

原著

7価肺炎球菌結合型ワクチンによる 小児肺炎球菌性中耳炎の減少効果

豊 福 明 和¹⁾ 佐 藤 厚 夫¹⁾ 城 裕 之¹⁾

要旨 7価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) の肺炎球菌性急性中耳炎に対する効果を明らかにすることを目的とした。2007～2013年までの7年間に当院で診療された小児急性中耳炎患者から、鼓膜切開または鼓膜穿刺によって採取された中耳貯留液培養検体を対象とし、分離菌の年次推移と分離された肺炎球菌の薬剤感受性の動向を調査した。期間中に255株の分離菌があったが、そのうち肺炎球菌は93株(36%)であった。PCV7普及率上昇に伴い、肺炎球菌の分離率は減少傾向を示した。PCV7接種児からの肺炎球菌の分離は、未接種児と比べ有意に少なかった ($p < 0.01$)。ペニシリン耐性肺炎球菌 (中等度耐性+耐性) の割合は、ワクチン公費助成前の75%から助成後には43%へ減少していた。結論として、PCV7が肺炎球菌性急性中耳炎の予防に有効であることが示唆された。

はじめに

乳幼児への7価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) の接種は、PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症の予防に有効である¹⁾。わが国においても、PCV7は2010年2月に承認され、任意接種が始まった。同年11月の子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業により、翌2011年にはPCV7の公費助成が開始された。その結果、PCV7の接種率が上昇し、それと並行して侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率は減少していることが報告された^{2~4)}。2013年4月より、PCV7は定期接種となっている。

わが国の急性中耳炎 (acute otitis media :

AOM) の多くは肺炎球菌が起因菌であり、PCV7導入以前、その血清型はPCV7に含まれる型の割合が63%であったと報告されている⁴⁾。国外においては、PCV7の肺炎球菌性AOMに対する予防効果についての報告は散見され^{5~8)}、わが国の『小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版』においても、“PCV7は小児急性中耳炎の予防に有用である。(推奨度A)”と記載された⁹⁾。しかし、わが国においてPCV7導入前後での肺炎球菌性AOMの動向を調査し、PCV7の効果を明らかにした報告は少ない¹⁰⁾。

今回われわれは、当院における小児AOM患者の中耳貯留液からの分離菌の年次推移を調べ、PCV7の接種率上昇に伴って、分離菌がどのように変動したのか、肺炎球菌の薬剤感受性がどのよ

Key words : 急性中耳炎, 7価肺炎球菌結合型ワクチン, 肺炎球菌, 小児科

1) 横浜労災病院こどもセンター小児科

[〒222-0036 横浜市港北区小机町3211]

うに変化したのかについて検討した。

I. 対象と方法

2007年1月～2013年12月までの7年間に、横浜労災病院耳鼻咽喉科においてAOMと診断された15歳未満の小児患者（延べ450人、月齢分布0～156カ月、月齢中央値12カ月）から、鼓膜切開または鼓膜穿刺によって採取された中耳貯留液培養検体を対象とした。

同一症例から30日以内に提出された検体は同一事例として扱った。同時期に両鼓膜側から採取された検体は、それぞれから別菌種が分離されたもののみ検体数をカウントした。複数菌が分離された検体は、それぞれの菌をカウントした。電子診療録より年齢、性別、中耳貯留液からの分離菌、肺炎球菌が分離された患者のPCV7接種の有無、分離された肺炎球菌の薬剤感受性を集計した。PCV7接種の有無については、接種回数にかかわらず1回以上の接種歴のある場合に「PCV7接種あり」とした。

検体は当院細菌検査室において、羊血液寒天培地M70/チョコレート寒天培地II[®]（栄研化学）で37°C 24時間CO₂培養を行い、 α 溶血環を示すコロニーでオプトヒンディスクに感受性があるものを肺炎球菌と同定した。肺炎球菌の薬剤感受性はバイテック2ブルー[®]（シスメックス・ピオメリュー）で測定した。米国臨床検査標準化協会（Clinical and Laboratory Standards Institute：CLSI）の標準測定法に従い、微量液体希釈法によるペニシリンGのMICが0.06 μ g/ml以下をペニシリン感受性肺炎球菌（penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*：PSSP）、0.125～1.0 μ g/mlをペニシリン中等度耐性肺炎球菌（penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*：PISP）、2.0 μ g/ml以上をペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin resistant *S. pneumoniae*：PRSP）と分類した。神奈川県下のPCV7普及率については、日本小児科学会神奈川地方会感染症小委員会から供与された、神奈川県におけるPCV7出荷数から計算したデータを使用した。本検討における有意差検定は、エクセル統計2012を用いて χ^2 検定によって行い、有意水準を5%と設定した。

