

図2 接種体制

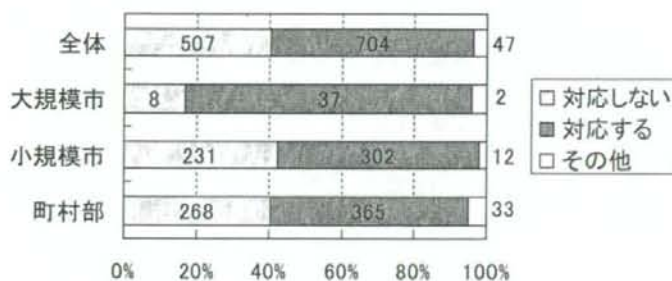


図3 未接種者への対応

別と集団の併用, 7 (0.6%) がその他であった。

図2に上記の市町村規模別にその内訳を示す。個別接種の割合は、大規模市で100%、小規模市では94.7%、町村部では82.1%であった。町村部では集団が9.8%、併用が7.6%であり、市町村の規模が小さくなるほど集団接種体制が残っていた。

3) 接種時期の制限について

一年のうちで、麻しん及び風しんの定期の予防接種を受けられない期間があるという市町村は、回答のあった1,265市町村のうち128 (10.1%)であった。市町村規模別にみると、接種時期に制限のある市町村は、大規模市では0%、小規模市では4.5%、町村部では15.4%であった。自治体の規模が小さいほど接種時期に制限を設けていた。

4) 実費徴収について

麻しん及び風しんの定期の予防接種に際し実費徴収を行っている市町村は、回答のあった1,276市町村のうち13 (1.0%)であった。市町村規模別にみると、実費徴収を行っている市町村は、大規模市では0%、小規模市では0.4%、町村部では1.6%であった。数は少ないものの、自治体の規模が小さいほど実費徴収実施の割合が大きくなった。

5) 未接種者に対する市町村独自の対応について

第1期、第2期の対象外である未接種者に対する平成19年3月31日までの市町村独自の対応は、回答の

あった1,258市町村の中で、507 (40.3%) が「対応しない」、704 (56.0%) が「対応する」、47 (3.7%) が「その他」であった。

図3に上記の市町村規模別にその内訳を示す。大規模市では17.0%が「対応しない」、78.7%が「対応する」、4.3%が「その他」に、小規模市では42.4%が「対応しない」、55.4%が「対応する」、2.2%が「その他」に、町村部では40.2%が「対応しない」、54.8%が「対応する」、5.0%が「その他」になった。大規模市に対応する自治体が多かった。

6) 未接種者に対して市町村独自の対応をしない理由
未接種者に救済措置などの対応を行わないとした507市町村で、その理由について回答を求めた。図4に示すように、「法に基づく予防接種でないから」を理由に挙げたのが最も多く全体の70.4%、「接種費用にかかる財政的問題のため」が14.0%、「被害補償にかかる財政的問題のため」が13.0%、「その他」が24.5%であった。「その他」の具体例としては、「平成18年3月末までに十分勧奨を行った」「定期接種の接種率が高いため」というものがあった。

7) 市町村独自の対応の対象年齢について

未接種者に市町村独自の対応を行うとした704市町村で、対象年齢について尋ねた。回答のあった690市町村のうち、「平成18年4月1日以降の接種日の時点で2歳以上7歳半未満の者」と回答したのは314



図4 未接種者に対応しない理由

(44.6%)、「平成18年3月31日までに1歳以上7歳未満であった者はすべて」は224(31.8%)、「その他」は152(21.6%)であった。

8) 未接種者に対する対応に使用するワクチンについて

未接種者に市町村独自の対応を行うとした704市町村で、使用するワクチンについて尋ねた。複数回答としたが、「単抗原、混合すべてのワクチン」は384(52.7%)、「風しん単抗原のみ」は115(15.8%)、「麻しん単抗原のみ」は68(9.3%)、「その他」は161(22.1%)であった。

9) 市町村独自の対応の自己負担について

市町村独自の対応での予防接種を受けたときの自己負担について、回答のあった703市町村のうち、「自己負担なし」は678(96.4%)、「自己負担あり」は16(2.3%)、「その他」は9(1.3%)であった。その内訳は、大規模市では100%、小規模市は97.3%、町村部では、95.4%が「自己負担なし」と答えた。また、「自己負担あり」と「その他」は、それぞれ小規模市の1.3%と1.3%、町村部の3.3%と1.4%であった。

10) 行政措置災害補償保険の加入状況について

市町村独自の対応として行う予防接種によって起こった健康被害の補償費用を填補する保険の加入状況について尋ねた。回答のあった699市町村のうち、「加入済み」は645(92.3%)、「未加入(契約予定あり)」は9(1.3%)、「未加入(契約予定なし)」は28(4.0%)、「その他」は17(2.4%)であった。

図5に市町村規模別にその内訳を示す。大規模市では、67.6%が「加入済み」、5.4%が「未加入(契約予定あり)」、21.6%が「未加入(契約予定なし)」、5.4%が「その他」であった。小規模市では、93.0%が「加入済み」、1.0%が「未加入(契約予定あり)」、1.7%が「未加入(契約予定なし)」、4.4%が「その他」であった。町村部では、94.2%が「加入済み」、1.1%が「未加入(契約予定あり)」、4.1%が「未加入(契約予定なし)」、0.5%が「その他」であった。小規模な自治体の方が、

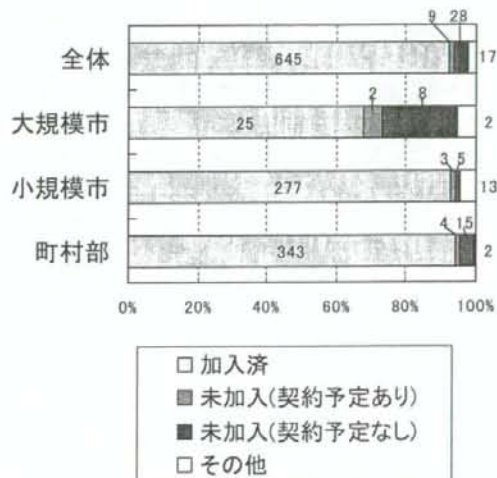


図5 行政措置災害補償保険加入状況

加入率が高かった。

11) 平成19年度の市町村独自の対応の予定について
平成19年4月1日以降の市町村独自の行政措置の予定について尋ねた。回答のあった668市町村のうち、「継続する予定」は96(14.4%)、「継続しない予定」は353(52.8%)、「未定」は213(31.9%)、「その他」は6(0.9%)であった。自治体の規模が大きいかほど行政措置を継続しないという割合が大きくなった。

12) 今回の法令改正に対する地方自治体の立場での意見について

各自治体から多くの意見が寄せられた。具体的には、「短期間で再度の制度変更のため、市民だけでなく接種委託医も混乱した」、「第2期対象者の条件を市民に周知していたのに、急に変更され、市民への再度の周知に苦慮した」、「十分な準備期間を経ずに単抗原ワクチン接種者への第2期が開始され困惑した」、「単抗原ワクチン接種者への第2期の予算措置を行っておらず対応に苦慮した」、「昨年のBCG接種の実施体制の変

更も含め国の制度の変更方法には疑問がある」、「単抗原接種者への第2期接種が急に可となった理由や安全性に関するデータが明示されておらず市民等への説明に苦慮している」、「風しん単抗原ワクチンの供給不足により接種が実施できない」などであった。

考 察

予防接種法施行令の一部を改正する政令（平成17年政令第264号）、予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令（平成17年厚生労働省令第127号）は平成17年7月29日に公布された。平成18年4月1日に施行された麻しん及び風しんの定期の予防接種に関する変更内容は以下の3点であった。

