

㊦ 曝露時期の特定

麻疹患者は、発疹出現 3-5 日前(すなわち発熱する 1-2 日前)よりウイルスを排出する。水痘やムンプスも、発疹や唾液腺腫大が出現する数日前から感染力がある。ワクチンの曝露後接種に際しては、感染源との接触後早い時期に接種を行わないと効果が期待できないわけであるから、注意を要する事項である。このような事情で、曝露時点を特定することが困難な場合もあるが、すでに感染を受けた個体に接種したとしても、それによる症状の増悪や合併症は報告されていない。曝露後接

種の対象となる者は免疫を有しない感受性者であることを考慮すれば、今後のためには接種が望ましい。

おわりに

感染症が侵入し伝播が拡大すれば多くの者が多大な被害を受ける医療環境の中では、ワクチンによる積極的な予防を心がけることが大切である。日常からの備えが最も重要であるが、患者発生に際してもワクチンをうまく活用したい。

Reference

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2008 年度版, 財団法人予防接種リサーチセンター, 東京, 2008 年 3 月
- 2) American Academy of Pediatrics : Red Book 2006, Elk Grove Village, USA, 2006
- 3) CDC : Influenza. Pink Book, updated 10th ed. : 235-256, CDC, Atlanta, March, 2008 <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>
- 4) 国立感染症研究所 感染症情報センター 麻疹対策チーム：医療機関での麻疹対応ガイドライン(第二版), 平成 20 年 1 月 23 日 http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/guideline/hospital_ver2.pdf

疾病に対する取り組み

Hib ワクチンの現状

NAKANO TAKASHI

中野貴司

◎独立行政法人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 Hib ワクチン普及により、b 型インフルエンザ菌による重症感染症の予防、中でも最も頻度の高い細菌性髄膜炎の制御が期待される。本疾患は特に 1 歳前後での罹患が目立ち、乳児早期にワクチンを接種しておくことが大切である。Hib ワクチンは生後 2 カ月から接種することができ、DPT など他のワクチンと同時に別々の部位に接種することも可能である。現状では任意接種であるが、今後は定期接種化を目指したい。

はじめに

Hib ワクチンとは、b 型インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) による感染症を予防するためのワクチンである。中でも頻度の高い Hib による細菌性髄膜炎に対する予防効果が最も期待される。Hib 感染症は 5 歳未満小児、特に 1 歳前後で頻度が高く、乳児早期にワクチンを接種することが大切である。

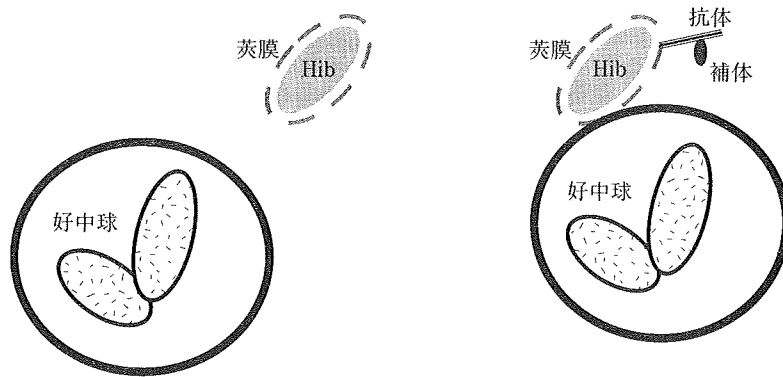
欧米諸国では 1980 年代後半から本ワクチンが使用されていたが、わが国での導入は約 20 年遅れ 2007 年 1 月に承認された。実際の販売開始までにさらに 2 年近くを要し 2008 年 12 月から接種が始まった。

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は Hib ワクチンをすべての子どもたちに接種することを推奨しているが、いまだ普及していない地域は途上国を中心に多く存在し、世界中で毎年 40 万人以上の子どもたちが Hib 感染症により死亡している^{1,2)}。Hib 感染症はワクチンで予防できる疾患であり、その対策を急ぎたい。

■インフルエンザ菌と Hib

インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) の歴史は、Robert Koch の時代まで遡る。彼は結膜炎患者の膿からグラム陰性桿菌を発見し病原体と考えた (1883 年)。その後、1889 年のインフルエンザ流行時に Richard Pfeiffer が剖検例から本菌を分離し、当時はインフルエンザの原因と考え菌名の由来となった。1918 年スペインインフルエンザパンデミック時に、本菌はインフルエンザの原因とは異なることが認識されるようになった³⁾。

