1．百日咳毒素と分泌機構

蒲地 一成*

百日咳は細菌感染による呼吸器感染症であり，先進国では青年・成人層の感染が新たな問題となっている。本感染症のおもな原因菌は百日咳菌であり，主要病原因子として百日咳毒素を産生する。本毒素はADP（アデノシン二リン酸）リボシル基転移酵素活性を有するA-B毒素であり，毒素を構成するS1～S5サブユニットは菌体のペリプラズマにおいて会合後，タイプⅣ分泌装置を介して菌体外に分泌される。その後，百日咳毒素はエンドサイトーシスにより宿主細胞に取り込まれ，Gタンパク質をADPリボシル化することによりシグナル伝達物質であるサイクリックAMP（アデノシン一リン酸）の過剰生産を引き起こす。

Key Words：百日咳菌／再興感染症／百日咳毒素／タイプⅣ分泌装置

Ⅰ はじめに

百日咳はワクチン予防可能疾患（Vaccine Preventable Diseases：VPD）のひとつであり，おもにワクチン接種前の乳児または未接種の小児が感染する。わが国では1948年に百日せきワクチンが導入され，ワクチンの普及とともに百日咳患者は激減した。しかし，現行ワクチンの免疫持続期間は6～10年とされ，先進国ではワクチン効果が減弱した青年・成人層の感染が新たな問題となっている。わが国でも2002年以降，成人患者が急増傾向にあり，2008年の百日咳患者は過去10年間で最多の報告数を示した[1]。本稿では，世界の百日咳の現状を紹介するとともに，百日咳菌の主要病原因子である百日咳毒素についてその構造と分泌機構を概説する。

Ⅱ 百日咳の現状

1．世界の現状

WHO（世界保健機関）によると，2003年に世界で発生した百日咳患者数は1,760万人，死亡数は27.9万人，その90%が発展途上国の乳幼児であると見積もられている。百日咳の流行はワクチン接種率の低い発展途上国で散発し，近年ではアフガニスタンとスーダンで大規模な流行が発生した。一方，先進国では1996年～1997年にオランダで流行が認められ，ワクチン既接種者も高い罹患率を示した[2]。現在，先進国では大規模な流行を認めることはないが，米国，オランダ，オーストラリアなどでは百日咳患者が増加傾向にある（図1）。米国では1980年代から3～4年周期の流行を維持したまま徐々に増え続け，2004年には1964年以来最高の25,827人を記録した。これは，青年・成人層での罹患者増加がおもな原因とされ，2004年の成人患者は全患者の27%を占めた[3]。米国では百日咳を再興感染症と位置付け，2005年に成人用百日せきワクチン（Tdap）の使用を認可した。

