

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⁴⁾。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^{5~10)}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) ⁵⁾	76.1%	88.7 % (g)
IPD	砂川 (2006-2007) ⁶⁾	73.8%	——
IPD	神谷 (2007-2008) ⁷⁾	90.3%	——
菌血症	西村ら (2003-2006) ⁸⁾	72.0%	——
中耳炎	神谷ら (2005-2006) ⁹⁾	62.7%	82.4% (M)
中耳炎	保富ら (2006-2007) ¹⁰⁾	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¹⁾。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[®]) 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 μ g, 6B は 4 μ g 含まれ，総多糖体量は 16 μ g である。Prevenar[®] 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 μ g ずつの多糖体抗原が，インフルエンザ菌の D 蛋白に結

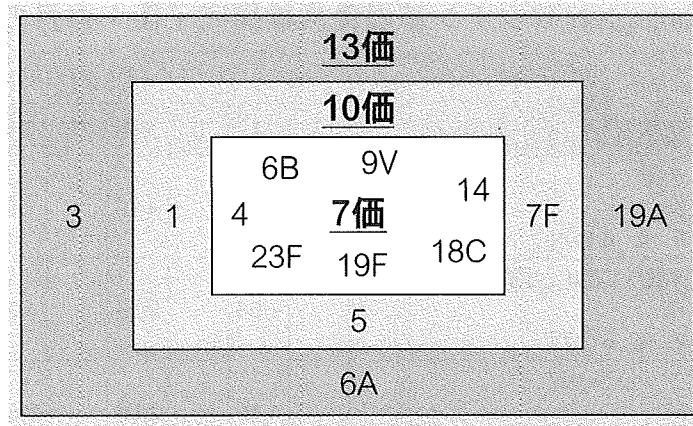


図3 肺炎球菌 conjugate ワクチンの血清型

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¹⁰⁾。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 CRM₁₉₇ 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¹¹⁾ (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¹⁾。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¹⁾。7 価あるいはさらに多価の conjugate ワ

表5 肺炎球菌 conjugate ワクチン基礎免疫接種完了後1カ月の時点での抗体価

ワクチンメーカー キャリア蛋白	実施対象 対象数(名) 接種スケジュール(年齢)	接種後抗体価										
		1	3	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	米国 88 2, 4, 6 カ月			1.46		4.70		1.99	4.60	2.16	1.39	1.88
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	米国・DTaPと同時に接種 75 2, 4, 6 カ月			1.34		2.14		1.23	5.04	1.88	1.52	1.20
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	フィンランド 57 2, 4, 6 カ月			1.70		2.00		2.50	6.30	3.60	3.30	2.50
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	北米先住民(Navajo, Apache) 223 6週から7カ月に3回			3.21		8.25		2.47	6.81	2.60	2.74	2.59
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	南アフリカ・HIV陰性者のみ 63 6, 10, 14 週	7.55		4.09	5.79	1.76		3.35	3.62	4.55	6.02	3.15
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	南アフリカ・HIV陽性者のみ 30 6, 10, 14 週	3.45		2.77	3.32	1.21		2.36	2.23	1.87	3.59	1.78
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	ガンビア 217 2, 3, 4 カ月	6.94		4.90	5.84	4.93		4.07	4.45	4.89	2.91	2.85
Merck 髄膜炎菌外膜蛋白	フィンランド 376 2, 4, 6 カ月			3.45		0.35		1.79	3.23	1.02	3.19	0.67
GlaxoSmithKline インフルエンザ菌D蛋白	チェコ 140 3, 4, 5 カ月	1.58	3.78	2.16	1.92	0.62	2.34	1.60	3.00	1.49	2.60	0.90

肺炎球菌 conjugate ワクチンを基礎免疫として3回接種した後に測定した抗体価を一覧表に示した。接種対象者はそれぞれの臨床試験によって異なり、抗体価測定施設もさまざまであるので、それぞれの結果を直接比較することはできない。

(文献1より改変引用)

ワクチンによる臨床試験の結果である。なお、対象集団はそれぞれの臨床試験によって異なり、抗体価測定施設もさまざまであるため、それぞれの結果を直接比較することはできないことには留意すべきである。

個体の肺炎球菌に対する免疫能を反映する指標は、接種後の抗体価上昇のみではない。例えば長期予防効果については、個体の免疫機構をプライミングして免疫学的記憶を付与するメモリー機能も重要である。この点でも、conjugate ワクチンは優れた予防手段である。基礎免疫を受けた人では、追加のブースター接種により、基礎免疫を受けてない人よりも高いIgG抗体を獲得するこ