(1) 定期の変更：予防接種法施行令関連

麻しん、風しん共に、従来の「生後12月から90月に至るまでの間にある者」から、「第1期（生後12月から24月に至るまでの間にある者）」、「第2期（5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者）」に変更された。すなわち、定期接種として受けることのできる期間が6年半から2年間に短縮された。この変更によって、2歳以上の未接種者は第2期まで感受性者のまま放置されることになった。

(2) 使用ワクチンの変更：予防接種実施規則関連

平成18年4月1日以降、定期接種として使用するワクチンは、MRワクチンだけに限定された。しかし、制度変更に伴う使用ワクチンの経過措置は設定されなかった。その結果、麻しん又は風しんの一方の単抗原ワクチン接種者は、4月1日以降はもう一方の定期接種を受けることができなくなった。また、予防接種法施行令第1条の2の「当該疾病にかかっている者又はかかったことのある者を除く」という規定があることから、麻しん又は風しんの既罹患者も、4月1日以降、もう一方の疾患の定期接種を受けられなくなった。

(3) 回数の変更：予防接種法施行令関連

麻しん、風しん共に、従来の1回接種から、第1期、第2期にそれぞれ1回ずつの2回接種に変更された。しかし、経過措置として、平成18年3月31日までに麻しん又は風しんの定期接種を受けた者は接種対象から除外されていたため、2回目接種としての第2期の対象者は実際には存在していなかった。実際に2回目接種としての第2期が開始されるのは、有効性・安全性に関する十分な知見が集積されてからとされていたので、早くても第1期でMRワクチンを接種した者が第2期に入る4.5年先と予想されていた。

このように、平成17年7月の法令改正は、大きな制度変更であったにもかかわらず、それに伴う経過措置が設定されなかった。したがって、新制度での定期接

種が開始される前後に、混乱が起こることは容易に予想された。特に、実際に予防接種を実施する市町村や接種委託医などからも、定期接種を受けられない者の増加、ひいては未接種者、感受性者の増加を危惧する声が相次いだ。また、日本小児科学会も同様の問題点を指摘する声明（平成17年9月26日）を発表した。

しかし、厚生労働省は通知での対応に終始し、平成18年8月3日の健感発第0803001号通知「麻疹及び風疹に係る定期の予防接種等に関する留意事項について」では、(1)平成18年3月31日までは、未接種者に対して個別通知等の方法によって特に積極的な勧奨を行うこと、(2)同年4月1日以降は、2歳未満で、麻しん、風しんの一方のワクチン既接種者や麻しん又は風しんの一方の既罹患者で、保護者が単抗原ワクチンの接種を希望する場合は、予防接種法に基づかない予防接種となるが、市町村による費用負担を配慮すること、(3)健康被害発生時には医薬品医療機器総合機構法による副作用救済給付、または市町村が独自に加入している行政措置災害補償保険による給付を受ける、とされた。また、平成17年9月21日に配布された「予防接種Q&A」でも同様の記述であった。

その後、国会での質問趣意書の提出や厚生労働委員会での質疑応答も行われ、施行日前日の平成18年3月31日になって、単抗原ワクチンを定期接種のワクチンとして追加する旨の事務連絡が出された。さらには、同年6月2日に関連法令の再改正が行われ、同日から単抗原ワクチンの使用が復活すると共に、麻しん及び風しんワクチン既接種者への2回目の第2期接種も開始されることになった。第1期の未接種者への早期の接種機会の提供については問題が残ったが、とりえず一連の法令改正にかかる問題点のいくつかは解決した。

日本外小児科学会の多くの会員は予防接種委託医として市町村と協力しながら実際の接種に携わっている。今回の改正においても、経過措置の設定されない制度変更の際に、多くの会員が現場での対応に苦慮していた。「1歳のお誕生日に麻しんワクチン」キャンペーンによって激減した麻しん患者数が再び増加しないためにも、また、先天性風しん症候群を予防するためにも、小児における麻しん及び風しんの定期接種が最も効果的に実施される体制の拡充を強く望んでいる。そのため実施した今回の調査結果から、以下の点が考察された。

(1)依然として集団接種の市町村が6%程度残っている。とりわけ、規模の小さい町村部においては、集団接種の地域が18%と少なくない数字である。また、一年を通じて接種できる体制になっていない市町村も10%程度報告された。町村部では15%になることから、集団接種との関連も想像される。

(2) 実費を徴収している市町村がわずかであるが依然として存在している。予防接種法に実費徴収を認める規定があることが根本の問題であるが、感染症が個人レベルの問題ではないだけに、当該市町村には改善を望むものである。

(3) 定期接種対象から外れた未接種者に対する行政措置接種（いわゆる救済措置）を実施しているのは、平成18年度においては半数程度の市町村であった。政令指定都市や中核市・特例市などの比較的規模の大きい市では更に高い割合で実施していた。

(4) 行政措置接種を実施しない理由としては、「法に基づく予防接種でないから」を挙げた市町村が全体の7割であった。接種費用や被害補償などの財政的問題を挙げたのは15%以下に止まっていることから、予防接種行政を進めようとするれば、定期接種として法に定めることが最も有効である。これは、水痘ワクチンやおたふくかぜワクチン、さらには最近承認されたばかりのインフルエンザ菌b型ワクチンなどについても同様で、全ての子どもたちが予防接種の恩恵を受けることができ、接種率を向上させるためにも定期接種化が必要条件と考えられる。

(5) 平成18年度の行政措置接種の対象年齢については、概ね7歳程度までとする市町村がほとんどであった。これは、平成18年6月2日の再改正時に出された健感発0531001号通知で平成19年3月31日までは従来の接種対象者への行政措置接種を特に配慮するようという内容が影響しているものと考えられた。

(6) 行政措置接種における健康被害補償体制については、政令指定都市や中核市・特例市といった比較的規模の大きい市において、全国市長会の行政措置災害補償保険に加入していない、さらには、加入する予定もないという実態が明らかになった。保険料負担額が人口に比例しており比較的高額になるため、新たな財政支出ができないことが原因であると推測される。しかし、医薬品医療機器総合機構法に基づく副作用給付額は、医療手当・医療費・葬祭料以外は、予防接種法による補償額より少額であり、被接種者は不利な条件で接種を受けなければならない、やはり定期接種化が根本的な解決方法と思われる。

(7) 平成19年度の行政措置接種については、継続する予定とした市町村が15%以下であった。これも前述の健感発0531001号通知で「平成19年3月31日まで」と記載されている影響であると考えられる。

今回の改正でMRワクチンの定期接種の定期は、第1期、第2期と分けられた。そのため、第1期の未接種者は第2期に入るまで定期接種として接種を受けることができない。また、2回目接種の年齢を就学前に決めたことは、一次性ワクチン不全を防止することも目的としているので、すべての子どもたちが2回接種を受けることが望まれ、そのためには定期接種の定期を、以前の「12月から90月未満まで」に戻して、この間に2回接種する方が、より受けやすい制度と思われる。標準的な接種期間は「定期の予防接種実施要領」で定めればよい。

(8) 地方行政に携わる方々の自由記載では、「予防接種に関する政策決定の不透明さ」に対する意見が多い。この問題の解決には、以前から提唱されているように米国で予防接種制度を協議する常設機関であるACIPと同等の機能を持つ機関を設立することが理想的である。わが国の現行制度下では、厚生労働省の予防接種担当者は数年単位で異動していくため、担当部局だけでは中長期的な政策を立案・実施することが困難である。社会に受け入れられ、ひとに優しい、接種を受けやすい体制の確立が最も望まれる。

