第 40 回日本小児感染症学会第 75 回 ICD 講習会

細菌感染症をワクチンで制御する
―肺炎球菌とインフルエンザ菌について―

中　野　貴　司*

要旨　インフルエンザ菌は，莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株に分けられる．Hib とは，莢膜多糖体の血清型が b 型のインフルエンザ菌（*H. inf* type b）であり，化膿性髄膜炎，喉頭蓋炎，菌血症，肺炎，関節・骨髄炎などの原因となる．Hib ワクチンは結合型ワクチンであり，低月齢の乳児においても免疫原性を有する．

肺炎球菌は，小児から高齢者まですべての年齢層で肺炎の起因菌として最上位に位置し，化膿性髄膜炎や菌血症患者からの分離頻度も高い．欧米では 7 価結合型ワクチンが乳児期定期接種として用いられ，小児の IPD（invasive pneumococcal disease：侵襲性肺炎球菌感染症）減少とともに，集団免疫効果や高齢者に対する間接的な効果も報告された．

これら結合型細菌ワクチンは，乳児期の基礎免疫と追加接種により強固な免疫が獲得される．化膿性髄膜炎や肺炎は乳児から罹患が目立ち，重症化しやすいのも低年齢児である．したがって早期の接種が大切で，両ワクチンとも生後 2 カ月から接種を開始することができる．DPT など他ワクチンとの同時接種も可能である．

Ⅰ．小児における細菌感染症と予防ワクチン

子どもたちが罹患する細菌感染症は，感染部位別に「呼吸器感染症」，「消化管感染症」，「皮膚感染症」，「尿路感染症」，「骨・関節感染症」，「中枢神経感染症」，「敗血症」などに分類される．これらの起因菌として，肺炎球菌とインフルエンザ菌の頻度は非常に高い（**表 1**）．したがって，これら 2 つの菌による疾患を予防できるワクチンが存在すれば，子どもたちの受ける恩恵は極めて大きいわけである．その役割を果たすことが期待されている Hib ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチンについて概説する．

Ⅱ．多糖体ワクチンと結合型ワクチン

菌体表面の莢膜多糖体（capsular polysaccharide）は，肺炎球菌やインフルエンザ菌の主要病原因子である．莢膜多糖体の存在により，菌は食細胞の貪食に抵抗し，われわれの体内で増殖し病原性を発揮する．しかし，血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在すれば，菌には抗体さらには補体が結合し（オプソニン化），細菌は容易に貪食され生体内から排除される．これが，肺炎球菌や Hib による疾患を防御する免疫機序である．（**図 1**）[1〜4]．

Key words：多糖体ワクチン，結合型ワクチン，Hib ワクチン，肺炎球菌ワクチン
* 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室　Takashi Nakano
〔〒 514-0125 津市大里窪田町 357〕

表 1　小児期における主な感染症と起因菌の頻度

- 細菌性肺炎・中耳炎
  肺炎球菌＞インフルエンザ菌≫黄色ブドウ球菌，溶連菌，モラクセラなど
- 喉頭蓋炎
  インフルエンザ菌≫その他
- 化膿性髄膜炎
  インフルエンザ菌＞肺炎球菌≫その他
- 骨・関節・軟部組織感染症
  黄色ブドウ球菌≫インフルエンザ菌，肺炎球菌，溶連菌　など

表 2　細菌多糖体ワクチンの弱点

- 免疫原性が弱い
- T 細胞非依存抗原であるため，乳児や低年齢児では十分な免疫を誘導できない
- 侵襲性感染症（invasive infection）罹患のハイリスクグループである HIV 感染者，血液腫瘍患者，骨髄移植患者などで免疫原性が不良である
- 接種により獲得された免疫は数年後には減弱し，追加接種によるブースター効果は認められない
- 気道粘膜での菌定着を防ぐ効果はあまり期待できず，集団免疫効果に乏しい

（文献 1，4）より引用）

この理論からわかるように，肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する能動免疫を個体に付与する細菌ワクチンの主成分は莢膜多糖体抗原である．肺炎球菌・インフルエンザ菌とも最初に多糖体ワクチン（polysaccharide vaccine）が開発され，一定の効果が確認された．しかし多糖体ワクチンには，**表 2** に示すような弱点があった．それらを克服する目的で開発されたのが，結合型ワクチン（conjugate vaccine）であった[1,2,4]．

