

日本小児感染症学会若手会員研修会第5回福島セミナー

## PCV7, ヒブワクチン普及後の肺炎球菌およびインフルエンザ菌感染症診療における課題

グループワーク：グループ A

加藤 耕 治<sup>1)</sup> 浅野 裕一朗<sup>2)</sup> 大野 真由美<sup>3)</sup>

中村 孝 裕<sup>4)</sup> 林 歩 実<sup>5)</sup>

チューター

成相 昭 吉<sup>6)</sup>

**要旨** 乳幼児の多くは肺炎球菌やインフルエンザ菌を上咽頭に定着させている。この無症候性定着が発端となり、肺炎や髄膜炎などが生じるとされる。日本、米国ともに肺炎球菌結合型ワクチン・ヘモフィルスインフルエンザb型ワクチンの導入以降、両菌による侵襲性感染症は減少傾向にある。しかし、肺炎球菌やインフルエンザ菌の保菌率はワクチンの導入前後で変化はなく、同時にワクチンに含まれない血清型の肺炎球菌やb型以外のインフルエンザ菌による侵襲性感染症の報告が多くなっている。また、本来上咽頭の常在菌であるモラキセラ・カタラーリスによる菌血症の1例が、ワクチン接種後の生来健康な乳児に発症したとする報告もある。乳幼児の感染症においては、侵入門戸である上咽頭の培養を採取することが重要であるとともに、ワクチン普及後に伴い原因菌やその血清型の変化が進むと考えられ、今後の疫学的データに注目する必要がある。

### はじめに

2008年にインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが、2010年に7価肺炎球菌結合型ワクチン(7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: PCV7)が日本でも発売された。Hib、肺炎球菌は特に乳幼児で侵襲性感染症の原因となる頻度の高い細菌である。ワクチンの導入とともに、Hib・肺炎球菌による感染症は減少傾向を示しているが、日本に先だってワクチンの導入されていた欧米諸国で

は、新たな課題も報告されている。そこで、第5回小児感染症夏季セミナー in 磐梯熱海において、AグループではPCV7、Hibワクチン普及後の肺炎球菌およびインフルエンザ菌感染症診療における今後の課題について検討した。その概要を報告する。

### I. 発症の契機となる上咽頭への無症候性定着： 上咽頭培養の重要性

上咽頭培養の標準的な採取方法を図1に示す。

**Key words** : 上咽頭培養, ヒブワクチン, 肺炎球菌ワクチン, 無症候性定着, 侵襲性感染症

1) トヨタ記念病院 2) 公立岩瀬病院 3) 札幌医科大学附属病院 4) 東邦大学大学院

5) 獨協医科大学病院 6) 横浜南共済病院

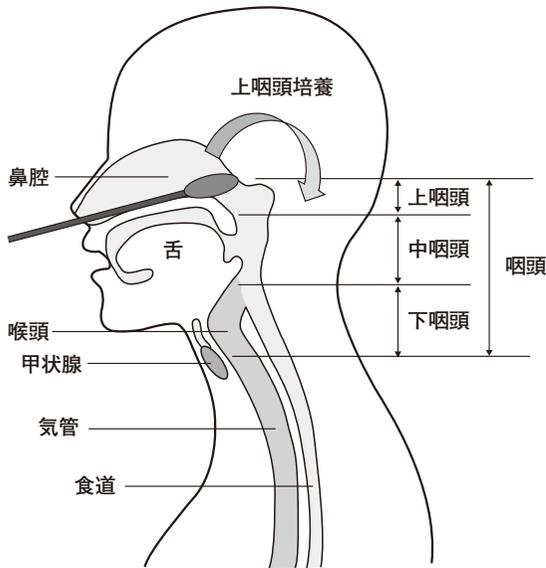


図 1 上咽頭培養の標準的な採取方法

スワブを鼻腔から上咽頭に挿入し、後鼻腔後壁に突きあたったら 180 度回転させる。

まず、スワブを鼻腔から上咽頭に挿入し、後鼻腔後壁に突きあたったらスワブを 180 度回転させる、もしくは 5 秒間静置した後にゆっくり抜く<sup>1)</sup>。

乳幼児の多くは、肺炎球菌やインフルエンザ菌を上咽頭に定着させていることが知られている。武内ら<sup>2)</sup>は、保育園入園時から 1 年間の肺炎球菌、インフルエンザ菌の無症候性定着（保菌）率を報告しており、入園時にインフルエンザ菌は 49.9%、肺炎球菌は 27.8%であったのが、1 年後にはほとんどすべての児が両菌を保菌していたと報告している。