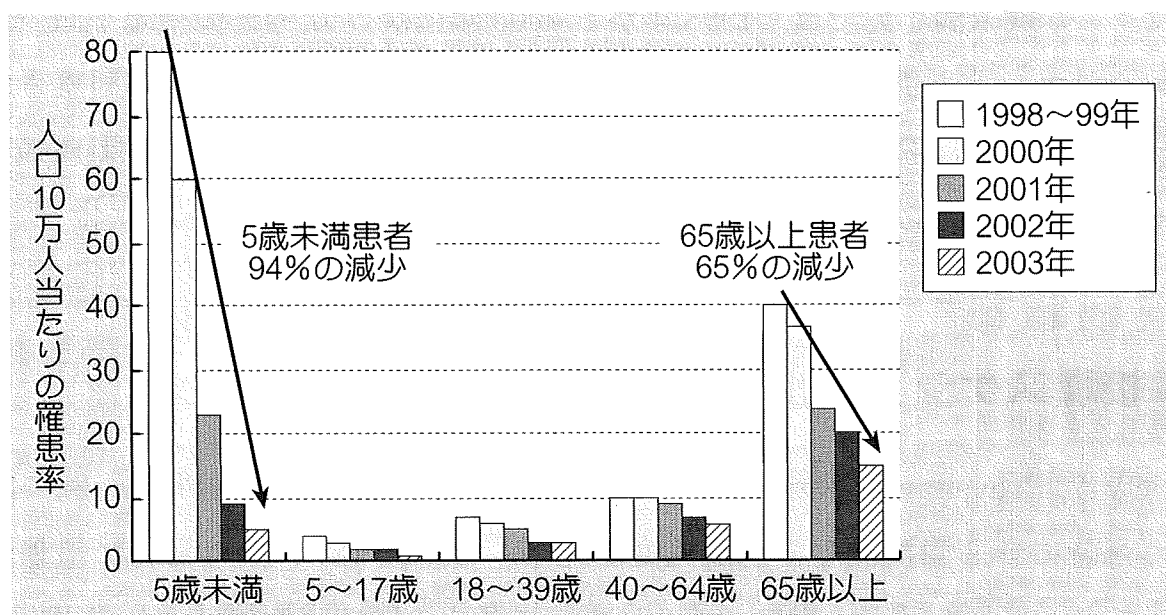


図4 PCV-7に含まれる血清型肺炎球菌によるIPDのワクチン導入前後における年齢群別患者数推移 (米国; 1998～2003年)

米国でPCV-7を定期接種に導入した結果、接種対象である5歳未満児におけるIPD罹患率の減少と併せて、接種対象ではない65歳以上高齢者でも罹患率の減少が観察された。これは集団免疫による間接効果と考えられている。

IPD: invasive pneumococcal disease (侵襲性肺炎球菌感染症)

(文献12より改変引用)

とができる。すなわち、conjugate ワクチンの接種により、免疫学的記憶を付与することもできる。

また、細菌定着部位である呼吸器系での粘膜免疫を付与できるかどうかも大切である。これは、感染侵入門戸における防御力を高め、個体の免疫を強固にすることはもちろんであるが、IPDを起こしやすい肺炎球菌の定着率を下げれば周囲への感染伝播を防ぐことにもつながり、集団免疫効果を得ることができる。conjugate ワクチンにはこの効果も期待されており、PCV-7が2000年に米国で定期接種として導入された後は、小児のIPDが減少したことと併せて、高齢者のIPDも減ったというデータが得られている¹²⁾。これは、PCV-7導入前後でのIPD患者の推移を年齢群別に調査した研究結果である。

PCV-7導入前の1998～99年から導入後3年になる2003年までの、PCV-7に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPDの年齢群別罹患率の推移を図4に示

した¹²⁾。5歳未満小児では、1998年から2003年にかけて94%の罹患率減少が認められたことと併せて、65歳以上高齢者においても65%の減少が観察された。5歳未満児はPCV-7の接種対象年齢であるが、65歳以上の世代はPCV-7の接種を受けておらず、集団免疫による間接効果と考えられている。

6 接種スケジュール

PCV-7(Prevenar[®])の米国における標準的な接種スケジュールは、2、4、6カ月時に計3回接種して基礎免疫が完了、その後12～15カ月時に追加のブースター接種を行う。本ワクチンはすでに多くの国で定期接種として用いられているが、基礎免疫3回の接種時期を2、3、4カ月時と定めている国もある。また、基礎免疫は2回接種で2、4カ月あるいは3、5カ月にいき、12カ月頃に追加のブースター接種をする国もある。PCV-7を導入している国での接種スケジュール、接種対象と導入年度を表6に示した¹⁾。表6は2007年1月時点での状況であるが、その後さらにPCV-7は普及し、2009年3月現在93カ国で販売され、うち35カ国では定期接種として実施されている(50頁図5)。

乳児より年長でPCV-7の接種を始める場合、米国では次のように規定されている。12カ月以上24カ月未満児では2カ月以上の間隔を開けて2回接種、24カ月以上10歳未満には1回接種でよい¹⁾。これは当該年齢の子どもたちに、回数を減じて接種した場合に観察された抗体反応に基づいて決められたものである。

特異抗体が低値で肺炎球菌の反復感染を繰り返す児、HIV(human immunodeficiency virus)陽性児のほか、鎌状赤血球症、ataxia-telangiectasia、悪性腫瘍などの治療後、臓器移植や幹細胞移植後の患者は肺炎球菌感染症に関してハイリスク者であり、conjugate ワクチンで防御免疫を付与したい対象である。しかしそれと同時に免疫不全宿主でもあり、接種に際しては副反応発現などに関して注意が必要である。上記のような肺炎球菌感染症ハイリスクグループに対する臨床試験も世界各地で実施中であり、抗体反応の評価や健常人に対する

表6 PCV-7(Prevenar®)を小児期定期接種に導入している国の接種スケジュールと導入年度(2007年1月現在)

