

表5 肺炎球菌 conjugate ワクチン基礎免疫接種完了後1カ月の時点での抗体価

ワクチンメーカー キャリア蛋白	実施対象 対象数(名) 接種スケジュール(年齢)	接種後抗体価										
		1	3	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	米国 88 2, 4, 6カ月			1.46		4.70		1.99	4.60	2.16	1.39	1.88
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	米国・DTaPと同時に接種 75 2, 4, 6カ月			1.34		2.14		1.23	5.04	1.88	1.52	1.20
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	フィンランド 57 2, 4, 6カ月			1.70		2.00		2.50	6.30	3.60	3.30	2.50
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	北米先住民(Navajo, Apache) 223 6週から7カ月に3回			3.21		8.25		2.47	6.81	2.60	2.74	2.59
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	南アフリカ・HIV陰性者のみ 63 6, 10, 14週	7.55		4.09	5.79	1.76		3.35	3.62	4.55	6.02	3.15
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	南アフリカ・HIV陽性者のみ 30 6, 10, 14週	3.45		2.77	3.32	1.21		2.36	2.23	1.87	3.59	1.78
Wyeth ジフテリア蛋白 CRM197	ガンビア 217 2, 3, 4カ月	6.94		4.90	5.84	4.93		4.07	4.45	4.89	2.91	2.85
Merck 髄膜炎菌外膜蛋白	フィンランド 376 2, 4, 6カ月			3.45		0.35		1.79	3.23	1.02	3.19	0.67
GlaxoSmithKline インフルエンザ菌D蛋白	チェコ 140 3, 4, 5カ月	1.58	3.78	2.16	1.92	0.62	2.34	1.60	3.00	1.49	2.60	0.90

肺炎球菌 conjugate ワクチンを基礎免疫として3回接種した後に測定した抗体価を一覧表に示した。接種対象者はそれぞれの臨床試験によって異なり、抗体価測定施設もさまざまであるので、それぞれの結果を直接比較することはできない。

(文献1より改変引用)

クチンによる臨床試験の結果である。なお、対象集団はそれぞれの臨床試験によって異なり、抗体価測定施設もさまざまであるため、それぞれの結果を直接比較することはできないことには留意すべきである。

個体の肺炎球菌に対する免疫能を反映する指標は、接種後の抗体価上昇のみではない。例えば長期予防効果については、個体の免疫機構をプライミングして免疫学的記憶を付与するメモリー機能も重要である。この点でも、conjugate ワクチンは優れた予防手段である。基礎免疫を受けた人では、追加のブースター接種により、基礎免疫を受けてない人よりも高いIgG抗体を獲得するこ

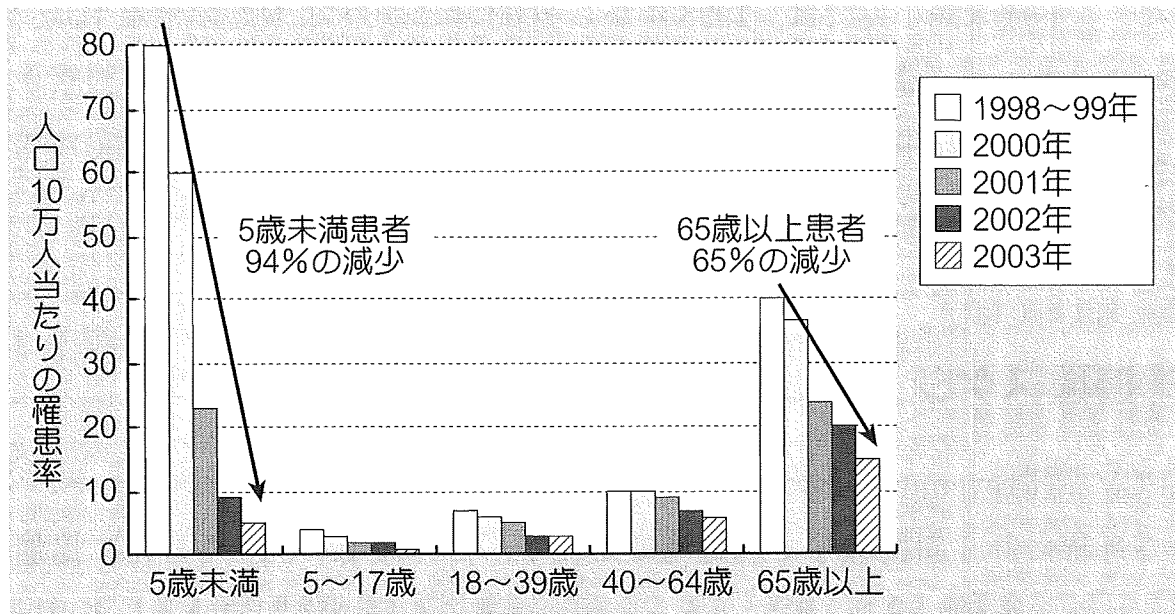


図4 PCV-7に含まれる血清型肺炎球菌によるIPDのワクチン導入前後における年齢群別患者数推移 (米国; 1998～2003年)

米国でPCV-7を定期接種に導入した結果、接種対象である5歳未満児におけるIPD罹患率の減少と併せて、接種対象ではない65歳以上高齢者でも罹患率の減少が観察された。これは集団免疫による間接効果と考えられている。

IPD: invasive pneumococcal disease (侵襲性肺炎球菌感染症)

(文献12より改変引用)

とができる。すなわち、conjugate ワクチンの接種により、免疫学的記憶を付与することもできる。

また、細菌定着部位である呼吸器系での粘膜免疫を付与できるかどうかも大切である。これは、感染侵入門戸における防御力を高め、個体の免疫を強固にすることはもちろんであるが、IPDを起こしやすい肺炎球菌の定着率を下げれば周囲への感染伝播を防ぐことにもつながり、集団免疫効果を得ることができる。conjugate ワクチンにはこの効果も期待されており、PCV-7が2000年に米国で定期接種として導入された後は、小児のIPDが減少したことと併せて、高齢者のIPDも減ったというデータが得られている<sup>12)</sup>。これは、PCV-7導入前後でのIPD患者の推移を年齢群別に調査した研究結果である。

PCV-7導入前の1998～99年から導入後3年になる2003年までの、PCV-7に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPDの年齢群別罹患率の推移を図4に示

した<sup>12)</sup>。5歳未満小児では、1998年から2003年にかけて94%の罹患率減少が認められたことと併せて、65歳以上高齢者においても65%の減少が観察された。5歳未満児はPCV-7の接種対象年齢であるが、65歳以上の世代はPCV-7の接種を受けておらず、集団免疫による間接効果と考えられている。

## 6 接種スケジュール

PCV-7 (Prevenar<sup>®</sup>) の米国における標準的な接種スケジュールは、2、4、6カ月時に計3回接種して基礎免疫が完了、その後12～15カ月時に追加のブースター接種を行う。本ワクチンはすでに多くの国で定期接種として用いられているが、基礎免疫3回の接種時期を2、3、4カ月時と定めている国もある。また、基礎免疫は2回接種で2、4カ月あるいは3、5カ月にいき、12カ月頃に追加のブースター接種をする国もある。PCV-7を導入している国での接種スケジュール、接種対象と導入年度を表6に示した<sup>1)</sup>。表6は2007年1月時点での状況であるが、その後さらにPCV-7は普及し、2009年3月現在93カ国で販売され、うち35カ国では定期接種として実施されている(50頁図5)。

乳児より年長でPCV-7の接種を始める場合、米国では次のように規定されている。12カ月以上24カ月未満児では2カ月以上の間隔を開けて2回接種、24カ月以上10歳未満には1回接種でよい<sup>1)</sup>。これは当該年齢の子どもたちに、回数を減じて接種した場合に観察された抗体反応に基づいて決められたものである。

特異抗体が低値で肺炎球菌の反復感染を繰り返す児、HIV(human immunodeficiency virus)陽性児のほか、鎌状赤血球症、ataxia-telangiectasia、悪性腫瘍などの治療後、臓器移植や幹細胞移植後の患者は肺炎球菌感染症に関してハイリスク者であり、conjugate ワクチンで防御免疫を付与したい対象である。しかしそれと同時に免疫不全宿主でもあり、接種に際しては副反応発現などに関して注意が必要である。上記のような肺炎球菌感染症ハイリスクグループに対する臨床試験も世界各地で実施中であり、抗体反応の評価や健常人に対する

