

*influenzae* > *Streptococcus pneumoniae*) should be identified from the sputum and treated with the appropriate antimicrobial(s). Any underlying diseases (e.g. sinusitis, immunodeficiency) must be identified and superinfection by *Pseudomonas aeruginosa* or other organisms must be avoided.

### Bronchiolitis

Acute bronchiolitis<sup>20</sup> is common in infants and is primarily caused by RSV (45–75%). Fever infrequently exceeds 38.5°C, and chest radiography often shows hyperinflated lungs. Some serious cases in infants under 3 months old require respiratory management. Antigen testing is useful. Some infections are caused by the human metapneumovirus, which has become a recent focus of attention.<sup>21</sup> No consensus has been reached on the value of PCR detection of the human bocavirus. Palivizumab is an effective prophylactic for RSV infection in high-risk infants.

### Pneumonia

1 The definition of pneumonia: This acute respiratory infection is characterized by fever, rhinorrhea, and cough. Chest radiography, computed tomography (CT), and other imaging modalities show acute new infiltration in the lungs. Adventitious breath sounds and decreased respiratory sounds on chest auscultation can be observed in pneumonia.

2 Diagnosis of pneumonia: Patients suffering primarily from fever, cough, and dyspnea and who are suspected of having pneumonia based on chest findings should undergo chest radiography. Viral and *Mycoplasma pneumoniae* are characterized primarily by interstitial lesions, and may show no abnormalities on chest auscultation. Once a definitive diagnosis of pneumonia is made based on imaging, the causative microorganisms should be identified in the blood and sputum (or in nasopharyngeal secretions). The need for antimicrobial(s) is determined in reference to pulmonary radiographs, acute phase reactants, and in consideration of the presumed causative microorganism. It must be remembered that infants and preschool children often cannot report dyspnea. When evaluating severity, features to check in addition to chest imaging include tachypnea ( $\geq 50$  breaths/minute in children 1 year old and younger and  $\geq 40$  breaths/minute in children aged 2–5 years old) and retractions, nasal alar breathing, shoulder breathing, grunting, and cyanosis as signs of dyspnea (discussed later).

3 Causative microorganisms and examination

(1) Incidence of causative microorganisms: Based on the limited number of pneumonia cases for which the causative bacterium was confirmed through blood or pleural fluid culture in a nation-wide survey, the incidence of infections caused by *S. pneumoniae* and *H. influenzae* have exceeded those caused by *S. aureus* since the 1990s (Fig. 2).<sup>6</sup> Trends in *S. aureus* infection must be monitored.

Of the washed sputum cultures from bronchopulmonary infections, predominant bacteria were identified in about 30% of cases, and recent trends show that *H. influenzae* became more common than *S. pneumoniae*,

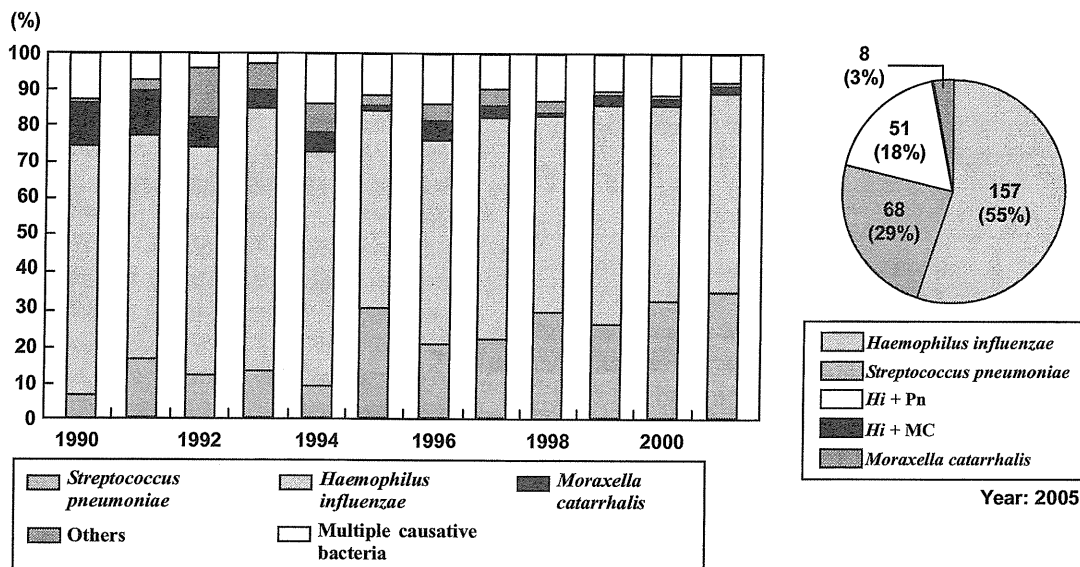
and *M. catarrhalis*, in that order. *S. pneumoniae* pneumonia has been increasing since 1995 and accounted for about 30% of cases in which a causative organism was identified in 2005 (Fig. 6). For cases in which the causative pathogen of pneumonia was identified by washed sputum culture, about 30% of cases were attributed to bacterial pneumonia, 10–20% were attributed to *M. pneumoniae*, about 20% were viral, and the cause of the remaining 30% could not be determined. Trends in causative pathogens identified in washed sputum culture at three medical institutions associated with Chiba University showed *H. influenzae* and *S. pneumoniae* to be the major culprits since 1965, with some cases attributed to *M. catarrhalis*.

(2) Causative microorganisms and age distribution: The *Guidelines* summarize evidence about the age distributions associated with the causative microorganisms of pneumonia from the publication of McIntosh.<sup>22</sup> The Japanese evidence is similar. Although *C. pneumoniae* is well characterized, the data on other microorganisms do not differ substantially from those listed in medical texts, and no frequencies are stated. An investigation of the relationship of age in childhood pneumonia at Chiba Kaihin Municipal Hospital (1998–99) showed that of the 634 cases of childhood pneumonia treated, 170 (26.8%) were in 1-year-old children, 115 (18.1%) were in 2-year-old children, and 84 (13.2%) were in 4- to 11-month-old infants. A total of 512 (80.8%) were in children 4 years old and younger. Bacterial pneumonia was confirmed in washed sputum culture in 163 cases (25.7%). All cases were attributable to *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, or combinations of these two, with the exception of three cases caused by *M. catarrhalis*, one caused by *Bordetella pertussis*, and two caused by GAS. Pneumonia was more commonly of bacterial origin in the younger age groups of hospitalized patients at Chiba Children's Hospital, while the incidence of *Mycoplasma pneumoniae* increased with age (Fig. 7).

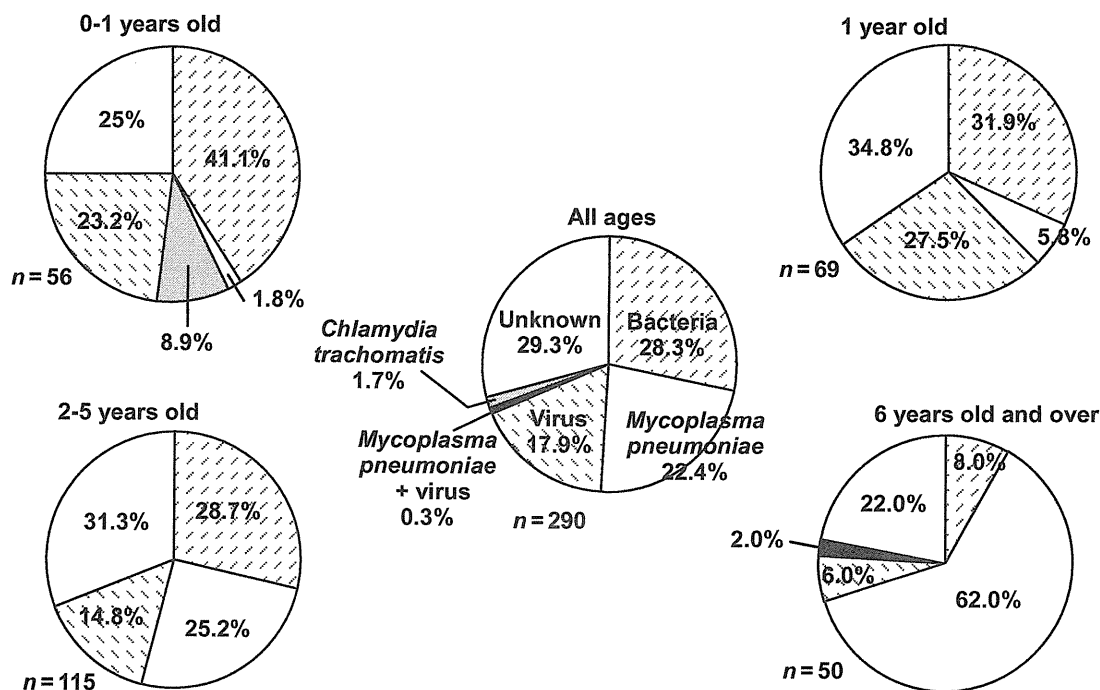
Although *C. pneumoniae* infections are relatively common beginning at young ages outside Japan, the prevalence of *C. pneumoniae* IgG antibody in Japanese children increases with age starting with an increased prevalence in 4–7-year-olds, a sharp increase to 44% in 8–11-year-olds, and about 50% above the age of 11 years.<sup>23</sup> The data provided by Kishimoto<sup>24</sup> on antibody incidence similarly indicate an increase in prevalence beginning at 6 years old. Grayston,<sup>25</sup> who stated that the incidences of bronchitis and pneumonia are about equal from 5 to 9 years old and that pneumonia is more common from 10 years old, reported that most cases of pneumonia are attributed to *C. pneumoniae* in older children.

4 Clinical symptoms, laboratory test findings, and antimicrobial selection

(1) Clinical symptoms and physical findings encountered with different causative pathogens: Investigation of many



**Fig. 6** Trends in causative bacteria in childhood bronchopulmonary infections based on washed sputum culture (percentages among cases of known pathogens). MC, *Moraxella catarrhalis*; Pn, *pneumococcus*. (Prepared from data provided by Dr. Kurosaki of Chiba Municipal Kaihin Hospital; reproduced from *The Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, Uehara and Sunakawa [eds.]<sup>2</sup> with permission.)



