

IV. 研究成果の刊行物・別刷

臨床感染症 ブックレット

The Booklet
of Clinical
Infectious Disease

8

●ゲスト編集

上原由紀 順天堂大学大学院医学研究科
感染制御科学/総合診療科准教授

●編集委員

前崎繁文 埼玉医科大学感染症科・感染制御科教授

大曲貴夫 国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター長

[テーマ]

感染症の予防や制御に 必要なことを実践する

文光堂

2. 小児へのワクチンと予防接種

伊藤健太・宮入 烈

① 予防接種の役割

予防接種の主な役割は以下にあげる3つである。

1. 個人を感染症から守ること

VPD (vaccine preventable disease) とは、ワクチンで予防可能な疾患の総称である。WHO (World Health Organization) の報告では、世界では現在でも VPD で年間約 150 万人の小児が死亡しているとされている。“Red Book”¹⁾には米国でのワクチンによる当該疾病罹患数の減少率が記載されている(表 1)。本邦においても、臨床の現場で予防接種の効果は、たとえば Hib や PCV の公費負担が開始されてからの細菌性髄膜炎の罹患者の減少などで感じることができる²⁾(表 1, 2)。



メモ

本項で使用する略語

DT=diphtheria, tetanus, DTP=diphtheria, tetanus, pertussis, HBV=hepatitis B virus, Hib=*Haemophilus influenzae* b, HPV=human papillomavirus vaccine, IPV=inactivated Poliovirus vaccine, MMR=Measles, Mumps, Rubella, MR=Measles, Rubella, OPV=oral Polio vaccine, PCV=Pneumococcal conjugate vaccine, PPSV=Pneumococcal polysaccharide vaccine, RV=rotavirus, VZV=varicella-zoster virus.

2. 集団を感染症から守ること

予防接種により免疫を獲得した人の割合が集団のなかで一定レベルを超えた場合、接種した個人以外の人を守られる集団免疫 (herd immunity) が成立する。表 3 にそれぞれの疾患における基本再生産数と集団免疫率を示す³⁾。また予防接種(特に生ワクチン)が禁忌とされている免疫抑制状態児に対して herd immunity でその疾病から守ろうとする戦略を“cocoon strategy”という。たとえば水痘ワクチンがユニバーサル(すべての人に対する)接種である米国では年間発症率が 1 万人程度と減少してきている水痘であるが、日本においては水痘ワクチン接種率が 30~40%で、いまだに年間 100 万人程度発症しているとされ、cocoon strategy が満足になされているとはいえないのが現状である。

3. 感染症を根絶すること

1980 年に WHO にて天然痘の根絶宣言がなされたように、病原体がヒトのみを宿主とする場合、ワクチンには社会からその感染症自体を根絶する力がある。世界的に現在 WHO によりポリオの根絶を目指して包括的な活動がなされているものの、パキスタン、アフガニスタン、ナイジェリアなどで野生株の流行が認められる。本邦においては 2008 年の大

感染症の予防を
実践する

集団免疫を
実現する

個人を
守る

集団を
守る

感染症を
根絶する

ワクチン
接種

93

- ▶ 予防接種には個人を感染症から守る力がある.
- ▶ 予防接種には集団を感染症から守る力がある.
- ▶ 予防接種には感染症を根絶する力がある.

表1 米国における20世紀における年間罹患数と、2010年報告症例数との比較

疾患	20世紀の年間罹患数*1	2010年報告症例数*2	減少率(%)
天然痘	29,005	0	100
ジフテリア	21,053	0	100
麻疹	530,217	63	> 99
おたふくかぜ	162,344	2,612	98
百日咳	200,752	27,550	86
麻痺型ポリオ	16,316	0	100
風疹	47,745	5	> 99
先天性風疹症候群	152	0	100
破傷風	580	26	96
<i>Haemophilus influenzae</i>	20,000	246*3	99

*1: Roush SW, Murphy TV: Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable disease in the United States. JAMA 298 (18): 2155-2163, 2007より引用
 *2: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60 (32): 1088-1101, 2011より引用
 *3: 23例がtype bで223例は血清型不明。(American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed, 2012より引用・改変)

