

小児用肺炎球菌ワクチン国内導入のインパクト

～今こそ必要なワクチンチェック～



中野 貴司 先生

川崎医科大学附属川崎病院
小児科部長

小児用7価肺炎球菌結合型ワクチン(プレベナー®: PCV7)の導入後、日本における小児の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の発症数は大きく減少しました。その一方で、近年、PCV7に含まれない血清型による小児IPDの増加が明らかになっています。こうした状況の中、2013年11月から、小児のIPD発症予防に用いる定期接種対象ワクチンが、PCV7に6血清型を追加した13価肺炎球菌結合型ワクチン(プレベナー13®: PCV13)に切り替えられました。このため、今後PCV13の普及による、さらなる予防効果が期待されています。

本取材記事では、川崎医科大学附属川崎病院小児科部長である中野貴司先生に、最新の疫学調査結果をご紹介いただき、PCV7およびPCV13の国内導入によるインパクトを明らかにしていただくとともに、その効果をさらに高めるための補助的追加接種の重要性などについて、お話を伺いました。

小児における細菌性髄膜炎の最新疫学

小児侵襲性細菌感染症の疫学はどう調査しているのか?

小児における侵襲性細菌感染症の疫学調査は、厚生労働科学研究班による全国サーベイランス調査(神谷班調査、のちに庵原班調査)として2008年から開始されました。対象は、インフルエンザ菌b型(Hib)、肺炎球菌、B群連鎖球菌(GBS)による感染症です。2014年現在、研究代表者は、国立病院機構三重病院院長の庵原俊昭先生で、私も研究分担者として参加しています。

調査の対象地域は、日本の人口の約20%をカバーする1道9県(北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)で、小児科の入院施設がある全ての医療機関にご協力いただき、生後0日～15歳未満の侵襲性細菌感染症患者に関する全数把握調査を行っています。

Hibと肺炎球菌は小児の細菌性髄膜炎の主な起炎菌であり、ワクチン導入前の日本では約8割をこのふたつが占めていました¹⁾。小児の細菌性髄膜炎は、死亡率が10～30%²⁾と高く、重篤な後遺症が残ることもありますので、ワクチンによる予防が特に重要です。

Hibワクチンは2008年12月に、PCV7は2010年2月へ日本に導入されましたが、実際、子ども達に広く接種されるようになったのは、公費助成開始後の2011年です。ですから、2011年を境にしてデータを比較検討することにより、侵襲性細菌感染症に対するワクチンの予防効果を検証できるのです。なお、HibワクチンとPCV7のうち、2013年4月から定期接種化

記載されている薬剤のご使用にあたっては添付文書をご参照ください。

されたPCV7は、同年11月からPCV13に切り替えられました。したがって、2013年の庵原班調査の結果は、ほぼPCV7の普及による結果と考えられます。

2013年の調査報告から何がわかったのか?

● IPDの罹患率と発症年齢

2013年の庵原班調査の結果から、5歳未満の小児における肺炎球菌、Hibによる侵襲性感染症の罹患率をワクチン導入前後で比較すると、IPDとしては髄膜炎が61%、非髄膜炎が56%減少し、Hib感染症としては髄膜炎、非髄膜炎ともに98%減少したことがわかりました³⁾。

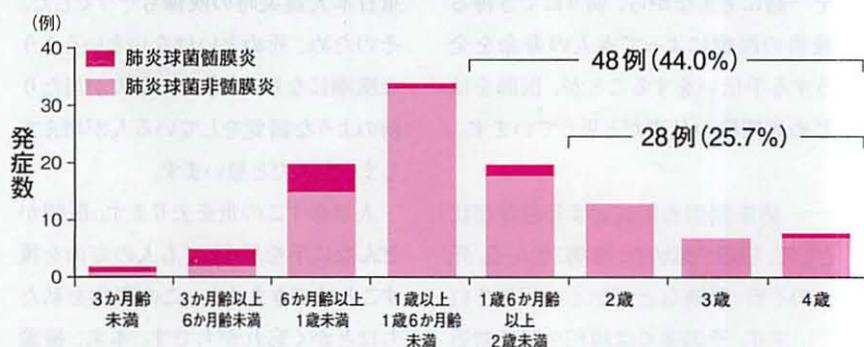
さらに、IPDの発症年齢の分布をみると、3か月齢以降に増加し、1歳以上1歳6か月齢未満が最も多いことから、IPDの発症は2歳未満で多いことがわかります。しかしながら、2歳以上でもIPD全体の約1/4の発症が認め