**Fig. 7** Causative bacteria of community-acquired pneumonia in children. (Data collected October 1988–March 2002 by A. Nakamura of Chiba Children’s Hospital; reproduced from *The Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, Uehara and Sunakawa [eds.]<sup>2</sup> with permission.)

**Table 5** Community-acquired pneumonia: determining severity through physical and laboratory observations

	Mild	Moderate	Severe	Critical
General condition	Good		Poor	
Cyanosis	Absent		Present	
Respiratory rate <sup>†</sup>	Normal		Rapid (over normal range)	
Forced respiration (grunting, nasal alar breathing, retraction)	Absent		Present	
Extent of infiltration on chest X-ray examination	≤1/3 of one lung		≥2/3 of one lung	
Pleural effusion	Absent		Measurable quantity	
SpO <sub>2</sub>	>96%		<90%	
C-reactive protein (mg/dL)	<3.0		>15	
Neutrophils: Infant	4000–8000		<500 or >10 000	
Preschool-age child	2500–5500		<500 or >10 000	
School-age child	3000–5000		<500 or >10 000	
Criteria	All of the above criteria are met	Not mild or extreme	Any one of the above conditions are met	Accompanied by circulatory failure or when artificial respiratory care is required

<sup>†</sup>Respiratory rate by age: (breaths/min): neonate, <60; infant, <50; preschool-age child, <40; school-age child, <30.

cases in which the causative pathogen has been identified has revealed that bacterial pneumonia often involves productive cough and that *M. pneumoniae* disease often lacks labored breathing and abnormalities on auscultation. *C. pneumoniae* infections result in low-grade fever and prolonged coughing. Diagnostics for causative organisms, however, are required because postulating the causative microorganism according to symptoms is difficult in individual patients.<sup>26,27</sup>

- (2) Causative microorganisms and laboratory test findings on admission: Bacterial and viral pneumonia had been considered distinguishable by the intensity of the inflammatory response. In blood culture-negative bacterial pneumonia, although white blood cell counts, C-reactive protein levels, and erythrocyte sedimentation rates were significantly different from those of viral pneumonia ( $P < 0.01$ ), overlap is seen in about one-third of patients, making differentiation of cause impossible in individual cases.<sup>27</sup> Bacterial culture is therefore necessary before antimicrobial treatment. The possibility of *Mycoplasma pneumoniae* should be considered when C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates are high, but white blood cell counts are not elevated.
- (3) Causative pathogens and findings from chest radiography: The cause of pneumonia cannot be clearly differentiated based on chest radiography performed on admission using the differentiation methods of Swischuk and Hayden<sup>28</sup> or the scoring method of Khamapirad and Glezen.<sup>29</sup>
- (4) Classifications of pneumonia severity: Tachypnea: The WHO established management criteria for pneumonia in developing countries, with a focus on tachypnea and labored breathing. Kurosaki<sup>27</sup> compared respiratory rates ( $\geq 50$  breaths/minute in children 1 year old and younger and  $\geq 40$  breaths/minute in children under 5 years old) to findings from washed sputum cultures and reported that tachypnea can be used as an index for

determining the appropriateness of antimicrobial treatment before culture results become available for 1–4-year-old children.<sup>30</sup> Assessing the severity of pneumonia is a first step toward determining whether the patient should be treated as an outpatient or admitted, whether antimicrobials should be administered, and whether oral or intravenous (i.v.) administration is appropriate. Criteria for assessing pneumonia severity are shown in Table 5.

- (5) Hospitalization eligibility criteria: Patients with a severity classification of mild should be treated on an outpatient basis, while patients with moderate or severe infections should be admitted for treatment.
- (6) Important factors when considering initial antimicrobial therapy
  - (i) Intensity of bacterial pathogenicity: *S. pneumoniae* has the strongest pathogenicity of the three causative organisms of bronchopulmonary infections: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. Antimicrobial therapy that considers *S. aureus* is occasionally recommended for infants and children with underlying diseases.
  - (ii) Relationship between age and causative organism: The organisms primarily responsible for pneumonia differ with age of children as follows.
    - Neonates: Group B Streptococcus, *Escherichia coli*, and other intestinal flora.
    - Infants to children aged 5 years old: viruses, *H. influenzae*, and *S. pneumoniae*.
    - Children 6 years of age and older: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *S. pneumoniae*.
 Macrolide antibiotics should be considered first in children at least 6 years old who do not exhibit productive cough.
  - (iii) Pharmacokinetics of oral antibiotics: The pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD)

theory indicates that new cephem antibiotics, when recommended, should be administered at a high dose.

- (iv) Minimizing drug resistance: Care must be taken to use antibiotics appropriately (particularly oral cephem antibiotics).
  - (v) Synthetic penicillin therapy for *S. pneumoniae* and *H. influenzae*: The Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) Therapeutic Working Group of the Centers for Disease Control and Prevention of the USA, reasoning that pneumonia in children under 5 years of age is often bacterial in origin, advocates a  $\beta$ -lactam antibiotic (amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, or cefuroxime for outpatient cases) for the initial treatment of pneumonia.<sup>31,32</sup> We set dosages for the treatment of cases for which *S. pneumoniae* was the predominant organism isolated from washed sputum based on the breakpoint for i.v. ampicillin defined by the Japanese Society of Chemotherapy of 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Treatment with oral amoxicillin (30–40 mg/kg/day) and i.v. ampicillin (80–150 mg/kg/day) showed no significant differences for pneumonia with the following: penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), and penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP).<sup>32</sup> (Note: The 2007 edition of the *Guidelines* lists penicillin G [PcG] resistance criteria that were revised in 2008. Following are the criteria in the 2007 edition of the *Guidelines*: PSSP, PcG-minimum inhibitory concentration [MIC]  $\leq$  0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; PISP, PcG-MIC, 0.12–1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; and PRSP, PcG-MIC  $\geq$  2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). The *H. influenzae* ampicillin resistance criteria of the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) of the USA<sup>33</sup> defines sensitivity as  $\leq$ 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , moderate resistance as 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and resistance as  $\geq$ 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  by the broth microdilution method. Most bronchopulmonary infections caused by  $\beta$ -lactamase-non-producing ampicillin-resistant (BLNAR) strains in Japan are treatable with i.v. ampicillin. Piperacillin, cefotaxime, and ceftriaxone offer reliable antibiotic activity against BLNAR strains. The response rate to piperacillin was 95%.<sup>34</sup> There are few patients with pathology caused by  $\beta$ -lactamase-producing *H. influenzae* strains that have shown clinical deterioration when treatment is initiated with oral amoxicillin or i.v. ampicillin. There is still time to switch antibiotics if resistance is identified after treatment is initiated.
  - (vi) Synthetic penicillin therapy for *M. catarrhalis*: Synthetic penicillin is clinically effective in treating *M. catarrhalis* infections even though the microorganism produces  $\beta$ -lactamase and is bacteriologically resistant to amoxicillin<sup>35,36</sup> because the produced  $\beta$ -lactamase has low activity.
  - (vii) Penicillin-binding protein (PBP) mutations: PBP of *S. pneumoniae* readily mutate in the presence of cephem antibiotics.<sup>37</sup> Mutation leads to increased resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics and consequently DRSP strains. PBP mutations also underlie BLNAR and  $\beta$ -lactamase-producing amoxicillin-clavulanate resistant (BLPACR) *H. influenzae* strains. The increase in the prevalence of BLNAR strains is attributable to the widespread use of oral cephem antibiotics, which reaches a concentration that is only a fraction of that of amoxicillin.<sup>37</sup>
- (7) Initial antimicrobial therapy when etiological pathogen is unknown: Antimicrobial agents recommended for initial treatment when the pathogen is unknown are shown for different age groups and for hospitalized patients and outpatients in Table 6. Agreement has been reached<sup>38,39</sup> on the appropriateness of the selections of initial antimicrobial agents given in the 2004 edition of the *Guidelines*. These selections must be continuously evaluated to take trends in causative microorganisms and drug resistance into account.
  - (8) Selection of antimicrobial agents when the etiological pathogen of pneumonia is known (monotherapy as a starting point): When the pathogen responsible for the pneumonia is known, the antimicrobial agent is selected in consideration of drug susceptibility and pharmacokinetics. Macrolide-resistant *Mycoplasma* strains have been increasing since 2000 (this is discussed later).
  - (9) Assessment of antimicrobial agent efficacy and duration of use: Antimicrobial agents for treating community-acquired pneumonia are normally sufficiently effective when administered for 3 to 7 days. Efficacy is assessed after 2 or 3 days (48–72 h after start of administration). Efficacy should be initially assessed after 2 days in younger children and severe cases. Assessment is performed to determine whether the initial antimicrobial agent is effective and whether the drug should be continued or switched. The duration of use will vary among individual patients. For common bacteria, use can be discontinued 3 days after the patient's fever breaks. A longer duration is required for *S. aureus* pneumonia. For *Mycoplasma* and *Chlamydia* infections, 10 days of new macrolide (clarithromycin) treatment or 3 days of azithromycin treatment (5 days in the USA) is recommended.
  - (10) Actions to take and selections to make when no response is achieved
    - (i) Actions to take when the patient does not respond to antimicrobial therapy: The correctness of the pneumonia diagnosis and the possibility of another disease producing pneumonia-like findings on imaging should be considered in order to distinguish pneumonia cases due to causative microorganisms other than common causative bacteria, such as viruses, tuberculosis, and fungi.

**Table 6** Initial antimicrobial therapy in children for unknown etiological pathogen

	Severity	2 months to 5 years old*1*2*5	≥6 years old
Outpatient	Mild	AMPC ± CVA or SBTPC p.o. or Broad-spectrum cephem p.o.*3	Macrolide p.o. or Tetracyclin p.o.*4
Inpatient	Moderate to Severe	ABPC ± SBT i.v. or PIPC i.v. or Broad-spectrum cephem i.v.*3	ABPC ± SBT i.v. or PIPC i.v.*2 or Broad-spectrum cephem i.v.*3 ± Macrolide p.o./d.i.v. or Tetracycline p.o./d.i.v.*4
	Critical	Carbapenem d.i.v. ± Macrolide p.o./d.i.v.*6	

When the causative pathogen has been identified, change to the appropriate antimicrobial agent.

