

インフルエンザ菌感染症と インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

Haemophilus Influenzae Infections and *Haemophilus Influenzae* Type b Vaccine

いはら とし あき
庵原 俊昭
Toshiaki IHARA

<キーワード>

インフルエンザ菌、莢膜、Hib ワクチン、化膿性髄膜炎、opsonophagocytosis

要 旨

わが国におけるインフルエンザ菌感染症の問題点は、化膿性髄膜炎などの侵襲性感染症が減少していないことと耐性菌が増加していることである。耐性菌には、βラクタマーゼ産生アンピシリン (ABPC) 耐性菌とペニシリン結合蛋白が変異したβラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性菌とがある。侵襲性感染症を起こすインフルエンザ菌の多くはインフルエンザ菌b型 (Hib) であり、Hib による侵襲性感染症を減少させるためには、移行抗体が消失した乳児期早期からの Hib ワクチン接種が必要である。わが国の定期接種スケジュールにあわせると、DPT ワクチンとの同時接種が接種のコンプライアンスを高めるために有用である。Hib ワクチン定期接種のコンプライアンスが高い欧米では、Hib ワクチンの個人予防効果だけではなく、集団免疫効果も認められている。

一方、わが国では個人予防のための任意接種が今年中に開始されるが、将来は Hib ワクチン定期接種化により化膿性髄膜炎発症者数 95% 以上の減少が期待されている。

はじめに

2005 年現在、92 カ国 (51%) でインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが定期接種化され、定期接種化された国では侵襲性 Hib 感染症が激減している^{1~3)}。

一方、わが国では 2007 年に Hib ワクチンの市販が承認されたが諸般の事情で未だ市販されておらず、早期の市販化と定期接種化が期待されている。わが国のインフルエンザ菌感染症の問題点と、侵襲性インフルエンザ菌感染症対策としての Hib ワクチンの重要性について解説する。

I. インフルエンザ菌感染症

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) はヒトの上気道に常在するグラム陰性桿菌である。19 世紀末、Pfeiffer によりインフルエンザ罹患時に肺炎を合併した人の咽頭から分離されたため、インフルエンザの原因病原体としてインフルエンザ菌と命名されたが、その後の研究でインフルエンザ菌はインフルエンザの原因病原体ではなく、呼吸系をはじめとする各種感染症の原因菌であることが証明された。インフルエンザ菌感染症で、現在わが国で問題となっているのは、侵襲性感染症が減少していないことと薬剤耐性菌が増加していることである。

インフルエンザ菌には莢膜を有する莢膜型 (typable) と莢膜を持たない無莢膜型 (nontypable) の 2 種類がある (表 1)。莢膜型は菌血症により全身に散

表 1 インフルエンザ菌と病態

- | |
|---|
| 1) 種類と感染症 |
| ・ 莢膜型*: 侵襲性感染症 (髄膜炎、敗血症、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎・膿胸) |
| ・ 無莢膜型: 表在性感染症 (中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎) |
| 2) 薬剤感受性 |
| ABPC 感受性菌 |
| ABPC 耐性菌 (ABPC の MIC が 2μg/ml 以上) |
| ・ βラクタマーゼ産生 ABPC 耐性 (BLPAR) |
| ・ βラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 (BLNAR) |

* a から f まで 6 種類あり、インフルエンザ菌による小児細菌性髄膜炎の 97% は b 型 (Hib) である。

布され、化膿性髄膜炎、喉頭蓋炎、関節炎、肺炎・膿胸などの侵襲性感染症を引き起こし、無莢膜型は、主として中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎などの表在性感染症を引き起こすが、まれに敗血症を引き起こすこともある。莢膜型にはa型からf型までの6種類の血清型がある。予後の悪い侵襲性感染症の95%はb型により引き起こされ、残りの多くはf型が原因菌である。

