



2015年4月8日放送

「侵襲性肺炎球菌感染症の病態と臨床像」

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

肺炎球菌感染症

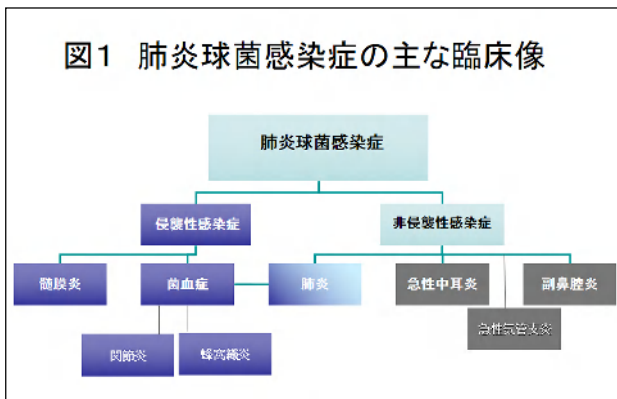
今日は侵襲性肺炎球菌感染症の病態と臨床像についてお話をさせていただきます。

肺炎球菌は、グラム陽性の双球菌で、その大多数は外殻に莢膜多糖体を有しています。莢膜は、好中球やマクロファージなどの貪食細胞が貪食をする際に抵抗性を示すことから、病原性の主体となります。肺炎球菌の莢膜型は、血清型とも呼ばれ、90種類以上に分類されます(表1)。肺炎球菌は、小児から成人に至るまで幅広い年齢層に感染しますが、肺炎球菌感染症は、ヒトの鼻咽腔に定着(保菌)した後、血液中に入り全身に散布される侵襲性感染症と、直接上気道や下気道に侵入し感染を惹起する非侵襲性感染症の2つのタイプに分けられます。したがって、侵襲性肺炎球菌感染症は、血液、髄液など本来無菌的な部位から肺炎球菌が検出される感染症と定義され、代表的な疾患として、菌血症、肺炎、髄膜炎があります。一方、非侵襲性肺炎球菌感染症の代表的な疾患としては、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎など主に呼吸器感染症となります。肺

表1 肺炎球菌莢膜血清型

1	17 (A,F)	33 (A,B,C,D,F)
2	18 (A,B,C,F)	34
3	19 (A,B,C,F)	35 (A,B,C,F)
4	20 (A,B)	36
5	21	37
6 (A,B,C,D)	22 (A,F)	38
7 (A,B,C,F)	23 (A,B,F)	39
8	24 (A,B,F)	40
9 (A,L,N,V)	25 (A,F)	41 (A,F)
10 (A,B,C,F)	27	42
11 (A,B,C,D,E,F)	28 (A,F)	43
12 (A,B,F)	29	44
13	31	45
14	32 (A,F)	46
15 (A,B,C,F)		47 (A,F)
16 (A,F)		48

図1 肺炎球菌感染症の主な臨床像



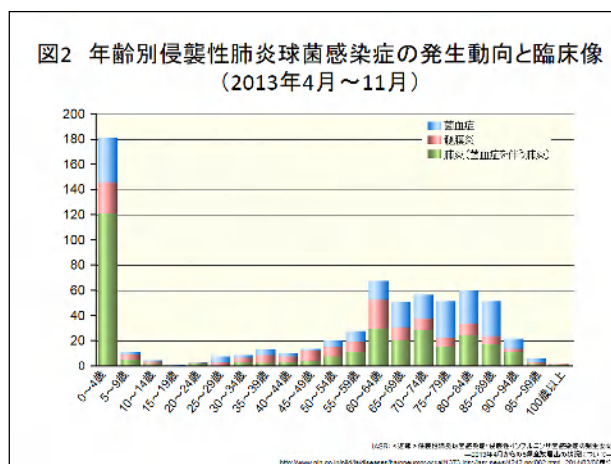
炎球菌はウイルス感染症の二次感染の主要な原因菌でもあり、症状の重症化や遷延化に関与します。そのため、菌血症を伴わない肺炎の重要な原因菌でもあります。肺炎球菌性肺炎に関しては、したがって、侵襲性感染症と非侵襲性感染症の両方のタイプの感染症が存在します（図1）。