\*1: With concomitant macrolide when *Chlamydia trachomatis* infection is identified.

\*2: With concomitant macrolide when *Mycoplasma/Chlamydia pneumoniae* infection is strongly suspected.

\*3: The following offer superior antibacterial activity against *S. pneumoniae* and *H. influenzae*: Representative oral drugs: CDTR-PI; CFPN-PI; CFTM-PI. Representative intravenous drugs: CTRX; CTX.

\*4: Use in children <8 years old only when other agents are ineffective or cannot be used.

\*5: In principal, children <1 year old are hospitalized.

\*6: With concomitant macrolide when Legionellosis cannot be ruled out.

AMPC, amoxicillin; CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFPN-PI, cefcapene pivoxil; CFTM-PI, cefteteram pivoxil; CTRX, ceftriaxone; CTX, cefotaxime; CVA, clavulanic acid; d.i.v., drip intravenous; i.v., intravenous; PIPC, piperacillin; p.o., per os; SBTPC, sultamicillin.

(ii) Selection of antimicrobials when the patient does not respond to antimicrobial therapy:

- If a  $\beta$ -lactam antibiotic was initially used: Pneumonia is often caused by *H. influenzae* and *S. pneumoniae*, against which ampicillin and amoxicillin are recommended. These drugs are reportedly effective even against BLNAR and PRSP. For mild and moderate non-responsive cases, *Mycoplasma* or *Chlamydia* infection should be suspected, and the initial antimicrobial agent should be switched to or used in combination with a macrolide. A broad-spectrum i.v. cephem antibiotic or i.v. carbapenem antibiotic should be used when response is insufficient. For rapidly progressive, severe cases and critical cases, a carbapenem antibiotic and macrolide antibiotic should be used in combination. Addition of an anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agent is to be considered.
- If a macrolide antibiotic was initially used: Treatment should be switched to a  $\beta$ -lactam antibiotic to treat macrolide-resistant *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. Treatment should be switched to the optimal antimicrobial agent once the causative pathogen is identified. Table 6 provides recommendations for critical cases. When the condition of the patient is good and a *Mycoplasma* infection is suspected, switching to a tetracycline antibiotic should be considered to treat possible macrolide-resistant *Mycoplasma* infection.

(11) Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): OPAT is sometimes used to treat patients with moderate pneumonia who are unable to be admitted. Such patients

must visit the medical institution daily and be carefully monitored. Once-daily ceftriaxone has a long half-life and is commonly used.<sup>40</sup> A first-line treatment for bacterial meningitis, ceftriaxone should not be used readily and widely until the Hib vaccine has substantially reduced the prevalence of meningitis.

### Pleurisy and pyothorax

Although pyothorax prevalence in Japan has decreased with the waning incidence of *S. aureus* pneumonia, vigilance is required because the disease is still on the increase in countries outside Japan, despite widespread use of the pneumococcal conjugate vaccine.

### Pneumonia in patients with underlying diseases

The 2007 edition discusses pneumonia with accompanying underlying conditions (blood diseases, immunodeficiency, neonates, and cardiac diseases).

### Nosocomial pneumonia

Nosocomial pneumonia is defined as pneumonia acquired after a hospital stay of at least 48 h. Measures must be taken to prevent children from becoming infected due to the hospital environment and medical acts (including those leading to ventilator-associated pneumonia) as well as from other patients, attendants, visitors, and medical personnel. The *Guidelines* present measures for preventing respiratory infections acquired through different routes and discuss the person-to-person transmission of respiratory infections. The *Guidelines* also recommend the vaccination of medical personnel.

### Main diseases controlled by vaccination

The *Guidelines* discuss influenza, measles, pertussis, diphtheria, and tuberculosis. Also proposed are draft diagnostic criteria for pertussis based on epidemiological data that factor in the relative increase in the disease among older children and adolescents and DTP-vaccinated children and adults. Although affected older children and adults exhibit prolonged and severe coughing, no characteristic symptoms can be identified in children without a detailed interview. The disease lacks elevated white blood cell and lymphocyte counts. A novel trivalent vaccine for adolescents and adults (Tdap) has been developed in Europe and the USA.

### Pathogen resistance in community-acquired childhood respiratory infections

A classification system for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* based on the analysis of antibiotic resistance genes is presented.<sup>41</sup> Antimicrobial agents currently used to treat resistant pathogens are listed (note: the antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* is discussed in Ubukata<sup>37</sup>). Most strains with an ampicillin-MIC  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  are treatable using oral amoxicillin or i.v. ampicillin, but when therapy must be changed, oral faropenem, cefditoren, or cefcapene or i.v. panipenem or vancomycin are recommended for resistant *S. pneumoniae*, and oral cefditoren or azithromycin or i.v. piperacillin, ceftriaxone, or meropenem are recommended for BLNAR strains. Clindamycin resistance among GAS and *S. aureus* and macrolide-resistant *Mycoplasma* is a problem. Macrolide-resistant *Mycoplasma* was first detected in culture and by PCR in 2000, and many strains are highly resistant to erythromycin.<sup>42,43</sup> Although the period of fever following macrolide administration is significantly longer than that for infections by susceptible strains (mean duration of fever: 4.3 days for resistant strains vs 1.4 days for susceptible strains), the clinical symptoms are not more severe.<sup>43</sup> Changing treatment to a tetracycline antibiotic should be considered if fever persists for more than 48 h after macrolide antibiotic initiation.

The *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007* are summarized here with a focus on pneumonia. Only selected tables and figures to illustrate the *Guidelines* could be reproduced here due to limited space.

### Acknowledgments

The authors wish to express their sincere gratitude to the following individuals who assisted with the preparation of the *Guidelines* and this manuscript: Drs Morimasa Yagisawa, Naruhiko Ishiwada, Yoshitake Sato, Masayoshi Shinjo, Isamu Takamatsu, Shinichiro Nishimura, Keizo Horibe, and Shigeki Yoshida.

### References

- Uehara S, Sunakawa K. (Editorial Supervisors). *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2004*. KYOWA KIKAKU Ltd., Tokyo, 2004 (in Japanese).
- Uehara S, Sunakawa K. (Editorial Supervisors). *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*. KYOWA KIKAKU Ltd., Tokyo, 2007 (in Japanese).
- Uehara S. Microbiological examination, bacterial infection. In: Kobayashi N (ed). *New Encyclopedia of Pediatrics 9A. Pediatric Respiratory Infectious Diseases 1*. Nakayama Shoten, Tokyo, 1982; 240–61 (in Japanese).
- Moffet HL. *Pediatric Infectious Disease – A Problem Oriented Approach*, 3rd edn. Lippincott, Philadelphia, PA, 1989; 146–96.
- Silverman M, Stratton D, Diallo A, Egler LJ. Diagnosis of acute bacterial pneumonia in Nigerian children. Value of needle aspiration of lung of counter-current immunoelectrophoresis. *Arch. Dis. Child* 1977; **52**: 925–31.
- Uehara S. Fundamental studies on guidelines for diagnosis and treatment of childhood pneumonia 1) Introduction: Nationwide survey of causative organisms in childhood pneumonia by golden standard. *Jpn. J. Pediatr. Pulmonol.* 2003; **14**: 172–77 (in Japanese with English abstract).
- Kubo S, Funabashi S, Uehara S, Toba T, Muramatsu Y, Sanada K. Clinical aspects of asthmatic bronchitis and chronic bronchitis in infants and children. *J. Asthma Res.* 1978; **15**: 99–132.
- Uehara S. A method of bacteriological examination of washed sputum in infants and children. *Acta Pediatr. Jpn.* 1988; **30**: 253–60.
- Bucher U. Die Sputumuntersuchung bei unspezifischen Krankheiten der tiefen Luftwege. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1965 (in German).
- Geckler RW, Gremillion DH, McAllister CK, Ellenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J. Clin. Microbiol.* 1977; **6**: 396–9.
- Takeda N, Kuroki H, Ishikawa N *et al.* The usefulness of washed sputum culture in children with lower respiratory infections. *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 1998; **102**: 975–80 (in Japanese with English abstract).
- Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; **20**: 718–19.
- Baron EJ. (Coordinating editor). *Cumitech (Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology) 1C: Blood Cultures IV*. ASM Press, Washington, DC, 2005.
- Jacobs E. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: A critical review of current procedures. *Clin. Infect. Dis.* 1993; **17** (Suppl. 1): S79–82.
- Kishimoto T, Matsushima T, Morikawa T, Kawagoe K. Assay of specific anti-*Chlamydia pneumoniae* antibodies by ELISA method. 3. Setting of serological criteria. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 1999; **73**: 457–66 (in Japanese with English abstract).
- Numazaki Y, Oshima T, Ohmi A *et al.* A microplate method for isolation of viruses from infants and children with acute respiratory infections. *Microbiol. Immunol.* 1987; **31**: 1085–95.
- American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th edn. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2006; 610–20.
- Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: Lessons learned. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; **17**: S126–32.
- Cherry JD. Acute bronchitis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th edn. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 2004; 266–9.
- Hall CB, McBride JT. Bronchiolitis. In: Mandell G (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 812–19.
- Sasaki A, Suzuki H, Saito R *et al.* Prevalence of human metapneumovirus and influenza virus infections among Japanese children during two successive winters. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; **24**: 905–8.

