

## 特集

# 本邦における小児用ワクチン — この 10 年で急速に改善したワクチンギャップ —

西村直子\*

## 内容紹介

2008年にインフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチンが市販されて以降、接種可能なワクチンの種類が増え、さらにいくつかの任意接種ワクチンが定期接種化されたことにより、ワクチンギャップは急速に改善した。

Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン(Pneumococcal conjugate vaccine : PCV)の導入により小児細菌性髄膜炎は激減したものの、無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症の出現やPCV非含有血清型による肺炎球菌感染症の増加が懸念されている。本邦で開発された水痘ワクチンは、1987年に任意接種として接種が開始され、2014年によりやく定期接種化された。2回接種法の導入により水痘患者数は減少しているが、今後は2回のワクチン接種歴のない児へのキャッチアップ接種が必要である。

## はじめに

本邦は無菌体百日咳ワクチン、水痘ワクチンなどを世界に先駆けて開発してきたが、1990年代に入って予防接種による健康被害が社会問題となり、国内のワクチン開発が停滞するとともに、海

外の新規ワクチンの導入が大きく遅れることとなった。その結果、先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない、いわゆるワクチンギャップが生じたのである。

2013年4月、ワクチンギャップの問題の解消や、予防接種施策を総合的かつ継続的に評価・検討する仕組みの構築等のため、予防接種制度について幅広い見直しを行う必要があるとして予防接種法の改正が実施された。これにより、Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンの定期接種化が実現した。さらに、2014年10月に水痘ワクチンの2回接種、2016年10月にすべての0歳児に対するB型肝炎ワクチン、2020年10月にはロタウイルスワクチンが定期接種となり、小児に推奨されるワクチンの中で、まだ任意接種で残っているのはムンプスワクチン、インフルエンザワクチンとなった。

本稿では、最近10年間に新たに定期接種対象疾病となったHib感染症、小児の肺炎球菌感染症、水痘について、江南厚生病院こども医療センター(以下、当センターと略す)の成績を示し、定期接種化後の現状と課題を概説する。

## I. Hib 感染症

インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae* : Hi)はヘモフィルス属のグラム陰性桿菌であり、莢膜の有無により莢膜型と無莢膜型(nontypable : NT)に分けられている。莢膜型は多糖体の抗原性によりa~fの6種類の型に分類され、髄膜炎、

— Key words —

Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン、侵襲性感染症、水痘ワクチン、水痘

\* Naoko Nishimura : 江南厚生病院こども医療センター

喉頭蓋炎、関節炎などの侵襲性感染症の多くがb型によるものである。米国では、5歳未満の小児を中心に年間20,000例(10万人当たり40~50例)の侵襲性Hi感染症が発生していたが、1980年代後半にHibワクチンが導入され、侵襲性Hi感染症罹患率が99%減少したと報告されている<sup>1)</sup>。本邦では、2008年にHibワクチンが任意接種ワクチンとして認められ、2013年には予防接種法で定められた定期接種ワクチンとなった。その後、Hib感染症の減少が報告されている。10道県を対象としたアクティブサーベイランスによると<sup>2)</sup>、5歳未満小児の人口10万人当たりの侵襲性Hi感染症罹患率は、2008~2012年と比較して2013~2017年は93%減少し、2014年以降はHibによる侵襲性Hi感染症の患者は報告されなかった。一方、近年はNTHiや非b型株による侵襲性Hi感染症の報告が散見されるようになってきている<sup>2,3)</sup>。

2016年の当センター小児科において分離されたHi株(n=318)の莢膜血清型は、NTが311株(97.8%)と大部分を占め、b型は1株(0.3%)であった<sup>4)</sup>。過去3回の調査成績において、b型の分離率は2016年が最も低く(1999年6.7%、2005年14.5%、2009年3.3%)、Hibワクチン定期接種化の影響が示唆された。最近13年間(2008年1月~2020年12月)の侵襲性Hi感染症は18例であった(図1)<sup>5)</sup>。2008~2010年に髄膜炎が6例、非髄膜炎が7例みられたが、2011年以降の10年間で髄膜炎が1例、非髄膜炎が4例と減少している。また、2008~2010年は全例がHibであったが、2011年以降は全例がNTHiであり、侵襲性Hi感染症の減少と莢膜血清型の変化を認めた。今後、Hibワクチン接種歴のある児が侵襲性Hi感染症に罹患した際には、分離株の莢膜血清型を確認することが重要と思われる。

