

ワクチンで 予防できる疾患

予防接種基礎講座 第3回講習会
2017年3月25日（土）

国立成育医療研究センター
木下典子

全体を通しての参考資料

予防接種必携 平成28年度 公益財団法人予防接種リサーチセンター

ワクチンの基礎 2016 一般社団法人日本ワクチン産業協会

2016 予防接種に関するQ&A集 一般社団法人日本ワクチン産業協会

予防接種情報 厚生労働省

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/

国立感染症研究所（各疾患）

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/>

Plotkin SA et al. eds. Vaccines 6th edition. Elsevier 2013

CDC Public Health Image Library (PHIL)

<http://phil.cdc.gov/phil/>

Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition

目次

- VPDs (Vaccine-Preventable Diseases) とは？
- 各VPDの概要

VPDs
(Vaccine-Preventable Diseases)

“ワクチンで予防できる疾患”

ワクチンの歴史

生ワクチン	全細胞死菌ワクチン	蛋白or多糖体	遺伝子組換え
18世紀			
天然痘(1798)			
19世紀			
狂犬病(1885)	チフス(1896) コレラ(1896) ペスト(1897)		
20世紀前半			
BCG(1927) 黄熱(1935)	百日咳(1926) インフルエンザ(1936) チフス(1938)	ジフテリアトキソイド (1923) 破傷風トキソイド(1926)	
20世紀後半			
経口ポリオ(1963) 麻疹 (1963) ムンプス(1967) 風疹(1969) アデノウイルス(1980) 腸チフス(1989) <i>Salmonella Ty21a</i> 水痘(1995) ロタウイルス(1999) コレラ(1994)	ポリオ注射(1955) 狂犬病(1980) 日本脳炎(1992) ダニ媒介脳炎(1981) A型肝炎(1996) コレラ(WC-rBS)(1991)	肺炎球菌多糖体(1977) 髄膜炎菌多糖体(1974) Hib(1985) 髄膜炎菌結合型(C型)(1999) Hib結合型(1987) B型肝炎(1981) 腸チフス多糖体(1994) 無細胞型百日咳(1996) 炭疽菌(1970)	HBV(1986) ライム病(1998) コレラ(1993)
21世紀			
インフルエンザ(2003) ロタウイルス(2006) 带状疱疹(2006)	日本脳炎Vero細胞(2009) コレラ(WCのみ)(2009)	肺炎球菌結合型(2000) 肺炎球菌結合型13型(2010) 髄膜炎菌結合型(2005)	HPV4価(2006) HPV2価(2009)

Vaccine 6th edition

そもそもなぜワクチンを作るのか

罹患すると

- ・ 死亡
- ・ 後遺症

などの「良くないこと」が起こる



「予防」が重要

VPDの推移（米国）

疾患	ワクチン 開始	報告数 (ワクチン導入前)	報告数 (2012-2013)	減少率 (%)
ジフテリア	1970	21,053	0	100
破傷風	1943	580	19	97
百日咳	1970	200,752	24231	88
ポリオ	1955	16,316	0	100
侵襲性肺炎球菌感染症*	2000	16,069	1800	89
侵襲性Hib感染症*	1987	20,000	18	>99
ロタウイルス感染症**	2006	62,500	1250	98
麻疹	1963	530,217	184	>99
風疹	1969	47,745	9	>99
水痘	1995	4,085,120	216511	95
ムンプス	1967	162,344	438	>99

*5歳未満の症例**入院例

Redbook®2015

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;62(52)

VPDs：各論

- 微生物
- 疾患概念
- 歴史（ワクチン導入前後）
- ワクチン

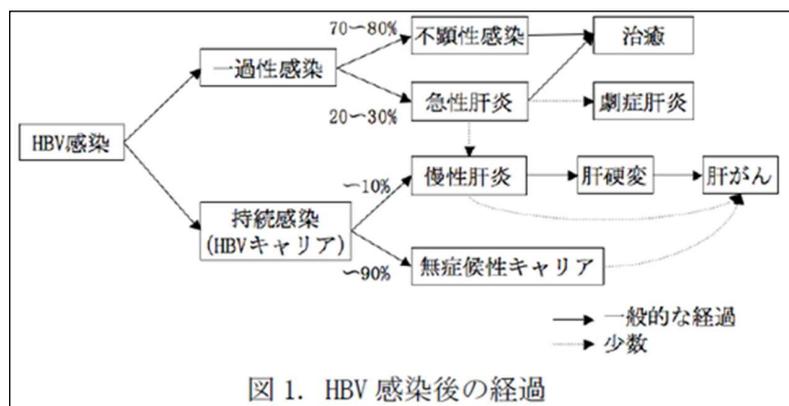
本日の講義で扱うVPDs

B型肝炎	結核
ロタウイルス	麻疹（はしか）
インフルエンザ桿菌b型（Hib）	風疹（三日はしか）
肺炎球菌	水痘（みずぼうそう）
ジフテリア	ムンプス（おたふくかぜ）
ポリオ（急性灰白髄炎）	日本脳炎
破傷風	ヒトパピローマウイルス
百日咳	インフルエンザ

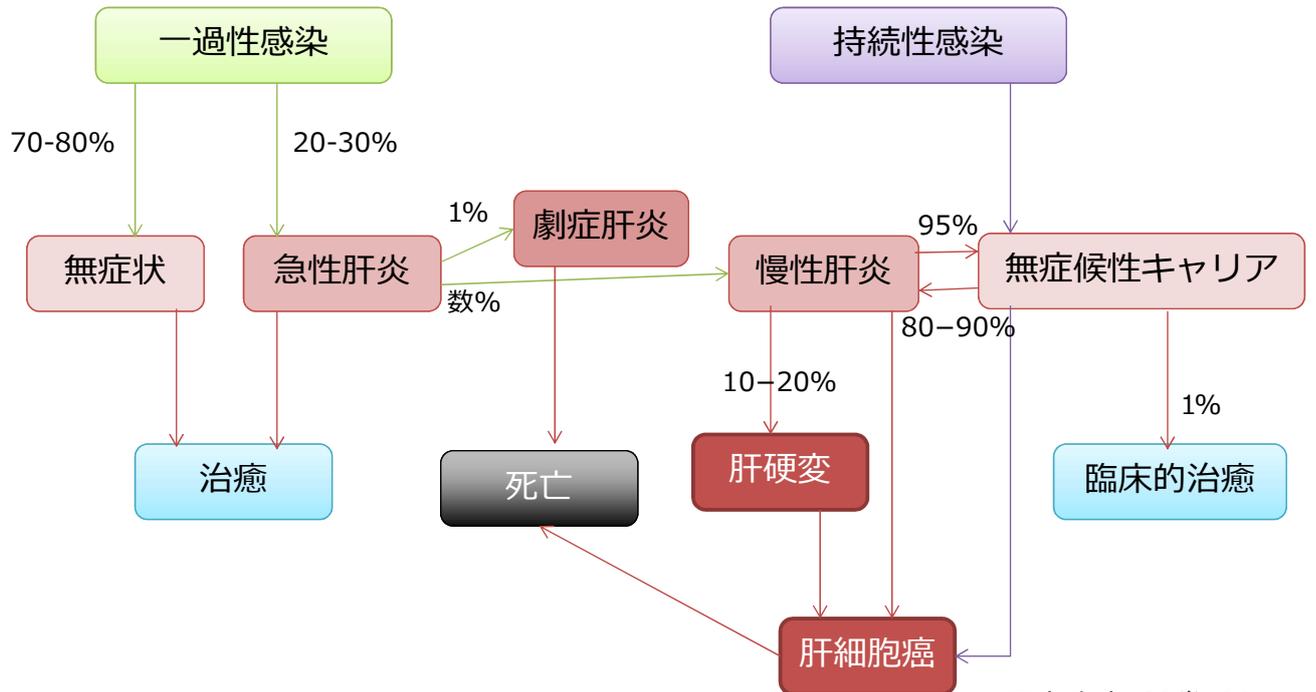
（日本国内で広く一般的にワクチン接種が行われているものを記載）
 （定期接種と任意接種が混在）
 （疾患名と病原体名が混在）

