

も同じ現象を認めており、米国ではペニシリン耐性の頻度が高い 19 A (特に sequence typing 320) の増加が著明であった⁴⁾。このため、欧米諸国ではカバーする血清型の種類が多い PCV10 や PCV13 への切り替えを始めている (表 1)。わが国でも PCV10 と PCV13 の承認申請がなされており、PCV13 は今年 6 月に薬事承認され、年内に発売予定である。発売されると、PCV7 は PCV13 に切り替えられ、定期接種を受けている子どもでは、接種スケジュール途中から残りのスケジュールを PCV13 で接種することが計画されている。

なお、PCV13 のキャリア蛋白は CRM₁₉₇ であるが、PCV10 はキャリア蛋白として無莢膜型インフルエンザ菌由来の D 蛋白を用いており、インフルエンザ菌感染予防効果も期待されている。

まとめ

PCV は、カバーする血清型による IPD に対して有効なワクチンである。しかし、肺炎球菌には

多くの血清型があり、PCV を接種していても IPD を発症するリスクがある。PCV 接種後に IPD を発症した場合は血清型を検索し、PCV の効果を確認することが大切である。

文献

- 1) 庵原俊昭：インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型ワクチンの効果。ファルマシア, **49** (3) : 201~205, 2013.
- 2) 菅 秀, 他：7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果：2012。病原微生物検出情報 (IASR), **34** : 62~63, 2013.
- 3) 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.
- 4) Sharma, D., et al.: Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine : comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **32** (2) : e45~53, 2013.

●解説 庵原俊昭

(国立病院機構 三重病院 院長/小児科)

<特集関連情報>

10道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移：Hib ワクチン導入効果の評価

はじめに

Haemophilus influenzae は、小児期における侵襲性感染症の起原菌として最も頻度が高く、荚膜多糖体抗原の違いから a～f までの 6 血清型および非荚膜型 (non-typable *H. influenzae*; NTHi) に分類される。侵襲性感染症の 80% 以上は b 型 (*H. influenzae* type b, Hib) によるものである¹⁾。これまでにキャリアー蛋白との結合型 Hib ワクチンが定期接種となっている国々においては、小児 Hib 侵襲性感染症の著明な減少が報告されている^{2,3)}。本邦では、2008年12月から破傷風トキソイドとの結合による Hib ワクチンが市販され、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。

われわれは、厚生労働科学研究事業研究班「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」班 (神谷班)、「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, 安全性ならびにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班 (2011年2月に神谷研究代表者が逝去したため庵原・神谷班に名称変更) として、小児侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続して実施している。今回は公費助成開始後 2 年間に於いて、Hib ワクチンが侵襲性 Hib 感染症に与えたインパクトについて報告する。

調査方法

本研究において報告対象とした患者は、生後 0 日～15 歳未満で、*H. influenzae* (HI), 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*), Group-B streptococcus (GBS, *Streptococcus agalactiae*) による侵襲性細菌感染症 (血液, 髄液, 関節液など, 本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起原菌が分離された感染症) に罹患した全例とした。罹患率の算出には、総務省統計局発表の各年 10 月 1 日時点の 5 歳未満人口 (ただし 2012 年は 2013 年 2 月 14 日時点でデータ未公表のため, 2011 年のものを使用) を用いた。2011 年 10 月時点での 10 道県を合わせた 5 歳未満人口推計値は 1,199,000 人であり, 全国の 5 歳未満人口の推計値 (5,303,000 人) の 22.6% を占めていた。調査期間は, 2008 年 1 月～2012 年 12 月までの 5 年間, 前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は, 北海道, 福島県, 新潟県, 千葉県, 三重県, 岡山県, 高知県, 福岡県, 鹿児島県, 沖縄県の 10 道県である。これらの地域で, 人口ベースの患者発生状況調査を行った。菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は, 国立感染症研究所で実施した。なお, 北

海道は髄膜炎のみの調査であり, 他の 9 県は侵襲性感染症すべての調査である。

結果

1) Hib 侵襲性感染症罹患率の変化

2008 年 1 月～2012 年 12 月に各県より報告された患者数を表 1 に示した。5 歳未満の患者数は 10 道県合計で, Hib 髄膜炎 7 例, 髄膜炎以外の侵襲性感染症が 9 例であった。これらの報告数より, 各疾患の 5 歳未満人口 10 万人当たりの罹患率を算出し, ワクチン公費助成前 3 年間 (2008～2010 年) と, 2011 年および 2012 年の罹患率比較を行った (次ページ表 2)。2008～2010 年の Hib 侵襲性感染症平均罹患率は, 髄膜炎 7.7, 菌血症を伴う非髄膜炎 5.1 であったが, 2011 年にはそれぞれ 3.3, 3.0

表1. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数(2012年)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
Hib髄膜炎	0	0	0	3	0	0	0	3	1	0	7
Hib非髄膜炎		0	2	0	0	0	0	6	0	1	9
肺炎球菌髄膜炎	1	0	0	2	0	1	0	0	1	4	9
肺炎球菌非髄膜炎		0	7	27	4	1	5	33	4	25	106
GBS髄膜炎	1	1	1	2	2	1	0	8	0	2	18
GBS非髄膜炎		0	2	5	0	0	0	3	2	0	12

*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

*北海道は髄膜炎のみが報告対象

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92
Hib非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.9	82
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.6	52
GBS髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0

に減少し, 減少率は 57%, 41% であった。2012 年も罹患率減少傾向は継続し, 髄膜炎 0.6 (減少率 92%), 菌血症を伴う非髄膜炎 0.9 (減少率 82%) にまで減少した。

2) 侵襲性肺炎球菌, GBS 感染症罹患率

侵襲性肺炎球菌感染症は, 髄膜炎で 71%, 菌血症を伴う非髄膜炎感染症でも 52% の罹患率減少を認めた。GBS 感染症は減少傾向を示さなかった。

3) ワクチン接種後罹患例

Hib ワクチン接種を受けていたが, 侵襲性 HI 感染症に罹患した症例として, 3 年間で合計 18 例 (2010 年 2 例, 2011 年 6 例, 2012 年 10 例) が報告された。分離菌の血清型については, 2010 年が, Hib 1 例 (髄膜炎), NTHi 1 例 (非髄膜炎), 2011 年は全例 Hib (髄膜炎 5 例, 非髄膜炎 1 例), 2012 年では髄膜炎 3 例はいずれも Hib によるものであったが, 非髄膜炎感染症 7 例で

は、Hib 3 例, NTHi 3 例, 不明 1 例であった。

考 察

Hib ワクチンが導入された国々からは侵襲性 Hib 感染症数の大幅な減少が報告されている。米国ではワクチン導入後 5 年で 5 歳未満の侵襲性 Hib 感染症罹患率が 99% 減少した⁴⁾。本研究班では、昨年(2011 年)調査において早くも侵襲性 Hib 感染症の罹患率減少が観察され始めたことを報告した⁵⁾。今回は、ワクチン公費助成開始後 2 年目となる 2012 年の調査結果を加えて解析を行った。公費助成前期間と比較した侵襲性 Hib 感染症減少率は、髄膜炎で 92%、非髄膜炎では 82% であり、2011 年に引き続き減少が観察された。欧米各国のデータと遜色の無い減少率であり、Hib ワクチン接種による発症抑制効果の現れと考えられる。