結合型ワクチンと多糖体ワクチンとは，どこが異なるのか．結合型ワクチンは，担体となるキャリア蛋白に莢膜多糖体を結合させてあることが特徴である．多糖体は元来 T 細胞非依存性抗原であり，B 細胞を直接刺激する．しかし乳児の B 細胞は未熟で，多糖体抗原の刺激に対する免疫応答が十分ではない．そのため，多糖体ワクチンでは乳児に免疫を付与することができない．しかし，キャリア蛋白を結合させることにより，多糖体は T 細胞依存性抗原に変換される．したがって，結合型

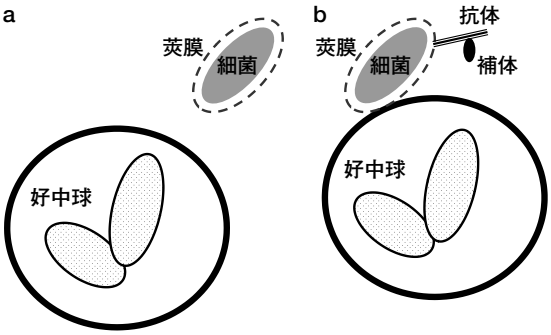

図 1　細菌の莢膜多糖体と食細胞による貪食（肺炎球菌，Hib など）

a：菌体表面には莢膜多糖体が存在し，食細胞による貪食に抵抗している．

b：莢膜に対する抗体，さらに補体が菌に結合しオプソニン化を受けると，細菌は貪食される．肺炎球菌や Hib のワクチンは，この抗体を誘導する．

（文献 1〜4）より引用）

ワクチンは乳児に接種しても良好な免疫反応を誘導することができ，効果を期待できるのである[1〜4]．

Ⅲ．Hib ワクチン

1．インフルエンザ菌と Hib ワクチン

グラム陰性桿菌であるインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*：*H. inf*）は，莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株に分けられる．莢膜株はさらに，莢膜多糖体の抗原性により a，b，c，d，e，f の 6 血清型に分類される．Hib とは，莢膜多糖体の血清型が b 型であるインフルエンザ菌（*H. inf* type b）の略称である（**表 3**）．

中耳炎，副鼻腔炎などの上気道感染症や重症ではないインフルエンザ菌感染症の多くは無莢膜株が原因である．Hib は主として，重症度の高い侵襲性感染症（invasive infection）の原因となる．Invasive infection とは，髄液・関節液・血液など本来は無菌環境である身体の部位から原因菌が分離される感染症のことを指す．具体的には化膿性髄膜炎，喉頭蓋炎，菌血症，血液培養陽性の肺炎，関節炎，骨髄炎などであるが，最も頻度が高いものは髄膜炎である．**図 2** にワクチンが導入される以前に発生していた重症 Hib 感染症の頻度を示した[5]．Hib ワクチンによりこれらの疾患を予防することが期待できる．Hib ワクチンを導入した国々

表 3　インフルエンザ菌の分類

株（血清型）		疾　患	好発年齢層
莢膜株	b	化膿性髄膜炎，肺炎，喉頭蓋炎，菌血症 ➡ 全身性疾患 （重篤な侵襲性感染症を引き起こす）	乳幼児 （95％が 5 歳未満）
	a，c，d，e，f	上記と同様（ただし，まれ）	乳幼児
無莢膜株		気管支炎，中耳炎，結膜炎，副鼻腔炎 ➡ 局所感染（比較的軽症）	小児，成人

