

話題の感染症

侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防

Invasive pneumococcal diseases and pneumococcal vaccines

にし じゅんいちろう
西 順一郎
Junichiro NISHI

はじめに

髄膜炎、菌血症、血行性に起こる肺炎、蜂巣炎など無菌的部位から肺炎球菌が検出された感染症を侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) と呼ぶ。IPD は全年齢層で見られるが、罹患率は 2 歳未満の乳幼児と高齢者で最も高い¹⁾。

わが国では 23 価肺炎球菌ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23、ニューモバックス[®]NP) が主に高齢者の IPD 予防に用いられてきたが、2010 年 2 月に 5 歳未満の乳幼児に 7 価抱合型肺炎球菌ワクチン (heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7、プレベナー[®]) が導入された。2011 年 1 月から「子宮頸がん予防ワクチン等緊急接種促進事業」による公費補助が本格的に始まり接種率が高まると、2012 年には早くも小児の IPD の減少がみられた。

2013 年 4 月から PCV7 は定期接種となり、さらに IPD は、感染症法で定める 5 類感染症の全数報告疾患とされ、診断した医師は最寄りの保健所へ 7 日以内に届け出ることが義務付けられた。その後 PCV7 に含まれない血清型の肺炎球菌による IPD の増加を受けて、2013 年 11 月に 13 価抱合型肺炎球菌ワクチン (PCV13、プレベナー 13[®]) が PCV7 に替わって定期接種となった。このような変化を背景に、本稿では肺炎球菌の病原性、IPD の現状、さらにワクチンによる予防について概説する。

I. 肺炎球菌の病原因子

肺炎球菌は、化膿レンサ球菌などと異なり、pneu-

molysin 以外に組織障害性を持つ酵素をほとんど産生しないため組織障害作用が少ない。一方、肺炎球菌の多くの成分は宿主に強い免疫応答を引き起こし、この免疫応答が IPD の本態となる²⁾。図 1 に肺炎球菌の病原因子のモデル図を示す^{3,4)}。

1. 付着因子

Pneumococcal surface protein A (PspA), pneumococcal surface protein C (PspC) など細胞壁から突出するコリン結合タンパク質や phosphorylcholine が付着因子として知られている。気道上皮細胞上の platelet-activating factor receptor (PAF-R) がレセプターとなるが、その他の複合糖鎖にも結合する。ライノウイルスの気道上皮細胞への感染が PAF-R 発現を増強し、肺炎球菌が上皮細胞に付着しやすくなることが報告されている⁵⁾。上皮細胞に付着した肺炎

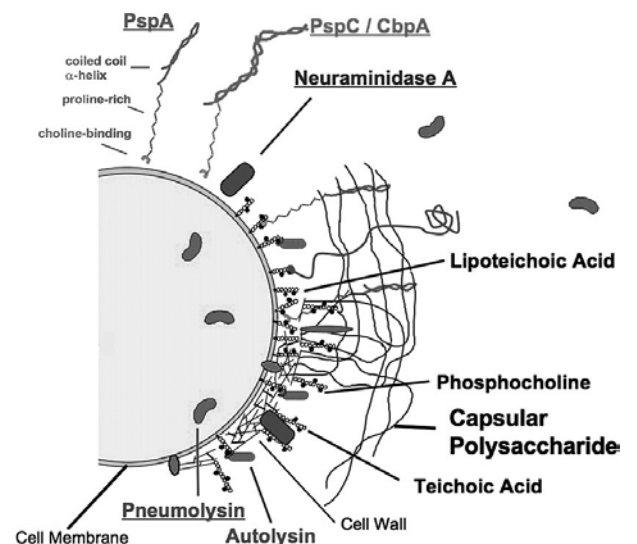


図 1 肺炎球菌の病原因子
文献 3, 4) より引用

肺炎球菌は、細胞内に侵入し粘膜バリアを越えることがある。このメカニズムとして、気道上皮細胞上の polymeric immunoglobulin receptor (Fc receptor) に PspA が結合し、エンドサイトーシスにより肺炎球菌が細胞内を通過し粘膜下組織へ侵入することが報告されている⁶⁾。

PspA や PspC には補体の活性化を阻害する作用があり、宿主の免疫応答を回避する役割も担っている。付着因子ではないが肺炎球菌の neuraminidase は、気道粘膜上のシアル酸を肺炎球菌が付着しやすい形に開裂し付着を促している。

2. 莢膜 (capsule)

ほとんどの株が細胞壁外に多糖体からなる莢膜を持つ。莢膜多糖体は、細胞壁のペプチドグリカンや C 多糖体 (C-polysaccharide) に強固に共有結合しており、容易に分離できない。抗原性の違いにより 93 種類の血清型に区分されており、デンマーク式命名法による表記がよく使用されている。検出順に番号が割り振られており、小さい番号ほどヒト感染症に関連がある。類似の血清型は、最初が F (first)、次に A、B の順にアルファベットが付けられる。たとえば、19 型には 19F、19A、19B、19C の 4 種類がある。

それぞれの莢膜多糖体で免疫したウサギ血清を用いて、検鏡下の膨化法による型別が行われている。型特異的血清が反応すると莢膜の膨化 (Quelling 反応) がみられるが、実際は光の屈折度に変化するだけである²⁾。最近では multiplex PCR 法による遺伝子レベルでの血清型決定も行われている⁷⁾。

