

# ヒブ・肺炎球菌ワクチンの接種に伴う サーベイランスの必要性について

いはら としあき  
庵原 俊昭

(独立行政法人 国立病院機構三重病院 院長)

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、  
安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」 代表研究者

# ヒブ・肺炎球菌ワクチンの接種に伴うサーベイランスの必要性について

1. 疾病・ワクチン総論
2. ワクチン導入後の疾病の推移(研究班)
3. 疾病の推移の把握(全数)
4. まとめ及び今後の展望

## 1) インフルエンザ菌: グラム陰性小桿菌

- ・莢膜型: a, b, c, d, e, f
- ・無莢膜型(non-typable)

## 細菌感染症

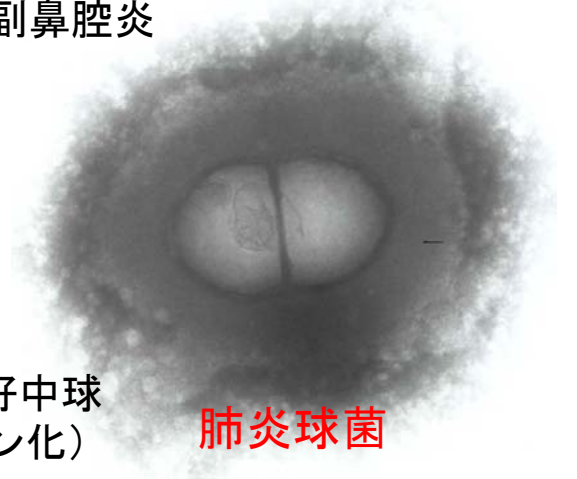
- ・侵襲性感染症: 菌血症、敗血症、髄膜炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎
- ・表在性感染症: 中耳炎、副鼻腔炎

## 2) 肺炎球菌: グラム陽性双球菌

- ・莢膜をもつ
- ・90種類以上の血清型
- ・小児で多い血清型
- ・成人で多い血清型

## \* 莢膜の役割

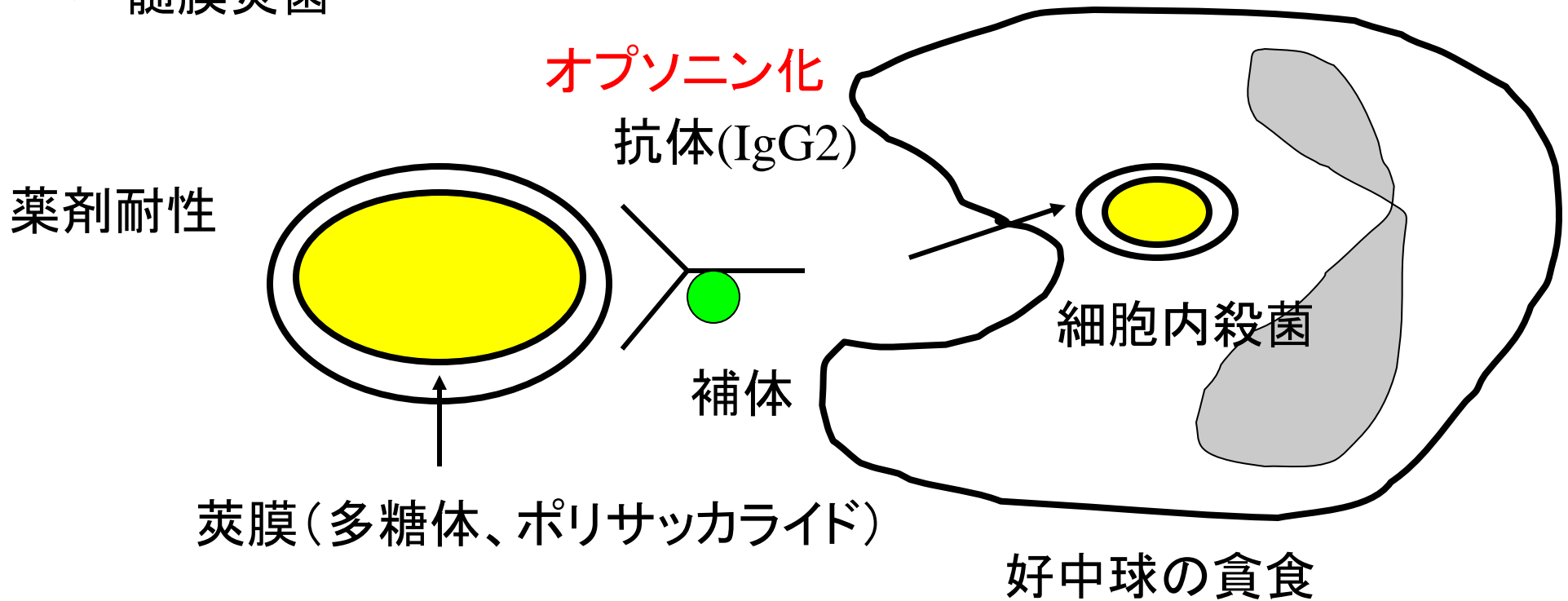
- ・好中球の貪食から免れている
- ・抗体と補体が莢膜と反応すると好中球に貪食されるようになる(オプソニン化)