国名	接種スケジュール(月齢)	国全体に定期接種として導入した年	備考
米国	2, 4, 6, 12～15カ月	2000	
カナダ	2, 4, 6, 12～15カ月(ケベック州のみ2, 4, 12カ月に接種)	2002	
オーストラリア	2, 4, 6カ月(一部の対象には18～24カ月に多糖体ワクチン追加接種)	2005	2001年から一部の対象には接種
ルクセンブルク	2, 3, 4, 12～15カ月	2005	
カタル	2, 4, 6, 18カ月	2005	
フランス	2, 3, 4, 12～15カ月	2006	2003年からハイリスク者には推奨
ドイツ	2, 3, 4, 11～14カ月	2006	
ギリシャ	2, 4, 6, 15～18カ月	2006	
クウェート	2, 4, 6～18カ月	2006	
ノルウェー	3, 5, 11～12カ月	2006	
スイス	2, 4, 6, 15～24カ月	2006	
オランダ	2, 3, 4, 11カ月	2006	
イギリス	2, 4, 13カ月	2006	
ベルギー	2, 4, 12カ月	2007	
イタリア	3, 5, 11～13カ月	—	2003年から順次各州で導入
メキシコ	2, 4, 12カ月	—	2006年から一部地域とハイリスク者に導入

PCV-7を定期接種として用いる各国の接種スケジュールと導入年度を表に示した。基礎免疫を3回接種する国が多いが、2回接種のところもある。追加のブースター接種はほとんどの国が実施している。

(文献1より引用)

接種との比較、多糖体ワクチンとの対比が行われている¹⁾。

肺炎球菌 conjugate ワクチンは乳児期に接種するため、同時期に接種するほかのワクチンとの間でお互いの免疫獲得に影響を与えないことが大切である。

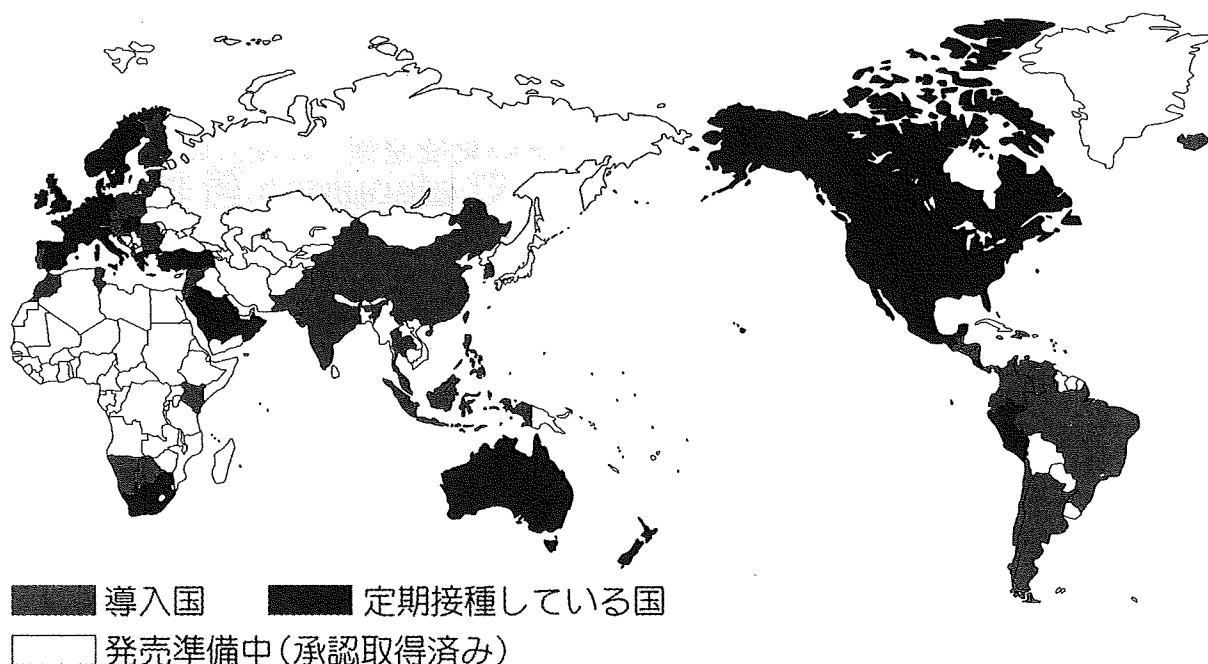


図5 PCV-7 (Prevenar[®]) の導入国

PCV-7 は 93 カ国で販売，うち 35 カ国では定期接種として実施されている。

(2009 年 3 月現在；Wyeth 社資料より)

DPT (diphtheria, pertusis, and tetanus vaccine)，経口生ポリオワクチン，不活化ポリオワクチン，B 型肝炎ワクチン，MMR (measles-mumps-rubella vaccine)，水痘ワクチンなど同時接種した際の成績が報告されており，いずれのワクチンとの間でもお互いの免疫付与に悪影響を及ぼさないことが確認されている¹⁾。すなわち，一度の受診機会にはほかの予防接種と同時に接種することが可能である。ただし 1 本の注射器には混ぜずに，別々の注射器で部位を変えて接種する。

7 肺炎球菌 conjugate ワクチンの効果

PCV-7 に含まれる 7 種の血清型の IPD を予防する効果については，本ワクチン承認前に二重盲検対照比較試験が行われている。37,868 名の乳児を PCV-7 接種群と C 型髄膜炎菌ワクチン接種群 (対照群) に割り付け，2，4，6，12～15 カ月時に接種した前向き調査の結果，97% の有効率 (95% 信頼区間 82.7

～99.9； $p < 0.001$)が確認された¹³⁾。そして、米国で本ワクチンが定期接種として導入されて数年で、5歳未満小児では94%のIPD罹患率減少が確認されたことは、「**5** 肺炎球菌 conjugate ワクチンの免疫原性」の項(45頁～)ですでに紹介した。