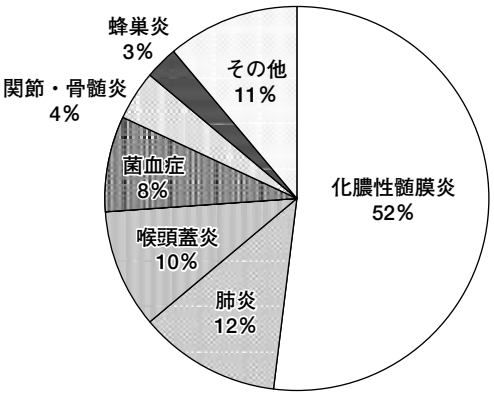

図 2　Hib が原因となる疾患の頻度分類（Hib ワクチンを導入していない状況で）（文献 5）より引用して作成）

表 4　Hib ワクチン導入による効果

国・地域	対症とした 5 歳未満人口（千人）	Hib 髄膜炎罹患率（導入前→導入後）	重症 Hib 感染症罹患率（導入前→導入後）
米国	20,524	54→＜1	88→1.6
英国	3,831	24→0.6	36→1
ドイツ	4,115	23→0.9	46→1.3
スカンジナビア	1,581	31→＜1	51→1
オーストラリア	1,360	25→6	59→16
イスラエル	566	18→＜1	34→＜1
チリ	1,500	40→＜2	～

（文献 5）より引用して作成）

では，髄膜炎はじめ重症 Hib 疾患の目ざましい減少が確認されている（**表 4**）[5]．

2．Hib ワクチンの使い方

1）接種対象と開始月齢

わが国で認可された Hib ワクチン（アクトヒブ®）は，莢膜多糖体の構成成分であるポリリボシルリビトールリン酸（polyribosylribitol phosphate：PRP）にキャリア蛋白として破傷風トキソイドを結合させたワクチンである．接種対象者は 2 カ月齢以上 5 歳未満の小児であるが，できるだけ乳児早期に接種を開始することが望ましい．その理由は，Hib 髄膜炎は生後 3 カ月頃から発症が認められ，生後 6 カ月～1 歳代の患者が最も多いからである．2 カ月齢以上 7 カ月齢未満での接種開始を標準とする．

2）接種回数と間隔

接種開始月齢が 2 カ月以上 7 カ月未満の場合，初回免疫として通常 4～8 週間の間隔で 3 回接種する．医師が必要と認めた場合は，3 週間の間隔での接種も可能である．追加のブースター接種は，初回免疫後おおむね 1 年後に行う．

接種開始齢が 7 カ月以上 12 カ月未満の場合，初回免疫は 2 回で 1 年後に追加接種を行うと添付文書に記載がある．接種開始齢が 1 歳以上 5 歳未満の場合は，1 回接種のみで追加接種は行わない．ただし，これら年長児への接種回数はあくまで接種もれ者対策であり，Hib 髄膜炎を予防するためには乳児期早期からの接種が大切であることは前述した．

3）他のワクチンとの同時接種

Hib ワクチンの添付文書には「医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時接種することができる」と記載されている．これは定期接種である DPT ワクチンなど乳児早期に接種される他のワクチンとの同時接種も可能であるという意味であり，接種間隔が 3 週間でも可としてあることも DPT との同時接種も念頭に置いてのことである．

表 5　Hib ワクチンと DPT〜同時接種と混合接種での抗体価比較

	接種方法	
A 群	DPT，Hib，IPV	，：それぞれを別々の部位に接種
B 群	DPT＋IPV，Hib	＋：混合して 1 本の注射器で接種
C 群	DPT＋Hib，IPV	（A，B，C，D 群ともそれぞれ 30 例ずつ）
D 群	DPT＋Hib＋IPV	

⇒ 2 回接種後の PRP 抗体価（GMT 平均値と防御抗体価レベル以上の児が占める割合）

	A 群	B 群	C 群	D 群
GMT（μg/m*l*）	3.94	3.10	0.38	0.56
PRP 抗体＞0.15 μg/m*l*	93%	93%	78%	79%
PRP 抗体＞1.0 μg/m*l*	87%	77%	19%	48%

