

ワクチンの副反応

はじめに

ワクチン接種後、一定期間後に様々な身体症状がみられることがある。これらの症状の中で、ワクチンとの因果関係が否定できない症状が副反応と呼ばれている。副反応以外にも、偶発的に発症または発見された疾病が混入すること(紛れ込み事例)があり、実際には原因を明らかにすることが困難な場合が多い。

副反応をできるだけ少なくするためには、ワクチン接種前に十分な予診を尽くすことが重要である。接種前の体温測定および予診票による健康状態の確認および診察が行われている。ただ、ワクチンの改良が進んだ今日でも、また十分な予診を行っていても、極めてまれに予知できない重篤な副反応は起こりうることを念頭に、予防接種に携わる者は副反応とその対策に関する知識をもつことが必要である。

ワクチン接種後のアナフィラキシー

1) 経緯

2009年10月から新型インフルエンザワクチンが医療従事者から接種された。それに先立ち、ワクチンの免疫原性と安全性を評価するため、国立病院機構職員(200人の健康成人)を対象とした無作為化比較試験が行われた。この臨床試験で1人、接種後のアナフィラキシーが報告されていた。同じく国立病院機構67病院の医療従事者を対

象に接種初期の安全性評価も行われた。2009年10-11月に約20,000人を対象に新型インフルエンザワクチン接種が行われた。この臨床試験でもアナフィラキシーが1例報告され、アレルギー・喘息の既往のある方への接種の注意喚起‘適切な準備と対応をして接種に当たるよう注意し、ワクチン接種後は少なくとも30分後までは、病院に待機させ、健康状態を確認する’がなされた。

2) アナフィラキシー例の増加

新型インフルエンザワクチンは2009年10月中旬から優先順位に沿って、基礎疾患をもつ方々への接種が開始された。接種者数が増加するにつれて、受託医療機関からの副反応自発報告が増加してきた。この事業では、因果関係にかかわらず、‘接種後の死亡、重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの’と判断されるものすべてが報告対象となっていた。2009年11月末までに約600万人が接種され、アナフィラキシーショック5例・アナフィラキシー20例、非重篤896例中アナフィラキシー49例の計74例が報告された。頻度は、1/80,325接種と季節型インフルエンザワクチンより、はるかに高いことが懸念された。

3) アナフィラキシー症例の評価

厚生労働省では、報告された新型インフルエンザワクチン接種後の死亡例や重篤な副反応例を薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の安全対策調査会及び新型イ

■ Our Valued Volunteers

■ Day Software Holding AG

■ World Health Organization (WHO)

■ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)



■ Oriented.net

■ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

■ University Children's Hospital, Basel, Switzerland

図1 Source of Support for the Brighton Collaboration

ンフルエンザ予防接種後副反応検討会の合同で1例ずつ評価してきた。この中に、増加が懸念されたアナフィラキシー症例も追加され、専門家による評価が行われた。この評価に使用されたのが、ワクチン接種後の副反応評価に際して世界的基準となりつつあるブライトン分類であった。

4) ブライトン協会

ブライトン協会は、予防接種後の副反応に関して、広く受け入れられる標準化された症例定義を作るために組織された協会である。図1に協力組織を示す。WHO (World Health Organization) や CDC (Centers for Disease Control and Prevention) だけでなく、欧州 CDC (ECDC) なども加わり、ワクチンの安全性、患者の治療、医薬品、監査事務、公衆衛生、ワクチン配送に関して専門的知識をもった国際的組織となっている。組織は3つのprojectから構成されている。ワーキンググループで作成された症例定義を成案とする developmental project, それを評価する evaluation project, 国際的に広めていく implementation project からなっている。例えば、アナフィラキシーが

問題となると 'Selection of Topic' で取り上げられ、'Working Group' が組織され、様々な角度から review がなされ、'症例定義' のドラフトが作成される。'Reference Group' などからの意見を取り入れ改訂が繰り返され、症例定義が提案される。

これらは、ブライトン標準化症例定義として知られている。この協会で収集・解析され、提示された安全性に関するガイドラインによって、ワクチン安全性に関する世界中の専門家の中でワクチンに関するデータの共有と比較が容易になることが目的とされている。最新の定義などの追加情報は、オンラインでみることができる [www.brightoncollaboration.org/]。

a. アナフィラキシーの定義¹⁾

2003年、アナフィラキシー・ワーキンググループから症例定義が提案された。アナフィラキシーとは '急速に進行し、生命に危険を及ぼすほどの重篤で多臓器の症状を呈する。食物、吸入抗原、虫刺、薬物および予防接種など多くの想定されるアレルゲン曝露後に発症する' と定義されている。

'アナフィラキシー様反応 (anaphylactoid

表1 アナフィラキシーの症例定義(Brighton分類)

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上の major 皮膚症状および1つ以上の major 循環器症状(または/および1つ以上の major 呼吸器症状)
レベル2	2-1 1つ以上の major 循環器症状および1つ以上の major 呼吸器症状
	2-2 1つ以上の major 循環器症状(または1つ以上の major 呼吸器症状)および1つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上の minor 症状
	2-3 1つ以上の major 皮膚症状および1つ以上の minor 循環器症状(または/および1つ以上の minor 呼吸器症状)
レベル3	1つ以上の minor 循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上の minor 症状
レベル4	十分な情報が得られておらず, 症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

*随伴症状を考慮したうえ, 報告された事象に対して他に明らかな診断がつかない場合に適応される。

reactions)’とは, IgEと関係なく化学的刺激などで直接, 肥満細胞が活性化されるもので, ‘アナフィラキシー’とは区別すべきであるが, 臨床的には区別できないとしている。‘アナフィラキシー反応(anaphylactic reaction)’とは, 皮膚・粘膜症状のみなど単一臓器だけの症状を呈した場合をさし, ‘アナフィラキシーショック’とは, 多臓器にまたがる種々の症状を呈し, 特に循環不全および低換気など呼吸不全の症状が目立つ場合とされている。

この定義では, ‘アナフィラキシー’は, 単一臓器のアレルギー症状(アナフィラキシー反応)とは区別され, 同時に多臓器にまたがるアレルギー症状を呈した場合をさしている。特に皮膚・粘膜症状は, 他の原因による徴候(敗血症性ショック, 失神, 心筋梗塞, 低血圧性ショックなど)と鑑別

する際のキーポイントとなる。

予防接種後のアナフィラキシーは, 重篤であるが頻度は極めて低い。100万ドーズあたり1-10と推定されているが²⁻⁴⁾, 国際的に共通の症例定義がないため, 比較できる報告はないのが現状である。

b. アナフィラキシーの症例定義

ブライトン標準化症例定義を表1-3に示す。必須条件として, ①突然の発症, ②徴候および症状の急速な進行, ③2つ以上の多臓器の症状があげられている。表2および表3に示す major および minor 基準に従って, カテゴリーをレベル1-5に分類する。レベル1は, 皮膚・粘膜症状の major 基準に挙げられている症状に, 循環器 and/or 呼吸器の major 基準に該当する症状があった場合に適用される。

表2 Major 基準

皮膚症状/粘膜症状

- 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑
- 血管性浮腫(遺伝性のものを除く), 局所もしくは全身性
- 発疹を伴う全身性掻痒感

循環器系症状

- 測定された血圧低下
- 非代償性ショックの臨床的な診断
(少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される)
 - 頻脈
 - 毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 中枢性脈拍微弱
 - 意識レベル低下 もしくは 意識消失

呼吸器系症状

- 両側性の喘鳴(気管支痙攣)
- 上気道性喘鳴
- 上気道腫脹(唇, 舌, 喉, 口蓋垂, 喉頭)
- 呼吸窮迫—以下の2つ以上
 - 頻呼吸
 - 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋, 肋間筋等)
 - 陥没呼吸
 - チアノーゼ
 - 喉音発生

表3 Minor 基準

皮膚症状/粘膜症状

- 発疹を伴わない全身性そう痒感
- 全身がちくちくと痛む感覚
- 接種局所の蕁麻疹
- 有痛性眼充血

循環器系症状

- 末梢性循環の減少
(少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される)
 - 頻脈
 - 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 意識レベルの低下

呼吸器系症状

- 持続性乾性咳嗽
- 嘔声
- 咽喉閉塞感
- くしゃみ, 鼻水
- 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難

消化器系症状

- 下痢
- 腹痛
- 悪心
- 嘔吐

臨床検査値

- 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

c. ブライトン分類評価による新型 インフルエンザワクチン接種後 のアナフィラキシー

2009年10月19日-2010年7月5日までに、新型インフルエンザワクチンは出荷数量(接種回数)約2,283万回と推定されていた。この内、接種医療機関からアナフィラキシーとして報告されたのが121件、そのうち重篤が56件であった。1例ずつブライトン分類に基づき企業評価が実施され、専門委員の評価が加えられた。アナフィラキシーと考えられるレベル3以上の報告数は121例中55例(45.5%)となった。アナフィラキシーと評価された頻度は、100万回接種で2.4件、重篤例は1.3件であった。一方、これまでの季節性インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は、100万接種あたり0.2-0.3と推定されてきた。