肺炎球菌性髄膜炎に対しても有効性が報告されている¹⁴⁾。1998年から2005年に報告された1,379例の肺炎球菌性髄膜炎について小児成人とも含めて検討した結果、1998～99年の罹患率が人口10万人当たり1.13人だったのに対し、2004～05年は0.79人と有意に減少していた(相対減少率は30.1%， $p < 0.001$)。年齢層別では、2歳未満の小児と65歳以上の高齢者の罹患の相対減少率が、それぞれ64.0%，54.0%と高かった(ともに $p < 0.001$)。PCV-7血清型による髄膜炎は、全体で10万人当たり0.66人から0.18人に減少(相対減少率73.3%， $p < 0.001$)し、2歳未満では92.8%という最大の相対減少率であった。一方、非PCV-7血清型による疾患は、10万人当たり0.32人から0.51人と有意に増加していた。相対増加率は60.5% ($p < 0.001$)で、2歳未満の相対増加率は275% ($p = 0.001$)と最大であった。

非PCV-7血清型のそれぞれについての罹患率も調査されているが、19A(10万人当たり0.02人から0.08人， $p < 0.001$)，22F(0.03人から0.08人， $p = 0.003$)による髄膜炎が有意に増加していた。全罹患例に占める19A感染の割合は、1.5%から11.1%に増加($p < 0.001$)，22Fも2.4%から10.3%に増加していた($p < 0.001$)。ワクチンに含まれない血清型による肺炎球菌感染症については、継続したサーベイランスにより今後も調査が必要であり、現在臨床開発中の10価や13価のワクチンをどう活用するかとも関連する事項である。

IPD以外に、中耳炎に対する予防効果も関心事であるが、それについてはChapter 3(56頁～)で詳解されているので参照されたい。

鼻咽頭におけるPCV-7血清型菌の保菌を減少させ、集団免疫による間接効果を得ることも期待されている。PCV-7導入後に、乳幼児のみならず高齢者のIPDも減少したという米国のデータは「**5** 肺炎球菌 conjugate ワクチンの免疫原性」の項で紹介した(47頁図4)。今後さらに検討を重ね、肺炎球菌 conjugate

ワクチンが持つ利点として確立されれば素晴らしいことである。

8 肺炎球菌 conjugate ワクチンの安全性

2歳未満小児に対しては、すでに世界中で多数例に対して接種が行われた。局所反応として腫脹、発赤、硬結などが認められるが、概ね軽度であり自然に回復する。DPTなどほかのワクチンと比べて、頻度や程度が極端に強いということはない。発熱、易刺激性、傾眠、啼泣、発疹なども認められるが、因果関係の明らかな副反応として重篤なものは報告されていない。HIV陽性児、鎌状赤血球症、早産児などにおいても、健常児と比較して特に副反応が増強するということはない¹⁾。

年長児や成人での接種経験は年少児ほど豊富ではないが、これまでに大きな問題となる副反応は報告されていない。過去に多糖体ワクチンの接種歴がある高齢者に対して、PCV-7の用量を変えて接種した研究が報告されている^{1, 15)}。その結果では、PCV-7の用量が増すと全身反応・局所反応とも増加したが、全身反応は全身の筋肉痛のみであった。局所反応では、高用量群で腫脹、疼痛、接種肢の可動制限が増加したが、多糖体ワクチンの再接種と比べると軽度であった。

9 わが国における IPD の実態と conjugate ワクチンへの期待

厚生労働科学研究により、全国1道8県でIPDに関するサーベイランス調査が2007年に実施された⁷⁾。その結果、5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、肺炎球菌性髄膜炎2.9、髄膜炎以外のIPD9.8であった。IPDの多くは菌血症で、血液培養陽性の肺炎の罹患率は2.0であった。報告例の中には死亡例もあった。わが国においても、IPDは予防の対象として優先度の高い疾患であることは確実である。

疾病負担算出と費用対効果分析により、IPD の医療経済的負担と PCV-7 導入によって得られる便益を定量化する研究も報告されている。肺炎球菌による肺炎患者 1 名当たりの期待医療費は、3 歳未満 221,133 円、3 歳以上 164,916 円と推計された¹⁶⁾。髄膜炎は 3 歳未満 852,642 円、3 歳以上 843,867 円、菌血症は 3 歳未満 419,153 円、3 歳以上 392,802 円という結果であった¹⁷⁾。PCV-7 の有効率や価格は米国の値を参考に、乳児期に 4 回接種のスケジュールを想定し、0 歳人口を対象集団として 5 歳までの医療経済効果を推計した¹⁸⁾。その結果、PCV-7 に要する総額費用は 296 億円、ワクチン導入により疾病が予防され削減される IPD と急性中耳炎も含めた疾病負担費用（医療費プラス生産損失）は 687 億円となった。すなわち費用対効果分析では、PCV-7 導入により、わが国においては 391 億円の費用削減効果が期待できるという結果であった。

■ おわりに

肺炎球菌感染症、特に IPD は、小児の生命や明るい未来を脅かす恐るべき感染症である。そしてそれは、ワクチンによる予防も可能であることが、すでに世界各国で実証されつつある。肺炎球菌 conjugate ワクチンを定期接種として導入した国では、小児期 IPD が制御されつつある。また本ワクチンには、高齢者の IPD をも減少させる間接効果も期待される。さらに、免疫不全や基礎疾患を有する宿主に対しても、有効な活用法を見出したい。WHO（World Health Organization）も 2007 年 3 月に、「肺炎球菌 conjugate ワクチンは、途上国・先進国を問わず小児の定期接種として導入することを推奨する」と発表している¹⁹⁾。わが国でもすでに臨床試験は完了しており、一刻も早く臨床の現場で使用できる日が来ることを願っている。

