

原著

7 価肺炎球菌結合型ワクチン 1 回接種後に 24F 血清型肺炎球菌性髄膜炎を発症した 1 例

原 田 真 菜¹⁾ 中 村 明日香¹⁾ 李 翼¹⁾
 新 妻 隆 広¹⁾ 木 下 恵 司¹⁾ 大 日 方 薫²⁾
 大 石 和 徳³⁾ 和 田 昭 仁⁴⁾ 石和田 稔 彦⁵⁾
 清 水 俊 明⁶⁾

要旨 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) を 1 回接種 1 カ月後に肺炎球菌性髄膜炎を発症した 1 歳 10 カ月例を経験した。分離培養した肺炎球菌の血清型は 24F であり、PCV7 に含まれないワクチン非関連血清型 (NVT: non-vaccine serotypes) であった。治療反応性は良好であり、速やかに回復し、後遺症なく治癒した。24F 型は PCV13 や、23 価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン (PPV23) にも含まれていないまれな血清型であった。今後、ワクチン接種率の上昇が期待されるが、日本でも NVT による侵襲性肺炎球菌感染症の増加には注意が必要である。

はじめに

肺炎球菌は小児における中耳炎、副鼻腔炎などの局所感染症のみならず、髄膜炎、菌血症や肺炎など全身感染症における主要な原因菌である。日本での小児細菌性髄膜炎の検出状況では、肺炎球菌はインフルエンザ菌に次いで頻度が高く、重篤な経過をたどることが多い¹⁾。

7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine) は、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD: invasive pneumococcal disease) の原因血清型より選択された 4, 6B, 9V, 14,

18C, 19F, 23F の血清型を含む 7 価ワクチンであり、わが国では 2010 年 2 月より接種が開始され、2010 年 10 月には厚生労働省において小児の定期接種化の方針が検討された。その臨床効果については種々の報告によって明らかとなっており、小児における IPD に対する治療戦略として重要である²⁾。一方、PCV7 導入による問題点として、ワクチンに含まれない血清型による IPD の増加がある³⁾。

I. 症 例

1 歳 10 カ月、女児。

Key words : 7 価肺炎球菌結合型ワクチン, 肺炎球菌性髄膜炎, ワクチン非関連血清型, 血清型 24F

- 1) 越谷市立病院小児科
〔〒 343-8577 越谷市東越谷 10-47-1〕
- 2) 順天堂大学医学部附属浦安病院小児科
- 3) 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター
- 4) 国立感染症研究所細菌第一部
- 5) 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部
- 6) 順天堂大学小児科

表 1 入院時検査

WBC	23,900/ μ l	髄液検査
Neut	81.5%	細胞数 6,402/3 μ l
Lymph	15.0%	(多核球:6,023, 単球:379)
Mono	1.0%	糖 1 mg/dl
Eosino	1.2%	蛋白 337 mg/dl
Baso	0.5%	
Hb	12.2 g/dl	インフルエンザウイルス迅速検査:陰性
Plt	23.4 $\times 10^4$ / μ l	
AST	31 IU/l	髄液培養:S. pneumoniae (血清型 24F)
ALT	12 IU/l	PCG MIC:<0.06 μ g/ml
CK	71 IU/l	血液培養:S. pneumoniae
Na	130 mEq/l	後鼻腔培養:S. pneumoniae, H. influenzae
K	4.2 mEq/l	
Cl	101 mEq/l	
Glu	116 mg/dl	
CRP	5.5 mg/dl	
PT-INR	1.70	
APTT	42.7	
FDP	7.4 μ g/dl	
D-dimmer	4.4 μ g/dl	

表 2 第 2 病日 (入院日) および第 15 病日の OPK 活性と IgG 濃度

血清型	2010.7.23 (第 2 病日)		2010.8.6 (第 15 病日)
	OPK 活性	IgG 濃度 (μ g/ml)	IgG 濃度 (μ g/ml)
4	—	1.525	1.371
6B	28	2.331	1.843
9V	—	3.314	2.935
14	7,147	3.87	5.26
18C	—	5.321	3.933
19F	27	2.27	1.788
23F	2,114	1.715	1.239

主訴: 発熱, けいれん.

