

7. Hib ワクチン導入による費用対効果

私たちは、わが国における Hib 髄膜炎の経済的負担を定量化推計し、Hib ワクチンを導入した場合と導入していない場合で費用対効果を解析した結果を報告した⁷⁾。

後遺症の発生率や Hib 髄膜炎による死亡、診療に関わる直接経費や間接経費を考慮した Hib 髄膜炎患者 1 人あたりの疾病負担は 8,670 万円となった。国内の Hib 髄膜炎患者数を 478 人と推計し、接種 1 回あたりの予防接種費用を 7,000 円とした場合、Hib 髄膜炎に関連する年間の経済的負担を算出した。その結果、ワクチンを導

入した場合の経済負担総額は 332 億円、ワクチンを導入していない場合は 414 億円となり、ワクチンの導入により年間 82 億円の費用削減効果が推計された (表 4)。

各種パラメータを一定の幅で変化させ検証した感度分析の結果では、Hib ワクチンの接種率が上がれば、より高い費用対効果が得られるという結果が得られ (表 5)、定期接種として実施することの重要性も再確認された。

8. おわりに

わが国にもようやく導入された Hib ワクチンを上手く活用して、子どもたちを Hib 感染症か

表 4 Hib ワクチンの費用対効果分析の結果

	Hib ワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
効果関連			
Hib 髄膜炎患者数	478人	56人	-422人
後遺症発生数	67人	8人	-59人
死亡者数	22人	3人	-19人
費用関連			
疾病負担	414億円	49億円	-365億円
予防接種費用	0円	283億円	+283億円
総費用	414億円	332億円	-82億円

⇒ Hib ワクチンを導入することにより、年間 82 億円の総費用を削減することができる。
(文献 7 より引用)

表 5 Hib ワクチンの費用対効果に関する感度分析

パラメータ	基本分析	感度分析	差
Hib ワクチン接種率	90%	80%~100%	-73~ -91億円
Hib 髄膜炎罹患率 (10万人あたり)	8.5人	8.5人~20人	-82~ -576億円
Hib 髄膜炎死亡率	4.7%	1%~4.7%	-49~ -82億円
後遺症発生率	14%	10%~25%	-9~ -333億円
予防接種費用	7,000円	6,000円~8,000円	-42~ -122億円

(文献 7 より引用)

ら守りたい。高い接種率の確保は不可欠であり、定期接種化の実現を望む。ワクチン導入前後のサーベイランス調査を徹底し、ワクチンの有効性を的確に評価することも忘れてはならない。

参考文献

- 1) 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
- 2) 坂田佳子, 中野貴司, 一見良司, 松下理恵, 庵原俊昭, 神谷 齊 : インフルエンザ菌 b 型感染症, 過去10年間における入院例の検討. *日児誌*113 : 58-63, 2009
- 3) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷 齊, 白木和夫, 富樫武弘, 森島恒雄 : 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
- 4) Chandran A, Watt JP, Santosham M : Haemophilus influenzae vaccines. *In Vaccine* 5th ed. edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. W B Saunders Co., Philadelphia, 2008, pp. 157-176
- 5) 生方公子 : 治療上問題となる耐性菌. *小児感染免疫*20 : 153-162, 2008
- 6) WHO : Haemophilus influenzae type b(Hib) : Conclusions and Recommendations from the Immunization Strategic Advisory Group. *Weekly Epidemiologic Record* 81(1) : 1-12, 2006
- 7) 神谷 齊, 宮崎千明, 中野貴司, 佐々木征行 : インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日児誌*110 : 1214-1221, 2006

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



図1 定期接種としてIPVを使用する国、地域
(2006年7月現在の状況, WHO資料より作成)

ることの確定には分離ウイルスの分子疫学的解析が必要である。長期のウイルス増殖や伝播を反映した遺伝子の性状を有し、主要なウイルス表面抗原蛋白VP1において、対応するOPV株から1%以上の塩基置換が存在する³⁾。

3. 免疫不全宿主における生ワクチン由来株の長期排泄 (immunodeficient vaccine-derived poliovirus ; iVDPV)

