

# 2

## 肺炎球菌コンジュゲート (結合型) ワクチンの現状と将来

【中野 貴司】

### はじめに

肺炎球菌による感染症を予防するワクチンは、莢膜多糖体の病原性やその血清型特異的な免疫反応に関する研究などを経て、まず肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (pneumococcal capsular polysaccharide vaccine : PPV) が開発された。PPV の有効性はすでに数多く報告されているが、一方で課題も存在する。莢膜多糖体はT細胞非依存性抗原であるために、年少児では十分な免疫を誘導できないことや、免疫学的メモリー機能を付与できない点である。

肺炎球菌コンジュゲート (結合型) ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV) は、抗原成分として莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合させた新しい世代の細菌ワクチンである。PCV は乳児に対しても十分な免疫原性があり、生後2カ月から接種が可能である。また、追加接種によりブースター反応が認められ、免疫学的メモリー効果を有する。細菌性髄膜炎をはじめとする小児の肺炎球菌による重症疾患は、PCV により予防することが可能である。

7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) は、2000年に米国で導入され (Prevnar<sup>®</sup> [本邦表記 : Prevenar<sup>®</sup>])、わが国でも2009年10月に製造販売承認 (プレベナー<sup>®</sup> 水性懸濁皮下注)、2010年2月から接種が可能となった。米国では、すでに2000年から定期接種としてすべての子どもたちを対象にPCV7の接種が行われ、目覚ましい効果が確認された。また、肺炎球菌感染症をより広く予防するために、さらに多くの血清型の肺炎球菌抗原を含有するコンジュゲートワクチンへの移行が世界的に進んでいる。

## 1 コンジュゲートワクチンとは

23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine：PPV23）であるニューモバックス<sup>®</sup> NP の安全性と有効性についてはすでに多くの研究がなされ、本書でも詳しく解説されている。その後コンジュゲートワクチンが開発された目的は、多糖体ワクチンでは効果が不十分な点（表 1）を補い、肺炎球菌感染症に対する予防策をより強固で確実なものにするためである。

まず、肺炎球菌の病原性と個体の防御免疫について考える。菌体表面に存在する莢膜多糖体は、肺炎球菌の主要病原因子の一つである。莢膜多糖体の存在により、菌は食細胞の貪食に抵抗し、体内で増殖し病原性を発揮する。しかし、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在すれば、菌には抗体さらには補体が結合し（オプソニン化）、細菌は容易に貪食され生体内から排除される。これが、肺炎球菌感染による疾患を防御する免疫機序であり、莢膜多糖体抗体を有する個体では実際に発症を予防できることも確認されている<sup>1)</sup>。肺炎球菌ワクチンを接種すると、血中に莢膜多糖体に対する抗体が産生され予防効果を示す（図 1）。

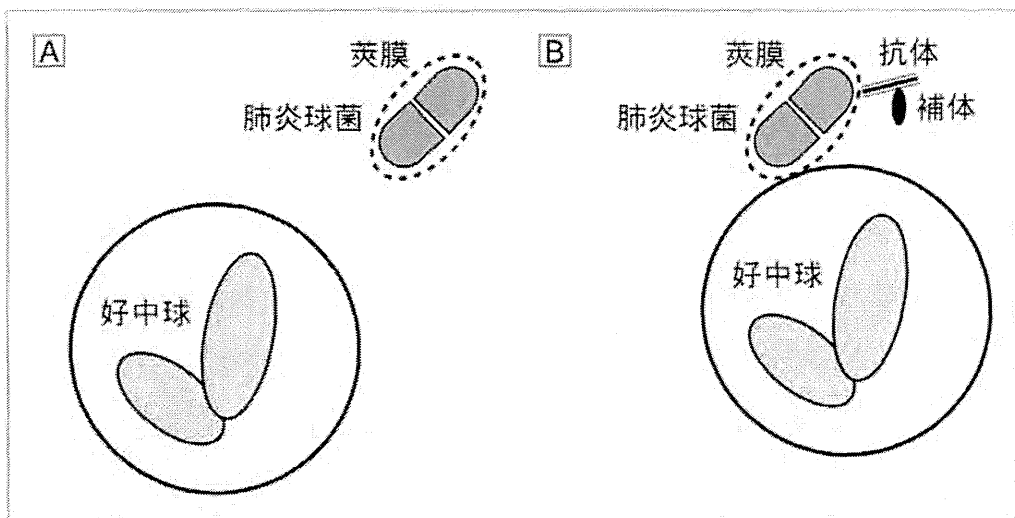
**表 1** 肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPV）の弱点

- ・免疫原性が弱い
- ・T細胞非依存性抗原であるため、乳児や低年齢児では十分な免疫を誘導できない
- ・肺炎球菌感染症罹患のハイリスクグループである HIV 感染者、血液腫瘍患者、骨髄移植患者などで免疫原性が不良である
- ・接種により獲得された免疫は数年後には減弱し、追加接種によるブースター効果は認められない
- ・気道粘膜での菌定着を防ぐ効果はあまり期待できず、集団免疫効果に乏しい

PPV は肺炎球菌感染症を予防するための優れた手段であるが、いくつかの弱点がある。PCV（肺炎球菌コンジュゲートワクチン）は、PPV では効果が不十分なこれらの点をもカバーできる。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

（筆者作成）



**図1** 肺炎球菌表面の莢膜多糖体と食細胞による貪食

A：肺炎球菌の菌体表面には莢膜多糖体が存在し，食細胞による貪食に抵抗している。

B：莢膜に対する抗体さらに補体が菌に結合し，オプソニン化を受けると肺炎球菌は貪食される。ワクチンはこの抗体を誘導する。

(筆者作成)

