

表 4 ウイルス分離と IgM 抗体との関係 (早期腫脹群*)

		IgM 抗体			合計
		陽性	判定保留	陰性	
ウイルス 分離	陽性	6	0	0	6
	陰性	2	0	1	3
合計		8	0	1	9

感度 100%, 特異度 33.3%, 全体一致率 77.8% ($p=0.3333$)

2. 改良品

		IgM 抗体			合計
		陽性	判定保留	陰性	
ウイルス 分離	陽性	6	0	0	6
	陰性	2	0	1	3
合計		8	0	1	9

感度 100%, 特異度 33.3%, 全体一致率 77.8% ($p=0.3333$)

* ワクチン接種後 30 日以内に耳下腺腫脹を認め、分離陽性例はワクチン株を分離。

陰性: <0.8 抗体指数, 判定保留: 0.8~1.2 抗体指数, 陽性: ≥1.2 抗体指数

品ではいずれも特異度が上昇し、感度が低下したが、早期接種群では改良による感度、特異度に変化が認められなかった。

4. 病日による IgM 抗体の推移

ムンプスウイルスが分離されたワクチン未接種群 101 例および後期腫脹群 21 例を対象に、病日ごとの IgM 抗体陽性率および平均抗体価を検討した。ワクチン未接種群では、現行品の IgM 抗体陽性率は第 1 病日 82.6%, 第 2 病日 97.8%, 第 3 病日 100%と病日ごとに上昇し、同時に IgM 平均抗体価も上昇した (表 7)。一方、改良品では第 1 病日および第 2 病日の IgM 抗体陽性率は現行品よりも低率であったが、第 3 病日では全例陽性を示し、IgM 平均抗体価も病日ごとに上昇を認めた。

後期腫脹群においては、ワクチン未接種群のように病日ごとに陽性率が上昇し、IgM 抗体が上昇する傾向は認められなかった。なお、ワクチン未接種群と後期腫脹群の病日ごとの IgM 抗体価を比較すると、現行品においても改良品においても

表 5 ウイルス分離と IgM 抗体との関係 (後期腫脹群*)

		IgM 抗体			合計
		陽性	判定保留	陰性	
ウイルス 分離	陽性	6	1	14	21
	陰性	2	4	20	26
合計		8	5	34	47

感度 28.6%, 特異度 92.3%, 全体一致率 63.8% ($p=0.06635$)

2. 改良品

		IgM 抗体			合計
		陽性	判定保留	陰性	
ウイルス 分離	陽性	1	2	18	21
	陰性	0	0	26	26
合計		1	2	44	47

感度 4.8%, 特異度 100%, 全体一致率 57.4% ($p=0.4468$)

* ワクチン接種後 30 日以上経過して耳下腺腫脹、分離陽性例は野生株を分離。

陰性: <0.8 抗体指数, 判定保留: 0.8~1.2 抗体指数, 陽性: ≥1.2 抗体指数

未接種群のほうが有意に高値であった。

5. ワクチン接種後の期間と IgM 抗体

後期腫脹群 21 例を対象に、ワクチン接種後の期間と IgM 抗体陽性率との関係について検討したが、現行品でも改良品でも接種後の年数と IgM 抗体陽性との間に一定の関係は認められなかった (表 8)。

III. 考 察

ムンプスは極めてまれな脳炎例を除き、持続感染しない急性ウイルス感染症である⁷⁾。一般にムンプス初感染では、血清 IgM 抗体は急性耳下腺腫脹時に検出され、数カ月後には検出されなくなる。しかし、持続感染していないにもかかわらず長期間 IgM 抗体が検出される例が認められることや、健常成人でも IgM 抗体が非特異的に検出されることがあり、臨床経過と一致させるためにムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬の特異度を高めることが求められた^{3~5)}。

ウイルス血清 IgM 抗体測定には、わが国では非

表 6 各群における現行および改良 IgM 抗体検出試薬の感度・特異度・全体一致率

	ワクチン未接種群	ワクチン接種群		
		早期腫脹群*	後期腫脹群†	
現行品	感度 (%)	91.1	100	28.6
	特異度 (%)	81.8	33.3	92.3
	全体一致率 (%)	88.3	77.8	63.8
改良品	感度 (%)	79.2	100	4.8
	特異度 (%)	86.4	33.3	100
	全体一致率 (%)	81.4	77.8	57.4

* ワクチン接種後 30 日以内に耳下腺腫脹.

† ワクチン接種後 1 カ月以上経過して耳下腺腫脹.

表 7 ワクチン歴によるウイルス分離陽性例の病日ごとの IgM 抗体 (抗体指数)

病日	ワクチン未接種群			ワクチン接種後後期腫脹群			p value*
	例数	陽性 (%)	平均 IgM 抗体	例数	陽性	平均 IgM 抗体	
現行品							
1 病日	46	38 (82.6)	7.74±5.12	9	4 (44.4)	2.01±3.12	0.0050
2 病日	46	45 (97.8)	9.53±4.49	9	0 (0)	0.54±0.26	<0.0001
3 病日	7	7 (100)	14.01±0.87	3	2 (66.7)	1.47±1.33	0.0167
5・6 病日	2	2 (100)	13.39±0.48				
改良品							
1 病日	46	32 (69.6)	2.97±2.20	9	1 (11.1)	0.77±1.24	0.0083
2 病日	46	39 (84.8)	3.63±1.88	9	0 (0)	0.18±0.08	<0.0001
3 病日	7	7 (100)	5.14±0.88	3	0 (0)	0.52±0.48	0.0167
5・6 病日	2	2 (100)	4.72±2.16				

* 未接種群と後期腫脹群の平均 IgM 抗体指数の比較 (マンホイットニ検定).

表 8 ムンプスワクチン接種後の期間と IgM 抗体の検出 (後期腫脹群)

接種後の期間	現行品			改良品			合計
	陽性	判定保留	陰性	陽性	判定保留	陰性	
0~1 年	0	0	1	0	0	1	1
2~3 年	4	1	7	1	1	10	12
4~5 年	2	0	3	0	1	4	5
≥6 年	0	0	3	0	0	3	3
合計	6	1	14	1	2	18	21

特異的陽性を減らすためにキャプチャー法 (抗体捕捉法) が広く用いられている⁸⁾. キャプチャー法とは, マイクロプレート上に抗ヒト IgM モノクローナル抗体を固相化し, その上に, 測定する血清, ウイルス抗原, 酵素標識抗ウイルス IgG モノクローナル抗体を, 順次添加して反応させた後洗浄除去し, さらに基質液を加えて発色させた後,

最後に反応停止液を加え, 発色した色調の吸光度をプレートリーダーにて測定し判定する方法である.

