

B 接種が遅れた場合のスケジュール

初回接種の月齢・年齢	接種回数
7~11カ月	初回2回, 追加1回
1歳以上*	1回

図1 Hibワクチンの接種スケジュール  
\* : 米国では12~14カ月は2回接種となっている

## 抗PRP抗体

HibワクチンによってPRPに対する抗体が上昇する。抗PRP抗体は、オプソニン作用により好中球の貪食を促すとともに、補体を活性化することで菌体を殺菌でき、感染防御作用をもつ。発症予防レベルは $0.15\mu\text{g/mL}$ 、長期感染予防レベルは $1.0\mu\text{g/mL}$ と報告されている<sup>5)</sup>。測定方法は、これまで放射線免疫測定法 (radio immunoassay, 以下RIAと略す) で行われてきたが、現在コマーシャルベースでの測定はできない。しかし、研究用に bindazyme antihaemophilus B enzyme immunoassay kit (The Binding Site, Birmingham, UK) が入手可能であり、血清中の抗体測定が可能である。ただし、酵素免疫法であるため、これまでのRIA法を用いた濃度との相関については慎重に評価すべきである。

Ishiwadaらは、この方法を用いてHib重症感染症患児の発症前後の抗PRP抗体を測定し、4歳未満、とくに2歳未満の患児では回復期にも抗体上昇が十分に見られないことを報告している<sup>6)</sup>。また、生後5カ月時にHib髄膜炎に罹患し、1歳時に再度Hib敗血症を呈した症例も報告されている<sup>7)</sup>。抗PRP抗体が発症予防レベルとされた $0.15\mu\text{g/mL}$

以上であっても、 $1.0\mu\text{g/mL}$ 未満の児では、実際に髄膜炎を発症している例が見られており、ワクチンにより十分に抗体価を上昇させる必要がある。

## 接種スケジュール

接種スケジュールを、図1に示す。乳児期早期から見られる重症感染症を予防するためには、生後2カ月から標準的スケジュールで接種することが重要である。Hib髄膜炎は胎盤由来の抗体が減衰する生後4カ月から急増するため、それまでに抗体レベルを上昇させておく必要がある。日本小児科学会のワクチンスケジュールでは、2, 3, 4カ月での接種が推奨されている。追加接種の時期については、わが国のHibワクチン添付文書では、初回接種のおおむね1年後となっている。このスケジュールで行われた日本の臨床試験の成績をみると、追加接種前の抗PRP抗体が長期感染予防レベルである $1.0\mu\text{g/mL}$ に満たない児が40%みられている<sup>8)</sup>。これでは、初回3回接種後の追加接種前に、発症者が出る可能性が懸念されるため、米国で推奨されているスケジュールと同様に1歳になってすぐ (12~15カ月) の追加接種が望まれる。

接種が遅れた場合は、7～11カ月齢では初回接種2回と追加接種1回を行う。この場合も、追加接種は初回接種の1年後まで待つ必要はなく、初回接種後8週が経過していればなるべく早めに接種するほうが望ましいと考える。1歳以上では、1回接種でよいが、米国では生後12～14カ月では2回接種が推奨されており、可能なら2回接種が望まれる。保護者の中には、接種回数が少なくてすむため、1歳以後まで待つという意見が時に見られるが、1歳未満の発症が多い髄膜炎を防ぐためには、不適切な考えであることを理解してもらう必要がある。

### 導入前後の状況

小児細菌性髄膜炎は全数が把握されていないため、全国の患者数や死亡数が正確にわかっていない。私たちは、鹿児島県の小児科医の協力のもと、県内の小児細菌性髄膜炎の全数調査を行っている。2001～2010年の10年間で150人の患者がみられ、原因菌の判明した132人中86人(65%)がHibを原因としていた。Hib髄膜炎の罹患年齢は、中央値が12カ月、1歳未満が49%を占めた。後遺症や合併症をきたした患者は16人(18.6%)、死亡例が2人(2.3%)であった。2007～2009年3年間の鹿児島県5歳未満人口10万あたりHib髄膜炎の罹患率は13.3であった。1道9県の全数サーベイランス調査(厚生労働科研・神谷 齊班長)での平均は7.1であり、鹿児島県のHib髄膜炎罹患率は他県に比べて高いことがわかっている。

鹿児島市では、全国にさきがけて2008年度から3歳以下の乳幼児にHibワクチン費用の公費助成(半額助成)が開始され、公費助成利用率は、2010年12月時点で、2008年度対象者63.1%、2009年度対象者67.4%、2010年度対象者57.2%であった(鹿児島市保健所調査)。2009～2010年にかけて、鹿児島市以外の7市町でも公費補助が開始され、0歳児数で見ると県全体の54%を占め、鹿児島県のHibワクチン接種率は比較的高かったと推