肺炎球菌

# 莢膜多糖体(ポリサッカライド)抗原と感染防御

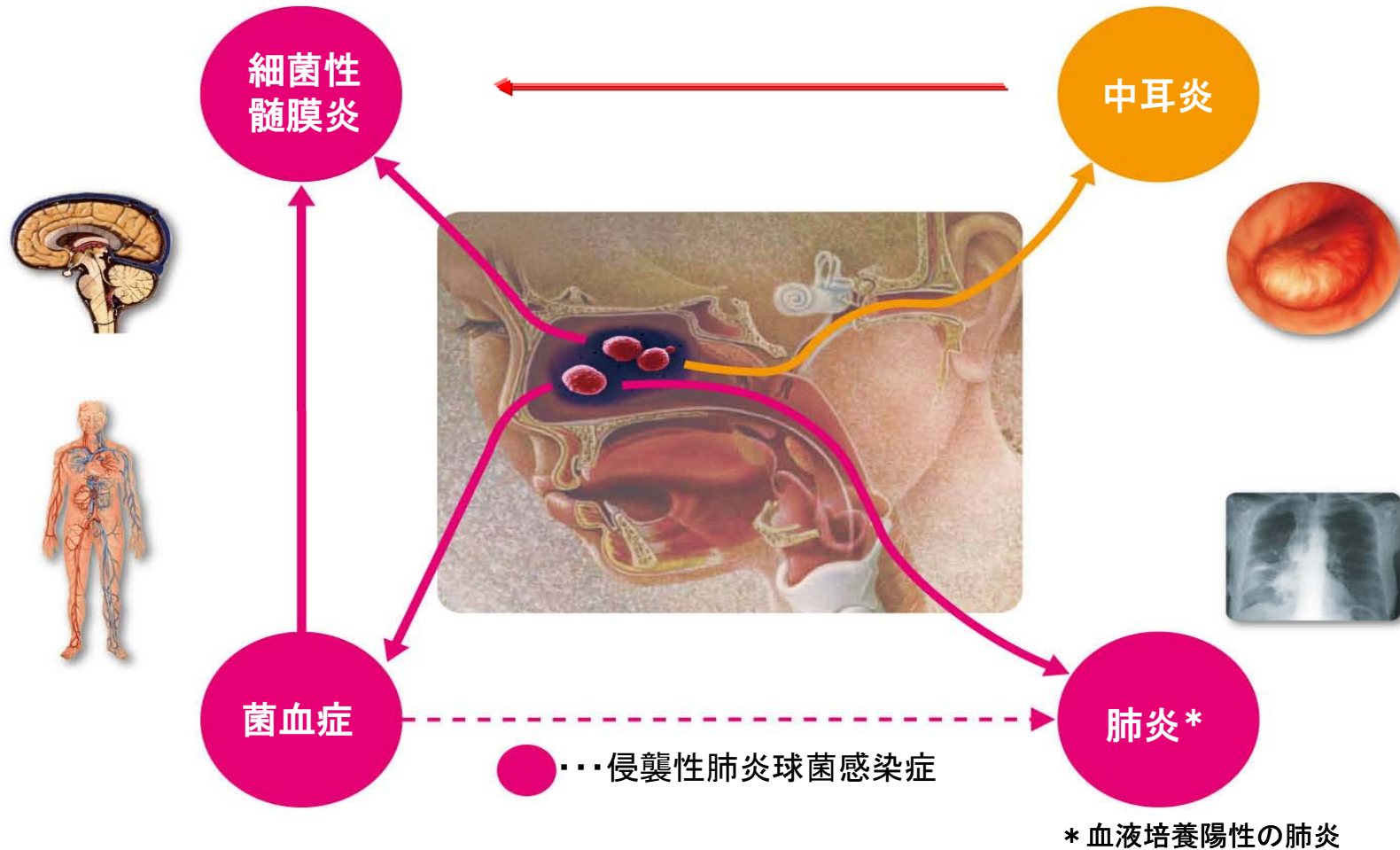
- インフルエンザ菌b型
- 肺炎球菌
- 髄膜炎菌



\* IgG2抗体産生能が成熟するのは4歳頃

(NHO三重病院)

# 肺炎球菌の常在化と感染(伝播)



1. 『小児感染症学』 診断と治療社 岡部信彦編集 : p226~230
2. 『日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007』 東京医学社.日本小児感染症学会編 : p37~47
3. Hull MW, et al.: Infect Dis Clin North Am 21:265, 2007
4. Cardozo DM, et al.: Braz J Infect Dis 10:293, 2006
5. Regev-Yochay G, et al.: Clin Infect Dis 38:632, 2004
6. Chi DH, et al.: Am J Rhinol 17:209, 2003

## 本邦の5歳未満児の年間推定患者数

VPD	年間患者数	
	(0～4歳)	/10万人
結核	34	0.63
Hib髄膜炎	412	7.63
Hib非髄膜炎	337*	6.24
肺炎球菌髄膜炎	137*	2.54
肺炎球菌非髄膜炎	1266*	23.4
ポリオ	4†	
ジフテリア	0	
百日咳	18800*	348.1

\*推計値(5歳未満人口540万人)

