

§ ワクチン関連トピックス

トピックス I

日本における肺炎球菌結合型ワクチンの効果

国立病院機構三重病院 菅 秀

肺炎球菌は小児における肺炎、髄膜炎、敗血症の起因菌として主要なもの一つである。世界的には、1年間に約80万人の5歳未満小児が肺炎球菌感染症で死亡していると推定される¹⁾。特に、通常は無菌である部位より菌が検出される髄膜炎、菌血症、敗血症、血液培養陽性肺炎、関節炎などの深部感染症は、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease : IPD）と呼ばれており予後不良である。小児期の中で特に2歳以下の乳幼児がハイリスク群であり、ワクチンによる予防が重要な疾患である。

肺炎球菌の病原性規定因子として最も重要なものが莢膜多糖体であり、94種類の血清型に分類されている。莢膜の存在により、肺炎球菌は貪食細胞に対する抵抗性を持つことができる。従って、莢膜血清型はIPDの規定因子の一つとなっており、血清型によりIPD患者からの分離頻度が異なっている。IPD患者から分離頻度の高い7種血清型の莢膜多糖体抗原を含むPCV7が2000年に米国で接種開始となり、その後多くの国で導入されていった。更に多種類の血清型をカバーするために、PCV10およびPCV13

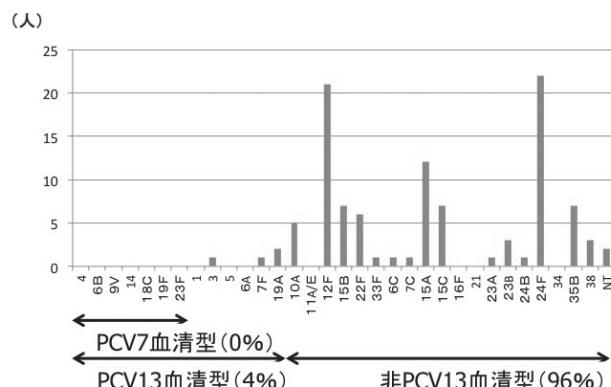


図1. 5歳未満IPD患者より分離された肺炎球菌血清型分布（日本：2017年）

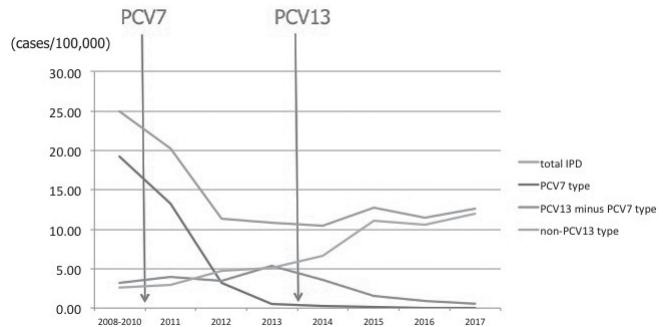


図2. PCV7 およびPCV13導入前後における血清型別IPD罹患率の推移
(5歳未満人口10万人当たり)

が開発され現在に至っている。

日本では、2010年2月からPCV7が導入された。同年11月より「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」による公費助成が開始されたことにより接種率が上昇し、IPD罹患率の減少が認められるようになった。厚生労働科学研究事業研究班（神谷班、庵原・神谷班）、日本医療研究開発機構研究班（菅班）が2008年より継続して実施している1道9県の人口ベースアクティビエーションでは、調査地域からの報告患者数を基に5歳未満人口10万人当たりのIPD罹患率を算出し、ワクチン効果を評価している²⁾。多くの自治体で公費助成が開始された2011年には、IPD罹患率は19%減少しており、その後、2012年には54%、2013年は57%の罹患率低下が認められ、統計学的にいずれも有意な減少であった。小児IPD患者より分離された肺炎球菌血清型の解析により、血清型19Aを始めとして、15A、15C、24Fなどのnon-vaccine serotypes(nVT)の検出割合が増加していることが判明し、日本においてもserotype replacementが起こっていることが示された²⁾。起炎菌血清型別のIPD罹患率をPCV7導入前後で比較すると、vaccine serotypes(VT)によるIPDは98%減少していたが、nVTによるIPD罹患率が80%増加したため、ワクチン効果が部分的に相殺され総IPD罹患率は57%の減少にとどまったことが明らかとなった。また、メロペネム非感受性株の割合がPCV7導入後に増加しており、特に15Aと19Aにおいて顕著であったことも注意すべき点である。

Serotype replacementへの対策として、2013年11月1日からPCV13への切り替えが実施された。研究班（庵原・神谷班、菅班）によるPCV13の有効性評価が行われており、肺炎球菌髄膜炎罹患率の更なる減少が確認されている（2013年：1.1、2017年：0.9）。しかしながら、非髄膜炎感染症およびIPD全体としての罹患率は2013年以降に漸増傾向を示している。2017年にはnVTの分離割合は96%に達し、特に12F、15A、24Fの増加が特徴的であった（図1）。肺炎球菌血清型別のIPD罹患率を経年的に解析すると、PCV7導入によりPCV7 typeが減少し、PCV13への切り替えにより、追加6血清型によるIPDの減少が認められており、VTによる2017年のIPD罹患率は、PCV7導入前（2008-2010）と比較して97%減少していた。しかしながら、nVT(non-PCV13 type)によるIPD罹患率が304%増加したために、IPD全体としては50%の減少であった（図2）。PCV13導入後もserotype replacementが更に進行していることが明らかとなった。

今後取るべき対策として、①長期的なワクチン効果に関する評価、②有効性がserotypeに依存しない新規ワクチンの開発、が挙げられる。肺炎球菌結合型ワクチンは、VTによるIPDに対しては極めて高い有効性を持つことは明らかであり、今後のIPDの発生動向はnVTによる罹患が絶対的に増加していくかどうかに左右される。罹患率の絶対的増加は、単に分離菌の血清型を解析するのみでは判断ができない。人口ベースサーベイランスによる罹患率評価を継続的に実施し、可能な限り分離菌の血清型を確定していくことが必要不可欠である。同時にvaccine failure例の臨床的特徴やnVTの抗菌薬感受性も把握することにより、今後の肺炎球菌感染症対策に資することが望まれる。また、IPD以外の肺炎球

菌感染症、健常児における保菌状況、全年齢での疫学的検討なども重要である。

新規ワクチンの方向性として、現状の血清型分布に対応したワクチンや、更に多くの莢膜多糖体抗原を含むワクチンの開発も考えられるが、serotype replacement に対する根本的な解決法とは成り得ない。すべての肺炎球菌に対して感染予防効果を示すワクチンが理想である。そのため、莢膜多糖体では無く、肺炎球菌の產生する病原因子や菌体表層蛋白質を抗原とする次世代型肺炎球菌ワクチンの開発が進められている。今後の更なる研究の発展により実用化されることが期待される。

文献

- 1) O' Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 374:893-902, 2009
- 2) Suga S, Chang B, Asada K et al: Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 33: 6054-6060, 2015