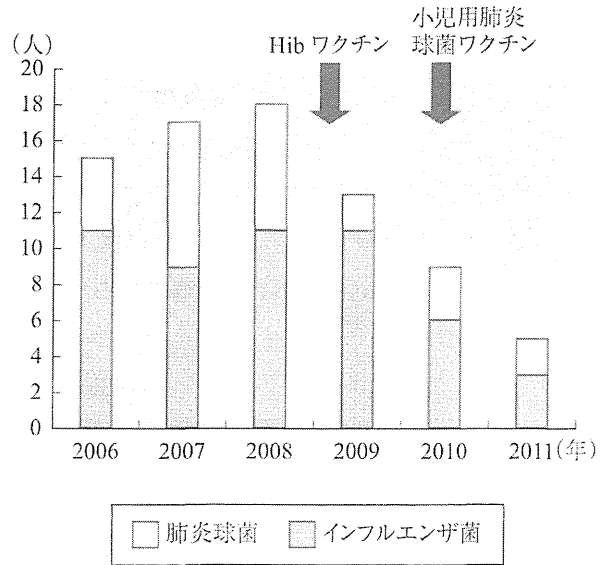


図2 鹿児島県の小児細菌性髄膜炎の原因菌別患者数の推移(2011年は10月現在)

定される。その結果、2009～2010年の県全体の小児細菌性髄膜炎患者数は漸減傾向にあり、とくにHib髄膜炎患者数は、過去4年間の平均10.5人に対して、2010年6人、2011年3人(10月現在)であり、Hib髄膜炎減少の兆しがみられている(図2)。Hibワクチンは保菌を減少させることができるため、伝播を減らすことでワクチン未接種者の感染機会を減らすことができる。海外のある集団では、Hibワクチン接種率30%でHib重症感染症が50%減少、接種率50%では70%減少したという報告もあり<sup>9)</sup>、現段階でのHib髄膜炎減少も十分期待できる。公費補助の広がった2011年には、千葉県・福岡県などいくつかの県でHib重症感染症の減少がみられている(厚生労働科研・庵原俊昭班長・平成23年度第1回班会議)。

### 安全性

2011年3月にHib・肺炎球菌ワクチンの同時接種後の死亡例が6例報告され、接種の一時見合せが行われた。その後の調査により、「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」とされ、4月から接種が再開になったが、保護者の不安は完全には解消されていない。ワクチン接種後の有害事象には接種後たまたまおこる他の病

気（偶発的な疾病の混入、いわゆる紛れ込み事例）が含まれる。今回2～3月に死亡例の報告が相次いだ背景として、全国での公的補助事業により、関連がない有害事象も含めてすべて厚生労働省に報告するよう通知が行われていたことがあげられる。また、両ワクチンの接種者数が、全国的に補助が開始された2011年1月以降急増していたこともある。さらに、この時期が呼吸器ウイルス感染症の多い寒い季節にあっていたことも背景にある。接種再開後の死亡例の報告は2例みられるが、これらも直接的関連はみられていない。接種が進むと今後もこのような例は出てくるため、因果関係について科学的な検証を行うとともに、偶発的な疾病の混入について一般の方々にも理解してもらう必要がある。

Hibワクチンの副反応は、接種部位の硬結・腫脹や一過性の発熱などであり、重篤な副作用はほとんどみられず、安全性はすでに世界で証明されてきた。私たちは日本での安全性を監視するために、鹿児島県の29医療機関の協力のもと、2年間にわたりHibワクチンの重篤な有害事象について前方視的調査を行った<sup>10)</sup>。調査対象の健康被害は、①アナフィラキシー、②脳炎・脳症、③けいれんなどの神経症状、④前記症状に伴う後遺症、⑤肘を越える局所の異常腫脹、⑥全身の発疹やじんま疹、⑦39℃以上の発熱（接種2日以内）、⑧その他入院を必要とする病気とし、観察期間は2週間とした。接種医療機関は、観察期間後、保護者に健康被害の有無を電話などで確認した。最終的な接種例数は11,197例、対象とした有害事象は、76例（0.7%）にみられ、39℃以上の発熱（接種2日以内）がもっとも多く、すべて一過性に軽快した。入院を必要とした例やけいれんなどの神経症状も数例みられたが、すべてワクチンとの直接的関連は認められず、後遺症を残す重篤な健康被害はみられなかった。単独接種群と同時接種群で、対象とした有害事象の頻度を比較したが、同時接種群で発熱にやや高い傾向がみられたものの、有

