

第72回学術の集い

予防接種に関する最近の話題と今後のワクチンの動向

名鉄病院予防接種センター部長

菊池 均 先生

(平成25年10月26日)

1. はじめに

最近、ワクチンは小児領域を中心に大きく変わったが、小児と大人の内科領域での両者の動向を把握すると理解しやすい。

ワクチンは、有名な病気、重要な病気、しかもヒトに影響の大きい病気を防ぐためにつくられ、公衆衛生分野での10大功績の一つと言われている。ワクチンの重要性が認識されて、いろいろな病気に対してワクチンがつられてきた。ワクチンのない多くの病気もあるが、ワクチンはあくまでも予防できる疾患 VPD だけにかぎられる(図1)。

2. ワクチンの分類

ワクチンにはいろいろな種類がある。「生ワクチン」、「不活化ワクチン」、「トキソイド」の主に3種類であるが、それ以外に新しいタイプのワクチンである「ポリサッカライド」、「結合型ワクチン」、「キメラワクチン」もつられてい

る(図2)。

高齢者で使う23価肺炎球菌ワクチンは「ポリサッカライドワクチン」であるが、このポリサッカライドワクチンは子どもに効かないので、そのため改良したのが「結合型ワクチン」である。ワクチンの分類上は不活化ワクチンに属する。

「キメラワクチン」は、日本にはまだない。生きたウイルスのワクチン株の中に遺伝子を埋め込んで、この遺伝子が体の中で不活化ワクチンをつくるという、少々おそろしいワクチンである。これは世界で開発途上の新しいワクチンで、生ワクチンに分類される。

「生ワクチン」は、継代培養で病原性の弱いものを探して、これをヒトに接種して免疫をつくる。体中で増殖するので、最初に注射する量は微量である。この病原性の弱い株を感染させて体内で増やし免疫をつくる。これが増えないと免疫がつかないが、増えすぎると発病するので、さじ加減が難しい。この生ワクチンには、麻し

ん、風しん、おたふくかぜ、水痘、ポリオワクチン(OPV)、BCGなどがある(図3)。

◆生ワクチンと不活化ワクチン

ワクチンのほとんどは不活化ワクチンかトキソイドに分類される。「不活化ワクチン」では、病原体の抗原提示部位だけを注射する。菌体本体ではなく、抗原提示部位だけが体に入っても同じように免疫反応が起きるので免疫がつく。本物の病原体が入ってきたときには、その免疫提示部位に反応して、免疫反応が起きて病原体を除去する。

「トキソイド」も同様、これも体の中では増殖しない。病原体そのものではなく、病原体が分泌する毒素を取り出して作った蛋白成分・遺伝子成分がトキソイドである。

◆ワクチンの種類

「生ワクチン」には、はしか、風しん、おたふくかぜ、水痘、生ポリオワクチン、1年ほど前に認可されたロタワクチン、そして日本では検疫所だけで接種されている黄熱などがある。BCGは接種するとその接種局所で増殖して瘢痕を残す。

「不活化ワクチン」には日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病、B型肝炎、A型肝炎、去年認可された不活化ポリオワクチン(IPV)、子宮頸がん効くヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンも不活化ワクチンである。「結合型ワクチン」には、百日せき、肺炎球菌、Hib

(Haemophilus influenzae-b型)、13価肺炎球菌ワクチン(プレベナー13®)がある。「トキソイド」には、ジフテリア、破傷風がある。

◆混合ワクチン

いっぺんに打つのは大変なので、ミックスして1回で打つようにしたものが日本でも認可されている。DTP-IVP(四種混合ワクチン)は、DPTと不活化ポリオワクチンがミックスされている。DPT(三種混合ワクチン)は、ジフテリア・百日せき・破傷風の3つ。MR(二種混合ワクチン)は、はしか・風しん。

一方、海外でのMMRワクチン(新三種混合ワクチン)は、はしか・風しん・おたふくかぜが混ざっている。四種混合ワクチンにHibとB型肝炎も混ざった六種混合ワクチンも使われている。しかし日本では混ぜたものを作ると、そのたびに治験をゼロからやり直し手間がかかるので、なかなか混合ワクチンが出ない。

3. ワクチン接種後の免疫反応

「生ワクチン」は体の中で激しく増殖するので、1回接種で強い免疫がつくものが多い。昔は1回打てば、そのあと自然感染によるナチュラルブースターで強い免疫になって終生免疫がついていた。しかし、社会で病原体が減ってくると一生ほどは持続できなくなり、生ワクチンでも抗体価が下がっていく(図4)。

「不活化ワクチン」、「トキソイド」は、1回

図1 Vaccine Preventable Diseases (VPD)

■ VPD: ワクチンで予防できる疾患 ■ ワクチンは20世紀の予防医学、公衆衛生分野10大功績の一つ ■ 現在、約30種類の感染症がワクチンにより予防可能	
-天然痘 -結核 -麻しん -風しん -ジフテリア -百日咳 -破傷風 -ポリオ -日本脳炎 -インフルエンザ	-おたふくかぜ -水痘 -B型肝炎 -A型肝炎 -インフルエンザb型(Hib:髄膜炎) -肺炎球菌(髄膜炎、肺炎) -髄膜炎菌(肺炎、髄膜炎) -子宮頸がん -ロタウイルス胃腸炎 -帯状疱疹 -旅行者ワクチン(黄熱、狂犬病、腸チフスコレラなど)

「VPDを知って子どもをまもろう。」の金URL: <http://www.know-vpd.jp/index.php>

図2 ワクチンの分類

■ ワクチンには、感染症の原因となる病原体を、病気を起こさない程度に性質を変えたり、毒素を弱めるなど、つくられ方が3つの種類があります。	
『生ワクチン』 生きた病原体を弱めたものを接種して、体内で増やし免疫をつくる	『不活化ワクチン』 免疫をつくるのに必要な成分のみを病原体から取り出し、可能な限り毒性をなくしたものを、何回か接種して免疫をつくる
『トキソイド』 細菌が産出する毒素だけを取り出し、毒性を弱めたものを何回か接種して免疫をつくる	『ポリサッカライド』 病原体表面の多糖類を抗原にする。T細胞依存。 『結合型』 ポリサッカライドワクチンの改良型。 『キメラワクチン』 生ワクチンウイルスに不活化ワクチン遺伝子を埋込

「2012年度版 予防接種と子どもの健康」2-3(財団法人 予防接種リサーチセンター)

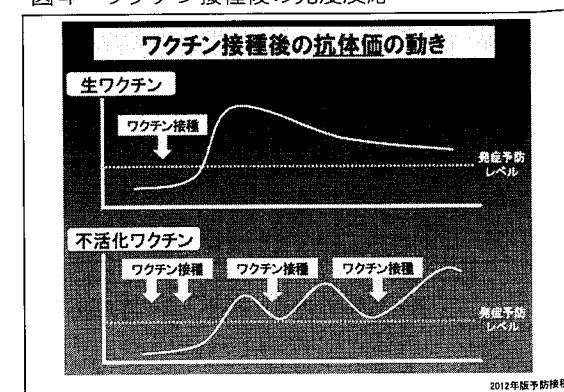
図3 ワクチンの種類

生ワクチン	
ウイルス	ポリオ、麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘、ロタ(1価・5価)黄熱、ポリオ(OPV)
細菌	BCG
不活化ワクチン	
ウイルス	日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病、B型肝炎、A型肝炎、ポリオ(IPV)、ヒトパピローマ(HPV2価・4価)
細菌	百日せき、Hib、肺炎球菌(23価多糖・7価結合型)
レプトスピラ	ワイル病状やみ
トキソイド	
毒素	ジフテリア、破傷風
混合ワクチン	
	DPT-IPV、DPT、DT、MR