この事業では、疑いのいかにかわからず、‘接種後の死亡、重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの’と判断されるものすべてが報告対象となっていたため、アナフィラキシーもこの中に含まれると考えられ、報告された可能性がある。一方、季節性インフルエンザワクチンでは、接種医または本人や保護者が副反応と判断したものだけが報告されていたことも、この差の要因と考えられる。更に、医療関係者だけでなく社会の関心も高かったことも一因と考えられる。

同時接種

諸外国において、ワクチンの同時接種は一般的に行われている医療行為とされている⁹⁾。このため海外では同時接種での安全性の評価をしている報告は少ない。

Blackら⁹⁾は、12-15カ月の健康乳児を対

象として、麻しん・風しん・おたふくかぜ(MMR)ワクチン+水痘ワクチン+インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンの同時接種をする群に小児用肺炎球菌ワクチン(PCV)の追加接種も同時に接種する群(347人)と、PCVを同時接種せずに6-9週後に接種する群(347人)との抗体反応や副反応発現率を比較した。結果は、PCVを同時接種した群としなかった群で、抗体反応に差がなかった。発熱は同時接種群に高かったが、重篤な有害事象は両群とも認められなかった。Oosterhuisら⁷⁾は、DTaP-不活化ポリオ(IVP)-Hib-B型肝炎(HepB)6種混合ワクチンとPCVを同時接種した群と同時接種しない群と比較して、初回接種後の腫脹および追加免疫後の疼痛、紅斑などの局所反応が、PCV同時接種した群が高かったが、全身反応には差がなかったと報告している。Olivierら⁸⁾は、57-112日齢のドイツ(n=130)とフランス(n=136)の健康乳児を対象とした。同時接種群は、DTaP-IVP-Hib-HepB 6種混合ワクチン+PCVを2カ月・3カ月・4カ月(初回免疫)と12-15カ月(追加免疫)に接種。PCV7を同時接種しない群はPCV7を5カ月・6カ月・7カ月と13-16カ月に接種している(PCV非同時接種群)。6疾患に対する感染防御レベル以上の抗体獲得率に2群間で差は認められなかった。38℃以上の発熱が同時接種群の1回目・2回目・4回目に多かったが、重篤な有害事象の発現傾向に差はみられなかった。その他の全身反応や局所反応に2群間で差は認められていない。

予防接種と乳児突然死症候群(SIDS)

乳児期に接種するワクチンは、その時

期がSIDSのピークの月齢と相前後している。Cherryは、DTPワクチンの1回目、2回目の接種時期は、しばしばSIDSのピークの年齢と重なっている。このため、多くのSIDS症例がワクチン接種後に発生しているように見えるのは、驚くことではないとしている⁹⁾。

海外では、大規模で優れたデザインの疫学研究で、百日咳ワクチンはSIDSの原因とは考えにくいとの報告が多い¹⁰⁾。Norway

でのSIDS(222例)の症例・対照研究では53例が1カ月以内にワクチン接種を行っていたが、コントロール群と比較して‘有意な関連なし’と報告されている。米国の800例のSIDSの症例・対照研究では、SIDS群はcontrol群より有意にDTPワクチン接種例が少なく、DTPワクチン接種はSIDSの有意な要因ではないとされている¹¹⁾。

(岡田賢司)

文献

- 1) Ruggenberg JU, et al: Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25: 5675-5684, 2007.
- 2) Pool V, et al: Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 110(6): e71, 2002.
- 3) Patja A, et al: Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 19: 1127-1134, 2000.
- 4) Bohlke K, et al: Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 112: 815-820, 2003.
- 5) Plotkin SA, et al: *Vaccines*, 5th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
- 6) Black SB, et al: Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 25: 306-311, 2006.
- 7) Oosterhuis KF, et al: Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines(1998-2006). *Vaccine* 25: 2194-2212, 2007.
- 8) Olivier C, 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: 3142-3152, 2008.
- 9) Cherry JD: Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 174: S259-263, 1996.
- 10) Hoffman HJ, et al: Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the national institute of child health and human development cooperative epidemiological study of sudden infant death syndrome risk factors. *Pediatrics* 79: 598-611, 1987.
- 11) Hodder SL, Mortimer EA: Epidemiology of pertussis and reactions to pertussis vaccine. *Epidemiol Rev* 14: 243-267, 1992.

予防接種概論

12. アナフィラキシーの分類

岡田賢司*

はじめに

海外では予防接種後の副反応を標準化し、統一した症例定義（ブライトン分類）で評価しようとしている。予防接種後のアナフィラキシーも、この中に含まれる。導入の経緯と評価すべき点をまとめた。

1. 導入の経緯

2009年10月中旬から国内では初めて優先順位に沿って、新型インフルエンザワクチン接種が開始された。この接種事業では、疑いの如何にかかわらず、「接種後の死亡、重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」と判断されるものすべてが報告対象となっていたこともあり、接種後のアナフィラキシーの頻度が、従来の季節型インフルエンザワクチン接種後より高いことが懸念された。そこで、「厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の安全対策調査会および新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会」で、アナフィラキシーが検討課題にあげられた。この検討会で評価に用いられたのが、ワクチン接種後の副反応評価の世界的な基準となりつつあるブライトン（Brighton）分類であった。

2. ブライトン分類

ブライトン分類は、予防接種後の副反応に関して、広く受け入れられる標準化された症例定義を

OKADA Kenji

*福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野
[〒814-0193 福岡市早良区田村 2-15-1]
TEL 092-801-0411 FAX 092-801-0459
E-mail : okadak@college.fdcnet.ac.jp

表1 Brighton分類におけるアナフィラキシーの症例定義

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 微候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上の Major 皮膚症状および1つ以上の Major 循環器症状(または/および1つ以上の Major 呼吸器症状)
レベル2	2-1 1つ以上の Major 循環器症状および1つ以上の Major 呼吸器症状
	2-2 1つ以上の Major 循環器症状(または1つ以上の Major 呼吸器症状)および一つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上の Minor 症状
	2-3 1つ以上の Major 皮膚症状および1つ以上の Minor 循環器症状(または/および1つ以上の Minor 呼吸器症状)
レベル3	1つ以上の Minor 循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上の Minor 症状
レベル4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

* 随伴症状を考慮したうえ、報告された事象に対して他に明らかな診断が見つからない場合に適応される。

作るために構成された国際的なブライトン協会がまとめたもの。この協会は、WHO (World Health Organization) や米国 CDC (Center for Diseases Control and Prevention)、欧州 CDC (ECDC) などの公的機関と120か国以上の国々が加わり、ワクチンの安全性、患者の治療、医薬品、監査事務、公衆衛生、ワクチン配送などに関して専門的知識をもった国際的な組織となっている。これまでに作成されたワクチン関連の有害事象の症例定義がブライトン標準化症例定義として知られている。

表2 Major 基準

皮膚症状	粘膜症状 <input type="checkbox"/> 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫 (遺伝性のものを除く), 局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性癢痒感
循環器系症状	<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断 (少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される) <input type="checkbox"/> 頻脈 <input type="checkbox"/> 毛細血管再充満時間 (3秒より長い) <input type="checkbox"/> 中枢性脈拍微弱 <input type="checkbox"/> 意識レベル低下 もしくは 意識消失
呼吸器系症状	<input type="checkbox"/> 両側性の喘鳴 (気管支いれん) <input type="checkbox"/> 上気道性喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹 (唇, 舌, 喉, 口蓋垂, 喉頭) <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫—以下の2つ以上 <input type="checkbox"/> 頻呼吸 <input type="checkbox"/> 補助的な呼吸筋の使用増加 (胸鎖乳突筋, 肋間筋など) <input type="checkbox"/> 陥没呼吸 <input type="checkbox"/> チアノーゼ <input type="checkbox"/> 喉音発生

表3 Minor 基準

皮膚症状	粘膜症状 <input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性癢痒感 <input type="checkbox"/> 接種局所の蕁麻疹 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血
循環器系症状	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少 (少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される) <input type="checkbox"/> 頻脈 and <input type="checkbox"/> 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間 (3秒より長い) <input type="checkbox"/> 意識レベルの低下
呼吸器系症状	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> くしゃみ, 鼻水 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器系症状	<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査値	<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