インフルエンザ菌には、莢膜を有する株と有しない株がある。莢膜を有する株は、莢膜多糖体 (capsular polysaccharide) の生化学的性状・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 型のインフルエンザ菌であり、ワクチンが未導入の状況では、インフルエンザ菌による重症感染症の 95% は Hib が原因である³⁾。すなわち Hib は組織侵襲性が高度で、ヒトに対する病原性が強い。



Hib の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。

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、Hib は貪食される。Hib ワクチンは、この抗体を誘導する。

図1 Hib の病原性と個体の防御免疫

■Hib の病原因子と個体の防御免疫

Hib 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) は、本菌の主要病原因子である。莢膜多糖体の存在により、細菌は食細胞の貪食に抵抗している。しかし、個体の血中に PRP に対する抗体があれば、抗体さらには補体も細菌に結合し (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、Hib 疾患を防御する機序である。Hib ワクチンを接種すると、血中に抗 PRP 抗体が産生され、Hib 感染症を予防することができる⁴⁾ (図1)。

ワクチン未接種で Hib 髄膜炎に罹患した者の血清抗体価を解析したフィンランドのデータより、発症予防のために必要な血清防御抗体レベルは $0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上といわれている。また、かつての多糖体ワクチンによる臨床試験の結果では、長期的な予防効果のためには $1.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の抗体価が必要とされている^{3,5,6)}。

■Hib ワクチンで予防できる疾患

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、侵襲度の強い重

症感染症 (invasive infection) の原因となる。具体的には細菌性髄膜炎、喉頭蓋炎、敗血症、肺炎、骨関節感染症などであるが、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。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、特に病原体診断が確実に実施できる髄膜炎と喉頭蓋炎に関してはワクチンを導入した国々で目ざましい罹患率の減少が確認されている。

■Hib ワクチンの歩みと現状

1. 多糖体ワクチン

(polysaccharide vaccine)

1980年代前半から米国では莢膜多糖体ワクチン (PRP を成分とするワクチン) が導入された。本ワクチンにより、生後 18 カ月以上の小児では抗 PRP 抗体の上昇による予防効果が認められた。しかし、18 カ月未満児では抗体上昇が不良で、予防手段としては不十分であった。また、莢膜多糖体ワクチンには免疫学的メモリー効果がなく接種後の追加接種や菌曝露に際してブースター反応が起こらない、Hib の鼻咽腔保菌を減少させることができないなどの短所も指摘された^{3,7)}。

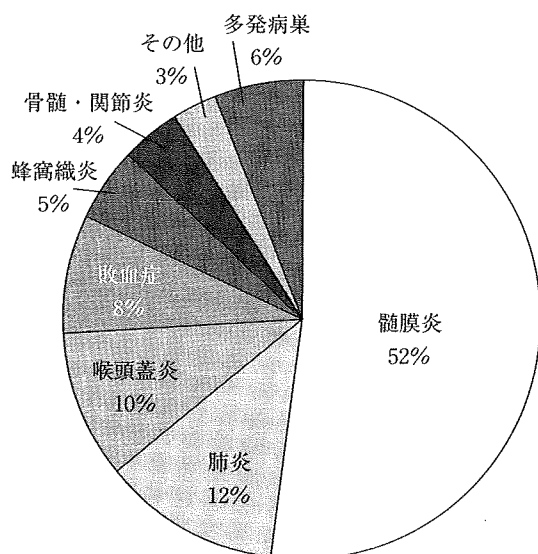


図2 重症 Hib 感染症の頻度分類 (ワクチン導入前)
(文献3) より引用し作成)

2. 結合型ワクチン (conjugate vaccine)

1) 結合型ワクチンの利点

Hib 髄膜炎は生後3カ月頃から発症が見られ、生後6カ月～1歳代にピークがある。したがって、多糖体ワクチンで18カ月齢からの罹患を予防するだけでは、その有用性が低い。多糖体ワクチンの乳児に対する免疫原性が不良な理由は、PRPはT細胞非依存性抗原であり、免疫機構が未成熟な乳児においては抗体を誘導できない点にある。PRPにキャリア蛋白を結合させると、T細胞依存性抗原に変換することができ、乳児期早期に接種しても良好な抗体上昇が得られることがわかった。そして、1980年代後半に各種の結合型ワクチンが開発された。破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、髄膜炎菌の膜蛋白 (OMP) などが、キャリア蛋白として用いられた。結合型 Hib ワクチンの免疫原性はきわめて良好で、免疫学的メモリー効果や鼻咽腔保菌の減少も期待できる。また生後6週という乳児早期からの接種による免疫原性と安全性も確認されている³⁾。

