

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書 (平成21年度)

ワクチンの意義に関する研究  
～三重県内定点病院におけるロタウイルス感染症による入院患者と株型の調査

研究代表者：神谷 齊 (国立病院機構三重病院)

研究分担者：中野貴司 (国立病院機構三重病院)

研究協力者：一見良司、坂口啓二、羽根田 進、庵原俊昭 (国立病院機構三重病院)、井上正和、東川正宗 (山田赤十字病院)、谷本康夫、神谷敏也 (松阪中央総合病院)、山本初美、井戸正流、田中滋己 (国立病院機構三重中央医療センター)、小川昌宏 (鈴鹿中央総合病院)、神谷元 (国立感染症研究所感染症情報センター)

研究要旨

ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例 20～60、入院例 55,000～70,000、外来受診例 600,000 と推定されている。

アメリカを始め諸外国ではすでに2種類のロタウイルスワクチンが定期接種として導入されており、我が国でも治験が進んでいる。日本でもロタウイルス感染症は重症小児下痢症の原因となるが、現在のところロタウイルス感染症による負荷及び治療費についての情報は限られている。したがって、我々は三重県における5病院にてロタウイルス感染による小児下痢症のサーベイランスを行うこととした。これらの病院で感染性胃腸炎の診断にて入院した5歳未満の症例のうち、検査キットにてロタウイルス感染症と診断された症例数について調査した。この結果により日本におけるロタウイルス感染症の疾患及び経済的負荷を提示することが出来るとともにロタウイルスワクチンを日本に導入した場合のインパクトを推測することが可能となる。ロタウイルス感染症による下痢症の入院率、治療費などに関する情報は医師や政策担当者がロタウイルスワクチンの日本に導入決定において非常に重要な役割を果たすことになるであろう。

A. 研究目的

この研究の目的は日本におけるロタウイルス感染による小児下痢症の罹患率を推定することであり、その目的達成のために laboratory confirmed population-based サ

ーベイランスを3都市 (津、松阪、伊勢) で行う。これにより収集されたデータから、現在ロタウイルス感染により生じる医療者の負担や罹患者の経済的負荷、さらにはロタウイルスワクチンを導入した場合の影響

が推定でき、将来のワクチン導入を判断する上で大きな影響を与えることが可能である。

#### 目的

三重県内3都市（津、松阪、伊勢）における5歳未満の下痢症による入院症例のうち、ロタウイルス感染によるものの各都市での罹患率を求める

#### B. 研究方法

(1) 本サーベイランスは、三重県内の複数施設における5歳未満小児の急性下痢症の前向き観察研究であり観察期間は2年間である（2007年11月1日～2009年10月31日）。

(2) 参加機関は三重県内5病院である（鈴鹿中央病院、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、松阪中央総合病院、山田赤十字病院）。なお、鈴鹿中央病院に関しては津、松阪、伊勢各市在住の受診患者のみを登録する。

(3) 各施設において急性胃腸炎、または下痢症、脱水症の診断にて入院し、後に示すサーベイランス参加条件を満たす患者のみを登録する。

(4) 入院時に各施設共通の調査事項（質問表、添付）を担当者に記入してもらう。質問事項は、住所（市のみ）、年齢、性別、入院時所見、迅速検査施行の有無と結果などであり、治療後の経過を含め必要性があればカルテから情報を収集する。

(5) 入院時に患児の便サンプルを採取する。サンプル（便）は症状出現後14日以内に採取されたものであればよい。病院滞在中にサンプルが採取できれば各施設に置いて迅速キットにてロタウイルス感染の有無を検査する。

(6) 便は検査結果のいかに問わず国立病院機構三重病院へ送付される。集められたサンプルは感度が高いとされる

Rotaclone（ELISA法）にて、再度ロタウイルス感染の有無を確認する（ただし、1年目のサーベイランスで迅速検査キットの感度、特異度が高いことが判明したため、2年目は迅速キットの結果のみで陽性と判断した）。

#### （登録対象患者）

##### a.参加条件

以下の全ての条件を満たすものがこの研究の参加対象者となる

- ・参加施設の所在地に在住している（津市、松阪市、伊勢市）
- ・生後14日以上5歳未満
- ・2007年11月1日から2009年10月31日までに参加施設に入院したもの
- ・以下の症状を認めて急性胃腸炎と診断されたもの

- 下痢（24時間以内に下痢便を3回以上排出 または
- 24時間以内に1回以上の嘔吐

- ・病気の症状が発症から10日以内のもの

##### b.除外条件

以下の条件を1つでも満たせばこの研究の対象とはならない。

- ・参加施設の所在地外に住んでいる
- ・生後14日未満、または5歳以上
- ・発症後48時間以上経過してから他病院入院中の患者が搬送された場合
- ・入院前10日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈していると考えられる場合
- ・基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・両親、または家族がいない場合
- ・すでに一度この研究に参加した場合