表6 PCV-7(Prevenar®)を小児期定期接種に導入している国の接種スケジュールと導入年度(2007年1月現在)

国名	接種スケジュール(月齢)	国全体に定期接種として導入した年	備考
米国	2, 4, 6, 12～15カ月	2000	2001年から一部の対象には接種  2003年からハイリスク者には推奨
カナダ	2, 4, 6, 12～15カ月(ケベック州のみ2, 4, 12カ月に接種)	2002	
オーストラリア	2, 4, 6カ月(一部の対象には18～24カ月に多糖体ワクチン追加接種)	2005	
ルクセンブルク	2, 3, 4, 12～15カ月	2005	
カタール	2, 4, 6, 18カ月	2005	
フランス	2, 3, 4, 12～15カ月	2006	
ドイツ	2, 3, 4, 11～14カ月	2006	
ギリシャ	2, 4, 6, 15～18カ月	2006	
クウェート	2, 4, 6～18カ月	2006	
ノルウェー	3, 5, 11～12カ月	2006	
スイス	2, 4, 6, 15～24カ月	2006	
オランダ	2, 3, 4, 11カ月	2006	
イギリス	2, 4, 13カ月	2006	
ベルギー	2, 4, 12カ月	2007	
イタリア	3, 5, 11～13カ月	—	2003年から順次各州で導入
メキシコ	2, 4, 12カ月	—	2006年から一部地域とハイリスク者に導入

PCV-7を定期接種として用いる各国の接種スケジュールと導入年度を表に示した。基礎免疫を3回接種する国が多いが、2回接種のところもある。追加のブースター接種はほとんどの国が実施している。

(文献1より引用)

接種との比較、多糖体ワクチンとの対比が行われている<sup>1)</sup>。

肺炎球菌 conjugate ワクチンは乳児期に接種するため、同時期に接種するほかのワクチンとの間でお互いの免疫獲得に影響を与えないことが大切である。

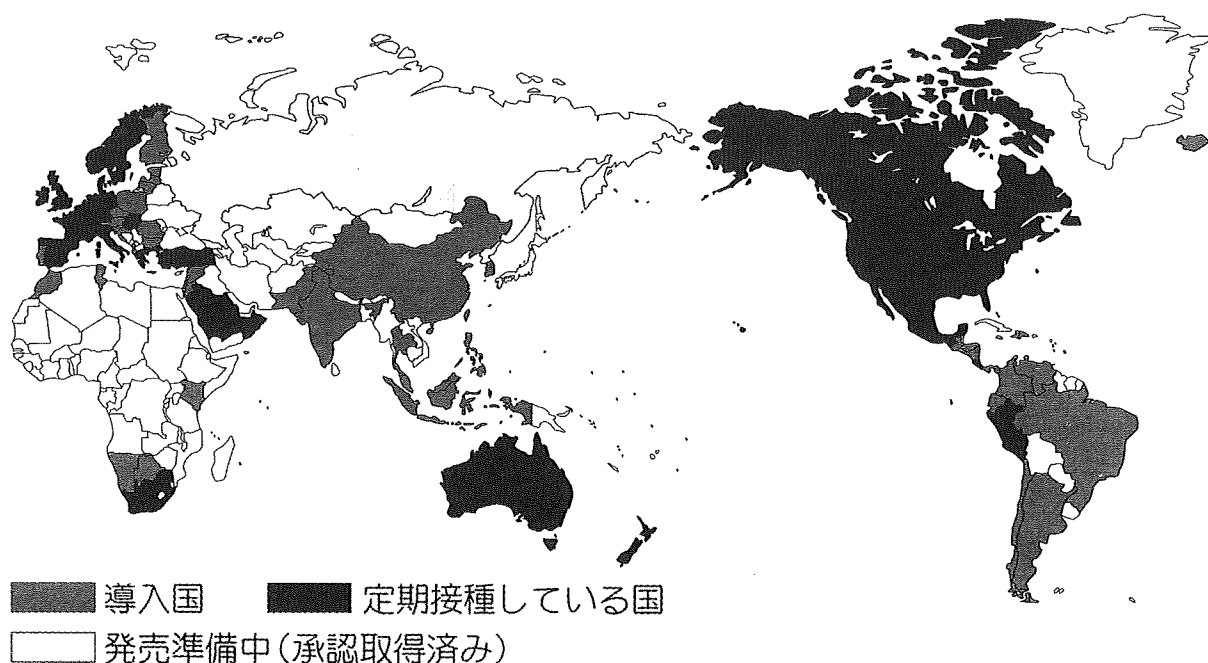


図5 PCV-7 (Prevenar<sup>®</sup>) の導入国

PCV-7 は 93 カ国で販売，うち 35 カ国では定期接種として実施されている。

(2009 年 3 月現在；Wyeth 社資料より)

DPT (diphtheria, pertusis, and tetanus vaccine), 経口生ポリオワクチン, 不活化ポリオワクチン, B 型肝炎ワクチン, MMR (measles-mumps-rubella vaccine), 水痘ワクチンなど同時接種した際の成績が報告されており, いずれのワクチンとの間でもお互いの免疫付与に悪影響を及ぼさないことが確認されている<sup>1)</sup>。すなわち, 一度の受診機会にほかの予防接種と同時に接種することが可能である。ただし 1 本の注射器には混ぜずに, 別々の注射器で部位を変えて接種する。

## 7 肺炎球菌 conjugate ワクチンの効果

PCV-7 に含まれる 7 種の血清型の IPD を予防する効果については, 本ワクチン承認前に二重盲検対照比較試験が行われている。37,868 名の乳児を PCV-7 接種群と C 型髄膜炎菌ワクチン接種群 (対照群) に割り付け, 2, 4, 6, 12 ~ 15 カ月時に接種した前向き調査の結果, 97% の有効率 (95% 信頼区間 82.7

～99.9； $p < 0.001$ ) が確認された<sup>13)</sup>。そして、米国で本ワクチンが定期接種として導入されて数年で、5歳未満小児では94%のIPD罹患率減少が確認されたことは、「5 肺炎球菌 conjugate ワクチンの免疫原性」の項(45頁～)ですでに紹介した。

肺炎球菌性髄膜炎に対しても有効性が報告されている<sup>14)</sup>。1998年から2005年に報告された1,379例の肺炎球菌性髄膜炎について小児成人とも含めて検討した結果、1998～99年の罹患率が人口10万人当たり1.13人だったのに対し、2004～05年は0.79人と有意に減少していた(相対減少率は30.1%， $p < 0.001$ )。年齢層別では、2歳未満の小児と65歳以上の高齢者の罹患の相対減少率が、それぞれ64.0%，54.0%と高かった(ともに $p < 0.001$ )。PCV-7血清型による髄膜炎は、全体で10万人当たり0.66人から0.18人に減少(相対減少率73.3%， $p < 0.001$ )し、2歳未満では92.8%という最大の相対減少率であった。一方、非PCV-7血清型による疾患は、10万人当たり0.32人から0.51人と有意に増加していた。相対増加率は60.5% ( $p < 0.001$ )で、2歳未満の相対増加率は275% ( $p = 0.001$ )と最大であった。

非PCV-7血清型のそれぞれについての罹患率も調査されているが、19A(10万人当たり0.02人から0.08人， $p < 0.001$ )，22F(0.03人から0.08人， $p = 0.003$ )による髄膜炎が有意に増加していた。全罹患例に占める19A感染の割合は、1.5%から11.1%に増加( $p < 0.001$ )，22Fも2.4%から10.3%に増加していた( $p < 0.001$ )。ワクチンに含まれない血清型による肺炎球菌感染症については、継続したサーベイランスにより今後も調査が必要であり、現在臨床開発中の10価や13価のワクチンをどう活用するかとも関連する事項である。

IPD以外に、中耳炎に対する予防効果も関心事であるが、それについてはChapter 3(56頁～)で詳解されているので参照されたい。

鼻咽頭におけるPCV-7血清型菌の保菌を減少させ、集団免疫による間接効果を得ることも期待されている。PCV-7導入後に、乳幼児のみならず高齢者のIPDも減少したという米国のデータは「5 肺炎球菌 conjugate ワクチンの免疫原性」の項で紹介した(47頁図4)。今後さらに検討を重ね、肺炎球菌 conjugate

