

## 【総 説】

乳幼児への肺炎球菌結合型ワクチン  
接種による高齢者の感染防御

いずみ 泉                      のぶ お 夫

キーワード：侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)，7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7)，  
間接効果 (集団防御)，高齢者，菌株交替

## 要 旨

他の先進国は7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7 ; Prevnar) を乳幼児の全般接種に取り入れ、乳幼児のワクチン株侵襲性感染症 (IPD) を劇的に減らしている。PCV は23 価多糖体ワクチン (PPSV23 ; Pneumovax) と異なり、接種児の咽頭保菌を減らし、高齢者を含む非接種者への伝播、さらには IPD を減らす。PPSV23 は必要性の高い人ほど効力は低く、減衰も速い。

PCV7 全般接種の高齢者への間接効果について米国の成績をまとめた。PCV の保菌の低下作用は反面、19A 型等の菌株交替をきたし、米国は既に PCV13 に切替えた。日本も PCV7 が定期接種に向かいつつあるが、小児の IPD 株のカバー率は米国より劣り、高齢者では普通、さらに低率であり、より早期の PCV13 への変更を要するかもしれない。その後の菌株交替への対応も含め、全年齢層の IPD (少なくとも肺炎球菌髄膜炎) の罹患率と分離株の血清型のサーベイランスが必要である。

## はじめに

肺炎球菌は特に年少児と高齢者の侵襲性・非侵襲性の感染症の重要な起因为菌である。米国は2000 年より7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の乳幼児に対する全般接種を開始し<sup>1)</sup>、接種率は93 %に達している。日本も同様にできる態勢が整い

つつある。

高齢者や2 歳以上の同菌の感染高リスク者に対し、従来から、23 価莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) がある。しかし、PPSV23 は成熟B リンパ球に作用し、したがって乳幼児には効果はなく、再接種時のブースター反応は起きず、ワクチン株の咽頭保菌への影響もない。

これに対し、PCV はT リンパ球を介して作用し、乳幼児にも有効で、ブースター反応を示す。さらに、接種株の咽頭保菌を減らすため、菌の伝

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科  
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

播を減らし、非接種者の感染をも減らす間接効果(集団防御)を示す。他方で菌株交替の懸念がある。

米国でも65歳以上のPPSV23の接種率は60%前後に止まるが<sup>2)</sup>、日本は高リスク成人でも高々10%とされる。また、PPSV23は80歳以上や基礎疾患によっては効果が劣り、持続も短い懸念がある。

PCVの間接効果で高齢者の防御がどの位可能か、米国の自主的細菌中核監視(ABCs; Active Bacterial Core Surveillance)の成績を中心にまとめ、乳幼児PCV接種の社会全体における意義を考えてみた。

### I. 米国におけるPCV7以前の肺炎球菌感染症

**1. 細菌血症** 肺炎球菌は細菌血症を特に起こしやすい。侵襲性疾患(IPD; invasive pneumococcal disease)の罹患率には、肺炎や発熱性疾患の際の血液培養の実施如何が大きく影響する。

日本の1道9県で実施中の「小児における侵襲性細菌感染症全国サーベイランス」<sup>3)</sup>では、5歳未満児の、「人口10万人当りの件数(以下、罹患率)」は、肺炎球菌の場合、髄膜炎は2007年2.4、09年2.6と横這いに対し、非髄膜炎疾患(病巣不明の細菌血症や、細菌血症を伴う肺炎等)は6.3から21.0に急増した(インフルエンザ菌b型も、髄膜

炎が2007年5.6、09年7.4に対し、非髄膜炎は1.4から5.4)。後者の急増は2008年の血液培養の奨励が主因である。他国との比較や経年変化は、細菌性髄膜炎でみるのがよいであろう。

**2. ABCs** CDC主導で1995年から実施されている、米国の地域限定の侵襲性細菌感染症監視である。2000年のPCV7導入以前から精力的に細菌学的検査を続けていた<sup>4)</sup>。参加地域は漸増し、2004年の対象人口は1,912万人、5歳未満は131万人、65歳以上は207万人である<sup>5)</sup>。

