



2014年8月27日放送

「新たに導入された Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの効果 ～呼吸器感染症に対する効果」

千葉大学病院 感染症管理治療部講師
石和田 稔彦

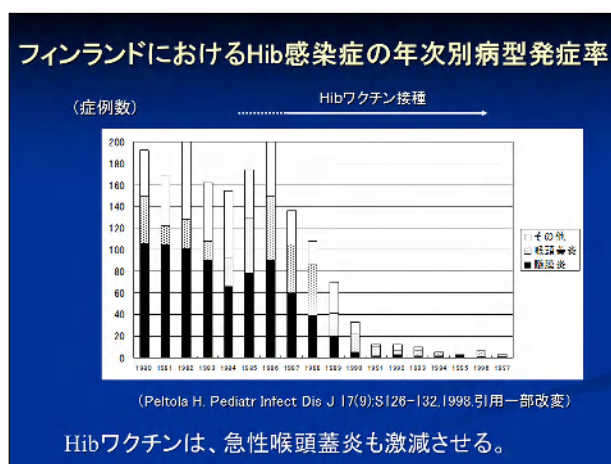
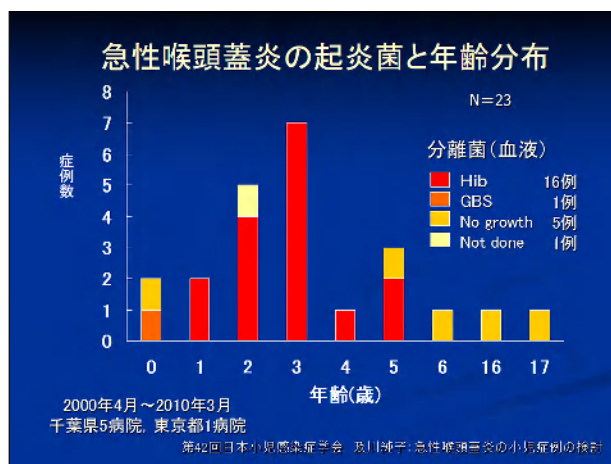
はじめに

小児に細菌性髄膜炎などの重症感染症をひき起こす代表的な細菌であるインフルエンザ菌 b 型（以下 Hib と略します）と肺炎球菌に対するワクチンが開発され、世界中で使用され劇的な効果をあげています。日本においては2008年12月から Hib ワクチンが、2010年2月から7価肺炎球菌結合型ワクチンが使用可能となり、2013年11月には13価肺炎球菌結合型ワクチンが7価ワクチンに代わり導入されています。2つのワクチンは共に当初任意接種ワクチンとして導入されましたが、接種費用が高いこともあり、接種率が低く十分な予防効果が認められていませんでした。しかし、2011年になり全国的に公費助成が受けられる体制が出来たことから接種率が上昇し、2013年4月から定期接種ワクチンとなり、全ての子どもたちが接種を受けやすい環境が整いました。Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの普及により髄膜炎をはじめとする重症感染症が全国的に減少しています。今回は、これら新しく日本に導入された Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの呼吸器感染症に対する予防効果について、お話したいと思います。

Hib ワクチン

まず、Hib ワクチンについてお話をします。Hib ワクチンの予防対象となるインフルエンザ菌は6種類の莢膜を有する株（a, b, c, d, e, f）と莢膜を持たない無莢膜株に分けられます。一般的に莢膜を持つ株の方が、病原性が高いと考えられており、髄膜炎などの重症感染症の原因菌の大多数は Hib です。Hib ワクチンは、Hib の病原性の主体となる莢膜多糖体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出来るように工夫されたワクチンです。肺炎や中耳炎などの呼吸器感染症の主体となるインフルエンザ菌は、Hib ワクチンが無効な無莢膜株ですが、急性喉頭蓋炎という重症