今回再検討を行ったデンカ生研ムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬は, このキャプチャー法を用いているが⁶⁾, 一部の成人血清で非特異反応が認められた. 改良を行ううえで問題となったのは, 現

行品のままでカットオフ値を変更するか、または反応させるムンプスウイルス抗原液や酵素標識抗ムンプスウイルス IgG モノクローナル抗体の濃度を変更し、カットオフ値を現行通りにするかであった。デンカ生研製のウイルス IgM 抗体検出試薬は、麻疹、風疹、水痘、サイトメガロウイルスなど広く用いられており、その判定基準はパルボウイルスを除き統一されている。今回のムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬の改良においては、他のウイルスと同一の判定基準にすることを基本に行われた。

今回のムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬改良の主たる目的は特異度を高めることであったが、特異度を高めると感度が低下するため、感度の低下による急性期のムンプス診断に及ぼす影響を少なくすることも求められた。特異度に関しては、唾液からのウイルス分離と IgM 抗体の相関をみると、未接種群における特異度は 81.8% から 86.4% に上昇し、また、現行品で陽性閾値の 2 倍である 2.4 抗体指数までの弱陽性を示した血清 14 検体は、改良品では全検体が判定保留以下となった(表 2)。これらの結果から、現行品で問題となった IgM 抗体持続陽性や一部の健常成人で認められる IgM 抗体弱陽性という現象は、改良により認められなくなると予測され、ムンプス罹患後長期間経過した人では、臨床経過と IgM 抗体結果とが一致すると推察された。

次に改良による感度の低下が、ムンプス IgM 抗体の有無による急性期のムンプス診断に及ぼす影響について検討した。未接種群における病日ごとの IgM 抗体陽性率は、第 1 病日では 82.6% から 69.6% に、第 2 病日では 97.8% から 84.8% に若干低下したが、現行品でも改良品でも第 3 病日になると全例が陽性となった。この結果から、未接種群においては改良品でも第 3 病日以降に血清 IgM 抗体を測定すると、確実に血清診断できると推定され、この感度の低下は臨床上容認できる範囲と推察された。

後期腫脹群においては、ウイルス分離陽性例の IgM 抗体陽性率が現行品の 28.6% から 4.8% に低下したが、特異度は 92.3% から 100% に上昇した(表 5)。この結果から、二次性ワクチン不全例

(secondary vaccine failure : SVF) の多くの例で IgM 抗体が検出されなくなり、後期腫脹群においては IgM 抗体陽性の有無でムンプスの診断は困難であると推察された。また、この結果は、SVF の診断には唾液からのウイルス分離が重要という今までの報告を支持する結果であった^{9,10)}。なお、ワクチン接種早期腫脹群では、改良によっても感度および特異度には変化がなく、今回の改良によっても診断に及ぼす影響は少ないと判断された。

EIA-IgM 抗体は一般に定性的と考えられている¹⁾。今回のムンプスウイルスが分離された未接種群の検討では、現行品でも改良品でも平均抗体価は病日ごとに上昇した。この結果は、EIA-IgM 抗体も定量性があることを示していると推測されたが、今後の検討課題と思われた。なお、後期腫脹群において未接種群のように病日ごとに平均抗体価の上昇が認められなかったのは、IgM 抗体陽性率が低値であったためと推察している。

ムンプスワクチン後の SVF の原因は、免疫の減衰である^{11,12)}。免疫が大きく減衰するとムンプス感染時に体内で増殖するウイルス量が多くなり、血清 IgM 抗体の検出率が高くなると予測し、唾液からムンプスウイルスが分離された症例を対象に、ワクチン接種後の期間と IgM 抗体検出率について検討したが、症例数が少ないためか、現行品においてもワクチン接種後の期間と血清 IgM 抗体検出との間に一定の傾向は認められなかった。

おわりに

ムンプス IgM 抗体検出と臨床経過とを一致させ、麻疹や風疹など他の EIA-IgM 抗体検出試薬と判定基準を統一させることを目的に、ムンプス EIA-IgM 抗体検出試薬の改良が行われた。改良により、現行品で弱陽性の検体はすべて判定保留以下となり、ウイルス分離との相関では、未接種群においては感度が低下し特異度が高まり、後期腫脹群ではほとんどの SVF 例で IgM 抗体が検出されなくなった。以上の結果から、改良品は臨床経過と IgM 抗体の推移がよく相関すると推察された。

本論文の要旨は第 41 回日本小児感染症学会学術集会で発表した。

文 献

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断. 小児科診療 68 : 1992-1999, 2005
- 2) 落合 仁, 他：ワクチン歴によるムンプス発症時の IgM 抗体, IgG 抗体の比較検討. 小児科臨床 60 : 501-506, 2007
- 3) 寺田喜平, 他：ムンプス IgG および IgM 抗体 EIA 測定キットにおける問題点. 臨床とウイルス 31 : S49, 2003
- 4) 内田真哉, 他：健常者及び急性感音性難聴患者の抗ムンプス IgM 抗体陽性率. Audiology Japan 46 : 291-292, 2003
- 5) 小笠原幸裕, 他：ワクチン株によるムンプス髄膜炎後 IgM 抗体が持続陽性を示した一例. 臨床とウイルス 29 : S62, 2001
- 6) デンカ生研：ウイルス抗体 EIA 「生研」ムンプス IgM 及びウイルス抗体 EIA 「生研」ムンプス IgM (II) 添付文書
- 7) Vaheri A, et al : Chronic encephalomyelitis with specific increase intrathecal mumps antibodies. Lancet 25 : 685-688, 1982
- 8) 坂田宏子, 他：Enzyme-immunosorbent assay (ELISA) によるムンプス抗体測定. 臨床とウイルス 12 : 81, 1984
- 9) 庵原俊昭, 他：ムンプス—再感染と vaccine failure. 小児内科 41 : 1012-1016, 2009
- 10) 庵原俊昭：おたふくかぜの再感染と Vaccine Failure の臨床. 臨床とウイルス 36 : 50-54, 2008
- 11) Briss PA, et al : Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population ; Assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. J Infect Dis 169 : 77, 1994
- 12) Hviid A, et al : Mumps. Lancet 371 : 932, 2008

Clinical evaluation of the improved test for the detection of mumps IgM antibodies using with enzyme immunoassay

Toshiaki IHARA¹⁾, Takashi NAKANO¹⁾, Hitoshi OCHIAI²⁾, Masahiro WATANABE³⁾

1) *Department of Pediatrics, Mie National Hospital, National Hospital Organization*

2) *Ochiai Pediatric Clinics*

3) *Suzuka Pediatric Clinics*

Mumps-IgM EIA test has been improved to decrease the incidence of nonspecific positive results and to correlate the detection of serum IgM antibody with the clinical course. The improved mumps-IgM EIA test was evaluated using sera and saliva specimens from 201 individuals with acute parotid swelling. Mumps IgM antibody was not detected in 14 serum samples with the improved test ; these sera measured weakly positive (1.2-2.4 Antibody Indexes) with the present test. Although the detection specificity increased and the sensitivity decreased using the new test in the unvaccinated and vaccinated groups compared to viral isolation from saliva in the acute phase, decreased sensitivity could be acceptable for clinical diagnosis. These results suggested that the new mumps-IgM EIA test might be well correlated with the clinical course.

(受付：2010年6月17日, 受理：2010年12月16日)

* * *

ウイルス感染

—最近の話題—

Recent topics on respiratory viral infection

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター
高病原性感染症部門臨床感染症学研究グループ

江副 浩和 Hirokazu Ezo

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター
高病原性感染症部門臨床感染症学研究グループ特任教授

大石 和徳 Kazunori Oishi

Key words

新型インフルエンザ, 2次性細菌性肺炎, インフルエンザワクチン, 肺炎球菌ワクチン

Summary

2009年にブタ由来パンデミックインフルエンザ(H1N1)を経験した。今後、高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)が他のインフルエンザウイルス間での遺伝子再集合などにより、新たなパンデミックウイルスとして出現することも懸念されている。また、インフル

エンザウイルス感染後の2次性細菌性肺炎の臨床的な意義がクローズアップされ、その発生機序には多様な宿主および微生物側因子が関与していることが明らかとなっている。

はじめに

高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)ウイルスの鳥からヒトへの感染が確認されており、高い致死率を示している。しかしながら、ヒトからヒトへの感染はほとんど報告されておらず、いまだパンデミックには進展していない¹⁾²⁾。また、2009年にはブタ由来インフルエンザ(H1N1)ウイルスによるパンデミックが発生した。その病原性は季節性インフルエンザより強く、1918年のスペインかぜより弱く、1957年のアジ