3. アナフィラキシーの定義¹⁾

2003年にアナフィラキシー・ワーキンググループから症例定義が提案された。アナフィラキシーとは「急速に進行し、生命に危険を及ぼすほどの重篤で多臓器の症状を呈する。食物、吸入抗原、虫刺、薬物および予防接種など多くの想定されるアレルゲン曝露後に発症する」と定義されている。

用語に関しては、“アナフィラキシー様反応 (anaphylactoid reactions)” は、IgEと関係なく化学的刺激などで直接、肥満細胞が活性化されるもので、“アナフィラキシー”とは区別すべきであるが、臨床的には区別できないとしている。“アナフィラキシー反応 (anaphylactic reaction)”とは、皮膚・粘膜症状のみなど単一臓器だけの症状を呈した場合をさし、“アナフィラキシーショック”とは、多臓器にまたがる種々の症状を呈し、とくに循環不全および低換気など呼吸不全の症状が目立つ場合としている。

この定義では、“アナフィラキシー”は、蕁麻疹、

喘息など単一臓器のアレルギー症状 (アナフィラキシー反応)とは区別され、同時に多臓器にまたがるアレルギー症状を呈した場合をさしている。とくに皮膚・粘膜症状は、他の原因による徴候 (敗血症性ショック、失神、心筋梗塞、低血圧性ショックなど)と鑑別する際のキーポイントとなる。

予防接種後のアナフィラキシーは、重篤であるが頻度はきわめて低い。100万ドーズあたり1~10と推定されているが^{2~4)}、国際的に共通の症例定義がないため、比較できる報告はない。

アナフィラキシーの分類

アナフィラキシーの症例定義を表1に示す¹⁾。必須条件として①突発性の発症、②徴候および症状の急速な進行、③2つ以上の多臓器の症状があげられている。表2および表3に示すMajorおよびMinor基準に従って、カテゴリーをレベル1~5に分類する。レベル1~レベル3までをアナフィラキシーと定義し、レベル4とレベル5はアナフィラキシーとは判断されない。

もっとも診断特異性が高いレベル1は、皮膚・粘膜症状のMajor基準 (表2)にあげられている症状 (実際には全身蕁麻疹が多い)に、循環器

表4 副反応報告基準（事象・症状の概要とワクチン接種との関連）

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	発現するまでの時間	
			現行	改定
アナフィラキシー	抗原・抗体反応による即時型アレルギー反応が主体で、蕁麻疹、低血圧、呼吸困難、意識障害などの複数臓器の症状が出現する。循環器症状や神経症状を伴う場合は、ショック状態とよぶ。	一般に、ワクチンなどの抗原に曝露してから5～10分後、早い場合には30秒以内に症状の発現が始まるとされているが、数時間後に発現する場合もある。	24時間	4時間

and/or呼吸器の major 基準に該当する症状（喘鳴が多い）があった場合に適用される。

この分類が評価されている点は、集めるべき情報・症状が明記されているため、効率的に収集および評価・検討ができ、迅速な対応に結びつけることが可能となることと考えられる。さらに、この協会が収集・解析され、提示された安全性に関するガイドラインによって、ワクチン安全性に関する世界中の専門家の中でワクチンに関するデータの共有と比較が容易になることも優れた点と考えられる。最新の定義などの追加情報が、オンラインで見ることができる⁵⁾。

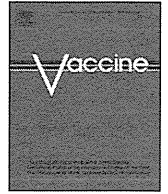
4. 報告義務

ワクチン接種後の副反応報告は、予防接種法改正の大きな柱の一つである。一定の診断基準に合致したものは、医療機関に報告が義務づけられる。表4にアナフィラキシーの基準を示す。これまでの症例やアメリカの基準に合わせて接種後4時間以内の例を報告することになっている⁶⁾。

Key words：アナフィラキシー、ブライトン分類、副反応報告

文献

- 1) Rüggeberg JU, et al : Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis : case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* **25** : 5675-5684, 2007
- 2) Pool V, et al : Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* **110** : e71, 2002
- 3) Patja A, et al : Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* **19** : 1127-1134, 2000
- 4) Bohlke K, et al : Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* **112** : 815-820, 2003
- 5) Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.org/public>
- 6) 副反応報告基準作業班：副反応の報告基準の設定について <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ti0v-att/2r9852000002titl.pdf>



Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease

Tomohiro Oishi^a, Naruhiko Ishiwada^b, Kousaku Matsubara^c, Junichiro Nishi^d, Bin Chang^g, Kazuyo Tamura^e, Yukihiro Akeda^e, Toshiaki Ihara^f, Moon H. Nahmⁱ, Kazunori Oishi^{e,h,*}, the Japanese IPD Study Group¹

^a Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Japan

^b Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

^c Nishi-Kobe Medical Center, Japan

^d Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Japan

^e Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Japan

^f Mie National Hospital, Japan

^g Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

^h Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

ⁱ University of Alabama at Birmingham, AL, United States

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 July 2012

Received in revised form 8 October 2012

Accepted 4 November 2012

Available online 12 November 2012

Keywords:

Invasive pneumococcal disease

Serotype-specific IgG

Opsonophagocytic activity

Pneumococcal vaccine

Children

ABSTRACT

Serotype-specific protective immunity in pediatric patients with invasive pneumococcal disease (IPD) has not been fully investigated. To determine the protective immunity to the infecting serotype, the serotype-specific immunoglobulin G (IgG) levels and opsonization indices (OIs) were examined in 24 Japanese pediatric patients whose serum was collected within one month of an IPD episode between May 2008 and June 2011. The median age (range) of IPD patients was 17 (10–108) months and 63% were boys. In all 17 patients tested, the levels of serotype-specific IgG to the infecting serotype were higher than 0.2 µg/ml, but the OIs to the infecting serotype were <8. The avidities of 19F- or 6B-specific IgG in patients with levels higher than 5.0 µg/ml, but with undetectable OIs, were confirmed to be lower than those in patients with high OIs. Our data demonstrated that although the levels of serotype-specific IgG to the infecting serotype were higher than 0.2 µg/ml in sera of pediatric patients with IPD, the OIs were low one month after the IPD episode. Low opsonic activities in these patients may, in part, be explained by the low avidity of serotype-specific IgG.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Streptococcus pneumoniae is a leading human pathogen that causes a wide variety of diseases, ranging from otitis media to pneumonia, bacteremia, and meningitis in both children and adults [1]. Antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide (CPS) and complement provide protection against pneumococcal strains with homologous or cross-reactive capsular serotypes [2]. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar[®], Pfizer) has been used for children in the USA since 2000 [3], and the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by the seven vaccine

serotypes (VTs) has declined markedly, although the incidence of non-VT infection has not declined [4–6]. A recent study reported that the incidence rate of IPD in children less than 5 years old was 12.6–13.8 per 100,000 in Chiba prefecture, Japan, before the introduction of PCV7 [7]. However, no information is available regarding a possible high-risk population for IPD in Japan, as was reported for Navajo children in the United States [8].

PCV7 was licensed in Japan in October 2009, and a 3 + 1 schedule (three doses for the primary series and one booster) was approved and implemented (<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/ds/schedule.html>). Further, the Japanese government decided in November 2010 to subsidize PCV7 for children below 5 years of age.

Vaccine-induced protective immunity is currently estimated by measuring the concentrations of serotype-specific immunoglobulin G (IgG) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [9] and the opsonization index (OI) using a multiplex-opsonophagocytic assay (MOPA) [10]. The World Health Organization working group suggested a serotype-specific IgG of

* Corresponding author at: Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan. Tel.: +81 3 5285 1111; fax: +81 3 5285 1129.

E-mail address: oishik@nih.go.jp (K. Oishi).

¹ See Appendix A.

concentration of 0.35 $\mu\text{g/ml}$ as a putative measure of protection at a population level against invasive disease in infants after immunization with pneumococcal conjugate vaccine [11]. This working group also reported that antibody concentrations of 0.2–0.35 $\mu\text{g/ml}$ measured with the ELISA using serum without serum absorption with 22F polysaccharide correlated best with an OI of 8, which in turn correlates best with protective efficacy. Henckaerts et al. proposed a protective threshold concentration of 0.20 $\mu\text{g/ml}$ assessed with ELISA using serum absorption with 22F polysaccharide as a measure of the serotype-specific IPD efficacy for the pneumococcal conjugate vaccine [12], with the exception of serotype 19F [13]. A recent study also reported that the serological response rate following a three-dose PCV7 primary vaccination as determined using a threshold of ≥ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ IgG and an OI ≥ 8 corresponded well with overall effectiveness against IPD [14]. Although this threshold may not be necessarily applicable to individual patients, it is of interest to determine the protective immunity to the infecting serotype in sera collected during the acute phase in pediatric patients with IPD.

In this study, we therefore examined the IgG levels and OIs to the infecting serotype in sera of pediatric patients within one month of an IPD infectious episode. We report that the opsonic activity to the infecting serotype is low in sera obtained within one month of an episode of IPD.

