

原著

7価小児用結合型肺炎球菌ワクチンとインフルエンザ菌b型ワクチン導入前後の肺炎・入院症例の検討

新橋玲子¹⁾ 新妻隆広¹⁾

要旨 7価結合型肺炎球菌ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) とインフルエンザ菌b型ワクチン (Hib ワクチン) の肺炎に対する効果を調べるために、ワクチン導入前の2007～2008年と導入後の2012～2013年に肺炎の診断で当科に入院した症例を後方視的に検討した。総入院数に占める肺炎の減少 (18.0% → 14.4%, $p=0.0051$)、総入院数に占める肺炎球菌が検出された肺炎の減少 (4.7% → 3.0%, $p=0.012$)、入院期間の短縮 (6.82日 → 6.31日, $p=0.02$) を認めた。肺炎入院数と入院期間の減少、肺炎球菌肺炎の減少を認めPCV7による肺炎に対する効果と考えられた。インフルエンザ菌肺炎の割合も減少したが有意差を認めず、局所感染症としての肺炎においてb型インフルエンザ菌の関与は少ないと考えられた。

はじめに

PCV, Hib ワクチンの接種率の上昇に伴って、両菌による髄膜炎・菌血症・喉頭蓋炎などの侵襲性感染症の罹患率は低下傾向を認めている。局所感染症である菌血症を伴わない肺炎・中耳炎についてもワクチンによる効果が期待されるが、わが国での報告は少ないため、肺炎の入院症例について検討を行った。

なお、同検討は院内倫理委員会の承認を受けたものであり、各患者に対して行われた検査・治療は目的、方法、利益・不利益について本人・家族に説明し同意を得て行った。

1. 対象と方法

1. 対象

2007年1月～2008年12月 (以下、ワクチン前群)、2012年1月～2013年12月 (以下、ワクチン後群) の各2年間に、肺炎の診断で当科に入院した15歳以下の症例を対象とした。肺炎の診断は、発熱・咳嗽などの症状に加え、胸部X線画像で肺野に浸潤影を認めたものとした。

2. 方法

電子診療録を用いて患者背景 (年齢・性別・基礎疾患・喘息合併の有無)、起因微生物と薬剤感受性、重症度、入院期間、治療を後方視的に検討した。合併症としての気管支喘息発作は、これまでに喘鳴の指摘をされた既往があり、入院中の聴診所見で喘鳴を認めたものとした。起因微生物の判

Key words : 肺炎球菌肺炎, インフルエンザ菌肺炎, 予防接種, 小児

1) 東京臨海病院小児科

〒134-0086 東京都江戸川区臨海町1-4-2

定は血液培養の陽性例（菌種・分離されたセット数・経過より汚染菌と判断した例を除く）、吸引痰培養で Miller & Jones 分類の M2 以上の検体から検出された例、ウイルス抗原迅速検査の陽性例（インフルエンザウイルス、RS ウイルス）とした。また肺炎マイコプラズマの診断は、ペア血清で 4 倍以上の抗体価上昇例（受身凝集反応）（PA 法）、単一血清で 320 倍以上の抗体価上昇例、または loop-mediated isothermal amplification 法（LAMP 法）の陽性例とした。複数の微生物が検出された場合は重複して記録した。これらのいずれからも起因微生物が検出されなかったときは、起因微生物が不明と判断した。肺炎球菌・インフルエンザ菌の薬剤感受性は、アメリカ臨床検査標準委員会（Clinical Laboratory Standards Institute : CLSI）の基準を用いて判断した¹⁾。肺炎球菌はペニシリン感受性（penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* : PSSP）、ペニシリン中等度感受性（penicillin-intermediate *S. pneumoniae* : PISP）、ペニシリン耐性（penicillin-resistant *S. pneumoniae* : PRSP）に分類した。インフルエンザ菌は、アンピシリンの最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration : MIC）が 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で β ラクタマーゼ産生のない菌を β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性（ β -lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive *Haemophilus influenzae* : BLNAS）、アンピシリンの MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で β ラクタマーゼ産生のない菌を β ラクタマーゼ非産生アンピシリン中間感受性（ β -lactamase-nonproducing low ampicillin-resistant *H. influenzae* : low BLNAR）、アンピシリンの MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で β ラクタマーゼ産生のない菌を β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（ β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* : BLNAR）、アンピシリンの MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で β ラクタマーゼ産生のある菌を β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性（ β -lactamase-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* : BLPAR）とした。重症度は「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011」の重症度分類に従って行った。