（中野貴司）

文 献

- 1) Black S, Eskola J, Whitney C, et al : Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. Vaccine 5th ed. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, p531-567
- 2) 武内 一, 山上佳代子, 嶋田 聡 : 保育園入園1年間での上咽頭培養の変化. 小児感染免疫 19 : 399-403, 2007
- 3) Kvarner KJ, Nafstad P, Hagen JA, et al : Early acute otitis media and siblings' attendance at nursery. Arch Dis Child 75 : 338-341, 1996
- 4) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348 : 1737-1746, 2003
- 5) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al : 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 48 : 1488-1493, 2004
- 6) 砂川慶介 : 新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究. 平成19年度全国疫学研究のまとめ. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 (H19・新興 - 一般 - 002), 2008
- 7) 神谷 齊 : ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 平成19年度総括・分担報告書, 2008, 1-17
- 8) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均ほか : 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112 : 973-980, 2008
- 9) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘ほか : 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症学雑誌 81 : 59-66, 2007
- 10) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, et al : Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. J Clin Microbiol 56 : 3808-3810, 2008
- 11) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al : Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae* : a randomised double-blind efficacy study. Lancet 367 : 740-748, 2006
- 12) CDC : 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. Morb Mortal Wkly Rep 54 : 893-897, 2005
- 13) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California

- Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187-195, 2000
- 14) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 360 : 244-256, 2009
 - 15) Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, et al : Safety of varying dosage of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 23 : 3697-3703, 2005
 - 16) 石和田稔彦, 岩田 敏, 坂田 宏ほか : 肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担分析. *小児科臨床* 61 : 2194-2204, 2008
 - 17) 岩田 敏, 石和田稔彦, 坂田 宏ほか : 肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析. *小児科臨床* 61 : 2206-2220, 2008
 - 18) 神谷 齊, 岩田 敏, 石和田稔彦 : 小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. *小児科臨床* 61 : 2233-2241, 2008
 - 19) WHO : Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 82 (March 27) : 93-104, 2007

トピック
1

乳幼児の髄膜炎・敗血症の原因となる Hib(インフルエンザb型菌)ワクチンの認可について

国立病院機構 三重病院 名誉院長 神谷 齊

ワクチン導入が待望される髄膜炎や敗血症の原因菌

ヘモフィルスインフルエンザ桿菌は1980年にPfeifferによって分離されたもので、発見時は冬に流行するインフルエンザウイルス感染と思われる患者から分離されたため、「インフルエンザ」の名がついてしまい非常に紛らわしいが、細菌感染である。この菌は莖膜(細菌の表面を被う膜)の特性によってa,b,c,d,e,fの6種に分類されている。このうちb型菌(以降Hib)は組織侵襲性が強い株で、髄膜炎や敗血症の原因となる菌である。

5歳未満の化膿性髄膜炎、敗血症、喉頭蓋炎、化膿性関節炎等の重篤な疾患の起因菌として、わが国ではこのb型菌が第1位を占めている。肺炎球菌も髄膜炎や敗血症を引き起こすが、Hibは中耳炎や副鼻腔炎を起こすことが少ない。

Hibは耐性菌や遺伝子変異株が約80%近く出現しており、抗生剤による治療に頼れなくなってきておりワクチンの導入が待たれている。またわが国でのHibによる化膿性髄膜炎発生率はわれわれの調査では10万人当たり約8.8例であり、日本の5歳未満人口に当てはめて計算すると、年間600人程度が発症し、その30%が予後不良ということがわかっている。

インフルエンザb型菌ワクチン

まもなく導入されるワクチンは一般名：乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)で、「アクトヒブ」という名称でサノフィアスツール第一ワクチン株式会社が販売する予定である。

このワクチンは米国をはじめ世界100か国以上の国が定期接種に採用して安全に使用している。とくに米国では接種開始以来Hibによる感染症は劇的に減少し、導入前は10万人あたり25人の発症であったが、今やほとんど発症者数がゼロに近く少ない疾患になってきている。

わが国でのワクチンの導入については、日本小児科学

会をはじめ、日本ワクチン学会、日本小児科医会、日本外来小児科学会など多くの学会からの要望書が出ており、マスコミも採用の遅れについて問題点を取り上げている。また保護者の要望も漫画になって現れるなど、世間の願望はさまざま強くなっている。

審査側が気にかけていたワクチン培養に使う牛の血清中に存在するBSEの問題も心配されていたが、米国産牛肉の輸入再開が始まり、このワクチンによる変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の潜在的リスクは100億分の1と計算され、毎年100万人に接種した場合1万年に1人発生するかもしれないという程度のリスクである。現在日本では毎年少なくとも20人の子どもがHib髄膜炎で死亡していることを考えると、ワクチンのベネフィットの方が非常に大きいことがわかる。

今後の見通し

医薬品機構での審査は順調に進んでおり、まもなく最終審査が行われ、製造許可承認がおりる寸前まで来ている。審査がスムーズに進行したと仮定すると、2007年2月ごろに製造承認がおりるかもしれない。製造元のフランスからワクチンを輸入して、国立感染症研究所による製品検定があるので、おそらくわが国での接種が正式に開始できるのは2007年末と思われる。

採用後、接種体制としてはとりあえず任意接種で始まり、実績と要望により定期接種に組み入れられるかもしれないし、あるいは肺炎球菌ワクチンのように、任意接種で居住地の市町村による補助金で実施する方向へ進むかもしれないし、個人負担のみになるかもしれない。接種時期が一致するDPTワクチンとの同時接種も可能になる予定である。いずれにしても具体的な方法については最終の検討結果を待つことになるだろう。