まとめと謝辞

以上、予防接種関連法令の改正に伴う、麻しん及び風しんの予防接種体制の調査結果を報告し、問題点を考察した。

末尾になりましたが、多忙な業務にも関わらず本調査に回答をいただいた自治体の担当者の方々に感謝申し上げます。また、膨大な集計作業を担当していただいた久留米大学医療センター小児科の伊藤雄平教授に深謝いたします。

なお、本文の要旨は平成19年12月8日に横浜市で開催された第11回日本ワクチン学会学術集会において報告した。

特集

よくわかる予防接種の知識

6

日本脳炎ワクチン



みやざき ちあき
福岡市立西部療育センター 宮崎千明

日本脳炎の現況

最近、わが国の日本脳炎患者数は中高年を中心に年間10名未満となりましたが、九州、中四国を中心に西日本でなお患者発生がみられます(図1)¹⁾。日本脳炎は死亡率約20%、後遺症率約50%に達する重い病気です。豚などで増えた日本脳炎ウイルスを、夕方から夜にかけて活動するコガタアカイエカが人に媒介します。ウイルスが感染した約1,000人に1人が脳炎になると言われています。ワクチン接種以外にも、蚊の減少や生活様式の変化による蚊と人との接触の減少などが患者の発生を減少させたと考えられます。

ワクチン接種と積極的勧奨の差し控え

2005年5月に、日本脳炎ワクチン後の重症の急性散在性脳脊髄炎

(ADEM)例が被害認定された後、国はワクチンの積極的勧奨を差し控え、さらに3期接種(14歳以上16歳未満)を同年7月末に廃止しました²⁾。ADEMは、感染症やワクチン接種後におこる脳炎の一種です。国立感染症研究所はワクチン接種期ごとのADEMの発生頻度を示しました¹⁾。現在、日本脳炎ワクチンは1期(6~90か月未満)に1~4週間隔で2回0.5 mL(3歳未満は0.25 mL)、約1年後に1回追加、2期(9歳以上12歳以下)で1回追加接種しますが、3期に比べ、1期と2期のリスクは低く数百万接種に1例以下のおよびです(表1)。

新ワクチン

今のワクチンは1954年以来、何度も改良、精製されています。しかし、マウスの脳を材料に使っており、未知の病原体混入防止、動物愛護、

安定供給などの点からも、脳を使わない「組織培養不活化ワクチン」が開発されました。2つの国産ワクチンの臨床試験が行なわれ、2005年に審査機関に承認申請が出されました³⁾。新ワクチンの免疫力は今のワクチンよりよかったです。局所反応等が少し多く出たので、ワクチンの量などを再検討して追加の臨床試験が行なわれています。新ワクチンの発売までにはなお1年~数年を要します。

当面の対応

積極的勧奨が差し控えられて以来接種率は急落し(図2)、2006年9月には熊本県で3歳児が脳炎を発病しました。新ワクチンの登場が遅れていますので、患者数が比較的多い西日本地域では今のワクチンの接種を勧める医師が増えてきました。国も2007年5月に再度通知を出して、

著者プロフィール 1979年九州大学医学部卒業。福岡市こども病院、九州大学病院、福岡市立心身障害福祉センターなどを経て、2002年より現職。小児科学会専門医。感染症、ワクチン、障害児療育が専門。

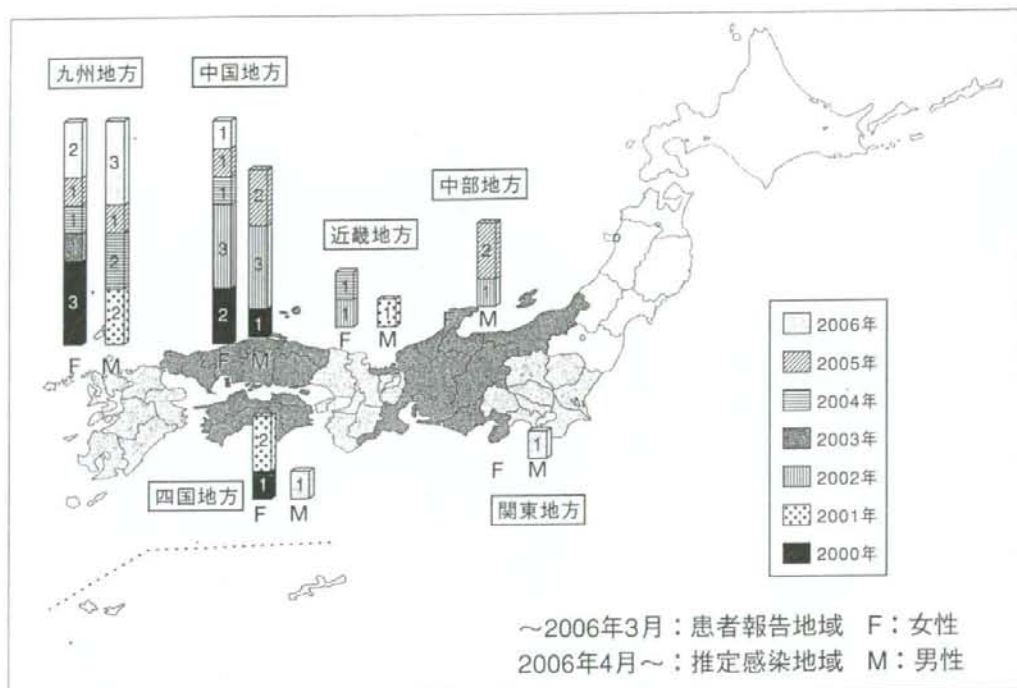


図1 地域別日本脳炎患者報告数, 2000~2006年 (2007年4月現在暫定値) 感染症発生動向調査より

表1 日本脳炎ワクチン接種後ADEM頻度

厚労省の文書	平成18年8月31日付け文書、記載内容
予防接種	70万~200万回に1回 (平成8~16年で23例)
副反応報告	
法による健康被害救済	平成1年~17年5月の17年間で14名 (死亡4例)

国立感染症情報センターHP上の日本脳炎Q&Aの記載より概算

期間	1期 (3~7歳)	2期 (10歳)	3期 (14~15歳)	計
予防接種 (平成6~18年)	14人	1人	6人	21
副反応報告 (13年間)	1/300万	1/1000万	1/120万	1/260万
健康被害認定 (18年間)	10人	0人	6人	16
年間平均接種数	280万	80万	60万	420万

注: 接種数や頻度の数値は概数

日本脳炎ワクチン実施率：福岡市

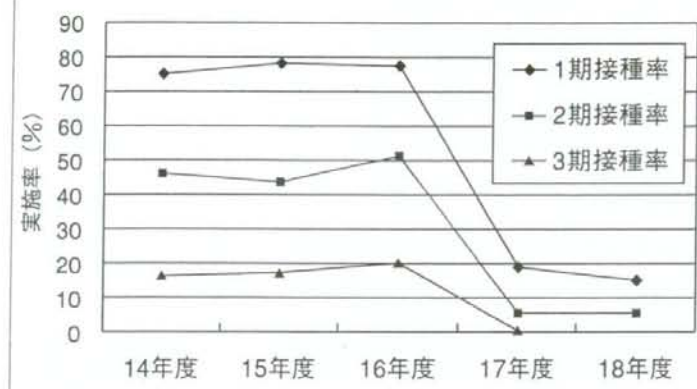


図2 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の一時差し控えと3期廃止前後の予防接種実施率（福岡市）