2) 米国で使用されているワクチン

現在米国で使用されている Hib ワクチンを表1に示した³⁾。主成分、キャリア蛋白、含有物はそ

れぞれの製剤で異なる。PRP-T と HbOC は基礎免疫として3回接種するが、PRP-OMP は2回接種である。約1年後のブースター免疫のための追加接種は、いずれのワクチンでも必要である。また、DTaP や B 型肝炎との混合ワクチン製剤も認可されている (表1)。DTaP と Hib の混合製剤は、現状の米国ではブースター接種のみに用いられる。すなわち、Hib と他のワクチンの同時接種は日常的に行われているが、乳児早期の初回免疫時には DTaP と Hib ワクチンは異なる注射器を用いて別々の部位に接種する。

3) わが国の Hib ワクチン

わが国で認可された Hib ワクチンは、PRP に破傷風トキソイドを結合させたワクチン (PRP-T) である (表1)。国内で実施された第三相臨床試験 (ブリッジング試験) は、生後2～6カ月の健常児を対象に、3～8週間隔で3回接種、その1年後に1回追加接種を行った。3回接種後の時点において、0.15 $\mu\text{g/mL}$ 以上の血清抗体を有した症例は99.2%、1.00 $\mu\text{g/mL}$ 以上は92.4%であり、追加接種によりさらに抗体価は上昇し強固な免疫が得られた。接種7日後までに発現した副反応については主に局所反応であり、一過性で程度は軽く重篤なものは認められなかった。すなわち、わが国でも海外での臨床試験と同等の良好な免疫原性と安全性が確認された⁸⁾。

■ Hib ワクチン～実際の接種法

1. 接種対象と接種開始月齢

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カ月から1歳代の患者が最も多いからである⁹⁾。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. 接種液

有効成分である破傷風トキソイド結合インフルエンザ b 型多糖 (PRP-T) 10 μg を、添付溶剤

表 1 米国で使用されている結合型 Hib ワクチン

製剤	主成分	キャリア蛋白	その他	商品名
PRP-T	PRP	破傷風トキソイド	日本で認可された製剤	ActHIB® (Sanofi Pasteur)
HbOC	PRP 抽出オリゴ糖	ジフテリア 無毒変異蛋白 CRM197		HibTITER® (Wyeth)
PRP-OMP	PRP	B 群髄膜炎菌 外膜蛋白	アルミニウムアジ ュバント含有	Liquid PedvaxHIB® (Merck)
PRP-T/ DTaP	PRP-T と DTaP の混合ワクチン ブースター接種のみに使用			TriHIBit® (Sanofi Pasteur)
HbOC/ DTaP	HbOC と DTaP の混合ワクチン ブースター接種のみに使用			Tetramune® (Merck)
PRP-OMP/ Hepatitis B	PRP-OMP と B 型肝炎の混合ワクチン 基礎免疫, ブースターとも使用可			COMVAX® (Merck)

(文献 3) より引用し作成)

0.5mL で溶解し, 全量を 1 回量として通常上腕伸側に皮下注射する. 接種液中には塩化ナトリウム (等張化剤), トロメタモール (緩衝剤), 精製白糖 (賦形剤) を含有する. 製造から 3 年間有効であり, 遮光して 2~8°C で冷蔵保管する.

3. 接種間隔と回数

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.

また, 5 歳まで Hib 髄膜炎の発症があること, 喉頭蓋炎は髄膜炎よりも少し年長児で多く認めら

れることなども勘案して, 生後 7 カ月以上の児に対して接種回数を減じて本当に十分な予防効果が期待できるのか, 抗体価の上昇と持続はどの程度なのか, 接種回数を多くした場合の安全性の検討と合わせて, わが国での臨床研究が今後必要である.

4. 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」の一文が記載される. これは乳児早期の定期接種である DTaP ワクチンや経口生ポリオ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 DTaP との同時接種も念頭に置いてのことである. 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. 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 DTaP 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 抗体の上昇が悪いという報告がある^{3,10)}

表2 Hib ワクチン/DTaP の同時接種と混合接種での抗体価比較

接種方法		
A 群	DTaP, Hib, IPV	, それぞれを別々の部位に接種 + 混合して1本の注射器で接種 (A, B, C, D 群ともそれぞれ30例ずつ)
B 群	DTaP+IPV, Hib	
C 群	DTaP+Hib, IPV	
D 群	DTaP+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 (μg/mL)	3.94	3.10	0.38	0.56
PRP 抗体>0.15 μg/mL	93%	93%	78%	79%
PRP 抗体>1.0 μg/mL	87%	77%	19%	48%

(文献10)より引用し作成)

