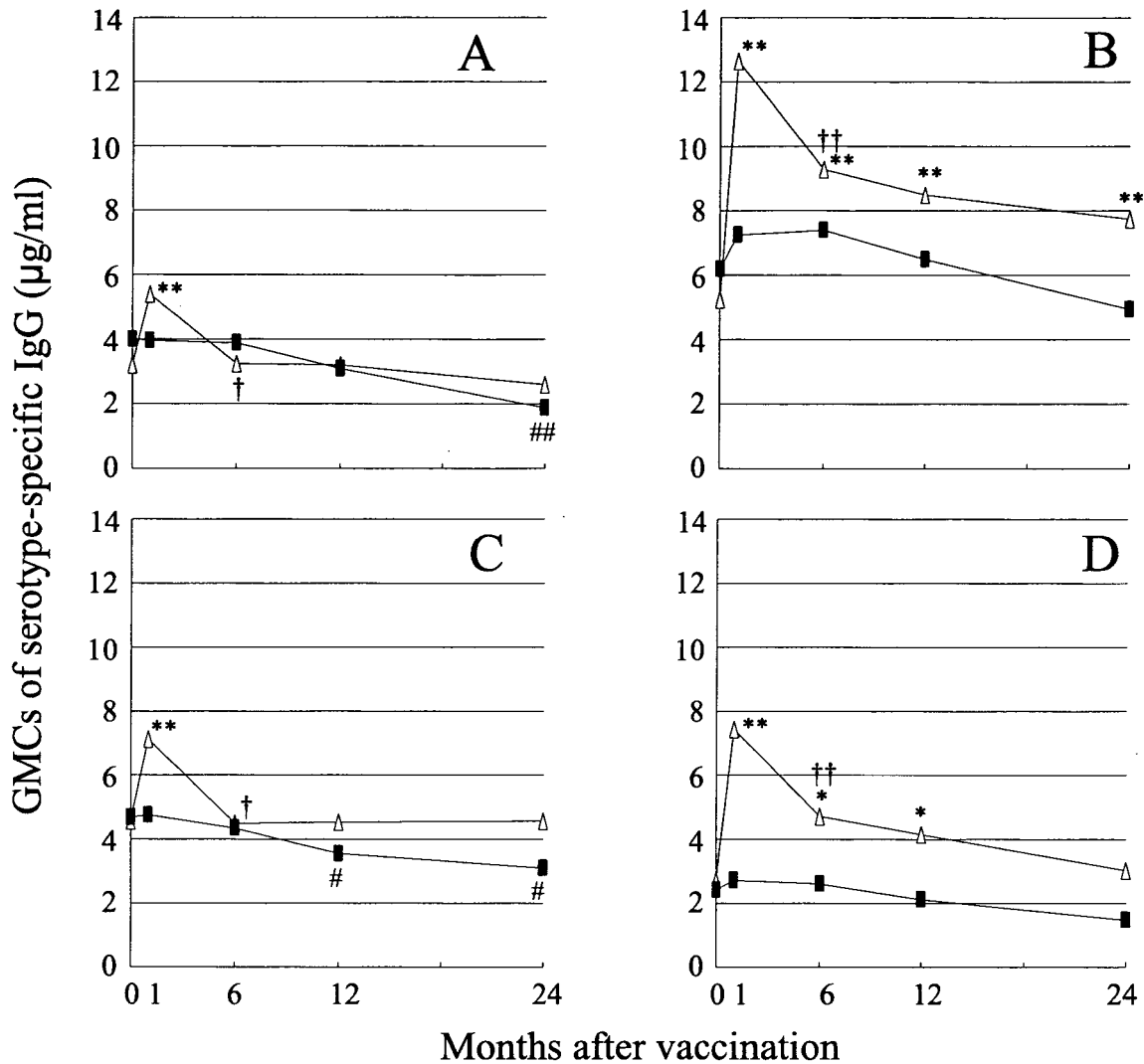


FIG. 1. Kinetics of GMCs of IgG specific for serotypes 6B (A), 14(B), 19F (C), and 23F (D) in responder ( $n = 27$ ; open triangles) and low-responder ( $n = 13$ ; closed squares) groups before vaccination and 1 month, 6 months, 1 year, and 2 years after vaccination as determined by ELISA. \*,  $P$  of  $<0.05$ , and \*\*,  $P$  of  $<0.01$  (for comparison with prevaccination value); †,  $P$  of  $<0.05$ , and ††,  $P$  of  $<0.01$  (for comparison with value for 1 month after vaccination); #,  $P$  of  $<0.05$ , and ##,  $P$  of  $<0.01$  (for comparison with prevaccination value).