免疫不全宿主では、OPV由来株の糞便中への排泄が長期に持続することがある。また、ウイルスは長期に代を重ねるうちに、遺伝子変異により神経毒性を回復している場合がある。1960年代以降、全世界で20例以上の報告があるが、幸いこれまでに二次感染例の報告はない。

Ⅲ. 不活化ポリオワクチン (IPV) の歩み

不活化ポリオワクチン (inactivated poliovirus vaccine ; IPV) 自体は決して新しいワクチンではなく、OPVと同じく1950年代に、ソーク博士により開発された⁴⁾。OPVに先駆けて使用が開始され、わが国でも1950年代から試験接種が行われた。しかしその後、一斉投与によ

る劇的な効果や経口ワクチンであるという簡便性の点からOPVが広く普及し、世界そしてわが国のポリオを制圧した。一部の北欧諸国を除いては、OPVが長期にわたってポリオ予防の主戦略となった。

近年、定期接種ワクチンとしてOPVの代わりにIPVを用いる国が増えた理由は、野生株ウイルスによるポリオ患者の減少に伴い、OPVの神経毒性復帰がもたらす健康被害が問題視されるようになったからである。長期にポリオの流行がなく、OPVに比べて高価なIPVの予算確保が可能な先進諸国では、定期接種としてIPVを用いる国が多い(図1)。そのなかでわが国は、2009年3月現在でもOPVを使用しており、先進国のなかでは例外的な存在となった。

IPVには改良も加えられ、濃縮精製工程やD抗原定量法の導入により、現在のIPVはソーク博士のころと比較して、さらに良質なワクチンとなった。初期のワクチンより濃度が高く設定され、強化不活化ポリオワクチン (enhanced potency IPV ; eIPV) と改良当初は呼ばれたが、今ではすべてのIPVがeIPVである。IPVがポリオを予防できる理論的根拠は、①ポリオウイ

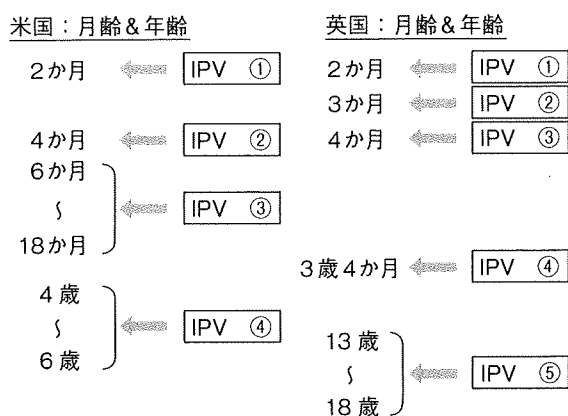


図2 米国および英国におけるポリオ定期接種スケジュール

[CDC: Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule, USA, 2008/NHS (National Health Service): The UK Immunisation Schedule より作成]

ルスに感染すると麻痺に先んじてウイルス血症が認められること、②血中に中和抗体が存在すれば麻痺発症を予防できることである⁴⁾。したがって現在のIPVは、開発当初のものと比較して高い予防効果が期待できると考えられる。

IV. IPVの有効性と安全性

1. 免疫原性

IPVもOPV同様、I・II・III型のウイルスが混合されている。規定回数を接種した場合、麻痺性ポリオを予防できる有効率はソークワクチンで80~90%、現在のIPVでは90%以上とされる⁴⁾。ただし、IPVはOPVと比較して腸管局所免疫を付与できる期待が薄い。

2. 副反応

海外ではすでに広く用いられ、おおむね安全に接種できるワクチンと位置付けられている。接種部位の発赤：数%以内、硬結：数~10%、圧痛：10~30%などが報告されているが、重篤な副反応は認められていない⁴⁾。DPTなどとの混合ワクチンを用いた場合でも、IPVの副反応が増強することはない。

3. 接種の実際

IPVは、生後2か月から接種が可能である。1~2か月間隔で計2~3回の初期免疫を行い、6~12か月後の追加免疫により基礎免疫が完了する。小学校就学前に、再度追加接種を実施する場合も多い。例として、米国と英国のスケジュールを図2に示す。