アカぜ程度と考えられている³⁾⁴⁾。1918年のスペインかぜでは、当時まだ抗生物質がなかったこともあり、その犠牲者の多くは2次性細菌性肺炎によるものであった⁵⁾⁶⁾。今回の2009年パンデミックインフルエンザにおいても、2次性肺炎球菌性肺炎は患者の死亡リスク因子であったとされている⁷⁾。したがって、新型インフルエンザウイルスに対する対策として2次性細菌感染についても十分に検討しなければならない。本稿では、新型インフルエンザウイルスと2次性細菌性肺炎の発症メカ

ニズムについて、新しい知見をもとに概説する。

I 新型インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスは毎年、地域流行、時には世界流行を引き起こす。過去にパンデミックを引き起こしたインフルエンザウイルスはH1N1, H2N2, H3N2亜型である⁸⁾。そのうちH1亜型とH3亜型についてはヒトで感染流行を繰り返しているため、多くのヒトが

免疫を保持している。一方、H2亜型については1957年にパンデミック(アジアかぜ)を引き起こしているが、それ以後流行がみられないので、現在では多くのヒトは免疫を保有していないと考えられる。つまり、H1とH3以外の亜型のウイルスがヒトからヒトへの感染性を獲得した場合には、パンデミックを引き起こす可能性が十分に考えられる。1997年に香港ではじめてヒトへの感染が報告されたH5N1ウイルスは、鳥だけでなくヒトにおいても非常に致死率が高く¹²⁾、世界保健機関(WHO)の報告によると2009年5月までに424人の感染者を確認しており、そのうち半数以上にあたる261人が死亡している。現在までにヒトからヒトへの感染はほとんど報告されていないが、大半のヒトはH5亜型に対する免疫をもっていないため、このウイルスがヒトからヒトへの感染性を獲得した際には、世界中で多くの感染者および犠牲者が出ると予想される。このH5N1ウイルスが新型パンデミックインフルエンザウイルスに進化する可能性は低いという専門家の見方もあるが、インフルエンザウイルス遺伝子の点突然変異や遺伝子再集合により、新しいインフルエンザウイルスが出現するかもしれない。一方、2009年のH1N1ウイルスはヒト、トリ、ブタ由来のインフルエンザウイルスの3遺伝子再集合によって出現したと考えられている⁸⁾。最近になって、このH1N1とH5N1との間でも遺伝子再集合が起こることが試験管内で証明されている。この遺伝子再集合ウイルスのなかには親株よりも高い増殖能を示す株が認められている⁹⁾。H5N1のブタにおける増殖は限定

的とされているが、このようにしてブタから高病原性新型インフルエンザウイルスが出現する可能性は否定できない。したがって、ブタにおける新型インフルエンザウイルス出現の危険性を最小限に留めるために、適切な調査および封じ込め対策が必要である⁹⁾。

II 2次性細菌性肺炎 発症メカニズム

1918年のH1N1ウイルスによるパンデミックでは5,000万人以上の犠牲者が出ており⁸⁾、その主な死因は2次性細菌性肺炎だったことが明らかとなっている⁷⁾¹⁰⁾。2次性細菌性肺炎の起炎菌として黄色ブドウ球菌やインフルエンザ菌などが報告されているが、そのなかでも肺炎球菌による2次感染例が多く報告されている⁷⁾。これまでの研究から、インフルエンザウイルス感染後の肺炎球菌感染を促進する因子として、インフルエンザウイルス感染による気道上皮細胞障害、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性によるシアル酸剥離、炎症性サイトカインによる肺炎球菌受容体であるplatelet-activating factor receptor(PAFR)の発現増強などが報告されていた¹¹⁾。しかしながら、近年の研究から新たにインフルエンザウイルス感染後に誘導されるサイトカイン応答が2次性細菌性肺炎に関与していることが明らかとなっている。

まず、インフルエンザウイルス感染後に誘導されるI型インターフェロン(IFN)が、マクロファージからのCXCケモカイン産生を抑制することで好中球による肺炎球菌のクリアランスが阻

害されるという報告がある¹²⁾。また、IFN- γ が肺胞マクロファージに作用し肺炎球菌に対する貪食機能を抑制することが明らかとなっており¹³⁾、さらにインフルエンザウイルス感染後に誘導されるインターロイキン(IL)-10産生による好中球の機能抑制が2次性肺炎球菌性肺炎に関与しているという報告もある¹⁴⁾。また、natural killer(NK)細胞由来の腫瘍壊死因子(TNF)- α 産生抑制による肺胞マクロファージの貪食機能抑制によって黄色ブドウ球菌のクリアランスが阻害されること¹⁵⁾、さらに、Toll-like receptor(TLR)の脱感作によるマクロファージおよび上皮細胞由来のサイトカイン産生抑制が感染局所への好中球の誘導を阻害すること¹⁶⁾なども、2次性細菌性肺炎の原因として考えられている。このように、2次性細菌性肺炎のメカニズムにはさまざまな宿主および微生物側因子が関与していることが推察される。

III 新型インフルエンザ ウイルスおよび2次性 細菌性感染症対策と予防

新型インフルエンザウイルスに対する対策としては、薬物によらない(non-pharmaceutical)対策と、薬物による(pharmaceutical)対策があり、後者には抗ウイルス薬とワクチンが挙げられる。抗インフルエンザウイルス薬の種類にはイオンチャネル阻害薬とノイラミニダーゼ阻害薬がある。しかしこれらの抗インフルエンザウイルス薬には、耐性のウイルスが出現している。たとえばタミフル耐性のH1N1およびH5N1ウイルスが出現している¹⁷⁾⁻²⁰⁾。

そこで現在、新規のノイラミニダーゼ阻害薬やポリメラーゼ阻害薬の開発が進んでいる^{21)~23)}。また赤血球凝集素(HA)モノクローナル抗体が治療に有効であるという報告もある²⁴⁾。感染予防対策として最も実用性が高いのがワクチンであるが、新型インフルエンザウイルスのワクチン製造には3~6ヵ月かかることから、その間に地球規模で感染が広がるのが懸念される。さらに、ワクチンの製造に必要な鶏卵が不足することも予想されるため、その問題の解決策としてMadin-Darby canine Kidney(MDCK)細胞などの培養細胞でワクチン株を大量培養する方法が使用されている。この方法で製造されたワクチンの免疫原性は、鶏卵で培養した場合と同程度であることが確認されており、わが国でも実際に輸入ワクチンとして承認されている。

また、インフルエンザウイルス感染に合併した2次性細菌性肺炎の対策としては、小児および成人に対する肺炎球菌ワクチン接種が挙げられる²⁵⁾²⁶⁾。最近、われわれは23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種によるわが国の高齢者における肺炎予防効果、肺炎医療費削減効果を報告している²⁶⁾。さらに基礎研究レベルではあるが、将来サイトカインの中和抗体を2次性細菌性肺炎の予防に使用できるかもしれない。マウスを用いた動物実験でインフルエンザウイルス感染後にIFN- γ の中和抗体を投与することで、肺内における菌の増殖を抑制できることが報告されている¹³⁾。

おわりに

新型および季節性インフルエンザウイルス感染をコントロールするために、インフルエンザウイルスの病原性や種間の感染を決定付けている詳細なメカニズムを解明することは必要不可欠である。このメカニズムの解明により、新たな予防法、あるいは治療法が確立されることを期待したい。