B型肝炎 Hepatitis B

微生物	B型肝炎ウイルス (HBV: Hepatitis B Virus)
感染経路	体液（血液・精液など）
疾患	急性肝炎・劇症肝炎 慢性肝炎・肝硬変・肝臓



HBV感染の自然経過

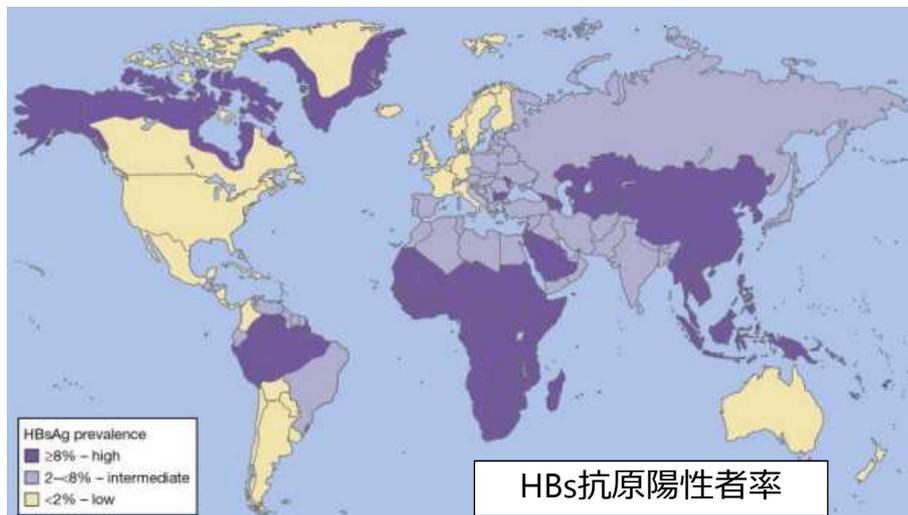


日本臨床 69巻(2011)
B型肝炎治療ガイドライン(第2.1) 2015年5月を一部改変

B型肝炎：疫学

	日本*	世界
感染者	約90万人(推定)	約20億人
死者	約600人	約50-70万人

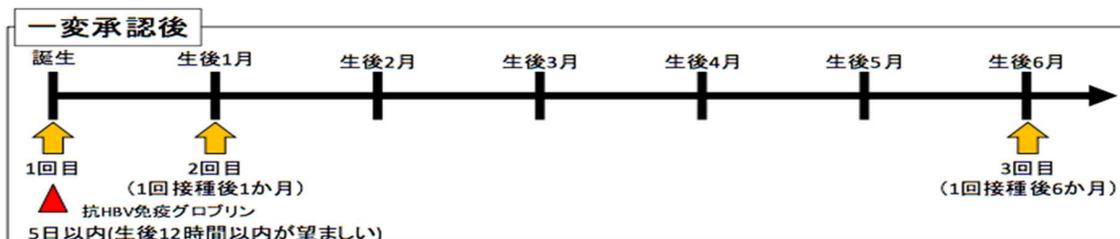
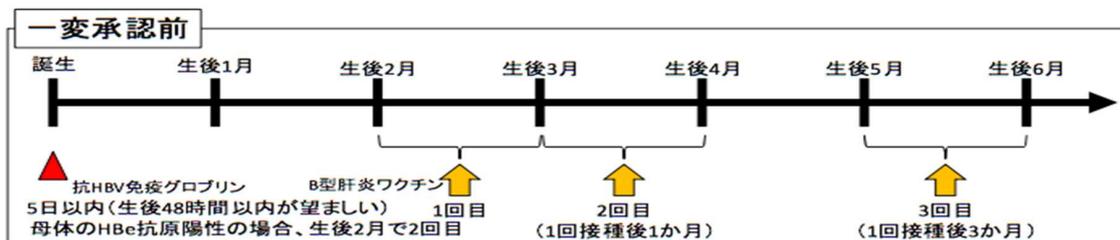
*肝硬変・肝癌のうち約15%がB型肝炎ウイルスが原因と考えられる



HBs抗原陽性者率

B型肝炎 母子感染予防

- 1986年～ 母子感染母子事業開始
- 2014年～ B型肝炎母子感染予防方法の変更



出典：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書
公益社団法人日本産婦人科医会 母子保健部会B型肝炎母子感染予防方法の変更について

母子感染によるHBVキャリアの発生を10分1へ!

B型肝炎ワクチン

種類 不活化ワクチン
(リコンビナント：酵母にHBs抗原遺伝子組込)
定期接種

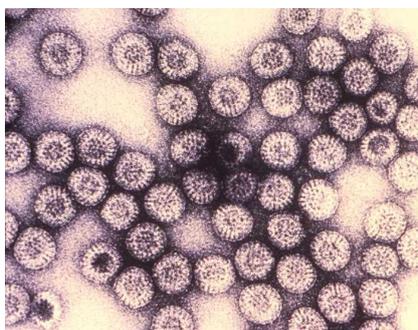
推奨時期 (母子感染予防以外)
生後2か月以降9か月未満
(1回目生後2か月、2回目生後3か月、3回目生後7-8か月)

水平感染予防目的にすべての出生児に接種
(universal vaccination)
2016年10月 定期接種化へ

ロタウイルス Rotavirus

乳幼児の急性胃腸炎の主要なウイルス

	日本	世界
罹患者数	約80万人	約17億人 (胃腸炎全体)
入院者数	約7-8万人	-
死者数	約10人	約45万人



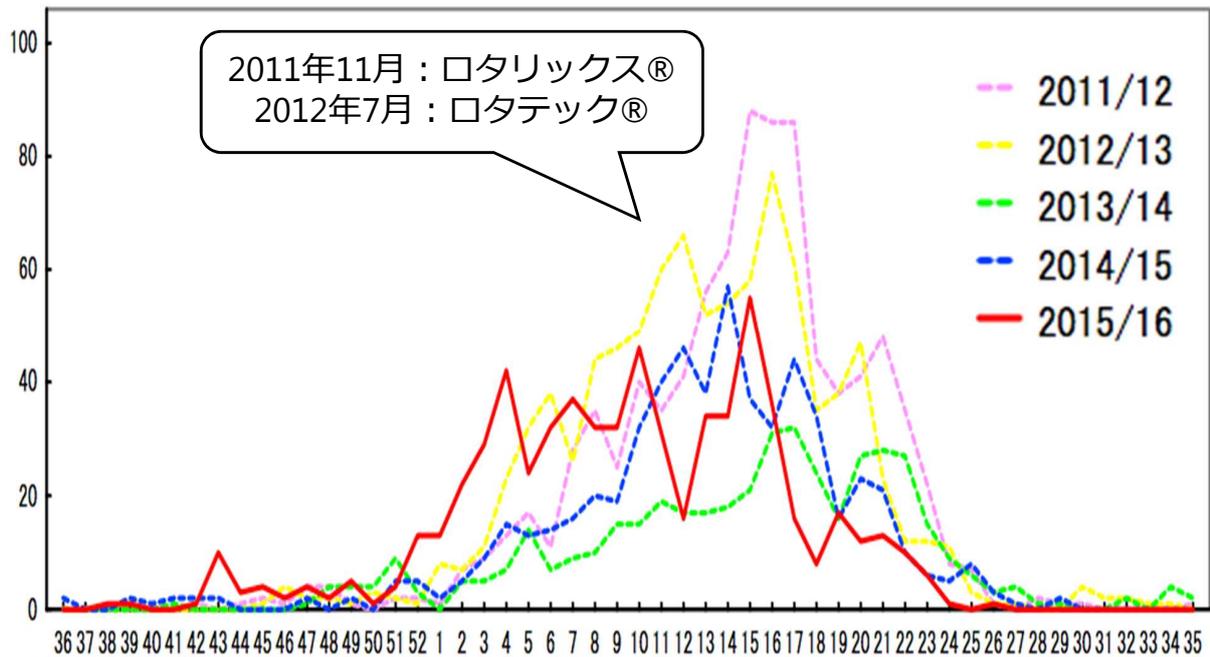
<http://phil.cdc.gov/phil/>
IASR. 2014;35:65-66

WHO Weekly Epidemiological Report. 2013;88(5):49-64

ロタウイルスワクチン

	ロタリックス®	ロタテック®
種類		生ワクチン 任意接種
投与経路		経口
初回接種		生後6週以上15週未満
接種回数	2回	3回
接種上限	生後24週まで	生後32週まで
ウイルス株	ヒトロタウイルス	ウシ-ヒトロタウイルス リアソータント
型	G1P[8]	G1, G2, G3, G5, P[8]
価	単価	5価

ロタウイルス：報告数の推移

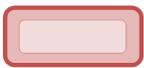


IASR. 2015;36:145-146

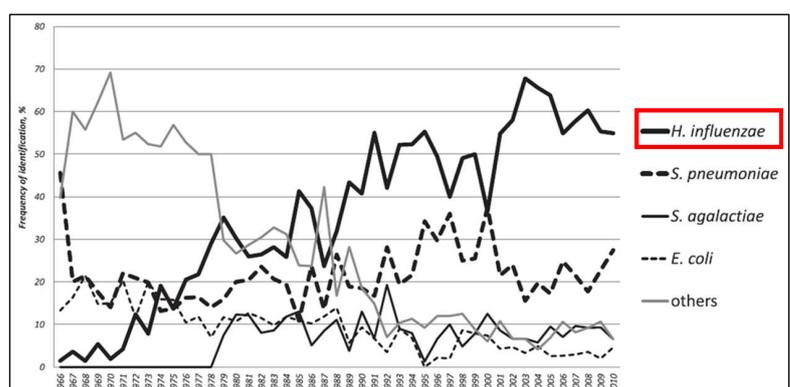
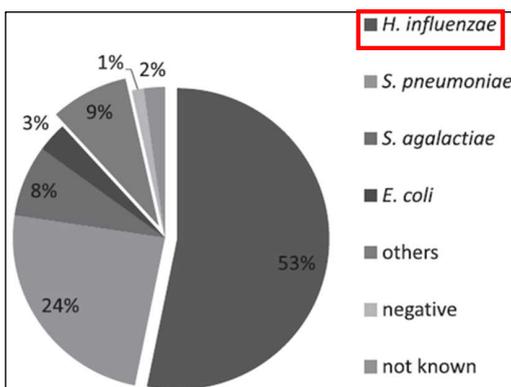
Hib (*Haemophilus influenzae* type b)