Hib ワクチン導入後、Hib は上咽頭培養においてほとんど検出されなくなったが、Hib 以外のインフルエンザ菌は引き続き保菌されていることが報告されている<sup>3)</sup>。肺炎球菌に関しては、成相ら<sup>4)</sup>は、乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型の変化を調べ、PCV7 普及前の 2010 年には PCV7 に含まれる血清型（vaccine type：VT）が 61.4%を占めたのが、PCV7 の接種率が向上した 2012 年には 16.3%まで減少し、代わって PCV7 に含まれない血清型（non-vaccine type：NVT）が増加したことを報告している。その結果、乳幼児下気道感染症例の

上咽頭における肺炎球菌の保菌率は、PCV7 普及前後でも約 22%で推移し変動はなかった。

このように、多くの乳幼児がインフルエンザ菌と肺炎球菌を保菌しているが、この上咽頭への無症候性定着が中耳炎や肺炎といった局所感染症、ひいては髄膜炎などの侵襲性感染症の発端となる。また、咽頭培養とは異なり上咽頭培養では常在菌の混入が少ない。したがって、中耳炎や肺炎のみならず、乳幼児においては病巣不明例においても上咽頭培養を行うことが大切である。

## II. PCV7 普及による肺炎球菌感染症の変化と診療上の課題

日本に先立って、米国では 2000 年に PCV7 の接種が開始された。それに伴い、肺炎や中耳炎といった局所感染症の減少がみられており、PCV7 の導入前後で 2 歳以下の肺炎入院患者数は 39%減少し、なかでも肺炎球菌性肺炎による入院患者数は 65%減少したことが報告されている<sup>5)</sup>。また、中耳炎の外来受診者数も 42.7%減少したことが報告されている<sup>6)</sup>。

侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal infection：IPD）も減少したことが明らかにされた。Kaplan ら<sup>7)</sup>は、PCV7 導入以前の 7 年間の平均と比較し、2004 年には IPD の罹患者数が 65%減少したと報告している。同様に日本でも庵原ら<sup>8)</sup>が、PCV7 導入後、肺炎球菌性髄膜炎は 73%減少し、細菌性髄膜炎以外の IPD も 52%減少したと報告している。

ところが Kaplan ら<sup>7)</sup>の報告では、PCV7 導入 5 年後の 2005 年以降は IPD 罹患者数が増加に転じていた（図 2）。この理由としては、やはり血清型の変化、すなわち serotype replacement があげられる。PCV7 導入後、VT による IPD が激減した一方で、19 A をはじめとした NVT による IPD が著明に増加したのである。その結果として、VT による IPD の減少が一段落したところで、NVT による IPD の増加数が VT による IPD の減少数を上回り、2005 年以降は IPD 罹患者数が増加に転じた。同様の血清型の変化は日本でも観察されており、NVT による IPD が増加している（図 3）<sup>8)</sup>。この変化に対応するため、米国では 2010 年に

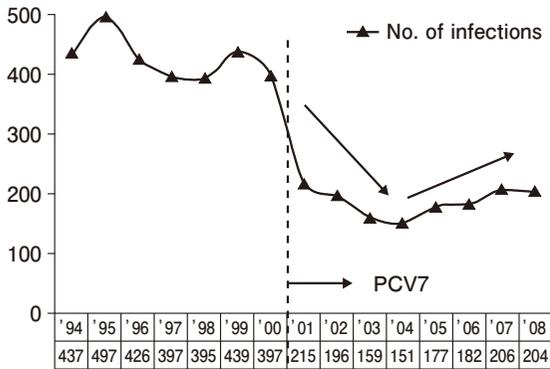


図 2 米国における PCV7 導入による IPD 罹患者数の変化

PCV7 導入後、IPD 罹患者数は導入以前の約半数程度まで減少した。しかし導入して4~5年後を境に罹患者数は再度増加傾向となった。(文献7)より引用, 改変)

PCV13が導入され、再度 IPD 罹患者数は減少した<sup>9)</sup>。しかし IPD 症例における血清型に関する調査では、PCV13に含まれない血清型の増加がすでにみられており、今後も疫学的データに注意を払う必要がある。

