

[総 説]

肺炎球菌およびインフルエンザ菌感染症に対するワクチン接種の意義と今後の展望

岩田 敏

独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科

(平成 20 年 3 月 13 日受付)

Key words: 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 薬剤耐性, 侵襲性感染症, ワクチン

I. はじめに

小児市中感染症の主要な起炎菌である肺炎球菌およびインフルエンザ菌においては、近年β-ラクタム系薬に対する耐性化が問題となっており、対策の一つとしてワクチンの導入がクローズアップされている。本稿ではこれらの菌の耐性化の現状と、ワクチン導入により期待される効果について概説する。

II. 肺炎球菌とインフルエンザ菌の薬剤耐性化

小児の感染症においても耐性菌の増加は大きな問題となっており、各種感染症に対して抗菌薬を選択する際に注意する必要がある。小児や新生児の領域で最近問題となっている耐性菌としては、表 1 に示したようなものが挙げられる。これらのうち小児感染症の原因菌となる頻度が高く特に問題となるのは、市中感染症ではペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) とβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、院内感染症ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) である。肺炎球菌とインフルエンザ菌

は中耳炎、気管支炎、肺炎、敗血症、細菌性髄膜炎、黄色ブドウ球菌は新生児・乳児の肺炎、敗血症、皮膚軟部組織感染症といった、いずれも小児では重要な感染症の主要な原因菌であり、これらの菌種の耐性化は臨床きわめて大きな問題を含んでいる。

ペニシリンなどのβ-ラクタム系薬は、細菌が細菌としての形を維持していくために必要な細胞壁を作るためになくしてはならないペニシリン結合タンパク質 (PBP) という酵素のはたらきを阻害することにより殺菌作用を発揮するわけであるが、PRSP や BLNAR では、PBP がβ-ラクタム系薬の作用を受けにくい形に変異しており、そのためにβ-ラクタム系薬の抗菌力が低下している。MRSA の場合も、β-ラクタム系薬が作用しにくい新しい PBP である PBP-2' を黄色ブドウ球菌が作るために、β-ラクタム系薬が効かなくなっている。このような、抗菌薬の作用点の変異による耐性は、従来から認められているような薬剤を不活化してしまう酵素 (例えばβ-ラクタマーゼ) を産生することによる耐性と比較した場合、耐性度自体はあまり高くはないが、耐性菌に対する新たな薬剤を開発するという点で対応が難しく、有効な薬剤の選択肢が少なくなる点で大きな問題となっている。

特に、このような PBP に対する薬剤親和性の低下により耐性化した PRSP および BLNAR は、いずれも病原性の点では感性株と何ら変わりはないため、肺炎球菌およびインフルエンザ菌が原因となりうる市中感染症を感性菌と全く同じように引き起こしてくる。肺炎球菌およびインフルエンザ菌が原因となる感染症としては上述のように中耳炎、気管支炎、肺炎、敗血症、化膿性髄膜炎、中耳炎の重症合併症である乳様突起炎などが挙げられるが、これらの感染症の中で、耐性菌であるために難治化しやすく問題となるのは中耳炎と細菌性髄膜炎である。PRSP や BLNAR が原因となった中耳炎や細菌性髄膜炎では、感性菌が原因となった場合と比べて、従来からのβ-ラクタム系薬によ

表 1. 小児科領域で問題となる耐性菌

市中感染症
ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ
院内感染症 (菌交代症)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
エンテロバクター
緑膿菌 (多剤耐性緑膿菌)
拡張型β-ラクタマーゼ産生菌*
メタロβ-ラクタマーゼ産生菌*
バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)*
バンコマイシン耐性 MRSA (VRSA)*

* 今後問題となる可能性のある耐性菌

表 2. 肺炎球菌の薬剤耐性化

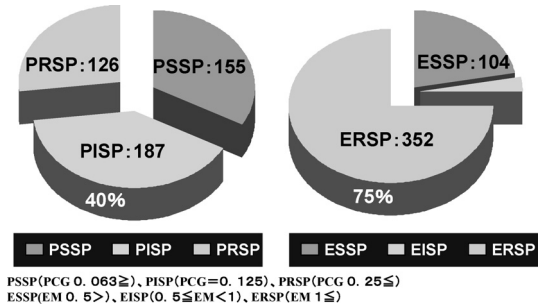
- PBP (1a, 2x, 2b) の変異による薬剤親和性低下
→β-ラクタム系薬耐性
- リボゾームのメチル化 (*ermB*)
薬剤の菌体外への排出 (*mefA*)
→マクロライド系薬耐性
- 1990 年代以降増加
- 中耳炎, 化膿性髄膜炎における難治化の要因

