

教育講演

2. ワクチンの現状と将来への展望 —呼吸器感染症を中心に—

永武 毅

Key words: インフルエンザワクチン, 肺炎球菌ワクチン, インフルエンザ菌ワクチン

はじめに

呼吸器は外界に開かれた臓器であり、感染症、種々の外界異物に対するアレルギー性疾患、膠原病などの全身性疾患に伴う肺病変、肺原発腫瘍あるいは転移性悪性腫瘍など実に多様な疾患の宝庫となる。なかでも肺感染症はウイルス、細菌、マイコプラズマ、クラミジア、真菌、結核、寄生虫など多彩な病原体が関与する。ヒトの出生直後からの一生を通して上気道・下気道粘膜においてのこれらの病原体との出会い、感染成立による免疫力の獲得、さらには老化などの要因によつての易感染性など時々刻々と変化する感染免疫発現の場として呼吸器という臓器をみる必要がある。しかるに、ヒトの一生で最も感染症発現の機会の多いのが出生直後からの幼児期であり、5歳以下の小児での肺炎、さらには敗血症、髄膜炎の発症率は極めて高い。今日主たる起炎病原体についてはワクチン接種による感染予防策がとられている。小児から高齢者まであらゆる年齢層に感染症が流行拡大するものにインフルエンザウイルスのような呼吸器病原ウイルスの重要性が指摘される。さらにはハンタウイルス¹⁾のような新興感染症病原体、ペス

トなどのように強毒菌で世界中での流行拡大が恐れられているものの存在も注目されているが、肺炎球菌などの日常ありふれた病原細菌で今日認められる抗菌薬耐性の急増はいまや先進国のみならず、途上国でも着実に臨床上の問題となりつつある。ここでは呼吸器疾患におけるワクチン戦略を今日的視野から述べてみたい。

1. 呼吸器疾患におけるワクチン戦略の重要性

呼吸器疾患のなかでも大きなウエイトを占める感染症については呼吸器系が外界に向けて開かれた臓器であり、一般的には病原体の侵入阻止が完全には困難であることから、個々の病原体への免疫力を高めることでのワクチンによる予防戦略が中心となる。天然痘に代表されるように従来からワクチンによる感染防止に最も有用性が発揮されてきたのはウイルス感染症の領域であるが、まだ人類はウイルスも含めて数多くの強毒の病原体の脅威にさらされ続けている。特に呼吸器に親和性の強い“かぜウイルス”は種類も多く健康成人にも日常的に感染しやすい。ウイルス感染が成立した細胞や組織は当然傷害を受けることになる。もともと健康成人の呼吸器の上気道粘膜には正常細菌叢の細菌バリアー、本来の正常粘膜上皮細胞から産生されるムチン

ながたけ つよし：長崎大学熱研内科

などの粘液成分での粘液輸送系の物理的・化学的バリアー,さらには分泌型IgAや細胞性免疫による抗原特異的バリアーが存在するが,病原体はこれらを巧妙に突破して組織への定着・増殖および侵入を果たすものである。一方,小児では上気道粘膜に出生直後から種々の細菌類が付着・増殖し正常細菌叢を形成すると同時に多くの病原細菌とも出会い,感染が成立することで免疫学的に鍛え上げられていく。特に,乳幼児期はヒトが成長の過程で免疫学的には母親からの受動免疫から自身の獲得免疫への切り換えのときであり,最もワクチンによる感染予防効果を期待される時期でもある。したがって,小児は呼吸器病原体のキャリアーとなっていることを十分認識する必要がある。また,今日高齢化社会のなかで老化に伴う免疫力の低下,糖尿病など種々の疾患合併での2次性の易感染宿主の患者群も増加しており,これらの人々へのワクチン戦略も新しく構築すべきものとなっている。さらに,今日の地球上で大量輸送時代を迎えて人や物,さらには媒介昆虫,媒介動物による感染病原体の伝播もまたスピードアップしている。例えば,空気感染する病原菌の排菌患者が乗り合わせた飛行機で病原体を含んだ飛沫粒子が他の乗客に感染する確率は飛行時間が長いほど高いものになる。ウイルス性出血熱のような致死性の病原体であっても接触感染するものは予防手段が比較的容易であるが,飛沫感染や飛沫核感染の形での呼吸器感染の予防は最も難しいといえる²⁾。即ち,空気感染病原体の場合,上気道粘膜への付着・増殖・侵入の過程が感染のファースト・ステップであり,この段階で感染は急性上気道炎として終息することが多いが,病原性が強い場合と下気道に易感染要因を有している宿主では下気道感染症へと進展し重症化する。したがって,呼吸器親和性の病原体でワクチンによる感染予防の対象となるのは細気管支炎,肺炎,クループなど重症呼吸器感染症の原因となる致死的な細菌,ウイルス類ということにな