害事象と同時接種の間に有意な関連は認めなかった（単独接種群0.6%、同時接種群0.8%、 $p=0.11$ ）（鹿児島大学小児科ホームページ疫学研究 <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/>）。今後過密になるワクチンを、スケジュールどおりに接種するにはどうしても同時接種が必要になる。同時接種によって重篤な有害事象が増えたり、免疫効果が落ちることはなく、海外では普通に行われている医療行為であることから、日本でも今後、理解と普及が望まれる。

### 集団保育とHibワクチン

乳幼児の肺炎球菌による髄膜炎・菌血症は、集団保育と密接に関連する。Hibは、ヒト以外の動物には感染せず、環境中にも長い間は生存できないため、感染経路はヒト→ヒト感染だけで、接触・飛沫感染で伝播する。集団保育では、子ども同士の接触が密接になり、乳幼児の感染経路を遮断することは現実的には不可能である。Hib感染症のリスクは、集団保育によって1歳未満で12.3倍、1歳で7.2倍、2歳で3.8倍になると報告されている<sup>11)</sup>。Hibワクチンには保菌を防ぐ効果もあり、英国ではワクチン導入前に4.0%あった保菌率が、0%に低下している<sup>12)</sup>。保菌者の減少で伝播が少なくなり、ワクチンを接種しない人にも間接効果がみられる。また、本人が集団保育を受けなくても、集団保育中の同胞から家庭で容易に伝播することも知られている。実際、集団保育環境が感染に関与したと考えられるHib髄膜炎の同時発症例も報告されている<sup>13)</sup>。集団保育に入る前に、しっかりと免疫をつけて送り出すことが大人の責任であると思う。

### 今後の展望

Hibワクチン公費助成の継続はもちろんであるが、早期の定期接種化が強く望まれる。ワクチンの普及によってどれだけの予防効果がみられるかを評価するために、全国的な細菌性髄膜炎の全数

サーベイランスが必要である。とくに、インフルエンザ菌が分離された場合、それがHibであるのか、それ以外の莢膜型や無莢膜型であるのかを明らかにすることは重要である。残念ながら、現在のわが国の臨床検査では莢膜型bの検査はほとんど行われていない。今後は、莢膜型に基づく確実なサーベイランス体制の構築が全国的に必要である。一方で、偶発的な疾病の混入を含めた有害事象の正確な把握と健康被害の補償も、国の指導によりこれまで以上にしっかりと行っていく必要があると考える。

Hib ワクチンの効果はすぐれているが、海外では一部に vaccine failure の報告がみられており、原因の一つとして莢膜遺伝子 *capb* 領域の3コピー以上の重複が報告されている<sup>14)</sup>。筆者らも、わが国の髄膜炎・菌血症患児から分離されたHibにおいて、すでに *capb* 領域の重複が一部にみられていることを報告した<sup>15)</sup>。今後Hib ワクチンの普及により重複株が選択される可能性もあるため、Hib 分離菌の継続的な分子疫学的監視が必要である。

## 文 献

- 1) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋 周・他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 111:1568-1572, 2007
- 2) 武内 一, 深澤 満: 抗菌薬適正使用のための外来小児科ワーキンググループ: インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性. 日児誌 110:1401-1408, 2006
- 3) Mulholland K, Hilton S, Adegbola R et al.: Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. Lancet 349:1191-1197, 1997
- 4) CDC: Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children--United States, 1998-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51:234-237, 2002
- 5) Kayhty H, Peltola H, Karanko V et al.: The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J

- Infect Dis 147:1100, 1983
- 6) Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J et al.: Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. J Infect Chemother 17:397-400, 2011
  - 7) 成相昭吉, 満田年宏, 石和田稔彦・他: インフルエンザ菌b型による全身感染症を2回発症した乳児例. 日児誌 109:49-53, 2005
  - 8) 富樫武弘: Hib ワクチン. 臨床と微生物 32:511-516, 2005
  - 9) Moulton LH, Chung S, Croll J et al.: Estimation of the indirect effect of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in an American Indian population. Int J Epidemiol 29:753-756, 2000
  - 10) 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 51:1307-1310, 2010
  - 11) Redmond SR, Pichichero ME: *Haemophilus influenzae* type b disease. An epidemiologic study with special reference to day-care centers. JAMA 252:2581-2584, 1984
  - 12) McVernon J, Howard AJ, Slack MP et al.: Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. Epidemiol Infect 132:765-767, 2004
  - 13) 中林玄一, 住田 亮, 嶋大二郎・他: 分子疫学的に同一のBLNAR株インフルエンザ菌で発症した細菌性髄膜炎の2例. 日児誌 111:573-576, 2007
  - 14) Cerquetti M, Cardines R, Ciofi Degli Atti ML et al.: Presence of multiple copies of the capsulation b locus in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains isolated from children with Hib conjugate vaccine failure. J Infect Dis 192:819-823, 2005
  - 15) Ueno K, Nishi J, Imuta N et al.: Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine. Microbiol Immunol 54:160-163, 2010

