

Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2013年9月16日放送

「4種混合ワクチン」

新潟大学 小児科教授
齋藤 昭彦

はじめに

4種混合ワクチンとは、3種混合ワクチンに不活化ポリオワクチンを加えた混合ワクチンで、国内では、2012年10月にようやく販売が開始されました。ご存知の通り、3種混合ワクチンは、ジフテリア、百日咳、破傷風の英語の頭文字をとって、DPT ワクチンとも呼ばれます。これにポリオを加えた4つの疾患が4種混合ワクチンでカバーできる疾患となります。我が国においては、この4種混合ワクチンでカバーされる病気は、大幅に減少し、特に野生型ポリオによるポリオ感染症、ジフテリアは、国内では見ることがない疾患となっています。一方で、百日咳の患者は、大幅に減少しましたが、近年各国で増加している報告があり、国内でもこの傾向が見られています。また破傷風も症例数は少ないですが、高齢者での発症例が後を絶ちません。したがって、この4種混合ワクチンは、非常に重要な位置を占めるワクチンであるといえます。

4種混合ワクチン

- 3種混合ワクチンに不活化ポリオワクチンを加えた混合ワクチン
- 国内では、2012年10月に販売開始
- 予防できる4疾患
 - ジフテリア (Diphtheria)
 - 百日咳 (Pertussis)
 - 破傷風 (Tetanus)
 - ポリオ (Polio)

ここでは、4種混合ワクチンが導入されるまでの経緯と、その現状と課題についてお話したいと思います。

3種混合ワクチン

国内では、3種混合ワクチンは、1968年から接種が始まりました。1970年代に全菌体成分を用いた百日咳ワクチンによる死亡例がでたことを受けて、より副作用の少ない、

無細胞性のワクチンの開発が進みました。そして、1981年からは、無細胞性百日咳ワクチンを含んだ、現行の三種混合ワクチンの接種が定期接種として行われ、これらの疾患のコントロールに寄与してきました。

ポリオワクチン

ポリオワクチンに関しては、1964年から定期接種としての生ワクチンの接種が始まりました。生ポリオワクチンは、国内のポリオウイルス患者を減少させるために大きな役割を果たしました。しかしながら、1990年台後半から、ポリオの流行がない先進国では、生ワクチンから不活化ポリオワクチンへの切り替えを行う国が多数見られるようになってきました。なぜなら、100万接種あたり約2-4人起こると報告されているワクチン関連麻痺（VAPP: Vaccine Associated Palaytic Poliomyelitis）に代表される生ワクチンによる副反応が大きな問題となったからです。日本国内でも、2000年台はじめに国内の企業による不活化ポリオワクチンの開発が行われていましたが、治験の段階で承認されず、生ワクチンが昨年まで使われていた経緯があります。これによって、最近10年間でワクチン関連麻痺が100万人あたり、約1.4人起こっていることが国内で報告され、ワクチンで病気になるのは絶対に避けたいという保護者の強い希望から、生ワクチンの接種を控える動きが出てきました。その一方で、海外で使用されている不活化ワクチンを個人輸入して接種する医療機関がでてきて、その医療機関に接種者が集まりました。VAPPが大きな問題となる前には、生ポリオワクチンの接種率は、90%を超えていましたが、2011年には、80%を切る自治体が多数出てきました。この様な形で、国内では、不活化ポリオワクチンの導入が強く望まれたわけです。

3種混合ワクチン

- 1968年から国内で接種開始
- 1970年代に全菌体成分を用いた百日咳ワクチンによる死亡例の報告あり
- 1981年より、副作用の少ない無細胞性百日咳ワクチンを含んだ、現行の三種混合ワクチンの接種が定期接種として接種開始
- ジフテリア、百日咳、破傷風のコントロールに大きく寄与

ポリオワクチン

- 1964年から定期接種としての生ワクチンの接種が開始
- 国内のポリオウイルス患者を激減させることに成功
- 1990年台後半から、ポリオの流行のない先進国では、生ワクチンから不活化ポリオワクチンへの切り替え
 - ワクチン関連麻痺ワクチン(VAPP)を避けるため
- 国内でもこの数年、VAPPが大きく取り上げられ、生ワクチン接種を控え、当時未承認の海外の不活化ワクチンの接種希望者が出現
- 2011年には、生ポリオワクチンの接種率が低下
- 不活化ポリオワクチンの早急な導入が強く望まれた

ポリオ生ワクチンと不活化ワクチンの比較

さて、生ポリオワクチンと不活化ポリオワクチンの違いは、どこにあるのでしょうか？生ポリオワクチンは、国内では通常2回投与で、3ヶ月から12ヶ月で1回、その後6週間以上あけて12-18ヶ月に2回目を接種します。尚、他の国々では、生ワクチンの