では、コンジュゲートワクチン(PCV)と莢膜多糖体ワクチン(PPV)とは、どこが異なるのか。PCVは、キャリア蛋白に莢膜多糖体を結合させていることが特徴である。そして、非病原性のジフテリア蛋白CRM<sub>197</sub>に7種の血清型の肺炎球菌多糖体を結合させた7価コンジュゲートワクチンが、PCV7である(図2)。

多糖体は元来T細胞非依存性抗原であり、B細胞を直接刺激する。しかし乳児のB細胞は未熟で、多糖体抗原の刺激に対する免疫応答が十分ではない。そのため、PPVでは乳児に免疫を付与することができない。しかし、キャリア蛋白を結合させることにより、多糖体はT細胞依存性抗原に変換される。したがって、PCVは乳児に接種しても良好な免疫反応を誘導することができ、効果を期待できるのである。Hibワクチン(次頁参考事項参照)もコンジュゲートワクチンの一種であり、同じ理論に基づいている。

## 2 肺炎球菌コンジュゲート（結合型）ワクチンの現状と将来

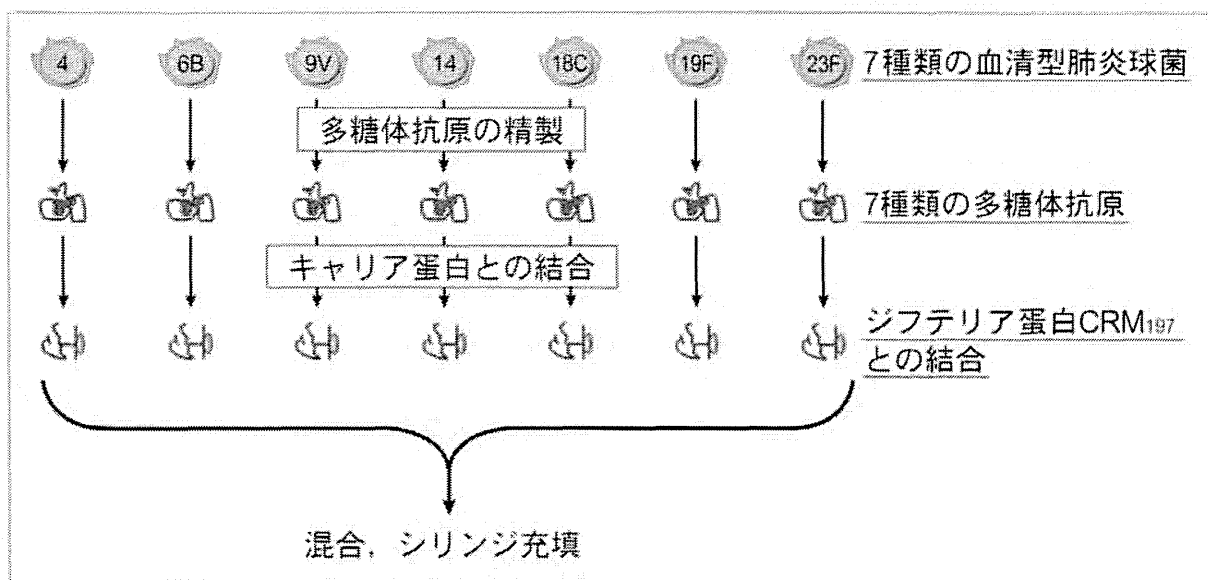


図2 PCV7の製造過程

7種類の血清型の肺炎球菌から、それぞれ多糖体抗原を精製し、キャリア蛋白であるジフテリア蛋白CRM<sub>197</sub>と結合させる。それを混合したものがPCV7(7-valent pneumococcal conjugate vaccine: 7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン)である。

(文献2より)

### 【参考事項】新生児・乳幼児の免疫能 —細菌感染症のリスクと予防接種—

子どもたちの免疫機能は、年齢を重ねるとともに徐々に成熟し、大人のレベルまで達する。年少児では、免疫系がまだまだ未熟な発達段階にある。乳幼児の重症感染症の起因菌として代表的な、肺炎球菌とインフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b: Hib)は莢膜を有する細菌であり、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在することで病気の発症を予防できる(本文参照)。

出生直後の子どもたちは母体から移行した抗体を保持しているが、数カ月後にはこれらの抗体は消失する。その後、児は5歳くらいまでの間に肺炎球菌やHibに曝露されることによって、自らの力で抗体を獲得してゆく。しかし、免疫学的に非常に未熟で母体からの移行抗体も減少し消失する、生後3カ月から2歳くらいまでの間における肺炎球菌やHibへの曝露は、髄膜炎のような重症感染症を惹起する可能性がある。一方、抗体が獲得された5歳以降は、髄膜炎など重症感染症の頻度は減少する。したがって、免疫学的に未熟な乳幼児に対してはワクチンによる予防が特に大切である。

## 2 小児における肺炎球菌感染症

肺炎球菌は、私たちの気道に常在する細菌である。保菌していれば必ず症状が出るわけではないが、体力や免疫力が落ちたり、皮膚や粘膜のバリアが破綻して細菌の体内への侵入と増殖が起こると、疾患を発症する。肺炎球菌感染症には様々なものがあり、重篤なものでは細菌性髄膜炎や菌血症がよく知られている。細菌性肺炎や中耳炎の起因菌としても、肺炎球菌は最上位に位置する。細菌性髄膜炎、菌血症、血液培養陽性の肺炎など体内へ本菌が侵入して起こる重症感染症は、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) と総称される。IPD では、脳脊髄液や血液など元来は無菌である部位から肺炎球菌が分離される。

IPD は、生命予後や後遺症に影響を及ぼすこともしばしばであり、子どもたちや家族にとって大きな負担となる。肺炎は、途上国を中心に今でも世界中で多くの子どもたちの命を奪っている。また中耳炎は、特に低年齢の子どもたちが頻繁に罹る疾患であり、耐性菌の増加とも相俟って難治化や反復罹患が問題となっている。

