

表1 結合型 Hib ワクチン4種

慣用名	商品名 (製造会社)	キャリアタンパク	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 (CRM ₁₉₇)	1988	—
PRP-OMP	PedvaxHIB (MSD)	髄膜炎菌外膜タンパク	1989	—
PRP-T	ActHIB (Sanofi pasteur)	破傷風トキソイド	1992	2007

この他にも DPT (三種混合) ワクチン等と混合したワクチンも実用化されている。また日本では、PRP (polyribosylribitol phosphate) -T のみが承認、市販されている。(文献6より引用)

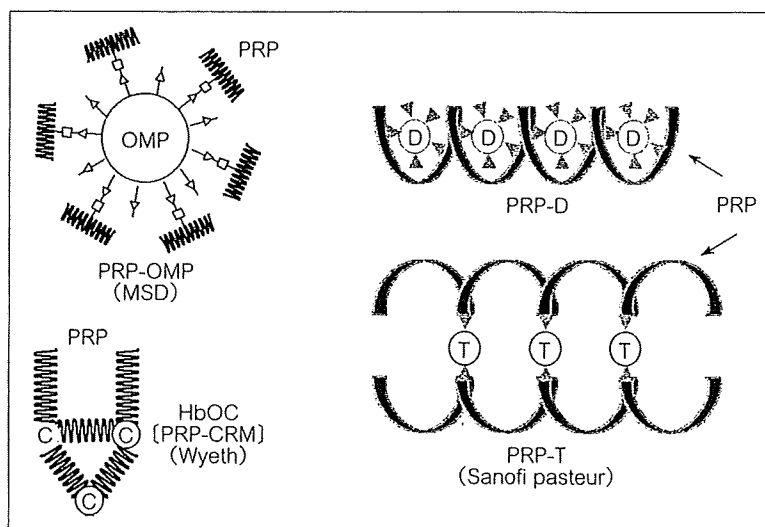


図1 4種の Hib 結合体ワクチンの構造
莢膜多糖体に種々のタンパクが結合されている。
(文献6より引用)

ンで接種が行われている。それらの国々では 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、安全性が確立されている。WHO (世界保健機関) の SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) は 2006 年に Hib ワクチンの世界的

な実施を勧奨した。わが国では 1996 年～98 年に加藤ら²⁾による全国6県での小児の細菌性髄膜炎の前向き調査が2回行われ、Hib は小児の細菌性髄膜炎の約60%を占め、5歳未満小児人口10万人当たり8.6～

Hib (*Haemophilus influenzae* type b) IgG2 (免疫グロブリン G2)
 Hi (*Haemophilus influenzae*) PRP (polyribosylribitol phosphate)
 WHO (世界保健機関) SAGE (Strategic Advisory Group of Experts)

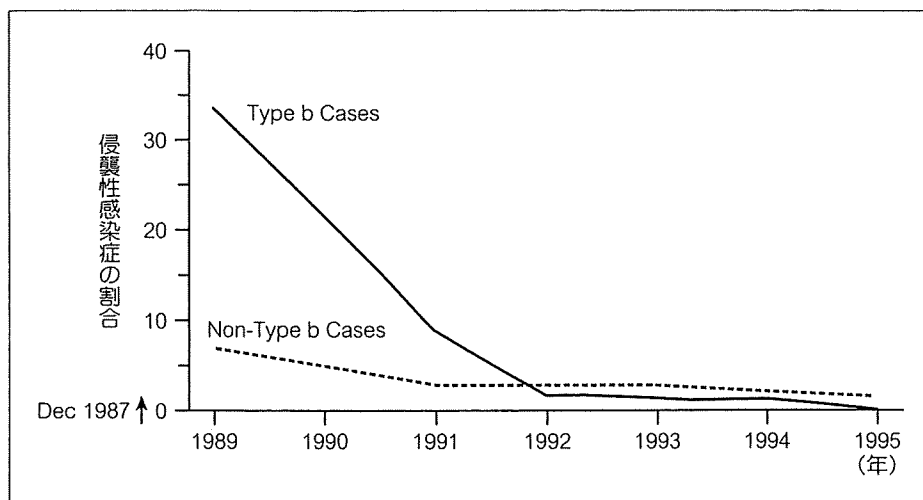


図2 米国における結合型 Hib ワクチン導入の効果

1989年～1995年に行われた5歳未満のHib菌とそれ以外のHi菌による侵襲性感染症の調査。1987年の結合型Hibワクチンの導入によって、Hib菌による侵襲性感染症は99%減少した。b型以外の症例もやや減少した。

(CDC. MMWR 1996 ; 45 : 901-906 より)

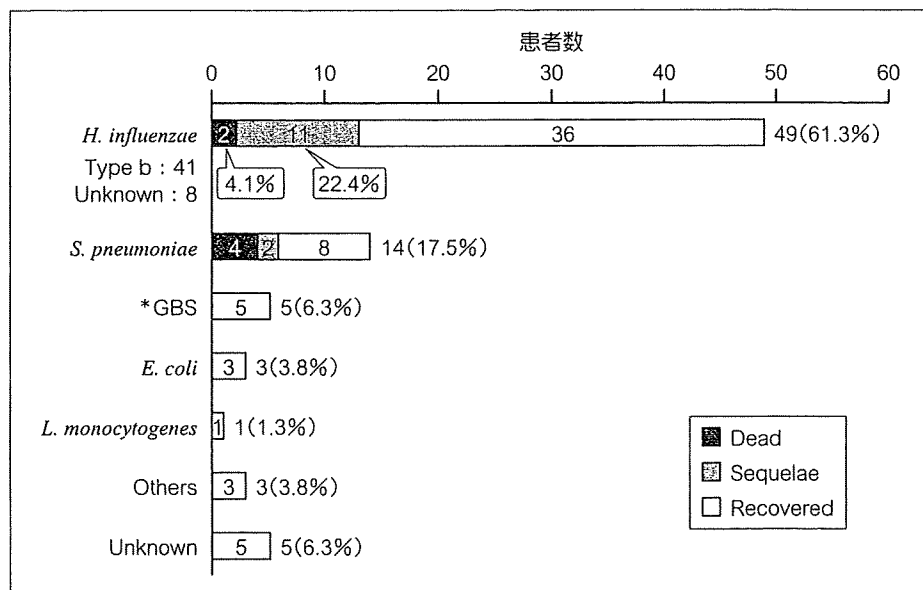


図3 前方視的調査における細菌性髄膜炎の起炎菌別症例数と予後 (合計 80 症例)

* GBS : B群レンサ球菌

小児の細菌性髄膜炎の約60%をHib菌が占め、肺炎球菌がそれに次ぐ。

(文献2より改変)