Hib ワクチンは type b 以外の HI (non-Hib) に対しては感染防御効果を持たないため、ワクチン導入後の non-Hib 感染症の増加 (serotype replacement) が懸念される場所である。これまでに Hib ワクチンが導入されている国々では、侵襲性 HI 感染症に占める割合は non-Hib の方が Hib より高くなっている⁶⁾が、罹患率の絶対的増加については、増加を認めないとする報告が多い^{6, 7)}。本研究では、2012 年のワクチン接種後罹患例において non-Hib が 3 例検出されており、今後とも注意が必要である。

今回の調査により、本邦においても Hib ワクチン導入が、5 歳未満小児において侵襲性感染症罹患率の大幅な低下をもたらしたことが明らかとなった。今後は特に 1) serotype replacement の発生、進行、2) 長期的なワクチン効果、3) ワクチン接種後罹患例の解析などに留意して、non-Hib を含めた侵襲性 HI 感染症のアクティブサーベイランスを継続、推進する必要があると考える。

参考文献

- 1) Peltola H, Clin Microbiol Rev 13: 302-317, 2000
- 2) Peltola H, *et al.*, Lancet 340: 592-594, 1992
- 3) Adams EG, *et al.*, JAMA 269: 221-226, 1993
- 4) CDC, MMWR 47: 993-998, 1998
- 5) 庵原俊昭, 他, IASR 33: 71-72, 2012
- 6) Ladhani S, *et al.*, Emerg Infect Dis 16: 455-463, 2010
- 7) CDC, MMWR 51: 234-237, 2002

国立病院機構三重病院小児科

菅 秀 庵原俊昭 浅田和豊

札幌市立病院看護学部 富樫武弘

福島県立医科大学小児科

細矢光亮 陶山和秀

千葉大学小児科 石和田稔彦

新潟大学小児科 齋藤昭彦 大石智洋

岡山大学保健学研究科 小田 慈

高知大学小児科 脇口 宏 佐藤哲也

国立病院機構福岡病院 岡田賢司

鹿児島大学小児科 西 順一郎

沖縄県立南部医療センター

・こども医療センター 安慶田英樹

特集1 ワクチン療法の最新事情

2. ヒブ (Hib) ワクチン・肺炎球菌
ワクチンの効果について庵原俊昭*¹⁾・菅 秀*²⁾

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) および肺炎球菌は、小児期における侵襲性細菌感染症を引き起こす代表的な起因菌である。2010 年度末からの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、Hib ワクチン、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の公費助成による接種が開始され、2011 年 4 月頃から Hib ワクチンおよび PCV7 の接種率が上昇した。この結果、侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを行っている 10 道県の 2012 年の侵襲性細菌感染症罹患率は、促進事業開始前の 2008 ~ 2010 年の平均と比べ、Hib 髄膜炎は 92%、髄膜炎以外の侵襲性 Hib 感染症は 82%、肺炎球菌髄膜炎は 71%、髄膜炎以外の侵襲性肺炎球菌感染症は 52% 減少した。

血清型の交替を監視するために、今後も侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスが必要である。

1. はじめに

侵襲性細菌感染症とは、血液、髄液、関節液などの無菌的な部位から細菌が分離される感染症であり、重篤な経過を示す感染症である。代表的な起因菌は、新生児期では B 群連鎖球菌 (group B streptococcus : GBS) であり、乳幼児期ではインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type B : Hib) と肺炎球菌である。

1980 年代頃から Hib ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugated vaccine : PCV7) が開発され、欧米では 1990 年代から Hib ワクチンが、2000 年代から PCV7 が使用されるようになり、侵襲性 Hib 感染症、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) が激減している。一方、本邦では 2008 年から Hib ワクチンの、2010 年から PCV7 の接種が可能となったが、発売当初は

任意接種であったため接種率が低率であった。しかし、2010 年度末から始まっ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、2011 年 4 月頃から多くの市区町村で Hib ワクチンと PCV7 の接種が公費助成で受けられるようになり、これらワクチンの接種率が急上昇した。

Hib ワクチンおよび PCV7 の開発戦略、本邦での効果、および今後の疫学上の注意点について解説する。

2. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌はグラム陰性小桿菌である。インフルエンザ菌には、細胞膜の外側にポリサッカライドで構成される莢膜を持つ菌 (莢膜型) と莢膜を持たない菌 (無莢膜型) がある。莢膜型には a ~ f 型までの 6 種類があり、侵襲性インフルエンザ菌感染症を起こす起因菌の 95% 以上は b 型 (インフルエンザ菌 b 型 : Hib) である¹⁾。Hib ワクチ

* 国立病院機構三重病院小児科 ¹⁾ (いはら・としあき) [国立病院機構三重病院・院長] ²⁾ (すが・しげる)

—■特集1・ワクチン療法の最新事情—

ン導入前の5歳未満児の細菌性髄膜炎の起因菌の60%はHibであった²⁾。無莢膜型は主として中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の発症に関与している。

3. 肺炎球菌

肺炎球菌は莢膜を有するグラム陽性の双球菌であり、93種類の血清型がある。乳幼児では中耳炎、副鼻腔炎、肺炎およびIPDの起因菌であり、高齢者では肺炎およびIPDの起因菌である。肺炎球菌は5歳未満児の細菌性髄膜炎起因菌の15%を占めている²⁾。乳幼児や高齢者においてIPDを起こす頻度が高い血清型を選び、肺炎球菌対策に開発されたのが、PCV7と23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23) である。

4. ポリサッカライドワクチンの開発

莢膜型インフルエンザ菌や肺炎球菌は、莢膜を持つことで好中球からの貪食を免れている¹⁾。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、好中球に貪食されるようになる。莢膜に抗体と補体が付着し、好中球に貪食されやすくすることをオプソニン化と呼び、オプソニン化に関係する抗体がオプソニン化抗体である。多くの場合、酵素免疫法 (EIA) で測定される抗体のタンパク量とオプソニン化抗体量はパラレルの関係にあるが、まれにEIA法では検出されるがオプソニン活性を持たない抗体が存在する³⁾⁴⁾。

莢膜はポリサッカライドから構成されており、2歳以上になるとポリサッカライド接種により効果的な免疫が誘導される。しかし、2歳未満ではポリサッカライドに対する抗体産生能が未熟なため、ポリサッカライド接種では効果的な免疫の誘導が困難である。効果的な免疫を誘導するために開発されたのが、ポリサッカライドにキャリアタンパクを結合させた結合型ポリサッカライドワクチンである。ポリサッカライド接種では循環性B

細胞しか刺激しないが⁵⁾、結合型ポリサッカライドワクチンではT細胞依存性に濾胞性B細胞も刺激し、高い抗体価が誘導されるとともに産生された抗体は、比較的長期間持続する¹⁾。なお、ワクチンの種類によりキャリアタンパクは異なっている。(表1)。現在本邦において使用されているHibワクチンには破傷風トキソイドが⁶⁾、PCV7には無毒性ジフテリアタンパク (CRM) が用いられている。世界保健機関 (WHO) および添付文書が示す標準的な接種方法を表1に示した³⁾。

5. 子宮頸がん等ワクチン接種 緊急促進事業 (促進事業)

促進事業は2010年度末の補正予算により開始された事業で、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) ワクチン、Hib ワクチン、PCV7の3種類のワクチンが含まれている。多くの市区町村で公費助成が開始されたのは2011年度以降である。公費助成開始後、HPV ワクチン、Hib ワクチン、PCV7の接種率が急上昇した。なお、この事業は2012年度で終了し、3ワクチンは2013年度から定期接種として接種が開始された。

