

表2 日本脳炎患者発生報告 (2005~2008年)

2005年日本脳炎患者情報			
発生地	発病日	年齢・性別	
1	三重	8月1日	68歳・男性
2	佐賀	8月18日	65歳・女性
3	静岡	9月15日	32歳・男性
4	熊本	9月19日	72歳・男性
5	島根	9月24日	71歳・男性
6	岡山	9月12日	58歳・男性
7	岡山	9月23日	77歳・女性

2007年日本脳炎患者情報			
発生地	発病日	年齢・性別	
1	熊本	8月30日	60歳代・女性
2	福岡	8月26日	40歳代・男性
3	石川	9月16日	80歳代・女性 (転帰：死亡)
4	石川	10月9日	60歳代・男性
5	山口	10月6日	60歳代・男性
6	大分	9月10日	70歳代・女性
7	島根	9月28日	70歳代・女性
8	愛知	9月22日	40歳代・女性 (転帰：死亡)
9	鳥取	10月18日	40歳代・男性

2006年日本脳炎患者情報			
発生地	発病日	年齢・性別	
1	高知	8月14日	46歳・男性
2	熊本	9月2日	65歳・女性
3	熊本	9月9日	48歳・女性
4	熊本	9月10日	3歳・男児
5	福岡	9月13日	68歳・男性
6	福岡	9月9日	58歳・男性
7	島根	9月25日	53歳・女性
8	茨城	8月5日	19歳・男性

2008年日本脳炎患者情報			
発生地	発病日	年齢・性別	
1	茨城	5月	60歳代・男性
2	愛知	8月23日	50歳代・男性
3	茨城	9月9日	50歳代・男性

(国立感染症研究所資料 <http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/JEVMMeeting.htm> より作成)

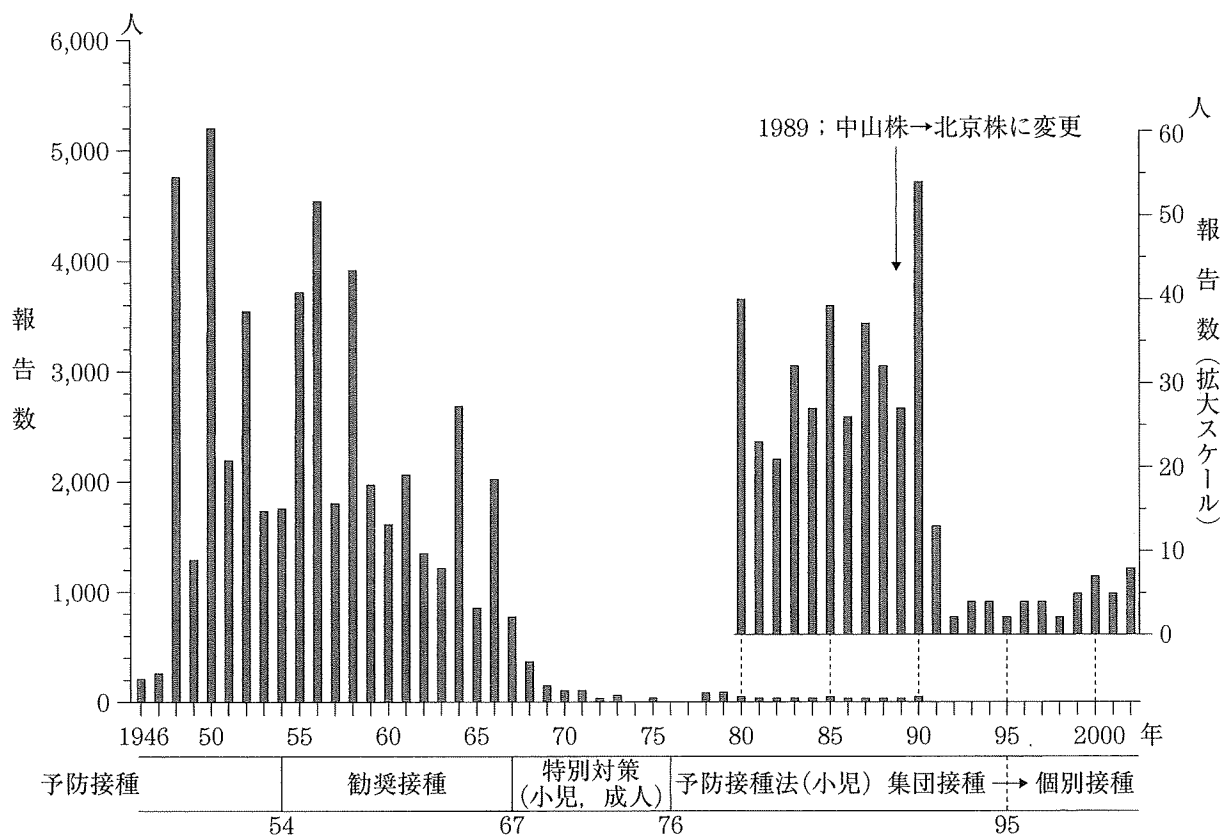


図3 わが国における日本脳炎患者報告数の推移 (1946年~2002年) (文献4より引用)

豚舎の数は減少した。すなわち、かつては家の敷地内や近所にいたブタが、昨今は住宅地から遠く離れた地域で、集団で飼われるようになった。詳細については、参考文献⁶⁾を参照いただきたい。

IV. 定期接種の積極的勧奨差控え ～その後

2005年5月に日本脳炎I期(6～90カ月)・II期(9～13歳)の定期接種に対する積極的勧奨が差し控えられ、同年7月にはIII期(14～16歳)定期接種が中止された。すなわち、わが国の子どもたちの日本脳炎ワクチン接種率が大幅に落ち込んでからすでに4年が経過した。2006年シーズンには3歳の患者が報告されたが、全体として小児における日本脳炎患者の増加傾向は認められていない(表2)。

しかし、本疾患には不顕性感染も多いことは前述した通りであり、詳細に調べれば日本脳炎ウイルス感染者は散発しているという報告はこれまでも行われている^{7,8)}。2005年以降に幼児期の接種率が年々低下した現状において、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体を有しない小児人口は、年を経て全国的に増加しつつあることが感染症流行予測調査における血清疫学データでも明らかとなっており、近い将来に小児での日本脳炎再興が起こらないとは限らない。豚における日本脳炎ウイルス保有率の高い地域が多いわが国では、ワクチンによる予防を心がけることが望ましく、今回の新ワクチン認可を機会に子どもたちへの免疫付与を再度普及したい。

V. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

1. 製法と製剤概要

ワクチン製造時に北京株日本脳炎ウイルスを培養する方法が、マウス脳への接種からアフリカミドリザル腎臓由来株化細胞である

Vero細胞に変更されたことが、製造工程上の変更点である。なお、従来のワクチンは液状製剤であったが、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは凍結乾燥製剤であり、チメロサルなどの保存剤は含有しておらず、有効期限も2年と延ばすことができた。マウス脳を用いなくなったこと以外にも、いろいろな点において新しい時代のワクチンといえるであろう。

2. 免疫原性

臨床試験の結果では、生後6カ月以上90カ月未満の健康小児123例(男児67例、女児56例)を対象として、第1期スケジュールに準じて接種した結果、2回接種後の中和抗体陽転率は99.2%、接種後平均中和抗体価(log10)は2.420であった。3回目接種(1期追加接種)後の抗体陽転率は100%で、接種後の平均中和抗体価(log10)は3.766と上昇が認められ、長年使用されてきたマウス脳由来ワクチンと同等の免疫原性が確認された⁹⁾。

日本脳炎ウイルスは、局所リンパ節で増殖した後にウイルス血症を起し、血液脳関門を通過して中枢神経系に運ばれ、脳炎を発症する。日本脳炎ワクチンの能動免疫により血中に中和抗体が獲得されていれば、感染したウイルスの増殖が抑制され、発症は阻止されると考えられている。

受動免疫したマウスへの感染実験では、血中に10倍の中和抗体価があれば、 10^5 MLD₅₀(50%マウス致死量)の日本脳炎ウイルス感染を防御するという成績がある。蚊の1回の吸血により注入されるウイルス量は 10^3 ～ 10^4 MLD₅₀とされており、血中に10倍の中和抗体価があれば感染を阻止できると考えられている¹⁰⁾。したがって、本ワクチンの接種は日本脳炎予防に必要な免疫を付与する免疫原性を有すると考えられる。

