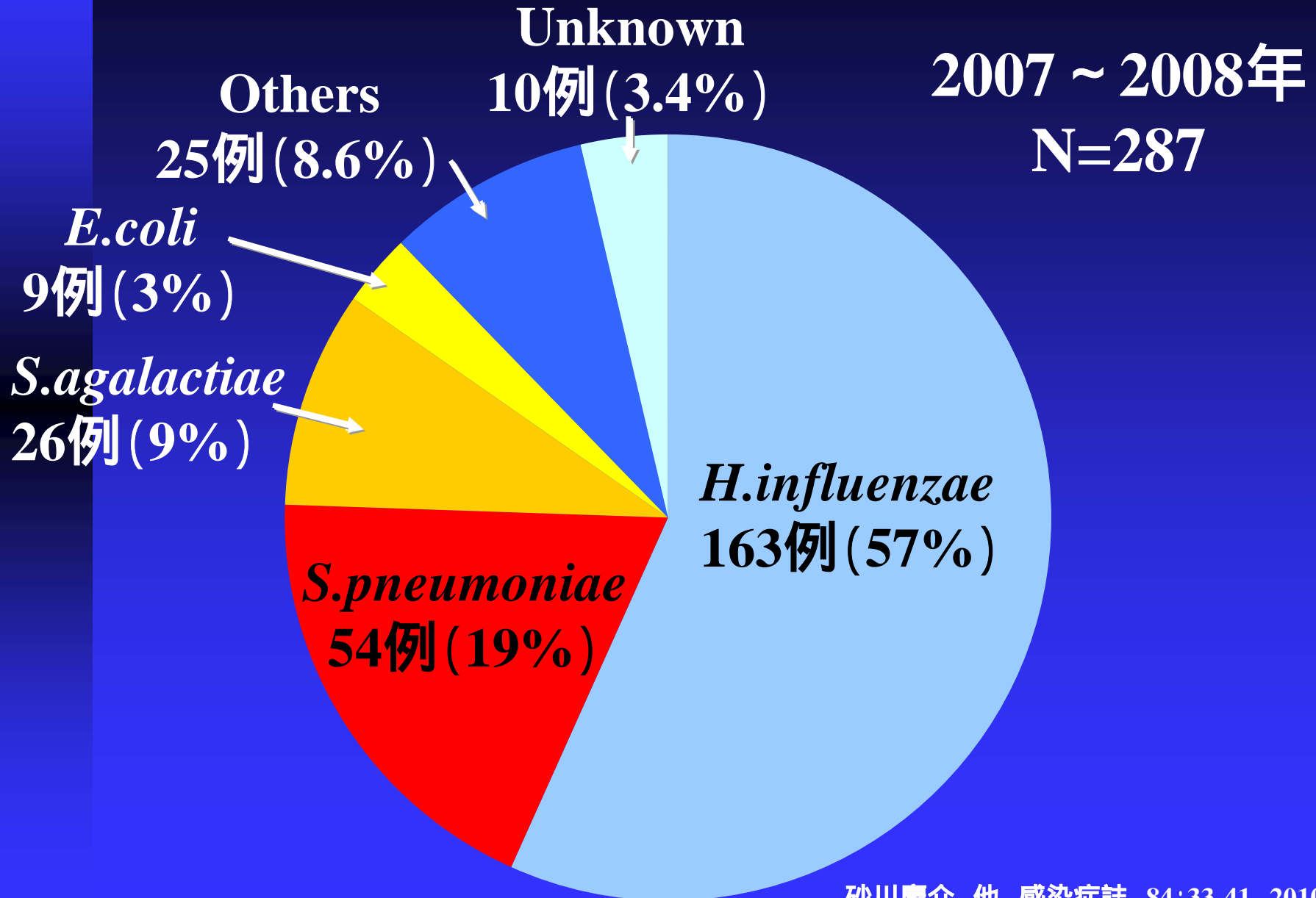


平成22年度 感染症危機管理研修会
2010年9月16日

Hibワクチンおよび肺炎球菌ワクチン

千葉大学医学部附属病院 小児科
石和田稔彦

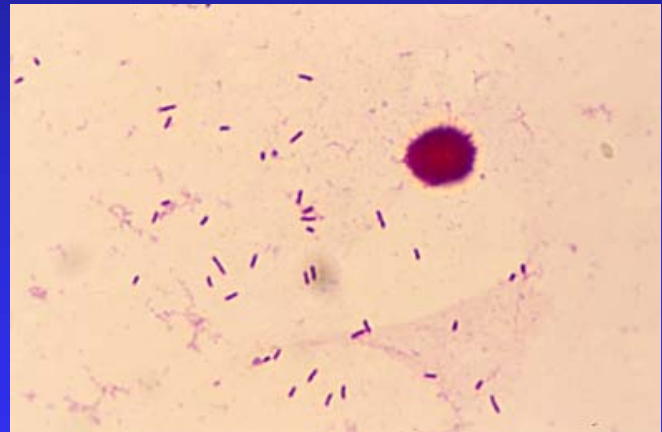
小児細菌性髄膜炎の起炎菌検出状況



インフルエンザ菌

Haemophilus influenzae

- 莢膜株
 - ◆ a,b,c,d,e,f
- 無莢膜株



莢膜(血清型)による違い

株・血清型	標的年齡	病原性
莢膜株 b型(Hib)	乳幼児	全身感染症 髄膜炎、喉頭蓋炎 敗血症、肺炎
莢膜株 a, c, d, e, f 型	乳幼児	全身感染症 但し稀
無莢膜株	小児 成人	局所感染症 気管支炎、肺炎、中耳炎 副鼻腔炎、結膜炎

日本における小児インフルエンザ菌髄膜炎の罹患率 (1996年～1998年 全国調査)

	罹患率 (対5歳未満人口10万人)
プロスペクティブ調査 第 期 1996年2月～1997年1月	8.6人
プロスペクティブ調査 第 期 1997年7月～1998年6月	8.9人

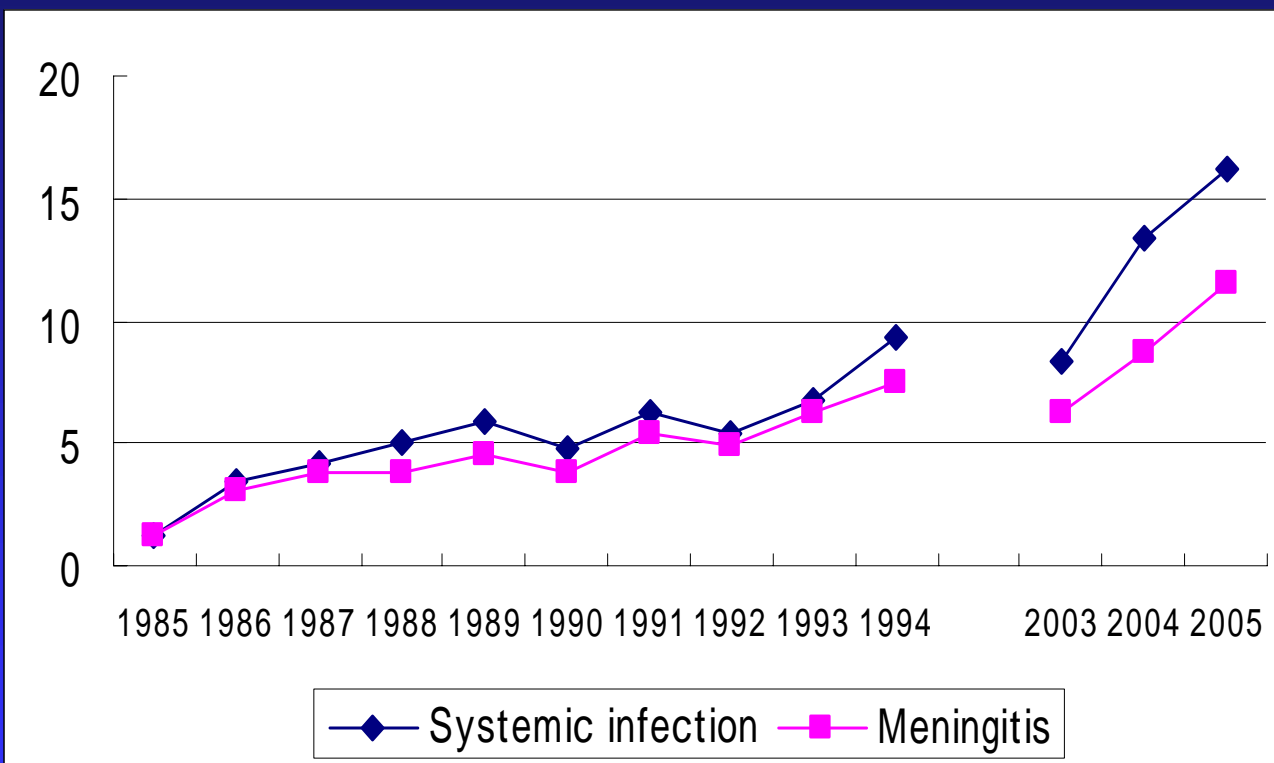
Kamiya H, et al. 40th ICAAC 2000 (Toronto)



年間患者数 = 約600人
(患者の約30%が予後不良)

人口を基にした千葉県におけるインフルエンザ菌 全身感染症罹患率年次推移

(cases/100,000 children <5 years)



米国におけるHibワクチン前のHib全身感染症罹患率 : 100
ヨーロッパにおけるHibワクチン前のHib全身感染症罹患率 : 20 ~ 30

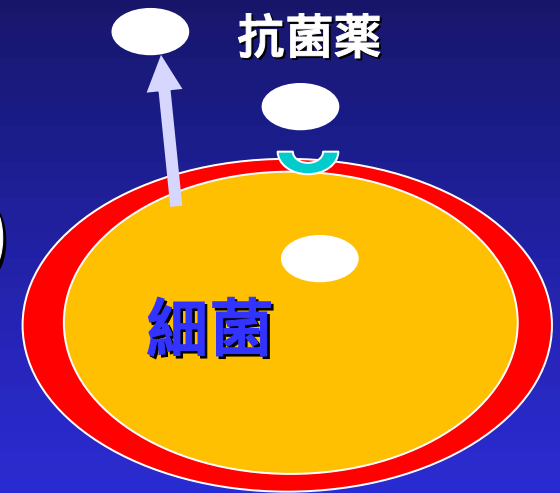
呼吸器由来検体からのHib検出率

(2006.4 ~ 2007.3 千葉市立青葉病院)

検体	<i>H.influenzae</i> 分離株数	Hib 分離株数	検出率(%)
有意喀痰	175	9	5.1
喀痰	249	18	7.2
咽頭・鼻汁等	186	14	7.5
計	435	32	7.4

インフルエンザ菌の薬剤耐性機序

- ラクタマーゼ産生
- PBP(ペニシリン結合蛋白の変異)



分類

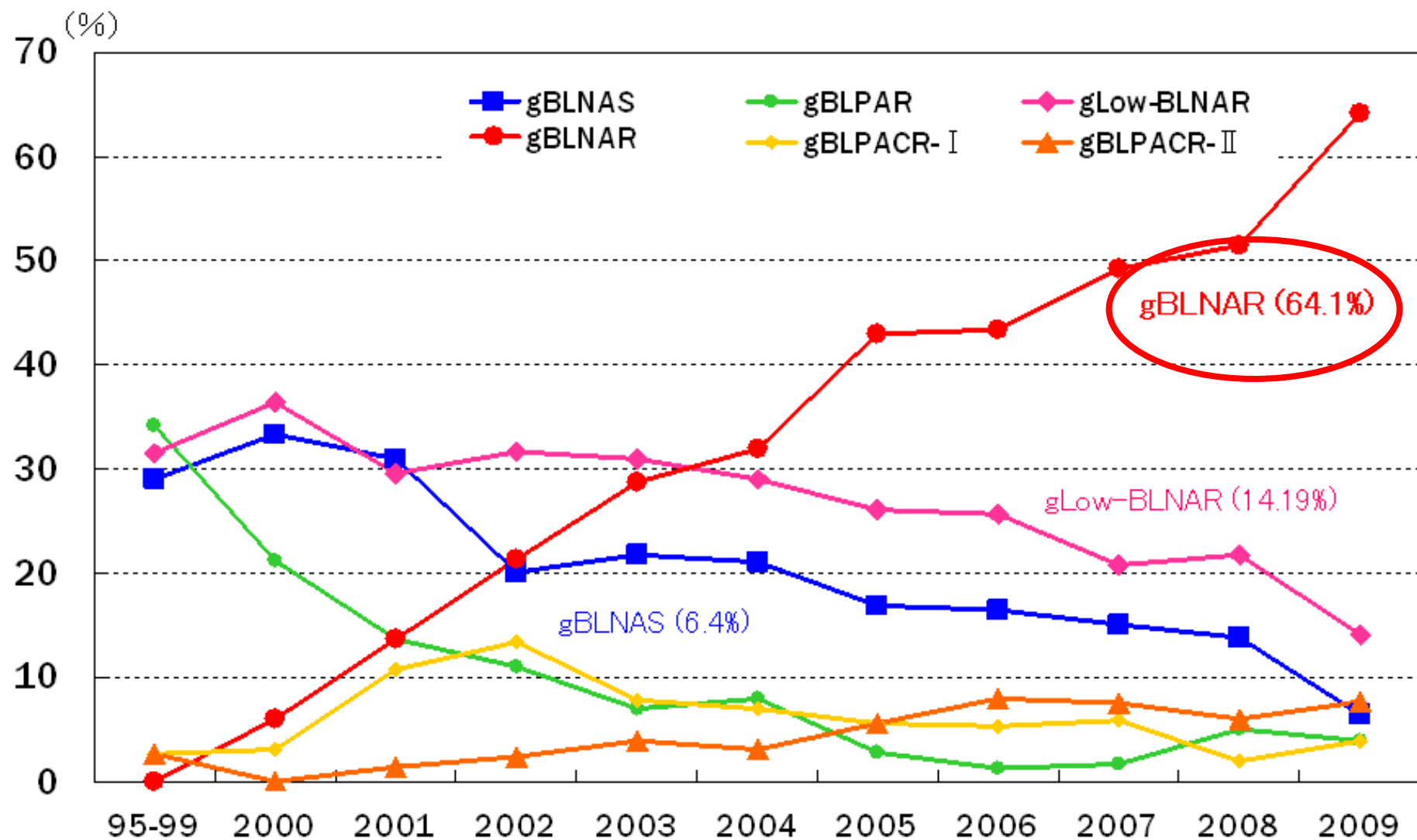
ラクタマーゼ非産生 + PBP変異なし(BLNAS)