6. 本邦における Hib ワクチン および PCV7 の効果

厚生労働科学研究事業研究班「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 (2007～2009年度、神谷班)」および「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・安全性ならびにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究 (2010～2012年度、庵原・神谷班)」は、2008年から北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄の10道県で、GBS、インフルエンザ菌、肺炎球菌が関係する侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを行っている。2008～

GBS : group B streptococcus (B 群連鎖球菌), Hib : *Haemophilus influenzae* type B (インフルエンザ菌 b 型)

PCV7 : 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7 価肺炎球菌結合型ワクチン)

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

PPSV23 : pneumococcal polysaccharide vaccine (23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン), EIA : 酵素免疫法

CRM : 無毒性ジフテリアタンパク, HPV : human papillomavirus (ヒトパピローマウイルス)

2. ヒブ (Hib) ワクチン・肺炎球菌ワクチンの効果について

表1 各種ポリサッカライドワクチンの特徴と標準的接種方法

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) は、キャリアタンパクを含む結合型ポリサッカライドワクチンである。アクトヒブはアジュバントを含まないが、3種類のPCVは、いずれもリン酸アルミニウムをアジュバントに含んでいる。Hib ワクチンの標準的な接種方法は、生後2か月から4~8週間隔で3回接種し (初回免疫)、初回免疫終了おおむね1年後 (7~13 か月後) に1回追加接種する。PCV の標準的な接種方法は、生後2か月から27 日間以上あけて3回接種し (初回免疫)、3回目接種終了後6 か月以上経過した、1 歳以降に1 回追加接種する。なお、効果的な追加接種効果を誘導するためには、初回免疫終了後6 か月以上経過してから追加接種する必要がある。

	ワクチン	キャリアタンパク	アジュバント	標準的接種回数*
H i b	アクトヒブ	破傷風トキソイド	なし	3回+1回
P C V	PCV7	CRM	リン酸アルミ	3回+1回
	PCV13	CRM	リン酸アルミ	3回+1回
	PCV10	D タンパク	リン酸アルミ	3回+1回

*生後2~6 か月児の接種方法、1 期初回として3回接種し、3 回終了6 か月後以降に1 回追加接種する。
 PCV7：7 価 PCV, PCV13：13 価 PCV, PCV10：10 価 PCV, CRM：無毒性ジフテリアタンパク
 D タンパク：無莢膜型インフルエンザ菌の外膜タンパク、リン酸アルミ：リン酸アルミニウム

(筆者ら作成)

表2 小児侵襲性細菌感染症の罹患率 (5歳未満人口 10 万人当たり)

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の開始により、2011 年から Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の接種率が上昇し、それに伴い5 歳未満児の侵襲性インフルエンザ菌感染症および侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率が減少している。一方、ワクチンが開発されていない GBS による侵襲性感染症は、減少していない。なお、Hib ワクチンと PCV7 は、2013 年4 月から定期接種として接種が可能となった。

侵襲性感染症	2008~2010 年 平均罹患率	2011 年		2012 年	
		罹患率	減少率 (%)	罹患率	減少率 (%)
Hib 髄膜炎	7.7	3.3	57	0.6	92
Hib 非髄膜炎	5.1	3.0	41	0.9	82
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.6	52
GBS 髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15
GBS 非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0

Hib：インフルエンザ菌 b 型、GBS：B 群連鎖球菌

(文献5より筆者ら作成)

2010 年の3 年間は、Hib ワクチンおよび PCV7 の介入がほとんどなかった時期であり、この3 年間の5 歳未満人口 10 万人当たりの平均罹患率に対する2011 年および2012 年の罹患率の減少を表2 に示した⁵⁾。ワクチンが開発されていない GBS 髄膜炎および髄膜炎以外の侵襲性感染症 (非髄膜炎) は減少していないが、Hib 髄膜炎および Hib 非髄膜炎は、2011 年はそれぞれ57%、41%

減少し、2012 年にはそれぞれ92%、82%減少していた。また、肺炎球菌髄膜炎および肺炎球菌非髄膜炎は、2011 年はそれぞれ25%、18%減少し、2012 年にはそれぞれ71%、52%減少していた。公費助成による接種率上昇が、侵襲性 Hib 感染症および IPD の減少に寄与している結果であった。

■特集1・ワクチン療法の最新事情

表3 侵襲性肺炎球菌感染症児から分離された菌株数に対するPCV7およびPCV13のカバー率

公費助成の開始によりPCV7の接種率が上昇し、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)児から分離される菌株に対するPCV7のカバー率は減少した。今後PCV13やPCV10の導入が予定されているが、本邦ではPCV13でカバーされない血清型によるIPD例の割合が増加している。なお、PCV接種例とは、1回以上のPCV7の接種歴があり、IPDを発症した例である。PCV7接種例から分離された菌株数の87%(54株)はPCV7でカバーされない血清型の感染であり、ワクチン血清型は8株で、6Bが5例、23Fが3例であった。

調査時期	調査株数	カバー率(%)		
		7価	追加の6価	非ワクチン型
導入前	258	76	14	10
任意接種	221	78	13	10
公費助成	189	44	26	30
PCV接種例	62	13	29	58

導入前：PCV7を本邦に導入する前までの期間(2007年1月～2010年1月)

任意接種：PCV7発売開始後から多くの市区町村で公費助成による接種が開始されるまでの期間(2010年2月～2011年3月)

公費助成：多くの市区町村で公費助成による接種が開始された期間(2011年4月～2012年12月)

カバー率：分離菌株数に占めるPCVがカバーする血清型の分離株数、7価：PCV7のカバー率

追加の6価：PCV13に追加で含まれる6種類の血清型のカバー率

非ワクチン型：PCV13に含まれない血清型

PCV：肺炎球菌結合型ワクチン

(文献9より筆者ら作成)

7. HibワクチンおよびPCV7導入後の侵襲性インフルエンザ菌感染症とIPDの動向

Hibワクチンを導入した国ではHib髄膜炎の発症率が90%以上減少し、フィンランドやアイスランドではHibのキャリアも消失している⁶⁾。しかし、一部の国ではb型以外の莢膜型菌(a型、f型)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⁷⁾⁸⁾。本邦でも、血清型や薬剤感受性を含めた侵襲性インフルエンザ菌感染症のアクティブサーベイランスの継続が必要である。

本邦でPCV7が導入される前のPCV7のカバー率(分離菌株数に占めるPCV7に含まれる血清型[vaccine serotypes:VT]の菌株数の割合)は76%と欧米と同等であった。(表3)⁹⁾。本邦より先にPCV7を導入した欧米では、VTはほとんど分離されなくなっているが、19A、6A、15A、15B、15C

などのPCV7に含まれない血清型(non-vaccine serotypes:nVT)の割合が増加している^{10)~12)}。nVTの増加に対して、欧米ではPCV7よりも多くの血清型を含むPCV10やPCV13の導入が行われている。PCV10およびPCV13がカバーする血清型を表4に示した。本邦でもPCV10やPCV13の導入が予定されている。なお、米国ではPCV7導入後、ペニシリン耐性19Aの分離率増加が問題となりPCV13を導入した¹³⁾。

2007年以降の本邦IPD患者から分離された血清型の推移を表3、表5に示した⁵⁾⁹⁾。表3は2007年からの大きな流れであり、表5は2010年から年ごとの詳細な変化を示している。本邦では公費助成開始後、PCV7がカバーする血清型の菌株数は著明に減少し、欧米と同様にPCV7の効果を認めている。しかし、19AなどのPCV13で新たに加わる6種類がカバーする血清型の分離率は若干増加しているものの、欧米ほど著明ではない。それよりもPCV13でカバーされない血清型(15 se-