莢膜型と非莢膜型に分類

侵襲性の高いインフルエンザ菌は b 型の莢膜を持つ株で **Hib** と呼ぶ

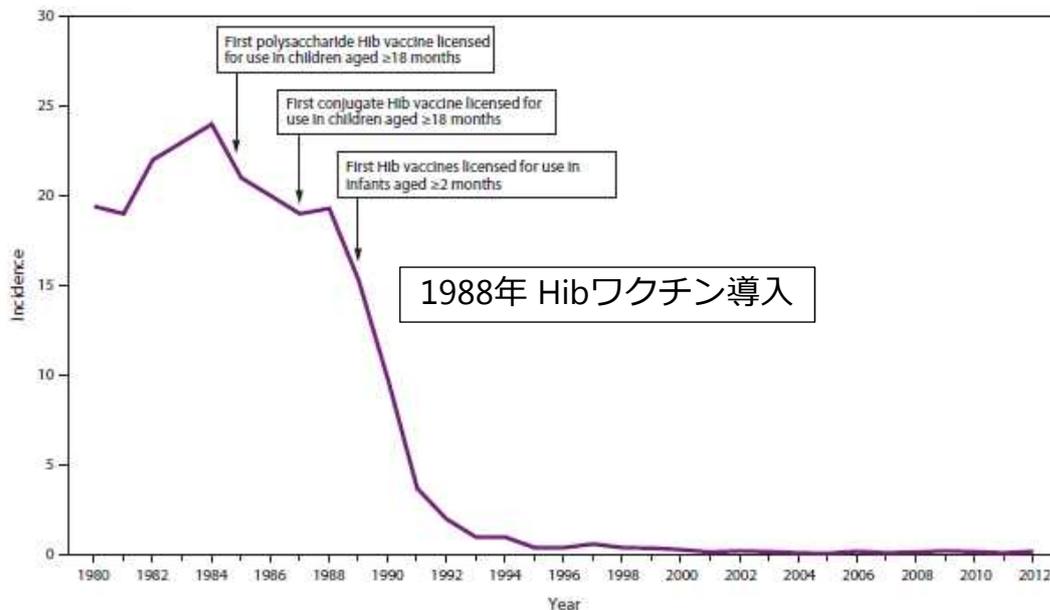
莢膜有り	莢膜なし
a,b,c,d,e,f	nontypable
	

小児の細菌性髄膜炎の主な原因微生物



米国小児における 侵襲性Hib感染症とワクチン

5歳未満小児における侵襲性Hib感染症
(10万人対罹患率)



MMWR. 2014;63(1) <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6301.pdf>

日本の小児侵襲性Hib感染症 ～ワクチン導入前後～

	2008-2010	2014	減少率 (%)
髄膜炎	7.71	0	100
非髄膜炎	5.15	0.50	90

5歳未満人口10万人あたりの罹患率

2008年12月
Hibワクチン販売開始
順次公費助成

2013年4月
定期接種化

Hibワクチン

種類 不活化ワクチン
(結合型：莢膜多糖体 + 破傷風トキソイド)
定期接種

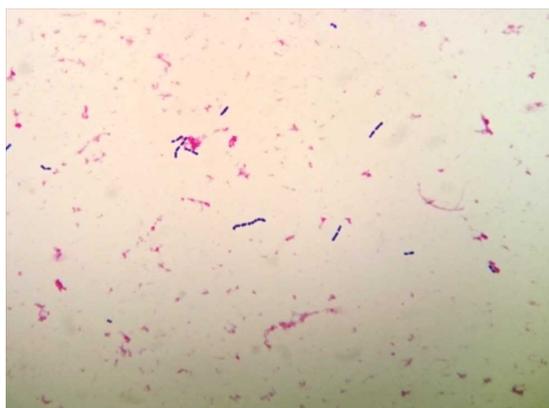
接種時期 生後2か月以降5歳未満
(接種開始時期により接種回数が異なる)

肺炎球菌

Streptococcus pneumoniae

微生物 グラム陽性双球菌

疾患 侵襲性感染症 (髄膜炎、菌血症など)
中耳炎
肺炎 など



グラム陽性双球菌

小児の侵襲性肺炎球菌感染症 ～ワクチン導入前後～

	2008-2010	2015	減少率 (%)
髄膜炎	2.81	0.9	68
非髄膜炎	22.18	11.3	49

5歳未満人口10万人あたりの罹患率

2010年2月
PCV7販売開始
順次公費助成

2013年
4月：定期接種化
11月：PCV13へ切替

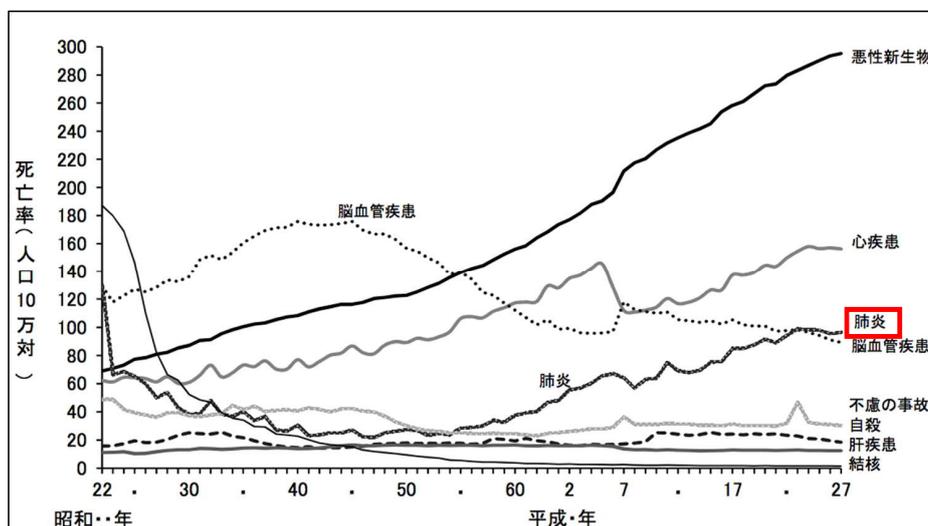
PCV : Pneumococcal Conjugate Vaccine 肺炎球菌結合型ワクチン

IASR. 2014;35:233-234

庵原・神谷班の報告より 厚生労働科学研究費補助金

成人の肺炎球菌感染症

肺炎：日本人の死因の第3位
死亡者の95%以上が高齢者（65歳以上）
原因の約1/4が肺炎球菌

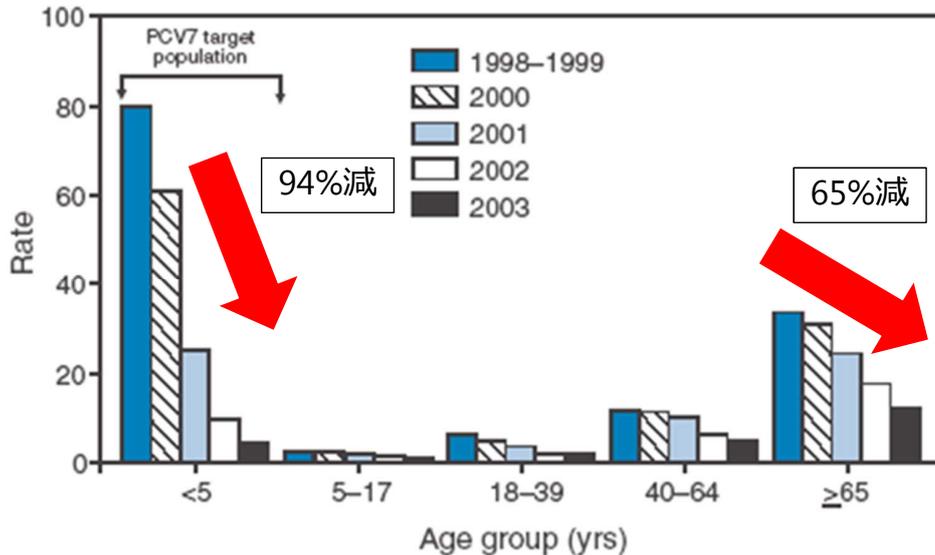


成人市中肺炎診療ガイドライン（日本呼吸器学会）

厚生労働省人口動態統計平成27年 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/dl/gaikyou27.pdf>

肺炎球菌ワクチンの間接効果 (集団免疫 Herd Immunity)

米国におけるPCV7導入後の
ワクチン株による侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率 (人口10万人対)



($p < 0.05$, 1998-1999 vs 2003)

MMWR. 2005;54(36):893

肺炎球菌ワクチン

13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13)

