

### 3. インフルエンザ菌と薬剤耐性(表 2)

インフルエンザ菌は2種類の機序により薬剤耐性を有している。1つはβラクタマーゼを産生し、アンピシリン(aminobenzyl penicillin; ABPC)等のβラクタム系薬剤を不活化することによる耐性(βラクタマーゼ産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌, β lactamase producing ampicillin resistant; BLPAR)であり、もう1つはペニシリン結合タンパク質(penicillin binding protein; PBP)の変異によりβラクタム系薬剤との親和性が低下することによる耐性(βラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌, β lactamase non-producing ampicillin resis-

tant; BLNAR)である。<sup>1)</sup> 近年両者の耐性機序を持ったインフルエンザ菌(βラクタマーゼ産生 amoxicillin-clavulanate (AMPC/CMV) 耐性菌, β lactamase producing amoxicillin-clavulanate resistant; BLPACR)が報告されている。Hib ワクチンの効果により侵襲性 Hib 感染症が減少し、薬剤耐性 Hib の増加抑制が期待されている。

### 3 Hib と感染防御

莢膜を有する細菌に対する感染防御機構には2つの特徴がある。1つ目の特徴は、これらの細菌が、莢膜の作用により好中球の貪食から免れている点である。<sup>3)</sup> このため、莢膜を有する莢膜型インフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌などは、菌血症を経て化膿性髄膜炎を発症させるハイリスク菌である。しかし、莢膜に対する抗体が存在すると、2種類の感染防御機構により殺菌される(図1)。1つは抗体と補体による溶菌作用(補体溶菌)であり、もう1つは、抗体と補体が付着することで細菌を好中球が貪食する機構(オプソノファゴサイトーシス)である。貪食された細菌は好中球内で殺菌される。

2つ目の特徴は、莢膜ポリサッカライドに対する抗体はIgG<sub>2</sub>画分に属し、IgG<sub>2</sub>画分に属する抗体の産生力が成熟するのは5歳以降であるため、乳幼児では抗体産生力が弱い点である。低年齢の子どもでは、Hib 髄膜炎から回復しても Hib 抗体が検出されないことがある。<sup>4)</sup> ワクチン接種により1歳未満児に高い抗体を誘導させるためには、効果的な刺激を

表2 薬剤耐性からみたインフルエンザ菌の種類

名称	耐性機序		効果的な抗菌剤
	βラクタマーゼ産生	PBPの変異	
BLNAS	-	-	ABPC, AMPC
BLPAR	+	-	ABPC/SBT, AMPC/CVA
BLNAR*	-	+	CTX, CTRX, CDTR
BLPACR*	+	+	CTX, CTRX, CDTR

PBP; ペニシリン結合タンパク質, BLNAS; βラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性菌(beta-lactamase nonproducing ampicillin sensitive), BLPAR; βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌, BLNAR; βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌, BLPACR; βラクタマーゼ産生アモキシシリンクラブラン酸耐性菌, ABPC; アンピシリン, AMPC; アモキシシリン, ABPC/SBT; アンピシリン/スルバクタム, AMPC/CVA; アンピシリン/クラブラン酸, CTX; セファタキシム, CTRX; セファトリアキソン, CDPR; セフジトレン。

\* 近年, BLNAR および BLPACR に対する CTX の感受性が低下し始めている。

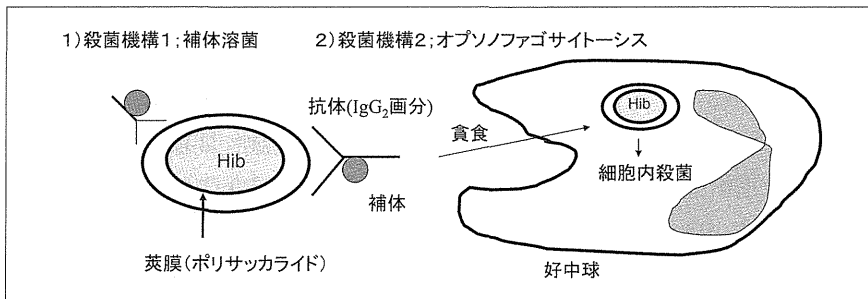


図1 莢膜多糖体(ポリサッカライド)抗原と殺菌機構

菌体表面に莢膜を持つ細菌は、莢膜の作用により好中球の貪食を受けなくなっている。しかし、莢膜に対する抗体と補体が莢膜に付着すると、①莢膜に穴が空き、浸透圧が変化して溶菌される(補体溶菌)、②好中球に貪食され、好中球の中で殺菌を受ける。莢膜に抗体と補体が付着し、好中球に貪食される状態にすることをオプソニン化という。結合型 Hib ワクチン接種により、補体溶菌やオプソニン化にかかわる抗体が産生される。オプソニン化抗体は IgG<sub>2</sub>画分に属している。IgG<sub>2</sub>画分に属する抗体産生は出生時より始まるが、抗体産生能が成熟するのは5歳以降である。文献3より一部改編。

繰り返す必要がある。

## 4 Hib ワクチン

### 1. 開発戦略と接種方法

抗体産生にかかわる B 細胞には、循環性 B 細胞 (circulatory B cells ; c-B) と濾胞性 B 細胞 (follicular B cells ; f-B) の 2 種類があり、抗体産生する形質細胞には、c-B 依存性形質細胞、f-B 依存性短命形質細胞 (short-lived plasma cells ; SLPC)、f-B 依存性長命形質細胞 (long-lived plasma cells ; LLPC) の 3 種類がある。<sup>5)</sup> c-B 依存性形質細胞が産生する抗体の半減期は極めて短く、SLPC が産生する抗体は 5~10 年程度、LLPC が産生する抗体は 50 年以上持続する。麻疹や水痘などの全身性ウイルス感染症では LLPC が誘導される。

ポリサッカライド抗原を接種すると c-B 依存性形質細胞しか刺激しないため、抗体は長期間持続しな

いことに加え、乳児では抗体産生力が未熟であるため効果的な免疫誘導は困難である (図 2)。しかし、ポリサッカライド抗原に結合タンパク質を付着させ、結合型ポリサッカライドを作成すると、T 細胞依存性に SLPC が誘導され、高い抗体が産生されるとともに、比較的長期の抗体持続が可能となる。我が国で使用されているのは破傷風トキソイドを結合タンパク質とした polyribosyl ribitol phosphate (PRP)-T (アクトヒブ) である。

ポリサッカライド抗原に対する抗体産生は、年齢が低いほど効果的な抗原刺激を繰り返すことが必要である。年齢別のアクトヒブの接種方法は、6 か月未満では 3~8 週間隔で 3 回、6~12 か月未満では 3~8 週間隔で 2 回初回接種し、初回接種終了からおおむね 1 年後に追加接種する (図 3)。1 歳以上では 1 回接種である。侵襲性 Hib 感染症の好発年齢を考慮し、アクトヒブは生後 6 か月までに 3 回接種

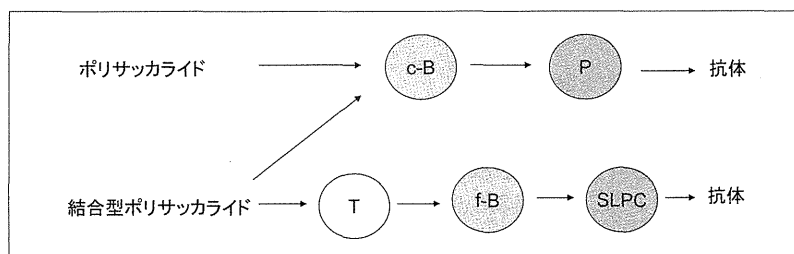


図 2 ポリサッカライド抗原刺激により抗体産生にかかわる細胞群

c-B : 循環性 B 細胞, P ; c-B 依存性形質細胞, T ; T 細胞, f-B ; 濾胞性 B 細胞, SLPC ; f-B 依存性短命形質細胞。

ポリサッカライド抗原を接種すると循環性 B 細胞を刺激し、循環性 B 細胞依存性形質細胞が抗体を産生するが、抗原刺激が弱く、抗体の持続期間は短期間 (<5 年) である。しかし、結合型ポリサッカライド抗原を接種すると、循環性 B 細胞以外にも T 細胞依存性による強い刺激で濾胞性 B 細胞を刺激し、濾胞性 B 細胞依存性 SLPC が抗体を産生する。SLPC が産生する抗体は 5~10 年間持続する。なお、乳児では循環性 B 細胞依存性形質細胞も SLPC も抗体産生力は未熟なため、高い抗体を誘導するためには繰り返し刺激することが必要である。