VT: vaccine serotypes (PCV7に含まれる血清型)、nVT: non-vaccine serotypes (PCV7に含まれない血清型)

2. ヒブ (Hib) ワクチン・肺炎球菌ワクチンの効果について

表4 各種 PCV に含まれる血清型

PCV7 と PCV13 はキャリアタンパクに CRM (無毒性ジフテリアタンパク) を使用し、PCV10 の 8 種類のポリサッカライドはキャリアタンパクに無莢膜型インフルエンザ菌外膜の D タンパクを使用し、19F はジフテリアトキソイドを、18C は破傷風トキソイドを使用している。なお、PCV10 で誘導された 6B に対するオプソニン化抗体は 6A と、19F に対するオプソニン化抗体は 19A とともに反応する。

血清型	PCV7	PCV13	PCV10
4	○	○	○
6B	○	○	○
9V	○	○	○
14	○	○	○
18C	○	○	○
19F	○	○	○
23F	○	○	○
1	×	○	○
3	×	○	×
5	×	○	○
6A	×	○	×
7F	×	○	○
19A	×	○	×

○：ワクチンに含まれている，×：ワクチンに含まれていない

PCV：肺炎球菌結合型ワクチン

(筆者ら作成)

rototypes, 22F など) の分離率が増加し、米国と異なった血清型交替 (replacement) パターンを示している。また、1 回でも PCV7 の接種を受けた後に IPD を発症した児から分離された肺炎球菌の血清型は、多くは nVT であり、このことも PCV7 の効果を示している。(表3)。なお、PCV7 接種後に IPD を発症し、VT が分離された例の多くは不十分接種であり、分離された血清型は 6B が 5 例、23F が 3 例であった⁹⁾。IPD 患者から分離された肺炎球菌も薬剤感受性、血清型を含めたアクティブサーベイランスの継続が必要である。

8. おわりに

Hib ワクチンおよび PCV7 は効果的なワクチンである。促進事業により、2 種類のワクチンでカバーされる血清型菌による侵襲性感染症は激減

表5 IPD 症例から分離された肺炎球菌株数

2012 年になると、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) に含まれる血清型 (VT) による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は著明に減少し、IPD に占める非ワクチン型の割合が増加している。米国では PCV7 導入後ペニシリン耐性 19A の割合が増加したが、本邦では 19A の増加の割合は米国ほど著明ではなく、米国とは異なった血清型の交替パターンを示している。今後本邦では PCV13 や PCV10 の導入が計画されており、IPD 患者から分離された肺炎球菌の血清型と薬剤感受性検査のサーベイランスが今後も大切である。

調査年	調査株数	カバー率 (%)		
		VT	19A	nVT (19A 以外)
2010 年	194	79	9	12
2011 年	128	65	16	19
2012 年	69	26	23	51

IPD：侵襲性肺炎球菌感染症

VT：ワクチン型 (PCV7 に含まれる血清型)

nVT：非ワクチン型 (PCV7 に含まれない血清型)

(文献5より筆者ら作成)

した。しかし、両ワクチンを本邦より先に導入した欧米各国では、両ワクチンでカバーされない血清型による侵襲性細菌感染症が少しずつ増加している。本邦でもアクティブサーベイランスを継続し、侵襲性インフルエンザ菌感染症と IPD の動向を監視する必要がある。

文 献

- 1) 庵原俊昭：インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型ワクチンの効果. ファルマシア 49：201-205, 2013.
- 2) 砂川慶介ほか：本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007 ~ 2008). 日本感染症学会誌 84：33-41, 2010.
- 3) WHO：Pneumococcal vaccines, WHO position paper-2012. Weekly Epidemiol Rec 87：129-144, 2012.
- 4) Oishi T, et al：Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine 31：845-

■特集1・ワクチン療法の最新事情

- 849, 2013.
- 5) 菅 秀ほか: 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果: 2012. 病原微生物検出情報 **34**: 62-63, 2013.
- 6) Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugate. Clin Microbiol Rev **13**: 302-317, 2000.
- 7) Bender JM, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* disease in Utah children: an 11-year population-based study in the era of conjugate vaccine. Clin Infect Dis **50**: e41-e46, 2010.
- 8) Giufre M, et al: Ten years of Hib vaccination in Italy: Prevalence of non-capsulated *Haemophilus influenzae* among invasive isolates and possible impact on antibiotic resistance. Vaccine **29**: 3857-3862, 2011.
- 9) 常 彬ほか: 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果. 病原微生物検出情報 **34**: 64-66, 2013.
- 10) Sharma D, et al: Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine: Comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J **32**: e45-e53, 2013.
- 11) Gertz RE, et al: Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococcal other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. J Infect Dis **201**: 770-775, 2010.
- 12) Park SY, et al: Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. J Pediatr **156**: 478-483, 2010.
- 13) CDC: Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR RR11: 1-18, 2010.

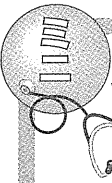
今後開発すべきワクチンは何か —研究開発及び生産・流通部会との関わり—

国立病院機構三重病院 小児科

庵原 俊昭

小児科臨床 別刷

66 : 2013—9



特集

予防接種—法改正で何が変わった?—

4. 今後開発すべきワクチンは何か —研究開発及び生産・流通部会との関わり—

国立病院機構三重病院 小児科 いはらとしあき
庵原俊昭



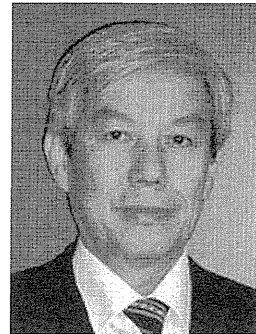
KEY WORDS ワクチン

研究開発

定期接種

多価ワクチン

供給体制



Toshiaki Ihara

はじめに

近年、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、ロタウイルス(RV)ワクチンが本邦に導入され、種類のうえではワクチンギャップは解消したが、費用がかかる任意接種が増加したため、ワクチンに対する経済格差が問題となっていた。平成25年3月に予防接種法が改正され、4月からHibワクチン、PCV、HPVワクチンの定期接種が始まり、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン、B型肝炎(HB)ワクチン、成人用肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV)については、定期接種化に向けて検討されることになった。さらに予防接種法の改正を受け、厚生科学審議会に予

防接種・ワクチン分科会が設置され、その分科会の下に、①予防接種基本方針部会、②研究開発及び生産・流通部会、③副反応検討部会の3部会が設置され、予防接種施策について、中長期的な課題設定のもと、科学的な知見に基づき、総合的・継続的に評価・検討を行うこととなった(表1)。

本稿では、予防接種基本方針部会および研究開発及び生産・流通部会で話題となるワクチンについて、定期接種化に向けての課題を中心に、私見を含め解説する。

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

1852 (28) 小児科臨床 Vol.66 No.9 2013

表1 予防接種・ワクチン分科会の役割と各部会の役割

<p>厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること 2. 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること <p>○予防接種基本方針部会</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること（副反応部検討部会の所掌に属するものは除く）。 2. 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること（研究開発及び生産・流通部会及び副反応検討部会の所掌に属するものを除く） <p>○研究開発及び生産・流通部会</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ワクチンの研究開発及び生産・流通に関する重要事項を調査審議すること <p>○副反応検討部会</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項（副反応報告にかかる事項に限る）を処理すること 2. 予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議すること
--