(表2). その一方で、欧州諸国では Hib ワクチンと DTaP が混合された製剤も認可使用されており、抗体価は低くても十分発症防御レベル以上であり、追加のブースター接種もしっかり実施すれば十分有効であるという見解もある。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るが、わが国でも今後臨床研究を実施した上で、その是非を決定すべきであろう。

おわりに

わが国でもようやく使用することができるようになった Hib ワクチンを上手く活用して、子どもたちを感染症から守りたい。ワクチンで Hib 感染症を制御した国々は、対象となるすべての子どもたちへの接種により、それを達成したことを忘れてならない。接種率が低くは、社会全体として Hib ワクチンの恩恵を受けることはできないのである。一刻も早い定期接種化を目指したい。

文 献

1) WHO : *Haemophilus influenzae* type b (Hib) : Fact Sheet. December 2005.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs294/en/>

2) WHO : *Haemophilus influenzae* type b (Hib) : Concl-

usions and Recommendations from the Immunization Strategic Advisory Group. *Wkly Epidemiol Rec* 81 : 1-12, 2006.

3) Chandran A, Watt JP, Santosham M : *Haemophilus influenzae* vaccines. Vaccine 5th ed. 157-176, Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA ed., Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2008.

4) 中野貴司 : Hib ワクチンの使い方. *小児科* 48 : 1733-1738, 2007.

5) Kayhty H, Peltola H, Karanko V *et al.* : The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. *J Infect Dis* 147 : 1100, 1983.

6) Anderson P : The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. *J Infect Dis* 149 : 1034-1035, 1984.

7) Peltola H, Kayhty H, Virtanen M *et al.* : Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 310 : 1561-1566, 1984.

8) 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* 14 : 241-245, 2002.

9) 加藤達夫, 上原すず子, 神谷 齊ほか : 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.

10) Eskola J, Olander RM, Hovi T *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.

* * *

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) が起病菌であった。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が起病菌であった。化膿性関節炎・骨髄炎の症例は10例あり、うち2例の起病菌は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病菌としてよく知られている^{1)~5)}。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⁶⁾。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⁷⁾。

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病菌である。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[®] (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[®] (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 μ 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 Nitrocefin 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 ± 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 ± 2.4 日, 中央値 2 日//非後遺症例; 1.33 ± 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)

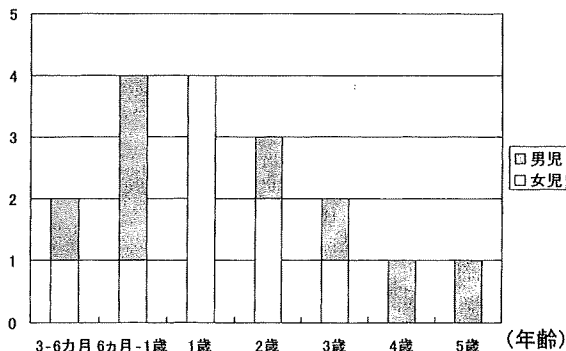


図1 Hib 髄膜炎患者の年齢と性別 (n = 17)

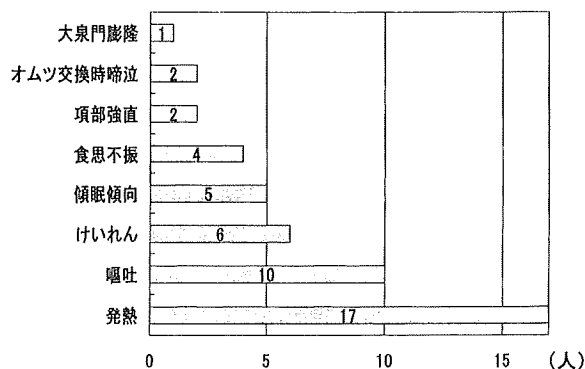


図2 髄膜炎と診断されるまでに認めた症状 (n = 17)

(後遺症例； 12.0 ± 20.5 mg/dl, 中央値 3.0mg/dl//非後遺症例； 41.7 ± 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, 化膿性股関節炎)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。βラクタマーゼ産生菌は1株のみで、Nitrocefina法とPCR法によるTEM型β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⁸⁾, 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⁸⁾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 (Nitrocefim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)

ぞれ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⁹⁾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0.15μg/mlの抗PRP抗体価、より強固な免疫効果のためには1.0μg/mlが必要とされている⁹⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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 感染症罹患後も抗 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⁹⁾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

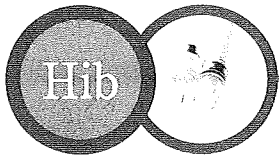
- 1) Feign RD, Stechenberg BW, Chang MJ. Prospective evaluation of treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis. J Pediatr 1976; 88: 542-548.
- 2) 高柳 勝, 山本克哉, 中川 洋, 他. 小児細菌性髄膜炎の予後関連因子に関する検討. 脳と発達 1997; 29: 291-297.
- 3) Jadavji T, Biggar WD, Gold R, et al. Sequelae of acute bacterial meningitis in 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莖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

