

## Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2014年7月21日放送

## 「小児の侵襲性細菌感染症、最近の話題」

国立病院機構三重病院 臨床研究部長  
菅 秀はじめに

侵襲性細菌感染症とは、血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起病菌が分離された感染症のことであり、細菌性髄膜炎、敗血症、血液培養陽性の肺炎などが代表的な疾患として挙げられます。小児での主な起病菌は、インフルエンザ菌 type b (Hib) および肺炎球菌であり、特に2歳以下の乳幼児が罹患します。その理由として、これらの菌は莢膜多糖体抗原を持ち、感染を起こした場合に食細胞が効果的に貪食、殺菌を行うためには抗体によるオプソニン化が必要であること、多糖体抗原に対する主な抗体はIgG<sub>2</sub>であるが胎盤移行性に乏しいため、新生児のIgG<sub>2</sub>レベルは母体に比べ低いこと、多糖体抗原はT細胞非依存性抗原であるため、免疫系の未熟な2歳未満では免疫応答が惹起されない、などが挙げられます。

小児における侵襲性細菌感染症は、治療が進歩した今日においても重篤な経過をたどることがあるため、ワクチンによる予防が大変重要です。年少児においてもより強力なT細胞依存性免疫を惹起するために、多糖体抗原をキャリアー蛋白に結合させたワクチンが開発されてきました。これまでに結合型Hibワクチンおよび7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が定期接種となっている国々においては、侵襲性感染症の著明な減少が報告されています。

本邦では、2008年12月にHibワクチン、2010年2月にPCV7が市販され、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になり、2013年4月から定期予防接種となっています。

本日は、本邦におけるHibワクチンおよびPCV7導入が小児侵襲性感染症に与えたインパクトについて概説いたします。

## 本邦における Hib ワクチンおよび PCV7 導入効果

私たちは、厚生労働科学研究事業研究班（神谷班および庵原・神谷班）において、アクティブサーベイランスを2008年より継続して実施しています。

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、肺炎球菌、インフルエンザ菌、GBSによる侵襲性細菌感染症に罹患した全例です。2008年1月より現在まで前方視的に全数把握調査を実施しています。調査対象地域は、北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県の10道県で、全国の5歳未満人口の22.6%を占めています。

2013年に各県より報告された5歳未満の患者数はHib髄膜炎2例、Hib非髄膜炎1例、肺炎球菌髄膜炎13例、肺炎球菌非髄膜炎96例、GBS髄膜炎11例、GBS非髄膜炎23例でした。人口比率で算出した国内の推計患者数は、それぞれHib髄膜炎9人、Hib非髄膜炎5人、肺炎球菌髄膜炎58人、肺炎球菌非髄膜炎512人、GBS髄膜炎49人、GBS非髄膜炎123人となります。

患者報告数より、各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率を算出し、ワクチン公費助成前3年間(2008-2010)の罹患率と比較した減少率を検討いたしました。2013年の侵襲性Hib感染症罹患率は、髄膜炎0.17、非髄膜炎0.10でした。2008-2010年の平均罹患率がそれぞれ7.71、5.15でしたので、2013年の減少率は98%になります。侵襲性肺炎球菌感染症罹患率に関しては、髄膜炎1.10、非髄膜炎9.71であり公費助成前の罹患率2.81、22.18と比較して61%、56%の減少率でした。GBS感染症は髄膜炎で減少傾向(28%)でしたが、非髄膜炎では102%の増加でした。これらの結果は、公費助成によるワクチン接種率向上が、侵襲性Hibおよび肺炎球菌感染症の減少に寄与していることを明らかに示すものと考えます。

2013年 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
Hib髄膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Hib非髄膜炎	—	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肺炎球菌髄膜炎	1	0	1	4	2	0	0	1	3	1	13
肺炎球菌非髄膜炎	—	0	6	16	3	4	4	32	9	22	96
GBS髄膜炎	0	0	2	3	0	3	1	0	1	1	11
GBS非髄膜炎	—	0	2	4	2	3	0	3	1	8	23