I. 今後定期接種の対象か検討されるワクチンの課題（RV ワクチンを含め）（表2）

平成24年5月23日に出された厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会の第二次提言によると、前記3ワクチンに加え、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン、HB ワクチン、PPSV も医学的・科学的観点から広く接種を促進していくことが望ましいとされた。今後定期接種化が検討される RV ワクチンを含め、各ワクチンの課題を紹介する。なお、本邦で使用されるワクチンは、各メーカーが行う検定（自家検定）に加え、国立感染症研究所で国家検定が行われている。定期接種になると、1年間に使用するワクチン量が増加する。ワクチンのスムーズな流通を図るためには、国家検定システムの拡充も大切である。

1. 水痘ワクチン

世界で使用されている水痘ワクチンは、高橋博士が開発した Oka 株である。水痘ワクチンの定期接種を行っている多くの国は2回

接種である。2回目の接種時期は、ドイツのように初回接種4～12カ月後の国と、米国のように4～6歳の国とがある¹⁾²⁾。本邦でも水痘ワクチンの定期接種化に向けて2回接種が検討されている。本邦の水痘の流行疫学、および水痘ワクチン後の水痘発症時期から、初回は1歳早期に、2回目は初回接種4～12カ月後に接種するドイツ方式が提唱されている³⁾。水痘流行が抑制されるまでは、ワクチン不全例を減少させるために初回接種後早期の2回目接種が適切である。

水痘ワクチン定期接種化に向けてのもう一つの課題は、年間の出生数を100万人としたとき、2回接種分の200万人分の生産が可能かである。定期接種化が決まればメーカーは増産体制の構築が必要である。

2. おたふくかぜワクチン

欧米で多く使用されているワクチン株は Jeryl Lynn (JL) 株であり、本邦では星野株と鳥居株が用いられている。JL 株は無菌性髄膜炎の発症率が1/1,000,000接種と極めて低く、安全性の面では優れているが、2回接

表2 各ワクチンの定期接種化に向けての課題*

水痘ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・接種回数と2回接種としたときの2期の接種時期 ・2回接種としたときの200万人分の国内の生産体制
おたふくかぜワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・定期接種に用いるワクチン株 ・接種時期と接種回数 ・ワクチン株の互換性 ・2回接種としたときの200万人分の国内の生産体制
B型肝炎ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・医療経済効果 ・定期接種に用いるワクチン株 ・接種時期と接種回数（感染リスクに応じた対応） ・ワクチン株の互換性 ・ユニバーサル接種としたときの供給体制
肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPSV）	<ul style="list-style-type: none"> ・接種年齢と接種回数 ・国内供給体制（輸入体制）
ロタウイルスワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・定期接種の必要性の検討 ・接種時期と接種回数 ・国内供給体制

*ワクチン検定体制の整備充実

種を受けていても高校や大学で流行することがあり⁴⁾⁵⁾、免疫原性の面ではUrabe株よりも劣っている。欧米ではJL株に代わる免疫原性に優れたワクチン株を期待する意見がある⁶⁾。一方、本邦の株の無菌性髄膜炎の発症率は、市販後調査によると、いずれも1/20,000接種とJL株よりも高いが、免疫原性は優れている。おたふくかぜワクチン定期接種化にあたっての課題の一つは使用する株である。JL株を使用するならば、MMR（麻疹ムンプス風疹）ワクチンの導入を考慮する必要がある。

定期接種に本邦の株を用いるとしたときの接種時期である。星野株を接種した成績では、耳下腺腫脹の頻度は1歳児が一番低く、年齢が高くなるにつれ上昇すること、自然ムンプスにおける無菌性髄膜炎の頻度は年齢が高くなるにつれ上昇することから、おたふくかぜワクチン接種による耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎等の合併症を減らすために、初回接種は1歳が推奨される⁷⁾。また、ムンプスの好

発年齢は3～6歳であり、1回接種後のおたふくかぜワクチンの有効率は80～90%であることから、コンプライアンスを考慮すると、2回目の接種時期は麻疹風疹混合（MR）ワクチンと同様、小学校就学前1年間が適切である。

おたふくかぜワクチンの流通に関する課題は、200万人分の生産が可能かである。接種する株を含めた定期接種化の目標が決まれば、メーカーの増産体制が期待される。

3. HB ワクチン

世界保健機関（WHO）はHB抗原キャリア率1%未満を目指し、出生時の全般接種（universal vaccination）を推奨している。しかし、キャリア率が極めて低い（<0.1%）フィンランド、スウェーデン、デンマーク、イギリスなどは、医療経済効果を考慮して本邦と同様の選択接種（selective vaccination）を行っている⁸⁾。本邦妊婦のHB抗原キャリア率は0.02%とフィンランドと同様極めて低く、ファクトシートでは全般接種を行うと医

療経済効果を認めない結果であった。HB ワクチンを全般接種するにあたっては、医療経済効果を上回るメリットが何であるかを示す必要がある。

全般接種するにあっても、HB ワクチンの接種時期を世界標準の0カ月、1カ月、6カ月後以降の3回接種（欧米方式）にするのか、本邦の2カ月、3カ月、5カ月の3回接種（日本方式）にするのか、それとも抗体の持続を考慮し、キャリア率の低い国では、母児感染を含む家族内感染のハイリスク者は出生時に、非ハイリスク者は1歳以降に接種する方式も提唱されている⁹⁾。

医療経済性を考慮し、選択接種を定期接種にするならば、HB ワクチン接種が必要なハイリスク者の範囲を拡大するのも方法である。フィンランドでは母児感染・父子感染を含めた家族内感染のハイリスク者以外にも、医療従事者、保育園勤務者など職業上のハイリスク者も含まれている¹⁰⁾。

HB ワクチンは本邦数社で開発されたが、現在使用されているのは、国産の遺伝子型C、血清型adrのビームゲン[®]と、米国から輸入の遺伝子型A、血清型adwのヘプタバックス[®]である。HB ウイルスは8種類の遺伝子型があり、4種類の血清型に分かれている。欧米や本邦で現在話題となっているのは、成人に感染した時10%がキャリアとなる遺伝子型Aの感染であるが、HB ウイルスでは血清型間の互換性が認められている。

HB ワクチンも全般接種になった時の供給が課題である。輸入に頼るのか、本邦メーカーが再度開発に乗り出すか興味深い。

4. PPSV

PPSVはT細胞非依存性に直接循環性B細胞を刺激し、循環性B細胞由来形質細胞が抗体を産生するため、抗体持続期間は5年程度の短期間である。PPSVを定期接種化するにあたっての課題は、高齢化が進む本邦にあっ

て、PPSVの接種開始年齢をいつにするか、接種回数を2回以上の複数回にするかである。なお、PPSVは定期接種B類に分類される予定である。

5. RV ワクチン

RV 胃腸炎は、途上国では死亡率が高く、疾病負担が大きい感染症であるが、医療制度が行き渡った先進国では死亡率が低い感染症である。米国やオーストラリアでは定期接種化されており、ヨーロッパの国々でも定期接種化に向けて検討が行われている。なお、RV ワクチンにはヒト由来のロタウイルスG1P [8]の病原性を弱めた生ワクチン（ロタリックス[®]、RV1）と、ウシ由来ロタウイルスを基本骨格として、ヒトロタウイルス由来のG1、G2、G3、G4、P [8]をリアソートした生ワクチン（ロタテック[®]、RV5）とがある。RV1は2回接種、RV5は3回接種であり、原則どちらかで接種する。完全接種より効果は劣るが、不完全接種でも効果が認められている¹¹⁾。