## 著者連絡先

〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘5-41-3  
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科  
西 順一郎

# Q26

## 結合型肺炎球菌ワクチン

回答：鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
小児科

にし じゅんいちろう  
西 順一郎

### point

- 我が国の5歳未満人口10万人あたりの肺炎球菌髄膜炎の罹患率は2.9、髄膜炎以外の侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の罹患率は21.3であり、肺炎球菌の疾病負担は極めて大きい。
- 小児のIPDの原因菌の約80%は、7価結合型肺炎球菌ワクチン（PCV7）に含まれる血清型であり、我が国でもワクチンの効果が期待される。
- 生後3～4ヵ月から肺炎球菌髄膜炎の頻度が高くなるため、生後2ヵ月から初回免疫を開始し、生後4ヵ月には3回目を終了するスケジュールが理想的である。
- PCV7の安全性は高く、ほかのワクチンとの同時接種でも重篤な有害事象の頻度が高くなることはない。
- PCV7の普及とともに、PCV7に含まれない血清型19Aの増加が予想されており、PCV13の早期導入と定期接種化が望まれる。

### Q

#### 日本の小児の肺炎球菌感染症の現状を教えてください

**A** 肺炎球菌は、髄膜炎の30%、菌血症の80%、気管支肺感染症の9%、細菌性中耳炎の約30%の原因菌となっており、小児の細菌感染症で最も検出頻度の高い細菌です。髄膜炎、菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）（メモ参照）は、特に2歳未満で頻度が高いのが特徴です。

我が国では、髄膜炎や菌血症の患者数が全数調査されておらず、全国の正確な罹患率はわかっていません。これまでいくつかの地域の調査から、5歳未満の肺炎球菌髄膜炎の罹患率は10万人あたり2.5<sup>1)</sup>、IPDは13.5<sup>2)</sup>、

菌血症は30.9<sup>3)</sup>と報告されています。

現在、厚生労働省の班会議で1道9県を対象に全数調査が行われています。2008～2009年の集計によると、5歳未満人口10万人あたりの罹患率は、肺炎球菌髄膜炎が2.9、髄膜炎以外のIPDは21.3でした<sup>4)</sup>。これまでの報告と大きな違いはないようです。我が国の5歳未満人口は約540万人ですから、1年間に髄膜炎患者は157人、菌血症をはじめとするその他のIPDは1,150人みられることとなります。この調査は、無菌的部位から肺炎球菌が検出された症例に限っての調査で

すから、検出されない症例や細菌検査が行われていない症例を含めると、実際の患者数は

もっと多いことが推察されます。

## メモ

### ● 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD)

肺炎球菌は、鼻咽腔に常在しているだけでは症状はみられません。鼻咽腔から血液に侵入し、さらに血行性に臓器に移行して重症感染症を発症します。髄膜炎、菌血症、血行性に起こる肺炎、蜂巣炎など無菌的部位から検出されたものを IPD と呼んでいます。

## TOPICS

月別の発症数をみると、4～6月と11～12月にピークがみられます<sup>4)</sup>。4～6月は、集団保育の開始による保菌者の増加の影響といわれています。11～12月はウイルス感染症の増加により気道の粘膜障害が起こり、保菌株が血中へ侵入する機会が増えるためではないかと推察されます。IPDの頻度は、都道府県による差が大きく、今後ワクチンの効果を評価するためには、各地域での菌血症を含めたサーベイランスが重要だと思います。

## Q

このワクチンは、どのようにして開発されたのでしょうか？

## A

肺炎球菌の莢膜には、90数種類の血清型が存在しますが、そのうち10～15種類が重症感染症の原因となっています。23種類の血清型を標的とした23価肺炎球菌ワクチン (pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23, ニューモバックス<sup>®</sup>) は、1988年に承認され、主に成人に用いられてきましたが、2歳未満児では無効であることが知られていました。

莢膜多糖体抗原はT細胞非依存性であり、成人ではB細胞が反応して抗体をつくることができますが、2歳未満では免疫の未熟性のために、抗体産生がみられません。ところが、莢膜多糖体を蛋白質と結合させてT細胞

依存性にするすることで、2歳未満でも抗体をつくることができることがわかり、インフルエンザ菌b型ワクチンとして初めて応用されました。

7価結合型肺炎球菌ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine: PCV7, プレベナー<sup>®</sup>) も、同様の原理で作成され、7種類の莢膜多糖体とジフテリアトキソイド無毒体 (キャリア蛋白) を結合したワクチンです。アルミニウムがアジュバントとして添加されています。PPSV23と異なり、免疫記憶が維持され、粘膜免疫の誘導も強く、保菌を予防する効果もあります。

