

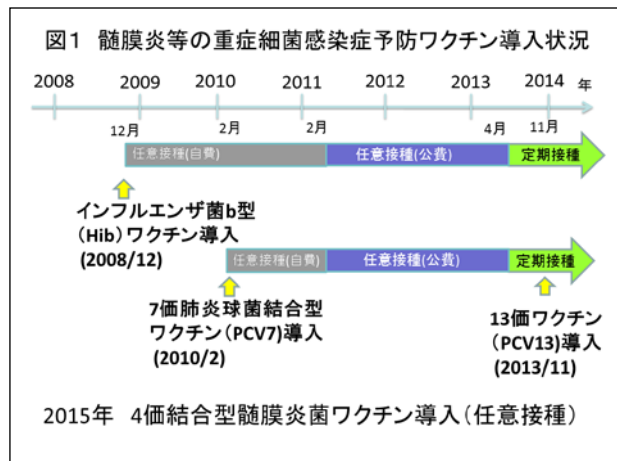


2018年1月17日放送

「小児侵襲性細菌感染症、最近の動向と今後の展望」

千葉大学 真菌医学研究センター感染症制御分野准教授 石和田 稔彦
はじめに

侵襲性細菌感染症とは、血液や髄液、関節液など本来無菌的な部位から細菌が検出される感染症と定義されます。したがって、侵襲性細菌感染症の主体は、細菌性髄膜炎などの重症例が多いことを特徴とします。小児の侵襲性細菌感染症は、最近ワクチンの導入と普及により、その動向が劇的に変化してきています（図1）。本日は、小児侵襲性細菌感染症の現状と今後の課題についてお話させていただきます。

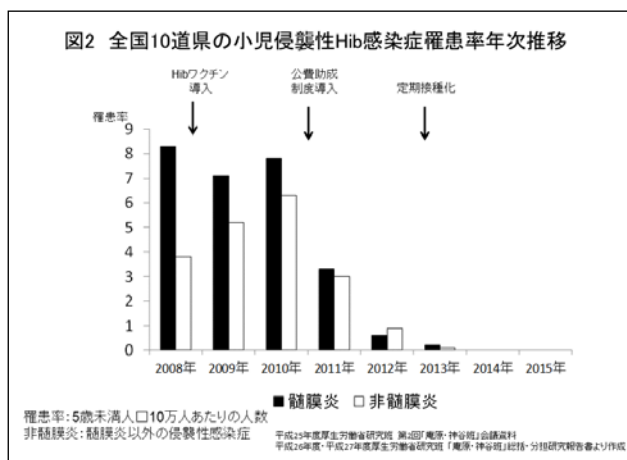


侵襲性インフルエンザ菌感染症

小児の代表的な侵襲性細菌感染症の原因菌として、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群溶血性レンサ球菌、髄膜炎菌があげられます。

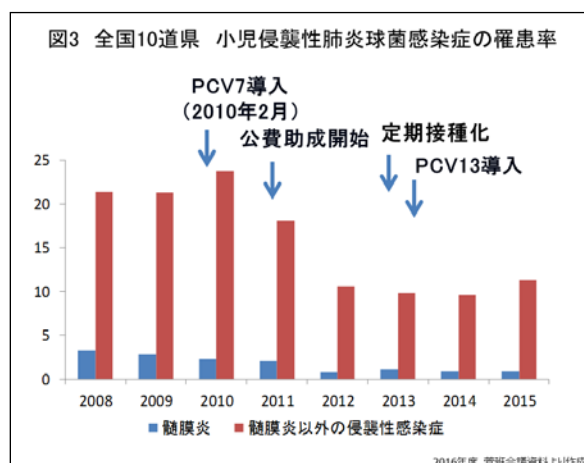
まず、侵襲性インフルエンザ菌感染症について説明します。インフルエンザ菌は莢膜保有株と無莢膜株があり、莢膜株はa~fの6種類の血清型に分類されます。莢膜株のうちb型株は病原性が高く、侵襲性インフルエンザ菌感染症の主体となります。このインフルエンザ菌b型は、正式な菌名を *Haemophilus influenzae* type b と言い、その頭文字をとって Hib と略されます。Hib は小児細菌性髄膜炎の主要な原因菌で、ワクチン導入前は、小児の細菌性髄膜炎の約60%の原因菌となっていました。また、急激に呼吸状態が悪化し、適切な処置を行わないと死に至る危険性の高い疾患である小児の急性

喉頭蓋炎も、Hib が原因となる侵襲性感染症です。Hib 感染症を予防する Hib ワクチンは 1980 年代に開発され、海外で劇的な予防効果が認められていました。しかし、日本への導入は遅れ、2008 年 12 月に国内に任意接種ワクチンとしてようやく使用することが可能となりました。Hib ワクチンはその後、公費助成制度の導入により接種率が急激に上昇しました。Hib ワクチンの普及により、毎年 500 人～600 人程度の患者さんが発生していた Hib による髄膜炎も、急性喉頭蓋炎も激減し、現在ほとんど診ることはなくなりました (図 2)。Hib ワクチンは 2013 年 4 月から定期接種化され、現在、生後 2 か月から初回免疫 3 回、1 歳過ぎに追加免疫 1 回、合計 4 回の接種スケジュールで、全ての子どもたちに接種が行われています。

