

position 383 of fusion protein is responsible for fusogenicity of wild-type mumps virus in B95a cells. *Intervirology* 53: 193-202, 2010.

- 2) Xin JY, Ihara T, Komase K, Nakayama T. Amino acid substitutions in matrix (M), fusion (F), and hemagglutinin (H) proteins of wild measles virus for adaptation to Vero cells. *Intervirology* (in press)
- 3) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. Safe and effective booster immunization using DTap in teenagers. *Vaccine* 28: 7626-7633, 2010.
- 4) Sakata M, Nakayama T. Protease and helicase domains are related to the temperature sensitivity of wild-type rubella viruses. *Vaccine* (in press)
- 5) Sawada A, Komase K, Nakayama T. AIK-C measles vaccine expressing fusion protein respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats. *Vaccine* (in press)

F. 知的財産権、特許等の申請

なし。

分担研究報告書

小児における侵襲性肺炎球菌感染症患者の
肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種前後の血清免疫学的研究

研究分担者 大石和徳（大阪大学微生物病研究所）
研究協力者 田村和世、服部裕美、于 涛（大阪大学微生物病研究所）

研究要旨：2009年～2010年にかけて、本班会議の分担研究者あるいは全国の医療機関の医師の依頼により、PPV23接種後に血清型19Fにより発症した年長小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の2症例、10例の1～2歳小児IPD例（うち9例の原因血清型は6B）の血清免疫学的検討を実施した。検討結果から、血清中の血清型特異的ELISA IgG濃度と比較して、OPK活性がIPD症例の感染防御能をより明瞭に反映すると考えられた。また、IPD発症例は原因血清型に対する血清OPK活性を欠くことから、これらの小児に対するPCV7の接種が推奨される。さらに、6BによるIPD症例2例において、PCV7の不応答例を経験した。今後も、小児IPD症例における血清免疫学的調査の継続が必要である。

A. 研究目的

2009年10月に小児における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の予防ワクチンとして7価コンジュゲートワクチン（PCV7；プレベナー[®]）が薬事承認された。一方、平成19年度以来、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）（班長：神谷 斉）により、国内で発生した小児の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の疫学調査が継続されている。

我々は本研究において、国内で発生した小児のIPD患児に対するPCV7接種を促進し、PCV7接種による血清免疫学的なワクチン不応答例について調査することを目的として、以下の検討を行った。

（倫理面への配慮）

対象症例が乳幼児であるため、インフォームド・コンセントは患児の両親あるいは

後見人が代諾者として対応するものとした。本臨床研究に関して大阪大学微生物病研究所の倫理委員会の承認を取得した。

2. IPD症例と血清サンプル

本班会議の分担研究者および全国の医療機関の医師が、IPD症例の親権者からインフォームドコンセントのもとに血清検体を採取し、その症例記録表とともに大阪大学微生物病研究所に冷凍輸送し、-80℃で保存した。2009年～2010年まで、総計21例のIPD症例の血清検体を受領し、本報告ではそのうちの12症例のIPD症例について解析した。

3. 特異IgG抗体濃度測定

血清中の4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの7血清型に対する莢膜ポリサッカライド（CPS）特異的IgG抗体濃度を第三世代ELISAのより測

定した。乳幼児のPCV7接種後血清中特異IgG抗体 0.35 µg/ml は住民レベルの侵襲性感染症を予防できる閾値であり、血清中オプソニン(OPK) titer 8 と相関するとされている(WHO 2005)。

4. Multiple opsonophagocytic assay (MOPA)

血清中の6B, 14, 19F, 23Fの4血清型に対するオプソニン活性を既報(Burton RL, et al. Clin Vaccine Immunol. 13:1004-9, 2006)に従って測定した。

C. 研究結果

1. 23価肺炎球菌ワクチン(PPV23)接種後にIPDを発症した年長児の2症例

【症例1】9歳、男児。基礎疾患として特発性血小板減少症。現病歴：2004年5月に脾摘後にPPV23を接種。しかし、2008年5月に19Fによる肺炎球菌性髄膜炎を発症。2008年5月14日発症時の血清検体を用いて測定。血清特異IgG濃度：血清型19F：6.53 µg/ml, 6B：0.54 µg/ml, 14：0.93 µg/ml, 23F型0.66 µg/ml、血清OPK titer (8未満は活性なし)：血清型19F：2, 血清型6B：11, 血清型14：2, 090, 23F：5といずれも低値。

【症例2】5歳5ヶ月、男児。基礎疾患として骨洞型髄膜脳瘤。現病歴：Hib菌による髄膜炎(2008年5月)、髄膜炎菌疑い(2008年10月)。このため2008年12月(3歳5ヶ月)にPPV23を接種したが、2009年8月に19Fによる髄膜炎を発症。

2008年11月(PPV23接種前)血清中IgG抗体：19F 2.29 µg/ml, 6B 1.20 µg/ml, 14 1.59 µg/ml, 23F 0.78 µg/ml
血清中OPK titer 19F：6, 14：50, 23F：11