2. Materials and methods

2.1. Patients

Thirty-two pediatric patients, whose cultures from sterile sites, such as blood or cerebrospinal fluid, were positive for *S. pneumoniae* between May 2008 and January 2012 at 22 hospitals in Japan, were investigated in this study. All patients were enrolled in this study when their attending doctors requested the measurement of the antipneumococcal antibodies in their sera. Sera were obtained from these 32 patients after the episode of IPD. All of the pneumococcal isolates were serotyped using coagglutination tests with rabbit antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) at the Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases. Serotype 6C was confirmed by an in-house factor anti-serum [15]. All eight patients were excluded from our studies of the protective immunity to the infecting serotype: six patients for whom sera were collected more than one month after the onset of the IPD, one patient who received intravenous immunoglobulin as a treatment of IPD, and one patient with an underlying hypogammaglobulinemia. Consequently, we evaluated antipneumococcal IgG and the OIs to the infecting serotype in 24 pediatric patients with IPD. This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the RIMD, Osaka University, and conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

2.2. ELISA

Antipneumococcal IgG antibodies were measured with the WHO approved ELISA using a standard reference serum (89-SF) and C-polysaccharide and 22F polysaccharide absorptions as previously described [9,16]. The levels of serotype-specific IgG for the infecting serotypes including 6B, 9V, 14, 19F and 23F were determined according to the WHO protocol [a detailed protocol is available at www.vaccine.uab.edu/ELISAProtocol (89SF)].

2.3. MOPA

A multiplexed opsonophagocytic killing assay (MOPA) for the infecting serotype based on antibiotic-resistant target bacteria was performed at the Research Institute for Microbial Diseases,

Osaka University, as previously described [10]. The quality control serum was prepared from pooled sera of adults vaccinated with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23; Pneumovax®, MSD), and this was used in each assay. The OI was defined as the serum dilution that killed 50% of bacteria, and the OIs were determined using opsoTiter3 software according to the WHO protocol (at www.vaccine.uab.edu/UAB-MOPA). Only the OI results for the infecting serotypes including 6B, 6C, 14, 19A, 19F and 23F were used in this study.

2.4. Measurement of protective immunity

Neither the serotype-specific IgG nor the OI was available in one patient with serotype 15B and another with serotype 24F infection. Only the OI was available in three patients with serotype 19A and two patients with serotype 6C infection. The OIs were not determined in another five patients because their sera contained antibiotics. Consequently, the level of serotype-specific IgG or OI to the infecting serotype was measured in 17 patients, and both the levels of serotype-specific IgG and OIs were measured in only 14 patients.

2.5. Avidity of serotype-specific IgG

The avidity of the serotype-specific IgG in sera was evaluated using ELISA by the previously published method with a minor modification [17]. Serum samples that had been preadsorbed C-polysaccharide and 22F CPS were added to the coated microtiter plates, and the plates were incubated for 1 h at 37 °C. After washing the plates, sodium thiocyanate (NaSCN) at concentrations from 0 to 1.0 M was added to each well and the plates were incubated for 15 min at room temperature. After washing of the plates, diluted goat anti-human IgG HRP-conjugate was added to each well. After incubation for 1 h at room temperature, the substrate solution was added to the plates, followed by incubation for 20 min at room temperature. The optical density at 405 nm was measured. The avidity of serotype-specific IgG was expressed as the percentage of absorbance remaining after treatment with different concentrations of NaSCN.

3. Results

The clinical characteristics of the 24 pediatric patients with IPD are shown in Table 1. The diagnosis of these patients included meningitis ($n = 11$), bacteremia ($n = 10$), and bacteremic pneumonia ($n = 2$) and septic arthritis ($n = 1$). The median age (range) was 17 (10–108) months, and 63% were boys. Four patients (17%) had associated comorbid conditions including immune thrombocytopenia and splenectomy, meningoencephalocele, asplenia and single ventricle, and hydrocephalus (V-P shunt). In the 24 examined, the most common infecting serotype was 6B (9 isolates, 38%), followed by 19F (4 isolates, 17%), 19A (3 isolates, 13%), 6C and 14 (2 isolates each 8%) and one isolate each of 9V, 15B, 23F and 24F (4%). The median (range) period from the onset of IPD to the time of serum collection was two (0–23) days.

Three patients received PPV23 due to pre-existing medical conditions (Table 1). Before their episode of IPD, two patients infected with serotype 19F and one patient infected with serotype 9V received PPV23. Because PPV23 contains serotypes 19F and 9V, all three cases were considered PPV23 vaccine failure (VF). Ten patients received one to three doses of PCV7 at various ages as shown in Table 1. Only one patient (Case 18) completed a course of three doses of PCV7 between 2 and 6 months of age. The other nine patients were immunized with PCV7 during the catch-up phase. PCV7 breakthrough infection (BTI) was defined where a patient who received at least one dose of PCV7 had an episode

Table 1
Clinical characteristics of 24 pediatric patients with invasive pneumococcal disease (IPD).

No.	Age (months)	Sex	Diagnosis	Comorbid condition	Infecting serotype	Serum obtained days after IPD	Antibody to the infecting serotype		Vaccination before IPD (doses)	Age at each dose (month)	Category of IPD after PPV23	Category of IPD after PCV7	Outcome
							IgG (μg/ml)	OI					
1	108	M	Meningitis	ITP, splenectomy	19F	10	6.53	2	PPV23(1)	62	Vaccine failure	NA	Alive
2	50	M	Meningitis	Meningoencephalocele	19F	17	5.1	2	PPV23(1)	42	Vaccine failure	NA	Alive
3	75	M	Bacteremia	Asplenia, single ventricle	9V	1	0.57	NT	PPV23(1)	24	Vaccine failure	NA	Dead
4	14	M	Bacteremia	None	6B	11	0.34	2	None	–	NA	NA	Alive
5	38	M	Meningitis	None	19F	4	1.08	2	None	–	NA	NA	Alive
6	14	M	Bacteremia	None	14	5	2.1	5	None	–	NA	NA	Alive
7	13	M	Bacteremia	None	6B	4	2.25	NT	None	–	NA	NA	Alive
8	12	M	Meningitis	None	6B	20	1.81	7	PCV7(1)	10	NA	Breakthrough infection	Alive
9	10	M	Meningitis	None	19F	0	0.85	NT	None	–	NA	NA	Alive
10	17	M	Bacteremic pneumonia	None	19A	2	NA	NT	None	–	NA	NA	Alive
11	30	M	Bacteremic pneumonia	None	6B	0	0.53	2	PCV7(1)	28	NA	Vaccine failure	Alive
12	17	F	Meningitis	None	24F	1	NA	NA	PCV7(1)	16	NA	Non-VT infection	Alive
13	12	F	Meningitis	None	6B	12	0.78	2	None	–	NA	NA	Alive
14	10	M	Meningitis	None	15B	2	NA	NA	None	–	NA	NA	Alive
15	30	F	Bacteremia	None	6B	0	1.18	2	PCV7(1)	26	NA	Vaccine failure	Alive
16	26	F	Bacteremia	None	19A	1	NA	2	None	–	NA	NA	Alive
17	15	F	Bacteremia	None	14	0	1.75	2	None	–	NA	NA	Alive
18	10	M	Bacteremia	None	19A	0	NA	2	PCV7(3)	4, 5, 6	NA	Non-VT infection	Alive
19	30	F	Meningitis	Hydrocephalus (V-P shunt)	6B	23	0.92	2	PCV7(1)	28	NA	Vaccine failure	Alive
20	17	F	Meningitis	None	6B	0	1.38	2	PCV7(2)	9, 11	NA	Breakthrough infection	Alive
21	11	F	Septic arthritis	None	23F	0	0.55	2	PCV7(3)	7, 8, 9	NA	Breakthrough infection	Alive
22	16	F	Bacteremia	None	6B	0	5.62	2	None	–	NA	NA	Alive
23	49	M	Meningitis	None	6C	1	NA	2	PCV7(1)	36	NA	Non-VT infection	Alive
24	14	M	Bacteremia	None	6C	7	NA	NT	PCV7(2)	9, 10	NA	Non-VT infection	Alive

OI, opsonization index; ITP, immune thrombocytopenia; PPV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; NA, not applicable; NT, not tested because of antibiotic use; VT, vaccine type.

