

## 感染症・予防接種レター(第47号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

委員長 加藤 達夫      副委員長 岡田 賢司      庵原 俊昭      宇加江 進      古賀 伸子  
住友眞佐美      多屋 馨子      馬場 宏一      三田村敬子

## いよいよ始まった Hib ワクチン

### I. はじめに

2008年12月19日より接種が開始となったインフルエンザ菌 b 型 (以下 Hib) ワクチンについてその概要を紹介する。インフルエンザ菌は1890~1892年の欧州でのインフルエンザの大流行に際して、患者の喀痰や肺組織から分離命名された。しかしインフルエンザウイルスの発見後はインフルエンザの二次感染菌とみなされている。インフルエンザ菌は莢膜の有無により莢膜型と無莢膜型にわかれ、さらに莢膜型には a~f の 6 血清型に分類される。局所の感染症の起原菌は無莢膜型であるのに対し髄膜炎、肺炎、喉頭蓋炎などの菌血症を伴う全身感染症の起原菌は主に莢膜型であり、そのほとんどは b 型 (Hib) といわれている。わが国では小児のインフルエンザ菌全身感染症の90%が髄膜炎で、そのうちの97.1%が Hib であったと報告されている。

### II. Hib 髄膜炎

脳脊髄を覆っている髄膜に細菌が感染して炎症が起こるのが細菌性髄膜炎であり、わが国では小児期に発症する細菌性髄膜炎の起原菌の約半数が Hib で常に首位を占めている。年齢分布では0歳児が53%と最も多く、0~1歳で70%以上を占め、そのピークは生後9か月で5歳以上の発症はまれである。年間の患者数は5歳未満の小児人口10万人当たり8~9人すなわちわが国では500~600人と考えられている。Hib 髄膜炎の予後は死亡4.5~5%で、てんかん、難聴、発語障害、硬膜下水腫などの後遺症が約20%に残り、予後不良になる割合が多い。初発症状は発熱、嘔吐、痙攣などで、ウイルス性の軽症感染症と症状が酷似しており早期診断が難しく、これも予後不良となる一因になっている。また近年インフルエンザ菌の抗菌薬に対する耐性化が進み30%以上が ampicillin 耐性で、さらにβラクタマーゼ非産生耐性株の増加も問題になっている。

表1 現行の4種の Hib (PRP) 結合体ワクチン

ワクチン	商品名	多糖体	結合方法	蛋白部分
PRP-D	ProHIBiT® (Connaught)	中	スペーサー 6-炭素	ジフテリアトキソイド
HbOC	HibTITER® (Lederle-Praxis)	小	スペーサー なし	CRM <sub>119</sub> 株*より得た ジフテリア毒素変異蛋白
PRP-OMP	PedvaxHIB® (Merck Sharp and Dohme)	中	スペーサー チオエーテル	髄膜炎菌外膜蛋白
PRP-T	ActHIB™ OmniHIB™ (Pasteur Mérieux Vaccines)	大	スペーサー 6-炭素	破傷風菌トキソイド

\*: ジフテリア変異毒素産生菌

表2 国内臨床試験における有効性 (免疫原性)

採血時 (評価例数)	初回免疫		追加免疫	
	前 (119)	後 (119)	前 (116)	後 (116)
0.15 $\mu$ g/mL 以上の抗体保有率 (%)	13.4	99.2	90.5	100
1 $\mu$ g/mL 以上の抗体保有率 (%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT ( $\mu$ g/mL)	0.06	9.68	1.84	117

表3 国内臨床試験における安全性

(%)

接種時 (評価例数)	初回免疫			追加免疫	合計 (482)
	1回目 (122)	2回目 (121)	3回目 (121)	4回目 (118)	
局所反応					
発赤	45.9	45.5	43.0	42.4	44.2
腫張	20.5	9.9	23.1	21.2	18.7
硬結	13.9	16.5	21.5	19.5	17.8
疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5	5.6
全身反応					
発熱	1.6	2.5	4.1	1.7	2.5
不機嫌	23.0	16.5	10.7	8.5	14.7
異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8	0.8
食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7
嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8	5.6
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8	7.9
不眠	14.8	15.7	4.1	4.2	9.8
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1

### III. Hib ワクチン開発の経緯

Hib ワクチンは当初莢膜多糖体のポリリボシルリビトール (PRP) を有効成分とする PRP ワクチンとして1985年米国で開発認可された。ところがこの多糖体単独ではT細胞非依存性抗原であり、B細胞が未成熟な18か月未満の児では免疫原性を発揮できなかった。そこでキャリア蛋白として結合させてT細胞依存性抗原とした Hib 結合体ワクチンが開発され成功を取めた。現行の4種の Hib (PRP) 結合体ワクチン (表1) のうち最も新しいワクチンで、キャリア蛋白として破傷風トキソイドを使用した PRP-T が今回わが国で市販された。

### IV. 予防接種のスケジュール

Hib ワクチンは生後2か月から5歳未満の児に接種するが、通常は発症のピークを考え生後2か月から7か月未満で接種を開始する。

1) 標準接種スケジュール：接種開始月齢が2か月から7か月未満の場合。

初回免疫：4～8週間隔で3回皮下に注射する。ただし医師が必要と

判断した場合は3週間隔で接種することができる。

追加免疫：初回免疫終了後、おおむね1年の間隔において1回皮下注射する。

2) 接種もれ者への接種スケジュール1：接種開始月齢が7か月から12か月未満の場合。

初回免疫：4～8週間隔で2回皮下に注射する。ただし医師が必要と判断した場合は3週間隔で接種することができる。

追加免疫：初回免疫終了後、おおむね1年の間隔において1回皮下注射する。

3) 接種もれ者への接種スケジュール2：接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合。通常1回皮下に注射する。

### V. 免疫原性, 発症予防効果

すでに外国で実施された約111,000例の臨床試験では初回接種 (3回接種) 後の被験者の約90%が長期の感染予防に必要な抗体価を獲得し、本剤を2回以上接種された被験者では Hib

全身感染症は1例も発症しなかった。この後、国内19施設において2000年2月から2001年2月の13か月間に122例を対象に国内臨床試験が行われた。感染予防レベルは血清の抗PRP抗体価で $0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、長期感染予防レベルは $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と考えられており、GMT（抗PRP抗体価の幾何平均）は表2のような結果となった。

#### VI. 副反応, 安全性

国内臨床試験における局所および全身の副反応の発症率（%）を表3に示す。副反応は主に局所反応だった。局所反応では注射部位での発赤、腫脹、硬結および疼痛が認められ、全身反応では不機嫌、不眠、食欲不振、下痢、嘔吐が認められたが、副反応はいずれも重篤なもので

はなく、ほとんどの反応は一過性であり、副反応による治験中止例は認められなかった。したがって本剤の安全性は既存の不活化ワクチンと同様に高く、安全性面での問題はないと判断した。

#### VII. おわりに

海外の多くの国々での長年にわたる使用実績と国内の治験成績からHibワクチンが有効であることは明らかで、わが国での導入が遅れたことは残念であった。90カ国以上の諸外国と同じようにHib全身感染症患者を激減させるためにHibワクチンを早く公費負担の伴った定期接種にしていかなければならないと考えられる。