の呼吸器感染症は、髄膜炎と同じく、主に Hib がひき起こします。急性喉頭蓋炎の症状としては、突然の発熱と急激に進行する呼吸困難であり、嚥下困難、流涎（りゅうえん）が認められ、気道閉塞に至ります。症状の進行は早く、症状発現から呼吸困難出現まで、数時間で進行することも多いので、早期診断・早期治療が重要ですが、何よりも予防が重視される疾患です。急性喉頭蓋炎に関しては、原因菌に関するまとまった報告は少ないのですが、我々が 2000 年～2010 年にかけて、東京都と千葉県の 6 施設で調査したところ、5 歳以下の小児急性喉頭蓋炎の 80% が Hib によるものでした。Hib ワクチン導入後、海外では髄膜炎と共に急性喉頭蓋炎も激減したことが報告されています。千葉県においても、Hib ワクチンの導入と普及により 2012 年以降、急性喉頭蓋炎の発症者は出ていません。



なお、日本における Hib ワクチンの接種対象者は、生後 2 か月以上 5 歳未満で、推奨される接種開始時期は、生後 2 か月～6 か月です。初回免疫を 4～8 週間隔（医師が必要と認めた場合には 3 週間隔でも可能）で 3 回行い、おおむね 7～13 か月後に追加接種を 1 回行うことが標準的な接種スケジュールとなっています。

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

接種対象者: 2か月以上5歳未満
 効能・効果: Hibによる感染症予防
 2008年12月19日 発売

Hibワクチンの接種スケジュール

接種開始月齢: 2か月以上7か月未満 (標準接種開始月齢)

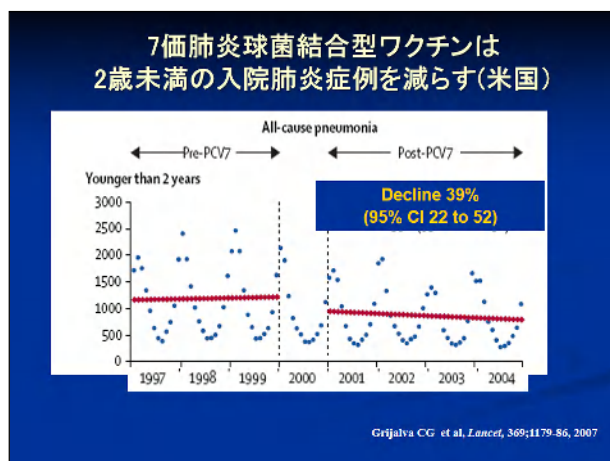
初回免疫終了後7～13か月

2 7 12(か月)

肺炎球菌ワクチン

つぎに肺炎球菌ワクチンの話をいたします。ワクチンの標的となる肺炎球菌は、インフルエンザ菌と異なり、ほとんどの株が莢膜を有し、その種類も 90 種類以上にわたります。また、同じ莢膜型の肺炎球菌が髄膜炎などの重症感染症と呼吸器感染症をひき起こします。2010 年に日本に導入された肺炎球菌結合型ワクチンは、小児の肺炎球菌感染症の主体となる 4、6B、9V、14、

18C、19F、23F の 7 つの血清型の肺炎球菌莢膜多糖体に、T 細胞依存性抗原であるジフテリア毒素の変異蛋白を結合させたワクチンで乳児にも十分な免疫を誘導できます。7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入後、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や肺炎球菌による急性中耳炎、反復性中耳炎の罹患率が低下したという報告がなされています。日本では肺炎や中耳炎は予防適応として認められていませんが、ワクチン導入前の日本の調査で、小児市中肺炎症例から分離された肺炎球菌の 7 価ワクチンのカバー率は、喀痰分離株の 66.7%と報告されています。我々は、肺炎球菌結合型ワクチン導入前の 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いました。その結果、ワクチン導入後、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ていました。また、分離された肺炎球菌株をみると 2012 年は 2008 年に比べて 7 価ワクチンに含まれる莢膜型の株が有意に減少していました。詳細な分析が必要ですが、肺炎球菌結合型ワクチンが日本の小児市中肺炎の一部を予防していることが推測されます。中耳炎に関しては、7 価ワクチン導入前の小児急性化膿性中耳炎患者の中耳貯留液での分離菌の 32%が肺炎球菌であり、分離された肺炎球菌のうち、62.7%がワクチンに含まれる莢膜型ということが報告されています。ワクチン導入後、耳鼻咽喉科での中耳炎による鼓膜切開数が減ってきたという報告もなされており、今後日本における小児中耳炎に与える肺炎球菌結合型ワクチンの効果に関する検証が待たれます。