る。

2. 日本で今後の臨床使用拡大が期待されているワクチン

1) インフルエンザワクチン

(1) インフルエンザの今日の問題

インフルエンザは流行する呼吸器感染症のなかでも今日最大のものであり,最近の傾向としてA香港(H3N2),Aソ連(H1N1)とB型が毎年多少の増減をみながら流行している。インフルエンザウイルスの呼吸器への臓器親和性についてはウイルスのヒト気道上皮細胞への感染メカニズムが明らかになり,効率的な感染防止の要点が示せる時代となった。即ち,ウイルスが活性化し感染力を持つようになるためにはウイルスの表面構造の赤血球凝集素(hemagglutinin; HA)に作用する活性化プロテアーゼの存在や好中球の出すエラスターゼによってプラスミンがミニプラスミンとなることでHAの構造変化を起こさせる必要があること³⁾,さらには細胞に感染したウイルスが増殖して仔ウイルスとして細胞外に出るのにノイラミニダーゼ(neuraminidase; NA)の役割も明らかとなり,ウイルスの感染メカニズムとしてHAとNAの両者に関係する種々の外的要因の重要性が解明されてきた。その概要を以下に述べると,HAの構造の一部開裂による感染性獲得には活性化プロテアーゼの働きが重要であるが,①細菌のなかにはこのプロテアーゼを産生するものがある⁴⁾(黄色ブドウ球菌が高率に産生するが,他にも弱毒菌や口腔内常在細菌にも産生するものあり)。②ダニの出すプロテアーゼにもウイルス活性化により重症化させる働きがみられることがマウス肺炎モデルで証明された⁵⁾。③細菌などの感染によって気道上皮細胞からもプロテアーゼ産生が認められることおよび動員された好中球の産生するエラスターゼの作用でもHAを開裂しウイルスを活性化する。④ウイルス感染により傷害された上気道粘膜に

表. 呼吸器感染症および関連領域における主たるワクチンの現状と将来への展望

	種類	対象	問題点
現行ワクチン	インフルエンザ	高齢者, ハイリスクグループ	有効性の向上
	麻疹	小児	接種率の向上(成人麻疹)
	風疹	小児	免疫のない成人女子での接種
	百日咳	小児	
	ジフテリア	小児	
	肺炎球菌(多糖体 23 価)	高齢者, ハイリスクグループ 2歳以上の小児のハイリスクグループ	2歳以下の小児での免疫効果が弱い
	BCG	乳幼児のツ反陰性者	有効性の向上
国内への早期の導入が求められているワクチン	インフルエンザ菌 type b(Hi b)	乳幼児	
	髄膜炎菌	小児・成人(海外旅行者)	
	肺炎球菌(conjugate)	小児	
将来の開発が強く求められているワクチン	エイズワクチン	ハイリスクグループ アジア, アフリカなどの蔓延地域での感染拡大防止	
	ATL ワクチン	垂直感染防止	
	インフルエンザ菌 nontypable (Hin)	小児・高齢者, ハイリスクグループ	

は病原細菌の付着・増殖が容易となることなどからウイルスと細菌との間の密接な関わりが明らかとなってきた⁶⁻⁸⁾。したがって、もともと健康時にも上気道に高率に呼吸器病原細菌を付着している小児や免疫力の低下や種々の基礎疾患(特に慢性呼吸器疾患など)により病原菌付着の機会が増加する高齢者などではウイルスが増殖活性化しやすい背景因子を保有していることになる。

(2) インフルエンザワクチンの適応

上述したごとく、呼吸器病原細菌を付着・増殖させやすい宿主因子、感染抵抗力の低下が認められる宿主要因あるいは感染によって基礎疾患の急速な悪化が見込まれる宿主(ハイリスクグループ)はすべてインフルエンザワクチンの適応となる。今日、インフルエンザワクチンの適応となるリスクファクターとして①高齢者、②心・肺の基礎疾患、③糖尿病、④腎疾患、⑤妊娠などが挙げられているが、他にこれらのハイリスク群との接触の機会の多い医療従事者のすべてとリスクファクターを保有する患者の介