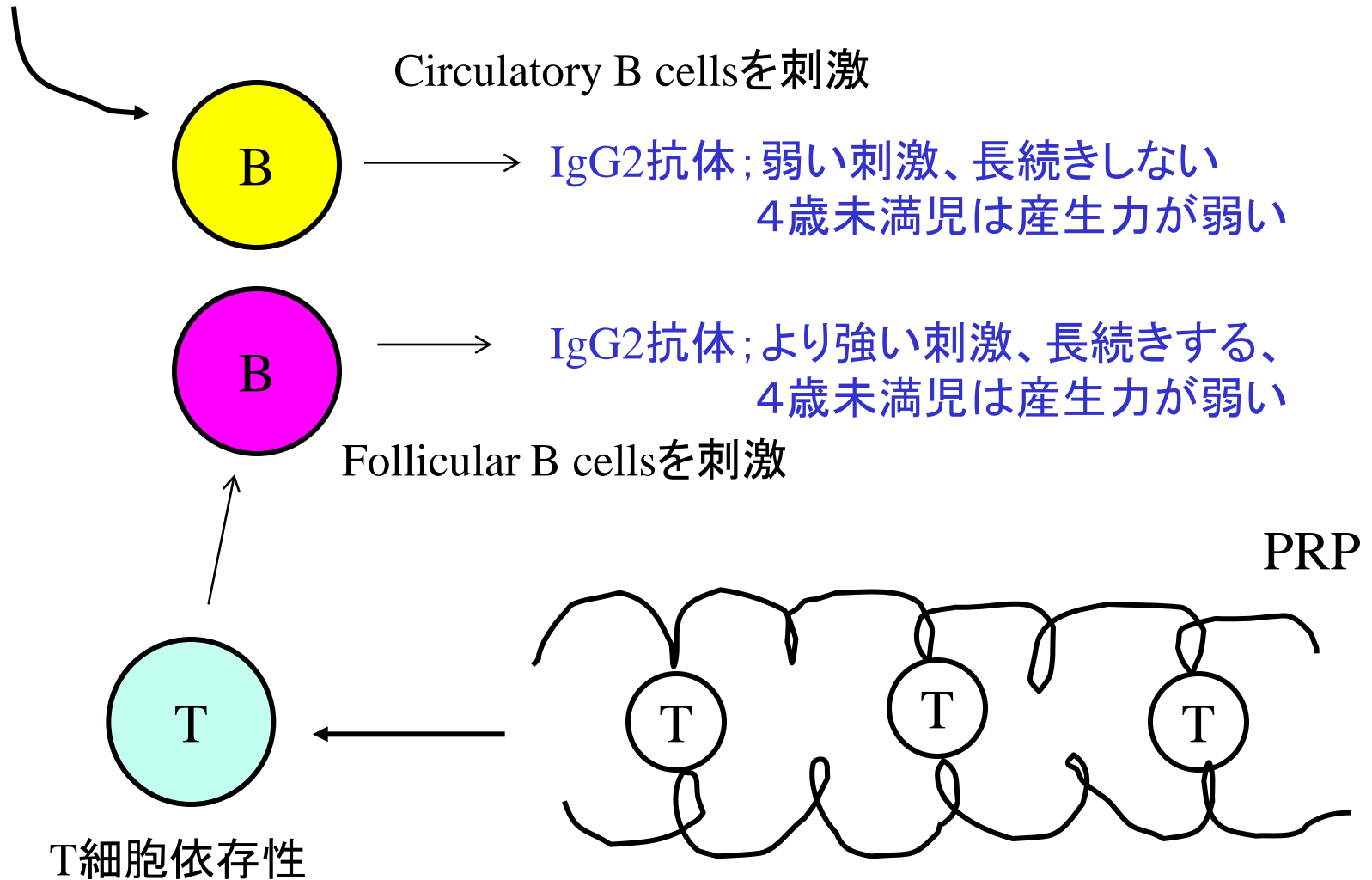
†ワクチン株によるポリオ麻痺例

結核は2009年結核研究所データ、侵襲性Hib感染症、侵襲性肺炎球菌感染症は2009年神谷班報告書、百日咳は2009年感染症情報センターデータ

(三重病院)