治療薬: 抗毒素 ……ジフテリア、破傷風、ガスエス、ボツリヌス、まむし、はぶ
 診断薬: ウイルス ……水痘抗原
 ツベルクリン

23価(Hib) Hib
 23価(Hib) Hib
 23価(Hib) Hib
 23価(Hib) Hib
 23価(Hib) Hib

図4 ワクチン接種後の免疫反応



2012年度版 予防接種と子どもの健康

ではあまり免疫はつかない。大体3回接種することが多い。1回打って1カ月後と半年から1年後で3回打ち、その後10年ぐらい免疫がつくので、10年ごとに1回追加していく。これが「不活化ワクチン」、「トキソイド」の基本的な接種方法である。

もちろんワクチンによって免疫のつきが良いもの悪いものがある。免疫のつきが悪いものは回数を多くし、つきの良いものは多くは打たない。0歳児は免疫のつきが悪いことが多いので、最初に2回打って半年から1年後ではなく、0歳のときには3回打って、1歳になってから1回打つ。

◆不活化ワクチンの追加免疫（ブースター効果）

図5は、「生ワクチン」と「不活化ワクチン」を接種した後の抗体価の変化を示す。「生ワクチン」は1回打っただけで免疫が上がっていく。体の中で増殖の感染サイクルが起きて、約6週間後に免疫がピークになり1回の感染サイクルが終わる。従って生ワクチン接種後に抗体を測るのは6週間以後がよい。そこで免疫のつきが悪い場合には、初回接種から6週間後にもう1回打つとよい。生ポリオワクチンを2回続けるときは、最小の接種間隔は6週間となっている。生ワクチンは使われなくなったが、その情報はまだ生きている。

「不活化ワクチン」は最初に2回か3回接種すると免疫が上がる。その後1年ぐらいで免疫

は下がるので、半年から1年後にもう1回打つ。その後10年ぐらいで免疫が下がるので、10年後にもう1回打つと更に10年間ぐらい有効である。最初だけ3回必要であるが、その後10年ごとに打っていけば有効であるのが不活化ワクチンのパターンである。

「不活化ワクチン」と「トキソイドワクチン」に関してはブースター効果がある。抗体価が下がったときに1回の追加接種でより高く上がり、以前より更に上がるのが特徴である。したがって最初の3回接種後は、10年後の1回追加接種で大丈夫である。

ただし、ワクチンの能書に書いてある90何%免疫がつくという、その数字は少し疑わしい。年齢によって免疫のつきが悪くなる。いままでB型肝炎ワクチンを多くの人に打ってきたが、なぜか大人に打つと免疫のつきが悪い。2クール打ってやっと免疫がつく。3回では全然つかない。

◆年齢と抗体獲得

図6は、年齢と抗体獲得に関する1987年のデータである。横軸が月数で、縦軸の抗体価が10 mIU/mlあれば免疫がついている。10歳代に接種すると、2回目の接種後半年で抗体価が上昇し、最後の3回目を打つと更に上がって平均で211 mIU/mlまで上がる。ところが50歳以上で接種すると、2回目で僅かに上がり、半年後に3回目を打っても17 mIU/mlまでしか上がらず、

図5 不活化ワクチンの追加免疫：ブースター効果

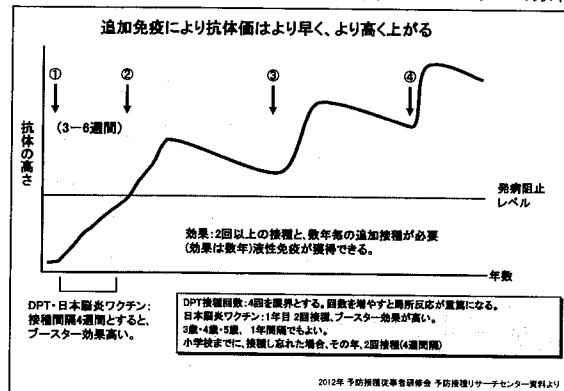
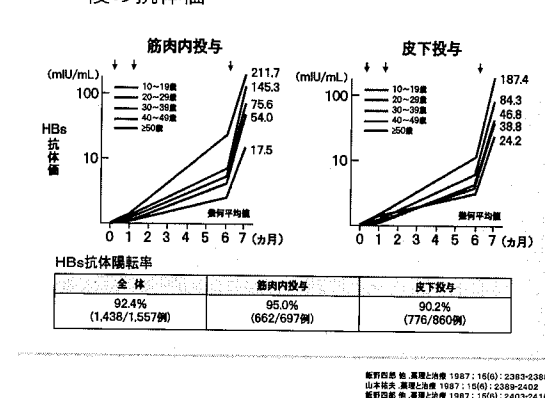


図6 年齢と抗体獲得～B型肝炎ワクチン3回接種後の抗体価



10歳代接種のわずか10分の1である。

年齢が進むと免疫がつきにくい。20歳代を越えると急激に免疫のつく率がさがることが、このデータで分かる。ワクチンの種類によって何歳以上でつきが悪いかはそれぞれ変わるので、免疫のつきが悪いワクチンでは3回だけでつくとは限らない。3回でつかなかった場合には、追加して1カ月後に打つのがよい。

4. ワクチンの歴史

予防接種は、1796年にイギリスの医師エドワード・ジェンナー（1749～1823）が、天然痘の予防のために、牛痘を用いて初めて「種痘」を行ったことに始まり、ワクチンで免疫がつくという大発見は200年前のことである。その後1877年にはフランスのルイ・パスツールが病原性の低下した生菌を動物に接種し、感染を防ぐことを証明した。100年前には狂犬病の不活化ワクチンがつくられた。

図7の年表に示すように、エドワード・ジェンナーによる種痘法の確立が1798年、パスツールがワクチンを発想して狂犬病ワクチンをつくったのが1885年。その後飛躍的に進歩して、今日の遺伝子組み換えで製造する時代となり、B型肝炎ワクチンは1986年につくられた。これだけ劇的に進歩してきたが、日本はその後、冬の時代、暗黒時代を経験している。