と低値。2009年6月(PPV23接種後)血清中IgG抗体：19F：4.29 µg/ml, 6B：2.85 µg/ml, 14：4.29 µg/ml, 23F：1.63 µg/ml、血清中OPK titer 19F：2, 14：121, 23F：2。

【2症例の要約】PPV23接種後の19Fによる髄膜炎の2小児例において血中ELISA IgGは高値であるが、このIgGがオプソニン活性を欠く事があることがその発症要因と考えられた。

2. 10症例の小児(1歳～2歳)のIPD症例の血清免疫学的解析

これらの10症例の原因菌の血清型は9例が6Bで、1例の反復感染例で14および23Fが検出された。このうち、3症例はPCV7の1回接種後に発症し、すべて血清型6Bによっていた。6BによるIPD症例の発症時の6Bに対するELISA IgGは2例において0.19, 0.34 µg/mlと低値であったが、7例は0.35 µg/ml以上であった。しかしながら、測定できた8例においてすべてOPK titerは8以下であった。また、血清型14, 23FによるIPDを反復した1症例においても、発症時のそれぞれの血清型に対するELISA IgGは0.35 µg/ml以上であるのに対し、OPK titerは8以下であった。

3. 3症例のPCV7接種後の原因血清型に対する応答例

1歳男児の6BによるIPD症例でPCV接種32ヶ月後のELISA IgGは1.18 µg/mlであったが、OPK titerは11, 353と顕著に増加していた。2歳女児(無脾症)の6BによるIPD症例で3回のPCV7の接種により6Bに対するELISA IgGは0.14 µg/mlと低値であったが、OPK titerは557と増加していた。また、14と23FによるIPDの反復例では、2回のPCV7の接種後に14および23FのELISA IgGおよびOPK titerの増加が認められ

た。

4. 2例のPCV7接種後の6Bに対する不応答例

1歳男児の6BによるIPD発症例でPCV7を3回接種し、その後の血清中IgG, OPKを測定した。14, 19F, 23FではIgGおよびOPK titerは増加した。一方、6BのIgGは接種前が0.22 μ g/ml、3回接種後に0.71 μ g/mlまで増加したが、OPK titerは接種前、3回接種後も8以下であった。また、PCV7の1回接種後の1歳男児の6BによるIPD例において、その後にPCV7を3回接種したが、14, 19F, 23FのIgGおよびOPK titerは増加したが、6BについてIgGは1.4 μ g/mlと不変でありOPK titerは8以下であった。

D. 考察

PPV23接種後の年長児における血清型19FによるIPDの2症例と10例の小児IPD症例の血清免疫学的検討を実施することができた。小児のIPD症例において血清中の原因血清型に対するELISA IgGは0.35以下から6.53 μ g/mlと幅広く分布するのに対し、OPK titerはすべて8以下であった。このことから、小児のIPD症例の自然感染によって原因血清型に対する血清オプソニン活性は獲得されないことが明らかである。また、ELISA IgGに比較して、OPK活性がIPD症例の血清型特異的な感染防御能を反映していると推察される。

PPV23接種後の19FによるIPDの2症例については、年長児に対するPPV23接種後に、19F, 6B, 23Fなどの複数の弱免疫抗原と考えられる血清型に対してOPK活性が獲得されない可能性も示唆され、PPV23接種後の小児に対するOPKを含む血清免疫学的検討が望まれる。

PCV7接種後に発症した6BによるIPDの3症例は、いずれも初回接種後の発症であった。

この3例中の1歳男児は6Bのみに対する不応答例であり、本例を含めPCV7の3回接種後の6Bに対する不応答の2例が確認された。Borrowら(Infected Immun 76:5305-9, 2008)は英国における107例の小児のPCV7接種後のmultiplexed microsphere assayによる血清型特異IgG濃度の検討において、10例においてPCV7に含有される血清型のうち1血清型に対する免疫不応答が認められたと報告している。また、この10例中8例で免疫不応答の血清型によるIPDが発症しており、そのうちの4症例が6Bに起因していた(他は、18Cが2例、19Fの1例、14の1例)。著者らは、これらの免疫不応答の原因として、多量のCPS抗原接種による免疫学的麻痺や宿主の個々の血清型CPSに対する免疫不応答の遺伝素因を示唆している。また、Goldblattらは最近の論文(Pediatric Infect Dis J 29:401-5, 2010)において、乳幼児に対するPCV7の2回接種後の血中IgG濃度が0.35 μ g/mlを超える比率が6Bのみ47%と低率であることを報告している。また、彼らは英国における28例のPCV7不応答例のうち半数が6Bによることも記載している。

今回の1-2歳の小児IPDの10症例の血清免疫学的検討において、原因血清型として6Bが90%を占め、またPCV7接種の6Bに対する免疫不応答も2例に経験された。これらの事実から、わが国においても小児IPD診療における血清型6Bの重要性が示唆される。

E. 結論

今回、2例のPPV23接種後の年長小児IPD症例、10例の1-2歳小児IPD例の血清免疫学的検討を実施し、以下の結論を得た。

1)血清型特異的ELISA IgG濃度と比較して、

OPK 活性が IPD 症例の感染防御能をより明瞭に反映すると考えられた。2) IPD 発症例は原因血清型に対する血清 OPK 活性を欠くことから、これらの小児に対する PCV7 の接種が推奨される。3) 6B に起因する IPD 症例 2 例で、PCV7 (3 回接種後) の不応答例を経験した。