種類	不活化ワクチン (結合型：莢膜多糖体 + CRM ₁₉₇ *) 定期接種 (小児)
接種対象者	生後2か月以降6歳未満 (接種開始時期により接種回数が異なる)

23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPSV23)

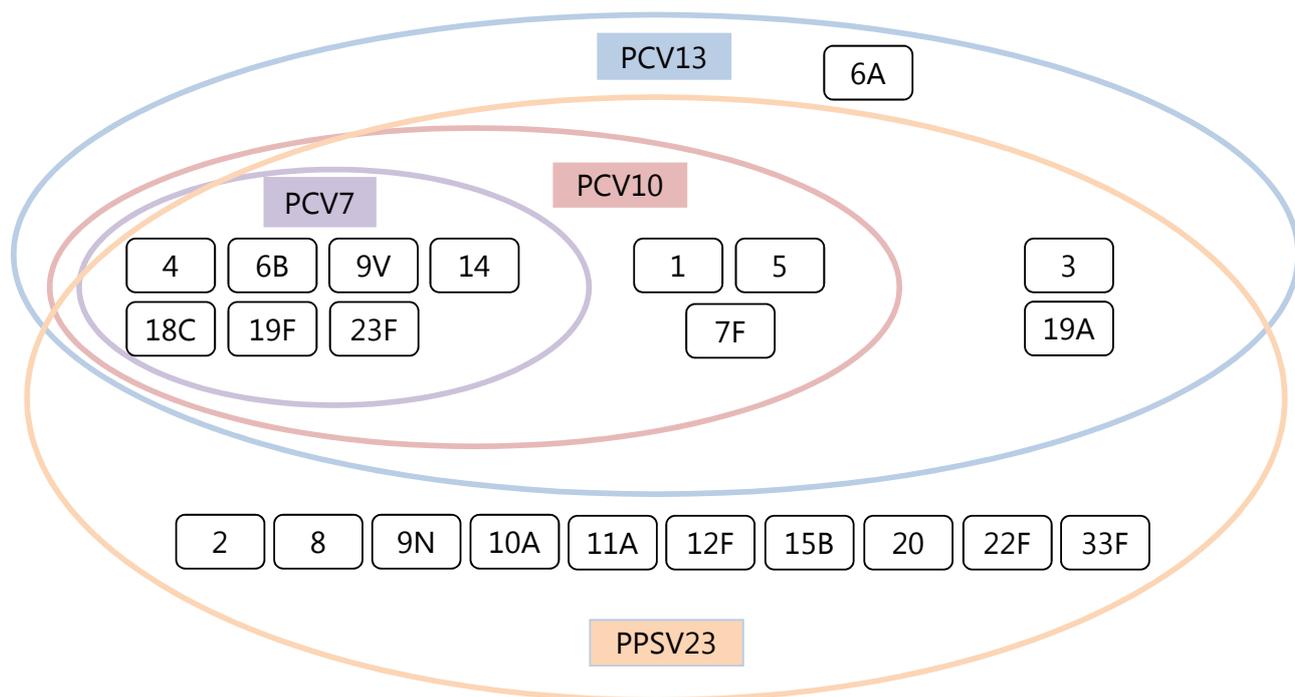
種類	不活化ワクチン (莢膜多糖体) 定期接種 (高齢者)
接種対象者	脾臓摘出患者(保険適応) 肺炎球菌感染症のリスク者**

*Cross-Reactive Material：ジフテリア毒素由来蛋白

**鎌状赤血球疾患あるいはその他の原因で脾機能不全である患者、心・呼吸器の慢性疾患・腎不全・肝機能障害・糖尿病・慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者、高齢者、免疫抑制作用を有する治療が予定されているもので治療開始まで少なくとも14日以上の余裕のある患者

PPSV：Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン

各肺炎球菌ワクチンがカバーする血清型



DPT-IPV (4種混合)

D	ジフテリア
P	百日咳
T	破傷風
IPV	ポリオ

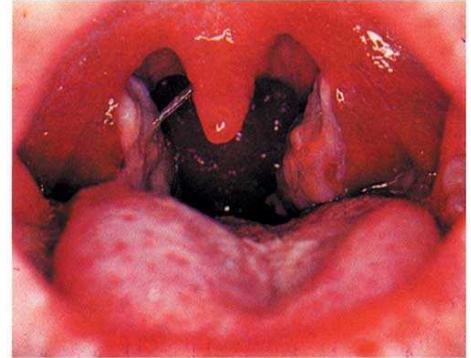
ジフテリア Diphtheria

*Corynebacterium diphtheriae*による上気道粘膜疾患

毒素産生

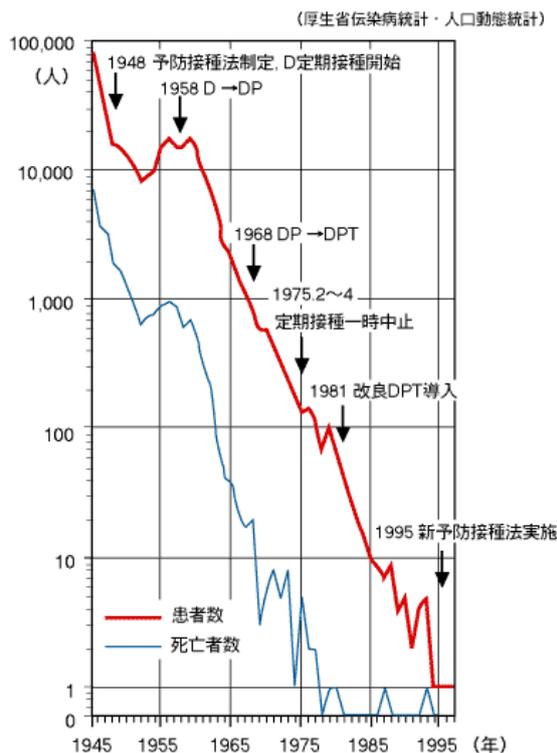


昏睡・心筋炎（致命率5～10%）



<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansenohanashi/411-diphtheria-intro.html>

ジフテリア：疫学



日本における最後の発生：1999年

旧ソ連政権崩壊による
ワクチン供給不足



1990年代にジフテリア流行

図1. ジフテリア届出患者数および死亡者数の推移、1945～1997年

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansenohanashi/411-diphtheria-intro.html>

ポリオ（急性灰白髄炎） Poliomyelitis

ポリオウイルス（エンテロウイルス属）

不顕性感染95%

急性弛緩性麻痺 ⇒ 呼吸筋麻痺



エジプト文明の石板にも
ポリオの描写



人工呼吸器“鉄の肺”



下肢の変形

<http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Historyofpolio.aspx>
<http://phil.cdc.gov/phil/>

日本におけるポリオ：疫学

図2 日本のポリオ症例数の推移（1947年～）



2012年9月
不活化ポリオワクチン
定期接種化

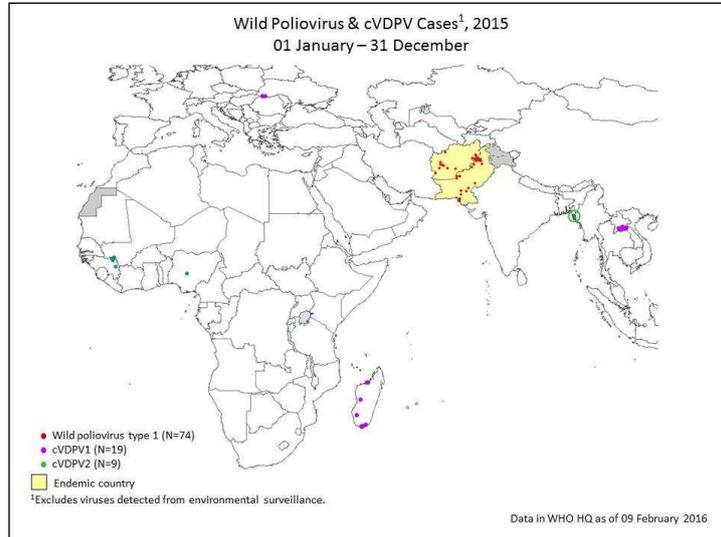
ポリオワクチンに関するファクトシート

<http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybl.pdf>

世界におけるポリオ Global Polio Eradication

1988年：WHOによる世界ポリオ根絶計画

2016年：流行国はアフガニスタン・パキスタン



cVDPV: Circulating Vaccine-Derived Poliovirus ワクチン由来ポリオウイルス
<http://www.polioeradication.org/>