参考：他の臨床研究に参加していても構わない

（倫理面について）

本研究は、患者が病院受診時、あるいは入院中に自然排せつした便をサンプルとして用いており、侵襲的な処置はしていない。また、住所、年齢などの個人情報個人が特定できないよう特別な ID で管理した。また各病院の倫理委員会により承認されている。

### C. 評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により調査対象となる各都市の人口をもとにしたロタウイルス感染性胃腸炎入院症例の罹患率についての情報を得られる。この情報を得ることにより、全国における5歳未満の急性胃腸炎による入院例のうちロタウイルスが関与している症例数の割合が推測できる。

### D. 研究結果

2009年10月末時点で、三重県下3市全体で235例（津市108例、松阪市84例、伊勢市43例）が登録されている。この結果をもとに人口1000人当たりの罹患率を求めた（表1）。これらの数字は、同地区で2003年から5年間入院患者を調査した際の値と非常に近似しており、この地区でのロタウイルス感染性胃腸炎の疾病負荷を示していると考えられた。また、ロタワクチンを導入し成果を上げている先進国のワクチン導入前の入院率と大きな差はなかった（アメリカ2.7、イギリス5.2）。なお、この数字を全国の5歳未満の人口に適応すると、年間で約2万～2万5千人のロタウイルス感染性胃腸炎による入院患者が発生することになる。累積入院率をみると（図1）、各市とも、ロタウイルス感染性胃腸炎により入院した患者の7割が2歳までに入院している。これより、ワクチンを導入する際には、2歳までには接種が終わっている必要があると考えられた。

### E. 今後の計画

過去3年間の本研究で、三重県の3地域での疾病負荷はある程度把握できた。ただし、ロタウイルスの真の疾病負荷を把握するには外来、救急外来受診者数を調査する必要がある。また、ロタウイルス感染による脳炎合併例のような重症例、実際に要した入院費用、さらにはロタウイルスワクチンに対する意識調査（KAPスタディー）などのデータを収集した上で、ロタウイルス導入を検討する必要があると思われる。

### F. 研究発表

#### 1) 学会発表

・第12回日本ワクチン学会

三重県下2病院におけるロタウイルス感染による急性胃腸炎の5歳未満児入院例の調査結果

神谷元 Emory University Rollins School of Public Health, Atlanta Georgia、中野貴司 国立病院機構三重病院、井上正和 山田赤十字病院、神谷斉 国立病院機構三重病院

・第13回日本ワクチン学会

三重県下3市におけるロタウイルス感染による急性胃腸炎の5歳未満児入院例の調査結果

神谷元国立感染症研究所感染症情報センター、中野貴司 国立病院機構三重病院、井上正和山田赤十字病院、神谷敏也 松阪中央病院、神谷 斉 国立病院機構三重病院

#### 2) 論文

Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD. A Retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis.* 2009 Nov 1; 200 Suppl 1:S140-6.

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

H. 謝辞

本研究の計画立案と実施に際して、常に指導と助言をいただいている Dr. Umesh D. Parashar (Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Center for Disease Control and Prevention, USA) に深謝申し上げます。

添付文書

## ロタウイルス感染性下痢症調査票 (H21 年度)

施設内患者番号 (ID番号) \_\_\_\_\_

施設名: 鈴鹿中央病院

(1つ〇印) 国立三重病院

入院日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

国立三重中央病院

入院時診断名 \_\_\_\_\_

松阪中央病院

山田日赤病院

### 患者情報

患者イニシャル \_\_\_\_\_

住所 津 松阪 伊勢 鳥羽 志摩 度会郡 多気郡

年齢 \_\_\_\_\_歳 \_\_\_\_\_ヶ月

生年月日 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

性別 男性 女性

### 臨床所見 (入院時)

体温 \_\_\_\_\_℃

嘔吐 なし あり ありの場合 24 時間以内に \_\_\_\_\_回  
症状発症から \_\_\_\_\_日目

下痢 なし あり ありの場合 24 時間以内に \_\_\_\_\_回  
症状発症から \_\_\_\_\_日目

脱水所見 なし あり ありの場合認める項目をチェックしてください  
傾眠傾向 不眠/いらだち 経口摂取悪い  
眼球陥没 皮膚緊張低下 その他 \_\_\_\_\_

### 結果

退院日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

結果 退院 転院 死亡 不明 その他 \_\_\_\_\_

### 検体情報

検体採取日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

迅速キット結果 陽性 陰性 実施せず

記入者名 \_\_\_\_\_

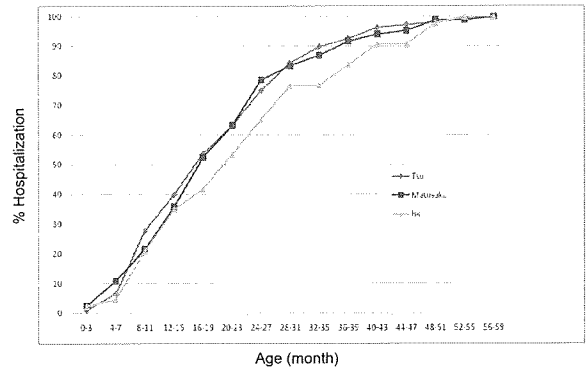
日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