3. 安全性

本剤の臨床試験では、全身反応として発熱

(18.7%), 咳嗽 (11.4%), 鼻漏 (9.8%), 発疹 (5%未満) など, 接種局所反応として注射部位紅斑 (8.9%), 腫脹 (5%未満) などが, 主に接種当日から3日後までに報告されたが, その程度は概ね軽微であった⁹⁾。ショック, アナフィラキシー様症状, 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), 脳症, けいれんなど重篤な副反応は認められなかった。

VI. 新ワクチン導入にあたって～日本脳炎ワクチンの使い方

細胞培養日本脳炎ワクチンの認可を受けて, 厚生労働省より予防接種実施規則の一部改正, 関連通知や事務連絡, 日本脳炎ワクチン接種に係る Q&A などが発信されており, その規定に従って“新ワクチン”の使用が開始された。2009年6月時点で, 当院では具体的には下記のように接種を行っている。

1. 新ワクチンの接種対象

細胞培養日本脳炎ワクチンは, 原則として初めて日本脳炎 I 期定期接種を開始する児に使用する。添付文書には“I 期定期接種に用いるワクチン”である旨の記載があるが⁹⁾, 厚労省 Q&A17にあるように, 特に初年度に限っては日本脳炎の予防接種をまだ一度も受けていない者に対する接種を優先する。

新ワクチンの臨床試験は初回からの接種者を対象に実施されたのみであり, 「マウス脳由来ワクチン」の接種歴が過去にある者への接種については, 市販後に臨床研究が実施されたうえで安全性と有効性に関するエビデンスの集積が成される予定である。

2. II 期接種はマウス脳由来ワクチンを使用

マウス脳由来ワクチンによる I 期接種が完了している II 期接種対象児には, 従来と同じマウス脳由来ワクチンを使用する。

ただし, 2009年に流通する“2010年3月有

効期限”の製剤が「マウス脳由来ワクチン」最終製品となる。したがって, できるだけ早期に有効性と安全性に関する臨床研究が完了し, 過去に「マウス脳由来ワクチン」接種歴がある者に対しても, 「細胞培養ワクチン」の接種ができるようになることが望ましいと考える。

3. 説明同意文書

定期接種に用いる予診票は各自治体のものを使用するが, 従来使用していた副反応としての ADEM, 積極的勧奨差控えに関する説明同意文書については, 定期接種として「マウス脳由来ワクチン」を使用する場合は引き続き必要だが, 「細胞培養ワクチン」では不要である。

4. 任意接種

渡航者や接種もれ者に対する任意接種ワクチンとして, 「マウス脳由来ワクチン」「細胞培養ワクチン」とも使用可能である。在庫や供給状況を確認めたうえで, 患者のニーズに応じて接種する。

5. 牛由来材料に関する被接種者への説明

ワクチンマスターシード, マスターセルバンクに含有される牛由来材料と TSE に関する説明を, 被接種者あるいは保護者に実施することを考慮する旨が「細胞培養ワクチン」の添付文書に記載されている⁹⁾。本ワクチンによる TSE 伝播の理論的リスクは極めて低いと考えられるが, 接種前に情報提供を行う。

結語

2005年に積極的勧奨が差控えられるまでは, 毎年約500万接種程度の日本脳炎ワクチンが出荷されていた。今年度も, 年間ではそれに見合う量が製造される見込みであるが, 検定など必要な手順を経た製品が医療機関に届くわけであるから, 発売直後から一挙に大量のワクチンが流通するわけではない。

また、これまでの通例では接種は日本脳炎流行期前の7月ごろまでに集中すること、2005年5月以降4年間接種を見合わせてきた3歳から7歳児が全国にいることを考えれば、発売後しばらくは品薄状態となることが予想される。

有効で安全なワクチンを用いて、日本脳炎ウイルス感受性者である子どもたちに免疫を付与するということが、予防のための基本的な考え方である。少々時間はかかっても、より多数にしっかりとワクチンを普及させたい。一過性に供給不足は起こるかもしれないが、今後は年間を通じて着実に定期接種を実施し、本ワクチンの接種率向上に努めることが本来の予防医学の実践となるであろう。

文 献

- 1) Hoke CH Jr et al: Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med* 319: 608~614, 1988
- 2) Defraites RF et al: Japanese encephalitis vaccine (inactivated, BIKEN) in U.S. soldiers: immunogenicity and safety of vaccine

administered in two dosing regimens. *Am J Trop Med Hyg* 61: 288~293, 1999

- 3) Yang SE et al: The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine—results from 30 years experience in Taiwan. *Vaccine* 24: 2669~2673, 2006
- 4) 国立感染症研究所 感染症情報センター: 日本脳炎1999~2002. *IASR* 24(7) (No.281): 149~150, 2003
- 5) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美編著: 日本脳炎. 予防接種の手びき 第12版. 近代出版, 東京, p. 259~278, 2008
- 6) Oya A, Kurane I: Japanese encephalitis for a reference to international travelers. *J Travel Med* 14: 259~268, 2007
- 7) 原田和歌子他: 2002年に報告された日本脳炎症例5例の臨床的検討. *感染症誌* 78: 1020~1025, 2004
- 8) Konishi E, Suzuki T: Ratios of subclinical to clinical Japanese encephalitis (JE) virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations. *Vaccine* 21: 98~107, 2002
- 9) 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン添付文書(販売名: ジェービックV®: 2009年6月)
- 10) Oya A: Japanese encephalitis vaccine. *Acta Paediatr Jpn* 30: 175~184, 1988

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

第 40 回日本小児感染症学会第 75 回 ICD 講習会

細菌感染症をワクチンで制御する
—肺炎球菌とインフルエンザ菌について—

中野 貴 司*

要旨 インフルエンザ菌は、莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株に分けられる。Hib とは、莢膜多糖体の血清型が b 型のインフルエンザ菌 (*H. inf* type b) であり、化膿性髄膜炎、喉頭蓋炎、菌血症、肺炎、関節・骨髄炎などの原因となる。Hib ワクチンは結合型ワクチンであり、低月齢の乳児においても免疫原性を有する。

肺炎球菌は、小児から高齢者まですべての年齢層で肺炎の起原因菌として最上位に位置し、化膿性髄膜炎や菌血症患者からの分離頻度も高い。欧米では 7 価結合型ワクチンが乳児期定期接種として用いられ、小児の IPD (invasive pneumococcal disease: 侵襲性肺炎球菌感染症) 減少とともに、集団免疫効果や高齢者に対する間接的な効果も報告された。

これら結合型細菌ワクチンは、乳児期の基礎免疫と追加接種により強固な免疫が獲得される。化膿性髄膜炎や肺炎は乳児から罹患が目立ち、重症化しやすいのも低年齢児である。したがって早期の接種が大切で、両ワクチンとも生後 2 カ月から接種を開始することができる。DPT など他ワクチンとの同時接種も可能である。

I. 小児における細菌感染症と予防ワクチン

子どもたちが罹患する細菌感染症は、感染部位別に「呼吸器感染症」、「消化管感染症」、「皮膚感染症」、「尿路感染症」、「骨・関節感染症」、「中枢神経感染症」、「敗血症」などに分類される。これらの起原因菌として、肺炎球菌とインフルエンザ菌の頻度は非常に高い (表 1)。したがって、これら 2 つの菌による疾患を予防できるワクチンが存在すれば、子どもたちの受ける恩恵は極めて大きいわけである。その役割を果たすことが期待されている Hib ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチンに

ついて概説する。

II. 多糖体ワクチンと結合型ワクチン

菌体表面の莢膜多糖体 (capsular polysaccharide) は、肺炎球菌やインフルエンザ菌の主要病原因子である。莢膜多糖体の存在により、菌は食細胞の貪食に抵抗し、われわれの体内で増殖し病原性を発揮する。しかし、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在すれば、菌には抗体さらには補体が結合し (オプソニン化)、細菌は容易に貪食され生体内から排除される。これが、肺炎球菌や Hib による疾患を防御する免疫機序である。(図 1)^{1~4)}。