◆日本のワクチン暗黒時代

図7 歴史上の発見とその意義

紀元前	エジプトのミイラ: ラムセスV 天然痘で死亡?	
17世紀 (1695年)	天然痘の予防: バリオリオン(中国→インド→ヨーロッパ) かきふたの粉末を鼻に貼る、吸い込ませる 前代として2～3%は発症して死亡していた	→ 軽感染すると免疫ができる
1798年	イギリスの牧畜業者 ジャスティン 牛痘に接触して天然痘に免疫を獲得	→ 近縁の微生物で交叉免疫を誘導できる → 生ワクチン
1799年	エドワード ジェンナー 牛痘をヒトからヒトへ継代できる「種痘法」の確立	
1879年	パスツールの時代 炭疽菌の不活化ワクチンの発明	→ 不活化ワクチン
1885年	狂犬病の治療	→ 抗体の発見 → 血清療法
1900年	北里柴三郎 破傷風抗体の存在	
1923年	ホルマリンによる不活化	→ 安全なワクチン開発
1931年	発育段階でウイルスを分離	
1938年	発育段階でインフルエンザワクチンの製造	
1949年	組織培養の確立	→ 生ウイルスワクチンの開発
1986年	遺伝子組み換えワクチン: B型肝炎ワクチン	

1985年頃、日本は世界の標準と同程度に、はしか・風しん・DTP・ポリオ（OPV）の予防接種をしていた（図8）。この定期予防接種は、WHOのEPI（Expanded Program on Immunization）というプログラムで何を接種するかを決めて世界に知らせている。世界中で大体同じものを接種するので、当時アメリカと日本ではそれほどその方法には違いがなかった。

ところがその後、日本ではワクチン禍の事件がいくつか起きた。そのためワクチンの認可が止まって、その後20年間進歩がなかった。この20年間に世界中ではいろいろなワクチンが増え、アメリカでは2010年の時点で定期接種の種類が増えている。その間に日本で認可されたのはA型肝炎ワクチン（1994年認可）だけである。「ワクチンギャップ」が社会問題化したため、今では急激に1～2年でいろいろなワクチンが増えて、2013年の現時点では、任意接種（ムンプス、水痘、B型肝炎、ロタウイルス）、定期接種（Hib、肺炎球菌、子宮頸がん）の種類が多くなった。今の3歳児はアメリカに留学しようとする多くのワクチンを打たなければいけないが、0歳児は将来あまりワクチン打たなくてすむことになる。

◆日本のワクチンルネッサンス

暗黒時代が開けた状況を、私はワクチンルネッサンスと呼んでいる（図9）。2008年のHibワクチン、2009年の日本脳炎組織培養ワクチンが

図8 日本のワクチン暗黒時代

米国		日本		
1985年	2010年	1985年	2010年	2013年
麻疹 風疹 ムンプス DTP ポリオ (OPV)	麻疹 風疹 ムンプス 水痘 DTP ポリオ (IPV) Hib、肺炎球菌 B型肝炎 インフル 髄膜炎菌 A型肝炎 ロタ HPV Tdap	麻疹 風疹 ムンプス DTP ポリオ (OPV)	麻疹 風疹 ムンプス 水痘 DTP ポリオ (OPV)	麻疹 風疹 ムンプス 水痘 DTP ポリオ (IPV) Hib、肺炎球菌 B型肝炎 (髄膜炎菌) ロタ HPV (Tdap) BCG 日本脳炎

ある。2010年の新型インフルエンザワクチンは、輸入ワクチンで、わずかな承認で輸入された。子宮頸癌ワクチン、小児肺炎球菌が認可され、2011年ロタ、2012年不活化ポリオワクチン(IPV)が認可され、B型肝炎はユニバーサルワクチンとして、小児科医会は積極的に同時接種を推奨している。

現在、治験で近い将来可能となるワクチンとしては腸チフス、髄膜炎、Tdapがある。Tdap(Tetanus, Diptheria, acellular Pertussis)は成人用DPTワクチンで、日本では11~12歳で打っているDT(ジフテリア・破傷風)に相当するワクチンで、その用量を適切に調整したものがTdapである。現在、狂犬病ワクチンが治験中で、品薄のため化学及血清療法研究所(化血研)は外国メーカーから買って治験中で数年後にはでる。

5. 2013年予防接種法の改正

こうした激しい動きを反映して、2013年3月に予防接種法が一部改正された。その法案の概要は、①定期接種の対象疾患の追加(HPV、P CV、Hib)、②副反応報告制度の法制化、③評価・検討組織への付議、④予防接種の総合的な推進を図るための計画の策定である。

◆定期接種の対象疾患の追加

旧予防接種法では1類疾病(集団予防で努力義務あり)、2類疾病(個人予防で努力義務なし)に分類され、1類疾病に対し定期予防接種が仕分けられ、インフルエンザは2類疾病であった。2類疾病は政令で対象疾患を追加することはできず、新型インフルエンザが急に出たときに時代に合わなくなった。この枠組みでは対応できないため、まず1類、2類分けをA類とB類とに改正し、インフルエンザが入っているB類を政令で対象疾患の追加を可能にした(図10)。

◆定期接種を受けなかった場合の対応

定期予防接種が何らかの理由で接種できなかった人は、いままでは市町村によっては認められた期間を1日でも過ぎたら公費で打てず自費で

あった。しかし、時期を過ぎて接種しても医学的に問題があるわけではないので、2年の期間を延長して公費で定期予防接種が可能であると法改正がなされた(図11)。

図9 日本のワクチンルネッサンス

■ 暗黒の20年後、新ワクチンが次々と認可。

- 2008年12月Hibワクチン開始
- 2009年 6月日本脳炎組織培養ワクチン開始
- 2009年10月肺炎球菌の再接種を認める
- 2009年11月新型インフルエンザワクチン開始
- 2009年12月子宮頸癌ワクチン2価(GSK)開始
- 2010年 1月輸入新型インフルエンザワクチン開始
- 2010年 2月小児用肺炎球菌ワクチン開始
- 2011年 8月子宮頸癌ワクチン4価(MSD)開始
- 2011年11月ロタワクチン(GSK)開始
- 2012年7月ロタワクチン(MSD)開始
- 2012年9月 IPV(不活化ポリオワクチン)定期接種
- 治研の計画のあるワクチン: 腸チフス、髄膜炎、Tdap
- 2011年 小児科医会は積極的に同時接種を推奨

図10 定期接種の対象疾患の追加

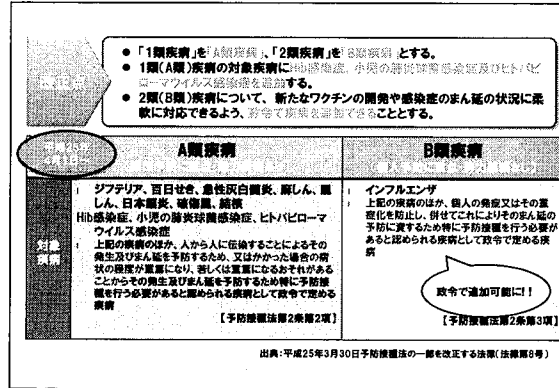
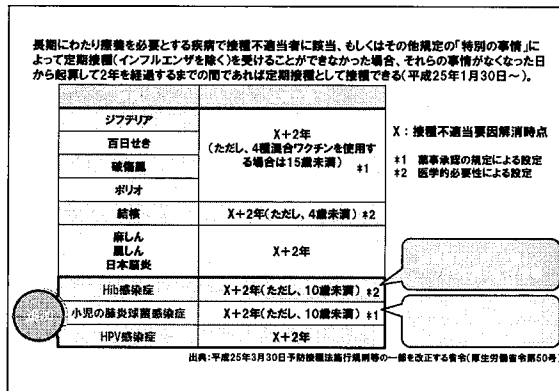