百日咳 Pertussis

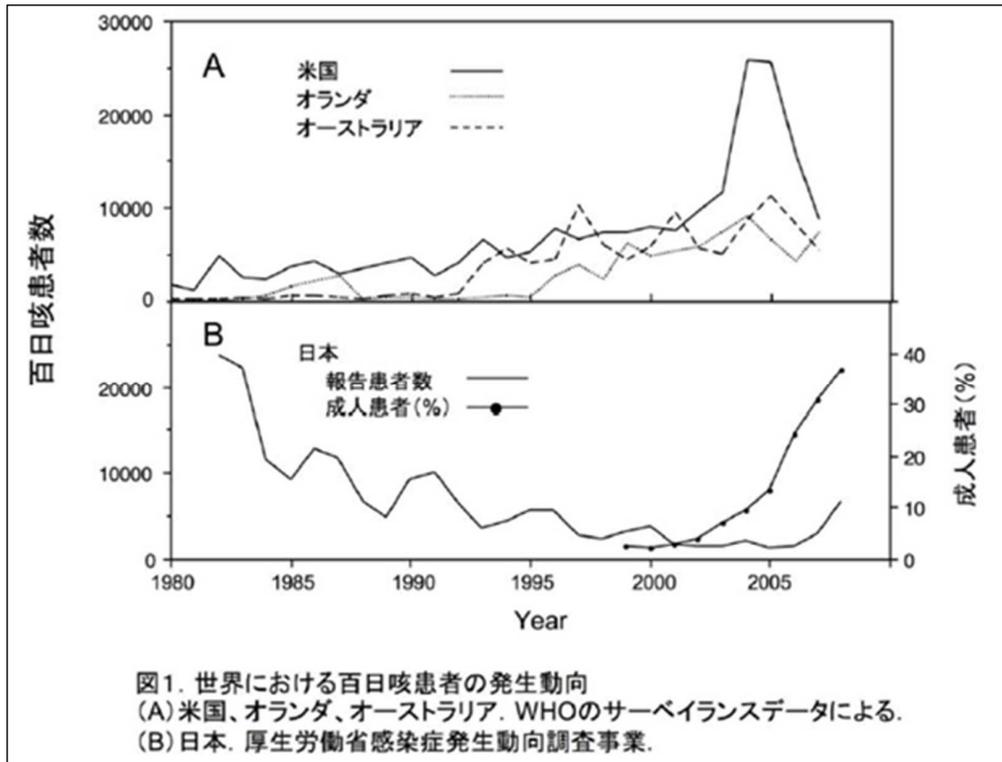
主に百日咳菌 *Bordetella pertussis*による感染

カタル期 ⇒ 痙咳期 ⇒ 回復期

長期間持続する発作性咳嗽

新生児～早期乳児：無呼吸発作・肺炎・脳症

百日咳：疫学



百日せきワクチンに関するファクトシート
<http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000byfg.pdf>

破傷風 Tetanus

芽胞を形成し土壌などに存在する
 破傷風菌 *Clostridium tetani*が
 傷口から侵入



神経毒：筋肉の痙縮



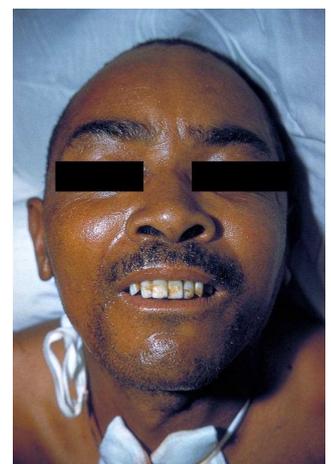
芽胞を形成した *C. tetani*



新生児破傷風



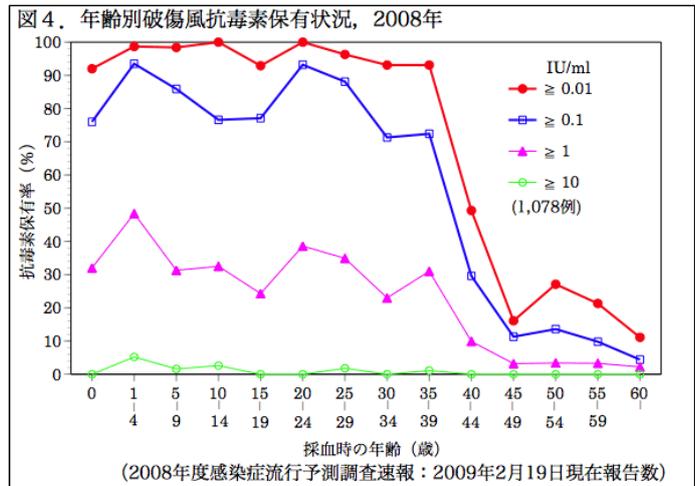
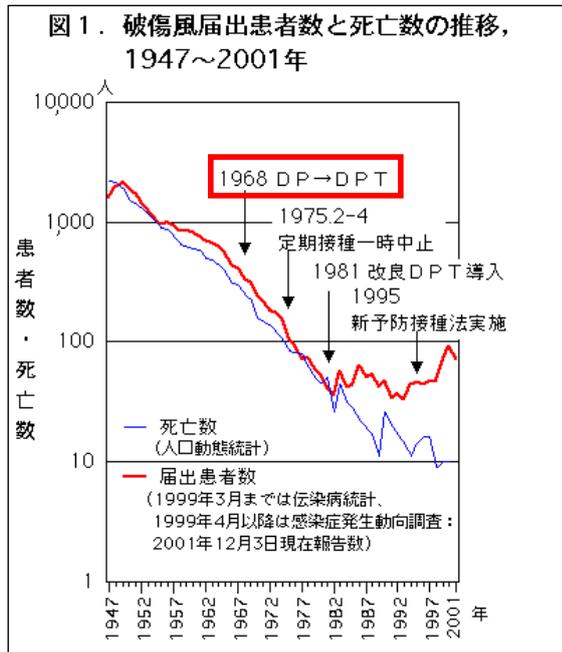
後弓反張



痙笑（開口障害）

<http://phil.cdc.gov/phil/>

破傷風：日本の疫学



報告数：約100人/年
(感染症法：5類全数把握疾患)
90%以上が40歳以上

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/23/263/tpc263-j.html>
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/349/tpc349-j.html>

外傷後の破傷風予防

ワクチン* 接種歴	清潔または小さな傷		左記以外の傷	
	トキソイド	TIG	トキソイド	TIG
3回未満 または不明	要	不要	要	要
3回以上	最後のワクチン*後 10年以上の場合 要	不要	最後のワクチン*後 5年以上の場合 要	不要

*ワクチン：破傷風含有ワクチン
TIG (Human Tetanus Immune Globulin)：抗破傷風ヒト免疫グロブリン

4種混合（DPT-IPV）ワクチン 2種混合（DT）ワクチン

4種混合（DPT-IPV）ワクチン

種類	不活化ワクチン D：ジフテリアトキソイド P：百日咳抗原 T：破傷風トキソイド IPV：不活化ポリオウイルス1～3型* 定期接種
対象年齢	生後3か月～90か月（7歳半）

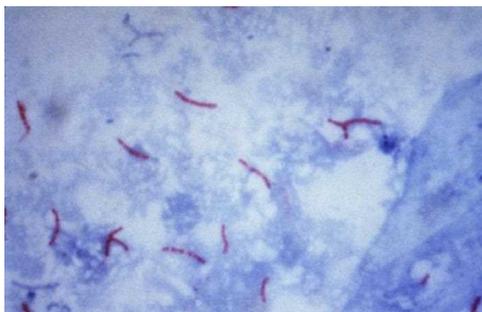
*Sabin株・Salk株両者の製剤がある

2種混合（DT）ワクチン

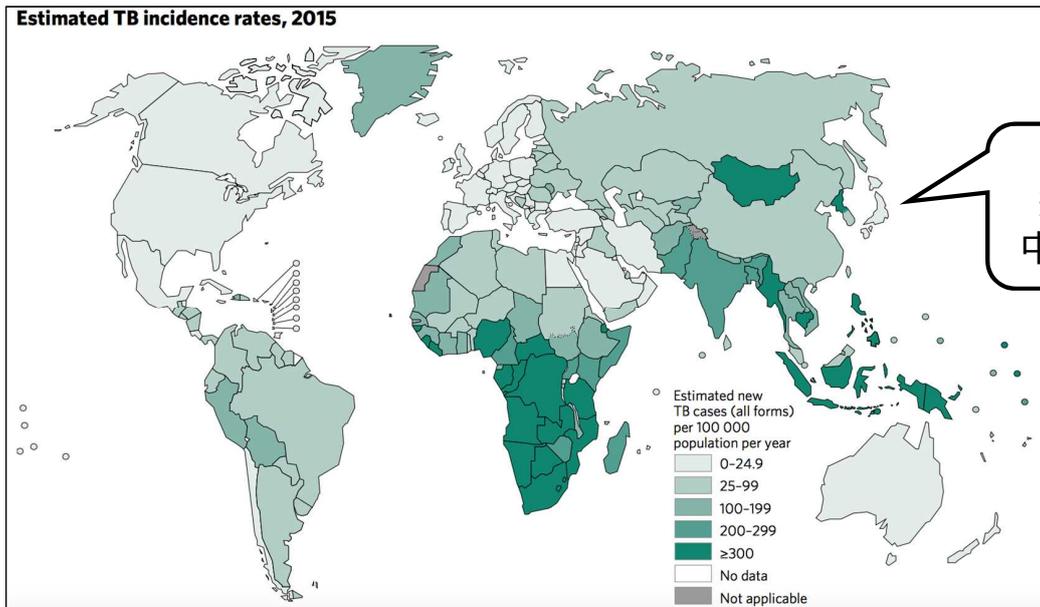
種類	不活化ワクチン D：ジフテリアトキソイド T：破傷風トキソイド 定期接種
対象年齢	11歳以上～13歳未満