生まれてくる子どもたちのために、1日でも早い導入と接種率の向上が期待されるところである。

『解説版 それでいいよだいじょうぶ—より豊かな子育て支援のために—』 子どもとの暮らしを応援する本



育児に自信をなくし、子育てに悩む保護者を勇気づけること、そして楽しく子育てをしてもらうこと。小冊子「それでいいよだいじょうぶ」を元に、子育て支援とは何か、援助者の「まなざし」とは何かを解説しています。

主な内容 第1章 0歳・1歳・2歳の子どもと暮らす親と共に／第2章 3歳・4歳・5歳の子どもと暮らす親と共に／第3章 子育て支援における援助とは何か／第4章 こんなとき、援助者としてどうする？／他

監修 厚生労働省

編集 解説版編集委員会 委員長 巷野悟郎(こどもの城小児保健部クリニック院長)

委員 網野武博・石井哲夫・大日向雅美・高城義太郎・平山宗宏

体裁 B5判、128ページ

定価 1,575円(本体1,500円)送料別

★お問い合わせ・お申し込み 母子保健事業団 TEL 03-4334-1188 FAX03-4334-1181

原 著

小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査

¹⁾ 国立病院機構三重病院, ²⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 (現 国立成育医療センター)³⁾ 市立札幌病院 (現 札幌市立大学) ⁴⁾ 国立病院機構東京医療センター, ⁵⁾ 千葉市立海浜病院,⁶⁾ 名古屋市立大学, ⁷⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院, ⁸⁾ 市立札幌病院,⁹⁾ KKR 札幌医療センター (旧 幌南病院) ¹⁰⁾ 東北労災病院, ¹¹⁾ 杉田耳鼻咽喉科医院,¹²⁾ 藤巻耳鼻咽喉科医院, ¹³⁾ 小松耳鼻咽喉科クリニック, ¹⁴⁾ 国立保健医療科学院

小児肺炎球菌血清型研究会

神谷 齊¹⁾ 加藤 達夫²⁾ 富樫 武弘³⁾ 岩田 敏⁴⁾
 黒崎 知道⁵⁾ 馬場 駿吉⁶⁾ 増田佐和子¹⁾ 佐藤 成樹⁷⁾
 吉村 理⁸⁾ 藤井 正人⁴⁾ 嶋田 耿子⁵⁾ 八木 克憲⁹⁾
 矢野 寿一¹⁰⁾ 杉田 麟也¹¹⁾ 藤巻 豊¹²⁾ 小松 信行¹³⁾
 丹後 俊郎¹⁴⁾

(平成 18 年 11 月 10 日受付)

(平成 18 年 12 月 6 日受理)

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serotype, otitis media, vaccine, child

要 旨

6歳未満の小児化膿性中耳炎患者より分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型分布及び7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(7価ワクチン)の血清型カバー率を検討するとともに penicillin G (PCG) に対する耐性化を調査するため、北海道、宮城県、千葉県、東京都、神奈川県、三重県の10施設において、2005年4月から2006年3月の1年間にわたりプロスペクティブに調査を実施した。

鼓膜切開または鼓膜穿刺により採取した検体数は、856検体で、菌の発育が確認された599検体から691株の菌が分離され、このうち219株(31.7%)が *S. pneumoniae* と同定された。さらに、基準に合った201株を解析対象とした。201株の血清型をみると、19F 52株(25.9%)、6B 30株(14.9%)、23F 24株(11.9%)の順に多かった。7価ワクチン血清型カバー率は62.7%であった。

PCGに対する感受性は、penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 40.3%、penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP) 42.8%、penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 16.9%であり、PISPとPRSPを合わせると59.7%であった。これら耐性菌に対する7価ワクチンの血清型カバー率はPISP 80.2%、PRSP 82.4%であった。ペニシリン結合蛋白(penicillin binding protein; PBP) 関連遺伝子変異は、175株(87.1%)に認められ、genotype PISP (gPISP) 70株(34.8%)、gPRSP 105株(52.2%)であり、マクロライド遺伝子変異は176株(87.6%)に認められた。

〔感染症誌 81: 59-66, 2007〕

はじめに

Streptococcus pneumoniae は、小児科領域感染症の起炎菌として重要な細菌であり、髄膜炎、菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)や肺炎の原因となる。また、急性化膿性中耳炎は臨床の場で遭遇する機会が多い疾患である。*S. pneumoniae* は急性化膿性中耳炎の主要な起炎菌で

あり、急性化膿性中耳炎から発展する重篤な感染症の起炎菌ともなっている。近年、PCG耐性を含む多剤耐性菌の増加が認められるようになり、薬剤耐性の問題を超越して有効なワクチンによる予防が期待されている。

米国では2歳以下の小児を対象に7価(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの血清型)肺炎球菌コンジュゲートワクチン(7価ワクチン)の接種が小児のルーチンワクチンプログラムに導入されており、IPD発現率の