8.9人、全国で年間約500人が発症し、死亡率4.1%、後遺症率22.4%であった。(図3)。最近の千葉県の2005年の発症率のデータでは、5歳未満小児人口10万人当たり11.7人であった³⁾。好発年齢は0歳を筆頭に年齢が上がるに従って

低下し、ほとんどの症例が5歳未満である。

4種のHibワクチンのうち、PRP-T(ActHIB[®] : アクトヒブ[®], Sanofi-pasteur)の臨床試験が⁴⁾2000年～2002年に日本でも行われた⁴⁾。乳幼児に3回+1回(計4回)の皮下接種をした結果、

感染防御レベルの抗体獲得率は100%で、問題になる副反応も観察されなかった。

2003年に承認申請されたが、種々の理由により承認が遅れ、2007年1月末に承認された。この間、Hib髄膜炎による健康・生命・社会的損失とワクチンの医療経済性の調査が行われ、接種率90%、1回の接種料金を7,000円と仮定して、損失がワクチン費用を約80億円上回る結果であった⁵⁾。

3. Hibワクチンの市販後の課題

日本市場に耐えうる品質のワクチン製造のため、承認からさらに2年近くを要し、2008年12月に発売された⁶⁾。しかし、年間供給量は約100万本であり、年間出生数が100万余のわが国の乳幼児全員に接種するには不足しており、予約販売制がとられている。また、Hibワクチンは任意接種であるが、接種時期と回数がDPT(三種混合)ワクチンと重なるため、同時接種も行われている。たとえば、右手に定期接種としてDPTワクチン、左手に任意接種としてHibワクチンを接種する。全身性の副反応に関しては予防接種法で救済することになっている。

III 結合型肺炎球菌ワクチン

1. 肺炎球菌感染症

グラム陽性双球菌である肺炎球菌はすべて莢膜を持っており、血清学的に約90の型があり、菌血症、髄膜炎、肺炎、関節炎、心内膜炎、蜂窩織炎などの侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal infections: IPD)や、中耳炎などを起こしやすい血清型がある。小児の細菌性髄膜炎ではHib菌に次いで起炎菌の約20%を、敗血症では80%、中耳炎の30%を占める重要な菌である。一方、抗菌薬耐性化が進んでいる⁷⁾。

2. 結合型肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(pneumococcal

polysacchallide vaccine: PPV)は古くから研究されていたが、23の血清型を選んだPPV23(ニューモバックス[®], メルク万有)が1983年から実用化されている。PPV23は菌血症に対する効果は高いが、肺炎や中耳炎には効果が薄く、多糖体ワクチンなので2歳未満の乳幼児に抗体反応が不良である。現在は高齢者とハイリスク児・者を中心に使われている¹⁾。

これに対し、IPDを起こしやすい7つの血清型の莢膜(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)と、ジフテリア毒素の無毒変異タンパク(CRM₁₉₇)を結合させた7価結合型肺炎球菌ワクチン(pneumococcal conjugate vaccine: PCV7: プレベナー[®], Wyeth)が開発された。これは2歳未満の乳幼児にも十分免疫が惹起できる。日本でも臨床試験が行われ、2007年9月に承認申請され、2009年中の承認が期待されている(表2)。

3. PCV7の効果

PCV7はIPDの原因菌型の約70~80%をカバーするとされ、米国では2000年の導入後にIPDの減少が見られており、人口10万人当たりのIPD罹患数は、ワクチン導入前24.3人から導入後に17.3人に低下した。2歳未満人口では10万人当たり、導入前の188人から59人に低下した(図4)。その他、中耳炎の減少、保菌率の減少、耐性肺炎球菌感染症の減少、集団免疫効果によるワクチン非接種者のIPDの減少などが観察されている⁸⁾。

ほかに、HiのProteinDと結合させた10価ワクチン(PncPD[®]; GSK〔グラクソ・スミスクライン])も開発中であるが、上記PCV7に6種の莢膜抗原(1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)を追加した13価のPCV13はIPDの約90%をカバーするとされる⁷⁾(図5)。米国で2009年に承認申請され、日本でも臨床試験が行われている。成人領域にも

DPT (三種混合)

IPD (invasive pneumococcal infections; 侵襲性肺炎球菌感染症)

PPV (pneumococcal polysacchallide vaccine; 肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン)

CRM₁₉₇ (ジフテリア変異無毒)

PCV7 (pneumococcal conjugate vaccine; 7価結合型肺炎球菌ワクチン)

60 (1492)

表2 肺炎球菌多糖体ワクチンと結合型ワクチン

	莢膜多糖体ワクチン (23 価) PPV 23	結合型ワクチン (7 価) PCV 7
製品名	ニューモバックス® NP (万有)	プレベナー® (ワイス)
接種対象 年齢	2 歳以上～成人 (ハイリスク者, 高齢者)	2 歳未満の乳幼児
接種回数	日本では 1 回 (追加は?)	計 4 回 (0 歳で 3 回 + 1 歳で 1 回)
ワクチン の種類	肺炎球菌の莢膜中に含まれるポリサッカライドを使用	肺炎球菌の莢膜中に含まれるポリサッカライドに キャリアタンパク (CRM ₁₉₇) を結合
免疫系	T 細胞非依存性で抗体産生 2 歳未満では十分な免疫原性が確保できない。記憶細胞なく、ブースター効果なし。	T 細胞依存性の免疫反応 免疫系の発達が未熟な 2 歳未満の乳幼児に対しても免疫原性が確保できる。ブースター効果あり。
承認	米国: 1983 年承認 日本: 1988 年承認	米国: 2000 年承認 日本: 未承認 (※ 2007 年 9 月に申請)

(松本慶蔵: 肺炎球菌ワクチンの新しい展開. 医薬ジャーナル社, 2005 を参考に追加改変)

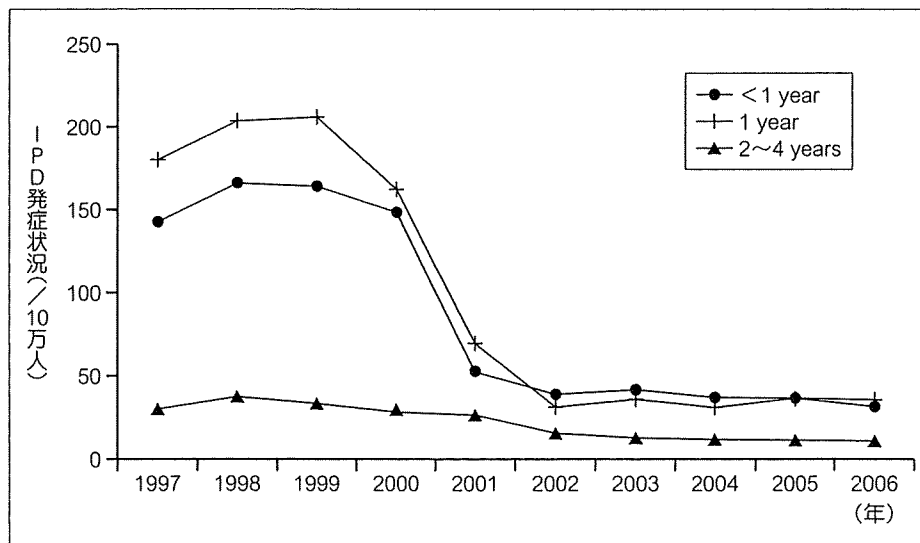


図4 IPD (侵襲性肺炎球菌感染症) に対する PCV7 (7 価結合型肺炎球菌ワクチン) の予防効果

2 歳未満の年齢層での IPD 減少が目立つ。

(CDC [米国疾病対策センター] による Active Bacterial Core Surveillance の年次疫学調査結果より)