表 3. インフルエンザ菌の薬剤耐性化

- β-ラクタマーゼ産生 (*bla* gene) および
PBP (PBP3) の変異 (*ftsI* gene) による薬剤親和性
低下
→β-ラクタム系薬耐性
- BLPAR, BLNAR, BLPACR (*cf.* BLNAS)
- PBP の変異による耐性は 1995 年以降増加
- 中耳炎, 化膿性髄膜炎における難治化の要因
(non-type b, type b)

る治療の有効性が明らかに劣っており, 中耳炎で重症化, 難治化したり, 細菌性髄膜炎で死亡率や後遺症を残す率が高くなったりする傾向が認められている。また集団生活をしている保育園児では, 気道からの PRSP や BLNAR の分離頻度がきわめて高いので注意が必要である^{1)~5)}。肺炎球菌とインフルエンザ菌の薬剤耐性について表 2, 表 3 にまとめた。

現在わが国の小児から分離される肺炎球菌のペニシリン感受性を調べると約 30% は PRSP であり, 中等

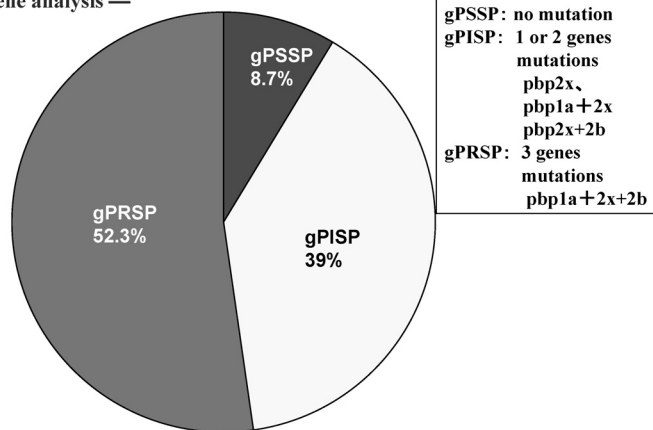


(文献 6 より引用, 改変)

図 1. 肺炎球菌の耐性菌発現状況
(PROTECT-kids 2002-2003; n=468)

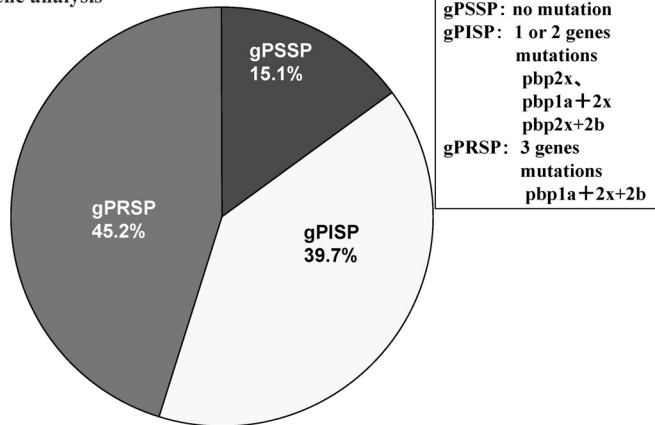
度感受性の PISP と併せると約 70% の分離率で, 感性株 (PSSP) は約 30% となる⁶⁾ (図 1)。またマクロライド耐性肺炎球菌が多いのもわが国の特徴であり, エリスロマイシンに耐性を示す菌株が 75% を占めている⁶⁾ (図 1)。ペニシリン感受性に関する遺伝子レベルでの解析では, *pbp1a, 2x, 2b* の 3 カ所に変異が見られる gPRSP が半数以上を占め, *pbp* に変異の認められない遺伝子学的な感性株である gPSSP は 10% に満たない⁷⁾ (図 2)。髄膜炎由来株においてもほぼ同様の成績が示されている⁸⁾ (図 3)。

インフルエンザ菌の場合は, アンピシリン感受性で調べると, β-ラクタマーゼ産生株の分離頻度は少ないが, BLNAR の分離頻度は 35% と高く, 現在も増加傾向が続いている⁶⁾ (図 4)。遺伝子学的解析で髄膜炎由