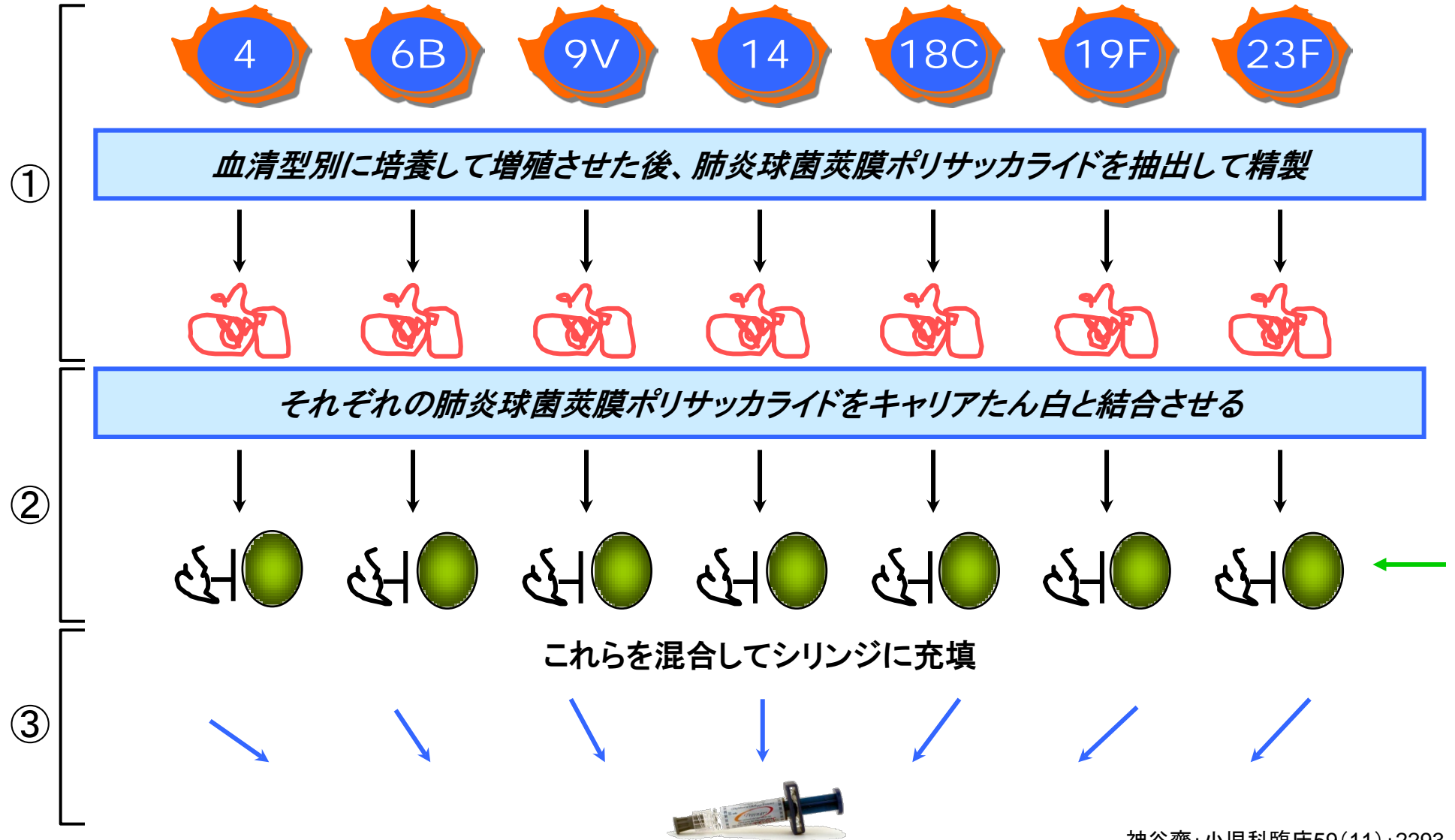
# 莢膜多糖体(ポリサッカライド)抗原に対するワクチン

ポリサッカライド抗原の接種; T細胞非依存性



(NHO三重病院)

# プレベナーの製造工程



## 結合型Hibワクチンの効果（接種開始5～10年後）

国	Hibワクチン 接種開始(年)	髄膜炎発症 減少率	鼻咽頭 コロニー率
フィンランド	1986	95%	～0%
アイスランド	1989	100%	～0%
ノルウエー	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%	
日本*	2008	57%	

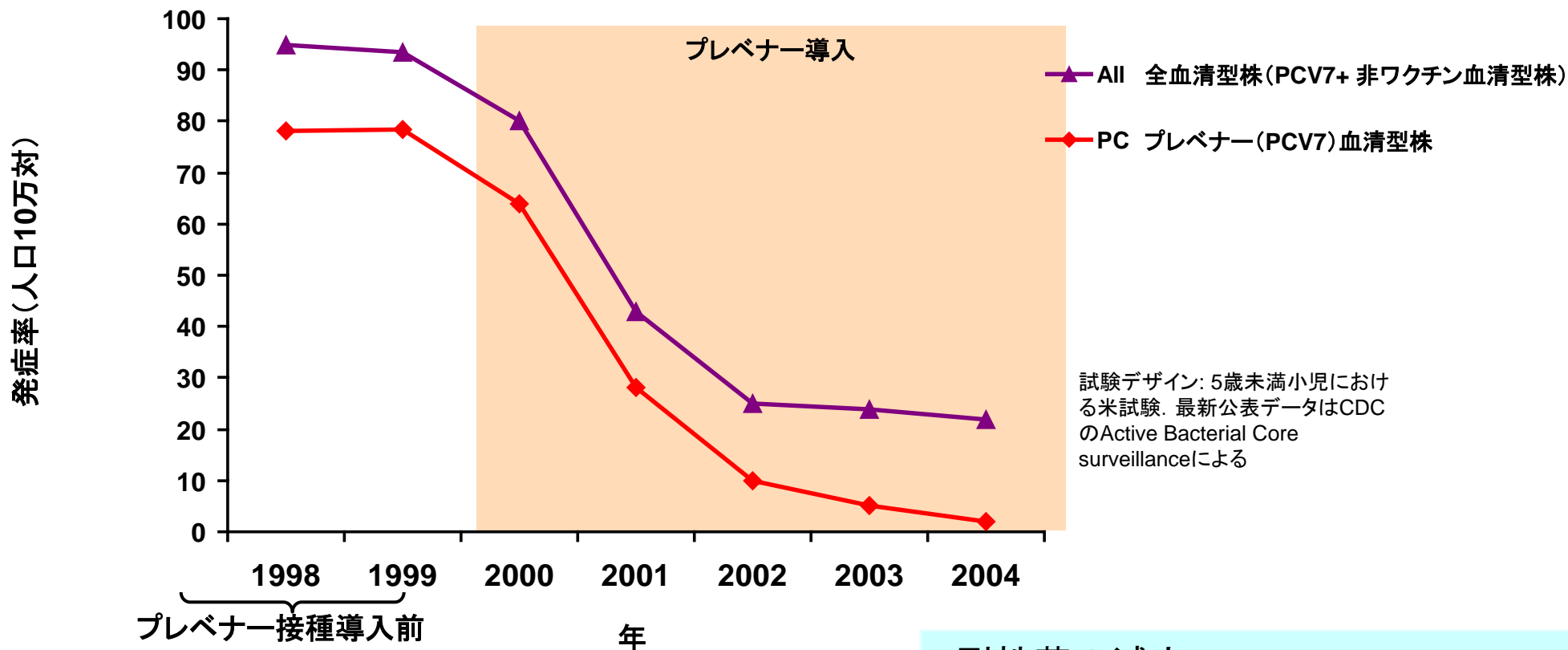
\*2008年から発売が開始され、2010年12月に子宮頸がん等ワクチン接種緊急処置事業が開始。多くの市町において公費助成で接種が可能となったのは2011年4月以降。2011年の減少率