広げて臨床試験が行われている。

いるので、今後の注意深い観察が必要である。

一方、ワクチンに含まれない血清型の肺炎球菌の保菌率やそれによる疾患の増加も一部見られて

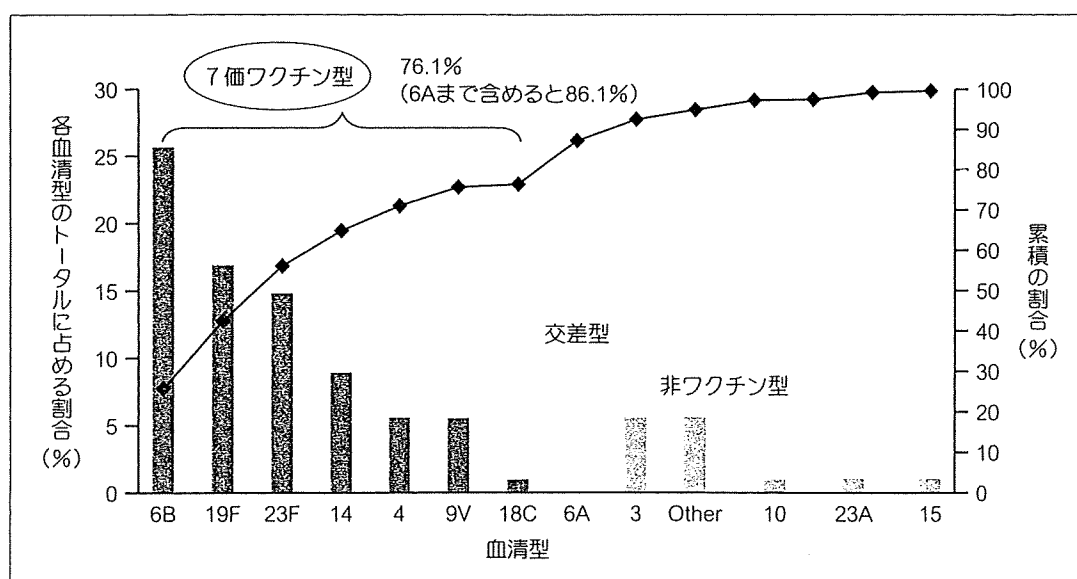


図5 小児肺炎球菌髄膜炎の血清型分布 (日本)

7価ワクチン型にさらに1, 3, 5, 6A, 7F, 19Aを追加した13価ワクチン型 (日本では治験中) では90%近いカバー率になる。

(文献7より引用)

表3 結合型髄膜炎菌ワクチン

ワクチン	抗原	キャリアタンパク	アジュバント	投与
Meningitec (Wyeth)	O-アセチル化 C群オリゴ糖	CRM ₁₉₇	Al PO ₄	1回 液状
Menjugate (Novartis)	同上	同上	Al (OH) 3	1回 凍結乾燥
NeisVac-C (Baxter)	同上	同上	Al (OH) 3	1回 プレフィルド*
Menactra (Sanofi pasteur)	A, C, Y, W135多糖体	ジフテリアトキソイド	None	同上
Menitrix (GSK)	Hib多糖体 C群多糖体	破傷風トキソイド	None	1回 凍結乾燥 プレフィルド*

*あらかじめ注射器にワクチンが装てんされている。

日本では臨床試験も行われておらず、承認されたものはない。

(文献9より引用)

IV 結合型髄膜炎菌ワクチン

現在のところわが国への導入予定はないが、髄膜炎菌にも莢膜多糖体ワクチン (A, C, W135, Yを含有する4価ワクチン: MPS4など) と結合

型ワクチンがある⁹⁾。後者は5種あるが、MPS4に含まれる4価の抗原にジフテリアトキソイドを結合させた4価ワクチン (MCV4) が2005年に米国で11~55歳を対象に承認され、現在、思春期でルーチン接種になっている。髄膜炎菌性髄膜

炎の発症には補体欠損などの遺伝的背景があり、わが国では C9 欠損症患者に多いが、症例数は少なく、流行地への海外渡航者に個人輸入されたワクチンが少数使用されている (表 3)。

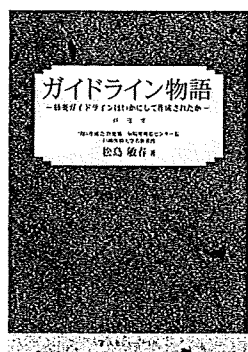
V 今後の展望

Hib ワクチンの定期接種化は髄膜炎の減少と抗菌剤の適正使用の促進につながり、さらに肺炎球菌ワクチンも導入されれば、小児救急医療に劇的な変化をもたらす可能性がある。Hib 髄膜炎の怖さとワクチンの有用性を国や国民に広く強く訴え、定期接種化を目指すことが必要である。

肺炎球菌のように多数の血清型をもつ場合、多価ワクチンとして抗原数を増やしていくには技術的にもコスト面でも限界があるだろう。異なる血清型にも共通して見られる菌タンパクをワクチン抗原として使用する試みも期待される。

文 献

- 1) 石和田稔彦ほか: Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン—期待される効果と今後の展望. 小児科臨床 60 (9) : 1795-1800, 2007
- 2) 加藤達夫ほか: 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. 小児感染免疫 10 : 209-214, 1998
- 3) 石和田稔彦ほか: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 111 : 1568-1572, 2007
- 4) 富樫武弘ほか: インフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチン, DF-098) の第 3 相臨床試験. 小児感染免疫 14 : 241-245, 2002
- 5) 神谷齊ほか: 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. 日児誌 110 : 1214-1221, 2006
- 6) 宮崎千明: Hib ワクチン. 日本臨床 66 : 1985-1989, 2008
- 7) Ubukata K, et al : Antibiotic Susceptibility in Relation to Penicillin-Binding Protein Genes and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Strains Responsible for Meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrobial agents and Chemotherapy 48 : 1488-1493, 2004
- 8) Whitney CG, et al : Decline in invasive pneumococcal diseases after the introduction of protein-polysaccharide vaccine. N Eng J Med 348 : 1737-1746, 2003
- 9) Vaccines 5th ed. Ed. by Plotkin SA, et al : Saunders Elsevier, 2008