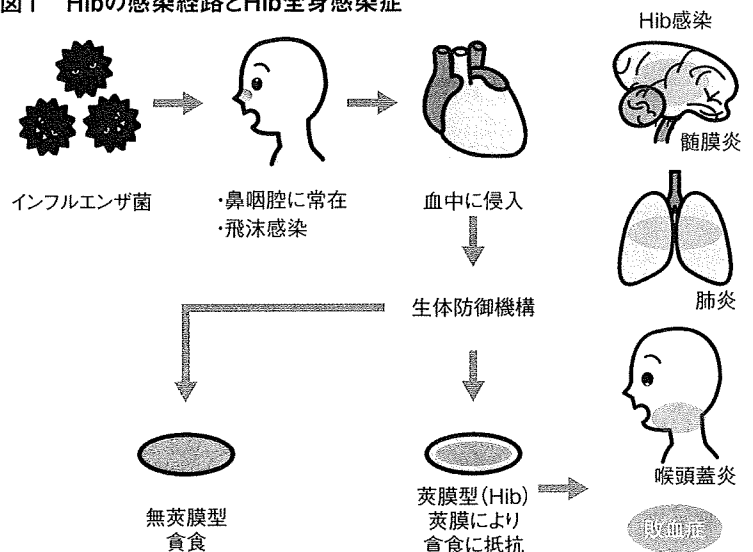
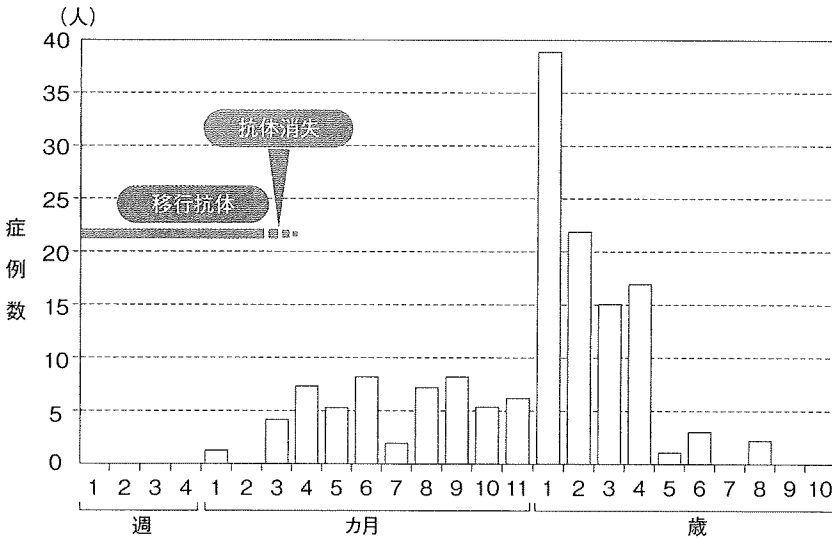


図2 インフルエンザ菌性化膿性髄膜炎の発症年齢分布



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ので、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 ; polyribosylribitol phosphate) 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

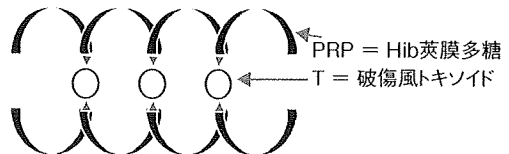
このPRP-TワクチンはアメリカのSchneersonらにより開発された、PRPと破傷風トキソイドを六つのスパーサーにより共有結合させたものである (図3)。

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ソ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)



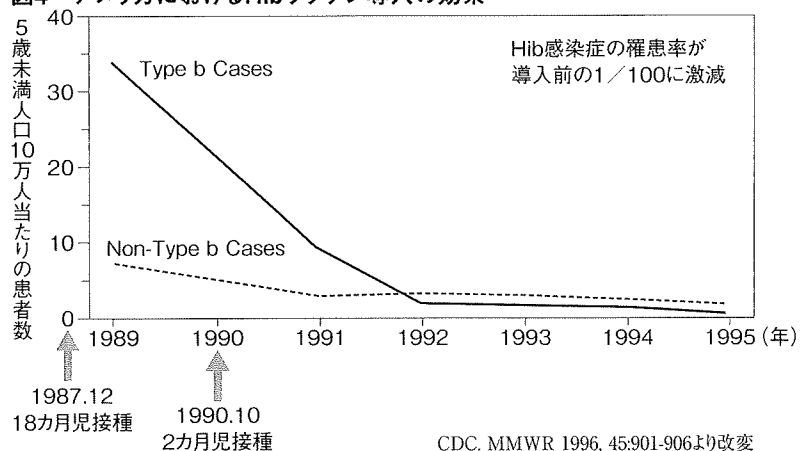
剤型: 凍結乾燥製剤 + 添付溶剤 (1回用 0.5mL)