- 22 McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N. Engl. J. Med.* 2002; **346**: 429–37.
- 23 Ouchi K, Kanamoto Y, Ushio M. Prevalence of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) and other *Chlamydia* in Japan. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 1991; **65**: 19–25 (in Japanese with English abstract).
- 24 Kishimoto T. Studies on *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection 2. Seroepidemiology of TWAR on healthy controls and patients with acute respiratory infections. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 1990; **64**: 986–93 (in Japanese with English abstract).
- 25 Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; **13**: 675–84.
- 26 Ishiwada N, Kurosaki T, Toba T, Niimi H. Etiology of pediatric inpatients with pneumonia-analysis of clinical symptoms, physical examination and simple laboratory findings. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 1995; **69**: 284–90 (in Japanese with English abstract).
- 27 Kurosaki T. Fundamental studies on guidelines for diagnosis and treatment of childhood pneumonia, management of childhood pneumonia. *Jpn. J. Pediatr. Pulmonol.* 2003; **14**: 198–204 (in Japanese with English abstract).
- 28 Swischuk LE, Hayden CK Jr. Viral vs. bacterial pulmonary infections in children (is roentgenographic differentiation possible?). *Pediatr. Radiol.* 1986; **16**: 278–84.
- 29 Khamapirad T, Glezen WP. Clinical and radiographic assessment of acute lower respiratory tract disease in infants and children. *Semin. Respir. Infect.* 1987; **2**: 130–44.
- 30 World Health Organization. Programme for the control of acute respiratory infections: Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. WHO/ARI/91.20.
- 31 Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH *et al.* Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch. Intern. Med.* 2000; **160**: 1399–408.
- 32 Kurosaki T. Bronchopulmonary infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* – Problems in selection of antimicrobials and anticipated vaccine therapy. *Igaku no Ayumi* 2004; **208**: 19–22 (in Japanese).
- 33 NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. MIC interpretive standards ( $\mu\text{g/mL}$ ) for *Haemophilus* spp. 2001; **21**: 98–9, in NCCLS document M100-S11.
- 34 Sudo F, Ishiwada N, Hoshino T *et al.* Clinical effects of piperacillin and tazobactam/piperacillin on *Haemophilus influenzae* lower respiratory tract infection in pediatric patients. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 2005; **79**: 637–43 (in Japanese with English abstract).
- 35 American Academy of Pediatrics. *Moraxella catarrhalis* infection. In: Abramson JS (ed). *Red Book:2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2003; 438–9.
- 36 Oshima H, Kurosaki T, Ota F, Tamai K, Uehara S, Niimi H. Clinical studies on lower respiratory tract infections caused by *Moraxella catarrhalis* in childhood. *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 1998; **102**: 23–8 (in Japanese with English abstract).
- 37 Ubukata K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. *J. Infect. Chemother.* 2003; **9**: 285–91.
- 38 Sakata H. Evaluation of antibiotic treatment of pneumonia presented in Guideline for Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2004. *Jpn. J. Pediatr. Pulmonol.* 2006; **17**: 24–30 (in Japanese with English abstract).
- 39 Fukasawa C, Ishiwada N, Nagai F *et al.* Assessment of clinical usefulness of ‘Guidelines for Pediatrics Respiratory Infection 2004’; retrospective analysis of pediatric inpatient with pneumonia. *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2006; **110**: 1256–62 (in Japanese with English abstract).
- 40 Hasui M, Kobayashi Y, Harada Y *et al.* Clinical and bacteriological studies of ceftriaxone (CTRX) once daily administration in pediatric patients with respiratory tract infections. *Jpn. J. Antibiot.* 2001; **54**: 532–40 (in Japanese).
- 41 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.
- 42 Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R *et al.* Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; **49**: 2302–6.
- 43 Suzuki S, Yamazaki T, Narita M *et al.* Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; **50**: 709–12.



# 細菌ワクチンと混合ワクチンの開発の現状

国立病院機構福岡病院 岡田 賢司

## KEY WORDS

- 新しい細菌ワクチン
- 混合ワクチン
- 混合ワクチンの利点と留意点

The development of bacterial vaccines and combined vaccines.  
Kenji Okada (統括診療部長)

## I. 細菌ワクチン開発の現状

国内外でワクチン開発が期待されている細菌を表1に示す<sup>1)~4)</sup>。先進国では、医療関連感染防止のワクチン開発が期待されている。代表的なメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) や緑膿菌などに対するワクチン開発が進んでいるが、まだ実用化されていない。発展途上国では、結核および細菌性下痢症予防のためのワクチンが期待されている。世界人口の約1/3が感染し、感染者の10人に1人が活動性結核を発症する結核に対しては、BCG (Bacille Calmette Guérin) が80年以上前から接種されてきた。BCGは、乳幼児には高い有効性が確立されているが、思春期・成人結核対策にはBCGに代わる新しいワクチン開発が進んでいる。細菌性下痢症予防も重要である。腸チフス菌に対するワクチンはすでに接種されているが、その他赤痢菌、下痢原性大腸菌 (Shiga-toxin producing *Escherichia*

表1. ワクチン開発が期待される細菌

髄膜炎菌
黄色ブドウ球菌
クロストリジウム-デフィシル
緑膿菌
結核菌
赤痢
高病原性大腸菌
ピロリ菌
淋菌
A群溶連菌
B群溶連菌

*coli*; STECやEnterotoxigenic *E.coli*; ETEC), カンピロバクター (*Campylobacter jejuni*) などに対する生ワクチンあるいはコンポーネントワクチンの開発が進んでいる。

細菌ワクチンのなかで、海外ではすでに使用され、近々国内でも接種できる可能性のあるワクチンが13価肺炎球菌蛋白結合型ワクチン (13-valent protein-conjugate vaccine; PCV13) と思われる。国内では7価蛋白結合型ワクチン (PCV7) が接種できるが、さらに



表2. 小児向け予防接種のための混合ワクチン-ACIP, AAP, AAFPによる勧告-

- ・混合ワクチンは、受診1回あたりの注射回数増加の問題解決策の1つ
- ・混合ワクチン化により、予防接種をより適切な時期に実施できる。
- ・受診者の年齢で認可され適応となっている非経口混合ワクチンがある場合は、小児への注射回数を最小限に抑えるため、単抗原ワクチンでなく、混合ワクチンを使用すべきである。
- ・受診者が混合ワクチン中の単抗原のいくつかについて、すでにワクチン接種を受けている場合でも、混合ワクチン中に含まれる抗原を重ねて投与することは、それによって注射回数を減らすことができるなら、容認される場合が多い。

ACIP：予防接種の実施に関する諮問委員会，AAP：米国小児科学会，AAFP：米国家庭医学会

6つの血清型を加えたPCV13が治験の最終段階である。

## II. 混合ワクチンの開発

### 1. 混合ワクチンの定義

混合ワクチン (combined vaccine) の定義は、米国食品医薬品局 (FDA)<sup>5)</sup>、欧州医薬品庁 (EMA)<sup>6)</sup>、世界保健機関 (WHO)<sup>7)</sup> でそれぞれ、多少表現が異なる。本稿では、「複数の感染症に対して、同時に免疫を与えるため、それぞれの単抗原ワクチンを混合したワクチン」で、単抗原ワクチンを製造元あるいは接種前に1つのバイアルに混合し、製剤としたものとする。

### 2. 混合ワクチン開発の利点と留意点

米国小児科学会や予防接種の実施に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practice ; ACIP) は、小児向けの予防接種の実施にあたって混合ワクチン開発の勧告を出している (表2)。

#### 1) 利点

##### (1) 接種回数や受診回数の減少

混合ワクチン化により、接種回数の減少が期待できる。MMR (麻しん・風しん・ムンプス3種混合) ワクチンでは、3疾患の免疫を1回の接種で賦与できるが、それぞれの単抗原ワクチン

では、3回の接種が必要となる。欧州を中心に開発されてきたDTaP-IPV-Hib (DTaP-不活化ポリオワクチン-インフルエンザ菌b型ワクチン) 5種混合ワクチンが導入されれば、単抗原ワクチン接種だと12回の接種が必要となるが、混合化すると4回の接種で済むことになり、乳幼児や家族の負担が1/3に軽減される。

##### (2) 接種率向上に伴う感染症の減少と医療費節減

混合ワクチン化により、接種率向上が期待される。接種率向上に伴い、感染症の減少に繋がり、医療費の節減にも寄与できる。

##### (3) 予防接種スケジュールの充実

ワクチンによって予防できる疾患 (vaccine preventable diseases ; VPD) は多く、世界で研究対象となっているものは約70種類ともいわれている。これらすべてがわが国で必要ではないが、今後とも導入・開発されるワクチンは続くことが予想される。これらのワクチンを単抗原として、現在の乳幼児期のワクチン接種スケジュールに組み込み、保護者の理解を得ることは容易ではない。混合ワクチン化で、スケジュールを簡素化でき、被接種児や保護者の理解が得られやすくなる。

##### (4) 副反応軽減

ワクチンには、主成分の抗原だけで

なく、免疫効果を高めるためのアジュバント、安定剤、防腐剤などが含まれる。混合ワクチン化により、単抗原ワクチンを同時接種するより、アジュバントや添加物の総量を減らすことができる。

##### (5) 節減

そのほか、医療機関や製造・卸業者におけるワクチン保管スペースの縮小、行政手続きの簡素化も図れる。

#### 2) 留意点

##### (1) 相互作用・干渉作用

抗原同士の競合による免疫学的相互作用、アジュバント吸着部位での競合などワクチンの化学的・物理的相互干渉作用に留意しながら開発する必要がある。

##### (2) 安定供給

混合ワクチン化に伴う多くの構成成分の供給は、単抗原の場合より厳密に管理し安定供給に努めないと、製剤化できない。

##### (3) 安全性への配慮

単抗原ワクチン接種より、多くの対象者に同一製剤が接種されることになる。大規模な安全性の評価を行うためには、開発治験に加え、市販後調査がより重要となる。

##### (4) 接種スケジュールの調整

単抗原との切り替え時、一部の単抗原ワクチンは接種したが、その他の単

抗原ワクチンは接種していない児がいることを十分に考慮する必要がある。接種スケジュールへの組み入れには、開発企業の努力だけでは十分でない。行政・関連学会・審査・流通などとの緊密な連携が必要となる。

### Ⅲ. 国内外で開発・使用されている細菌性混合ワクチン(表3)

#### 1. DTPベースの不活化ワクチン (DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-HepB, DTaP-IPV-Hib-HepB)

日本で開発されたDTaPに不活化ポリオワクチン(IPV)を混合したDTaP-IPV 4種混合ワクチン、さらにインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンやB型肝炎ワクチン(HepB)を加えたDTaP-IPV-HibやDTaP-IPV-HepBなどの5種混合ワクチン、さらにこの2つを加えたDTaP-IPV-Hib-HepB 6種混合ワクチンなどが使用されている。

