

ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチンに
 関するファクトシート
 (平成22年7月7日版)

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 対象疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染・保菌	
③ 早期診断および鑑別診断	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ 病原体の生体、免疫等	
(2) 我が国の疫学状況	5
① 患者(感染者)数	
② 重症者数、死亡者数等	
③ 国外での状況	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	11
(2) 公共経済学的な観点	12
(3) 諸外国等の状況	13
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) Hib ワクチンの種類等	14
① 2010年現在、日本国内での承認済Hib ワクチン	
② 未承認の日本国内Hib ワクチン導入開発製剤	
③ 海外のHib ワクチン	
(2) Hib ワクチンの特性	16
① 特性	
② 有効性	
③ 副反応	
④ 安全性	
(3) 需要と供給	22
① 供給について	
② 需要について	
(4) 接種スケジュール	22
① 日本における接種スケジュール	
② 海外における接種スケジュールの例	
③ キャッチアップの必要性	

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 対象疾患の特性

Haemophilus influenzae type b (Hib)が引き起こす侵襲性疾患は多くの器官に及ぶ。Hib感染症の多くは、肺炎、潜在性熱性菌血症、髄膜炎、喉頭蓋炎、化膿性関節炎、蜂巣炎、中耳炎、化膿性心膜炎として発症し、稀なものとしては心内膜炎や骨髄炎等が認められる¹。感染経路は、呼吸器分泌物の吸引または直接接触によるヒト-ヒト感染である²。潜伏期間は不明である²。米国CDCは、3-6%が死亡し、生存患児の20%までが永続的な聴覚障害またはその他の長期的後遺症を残すと報告している¹。

① 臨床症状等

(ア) 髄膜炎

我が国において、小児化膿性髄膜炎で同定可能であった原因菌の第一位は*H. influenzae*であり、*H. influenzae*髄膜炎のほとんどが*H. influenzae* type b (Hib)によるものである。Hib髄膜炎の好発年齢は乳幼児期であり、臨床経過としては、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性からけいれん、意識障害へと進行する。項部硬直などの髄膜刺激症状ははっきりしないことも多い³。

(イ) 菌血症

臨床症状としては、発熱あるいは低体温、非特異的症狀（不活発、傾眠、不機嫌、哺乳不良、発汗、嘔吐、易刺激性など）があげられる。菌血症の初期には発熱以外の症状が乏しく潜在性菌血症(occult bacteremia)と呼ばれる。潜在性菌血症の原因の15%程度がHibによるものと報告されている⁴。日本の小児科開業医からは、Hib菌血症10症例において、初診時に重篤な症状がみられた2症例、および、重篤な症状がみられず抗菌薬の静脈投与を受けた8症例のうち3症例で、髄膜炎が続発したと報告された⁵。菌血症では、髄膜炎等の合併に留意することが重要である³。

(ウ) 急性喉頭蓋炎

小児急性喉頭蓋炎の多くはHibによるものであり、Hib全身感染症としては、髄膜炎について頻度の高い疾患である。発熱、摂食障害、唾液が飲み込めない、急激に進む呼吸困難、頭部を前方に突き出す姿勢などが特徴的な臨床症状とされる³。

(エ) 化膿性関節炎

血行性に散布し、膝、肘、股関節などの大関節が侵されやすい。乳幼児に多く、局所所見の出現の前に上気道炎や中耳炎が先行するのが特徴である。局所症状としては、罹患関節の腫脹、発赤、疼痛、可動域制限、跛行などを認める。乳幼児では、おむつ替えの時に泣く、四肢を動かさないなどの症状で気づかれる事もある³。

② 不顕性感染・保菌

無症候性に*H. influenzae*を鼻咽頭に保菌することは多い。米国では、無炎膜株が子供の鼻咽腔から分離されるのは40-80%、Hibワクチンを導入

する前にはHibが2-5%の子供から分離され、Hibワクチン導入により子供のHibの保菌率は減少していると報告されている²。英国では、Hibワクチン接種群と非接種群でのHib保菌率を比較し、接種群1.5%、非接種群6.3%であり、統計学的に有意($P=0.04$)であると報告している⁶。日本における検討では、小児気道感染例の気道由来検体から分離された*H. influenzae*菌株のうち、7.4%がHibであったと報告され、患者周囲の保菌者が感染源となっている可能性が示された⁷。