接種回数は通常 3-4 回ですので、国内の接種回数は少ないことがお分かりかと思えます。しかしながら、少ない回数でも、国内でのポリオ感染症のコントロールは達成できてきたわけです。生ワクチンの長所としては、その接種方法が簡便であること、安価であること、接種後の腸管の局所免疫が強く誘導されることがあげられます。また、便からのワクチン株のウイルスの排出があるので、社会にそれが広がり、集団免疫効果が期待できる一方で、ワクチン関連麻痺（VAPP: Vaccine Associated Palaytic Poliomyelitis）や、変異株によるワクチン由来株の伝播が起こりえることがその最も大きい短所であると言えます。

一方、不活化ワクチンは、通常 4 回接種で、乳児期に 4 週間以上あけて 3 回接種し、追加接種を 12-18 ヶ月に行います。このスケジュールは、3 種混合ワクチンの接種スケジュールと同様になります。このワクチンの最大の利点は、生ポリオワクチンで見られるワクチン関連麻痺や、変異株によるワクチン由来株の伝播が発生しないということです。また、混合ワクチンとして、他のワクチンと一緒に接種が可能です。短所としては、注射で接種すること、高価であること、腸管内の液性免疫の獲得や集団免疫の獲得は期待できないことがあげられます。

	生ポリオワクチン	不活化ポリオワクチン
接種回数	2回(海外では3-4回)	4回(海外では5-7回のところもある)
価格	安価	高価
接種方法	経口	注射
腸管免疫	強く誘導	ほとんど誘導されない
集団免疫	あり	なし
ワクチン関連麻痺 (VAPP)	あり	なし
変異株によるワクチン由来株の伝播 (cVDPV)	あり	なし
混合ワクチンとの組み合わせ	なし	あり

Plotkin SA, et al. Vaccine 5th edition, Elsevierより改編

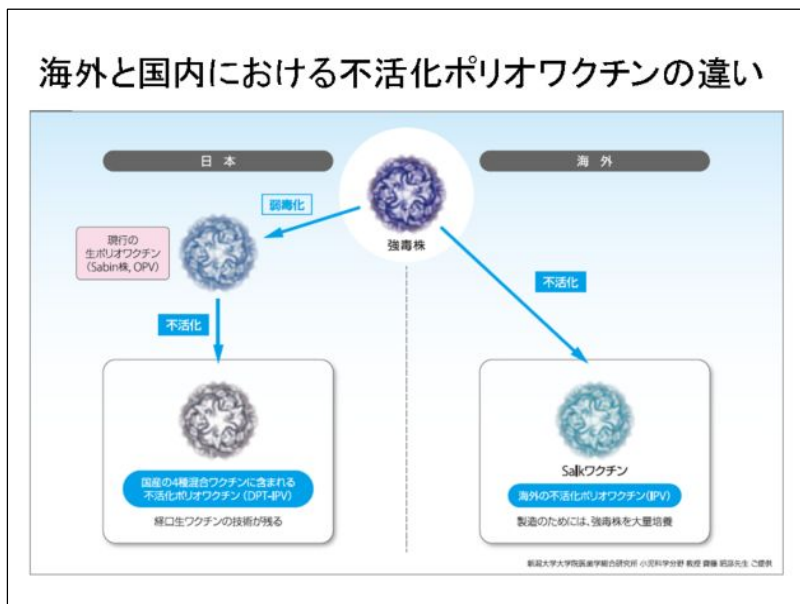
生ワクチンから不活化ポリオワクチンへの移行

生ワクチンを接種して、稀ではありますが、実際の疾患に罹患してしまうことは、起こってはならないことであり、それが起こらず、また、効果も同等である不活化ポリオワクチンの接種に期待が集まるのは当たり前のことです。この要請を受けて、国内では、2012 年 9 月より、海外で販売されていた不活化ポリオワクチンを国内でも定期接種のワクチンとして導入しました。また、2012 年 12 月には、国内で生産された 4 種混合ワクチンが国内の 2 社から販売されました。混合ワクチンの導入によって、接種回数の軽減が期待できます。

4 種混合ワクチン

4 種混合ワクチンの特記すべきことは、海外の不活化ポリオワクチンと比べ、その製造過程に大きな違いがあることです。海外の不活化ポリオワクチンは、その製造する際に使う株の発見者の名前をとって、Salk ワクチンと呼ばれています。この株は、細胞培養で得られた強毒株であり、Salk Vaccine は、Salk 株を不活化したものです。一方

で、4種混合ワクチンで使われている株は、Sabin株と呼ばれています。この株も、その発見者の名前をその由来としていますが、Sabin株は、強毒株であるSalk株を弱毒化したものです。Sabin株は、弱毒株ポリオウイルスのことです。この株を使うことには、製造上、2つの利点があります。一点目は、強毒株を使わずに製造できることで、バイオセーフティー上の利点があります。国内の不活化ポリオワクチンはBL-2での製造が可能ですが、海外のものは、BL-3での製造となります。今後、このワクチンが、接種率向上のために重要な発展途上国で製造される可能性を考えると、BLの低い条件で製造できるワクチンは利点があります。もう1つは、弱毒株を作る技術、すなわち、生ワクチンの製造技術が残ることがあげられます。万が一、ポリオのアウトブレイクがあった際の対応を考えたときには、生ワクチンの投与が最も信頼のおける方法です。