ワクチンが持つ利点として確立されれば素晴らしいことである。

## 8 肺炎球菌 conjugate ワクチンの安全性

2歳未満小児に対しては、すでに世界中で多数例に対して接種が行われた。局所反応として腫脹、発赤、硬結などが認められるが、概ね軽度であり自然に回復する。DPT などほかのワクチンと比べて、頻度や程度が極端に強いということはない。発熱、易刺激性、傾眠、啼泣、発疹なども認められるが、因果関係の明らかな副反応として重篤なものは報告されていない。HIV 陽性児、鎌状赤血球症、早産児などにおいても、健常児と比較して特に副反応が増強するということはない<sup>1)</sup>。

年長児や成人での接種経験は年少児ほど豊富ではないが、これまでに大きな問題となる副反応は報告されていない。過去に多糖体ワクチンの接種歴がある高齢者に対して、PCV-7 の用量を変えて接種した研究が報告されている<sup>1, 15)</sup>。その結果では、PCV-7 の用量が増すと全身反応・局所反応とも増加したが、全身反応は全身の筋肉痛のみであった。局所反応では、高用量群で腫脹、疼痛、接種肢の可動制限が増加したが、多糖体ワクチンの再接種と比べると軽度であった。

## 9 わが国における IPD の実態と conjugate ワクチンへの期待

厚生労働科学研究により、全国1道8県でIPDに関するサーベイランス調査が2007年に実施された<sup>7)</sup>。その結果、5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、肺炎球菌性髄膜炎2.9、髄膜炎以外のIPD9.8であった。IPDの多くは菌血症で、血液培養陽性の肺炎の罹患率は2.0であった。報告例の中には死亡例もあった。わが国においても、IPDは予防の対象として優先度の高い疾患であることは確実である。

疾病負担算出と費用対効果分析により、IPD の医療経済的負担と PCV-7 導入によって得られる便益を定量化する研究も報告されている。肺炎球菌による肺炎患者 1 名当たりの期待医療費は、3 歳未満 221,133 円、3 歳以上 164,916 円と推計された<sup>16)</sup>。髄膜炎は 3 歳未満 852,642 円、3 歳以上 843,867 円、菌血症は 3 歳未満 419,153 円、3 歳以上 392,802 円という結果であった<sup>17)</sup>。PCV-7 の有効率や価格は米国の値を参考に、乳児期に 4 回接種のスケジュールを想定し、0 歳人口を対象集団として 5 歳までの医療経済効果を推計した<sup>18)</sup>。その結果、PCV-7 に要する総額費用は 296 億円、ワクチン導入により疾病が予防され削減される IPD と急性中耳炎も含めた疾病負担費用（医療費プラス生産損失）は 687 億円となった。すなわち費用対効果分析では、PCV-7 導入により、わが国においては 391 億円の費用削減効果が期待できるという結果であった。

### ■ おわりに

肺炎球菌感染症、特に IPD は、小児の生命や明るい未来を脅かす恐るべき感染症である。そしてそれは、ワクチンによる予防も可能であることが、すでに世界各国で実証されつつある。肺炎球菌 conjugate ワクチンを定期接種として導入した国では、小児期 IPD が制御されつつある。また本ワクチンには、高齢者の IPD をも減少させる間接効果も期待される。さらに、免疫不全や基礎疾患を有する宿主に対しても、有効な活用法を見出したい。WHO（World Health Organization）も 2007 年 3 月に、「肺炎球菌 conjugate ワクチンは、途上国・先進国を問わず小児の定期接種として導入することを推奨する」と発表している<sup>19)</sup>。わが国でもすでに臨床試験は完了しており、一刻も早く臨床の現場で使用できる日が来ることを願っている。

（中野貴司）



---

文 献

---

- 1) Black S, Eskola J, Whitney C, et al : Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. Vaccine 5th ed. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, p531-567
- 2) 武内 一, 山上佳代子, 嶋田 聡 : 保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化. 小児感染免疫 19 : 399-403, 2007
- 3) Kvarner KJ, Nafstad P, Hagen JA, et al : Early acute otitis media and siblings' attendance at nursery. Arch Dis Child 75 : 338-341, 1996
- 4) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348 : 1737-1746, 2003
- 5) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa 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. Antimicrob Agents Chemother 48 : 1488-1493, 2004
- 6) 砂川慶介 : 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. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 (H19・新興 - 一般 - 002), 2008
- 7) 神谷 齊 : ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 平成 19 年度総括・分担報告書, 2008, 1-17
- 8) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均ほか : 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112 : 973-980, 2008
- 9) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘ほか : 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症学雑誌 81 : 59-66, 2007
- 10) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, et al : Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. J Clin Microbiol 56 : 3808-3810, 2008
- 11) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al : Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae* : a randomised double-blind efficacy study. Lancet 367 : 740-748, 2006
- 12) CDC : Direct and indirect effects oh routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. Morb Mortal Wkly Rep 54 : 893-897, 2005
- 13) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California

## 2. 肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来

- Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 187-195, 2000
- 14) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 360 : 244-256, 2009
  - 15) Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, et al : Safety of varying dosage of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 23 : 3697-3703, 2005
  - 16) 石和田稔彦, 岩田 敏, 坂田 宏ほか : 肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担分析. *小児科臨床* 61 : 2194-2204, 2008
  - 17) 岩田 敏, 石和田稔彦, 坂田 宏ほか : 肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析. *小児科臨床* 61 : 2206-2220, 2008
  - 18) 神谷 齊, 岩田 敏, 石和田稔彦 : 小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. *小児科臨床* 61 : 2233-2241, 2008
  - 19) WHO : Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 82 (March 27) : 93-104, 2007

原 著

## インフルエンザ菌 b 型感染症の過去 10 年間における入院例の検討

独立行政法人国立病院機構三重病院小児科

坂田 佳子 中野 貴司 一見 良司  
松下 理恵 庵原 俊昭 神谷 齊

### 要 旨

1996 年から 2005 年までの 10 年間に、当院小児科病棟に入院した症例について検討した。化膿性髄膜炎 27 例のうち、17 例 (63.0%) はインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) が起因菌であった。Hib 髄膜炎患者の中に死亡例はなかったが、17 例中 3 例 (17.6%) で後遺症を残した。Hib 髄膜炎患者の年齢分布は、1 歳未満児 6 例 (35.3%)、1 歳以上 2 歳未満児 4 例 (23.5%) で、これまでの報告と同様に乳児や低年齢児が多数を占めた。急性喉頭蓋炎は 3 例あり、全例 Hib が起因菌であった。化膿性関節炎・骨髄炎の症例は 10 例あり、うち 2 例の起因菌は Hib であった。病院を受診する背景人口から計算した 5 歳未満人口 10 万人当りの Hib 疾患年間罹患率は、髄膜炎 8.9、喉頭蓋炎 2.4、化膿性関節炎・骨髄炎 1.6 となり、決して稀な疾患ではないという結果であった。抗菌薬感受性の検討では、βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌 (β-lactamase negative ampicillin resistant strain, BLNAR) が 6 割以上を占めた。重症感染症罹患後でさえ、2 歳未満児の血清抗 Hib 抗体価上昇は良好ではなかった。以上より、小児期 Hib 感染症対策として、わが国でも乳児期早期からの結合型 Hib ワクチン接種を早急に普及させることが必要である。

キーワード：インフルエンザ菌 b 型、化膿性髄膜炎、急性喉頭蓋炎、骨関節感染症、Hib ワクチン

### 目 的

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) は、化膿性髄膜炎、急性喉頭蓋炎、化膿性関節炎・骨髄炎など小児における重症感染症の起因菌としてよく知られている<sup>1)~5)</sup>。諸外国では、乳児に対する結合型 Hib ワクチンの定期予防接種導入により同菌による疾患は激減し、すでに 1990 年代に Hib 感染症はワクチンによる予防が可能な疾患と位置づけられた。しかしわが国では、2007 年 1 月にようやく結合型 Hib ワクチンが認可 2008 年 12 月から使用が可能となったところである。

過去に実施された全国サーベイランス調査の結果によると、わが国における Hib による化膿性髄膜炎の発生頻度は 5 歳未満人口 10 万人当り年間 7.5 であり、国内で 1 年間に 500 人以上の患者が発生していると推計される<sup>6)</sup>。抗菌薬や支持療法の進歩により死亡例は少なくなったが、約 2 割の症例に後遺症を残し、そのほとんどは精神運動発達障害など重篤なものである。急性