表1. 三重県下3市における5歳未満児の感染性胃腸炎入院患者におけるロタウイルス陽性患者の割合と人口に基づいた入院率

	5歳以下人口	ロタウイルス陽性入院症例数(2年間)	2年間の急性胃腸炎入院患者におけるロタ陽性の割合	入院率* (per 1000 person year)
津	12,549	108	56.3%(108/192)	4.3 (95%CI: 3.5, 5.2)
松阪	7,487	84	46.1%(84/182)	5.6 (95%CI: 4.5, 6.9)
伊勢	5,755	43	24.2%(43/178)	3.7 (95%CI: 2.7, 5.0)

\*Mid P Exact test

図1. 津市、松阪市、伊勢市における累積入院率



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野貴司	肺炎球菌conjugateワクチンの現状と将来	松本慶蔵	改訂版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開	医薬ジャーナル社	大阪	2009	37-55
脇口 宏	第10章.感染症, 寄生虫疾患. 細菌感染症 B.1.髄膜炎菌感染症, D.6.百日咳, ウイルス感染症7. 突発性発疹, 8. 急性灰白髄炎, 9. コクサッキーウイルス・エコー(ECHO)ウイルス感染症	高久文麿, 尾形悦郎, 黒川清, 矢崎義雄	新臨床内科学(第9版)	医学書院	東京	2009	1308-10, 1327-8, 1357-8, 1359-60
脇口 宏	成人の百日咳.	砂川慶介, 森島恒雄, 堤裕幸, 津村直幹	こどもの感染症のみかた	臨床医薬研究会	東京	2009	123-124
脇口 宏	第15章 呼吸器疾患 E上気道疾患、F下気道疾患. 標準小児科学	森川昭廣	標準小児科学	医学書院	東京	2009	386-404

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坂田佳子、中野貴司、一見良司、松下理恵、庵原俊昭、神谷 齊	インフルエンザ菌b型感染症の過去10年間における入院例の検討	日本小児科学会雑誌	N0. 113 (1)	58-63	2009
神谷 齊	最近話題のワクチン前編「小児細菌性髄膜炎を防ぐ ヘモフィルスインフルエンザ (H i b) ワクチン」	メディカル朝日	N0. 38 (5)	19-21	2009
神谷 齊	予防接種後健康被害救済制度	母子保健情報	第59号	17-21	2009
神谷 齊、岩田 敏、石和田稔彦、山中 昇	小児肺炎球菌感染症による疾病負担とワクチンの費用対効果	小児感染免疫	N021. (2)	142-148	2009
神谷 齊、奥谷まり絵	10～15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸癌予防ワクチンCervarixTM(HPV-16/18AS04アジュバントワクチン)の免疫原生と安全性の評価	小児科臨床別刷	Vol. 62 (11)	2451-2460	2009
Oma K, et al.	Intranasal immunization with a mixture of PspA and a toll-like receptor agonist induces specific antibodies and enhances bacterial clearance in the airways of mice.	Vaccine	27	3181-3188	2009



大石和徳、他.	肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究.	日本呼吸器学会雑誌	48(1)	5-9	2010
大石和徳	23価肺炎球菌ワクチン.	内科.	104(5)	872-875	2009
川上健司、他.	肺炎球菌ワクチン-再接種の副反応と有用性-.	Medical Practice.	26(7)	1161-1164	2009
川上和義	ワクチンによる肺炎予防とその免疫学的機序	内科学会雑誌	98	291-297	2009
川上和義	肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防効果とその持続期間、そして再接種問題について	感染制御	5	539-542	2009
Kondo K, et al.	Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirus.	Virology	394	259-265	2009
Sato H. et al.	Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA.	BBRC	387	525-530	2009
Nakamura A, Sakano T, Nakayama T, Shimoda H, Okada Y, Hanayama R, Nomoto K, Suto T, Kinoshita Y, Furue T, Ono H, Ohta T.	Neonatal pertussis presenting as acute bronchiolitis: direct detection of the Bordetella pertussis genome using loop-mediated isothermal amplification.	Europ J Ped	168	347-349	2009
Sakata M, Komase K, Nakayama T.	Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity.	Vaccine	27	234-242	2009
Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T.	Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008.	J Med Virol	81	1094-1101	2009
Y. Pongsuwanna, R. Guntapong, R., Tacharoenmuang, M. Prapanpoj, and M. Kameoka, K. Taniguchi	A long-term survey on the distribution of the human rotavirus G type in Thailand.	J Med Virol	82	157-163	2010
中野貴司	感染管理に必要な予防接種について	薬局	60巻、第6号	2620-2623	2009
中野貴司	ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチン	臨床とウイルス	37巻、3号	190-196	2009
中野貴司	不活化ポリオワクチン	日本医師会雑誌	138巻、4号	709-711	2009
中野貴司	新しい日本脳炎ワクチン-細胞培養ワクチン	小児科臨床	62巻、10号	2177-2183	2009