莢膜が存在すると好中球、マクロファージが菌体を貪食しにくくなるため、病原因子としては最も重要である。貪食されにくい理由としては、①莢膜多糖体抗原のレセプターが貪食細胞上に存在しない、②莢膜多糖体が電気化学的作用により貪食作用に抵抗する、③細胞壁成分に対する抗体や補体 C3b が直接菌体に結合できない、④莢膜多糖体が補体を不活化することがあげられる²⁾。特異的抗体が莢膜に結合すると、Fc レセプターを介したオプソニン作用により好中球が貪食しやすくなるとともに、補体を活性化し菌体が破壊される。したがって、抗莢膜多糖体抗体は感染防御作用を有する。

肺炎球菌は、他の肺炎球菌株や他菌種から DNA

を取り込み、形質転換 (transformation) を起こす性質を持ち、染色体上に新たな莢膜多糖体遺伝子を取り入れることで莢膜血清型を変化させる。この capsular switching は、実験室レベルだけでなく、ヒトの保菌や感染の際にも起きていることが報告されている⁸⁾。

3. 免疫刺激物質

細胞壁成分であるペプチドグリカンやタイコ酸 (teichoic acid) は、補体を活性化し、TLR 等を介して自然免疫系を刺激する。特に末端がペプチドグリカン (peptidoglycan) と結合したタイコ酸である C 多糖体は、血清中に急性早期反応物質である C-reactive protein (CRP) を強く誘導する。IPD では血清 CRP が高値となりやすいが、CRP は補体と結合することによりショックを誘導する役割を担っていることが報告されている⁹⁾。

Pneumolysin は脂質二重層を障害することで細胞毒性を有し、貪食細胞や上皮細胞を破壊するが、一方で補体の活性化やサイトカインを誘導し炎症を惹起する。Autolysin は自己の細胞壁を破壊する作用を持ち、自己融解に関与している。培地上のコロニーの中心部が陥凹してみえるのはこの働きによるが、感染局所において細胞壁を壊し pneumolysin などの細胞内成分を排出するとともに、細胞壁のペプチドグリカン等を遊離させ炎症を促している²⁾。

II. 保菌 (colonization)

肺炎球菌はヒトだけが保菌・感染するため、動物や環境中には存在せず、飛沫または接触感染によってヒト-ヒト間で伝播する。ヒトの鼻咽腔粘膜に常在し、保菌率は小児で 20～40%、成人で 10% 程度である²⁾。保菌状態では症状はみられないが、抗莢膜抗体は成人では保菌後 30 日以内に約 3 分の 2 に誘導される²⁾。一方、小児では保菌後の抗体獲得の割合は比較的小さく、保菌した株に対して免疫学的に無応答になることも報告されている¹⁰⁾。

わが国の健常児を対象としたコホート研究では、年齢別の鼻咽腔保菌率は、生後 4 カ月 17.3%、7 カ月 27.5%、10 カ月 36.2%、1 歳 6 カ月 48.0%、3 歳で 38.2% であった¹¹⁾。乳児期早期から保菌が始まっていることがわかる。保菌率は集団保育が始まると

上昇することも知られており、われわれの保育園での検討でも60%と高かった¹²⁾。武内らは、4～5月の入園時の保菌率が28%であったのが、6～8月には80%、10～11月には94%と上昇したことを報告している¹³⁾。これらの小児の保菌株にはペニシリン耐性株が多いことも知られており、接触する高齢者への伝播が懸念されている。

鼻咽腔に常在する肺炎球菌が、粘膜バリアを超えて血液中に侵入し、血行性に臓器に移行し増殖するとIPDを発症することになる。

Ⅲ. IPD

1. 小児 IPD

肺炎球菌は、髄膜炎の24%¹⁴⁾、菌血症の約80%の原因菌となっており、小児の細菌感染症で最も検出頻度が高い。わが国では2013年3月まではIPDが全数調査されておらず、全国の正確な罹患率はこれまで不明であった。いくつかの地域におけるPCV7導入前の調査によると、5歳未満の肺炎球菌性髄膜炎の罹患率は10万人あたり2.5¹⁵⁾、IPD13.5¹⁶⁾、菌血症30.9¹⁷⁾などと報告されていた。

厚生労働科学研究の「庵原・神谷班」(以下庵原班)で1道9県を対象に人口ベースの全数調査が行われており、PCV7の公費補助開始前の2008～2010年の罹患率は、肺炎球菌性髄膜炎が2.8、非髄膜炎IPDは22.2であった¹⁸⁾。日本の5歳未満人口を約540万人とすると、1年間に髄膜炎患者は151人、髄膜炎以外のIPDは1,199人みられることになる。髄膜炎での予後は悪く、死亡例もみられる¹⁹⁾ことから、肺炎球菌による疾病負担は極めて大きかった。なお非髄膜炎IPDの罹患率は、血液培養検査の頻度によっても大きく異なる。血液培養の検査頻度の高い沖縄県では、非髄膜炎IPD罹患率が85.8と1道9県の平均22.2を大きく上回っている。

同調査によるワクチン導入前の2007～2009年のIPD患者584人中、髄膜炎は95人(16.3%)、菌血症などの非髄膜炎は489人(83.7%)を占めた²⁰⁾。年齢分布を図2に示すが、髄膜炎・非髄膜炎とも6カ月以上1歳未満が最も多かった。発症月別には、4～6月と11～12月にピークがみられた²⁰⁾。4～6月は集団保育の開始による感染者の増加の影響と推