護者あるいは面会の機会の多い身近な家族にもワクチン接種を積極的に勧めるべきである(表)。

(3) ワクチンの問題点と対応

インフルエンザワクチンの感染予防効果として70~80%の数字で表されることが多い。ワクチン接種での抗体上昇が不十分なために無効であったのか、抗体価は予防効果が期待できるまで上昇しているものの、他の感染発症要因が強いための発症であるかは無効症例での個々の解析が求められる。卵アレルギーなどでは接種に慎重さを要求されるものの、ワクチンの安全性は年々高まってきている。また、ハイリスク群の予防戦略にはあくまでワクチンが中心となるが、今日インフルエンザには抗ウイルス薬も治療・予防に用いられ得る時代であり、ウイルスの侵入門戸となる上気道のクリーニングにはウイルスと細菌とのかわりを取り除く重要な意味があることも明らかである。また、ワクチン株決定の為にWHOを中心になされている流行株予測のサーベイランスシステムを完全なものにするために、国内あるいは国際的な拠点で行わ

れている優れたウイルス検査の努力の重要性を広く社会が認知しなければならない^{9,10)}。さらに、ワクチンの効果を気道局所において効率的なものにすべく粘膜ワクチンの研究にも一部進展がみられる¹¹⁾。H5N1の香港での流行により、人類は新たにヒトからヒトのみでなく、トリからヒトへの感染経路という新しいインフルエンザの脅威にも直面している¹²⁾。

2) 肺炎球菌ワクチン

(1) 肺炎球菌感染症の今日的課題

肺炎球菌は莢膜を保有するグラム陽性双球菌(連鎖球菌)で、抗生物質開発以前から重症感染症(肺炎、敗血症、髄膜炎)の主要起炎菌であった¹⁴⁾。即ち、病原性も強く致死率が高い点でも呼吸器親和性病原細菌のなかでは最大のものであった。20世紀後半になり肺炎球菌を含む多種類の病原菌に有効な抗生物質が数多く開発され、感染症死が激減してきたことが現代医学の人類に対する貢献の最大のもと考えられる。しかるに、今日なお肺炎球菌は呼吸器病原細菌として主役の座を降りたわけではない。院外発症の上気道・下気道感染症の代表的起炎菌であり、特に肺炎発症例でみると今日も第1位の病原菌である^{15,16)}。急性呼吸器感染症(acute respiratory infection; ARI)の代表的起炎菌としてはインフルエンザ菌、ブランハメラ(モラキセラ・カタラーリス)とともに3大起炎菌となっているが、インフルエンザ菌(大半が莢膜を持たないnontypable株)とブランハメラは気道炎が中心で強い組織侵襲性を発揮することは少ないのに比べて、莢膜保有の肺炎球菌は今日でも呼吸器病原性の一般細菌類のなかでは強い病原菌の代表である。しかるに、肺炎球菌における国内での最大の問題は1990年代に急増してきている多剤耐性化である^{17,18)}。最初ペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)は日本国内で1970年代にその出現が注目されていたのであるが¹⁹⁾、1990年代になるまでは臨床的に大きな問題となることは殆どなかつ