**3. PCV7全般接種前** 1998年の成績を表1に示した<sup>4)</sup>。2歳未満児が症例の20%を、65歳以上が33%を占め、後者の分離株の血清型の86%はPPSV23に含まれる。患者のPPSV23の接種如何は不明であるが、接種率が米国より低い日本では、高齢者の真の罹患はより多いかもしれない(日本は血液培養の実施率が低く、比較は不可能)。2歳未満の中では乳児より1歳代で多い(罹患率は151対184)。表記外の全疾患の罹患率は5~17歳4、18~34歳7、35~49歳16である。

前述の日本の1道9県の調査では、2009年の5歳未満の全疾患の罹患率は、23.6で、米国の96と比べ格段に小さい。日本はなお血液培養実施率が低い、黒人や先住民族などの高リスク層がない、などの理由が考え得る。

小児では細菌血症が多く、18歳未満の入院率は

表1 米国の自発的細菌中核サーベイランス(ABCs)における侵襲性肺炎球菌感染症の1998年(PCV7実施前)の人口10万人当りの罹患率

年齢層	全疾患	細菌血症	髄膜炎	肺炎(1)
< 2歳	167	120	7.5	24
2 ~ 4歳	35	23	1.0	10
50 ~ 64歳	23	6	1.4	15
65 ~ 79歳	46	14	1.5	31
≥80歳	99	20	1.9	75

Robinsonら<sup>4)</sup>より抜粋

(1) 細菌血症を認めた肺炎

38%に対し、65歳以上では細菌性肺炎が多く、入院率は96%と高い。全年齢の疾患別の割合は細菌血症38%、髄膜炎4.3%、肺炎(細菌血症を伴う)55%である。

死亡率は、2歳未満0.9%で、35~49歳の層より10%を超え、65~79歳16%、80歳以上は18%になり、全体の死亡率は10%である。全IPD死亡のうち、2歳未満は1.8%、65歳以上は56%を占める<sup>4)</sup>。

## II. 米国におけるPCV7後の肺炎球菌感染症

1. PCV7全般接種後の数年内 乳幼児へのPCV7導入は2000年であるが、2歳未満のIPD罹患率は、早くも2001年には急減した<sup>5)</sup>。以下のABCsの報告は1998年と1999年の平均をPCV前値としている。前→2001年は、乳児168→52、1歳208→66(2歳未満188→59)、2歳63→36で、3歳、4歳(前値約25)には有意な低下はなかった(5歳未満96→40)<sup>6)</sup>。

2. 間接効果 65歳以上の罹患率も2001年に60→50<sup>6)</sup>、2003年には更に42と低下した<sup>7)</sup>。この間接効果(集団防御; herd immunity)は20~64歳の年齢層にも観察された<sup>6)</sup>。

3. 菌株交替 2004年の調査ではPCV7に含まれない血清型(非ワクチン株)によるIPDの増加が明らかになった<sup>5)</sup>。19A型はPCV7株の19F型と交叉反応する可能性を考え、6A型などと共に関連株(PCV7血清型と同一数字型株)とされたが<sup>6)</sup>、後は非PCV7株に含めるか、独立して扱われる<sup>8)</sup>。

非PCV7株IPD罹患率の増加は、PCV7血清型株の減少度に比べるとかなり小さい<sup>5)</sup>。

4. 7年後 ABCsによる2007年の全年齢層の罹患率はPCV7前と比べ、全血清型で24→14(45

%減)、さらにPCV7血清型のみでは16→1.0(94%減)と著減した。非PCV7株(6.1→7.9)と19A株(0.8→2.7)は増加し、19A型を除くPCV7関連株は2.0→1.9であった<sup>8)</sup>。以降、関連株には言及しない。

IPD分離株のPCV7血清型、19A型、関連株を除く非PCV型についてPCV7以前と2007年の5歳未満と65歳以上の罹患率を図1に示した。5歳未満では、全血清型で99→24(75%減)、PCV7血清型のみでは82→0.4(82%減)と激減し、65歳以上でも、それぞれ、60→38(22%減)、34→2.7(31%)と減少した<sup>8)</sup>。