## メモ

### ● 莢膜

菌体周囲の多糖体抗原を指します。莢膜が存在すると好中球が貪食しにくくなり、病原因子として重要です。ワクチンにより抗莢膜多糖体抗体がつけられると、オプソニン作用により好中球が貪食しやすくなるとともに、莢膜に結合した抗体が補体を活性化することで菌体が破壊されます。

## Q

### ワクチンが有効な血清型の肺炎球菌の割合はどのくらいですか？

**A** PCV7が有効な血清型は、4、6B、9V、14、18C、19F、23Fの7種類です。厚生労働省班会議で2007～2009年に収集されたIPD由来株の血清型の頻度を図1に示します<sup>4)</sup>。6Bが最も多く、14、19F、23Fがそれに続きます。PCV7に含まれる血清型が

78%を占め、6Bの交差免疫が存在する6Aまで含めると83%を占めており、我が国でもワクチンの効果が期待されます。全国からIPD由来株を集めた千葉らの報告でも、75%がPCV7に含まれる血清型でした<sup>5)</sup>。

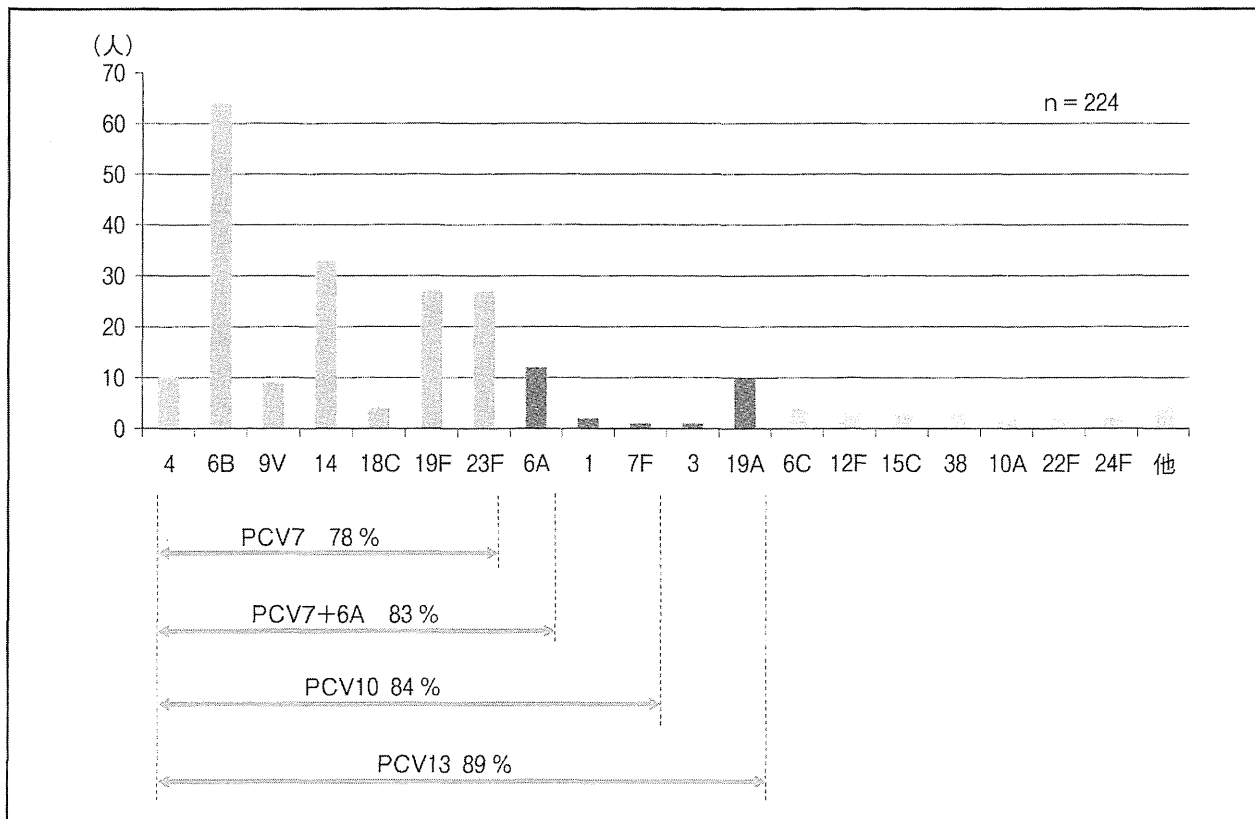


図1 侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型の頻度 (厚生労働省班会議, 2007～2009年, 参考文献4の表を参照して作成)