## II. 小児の肺炎球菌感染症

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は90種以上の莢膜血清型を持つ連鎖球菌であり、呼吸器感染症、中耳炎、副鼻腔炎など小児感染症の代表的な起因菌のひとつである。上気道に感染後、時に細菌性髄膜炎、敗血症などの侵襲性肺炎球

菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)を引き起こす。小児用のPCVが普及後にIPDは減少しているが、Hib感染症ほどに激減という状況には至っていない。PCVはワクチンに含まれる血清型特異的に有効なワクチンであり、全血清型の肺炎球菌に効果が期待できるわけではない。

2000年に7価PCV(PCV7)が導入された米国では、2010年にPCV7から13価PCV(PCV13)へ変更された<sup>6)</sup>。PCV13含有血清型による小児IPDは90%減少したが、その後のPCV13非含有血清型によるIPDの増加が問題となっている。本邦では、2010年2月にPCV7が市販され、2013年4月に定期接種化、さらに同年11月にはPCV7からPCV13に変更された。PCV導入後に大幅に減少した小児IPDの罹患率は、PCV13非含有血清型によるIPD罹患が増加しているために、2017年は2008~2010年と比較し50%の減少にとどまった<sup>7)</sup>。

当センターにおける3回の調査成績において、PCV13関連血清型の分離率が2002年の83.9%、2008年の85.5%から2016~2017年の7.6%と大幅に低下しており、PCV13の普及による肺炎球菌の血清型置換を認めた<sup>8)</sup>。PCV定期接種化後も毎年1~4例のIPDが入院しており、髄膜炎例はなく全例が菌血症であった(図1)。2016~2017年の1年間に菌血症を呈したのは5例(1歳0か月~3歳2か月)で、全例にPCV13の1回以上の接種歴を認め、4例では3回以上接種されていた。分離株の莢膜血清型は、10A、22F、22F、24F、24Fであり、すべてPCV13非含有血清型であった<sup>9)</sup>。今後は含有する血清型を増やしたPCVや、血清型に関わらず全ての肺炎球菌に効果を示す新規ワクチンの開発が望まれる。

## III. 水痘

水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)の初感染像が水痘であり、一般に予後良好な疾患である。しかし、健常者においても少なからず入院例や合併症例が存在し、ハイリスクとされる者(免疫不全者、分娩前後に水痘を発症した母親から生まれた新生児など)では水痘が重症化