文 献

- 1) Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al : Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998 ; 279 : 393-6.
- 2) Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al : Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998 ; 351 : 472-7.
- 3) Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al : Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) ; early findings. *Science* 2009 ; 324 : 1557-61.
- 4) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al : *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009 ; 460 : 1021-5.
- 5) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS : Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza ; implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 962-70.
- 6) Chien YW, Klugman KP, Morens DM : Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2582-3.
- 7) Estenssoro E, Rios FG, Apezteguía C, et al : Pandemic 2009 influenza A in Argentina ; a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 41-8.
- 8) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y : Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009 ; 459 : 931-9.
- 9) Octaviani CP, Ozawa M, Yamada S, et al : High level of genetic compatibility between swine-origin H1N1 and highly pathogenic avian H5N1 influenza viruses. *J Virol* 2010 ; 84 : 10918-22.
- 10) Stiver HG : The threat and prospects for control of an influenza pandemic. *Expert Rev Vaccines* 2004 ; 3 : 35-42.
- 11) McCullers JA : Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006 ; 19 : 571-82.
- 12) Shahangian A, Chow EK, Tian X, et al : Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1910-20.
- 13) Sun K, Metzger DW : Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat Med* 2008 ; 14 : 558-64.
- 14) van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M, et al : IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. *J Immunol* 2004 ; 172 : 7603-9.
- 15) Small CL, Shaler CR, McCormick S, et al : Influenza infection leads to increased susceptibility to subsequent bacterial superinfection by impairing NK cell responses in the lung. *J Immunol* 2010 ; 184 : 2048-56.
- 16) Didierlaurent A, Goulding J, Patel S, et al : Sustained desensitization

- to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 323-9.
- 17) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al : Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir ; descriptive study. *Lancet* 2004 ; 364 : 759-65.
- 18) Poland GA, Jacobson RM, Ovsyanikova IG : Influenza virus resistance to antiviral agents ; a plea for rational use. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1254-6.
- 19) Le QM, Kiso M, Someya K, et al : Avian flu : isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005 ; 437 : 1108.
- 20) de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al : Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2667-72.
- 21) Babu YS, Chand P, Bantia S, et al : BCX-1812 (RWJ-270201) ; discovery of a novel, highly potent, orally active, and selective influenza neuraminidase inhibitor through structure-based drug design. *J Med Chem* 2000 ; 43 : 3482-6.
- 22) Yamashita M, Tomozawa T, Kaku-ta M, et al : CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 186-92.
- 23) Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, et al : *In vitro* and *in vivo* activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 977-81.
- 24) Sui J, Hwang WC, Perez S, et al : Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses. *Nat Struct Mol Biol* 2009 ; 16 : 265-73.
- 25) Madhi SA, Klugman KP : A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004 ; 10 : 811-3.
- 26) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al : Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010 ; 28 : 7063-9.

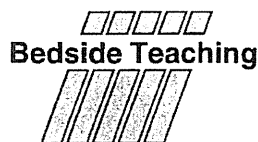
江副 浩和

平成20年 九州大学大学院医科学修士
課程修了

現在, 大阪大学大学院医学系研究科
予防環境医学専攻

専門分野 : 感染症学

E-mail : ezoe@biken.osaka-u.ac.jp



わが国の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの定期接種化は必要か？*

川上 健司¹ 赤沢 学² 大石 和徳³

はじめに

2010年度に入り、厚生労働省は今後の予防接種法改正を目指して、成人用23価ポリサッカライド肺炎球菌ワクチン(polysaccharide pneumococcal vaccine; PPV)を含む9つのワクチンに係るファクトシートをまとめた。その間に、小児ワ

クチンであるHPVワクチン、Hibワクチン、7価肺炎球菌結合型ワクチンの公費助成の方針を決定した。このようなわが国のワクチン行政の変革のなか、PPVの肺炎発症予防に関するエビデンスとその医療経済学的効果の重要性が注目されている。

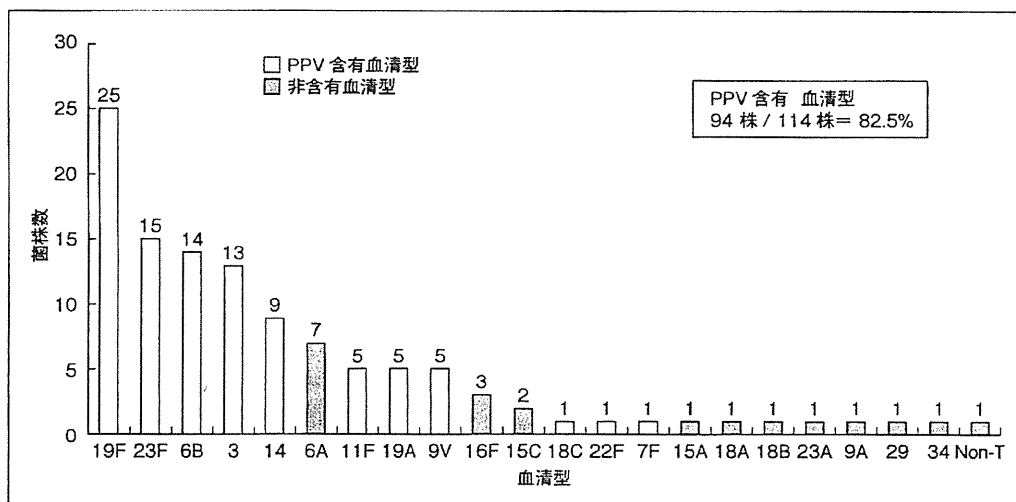


図1 わが国の市中肺炎を起こした肺炎球菌の血清型を23価肺炎球菌ワクチンはどのくらいカバーするのか？(文献¹⁾より引用)

* Is a Universal Vaccination of Pneumococcal Vaccine Required for the Elderly in Japan?

¹ 国立病院機構長崎川棚医療センター呼吸器内科(〒859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005-1) Kenji Kawakami: Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Hospital

² 明治薬科大学公衆衛生・疫学 Manabu Akazawa: Department of Public Health and Epidemiology, Meiji Pharmaceutical University

³ 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター Kazunori Oishi: Research Institute for Microbial Disease, Osaka University

表1 わが国における23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの接種対象者

2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者
(1) 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防(脾臓摘出後の2歳以上の場合のみ保険適用)
(2) 肺炎球菌による感染症の予防
1) 鎌状赤血球疾患,あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
2) 心・呼吸器の慢性疾患,腎不全,肝機能障害,糖尿病,慢性髄液漏などの基礎疾患のある患者
3) 高齢者
4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上余裕のある患者

肺炎球菌ワクチン

PPVは、現在93種類とされている肺炎球菌莢膜血清型のうち、23価を含む多価ワクチンである。肺炎球菌は呼吸器感染症の主な起炎菌であり、敗血症などの侵襲性感染症や肺炎などの表在性感染症を引き起こす。この23価の抗原は、わが国の市中肺炎の82.5%をカバーしていた(図1)¹⁾。したがって、23価ワクチンを用いれば大部分のわが国における肺炎球菌性肺炎の予防に有用と考えられる。

肺炎球菌ワクチンの適応

感染症のワクチンはインフルエンザワクチンなどウイルスに対するものが多数あるが、細菌感染症に対して実用化されているワクチンは未だ少ない。わが国でPPVが実用化されたのは1988年であり長い歴史があるが、保険適用は脾摘出後に限定されていることもあって、大規模な普及には至らなかった。近年、高齢化人口の増加とともに肺炎球菌感染症の予防対策としてPPVが注目されるようになり、現在では年間15万人以上が接種を受けるようになった。PPVの適応について表1に示す。主な接種対象者である65歳以上の高齢者は保険の適用がないため費用が自己負担となり、接種率向上の妨げとなっている。現在、全国の約30%の地方自治体で公費助成制度が実施されていて、65歳以上人口の推定接種率は11%に達している。しかし、この接種率には地方自治体の公費助成制度の有無などによる地域格差が生

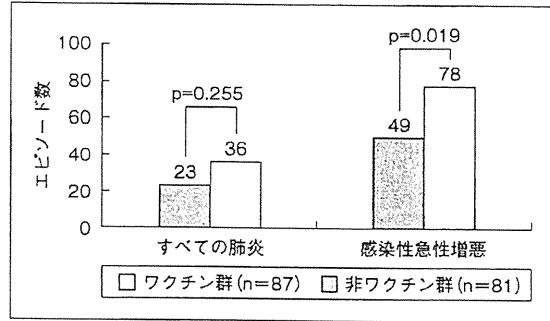


図2 慢性呼吸器疾患を対象としたPPVとインフルエンザワクチン併用接種の効果(文献⁷⁾より引用)