3). The GMCs of serotype 14-specific IgG 2 years postvaccination were still significantly higher than prevaccination GMCs ( $P < 0.05$ ) (Table 3). The estimated time points after vaccination when the levels of serotype-specific IgG returned to the prevaccination levels, calculated using the logarithmic trend line, were 0.5 years for serotype 6B, 6.9 years for serotype 14, 0.6 years for serotype 19F, and 1.7 years for serotype 23F.

We next compared the kinetics of serotype-specific IgG in sera from responders ( $n = 27$ ) and low responders ( $n = 13$ ) during the 2-year period after vaccination (Fig. 1). The increases in type-specific IgG for all serotypes in responders 1 month after vaccination were statistically significant. While a moderate increase in IgG for serotype 6B or 19F was found, a substantial increase in IgG for serotypes 14 and 23F at the same time point was found. A rapid decline in serotype-specific IgG in sera for all four serotypes in responders within 1 year after vaccination was also found. In the case of the responders, the time intervals required for the GMCs to return to prevac-

ination levels were calculated to be 0.87 years for serotype 6B, 8.3 years for serotype 14, 1.1 years for serotype 19F, and 2.5 years for serotype 23F. The persistence of serotype-specific IgG above the prevaccination level was, therefore, highly varied for each serotype. In contrast, no significant increases in IgG specific for any of the serotypes in low responders at 1 month after vaccination were found. These levels remained unchanged or decreased slightly compared to the prevaccination levels for serotypes 14 and 23F between 1 month and 2 years postvaccination, while these levels decreased significantly compared to the prevaccination levels at 1 year and 2 years after vaccination for serotype 19F and at 2 years after vaccination for serotype 6B ( $P < 0.05$  for serotype 19F;  $P < 0.01$  for serotype 6B).

**Avidity index of anti-PPS IgG.** The avidity indices of serotype-specific IgG for all four serotypes in sera from all subjects, responders, and low responders before vaccination and 1 month and 2 years after vaccination are shown in Table 4.

TABLE 4. Comparison of avidity indices of serotype-specific IgG in sera from a total of 28 patients, responders, and low responders before and after vaccination<sup>a</sup>

Serotype	Time point	Avidity index $\pm$ SD for sera from:		
		All subjects (n = 28)	Responders (n = 20)	Low responders (n = 8)
6B	Pre	62.41 $\pm$ 19.05	63.05 $\pm$ 21.11	60.81 $\pm$ 13.64
	1 mo	61.73 $\pm$ 20.43	61.88 $\pm$ 22.25	61.35 $\pm$ 16.33
	2 yrs	55.66 $\pm$ 24.03	59.97 $\pm$ 25.03	44.88 $\pm$ 18.48#*
14	Pre	84.3 $\pm$ 14.55	86.29 $\pm$ 14.79	79.33 $\pm$ 13.53
	1 mo	82.16 $\pm$ 18.08	84.30 $\pm$ 15.90	76.78 $\pm$ 22.98
	2 yrs	83.74 $\pm$ 14.13	85.98 $\pm$ 13.44	78.16 $\pm$ 15.15
19F	Pre	73.14 $\pm$ 20.81	73.62 $\pm$ 21.26	71.96 $\pm$ 21.00
	1 mo	68.64 $\pm$ 16.82	67.61 $\pm$ 18.64	71.20 $\pm$ 11.73
	2 yrs	62.55 $\pm$ 19.46*	64.05 $\pm$ 19.82*	58.81 $\pm$ 19.28
23F	Pre	71.25 $\pm$ 16.13	73.69 $\pm$ 14.02	65.14 $\pm$ 20.24
	1 mo	74.57 $\pm$ 23.28	75.71 $\pm$ 23.94	71.72 $\pm$ 22.82
	2 yrs	69.07 $\pm$ 23.55	74.66 $\pm$ 21.84	55.11 $\pm$ 23.07

<sup>a</sup> Avidity indices are expressed as the percentages of antibodies that remained bound to antigens after thiocyanate treatment. Pre, prevaccination; \*,  $P < 0.01$  (for comparison with prevaccination value); #,  $P < 0.01$  (for comparison with value for 1 month after vaccination).