Hib感染症の臨床像は年齢により異なっており、2歳未満の年少児では化膿性髄膜炎の頻度が高く、4～5歳では喉頭蓋炎の頻度が高くなっている^{4,5)}。喉頭蓋炎は突然の呼吸困難が出現し、緊急の気管内送管が必要な感染症である。わが国における侵襲性インフルエンザ菌感染症の90%は化膿性髄膜炎であり、分離された菌の97%はHibである⁶⁻⁹⁾。Hib髄膜炎の予後は悪く、5%が死亡し、23%が難聴、硬膜下水腫、てんかんなどの後遺症を残している。なお、わが国における小児細菌性髄膜炎の原因菌の約60%はインフルエンザ菌であり、5歳未満のHib髄膜炎の頻度は10万人あたり9～12人、年間発症者数は600人と推計されている^{7,8)}。ちなみにHibワクチン導入前の欧米のHib髄膜炎の頻度は10万人あたり34～88人と、わが国の数倍の頻度であったが、Hibワクチン導入後Hib髄膜炎発症者数は95%以上減少している¹⁾。

インフルエンザ菌の耐性菌には、 β ラクタマーゼ産生アンピシリン (ABPC) 耐性菌 (BLPAR) と β ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性菌 (BLNAR) の2種類がある。BLNARはペニシリン結合タンパク (PBP) の変異による耐性である。ペニシリン系抗生剤の使用頻度が高い国ではBLPARの頻度が高く、セフェム系抗生剤の使用頻度が高い国ではBLNARの頻度が高くなっている。最近のわが国の侵襲性感染症から分離されたインフルエンザ菌の耐性率は、BLPAR : 33%、BLNAR : 22%である⁸⁾。

II. インフルエンザ菌の感染経路と化学予防

インフルエンザ菌はヒトからヒトに飛沫感染する病原体であり、接触感染でも感染する。健康小児の40～80%は無莢膜型インフルエンザ菌を保有している (健康保菌者)。Hibワクチン導入前に化膿性髄膜炎の発症頻度が高かった国においては、Hibワクチン

導入前の乳幼児のHib保有率は2～5%であったが、導入後では減少し、一部の国では0%になっており、Hibワクチンの集団免疫効果が示されている¹⁻³⁾。

Hibワクチンを受けていない4歳未満児は、感染防御抗体を有していないため、侵襲性Hib感染症を発症する危険性が高い。兄弟が侵襲性感染症を発症した場合、4歳未満児を持つ家族は、全員の化学予防が勧められている。診断が付き次第早急に、リファンピシン (RFP) 20mg/kg (最大600mg) を、1日1回4日間服用する。

III. 莢膜型インフルエンザ菌に対する免疫 (図1)

莢膜型インフルエンザ菌以外にも莢膜を有する細菌には、肺炎球菌、髄膜炎菌などがあり、いずれも侵襲性感染症を引き起こす細菌である。これらの細菌は、莢膜の働きにより好中球の貪食から免れている。しかし、莢膜に抗体が結合し、さらに補体が結合すると好中球が活性化され (オプソニン化)、好中球はこの結合体を貪食する (opsonophagocytosis)。好中球に貪食された細菌は、活性酸素などにより好中球内で殺菌される。莢膜を有する細菌に対する感染防御には、opsonophagocytosisに働く抗体の誘導が必須である¹⁰⁾。

莢膜は多糖体 (ポリサッカライド) からなり、多糖体に対する抗体はIgG2分画に属している。IgG2は母親から児に移行するが、IgG1のように1.6倍濃縮して移行するのではなく、移行する量は成人の60%であり¹¹⁾、莢膜多糖体に対する移行抗体は生後3カ月頃に消失する。乳幼児ではIgG2分画に属す

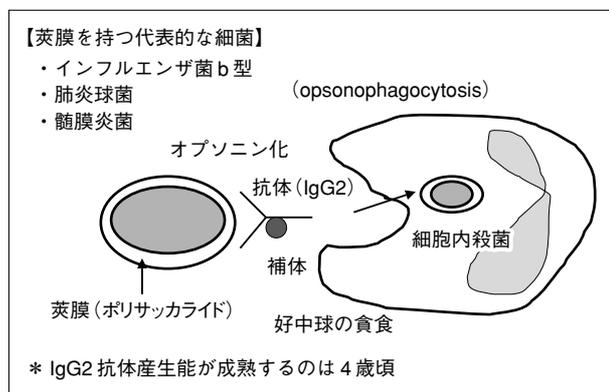


図1 莢膜多糖体抗原と感染防御

る抗体の産生能は低いいため、Hibによる髄膜炎の発症頻度が高く、また肺炎球菌による中耳炎を繰り返す傾向がある。IgG2分画に属する抗体産生能は4歳を過ぎると多くは成熟する。なお、B細胞が未熟な乳幼児に莢膜多糖体のみを接種しても有効な抗体産生は認められないが、B細胞が成熟している成人では、莢膜多糖体のみを接種すると抗体産生は認められる。しかし、T細胞の免疫記憶が誘導されないため感染防御レベル以上の抗体価は5年間しか持続せず、欧米では5年ごとの接種が勧められている。

