

# ワクチン インフォメーション

Vol.2  
No.12

VACCINE information



## Hibワクチンの導入と 今後の普及にむけて

細菌性髄膜炎は小児では最も重篤な感染症として知られています。この細菌性髄膜炎の罹患者は、1～2歳児を中心に4歳までの子どもが大部分を占めており、大きな原因菌のひとつがインフルエンザ菌b型(Hib)と呼ばれる菌です。Hibの感染を防ぐ手段として、ワクチン接種がきわめて有効であり、すでに多くの諸外国で導入されていますが、この度、わが国でも初めてHibワクチンが承認されました。ワクチンの導入までの経緯や普及にむけてのお話を、国立病院機構三重病院の神谷齊先生にお伺いしました。



解説：神谷 齊  
国立病院機構三重病院  
名誉院長

### Hib髄膜炎の罹患小児は 国内で年間約500～600人

Hibによる髄膜炎の重篤さは世界的に認知され、1980年代後半から世界で順次Hibワクチンが予防接種として採用されていった(図1)。当時のわが国における背景を整理しておく、千葉大学の上原ら熱心な研究者によってHibの感染予防対策の必要性が訴えられていたにもかかわらず、Hib髄膜炎は①患者数が海外に比べて少なく、②耐性菌の問題が少ない時代であったため抗菌薬で治療可能という風潮があり、ワクチン導入への機運はなかなか高まっていかなかった。

### さまざまな理由から ワクチン導入には時間がかかった

2003年、こうした研究資料を添付したうえで、Hibワクチンの承認申請が提出された。しかし、時の行政機構改革により承認審査を統括する「医薬品・医療機器審査センター」が「医薬品医療機器総合機構」と独立行政法人化され、体制が整うまでワクチンの審査受付が半年以上遅延した。

またHibワクチンに含まれるエンドキシン量についても、国内の生物学的製剤基準値に合わせる必要がある。WHOの決めている許容濃度は250EU/容器未満であるが、わが国へ導入するワクチンは100EU/容器未満が要求されたため、製造側の努力で解決した。これに加えて、Hibワクチンの製造過程ではウシ血液由来成分が必要なため、安全性に懸念が指摘された。米国産ウシ血液由来成分が製造の初期段階に使用されているが、その後の精製過程を経て製品化されている。また、このワクチンは現在までに海外の多くの国全体では14年間に約1億5,000万回接種されているが、TSE(伝達性海綿状脳症)の報告は1例もなく、危険度は極めて低いものと考えられた。そこで添付文書に記入し、接種前に保護者にリスクとベネフィットをお話して了解を得ることで了承された。

以上のように、わが国におけるHibワクチン導入については乗り越えなければならない問題点が多く、承認を得るまでに予想以上に時間を要した。

### HibとDPTワクチンの 同日接種が認められる

この度、Hibワクチンの製造承認が下されたがワクチンの製造・検定には時間がかかるため、2007年後半に利用が可能となる。日本では生後3ヵ月からの接種でも抗体を獲得できることが確認されたため、生後3ヵ月から任意接種が可能となる。しかし、この時期にはDPT、BCG、ポリオといった定期接種が集中している。そこで同日にHibワクチンとDPTワクチンを左右別々の腕に接種する同時接種も認められ、添付文書にも使用が記入された。これまでは、医師が必要と判断する場合にのみ認められて

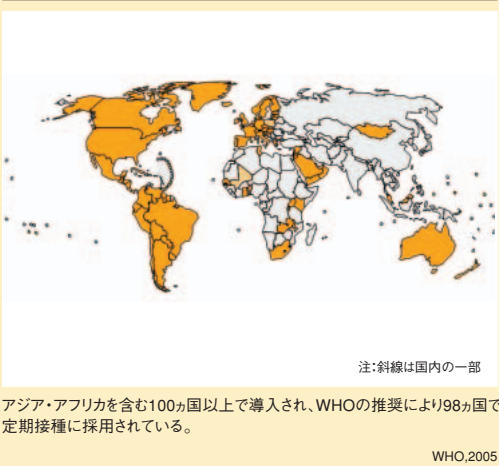
いた同時接種が可能となったことは画期的な措置と評価され、Hibワクチンの普及を後押ししてくれることにもなるであろう。

### 耐性菌対策や医療経済性など Hibワクチンの有用性は高い

Hibワクチンの今後の課題は接種率向上にある。しかし任意接種であり、Hibワクチンで感染予防レベルの抗体価を100%獲得するためには、初回3回にプラス1回の計4回接種をしなければならず金銭的負担は大きい。接種を確実に浸透させるためには、Hibをはじめとする化膿性髄膜炎の重篤性とワクチン接種の必要性を社会的に広く認知していただく必要がある。特に近年わが国ではBLNARとよばれる新しいタイプのHib耐性菌が急増しており、抗菌薬による治療が確実ではない現状となっており、ワクチンによる予防こそが最善の策だということを、医療者も積極的に強く訴えていく必要がある。