— *pbp* gene analysis —

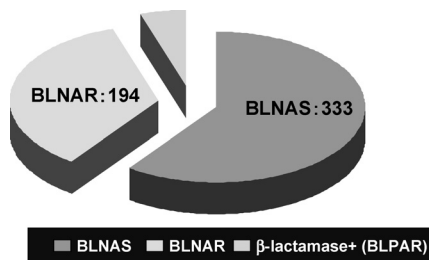
(2002-2004; n=392)
文献 7 より引用・改変

図 2. 小児市中肺炎由来肺炎球菌におけるペニシリン耐性の発現状況

— *pbp* gene analysis —

(1999–2002; $n = 146$)
文献 8 より引用・改変

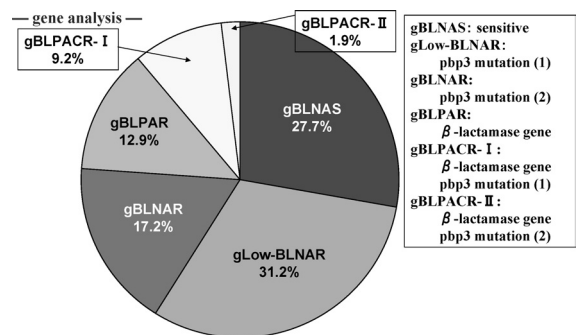
図 3. 小児化膿性髄膜炎由来肺炎球菌のペニシリン耐性発現状況



BLNAS (β -lactamase(-), ABPC 0.5 \geq), BLNAR (β -lactamase(-), ABPC 1 \leq)

(文献 6 より引用, 改変)

図 4. インフルエンザ菌のアンピシリン耐性発現状況 (PROTECT-kids 2002–2003; $n = 557$)



(1999–2003; $n = 226^*$)

* Hib: 222 strains (98.2%)

文献 9 より引用・改変

図 5. 小児髄膜炎由来インフルエンザ菌のアンピシリン耐性発現状況

来株 (ほとんどは type b) について検討した成績においては、 β -ラクタマーゼ産生株の割合が高くなるが、gBLNAR の分離頻度は pbp3 のうち 1 カ所の変異が認められる glowBLNAR を含めると約半数を占め、 β -ラクタマーゼ産生と pbp 変異の両者を併せ持つ gBLPACR も 11% 認められている⁹⁾ (図 5)。

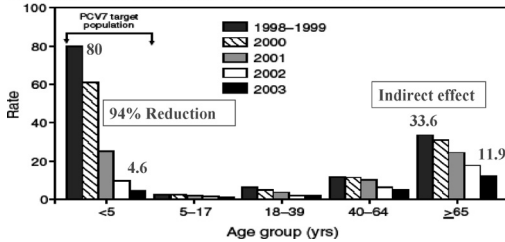
これらの耐性菌感染症をコントロールするためには、サーベイランスにより耐性化の動向を監視するとともに、治療にあたっては有効な抗菌薬を十分量投与することが必要である。また新たな抗菌薬の開発も必要であるが、抗菌薬開発の最近の状況をみると迅速な対応は難しく、また新たな抗菌薬の使用は別の薬剤耐性菌が出現する危険因子にもなりうる。そういった観

点からすると、有効なワクチンの導入による発症予防という考え方はきわめて賢明な手段であるといえることができる。

III. 肺炎球菌ワクチン

従来から重症の肺炎球菌感染症の予防には、脾臓摘出後の症例や、難治性のネフローゼ症候群等のリスクの高い症例、高齢者の肺炎予防に対して、23 価 polysaccharide vaccine の接種が行われてきたが、肺炎球菌による重症感染症の多い 2 歳未満の乳幼児に対する有効性が期待できないため、小児ではその使用は限られていた。前述したように、近年 PRSP が急速に増

FIGURE 1. Rate* of vaccine-type (VT) invasive pneumococcal disease (IPD) before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), by age group and year — Active Bacterial Core surveillance, United States, 1998–2003



* Pet 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998-1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$) (文献 12 より引用・改変)