（庵原俊昭：モダンメディア54:15; 2008、改編）



# プレベナー導入前後のIPD発症率の推移(米国)

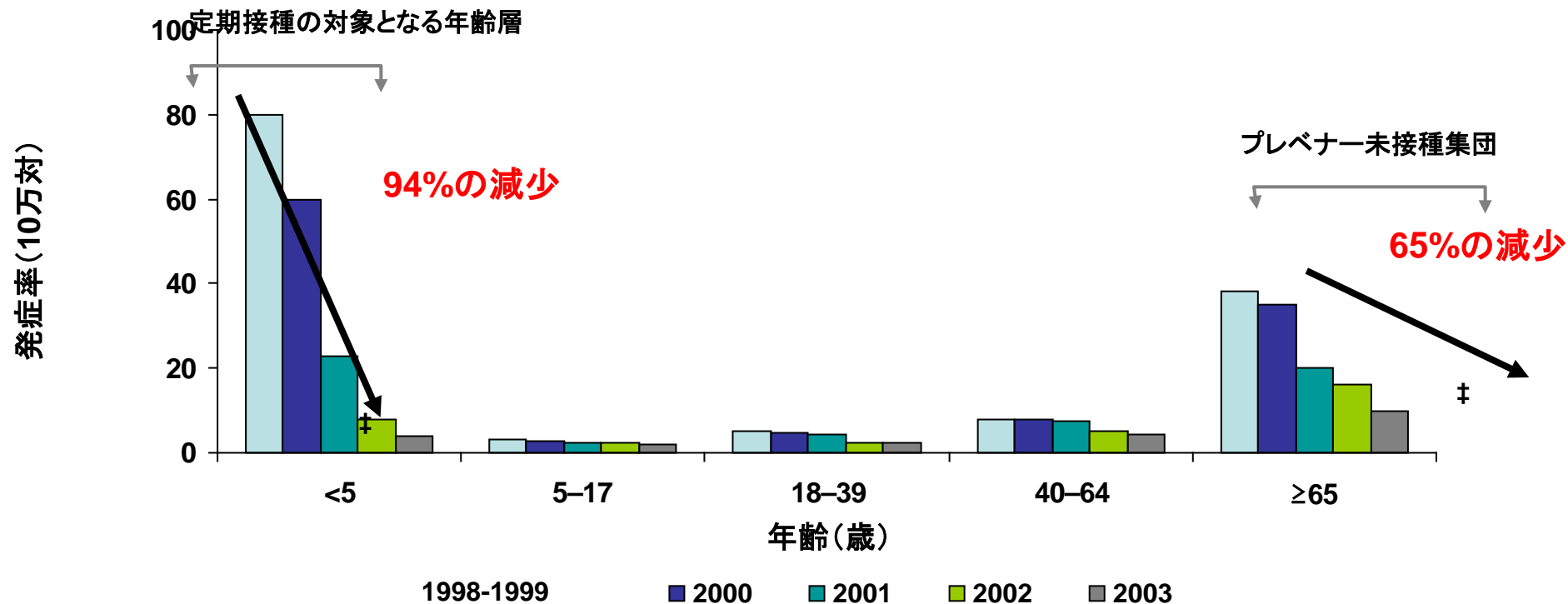
## 5歳未満の小児におけるIPDの発症率



- ・耐性菌の減少
- ・PCV7でカバーされない血清型の増加

# 高齢者の感染症予防にもつながった プレベナー接種の間接効果(米国)

プレベナー導入前後での年齢・年次ごとのワクチン血清型株のIPD発症率<sup>†</sup>



<sup>†</sup>Active Bacterial Core調査, 米国, 1998年-2003年

<sup>‡</sup> $p < 0.05$ , 2003年対 1998-1999年

## 欧米諸国の現状

### 1) 侵襲性インフルエンザ菌感染症

- ・侵襲性Hib感染症の発症率は90%以上減少している
- ・非莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症が増加してきている
- ・Hibと異なる莢膜型(Hia)による侵襲性感染症の増加がカナダから報告