ラクタマーゼ産生 + PBP変異なし(BLP)

ラクタマーゼ非産生 + PBP変異あり(BLNAR)

ラクタマーゼ産生 + PBP変異あり(BLPACR)

図1. 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の経年的耐性化状況 (n = 1, 248)



Hib全身感染症由来株の薬剤感受性

MIC-Range (μ g/ml)

ABPC

0.063 ~ 64

CTX

0.004 ~ 2

CTRX

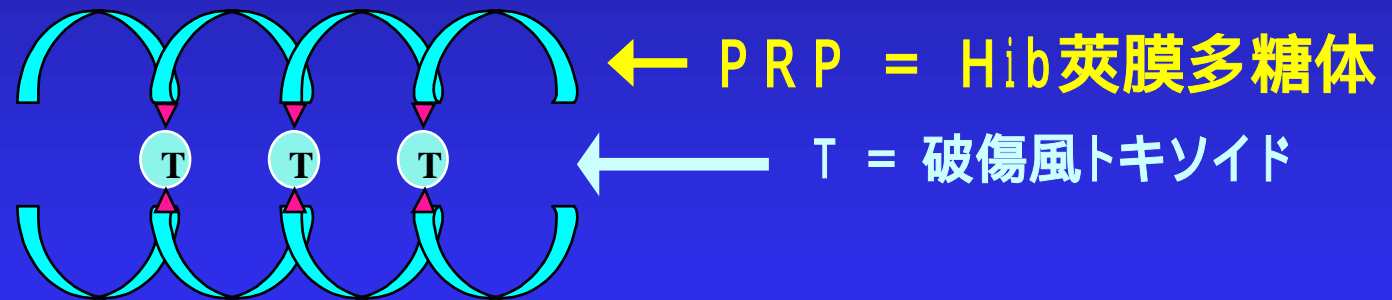
0.002 ~ 0.25

MEPM

0.016 ~ 0.5

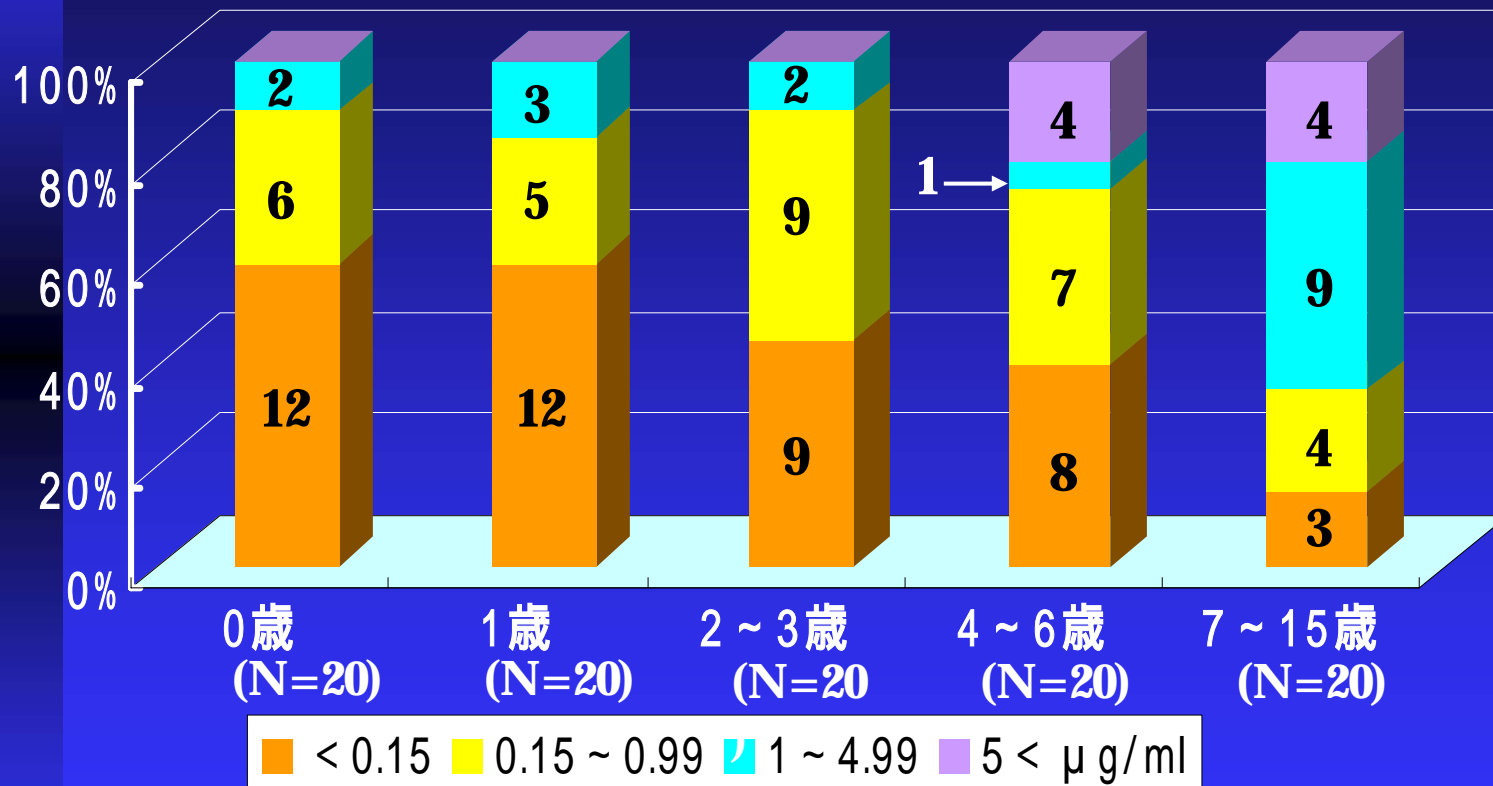
Hibワクチン (アクトヒブ)

有効成分の構造：PRPとTの結合体 (PRP - T)



T細胞依存性抗原を結合させることにより
乳児にも十分な免疫を誘導できる

Hib感染未罹患小児の年齢別抗PRP抗体価の比較



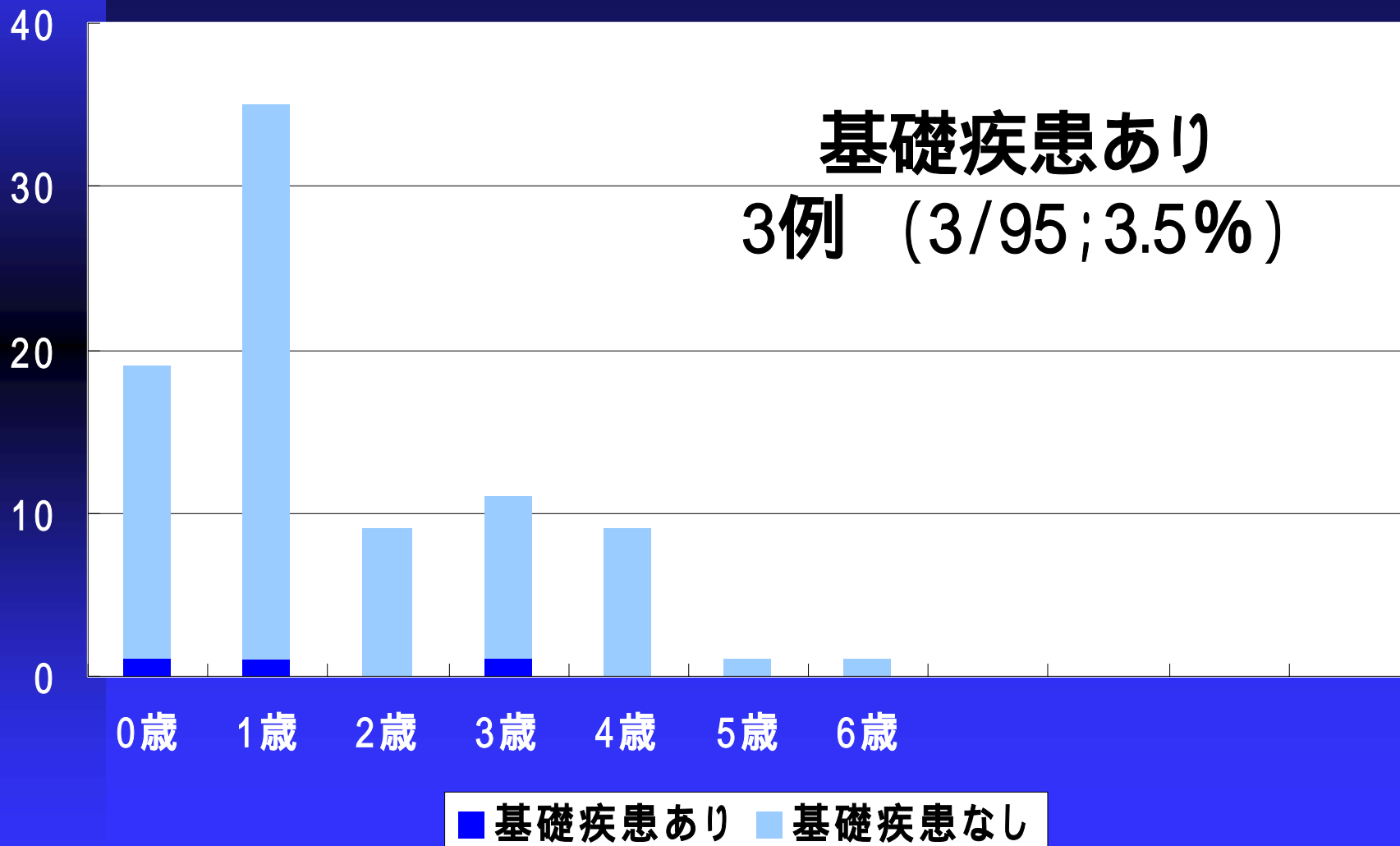
感染防御レベル抗体価 : > 0.15 $\mu\text{g/ml}$
 長期感染防御レベル抗体価 : > 1 $\mu\text{g/ml}$

Hibと交差抗原性を有する細菌

- 肺炎球菌 (6, 15a, 29, 35a)
- 大腸菌 K₁₀₀
- 黄色ブドウ球菌
- 表皮ブドウ球菌
- A群溶連菌
- 腸球菌
- バチルス菌

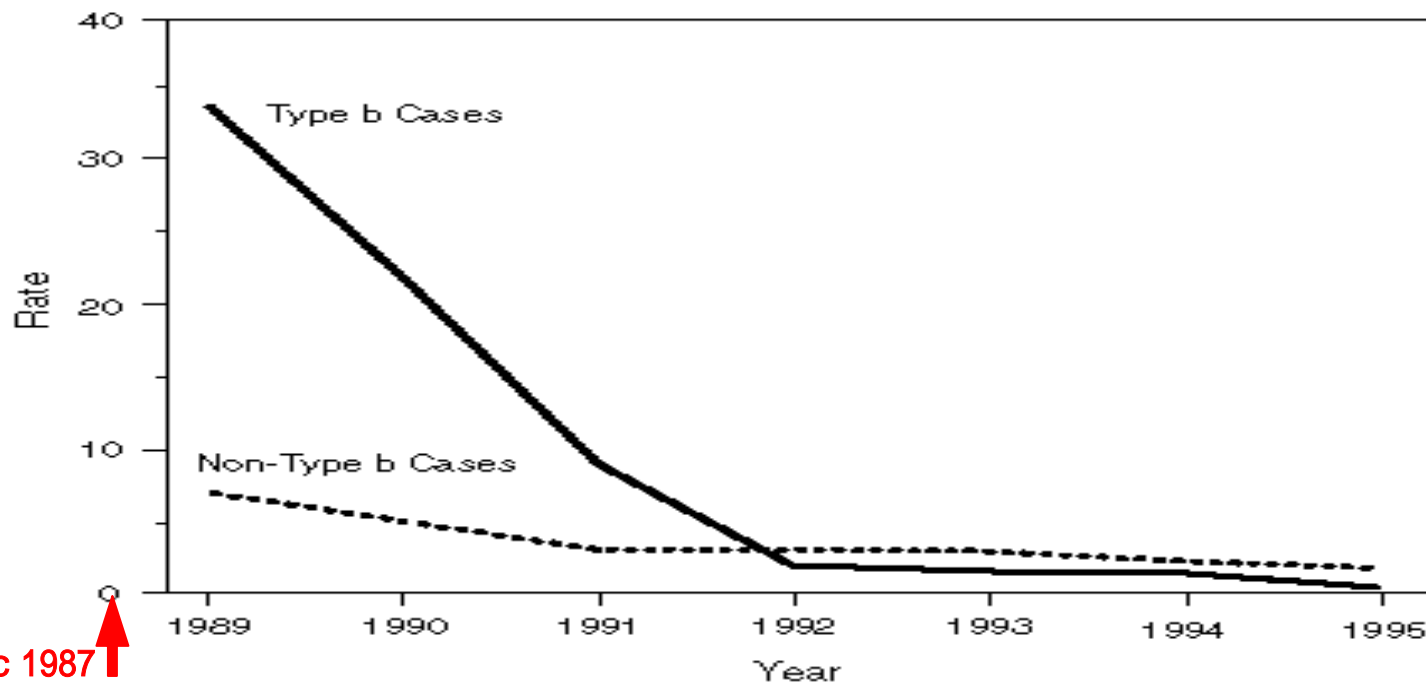
インフルエンザ菌全身感染症 の年齢と基礎疾患の有無

(例)