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし. 約 1 カ月前に Hib ワクチンおよび PCV7 の初回接種が行われた.

現病歴: 発熱 2 日目より活気不良となり, 5 分間の間代性けいれんが出現したため, 救急搬送された.

入院時現症 (表 1): 体温 39.9°C, 心拍数 120/分, 血圧 110/70 mmHg, 呼吸数 35/分. 鎮痙後の意識レベルは JCS 100 であった. 項部硬直を認め

たが, 深部腱反射は正常であった.

咽頭所見および胸腹部所見に異常はなかった.

検査所見: 白血球数 23,900/ μ l, CRP 5.5 mg/dl と増加しており, 電解質では低 Na 血症を認め, 凝固機能検査にて PT および APTT の軽度延長, FDP, D-dimmer の上昇を認めた. 髄液検査では, 細胞数 6,402/3 μ l (多核球優位) であり, 髄液中の糖低下, 蛋白増多を認めた. 頭部単純 CT 検査では異常所見なく, 髄液, 血液および後鼻腔の各培養にて *Streptococcus pneumoniae* が分離された. 抗菌薬感受性は Penicillin G<0.06 μ g/ml (PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*) であり, 後に判明した血清型は 24F であった. 入院時と発症約 2 週間後の血清を用いて, 第 3 世代 ELISA 法による肺炎球菌血清型特異的 IgG 抗体濃度の測定を行った⁴⁾. 表 2 に示すように, PCV7 に含まれる 7 価の血清型において, すべて感染防御に必要な IgG 抗体濃度, WHO の推奨する基準である 0.35 μ g/ml 以上が得られていた⁵⁾. また, 肺炎球菌に対する血清オプソニン活性をケミルミネッセンス (CL) 法により測定したところ⁶⁾, 血清型 6B, 14, 19F, 23 におけるオプソニン活性はカットオフ値である 8 以上の有効な値であっ

