

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2015年8月5日放送

「新しく導入されたワクチンの効果と安全性」

国立病院機構三重病院 副院長
菅 秀

はじめに

最近日本に新しく導入されたワクチンとして、ヒブワクチン、小児用結合型肺炎球菌ワクチン、ロタウイルスワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンなどがあります。この中で、ヒブワクチンおよび肺炎球菌ワクチンは乳幼児を化膿性髄膜炎や敗血症などの重症感染症から守ることが可能であり、長年日本への導入が切望されていました。ようやく2008年12月にヒブワクチン、2010年2月に7価小児用結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が市販開始され、2013年4月から定期予防接種となりました。

本日は、本邦におけるヒブワクチンおよびPCV7導入により得られた効果、および両ワクチンの安全性について概説いたします。

本邦におけるヒブワクチン、小児用結合型肺炎球菌ワクチンの導入効果

私たちは、厚生労働科学研究事業研究班として、人口ベースのアクティブサーベイランスを2008年より継続して実施しています。このサーベイランスデータを利用して、ワクチン導入前後の罹患率を比較することによりワクチン効果を評価しました。

1. 研究方法

調査対象は生後0日～15歳未満で、肺炎球菌、インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症に罹患した全例です。侵襲性細菌感染症とは、髄液、血液など本来は無菌的な部位から採取した検体より、菌が検出された感染症をいいます。2008年1月より現在まで前方視的に全数把握調査を実施しています。調査対象地域は、北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県の1道9県で、全国の5歳未満人口の22.6%を占めています。

2. 結果

2014年に各県より報告された5歳未満の患者数は肺炎球菌髄膜炎10例、肺炎球菌非

髄膜炎感染症 94 例であり、両者を合わせた侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は 104 例でした。インフルエンザ菌髄膜炎はゼロ、インフルエンザ菌非髄膜炎感染症は 5 例でしたが、type b(Hib) が検出された例はありませんでした。2013 年および 2014 年の患者報告数より、各疾患の 5 歳未満人口 10 万人当たりの罹患率を算出し、ワクチン公費助成前 3 年間 (2008 から 2010 年) の罹患率と比較検討しました。2013 年の IPD 罹患率は 10.8 で 57%減少しており、Hib 髄膜炎は 97%、非髄膜炎感染症は 98%まで著明に減少していました。2014 年の IPD 罹患率は 2013 年とほぼ同様の 10.4 でしたが、インフルエンザ菌髄膜炎は 100%減少して患者ゼロを達成しています。インフルエンザ菌非髄膜炎感染症の罹患率は 0.5 で 90%の減少でしたが、ヒブによる感染はゼロで 100%の減少でした。これらの結果より、公費助成および定期接種化による両ワクチンの接種率上昇が、侵襲感染症の予防に大きく貢献したと考えられました。

小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数 (2014年:5歳未満)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
肺炎球菌髄膜炎	0	0	1	1	0	0	0	4	2	2	10
肺炎球菌非髄膜炎	-	0	7	14	9	5	1	23	11	24	94
IPD	-	0	8	15	9	5	1	27	13	26	104
H i 髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H i b 髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H i 非髄膜炎	-	0	0	1	0	0	0	2	0	2	5
H i b 非髄膜炎	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

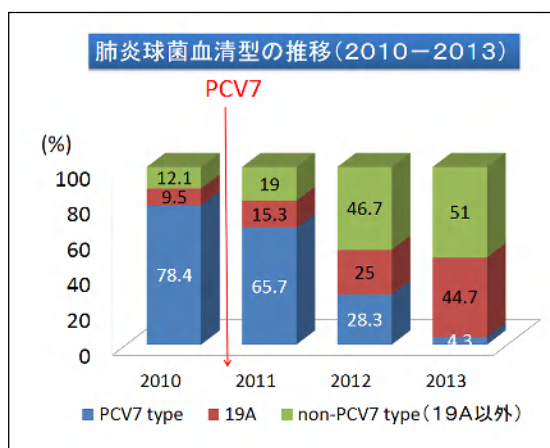
侵襲性細菌感染症の罹患率変化 (5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2013	減少率 (%)	2014	減少率 (%)
肺炎球菌髄膜炎	2.8	1.1	61	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	9.7	56	9.5	57
IPD	25.0	10.8	57	10.4	58
H i 髄膜炎 (Hib 髄膜炎)	7.7	0.3 (0.2)	96 (97)	0 (0)	100 (100)
H i 非髄膜炎 (Hib 非髄膜炎)	5.1	0.2 (0.1)	97 (98)	0.5 (0)	90 (100)

ワクチン導入前後の肺炎球菌およびインフルエンザ菌血清型の変化

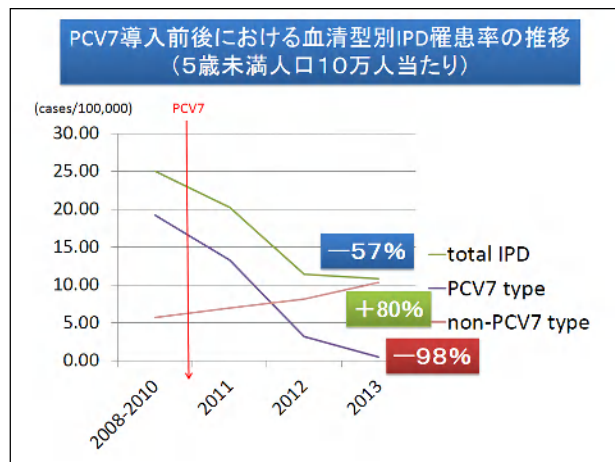
このように、Hib ワクチンおよび PCV7 は本邦においても侵襲性感染症に対して大変優れた効果を示したわけですが、特に肺炎球菌では 90 以上の血清型があるため、日本より先行してワクチンが導入された世界各国から、PCV7 に含まれない血清型 (non-PCV7 type) による感染症の増加 (serotype replacement) が報告されてきました。