じており、今後は国による地域格差のない公費助成が望ましい状況にある。

副反応と再接種

PPVは比較的副反応が少なく安全なワクチンである。副反応の多くは局所の発赤、腫脹であり、接種した腕全体が腫れることもあるが、現在までわが国において死亡につながる重篤な副反応は報告されていない。本ワクチンの接種後の有効期間は5年とされており、以前は一度接種した後の再接種が認められていなかったことが、ワクチン接種を躊躇させる原因の一つとなっていた。ようやく2009年10月に「65歳以上で最初のPPV接種から5年程度経過した場合に再接種が可能」と厚生労働省が認めた。このことにより、翌2010年くらいからは再接種も始まり、PPVの接種数はさらに増加傾向にある。

PPVの臨床効果について

PPVの侵襲性感染症にしては、古くからその有効性が報告されていた。2008年のWHOのstatement²⁾では「免疫不全のない高齢者において、肺炎球菌ワクチン接種はワクチン血清型による侵襲性感染症を予防する」とされており、近年問題となったインフルエンザ感染との関わりでは「肺炎球菌ワクチンが使われている国々では、インフルエンザ流行時や新型インフルエンザパンデミック時の侵襲性感染症の頻度を減少する」とされている。しかし、表在性感染症である肺炎については「肺炎球菌ワクチン接種後の成人における

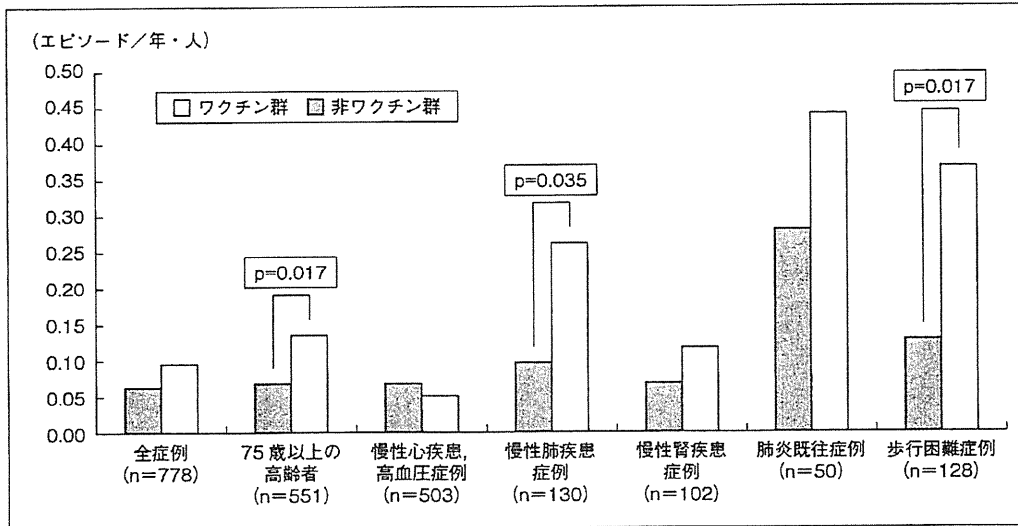


図3 すべての原因による肺炎のエピソード数—症例登録後1年間における比較(階層別)

市中肺炎はその生存率の改善, 呼吸不全の頻度の低下, 入院期間の短縮が認められ, 重症化, 死亡のリスクを軽減する」とされているものの, 肺炎自体を減らすとは認められていなかった. この評価の元となる有効性に対する positive な報告として Fisman³⁾や Jhonstone⁴⁾らの「市中肺炎患者の重症度と死亡のリスクを軽減する」という論文や Alfageme⁵⁾らの「65歳未満の COPD 患者および FEV₁ が 40% 未満の重症 COPD 患者では肺炎を予防する」という論文がある. こういったことから PPV は 2006 年の GOLD では COPD に対して B ランクの推奨をされている. 一方, 肺炎のリスク低下に関する negative なエビデンスとして Jackson⁶⁾らは「成人における全ての肺炎に対する効果が 5 つの無作為比較試験で検討されたが, いずれの試験でも有意な肺炎リスクの低下はみられていない」と報告している.

わが国でのエビデンスとして, 慢性呼吸器疾患を対象とした肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用接種の効果についてわれわれが検討⁷⁾したところ, 肺炎については減少効果を示したが有意差は証明できず, 感染性急性増悪については有意に減少させるという結果であった(図2). 近年, Maruyama⁸⁾らは国内高齢者施設に入所中の高齢者 1,006 人を対象に多施設二重盲検無

作為化プラセボ対照試験を施行し報告した. 対象者は平均 84.8 歳で performance status は平均 2.2, 長期臥床は 10% 前後, ほぼ全例がインフルエンザワクチンを併用していた. この報告では, PPV 接種によってすべての肺炎の予防効果, 肺炎球菌性肺炎の頻度および死亡頻度の減少効果を認めるという効果が証明された. また, われわれは国立病院機構長崎川棚医療センターおよび長崎県東彼杵郡医師会の 10 カ所の開業医をインフルエンザワクチン接種のために受診した 65 歳以上の高齢者 778 人を対象に多施設非盲検無作為比較試験を施行し報告した⁹⁾. 結果は図3に示すとおり, すべての肺炎の減少傾向は認めたものの有意差がなかった. しかし, 階層別では, 75 歳以上の高齢者, 慢性肺疾患, 杖歩行や車椅子乗車を可能な歩行困難症例において有意に肺炎の発症を抑制していた. さらにこの検討では図4に示すように肺炎の医療費についても検討した. ここでは全症例, 75 歳以上の高齢者, 慢性肺疾患, 歩行困難症例において PPV の接種が有意に医療費を抑制するという結果を得た.

PPV の医療費削減効果

予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会(肺炎球菌ワクチン作業部会)は, 2011 年 3 月に

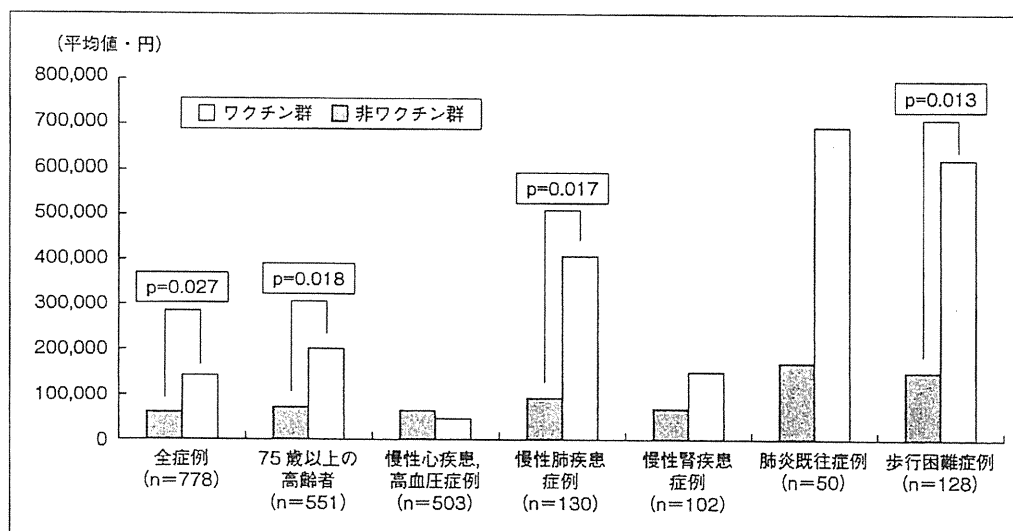


図4 すべての原因による肺炎の医療費総額—症例登録後1年間における比較(階層別)