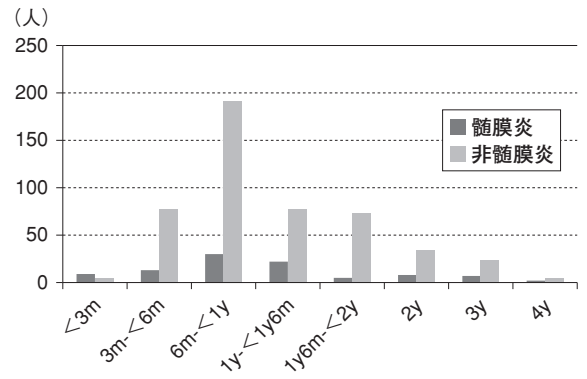


図2 PCV7導入前(2007～2009年)のIPD患者の年齢分布
文献20)より作図

定され、冬季はウイルス性気道感染症の増加による影響が考えられる。予後は、髄膜炎では死亡2.1%、後遺症18.8%、非髄膜炎ではそれぞれ0.4%、0.2%であった。

Ishiwadaらは、千葉県において2003～2005年の小児IPD130例を調査し、疾患内訳は、菌血症50.8%、菌血症を伴う肺炎30%、髄膜炎12.3%、蜂巣炎3.8%であったと報告している¹⁶⁾。千葉・生方らは、全国のIPD患者から分離された肺炎球菌について継続的な解析を行っており、2006年のデータでは小児IPD中、敗血症・菌血症59.1%、菌血症を伴う肺炎22.8%、髄膜炎15.5%の割合であったことを報告している²¹⁾。

原因菌の血清型は、PCV7の導入前(2007/7～2010/1)の庵原班による調査では、6B(27.6%)、14(17.1%)、23F(11.3%)、19F(10.9%)の順に多かった²⁰⁾(図3)。千葉らの2006～2007年の調査でも、6Bが22.5%、次いで19F、14、23Fの順に多かった²¹⁾。

2. 成人 IPD

成人のIPDについては、わが国では人口ベースの全数調査報告はみられないが、千葉・生方らの全国規模の調査でその特徴が報告されている²¹⁾。年齢分布は50歳以上が85%を占め、70歳代が最も多い。疾患では、敗血症・菌血症が38.0%、菌血症を伴う肺炎が37.0%と多くを占め、小児に比べて髄膜炎が少なく肺炎が多い。また基礎疾患を有する割合が59.1%と多く、基礎疾患例で死亡や神経学的後遺症を残す症例が多かった。死亡率は、小児の1.4%に比べ、成人では22.1%と高かった²²⁾。

2006～2007年の成人株の莢膜型は、12F(14%)、

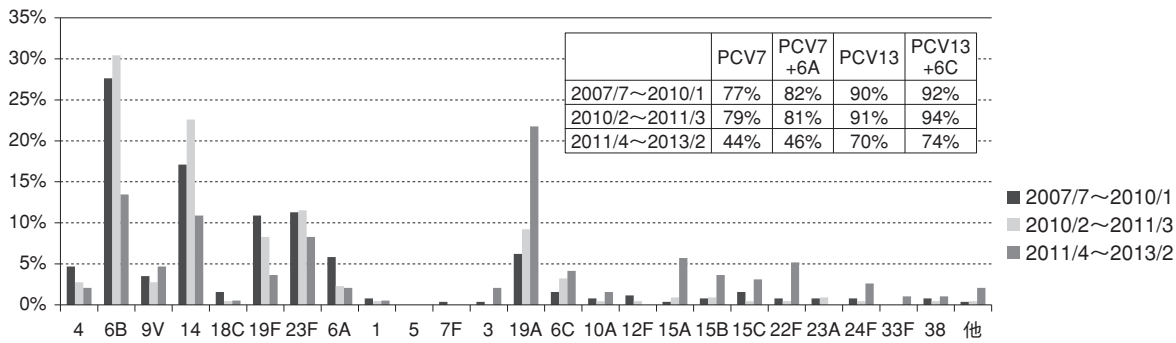


図3 IPD由来株の血清型の頻度と推移

文献18)より作図。図内の表は、各期におけるワクチンタイプの血清型の占める割合を示す。

3 (12%)、6B (10%) が多く、さらに14と4が7~8%と続き、小児と異なり12Fと3が多くみられた。ただし、12Fは2010年度の調査では減少しており、一時的な流行であった可能性があるとされている²¹⁾。莢膜型と疾患の種類には関連がみられ、3、4、14型は菌血症を伴う肺炎や膿胸に多く、6A、6B、12F、15型は髄膜炎に多くみられたと報告されている²¹⁾。

同調査において死亡例と最も関連していたのは3型で、次いで6A/6C、6Bと14であったが、世界的なmeta-analysisでも3型に死亡例が多いことが報告されている²³⁾。3型はムコイド型のコロニーを示し、他の型に比べて莢膜が厚く²⁴⁾、病原性が強いとされている。高齢者からの分離が多いが、小児でも難治性の中耳炎や乳突洞炎から分離されることが知られている。小児IPDでも庵原班の調査で2007~2012年に髄膜炎3例・菌血症2例から分離され、うち4例に後遺症が認められており(国立感染研細菌第1部常彬先生私信)、重要な血清型と考えられる。

3. IPDのハイリスク者

莢膜多糖体抗原はT細胞非依存性であり、B細胞が単独で反応して特異的IgG2やIgMを産生する。しかし、2歳未満の小児ではB細胞機能が未熟なために、有効な抗体産生がみられない²⁵⁾。血清型特異的IgG抗体は出生時には母親から移行しているが、感染防御レベルではなく、生後2~5カ月ごろにはさらに低下する²⁶⁾。したがって、2歳未満の乳幼児、特に乳児期のIPDリスクは極めて高い。