コンジュゲートワクチンが、乳児など低年齢の子どもたちにも免疫を付与できることは、とても大切である。なぜならば、肺炎球菌感染症は特に年齢の低い小児がよく罹るため、早期にワクチンを接種して予防する必要があるからである。PCV7 は生後2カ月から接種することができる。肺炎などの呼吸器感染症で受診や入院する患児は、乳児をはじめ低年齢児が多い。IPD の年齢別罹患率に関する米国の統計を表2に示すが、圧倒的に低年齢児で頻度が高い(前頁参考事項も参照されたい)。

昨今は、乳児保育など年少児が集団生活を送る機会も増加している。武内らによる保育園児の細菌保菌に関する調査<sup>3)</sup>では、保育園で集団生活を開始すると、ほとんどすべての児が肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌していることが報告されている。本調査は、2004年4月1日より1年間、0歳児クラスに入園した乳児24名(男児11名、女児13名;2004年4月1日時点での平均月齢は

**表2** 侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の年齢別罹患率(米国)

年齢	年間罹患率/人口 10万当たり
2歳未満	167
2～4歳	36
5～9歳	6
10～19歳	3

6～11カ月齢での  
罹患率は  
235とさらに高い!

IPDのリスクは年齢の低い小児ほど高く、2歳未満では年間罹患率が人口10万人当たり167という数値である。6～11カ月齢における罹患率は235と、さらに高い。

IPD (invasive pneumococcal disease) : 肺炎球菌による細菌性髄膜炎、菌血症、血液培養陽性の肺炎など

(文献1より改変)

**表3** 集団保育を開始した乳児における細菌保菌率の推移

	2004年4～5月	6～8月	10～11月	2005年1月
いずれの菌も培養されず	50.0% (9/18)	0.0% (0/20)	0.0% (0/17)	0.0% (0/20)
インフルエンザ菌のみ	22.2% (4/18)	20.0% (4/20)	5.9% (1/17)	5.0% (1/20)
肺炎球菌のみ	0.0% (0/18)	0.0% (0/20)	0.0% (0/17)	5.0% (1/20)
インフルエンザ菌+肺炎球菌	27.8% (5/18)	80.0% (16/20)	94.1% (16/17)	90.0% (18/20)

※時期によって、調査対象人数は異なる。

保育園で集団生活をするようになると、短期間のうちにほとんどの子どもたちが、肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌するようになることがわかる。

(文献3より)

6.9 ± 3.0 カ月)を対象に、時期を定めて上咽頭拭い液を4回採取・培養し菌を分離した。表3にその結果を示すが、入園からの時間経過とともに、肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌している乳児が増加している。そして入園からわずか2～3カ月後には、乳児の80.0%(20例中16例)が肺炎球菌とインフルエン

ザ菌をともに保菌し、これら2つの菌の保菌状態がその後ほとんどの乳児で持続することが報告されている。この結果より、集団生活を送る乳児では肺炎球菌やインフルエンザ菌への曝露機会が多く、重篤な感染症に進展する可能性も考えられる。

気道定着菌の伝播は、集団保育の場だけでなく、小児の接触機会の最少単位である家庭内においても発生する。Kværnerらは、「兄弟に集団保育を受けている子どもがいる家庭では、急性中耳炎のリスクが約2倍になる」、「集団保育を受けていない兄弟であっても、兄弟がいることで急性中耳炎のリスクが上昇する」などと報告している<sup>1)</sup>。肺炎球菌は、子どもから子どもへはもちろんであるが、家族の間で子どもから大人、あるいは大人から子どもへも伝播が起きていると考えられる。

### **3** 7価ワクチンの病原体血清型カバー率

肺炎球菌は90以上の血清型の菌が存在する。どの血清型が起因菌として高い頻度で分離されるかは地域や国によっても異なるが、髄膜炎や菌血症などのIPDを引き起こす血清型は概ねいくつかに限定されている。PCV7導入前の米国では、2歳未満のIPD患者から分離された肺炎球菌のうち、PCV7でカバーできる4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7つの血清型に属した菌の割合は83%であったという疫学データが報告されている<sup>2)</sup>。すなわちPCV7導入により、2歳未満のIPD患者の80%以上を予防することが期待されるわけである。

では、わが国の肺炎球菌感染症に対するPCV7の病原体血清型カバー率はどの程度であろう。いくつかの研究報告の結果<sup>3)~11)</sup>をまとめて一覧表として表4に示した。髄膜炎やIPDに対しては70~90%のカバー率、中耳炎では60%台のカバー率という結果である。日本でも、PCV7により米国に匹敵する程度のIPD予防が可能であると考えられる。

さらに表4に示したいくつかの研究では、PCV7により耐性菌PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) による肺炎球菌感染症をどの程度カ

**表4** わが国における PCV7 の病原体カバー率

疾患名	7価コンジュゲートワクチンのカバー率		
	報告	血清型カバー率	PRSP カバー率
髄膜炎	生方ら (1999 ~ 2002) <sup>8)</sup>	76.1%	88.7% (g)
IPD	砂川 (2006 ~ 2007) <sup>7)</sup>	73.8%	—
IPD	神谷 (2007 ~ 2008) <sup>9)</sup>	90.3%	—
菌血症	西村ら (2003 ~ 2006) <sup>9)</sup>	72%	—
中耳炎	神谷ら (2005 ~ 2006) <sup>10)</sup>	62.7%	82.4% (M)
中耳炎	保富ら (2006 ~ 2007) <sup>11)</sup>	60.6%	87.0% (M)

[PRSP の判定基準] g : 遺伝子変異, M : MIC (最小発育阻止濃度)

わが国での肺炎球菌感染症に対する PCV7 の病原体カバー率に関する調査結果である。髄膜炎や IPD (侵襲性肺炎球菌感染症) に対しては 70 ~ 90%, 中耳炎では 60% 台のカバー率が報告されている。PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌) については 80% 以上をカバーしている。