図11 長期にわたる疾患等のために定期接種を受けられなかった場合の対応について



◆副反応報告制度の法定化と評価・検討組織への付議

定期予防接種による副反応は、これまでは市町村長宛に任意で報告されていたが、厚労省に直接報告するように変更された。その報告のための組織、連絡経路も決まり、任意接種の場合にも必要があると判断される事例は厚労省に報告することとなった(図12)。

評価組織については、予防接種のビジョンを恒常的に検討する組織が今までなかった。アメリカにはACIP(エーシップ)という組織があり、イギリス、フランスにもある。日本にも同様な組織をつくるよう三重県の神谷先生らによって強く主張され、日本版ACIPをつくる付議がなされ、感染症分科会は予防接種・ワクチン分科会などの組織に変わった。さらに予防接種の総合的な推進を図るためには、予防接種基本計画を決める必要がある。

6. 風疹の流行

風疹は、2011年に流行し、2012年の春から夏にかけて小規模な流行が起き、2013年1月頃から再流行して、ようやく9月頃に収まった。そのため、まず風疹ワクチンが不足した。8月にはMR(はしか・風しん)ワクチンも品薄寸前までになったことで、抗体測定が注目された。

◆患者発生数

図13は、感染症(国立感染症研究所)の風疹の週別発生報告数である。2012年の週別の報告数は100人ぐらいであったが、2013年は前年の流行とは比べられないほどの発生数である。このように流行の状況を調べるには、流行曲線を書くのが一番簡単で確実な方法である。

風疹は年齢別では働き盛りの世代に多く、男性が女性の3倍以上に多かった。その理由がマスコミで大きく取り扱われ、子どものときに女性は風しんワクチンを打っていたが、男性は打っていない世代だからである。

◆風疹抗体の陽性率

免疫をもっていなかった人の割合は報道さ

れていない。そこで私たちは年齢別の風疹抗体陽性率を調査した。

図14は、○が女性、□が男性で、横軸が年齢、縦軸が抗体陽性率のグラフである。下のラインの●印はHIの抗体価が16未満(免疫なし)の

図12

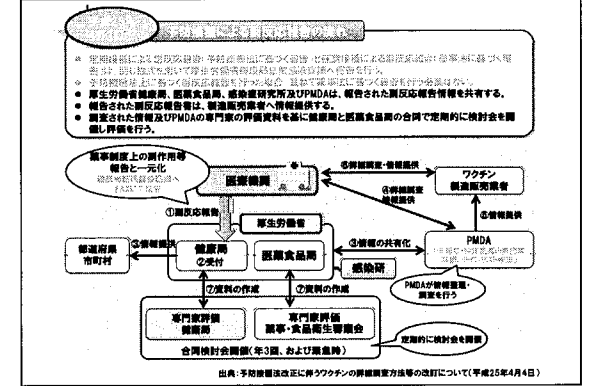


図13 週別風しん報告数 2013年第1~41週 (n=14,171)

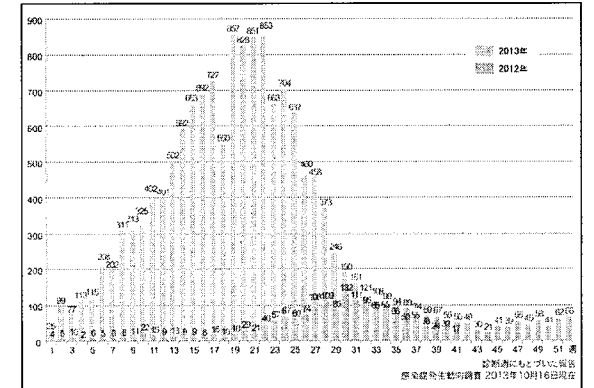
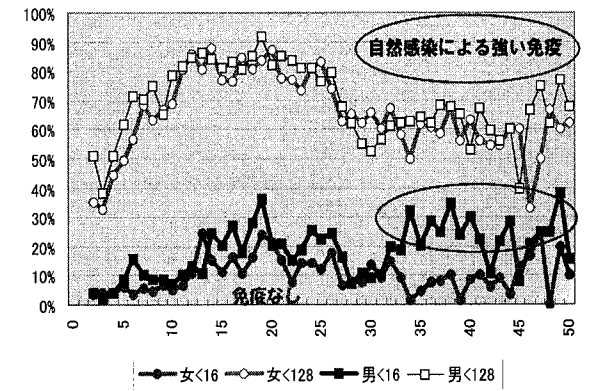


図14 風疹抗体陽性率



女性割合であり、上のラインの○印は128倍未満の女性割合を示している。128倍以上の抗体価をもつ集団は、おそらく自然感染をして強い免疫のある人たちである。

抗体価16倍未満は感染して発病するレベルである。女性では1割前後の人たちに感受性があるのに対し、男性の30～50歳代では3割の人が免疫をもっていなかった。しかし一方で、128倍以上の自然免疫による強い免疫をもっている人が3割存在する構造となっている。

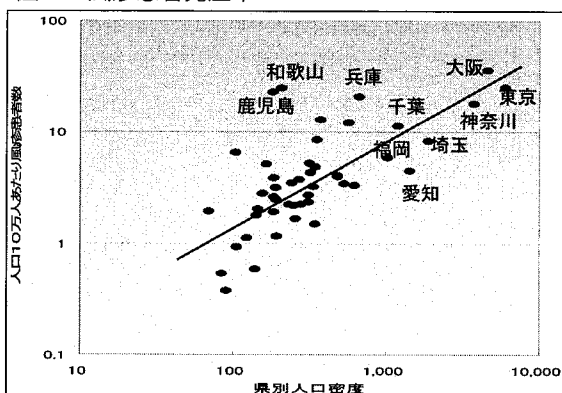
若い世代でも患者は発生しているが、男女差はそれほどでもない。その理由は、この世代はみんなワクチンを打っているので、一見免疫はほかの世代と同じぐらいもっている。しかし、自然感染の割合が明らかに減っているため、大体23～24歳以前のより若い人たちが、急激に自然感染による強い免疫獲得の割合が減少し、ワクチンだけによる免疫の人たちが感染して、男女ともに同じぐらいの数発生していることになる。

この調査では、男性で3割、女性で1割ぐらいに有効な抗体価がないことが分かる。よって、流行対策で「全員にワクチンを打ちましょう」と主張する声が多かったが、強い免疫獲得者に接種することはワクチンの無駄遣いであり、それがワクチン枯渇の原因だったと考えられる。

◆風疹患者の県別発生率

4週間ごとの患者発生数を各県別にプロット

図15 風疹患者発生率



した感染研による風疹流行曲線を見ると、2013年の流行は東京から起きたことが分かる。東京とはほぼ同じ時期に、埼玉と神奈川で流行が起きて、意外に福岡でこの時期にはやっている。愛知県の流行は東京から4週間遅れであった。そしてピーク8週間遅れで大阪で激しく流行が起こった。このことから、東京から波及して4週間後に中部に、さらに4週間経って大阪の方に飛び火したことが推測される。