高齢者も免疫力の低下によりハイリスクとなるが、その他にも表1に示す多くの基礎疾患でIPDのリスクが高いとされている²⁷⁾。特に先天性・後天

表1 IPDのハイリスク者

リスク群	基礎疾患
脾機能低下	先天性・後天性無脾症、脾機能不全
	鎌状赤血球症などのヘモグロビン異常症
免疫不全	HIV感染症
	慢性腎不全、ネフローゼ症候群
	免疫抑制剤による治療(悪性腫瘍、白血病、悪性リンパ腫、臓器移植)
	先天性免疫不全症(B・T細胞異常、補体欠損症、慢性肉芽腫症を除く食細胞異常、IRAK4欠損症など)
免疫正常	慢性心疾患(特にチアノーゼ心疾患、心不全)
	慢性肺疾患(高用量ステロイド治療中の喘息を含む)
	糖尿病、脳脊髄液ろう、人工内耳移植

文献27)より引用、一部著者改変。

性の無脾症および溶血性貧血などによる脾機能低下者は、致命的なIPDを発症しやすい。脾臓組織内では細網内皮系の免疫担当細胞と血中の細菌が接触する時間と機会が増えるため、脾臓はオプソニン化されていない肺炎球菌を血中から除去するのに重要な役割を果たしている²⁾。

先天性免疫不全症では、自然免疫系の異常であるInterleukin-1 receptor associated kinase (IRAK) 4欠損症のリスクが極めて高いことが知られている²⁸⁾。本疾患は加齢により獲得免疫が成立するとIPDはみられなくなるため、乳幼児期のワクチンによる予防が重要である。

IV. 肺炎球菌ワクチンの効果

抱合型3種類(7価、10価、13価)と多糖体ワクチンPPSV23の4種類が現在世界で使用されている。図4に各ワクチンに含まれる血清型を示す。い

PCV7 Prevenar® (Pfizer)												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
PHiD-CV10 Synflorix® (GSK)												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
PCV13 Prevenar 13® (Pfizer)												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	19A	6A
PPSV23 Pneumovax® NP (MSD)												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	19A	
2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F		

図4 肺炎球菌ワクチンの種類と含まれる血清型

れのワクチンも莢膜多糖体を抗原としており、血清型特異的抗体の産生を免疫の指標としている。

抗体の評価方法として、IgGを測定するELISAとオプソニン活性 (opsonic activity, OPA)²⁹⁾をみる方法の2種類がある。ELISAで測定するIgGの感染防御レベルは0.35 μ g以上であるが、第3世代のELISAでは0.2 μ g以上が提唱されている³⁰⁾。OPAは非働化血清、ウサギ補体、複数の血清型の肺炎球菌を混合し50%の肺炎球菌が死滅する血清希釈率の逆数を指標とし、暫定的ではあるが8以上を感染防御レベルとしている²⁹⁾。抗体のavidity (抗原との親和性)と関連し、抗体の機能的側面を評価している。

ワクチン接種後にもIPDがみられることがあるが、ワクチンの効果を正しく評価するためには以下の3つを区別する必要がある³¹⁾。① vaccine failure : スケジュールどおりに接種が行われ、最終接種の少なくとも2週以後に、ワクチンタイプの血清型で発症したもの、② breakthrough infection : 不完全な接種スケジュールで、ワクチンタイプの血清型により発症したもの、③ non-vaccine type infection : 非ワクチンタイプの血清型で発症したもの。

1. 7価抱合型肺炎球菌ワクチン (PCV7)

インフルエンザ菌b型 (Hib) ワクチンの開発の過程で、莢膜多糖体抗原にキャリアタンパク質を結合させることで2歳未満にも有効な免疫原性を有することがわかり、肺炎球菌ワクチンにも応用された。PCV7は、図4に示す7種類の莢膜多糖体とジフテリアトキソイド無毒体を結合して作られ、アルミニウムがアジュバントとして添加されている。単独の多糖体抗原と異なり、T細胞からのヘルプが加わることでIgG1やIgG3の抗体産生が効率的に起こり²⁵⁾、免疫記憶も維持される。さらに粘膜へIgG

が移行することで、保菌を予防する効果もある³²⁾。PCV13の導入で現在では使用されることはないが、生後2～6カ月に3回の初回接種を行い、12～15カ月に追加接種を1回行うのが標準的なスケジュールであった。

PCV7は、米国では2000年に導入され、2003年には5歳未満のワクチンタイプの血清型のIPDは94%減少した³³⁾。保菌を防ぎ伝播が減ることで、ワクチン未接種者にも間接効果がみられ、高齢者のワクチンタイプの血清型によるIPDも65%減少し³³⁾、3カ月未満の未接種乳児のIPDも減少した³⁴⁾。非ワクチンタイプの肺炎球菌には効果がないため、すべての血清型のIPDでは有効率が落ちるが、それでも5歳未満の全IPDは76%減少した³⁵⁾。

わが国での公費負担開始前の小児IPD由来株の莢膜型は、PCV7タイプが77%、交差免疫が存在する6Aまで含めると82%を占めていた (図3)。全国のIPD由来株を検討した千葉らの報告でも、2006～2007年はPCV7タイプが75%を占め²¹⁾、PCV7の効果が期待される中2010年2月に任意接種として導入された。

PCV7の安全性については、米国での市販後調査³⁶⁾をはじめ、海外の接種の歴史が証明している。しかし、わが国では2011年3月にHibワクチン等との同時接種後に死亡事例が数例みられたことを受け、厚生労働省が接種の一時差し控えを指示した。その後の検討で重篤な有害事象の頻度は海外に比べて高くはないことから同年4月には接種が再開された。われわれも、2年間にわたる前方視的調査でHibワクチンやPCV7を含んだ同時接種で特に重篤な有害事象の頻度が高くなることはないことを報告した³⁷⁾。その後は同時接種に対する理解も進み、全国的な公費補助による普及と2013年4月からの定期接種化に伴い、順調に接種が進んだ。