そこで本邦の小児 IPD 症例について、分離された肺炎球菌の血清型を解析しました。2010 年は PCV7 に含まれる血清型 (PCV7 type) が 78.4%を占めていました。しかし、その割合は 2011 年 65.7%、2012 年は 28.3%、2013 年には 4.3%まで減少しました。non-PCV7 type の中では、19A が最も多く分離され、2013 年には 44.7%まで増加



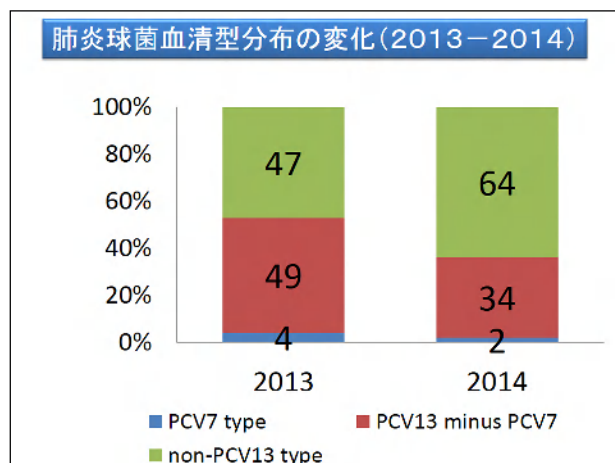
していました。

分離菌の血清型が判明していない IPD 症例に関しても、判明した症例と同様の血清型分布であると仮定して、各年における起炎菌血清型別の IPD 罹患率を推計しました。PCV 7 type の肺炎球菌による IPD 罹患率は、2013 年には 98%の減少率と計算されました。一方、non-PCV7 type の肺炎球菌による IPD は 80%増加したため、全 IPD 罹患率の減少は 57%にとどまったと考えられます。



1.3 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) 導入による効果

このように、本邦でも PCV7 導入後に serotype replacement が起こっていることが明らかとなりました。そこで、PCV7 に含まれる血清型に加え、新たに6つの血清型（1, 3, 5, 6A, 7F, 19A）を追加した PCV13 の導入が検討され、2013年11月より PCV7 に代わって接種が開始されました。PCV13 の効果を検証するために、2013年と2014年の小児 IPD 症例から分離された肺炎球菌血清型分布の比較を行いました。新たに追加された6種類の血清型の肺炎球菌による IPD は2013年は49%でしたが、2014年には34%まで減少していました。また、PCV13 接種歴と血清型の関連について検討しました。1回以上の PCV13 接種歴を有する症例は32例ありました。そのうち31例より non-PCV13 type の肺炎球菌が検出されており、追加された6血清型による IPD は1例のみでした。この症例は、PCV7 を1回、PCV13 を2回接種後に、血清型 19A の肺炎球菌菌血症に罹患していました。それに対して、PCV13 接種歴が無い症例では、64例中32例(50%)が追加された6血清型の肺炎球菌による IPD でした。これらのことより、1回以上の PCV13 接種が、19Aを含む追加6血清型による IPD 予防に優れた効果を持つことが示唆されました。



ヒブワクチンおよび小児結合型肺炎球菌ワクチンの安全性

両ワクチンともに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すが、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ます。局所反応、全身反応ともに、その頻度は小児期に接種される他のワクチンと同程度です。

公費助成により 2011 年 1 月より接種率が上昇し、2 月になり両ワクチンの同時接種後に死亡する例が相次いで報告されたため、3 月に接種が一時中断されました。その後の検討で、死亡例の多くの原因は乳幼児突然症候群や感染症および基礎疾患の悪化であること、接種者数に対する死亡者数の割合が諸外国と同等であること、死亡者数の増加は接種者数の増加によるものであること、などの結論が下され、同年 4 月に接種が再開されました。2013 年 4 月より定期接種となり、接種者数は更に増加していますが、現在までのところワクチンによる死亡率の増加は認められていません。

また、インフルエンザワクチンと PCV13 の同時接種後に、熱性けいれんの発現頻度が高くなるという報告が米国からなされています。しかし、米国の予防接種諮問委員会は、両ワクチン接種を遅らせることによるリスクを考慮し、同時接種をしないこととスケジュール通りに接種しないことは推奨しない、としています。

おわりに

ヒブワクチンおよび小児用結合型肺炎球菌ワクチン導入により、5 歳未満小児において侵襲性感染症が劇的に減少したことが明らかになりました。更に肺炎、中耳炎に対する効果やワクチン接種対象外の年齢層に対する間接効果も期待されるところです。しかしながら、特に IPD においてはワクチンでカバーできない血清型の肺炎球菌が起炎菌であるケースが増えてきており、現行のワクチンによる予防の限界も明らかとなりつつあります。今後も、serotype replacement の進行状況、長期的なワクチン効果、ワクチン接種後罹患例の解析、分離菌の抗菌薬感受性の推移などに注目して侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランスを継続していく必要があると考えます。