2．日本の現状

わが国では，小児科定点把握の五類感染症とし

Pertussis toxin secretion and translocation by *Bordetella pertussis*

*国立感染症研究所・細菌第二部 室長 Kazunari Kamachi

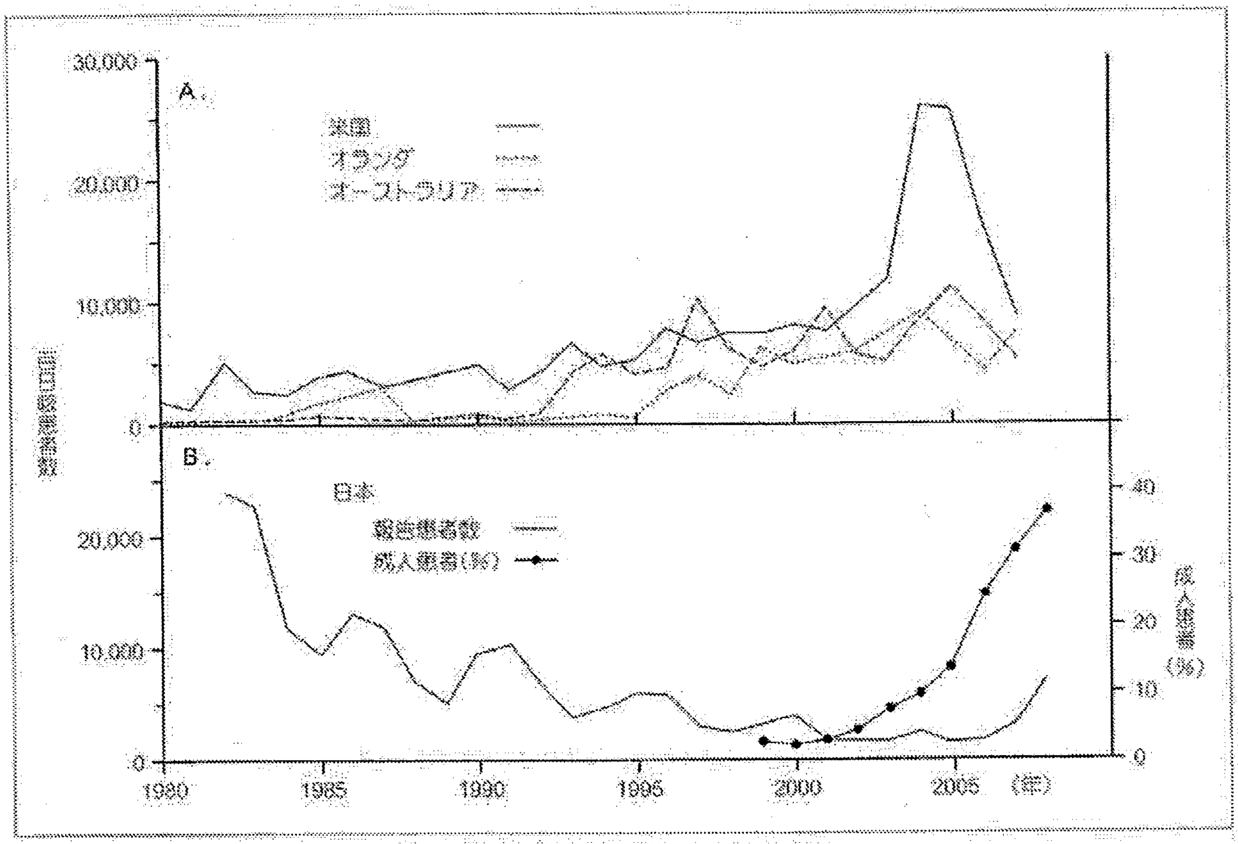

図1　世界における百日咳患者の発生動向

A：米国，オランダ，オーストラリア（WHO のサーベイランスデータによる）
B：日本（厚生労働省感染症発生動向調査事業による）

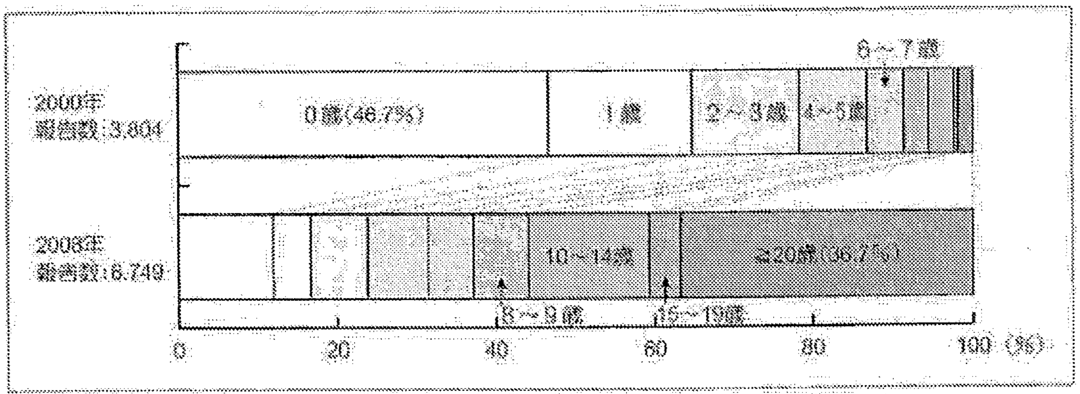

図2　わが国の2000年と2008年における百日咳報告患者の年齢分布

2000年の成人患者は全体の2.2%であったが，2008年では36.7%を占めた。
（厚生労働省感染症発生動向調査事業による）

VPD（Vaccine Preventable Diseases：ワクチン予防可能疾患）
WHO（世界保健機関）

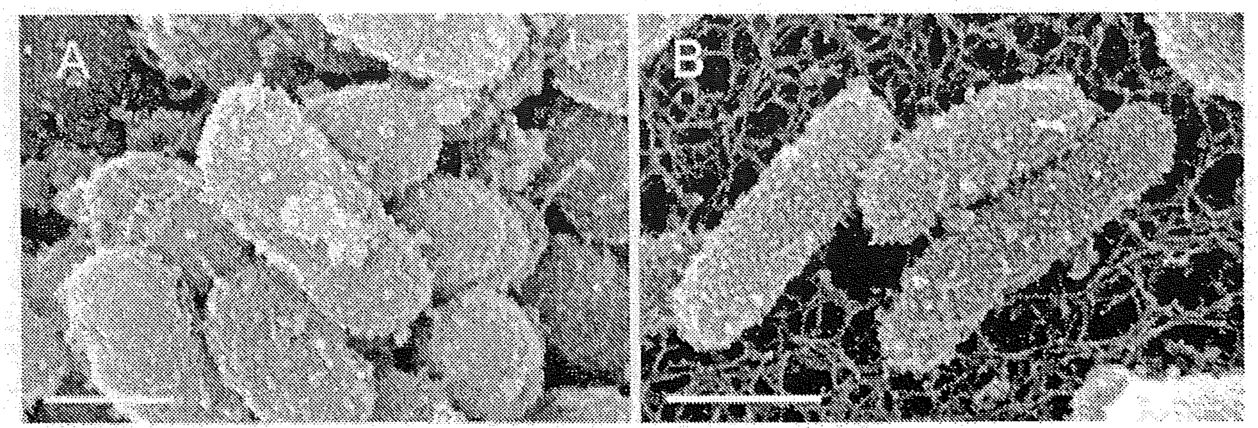

図３　百日咳菌とパラ百日咳菌の電子顕微鏡像

A：百日咳菌東浜株　B：パラ百日咳臨床分離株　(Bar = 0.5 μm)

百日咳の原因菌は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）とパラ百日咳菌（*Bordetella parapertussis*）であり，両菌ともに非運動性のグラム陰性短桿菌である。

て全国約3,000の医療機関から毎週患者数が報告されている。わが国の患者発生数を見ると，百日咳は1995年頃まで4年周期の流行をくり返していたが，その後流行は徐々に小さくなり，2000年以降では流行の痕跡を認めるだけとなった（**図1**）。しかし，2002年以降成人患者の急増が認められ，2008年には全報告数の約4割を占めた[1]。2000年と2008年における患者年齢を比較すると，20歳以上の患者は2000年で全体の2.2%であったが，2008年には36.7%にまで増加した（**図2**）。一方，0歳児の患者は2000年に46.7%を示したが，2008年には12.0%にまで減少した。わが国では乳幼児の患者数は減少傾向にあり，現行のワクチン接種プログラムは小児に対しては有効に働いているといえる。

Ⅲ　病原体

百日咳の原因菌は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）とパラ百日咳菌（*Bordetella parapertussis*）であり，両菌ともに非運動性のグラム陰性短桿菌である（**図3**）。百日咳菌とパラ百日咳菌は動物に感染する気管支敗血症菌（*Bordetella bronchiseptica*）を共通の祖先とし，両者の遺伝的相同性は高い。百日咳菌は飛沫感染により伝播され，ヒトの気管支および小気管支の粘膜上皮細胞または繊毛間で増殖する。その感染力は非常に強く，患者の上気道分泌物の飛沫や直接接触により経気道的に伝播される。尚，百日咳流行においてパラ百日咳菌はほとんど検出されないことから，流行はおもに百日咳菌に起因すると考えられている。また，パラ百日咳菌は百日咳菌に比較してその分離症例は少なく，本菌については不明な点が多く残されている。

百日咳菌は，百日咳毒素，アデニル酸シクラーゼ毒素，繊維状赤血球凝集素，線毛，パータクチンなどの病原因子を産生し，その多くは*Bordetella*属細菌に共通して認められる。百日咳菌に特徴的な病原因子は百日咳毒素（**PT**）であり，パラ百日咳菌を始めとする他の*Bordetella*属細菌はPTを産生しない。本毒素は分子量105-kDaのタンパク毒素であり，白血球増多作用，ヒスタミン感受性亢進作用，インスリン分泌促進といった多様な生物活性を示す。無毒化されたPTトキソイドはすべての精製百日せきワクチンに含まれ，百日せきワクチンに必須な防御抗原である。百日咳菌とパラ百日咳菌の大きな違いはPTの産生能にあり，パラ百日咳菌は毒素遺伝子のプロモーターに変異があるためPTを産生することができない。PT

PT（百日咳毒素）

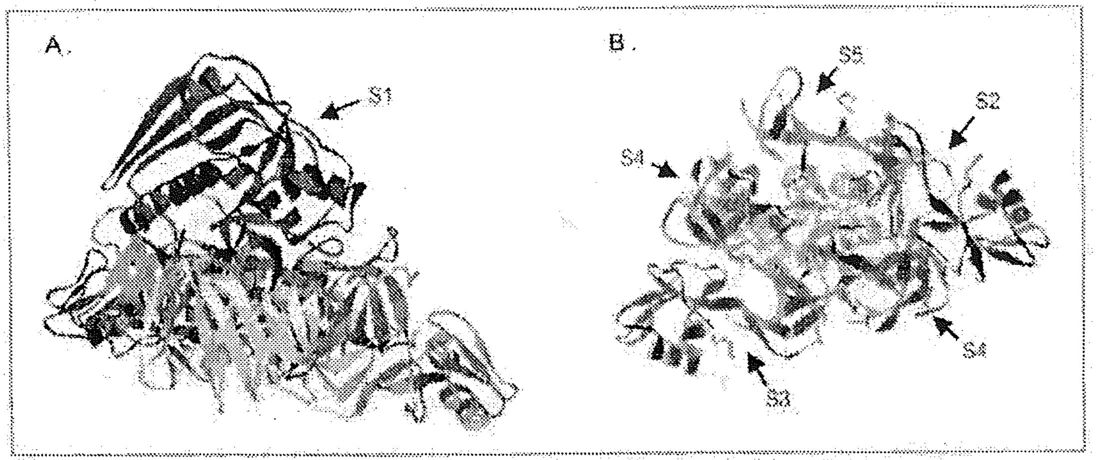

図4　百日咳毒素の立体構造

A：暗色部分はS1サブユニット，明色部分は宿主細胞への吸着を担うBオリゴマー
B：Bオリゴマーを底部から見た図　　(文献8より引用)

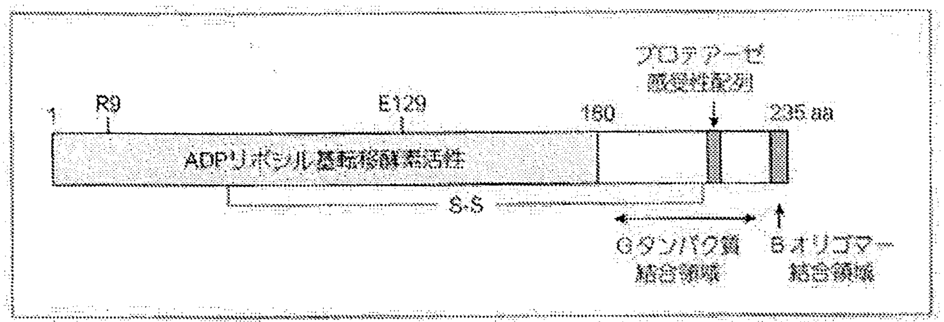

図5　百日咳毒素S1サブユニットの一次構造

R9（9位アルギニン）とE129（129位グルタミン酸）はADPリボシル基転移酵素活性に重要なアミノ酸残基。　　(文献6，7より引用)