Ⅳ. 結合型 Hib ワクチン

1. 概念と作成方法

侵襲性 Hib 感染症を起こしやすいのは、移行抗体が消失した生後3カ月から、IgG2分画に属する抗体産生能が成熟する4歳頃までである。4歳未満児に Hib 莢膜多糖体（ポリリボシル・リボトールホスフェイト、PRP）のみを接種しても、効果的な免疫を誘導することができない。効果的な免疫を誘導するためには、T細胞を介する免疫記憶細胞および

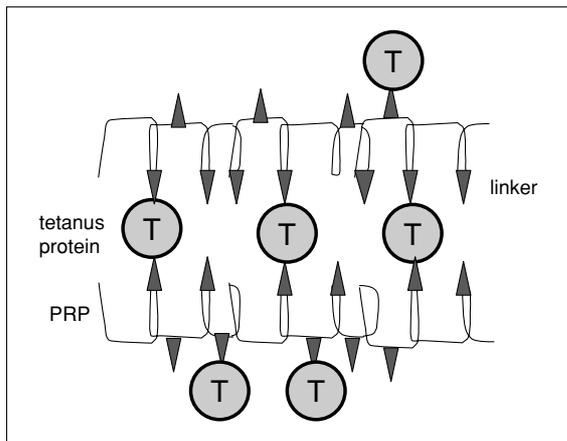


図2 PRP-T ワクチンの構造図

免疫実行細胞の誘導が必須であり、このためには PRP にキャリアー蛋白を結合させた結合型 PRP を接種する必要がある（図2）。現在世界では3種類の結合型 Hib ワクチンが市販されており、キャリアー蛋白として破傷風トキソイド（PRP-T）、髄膜炎菌外膜蛋白（PRP-OMP）、無毒化された変異ジフテリア毒素（PRP-CRM）が用いられている（表2）。わが国では2007年1月に破傷風トキソイド結合 Hib ワクチン（PRP-T）の市販が承認された。

2. 接種方法

PRP-T および PRP-CRM は初回免疫として1～2カ月ごとに3回接種し、3回目から6カ月以上間隔を空けて4回目を追加接種する。一方、初回免疫での抗体上昇が良好な PRP-OMP では、初回免疫は2回、追加接種は1回であるが、追加接種による抗体上昇は低率である。侵襲性 Hib 感染症の発症年齢から、欧米では初回接種時期は生後2カ月または3カ月が勧められている。PRP-T が認可されたわが国では、PRP-T の接種は BCG 接種後に勧められている。ジフテリア百日咳破傷風（DPT）三種混合ワクチンと同時接種する方式と DPT ワクチン接種2週後に PRP-T を単独で接種する方式とが提唱されているが、コンプライアンスの関係で同時接種が勧められている。なお、欧米では、コンプライアンスの関係で DPT ワクチン、不活化ポリオ（IPV）ワクチン、Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）の同時接種が行われている。

3. Hib ワクチンの有効性

ヒトからヒトに感染する病原体に対するワクチンの効果には、ワクチンを受けた個人レベルの効果と、多くの人々がワクチンを受けることにより流行を抑制する集団レベルの効果とがある。個人レベルの効果の指標は、ワクチン後の抗体獲得（免疫原性）であ

表2 世界の結合型 Hib ワクチン

キャリアー蛋白	慣用名	初回接種	追加接種	開発企業
破傷風毒素	PRP-T*	3回	1回	アベンテス・パスツール
OMP	PRP-OMP†	2回	1回	メルク
CRM197	HbOC PRP-CRM	3回	1回	ワイス・レダリー