別刷請求先: (〒514-0125) 津市大里窪田町 357

国立病院機構三重病院

神谷 齊

平成19年1月20日

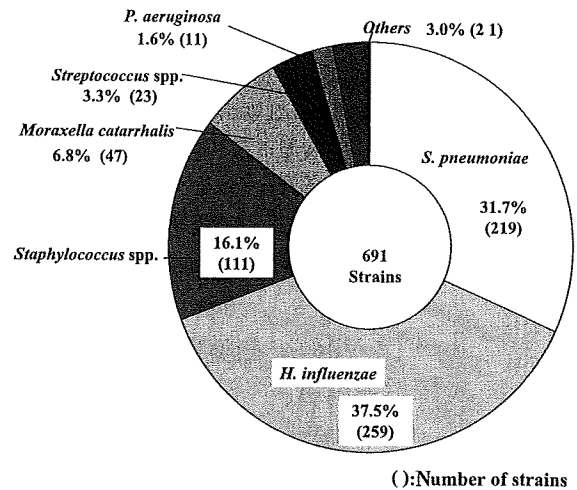
減少¹⁾だけでなく、直接ワクチンを接種していない者に対する集団効果も示されている²⁾。さらに米国ばかりではなく欧州数カ国の調査でワクチンの肺炎³⁾、急性中耳炎⁴⁾に対する効果も確認されている。

7価ワクチンは本邦においても現在臨床開発中であり今後導入が予想されるが、本邦におけるワクチンの効果を推定するため、各種疾患から分離される *S. pneumoniae* の血清型について明らかにしておくことが必要である。髄膜炎^{5)~8)}、肺炎⁹⁾から分離された *S. pneumoniae* の血清型調査は多く行われているが、急性化膿性中耳炎から分離された菌の血清型については広く実施された調査はない。急性化膿性中耳炎では、鼓膜切開または鼓膜穿刺を行って得られた検体からの分離菌のみが明確な起炎菌と考えられる。小児においてこの検体採取を広く行うことは困難であったため、これまで小児急性化膿性中耳炎の起炎菌の大規模調査は行われていなかった。そこで2005年に小児肺炎球菌血清型研究会を組織し、小児の急性化膿性中耳炎患者から分離された *S. pneumoniae* の血清型分布を調査し、さらに7価ワクチンによる血清型のカバー率を算出することにした。また、同時に現在海外にて開発途中の13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(13価ワクチン)が導入された場合の血清型カバー率についても併せて検討した。これに加え、*S. pneumoniae* の各種抗菌薬に対する感受性を測定するとともに、PCG耐性と血清型との関連性について検討し、併せてペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein; PBP) 関連遺伝子、マクロライド耐性遺伝子の解析を行った。

対象及び方法

2005年4月から2006年3月までの1年間に、北海道、宮城県、千葉県、東京都、神奈川県、三重県の10医療機関の耳鼻咽喉科を受診した6歳未満の小児急性化膿性中耳炎患者の中耳内貯留液から検出された *S. pneumoniae* 201株を解析対象とした。検体は、鼓膜切開または鼓膜穿刺により採取し、検体から病院検査室または常時その施設が提出している検査機関で検出された *S. pneumoniae* を、三菱化学 BCL (MBC) に送付し、血清型及び感受性の検査を実施した。血清型は、型別用血清 (Statens Serum Institut, Copenhagen) を用い、莢膜膨化試験により決定した。PCG, erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), cefditoren (CDTR), ceftriaxone (CTRX), levofloxacin (LVFX) に対する感受性は、米国臨床検査標準化協会 (CLSI) の標準測定法に従い、微量液体希釈法を用いて測定した¹⁰⁾。なお、各薬剤の MIC 測定にはフローズプレート栄研を使用した。さらに、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/NCCLS の判定基準¹¹⁾に従い感性および耐性を判定し、PCG は MIC が 0.06µg/

Fig. 1 Distribution of 691 strains isolated from middle-ear fluid of children with otitis media under 6 years of age.



mL以下を PSSP, 0.125~1.0µg/mL を PISP, 2.0µg/mL以上を PRSP, また EM, CAM は 0.25µg/mL以下を感性 (S), 0.5µg/mL を中等度耐性 (I), 1.0µg/mL以上を耐性 (R) とカテゴリー分類した。PBP 関連遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*), マクロライド耐性遺伝子 (*mefA*, *ermB*) はペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 (湧永製薬) を用い解析を行った。

また、患者の背景として性別、年齢、検体採取日、検体採取方法、検体採取前1週間以内の抗菌薬投与の有無について調査した。

なお、本調査は疫学研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省;平成14年6月17日)及び疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関するガイドライン (疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関する研究と倫理ガイドライン策定研究班;平成12年4月10日)に従い、調査開始前に各医療機関または外部の倫理委員会にて審査され承認を得て実施した。

成 績

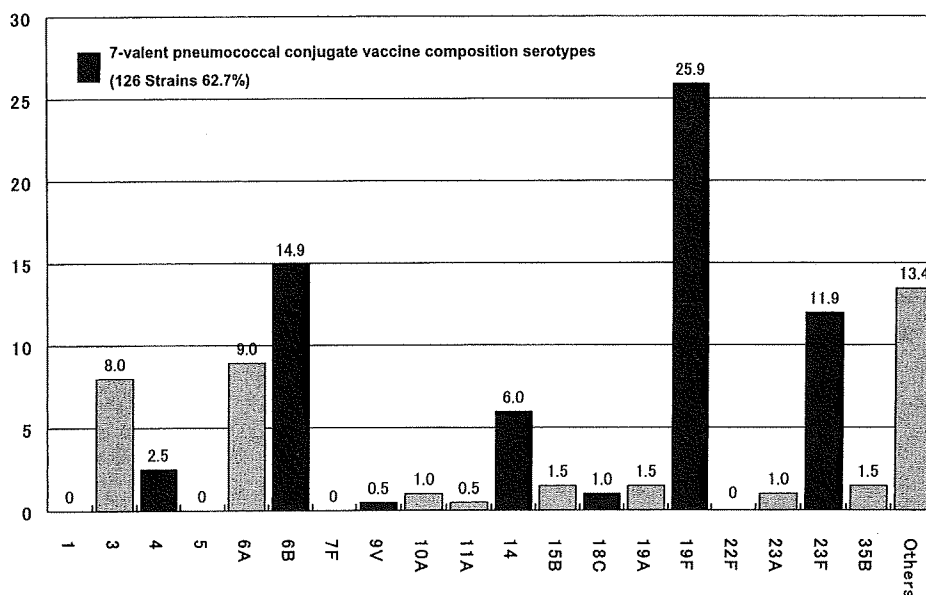
小児急性化膿性中耳炎患者から鼓膜切開または鼓膜穿刺により採取できた検体は、856検体であり、このうち599検体(細菌分離率70.0%)から691株の菌が分離された。そのうち *S. pneumoniae* は219株(31.7%)検出され、その他 *Haemophilus influenzae* 259株(37.5%), *Staphylococcus aureus* と同定された38株(5.5%)を含む *Staphylococcus spp.* 111株(16.1%), *Moraxella catarrhalis* 47株(6.8%)が検出された (Fig. 1)。このうち複数の菌が分離された検体は81検体あり、うち2菌種が70検体、3菌種が11検体であった。