混合に伴う問題点として、DTaP-Hibワクチンでは、Hib抗原に対する抗体価が、混合しない場合と比較してやや低下することが報告されている<sup>8)</sup>。さらに、英国においてDTwP(全菌体百日咳ワクチン)-Hibから、より安全なDTPa-Hibワクチンへ変更した際、Hibの再流行を招いたことが問題となった。幼児期にHibワクチンの追加接種を行わなかったことが、その主要な要因とされているが、DTPa-Hibと同時接種された髄膜炎菌ワクチン(MenC-CRM197)がもう1つの要因ではないかと考えられている。DTPa-IPV-Hib-HepB ワクチンと MenC-

表3. 海外で使用されている細菌性の混合ワクチン；DTaP(ジフテリア・破傷風・百日咳3種混合ワクチン)ベース

DTaP-IPV	DTP-不活化ポリオ	4種混合
DTaP-IPV-HepB	DTP-IPV-B型肝炎	5種混合
DTaP-IPV-Hib	DTP-IPV-インフルエンザ菌b型	5種混合
DTaP-IPV-Hib-HepB		6種混合

CRM197の同時接種では、Hib抗体価への影響はなかった。混合ワクチンを開発する際は、同時接種するワクチン間での干渉も考慮する必要がある。

PCV7とDTaPとの混合ワクチンは、より多くの抗原を混合することになり、免疫原性が低下する可能性が指摘され、まだ実用化には至っていない。

#### 2. 蛋白結合肺炎球菌ワクチンとの混合

海外ではPCV7導入後、急性中耳炎の起炎菌が変化してきた。PCV7に含まれる血清型は減少してきたが、相対的にnon-typeable *Haemophilus influenzae*(NTHi)が増加してきた<sup>9)10)</sup>。この対策として、NTHiのprotein Dを10価肺炎球菌ワクチン(7価に1,5,7Fを追加)に結合させた混合ワクチン(pneumococcal non-typeable H.influenzae protein-conjugate vaccine；PHiD-CV)が開発され、欧州では承認されている<sup>11)</sup>。

### 文 献

- 1) Nataro JP, Barry EM : Diarrheal disease vaccines. *In Vaccines 5<sup>th</sup>*, ed by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Elsevier, 1163-1172, 2008
- 2) Daum RS : *Staphylococcus aureus* vaccines. *In Vaccines 5<sup>th</sup>*, ed by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Elsevier, 1307-1316, 2008
- 3) Kotloff KL : Streptococcus groupA vaccines. *In Vaccines 5<sup>th</sup>*, ed by Plotkin

- SA, Orenstein WA, Offit PA. Elsevier, 1317-1326, 2008
- 4) Healy CM, Baker CL : Streptococcus groupB vaccines. *In Vaccines 5<sup>th</sup>*, ed by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Elsevier, 1327-1334, 2008
- 5) Center for Biologic Evaluation and Research (<http://www.fda.gov/Cber/gdIns/com-bvacc.pdf>.)
- 6) Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/hu-man/bwp/047797en.pdf>)
- 7) Training manual on the critical regulatory function for vaccines : evaluation of clinical performance through authorized clinical trials ; World Health Organization (<http://wholibdoc.who.int/hq/2003/WHO-V&B-03.12pdf>)
- 8) Dagan R, Poolman JT, Zepp F : Combination vaccines containing DTPa-Hib : impact of IPV and coadministration of CRM197 conjugates. *Expert Rev Vaccines 7* : 97-115, 2008
- 9) Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, et al : Community wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis. *Pediatr Infect Dis J 23* : 829-833, 2004
- 10) Pichichero ME : Evolving shifts in otitis media pathogens : relevance to a managedcare organization. *Am J Manag Care 11* : S192-201, 2005
- 11) Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al : Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J 28* : S66-76, 2009

# 特集レポート 3

2010年12月19日  
第4ブロック研修会  
FROM 熊本

## ヒブ・肺炎球菌感染症と ワクチンによる予防

鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

### 1. ヒブと肺炎球菌

ヒブは、インフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) の略称で、健常小児の約5%が鼻の奥に保菌している。肺炎球菌は、乳幼児の20~40%、成人の10%の鼻に常在している。両者とも病原性のある細菌であるが、鼻腔内にいるだけでは病気にはならない。しかし、たまたま血管内に侵入すると、菌血症(血液中に細菌がいる状態)や細菌性髄膜炎(脳・脊髄周囲で菌が増殖する)など重症の感染症を引き起こす。いずれも人以外の動物には感染せず、また環境中にも長い間は生存できないので、感染経路はヒト-ヒト感染だけである。

細菌性髄膜炎は、2歳未満の子どもが罹りやすく、死亡率は約5%、運動麻痺、精神遅滞などの後遺症が約20%にみられる、最も重篤な細菌感染症である。2歳未満では特徴的の症状は見られず、小児科専門医でも早期診断はきわめて難しい。また病気の進展が速く、予防法はワクチン以外にはない。発症した患児は、合併症がなくても少なくとも2週間から1か月の入院治療が必要であり、合併症があるとさらに長期の入院が必要になる。生後3か月齢以上の小児細菌性髄膜炎の原因菌は、約60%がヒブ、30%が肺炎球菌である。ヒブは、髄膜炎以外にも、急性喉頭蓋炎(気管の入り口が腫れて窒息する)や関節炎の原因となる。急性喉頭蓋炎は、発熱・咳・咽頭痛で発症し、急激な経過で窒息死を起こすことがある。肺炎球菌は、ヒブよりも菌血症や肺炎を起こしやすく、患者数はそれぞれ髄膜炎の10倍、100倍みられる。

ヒブも肺炎球菌も、菌体の周囲に莢膜(きょうまく)と呼ばれる多糖体の殻を保有している。ヒブの莢膜のタイプ(血清型)はb型の1種類であるが、肺炎球菌には93種類のタイプが存在する。その中の10~15種類が重症感染症の原因となる。莢膜があると、ヒトの血液中にある白血球(好中球)がうまく食菌できなくなり、菌はヒトの免疫機構から逃れることができる。この莢膜多糖体に結合する抗体(血液中のタンパク質)が少ない乳幼児では、菌が血液中に侵入すると増殖しやすく、重症の病気になりやすい。

### 2. 鹿児島県の細菌性髄膜炎の全数調査

細菌性髄膜炎は、感染症法による全国サーベイランスでは全数が把握されていないため、全国の患者数や死亡数が正確にわかっていない。一部の都道府県における調査から、全国で1年間に約1,000例の小児細菌性髄膜炎患者が発生していると推定されており、そのうち約600例がヒブ、200~300例が肺炎球菌によると考えられている。私たちは、鹿児島県の小児科医の協力のもと、県内の小児細菌性髄膜炎の全数調査を行っている。2001~2009年の9年間で141人の患者がみられ、原因菌の判明した123人中80人(65%)がヒブ、34人(28%)が肺炎球菌を原因としていた(図1)。罹患年齢は、中央値9か月で1歳未満が半分を占めた。治療後の経過は、後遺症や合併症をきたした患者が24人(17%)、死亡者が5人(3.5%)であった。死亡例の原因菌は肺炎球菌が3例、ヒブが2例である。2007~2009年3年間の鹿児島県5歳未満人口10万あたりヒブ髄膜炎の罹患率は13.3、肺炎球菌髄膜炎は7.1であった。1道9県の全数サーベイランス調査(厚生労働科研・神谷齊班長)では、平均がそれぞれ7.1、2.6であり<sup>1)</sup>、鹿児島県の両菌による髄膜炎罹患率は他県に比べて高いことがわかっている。

### 3. ヒブワクチンと小児用肺炎球菌ワクチン

生後2か月ごろまでは、母体から胎盤を通じて移行す

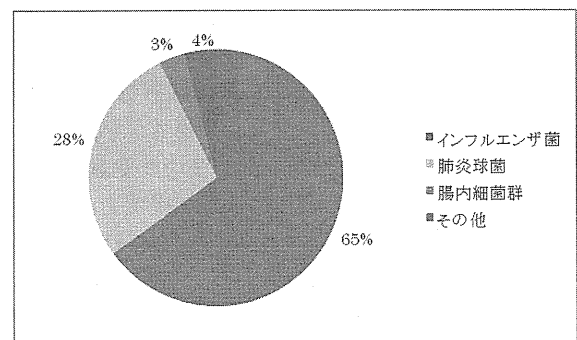


図1 鹿児島県の小児細菌性髄膜炎の原因菌(原因菌判明の123例)

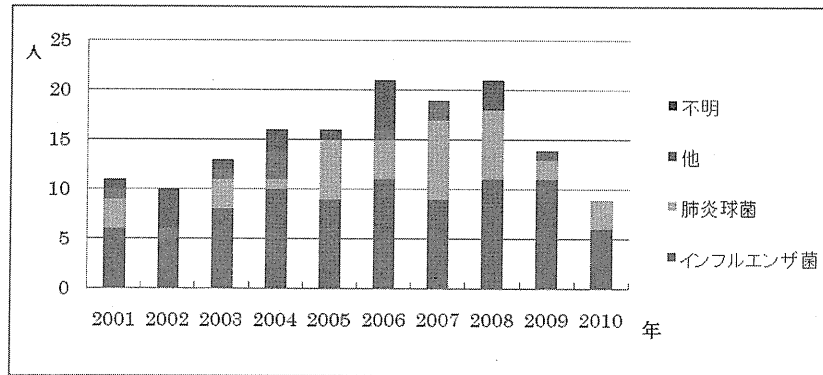


図2 鹿児島県の小児細菌性髄膜炎の原因菌別患者数の推移

る莢膜多糖体に対する抗体で守られているが、その後急速に抗体が不足してしまう。乳幼児は莢膜多糖体抗体を自分で作ることができないため、その抗体価を高める働きをもつのがヒブワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンである。ヒブワクチンは、欧米では1980年代後半から導入され、すでに世界の100か国以上の国で用いられている。その有効率は90%以上と優れており、ワクチンが普及している国ではヒブ髄膜炎はほとんどみられなくなっている<sup>2)</sup>。小児用肺炎球菌ワクチンには、7種類の血清型の成分が含まれている。現在のところ、日本の重症感染症の原因となる肺炎球菌の約70~80%はこの7種類に含まれており効果が期待できる。肺炎球菌ワクチンも、世界の90か国以上ですでに導入され、アメリカでは2000年から開始され、ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による重症感染症は5歳未満児で94%以上減少している<sup>3)</sup>。いずれのワクチンも鼻における保菌を防ぐ効果があるため、そこからの伝播が減るため、ワクチンを接種しない人にも間接効果がみられる。また、副反応は、接種部位の腫脹・硬結と一過性の発熱程度で、重篤な副作用はみられず、安全性はすでに世界で証明されている。