庵原班の調査によるIPDの罹患率の推移を図5に示す。公費補助開始前の2008～2010年の平均に比べて、2012年には髄膜炎で71%、非髄膜炎で52%の減少がみられ¹⁸⁾、PCV7の効果が早くもみられている。Chibaらも、全国サーベイランスで2011年に小児IPD、特にPCV7タイプのIPDが減少していることを報告している³⁸⁾。

PCV7接種後のIPD発症は、ほとんどがbreakthrough infectionまたはnon-vaccine type infection

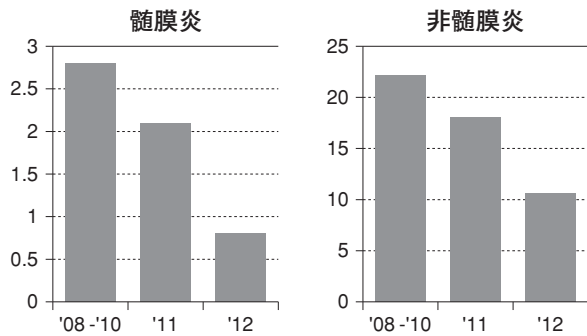


図5 PCV7 公費補助開始前後の IPD 罹患率の推移

1道9県全数調査(北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)における5歳未満人口10万人あたりの患者数。文献18)より作図。

によるものであるが、まれに真の vaccine failure もみられている。これまで少なくとも 6B が 4 例、19F と 23F が各 1 例の計 6 例が報告されているが^{18, 39)}、特異的 IgG が測定された 5 例ではいずれも感染防御レベルを超えていた³¹⁾。しかしその中の 4 例で OPA が基準を下回っており、産生された抗体が機能的に不十分であったことが示唆されている³¹⁾。その他にも 6B など特定の血清型に対する個人的な免疫不応答やワクチン接種前に原因菌を保菌していたことによる不応答の可能性も考えられる。

石和田らは、2歳未満 IPD 患児で 90%、2～3歳でも 40% に罹患後も原因菌の抗莢膜抗体の上昇がみられないことを報告しており⁴⁰⁾、IPD 罹患後にもワクチン接種が望まれる。ただ侵襲性感染の過剰な抗原暴露によって免疫不応答となることがあり、IPD 罹患後の PCV7 接種者の 7.5% (8/107) で、原因菌と同じ血清型の抗体上昇がみられないことも報告されている⁴¹⁾。

また、ペニシリン耐性株の増加が臨床で問題化しているが、PCV7 タイプの血清型にペニシリン耐性株が多いことが報告されており⁴²⁾、薬剤耐性菌対策としてもワクチンの重要性が認識されている。

2. 10 価型肺炎球菌ワクチン (PHiD-CV)

PCV7 の 7 価に 1、5、7F を追加し、さらにキャリア蛋白質としてインフルエンザ菌の protein D を結合したワクチンである (図 4)。アルミニウムアジュバントを含む。Protein D は無莢膜型を含むすべてのインフルエンザ菌が保有し、上皮細胞への付着に参与する細胞表面リポ蛋白である。当初血清型 3 を含んだ 11 価の Pnc-PD として開発されていたが、

3 型は効果が不十分として除かれた。インフルエンザ菌による中耳炎の予防も目指して、欧州を中心に普及しており、すべての中耳炎を 33.6% 減少させる効果がみられている⁴³⁾。

小児 IPD に対してはフィンランドにおける二重盲検試験で、初回 3 + 追加 1 (3+1) のスケジュールで有効率 100%、2+1 のスケジュールでも有効率 92% であったことが報告されている⁴⁴⁾。莢膜多糖体とキャリア蛋白質との結合の様式が PCV7 と異なることにより、PCV7 では効果のみられなかった 19A に対しても OPA 活性を持つ抗体が上昇することが報告されている⁴⁵⁾。ただし、19A による IPD に実際に効果があるかについては、今後の検討が必要である。わが国でも臨床試験が行われ、承認申請が行われる予定である。

3. 13 価型肺炎球菌ワクチン (PCV13)

PCV7 の普及によって、海外では PCV7 に含まれない 19A や 7F による IPD が増加した²⁷⁾。Hicks らは、PCV7 普及後に 3、15、19A、22F、33F の血清型が増加し、高齢者でも非 PCV7 タイプの IPD が増加したことを報告している⁴⁶⁾。わが国でも、図 3 に示すように、公費補助開始後の 2011 年 4 月以後は、PCV7 タイプの割合が 44%、交差免疫のある 6A を含めても 46% と減少した¹⁸⁾。一方、PCV7 に含まれないタイプの株が増加し、特に 19A の割合は、PCV7 導入前の 6.2% から、21.8% に急増した。同様の変化は、Chiba らの報告でも指摘されている³⁸⁾。

このような PCV7 導入後の莢膜血清型の変化 (serotype replacement) は、非ワクチンタイプの株が単に選択されただけではない。特定の MLST (multi locus sequence type) の株に異なる莢膜型の遺伝子群が存在することから、特定のクローンが形質転換によって莢膜遺伝子群の組換えを行った可能性が指摘されている^{21, 47)}。PCV7 の圧力からの回避 (vaccine escape) を肺炎球菌が積極的に行っているという点で興味深い。

これを受けて、PCV7 に 1、3、5、7F、6A、19A を新たに含んだ PCV13 が開発された (図 4)。臨床試験では、初回接種 3 回終了後の抗体陽性率は 3 型を除き 90% を超え、OPA ≥ 8 の割合は 3 型も含むすべての血清型で 90% 以上であった²⁷⁾。追加接種後もすべての血清型で OPA ≥ 8 の割合が 97 ~ 100%