③ 早期診断および鑑別診断

細菌性髄膜炎、特にHib髄膜炎を発熱早期に診断することは困難である。髄膜炎では、肺炎球菌等の他の細菌による化膿性髄膜炎との鑑別診断が必要となる。

④ 検査法

(ア) 髄膜炎

乳幼児で食欲減退、嘔吐、けいれんや髄膜刺激徴候が認められ、細菌性の髄膜炎が疑われる場合は、直ちにCT検査により脳や髄腔の他の疾患を否定した後、腰椎穿刺を行う。髄液沈渣塗抹標本のグラム染色所見で、白血球の増加とともにグラム陰性の小桿菌が認められれば、*H. influenzae*による髄膜炎も疑う。新生児の場合は、B群連鎖球菌、大腸菌、乳児以降の場合は、肺炎球菌などによる髄膜炎が鑑別対象になるため、髄液直接塗抹標本のグラム染色とともに菌の分離・同定が重要である⁸。髄液培養からのHib分離が確定診断となる。髄液直接塗抹標本のグラム染色は早期診断に有用であり、グラム陰性の短桿菌として観察される。また、髄液からHibの莢膜多糖体抗原を特異抗体感作ラテックス粒子とのラテックス凝集反応により検出することで診断することも可能である³。

(イ) 髄膜炎以外の全身性疾患

髄膜炎以外の全身性疾患の場合には、血液培養からの*H. influenzae*の分離が確定診断となる。

(ウ) 気管支肺感染症

気管支肺感染症の診断に関しては、滅菌生理食塩水で洗浄することにより口腔内細菌の混入を減らした喀痰（洗浄喀痰）の培養が、診断に有用である。*H. influenzae*が単独で分離される場合や、他菌に比べ優位に多く検出された場合に原因菌と考える³。

(エ) 血清型について

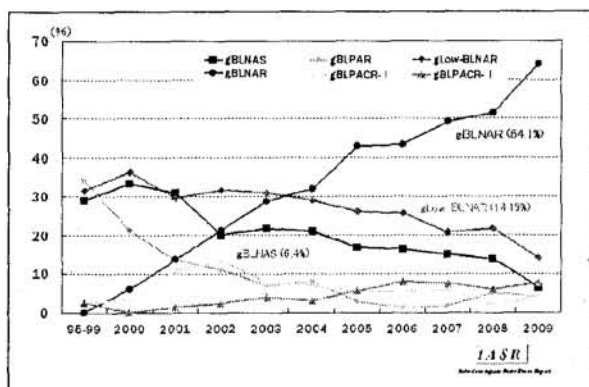
わが国では、*H. influenzae*の分離・同定までの検査を行うものの、血清型まで検査しない医療機関が多く存在するという指摘があり、*H. influenzae*ではあるがHibであるかが不明である場合が多いとの報告がある⁹。

⑤ 治療法

髄膜炎の治療としては、セフトリアキソン、メロペネム等の抗菌薬による化学療法が行われる。薬剤耐性菌；β-lactamase-producing (BLP)、β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR)、β-lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant (BLPACR)に対して感受性が良好な薬剤選択が必要となる³。2000年以降の約10年間に調査された化膿性髄膜炎由来 *H. influenzae* の耐性化傾向は、gBLNAR (g: 遺伝子的検討による表記) が近年急速に増加し、2009年には60%を超え、その他のgBLPACRのような耐性型の菌と合わせると90%に達していると報告されている¹⁰。このような耐性菌株分離の増加は、日本の医療現場における抗菌薬の頻用多用による結果と考えられる。

一方、デキサメタゾンを用いることが、難聴などの後遺症を軽減させるとされている³。

資料1-1 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)生方公子. 病原微生物検出情報 2010; 31:8-99.



⑥ 予防法

Hib ワクチンは世界の多くの国々で現在使用されており、その結果、Hib による髄膜炎は激減している³。CDCは1990年代からのHib ワクチンの定期的使用により、5歳未満の子供のHib感染症は99%減少し、10万人に1人より少ない発生率であると報告している¹。Hib 髄膜炎を発症した患児の周囲では、Hibの保菌率が高いという報告があり、二次発症予防目的に患者家族のHib保菌の有無を調べ、除菌を行う。方法としては、リファンピシンの投与による除菌率が高く有効とされる³。しかしながら、同一保育施設でのHib髄膜炎連続発症例では、抗菌薬投与によるHib除菌が容易ではないことが報告された¹¹。

⑦ 病原体の生態、免疫等

*H. influenzae*は、通性嫌気性グラム陰性桿菌であるが、フィラメント状・球菌状なども呈し、多形性を示す。芽胞や鞭毛を持たない。インフルエンザの原因菌として分離されたが、その後、否定された。ヒト以外の動物では自然宿主はなく、一般自然界から検出されることはほとんどない。発育因子として、X因子(プロトポルフィリンIXあるいはプロトヘム)とY因子(NADあるいはNADP)の両方が必要である¹²。莢膜の有無により有莢膜株と無莢膜株に分けられ、有莢膜株はa-fの6つの血清型に分類される。一般に有莢膜株の方が無莢膜株に比べ病原性が強く、中でも特にb型(Hib)株がもっとも病原性が高いとされている。Hibを中心とした有莢膜株は、上気道に定着した菌が血中に侵入し、菌血症から全身に散布し、髄膜炎、喉頭蓋炎、関節炎などの全身感染症を惹起する³。