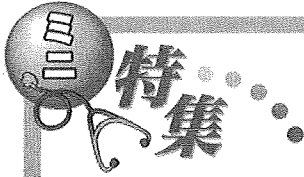
注射製剤であるIPVは、欧米では、DPT・B型肝炎・b型インフルエンザ菌(Hib)などとの混合ワクチンとして使用されている⁵⁾。簡便さの点からは経口投与のOPVに及ばないが、他のワクチンとの混合製剤を用いて、一度で多種類の疾患に対する免疫を付与できることはメリットである。

V. 日本におけるIPV開発の現状

海外のIPVはポリオウイルスの強毒野生株を不活化するが、わが国で開発中のIPVはOPVの成分である弱毒セービン株から製造される。製造施設の安全管理やバイオセーフティーの面からも注目されるワクチンである。定期接種をOPVからIPVへ転換することを念頭において、DPTとの混合製剤を用いた臨床試験が現在行われている。

…………… 文 献 ……………

- 1) Sutter RW, Kew OM, Cochi SL: Poliovirus vaccine—live. eds Plotkin SA, Orenstein WA, In *Vaccines*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia, 2004; 651-705.
- 2) Bosley AR, Speirs G, Markham NI: Provocation poliomyelitis: vaccine associated paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. *J Infect* 2003; 47: 82-84.
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター: 世界のワクチン株由来ポリオウイルス (VDPVs)—2006年1月~2007年8月におけるアップデート. *IASR* (病原微生物検出情報) 2007; 28: 328-329. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/333/fr3333.html>
- 4) Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine—inactivated. eds Plotkin SA, Orenstein WA, In *Vaccines*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia, 2004; 625-649.
- 5) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン. 加藤達夫監修, 予防接種のすべて 2006, 日本小児医事出版社, 東京, 2006; 167-171.



6. 新しい日本脳炎ワクチン

—細胞培養ワクチン—

独立行政法人 国立病院機構三重病院 なかのたかし
臨床研究部 国際保健医療研究室 **中野貴司**



KEY WORDS 日本脳炎

マウス脳由来ワクチン

細胞培養ワクチン

免疫原性

副反応



Takashi Nakano

はじめに

2009年6月、新しい日本脳炎ワクチンの使用が可能となった。Vero 細胞培養による不活化ワクチンである。歴史を遡ると、日本脳炎ワクチンは半世紀前にわが国において世界で初めて開発された。日本脳炎ワクチンをめぐるこれまでの動きをまとめると表1のようになる。

I. 日本脳炎～疾患の概要

日本脳炎は蚊によって媒介されるウイルス性中枢神経感染症で、わが国ではコガタアカイエカが媒介蚊となる(図1)。アジア地域で感染のリスクがあり、わが国における近年の報告患者数は毎年10名以下であるが、患者多発が報告されている近隣諸国も多い(図

2)。したがって、海外渡航者はしばしばワクチン接種の対象となる。1990年代後半には、パプアニューギニアや北部オーストラリアでも初の患者が報告され、新興・再興感染症としても注目された。

主な症状は発熱・頭痛・嘔吐・意識障害・けいれんなどである。ただし、感受性のある個体が日本脳炎ウイルスに感染した場合でも、脳炎を発症する割合は1,000名のうち1～20名程度といわれ、不顕性感染の多い病気である。いったん発症した場合の予後は不良で、致死率は15～40%といわれ、回復しても後遺症を残すことも多い。治療については、日本脳炎ウイルスに対する特異的な治療法は存在せず、対症支持療法で対応する。後遺症

表1 日本脳炎ワクチンをめぐるとわが国でのこれまでの動き

1954年	マウス脳由来の不活化日本脳炎ワクチンが世界で初めて実用化され、勧奨接種の扱いとなる
1965年	超遠心法などを用いた高度精製ワクチンに改良される
1967年	日本脳炎制御策として、小児および高齢者を含む成人に積極的にワクチン接種
1976年	予防接種法改正により、日本脳炎ワクチンは臨時の予防接種に指定
1989年	ワクチンに用いるウイルス株が、中山株から北京株に変更
1994年	予防接種法改正により、日本脳炎ワクチンは定期予防接種に指定される
2005年	III期接種後に ADEM を発症した児の健康被害認定が行われ、日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が差し控えられる（5月30日）
2009年	細胞培養日本脳炎ワクチンの製造販売が承認される（2月） 細胞培養日本脳炎ワクチンの販売が開始される（6月）