Key words : 多糖体ワクチン, 結合型ワクチン, Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチン

* 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室 Takashi Nakano
〔〒 514-0125 津市大里窪田町 357〕

表 1 小児期における主な感染症と起因菌の頻度

・細菌性肺炎・中耳炎 肺炎球菌>インフルエンザ菌>黄色ブドウ球菌, 溶連菌, モラクセラなど
・喉頭蓋炎 インフルエンザ菌>その他
・化膿性髄膜炎 インフルエンザ菌>肺炎球菌>その他
・骨・関節・軟部組織感染症 黄色ブドウ球菌>インフルエンザ菌, 肺炎球菌, 溶連菌 など

表 2 細菌多糖体ワクチンの弱点

・免疫原性が弱い
・T 細胞非依存抗原であるため, 乳児や低年齢児では十分な免疫を誘導できない
・侵襲性感染症 (invasive infection) 罹患のハイリスクグループである HIV 感染者, 血液腫瘍患者, 骨髄移植患者などで免疫原性が不良である
・接種により獲得された免疫は数年後には減弱し, 追加接種によるブースター効果は認められない
・気道粘膜での菌定着を防ぐ効果はあまり期待できず, 集団免疫効果に乏しい

(文献 1, 4) より引用)

この理論からわかるように, 肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する能動免疫を個体に付与する細菌ワクチンの主成分は莢膜多糖体抗原である。肺炎球菌・インフルエンザ菌とも最初に多糖体ワクチン (polysaccharide vaccine) が開発され, 一定の効果が確認された。しかし多糖体ワクチンには, 表 2 に示すような弱点があった。それらを克服する目的で開発されたのが, 結合型ワクチン (conjugate vaccine) であった^{1,2,4)}。

結合型ワクチンと多糖体ワクチンとは, どこが異なるのか。結合型ワクチンは, 担体となるキャリア蛋白に莢膜多糖体を結合させてあることが特徴である。多糖体は元来 T 細胞非依存性抗原であり, B 細胞を直接刺激する。しかし乳児の B 細胞は未熟で, 多糖体抗原の刺激に対する免疫応答が十分ではない。そのため, 多糖体ワクチンでは乳児に免疫を付与することができない。しかし, キャリア蛋白を結合させることにより, 多糖体は T 細胞依存性抗原に変換される。したがって, 結合型

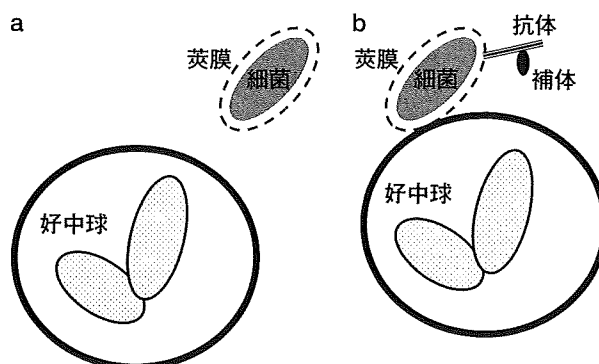


図 1 細菌の莢膜多糖体と食細胞による貪食 (肺炎球菌, Hib など)

- a : 菌体表面には莢膜多糖体が存在し, 食細胞による貪食に抵抗している。
b : 莢膜に対する抗体, さらに補体が菌に結合しオプソニン化を受けると, 細菌は貪食される。肺炎球菌や Hib のワクチンは, この抗体を誘導する。
(文献 1~4) より引用)

ワクチンは乳児に接種しても良好な免疫反応を誘導することができ, 効果を期待できるのである^{1~4)}。

III. Hib ワクチン

1. インフルエンザ菌と Hib ワクチン

グラム陰性桿菌であるインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*: *H. inf*) は, 莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株に分けられる。莢膜株はさらに, 莢膜多糖体の抗原性により a, b, c, d, e, f の 6 血清型に分類される。Hib とは, 莢膜多糖体の血清型が b 型であるインフルエンザ菌 (*H. inf* type b) の略称である (表 3)。

中耳炎, 副鼻腔炎などの上気道感染症や重症ではないインフルエンザ菌感染症の多くは無莢膜株が原因である。Hib は主として, 重症度の高い侵襲性感染症 (invasive infection) の原因となる。Invasive infection とは, 髄液・関節液・血液など本来は無菌環境である身体の部位から原因菌が分離される感染症のことを指す。具体的には化膿性髄膜炎, 喉頭蓋炎, 菌血症, 血液培養陽性の肺炎, 関節炎, 骨髄炎などであるが, 最も頻度が高いものは髄膜炎である。図 2 にワクチンが導入される以前に発生していた重症 Hib 感染症の頻度を示した⁵⁾。Hib ワクチンによりこれらの疾患を予防することが期待できる。Hib ワクチンを導入した国々

表 3 インフルエンザ菌の分類

株 (血清型)	疾患	好発年齢層
莢膜株	b 化膿性髄膜炎, 肺炎, 喉頭蓋炎, 菌血症 ➡ 全身性疾患 (重篤な侵襲性感染症を引き起こす)	乳幼児 (95%が5歳未満)
	a, c, d, e, f 上記と同様 (ただし, まれ)	乳幼児
無莢膜株	気管支炎, 中耳炎, 結膜炎, 副鼻腔炎 ➡ 局所感染 (比較的軽症)	小児, 成人

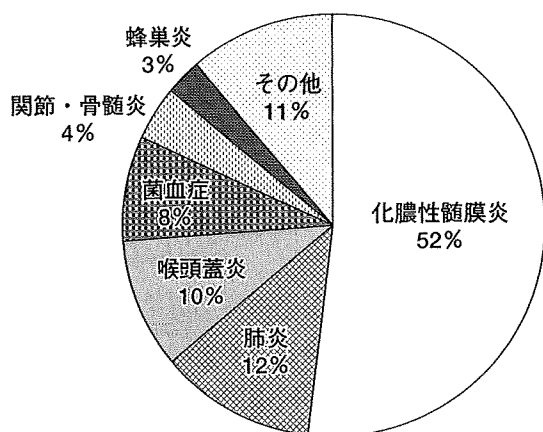


図 2 Hib が原因となる疾患の頻度分類 (Hib ワクチンを導入していない状況で) (文献 5) より引用して作成)

表 4 Hib ワクチン導入による効果

国・地域	対症とした 5歳未満人口 (千人)	Hib 髄膜炎 罹患率 (導入前→ 導入後)	重症 Hib 感染症 罹患率 (導入前→ 導入後)
米国	20,524	54→<1	88→1.6
英国	3,831	24→0.6	36→1
ドイツ	4,115	23→0.9	46→1.3
スカンジナビア	1,581	31→<1	51→1
オーストラリア	1,360	25→6	59→16
イスラエル	566	18→<1	34→<1
チリ	1,500	40→<2	~

(文献 5) より引用して作成)

では、髄膜炎はじめ重症 Hib 疾患の目ざましい減少が確認されている (表 4)⁵⁾。

2. Hib ワクチンの使い方

1) 接種対象と開始月齢

わが国で認可された Hib ワクチン (アクトヒブ®) は、莢膜多糖体の構成成分であるポリリボシルリビトールリン酸 (polyribosylribitol phosphate: PRP) にキャリア蛋白として破傷風トキソイドを結合させたワクチンである。接種対象者は 2 カ月齢以上 5 歳未満の小児であるが、できるだけ乳児早期に接種を開始することが望ましい。その理由は、Hib 髄膜炎は生後 3 カ月頃から発症が認められ、生後 6 カ月～1 歳代の患者が最も多いからである。2 カ月齢以上 7 カ月齢未満での接種開始を標準とする。

2) 接種回数と間隔

接種開始月齢が 2 カ月以上 7 カ月未満の場合、初回免疫として通常 4～8 週間の間隔で 3 回接種す

る。医師が必要と認めた場合は、3 週間の間隔での接種も可能である。追加のブースター接種は、初回免疫後おおむね 1 年後に行う。

接種開始年齢が 7 カ月以上 12 カ月未満の場合、初回免疫は 2 回で 1 年後に追加接種を行うと添付文書に記載がある。接種開始年齢が 1 歳以上 5 歳未満の場合は、1 回接種のみで追加接種は行わない。ただし、これら年長児への接種回数はあくまで接種もれ者対策であり、Hib 髄膜炎を予防するためには乳児期早期からの接種が大切であることは前述した。