## いつ頃接種したらいいですか？



生後2ヵ月頃までは、母体から胎盤を通じて移行する莢膜多糖体に対する抗体で守られていますが、その後急速に抗体価が低下します。2歳未満の児は、肺炎球菌に感染しても多糖体抗原に対する抗体を自分でつくることができないため、ワクチンの接種が必要です。図2に、接種スケジュールを示します。生後3～4ヵ月から髄膜炎の頻度が高くなりますので、生後2ヵ月から初回免疫を開始し、生後4ヵ月には3回目を終了する方法が理想的です。また、初回免疫の後抗体

価は次第に減弱するため、1歳になってすぐ(12～15ヵ月)に追加接種が必要です。

もし、接種が遅れてしまったら、図2のような catch up スケジュールに基づいて接種します。初回接種の最後と追加接種の間隔は少なくとも8週あけます。「後で受けたほうが、接種回数が少なくてもすむ」という考えの保護者がみられますが、低年齢ほど重症感染症のリスクが高く、ワクチンの効果は早く受けるほど高いことを啓発する必要があります。

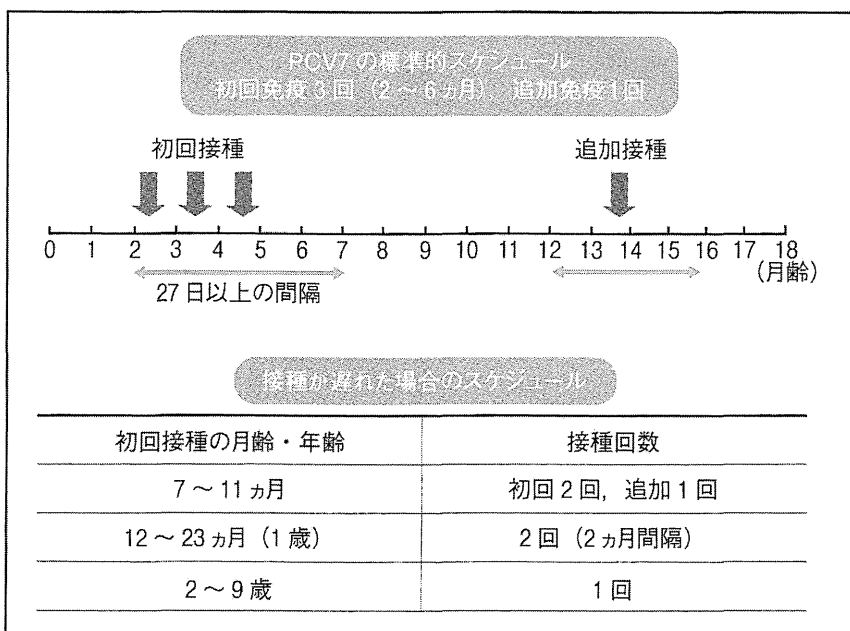


図2 結合型肺炎球菌ワクチンの接種スケジュール



## ワクチンの効果はどのくらいでしょうか？



PCV7は、米国では2000年から開始され、ワクチンに含まれる血清型のIPDは5歳未満では94%以上減少しています<sup>6)</sup>。保菌を防ぐため、伝播が減ることで、ワクチンを接種しない人にも間接効果がみら

れ、高齢者のワクチンタイプの血清型によるIPDも65%減少しています<sup>6)</sup>。ワクチン接種の対象とならない3ヵ月未満の乳児のIPDも減少しています<sup>7)</sup>。ワクチンに含まれない血清型の肺炎球菌には効果がないため、すべて



のIPDでは有効率が下がりますが、それでも5歳未満では76%の減少がみられています<sup>8)</sup>。

肺炎では、2歳未満のすべての入院肺炎症例が39%減少し、肺炎球菌による肺炎は65%減少したという報告があります<sup>9)</sup>。中耳

炎では、すべての中耳炎による受診を8.9%、反復する中耳炎を9.3%、鼓膜換気チューブ挿入を20.1%減少させるというコントロール研究があります。特に薬剤耐性肺炎球菌による繰り返す中耳炎には効果が期待されます。

## Q ワクチンは安全でしょうか？

**A** PCV7の副反応は、接種部位の硬結・腫脹や一過性の発熱などであり、重篤な副作用はほとんどみられず、安全性はすでに世界で証明されてきました。米国では、2000～2002年3,150万接種の安全性調査が行われ、有害事象の頻度はほかのワクチンと同等であることが確認されています<sup>8)</sup>。アナフィラキシーは14例報告され全例生存しています。接種後死亡例が117人報告されていますが、明らかにワクチンと関連のある死亡は1例もありませんでした。原因不明の接種後死亡例の頻度は、10万接種に約0.3人でしたが、偶発的な疾病の混入（紛れ込み事例）によるものと考えられます。