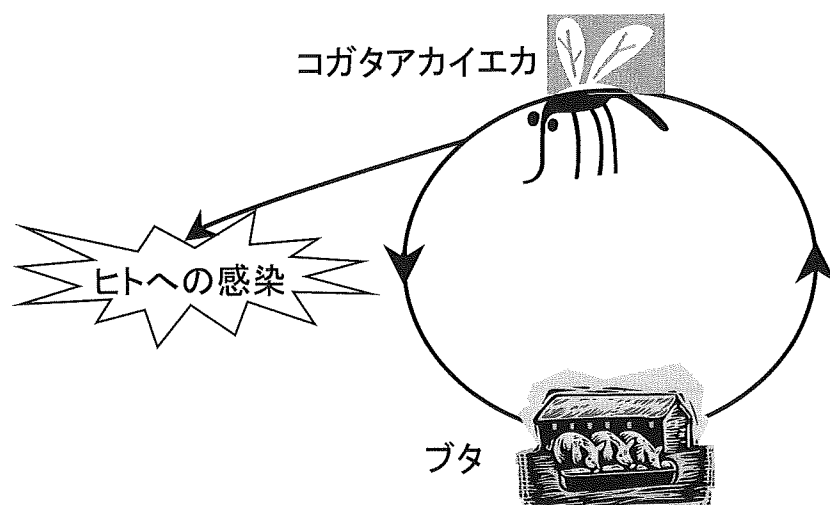


図1 日本脳炎ウイルスの伝播経路

夏季の流行期に、日本脳炎ウイルスはブタ→蚊→ブタ→蚊のサイクル（感染環）をグルグル回る。ブタは日本脳炎ウイルスの「増幅動物」とあるといわれ、ウイルスを保有する蚊も増加する。ウイルス保有蚊がヒトを吸血する時に、蚊の唾液によってヒトに感染する。

ブタはウイルス血症を呈するが発病はしない。ヒト以外に、ウマが日本脳炎ウイルスに感染することが知られている。また、野生のイノシシから日本脳炎ウイルスが分離されたという報告がある。

や死亡につながる重症疾患で、特異的治療法がない点を考慮すれば、日本脳炎に対しては予防が何よりも大切である。

本疾患の好発年齢については、流行が蔓延している地域では、10歳以下の小児と50歳以上の成人を含む高齢者に発症のピークがあり、小児患者の多発をしばしば経験する。予後不良なのは、年少児と高齢者といわれる。興味深いことには、患者発生が減少すると、小児患者の多発が認められなくなる。年間患者10名以下まで流行が制御された現在のわが

国では、日本脳炎は主に50歳以上の成人患者が大多数をしめる（表2）。

II. ワクチンによる予防効果

マウス脳由来の不活化日本脳炎ワクチンは、各国での臨床試験によりその免疫原性や有効性が確認されている¹⁾²⁾³⁾。日本や台湾など、実際に定期接種としてワクチンを導入した国では、日本脳炎患者が大いに減少した。