- 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



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

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 ($1 \mu\text{g/mL}$) 以上の抗体

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。

MM4

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、接種にあつ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

る恒久的救済制度を設けるべきであるとした。

救済の対象とする予防接種は、法に基づいて実施したすべての予防接種である。また対象とする健康被害の範囲は、予防接種による異常な副反応に起因する疾病により、被接種者が現に医療を要し、または後遺症として一定の被害を有し、あるいは死亡した場合である。当該予防接種との因果関係について完全な医学的証明を求めることは事実上不可能な場合があるので、因果関係の判定は、特定の事実が特定な結果を予測し得る蓋然性を証明することによって足りることとするのもやむを得ないと考えたと定めた。

2. 健康被害に対する救済制度

1) 健康被害発生時の対応：認定申請及び給付請求の手続き (図1)

(1) 健康被害にあったと思った時の医師の留意事項
 予防接種を受けた後、高い発熱、ひきつけ、けいれんなど、異常と思われる症状が出た時には、すぐに予防接種を実施した市町村の担当課に知らせる。

①患者または家族から詳しく問診し、カルテに確実に記載しておくこと。

②主要症状について確実に把握して詳細に記載しておく。また接種部位の変化(発赤、腫脹、化膿)の有無及び程度について必ず観察し記載する。

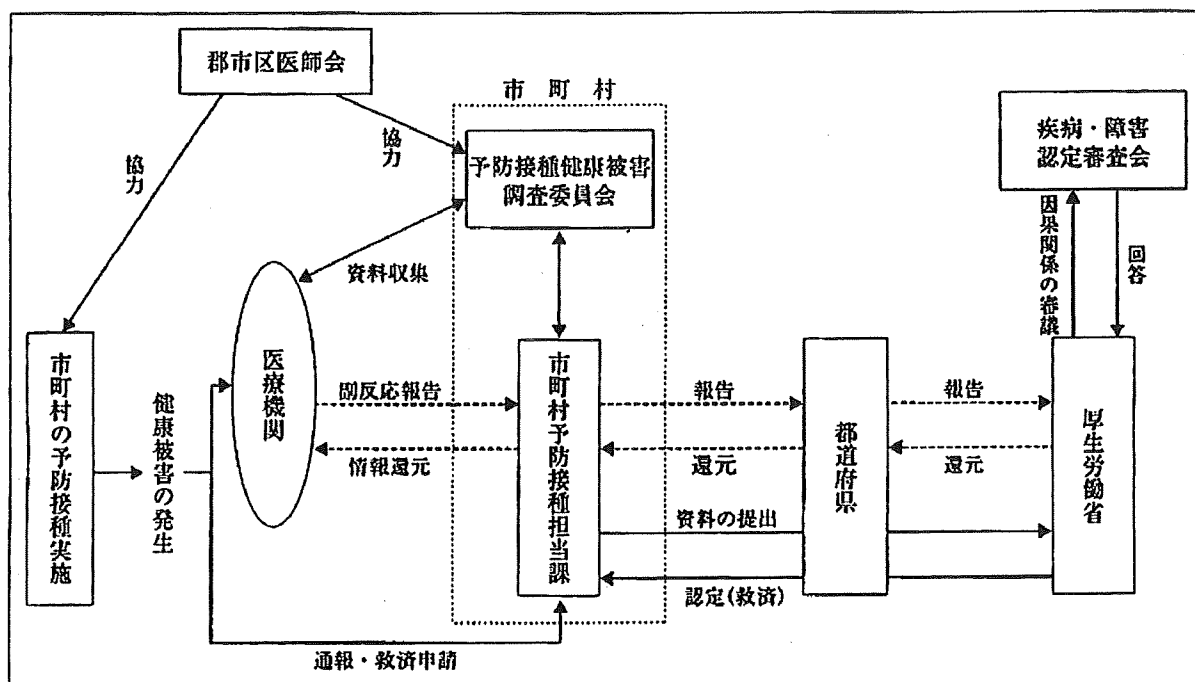
③事故発生時はただちに「予防接種副反応報告書」を用い市町村長に報告する。

市町村には予防接種健康被害調査委員会がある。この委員会は医学の立場から、今回の被害に関係すると思われる資料を正確に早く集める。また健康被害者から救済措置の給付の請求があったときに、判断に必要な特殊検査について助言する役割も持つ。この委員会は、予防接種についての専門医、保健所長、地域医師会代表、市町村代表等で構成組織する。この委員会が調査した資料は国(厚生労働省)へ送られて、認定のための資料となることを承知しておくこと。