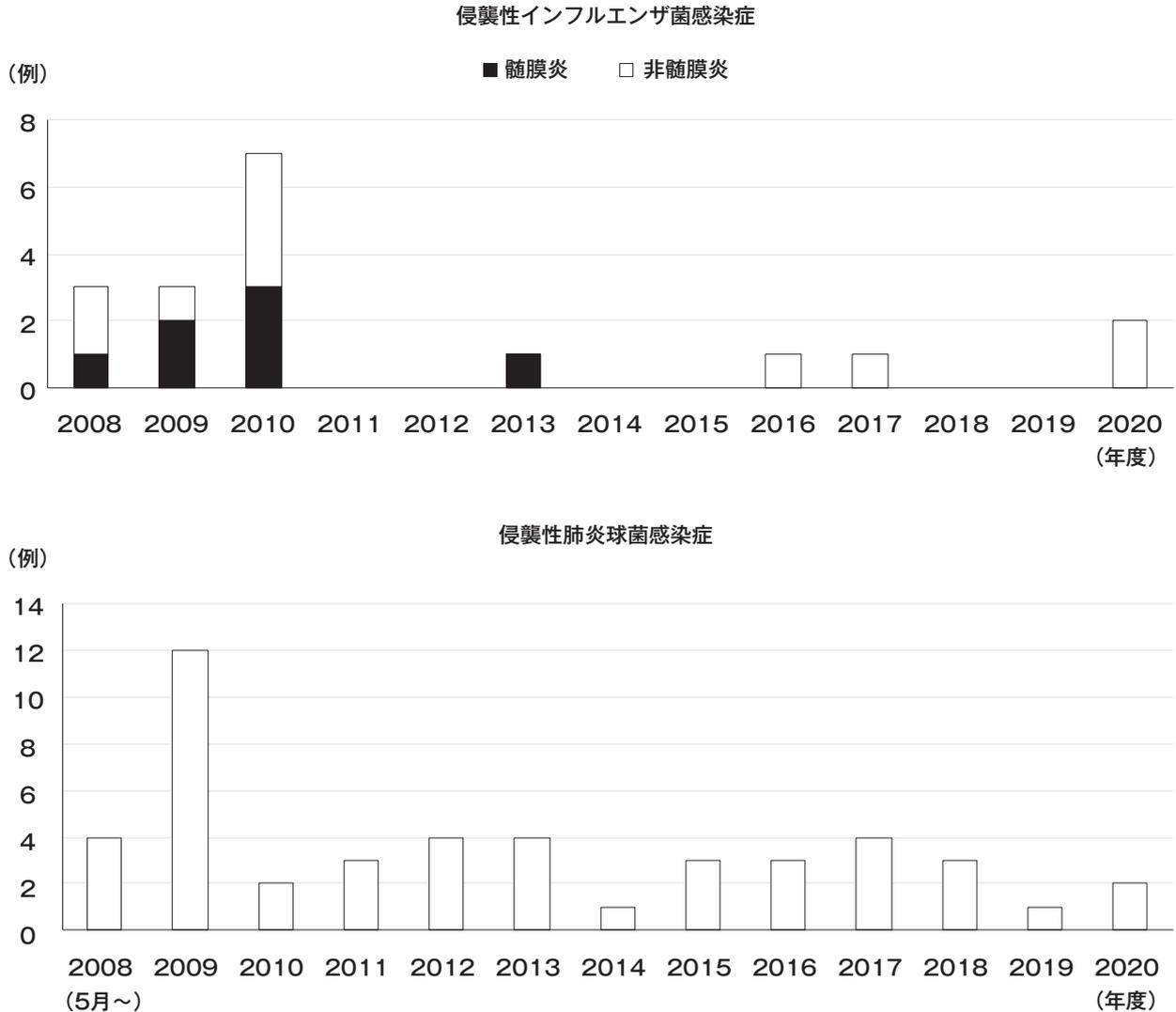


図1 江南厚生病院子ども医療センターにおける侵襲性感染症(2008~2020年)

Hib ワクチンと PCV は 2011 年から公費助成開始, 2013 年 4 月に定期接種となった。侵襲性 Hi 感染症(上段): 2008~2010 年は全例が Hib であったが, 2011 年以降は全例が NTHi である。IPD (下段): PCV 定期接種化後も毎年 1~4 例が入院しているが髄膜炎例はなく, 全例が菌血症であった。

(筆者作成)

して時には致命的になることもある。1974 年に高橋理明らによって開発された水痘ワクチン(Oka 株)は, 本邦では 1987 年 3 月より任意接種として小児に 1 回接種が開始された。接種率は 20%前後から徐々に向上したものの 50%程度にとどまり, 毎年流行をくり返していた<sup>10)</sup>。さらに, ワクチン接種者の 20~30%はワクチン接種後水痘(breakthrough varicella: BV)に罹患していた。米国では 1995 年に水痘ワクチンが導入され,

2006 年には BV を予防する目的で 2 回接種となった。ワクチン導入前と比べて水痘患者数は 97%減少と大きな効果をあげている<sup>11)</sup>。米国から遅れること約 20 年, 本邦でも 2014 年 10 月に水痘ワクチンが定期接種となり, 同時に 2 回接種法が導入された。当センターの成績<sup>12)</sup>では, 水痘ワクチン定期 2 回目接種後には 100%が抗体陽性となり, 良好な抗体産生が示された。また, Hattoriらの成績<sup>13)</sup>では, 水痘ワクチンの予防効果は 1