表2 日本での2011年における侵襲性細菌感染症の減少率

侵襲性感染症	罹患率(5歳未満人口10万人当たり)		
	3年間*の罹患率	2011年	減少率(%)
Hib 髄膜炎	7.7	3.3	57.1
Hib 非髄膜炎	5.1	2.8	45.1
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25.0
肺炎球菌非髄膜炎	22.0	14.9	32.3

*: 2008~2010年。(国立感染症研究所: 病原微生物検出情報(IASR) 33: 71-72, 2012より引用・改変)

表3 おおよその基本再生産数(R_0)と、集団免疫率(H)*

感染症	基本再生産数(R_0)	集団免疫率(H)
ジフテリア	6~7	83~85
インフルエンザ	1.4~4	30~75
麻疹	12~18	92~94
おたふくかぜ	4~7	75~86
百日咳	5~17	92~94
ポリオ	2~20	50~95
風疹	6~7	83~85
天然痘	5~7	80~85

* 1人の感染者が周囲のその感染症に対する免疫をもたない人(感受性者)に感染させる数が基本再生産数(basic reproduction number: R_0)である。この数字が1より大きければその感染は拡大傾向であり、1より低ければ感染は終息に向かう。基本再生産数から herd immunity を獲得するのに必要な集団免疫率(H)は、 $H = 1 - 1/R_0$ で近似される。

それぞれの数字はあくまでも概算であって、各地域の流行状況、ワクチン接種状況などを完全に反映するものではない。(Plotkin SA et al: Vaccines: Expert consult, 6th ed, Elsevier, 2013より引用・改変)

- ▶ 本邦では麻疹の排除を目標としている。
- ▶ 予防接種には医療費を削減する力がある。

流行をきっかけに「麻疹に関する特定感染症予防指針」⁴⁾に基づき、麻疹は5類感染症定点把握疾患から全数把握疾患となり、予防接種の励行を行った結果、接種率は2011年には95%以上を達成し、実際に患者数も激減している。2012年度は国内麻疹排除の目標年として努力した結果、現在流行が認められるのは主に輸入例であり、流行するのは予防接種をしていない成人などが中心となってきている。

4. 医療費の削減

予防接種による費用対効果は増分便益費用比で表され、その比が1を超えれば社会的に利益になると考えられる。米国で小児に対するDTP、DT、Hib、IPV、MMR、HBV、水痘の7種類のワクチンを小児にユニバーサル接種することにより、年間約433億ドルの社会的費用が削減され、増分便益費用比は16.5だったと報告されている⁵⁾。日本においても、たとえば水痘をユニバーサル接種とした場合の増分便益費用比は4以上といわれている⁶⁾。



増分便益費用比

疾病罹患時、副反応出現時の治療費などの直接医療費、ワクチン代、技術料、管理費などの予防接種そのものにかかる費用、さらに家族が疾病罹患時に休むことによる経済的な損失、後遺症、死亡による社会的な損失などの間接医療費をユニバーサル接種した場合にかかる便益とかかる費用に分け、比に表したもの。

② 予防接種スケジュールを立てるには

近年新しく本邦に導入されたワクチンは多く、日々知識の更新が必要な状況にある。予防接種スケジュールを考えるうえで最低限知っておくべき新規導入ワクチン、また各々の特徴について簡単に述べる。なお接種年齢、接種間隔などの情報は各添付文書を参照されたい。

1. 近年新しく導入されたワクチン

a. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン(サーバリックス[®]、ガーダシル[®])

本邦では子宮頸がんが年間7,000人に発症し、2,500名が死亡しているとされている。HPVワクチンには子宮頸がんの原因のおよそ70%となっているとされる16、18型に対する2価ワクチン(HPV2)と、それに尖圭コンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症(RRP)の原因となる6、11型を加えた4価ワクチン(HPV4)がある。それぞれ2009年、2011年に発売されている。HPVは感染からがん化までおよそ10年程度必要とされており、主たる接種対象は性活動が活発となる前の11~13歳女児である。子宮頸がんの原因として16、18