中野貴司	細菌感染症をワクチンで制御する - 肺炎球菌とインフルエンザ菌について	小児感染免疫	21巻、 3号	245-2 51	2009
中野貴司	国際化に対応するための予防接種外来	外来小児科	12巻、 3号	343-3 50	2009
中野貴司	不活化ポリオワクチン	小児科診療	72巻、 12号	2297- 2301	2009
神谷齊、中野貴司	小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査	病原微生物検出情報 (IASR)	31巻4号	95-96	2010
Hajime Kamiya, Takashi Nakano, Masakazu Inoue, Hitoshi Kamiya, Thura T. Abd, Manish Patel, Walter A. Orenstein, Umesh D. Parashar	A Retrospective Evaluation of Hospitalizations for Acute Gastroenteritis at 2 Sentinel Hospitals in Central Japan to Estimate the Health Burden of Rotavirus	Journal of Infectious Diseases	200	S140-6	2009
有瀬和美, 武内世生, 竹内啓晃, 前田明彦, 脇口 宏, 倉本 秋	高知大学医学部および附属病院で発生した百日咳アウトブレイク.	感染制御JICP	5	175-179	2009
Shinji T, Kagaya S, Shinohara M, Wakiguchi H, Matsumoto T, Takahata Y, Morimatsu F, Saito H, Matsumoto K	Lactobacillus rhamnosus GG and lactobacillus casei suppress Escherichia coli-induced chemokine expression in intestinal epithelial cells.	Int Arch Allergy Immunol	148	45-58	2009
Uchiyama J, Maeda Y, Takemura I, Chess-Williams R, Wakiguchi H, Matsuzaki S	Blood kinetics of four intraperitoneally-administered therapeutic candidate bacteriophages in healthy and neutropenic mice.	Microbiol Immunol	153	301-304	2009
S. Onoyama, R. Ogata, A. Wada, M. Saito, K. Okada and T. Harada	Neonatal bacterial meningitis caused by <i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i>	J Med Microbiol	58	1252-1254	2009
Ueno K, Nishi J, Imuta N, Tokuda K, Kawano Y.	Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive Haemophilus influenzae type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine	Microb Immunol	54(3)	160-163	2010

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 肺炎球菌 conjugate ワクチンの 現状と将来

---

## はじめに

本稿では、肺炎球菌 conjugate ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV) について述べるが、近年各国で認可されたのは 7 価肺炎球菌 conjugate ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV-7) (Prevenar<sup>®</sup> ; わが国では 2009 年 6 月現在、承認申請中) である。PCV-7 は、すでに一部の国では小児期の定期接種としても広く使われており、その安全性と有効性についても素晴らしいデータが蓄積されつつある。また、肺炎球菌感染症をより広く予防するために、さらに多くの血清型の肺炎球菌抗原を含有する多価 conjugate ワクチンの開発も進んでいる。肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来について概説する。

## 1 conjugate ワクチンとは

23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (pneumococcal capsular polysaccharide vaccine : PPV) (ニューモバックス<sup>®</sup> NP) の安全性と有効性についてはすでに多くの研究がなされ、本書でも詳しく解説されている (Chapter 1, 5 ~ 7 参照)。では、conjugate ワクチンが開発された目的は何なのか。それは、PPV では効果が不十分な点 (表 1) を補い、肺炎球菌感染症に対する予防策をより強固で確実なものにするためである。

表 1 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPV) の弱点

- ・免疫原性が弱い
- ・ T 細胞非依存抗原であるため、乳児や低年齢児では十分な免疫を誘導できない
- ・肺炎球菌感染症罹患のハイリスクグループである HIV 感染者、血液腫瘍患者、骨髄移植患者などで免疫原性が不良である
- ・接種により獲得された免疫は数年後には減弱し、追加接種によるブースター効果は認められない
- ・気道粘膜での菌定着を防ぐ効果はあまり期待できず、集団免疫効果に乏しい

PPV (23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン) は肺炎球菌感染症を予防するための優れた手段であるが、いくつかの弱点がある。PCV (肺炎球菌 conjugate ワクチン) は、PPV では効果が不十分なこれらの点をもカバーできる。

PPV : pneumococcal capsular polysaccharide vaccine, HIV : human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)