（文献 2，9）より引用して作成）

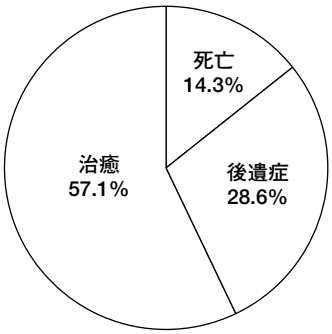

図 3　肺炎球菌による化膿性髄膜炎の予後
【調査期間】1996 年 2 月 1 日〜1997 年 1 月 31 日の 1 年間
【調査地域】北海道，千葉県，神奈川県，愛知県，三重県，鳥取県の 181 病院
【調査対象】調査地域の病院で調査期間中に報告された 6 歳未満児の化膿性髄膜炎 80 例のうち，肺炎球菌による髄膜炎 14 例　（文献 10）より作成）

ただし，同時接種の場合は，それぞれのワクチンを別の部位（例えば右上腕と左上腕）に接種する．現在のわが国の規定では，Hib ワクチンを他のワクチンと一緒に 1 本の注射器に混合して接種してはいけない．

Hib ワクチンと DPT を一緒に混ぜて接種すると，同時に別々の部位に接種した場合と比較して抗 PRP 抗体（Hib に対する防御免疫を反映する抗体価．発症予防のためには 0.15 μg/m*l* 以上，さらに長期的な予防効果のためには 1.00 μg/m*l* 以上の抗体価が必要とされている）[6〜8]の上昇が不良という報告がある[6,9]（**表 5**）．その一方で，欧州諸国では Hib ワクチンと DPT が混合された製剤も認可使用されている．これは，抗体価は低くても発症防御レベル以上で，追加のブースター接種もしっかり実施すれば十分有効という見解に基づいたものである．確かに混合製剤となれば，接種される子どもの痛みや負担も軽減されるわけであり，わが国でも今後臨床研究を実施したうえで，その是非を決定すべきであろう．

Ⅳ．肺炎球菌ワクチン

1．小児における肺炎球菌感染症

肺炎球菌による侵襲性感染症も Hib と同様に重篤な病態に関与し，侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）と総称される．化膿性髄膜炎や菌血症がこれに含まれるが，細菌性肺炎や中耳炎の起因菌としても，肺炎球菌は最上位に位置する[1]．

IPD は生命予後不良や後遺症につながることもしばしばであり，子どもたちや家族にとって大きな負担である．化膿性髄膜炎に関するわが国での調査結果では，肺炎球菌による髄膜炎の予後は Hib よりも不良である（**図 3**）[10]．本調査において年間の発生患者数は Hib 髄膜炎の 1/4 程度であったが，予後不良例が占める割合は 2 倍という結果であった．

抗菌薬が使用されるようになった現在でも，肺炎は途上国を中心に今でも世界中で多くの子どもたちの命を奪っている．また中耳炎は，年少児が頻繁にかかる疾患であり，耐性菌の増加とも相まっ

表 6　IPD の年齢別罹患率（米国）

年齢	年間罹患率/人口 10 万当たり
2 歳未満	167
2〜4 歳	36
5〜9 歳	6
10〜19 歳	3

6〜11 カ月齢での罹患率を計算すると 235 とさらに高い！

*IPD（invasive pneumococcal disease）：髄膜炎，菌血症，血液培養陽性の肺炎など

（文献 11）より引用）

て難治化や反復罹患が問題となっている．乳児保育など年少児が集団生活を送る機会は近年増加しており，多くの子どもたちが濃厚接触する環境化における菌伝播のリスクも議論されている．

肺炎球菌感染症の疾病負担は，年齢の低い小児で特に大きい．中耳炎や肺炎など呼吸器感染症で受診や入院する患児は，乳児をはじめ低年齢児が多い．また，IPD に関する米国の統計を**表 6** に示すが，圧倒的に低年齢児で頻度が高い[11]．

2．7 価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV-7）

7 価結合型肺炎球菌ワクチン（7-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV-7）（Prevenar®）は，非病原性のジフテリア蛋白 CRM197 に 7 種の血清型の肺炎球菌多糖体を結合させたワクチンである．肺炎球菌には 90 以上の血清型の菌が存在するが，髄膜炎や菌血症などの IPD を引き起こす血清型は概ねいくつかに限定されており，PCV-7 はそれらのなかで頻度の高い 4，6B，9V，14，18C，19F，23F という 7 つの血清型を含有するワクチンである．