米国では、ワクチン導入前は5歳未満人口10万人あたり年間25人といわれたHib髄膜炎発症数が、Hibワクチン導入後ほぼ0になり、Hib全身感染症の罹患率も導入前の1/100に激減している(図2)。また、わが国でも仮にHibワクチンの接種率が90%に達すれば、年間医療費が82億円削減できることがわかっている。わが国でもワクチン接種で確実に髄膜炎が減少することが実証されれば、当初は任意接種として開始されるこのワクチンが、定期接種に組み入れられることも十分期待できる。全国の予防接種委託医の先生方には、このHibワクチン導入の意義を再認識していただき、接種率向上に努めていただくようお願いしたい。

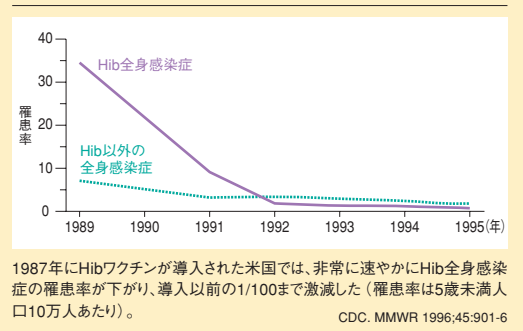
● 図1 世界でのHibワクチン導入の現状



注:斜線は国内の一部  
アジア・アフリカを含む100か国以上で導入され、WHOの推奨により98か国で定期接種に採用されている。  
WHO, 2005

そこで、Hibワクチン導入には医師の間に必要性を十分に浸透させていったうえで、行政への働きかけが必要だと考えられた。まず我々は学会のシンポジウムなどを通じて、普及の必要性を小児科医にも再認識してもらったうえで、日本小児科学会をはじめとする各団体を通じて行政に対応を促すように働きかけを行った。それと同時に、ワクチン導入の必要性をきちんと把握するため、1996年から国内で最初のProspectiveなHib髄膜炎の発生状況調査を2回に分けて行った。北海道、千葉、神奈川、愛知、三重、鳥取の6県と限定された地域ではあったが全数調査を行い、その結果、わが国では5歳未満人口10万人あたり年間約8.8人、約500～600人ほどの小児が毎年、Hib感染を中心とする髄膜炎に罹患していることが確認され、Hibワクチンの重要性の根拠となった。

● 図2 米国におけるHibワクチン導入の効果



1987年にHibワクチンが導入された米国では、非常に速やかにHib全身感染症の罹患率が下ががり、導入以前の1/100まで激減した(罹患率は5歳未満人口10万人あたり)。  
CDC, MMWR 1996;45:901-6

# 細菌性髄膜炎の問題点とHibワクチンの効果

細菌性髄膜炎は長年、世界中で問題とされてきました。その結果、小児に多い細菌性髄膜炎の原因菌であるインフルエンザ菌b型(Hib)については、ワクチンが導入されて著しい進展が見られています。その一方、わが国ではワクチンによる予防接種はもちろん、一般的な認識も不十分な状況が続いてきました。今回、小児におけるHib髄膜炎の問題点をよりよく理解していただくため、日本のHib髄膜炎研究の草分けとして知られる上原すゞ子先生にお話を伺いました。

解説：上原すゞ子

千葉大学名誉教授  
埼玉医科大学小児科



## インフルエンザ菌b型は小児髄膜炎の主な原因菌

グラム陰性球桿菌であるインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*:Hi)は19世紀末、欧州でインフルエンザが大流行した際、患者の喀痰などから発見されたことから、インフルエンザウイルスの発見(1933)までインフルエンザの原因菌と考えられていた。現在でも両者が混同される場合が少なくない。

Hiは莢膜の有無によって大別され、有莢膜株は莢膜多糖体の抗原性によりa~fの6つの血清型に分類される。このうち、b型(Hib)は病原性が強く、髄膜炎をはじめ喉頭蓋炎や肺炎など菌血症を伴う重篤な感染症を引き起こす。Hibワクチンが導入されていないわが国では、毎年500人以上の乳幼児がHib髄膜炎になり、死亡したり重い後遺症に苦しんでいる者も少なくない。

## Hib髄膜炎は予後が不良で、近年は増加傾向に

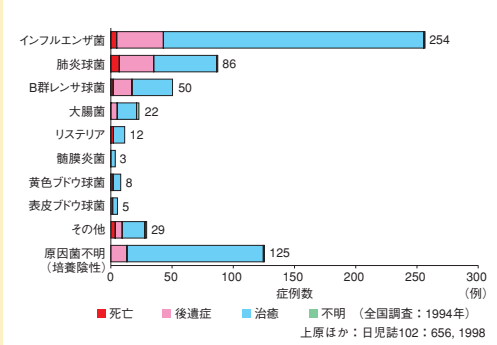
わが国におけるHi髄膜炎の初報告は1901年に遡る(当時は脳膜炎と記述されている)が、欧米に比べ症例は少なく、民族・環境的要因から発症しにくいとも考えられていた。しかし、私どもが1985~94年に行った千葉県でのHib髄膜炎と全身感染症全例の調査から5歳未満の人口10万人あたりの罹患率をみたところ、増加傾向にあることが明らかになった(図1)。さらに2005年には千葉大の石和田らの調査によれば、千葉県内のHib髄膜炎罹患率は10を超えるに到り(日本感染症学会東日本地方会、2006)、Hibワクチン導入前の欧州の値に近づく方向にある。