表2 費用対効果分析結果(65歳コホート)

	一人当たりとして計算 (円, QALY)			コホート全体 174.7万人 (億円, $\times 10,000$ QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	8,264	0	8,264	144	0	144
医療費	146,478	425,486	-279,008	2,559	7,433	-4,874
総費用	154,742	425,486	-270,744	2,703	7,433	-4,730
QALY	4.5470	4.5438	0.0032	794.3609	793.8019	0.5590

感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は4,499億円~5,115億円の削減となる。効果に関しては65歳以上の集団データ⁹⁾を使用して推定した。(文献¹⁰⁾より引用)

PPVに関するファクトシートをまとめた。そのなかで医療経済評価を担当した厚生労働科学研究班は、毎年65歳の方全員にワクチン接種を行い、ワクチン接種の効果が5年間持続すると仮定すると保険医療費全体では毎年5,115億円が削減されるものと推定されると報告している¹⁰⁾。ここで医療経済効果の指標としてQALY(quality adjusted life year)が用いられている。このQALYは単に生存年数の延長だけでなく生活の質を重み付けした指標で、日本語では質調整生存年と表記される。QALYが増えることは基本的に寿命が延びて生活の質が向上することを意味する。表2は医療コストとQALYの関係を示している。この表から、国の65歳コホート(65歳年齢の全人口)、

75歳コホート、85歳コホートに対してPPVはその接種費用が問題にならないほどに医療費を削減する効果があり、しかも高齢者の健康アウトカム(QALY)を改善することが分かる(図5)。また、PPVの医療費削減効果は他の小児ワクチンと比較しても圧倒的に優れていることが示されている¹⁰⁾。

おわりに

わが国のワクチン行政の節目の年にあたり、これまでわが国で蓄積されたPPVの安全性、臨床効果、医療費削減効果のエビデンスが、高齢者に対する地域格差のない公費助成、すなわち定期接種化の実現に繋がることを期待される。

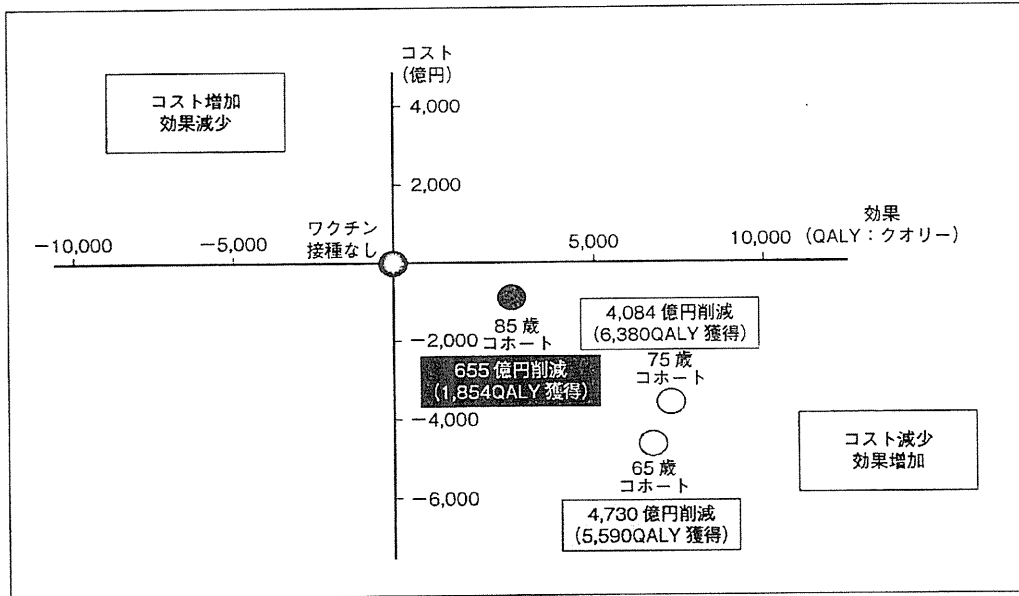


図5 費用対効果(文献¹⁰⁾より引用)

文献

- 1) Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, et al: Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology* 11: 429-436, 2006
- 2) 23-valent Pneumococcal Polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 83: 373-384, 2008
- 3) Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, et al: Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 42: 1093-1101, 2006
- 4) Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, et al: Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 167: 1938-1943, 2007
- 5) Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 61: 189-195, 2006
- 6) Jackson LA, Janoff EN: Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 47: 1328-1338, 2008
- 7) Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, et al: Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 26: 4284-4289, 2008
- 8) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 340: c1004, 2010
- 9) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al: 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
- 10) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会: ワクチン評価に関する小委員会 報告書. 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用), 2011年3月11日

Q

肺炎球菌ワクチンの3回以降接種の可否

23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(ニューモボックス[®]NP)を接種し、5年以降の再接種は国内でも認められているが、10年以降の再々接種、さらに15年以降の接種の可否、副反応についてはいかがか。海外の事情も含めて。

(静岡県 M)

A

米国、英国は23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV 23)の3回以上の複数回接種を推奨するに至っていないが、我が国の平均寿命と肺炎球菌ワクチンの抗体維持期間を考慮すれば、複数回接種は必要と考えられる

現在、我が国では23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPV 23, ニューモボックス[®]NP)の製造販売が承認されている。1988年の薬事承認以来、本ワクチンを再接種・追加接種してはならない旨が添付文書に記載されていたが、2009年10月には初回接種から十分な間隔(5年以上)を確保することで再接種が承認されるに至っている。しかし、10年以降の再々接種、さらに15年以降の接種の可否については、異論のあるところである。

1994年に、米国アラスカ州は侵襲性感染症が高頻度な55歳以上のアラスカ住民に対して6年ごとのPPV 23の接種を推奨した¹⁾。最近になって、Hammitらはこのアラスカ住民に対するPPV 23の初回接種後($n=123$)、2回目接種後($n=121$)、3回目および4回目接種後($n=69$)の3グループにおける主要な5血清型に対する血清型特異的血中抗体の推移、PPV 23接種後の副反応について報告している²⁾。

結果として、血清中血清型特異的IgG濃度は、血清型1を除けば、初回と複数回接種で同等であった。また、血清中血清型特異的オプソニン活性も、血清型6Bにおいて複数回接種で高い以外は、初回と複数回接種で同等

であった。

一方、副反応については、複数回接種において関節痛、易疲労感、頭痛、局所の腫脹、中等度の腕の運動制限が、初回接種より多く認められた(表1)²⁾。しかし、初回接種および複数回接種後30日間における死亡や重篤な副反応は認められていない。

これらの結果から、筆者らは6年以上ごとのPPV 23の反復接種によって、これまで懸念されている複数回接種による低応答は認められず、さらにその安全性も容認できると考えている。

しかし、国内外を通じて未だPPV 23の複数回接種による臨床効果のエビデンスはないのが現状であり、今後の検討が必要である。米国ACIP(Advisory Committee on Immunization Practices, 予防接種勧奨委員会)は65歳以上の免疫能が正常で、肺炎球菌ワクチン接種後5年以上経過し、かつ前回接種が65歳未満であった場合には再接種を推奨しているものの、それ以後の複数回接種については言及していない³⁾。また、2009年にはアラスカ州もACIPの推奨に従って、1回のみ再接種を推奨するとしている⁴⁾。さらに、英国では無脾症、脾機能不全、慢性腎疾患などのハイリスク者では5年ごとの反復接種が

表1 接種回数による23価肺炎球菌ワクチン接種後4日以内の副反応頻度

副反応	初回接種 n=121	2回目接種 n=119	3回あるいは 4回接種 n=69	P 初回接種 との比較
発熱 (37.5℃以上)	4 (3)	7 (6)	3 (4)	0.427
関節痛	24 (20)	45 (38)	3 (4)	0.004
悪寒	7 (6)	15 (13)	9 (13)	0.99
易疲労感	20 (17)	35 (29)	18 (26)	0.019
頭痛	11 (9)	30 (25)	9 (13)	0.014
発赤 (すべての)	22 (18)	24 (20)	15 (22)	0.433
発赤 (4cm以上)	1 (1)	3 (3)	4 (6)	0.133
腫脹 (すべての)	21 (17)	36 (30)	23 (30)	0.006
腫脹 (4cm以上)	2 (2)	3 (3)	2 (3)	0.701
強い腕の痛み	2 (2)	2 (2)	3 (4)	0.829
中等度の腕の運動制限	5 (4)	15 (13)	9 (13)	0.025

()内の数字は%.