定期接種年齢の希望者へは定期接種が可能であることを改めて示しました。

基礎免疫をつけておくと日本脳炎の発症リスクが大幅に下がると考えられますが、多くの人が接種を受け

るには、今ワクチンが不足しています。ワクチンを接種できない場合には、媒介蚊が活動する夏から秋の夕方以降は蚊にさされないようにしましょう。

一方、勤奨差し控えの間にワクチンを受けずに定期接種年齢を超えた年齢層が増えていますので、今後、国はそれらの接種もれ者の救済を考えていただきたいと思います。

おわりに

日本脳炎は、東南アジア、中国、インド、ネパールなどで毎年数万人の患者発生がみられます。ですから海外渡航者へのワクチン接種、追加接種も望まれます。何より新ワクチンの一刻も早い登場を期待したいものです。

◎文献◎

- 1) 国立感染症情報センター
<http://dsc.nih.gov/jp/disease/JEncephalitis/QAJE.html>
- 2) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン。日本医師会雑誌 135:2179-2183, 2007
- 3) 倉根一郎：開発中の日本脳炎ワクチン。小児科 47:321-326, 2006



公衆衛生

米国における生ワクチン接種の現状

宮崎千明

MIYAZAKI Chiaki/福岡市立西部療育センター長

現在米国で使用されている弱毒インフルエンザ生ワクチン(LAIV)はFluMist™(MedImmune社)で、経鼻的に噴霧する。2003年にFDAが承認し、ACIPが5~49歳までの健康小児と成人に対して接種勧告した。2007年秋にACIPは2~4歳(24~59カ月)の健康小児へ接種勧奨対象を広げた。2008年2月にACIPは、生後6カ月~18歳までのすべての小児にインフルエンザワクチンの接種勧告を決議した。2歳未満児、50歳以上、喘息や繰り返す喘鳴のある小児、妊婦、免疫不全者などはLAIVの接種対象外であるが、今後、より広く使用されていく可能性がある。

KEY WORDS

- インフルエンザ生ワクチン
- LAIV
- CAIV-T
- ACIP
- 米国

はじめに

現在米国で使用されているインフルエンザ生ワクチンは、LAIV(live attenuated influenza vaccine: 弱毒生インフルエンザワクチン)またはCAIV-T(trivalent cold adapted influenza vaccine: 3価低温馴化弱毒生インフルエンザワクチン)と呼ばれ、商品名はFluMist™(MedImmune社)で、経鼻的に噴霧する製品である。2003年6月にFDA(米国食品医薬品局)の認可が下り、それを受けて同年9月に、CDC(Centers for Disease Control and Prevention)のACIP

(Advisory committee on immunization practices)が5~49歳までの健康小児と成人に対して接種勧告した¹⁾。

2007年9月に2歳以上の健康小児への接種をFDAが追加承認した後、ACIPは2~4歳(24~59カ月)の健康小児へ接種勧奨対象を広げた²⁾。

さらに2008年2月のACIPは、6カ月から18歳までのすべての小児にインフルエンザワクチンの接種勧告を決議した。LAIVは接種対象が2歳以上に限られ、かつ喘息や繰り返す喘鳴のある小児は対象外であるが、今後より広く使用されていく可能性がある。

表1 LAIV, プラセボ, TIVの1回接種後10日間の副反応: 2~6歳

Event	D153-P501 & AV006 ^{a)}		MI-CP111 ^{b)}	
	FluMist™ N=876-1764	Placebo N=424-1036	FluMist™ N=2170	Active Control ^{b)} N=2165
	%	%	%	%
Runny Nose/ Nasal Congestion	58	50	51	42
Decreased Appetite	21	17	13	12
Irritability	21	19	12	11
Decreased Activity (Lethargy)	14	11	7	6
Sore Throat	11	9	5	6
Headache	9	7	3	3
Muscle Aches	6	3	2	2
Chills	4	3	2	2
Fever				
100-101°F Oral	9	6	6	4
101-102°F Oral	4	3	4	3

a: AV006は冷凍保存LAIV, D153-P501とMI-CP111は冷蔵保存LAIV.

b: 注射用不活化ワクチン(TIV).

1 LAIVの有効性²⁾

5歳未満におけるLAIVの有効性のデータでは、ワクチン株が流行株と一致した場合、TIV(trivalent inactivated influenza vaccine)に比べてインフルエンザ様疾患(ILI)を44.5%減らした。5~17カ月児を対象とした研究ではワクチン株と流行株の抗原性が一致した場合(91%)、一致しない場合(86%)ともに高い有効率を示した。

2 LAIVの安全性³⁾

一般的な副反応は、軽微なかぜ様症状である。2~6歳で行われた調査では、鼻汁、鼻閉のほか、食欲不振、熱、頭痛、倦怠感などが、LAIVではプラセボやTIVに比してわずかに高い(表1)。2回目接種では1回目の接種より副反応率が低い。また、1~17歳を対象に行われたプラセボ対照試験では、5歳未満の小児で喘息の増加がみられた(相対危険3.53, 90%信頼区間1.1~15.7)。また、生後24カ月未満児を対象にTIVを対照とした観察では、入院や喘鳴の率がLAIVのほうが率が高かった(表2)。これらを受け、現在のところ、LAIVの接種対象は2歳以上で、喘息や繰り返す喘鳴のない者とされている。

生ワクチンなので、被接種者からワクチン株ウイルスが約1週間分離されることがあり、まれには密接にかかわりのあった周囲への伝搬もあるようである。分離された株の性状や遺伝子は

表2 LAIV(Lot MI-CP 111)接種後の入院や喘鳴率

Adverse Reaction	Age Group	FluMist™	Active Control ^{b)}
Hospitalizations ^{a)}	6-23months (n=3,967)	4.2%	3.2%
	24-59months (n=4,385)	2.1%	2.5%
Wheezing ^{c)}	6-23months (n=3,967)	5.9%	3.8%
	24-59months (n=4,385)	2.1%	2.5%

a: 注射用不活化ワクチン(TIV).

b: 最後の接種から180日以内のすべての入院.

c: 最後の接種から42日以内のすべての気管支拡張剤の吸入療法を要する喘鳴が、明らかな呼吸器症状.

生ワクチン株の性質を保持しており、毒力復帰した株は分離されていない¹⁾。

3 接種対象者²⁾⁻⁵⁾

1. LAIVの接種対象(2007/2008年シーズン)

- ・2歳~49歳までの健康小児、妊娠

していない成人に接種が可能

- ・0~59カ月までの乳幼児と接する家族や保育者に勧奨
- ・ハイリスク者(重症免疫不全者を除く)に直接接触する医療従事者やその他の人に勧奨
- ・インフルエンザ罹患やウイルスの伝搬を避けようとする者
- ・社会基盤サービスの提供者

- ・学校の寄宿舎など人が密集する場で生活する者
- ・インフルエンザ流行地への渡航者

2. LAIV の接種禁忌者³⁾⁽⁴⁾

- ・卵やほかのワクチン成分に対して重篤なアレルギー反応を示したことのある者
- ・アスピリンを長期に服用中の小児、思春期の者

3. LAIV を接種しない者および注意者(実質的な禁忌)³⁾⁽⁴⁾

- ・50歳以上の成人
- ・24ヶ月未満の小児(入院や喘鳴のリスクが上がる可能性があるため)
- ・喘息や喘鳴を繰り返す5歳未満の幼児(接種後に喘鳴が増加するリスクがあるため)
- ・心肺疾患、喘息、腎疾患、糖尿病などの代謝疾患、貧血やほかの血液疾患を長期患っている者
- ・免疫不全者(免疫システムが弱い者)
- ・妊婦
- ・ギランバレー症候群の既往のある者
- ・中等症、重症の疾患に罹患している者
- ・抗インフルエンザ薬による治療中の者

