

FIG. 5. RT-PCR analysis of *bopC/bteA* transcript in *B. pertussis* nonvaccine-type and vaccine-type strains. (A) RT-PCR with primers specific for *bopC/bteA* and *cfbC*. cDNA made from total RNA of the nonvaccine-type (BP157, BP159, BP162, BP228 and BP235) and vaccine-type clinical strains (BP155, BP156, BP232, BP233 and BP243) was used as template for PCR. Genomic DNA (G) from *B. pertussis* strain Tohama was used as a positive control. A mock reaction for *bopC/bteA* (-RT) consisted of RT reactions lacking reverse transcriptase. (B) Quantitative RT-PCR analysis of *bopC/bteA* transcript levels in the nonvaccine-type (BP157, BP159, BP162, BP228 and BP235) and vaccine-type clinical strains (BP155, BP156, BP232, BP233 and BP243). The *recA* transcript was used as a reference. Each point represents one strain and vertical bars indicate standard deviations.

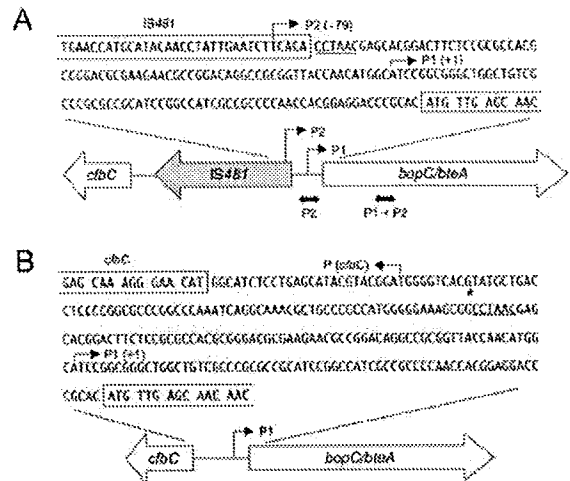


FIG. 6. Physical maps of the *cfbC*-*bopC/bteA* region of *B. pertussis* vaccine-type and nonvaccine-type strains. (A) The vaccine-type clinical strain BP155. The location of *IS481a* is represented by a gray arrow on the physical map. The recognition sequence of *IS481a* is underlined. The two mapped transcriptional start sites (P1 and P2) of *bopC/bteA* are shown by arrows. Amplified regions for qRT-PCR to determine *IS481a*-promoter (P2) and total (P1 + P2) transcripts are shown by two-headed arrows below the physical map. (B) The nonvaccine-type clinical strain BP159. The mapped transcriptional start sites of *bopC/bteA* (P1) and *cfbC* [P (*cfbC*)] are shown by arrows. The single nucleotide polymorphism (A→G) at -207 bp from the *bopC/bteA* translation start codon is indicated by an asterisk.

沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験

— (DT)接種時期における DTaP 接種の安全性と免疫原性の検討—

分担研究者：岡田賢司 国立病院機構福岡病院統括診療部長

研究要旨

百日咳成分を含んだワクチン接種は1~2歳時のDPTワクチン1期追加接種以降接種機会がない。DT接種時期にDTaPを接種し、免疫原性を検討した。全国29の医療施設において555例を対象に臨床試験を行った。この内、免疫原性の評価には過去にDPT接種を3回以上受けてDT接種を受けていない児を対象にDT 0.1ml群29例、DTaP0.2ml群119例、DTaP 0.5ml群118例で行った。ジフテリア・破傷風抗毒素抗体、百日咳PT、FHA抗体を測定し感染防御レベル以上の抗体獲得率と接種後平均抗体価を検討した。ジフテリア抗毒素抗体陽性率は接種前61%から3群とも接種後100%、破傷風抗毒素抗体陽性率も91%から100%、百日咳抗体のうち、PT抗体陽性率は接種前54%から接種後95%、FHA抗体も同様に82%から98-100%と良好な抗体反応を示した。PTおよびFHA抗体の接種後の平均抗体価には3群間で有意差を認めなかった。ジフテリア抗毒素抗体価も3群で差は認めなかった。破傷風抗毒素抗体価はDTaP 0.5ml接種群はDTaP0.2ml接種群より高い抗体価を示したがDTaP 0.2ml接種群はDT 0.1ml接種群と同等であった。

研究協力者

中山哲夫 北里大学生命科学研究所
神谷 齊 国立病院機構三重病院
岡部信彦 国立感染症研究所感染症
情報センター
高橋元秀 国立感染症研究所
蒲池一成 国立感染症研究所
石和田稔彦 千葉大学小児科
岩田 敏 国立病院機構東京医療センター
尾内一信 川崎医科大学小児科
尾崎隆男 江南厚生病院子供医療
センター
加藤友親 豊川市民病院小児科
高山直秀 都立駒込病院小児科
中野貴司 国立病院機構三重病院小児科
脇口 宏 高知大学小児科

接種前の乳幼児への感染源となり、その対策は大きな課題となっている。欧米でも同様に成人百日咳の増加が報告され、その対策が進んでいる。10歳代や成人を対象に破傷風の抗原量はほぼ同量で百日咳、ジフテリアの抗原量を減少させ新しく調整したTdapワクチンの追加接種を推奨している。わが国では、初回免疫と追加免疫の計4回のDTPワクチン接種後は、第2期で百日咳コンポーネントを含まないDT接種が行われている。成人に達するまでの時期に百日咳コンポーネントを含んだワクチンの追加接種を検討する必要がある。

B 研究方法

DT接種時期に、わが国で開発され国際的にも有効性と安全性が確立しているDTaPワクチンを接種し、安全性と免疫原性を現行のDT接種と比較する多施設共同一般臨床試験。

(1) Study 1：免疫原性の検討

A. 研究の目的

近年、思春期・成人の百日咳の増加が目立つ。思春期・成人の百日咳はDTPワクチン

DT 接種時期(11-13 歳を標準)の健康学童を対象に DT ワクチン 0.1ml 接種または DTaP ワクチン(0.2ml または 0.5ml)を追加接種する。4 週(4-6 週)後の血清を採取し免疫原性について検討する。安全性については接種後健康観察票を用いて検討する。

【対象】

(1)原則として 11 歳以上 13 歳未満の健康学童(11 歳以上 18 歳未満まで)で、DTP 初回免疫、追加接種を完了しているもの、もしくは 3 回以上接種を受けているもの、かつ DT 接種を受けていない者