産生能との関係は不明であるが，一般にパラ百日咳菌の感染は百日咳菌感染よりも症状が軽いとされている。尚，その他の毒素としてタイプIII分泌装置により分泌される機能タンパク質（エフェクター）が上げられ，近年一部の百日咳菌で発現することが報告された[4]。このエフェクターは菌体からニードル様の装置を介して直接宿主細胞に注入され，宿主の免疫系を破壊することにより菌の定着を容易にすると考えられている。

IV　百日咳毒素の構造

PTはADP（アデノシン二リン酸）リボシル基転移酵素活性を持つS1サブユニット（Aプロトマー）と，宿主細胞への付着を担うBオリゴマーからなるA-B毒素である（**図4**）。S1サブユニットは宿主のGタンパク質αサブユニット（Gi）にADPリボシル基を付加することにより，シグナル伝達物質である（サイクリックアデノシン一リン酸）cAMPの過剰生産をもたらす。S1サブユニットは235個のアミノ酸からなり，N末端から41位と201位のシステイン残基がジスルフィド結合（SS結合）を形成する（**図5**）。このSS結合の解裂は*in vitro*での活性発現に必要とされるが，宿主細胞内での必要性はまだ明らかとなっていな

ADP（アデノシン二リン酸）　　cAMP（サイクリックアデノシン一リン酸）

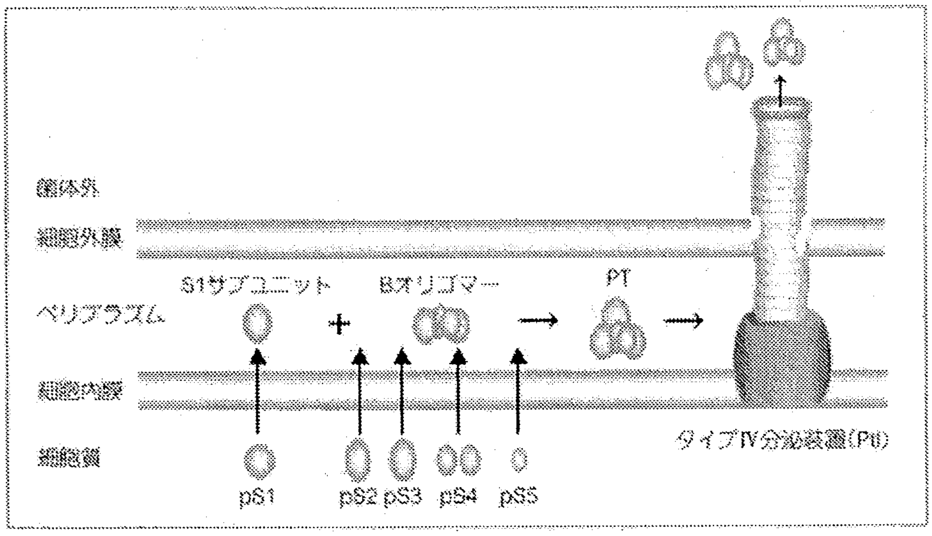

図6 百日咳毒素の分泌モデル

S1からS5サブユニットは細胞質でシグナルペプチドを持つ前駆体(pS1～pS5)として合成され，ペリプラズムに移行する。シグナルペプチドの切断後，ホロ毒素として会合し，タイプⅣ分泌装置であるPtlを介して菌体外に放出される。

(文献10，11より引用)

い。S1サブユニットの毒素活性ドメイン(C180)はN末端から180アミノ酸残基までであり，C末端側はBオリゴマーとの会合を担う。また，C末端側はGタンパク質に対し親和性が認められ，S1サブユニットとGタンパク質の接触の際に有利に働くと考えられている。ADPリボシル基転移酵素活性の発現に重要なアミノ酸は9位のアルギニン残基と129位のグルタミン酸残基であり，これらのアミノ酸を置換した変異毒素(PT-9K/129G)は酵素活性ならびに生物活性を消失する[5]。このPT-9K/129Gは高い抗原性を有することから，過去には国外で安全性の高い百日せきワクチン抗原として用いられた時期があったが，現在では使用されていない。尚，毒素活性ドメインに変異を導入したC180-9K/129GはDNAワクチンとしてマウスに投与した場合，単独で免疫防御活性を誘導することが可能である[6,7]。

Bオリゴマーは異なる4種のサブユニット(S2，S3，S4，S5)から構成され，リンパ球増殖促進作用，すなわちマイトジェン活性を有する。S2～S5サブユニットは非共有結合によりS2-S4-S3-S4-S5の順で会合し，リング状の環状構造を示す[8](**図4**)。S2とS3サブユニットのアミノ酸相同性は70%と高く，その役割は宿主の細胞表面に存在するレセプターとの結合と考えられている。但し，S2サブユニットをS3，またS3サブユニットをS2に入れ替えた変異毒素はその生物活性に違いが認められることから，両サブユニットはそれぞれ異なるレセプターを認識するものと考えられている[9]。

Ⅴ 百日咳毒素の分泌機構

PTを構成するS1～S5サブユニットは細胞質でタンパク質に翻訳後，細胞内膜と外膜のペリプラズム間隙に輸送される。細胞内膜を通過する際，各サブユニットのシグナルペプチドは切断され，成熟型となったサブユニットはペリプラズム中で会合する(**図6**)。その後，PTはタイプⅣ分泌装置である**Ptl** (pertussis toxin liberation) システムを介して，菌体外に放出される[10,11]。このタイプⅣ分泌装置は9種類のポリペプチド(PtlA～PtlH)から構成され，*ptl*遺伝子はPTをコード

Ptl (pertussis toxin liberation)

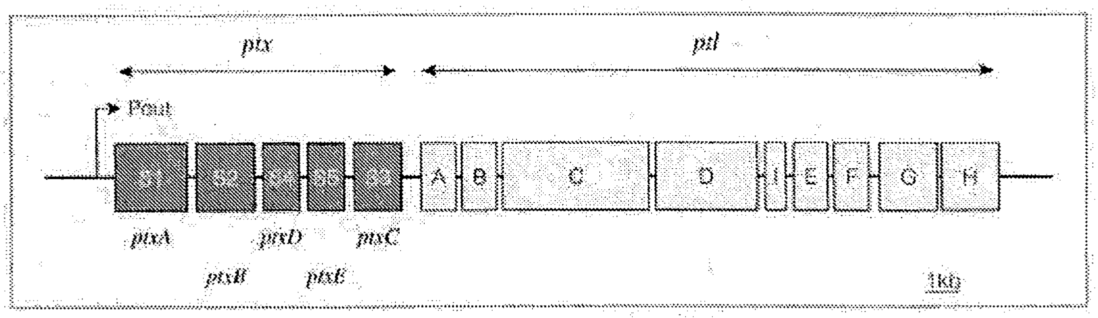

図7　百日咳毒素の遺伝子構造

百日咳毒素をコードする *ptx* の下流にはタイプⅣ分泌装置をコードする *ptl* が存在する。*ptx* と *ptl* はオペロンを形成し、*ptxA* の上流にある転写開始点（Pout）を用いて転写される。