期入院治療や後遺症による経済的損失も大きい<sup>7)</sup>。

さらに、化膿性髄膜炎のみならず急性喉頭蓋炎や関節炎・骨髄炎においても、Hib は特に小児では代表的な起因菌である。今回、小児における Hib 重症感染症の当院における実態を明確にするために、入院治療を行った化膿性髄膜炎、急性喉頭蓋炎、化膿性関節炎・骨髄炎の症例について検討した。

### 対象と方法

1996 年 1 月から 2005 年 12 月までの 10 年間に、国立病院機構三重病院小児科病棟に入院した児を対象として、患者年齢、性別、臨床経過、検査所見、治療について検討した。調査期間中に Hib 重症感染症で入院した児の中に、免疫不全症や先天奇形など基礎疾患を有する者は居なかった。一部の症例では、分離された Hib の抗菌薬感受性、血清抗 Hib 抗体価についても検討した。統計学的解析方法は、マン・ホイットニーの U 検定を用いた。

髄液検体に対する細菌迅速診断キットは、スライデックスメニンギート-5<sup>®</sup> (日本ビオメリュー株式会社、東京)を使用した。Hib に対する血清抗体価は、BINDAZYME Human Anti *Haemophilus Influenzae* Enzyme Immunoassay Kit<sup>®</sup> (The binding Site Ltd., Bir-

(平成 19 年 9 月 14 日受付)(平成 20 年 6 月 14 日受理)

別刷請求先：〒514-0125 津市大里窪田町357

独立行政法人国立病院機構三重病院小児科

中野 貴司

mingham, UK) を用いて抗 PRP (polyribosyl-ribitol phosphate) 抗体価を測定した。「化膿性髄膜炎」, 「急性喉頭蓋炎」, 「化膿性関節炎・骨髄炎」の診断基準, 分離された Hib の抗菌薬感受性検討の方法については以下に示した。

#### (1) 診断基準

##### A. 化膿性髄膜炎:

臨床症状より髄膜炎が疑われ, 腰椎穿刺により採取した髄液において 1,000/3 $\mu$ l 以上の髄液細胞数増多があり, 下記①~③のいずれかに合致する症例。

①髄液あるいは血液培養で細菌が分離された症例。

②髄液・血液培養の結果が陰性であっても, 髄液の迅速診断検査により 1 種類の細菌が陽性と判定された症例。

③髄液・血液の細菌培養, 髄液の迅速診断検査の結果が陰性であっても, 臨床症状, 末梢血白血球数, 血清 CRP 値, 髄液グラム染色塗末標本鏡検所見から, 細菌感染症の可能性が高いと考えられた症例 (起因菌不明の化膿性髄膜炎)。

##### B. 急性喉頭蓋炎:

急激に発症する特徴的な呼吸困難症状があり, 気管挿管時の直視所見あるいは喉頭ファイバースコープによる観察所見で喉頭蓋の発赤と腫脹が確認され, 末梢血白血球数・血清 CRP 値の推移から細菌感染症を裏付ける所見があった症例。

##### C. 化膿性関節炎・骨髄炎:

罹患局所の炎症所見に加えて, レントゲン検査・CT 検査・MRI 検査など画像所見の異常を伴い, 下記①, ②のいずれかに合致する症例。

①血液あるいは関節穿刺液の培養で細菌が分離された症例。

②血液あるいは関節穿刺液の培養結果が陰性であっても, 臨床症状, 末梢血白血球数, 血清 CRP 値, 関節穿刺液グラム染色塗末標本鏡検所見から, 細菌感染症の可能性が高いと考えられた症例 (起因菌不明の化膿性関節炎・骨髄炎)。

##### D. Hib 感染症:

下記 i)~iii) のいずれかを満たすものを, Hib が原因による感染症と診断した。

i) 血液・髄液・関節液からインフルエンザ菌が分離され, その莢膜型が b 型であった場合。

ii) 髄液検体に対する細菌迅速診断の結果が, Hib のみ陽性であった場合。

iii) 抗菌薬開始前の血液培養が採取されていない喉頭蓋炎症例については, ペア血清による Hib 抗体価の推移が有意な変動を示したと考えられた場合。

なお, 抗菌薬の前投薬があった化膿性股関節炎の症例で, 血液・関節穿刺液とも培養陰性であったが, 関

節穿刺液を検体とした迅速診断の結果が Hib 陽性であった 1 例は Hib による化膿性関節炎に含めた。

#### (2) 抗菌薬感受性

抗菌薬感受性については, 各薬剤の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を, 日本化学療法学会標準法に基づいた微量液体希釈法により測定した。βラクタマーゼ産生能は Nitrocefina 法を用いた。PCR 法による耐性遺伝子に関する検査は, TEM 型 βラクタマーゼ産生遺伝子の有無と細胞壁合成酵素 (Penicillin binding protein, *pbp*) 遺伝子の変異 (*pbp* 3-1, *pbp* 3-2) について検討した。

## 結 果

今回調査対象期間とした 10 年間に, 当院小児科病棟に入院した患者総数は 15,906 例であった。化膿性髄膜炎症例が 27 例あり, Hib が起因菌であったものは 17 例 (化膿性髄膜炎症例の 63.0%) であった。急性喉頭蓋炎は 3 例で, 全例 Hib が起因菌であった。化膿性関節炎・骨髄炎は 10 例あり, うち 2 例の原因は Hib であった (表 1)。

#### (1) 化膿性髄膜炎

Hib 髄膜炎 17 例の内訳は, 男児 8 例女児 9 例で, 発症時年齢は生後 3 か月から 5 歳 1 か月 (平均 22.8 か月) に分布し, 1 歳未満児が 6 例 (35.3%), 1 歳以上 2 歳未満児が 4 例 (23.5%) で, 2 歳未満の小児が全体の約 6 割を占めた (図 1)。

化膿性髄膜炎と確定診断されたのは, 発症から  $1.47 \pm 1.43$  日目であった (発症日を病日 0 とした)。髄膜炎と診断されるまでに認められた症状を図 2 に示した。全例で発熱があり, 次いで多かった症状は嘔吐 (10 例, 58.8%) であった。けいれん, 意識障害, 髄膜刺激徴候, 大泉門膨隆など中枢神経系異常を疑わせる特異的な所見を認めた症例は, いずれも半数にも満たなかった。診断以前に近医で内服抗菌薬の処方を受けていたことが明らかであった者は 17 例中 6 例 (35.3%) であった。Hib 髄膜炎と確定診断後, 十分量の抗菌薬を経静脈的に投与した。また全症例に対して, デキサメタゾンを一日量体重 kg 当たり 0.6mg, 分 4 で経静脈的抗菌薬治療開始から 4 日間併用した。

予後に関して, 死亡例はなかったが, 3 例 (17.6%) で後遺症を認めた。後遺症の内訳とその患者の髄膜炎発症年齢は, てんかん (3 か月), 高度難聴 (1 歳 1 か月), 発達障害・てんかん・水頭症・四肢麻痺 (1 歳 6 か月) であった。後遺症を認めた 3 例は, 認めなかった 14 例に比して, 髄膜炎発症が低年齢で, 発症してから抗菌薬の全身投与を開始されるまでの日数が長く (後遺症例:  $2.4 \pm 2.4$  日, 中央値 2 日 // 非後遺症例:  $1.33 \pm 1.23$  日, 中央値 1 日), 治療開始時の髄液糖濃度が低い

表1 疾患別患者数と起因菌

	Hib	肺炎球菌	B群連鎖球菌	黄色ブドウ球菌	起因菌不明	小計
化膿性髄膜炎	17	2	3	1	4	27
急性喉頭蓋炎	3*	0	0	0	0	3
化膿性関節炎・骨髄炎	2**	1	0	2	5	10

(国立病院機構三重病院小児科；1996年～2005年入院患者総数15,906名)

\*急性喉頭蓋炎3例のうち2例は、血清抗体価の推移によりHibが原因と診断した。

\*\*化膿性関節炎・骨髄炎2例のうち1例は、関節液を検体とした迅速診断検査によりHibが原因と診断した。

患者数(人)