(2) 代諾者の文書による同意が得られている者

【免疫原性の主要評価項目】

DTaP 初回免疫を終了し DT 接種時期に DTaP を接種することで百日咳の免疫能強化が本臨床試験の目的である。主評価項目は、PT 抗体価 ≥ 10 EU/mL、FHA 抗体価 ≥ 10 EU/mL の陽性率と GMT を DTaP 0.2ml、0.5ml 接種群で比較し容量設定の妥当性を評価する。ジフテリア、破傷風トキソイドの抗原量は DT0.1ml と比較すると DTP0.2ml 接種では、約 1/2~ほぼ同等、0.5ml 接種では約 3~5 倍となる。副評価項目として DT 群とのジフテリア抗毒素(D)抗体、破傷風抗毒素(T)抗体の陽性率と GMT を比較し DTaP 0.2ml 接種群との同等性を検討する。

C. 研究結果

1 背景

接種試験の参加者は合計 555 例で、その内訳は DT 0.1ml (199 例)、DTaP 0.2ml (179 例)、DTaP 0.5ml (177 例)で過去に DPT 接種が 3 回以下の 3 例、DT 接種を受けていた 1 例の合計 4 例を評価対象から除外し、DT 0.1ml 群 197 例、DTaP0.2ml 群 178 例、DTaP 0.5ml 群 176 例の中でペア血清の得られた DT 0.1ml 群 29 例、DTaP0.2ml 群 119 例、DTaP 0.5ml 群 118 例が免疫原性の評価対象となった。各群間で性別、年齢、DPT ワクチンの過去の接種歴に差は認めなかつ

た。

2. 接種前の抗体保有率

感染防御レベルは D 抗体価 ≥ 0.1 IU/mL、T 抗体価 ≥ 0.01 IU/mL、PT 抗体価 ≥ 10 EU/mL、FHA 抗体価 ≥ 10 EU/mL とされている。これ以上を陽性と判定した。接種前 226 例の抗体陽性率は、D 抗体は 162 (60.9%)、T 抗体は 241 (90.6%)、PT 抗体は 144 (54.1%)、FHA 抗体は 219 (82.3%)で PT 抗体価が低かった。

3 ワクチン接種後の免疫応答

ワクチン接種後の各抗体の抗体価を示す。DT 0.1ml 接種群は百日咳成分を含んでいないことから PT 抗体、FHA、凝集素価には変化は認めない。

DTaP 0.2ml 接種群では、接種前の PT 抗体保有率は 52.1%であったが接種により 95%に上昇した。DTaP 0.5ml 接種群の抗体保有率は接種前 55.1%から接種後 95.8%となった。接種後の平均抗体価 DTaP0.2ml 群で 89.05 (95%信頼区間 CI:70.54-112.41)、DTaP0.5ml 群 102.74 (95%CI:82.91-127.32)となり、両群間で有意差は認めなかった。

FHA 抗体に関しても、抗体陽性率は DTaP 0.2 ml 接種群は 85.7%から 100%に増加した。DTaP 0.5 ml 接種群も 78.8%から 98.3%に増加した。平均抗体価は、0.2ml 接種群 252.84 (95%CI:214.29-298.27)、0.5ml 接種群 302.06 (95% CI : 254.2-368.93)となり両群間で有意差は認められなかった。

D 抗体は接種前 55.9-66.4%の保有率であったが、DT 0.1ml、DTaP 0.2 ml、DTaP 0.5ml いずれの接種群でも接種後 100%の有効抗体レベルに達し各群の平均抗体価も 40.14 (95% CI : 28.28-56.96)、45.17 (95% CI : 35.59-57.32)、46.78 (95% CI : 35.73-61.24)と各接種群間で差は認めなかった。

T 抗体は接種前 86.2-94.1%の抗体保有率が接種後では全例感染防御有効な抗体レベルに達した。平均抗体価は DT 0.1 ml 群で 20.96 (95%CI:13.37-32.84)、DTaP 0.2ml

群で 18.02 (95% CI : 14.90-21.80)、DTaP 0.5ml 群で 27.12 (95% CI : 22.79-32.27) を示し DTaP 0.5ml 群は 0.2 ml 群より高い平均抗体価を示した。DT 0.1ml 接種群と DTaP 0.2ml 接種群は同等の抗体価と考えられた。

【考案】

わが国では、欧米諸国と比較すると百日咳成分を含んだワクチンの接種回数が 1-2 回少ない。このため、思春期・成人百日咳増加に対処するためには百日咳成分を含んだワクチンの追加接種が必要となる。既に外国では認可され使用されている Tdap を開発するには時間がかかるため現在使用されている DTaP を DT 接種時期の 11-12 歳時に追加接種することで対応できるかどうかを検討した。わが国で使用されている DTaP には PT, FHA 成分を主体とする B-type (阪大微研、化血研) とその他の抗原も含んでいる T-type (武田、北里、デンカ生研) があり各社その含有成分に差が認められる。DTaP の百日咳コンポーネントは製造工程、ワクチンの組成は各社で異なっているため各社のワクチンを用いて臨床試験を行った。わが国で使用されている DTaP の 0.5ml 中には PT (4.3~18.8 ug)、FHA (18.8~40.2 ug)、破傷風トキソイド (1.5~3.5 Lf)、ジフテリアトキソイド (13.5 Lf) が含まれている。DT ワクチンには破傷風トキソイド (0.5~1.0 Lf)、ジフテリアトキソイド (4 Lf) が含まれている。この抗原量は DTaP 0.2ml に相当する。この量だと PT (1.7~7.5 ug)、FHA (7.5~16 ug) となる。外国で開発され 10 歳代~成人に接種が推奨されている Tdap は PT (2.5~8ug)、FHA (5~8ug)、破傷風トキソイド (5Lf)、ジフテリアトキソイド (2~2.5Lf) が含まれている。現在 DT ワクチン接種は副反応の問題もなく安全に接種されておりこの抗原量にあわせた DTaP 0.2ml の接種量は外国で使用されている Tdap の百日咳の成分より FHA が若干多めとなるが、破傷風の成分が低くなる。DTaP の接種量を