本研究の実施にあたっては、横浜労災病院倫理委員会の承認（受付番号：27-11）を受けた。インフォームドコンセントとしては、2015年6月に病院ホームページ上で研究概要について告示し、研究対象者からのデータ使用拒否の申し出を受けつけた。その結果、データ使用拒否の申し出がなかったため全データを解析対象とした。

II. 結果

中耳貯留液からの分離菌の年次推移を図1に示す。対象となった計479検体のうち、241検体から255株の細菌が分離された。細菌分離率は2012年まで50%前後でおおむね一定であったが、外耳道由来の混入菌と考えられるcoagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus* sp.を除くと、AOMの起因菌分離率は2010年から低下傾向であった。

255株のうち肺炎球菌は93株（36%）であった。肺炎球菌の分離率は2010年以降低下傾向であった（図1）。2013年は2012年に比べ*Haemophilus influenzae*が増加し、細菌分離率も60%を超えていた。

図2に、神奈川県におけるPCV7普及率と肺炎球菌分離率との関係を示す。PCV7の導入（任意接種）・公費助成を経てPCV7普及率が上昇するに伴い、肺炎球菌の分離率は低下していた。

肺炎球菌の分離とPCV7接種歴との関係を表に示す。細菌が分離され、かつPCV7接種に関する情報が得られた196件において、1回以上PCV7を接種した児からの肺炎球菌の分離は未接種児と比較し有意に少なかった（ $p < 0.01$ ）。

分離された肺炎球菌93株のうち、薬剤感受性判定ができた87株のペニシリンGに対する感受性は、PSSPが26株（30%）、PISP+PRSPが61株（70%）であった。横浜市内でPCV7に対する公費助成が開始された2011年2月の前後で比較すると、図3に示す通り、PSSPが25%（2007～2010年）から57%（2011～2013年）へ増加し、PISP+PRSPが75%（2007～2010年）から43%（2011～2013年）へ減少していた。