III. Hib ワクチン普及によるインフルエンザ菌感染症の変化と診療上の課題

米国では、1987年に Hib ワクチンが認可された。Hib ワクチンの普及に伴い侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率は減少し、5歳未満10万人当たりの罹患率は1987年の41人から1997年には1.3人と97%も減少し、現在も再燃はみられていない<sup>10)</sup>。一方で Hib 以外の株による侵襲性感染症は2000年頃より漸増傾向がみられ、特に無莢膜型 (NTHi: non typeable *Haemophilus influenzae*) は b 型や b 型以外の莢膜型よりも常に多くみられる(図4)<sup>11)</sup>。NTHi は2010~2011年にかけては減少しているが、それ以前の2006~2009年にかけては増加傾向を示しており、継続的に増えているという確実なエビデンスはないものの、今後の動向が注目される。

日本でもやはり同様の傾向が認められており、Hib ワクチンの導入前にはインフルエンザ菌による侵襲性感染症の97.3%を Hib が占めていたが、全国的公的補助開始後に Hib ワクチンが普及する

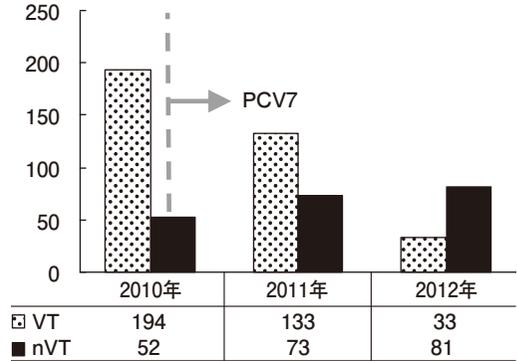


図 3 日本における PCV7 導入前後での IPD より分離された血清型の変化

日本において PCV7 導入後、VT による IPD が減少した一方で、NVT による IPD が増加している。(文献8)より引用, 改変)

と Hib の割合は83.0%まで減少し、それに変わって NTHi によるものが増加している<sup>12)</sup>。2013年までの時点では、侵襲性インフルエンザ感染症全体としては減少しているが、今後 NTHi に注意が必要である。

IV. 肺炎球菌とインフルエンザ菌のペニシリン感受性を中心とした薬剤感受性の変化

小児の呼吸器感染症例から分離された肺炎球菌、インフルエンザ菌の薬剤感受性を図5, 6に示す。2001~2010年のデータは砂川ら<sup>13)</sup>の報告から、2012年のデータは佐藤ら<sup>14)</sup>の報告から抜粋した。検体採取部位は鼻咽頭、咽頭、喀痰、鼻汁、耳漏、血液、髄液のいずれかである。肺炎球菌株におけるベンジルペニシリン (PCG) 感受性は、米国臨床検査標準化委員会 (CLSI) による PCG 経口薬基準にて判定されている。すなわち、最小発育阻止濃度 (MIC) を微量液体希釈法にて調べ、PCG の MIC が  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$  は感性 (PSSP),  $0.1 \sim 1 \mu\text{g/ml}$  は中間耐性 (PISP),  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  は耐性 (PRSP) である。インフルエンザ菌株のアンピシリン (ABPC) 感受性は、MIC を微量液体希釈法にて調べ、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生能は nitrocefin 法で確認している。 $\beta$ -ラクタマーゼを産生しない株のうち ABPC の MIC が  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  が  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性 (BLNAS),  $2 \mu\text{g/}$