0.2ml と 0.5ml の 2 群設定し DT 0.1ml 接種群との比較試験を行い安全性と免疫原性を検討した。

破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、百日咳 PT、FHA に対する抗体反応の検討では、接種後の百日咳抗体価は DTaP 0.2ml 接種群と 0.5ml 接種群で有意差は認めなかった。ジフテリア抗毒素抗体は DT 0.1ml 接種群と DTaP 0.2ml/0.5ml 接種群間で有意差を認めなかった。破傷風抗毒素抗体では DTaP 0.5ml 接種群では 0.2ml 接種群より高い抗体反応を示したが、DTaP 0.2 ml 接種群では DT 0.1ml 接種群との差は認めなかった。免疫原性の結果から百日咳抗体とジフテリア抗毒素抗体に関しては DTaP 0.2 ml 接種と 0.5ml 接種で差がなく破傷風抗毒素抗体では DTaP 0.2ml が DT 0.1 ml 接種と同等であることが明らかとなった。

E. 結論

DT 接種時期の 11-12 歳を対象に DT 0.1ml、DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml 接種群の免疫原性を検討した。百日咳 PT、FHA 抗体の陽性率、平均抗体価では DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml 接種群で有意差はなかった。ジフテリア抗毒素抗体の陽性率と平均抗体価は DT 0.1ml 接種群との差は認めなかったが、破傷風抗毒素抗体に関しては DTaP 0.5ml 接種群では 0.2ml 接種群より高い抗体価を示したが、DTaP 0.2 ml 接種群は DT 0.1ml 接種群との間では有意差は認めなかった。

DT 接種時期に DT 0.1ml 接種を DTaP 0.2ml 接種に変更することで、百日咳に対して有効な免疫原性と共に過剰免疫とはならないことから百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

VII. Hib 感染症、細菌性髄膜炎

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

平成 21 年度分担研究報告書
北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績

分担研究者 富樫武弘 札幌市立大学客員教授
研究協力者 堤 裕幸 札幌医科大学小児科教授
生方公子 北里大学北里生命科学研究科教授
坂田 宏 旭川厚生病院小児科部長
石黒信久 北海道大学病院感染制御部准教授
高橋俊司 市立札幌病院検査部

研究要旨

平成 21 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に北海道で小児期（0～15 歳）に発症した細菌性髄膜炎は 14 例（男 9 例、女 5 例）であった。起因菌はインフルエンザ菌 b 型 10 例（71.4%）肺炎球菌 2 例（14.3%）、B 群溶連菌 1 例（7.1%）、大腸菌 1 例（7.1%）であった。発症年齢は 2 ヶ月齢 2 例（GBS 1 例、大腸菌 1 例）、3 ヶ月齢～1 歳未満 6 例（Hib 5 例、肺炎球菌 1 例）、1～5 歳未満 6 例（Hib 5 例、肺炎球菌 1 例）であった。Hib10 株をアンピシリン感受性で分類すると gBLNAR が 7 株、gBLPACR-I が 2 株、gBLPACR-II が 1 株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性は 6B（gPRSP）と 19F（gPRSP）でありいずれも 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）含有型であった。B 群溶連菌の血清型は IV であった。予後は B 群溶連菌による 2 ヶ月男児が精神運動遅延とてんかんの後遺症を遺し、Hib による 3 ヶ月男児と 4 歳男児が聴力障害を遺したが死亡例はなかった。北海道の 5 歳未満人口 10 万人あたり Hib] で 4.7 例/年、肺炎球菌が 0.9 例/年の発症頻度であった。北海道における Hib ワクチン（アクトヒブ®）の使用量は平成 21 年 11 月現在で約 23,000dose、約 12,000 人であった。

A. 研究目的

乳幼児を対象としたインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチン（アクトヒブ®）がわが国でも平成 19 年 1 月 26 日承認され、平成 20 年 12 月 19 日から市販された。しかし供給量が潤沢では無いため計画販売を余儀なくされている。また 7 価肺炎球菌結合型ワ

クチン（プレベナー®）は平成 21 年 10 月 16 日に承認され平成 22 年 2 月 24 日市販される。

わが国で小児期に発症する細菌性髄膜炎の起因菌は常に第 1 位 Hib で第 2 位が肺炎球菌である。諸外国ではこれらの細菌による重症感染症はワクチンによって防御でき

る疾病 (vaccine preventable diseases : VPD) とされている。この研究は医療圏が独立している北海道を調査対象として、ワクチン登場前後の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を比較することによってワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

B.研究方法

平成 19 年、20 年に引き続き北海道内で小児科医が常駐しかつ入院施設を擁する病院 (59 病院) の小児科医長に目的を説明して協力をお願いした。内容は平成 21 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに発症した細菌性髄膜炎患者の背景調査と起因菌調査である。脳脊髄液から細菌が分離された場合、細菌検査室を持つ施設では細菌を増菌し、外注する施設には外注業者によって増菌して、あらかじめ送付してあった返送用容器と症例表の返送を依頼した。細菌学検査はすべて北里大学で行った。インフルエンザ菌と肺炎球菌は、PBP (ペニシリン結合蛋白) の遺伝子変異を PCR キットであるインフルエンザ菌遺伝子検出試薬 (湧永製薬株式会社) とペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 (湧永製薬株式会社) を用いて行った。その成績から生方らの報告に基づいてインフルエンザ菌は gBLNAR (β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌)、gLowBLNAR (β ラクタマーゼ非産生アンピシリン軽度耐性菌)、gBLPAR (β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌)、gBLPACR-I (β ラクタマーゼ産生アモキシリン/クラバン酸耐性菌 I 型)、gBLPACR-II (β ラクタマーゼ産生アモキシリン/クラバン酸耐性菌 II 型)、gBLNAS (β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性菌)、肺炎球菌は gPRSP (ペニ

シリン耐性菌)、gPISP (ペニシリン中間耐性菌)、gPSSP (ペニシリン感受性菌) に分類した。インフルエンザ菌の b 型の判別は Hib 遺伝子の解析と抗血清を用いた凝集試験によった。使用したキットは PASTEREX™ Meningitis(BIO-RAD、France)である。肺炎球菌の血清型は Pneumococcus antisera(Statens Serum Institute、Denmark)、B 群溶連菌の血清型は GBS 型別用免疫血清 (デンカ生研) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