### 2) 侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)

- ・ワクチンでカバーされるIPDは90%以上の減少
- ・全ての血清型のIPDは70%の減少
- ・耐性菌の割合が減少
- ・高齢者の肺炎発症率の減少
- ・ワクチンでカバーされない血清型によるIPDの増加
- ・breakthrough infection例の存在

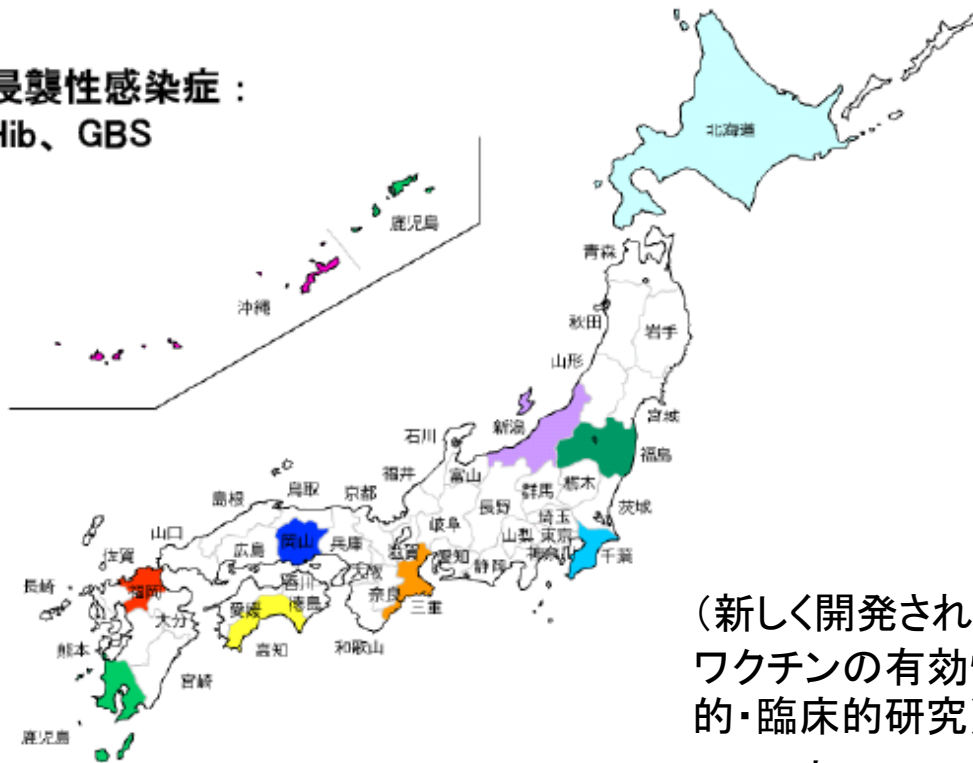
# 厚生労働省 庵原・神谷班による侵襲性感染症サーベイランス

対象地域：

北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄

対象となる侵襲性感染症：

肺炎球菌、Hib、GBS



2008 Hibワクチン承認  
2010 PCV7承認  
2010 緊急促進事業  
2011 助成での接種開始

(新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性・安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究)

研究テーマ

- 1) 小児侵襲性細菌感染症のアクティブサーベイランス
- 2) ロタウイルス感染症のアクティブサーベイランス
- 3) HPVワクチンの安全性、登録制度の研究
- 4) ワクチン投与方法(皮下注・筋注)の安全性の研究

# 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率(最新版)

## (5歳未満人口10万人当たり)

	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
Hib髄膜炎	4.8	8.3	7.1	7.8	3.3
Hib非髄膜炎	1.0	3.8	5.2	6.3	3.0
肺炎球菌髄膜炎	1.8	3.3	2.8	2.3	2.1
肺炎球菌非髄膜炎	5.7	21.4	21.3	23.8	18.1
GBS髄膜炎	0.9	1.2	1.3	1.3	1.3
GBS非髄膜炎	0.4	1.1	1.4	1.0	1.1