(2) 給付の申請手続き

救済措置の給付を申請するための手続きは、

図1. 予防接種健康被害発生対策の概要



(文献2より)

予防接種を実施した市町村長が決めた書類を提出することから始まる。請求書類は接種した市町村の予防接種担当課に尋ねるのがよい。

(3) 請求にかかる留意事項と必要書類 (図2)

①救済制度の対象となる予防接種を受けた事実を確認できる記録 (母子健康手帳等) の確認をする (予防接種の種類、実施年月日、場所、受けた人の氏名、生年月日など)。

②予防接種の後で起きた病気や症状などについて、診察、治療をした医師によって作成された書類 (例えば、診察記録の写し) の確認をする。発病 (発症)、生年月日、その病状 (症状) やその経過、治療の内容などについて、できる限り詳しい記録が必要である。

(4) 認定を受けた後の必要な手続き

認定を受けた後でも、症状や障害がさらに重くなって障害の等級区分を変更する場合には手続きが必要である。その場合は年金変更申請書に医師の診断書などの書類が必要である。また症状が完治したことにより医療費の支給要件に該当しなくなった場合、住所、氏名の

変更、施設入所または退所の変更、死亡などの場合等の時は、予防接種健康被害手帳を添えて市町村長に決められた書類の提出をするなどの手続きが必要である。

(5) 障害養育年金や障害年金と医療費や医療手当は通常症状が固定すれば併給はないが、予防接種による健康被害はてんかん等にみられるように年金の受給後も医療が必要な者があり、この場合は併給もありうる。

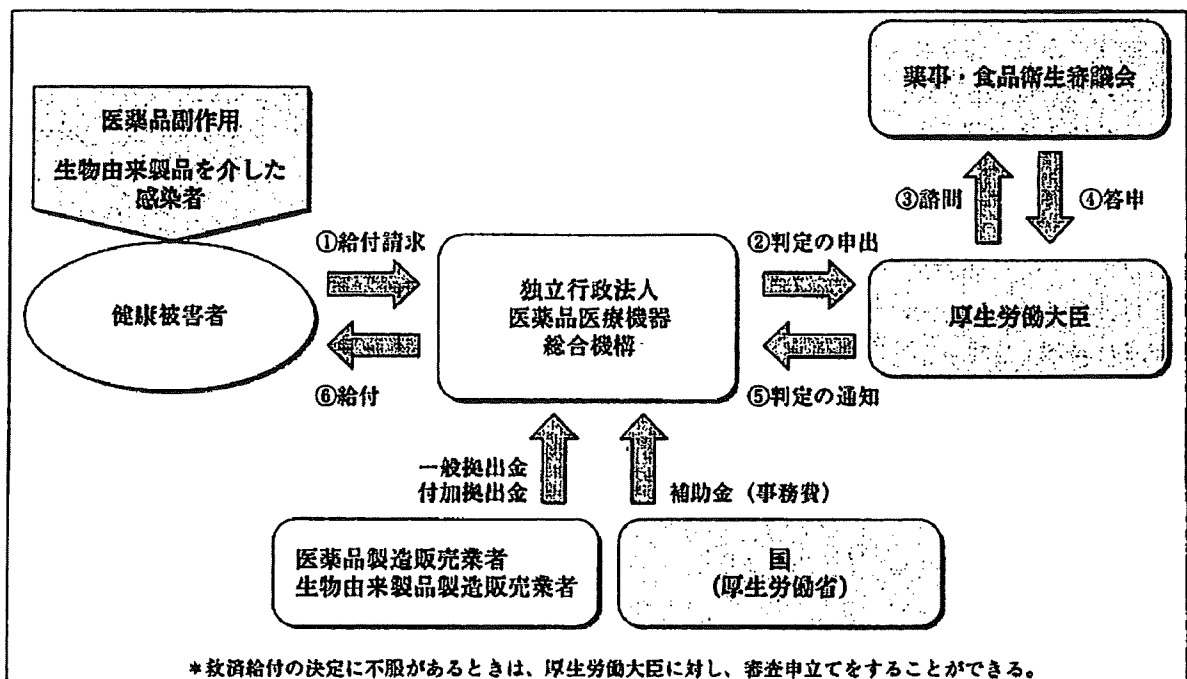
(6) 請求者が死亡した場合

救済措置の請求権利のある者が、請求する前に死亡してしまった時は、その者の配偶者、子、父母、孫、祖父母、兄弟姉妹のうちで、その人と生計を同じくしていた者が、代理に給付の請求ができる。