米国におけるHibワクチン導入の効果

FIGURE 2. Race-adjusted incidence rate* for invasive *Haemophilus influenzae* type b and non-type b disease detected through active laboratory-based surveillance[†] among children aged <5 years — United States, 1989–1995



Dec 1987 ↑

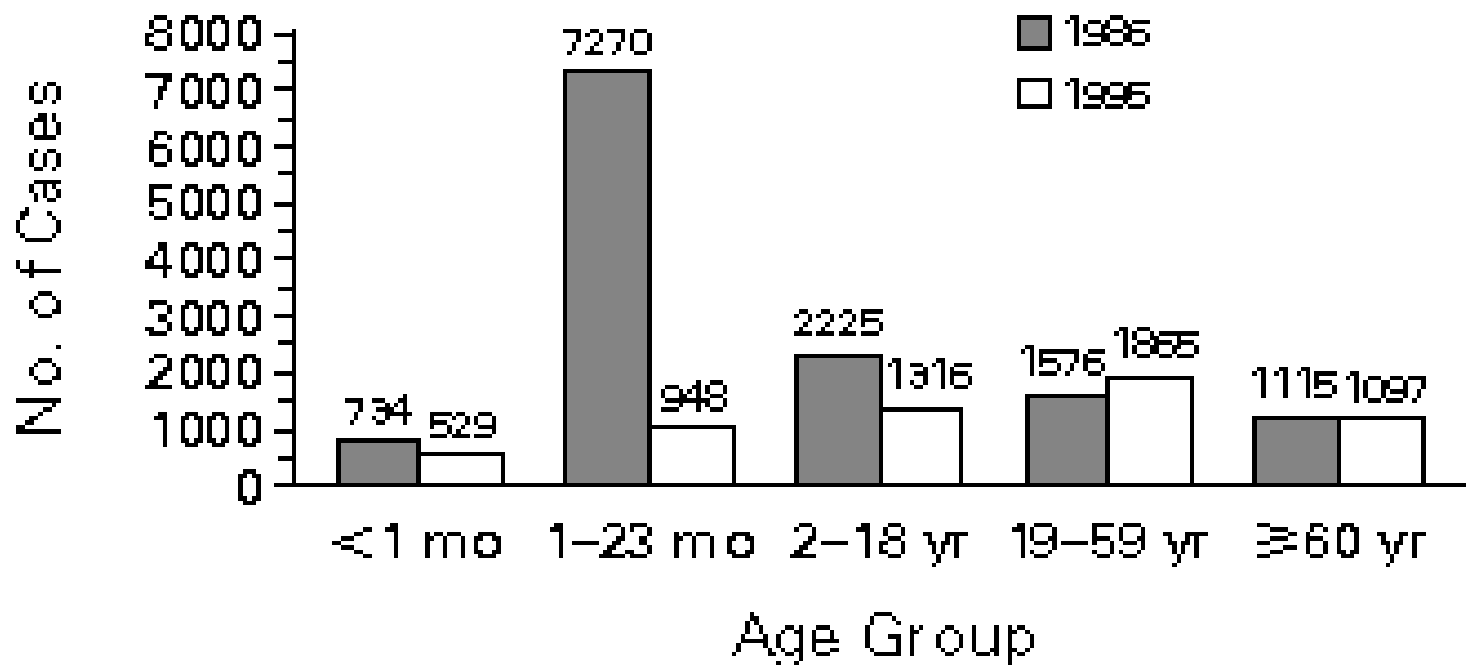
*Per 100,000 children aged <5 years.

[†]During 1989–1994, the surveillance area population was 10.5 million in four areas (three counties in the San Francisco Bay area, eight counties in metropolitan Atlanta, four counties in Tennessee, and the state of Oklahoma). In 1995, the surveillance area population was 12.8 million persons in four areas (three counties in the San Francisco Bay area, eight counties in metropolitan Atlanta, five counties in Tennessee, and the state of Maryland).

CDC. MMWR 1996;45:901-6

Hib感染症の罹患率が導入前の1/100に激減

Hibワクチン導入前後の髄膜炎罹患数 (米国)



平均罹患年齢

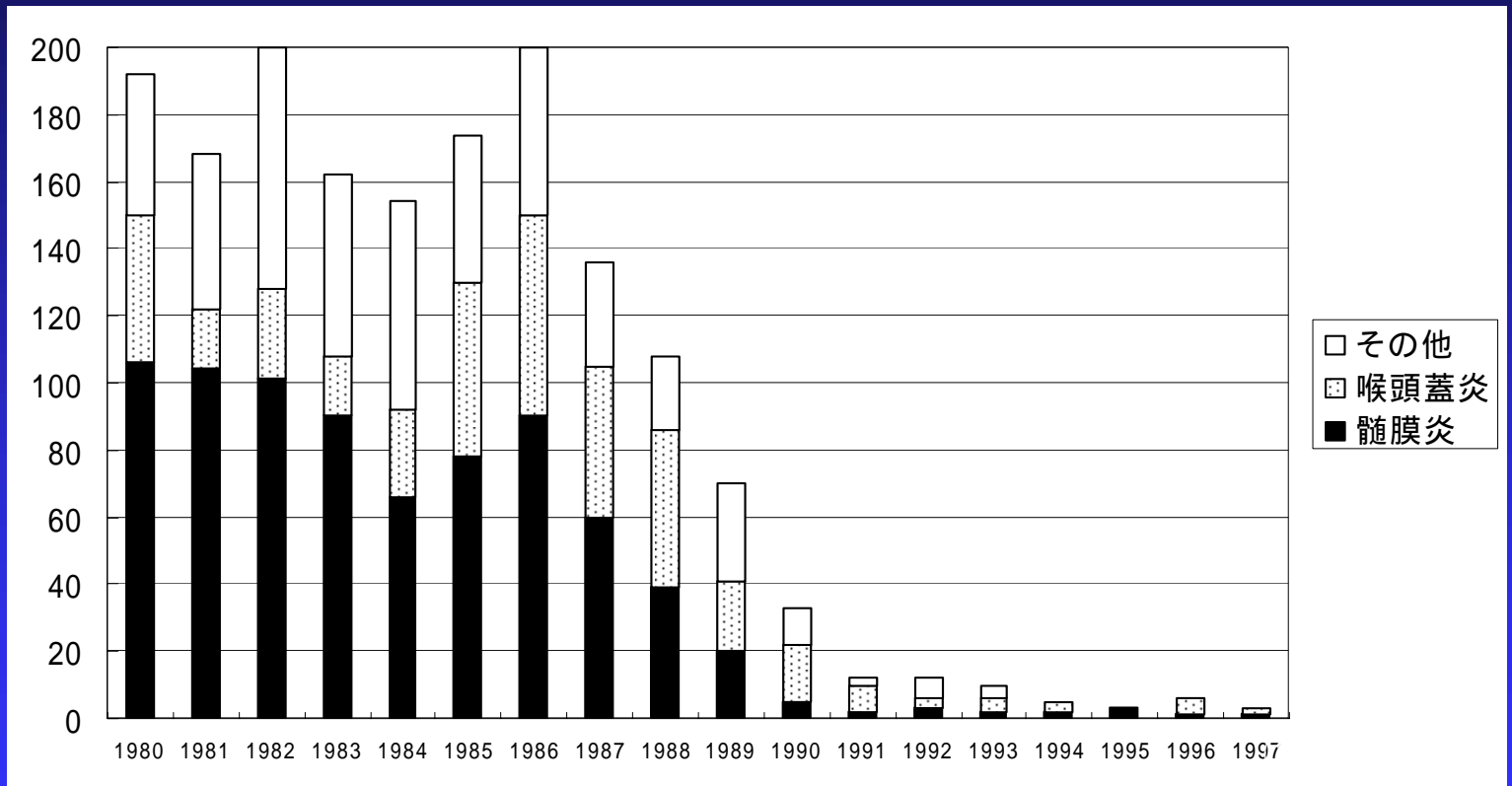
15か月 (1986年)

25歳 (1995年)

フィンランドにおけるHib感染症の年次別病型発症率

(症例数)

Hibワクチン接種



(Peltola H. Pediatr Infect Dis J 17(9):S126-132,1998.引用一部改変)

Hibワクチンは、急性喉頭蓋炎も激減させる。

HibワクチンはHibの保菌を減らす

検討年	Hib保菌率
1992年	3.98%
1994年	0.7%
1997年	0%
2002年	0%



Hibワクチンを定期接種として 導入した場合の費用対効果

1995～96年の髄膜炎全国調査を基とした試算

効果	導入前	導入後	差
患者数	478人	56人	-422人
後遺症	67人	8人	-59人
死亡数	22人	3人	-19人
費用			
疾病負担	414億円	49億円	-365億円
ワクチン費用	0円	283億円	283億円
	414億円	332億円	-82億円

Hibワクチンの接種対象と方法

- 接種対象者
 - ◆ 2か月以上5歳未満
- 2か月以上7か月未満で接種を開始する場合
 - ◆ 初回免疫3回 追加免疫1回
- 7か月以上12か月未満の場合
 - ◆ 初回2回 追加免疫1回
- 1歳以上5歳未満の場合
 - ◆ 1回接種