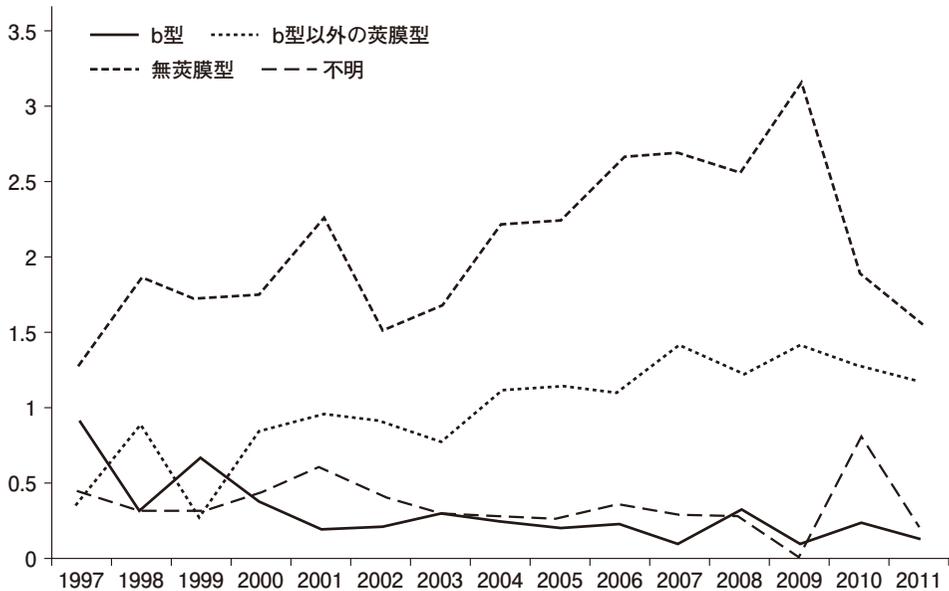


図4 米国におけるHibワクチン導入後のインフルエンザ菌による侵襲性感染症の莢膜型の推移

Hib ワクチン導入後、Hib ではなく NTHi が侵襲性感染症の原因として最多である。(文献 11) より引用)

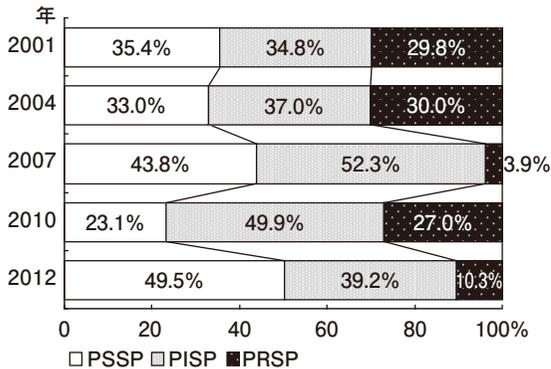


図5 耐性率の年次別推移—肺炎球菌

肺炎球菌は2012年に耐性率の低下がみられている。これはPCV7導入に伴って減少したVTのPCG耐性率が高かったためと考えられる。(文献 14, 15) より引用, 改変)

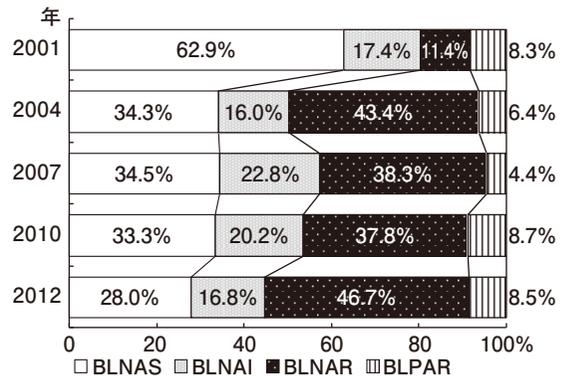


図6 耐性率の年次別推移—インフルエンザ菌

インフルエンザ菌は2004年にABPC耐性率の増加がみられた。以降はHibワクチン導入後も含めて耐性率はほぼ横ばいとなっている。(文献 14, 15) より引用, 改変)

mlが中間耐性(BLNAI),  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ が耐性(BLNAR)である。 $\beta$ -ラクタマーゼを産生しABPCのMICが $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の株が $\beta$ -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性(BLPAR)である。

肺炎球菌のPCG耐性率に関しては、2001年の

時点で64.6%がPISPもしくはPRSPであったが、2007年にいったん耐性率の減少がみられた。これは治療ガイドラインの普及などの要因が考えられるが定かではなく、2010年の報告では以前の水準に戻っていた。2010年にPCV7が導入されると、

2012年の報告ではPISPもしくはPRSPは約50%まで低下していた。これはVTのPCG耐性率が高かったためと考えられる<sup>4)</sup>。PCV7からPCV13への切替えがすでに行われ、今後PCG耐性率がどう変化していくか、継続的な調査が必要である。

インフルエンザ菌は、2001年に比べて2004年にABPC耐性率の増加がみられ、以降ワクチン導入後も含めて耐性率はほぼ横ばいとなっていた。これはもともとHib株の分離頻度が少なかったためであり、ABPC耐性率の改善には治療ガイドラインの普及に伴う抗菌薬の適正使用が必要である。