結核

微生物	結核菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
疾患	肺結核 肺外結核（粟粒結核、結核性髄膜炎など）
感染経路	空気感染



結核：疫学



日本は
結核の
中蔓延国

日本

世界

感染者	約2万人/年	約900万人/年
死者	約2000人/年	約200万人/年

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2016

CDC(Center for Disease Control and Prevention) <http://www.cdc.gov/tb/>
公益財団法人結核予防会結核研究所 <http://www.jata.or.jp/>

BCGワクチン (Bacille Calmette-Guérin)

種類	生ワクチン (<i>Mycobacterium bovis</i> Tokyo 172株) 定期接種
接種方法	皮内接種 (管針法)
対象時期	1歳未満 (標準的な接種時期：生後5～8か月)
疾患予防効果	全体としての発病を約1/4に抑える 小児の粟粒結核・結核性髄膜炎：80%前後 効果は10-15年持続

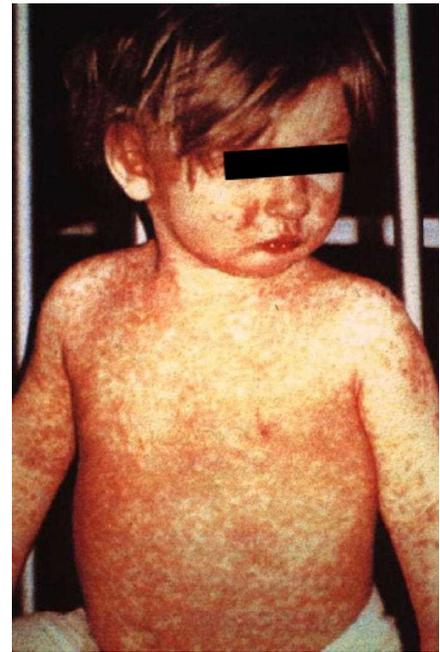
麻疹（はしか） Measles

麻疹ウイルス

発熱・カタル症状・発疹

脳炎・肺炎

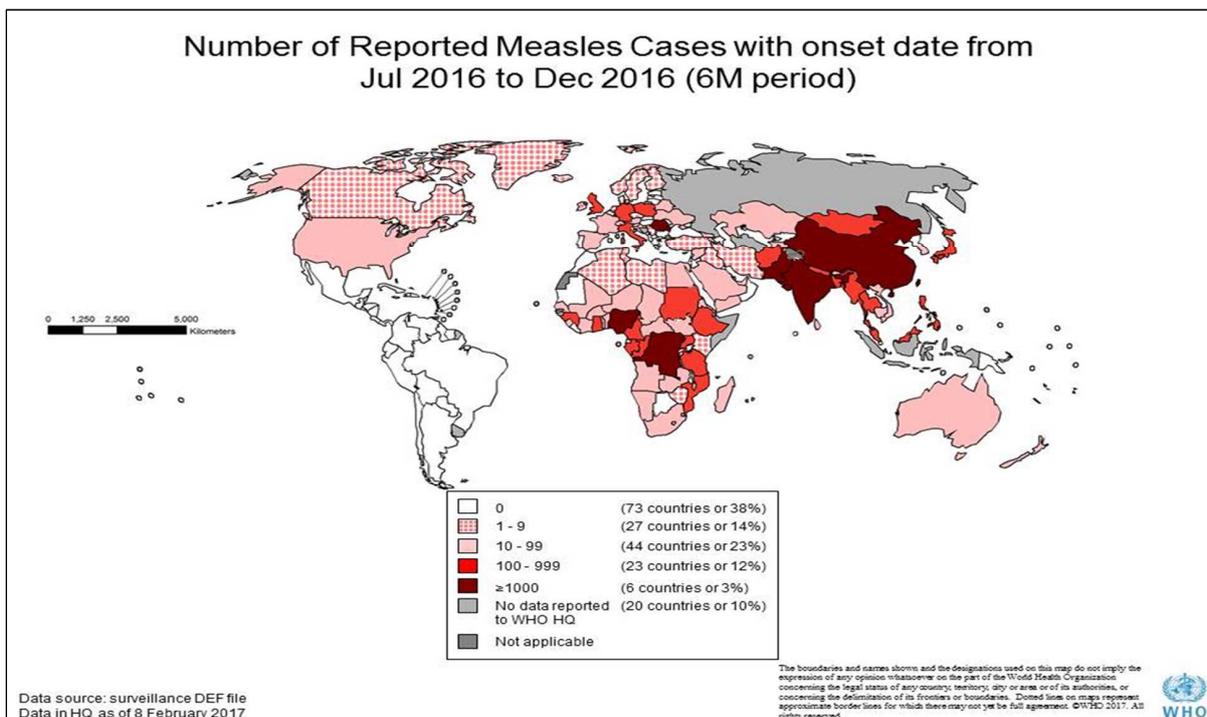
亜急性硬化性全脳炎（SSPE）



Koplik斑

SSPE: Subacute Sclerosing Panencephalitis
<http://phil.cdc.gov/phil/>

麻疹：世界の疫学

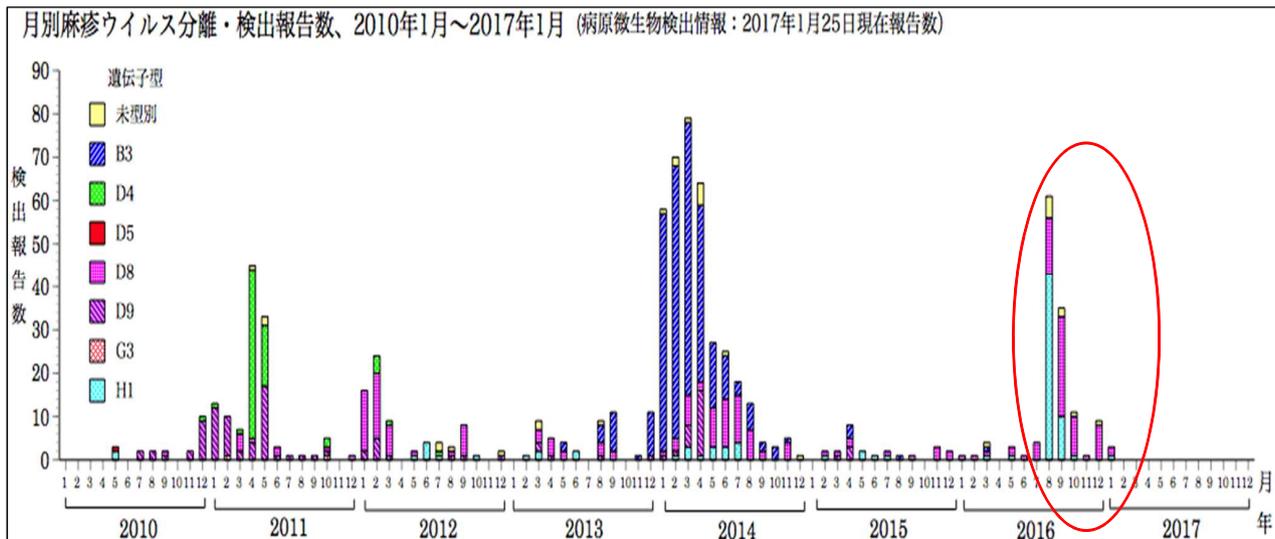


【WHOの掲げる目標】

2015年までに、死者を2000年の5%以下に減少させる

2020年までに、少なくとも5つの地域で麻疹・風疹を排除する

麻疹：日本の疫学



1978年
定期接種開始
2006年
Ⅱ期接種開始

2015年3月
麻疹排除認定

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/657-disease-based/ma/measles/idsc/iasr-topic/5548-tpc422-j.html>

