

話題の感染症

インフルエンザ菌 b 型ワクチンは
日本の小児感染症に変化をもたらしたか？Did *Haemophilus influenzae* type b vaccine change the pediatric
infectious diseases in Japan?いしわだ なる ひこ
石和田 稔彦
Naruhiko ISHIWADA

はじめに

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) は、小児に細菌性髄膜炎などの重症感染症をひき起こす代表的な細菌である。Hib 感染症予防に有効な Hib ワクチンは、日本に 2008 年 12 月に導入され普及した結果、Hib 感染症は日本で認められなくなっている。本稿では、Hib ワクチン導入が日本の小児感染症に及ぼした効果と今後の課題について、疫学情報を呈示しながら解説したい。

I. インフルエンザ菌 (図 1)

インフルエンザ菌は、通性嫌気性のグラム陰性桿菌で、ヒトを自然宿主とする細菌である。インフルエンザ菌は 1892 年 (明治 24 年) Pfeiffer により発見され、発見当初はインフルエンザ (流行性感冒) の病原体と考えられていた (1933 年に否定される)。Haemophilus はギリシャ語で blood-loving を意味し、発育に血液中の X 因子と V 因子を必要とすること

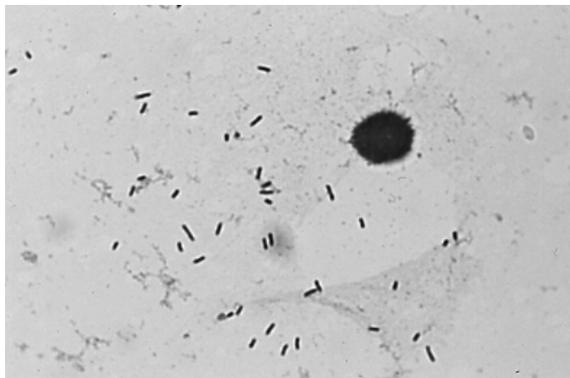


図 1 Hib 髄膜炎の髄液塗抹グラム染色所見

を特徴とする。インフルエンザ菌は、莢膜を有する莢膜株と莢膜を持たない無莢膜株に分類される。莢膜株は、6つの莢膜型 (血清型ともいう) a~f があり、その中でも特に b 型 (Hib) の病原性が強く、乳幼児を中心に侵襲性感染症 (血液や髄液など無菌的な部位から細菌が分離される重症感染症) の主要な原因菌となる。一方、b 型以外の莢膜株は乳幼児や高齢者に侵襲性感染症を惹起するがその頻度は稀である。無莢膜株は、気道に定着しやすい特徴を有し、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層に気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎などの呼吸器感染症をひき起こす (表 1)。

II. Hib 感染症

Hib 感染症はさまざまな侵襲性感染症を惹起する。海外での侵襲性 Hib 感染症の報告のまとめによると、その病型としては髄膜炎が最も多く、ついで菌血症を伴う肺炎、喉頭蓋炎の順になっている¹⁾。Hib ワクチンが導入される前、日本でもインフルエンザ菌は乳幼児の侵襲性感染症のうち、肺炎球菌となら

表 1 インフルエンザ菌の莢膜型 (血清型) と
標的年齢・病原性

株・血清型	標的年齢	病原性
莢膜株 b 型 (Hib)	乳幼児	侵襲性感染症 髄膜炎、肺炎*、 喉頭蓋炎、菌血症など
莢膜株 a, c, d, e, f 型	乳幼児 高齢者	侵襲性感染症 ただし稀
無莢膜株	乳幼児 ~ 高齢者	局所感染症 気管支炎、肺炎**、中耳炎、 副鼻腔炎、結膜炎など

* : 菌血症を伴う肺炎

** : 菌血症を伴わない肺炎

び頻度の高い原因菌であった。特に髄膜炎に関しては、国内の調査結果において常に小児細菌性髄膜炎の第1位となっており、Hib ワクチン導入直前の調査では原因菌の約60%を占めていた²⁾。侵襲性インフルエンザ菌感染症分離株に占めるHibの割合については、私たちがHib ワクチン導入前にPCR法を用いて検討したところ、侵襲性感染症全体の88.6%、髄膜炎に限ると95.1%がHibによるものであり、Hib ワクチン導入前の侵襲性インフルエンザ菌感染症の主体はHibであることが確認された³⁾。