私たちは日本での安全性を監視するために、鹿児島県の小児医療機関の協力のもと、ワクチンの重篤な有害事象について前方視的調査を行っている<sup>4)</sup>。2011年1月末現在、対象接種例数はヒブワクチン10,525、肺炎球菌ワクチンは2,676、後遺症を残す重篤な健康被害は1例も認めず、安全に接種が進んでいる。接種スケジュールは、いずれのワクチンも初回免疫が生後2~6か月のあいだに3回接種、1歳になったら早めに追加接種を1回行う。DPT（3種混合）など他のワクチンとの同時接種も可能である。初回免疫が遅れた場合でも、5歳未満では年齢に応じた回数接種が勧められている。

#### 4. 集団保育とワクチン

最近では、子どもを乳児期から保育所に預けることが多くなっている。保育所・幼稚園に通園する子どもの肺炎球菌、インフルエンザ菌（ヒブ以外の株を含む）の鼻腔保菌率は高く、私たちの調査でもそれぞれ60.3%、53.2%であった<sup>5)</sup>。保育園に入所後1~2か月でほとんどの乳幼児がこれらの病原菌を保菌することがわかっている<sup>6)</sup>。一度保菌した子どもは、いつ重症細菌感染症を発症してもおかしくなく、早期の集団保育は重症細菌感染症のリスク因子のひとつである。飛沫感染や接触感染でひろがるため園内での伝播を防ぐことはそもそも不可能であり、ワクチンで保菌と発症を予防する以外に方法はない。通園する同胞から、通園していない乳幼児に家庭で伝播して発症するケースもみられるため、兄弟の通園もリスクファクターとなる。保菌前であれば、ワクチンは鼻への保菌を未然に防ぐことができる。逆にすでに保菌してしまった血清型の肺炎球菌については、ワクチンの効果が劣ることもわかっている<sup>7)</sup>。集団保育や同胞から菌が感染する前に、ワクチンで予防すべきである。現在、行政によるさまざまな子育て支援が試みられているが、致死的な重症細菌感染症の発症を未然に防ぐことのできるワクチンを子どもたちが誰でも受けられるようにすることは、最大の子育て支援であると考えられる。

#### 5. 鹿児島県におけるヒブワクチンの効果

鹿児島市では、全国にさきがけて2008年度から3歳以下の乳幼児にヒブワクチン費用の公費助成（半額助成）が開始された。公費助成利用率は、2010年12月時点で、2008年度対象者63.1%、2009年度対象者67.4%、2010年度対象者57.2%となっている（鹿児島市保健所調査）。2009年から2010年にかけて、鹿児島市以外の7市町でも公費補助が開始され、0歳児数で見ると県全体の54%を占め、

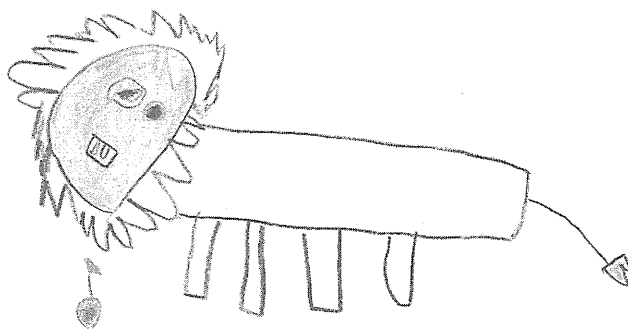
ヒブワクチンの接種率は比較的高いことが推定されている。

その結果、県全体の小児細菌性髄膜炎患者数は、9例にとどまり過去数年に比べて減少傾向がみられた(図2)(最新データは<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/>を参照)。特にヒブ髄膜炎患者数は、過去3年間の平均10.3人に対して、2010年は6人であり、ヒブ髄膜炎減少のきざしがみられ始めている(図2)。2011年からは国と市町村の負担で両ワクチンの全額公費補助が開始されており、今後接種率の増加が期待される。ただし、この補助は2011年度末には終了する一時的なものであり、今後早期の定期接種化または無料化が強く望まれる。「ワクチンでふせげる病気にかからない、命を失わない」ことは、すべての子どもに本来備わった権利である。

#### 参考文献

- 1) 神谷齊(研究者代表者):厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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

- 平成19年度～平成21年度 総合研究報告書 p40:2010.
- 2) Haemophilus influenzae Infections. In: Pickering LK, editor. Redbook. 28th ed: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 314-321.
  - 3) 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 Morb Mortal Wkly Rep. 2005; 54: 893-897.
  - 4) 西順一郎:鹿児島県におけるHibワクチンの前方視的安全性調査(中間報告). 小児科. 2010; 51: 1307-1310.
  - 5) Masuda K, et al: Incidences of nasopharyngeal colonization of respiratory bacterial pathogens in Japanese children attending day-care centers. Pediatr Int. 2002; 44: 376-380.
  - 6) 武内 一, et al: 保育園入園1年間での上咽頭培養の変化 Hib抗体測定結果にも言及して. 小児感染免疫. 2007; 19: 399-403.
  - 7) Dagan R, et al: Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. J Infect Dis. 2010; 201: 1570-1579.



「ライオン」

さとう ともきくん(5歳児)  
城浜保育園(福岡県)  
(リンゴを食べている)

## 特集 今だから知っておきたいワクチンの話題

## Ⅱ. 各ワクチンの現状と話題

## Hib ワクチン—導入後の状況と安全性

にし 西 じゅん いち ろう 順 一 郎 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科

**要旨** Hib ワクチン公費助成が早くから開始された鹿児島県では、2010年からHib 髄膜炎減少の兆しがみられたが、2011年全国的に公費助成が実施され、多くの県でも減少傾向にある。同県で行った安全性調査では、重篤な健康被害はみられず、他のワクチンとの同時接種でも、重篤な有害事象に有意な増加はなかった。今後、定期接種化、Hib感染症サーベイランス、分離菌の血清型同定、ワクチン有害事象の把握が重要である。

**Key words** Hib ワクチン, 莢膜多糖体, 細菌性髄膜炎, 集団保育, 有害事象

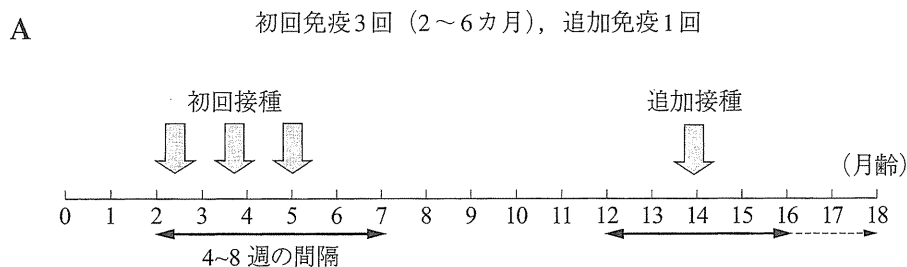
## Hib ワクチンの必要性

Hib は、インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b) の略称で、健常小児の約3~5%が鼻咽腔に保菌している。インフルエンザ菌の病原因子としては、食細胞の貪食から逃れる働きをもつ莢膜多糖体が重要である。莢膜多糖体の血清型には a~f の6種類が存在するが、重症感染症をおこすのは99%がb型である。わが国のHib感染症は、髄膜炎が約70%、喉頭蓋炎が8%を占めている<sup>1)</sup>。乳幼児の細菌性髄膜炎は、発熱以外に特徴的症狀がなく、項部硬直は見られないため、小児科専門医でも早期診断は困難である。とくにHib 髄膜炎は、発熱のみられた第1病日では白血球数が15,000/ $\mu$ L以上となるのは25%にすぎず、過半数が見逃される<sup>2)</sup>。髄液移行濃度が低い内服抗菌薬には予防効果がなく、ワクチン以外に予防法はない。

生後2カ月頃までは、母体から胎盤を通じて移行する莢膜多糖体抗体で守られているが、その後

急速に抗体価が減衰する。免疫システムが不十分な2歳未満の児は多糖体抗原に対する抗体を自分で作ることができないため、自然感染では抗体上昇がみられず、ワクチンにより抗体産生を誘導する必要がある。

日本で発売されているHib ワクチン (PRP-T, アクトヒブ®) は、b型莢膜多糖体抗原 (polyribosyl-ribitol phosphate, 以下PRPと略す) と破傷風トキソイドを結合した抱合型ワクチンである。わが国では、2008年12月に任意接種として導入され、2011年1月からは全国的に公費助成が開始されている。有効性 (efficacy) は95%と高く<sup>3)</sup>、すでに世界の多くの国で定期接種に導入されている。1987年から開始された米国では、現在Hib 髄膜炎はほとんどみられなくなった。肺炎球菌抱合型ワクチンの普及後に海外でみられた serotype shift (ワクチンに含まれない血清型の増加) は、インフルエンザ菌髄膜炎ではみられず<sup>4)</sup>、現在でも米国ではb型以外の血清型はほとんど増加していない。



追加免疫は初回接種のおおむね1年後となっているが、1歳になったら早めの接種が望ましい。

B 接種が遅れた場合のスケジュール

初回接種の月齢・年齢	接種回数
7~11カ月	初回2回, 追加1回
1歳以上*	1回

図1 Hibワクチンの接種スケジュール

\*: 米国では12~14カ月は2回接種となっている

## 抗PRP抗体

HibワクチンによってPRPに対する抗体が上昇する。抗PRP抗体は、オプソニン作用により好中球の貪食を促すとともに、補体を活性化することで菌体を殺菌でき、感染防御作用をもつ。発症予防レベルは $0.15\mu\text{g/mL}$ 、長期感染予防レベルは $1.0\mu\text{g/mL}$ と報告されている<sup>5)</sup>。測定方法は、これまで放射線免疫測定法 (radio immunoassay, 以下RIAと略す) で行われてきたが、現在コマーシャルベースでの測定はできない。しかし、研究用にbindazyme antihaemophilus B enzyme immunoassay kit (The Binding Site, Birmingham, UK) が入手可能であり、血清中の抗体測定が可能である。ただし、酵素免疫法であるため、これまでのRIA法を用いた濃度との相関については慎重に評価すべきである。