今後も、小児 IPD 症例における血清免疫学的調査の継続が必要である。

謝辞：本研究に協力いただきました西順一郎先生(鹿児島大学病院小児科)、大石智洋先生(新潟県立新発田病院、中野貴司先生(川崎医科大学附属川崎病院)羽生政子先生(都立墨東病院)、山口英理先生(福岡医療団千鳥橋病院)、松原 康策先生(西神戸医療センター)、木戸真二先生(トヨタ記念病院)、永井(石和田)文栄先生(千葉海浜病院)に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, Iwanaga K, Yamaryo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*, 28:7063-7069, 2010

2. Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, Oishi K. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine* (in press).

3. 大石和徳、永井英明. 肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か? *医学のあゆみ*. 234:213-216, 2010.

4. 川上健司、大石和徳. 2. 任意接種のワクチン、4) 肺炎球菌. *臨床検査* 54: 1358-1363, 2010.

5. 田村和世、大石和徳. 23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(ニューモバックス[®])の新たなエビデンス. *呼吸* 29: 996-1001, 2010.

6. 川上健司、大石和徳. 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン. *Modern Physician*. 30:704-707, 2010.

7. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. *臨床とウイルス*. 38(5): 490-498, 2010

2. 学会発表

1. Kawakami K, Yamaryo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine. *IDSA 48 th annual meeting*. Vancouver, Canada, October 21-24, 2010.

2. 坂東園子、岩垣明隆、大石和徳他. 高齢者介護施設利用者での肺炎の前向き調査と肺炎球菌血清型特異 IgG 濃度の基礎値についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会総会, 京都, 2010 年 4 月 23-25 日.

3. 坂東園子、岩垣明隆、大石和徳他. 高齢者における肺炎球菌ワクチン接種後の multiple opsonophagocytic assay による血清オプソニン活性の評価. 第 84 回日本感染症学会総会, 京都, 2010 年 4 月 4-5 日.

4. 大石智洋、羽生政子、大石和徳. 小児の肺炎球菌敗血症 4 症例における液性免疫能測定お予備的検討. 第 14 回日本ワクチン

学会学術集会，東京，2010年12月11-12日。

5. 大石和徳、田村和世、西順一郎、中野貴司. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後に発症した肺炎球菌性髄膜炎の2症例：その血清型特異 IgG 濃度とオプソニン活性の乖離について. 第14回日本ワクチン学会学術集会，東京，2010年12月11-12日。

6. 大石和徳. 教育講演5. 肺炎球菌ワクチンの重要性. 第55回日本透析医学会、神戸. 2010年6月18-20日。

7. 大石和徳. 教育講演1. 肺炎の感染病態とワクチン戦略. 第49回中部医学検査学会. 金沢、2010年9月18-19日。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

分担研究報告書

ヒトパピローマウイルスワクチン接種例の臨床的検討

分担研究者 大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター 大石和徳
協力研究者 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科 菅沼明彦

研究要旨；ヒトパピローマウイルス(HPV)は、各種の悪性腫瘍との関連が明らかとなっている。HPV 関連悪性腫瘍の予防に、近年 HPV ワクチンが実用化されている。国内では、2009年12月より、2価 HPV ワクチンが市販されている。本研究では、2価 HPV ワクチンの接種希望者を対象に、主に接種の動機、有害事象について調査した。接種の動機として各種の報道や親類の影響が強いことが示され、接種の意義を広報することが接種率上昇に重要と考えられた。また、重篤な有害事象は認められず安全性が高いことが示唆された。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）は、子宮頸癌、肛門癌、頭頸部癌などの悪性腫瘍および尖圭コンジローマ、気管乳頭腫症などの発生に関与している。これらの HPV に起因する疾患の予防を目的として、HPV ワクチンが実用化されている。HPV ワクチンは、type16,18 を含む 2 価 HPV ワクチン（以下 HPV2 ワクチン）及び type 6,11,16,18 を含む 4 価ワクチンが実用化されている。2009年12月より国内では子宮頸部癌予防を目的とした HPV2 ワクチン（商品名 サーバリックス）が市販されている。今回、HPV2 ワクチンの接種者の背景、接種理由及び安全性を検討する目的として本研究を実施した。を取得した。

B. 研究方法

1. 対象症例

がん・感染症センター都立駒込病院ワ

クチン外来に、HPV2 ワクチン接種を希望し受診したものを対象とした。調査期間は、2010年3月～11月とした。対象者は56例（全例女性）、平均年齢は25.0歳であった。年齢分布は、10歳代18例、20歳代20例、30歳代16例、40歳代2例であった。調査期間中における接種回数は、3回接種を行い得たものが8例、2回接種者46例、1回接種者2例であった。

2. 方法

診療録及び健康記録表を基に接種の動機、同時接種の有無、有害事象について調査を行った。尚、健康記録表とは、接種当日より11日間において、有害事象の有無を対象者（対象者が未成年の場合には保護者）自信が記録するための調査票であり、再診時あるいはFAXにて回収した。