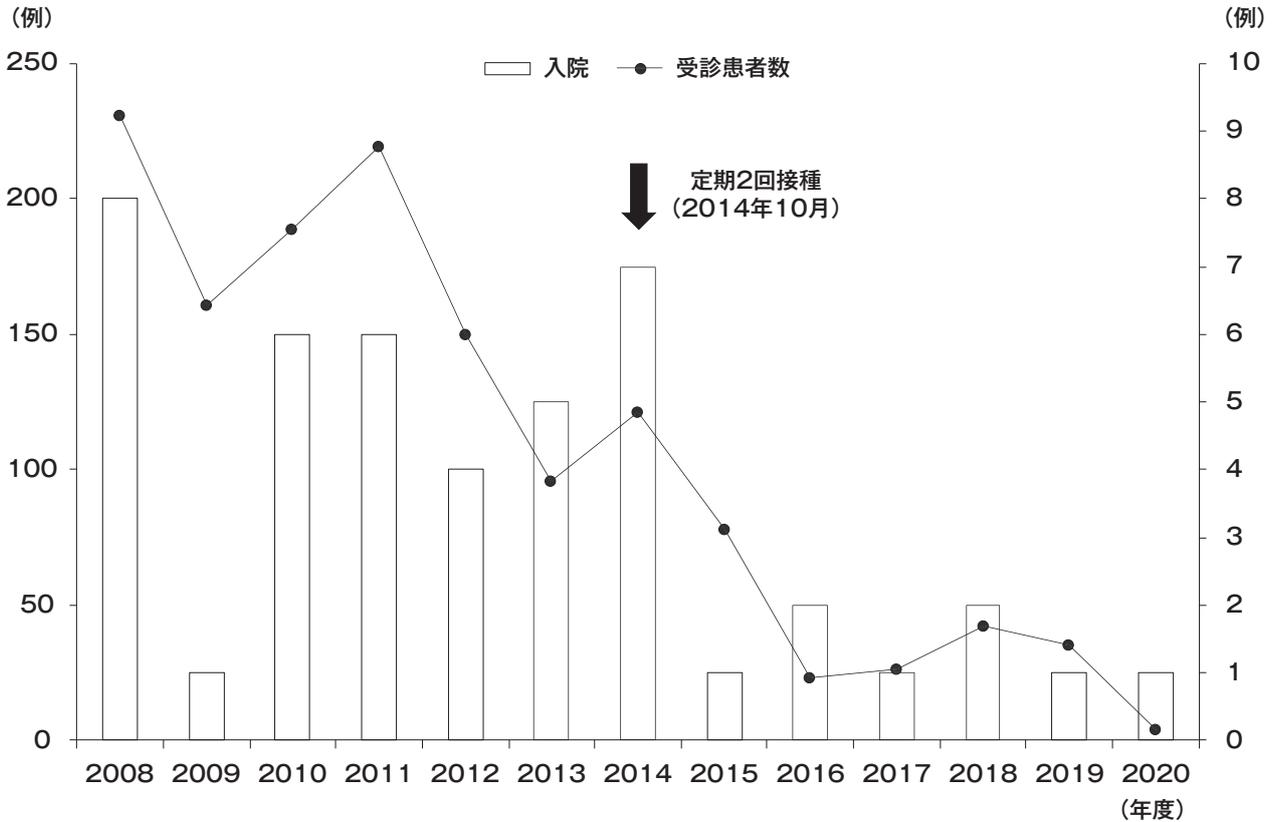


図2 江南厚生病院こども医療センターにおける水痘受診患者数・入院数(2008年4月～2021年3月)  
水痘ワクチン定期接種化後に水痘患者数・入院数は著しく減少している。

(筆者作成)

回接種で77%，2回接種で95%であり，定期接種化後の2回接種後罹患率は1回接種後罹患率の約1/4であった。これらの成績から，2回接種を確実に実施することが重要と思われる。

感染症発生動向調査によると，水痘小児科定点報告数は定期接種化直後の2015年から大きく減少し，2018年には17.9人/年，2000～2011年平均比で78.1%の減少率であった<sup>14)</sup>。特に0歳，1～4歳の報告数が大きく減少し，報告数全体に占める5歳未満の割合は2000～2011年の平均77%から2018年の34%に減少した。当センターでの2008～2020年度の水痘受診患者数・入院数を示す(図2)。定点報告数同様，定期接種化後に水痘患者数・入院数ともに大幅な減少を認めている。2015年度以降の6年間についてみると，BVが約半数を占め，2回接種の割合は14%であった。年