19A型は5歳未満で2.6→11、65歳以上で2.2→5.4、非PCV7型もそれぞれ6.8→10、18→23と増加した。5歳未満での19A型の増加が特に大きい。

## III. 血清型シフトと13価PCV

1. 時代的变化 IPDの病原血清型は大陸・国、年齢層である程度異なり、時代でも大きく変化した<sup>9)</sup>。

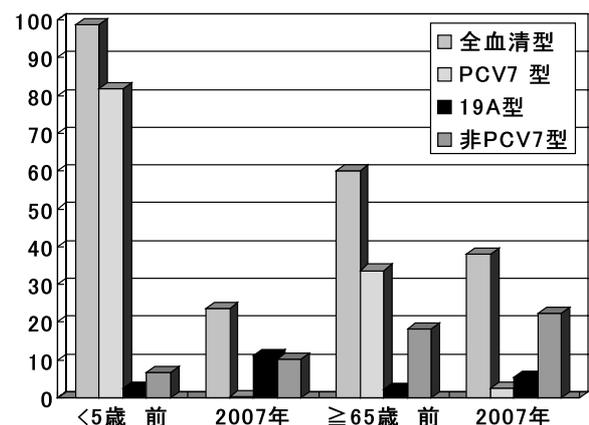


図1 米国ABCsによるPCV7導入前(1998, 1999年)と導入7年後の5歳未満児と65歳以上の人口10万人当りのIPD罹患患者数—PCV7に含まれる血清型、19A型と、その他の血清型—

19A型を除く「PCV7関連株」は省略した。

Pilishviliら<sup>8)</sup>より作成

表2 米国 ABCs による PCV7 導入前 (1998-99年) と2006-07年の侵襲性肺炎球菌感染症の分離株の5歳未満と65歳以上における血清型分布<sup>8)</sup> (%)

	5歳未満		65歳以上	
	PCV7前	2006-07年	PCV7前	2006-07年
株数	1,903株	519	1,982	1,432
PCV7株	83%	2.2%	56%	8.6%
6B	11%	0.2%	7.1%	0.2%
14	33	0.2	16	1.4
19F	11	1.2	3.8	1.4
PCV13のみ	9.6%	66%	20%	41%
7F	0.7	9.3	2.0	7.3
6A/6C	5.1	3.7	6.5	9.5
19A	2.6	47	3.7	15
その他	7.3%	32%	25% ※	50% ※

Pilishvili ら<sup>8)</sup>より、両年齢層と、主だった血清型のみを抜粋  
 ※ 65歳以上では、PPV23 のみに含まれる血清型株が、PCV7 前に 8.6%、  
 2006-07年に15%ある。

米国では1930年頃“流行株”と称された1, 2, 3, 5型株が成人では71%を、小児でも18%を占めたが、時代を経て漸減し、1990年頃にはこれらは成人で7%, 小児で2%までになった。PCV7は開発当時の米国の小児での血清型の頻度に基づき作成され<sup>1)</sup>, PCV7血清型株は、小児では53%から87%へ、成人でも15%から59%へと著増した<sup>9)</sup>。

**2. 耐性菌** 1940年頃から使用され、その量が急増した抗生剤が主因とされ、PCV7血清型株に耐性菌が多い理由でもある。

ABCsの1998年度の分離株の24%がペニシリン耐性で、PCV7の7価のうち5価(6B, 9V, 14, 19, 23F)が耐性菌株の78%を占めた<sup>10)</sup>。1999年と2004年の調査では、ペニシリン耐性菌による罹患率は、2歳未満は全血清型で70→13(81%減; 5歳未満では26~34→7.5), PCV7株のみでは62→1.2(98%減)と激減し、19A株は2.0→8.3(31%増), 他の非PCV7株も0.8→1.9と増加した。19A株のペニシリン耐性の割合は経年的に増加し、5歳未満で、PCV7前の約34%から2004年頃には約73%になった<sup>11)</sup>。