PCV-7 導入前の米国では，2 歳未満の IPD 患者から分離された肺炎球菌のうち，PCV-7 でカバーできる 7 種の血清型に属した菌の割合は 83％であったという疫学データが報告されており[12]，PCV-7 導入により理論上は IPD の 8 割以上を予防することが期待されるわけである．

IPD 起因菌として分離される肺炎球菌の血清型は，地域や国によって異なるともいわれている．しかし，わが国の肺炎球菌感染症に対する PCV-7 の血清型カバー率を解析した研究報告の結果[13〜18]をみると，髄膜炎や IPD に対しては 70〜90％のカバー率，中耳炎では 60％台のカバー率という結果で，PCV-7 により米国に匹敵する程度の IPD 予防が可能であると考えられる[1]．

3．PCV-7 の接種スケジュール

米国では，2，4，6 カ月時に計 3 回接種して基礎免疫が完了，その後 12〜15 カ月時に追加のブースター接種を行う．本ワクチンはすでに多くの国で定期接種として用いられているが，基礎免疫 3 回の接種時期を 2，3，4 カ月時と定めている国もある．また，基礎免疫は 2 回接種で 2，4 カ月あるいは 3，5 カ月に行い，12 カ月頃に追加のブースター接種をする国もある．各国での接種スケジュールの詳細については，参考文献[1,11]を参照いただきたい．

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

PCV-7 は通常乳児期に接種を開始するため，同時期に接種する他のワクチンとの間でお互いの免疫獲得に影響を与えないことが大切である．DPT，経口生ポリオワクチン，不活化ポリオワクチン，B 型肝炎，MMR，水痘ワクチンなどと同時接種した際の成績が報告されており，いずれのワクチンとの間でもお互いの免疫付与に悪影響は及ぼさないことが確認されている[1]．すなわち，一度の受診機会に他の予防接種と同時に接種することが可能で，ただし 1 本の注射器には混ぜずに，別々の注射器で部位を変えて接種する．

4．PCV-7 の有効性

米国で PCV-7 が定期接種として導入されたのは 2000 年であった．その数年後には，IPD の罹患率が 5 歳未満小児で 94％減少したことが確認された[1]．**図 4** は，PCV-7 導入前後での 7 種の血清型による IPD 患者の年齢群別罹患率の推移を調査した結果である[19]．

さらに興味深い結果として，65 歳以上高齢者においても 65％の減少が観察された（図 4）．5 歳未満児は PCV-7 の接種対象年齢であるが，65 歳以

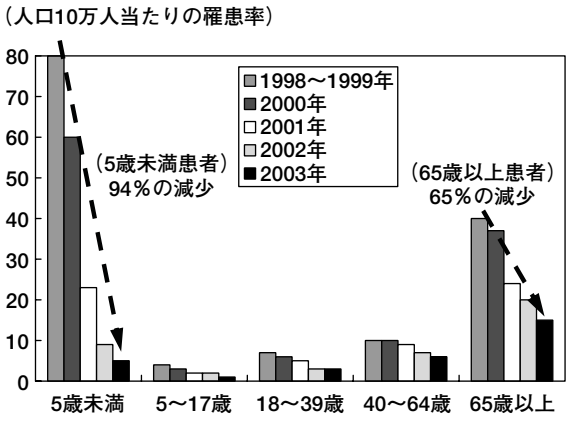

図 4　PCV-7 に含まれる血清型肺炎球菌による IPD のワクチン導入前後における年齢群別患者数推移（米国；1998～2003 年）（文献 19）より引用して作成）

上の世代は PCV-7 の接種を受けておらず，これは集団免疫による間接効果，すなわち子どもたちの鼻咽頭における PCV-7 血清型菌の保菌が減少した結果，周囲の高齢者への感染伝播の機会が減り，高齢者の IPD も減少したと考察されている．高齢者においては IPD の致死率は小児よりはるかに高く，社会全体として PCV-7 の恩恵が得られたとしたら大変素晴らしいことである．

5．多価ワクチンの開発

米国，わが国とも IPD の 7 割以上が PCV-7 でカバーできる血清型の肺炎球菌が原因であることはすでに述べたが，より多種類の血清型をカバーできるワクチンがあれば，さらに有用である．