Hibワクチン市販直後調査

■ 調査期間

◆ 2008.12.19 ~ 2009.6.18

■ 調査対象医療機関

◆ 10,602施設

■ 収集した副反応

◆ 全症例： 755症例 1,426件

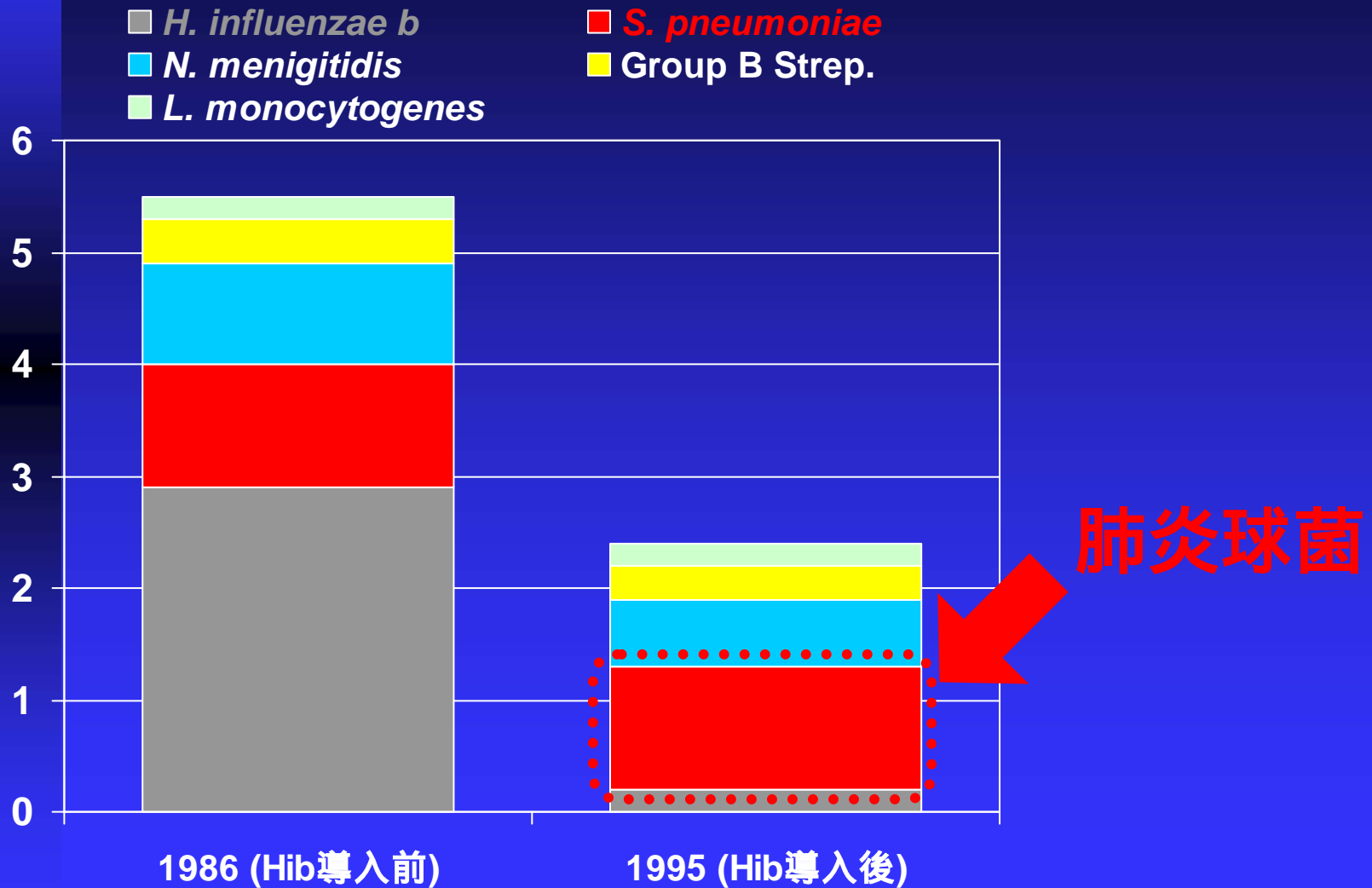
◆ 重篤症例： 17症例 22件

◆ ITP, アナフィラキシー, 痙攣, 多形紅斑など

■ 使用実績から算出した重篤な副反応報告率

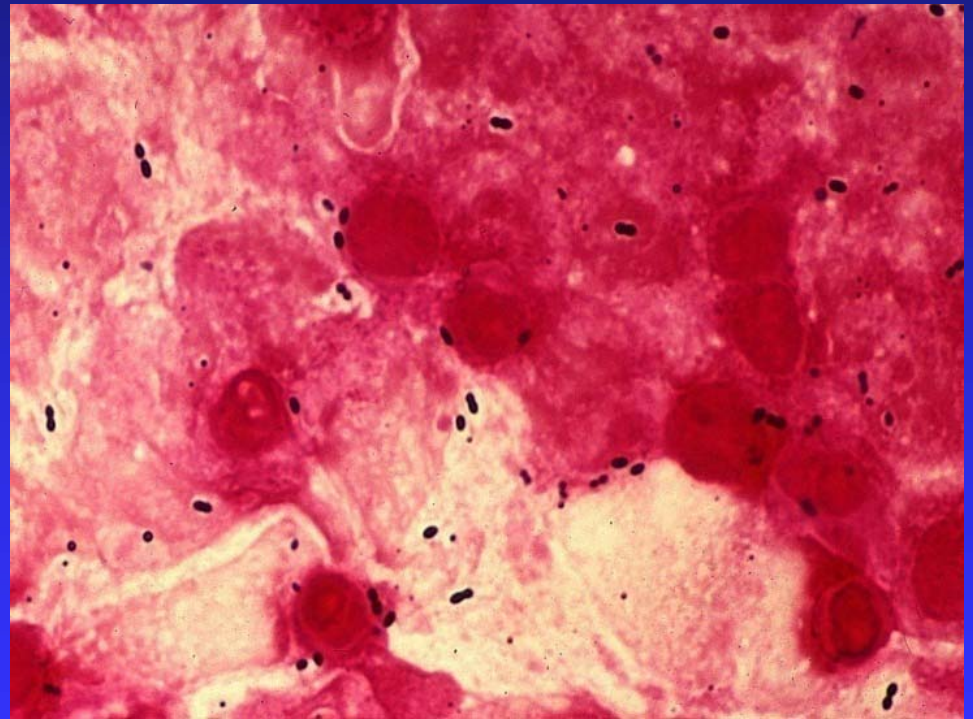
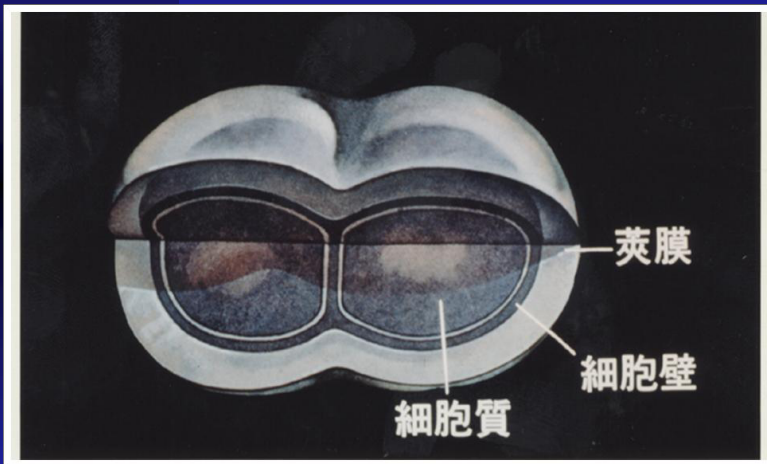
◆ 0.007%

米国における細菌性髄膜炎罹病率



肺炎球菌

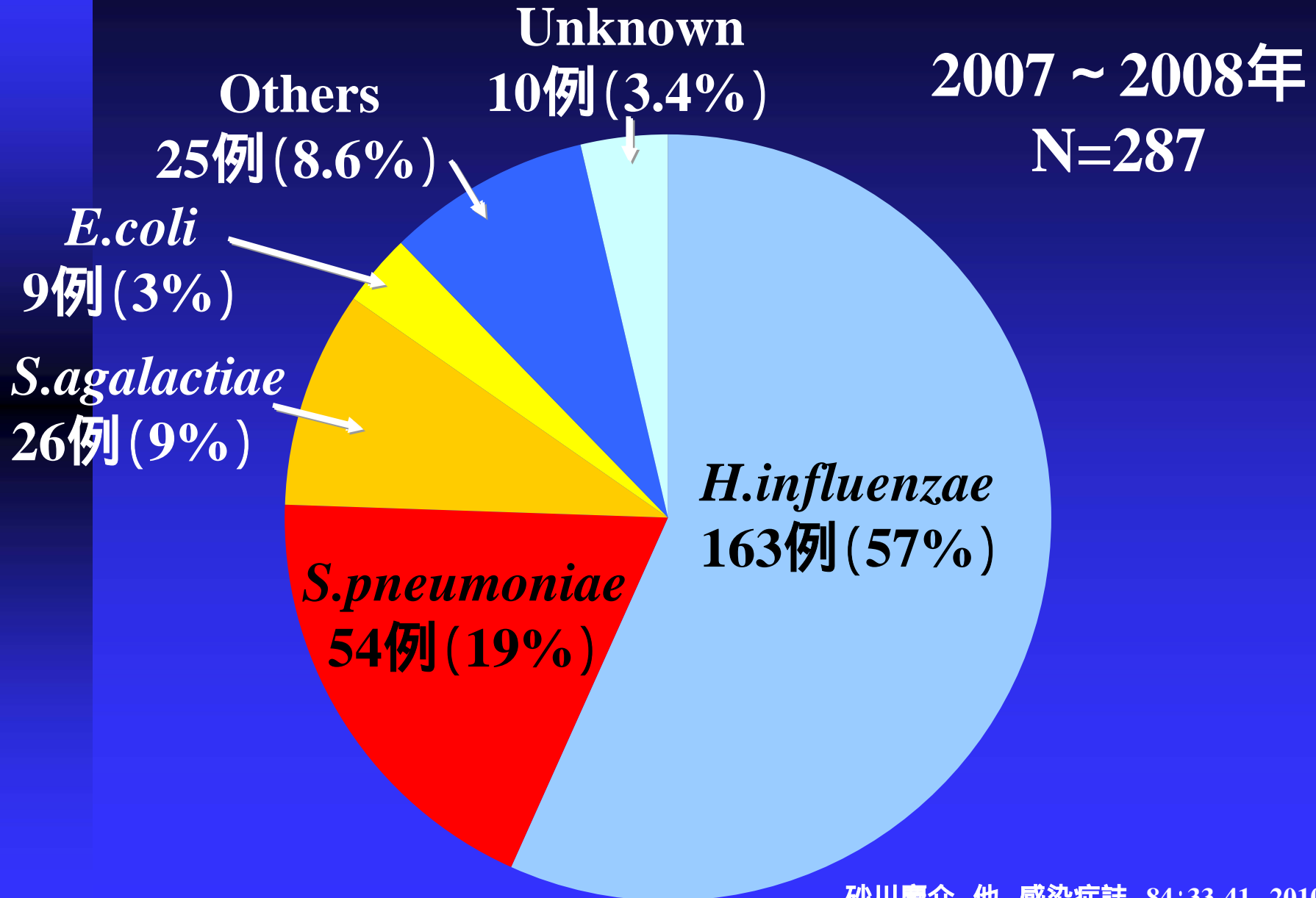
Streptococcus pneumoniae



肺炎球菌血清型 (93種類)

1	17 (A,F)	33 (A,B,C,D,F)
2	18 (A,B,C,F)	34
3	19 (A,B,C,F)	35 (A,B,C,F)
4	20	36
5	21	37
6 (A,B,C,D)	22 (A,F)	38
7 (A,B,C,F)	23 (A,B,F)	39
8	24 (A,B,F)	40
9 (A,L,N,V)	25 (A,F)	41 (A,F)
10 (A,B,C,F)	27	42
11 (A,B,C,D,E,F)	28 (A,F)	43
12 (A,B,F)	29	44
13	31	45
14	32 (A,F)	46
15 (A,B,C,F)		47 (A,F)
16 (A,F)		48

小児細菌性髄膜炎の起炎菌検出状況



Hib,肺炎球菌による髄膜炎の予後 (2007～2009年,3年間集計;全国集計)

	治癒	後遺症	死亡	計
Hib 髄膜炎	185 (88.5%)	23 (11.0%)	1 (0.5%)	209 (100%)
肺炎球菌 髄膜炎	71 (80.7%)	15 (17.0%)	2 (2.3%)	88 (100%)

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

(2007年1月～2009年12月、3年間通じての集計;2010年5月4日現在)

千葉県内肺炎球菌全身感染症 診断名・年次推移

	2007年	2008年	2009年
菌血症	20	30	46
肺炎	11	24	20
髄膜炎	7	6	8
蜂窩織炎	1	1	2
合計	39	61	76
罹患率	14.5	22.6	28.2

2009年 髄膜炎症例で、死亡1例 硬膜下水腫と聴力障害各1例
千葉県の小児人口は、日本の小児人口の約5%

肺炎球菌による菌血症の発症頻度

	年齢層	Hib	肺炎球菌
年間発症頻度 (/100,000)	<2歳	108	665
	2歳~4歳	31	103
	<5歳	62	328
年間発症数		3,399	18,027

肺炎球菌全身感染症由来株の薬剤感受性

抗菌薬	MIC-Range (μ g/ml)
ABPC	0.004 ~ 4
CTX	0.016 ~ 16
CTRX	0.016 ~ 4
PAPM	0.002 ~ 0.25
MEPM	0.008 ~ 2