Overall, no significant difference in the avidity indices for all four serotypes in all subjects between the time points before vaccination and at 1 month after vaccination was found. In addition, the avidity indices for all subjects, responders, and low responders for all four serotypes remained unchanged, except those for serotype 6B in low responders and serotype 19F in all subjects and responders, for up to 2 years after vaccination. The avidity indices were lower among low responders than among responders for all four serotypes, although the differences were statistically insignificant before vaccination and 1 month and 2 years after vaccination.

## DISCUSSION

This study examined the differences in the clinical characteristics and immune responses to PPV of responders and low responders in a group of patients with chronic pulmonary diseases over a 2-year period after vaccination. Although significant increases in the levels of IgG specific for four major serotypes were found after pneumococcal vaccination, the immune responses to PPV were highly varied. Although 31% of patients with chronic pulmonary diseases were defined as low responders to PPV, no significant demographic feature was found among these subjects. Rubins et al. reported that 20% of elderly patients were found to be poor responders to PPV while none of the healthy young adults examined were poor responders, but these investigators employed the second-generation ELISA and defined a poor responder as a patient who developed a twofold increase in serotype-specific IgG for fewer than two of seven serotypes tested at both 1 and 3 months after vaccination (21). de Roux et al. also evaluated the nonresponders to PPV of each serotype who developed neither a twofold increase nor an increase of at least 1  $\mu\text{g/ml}$  by using the second-generation ELISA among patients with COPD who were receiving inhaled steroids or systemic steroids (12). The

frequencies of nonresponders who developed a twofold increase for fewer than two of seven serotypes were 17% and 21% among COPD patients receiving inhaled steroids and those receiving systemic steroids, respectively, in this study. The frequency of low responders to PPV in our study, therefore, is somewhat higher than those reported in these studies (12, 21). Although additional absorption to PPS 22F reduced the levels of serotype-specific IgG, the prevaccination levels of serotype-specific IgG in sera were higher than 1  $\mu\text{g/ml}$  in nearly all of our patients. A tendency for increased prevaccination levels of serotype-specific IgG in the sera of low responders was also found. A recent study similarly demonstrated that elderly subjects with higher levels of serotype-specific IgG ( $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ ) in sera before vaccination tended to respond to PPV at a lower magnitude (6). The high proportion of low responses in our study may be due to the increased prevaccination levels of serotype-specific IgG in the sera of patients with chronic pulmonary diseases.

Another finding in this study is the rapid decline in the levels of serotype-specific IgG in sera 6 months after vaccination in patients with chronic pulmonary diseases. A previous study by Davis et al. reported the kinetics of levels of pneumococcal antibodies to 12 serotypes in sera from patients with COPD after vaccination with 14-valent PPV (11). Using a radioimmunoassay, the authors similarly demonstrated a gradual decline in PPS-specific antibody levels in sera over 2 years. The levels of PPS-specific IgG at 2 years postvaccination were still higher than the prevaccination levels. Sankilampi et al. also demonstrated that the concentrations of serotype-specific IgG in the elderly, as determined by the second-generation ELISA, declined to levels similar to the prevaccination levels at 3.0 years after vaccination with PPV for serotype 6B, 3.8 years for serotype 19F, 4.7 years for serotype 23F, and 7.7 years for serotype 14 in the elderly (23). A recent study reported a rapid decline of serotype 6B-specific IgG levels in sera, as determined by second-generation ELISA, at 1 year postvaccination among long-term-care residents who were 60 years of age or older (6). These data and ours indicate a gradual decline in the levels of serotype-specific IgG in sera, and these levels return to the prevaccination levels within 1 to 4 years after pneumococcal vaccination in patients with chronic pulmonary diseases or elderly patients (6, 23). In addition, the levels in sera of IgG specific for serotypes 6B, 19F, and 23F, which are weak vaccine antigens, declined faster than those of IgG specific for serotype 14 among these subjects (14). More importantly, the present study clearly demonstrates differences in the kinetics of serotype-specific IgG in sera from responders and low responders. Since low responders exhibited no significant increases in the levels of IgG specific for serotypes 6B, 19F, and 23F in sera at 1 month postvaccination, the frequency of low responders of 31% affected the kinetics of serotype-specific IgG in sera for all study subjects. Nevertheless, we found that the time point for the serotype-specific IgG to return to the prevaccination level was less than 3 years for such weak vaccine antigens, even in responders, while the time point for serotype 14 was longer than 8 years in these subjects. These data suggest that pneumococcal revaccination may be required especially for these weak vaccine antigens as early as 3 years after the initial pneumococcal vaccination for responders with chronic pulmonary diseases. Although the use of pneumococcal conjugate vac-