た。しかるに、1990年代に入り、まず小児科・耳鼻科領域感染症での耐性急増がみられるようになり、小児の中耳炎などで抗生物質が効かない肺炎球菌の検出頻度が増加した。今日的耐性化率は施設によって多少差異はみられるもののPRSPとペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)の両方を合わせたものでは小児科・耳鼻科領域を中心に80%を超えるとの報告も数多く認められるようになった。国内におけるPRSPの特徴としてペニシリンのみならず、むしろセフェム系での高度耐性化が目立ち²⁰⁾、かつ、テトラサイクリン系やマクロライド系抗菌薬にも耐性の多剤耐性化が挙げられている²¹⁾。さらには肺炎球菌が院外発症主要起炎菌であることを考えると、肺炎球菌の耐性化は外来治療のなかで増加していることになり、呼吸器病原菌のキャリアーである子供たちに1990年以後に甘く服用されやすい剤型として開発・臨床使用されている抗菌薬の小児科・耳鼻科領域感染症への多用が小児での耐性菌検出頻度でむしろ3歳以下の小児での耐性率が高いことの理由として考えられる²¹⁾。海外のデータと比較すると抗菌薬使用(乱用)に一定の歯止めがかけられている多くの欧米先進諸国のPRSP検出頻度が日本の1980年代前半に相当するほどの低率を保っている一方、日本と同様の抗菌薬の使われ方がなされる韓国ではPRSP検出率(PISPを含む)が80%以上と報告されている。筆者らが共同研究を行っているチェンマイ大学医学部でのデータをみる²²⁾と、成人症例でのPRSP検出率がまだ10~20%であるのに対して小児科での呼吸器および耳鼻科領域感染症から検出される肺炎球菌のペニシリン耐性(PRSP+PISP)率は50%を超えている(私信)。また、途上国のなかでも必ずしも十分な抗菌薬化学療法が行われているわけではないにもかかわらず、バングラディッシュの小児感染症から分離される肺炎球菌にも抗菌薬に耐性がみられており、筆者らが共同研究しているダッカ小児病院ではPRSPとPISPの合計が12.7%であった²³⁾。

2) 肺炎球菌ワクチンの適応

肺炎球菌は今日なお強い病原細菌の代表的なものであり、しばしば致死性の感染症（大葉性肺炎、髄膜炎、敗血症など）の原因となる。したがって、肺炎球菌に感染しやすく、かつ重症化・難治化しやすい基礎疾患を保有している宿主はすべて肺炎球菌ワクチン接種の対象となる^{24,25)}。今日、米国、日本などで用いられているのは23価ワクチンであり、日本国内での全国サーベイランスにより肺炎球菌の73%の血清型を含むことがすでに示されている。その有用性について歴史的にみると、肺炎球菌ワクチンは抗生物質導入前の肺炎死亡率の高さから、まず軍隊や鉱山労働者などでの若年健康人で試みられた。さらには、パプアニューギニア高地住民へのワクチン接種後の予防効果が評価され^{26,27)}、その後は乳幼児、鎌状貧血患児、摘脾小児、高齢者、その他種々の基礎疾患でのワクチン効果への有用性に対する数多くの臨症的検討がなされた^{26~31)}。これらの結果を総合すると健康人や基礎疾患が軽症である群でのワクチン効果は年齢に関係なく良好である。現在の莢膜多糖体抗原を用いたワクチンでは乳幼児（特に6カ月以下）や80歳以上の高齢者での反応性が十分でないとの報告がみられる。いずれにしても日本国内での肺炎球菌ワクチンの臨床使用はその評価も含めて十分なされているとはいえない状況にある。今日の肺炎球菌が依然として主要な強毒病原細菌として位置付けられ、かつβ-ラクタム系、マクロライド系、テトラサイクリン系などの抗菌薬への多剤耐性化している現状からはワクチンを用いての感染予防の重要性について正しく評価して適応症例には積極的な接種が望まれる^{32~34)}。

3) インフルエンザ菌ワクチン

(1) インフルエンザ菌感染症の今日の問題

インフルエンザ菌はグラム陰性小桿菌で、グラム染色上多形性を示すことから、膿性喀痰、膿性鼻汁、髄液などで本菌をグラム染色上鑑別することは比較的容易である。しかるに、イン

フルエンザ菌は呼吸器親和性の強い病原細菌であるが、莢膜保有株（今日type bが代表的血清型となっている）と莢膜非保有株（血清型別不能でnontypableと呼ばれる）の両者が存在する。莢膜保有株は当然組織侵襲性の強い強毒株と位置付けられ、髄膜炎、敗血症の原因菌となり、以前には症例数は多くなかったものの重症肺炎の原因菌として認知されていたものである。そして、髄膜炎の起炎菌として髄液から検出されるのは莢膜保有インフルエンザ菌（大半がtype b）であり、肺炎・気管支炎の起炎菌として喀痰から検出されるのはnontypableが殆どを占める^{35,36)}。一方、成人例では健康人においてもウイルス感染後の2次性細菌性呼吸器感染の起炎菌として本菌は代表的なものであるが、慢性呼吸器感染症の繰り返し感染の原因菌としてもnontypableの本菌が中心的なものとなっている。今日、インフルエンザ菌感染症をやっかいなものとしている要因は、抗菌薬耐性株の急増があり、本菌がもともと小児の上気道粘膜上皮細胞にcolonizationしやすい菌であるがゆえに小児から高齢者や免疫不全者への耐性菌伝播に十分注意すべき時代となっている^{37~44)}。