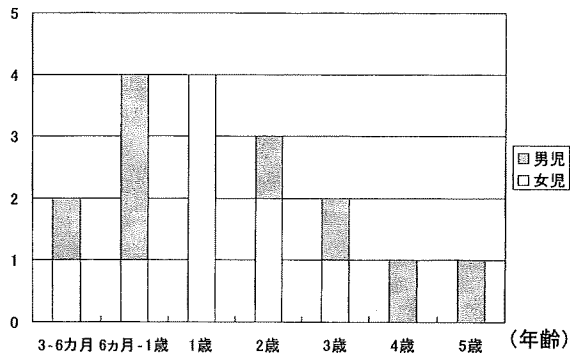


図1 Hib 髄膜炎患者の年齢と性別 (n = 17)

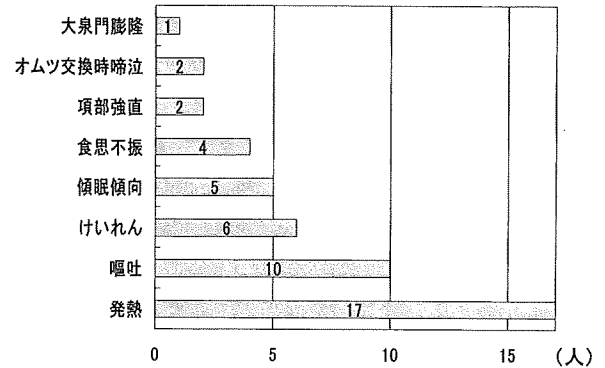


図2 髄膜炎と診断されるまでに認めた症状 (n = 17)

(後遺症例； $12.0 \pm 20.5$ mg/dl, 中央値 3.0mg/dl//非後遺症例； $41.7 \pm 34.2$ mg/dl, 中央値 38.0mg/dl)という結果であったが、統計学的有意差は認めなかった。Hib 髄膜炎患者の入院期間は17日～51日(平均27.7日, 中央値23日)であった。

#### (2) 急性喉頭蓋炎

3例とも男児で、全例Hibが起因菌であった。患者の平均月齢は29.7か月で、Hib 髄膜炎より発症年齢が高かった。全例が発症当日に呼吸困難を主訴に入院していたが、初診医により急性喉頭蓋炎と診断されていた症例は無かった。その症状進行の速さと診療現場における救命処置優先のため、抗菌薬開始前に適切な血液培養検体が採取されたのは1例のみであったが、本例からHibが分離された。残る2例は、Hib抗体価の推移(後述)によりHibによる急性喉頭蓋炎と診断した。全例に対して十分量の抗菌薬投与を行い、2例では気管挿管と人工呼吸管理を行った。気管挿管を行った期間は2例とも2日間で、3例の平均入院日数は9.7日であった。全例後遺症無く回復した。

#### (3) 化膿性関節炎・骨髄炎

化膿性関節炎・骨髄炎の症例は10例中2例(20.0%)でHibが起因菌であり、1歳男児と1歳7か月女児であった。静注抗菌薬による入院治療が開始されたのは、それぞれ病日4と病日1(関節炎・骨髄炎発症日を病日0と定義)であり、入院期間は42日間と30日間であった。2例の観察期間はそれぞれ発症後4年

6か月と1年9か月であるが、共に現状で運動機能障害は認めていない。しかし、前者(1歳男児, 化膿性関節炎)では画像検査において大腿骨頭の成長障害が認められている。

#### (4) 抗菌薬感受性

化膿性髄膜炎8例, 化膿性骨髄炎1例の計9例から分離されたHibに対して、抗菌薬感受性を検討した(表2)。MICはABPC, CTX, MEPMの3薬剤を測定した。CTXのMICが最も良好な値であり、次いでMEPM, ABPCの順であった。 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌は1株のみで、Nitrocefin法とPCR法によるTEM型 $\beta$ ラクタマーゼ産生遺伝子解析の結果は一致していた。PCR法による*pbp*遺伝子変異検討の結果は、*pbp* 3-1, *pbp* 3-2の双方に変異を認めた株(g-BLNAR)が2株、*pbp* 3-1のみに変異を認めた株(g-Low-BLNAR)が4株であった。

#### (5) 抗PRP抗体価

血清抗PRP抗体価は、Hib 髄膜炎12例(免疫グロブリン製剤使用例9例, 免疫グロブリン製剤非使用例3例), 急性喉頭蓋炎3例(3例とも免疫グロブリン製剤非使用例), 骨関節感染症2例(2例とも免疫グロブリン製剤非使用例)について検討した。その結果を、測定病日とともに表3に示した。発症当日(0病日)かその翌日(1病日)に血清抗PRP抗体価を測定することができた10例において、抗PRP抗体価が感染防御閾値といわれる $0.15\mu\text{g/ml}$ 以上<sup>8)</sup>, より強固な長期の感染防御閾値とされる $1.0\mu\text{g/ml}$ 以上<sup>9)</sup>であった例は、それ

表2 分離された Hib の抗菌薬感受性

	年齢	疾患	ABPC (MIC μg/ml)	CTX (MIC μg/ml)	MEPM (MIC μg/ml)	β-L 産生能 (Nitrocefin 法)	TEM 型 β-L 産生遺 伝子の有無	変異を認めた <i>pbp</i> 遺伝子 (遺伝子による耐性識別判定)
1	3 か月	髄膜炎	2	0.06	0.125	-	無	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)
2	5 か月	髄膜炎	0.125	≤ 0.015	0.06	-	無	無 (感受性菌)
3	9 か月	髄膜炎	0.125	≤ 0.015	0.03	-	無	無 (感受性菌)
4	1 歳 1 か月	髄膜炎	1	0.06	0.125	-	無	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)
5	1 歳 5 か月	髄膜炎	2	検索 せず	検索 せず	-	無	<i>pbp3-1, pbp3-2</i> (g-BLNAR)
6	2 歳 3 か月	髄膜炎	0.25	≤ 0.015	0.03	-	無	無 (感受性菌)
7	2 歳 10 か月	髄膜炎	> 32	0.06	2	産生	有り	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)
8	3 歳 1 か月	髄膜炎	16	2	0.5	-	無	<i>pbp3-1, pbp3-2</i> (g-BLNAR)
9	1 歳 7 か月	骨髄炎	1	検索 せず	検索 せず	-	無	<i>pbp3-1</i> (g-Low-BLNAR)

MIC: Minimum Inhibitory Concentration (最小発育阻止濃度), ABPC: アンピシリン, CTX: セフトキシム, MEPM: メロペネム, β-L: β ラクタマーゼ, *pbp*: penicillin binding protein, BLNAR: β-lactamase negative ABPC resistant (β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性)

それ 7 例, 0 例であった。免疫グロブリン製剤の投与を受けた例では、投与後は受動免疫により抗体価の上昇が認められた。抗体価上昇の程度は様々であったが、1 か月後以降には下降した。免疫グロブリン製剤投与を行わなかった例では、Hib 感染症罹患後の抗体価の推移は、2 歳以上の児では回復期に上昇を認めたが、2 歳未満児では回復期の抗 PRP 抗体価は上昇していなかった (表 3)。

これら症例の中で、Hib 髄膜炎症例では全例に対して「結果 (1) 化膿性髄膜炎」の項で記載したようにデキサメタゾンが投与された。喉頭蓋炎症例では、急性期あるいは気管内チューブ抜管時にデキサメタゾンあるいはヒドロコルチゾンが投与された。関節炎の 2 例 (A-No.1, A-No.4) では、副腎皮質ステロイドホルモン剤は使用しなかった。

後遺症を残した Hib 髄膜炎 3 例のうち抗 PRP 抗体価が測定できたのは、高度難聴を来した 1 例のみ (A-No.2) で、急性期 (第 1 病日) 血清のみの測定であった。

## 考 察

1996 年から 2005 年までの 10 年間に、三重病院で入院治療を行った Hib 髄膜炎症例は 17 例、うち 5 歳未満の症例は 16 例であった。人口 30 万弱の津市において、当院は唯一の小児二次医療担当機関であり、24 時間体制で隣接市町村の患者も含めて診療を行っている。今回の 16 例のうち 11 例は津市に住む患者であり、他の 5 例は近隣地域からの入院であった。津市の 5 歳未満人口 (約 12,300 人) から 5 歳未満 10 万人当りの Hib 髄膜炎年間罹患率を計算すると 8.9 となり、過去の全国調査<sup>6)</sup>とほぼ一致する。同様に計算した他の Hib 疾患罹患率は、急性喉頭蓋炎 2.4、化膿性関節炎・骨髄