図 6. 7 価肺炎球菌 conjugate vaccine の有用性

加し耐性度も高くなっていること、PRSPによる重症市中感染症に対して有効な抗菌薬がそう多くは存在しないこと、などの点を考慮すると、乳幼児に対しても有効な肺炎球菌ワクチンの早期開発が求められているところであるが、最近、莢膜由来 saccharide にキャリアタンパク質を結合させ、免疫原性を高めた conjugate vaccine が開発され、欧米では 7 価(莢膜血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F を含有)のワクチンが 2000 年から導入されている^{10), 11)}。このワクチンが導入された米国におけるサーベイランスの成績では、ワクチン導入により 5 歳未満におけるワクチンに含まれる血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率は、ワクチン接種開始前の 80/100,000 人から接種開始後 4 年目の 2003 年には 4.6/100,000 人と 94% 減少しており¹²⁾、明らかな有効性が証明されている(図 6)。さらには、同居している成人あるいは小児と接触する機会の多い成人への影響か、成人、特に高齢者において、間接的な効果として侵襲性肺炎球菌感染症の有病率の低下が認められた¹²⁾(図 6)。一方で、2 歳以下の侵襲性肺炎球菌感染症は減少したがワクチン株以外の血清型(15, 19A, 30 型)による感染が増加したとの報告¹³⁾もあり、今後の動向が注目されることである。また安全性に関しては、局所反応以外に特に重大な副反応は認められていない。肺炎球菌の conjugate vaccine に関しては、その後 13 価のワクチンが開発され現在臨床試験が実施されている。このワクチンは現行の 7 価ワクチンに含まれている前述の 7 種類の莢膜血清型に 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A の 6 種類の血清型を加えて 13 価とした新しいワクチンで、担体タンパク質

としてジフテリア CRM197 を、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含有する。接種回数は 7 価ワクチンと同様に 4 回で、通常生後 2~6 カ月から接種を開始し、4~8 週間隔で 3 回接種して、生後 12~15 カ月に 4 回目の接種を行い完了する。

わが国においても米国と同じ 7 価 conjugate vaccine の臨床試験がすでに修了し、現在承認申請中であるので、順調に審査が進めば数年後には導入が可能になるのではないかと予想される。また 13 価ワクチンに関しては欧米、本邦ともに現在第 III 相臨床試験が実施されており、こちらもこれらの臨床試験が無事に終了し、承認申請が認められれば導入が可能となる。これらのワクチンに含まれる血清型と、わが国におけるサーベイランスで得られた肺炎球菌の血清型解析成績^{7), 8), 14)}を合わせて考えると、7 価ワクチンおよび 13 価ワクチンでカバーできる血清型の割合は、肺炎で 71% および 84%、中耳炎で 62.7% および 81.2%、髄膜炎で 76% および 91% と推定される。この割合に関しては欧米諸国とあまり大きな差はないと考えられるので、わが国に導入され、高い接種率が得られれば、米国の成績と同様の効果が期待できる。ただ不活化ワクチンであるため、前述のとおり計 4 回の接種が必要となること、接種時期が DPT ワクチンやポリオワクチンの接種時期と重なることを考慮すると、今後は欧米で行われているように、DPT ワクチンとの同時接種、混合ワクチンの形での接種などの方法を考えていく必要があると思われる。

IV. インフルエンザ菌 type b (Hib) ワクチン

現行の Hib ワクチンは、ポリリポシルリプトールリン酸 (PRP) にキャリアタンパク質を結合させた conjugate vaccine であり、米国では 1987 年に認可され、1990 年から生後 2 カ月以上の乳児を対象に接種が開始された。その後の米国におけるサーベイランスの結果、ワクチン導入により 5 歳未満における侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率は、ワクチン接種開始前である 1987 年の 34/100,000 人から、接種開始後の 1995 年には 0.4/100,000 人と 99% 減少しており¹⁵⁾、明らかな有効性が証明されている(図 7)。

Hib ワクチンは、世界の多くの国々で承認され、定期接種プログラムに組み込まれており、WHO もその有効性と安全性を評価して、1998 年に、すべての国に対して、このワクチンを定期接種プログラムに組み入れることを推奨している¹⁶⁾。当然のことながら、Hib ワクチンを開始した諸国では髄膜炎などの侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率は低下している。

FIGURE 1. Incidence* of *Haemophilus influenzae* (Hi) invasive disease among children aged <5 years, incidence† of Hi invasive disease among persons aged ≥5 years, and number of states reporting Hi surveillance data — United States, 1987–1997‡