C. 研究結果

1. 接種の動機

複数回答を可として、接種の動機を聴取したところ、テレビ・新聞などの報道 21 例(38%)、親からの勧め 13 例(23%)、本人・家族に悪性腫瘍罹患歴 6 例(11%)、本人・家族が医療従事者 4 例(7%)、友人の勧め 3 例(5%)、留学 2 例(4%)、その他 2 例(4%)、不明 5 例(9%)であった。

2. 有害事象

有害事象の有無について、診察時または健康記録表にて回答が得られたものは、初回接種 56 例中 54 例、2 回接種 54 例中 18 例であった。有害事象報告例は、初回接種後 48 例(89%)、2 回接種後 15 例(83%)であった。

初回接種後の有害事象は、局所性では、疼痛 41 例(76%)、腫脹 15 例(28%)、発赤 9 例(17%)、硬結 6 例(11%)、全身性では、発熱 2 例(4%)、筋肉痛 1 例(2%)、咽頭痛 1 例(2%)、下痢 1 例(2%)であった。2 回接種後の有害事象は、局所性では、疼痛 14 例(78%)、腫脹 5 例(28%)、発赤 4 例(22%)、硬結 2 例(11%)、全身性は頭痛 1 例(6%)であった。

3. 同時接種

3 例に HPV2 ワクチンと他のワクチンとの同時接種を行った。症例 1 ; 34 歳で HPV2 ワクチン初回接種時にポリオ生ワクチンとの同時接種を行った。症例 2 ; 22 歳で HPV2 ワクチン初回接種時に A 型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン、ジフテリア 2 種混合ワクチンを接種した。症例 3 ; HPV2 ワクチン初回接種時に、B 型肝炎ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、2 回接種時に B 型肝炎ワクチン、水痘ワクチン、ポリオ生ワクチンを接種した。いずれの症例も、有害事象として、HPV2 ワクチン

接種部位の局所反応のみが報告され、全身性の有害事象は報告されなかった。

D. 考察

今回、がん・感染症センター都立駒込病院における HPV2 ワクチン接種者 56 例を対象として HPV2 ワクチンの臨床的検討を行った。接種の動機としては、各種報道や親の勧め、本人・家族の悪性腫瘍罹患歴などが上位を占めた。この傾向は、他の論文 (BMC Public Health 2010; 10:68) においても認められており、社会的に広く HPV2 ワクチンを接種する意義を示すことが、接種率の上昇に重要であると思われた。接種後の有害事象については、初回接種後と 2 回接種後では、有害事象報告例の頻度に差を認めなかった。また、有害事象の多くは疼痛、腫脹、発赤、硬結といった局所性のものであり、その頻度も初回接種後と 2 回接種後で変化がなかった。全身性の有害事象は、1 回接種後、2 回接種後のいずれにおいても低頻度であった。これらの結果は、接種回数を重ねることによる有害事象の増加および重症化が生じないことを示唆するものと考えられた。本研究での有害事象の出現頻度を、海外での研究 (Human Vaccine 2009; 5: 332-340) と比較すると、局所性の頻度はほぼ同等であるが、全身性ではその頻度を大きく下回るものであった。この理由は明らかではないが、少なくとも日本人における HPV2 ワクチンの安全性は高いことが示唆された。3 例の同時接種例では、不活化ワクチン、生ワクチン、トキシイドとの同時接種が行われ、いずれも HPV2 ワクチン接種部位における局所反応のみであった。少ない接種例ではあるが、他のワクチンと同様

に HPV2 ワクチンも同時接種が安全性に問題なく実施可能であると思われた。

E. 結論

本研究からは、接種の動機として各種の報道や親類の影響が強いことが示され、HPV2 ワクチンを接種する意義を積極的に広く知らせることが接種率上昇に重要であると考えられた。HPV2 ワクチンによる重篤な有害事象は認められず、安全性が高いことが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 中山栄一、菅沼明彦、柳澤如樹、高山直秀. 当院におけるヒトパピローマウイルスワクチンの使用状況. 第14回日本ワクチン学会総会, 東京, 2010年12月11-12日.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷 齊	(監修)	(監修)	次世代ワクチンの産業応用技術	シーエムシー出版	東京	2010	
神谷 齊	臨床の立場からみた行政に期待すること		次世代ワクチンの産業応用技術	シーエムシー出版	東京	2010	
小田 慈	インフルエンザのお話. 野口英世-秘密の研究室	榎野博史	写真と童話で訪れる野口英世のふるさと	メディカルレビュー者	東京	2010	50-90
岡田賢司 (分担)		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2010年度版	財団法人予防接種リサーチセンター	東京	2010	1-86
岡田賢司 (分担)		中野貴司	渡航者のためのワクチンガイドライン 2010	協和企画	東京	2010	1-73
岡田賢司	肺炎球菌感染症	勝沼俊雄	小児科診療 - 小児の治療指針	診断と治療社	東京	2010	94-96

