

モーニングセミナー

日本のワクチンを世界水準に ～ Hib, 肺炎球菌, インフルエンザについて

中野 貴司

川崎医科大学 小児科

In the cause of global standard; Hib, pneumococcal, and influenza vaccine

Takashi NAKANO

Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

Several new lineups of vaccine such as *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) were introduced recently in Japan. These kinds of vaccine can prevent invasive bacterial diseases such as meningitis so efficiently and safely that they have been included in routine vaccination schedule during childhood for more than 10 years in foreign countries. I hope that Hib and PCV7 can cover all the Japanese children to release them from the big disease burden. The amount of one shot dose of inactivated influenza vaccine for Japanese children has been less than American and European countries for many years. It has been changed to the international standard dose since 2011/2012 prevalent seasonal vaccine.

1. はじめに

わが国は、諸外国と比べて承認製剤や定期接種ワクチンが少なく、“ワクチンギャップ” “ワクチン後進国”などと評されてきた。しかし最近になり、ようやく新しいワクチンが相次いで導入された。インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) ワクチンは欧米諸国より 20 年、小児用肺炎球菌結合型ワクチンは 10 年遅れての承認である。これら両ワクチンについて、接種費用の公費助成が全国的に始まったことは大きな進歩であるが、いまだ任意接種の位置付けであり、一刻も早くすべての子どもたちに接種を推奨する海外諸国と肩を並べたい。

インフルエンザは、流行期には多数の者が罹患し、呼吸器合併症や脳症などの合併症もしばしば問題となる。ワクチンによって発症や重症化をどの程度予防できるかは、医療従事者はもちろん国民にとっての関心事である。わが国のインフルエンザワクチンは、ウイルスの赤血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 蛋白を主成分とする注射用不活化 HA ワクチンである。2011/12 シーズン用ワクチンから、小児への 1 回接種量が、国際標準である米国の規定に準じたものに変更された。

2. 莢膜多糖体とワクチン (Hib, 肺炎球菌)

Hib や肺炎球菌では莢膜多糖体が病原性の主役

を担っており、莢膜多糖体に対する抗体が血中に存在することにより好中球が菌を貪食することを促し発病予防に役立つ。したがって、肺炎球菌や Hib ワクチンの主成分は莢膜多糖体抗原である^{1, 2)}。

そして、Hib や肺炎球菌による疾患を予防するために、まず開発されたのは多糖体ワクチン (polysaccharide vaccine) であった。多糖体ワクチンにより一定の効果が確認されたが、細菌性髄膜炎をはじめとする肺炎球菌や Hib による重症疾患 (侵襲性感染症 (invasive infection)) は、乳児や低年齢児で罹患率が高く、多糖体ワクチンでは彼らに十分な免疫を付与できないという課題があった。それを克服する目的で開発されたのが、結合型ワクチン (conjugate vaccine) である^{1, 2, 3)}。

肺炎球菌や Hib の菌体表面に存在する莢膜多糖体は、細菌の主要病原因子である。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、肺炎球菌や Hib による疾患を防御する免疫機序である。(Fig. 1)^{1, 2, 3)}。

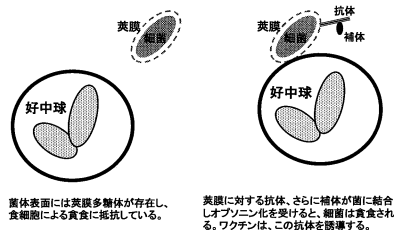


図1. 細菌の莢膜多糖体と食細胞による貪食 (Hib, 肺炎球菌など)
(文献より引用)

Fig. 1 The surface of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* is covered with capsular polysaccharide which is resistant to phagocytosis by neutrophils. If the antibody of capsular polysaccharide is attached to bacteria (opsonization), phagocytosis occurs and bacteria is eliminated.