インフルエンザワクチンの接種勧奨対象であるが、生ワクチンのみの禁忌にあたる者には TIV を接種する。

4. 接種方法(表3)³⁾

- ・2~8歳でインフルエンザワクチ

表3 LAIV の接種後・回数

Age Group	Vaccination Status	Dosage Schedule
Children(2-8years)	Not previously vaccinated with influenza vaccine	2doses(0.2mL* each, at least 1month apart)
Children(2-8years)	Previously vaccinated with influenza vaccine	1dose(0.2mL*)
Children, adolescents and adults(9-49years)	Not applicable	1dose(0.2mL*)

*: 左右の鼻腔に0.1mLずつ噴霧。

ン接種歴のない場合、TIV と同様1ヶ月(4週間)以上の間隔をあけて2回接種する(以前は6週間間隔であった)。

- ・前年に初回の接種歴があっても、1回のみの場合には2回接種する。
- ・2~8歳で、以前の1シーズンに2回のインフルエンザワクチンの既往のある場合、1回接種する。
- ・2~8歳で、接種を受け始めて3年以上で、最初の2年間に各年1回ずつしか受けていない場合には1回接種する。
- ・9~49歳は1回接種する。

4 接種の実際³⁾

10^{6.5-7.5}PFUの生ワクチン液がシリンジに充填されており、それを左右の鼻孔内に0.1mLずつ、計0.2mL噴霧接種する(以前は計0.5mL)。ワクチンは2~8°Cに保管する(以前は-15°C以下の冷凍保存)。2007/2008年シーズン用のワクチンにはA/

Solomon Island/3/2006/2006(H1N1), A/Wisconsin/67/2005(H3N2), B/Malaysia/2506/2004の3種の生ワクチンが含有されていた。

5 米国での使用状況

LAIVは2003年6月に承認され、TIVを用いた一般的なインフルエンザワクチン接種勧奨の補完的役割(オプション)として市場に登場した。当初のワクチンは冷凍保存であったが、2006年に冷蔵保存フォーミュラが承認され、2007年秋から供給されている。LAIVの効果は不活化ワクチン(TIV)に比べて同等もしくはそれ以上のデータが出されているが、当初高価であったため、2004年にはインフルエンザワクチン供給不足があったにもかかわらず、400万ドースのうち、50万ドースしか売れなかった。2005年には価格を下げて160万ドースが供給された。2005/2006年シーズンには、LAIV300万ドースが用意されたが、4

種の TIV の合計約 9,000 万ドースに比べて供給量や使用量はまだまだはるかに少ない(表 2)⁹⁾。2007 年秋には新たに 1 種の TIV が市場に導入されたので、現在米国では 5 種の TIV と 1 種の LAIV があり、6 種あわせて 1 億 3,200 万ドースが 2007/2008 年シーズンに用意された⁷⁾。

米国におけるインフルエンザワクチンの実際の接種率をみてみよう。2005/2006 シーズンのインフルエンザワクチンの接種率を州別、年齢群別、リスク別に CDC が検証している。そのデータでは、18~49 歳における推奨ワクチン接種率はハイリスク成人で 30.5%、ハイリスク成人以外が 18.3% であり、州別接種率の中央値は 31.5%。一方、50~64 歳における接種率はハイリスク成人で 48.4%、ハイリスク成人以外が 32.2% であり、州別接種率の中央値は 40.3% であった。65 歳以上の高齢者における接種率の中央値は 69.3% であった⁹⁾。

また、米国では 2006 年 6 月の ACIP 勧告にて、2004 年に発表した 6~23 カ月児へのインフルエンザワクチン接種勧告を 24~59 カ月児へ年齢を拡大するとともに、9 歳未満の未接種児に対し 2 回の接種を強く推奨した。これを受け CDC は、全米 6 地区における 2006/2007 シーズンの 6~59 カ月児のワクチン接種率を評価した⁹⁾。その結果、6~23 カ月児での 1 回以上接種率は 13.9~46.6%、完全接種率は 3.0~26.9% であった。また、24~59 カ月児では、1 回以上接種率は 6.2~22.4%、完全接種率は 1.9~18.1% であり、すべての地域において、

6~23 カ月児に比べ低値であった。以上のように LAIV の接種対象となる年齢層の健康小児や健康成人では、インフルエンザワクチンの接種率そのものがまだ低迷しているのが現状である。

6 今後の動向

TIV とともに LAIV についても健康な 2~49 歳の接種を勧告した 2007 年 10 月の ACIP 決議前後に、LAIV については以下のような議論がワーキンググループでなされた¹⁰⁾。

米国ではインフルエンザは大きな疾病負担があり、具体的には 5 歳未満の小児のインフルエンザ罹患 1,000 人に 1 人が入院し、20% が医療機関を受診する。6~23 カ月の乳幼児はインフルエンザによる入院のリスクが高いが接種率は低い。学齢期は死亡率や入院率は低い。罹患率が高く、周辺への感染源になり、罹患中の家族の社会的負担も増加する。喘息や喘鳴の既往のない 24 カ月以上の小児に対する LAIV の安全性のデータはあるが、既往のある小児への安全性についてはなおデータ収集の必要性がある、などである。

LAIV の接種対象からは「喘鳴のある小児」を特定するガイドラインの必要性なども議論された。医療カルテから喘息や喘鳴歴を調べたり、被接種者の保護者に「過去 12 カ月の間に子どもが喘息または喘鳴があると医療提供者にいわれたことがあるか?」と接種医が質問するというのが現状での確認方法である。

このような背景のなか、2008 年 2

月に開催された ACIP は、6 カ月~18 歳までのすべての小児にインフルエンザワクチン接種を勧奨することを議決した。この勧告が完全実施されれば全米で 3,000 万人が新たに対象となる。そのため実行にはさまざまな困難が予想され、2008/2009 年実施には現実には厳しいものがあるが、2 歳以上であれば TIV だけでなく LAIV もこの勧告の対象ワクチンとして使用されるので、LAIV の価格の低下と相まって、今後は供給量がさらに増加する可能性もある。

さらに、2010~2011 年に学齢期の小児と接する家族やケア提供者へ、2012~2013 年には全国民を対象に接種勧告を広げようとの案もある。もちろんこの議論にはワクチン供給、効果、安全性、疾病負担、実行可能性、コスト効果などのさらなる議論が必要である。

7 新型インフルエンザと LAIV

LAIV のワクチン株の作成方法は、新しい流行株と弱毒親株との遺伝子再集合であり、新型インフルエンザ登場時の迅速な新ワクチン開発にも利用し得る可能性がある。2006 年に米国 NIH は H5N1 タイプの LAIV の 1 相試験の応募を始めた。動物実験レベルでは H5N1 タイプの LAIV が広い抗原幅で感染を防御するというデータを NIH、NIAD が報告している。いつ新型インフルエンザパンデミックが起きてもいいように、H5N1 だけでなくすべてのインフルエンザ A 型の H、

Nの組合せのタイプのLAIVを作成して保存しておくという試みもなされている。

まとめ

米国では一時のワクチン供給不足を乗り越えて、TIV, LAIVを含めて現在1億3千万ドース以上の供給体制を構築してきた。そして2~18歳までのすべての小児への接種勧告に踏み込んだ。これは新型インフルエンザ対策とも呼応していよう。きわめて積極的なワクチン対策を打ち出してきた米国の動向を今後も注視したい。