PRP: polyribocyl-ribotol phosphate

CRM197: 無毒ジフテリア変異毒素、OMP: 髄膜炎菌外膜蛋白

* 米国では DTP/PRP-T ワクチンが市販、追加接種に使用

† 米国では PRP-OMP/Hep B が市販、初回2回、追加1回に使用

表3 Hib ワクチンの免疫原性 (日本)

	接種前	3回接種後	追加接種前	追加接種後
n	119	119	116	116
≥0.15 μg/ml 抗体保有率 (%)	16 13.4%	118 99.2%	105 90.5%	116 100.0%
≥1 μg/ml 抗体保有率 (%)	3 2.5%	110 92.4%	71 61.2%	116 100.0%
GMT (μg/ml)	0.06	9.68	1.84	117

追加接種後、全例で長期感染予防レベルを超える抗体価が得られた

表4 結合型 Hib ワクチンの有効性

国	接種開始 (年)	髄膜炎発症 低下率	鼻咽頭腔 コロニー率
フィンランド	1986	95%	~0%
アイスランド	1989	100%	~0%
ノルウェー	1992	96%	
スウェーデン	1992	96%	~0%
イングランド	1992	97%	
フランス	1992	90%	
デンマーク	1993	98%	
ドイツ	1993	94%	
USA	1990	98%	

(文献1-3より)

り、流行曝露時の発症予防である。

Hib 感染予防に必要な抗体価 (最小感染阻止レベル) は 0.15 μg/ml 以上であり、長期の感染予防に必要な抗体価 (長期感染阻止レベル) は 1 μg/ml 以上である。わが国の PRP-T 臨床研究の結果では、初回 3 回接種後の最小感染阻止レベル以上の抗体陽性率は 99.2%、長期感染阻止レベル以上の抗体陽性率は 92.4% であり、追加接種後には全例が長期感染阻止レベル以上の抗体価を示し、有効な抗体反応が認められている^{12, 13)} (表 3)。

世界をみると、Hib ワクチンの定期接種は 1980 年代から始められており、定期接種が行われている国では、Hib 髄膜炎の発症頻度が 90 ~ 100% 減少している^{1 ~ 3)} (表 4)。さらに Hib ワクチンの接種率が高いフィンランドやスウェーデンなどでは、乳幼児の鼻腔内 Hib コロニー保有率が消失しており、高い集団免疫率により地域から Hib を消滅させる可能性が示唆されている。

4. Hib ワクチンの副反応

欧米では Hib ワクチンを含む不活化ワクチンは筋肉内接種、生ワクチンは皮下接種が行われているが、わが国では不活化ワクチンも生ワクチンも皮下接種が行われている。一般に皮下接種の方が筋肉内接種よりも局所反応の頻度が高いことが指摘されてい

る。わが国で行われた PRP-T の臨床試験の局所反応では、各接種時の最大出現率を示すと、注射部位の発赤 45.9%、腫脹 23.1%、硬結 21.5%、疼痛 9.1% であり、いずれも一過性で、接種を重ねても発現率上昇は認められなかった。また、全身反応では、発熱 4.1%、不機嫌 23.0%、食欲不振 13.2% などが認められている^{12, 13)}。

5. Hib ワクチンの経済効果

ワクチンを定期接種化するに当たっては、免疫原性を含めた有効性が高く、副反応などの反応性が低くだけでなく、費用対効果が認められることが大切である。ワクチンによる費用対効果を見るときは、医療にかかる直接経費だけでなく、後遺症を残したときの経費、死亡に対する経費、また家族にかかる負担経費などの間接経費を含めて算出する。わが国における検討では、後遺症が発生した Hib 髄膜炎一人当たりの生涯にわたる疾病負担は 5 億 4 千万円であり、接種 1 回あたりの予防接種費用を 7,000 円とした場合、ワクチン導入により年間 82 億円の費用対効果があることが示されている¹⁴⁾。