まず、肺炎球菌の病原性と個体の防御免疫について考える。菌体表面に存在する莢膜多糖体は、肺炎球菌の主要病原因子の一つである。莢膜多糖体の存在により、菌は食細胞の貪食に抵抗し、体内で増殖し病原性を発揮する。しかし、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在すれば、菌には抗体さらには補体が結合し(オプソニン化)、細菌は容易に貪食され生体内から排除される。これが、肺炎球菌感染による疾患を防御する免疫機序であり、莢膜多糖体抗体を有する個体では実際に発症を予防できることも確認されている<sup>1)</sup>。肺炎球菌ワクチンを接種すると、血中に莢膜多糖体に対する抗体が産生され予防効果を示す(図 1)。

では、conjugate ワクチン (PCV) と莢膜多糖体ワクチン (PPV) とは、どこが異なるのか。PCV は、担体となるキャリア蛋白に莢膜多糖体を結合させてあることが特徴である。そして、非病原性のジフテリア蛋白 CRM<sub>197</sub> に 7 種の血清型の肺炎球菌多糖体を結合させた 7 価 conjugate ワクチンが、PCV-7 (Prevenar<sup>®</sup>) である (図 2)。

多糖体は元来、T 細胞非依存性抗原であり、B 細胞を直接刺激する。しかし乳児の B 細胞は未熟で、多糖体抗原の刺激に対する免疫応答が十分ではない。そのため、多糖体ワクチンでは乳児に免疫を付与することができない。しかし、キャリア蛋白を結合させることにより、多糖体は T 細胞依存性抗原に変換され