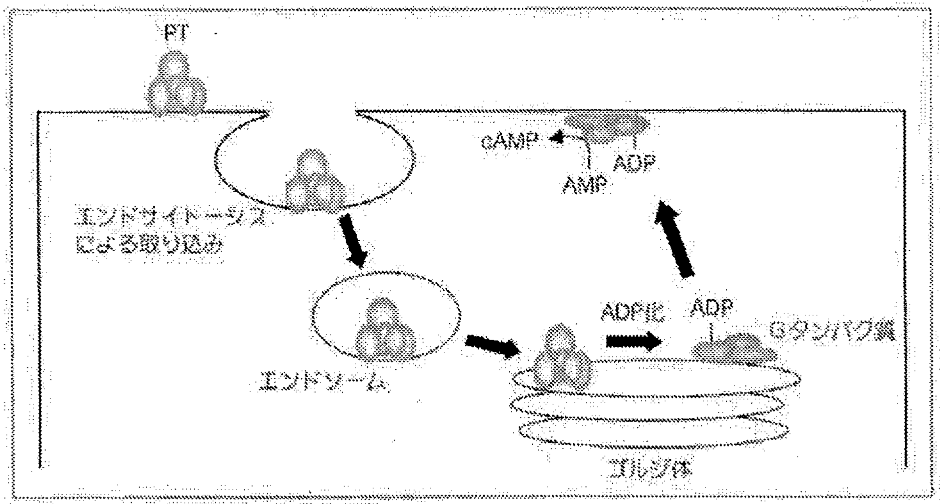

図8　宿主細胞における百日咳毒素のGタンパク質修飾モデル

S1 サブユニットはGタンパク質 α サブユニットのシステイン残基を NAD$^+$ を用いて ADP リボシル化する。　　（文献 12, 13 より引用）

する *ptx* 遺伝子（*ptxA* ～ *ptxC*）の下流に *ptx-ptl* オペロンとして存在している（**図7**）。百日咳菌ではタイプⅣ分泌装置に依存する病原因子は PT 以外に見出されておらず，この Ptl システムは PT に専用の分泌装置と考えられる。ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）などではタイプⅣ分泌装置を介して直接毒素を宿主細胞に注入することが可能であるが，現在のところ百日咳菌の Ptl システムにその働きはないと考えられている。尚，プロモーター変異により PT を産生できない *B. parapertussis* と *B. bronchiseptica* にも *ptl* 遺伝子が存在することが明らかとなっている。

菌体外に放出された PT は宿主細胞のレセプターに結合後，エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ，エンドソームとゴルジ体を経由してGタンパク質に到達すると考えられている[12,13]（**図8**）。PT の細胞内輸送に関しては不明な点が多いが，Gタンパク質 α サブユニットのシステイン残基は PT により **NAD$^+$**（酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）を用いて ADP リボシル化される。尚，コレラ毒素を始めとする多くの A-B 毒素ではその活性発現にプロテアーゼによるプロセッシングを必要とするが，S1 サブユニットの活性化にプロセッシングは不要といわれてい

NAD$^+$（酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）

る[18]。また，S1 サブユニットにはユビキチンの標的となるリジン残基が存在しない。ユビキチンは細胞内で不要なタンパク質を細胞から除去するという重要な役割を担っており，リジン残基を持たない S1 サブユニットはプロテアソームによるタンパク分解系から免れるために有効と考えられている[15]。

Ⅵ おわりに

遺伝子技術の進歩により，百日咳菌が産生する多くの病原因子を分子レベルで理解することが可能となった。遺伝子ノックアウト技術は PT がタイプⅣ分泌装置を介して分泌されること，また X 線結晶解析は PT がコレラ毒素や志賀毒素と同様な高次構造を有することを明らかにした。現在までに PT の分子基盤はほとんど整備されたといえるが，その一方で，百日咳感染症における PT の役割，たとえば PT と病態との関係は依然不明のままである。本稿でも解説したように，先進国では百日咳の成人患者が増加しており，「成人から子ども」への感染防止が急務となっている。今後は毒素研究により得られた知見を百日咳の感染制御，すなわち予防・診断・治療などの研究に役立てることが重要となる。

文 献

1) 百日咳2008年．感染症発生動向調査週報(IDWR)，2009年3週号．http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/IDWR0903.html
2) de Melker HE, et al：Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of The Netherlands：observations on surveillance data. Emerg Infect Dis **6**：348-357, 2000
3) Guris D, et al：Changing epidemiology of pertussis in the United States：increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. Clin Infect Dis **28**：1230-1237, 1999
4) Fennelly NK, et al：*Bordetella pertussis* expresses a functional type Ⅲ secretion system that subverts protective innate and adaptive immune responses. Infect Immun **76**：1257-1266, 2008
5) Pizza M, et al：Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. Science **246**：497-500, 1989
6) Kamachi K, Arakawa Y：Expression of C terminally truncated form of pertussis toxin S1 subunit effectively induces protection against pertussis toxin following DNA-based immunization. Infect Immun **72**：4293-4296, 2004
7) Kamachi K, Arakawa Y：Development of safer pertussis DNA vaccine expressing non-toxic C180 polypeptide of pertussis toxin S1 subunit. Vaccine **25**：1000-1006, 2007
8) Stein PE, et al：The crystal structure of pertussis toxin. Structure **2**：45-57, 1994
9) Raze D, et al：Genetic exchange of the S2 and S3 subunits in pertussis toxin. Mol Microbiol **60**：1241-1250, 2006
10) Backert S, Meyer TF：Type Ⅳ secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. Curr Opin Microbiol **9**：207-217, 2006
11) Shrivastava R, Miller JF：Virulence factor secretion and translocation by *Bordetella* species. Curr Opin Microbiol **12**：88-93, 2009
12) Xu Y, Barbieri JT：Pertussis toxin-mediated ADP-ribosylation of target proteins in Chinese hamster ovary cells involves a vesicle trafficking mechanism. Infect Immun **63**：825-832, 1995
13) Finck-Barbancon V, Barbieri JT：Preferential processing of the S1 subunit of pertussis toxin that is bound to eukaryotic cells. Mol Microbiol **22**：87-95, 1996
14) Carbonetti NH, et al：Proteolytic cleavage of pertussis toxin S1 subunit is not essential for its activity in mammalian cells. BMC Microbiol **5**：7, 2005
15) Worthington ZE, Carbonetti NH：Evading the proteasome：absence of lysine residues contributes to pertussis toxin activity by evasion of proteasome degradation. Infect Immun **75**：2946-2953, 2007

特集　世界標準にはるかに及ばないわが国の予防接種体制

インフルエンザ菌b型ワクチン

富　樫　武　弘

別　刷
日本医師会雑誌
第138巻・第4号
平成21（2009）年7月

インフルエンザ菌b型ワクチン

富樫武弘

キーワード　細菌性髄膜炎　Hibワクチン　定期接種

はじめに

長い間わが国の小児科医が待ち望んでいたインフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンが2008年12月19日発売された．フランスのサノフィパスツール社の製品でアクトヒブ®（ActHIB®）である．Hibによって乳幼児期に発症する細菌性髄膜炎をはじめとする全身感染症を予防するには，このワクチンを広く接種する必要がある．本稿では，わが国のHibによる全身感染症とHibワクチンの現状を概説する．

Ⅰ．細菌性髄膜炎

細菌性髄膜炎は小児にとって最重症な感染症であり，罹患すると時に死亡したり重篤な神経系の後遺症を遺す．そしてその起因菌はインフルエンザ菌が常に首位を占めている．

インフルエンザ菌は莢膜の有無によって莢膜型と無莢膜型に分類され，莢膜型はa～fの6種類の血清型に分類される．中耳炎などの局所感染症を引き起こす菌が無莢膜型であるのに対して，髄膜炎，肺炎，喉頭蓋炎など菌血症を伴う全身感染症を引き起こす菌は主に莢膜型で，そのほとんどがb型（Hib）である．