3) 他のワクチンとの同時接種

Hib ワクチンの添付文書には「医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時接種することができる」と記載されている。これは定期接種である DPT ワクチンなど乳児早期に接種される他のワクチンとの同時接種も可能であるという意味であり、接種間隔が 3 週間でも可としてあることも DPT との同時接種も念頭に置いてのことである。

表 5 Hib ワクチンと DPT～同時接種と混合接種での抗体価比較

	接種方法	
A 群	DPT, Hib, IPV	, : それぞれを別々の部位に接種
B 群	DPT+IPV, Hib	+ : 混合して 1 本の注射器で接種
C 群	DPT+Hib, IPV	(A, B, C, D 群ともそれぞれ 30 例ずつ)
D 群	DPT+Hib+IPV	

⇒ 2 回接種後の PRP 抗体価 (GMT 平均値と防御抗体価レベル以上の児が占める割合)

	A 群	B 群	C 群	D 群
GMT ($\mu\text{g/ml}$)	3.94	3.10	0.38	0.56
PRP 抗体 $>0.15 \mu\text{g/ml}$	93%	93%	78%	79%
PRP 抗体 $>1.0 \mu\text{g/ml}$	87%	77%	19%	48%

(文献 2, 9) より引用して作成)

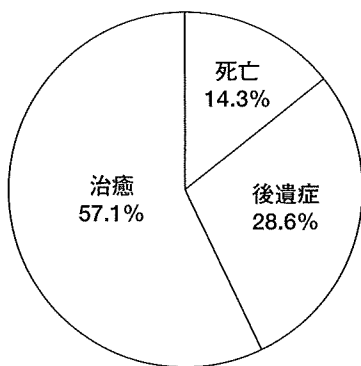


図 3 肺炎球菌による化膿性髄膜炎の予後

【調査期間】1996年2月1日～1997年1月31日の1年間

【調査地域】北海道, 千葉県, 神奈川県, 愛知県, 三重県, 鳥取県の181病院

【調査対象】調査地域の病院で調査期間中に報告された6歳未満児の化膿性髄膜炎80例のうち, 肺炎球菌による髄膜炎14例 (文献10)より作成)

ただし, 同時接種の場合は, それぞれのワクチンを別の部位 (例えば右上腕と左上腕) に接種する。現在のわが国の規定では, Hib ワクチンを他のワクチンと一緒に1本の注射器に混合して接種してはいけない。

Hib ワクチンと DPT を一緒に混ぜて接種すると, 同時に別々の部位に接種した場合と比較して抗 PRP 抗体 (Hib に対する防御免疫を反映する抗体価, 発症予防のためには $0.15 \mu\text{g/ml}$ 以上, さらに長期的な予防効果のためには $1.00 \mu\text{g/ml}$ 以上の抗体価が必要とされている)^{6~8)}の上昇が不良という報告がある^{6,9)}(表 5)。その一方で, 欧州諸国で

は Hib ワクチンと DPT が混合された製剤も認可使用されている。これは, 抗体価は低くても発症防御レベル以上で, 追加のブースター接種もしっかり実施すれば十分有効という見解に基づいたものである。確かに混合製剤となれば, 接種される子どもの痛みや負担も軽減されるわけであり, わが国でも今後臨床研究を実施したうえで, その是非を決定すべきであろう。

IV. 肺炎球菌ワクチン

1. 小児における肺炎球菌感染症

肺炎球菌による侵襲性感染症も Hib と同様に重篤な病態に関与し, 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) と総称される。化膿性髄膜炎や菌血症がこれに含まれるが, 細菌性肺炎や中耳炎の起原因菌としても, 肺炎球菌は最上位に位置する¹⁾。

IPD は生命予後不良や後遺症につながることもしばしばであり, 子どもたちや家族にとって大きな負担である。化膿性髄膜炎に関するわが国での調査結果では, 肺炎球菌による髄膜炎の予後は Hib よりも不良である (図 3)¹⁰⁾。本調査において年間の発生患者数は Hib 髄膜炎の 1/4 程度であったが, 予後不良例が占める割合は 2 倍という結果であった。

抗菌薬が使用されるようになった現在でも, 肺炎は途上国を中心に今でも世界中で多くの子どもたちの命を奪っている。また中耳炎は, 年少児が頻繁にかかる疾患であり, 耐性菌の増加とも相まっ

表 6 IPD の年齢別罹患率 (米国)

年齢	年間罹患率/ 人口 10 万当たり
2 歳未満	167
2~4 歳	36
5~9 歳	6
10~19 歳	3

6~11 カ月齢での
罹患率を計算すると
235 とさらに高い!

*IPD (invasive pneumococcal disease) : 髄膜炎, 菌血症, 血液培養陽性の肺炎など

(文献 11) より引用)

て難治化や反復罹患が問題となっている。乳児保育など年少児が集団生活を送る機会は近年増加しており、多くの子どもたちが濃厚接触する環境化における菌伝播のリスクも議論されている。

肺炎球菌感染症の疾病負担は、年齢の低い小児で特に大きい。中耳炎や肺炎など呼吸器感染症で受診や入院する患児は、乳児をはじめ低年齢児が多い。また、IPD に関する米国の統計を表 6 に示すが、圧倒的に低年齢児で頻度が高い¹¹⁾。

2. 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV-7)

7 価結合型肺炎球菌ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV-7) (Prevenar[®]) は、非病原性のジフテリア蛋白 CRM197 に 7 種の血清型の肺炎球菌多糖体を結合させたワクチンである。肺炎球菌には 90 以上の血清型の菌が存在するが、髄膜炎や菌血症などの IPD を引き起こす血清型は概ねいくつか限定されており、PCV-7 はそれらのなかで頻度の高い 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F という 7 つの血清型を含有するワクチンである。

PCV-7 導入前の米国では、2 歳未満の IPD 患者から分離された肺炎球菌のうち、PCV-7 でカバーできる 7 種の血清型に属した菌の割合は 83%であったという疫学データが報告されており¹²⁾、PCV-7 導入により理論上は IPD の 8 割以上を予防することが期待されるわけである。

IPD 起因菌として分離される肺炎球菌の血清型は、地域や国によって異なるともいわれている。しかし、わが国の肺炎球菌感染症に対する PCV-7 の血清型カバー率を解析した研究報告の結果^{13~18)}をみると、髄膜炎や IPD に対しては 70~

90%のカバー率、中耳炎では 60%台のカバー率という結果で、PCV-7 により米国に匹敵する程度の IPD 予防が可能であると考えられる¹⁾。

3. PCV-7 の接種スケジュール

米国では、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 カ月に行い、12 カ月頃に追加のブースター接種をする国もある。各国での接種スケジュールの詳細については、参考文献^{1,11)}を参照いただきたい。

乳児より年長で PCV-7 の接種を始める場合、米国では「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」と規定されている¹⁾。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。

PCV-7 は通常乳児期に接種を開始するため、同時期に接種する他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。DPT、経口生ポリオワクチン、不活化ポリオワクチン、B 型肝炎、MMR、水痘ワクチンなどと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は及ぼさないことが確認されている¹⁾。すなわち、一度の受診機会に他の予防接種と同時に接種することが可能で、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。

4. PCV-7 の有効性

米国で PCV-7 が定期接種として導入されたのは 2000 年であった。その数年後には、IPD の罹患率が 5 歳未満小児で 94%減少したことが確認された¹⁾。図 4 は、PCV-7 導入前後での 7 種の血清型による IPD 患者の年齢群別罹患率の推移を調査した結果である¹⁹⁾。

さらに興味深い結果として、65 歳以上高齢者においても 65%の減少が観察された (図 4)。5 歳未満児は PCV-7 の接種対象年齢であるが、65 歳以

(人口10万人当たりの罹患率)