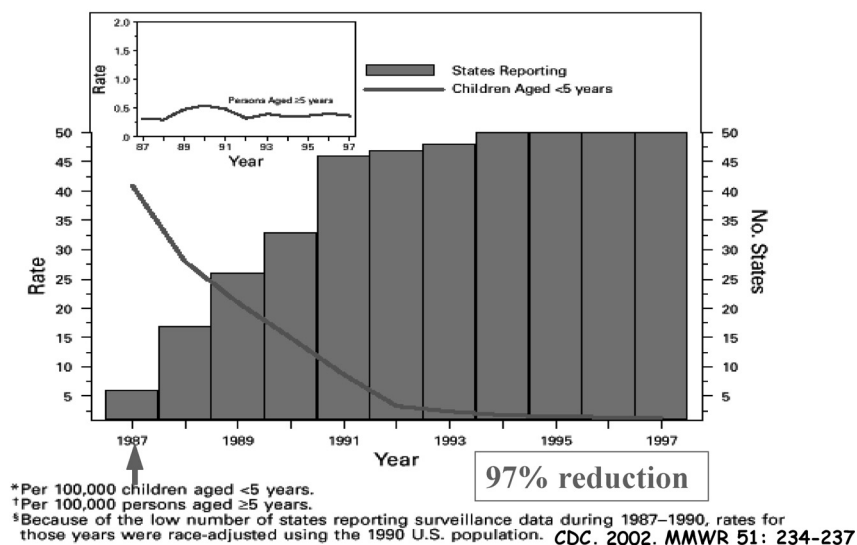


図 7. Hib ワクチンの有用性

表 4. Hib conjugate vaccine 接種後の抗体保有率

	接種前	3 回接種後	追加接種前	追加接種後
<i>n</i>	119	119	116	116
≥0.15 μg/ml 抗体保有率 (%)	16 13.4	118 99.2	105 90.5	116 100.0
≥1 μg/ml 抗体保有率 (%)	3 2.5	110 92.4	71 61.2	116 100.0
GMT (μg/ml)	0.06	9.68	1.84	117

追加接種後、全例で長期感染予防レベルを超える抗体価が得られた

(文献 16 より引用・改変)

わが国においても 2000 年 2 月から 2001 年 2 月にかけて臨床試験が実施され、122 例がエントリーされた。免疫原性解析の結果、抗体価の上昇は良好で、追加接種後には全例で長期感染予防レベルを超える抗体価が得られた¹⁷⁾ (表 4)。副反応に関しても局所反応以外に特別に問題となる重大なものはなく、すべて既知の反応であった。有効性・安全性に欧米の成績と大きな差は認められなかったため、2003 年に厚生労働省に承認申請がなされ、2007 年 1 月ようやく承認された。国外で生産されるため国内での検定などを経て、近日中に発売予定となっている。わが国の Hib 髄膜炎の罹患率は、7.5/1,000,000 人 (5 歳未満人口) と報告されており¹⁸⁾、今後 Hib ワクチンが導入され、高い接種率が得られれば、導入済みの他の国々の成績と

表 5. Hib ワクチンの費用対効果分析の結果

	Hib ワクチン		差
	普及して いない場合	普及させた 場合	
効果関連			
Hib 髄膜炎患者数	478 人	56 人	-422 人
後遺症発生数	67 人	8 人	-59 人
死亡者数	22 人	3 人	-19 人
費用関連			
疾病負担	414 億円	49 億円	-365 億円
予防接種費用	0 円	283 億円	+283 億円
総費用	414 億円	332 億円	-82 億円

文献 19 より引用・改変

同様の効果が期待できる。Hib ワクチンがわが国に導入され欧米並の接種率が得られた場合の、Hib 髄膜炎の疾病負担に対する Hib ワクチンの費用対効果は、神谷ら¹⁹⁾が行ったシミュレーションによれば、年間約 82 億円と試算されている (表 5)。ただ肺炎球菌ワクチンと同様に不活化ワクチンであるため、初回生後 2 カ月以降の乳児に 4 週間隔で 3 回の接種、さらに 1 年後に 1 回の追加接種と、計 4 回の接種が必要となること、接種時期が DPT ワクチンやポリオワクチンの接種時期と重なることを考慮すると、やはり DPT ワクチンとの同時接種、混合ワクチンの形での接種などの方法を考えていく必要があると思われる。