と十分な免疫が獲得できた。また、PCV7 初回 3 回接種後に PCV13 を追加接種した後の追加 6 血清型の抗体価および OPA 活性はいずれも感染防御レベルを超えていたことから⁴⁸⁾、米国では PCV7 のスケジュール途中の場合はそのまま PCV13 を置き換えることとし、表 2 のスケジュールで 2010 年に PCV13 を導入した²⁷⁾。さらに米国では、すでに PCV7 を 4 回終了した 5 歳未満児にも、補助的追加接種 (supplemental dose) を推奨した²⁷⁾。

その結果、2002 年以後停滞していた米国の人口 10 万人当たりの 5 歳未満 IPD 患者数は、2011 年には早くも減少傾向がみられた⁴⁹⁾。さらに、米国 8 主要小児病院での調査でも、PCV13 の追加 6 血清型による IPD の減少、特に 19A による IPD は 58% 減少したことが報告されている⁵⁰⁾。さらに、PCV13 の導入により、追加 6 血清型の鼻咽腔保菌率も減少がみられている⁵¹⁾。この導入 1 年後の急激な効果発現は、補助的追加接種が影響している可能性が考えられる。

わが国での臨床試験でも、PCV13 初回・追加接種後の追加 6 血清型に対する抗体陽性率は、初回後 97.7 ~ 100%、追加前 79.2 ~ 100%、追加後 98.9 ~ 100% であった⁵²⁾。また有害事象についても PCV7 と同等であることが確認されたため、2013 年 11 月から PCV7 に替わって定期接種となった。PCV7 の接種途中の者に対しては、表 2 のスケジュールでの置き換えが推奨されている。

定期接種のスケジュールは PCV7 と同じで、生後 2 ~ 6 カ月で初回接種 3 回、12 カ月から 15 カ月に至るまでに追加接種を 1 回行うのが標準的なスケジュールである。生後 4 カ月ごろから細菌性髄膜炎の頻度が高くなるため、生後 2 カ月から開始し、生後 4 カ月には 3 回目を終了する方法が理想的である。また、初回免疫のあと抗体価は次第に減弱するため、1 歳になって早めの追加接種が望まれる。初回接種

開始が 7 ~ 11 カ月に遅れた場合は初回 2 回、追加 1 回の計 3 回、12 ~ 23 カ月で開始する場合は 8 週以上の間隔で 2 回接種、2 ~ 5 歳で開始する場合は 1 回接種となっている。

補助的追加接種については、わが国では定期接種としては認められなかった。しかし、庵原班の 2012 年の調査結果では、IPD 患者の年齢分布で、1 歳 6 カ月以上が 45% を占めており¹⁸⁾、その血清型は PCV13 の追加 6 種が約 37% を占めている (厚労省第 2 回予防接種・ワクチン分科会資料 3-1)。したがって、PCV7 の 4 回接種者も IPD のリスクは無視できず、任意接種での補助的追加接種が望まれる。

4. 23 価肺炎球菌ワクチン (PPSV23)

23 種類の莢膜抗原を含有する非抱合型の多糖体ワクチンである。わが国では 2 歳以上のハイリスク者や高齢者を対象として、肺炎球菌感染症 (侵襲性感染症と肺炎) の予防目的で 1988 年に承認された。任意接種であるが、全国の 250 以上の市町村で接種費用の一部負担が行われている。2000 ~ 2010 年の 65 歳以上の推定接種率は 7.8% とされている⁵³⁾。

1980 年代に全国で収集された血液・髄液・経気管支吸引液由来株 160 株の検討では、PPSV23 に含まれる莢膜型の割合は 76.2%^{53,54)}、2006 ~ 2007 年の Chiba らによる IPD 由来 301 株の検討では 85.4% であり²²⁾、ワクチンタイプの割合は比較的高かった。今後、PCV13 の普及により成人由来株の莢膜型分布に変化がみられないか監視が必要である。

IPD に対するワクチンの効果は、さまざまな臨床研究で証明されている。米国における 65 歳以上の高齢者 47,365 人を対象とした後向きコホート研究では、すべての血清型の肺炎球菌菌血症に対する有効率は 44% であった⁵⁵⁾。最近のスペインにおける 60 歳以上の高齢者を対象としたケース・コントロール研究でも、すべての血清型の IPD に対する有効率

表 2 PCV7 から PCV13 への切り替え

1回目	2回目	3回目	追加 12カ月以上	補助的追加接種 14~59カ月
PCV7	PCV13	PCV13	PCV13	NA
PCV7	PCV7	PCV13	PCV13	NA
PCV7	PCV7	PCV7	PCV13	NA
PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13*

NA, not applicable (接種の必要はない) *補助的追加接種はわが国では任意接種

表3 肺炎球菌感染症のハイリスク者（18歳以下）に対するPCV13とPPSV23の接種

年齢	接種スケジュール
2歳未満	PCV13を通常どおり接種
2～5歳	①PCV13 2回(8週間隔)(2歳未満でPCV7/13未接種または2回以下の接種者)* ②PPSV23 1回(最後のPCV13から8週以後) ③PPSV23 1回追加(5年後)**
6～18歳	①PCV13 1回(2歳未満でPCV13を接種していない者) ②PPSV23 1回(最後のPCV13から8週以後) ③PPSV23 1回追加(5年後)**