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。  
\*北海道は髄膜炎のみが報告対象

公費助成前後での小児期侵襲性細菌感染症の罹患率変化  
(5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)	2013	減少率 (%)
Hib髄膜炎	7.71	3.34	57	0.59	92	0.17	98
Hib非髄膜炎	5.15	3.00	42	0.91	82	0.10	98
肺炎球菌髄膜炎	2.81	2.09	26	0.76	73	1.10	61
肺炎球菌非髄膜炎	22.18	18.12	18	10.62	52	9.71	56
GBS髄膜炎	1.29	1.25	3	1.52	-17	0.93	28
GBS非髄膜炎	1.15	1.10	4	1.21	-5	2.33	-102

## ワクチン導入前後の肺炎球菌およびインフルエンザ菌血清型の変化

Hib ワクチンおよび PCV7 は本邦においても侵襲性感染症に対して大変優れた効果を

持つワクチンであります。特に肺炎球菌では90以上の血清型があるため、ワクチンに含まれない血清型 (non-vaccine serotypes, nVT) による感染症の増加 (serotype replacement) が懸念されるどころです。実際、これまでに Hib ワクチンが導入されている国々では、侵襲性インフルエンザ菌感染症に占める割合は Hib 以外のインフルエンザ菌の検出割合が Hib より高くなっています。

PCV7 導入後の nVT の増加現象も、欧米から報告されています。米国では、血清型 19A を中心とした nVT による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の増加があり、PCV7 導入3年目以降の IPD 罹患率がプラトーになった要因とされています。

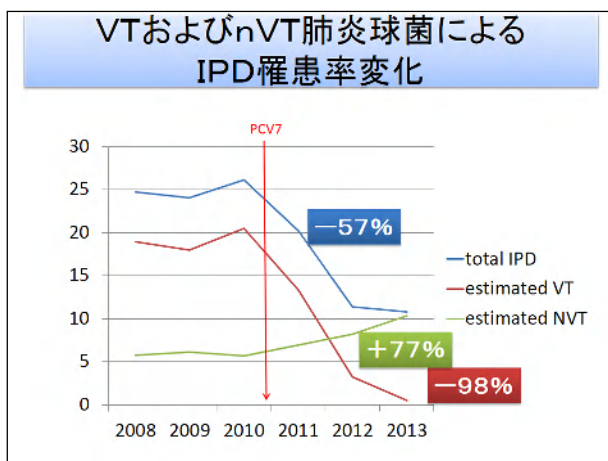
そこで、本研究で報告された IPD 症例について、分離された肺炎球菌の血清型を解析しました。2010年は6Bが最も多く67例(30.2%)、次いで14(23.4%)、23F(11.3%)であり、PCV7に含まれる血清型 (vaccine serotypes, VT) が78.4%を占めていました。しかし、VTの占める割合は2011年65.7%、2012年は28.3%、2013年は4.3%まで減少を示しました。nVTでは、19Aが最も多く分離されました。2010年21例、2011年21例、2012年は23例とほぼ同数でしたが、その割合は9.1%、16.2%、16.9%と相対的増加傾向を示し、2013年は42例(44.7%)まで増加していました。また、10A、15A、15C、24Fも増加が目立ちます。これらの多様な nVT の増加が、IPD 罹患率に影響を及ぼしたと思われる。PCV7 接種後罹患例においては、nVT の割合は更に高くなり、VT による breakthrough infection は1例のみでした。米国における Active Bacterial Core surveillance による調査でも、ワクチン接種後罹患例は主として nVT の感染によることが報告されており、PCV7 による IPD 発症抑制効果の高さを裏付けるデータと考えます。

VT血清型	2010年		2011年		2012年		2013年	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
6B	67	30.2	27	19.7	8	8.7	1	1.1
14	52	23.4	25	18.2	6	6.5	0	0
23F	25	11.3	19	13.9	3	3.3	0	0
9V	4	1.8	7	5.1	5	5.4	0	0
19F	18	8.1	7	5.1	3	3.3	2	2.1
4	8	3.6	3	2.2	1	1.1	1	1.1
18C	0	0	2	1.5	0	0	0	0
計	174	78.4	90	65.7	26	28.3	4	4.3
nVT血清型	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
19A	21	9.5	21	15.3	23	25	42	44.7
6A	5	2.3	5	3.6	2	2.2	2	2.1
3	0	0	1	0.7	2	2.2	1	1.1
7F	0	0	0	0	0	0	1	1.1
5	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0.5	0	0	1	1.1	0	0
6C	7	3.2	4	2.9	4	4.3	1	1.1
10A	1	0.5	1	0.7	2	2.2	5	5.3
11E	0	0	2	1.5	0	0	1	1.1
12F	0	0	1	0.7	0	0	1	1.1
15A	2	0.9	1	0.7	11	12	9	9.6
15B	3	1.4	2	1.5	5	5.4	1	1.1
15C	1	0.5	2	1.5	4	4.3	8	8.5
16F	0	0	0	0	0	0	1	1.1
22F	1	0.5	2	1.5	7	7.6	0	0
23A	3	1.4	0	0	0	0	0	0
24F	2	0.9	2	1.5	1	1.1	12	12.8
33F	0	0	2	1.5	0	0	4	4.3
35B	0	0	0	0	2	2.2	1	1.1
38	1	0.5	1	0.7	2	2.2	0	0
計	48	21.6	47	34.3	66	71.7	90	95.7
総計	222	100	137	100	92	100	94	100