Ⅲ. Hib 感染症の問題点

細菌性髄膜炎や急性喉頭蓋炎は、乳幼児では初期症状がはっきりしないこと、急激に症状が進行することなどから早期診断、早期治療が難しい感染症である。また、死亡例や後遺症を残す例が多いことも知られている⁴⁾。さらに、Hibは2000年代に入り薬剤耐性が問題となった。その薬剤耐性の主体は、BLNAR (β -lactamase non-producing ampicillin resistant: β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性)であり、その耐性機序は、ペニシリン結合蛋白(Penicillin binding proteins: PBPs)の変異に基づく。このPBPsはセフェム系抗菌薬の結合部位でもあるため、BLNARは侵襲性Hib感染症の治療に多く用いられるセフォタキシムやセフトリアキソンといった第3世代のセフェム系抗菌薬に対しても薬剤感受性の低下が認められ、治療に難渋する症例が増加した⁵⁾。このような状況のもと、千葉県で2003～2005年にかけて全県的に侵襲性インフルエンザ菌感染症のサーベイランスを実施したところ、患者数が年々増加し罹患率は5歳未満人口10万人あたり8.3から16.5(髄膜炎では6.1から11.7)に急増していることが明らかとなった。そして、菌株の血清型解析を行えた症例をみると1例を除きすべてHibによるものであった⁶⁾。日本は欧米諸国に比べ侵襲性Hib感染症罹患率が低いと考えられており、これもHib ワクチン導入が遅れた一因でもあったが、導入が遅れた結果、皮肉にも患者数が増加しワクチン導入前の欧米の水準(Hib ワクチン導入前のHib 髄膜炎罹患率: 米国54、欧州11～40)に近づいてしまった(図2)。また、この調査により侵襲性インフルエンザ菌感染症の主体となる年齢層は、1歳以下の乳幼児

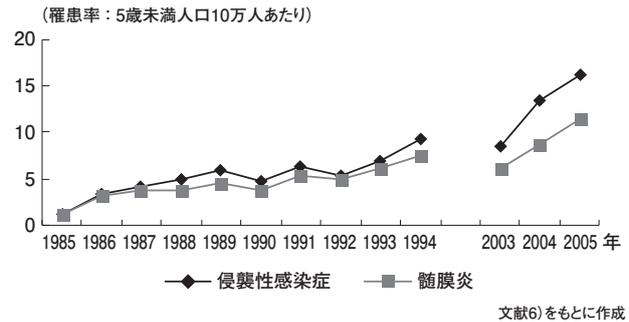
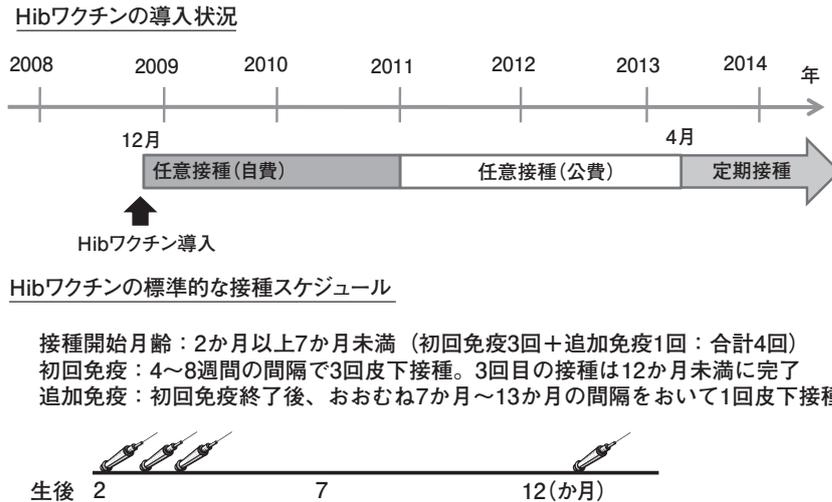