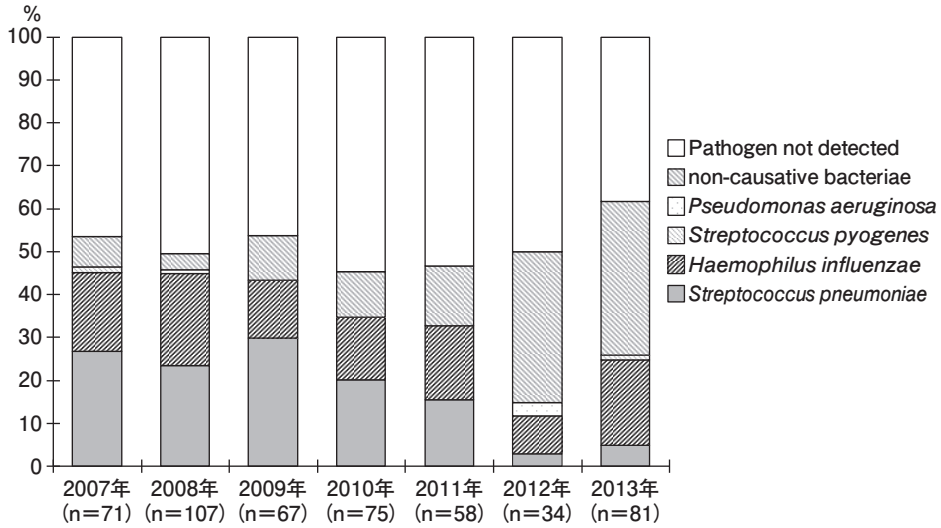


図 1 中耳貯留液からの分離菌の年次推移

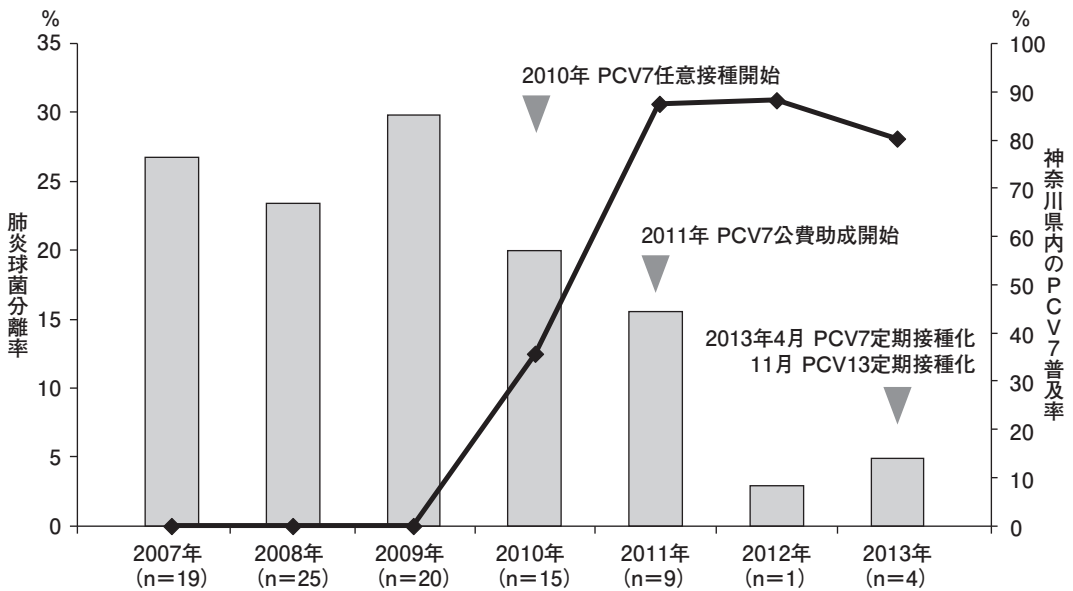


図 2 神奈川県における PCV7 普及率と肺炎球菌分離率の推移

2013年11月以降のみ、PCV13普及率を示す。
 PCV7：7価肺炎球菌結合型ワクチン、PCV13：13価肺炎球菌結合型ワクチン
 PCV普及率＝神奈川県出荷数÷神奈川県5歳未満人口*
 *5歳未満人口は2009年総務省統計局発表を元に算出した。

III. 考 察

本研究は、当院においてPCV7導入後に小児AOM患者における中耳貯留液からの肺炎球菌分

離率が低下傾向であることを明らかにし、PCV7が小児肺炎球菌性AOMの予防に有用であることを示唆した。

はじめに、当院における細菌培養検査の妥当性

表 分離菌とPCV7接種歴 (n=196)

PCV7接種歴	分離菌	
	肺炎球菌	肺炎球菌以外
あり	6	50
なし	77	53

PCV7: 7価肺炎球菌結合型ワクチン

について検証する。当院における中耳貯留液培養の細菌分離率は経年的に50%前後であり(図1), 既報^{11~13)}と同程度であった。分離菌中の肺炎球菌の割合についても, 本研究におけるPCV7導入前のそれは50%前後であり, Ruoholaら¹²⁾の報告と同程度であった。これらのことから, 当院において中耳貯留液に対する培養検査と肺炎球菌の同定は適切に実施されていると判断した。

PCV7の肺炎球菌性AOMに対する予防効果は次の2点が示している。すなわち, ①中耳貯留液からの肺炎球菌の分離率が, 2010年以降の神奈川県下におけるPCV普及率の上昇に伴い低下傾向であったこと(図1, 2), ②1回以上PCV7を接種した児からの肺炎球菌の分離率が, 未接種児と比較し有意に少なかったこと(表), である。②に関しては, PCV7を月齢相当回数接種していない児や接種から日をおかずにAOMと診断された児が「PCV7接種あり群」に含まれている可能性がありながら, 同群で肺炎球菌の分離率が有意に少なかったことから, PCV7の効果は実際より過小評価されている可能性もある。最近Hasegawaら¹⁰⁾によりわが国でのPCV7普及によるAOMの減少が報告されたが, 本研究結果は, PCV7普及により細菌性AOMが減少していること, そしてその減少が肺炎球菌性AOMの減少によることを示唆した。

Eskolaら⁸⁾は, PCV7接種の肺炎球菌性AOMに対する予防効果は34%で, ワクチンに含まれる血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; ワクチン型)に限ると, その予防効果は57%と報告している。一方, ワクチンに含まれない血清型(非ワクチン型)による肺炎球菌性AOMは33%増加していた。本研究でも2012~2013年にかけてわずかに肺炎球菌分離率が増加しており(図1), 今後非ワクチン型による肺炎球菌性AOMがどのよう

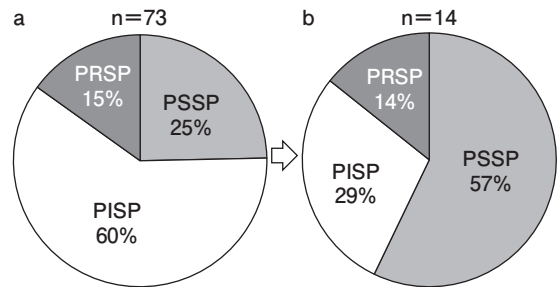


図3 ワクチン公費助成前後の分離肺炎球菌のペニシリン感受性

a: 2007~2010年(公費助成前)

b: 2011~2013年(公費助成後)