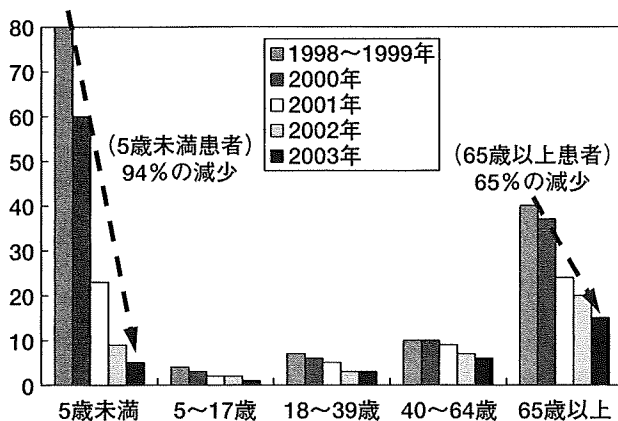


図4 PCV-7に含まれる血清型肺炎球菌によるIPDのワクチン導入前後における年齢群別患者数推移(米国; 1998~2003年)(文献19)より引用して作成)

上の世代はPCV-7の接種を受けておらず、これは集団免疫による間接効果、すなわち子どもたちの鼻咽頭におけるPCV-7血清型菌の保菌が減少した結果、周囲の高齢者への感染伝播の機会が減り、高齢者のIPDも減少したと考察されている。高齢者においてはIPDの致死率は小児よりはるかに高く、社会全体としてPCV-7の恩恵が得られたとしたら大変素晴らしいことである。

5. 多価ワクチンの開発

米国、わが国ともIPDの7割以上がPCV-7でカバーできる血清型の肺炎球菌が原因であることはすでに述べたが、より多種類の血清型をカバーできるワクチンがあれば、さらに有用である。

11価結合型ワクチンの成績²⁰⁾を紹介する。本ワクチンは、11種類の血清型の多糖体抗原がインフルエンザ菌のD蛋白に結合されたワクチンである。キャリア蛋白としてインフルエンザ菌のD蛋白を用いることにより、肺炎球菌とインフルエンザ菌双方に対する予防効果を狙ったものであり、それら2種類の菌が主原因となる中耳炎に対しても一定の予防効果が得られた²⁰⁾。しかし、血清型3に対する予防効果が不十分であったため、10価 conjugate ワクチンとして実用化を目指している。PCV-7に含まれる7血清型に加えて、1, 5, 7Fの血清型多糖体抗原を含有する(図5)。

一方、PCV-7と同じくジフテリア蛋白CRM197

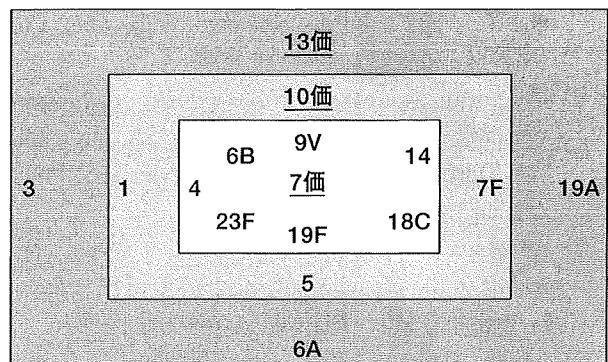


図5 結合型肺炎球菌ワクチン(開発中のものを含む)(文献1)より引用)

をキャリア蛋白に用いた13価 conjugate ワクチンもすでに一部の国では承認されている。これは10価ワクチンの血清型にさらに3, 6A, 19Aを加えたものである(図5)。

おわりに

小児期重症感染症の起因菌としてHibと肺炎球菌の頻度は高く、低年齢児においてより疾病負担が大きいという共通点がある。一方、Hibおよび肺炎球菌感染症は、有効な結合型ワクチンを用いて予防することができる。これらのワクチンは乳児早期から接種が可能であり、接種対象月齢に達したらなるべく早期に接種し、子どもたちを感染症から守ることが大切である。

文献

- 1) 中野貴司:肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来. 改訂版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開(松本慶蔵監修). 医薬ジャーナル社, 東京, 2009, 37-55
- 2) 中野貴司: Hib ワクチンの現状. 臨床と微生物 36: 45-49, 2009
- 3) 中野貴司: Hib ワクチンの使い方. 小児科 48: 1733-1738, 2007
- 4) 中野貴司: ワクチンによる感染予防の実際-2) 細菌感染症. 化学療法の領域 25 (増刊号): 1172-1176, 2009
- 5) Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine

- and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13 : 302-317, 2000
- 6) Chandran A, et al : *Haemophilus influenzae* vaccines. Vaccine, 5th ed (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds.). Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, 157-176
 - 7) Anderson P : The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. J Infect Dis 149 : 1034-1035, 1984
 - 8) Kayhty H, et al : The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. J Infect Dis 147 : 1100, 1983
 - 9) Eskola J, et al : Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Hib conjugate vaccine. Lancet 348 : 1688-1692, 1996
 - 10) 加藤達夫, 他 : わが国における Hib 髄膜炎の発生状況—1996~1997 年のプロスペクティブ調査結果—. 小児感染免疫 10 : 209-214, 1998
 - 11) Black S, et al : Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. Vaccine, 5th ed (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds.). Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia, 2008, 531-567
 - 12) Whitney CG, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348 : 1737-1746, 2003
 - 13) 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. Antimicrob Agents Chemother 48 : 1488-1493, 2004
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 西村龍夫, 他 : 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. 日児誌 112 : 973-980, 2008
 - 17) 神谷 齊, 他 : 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. 感染症誌 81 : 59-66, 2007
 - 18) Hotomi M, 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
 - 19) CDC : Direct and indirect effects of 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
 - 20) Prymula R, 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

* * *

国際化に対応するための予防接種外来

中野 貴司

国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室

【要旨】 国際化に対応できる予防接種外来では、①在日外国人に対する適切な接種、②渡航者にとって必要なワクチンの提供、③国際水準を満たす接種活動、という条件を満たす機能を持つことが必要である。わが国の現状を考えると、既定の予防接種システム、入手可能なワクチンなど課題は多いが、外来小児科学の分野としてその充実を推進することが大切だと考える。

はじめに

わが国で「国際化」という言葉が頻繁に使われるようになってすでに久しいが、国内機関の予防接種外来は「国際化」に対応できる姿になっているであろうか。もし不十分だとしたら、どこに原因があり、どのような点を改善し、何を整備する必要があるのかについて本稿では考えてみたい。

国際化社会に対応できる予防接種外来では、表1に示す3つの条件を満たすことが必要と考える。すなわち、日本に住む外国人、海外へ出かける日本人の双方に対して適切にワクチンを接種することができて、かつその内容が世界水準に合致していることである。

表1 国際化社会に対応できる予防接種外来が満たすべき条件

1. 日本国内に住む外国人に対して、予防接種を適切に行うことができる
2. 海外への渡航者にとって必要な予防接種を、適切に提供することができる
3. 予防接種外来で実践している内容が、世界水準の予防医学・公衆衛生活動に合致している

表2 外国人への予防接種に対応するために外来に常備しておく便利な資料

1. ワクチン名の各国語訳
提供元：財団法人 母子衛生研究会
<http://mcfh.net/yobou/>
～14種類のワクチン名が、11カ国語で掲載されている
2. 「予防接種と子どもの健康」と「予診票」の各国語訳
提供元：財団法人 予防接種リサーチセンター
<http://www.yoboseshu-rc.com/kids.html>
～「予防接種と子どもの健康」は5カ国語、「予診票」は14カ国語に翻訳されている

外国人への予防接種

遵守すべき基本的事項や注意点としては、日本人に接種する場合に準じて考えることに加えて、言語や文化の差異が存在することを認識する必要がある。以下、手順に従って解説を加える。

また、外国人への接種に対応するために、予防接種外来に常備しておく便利な資料を表2に示した。

Special Article : Vaccination Clinic to Respond to Globalization

Takashi Nakano

著者連絡先：中野貴司

国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室室長

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

1. 接種ワクチンの確認

接種ワクチンを決める際には、過去に何のワクチンを何回接種したことがあるのか、そしてそれはいつだったのかについて、接種記録を参考にして確認することが必要である。来日した後であれば、過去の接種歴が母子手帳に日本語で記録されており混乱することはないが、母国でいくつかの接種を済ませた後に来日した児では、接種記録が母国の言語で記録されている。そのような場合には、財団法人母子衛生研究会がインターネット上に掲載している「ワクチン各国語訳」(<http://mcfh.net/yobou/>)が有用である(表2)。定期接種から任意接種まで14種類のワクチンが、英語、フランス語、ドイツ語、スペイン語、ポルトガル語、ロシア語、中国語、ハンガル、タイ語、タガログ語、インドネシア語で一覧表になっている。