図2 千葉県における小児侵襲性インフルエンザ菌感染症罹患率年次推移

であり、そのほとんどが基礎疾患を有しない子どもたちであることも明らかとなった。侵襲性Hib感染症が急増した原因として、本来小児でのHib保菌率は低いと考えられていたが、実際には気道検体から分離されるインフルエンザ菌のうちHibの割合が7%程度にまで達していることがわかり、患者数の急激な増加と関係していることが示唆された⁷⁾。

Ⅳ. Hib ワクチン

Hib ワクチンは、1970年代にHib感染症予防目的に開発された。当初、Hibの莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸(polyribosylribitol phosphate: PRP)を分離精製して作られた。しかし、このワクチンは、B細胞機能の未熟な2歳未満の小児に対して十分な免疫を誘導することができなかった。そこで、PRPにジフテリア菌や破傷風菌のトキシノイドを結合させたワクチンが開発され、2か月の乳児から十分な免疫を誘導することが可能となった。なお、Hibに対する防御抗体は、抗PRP抗体であり侵襲性Hib感染症を予防するレベルの抗体価は0.15 μ g/ml、長期感染予防レベルの抗体価は1 μ g/mlとされる。私たちがHib ワクチン導入前にHib感染症未罹患日本人小児の抗PRP抗体価を測定したところ、ほとんどの乳幼児が十分な防御抗体価を有していなかった⁸⁾。Hibは、大腸菌や黄色ブドウ球菌などさまざまな細菌と交差免疫性があり、色々な細菌と触れ合うことで自然に免疫が賦活される。実際に、年齢が上昇するにつれて、抗PRP抗体陽性者の割合が増えていた。このことから、乳幼児にしっかりとHib ワクチン接種をすることにより、侵襲性Hib感染症が制御できると考えられた。



註：初回免疫の接種間隔については、医師が必要と認めた場合3週間隔で接種することが出来る

図3 Hib ワクチンの日本への導入状況と標準的な接種スケジュール

日本における Hib ワクチンの標準的な接種スケジュールは、生後2か月から6か月の間に接種を開始し、初回免疫として4週間以上の間隔をあけて3回（医師が必要と認めた場合には3週間間隔でも可）、追加免疫として初回免疫終了後7～13か月あけて1回、合計4回の接種を行うスケジュールとなっている（図3）。

現在使用されている Hib ワクチンは世界中で20年以上使用されているワクチンで、安全性も高いと評価されている。その副反応の主体は局所反応であり、全身性の副反応は稀である。

V. Hib ワクチン導入とその後の状況

Hib ワクチンは2008年12月から国内で任意接種ワクチンとして導入された。導入当初は自費での接種であったこと、品不足などの問題もあり、接種率は低く20%程度にとどまっていた。そのため侵襲性 Hib 感染症患者数の減少は認めなかった。しかし、2010～2011年にかけて全国的に公費助成制度が導入され、多くの市町村で無料での接種が可能となったから接種率が上昇し、それに伴う形で患者数が激減した。Hib ワクチンは2013年4月から定期接種化された（図3）。図4に千葉県におけるワクチン導入前・任意接種時期・公費助成導入時期・定期接種化後の患者数の推移を示す⁹⁾。2014年以降、千葉県では髄膜炎も急性喉頭蓋炎も認めなくなった。同