ガイドライン物語

—肺炎ガイドラインはいかにして作成されたか—

(財) 淳風会 倉敷第一病院呼吸器センター長 松島 敏春 著
川崎医科大学名誉教授

A5判 172頁 定価 1,890円 (本体 1,800円 + 税 5%) 送料実費
ISBN4-7532-2210-1 C0047

◎「肺炎ガイドライン」の制作を統括した著者が語る、ガイドライン誕生秘話。肺炎診療にかける著者の熱い思いとともに、個性的な作成委員の面々、作成時の裏話・苦労話など、興味深いエピソードが満載。

◎日本独自の治療方針である「非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別」を確立した背景にも迫る。

◎教育的な中にも、ユーモアを交えた趣のあるエッセー。医療者のみならず、一般の方にも一読の価値あり！

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

II 各論：定期接種

(4) 日本脳炎

福岡市立西部療育センター長 宮崎 千明

キーワード 日本脳炎、日本脳炎ワクチン、組織培養ワクチン、ADEM

はじめに

国による日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えから4シーズンが過ぎ、いよいよ新ワクチンが登場した。本稿では、日本脳炎と新ワクチンについて述べてみたい。

1. 日本脳炎の疫学

現在日本脳炎は、東南アジアや中国、インドなどでなお毎年数万人の患者発生が見られているが、わが国では西日本地区の中高年を中心に年間10名未満の発生である¹⁾。感染症発生動向調査で報告された症例を年代別、地域別に分析すると、ウイルスの増殖動物である豚で高率に感染が起こっている西日本地区、特に九州、中国・四国が最もリスクの高い地域である²⁾ (表1)。

1990年代以降の患者数の減少には、小児への広汎なワクチン接種の他に、コガタアカイエカの減少、豚舎数の激減、エアコンの普及などの社会

的要因によりヒトのウイルス暴露が減少した影響も大きいと考えられる。血清疫学調査によれば、図のように小児と中高年に感受性者が蓄積している³⁾。

2. ワクチンの積極的勧奨の差し控え

今まで使われてきた日本脳炎ワクチンはマウスの脳を用いて製造されている。国は、接種後の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 重症例が被害認定された直後の2005年5月末に、ワクチンの積極的勧奨を差し控え、さらに7月末に3期接種を廃止した。それ以後、保護者への十分な説明と承諾があれば1期、2期は定期接種できた (表2) が、実際の接種率は極端に低下した。

3. ADEM

ADEMは種々の感染症 (稀には予防接種) 後にみられる急性一過性の脱髄性脳炎である。厚生労働科学研究班による全国調査⁴⁾等では、小児

表1. 日本脳炎患者報告数：地域別・年次別

期間	総数 (年平均)	関東	中部 北陸	近畿	中国・ 四国	九州・ 沖縄
1982～1991	308 (30.8)	26	21	59	58	144
1992～2001	39 (3.9)	1	3	3	15	17
2002～2007	39 (6.5)	1	5	3	16	14
合計	386	28	29	65	89	175
相対危険	1982～2007	1	2.2	4.7	11.5	18.0
人口比		33.2%	15.9%	16.4%	9.2%	11.5%

人口比はH17年データ

相対危険は、関東甲信越を1とした時の、人口あたりの発生率で表示

年齢 / 年齢群別日本脳炎中和抗体保有状況
 ～ 2007 年度感染症流行予測調査より (2008 年 4 月現在暫定値) ～

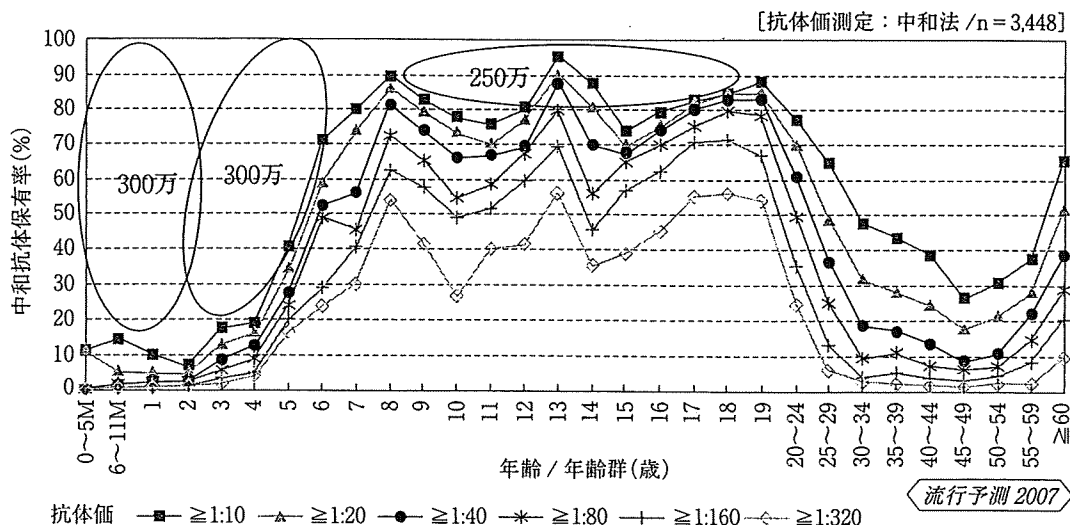


表 2. 日本脳炎ワクチンの接種

	対象者	標準的な接種期間	回数	間隔	接種量	方法
第 1 期初回	生後 6 か月から生後 90 か月に至るまでのあいだにある者	3 歳に達したときから 4 歳に達するまでの期間	2 回	1 ～ 4 週	0.5ml (3 歳以上) 0.25ml (3 歳未満)	皮下
第 1 期追加	生後 6 か月から生後 90 か月に至るまでのあいだにある者 第 (第 1 期初回終了後おおむね 1 年おく)	4 歳に達したときから 5 歳に達するまでの期間	1 回			
第 2 期	9 歳以上 13 歳未満の者	9 歳に達したときから 10 歳に達するまでの期間	1 回			

(予防接種ガイドライン等検討委員会, 2008)

の ADEM の発症年齢の平均は 6 ～ 7 歳で男児にやや多い。発症率は 15 歳未満 (または以下) の小児人口 10 万人あたり、年間 0.33 ～ 0.64 人であり、少なくとも年間 60 ～ 100 例近くの発症があると考えられる。日本脳炎ワクチン接種勧奨の差し控え前後で ADEM の発症頻度の変化は見られていない。また、厚生労働省の予防接種後副反応報告や予防接種被害認定例の報告では、1 期、2 期接種後の ADEM 危険率は他のワクチンに比して高いとは言えない⁵⁾。