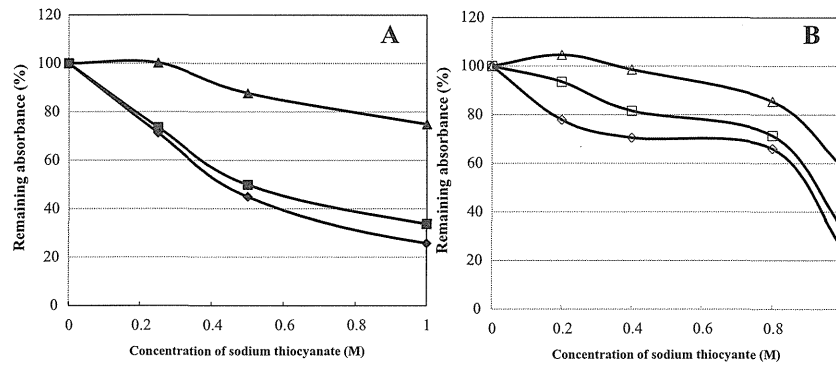


Fig. 1. Avidity of serotype 19F-specific IgG (A) and serotype 6B-specific IgG (B) in sera from pediatric patients with invasive pneumococcal diseases. Two serum samples from Case 1 (closed diamond) and Case 2 (closed square), and the positive control serum (closed triangle) from Case 6 (four months after the episode of IPD and one month after two doses of PCV7 vaccination) were examined for the avidity of serotype 19F-specific IgG. Two serum samples from Case 22 before (open diamond) and after (open square) two doses of PCV7 vaccination, and a positive control serum (open triangle) collected from Case 6 after two doses of PCV7 were used to test the avidity of serotype 6B-specific IgG.

of IPD for which the pneumococcal isolate was a PCV7 serotype, and PCV7 VF was defined as the subset of BTI in which the patient had completed the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)-recommended PCV7 vaccine schedule at least two weeks before the IPD [18,19]. An instance of an IPD patient who had had at least one dose of PCV7 and for whom the pneumococcal isolate was not a PCV7 serotype was defined as PCV7 non-VT infection. Of 10 patients who received PCV7 previously, three cases (Cases 11, 15 and 19) were classified as PCV7 VF, and three cases (Cases 8, 20 and 21) were classified as PCV7 BTI. The other four cases (Cases 12, 18, 23 and 24) were classified as PCV7 non-VT infection.

The level of serotype-specific IgG or the OI for the infecting serotype was determined for 17 of 24 cases. The levels of specific IgG for the infecting serotype ranged widely from 0.34 to 6.53 $\mu\text{g/ml}$. In all 17 cases, the level of specific IgG for the infecting serotype was higher than 0.20 $\mu\text{g/ml}$, the putative threshold for preventing IPD [12,14]. The geometric mean concentration for the 17 cases was 1.35 $\mu\text{g/ml}$. In contrast, the OI for the infecting serotype was <8 in all of 17 cases. In particular, obvious discrepancies were found in two patients with serotype 19F (Cases 1 and 2) and one patient with serotype 6B (Case 22) who had serotype-specific IgG higher than 5 $\mu\text{g/ml}$ and undetectable OI.

To investigate these discrepancies, we next examined the avidities of serotype 19F-specific IgG in sera from Cases 1 and 2, and the avidities of serotype-6B specific IgG in sera from Case 22. The percentages of remaining absorbance to 19F CPS of the positive control serum (IgG 7.25 $\mu\text{g/ml}$, OI 2336) collected from a patient (Case 6) after two doses of PCV7 vaccination were 100–75% at concentrations of 0.25–1.0 M of NaSCN (Fig. 1A). In contrast, the percentages of remaining absorbance to 19F CPS of sera from Cases 1 (IgG 6.53 $\mu\text{g/ml}$, OI 2) and 2 (IgG 5.10 $\mu\text{g/ml}$, OI 2) to 19F CPS were 74–44% and 71–26% at concentrations of 0.25–1.0 M of NaSCN, respectively.

The percentages of remaining absorbance to 6B CPS of the positive control serum (IgG 4.16 $\mu\text{g/ml}$, OI 4626) collected from Case 6 after two doses of PCV7 99–59% at concentrations of 0.4–1.0 M of NaSCN (Fig. 1B). In contrast, the percentages of remaining absorbance of serum from Case 22 before PCV7 vaccination (IgG 5.62 $\mu\text{g/ml}$, OI 2) and after two doses of PCV7 vaccination (IgG 2.37 $\mu\text{g/ml}$, OI 562) were 71–25% and 81–34% at concentrations of 0.4–1.0 M of NaSCN.

4. Discussion

In pediatric patients with IPD, the serum OIs for the infecting serotype within one month after the infectious episode were <8

in all 17 patients tested for OI, although the levels of IgG for the infecting serotype were higher than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in all 17 patients tested for serotype-specific IgG. Undetectable OIs suggest that the serotype-specific IgG in their sera are largely nonfunctional. Soininen et al. similarly reported that sera from unimmunized children without nasopharyngeal carriage contained serotype-specific IgG, but infrequently had serotype-specific opsonic activity [20].

Three patients received PPV23 before PCV7 was licensed in Japan in 2009 because they were at increased risk for pneumococcal disease. Although the current guideline of the ACIP recommends that children aged 2–18 years with underlying medical conditions should receive PPV23 after completing all recommended doses of PCV13 [21], pediatricians should be aware of the possible induction of nonfunctional IgG by PPV23 in high-risk children aged >2 years. Two patients with PCV7 BTI received one or two doses of PCV7 9–11 months after birth, and two patients with PCV7 VF received only one dose of PCV7 26–28 months after birth. All four of these patients comprised the catch-up cases for PCV7. Interestingly, all cases with BTI or VF were caused by serotype 6B. A recent study from the US reported that 155 of 753 (21%) pediatric IPD cases were PCV7 BTIs caused predominantly by serotypes 6B (32%) and 19F (29%) [18]. The PCV7 BTIs caused by serotype 6B were more likely to have occurred in children who received only one or two PCV7 doses (84%) compared with infections caused by other VTs (61%). Rennels et al. also reported a low immune response to 6B and other serotypes, including 9V and 18C in children who received fewer than three doses of PCV7 [22].

Our data demonstrated that sera collected from Cases 1, 2 and 22 containing 19F- or 6B-specific IgG levels higher than 5.0 $\mu\text{g/ml}$, but lacking opsonic activity, contained lower avidity of serotype-specific IgG than the positive control sera with high OIs. An improvement of the avidity of 6B-specific IgG was confirmed in the sera with a high OI from Case 22 by two doses of PCV7 vaccination. Two previous studies using sera from healthy adults with or without vaccination with PPV23 demonstrated that higher avidity antibodies were more effective than lower avidity antibodies in *in vitro* complement-dependent opsonophagocytosis and for *in vivo* protection against pneumococcal infection in mice [23,24]. These data are, partially, in agreement with our findings of high levels of serotype-specific IgG with low avidity in serum from pediatric patients within one month after IPD. The low avidity of serotype-specific IgG levels may explain the undetectable OIs in sera collected from Cases 1, 2 and 22 within one month of an IPD episode.

O'Brien et al. recently reported the pneumococcal antibody status in a child with of PCV7 vaccine failure caused by serotype 14

[25]. In this patient, the serotype-specific IgG and the OIs in serum were 4.98 $\mu\text{g/ml}$ and 1024, respectively, 35 days after the administration of three doses of PCV7. However, this patient developed occult bacteremia at 9.6 months of age, 53 days after the third dose of PCV7. Because of a slightly decreased serotype-specific IgG (4.25 $\mu\text{g/ml}$) and a significantly decreased OI of 4 in the serum of this patient after this episode of IPD, the authors suggested that the functional antibodies existing during infection with consumed by binding to the serotype 14 antigen. This finding also suggests that the ELISA assay detected some nonspecific or nonfunctional IgG in the serum of this patient, and is in agreement with the findings in the sera of our pediatric patients with IPD.

The limitations of our study are the small number of IPD cases examined and the variable timing of serum collection, although the sera were all collected within one month after the IPD episode. These limitations meant that we were unable to compare the induction of opsonic activity to the infecting serotype between the acute phase and the convalescence phase in pediatric patients with IPD.

In conclusion, in all of 17 patients tested within one month of an IPD episode, the serum OIs to the infecting serotype were <8, whereas the levels of serotype-specific IgG were higher than 0.2 $\mu\text{g/ml}$. Low avidity of the serotype-specific IgG were confirmed in three patients associated with the serotype-specific IgG levels higher than 5 $\mu\text{g/ml}$, but with undetectable OIs.

Acknowledgements

The authors are grateful to Tao Yu, Yumi Hattori, Michiyo Hayakawa, and Yuka Koizumi for technical assistance in the measurement of the serotype-specific IgG and OIs, and to Yasuyo Uemura for analyzing the clinical and laboratory data. This work was supported by research grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and by US NIH contract N01-AI-30021 to MHN.