本邦の調査では、死亡率は高くないものの入院率は高く、RV 胃腸炎は疾病負担が重い感染症である¹²⁾。今後は安全性、有効性、医療経済性を含めた総合的な評価により、定期接種化が検討される予定になっている。

II. 海外からの導入が期待されているワクチン（表3）

海外で承認を受けているが、本邦ではいまだ使用できないワクチンとして、多価ワクチンと海外旅行時、特に途上国旅行時に使用されるトラベラーズワクチンとがある。

1. 多価ワクチン

平成23年度からDPT-IPV（ジフテリア百日咳破傷風-不活化ポリオ）ワクチンが本邦でも使用できるようになったが、欧米ではコンプライアンスを考え、DPT-IPVにHibを加えたDPT-IPV-Hib（5価）ワクチン、5

表3 今後導入および開発が期待されるワクチン

1) 導入が期待されるワクチン	2) 開発が期待されるワクチン
1-1) 多価ワクチン	・プロトタイプワクチン
・DPT-IPV-Hib	・経鼻インフルエンザワクチン
・DPT-IPV-Hib-HB	・ノロウイルスワクチン
・MMR	・結核ワクチン
・MMRV	・HIV ワクチン
1-2) トラベラーズワクチン	・マラリアワクチン
・髄膜炎菌ワクチン	・デング熱ワクチン
・腸チフスワクチン	
・コレラワクチン (経口)	

DPT：ジフテリア百日咳破傷風混合ワクチン，IPV：不活化ポリオワクチン，Hib：インフルエンザ菌b型ワクチン，HB：B型肝炎ワクチン，MMR：麻疹ムンプス風疹ワクチン，MMRV：麻疹ムンプス風疹水痘ワクチン，HIV：ヒト免疫不全ウイルス

価ワクチンにさらにHBワクチンを加えた6価(DPT-IPV-Hib-HB)ワクチンが使用されている。生ワクチンの多価ワクチンとしてはMMRワクチン，MMRV(MMR+水痘)ワクチンがある。これらのワクチンを導入するにあたっては，各ワクチンの制度面(定期接種化と接種推奨年齢)，免疫原性，安全性が問題となる。

DPT-IPV-Hibワクチンの問題点は，5価にすると別々に接種するときよりもHibに対する抗体産生が低下する点である¹³⁾。侵襲性Hib感染症の頻度が高かった米国では，コンプライアンスよりも抗体価を重視し，1期初回にはHib単独ワクチンを用い，追加接種時に5価ワクチンの使用を認可している¹⁴⁾。一方，侵襲性Hib感染症が抑制されたドイツでは，抗体価よりもコンプライアンスを考慮し，初回から5価ワクチンの使用を認可している。本邦においても5価ワクチンの採用および使用時期に関しては，侵襲性Hib感染症に対する疫学情報が大切である。

MMRワクチンに含まれる麻疹ワクチン株による発熱率は，本邦のMRワクチンの麻疹ワクチン株による発熱率よりも高率であ

る。MMRワクチンを採用するにあたっては，発熱率をどこまで容認するかにかかっている。なお，MMRVワクチンに関しては，初回接種時に熱性けいれんの頻度が高かったことから，米国では初回はMMRワクチンと水痘ワクチンを同時に接種し，熱性けいれんの頻度が低くなる2回目のMMRワクチン接種時にMMRVワクチン接種を認めている¹⁴⁾。

2. トラベラーズワクチン

途上国に長期間旅行するときや滞在するときには勧められるワクチンである。黄熱ワクチンは輸入ワクチンであり，検疫所で接種される。A型肝炎(HA)ワクチンと狂犬病ワクチンは国産であるが，時に供給不足に陥ることがある。供給不足を補うために海外メーカーのワクチンを導入するかが課題である。

髄膜炎菌ワクチン，腸チフスワクチン，経口コレラワクチンは，本邦では認可されていないワクチンであり，流行地に赴任するときには赴任先での接種が推奨されている。本邦の旅行者の健康を守るために，これらワクチンの導入も課題である。なお，髄膜炎菌髄膜炎を起こす髄膜炎菌はHibや肺炎球菌と同様

に莖膜を有しており、免疫原性を高めるために結合型ワクチンの開発が行われている。ヒトの間で主として流行する血清型は5種類（A型、B型、C型、W135型、Y型）である。5種類の血清型を含んだ結合型ワクチンの開発を目指しているが、B型の開発に時間がかかっている¹⁵⁾。

Ⅲ. 今後の開発が期待されるワクチン (表3)

1. プロトタイプワクチン

プロトタイプワクチンとは新型インフルエンザウイルス出現時、インフルエンザウイルスの亜型にかかわらずインフルエンザワクチン製造が可能な、前もって承認された剤型のインフルエンザワクチンのことである。ヨーロッパ各国では全粒子ワクチン、アジュバントであるMF59やAS03を含むスプリットワクチンがプロトタイプワクチンとして承認されている。本邦でも2013年5月に全粒子ワクチンが承認された。

2. 経鼻インフルエンザワクチン

現行のインフルエンザワクチンは注射で接種するスプリットワクチンである。産生された血中IgG抗体が気道粘膜に滲み出ることによりインフルエンザウイルスの増殖を抑制する。しかし、IgG抗体はIgA抗体と比べるとウイルスの変異に対応する力が劣っており、効果には限界があった。

インフルエンザはインフルエンザウイルスが上気道で感染して発症する局所性ウイルス感染症であり、鼻腔を含む上気道でIgA抗体を産生させて予防するワクチンが開発されている。一つは経鼻生ワクチンであり、もう一つは不活化全粒子ワクチンである。経鼻生ワクチンは米国で2～49歳の人に使用されている。成人では血中抗体の上昇が悪いのが欠点である。経鼻全粒子不活化ワクチンは本邦で開発されているワクチンであり、成人でも

血中抗体上昇が認められる。臨床試験が準備されている。

3. その他

ノロウイルス胃腸炎はRV胃腸炎と同様に毎年流行している。ノロウイルスは培養細胞で増殖させることは不可能であるが、ワクチン様粒子 (virus like particle, VLP) を用いた経口ノロウイルスワクチンが米国で開発されている¹⁶⁾。臨床試験まで進んでいる。

現行の結核ワクチンであるBCGは、小児の重症結核に対して発症予防効果はあるが、感染予防効果が弱い欠点がある。結核菌感染を予防できるワクチンの開発が急がれている。

世界規模でワクチンの開発が急がれている感染症として、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus, HIV)、マラリア、デング熱などがある。いずれも疾病負担が大きい感染症であり、効果的なワクチンの開発が待たれている。

Ⅳ. まとめ

本邦で定期接種化が期待されているワクチンを中心に、各ワクチンの課題について解説した。ワクチンの定期接種化に向けては、各感染症の疾病負担を明らかにし、各ワクチンの効果 (免疫原性)、安全性、医療経済性を総合的に判断することが大切である。

文 献

- 1) Siedler A, Arndt U: Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. Euro Surveill 15 (13): 2010 Apr 1, 1~7, www.eurosurveillance.org
- 2) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics: Varicella-zoster infections. Red Book 2012, edited by committee on infectious diseases, p.774~789, 2012, AAP, Elk Grove Village, IL
- 3) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊他: MR ワクチン有用性の評価および今後の麻疹・風疹・水痘対策の検討と各種ワクチン同時接種の安全性の