2. プライバシーの保護と感染予防

日本人以上にプライバシーの保護に注意しなければならないケースは多い。母国の文化を尊重し、あげる思いやりが大切である。

また、予防接種対象者が一般の受診者から感染を被らないように、接種時間や場所を一般外来とは区別することを、日本人への接種と同様に配慮することはいうまでもない。

3. 予防接種に関する説明と予診票を用いた予診

接種に際しては、「予防接種と子どもの健康」や地方自治体による説明書の内容に従って、保護者や本人が予防接種の効果、副反応、必要性などを理解しているか、前もって問診する。そして、予診票を活用して、被接種者が接種不適合者や接種要注意者に該当しないかを判断するための情報を聴取する。

ただし、それを外国人に対して実施する場合には、彼らの理解できる言語や資料を用いて説明する必要がある。同意を得て、予診票にサインをもらった上で接種するわけであるから、これは当然のことであろう。その際には、財団法人予防接種

リサーチセンター提供の資料を活用するとよい。

2008年度に外国語に翻訳された「予防接種と子どもの健康」と「予診票」がインターネットで公開されておりダウンロードもできる(表2, <http://www.yoboseshu-rc.com/kids.html>)。「予防接種と子どもの健康」は英語、韓国語、中国語、ポルトガル語、フィリピン語の5カ国語、「予診票」は英語、韓国語、中国語、ポルトガル語、フィリピン語、スペイン語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、ロシア語、タイ語、インドネシア語、モンゴル語、アラビア語の14カ国語が入手可能である。

4. 検温・診察から接種へ

日本では、接種直前の体温が37.5℃以上の場合には「明らかな発熱」と扱って規定されており、その場合は接種不適合者となり接種できない。海外では、軽度の発熱や軽症の急性疾患、薬剤治療中でも病状が安定している状態では接種禁忌事項には該当しない場合がほとんどであり、わが国よりも接種することに対して積極的である。予防接種は子どもの健康を守るための大切な手段と考えているからこそ、このような能動的な姿勢になるわけであり、予防医学を推進する立場からその海外文化は是非とも尊重したい。

ただし、ワクチン接種後は、紛れ込み事故も含めて健康被害が発症しないと100%は保証できないので、担当医は国内の規定も熟知した上で接種に臨むことが大切である。

海外と日本では、接種法にもいろんな差異がある。日本では皮下注射であるが、海外では筋肉注射が多い。したがって接種部位も、海外は大腿外側に接種することが多いが、わが国では上腕に接種する。海外では一度の受診機会に、複数のワクチンを何本か同時に接種することが多いが、わが国では同時接種は一般的でない。スタンプ方式の管針法BCGはわが国特有のもので、ほとんどの国でBCGは皮内接種である。

これらの事項は、日本人が海外で接種を受ける

とその違いに驚くわけであるが、同じように外国人も日本のやり方に戸惑うことが往々にしてあるはずである。お国事情の違いを私たちが十分に知って、わかりやすい説明をしてあげることができれば、外国人家族も安心して予防接種を受けることができるであろう。

海外渡航者への予防接種

1. 渡航先とワクチン

海外渡航時には予防接種が必要となる場合が多い^{1,2)}。途上国では日本国内より感染症のリスクが高く、ワクチンによる予防が大切である。また、黄熱や髄膜炎菌ワクチンなど、入国時に接種を要求されるワクチンもある。

一方、先進国滞在の場合も、欧米での現地校編入学や留学に際しては、規定のワクチンが接種済みであることを課せられる。当該国の予防接種スケジュールがわが国のものと差異がある場合、日本で定期接種をすべて完了していても追加の接種が必要である。わが国は他の先進諸国と比べて、定期接種されるワクチンの種類や回数が概して少ないことを認識しておくべきである。

2. 途上国への渡航者に対する予防接種

途上国への渡航者は、特に

表3 途上国への渡航者に対するワクチン

種類	ワクチン有効成分・添加物など (国内使用の製剤)	接種対象年齢 (添付文書)	免疫賦与のために必要な接種回数 (添付文書)	渡航準備以前に 接種している可能性 きわめて稀	その他
A型肝炎	不活化A型肝炎ウイルス アジュバントを含有しない	16歳以上	2回(0日/2-4週) 長期的な免疫維持のためには3回目を接種(24週)	きわめて稀	海外では小児にも接種適用がある
B型肝炎	遺伝子組み換えB型肝炎ウイルス アジュバント含有(水酸化アルミニウム)	2ヵ月以上	3回(0日/4週/12-24週) *10歳未満小児では、1回接種量を半量(0.25ml)とする	一部の対象者 (母子感染予防対象者および医療関係者) きわめて稀	海外の多くの国では小児期に定期接種
狂犬病	不活化狂犬病ウイルス(HEP Flury株) ゼラチン含有(0.2mg)	特に記載なし	暴露前免疫:3回(0日/4週/6-12ヵ月) 暴露後免疫:6回(0日/3日/7日/14日/30日/90日)	きわめて稀	海外の接種スケジュールはわが国とやや異なる
日本脳炎	不活化日本脳炎ウイルス(北京株) マウス脳由来ワクチンから細胞培養ワクチンへ移行	6ヵ月以上	2回(0日/1-4週) 追加免疫を1年後に接種 免疫維持のためには4-5年ごとに1回の追加接種 *3歳未満小児では、1回接種量を半量(0.25ml)とする	小児期定期接種 ただし、2005年に定期接種I・II期の勧奨が差控えとなり、III期は中止された	流行地は日本を含む東アジア
破傷風	破傷風トキソイド アジュバント含有(水酸化ナトリウム、塩化アルミニウム)	特に記載なし (DPTは3ヵ月以上)	2回(0日/3-8週) 追加免疫を6-18ヵ月後に接種 免疫維持のためには数年ごとに1回の追加接種	小児期定期接種 (DPT混合ワクチンとして)	WHOは、基礎免疫後は5-10年毎の追加接種を推奨
黄熱	弱毒黄熱ウイルス(17D-204株) 生ワクチン ゼラチン含有(7.5mg;ブタ皮膚由来)	9ヵ月以上	1回 10年ごとに追加免疫	きわめて稀	流行地はアフリカと南米

(文献¹⁾より引用)

表 4 わが国の予防接種～海外との相違点

- ・認可されているワクチンが少ない
- ・定期接種ワクチンの種類が少ない
- ・接種開始年齢が遅い
- ・接種回数が少ない
- ・同時接種が一般的でない
- ・混合ワクチン製剤の種類が少ない
- ・筋肉接種でなく皮下接種である
- ・成人への接種勧奨や追加接種の指針がない

自らの健康管理に気をつける必要があり、その理由は2つある。ひとつは「個人防衛」で、自らの健全な心身状態を保つことは、環境の厳しい途上国での生活を円滑に行うために不可欠である。もうひとつは、「海外からわが国への病気の持ち込みを防ぐこと」である。病気に罹って帰国し、自分の周囲の者を新たな輸入病原体の危険に曝すようなことは避けたいものである。

途上国では、A型肝炎や腸チフスなど、わが国では公衆衛生の向上により制御された病気がいまだ猛威を揮っているところが多い。島国に住む私たち日本人は、これらの病気に対してあまり知識や経験がない場合が多い。罹らないように注意していたつもりでも、知らぬ間に病気になってしまうことが往々にして起きる。また、途上国で流行する感染症の中にはワクチンで予防できる病気が数多く存在し、予防手段として有効に活用すべきである（表3）^{1,2)}。

3. 海外留学・現地校編入と予防接種

米国では学校への入学に際して、当該年齢における規定の予防接種を完了していることが条件に挙げられ、未接種の場合は接種を勧告される。もちろん、体質や宗教上の理由によりワクチンを接種することができない、家族が拒否するなどのケースは想定されるが、その場合は書類を提出することが必要である。わが国と比較して、社会における予防医学の手段としてのワクチンの意義付けが重視されている。