炎 1.6 であった。この結果から、小児における Hib 重症感染症は決して稀な疾患ではないと考えられた。

また Hib 髄膜炎と診断されるまでに認められた症状は発熱が最多で、次いで嘔吐であった。けいれん、意識障害、髄膜刺激徴候、大泉門膨隆など中枢神経系の異常を疑わせる所見はいずれも半数にも満たず、患者の約 6 割が 2 歳未満と低年齢であることと合わせて、早期の診断は困難と考えられた。化膿性髄膜炎以外の Hib 疾患、すなわち急性喉頭蓋炎や骨関節感染症も低年齢児に目立ち (患者平均月齢; 急性喉頭蓋炎 29.7 か月、骨関節感染症 15.5 か月)、やはり早期の症状把握が困難な年齢層である。黄色ブドウ球菌など他の細菌による化膿性関節炎・骨髄炎は年齢の高い学童にも発生し、骨関節感染症患者 10 例の平均年齢は 4 歳 6 か月であったのと比較して、Hib による骨関節感染症患者は低年齢であった。このことから、Hib 疾患を予防すれば、症状の訴えが乏しく診断困難な低年齢児の骨関節感染症を予防できることが期待された。

有意差は認めなかったが、後遺症例は後遺症を認めなかった例に比して、発症後十分な抗菌薬経静脈治療を開始されるまでの日数が長い傾向にあった。また、確定診断以前に近医で内服抗菌薬の処方を受けていた者の割合は 3 割以上と多く、内服抗菌薬では化膿性髄膜炎の病状進展阻止は困難と考えられた。そして、分離された菌には BLNAR を主とした耐性菌が目立った (全分離菌の 66.7%)。このことから、Hib 疾患対策ではワクチンによる予防が何より大切と考える。

重篤な Hib 疾患の発症を予防するためには、最低でも 0.15 μg/ml の抗 PRP 抗体価、より強固な免疫効果のためには 1.0 μg/ml が必要とされている<sup>8)</sup>。今回全身性 Hib 感染症を発症した児の急性期における抗体価はい

表3 重症 Hib 感染症患者における血清抗 PRP 抗体価の経時的推移

## A. 免疫グロブリン製剤非投与症例

No.	発症時年齢	性別	診断名	PRP 抗体価① (測定病日)	PRP 抗体価② (測定病日)	PRP 抗体価③ (測定病日)
1	1 歳	男	右股関節炎	0.93 (4)	0.68 (37)	0.39 (94)
2	1 歳 1 か月	女	髄膜炎	0.20 (1)		
3	1 歳 4 か月	男	喉頭蓋炎	0.15 (0)	0.25 (1)	0.11 (15)
4	1 歳 7 か月	女	右肘関節炎	0.09 (7)	0.11 (14)	0.10 (21)
5	2 歳 4 か月	男	喉頭蓋炎	0.54 (1)	12.01 (7)	7.57 (208)
6	3 歳 1 か月	女	髄膜炎	0.33 (0)	17.75 (31)	
7	3 歳 4 か月	男	髄膜炎	0.20 (3)	2.53 (17)	
8	3 歳 9 か月	男	喉頭蓋炎	0.83 (1)	17.77 (4)	

## B. 免疫グロブリン製剤投与症例

No.	発症時年齢	性別	診断名	PRP 抗体価① (測定病日)	PRP 抗体価② (測定病日)	PRP 抗体価③ (測定病日)	体重あたりの免疫 グロブリン投与量 (mg/kg)
1	5 か月	男	髄膜炎	0.08 (0)			313
2	7 か月	男	髄膜炎	0.55 (2)	2.90 (4)	0.50 (11)	294
3	9 か月	男	髄膜炎	0.01 (0)	20.89 (1)	6.29 (13)	313
4	9 か月	女	髄膜炎	0.08 (0)	13.22 (23)	1.64 (242)	563
5	1 歳 1 か月	女	髄膜炎	0.14 (3)	0.29 (64)		798
6	1 歳 5 か月	女	髄膜炎	0.09 (3)	0.97 (4)	0.09 (35)	476
7	2 歳 3 か月	男	髄膜炎	0.35 (1)			442
8	2 歳 4 か月	女	髄膜炎	0.62 (1)	23.49 (3)	10.25 (19)	308
9	2 歳 10 か月	女	髄膜炎	0.16 (4)			682

(PRP 抗体価の単位は  $\mu\text{g/ml}$ )

(PRP 抗体価を測定した病日については、発症日を「病日 0」とした)

いずれも  $1.0\mu\text{g/ml}$  以下であった(表3)。また、重症 Hib 感染症から回復した後でも、免疫グロブリン製剤投与後を除けば2歳未満児では抗 PRP 抗体価は  $1.0\mu\text{g/ml}$  以上には上昇しなかった。それに対して、Hib ワクチンを乳児期早期から開始し規定回数接種すれば、抗 PRP 抗体価  $1.0\mu\text{g/ml}$  以上の強固な免疫が獲得されることが、わが国の臨床試験でも確認されている<sup>9)</sup>。

これまでに、Hib 髄膜炎において後遺症を残すなど予後不良症例では抗 PRP 抗体価の上昇が不良であったという報告がある<sup>10)</sup>。今回の私たちの検討では、予後が悪かった症例における抗 PRP 抗体価の解析までは十分にはできなかったが、低年齢児で後遺症の頻度が高かったこと、2歳未満児で抗 PRP 抗体価の上昇が不良であったことを考えると、今後多数例に対するさらなる調査が望ましい。

今回検討した症例では、化膿性髄膜炎と喉頭蓋炎に対しては全例にデキサメタゾンなど副腎皮質ステロイドホルモン剤が使用されており、ステロイド剤の抗 PRP 抗体価上昇に対する影響の解析、ステロイド剤非使用例との比較はできなかった。一方、ステロイド剤を使用しなかった化膿性関節炎2症例においても抗 PRP 抗体価の上昇は不良であった。これら2例の年齢は1歳と1歳7か月であり、2歳未満の低年齢児では

重症 Hib 感染症罹後後も抗 PRP 抗体価は上昇しないことを裏付けていると考えた。

今回の結果や Hib 疾患の入院や後遺症による負担・経済損失<sup>8)</sup>を考えると、今後のわが国における制御戦略は予防に重点を置くべきである。ようやく認可された Hib ワクチンが、日本の隅々まで乳児期早期から高い接種率で普及するよう努めなければならない。

謝辞 本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業及び医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス統合研究事業)によるものである。

## 文 献

- 1) Feign RD, Stechenberg BW, Chang MJ. Prospective evaluation of treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis. J Pediatr 1976; 88: 542-548.
- 2) 高柳 勝, 山本克哉, 中川 洋, 他. 小児細菌性髄膜炎の予後関連因子に関する検討. 脳と発達 1997; 29: 291-297.
- 3) Jadavji T, Biggar WD, Gold R, et al. Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days. Pediatrics 1986; 78: 21-25.
- 4) Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell GE, Douglas RG Jr, Bennett LE, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New

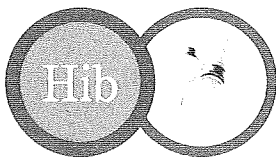
- York : Churchill Livingstone, 1997.
- 5) Wilfert CM. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatrics* 1990 ; 8 : 631—635.
  - 6) 加藤達夫, 上原すず子, 神谷 齊, 他. わが国における Hib 髄膜炎の発生状況—1996-1997年のプロスペクティブ調査結果—. *小児感染免疫* 1998 ; 10 : 209—214.
  - 7) 神谷 齊, 宮崎千明, 中野貴司, 他. インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日児誌* 2006 ; 110 : 1214—1221.
  - 8) Kayhty H, Peltola H, Karanke V, et al. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J infect Dis* 1983 ; 147 : 1100.
  - 9) 富樫武弘. インフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチン, DF-098) の第三相臨床試験. *小児感染免疫* 2002 ; 14 : 241—245.
  - 10) 石和田稔彦, 武田紳江, 中野貴司, 他. *Haemophilus influenzae* type b 全身感染症児における抗莢膜多糖体抗体価に関する検討. *感染症誌* 2004 ; 78 : 451—453.