11 価結合型ワクチンの成績[20]を紹介する．本ワクチンは，11 種類の血清型の多糖体抗原がインフルエンザ菌の D 蛋白に結合されたワクチンである．キャリア蛋白としてインフルエンザ菌の D 蛋白を用いることにより，肺炎球菌とインフルエンザ菌双方に対する予防効果を狙ったものであり，それら 2 種類の菌が主原因となる中耳炎に対しても一定の予防効果が得られた[20]．しかし，血清型 3 に対する予防効果が不十分であったため，10 価 conjugate ワクチンとして実用化を目指している．PCV-7 に含まれる 7 血清型に加えて，1，5，7F の血清型多糖体抗原を含有する（**図 5**）．

一方，PCV-7 と同じくジフテリア蛋白 CRM197

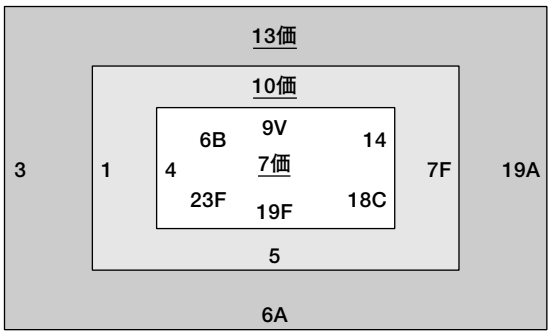

図 5　結合型肺炎球菌ワクチン（開発中のものを含む）（文献 1）より引用）

をキャリア蛋白に用いた 13 価 conjugate ワクチンもすでに一部の国では承認されている．これは 10 価ワクチンの血清型にさらに 3，6A，19A を加えたものである（図 5）．

おわりに

小児期重症感染症の起因菌として Hib と肺炎球菌の頻度は高く，低年齢児においてより疾病負担が大きいという共通点がある．一方，Hib および肺炎球菌感染症は，有効な結合型ワクチンを用いて予防することができる．これらのワクチンは乳児早期から接種が可能であり，接種対象月齢に達したらなるべく早期に接種し，子どもたちを感染症から守ることが大切である．

文　献

1）中野貴司：肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来．改訂版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開（松本慶蔵監修）．医薬ジャーナル社，東京，2009，37-55
2）中野貴司：Hib ワクチンの現状．臨床と微生物 36：45-49，2009
3）中野貴司：Hib ワクチンの使い方．小児科 48：1733-1738，2007
4）中野貴司：ワクチンによる感染予防の実際-2）細菌感染症．化学療法の領域 25（増刊号）：1172-1176，2009
5）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 the polysaccharide vaccine

and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13：302-317, 2000
6) Chandran A, et al：*Haemophilus influenzae* vaccines. Vaccine, 5th ed (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds.). Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, 157-176
7) Anderson P：The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. J Infect Dis 149：1034-1035, 1984
8) Kayhty H, et al：The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. J Infect Dis 147：1100, 1983
9) Eskola J, et al：Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Hib conjugate vaccine. Lancet 348：1688-1692, 1996
10) 加藤達夫，他：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 10：209-214，1998
11) Black S, et al：Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. Vaccine, 5th ed (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds.). Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, 531-567
12) Whitney CG, et al：Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348：1737-1746, 2003
13) Ubukata K, et al：Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 48：1488-1493, 2004
14) 砂川慶介：新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究．平成 19 年度全国疫学研究のまとめ．厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業（H19・新興-一般-002），2008
15) 神谷 齊：ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究．厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業．平成 19 年度総括・分担報告書，2008，1-17
16) 西村龍夫，他：小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討．日児誌 112：973-980，2008
17) 神谷 齊，他：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．感染症誌 81：59-66，2007
18) Hotomi M, et al：Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. J Clin Microbiol 56：3808-3810, 2008
19) CDC：Direct and indirect effects oh routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. Morb Mortal Wkly Rep 54：893-897, 2005
20) Prymula R, et al：Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*：a randomised double-blind efficacy study. Lancet 367：740-748, 2006

＊ ＊ ＊