表 1 患者背景

項目	ワクチン前群	ワクチン後群
総数 (例)	227	322
年齢中央値, 範囲 (カ月)	25 (2~165)	20.5 (1~185)
0~3 カ月 (%)	2 (0.8)	12 (3.7)
4 カ月~4 歳 (%)	191 (84.1)	267 (82.9)
5~15 歳 (%)	34 (14.9)	43 (13.3)
男児 (%)	119 (52.4%)	163 (50.6%)
基礎疾患 (例)	4	20
脳性麻痺	2	2
Down 症候群	1	1
その他, 染色体異常	0	2
West 症候群	1	4
歌舞伎症候群		1
Rett 症候群		1
食道閉鎖・大動脈縮窄		1
早産児		2
好中球減少症		1
先天性嚢胞性腺腫様奇形		1
先天性心疾患		3
気管軟化症		1
気管支喘息発作合併 (例)	22	32

II. 結 果

1. 対象と患者背景

設定した期間内に入院した人数はそれぞれ、ワクチン前群 227 人、ワクチン後群 322 人だった。年齢中央値はそれぞれ 25 カ月、20.5 カ月であり、男児の数は 119 例 (52%)、163 例 (50%) だった。気管支喘息の合併はそれぞれ 22 例 (9%)、32 例 (9%) に認めた。その他、基礎疾患は表 1 に示すようなものがみられた。

2. 総入院数に占める肺炎の割合

総入院数はワクチン前群で 1,261 例、ワクチン後群で 2,234 例とワクチン後群で増加を認めた。これは、診療体制の変化により夜間診療を再開したことによる変化である。総入院数に占める肺炎の割合はそれぞれ、227 例 (18.0%)、322 例 (14.4%) であり、総入院数に占める肺炎入院患者の割合は有意差をもって減少した (χ^2 検定, $p=0.0051$) (表 2 1)。総入院数のワクチン前後での差が大きく、診療時間内の入院数でも比較を行った。診療時間内の入院数はワクチン前群で 1,238 例、ワクチン後群で 1,511 例であり、肺炎入院数

表 2

1. 総入院数に占める肺炎の割合

	肺炎による入院 (人)	その他の疾患による入院 (人)	合計 (人)
ワクチン前群 (割合, %)	227 (18)	1,034	1,261
ワクチン後群 (割合, %)	322 (14)	1,912	2,234
合計 (人)	549	2,946	3,495

(χ^2 検定, $p=0.0051$)

2. 診療時間内の入院数に占める肺炎の割合

	肺炎による入院 (人)	その他の疾患による入院 (人)	合計 (人)
ワクチン前群 (割合, %)	222 (17)	1,016	1,238
ワクチン後群 (割合, %)	198 (13)	1,313	1,511
合計 (人)	420	2,329	2,749

(χ^2 検定, $p=0.0004$)