## V. 今後注意すべき *Moraxella catarrhalis* による全身感染症

*Moraxella catarrhalis* は本来上咽頭の常在菌で、肺炎球菌やインフルエンザ菌とともに重要な気道感染症の原因菌であるが、侵襲性感染症を起こすことはまれである。しかし2013年に島崎ら<sup>15)</sup>は、生来健康な11カ月男児に発症した *Moraxella catarrhalis* による菌血症の1例を報告している。この症例はHibワクチン、PCV7を各3回接種済みであった。Hibワクチン、PCV7・PCV13の接種が普及し、HibやPCV13血清型肺炎球菌による全身感染症が減少していく今、NTHiや非PCV13血清型肺炎球菌による全身感染症とともに、相対的に増加が懸念されるこの *Moraxella catarrhalis* による全身感染症も念頭に置き、診療にあたる必要がある。

### おわりに

述べてきたように、日本でもHibワクチンやPCV7 (2013年にはPCV13) が導入され、従来みられたHibや肺炎球菌による侵襲性感染症は減少している。しかし肺炎球菌では非ワクチン含有血清型による、インフルエンザ菌では無莢膜型による侵襲性感染症の報告が増えている。さらに、特にHibワクチンやPCV7既接種児においては、従来弱毒菌と考えられていた *Moraxella catarrhalis* などの原因菌も考慮する必要がある。そして、全身感染症の疑われる乳幼児や病巣不明の発熱を認める乳幼児に原因菌検索を行う際には、血液培養とともに肺炎球菌・インフルエンザ菌・*Moraxella*

*catarrhalis* 感染症の発症契機となる上咽頭の保菌を確認するために、上咽頭培養を行うことが大切である。その結果は、乳幼児の細菌感染症に関する貴重な疫学情報を提供してくれるはずである。

謝辞：グループワークでは本セミナー開催の1カ月前から文献検索やスライド作製、内容に関する討議が電子メールによって行われた。セミナー当日は、最初こそ探り探りの様子だったが、次第に議論が盛り上がり、細かいところまで詰めるために発表準備は深夜にまで及んだ。参加前には、正直ここまで深く議論ができるとは思ってはいなかったが、そのなかで与えられた刺激はとても大きかった。今回のグループワークで得られた知識、刺激、つながりは今後の大きな糧となった。

グループワークのみならず、各レクチャーや講演、懇親会など、どの企画もとても充実しており、密度の濃い有意義な時間を過ごすことができた。今後もこのようなすばらしい会が存続することを願うとともに、企画・運営をしていただいた先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) O'Brien KL, et al : Report from a WHO Working Groups : standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 22 : e1-11, 2003
- 2) 武内 一, 他 : 保育園入園1年間での上咽頭培養の変化. *小児感染免疫* 19 : 399-403, 2007
- 3) 成相昭吉, 他 : 乳幼児におけるインフルエンザ菌b型株の保菌率とアンピシリン感受性. *日児誌* 117 : 1254-1259, 2013
- 4) 成相昭吉, 他 : 7価肺炎球菌結合型ワクチン普及による乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型の変化. *小児感染免疫* 26 : 213-219, 2014
- 5) Carlos GG, et al : Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA : a time-series analysis. *Lancet* 369 : 1179-1186, 2007
- 6) Fangjun Z, et al : Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 121 : 253-260, 2008

- 7) Kaplan SL, et al : Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 125 : 429-436, 2010
- 8) 庵原俊昭, 他 : インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 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. *IASR* 34-3 : 62-63, 2013
- 9) Kaplan SL, 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 : 203-207, 2013
- 10) 岩田 敏, 他 : 肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチン. *小児臨床* 64 : 2667-2676, 2011
- 11) 西順一郎, 他 : 侵襲性 non-typable *Haemophilus influenzae* 感染症. *IASR* 34-7 : 188-189, 2013
- 12) 佐々木裕子, 他 : Hib ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 分離株の解析 : 9 県における検討. *IASR* 34-7 : 195-197, 2013
- 13) 砂川慶介, 他 : 小児感染症の現状と未来. *臨床と微生物* 40 : 713-717, 2013
- 14) 佐藤吉荘, 他 : 小児科領域感染症における耐性菌に関する 2012 年度サーベイランス. *日化療会誌* 62 : 118-128, 2014
- 15) 島崎俊介, 他 : 生来健康な 11 カ月男児に発症した *Moraxella catarrhalis* による菌血症の 1 例. *小児感染免疫* 25 : 151-155, 2013

\* \* \*