2011年3月にHib・肺炎球菌ワクチンの同時接種後の死亡例が数例報告され、接種の一時見合わせが行われました。その際のPCV7接種に伴う死亡例の頻度は10万接種に0.15人であり、前述の米国での頻度より低いものでした。死亡とワクチンとの直接的で明確な関連はなく、頻度も諸外国での状況と大きな違いがないことから、4月には接種が開始されました。死亡例の報告が相次いだ背景として、全国での公的補助事業により、関連がない有害事象も含めてすべて厚生労働

省に報告するよう通知されていたこと、ワクチン接種者数が補助開始に伴い急増していたこと、ウイルス性気道感染症の多い2～3月にあたっていたことが挙げられます。

私々は、我が国での安全性を監視するために、鹿児島県の29医療機関の協力で、重篤な有害事象について前方視的調査を行いました<sup>10)</sup>。調査対象の健康被害は、

- ① アナフィラキシー
- ② 脳炎・脳症
- ③ 痙攣などの神経症状
- ④ 前記症状に伴う後遺症
- ⑤ 肘を超える局所の異常腫脹
- ⑥ 全身の発疹や蕁麻疹
- ⑦ 39℃以上の発熱（接種2日以内）
- ⑧ その他入院を必要とする病気

とし、観察期間は2週間としました。PCV7接種例数は3,051接種、対象とした有害事象は28例(0.9%)にみられ、39℃以上の発熱が最も多く、すべて一過性に軽快しました。入院を必要とした例が1例みられましたが、ワクチンとの直接的関連はなく、後遺症を残す重篤な健康被害はみられませんでした。



## ほかのワクチンとの同時接種は大丈夫でしょうか？



海外では、DTP、Hib、不活化ポリオ、MMR、水痘などの多くのワクチンとPCV7との同時接種に関して、コントロール研究が行われました。同時接種によって発熱の頻度が若干上昇する傾向がありますが、いずれの研究でも同時接種によって重篤な有害事象の頻度は増えないことが示されています<sup>11~13)</sup>。

田原らは、PCV7を基軸にして、ほかのワクチンとの同時接種の有害事象を505例で検討し、副反応の出現率に有意差はみられなかったことを報告しています<sup>14)</sup>。鹿児島県

における調査でも、単独接種群と同時接種群で対象とした有害事象の頻度を比較しましたが、両群とも0.9%で全く差を認めませんでした<sup>15)</sup>。

今後いっそう過密になるワクチンをスケジュールどおりに接種するには、どうしても同時接種が必要です。同時接種によって重篤な有害事象が増えたり、免疫効果が落ちることはなく、海外では普通に行われている医療行為であることから、我が国でも普及が望まれます。



## 世界で使われている結合型肺炎球菌には、どのようなものがありますか？



ジフテリアトキソイドとは異なるキャリア蛋白を用いたPCV7や9価PCVも、一部の地域で使用されています。また、キャリア蛋白としてインフルエンザ菌のD蛋白を使用した10価の結合型肺炎球菌ワクチンも使用されています。これは、中耳炎や肺炎の原因として頻度の高い無莢膜型インフルエンザ菌への効果が同時に期待されています。

米国ではすでに、13価結合型肺炎球菌ワク

チン(PCV13)が使用されています。PCV7の普及の後、PCV7に含まれない血清型のIPDが増加しました。特に19Aの増加が顕著で、5歳未満のIPDの原因菌の43%を占めたため<sup>16)</sup>、19Aを含むPCV13の効果が期待されています。図1に示すように、ワクチン普及前の我が国でもすでに19Aが4%みられています<sup>4)</sup>。我が国でもPCV13が導入されると現時点で89%の株に効果が出ることになり、早期の導入が待たれます。



## 肺炎球菌感染症のハイリスク者への接種は、どうすればよいでしょうか？



IPDのハイリスク者としては、先天的あるいは後天的無脾症や脾機能障害の患児が有名ですが、ほかに補体欠損症などの先天性免疫不全、慢性心疾患、慢性肺疾患、ネフローゼ症候群を含む慢性腎疾患、糖尿病

なども罹患しやすいとされています。これまでに、2歳以上の無脾症患者にはPPSV23の接種が推奨されてきましたが、PCV7が導入されるようになり、両ワクチンの使い分けが問題になります。