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
庵原俊昭	ワクチンプログラム	総合臨床	59	349-353	2010
伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀浩樹、駒田美弘	成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性.	日本小児科学会雑誌	114	485-491	2010
庵原俊昭	パンデミックインフルエンザワクチン: プロタイプワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチン.	臨床と微生物	37	233-239	2010

庵原俊昭	沈降新型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後.	ウイルス	60	69-78	2010
伊東宏明、中野貴司、平山淳也、谷田寿志、田中孝明、一見良司、神谷 齊、羽根田進、豊泉裕美、斎藤良一、蒲池一成、庵原俊昭	百日咳確定診断例のDPTワクチン接種歴.	外来小児科	13	125-131	2010
庵原俊昭	基礎疾患をもつ人への予防接種.	日本アレルギー学会誌	24	193-202	2010
神谷 齊	新時代のワクチン戦略について考える 総論 1. ワクチン行政の過去と将来展望.	医学書院	54(11)	1213-1219	2010
神谷 齊	日本におけるワクチンの現状-使えるようになったもの、いまだ足りないもの-	メディカルテクノロジー	Vol. 38 No. 12	1227-1231	2010
伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷齊、堀浩樹、駒田美弘	成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性	日本小児科学会雑誌	第114 (3)	485-491	2010
神谷齊、中野貴司	小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査	病原微生物検出情報 (月報; IASR)	31巻4号	95-96	2010
神谷齊、幼方佳奈子	国内初の小児用肺炎球菌ワクチン-子ども達を守るワクチンの普及に向けて-	小児科臨床	63(6)	1215-1222	2010
Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T.	Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers.	Vaccine	28	7626-7633	2010
Sakata M, Nakayama T.	Protease and helicase domains are related to the temperature sensitivity of wild-type rubella viruses	Vaccine	in press		

Sawada A, Komase K, Nakayama T.	AIK-C measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats.	Vaccine	in press		
Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, Iwanaga K, Yamaryo T, Oishi K.	Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan.	Vaccine	28	7063-7069	2010
大石和徳、永井英明	肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か？	医学のあゆみ	234	213-216	2010
田村和世、大石和徳	23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（ニューモバックス [®] ）の新たなエビデンス。	呼吸	29	996-1001	2010
大石和徳	肺炎球菌ワクチン	臨床とウイルス	38(5)	490-498	2010
Chang B, Otsuka T, Iwaya A, Okazaki M, Matsunaga S, Wada, A.	Isolation of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 6C and 6D from the nasopharyngeal mucosa of healthy Japanese children.	Jpn J Infect Dis	63	381-383	2010
S. Onoyama, R. Ogata, A. Wada, M. Saito, K. Okada, T. Harada.	Neonatal bacterial meningitis caused by <i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>pasterianus</i> .	J. Med. Microbiol.	58	1252-1254	2009
和田昭仁	肺炎球菌感染症	公衆衛生	74	24-27	2010
Tadashi Hoshino, Naruhiko Ishiwada, Yoichi Kohno	Free concentration and protein-binding ratio of ceftriaxone in cerebrospinal fluid in paediatric patients with purulent meningitis caused by <i>Haemophilus influenzae</i> type b	International Journal of Antimicrobial Agents	35	512-513	2010
石和田 稔彦 荻田 純子 菱木 はるか 星野 直 黒崎 知道 河野 陽一	2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況	日本小児科学会雑誌	115	50-55	2011

前田明彦, 脇口宏	【新時代のワクチン戦略について考える】 勧奨接種のワクチン 現行ワクチンの問題点 と将来に向けて 日本 脳炎.	臨床検査	54	1306-1312	2010
脇口宏	感染症 今月の話題 ヒトパピローマウイルス ワクチンと少子化対 策.	小児科臨床	63	2213-2219	2010
前田明彦, 藤枝幹也, 脇口宏	【これだけは知ってお きたい検査のポイント】 免疫学的検査 感染関連検査<ウイル ス関連検査> ロタウイ ルス.	Medicina	47	406-407	2010
Dohno S, Maeda A, Ishiura Y, Sato T, Fuj ieda M, Wakiguc hi H	Diagnosis of infecti ous mononucleosis ca used by Epstein-Ba rr virus in infants.	Pediatr Internat	52	536-40	2010
Morita T, Ashid a A, Fujiieda M, Hayashi A, Mae da A, Ohta K, S himizu M, Sekin e T, Igarashi T, Tamai H, Wak iguchi H	Four cases of postre nal renal failure in duced by renal sto ne associated with rotavirus infection.	Clin Nephrol	73	398-402	2010
前田明彦, 藤枝幹也, 脇口宏	知っておくべき小児科 の知識. 4. ウイルス 性腸炎	Modern Physican	31	201-204	2011
岡田賢司	新規ワクチン開発のタ ーゲット	臨床検査 - 増 刊号	54 (11)	1284 - 1289	2010
岡田賢司	これからのワクチンを 考える - 肺炎球菌ワク チンと子宮頸がん予防 ワクチン中心に -	佐賀県小児科 医報	23 (11)	14-21	2010
岡田賢司 神谷齊 中野貴司	小児における侵襲性細 菌感染症の全国サー ベイランス調査と福岡 県の状況	福岡県小児科 医報	No48	12 - 17	2010
西 順一郎	鹿児島県における Hib ワクチンの前方視的安 全性調査 (中間報告)	小児科	51 (10)	1307-1310	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ワクチンプログラム