られており、決して少ないとはいえない状況です(図1)。ですから、これらのワクチンは2か月齢で接種を開始することが最も重要なのです。接種もれに気付いたら、接種の推奨時期を過ぎていてもできるだけ早く接種すべきだと考えています。

● 血清型replacementによる分離率の推移

PCV7の国内導入以降、PCV7に含まれる7種類の血清型によるIPDは大幅に減少しましたが、その結果、急速な血清型replacementが進行し、PCV7に含まれていない血清型によるIPDの発症率が上昇しています。PCV7血清型の分離率は、公費助成前の2010年は78.9%でしたが、PCV7が広く接種されるようになって以降年々低下し、2011年は64.6%、2012年は29.2%で、2013年はわずか4.3%(図2)となりました。分離率の低下は、PCV7に含まれる血清型によるIPDが減少したということですので、PCV7が優れた予防効果を示したといえるでしょう。

図1 【国内疫学データ】2013年 小児IPDの年齢分布(5歳未満)



【調査概要】
対象：1道9県(北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)の小児IPD症例109例
方法：2013年の1年間、1道9県において前方視的に全数調査(対象：生後0日～15歳未満)を行い、肺炎球菌およびHib、GBSによる侵襲性感染症の発症例数を調査した。(北海道地域については報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみ)。

文献3) より作成

● IPD症例の血清型分布

2013年に5歳未満で発症し、血清型が判明したIPD症例94例のうち、最も多かった血清型は19Aの42例で、次いで24F、15A、15Cの順でした(図3)。近年、血清型19Aによる発症率は世界的にも上昇しており、IPDの発症率をさらに減らすためには、この血清型19AによるIPDを予防することが重要です。幸い血清型19AはPCV13に含まれていますので、PCV13接種による予防が期待できます。一方でPCV13に含まれていない血清型によるIPDの発症も認められています。2010年にPCV13が導入された米国でも、同様に非ワクチンタイプの血清型増加が報告されている

ものの、主に80歳以上の高齢者でのリスク増加⁵⁾であり、今のところ大きな社会問題として取り上げられるには至っていません。しかしながら、今後もこのような血清型の動向を注視していく必要があります。

追加免疫と補助的追加接種の重要性

PCV(7価および13価)の標準接種スケジュールとその課題

日本におけるPCV(7価および13価)の接種は、4回接種が基本です。標準接種スケジュール

ルでは、初回免疫は2か月齢以上7か月未満で接種を開始し、27日間以上の間隔で、12か月齢未満までに3回接種します。また、追加免疫は初回免疫完了後、12~15か月齢の間に1回接種します。

PCV(7価および13価)の接種率は、公費助成、定期接種化によって飛躍的に向上しました。特に初回免疫3回は、他のワクチンとスケジュールが重なっていることなどから、高い接種率が維持されています。一方で、追加免疫は初回免疫の最後の接種から少し間隔があいてしまうことから、接種を忘れてしまう保護者も多いようです。

このように、本来接種すべき年齢で接種を完了できなかったことは非常に残念ですが、接種を忘れてしまっても、気付いた段階で、それ以降に必要な接種回数を完了すれば、十分な免疫効果が期待できます。

5歳未満までの接種忘れ(接種もれ)の場合、少なくとも1回は定期接種として自己負担なくPCV13を接種できる可能性があります。血清型19Aをはじめとした13種類の免疫を付与できるPCV13を、ぜひ、積極的に子ども達へ接種していただきたいと思います。