風疹（三日はしか） Rubella

風疹ウイルス
発熱、発疹

妊婦が感染

⇒ 先天性風疹症候群 CRS

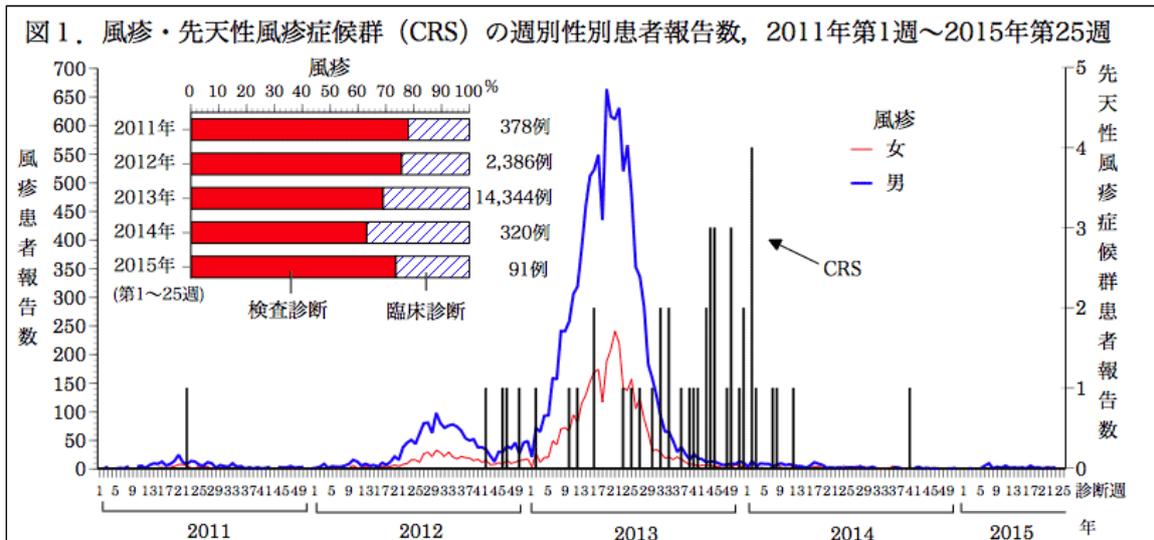
- 白内障
- 難聴
- 先天性心疾患



白内障

CRS: Congenital Rubella Syndrome
<http://phil.cdc.gov/phil/>

風疹、CRS：日本の疫学



疾患	報告数	期間
風疹	17,519 (男13,305, 女4,214)	2011年～2015年第25週
CRS	45	2012年第42週～2014年第40週

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/rubella-iasrtpc/5803-tpc425-j.html>

MR（麻しん・風しん）ワクチン

種類	生ワクチン 定期接種
対象時期	I期：1歳以上2歳未満 II期：5歳以上7歳未満 (小学校入学の1年前)

水痘（みずぼうそう） Varicella

水痘・帯状疱疹ウイルス

VZV: Varicella-Zoster Virus

発疹（水疱）⇒痂皮化

妊婦

⇒ 肺炎 10-20%

免疫不全者が罹患

⇒ 肺炎・脳炎

出血性水痘

播種性帯状疱疹

集団免疫が大切！
(Herd Immunity)



水痘



帯状疱疹

<http://phil.cdc.gov/phil/>

水痘

【合併症】

- 皮膚病変の二次性細菌細菌感染症や肺炎
- 中枢神経関連(髄膜脳炎、小脳失調、Reye症候群)
- 入院率: 2-3/10000例、死亡率:1/60000例

【ハイリスク】

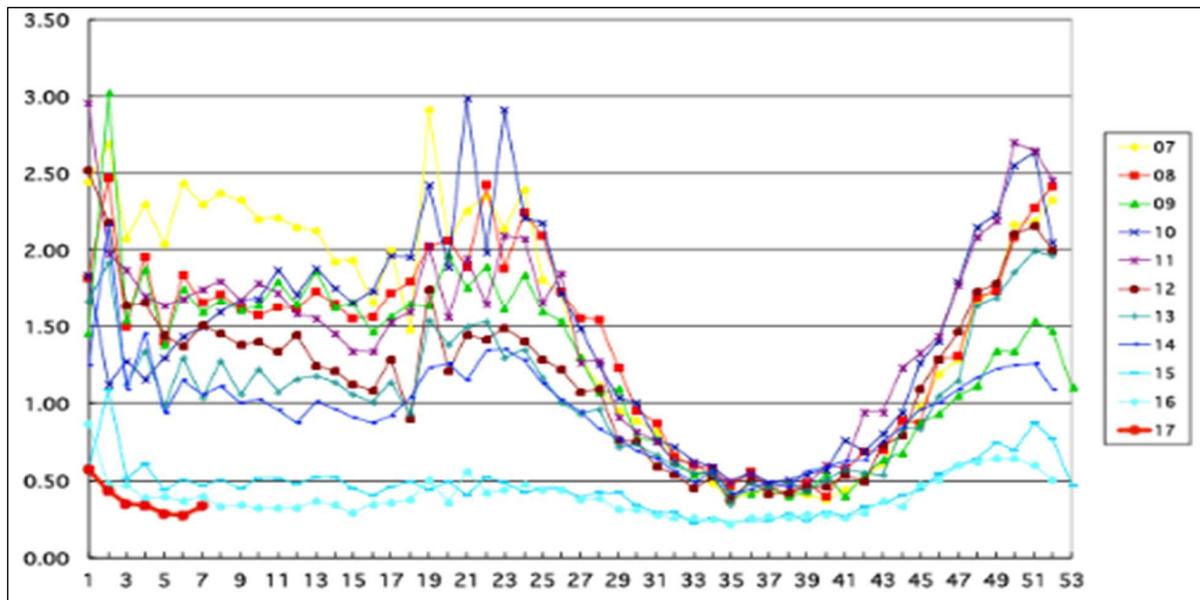
- 妊婦：肺炎 10-20%
 - 胎児の四肢異常
 - 分娩直前後での新生児重症水痘感染症
- 免疫不全者→播種性水痘、死亡率高い

集団免疫が大切！
(Herd Immunity)

【病院での発症】

- 流行
- 病棟閉鎖⇒医療費の増大

水痘：日本の疫学



定点あたり報告数

2014年10月
定期接種化

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1648-05varicella.html>

水痘ワクチン

種類	生ワクチン 定期接種
対象時期	生後12～36か月
推奨 接種時期	1回目：生後12～15か月 2回目：1回目から3か月以降 (標準的には6～12か月後以降)

届出の対象となるVPDs

疾患名	届出時期
侵襲性インフルエンザ菌感染症	7日以内
侵襲性肺炎球菌感染症	7日以内
水痘（入院例に限る）	7日以内
先天性風疹症候群	7日以内
風しん	出来るだけ早く
麻しん	直ちに

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html

ムンプス（おたふくかぜ） Mumps

ムンプスウイルス

唾液腺（耳下腺）腫脹

【合併症】

髄膜炎

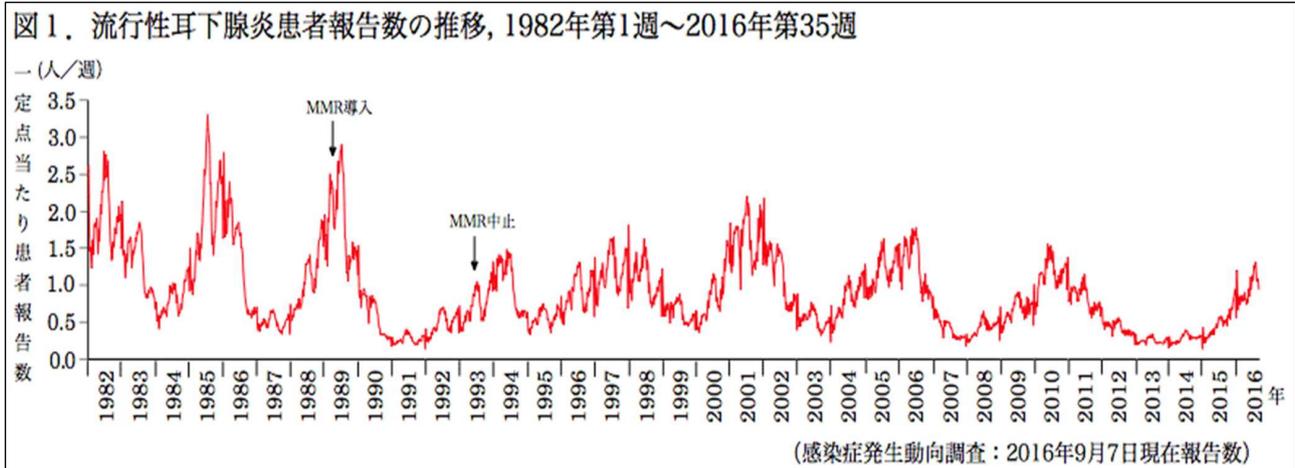
難聴

睇炎

精巣炎・卵巣炎



おたふくかぜ：日本の疫学



IASR. 2013;34:219-220

合併症	自然感染(%) [*]		ワクチン感染 (203万)
	Mean	Range	
耳下腺腫脹	97	83-100	1-3% [*]
中枢神経合併症			
脳炎	0.5	<1-2	0.0004% ^{***}
無菌性髄膜炎	5	<1-17	0.008%,0.1-0.01% ^{***}
難聴	2	<1-7	0.000001%
ADEM			0.0000005%
睾丸炎	13	1-31	0.000005%
卵巣炎	4	<1-17	
膵炎	4	<1-27	
心筋炎	6	1-15	
その他			ITP:1例,HPS : 1例