わが国における患者数を、日本脳炎ワクチンの接種制度の推移（表1）と対比して考え

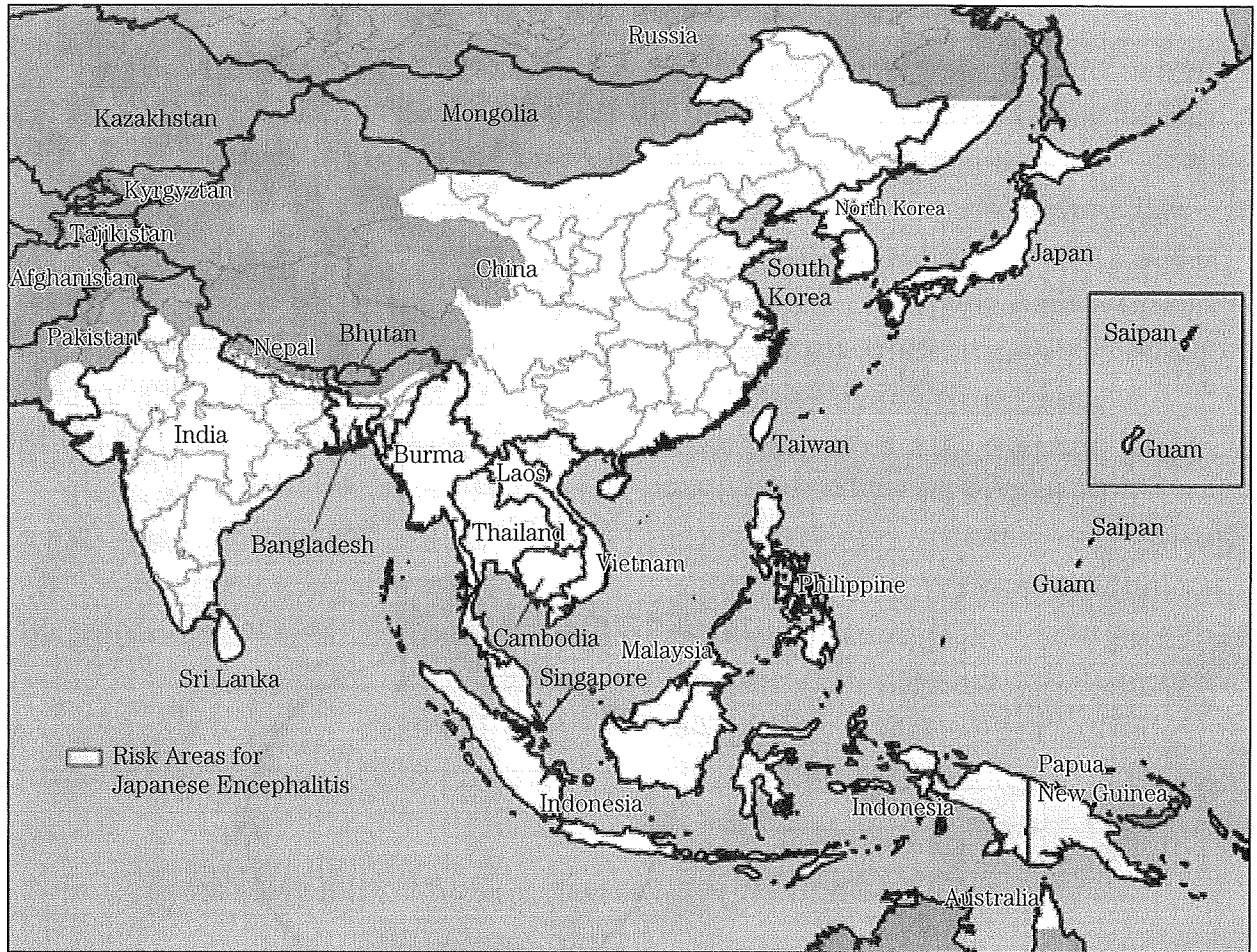


図2 日本脳炎の感染リスクがある地域

* 日本脳炎は日本を含むアジア地域で流行するウイルス性中枢神経感染症である。
 (図は“CDC, Yellow Book 2008”より引用；白い部分の地域が感染リスク地域)

てみよう。患者報告数は、1964年までは伝染病統計、1965年～1998年は伝染病流行予測調査、1999年以降は感染症発生動向調査によるものであるが、予防接種の普及に伴い明らかに減少している(図3)⁴⁾。日本脳炎ワクチン開発前の1940年代～1950年代前半は毎年数千人の患者報告があり、流行年には5,000名が報告されたこともあった。1954年からワクチンの勧奨接種が行われるようになると1,000～2,000名となり、1967年から日本脳炎特別対策が実施され数百名以下に減少した。1976年には臨時接種に規定され、その後は年間50名程度までの発生となった。1989年、ワクチンに用いられるウイルス株は、野外流行株に対する中和抗体産生がより良好で広い交差免疫性を誘導できる北京株に変更され