患者検体提供に関して病院内倫理委員会の審査を要するとの返答のあった施設には研究の趣旨を説明し、症例を記号化するなどの旨を説明して委員会の承認を得た。

C.研究結果

平成 21 年 1 月 1 日から 12 月 31 日に北海道内 10 病院から報告された細菌性髄膜炎は 14 例 (男 9 例、女 5 例) であった。起因菌別にみるとインフルエンザ菌 b 型 (Hib) が 10 例 (71.4%)、肺炎球菌が 2 例 (14.3%)、B 群溶連菌 1 例 (7.1%)、大腸菌 1 例 (7.1%) であった。発症年齢は 2 ヶ月 2 例 (GBS、大腸菌)、3 ヶ月～1 歳未満 6 例 (Hib 5 例、肺炎球菌 1 例)、1～5 歳 6 例 (Hib 5 例、肺炎球菌 1 例) であった。Hib 10 株をペニシリン感受性で分類すると gBLNAR 7 株、gBLPACR-I 2 株、gBLPACR-II 1 株であった。肺炎球菌 2 株の血清型とペニシリン感受性は 6B (gPRSP)、19F (gPRSP) でありいずれも 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) 含有株であった。B 群溶連菌の血清型は IV 型であった。予後は B 群溶連菌による 2 ヶ月男児が精神運動遅延とてんかんの後遺症を遺し、Hib

による3ヵ月男児と4歳男児が聴力障害を遺したが死亡例はなかった。北海道の5歳未満児10万人あたりの発症数はHibが4.7例/年であり肺炎球菌が0.9例/年であった。北海道のインフルエンザ菌B型ワクチン(アクトヒブ®)の使用数は平成21年11月現在約23,000dose、約12,000人であった。

D. 考察

わが国ではHibワクチン(アクトヒブ®)が平成19年1月に承認され平成20年12月市販となった。しかし製品の安全性の担保、安定供給の確保などに種々の関門があり、現在やむなく計画販売されている。一方7価肺炎球菌結合型ワクチン(プレバナー®)は平成21年10月承認され平成22年2月24日市販の運びとなった。

筆者らはこれらのワクチンの予防効果を知るために、発売前後のHibと肺炎球菌を起因菌とする細菌性髄膜炎の発症頻度調査を計画した。北海道は医療圏が独立していることから人口あたりの発症頻度を計算することが可能であり、脳脊髄液から分離した細菌の収集も可能である。この計画は平成18年秋に北海道内の小児科医が常駐しており入院病室を持つ64施設(平成20年には59施設)に協力を求め了解を得た。これらの施設にあらかじめ細菌を送る容器と症例表用紙を送付しておき、平成19年1月1日以後に発症した細菌性髄膜炎の起因菌と症例表を収集した。各施設からの症例報告があった場合には容器と症例表を追加送付した。細菌学検索は一括北里大学で行った。

この結果平成19年はHib11例、肺炎球菌6例、20年はHib13例、肺炎球菌1例、

21年はHib10例、肺炎球菌2例が報告された。この他の菌種はこの3年間にB群溶連菌が5例、大腸菌が3例、リステリア菌1例、髄膜炎菌1例であった。

わが国では平成20年12月からHibワクチンが、22年2月から7価肺炎球菌結合型ワクチンの接種がはじまり当面任意接種としてスタートした。Hibは肺炎球菌とともに乳幼児の咽頭に常在菌として存在し、ほんの一部の乳幼児で菌血症となり髄膜炎を発症させるものと考えられる。環境からHibを無くしたり、侵襲性肺炎球菌感染症を無くするためには幅広くワクチンを接種して、集団免疫効果を得る必要がある。このためには両ワクチンともに定期接種への採用が望まれる。

E. 結論

平成21年に北海道で発症した細菌性髄膜炎を報告した。発症数は14例でHibが10例、肺炎球菌が2例、B群溶連菌1例、大腸菌1例であった。5歳未満人口10万人あたりHibが4.7例/年、肺炎球菌が0.9例/年であった。Hibワクチンや7価肺炎球菌結合型ワクチンの広範な接種により、Hib髄膜炎や侵襲性肺炎球菌の発症が抑えられることが予想される。両者のワクチンの定期接種化が喫緊の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①富樫武弘 2009年:インフルエンザ菌b型ワクチン。日本医師会雑誌 138(4):712-714
- ②富樫武弘 2009年:ワクチン up to date II 各論 Hib ワクチン。小児科診療 72(12):2317-2320

H. 知的財産権の出願・登録状況。なし

厚生労働科学研究補助金 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

平成 21 年度分担研究報告書

Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査

分担研究者 富樫武弘 札幌市立大学客員教授

研究要旨

平成 21 年 4 月 1 日から全国 750 カ所の医療機関に、各施設最大 10 例の Hib ワクチン(アクトヒブ®) 被接種者の健康状況と副反応調査を依頼した。その結果平成 22 年 2 月 9 日現在 1,768 例の調査用紙が得られた。接種年齢分布は 1 歳未満が 1,088 例 (61.5%) であり、1 歳以上が 678 例 (38.3%) であった。接種回数別では 1 回目 1,065 例 (60.2%)、2 回目 431 (24.4%)、3 回目 272 (15.4%) であった。他のワクチンと同時接種されたものは 519 例 (29.4%) でその殆どが DPT (497 例) であり MR ワクチン (10 例) がこれに次いだ。副反応を全身反応と局所反応に分けた。全身反応なしが 1,269 例 (71.8%)、咳・鼻汁 320 (18.1%)、発熱 240 (13.6%)、嘔吐・下痢 131 (7.4%)、その他 34 (1.9%) であった。発熱を接種 0 - 1 日に限ると 49 (2.8%) であった。痙攣が 4 例 (0.2%) にみられたがすべて発熱を伴い (熱性痙攣の診断) 接種 5、7、11、16 日後の発症でありうち 2 例が突発性発疹に伴っていた。局所反応なしが 1,192 例 (67.4%)、発赤 194 (11.0%)、腫脹 191 (10.8%)、硬結が 166 (9.4%) であった。このうち直径 11cm を超える発赤は 6 例 (11.54cm) であった。

A. 研究目的

平成 20 年 12 月 19 日インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン (アクトヒブ®) が発売された。需要が当初の予想に反して供給量を上回り現在計画販売されている。このワクチンは予防対象疾患の発症頻度の低さと一旦発症した場合の重症性から、広く免疫を行き渡らせるべく定期接種に採用されるべきである。諸外国ではその有効性と安全性に関して多数の報告があるがわが国には無い。そこでわが国の Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応状況を知ることが目的として全国調査を計画した。