2) インフルエンザ菌ワクチンの適応

今日、インフルエンザ菌ワクチンとして臨床応用がなされているのはインフルエンザ菌type b (Hib) ワクチンのみである。即ち、Hibワクチンの対象となるのはHibが重症感染症の主要病原菌である乳幼児であり、欧米先進諸国の多くは乳幼児期にルーチンに接種することでHibによる髄膜炎の激減とHibが小児の上気道粘膜にcolonizationすることも減少させている^{45,46)}。しかるに、HibワクチンはあくまでHib感染の予防のみ有効で、それ意外の血清型の莢膜保有株やnontypable株には無効である。今日の日本や多くの途上国でもHibワクチンの導入が検討されはじめている⁴⁷⁾最大の理由はHib感染症治療にこれまで頻用されてきたペニシリンとクロラムフェニコールの両者ともに耐性化が顕著になっていること

にある⁴⁸⁾。即ち、Hibが最も感受性良好な抗菌薬として第3世代セフェム注射剤の多くのものが挙げられるものの、コストの問題と同時に日本国内でみられるのは、ペニシリン耐性のみならずセフェム系も含む幅広いβ-ラクタム系への耐性増加であり、薬剤移行の悪い髄膜炎などの重症感染症での治療無効例の増加は患者の死亡率の増加や後遺症の増加に直結するものである。Hibのように莢膜保有の強毒株は当然ながら小児期に感染やcolonization刺激によって抗体が産生されるものであるから、髄膜炎・肺炎の発症年齢としてピークに達する6カ月～2歳までの乳幼児期をワクチンによる予防戦略のターゲットにすべきである。一方、nontypable株では乳幼児で時に重症肺炎をみることもあっても一般的には上気道・下気道粘膜への付着性から気道感染症が主体となり、小児期からの繰り返し感染や持続感染の代表的病原菌となっている。したがって、年長の小児、成人、高齢者でのnontypableインフルエンザ菌感染症予防策には別の戦略が必要となる。

3. これからのワクチン戦略

これまで人類が一定の恩恵を受けてきた感染症に対するワクチンは弱毒化菌、死菌さらには蛋白のサブユニットや合成ペプチド等を精製する技術革新さらには遺伝子組み換え技術などを用いることで発展してきた。しかるに一方ではワクチンの毒性、感染性菌の混在など副作用の問題と疾患によっては抗原が十分な免疫原性を持ち得ない場合もあり、さらには生産コストからワクチン接種に要する費用も大きな問題となる。

これらのワクチンを取り巻く種々の問題に対応してDNAワクチン(genetic immunization)と粘膜ワクチンが新しいワクチン戦略として考えられるようになってきた。DNAワクチンは病原体の塩基配列から抗原をコードするDNAをもつ

プラスミドをワクチンとして用いることで予防的抗体や細胞性免疫誘導が可能となるものである。DNAワクチンの利点として大量生産が可能なこと、強毒菌に復帰する恐れがないこと、熱安定性などが挙げられrespiratory syncytial virus (RSV)などの感染後の免疫獲得が難しい病原体にもワクチン開発の可能性を示している点が挙げられる。また欠点としては、まだ多くのimmunizationにかかわる不明の部分が残るなかでの宿主ゲノムへの取り込みの可能性、抗原の過剰発現の可能性、DNA抗体産生の可能性などが指摘されている。しかし、DNAワクチンはAIDSや癌へのワクチン療法を前進させる可能性が示されており、その進歩には大きな期待が寄せられている。

粘膜ワクチン⁵²⁾は多くの病原体の侵入門戸となる粘膜面での粘膜免疫による感染防御の重要性に着目したものであり、抗体には分泌型IgAが中心的役割を果たしている。粘膜ワクチンの利点として、経粘膜投与により、局所のIgA抗体のみならず全身のIgG抗体や特異的細胞性免疫も獲得する可能性が示されている点にある。これまでの注射によるワクチン投与に比べて小児特に乳幼児でのワクチンとしてもメリットが大きい。現在、インフルエンザ経鼻ワクチンの開発が試みられているが、分泌型IgAは多量体であることから変異ウイルスに対する交差反応性が高く、ウイルスの変異が大流行に直結するウイルス感染にも感染阻止効果が期待できるという利点がある。この粘膜ワクチンもまた次世代ワクチンとしての大いなる期待を担っているものである。