4. 組織培養ワクチンの開発

国はワクチンの積極的勧奨を差し控えた際、「よりリスクの低いと期待される組織培養ワクチンが開発中で、その供給体制が整ったところで接

種勧奨を再開する予定」と述べていた。マウス脳を使用しているとはいえ高度に精製されたワクチンが ADEM の原因になるという証拠はないが、脳を使用する限り ADEM の原因になるのではとの議論から逃れられない。それ以外にも、未知の病原体混入防止、動物愛護、安定供給の点からも組織培養ワクチンが開発され、2005 年に国内 2 社が Vero 細胞を用いた組織培養不活化日本脳炎ワクチンの承認申請をした⁶⁾。

新ワクチンの抗体上昇はよかったが局所反応等が若干多く、抗原量等を再検討して再 (追加) 治験が行われた。阪大微生物病研究会は 2008 年 9 月に申請を出し、2009 年 2 月に薬事承認された。化学及血清療法研究所では液状ワクチンを凍結乾燥ワクチンに変えて現在も試験を実施中である。

5. 新ワクチン登場

新ワクチンが登場したが、当初は十分な供給量が見込めないで「積極的勧奨の差し控え」はまだ撤回されない。1回も接種を受けていない3～6歳を優先して接種するのが妥当であろう。また2期での新ワクチンの効果や副反応が確認されていないので、当面、2期は旧ワクチンのみ定期扱いとなる。

新ワクチンも多数に接種されれば、紛れ込みを含めてADEMその他の稀な副反応例の可能性もある。また、積極的勧奨の差し控え後、1期接種年齢の接種待機者だけでも約300万人、加えて勧奨の差し控えの間に定期接種年齢を超過した年齢層も残存しているので、接種もれ群への救済策(経過措置)を検討し、日本脳炎のリスクの地域差などを含めて、ワクチン不足が生じないような合理的でわかりやすい導入方法が必要である。

旧ワクチンの供給は2009年で終了するので、

日本脳炎対策には新ワクチンが不可欠である。新ワクチンの順調なすべり出しを期待したい。

文献

1. 多屋馨子ほか「日本における日本脳炎の疫学状況」小児科、47(3)：289-295、2006
2. 木村三生夫、平山宗宏、堺春美『予防接種の手びき第12版』近代出版、259-278、2008
3. 国立感染症研究所：感染症流行予測事業 <http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html>
4. 宮崎千明他「小児の急性散在性脳脊髄炎の疫学に関する研究」『厚生労働科学研究水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究平成17年度総括研究報告書』、129-132、2006
5. 国立感染症研究所感染症情報センター『日本脳炎Q&A』
<http://idsc.nih.go.jp/disease/JEncephalitis/QAJE.html>
6. 宮崎千明「新旧日本脳炎ワクチンの違い」、渡辺博編『小児科臨床ピクシス4 予防接種』中山書店、152-153、2008

* * *

予防接種と学校保健

宮崎千明

一七九八年に英国のE・ジェンナーが天然痘に対する種痘の有効性を発見したのが近代予防接種の始まりですが、私たちが使っているワクチンの多くは最近五十年の間に順次開発、改良されてきたものです。かつては学校現場で種々の予防接種が行われていました。が、今はほとんどなくなりました。本稿では予防接種の実際と学校保健との関連を述べたいと思います。

予防接種制度

予防接種法（以下、法）に定められた予防接種を

■みやざき・ちあき
福岡市立西部療育センター長。医学博士。専門は小児科、予防接種、障害児療育。九州大学医学部卒業。福岡市立こども病院・感染症センター、九州大学病院小児科、福岡市立心身障がい福祉センター等を経て現職。厚生労働省の予防接種・ワクチン関連の委員を歴任。著書に『予防接種のすべて』（共著、日本小児医事出版社、二〇〇六年）、『子どもの発達援助の実際と福祉』（共著、中央法規出版、二〇〇五年）など。

「定期接種」といいます。対象となる疾患、接種年齢や回数が決められており、原則無料です。麻疹、風疹、日本脳炎、ポリオ、BCGなどです（図1）。基本的に乳幼児期に接種を終えるワクチンが多いのですが、就学前健診で未接種者をチェックして接種勧奨を行っていたきたいと思います。

一方、法に基づかない接種を「任意接種」といい、水痘、おたふくかぜ、インフルエンザ、Hib（インフルエンザ菌 [Haemophilus influenzae] b型の略称。インフルエンザとは異なる）、B型肝炎、A型肝炎などが含まれ、希望する人が自己負担で接種を受けます。

学校での集団接種

二十年ほど前までは日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン、BCG、DTワクチン、風疹ワクチンなどの臨時または定期予防接種が、学校で「集団接種」としてよく行われてきました。集団接種は接種率を上げるには有効ですが、事前のていねいな診察や問診に時間がかけられず、それが予防接種健康被害裁判の中で批判され、一九九四年の法改正以降、定期予防接種は「接種義務」から「接種を受ける努力義務」に変わり、接種も原則、かかりつけ医による「個別接種」になり、学校での集団接種はほとんどなくなりました。しかし麻疹排除の一策として学校での集団接種がまた見直されてきています。

ワクチンと発達障害

一時、MMR（麻疹・おたふくかぜ・風疹）ワクチンや、DPTなどの不活化ワクチンに含まれる防腐剤（チメロサル・水銀化合物）が発達障害の原因になるのではないかと問題になり、世界中で多数の疫学調査がされ

ましたが、ともに疫学的な関連性は認められず、接種は継続されています。現在では、チメロサールの濃度を下げた製品や添加しない製品が主流になりました。

話題の感染症と予防接種

現在話題になっている感染症の中で、ワクチンで予防できる、あるいは重症化が予防できるものを取り上げ、概説します。

(1) 麻疹

一九七八年以来麻疹ワクチンの定期接種が続けられ流行規模が小さくなっていたのですが、ワクチン未接種者や、一回は接種したけれど年数がたち免疫が弱くなった人を中心に、大勢の中・高・大学生たちが麻疹に罹って社会問題化しました。世界的にも麻疹は天然痘やポリオに次ぐ根絶候補で、日本も二〇一二年までに麻疹の排除を国際公約しています。

そのため、二〇〇六年から麻疹・風疹混合(MR)ワクチンを一歳(二期)と就学前(三期)の二回接種することになり、さらに二〇〇八年から五年間限定で、一回しか接種していない世代に対して中学一年生(三期)と高校一年生(四期)に二回目を接種することに

なりました。しかし中高生自身が積極的に医療機関に接種を受けに行くモチベーションが低いいため三期、四期の接種率が上がりにくい現状があります。

表1に平成二十年度の全国都道府県別麻疹接種率を示しました。一部の市町村では三期で中学校での集団接種を行っている例がありますが、教育委員会や学校の抵抗や無関心もあり、あまり広がりを見せていません。高校は市町村をまたいで登校する生徒が多く、学校での接種にはなお困難があります。