1996～1997年に6都道府県で実施された前向き調査[1]によると，インフルエンザ菌髄膜炎の罹患率は8.6人（5歳未満人口10万人対）であり，年間患者数は500人以上となる．全身感染症の頻度に関して，石和田らは千葉県の調査で2003年の8.3人（5歳未満人口10万人対）が2005年には16.5人と年々増加していると報告し[2]，西村らは2003年から4年間の調査で髄膜炎の頻度が30.9人（5歳未満人口10万人対）と報告している[3]．前述6都道府県の調査では約60%が2歳未満であり，予後は死亡4.7%，硬膜下水腫，聴力障害，てんかんなどの後遺症を遺した児が23.3%であった．さらに近年Hibの薬剤耐性が進み，2000年には10%以下であったβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（BLNAR）株が2006年には44.9%を占めるに至った[4]．

臨床症状は高熱，頭痛，悪心・嘔吐，不機嫌，けいれんなどであるが，病初期は風邪などの症状とよく似ており，早期診断が難しい．

Ⅱ．Hibワクチンとその効果

Hib感染症の防御はHibがもつ莢膜多糖体（polyribosyl ribitol phosphate；PRP）に対する抗体が担う．Hibワクチンは当初PRPワクチンとして米国で開発され，1985年認可された．ところが，PRP単独では18か月未満児で十分な免疫原性を発揮できなかった．そこでPRPにキャリア蛋白を結合させたHib結合体ワクチンが開発され，1990年に2か月以上の児に接

Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine
Takehiro Togashi：Sapporo City University School of Nursing
札幌市立大学看護学部客員教授

種可能となった．このワクチンが広く接種された結果，米国のインフルエンザ菌髄膜炎の罹患率は，1984年24.0人（5歳未満人口10万人対）から1991年3.7人へと著減した[5)]．

Hib結合体ワクチンはすでに94か国で小児の定期予防接種プログラムに組み込まれている．WHOは1998年にこのワクチンを定期予防接種プログラムに組み込むことを推奨した．

筆者は2000年2月～2002年6月の間に全国19の施設の小児科で，2～6か月齢の健康乳児を対象に，Hibワクチンの安全性と有効性（免疫原性）試験を行った[6)]．用いたワクチンはフランスのサノフィパスツール社にて開発・製造されたPRP-Tワクチン（アクトヒブ®）である．1バイアル中にHib多糖体10μgを含む凍結乾燥製剤で，使用前添付溶剤0.5mlで溶解して皮下接種した（図1）．初回接種として3回（3～8週間隔），その1年後に追加接種した．初回接種および追加接種それぞれの前後4回採血し，抗PRP抗体価を測定した．安全性の確認のため，接種医師は接種30分以内の有害事象を観察し，接種当日に保護者に健康調査日誌を手渡し，その記入を依頼した．日誌には接種7日後までの体温や接種部位の発赤腫脹の有無・程度の記入欄があり，次回来院時に回収した（図2）．

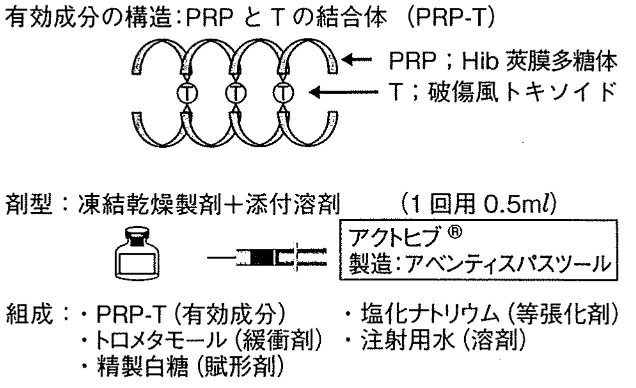

図1　Hibワクチンの構造，剤型，組成
（富樫武弘：臨と微生物 2005；32：511-516より引用）

	DF-098（アクトヒブ®）国内第III相試験*						
	《治験前期》初回接種：3回					《治験後期》追加接種：1回	
来院日	来院1	来院2	来院3	来院4		来院5	来院6
DF-098の接種	1	2	3			4	
採血（抗体価）	前			後		前	後
有害事象の調査（接種7日後まで）		日誌回収	日誌回収	日誌回収			日誌回収
来院間隔	4週	4週	4週	1年		4週	

＊目的：日本の健康乳児におけるDF-098の免疫原性および安全性を確認する．
対象：2～6か月齢の健康乳児
接種方法：健康乳児にDF-098を治験前期（初回接種）に4週間隔で3回，初回接種終了1年後の治験後期（追加接種）に1回，合計4回皮下に接種する．
被験者数：122例

図2　Hibワクチンの接種スケジュール
（富樫武弘：臨と微生物 2005；32：511-516より引用）

19施設で122例接種された抗体測定例は119例であった．119例中初回接種前後の1μg/ml以上（長期感染予防レベル）の抗体保有率は2.5%（3/119），92.4%（110/119）であり，0.15μg/ml以上（感染予防レベル）の抗体保有率はそれぞれ13.4%（16/119），99.2%（118/119）であった．抗体価の幾何平均値（GMT）は接種前0.06μg/ml，初回接種後9.68μg/mlであった．また116例が追加接種を完了し，追加接種4週後には，1μg/ml以上の抗体保有率が100%（116/116）となり，GMTが117μg/mlであった（図3）．

Ⅲ．副反応

Hibワクチンはフランスでは1992年，米国では1993年に承認され，現在100か国以上で発売されている（アクトヒブ®）．すでに安全性と有効性は約11万1,000例の臨床試験で検討されており，副反応は全般的に軽微かつ一過

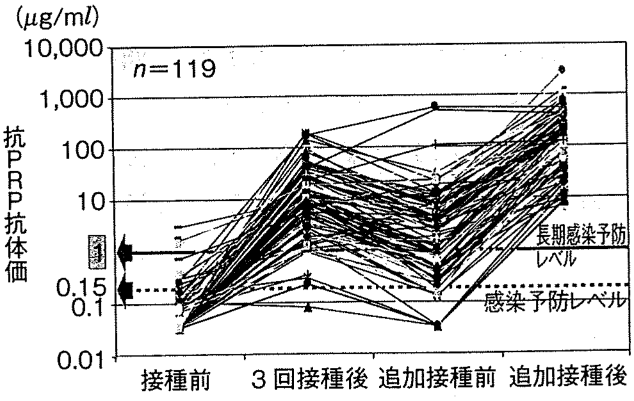

図3　ワクチン接種前後の抗PRP抗体価の推移
（富樫武弘：臨と微生物 2005；32：511-516より引用）

性であった.

わが国で行われた臨床試験でも副反応は主に局所反応であり，注射部位の発赤（最高発現率45.9%），腫脹（同23.1%），硬結（同21.5%）および疼痛（同9.1%）であったが，いずれも一過性であった．全身反応は発熱（最高発現率4.1%），不機嫌（同23.0%），食欲不振（同13.2%），下痢（同10.7%），嘔吐（同8.3%）などが認められ，外国臨床試験ですでに報告されている症状と類似していた.

Ⅳ．接種の実際

Hibワクチンは2〜3か月齢に初回接種（0.5 m*l*，皮下接種）し，1〜2か月間隔で3回接種，満1歳を過ぎて追加接種する．また，「医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種することができる」と接種上の注意に記載された．したがってDPTワクチンなどと同日に，たとえば左右の上腕などに接種可能になった.

おわりに

Hibワクチンは2008年12月から2009年1月にかけて約18万dose，2月から毎月7万doseずつ第一三共株式会社から発売されている．発売に際して，流通在庫を最小限とするため計画供給されることになった．すなわち医療機関から各被接種児ごとにFAXで接種希望連絡表を送ってもらい，供給調整するというものである.

神谷らはHib髄膜炎の疾病負担とHibワクチン接種の費用対効果分析を行い，ワクチン接種により年間82億円の費用削減効果があると報告した[7]．また，中林らは分子疫学的に同一のHib（BLNAR）により髄膜炎を発症した5か月男児と1歳9か月女児2例を報告した．前者の兄と後者は同一の保育園に通っており，集団保育環境が感染に関与したと考えられると結んでいる[8]．Hibは乳幼児の咽頭に常在菌として存在し（健康キャリア），ほんの一部の乳幼児に菌血症を引き起こし，髄膜炎に至るものと考えられる．環境からHibをなくすためには，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．そのためにはこのワクチンの定期接種への採用が望まれる.