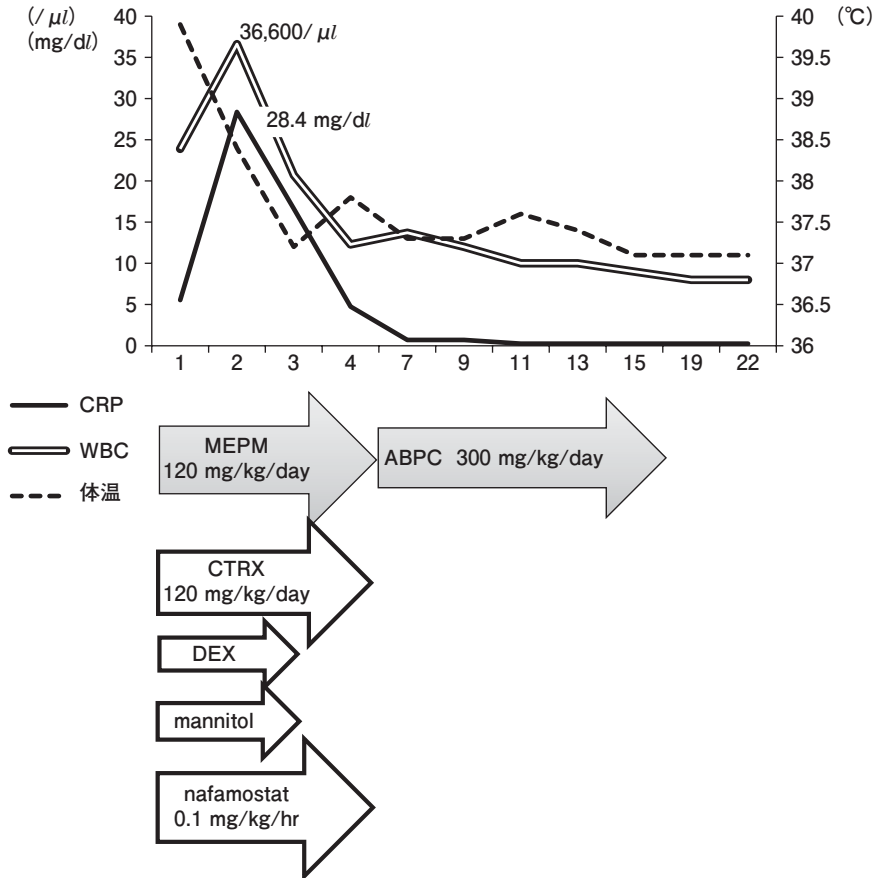


図 入院後の治療経過

た⁷⁾。発症後約2週間の検査では、各血清型におけるIgG抗体濃度の明らかな変化はなかった。

治療経過：初期抗菌薬はMeropenem, Ceftriaxoneの2剤で開始し、Dexamethasone, MannitolおよびNafamostatの投与を開始した。入院翌日より解熱傾向となり、全身状態の改善を認めた。入院2日目のWBC 36,600/ μ l, CRP 28.4 mg/dlをピークに炎症反応は速やかに低下した。入院4日目に血液および髄液培養から分離された肺炎球菌はPSSPであったため、Ampicillin (ABPC)の単剤投与とし、入院11日目にCRPの陰性化を確認した。15日目にABPCを中止したが、髄膜炎の再燃はなかった(図)。入院中に施行された脳波、聴性脳幹反応および頭部単純MRI検査では異常所見は認められなかった。3歳となった現在も発達・発育は正常であり、神経学的後遺症なく経過

している。

II. 考 察

肺炎球菌の血清型は菌表層の莢膜ポリサッカライドにより決定され、現在までに93の血清型があるとされている。PCV7は小児期IPDにおいて頻度の高い原因血清型より選択された7価肺炎球菌ワクチンであり、わが国では2010年2月より接種が開始されている。

2000年よりPCV7の接種が認可され、定期接種化された米国では、カリフォルニア州で行われた37,868人の乳幼児を対象とした二重盲検試験で、PCV7の3回以上接種または3回接種と追加接種1回により、IPDが97.4%減少した⁸⁾。また、間接的な効果として肺炎球菌ワクチンを受けていない人の肺炎球菌性感染症を減少させる、集団免

疫効果 (herd immunity) も期待されている。PCV7 導入後に接種対象外の成人や新生児における肺炎球菌感染症の発症を抑制するとの報告があり、ワクチンによる予防効果が明らかとなっている⁹⁾。

しかし、PCV7 導入による問題点として、ワクチン非関連血清型 (NVT: non-vaccine serotypes) である 19A, 24F, 15A, 33F, 23A などによる IPD が増加しており、特に 19A による IPD がヨーロッパや米国を中心に問題となっている^{3,10,11)}。そのため、PCV7 に含まれていない血清型 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A の 6 種を加えた 13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) が、2009 年 7 月にチリで初めて承認された。その後、2009 年 12 月にヨーロッパで、引き続き 2010 年 2 月に米国において承認され、定期予防接種において PCV7 から変更されており、その臨床的效果については明らかになりつつある^{12,13)}。わが国の小児 IPD における分離株においても、PCV13 に追加された 6 種の血清型のカバー率は 14.0~18.5% であり、高い有効性が得られるものと期待される¹⁴⁾。

一方、コンジュゲートワクチン接種によって、ワクチン血清型 (VT: vaccine serotypes) だけでなく、その関連型 (VRT: vaccine-related serotypes) である 6C, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A, 23B に対しても IgG 抗体価が上昇するという報告がある^{4,5)}。血清型 24F は、PCV7, PCV13, さらに 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) にも含まれていない NVT であり、抗体交差反応は期待できない血清型である。ワクチンの効果判定には、莖膜ポリサッカライドに対する抗体濃度で示される量的評価と、抗体のオプソニン活性で示される質的評価が用いられる。今回の症例では、PCV7 に含まれる 7 価の血清型において、すべて感染防御に必要な IgG 抗体濃度が得られていた。さらに、血清型 6B, 14, 19F, 23 についてそれぞれオプソニン活性は、カットオフ以上の有効な値であった。発症 2 週間後の検査では血清型 14 のみ抗体濃度の上昇があり、他血清型の抗体濃度は上昇していなかった。