おわりに

欧米では高齢者に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを呼吸器感染予防策の中心に据えている。日本国内でも現在、インフルエンザワクチンの高齢者などへの接種に公的助成がなされるなどにより、接種率が再び増加

に転じた。肺炎球菌 23 価ワクチンには小児での有効性と価格の問題があるとはいえ、今後少なくとも高齢者、免疫不全者などでの接種率は高めていく必要がある。呼吸器感染症の病原診断や治療法の進歩は現代医学が追及すべき重点項目ではあるが、最終的には感染予防策の完成に向けたワクチンの開発を人類は目指すべきであろう。

文 献

- 1) 松本慶蔵：ハンタウイルス (Hantavirus). 化学療法の領域 15: 1398-1404, 1999.
- 2) 永武 毅：輸入感染症の地域的な特徴. 永武 毅編, 輸入感染症, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp127-130, 2000.
- 3) 木戸 博, 他：インフルエンザ感染を制御する生体内プロテアーゼと気道内制御物質. 細胞工学 19: 33-38, 2000.
- 4) 田代真人：インフルエンザウイルスと細菌. 化学療法の領域 12: 1803-1809, 1996.
- 5) 前田 浩：インフルエンザウイルス感染の増悪化に関わる宿主因子の分子病理学的作用. 日本臨牀 55: 2676-2681, 1997.
- 6) 永武 毅, 他：ウイルスと細菌感染症のかかわり—呼吸器感染症を中心に—. 日内会誌 86: 491-495, 1997.
- 7) Scheiblaue H, et al: Interaction between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. J Infect Dis 66: 783, 1992.
- 8) 永武 毅：インフルエンザ肺炎. インフルエンザ肺炎の病型分類とその臨床—純ウイルス型, 細菌混合型および二次性細菌感染型—日本臨牀 55: 2687-2692, 1997.
- 9) 喜田 宏：インフルエンザウイルスの生態—新型コロナウイルスの出現に備えて—. 蛋白質 核酸 酵素 42: 145-153, 1997.
- 10) 根路銘国昭, 他：本邦におけるインフルエンザサーベイランスシステムによる流行早期予測と対策. 日本臨牀 55: 2527-2534, 1997.
- 11) 倉繁隆信, 友田隆士：ワクチンによるインフルエンザの予防. 総合臨牀 49: 285-288, 2000.
- 12) 岡部信彦：香港におけるトリ型インフルエンザの発生：岡部信彦編, インフルエンザのすべて—その臨床の最前線—. 新興医学出版社, 東京, pp123-127, 2000.
- 13) 武内可尚：現行インフルエンザワクチンの使い方：岡部信彦編, インフルエンザのすべて—その臨床の最前線—. 新興医学出版社, 東京, pp101-108, 2000.
- 14) Tilgham RC, Finland M: Clinical significance of bacteraemia in pneumococcal pneumonia. Arch Int Med 59: 602-619, 1937.
- 15) Musher DM: Streptococcus pneumoniae: Principle and Practice of Infectious Disease, 4th ed. Clinical Livingstone Inc. USA: pp1811-1826, 1995.
- 16) 渡辺 彰：市中肺炎の診療の進め方—エンピリック・セラピーを含めて—. 感染と抗菌薬 1(3): 215-219, 1998.
- 17) 生方公子：III. 各種抗菌薬に対する感受性：紺野昌俊, 生方公子編, 改訂ペニシリン耐性肺炎球菌. 協和企画, 東京, pp45-52, 1999.
- 18) 迎 寛, 他：耐性肺炎球菌感染症にいかに対処するか. 2. 細菌学の立場から. 化学療法の領域 16: 1279-1284, 2000.
- 19) 松本慶蔵, 他：病原体の明確な肺炎球菌の抗生物質感受性と血清型別. Chemotherapy 25: 2988-2992, 1977.
- 20) 平松啓一：II. 耐性メカニズムと疫学. 6. ペニシリン耐性肺炎球菌, インフルエンザ菌：平松啓一編, 耐性菌感染症の理論と実際. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp91-95, 1998.
- 21) 永武 毅：特集・耐性肺炎球菌感染症にいかに対処するか. 7. 肺炎球菌ワクチン. 化学療法の領域 16: 1319-1324, 2000.
- 22) Nagatake T, et al: Causative organisms of acute respiratory infections in Northern Thailand. Jap J Trop med Hyg 21: 111-115, 1993.
- 23) Saha SK, et al: Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae strains causing childhood infection in Bangladesh, 1993 to 1997. J Clin Microb 37: 798-800, 1999.
- 24) CDC, ACIP: Pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR 38: 64-68, 73-76, 1989.
- 25) CDC, ACIP. Adult immunization. MMWR 40 (RR-12): 42-44, 1991.
- 26) Riley ID, et al: Immunization with polyvalent pneumococcal vaccine. Lancet 1: 1338-1341, 1977.
- 27) Riley ID, et al: Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower respiratory tract infections in Papua New Guian children. Lancet 2: 877-881, 1986.
- 28) Smit P, et al: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 238: 2613-2616, 1977.
- 29) Ammann AJ, et al: Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. N Engl J Med 297: 897-900, 1977.
- 30) Sims RV, et al: The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. Ann Int Med 108: 653-657, 1988.
- 31) Shapiro ED: The protective efficacy of polysaccharide vaccine. N Engl J Med 325: 1453-1460, 1991.
- 32) 福見秀雄, 他：肺炎球菌多糖体 23 価ワクチン (ニューモ