Ishiwadaらは、この方法を用いてHib重症感染症患児の発症前後の抗PRP抗体を測定し、4歳未満、とくに2歳未満の患児では回復期にも抗体上昇が十分に見られないことを報告している<sup>6)</sup>。また、生後5カ月時にHib髄膜炎に罹患し、1歳時に再度Hib敗血症を呈した症例も報告されている<sup>7)</sup>。抗PRP抗体が発症予防レベルとされた $0.15\mu\text{g/mL}$

以上であっても、 $1.0\mu\text{g/mL}$ 未満の児では、実際に髄膜炎を発症している例が見られており、ワクチンにより十分に抗体価を上昇させる必要がある。

## 接種スケジュール

接種スケジュールを、図1に示す。乳児期早期から見られる重症感染症を予防するためには、生後2カ月からの標準的スケジュールで接種することが重要である。Hib髄膜炎は胎盤由来の抗体が減衰する生後4カ月から急増するため、それまでに抗体レベルを上昇させておく必要がある。日本小児科学会のワクチンスケジュールでは、2, 3, 4カ月での接種が推奨されている。追加接種の時期については、わが国のHibワクチン添付文書では、初回接種のおおむね1年後となっている。このスケジュールで行われた日本の臨床試験の成績をみると、追加接種前の抗PRP抗体が長期感染予防レベルである $1.0\mu\text{g/mL}$ に満たない児が40%みられている<sup>8)</sup>。これでは、初回3回接種後の追加接種前に、発症者が出る可能性が懸念されるため、米国で推奨されているスケジュールと同様に1歳になってすぐ (12~15カ月) の追加接種が望まれる。



接種が遅れた場合は、7～11カ月齢では初回接種2回と追加接種1回を行う。この場合も、追加接種は初回接種の1年後まで待つ必要はなく、初回接種後8週が経過していればなるべく早めに接種するほうが望ましいと考える。1歳以上では、1回接種でよいが、米国では生後12～14カ月では2回接種が推奨されており、可能なら2回接種が望まれる。保護者の中には、接種回数が少なくすすむため、1歳以後まで待つという意見が時に見られるが、1歳未満の発症が多い髄膜炎を防ぐためには、不適切な考えであることを理解してもらう必要がある。

### 導入前後の状況

小児細菌性髄膜炎は全数が把握されていないため、全国の患者数や死亡数が正確にわかっていない。私たちは、鹿児島県の小児科医の協力のもと、県内の小児細菌性髄膜炎の全数調査を行っている。2001～2010年の10年間で150人の患者がみられ、原因菌の判明した132人中86人(65%)がHibを原因としていた。Hib髄膜炎の罹患年齢は、中央値が12カ月、1歳未満が49%を占めた。後遺症や合併症をきたした患者は16人(18.6%)、死亡例が2人(2.3%)であった。2007～2009年3年間の鹿児島県5歳未満人口10万あたりHib髄膜炎の罹患率は13.3であった。1道9県の全数サーベイランス調査(厚生労働科研・神谷 齊班長)での平均は7.1であり、鹿児島県のHib髄膜炎罹患率は他県に比べて高いことがわかっている。

鹿児島市では、全国にさきがけて2008年度から3歳以下の乳幼児にHibワクチン費用の公費助成(半額助成)が開始され、公費助成利用率は、2010年12月時点で、2008年度対象者63.1%、2009年度対象者67.4%、2010年度対象者57.2%であった(鹿児島市保健所調査)。2009～2010年にかけて、鹿児島市以外の7市町でも公費補助が開始され、0歳児数でみると県全体の54%を占め、鹿児島県のHibワクチン接種率は比較的高かったと推

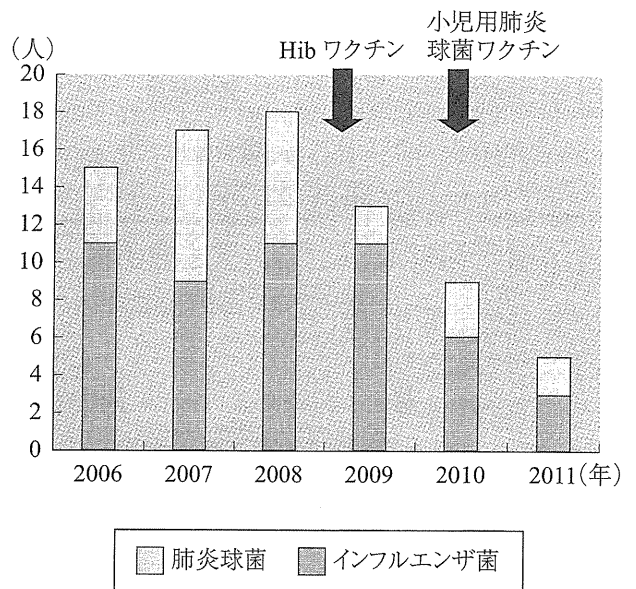


図2 鹿児島県の小児細菌性髄膜炎の原因菌別患者数の推移 (2011年は10月現在)

定される。その結果、2009～2010年の県全体の小児細菌性髄膜炎患者数は漸減傾向にあり、とくにHib髄膜炎患者数は、過去4年間の平均10.5人に対して、2010年6人、2011年3人(10月現在)であり、Hib髄膜炎減少の兆しがみられている(図2)。Hibワクチンは保菌を減少させることができるため、伝播を減らすことでワクチン未接種者の感染機会を減らすことができる。海外のある集団では、Hibワクチン接種率30%でHib重症感染症が50%減少、接種率50%では70%減少したという報告もあり<sup>9)</sup>、現段階でのHib髄膜炎減少も十分期待できる。公費補助の広がった2011年には、千葉県・福岡県などいくつかの県でHib重症感染症の減少がみられている(厚生労働科研・庵原俊昭班長・平成23年度第1回班会議)。

### 安全性

2011年3月にHib・肺炎球菌ワクチンの同時接種後の死亡例が6例報告され、接種の一時見合せが行われた。その後の調査により、「ワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められない」とされ、4月から接種が再開になったが、保護者の不安は完全には解消されていない。ワクチン接種後の有害事象には接種後たまたまおこる他の病

気（偶発的な疾病の混入，いわゆる紛れ込み事例）が含まれる．今回2～3月に死亡例の報告が相次いだ背景として，全国での公的補助事業により，関連がない有害事象も含めてすべて厚生労働省に報告するよう通知が行われていたことがあげられる．また，両ワクチンの接種者数が，全国的に補助が開始された2011年1月以降急増していたこともある．さらに，この時期が呼吸器ウイルス感染症の多い寒い季節にあたっていたことも背景にある．接種再開後の死亡例の報告は2例みられるが，これらも直接的関連はみられていない．接種が進むと今後もこのような例は出てくるため，因果関係について科学的な検証を行うとともに，偶発的な疾病の混入について一般の方々にも理解してもらう必要がある．

Hib ワクチンの副反応は，接種部位の硬結・腫脹や一過性の発熱などであり，重篤な副作用はほとんどみられず，安全性はすでに世界で証明されてきた．私たちは日本での安全性を監視するために，鹿児島県の29医療機関の協力のもと，2年間にわたり Hib ワクチンの重篤な有害事象について前方視的調査を行った<sup>10)</sup>．調査対象の健康被害は，①アナフィラキシー，②脳炎・脳症，③けいれんなどの神経症状，④前記症状に伴う後遺症，⑤肘を越える局所の異常腫脹，⑥全身の発疹やじんま疹，⑦39℃以上の発熱（接種2日以内），⑧その他入院を必要とする病気とし，観察期間は2週間とした．接種医療機関は，観察期間後，保護者に健康被害の有無を電話などで確認した．最終的な接種例数は11,197例，対象とした有害事象は，76例（0.7%）にみられ，39℃以上の発熱（接種2日以内）がもっとも多く，すべて一過性に軽快した．入院を必要とした例やけいれんなどの神経症状も数例みられたが，すべてワクチンとの直接的関連は認められず，後遺症を残す重篤な健康被害はみられなかった．単独接種群と同時接種群で，対象とした有害事象の頻度を比較したが，同時接種群で発熱にやや高い傾向がみられたものの，有

害事象と同時接種の間に有意な関連は認めなかった（単独接種群0.6%，同時接種群0.8%， $p=0.11$ ）（鹿児島大学小児科ホームページ疫学研究 <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/>）．今後過密になるワクチンを，スケジュールどおりに接種するにはどうしても同時接種が必要になる．同時接種によって重篤な有害事象が増えたり，免疫効果が落ちることはなく，海外では普通に行われている医療行為であることから，日本でも今後，理解と普及が望まれる．

## 集団保育と Hib ワクチン

乳幼児の肺炎球菌による髄膜炎・菌血症は，集団保育と密接に関連する．Hib は，ヒト以外の動物には感染せず，環境中にも長い間は生存できないため，感染経路はヒト→ヒト感染だけで，接触・飛沫感染で伝播する．集団保育では，子ども同士の接触が密接になり，乳幼児の感染経路を遮断することは現実的には不可能である．Hib 感染症のリスクは，集団保育によって1歳未満で12.3倍，1歳で7.2倍，2歳で3.8倍になると報告されている<sup>11)</sup>．Hib ワクチンには保菌を防ぐ効果もあり，英国ではワクチン導入前に4.0%あった保菌率が，0%に低下している<sup>12)</sup>．保菌者の減少で伝播が少なくなり，ワクチンを接種しない人にも間接効果がみられる．また，本人が集団保育を受けなくても，集団保育中の同胞から家庭で容易に伝播することも知られている．実際，集団保育環境が感染に関与したと考えられる Hib 髄膜炎の同時発症例も報告されている<sup>13)</sup>．集団保育に入る前に，しっかりと免疫をつけて送り出すことが大人の責任であると思う．