(文献 6 ~ 11 の情報を基に筆者作成)

カバーできているかについても調査されている。表 4 の最右列にそのデータを記載した。PRSP の判定については遺伝子変異あるいは MIC (minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度) を基準にしているが、80% 以上をワクチンでカバーできる結果であった。

## 4 10 価, 13 価ワクチンの開発

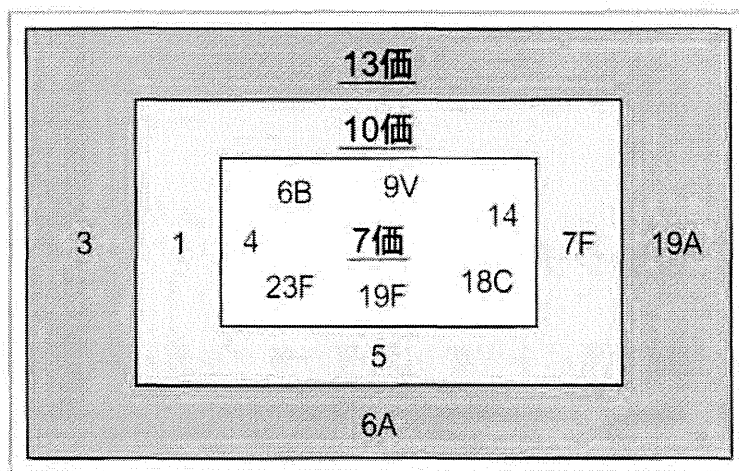
PCV7 に含まれる血清型は小児の起因菌の多くをカバーできるが、より多価のワクチンが開発されれば、さらに広く肺炎球菌感染症を予防できる。しかし、多価ワクチンの開発には障壁もある。まず、多種類の多糖体を含有するコンジュゲートワクチンを製造すること自体、高度な技術が必要である。また、ワクチンに含有されるキャリア蛋白の総量が増えると、多糖体抗原に対する免疫反応が不良になるという問題も指摘されている<sup>1)</sup>。PCV7 以外にも、当初は幾種類ものコンジュゲートワクチンの臨床試験が実施されたが、製品化にいたら



なかったものもある。

そのような中で、より多価のコンジュゲートワクチンが開発された。グラクソ・スミスクライン社は、11 価ワクチンを手がけた。本ワクチンは、キャリア蛋白としてインフルエンザ菌のD蛋白を用い、肺炎球菌とインフルエンザ菌双方に対する免疫を付与することを想定し、それら2種類の菌が原因となる中耳炎に対する予防効果を狙ったものである<sup>12)</sup>。臨床試験において血清型3に対しては十分な免疫効果が得られず、その後10 価ワクチンとして実用化され、すでに海外では使用されている。PCV7の7種血清型に加えて、1, 5, 7Fの血清型多糖体抗原を含有するワクチンである(図3)。

ファイザー社は、PCV7と同じくジフテリア蛋白CRM<sub>107</sub>をキャリア蛋白に用いた13 価ワクチンを開発した。これは、10 価ワクチンの血清型にさらに3, 6A, 19Aを加えたものである<sup>1)</sup>(図3)。なかでも血清型19Aの肺炎球菌は、米国などでPCV7導入後に増加が問題となったIPDの起因菌であり<sup>13)</sup>、本血清型もカバーする13 価ワクチンにはその制御効果が期待される。すでに欧米の多くの国では、定期接種として本ワクチンが使用されている。



**図3** 肺炎球菌コンジュゲートワクチンの血清型

より多くの血清型菌を含有するワクチンは、より広く肺炎球菌感染症を予防することができる。10 価や13 価のコンジュゲートワクチンはすでに海外では広く使われ、わが国でも近い将来には導入の予定である。  
(筆者作成)

わが国でも 10 価、13 価ワクチンの臨床試験は進行中で、近い将来には導入の予定である。

## 5 免疫原性

### 1) 抗体の獲得

コンジュゲートワクチンの免疫原性は、接種後の多糖体に対する IgG 抗体 (enzyme immunoassay (EIA) 法)、あるいは血清オプソニン活性の上昇によって評価される。一般的に、コンジュゲートワクチンの免疫原性は、多糖体ワクチンよりも高いという結果が得られている<sup>1)</sup>。海外におけるコンジュゲートワクチンの基礎免疫 3 回接種後の抗体価を、参考文献<sup>1)</sup> から引用して一覧表に示した (表 5)<sup>1)</sup>。7 価あるいはさらに多価のコンジュゲートワクチンによる臨床試験の結果である。なお、対象集団はそれぞれの臨床試験によって異なり、抗体価測定施設も様々であるため、それぞれの結果を直接に比較することはできないことには留意すべきである。

### 2) 免疫学的記憶効果

個体の肺炎球菌に対する免疫能を反映する指標は、接種後の抗体価上昇のみではない。例えば長期予防効果については、個体の免疫機構をプライミングして免疫学的記憶を付与するメモリー機能も重要である。この点でも、コンジュゲートワクチンは優れた予防手段である。基礎免疫を受けた者では、追加のブースター接種により、基礎免疫を受けてない者よりも高い IgG 抗体を獲得することができる。すなわち、コンジュゲートワクチンの接種により、免疫学的記憶を付与することもできる。

### 3) わが国における成績

PCV7 の国内第 II 相臨床試験は、生後 2 ～ 6 カ月の健康乳幼児 181 名を対象に実施され、免疫原性の検討対象症例数は初回免疫 (3 回接種) 167 例、追加免疫 151 例であった<sup>10)</sup>。7 血清型の肺炎球菌に対する血中 IgG 抗体濃度を EIA 法で測定し、WHO (World Health Organization : 世界保健機関) 基準に従って