- 検討. 成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究 (研究代表者: 加藤達夫), 平成21年度~平成23年度総合研究報告書, p.39~49, 2012
- 4) Nelson GE, Aguon A, Valencia E et al : Epidemiology of mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control-Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* 32 : 374~380, 2013
 - 5) Barskey AE, Schulte C, Rosen JB et al : Mumps outbreak in Orthodox Jewish communities in the United States. *N Engl J Med* 367 : 1704~1713, 2012
 - 6) Plotkin SA : Mumps vaccine : Do we need a new one? *Pediatr Infect Dis J* 32 : 381~382, 2013
 - 7) 庵原俊昭 : ムンプスワクチン : 現状と今後. *臨床とウイルス* 38 : 386~392, 2010
 - 8) Zuckerman J, van Hattum J, Cafferky M et al : Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunization programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 7 : 410~419, 2007
 - 9) Chiara F, Battista G, Mongillo M et al : Hepatitis B vaccination at three months of age : a successful strategy? *Vaccine* 31 : 1696~1700, 2013
 - 10) 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄 : 母子および家族内感染における HBV 感染と予防対策. *日本臨牀* 69(S4) : 390~396, 2011
 - 11) 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~e207, 2010
 - 12) Kamiya H, Nakano T, Kamiya H : Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years : active rotavirus surveillance in Mie Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 64 : s.82~s.87, 2011
 - 13) CDC : Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-United States, 2012. *MMWR* 61(5) : 1~4, 2012
 - 14) CDC : General recommendation on immunization. *MMWR* 60(RR-2) : 3~58, 2011
 - 15) CDC : Prevention and control of meningococcal disease. Recommendation of the advisory committee on immunization practice (ACIP). *MMWR* 62(RR-2) : 1~27, 2013
 - 16) Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD et al : Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med* 365 : 2178~2187, 2011



総 説

ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査

国立病院機構三重病院小児科¹⁾, 国立感染症研究所疫学センター²⁾, 三重大学医学部附属病院小児科³⁾,
理化学研究所統合生命医科学研究センター⁴⁾, 川崎医科大学附属川崎病院小児科⁵⁾,
国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース⁶⁾, 国立病院機構三重中央医療センター小児科⁷⁾

浅田 和豊¹⁾ 神谷 元²⁾ 菅 秀¹⁾ 長尾みづほ¹⁾
一見 良司¹⁾ 藤澤 隆夫¹⁾ 大矢 和伸³⁾ 谷田 寿志⁴⁾
田中 孝明⁵⁾ 伊東 宏明⁶⁾ 田中 滋己⁷⁾ 井戸 正流⁷⁾
庵原 俊昭¹⁾ 中野 貴司⁵⁾

要 旨

2011年11月にロタウイルスワクチンが日本に導入され、ロタウイルス胃腸炎が減少していくことが予想される。今後、ワクチン導入による疾病負担軽減効果、血清型（遺伝子型）の変化を評価していくためには、導入前の疫学情報が必要である。私たちは、2007/08~2010/11の4シーズンで、ワクチン導入前の三重県津市におけるロタウイルス胃腸炎入院症例（5歳未満）の実態を調査した。対象症例は205例（男児113例，女児92例），入院率は1,000人・年あたり4.2であった。年齢別の割合は，生後3か月未満が3例（1.5%），生後6か月未満が9例（4.4%），1歳未満が49例（23.9%），2歳未満が126例（61.5%）であった。対象者205例のうち，131例（64%）について遺伝子型別を行った。各シーズンにおいて，遺伝子型はG3P [8]が62~75%，G1P [8]が11~28%で，その他は少数であった。また臨床的重症度を，調査票を用いて評価した。調査票が回収でき，合併症（熱性けいれんや胃腸炎関連けいれんなど）を認めなかった症例134例（65%）を対象にした。年齢別と遺伝子型別で，臨床的重症度に差を認めなかった。

キーワード：ロタウイルス胃腸炎，ロタウイルスワクチン，臨床的重症度，入院率，遺伝子型

はじめに

ロタウイルスは，レオウイルス科に属する二本鎖RNAウイルスである¹⁾。ロタウイルス胃腸炎は，全世界において重症小児下痢症の主要原因となっている²⁾。米国では2006年にロタウイルスワクチンが導入されたが，ワクチン導入前の5歳未満のロタウイルス胃腸炎で，年間死亡は20~60人，入院は5万5,000~7万人，外来受診は60万人であった³⁾。ロタウイルス胃腸炎は他の感染性胃腸炎に比して重症度が高いといわれてお

り，外来や入院で輸液が必要となる症例も多い。またロタウイルスは，脳炎・脳症，胃腸炎関連けいれん，腎後性腎不全などの合併症をきたすことがあり，特に脳炎・脳症の原因病原体としてはインフルエンザウイルス，HHV-6,7について第3位である⁴⁾。このような理由から，ロタウイルスワクチンは，胃腸炎の重症化予防と，その合併症の予防という観点から必要性が高いといえる。

私たちは，日本におけるロタウイルス胃腸炎の罹患率と経済的負担を推定するため，2007年より前向き調査を行っている。2011年11月にロタウイルスワクチンが日本にも導入され，今後，ワクチンによる疾病負担軽減効果，血清型（遺伝子型）の変化を評価していく必要がある。今回，ワクチン導入前の三重県津市におけるロタウイルス胃腸炎入院症例の実態をまとめたので報告する。

(平成25年6月18日受付)(平成25年9月25日受理)

連絡先住所：〒514-0125 津市大里窪田町 357

独立行政法人国立病院機構三重病院小児科

浅田 和豊

E-mail: kazutoyoasada@gmail.com

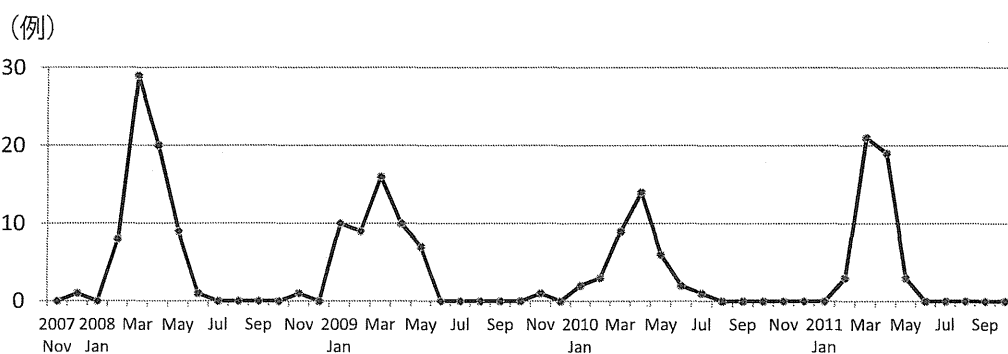


図1 月別入院症例数
3月から5月にかけてピークがみられる。

対象と方法

調査期間は、2007年11月から2011年10月までの4シーズンで、各シーズンは11月から翌年の10月までとした。対象者は、三重県津市在住の5歳未満児で、ロタウイルス胃腸炎の診断で入院した症例とした。入院施設は、津市の小児二次救急医療をカバーする2つの国立病院機構病院（三重病院、三重中央医療センター）とした。また、津市に隣接する鈴鹿市、松阪市の総合病院には、津市在住の患者が入院した際に報告してもらうこととした。対象者の年齢は、生後0か月～4歳11か月（中央値1歳7か月）であった。対象者数は、男児113例、女児92例の合計205例であった。