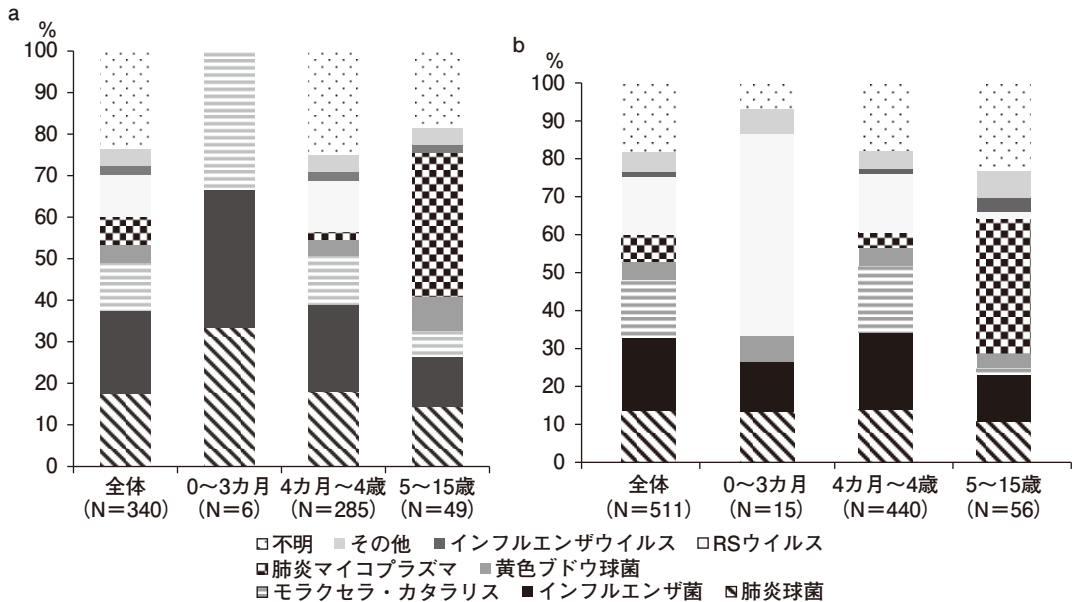


図 起因微生物

a: 2007~2008年 (ワクチン前群) b: 2012~2013年 (ワクチン後群)

はそれぞれ 222 例 (17.9%), 198 例 (13.1%) だった。診療時間内における肺炎入院数も有意差をもって減少した (χ^2 検定, $p=0.0004$) (表 2 2)。

3. 起因微生物

前述した方法で起因微生物を判定し、図の結果を得た。細菌が検出された例では、インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラ・カタラリスの検出

率が高かった。5歳未満の年少児では、5歳以上の年齢群と比較してRSウイルスが検出された例が多く、5~15歳の年齢群では肺炎マイコプラズマの検出率が高かった。肺炎球菌・インフルエンザ菌の検出された割合をワクチン前群と後群で比較すると、各年齢群でその割合は減少したが有意差を認めなかった。総入院数に占める肺炎球菌の検

表 3 肺炎球菌肺炎

	肺炎球菌肺炎 (人)	その他の疾患による入院 (人)	合計 (人)
ワクチン前群 (割合, %)	60 (4)	1,201	1,261
ワクチン後群 (割合, %)	69 (3)	2,165	2,234
合計 (人)	129	3,366	3,495

(χ^2 検定, $p=0.012$)

表 4 細菌培養検査

	肺炎入院数 (人)	血液培養検体数 (%)	血液培養陽性例 (例)	吸引痰培養検体数 (%)	吸引痰培養陽性例 (%)
ワクチン前群	227	39 (17)	0	209 (92)	114 (54)
ワクチン後群	322	150 (46)	1 (肺炎球菌)	238 (73)	169 (71)

出された肺炎, インフルエンザ菌の検出された肺炎の割合をワクチン前群と後群で比較すると, 肺炎球菌の検出された肺炎は有意差をもって減少した (χ^2 検定, $p=0.012$) (表 3). 血液・吸引痰培養の陽性率は表 4 の通りで, ワクチン後群で血液培養の採取率は増加したが有意菌の検出は肺炎球菌が 1 例のみであり, 陽性率は低値だった. 吸引痰培養は両群で陽性率が高かった.

4. 薬剤感受性 (肺炎球菌, インフルエンザ菌)

肺炎球菌・非経口ペニシリンの基準で分類すると, ワクチン前群・後群ともに全例が PSSP だった. 経口ペニシリンの基準を用いると, PSSP, PISP に分類され PRSP は両群で認めなかった (表 5 1). インフルエンザ菌の薬剤感受性と使用した抗菌薬を表 5 2 に示した. BLNAS, low BLNAR の合計はワクチン前群で 52 例 (86%), ワクチン後群で 61 例 (72%) となり, アンピシリン感受性・中間感受性が大半を占めた. ペニシリン耐性のインフルエンザ菌が検出された肺炎の初期治療薬として多くの例でアンピシリンを使用し, 治療経過中により広域の抗菌薬への変更が必要となった例は認めなかった.

5. 入院期間

各群での入院期間の平均はそれぞれ, ワクチン前群 6.82 日, ワクチン後群 6.31 日で有意差をもって減少した (t 検定, $p=0.02$).