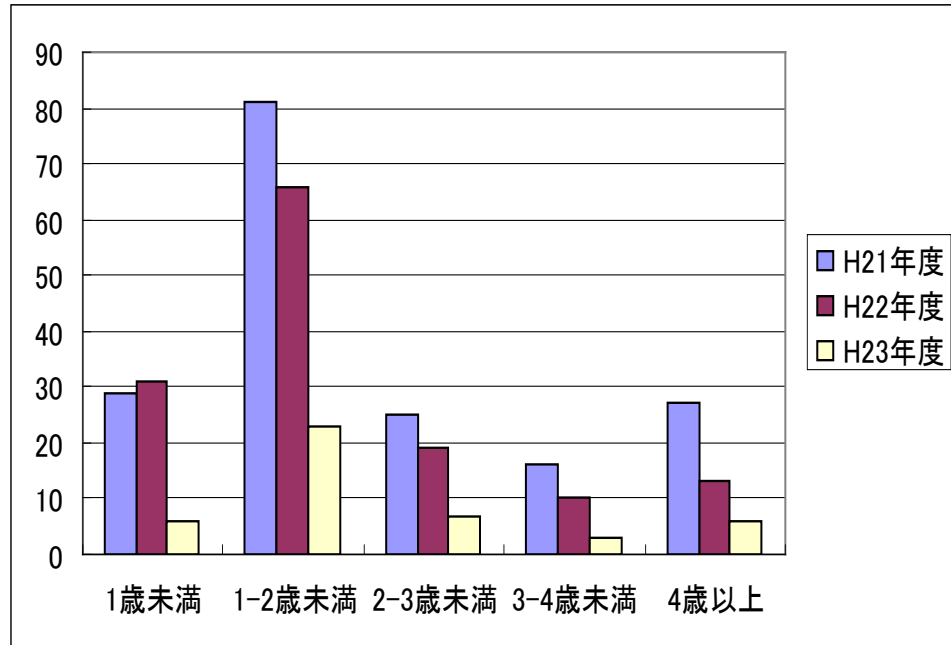
\* 北海道、2010年の岡山県は髄膜炎のみが報告対象

	減少率(%)	P value
Hib髄膜炎	57	<0.0001
Hib非髄膜炎	41	0.0080
SP髄膜炎	25	0.1821
SP非髄膜炎	18	0.0175

※減少率は、2011年と2008～2010年の比較による

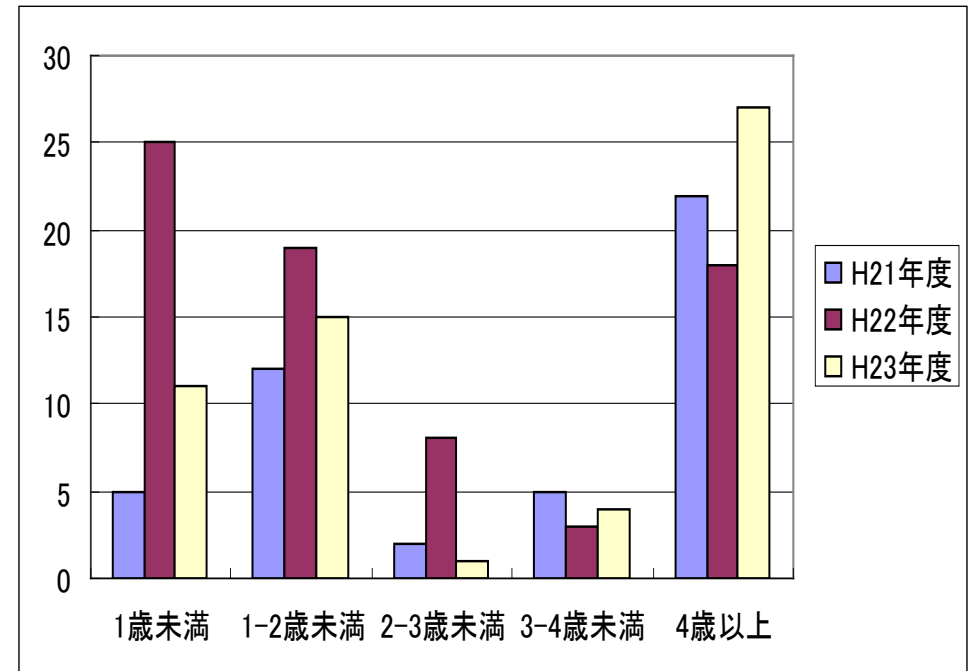
# 肺炎球菌分離例の年齢群別年度変異(三重病院)

耳鼻科(中耳炎)  
中耳腔液



P=0.7483

小児科(気道感染症による入院例)  
咽頭拭い液



P=0.8553

2010(H22)年PCV7の発売開始

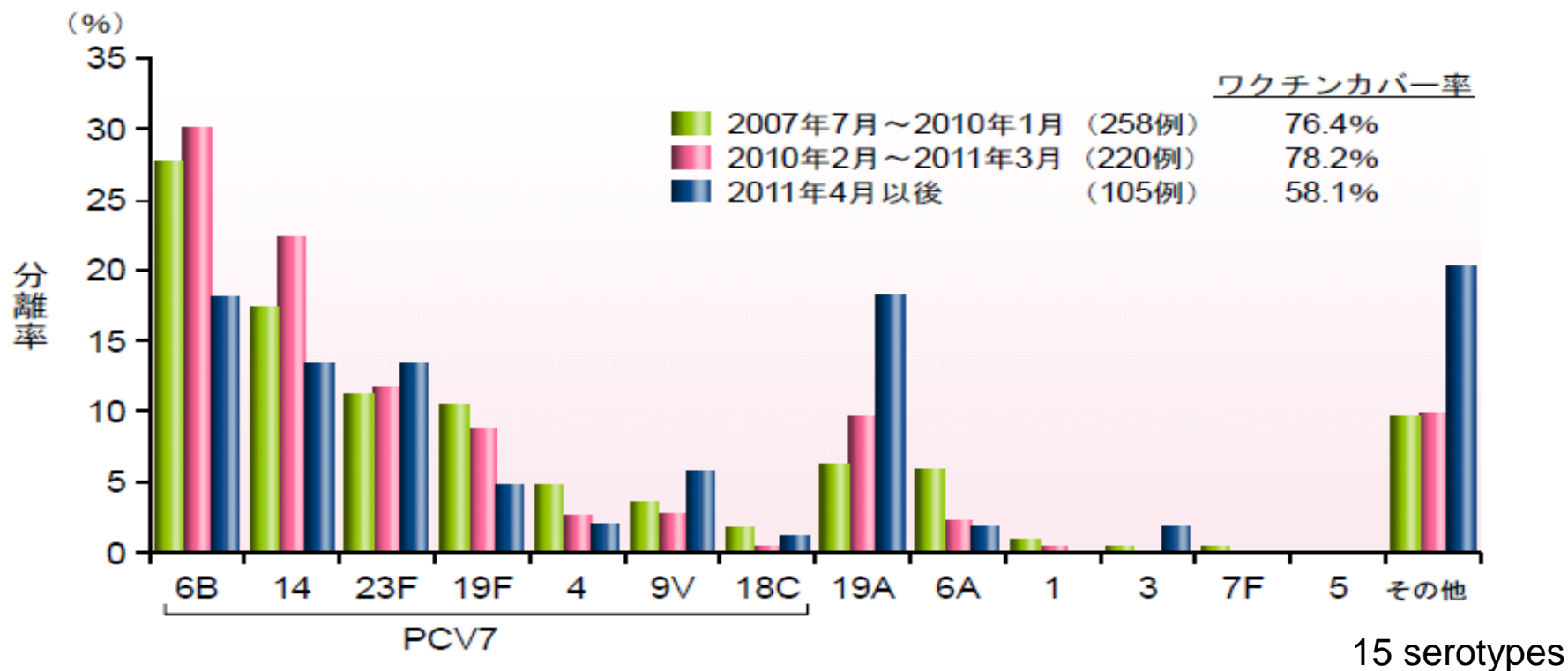
2010年12月緊急接種促進事業の国会承認(補正予算)