B. 研究方法

無作為に選定した Hib ワクチン接種医療機関 (750) あてに研究目的と方法を示した趣意書を送付して協力を依頼した。文書で同意の得られた被接種者の保護者によって作成された健康状況と副反応を記した報告書は、一旦医療機関で一定数に達した時点で札幌市立大学に郵送してもらった。郵送書類は前述の保護者からの健康状況調査書、医療機関毎の通しナンバー付き一覧表、それぞれの接種日時、医療機関からの重大副反応報告からなる。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所の倫理委員会

承認された。個人票は被接種者をイニシャル化し生年月日を含む個人情報医療機関で切り離し保存され、札幌市立大学には知らされぬよう配慮した。

C. 研究結果

平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 2 月 9 日までに報告された報告書は 267 施設 1,768 件であった。被接種者の性別では男 934 例 (52.8%)、女 834 例 (47.2%)、年齢分布は 0 - 6 ヶ月 419 例 (23.7%)、7 - 11 ヶ月 669 例 (37.8%)、1 - 5 歳 676 例 (38.2%)、5 歳以上 2 例、年齢記載なし 2 例であった。接種回数では 1 回目接種 1,065 例 (60.2%)、2 回目接種 431 例 (24.4%)、3 回目接種 272 例 (15.4%) であった (表 1)。他のワクチンとの同時接種は 519 例 (29.4%) あり、うち DPT との同時接種が 497 例 (同時接種の 95.8%) 次いで MR ワクチンの 10 例であった (表 2)。

副反応は全身反応と局所反応に分類した。全身反応なしは 1,269 例 (71.8%)、反応ありでは咳・鼻汁 320 例 (18.1%)、発熱 240 例 (13.6%)、嘔吐・下痢 131 例 (7.4%)、その他 34 例 (1.9%) であった (図 1)。発熱をワクチン接種 0 - 1 日に限ってみると 49 例 (2.8%) であった。痙攣が 4 例にみられ (全例熱性痙攣と診断された)、それぞれ接種 5、7、11、16 日後にみられうち 2 例が突発性発疹と診断されていた。局所反応なしは 1,192 例 (67.4%) で、反応ありでは発赤 194 例 (11.0%)、腫脹 191 例 (10.8%)、硬結 166 例 (9.4%) であった (図 2)。これらの局所反応を接種回数別にみると、1 回目 396 例 (37.2%)、2 回目 103 例 (23.9%)、3 回目 52 例 (19.1%)

と回数を重ねても出現頻度の上昇は認めなかった (表 3)。このうち直径 11cm 以上の発赤を認めた例が 6 例 (11.54cm) あった。図と表の実数値の異なるのは一人で重複してカウントしているためである。局所反応については重複してカウントしていない。

D. 考察

この Hib ワクチンの被接種者の健康状況調査は、接種医療機関が保護者に調査用紙を手渡して接種日、性別、接種時年齢 (月齢)、気づかれた全身反応と局所反応を記載してもらったものである。また保護者からの報告がなかったものの接種医によって副反応であると考えられたものも別個報告もらった。調査期間は接種日 (0 日) から 27 日までの 4 週間である。接種時年齢は 1 歳未満が 61.5%、接種回数は 1 回目 60.2% と最も多く、同時接種が 29.43% うち DPT ワクチンが最も多く 95.8% を占めた。全身反応なしが 71.8% であったが気道の炎症を思わせる咳・鼻汁が 18.1%、発熱が 13.6%、消化器症状の嘔吐・下痢が 7.4% にみられた。しかし発熱を通常の不活化ワクチンに伴う副反応とみなされる接種後 0 - 1 日に絞ってみると 2.8% となり、みられた熱性痙攣 4 例も接種 5、7、11、16 日後であった。局所反応なしが 67.4% であり発赤、腫脹、硬結が 10.9、10.8、9.4% にみられた。これらの局所反応は接種回数を繰り返しても頻度が上昇していなかった。

以上報告された全身反応、局所反応ともに以前に得られた DPT による副反応と類似のものであった。

E. 結論

平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 2 月 9 日までに全国の医療機関から得られた Hib ワクチン（アクトヒブ®）の被接種者の健康状況と副反応調査が 1,768 例について解析した。その結果全身反応、局所反応ともに同じ年齢層におこなわれる DPT ワクチンのそれらと同等の結果が得られた。

F.研究発表

1. 論文発表

①富樫武弘。2009 年 インフルエンザ菌 b 型 ワクチン。日本医師会雑誌 138(4):712-714

②富樫武弘。2009 年 ワクチン up to date II 各論 Hib ワクチン。小児科診療 72(12): 2317-2320

G.知的財産権の出願・登録状況 なし

表 1:年齢別回数分布

		1回目	2回目	3回目
0-6か月	419	217	135	67
7-11か月	669	200	267	202
1-5歳	676	645	29	2
6歳以上	2	2	0	0
記入なし	2	1	0	1
	1768	1065	431	272

表 2:同時接種 519 29.4%

		1回目	2回目	3回目
3種混合	497	218	155	124
MR	10	7	3	
麻しん	1		1	
水痘	2	2		
ムンプス	3	3		
日本脳炎	1	1		
記入なし	5	5		

表 3:回数別局所反応

			1回目	2回目	3回目
発赤	194	11.0%	125	44	25
膨張	191	10.8%	149	30	12
硬結	166	9.4%	122	29	15
			396	103	52
			37.2%	23.9%	19.1%