文　献

1) 加藤達夫，上原すゞ子，神谷　齊他：わが国における全身型Hib（Haemophilus Influenza B型）感染とワクチン導入の必要性 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 1998；10：209–214.
2) 石和田稔彦，黒崎知道，寺嶋　周他：インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況．日小児会誌 2007；111：1568–1572.
3) 西村龍夫，深澤　満，吉田　均他：b型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度．日小児会誌 2008；112：1373–1378.
4) 平成19年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究」（主任研究者：砂川慶介）総括研究報告書，平成20年3月.
5) 上原すゞ子：欧米におけるインフルエンザ菌b型（Hib）感染症の激減とHibワクチン．日小児会誌 1996；100：1693–1696.
6) 富樫武弘：任意接種対象疾患 Hibワクチン．臨と微生物 2005；32：511–516.
7) 神谷　齊，宮崎千明，中野貴司他：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．日小児会誌 2006；110：1214–1221.
8) 中林玄一，住田　亮，嶋大二郎他：分子疫学的に同一のBLNAR株インフルエンザ菌で発症した細菌性髄膜炎の2例．日小児会誌 2007；111：573–576.

特集 ワクチン up to date

II. 各論

Hibワクチン

富樫武弘 札幌市立大学看護学部

Key Words
細菌性髄膜炎
Haemophilus influenzae type b (Hib)
結合体ワクチン (conjugate vaccine)
定期接種

要旨

2008年12月，*Haemophilus influenzae* type b (Hib) ワクチンが市販された．供給量が予測した需要量よりも少なく，また流通在庫をなくすためにFAXによる注文を受け，計画販売を余儀なくされている．このワクチンが定期接種に取り入れられた国々では，Hibによる細菌性髄膜炎が激減している．当面は任意接種としてスタートしたが，供給量が確保されワクチンの安全性調査が完了すれば，定期接種化されることが望まれる．

はじめに

長い間，わが国の小児科医が待ち望んでいたインフルエンザ菌b型（*Haemophilus influenzae* type b，以下Hibと略す）ワクチンが2008年12月19日に発売された．フランスのサノフィパスツール社の製品で，アクトヒブ®（ActHIB®）である．Hibによって乳幼児期に発症する細菌性髄膜炎をはじめとする全身感染症を予防するには，このワクチンを広く接種する必要がある．

本稿では，わが国のHibによる全身感染症とHibワクチンの現状を概説する．

細菌性髄膜炎

細菌性髄膜炎は小児にとって最重症な感染症であり，罹患すると，時に死亡したり重篤な神経系の後遺症を残す．そして，その起因菌はインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）がつねに首位を占めている．インフルエンザ菌は莢膜の有無によって莢膜型と無莢膜型に分類され，莢膜型はa～fの6種類の血清型に分類される．中耳炎などの局所感染症をひきおこす菌が無莢膜型であるのに対して，髄膜炎，肺炎，喉頭蓋炎など菌血症を伴う全身感染症をひきおこす菌はおもに莢膜型で，そのほとんどがb型（Hib）である．

1996～1997年に6都道府県で実施された前向き調査によると[1]，インフルエンザ菌による髄膜炎の罹患率は8.6人（5歳未満人口10万人対，以後同じ）であり，年間患者数は500人以上となる．全身感染症の頻度に関して石和田らは，千葉県の調査で2003年には8.3人だったのが2005年には16.5人と年々増加していると報告し[2]，西村らは2003年から4年間の調査で髄膜炎が30.9人と報告している[3]．

前述した6都道府県の調査では約60%が2歳未

0386-9806/09/¥100/頁/JCOPY

満の発症であり，予後は死亡4.7%，硬膜下水腫，聴力障害，てんかんなどの後遺症を残した児が23.3%であった．さらに近年，Hibの薬剤耐性が進み，2000年には10%以下であったβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（BLNAR）株が，2006年には44.9%を占めるに至った[4]．

臨床症状は高熱，頭痛，悪心・嘔吐，不機嫌，けいれんなどであるが，病初期はかぜなどの症状とよく似ており早期診断がむずかしい．

Hibワクチンとその効果

Hib感染症の防御は，Hibがもつ莢膜多糖体（polyribosylribitol phosphate：PRP）に対する抗体が担う．Hibワクチンは当初，PRPワクチンが米国で開発され1985年認可された．ところがPRP単独では，18カ月未満児で十分な免疫原性を発揮できなかった．そこで，PRPにキャリア蛋白を結合させたHib結合体ワクチンが開発され，1990年に2カ月以上の児に接種可能となった．このワクチンが広く接種された結果，米国のインフルエンザ菌髄膜炎の罹患率は，1984年の24.0人（5歳未満児10万人対）から1991年には3.7人へと著減した[5]．

Hib結合体ワクチンは，すでに94カ国で小児の定期予防接種プログラムに組み込まれている．WHOは1998年に，このワクチンを定期予防接種プログラムに組み込むことを推奨した．

筆者らは2000年2月～2002年6月に全国19の施設の小児科で，2～6カ月齢の健康小児を対象にHibワクチンの安全性と有効性（免疫原性）試験を行った[6]．用いたワクチンはフランスのサノフィパスツール社にて開発・製造されたPRP-Tワクチンである．1バイアル中にHib PRP多糖体10μgを含む凍結乾燥製剤で，使用前に添付溶剤0.5 mLで溶解して皮下接種した（**図1**）[6]．初回接種として3回（3～8週間隔），その1年後に追加接種した．初回接種および追加接種のそれぞれ前/後4回採血し，抗PRP抗体価を測定した．安全性の確認のため，接種医師は接種30分以内の有害事象を観察し，接種当日に保護者に健康調査日誌を手渡して記入を依頼した．日誌には接種7日後までの体温や接種部位の発赤・腫脹の有無・程度の記入欄があり，次回来院時に回収した（**図2**）[6]．

19施設で122例に接種され，抗体価測定は119例で行った．119例中，初回接種前後の1 μg/mL以上（長期保護レベル）の抗体保有率は2.5%（3/119），92.4%（110/119）であり，0.15 μg/mL以上（保護レベル）の抗体保有率は，それぞれ13.4%（16/119），99.2%（118/119）だった．抗体価の幾何平均値（geometric mean titers：GMT）は接種前0.06μg/mL，初回接種後9.68

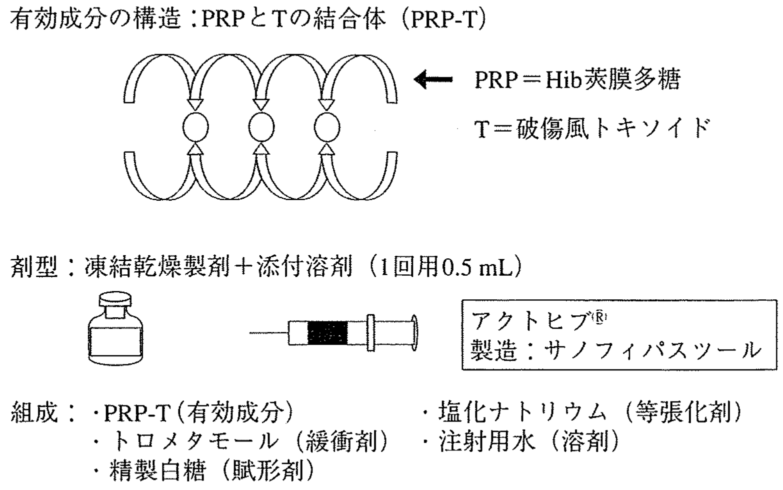

図1　Hibワクチン（アクトヒブ®）の構造（文献6）より引用）

μg/mLだった．また，116例が追加接種を完了した．追加接種4週後には，1μg/mL以上の抗体保有率が100%（116/116）となり，GMTが117 μg/mLだった（図3）[6]．