菌血症の病態

侵襲性肺炎球菌感染症の主体となる菌血症の病態について説明しましょう。菌血症とは、血液中に生菌が存在する状態を指します。菌が血液から分離される過程として、口腔、気道、腸管、尿路、皮膚などから菌が体内に侵入し、感染巣を形成してから血液中に放出される場合と、抜歯処置後のように菌が直接血管内に侵入する場合があります。宿主の免疫機能が正常な場合には、抗菌薬治療をせずとも多くの場合、感染症状を示さず菌は消失します。しかし、菌が大量に血液中に侵入した場合や、宿主の免疫機能が低下している場合には、感染症が成立し、発熱などの症状を呈するようになります。肺炎球菌はもともと病原性の強い細菌ですが、乳幼児では発熱のみの症状で急性中耳炎や急性上気道炎を除く局所感染巣がないOccult bacteremia（潜在性菌血症）の主要な原因菌でもあります。その機序についての詳細は不明ですが、上気道に侵入した肺炎球菌が小児の粘膜バリアー防御の脆弱性から血液中に入り、本来であれば直ちに免疫系で処理されるはずがそのまま血液中を循環しているものと考えられています。一方、肺炎球菌が宿主に傷害を及ぼし、生体の免疫システムが制御不能となり、全身性の炎症が惹起された状態となる敗血症（セプシス）の病態を呈すると単球やマクロファージなどの免疫担当細胞が活性化され、炎症性サイトカインが大量に産生されることによって、血圧低下や血管内皮細胞傷害、凝固能異常などが起こり、結果として多臓器不全やショックにつながります。

侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向と臨床像

小児の侵襲性肺炎球菌感染症入院例の疾患別内訳をみると、敗血症を含む菌血症が最も多く、ついで菌血症を伴う肺炎、髄膜炎、関節炎などとなります。成人では、敗血症を含む菌血症と肺炎が主体となります。年齢的には、肺炎球菌感染症は2歳未満の小児と65歳以上の高齢者に多く認められますが、学童期の小児や若年成人も罹患することがあります（図2）。この年齢層の侵襲性肺炎球菌感染症を起こす人は、



脾臓の機能の低下した者や糖尿病、血液疾患など基礎疾患を有する人が主体となります。なお、侵襲性肺炎球菌感染症は、どの年齢層においても重症化しやすく致死率の高い疾患であり、治癒しても後遺症を残す確率の高い感染症です。

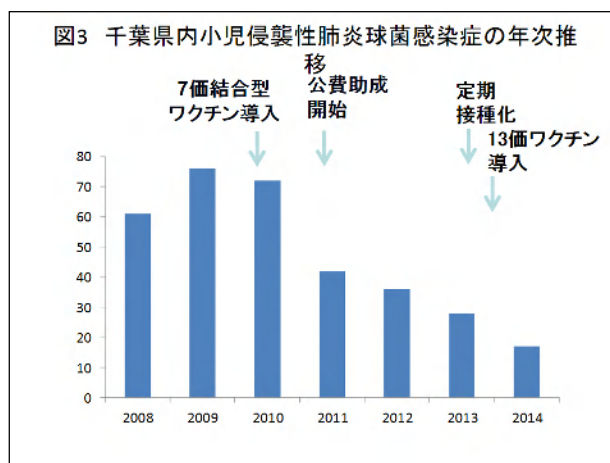
代表的な侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像ですが、まず菌血症の臨床症状としては、発熱あるいは低体温、非特異的症候として不活発、傾眠、発汗、嘔吐、易刺激性などがあげられます。菌血症が疑われる場合には髄膜炎等の合併に留意します。髄膜炎の臨床経過としては、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性からけいれん、意識障害へと進行します。乳幼児では項部硬直などの髄膜刺激症状がはっきりせず、早期診断が困難なことが多くあります。化膿性関節炎は肺炎球菌が血行性に散布し、膝、肘、股関節などの大関節に感染巣を作ります。乳幼児に多く、局所所見の出現前に上気道炎や中耳炎が先行するのが特徴です。局所症状としては、罹患関節の腫脹、発赤、疼痛、可動域制限、跛行などを認めます。乳幼児では、おむつ替えのときに泣く、四肢を動かさないなどの症状で気づかれることもあります。蜂窩織炎も上気道炎症状が先行し、急激な経過で局所の膨隆、熱感、圧痛が出現します。感染が進行すると軟部組織の紫がかった発赤、腫脹を呈するようになります。頬部の蜂窩織炎では中耳炎の合併が多く、中耳の感染から頬部リンパ節への伝播も推定されています。眼窩蜂窩織炎は副鼻腔炎を伴うことがあります。