**表5** 肺炎球菌コンジュゲートワクチン基礎免疫接種完了後1カ月の時点での抗体価

ワクチンメーカー	キャリア蛋白	実施対象	対象数	接種スケジュール
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	米国	88	2, 4, 6 カ月
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	米国・DTaP と同 時に接種	75	2, 4, 6 カ月
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	フィンランド	57	2, 4, 6 カ月
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	北米先住民 (Navajo, Apache)	223	6 週から 7 カ月に 3 回
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	南アフリカ・HIV 陰性者のみ	63	6, 10, 14 週
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	南アフリカ・HIV 陽性者のみ	30	6, 10, 14 週
Wyeth 社	ジフテリア蛋白 CRM <sub>197</sub>	ガンビア	217	2, 3, 4 カ月
Merck 社	髄膜炎菌外膜蛋白	フィンランド	376	2, 4, 6 カ月
GlaxoSmithKline 社	インフルエンザ菌 D蛋白	チェコ	140	3, 4, 5 カ月

肺炎球菌コンジュゲートワクチンを基礎免疫として、3回接種した後に測定した抗体価を一覧表に示した。接種対象者はそれぞれの臨床試験によって異なり、抗体価測定施設も様々であるので、それぞれの結果を直接比較することはできない。

0.35  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を陽性と判定した (図 4)。

初回免疫および追加免疫接種後のワクチン血清型に対する抗体保有率は、それぞれ 97.0% (血清型 6B) ~ 100% (血清型 4 および 9V) の範囲、98.0% (血清型 6B) ~ 100% (血清型 4, 14 および 19F) の範囲で、良好な免疫原性が確認された。

また、初回免疫および追加免疫後の IgG 抗体幾何平均濃度 (geometric mean concentration : GMC) は、それぞれ 4.41  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (血清型 23F) ~ 14.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$

## 2 肺炎球菌コンジュゲート（結合型）ワクチンの現状と将来

接種後抗体価											
1	3	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F	
		1.46		4.7		1.99	4.6	2.16	1.39	1.88	
		1.34		2.14		1.23	5.04	1.88	1.52	1.2	
		1.7		2		2.5	6.3	3.6	3.3	2.5	
		3.21		8.25		2.47	6.81	2.6	2.74	2.59	
7.55		4.09	5.79	1.76		3.35	3.62	4.55	6.02	3.15	
3.45		2.77	3.32	1.21		2.36	2.23	1.87	3.59	1.78	
6.94		4.9	5.84	4.93		4.07	4.45	4.89	2.91	2.85	
		3.45		0.35		1.79	3.23	1.02	3.19	0.67	
1.58	3.78	2.16	1.92	0.62	2.34	1.6	3	1.49	2.6	0.9	

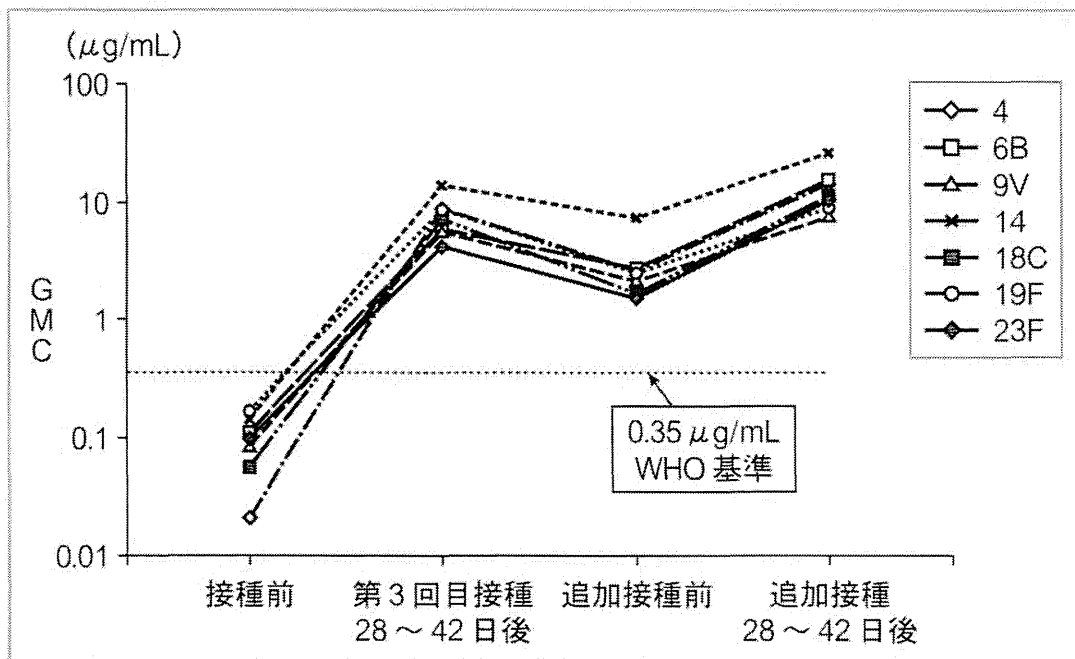
※ Wyeth 社は現在 Pfizer 社

(文献1より改変)

(血清型 14) の範囲,  $8.07 \mu\text{g}/\text{mL}$  (血清型 9V)  $\sim 27.67 \mu\text{g}/\text{mL}$  (血清型 14) の範囲で, 十分に高い抗体価が獲得できるとともに, 初回免疫後の追加免疫によるブースター効果も確認された (図 4)。