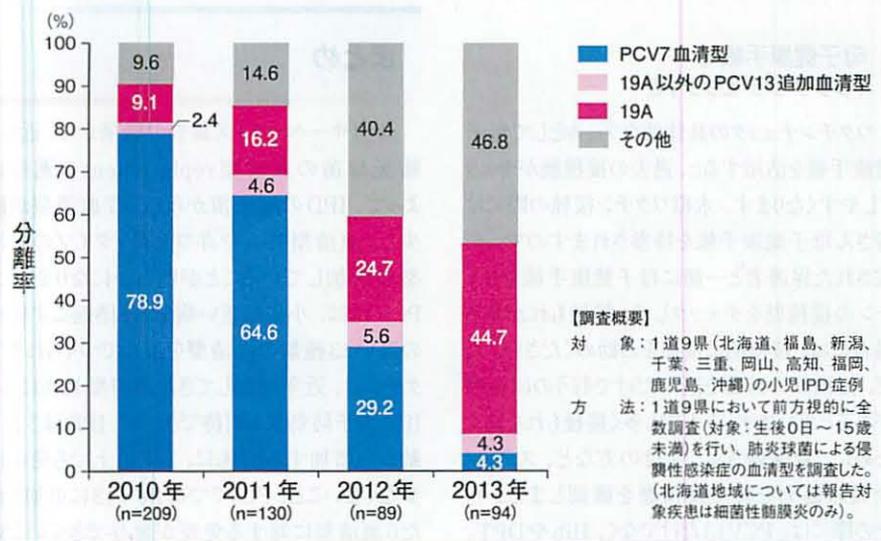
PCV7の接種完了児に対する補助的追加接種の必要性

定期接種で定められた回数のPCV7の接種を完了した6歳未満の小児に対し、PCV13を追加で1回接種することを補助的追加接種といいます。PCV7の接種完了児については、PCV13に追加された6血清型の免疫が付与されていない状態ですので、近年増加している血清型19AによるIPDを予防するには、PCV13の補助的追加接種が重要なのです。

PCV13による補助的追加接種の効果は、米国での第Ⅲ相臨床試験⁶⁾において、PCV7を少なくとも3回接種した2歳以上5歳未満の小児に対し、PCV13を1回接種することで、19Aを含む13血清型全てのIgG幾何平均濃度(GMC)が上昇することにより示されています(図4)。また、この結果を受け、米国やフランスでは、PCV7の接種完了児に対する補助的追加接種が定期接種化されています。しかし、日本では国の専門家会議での検討の結果、残念ながら国が接種勧奨する定期接種ではなく、希望者に対する任意接種となりました。

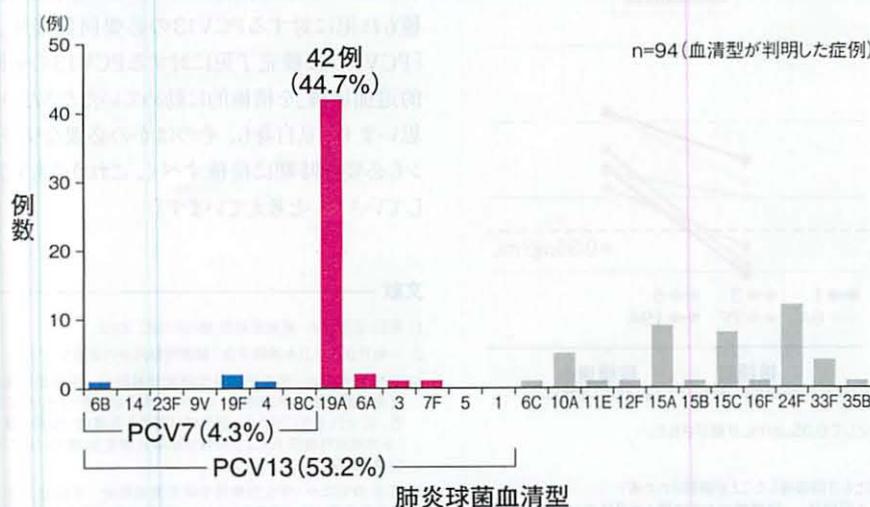
任意接種では接種費用がかかり、勧めにくいという先生方もいらっしゃいますが、PCV13だけに含まれている血清型19Aによって、2013年に1道9県のみでの調査でもIPDが42例発症³⁾したと報告されている事実は、PCV13の補助