cines may be a possible strategy currently available for low responders, revaccination with PPV may also be effective, especially for low responders whose levels of serotype-specific IgG in sera are relatively reduced before revaccination.

The avidity indices of serotype-specific IgG in prevaccination sera determined for four serotypes in our study were similar to data reported in a recent publication by Bogaert et al., who used serum samples collected from patients with COPD (5). A common finding in that study and ours is that the avidity index is the highest for serotype 14 and the lowest for serotype 6B. No significant increase in the avidity index of IgG specific for any of the four serotypes was found before and 1 month after vaccination with 23-valent PPV in this study. Although several previous studies demonstrated significant increases in the avidity indices among infants after immunization with a pneumococcal conjugate vaccine (2, 32), the discrepancy between the findings of these studies and ours may be due to differences in the type of pneumococcal vaccine used or differences in target subjects.

In summary, this study demonstrates differences in immune responses to PPV between responders and low responders among patients with chronic pulmonary diseases over a 2-year period after pneumococcal vaccination. Our data suggest that responders should be revaccinated at as early as 3 years post-vaccination in order to increase the attenuated levels of serotype-specific IgG, especially for the weak vaccine antigens. Further studies will be required to clarify the proportion of low responders in other subsets of elderly or young adults for which PPV is recommended (9).

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a "Studies on Preventable Vaccines for Varicella, Mumps, and Pneumococcal Pneumonia and Other Diseases" research grant for science and welfare from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

We are grateful to Naoko Kitajima, Miki Magome for technical assistance, and the members of the Pneumococcal Vaccine Trialist Group in the Kyushu and Okinawa districts: Yoshiaki Tao, National Fukuoka-Higashi Medical Center; Nobuhiro Kamikawaji, Fukuoka National Hospital; Yoshiya Kitahara, National Omuta Hospital; Toshiyuki Oe, National Saga-Higashi Hospital; Kenji Higashi, National Kumamoto South Hospital; Mineharu Sugimoto, National Kumamoto Saishunso Hospital; Tatsuya Otsu, National Nishibeppu Hospital; Ryosuke Kamitoku, National Miyazaki Hospital; Toshihiko Ii, National Miyazaki-Higashi Hospital; Fumiyuki Iwami, National Minami-Kyushu; and Shigeru Miyagi, National Okinawa Hospital.