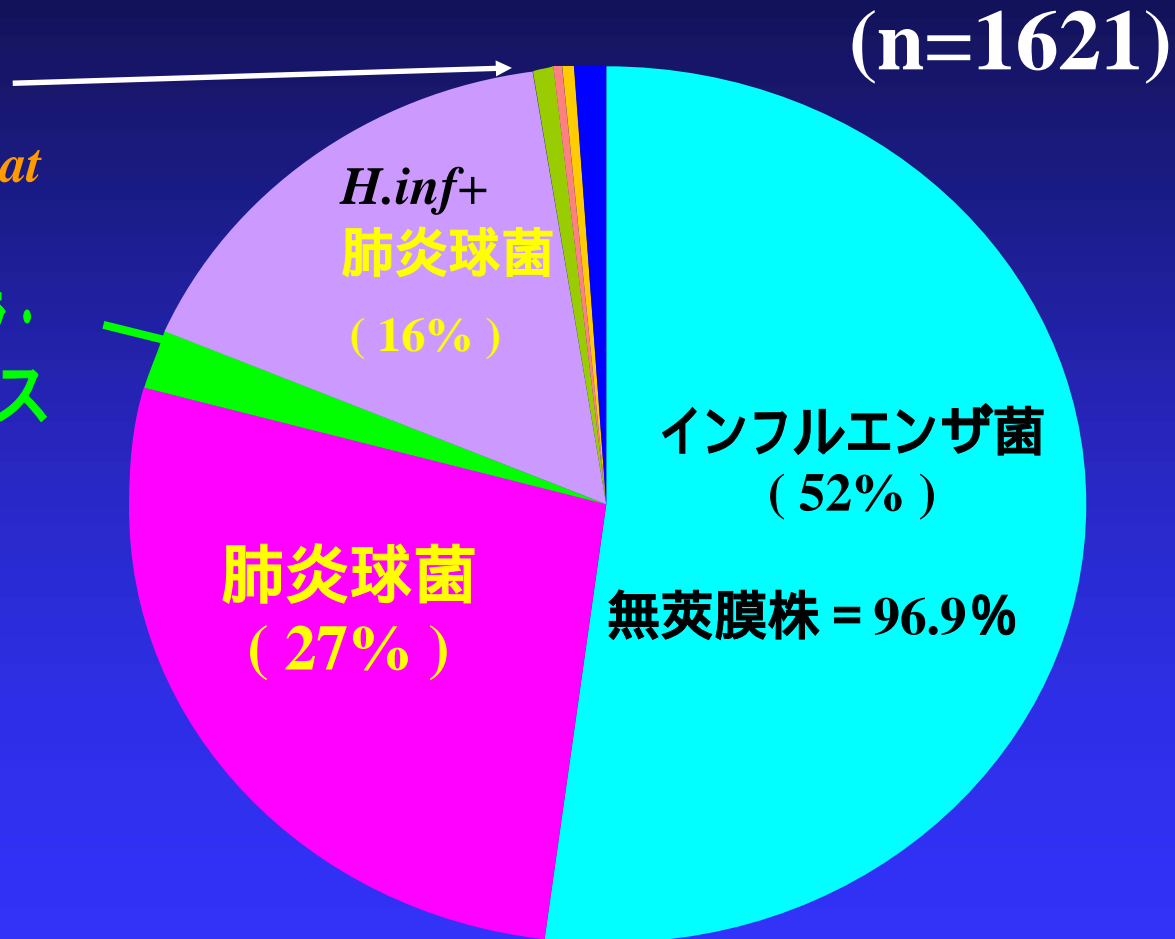
小児肺炎の30%程度に細菌が関与し、 そのうち40%程度が肺炎球菌

H.inf+M.cat

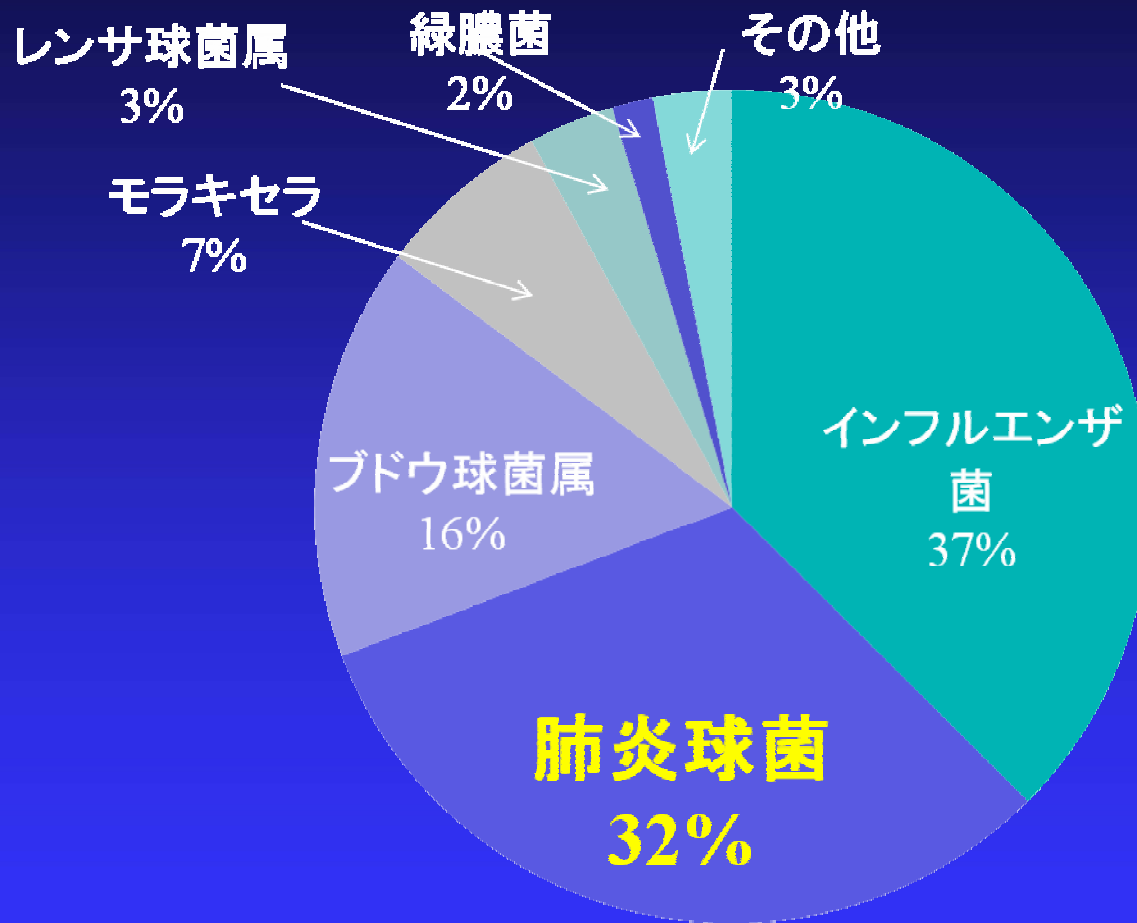
S.pn+M.cat

H.inf+S.pn+M.cat

モラキセラ・
カタラーリス
(2%)



小児中耳炎症例の中耳貯留液 から分離された細菌の内訳



肺炎球菌蛋白結合型ワクチン (PCV7 プレベナー®)

- 7つの肺炎球菌莢膜多糖体をジフテリア毒素の変異蛋白(ジフテリアCRM₁₉₇)に結合させた不活化ワクチン
- 血清型
 - ◆ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- T細胞依存性抗原であり, 乳児にも免疫を誘導できる
(従来の肺炎球菌ワクチンニューモボックス®との違い)

PPV23とPCV7

	肺炎球菌莢膜多糖体 ワクチン(PPV23)	7価肺炎球菌莢膜多糖体蛋白 結合型ワクチン(PCV7)
製品名	ニューモボックス®NP	プレベナー®水性懸濁皮下注
接種対象 年齢	2歳以上	2か月齢～9歳以下
接種回数	1回(複数回接種可能)	計4回(0歳時3回+1歳時1回)
ワクチンの 主成分	肺炎球菌の莢膜中に含まれる多糖体	肺炎球菌の莢膜中に含まれる多糖体にキャリア蛋白(ジフテリアCRM197)を結合したもの
含まれる 血清型	1 2 3 4 5 6B 7F 8 9N 9V 10A 11A 12F 14 15B17F 18C 19A 19F 20 22F 23F 33F	4 6B 9V 14 18C 19F 23F
免疫誘導 方法	B細胞を活性化して抗体産生 2歳未満では十分な免疫が誘導できない。	T細胞依存性の免疫反応 B細胞免疫の未熟な2歳未満の乳幼児に対しても免疫誘導できる。ブースター効果あり。
認可	米国:1983年認可 日本:1988年認可	米国:2000年認可 日本:2009年認可

莢膜
多糖体



B細胞



→ 抗体産生

IgM抗体主体



抗体産生

莢膜
多糖体

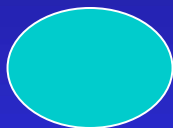
+

蛋白

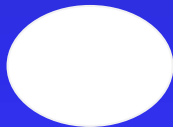
(CRM197)