**2歳未満の急性中耳炎に対する
7価肺炎球菌結合型ワクチンの効果**

	フィンランド ¹⁾	米国 ²⁾
全中耳炎	6% ↓	7% ↓
外来中耳炎	—	9% ↓
再発中耳炎	16~18% ↓	9~26% ↓
鼓膜チューブ留置	39% ↓	24% ↓
全肺炎球菌性中耳炎	34% ↓	—

1) Escala J et al. *N Engl J Med* 2001; 344:818-9
2) Pelton AA et al. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:732-8
3) Black S et al. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95
4) Fineman R et al. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:10-6

13 価結合型ワクチン

さて、7 価肺炎球菌結合型ワクチン接種が普及した海外においては、7 価ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌感染症が減る一方で、血清型 19A を中心に 7 価ワクチンでカバーされない血清型による肺炎球菌感染症が増加し問題となりました。日本でも 7 価ワクチン導入後、全体の症例数は減少してきているものの、海外と同様に血清型 19A による肺炎球菌感染症の割合が増えてきています。このような状況のもと含有する血清型を

7 価ワクチンの血清型にさらに、1、3、5、6A、7F、19A を加えた 13 価結合型ワクチンが開発され、2013 年 11 月から 7 価ワクチンに入れ替わる形で日本にも導入されています。

13 価結合型ワクチンの接種対象者は、生後 2 か月～6 歳の小児であり、標準的な接種スケジュールは、Hib ワクチン同様、生後 2 か月～6 か月で接種を開始し、初回免疫 3 回接種を 4～8 週間間隔で行った後、生後 12～15 か月時に 1 回追加接種を行うという方法です。肺炎球菌は薬剤耐性化が問題となっており、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ま

す。また、マクロライド系薬に対しても耐性を示す肺炎球菌が臨床分離株の主体となっています。多種類の抗菌薬に対して、耐性を獲得した肺炎球菌は多剤耐性肺炎球菌と呼ばれ、治療にしばしば難渋する状況を生み出しています。肺炎球菌ワクチンによる呼吸器感染症予防は、耐性菌感染症対策にもつながることを考え、乳児期から積極的に接種を勧奨していくことが重要です。

**13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)
の接種対象と方法**

接種対象者：2 か月以上 6 歳未満
効能・効果：PCV13 に含まれる血清型による 侵襲性肺炎球菌感染症予防
2013 年 11 月 1 日発売

PCV13 の接種スケジュール

接種開始月齢：2 か月以上 7 か月未満（標準接種開始月齢）

2 7 12 15 (か月)

肺炎球菌結合型ワクチンの間接的効果

また、肺炎球菌結合型ワクチンは、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ます。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 倍以上あるとも言われています。実際、小児への 7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入後米国ではワクチン接種対象外の 65 歳以上の高齢者の重症肺炎球菌感染症が減少したことが報告されています。日本においても小児への肺炎球菌結合型ワクチンの接種率上昇に伴い高齢者の肺炎球菌感染症が減少するのかを検証していくことも必要です。成人では小児に比べ 7 価ワクチンでカバーされる肺炎球菌感染症の割合は低いいため、7 価ワクチンを成人に対して接種勧奨するには問題があります。一方、13 価ワクチンに含まれる血清型は、成人の肺炎球菌感染症にも多く関与するため、高齢者の肺炎に対する予防効果が期待されます。オランダにおいて 65 歳以上の高齢者を対象とした 13 価ワクチンの肺炎予防に関する大規模な臨床試験が最近行われており、その結果として 13 価ワクチンの肺炎予防効果が認められています。

肺炎球菌は、小児から成人まで全ての年齢層において重要な細菌であり、長期的な呼吸器感染症予防の観点から、肺炎球菌ワクチンは、今後、小児科医と内科医が連携を持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必要があります。