では、結合型ワクチンと多糖体ワクチンとは、どこが異なるのか。結合型ワクチンは、キャリア蛋白に莢膜多糖体を結合させてワクチンの有効成分としてあることが特徴である。例えば、わが国の Hib ワクチン (アクトヒブ®) のキャリア蛋白は破傷風トキソイドであり、小児用肺炎球菌ワクチン (7価肺炎球菌結合型ワクチン, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7 (プレベナー®)) では、非病原性のジフテリア蛋白 CRM197 をキャリア蛋白として用いている。

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、多糖体ワクチン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、結合型ワクチン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^{1, 2, 3)}。

3. Hib ワクチン

グラム陰性桿菌であるインフルエンザ菌は、莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株に分けられる。莢膜株はさらに、莢膜多糖体の抗原性により a, b, c, d, e, f の 6 血清型に分類される。Hib とは、莢膜多糖体の血清型が b 型であるインフルエンザ菌の略称である。

中耳炎、副鼻腔炎など上気道感染症や比較的軽症のインフルエンザ菌による疾患の多くは無莢膜株が原因である。Hib は主として、重篤な侵襲性感染症 (invasive infection) の原因となる。侵襲性感染症とは、髄液・血液・関節液など本来は無菌環境である身体の部位から原因菌が分離される感染症のことを指す。具体的には髄膜炎、喉頭蓋炎、菌血症、血液培養陽性の肺炎、関節炎、骨髄炎などであるが、Hib による侵襲性感染症の中で最も頻度が高いものは髄膜炎である。

Hib による侵襲性感染症を予防することが、本ワクチンに期待される効果である。日本より 20

年ほど先に Hib ワクチンを導入していた海外諸国では、すでに素晴らしい有効性が立証され、髄膜炎や喉頭蓋炎をはじめ重症 Hib 疾患の目ざましい減少が確認された^{1,3,4)}。

4. 7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7)

肺炎球菌による侵襲性感染症は、IPD (invasive pneumococcal disease) と総称され、髄膜炎、菌血症、関節炎、骨髄炎、腹膜炎、血液培養陽性の肺炎などが含まれる。肺炎球菌には 90 以上の血清型の菌が存在するが、髄膜炎や菌血症などの IPD を引き起こす血清型は特に小児では概ねいくつかに限定されており、PCV7 は IPD の原因菌となることが多い 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F という 7 つの血清型の肺炎球菌莢膜多糖体抗原を含有するワクチンである。また、わが国では IPD のみが PCV7 の効能・効果として承認されているが、海外では中耳炎や肺炎の予防が適応に含まれる国も多い。

米国では 2000 年に PCV7 が世界で初めて導入され、日本の定期接種のようにすべての子どもたちを対象として接種が始まった。5 歳未満小児における PCV7 血清型による IPD 年間罹患率は、1998-1999 年の年間平均 78.9 例 / 10 万人から 2004 年の 2.7 例 / 10 万人と約 30 分の 1 まで顕著に減少した^{5,6)}。

PCV7 普及による間接効果として、米国では高齢者 IPD の減少も報告された^{5,7)}。接種された子どもたちに呼吸器粘膜免疫が付与され、IPD を起こす肺炎球菌の定着率が低下し、周囲への感染伝播を防ぐことにつながったと考えられている。1998 年から 2003 年にかけて 5 歳未満小児の IPD 発症率が 94% 減少したと併せて、65 歳以上高齢者においても 65% の IPD 減少が観察された。5 歳未満児は PCV7 の接種対象年齢であるが、65 歳以上の世代は接種を受けてはいない。PCV7 の導入により集団免疫効果も期待できるのであれば、大変素晴らしいことである。

5. Hib ワクチンと PCV7 のさらなる普及を！

2011 年 3 月 4 日、Hib ワクチンおよび PCV7 などワクチンの同時接種後の死亡例が報告されたことを受け、厚生労働省はこれら両ワクチンの接種を一時的に見合わせることを発表した。その後、専門家を含めたメンバーでの検討会を重ね、死亡例とワクチンとの因果関係は明確でなく、接種の安全性に問題があるとは考えにくいと結論付けられた。同時接種についても、直接的な明確な死亡との因果関係は認められないとし、短期間に効率的に予防効果を獲得できるメリットが期待されるので、医師が必要と判断し保護者が同意すれば接種可能ということで、4 月 1 日から接種が再開された⁸⁾。

これら 2 つのワクチンは、定期接種としてすべての子どもたちに接種されてきた諸外国の豊富な実績からは、安全性の担保されたワクチンである。そして、本稿でも述べたように、その予防効果には素晴らしいものがある。髄膜炎をはじめとする Hib と肺炎球菌による侵襲性感染症は、ワクチンによる予防が可能な疾患であり、罹った際の重篤さゆえに、接種により子どもたちが受ける恩恵は計り知れない。是非とも Hib ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの普及につとめ、子どもたちを感染症の脅威から守りたいものである^{1,2,3,5)}。