6. 重症度

前述の方法で軽症・中等症・重症の分類を行っ

た. 気管支喘息や基礎疾患の合併により肺炎の重症度が上がる可能性が高いと考え, 喘息と基礎疾患の合併例を除いた群での比較も行った. 重症肺炎と非重症肺炎を全肺炎症例, 喘息・基礎疾患を除いた群, 肺炎球菌検出群, インフルエンザ菌検出群においてワクチン前後の期間で比較し, いずれも重症度の低下を認めなかった (表 6).

III. 考 察

PCV, Hib ワクチンの普及に伴って, 両菌による肺炎の減少とそれに伴い重症肺炎が減少していることを想定して検討を行った.

総入院数と診療時間内の入院数に占める肺炎入院率の低下と, 肺炎球菌肺炎の割合の減少は PCV による効果と考えられ, これまでの報告と合致した^{2~4)}. 2009 年にトスフロキサシン・テビペネムの新規経口抗菌薬が使用可能となり, 外来で治療される肺炎数が増加したことにより肺炎入院数が減少したという要因も考えられる. ただし, 肺炎球菌肺炎が減少し, インフルエンザ菌肺炎で有意な減少がなかったという違いは新規抗菌薬の使用では説明できず, ワクチンによる影響と判断した. なお, わが国で小児に対して使用している PCV は 2013 年 11 月以降は PCV13 であり, 検討を行った 2012~2013 年の対象者の結果は PCV7 による効果と判断した. 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases: IPD) と非侵襲性肺炎球菌感染症 (non invasive pneumococcal

表 5

1. 肺炎球菌, 薬剤感受性

	非経口ペニシリン	経口ペニシリン		
	PSSP (%)	PSSP (%)	PISP (%)	PRSP (%)
ワクチン前群	60 (100)	26 (43)	34 (56)	0
ワクチン後群	69 (100)	35 (50)	34 (49)	0

2. インフルエンザ菌, 薬剤感受性

	BLNAS (%)	Low BLNAR (%)	BLNAR (%)	BLPAR (%)
ワクチン前群 使用した抗菌薬, 例数	24 (40) ABPC 15 ABPC+EM 1 SBT/ABPC 4 CTX 1 ABPC→CTX 1 AMPC 1 なし 1	28 (46) ABPC 21 ABPC+CAM 2 ABPC+MINO 1 ABPC→ PAPM/BP 2 SBT/ABPC 1 なし 1	8 (13) ABPC 5 SBT/ABPC 2 なし 1	0
ワクチン後群 使用した抗菌薬, 例数	31 (36) ABPC 24 ABPC+CAM 1 SBT/ABPC 3 なし 3	30 (35) ABPC 19 ABPC→ SBT/ABPC 1 SBT/ABPC 2 CTX 1 TFLX 1 なし 6	14 (16) ABPC 10 なし 4	9 (10) ABPC 8 CTX 1

表 6 重症度

	ワクチン前群	ワクチン後群	
軽症 (%)	123 (54)	127 (39)	
中等症 (%)	40 (17)	79 (24)	
重症 (%)	64 (28)	116 (36)	
全体	重症/非重症 (%)	64/163 (28)	116/206 (36)
喘息なし・基礎疾患なし	重症/非重症 (%)	54/147 (26)	86/184 (31)
肺炎球菌	重症/非重症 (%)	13/38 (25)	11/46 (19)
インフルエンザ菌	重症/非重症 (%)	20/40 (33)	28/56 (33)

diseases: non IPD) における血清型の検討では, IPDにおけるPCV7のカバー率は72.2%, non IPDにおけるPCV7のカバー率は64.5%とされ, 大半がnon IPDである肺炎においてもPCV7により罹患率が低下するという今回の結果を裏付けるものだった⁵⁾. PCVの導入によりPCVに含まれる血清型の肺炎球菌感染症の低下と, ワクチンに含まれない血清型の肺炎球菌感染症の相対的増加が報告されている¹¹⁾. 今回の検討では菌の血清型の検

討は行っていないが, 同様の血清型置換の傾向が起こっていることは予想される. 今後, PCV7からPCV13への変更に伴ってさらに血清型の変化が起こることが予想され, 継続的な検討が重要と考えられる. また, 接種回数による肺炎に対する効果の違いについて2014年1月に報告されたシステマティックレビューでは, 接種スケジュールによらず(初回接種2回+追加接種1回, 初回接種3回+追加接種なし, 初回接種3回+追加接種1