**3. 菌株交替** PCV7時代となり、IPD分離株の血清型分布は大変化した<sup>8)</sup>。表2にPCV7前と2006~07年の分布を示した。後者では多剤耐性率の高い19A型が5歳未満では半数を占め、高齢者でも最多株になった<sup>8)</sup>。

米国では19A型を含む血清型の追加が必要となり、2010年2月、PCV7より13価PCVに切り替えた<sup>12)</sup>。ただし、PCV13でもカバーできない株の“割合”はPCV7の開始時より増しており、監視の継続や、高齢者のPPSV23の必要性は些かも下がらない。

**4. 細菌性髄膜炎** 血液培養を米国ほど実施している国はない。年少児のIPDのうち髄膜炎の割合は米国の4.5%に対し、日本は約12%<sup>3)</sup>, ドイツは40%にもなる<sup>13)</sup>。諸種の“比較”には髄膜炎が適するであろう。

ABCsのPCV7前→2004-05年の肺炎球菌性髄膜炎の全血清型の罹患率は、2歳未満10.2→3.7(64%減), 2~4歳0.95→0.87(5歳未満, 約4.6→0.99; 日本は2009年2.6)であり、65歳以上も1.9→0.87と54%減少した<sup>14)</sup>。

PCV7血清型に限ると、2歳未満8.2→0.59(93

%減), 2~4歳0.88→0.13 (85%減), 65歳以上も0.82→0.27 (67%減)と著減した。19A型を含む非PCV7血清型は2歳未満0.77→2.87と増加したが, 65歳以上は0.79→0.50と有意な変化はなかった。

#### IV. 米国外の状況

**1. PCV7のカバー率** 乳幼児へのPCV7接種が高齢者層に及ぼす効果の, 米国程の詳細な報告はないと思う。関連事項を扱う。

90を超える血清型のうち10種以下がIPDの大部分を惹き起こす。しかし, 主要な血清型の順序・割合は, 大陸間で, また年少児, 年長児, 成人の年齢層で異なる<sup>15)</sup>。

PCV7の血清型は米国の小児の調査に基づいて選択されており, レビューでは, 年少児のIPDの血清型カバー率は北米80%以上, 欧州70~75%, 南米65%, アジア(主に途上国)50%とされ, それぞれ年長児や成人の率は低下する<sup>15)</sup>。スペイン, ベルギー, フランス, 英国では, 5歳未満児は66~76%, 5歳以上の小児は32~50%<sup>16)</sup>, 韓国はそれぞれ56~67%と47%である<sup>17)</sup>。

**2. PCV7前の高頻度血清型** 米国は全年齢層で14型が多く, 5歳未満では19F, 6Bが続いた(表2)。ドイツも14型が突出し, 23F, 6B, 19Fも多く<sup>13)</sup>, 韓国では23F (21%), 14, 19F, 6Bと続いた<sup>17)</sup>。

**3. 日本の場合** 大多数が5歳未満のIPDの, 坂田ら(1998~2005年, 北海道, 46株)<sup>18)</sup>, 生方ら(2006年, 全国, 191株)<sup>19)</sup>, 石和田ら(2007~09年, 千葉県, 60株)<sup>20)</sup>の報告の計297株をまとめる。6Bが特に多く26%を占め, 19F (13%), 14 (10%), 6A (8%)と続き, 19Aは5%を占める。

PCV7は年少児のIPD株の67%(交叉反応性の高い6Aを含めても75%)を, PCV13では84%をカバーすることになり, 米国に比べ低い。

**4. 19A型と耐性菌** 耐性19A型IPD株のPCV7後の著増は, PCV7と抗生剤使用の相乗効果で, 後者が重視されもする<sup>21)</sup>。韓国のPCV7の認可は2003年で(2006年の接種率は25%), 19A型分離株は1991~94年0%より2000~03年18%に漸増し<sup>17)</sup>, スペイン, ベルギーの5歳未満の19A型IPDも認可前に漸増し, その後, 増加速度を速めた(PCV7は低接種率)<sup>16)</sup>。