PSSP: ペニシリン感受性肺炎球菌, PISP: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌

に変化していくか, その動向が注目される。

PCV7導入後, 中耳貯留液由来の肺炎球菌の耐性化率は低下傾向であった(図3)。PCV7導入前にわが国の小児AOMの起原因菌として分離されたPRSPの血清型は, 82⁴⁾~87%¹⁴⁾がワクチン型と報告されている。川口ら¹⁵⁾も, 小児患者の気道あるいは血液検体から分離された肺炎球菌の耐性化率が2011年度以降に減少していることを報告している。本研究では肺炎球菌の血清型を調べていないが, PRSPの多い血清型を対象とするPCV7の効果により, PRSPの割合が低下したと考えられる。

本研究にはいくつかの制約事項がある。第1に, 単施設での検討であり, 肺炎球菌性AOMの減少がわが国における普遍的な現象であると断定できない。第2に, 分離肺炎球菌の血清型を判定していないため, 肺炎球菌の分離率の減少が真にワクチン型の減少によるものと証明できていない。第3に, 2009年に『小児急性中耳炎診療ガイドライン』の改訂版が公表され, 診断・治療の変化が分離菌に影響を与えた可能性を否定できない。

本研究でPCV7による肺炎球菌性AOMに対する予防効果が示唆された。わが国では2013年11月に13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が導入されており, さらなる肺炎球菌分離率の低下が期待される。一方, 2012~2013年にかけての分離菌推移が示唆するように, 非ワクチン型肺炎球菌やインフルエンザ菌によるAOMの増加が懸念

される。「小児 AOM 起因菌の大規模疫学調査」を継続して行い、ワクチン普及と起因菌との関係を明確にしていく必要があるだろう。

謝辞：対象症例の中耳炎を診療していただいた当院耳鼻咽喉科 竹村栄毅先生ほか諸先生，肺炎球菌ワクチン普及率のデータをご提供いただいた日本小児科学会神奈川地方会感染症小委員会の新谷亮先生，森雅亮先生，執筆にあたりご指導いただいた慶應義塾大学医学部感染症学教室 生方公子先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第 46 回日本小児感染症学会学術集会（東京）において発表した。

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) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57 : 144–148, 2008
- 2) Chiba N, et al : Changes in capsule and drug resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010–2013. *Emerg Infect Dis* 20 : 1132–1139, 2014
- 3) 菅 秀, 他 : 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 : 2012. *IASR* 34 : 62–63, 2013
- 4) 神谷 齋, 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
- 5) Boonacker CW, et al : Cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against acute otitis media in children : a review. *Pharmacoeconomics* 29 : 199–211, 2011
- 6) Black S, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187–195, 2000
- 7) Black S, et al : Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine : evidence from northern California. *Eur J Pediatr* 161 Suppl 2 : S127–131, 2002
- 8) Eskola J, et al : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344 : 403–409, 2001
- 9) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 : 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版, 金原出版, 東京, 2013, 51–53
- 10) Hasegawa J, et al : Pneumococcal vaccination reduced the risk of acute otitis media : cohort study. *Pediatr Int* 57 : 582–585, 2015
- 11) 遠藤廣子 : 小児科で診る急性中耳炎—小児科入院症例の検討から—. *Otol Jpn* 16 : 201–204, 2006
- 12) Ruohola A, et al : Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes : Prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis* 43 : 1417–1422, 2006
- 13) 生方公子, 他 : Tebipenem pivoxil の小児臨床第 III 相試験における real-time PCR 法による急性中耳炎の原因微生物の検索. *日化療会誌* 57 : 49–57, 2009
- 14) 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* 46 : 3808–3810, 2008
- 15) 川口将宏, 他 : 当院小児科における最近 5 年間の肺炎球菌分離状況と抗菌薬感受性. *小児感染免疫* 26 : 439–445, 2014

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccination reduces the prevalence of pediatric patients with acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*

Meiwa TOYOFUKU¹⁾, Atsuo SATO¹⁾, Hiroyuki SHIRO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Children's Center, Yokohama Rosai Hospital*

The objective of this study was to evaluate effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) for acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). This retrospective study investigated the trend of bacterial species detected in the middle ear fluids of children diagnosed with acute otitis media as well as the drug susceptibility of the causative *S. pneumoniae* strains. A total of 255 isolates were obtained during the study period of between 2007 and 2013 at the author's hospital, and 93 isolates (36%) were identified as *S. pneumoniae*. The incidence of *S. pneumoniae* tended to decrease with increasing use of PCV7. *S. pneumoniae* isolates were detected less frequently in children who had been inoculated with PCV7 than in those who had not ($p < 0.01$). The penicillin resistance rate of the causative *S. pneumoniae* decreased from 75% in the pre-vaccine era (2007-2010) to 43% in the post-vaccine era (2011-2013). The results of this study demonstrate the prophylactic effect of PCV7 for acute streptococcal otitis media.

(受付：2015年7月8日，受理：2015年9月2日)

* * *