6. Hib ワクチンを含む多価ワクチン

欧米では定期接種のコンプライアンスを高めるために、多くのワクチンを混合させた多価ワクチンが開発されている。Hib ワクチンを含む多価ワクチンとして、DPT/Hib ワクチン、DPT-IPV/Hib ワクチン、PRP-OMP/Hep B ワクチンなどが市販されている。なお、DPT-IPV/Hib ワクチンは、DPT-IPV ワクチンと Hib ワクチンを別々に同時に接種するときよりも、Hib の抗体反応が少し劣っている^{15 ~ 17)}。免疫反応を重視する米国などでは、DPT-IPV/Hib ワクチンは採用されていないが、コンプライアンスを重視するドイツなどでは、DPT-IPV/Hib ワクチンを定期接種に用いている。

7. 日本における Hib ワクチン市販の見通し

季節性インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミンの濃度をみると、諸外国の濃度は日本の濃度の10～100倍である¹⁸⁾。このデータで示されるように、季節性インフルエンザワクチンだけではなく、全般に日本のワクチン製造技術は諸外国の技術に比べ優れており、精製の進んだワクチンが供給されている。Hib ワクチンは2007年に製造承認されているが、2008年8月現在未だ市場に出回っていない。日本の品質基準にあったワクチンを製造する努力がメーカー側で行われ、2008年12月から日本市場に供給される予定となっている。

まとめ

わが国では優れた医療保険制度のおかげで疾病対策の主眼が治療に置かれている。しかし、感染症対策の基本は予防であり、中でもワクチンは費用対効果が優れた予防対策である。わが国は、先進国でも定期接種に含まれているワクチンの種類が少ない国の一つである。世界保健機関（WHO）はHib ワクチンの定期接種を勧めているが、わが国では現在のところHib ワクチンは任意接種であり、安全性を確認の後、早期の定期接種化が期待されている。

文 献

- 1) Peltola H.: Worldwide *Haemophilus Influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century.: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* **13** : 302-317, 2000
- 2) CDC : Progress toward elimination of *Haemophilus Influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-1995. *MMWR* **45** : 901-906, 1996
- 3) Peltola H., Aavitsland P., Hansen K.G., et al.: Perspective : A five-country analysis of the impact of four different *Haemophilus Influenzae* type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis* **179** : 223-229, 1999
- 4) AAP : *Haemophilus Influenzae* infections. Red Book 2006. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 310-318, 2006
- 5) Wang Y., Vuori-Holopainen E., Yang Y., et al.: Relative frequency of *Haemophilus Influenzae* type b pneumonia in Chinese children as evidence by serology. *Pediatr Infect Dis J* **21** : 271-277, 2000
- 6) 加藤達夫, 上原すず子, 神谷 齊, 他: わが国における Hib 髄膜炎の発生状況 - 1996-1997年のプロスペクティブ調査研究. *小児感染免疫* **10** : 209-214, 1998
- 7) 神谷 齊: Hib ワクチン. *化学療法の領域* **16** : 1903-1909, 2000
- 8) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋 周, 他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. *日本小児科学会雑誌* **111** : 1568-1572, 2007
- 9) 砂川慶介, 生方公子, 千葉穂子, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2005～2006). *感染症誌* **82** : 187-197, 2008
- 10) Plotkin S.A.: Vaccines : correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis* **47** : 401-409, 2008
- 11) Malek A., Sager R., Schneider H.L.: Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Amer J Reproduct Immunol* **32** : 8-14, 1994
- 12) 富樫武弘: インフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチン, DF-098) の第三相臨床試験. *小児感染免疫* **14** : 241-245, 2002
- 13) 中野貴司: Hib ワクチンの使い方. *小児科* **48** : 1733-1738, 2007
- 14) 神谷 齊, 宮崎千明, 中野貴司, 他: インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日本小児科学会雑誌* **110** : 1214-1221, 2006
- 15) Eskola J., Ward J., Dagan R., et al.: Combined vaccination of *Haemophilus Influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* **354** : 2063-2068, 1999
- 16) Schmitt H., von Kries R., Hassenpflug B., et al.: *Haemophilus Influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/*Haemophilus Influenzae* type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* **20** : 767-774, 2001
- 17) Carlsson R., Claesson B.A., Fagerlund E., et al.: Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* **21** : 535-541, 2002
- 18) 庵原俊昭: ムンプスワクチン. *日本ワクチン学会編, ワクチンの辞典*, 朝倉書店, 東京, 2004, 119-131