

インフルエンザ b 型ワクチンと 7 価肺炎球菌ワクチンの効果

横須賀共済病院小児科

番場 正博

はじめに

インフルエンザ菌 type b (Hib と略します) および肺炎球菌は、小児の重篤な感染症、特に新生児期以後の細菌性髄膜炎をはじめとする重症感染症の原因菌として重要です。近年では薬剤に対する耐性化が進み、後遺症を残すことも多く、その治療に難渋することもまれではありません。この両菌は、菌体表面に莢膜多糖体 polysaccharide を有し、これが毒力と感染防御に関係しています。ポリサッカライドに対する免疫応答性は、乳幼児、特に 18 ヶ月までの乳児には不良であるため、これらのポリサッカライドを蛋白と結合させ、乳幼児に対しても免疫原性を高めた conjugate ワクチンが開発されました。本日はわが国で行われたインフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチンと略します) の治験の結果を中心に、2 つの細菌に対する conjugate ワクチンの効果についてお話させていただきます。

海外における Hib ワクチン導入の現状

インフルエンザ菌は、ヒト上気道に常在するグラム陰性桿菌で、莢膜の有無と抗原性によって分類され、莢膜を有する型では b 型菌がもっとも病原性が強く、95% の侵襲性疾患の原因菌とされ、そのまた 95% が 5 歳未満に起こるとされます。Hib の侵入部位は鼻咽喉で、健康な主として小児の鼻咽喉で保菌され、特に施設通所の小児では保菌率 25% 位とされ、容易に伝播します。

米国をはじめ海外の多くの国ではすでにワクチンの導入がすすみ、これらの細菌による重症感染症の制圧が可能となってきています。Hib conjugate ワクチンは現在アジア、アフリカを含む 100 カ国以上で導入され、WHO の推奨により 94 カ国で定期接種に組み込まれています。米国においては 1987 年に conjugate ワクチンが認可されて以来、Hib 感染症の罹患率が導入前の 100 分の 1 に激減しています。イギリスでも、1992 年に Hib ワクチンが認可されてから、米国と同様の経過をたどり、1998 年には 5 歳未満人口 10 万人あたり、0.6 人まで罹患率が減少したと報告されています。

わが国においても、Hib ワクチンの導入が検討され、治験に先立ち、6 道県で 2 回の細菌

性髄膜炎に関するプロスペクティブ調査が実施されました。調査結果から、5歳未満小児人口10万人あたりのHib髄膜炎の年間発生頻度は、地域によって差があるものの、平均8.6人から8.9人の罹患率でした。5歳未満人口の比から、全国では年間約600人の発症と予想されました。そのうち約60%が2歳未満であり、予後は死亡が約5%、てんかん、聴力障害等の後遺症が約24%で、両者をあわせて予後不良率は約30%でした。Hib感染症の罹患率は世界各国でも差があり、米国では日本の3-6倍、欧州では2-3倍、アジアは一般的に低い傾向にあります。

これらの状況に加えて髄膜炎患者から分離されたインフルエンザ菌の抗菌剤に対する耐性化もHibワクチンの必要な理由であるとかんがえられます。

免疫原性と抗体価の推移

治験は国内第 相試験が、2000年から2002年にかけて19施設で実施されました。インフルエンザ菌莢膜多糖体の成分であるpolyribosylribitol phosphate (PRP)とcarrier蛋白として破傷風トキソイドを結合したconjugateワクチンを用いて、2-6ヶ月齢の健康乳児を対象に、初回接種を3-8週間隔で3回接種し、追加接種として1年後に、計4回の接種を行いました。接種前後に抗PRP抗体を測定し、免疫原性が評価されました。

初回接種3回後には良好な抗体獲得が得られ、高い免疫原性が確認されました。さらに1年後の追加接種により、全例で長期感染予防レベルを超える抗体価が得られ、ブースター効果も良好であることが認められました。接種による副反応は一過性の局所反応が主であり、発熱は最大4%に認められましたが、重篤な反応は認められませんでした。わが国でも諸外国と同様に本ワクチンの導入によってHib感染症の減少が期待できると考えられました。現在この治験成績に基づいて昨年に認可の申請がなされ、現在審査中です。

侵襲性肺炎球菌性疾患における臨床成績

肺炎球菌はHibと同様に菌体に莢膜を有する菌が病原性を有し、90種類以上の化学的に異なった莢膜多糖体の抗原性により血清型が分けられます。肺炎球菌による肺炎と髄膜炎で、米国では年間50万の入院を数え、4万人以上が死亡するとされています。さきほどのべましたわが国の髄膜炎の頻度調査では、肺炎球菌性髄膜炎の頻度は、5歳未満人口10万人あたり2.4人の発症と試算され、予後不良率が約40%と高いことが確認されました。

本邦では、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンが成人および2歳以上を適応として市販されていますが、このワクチンは乳幼児においては免疫原性が弱いため、Hibワクチンと同様蛋白抗原をcarrierとした、7価のconjugateワクチンが開発されました。

7価肺炎球菌ワクチンは侵襲性肺炎球菌性疾患を引き起こす頻度の高い7種の血清型の莢膜抗原から作成したポリサッカライドを、carrier蛋白としてジフテリアトキソイドの無毒mutantであるCRM197に結合したものです。

7種類の血清型は、4,6B,9V,14,18C,19F,23Fです。Hibワクチンの場合は単一のPRPで

したが、本ワクチンの場合は多価である点が異なります。

2000年に米国で乳幼児および児童に対して認可され、現在世界65カ国で承認されています。米国では定期接種に組み込まれ、副反応は主に接種局所の発赤と発熱で、接種によって2倍以上の抗体価の上昇、およびbooster効果が確認されています。

臨床的な効果に関しては、北カリフォルニアで乳幼児を対象に大規模な無作為二重盲検試験が実施されました。髄膜炎や敗血症等の侵襲性肺炎球菌性疾患に対する感染予防効果としての有効性が、37,000例余りを対象に検討され、ワクチンに含まれる7種の血清型では有効性は97-100%でした。肺炎に対する有効性も検討され、乳児を対象に35%の減少効果が確認されました。急性中耳炎に対する有効性は、フィンランドで行われ各血清型で有効性に差が認められるものの、57%の有効率が確認されました。

また米国のKaplanらは、1994年から2002年までの9年間に、全米の8小児病院で24ヶ月以下の乳児で効果を検討し、75%以上の侵襲性感染症の減少を確認し、またワクチンに含まれる血清型では、分離株でPc耐性株が減少したことを報告しました。本邦の化膿性髄膜炎由来の肺炎球菌では、千葉先生たちの発表されたdataによると、本ワクチンに含まれる血清型のカバー率は87.8%で、特に高度ペニシリン耐性株では98.8%と高率でした。このことは、致死的ともなりうる髄膜炎に関しては十分な予防効果が得られることを意味していると考えられます。

また、両 conjugate ワクチンとも、鼻咽頭での菌の定着にたいする除菌効果も報告され、保菌状態を駆逐することによる集団免疫にも、ワクチン効果があることが報告されています。

現在本邦で7価肺炎球菌ワクチンの小児に対する治験が進行中です。現場で働く医師の一人として、早くこれらの conjugate ワクチンが使用できるようになることを期待しています。