- ボックス)の安全性と抗原性に関する臨床報告. 感染症誌 58:495-511, 1984.
- 33) Musher DM et al: Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: Preventive, resistance and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 17:66-73, 1993.
 - 34) 力富直人: これからのワクチンをめぐって—肺炎球菌ワクチン—. 化学療法の領域 11:889-898, 1995.
 - 35) 松本慶蔵: インフルエンザ菌慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. 感染症誌 48:117-125, 1974.
 - 36) 上原すゝ子, 他: わが国の小児インフルエンザ菌感染症の実態 (1979~1981年). 小児科 24:1517-1526, 1983.
 - 37) Khan W, et al: *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin. *JAMA* 29(3):298-301, 1974.
 - 38) Rubin LG, et al: Ampicillin treatment failure of apparently β -lactamase-negative *Haemophilus influenzae* type b meningitis due to novel β -lactamase. *Lancet* ii:1008-1010, 1981.
 - 39) 西岡きよ, 他: 呼吸器感染症患者の喀痰より分離された β -lactamase産生 *Haemophilus influenzae*. 医学のあゆみ 106:199-201, 1978.
 - 40) 松本慶蔵, 他: インフルエンザ菌の抗生物質感受性(PC耐性菌の出現)と血清型および保存法と輸送. 日化療会誌 26:167-174, 1978.
 - 41) 生方公子, 他: 本邦で分離された Ampicillin耐性 *Haemophilus influenzae*の性状について. 日化療会誌 26:491-498, 1978.
 - 42) Powell M, et al: Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* isolated in the UK from sputa. *J Antimicrob Chemother* 28:249-259, 1991.
 - 43) Collignon PT, et al: A national collaborative study of resistance to antimicrobial agents in *Haemophilus influenzae* in Australian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 30:153-163, 1992.
 - 44) 力富直人, 渡辺貴和雄, 永武 毅. 呼吸器感染症におけるインフルエンザ菌の役割 (成人) —慢性肺疾患患者の急性増悪菌としてのインフルエンザ菌の薬剤感受性の変化: 12年間 (1984-1995年)の調査より—. 化学療法の領域 14:1175-1183, 1998.
 - 45) Adams WG, et al: Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 269:221-226, 1993.
 - 46) 上原すゝ子: インフルエンザ菌感染症の変遷とインフルエンザ菌b型ワクチン(小児). 化学療法の領域 14:1131-1139, 1998.
 - 47) Landgraf IM, Vieira MFP: Biotypes and serotypes of *Haemophilus influenzae* from patients with meningitis in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*:743-745, 1993.
 - 48) Antimicrobial and support therapy for bacterial meningitis in children. Report of the meeting of 18-20 June 1997 Geneva, Switzerland WHO/CHD/1998.
 - 49) 清野 宏: 各論 4. 分子医学に基づく予防医学. 粘膜免疫を通じた新しいワクチンの開発: 松島綱治編, 分子予防医学, 医学書院, 東京, pp311-323, 1999.