また、インフルエンザ菌感染症においても、non typable の症例数増加傾向が認められました。ワクチン導入前は、non typable は4.2%にすぎませんでしたが、公費助成開始後期間では17.0%にまで上昇していました。

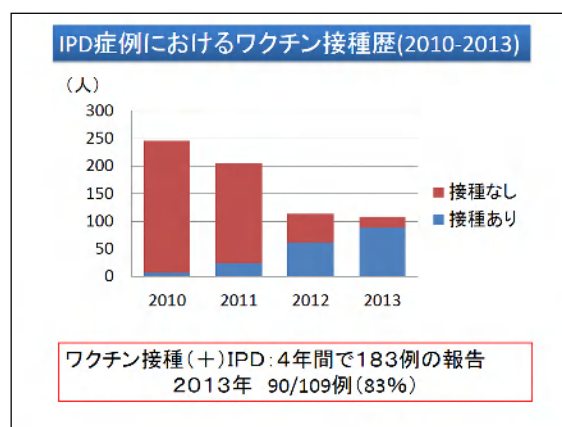
分離菌の血清型が判明していない IPD 症例に関しても、同様の血清型分布であると仮定して、各年における VT および nVT 症例数を推計しました。推定 VT 症例数は、20

10年には193例と推定され、2011年には135例、2012年は32例、2013年には5例まで減少し、2010年と比較して98%の減少率と計算されます。一方、推定nVT症例数は、2010年53例、2011年71例、2012年82例と増加傾向を示し、2013年には104例になっています。増加率は77%であり、総IPD罹患率が57%の減少にとどまった要因と考えられます。



### ワクチン接種後罹患症例

Hib あるいは PCV7 接種を1回以上受けていたが、侵襲性インフルエンザ菌感染症もしくはIPDに罹患した症例として、4年間でIPD 183例、インフルエンザ菌感染症24例が報告されています。2013年のIPD 109例中90例(83%)がPCV7接種歴ありでした。PCV7接種後IPDより分離された肺炎球菌の中で、血清型が判明した症例における血清型分布の変化をみてみますと、2010年はVTが6例中5例を占めていましたが、それ以降減少傾向を示し、2013年はnVTが99%を占めていました。Hibワクチン接種後インフルエンザ菌感染症例からの分離菌の血清型については、2010年から2013年でHibが13例、non typableが10例報告されています。



ワクチン接種後IPD症例における肺炎球菌血清型								
	2010年	%	2011年	%	2012年	%	2013年	%
All	6	100	19	100	44	100	75	100
VT(PCV7)	5	83.3	3	15.8	1	2.3	1	1.3
nVT(PCV7)	1	16.7	16	84.2	43	97.7	74	98.7

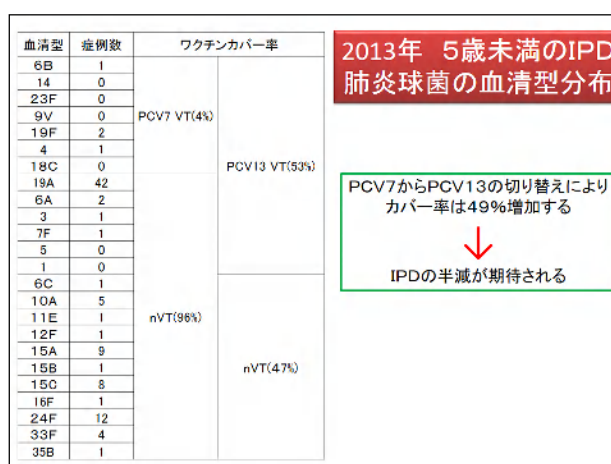
ワクチン接種後IPDは  
ほぼ全例が  
ワクチンで防御できない血清型の肺炎球菌感染による

