

今週の話題:

## &lt;インフルエンザ菌 B 型結合ワクチンにおける WHO の見解書&gt;

(B 型インフルエンザワクチンについて WHO 見解文書に発行されたもの)

WHO は国際的な公衆衛生に影響を与える疾患に対して使用されるワクチンとその組み合わせについて定期的に更新される一連の見解書を発行した。大規模接種によるワクチンの使用法に関するこれらの論文は疾患やワクチンについての必須の基礎知識であり、地球規模でのワクチン使用に関する見解を結論づけている。この見解書は WHO 内外の専門家によって再検討され、さらに 2006 年 4 月以降は免疫学が専門の戦略的諮問グループによって確認された。主に国の公衆衛生を担当する関係者と免疫プログラムの責任者により使用できるようデザインされた。見解書は国際的財団、ワクチン生産業界、医学会、科学メディアらの関心も受けた。

## \* 概要と結論:

*Haemophilus influenzae* B 型(Hib)により毎年少なくとも 300 万人に重大な病気が起こっていると考えられており、約 38 万 6 千人の死亡者がでていとされている。症例は世界規模で発生しているが、Hib の疾病負担は発展途上国においてもっとも深刻である。Hib 感染の疑い例、とりわけ肺炎については検査による確定が困難であり、サーベイランスでは常に Hib 感染の合計数を過小評価している。Hib の症状として肺炎、髄膜炎および他の感染症を明らかにすることが最も重要であり、これらの重大な症状は 2 歳以下の小児、特に新生児に起こる。ワクチンは Hib の予防策として唯一可能な手段である。Hib ワクチンは PRP 燐酸塩と蛋白担体が結合したものであり、乳幼児への使用を認可されている。そのワクチンは単抗ワクチンとしても混合ワクチンとしても使用される。Hib ワクチンは世界の全地域 90 ヶ国以上の小児予防接種計画に含まれ、新生児に投与されたときでさえ安全で有効である。その結果、多くの先進国では Hib 感染が一掃され、発展途上国の一部でも劇的に減少した。しかし、最貧国の子供たちにはほんのわずかししかワクチンが行き渡らなかった。

安全性と有効性の示された結合 Hib ワクチンは全ての乳幼児の予防接種計画に含まれるべきである。

感染率の高いことが示されている国へは、サーベイランスデータがないからといってワクチンの導入を遅らせてはならない。

一般に Hib ワクチンは DTP (ジフテリア、破傷風、百日咳) と同時期に、3 回に分けて投与する。まず生後 6 週の乳児に与え、2 回目と 3 回目は 4-8 週の間隔で投与する。乳児期に接種を受けていない生後 12 ヶ月以上の子供には単回投与で十分である。12-24 ヶ月の子供にワクチンを投与すれば、Hib 病の発生を急速に減少させる結果となるであろう。しかし一般に 24 ヶ月以上の子供の Hib 病の発生は限定されているので、ワクチンは投与しない。多くの先進国においては 1-2 歳の間に 2 回目に追加免疫が投与される。もし可能ならば追加免疫は 12-18 ヶ月の間の子供に投与すべきである。発展途上国におけるワクチンの追加免疫の必要性和時期はなお一層検討が求められている。

## \* 背景:

## ・疫学:

B 型を含むインフルエンザ菌は子供の鼻咽頭に常在している。ワクチンが使用される以前には、免疫を持っていない大部分の子供は、ある時期には鼻咽頭に Hib が感染しているが、年齢と社会経済の要因により細菌の感染率は異なっている。Hib 免疫が広く行われる地域において、鼻咽頭への細菌感染率が劇的に減少したのは、結合 Hib ワクチンによるあらゆる免疫効果のおかげである。呼吸器粘膜に Hib のコロナを持つ保菌者のごく一部が後に発病する。なぜなら Hib は鼻汁により飛沫感染を起こすので、保菌者は感染源として重要である。

Hib 病による子供の肺炎や髄膜炎は、大規模な Hib 免疫接種が行われている世界各地での公衆衛生における重大な懸念である。毎年少なくとも 300 万人の患者と 38 万 6 千人の死亡者があり、Hib による高い罹患率と死亡率は発展途上国に起こっている。この疾病発生率は生後 4 ヶ月から 18 ヶ月の間に最も高く、ときには 3 ヶ月以下の乳児と 5 才以上にもまれにみられる。ワクチン接種を受けていない人々の間では、Hib は乳児期に非流行性細菌性髄膜炎の主因である。敏速に適切な抗菌剤を投与しても、Hib による髄膜炎患者の死亡率は 3-20% もある。医療資源の限られた地域では死亡率がより高いものとみなされ、生存しても 30-40% に重度の神経学的後遺症がみられる。稀に Hib 感染による徴候として敗血症や関節炎、骨髄炎、心膜炎、蜂巣炎があり、特に先進国では喉頭蓋炎が多い。Hib が本来、無菌である体液(腹膜液 胸膜液)や組織に侵襲した場合に重篤とされる。