Plotkin SA:Mumps vaccine.In: Vaccine 6th edition^{*}

Nagai T et al:Vaccine 25:2742-2747,2007^{**}

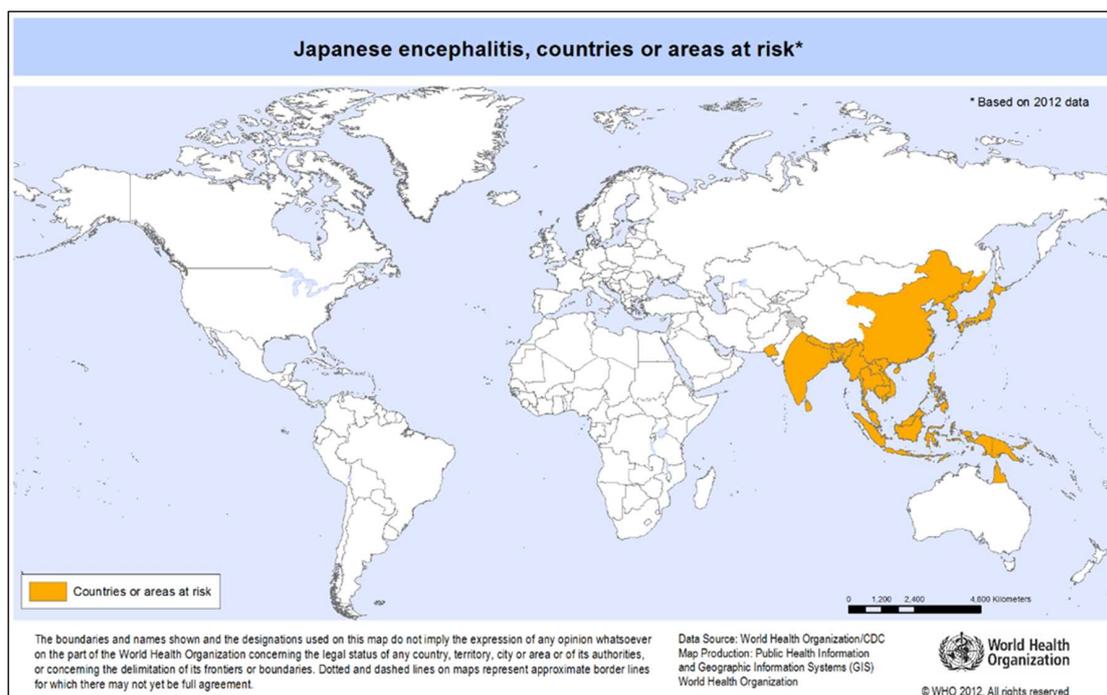
庵原ら：臨床と微生物 32:481 -484,2005^{***}

おたふくかぜワクチン

種類	生ワクチン 任意接種
推奨接種時期	1回目：1歳以上2歳未満 2回目：5歳以上7歳未満 (小学校入学の1年前)

おたふくかぜワクチンに関するファクトシート
<http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybc.pdf>

日本脳炎：世界の疫学



アジアを中心に年間約7万人発症、1～2万人死亡と推定

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/map-tb.png?ua=1>

日本脳炎 Japanese Encephalitis

日本脳炎ウイルス

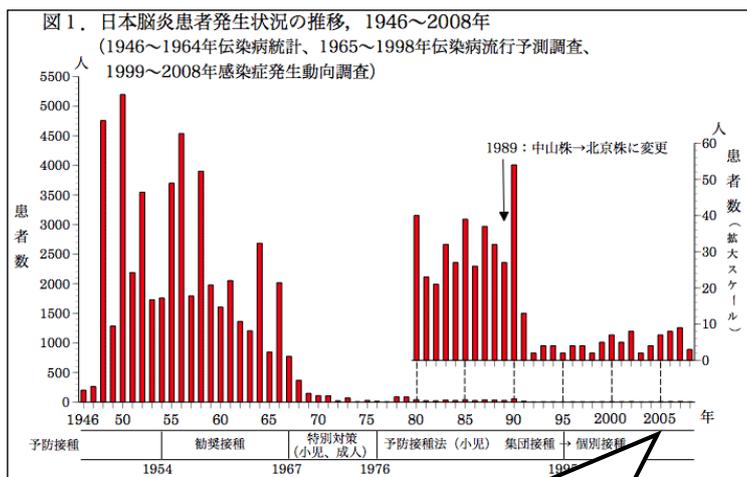
イエカが媒介（ヒト-ヒト感染なし）
ブタまたは水鳥を介する

不顕性感染が多い

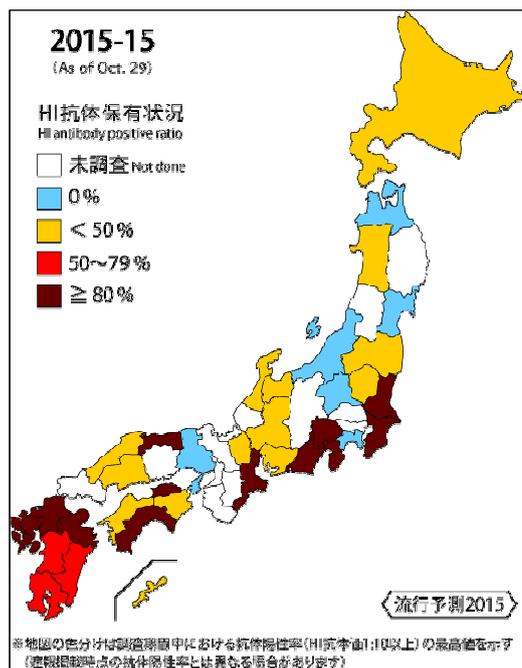
脳炎：死亡率30%、後遺症30-50%

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs386/en/>

日本脳炎： 日本の疫学とブタの抗体保有状況



2005年5月
定期接種の積極的勧奨の差し控え
2010年4月再開



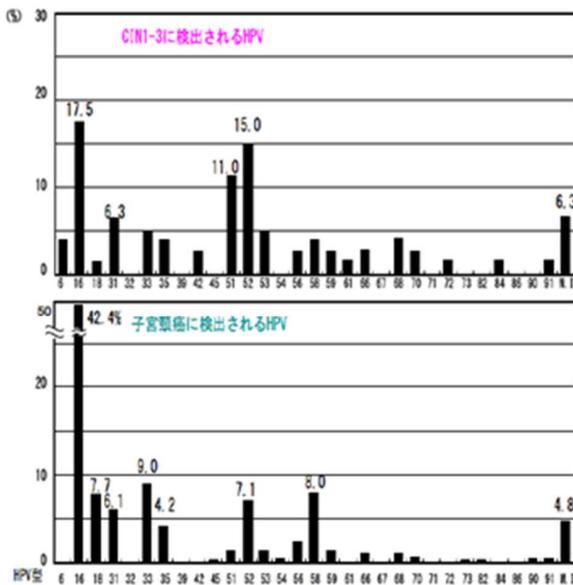
日本脳炎ワクチン

種類 不活化ワクチン
(乾燥細胞培養ワクチン)
定期接種

定期接種 生後6か月以上
対象時期 (標準的には3歳以上から接種)

ヒトパピローマウイルス HPV : Human Papilloma Virus

子宮頸癌 : 年間発症約1万人、死亡約2700人



リスク	疾患	遺伝子型
高	子宮頸癌	16, 18
低	尖圭コンジローマ	6, 11

有効性
 - 血清抗体価上昇97.5%、HPV16・18型の感染予防 94.4%
 - HPV16・18型による前がん病変、上皮内がんの予防90%以上

図 12 日本の CIN 患者と子宮頸がん患者に検出される HPV 遺伝子型分布 (20, 21)

HPVワクチン

	サーバリックス®	ガーダシル®
種類	不活化ワクチン (L1蛋白：ウイルス様粒子) 定期接種	
定期接種の対象	小学校6年生～高校1年生の女性	
接種可能年齢	10歳以上	9歳以上
遺伝子型	16, 18	6, 11, 16, 18
発売開始 (日本)	2009年12月	2011年8月

ワクチンとの因果関係を否定できない
持続的な疼痛



積極的な勧奨の差し控え：2013年6月14日

インフルエンザ Influenza

インフルエンザウイルス

急性の発熱・鼻汁・咳嗽・関節痛・筋肉痛

合併症：肺炎、脳症

抗原不連続変異 Antigenic Shift ⇒ パンデミック (世界的流行)

年	型	通称	死者
1918-1919	A/H1N1	スペイン風邪	世界：約5000万人 日本：約40万人
1957	A/H2N2	アジア風邪	
1968	A/H3N2	香港風邪	
2009	A/H1N1pdm2009		日本：約200人

インフルエンザワクチン

種類	不活化ワクチン (HA：赤血球凝集素) 任意接種（一部定期接種）
株	毎年流行株を予測 2015-16シーズンから4価
定期接種の 対象時期	65歳以上 または60歳以上65歳未満で基礎疾患*ある者

*心臓、腎臓、呼吸器の機能に自己の身の周りの日常生活活動が極度に制限される程度の障害や
ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害がある

年齢	1回接種量	接種回数
6か月未満	接種対象外	
6か月以上 3歳未満	0.25mL	2～4週あけて 2回
3歳以上 13歳未満	0.5mL	1回
13歳以上		

Take Home Message

VPDsについて
疾患概念だけでなく
歴史・疫学（ワクチン前後）を知る