文献27)をもとに著者作成。待機的摘脾手術では術前2週間前までに、PCV13/PPSV23の接種を終了することが望まれる。*2歳未満でPCV7/13を3回接種した者およびPCV7を4回接種した者は1回で可。** PPSV23の再接種は、機能的または解剖学的な無脾症と鎌状赤血球症の患児に推奨されており、慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病などの正常免疫のハイリスク者には推奨されていない。

は72%であった⁵⁶⁾。ただし、IPDに対するPPSV23の臨床試験は、主に免疫不全のない成人を対象としており、免疫不全者への効果は必ずしも確認されていない⁵⁷⁾。

一方、すべての肺炎および肺炎球菌性肺炎に対するPPSV23の効果については、評価が定まっていない。しかし、わが国の高齢者介護施設の1,006人を対象とした二重盲検試験では、すべての肺炎、肺炎球菌性肺炎およびそれによる死亡を有意に減少させている⁵⁸⁾。

副反応については、接種部位の疼痛や発赤・腫脹が比較的多くみられるが、発熱はまれで、安全性は保たれている。再接種によって局所反応は増強するが、重篤な有害事象は増加しないことが報告され⁵⁹⁾、海外ではすでに再接種が認められていた。わが国でも再接種の検討が行われ同様の結果がみられたことから²⁰⁾、2009年10月から5年後の再接種が可能となっている。PPSV23のワクチン効果は5～10年であるため、積極的な再接種が望まれる。

5. ハイリスク者への接種

これまで、わが国では2歳以上の無脾症および脾機能低下者には、PPSV23の接種が推奨されてきたが、PCV7/13の導入に伴い、それらの使い分けが課題となっている。米国では現在、2歳以上のハイリスク者にはPCV13を先に接種し、その後PPSV23を接種することが推奨されている²⁷⁾。表3に接種スケジュールを示すが、日本でも同様の接種が望まれる。さらに米国では、すべての年齢のハイリスク者や50歳以上の肺炎とIPD予防にPCV13が承認さ

れており⁶⁰⁾、今後日本でもPPSV23に加えてPCV13の高齢者への接種も検討する必要がある。

おわりに

肺炎球菌は、莢膜多糖体抗原を標的としたワクチン圧力に対してcapsular switchingによる新たな対応を行っている。PCV7からPCV13への変更によって小児IPDの減少はさらに見込まれるが、すでに15A、15B、22FなどPCV13にも含まれない血清型によるIPDも増加している(図3)。したがって、IPDからの検出菌の莢膜型別は極めて重要であり、IPDの正確な全数サーベイランスに加えて、病原体サーベイランスの実施が望まれる。

また、新たなワクチン標的として、PspAなどのすべての株に共通な表面タンパク抗原が対象となっている。未だ効果的なワクチンは報告されていないが、肺炎球菌ワクチン戦略の一つの方向性として重要である。ただ、これらの共通抗原に対する抗体の感染防御効果は抗莢膜多糖体抗体には及ばない²⁾ため、莢膜多糖体ワクチンが戦略の中心であることには変わりはないと考えられる。

利益相反自己申告

著者は、ファイザー株式会社から講演料を受けている。

文 献

- 1) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, *et al.* Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998 : Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA*. **285**(13): 1729-1735, 2001.
- 2) Daniel MM. *Streptococcus pneumoniae*. In : Mandell GI, *et al.*, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill livingstone, Philadelphia, pp2623-2642, 2010.
- 3) Briles DE, Tart RC, Swiatlo E, *et al.* Pneumococcal diversity: considerations for new vaccine strategies with emphasis on pneumococcal surface protein A (PspA). *Clin Microbiol Rev*. **11** (4): 645-657, 1998.
- 4) Bhatti M, Pruett SB, Swiatlo E, *et al.* Alcohol abuse and *Streptococcus pneumoniae* infections : consideration of virulence factors and impaired immune responses. *Alcohol*. **45**(6): 523-539, 2011.
- 5) Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, *et al.* Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis*. **188**(12): 1928-1939, 2003.
- 6) Brock SC, McGraw PA, Wright PF, *et al.* The human polymeric immunoglobulin receptor facilitates invasion of epithelial cells by *Streptococcus pneumoniae* in a strain-specific and cell type-specific manner. *Infect Immun*. **70** (9): 5091-5095, 2002.
- 7) CDC PCR Deduction of Pneumococcal Serotypes. <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/pcr.htm>. Accessed Oct 10, 2013.
- 8) Jefferies JM, Smith A, Clarke SC, *et al.* Genetic analysis of diverse disease-causing pneumococci indicates high levels of diversity within serotypes and capsule switching. *J Clin Microbiol*. **42**(12): 5681-5688, 2004.
- 9) Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, *et al.* Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis*. **177** (1): 81-87, 1998.
- 10) Dagan R, Givon-Lavi N, Greenberg D, *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*. **201** (10): 1570-1579, 2010.
- 11) Otsuka T, Chang B, Shirai T, *et al.* Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* : a Japanese birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. **32** (7): 709-714, 2013.
- 12) Masuda K, Masuda R, Nishi J, *et al.* Incidences of nasopharyngeal colonization of respiratory bacterial pathogens in Japanese children attending day-care centers. *Pediatr Int*. **44** (4): 376-380, 2002.
- 13) 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 Hib抗体測定結果にも言及して. *小児感染免疫*. **19**(4): 399-403, 2007.
- 14) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009~2010). *感染症学雑誌*. **86**(5): 582-591, 2012.
- 15) 加藤達夫, 上原すゝ子, 神谷齊, ほか. わが国における全身型Hib(*Haemophilus Influenza B*型)感染とワクチン導入の必要性 わが国におけるHib髄膜炎の発生状況 1996~1997年のプロスペクティブ調査結果. *小児感染免疫*. **10**(3): 209-214, 1998.
- 16) Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, *et al.* The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan(2003-2005). *J Infect*. **57** (6): 455-458, 2008.
- 17) 坂田宏. 小児における*Streptococcus pneumoniae*菌血症の臨床疫学的検討. *感染症学雑誌*. **79**(1): 1-6, 2005.
- 18) 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「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22年度~24年度 総合研究報告書;2013.
- 19) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2007~2008). *感染症学雑誌*. **84** (1): 33-41, 2010.
- 20) 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;2010.
- 21) 千葉菜穂子. わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. *日本化学療法学会雑誌*. **59**(6): 561-572, 2011.
- 22) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, *et al.* Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect*. **138**(1): 61-68, 2010.
- 23) Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, *et al.* Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia : a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. **51** (6): 692-699, 2010.
- 24) Hammerschmidt S, Wolff S, Hocke A, *et al.* Illustration of pneumococcal polysaccharide capsule during adherence and invasion of epithelial cells. *Infect Immun*. **73**(8): 4653-4667, 2005.
- 25) Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. **9**(3): 213-220, 2009.
- 26) Balmer P, Borrow R, Findlow J, *et al.* Age-stratified prevalences of pneumococcal-serotype-specific immunoglobulin G in England and their relationship to the serotype-specific incidence of invasive pneumococcal disease prior to the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. **14**(11): 1442-1450, 2007.
- 27) Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneu-

- mococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* **59**(RR-11): 1-18, 2010.
- 28) 高田英俊. IRAK4欠損症と感染症. *小児感染免疫.* **23**(1): 81-87, 2011.
 - 29) Burton RL, Nahm MH. Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* **13**(9): 1004-1009, 2006.
 - 30) Schuerman L, Wysocki J, Tejedor JC, *et al.* Prediction of pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease using opsonophagocytic activity and antibody concentrations determined by enzyme-linked immunosorbent assay with 22F adsorption. *Clin Vaccine Immunol.* **18**(12): 2161-2167, 2011.
 - 31) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, *et al.* Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine.* **31**(5): 845-849, 2013.
 - 32) Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, *et al.* Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics.* **116**(3): e408-413, 2005.
 - 33) 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. *MMWR.* **54**(36): 893-897, 2005.
 - 34) Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, *et al.* Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* **295**(14): 1668-1674, 2006.
 - 35) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, *et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* **201**(1): 32-41, 2010.
 - 36) Wise RP, Iskander J, Pratt RD, *et al.* Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* **292**(14): 1702-1710, 2004.
 - 37) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, *et al.* Prospective safety monitoring of Haemophilus influenzae type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan. *Jpn J Infect Dis.* **66**(3): 235-237, 2013.
 - 38) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, *et al.* Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist.* **19**(4): 308-315, 2013.
 - 39) 工藤絵理子, 吉岡幹朗, 津曲俊太郎, ほか. 肺炎球菌7価結合型ワクチン3回接種後に血清型23F肺炎球菌による化膿性股関節炎に罹患した1例. *日本小児科学会雑誌.* **17**(4): 778-782, 2013.
 - 40) 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**(3): 397-400, 2011.
 - 41) Borrow R, Stanford E, Waight P, *et al.* Serotype-specific immune unresponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Infect Immun.* **76**(11): 5305-5309, 2008.
 - 42) Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, *et al.* Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in Streptococcus agalactiae isolates from Japanese infants with invasive infections. *Epidemiol Infect.* 1-8, 2013.
 - 43) 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**(9512): 740-748, 2006.
 - 44) Palmu AA, Jokinen J, Borys D, *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet.* **381**(9862): 214-222, 2013.
 - 45) Poolman J, Frasch C, Nurkka A, *et al.* Impact of the conjugation method on the immunogenicity of Streptococcus pneumoniae serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* **18**(2): 327-336, 2011.
 - 46) Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, *et al.* Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis.* **196**(9): 1346-1354, 2007.
 - 47) Pai R, Moore MR, Pilishvili T, *et al.* Postvaccine genetic structure of Streptococcus pneumoniae serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis.* **192**(11): 1988-1995, 2005.
 - 48) Grimpel E, Laudat F, Patterson S, *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine.* **29**(52): 9675-9683, 2011.
 - 49) CDC Active Bacterial Core surveillance (ABCs). <http://www.cdc.gov/abcs/index.html> accessed Oct 10, 2013.
 - 50) Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, *et al.* Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* **32**(3): 203-207, 2013.
 - 51) Dagan R, Patterson S, Juergens C, *et al.* Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis.* **57**(7): 952-962, 2013.
 - 52) Togashi T, Yamaji M, Thompson A, *et al.* Immunogenicity and Safety of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* **32**(9): 984-989, 2013.
 - 53) 国立感染症研究所. 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用)に関するファクトシート. 2010.
 - 54) 福見秀雄, 金子義徳, 梶俊彦. 肺炎球菌ワクチンの臨床応

- 用に関する研究 わが国における血清型分布. 感染症学雑誌. **58**(1): 39-53, 1984.
- 55) Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, *et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* **348**(18): 1747-1755, 2003.
- 56) Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman JA, *et al.* Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis.* **10**: 73, 2010.
- 57) Jackson LA. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In : Plotkin SA, *et al.*, editors. *Vaccines*. 6th ed. Elsevier Saunders, pp542-572, 2013.
- 58) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, *et al.* Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ.* **340**: c1004, 2010.
- 59) Jackson LA, Benson P, Sneller VP, *et al.* Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA.* **281**(3): 243-248, 1999.
- 60) CDC. Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR.* **61**(21): 394-395, 2012.