## 2. 肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来

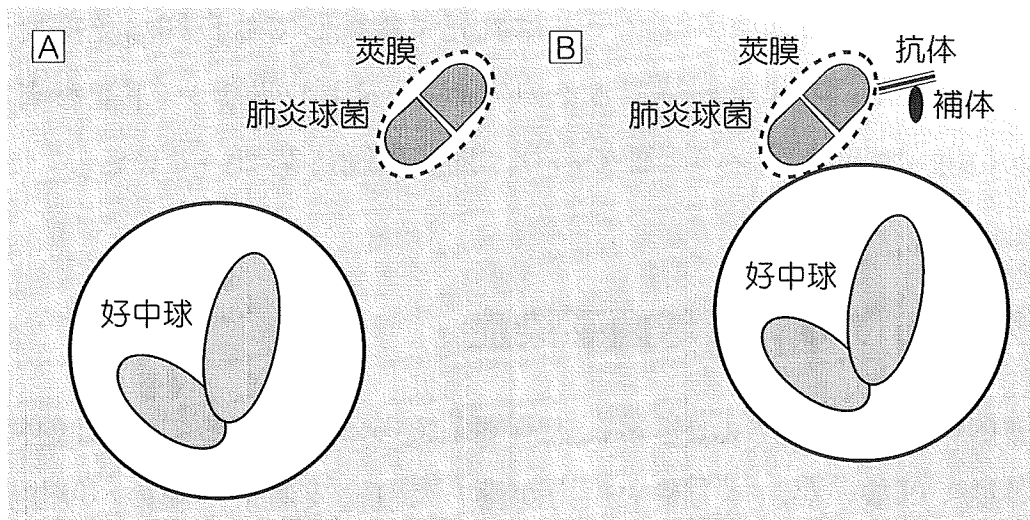


図1 肺炎球菌表面の莢膜多糖体と食細胞による貪食

A : 肺炎球菌の菌体表面には莢膜多糖体が存在し、食細胞による貪食に抵抗している。

B : 莢膜に対する抗体さらには補体が菌に結合し、オプソニン化を受けると肺炎球菌は貪食される。ワクチンはこの抗体を誘導する。

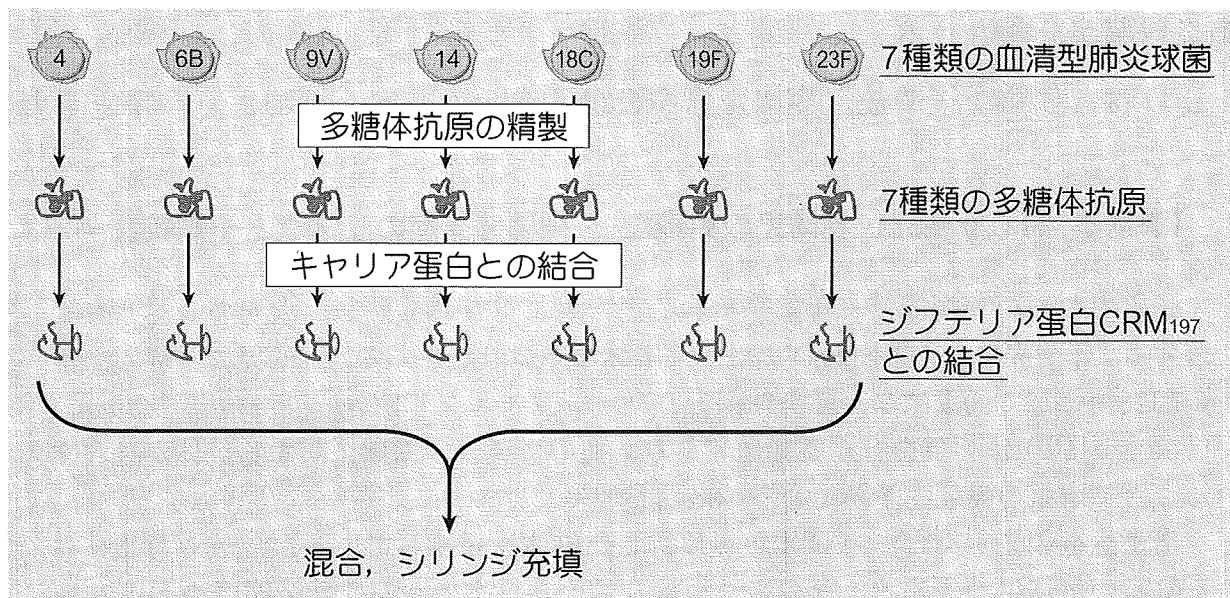


図2 PCV-7 (Prevenar®) の製造過程

7種類の血清型の肺炎球菌から、それぞれ多糖体抗原を精製し、キャリア蛋白であるジフテリア蛋白CRM<sub>197</sub>と結合させる。それを混合したものがPCV-7である。

PCV-7 : 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7価肺炎球菌 conjugate ワクチン)

る。したがって、conjugate ワクチンは乳児に接種しても良好な免疫反応を誘導することができ、効果を期待できるのである。Hib ワクチン(下記参考事項参照)も conjugate ワクチンの一種であり、同じ理論に基づいている。

## 2 小児における肺炎球菌感染症

肺炎球菌は、私たちの気道に常在する細菌である。保菌していれば必ず症状が出るわけではないが、体力や免疫力が落ちたり、皮膚や粘膜のバリアが破綻して細菌の体内への侵入と増殖が起これば、疾患を発症する。肺炎球菌感染症にはさまざまなものがあり、重篤なものでは細菌性髄膜炎や菌血症がよく知られている。細菌性肺炎や中耳炎の起病菌としても、肺炎球菌は最上位に位置する。細菌性髄膜炎、菌血症、血液培養陽性の肺炎など体内へ本菌が侵入して起こる重症感染症は、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) と総称される。IPD では、脳脊髄液や血液など元来は無菌である部位から肺炎球菌が分離される。

IPD は、生命予後や後遺症に影響を及ぼすこともしばしばであり、子どもた

### 【参考事項】 新生児・乳幼児の免疫能 ～細菌感染症のリスクと予防接種～

子どもたちの免疫能は、年齢を重ねるとともに徐々に成熟し、大人のレベルまで達する。年少児では、免疫系がまだまだ未熟な発達段階にある。乳幼児の重症感染症の起病菌として代表的な、肺炎球菌とb型インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae* type b : Hib) は莢膜を有する細菌であり、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在することで病気の発症を予防できる(38頁参照)。

出生直後の子どもたちは母体から移行した抗体を保持しているが、数カ月後にはこれらの抗体は消失する。その後、児は5歳くらいまでの間に肺炎球菌やHibに曝露されることによって自らの力で抗体を獲得していく。しかし、免疫学的に非常に未熟で、母体からの移行抗体も減少し消失する生後3カ月から2歳くらいまでの間における肺炎球菌やHibへの曝露は、髄膜炎のような重症感染症を惹起する可能性がある。一方、抗体が獲得された5歳以降では、髄膜炎など重症感染症の頻度は減少する。したがって、免疫学的に未熟な乳幼児に対してはワクチンによる予防が特に大切である。

ちや家族にとって大きな負担となる。肺炎は、途上国を中心に今でも世界中で多くの子どもたちの命を奪っている。また中耳炎は、特に低年齢の子どもたちが頻繁に罹る疾患であり、耐性菌の増加とも相まって難治化や反復罹患が問題となっている。

conjugate ワクチンが、乳児など低年齢の子どもたちにも免疫を付与できることは、とても大切である。なぜならば、肺炎球菌感染症は特に年齢の低い小児がよく罹るため、早期にワクチンを接種して予防する必要があるからである。PCV-7は生後2カ月から接種することができる。中耳炎や肺炎など呼吸器感染症で受診や入院する患児には、乳児をはじめ低年齢児が多い。IPDに関する米国の統計を表2に示すが、圧倒的に低年齢児で頻度が高くなっている（前頁 参考事項も参照されたい）。

昨今は、乳児保育など年少児が集団生活を送る機会も増加している。武内らによる保育園児の細菌保菌に関する調査<sup>2)</sup>では、保育園で集団生活を開始すると、ほとんどすべての児が肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌することが報告されている。本調査は、2004年4月1日より1年間、0歳児クラスに入園した乳児24名(男児11名、女児13名；2004年4月1日時点での平均月齢は6.9±

表2 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の年齢別罹患率 (米国)

年齢	年間罹患率 / 人口10万当たり
2歳未満	167
2～4歳	36
5～9歳	6
10～19歳	3

6～11カ月齢での  
罹患率は  
235とさらに高い!