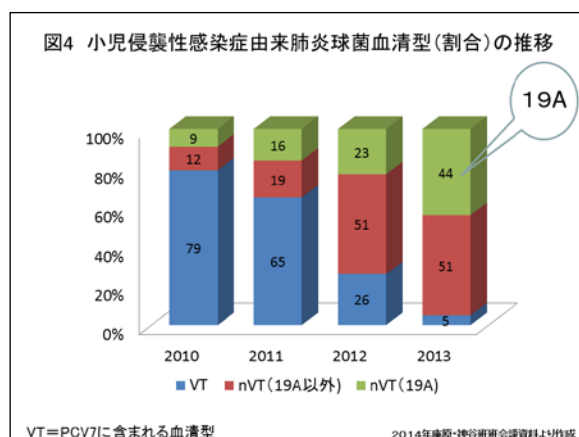


侵襲性肺炎球菌感染症

次に侵襲性肺炎球菌感染症についてお話しします。侵襲性肺炎球菌感染症の病型としては、菌血症と菌血症を伴う肺炎が多く認められます。髄膜炎の原因菌としては、ワクチン導入前 Hib に次いで多い原因菌でした。肺炎球菌は、インフルエンザ菌と異なり大多数の菌株が莢膜を有しており、血清型も 95 種類以上と多岐にわたります。成人では、23 種類の肺炎球菌莢膜多糖体で作られた 23 価肺炎球菌ワクチンが現在、高齢者の定期接種ワクチンとなっていますが、このワクチンは、2 歳未満の小児に対して有効な免疫をつけることが出来ません。そこで、小児の侵襲性肺炎球菌感染症の原因菌として多い 7 種類の肺炎球菌莢膜多糖体にジフテリアの変異蛋白を結合させた 7 価肺炎球菌結合型ワクチンが開発されました。7 価ワクチンは 2010 年 2 月に国内に導入され、Hib ワクチンと同様に公費助成制度を経て、2013 年 4 月に定期接種化されました。7 価ワクチン導入後、小児の侵襲性肺炎球菌感染症は、導入前と比較して髄膜炎も含め 50%以上減少しました (図 3)。しかし、7 価ワクチン導入後、ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による感染症は減少したものの、ワクチンに含まれない血清型、中でも血清型



19Aによる侵襲性感染症が増加しました(図4)。これは世界的にも同様な状況であり、血清型19Aも含んだ13価肺炎球菌結合型ワクチンが開発され、日本には2013年11月、7価ワクチンと切り替わる形で導入されました。13価ワクチンの接種スケジュールは、Hibワクチンと同様、生後2か月から初回免疫3回、1歳過ぎに追加免疫1回、合計4回接種となっています。

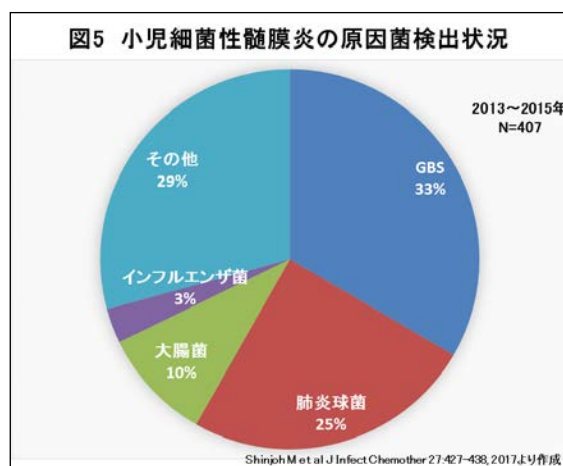


侵襲性髄膜炎菌感染症

つぎに侵襲性髄膜炎菌感染症について説明します。髄膜炎菌は流行性の髄膜炎をおこすことで有名です。アフリカの髄膜炎ベルトと呼ばれる赤道直下の地域は、特に発生率が高いことが知られています。ヨーロッパや北米でも小児の侵襲性髄膜炎菌感染症は、急激に全身状態が悪化し、死に至ることの多い重篤な疾患として恐れられています。一方、日本では欧米諸国に比べても侵襲性髄膜炎菌感染症は少なく、その理由として日本人の髄膜炎菌保菌率が低いことが考えられています。髄膜炎菌も10種類以上の血清群があり、そのうち4種類の血清群(A/C/Y/W)を含んだ4価髄膜炎菌結合型ワクチンが、2015年任意接種ワクチンとして国内に導入されました。髄膜炎菌ワクチンは、基礎疾患を有し侵襲性髄膜炎菌感染症に罹患するリスクの高い2歳以上の小児及び成人が接種対象となっていますが、最近、寮生活を送っている若年成人が侵襲性髄膜炎菌感染症に罹患し、死亡した事例が認められたこともあり、寮などで集団生活を送っている学生さんなどにも積極的に接種を勧奨していくことが検討されています。