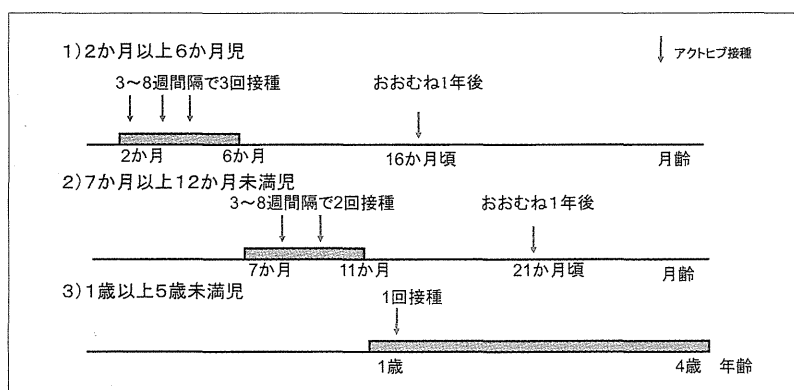


図 3 PRP-T (アクトヒブ) 基本接種スケジュール (日本)

することが推奨されている。なお、基本接種スケジュールから外れたときは、接種に気付いたときの年齢に応じたスケジュールに沿って接種する。

## 2. Hib ワクチンの免疫原性と副反応

Hib ワクチンの効果は、接種後に抗体価を測定する免疫原性と、実際にワクチン接種を開始したときに認められる患者数の減少で評価される。表3に日本で行われたアクトヒブの治験の結果を示した。なお、 $0.15\mu\text{g/mL}$ は感染防御レベル、 $1.0\mu\text{g/mL}$ は長期予防効果レベルである。<sup>6)</sup> 接種前 $0.15\mu\text{g/mL}$ 以上の抗体陽性者(移行抗体が検出される者)は13.4%であったが、3回の接種で99.2%が $0.15\mu\text{g/mL}$ 以上を、92.4%が $1.0\mu\text{g/mL}$ 以上を示した。3回接種1年後(追加接種前)の抗体価では、90.5%が $0.15\mu\text{g/mL}$ 以上を維持していたが、 $1.0\mu\text{g/mL}$ 以上を維持していたのは61.2%にすぎなかった。しかし、1回の追加接種で全例 $1.0\mu\text{g/mL}$ 以上の抗体濃度を獲得した。

日本での開発治験時に認められた4回のアクトヒブ接種7日後までの代表的な全身性副反応は、発熱( $\geq 37.5^\circ\text{C}$ )1.6~4.1%、傾眠1.7~8.2%、不機嫌8.5~23.0%、不眠4.1~15.7%であり、局所反応は発赤42.4~45.9%、腫脹9.9~23.1%、硬結13.9~21.5%であった。

## 3. Hib ワクチンの集団での効果

諸外国では1990年代からHib ワクチンの定期接種が始まっており、Hib 髄膜炎が90~100%減少している(表4)。<sup>3,7)</sup> 興味深いことに、Hib ワクチンの接種率が高いフィンランドやスウェーデンでは、乳幼児の鼻腔内Hib コロニー保有が消失している。

2008年から任意接種が始まり、2011年春から多くの市町村で公費助成による接種が開始された我が国における効果を表5に示した。<sup>8)</sup> この結果は、10道県でインフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌(GBS)による侵襲性感染症のアクティブサーベイランスを行っている厚生労働科学研究費補助金「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究(庵原・神谷班)」により行われているものである。

2007年はパッシブサーベイランスであるが、

表3 PRP-T(アクトヒブ)の免疫原性(日本)

ワクチン接種	人数	抗体濃度(抗体陽性率)	
		$\geq 0.15\mu\text{g/mL}$ (%)	$\geq 1.0\mu\text{g/mL}$ (%)
接種前	119	16(13.4)	3(2.5)
3回接種後	119	118(99.2)	110(92.4)
追加接種前	116	105(90.5)	71(61.2)
追加接種後	116	116(100.0)	116(100.0)

平均抗体濃度(GMC,  $\mu\text{g/mL}$ ): 接種前0.06, 3回接種後9.68, 追加接種前1.84, 追加接種後117.

$0.15\mu\text{g/mL}$ は感染防御レベル,  $1.0\mu\text{g/mL}$ は長期予防効果レベル.

表4 結合型Hib ワクチンの効果(接種開始5~10年後)

国	Hib ワクチン 接種開始(年)	髄膜炎発症 減少率(%)	鼻咽頭 コロニー率(%)
フィンランド	1986	95	~0
アイスランド	1989	100	~0
ノルウェー	1992	96	
スウェーデン	1992	96	~0
イングランド	1992	97	
フランス	1992	90	
デンマーク	1993	98	
ドイツ	1993	94	
USA	1990	98	

文献3より一部改編.

表5 10道県での5歳未満児人口10万人当たりの侵襲性細菌感染症の発症率

	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
Hib 髄膜炎	4.8	8.3	7.1	7.8	3.3
Hib 非髄膜炎	1.0	3.8	5.2	6.3	3.0
肺炎球菌髄膜炎	1.8	3.3	2.8	2.3	2.1
肺炎球菌非髄膜炎	5.7	21.4	21.3	23.8	18.1
GBS 髄膜炎	0.9	1.2	1.3	1.3	1.3
GBS 非髄膜炎	0.4	1.1	1.4	1.0	1.1

2011年度庵原・神谷班総括・分担報告書.

2008年からアクティブサーベイランスが開始された。<sup>8)</sup> 5歳未満人口10万人当たりの2008~2010年まで3年間の平均発症率は、Hib 髄膜炎7.7, Hib 非髄膜炎5.1, 肺炎球菌髄膜炎2.8, 肺炎球菌非髄膜炎22.2, GBS 髄膜炎1.3, GBS 非髄膜炎1.2であったが、2011年の調査ではHib 髄膜炎3.3(減少率57.1%), Hib 非髄膜炎3.0(減少率41.1%)と、侵襲性Hib 感染症は約1/2に減少し、公費助成に伴う結合型Hib ワクチン接種率上昇による患者数減少効果が認められた(表5)。

一方、侵襲性肺炎球菌感染症では、肺炎球菌髄膜炎 2.1(減少率 25.0%)、肺炎球菌非髄膜炎 18.1(減少率 18.5%)と、公費助成に伴う接種率上昇による患者数減少効果は不明であった。なお、侵襲性 GBS 感染症では報告率に差はなく、的確にアクティブサーベイランスが行われていることを示していた。

#### 4. 医療経済性

侵襲性 Hib 感染症の罹患率が高い国では、Hib ワクチンの医療経済効果が認められている。一方、侵襲性 Hib 感染症の罹患率が低い我が国における Hib ワクチン医療経済性の検討では、定期接種にすることで 82 億円の費用低減効果があるという報告があるが、<sup>9)</sup> 2011 年 3 月 11 日の予防接種部会に提出されたワクチン評価に関する小委員会の資料では、ワクチン接種に要する費用の方が、接種により削減される費用よりも 238 億円上回るとされている。<sup>10)</sup> Hib ワクチンの定期接種化に当たっては、医療経済性について検討し、国民のコンセンサスを得る必要がある。

## 5

### Hib ワクチン定期接種化後のインフルエンザ菌感染症の問題点

侵襲性インフルエンザ菌感染症を起こす起因菌は Hib だけではない。Hib ワクチンを定期接種化した国では、侵襲性 Hib 感染症はほとんど見かけなくなったが、NTHi や b 型以外の莢膜型(米国やブラジルでは a 型、イタリアでは e 型、f 型)による侵襲性感染症が少しずつ増加している。<sup>11~13)</sup> 我が国でも、Hib ワクチンの接種を受けたけれども侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症する症例が認められている。部分接種を含め、Hib ワクチン接種後に侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症したときは、起因菌の血清型や薬剤感受性の検査が必須である。<sup>14)</sup>

## 6

### 肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*; SP)は莢膜を有するグラム陽性双球菌で、90 種類以上の血清型がある。SP には 2 種類のワクチンがある。1 つは、Hib ワクチンと同様に、乳幼児に効果的な免疫を獲得させるために、SP のポリサッカライドに無毒ジフテリア変異毒素である CRM 197 を結合させた肺

炎球菌結合型ワクチン(*pneumococcal conjugate vaccine*; PCV)で、我が国では 7 種類の血清型を含むプレベナーが市販されている。このワクチンでは乳幼児の侵襲性肺炎球菌感染症や中耳炎に対する効果が認められている。プレベナーは比較的発熱率(10~15%)が高いワクチンであるが、Hib ワクチンやジフテリア百日咳破傷風混合ワクチンと同時接種を行っても副反応出現率が増加することはない。