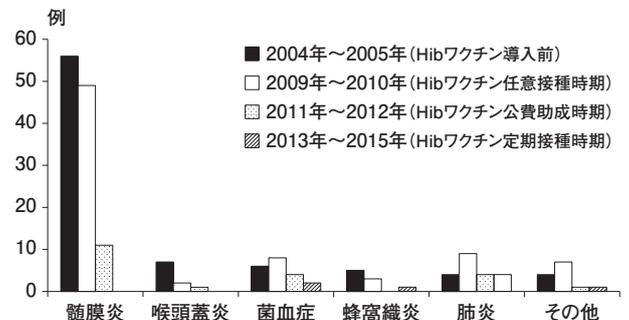


図4 千葉県における侵襲性インフルエンザ菌感染症の病型別年次推移

様の調査は、厚生労働省の研究班（研究代表者：庵原俊昭先生）において全国10道県で行っており、やはり2014年以降 Hib の感染症は「0」となっている。髄膜炎に関しては、Hib ワクチン普及後、インフルエンザ菌によるものはほとんどなくなり、肺炎球菌結合型ワクチン導入により肺炎球菌髄膜炎も減少したことから、GBSが原因菌の第1位となり疫学状況は数年で一変した（表2）。長年小児科医を悩ませ続けた Hib 髄膜炎と急性喉頭蓋炎の激減という事実をみれば、「Hib ワクチンが小児感染症に変化をもたらしたことは間違いない」といえるであろう。

さらに、Hib ワクチンは多くの小児に接種することで、保菌者を減らし感染症の伝播を防止し、ワクチン接種を受けていない人の感染症も予防できる間接免疫効果が期待できるワクチンでもある。実際 Hib 接種率が80%を超えた保育園での複数回の Hib

表2 全国10道県の小児期侵襲性細菌感染症罹患率の推移

	2008～2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	減少率(%)
インフルエンザ菌(Hib) 髄膜炎	7.7	3.3	0.6	0.3 (0.2)	0 (0)	100 (100)
インフルエンザ菌(Hib) 非髄膜炎	5.1	3.0	0.9	0.2 (0.1)	0.5 (0)	90 (100)
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	0.8	1.1	0.8	71
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	10.6	9.7	9.4	57
GBS髄膜炎	1.3	1.3	1.5	0.9	1.5	-15
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	1.2	2.3	2.4	-92

罹患率：5歳未満人口10万人あたり
非髄膜炎：髄膜炎以外の侵襲性感染症

平成26年度厚生労働科学研究班(庵原・神谷班)総括・分担研究報告書より作成

表3 侵襲性感染症由来インフルエンザ菌における莢膜型解析結果(全国9県)

	Hib ワクチン接種開始前	任意接種開始後	全国公的助成開始後
検討期間 (症例数)	2007年6月～2008年11月 (1年6か月) N=71	2008年12月～2010年12月 (2年1か月) N=158	2011年1月～2013年3月 (2年2か月) N=82
Hibによる 侵襲性感染症	69例(97.2%)	154例(97.5%)	68例(83.0%)
無莢膜株による 侵襲性感染症	2例(2.8%)	4例(2.5%)	14例(17.0%)

症例ごとに1株を集計

文献12)より引用作成

保菌調査において、Hibは1例も検出されなかったと報告されている¹⁰⁾。安全面に関しては、公費助成制度導入直後、Hibワクチンを含めワクチンの同時接種を行った小児が死亡する例が複数報告されたことから、2011年3月、Hibワクチン接種が一時見合わされた。しかし、その後の調査で、Hibワクチン接種と死亡との因果関係は明らかでないと結論づけられ、同年4月から接種が再開されている。現在も厚生労働省において継続的に安全性に関する検討会が行われているが、新たな問題は発生していない。

VI. Hib ワクチン普及後の課題

Hib ワクチン普及後、侵襲性 Hib 感染症は激減したが、少数ではあるが b 型以外の莢膜型であるインフルエンザ菌 f 型 (Hif) による髄膜炎が報告されている¹¹⁾。Hif の髄膜炎に罹患した乳児は Hib ワクチン既接種者であり、抗 PRP 抗体は十分上昇していた。Hib ワクチン既接種者がインフルエンザ菌髄膜炎を発症した場合には、菌株の血清型解析を行うことがワクチンの有効性を正しく評価するうえできわめて重要であり、検査体制を整える必要がある。また、もともと病原性が低いと考えられた無莢膜株