B細胞



形質細胞からの
IgG抗体産生



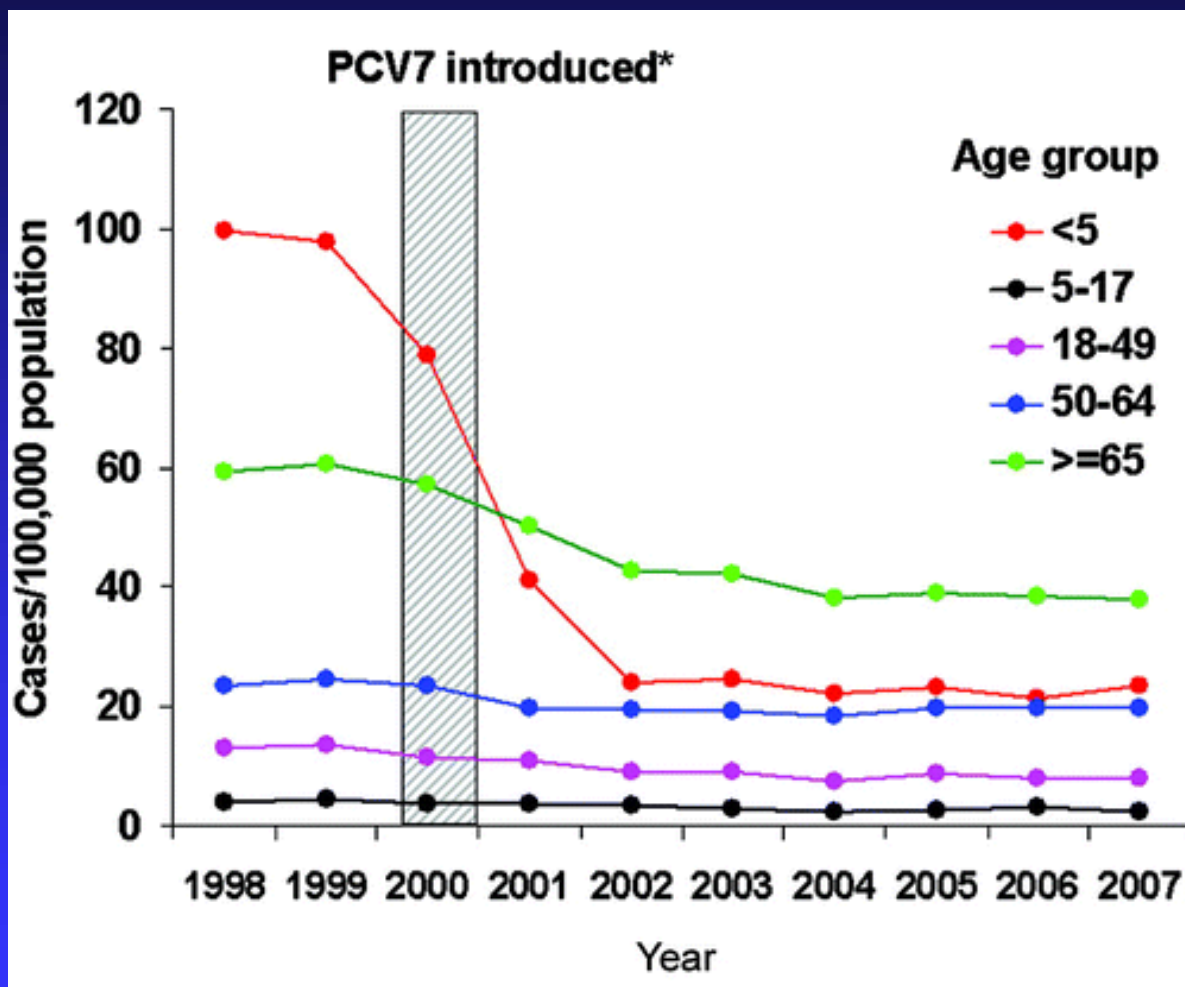
メモリーB細胞の
誘導

T細胞

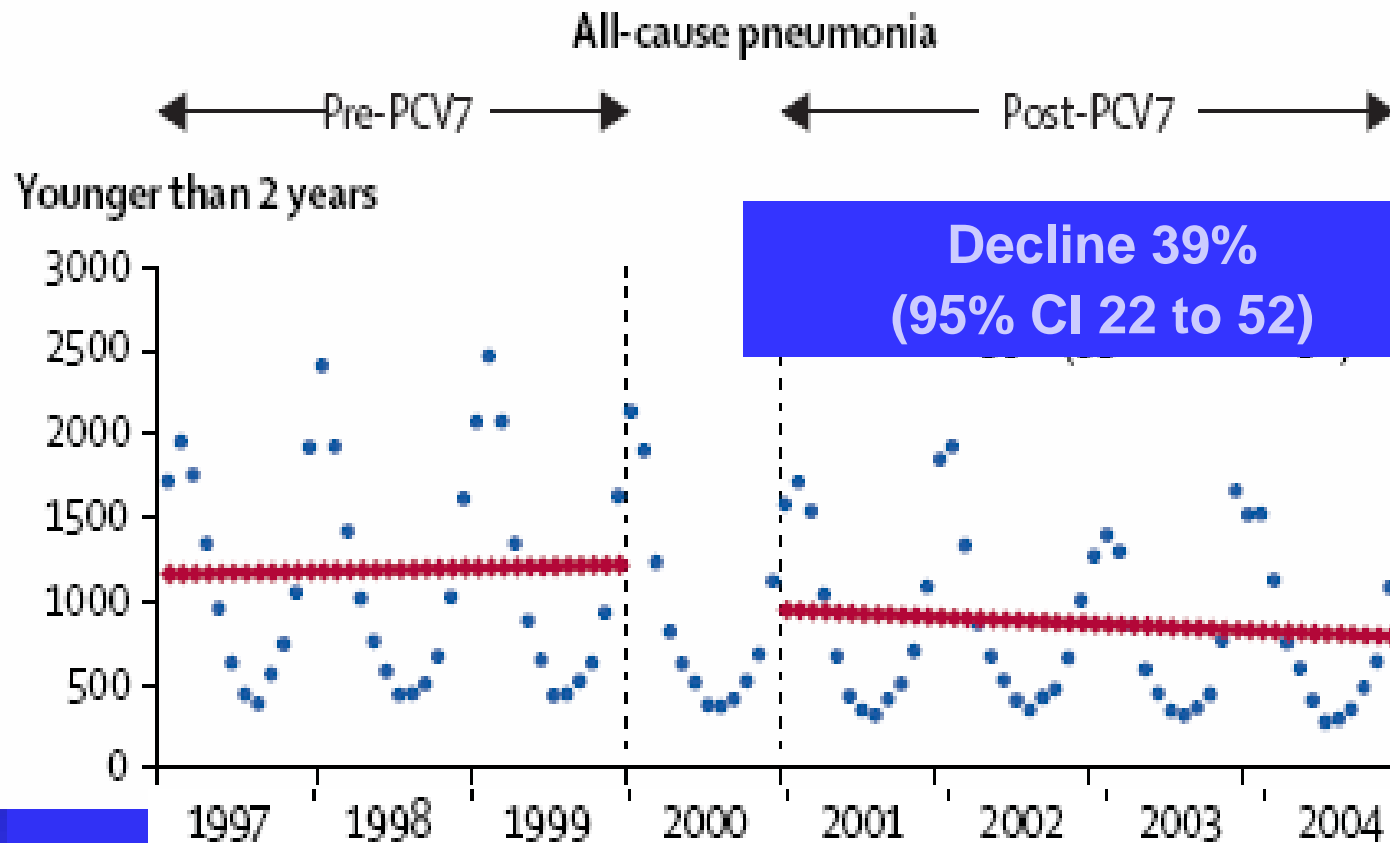
ブースター効果

海外における7価肺炎球菌結合型(PCV7) ワクチン導入の効果

PCV7は5歳未満のワクチン関連血清型による肺炎球菌全身感染症を減らす



PCV7は2歳未満の入院肺炎症例を減らす



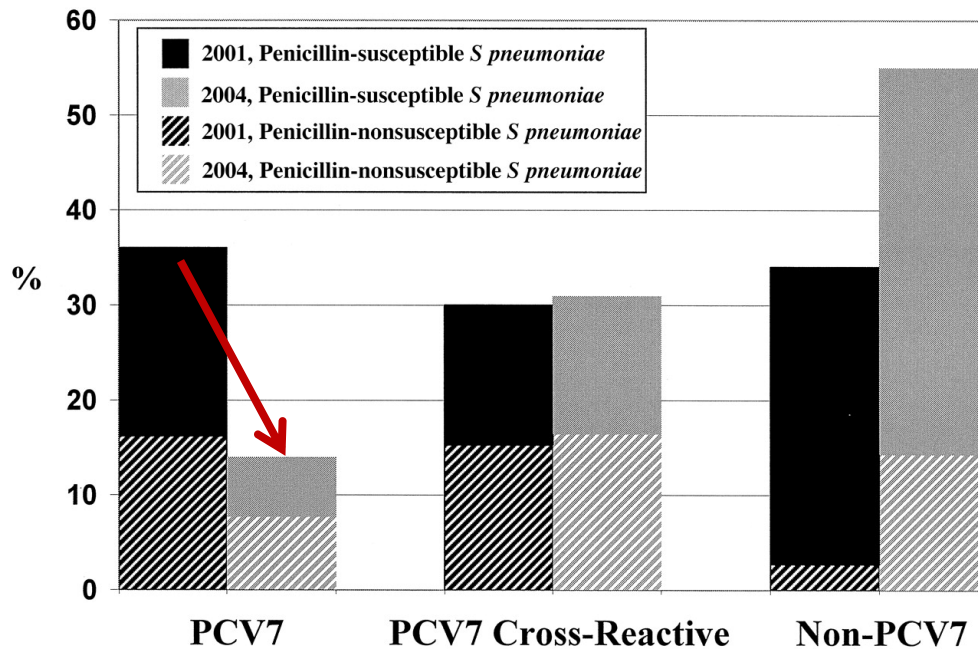
2歳未満の急性中耳炎に対するPCV7の効果

	フィンランド	米国
全中耳炎	6%	7%
外来中耳炎	—	9%
再発中耳炎	16 ~ 18%	9 ~ 26%
鼓膜チューブ留置	39%	24%
全肺炎球菌性中耳炎	34%	—

- 1) Escola J et al. N Engl J Med 2001; 344:403-9
- 2) Palmu AA et al. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:732-8
- 3) Black S et al. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95
- 4) Fireman B et al. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:10-6

PCV7は肺炎球菌の保菌を減らす

Percentage of pneumococcal isolates within each vaccine group for 2001 and 2004

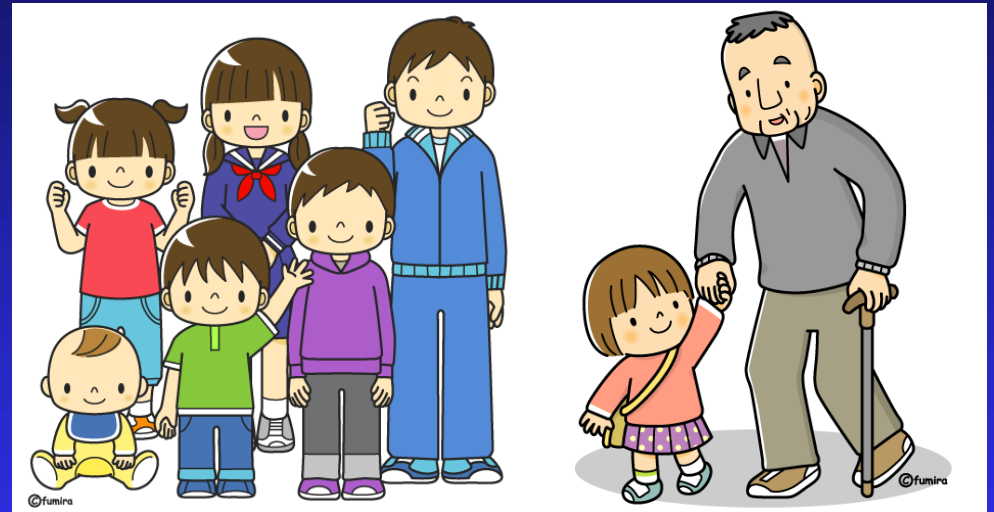


Huang, S. S. et al. Pediatrics 2005;116:e408-e413

肺炎球菌傳播經路



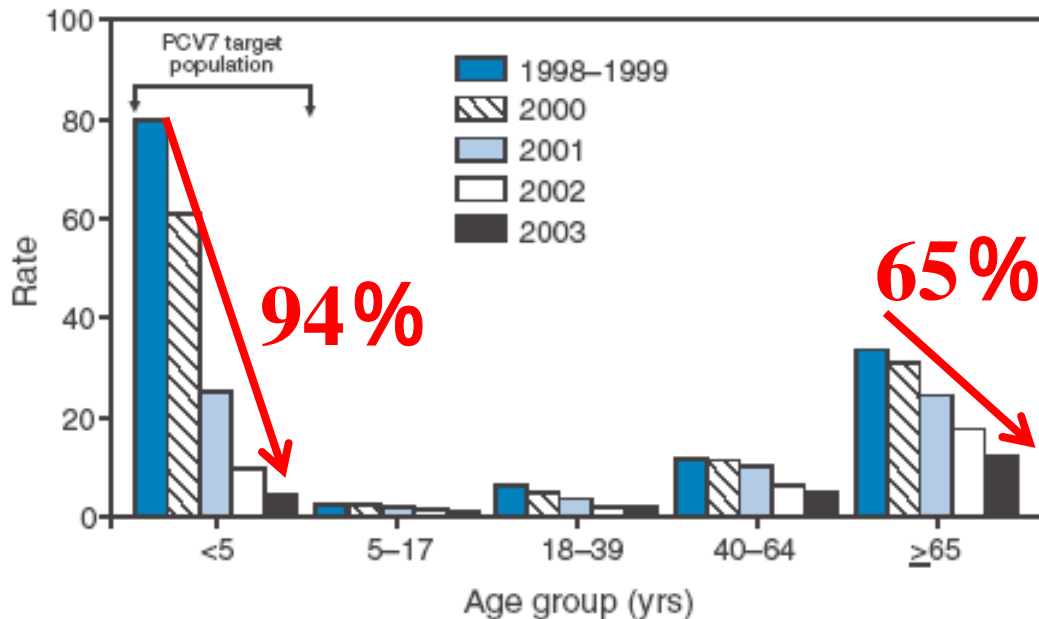
小兒 小兒
所属集團



小兒 小兒 小兒 成人
家族

PCV7はワクチン接種対象外の成人の肺炎球菌感染症を減らす

FIGURE 1. Rate* of vaccine-type (VT) invasive pneumococcal disease (IPD) before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), by age group and year — Active Bacterial Core surveillance, United States, 1998–2003



* Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998-1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

日本において期待される PCV7ワクチン導入効果

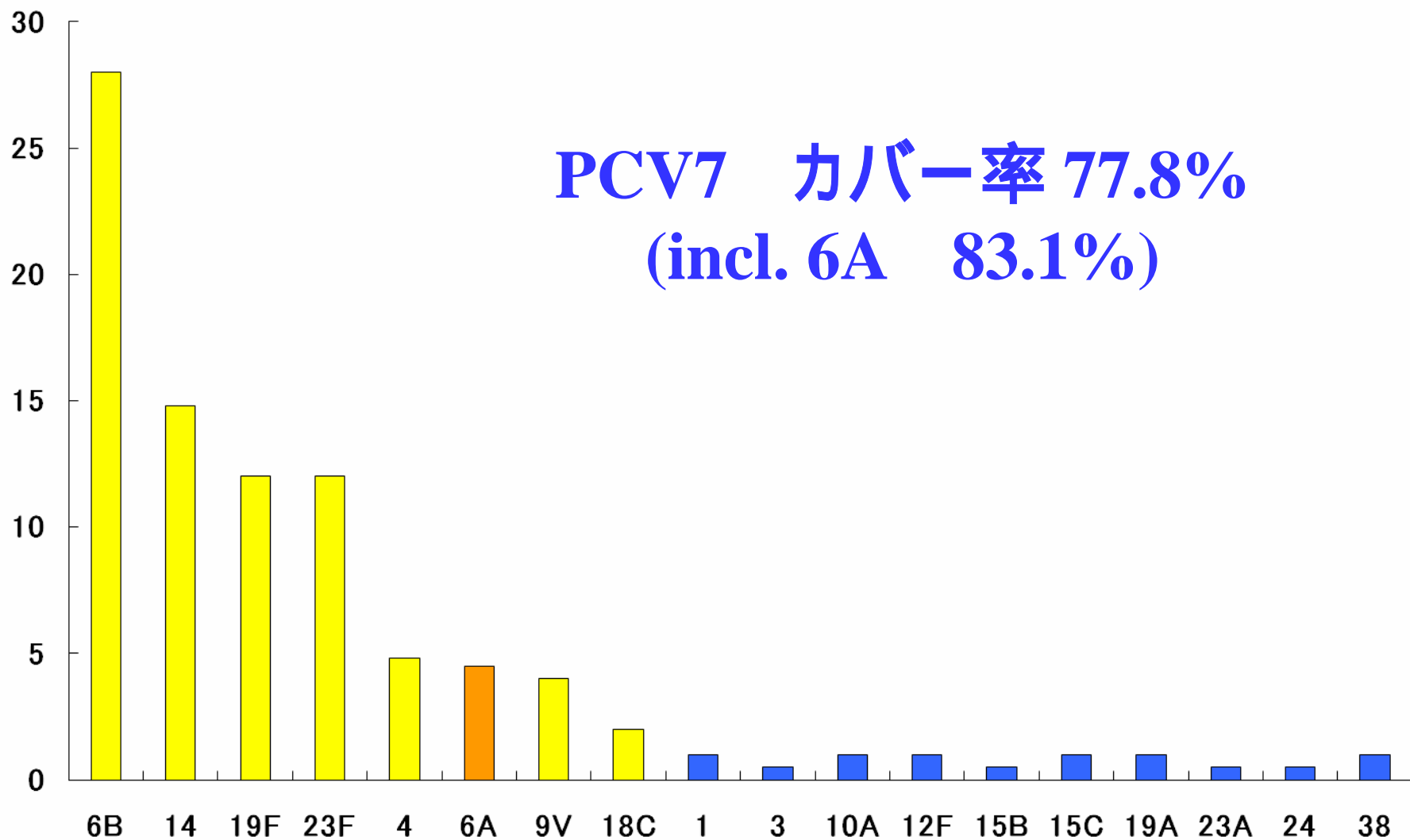
肺炎球菌全身感染症由来株のPCV7カバー率

国名	対象年齢	菌株数	PCV7カバー率
フィンランド	<2歳	224	71.9%
デンマーク	<2歳	297	70.7%
アメリカ	<2歳	735	82.2%
カナダ	<2歳	242	90.5%
イギリス	<5歳	150	82.0%
オーストラリア	<5歳	638	84.0%