4. 世界水準との対比

国際化社会に対応できる予防接種外来を目指すためには、その実践内容が世界水準に合致していることが必要であることを冒頭で述べた。渡航者への予防接種で問題となるのは、途上国・先進国双方の場合とも、わが国の法律で規定された予防接種の種類や接種回数、接種時期が国際的な標準と大きく隔たりがあることであろう。同時接種が積極的に実施されていないことも、諸外国との差異である。

わが国の予防接種に関して世界水準と異なる点を、箇条書きにして表4に示した。

各ワクチンの留意点

1. DPT（ジフテリア・百日咳・破傷風混合）

日本では生後3ヶ月から接種が開始されるが、海外では生後6週あるいは2ヶ月に初回接種を行う国が多い。百日咳は、低月齢児が罹患すると重症化の可能性が高いことを考慮すれば、少しでも早い時期に接種するほうが理にかなっている。

小学校就学までのDPT規定接種回数は、日本は4回だが、米国では5回である。全般に、追加接種の回数は日本よりも多めに設定している先進諸国が多い。また、11～12歳時の追加接種に、日本ではDTワクチンを用いるが、欧米では年長児や成人の百日咳患者の増加を受けて、数年前から百日咳抗原を含有するTdapワクチンの使用を始めた国がある。

2. ポリオ

日本では生ワクチンを2回経口投与するが、多くの先進諸国は注射用不活化ワクチンを3～4回接種する。そして注射用不活化ワクチンを用いる国では、DPTさらにはB型肝炎やHib (*Haemophilus influenzae* type b, インフルエンザ菌b型) ワクチンとの混合製剤を使用するところが増えてきている。

途上国では経口生ワクチンが用いられるが、接種回数はわが国より多く、3回以上である。

3. MR (麻疹・風疹混合)

麻疹ワクチンの接種に関して、日本では長い間1回接種法で実施していたが、2006年からMRワクチンを用いて、1歳（Ⅰ期）と就学前（Ⅱ期）の2回接種が始まった。また2008年から5年間、中学1年生（Ⅲ期）と高校3年生（Ⅳ期）を対象としたキャッチアップ接種が行われ、2012年までにはすべての小児世代が2回接種を終えることを目指している。

一方欧米諸国では、MMR（麻疹・ムンプス・風疹混合）ワクチンを用いた2回接種が以前から実施されており、米国ではMMRV（麻疹・ムンプス・風疹・水痘混合）ワクチンも用いられている。

4. BCG

日本では定期接種として全乳児に接種をするが、米国など定期接種としては用いない国も多い。BCGを接種していない国への渡航に際しては、下記のことには注意する必要がある。

海外の学校への編入学や留学に際して、最近のツベルクリン反応（以下、ツ反）結果の提出を求められることが多い。ツ反は、その人が結核菌に対する細胞性免疫を有するかどうかを調べる検査である。わが国の子どもたちは定期接種としてBCGを接種済みであり、ツ反は通常陽性である。一方、BCGを実施していない国では、ツ反は結核菌感染の有無を調べるための検査としての意義を持つ。小児期にBCGを接種していなければ、「ツ反陽性」の判定は結核菌感染を意味する。

日本人が米国へ留学する際に、ツ反判定の解釈についてしばしば誤解が生じ、結核菌感染者と診断され、抗結核剤を投与される場合さえある。海外の医師たちが、日本の予防接種制度を十分に理解していないケースは多い。日本の医師が英文診断書でその旨を説明し渡航時に持参させれば、彼らは誤解されることなく円滑に学校生活を送ることができる。英文の例は参考文献3)に掲載されており、<http://www.mcfh.net/healthcheck.htm>か

らダウンロードも可能である。

5. 日本脳炎

日本脳炎は、蚊が媒介するウイルス性中枢神経感染症で、日本を含むアジア地域で流行がある。わが国や韓国、台湾などでは、ワクチン導入により患者が大いに減少し、その効果が確認された。さらに、本疾患の減少に影響を与えた要因として、予防接種以外に生活様式の変化も挙げられている。増幅動物である豚とヒトの距離が離れたことや、仲介する蚊の数が減少したことも、患者減少につながったといわれる。

現在のわが国においても、豚の日本脳炎抗体陽性率はやはり高く、感染のリスクは継続している。子どもたちへの定期接種をしっかりと継続するとともに、アジア地域への渡航者に対して接種が考慮されるワクチンでもある。長年、マウス脳由来ワクチンが接種されていたが、2009年6月から細胞培養不活化日本脳炎ワクチンが使用可能となった。

6. 小児期の任意接種

水痘・ムンプス・Hibなどのワクチンはわが国では任意接種の扱いであるが、国際的には「有効」で「安全」という基準を満たすワクチンと評価され、多くの先進諸国では定期接種としてすべての子どもたちに実施されている。わが国でも、定期接種化を真剣に論議すべきであろう。

例えば水痘を例に挙げる。表5は、2000年から2005年までの水痘、麻疹、風疹の感染症サーベイランス小児科定点からの患者報告数と死因統計による死亡者数である。水痘が原因で相当数の生命が失われている。罹患した場合の致死率は麻疹のほうが高いのであろうが、2005年の水痘患者数は麻疹の400倍の報告数であり、9名の死者が出ている。水痘は、免疫抑制剤投与などを受けている宿主では重症化することがよく知られている。医学の進歩につれて、疾患そのものあるいは投与薬剤により免疫低下の状態にある者が社会生

表5 小児科定点からの患者報告数と死因統計による死亡者数
(2000年～2005年)

年	水痘			麻疹(成人麻疹を除く)			風疹		
	報告数	定点当り	死亡数	報告数	定点当り	死亡数	報告数	定点当り	死亡数
2000	275,036	92.36	5	22,552	7.57	11	3,123	1.05	0
2001	271,409	89.9	4	33,812	11.2	11	2,561	0.85	1
2002	263,308	86.73	10	12,473	4.11	6	2,971	0.98	1
2003	250,561	82.39	4	8,285	2.72	3	2,795	0.92	1
2004	245,941	81.46	7	1,547	0.51	2	4,239	1.4	0
2005	242,296	79.05	9	537	0.18	1	895	0.29	0

(患者報告数は国立感染症研究所感染症情報センター、死亡者数は厚生労働省統計表データベースシステムのデータ、より)

活を営む機会が明らかに増加してきている。彼ら個人の予防のためにも、さらには社会での水痘流行を抑制して免疫不全宿主に感染が及ばないように努めるためにも、是非とも定期接種化を推進したい。

定期接種化については、水痘ワクチンのみならず、Hib や後述の B 型肝炎、さらには認可間近といわれる結合型肺炎球菌ワクチンなど、世界水準での有効性と安全性が担保されているワクチンについて、わが国で是非とも考えなければならない事項である。

7. B 型肝炎

日本では母子感染予防対象者以外は任意接種だが、海外では全乳児に対して定期接種を行う国が多い。本ウイルスが致命的な劇症肝炎を起こす頻度はウイルス性肝炎の中でも高いこと、持続感染により慢性化し肝硬変や肝癌に進行することを考えれば、万全の予防を心がけることが大切であり、世界標準の考え方からすれば、すべての子どもたちに定期接種すべきワクチンである。

ウイルス陽性の血液や体液を介して感染するため、輸血や性行為が主な感染経路であるが、反復使用の注射器や消毒不十分な医療器具による感染も途上国では油断ができないという点で、渡航者へは接種が推奨される。ただし、途上国への渡航に限らず、感染の機会は日常生活の中で往々にして存在する。わが国においても、父子感染の複数

例⁴⁾やアトピー性皮膚炎で皮膚のバリアが破綻して水平感染したと推測される例^{5,6)}も報告されており、universal vaccination ですべての者に防御免疫をつけることが予防医学の国際標準に則った考え方であろう。

8. A 型肝炎

患者糞便、ウイルスで汚染された飲食物を介して伝播する。かつてはわが国でも A 型肝炎が流行していたが、第二次世界大戦後は患者数が急速に減少した。したがって、現在の 50 歳代前半より若い世代の大多数には自然感染歴がなく、抗体保有率は数 % に過ぎない。途上国における感染機会は多く、渡航者に対しては最も頻繁に接種されるワクチンであり、短期旅行であっても積極的な接種を推奨したい。