回) PCV 接種は肺炎予防に効果があったとする報告があり³⁾, 追加接種まで完了していない児においても肺炎予防に効果がある可能性が示唆された。薬剤感受性について国内における他の報告をみると, 髄膜炎以外の病態では PSSP が大半を占めており, 肺炎球菌性肺炎に対しては薬剤耐性はあまり問題にならないと考えられた^{6,7)}。重症度についての各群の比較では, いずれも重症度の低下に有意差を認めなかった。しかし, PCV13 により肺炎患者のうち胸水を合併する割合の低下と CRP 高値の患者が減少したとする報告もあり⁸⁾, PCV7 から PCV13 へ定期接種の切り替えが行われたわが国でもさらなる肺炎罹患率の低下が期待され, 重症度の比較についても今後の継続的な検討が必要と考えられた。

インフルエンザ菌は莢膜型 (a-f), 無莢膜型 (nontypable *H. influenzae*: NTHi) に分類され, 気道感染症においては NTHi が主要な起原菌とされており, 報告による差はあるがインフルエンザ菌の検出された気道感染症において NTHi の占める割合は 80% 以上とされる報告が多い⁹⁾。今回の検討でもインフルエンザ菌肺炎の入院数, 起原微生物におけるインフルエンザ菌の検出された割合はワクチン前後で有意な減少を認めず, 肺炎の起原菌であるインフルエンザ菌は大多数が NTHi であるため, Hib ワクチンの効果はあまり期待できないと考えた。無莢膜型インフルエンザ菌蛋白を結合蛋白として用いた 10 価の肺炎球菌ワクチンが海外では使用されており, このワクチンを使用することで無莢膜型インフルエンザ菌による感染症の予防効果が確認されている¹⁰⁾。

ワクチン導入後に肺炎入院数の低下と肺炎球菌肺炎の割合低下を認め PCV による効果と考えられた。PCV13 への切り替えにより, さらに肺炎に対する効果が大きくなることが予想される。

(会員外共同研究者: 河北総合病院小児科 勝盛宏, 東京臨海病院臨床検査部 佐藤洋一)

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Clinical and Laboratory Standard Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; 22th Informational Supplement 31 (1) : 96-99, 104-107, 2012
- 2) Pavia M, et al : Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24months : a meta-analysis. *Pediatrics* 123 : e1103-1110, 2009
- 3) Loo JD, et al : Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 33 : S140-151, 2014
- 4) Hortal M, et al : Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS ONE* 9 : e98567, 2014
- 5) Krishnappa LG, et al : Serological and molecular capsular typing, antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive and non-invasive infections. *Acta Microbiol Immunol Hung* 61 : 173-179, 2014
- 6) Watanabe A, et al : Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009 : general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 18 : 609-620, 2012
- 7) Okimoto N, et al : Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Kawasaki Medical Journal* 38 : 129-131, 2012
- 8) Angoulvant F, et al : Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 58 : 918-924, 2014
- 9) 砂川慶介, 他 : 無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi) の疫学. *感染症誌* 85 : 227-237, 2011
- 10) 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 randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 367 : p740-748, 2006
- 11) Gladstone RA, et al : Five winters of pneumococ-

cal serotype replacement in UK carriage following PCV introduction. *Vaccine* 33 : 2015-2021, 2015

Influence of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *Haemophilus influenzae* type B vaccine in children with pneumonia

Reiko SHIMBASHI, Takahiro NIIZUMA

Department of Pediatrics, Tokyo Rinkai Hospital

This study investigated the effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 7) and *Haemophilus influenzae* type B vaccine (Hib vaccine) on pediatric pneumonia patients between the periods of 2007-2008 and 2012-2013. Both the percentage of pneumonia cases and that of pneumococcal pneumonia, relative to total hospitalizations, decreased by 18.0%→14.4%, $p=0.0051$ and 4.7%→3.0%, $p=0.012$, respectively. Also, the duration of hospitalizations decreased by 6.82 days→6.31 days, $p=0.02$. However, it is considered that most of the *H. influenzae* pneumonia cases were not decreased by type B influenzae vaccination.

Therefore, this study regarded PCV7 as being effective for preventing pediatric pneumonia.

(受付 : 2015 年 3 月 27 日, 受理 : 2015 年 6 月 25 日)

* * *