なぜこんなに患者が発生したのか。県ごとに人口密度と、10万人当たりの患者発生数をプロットしてみると、きれいな直線にのった。つまり人口密度が高いと風疹患者がたくさん発生する。風疹や麻疹は比較的感染力が弱く、かなりの人口密度がないとヒトからヒトに感染しにくい。日本全国ほぼ均等に流行しており、特定の県で異常に発生したわけではないと推測される。図15の線上にのっている都道府県は標準的な発生率であり、人口密度が10倍になると、感染頻度も10倍になっている。

◆抗体価測定

麻疹・風疹・ムンプス・水痘、それぞれ抗体を測ることができる(図16)。日常臨床での抗体測定は、感染したか否かを判定するための方法であり感度が低いことが多い。ワクチンで免疫が付いたかを判定するには、感度の高い方法でないと判断ができない。

麻疹では、NT法とPA法がある。NT法で

図16 抗体価測定

感染症	検査法	必要な抗体価
麻疹	NT法	4倍以上
	PA法	256倍以上
風疹	HI法	16倍以上 妊娠可能年齢は32倍以上
ムンプス	EIA/IgG	5.4以上 (4.0以上は弱陽性)
水痘	EIA/IgG	4.0以上
	IAHA	4倍以上

4倍以上あれば十分中和ができるし、PA法では256倍以上あれば感染防御できる。風疹では、HI法で16倍以上あれば、とりあえず発病はしないが、妊婦では胎児に感染させるレベルなので32倍以上ないと安心とはいえない。ムンプスでは、EIA/IgG 4.0以上が弱陽性で、これでも罹患する人がいるので5.4～6以上あると確実である。水痘はEIA/IgG 4.0以上、IAHA 4倍以上が陽性で、これで感染防御免疫になる。

風疹については、HI法検査に必要なガチョウ血球が枯渇したときのために、感染研がHI法とEIA法との相関図から、HI法16倍以上はEIA法4.0倍以上に相当、妊娠可能年齢のHI法32倍以上はEIA法6倍以上に相当するとの基準を出している。EIA法は2,400円、HI法は840円で、HI法で測るほうが合理的である。

◆抗体陰性率

10歳刻みで各年齢1,000人ぐらいのデータから年代別の抗体陰性率をグラフにしてみた(図17)。

麻疹はワクチン接種後、年齢ごとに10～20%しか免疫をもっておらず、このため5年前に大学で麻疹が大流行した。風疹では、HI法で女性32倍、男性16倍の基準でグラフを書くと、●印は男女を足し算した分、上の×印が女性、下の△印は男性で、どの年代層も大体2割ぐらいの陰性率で免疫がない現状である。一方、ムンプスでは5割の人が免疫をもっていないので、

次に流行するのはムンプスだろうと危機感を抱いている。

水痘の陰性率は低く、みんなが免疫をもっている。この東海地域では水痘が地域流行して患者発生が多い。そのため自然感染による免疫で、子どものときに罹患し、大人になってかかる人は少ない。

◆風疹流行対策

風疹流行に対して、日本政府はさまざまな対策を取った。基本的に多くの先生方がワクチンを「ローラー作戦で全員に打ちましょう」と言いだした。人口の7～8割が免疫のある集団に行うのは非効率である。つくるたびに感染研での検定があるし、生物製剤を増産するには時間がかかる。とくに風疹ワクチンは生ワクチンで、遺伝子組み換えでつくれない。東京と大阪でローラー作戦を始めると、ワクチンがあっという間に枯渇した。

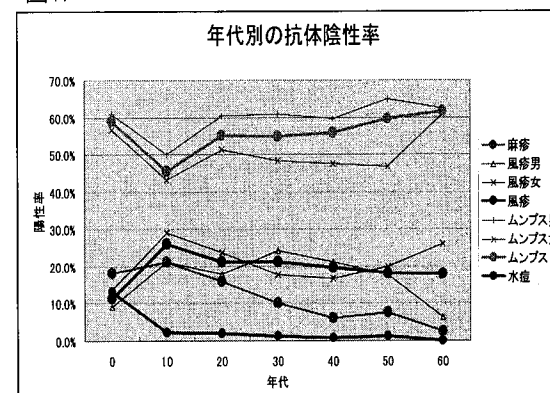
名古屋市は「抗体を測ってから接種しましょう」という方法を採用してくれたので、混乱が少なくて済んだ。風疹のHI検査は84点と安い。ワクチンの緊急輸入は制度的に難しいが、それに比べれば検査キット材料の輸入は難しくはない。

検査キットがなくなると困るという意見もあったが、実臨床で使われる測定法はEIA/IgG、IgMにシフトしている。HI法で判断することはほとんどないので、HI法は仮に枯渇しても社会へのインパクトはそれほどない。厚労省は、ワクチンがない場合には抗体価を測ってから接種することを後追いで認めた。日本産科婦人科学会は、非妊婦にも検査を実施しようと提案したが、この転換は大きな意味を持つ。

7. ヒブ感染症の予防接種

ヒブ(Hib、インフルエンザ菌b型莢膜株)は、0歳で打つ。生後2～7カ月で打ち始めた場合は、最初に1カ月間隔で3回接種し、7カ月以上で(実際には1歳になって)もう1回接種する(図18)。生後7～12カ月で打ち始めた

図17



場合は0歳で2回打って、7カ月以上の1歳でもう1回打つ。12カ月以上（1歳以上）で打ち始めた場合には1回の接種である。つまり、0歳では免疫のつきが悪く、1歳で打つと免疫のつきがよい。そのため0歳では、複数回も打つことになる。

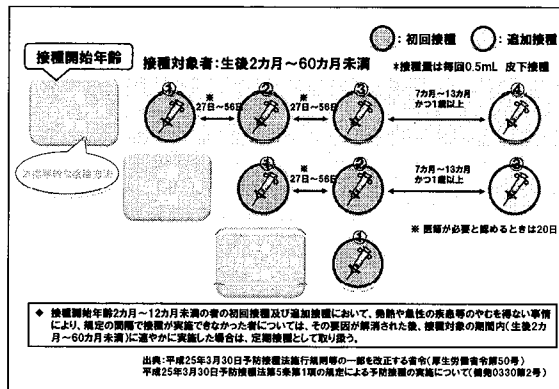
Hib ワクチンは、0歳・1歳児に多いヘモフィルス肺炎球菌性髄膜炎を予防するために接種する。Hib (Haemophilus influenzae-b) は、鼻咽頭に常在して、肺炎、髄膜炎を起こし急激に重症化する小児科泣かせの病気である。Hib ワクチンにより世界中で Hib 感染症の罹患数が急激に減少し、小児科では確かに減っているのを実感している。

8. 肺炎球菌の予防接種

◆小児肺炎球菌ワクチン

小児肺炎球菌ワクチン（プレベナー）の接種スケジュールは、ヒブワクチンとほとんど同じである（図19）。生後2～7カ月開始の場合は3回打ってから1回打ち、7～12カ月開始の場合は2回打ってからもう1回打つ。1歳のときには2回打ち、2歳以上なら1回打つ。微妙にワクチンの免疫原性によって調整がされるが、スケジュール的にはよく似ている。公費助成による接種が始まって以来、肺炎球菌の罹患率は減っている。