Active immunization program

特集

庵原 俊昭
IHARA Toshiaki

感染症制御のための公衆衛生の役割 Key words ワクチン 集団免疫率 ワクチン予防可能疾患 定期接種 任意接種

感染症対策の三大要素は、感染源対策、感染経路対策、感受性宿主対策である(表1)。感染源対策とは、治療、隔離などの感染症にかかった人への対策であり、感染経路対策とは、手指衛生(hand hygiene)、咳エチケットなどにより感染症伝播を低減させる対策である。感受性宿主対策とは、ある感染症に特異的免疫を持たない人への対策であり、能動免疫を誘導するワクチンは積極的な感受性宿主対策である。ワクチンの役割、ワクチンと免疫誘導、接種時期等について解説する。

表1 感染症対策とワクチンの役割

【感染症対策】

1. 感染源対策：隔離，治療
2. 感染経路対策：流水での手洗い(hand hygiene)，咳エチケット
3. 感受性宿主対策
 - 非特異的対策：栄養，睡眠，体力
 - 特異的対策
 - 接触前対策：ワクチン
 - 接触後対策：ワクチン*，化学子防†， γ グロブリン‡

【ワクチンの役割】

1. 個人レベル：発症の予防，発症時の軽症化
2. 集団レベル：流行の抑制，病原体の排除・根絶
流行時の接種による流行の早期終息

*原則としてムンプスを除く全身性ウイルス感染症では有効
†結核：イソニアチド，インフルエンザ菌b型：リファンピシン，百日咳：エリスロマイシン
‡筋注用 γ グロブリンの他に静注用 γ グロブリンも用いられる。



ワクチンと集団免疫率

感染症には、麻疹やインフルエンザなどのようにヒトヒト感染する感染症(ヒトヒト感染症)，日本脳炎やデング熱のようにベクターを介して感染する感染症(ベクター介在感染症)，A型肝炎や破傷風のように食物や環境から感染する感染症(食物環境由来感染症)に大別される¹⁾。ベクター介在感染症や食物環境由来感染症に対するワクチンは、主として個人を守るためのワクチンである。

ヒトヒト感染症では、感受性者が蓄積すると流行し、感受性者が罹患してしまうと流行は終息する。ワクチンがない時代では、麻疹は2年ごとに、ムンプスは4年ごとに、風疹は5年ごとに地域流行を繰り返していた。流行が終息したとき、その集団が有する免疫率が集団免疫率(H_0)であり、流行を抑制する免疫率でもある。感染症ごとに集団

表2 流行抑制のための集団免疫率

感染症	感染期間*(日)	基本再生産数(R_0)	集団免疫率(%)
麻疹	7~16	16~21	90~95
ムンプス	8~32	11~14	85~90
風疹	7~28	7~9	80~85
ポリオ	2~45	5~7	80~86
天然痘	9~45	5~7	80~85
百日咳	5~35	16~21	90~95
ジフテリア	2~30	6~7	85
水痘	10~16	10?	90?

*感染してからの日数

(文献2より一部改変)

$$\text{集団免疫率}(H_0) = (1 - 1/R_0) \times 100$$

表3 ワクチン接種率と成人麻疹の発症

接種率	麻疹流行	野生株ウイルス量	小児の感受性者	成人の感受性者
0%~低率	1~2年毎	++++	++++	+
部分接種*	数年~10年毎	++	++	++
<90%				
全般接種	なし	+	+	+
≥90%	輸入例と関連			

*不十分な接種率のときに流行が起こると、発症者に占める成人、1歳未満児、ワクチン接種歴のある児(者)の割合が高くなる。

*他のワクチンの接種率：風疹<75%，ムンプス<80%，水痘<90%

免疫率は異なっており(表2)²⁾、麻疹と百日咳の集団免疫率が最大で90~95%である。

人工的に集団免疫率を維持する方法がワクチン接種であり、ヒトヒト感染症に対するワクチンは、個人レベルだけではなく、集団レベルの効果が認められている。5年間集団免疫率を上回る接種率でワクチン接種が行われると、その感染症を起こす野生株は地域から排除される。現在、日本は2012年を目途に麻疹排除をめざしている。地域からの麻疹排除の目安は、100万人あたり1人以下の発症率である。なおワクチンにより日本からポリオとジフテリアが排除されている。

集団免疫率を下回る接種率でワクチン接種が行われると、ワクチンが普及していなかった時と比べ流行間隔は拡大するが、発症者に占める成人、1歳未満児、ワクチン接種歴のある人の割合が増加する(表3)¹⁾。なお、ワクチンを受けた人が流行時に発症したとしても軽症化するのには、ワクチンにより誘導された免疫の効果であり、軽症者では周囲への感染リスクが低減する。

ヒトヒト感染症において、人から人に感染させ

る感染力の指標が基本再生産数(R_0)である(表2)。基本再生産数とは、1人の感染者が免疫を持たない人、何人に感染させるかを表した数字であり、集団免疫率が高い感染症ほど基本再生産数も高値である。