V. おわりに

以上、肺炎球菌とインフルエンザ菌の薬剤耐性化の現状と、ワクチンの臨床的有用性について述べたが、こうしたワクチンの導入は当然のことながら耐性菌の減少にも寄与すると考えられる。また今後の方向性として、肺炎球菌ワクチンに関しては、10 価、13 価といった、ワクチンに含まれる血清型の種類をさらに増やしてカバーできる範囲を拡大する形での開発が進められている。さらにこの 2 菌種に対するワクチンの効果として、今後は髄膜炎、敗血症などのいわゆる侵襲性感染症以外にも、乳幼児で罹患率の高い中耳炎や肺炎などの疾患に対する予防効果も示されている。最近報告された 10 価肺炎球菌ワクチンの成績では、キャリアタンパク質としてインフルエンザ菌由来の D タンパク質と結合させたことにより、肺炎球菌以外に type b および non-type b のインフルエンザ菌に対しても予防効果を有するようになり、結果として肺炎球菌およびインフルエンザ菌による急性中耳炎に対して発症予防効果が認められたと報告されている²⁰⁾。

一方わが国においては、混合ワクチン化の問題も含めてワクチンの開発、導入が諸外国と比べて遅れており、今後有用なワクチンを積極的に導入していくためには、国民への啓蒙も含め、関連する小児科医、ワクチンメーカーのさらなる努力が求められている。

文 献

- 1) 岩田 敏. 1998. ペニシリン耐性肺炎球菌—臨床の立場から. 小児感染症 10: 139-146.
- 2) 紺野昌俊, 生方公子 (ペニシリン耐性肺炎球菌研究会). 1999. 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌. 協和企画通信, 東京.
- 3) 肺炎球菌等による市中感染症研究会. 1999. 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に—. Jap. J. Antibiotics 52(Suppl. B): 00-00.
- 4) 肺炎球菌等による市中感染症研究会. 2001. 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に—第 2 報. Jap. J. Antibiotics 54(Suppl. B): 00-00.
- 5) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, 山口禎夫, 大石智洋, 岩田 敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮, 生方公子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子. 2001. 本邦における 1997 年 7 月以降 3 年間の小児化膿性髄膜炎の動向. 感染症学雑誌 75: 931-939.
- 6) 砂川慶介. 2005. 全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002~2003 年) 耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について. 感染症学雑誌 79: 887-894.
- 7) Chiba, N., R. Kobayashi, K. Hasegawa, M. Morozumi, E. Nakayama, T. Tajima, S. Iwata, K. Ubukata, Acute Respiratory Diseases Study Group. 2005. Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children. J. Antimicrob. Chemother. 56: 756-760.
- 8) Ubukata, K., N. Chiba, K. Hasegawa, R. Kobayashi, S. Iwata, K. Sunakawa. 2004. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 1488-1494.
- 9) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 諸角美由紀, 岩田 敏, 砂川慶介, 生方公子. 2004. 化膿性髄膜炎例から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学解析 1999 年から 2003 年の分離株について. 感染症学雑誌 78: 835-845, 2004.
- 10) Rubin, L. G. 2000. Pneumococcal conjugate vaccines. Pediatr. Clin. North Am. 47: 269-285.
- 11) Shinefield, H. R., S. Black. 2000. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. Pediatr. Infect. Dis. J. 19: 394-397.
- 12) CDC. 2005. 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: 893-897.
- 13) Kaplan, S. L., E. O. Mason, Jr., E. R. Wald, G. E. Schutze, J. S. Bradley, T. Q. Tan, J. A. Hoffman, L. B. Givner, R. Yogev, W. J. Barson. 2004. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 113: 443-449.

- 14) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘, 岩田 敏, 黒崎知道, 馬場駿吉, 増田佐和子, 佐藤成樹, 吉村 理, 藤井正人, 嶋田耿子, 八木克憲, 矢野寿一, 杉田麟也, 藤巻 豊, 小松信行, 丹後俊郎, 小児肺炎球菌血清型研究会. 2007. 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症学雑誌 81: 59-66.
- 15) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1996. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1995. MMWR 45: 901-906.
- 16) WHO. 1998. The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. Wkly. Epidemiol. Rec. 73: 64-68.
- 17) 富樫武弘. 2002. インフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチン, DF-098) の第三相臨床試験初回接種の成績. 小児感染免疫 14: 241-245.
- 18) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷 齊, 白木和夫, 富樫武弘, 森島恒雄. 1998. 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: 209-214.
- 19) 神谷 齊, 宮崎千明, 中野貴司, 佐々木征行. 2006. インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. 日本小児科学会雑誌 110: 1214-1221.
- 20) Roman Prymula, R., P. Peeters, V. Chrobok, P. Kriz, E. Novakova, E. Kaliskova, I. Kohl, P. Lommel, J. Poolman, J.-P. Prieels, L. Schuerman. 2006. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. Lancet 367: 740-748.