6. インフルエンザワクチン小児用量の改訂

ほぼ同等の成分組成から成るわが国の不活化 HA ワクチンと、米国のスプリットワクチンの間では、小児の年齢別 1 回接種量や接種回数に差異があることがしばしば議論されてきた。小刻みな年齢区分により 0.1ml, 0.2ml, 0.3ml としたわが国の 1 回接種量の根拠となるエビデンスや、同様の接種量規定を適用する他のワクチンは見当たらない。

H1N1/2009 単価ワクチン、その後 2010/11 シーズン用 3 価ワクチンを用いた検討が行われ、ようやく 2011/12 シーズン用ワクチンからは、国際標準である米国の規定で接種ができるようになって

た。その主な変更点について、Table 1にまとめた。不活化HAワクチンの低年齢児における免疫原性があまり良好でないことは、1回接種量が少ないことだけが原因ではないだろうが、新しい接種量による免疫原性や臨床的予防効果のデータは是非とも知りたいところである^{9, 10)}。

Table 1 The Japanese dose of inactivated influenza vaccine during childhood has changed to similar dose of international standard since 2011/2012 prevalent seasonal vaccine.

表1. 不活化インフルエンザワクチン〜子どもの用法・用量

	日本* (旧)	日本*(新)	米国**
1回接種量	1歳未満 0.1ml 1歳〜5歳 0.2ml 6歳〜12歳 0.3ml 13歳以上 0.5ml	6か月〜2歳 0.25ml 3歳以上 0.5ml	6か月〜2歳 0.25ml 3歳以上 0.5ml
接種回数	13歳未満 2回 13歳以上 1回または2回	6か月〜12歳 2回 13歳以上 1回または2回	6か月〜8歳 1回または2回*** 9歳以上 1回
2回接種時の接種間隔	1〜4週間	2〜4週間 (13歳以上は1〜4週間)	1か月以上
接種対象者	月齢の下限は規定なし	6か月齢以上 (一社は1歳以上)	6か月齢以上

* 日本:「不活化HAワクチン」を使用
 ** 米国:「不活化スプリットワクチン」を使用
 *** 米国では、9歳未満の子どもでも過去に接種したことがあれば接種回数は1回で可

7. インフルエンザワクチンの今後

免疫補助剤であるアジュバント添加ワクチンや経鼻ワクチンが、より高い予防効果を示すかどうかについては興味を持たれる。海外では経鼻生ワクチンを使用している国もあり、経鼻不活化ワクチンの開発も国内外で行われている。また、現行の製法である鶏卵によるウイルス培養以外に、細胞培養インフルエンザワクチンの開発も検討されている^{9, 10)}。

8. 参考文献

- 1) 中野貴司：小児ワクチンの動向〜 Hib, 肺炎球菌を中心に。Medicament News. 第2052号：6-8, 2011.
- 2) 中野貴司：ワクチンによる感染予防の実際。細菌感染症。化学療法の領域 25 (S-1)：1172-1176, 2009.
- 3) 中野貴司：細菌感染症をワクチンで制御するー肺炎球菌とインフルエンザ菌についてー。

小児感染免疫 21 (3)：245-251, 2009.

- 4) Peltola H：Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century：Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13：302-317, 2000.
- 5) 中野貴司. 小児用肺炎球菌ワクチン. 小児科 51 (6)：787-794, 2010.
- 6) Hicks LA et al：Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis 196：1346-1354, 2007.
- 7) CDC：Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. MMWR 54：893-897, 2005.
- 8) 厚生労働省ホームページ「ワクチン接種緊急促進事業について」<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/index.html>.
- 9) 中野貴司：インフルエンザワクチンの有効性、副反応。菅谷憲夫編，インフルエンザ診療ガイド2011-2012:82-89. 日本医事新報社，東京，2011.
- 10) 中野貴司：インフルエンザワクチンー予防効果の現状と今後の開発動向は？ 薬局 62 (8)：89-94, 2011.

連絡先：中野貴司
 〒700-8505
 岡山県岡山市北区中山下2-1-80
 川崎医科大学附属川崎病院 小児科
 TEL 086-225-2111(代) FAX 086-232-8343
 E-mai ndhkk029@ybb.ne.jp