副反応

臨床試験で用いられたHibワクチンは，フランスでは1992年，米国では1993年に承認され，現在100カ国以上で発売されている（商品名：アクトヒブ®）．すでに安全性と有効性は約111,000例の臨床試験で検討されており，副反応は全般的に軽微かつ一過性であった．

わが国で行われた臨床試験でも副反応はおもに局所反応であり，注射部位の発赤（最高発現率45.9%），腫脹（同23.1%），硬結（同21.5%）および疼痛（同9.1%）がみられたが，いずれも一過性であった．全身反応は発熱（最高発現率4.1%），不機嫌（同23.0%），食欲不振（同13.2%），下痢（同10.7%），嘔吐（同8.3%）などが認められたが，海外臨床試験ですでに報告されている

	《治験前期》初回接種：3回				《治験後期》追加接種：1回	
来院日	来院1	来院2	来院3	来院4	来院5	来院6
DF-098の接種	1	2	3		4	
採血（抗体価）	前			後	前	後
有害事象の調査（接種7日後まで）		日誌回収	日誌回収	日誌回収	日誌回収	日誌回収
来院間隔	4週	4週	4週	1年		4週

図2　DF-098（アクトヒブ®）国内第Ⅲ相試験（文献6）より引用）
目　的：日本の健康乳児におけるDF-098の免疫原性および安全性を確認する
対　象：2～6カ月齢の健康乳児
接種方法：健康乳児にDF-098を治験前期（初回接種）に4週間隔で3回，初回接種終了1年後の治験後期（追加接種）に1回，合計4回皮下に接種する
被験者数：122例

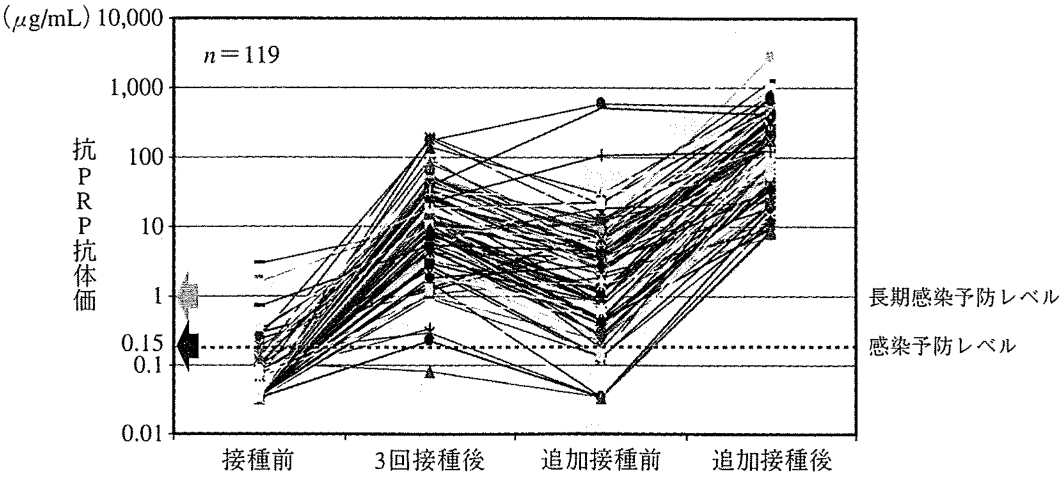

図3　免疫原性：抗体価の推移（文献6）より引用）

症状と類似していた．現在，販売会社である第一三共株式会社で安全性に関する市販後調査が進行中であり，厚生労働科学研究「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究（主任研究者：岡部信彦国立感染症研究所感染症情報センター長）」でも全国的規模の安全性調査が進行中である．

接種の実際

このワクチンは2～3カ月齢に初回接種（0.5 mL，皮下接種）し，1～2カ月間隔で3回接種後，満1歳を過ぎて追加接種する．「医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種することができる」と接種上の注意に記載された．したがって，DPTワクチンなどと同日に，たとえば左右の上腕などに接種可能になった．

おわりに

このワクチンは2008年12月～2009年1月に約18万dose，2009年2月から毎月7万doseずつ，第一三共株式会社から発売される．発売に際して，流通在庫を最小限とするため計画供給されることになった．すなわち，医療機関から各被接種児ごとにFAXで接種希望連絡表を送ってもらい，供給調整するというものである．ところが，当初予想された需要量が供給量を大幅に上回ることが判明し，当面，1病院小児科，1診療所あたりそれぞれ10，3例の被接種児のワクチンdoseに制限して供給されることになった．

神谷らは，Hib髄膜炎の疾病負担とHibワクチン接種の費用対効果分析を行い，ワクチン接種により年間82億円の費用削減効果があると報告した[7]．また中林らは，分子疫学的に同一のHib（BLNAR）により髄膜炎を発症した5カ月男児と1歳9カ月女児2例を報告した．前者の兄と後者は同一の保育園に通っており，集団保育環境が感染に関与したと考えられると結んでいる[8]．Hibは乳幼児の咽頭に常在菌として存在し（健康キャリア），一部の乳幼児に菌血症をひきおこし髄膜炎に至るものと考えられる．環境からHibをなくすためには，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，このワクチンの定期接種への採用が望まれる．2009年現在，全国で20を超える自治体が接種費用の全額あるいは一部負担を決めている．市販会社の市販後調査と厚生労働省科学研究の安全性調査の結果が提示され，さらに安定供給の路が開かれてはじめて定期接種化されるものと考えられる．

文　献

1) 加藤達夫，上原すず子，神谷　斎・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－．小児感染免疫 10: 209-214, 1998
2) 石和田稔彦，黒崎知道，寺嶋　周・他：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
3) 西村龍夫，深沢　満，吉田　均・他：b型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度．日児誌 112:1373-1378, 2008
4) 砂川慶介：厚生労働科学研究費補助金：新興・再興感染症研究事業「新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療法に関する研究」平成19年度全国疫学研究のまとめ．2008年2月
5) 上原すず子：欧米におけるインフルエンザ菌b型（Hib）感染症の激減とHibワクチン．日児誌 100:1693-1696, 1996
6) 富樫武弘：Hibワクチン．臨床と微生物 32:511-516, 2005
7) 神谷　齊，宮崎千明，中野貴司・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．日児誌 110:1214-1221, 2006
8) 中林玄一，住田　亮，嶋大二郎・他：分子疫学的に同一のBLNAR株インフルエンザ菌で発症した細菌性髄膜炎の2例．日児誌 111:573-576, 2007

著者連絡先
〒060-0011　北海道札幌市中央区北11条西13
札幌市立大学看護学部
富樫武弘

表題　：
(邦文)水痘予防接種に対する公費補助制度の政策評価
(英文)Policy Evaluation of Subsidy for Varricela Vaccination

著者名：
(邦文)大日康史 1)、菅原民枝 1)、三野正博 2)、島内康宏 3)、尾崎貴視 4)、香川嘉宏 5)、岡部信彦 1)
(英文)YasushiOhkusa, TamieSugawara, MinoMasahiro, ShimauchiYasuhiro,OzakiTakashi,TaniguchiYasunori,KagawaYoshihiro NobuhikoOkabe

所属　：
(邦文)
1) 国立感染症研究所感染症情報センター、
2)医療法人社団三野小児科医院(三豊・観音寺市医師会理事)
3)三豊総合病院
4)医療法人社団逍遥会おおぎこどもクリニック
5)三豊・観音寺市医師会

(英文)
1)Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
2)Mino Pediatric Clinic
3) MItoyo General Hospital
4) Ohki Children Clinic
5) Taniguchi Pediatric Clinic
6) Mitoyo-Kanonji Medical Association