もう 1 つの肺炎球菌ワクチンは、23 種類の SP ポリサッカライドを用いた肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(*pneumococcal polysaccharide vaccine*; PPSV, ニューモボックス)であり、高齢者の肺炎予防に用いられている。血清抗体価の持続期間が短いため、5 年後の再接種が勧められている。

## 7 まとめ

世界の先進国に遅れること約 20 年、我が国でも Hib ワクチンの使用が可能となった。2011 年 4 月頃から多くの市町村で Hib ワクチンが公費助成で接種できるようになり、接種率が上昇した。接種率の上昇に伴い、侵襲性 Hib 感染症は減少し始めている。Hib ワクチンを受けていても、Hib 以外のインフルエンザ菌による侵襲性インフルエンザ菌感染症に罹患することがあるので、侵襲性インフルエンザ菌感染症に対するアクティブサーベイランスが必要である。

#### 引用文献

- 1) 黒木春郎, “小児感染症学 第 2 版,” 岡部信彦編, 診断と治療社, 東京, 2011, pp. 214-219.
- 2) Morris S. *et al.*, *Lancet Infect. Dis.*, 8, 435-443 (2008).
- 3) 庵原俊昭, *モダンメディア*, 54, 331-335 (2008).
- 4) 坂田佳子ほか: *日本小児科学会雑誌*, 113, 55-63 (2009).
- 5) Amanna I. J., Slifka M. K., *Immunol. Rev.*, 236, 125-138 (2010).
- 6) 中野貴司, *小児内科*, 42, 1963-1966 (2010).
- 7) Peltola H., *Clin. Microbiol. Rev.*, 13, 302-317 (2000).
- 8) 庵原俊昭ほか, 新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究, 平成 23 年度総括分担研究報告書, 2012, pp. 9-16.
- 9) 神谷 齊ほか, *日本小児科学会誌*, 110, 1214-1221 (2006).
- 10) ワクチン評価に関する小委員会報告書, 2011 年 3 月 11 日厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料.
- 11) Bender J. M. *et al.*, *Clin. Infect. Dis.*, 50, 41-46 (2010).
- 12) Ribeiro G. S. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 187, 109-116 (2003).
- 13) Giufre M. *et al.*, *Vaccine*, 29, 3857-3862 (2011).
- 14) 石和田稔彦, *臨床検査*, 54, 1351-1357 (2010).

<特集関連情報>

7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果 : 2012

はじめに

肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起原菌として頻度が高い。細菌性髄膜炎、敗血症、肺炎はその代表的な疾患であり、治療が進歩した今日においても重篤な経過となることがあるため、ワクチンによる予防が重要である。これまでに小児結合型肺炎球菌ワクチンが定期接種となっている国々においては、侵襲性感染症の減少が報告されている<sup>1)</sup>。本邦では、2010年2月から結合型7価肺炎球菌ワクチン (PCV7) が市販され、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。

われわれは、厚生労働科学研究事業研究班「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」班 (神谷班)、「新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性ならびにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班 (2011年2月に神谷研究代表者が逝去したため庵原・神谷班に名称変更) として、小児侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続して実施している。今回は公費助成開始後2年間において、PCV7が侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に与えたインパクトについて報告する。

調査方法

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、肺炎球菌、インフルエンザ菌、B群レンサ球菌 (GBS) による侵襲性細菌感染症 (血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起原菌が分離された感染症) に罹患した全例とした。罹患率の算出には、総務省統計局発表の各年10月1日時点の5歳未満人口 (ただし2012年は2013年2月14日時点でデータ未公表のため、2011年のものを使用) を用いた。2011年10月時点での10道県を合わせた5歳未満人口推計値は1,199,000人であり、全国の5歳未満人口の推計値 (5,303,000人) の22.6%を占めていた。調査期間は、2008年1月～2012年12月までの5年間、前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県の10道県である。これらの地域で、人口ベースの患者発生状況調査を行った。菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道は髄膜炎のみの調査であり、他の9県は侵襲性感染症すべての調査である。

表1. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数 (2012年)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
肺炎球菌髄膜炎	1	0	0	2	0	1	0	0	1	4	9
肺炎球菌非髄膜炎		0	7	27	4	1	5	33	4	25	106
Hib髄膜炎	0	0	0	3	0	0	0	3	1	0	7
Hib非髄膜炎		0	2	0	0	0	0	6	0	1	9
GBS髄膜炎	1	1	1	2	2	1	0	8	0	2	18
GBS非髄膜炎		0	2	5	0	0	0	3	2	0	12

\* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ  
\* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.6	52
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92
Hib非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.9	82
GBS髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0

結果

1) IPD 罹患率の変化

2008年1月～2012年12月に各県より報告された患者数を表1に示した。5歳未満の患者数は10道県合計で、肺炎球菌髄膜炎9例、髄膜炎以外のIPD (以下非髄膜炎) が106例であった。これらの報告数より、各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率を算出し、ワクチン公費助成前3年間 (2008～2010年) と、2011年および2012年の罹患率比較を行った (表2)。2008～2010年のIPD平均罹患率は、髄膜炎2.8、非髄膜炎22.2であったが、2011年にはそれぞれ2.1、18.1に減少し、減少率は25%、18%であった。2012年も罹患率減

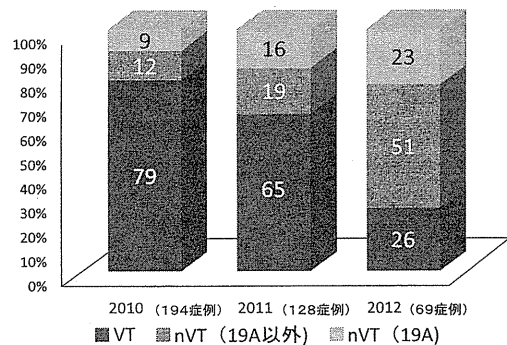


図1. IPD症例から分離された肺炎球菌の血清型、2010～2012年

少傾向は継続し、髄膜炎0.8 (減少率71%)、非髄膜炎10.6 (減少率52%) にまで減少した。

## 2) 侵襲性インフルエンザ菌 b 型 (Hib), GBS 感染症罹患率

侵襲性 Hib 感染症は、髄膜炎で92%, 非髄膜炎感染症でも82%の罹患率減少を認めた。GBS 感染症は減少傾向を示さなかった(前ページ表2)。

## 3) 肺炎球菌血清型の変化

2010~2012年において、IPD 症例から分離された菌の血清型について検討した(図1)。2010年はPCV7に含まれる血清型(vaccine serotypes, VT)が79%を占めていた。2011年には、VTは65%に減少し、PCV7に含まれない血清型(non-vaccine serotypes, nVT)は35%に増加し、特に血清型19Aの占める割合の増加が目立った(9%→16%)。2012年にはnVTの増加はさらに顕著となり(74%), VTは26%であった。nVTの増加として、19A以外の血清型の増加が主であった(19%→51%)。

## 4) ワクチン接種後罹患例

PCV7 1回以上の接種歴があるIPD 症例について検討した。2010年は6例のみであったが、2011年は24例、2012年には62例に増加した。分離菌の血清型が判明した症例におけるVTが占める割合は、2010年は83.3%(5/6)であったが、2011年は15.8%(3/19)、2012年は3.1%(1/32)と減少を認めた。

## 考 察

PCV7が導入された国々からはIPD 発症数の大幅な減少が報告されている。米国ではPCV7導入後わずか1年で5歳未満のIPD 罹患率が59%減少した<sup>1)</sup>。その後Center for Disease Control (CDC) から5年後のデータが報告されており、5歳未満のPCV7血清型によるIPDは98%減少していた<sup>2)</sup>。本研究班では、昨年(2011年)調査において早くもIPDの罹患率減少が観察され始めたことを報告した<sup>3)</sup>。今回は、ワクチン公費助成開始後2年目となる2012年の調査結果を加えて解析を行った。公費助成前期間と比較したIPD減少率は、髄膜炎で71%, 非髄膜炎では52%であり、2011年に引き続き減少が観察された。欧米各国のデータと遜色の無い減少率であり、PCV7接種による発症抑制効果の現れと考えられる。しかしながら、Hib侵襲性感染症の減少率(髄膜炎92%, 非髄膜炎82%)には及ばなかった。その要因として、1) 本邦での市販開始時期の違い(Hibワクチンは2008年12月から、PCV7は2010年から市販開始)、2) 肺炎球菌の血清型の多様性、などが推察される。PCV7導入後のnVTの増加現象は、欧米ではすでにSerotype replacementとして報告されている<sup>1,4)</sup>。米国では、血清型19Aを中心としたnVTによるIPDの増加があり、PCV7導入3年目以降のIPD罹患率がプラトーになった要因とされている<sup>2)</sup>。本研究においても、VTの占める割合は2010年の79%から2012年は26%に減少し、19Aのみならず多様なnVTの増加が明らかであり、IPD罹患率