また、1995年には私どもHib髄膜炎疫学調査研究会(代表:神谷齊)が1994年の全国の小児入院施設

を対象に髄膜炎の原因菌調査を行い、回答が得られた1,649施設(回収率41.2%)全例の細菌性髄膜炎591例中、原因菌としてはHi\*が43.0%と最も多く、肺炎球菌、B群レンサ球菌、大腸菌などを大きく上回っていた(図2)。

\*注:血清型別検査が全例に実施されていなかったため。千葉大小児科の成績ではHi髄膜炎の97~100%がHibである(中村、黒木)。

図2 細菌性髄膜炎の原因菌と予後 (計591症例)



また、この疫学調査からHi髄膜炎は生後4ヵ月から増加し、0歳時に最多で2歳までに66.1%が罹患すること、4歳以上は5%に過ぎないこと、死亡例、後遺症例を加えた予後不良例はHiに最も多いことが認められた。日本の各地域で同程度に発生していることも確認された。

## わが国のHib保菌率はずいぶん低く、かつての米国と同等

日本でHib髄膜炎に関する研究が遅れた理由のひとつに、症例数の少なさに加えて、Hiの検出方法に問題があったと推測している。細菌培養に汎用されているヒツジ血液寒天培地ではHiは発育しない。Hiの発育にはX因子、V因子を必要とし、両因子とも血液中に存在するが、通常、V因子抑制物質を加えて不活化する必要があり、その温度も重要である。幸い現在の市販コロレート寒天培地はほぼ満足のいくものである。

かつて私はDr. RobbinsをNIHに尋ね、彼の作成した高力価の抗Hib血清の分与を得て、抗血清加培地による乳幼児の咽頭保菌率の検討を行った。その結果、わが国の乳幼児の保菌率は1.9%程度であることが明らかにされた。この数値はワクチン導入前の米国の保菌率2~5%に近い。さらにHib髄膜炎児の兄が通う幼稚園では、10%に達するという成績も得られている(氷見ら:日児誌、1989)。そこで従来、発症者が少ないとされてきたわが国においても、予防対策の必要性を喚起してきた。CDCのHib研究グループ主任のDr. Wengerと私の対談で、当時わが国にHibワクチンが未導入であることを知った彼は、信じられないと言いつつ

は数時間にも及んだ。しかし、1990年代初頭にHibワクチンに関する招請講演を学会に要請したが時期尚早であるとされ、なかなか実現しなかった。

## Hibワクチンの効果と必要性

現在、世界中で供されているHibワクチンは、先述のDr. Robbinsらが発案したもので、Hibの感染防御に関わるb型莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合してT細胞依存性にし、2歳未満でも抗原性が認められるワクチンである。生後2ヵ月以降にDPTと同時接種し、1年後に追加接種すればほぼ100%長期防御可能な抗体価が得られる。

Hibワクチンが導入された国々では大きな成果があがっており、米国では5歳未満児10万人対のHib髄膜炎は1989年の34人から1995年には0.4人まで減少している。有害事象も非常に少ない。フィンランドで107,000人に累計251,000回接種した成績では、Hib髄膜炎の発症は1回接種例の2例に留まっている。わが国にはHibワクチンがない一方で、世界の98ヵ国でHibワクチンの定期接種が導入されており、認可された国だけでも100ヵ国を超えている。日本でワクチン導入が進まなかった背景の一つとして、第三世代セフェム系薬などの抗菌薬が有効であるから、予防は必要ないとの意見があった。しかし、Hib髄膜炎は場合によっては発症1日以内で失命する電撃例もある。さらに近年、BLNARなど新たなタイプの耐性を持つインフルエンザ菌が増加しており、抗菌薬の効果にも限界が指摘され、第一線の臨床医に危惧されている。

## 自分の子供を守る気持ちで

日本ではワクチンの副反応に対する社会的不信感が根強く、予防接種実現の大きな障害となってきた。しかし、Hib髄膜炎は発症数如何にかかわらず、小児にとってきわめて重篤な疾患である。抗菌薬による治療には限界があり、Hib対策には予防こそ最重要と考える。かつて「脳膜炎」と呼ばれた時代には、語感からその重篤性が伝わったが、髄膜炎では認知度が低下したようにも感じられる。そこで今こそ、乳幼児を抱える方やこれから出産を迎える方たちに、Hib髄膜炎の深刻さを改めて伝え、同時にHibワクチンが安全性が高く、100%に近い有効率であることも説明する必要がある。全国の予防接種委託医には、まずは「自分の子供を守る」という気持ちで、Hibワクチン接種を呼びかけていただきたい。Hib髄膜炎の罹患率減少は接種率の上昇による保菌率の減少に基づくことから、定期接種に加えられることが切に望まれている。

図1 小児インフルエンザ菌感染症の罹患率