Appendix A. The Japanese IPD Study Group

In addition to TO, NI, KM, JN, BC, BC, KT, YA, KO, the members of the Japanese IPD Study Group are Kenji Okada (National Fukuoka Hospital), Takashi Nakano (Kawasaki Medical University), Hideki Akeda (Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center), Masako Habu (Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital), Eri Yamaguchi (Chidoribashi Hospital), Kei Komiya (Nihon University School of Medicine), Shinji Kido (Toyota Memorial Hospital), Takahiro Niizuma (Koshigaya Municipal Hospital), Masato Arai (Saitama Medical University), Fumie Ishiwada (Chiba Kaihin Municipal Hospital), Mai Kubota (Shizuoka Children's Hospital), Kenji Furuno (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Yoshio Yamaguchi (National Hospital Organization Tochigi Hospital), Kaoru Obinata (Juntendo University Urayasu Hospital), Milkio Yoshioka (KKR Sapporo Medical Center), and Tomomi Naito (Saiseikai Kawaguchi General Hospital).

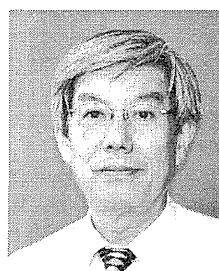
References

- [1] O'Brien KL, Wolfsan LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893–902.
- [2] Musher DM, Chapman AJ, Goree A, Jonsson S, Briles D, Baughn RE. Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1986;154:245–56.
- [3] American Academy of Pediatrics; Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362–6.
- [4] Whitney CG, Farley MM, Halder J, Harrison KH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease following the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N Eng J Med* 2003;348:1737–46.
- [5] O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate vaccine in American Indian children: group randomized trial. *Lancet* 2003;362:355–61.
- [6] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler LH, Bennett NM, Reingold A, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
- [7] Ishiwada N, Infection J, Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, Khno Y, et al. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003–2005). *J Infect* 2008;57:455–8.
- [8] O'Brien KL, Shaw J, Weatherholtz R, Reid R, Watt J, Croll J, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* among Navajo children in the era before of conjugate pneumococcal vaccine, 1989–1996. *Am J Epidemiol* 2004;160:270–8.
- [9] Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22F polysaccharide adsorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:266–72.
- [10] Burton RL, Nahm MH. Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1004–9.
- [11] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Tech Rep Ser 2005;927(annex 2):64–98.
- [12] Henckaerts I, Goldblatt D, Ashton L, Poolman J. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:356–60.
- [13] Henckerts I, Durant N, De Grave D, Schuerman L, Poolman J. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2007;25:2518–27.
- [14] Schuerman L, Wysocki J, Tejedor JC, Knuf M, Kim KH, Poolman J. Prediction of pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease using opsonophagocytic activity and antibody concentrations determined by enzyme-linked immunosorbent assay with 22F adsorption. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:2161–7.
- [15] Chang B, Otsuka T, Iwaya A, Okazaki M, Matsunaga S, Wada A. Isolation of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 6D from the nasopharyngeal mucosa of healthy Japanese children. *Jap J Infect Dis* 2010;63:381–3.
- [16] Wernette CM, Frasch CE, Madore D, Carlone G, Glodblatt D, Plikaytis B, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Vaccine Immunol* 2003;10:514–9.
- [17] Anttila M, Eskola J, Ahman H, Kayhty H. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1998;177:1614–21.
- [18] Park SY, Van Beneden CA, Pilishvili T, Martin M, Facklam RR, Whitney CG, et al. Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. *J Pediatr* 2010;156:478–83.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24–59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:343–4.
- [20] Soininen A, Karpala M, Wahlman S-L, Lehtonen H, Kayhty H. Specificities and opsonophagocytic activities of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide in sera of unimmunized young children. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1032–8.
- [21] Nuorti JP, Whitney CG. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 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* 2010;59(RR-11):1–18.
- [22] Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM₁₉₇ in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:606–11.
- [23] Usinger WR, Locas AH. Avidity as a determinant of the protective efficacy of human antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides. *Infect Immun* 1999;67:2366–70.
- [24] Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, Pais LB, Groover JE, Fiore AE, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999;29:281–8.
- [25] O'Brien KL, Moisi J, Romero-Steiner S, Holder P, Carlone GM, Reid R, et al. Pneumococcal antibodies in a child with type 14 pneumococcal conjugate vaccine failure. *Vaccine* 2009;27:1863–8.

10 Hib・肺炎球菌・不活化ポリオ・ロタウイルス・HPV 各ワクチンの総括

いはら としあき
■ 庵原 俊昭

国立病院機構三重病院小児科



庵原 俊昭
 1974年 三重県立大学医学部 卒業
 三重大学小児科 入局
 1981年 フィラデルフィア小児病院感染症部門 留学
 1984年 三重大学小児科 講師
 1988年 国立療養所三重病院小児科 医長
 1992年 国立療養所三重病院 副院長
 2004年 国立病院機構三重病院 副院長
 2005年 国立病院機構三重病院 院長
 2002年 三重大学教育学部 非常勤講師
 2006年 三重大学大学院医学研究科 臨床教授
 2006年 三重大学大学院医学研究科 連携大学院 教授

Key words : Hib ワクチン, PCV, IPV, ロタウイルスワクチン, HPV ワクチン

Abstract

ワクチンは効果的な感染防御対策である。2008年以降短期間に新しいワクチンが認可され、ワクチンギャップは解消された。しかし、不活化ポリオワクチン(IPV)、組織培養日本脳炎ワクチンを除く、Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、ロタウイルス(RV)ワクチンは、全ての血清型・遺伝子型をカバーできない特徴がある。これらワクチン接種後に当該疾患を発症した場合、その要因を検討することが大切である。

の種類が少なかったことからワクチンギャップと呼ばれていたが、2008年以降接種できるワクチンの種類が増加した(表1)。また、2010年12月に開始されたHPV等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)により、多くの市町村では2011年4月からインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンが公費助成で接種できるようになった。2008年以降本邦で接種が可能となったワクチンの特徴や効果について総括する。

はじめに

ワクチンの効果には個人的予防効果と集団的予防効果がある。個人的予防効果とは、ワクチン接種により発症を免れることであり、発症したとしても軽症に経過すれば、それはワクチンの効果である。集団的予防効果とは多くの人々が免疫を持つことで、ワクチン予防可能疾患(VPD)の流行を抑制することであり、万一その集団でVPDが発症したとしても感染が拡大しなければ、それはワクチンによる効果である。

本邦は他の先進国と比べ接種できるワクチン

1. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

インフルエンザ菌には莢膜を持つ型(莢膜型)と莢膜を持たない型(無莢膜型)がある。莢膜型は莢膜の抗原性からa~fまでの6種類に分類されているが、髄膜炎、関節炎、喉頭蓋炎などの侵襲性インフルエンザ菌感染症をおこす95%以上はHibであり、小児細菌性髄膜炎の60%はHib感染である。

莢膜を構成するのはポリサッカライドであり、莢膜を有することで好中球の貪食から免れている。しかし、莢膜に対する抗体が存在すると莢膜に抗体と補体が付着し、菌が溶菌するか、

Trends of Hib vaccine, PCV7, IPV, rotavirus vaccine, and HPV vaccine :
 Toshiaki Ihara, National Hospital Organization National Mie Hospital, Department of Pediatrics

好中球に貪食され、好中球内で殺菌される。抗体と補体により細菌が好中球に貪食される現象をオプソニン化と呼び、オプソニン化抗体が感染防御抗体である。乳幼児はポリサッカライドに対する抗体産生能が未熟なため、ポリサッカライドだけを接種しても効果的な免疫誘導は不可能であるが、ポリサッカライドにキャリアタンパクを結合させる（結合型 Hib ワクチン）ことで、侵襲性 Hib 感染症を予防する抗体が誘導される。なお、年少児ほど抗体産生能が未熟なため複数回の接種が必要である。

2008 年発売開始後一部の市町村で公費助成は行われていたが、促進事業の開始により Hib ワク

チンの接種率が上昇し、それに伴い侵襲性 Hib 感染症が約 50% 減少した（表 2）¹⁾。1980 年代から定期接種化している先進国では Hib 髄膜炎が 90% 以上減少している。本邦でも更なる接種率向上による Hib 髄膜炎患者の減少が期待されている。なお、Hib 髄膜炎が減少した国では、b 型以外の莢膜型のインフルエンザ菌や無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性インフルエンザ菌感染症が少しずつ増加している²⁾。今後、侵襲性インフルエンザ菌感染症を経験した時は、原因菌の血清型の検査が大切である。

2. 肺炎球菌結合型ワクチン (PCV)

肺炎球菌は莢膜を有する細菌であり 90 種類以上の血清型がある。Hib 同様に侵襲性感染症（侵襲性肺炎球菌感染症、IPD）を起こすと同時

表 1 近年の新しいワクチンの薬事承認と発売

2008年	インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンの発売
2009年	2価ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV2)の発売 パンデミックワクチン(GSK、ノバルティス)の発売
2010年	肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の発売 組織培養日本脳炎ワクチン(微研)の発売 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(12月)
2011年	組織培養日本脳炎ワクチン(化血研)の発売 4価ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV4)の発売 1価ロタウイルスワクチン(RV1)の発売
2012年	5価ロタウイルスワクチン(RV5)の発売(7月) IPV(Sanofi)の発売(9月) DPT-IPV(微研・化血研)の発売(11月)
2013年	Hibワクチン、PCV、HPVワクチンの定期接種化予定(?)