麻疹の排除を目標とする

麻疹の排除を目標とする

麻疹の排除を目標とする

感染症の予防を実践する

ワクチン接種の重要性

ワクチン接種の重要性

- ▶ HPV ワクチン接種だけでなく、子宮頸がん検診も非常に重要である。
- ▶ ロタテック[®]、ロタリックス[®] 両者の有効性の違いは現在認められていない。
- ▶ 本邦で VAPP の危険性のない IPV が 2012 年 9 月に定期接種に導入された。

型は 70%しかカバーしておらず、ワクチン接種だけでなく子宮頸がん検診（本邦では受診率 20%程度とされている）の重要性の指導が不可欠である。HPV4 に関しては米国では 2011 年から 11~12 歳男児にもユニバーサル接種されており、尖圭コンジローマ予防だけでなく男性性器関連がん、咽頭・喉頭がんの予防が考慮された背景がある。日本では男性に対する適応はまだない。両者ともに接種時の痛みが強いことが知られており失神の危険性が高いとされていて、転倒予防として接種後 30 分間の安静が求められている。



2013 年 6 月 14 日に厚生労働省より、平成 25 年度第 2 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 25 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）において、ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的にみられたことから、同副反応の発生頻度などがより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではないとする勧告が出されている。

b. ロタウイルスワクチン（ロタリックス[®]、ロタテック[®]）

ロタウイルスは乳幼児の感染性胃腸炎のなかで最も多くみられる原因ウイルスであり、先進国、発展途上国の関係なく流行はみられ、本邦においても年間総患者数は 80 万人に及び、数万人の入院と数名の死亡例が報告されている。ロタウイルスは再感染も認めるものの初回感染後は感染率が低下し、かつ不顕性化したり重症化が防げることがわかっている。第 1 世代のロタウイルスワクチンは 1998 年に RotaShield[®] が認可されたが、接種後 4~10 ヵ月の乳児に通常の 20 倍程度の発症率で腸重積が認められたこともあり、販売が中止された。しかし同時に生後 60 日未満に初回接種を受けていれば腸重積の危険性が低いとわかり、現在採用されている第 2 世代ワクチンのロタリックス[®]、ロタテック[®] は 1 回目を 15 週未満に接種するようにしている。両者の違いは単価ワクチン（RV1=ロタリックス[®]）と 5 価ワクチン（RV5=ロタテック[®]）であるが、その有効性に明らかな違いは認められていない。

c. 不活化ポリオワクチン（イモバックスポリオ[®]）

日本では 1960 年のポリオ大流行をきっかけにカナダ、旧ソビエト連邦から生ワクチンである OPV を緊急輸入したことで流行が終息し、国産体制がしかれ、定期接種として各地域で接種がなされてきた。そのなかで IPV が導入された経緯には、OPV によるワクチン関連麻痺型ポリオ（vaccine associated paralytic polio : VAPP）の発症の危険性が依然なくなならないということ、流行国が隣接していないこと、抗体保有率が保たれていることなどの背景があり、2012 年 9 月 1 日をもって、定期接種の枠組みのなかで IPV が OPV にとって代わった。

IPV 接種スケジュールはそれまでのポリオに関する予防接種歴によって変わり、① OPV2 回接種→IPV 必要なし、② OPV1 回接種→IPV3 回接種、③ OPV 接種なし、かつ

- ▶ 4種混合ワクチンには世界で初めてセービン株を用いた不活化ポリオワクチンが含まれている。
- ▶ 2013年4月1日から Hib, PCV, HPV は定期接種となった。
- ▶ キャッチアップスケジュールは各状況に合わせて立てる必要がある。

DTP を最低1回でも接種→IPV4回接種 (IPV が定期接種化される前に個人で輸入 IPV を任意接種していた場合はその回数と合わせて4回になるように IPV を接種する), ④ 2012年11月1日以降で DTP および, IPV を接種していない→4種混合ワクチンを接種, となる。



