

徹底により、全国の罹患状況が明らかになることが期待される。発生届には、ワクチン接種歴を記載する項目が設けられており、ワクチン接種の有無を確認することが重要である。同時に、分離された菌株の血清型解析を行っていくことも大切である。

インフルエンザ菌も肺炎球菌も前述したように、一般の医療機関では莢膜型別検査は実施されていないため、菌株を保管しておき、研究機関で精査することが望ましい。実際、PCV7 既接種者の肺炎球菌侵襲性感染症の原因菌は PCV7 に含まれない莢膜型が主体となっている。また、PCV7 導入後 PCV7 に含まれない莢膜型が相対的に増加しており、その中でも特に莢膜型 19A が問題となっている¹⁵⁾。PCV7 に 6 つの莢膜型 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) を加えた 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が、PCV7 に代わり世界中で使用されるようになっている。日本においても今年度中に PCV7 に代わり PCV13 が導入される予定となっており、今後 PCV7 から PCV13 への切り替え方法を早急に検討していく必要がある。

おわりに

小児感染症は治療の時代から積極的な予防の時代に入った。今後、耳鼻咽喉科と小児科でより一層連携した予防対策をとっていく必要があるであろう。

文 献

- 1) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 2010; 84(1): 33-41.
- 2) Ishiwada N, Cao LD, Kohno Y: PCR-based capsular serotype determination of *Haemophilus influenzae* strains recovered from Japanese paediatric patients with invasive infection. Clin Microbiol Infect. 2004; 10(10): 895-898.
- 3) 及川純子, 太田節雄, 秋山 類, 他: 小児急性喉頭蓋炎 23 症例の検討. 小児感染免疫 2011; 23(3): 281-282.
- 4) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋 周, 他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況 日児誌 2007; 111(12): 1568-1572.
- 5) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al.: Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) dis-

- ease in the Hib vaccine era. JAMA 1993; 269(2): 221-226.
- 6) Peltola H.: *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(9): S126-132.
 - 7) 石和田稔彦, 荻田純子, 菱木はるか, 他: 2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 日児誌 2011; 115(1): 50-55.
 - 8) 西村龍夫: 小児医療の大変動を予測する Hib・肺炎球菌ワクチンの時代を前にして Hib・肺炎球菌ワクチンが必要な訳 開業医が経験する occult bacteremia と Hib 髄膜炎. 日小医会報 2008; 36(10): 9-14.
 - 9) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348(18): 1737-1746.
 - 10) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al.: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect 2010; 138(1): 61-68.
 - 11) Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al.: U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. N Engl J Med. 2013; 369(2): 155-163.
 - 12) Whitney CG, Grijalva CG., Nuorti JP, et al.: Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet. 2007; 369(9568): 1179-1186.
 - 13) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001; 344(6): 403-409.
 - 14) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘, 他: 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症誌 2007; 81(1): 59-66.
 - 15) 及川純子, 石和田稔彦, 菱木はるか, 他: 保育園児における、肺炎球菌とインフルエンザ菌の保菌に対する小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの公費助成導入効果の検討試験. 小児感染免疫 2013; 25(1): 82.
 - 16) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al.: Rapid decrease of 7-Valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. Microb Drug Resist 2013: Epub Ahead of Print.

別刷請求先:

〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部
石和田稔彦

Impact of vaccination

Impact of *Haemophilus influenzae* type b and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan

Naruhiko Ishiwada

Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

Key words: meningitis, *Haemophilus influenzae* type b vaccine, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, capsular typing, child

乳幼児にとって大切なワクチン

インフルエンザ菌b型ワクチン (Hib ワクチン)

石和田稔彦 Ishiwada Naruhiko

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

KEY WORD

- インフルエンザ菌 b 型
- ワクチン
- 髄膜炎
- 喉頭蓋炎
- 集団免疫

要 旨

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンは、長期間世界中で使用され、髄膜炎をはじめとするHib重症感染症に対する高い予防効果と安全性の証明されているワクチンである。日本にも2008(平成20)年12月に導入され、公費助成制度が認められてから、Hib重症感染症は減少している。Hib ワクチンをより効果的に活用するためには、生後2カ月からの接種開始の徹底と1日も早い定期接種化が必要である。

はじめに

インフルエンザ菌 b 型(*Haemophilus influenzae* type b: Hib)ワクチンは、20年以上前から世界の多くの国々で使用され、その結果、髄膜炎をはじめとするHibによる感染症はほとんどなくなり、劇的な効果あげている。日本でも2008年12月から、ようやくHib ワクチン(アクトヒブ®)の接種が可能となった。

本稿では、Hib ワクチンを取り上げ、このワクチンがどのような病気を予防するのか、どのように接種するのがより効果的なのか、実際日本では導入後どのような効果があがってきているのかを中心に解説する。

インフルエンザ菌b型(Hib)とは

Hibは、正式には*Haemophilus influenzae* type b という細菌で、その頭文字をとってHibと呼ばれている。日本語名ではインフルエンザ菌b型という。インフルエンザ菌は名前が似ているため混同されやすいのだが、毎年冬に流行するインフルエンザウイルスとは全く別の微生物である。

インフルエンザ菌には、莢膜きょうまくという殻をもっているタイプと莢膜をもっていないタイプがある。莢膜をもたない無莢膜株は、中耳炎や副鼻腔炎、気管支炎など主に呼吸器の表在局所における感染症の原因となる。一方、莢

膜をもつ株は a, b, c, d, e, f の 6 つの血清型に分類される。莢膜株のなかで b 型の莢膜をもつ Hib は最も病原性が強く、インフルエンザ菌による全身性の重症感染症の 90% 以上が Hib によるものである。なお、無莢膜株と異なり、Hib は呼吸器感染症を引き起こすことはあまりない(表 1)。

Hib は、はじめ子どもたちの鼻に定着し、かぜをひいたときなどに血液中に入り、全身に運ばれてさまざまな重い病気(全身感染症)を引き起こす。Hib が原因となる代表的な病気は髄膜炎であり、小児の細菌性髄膜炎の原因菌の約 50% が Hib によると報告されている¹⁾。小児の髄膜炎の初期症状は、発熱や不機嫌、嘔吐などであり、早期診断が困難なことが少なくない。また、たとえ早期に診断し適切な治療を行っても、発達障害、聴力障害、てんかん、水頭症などの重い後遺症を残すことや、不幸にして亡くなることもある。

Hib は急性喉頭蓋炎という病気も引き起こす。急性喉頭蓋炎は、声門と呼ばれるのどの奥の声を出すところにある、喉頭蓋が腫れる病気である。急速な経過をたどり、時に気道が塞がって死に至ることもある。日本においては、小児の急性喉頭蓋炎の原因のほとんどが Hib によるものである。

さらに、以前は Hib に対して抗菌薬がよく効いていたのだが、最近、薬剤耐性 Hib が急増しており問題となっている²⁾。薬剤耐性菌は、Hib 全身感染症の第 1 選択薬剤である第 3 世代セフェム系抗菌薬に対しても耐性化が進んできており、今後治療に難渋する例が増えていくことが懸念される。

ところで、Hib 感染症の防御抗体として Hib の有する莢膜多糖体(polyribosyl ribitol phosphate ; PRP)に対する抗体が重要とされている。Hib は大腸菌などほかのさまざまな細菌と交差抗原性を有しており、ヒトはほかの細菌と触れ合っていくうちに防御抗体を獲得するため、成人の Hib 感染症はまれである。しかし、Hib ワクチン導入前の日本人小児の大多数は Hib に対する防御抗体をもっておらず、Hib 感染症にかかる危険性が高いことがわかっている³⁾。

以上のことから、小児に重篤な感染症を引き起こす Hib に対しては、すべての子どもにワクチンを接種する

表 1 インフルエンザ菌の莢膜型(血清型)と標的年齢・病原性

株・莢膜型	標的年齢	病原性
莢膜株 b 型(Hib)	乳幼児	全身感染症 髄膜炎、喉頭蓋炎 敗血症、肺炎
莢膜株 a, c, d, e, f 型	乳幼児	全身感染症 ただしまれ
無莢膜株	小児 成人	局所感染症 気管支炎、肺炎、中耳炎 副鼻腔炎、結膜炎