検出された219株の *S. pneumoniae* のうち MBC で

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.

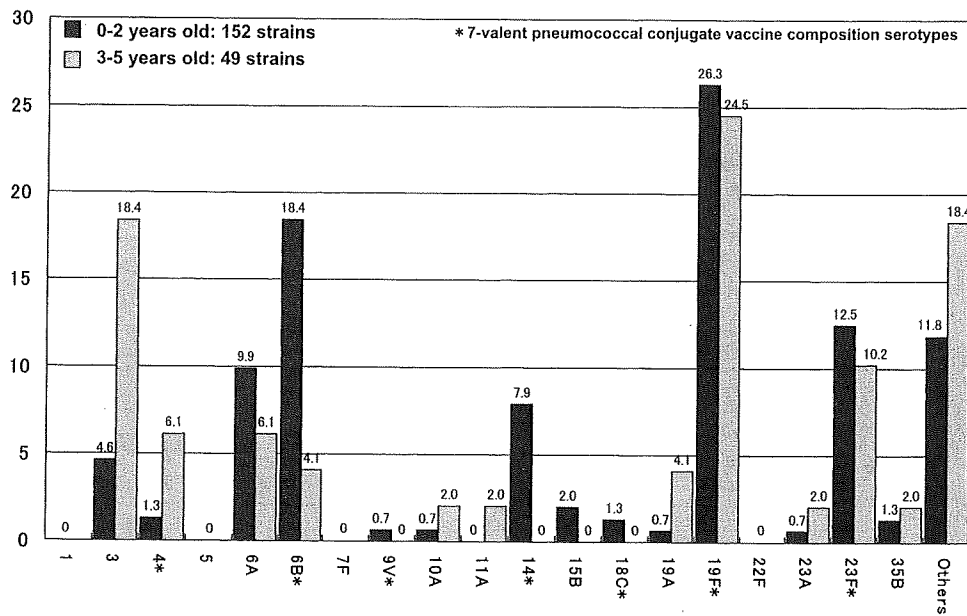
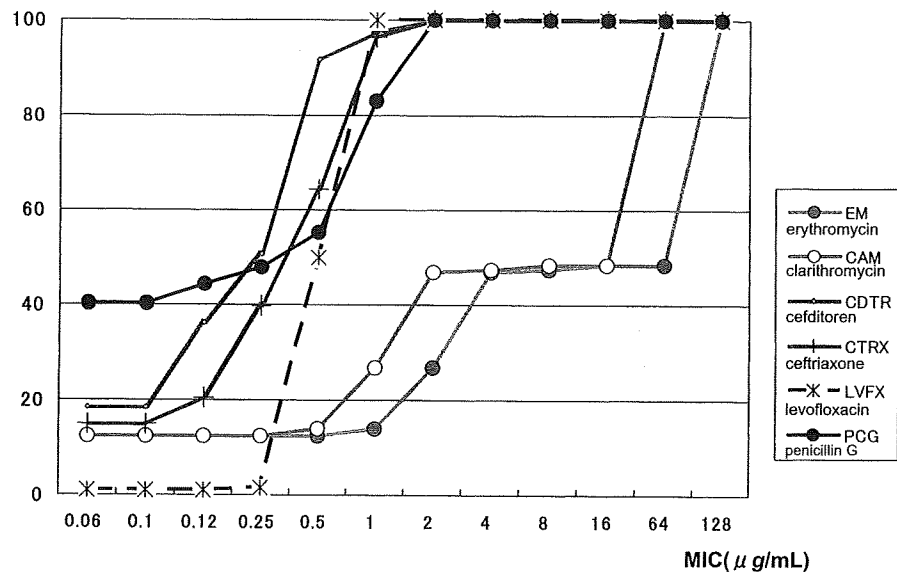


Fig. 4 Cumulative curves of antibiotic susceptibility for *S. pneumoniae* in 201 strains isolated from children with acute otitis media under 6 years of age.



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																				
		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¹²⁾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⁹⁾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⁶⁾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¹³⁾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⁹⁾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⁷⁾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6A¹⁰⁾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¹⁰⁾。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¹⁰⁾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⁶⁾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、gPSSP13.8%, gPISP41.3%, 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¹⁷⁾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PSSP43.2%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¹⁸⁾。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⁴⁾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¹⁹⁾。また、Kyawら²⁾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%)