不活化ポリオワクチンの名称について

IPV は 1955 年に Salk が開発し, 承認され実用可能になった。野生株をホルマリンなどで不活化して、開発者の名前から, ソーク株由来ワクチンとよんできた。一方 OPV は, Sabin が 1961 年に継代を行うことで弱毒化に成功したポリオウイルスが実用化されセービン株由来ワクチンとよばれている。つまり今までは IPV はソーク株由来ワクチン, OPV はセービン株由来ワクチンとよばれてきたわけであるが, 4種混合ワクチンに含まれている不活化ポリオワクチンはセービン株由来ワクチンである。背景として今後ポリオは根絶が望まれているウイルスであり, 強毒な野生株は厳密な管理が必要で BSL (biosafety level) 3 以上の高度安全施設が必要となる。そのなかで主に発展途上国などでの製造過程で野生株の不活化の失敗などが起こる可能性などを排除するために, 1990 年代後半から弱毒ポリオウイルスであるセービン株をさらに不活化して実用化する試みが行われてきており, 世界で初めて実用化されたワクチンが 4種混合ワクチンである。

d. 4種混合ワクチン(クアトロバック[®], テトラビック[®])

2012年11月1日から4種混合ワクチンが定期接種に組み込まれた。実際には DTP も IPV も接種していない児が対象であり, DTP と同様のスケジュールで計4回接種することが必要である。IPV と4種混合ワクチンの併用は理論上可能といわれているものの, 現在は流通量の問題もあり, 最初に使用した不活化ポリオワクチンを最後まで接種することが推奨されている。

2. 実際に予防接種スケジュールを立てるうえで参考にするもの

日本においては定期接種, 任意接種と2つの接種体系があり, 実際に接種する家庭にとって費用面での負担は無視できない。世界でユニバーサル接種されている任意接種がすべて自費であった場合は, 20万円ほどかかる計算となる。2011年から Hib, PCV, HPV は厚生労働省のワクチン接種緊急促進事業となり公費負担がなされているものの, 各自治体によってその負担額はまちまちであり, 早期の定期接種化が望まれていた。しかし, 2013年4月1日に予防接種法の改正に伴い Hib, PCV, HPV は定期接種となった。地域差という意味では集団接種されているワクチンの種類がばらばらであり, 一概にワクチンスケジュールを述べる難しさもある。また先天性の基礎疾患がある, 未熟児で初期に専門医療機関にかかっているような場合には, 居住地域以外の医療機関で接種をした場合に無料券が使用できないなどの問題もある。一般的には日本小児科学会のホームページから閲覧可能な「日本小児科学会が推奨するワクチンスケジュール」⁷⁾や VPD を知って, 子どもを守ろうの会の「KNOW ★ VPD!」のホームページ⁸⁾などを参照にすると0歳時からのワ

な感染制御の
効果を高める
ための

個別化医療の
実現を促す

個別化医療の
実現を促す

実践する
感染症の
予防を

ミニレクチャー

ミニレクチャー

クチンスケジュールを立てる一助になるであろう。昨今は日本の予防接種事情が頻繁に変化するため、これらの情報源の活用はワクチンスケジュールを立てるときに有用となる。問題は一般的なワクチンスケジュールから外れた場合（接種漏れや定期接種で定められている期間に接種できなかった場合）のキャッチアップである。2013年7月24日に日本小児科学会より「日本小児科学会推奨の予防接種キャッチアップスケジュール」⁹⁾が出されており、参考にされたい。また各添付文書を参考にして実際には患者ごとの基礎疾患や、周囲の流行状況などを考慮し、優先度の評価を行い計画する。



同時接種について

日本で現在接種可能なワクチン（任意接種、定期接種に限らず）を同時接種せずに、単独で接種すると1歳までに最大で計15回（4種混合ワクチン、ロタテック[®]で計算）医療機関にからなくてはならない。これを可能な限り同時接種を行えば最少6回で済み、保護者の負担、医療者の負担などにおいてさまざまな利点がある。小児科学会が予防接種の同時接種に対する考え方を提言しており、同時接種により、それぞれのワクチンに対する有効性について、互いのワクチンによる干渉はないこと、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こと、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ことを基本事項に掲げ、同時接種により各ワクチンの接種率が向上し、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、保護者の経済的・時間的負担ならびに医療者の時間的負担が軽減することを利点としており、必要な医療行為であるとしている。