一方、麻疹が学校で流行した場合に、学校保健安全法第十九条（校長は、感染症にかかっており、かかっている疑いがあり、又はかかるおそれのある児童生徒等があるときは、政令で定めるところにより、出席を停止させることができる）に基づいて、予防接種を一回も受けていない児童生徒は麻疹にかかる可能性が高いので学校を休んでもらい、ワクチン接種を受けて再登校させるという措置が二〇〇九年一月に秋田県で行われました。

最近話題になったのが中高生の海外修学旅行です。

二〇〇〇年に麻疹を既に排除している米大陸（米国、カナダ）は麻疹に極めて過敏です。修学旅行中にカナダで生徒が麻疹を発症してしまった学校は、ホテルや病院に全生徒が隔離され、発症予防の注射を打たれ、

完全に人に感染しないことがわかるまで帰りの飛行機にも乗れませんでした。その警戒度は新型インフルエンザの比ではありません。また、学生や専門学校生の実習にMRワクチン接種の義務付けがなされてくると思いますので、三期、四期接種を学校現場でも強く勧奨していただきたいと思います。

(2) 風疹

MRワクチンには風疹ワクチンも含まれています。妊娠中に母親が風疹にかかると先天性風疹症候群児（難聴、心臓病、白内障など）が生まれることがあり、沖縄や本土でも多数の先天性風疹難聴児が聴覚障害児教育を受けてきた歴史がありました。そこで一九七七年から中学生女子のみに風疹ワクチン接種が開始され、一九九四年の法改正以降、男女幼児全員接種による流行阻止を目指しました。しばらく経過措置として中学生での風疹ワクチン接種が残っていましたが、二〇〇六年からMRワクチンの二回接種になりました。

(3) 日本脳炎

日本脳炎の患者数も最近はやや減ってきました。患者が多発していた九州では、かつて毎年小中学校で日本脳炎ワクチンを接種していました。一九九四年の法改正で日本脳炎ワクチンが定期接種に

表1 都道府県別麻疹ワクチン接種率
(2008年度最終評価・接種対象群別結果一覧)

2009年9月4日回収時点

	都道府県	第1期(1歳)	第2期(就学前)	第3期(中学1年)	第4期(高校1年)
1	北海道	95.2	92.3	82.0	79.9
2	青森県	94.3	94.4	91.1	84.9
3	岩手県	95.5	95.1	89.3	89.8
4	宮城県	96.6	92.7	88.9	80.2
5	秋田県	88.2	97.3	94.9	86.3
6	山形県	91.2	95.2	93.7	91.9
7	福島県	92.8	92.5	86.9	81.1
8	茨城県	91.7	93.9	95.1	80.2
9	栃木県	93.7	91.2	92.7	82.4
10	群馬県	93.9	93.5	90.8	82.8
11	埼玉県	93.2	92.1	86.1	74.3
12	千葉県	94.9	92.5	90.1	77.8
13	東京都	95.7	88.3	75.8	60.7
14	神奈川県	93.6	90.1	77.8	63.6
15	新潟県	96.4	95.6	94.2	89.7
16	富山県	93.4	95.5	95.3	88.7
17	石川県	93.9	94.8	92.5	86.6
18	福井県	97.0	96.0	95.5	91.1
19	山梨県	93.8	92.1	85.8	78.9
20	長野県	93.8	93.1	93.6	86.5
21	岐阜県	97.0	91.3	88.3	82.4
22	静岡県	94.1	91.8	89.4	82.1
23	愛知県	95.8	92.5	84.2	81.2
24	三重県	98.5	94.3	86.0	82.1
25	滋賀県	89.1	92.2	85.4	79.8
26	京都府	94.7	92.8	87.3	79.5
27	大阪府	94.1	88.8	77.2	68.1
28	兵庫県	94.0	93.7	85.0	78.8
29	奈良県	92.5	91.1	84.5	79.2
30	和歌山県	93.0	92.1	90.6	82.7
31	鳥取県	95.2	95.3	92.0	86.4
32	島根県	93.6	93.9	91.7	88.8
33	岡山県	94.8	94.2	89.3	79.8
34	広島県	92.3	90.6	81.0	74.1
35	山口県	96.7	91.5	88.9	83.4
36	徳島県	96.1	93.2	90.0	79.4
37	香川県	92.9	93.2	90.8	80.4
38	愛媛県	95.1	95.0	90.6	82.3
39	高知県	93.4	89.9	82.3	78.4
40	福岡県	92.5	91.8	75.7	72.9
41	佐賀県	96.6	96.3	92.3	90.0
42	長崎県	92.0	92.6	89.9	84.6
43	熊本県	90.7	92.8	91.7	84.2
44	大分県	93.4	91.5	85.7	79.6
45	宮崎県	95.2	91.5	88.4	81.4
46	鹿児島県	93.5	88.8	83.1	83.4
47	沖縄県	97.9	88.1	84.3	76.8
	全国	94.3	91.8	85.1	77.3

出所：厚生労働省調査(2009年)より。

なつたのを機に（それまでは毎年の臨時接種）、幼児期の一期（三回接種）の後は、小学生と中学生の接種に追加接種を絞り込みました。しかし、二〇〇五年にワクチンの副作用問題で国が積極的に日本脳炎ワクチンの接種を勧めることを差し控え、また中学生の三期接種は廃止されました。

二〇〇九年六月から新しいタイプの日本脳炎ワクチンの接種が始まっています。旧ワクチンはマウスの脳でウイルスを増やしていましたが、新ワクチンは試験管内の細胞でウイルスを増やしています。

(4) ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン

ヒトパピローマウイルス16型、18型が女性の子宮頸ガンの主因であることがわかり、それらに対して予防ワクチンが海外で作られ、二〇〇九年に日本でも承認されました。米国や豪州、韓国などでは思春期の女子に接種が始まっています。日本でも、どの年齢層に接種すべきか議論中ですが、性交渉デビュー前の接種が必要なので、十一〜十四歳頃の接種案が有力です。近々、任意接種で始まる予定です。

(5) 水痘

水痘ワクチンは米国では小児全員が二回接種することになっていますが、わが国では任意接種のため約三

割の小児が接種を受けていますが、定期接種化が期待されています。成人で罹患すると重症化しやすいので、ワクチン接種が勧められます。

(6) おたふくかぜ

流行性耳下腺炎、ムンプスともいいます。おたふくかぜは全身感染症で、髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎など、合併症の多い病気です。おたふくかぜによる難聴は通常片側ですが、高度難聴で治らない例が多く、一〇〇〇人に一人というデータが最近日本で出されました。ワクチンによる髄膜炎も低い頻度ながらありますが、任意接種が勧められます。

(7) 百日咳

成人の百日咳の増加が最近話題になっています。そこで、十一〜十二歳で接種するDT（ジフテリア、破傷風混合）ワクチンの代わりに、DPT（DTに百日咳を加えた）ワクチンを接種する動きが世界的にあり、日本でも試験接種中です。

(8) 破傷風

今の子どもたちはDPTワクチンを接種していますのでほとんど破傷風になりませんが、四十歳以上の人たちはワクチンを受けていませんので、いつでもかかる可能性があります。実際に日本における破傷風患者

はほとんどが四十歳以上の中高年です。破傷風菌はこの土の中にもいる菌ですので、ワクチンを受けない方は破傷風ワクチンの接種をお勧めします。

(9) B型肝炎

わが国では、中高年の約二%がB型肝炎のキャリアー（保因者）です。キャリアーの母から生まれた子どもにはワクチン接種が行われ、母子感染をよく防いでいますので、今の子どもたちの中にはほとんどキャリアーがいません。

キャリアーの人も通常の学校生活では人にうつしません。血液を介して感染しますので、出血時の処置に気をつけるとともに、医療、福祉、教育関係者はあらかじめワクチンを接種しておきます。

(10) インフルエンザ

豚由来の新型インフルエンザウイルスA/H1N1の世界的流行が続いています。本号発刊時には日本でも流行のピークを迎えているのではないかと思えます。谷口清州先生が別稿で詳しく述べられているのでそれをお読みください。

新型インフルエンザワクチンが作られましたが生産量に限りがありますので、「国による事業」により、医療従事者や重症化しやすい人を優先接種します。そ

の中には一歳〜小学校三年生の小児も含まれます。

インフルエンザワクチンは、感染を防ぐ力が他のワクチンより弱く、接種していてもかかる人がかなりあります。効果は限定的で、万能でないことを知っておきましょう。また外国産のワクチンは国産と製造方法が違いますので、臨床試験の結果を待つて具体的な接種方針が決まるでしょう。

(11) BCG

結核のワクチンです。結核予防法改正前は幼児期の初回接種に加えて、小学校一年生と中学校一年生でツベルクリン反応を行い、陰性者にはBCGを接種していました。しかしBCGの追加接種効果が確認できないので中止されました。

現在は乳児期の接種のみ残っていますが、塾などで集団感染が絶えまませんので、結核にはなお要注意です。

(12) ポリオ

一九六〇年前後に大流行したポリオ（脊髄性小児まひ）は、ポリオ生ワクチンによって完全に排除されました。しかし、極めてまれではありますが、生ワクチンによるまひがおこりますので、現在不活化ワクチンへの切り替えのため、新ワクチンが開発中です。

米国の学校予防接種法

米国では学校予防接種法という州法があり、決められたワクチンを決められた回数接種しないと、幼稚園や学校に入学できない制度があります。宗教的、医学的な理由で受けないことは許されず、日本人の海外留学のときには相手国のリクエストに応じて追加の予防接種が必要になります。米国ではワクチンで予防できる病気は極力予防しようという考えが強いので、ワクチンの数も多くなっています。

日本でも学校入学に予防接種義務を課すべきとの考えもありますが、歴史的な経緯もありますので、国民が病気の重症度やワクチンの有効性をよく理解して、すすんで接種を受けてほしいものです。

教育実習と予防接種

私の施設にも、大学や専門学校の実習生がよく実習に来られます。実習生には一般的な健康診断の他、検便が要求されていますが、これからは麻疹、風疹ワクチン（またはMRワクチン）の二回接種を求めることが

必要でしょう。さらに、水痘やおたふくかぜのワクチンも接種も求められます。

新任教員も、子どもたちに病気をうつさず、子どもたちから病気をうつされないよう、麻疹、風疹、水痘、ムンプス、B型肝炎などのワクチンは就職の際に接種を受けておくべきでしょう。

予防接種教育

予防接種が有効に実施されれば病気が少なくなり、病気の怖さが見えなくなりワクチンの必要性が実感できなくなります。一〇〇%有効で、一〇〇%安全なワクチンはありません。何のために何を接種するのか、常に正確な情報を国民に提供しながら理解を求め、いくことが感染症対策の大前提です。

今までわが国の保健教育の中では、予防できる病気のことやワクチンのことを教えることが非常に少なかったと思います。自分で自分を守ること、そのことが結果として感染症の流行を抑制して他の人の感染予防にもなるという公衆衛生教育、ワクチン教育が必要な時代だと思っています。

Neonatal pertussis presenting as acute bronchiolitis: direct detection of the *Bordetella pertussis* genome using loop-mediated isothermal amplification

Akari Nakamura · Takashi Sakano ·
Tetsuo Nakayama · Hiroko Shimoda ·
Yasuyuki Okada · Ryuzo Hanayama ·
Katsuhiko Nomoto · Tetsushi Suto ·
Yoshihisa Kinoshita · Takeki Furue · Hiroaki Ono ·
Toshiyuki Ohta

Received: 19 January 2008 / Accepted: 14 April 2008 / Published online: 6 June 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract We report a 28-day-old female infant with pertussis presenting as severe acute bronchiolitis with cyanosis. On admission, the patient's symptoms were similar to those of acute bronchiolitis. However, occasional apneic episodes with cyanosis and peripheral lymphocytosis suggested neonatal pertussis and prompted us to examine the presence of *Bordetella pertussis* using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) based on the insertion sequence IS481. LAMP of the nasopharyngeal and intratracheal aspirates was positive for *B. pertussis* and a diagnosis of neonatal pertussis was made. As the clinical features of pertussis in neonates and early infancy are not characteristic, LAMP is a useful tool for rapid diagnosis of *B. pertussis* infection.

Keywords *B. pertussis* · Bronchiolitis · LAMP · Neonatal pertussis

Abbreviations

LAMP Loop-mediated isothermal amplification

Case report

A 28-day-old female infant, who was born at 39 weeks gestation weighing 2,928 g, was referred to us because of cough, wheezing, and cyanosis. The infant had begun to have manifestations of mild viral upper respiratory tract infection at the age of 21 days. The respiratory symptoms worsened abruptly and cyanosis was observed on the day before admission. The child's mother and 6-year-old sister, who had both received DPT vaccination, had complained of mild coughs two weeks before the onset of the patient's illness, but had not been treated with any antibiotics.