References

- 1) ACIP: Using Live, Attenuated Influenza Vaccine for Prevention and Control of Influenza Supplemental Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 52(RR-13): 1-8, 2003
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Expansion of Use of Live Attenuated Influenza Vaccine (FluMist®) to Children Aged 2-4 Years and Other FluMist Changes for the 2007-08 Influenza Season. *MMWR* 56(46): 1217-1219, 2007
- 3) FluMist [Package insert] MedImmune Vaccines, Inc; 2007 available at <http://www.flumist.com/pdf/FluMist-prescribing-information.pdf>
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Vaccine Information Statement: Live, Attenuated Influenza Vaccine. 10/4/2007, p.1-2
- 5) ACIP: Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0-18 Years-United States, 2008. *MMWR* 57(01): Q1-Q4, 2008
- 6) Centers for Disease Control and Prevention: Update: influenza vaccine supply and recommendations for prioritization during the 2005-06 influenza season. *MMWR* 54(34): 850, 2005
- 7) Centers for Disease Control and Prevention: Notice to Readers: Availability of Additional Trivalent Inactivated Influenza Vaccine for Adults (Afluria®). *MMWR* 56(46): 1219, 2007
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Childhood Influenza Vaccination Coverage—United States, 2004-05 Influenza Season. *MMWR* 55(39): 1062-1065, 2006
- 9) Centers for Disease Control and Prevention: Influenza Vaccination Coverage Among Children Aged 6-59 Months—Six Immunization Information System Sentinel Sites, United States, 2006-07 Influenza Season. *MMWR* 56(37): 963-965, 2007
- 10) Dickinson, C.: ACIP approves new live-attenuated influenza vaccine recommendation available at <http://www.idinchildren.com/200712/influenza.asp>

新しいワクチンの今後の展望

福岡市立西部療育センター センター長(小児科) 宮崎 千明

はじめに

過去15年間、諸事情により世界の動きから大きく遅れていたわが国の予防接種も、麻疹排除計画やHibワクチンの登場によって、変化の兆しがみえてきた。具体的には2008年4月から、中学1年生と高校3年生を対象に麻疹と風疹の2回目のワクチン接種が始まり、今秋にはインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが発売予定である。その他にも国内外の新しいワクチンの開発や導入が動きだしている。それらを紹介しながら、日本のワクチンと予防接種行政がかかえる課題と今後の展望についても述べたい。

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

インフルエンザ菌は莢膜を持つ短桿菌であるが、b型の莢膜を持つHibは小児の細菌性髄膜炎起炎菌の約6割を占める主要な菌である。1980年代後半に、その莢膜多糖体にキャリアー蛋白を結合させた結合型ワクチンが4種開発された(表1-1)。これらのワクチンは乳幼児にも抗原性があり、既に90カ国以上で定期接種化され、Hibワクチンを導入した国ではHib髄膜炎の劇的な減少(95%以

上の減少)が観察されている。¹⁾

1990年代に行われたわが国の疫学調査では、5歳未満の小児人口10万人あたり8.6-8.9例のHib髄膜炎が毎年発症し、死亡、後遺症例を含めると20~30%は予後不良とされ²⁾、抗菌剤耐性菌も増加してきた。

わが国では破傷風トキソイドと結合させたHibワクチン(商品名アクトヒブ:仏からの輸入)の臨床試験が2000-02年に行われ³⁾、2003年に承認申請、2007年1月に承認され、2008年秋に市販される予定である。承認まで4年近い年月を有したが市販までさらに1年以上が経過した。わが国の市場が求める品質を確保した製品を一定数以上確保することが容易でなく、発売が遅れている。市販後はとりあえず任意接種で行われるが、法による定期接種候補の一つである。接種スケジュールはDPTとはほぼ同様で、DPTとの同時接種も想定した市販後調査も予定されており、その安全性と効果の確認が行われる。我々はHibワクチンの費用対効果も算出しており、早期の定期接種化が望まれる⁴⁾。

表1-1 結合型Hibワクチン4種

慣用名	商品名 (製造会社)	キャリア蛋白	認可年	日本の認可年
PRP-D	ProHIBiT (Sanofi pasteur)	ジフテリアトキソイド	1985	-
HbOC PRP-CRM	HibTITER (Wyeth)	ジフテリア変異毒素	1988	-
PRP-OMP	PedvaxHIB (MSD)	髄膜炎菌外膜蛋白	1989	-
PRP-T	ActHIB (Sanofi pasteur)	破傷風トキソイド	1992	2007

表1-2 結合型肺炎球菌ワクチン2種

PCV7 prevnar (Wyeth)	ジフテリア 変異毒素 CRM197	4,6B,9V,23F 14,18c, and 19F (7価)	IPDカバー率70%	2000年認可	日本では 2007年申請
PCV13 (Wyeth)	同上	7価+1, 3, 5, 6A, 19A, 7F (13価)	IPDカバー率90%	未認可	3相治験中 (世界同時)

結合型肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌の莢膜には多数の型があり、そのうちの23価を含有する肺炎球菌ワクチンが既にわが国でも高齢者を中心に使用されているが、乳幼児には免疫原性が極めて低い。Hibに次いで小児の髄膜炎の原因菌の2-3割を占めるのが肺炎球菌であり、7つの莢膜多糖体と蛋白を結合させた結合型7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)が海外で開発され、2000年以降多くの国で承認され、定期接種化されつつある(表1-2)。髄膜炎や肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の約7割をカバーできるとされ、PCV7を定期接種している米国では実際に7-8割の疾患減少が観察されている。2007年には79カ国で承認され、17カ国以上で定期接種化されている。

わが国でも3相試験が終了し、2007年9月に承認が出され、現在審査中である。早ければ2009年中に市販が期待される。それでも世界とは約10年の遅れになる。さらに疾患のカバー率を上げるため、13価ワクチン(PCV13)も開発され、これが実用化するとIPDの9割をカバーするとされている。現在、日本を含め世界同時治験が行われているので、今回は世界との導入ギャップは生じにくいことが期待されている。

日本脳炎ワクチン

現行日本脳炎ワクチンは、マウス脳を原材料にしており、3期接種後の重症急性散在性脳脊髄炎(ADEM)症例の被害認定直後の2005年5月末に、突然ワクチンの積極的勧奨が差し控えられる事態となり、さらに3期接種は同年7月末に廃止された。それから既に4シーズンが過ぎようとしている。現行ワクチンも実際の副反応率は他のワクチン

ンに比べて高くないので、患者発生が多い九州、中四国では現行ワクチン接種を勧める医師も多く、十分な説明と承諾があれば現在でも定期接種可能である。但し、現行ワクチンの原液の製造は既に中止されているので、ストックされた原液から小分けのロットを製造しているため供給量に限界がある。それでも2008年シーズンは約100万本の供給が予定されている。

一方、製造に脳を用いず、株化細胞(Vero細胞)を用いた新しい組織培養不活化日本脳炎ワクチンが国内で開発され、2005年に2社から承認申請が出された。抗体反応は非常に良好だったものの局所反応や発熱率等が現行品に比べ若干高かったため、抗原量の見直しを含めた再治験が求められた。凍結乾燥ワクチンとして開発したA社はワクチン濃度を希釈して再治験を行い、再度承認申請準備中で、審査が順調にいけば2009年シーズンに間に上市が合う可能性も出てきた。B社は液状ワクチンで治験を行ったがワクチンの安定性に多少問題が生じたため凍結乾燥に変え、抗原量にも考慮して再度治験を行っている。これも順調に推移することを期待したい。

いずれにしても、新ワクチン登場までは品薄が続き、新ワクチン市販後も、接種するはずであった数百万人の小児が未接種のままなので、接種勧奨の再開に向けてワクチン供給量と推奨の方法について、検討が必要である。

ポリオ

日本では1960年代のポリオの大流行を生ワクチン(OPV)で見事に押さえ込み、野生株ポリオウイルスを排除した。疾患は0になったが、OPVの宿命であるワクチン関連麻痺(VAPP)が低頻