による侵襲性感染症も報告されるようになってきている(表3)¹²⁾。2013年4月から Hib ワクチン定期接種化に伴い、侵襲性インフルエンザ菌感染症は成人例も含め感染症法5類全数届け出疾患となった。成人侵襲性感染症例は、高齢者が主体であり、菌血症や菌血症を伴う肺炎が多く、そのほとんどが無莢膜株によるものである。無莢膜株による侵襲性感染症は海外でも注目されてきており^{13,14)}、今後はこれらの菌株の病原性解析を行うと共に、非 b 型株や無莢膜株にも有効なワクチン開発を目指す必要がある。なお、これまで国内では PRP に破傷風トキソイドを結合したワクチンが使用されてきたが、2016年1月に新しく PRP にジフテリアトキソイドの変異蛋白(CRM197)を結合しアジュバントを加えたワクチンが承認されており、Hib ワクチンの安定供給に寄与することが期待される。

おわりに

Hib ワクチンは、世界中で使用され小児感染症の状況を一変させた。それは、日本においても実証されてきている。なお、英国では1990年に初回免疫3回のみスケジュールで Hib ワクチンを導入した。

その後、Hib 侵襲性感染症は激減したが 1999 年から再び増加したため、2003 年追加接種キャンペーンを行い患者数が再び減少したことが報告されている¹⁵⁾。これはすなわち、追加免疫の重要性と共に、Hib は感染症が激減したとしても潜在していること、今後も乳幼児に対するワクチン接種を継続していくことが必要であることを示唆している。日本において、今後も Hib ワクチンの標準スケジュールでの接種の徹底と、菌株解析を含めたサーベイランスの継続が重要な課題である。

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.* 2000 ; **13** : 302-317.
- 2) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子 ほか. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2007~2008). *感染症誌.* 2010 ; **84** : 33-41.
- 3) Ishiwada N, Cao LD, Kohno Y. PCR-based capsular serotype determination of *Haemophilus influenzae* strains recovered from Japanese paediatric patients with invasive infection. *Clin Microbiol Infect.* 2004 ; **10** : 895-898.
- 4) 加藤達夫, 上原すゝ子, 神谷齋 ほか. わが国における全身型 Hib (*Haemophilus Influenzae* b 型) 感染とワクチン導入の必要性 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結果. *小児感染免疫.* 1998 ; **10** : 209-214.
- 5) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R et al. Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 ; **48** : 1509-1514.
- 6) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周 ほか. インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. *日児誌.* 2007 ; **111** : 1568-1572.
- 7) 石川信泰, 会沢治朗. 気道感染症におけるインフルエンザ菌 b 型の分離状況. *日小呼誌.* 2007 ; **18** : 137-141.
- 8) Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y, et al. Quantitative measurements of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. *Pediatr Int.* 2007 ; **49** : 864-868.
- 9) Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, et al. Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among healthy children attending a day-care center official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *J Infect Chemother.* 2014 ; **20** : 146-149.
- 10) Ishiwada N, Hishiki H, Nagasawa K, et al. The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. *Vaccine.* 2014 ; **32** : 5425-5231.
- 11) 大原亜沙実, 清水博之, 原良紀, ほか. Hib ワクチン 3 回接種後に発症したインフルエンザ菌 f 型髄膜炎の 1 例. *日児誌.* 2014 ; **118** : 1079-1084.
- 12) 佐々木裕子, 木村幸司, 新谷三春 ほか. *Haemophilus influenzae* b 型菌 (Hib) ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 分離株の解析 : 9 県における検討. *病原微生物検出情報 (IASR).* 2013 ; **34** : 195-197.
- 13) Rubach MP, Bender JM, Mottice S, et al. Increasing incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults, Utah, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 ; **17** : 1645-1650.
- 14) Jeroen D Langereis, Marien I de Jonge. Invasive disease caused by nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Emerg Infect Dis.* 2015 ; **21** : 1711-1718.
- 15) Ladhani S, Slack MP, Heys M, et al. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child.* 2008 ; **93** : 665-669.

利益相反

筆者は、ジャパンワクチン株式会社より講演料を受けている。