図2 【国内疫学データ】2010~2013年 小児IPDの肺炎球菌血清型分離率の推移(5歳未満)



文献3)、4) より作成

図3 【国内疫学データ】2013年 小児IPDの肺炎球菌の血清型分布(5歳未満)



【調査概要】

対象：1道9県(北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)の小児IPD症例109例
方法：2013年の1年間、1道9県において前方視的に全数調査(対象：生後0日~15歳未満)を行い、肺炎球菌による侵襲性感染症の血清型を調査した。(北海道地域については報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみ)。

文献3) より作成

的追加接種を推奨するうえで、十分な説明材料になると思います。医師の勧めにより、接種意欲が高まる保護者も多いようですので、説明に時間がかかっても、PCV13の補助的追加接種の必要性、重要性やメリットを納得していただく。そうすれば、費用がかかることも受け入れられると考えています。

水痘定期接種化を好機としたワクチンチェックの必要性

忙しい時期でも ワクチンチェックは重要

これから、インフルエンザワクチンの接種時期を迎え忙しい時期になります。そのなかでワクチンの接種歴を確認することは負担になると思いますが、接種もれを見過ごすことは避けるべきです。

IPDを例にすると、今回の調査結果を通じて、PCV7以外の血清型、特に19AによるIPDが増加していること、19AによるIPDはPCV13接種によって予防可能であること、またIPDは2歳以上でも多く発症していることから、接種もれ児に対するPCV13の必要回数接種、およびPCV7の接種完了児に対する補助的追加接種の必要性、重要性は明らかです。忙しい時期であっても保護者とともに関心ある接種歴を確認する「ワクチンチェック」で、子ども達を感染症から守るために必要なワクチンの接種を、勧めていただきたいと思います。

ワクチンチェックに水痘ワクチンの定期接種化を活用しよう

2014年10月1日から、水痘ワクチンが1歳児、2歳児を対象とした2回接種で定期接種化される予定です。また、2015年3月末までの経過措置として、過去に接種歴がなく罹患歴もない3歳児、4歳児も、1回の定期接種が認められる見通しです。このため、水痘ワクチンを接種するため、ワクチン接種がひと段落した年齢のお子さんにも来院する可能性が高まります。水痘ワクチンの定期接種化は、過去の接種歴を確認して接種もれをみつける非常によい機会です。水痘ワクチンの定期接種化を機に、ぜひ保護者と一緒にワクチンチェックを習慣化していただければと思います。

母子健康手帳で 「ワクチンチェック」を

ワクチンチェックの具体的なツールとして母子健康手帳を活用すると、過去の接種歴がチェックしやすくなります。水痘ワクチン接種の際には皆さん母子健康手帳を持参されますので、来院された保護者と一緒に母子健康手帳でワクチンの接種歴をチェックして、接種もれがある場合には、積極的に接種をお勧めください。ただ、接種歴の確認を医師だけで行うのは無理があると思います。1人でも多く接種もれを防ぐために、看護師さん、受付の方など、スタッフ全員の協力を得て接種歴を確認しましょう。その際には、PCV13だけでなく、HibやDPT、

ポリオなどのワクチンについても接種歴の確認をお願いします。

私は麻疹、風疹(MR)ワクチン接種の際、HibワクチンやPCV13の追加免疫について必ず一言話すようにしています。MRワクチンは12~15か月齢で定期接種、HibやPCV13も12か月齢以降に追加免疫ですので、それらの接種や接種もれのチェックにちょうど良いタイミングです。乳幼児期には多くのワクチン接種が必要で、接種スケジュールも煩雑です。さらに、定期接種のワクチンも増えてきました。これを子ども達を守る手段、機会が増えたと積極的に受け止め、さまざまな機会に「ワクチンチェック」を行い、子ども達の感染症のリスクを最小化していきましょう。