#### REFERENCES

- Alfageme, I., R. Vazquez, N. Reyes, J. Munos, A. Fernandez, M. Hernandez, M. Merino, J. Perez, and J. Lima. 2006. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 61:189–195.
- Anttila, M., J. Eskola, H. Ahman, and H. Kayhty. 1998. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. *J. Infect. Dis.* 177:1614–1621.
- Baquero, F. 1995. Pneumococcal resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb. Drug Resist.* 1:115–120.
- Bogaert, D., R. de Groot, and P. W. M. Hermans. 2004. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.* 4:144–154.
- Bogaert, D., P. van der Valk, R. Ramdin, M. Sluijter, E. Monninkhof, R. Hendrix, R. de Goot, and P. W. M. Hermans. 2004. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect. Immun.* 72:818–823.
- Brandao, A. P., T. C. de Oliveira, M. C. de Cunto Brandileone, J. E. Goncalves, T. I. Yara, and V. Simonsen. 2004. Persistence of antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in vaccinated long term-care residents in Brazil. *Vaccine* 23:762–768.
- Bruyn, G. A., P. S. Hiemstra, A. Matze-van der Lans, and R. van Furth. 1990. Pneumococcal anticapsular antibodies in patients with chronic cardiovascular and obstructive lung disease in The Netherlands. *J. Infect. Dis.* 162:1192–1194.
- Butler, J. C., E. D. Shapiro, and G. M. Carlone. 1999. Pneumococcal vaccines: history, current status, and future directions. *Am. J. Med.* 107(1A): 69S–76S.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1997. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 46:1–24.
- Concepcion, N. F., and C. E. Frasch. 2001. Pneumococcal type 22F polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 8:266–272.
- Davis, L. A., C. A. P. Aranda, G. Schiffman, and C. L. Christianson. 1987. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 92:204–212.
- de Roux, A., N. Schmidt, M. Rose, S. Zielen, M. Pletz, and H. Lode. 2004. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. *Respir. Med.* 98:1187–1194.
- Fedson, D. S., and J. A. G. Scott. 1999. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 17:S11–S18.
- Fedson, D. S., D. M. Musher, and J. Eskola. 1998. Pneumococcal vaccine, p. 553–607. *In* S. Plotkin and W. A. Orenstein (ed.), *Vaccines*, 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA.
- Feikin, D. R., K. P. Klugman, R. R. Facklam, E. R. Zell, A. Schuchat, and C. G. Whitney for the Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. 2005. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. *Clin. Infect. Dis.* 41:481–487.
- Inoue, M., N. Y. Lee, S. W. Hong, K. Lee, and D. Felmingham. 2004. PROTEKT 1999–2000: a multicenter study of the antibiotic susceptibility of respiratory tract pathogens in Hong Kong, Japan and South Korea. *Int. J. Antimicrob. Agents* 23:44–51.
- Lahood, N., S. S. Emerson, P. Kumar, and R. U. Sorensen. 1993. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann. Allergy* 70:289–294.
- Musher, D. M., A. J. Chapman, A. Goree, S. Jonsson, D. Briles, and R. E. Baughn. 1986. Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 154:245–256.
- Oishi, K., H. Yoshimine, H. Watanabe, K. Watanabe, S. Tanimura, K. Kawakami, A. Iwagaki, H. Nagai, H. Goto, S. Kudoh, T. Kuriyama, Y. Fukuchi, T. Matsushima, K. Shimada, K. Matsumoto, and T. Nagatake. 2006. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 11:429–436.
- Romero-Steiner, S., D. M. Musher, M. S. Cetron, L. B. Paris, J. E. Groover, A. E. Fiore, B. D. Olikaytis, and G. M. Carlone. 1999. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin. Infect. Dis.* 29:281–288.
- Rubins, J. B., A. K. G. Puri, J. Loch, D. Charboneau, R. MacDonald, N. Opstad, and E. N. Janoff. 1998. Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J. Infect. Dis.* 178:431–440.
- Saito, W., H. Nagai, J. Suzuki, K. Masuda, A. Tamura, N. Nagayama, S. Akagawa, Y. Kawabe, K. Machida, A. Kurashima, H. Yotsumoto, T. Saito, T. Arai, and N. Okabe. 2005. Capsular polysaccharide antibodies after pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with chronic respiratory disease. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 43:277–282.
- Sankilampi, U., P. O. Honkanen, A. Bloigu, and M. Leinonen. 1997. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J. Infect. Dis.* 176:1100–1104.
- Sankilampi, U., P. O. Honkanen, A. Bloigu, E. Herva, and M. Leinonen. 1996. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J. Infect. Dis.* 173:387–393.
- Sethi, S. 2004. New developments in the pathogenesis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 17:113–119.
- Shapiro, E. D., A. T. Berg, R. Austrian, D. Schroeder, V. Parcells, A. Margolis, R. K. Adair, and J. D. Clemens. 1991. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 325:1453–1460.
- Simberloff, M. S., A. P. Cross, M. Al-Ibrahim, A. L. Baltch, P. J. Geiseler, J. Nadler, A. S. Richmond, R. P. Smith, G. Schiffman, and D. S. Shepard. 1986. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 315:1318–1327.
- Song, J. H., N. Y. Lee, S. Ichiyama, R. Yoshida, Y. Hirakata, F. Wang, A. Chongthaleong, N. Aswapokee, C. Chiu, M. K. Lalitha, K. Thomas, J. Perera, T. T. Yee, F. Jamal, U. C. Warsa, B. X. Vinh, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum, C. H. Pai, and the ANSORP Study Group. 1999. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network