(文献²⁾より改変)

推奨されているものの、日常的な再接種は推奨されていない⁵⁾.

すなわち、PPV23の複数回接種の免疫原性、安全性からはその複数回接種は容認できるものの、複数回接種の臨床効果が明確になっていないことから、米国、英国は3回以上の複数回接種を推奨するに至っていないのが現状である。しかし、我が国における平均寿命(男性80歳、女性86歳)と肺炎球菌ワクチンの抗体維持期間を考慮すれば、PPV23の複数回接種は必要と考えられる⁶⁾.

一方、現在我が国においても成人用13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV13)の承認申請が準備中であるが、現時点では成人におけるPCV13の役割は未だ明確ではない⁷⁾。今後、PPV23以外の選択肢としてPCV13が加わることも予想されるが、我が国の高齢者に対する肺炎予防のための肺炎球菌ワクチンは1つであり、現時点で考えられる最善の肺炎予防対策を推進すべきである。

▶文献

- 1) State of Alaska Epidemiology : State of Alaska Epidemiol Bull 10, 1994.
- 2) Hammitt LL, et al : Vaccine 29 : 2287, 2011.
- 3) Center for Disease Control : MMWR 46 (No RR8) : 1, 1997.
- 4) State of Alaska Epidemiology : State of Alaska Epidemiol Bull 24, 2009.
- 5) Immunisation against infectious disease — 'The Green Book' Chapter 25 Pneumococcal < http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_130544.pdf >
- 6) Musher DM, et al : J Infect Dis 201 : 516, 2010.
- 7) Musher DM, et al : Clin Infect Dis 52 : 633, 2011.

▶回答

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター高病原性感染症部門臨床感染症学研究グループ特任教授

大石和徳

Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチン (PCV7) の 一時停止と再開

岡 部 信 彦

金 原 出 版 株 式 会 社



Key words

ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン
(Hib ワクチン)
結合型肺炎球菌 7 価ワクチン (PCV7)
同時接種

Hib ワクチン，肺炎球菌ワクチン (PCV7) の一時停止と再開

おかべのぼひこ
岡部 信彦*

要旨 Hib ワクチン，PCV7 を含むワクチンの同時接種を受けた小児の死亡事例が 2011 年 3 月 2 日から 3 月 4 日までに厚生労働省（以下厚労省）に 4 例報告された。厚労省はこの事例報告を受け、3 月 4 日，両ワクチン接種の一時見合わせを行った。その後 3 月 23 日までに 2010 年 7 月の事例を含み，合計 7 例の乳幼児の死亡例があり，ワクチン接種の中止は 3 月 31 日まで続いた。この間に薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会および第 3 回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催）が開催され，一時中止の継続あるいは再開を巡って議論が行われた。本稿では，Hib ワクチン・PCV7 導入の背景，調査会での議論などについて述べた

I Hib ワクチンおよび PCV7 の導入とその背景

ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンは海外の複数のメーカーで異なった組成のワクチンが産生されており，これらを導入している国は多い。また導入し接種率が高く維持されている国では Hib による侵襲性疾患の減少が明らかになっており，WHO では可能な限り速やかに接種すべきワクチンと位置付けている。国内では 2008 年 12 月より Sanofi-Pasteur 社製の破傷風トキソイド結合型 Hib ワクチン（アクトヒブ®）が販売されるようになり，任意接種ワクチンとして導入された。導入前の 2008 年の Hib 髄膜炎罹患率（5 歳未満人口 10 万人当たり）8.3，推計患者発生数 452 人，Hib 非髄膜炎は同じくそれぞれ 3.8，209 人であった¹⁾。

小児用肺炎球菌ワクチンも，海外の複数のメーカーにより，異なった組成のワクチンが生

産されている。Hib ワクチンと同様に導入している国は増加しており，接種率が高く維持されている国では肺炎球菌感染症の減少が明らかになっており，小児用肺炎球菌ワクチンについても WHO では可能な限り速やかに接種すべきワクチンに位置付けている。国内では 2010 年 2 月より，Pfizer 社製の無毒性変異ジフテリア毒素結合型 7 価ワクチン (PCV7: プレベナー®) が販売されるようになり，任意接種ワクチンとして導入された。導入前の 2008 年の肺炎球菌性髄膜炎罹患率（5 歳未満人口 10 万人当たり）2.9，推計患者発生数 155 人，髄膜炎以外の侵襲感染症は同じくそれぞれ 18.8，1,022 人であったが，血液培養が行われていない菌血症はこれをさらに上回ると考えられている¹⁾。

予防接種に関する厚労省の専門家会議としては，かつては公衆衛生科学審議会予防接種部会で行われていたが，審議会の整理から予防接種部会は廃され健康局長の諮問委員会である予防接種検討部会となっていた。しかし国の議論として予防接種問題をもっと議論すべきとの考え方が強くなり，厚生労働大臣への諮問委員会で

* 国立感染症研究所感染症情報センター
〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

表1 予防接種部会においてさらに検討が必要な課題

<ul style="list-style-type: none"> ・予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方* ・予防接種事業の適正な実施の確保 ・予防接種に関する情報提供のあり方 ・接種費用の負担のあり方 ・予防接種に関する評価・検討組織のあり方 ・ワクチンの研究開発の促進と生産基盤の確保のあり方
--

*Hib

肺炎球菌 (小児用 7 価, 13 価, 23 価)

HPV

水痘

ムンプス

HB (全新生児への接種, 年長者への接種)

第2期におけるDTのDPTへの変更

経口生ポリオワクチンの不活化ワクチンへの切り替え

ある厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会が2010年12月から発足した(部会長:加藤達夫, 部会長代理:筆者)。

予防接種部会においては、「予防接種に関すること全般について審議を行う」とされているが、具体的には新型インフルエンザワクチンの法的位置づけ、日本脳炎ワクチン(ペロ細胞培養由来)の導入と勧奨接種再開などから議論が始まり、今後の議題として表1のようなものがあげられた。具体的な検討内容として、国立感染症研究所、および13の学会の代表から構成される予防接種推進専門協議会(会長・故神谷齊)の協力によって、それぞれのワクチンに関するファクトシートが作られた(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000b23.html>)。さらに予防接種部会の中に、このファクトシートを検討して、わが国における必要性についてまとめる「ワクチン評価に関する小委員会(委員長:筆者)」とその作業チームが作られ、作業がスタートした(作業チームによる各ワクチンの報告書:<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd.html>)。

一方、厚労省においては、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの接種促進を念頭においた情報収集、分析を目的とする予算事業を要

求している中、これに加えてHibワクチン、PCV7についても、予防接種法における定期接種に位置づけることを想定した対応を検討すべきではないかとの質問が部会に対してあり、以下のような意見書がまとめられ、2010年10月6日に、部会長より厚生労働大臣に対して提出された。

① Hib ワクチン、PCV7、HPV ワクチンは、WHO がすべての地域に向けて接種を行うよう勧告を行っており、先進諸国でも実施されているもののわが国では未実施である。