IPD のリスクは年齢の低い小児ほど高く、2歳未満では年間罹患率が人口10万人当たり167という数値である。6～11カ月齢における罹患率は235と、さらに高い。

IPD (invasive pneumococcal disease) : 細菌性髄膜炎, 菌血症, 血液培養陽性の肺炎など

(文献1より改変引用)



表3 集団保育を開始した乳児における細菌保菌率の推移

	4～5月	6～8月	10～11月	1月
いずれの菌も培養されず	50.0% (9/18)	0.0% (0/20)	0.0% (0/17)	0.0% (0/20)
インフルエンザ菌のみ	22.2% (4/18)	20.0% (4/20)	5.9% (1/17)	5.0% (1/20)
肺炎球菌のみ	0.0% (0/18)	0.0% (0/20)	0.0% (0/17)	5.0% (1/20)
インフルエンザ菌+肺炎球菌	27.8% (5/18)	80.0% (16/20)	94.1% (16/17)	90.0% (18/20)

※時期によって、調査対象人数は異なる。

保育園で集団生活をするようになると、短期間のうちにほとんどの子どもたちが、肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌するようになることがわかる。

(文献2より引用)

3.0カ月)を対象に、時期を定めて上咽頭拭い液を4回採取・培養し菌を分離した。表3にその結果を示すが、入園からの時間経過とともに、肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌している乳児が増加している。そして、入園からわずか2～3カ月後には乳児の80.0%(20例中16例)が肺炎球菌とインフルエンザ菌とともに保菌し、これら2つの菌の保菌状態がその後ほとんどの乳児で持続することが報告されている。この結果より、集団生活を送る乳児では肺炎球菌やインフルエンザ菌への曝露機会が多く、重篤な感染症に進展する可能性も考えられる。

気道定着菌の伝播は、集団保育の場だけでなく、小児の接触機会の最少単位である家庭内においても発生する。Kværnerらは、「兄弟に集団保育を受けている子どもがいる家庭では、急性中耳炎のリスクが約2倍になる」、「集団保育を受けていない兄弟であっても、兄弟がいることで急性中耳炎のリスクが上昇する」などと報告している<sup>3)</sup>。肺炎球菌は、子どもから子どもへはもちろんであるが、家族の間で子どもから大人、あるいは大人から子どもへも伝播が起きていると考えられる。

### 3 7 価肺炎球菌 conjugate ワクチンで予防できる肺炎球菌感染症

肺炎球菌は 90 以上の血清型の菌が存在する。どの血清型が起因菌として高い頻度で分離されるかは地域や国によっても異なるが、髄膜炎や菌血症などの IPD を引き起こす血清型は概ねいくつかに限定されている。PCV-7 導入前の米国では、2 歳未満の IPD 患者から分離された肺炎球菌のうち、PCV-7 でカバーできる 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の 7 つの血清型に属した菌の割合は 83% であったという疫学データが報告されている<sup>4)</sup>。すなわち PCV-7 導入により、2 歳未満の IPD 患者の 80% 以上を予防することが期待されるわけである。

では、わが国の肺炎球菌感染症に対する PCV-7 の血清型カバー率はどの程度であろう。いくつかの研究報告の結果<sup>5~10)</sup>をまとめて一覧表として表 4 に示

表 4 日本における PCV-7 の血清型カバー率

診断名	7 価 conjugate ワクチンカバー率		
	報 告	血清型カバー率	PRSP カバー率
髄膜炎	生方ら (1999-2002) <sup>5)</sup>	76.1%	88.7 % (g)
IPD	砂川 (2006-2007) <sup>6)</sup>	73.8%	——
IPD	神谷 (2007-2008) <sup>7)</sup>	90.3%	——
菌血症	西村ら (2003-2006) <sup>8)</sup>	72.0%	——
中耳炎	神谷ら (2005-2006) <sup>9)</sup>	62.7%	82.4% (M)
中耳炎	保富ら (2006-2007) <sup>10)</sup>	60.6%	87.0% (M)

(PRSP の判定基準) g : 遺伝子変異, M : MIC (minimal inhibitory concentration)

わが国での肺炎球菌感染症に対する PCV-7 の血清型カバー率に関する調査結果である。髄膜炎や IPD に対しては 70 ~ 90%, 中耳炎では 60% 台のカバー率が報告されている。PRSP については、80% 以上をカバーしている。

PRSP : penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (ペニシリン耐性肺炎球菌)