● 参考文献 ●

- 1) American Academy of Pediatrics Committee on Infection Diseases : Red Book ; 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed, 2012
- 2) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報 (IASR) 33 : 71-72, 2012
- 3) Plotkin SA et al : Vaccines ; Expert consult, 6th ed, Elsevier, 2013
- 4) 厚生労働省：麻しんに関する特定感染症予防指針，平成19年2月28日
- 5) Zhou F et al : Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med 2005 ; 159 (12) : 1136-44.
- 6) 菅原民枝ほか：水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析，感染症誌 80 : 212-219, 2006
- 7) 日本小児科学会予防接種・感染対策委員会：日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール
- 8) 特定非営利活動法人 VPD を知って，子どもを守ろうの会：ホームページ
- 9) 日本小児科学会予防接種・感染対策委員会：日本小児科学会推奨の予防接種キャッチアップスケジュール，2013

セミナーⅠ 感染症制御の最新動向
 セミナーⅡ 疫学調査の進め方
 セミナーⅢ 感染症の診断
 セミナーⅣ 感染症の予防
 ミニレクチャー
 コンサルテーション

そこが知りたい！

成人の 予防接種 パーフェクト・ガイド

編集 渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門 教授

尾内一信

川崎医科大学小児科学講座 教授



診断と治療社

4. 子どものときに接種しなかったワクチン

2) ムンプスワクチン

船木孝則, 宮入 烈

国立成育医療研究センター-生体防御系内科部感染症科

I

内科医に必要な予防接種のポイント

- ✓ ムンプスは耳下腺腫脹を主徴とし、小児期の罹患で1,000人に1人が難聴を、また青年期の罹患では精巣炎をきたす。わが国のムンプスワクチンは任意接種で接種率が低く、毎年流行がみられる。
- ✓ 成人の抗体保有率は70~80%程度であり、未罹患であった場合や抗体価が陰性であった場合には積極的にムンプスワクチンの接種を推奨する。
- ✓ ムンプスワクチンは生ワクチンであるため、妊娠中や妊娠している可能性のある女性、免疫抑制状態にある者は接種に適さない。
- ✓ ムンプスワクチンによる副反応は成人でもおこりうるが、その発生頻度は小児に比して高いとの報告はなく、ムンプスに自然感染した場合に比して非常に低い。
- ✓ ムンプスを予防するためにはムンプスワクチンの定期接種化が必要で、より確実な免疫力を得るためには2回接種が推奨される。

1 ムンプスの問題点は？

ムンプス（流行性耳下腺炎）は毎年流行があり、患者報告数が多かった2005年で135.6万人、もっとも少なかった2007年は43.1万人と推定され、成人の罹患者も推定7,000人にのぼる¹⁾。ムンプスウイルスに感染すると、一般的には12~25日の潜伏期間の後に両側または片側の耳下腺が腫脹し自然軽快する。約20%は不顕性感染である一方で、合併症をきたす症例も少なくない（表1）¹⁾²⁾。思春期後の男性でもっとも多い合併症は精巣炎であり、約30%で両側とも腫脹し歩行時に疼痛が悪化するので、安静が必要となることもある。不妊はまれとされるが、50%で精巣の部分的萎縮を認める。思春期以後の女性がムンプスに罹患すると卵巣炎や乳腺炎を合併することがある。一般に不妊とは無関係と考えられているが、妊娠14週までにムンプスに罹患した場合、27%が流産するとの報告もある³⁾。中枢神経系合併症として無菌性髄膜炎の頻度は高く、また最近の報告によると、小児期では難治性のムンプス難聴（感音性難聴）も400~1,000例に1例程度と高頻度に認められる⁴⁾。