ことによる予防措置が最も確実な対処方法となる。

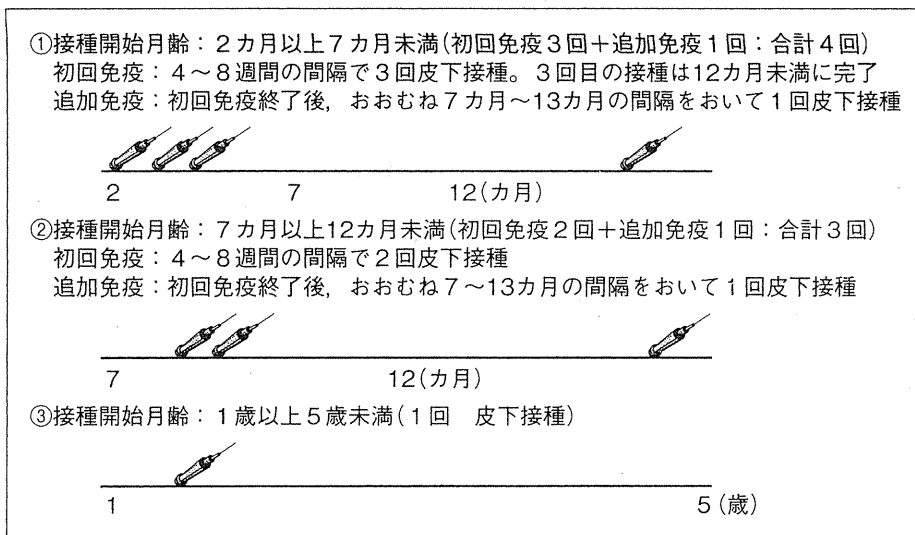
Hib ワクチンとは

Hib ワクチンは、Hib の病原性の主体となる莢膜多糖体 PRP に破傷風菌のトキソイドを結合させ、乳児にも十分な免疫をつけることができるように工夫されたワクチンで、生後 2 カ月から接種することが可能である。Hib ワクチンが使われはじめてから、米国やヨーロッパでは Hib 感染症が激減した⁴⁾⁵⁾。最近ではアフリカなどでも同様に劇的な効果が報告されている。現在、Hib ワクチンは世界 100 カ国以上で認可されており、そのうち、子どもたち全員が国の費用で接種を受けることができる定期予防接種に Hib ワクチンを組み込んでいる国が大半を占めている。

Hib ワクチンの具体的な接種方法は、添付溶剤 0.5mL で溶解し、その全量を 1 回分とし、通常 3 回、いずれも 4～8 週間隔で皮下に注射する。医師が必要と認めた場合には 3 週間隔で接種することもできる。追加免疫は、通常、初回免疫後おおむね 7 カ月以上の間隔において、1 回皮下に注射する。接種対象者は、生後 2 カ月以上 5 歳未満であり、接種開始年齢により接種回数が異なる。具体的には、2 カ月以上 7 カ月未満で接種を開始する場合には、初回免疫 3 回、追加免疫 1 回の計 4 回。7 カ月以上 12 カ月未満で接種を開始する場合、初回 2 回、追加免疫 1 回の計 3 回。1 歳以上 5 歳未満の場合、1 回接種のみとなる(図 1)。

ほかのワクチン製剤との接種間隔は、生ワクチンの接

図1 Hib ワクチンの接種スケジュール



(岡部信彦, 多屋馨子・監: 予防接種に関する Q&A 集2010. 細菌製剤協会, 東京, 2010, p 146. より引用, 一部改訂)

種を受けた者は、通常27日以上、またほかの不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常6日以上間隔を以て本剤を接種することとなっている。また、Hib ワクチンは不活化ワクチンなので、接種後6日以上間隔を以て不活化ワクチンでも生ワクチンでも接種することができる。また、医師が必要と認めた場合には、ほかのワクチンを同時に接種することができる。最近、Hib ワクチン以外にもさまざまなワクチンが日本に導入され、生後6カ月未満の乳児期早期のワクチン接種スケジュールは過密になってきている。適切な時期に適切な数のワクチン接種を行うためには、積極的にワクチンの同時接種を行っていく必要がある。特に7価小児用肺炎球菌ワクチン(プレベナー[®])に関しては、ともに髄膜炎を予防するワクチンであり、接種スケジュールも似ていることから、両方を一緒に接種していくことはよい方法と思われる。

Hib ワクチンの安全性

Hib ワクチンは世界中で20年以上にわたり使用されており、有効性のみならず安全性の高いワクチンとされている。日本における Hib ワクチンの安全性に関する検

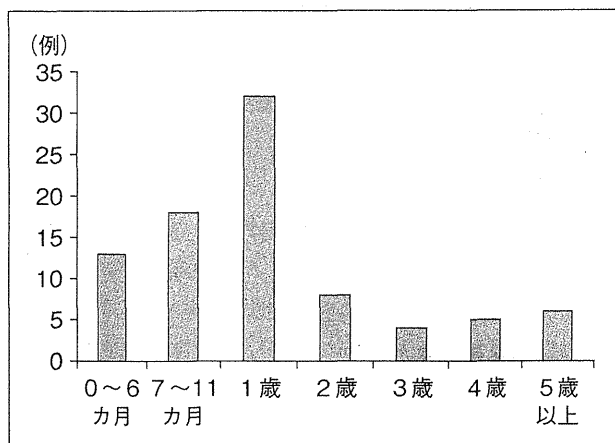
討はすでになされており、接種7日後までに発現した副反応は注射した部位の一時的な軽い腫れが主体で、重い副反応は認められていない。

一方、Hib ワクチンを含めワクチンの同時接種を行った小児が死亡する例が複数報告されたことから、2011(平成23)年3月、Hib ワクチン接種が一時見合わされたことがある。しかし、その後の調査で、Hib ワクチン接種と死亡との因果関係は明らかでないと結論づけられ、同年4月から接種が再開されている。現在も継続的に厚生労働省において安全性に関する検討会が行われているが、新たな問題は発生していない。

Hib ワクチンの推奨接種時期

Hib ワクチンの理想的な接種スケジュールを考えるにあたり、Hib 全身感染症の危険因子を知っておく必要がある。日本での疫学調査結果をみると、Hib 髄膜炎は生後3カ月ころから認められ、生後6カ月から1歳代にかけて患者発症のピークがある。患者の年齢をみると2歳以下の小児が約75%を占めており、そのほとんどがそれまで健康で元気に生活してきた子どもであった(図2)⁹⁾。

図2 インフルエンザ菌全身感染症の発症年齢分布



(石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, 他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況, 日児誌 111: 1568-1572, 2007, より引用)

Hib は、この菌が鼻に定着することが感染のきっかけになるため、集団生活が感染の危険因子となると考えられている。したがって、Hib ワクチンは保育園などでの集団生活を開始する前に接種を終えておくことが望ましく、そのためにはできるだけ早期に、生後2カ月ころから接種を開始することが大切である。一方、標準的な接種月齢を過ぎてしまった場合でも、接種対象年齢の5歳未満であれば、Hib ワクチンを接種することは可能なので、未接種者に対しては積極的に接種を促していく必要がある。

なお、Hib ワクチン接種により Hib 全身感染症を予防するという直接効果のみならず、Hib の保菌者を減らし、結果的に集団内での Hib の伝播を抑制し、感染症を減らすという集団免疫効果も期待される⁷⁾。

Hib ワクチン導入後の効果

日本での Hib ワクチン導入後の状況は、接種開始当初は、ワクチンの品不足や任意接種であったこともあり、接種率が伸びず明らかな予防効果は認められていなかった。しかし、2011年から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金制度」により、全国的に公費助成制度が導入され大多数の市町村で5歳未満の小児に対し

て、Hib ワクチンが無料で接種可能となった。これにより接種率が上昇し、髄膜炎をはじめとする Hib 全身感染症は、明らかに減少してきている。

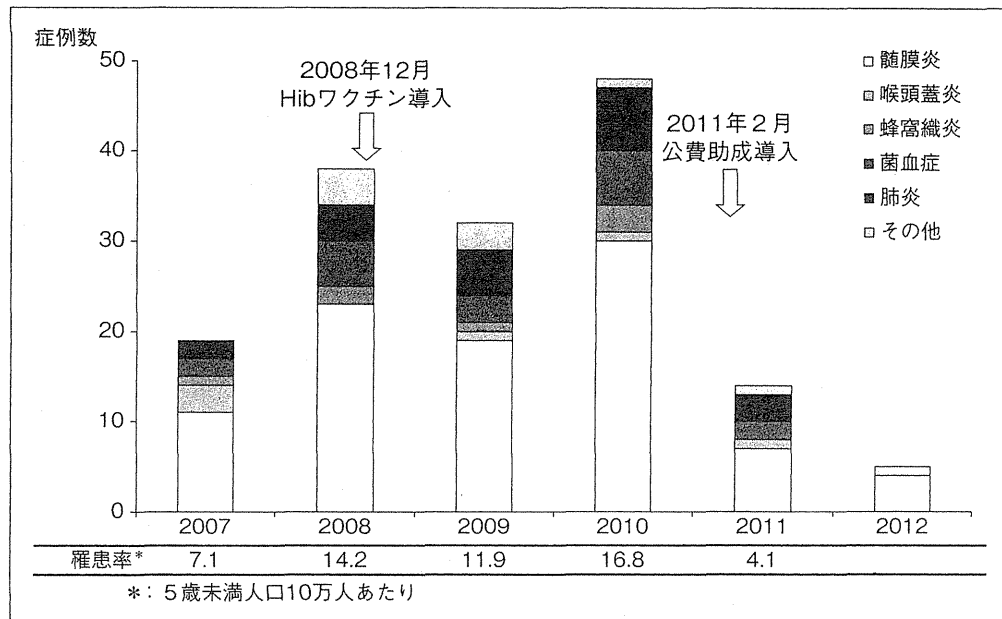
千葉県では継続的に小児インフルエンザ菌全身感染症のサーベイランスを実施しており、Hib ワクチン導入前の2007(平成19)年から導入後2012(平成24)年10月31日現在までの期間に報告された千葉県在住小児インフルエンザ菌全身感染症の診断名ごとの患者数、罹患率の年次推移を図3に示す。Hib ワクチン導入後も任意接種の段階では患者数の減少は認められていなかったが、2011年2月から全県下で公費助成が認められ、5歳未満の小児に対して Hib ワクチンが無料で接種可能となったことから接種率が上昇し、患者数、罹患率ともに低下傾向が認められている。特に髄膜炎に関しては、2010(平成22)年は30例発生していたが、2011年7例、2012年4例と減少している。

なお、千葉県を含む全国10道県においても、厚生労働省の研究班(研究代表者: 国立三重病院 庵原俊昭)により Hib ワクチン導入前から、インフルエンザ菌全身感染症の疫学調査が行われている。この調査においても、インフルエンザ菌 b 型全身感染症、髄膜炎の罹患率は、2011年になり減少傾向が認められており、公費助成によるワクチン接種率の上昇が大きく影響していると考えられる⁸⁾。

今後の課題

ワクチンの効果を正しく評価するためには、感染症の正確な発生動向調査とワクチン接種率調査は欠かせない。幸い、インフルエンザ菌全身感染症(血液・髄液からインフルエンザ菌が検出された場合に限る)については、2013(平成25)年4月よりすべての医療機関からの報告(全数報告)を求める感染症法施行規則改正が了承された。今後、全数報告が徹底され、全国の Hib 感染症の罹患状況が明確になることが期待される。また、接種率に関しても Hib ワクチンについては、全国的な公費助成導入により把握が可能となってきている。接種率の現状に関しては、0歳児に対して積極的な接種勧奨がな

図3 千葉県内インフルエンザ菌全身感染症の診断名・年次推移



されていることから、接種率は高くなっている一方で、1歳以降の年齢層のなかには未接種者が多く存在している。前述したが、今後接種対象年齢(5歳未満)でHibワクチン未接種の子どもたちに対しても、積極的にワクチン接種を促していく必要がある。

おわりに

Hib ワクチンは、世界的に有効性と安全性が認められているワクチンである。Hib ワクチンを一人でも多くの人に知ってもらい、予防接種を受けてもらうようにすることが大切である。Hib ワクチンの認知度は、小児科医以外ではまだまだ低いこともあり、予防接種に携わるすべての医師、看護師、薬剤師などに認知してもらうこと、また、同時に一般の人たちへの啓発活動も継続的に行っていく必要がある。特に Hib ワクチンは生後2カ月から接種可能なワクチンなので、できれば妊婦の皆さんに知っていただき、出産後のワクチン接種スケジュールを余裕をもって組む体制をつくっていただきたい。また、孫のいるお年寄りにもぜひ知っていただきたいと思う。

Hib ワクチンが定期接種化され、すべての子どもたち

が同じ条件で接種を受けることのできる体制が1日も早く実現されることが望まれる。

【文 献】

- 1) 新庄正宜, 岩田敏, 佐藤吉壮, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009~2010). 感染症誌 86: 582-591, 2012.
- 2) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al: High prevalence of type b beta-lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. J Antimicrob Chemother 57: 1077-1082, 2006.
- 3) Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y, et al: Quantitative measurements of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. Pediatr Int 49: 864-868, 2007.
- 4) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al: Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 269: 221-226, 1993.
- 5) Heath PT, McVernon J: The UK Hib vaccine experience. Arch Dis Child 86: 396-399, 2002.
- 6) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, 他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 111: 1568-1572, 2007.
- 7) McVernon J, Howard AJ, Slack MP, et al: Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. Epidemiol Infect 132: 765-767, 2004.
- 8) 庵原俊昭, 菅秀, 浅田和豊, 他: インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンおよび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について. 国立感染症研究所病原微生物検出情報(IASR) 33: 71-72, 2012. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/h-influenzae/1153-idscl/iasr-in/1731-kj3853.html>

＜特集関連情報＞

小児における侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症の臨床像—血清型解析の重要性

小児における侵襲性 *H. influenzae* 感染症の臨床像
 侵襲性 *H. influenzae* type b (Hib) 感染症予防に有効な Hib ワクチンは2008年12月に日本に導入されたが、導入後の2009～2012年の期間に千葉県では101例の侵襲性 *H. influenzae* 感染症が認められている。このうち Hib ワクチン既接種者は5名 (5.0%) のみで、追加免疫まで4回のワクチン接種を終了している者の発症者は認められていない。症例数は、Hib ワクチン導入早期に多く、2011年2月にワクチンの公費助成が全県的に導入されて以降、症例数は減少している (2009年: 32例, 2010年: 48例, 2011年: 14例, 2012年: 7例)。101例の内訳をみると、髄膜炎が60例と最も多く、ついで、菌血症を伴う肺炎の16例、菌血症13例、蜂窩織炎4例、関節炎4例、喉頭蓋炎3例、深頸部膿瘍1例の順となっていた (図1)。小児の侵襲性 *H. influenzae* 感染症の特徴は、特に2歳以下の乳幼児に多いこと、髄膜炎が主体であることがあげられる。また、重要な点として、全体の症例数としては少ないものの、小児の化膿性関節炎、蜂窩織炎、急性喉頭蓋炎の主要な原因菌であり、これらの症例を診た場合にはインフルエンザ菌を念頭においた診断、治療を行う必要がある。主な疾患の臨床的特徴を以下に示す。

髄膜炎: 髄膜炎は、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性からけいれん、意識障害へと進行する。乳幼児では項部硬直などの髄膜刺激症状ははっきりせず、初期診断は困難な場合が多い。

化膿性関節炎: 化膿性関節炎は血行性に散布し、膝、肘、股関節などの大関節が侵されやすい。*H. influenzae* によるものは乳幼児に多く、局所所見の出現前に上気道炎や中耳炎が先行するのが特徴である。局所症状としては、罹患関節の腫脹、発赤、疼痛、可動域制限、跛行などを認める。乳幼児では、おむつ替えのときに泣く、四肢を動かさないなどの症状で気づかれることもある。

蜂窩織炎: 蜂窩織炎の好発部位は頬部や眼窩部である。上気道炎症状が先行し、急激な経過で局所の膨隆、

熱感、圧痛が出現する。感染が進行すると軟部組織の紫がかった発赤、腫脹を呈するようになる。中耳炎の合併が多く、中耳の感染から頬部リンパ節への伝播も推定されている。眼窩蜂窩織炎は副鼻腔炎を伴うことがある。

急性喉頭蓋炎: 急性喉頭蓋炎は発熱、摂食障害、唾液が飲み込めない、数時間のうちに急激に進む呼吸困難、頭部を前方に突き出す姿勢などが特徴的な臨床症状とされる。急激に上気道閉塞を来し、適切に気道確保がなされないと致死的になるため、集中治療管理が行える体制を整え診察することが必要となる。

莢膜型解析の重要性

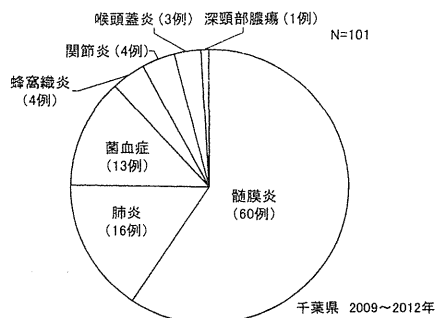
莢膜型 (血清型) 別は従来抗血清を用いて行われていたが、近年より感度の良い polymerase chain reaction (PCR) 法が推奨されている。我々が Hib ワクチン導入前、PCR 法を用いて血液や髄液から分離された *H. influenzae* について検討したところ、小児の侵襲性 *H. influenzae* 感染症全体の88.7%が Hib によるものであり、髄膜炎では95.1%が Hib によるものであった。血清型別で Hib 以外と同定された株による髄膜炎は non-typable *H. influenzae* (NTHi) によるものであったが、いずれも外傷後に発症した症例であった。また、b型以外の莢膜型としては e 型株による菌血症が1例認められたのみであった¹⁾。海外においては、Hib ワクチンの普及後全体の症例数は激減したものの、Hib 以外の莢膜型と NTHi が侵襲性 *H. influenzae* 感染症の主体となってきた。また、罹患する年齢層も相対的に高齢者が増加するといった変化が認められている²⁾。Hib ワクチン導入後、日本においても同様な状況となる可能性が高く、実際千葉県において、侵襲性 *H. influenzae* 感染症から分離された菌株中の Hib の割合は年々低下傾向が認められている (2009年: 100%, 2010年: 86.6%, 2011年: 84.6%, 2012年: 57.1%)。Hib ワクチン普及後、侵襲性 *H. influenzae* 感染症から分離された菌株の血清型解析はワクチンの有効性を正しくはかる意味において特に重要となる。また、Hib 以外の病原性の高い *H. influenzae* の出現を監視する上でも必要である。2013年4月から侵襲性 *H. influenzae* 感染症は成人も含め、感染症法の5類感染症、全数届出が必要な疾患となった。診断した医師は、Hib ワクチンの接種歴を確認するとともに、必ず分離された菌株を保存しておき、血清型を確認していただくよう強くお願いしたい。

参考文献

- 1) Ishiwada N, *et al.*, Clin Microbiol Infect 10: 895-898, 2004
- 2) MacNeil JR, *et al.*, Clin Infect Dis 53: 1230-1236, 2011

千葉大学医学部附属病院
 感染症管理治療部 石和田稔彦

図1. 小児侵襲性 *H. influenzae* 感染症の診断名



小 児 科 第54巻 第12号 (平成25年 11 月 1 日発行) 別冊

Pediatrics
of Japan

小 児 科

特集： 予防接種法改正—予防接種とワクチンの現状

小児肺炎球菌

石 和 田 稔 彦

金 原 出 版 株 式 会 社

特集

予防接種法改正
予防接種とワクチンの現状 16
○定期接種 A

Key words

7 価肺炎球菌結合型ワクチン
13 価肺炎球菌結合型ワクチン
侵襲性肺炎球菌感染症
定期接種
5 類感染症

小児肺炎球菌

いしわだ なるひこ
石和田 稔彦*

要旨

7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 予防を目的に、2010 年 2 月日本に導入され、公費助成制度適用により普及し、IPD は全国的に減少してきている。PCV7 は予防接種法の改正により、2013 年 4 月から定期接種ワクチンとなった。一方、血清型 19A を主体とする非 PCV7 含有株による IPD が増加してきており、PCV7 は 13 価肺炎球菌結合型ワクチンに切り替わる予定となっている。また、2013 年 4 月から IPD は感染症法の 5 類全数届け出疾患となった。ワクチンの有効性をはかるため、IPD から分離された菌株の血清型解析の実施体制を整えていく必要がある。

はじめに

小児の肺炎球菌感染症は、髄膜炎や菌血症などの侵襲性感染症と気管支炎、中耳炎などの非侵襲性感染症、両者の主要な原因菌である。7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) は、ワクチンに含まれる血清型の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) 予防を目的に、2010 年 2 月から日本でも使用可能となり、予防接種法の改正により、2013 年 4 月から定期接種ワクチンとなった。また、IPD は感染症法の 5 類全数届け出疾患となった。本稿では、日本における小児肺炎球菌感染症の PCV7 導入後の状況と、予防接種法改正により何が変わったのかという点を中心に概説する。なお、PCV7 は今年度中に 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV13) に切り替わる予定であり、この

点に関しても触れたい。

I 肺炎球菌と肺炎球菌感染症

肺炎球菌は、グラム陽性の双球菌で、その大多数は外殻に莢膜多糖体を有している。莢膜は、好中球やマクロファージなどの貪食細胞が貪食をする際に抵抗性を示すことから、病原性の主体となる。莢膜型は、血清型ともよばれ、現在 93 種類に分類される。肺炎球菌は、小児から成人に至るまで幅広い年齢層に感染する。肺炎球菌感染症は、ヒトの鼻咽腔に定着 (保菌) した後、血中に入り全身に散布される侵襲性感染症と、直接上気道や下気道に侵入し感染を惹起する非侵襲性感染症の 2 つのタイプに分類される。IPD の代表的な疾患として、菌血症、肺炎、髄膜炎があり、非侵襲性感染症の代表的な疾患として、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎がある。肺炎球菌はウイルス感染症の二次感染の主要な原因菌でもあり、症状の重症化や遷延化に関与する。そのため、菌血症を伴わない肺炎の

* 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

重要な原因菌でもある。

PCV7 導入前、千葉県では IPD による入院例は年々増加し、2009 年には 5 歳未満人口 10 万人あたりの IPD 罹患率は 26.1 に達した¹⁾。西村は肺炎球菌菌血症を外來症例を中心に検討し、5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率は 328 と推計しており²⁾、この結果から考えると実際には入院例の 10 倍以上発症していることとなる。なお、肺炎球菌性髄膜炎に関しては、2007～2010 年における千葉県内の調査において、19 例のうち 7 例 (29.0%) が後遺症を残し、1 例 (3.1%) が死亡しており、現在でも予後不良な感染症である。また、肺炎球菌は薬剤耐性化が問題となっており、ペニシリン結合蛋白 (penicillin binding proteins : PBPs) に何らかの変異をきたした菌株が、本邦では IPD 分離株の 80% 程度となっている³⁾。PBPs 変異を有する肺炎球菌は、ペニシリン系薬のみならずセフェム系薬にも感受性の低下を認める。また、マクロライド系薬に対しても、マクロライド結合部位の変異あるいは薬剤排出機構により耐性を示す肺炎球菌が臨床分離株の主体となっている。

II 7 価肺炎球菌結合型ワクチン

日本で 1980 年代から使用可能であった 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンは、莢膜多糖体のみで構成されており、多糖体は T 細胞非依存性抗原であるため、B 細胞の発達が未熟な 2 歳未満の乳幼児では十分な免疫が誘導できず予防効果は得られなかった。そこで、4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の 7 つの血清型の莢膜多糖体に、T 細胞依存性抗原であるジフテリア毒素の変異蛋白 (ジフテリア CRM₁₉₇) を結合させたワクチンが開発され、乳児にも十分な免疫を誘導できるようになった。PCV7 は、2000 年から米国で接種が開始され、その後世界中で使われるようになり、2010 年 2 月からは日本でも使用可能となった。PCV7 は、メモリー B 細胞を誘導で

きるため、複数回接種によるブースター効果も期待できる。接種対象者は、生後 2 カ月～9 歳のすべての小児であり、標準的な接種スケジュールは、生後 2～6 カ月齢で接種を開始し、初回免疫 3 回接種の後、生後 12～15 カ月時に 1 回追加免疫を行うという方法である。IPD の確実な予防のためには、生後 2 カ月からの接種開始と追加免疫の徹底が重要である。

海外では PCV7 導入後、5 歳未満小児の PCV7 に含まれる血清型による IPD が激減したと報告されている⁴⁾。PCV7 導入前の日本における国内の肺炎球菌に関する疫学調査によると PCV7 に含まれる血清型は、小児 IPD 分離株の 75.4% とされており³⁾、この割合は欧米諸国の PCV7 導入前の比率と大きな違いはない。PCV7 の副反応の主体は接種部位の腫脹、発赤、硬結といった局所反応である。全身的な副反応として発熱、易刺激性、傾眠なども認められるが、米国の市販後有害事象調査では、その頻度は他のワクチンと同程度と報告されている⁵⁾。

日本では 2011 年 2 月末～3 月にかけて、PCV7 を含めたワクチン同時接種を行った小児 4 例が接種後 3 日以内に死亡するという報告がなされた。この報告を受け、厚生労働省は 2011 年 3 月 4 日から PCV7 の接種を一時見合わせたが、ワクチンと死因との直接的な因果関係は証明されないという結論により、2011 年 4 月 1 日から接種が再開されている。現在も継続的に厚生労働省において安全性に関する検討会が行われているが、新たな問題は発生していない。PCV7 は任意接種の形で導入されたが、標準接種回数は 4 回であり保護者への費用負担は大きいものであった。2011 年になり、ワクチン接種緊急促進事業により一部の市町村を除き、全国的に PCV7 に対する公費助成が決定されたことにより、PCV7 の接種率は上昇した。

表1 全国10道県の小児期侵襲性細菌感染症罹患率の推移

	2008~2010年	2011年	2012年	減少率(%)
				2008~2010年と 2012年の比較
Hib 髄膜炎	7.7	3.3	0.6	92
Hib 非髄膜炎	5.1	3.0	0.9	82
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	10.6	52
GBS 髄膜炎	1.3	1.3	1.5	-15
GBS 非髄膜炎	1.2	1.1	1.2	0

罹患率：5歳未満人口10万人あたり

(文献7)より作成

Ⅲ PCV7 導入後の状況

千葉県では継時的に入院症例を主たる対象とした小児 IPD のサーベイランスを実施しているが、PCV7 導入後も任意接種の段階では患者数の減少はわずかであった。しかし、2011年2月から全県下で公費助成が認められ、5歳未満の小児に対して PCV7 が無料で接種可能となった後、患者数、罹患率ともに低下傾向が認められている。とくに髄膜炎に関しては、2010年10例発生していたが、2011年2例、2012年3例と減少している。なお、千葉県を含む全国10道県においても、厚生労働省の研究班（研究代表者：国立三重病院 庵原俊昭先生）により PCV7 導入前から、インフルエンザ菌侵襲性感染症、IPD の疫学調査が行われている。この調査においても、インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) 侵襲性感染症、IPD 罹患率は2011年になり減少傾向が認められており、公費助成によるワクチン接種率の上昇が大きく影響していると考えられている⁶⁾。ちなみにワクチンのない B 群レンサ球菌 (GBS) 侵襲性感染症に関しては、調査期間を通して罹患率の変化は認められていない(表1)⁷⁾。

PCV7 は導入後海外において、2歳未満の市中肺炎入院例が減少したこと⁸⁾や肺炎球菌による中耳炎の罹患率が低下したことが報告されて

いる⁹⁾。日本では IPD 予防の適応しかないが、海外では肺炎や中耳炎を予防適応疾患としている国も多く認められる。われわれは、PCV7 導入前の2008年と導入後の2012年、千葉市において小児市中肺炎の罹患率に関する調査を行ったところ、喀痰から肺炎球菌が有意に分離され肺炎球菌性肺炎と考えられる入院例が減少し、分離された菌株をみると PCV7 に含まれる血清型の肺炎球菌の分離が有意に減少していた。詳細な分析が必要ではあるが、PCV7 が日本の小児市中肺炎の疫学に影響を与えていると考えている。今後小児中耳炎に関しても PCV7 導入の影響に関する検討の結果が待たれる。

Ⅳ 予防接種法改正による変更点

予防接種法の改正により PCV7 は、2013年4月1日より定期接種となり A 類疾病として実施されることになった。A 類疾病は「ヒトからヒトに伝染することによるその発生及び蔓延を予防するため、またはかかった場合の病状の程度が重篤になり、もしくは重篤になるおそれがあるもの」として区分され、従来の I 類疾病に相当する。A 類疾病は国の積極的勧奨があり、保護者は子どもに受けさせるように努める義務(努力義務)があるワクチンである。また、万が一重篤な副反応が認められた場合、B 類疾病にくらべ手厚い補償が受けられる。

表2 侵襲性肺炎球菌感染症検査方法届け出基準

検査方法	検査材料
分離・同定による肺炎球菌の検出	髄液, 血液
PCR法による肺炎球菌の遺伝子の検出	髄液, 血液
ラテックス法またはイムノクロマト法による肺炎球菌抗原の検出	髄液

一方、IPDは感染症法施行規則改正に伴い、成人も含め5類全数届け出疾患となった。IPDの検査法による届け出基準を表2に示す。従来尿中抗原検出に用いられていたイムノクロマト法による肺炎球菌抗原検出キットの髄液での使用が保険収載されたことにより、イムノクロマト法による診断も届け出の基準に加えられている。

全数届け出になったことにより、成人も含め全国のIPD罹患状況が明らかになることが期待される。発生届には、ワクチン接種歴を記載する項目が設けられており、肺炎球菌ワクチン接種の有無を確認することが必要となる。

V13価肺炎球菌結合型ワクチン

PCV7接種が普及した米国においては、PCV7に含まれる血清型のIPDが減る一方、血清型19Aを中心にPCV7でカバーされない血清型によるIPDが増加し問題となっている¹⁰⁾。この現象は、PCV7を導入した他の国々でも認められており、韓国では、PCV7導入前の2004~2006年の段階ですでに19AによるIPDの増加が報告されている¹¹⁾。国内における調査でもPCV7導入後、全体の症例数は減少してきているものの、相対的にPCV7でカバーされない血清型によるIPDが増加してきており、海外と同様に19Aの割合が増えてきている¹²⁾。

このような状況のもと、含有する血清型を13種類(PCV7に含まれる血清型+1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)まで増やしたPCV13が開発された。海外ではPCV13を認可し、PCV7に代わり使

用する国が主体となっており、PCV13変更後の有効性が報告されている¹³⁾。日本においてもPCV13は、2013年6月に認可を受け今年度中に導入される予定となっている。表3にPCV7とPCV13の相違点を示す。両ワクチンの基本的な構造は同じであり、含まれる血清型が異なることとなる。PCV13の接種対象年齢は2カ月~6歳未満となっており、PCV7にくらべ対象年齢が限定される(定期接種としての対象年齢は両ワクチンとも2カ月齢~5歳未満)。ただし、PCV13を6歳以上の小児に接種することに関しては、接種を妨げる科学的根拠は示されていない。なお、米国の予防接種の実施に関する諮問委員会(The Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)は、免疫不全、機能的または解剖学的無脾症、髄液漏、人工内耳を伴う19歳以上の者に関して、PCV13接種を勧奨する方針としている¹⁴⁾。

PCV7からPCV13への具体的な切り替え方法に関して表4に示す。PCV7の4回接種完了者へのPCV13の補助的追加接種(supplemental dose)に関しては、米国のACIPで推奨されている。日本においては費用対効果の観点からsupplemental doseは定期接種としては認められなかったが、現在のIPD原因菌の血清型分布を考えた場合、PCV7接種完了者に対しても任意接種ワクチンとしてのPCV13接種を勧奨すべきであろう。

おわりに

抗菌薬使用により細菌が薬剤耐性機構を獲得していったように、最近、肺炎球菌が莢膜遺伝子を組み換えることでワクチンの影響を回避しているという現象(capsular switching)が報告されている¹⁵⁾。肺炎球菌感染症を予防するためのワクチンは肺炎球菌莢膜を用いて作られているため、IPDの血清型解析はワクチンの有効性をはかるうえ、また今後の予防戦略を考えるうえで重要である。しかしながら、血清型の解析

表3 7価と13価肺炎球菌結合型ワクチンの相違点

	7価肺炎球菌莢膜多糖体 蛋白結合型ワクチン	13価肺炎球菌莢膜多糖体 蛋白結合型ワクチン
略称	PCV7	PCV13
接種対象年齢	2カ月～10歳未満	2カ月～6歳未満
接種回数	計4回(0歳時3回+1歳時1回) ただし接種開始時期により接種回数が異なる	計4回(0歳時3回+1歳時1回) ただし接種開始時期により接種回数が異なる
ワクチンの主成分	肺炎球菌の莢膜中に含まれる 多糖体にキャリア蛋白(ジフテリア CRM ₁₉₇) を結合したものの	肺炎球菌の莢膜中に含まれる 多糖体にキャリア蛋白(ジフテリア CRM ₁₉₇) を結合したものの
含まれる血清型	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
免疫誘導方法	T細胞依存性の免疫反応 2歳未満の乳幼児に対して免疫誘導可能 ブースター効果あり	T細胞依存性の免疫反応 2歳未満の乳幼児に対しても免疫誘導可能 ブースター効果あり
日本での認可	2009年認可	2013年認可

表4 7価から13価肺炎球菌結合型ワクチンへの移行スケジュール

	初回 1回目	初回 2回目	初回 3回目	追加接種	補助的 追加接種*
標準接種月齢	2カ月	4カ月	6カ月	12～15カ月	6歳未満
PCV7未接種者	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13	不要
PCV7 1回接種者	PCV7	PCV13	PCV13	PCV13	不要
PCV7 2回接種者	PCV7	PCV7	PCV13	PCV13	不要
PCV7 初回接種完了者	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13	不要
PCV7 接種完了者	PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13

*: 任意接種ワクチンとして実施

にはコストと時間がかかるため、一般的には行われておらず一部の研究機関において実施されているのが現状である。今後はIPDから分離された菌株を保存し、血清型解析を積極的に行っていく体制を整えていく必要がある。

またPCV7はワクチン関連血清型の肺炎球菌の保菌を減らすことで、間接的な効果としてワクチンを受けていない人の肺炎球菌感染症を減らす効果も期待される。これは集団免疫効果といわれるもので、集団免疫効果は直接的な予防効果の2倍以上あるともいわれている。実際、PCV7導入後米国ではワクチン接種対象外の65歳以上の高齢者のIPDが減少したことが

報告されている¹⁶⁾。日本においても小児への肺炎球菌ワクチン接種率上昇に伴い高齢者のIPDが減少するのかを検証していく必要がある。

肺炎球菌は、小児から成人まですべての年齢層において重要な細菌である。長期的な感染予防の観点から、肺炎球菌ワクチンは小児科医と内科医が連携をもって対応方法を考えるべきワクチンとして位置づけられるべきであろう。

文献

- 1) 石和田稔彦ほか：2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 50-55
- 2) 西村龍夫：小児医療の大変動を予測する Hib・肺炎球菌ワクチンの時代を前にして Hib・肺炎球菌ワクチンが必要な訳 開業医が経験する occult bacteremia と Hib 髄膜炎. 日本小児科医会会報 2008 ; 36 : 9-14
- 3) Chiba N et al : Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2010 ; 138 : 61-68
- 4) Pilishvili T et al : Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 32-41
- 5) Wise RP et al : Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004 ; 292 : 1702-1710
- 6) 庵原俊昭ほか：インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 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について. 病原微生物検出情報 (IASR) 2012 ; 33 : 71-72
- 7) 厚生労働科学研究費補助金 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 22~24 年度 総合研究報告書, p16
- 8) Griffin MR et al : U. S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 155-163
- 9) Eskola J et al : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 403-409
- 10) Pilishvili T et al : Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 32-41
- 11) Choi EH et al : Serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 275-281
- 12) Chiba N et al : Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist* 2013 ; 19 : 308-315
- 13) Kaplan SL et al : Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : 203-207
- 14) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions : recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012 ; 61 : 816-819
- 15) Brueggemann AB et al : Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : e168
- 16) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 ; 54 : 893-897

13価肺炎球菌ワクチンの効果

福岡歯科大学総合医学講座
小児科学分野教授

岡田賢司

2013年10月現在、国内で使用されている小児用肺炎球菌ワクチン(pneumococcal conjugate vaccine; PCV)は、肺炎球菌の莢膜を抗原として無毒性変異ジフテリア毒素(CRM197)に結合させた7価混合ワクチン(PCV7)となっている。海外とのワクチンギャップを解消するため2009年に承認され、2010年末からワクチン接種緊急促進事業の対象ワクチンとなり、2013年4月からHib(*Haemophilus influenzae* type b)ワクチンおよびヒトパピローマウイルスワクチンとともに、定期接種となった。

肺炎球菌による髄膜炎など侵襲性感染症の罹患率の変化

ワクチン導入前の2007年から、「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)で、1道9県(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)内で発症した侵襲性感染症症例を全数把握する調査研究が始まった。ワクチン導入前や接種率の低かった2008～10年の平均で、肺炎球菌による髄膜炎の罹患率は5歳未満人口10万人当たり2.8、敗血症など非髄膜炎は22.2であった。

2011年から多くの市町村で公費助成が開始

され、接種率が上昇した。その結果、罹患率も大きく減少し、髄膜炎は2012年0.8(減少率71%)、非髄膜炎10.6(減少率52%)となった¹⁾。

国内の分離菌株の血清型の変化

PCV7が導入されるまでの期間(2007年1月～10年1月)に研究班に集積された菌株は258株であり、その中でPCV7がカバーできる菌の血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)は76%を占めていた。PCV7が任意接種で開始されて、公費助成が開始されるまでの比較的接種率が低い期間(2010年2月～11年3月)では、221菌株中PCV7がカバーできる血清型は78%と変化は認められなかった。

多くの市区町村で公費助成による接種が開始され、接種率が飛躍的に高まった期間(2011年4月～12年12月)には、189株が集積された。その中でPCV7がカバーできる血清型は44%に減少した。

PCV7を4回接種しても、半数以上は肺炎球菌性の侵襲性感染症のリスクが残ることになる。このため、カバーできる血清型を増やした13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)が導入されることとなった。PCV13は、PCV7に6血清型(1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)が追加された13価ワクチンとなっており、国内外ともPCV7

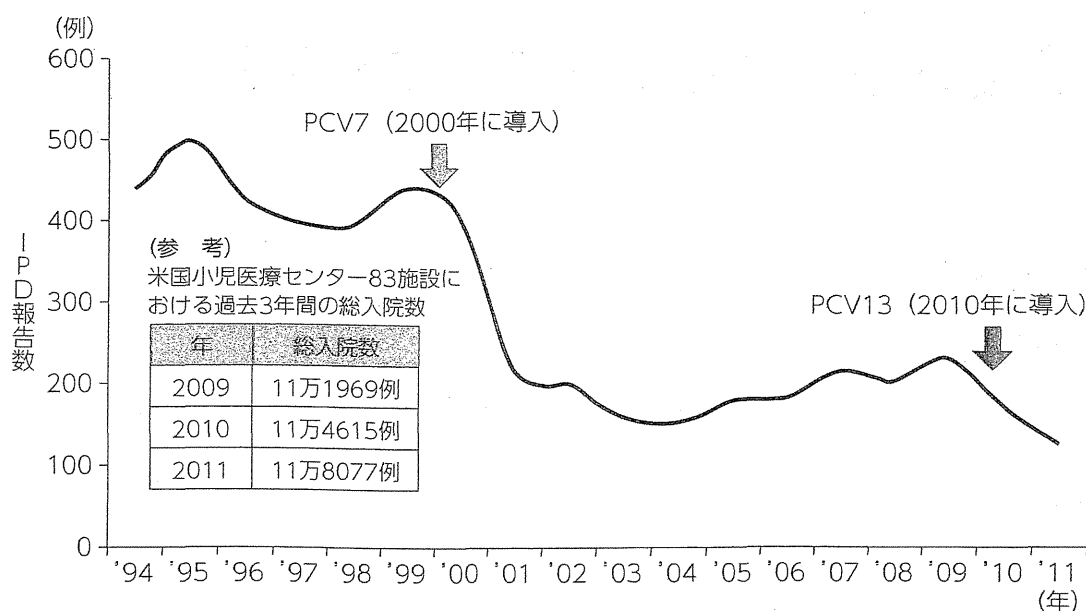


図1 米國小児病院8施設における侵襲性細菌感染症報告数(1994～2011年)

【調査概要】

対象：米国の小児病院8施設による小児を対象とする前向き多施設共同研究。

方法：PCV13導入前(2007～09年)と導入後(2010～11年)の小児の侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease; IPD)症例数および血清型を比較した。

(文献²⁾から改変)

ではカバーできない19Aなどに対する効果が期待されている。2013年11月から接種可能となった。

PCV13の効果(米国)

米国では、2000年にPCV7が導入され侵襲性肺炎球菌感染症が激減したが、2005年から少しずつ報告が増加していった。PCV7でカバーできない血清型、特に19Aの増加が目立った。このため、2010年3月に米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)の勧告を受け、同年中頃から全米でPCV13の接種が始まった。報告数の推移を図1に示す²⁾。

この報告では、米国内の小児病院8施設で通常無菌部位から肺炎球菌が分離された症例の臨床背景や菌株を解析している。PCV13が導入されるまでの2007～09年の平均患者数

は215例であったが、導入後の2011年には124例に減少した(減少率42%)。

追加された6血清型(1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)のうち、血清型3, 7F, 19Aの減少が認められている。19Aは、2007～09年平均で81例となるが、2011年では34例で58%減少した。血清型3, 7Fは、2007～09年平均と比較して、2011年ではそれぞれ68%, 54%減少した。



我が国でもPCV7でカバーできない血清型、特に19Aの増加が懸念されている。2013年11月からのPCV13への切り替えに大きな期待が寄せられている。

●文献

- 1) IASR 34:62, 2013.
- 2) Kaplan SL, et al: Pediatr Infect Dis J 32: 203, 2013.

Short Communication

Prospective Safety Monitoring of *Haemophilus influenzae* Type b and Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Kagoshima, Japan

Junichiro Nishi^{1*}, Koichi Tokuda^{2**}, Naoko Imuta¹,
Taketugu Minami³, and Yoshifumi Kawano²

¹Department of Microbiology and ²Department of Pediatrics,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima 890-8544; and
³Minami Clinic, Kagoshima 890-0063, Japan

(Received August 27, 2012. Accepted January 28, 2013)

SUMMARY: *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine (PRP-T) and heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) were introduced in Japan in December 2008 and February 2010, respectively. The concurrent administration of these vaccines is routinely performed worldwide. However, the safety of the simultaneous administration of these vaccines has not been fully evaluated in Japan, because it has rarely been performed thus far. We conducted a 2-year prospective, observational, multicenter study on PRP-T and PCV7 safety from February 2009 through January 2011 in 29 facilities located in Kagoshima Prefecture, Japan. Objective severe adverse events included anaphylactoid reaction, encephalitis/encephalopathy, neurological events, severe focal reactions, systemic eruption/urticaria, fever above 39°C within 2 days after inoculation, and other complications requiring hospitalization. The incidences of these events for PRP-T and PCV7 administration were 0.68% (76/11,197) and 0.92% (28/3,049), respectively. No deaths or subsequent complications were reported during the course of the study. There was no significant difference in the incidence of severe adverse events between the single and co-administration groups for both vaccines: PRP-T, 0.55% (31/5,662) versus 0.81% (45/5,535; $P = 0.11$); PCV7, 0.88% (11/1,247) versus 0.94% (17/1,802; $P = 0.86$). These results suggest that the simultaneous administration of vaccines including PRP-T and/or PCV7 does not increase the incidence of severe adverse events in Japanese children.

Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine (polyribosylphosphate conjugated with tetanus toxoid [PRP-T], [ActHib®; Sanofi Pasteur S.A., Lyon, France]) was introduced in Japan for voluntary immunization in December 2008. Although Hib vaccines have excellent safety records worldwide (1,2), a nationwide evaluation of PRP-T safety in Japanese children has only been conducted in a few clinical trials. Kagoshima City started a public vaccination system for PRP-T in 2008, which was the first of its kind in the nation. To monitor PRP-T safety and inform the residents of Kagoshima Prefecture of the results, we prospectively evaluated severe adverse events after PRP-T inoculation in Kagoshima Prefecture.

We conducted a 2-year prospective observational multicenter study on PRP-T safety from February 2009 through January 2011 in 29 facilities located in Kagoshima Prefecture, Japan. Safety data including date, age, sex, number of doses, lot number, and co-administered vaccines were collected after each vaccine dose. Objective adverse events included anaphylactoid reaction, en-

cephalitis/encephalopathy, neurological events such as convulsion and subsequent complications, injection-site edema extending into the forearm, systemic eruption or urticaria, fever above 39°C within 2 days after inoculation, and other conditions requiring hospitalization. This study was reviewed and approved by the Kagoshima University Ethical Committee; written informed consent was obtained from each subject's parents or guardians before participation. Parents or guardians were instructed to notify study site personnel if their child experienced any unexpected or serious adverse events. In addition, a telephone survey of all inoculated children, involving a follow-up call 14 days after vaccine administration, was conducted. A pediatrician at each study site was responsible for diagnosing the specific type of adverse reaction.

Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevenar®; Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc., Philadelphia, Pa., USA) was introduced in Japan for voluntary immunization in February 2010. PRP-T and PCV7 are commonly administered concurrently. Although the favorable safety profile of PCV7 and simultaneous administration with other vaccines have been reported worldwide (3-5), its safety in Japanese children has not been fully investigated. We also monitored PCV7 safety from February 2010 through January 2011 in the same manner as PRP-T.

Two months after the completion of the study, both vaccines were temporarily suspended as a precautionary measure from March 4, 2011, because 4 deaths were reported in March after the simultaneous administra-

*Corresponding author: Mailing address: Department of Microbiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Sakuragaoka 8-35-1, Kagoshima 890-8544, Japan. Tel: +81-99-275-5274, Fax: +81-99-264-5643, E-mail: nishi1@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

**Present address: Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan.

Table 1. Comparison of incidences of severe adverse events after inoculation of PRP-T or PCV7 between single- and co-administration groups

	PRP-T				PCV7			
	Total	Single ¹⁾	Co ²⁾	<i>P</i>	Total	Single ¹⁾	Co ²⁾	<i>P</i>
Number	11,197	5,662	5,535		3,049	1,247	1,802	
Age; average month (range)	12.1 (2-83)	14.9 (2-83)	9.3 (2-70)	<0.01	16.1 (2-113)	22.1 (2-113)	12.0 (2-96)	<0.01
Gender; male-female ratio	1.03	1.01	1.05	0.307	1.04	1.08	1.01	0.397
No. of dose								
Average number	1.71	1.65	1.78	<0.01	1.53	1.40	1.63	<0.01
First	5,981	3,207	2,771		1,846	849	997	
Second	3,001	1,426	1,577		798	302	496	
Third	1,664	828	836		384	92	292	
Fourth	551	201	351		21	4	17	
No. of severe adverse events (%)								
Anaphylactoid reaction	0	0	0		0	0	0	
Encephalitis/encephalopathy	0	0	0		0	0	0	
Neurological event such as convulsion	1 (0.01)	1 (0.02)	0	NT	0	0	0	
Subsequent complications due to above event	0	0	0		0	0	0	
Injection-site edema extending into forearm	5 (0.04)	3 (0.05)	2 (0.04)	NT	1 (0.03)	1 (0.08)	0	NT
Systemic eruption or urticaria	11 (0.10)	2 (0.04)	9 (0.16)	0.069	3 (0.10)	1 (0.08)	2 (0.11)	NT
Fever >39°C within 2 days after inoculation	57 (0.51)	24 (0.42)	33 (0.60)	0.25	23 (0.75)	9 (0.72)	14 (0.78)	0.86
Other diseases requiring hospitalization	2 (0.02)	1 (0.02)	1 (0.02)	NT	1 (0.03)	0	1 (0.06)	NT
Total	76 (0.68)	31 (0.55)	45 (0.81)	0.11	28 (0.92)	11 (0.88)	17 (0.94)	0.86

¹⁾: single, single-administration.

²⁾: co, co-administration.

NT, not tested.

tion of both vaccines or with another routine vaccine such as diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000013zvg.html>). After further examination of the cases, the Japan Ministry of Health, Labour and Welfare officially announced that there was no direct link between vaccines and the deaths of the children, and immunization with both vaccines was resumed in April 2011 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000016yw1.html>). However, parents and guardians continued to be concerned about the safety of the concurrent administration of vaccines including ActHib®/PRP-T and/or Prevenar®/PCV7. Safety data on the simultaneous administration of vaccines are limited or have not been analyzed in Japan, because concurrent administration was not usually performed in Japan previously. Therefore, we compared the incidence of severe adverse events between single-administration and co-administration groups in the present study. Statistical analysis was performed using a 2-tailed χ^2 test of independence and the Mann-Whitney *U*-test using SPSS (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). The level of significance was set at $P < 0.05$.

The backgrounds and incidences of adverse events in both groups are shown in Table 1. The safety data of 11,197 inoculations of PRP-T include 5,662 (50.6%) single-, 4,810 (43.0%) double-, 706 (6.3%) triple-, and 19 (0.2%) quadruple-administrations. The vaccines co-administered with PRP-T in the double-administration group include DPT (76.6%), PCV7 (12.5%), mumps-rubella (MR) (5.1%), and inactivated influenza vaccine (3.2%). The safety data of 3,049 inoculations of PCV7 include 1,247 (40.9%) single-, 1,150 (37.7%) double-, 625 (20.5%) triple-, and 27 (0.9%) quadruple-administrations. Vaccines co-administered with PCV7 in the

double-administration group included PRP-T (44.1%), DPT (29.7%), MR (6.4%), and Japanese encephalitis virus vaccine (3.5%). The average age of the co-administration group was significantly lower than that of the single-administration group for both vaccines. The average number of doses was also significantly higher in the co-administration group than the single-administration group; however, the difference was not especially pronounced.

A child who experienced a neurological event (i.e., convulsion) after a single inoculation of Hib vaccine (PRP-T) was given a diagnosis of exanthem subitum after serological confirmation. Other diseases requiring hospitalization included pneumonia, influenza, and upper respiratory infection. None of these serious adverse events was considered by the investigators to be related to immunization. No deaths or subsequent complications were reported during the course of this study. There was no significant difference in the incidence of severe adverse events related to PRP-T between the single- and co-administration groups, although the incidence in the co-administration group (0.81%) was slightly higher than that in the single-administration group (0.55%). The incidences of serious adverse events related to PCV7 were very similar between the single- (0.88%) and co-administration groups (0.94%). Severe adverse events were not related to any specific combination of vaccines, including the triple-administration of PRP-T, PCV7, and DPT (data not shown).

Hib conjugate vaccines have been used extensively with very few reports of serious adverse events (1,2). PCV7 postlicensure safety surveillance based on the Vaccine Adverse Event Reporting System in the United States of America indicates a rate of 13.2 reports per 100,000 doses administered (0.01%), most of which

were generally minor adverse events (3). Furthermore, PCV7 is also known to be safe because the proportion of reports involving serious adverse events (14.6%) among all reports is similar to that for other vaccines (14.3%) (3). The present study did not reveal higher incidences of severe adverse events related to either vaccine compared to previous reports.

PCV7 is more likely to cause fever after inoculation because it contains more polysaccharides than the Hib vaccine. Previous reports show that fever above 38.0°C is more frequent when PCV7 is administered concurrently (4,5). In fact, we observed a higher rate of fever events (>39°C) after inoculation with PCV7 (0.75%) than after inoculation with PRP-T (0.51%), although the difference was not significant. In addition, the incidence of fever events (>39°C) after PRP-T inoculation was higher in the co-administration group (0.60%) than the single-administration group (0.42%), although the difference was not significant either. Vaccines co-administered with PRP-T in the co-administration group included 13 (39.4%) doses of PCV7. This may be one of the reasons why the incidence of fever events in the PRP-T co-administration group was higher than that in the single-administration group.

The differences in the average month of age between the groups existed because younger infants were scheduled for more vaccine doses. Younger infants are considered to be more susceptible to severe adverse events such as sudden infant death syndrome. However, we did not observe a significantly higher incidence of severe adverse events in the co-administration group, indicating the safety of the concurrent administration of these vaccines.

The simultaneous administration of all indicated vaccines is an essential component of childhood vaccination programs (2,6). No increased severity or incidence of adverse reactions has been observed after the simultaneous administration of the most widely used vaccines. The effectiveness of individual vaccines when inoculated concurrently is not reduced, except in a few combinations (6). The number of newly licensed vaccines in Japan is increasing. Without simultaneous administration, physicians cannot inoculate children, especially infants and toddlers, with adequate vaccines with proper timing. In this study, we demonstrated for the first time that the concurrent administration of vaccines including PRP-T and/or PCV7 does not increase the incidence of severe adverse events in Japanese chil-

dren. Since the number of objective doses in this study is limited, a nationwide surveillance system of vaccine adverse events including accidental events is needed.

Acknowledgments Collaboration facilities in this study were as follows alphabetically; Aira Shounika, Ijichi Kodomo Clinic, Ima-kiire General Hospital, Imamura Hospital, Imamura Shounika, Inoue Shounika Iin, Ikeda Hospital, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital, Kagoshima Seikyo Hospital, Kamimura Iin, Kamoike Seikyo Clinic, Kawabata Iin, Kids Clinic, Kikuura Shounika, Kitahara Kodomo Clinic, Kodomono Mori Shounika Clinic, Makurazaki Kodomo Clinic, Minami Clinic, Murakami Kodomo Clinic, Murasakibaru Tahara Clinic, Nakase Shounika, New Town Shounika, Ninomiya Clinic, Otsubo Kodomo Clinic, Sameshima Shounika, Sendai Kodomo Clinic, Suzuki Kodomo Clinic, Tanoue Hospital, Yuasa Kodomo Clinic. We would like to thank the staff of these facilities for dedicated cooperation.

This study was partially supported by Grants-in-Aid for "Clinical and basic examination for efficacy, safety, and vaccination route of newly-introduced Hib vaccine, pneumococcal conjugate vaccine, rotavirus vaccine, and HPV vaccine" (Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan).

Conflict of interest Author (J.N.) received a speaker fee from Pfizer Japan Inc. The other authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Center for Disease Control and Prevention (1993): Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b* vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.*, 42(RR-13), 1-15.
2. King, G.E. and Hadler, S.C. (1994): Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 13, 394-407.
3. Wise, R.P., Iskander, J., Pratt, R.D., et al. (2004): Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*, 292, 1702-1710.
4. Olivier, C., Belohradsky, B.H., Stojanov, S., et al. (2008): 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.
5. Black, S.B., Cimino, C.O., Hansen, J., et al. (2006): 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.
6. Atkinson, W.L., Kroger, A.L. and Pickering, L.K. (2008): General immunization practices. *In* Plotkin, S.A., Orenstein, W.A., Offit, P.A. (eds.), *Vaccines*. 5th ed. WB Saunders, Pa.