した。髄膜炎や IPD に対しては 70 ~ 90% のカバー率，中耳炎では 60% 台のカバー率という結果である。わが国でも PCV-7 により，米国に匹敵する程度の IPD 予防が可能であると考えられる。

さらに表 4 に示したいくつかの研究では，PCV-7 により耐性菌 PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) による肺炎球菌感染症をどの程度カバーできているかについても調査されている。表の最右列にそのデータを記載した。PRSP の判定については，遺伝子変異あるいは MIC (minimal inhibitory concentration) を基準にしているが，80% 以上をワクチンでカバーできる結果となった。

#### 4 7 価以上の血清型を含む多価 conjugate ワクチンの開発

PCV-7 で IPD の相当多数例をカバーできることは上述したが，より多くの血清型をカバーできるワクチンが開発されれば，より広く肺炎球菌感染症を予防できると誰もが考えるであろう。しかし，より多価のワクチンを開発するにはさまざまな障壁も存在する。まず，より多種の多糖体を含有する conjugate ワクチンを製造すること自体，高度な技術が必要である。また，ワクチンに含有されるキャリア蛋白の総量が多いと，多糖体抗原に対する免疫反応が不良になるという問題もある<sup>1)</sup>。39 頁図 2 に示した PCV-7 の製造過程をみればわかるように，含有する多糖体抗原の種類が増えればキャリア蛋白量も増加する。

現在世界に普及しつつある PCV-7 (Prevenar<sup>®</sup>) は，各血清型の多糖体量は Hib ワクチン多糖体より少量である。4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F はそれぞれ 2  $\mu$ g, 6B は 4  $\mu$ g 含まれ，総多糖体量は 16  $\mu$ g である。Prevenar<sup>®</sup> 以外にも，当初は幾種類もの PCV の臨床試験が実施された。しかしその中には，すでに研究開発が中断されたものもある。

そのような中で，より多価のワクチン開発も進行中である。グラクソ・スミスクライン社は 11 価 conjugate ワクチンを手掛けた。本ワクチンは，11 種類の血清型それぞれ 1  $\mu$ g ずつの多糖体抗原が，インフルエンザ菌の D 蛋白に結

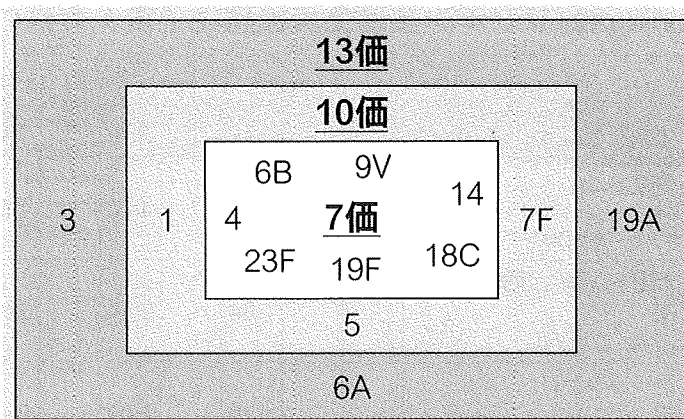


図3 肺炎球菌 conjugate ワクチンの血清型

より多くの血清型菌を含有するワクチンが実用化されれば、より広く肺炎球菌感染症を予防することができる。10 価や 13 価の conjugate ワクチンがまもなく登場する予定である。

合された conjugate ワクチンである。キャリア蛋白としてインフルエンザ菌の D 蛋白を用いることにより、肺炎球菌とインフルエンザ菌双方に対する予防効果を狙ったものであり、それら 2 種類の菌が原因となる中耳炎に対しても一定の予防効果が得られた<sup>10)</sup>。しかし、血清型 3 に対する予防効果が不十分であったため、10 価 conjugate ワクチンとして実用化を目指している。PCV-7 に含まれる 7 種の血清型に加えて、1, 5, 7F の血清型多糖体抗原を含有するワクチンとなる (図 3)。一方 Wyeth 社は、PCV-7 と同じくジフテリア蛋白 CRM<sub>197</sub> をキャリア蛋白に用いた 13 価 conjugate ワクチンの臨床試験を進めており、これは 10 価ワクチンの血清型にさらに 3, 6A, 19A を加えたものである<sup>11)</sup> (図 3)。

## 5 肺炎球菌 conjugate ワクチンの免疫原性

conjugate ワクチンの免疫原性は、接種後の多糖体に対する IgG 抗体 (enzyme immunoassay : EIA 法)、あるいは血清オプソニン活性の上昇によって評価される。conjugate ワクチンの免疫原性は、多糖体ワクチンよりも高いという結果が得られている<sup>1)</sup>。conjugate ワクチンの基礎免疫 3 回接種後の抗体価を、一覧表として表 5 に示した<sup>1)</sup>。7 価あるいはさらに多価の conjugate ワ