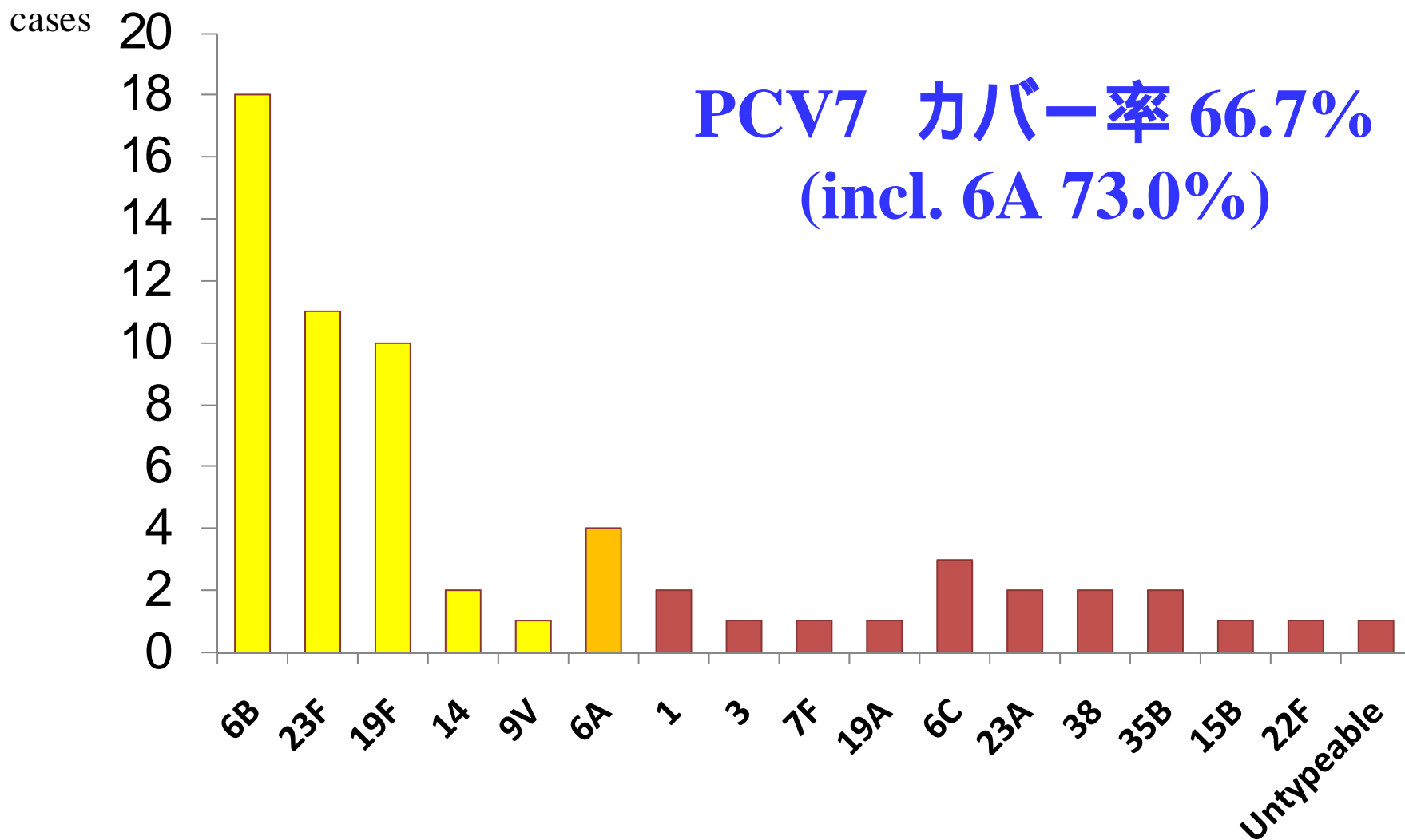
小児全身感染症由来肺炎球菌株の血清型

(分離頻度 %)

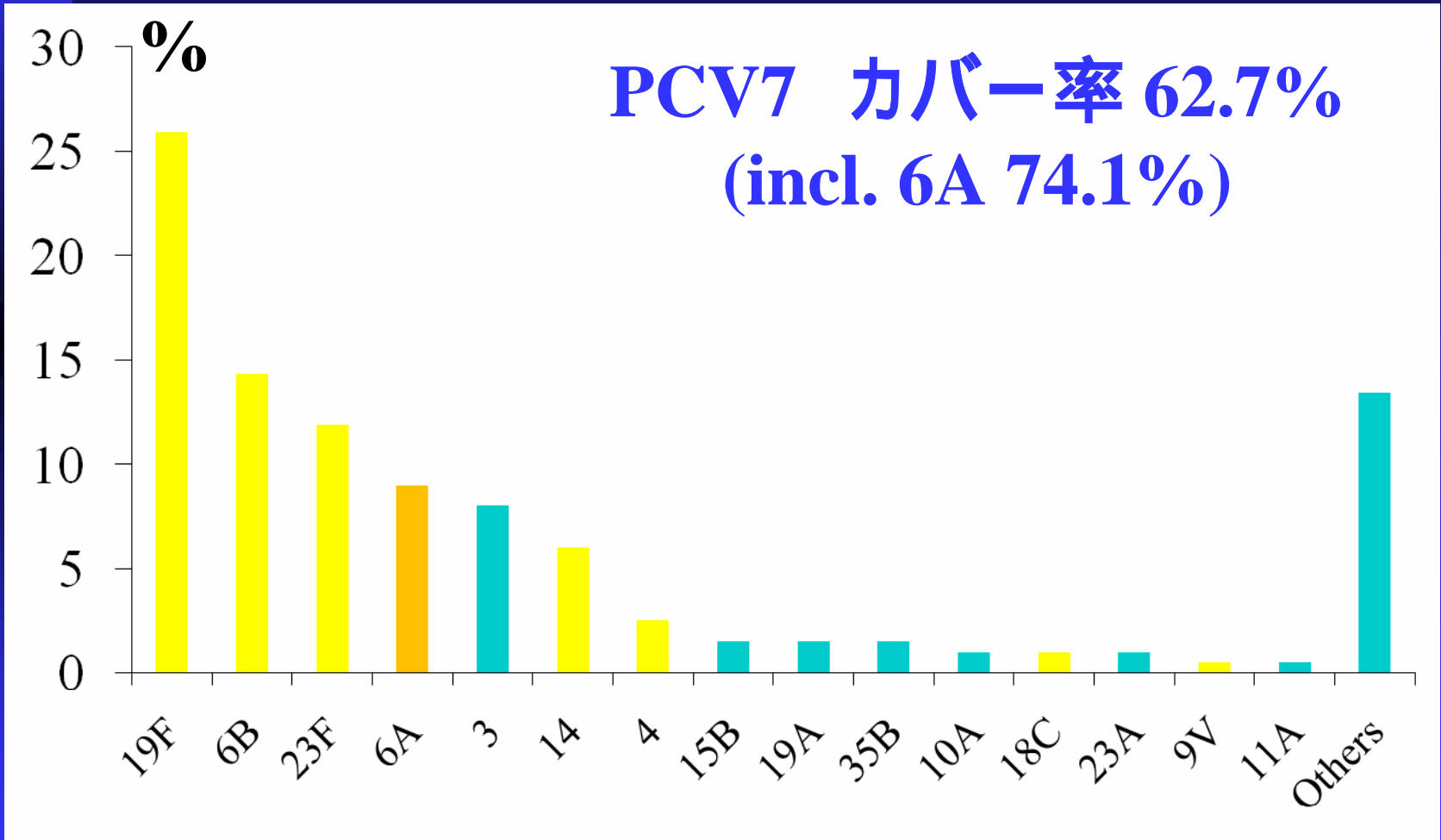
PCV7 カバー率 77.8%
(incl. 6A 83.1%)



小児肺炎喀痰由来肺炎球菌株の血清型



中耳貯留液から分離された肺炎球菌の血清型



血清型と耐性菌

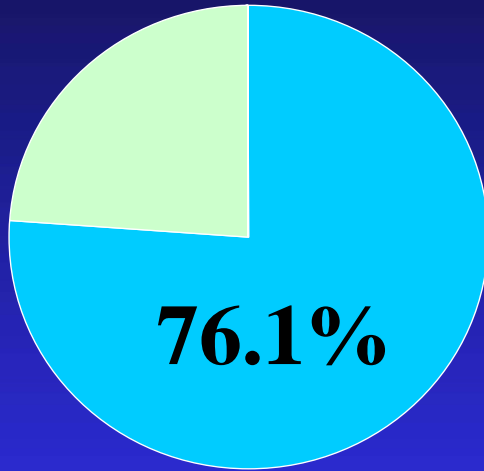
6B, 14, 19F, 23F

薬剤耐性菌は特定の血清型に多く、
小児から分離される血清型に多い

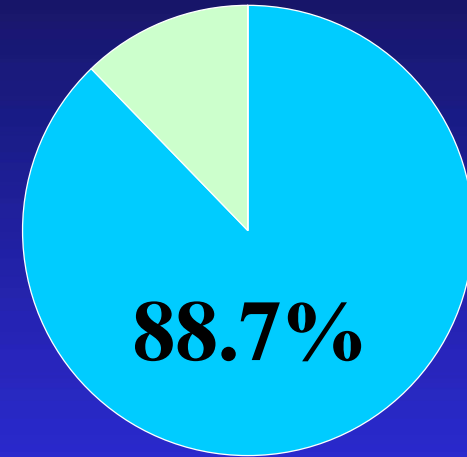
小児の髄膜炎と中耳炎から分離された肺炎球菌に対する PCV7の血清型カバー率とPRSPカバー率

髄膜炎

血清型カバー率

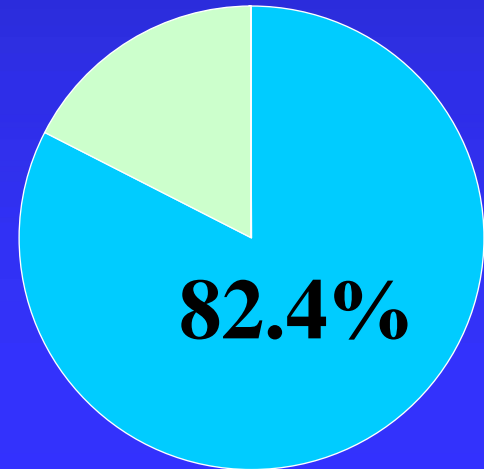
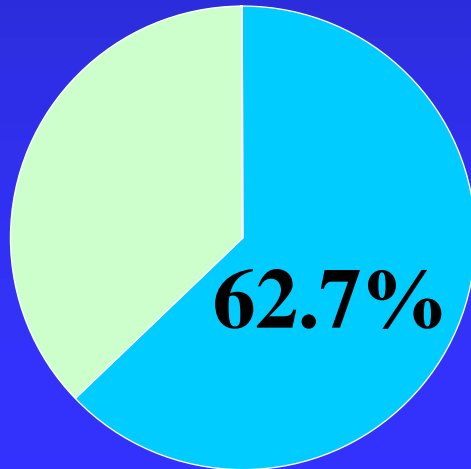


耐性株 (PRSP) カバー率



Ubukata K, et al.: Antimicrob Agents Chemother 48(5): 1488, 2004

中耳炎



神谷齊ほか: 感染症学雑誌 81(1): 59, 2007

PCV7を定期接種として導入した場合の医療経済効果

PCV7により削減される
各感染症費用(億円)

PCV7費用(億円)
(1本10,000円と仮定)

髄膜炎

34

菌血症

29

肺炎

14

中耳炎

610

687

-

423

=

- 264億円

PCV7の接種対象と方法

- 接種対象者
 - ◆ 2か月以上10歳未満
- 2か月以上7か月未満で接種を開始する場合
 - ◆ 初回免疫3回 追加免疫1回
- 7か月以上12か月未満の場合
 - ◆ 初回2回 追加免疫1回
- 1歳以上2歳未満の場合
 - ◆ 2回接種(接種間隔は2か月以上)
- 2歳以上の場合
 - ◆ 1回接種

PCV7市販直後調査(中間報告)