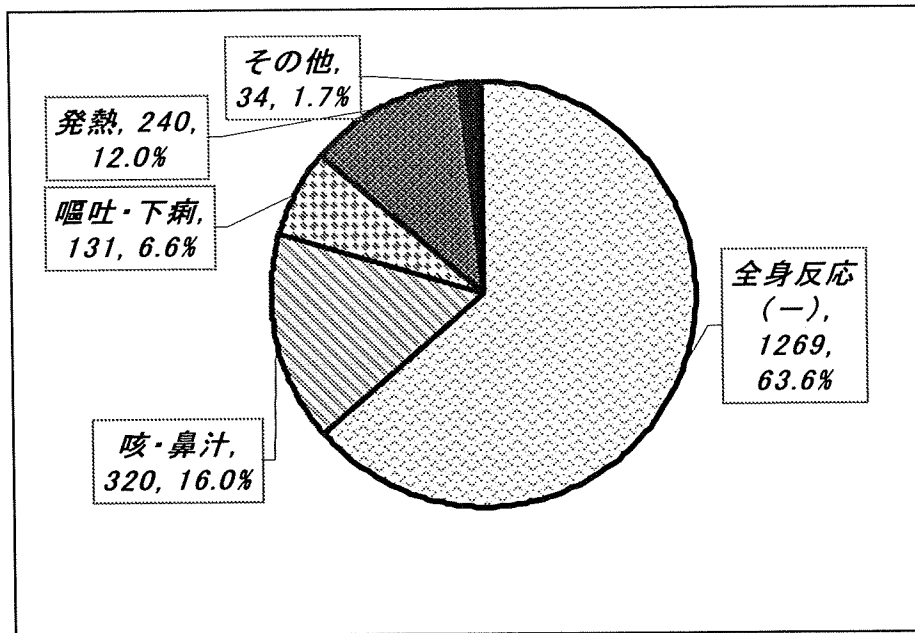


図 1 : 全身反応

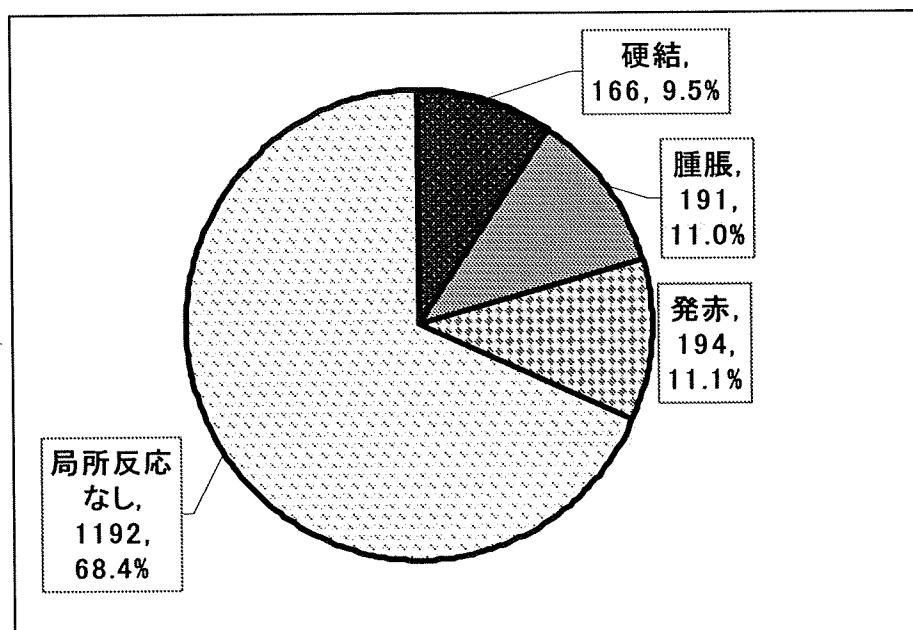


図 2 : 局所反応

平成 21 度厚生労働科学研究費補助金

(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)

ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する研究

分担報告書「Hib ワクチン接種後副反応の統計学的解析」

大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター
多屋馨子	国立感染症研究所感染症情報センター
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター

要約

【目的】 Hib ワクチンの供給が 2008 年 12 月 19 日から開始されたことに伴い、その副反応が懸念される。本研究では富樫分担研究が収集したデータの統計学的な解析を行う。

【方法】 Hib ワクチンの供給が開始されてまがないことから、今回調査では一歳以上の対象も多く含まれているが、分析の本来の趣旨を鑑み、分析は 0 歳児に限定する。また同様の理由で、DPT 以外との同時接種を行った対象は除外する。比較対象は DPT 一期とし、その情報は予防接種後健康状況調査集計報告書（平成 8 年版～平成 18 年版）とする。

【結果】 有意な差があったのは、Hib 1, 2, 3 回目と DPT1, 2, 3 回目の局所反応、Hib 1 回目と DPT1 回目の下痢、および Hib 3 回目における単独接種と同時接種における発熱とであった有意な場合では、Hib の方が DPT よりも副反応の頻度が少ないこと、同時接種の方が単独接種よりも発熱の頻度が少ないことが示された。

【考察】 有意な差を認めたのは、DPT よりも Hib の方が、単独接種より同時接種の方がより副反応が少ない傾向にはあるが、最終的な結論は回収が進んでからになる。

A. 研究目的

Hib ワクチンの供給が 2008 年 12 月 19 日から開始されたことに伴い、その副反応が懸念される。本研究では富樫分担研究が収集したデータの統計学的な解析を行う。特に、他の予防接種よりも副反応が多いか、また同時接種によって副反応が増加するかと検討する。

B. 材料と方法

Hib ワクチンの供給が開始されてまがないことから、今回調査では一歳以上の対象

も多く含まれているが、分析の本来の趣旨を鑑み、分析は 0 歳児に限定する。また同様の理由で、DPT 以外との同時接種を行った対象は除外する。

比較対象は DPT 一期とし、その情報は予防接種後健康状況調査集計報告書（平成 8 年版～平成 18 年版）での 20088 人とした。

分析は生存期間分析を用い、発熱、局所反応、ひきつけ、下痢、嘔吐、咳・鼻水毎に、接種後それらの症状が出るまでの期間に関して分析する。統計量は log rank 検定と Wilcoxon 検定を併用する。

有意な差が検出された場合には、年齢をさらに制限した分析も行う。

倫理的配慮

すでに本研究の研究者にとっては連結不可能匿名化された情報のみを扱うので、倫理的配慮は必要ない。

C. 結果

検定結果が表 1 にまとめられている。有意な差があったのは、Hib 1,2,3 回目と DPT1,2,3 回目の局所反応 (図 1,2,3)、Hib 1 回目と DPT1 回目の下痢 (図 4)、および Hib 3 回目における単独接種と同時接種における発熱 (図 5) とであった。図から有意な場合では、Hib の方が DPT よりも副反応の頻度が少ないこと、同時接種の方が単独接種よりも発熱の頻度が少ないことが示された。

Hib 1 回目と DPT1 回目の下痢に関しては、Hib 1 回目の接種年齢が高いために下痢の頻度が少ないことが想定されるために分析対象を 7 カ月未満に限定しても log rank 検定の確率値 0.0271、Wilcoxon 検定の確率値 0.0272 と、依然有意な差がある。

Hib 3 回目における単独接種と同時接種における発熱に関しては、単独接種の方が同時接種よりも一か月月齢が高いことから、対象を 7 カ月以下に限定すると log rank 検定の確率値 0.0930、Wilcoxon 検定の確率値 0.0926 と、有意な差はない。