## 今後の展望

Hib ワクチン公費助成の継続はもちろんであるが，早期の定期接種化が強く望まれる．ワクチンの普及によってどれだけの予防効果がみられるかを評価するために，全国的な細菌性髄膜炎の全数

サーベイランスが必要である。とくに、インフルエンザ菌が分離された場合、それがHibであるのか、それ以外の莢膜型や無莢膜型であるのかを明らかにすることは重要である。残念ながら、現在のわが国の臨床検査では莢膜型bの検査はほとんど行われていない。今後は、莢膜型に基づく確実なサーベイランス体制の構築が全国的に必要である。一方で、偶発的な疾病の混入を含めた有害事象の正確な把握と健康被害の補償も、国の指導によりこれまで以上にしっかりと行っていく必要があると考える。

Hib ワクチンの効果はすぐれているが、海外では一部に vaccine failure の報告がみられており、原因の一つとして莢膜遺伝子 *capb* 領域の3コピー以上の重複が報告されている<sup>14)</sup>。筆者らも、わが国の髄膜炎・菌血症患児から分離されたHibにおいて、すでに *capb* 領域の重複が一部にみられていることを報告した<sup>15)</sup>。今後Hib ワクチンの普及により重複株が選択される可能性もあるため、Hib 分離菌の継続的な分子疫学的監視が必要である。

## 文 献

- 1) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋 周・他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 111:1568-1572, 2007
- 2) 武内 一, 深澤 満: 抗菌薬適正使用のための外来小児科ワーキンググループ: インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性. 日児誌 110:1401-1408, 2006
- 3) Mulholland K, Hilton S, Adegbola R et al.: Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. Lancet 349:1191-1197, 1997
- 4) CDC: Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children--United States, 1998-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51:234-237, 2002
- 5) Kayhty H, Peltola H, Karanko V et al.: The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 147:1100, 1983
- 6) Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J et al.: Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. J Infect Chemother 17:397-400, 2011
- 7) 成相昭吉, 満田年宏, 石和田稔彦・他: インフルエンザ菌b型による全身感染症を2回発症した乳児例. 日児誌 109:49-53, 2005
- 8) 富樫武弘: Hib ワクチン. 臨床と微生物 32:511-516, 2005
- 9) Moulton LH, Chung S, Croll J et al.: Estimation of the indirect effect of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in an American Indian population. Int J Epidemiol 29:753-756, 2000
- 10) 西順一郎: 鹿児島県におけるHib ワクチンの前方視的安全性調査 (中間報告). 小児科 51:1307-1310, 2010
- 11) Redmond SR, Pichichero ME: *Haemophilus influenzae* type b disease. An epidemiologic study with special reference to day-care centers. JAMA 252:2581-2584, 1984
- 12) McVernon J, Howard AJ, Slack MP et al.: Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. Epidemiol Infect 132:765-767, 2004
- 13) 中林玄一, 住田 亮, 嶋大二郎・他: 分子疫学的に同一のBLNAR株インフルエンザ菌で発症した細菌性髄膜炎の2例. 日児誌 111:573-576, 2007
- 14) Cerquetti M, Cardines R, Ciofi Degli Atti ML et al.: Presence of multiple copies of the capsulation b locus in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains isolated from children with Hib conjugate vaccine failure. J Infect Dis 192:819-823, 2005
- 15) Ueno K, Nishi J, Imuta N et al.: Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine. Microbiol Immunol 54:160-163, 2010

### 著者連絡先

〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘5-41-3  
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科  
西 順一郎

報 告

7 価肺炎球菌結合型ワクチンの話題

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター  
安慶田 英 樹

1 はじめに

乳幼児を対象とした7価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV7と略、商品名プレベナー）が2010年の2月から我が国でようやく使用できるようになった。米国に遅れること10年である。また、2010年の時点で世界の102カ国で承認され、45カ国で定期接種化されている。この間の我が国のvaccine lagにより肺炎球菌感染症で健康被害を生じた小児、特に肺炎球菌性髄膜炎に罹患し死亡した小児や後遺症を残した小児のことを思うと、国の対応は遅きに失していると考えられ、小児科医として忸怩たる思いがある。今後、早急な接種率の向上により、肺炎球菌感染症による小児の健康被害を軽減する必要がある。

ここでは、沖縄県の侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease、以下IPDと省略）の現状、PCV7の特徴と効果について記述する。

2 沖縄県における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の現状

IPDとは、本来無菌的な部位（髄液、血液など）に生ずる肺炎球菌感染症を指し、その主なものは髄膜炎、菌血症と菌血症を伴う病巣感染である。沖縄県におけるIPDの現状を簡単に紹介する。詳しくは、おきなわ小児VDP研究会の調査で得られた成果を、厚労省神谷研究班の報告書に記載しているので参照していただきたい（1）。

表1 5歳未満人口10万人あたりの罹患率  
沖縄県

	2008年	2009年	全国	
	沖縄県	沖縄県	08年	09年
髄膜炎	11.0	14.7	12.6	11.1
肺炎球菌	4.9	7.3	3.1	2.6
Hib	4.9	4.9	8.3	7.1
GBS	1.2	2.4	1.2	1.4
菌血症				
肺炎球菌	97.8	80.7	21.4	21.2
Hib	13.4	23.2	3.8	5.2
GBS		6.1	1.2	1.5

表1に5歳未満人口10万人あたりの肺炎球菌、インフルエンザ菌、B群溶連菌による侵襲性細菌感染症の罹患率を示す。細菌性髄膜炎全体の罹患率は大きな差はない。菌種別に見ると全国ではインフルエンザ菌が肺炎球菌よりも多く、このことは多くの論文で一貫して報告されている。沖縄県では肺炎球菌がインフルエンザ菌と同等かそれ以上の罹患率を示していることが注目される。表は2年間に限ったデータであり、それ以前の傾向はどうであったかについての全県的なデータはない。今後の推移と併せ、興味深いところである。

一方、菌血症の罹患率は沖縄県が全国の罹患率よりも4～5倍高いことが注目される。3菌種とも同様に数倍高い。結論的にいえば、沖縄県の菌血症の罹患率は、PCV7導入前の米国の罹患率に近似していることより、沖縄県のデータが我が国の現状を正確に反映

していると評価されている。米国と欧州の小児の菌血症の報告を比較すると、一般に米国が数倍高いことが従来から報告されている。米国は血液培養実施率が高いことがその理由とされている。同様に沖縄では発熱時の血液培養実施率が高く、その結果、菌血症の捕捉率が高くなっているものと認識している。

図1に2009年のIPDの15歳未満の発症年齢別の分布を示す。髄膜炎が7例、occult bacteremiaに相当する菌血症が34例、何らかの病巣感染に伴う菌血症が28例、総計69例であった。1歳台が43例と最も多く、1歳未満13例が次いでおり2歳7例から3歳3例にかけて漸減している。5歳以上に3例見られた。最年少は4ヶ月、最年長は15歳1ヶ月であった。2008年も同様の年齢分布を示していた。PCV7の接種開始は生後2ヶ月からである。図1はPCV7の接種による乳児早期からの免疫獲得の必要性を指示するデータである。

IPD由来の肺炎球菌の血清型別を、国立感染症研究所等に依頼した。2008年と09年の2年間に分離され、検査に提出された計101株について血清型別を行った。沖縄県のPCV7のカバー率は69.3%であった。血清型は6B、14、4、23F、19F、9Vの順序で多かった。18Cは見られなかった。6Bと交叉免疫が報告されている6Aを含めるとPCV7

のカバー率は77.2%に達した。神谷研究班の全国集計では、IPD由来の肺炎球菌のPCV7のカバー率は77.7%、6Aを含めたカバー率は83%と報告されている。沖縄県のカバー率は全国より低い傾向にあった。分離される血清型とPCV7のカバー率は、地域や年齢によって異なることが報告されており、沖縄県独自のデータを今後も把握していく必要がある。

### 3 PCV7の特徴

以前から使用されている23価肺炎球菌ワクチン（商品名ニューモバックス）は多糖体ワクチンでT細胞非依存性抗原であるため、乳幼児に対する免疫原性が低く、2歳未満の乳幼児に使用することができなかった。PCV7は、無毒性ジフテリア蛋白（CRM197）をキャリア蛋白として、それぞれの血清型の肺炎球菌多糖体に結合させたものであり、このためT細胞依存性になり、2歳未満の乳幼児に対しても免疫原性が発現されるようになったものである。

PCV7に含まれる血清型は4、6B、9V、14、18C、19F、23Fの7型であり、米国の疫学調査結果を根拠に選択された。PCV7接種後、各血清型に対し、各々感染防御レベル以上の抗体価が得られることが報告されている。

PCV7の副反応としては注射部位の紅斑・腫脹・硬結、発熱などである。

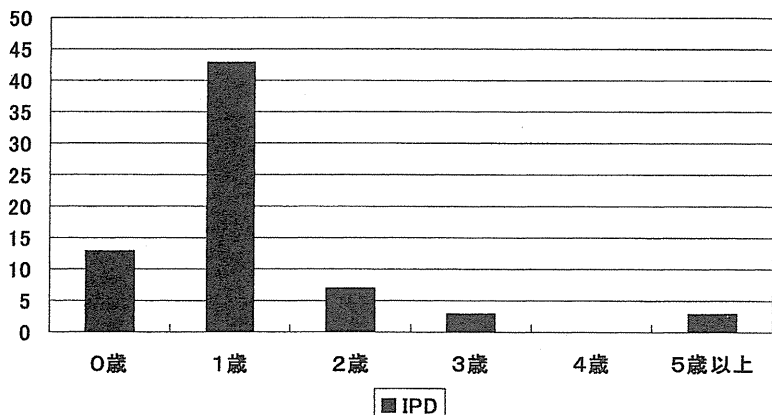


図1 侵襲性肺炎球菌感染症 年齢別分布 2009

### 4 PCV7の効果

PCV7の接種が先行している欧米各国からの報告を紹介する。

- ① IPDに対する効果：98年から2005年までを観察したMMWRの報告では、PCV7導入後、全血清型によるIPDの罹患率が5歳未満で77%、1歳未満で82%減少し、PCV7に含まれるワクチン血清型によるIPDに対しては1歳で99%、1歳未満で98%