集団免疫率(H_0) = $(1 - 1/R_0) \times 100$ の関係がある。現在話題になっている新型インフルエンザウイルスであるA(H1N1)2009ウイルスのコミュニティにおける R_0 は1.4~1.6であり³⁾、麻疹や百日咳の1/10である。



ワクチン予防可能疾患(vaccine preventable disease, VPD)

現在ワクチンが開発されている疾患は、①感染力が比較的強く、発症すると死亡率および後遺症率が高い疾患(天然痘、ポリオ、日本脳炎、破傷風、黄熱、狂犬病など)、②感染力が強く、症状が重篤で比較的死亡率が高い疾患(麻疹、百日咳、ジフテリア、結核)、③感染力が強く、症状は比較的軽症だが、まれに重篤な合併症を認める疾患(水

表4 日本の主要なワクチン

種類	定期接種		任意接種	
	ウイルス	細菌	ウイルス	細菌
生ワクチン	ポリオ, 麻疹, 風疹, MR	BCG	水痘, ムンプス, 黄熱*	なし
不活化ワクチン	日本脳炎, インフルエンザ†	DPT, DT	インフルエンザ, HB, HA, HPV, 狂犬病	Hib, PPV, PCV

MR：麻疹風疹混合ワクチン DPT：ジフテリア百日咳破傷風混合ワクチン(三種混合ワクチン)
DT：ジフテリア破傷風混合ワクチン(二種混合ワクチン) Hib：インフルエンザ菌b型ワクチン
PPV：肺炎球菌ポリサッカライドワクチン PCV：肺炎球菌結合型ワクチン HB：B型肝炎ワクチン
HA：A型肝炎ワクチン HPV：ヒトパピローマウイルスワクチン

*国際感染症, 指定地域に行くときは接種

†65歳以上の人, 60歳以上の基礎疾患のある人は2類定期接種

痘, ムンプス, 風疹, B型肝炎, A型肝炎, インフルエンザ, インフルエンザ菌b型:Hib, 肺炎球菌, ヒトパピローマウイルス:HPV)であり, ワクチン予防可能疾患と呼ばれている。

また, 現在ワクチンの開発が待たれている代表的な疾患・病原体は, マラリア, ヒト免疫不全ウイルス(HIV), デング熱, C型肝炎ウイルス, サイトメガロウイルスなどである。

生ワクチン・不活化ワクチンと免疫応答

ワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがある(表4)。生ワクチンとは, 生きた病原体を種々の細胞で継代培養することで病原性を減弱させたワクチンである。接種後体内で増殖し, 抗体などの液性免疫だけではなく, キラーT細胞を含む特異的細胞性免疫を誘導する。感染からの回復に特異的細胞性免疫が必須である麻疹や水痘では, 生ワクチンを接種する。一般に1回の接種で免疫を誘導できるが, 流行を排除するためには2回接種が必要である。

不活化ワクチンとは, ウイルス粒子をホルマリン等の処理により感染性を消失させたり, ウイルス構成タンパクを精製したり, 細菌毒素を無毒化したり, 細菌構成タンパクを精製して作製したワクチンである。接種した局所で樹状細胞が抗原(ワクチン)を認識し, 免疫の誘導が行われる。DPT

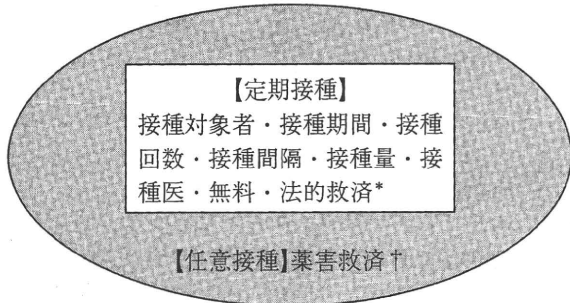
ワクチン, HB ワクチン, HPV ワクチンなどには, 免疫誘導を高めるためにアジュバント(免疫賦活物質)が含まれている。免疫記憶を誘導する(プライミング)ためには, 3~8週間間隔で2または3回接種することが必要であり, プライミングで誘導された免疫を高めるためには, 6ヵ月間以上の間隔を空けて1回追加接種する(ブースター)ことが必要である⁴⁾。プライミングにより認められる免疫応答が一次免疫応答, ブースターにより認められる免疫応答が二次免疫応答である。接種前の抗体が陰性でも, 1回の接種により短期間に抗体価の上昇を認めた場合は二次免疫応答であり, 免疫記憶があったことを示している。

腸管で増殖するポリオ生ワクチンや, 菌の増殖抑制に細胞性免疫が関係しているBCGは, 免疫誘導に移行抗体の影響を受けないが, 免疫誘導に体内での増殖が必須な麻疹, 水痘, 風疹などの生ワクチンでは, 高い移行抗体が存在すると効果的な免疫が誘導されない。多くの子どもでこれらの疾患に対する移行抗体が消失するのは1歳である⁵⁾。流行時を除き, 麻疹ワクチン, 風疹ワクチン, 水痘ワクチンなどは1歳以降の接種が勧められている。