表 2 ワクチン接種促進事業が侵襲性細菌感染症罹患率に及ぼす効果

	罹患率(/100,000・年)		減少率 (%)	P value
	2008~2010の平均	2011年		
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57	<0.0001
Hib非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.0080
SP髄膜炎	2.8	2.1	26	0.1821
SP非髄膜炎	22.2	18.1	18	0.0175
GBS髄膜炎	1.33	1.3	3	0.9093
GBS非髄膜炎	1.15	1.1	5	0.8860

Hib: インフルエンザ菌b型、SP: 肺炎球菌、GBS: B群連鎖球菌
(注)2010年12月にHPV等ワクチン接種促進事業が開始され、多くの市町村では2011年4月からHPVワクチン、Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの接種が公費助成により開始され、各ワクチンの接種率が上昇した。(文献1より作表)

に、肺炎や中耳炎の起因菌になっている。2010年本邦で使用が開始されたのは、7種類の血清型の肺炎球菌ポリサッカライドにキャリアタンパクを結合させた7価結合型ワクチン(PCV7)である。PCV7にはアルミアジュバントが含まれており、比較的発熱率の高いワクチンである。7種類の血清型で本邦小児 IPD の 75% をカバーしている。

促進事業の開始により PCV7 の接種率も上昇したが、IPD の減少率は 20% 程度である（表 2）¹⁾。PCV7 の効果が Hib ワクチンの効果より劣る原因として、ワクチンの接種開始が Hib ワクチンよりも 2 年遅いこと、ワクチンでカバーできる血清型の割合が Hib ワクチンよりも低いことなどが関係している。

早い時期から PCV7 の定期接種を行っている国では、ペニシリン耐性菌が減少するというメ

リットはあるものの、PCV7に含まれない血清型（19A，6C，血清型15群等）によるIPDが増加している^{3,4)}。本邦でもIPDを経験した時は、血清型や薬剤感受性の検査が大切である。近年、一部の先進国ではPCV7よりも多くの血清型を含むPCV（10価，13価）に切り替えている。

3. 不活化ポリオワクチン（IPV）

ポリオワクチンには野生株の病原性を減弱させたSabin株を用いた経口生ワクチン（OPV）と、野生株を不活化したwIPVとがある。本邦で開発したのは世界初のSabin株を不活化したsIPVである。世界ではOPVの効果により野生株の蔓延国は3カ国に減少したが、接種率の低下に伴い、OPV由来の強毒株（Vaccine Derived Polio Virus, VDPV）の流行や強毒株の移入による再流行が認められている。VDPVは野生株に近い抗原性を有している。現在2型野生株は消失し、地球上に存在するポリオウイルスは、Sabin株1型，2型，3型，1型野生株，3型野生株とVDPV1型，2型，3型の8種類である。OPV由来のVDPV流行を予防するためには、OPVまたはIPVの高い接種率の維持が大切である。

本邦では一部の県でOPVの接種率が50%程度に低下している。OPV接種率が50%程度に低下すると、1年後にVDPVが流行する事象が世界各地で認められている。本邦でのVDPV流行を予防するためには、2012年9月からのIPVキャッチアップ接種と高い接種率が必要である。

OPVの欠点は、100万接種当たり1.4人にポリオ麻痺を発症させることである。WHOはポリオ排除を宣言した国ではIPVの接種を勧めているが、IPVはOPVと比べ高価であることから、各国の経済状況を考慮してOPVかIPVを選択するよう指導している。OPV使用国ではワクチン

ン由来のポリオ麻痺発症を予防するために、移行抗体が残存している時期からの接種を勧めており、生後早期にBCGと同時接種するスケジュールを示している⁵⁾。

ポリオ野生株排除を目指しているWHOは、長期的な安全性の面からwIPVよりもsIPVの開発を推奨している。Sabin株の使用により多くの国から野生株が排除されたことは、共通抗原性があることを示している。

4. ロタウイルス（RV）ワクチン

ロタウイルスは乳幼児に胃腸炎をおこす代表的なウイルスである。本邦では以前は冬期に流行していたが、近年は晩冬から春にかけて流行している。本邦の年間ロタウイルス胃腸炎発症者数は80万人であり、発症者10人に1人が入院している⁶⁾。本邦の死亡者数は年間20人程度であるが、世界では乳幼児死亡の大きな原因になっている。

ロタウイルスは哺乳類に広く感染するRNAウイルスであり、インフルエンザウイルスと同様にウイルス核酸が分節状に配列している。このため他の動物のロタウイルスと自然界でリアソートすることが知られている。ロタウイルスの中和抗原にはVP7が関係するGタイプとVP4が関係するPタイプの2種類がある。ヒトの間で広く流行しているのはG1P [8]であり、次いでG2P [4]，G4P [8]，G3P [8]の順である。ロタウイルスの感染防御には中和抗体が働くが、血清型にかかわらず感染を繰り返すと軽症化することが知られている。後者には細胞性免疫の関与が示唆されている。

ロタウイルスワクチンには、ヒトロタウイルスG1P [8]を培養細胞で継代することで病原性を減弱させた1価ロタウイルスワクチン（RV1）

と、ウシロタウイルス (G6P [5]) を基本とし、5種類の人由来ロタウイルス遺伝子 (G1, G2, G3, G4, P [8]) を組み込んだ5価ロタウイルスワクチン (RV5) とがある (表3)。RV1の生物学的マーカーは報告されていない。RV1は2回接種、RV5は3回接種である。臨床研究の結果ではRV1もRV5も効果は同等であるが、G2P [4] に対する効果を比較するとRV1は劣っている。幅広い効果を期待するならばRV5であり、短期間の免疫誘導を期待するならばRV1である。なお、RV5では1回接種でも2回接種でも、接種しないよりも効果が認められている⁷⁾。

ロタウイルスワクチンの副反応で問題となるのは腸重積である。本邦は欧米諸国よりも腸重積の発症率が3倍高く、1歳未満では年齢が高くなるにつれ発症率が増加する⁸⁾。今までの結果では、諸外国ともに初回接種7日以内では腸重積発症リスクは高くなるが、自然罹患時の重症度を考慮するとRVワクチンを受ける方が、メリットが高いと考えられている。初回のRVワクチン接種は腸重積発症度が低い年齢 (14週6日まで) で接種することが勧められている。

5. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン

HPVには約60種の遺伝子型があり、約15種類が子宮頸がん発症に、数種類が尖型コンジローマ発症に関与している。HPVワクチンは

表3 ロタウイルスワクチンRV1とRV5の特徴

	RV1	RV5
剤形	生ワクチン	生ワクチン
親ウイルス株の由来	ヒトロタウイルス	ウシロタウイルス
親ウイルスの遺伝子型	G1P[8]	G6P[5]
ワクチン株生物学的マーカー	報告なし	あり
遺伝子配列のマーカー	あり	あり
含有するウイルスの種類	1種類	5種類
接種量	液状、1.5ml	液状、2.0ml
接種回数	2回	3回
年齢	6~24週	6~32週
効果	G2P[4]が弱い	G2P[4]に強い
部分接種の効果	不明	あり
便中への排泄率	高い*	低い*
腸重積のリスク	あり	あり

RV1: 1価ワクチン (ロタリックス®)、RV5: 5価ワクチン (ロタテック®)
 *周囲に感染したとしても病原性が弱いため発症しない、初回接種時の方が2回目接種時よりも排泄率が高い
 (注1) RV5では1回接種では69%、2回接種では81%、3回接種では88%の有効率がある
 (注2) RV1、RV5ともに初回接種後7日以内は腸重積の発症リスクが増加する、初回接種は15週6日まで接種することが勧められている

表4 HPV ワクチンの特徴

	HPV2	HPV4
VLP製造系	バキュロウイルス (Hi-5細胞)	酵母
HPVの遺伝子型		
6型	—	○
11型	—	○
16型	○	○
18型	○	○
アジュバントの種類と量	水酸化アルミ(500μg) MPL(50μg)	硫酸アルミ塩(225μg)
接種方法	筋注	筋注
1回接種量	0.5 ml	0.5 ml
接種スケジュール	0、1、6ヶ月	0、2、6ヶ月
3回接種後抗体価	高値	低値
前癌病変に対する効果	あり	あり
GWに対する効果	なし	あり