度ながら発生し続けている。ワクチン服用者の麻痺は370万接種に1例、接触者麻痺は440万接種に1例である (J J Infect Dis 61:100,2008)。先進国ではワクチン麻痺を避けるため、不活化ポリオワクチン (IPV) が主流になっている。わが国でも生ワクチン株であるSabin1,2,3株を製造に用いたIPVが開発されつつある。IPV単独のワクチンの治験を日本ポリオ研が行ったが、GCP (臨床試験の基準) に合致せず、開発が断念された。そこで、IPVの接種時期がDPTと重なり接種回数も一致するので、乳幼児の負担軽減のためにDPTと混合したDPT-IPV混合ワクチンを他のメーカーが開発し、その治験が始まったところである。市場に出るにはなお数年を要する。一方、世界的にはポリオ根絶をめざし努力が続いているが、北インドとその周辺国、アフリカの一部地域ではOPVの接種率がなお上がらず苦闘が続いている。

インフルエンザ

現行の不活化インフルエンザワクチンは発育鶏卵で増殖させたウイルス粒子をエーテルで処理しエンベロープ (脂質膜) を除去したスプリットワクチンである。2001-02年シーズンから65歳以上の高齢者には予防接種法の2類疾病として接種されており、接種率は約50%である (一部自己負担あり)。他の年齢層でも1994年頃の激減状況に比べて接種率は上昇してきている。その結果、わが国の年間生産数は約2500万ドースになっている。

最近の米国でのメタアナリシスでは高齢者への接種は入院を27%、死亡を48%減少させ、ワクチン株と流行株の抗原性が大きくずれたシーズンでは有効性は低かったとしている (New Eng J Med 357, 2007)。一方、経鼻噴霧する低温馴化弱毒生インフルエンザワクチンが米国等で開発され、2歳以上49歳までの健康な小児と成人に推奨されている。なお、米国はCDCのACIP (Advisory Committee on Immunization Practices: 予防接種勧告委員会) の2008年2月の会議で、18歳未満の全小児に原則としてインフルエンザワクチンを推奨することとした。おそらく次項で述べる新

型インフルエンザ対策も考えた上での決断と思われる。わが国では組織培養不活化ワクチンや経鼻用不活化インフルエンザワクチンの開発研究がなされている。

新型インフルエンザ対策とワクチン

新型インフルエンザというのは、A型インフルエンザの中でH蛋白やN蛋白の新しい亜型が出た場合に名付けられる。過去約100年間にはH1N1、H2H2、H3H2というA亜型が人の世界に現れたが、H3N2 (香港型) が登場してから30年以上経つたため、そろそろ新型インフルエンザが登場するのではないかと危惧されている。

一方、今世紀に入って高病原性鳥インフルエンザA (H5N1) の感染拡大とヒト感染例が続いている。鶏に対して致死性のH5N1ウイルスのヒト感染例の多くは鶏との接触があり、ヒト-ヒト感染が疑われる例はまだ少なく、まだ鳥のウイルスである。しかし報告例では死亡率が6割を越えており、もし高病原性を持ちつつヒト型のウイルスに変異して世界的大流行を起こすと大惨事になることが予想される。そこで、実際の新型インフルエンザがどの型で来るか不明の状況ではあるが、とりあえずヒト感染例から分離されたH5N1ウイルスをもとにしたワクチン (プレパンデミックワクチン) の開発が世界的に進行している。

わが国でもH5N1ウイルスを基にして現行の製造方法にならって不活化ワクチン化してみたが、ヒトに対して抗原性が低くワクチンとしては使えなかった。そこで、H5N1のうちベトナム株 (clade1)、インドネシア株 (clade2-1) などリバースジェネティックスの手法を用いて弱毒化して発育鶏卵で増殖させ、ホルマリンで不活化した、全粒子型・アルミニウムアジュバント添加・不活化ワクチンを国内の複数の製造所が国立感染研との協力で開発した。

このプレパンデミックワクチンは、2007年度末までに原液として2千万ドースが、さらに2008年度末までには中国の株 (clade2-3) を用いてさらに1千万ドースが追加備蓄予定である。上のよう

にH5N1には遺伝子的に複数の亜種 (clade) があるが、最近の研究によりある程度の交差免疫が期待できそうなので、国は2008年4月16日に、厚生省の研究班 (班長：国立病院機構三重病院庵原病院院長) のもとで、指定医療機関や検疫所の職員らの希望者約6000人にこのワクチンを予め接種することを決定した。さらにその結果を見て、社会基盤等をなう職層など約1,000万人へのワクチン接種が検討される可能性がある。

実際に新型インフルエンザが登場した場合にはその流行株を用いて「新型インフルエンザワクチン」の製造が開始されるが、使用できるまでには半年以上、全国民に行き渡るには1年半かかると見られている。

最近、与党の新型インフルエンザ対策チームは、より早期に全国民にワクチンが行き渡る基盤整備が必要としている。また、H5N1以外の株を用いた新ワクチンの開発を行っている国もあり、今後の国の動向が注目される。

成人百日咳と2期DPTワクチン

欧米では成人百日咳の増加しており、その対策として12歳前後に接種されるジフテリア・破傷風2種混合ワクチン (DTやTd) に代わって、百日咳を加えた3種混合ワクチン (Tdapなど) を勧奨するようになった。わが国でも2008年は例年になく百日咳が多く発生し、やはり成人例が増加している⁵⁾。2期のDTのDPT化の議論を進めるべく検討中であるが、わが国のDPTは精製が進んでおり、現行DPTを2期に使用できる可能性が高いので、今年中に研究班で接種試験が行われる。早期のデータ収集が期待されている。

ヒトパピローマワクチン (HPV)

ヒトパピローマの中で子宮頸癌や外陰部皮膚病と密接に関連している型があり、それに対してワクチン (HPV) が海外で開発された。癌との関連性が強い16型と18型を含有する2価ワクチン (GSK)、それら2価に加えて尖圭コンジロームと関連する6型、11型も含有する4価ワクチン

(Merck) の2種が開発され、後者は米国では思春期の女性を中心に定期接種勧奨が始まった。わが国でも若年女性を対象に臨床試験が行われている。

ロタウイルスワクチン

ロタウイルス経口生ワクチンは、米国で数年前に導入されたRotashield[®]が腸重積症の発生頻度上昇のため撤退した後、他の製剤 (RotTeq[®]やRotarix[®]) が開発され、米国では乳児期早期にルーチンで接種するスケジュールが勧奨されている。わが国でも治験が開始されている。

麻疹の排除に向けて

2012年までに麻疹を排除すべく、わが国も「麻疹排除計画」を2007年に策定した⁶⁾。その骨子は、定期接種のより徹底した積極的勧奨、任意接種の推奨、評価体制の確立、麻疹発生時の迅速な対応、実施体制の確立の5本柱である。

麻疹・風疹混合 (MR) ワクチンを1歳 (1期) と小学校入学前の1年 (2期) の2回定期接種し、1回接種世代へは2回目をキャッチアップ接種する。中学1年生と高校3年生にMRワクチンを5年間接種すると、2008年の高校3年生以下すべての児童・生徒が2回接種を受ける機会を有することになる。今回は文科省も積極的で、就学時等の検診でのチェックと接種勧奨、児童生徒の接種率の把握などが行われる。大学入学時のワクチン歴や抗体価の証明、学校負担でのMRワクチンの接種などの自主的な動きもさかんにになっている。

また、2008年1月から麻疹と風疹は全数報告になったが、麻疹は毎週数百例のペースで患者発生が報告され1万例を越えた。年齢層は学齢期から若年成人が多い。福岡市でも麻疹排除会議を作り、監視していく必要がある。