### 6 粘膜免疫の獲得と集団免疫効果

肺炎球菌ワクチンによって, 細菌定着部位である呼吸器系での粘膜免疫を付



**図4** PCV7 初回および追加接種前後の IgG 抗体濃度の推移（国内第Ⅱ相試験）

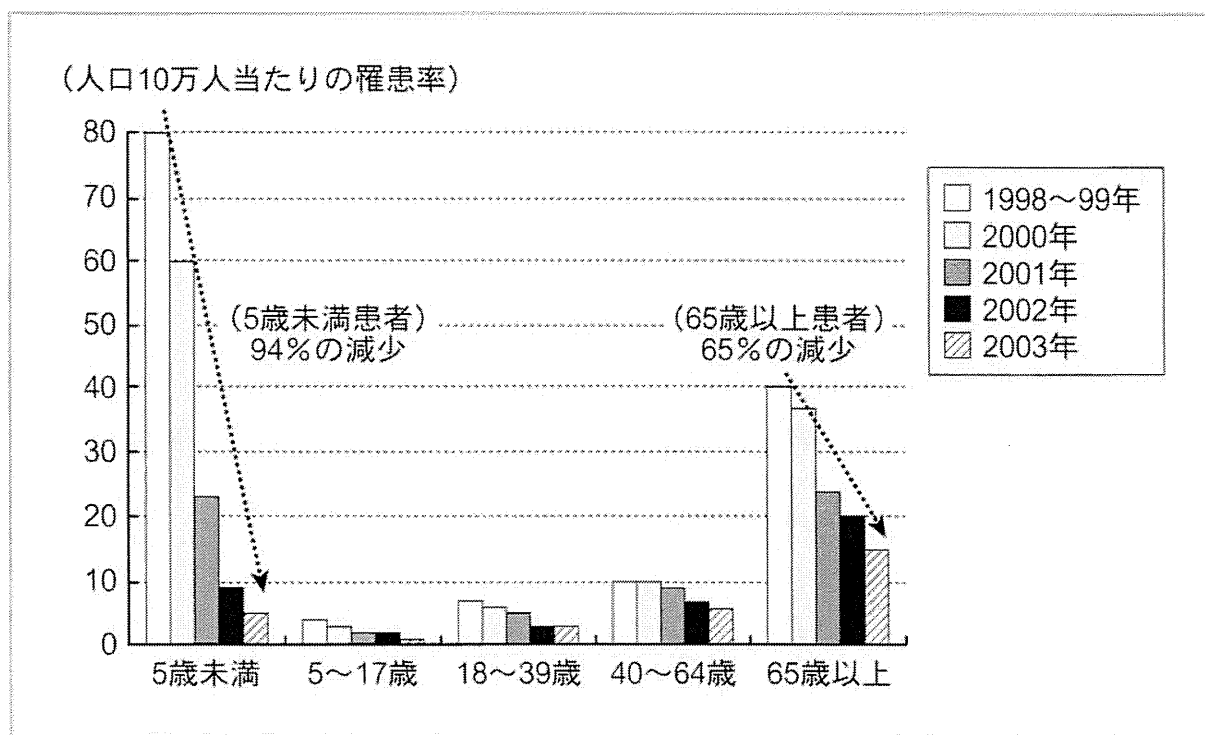
生後2～6カ月の健康乳幼児を対象に実施された国内第Ⅱ相臨床試験の結果である。7血清型の肺炎球菌に対する血中IgG抗体濃度をEIA法で測定した。初回免疫と追加免疫により、良好な免疫原性とブースター効果が確認された。

GMC：geometric mean concentration（幾何平均濃度），EIA法：enzyme immunoassay（酵素免疫法）

（文献15より）

与できるかどうか大切な事項である。これは、感染侵入門戸における防御力を高め、個体の免疫を強固にすることはもちろんであるが、IPDを起こしやすい血清型肺炎球菌の定着率を下げれば、周囲への感染伝播を防ぐことにもつながり、集団免疫効果を得ることができる。コンジュゲートワクチンにはこの効果も期待されており、PCV7が2000年に米国で定期接種として導入された後は、小児のIPDが減少したことと併せて、高齢者のIPDも減ったというデータが得られている<sup>16)</sup>。

PCV7導入前の1998～1999年から導入後3年になる2003年までの、PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPDの年齢群別罹患率の推移を図5に示した<sup>16)</sup>。1998年から2003年にかけて、5歳未満児で94%の罹患率減少が認められたことと併せて、65歳以上の高齢者においても65%の減少が観察された。



**図5** PCV7に含まれる血清型肺炎球菌によるIPDのワクチン導入前後における年齢群別罹患率の推移（米国：1998～2003年）

米国でPCV7を定期接種に導入した結果、接種対象である5歳未満児におけるIPD (invasive pneumococcal disease：侵襲性肺炎球菌感染症)罹患率の減少と併せて、接種対象ではない65歳以上高齢者でも罹患率の減少が観察された。これは集団免疫による間接効果と考えられている。

（文献 16 より改変）

5歳未満児はPCV7の接種対象年齢であるが、65歳以上の世代はPCV7の接種を受けておらず、集団免疫による間接効果と考えられている。

## 7 接種スケジュール

PCV7の米国における接種スケジュールは、2、4、6カ月時に計3回接種して基礎免疫が完了、その後12～15カ月時に追加のブースター接種を行う。本ワクチンはすでに多くの国で定期接種として用いられているが、基礎免疫3回の接種時期を2、3、4カ月時と定めている国もある。また、基礎免疫は2回接種で2、4カ月あるいは3、5カ月に行い、12カ月頃に追加のブースター

**表6** PCV7の小児期定期接種スケジュールと導入年度(2007年1月調査)

国	接種スケジュール	国全体に定期接種として導入した年	備考
米国	2, 4, 6, 12～15カ月	2000	
カナダ	2, 4, 6, 12～15カ月 (ケベック州のみ2, 4, 12カ月に接種)	2002	
オーストラリア	2, 4, 6カ月(一部の対象には18～24カ月に多糖体ワクチン追加接種)	2005	2001年から一部の対象には接種
ルクセンブルグ	2, 3, 4, 12～15カ月	2005	
カタール	2, 4, 6, 18カ月	2005	
フランス	2, 3, 4, 12～15カ月	2006	2003年からハイリスク者には推奨
ドイツ	2, 3, 4, 11～14カ月	2006	
ギリシャ	2, 4, 6, 15～18カ月	2006	
クウェート	2, 4, 6～18カ月	2006	
ノルウェー	3, 5, 11～12カ月	2006	
スイス	2, 4, 6, 15～24カ月	2006	
オランダ	2, 3, 4, 11カ月	2006	
英国	2, 4, 13カ月	2006	
ベルギー	2, 4, 12カ月	2007	
イタリア	3, 5, 11～13カ月	—	2003年から順次各州で導入
メキシコ	2, 4, 12カ月	—	2006年から一部地域とハイリスク者に導入