た⁵⁾。その後、1992年以降は患者発生が10名を超えることは一度もなく現在に至っている。

III. 日本脳炎患者減少に影響した他の要因

予防接種が日本脳炎の流行制御に大きな役割を果たしたことは確実であるが、患者減少に影響を与えた他の要因として、生活様式の変化が挙げられている。

それは増幅動物であるブタと私たちとの生活空間距離が遠くなったこと、仲介する蚊が減少したことである。わが国において、稲作様式が変化するに伴い、水田に灌漑水が張られる期間は間欠的で短くなり、蚊の数が減少した。また、ブタの飼育頭数は増加したが、

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/JEVMeeting.htm> より作成)

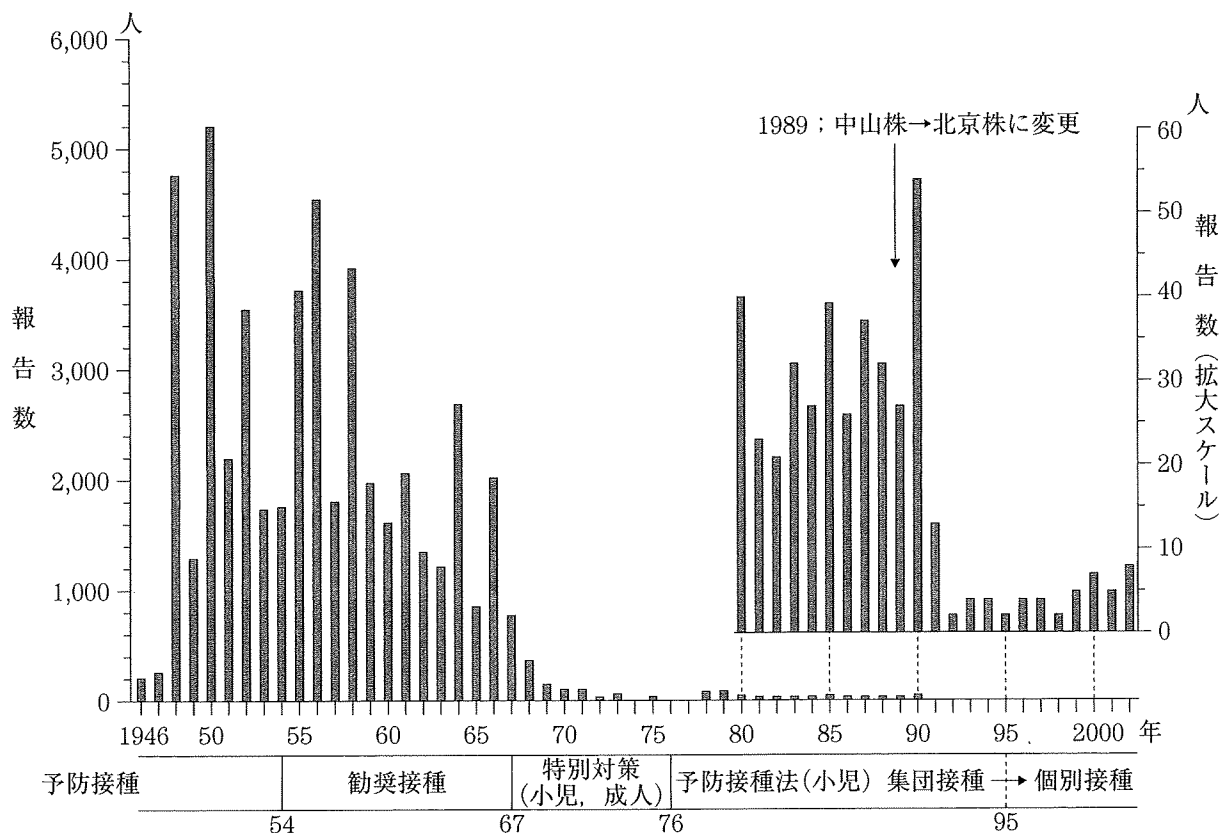


図3 わが国における日本脳炎患者報告数の推移 (1946年~2002年) (文献4より引用)

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、いろん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こし、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のが、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