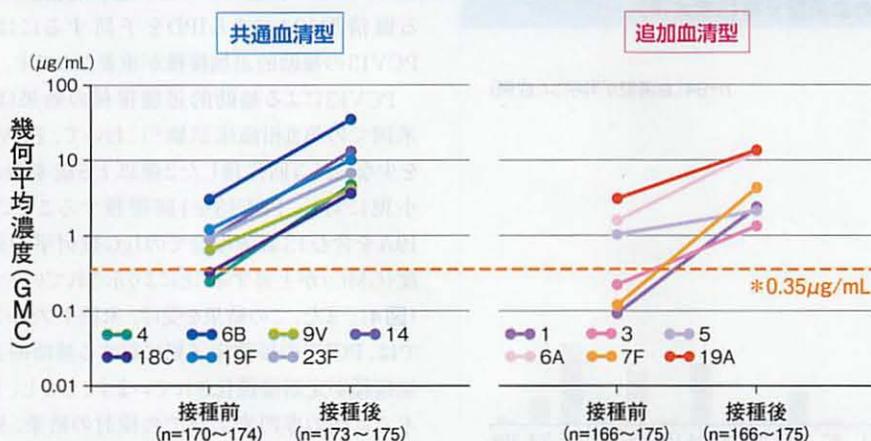
まとめ

全国サーベイランス調査の結果から、近年、肺炎球菌の血清型 replacement の進行によって、IPDの起炎菌からPCV7血清型が減少し、血清型19Aや非ワクチンタイプの血清型が増加していることが明らかになりました。PCV13は、小児に重い病気を引き起こす頻度の高い13種類の血清型を選んでつくられたワクチンで、近年増加してきた血清型19AによるIPDの予防効果も期待できます。IPDは3か月齢から増加するとともに、2歳以上でも発症は少なくないこと、PCV7ではPCV13に追加された6血清型に対する免疫が付与できていないことなどを考慮し、日本の子ども達をIPDから守るため、保護者と一緒にワクチンチェックを行うことで、「2か月齢からのワクチン接種」、「接種もれ児に対するPCV13の必要回数接種」、「PCV7の接種完了児に対するPCV13の補助的追加接種」を積極的に勧めていただきたいと思います。私自身も、そのほかの必要なワクチンも必要な時期に接種すべく、これからも努力していきたいと考えています。

文献

- 1) 新庄 正宣ほか：感染症雑誌 86(5)：582, 2012
- 2) 一般社団法人日本神経学会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン
- 3) 庵原 俊昭ほか：厚生労働科学研究費補助金 平成25年度研究報告書 Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等ワクチンの有効性、安全性並びにワクチン副反応に関する基礎的・臨床的研究「小児細菌性髄膜炎および慢性的感染症調査」に関する研究(全国調査結果)
- 4) 庵原 俊昭ほか：厚生労働科学研究費補助金 平成22-24年度研究報告書 新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究(全国調査結果)
- 5) Joshua, P. et al.: Arch Intern Med 170(8): 725, 2010
- 6) ファイザー(株)社内資料 海外第Ⅲ相試験(supplemental dose試験・単独接種、3011試験)

図4 [海外第Ⅲ相試験] PCV13接種前後のIgG幾何平均濃度(2歳以上5歳未満)(海外データ)



*: 2005年にWHOにより、有効性を示すために必要な感染防御レベルとして0.35µg/mLが提示された。

【調査概要】

対象：15か月齢以上5歳未満の健康小児 307例(PCV7を少なくとも3回接種したことが確認された者)
 方法：2歳以上5歳未満群(181例)には、PCV13 0.5mL/回を、1回接種し、接種前および接種1か月後のIgG抗体濃度を測定した。
 安全性：PCV13接種後7日間(接種当日を含む)の局所(注射部位)の副反応は、112/158例(70.9%)で認められ、主な(副反応)ものは、紅斑：52/149例(34.9%)、腫脹：32/144例(22.2%)であった。また、全身性の副反応は、80/157例(51.0%)で認められ、主なものは、発熱(38℃以上39℃以下)7/138例(5.1%)であった。

文献6) より作図