PCV7を定期接種として用いる、各国の接種スケジュールと導入年度を表に示した。基礎免疫を3回接種する国が多いが、2回接種のところもある。追加のブースター接種はほとんどの国が実施している。

(文献1より)

接種をする国もある。PCV7を導入している国での、接種スケジュール、接種対象と導入年度を一覧表に示した(表6)<sup>1)</sup>。表6は2007年1月時点の状況であるが、その後さらにPCV7は普及し、さらに現在では10価や13価の肺炎球菌

コンジュゲートワクチンが各国で使用されている。

わが国の接種スケジュールを表7に示した。生後2カ月から接種を開始できる。接種開始月齢が大きくなるにつれて、接種回数が少なくて済むようになるが、基本的には乳児早期からの接種を心がけることが大切である。なぜなら、細菌性髄膜炎は乳児や低年齢児で頻度の高い疾患であり、病気に罹る前に予防することがワクチンの基本だからである。

特異抗体が低値で肺炎球菌の反復感染を繰り返す児、HIV(human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス)陽性児、鎌状赤血球症、ataxia-telangiectasia(毛細血管拡張性運動失調症)、悪性腫瘍治療後、臓器移植や幹細胞移植後の患者は肺炎球菌感染症に関してハイリスク者であり、コンジュゲートワクチンで防御免疫を付与したい対象である。しかしそれと同時に免疫不全宿主でもあり、接種に際しては副反応発現などに関して注意が必要である。彼ら肺

**表7** わが国におけるPCV7の用法

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生後2カ月以上10歳未満の小児が接種対象である。</li> <li>● 標準として2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始する。</li> </ul>
<p><b>【接種開始月齢と接種回数】</b></p> <p>① 接種開始時期が2カ月齢以上7カ月齢未満 初回免疫は4週間以上の間隔で3回接種。3回目の接種から60日間以上の間隔をあけて、生後12カ月齢以降に1回の追加接種（12～15カ月齢が望ましい）を行う。すなわち、計4回接種する。</p> <p>② 接種開始時期が7カ月齢以上12カ月齢未満 初回免疫は4週間以上の間隔で2回接種。2回目の接種から60日間以上の間隔をあけて、生後12カ月齢以降に1回の追加接種を行う。すなわち、計3回接種する。</p> <p>③ 接種開始時期が12カ月齢以上24カ月齢未満 60日間以上の間隔で、計2回接種する。</p> <p>④ 接種開始時期が24カ月齢以上10歳未満 1回のみ接種する。</p>

PCV7は、生後2カ月から接種できる。接種開始月齢が大きくなると接種回数が少なくて済むようになるが、病気に罹る前に予防するというワクチンの基本的な考え方に則り、乳児早期からの接種を心がけることが大切である。

(文献14より)



炎球菌感染症ハイリスクグループに対する臨床試験も世界各地で実施中であり、抗体反応の評価や健常人に対する接種との比較、多糖体ワクチンとの対比が行われている<sup>11)</sup>。

肺炎球菌コンジュゲートワクチンは乳児期に接種するため、同時期に接種する他のワクチンとの間でお互いの免疫獲得に影響を与えないことが大切である。DPT(ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン)、経口生ポリオワクチン、不活化ポリオワクチン、B型肝炎、MMR(麻疹・おたふくかぜ・風疹混合ワクチン)、水痘ワクチンなどと同時接種した際の成績が報告されており、いずれのワクチンとの間でもお互いの免疫付与に悪影響は及ぼさないことが確認されている<sup>12)</sup>。すなわち、一度の受診機会に他の予防接種と同時に接種することが可能で、ただし1本の注射器には混ぜずに、別々の注射器で部位を変えて接種する。

## 8 臨床的予防効果

PCV7に含まれる7種の血清型のIPDを予防する効果については、本ワクチン承認前に二重盲検対照比較試験が行われている。37,868名の乳児をPCV7接種群とC群髄膜炎菌ワクチン接種群(対照群)に割り付け、2、4、6、12～15カ月時に接種した前向き調査の結果、97%の有効率(95%信頼区間82.7～99.9;  $p < 0.001$ )が確認された<sup>17)</sup>。また、米国で本ワクチンが定期接種として導入されて数年で、5歳未満小児では94%のIPD罹患率減少が確認されたことは41頁「**6** 粘膜免疫の獲得と集団免疫効果」の項ですでに紹介した。

肺炎球菌性髄膜炎に対しても、予防効果が報告されている<sup>18)</sup>。1998～2005年に報告された1,379例の肺炎球菌性髄膜炎について小児成人とも含めて検討した結果、1998～1999年の罹患率が人口10万人当たり1.13人だったのに対し、2004～2005年は0.79人と有意に減少していた(相対減少率は30.1%;  $p < 0.001$ )。年齢層別では、2歳未満の小児と65歳以上の高齢者の罹患の相対減少率が、それぞれ64.0%、54.0%と高かった(ともに $p < 0.001$ )。PCV7血

清型による髄膜炎は、全体で10万人当たり0.66人から0.18人に減少（相対減少率73.3%； $p < 0.001$ ）し、2歳未満では92.8%という最大の相対減少率であった。一方、非PCV7血清型による髄膜炎は、10万人当たり0.32人から0.51人と有意に増加していた。相対増加率は60.5%（ $p < 0.001$ ）で、2歳未満の相対増加率は275%（ $p = 0.001$ ）と最大であった。