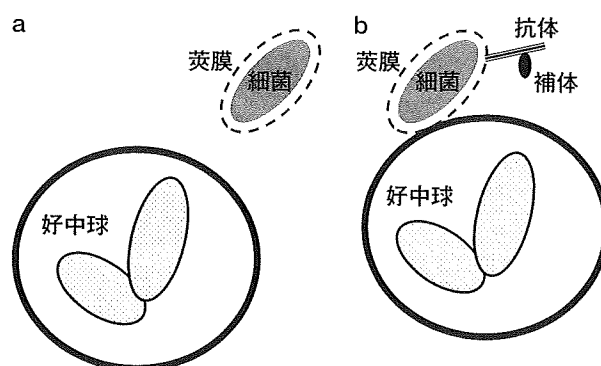


図 1 細菌の莢膜多糖体と食細胞による貪食 (肺炎球菌, Hib など)

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

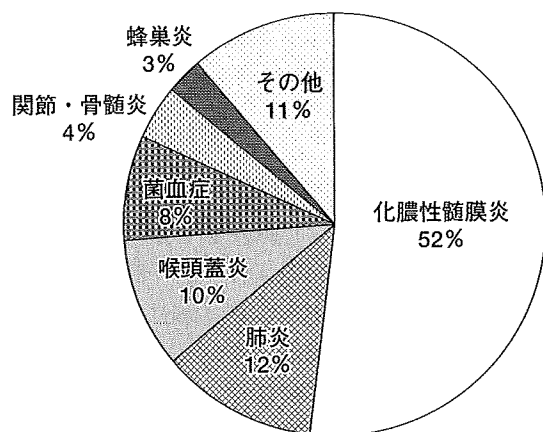


図 2 Hib が原因となる疾患の頻度分類 (Hib ワクチンを導入していない状況で) (文献 5) より引用して作成)

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

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καν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)

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に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)

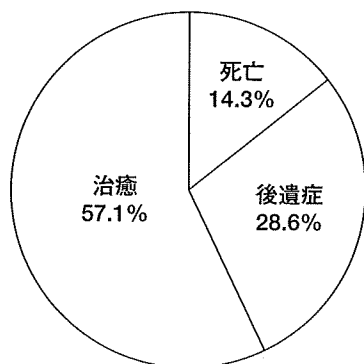


図 3 肺炎球菌による化膿性髄膜炎の予後

【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因为菌としても, 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に限定されており、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)

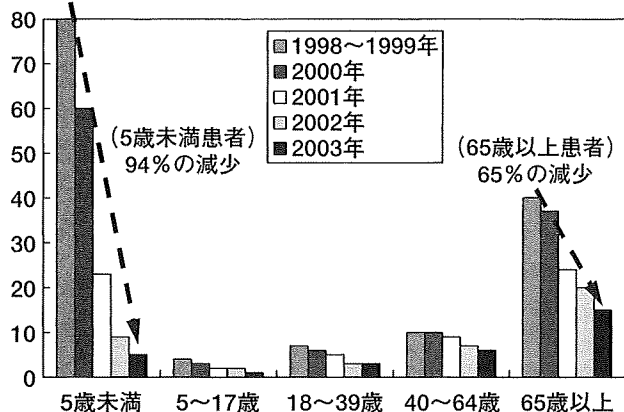


図4 PCV-7に含まれる血清型肺炎球菌によるIPDのワクチン導入前後における年齢群別患者数推移(米国; 1998~2003年)(文献19)より引用して作成)

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

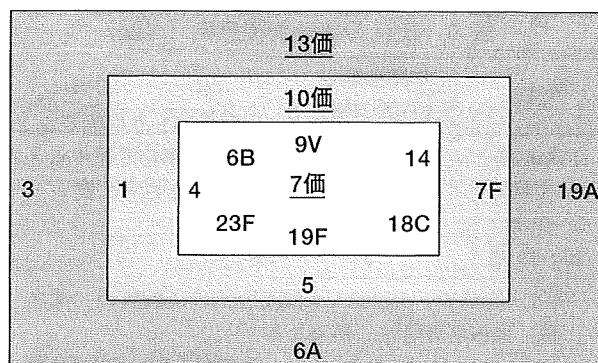


図5 結合型肺炎球菌ワクチン(開発中のものを含む)(文献1)より引用)

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ヵ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ヵ国語、「予診票」は14ヵ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