On admission to our hospital, the patient was dyspneic without pyrexia, and oxygen saturation decreased to 88% during a fit of coughing. The heart rate was 160/min and the respiratory rate was 45–60/min. Routine hematological tests showed a white blood cell count of 28,600/ μ l with a lymphocyte count of 16,331/ μ l, and C-reactive protein was 0.04 mg/dl. Chest X-ray showed mild pulmonary emphysema. The nasopharyngeal fluid was negative on immunoassays for respiratory syncytial virus, influenza A and B, and adenovirus. The patient's symptoms on admission strongly suggested bronchiolitis. In addition, the apneic episodes with cyanosis and lymphocytosis suggested

A. Nakamura · H. Shimoda · Y. Okada · R. Hanayama ·
K. Nomoto
Department of Pediatrics, National Hospital Organization,
Higashi-Hiroshima Medical Center,
Higashi-Hiroshima, Japan

T. Sakano (✉) · T. Suto · Y. Kinoshita · T. Furue · H. Ono ·
T. Ohta
Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital,
1-5-54, Ujinakanda Minamiku, Hiroshima, Japan
e-mail: t-sakano@hph.pref.hiroshima.jp

T. Nakayama
Laboratory of Viral Infection I,
Kitasato Institute for Life Sciences,
Tokyo, Japan

A. Nakamura
Jike 513, Saijo-cho,
Higashi-Hiroshima, Hiroshima 739-0041, Japan
e-mail: nakamura_akari@hiro-hosp.jp

neonatal pertussis. Initially, the patient was treated with piperacillin and hydrocortisone. However, her condition deteriorated and she developed severe apnea and bradycardia during the night after admission. Chest X-ray indicated the presence of atelectasis in the upper lobe of the right lung. Following increasing respiratory distress over the next two days, intubation was required, and she was ventilated at high pressure. Clarithromycin was started on day three after admission. Despite undergoing mechanical ventilation, the patient had frequent episodes of severe apnea with bradycardia and required manual ventilation for recovery. Nasopharyngeal and intratracheal aspirates obtained on day five were positive for *Bordetella pertussis* using a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay based on the insertion sequence IS481 target (Fig. 1). PCR analyses of the nasopharyngeal and intratracheal aspirates were also positive for *B. pertussis* (data not shown). Viral isolation and bacterial cultures from intratracheal aspirates were negative. The patient made favourable progress from the fifth day of intubation and ventilation was stopped on the eighth day. Piperacillin and clarithromycin were continued for eight days and three weeks, respectively. LAMP remained positive 30 days after initiation of treatment, when the infant had no clinical manifestations of pertussis, and was finally negative for the presence of the *B. pertussis* genome on the 33rd day. LAMP was negative for *B. pertussis* in the patient's parents and sister.

Discussion

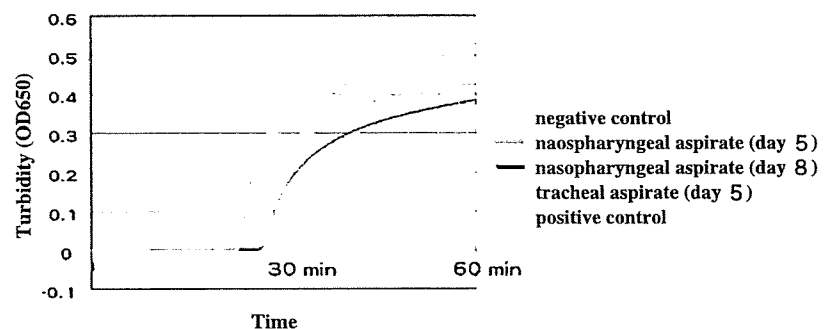
Young infants with *B. pertussis* infection present with atypical symptoms, including apnea, cyanosis, and wheezing, and the laboratory findings, like leukocytosis and lymphocytosis, are not always specific. Therefore, such cases are often treated as acute bronchitis or bronchiolitis. The initial manifestations found in our patient strongly suggested that she had contracted acute bronchiolitis. Manifestations such as bronchiolitis are not rare in early infantile pertussis, and Sotomayor et al. reported that a diagnosis of bronchiolitis or pneumonia was made in 14 of

46 infantile pertussis cases in the early stages [1]. Although pertussis can be diagnosed from culture and serological studies, culture requires 7–10 days to isolate *B. pertussis* and serology is frequently negative in young infants with pertussis, like our patient. Confirmation of the diagnosis by serology requires acute- and convalescent-phase sera, delaying the diagnosis of *B. pertussis* infection.

PCR is more sensitive than culture-based methods and is not readily affected by prior antibiotic therapy. Its main disadvantage is that PCR assays have limited availability, and false positives can occasionally occur [2]. In our case, *B. pertussis* was detected using both LAMP and PCR. LAMP has been developed as a novel method to amplify DNA, and it has been reported to be a rapid method for the diagnosis of *B. pertussis* infection that requires only about 60 min and is less expensive than PCR [3]. The sensitivity and specificity of LAMP for *B. pertussis* are 83 and 95%, respectively [4]. The LAMP assay promises to become a useful tool for the rapid diagnosis of pertussis in clinical laboratories without requiring specific equipment, such as a thermal cycler and electrophoresis system. As cross-reactivity with *B. bronchiseptica* in IS481-based PCR has been reported, the possibility that a LAMP assay based on an IS481 target might also cross-react with *B. bronchiseptica* cannot be excluded completely [5]. However, with few exceptions, *B. bronchiseptica* is not pathogenic in humans, and our patient had certainly contracted *B. pertussis* infection.

Of particular interest is the persistence of a positive LAMP reaction long after commencing treatment. Bonacorsi et al. reported a very-low-birth-weight neonate in whom treatment with josamycin was unsuccessful and PCR for *B. pertussis* was positive for 78 days after the initial treatment [6]. The reason for the persistence of positive DNA results remains unclear, but the high sensitivity of LAMP and the difficulty of eliminating pathogens in infants with compromised immunity may contribute to long-term persistence of the *B. pertussis* genome. Further studies of culture- and genome-based methods for the detection of *B. pertussis* are required to clarify the optimal duration of treatment for neonatal *B. pertussis* infection.

Fig. 1 The results of LAMP for detecting the *Bordetella pertussis* genome. LAMP of nasopharyngeal (on days 5 and 8) and tracheal (on day 5) aspirates showed a positive reaction within 30 min



References

1. Bonacorsi S, Farnoux C, Biget P, Caro V, Aizenfisz S, Benhayoun M, Aujard Y, Guiso N, Bingen E (2006) Treatment failure of nosocomial pertussis infection in a very-low-birth-weight neonate. *J Clin Microbiol* 44(10):3830–3832
2. Kamachi K, Toyozuami-Ajisaka H, Toda K, Soeung SC, Sarath S, Nareth Y, Horiuchi Y, Kojima K, Takahashi M, Arakawa Y (2006) Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. *J Clin Microbiol* 44(5):1899–1902
3. Senanayake S (2007) Pertussis in Australia today. A disease of adolescents and adults that can kill infants. *Aust Fam Physician* 36 (1–2):51–56
4. Sotomayor J, Weiner LB, McMillan JA (1985) Inaccurate diagnosis in infants with pertussis. An eight-year experience. *Am J Dis Child* 139:724–727