齢分布では，0～9歳の患者数が減少しているが，10～15歳に大きな変化はない。

水痘ワクチン定期接種化後の課題として，流行抑制に必要な90%台の高いワクチン接種率を維持するため，2回のワクチン接種歴のない児に対するキャッチアップ接種を進めることが重要である。定期接種の対象とならなかった児では，水痘ワクチン未接種または1回しか接種していない場合が多いと思われる。これらの児が十分な免疫を持たないまま青年・成人となりVZVに曝露され水痘を発症した場合，学校や職場で水痘のアウトブレイクが起こり得るし，特にワクチン未接種者では水痘の重症化が懸念される。成人の水痘は小児期の水痘よりも重いとされ，高率に肺炎を合併する。妊婦であれば胎児への先天性水痘症候群や重篤な新生児水痘を発生させる可能性もある。水

痘患者数が著しく減少したとはいえ VZV が排除されたわけではないので、水痘ワクチンのキャッチアップ接種は、個人防御と集団防御の両面から重要であると言える。

## おわりに

ワクチンが定期接種化された Hib 感染症、肺炎球菌感染症、水痘の 3 疾患について、現状と課題を当センターの成績を示しつつ概説した。本稿では述べなかったが、さらなるワクチンギャップの解消を目指して、ムンプスワクチンとインフルエンザワクチンの定期接種化の実現を期待したい。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Oliver SE, et al : *Haemophilus influenzae* type B. eds Hall E, et al : Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 14<sup>th</sup> ed, Public Health Foundation, Washington DC. 2021 ; 111-123.
- 2) Suga S, et al : A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *Vaccine* 2018 ; 36 : 5678-5684.
- 3) 武内 俊ほか：無莢膜型インフルエンザ菌による髄膜炎の 4 歳健常児例. *小児感染免疫* 2015 ; 27 : 17-22.
- 4) 及川加奈ほか：2016 年に当院小児科において分離された *Haemophilus influenzae* の莢膜血清型と薬剤感受性—過去 3 回の調査との比較—. *医学検査* 2018 ; 67 : 430-436.
- 5) 野口智靖ほか：2016 年のインフルエンザ菌分離小児の臨床像と分離株の莢膜血清型. *小児科* 2019 ; 60 : 1419-2424.
- 6) Gierke R, et al : Pneumococcal disease. eds Hall E, et al : Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 14<sup>th</sup> ed, Public Health Foundation, Washington DC. 2021 ; 255-274.
- 7) 菅 秀ほか：13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の現状. *病原微生物検出情報* 2018 ; 39 : 112-114.
- 8) 魚住佑樹ほか：2016 年 8 月からの 1 年間に小児から分離された肺炎球菌の莢膜血清型—過去 2 回の調査成績との比較—. *医学検査* 2019 ; 68 : 731-736.
- 9) 福田悠人ほか：2016 年 8 月～2017 年 6 月の 1 年間に肺炎球菌が分離された小児例の検討と分離株の抗菌薬感受性. *小児科* 2020 ; 61 : 1334-1340.
- 10) Ozaki T, et al : Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine* 2016 ; 34 : 3427-3433.
- 11) Lopez A, et al : Varicella. eds Hall E, et al : Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 14<sup>th</sup> ed, Public Health Foundation, Washington DC. 2021 ; 329-348.
- 12) 尾崎隆男ほか：水痘ワクチン定期 2 回接種の抗体産生. *日本小児科学会雑誌* 2017 ; 121 : 1523-1527.
- 13) Hattori F, et al : Evaluating the effectiveness of the universal immunization program against varicella in Japanese children. *Vaccine* 2017 ; 35 : 4936-4941.
- 14) 国立感染症研究所：水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化～感染症発生動向調査より・2019 年第 37 週時点～. 2021 年 10 月 10 日閲覧. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/9159-varicella-20191016.html>