米国では CDC が小児に対する定期接種として推奨している。渡航者に対しては、海外では B 型肝炎や腸チフスとの混合ワクチンも開発される中で、わが国ではいまだ 16 歳未満の小児に対する適用が認可されていない状況である (表 3)。

9. 狂犬病

狂犬病が恐れられる理由は、一旦発病したらほぼ 100% 致命的な経過を辿る疾患であるからである。日本では数十年以上にわたってヒト・動物とも発症例がなかったが、2006 年に、フィリピンでイヌに咬まれ帰国後に発病し死亡した 2 例が報

表 6 組織培養不活化狂犬病ワクチンの接種法、日本と海外との比較

	暴露前免疫	暴露後免疫	
		暴露前免疫未接種の場合	暴露前免疫が済みの場合
日本	0日/4週/6-12ヵ月 皮下注射	0日/3日/7日/14日/30日/90日 皮下注射	0日/3日/7日/14日/30日/90日 皮下注射 暴露前免疫から6ヵ月以上経過 していれば実施する
海外	0日/1週/3-4週 筋肉注射	0日/3日/7日/14日/28日 筋肉注射 狂犬病高力価免疫グロブリンを 0日に併用する	0日/3日 筋肉注射

告された。その後、狂犬病ワクチン接種希望者が殺到し、ワクチンが大いに不足するという事態が起こった。日本の狂犬病ワクチンは現在1製品のみが販売されており、ニワトリ胚細胞で馴化・増殖させた狂犬病ウイルス（HEP Flury 株）を用いた組織培養不活化ワクチンである（表3）。日本では、ある疾患の予防ワクチンとして、ひとつの会社が製造する1製品のみしか存在しないものも多く、今後改善すべき点である。

接種法として「暴露前免疫」と「暴露後免疫」がある（表3）が、日本のスケジュールは海外で一般に用いられている方式⁷⁾と微妙な差異がある（表6）。海外で用いられている暴露前免疫のスケジュールは、渡航前1ヶ月で3回の接種を完了することができ、渡航前免疫賦与の利に適っている。また、海外では、狂犬病高力価免疫グロブリン製剤が暴露後免疫にワクチンと併用されているが、日本では入手できない。

10. 破傷風

日本で乳児期の定期接種としてDPTが広く用いられるようになったのは1964～68年頃からであり、現在40～45歳以上の世代は小児期に破傷風の基礎免疫を受けていない。その場合、渡航などで接種する際には、基礎免疫から開始する。またわが国では、成人の追加免疫に関する指針は見当たらないが、WHOは5～10年毎の追加接種を推奨している（表3）。

11. 黄熱

国際保健規則（International Health Regulation ; IHR）に定められた国際検疫対象疾患であり、流行国への入国や黄熱病流行地から到着した際の検疫時に、国際予防接種証明書の呈示を求められる場合がある。黄熱ワクチンは日本国内では製造されておらず、輸入品を用いて、検疫所など指定された機関でのみ接種可能であるが、指定機関の数は海外諸国に比べてはるかに少ない。この点でも、諸外国並みに体制を整備することが必要である。

12. 腸チフス・髄膜炎菌～国内では未認可

腸チフスは途上国での感染機会が多く、特にインドとその周辺諸国への渡航者は最もリスクが高いといわれる。わが国で報告対象となっている感染症の中でも、海外での感染が推定される患者数としては、毎年A型肝炎に匹敵するくらい多数が報告されている^{1,2)}。

髄膜炎菌感染症は、日本での報告患者は毎年10名程度と少ない。しかし世界に眼を向けると、アフリカのサブサハラ地域の流行地（髄膜炎ベルト）では毎年多くの患者が発生し、欧米諸国でも時に流行が見られる。中東ではビザの取得条件として、米国では大学の入寮の条件として接種を義務づけているところがある。

欧米諸国では渡航者に日常的に接種されているこれらのワクチンも、一部の渡航者にとっては不

可欠なものであるにもかかわらず，日本では未認可である。是非とも国内でも接種できるようにする必要がある。

結 語

国際化に対応した予防接種外来となるためには，わが国の現状ではまだまだ改善しなければならない点が多い。予防接種は感染症対策の基本であり，国際化社会を迎えて，その整備を早急に推進すべきである。

参考文献

- 1) 中野貴司. 海外渡航者のための予防接種. 臨床と研究 2008 ; 85 : 1220-1225

- 2) Nakano T. The Present Situation of Prophylactic Vaccination in Japan for Travel Abroad. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2008 ; 6 : 342-348
- 3) 濱田篤郎, 宮津光伸, 中野貴司, 監修中村安秀. 海外長期滞在者のための英文診断書・予防接種証明書作成の手引き. 東京: 母子衛生研究会, 2004
- 4) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, et al. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2007 ; 79 : 922-926
- 5) 土井 悟, 会津研二, 山本光章, 他. B型肝炎父子感染キャリアとなった重症アトピー性皮膚炎児の1例. *日児誌* 2005 ; 109 : 1247-1254
- 6) 市丸智浩, 浜崎雄平, 山本匡介, 他. 従来知られていない, 特異な経路でのB型肝炎の集団感染. *感染症学雑誌* 2004 ; 78 : 127
- 7) Rupprecht CE. Rabies. In ; Centers for Disease Control and Prevention. *Health Information for International Travel* 2008. Atlanta : US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007 : 274-281

不活化ポリオワクチン

中野貴司

キーワード 経口生ポリオワクチン 副反応 ワクチン関連麻痺 不活化ポリオワクチン

I. 経口生ポリオワクチン (OPV)

経口生ポリオワクチン (oral poliovirus vaccine ; OPV) は、きわめて有用なワクチンである。弱毒ワクチン株が自然感染と同じ経路で体内に投与され、腸管局所免疫を付与するとともに、血清中和抗体も良好に上昇する。経口で投与するという簡便さも、優れた利点である。

1950年代後半のわが国は、未曾有のポリオ大流行を経験していた。1960年の届出患者数は5,000名を超え、患者の多くは子どもたちであった。主症状である麻痺は後遺症や時に生命にも関わり、国民は恐怖に慄いていた。この惨状を救ったのが、セービン博士が開発したばかりのOPVであった。この新薬をソビエト連邦(当時)やカナダから緊急輸入し、1961年に全国一斉投与を実施した結果、流行は瞬く間に終息した。その後、国産のOPVも生産されるようになり、1964年からは定期予防接種として実施されるようになった。

II. OPVの短所

優れたワクチンであるOPVにも短所がある。3つに分類されるが、これらはすべてワクチン株の神経毒性復帰と糞便中に排泄され伝播する性質に起因したものである。

1. ワクチン関連麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis ; VAPP)

OPVの主成分は弱毒ポリオウイルス株であるが、時に神経毒性を発揮し麻痺を来すことがある。ワクチン内服者が発症する以外に、糞便中に排泄されたウイルスが周囲の者に感染し麻痺を起こすこともある。VAPPの発生頻度は、海外の統計でOPV使用量250万~330万ドーズ当たり1例、わが国の報告では内服者で450万投与に1例、接触例では550万に1例とされている。II型・III型ウイルスによる場合が多い。VAPPの発生頻度は決して高くはないが、麻痺は不可逆性で後遺症を残すため、軽視できない副反応である。

VAPP発症のリスク因子として、OPV初回内服者、男性、B細胞免疫不全者などがあげられる。OPV内服後1か月以内の筋肉や組織への損傷はVAPP発生頻度を増加させる (provocation poliomyelitis) という報告があり¹⁾、その期間中は筋肉注射や待機手術は避けたい。もちろん緊急手術が必要な場合は、それを優先させてよい。乳児期肛門周囲膿瘍への注意も指摘されている²⁾。

2. 生ワクチン由来株の伝播 (circulating vaccine-derived poliovirus ; cVDPV)

遺伝子変異により神経毒性の復帰した生ワクチン由来株がヒトの間で伝播流行し、一定地域で麻痺患者が集積することがある。cVDPVであ

Inactivated Poliovirus Vaccine

Takashi Nakano : National Hospital Organization Mie National Hospital

国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室室長