ワクチンは先進国と発展途上国の両方において、Hib 疾患を急速に減少させる唯一の公衆衛生的手段である。国の予防接種計画に取り入れられたワクチン接種のあるほとんどの国では、2-3 年以内に重篤な Hib 疾患はほとんどみられなくなった。ワクチン接種による Hib 疾患の予防は、いくつかの最も有効とされてきた抗生物質に対する耐性菌の増加よりも重要になってきている。

## ・病原体:

インフルエンザ菌はグラム陰性球杆菌でありヒトのみに感染する。カプセルに包まれていない菌株は

比較的軽度の疾患をもたらすが、多糖体カプセルのある菌株ではより重篤な感染症を引き起こし、カプセルのある6型のうち全身感染の90%以上がB型である。この多糖体であるPRP重合体が毒性の主要因である。近年、世界各地でペニシリンなどのHibの抗菌剤に対する耐性増加が報告されている。今までのところ大規模なHibワクチン接種により菌交代現象が起こったことは明らかではない。例えばブラジルでは、ワクチン接種によりインフルエンザ菌の型がB型からA型にシフトしたことからHib髄膜炎が減少した理由の1つと同定された報告もあるが確認はされていない。

Hibを培養するには特別の運搬方法と成育方法が必要である。細菌学的な標本抽出より先に抗生物質を投与することは細菌同定検査を妨げる。十分な微生物臨床検査設備を備えている施設では免疫学的検査法により多糖体カプセルを同定できる。しかし、その検査は世界中のどこでもできるわけではない。同様にPCR:ポリマーゼ連鎖反応による検査は特別な装備と専門的人材が要求される。細菌性肺炎の患者では細菌が同定できなければ、たとえPCRのような検査技術が進歩しても信頼性のある疫学的診断は困難であり続けるだろう。

・ Hib 結合ワクチン :

Hib ワクチンは凍結を避け液化状態で摂氏 2-8 度に保存する。乾燥ワクチンは溶かすまで凍結保存できる。使用される溶解液である DTP は凍結不可なので、誤差のない摂氏 2-8 度の間で備蓄しておくよう薦められている。WHO は一連の専門レポートにて推奨される Hib 結合ワクチンの製造と調整法が掲載されている。

・ 免疫学的有効性 :

0.15mg/ml 濃度の抗 PRP 抗体は短期間防御の、また 1 ヶ月後における 1.0mg/ml 濃度の抗 PRP 抗体は長期に渡って有効な免疫確立の血清学的マーカーとみなされる。乳児へのワクチンとして承認された Hib ワクチンは、すべての世代に対して有効である。

Hib ワクチンは鼻喉頭への感染を減少させ発病率の減少にも貢献した。この間接的な効果は、保菌者の研究により、例えワクチン接種の範囲が理想的なものでなかったにせよ発生率を低下させたことを立証した。

微生物学的手法を用いて子供の肺炎の原因を調査するのは困難であるので免疫学的手法ではなく、臨床的あるいは放射線学的診断により Hib ワクチンの有効性が検討された。これは Hib ワクチン接種した人々では、臨床検査による重篤な肺炎の発生率は 20%低下し、肺炎全体でも 4-5%低下した。

\* ワクチンへの WHO の一般的見解 :

大規模な接種に使用されるワクチンは WHO の現在の品質基準を満たし、全ての対象者において安全かつ有効である必要がある。もし乳児や子供を対象とするなら、国の小児予防接種計画のスケジュールや時期に組み込まれるようにしなければならない。また同時にワクチンの冷蔵や保管能力に見合った技術基準を満たすように製造されるべきであり、その価格も同様である。

\* Hib ワクチンについての WHO の見解 :

結合 Hib ワクチンは安全で効力があるため全ての乳児予防接種計画に含めるべきである。なぜなら重篤な Hib 病は主に 4-8 か月の間の乳児に起こり、6 週後での免疫はできるだけ早急に始めなければならないからである。ワクチンが導入されつつある国では、対象となる 2 才以下の子供にワクチンの 1 回投与を考慮すべきである。限られた医療資源により Hib による重篤な疾患が発生している発展途上国においてワクチンの効果が絶大である。このように研究から発展途上国における Hib ワクチンの効力が立証されている。しかしワクチンが高価なことが導入への大きな障壁となったままである。

ワクチン導入後の Hib 疾患の調査ではワクチンの有効性を立証するためと、2 年目の追加投与の必要性を構築するために、より年上の子供も調査対象とすべきであるとしている。

(石川健二、三浦靖史、宇賀昭二)