非PCV7血清型のそれぞれについての罹患率も調査されているが、19A（10万人当たり0.02人から0.08人； $p < 0.001$ ）、22F（0.03人から0.08人； $p = 0.003$ ）による髄膜炎が有意に増加していた。全罹患例に占める19A感染の割合は1.5%から11.1%に増加（ $p < 0.001$ ）し、22Fも2.4%から10.3%に増加していた（ $p < 0.001$ ）。ワクチンに含まれない血清型による肺炎球菌感染症については、継続したサーベイランスにより今後も調査が必要であり、今後10価や13価のワクチンをどう活用するかとも関連する事項である。

IPD以外に、中耳炎に対する予防効果も関心事であるが、それについては別稿「3 中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性と新しいワクチン抗原」（52頁～）で詳解されているので参照されたい。

鼻咽頭におけるPCV7血清型菌の保菌を減少させ、集団免疫による間接効果を得ることも期待されている。PCV7導入後に、乳幼児のみならず高齢者のIPDも減少したという米国のデータは41頁「**6** 粘膜免疫の獲得と集団免疫効果」の項で紹介した（図5）。

## **9** 安全性、副反応

わが国の第Ⅱ相臨床試験での副反応報告を表8に示した<sup>14, 19)</sup>。評価期間については、アナフィラキシー反応を接種後30分間、局所の有害事象を接種後4日間、全身の有害事象を14日間、重篤な有害事象については全試験期間観察した。アナフィラキシーや痙攣など重篤な副反応は観察されなかった。接種局所の発赤や腫脹などが主な副反応であったが、いずれも後遺症を残すことなく軽快した。

**表8** PCV7 接種後の副反応 (国内第Ⅱ相臨床試験)

主な副反応* <sup>1</sup>		初回免疫			追加免疫
		1回目接種 (n = 181)	2回目接種 (n = 177)	3回目接種 (n = 174)	4回目接種 (n = 169)
1 即時性全身 反応	1A アナフィ ラキシー	0	0	0	0
	1B 蕁麻疹	4 (2.2%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
2 脳炎, 脳症		0	0	0	0
3 痙攣		0	0	0	0
4 運動障害		0	0	0	0
5 その他の神経障害		0	0	0	0
6 局所の異常腫脹 (肘を越える)		国内治験評価項目にない			
7 発疹		1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	0
8 39℃以上の発熱		4 (2.2%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	6 (3.6%)
9 その他の異常 反応	易刺激性	37 (20.4%)	32 (18.1%)	26 (14.9%)	19 (11.2%)
	傾眠状態	39 (21.5%)	23 (13.0%)	27 (15.5%)	18 (10.7%)
10 基準外報告: 局所反応* <sup>2</sup> (発赤腫脹等)	紅斑 > 2.4 cm	35 (19.3%)	54 (30.5%)	49 (28.2%)	64 (37.9%)
	硬結 > 2.4 cm	18 (9.9%)	33 (18.6%)	34 (19.5%)	36 (21.3%)
	重要な圧痛 (接 種した腕の動き を妨げる圧痛)	0	1 (0.6%)	0	0

国内第Ⅱ相臨床試験で観察された副反応である。アナフィラキシーなど重篤な副反応はなく、接種局所の症状が主で、後遺症を残すことなく軽快した。

\*<sup>1</sup>厚生労働省予防接種後副反応報告書報告基準に準拠 (ただし接種後 14 日間に発現したもの) した因果関係が否定できない有害事象

\*<sup>2</sup>接種後 4 日間に発現

(文献 14, 19 より)

海外データでは、接種を受けた約 3,600 例において、接種後 48 時間での局所および全身の副反応を調査したものがあ<sup>20)</sup>。1～4 回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑 10.0～15.2%、硬結 9.8～12.8%、圧痛 14.7～36.5%で

あった。また、主な全身の副反応は、易刺激性 44.2～72.8%、傾眠 17.0～49.2%、発熱（38℃以上）15.1～41.9%等が報告されている。

### **10 わが国における小児期 IPD とコンジュゲートワクチンへの期待**

厚生労働科学研究により、全国1道9県でIPDに関するサーベイランス調査が2007年以降実施されている<sup>8, 21)</sup>。その後、2010年末に始まった「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」により、2011年早々からは国内ほとんどの市区町村でHPV（ヒトパピローマウイルス）ワクチン、Hib（インフルエンザ菌b型）ワクチン、PCV7の接種費用が公費助成されるようになり、PCV7の接種率が上昇した。それに伴い、2011年の疫学調査では国内の5歳未満小児におけるIPDの減少が認められた<sup>22)</sup>。

2008年から2010年まで3年間の5歳未満人口10万人当たりの肺炎球菌髄膜炎の罹患率は2.6～3.1（平均2.8）であったが、2011年には2.1と、25%減少した。また、菌血症など髄膜炎以外のIPDは、2008～2010年21.2～23.5（平均22.0）から2011年には14.9と、32.3%減少した。まだまだ満足が得られる効果とは言えないが、接種率自体も公費助成開始直後であり十分には上昇していない中での成績として、今後に期待がかかる。

### **おわりに**

肺炎球菌感染症、特にIPDは、小児の生命や明るい未来を脅かす恐るべき感染症である。そしてそれは、ワクチンによる予防が可能であることが、すでに世界各国で実証されている。肺炎球菌コンジュゲートワクチンを定期接種に導入した国では、小児期IPDに対する高い予防効果が確認され、米国では高齢者のIPD減少という集団免疫効果も報告された。WHOは「肺炎球菌コンジュゲートワクチンは、途上国・先進国を問わず定期接種として導入すること」を