D. 考察

Hib 1 回目と DPT1 回目の下痢に関して分析対象を 7 カ月未満に限定しても有意な差があることは、Hib 接種後の下痢発症がほとんどないことに起因していると思われる。今後、改修が進み分析対象となる標本数が増加すると、有意な差が解消される

可能性はある。

Hib 3 回目における単独接種と同時接種における発熱に関しては、分析対象を 7 カ月以下に限定すると有意な差はないが、これは単に標本数が少なくなったためとも考えられる。やはり今後回収が進むと、結果が変わる可能性がある。

いずれにしても有意な差を認めたのは、DPT よりも Hib の方が、単独接種より同時接種の方がより副反応が少ない傾向にはあるが、最終的な結論は回収が進んでからになる。

また Hib の調査が主に、4, 5 月であったが、新型インフルエンザの影響も考えられる。その意味で本年度実施された DPT の副反応調査と比較することがより好ましいと思われるが、数年遅れる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

Tamie Sugawara, Yasushi Ohkusa, Keiko Taya, Yosinori Yasui, Noriyuki Wada, Masasi Sakano, Rie Koshida, Fumitoshi Fujii, Senko Shibata, Goutaro Hashimoto, Hiromi Utsumi, Masami Sumitomo, Michiyo Ishihara, Hirokazu Kondo, Sato Hiroshi, Kumi Ueno, Kazuko Araki, Nobuhiko Okabe: Diarrhea as a Minor Adverse Effect Due to Oral Polio Vaccine. Jpn. J. Infect. Dis, 62(1), 51-53, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

表1:解析結果のまとめ

	比較内容	発熱	局所反応	けいれん	嘔吐	下痢	せき・鼻水
1	Hib1回目0歳児vsDPT一期(1回目)	n.s.	*	n.s.	n.s.	*	n.s.
2	Hib2回目0歳児vsDPT一期(2回目)	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3	Hib3回目0歳児vsDPT一期(3回目)	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
4	Hib 単独接種と同時接種の1回目	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
5	Hib 単独接種と同時接種の2回目	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
6	Hib 単独接種と同時接種の3回目	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