に影響を及ぼしたと思われる。PCV7接種後罹患例においては、nVTの割合はさらに高くなり、VTによるBreakthrough infectionは1例のみであった。米国におけるABCs(Active Bacterial Core surveillance)による調査でも、ワクチン接種後罹患例は主としてnVTの感染によることが報告されており<sup>5)</sup>、PCV7によるIPD発症抑制効果の高さを裏付けるデータと考える。

今回の調査により、本邦においてもPCV7導入が、5歳未満小児においてIPD罹患率の大幅な低下をもたらしたことが明らかとなった。さらに肺炎、中耳炎に対する効果や、PCV7非接種年齢層に対する間接効果も期待される。一方でSerotype replacementの発生、進行も確認されていることから、今後も分離菌の血清型解析に努め、全数把握アクティブサーベイランスを推進する必要があると考える。

## 参考文献

- 1) Whitney CG, *et al.*, *New Engl J Med* 348: 1737-1746, 2003
- 2) CDC, *MMWR* 57: 144-148, 2008
- 3) 庵原俊昭, 他, *IASR* 33: 71-72, 2012
- 4) Hicks LA, *et al.*, *J Infect Dis* 196: 1346-1354, 2007
- 5) Park SY, *et al.*, *J Pediatr* 156: 478-483, 2010

国立病院機構三重病院小児科

菅 秀 庵原俊昭 浅田和豊

札幌市立病院看護学部 富樫武弘

福島県立医科大学小児科 細矢光亮 陶山和秀

千葉大学小児科 石和田稔彦

新潟大学小児科 齋藤昭彦 大石智洋

岡山大学保健学研究科 小田 慈

高知大学小児科 脇口 宏 佐藤哲也

国立病院機構福岡病院 岡田賢司

鹿児島大学小児科 西 順一郎

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

国立感染症研究所 柴山恵吾 常 彬

＜特集関連情報＞

小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析からみた肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果

はじめに

肺炎球菌は中耳炎、肺炎、菌血症/敗血症、髄膜炎の原因菌である。本菌が感染を引き起すために最も重要な因子といわれているのは莢膜であり、その抗原性の違いにより93種の血清型に分類されている。小児肺炎球菌性侵襲性感染症 (IPD) は、すでにワクチン接種により予防可能な疾患となっている。本邦においても、2010年2月から7価小児用肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が導入され、2011年2月からPCV7は公費助成の対象となり、今後の接種率の増加と肺炎球菌による小児 IPD の発症率の減少が期待されている。その一方、米国を含む多くの国でみられているようにワクチンに含まれない血清型である19A, 6C, 22Fなどによる侵襲性感染の Serotype replacement が懸念されている<sup>1)</sup>。

2007年度から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」班では、PCV7の効果을明らかにするために、研究課題の1つとして、10道県の小児の人口10万人当たりのIPD罹患率に関する調査を行っている<sup>2)</sup>。我々は10道県のうち、9県のIPD 患児から分離された肺炎球菌の血清型別および薬剤感受性試験の解析を行い、肺炎球菌のPCV7に含まれている血清型のカバー率の変化からワクチンの間接効果を評価するとともに、耐性菌の分離率の変化を調査したのでその結果を報告する。

解析方法

2007年7月～2012年12月現在まで、9県から送付された小児IPD 症例668例 (うち髄膜炎92症例) から分離された肺炎球菌を対象とし、血清型別および薬剤感

受性試験を行った。668例のうち、PCV7 接種歴があるIPD 症例は62例で、そのうち髄膜炎症例は13例であった。血清型は、Statens Serum Institut 製血清および自家調製血清を用い莢膜膨化試験により決定した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法で測定を行い、その結果は2007年までの Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準によって統計学的解析を行った。本文のすべての集計は症例数をもとに行った。

結果

1. 小児 IPD から分離された肺炎球菌の血清型分布

2007年7月～2012年12月現在まで9県のIPDの発症時期を、PCV7 導入前 (2007年7月～2010年1月)、PCV7 任意接種開始後 (2010年2月～2011年3月)、9県のPCV7 公費助成開始後 (2011年4月～2012年12月現在) の3期間に分けて、分離された肺炎球菌の血清型と薬剤感受性の解析結果をまとめた。9県のIPD 症例由来肺炎球菌の血清型分布およびワクチンカバー率を図1に示す。3期間に分離された肺炎球菌のPCV7のカバー率は76.4%、78.3%、44.4%であった。2011年4月以後のPCV7に含まれている6B, 14, 23F, 19F 型肺炎球菌の分離率の減少とともに、カバー率にも明らかな減少がみられた。その一方、PCV7 非含有血清型の19A, 15A, 15B, 15C, 22Fについては2011年4月以後に分離率の増加がみられた (図1)。19Aは日本にも導入される予定である13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に含まれる血清型であるため、PCV13による予防効果が期待できる。しかし、15A, 15B, 15C, 22Fは小児に使用できるPCV7, PCV13および10価肺炎球菌結合型ワクチン (GSK 社) にも含まれていない血清型であるため、今後の Serotype replacement による症例増加が懸念されている。

2. 小児 IPD から分離された肺炎球菌の薬剤感受性  
IPD 由来肺炎球菌668株のペニシリンGに対する薬

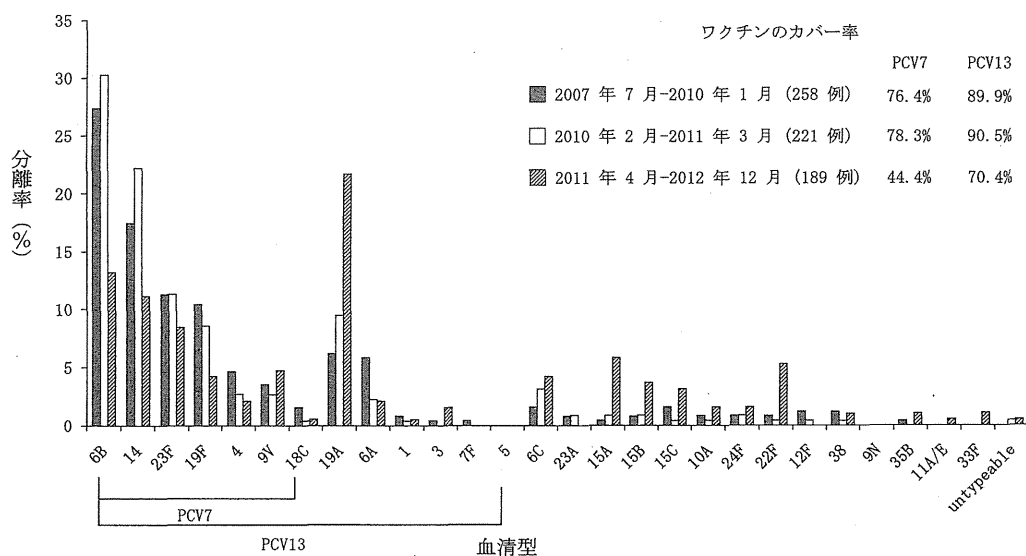


図1. 小児 IPD の血清型別肺炎球菌の分離率 (9県)



剤感受性を調べた結果、2007年までのCLSIの基準による集計で、ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) : 40.2% ; ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) : 45.7% ; ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) : 14.1%であった。3期間に分けると、それぞれの非感受性株 (PISPとPRSP) が占める割合は63.6%, 61.1%, 53.5%であった。2011年4月以後のPISPとPRSPの分離率はPCV7が導入される前の2010年1月以前に比べ、約10%の減少がみられた。血清型ごとにペニシリンGに対する薬剤感受性をみると、6B, 19F, 23Fは非感受性株が多く、各々が属する血清群の分離菌の中で、非感受性株が占める割合は85.9% (6B), 100% (19F), 95.7% (23F)であった。血清型14の分離株の中では38.3%が非感受性株であった。血清型4, 9V, 18Cでは、PISPとPRSPはみられなかった。2011年4月以後分離率の増加がみられた19A, 15A, 15B, 15C, 22Fの非感受性株が占める割合は52.6% (19A), 100% (15A), 18.2% (15B), 27.3% (15C)で、22FのすべてはPSSPであった。

668株の肺炎球菌のペニシリンG以外の抗菌薬に対するMICを測定した結果では、104株 (15.6%) はセフトキシム低感受性 (MIC=1μg/ml), 37株 (5.5%) はセフトキシム耐性 (MIC≥2μg/ml) を示した。また、メロペネム非感受性 (MIC≥0.5μg/ml以上) は37株 (5.5%) が分離された。パニペネムのMIC≥0.5μg/mlの肺炎球菌の分離はみられなかったため、すべての分離菌はパニペネム感受性であった。また、620株 (92.8%) はエリスロマイシン非感受性 (MIC≥0.5μg/ml以上) を示した。3期間の分離菌のセフトキシム、メロペネムおよびエリスロマイシンに対する耐性率には差がみられなかった。

3. PCV7接種歴があるIPD患児から分離された肺炎球菌の解析結果

PCV7を接種後に発症したIPDは62例で、そのうち髄膜炎症例は13例であった。2010年2月~2011年3月および2011年4月~2012年12月の期間にそれぞれ6例と56例であり、それぞれ期間のIPD症例の2.7% (6/221) と29.6% (56/189) を占めた。これらのIPD症例から分離された肺炎球菌の血清型分布の結果を図2

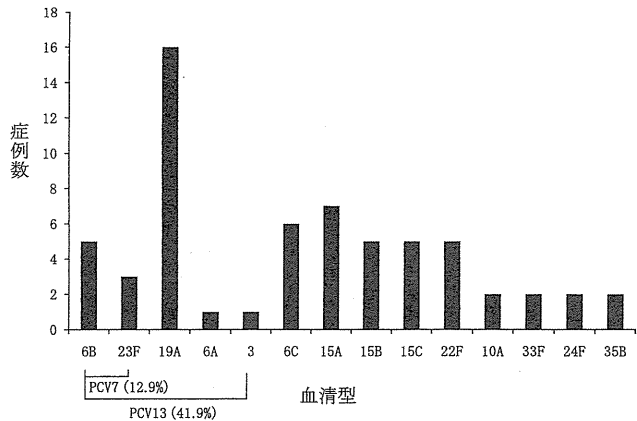


図2. 9 県の PCV7 接種歴がある小児 IPD 患者由来肺炎球菌の血清型分布 (n=62例)

で示す。PCV7のカバー率は12.9%であった。62症例中8症例はPCV7に含まれる血清型によるIPDであり (Breakthrough infectionまたはVaccine failure), 5例は6B型, 3例は23F型によるものであった (表1)。これらの患児の感染血清型に対する血中オプソニン活性の低下がBreakthrough infectionやVaccine failureの原因であると考えられた<sup>3)</sup>。2011年4月以後に分離率の増加がみられた19A, 15A, 15B, 15C, 22F型肺炎球菌によるIPD症例はそれぞれ16 (25.8%), 7 (11.3%), 5 (8.1%), 5 (8.1%), 5 (8.1%) 例であった。

結論と考察

我々は、PCV7導入前から同一地域における小児侵襲性感染症の疫学調査を始めたため、ワクチンの効果を継続的に把握することができた。公費助成が始まった2011年4月以後、PCV7含有血清型による小児IPD症例の減少がみられ、一方では小児IPD症例におけるPCV7による血清型カバー率の低下がみられた。この血清型カバー率の低下は、PCV7含有血清型によるIPD症例数の減少と19AをはじめとするPCV7非含有血清型によるIPD症例数の増加に起因している。今後もPCV7導入後の小児IPDの感染血清型や薬剤感受性の推移を継続して調べる必要がある。

参考文献

- 1) Jacobs MR, et al., Clin Infect Dis 47: 1388-1395, 2008

表1. 9 県の Breakthrough infection や Vaccine failure 症例の特徴

症例	年齢	診断名	発症日	PCV7接種回数	血清型
1	1y	髄膜炎、菌血症	2010/5/1	1	6B
2	2y6m	菌血症	2010/8/5	1	6B
3	0y8m	菌血症	2010/12/17	3	6B
4	1y5m	髄膜炎、菌血症、肺炎	2011/5/9	2	6B
5	1y8m	髄膜炎、菌血症	2012/3/2	1	6B
6	0y4m	髄膜炎	2010/11/7	1	23F
7	0y11m	菌血症	2011/4/25	2	23F
8	2y11m	髄膜炎、菌血症	2011/12/2	1	23F

Breakthrough infectionは予定されたワクチンスケジュールの途中またはスケジュールを遵守しなかったなど、不完全なワクチン接種での発症である。予定されたワクチンスケジュールを遵守したにもかかわらず発症した場合はVaccine failureといわれる。



2) IASR 33: 71-72, 2012

3) Oishi T, *et al.*, Vaccine 31: 845-849, 2013

国立感染症研究所細菌第一部

常 彬 大西 真

国立病院機構三重病院小児科

庵原俊昭

## ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・ 肺炎球菌感染症の発生動向

庵 原 俊 昭 菅 秀 浅 田 和 豊

---

金 原 出 版 株 式 会 社

---

## 綜 説

# ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の発生動向

いはら としあき\* 菅 秀\* あさだ かずとよ\*  
庵原 俊昭\* 菅 秀\* 浅田 和豊\*

Key words  
インフルエンザ菌 b 型 (Hib)  
Hib ワクチン  
肺炎球菌  
肺炎球菌結合型ワクチン (PCV)  
侵襲性細菌感染症

**要旨** 乳幼児はインフルエンザ菌 b 型 (Hib)、肺炎球菌などのポリサッカライドで構成される莢膜を有する細菌による侵襲性感染症を発症するハイリスク群である。乳幼児における侵襲性細菌感染症発症の病態を解説すると同時に、本邦で 2011 年から公費助成で接種が開始された Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) の効果を示した。Hib ワクチンはすべての侵襲性インフルエンザ菌感染症の、PCV はすべての侵襲性肺炎球菌感染症の発症を予防できないため、Hib ワクチンや PCV の効果をみるためには、今後も積極的疫学調査とワクチン接種後の発症者に対する細菌学的検討が必要である。

## はじめに

侵襲性細菌感染症とは、本来無菌的である部位 (血液、髄液、関節液など) から細菌が分離される感染症で、菌血症、敗血症、化膿性髄膜炎などの重篤な感染症が含まれている。乳幼児侵襲性細菌感染症の代表的な起因菌が、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) と肺炎球菌である。多くの先進国では、1990 年代に Hib ワクチンが、2000 年代に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) が導入され、乳幼児の侵襲性 Hib 感染症、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases : IPD) が激減している<sup>1)2)</sup>。

本邦では 2008 年に Hib ワクチンが、2010 年に PCV7 が発売された。発売当初は任意接種であったが、2010 年 12 月に子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業 (促進事業) が開始され、2011 年 4 月から多くの市区町村で Hib ワクチン、PCV7 が公費助成で接種できるようになっ

た。公費助成の結果、接種率が上昇し、侵襲性 Hib 感染症および IPD の減少が認められている<sup>3)</sup>。乳幼児期の侵襲性細菌感染症の特徴と Hib ワクチン、PCV7 の効果について解説する。

## I インフルエンザ菌

インフルエンザ菌はグラム陰性短桿菌で、細胞膜の外側にポリサッカライドの莢膜を有する型 (莢膜型 : typable) と莢膜を有さない型 (無莢膜型 : nontypable) とがある。莢膜型は a~f 型までの 6 種類に分類されている。Hib ワクチンが導入される前までは、侵襲性インフルエンザ菌感染症の 95% 以上は b 型 (Hib) の感染であり、乳幼児化膿性髄膜炎の 60% は Hib であった<sup>4)</sup>。無莢膜型は乳幼児の中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の起因菌であり、まれに侵襲性感染症に関係している。

## II 肺炎球菌

肺炎球菌は莢膜を有するグラム陽性双球菌

\* 国立病院機構三重病院小児科  
〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357

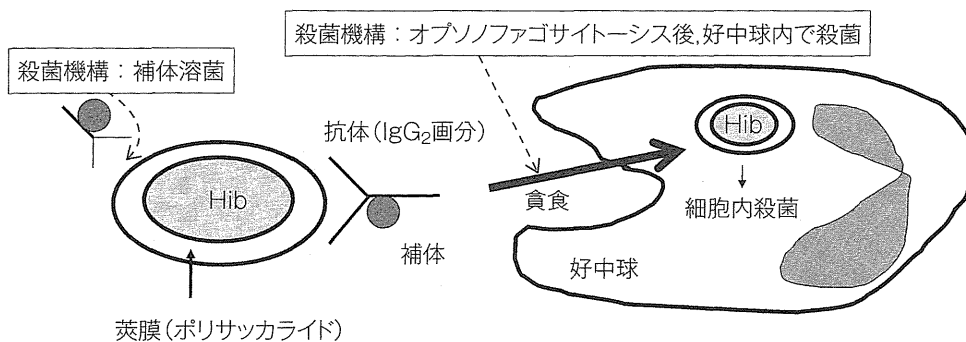


図1 莢膜多糖体（ポリサッカライド）抗原と殺菌機構

（庵原俊昭，2013<sup>5)</sup>より一部改変）

菌体表面に莢膜をもつ細菌は、莢膜の作用により好中球の貪食を受けないようになっている。しかし、莢膜に対する抗体と補体が莢膜に付着すると、①好中球に貪食され、好中球の中で殺菌を受けるか、②莢膜に穴が空き、浸透圧が変化して溶菌される（補体溶菌）。莢膜に抗体と補体が付着し、細菌が好中球に貪食されやすくすることをオプソニン化といい、オプソニン化された細菌を好中球が貪食するメカニズムがオプソノファゴサイトーシスである。結合型 Hib ワクチンや肺炎球菌結合型ワクチン接種により、オプソニン化や補体溶菌に関わる抗体が産生される。オプソニン化抗体は IgG<sub>2</sub>画分に属している。IgG<sub>2</sub>画分に属する抗体産生は出生時より始まるが、抗体産生能が成熟するのは5歳頃である。

で、90種類以上の血清型が存在する。乳幼児期の表在性感染症として中耳炎、副鼻腔炎、肺炎を引き起こすとともに侵襲性感染症を引き起こす。乳幼児化膿性髄膜炎の25%を占めている<sup>4)</sup>。乳幼児期にIPDを発症させる頻度が高い7種類の血清型を選んで製造されたのがPCV7である。

### Ⅲ インフルエンザ菌・肺炎球菌に対する感染防御機構（図1）

Hib や肺炎球菌などの莢膜を有する菌は、莢膜の存在により好中球やマクロファージからの貪食を免れている。抗体が莢膜に結合し、さらに補体が結合すると、莢膜を有する菌は好中球に貪食される。莢膜に抗体と補体が付着し、細菌が好中球に貪食されやすくすることをオプソニン化といい、オプソニン化された細菌を好中球が貪食するメカニズムがオプソノファゴサイトーシスである。なお、オプソニン化に関係する抗体が opsonophagocytic activity (OPA) 抗体である<sup>5)</sup>。Hib や肺炎球菌が好中球に貪食さ

れると、好中球内で殺菌される。莢膜を有する菌に対する抗体と補体のもう一つの殺菌機構として補体溶菌がある。髄膜炎菌や莢膜型インフルエンザ菌では、感染からの回復に重要な役割を担っている。

### Ⅳ ポリサッカライドに対する移行抗体と乳幼児の抗体産生能

乳幼児が侵襲性 Hib 感染症や IPD を発症しやすい要因として、ホストのファクターが関係している。一つは移行抗体であり、他のファクターは抗体産生能の未熟性である。

ウイルスや毒素に対する中和抗体は IgG<sub>1</sub>画分に含まれ、莢膜を構成するポリサッカライドに対する抗体は IgG<sub>2</sub>画分に含まれている。成熟児では、IgG<sub>1</sub>は母体よりも約1.5倍濃縮して児に移行するが、IgG<sub>2</sub>は母体の60%しか移行しない（図2<sup>6)</sup>。このため、母体から児に移行する Hib や肺炎球菌に対する抗体は低値であり、出生後6カ月頃までに消失する。また、ポリサッカライドに対する抗体産生能が成熟するの

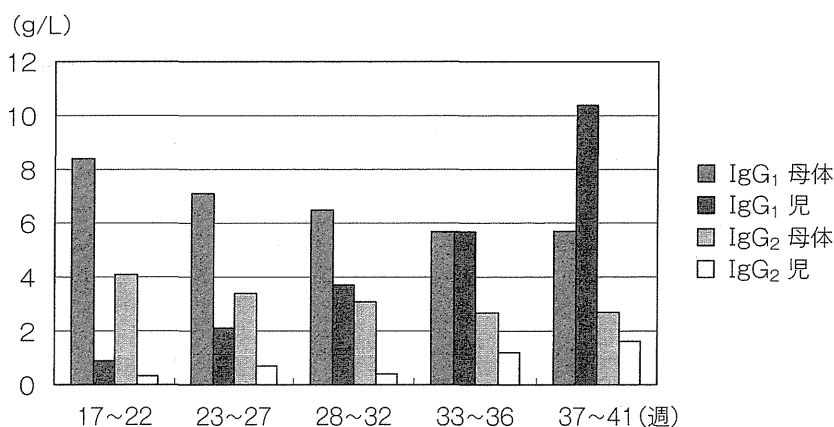


図2 在胎週数による母体と児のIgG<sub>1</sub>およびIgG<sub>2</sub>量  
(Malker A et al, 1996<sup>6)</sup>より作図)

妊娠週数が進むにつれ母体の免疫グロブリン量は希釈されるが、胎児の免疫グロブリン量は増加する。在胎37週を過ぎると、胎児のIgG<sub>1</sub>量は母体の1.5倍以上に濃縮されるが、IgG<sub>2</sub>量は母体の60%程度である。

は5歳頃である。このため、乳幼児ではHib感染を受けたとしても十分な抗体が産生できず、侵襲性感染症を発症するリスクを有している<sup>7)</sup>。しかし、5歳を過ぎると新しい血清型の感染を受けたとしても、成熟した抗体産生能により適切に抗体が産生されるため、IPD発症リスクは低下する。なお、解剖学的、免疫学的脾機能不全者を含む免疫不全者は、5歳を超えてもIPDのハイリスク者である。

## V 結合型ポリサッカライドワクチンの開発と接種方法

### 1. 開発

Hib、肺炎球菌ともに、まずポリサッカライドワクチンが開発された。ポリサッカライドワクチンの問題点は、①抗原刺激が不十分なため2歳以降でないとき期待される量の抗体産生が認められないこと、②ポリサッカライド接種では循環性B細胞(circulatory B cells)しか刺激せず、T細胞の免疫記憶が誘導できないため抗体持続期間が短期間であること、であった。

抗原刺激を高め、T細胞の免疫記憶を誘導させるために開発されたのが、ポリサッカライドにキャリアタンパクを結合させた結合型ポリ

サッカライドワクチンである。結合型ポリサッカライドワクチンは、循環性B細胞だけでなく、T細胞依存性に濾胞性B細胞(follicular B cells)にも働くため、高い抗体産生が認められている。

代表的なポリサッカライドワクチンを表1に示した。本邦では破傷風トキソイドをキャリアタンパクとしたHibワクチン(アクトヒブ<sup>®</sup>)が使用されている。PCVに関しても、本邦で現在使用されているのは、無毒性ジフテリア菌由来タンパクであるCRMをキャリアタンパクとしたプレベナー<sup>®</sup>であるが、無莢膜型インフルエンザ菌DタンパクをキャリアタンパクとしたPCVもヨーロッパでは使用されている。

### 2. 接種方法

ポリサッカライドに対する抗体産生能は、年齢とともに成熟するため、Hibワクチン、PCVともに接種を受ける年齢により接種方法が異なっている。初回接種後追加接種による免疫応答が準備できるまでに4~6か月かかるため、追加接種は初回接種終了6か月後以降に行うのが原則である<sup>8)</sup>。本邦ではHibワクチンは初回終了7~13か月後に、PCVは1歳を過ぎたら早期に追加接種する。保育園などでの集団生活

表1 代表的な Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの組成

通称	略称	キャリアタンパク	メーカー
Hib ワクチン			
アクトヒブ	PRP-T	破傷風トキソイド	サノフィ
ペドバックスヒブ	PRP-OMP	髄膜炎菌由来外膜タンパク	MSD
PCV			
プレベナー7	PCV7	CRM <sub>197</sub>	ファイザー
プレベナー13	PCV13	CRM <sub>197</sub>	ファイザー
シンフロリックス	PCV10	protein D*	GSK
PPSV			
ニューモバックス	PPSV23	なし	MSD

Hib：インフルエンザ菌 b 型，PCV：肺炎球菌結合型ワクチン，PRP：polyribosylribitol phosphate，T：破傷風トキソイド，OMP：外膜タンパクコンプレックス，CRM：無毒性変異性ジフテリアトキシン，protein D：無莢膜型インフルエンザ菌 D タンパク，PPSV：肺炎球菌ポリサッカライドワクチン  
\*：8種類は protein D（無莢膜型インフルエンザ菌 D タンパク），1種類はジフテリアトキソイド，1種類は破傷風トキソイドを使用

を送っている子どもは、侵襲性細菌感染症のハイリスク集団であり、発症予防のために初回終了6カ月後早期の追加接種が勧められている。PCVを1歳で初めて接種するときの接種方法である60日以上あけての2回接種の2回目は、免疫学的にはブースターではなくプライミングである。

なお、初回接種の間隔や接種回数は国により異なっている。2～6カ月児のHibワクチン、PCVの接種方法は、本邦やヨーロッパでは4週間隔3回、米国では8週間隔3回が原則であり、英国ではPCVの1期初回は4週間隔で2回となっている。

## VI 2カ月からの接種

ワクチンは、当該疾患の好発年齢までに、ワクチンによる副反応出現が少ないときに、しかも効果的な免疫が誘導できるときに、必要な回数を接種する必要がある<sup>9)</sup>。侵襲性Hib感染症は生後3カ月頃から、IPDは生後6カ月頃から発症者数が増加するため、Hibワクチン、PCVともに2カ月からの接種が勧められている<sup>10)</sup>。2カ月からの接種を勧めるためには、1カ月健

診時と行政による新生児訪問時の働きかけが大切である。

## VII Hib ワクチン・PCV7の効果

### 1. 侵襲性感染症

2007年に始まった厚生労働省科学研究費神谷班は、HibワクチンおよびPCVの本邦導入時の有効性を評価するために、これらワクチンが導入される前の2008年1月から新潟県、三重県、岡山県、福岡県、沖縄県などの10道県で侵襲性Hib感染症、IPD、侵襲性B群レンサ球菌（GBS）感染症のアクティブサーベイランスを開始した。2008年から3年間の平均罹患率と2011年の罹患率を比較すると、侵襲性Hib感染症では髄膜炎は57%、非髄膜炎は41%減少し、IPDでは髄膜炎は25%、非髄膜炎は18%減少していた（表2）<sup>3)</sup>。一方、侵襲性GBS感染症は減少が認められなかった。以上の結果は、侵襲性Hib感染症およびIPD罹患率の減少は、アクティブサーベイランスの質の低下によるものではなく、HibワクチンおよびPCVの効果を示している。なお、侵襲性Hib感染症とIPDの減少率に差があるのは、各ワクチンが本邦に

表2 小児侵襲性細菌感染症の罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)

侵襲性細菌感染症	平均罹患率 (2008~2010年)	罹患率 2011年	減少率 (%)	p value
Hib 髄膜炎	7.7	3.3	57	<0.0001
Hib 非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.0080
SP 髄膜炎	2.8	2.1	25	0.1821
SP 非髄膜炎	23.1	18.1	18	0.0175
GBS 髄膜炎	1.3	1.3	0	
GBS 非髄膜炎	1.2	1.1	8	

Hib: インフルエンザ菌 b 型, SP: 肺炎球菌, GBS: B 群レンサ球菌  
(庵原俊昭ほか, 2012<sup>9)</sup>より引用)

表3 三重県における侵襲性細菌感染症の罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)

	罹患率					
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Hib 髄膜炎	8.6	9.9	8.6	10.0	3.8	0
Hib 非髄膜炎	2.5	2.5	4.9	7.5	0	0
SP 髄膜炎	1.2	0	1.2	0	5.0	0
SP 非髄膜炎	17.3	19.8	22.2	7.5	3.8	5.1
GBS 髄膜炎	1.2	0	0	2.5	0	2.6
GBS 非髄膜炎	2.5	1.2	1.2	1.2	2.5	0

Hib: インフルエンザ菌 b 型, SP: 肺炎球菌, GBS: B 群レンサ球菌

Hib ワクチンは 2008 年末から、肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は 2010 年初めから市販されている。三重県の多くの市町では 2011 年 4 月から公費助成で Hib ワクチンと PCV の接種が開始された。

導入された時期の違い、Hib ワクチンは侵襲性 Hib 感染症起因菌の 100% をカバーしているが、PCV は IPD 起因菌の 75% しかカバーしていないことが関与している。

2012 年のサーベイランスの結果がまとまった三重県の成績を表 3 に示した。2007 年は後方視的調査の結果であり、2008 年からがアクティブサーベイランスの結果である。2011 年から侵襲性 Hib 感染症および IPD は減少し始めているが、2012 年では侵襲性 Hib 感染症の報告は 1 例もなく、IPD はもっとも報告数が多かった 2009 年の 1/4 に減少している。

## 2. 中耳炎

PCV の中耳炎に対する効果は 57% である<sup>11)</sup>。国立病院機構三重病院耳鼻科にて中耳炎で鼓膜切開をし、中耳液から分離された肺炎球菌の分離株数を図 3 に示した。PCV が導入される前の 2009 年度、2010 年度と比較すると、2011 年度は 4 歳未満の各年齢群ともに分離株数が 1/4 に減少している。諸外国と同様に中耳炎に対する PCV の効果が示されている。

## VII Hib ワクチン・PCV7 導入後の侵襲性感染症の特徴と対策

### 1. インフルエンザ菌

1990 年代から Hib ワクチンを導入した欧米先進国では、侵襲性 Hib 感染症の罹患率は 90% 以上減少している<sup>1)12)</sup>。しかし、一部の国では b 型以外の莢膜型 (a 型, e 型, f 型など) による侵襲性インフルエンザ菌感染症や、無莢膜型インフルエンザ菌感染症の増加が報告されている (起因菌の replacement, 交代)<sup>13)14)</sup>。本邦でもアクティブサーベイランスを行っている 10 道県では無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症例を認めている<sup>15)</sup>。今後 Hib ワクチン接種率上昇に伴い、侵襲性インフルエンザ菌感染症起因菌の交代が起こるのか、注意深い観察が必要である。また、Hib ワクチンを受けたにもかかわらず侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症した場合は、起因菌の血清型等の検索が大切



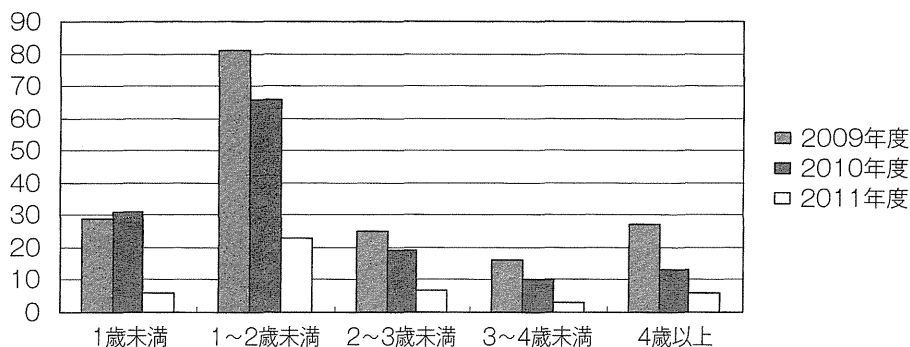


図3 年齢別の中耳炎症例から分離された肺炎球菌の株数（耳鼻科）

国立病院機構三重病院耳鼻科で中耳炎と診断された症例の中耳液から分離された肺炎球菌の株数。4歳未満のいずれの年齢群でも、2011年度は過去2年の1/4に減少している。なお、PCV7の発売は2010年から始まり、公費助成による接種が開始されたのは三重県の多くの市町では2011年4月からである。

表4 IPD患者から分離された肺炎球菌の血清型とPCVカバー率

	2011年1~12月			2012年1~10月			減少率* (%)
	分離株数	株数/月	%	分離株数	株数/月	%	
PCV7	84	7.0	64.6	13	1.3	28.9	81.4
PCV13	27	2.3	20.8	14	1.4	31.1	39.1
その他	19	1.6	14.6	18	1.8	40.0	△12.5
合計	130	10.8		45	4.5		60.0

\*減少率 = (2011年の株数/月 - 2012年の株数/月) ÷ 2011年の株数/月 × 100

PCV7導入前の2010年のPCVカバー率は、PCV7:59/69(85.5%), PCV13:65/69(94.2%)であった。その他の代表的な血清型は、15A, 15B, 15C, 22F等である。

(菅 秀ほか, 2013<sup>18)</sup>より引用)

である。

## 2. 肺炎球菌

2000年代からPCV7を導入した欧米先進国では、PCV7でカバーされる血清型によるIPDは激減しているが、19AなどのPCV7でカバーされない血清型によるIPDが少しずつ増加している<sup>11)16)17)</sup>。われわれの研究班では、10道県のIPD症例から分離された肺炎球菌の血清型の調査を行っている。PCV7のカバー率は、2010年は85.5%であったが、2011年は65%、2012年(10月まで)は29%に減少している(表4)<sup>18)</sup>。

IPDにおける起因菌の交代に対し、米国では2010年にPCV7からPCV13に切り替え、ヨーロッパでもPCV13やPCV10への切り替えが

行われている。PCV10とPCV13がカバーする血清型を表5に示した。本邦でも近いうちにPCV10やPCV13の承認が予定されている。なお、2010年から3年間のデータでは、PCV13カバー率は、2010年94.2%、2011年85.4%、2012年60%であり、本邦では欧米よりも15血清型(15A, 15B, 15C)、22FなどのPCV13でカバーできない血清型への交代が急速に進んでいる。今後の注意深い観察が必要である。

PCV接種後のIPD発症者においても、起因菌の検索が必要である。年齢に沿った必要な回数を受けている場合の多くはPCVでカバーされない血清型による感染であり、時にOPA抗体が十分に産生されないためにPCVでカバーされる血清型により発症する(ワクチン不全:

表5 PCVに含まれる血清型

血清型	PCV7	PCV13	PCV10
4	○	○	○
6B	○	○	○
9V	○	○	○
14	○	○	○
18C	○	○	○
19F	○	○	○
23F	○	○	○
1	×	○	○
3	×	○	×
5	×	○	○
6A	×	○	×
7F	×	○	○
19A	×	○	×

PCV 接種により、含まれる血清型のタンパク抗体と生物学的活性抗体（オプソニン化抗体、OPA）が誘導される。PCV7 接種では 6A と 19A の OPA 抗体は誘導されないが、PCV10 接種では 6A と 19A の OPA 抗体が誘導される。PCV7 と PCV10 とではポリサッカライドの構造が異なっている。

vaccine failure)<sup>19)20)</sup>。ワクチン接種が不十分な場合はすべての血清型に感染するリスクがある。接種不十分児が PCV でカバーされる血清型の感染を受けた場合、breakthrough infection であり、ワクチン不全と区別されている。

## IX 接種率

Hib ワクチン、PCV ともに年齢により必要とする接種回数が異なっている。本邦での公的な接種率は、一度でも Hib ワクチンまたは PCV を受けた 5 歳未満児の数を 5 歳未満人口で割って算出している。しかし、侵襲性 Hib 感染症と IPD の好発年齢を考慮すると、公衆衛生上大切なのは、発症予防のために必要な接種回数を受けている 1 歳児の割合である<sup>11)</sup>。1 歳半健診や 3 歳児健診で、3 回または 4 回 Hib ワクチンまたは PCV を受けている割合を算出することが大切である。

## おわりに

乳幼児における莢膜を有する細菌による侵襲性感染症発症の病態を解説すると同時に、2011 年から公的助成で接種が開始された Hib ワクチン、PCV の効果を報告した。Hib ワクチンはすべての侵襲性インフルエンザ菌感染症を、PCV はすべての IPD 発症を予防できないため、Hib ワクチンや PCV の効果をみるためには積極的疫学調査と、ワクチン後の発症者に対する細菌学的な検討が必要である。

## 文献

- 1) Dcandran A et al : *Haemophilus influenzae* vaccines. In ; Plotkin SA et al (eds), Vaccine 6th ed, Elsevier, 2013 : 167-182
- 2) Klugman KP et al : Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccine. In ; Plotkin SA et al (eds), Vaccine 6th ed, Elsevier, 2013 : 504-541
- 3) 庵原俊昭ほか : 「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究. 新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究, 平成 23 年度総括分担研究報告書, 2012 : 9-16
- 4) 砂川慶介ほか : 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 日本感染症学会誌 2010 ; 84 : 33-41
- 5) 庵原俊昭 : インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型ワクチンの効果. ファルマシア 2013 ; 49 : 201-205
- 6) Malker A et al : Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. AJRI 1996 ; 36 : 248
- 7) 坂田佳子ほか : 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 2009 ; 113, 55-63
- 8) Siegrist CA : Vaccine immunology. In ; Plotkin SA et al (eds), Vaccine 6th ed, Elsevier, 2013 : 14-32
- 9) CDC : General recommendations on immunization. MMWR RR 2011 : 2 : 1-61
- 10) 庵原俊昭ほか : 三重県小児科医会提案の予防接種スケジュール表. 三重県小児科医会会報 2011 ; 87 : 26-27

- 11) CDC : Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR RR 2010 ; 11 : 1-18
- 12) Peltola H : Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century : global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugate. Clin Microbiol Rev 2000 ; 13 : 302-317
- 13) Bender JM et al : Invasive *Haemophilus influenzae* disease in Utah children : an 11-year population-based study in the era of conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2010 ; 50 : e41-e46
- 14) Giufre M et al : Ten years of Hib vaccination I Italy : Prevalence of non-capsulated *Haemophilus influenzae* among invasive isolates and possible impact on antibiotic resistance. Vaccine 2011 ; 29 : 3857-3862
- 15) 柴山恵吾ほか : 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の疫学的解析. 新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究, 平成 23 年度総括分担研究報告書, 2012 : 46-53
- 16) Gertz RE et al : Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococcal other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. J Infect Dis 2010 ; 201 : 770-775
- 17) 田村和世ほか : 肺炎球菌ワクチン. 感染炎症免疫 2012 ; 42 : 63-65
- 18) 菅 秀ほか : 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. 病原微生物検出情報 2013 (in press)
- 19) Park SY et al : Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. J Pediatr 2010 ; 156 : 478-483
- 20) Oishi T et al : Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine 2013 ; 31 : 845-849

\* \* \*

■話題—NEWS&TOPICS■

わが国における

「13 価肺炎球菌ワクチン」の現状と今後の展開

庵原俊昭

**MEDICAL TECHNOLOGY**

第41巻 第8号 別刷

2013年8月15日発行

わが国における「13価肺炎球菌ワクチン」の現状と今後の展開

はじめに

肺炎球菌は莢膜を有するグラム陽性双球菌で、90種類以上の血清型がある。肺炎球菌は、乳幼児ではインフルエンザ菌b型(Hib)と並ぶ侵襲性細菌感染症の代表的な起因菌であり(侵襲性肺炎球菌感染症, invasive pneumococcal infection: IPD)、高齢者では肺炎・菌血症の起因菌である。

乳幼児や高齢者においてIPDを起こす頻度が高い血清型を選び、肺炎球菌対策に開発されたのが、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23)と肺炎球菌結合型ワクチン(pneumococcal conjugate vaccine: PCV)である。

肺炎球菌と免疫

肺炎球菌は莢膜を有することで好中球からの貪食を免れている。莢膜多糖体(ポリサッカライド)抗体が存在すると、莢膜に抗体と補体が付着する結果、肺炎球菌は好中球に貪食されるようになり(オプソニン化)、好中球内で殺菌される<sup>1)</sup>。

IPDを発症しやすい要因には、乳幼児では移行抗体が少ないこととポリサッカライドに対する抗体産生能の未熟性が関与しており<sup>1)</sup>、高齢者では加齢による抗体産生能の低下があげられる。

肺炎球菌ワクチンと抗体産生

2歳未満児にPPSV23を接種しても効果的な免疫応答が認められないことから乳幼児用に開発されたのが、ポリサッカライドにキャリア蛋白を結合させたPCVである。PCVはT細胞依存性に抗体が産生されるため高い抗体産生が可能であるが、6カ月未満では2回以上の繰り返す刺激(日本では3回接種)が必要である。2013年7月現在、本邦で使用されているのは無毒ジフテリア蛋白(CRM<sub>197</sub>)をキャリア蛋白とした7価PCV(PCV7: プレベナー<sup>®</sup>)である(表1)。なお、ポリサッカライド刺激ではT細胞非依存性に循環

表1 各種PCVに含まれる血清型

血清型	PCV7	PCV13	PCV10
4	○	○	○
6B	○	○	○
9V	○	○	○
14	○	○	○
18C	○	○	○
19F	○	○	○
23F	○	○	○
1	×	○	○
3	×	○	×
5	×	○	○
6A	×	○	×
7F	×	○	○
19A	×	○	×

注1: PCV7とPCV13はキャリア蛋白にCRMを使用し、PCV10はキャリア蛋白に無莢膜型インフルエンザ菌D蛋白を使用している(19Fはジフテリアトキソイド、18Cは破傷風トキソイドを使用)。

注2: PCV10で誘導された6Bに対するオプソニン化抗体は6Aとも反応し、19Fに対するオプソニン化抗体は19Aとも反応する。

性B細胞由来形質細胞しか抗体を産生しないため、抗体の持続期間は5年未満である。

PCV7からPCV10, PCV13へ

小児IPD患者から分離された各肺炎球菌血清型の菌株数に対するPCV7のカバー率は、PCV7導入前では75~80%であった<sup>2,3)</sup>。厚生労働省により2010年度から開始された子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)によりPCV7の接種率が上昇し、小児IPD患者数は減少すると同時に、IPD患児から分離される肺炎球菌の血清型は、PCV7でカバーされない血清型(19A, 6A, 15血清型, 22F, 33Fなど)の菌株数が増加するようになった<sup>2)</sup>。

PCV7を本邦よりも早期に導入した欧米諸国で