■ 調査期間

- ◆ 2010.2.24 ~ 2010.4.23

■ 収集した副反応

- ◆ 全症例: 118症例 168件

- ◆ 発熱 55件、注射部位腫脹 25件、
注射部位紅斑 20件、発疹 16件 他

- ◆ 重篤症例: 5症例 6件

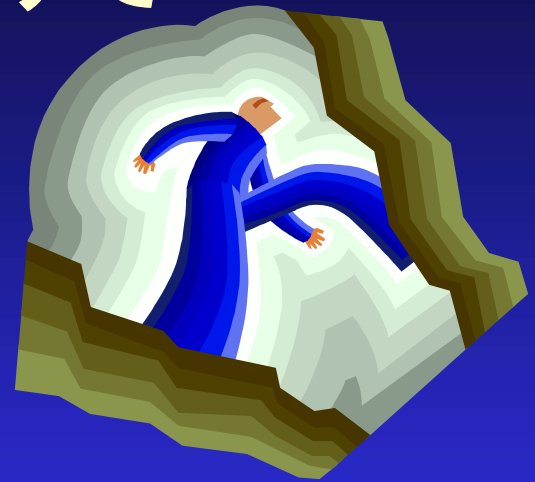
- ◆ 発熱、発疹、アナフィラキシー様反応、白血球增多 + CRP上昇

■ 誤接種

- ◆ 成人にプレベナーを接種
- ◆ 2歳未満の乳幼児にニューモバックスNPを接種

Hibワクチン・PCV7導入後の課題 定期接種化に向けて

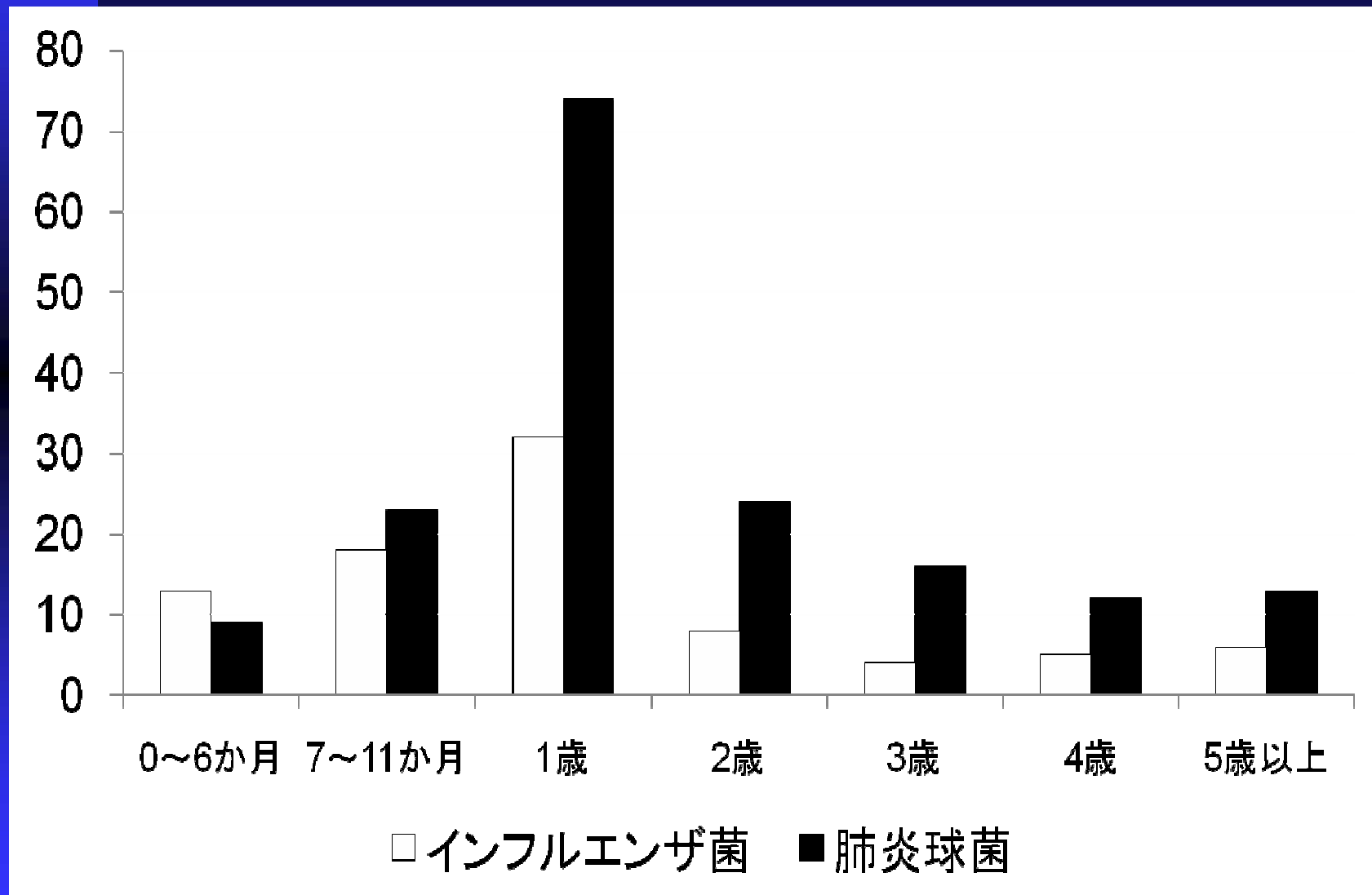
- ワクチンの啓蒙
- 同時接種への理解
- ワクチン費用の軽減
- ワクチン有効性のエビデンス作り
 - ◆ 正確な接種率の算定
 - ◆ 正確な罹患率調査
 - ◆ 正確な血清型別調査



インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症の発症年齢分布

千葉県 2007年～2009年

(例)





出来るだけ早期に
接種を開始し
集団生活開始前に
接種を終わらせる



ワクチンの接種スケジュール(案)



PCV7

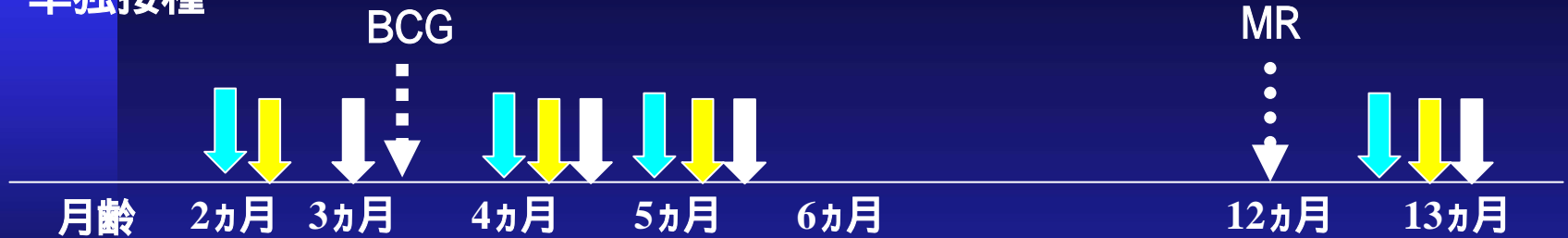


Hibワクチン

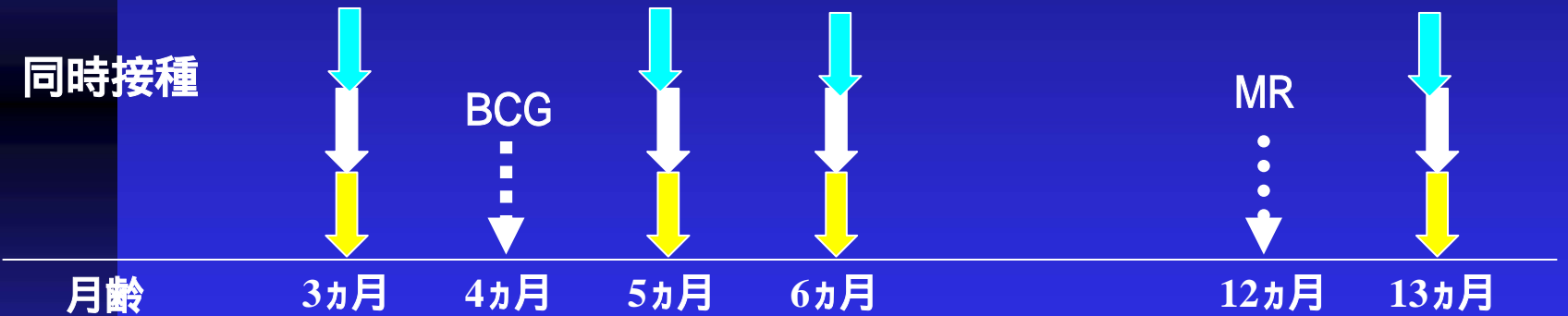


DPTワクチン

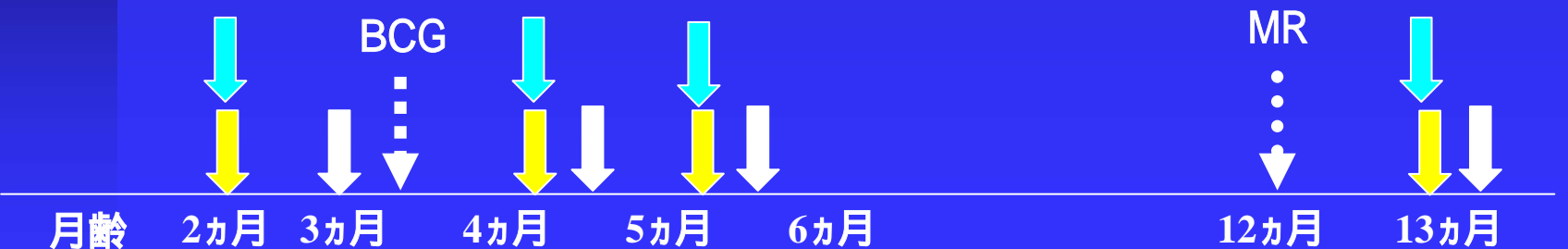
単独接種



同時接種

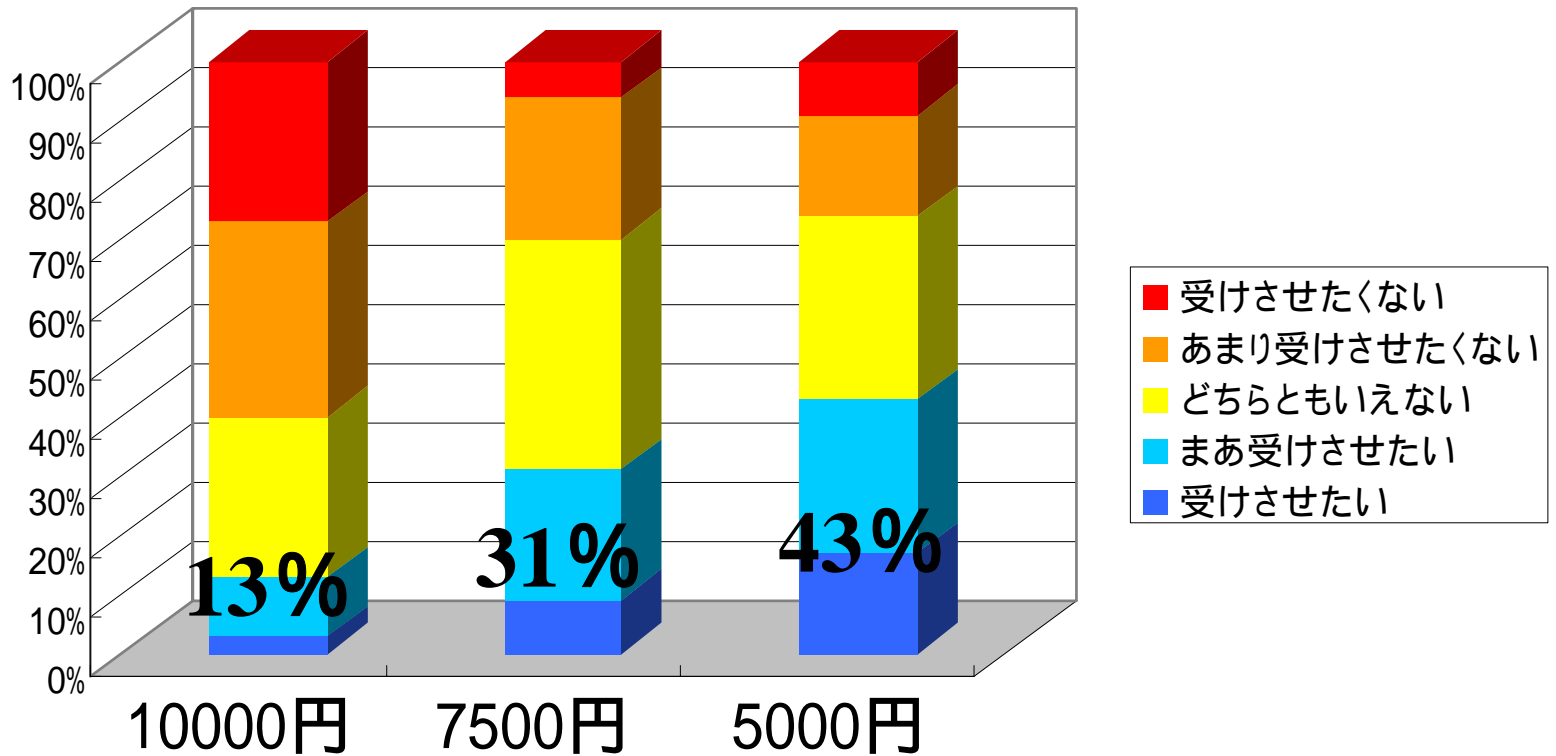


単独&同時接種



註: ポリオワクチンは接種時期に合わせて適宜実施

価格による接種意向の変化



正確な接種率の算定

接種率が高い地域で肺炎球菌感染症が少ないということを証明するため

- 問診票の有効利用（回収 集計）
 - ◆ 任意接種の場合は難しい（個人情報の問題）
- 一部公費負担になれば、問診票が行政側に回収されるため、接種率把握が容易になる

正確な疾患サーベイランス

Hibワクチン・PCV7導入後Hib・肺炎球菌による全身感染症が減ることを証明するため

- ◆全数報告(人口比での罹患率調査)
- ◆血清型別(国立感染症研究所で実施)

2007年1月～2012年12月

全国10道県で実施

北海道・福島県・新潟県・千葉県・三重県
岡山県・高知県・福岡県・鹿児島県・沖縄県

Hibワクチン推定接種率とHib髄膜炎患者数の推移

	推定接種率	髄膜炎症例数	
		2008年	2009年
北海道	5.7%	24*	10
三重県	10.8%	8	7
福岡県	7.3%	18	17
鹿児島県	11.2%	11	11
沖縄県	2.3%	4	4
千葉県	10.8%	23	20

* : H19,20 2年間

Hibワクチンと肺炎球菌ワクチン

Hibワクチン

7価肺炎球菌ワクチン

組成	Hib莢膜多糖体 + 破傷風トキソイド	肺炎球菌莢膜多糖体 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) + ジフテリア変異蛋白
対象年齢	2か月～4歳	2か月～9歳
標準接種 開始年齢	2か月～6か月	2か月～6か月
接種回数	初回免疫3回 + 追加免疫1回	初回免疫3回 + 追加免疫1回
効果	Hib全身感染症 予防	PCV7に含まれる肺炎球菌 による全身感染症予防 肺炎・中耳炎予防(海外)