(7) そのほか例えば国民年金法による障害基礎年金、特別児童扶養手当等は、それぞれ障害児養育年金または障害年金からはその手当額が控除される。

(8) 申請をして不支給処分になった時不服のある者については、行政不服審査法に基づく不服

図2. 救済給付の流れ



*救済給付の決定に不服があるときは、厚生労働大臣に対し、審査申立てをすることができる。

(文獻3.より)

審査が請求できる。

2) 救済措置の内容

当該予防接種と因果関係がある旨を厚生労働大臣が認定した場合、市町村長は健康被害に対する給付を行う。なお、ポリオワクチンの場合、定期的予防接種を受けた者に接触すること等によりポリオウイルスに2次感染をした者と厚生労働大臣が認定した場合には、市町村長はポリオ生ワクチン2次感染対策事業に基づき、健康被害に対する給付を行う。この場合の給付内容は、後述する(独法)医薬品医療機器総合機構法における救済給付と同程度である。

A. 定期予防接種 1類疾病

- (1) 医療費：予防接種による健康被害について要した医療費の自己負担について給付する。
- (2) 医療手当：予防接種による健康被害について医療を受けた場合、入院通院等に必要な諸経費として月を単位として給付する。
- (3) 障害児養育年金：予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳未満の者を養育する者に対して障害の程度に応じて給付する。
- (4) 障害年金：予防接種により障害の状態になり、一定の障害を有する18歳以上の者に対して障害の程度に応じて給付する。
- (5) 死亡一時金：予防接種を受けたことにより死亡した者の遺族に対して支給する。
- (6) 葬祭料：予防接種を受けたことにより死亡した者の葬祭を行った者に対して給付する。
- (7) 介護加算：障害児養育年金、障害年金受給者のうち、在宅の1、2級の者に介護加算を行う。

B. 定期予防接種 2類疾病

- (1) 医療費：Aと同じであるが、支給条件が変わりその医療の範囲が、病院または診療所入院を要すると認められる程度の医療とする。
- (2) 医療手当：Aと同じ
- (3) 障害児養育年金：Aと同じ
- (4) 障害年金：Aと同じ
- (5) 遺族年金：予防接種を受けたことにより死亡した者が、生計維持者の場合、その遺族に対

して支給する。ただし、支給は10年間を限度とする。

- (6) 遺族一時金：予防接種を受けたことにより死亡した者が生計維持者でない場合、その遺族に対して支給する。

- (7) 葬祭料：Aと同じ

C. 予防接種法及び結核予防法以外で受けた予防接種健康被害救済制度(医薬品副作用被害救済制度)

いわゆる予防接種法以外の予防接種(任意接種)によって、万一健康被害を受けた場合には、(独法)医薬品医療機器総合機構法による「医薬品医療機器救済制度」に基づく救済の対象となる。

健康被害を受けた本人または遺族が必要な書類を揃えて直接「(独法)医薬品総合機構」(東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル10階)に請求することができる。

「医薬品副作用被害救済制度」とは？

病院・診療所で投薬された医薬品、薬局などで医薬品を適正に使用していたにもかかわらず、発生した副作用により入院が必要な程度の疾病や障害などの健康被害について救済給付を行う。ただし昭和51年5月1日以降に発生した副作用による健康被害が対象。

しかし次の場合は救済対象にならない。

- (1) 予防接種法による予防接種を受けた者である場合(任意に受けた場合は別)
- (2) 医薬品の製造業者などに明らかに損害賠償がある場合
- (3) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていた場合
- (4) 医薬品の副作用のうち、軽度な健康被害や請求期限が経過した場合
- (5) 医薬品を適切に使用しなかった場合
- (6) 対象除外医薬品による健康被害の場合(抗がん剤、免疫抑制剤など)

おわりに

予防接種健康被害について、その概要をまとめた。予防接種法に規定されているいわゆる定期的

予防接種による健康被害については、申請すれば市町村長の責任において、救済手続きがなされるが、任意の接種については被害者自身が届け出る必要がある。また支給額も異なる。その点の注意が必要であるし、健康被害が生じた時は調査に協力して、原因を明確にする努力が必要である。

文献

1. 感染症法研究会編『予防接種法詳解』中央法規出版、72-130、2009
2. 『予防接種ガイドライン2008年度版』予防接種リサーチセンター、48-54、2008
3. 『予防接種必携 平成20年度』予防接種リサーチセンター、117-129、2008

* * *