もう1つ、このワクチンの特徴は、ワクチンの成分です。ポリオワクチンには、ポリオ1、2、3型への抗原が含まれていますが、海外の不活化ポリオワクチンと4種混合ワクチンに含まれる不活化ポリオワクチンとでは、その配合比が異なります。海外の不活化ポリオワクチンは、その比が5：1：4であるのに対して、国内の4種混合ワクチンは、1：33：33と2型、3型の抗原量が圧倒的に多いのが特徴です。これは、その治験で、2型、3型の抗体価の上昇が悪かったために、この様な割合に決定されたようです。ちなみに2型は、既に根絶されている型であり、これは、生ワクチン由来の株に対する防御となります。

4種混合ワクチンの具体的な接種方法は、4回接種が基本となります。これは、3種混合ワクチンの接種スケジュールと同様です。

ワクチンの副反応ですが、重大な副反応として、まれにショック、アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、痙攣など

4種混合ワクチン

- 血清型1、2、3の比
 - 海外の不活化ポリオワクチン: 5:1:4
 - 国内の4種混合ワクチン: 1:33:33
- 具体的接種方法
 - 4回接種が基本
 - 3種混合ワクチンの接種スケジュールと同様
- ワクチンの副反応
 - 重大な副反応として、まれにショック、アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、痙攣など
 - 接種部位の発赤、疼痛、硬結など、全身性のものとしては、発熱、不機嫌など

紫斑病、脳症、痙攣などがあげられます。また、接種部位の発赤、疼痛、硬結など、全身性のものとしては、発熱、不機嫌などがありますが、いずれも軽度のものです。

4種混合ワクチンの現状と課題

まず、最初に接種時期、回数についても見直しが必要になることがあるかもしれません。海外での不活化ポリオワクチンの接種時期は、多くの国で、学童期に入る前に、追加接種を行っています。しかしながら、国内のスケジュールでは、乳幼児期の4回接種のみです。今後、4種混合ワクチンを接種した児のポリオに対する抗体価をフォローし、必要があれば、学童期での追加接種を検討しなくてはなりません。また、4種混合ワクチンに含まれる百日咳に対する接種も、今後検討が必要です。海外では、百日咳の患者が増加し、10歳代前半で、通常の三種混合ワクチンの百日咳の成分を減らしたTdapワクチンの追加接種が行われています。国内での百日咳患者が増加している、また、新生児、乳児での百日せき患者も増加しているという報告もあり、今後、追加接種の必要性についても検討しなくてはなりません。

また、今まで生ポリオワクチンを既に接種したもの、海外の不活化ポリオワクチンを既に接種したものに対する4種混合ワクチンの接種による効果、安全性の検討も必要です。今後、追加接種以降のデータが出揃うものと思われませんが、これらの結果には、注視していかなくてはなりません。

日本においては、1981年以降は、野生型のポリオによる感染者は1例も報告されていません。世界保健機関（WHO）は、ポリオ撲滅のための全世界規模のポリオワクチンの接種活動を行い、ポリオウイルス感染症は世界中でほぼ制圧されていますが、いまだにナイジェリア、アフガニスタン、パキスタン、そしてそこから波及したカザフスタン、中国で、野生型のポリオ感染症の報告があります。特記すべき国は、中国であり、2011年に新疆ウイグル地区での感染例の報告がありました。中国は日本の隣国であり、交流が極めて盛んな国のひとつですから、日本国内でも、野生型ポリオの伝播の危険性に常にさらされている現実があり

4種混合ワクチンの課題

- 接種時期、回数の検討
 - 学童期前の接種の必要性
 - 4種混合ワクチンを接種した児のポリオ抗体価の追跡調査が必要
 - 百日咳に対するTdapワクチンの追加接種
 - 生ポリオワクチン、海外の不活化ポリオワクチン、4種混合ワクチンの組み合わせ接種による効果、安全性

野生型ポリオウイルス感染症への備え

- 1981年以降、国内では、野生型ポリオによる感染者の報告なし
- 世界では、野生型ポリオの流行国（ナイジェリア、アフガニスタン、パキスタン）の報告あり
- 2011年には、隣国の中国新疆ウイグル地区での感染例の報告あり
- 高いポリオワクチンの接種率を保ち、疾患を流行させないことが重要

ます。ですので、高いポリオワクチンの接種率を保ち、疾患を流行させないことが重要です。ワクチンは、個人を守るためだけでなく、接種率を高めることによって、社会全体を守っているという意識を常に忘れないことが重要です。

日本では、ワクチンギャップという言葉が使われて久しいですが、この新しい国産の4種混合ワクチンにかかる期待は大きく、Sabin株を用いた久しぶりの日本からの世界初のワクチンであります。これによって、ワクチンギャップが埋まり、より多くの日本のこどもたち、そして世界のこどもたちがワクチンで予防できる病気から守られることを期待したいと思います。