胃腸炎の定義を嘔吐、下痢を主症状とする感染症とし、診断はロタウイルス抗原検出キット、ラピッドテスト[®]ロタ・アデノ（積水メディカル、東京、日本）を用いて行った。ロタウイルス胃腸炎の流行シーズンには、胃腸炎症例のほぼ全員にロタウイルス迅速検査を施行した。ただし、排便のない症例には、侵襲的な便採取は行わなかった。迅速検査で陽性と判定された検体は、藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座（協力研究員の谷口孝喜教授研究室）にて、RT-PCR法によりロタウイルスの遺伝子型を判定した⁵⁾⁶⁾。PBSで便検体の10%懸濁液を調製し、上澄み液をフェノール・クロロホルム処理してRNAを抽出した。抽出したRNAとすべてのG、あるいはP遺伝子型に共通のプライマーを使用して逆転写反応を用いた1st PCRを行い、続いて各遺伝子型に特異的なプライマーを用いた2nd PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することで遺伝子型を確定した。

ロタウイルス抗原陽性例には、入院時に調査票を用いて、臨床的重症度の評価を行った。評価方法は、症状をスコア化し、その合計点数で臨床的重症度を表し

たもので、Rennnelsの重症度スコアを改変して行った⁷⁾。各症状とスコアは、以下の通りである。下痢の期間(<2日=1点, 2~4日=2点, 5日以上=3点), 下痢回数/入院前の24時間(3回=1点, 4~5回=2点, 6回以上=3点), 嘔吐の期間(0日=1点, 1~2日=2点, 3日以上=3点), 嘔吐回数/入院前24時間(1回=1点, 2回=2点, 3回以上=3点), 脱水(なし=1点, あり=2点), 腋窩体温(<37.6℃=1点, 37.6~38.6℃=2点, 38.6℃以上=3点), 入院(あり=3点), である(最高20点, 8点以下:軽症~中等症, 9~14点:重症, 15点以上:最重症, とした)。

統計学的解析は、年齢別の臨床的重症度と入院期間、遺伝子型別の臨床的重症度と入院期間についてはKruskal-Wallis検定を行い、各年齢間の比較はDunn's Multiple Comparison Testを行った。0歳または1歳以上と入院期間の比較はMann WhitneyのU検定を行った。p値が0.05未満を有意とした。

なお本研究の実施については、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認を得ている。

結 果

入院症例

津市の5歳未満人口は、2007年⁸⁾が12,270人、2008年⁹⁾が12,339人、2009年¹⁰⁾が12,279人、2010年¹¹⁾が11,755人（三重県政策部統計室）であり、ロタウイルス抗原陽性の入院症例数は4シーズンで205例であった。4シーズンの入院症例数の変化を図1に示す。若干のばらつきはあるが、ほぼ毎年11月より入院症例を認めはじめ、3月~5月にかけて入院数のピークを迎えていた。各シーズンの入院症例数は、2007/08は68例、2008/09は53例、2009/10は38例、2010/11は46例であった。入院率は1,000人・年あたり4.2(95%信頼区間:3.7, 4.8)であった。年齢別の割合は、生後3か月未満が3例(1.5%)、生後6か月未満が9例(4.4%)、1

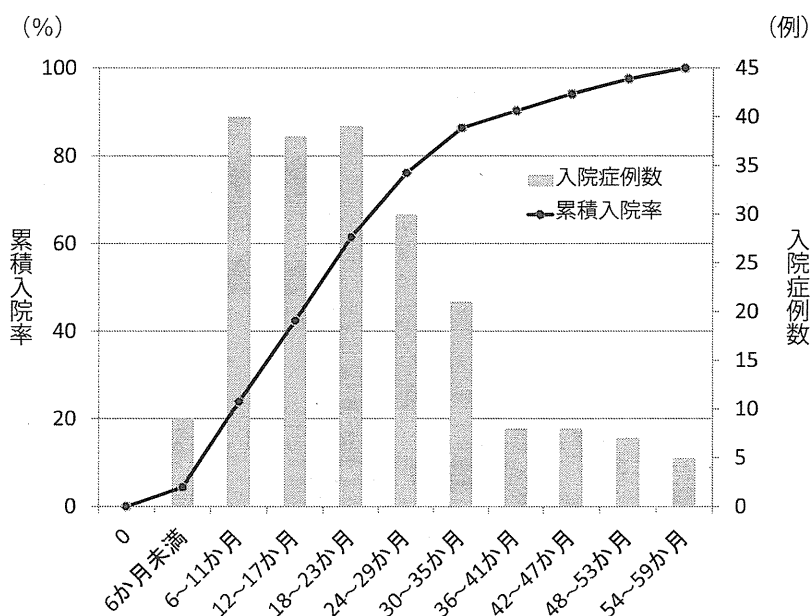


図2 月齢別の入院症例数と累積入院率

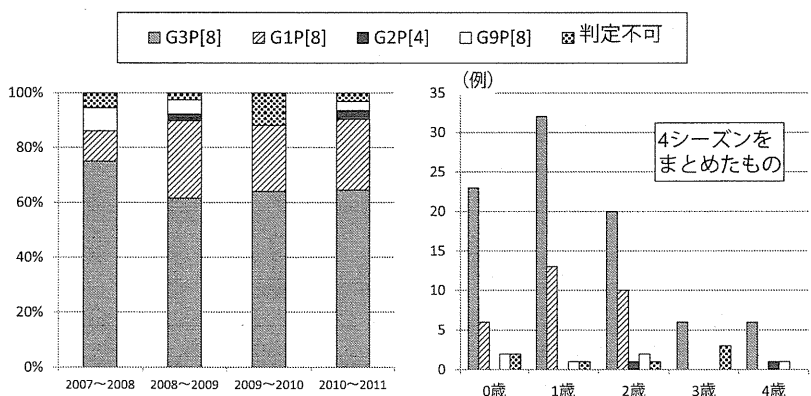


図3 遺伝子型の推移と、年齢別の割合

2007/08 から 2010/11 の 4 シーズンにおける遺伝子型の推移 (図左) と年齢別にみた遺伝子型の割合 (図右)

歳未満が 49 例 (23.9%), 2 歳未満が 126 例 (61.5%) であった (図 2)。

遺伝子型

ロタウイルス迅速検査陽性 205 例のうち、検査の残りの便検体があったのは 131 例 (64%) であり、それらについて semi-nested PCR により、遺伝子型別を行った。その結果、127 例 (95%) について、遺伝子型を決定することができた。各シーズンの遺伝子型の割合を、図 3 左に示す。4 シーズンを通じて G3P [8] と G1P [8] が多数を占め、G3P [8] が 62~75%, G1P [8] が 11~28% であった。その他、G2P [4], G9P [8], 遺伝子型の判定が困難な症例を少数認めた。年齢別の遺伝子型は、図 3 右のようであり、特定の遺伝子

型が特定の年齢に集中して発生していることはなかった。

臨床的重症度

臨床的重症度は、調査票を回収でき、合併症 (熱性けいれんや胃腸炎関連けいれんなど) を認めなかった症例 134 例 (65%) を対象に検討した。今回は胃腸炎としての重症度評価が目的であったので、合併症のある症例は除外して分析した。合計点数は、7~18 点 (中央値 14.0 点) であった。8 点以下の軽症~中等症は 4 例 (3.0%), 9~14 点の重症は 65 例 (48.5%), 15 点以上の最重症は 65 例 (48.5%) であった。

臨床的重症度と入院期間を、年齢別、遺伝子型別に検討した (図 4)。年齢別に、臨床的重症度と入院期間