2011(H23)年2~4月三重県市町で公費助成による接種開始

(NHO三重病院資料)

【国内疫学データ】

小児IPD患者から分離された肺炎球菌の血清型分布とワクチンのカバー率



【調査概要】

対象：1道9県（北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄）

方法：2008年から1道9県において前方視的に全数調査を行い、肺炎球菌性髄膜炎及び菌血症の発症例数を調査した。

庵原 俊昭ほか: 厚生労働科学研究費補助金 平成23年度統括・分担研究報告書  
 新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究  
 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の疫学的解析より作図

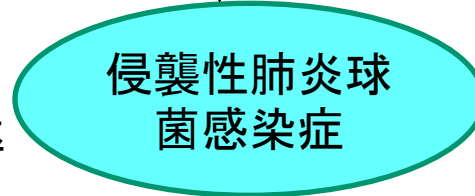
15種類ハイリスクHPV



HPV 16, 18カバー率  
=70~80%

HPVワクチン16型、18型

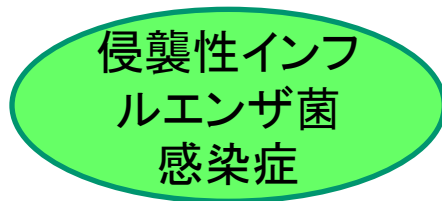
≧90種類の肺炎球菌



PCV7カバー率  
=75%

PCV7、ニューモバックス(23価)

莢膜型6種類



Hibカバー率≧95%

Hibワクチン

≧7種類ロタウイルス



年によりカバー率  
が異なる

RV1, RV5

\* 現行のワクチンでは100%カバーできない  
⇒カバーできない血清型/遺伝子型の流行を監視

(NHO三重病院)



## \* Breakthrough Infection (ワクチンを受けたけれども発症した人)

### ① インフルエンザ菌

- ・Nontypable *Haemophilus Influenzae* (NTHi)の侵襲性感染症
- ・b群以外の莢膜型の侵襲性感染症
- ・不十分なワクチン接種による感染

### ② 肺炎球菌

- ・PCV7でカバーしない血清型の感染: 19A, 3, 6A, serotype 15など
- ・不十分なワクチン接種による感染: 2ヶ月からの接種
- ・オプソニン化抗体の産生が不十分なために感染

## \* ワクチンを受けていない1歳以上の未接種者の発症

### ① キャッチアップ接種



アクティブサーベイランスが必要

### 3. 疾病の推移の把握(全数)

- ①全数調査の必要性・必然性(passive reporting system)
  - ・疾患の重要性を気づかせる
  - ・全国の流行状況を知る
  - ・県ごとの接種率と罹患率との関係を知る(地域差?)
  
- ②全数調査の実現性
  - ・Hibワクチン、PCVの接種率が上昇し、患者数が減少すれば可能
  - ・報告者に温度差
  - ・罹患率が低く計算される危険性がある
  
- ③全数調査を行う上での課題(研究班との連携の必要性)
  - ・アクティブサーベイランスと全数把握の罹患率の比較
  - ・研究班では分離された菌の莢膜型(インフルエンザ菌)、血清型(SP)、薬剤感受性も調査

## 4. まとめ及び今後の展望

- ①研究班と平行してHib・肺炎球菌のサーベイランスを実施する必要性
  - ・アクティブサーベイランス
    - \* ワクチン接種後発症者の血清型、薬剤感受性の調査が必要
  - ・自発性サーベイランス
    - \* 県ごとの発症率を調査
  
- ②成人肺炎球菌感染症サーベイランスの必要性
  - ・小児へのPCV接種による集団免疫効果の評価
  - ・成人用PPSV接種の有効性の評価
  - ・今後使用される(と予測される)PCV13の有効性の評価