今後の動き

Hibワクチンの導入やDPT-IPVワクチンの開発などを契機にして、海外⁷⁾に比してわが国の予防接種⁸⁾の遅れが国民の前に歴然となった。また

従来の予防接種法の規則では接種が難しくなることも予想され、国もそれなりに対応を図ってきた。即ち表2のように、複数ワクチンの同時接種、多価ワクチンに対応できる規則への改正である。また学会も国の動きを支えるため三者協を定例化することになった。

わが国のワクチンと予防接種に関係する部局は多岐にわたり、その相互連携が不十分であると指摘されている。結核感染症課は「予防接種に関する検討会（加藤達夫座長）」を開催して予防接種施策を検討しており、麻疹排除計画などはここで

表2 麻疹排除計画やHibワクチン等の登場による状況の変化

- 国内外のワクチンギャップが国民に明らかに
- ワクチン効果の報道が増加
- 市販後調査→定期接種化への道筋の議論
- 多種ワクチンの同時接種（DPT+Hibなど）
- ワクチンの混合・多価化の動き（DPT-IPVなど）
- 罹患者を接種対象から除く規定の廃止
- 学会活動への期待（小児科関連3学会の協議会「三者協」の定期開催、WG）

表3 現在国内で導入、開発予定のワクチン

- 輸入ワクチン
- Hibワクチン 2007年1月承認→08年秋？発売へ
 - PCV7 承認申請中
 - PCV13価ワクチン 世界同時3相治験中
 - MMRワクチン 承認申請中(2003年～)
 - HPVワクチン 3相治験・一部申請中
 - ロタウイルスワクチン 治験開始
- 国産ワクチン
- 新型インフルエンザ対策用プレバンデミックワクチン
2社承認。備蓄。他の2社も。6000人治験と小児治験
 - 組織培養不活化日本脳炎ワクチン
1社追加治験終了・申請準備、1社追加治験中
 - DPT-IPVワクチン(一部輸入) 治験開始
 - A型肝炎ワクチン 小児への適応拡大は？

議論された。日本脳炎の勧奨再開やDPTの2期問題、さら今後定期接種化していくワクチンの検討が行われている。

一方、血液対策課は「ワクチン産業ビジョン推進委員会（倉田毅座長）」を主催し、ワクチン開発と導入の促進を目指している。ワクチンと予防接種施策は感染症予防の両輪であり、予防接種に関する包括的、定期的、恒常的委員会を、局を越えて設置することが期待される。最後に現在進行形のものを含め、わが国における新ワクチンの動向を表3に示した。推定の部分もあるが、参照されたい。

文献（Hibワクチン以外はネット上のホームページをご参照いただきたい）

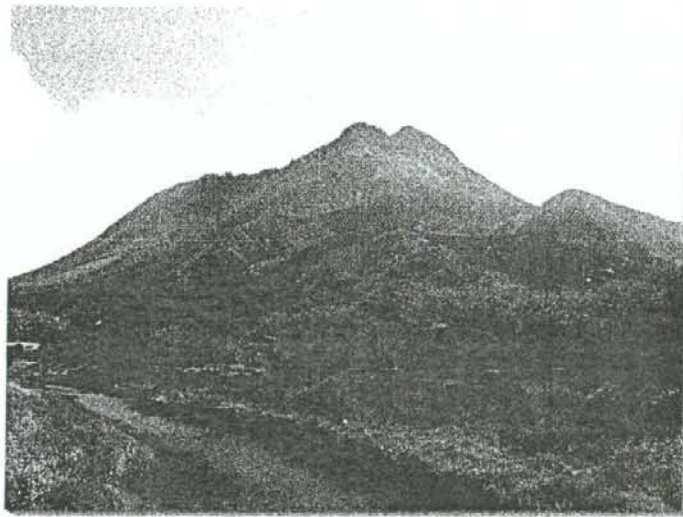
- 1) CDC: Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infants and young children-United States, 1987-1995. MMWR 45:912-906,1996
- 2) 加藤達夫他: わが国におけるHib髄膜炎の発生状況—1996～1997年のプロスペクティブ調査結果—, 小児感染症疫学10:209-214,1998
- 3) 富樫武弘他: Hibワクチン、臨床と微生物32:511-516, 2005
- 4) 神谷齊他: インフルエンザ菌b型髄膜炎の疾病負担とHibワクチンの費用対効果分析: 日見誌110:1214-1221,2006
- 5) <http://idsc.nih.gov.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2008/idwr2008-13.pdf> (百日咳)
- 6) <http://idsc.nih.gov.jp/disease/measles/index.html> (麻疹排除計画)
- 7) <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm> (米国の予防接種)
- 8) <http://idsc.nih.gov.jp/vaccine/vaccine-j.html> (日本の予防接種)

■ 特 別 寄 稿 ■

丹々会会報

The Journal of Fukuoka District Pediatric Association

第33号
September



春の由布岳

- 特集
- I. 小児科関連分野：最近の知見
 - II. 小児科診療所におけるスタッフの確保と教育

9月
2008

福岡地区小児科医会（丹々会）

日本臨牀 第66巻・第10号（平成20年10月号）別刷

特集：ワクチン

Hib ワクチン

宮崎千明

新規ワクチンの開発状況と期待

Hib ワクチン

宮崎 千明

Hib vaccine

Chiaki Miyazaki

Fukuoka-West Rehabilitation Center for Children

Abstract

Haemophilus influenzae type b (Hib) is the most common cause of bacterial meningitis among children. Hib conjugate vaccines, capsule polysaccharide (polyribosylribitol phosphate: PRP) conjugated with carrier protein, are very effective and safe. Hib vaccine conjugated with tetanus toxoid (PRP-T; ActHIB®) was licensed in 1992 in France. After introduction of Hib vaccines among young infants routinely, the incidence of Hib meningitis dramatically decreased in many countries.

In Japan, according to two prospective studies for bacterial meningitis in 1996-98, 8.6-8.9 cases of Hib meningitis were reported among 100 thousand children under 5 years of age every year. ActHIB® was licensed in January of 2007 in Japan, and will be on the market in October, 2008. We hope that Hib meningitis will be eliminated by the routine shots of ActHIB® under immunization low in near future.

Key words: *Haemophilus influenzae* type b, Hib vaccine, ActHIB®, bacterial meningitis

1. Hib ワクチンの開発

Haemophilus influenzae (Hi) は、1892年 Pfeiffer によって発見された通性嫌気性、非運動性、無芽胞性のグラム陰性短桿菌であり、莢膜をもつ株ともたない株がある。前者の中でも type b (Hib) は、小児の細菌性髄膜炎や喉頭蓋炎、敗血症など侵襲性 Hi 感染の 95% を占める重要な起炎菌であり、近年抗菌剤耐性化が進んでいる。また、Hib 髄膜炎は早期発見が臨床的に困難な疾患である¹⁾。これに対し、Hib の莢膜多糖体 (polyribosylribitol phosphate: PRP) を抗原としたワクチンが 1960 年代に米国で開発され

1970 年代に臨床応用されたが、T 細胞非依存性抗原のため 2 歳未満の乳幼児に免疫原性が弱かった。

そこで、1980 年代より PRP に他のキャリアタンパクを結合させたタンパク結合型 Hib ワクチン (Hib ワクチン) が 4 種開発された (表 1, 図 1)。Hib ワクチンは 2006 年に世界 120 カ国以上で承認され、94 カ国でルーチン接種が行われている。それらの諸国では数年以内に Hib 髄膜炎患者数の激減が観察されており (図 2)、その有効性、安全性は確立されている²⁾。WHO も 1998 年と 2006 年に Hib ワクチンの定期接種を勧奨した。