ワクチンの導入と臨床像

小児の侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像はワクチンの導入により、最近劇的な変化をみせています。最初に導入された小児に対する肺炎球菌ワクチンは、侵襲性感染症の主要な原因となる7種類の血清型の肺炎球菌に対する予防効果のある7価肺炎球菌結合型ワクチンであり、2010年2月から日本で使用可能となりました。その後、予防接種法の改正により、2013年4月から定期接種ワクチンとなり、同年11月には予防できる血清型を13種類まで増やした13価肺炎球菌結合型ワクチンに切り替わっています。

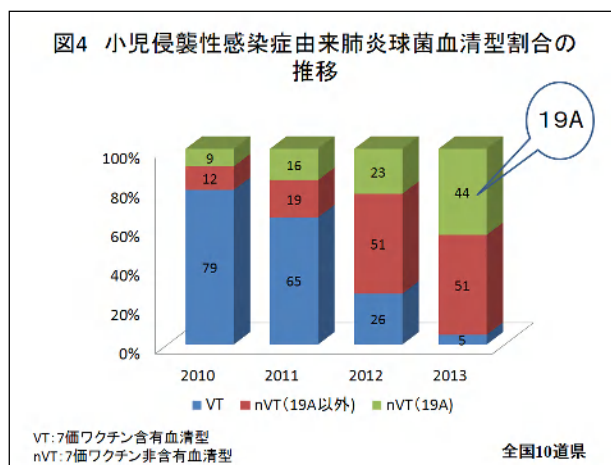
7価ワクチンは任意接種の形で導入されましたが、標準接種回数は4回であり保護者への費用負担は大きいものでした。

2011年になり、ワクチン接種緊急促進事業により一部の市町村を除き、全国的に7価ワクチンに対する公費助成が決定されたことにより、5歳未満の小児に対してワクチンが無料で接種可能となり、その後接種率は急激に上昇しました。千葉県では小児侵襲性肺炎球菌感染症の罹患調査を経年的に実施していますが、7価ワクチン導入前



の2008年県内では、61例、2009年には76例の報告がありました。7価ワクチンが導入された2010年も千葉県内では72例の侵襲性感染症の発症が認められましたが、公費助成導入後、患者数は減少してきています（図3）。千葉県を含む全国10道県における厚生労働省の研究班による疫学調査においても小児侵襲性肺炎球菌感染症罹患率は、2008年～2010年では明らかな変化はありませんでしたが、2011年以降低下傾向が認められています。

一方、侵襲性肺炎球菌感染症は減少してきているものの、ゼロになることはありません。これは、肺炎球菌の血清型が多様であり、侵襲性感染症をおこす肺炎球菌の血清型が変化してきていることによります。7価ワクチン導入前の日本における疫学調査によると7価ワクチンに含まれる血清型は、小児侵襲性肺炎球菌感染症例からの分離株の75.4%とされていました。海外では7価ワクチン導入後、ワクチンに含まれる血清型の侵襲性感染症は激減しましたが、特に19Aという血清型の侵襲性肺炎球菌感染症が増加し問題となっていました。日本国内における調査でも、7価ワクチン導入後、全体の症例数は減少してきているものの、相対的に7価ワクチンでカバーされない血清型による感染症が増加してきており、海外と同様に19Aの割合が増えて



いました（図4）。2013年11月から7価ワクチンに切り替わり導入された13価ワクチンは、血清型19Aに対する予防効果を有するワクチンであり、さらなる症例数の減少が期待され、実際にその効果が認められつつあります（図3）。

このように小児の侵襲性肺炎球菌感染症に対しては、肺炎球菌結合型ワクチンの定期接種化により、予防効果が明確になってきています。一方、成人に対しては、2014年10月から65歳以上の高齢者を主な対象として、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンが定期接種化され、接種率の上昇による成人侵襲性肺炎球菌感染症の減少が期待されます。2013年4月1日より、感染症法規の規則改正に伴い、侵襲性肺炎球菌感染症は、小児から成人まで、5類全数届け出疾患となりました。今後は届け出の徹底により、全ての年齢層における全国の肺炎球菌侵襲性感染症の罹患状況が明らかになることが期待されます。同時に、分離された菌株を保存し、その血清型を調べることが、ワクチンの有効性を評価する上で重要となり、そのためには、血清型解析が容易に行える体制を整える必要があります。