図18 ヒブ（Hib）感染症の予防接種



◆23価成人用肺炎球菌ワクチン

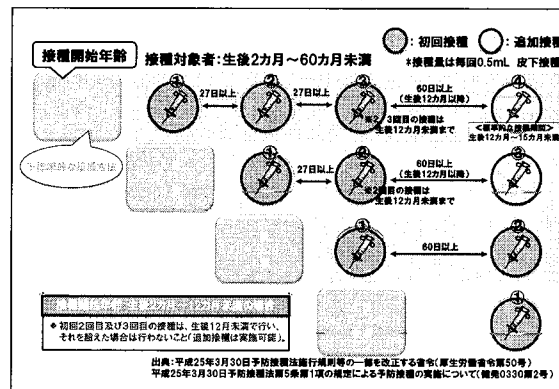
23価の成人用肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス）は、ポリサッカライドワクチンでT細胞依存性免疫によるため、T細胞が未熟な2歳未満ではほとんど免疫がつかない。そのため小児では2歳以上の脾摘症例での適応がある。

肺炎球菌性肺炎は65歳ぐらいから急激に増加するので、65歳以上で公費助成をしているところが多い。昔はこのワクチンは1回打ったら一生打てませんと言われていたが、これは5年ごとに何度でも接種可能で、高齢者になっただけひ打っていただきたい。

すべての肺炎球菌性肺炎の発症について経時的变化をみると、肺炎球菌ワクチンを接種した群の方が発症を抑制していることが、カプランマイヤー法による累積頻度で明らかとなっている。また、すべての肺炎発症の経時的变化で見ると、はっきりと差が出ている（三重大学グループ報告 Maruyama T et al. BMJ 2010; 340）。

肺炎球菌ワクチンの抗体価は、1回打つと1カ月後には上がり、それが5年後に低下する。そのまま放置すると免疫がなくなるので再接種する。もともと肺炎球菌ワクチンは、注射部位が腫れやすく、2回目の接種ではよく腫れる。また浅く打つと、高齢者では皮膚と筋肉とのあいだが乖離していて、そこをワクチン薬液が流れて炎症を起こして痛む。だから高齢者の肺炎球菌ワクチンは筋注を勧める。

図19 小児の肺炎球菌の予防接種



9. 2013/14シーズンのインフルエンザ

2013/14シーズンのインフルエンザは、WHOが推奨し日本で採用した予測ワクチン株は外れていた。しかし、実感としては、抗インフルエンザ薬がよく効いた。ワクチンを打たなくても薬でよく治る。ワクチンは、いまだに受精卵でワクチン株を増殖させて製造しているので、ひどい卵アレルギーの人は接種できない。「先生、どうしましょう」と相談されたら、「発病したらすぐおいで、薬で治しましょう」と話している。「ワクチンによる予防、薬による治療」が大事な二本柱であるが、ワクチンだけに頼るのではないことを説明して安心させる。

◆インフルエンザHAワクチンの効果

図20はワクチンの効果、図21はワクチンの有効率である。ワクチン接種で1割が発病、非接種では3割が発病する。この2割の減少がワクチン効果と考えられる。この2割の効果を求めてワクチン接種をするので、非接種が危ないとまでは言えない。ただし0歳、1歳児は、インフルエンザに感染して重症化するリスクがあるので、積極的に接種したほうがよい。受験生など感染予防を希望される場合は接種を勧める。

インフルエンザワクチンは、12歳までは2回接種、13歳以上は1回接種するが、昔は2回接種が普通であった。少しでも抗体価を上げておきたい場合には、13歳以上でも2回接種する方法もある。2回接種では確かに抗体は高くなる。おそらく発病したときの症状はその分軽くなると予想される。しかし、感染予防効果自体は2回打っても効果はないと言われている。

10. ロタウイルス

ロタウイルスは、乳児に重度の下痢症を起こす。まれに脳症で死亡、また後遺症を残すことがある。これをワクチンで予防するのが主目的である。アメリカで最初に作られたロタワクチンはトラブルを起こして、そのワクチン化に苦労した。

ロタウイルスワクチン（RV）の製品には、

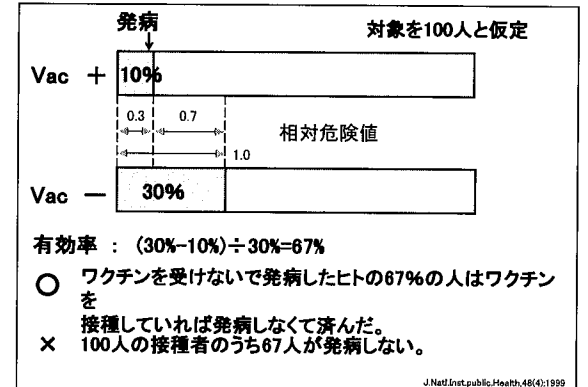
1価のロタリックス RV1（GSK社製で2回接種）と5価のロタテック RV5（MSD社製で3回接種）とがある（図22）。費用は2回と3回を合計するとほとんど一緒である。1回あたりの費用はロタリックスのほうが高いが、経口接種は2回で済む。

図20 インフルエンザHAワクチンの効果

対象者	発病	0.1~0.3	70~90
健康者 (65歳未満)			
一般高齢者 (65歳以上)	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入所者 (65歳以上)	発病	0.6~0.7	30~40
	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
	死亡	0.2	80

MMWR 2007 Vol.56

図21 インフルエンザワクチンの相対危険値と有効率



J Natl Inst Public Health 48(4):1999

図22 ロタウイルス胃腸炎の予防ワクチン

分類	経口接種生ヒトロタウイルスワクチン	5価経口接種生ロタウイルスワクチン（ヒト-ウシ再集合体）
血清型*	G1P[8]	ウシロタウイルス（G6P[5]）にヒトロタ（G1,G2,G3,G4,P[8]）を組み換え
性状	液剤（チューブ）	液剤（チューブ）
ウイルス量	5.0×10 ⁴ ~16×10 ⁴ 感染単位	6.7×10 ⁷ ~12.4×10 ⁷ 感染単位（ロタリックスの約100倍）
用量	1.5mL	2mL
用法	経口2回	経口3回
接種期間	生後6週~24週	生後6週~32週
臨床試験結果	Rota-D36試験	REST (006)試験
ロタウイルス胃腸炎全体	87.1%	74.0%
重症ロタウイルス胃腸炎	95.8%	98.0%

*予防効果が確認されている血清型：G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]

ロタウイルスの流行シーズンは、昔と変わってきて2月から6月までに流行するので、流行シーズンに入っているときには2回接種のロタリックスで早く免疫をつけたい。ほかの時期はどちらでもよい。

ロタリックスは「どろっ」とした剤形で少し飲みにくいので、ミルクを飲ませるのに苦労している乳児には「さらっ」としたロタテックのほうが飲ませやすい。何でも飲んでくれる乳児には、量の少ないロタリックスが飲ませやすい。飲んだ直後に吐いたときには、もう1回飲み直しができる。