侵襲性B群溶血性レンサ球菌感染症

最後に侵襲性B群溶血性レンサ球菌感染症について説明します。B群溶血性レンサ球菌はGBSと略称されます。侵襲性GBS感染症は、髄膜炎やSepsisになる例が多く、予後不良な疾患です。小児の侵襲性GBS感染症の好発年齢は、新生児期です。小児のGBS感染症は出生後日齢6日以内に発症する早発型と日齢7~89日に発症する遅発型、日齢90日を超えて発症する超遅発型に分けられます。妊娠中に母体の膣

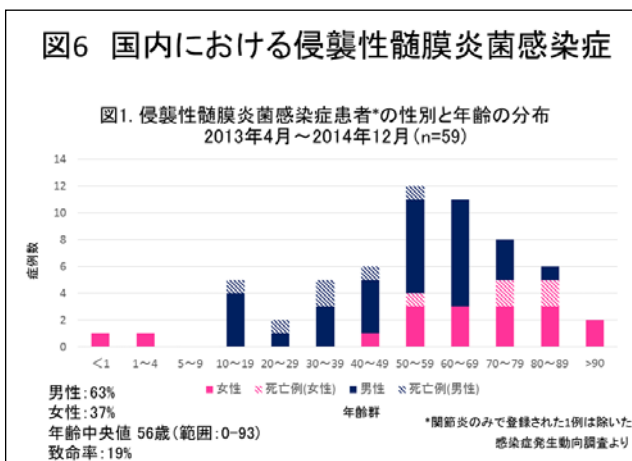


培養などで GBS 保菌の有無を確認し、分娩時に母体に抗菌薬投与を行うことにより、早発型の侵襲性 GBS 感染症に関しては、ある程度予防することが可能です。しかしながら、遅発型 GBS 感染症を予防することは出来ません。小児の細菌性髄膜炎に関していえば、Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン導入後、GBS は最も頻度の高い原因菌となっています（図 5）。

小児侵襲性細菌感染症の今後の課題

小児侵襲性細菌感染症の今後の課題ですが、まず、国内での罹患状況をしっかりと把握していくことが重要です。現在侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症に関しては、5 類全数把握疾患として、診断した場合には届け出が必要です。また、侵襲性 GBS 感染症に関しては、劇症型溶連菌感染症の要件を満たせば、届け出を行うことになっています。きちんと症例を報告し、小児侵襲性細菌感染症の国内での罹患状況と感染者のリスク因子を把握することは、有効な感染予防対策を策定していくうえで極めて重要なこととなります。

一方、Hib ワクチン普及後、少数ながら Hib 以外の血清型であるインフルエンザ菌 f 型や、これまで病原性が低いと考えられていた無莢膜株による侵襲性インフルエンザ菌感染症が報告されています。また、侵襲性肺炎球菌感染症に関しても 13 価ワクチンに変更後、侵襲性肺炎球菌感染症の発症数は横ばいとなっています（図 3）。しかし、侵襲性肺炎球菌感染症の原因となる肺炎球菌の血清型を調べてみると、血清型 19A を含め 13 価ワクチンに含まれる株は激減しており、ワクチンに含まれない血清型によるものが主体となっています。侵襲性インフルエンザ菌感染症と侵襲性肺炎球菌感染症に関しては罹患状況のみならず、血液や髄液などの無菌部位から分離された菌株を保存し、その血清型解析を行うことが、ワクチンの正しい評価や今後の予防対策の策定に重要なこととなります。侵襲性髄膜炎菌感染症に関して、現在国内での発症は成人例が主体であり、数は少ないものの死亡率が高いことがわかっています（図 6）。東京オリンピックを控え、国際交流がさかんになると、髄膜炎菌保菌率が高い国の人たちが日本に多く来られることで、国内でも小児侵襲性髄膜炎菌感染症が増加することが懸念されます。また、日本で使用されている 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンに含まれない血清群 B 群の髄膜炎菌による侵襲性感染症が、今後国内で増加した場合には、海外で使用されている B 群髄膜炎菌ワクチンの導入も検討していく必要



かっています（図 6）。東京オリンピックを控え、国際交流がさかんになると、髄膜炎菌保菌率が高い国の人たちが日本に多く来られることで、国内でも小児侵襲性髄膜炎菌感染症が増加することが懸念されます。また、日本で使用されている 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンに含まれない血清群 B 群の髄膜炎菌による侵襲性感染症が、今後国内で増加した場合には、海外で使用されている B 群髄膜炎菌ワクチンの導入も検討していく必要

があります。侵襲性 GBS 感染症に関しては、海外において妊娠可能女性に対して、妊娠前または妊娠中に GBS ワクチン接種を行い、胎盤を経由して免疫をつけることで、新生児の早発型および遅発型の侵襲性 GBS 感染症を予防しようとする臨床試験がなされています。国内での侵襲性 GBS 感染症は現在、小児侵襲性細菌感染症としての重要性の位置づけが上がってきており、今後 GBS ワクチンが実用化されれば、国内への導入も検討していく必要があると思われます。