キーワード　：
(邦文)水痘ワクチン、費用対効果分析、公費補助
(英文)Varicella Vaccination, Cost-Effectiveness Analysis, Subsidy

ランニングタイトル　：
(邦文)水痘ワクチンの公費補助
(英文)Subsidy for Varicella Vaccination

別刷希望数　:30 部
別刷請求先　:〒162-8640 東京都新宿区戸山 1－23－1
国立感染症研究所感染症情報センター大日康史

投稿　:原著論文　平成 21 年 10 月 27 日

署名　:

要旨

【目的】

香川県三豊市・観音寺市では、2007年4月1日より水痘予防接種に対する公費補助制度が導入された。その制度の効果を実証し、定着させるために、三豊観音寺医師会、ならびに三豊市・観音寺市と協力の下、公費補助制度導入前後の水痘罹患状況及び水痘ワクチン接種状況の比較、ワクチン接種による水痘罹患時の軽症化の程度と家族看護負担の比較を行った。

【方法】

公費補助制度の補助対象者は、市内に住民票があり、1 歳から 5 歳(2002 年 4 月 1 日生まれまで)で水痘未罹患の者とした。健診時調査、医師記入の調査、家族記入の調査、及び公費補助請求書から調査を行った。解析は 2007 年 5 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日までの 11 ヶ月間とした。

【結果】

家族記入の調査票の回収は医師記入調査票の 6 割程度であった。2007 年 12 月に大きな流行があった。健康診断時調査では、3 歳半健診時点でのワクチン有効率は 74%であったものの就学前では 63%まで低下した。罹患期間は、予防接種の有無にかかわらず最頻値は 5 日であった。公費補助によって、一歳児の接種率が三豊市では8.0%から17.2%、観音寺市では13.0%から28.9%上がった。しかしながらそれでもなお 5 歳までの平均接種率は三豊市では 17.2、%観音寺市では 28.9%であった。

【考察】

水痘ワクチンの接種率は改善したが、なお全国平均を下回っていた。また、ワクチンの有効性は低いことが確かめられた。公費補助によって両市平均で総費用では 686.7 万円、医療費のみでは 45.5 万円節約された。

【Objective】

Mitoyo and Kanonji in Kagawa prefecture started subsidy for varicella vaccination in 1st April 2007. So as to evaluate this policy and continue it, we studied morbidity and vaccination coverage of varicella before and after the introduction of subsidy, vaccination efficacy for severness and burden of family nursing, corporate with Mitoyo Kanonj medical association and Mitoyo city and Kanonji city.

【Method】

Mitoyo city and Kanonji city subsidy varicella vaccination for the residents who are under 5 year old who born after 1st April 2002, and have not been infected varicella yet. We conducted survey at health check up for children, for doctor or family member when varicella infected, and bill for subsidy. The data since 1st May 2007 to 31rd March 2008 were analyzed.

【Result】

Corporation with family member to report was about 60% of corporation of doctor. Varicella had outbroken in Decemeber 2007. The health check up survey found that efficacy of varicella vaccination was 74% when three years old, but it decline to be 63% when size years old. Duration of morbidity was 5 days in median with or without vaccination. Subsidy rise vaccination coverage at 1 year old from 8.0% to 17.2% at Mitoyo and form 13.0% to 28.9% at Kanonji. However, average coverage under 5 years old remained to be 17.2% at Mitoyo and 28.9% at Kanonji.

【Discussion】

Vaccination coverage rise, but it is smaller than national average. Though vaccine efficacy is not so high, subsidy is estimated to be able to save 6867 thousands in total cost and 455 thousands in medical direct cost in average.

1. 序文

水痘は、水痘帯状疱疹ウイルスによっておこる感染症である。1970 年代に日本で水痘ワクチンが開発されている[1]。この水痘ワクチンの予防接種は現在任意接種であり、全額自己負担が原則であるが、自治体によっては公費補助を出して、接種率の向上を図っている。2007 年7月現在全国で 14 自治体が、半額から無料の範囲で自己負担を公費補助する政策を実施している。

こうした公費補助の政策は、限られた自治体の財政の中から捻出されているので、それに見合う十分な効果が期待される。したがって、公費補助の効果を観察する必要があり、また効果が十分でない場合には、政策実施を中止することも考慮しなければならない。逆に十分に効果があることが示されれば、他の自治体においても、公費補助が促進されるであろうし、その積み重ねによって定期接種へとつながると期待される。このような医療経済学的な検討は、諸外国においてもこれまでになされている[2-7]。

香川県三豊市・観音寺市では、2007 年 4 月 1 日より水痘予防接種に対する公費補助制度が導入された。そこで、本研究はその制度の効果を実証し、定着させるために、三豊観音寺医師会、ならびに三豊市・観音寺市と協力の下、公費補助制度導入前後の水痘罹患状況及び水痘ワクチン接種状況の比較、ワクチン接種による水痘罹患時の軽症化の程度と家族看護負担の比較を行うことを目的とした。

2. 方法

三豊市・観音寺市の水痘予防接種に対する公費補助制度の補助対象者は、市内に住民票があり、2007 年度は 1 歳から 5 歳（2002 年 4 月 1 日生まれまで）で水痘未罹患の者とした。2008 年度からは 1 歳以上 3 歳未満が対象となる。自己負担額は 4500 円である。

公費補助は 2007 年 4 月 1 日より開始されたが、本研究の開始は 5 月 1 日となった。調査対象は、三豊市・観音寺市で水痘予防接種の公費補助制度のすべての対

象者、及び三豊市・観音寺市の内科、小児科、皮膚科を標榜するすべての医療機関、水痘に罹患して受診したすべての患者とした。

調査内容は、先行研究[8]にならい、健診時に水痘ワクチン接種歴を調査する健診時での調査(以下「健診時調査」とする)、水痘罹患時の医療機関受診時に、水痘を診断した医師に記入してもらう患者の罹患状況の調査(以下「医師記入の調査」とする)、水痘罹患時の医療機関受診時に、水痘患者本人またはその家族に記入してもらう患者の罹患状況の調査(以下「家族記入の調査」とする)の3つの調査から構成された。それぞれ調査内容を説明し、口頭による同意を得た上で記入を行った。同意が得られなかった場合には、記入は行わなかった。なお、調査への協力は任意であり、協力しないことによる不利益は生じない。

また、これらとは別に「公費補助の実施状況」に関する情報を三豊市、観音寺市から提供を受けた。これらの調査に基づいて、費用対効果分析を行った。

健診時調査は、1歳半健診3歳半健診、就学前健診時に「健診時調査票」を用いた聞き取り調査を健診担当者の協力を得て実施した。調査項目は、健診受診者の生年月、水痘ワクチン接種歴(接種年月)である。

医師記入の調査と家族記入の調査は、すべての医療機関で全数報告を行った。医師記入の調査項目は、初診日、患者居住市区町村、年齢、受診回数、最高体温、最大発疹数、転帰、予防接種の有無(有の場合には接種年月日)、ｱｼｸﾛﾋﾞﾙ製剤およびﾊﾞﾗｼｸﾛﾋﾞﾙ製剤服用の有無(ｿﾞﾋﾞﾗｯｸｽ®およびﾊﾞﾙﾄﾚｯｸｽ®服用の有無)とした。家族記入の調査項目は性別、年齢、居住市区町村、職業、予防接種の有無、発症日、受診回数、休養期間、最高体温、最大発疹数、看護日数、看護担当者とその看護日数、看護担当者の年齢と性別とした。水痘完治後に記入とし、回収は、郵送法とした。

解析は2007年5月1日から2008年3月31日までの11ヶ月間とした。ただし、公費補助の実施状況は、2007年度とした。軽症化の効果は、先行研究[9]にならって罹患期間、訪問回数、発熱の有無、発疹数をアウトカムとして評価した。発熱は37.5度