モデル研究では, 抗生剤使用を減らすより, PCVの方が, 耐性菌IPDの減少効果は明らかに大きい<sup>21)</sup>。

#### V. 高齢者に対するPCV

65歳以上にはPPSV23が推奨されるが, 対IPD効果は年少児のPCVより劣り, より高リスク者(超高齢, 衰弱, 免疫不全)での効果は低下する。

高齢者へのPCV接種も期待されるが, 抗体の反応や殺菌能は, PPSV23と比べ, 同等ないし幾分勝るのみで, 血清型のカバー率は低下する。再接種時の抗体反応のピークは初回のそれと同様に止まり, PCVとPPSV23の両者の組合せも有用ではない<sup>22, 23, 24)</sup>。乳児は抗原ナイーブに対し, 成人は抗原経験者であることが関与するようである。最近, 乳児も初回PCV接種時頃の保菌血清型に対する低反応が観察され, 「B細胞の消耗」で説明されている<sup>25)</sup>。

PPSV23は43\$に対し, PCVは7価84\$, 13価103\$(さらに成人は倍量が適する可能性がある)を要し, レビューでは「成人のPCV接種は妥当でない」とされている<sup>24)</sup>。

高齢者の IPD 対策は、自身の PPSV23 接種と、地域の乳幼児の PCV の高率接種にある。

### おわりに

PCV が接種児の咽頭保菌を減らすことによる、高齢者のワクチン株 IPD の減少効果をも視野に

入れることの必要性を記した。

効果の確認だけでなく、菌株交替に備え、全年齢層の監視も欠かせないことを強調したい。これは PCV7 より PCV13 へ変更されたとしても同様である。

### 文 献

- 1) CDC: Preventing pneumococcal disease among infants and young children. MMWR 49: RR-9, 1-35, 2000
- 2) CDC: Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged  $\geq 65$  years - United States, 2004-2005. MMWR 55: 1065-1068, 2006
- 3) 神谷 斎, 中野貴司: 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査. LASR 31: 95-96, 2010
- 4) Robinson KA et al: Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998. JAMA 285: 1729-1735, 2001
- 5) Hicks LA et al: Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis 196: 1346-1354, 2007
- 6) 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
- 7) Lexau CA et al: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 294: 2043-2051, 2005
- 8) Pilishvili T et al: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 201: 32-41, 2010
- 9) Feikin DR, Klugman KP: Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis 35: 547-555, 2002
- 10) Kyaw MH et al: Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 354: 1455-1463, 2006
- 11) Pai R et al: Postvaccine genetic structure of Streptococcus pneumoniae serotype 19A from children in the United States. J Infect Dis 192: 1988-1995, 2005
- 12) CDC, Nuorti JP, Whitney CG: Prevention of pneumococcal disease among infants and children - Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 59: RR-11, 1-18, 2010
- 13) Ruckinger S et al: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. Vaccine 27: 4136-4141, 2009
- 14) Hsu HE et al: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 360: 244-256, 2009
- 15) Hausdorff WP et al: Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. Lancet Infect Dis 5: 83-93, 2005
- 16) Hanquet G et al: Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. Emerg Infect Dis 16: 1428-1439, 2010
- 17) Choi EH et al: Streptococcus pneumoniae serotype 19A in children, South Korea. Emerg Infect Dis 14: 275-281, 2008
- 18) 坂田 宏ほか: 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された Streptococcus pneumoniae の血清型と耐性遺伝子の検討. 感染症誌 80: 91-96, 2006
- 19) 生方公子ほか: 肺炎球菌の耐性化とワクチン. 小児科 49: 301-307, 2008

- 20) 石和田稔彦ほか：2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況. 日児誌 115 : 50-55, 2011
- 21) Van Effelterre T et al: A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination. *Vaccine* 28 : 3650-3660, 2010
- 22) Goldblatt D et al: The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis* 49: 1318-1325, 2009
- 23) Lazarus R et al: A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 52: 736-742, 2011
- 24) Musher DM et al: The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* 52: 633-640, 2011
- 25) Dagan R et al: Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. *J Infect Dis* 201: 1570-1579, 2010