不活化ワクチンは移行抗体の影響を受けないワクチンであり, 複数回接種して免疫をプライミングする必要があるため, 移行抗体が消失する前から接種が開始される。なお, Hibや肺炎球菌などの莢膜ポリサッカライドを抗原とするワクチン

薬事法：ワクチンの承認

予防接種法：対象疾患の指定，接種方法の指定



任意接種：定期接種の枠を外れた接種，有料，成人も接種は可能

図1 定期接種と任意接種

*市町村へ書類を提出し審議が行われた後，厚生労働省に書類が送られ再審議される。

†本人が医薬品医療機器総合機構に書類を提出し，審議される。

は，T細胞の免疫記憶を誘導させるために，ポリサッカライドにキャリアー蛋白を結合させている（結合型ワクチン）。なお，肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPV）はT細胞の記憶が誘導されず，直接B細胞を刺激するため抗体の持続期間は短期間であり，5年ごとの接種が勧められている。

定期接種と任意接種

日本では，予防接種法により多くの人にワクチン接種が必要な対象疾患を定め，対象疾患に指定されたワクチンが定期接種として公費負担で接種されている⁶⁾。多くはVPDの項で述べたカテゴリー①および②の疾患である。一方先進国の多くは，VPDカテゴリー③までの疾患を定期接種対象疾患とし，公費で接種している。日本は公費負担で接種するワクチンの種類が少ない国である⁷⁾。

定期接種には，対象疾患，接種対象者，接種間隔，接種回数などが規定されており，この枠を外れて行われるワクチンが任意接種である（図1）。「任意接種＝受けなくてもいいワクチン」と考える人もいるが，いずれも有効なワクチンであり，多くの人々が接種を受けている国では集団免疫の効果で流行が抑制されている。現在日本ではほとんど流

行が認められていないA型肝炎を除き，いずれも受けることが勧められるワクチンである。

ワクチンによる重篤な副反応出現時の被害救済は，定期接種においては予防接種法に，任意接種においては薬事法に基づき救済される⁸⁾。予防接種法に基づく救済は，市町村を通して厚生労働省に，任意接種に対する救済は，個人がかかりつけ医の協力を得て医薬品医療機器総合機構に書類を提出することになっている。

ワクチンによる流行時対策

ワクチンの効果に，感染症が流行したとき感受性者に急いで接種すれば流行拡大を阻止する効果がある。流行時には，発症者と接触した感受性者だけではなく，接触していない感受性者も急いでワクチンを受けるべきである。麻疹などのVPDでは，園や学校での流行拡大を抑制するために，未罹患者やワクチンを受けていない人を欠席させる対策も行われている。

接触後の発症予防効果が認められているワクチンは，麻疹ワクチンと水痘ワクチンであり，接触後3日以内に接種すれば発症予防効果がある。病態上，風疹ワクチンも理論的には有効とされているが，ムンプスワクチンでは家族内接触当日に接種しても，十分な発症予防効果は認められていない⁹⁾。ワクチン接種後の免疫誘導時期の違いによると考えられている。なお，細菌感染症における接触後の発症予防対策には，抗生剤が用いられている（化学予防，表1）。

ワクチンによるガン予防

B型肝炎ウイルス（HBV）は肝ガンの，HPV16型および18型は子宮頸ガンの発ガンに関係しているウイルスであり，HBワクチン，HPVワクチン接種により，これらのガンの発症予防が期待されている¹⁰⁾¹¹⁾。世界保健機関は経済状況が許せば，出生児全員にHBVワクチンの3回接種を勧めて

いる。また、先進国の多くは、11～12歳女性を対象にHPV ワクチンの定期接種を行っている。



ま と め

ワクチンは、非流行時だけではなく流行時にお

いても感染症の流行抑制に有効な対策である。日本は先進国のなかでも公費負担により接種できるワクチンの種類が少ない国である。子どもの健康を守るためには、多くのワクチンが定期接種になることが期待される。

文 献

- 1) 庵原俊昭：人から人に感染する感染症の流行対策：現在の麻疹流行を考える。小児保健研究 66 : 720-722, 2007.
- 2) Nokes DJ, Anderson RM : The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 101 : 1-20, 1988.
- 3) Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al : Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : Early findings. *Science* 324 : 1557-1561, 2009.
- 4) Siegrist C : Vaccine immunology. In *Vaccine 5Th eds*. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, and Offit PA, p17-36, Saunders, Philadelphia, 2008.
- 5) Ihara T : The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27 : 3234-3236, 2009.
- 6) 小林一司：わが国の予防接種法。母子保健情報 59 : 7-12, 2009.
- 7) 庵原俊昭：予防接種2008：何が変わり、何が問題か？小児科臨床 61 : 741-747, 2008.
- 8) 神谷 齊：予防接種後健康被害救済制度。母子保健情報 59 : 17-21, 2009.
- 9) 庵原俊昭：ムンプス。小児科 49 : 694-698, 2008.
- 10) 今野 良, 笹川寿之, 福田 敬ほか：日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析。産婦人科治療 97 : 530-542, 2008.
- 11) 岡部信彦：WHO の予防接種戦略。母子保健情報 59 : 22-25, 2009.