HPV2: 2価ヒトパピローマウイルスワクチン、HPV4: 4価ヒトパピローマウイルスワクチン、VLP: virus-like particle (ウイルス様粒子)、MPL: monophosphoryl lipid A (LPSの解毒型誘導体)、GW: genital wart (尖型コンジローマ)
 ・HPV2では2種類のアジュバントを含むことで高い抗体価が誘導され、高い抗体価でプラトーになる
 ・HPV2はヨーロッパ各国で接種される不活化ワクチンの接種スケジュールが、HPV4は米国で接種される不活化ワクチンの接種スケジュールが基本となっている

遺伝子工学を用いて作成されたウイルス様粒子 (Virus-Like Particle, VLP) を用いた不活化ワクチンである。16型、18型は全年齢の子宮頸がんの70%しかカバーしていないが、20歳代、30歳代の子宮頸がんでは80%以上をカバーしている。一方、6型、11型は尖型コンジローマの90%以上をカバーしている。

HPVワクチンには16型、18型だけを含む2価ワクチン (HPV2) と、6型、11型も含む4価ワクチン (HPV4) とがある (表4)。HPV2の方

は効果的なアジュバントを含んでいるため、高い抗体価が誘導され、プラトーとなる抗体価も HPV4 よりも高値である⁹⁾。HPV 感染後子宮頸がん発症までに 10～20 年かかるため、HPV ワクチンを定期接種している国での子宮頸がんの予防効果は今のところ不明であるが、前癌病変の発症予防効果は認められている。一方 HPV4 による尖圭コンジローマの効果は接種後早期から認められており、集団免疫効果も認められている¹⁰⁾。

抗体価の面からは子宮頸がん予防には HPV2 の方が優れているが、尖型コンジローマに対する効果を考えると HPV4 が優れている。臨床開発研究のデータからは、HPV2 と HPV4 の子宮頸がんに対する効果に差は認められていない。なお、現行のワクチンは子宮頸がんを発症させる遺伝子型すべてを予防できないため、HPV ワクチンを受けていても子宮頸がん検診は必須である。

思春期では 1 回の接種で効果的な免疫記憶の誘導が示されている。HPV ワクチンは高価なワクチンであり、一部の国では、思春期では 1 期初回 1 回、半年後に 1 回追加接種するスケジュールが検討されている。

まとめ

今回総括したワクチンは、IPV を除きいずれも VPD をおこす細菌やウイルスのすべての血清型や遺伝子型をカバーできないワクチンである。Hib ワクチンや PCV7 の定期接種を本邦よりも先に開始した国では、b 型以外の莢膜型インフルエンザ菌や無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症が認められており、肺炎球菌では PCV7 でカバーできない血清型による IPD が増加している。これらのことから、ワクチンを受けていたとしても侵襲性インフルエンザ菌

感染症や IPD をおこす危険性があり、万一発症したときは、起因菌の血清型や薬剤感受性検査が必要である。

RV ワクチンは開始したばかりであり、血清型の変化は不明であるが、血清型が交代する可能性もあり、アクティブサーベイランスが必要である。また、本邦における HPV ワクチンの評価は 10～20 年後である。HPV ワクチン評価に備え HPV ワクチン登録システムの構築は大切である。

最後に、ポリオ野生株を排除し、VDPV の流行を予防するためには、OPV であれ IPV であれ高い接種率が必要である。

文 献

- 1) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊: 新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究, 平成 23 年度総括分担研究報告書, 2012, pp9-16
- 2) Giufre M, Cardines R, Caporali MG, *et al*: Ten years of Hib vaccination in Italy: Prevalence of non-capsulated *Haemophilus influenzae* among invasive isolates and the possible impact on antibiotic resistance. *Vaccine* 29:3857-3862, 2011
- 3) Yildirim I, Stevenson A, Hsu KK, *et al*: Evolving picture of invasive pneumococcal diseases in Massachusetts children: A comparison of disease in 2007-2009 with earlier periods. *Pediatr Infect Dis J* 31:1016-1021, 2012
- 4) Green MC, Mason EO, Kaplan SL, *et al*: Increase in prevalence of streptococcus pneumoniae serotypes 6C at eight children's hospitals in the United States from 1993 to 2009. *J Clin Microbiol* 49:2097-2101, 2011
- 5) Lund N, Anderson A, Monteiro I, *et al*: No effect of oral polio vaccine administered at birth on mortality and immune response to BCG. A natural experiment. *Vaccine* 30:6694-6695, 2012
- 6) Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, *et al*: Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: Active rotavirus surveillance in Mie Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 64: , 2011
- 7) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, *et al*: Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in The United States. *Pediatrics* 125:e199-207, 2010
- 8) Takeuchi M, Osamura T, Yasunaga H, *et al*: Intussusception among Japanese children: an epidemiological study using an administrative database. *BMC Pediatrics* 12:36, 2012
- 9) Einstein MH, Baron M, Levin MJ, *et al*: Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) -16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. *Human Vaccine* 7 (12) :1-16, 2011
- 10) Read TRH, Hocking JS, Chen MY, *et al*: The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 87:544-547, 2011

1 はじめに

インフルエンザ菌は1892年にPfeifferがインフルエンザ患者から分離したグラム陰性小桿菌で、小児の侵襲性感染症および気道感染症の代表的な起因菌である。細胞壁の外側にポリサッカライド(多糖体)からなる莢膜を有する菌(莢膜型)と、莢膜を持たない菌(無莢膜型, non-typable *Haemophilus influenzae*; NTHi)に分類される。莢膜型はポリサッカライドの抗原性の違いからa~f型の6種類がある(表1)。侵襲性感染症の95%以上は、b型(インフルエンザ菌b型; Hib)感染である。¹⁾

Hibワクチン導入前の侵襲性Hib感染症の発症率は、国や民族によって異なっている。5歳未満児人口10万人当たりの発症率は、フィンランドでは41、スウェーデン54、オーストラリア33~60、米国20~88、フランス21であるが、ネイティブアメリカンでは152~250、アボリジニ500である。我が国の発症率は13である。侵襲性Hib感染症の半数が化膿性髄膜炎であり、Hib髄膜炎は5歳未満児化膿性髄膜炎の60%を占めている。適切な抗菌剤使用によりHib髄膜炎の死亡率は5%に減少したが、難聴、発達障害などの後遺症を25~30%に認めている。

侵襲性Hib感染症を予防するために開発されたのがHibワクチンである。Hibワクチンは、2007年12月時点でWHOに属する192か国中119か国(62%)で定期接種が行われている。²⁾ 我が国でHibワクチンが発売されたのは2008年である。2010年12月に始められた「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)」により、多くの市町村では2011年度から公費助成に基づく接種が開始された。本稿では、インフルエンザ菌感染症とHibワクチ

表1 インフルエンザ菌感染症とHibワクチン

1)インフルエンザ菌の分類
莢膜型：a型, b型, c型, d型, e型, f型
無莢膜型(nontypable; NTHi)
2)インフルエンザ菌感染症
侵襲性(全身性)感染症
化膿性髄膜炎, 菌血症, 化膿性関節炎
骨髄炎, 急性喉頭蓋炎, 菌血症を伴う肺炎
気道感染症
肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎
3)Hib ワクチンの種類(結合タンパク質)
PRP-T(破傷風トキソイド)
PRP-OMP(髄膜炎菌外膜タンパク質)
PRP-CRM(CRM 197)
4)Hib ワクチン導入後の効果と課題
侵襲性Hib感染症の激減
Hib以外の侵襲性インフルエンザ菌感染症の増加
例1; 無莢膜型インフルエンザ菌
例2; b型以外の莢膜型インフルエンザ菌

Hib; インフルエンザ菌b型, PRP; polyribosyl ribitol phosphate, T; 破傷風トキソイド, OMP; 髄膜炎菌外膜タンパク質, CRM 197; 無毒ジフテリア変異毒素。

ンについて解説する。

2 インフルエンザ菌感染症(表1)

1. 侵襲性感染症

侵襲性感染症とは血液、髄液などの無菌部位から細菌が分離される感染症の総称で、化膿性髄膜炎、菌血症、化膿性関節炎、骨髄炎、急性喉頭蓋炎、菌血症を伴う肺炎などが含まれる。Hib髄膜炎は、母親からの移行抗体が消失する生後6か月頃から発症者が増加する。喉頭蓋炎は急速に進行し、突然死するリスクが高い疾患であり、5歳頃が好発年齢である。

2. 気道感染症

インフルエンザ菌は中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の起因菌である。多くはNTHiの感染である。HibワクチンはNTHiに対して無効である。