一方、IPD 感染後に PCV7 を接種した場合、感染した血清型に対する特異的 IgG 抗体濃度の上昇がみられないとの報告がある¹⁵⁾。今回の髄膜炎

罹患によっても、24F 特異的 IgG 抗体、あるいはオプソニン効果が上昇しない可能性がある。しかし、24F における抗体濃度およびオプソニン活性は測定することができなかった。14 型以外の特異的 IgG 抗体濃度値は上昇しておらず、患児には IPD 予防のため、スケジュール通りの PCV7 追加接種が必要であると考えられた。

わが国では、厚生労働省で小児における PCV7 の定期接種化が検討され、各自治体においても公費助成が開始されており、今後 PCV7 の普及が進むと考えられる。ワクチン接種率の上昇が期待される一方、日本においても NVT による IPD の増加には注意する必要がある。また、増加傾向にある NVT に対する IPD 予防として、より多くの血清型をカバーし、VRT に対する交叉免疫が期待できる 6A や 19A などの血清型が含まれる PCV13 の早期承認が必要である。米国では PCV7 から PCV13 に全面切り替えが完了しており、早期に諸外国とのワクチンギャップを解消すべきであろう。さらにまれな血清型にも対応可能な、莖膜血清型によらないワクチンの開発が望まれる。

謝辞：菌株の血清型同定をしていただきました北里大学北里生命科学研究所 生方公子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 砂川慶介, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2007~2008). 感染症誌 84: 33-41, 2010
- 2) 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
- 3) Salleras L, et al: IPD serotype changes in children aged <2 years post 7vPCV. Clin Microbiol Infect 15: 997-1001, 2009
- 4) Wernette CM, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. Clin Diagn Lab Immunol 10: 514-519, 2003
- 5) World Health Organization: Who expert committee on biological standardization. WHO Technical Report Series 927: 92, 2005

- 6) Romero-Steiner S, et al : Multilaboratory evaluation of a viability assay for the measurement of opsonophagocytic antibodies specific to the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 10 : 1019-1024, 2003
- 7) Schuerman L, et al : ELISA IgG concentrations and opsonophagocytic activity following pneumococcal protein D conjugate vaccination and relationship to efficacy against acute otitis media. *Vaccine* 25 : 1962-1968, 2007
- 8) Calatayud L, et al : Serotype and genotype replacement among macrolide-resistant invasive pneumococci in adults : Mechanisms of resistance and association with different transposons. *J Clin Microbiol* 48 : 1310-1316, 2010
- 9) Gertz RE Jr, et al ; Active Bacterial Core Surveillance Team : Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotype 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 201 : 770-775, 2010
- 10) Hsu HE, et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 36 : 244-256, 2009
- 11) Critchley IA, et al : Prevalence of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among isolates from U. S. children in 2005-2006 and activity of faropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 52 : 2639-2643, 2008
- 12) Rubin JL, et al : Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. *Vaccine* 48 : 7634-7643, 2010
- 13) Salisbury D : Introduction of Prevenar 13 into the childhood immunisation programme. *Department of Health* 8 : 2-8, 2010
- 14) 千葉菜穂子, 他 : 化膿性髄膜炎例から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学解析—1993年から2002年の分離株について. *日本化学療法学会雑誌* 51 : 551-560, 2003
- 15) Borrow R, et al : Serotype-specific immune unresponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Infect Immun* 76 : 5305-5309, 2008

A case of serotype 24F pneumococcal meningitis after single inoculation of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine

Mana HARADA¹, Asuka NAKAMURA¹, Tsubasa LEE¹, Takahiro NIIZUMA¹,
Keiji KINOSITA¹, Kaoru OBINATA², Kazunori OISHI³, Akihito WADA⁴,
Naruhiko ISHIWADA⁵, Toshiaki SHIMIZU⁶

- 1) *Department of Pediatrics, Koshigaya Municipal Hospital*
 2) *Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital*
 3) *International Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University*
 4) *Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases*
 5) *Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital*
 6) *Department of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine*

A one year five month old female infant developed pneumococcal meningitis one month after the first inoculation of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7). The pneumococcal serotype was 24F which was non-vaccine serotypes (NVT) not included in PCV7. She recovered immediately without sequelae by conventional therapy. Rare serotype such as 24F is not included in PCV13 or PPV23. It is forewarned that invasive pneumococcal disease by non-vaccine serotypes would increase in Japan.

(受付 : 2011 年 9 月 22 日, 受理 : 2012 年 3 月 12 日)