5価と1価とでは、開発コンセプトの違いで効果に差はないと考えて良い(図23)。ロタリックス(1価)はヒト由来で消化管での増殖力が強いので、場合によっては大体3割に家族にも免疫がつく。一方、ロタテック(5価)はウシ由来のロタウイルスを組み込んだ遺伝子組み換えワクチン(リアソータント)で、そんなに増えない。どちらも有効で、実際に患者が減った。アメリカではロタテック、ベルギーではロタリックス、オーストラリアでは州によって両方使う。どちらも発症が減ってきているので、飲ませれば効く(図24)。

ロタウイルスワクチンで腸重積症を起こすとされたが、腸重積症はワクチンを投与しなくても発症する。ワクチンの治験のときに紛れ込んで報告され、ワクチンが原因で増えているように言われた。これを防ぐために腸重積症が起こりにくい低年齢の早い時期に接種する(図25)。実は1歳児に接種しても問題なく効果がある。しかし、添付文書上は定められた週数を超えると薬害が保障されず責任問題になる。家族の理解が得られない場合には、定められた月齢を超えたら接種しないほうがよい。

11. 子宮頸がんワクチン

子宮頸がん(HPV)ワクチンは、2010年厚生労働省が市町村に助成し、2013年4月から定期予防接種となったが、同年6月の厚労省検討部会

で積極的な勧奨は一時やめることになった。小学校6年生(12歳となる日の属する年度の初日)から高校1年生(16歳となる日の属する年度の末日)までの間で接種するが、それ以外の年齢

図23 自然免疫を模倣したロタリックス
1価と5価は開発のコンセプトの違いで、効果の差ではない

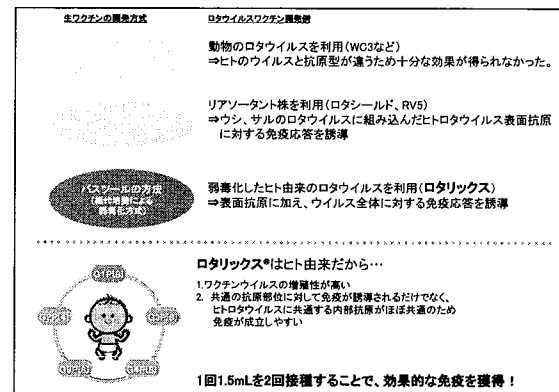


図24 RVワクチン導入によりRV胃腸炎による入院が減少

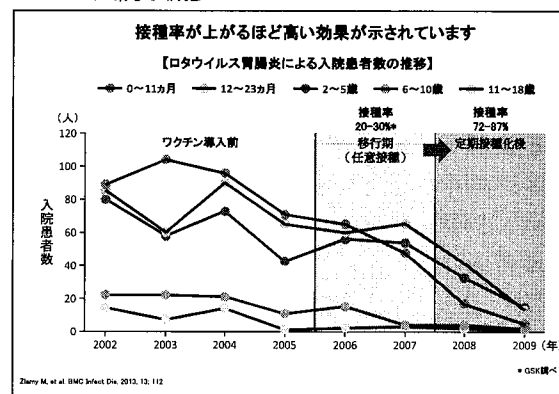
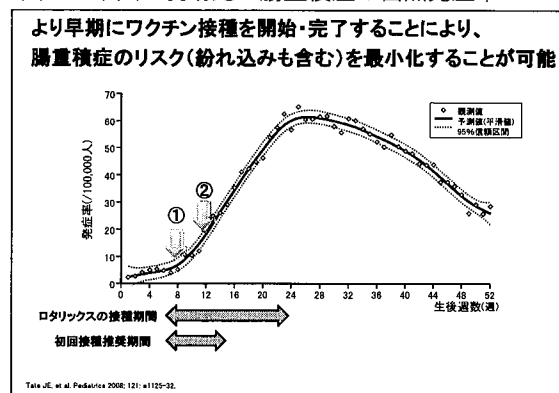


図25 米国の乳幼児の腸重積症の自然発症率



では自費となる。

HPVワクチンの2価(GSK社製サーバリックス、2009年承認)と4価(MSD社製ガーダシル、2011年承認)では、もともと設定した接種スケジュールが微妙に違う。1回筋注したら、2価では1カ月後と6カ月後の計3回筋注する。4価は2カ月後と6カ月後に筋注するのが標準である。なかなか標準どおりに接種されないで、その場合には最低限の間隔で接種する。

ヒトパピローマウイルス(HPV)のワクチンは、つくるのが大変な人工ウイルスで核をもたない人工的な産物であり、DNA本体は入っていない。

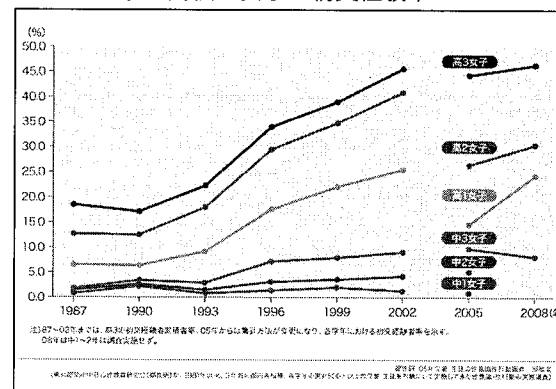
◆中学～高校生女子の初交経験率

子宮頸がんワクチンは、ヴァージンのうちに接種すると95%予防できる。ところがヴァージンでない人も含めた集計では6～7割しか予防効果がない。性体験前に接種するとよいが、中学生から高校生での初交経験率がどんどん増えているとの報告があって、小学6年生から打つようになった(図26)。

このワクチンは若い人ほど免疫のつきが良く、カナダ、オーストラリアでは9歳からの5～6年、アメリカ、イギリスでは11歳からの2年間が推奨接種となっている。その後の接種については13歳以上の年齢がキャッチアップ接種対象となっている。

日本では、2013年5月にワクチン接種後の

図26 中学～高校生女子の初交経験率



CRPS(複合性局所疼痛症候群)の発症が問題となって積極的な勧奨は中止となった。今でも定期予防接種はできるので、定期接種年齢が終了する対象者には接種をお勧めしたい。まだ1～2年の定期接種の期間がある対象者には、国が検討中で、その結果によって納得してから接種してもよい。

厚生労働省の積極的な勧奨中止のパンフレットをみると、「積極的にはお勧めしません」、「理解した上で受けてください」とあり矛盾している。しかし、その文面にはワクチンを打たないと、「100万人当たり9,000人が子宮頸がんになり2,700人死亡する」とある。ワクチン接種により、「100万人当たり3人にアナフィラキシー、0.7人にギランバレー症候群、0.7人にADEM(急性散在性脳脊髄炎)を起こします」とある。ここに厚生労働省のパンフレット作成者の気持ちがくみとれる。あくまでも「積極的」だけ削除されたが、「推奨」である点のご理解いただきたい。

(記録作成 名東区 大屋 敬彦)

質疑応答

Q: 帯状疱疹の大人の患者が、「2回目はやらないから大丈夫」と言っても、強く予防接種を希望すれば、水痘の予防接種は帯状疱疹再発を防げるか。

A: 打たないよりは発病自体が軽く済むと言われている。欧米では、帯状疱疹ワクチンがあるが、水痘ワクチンと同じで、海外のデータから推測する限りでは、帯状疱疹にも効くと言える。