#### Analysis on Admitted Children with Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Diseases for the Past Ten Years

Keiko Sakata, Takashi Nakano, Ryoji Ichimi,  
Rie Matsushita, Toshiaki Ihara and Hitoshi Kamiya  
Department of Pediatrics, Mie National Hospital

The admitted pediatric patients with invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) diseases for ten years (from 1996 to 2005) were analyzed. Seventeen (63.0%) among 27 bacterial meningitis cases were caused by Hib. Although there was no death, it left sequelae to 3 children (17.6%). Similarly to previous reports, high incidence of Hib meningitis was reported in younger children and infants : 6 cases (35.3%) were children under 1 year of age, and 4 (23.5%) were aged 1 to 2 years. All 3 epiglottitis cases were caused by Hib. There were 10 patients with suppurative arthritis and osteomyelitis, and among them, two were infected by Hib. From the demographic background of those visiting hospital, the annual incidence of invasive Hib disease per 100,000 children aged less than 5 years were calculated as follows : meningitis 8.9, epiglottitis 2.4, and arthritis or osteomyelitis 1.6. This result suggested that the invasive Hib infection is never a rare disease. In antimicrobial susceptibility tests, the beta-lactamase non-producing ampicillin resistant strain (BLNAR) accounted for 60 percent or more. Acquisition of serum anti-Hib antibody value was not good enough even after the serious illness. Our results revealed that expanded use of Hib vaccine in early infancy should be immediately encouraged to control childhood Hib invasive infections in Japan.





# 小児細菌性髄膜炎を防ぐ ヘモフィルスインフルエンザ(Hib)ワクチン



神谷 齊

国立病院機構三重病院 名誉院長

## ヘモフィルスインフルエンザ菌感染症の 病態と疫学

ヘモフィルスインフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)菌は人の上気道に常在するグラム陰性の嫌気性短桿菌だが、Pfeifferによりインフルエンザに罹患している肺炎合併症例の咽頭から分離されたため、インフルエンザの原因病原体としてインフルエンザ菌と名付けられた。その後の研究でこの病原体はインフルエンザの病原体ではないことが証明されたが、名前だけは残った。

現在、この菌は莢膜の有無により莢膜型と無莢膜型に分けられている。莢膜型はさらに莢膜多糖体の血清型によってa～fの6種類に分類される。莢膜があるとマクロファージ等の食細胞の貪食に抵抗を示し、特に5歳未満の小児において髄膜炎、喉頭蓋炎、敗血症、関節炎、肺炎等の組織侵襲型感染症を起こす。そのほとんどがtype b型菌(Hib)である(図1)。一方、無莢膜型は小児では中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎の原因になっている。

我々が1996～98年に組織した小児細菌性髄膜炎調査研究会が1道6県で行ったプロスペクティブ調査では、小児細菌性髄膜炎の約60%がHib菌によるもので一番多く、その罹患率は国内の5歳未満小児人口10万人当たり8.6～8.9人/年であった。これを計算すると全国で年間約600人の小児が感染して発症していることになる。また現在厚生労働省研究班で行っている1道8県の調査でも2007年のHib髄膜炎は5歳未満小児人口10万人当たり6.6人/年であるが、地域差も見られている。前回の1996～98年調査での死亡率は約5%で、てんかん、聴力障害等の後遺症が約

24%で残るといふ、罹患すれば少なくとも約30%の子どもに何らかの後遺症を残すことになる予後の悪い疾患である。

Hib髄膜炎の初期症状は軽い場合もあり、感冒や胃腸炎との区別がつきにくいことが多く、治療が遅れることもしばしば見られる。また最近ではHib菌の薬剤耐性が進み、βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌(BLPAR)、βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(BLNAR)があり、これはペニシリン結合蛋白の変異による耐性である。

## Hib感染症はなぜ重症化するか

先にも述べたように、莢膜型の細菌感染は重症化する。Hib以外にも肺炎球菌、髄膜炎菌など莢膜を持つ細菌感染は侵襲型の感染を起こす。これは直接好中球の貪食ができないためであり、重症化を防ぐには莢膜多糖体特異抗体と

図1 Hibの感染経路とHib全身感染症

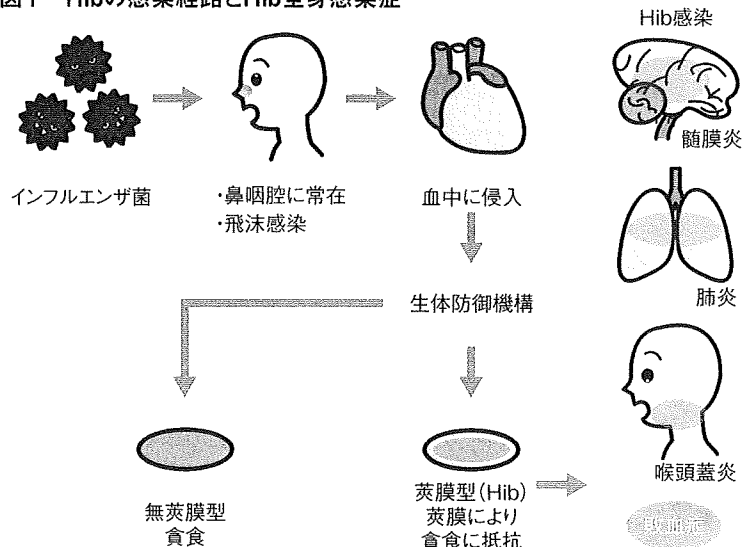
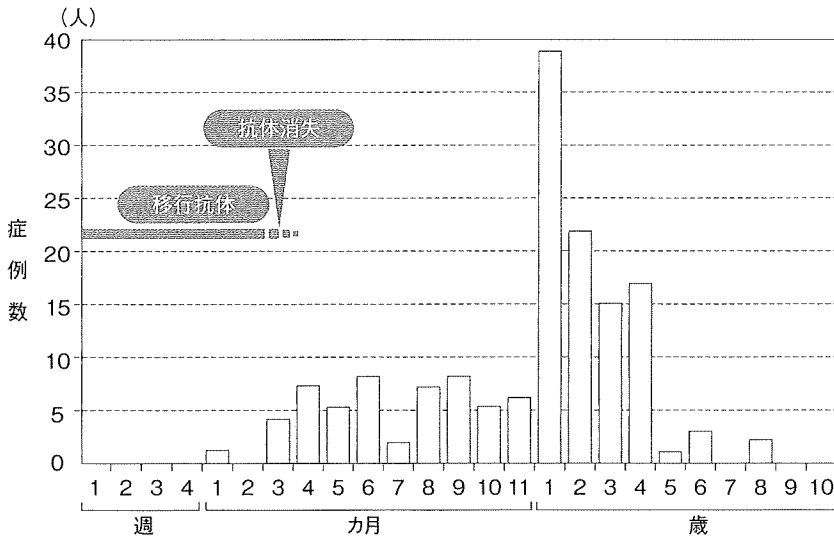


図2 インフルエンザ菌性化膿性髄膜炎の発症年齢分布



小児化膿性髄膜炎・全国調査・化膿性髄膜炎・全国サーベイランス速報No.1(2000年11月)

補体の存在のもとに起こるオプソニン化が必要である。母体からの移行抗体として莢膜多糖体抗体も臍帯経由で移行するが、通常生後2~3カ月までには消失してしまう。特に莢膜多糖体抗体のIgG2は移行量も少ないと言われており、図2に見るごとく、感染の時期は主に生後3カ月から始まっている。したがって諸外国では生後2カ月からHibワクチン接種を開始し、特異抗体を産生させるわけである。

なお、Hibワクチンは結合型ワクチンであるがその理由は、新生児ではB細胞の機能が悪く、T細胞の免疫記憶の誘導ができないので抗体産生ができないからである。ただし肺炎球菌などのワクチンに見るごとく、成人ではB細胞機能が成熟しているため、莢膜多糖体抗体は産生できる。

### Hibワクチンの種類

Hibワクチンの開発は、Hibの莢膜多糖 (PRP; polysaccharide) に対するワクチン (polysaccharide vaccine) から始められた。このワクチンはT細胞非依存性であったため、この疾患が多い低年齢 (特に2歳以下) には効果がなく、その後、蛋白結合体にPRPが付いたワクチンがつぎつぎと開発された。