図1:Hib1回目0歳児とDPT一期(1回目)
【局所反応】

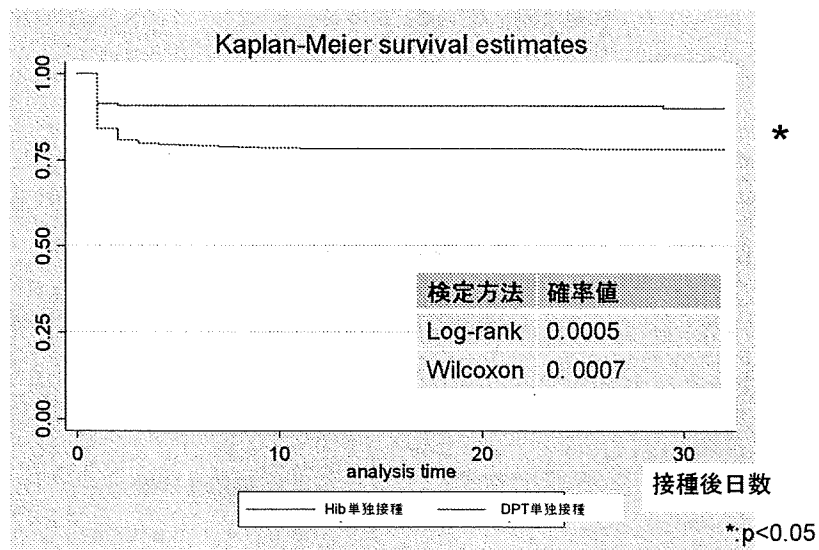


図2: Hib2回目0歳児とDPT一期(2回目)
【局所反応】

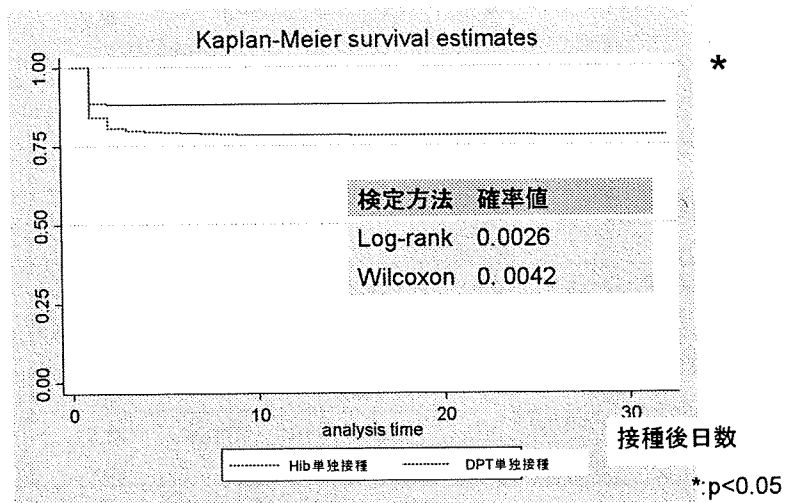


図3: Hib3回目0歳児とDPT一期(3回目)
【局所反応】

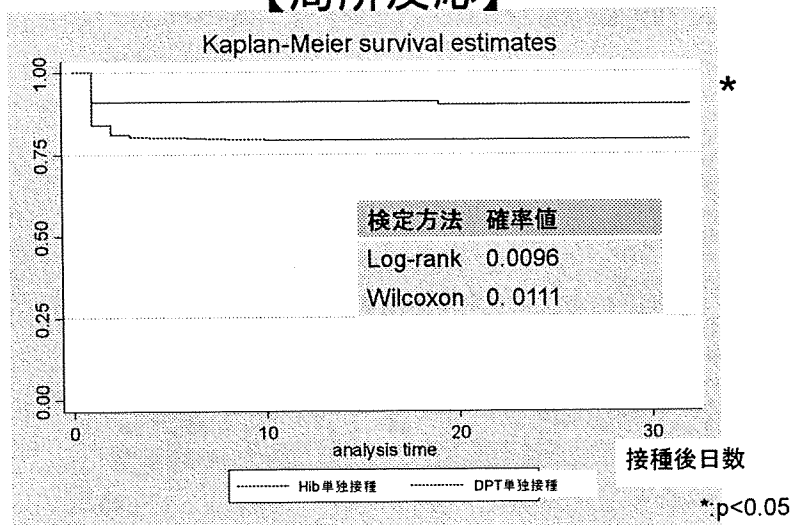


図4: Hib1回目0歳児とDPT一期(1回目)
【下痢】

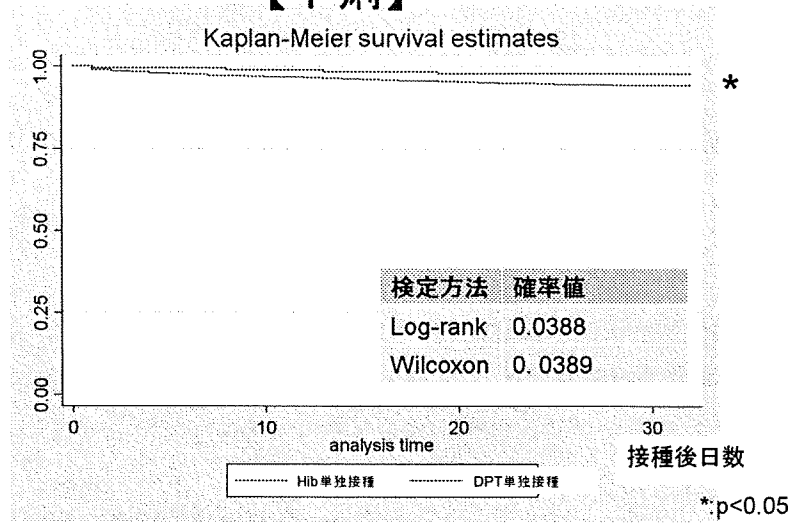
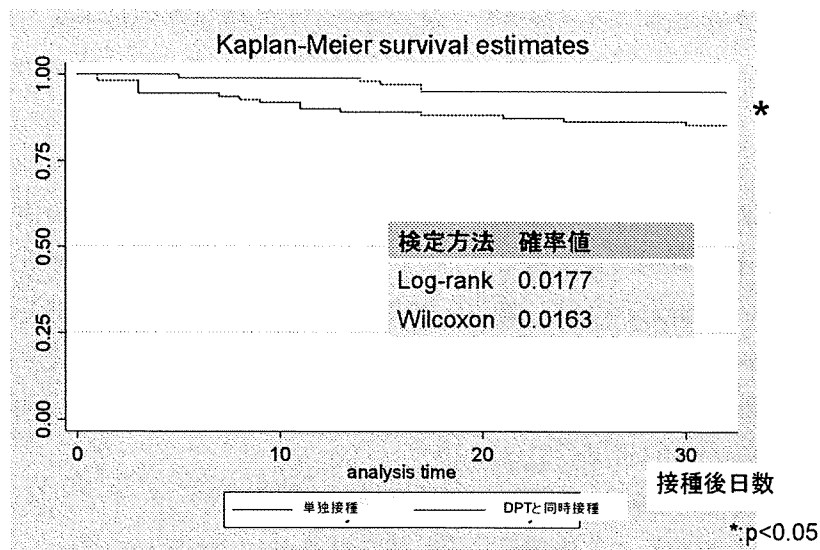


図5: Hib 単独接種と同時接種の3回目
【発熱】



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業）
分担研究報告書

Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移と Hib ワクチン適応に関する研究

研究分担者 石和田稔彦（千葉大学）
研究協力者 荻田純子 深沢千絵 菱木はるか（千葉大学）
星野直（千葉県こども病院）

研究要旨

Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移について検討したところ、発症年齢が 4 歳未満（特に 2 歳未満）の Hib 全身感染症罹患児は、抗 PRP 抗体の上昇が悪く、全身感染症を反復するリスクがあることから、Hib ワクチン接種の適応になると思われた。

A 研究目的

Haemophilus influenzae type b (Hib) の莢膜多糖体である polyribosylribitol phosphate (PRP) に対する抗体は、感染防御抗体である。Hib 全身感染症罹患児の急性期と回復期の抗 PRP 抗体価を測定し、Hib 全身感染症罹患児に対する Hib ワクチンの適応を考える。

B 研究方法

千葉大学医学部附属病院および外部医療機関から依頼のあった Hib 全身感染症罹患児 62 症例（髄膜炎 38 例、喉頭蓋炎 12 例、菌血症 5 例、その他 7 例）の急性期（入院時）と回復期（入院 1～2 週間後）の血清中の抗 PRP 抗体価を BINDAZIME®(Binding Site Ltd.)を用い、ELISA 法により測定した。症例により、長期にわたり継時的に抗体価を測定するとともに、Hib ワクチン接種を実施した症例に関しては、ワクチン接種前後での抗体価測定を行った。なお、抗 PRP 抗体価が 1 μg/ml 以上を抗体上昇ありとした。なお、本研究は千葉大学倫理委員会の承認

を得、十分な倫理的配慮を行い実施した。

C. 研究結果

62 症例のうち、22 症例で回復期に抗体上昇が認められたが、40 例で認められなかった。発症時の年齢が 2 歳未満の症例は、抗体上昇が認められた症例のうち 3 例 (3/22; 13.6%) のみであったが、抗体上昇の認められなかった症例では、33 例 (33/40 ; 82.5%) を占めた。抗体上昇が認められなかった症例のうち、6 例が Hib 全身感染症を反復していた。長期に抗体上昇が認められなかった症例のうち、13 例に対して Hib ワクチンが接種され、12 例で抗体価の上昇が確認された。

D. 考察

B 細胞機能が未熟な乳幼児では、莢膜多糖体 (PRP) に対する抗体が自然罹患においても産生が不十分であることが確認された。また、Hib 全身感染症を反復している症例も認められること、Hib ワクチン接種により抗 PRP 抗体価の上昇が認められ、以後感

染を繰り返していないことから、Hib ワクチン接種は有効な防御手段であることが、確認された。2 歳未満の Hib 全身感染症罹患児は、Hib ワクチンの優先接種対象者であることが、Red Book には記載されているが、本邦においてはあまり知られていない。Hib ワクチンが任意接種である日本においては、優先接種対象者を明確にし、接種勧奨を行っていくことも必要と思われる。

E. 結論

発症年齢が 2 歳未満の Hib 全身感染症罹患児は、抗 PRP 抗体の上昇が悪く、全身感染症を反復するリスクがあり、Hib ワクチン接種の適応になると思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

石和田稔彦 荻田純子 菱木はるか 河野陽一 2009 年 Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移と Hib ワクチン適応に関する検討（第 41 回日本小児感染症学会、福井 11 月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし