

Table 1
Number of cases of invasive *Haemophilus influenzae* disease, by year.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Meningitis	23	18	29	7	4	0	81
Pneumonia	4	6	7	3	1	0	21
Bacteremia without focus	5	3	7	2	2	0	19
Cellulitis	2	1	3	0	0	1	7
Arthritis	2	3	1	0	0	0	6
Epiglottitis	0	1	1	1	0	0	3
Others	2	0	0	1	0	1	4
Total	38	32	48	14	7	2	141
Baseline population ^a	267,191	268,011	268,031	268,670	262,986	256,961	
Incidence ^b (95% CI)	13.5(9.4–18.7)	11.2(7.6–16.0)	16.8(12.3–22.5)	4.1(2.0–7.3)	1.9(0.6–4.4)	0.4(0.1–2.8)	

CI, confidence interval.

^a Population <5 years of age.

^b Cases/100,000 population <5 years of age.

the ages of 2, 3, and 4 months, and then a booster at the age of 12–15 months. After the Hib conjugate and PCV7 vaccines were included in the routine immunization program, these two vaccines were strongly recommended by the Vaccination Law and were given free of charge to all children <5 years of age in Japan.

Accurate, up-to-date information on the incidence of invasive *H. influenzae* diseases (IHiD) and IPD is fundamental for estimating vaccine efficacy and for formulating country-appropriate decision-making regarding management of Hib and pneumococcal conjugate vaccination. However, there is little information regarding the incidence of IHiD and IPD in children in Japan. The purpose of this study was to clarify the incidence of IHiD and IPD in children in the prefecture of Chiba, Japan, using population-based surveillance before and after the introduction of the Hib and pneumococcal conjugate vaccines.

2. Materials and methods

To determine the precise incidence of IHiD and IPD in Chiba prefecture, we conducted a survey during the 2008–2013 time period. Chiba prefecture is one of 47 prefectures in Japan, and is located in the middle of the country. The population in Chiba prefecture is about 6 million, which represents about 5% of the population of Japan. The population of children less than 5 years of age in Chiba prefecture in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013 was 267,191, 268,011, 268,031, 268,670, 262,986, and 256,961, respectively. We implemented a reporting system for IHiD and IPD in all 58 hospitals in Chiba prefecture, and 11 hospitals located in the surrounding area, that have pediatric wards, to determine the precise population-based incidence in Chiba prefecture. This active surveillance was conducted from 1 January 2008 through 31 December 2013. If the doctors in the targeted hospital treated children aged <16 years who lived in Chiba prefecture for IHiD or IPD, they used standardized case report forms to record patient and laboratory information, and then sent the case report form to Chiba University Hospital by fax or In addition to the reporting system, a written questionnaire was sent to enrolled hospitals twice a year for the identification of unreported cases. The case report form and the questionnaire included the clinical diagnosis, patient's age, underlying disease, vaccination history, treatment and prognosis. Invasive disease was defined as any disease where *S. pneumoniae* and *H. influenzae* was identified in normally sterile body fluids such as blood, cerebrospinal fluid, bone aspirate, or synovial fluid. All recorded pneumonia, cellulitis, and epiglottitis cases were confirmed by the presence of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in blood culture. If the isolated strains had been stocked in the hospital, the strains were sent to Chiba University where serotypes were analyzed. Serotypes of *H. influenzae* isolates were identified by coagulation using antiserum purchased from Denka Seiken (Tokyo, Japan). Serotypes of pneumococcal isolates were

identified by the capsular quelling reaction, using antiserum purchased from the Statens Serum Institut (Copenhagen, Denmark). All collected strains were sent to the National Institute of Infectious Diseases, where serotypes were confirmed using the same methods. All statistical analyses were performed by using SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and the *R* statistical program, version 2.13. The total incidence rate for children within the 0–4 year age group was calculated for the period 2008–2013, as the number of those with IHiD or IPD per 100,000 in the Chiba prefecture. To compare disease ratios in 2008–2010 with those in 2011–2013, the incidence rate ratio (IRR) and its 95% confidence interval (CI) were calculated. This study was approved by Chiba University Ethics Committee Number 666. Informed consent for collection and use of patient information and specimens was obtained from each parent/guardian.

3. Results

3.1. IHiD

During the 6 years of this study, 141 patients were diagnosed with IHiD. Among these, 81 had meningitis, 21 had pneumonia, and 19 had bacteremia without a focus (Table 1). The highest annual incidence rate of IHiD and *H. influenzae* meningitis among children <5 years of age during the study period both occurred in 2010, and were 16.8 and 10.4 per 100,000, respectively, whereas the corresponding lowest annual incidence rates both occurred in 2013, and were 0.4 and 0, respectively (Fig. 1). The ages of onset of IHiD were available for all 141 patients: 53 (37.6%) were in the 0 year old subgroup, 44 (31.2%) in the 1 year old subgroup, 31 (22.0%) in the 2–4 year old subgroup, and 13 (9.2%) in the 5 years or older subgroup. Males constituted 50% of the subjects (70/141). At least one underlying condition was documented in 14 (9.9%) of the 141 IHiD patients. These included congenital anomaly/syndrome ($n=5$), low birth weight infant ($n=4$), malignancy ($n=3$) and others ($n=2$). Among IHiD cases at age 5 and over, 61.5% had underlying disease. Of the 141 study patients, 8 patients (5.7%) developed permanent neurological complications; 7 of the 8 patients with neurological sequelae had meningitis and one patient had deep cervical abscess. The Hib vaccination rates, including at least one shot, among cases of IHiD in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013 were 0%, 0.3% (1/32), 4.2% (2/48), 0%, 28.6% (2/7), and 50.0% (1/2), respectively. The capsular type of isolated *H. influenzae* strains was found for 115 strains (115/141; 81.6%). Of these 115 strains, 107 (93.0%) were Hib strains and 8 (7.0%) were non-typeable *H. influenzae* (NTHi). Yearly changes in Hib coverage in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013 were 100%, 100%, 89.7%, 92.3%, 66.7%, and 50.0%, respectively (Fig. 2). Among 5 strains isolated from the patients who received at least one shot of Hib conjugate vaccine, 3 strains were Hib and 2 strains were NTHi. All vaccinated patients were <2 years of age.

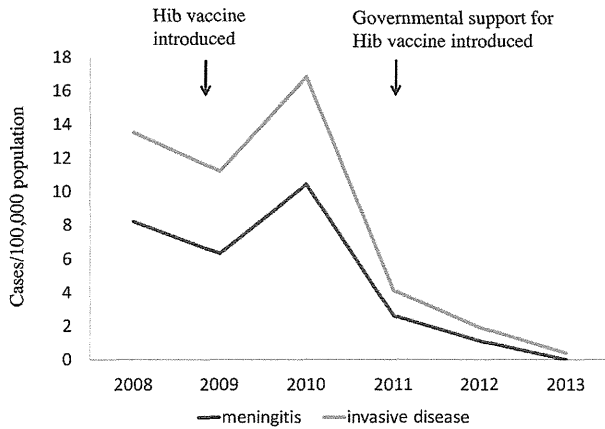


Fig. 1. Yearly change of incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease and meningitis. The highest annual incidence rates of invasive *Haemophilus influenzae* disease (IHID) and *H. influenzae* meningitis among children less than 5 years of age in the study period were 16.8 and 10.4 per 100,000, respectively, both in 2010; the corresponding lowest annual incidence rates were 0.4 and 0, respectively, both in 2013. This study revealed a 94.7% reduction in IHID in children younger than 5 years of age from 2010 to 2013 in Chiba prefecture, Japan. This remarkable reduction was observed after the introduction of special funding from the Japanese government for Hib conjugate vaccination.

Among 3 patients with invasive Hib disease, 2 patients received one Hib vaccine dose and the remaining 1 received the initial 3 doses. Among 2 patients with invasive NTHi disease, 1 patient received 1 Hib vaccine dose and the other received the initial 3 doses. Overall rates of IHID and meningitis decreased significantly among the <5 years of age group, with the exception of non-Hib disease, after introduction of governmental support for the Hib vaccine (Table 2). The IRR for all IHID cases and for invasive vaccine serotypes cases

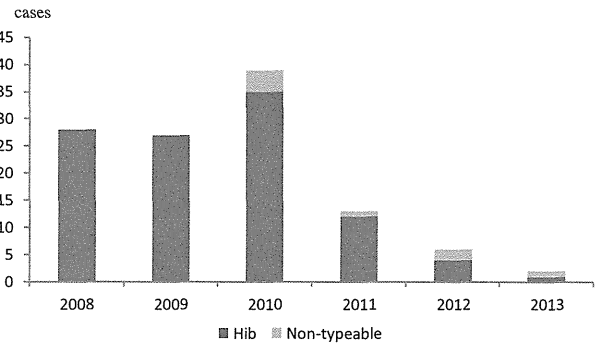


Fig. 2. Number of cases of invasive *Haemophilus influenzae* disease in children, by serotype. The capsular type of isolated *Haemophilus influenzae* strains was found for 115 strains. Of these, 107 (93.0%) were *H. influenzae* type b (Hib), and 8 (7.0%) were non-typeable *H. influenzae* (NTHi). Yearly changes in Hib coverage in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013 were 100%, 100%, 89.7%, 92.3%, 66.7%, and 50.0%, respectively.

were the same (0.16). This result reflected the fact that the majority of the isolated strains from IHID cases were Hib.

3.2. IPD

During the 6 study years, 311 patients were diagnosed with IPD. The number of cases of IPD in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 and 2013 was 61, 76, 72, 42, 34 and 26, respectively. Among 311 patients with IPD, 182 patients had bacteremia without a focus, 84 had pneumonia, 33 had meningitis, 9 had cellulitis, 2 had osteomyelitis and 1 had arthritis (Table 3). The highest annual incidence rate of IPD and pneumococcal meningitis among children <5 years of age during the study period were 26.1 (in 2009) and 3.4 (in 2010) per

Table 2
Changes in disease rates by serogroup among patients with invasive *Haemophilus influenzae* disease and invasive pneumococcal disease, 2008–2010 and 2011–2013.

	All cases			Vaccine serotypes			Other than vaccine serotypes		
	2008–2010	2011–2013	P	2008–2010	2011–2013	P	2008–2010	2011–2013	P
Age <5 years, no. of IHID cases	111	17		85	13		3	2	
Overall	13.8	2.1	<0.05	10.6	2.1	<0.05	0.4	0.3	0.9
IRR (95% CI)	0.16(0.09–0.26)	<0.0001	0.16(0.08–0.28)	<0.0001	0.68(0.05–5.92)	0.67			
Meningitis	8.3	1.2	<0.05	7	1.2	<0.05	0	0	1.0
IRR (95% CI)	0.15(0.06–0.28)	<0.0001	0.18	(0.07–0.33)	<0.0001	NA	NA		
Age <5 years, no. of IPD cases	193	92		47	15		18	31	
Overall	24	11.6	<0.05	5.9	1.9	0.055	0.15	2.2	4.0
IRR (95% CI)	0.49(0.37–0.63)	<0.0001	0.33(0.17–0.59)	0.0001	1.75(0.95–3.33)	0.22	0.3	0.5	0.82
Meningitis	2.7	0.9	0.29	1.5	0	(0.29–22.5)	0.40		
IRR (95% CI)	0.32(0.12–0.79)	0.006	NA	0.0006	2.03				

IHID, invasive *Haemophilus influenzae* disease; IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval.

Table 3
Number of invasive pneumococcal disease cases, by year.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Bacteremia without focus	30	46	41	30	19	16	182
Pneumonia	24	20	18	8	10	4	84
Meningitis	6	8	10	2	3	4	33
Cellulitis	1	2	3	2	1	0	9
Osteomyelitis	0	0	0	0	0	2	2
Arthritis	0	0	0	0	1	0	1
Total	61	76	72	42	34	26	311
Baseline population ^a	267,191	268,011	268,031	268,670	262,986	256,961	
Incidence ^b (95% CI)	21.3 (16.2–27.6)	26.1 (20.4–33.0)	24.6 (19.0–31.3)	13.8 (9.7–19.0)	11.8 (8.0–16.7)	9.3 (6.0–13.9)	

CI, confidence interval.

^a Population <5 years of age.

^b Cases/100,000 population <5 years of age.

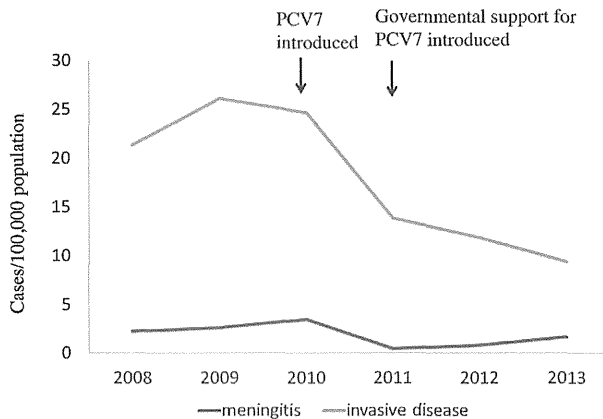


Fig. 3. Yearly change in the incidence of invasive pneumococcal disease and pneumococcal meningitis. The highest annual incidence rates of invasive pneumococcal disease (IPD) and pneumococcal meningitis among children less than 5 years of age in the study period were 26.1 (in 2009) and 3.4 (in 2010) per 100,000, respectively; the corresponding lowest annual incidence rates were 9.3 (in 2013) and 0.4 (in 2011), respectively. This study revealed a 57.4% reduction in IPD in children younger than 5 years of age from 2009 to 2013 in Chiba prefecture, Japan. This remarkable reduction was observed after the introduction of special funding from the Japanese government for heptavalent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7).

100,000, respectively; the corresponding lowest annual incidence rates were 9.3 (in 2013) and 0.4 (in 2011), respectively.

The mean annual incidence rates of IPD and pneumococcal meningitis among children less than 5 years of age ranged from 9.3 to 26.1 and 0.4 to 3.4 per 100,000, respectively (Fig. 3). The ages at onset of IPD were as follows: 55 (17.7%) were in the 0 year old subgroup, 133 (42.8%) in the 1 year old subgroup, 97 (31.2%) in the 2–4 year old subgroup, and 26 (8.4%) in the 5 years or older subgroup. Males constituted 58% (181/311) of the subjects. At least one underlying condition was documented in 66 (21.2%) of the 311 patients with IPD. These included malignancy ($n=15$), congenital anomaly/syndrome ($n=9$), neurological disorder ($n=7$), congenital heart disease ($n=8$), bronchial asthma ($n=3$), and others ($n=24$). Among IPD cases occurring at age 5 and over, 69.2% had underlying disease.

Of the 311 study patients, 12 patients (3.9%) developed permanent sequelae, including 10 patients with permanent neurological complications; 9 of these 10 patients had meningitis and 1 had septic shock with bacteremia. A total of 3 patients (1.1%) died, of which 1 was aged 6 months without underlying diseases, 1 was aged 1 year with myopathy, and 1 was aged 1 year with congenital anomaly/syndrome. The PCV7 vaccination rates, including at least one shot, for cases of IPD in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013 were 0%, 0%, 4.2% (3/72), 9.5% (4/42), 44.1% (15/34), and 65.4% (17/26), respectively. The capsular type of the isolated *S. pneumoniae* strains was found for 120 strains (120/311; 38.6%). Of these 120 strains, 65 (54.2%) were PCV7 serotypes, 24 (20.0%) were PCV13 serotypes (excluding PCV7 serotypes), and 31 (25.8%) were non-PCV13 serotypes (Table 4). The serotyping rate for IPD patients was lower than the rate for those with IHiD (81.6%). The majority of IPD patients had bacteremia. Bacteremia cases were sometimes reported after hospital discharge and so the samples had already been discarded. On the other hand, the majority of IHiD patients had meningitis. Many doctors reported meningitis cases when the definitive diagnosis was made; therefore, it was easy to send us the samples for analysis of serotyping. Yearly changes of PCV7 coverage in 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013 were 57.9%, 63.0%, 87.5%, 64.7%, 18.8%, and 11.8%, respectively. Table 5 shows the number of cases of IPD by number of vaccine doses received, serotype, and patient age. Among 39 vaccinated patients, 14 (35.9%) received 4

Table 4
Streptococcus pneumoniae serotype distribution in invasive pneumococcal disease patients.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
6B	4	9	9	3	1	1	27
23F	3	2	4	3	1	0	13
19F	0	4	5	1	0	0	10
14	1	1	3	2	0	0	7
9V	0	1	0	2	1	0	4
4	3	0	0	0	0	0	3
18C	0	0	0	0	0	1	1
19A	1	0	1	2	3	6	13
6A	3	3	0	0	0	1	7
1	1	0	1	0	0	0	2
3	0	0	0	0	1	0	1
7F	0	0	0	0	0	1	1
15A	0	1	0	0	4	1	6
24F	1	1	0	1	0	2	5
15C	0	2	0	1	0	1	4
22F	0	1	0	1	2	0	4
6C	0	1	1	1	0	0	3
38	1	1	0	0	1	0	3
10A	0	0	0	0	1	1	2
33F	0	0	0	0	0	2	2
12F	1	0	0	0	0	0	1
35B	0	0	0	0	1	0	1
Total	19	27	24	17	16	17	120

doses of PCV7 and 29 (74.4%) were less than 2 years of age. A total of 23 strains were collected from the patients who had at least one shot of PCV7. Of these 23 strains, 7 were serotype 19A, 4 were 15A, 2 were 6B, 15C, 22F, 33F, and 1 was 7F, 10A, 24F, 35B. Overall rates of IPD decreased significantly in the <5 years of age group after introduction of governmental support for PCV7 vaccination. On the other hand, the rate of IPD caused by non-PCV7 serotypes increased, but the change was not statistically significant (Table 2).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first report in the English literature that details population-based IHiD and IPD incidence rates in children before and after the introduction of the Hib conjugate and PCV7 vaccines in Japan. In Japan, Hib conjugate vaccine has been available on a voluntary basis since December 2008 and PCV7 since February 2010, but the vaccination rate was estimated to be under 10% in those years. From February 2011, Hib and PCV7 vaccination was encouraged for children under 5 years of age throughout Chiba prefecture by implementation of an official program, the Provisional Special Fund for the Urgent Promotion of Vaccination. This fund was supported by both the national and local governments. The subsidy amount differed among regions in Japan. After the introduction of the special fund, children <5 years of age who lived in all regions of Chiba prefecture could receive these two vaccines free of charge.

As a result, Hib conjugate vaccine and PCV7 immunization rates were estimated to have been more than 50% in 2011 [12]. To our knowledge, there are no official data on immunization rates for these two vaccines in Chiba prefecture. The estimated immunization rate for the two vaccines among infants in Chiba prefecture, based on the volume of product shipped, was more than 80% in 2012.

In the 1980s, Hib conjugate vaccines provided proof of the concept that conjugation of polysaccharide antigen to carrier protein elicits protective antibody formation in infants and toddlers [13]. Following the introduction of Hib conjugate vaccine, Hib disease incidence rates declined with near elimination of invasive Hib disease in many countries where the vaccination is routine for all infants [14–16]. Before the Hib conjugate vaccine era in Japan,

Table 5
Number of cases of invasive pneumococcal disease by number of vaccine doses received, serotype, and patient age group.

Serotype age group (y)	Serotype number of cases by number of PCV7 doses received					Total number
	0 dose	1 dose	2 doses	3 doses	4 doses	
All PCV7 serotypes	63	2	0	0	0	65
0	12	0	0	0	0	12
1	23	1	0	0	0	24
2	12	1	0	0	0	13
3	7	0	0	0	0	7
4	6	0	0	0	0	6
≥5	3	0	0	0	0	3
All non-PCV7 serotypes	34	0	4	6	11	55
0	4	0	2	2	0	8
1	10	0	1	4	7	22
2	8	0	0	0	4	12
3	4	0	0	0	0	4
4	2	0	1	0	0	3
≥5	6	0	0	0	0	6
Not determined	175	2	5	6	3	191
0	33	0	0	2	0	35
1	77	1	3	4	2	87
2	21	0	0	0	1	22
3	18	0	2	0	0	20
4	10	0	0	0	0	10
≥5	16	1	0	0	0	17

PCV7, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine.

the incidence of pediatric IHiD was rapidly increasing; the annual incidence for children less than 5 years of age in 2005 was 16.5 per 100,000 [17]. Sakata also evaluated the incidence of IHiD, in Kamikawa subprefecture, Hokkaido, Japan between 1996 and 2005. He mentioned that a marked increase in the annual incidence rate in children aged under 5 years was observed in 2005, reaching 56.8/100,000. Serotyping in 37 of 38 (97.4%) cases demonstrated Hib [18]. This incidence rate was similar to that in other developed countries in the pre-Hib conjugate vaccine era [19]. Our study revealed a 94.7% reduction in IHiD in children younger than 5 years of age in Chiba prefecture, Japan. This remarkable reduction was observed after the introduction of special funding from the Japanese government. Similar to previous investigations, we found that most children with IHiD were less than 2 years of age and that meningitis occurred more frequently in younger than in older children [19,20]. In this study, meningitis was the most important cause of long-term morbidity in IHiD patients, accounting for 87.5% (7/8) of the sequelae. Immediately before and in the early period of Hib conjugate vaccine usage, almost all IHiD in children was caused by Hib, and the majority had not been immunized with any dose of Hib vaccine. Hib vaccine efficacy is high, ranging from 93 to 100% after the 3-dose primary series, and IHiD after full vaccination is rare [21]. In this study period, there was only 1 patient who received the 3-dose primary series of Hib vaccine and subsequently developed Hib meningitis. Although rare, Hib disease still occurs despite high vaccination coverage and the low carriage prevalence in children, suggesting continued circulation and transmission of Hib [22]. Efforts should focus on maintaining high vaccination coverage based on appropriate timing of the primary series and booster doses to prevent Hib disease. In contrast, the number of the IHiD caused by NTHi gradually increased during this study period. NTHi has been the most common isolate among adults in virtually all published series [23–25]. Whether invasive strains of NTHi have distinct genotype and phenotype characteristics compared with noninvasive isolates remains largely unknown. Several strains of NTHi possess Hib-like encapsulated properties [26]. However, to date no single set of virulence determinants has been conclusively associated with invasive NTHi [27,28]. Although no vaccine is available for invasive disease caused by encapsulated non-type b and NTHi, serotyping of *H. influenzae* isolated from invasive diseases

and analysis of the pathogenicity of NTHi are important for new vaccine development against all IHiD.

Using hospitalized population-based surveillance, we had already reported the annual incidence of IPD among Japanese children younger than 5 years of age (12.6–13.8 per 100,000) from 2003 to 2005, which was similar to those rates reported in a study conducted in Germany [29,30], but was much lower than the incidence reported in the pre-PCV era in the United States [31]. After that, the annual incidence of pediatric IPD increased, and this study determined the annual incidence of IPD among Japanese children younger than 5 years of age in the pre-PCV7 era. Compared with 6 years ago, there has been a 57.4% reduction in IPD. This remarkable reduction was observed after the introduction of special funding from the Japanese government. In this study, 60.5% of all IPD cases and 66.7% of the pneumococcal meningitis cases involved children under 2 years of age. Similar to previous investigations, we found that almost half of children with IPD were less than 2 years of age and that meningitis occurred more frequently in younger than in older children [32,33]. Analysis of current cases of IPD revealed that <5% (15/311) of IPD occurred in children younger than 6 months of age, before completion of the primary vaccination series. To have an impact on disease reduction in this subgroup of children, we must rely on herd immunity. Our data also indicated that 21.2% of the patients with IPD have various underlying diseases. These include malignancy, congenital anomaly syndrome and congenital heart disease. Prematurity has recently been associated with an increased relative risk for IPD [34]. The underlying disorders in our study were different from those in other studies. For instance, the most common underlying disorders in Bennett's and Levine's studies were sickle cell anemia and chronic pulmonary disorder, respectively [35,36]. These results may relate to racial differences. There were 2 fatal cases in our study. Both cases had severe underlying disease. Vaccination is one of the possible ways to prevent this type of infection. The introduction of PCV7 has dramatically decreased the incidence of IPD caused by vaccine serotypes of *S. pneumoniae* all over the world [37–39]. However, the non-vaccine serotype 19A has been the predominant agent of IPD among children and the second most common agent among older adults after PCV7 introduction in the US [40]. Serotype 19A, especially sequence type (ST) 320, was increasingly recognized in Korean children before

the introduction of PCV7 [41]. The serogroups 15 and 33 were also identified to be important in the US [42]. The 51% decline of IPD in Japanese children in this study is far below the 77% reduction observed in children under the age of 5 years in the regions covered by US surveillance conducted in 2005 [43]. In our study, immediately before and during the early period of PCV7 usage, more than 50% of IPD in children was caused by PCV7 serotype group disease. Chiba et al. [12] compared the serotypes of *S. pneumoniae* isolated from pediatric IPD between 2006 and 2011. They mentioned that coverage by PCV7 decreased from 71.8% in 2006 to 51.6% in 2011. Serotype 19A tended to increase and serotypes 15A and 22F also increased. Our study revealed that the rate of IPD caused by PCV7 serotypes decreased from 57.9% (11/19) in 2008 to 11.8% (2/17) in 2013. Although almost one-third of isolates were unavailable for serotyping, we have no expectation that the serotype distribution of the missing isolates was different than the available isolates.

Serotype replacement was recognized in the early stages of PCV7 introduction in Japan. In our study, 2 cases were breakthrough cases, caused by serotype 6B. Both of them received one dose of PCV7. We defined a breakthrough case as IPD in a child who had received ≥ 1 PCV7 dose and for which the pneumococcal isolate was a PCV7 serotype; a vaccine failure was defined as the subset of breakthrough infections in children who had completed the PCV7 vaccination schedule at least 2 weeks before the occurrence of IPD. The remaining cases in children who had received at least one shot of PCV7 were IPD caused by non-PCV7 serotypes. Park et al. [44] reported that IPD identified in vaccinated US children was primarily caused by disease resulting from non-PCV7 serotypes rather than failure of the PCV7. They also mentioned that incomplete vaccination and co-morbid conditions likely contribute to breakthrough vaccine-type pneumococcal infections. PCV13 added 6 serotypes to the original 7 serotypes in PCV7. PCV13 replaces PCV7 for routine administration in infants and children, and is now used in many countries. The Advisory Committee on Immunization Practices in the United States recommends, as the standard immunization schedule for PCV13, a 4-dose series at ages 2, 4, 6, and 12–15 months [45]. It is important that the standard immunization schedule for PCV13 be followed in all children. After the introduction of PCV13, several countries are reporting on the epidemiological effects on IPD in children [46,47]. PCV13 was introduced in November 2013 in Japan; we should continuously monitor serotype distribution in isolated strains from IPD patients.

In conclusion, the introduction of Hib conjugate and PCV7 vaccines was followed by a significant decrease in IHiD and IPD in young children in Chiba prefecture, Japan. However, NTHi and non-PCV7 serotype *S. pneumoniae* are gradually increasing as invasive pathogens after the introduction of these two conjugate vaccines. Nationwide surveillance to determine the incidences of IHiD and IPD and monitoring of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* serotypes isolated from patients with invasive disease should be continuously performed in Japan.

Acknowledgements

The authors are grateful to the pediatricians in Chiba prefecture who contributed to this study.

Conflict of interest: NI has recently received lecture and other fees from Pfizer. All other authors report no potential conflicts. **Funding:** This study was financially supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare Japan (H24-Shinkou-Ippan-003) grants for Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices and the Research Project for Emerging and Re-Emerging Infectious Disease (H25-Shinkou-Shitei-003).

References

- [1] Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, Murayama SY, Iwata S, Sunakawa K, et al. Rapidly increasing prevalence of beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1509–14.
- [2] Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1488–94.
- [3] Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Pfliegert BD, Zell ER, Broome CV, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;269:221–6.
- [4] 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 the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302–17.
- [5] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infectious Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein–polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [6] Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1428–39.
- [7] McIntosh ED, Reinert RR. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:109–29.
- [8] Gertz Jr RE, Li Z, Pimenta FC, Jackson D, Juni BA, Lynfield R, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2010;201:770–5.
- [9] Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:123–8.
- [10] Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, Godoy D, Pelton SI, et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2007;19:347–52.
- [11] Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011;378:1962–73.
- [12] Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, et al. Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist* 2013;19:308–15.
- [13] Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. Preparation, characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide–protein conjugates. *J Exp Med* 1980;152:361–76.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children – United States, 1987–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:993–8.
- [15] Scheifele DW. Recent trends in pediatric *Haemophilus influenzae* type b infections in Canada. Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) of the Canadian Paediatric Society and the Laboratory Centre for Disease Control. *CMAJ* 1996;154:1041–7.
- [16] Garpenholt O, Silfverdal SA, Hugosson S, Fredlund H, Bodin L, Romanov V, et al. The impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996;28:165–9.
- [17] Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, Ishikawa N, Kaneko K, Kuroki H, et al. The incidence of pediatric *Haemophilus influenzae* systemic infections. *J Jpn Pediatr Sci* 2007;111:568–72.
- [18] Sakata H. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in children in Kamikawa subprefecture, Hokkaido Japan, 1996–2005, before the introduction of *H. influenzae* type b vaccination. *J Infect Chemother* 2007;13:30–4.
- [19] Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:S126–32.
- [20] Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952–62.
- [21] Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen-Morris J, Griffiths H, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000;284:2334–40.
- [22] Lowther SA, Shinoda N, Juni BA, Theodore MJ, Wang X, Jawahir SL, et al. Hib Survey Team *Haemophilus influenzae* type b infection, vaccination, and *H. influenzae* carriage in children in Minnesota, 2008–2009. *Epidemiol Infect* 2012;140:566–74.
- [23] Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons > or =65 years old. *Clin Infect Dis* 2007;44:S10–6.
- [24] Tsang RS, Sill ML, Skinner SJ, Law DK, Zhou J, Wylie J. Characterization of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Manitoba, Canada, 2000–2006: invasive disease due to non-type b strains. *Clin Infect Dis* 2007;44:1611–4.
- [25] Rubach MP, Bender JM, Mottice S, Hanson K, Weng HY, Korgenski K, et al. Increasing incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults, Utah, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1645–50.
- [26] Falla TJ, Crook DW, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS, Moxon ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol* 1994;32:2382–6.

- [27] Erwin AL, Nelson KL, Mhlanga-Mutangadura T, Bonthuis PJ, Geelhood JL, Morlin G, et al. Characterization of genetic and phenotypic diversity of invasive nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 2005;73:5853–63.
- [28] Satola SW, Napier B, Farley MM. Association of IS1016 with the hia adhesin gene and biotypes V and I in invasive nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 2008;76:5221–7.
- [29] Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, Kohno Y. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture Japan (2003–2005). *J Infect* 2008;57:455–8.
- [30] von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt HJ, Al-Lahham A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1017–23.
- [31] Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729–35.
- [32] Ispahani P, Slack RC, Donald FE, Weston VC, Rutter N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunization. *Arch Dis Child* 2004;89:757–62.
- [33] Kaltoft MS, Zeuthen N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0–6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:3–10.
- [34] Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182–6.
- [35] Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, vol. 82. New York: Am J Public Health; 1992. p. 1513–6.
- [36] Levine MM, Lagos R, Levine OS, Heitmann I, Enriquez N, Pinto ME, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:287–93.
- [37] Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D, Klein J. Massachusetts Department of Public Health Epidemiologists Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:17–23.
- [38] Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Euro Surveill* 2008;13:1–6.
- [39] Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668–74.
- [40] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
- [41] Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:275–81.
- [42] Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346–54.
- [43] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:144–8.
- [44] Park SY, Van Beneden CA, Pilishvili T, Martin M, Facklam RR, Whitney CG. Active Bacterial Core surveillance team. Invasive pneumococcal infections among vaccinated children in the United States. *J Pediatr* 2010;156:478–83.
- [45] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:258–61.
- [46] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, 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;32:203–7.
- [47] Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:656–61.

Q

**水痘ワクチンが定期接種となると聞きました。
対象年齢や回数、接種医として
知っておくべき注意点などを教えてください。**

A

水痘が流行している状況下で、水痘ワクチンにより水痘発症を予防するためには、水痘ワクチンを早期に2回接種することが必要です。今までの水痘ワクチンの臨床成績やワクチン免疫学の知識から、水痘ワクチン定期接種の標準的な接種期間が、初回は生後12～15ヵ月、2回目は初回接種終了後6～12ヵ月に設定されました。経過措置として、2014年度は36～60ヵ月未満で、水痘既往がなく、水痘ワクチンを受けていない者は、1回水痘ワクチンが接種できますので、忘れず受けてください。

庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 院長(小児科)

水痘ワクチンは、開発当初、水痘に罹患すると重篤化するリスクが高い白血病や悪性腫瘍患児、ステロイドの治療を受けているネフローゼ患児を接種対象者に含んでいたため、弱毒化(ウイルスの病原性を弱めること)に配慮して開発されたワクチンです。そのため、健常小児に対しては免疫原性(免疫をつける力)が少し弱い欠点がありました。実際、接触密度が高い保育園での水痘流行時の水痘ワクチン1回接種の有効率は、発症予防を指標としたときは50.2～52.4%です^{1,2)}。しかし、発症者の多くは軽症化しており、軽症化を指標としたときの有効率は87.7%です。

水痘ワクチンの免疫原性を考慮し、水痘ワクチンを定期接種化している国の多くは2回接種を行っています。2回目の接種時期は、米国のように4～6歳で接種する国と、ドイツのように初回接種3～12ヵ月後に接種する国とがあります。いずれの国も水痘ワクチンの接種率向上に伴い、水痘発症者数は激減しています^{3,4)}。

わが国の保育園での水痘流行の疫学調査によると、水痘ワクチン接種者の発症率は、接種後1年以内は42.1%であったのに対し、接種後1年以上経過すると77.8%に増加していました²⁾。この結果から、水痘流行が抑制されていないときに、水痘ワクチン定期接種により

個々の発症を予防し、流行を抑制するためには水痘ワクチンは2回接種が必要であり、しかも2回目の接種時期は米国方式よりもドイツ方式の方が実際的であることが提唱されました²⁾。この提唱を受け、わが国の水痘ワクチン定期接種はドイツ方式が採用されました。

わが国では2014年10月から水痘ワクチンの定期接種が予定されています。接種対象年齢は、生後12ヵ月から生後36ヵ月に至るまでの間にある者で、接種方法は、乾燥弱毒生水痘ワクチンを使用し、3ヵ月以上の間隔を空けて合計2回皮下に0.5mL注射します(図)。標準的な接種期間は、生後12ヵ月から生後15ヵ月に至るまでの間に初回接種を行い、追加接種は初回接種終了後6ヵ月から12ヵ月に至るまでの間隔をおいて1回行います。一般に、免疫がナイーブな者がプライミングを受け、ブースティングがかかるように免疫記憶細胞と免疫実行細胞が成熟するまでに6ヵ月かかることとされています。標準的な追加接種の時期を、初回接種終了後6ヵ月以降にしたのはこのためです。

水痘ワクチンは麻しん・風しん混合ワクチン(MRワクチン)と同時接種を行っても効果的な免疫が誘導され、安全性も認められています⁵⁾。また、欧米では麻しん・お

たふくかぜ・風しん混合ワクチン(MMRワクチン)と水痘ワクチンを同時接種しても効果的な免疫が誘導されることが示されています。水痘ワクチンが定期接種になったとき、保護者と相談しながら、水痘ワクチン単独接種またはMRワクチンとの同時接種を考慮する必要があります。

水痘ワクチンが定期接種になったとき、経過措置として、すでに水痘に罹患したことがある者、水痘ワクチンを1回受けたことがある者を除いて、2014年度に限り、生後36ヵ月から生後60ヵ月に至るまでの間にある者を対象として、1回水痘ワクチンが接種できます。水痘ワクチンを1回でも受けていれば、水痘を発症したとしても軽症化します。わが国の水痘罹患者の多くは1～4歳であることから、接種対象者は多くはないと思われますが、水痘罹患歴がない60ヵ月未満の児は、1回でもよいので水痘ワクチンを受けておきたいです。なお、水痘ワクチンを1回受けた後、保育園や幼稚園で水痘が流行し水痘罹患児との接触があっても発症しなかった場合、多くの児

はその後に水痘流行を受けても発症しません²⁾。水痘患者との接触により免疫が賦活され、抗体価が上昇したためと推測されています。

水痘ワクチンは安全なワクチンですが、ときに接種14～25日後に皮疹や発熱を認めることがあります。接種した水痘ワクチン株の増殖による臨床反応です。ステロイドや免疫抑制薬を使用していると、臨床症状出現時期は健常小児よりも遅延します。

References

- 1) 落合 仁ほか：亀山市一保育園における水痘流行時の水痘ワクチン有効性の検討。外來小児科10：236-241, 2007
- 2) 落合 仁ほか：2度の水痘流行を経験した保育園における水痘ワクチンの効果の検討。日本小児科医学会報46：159-162, 2013
- 3) CDC：Prevention of varicella, recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 56 (RR-4)：1-40, 2007
- 4) Siedler A et al：Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. Euro Surveill. 15, pii：19530, 2010
- 5) 大橋正博ほか：MRワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性。日本小児科学会雑誌117：1416-1423, 2013

図 水痘ワクチンの接種対象者・接種方法等について

対象年齢

- 生後12ヵ月から生後36ヵ月に至るまでの間にある者。
※予防接種を受けることが適当でない者については特記事項なし。
(発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外なし)

接種方法

- 乾燥弱毒生水痘ワクチンを使用し、合計2回皮下に注射する。3ヵ月以上の間隔をおくものとして、接種量は毎回0.5mLとする。

標準的な接種期間

- 生後12ヵ月から生後15ヵ月に至るまでに初回接種を行い、追加接種は初回接種終了後6ヵ月から12ヵ月に至るまでの間隔をおいて1回行う。

経過措置

- 生後36ヵ月から生後60ヵ月に至るまでの間にある者を対象とし、1回注射する。ただし、2014年度限りとする。

その他

- すでに水痘に罹患したことがある者は接種対象外とする。
- 任意接種としてすでに水痘ワクチンの接種を受けたことがある者は、すでに接種した回数分の接種を受けたもののみならず(経過措置対象者も含む)。

ワクチンによる感染予防

Prevention of infectious diseases with vaccination

庵原俊昭 Toshiaki Ihara

ワクチンは医療経済性に優れた感染症対策である。ワクチンにより地球上から天然痘が根絶され、わが国ではポリオやジフテリアをみかけなくなり、若手医師にとって麻疹は過去の病気になりつつある。一方、ワクチンは開発されているが、国からの接種勧奨が行われていない水痘ワクチンやムンプスワクチンの接種率は30%程度と低く、毎年各地で水痘やムンプスの流行を認めている。

ワクチンによる感染予防の目的には、個人予防と集団予防がある。本項では、それぞれの役割について解説する。

▶▶ ワクチンによる個人予防

ワクチンの個人予防とは、ワクチン接種により当該感染症の発症を免れることであるが、一部の人とはときに発症することもある。ワクチン後の発症の原因には、接種したけれども免疫が誘導できなかった一次性ワクチン不全 (primary vaccine failure ; PVF) と、ワクチン接種により誘導された免疫が減衰したために発症する二次性ワクチン不全 (secondary vaccine failure ; SVF) とがある。ワクチン後の発症の多くはSVFであり、発症したとしても自然感染と比べて軽症化する。軽症化もワクチンの効果である。

ワクチンの発症予防および軽症化に、ワクチンにより誘導された特異免疫が関与している。特異免疫は免疫記憶細胞と免疫実行細胞から成り立っている。

免疫記憶細胞はCD4⁺T細胞であり、形質細胞 (plasma cells ; PC) とCD8⁺T細胞が免疫実行細胞である。PCはIgG抗体やIgA抗体等を産生する。感染予防には、非特異的にナチュラルキラー (natural killer ; NK) 細胞や好中球などの自然免疫系も働くが、獲得免疫系としてIgGが関与する血中抗体、IgAが関与する粘膜抗体、CD8⁺T細胞が関与する細胞性細胞障害などが協力して働いている。CD8⁺T細胞は生きたウイルス感染や生ワクチンでないと誘導されない。

感染症は発症病態により発症予防に関わる免疫システムが異なっている¹⁾。主として血中IgG抗体が発症予防・感染予防に関係しているワクチン予防可能疾患 (vaccine preventable diseases ; VPD) を表1に示した。ウイルスが全身に拡がって発症する全身性ウイルス感染症には、A型肝炎ウイルス、日本脳炎ウイルスのように白血球に感染せず

表1 血中抗体が主として発症予防・感染予防に関係している感染症

病原体が細胞外の形 (extracellular form) で血流により運ばれる感染症	ウイルス ; ポリオ, A型肝炎, B型肝炎, 日本脳炎
粘膜に滲出する抗体により予防される感染症	細菌 ; インフルエンザ菌b型, 肺炎球菌, 髄膜炎菌
発症病態に毒素 (toxin) が関係している感染症	ウイルス ; HPV6, 11, 16, 18
	細菌 ; ジフテリア, 破傷風, クロストリジウム・ディフィシル

- * ウイルスや毒素に対しては中和抗体が重要な役割を担っている
- * 侵襲性細菌感染症に対しては opsonophagocytic activity (オプソニン化食食活性) が重要である
- * 麻疹, 水痘, 風疹, ムンプスなどの細胞結合型ウイルス血症を起こすウイルス感染症では中和抗体と特異的細胞性免疫が重要である
- * BCGの発症予防には特異的細胞性免疫が重要である
- * インフルエンザ, 百日咳, ロタウイルスの発症予防メカニズムは複雑であり, 血中抗体だけでは発症予防効果の説明が困難である
- * サイトメガロウイルス, ヒト免疫不全ウイルス, マラリアも発症予防メカニズムは複雑であり, ワクチン開発が困難である (Plotkin SA : *Clin Infect Dis.* 2013 ; 56 : 1458-1465. から作表)

表2 代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防抗体価

ワクチン	抗体測定方法	発症予防レベル抗体価
ジフテリア	NT	0.01~0.1 IU/mL
A型肝炎	EIA	10mIU/mL
B型肝炎	EIA	10mIU/mL
Hib 結合型	EIA	0.15 μg/mL
インフルエンザ	HI	40倍
日本脳炎	NT	10倍
麻疹	マイクロNT	120mIU/mL
ムンプス		Not defined
百日咳	EIA (PT)	5単位
肺炎球菌	EIA	0.20~0.35 μg/mL (小児)
	Opsonophagocytosis	8倍
ポリオ	NT	4~8倍
狂犬病	NT	0.5IU/mL
ロタウイルス		Not defined
風疹	免疫沈降	10~15IU/mL
破傷風	NT	0.1IU/mL
水痘	FAMA	4倍
黄熱	gpELISA	5IU/mL
	NT	5倍

NT：中和法，EIA：酵素免疫法，HI：赤血球凝集抑制法，FAMA：蛍光膜抗原抗体法，gpELISA：糖タンパク酵素結合免疫法，PT：百日咳毒素 (Plotkin SA: *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1055-1065. より引用, 改変)

合ウイルス血症)と、麻疹や水痘のようにウイルスがリンパ球などの白血球に感染して広がるタイプ (cell-associated viremia, 細胞結合ウイルス血症)とがある。前者では主として血中抗体が発症予防に働き、後者では血中抗体と CD8⁺ T 細胞が発症予防、感染からの回復に協力して働いている。

インフルエンザ菌 b 型や肺炎球菌などの菌血症を起こす細菌感染症では、好中球の細菌貪食能を高める抗体である血中のオプソニン化抗体が発症予防に関与している。同じ細菌感染症であっても、ジフテリアや破傷風のように毒素が重症化に関与している細菌感染症では、毒素に対する中和抗体が感染予防、発症予防に働いている。百日咳の発症予防メカニズムは十分に解明されていない。

感染局所にウイルスが感染して症状が出現する局所性ウイルス感染症では、ウイルスの種類によって発症予防に働く免疫機構が異なっている。ロタウイルスやインフルエンザ

などでは、IgA 抗体などの局所免疫が重要な役割を果たしているが、粘膜に滲み出る血中 IgG 抗体も発症予防に関与している。一方、同じ局所性ウイルス感染症であるヒトパピローマウイルス (human papilloma virus; HPV) 6 型, 11 型, 16 型, 18 型では、外陰部に滲み出る血中抗体が感染予防の中心である。

ポリオは腸管粘膜で増殖したウイルスが細胞非結合ウイルス血症を起こして脊髄後根に行き、そこで増殖して急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis; AFP) を発症させる。経口生ポリオワクチン (oral polio vaccine; OPV) は腸管粘膜免疫と血中抗体を誘導できるが、不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine; IPV) は血中抗体しか誘導できない。OPV はポリオウイルスの腸管での感染予防を目的としており、IPV はウイルス血症を起こしたポリオウイルスを中和することで、ポリオ麻痺の発症予

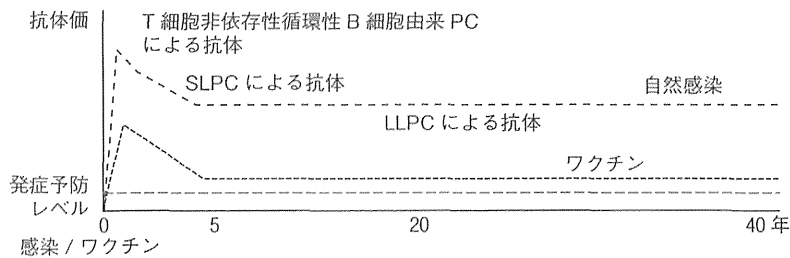


図1 自然感染罹患後・生ワクチン接種後の抗体の減衰（仮説）

SLPC（短命形質細胞）はT細胞依存性であるが、LLPC（長命形質細胞）はT細胞非依存性であり、ブースタがかかるのはSLPCである。

防を目的としている。

代表的なVPDの発症予防抗体価を表2に示した²⁾。この抗体価は多くの人の発症を予防する抗体価である。短時間に曝露された病原体量が多いと、発症予防のためには表2に示す抗体価よりも高い抗体価が必要である。

なお、全身性ウイルス感染症では、感染予防抗体価と発症予防抗体価が異なっている。ワクチン後のウイルス感染により二次免疫応答が早期に起こり、感染したウイルス増殖を抑制するために発症が予防されるからである。一般に感染予防抗体価は、発症予防抗体価の2倍以上である。妊婦では、先天性風疹症候群予防対策として感染予防抗体価が求められている。

ワクチン接種により多くの人は発症予防抗体価以上の抗体価が誘導される。インフルエンザHI抗体価40倍は50%の成人の発症を予防する抗体価である。ロタウイルスやムンプスウイルスでは発症予防抗体価は決定されていない。なお、麻疹や風疹では発症予防に細胞性免疫も関係しているのので、表2に示した抗体価よりも低い抗体価で発症が予防される例がある。

▶▶免疫の持続

抗体産生に関係するポリサッカライド(PC)には、循環性B細胞由来PC、濾胞性B細胞由来PC（別名・短命形質細胞 short lived PC；SLPC）、SLPCが骨髄ニッチェに行きそこでアポトーシスを受けずに長期間抗体を産生し続ける長命PC (long lived PC, LLPC) の3種類がある³⁾。SLPCはT細胞

依存性（免疫記憶細胞依存性）に抗体を産生する。

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンではT細胞非依存性に循環性B細胞由来PCしか抗体産生しないので、発症予防期間は短期間である。HBワクチン、ジフテリアなどの単タンパク抗原や結合型ポリサッカライド抗原では、循環性B細胞由来PCとSLPCが抗体を産生するので、抗体価はワクチン接種後10年程度持続する。生ワクチンでは上記2種類のPCに加えて、LLPCも誘導されるので、一生抗体が持続する。LLPCが産生する抗体の半減期は100年程度である。なお、プラトーに達する抗体価は自然感染では高く、1回の生ワクチン接種では低いため、感染曝露機会が多い集団では、発症予防のために2回接種が勧められている。自然感染罹患後と生ワクチン接種後の抗体価の推移を図1に模式的に示した³⁾。A型肝炎ワクチンや日本脳炎ワクチン等の全粒子ワクチンではLLPCの誘導が示唆されている。

免疫の持続に関しては、ポリサッカライド抗原以外のワクチンでは免疫記憶細胞が誘導され、一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないため、免疫記憶は一生持続する。しかし、SLPCはアポトーシスにより消失するため、LLPCの誘導ができない単タンパク抗原や結合型ポリサッカライド抗原では、接種後10年以上経過すると抗体の陰性化が認められる。しかし、抗体が陰性になっても免疫記憶細胞が残っているのので、1回の接種でブースタ効果が認められる。ブースタで反応するのはSLPCであり、LLPCは反応しない。理論

表3 流行抑制のための集団免疫率

感染症	基本再生産数 (R ₀)	集団免疫率 (H ₀ , %)
麻疹	16~21	90~95
百日咳	16~21	90~95
水痘	8~10	90
ムンプス	11~14	85~90
風疹	7~9	80~85
ポリオ	5~7	80~86
天然痘	5~7	80~85
ジフテリア	6~7	85
インフルエンザ	2	50*

*小学校における集団免疫率，コミュニティでは約33%である。
 集団免疫率とは集団における流行を排除するための免疫率であり，目標とするワクチン接種率でもある。基本再生産数 (R₀) とは，一人の発症者が周囲の免疫がない人に感染させる数であり， $集団免疫率 = (1 - 1/R_0) \times 100$ の関係がある。
 (庵原俊昭：化学療法の領域 2014；30：408-415. より引用)

表4 ワクチン接種率と麻疹・水痘・ムンプス・風疹の流行

接種率	流行間隔	野生株のウイルス量	小児の感受性者数	成人の感受性者数
0%~低率	麻疹；2年 水痘；2年 ムンプス；3~4年 風疹；5年	++++ (土着株)	++++	±
部分接種 (中等度)	≥ 10年毎	++ (輸入株/土着株)	++	++
全般接種	なし	+ (輸入株)	+	+

・接種率が低い時は土着株の流行抑制が困難であり，発症者の多くは小児である。中等度の接種率では，流行間隔は拡大し，輸入株または土着株が流行し，発症者に占める成人，1歳未満児，ワクチン接種歴のある児(者)の割合が高くなる。全般接種とは集団免疫率を超える接種率であり，ときに輸入株による発症者を認めるが大きな流行はない。少数の1歳未満児，小児，成人が発症する。中等度の接種とは，麻疹<90%，水痘<90%，ムンプス<80%，風疹<75%である。なお，子どもの頃に罹患せず，ワクチンを受けていなければ，これらの感染症の曝露を受ければ年齢に関係なく発症する。
 (庵原俊昭：化学療法の領域 2014；30：408-415. より引用，改変)

上，ブースタ接種で反応したSLPCの一部は骨髄に移行し，LLPCが増加することが考えられるが，詳細は不明である。

▶▶ ワクチンによる集団予防

ワクチンのもう1つの大切な効果として，ヒトからヒトに感染する感染症(ヒト-ヒト感染症)では，多くの人がワクチン接種を受け免疫を獲得すると，その集団では流行が起これない，発症者がいても流行が拡大しない，といった事象が認められている。VPDの流行を起こさない集団の免疫率が集団免疫

率である(表3)³⁾。集団免疫率は感染症により異なっている。集団免疫率が一番高い感染症が麻疹と百日咳であり，その免疫率は90~95%である。日本で流行が消失したポリオやジフテリアの集団免疫率は85%程度である。VPDを排除するためには集団免疫率よりも高いワクチン接種率が求められている。麻疹風疹(MR)ワクチンを90~95%以上で2回接種すると，まず風疹が排除される。ちなみにインフルエンザの集団免疫率はコミュニティでは33%，学校では50%である。

集団免疫に関係する用語として，基本再生

産数がある。1人も免疫がない集団で、1人の感染者が周囲の感受性者に感染させる数である。集団免疫率 = $(1 - 1/\text{基本再生産数}) \times 100$ の関係がある。すなわち、基本再生産数が高いほど集団免疫率が高値であり、短時間で周囲に感染させる。麻疹では20分、水痘では60分、インフルエンザでは24時間同じ部屋にいると感染する。飛沫が飛ぶ1.5m以内ではより短時間で感染が成立する。

集団免疫率よりも低い中途半端な接種率でワクチン接種が行われると、10年以上大きな流行がない状態が持続するが、一度流行が始まると、2013年の風疹流行のように、発症者のなかに、今までワクチンを受けていなくて、しかも罹っていない成人、一度ワクチンを受けた人 (VF)、および1歳未満小児の割合が増加する (表4)。VFの原因の多くはSVFである。VPDの流行を起ささないためには、流行していない時も高いワクチン接種率を維持しておくことが大切である。

ワクチンの接種率が高くなると、その国の土着の株は消失し、外国からの輸入株による

流行が認められる。2013年の風疹は、東南アジアからの輸入株による流行であり、この数年間の麻疹は、東南アジアやヨーロッパからの輸入株の感染によるものである。

ヒト-ヒト感染症におけるワクチンの集団免疫効果として、ある集団のワクチン接種率を高めることで、ワクチンを受けていない集団の流行規模を縮小させる効果がある。たとえば、小児に肺炎球菌結合型ワクチンを接種することで、高齢者の肺炎発症率は低下し、思春期女性に4価HPVワクチンを接種することで思春期男性の尖圭コンジローマの発症率が減少する事象が認められている。また、流行を起ささないことで、基礎疾患の関係でワクチンが接種できない人を守っているのもワクチンの重要な効果である。

【文献】.....

- 1) Plotkin SA : Complex correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 1458-1465.
- 2) Plotkin SA : Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010 ; 17 : 1055-1065.
- 3) 庵原俊昭 : 乳幼児の予防接種の重要性. 化学療法の領域 2014 ; 30 : 408-415.

ウイルス感染症の検査法

庵原 俊昭*
Toshiaki Ihara

● Key Words ● ウイルス分離, ウイルス抗原検査, 抗体●

はじめに

ウイルス検査法には種々の方法がある。ウイルス感染症診断の gold standard は病変部位からのウイルス分離である¹⁾。ウイルス分離が困難なときは、病変部位からの抗原検出やウイルス遺伝子の検出が行われる。血清抗体の測定は個体へのウイルス感染を証明する検査であるが、ウイルス感染症診断の補助手段であり、病気との関連性については臨床的に判断する必要がある。また、血清抗体は感染したウイルスに対するホストの免疫状態を反映しており、個人の感染症対策に用いられている²⁾。各検査法の特徴を表1に示した。本稿では、ウイルス検査法について解説する。

ウイルス分離

効果的にウイルス分離を行うためには、適切な病変部位からの検査材料（検体）の採取と適切な輸送、保存が大切である¹⁾。ウイルス分離を行ううえでの基本事項を表2にまとめた。上気道からのウイルス分離には、咽頭拭い液よりも後鼻腔液の方が優れている。

サンプルが乾燥するとウイルスが失活するため、病変部位から綿棒で採取したサンプルは、1～2 ml のウイルス輸送培地（ないときは生理食塩水や細胞培養液）に入れ、短期間ならば4℃で、長期間ならば-60℃以下で保存する。エンベロープを有するウイルスを-20℃で保存すると、融解時

表1 ウイルス感染症検査法の特徴

方法	長所	短所
ウイルス分離	・感染の直接証明 ・少ないウイルス量でも診断	・診断に時間がかかる ・保険がきかない
抗原迅速診断*	・迅速に診断ができる ・保険診療ができる	・診断に必要とするウイルス量が多い ・擬陰性がある
遺伝子検出	・感度が高い検査法 ・比較的迅速に診断ができる	・多くは専門医療機関で検査 ・多くは保険がきかない ・生きていないウイルスも検出
血清 IgM 抗体検出	・保険診療ができる	・診断に少し時間がかかる ・時に擬陰性がある ・必ずしも直接の証明ではない
血清抗体有意上昇	・1回は保険診療ができる	・2回の採血が必要 ・必ずしも直接の証明ではない

*抗原迅速診断が可能なウイルス感染症

- ・気道感染症：インフルエンザウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス
- ・消化器感染症：ロタウイルス、腸管アデノウイルス、ノロウイルス
- ・眼感染症：アデノウイルス
- ・水疱感染症（蛍光抗体法）：単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス

* 国立病院機構三重病院小児科〔〒514-0125 三重県津市大里窪田町357〕

表 2 ウイルス分離用サンプル採取・サンプル輸送の原則 (文献 1 より一部改編)

1. 病変部位 (咽頭拭い液、後鼻腔液、時に便) から綿棒を用いてサンプルを採取する
2. 採取したサンプルは輸送培地 (ないときは生理食塩水) に入れ、乾燥させないようにする
3. 木の綿棒でサンプルを採取した場合は、綿棒を攪拌後サンプル液を絞り落とし、綿棒を取り除いておく*
4. 血液は EDTA を用いて採取する**
5. 髄液・尿・糞便・気管支肺胞洗浄液・鼻腔吸引液はそのまま保存する
6. 細胞に接種するまでの期間が短期間 (1 週間まで) の場合は、4℃で保存する
7. 細胞に接種するまでの期間が長期間の場合は -80℃で保存する。-20℃では保存しない
8. 末梢血単核球 (PBMCs) を保存する場合は、EDTA 血をフィコール比重遠心法で分離後セルバンカーに再浮遊させ、-80℃以下で保存する
9. 臨床症状および分離を目的とするウイルスを検査側に伝える

*木材は抗ウイルス作用や殺菌作用がある、木材以外は取り除かなくても可。

**ヘパリンは PCR 法による核酸増幅を抑制する作用がある。近年はヘパリン血でも PCR を走らせる方法が開発されている。

- ・-20℃で保存すると、エンベロープを持つウイルスでは融解時エンベロープが破壊される。
- ・エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎を疑うときは、髄液・便・咽頭拭い液を採取する。
- ・麻疹や風疹を疑うときは、咽頭拭い液 (後鼻腔液)・EDTA 血・尿を採取する。
- ・エンテロウイルスの場合は便中に長期間ウイルスが排出され、麻疹の場合は回復 4 週間後頃まで尿中にウイルス抗原が検出される。
- ・パルボウイルス B19 (血清中) やヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV6) (PBMC に感染) は回復後も検出される。

にウイルスが失活するリスクが高くなる。

目的とするウイルスにより分離に用いる細胞は異なっている¹⁾。感受性の高い細胞を用いると少ないウイルス量でも分離が可能である。適切な分離用細胞を用いるためには、採取した検査材料の患者情報、目標とするウイルスなどを検査側に連絡することが大切である。ウイルス増殖は細胞変性効果で確認する。早いと翌日、遅いと 3 週間以上必要である。

ウイルス分離は保険がきかない検査であるが、大手の検査センターでは行っている。ウイルス感染症の流行が疑われるとき、脳炎・脳症の原因ウイルスの検索を行うとき、麻疹や風疹を疑うときは、各県の衛生研究所に協力を依頼する。

ウイルス抗原検査

近年ウイルスタンパクを迅速に診断する方法が開発され、臨床応用されている。測定にはラテックス凝集法、酵素免疫法、免疫クロマト法などが用いられている。陽性になるためには $10^4 \sim 10^5$ / ml 以上のウイルス量が必要である。陽性率を高めるためには、的確な病日に的確にサンプル採取することが大切である。迅速診断ができるウイルスの種類は限られている (表 1)。ウイルス分離や

ウイルス遺伝子検出法よりも感度は劣るが、迅速性に優れており、臨床の現場では頻用されている。ウイルス抗原検査の種類により保険診療の制約があるので注意が必要である。

ウイルス遺伝子検査

ウイルス感染症の診断や病態解明にウイルス遺伝子検査が用いられている。原則としてサンプルは病変部位から採取する。定性的な方法として、polymerase chain reaction (PCR) 法や loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法などがあり、定量的な方法として real-time PCR 法や real-time LAMP 法がある。LAMP 法は PCR 法と比べて、コンタミが少なく安価である。RNA ウイルスでは reverse transcriptase (RT) を用いて、DNA に変換後 PCR や LAMP を行う必要がある。感度は $10^1 \sim 10^2$ / ml のウイルス量である。

ウイルス遺伝子検査では、増殖していないウイルスまで検出されるので、ウイルス分離よりも長い期間ウイルス遺伝子の検出が可能である。ウイルス遺伝子検査は感度が高い方法であるが、対象とするウイルスによっては専門研究機関でしか検査できないこと、生きていないウイルスを検出すること、測定時に他のウイルス遺伝子がコンタミ

表 3 目的に応じて選択する代表的なウイルス抗体検査法（文献 1 より一部改編）

感染症	免疫の有無・確認	感染症の診断	
		シングル血清	ペア血清（有意上昇）
麻疹	NT, EIA-IgG, PA	EIA-IgM	EIA-IgG, NT, HI, PA
風疹	HI, LA, EIA-IgG	EIA-IgM	HI, LA, EIA-IgG
ムンプス	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG, HI, NT
VZV	IAHA, EIA-IgG	EIA-IgM	IAHA, EIA-IgG
CMV	EIA-IgG, FA-IgG	EIA-IgM, FA-IgM	EIA-IgG, FA-IgG
EBV	EBNA	VCA-IgM, EADR	VCA-IgG
B19	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG
インフルエンザ	HI		HI
アデノウイルス	NT		NT, CF
RS ウイルス	NT		NT, CF
日本脳炎	NT		NT, HI
ポリオウイルス	NT		NT

VZV：水痘帯状疱疹ウイルス，CMV：サイトメガロウイルス，EBV：EB ウイルス，B19：パルボウイルス B19，NT：中和法，EIA：酵素免疫法，PA：粒子凝集法，HI：赤血球凝集抑制法，LA：ラッセクス凝集比濁法，IAHA：免疫付着赤血球凝集法，FA：蛍光抗体法，CF：補体結合法
 ・NT，HI，PA，CF 法での有意上昇は 4 倍以上，EIA-IgG，LA 法での有意上昇は 2 倍以上の上昇
 ・EBV 感染では感染早期に EADR 抗体，VCA-IgM 抗体が検出され，次いで VCA-IgG 抗体が検出され，抗体陽転化すると EBNA 抗体が検出される。EBV 持続感染では EBNA 抗体は検出されない。

するリスクがあることなどの問題点がある(表1)。

ウイルス抗体検査

ウイルス抗体測定方法には，血清を 2 倍段階希釈して測定する方法（2 倍段階血清希釈法）と，血清を一定濃度に希釈して測定する方法（一定濃度血清希釈法）とがある^{1,2)}。2 倍段階血清希釈法では高い抗体価まで直線上に測定できるが，一定濃度希釈法では高い血清抗体価が低く測定される欠点がある。高い抗体価を測定するときは，添付文書に記載されている方法よりも更に希釈して測定する必要がある。

ウイルス抗体測定方法のゴールドスタンダードは，感染性ウイルスの増殖を抑制する中和（neutralizing test：NT）法である。各種抗体検査は，原則 NT 法を基準として陽性閾値を設定している。ウイルスにより感度の高い抗体測定方法が異なっている。目的に応じて選択する代表的なウイルス抗体測定方法を表 3 に示した¹⁾。2 倍段階血清希釈法で測定される抗体価は，原則“倍”で表示され，一定濃度血清希釈法で測定される抗体価は

“単位”で表示される。世界保健機関は抗体測定方法による抗体価表示の統一化を目指しており，国際標準血清を作成し，抗体価を国際単位（IU/ml）で表示することを求めている。本邦でも B 型肝炎や A 型肝炎の抗体価は国際単位で表示されている。

ウイルス感染症の早期診断に用いられる IgM 抗体は，発症早期には陰性のことがあり，発症 3 日後以降に測定することが勧められている。IgG 抗体の有意上昇とは測定誤差以上の抗体上昇である。2 倍段階希釈で測定される方法では 2 管（4 倍）以上の上昇，一点濃度血清希釈法で測定される方法では 2 倍以上の上昇である。

初感染と再感染の鑑別に，抗体の抗原との結合力（avidity）の違いを測定する方法が用いられている³⁾。初感染では抗原との結合力が弱い IgG₃ 画分に属する抗体がまず産生され，遅れて抗原との結合力が強い IgG₁ 画分の抗体が産生されるが，ワクチン後の感染や再感染では二次免疫応答により，発症早期から結合力が強い IgG₁ 画分に属する抗体が産生される。

表 4 代表的なウイルス感染症の発症予防抗体価 (文献 4, 5 より一部改編)

感染症	抗体検査方法	発症予防抗体価
A 型肝炎	ELISA	10 mIU/ml
B 型肝炎	ELISA	10 mIU/ml
ヒトパピローマウイルス	ELISA	未同定
インフルエンザ	HI	40 倍*
日本脳炎	中和	10 倍
麻疹	マイクロ中和	120 mIU/ml (4 倍)
ムンプス	中和	未同定 (4 倍?)
ポリオ	中和	4~8 倍
狂犬病	中和	0.5 IU/ml
ロタウイルス	血清 IgA 抗体	未同定
風疹	免疫沈降法	10~15 mIU/ml
ワクチニア (天然痘)	中和	20 倍
水痘	中和	未同定 (4 倍?)
黄熱	中和	5 倍

麻疹では NT 4 倍は 4.0 EIA 価に相当する。

水痘では NT 4 倍は IAHA 4 倍、4.0 EIA 価に相当する。

血清抗体はウイルス感染症の診断以外にも、個々の発症予防抗体価の評価にも用いられる^{4,5)}。代表的なウイルス感染症の発症予防抗体価を表 4 に示した。

まとめ

ウイルス検査法には種々の方法がある。それぞれの検査法の特徴を知って、臨床現場の必要に応じて、的確に使用することが大切である。

文 献

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断。臨床とウイルス

39：649-655, 2012.

- 2) 庵原俊昭：抗体検査，目的・結果・次にすることは，小児感染免疫 23：89-95, 2011.
- 3) 庵原俊昭，谷口清州，神谷 齊，他：ワクチン後のムンプス罹患例におけるムンプス IgG 抗体とその Avidity の検討。臨床とウイルス 24：389-393, 1996.
- 4) Plotkin SA：Correlates of protection induced by vaccination. Clin vaccine immunol 17：1055-1065, 2010.
- 5) 庵原俊昭：ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘/インフル感染予防対策。医療 67：206-209, 2013.

* * *

ムンプスワクチン：定期接種化への流れ

庵原 俊昭 国立病院機構 三重病院 小児科
落合 仁 落合小児科医院

〔論文要旨〕

ムンプスは発症時の年齢が高くなるほど臨床症状が明確となり、無菌性髄膜炎、難聴、精巣炎などの合併症発症率が高くなる感染症である。ムンプスワクチンも接種時の年齢が高くなるほど耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎などの副反応発症率が高くなる。ムンプスワクチン株は安全性を重視すると有効性が低下し、有効性を重視すると安全性が低下する。ムンプスやムンプスワクチンの臨床的特徴を考慮し、有効性が高い本邦ムンプスワクチン株を低年齢時に接種すれば、効果的にしかも安全に接種できると推察される。ムンプスワクチン定期接種に向け、安全性と有効性の両立を図るために本邦ムンプスワクチン株を1歳時に接種することを提唱する。

Key Words：ムンプス ムンプスワクチン 定期接種 接種年齢 安全性

1. はじめに

ムンプスは、流行性耳下腺炎やおたふくかぜとも呼ばれ、パラミクソウイルス科ルブラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症である。潜伏期間は通常16～18日である。48時間以上持続する急性耳下腺腫脹が臨床像の特徴である。合併症として無菌性髄膜炎、脳炎、難聴、精巣炎などがある。

ムンプスはワクチン予防可能疾患である。ムンプスワクチンを1回定期接種している国では、ムンプス患者数が90%減少し、2回定期接種している国ではムンプス患者数が99%減少している¹⁾。本邦は先進国で唯一ムンプスワクチンの定期接種を行っていない国である。現在もムンプス流行が持続しており、中進国を含めた世界各国でムンプスワクチンの定期接種化が進む

と、ムンプス輸出国と揶揄される危険性がある。

ムンプス臨床像の特徴から、本邦ムンプスワクチンが抱える問題点を整理し、ムンプスワクチン定期接種化に向けての対策について提言する。

2. ムンプス臨床像の特徴

ムンプス臨床像の特徴は、感染を受けた年齢により重篤度が異なることである^{2,3)}。全年齢を通じた顕性感染率は70%であるが、感染を受けた年齢により顕性感染率は異なっている(表1)。1歳の顕性感染率は20%であり、その後年齢が高くなるにつれ顕性感染率は上昇し、4歳以上では90%程度である⁴⁾。耳下腺の腫脹期間も1～3歳群が一番短く、年齢が高くなるにつれて長くなり、10～13歳群の平均腫脹期間では7.4日である²⁾。

Mumps vaccine : progress toward the routine vaccination

Toshiaki IHARA, National Hospital Organization Mie National Hospital, Department of Pediatrics

Hitoshi OCHIALI, Ochiai Pediatric Clinics

別刷請求先：庵原俊昭 〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

Tel : 059-232-2531 Fax : 059-232-5994 E-mail : ihara@mie-m.hosp.go.jp

ムンプスウイルスは腺組織と神経組織に親和性が高いウイルスである。急性耳下腺腫脹時に髄液の検査を行うと、50%に髄液細胞数の増多を認めるが、頭痛、嘔吐などの臨床症状（無菌性髄膜炎）を認めるのは3~10%である（表2）。

年齢によるムンプス髄膜炎発症リスクについては十分に検討されていない。三重県で行った臨床研究を紹介する⁵⁾。三重県感染症サーベイランスによるとムンプス自然感染による1~14歳の報告数は、2000~2009年の10年間で21,075人であり、表1に示す顕性感染率から求めた各年齢群の推定感染者数は27,743人となる（表3）。次に、2006~2013年の8年間に国立病院機構三重病院小児科に入院したムンプス髄膜炎患者数は29人、1999~2013年の15年間に伊勢日赤病院小児科に入院した患者数は44人、合計73人であり、4~6歳群の29人が最多であった。ムンプス推定感染者数およびムンプス髄膜炎発症者数

から求められる年齢群別の発症リスク（オッズ比、OR）は、1歳群が最も低く、年齢が上昇するにつれて上昇し、10~14歳群ではORは7.01であった。

ムンプス難聴の発症率も年齢が高くなるにつれ上昇している^{6,7)}。成人では一過性難聴の頻度は23人に1人と高頻度であり、永久の難聴を遺す頻度は成人1/300であるが、小児の難聴率は1/1,000である。

3. ムンプスの疾病負担

ムンプスは数年毎に流行する感染症である。毎年同じ割合で発症すると仮定し、年間120万人が出生したとすると、顕性感染率は70%であるので年間発症者数は84万人である（表2）。無菌性髄膜炎の発症率を5%、脳炎を0.1%、片側難聴の発症を0.1%（1/1,000人）とすると、年間発症者数は、無菌性髄膜炎42,000人、脳炎

表1 年齢別顕性感染率（左）と年齢群別耳下腺腫脹期間（右）

1) 年齢別ムンプス顕性感染率			2) 年齢群別の耳下腺腫脹期間		
年齢	顕性感染率	P value	年齢群（歳）	例数	腫脹期間（日）
1歳	5/25(20%)		1~3	21	4.4±1.4
2歳	16/28(57%)	0.00578	4~5	30	5.7±2.3*
3歳	36/45(75%)	<0.0001	6~7	14	6.3±1.8**
4歳	15/17(88%)	<0.0001	8~9	18	6.3±2.8*
5歳	11/12(92%)	<0.0001	10~13	13	7.4±2.1***

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001
(文献2,3,4から作表)

表2 推定されるムンプスの年間患者数と合併症発症数

項目	自然感染		ワクチン	
	割合（%）	人数/年間	割合（%）	人数/年間
毎年の出生数	100	120万人	100	120万人
顕性感染者数	70	84万人	90*	108万人
無菌性髄膜炎	3~10	2.5~8.4万人	1/20,000	54人
脳炎	0.02~0.3	168~2,520人	極めてまれ	NA
難聴 片側	0.1~0.25	840~2,100人	極めてまれ	NA
成人発症	1.4	1,176人		
男性発症	50+	588人		
精巣炎発症	25+	147人	極めてまれ	NA

* 接種率を90%と仮定する NA: not applicable +: 成人発症者に占める割合

840人、難聴840人となる。本邦の成人発症者の割合は、感染症サーベイランスのデータによると1.4%であるので、成人期に1,170人がムンプスを発症する。発症者の半分が男性とし、男性の25%が精巣炎を発症するので、精巣炎発症者数は147人となる。無菌性髄膜炎、脳炎、精巣炎を発症した人全員が入院したとすると、年間入院患者数は43,000人となる。

ムンプスによる本邦入院患者数の調査は2回

行われている^{8,9)}。平成16年に行われた調査では、アンケート回収率37.4%で報告数が1,186人であり、年間推定入院患者数は3,171人となる(表4)⁸⁾。平成21年から3年間の調査では、アンケート回収率が18.9%で平均入院患者数が1,603人であり、年間推定入院患者数は8,480人となる⁹⁾。この数字は、理論上推定されるムンプスによって入院する患者数の1/5～1/14である。ムンプスは数年毎に大きな流行がある感染

表3 年齢群別推定患者数あたりの無菌性髄膜炎合併リスク(ムンプス自然感染)

年齢群	報告数	顕性感染率	推定感染者数	髄膜炎	OR
1歳	775	20	3,875	4	1
2～3歳	4,271	71.2	5,999	10	1.61
4～6歳	10,362	89.7	11,551	29	2.43
7～9歳	4,304	89.7	4,798	19	3.84
10～14歳	1,363	89.7	1,520	11	7.01

報告数：三重県感染症サーベイランス(2000年～2009年)の報告数

顕性感染率：小児内科 1,988；10：1,357から

ムンプス髄膜炎：三重病院と伊勢日赤病院の入院患者数

表4 ムンプスによる入院患者数の調査

項目	調査1		調査2			
	報告数	推定数	報告数	報告数(再掲)	推定数	推定数(再掲)
ムンプスの重症化	257	687	226		1,194	
ムンプスの合併症	763	2,040	1,236		6,542	
髄膜炎				841		4,450
脳炎・脳症				17		90
脱水症				189		998
精巣炎				123		653
卵巣炎				0.3		2
難聴				39		206
睥炎(疑いを含む)				27		143
ムンプスによる基礎疾患の悪化	15	40	17		90	
入院中にムンプス発症			35		183	
その他	151	404	89		471	
合計	1,186	3,171	1,603		8,480	

患者推定数は、調査1の回収率37.4%、調査2の回収率18.9%から算出(推定数=報告数÷回収率×100)。

(文献8,9から作表)