表1 肺炎球菌感染症のハイリスク者に対するPCV13とPPSV23の接種

年齢	接種スケジュール
2歳未満	PCV13を通常どおり接種
2～5歳	① PCV13 2回（8週間隔）（2歳未満でPCV13を接種していない者） 2歳未満でPCV7を1～3回接種者は1回 ② PPSV23 1回（最後のPCV13から8週後） ③ PPSV23 1回追加（5年後）*
6～18歳	① PCV13 1回（2歳未満でPCV13を接種していない者） ② PPSV23 1回（PCV7から8週後） ③ PPSV23 1回追加（5年後）*

\* PPSV23の再接種は、機能的または解剖学的な無脾症と鎌状赤血球症の患児に推奨されており、慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病などのハイリスク者には推奨されていない。

米国予防接種諮問委員会（ACIP）は現在、2歳以上のハイリスク者には、PCV13を先に接種し、その後PPSV23を接種することを推奨しています<sup>16)</sup>。表1に接種スケジュールを示しますが、我が国ではまだPCV13が


使用できないため、代わりにPCV7を代用して計画すればよいと思います。なお、待機的な摘脾手術では術前2週間前までに、PCVやPPSV23の接種を終了することが望まれます。

## Q 集団保育で肺炎球菌感染症のリスクは上がりますか？

A 乳幼児のIPDは、集団保育と密接に関連しています。肺炎球菌は、乳幼児の20～40%、成人の10%の鼻咽腔に常在し、ヒト以外の動物には感染せず、また環境中にも長い間は生存できないため、感染経路はヒト-ヒト感染だけです。飛沫感染や接触感染で伝播するため、集団保育で乳幼児の感染経

路を遮断することは不可能です。肺炎球菌の鼻咽腔保菌率は、集団保育に入ると急激に増加することが知られています<sup>17)</sup>。また、本人が集団保育を受けなくても、集団保育中の同胞から家庭で容易に伝播します。集団保育に入る前には、しっかりと免疫をつけて送り出すことが大人の責任だと思います。

ここだけは  
気を付けたい



最近の研究で、特定の血清型の肺炎球菌をすでに保菌していた児にPCV7を接種しても、その血清型に対する抗体だけが上昇しないという現象が報告されています<sup>18)</sup>。そのほかの血清型には正常な抗体上昇がみられるため、保菌によってその血清型にだけアネルギー（免疫不応）の状態になることが推測されています。したがって、保菌する前に早めにワクチンを接種することが必要です。

## [文 献]

- 1) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷 齊 他: わが国における全身型 Hib (Haemophilus Influenza B 型) 感染とワクチン導入の必要性 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 (3) : 209-214, 1998
- 2) Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I et al : The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). J Infect 57 (6) : 455-458, 2008
- 3) 坂田 宏: 小児における Streptococcus pneumoniae 菌血症の臨床疫学的検討. 感染症学雑誌 79 (1) : 1-6, 2005
- 4) 神谷 齊 (研究者代表者): 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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. 平成 19 年度~平成 21 年度 総合研究報告書, pp30-42, 2010
- 5) 千葉菜穂子: わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. 日本化学療法学会雑誌 59 (6) : 561-572, 2011
- 6) Centers for Disease Control and Prevention (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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54 (36) : 893-897, 2005
- 7) Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR et al : Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 295 (14) : 1668-1674, 2006
- 8) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al : Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 201 (1) : 32-41, 2010
- 9) Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG et al : Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA : a time-series analysis. Lancet 369 (9568) : 1179-1186, 2007
- 10) 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
- 11) Olivier C, Belohradsky BH, Stojanov S et al : Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. Vaccine 26 (25) : 3142-3152, 2008
- 12) Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P : Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). Vaccine 25 (12) : 2194-2212, 2007
- 13) Black S, Friedland LR, Schuind A et al : Immunogenicity and safety of a combined DTaP-IPV vaccine compared with separate DTaP and IPV vaccines when administered as pre-school booster doses with a second dose of MMR vaccine to healthy children aged 4-6 years. Vaccine 24 (35-36) : 6163-6171, 2006
- 14) 田原卓浩, 金子淳子, 河村一郎 他: ワクチン同時接種による安全性の検討 肺炎球菌結合型ワクチン (PCV 7) を基軸とした組み合わせの調査. 外来小児科 14 (2) : 217-221, 2011
- 15) 鹿児島大学小児科ホームページ (疫学研究)  
<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/>
- 16) Nuorti JP, Whitney CG : Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) . MMWR Recomm Rep 59 (RR-11) : 1-18, 2010
- 17) 武内 一, 山上佳代子, 嶋田 聡: 保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化 Hib 抗体測定結果にも言及して. 小児感染免疫 19 (4) : 399-403, 2007
- 18) Dagan R, Givon-Lavi N, Greenberg D et al : Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. J Infect Dis 201 (10) : 1570-1579, 2010