Q: インフルエンザワクチンは、以前は小児科医から1歳未満は免疫つかないからやなくてよいとのことであった。今日のお話では、やはり全く免疫がないなら1歳未満は打ったほうがよいということか。

A: インフルエンザワクチンは、それまで用量が、0歳で0.1cc、1歳から2歳までが0.2cc、6歳までが0.3ccで、その上が0.5ccと細かく

分けられ、効きませんでした。その後、用量が変更され、その結果抗体が上がっている。従って6カ月から2歳まで0.25ccで打つが、用量が以前の倍になって効いている。

Q：肺炎球菌ワクチンは、2回目5年目に打つときは、筋注のほうがよいとの話だが、1回目も筋注のほうがよいのか。

A：1回目も2回目も、とにかく高齢者の肺炎球菌ワクチンは、すべて筋注で私は接種する。効果は皮下注でも有効だが、皮下組織の蜂窩織炎を起こすと考えられるので、筋注のほうがよい。

Q：B型肝炎ワクチンで20歳以上ではつきが悪い。1クール目に免疫がつかなくて、2クール目に、最初筋注、皮下注に替えるとか、製品を替えるとか、何かつきやすくする工夫はないか。

A：私たちも試行錯誤で試しているが、その方法を参考までに提示する。まだ私どももエビデンスをもっていません。

この方法は、海外に渡航で3～5年赴任する方にB型肝炎予防のために打っているのですが、その赴任期間中に免疫がついてくれないと全く意味がない。そういう前提で、1回打って1カ月後と、半年か1年後に打ちます。半年から1年後に3回目を打って、オーソドックスな方法としてはその1カ月後に採血する。その結果、CLIA（クリア）法の検査値が10あれば良いが、ゼロ台（0～0.9）は明らかにローレスポンドである。その場合、通常私はMSD社製を使っているのですが、先ずメーカーを替え、しかも2倍量（2本分）をいっぺんに打つ。この方法で、今までびくともしなかった人が反応してくるような印象をもっている。それ以前には、皮内接種法を試していたが全く差が出ませんでした。

もう一点、2回打って、3回目のときに、採血をするという変わった方法をやっています。これは3回目を打った後の1カ月後に受診できない人には、とにかくまだ必要かどうか

かの目安をつけなければいけないので、B型肝炎ワクチンを1回打つと、大体5倍以上に免疫が上がる。ですから、10あればよいところを、3回目のときに2であれば、今日の接種でまず間違いなく抗体がつくであろうと判断するが、2以下だったら1カ月以上あけて4回目を打つ。

30歳代以上では、3回だけで抗体がつく割合は75%、もう1回ブースターをかけて4回の接種で抗体がつく割合が95%である。3回目接種して抗体を測っていなかったら、すぐもう1回打つ。その後もう1回測ってやると、結構な率で免疫がついてくると思う。ただ、それでもさらに3回打っても上がらない人があるのも事実である。この方法は万能ではない。しかし、「明らかなローレスポンドへの倍量接種」は、ちょっと効くような印象である。

Q：倍量接種の場合の副反応と患者さんへの説明はどのようなものか。

A：B型肝炎ワクチンは全然副反応の出ないワクチンで、倍量を打っても副反応は変わりません。渡航者の人たちは、感染が怖いから、少しでも免疫がつく方法を希望する。「あなたは3回打ったけれども全く免疫が上がっていない。2倍量を打って免疫の反応をよくする方法もあるけど、どうするか」と素直に話をして同意を得ている。

Q：風疹抗体がHI法で16倍だと、発症はしないけれども感染する。たとえば、おばあちゃんが来て、「嫁が今度妊娠するから、抗体価を測ってほしい」といって、もし16倍であれば、家族内感染を抑える場合には16倍のおばあちゃんにもワクチンを打たないといけませんか。

A：接種した方がよい。先ほど言った32倍あれば胎内感染も防げるというのも、絶対ではありません。妊娠希望もしくは妊娠している女性の身内の人は、みんな打ったほうがよい。

Q：子宮頸がんワクチンでは、ギランバレー症

候群が出てくるは非常に奇異に感じた。神経学的には、末梢神経障害、筋障害は、免疫異常によって起きる疾患はたくさんあるので、子宮頸がんの場合、ギランバレー症候群は、何か特別な意味があるのでしょうか。

A：私の推測では、単なる紛れ込みだと思う。ただ、今回騒がれている疼痛症候群、末梢神経から逆行して神経に異常を起こす疾患がないということは、私には証明できない。厚生労働省やメーカーも証明はできないので、とにかく報告されたものは、全部挙げるというのがワクチンの対策上の問題である。

Q：プレベナーが今度13価になり、発熱の頻度が7割ぐらいのデータが出ている。アメリカでは、事前にアセトアミノフェンを飲ませるとの見解をお聞きしたい。

A：残念ながら私も日本の国内で打っているが、プレベナー13の接種経験はない。添付文書に書いてある発熱の頻度は、概して非常に高く記載されている。本当に打ってみるまで発熱の頻度は分かりません。ただ、今のプレベナー7でも、実際に打って1割ぐらいの発熱はある。電話で相談するぐらいの発熱が1割で、治験レベルの厳密な観察下で発熱ととらえる人は、もっとたくさんいるはずである。一応メーカーの説明では、プレベナー7とプレベナー13の発熱の頻度に差はないという。

事前に解熱剤を処方して、予防的に飲ませるのは、日本の医療では症状が出てから飲ませるほうが現実的である。事前に処方すると、厳密には自費扱いになるので費用が発生する。発熱してから飲ませれば、乳児医療でただである。それでもお母さんは不安で、「自費でもいいからほしい」といったら処方して、そ

のとき「飲ませるときに一言こちらに相談してほしい」と言っておくと良い。

Q：たくさんワクチンがあるけれども、筋注と皮下注のどちらが良いか教えていただきたい。以前にいろいろ事件があり筋注を控えているが、添付文書や、現実に抗体値がしっかり上がりやすいのは筋注なのか。

A：まず一般論として、不活化ワクチンは筋注のほうが抗体の上がりやすい。すべての不活化ワクチンが、海外では筋注で打たれている。日本は、昔大量の抗生物質を筋肉に打って筋萎縮を起こしたというトラウマがあり、ワクチンまで皮下注にされた経緯がある。基本的には筋注の方が効き目はむしろ高くなる。もともと免疫原性が高いワクチンは、皮下注でも筋肉注でも、どちらにしても免疫が上がる。免疫のつきの悪いワクチン、たとえばB型肝炎ワクチンでも大人に打つ場合には筋注がよい。

Q：HPVワクチンは、ヴァージンでないときににくい。高校生にも、そのことを説明したほうがよいのでしょうか。

A：ここで示したのは今年のサーバリックスのデータで、すべての年齢層を平均して、有効率は7割ぐらいである。ヴァージンのほうが効きがよいので、集団として免疫をつけてがんを減らすという政策では、できるだけヴァージンのうちに接種したい。「ヴァージンでいます」と宣言をするのであれば、別に25歳で打ってもよい。

もともと100%効くワクチンではありません。だから、「これを打っても子宮がん検診は必要です」と言わなければいけない。