ワクチン接種後invasive HI感染症血清型(2010-2013)				
	2010年	2011年	2012年	2013年
All	2	6	14	2
Hib	1	6	6	0
Non typeable Hi	1	0	7	2
unknown	0	0	1	0

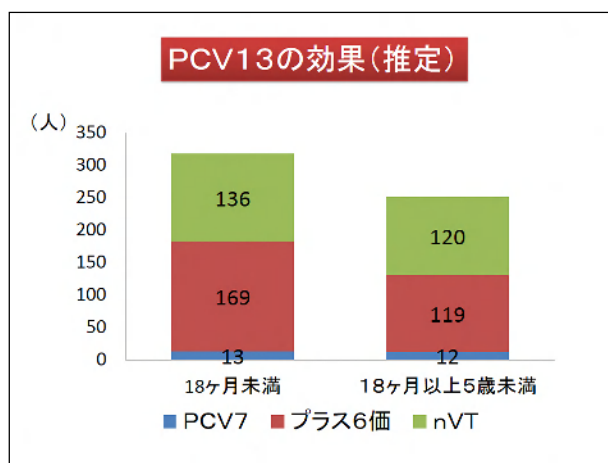
2013年 non typeable Hi 髄膜炎1例、肺炎1例

### 1.3 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）導入に期待される効果

PCV7 による IPD 予防効果は、理論的には nVT 肺炎球菌による感染症に対しては期待することができません。さらにこれまでお話ししましたように、ワクチン導入後の serotype replacement の進行が各国において観察されています。そこで、PCV7 に含まれる血清型に加え、新たに6つの血清型（1, 3, 5, 6A, 7F, 19A）を追加した PCV13 が開発され、欧米では2010年より導入が開始されています。米国の小児病院8施設における前向き多施設共同研究では、PCV13 導入前の3年間（2007-2010）と導入後の2011年におけるIPD患者の解析を行っています。その結果、2011年のIPD患者数は導入前の平均患者数に比べ42%減少を示し、2歳未満では53%、2歳以上5歳未満では46%の減少率でした。また、PCV13に含まれる血清型肺炎球菌分離株数は57%の減少率でした。われわれの研究では、5歳未満IPD患者より分離された肺炎球菌におけるPCV7カバー率は、2013年には4%まで低下しており、日本においても2013年11月1日より定期接種として開始されました。2013年のPCV13カバー率は53%であり、PCV7からPCV13への切り替えによりIPDが半減することが期待されます。



PCV13 導入スケジュールとして、米国 ACIP は PCV7 と同様のガイドラインを示しており、さらに導入時の過渡的措置として 14-59 か月齢の PCV7 接種完了者を対象とした supplemental dose（補助的追加接種）1回接種を推奨しています。われわれの研究データでは、追加される6種の血清型によるIPDは2013年では日本全体の18ヶ月以上5歳未満小児において年間119人であったと推計しています。従って、本邦の補助的追加接種については、個人予防の観点では疾病負担を軽減できる可能性があり推奨されますが、費用対効果の点で社会全体に対する利益が限定されることより、定期接種化はせず希望者に対して任意で接種することとなっています。



PCV13 導入により、更なる IPD の減少が期待される一方で、これまで述べましたように本邦では欧米と比べて 15A、15C、24F などの PCV13 でカバーされない血清型

への replacement が急速に進行していることから、今後も注意が必要であると考えています。

### おわりに

小児用結合型ワクチン導入により 5 歳未満小児において侵襲性 Hib、肺炎球菌感染症が有意に減少したことが明らかになりました。更に肺炎、中耳炎に対する効果や PCV7 非接種年齢層に対する間接効果も期待されるところです。しかしながら、特に IPD においては、nVT の割合増加が顕著であり、ワクチンによる予防の限界も明らかとなりつつあります。今後も、serotype replacement の進行状況、長期的なワクチン効果、ワクチン接種後罹患例の解析、分離菌の抗菌薬感受性の推移、などに留意して侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続して推進する必要があると考えます。