こうして開発されたワクチンは蛋白キャリアー、PRP結合体のサイズ、化学結合様式がそれぞれ異なり免疫反応も多少異なっている。その種類はPRP-diphtheria toxoid conjugate (PRP-D)、*Haemophilus b oligosaccharide*

conjugate vaccine (HbOC)、outer membrane protein conjugate vaccine (PRP-OMP)、PRP-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T)である。日本はこのうち、安定した抗体上昇のエビデンスが外国でも得られているPRP-Tワクチンを導入することに決め、準備を始めた。

### 日本に導入した Hibワクチンについて

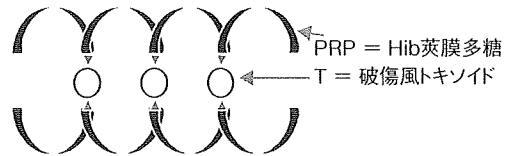
このPRP-TワクチンはアメリカのSchneersonらにより開発された、PRPと破傷風トキシノイドを六つのスペーサーにより共有結合させたものである (図3)。凍結乾燥製剤になっており、使用に

際し0.4%塩化ナトリウム液で溶解する。防腐剤は入っていない。本剤は1992年にフランスで、93年にはアメリカで製造認可されたもので、サノフィ パスツール社がActHIB®という商品名で発売している。なおFDA (アメリカ食品医薬品局) は本ワクチンとDTaPワクチンとの同時接種を認めている。

このActHIBは有効成分である破傷風トキシノイド結合インフルエンザ菌b型多糖体を10μg含有する凍結乾燥製剤であり、溶剤である0.4%塩化ナトリウム入りガラス製注射器が添付されている。外国では筋注製剤として使用しているが、日本では皮下接種でのデータも検討して有意差がないことを確認した。

図3 治験薬: DF-098\* (Hib結合体ワクチン)

有効成分の構造: PRPとTの結合体 (PRP-T)



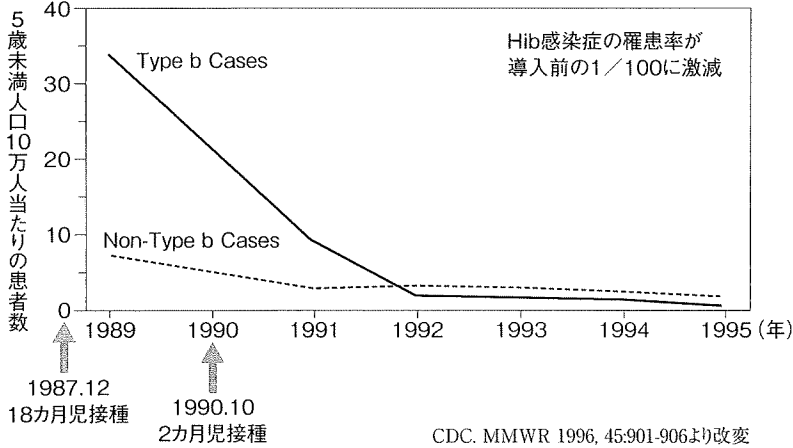
剤型: 凍結乾燥製剤 + 添付溶剤 (1回用 0.5mL)



- 組成:
- PRP-T (有効成分)
  - 塩化ナトリウム (等張化剤)
  - トロメタモール (緩衝剤)
  - 注射用水 (溶剤)
  - 精製白糖 (賦形剤)

\*DF-098はアクトヒブの開発コード

図4 アメリカにおけるHibワクチン導入の効果



このワクチンの有効性についてはすでに導入済みの各国で認められている。アメリカは87年からPRP-Dワクチンを15～59カ月の小児を対象に導入したが、低年齢に抗原性が悪かったため90年からPRP-T、PRP-OMPワクチンに移行した。その結果が図4である。導入後3年で発生率は約1/100に減少したと報告されている。またWHOもHibワクチンを推奨ワクチンと決め、世界の子どもたちへの接種を勧めているし、世界の100カ国以上ですでに使用されている。

日本では、導入前の2000年から02年にかけて実施したフェーズⅢ試験で、122例の小児を対象に初回免疫4週間隔で3回、初回免疫後1年に追加免疫をして検討した。初回免疫終了後の長期感染予防レベル(1 μg/mL)以上の抗体

保有率は92.4%、追加免疫後は100%に保有を認めた。したがって日本人でも十分な免疫原性が獲得されることが分かった。使用に際してはDPTワクチンと同時接種が認められ、推奨されている。万一副反応が起きた時には、DPTと同時接種の場合は定期接種の事故として取り扱うと厚生労働省結核感染症課は述べている。なお誌面の都合で接種方法については添付文書等を参照していただきたい。

### Hibワクチンの今後

Hibワクチンは、08年12月19日から日本にもやっと導入されたが、メーカーの計算違いと国民の理解の深さによりワクチン不足が起きている。現状では予約販売制を取っているが、もうしばらくは不足状態が続くと思われる。1日も早い改善を望みたい。

またこのワクチンは現在、任意接種となっている。しかし病気の重大性を鑑みると国が積極的に推奨するべきものである。そのためには定期接種に組み込んで誰でも接種できる体制にすべきである。ワクチンはすべて、接種率が上がらなければ役に立たない。またこの疾患でもそうであるように国民の免疫率を上げることが、病気の駆逐につながる。一人でも多くの医師がワクチンの持つ重要性を認識して、患者さんに接種を勧めていただくことが大切である。

///

## I. 総論

## (4) 予防接種後健康被害救済制度

国立病院機構三重病院名誉院長 かみ 神谷 ひとし 齊

キーワード 予防接種健康被害、医薬品副作用、救済給付

## はじめに

予防接種の体系は予防接種法で規定されている。現行の体制はこの予防接種法を根拠として政令、省令、局長・課長通知等によって成り立っている。健康被害の救済についての具体的内容は政令である予防接種施行令によって定められている。さらに救済給付の申請手続き、接種にあたっての技術的注意点などは、予防接種法施行規則、予防接種実施規則の2つの省令により明示されている。また健康被害の発生をできるだけ少なくし、できれば未然に防ぐという観点から、予防接種リサーチセンターが厚生労働省の補助金を得て、接種実施者(医師)向けには「予防接種ガイドライン」「予防接種間違い防止の手引き」を作成しPRに努めるとともに、被接種者向けの啓発資料として「予防接種と子どもの健康」を作成し、市町村を経由して保護者に配布している。

健康被害は十分に注意しながらワクチン接種をしても起こる可能性はゼロではない。勿論ワクチンの安全性は開発段階の非臨床試験で動物での安全性を確かめ、さらに人での段階的安全性チェックの後に基準に合っているかどうかの審査を受け、使用が許可されているものであり基本的には十分な安全性が確認されたものである。しかし免疫学的にはヒトは雑種であり純系動物ではないので、すべての人が同じ反応を示すとは言い切れない点があり、100%の安全性の保証は医学ではできない。それを人間社会のルールに従って救済するのがこの制度である。従ってワクチンの利用が

進むにつれて健康被害を救済する考え方が進歩し、わが国では昭和45年(1970)、閣議了解により救済措置が始まり、昭和51年(1976)の予防接種法改正で法の中に組み込まれ、平成6年(1994)の改正で法の目的規定に加えられた。それによって保健福祉事業の法定化、救済普及金額の改善、介護加算制度の創設が図られた。

## 1. 予防接種健康被害救済制度の考え方

副反応に対する考え方の基本は昭和51年の法改正時に開催された伝染病予防調査会制度改正特別部会(牛丸義留会長)がまとめて調査会に答申した内容に基づいている。それによれば「予防接種を受けた者のうちには、実施にあたり医師等の関係者に過失がない場合においても極めてまれにはあるが不可避免的に重篤な副反応がみられ、そのため医療を要し障害を残し、時には死亡する場合がある。これら予防接種に伴う無過失の健康被害に対しては、現行実定法上救済する途がなく、また、たとえ接種者側に過失が予想される場合であっても司法的救済を得るための手続きに相当の日時と経費が費やされるのが普通である。昭和45年の閣議了解による救済措置は、このような予防接種による健康被害を受けた者の簡易迅速な救済を図るため当面の措置として設けられたものである。これは法に基づく予防接種は公共の目的のために行われるものであり、この結果健康被害を生ずるにいたった被害者に対しては、国家補償的精神に基づき救済を行い、社会的公正を図ることが必要と考えられる。従って国は法的措置によ