② Hib、肺炎球菌の感染による細菌性髄膜炎で乳幼児が死亡し、HPV 感染による子宮頸がんで死亡する女性も多い。

③ これらのワクチンの有効性・安全性は高い。

④ Hib、肺炎球菌による感染症は、重度の後遺症の発症頻度が高く、これらの菌は、抗菌薬耐性獲得の問題から治療に難渋することがあり、今後この傾向はさらに強まる。

⑤ 加えて、さらにその接種促進に対する国民の要請も高いことから、Hib ワクチン、PCV7、HPV ワクチンは、予防接種法上の定期接種に位置づける方向で検討すべきである。

⑥ なお、本部会においては引き続き、水痘、おたふくかぜ、B型肝炎などその他の疾病・ワクチンも検討を進めるとともに、予防接種に関する評価・検討組織の設置についての議論などを行い、今後の予防接種のあり方について提言をとりまとめることとしたい。

以上の意見書に基づいて、国は子宮頸がん予防(HPV)ワクチン、Hib ワクチン、PCV7は、予防接種法上の定期接種化に向けた検討を行うこととし、2010年11月26日~2011年度末まで、補正予算で対象年齢層に緊急にひととおりの接種を提供し、これらの予防接種を促進するための基金を都道府県に設置し、補正予算において必要な経費を措置する「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金」を制定した。

これにより、多くの自治体が予算措置を行い、HPV ワクチン、Hib ワクチン、PCV7 の定期接種外ではあるがいわゆる公費負担による接種がスタートし、接種を希望する人が急増した。国の事業として行う予防接種であるところから、国は副反応のモニターとして、従来の「副反応報告基準」に基づき、ワクチン接種後に一定の臨床症状を示した時には直接の因果関係の有無にかかわらず速やかに国に「副反応報告」を届けることを医療機関に求めた。これは新型インフルエンザワクチンの副反応届出と同様のシステムであった。

Ⅱ ワクチンの同時接種

Hib ワクチン、PCV7 は、生後 2 カ月から接種が開始になり、接種ワクチンが増えまた接種回数が増加するところから、海外では通常に行われている同時接種についての関心も高まった。日本国内においては、2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種は、医師がとくに必要と認めた場合に行うことができるとされている（厚労省：定期（一類疾病）の予防接種実施要領 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html>）が、一般的ではないところから、日本小児科学会では「予防接種の同時接種に対する考え方」をまとめ、2011 年 1 月 19 日に同学会ホームページ上に掲載した (http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_1101182.pdf)。そこには以下のように記してある。

諸外国においては、同時接種は一般的に行われている医療行為である。とくに乳児期においては、三種混合 (DTP) ワクチン、Hib ワクチン、PCV7 などの重要なワクチン接種が複数回必要である。これらのワクチン接種がようやく可能となった現在、日本の子どもたちをこれらのワクチンで予防できる病気 (vaccine preventable diseases : VPD) から確実に守るため

には、必要なワクチンを適切な時期に適切な回数接種することが重要である。そのためには、日本国内において同時接種をより一般的な医療行為として行っていく必要がある。

① 複数のワクチン (生ワクチンを含む) を同時に接種して、それぞれのワクチンに対する有効性について、お互いのワクチンによる干渉はない。

② 複数のワクチン (生ワクチンを含む) を同時に接種して、それぞれのワクチンの有害事象、副反応の頻度が上がることはない。

③ 同時接種において、接種できるワクチン (生ワクチンを含む) の本数に原則制限はない。また、その利点として、以下の事項があげられる。

① 各ワクチンの接種率が向上する。

② 子どもたちがワクチンで予防される疾患から早期に守られる。

③ 保護者の経済的、時間的負担が軽減する。

④ 医療者の時間的負担が軽減する。

以上より、日本小児科学会は、ワクチンの同時接種は、日本の子どもたちを VPD から守るために必要な医療行為であると考え、としている。

これまでの Hib、肺炎球菌感染症への予防の関心の高まりとこれらの背景状況から、Hib ワクチン、PCV7 接種数は急速に増加した。2010 年においてはいずれも月平均 8,000 接種回数程度であったものが、2011 年 1 月は月間 2 万回接種、2 月は 3 万回接種を超えた。

Ⅲ Hib ワクチン、PCV7 接種後死亡例報告とワクチン接種の一時見合わせ

Hib ワクチン、PCV7 を含むワクチンの同時接種の 1~3 日後の期間に小児の死亡事例が 2011 年 3 月 2 日から 3 月 4 日までに厚労省に 4 例報告された。厚労省はこの事例報告を受け、2011 年 3 月 4 日、両ワクチン接種の一時見合わ

せを行った。その後3月23日までに2010年7月の事例を含み、合計7例の乳幼児の死亡例があり、結果的にワクチン接種の中止は2011年3月31日まで続いた。この間に薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会および第3回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催：座長 松本和則，座長代理：筆者，以下調査会）が、3月8日、3月24日、3月31日の3回開催され、一時中止の継続あるいは再開を巡って議論が行われた。以下に、この時の議論の主な内容を述べるが、この調査会の資料等は厚労省ホームページで公開されており、議事録も最終確認され次第掲載される予定とされている。

3月8日：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shing-i/2r98520000014lko.html>

3月24日：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shing-i/2r9852000001dn2t.html>

3月31日：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shing-i/2r98520000017imb.html>

①. 死亡症例7例について（表2）

調査会では2010年7月の事例を含み合計7例の乳幼児の死亡例について検討を行ったが、すでに2月28日に開催された調査会で2010年11月にアクトヒブ®2回目接種翌日に急性肺水腫（誤嚥の疑い）例が別に公表されている。

7例の内訳として、死亡例は0～2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが2例（うち1例は重症先天性心疾患）、基礎疾患が明確でないものが4例であった。接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が2例、7日後が1例であった。剖検は6例に行われており、誤嚥による呼吸不全1例、急性循環不全1例、乳幼児突然死症候群（sudden infant death syndrome：SIDS）2例、1例は剖検時に得られた咽頭拭い液よりPCRによりヒトメタニューモウイルスが検出されている。

調査会に提出された資料を見る限りにおいては、いずれもワクチン接種との直接的な明確な

因果関係は認められないと判断された。なお定期接種について被害救済が検討される厚労省疾病・障害認定審査会 感染症・予防接種審査分科会においての議論は、本会とは別個に独立した議論が行われる、としている。Hib ワクチン、PCV7は現在のところ定期接種外であるが、定期接種ワクチンとの同時接種の場合は、定期接種ワクチンによる健康被害の可能性として救済を求めることはあり得る。

②. ワクチンの検定結果と品質管理

薬事法上承認されたワクチンは、ロットごとに規定の品質管理が行われているか否かの検定が国立感染症研究所で行われている²⁾。当該ワクチンの検定においても、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に投与されたロットについての試験結果は、すべて変動域内にとどまるものであり、逸脱は認められなかった。またワクチンメーカーにおいても自主検定が行われており、この点についても調査会は当該ワクチンロットについて資料の提出を求めて検討を行ったが、製造工程などについて逸脱は認められなかった。

調査過程で、アクトヒブ®の異物混入問題が発生したが、この異物はシリンジの製造工程で使用されるコンベアの部品の素材であるポリアリルアミドとガラス繊維の混合物子であることが同定され、懸念される安全性の問題は局所刺激程度であり、回収対象ロットが接種された死亡例では異物混入はなかったとも報告されており、死亡症例との関連性はないと結論された。

③. 海外における状況

PCV7については、米国におけるVAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System）のまとめが論文にされており、米国におけるPCV7発売後2年間（2000年3月～2002年2月）の調査では、3,150万回接種で4,154例の有害事象報告があり、うち117例が死亡であり、死亡頻度は10万接種当たり0.37であった。死亡例の73例（62.4%）は原因不明であり、うち