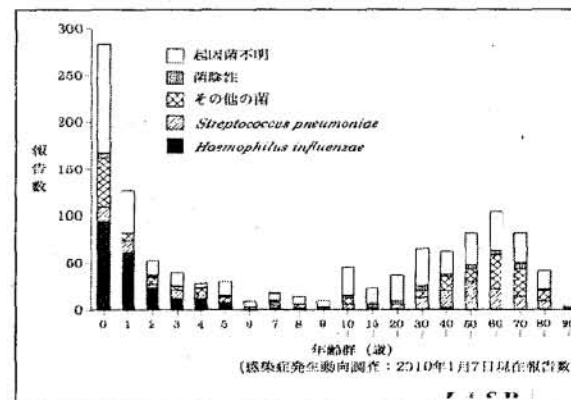
Hibに関しては、莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸(polyribosylribitol phosphate, PRP)に対する抗体が感染防御に不可欠とされる。抗PRP抗体価は乳児期には低値であるが、Hibは大腸菌などの他の細菌と交差抗原性を有することから、年齢を経るに従い上昇する。従ってHib感染症は乳幼児が主体になる³。日本の100例の小児において血清中抗PRP抗体価を調べた検討では、44例において感染防御に十分な抗体価が認められず、特に2歳未満の40例では24例(60%)において抗体価が低かったと報告された¹³。

(2) 我が国の疫学状況

① 患者(感染者)数

感染症発生動向調査では、細菌性髄膜炎は、2006年から2009年には、年間350-484症例の報告があった。起因菌は半数近くが不明であるが、分離同定されたものでは、インフルエンザ菌と肺炎球菌が多く、5歳以下ではインフルエンザ菌による髄膜炎症例が多い¹⁴。

資料1-2 細菌性髄膜炎と診断された患者の年齢(2006年-2008年)病原微生物検出情報 2010;31:92-93.



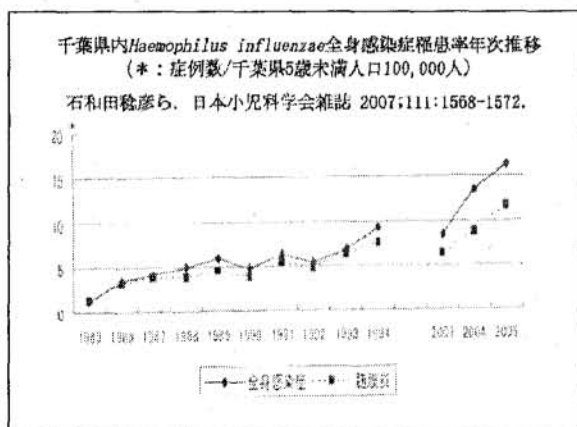
Hib 侵襲性感染症の疫学情報としては、特に Hib 髄膜炎を中心に、いくつかの都道府県における調査結果が報告されている。

(ア) 1996 年 2 月から 1 年間、北海道、千葉県、神奈川県、愛知県、三重県、鳥取県において行われた調査では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は 7.5、血清型が確定されなかった 5 株による感染例と抗原検査陰性であった 1 株による感染例を加えると、8.6 であった¹⁵。

(イ) 三重県で行われた 1997 年から 1998 年にかけて 2 年間の検討では、5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は、6.1 と報告された¹⁶。

(ウ) 千葉県における 2003 年から 2005 年までの Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ 6.1、8.7、11.7 と増加傾向が認められ¹⁷、1980 年代からの調査結果¹⁸とあわせると、罹患率の急激な上昇が認められたと報告された¹⁷。この千葉県での検討では、髄膜炎を含む Hib 全身感染症（髄膜炎、喉頭蓋炎、蜂巣炎、菌血症、肺炎）についての調査がなされており、5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ 8.3、13.4、16.5 であり、髄膜炎症例を中心に増加していることが注目された¹⁷。

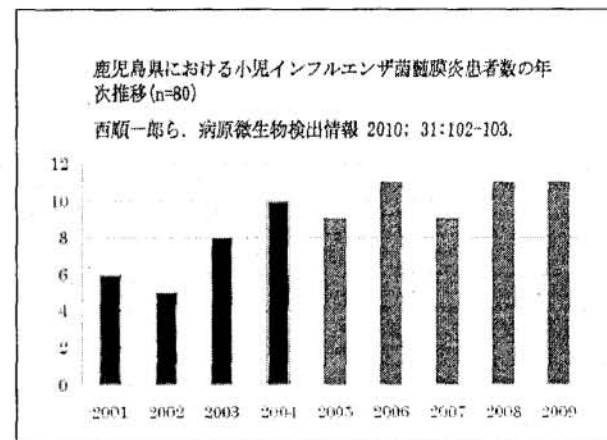
資料 1-3



(エ) 鹿児島県では、2001 年から 2006 年まで後方視的に、2007 年から 2009 年まで前方視的に、Hib 髄膜炎の罹患率の調査が行われた。年平均 8.9 人で、2004 年までは漸増傾向が認められたと報告された。2007 年から 2009 年 3 年間の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は 13.3 であり、後述の「ワクチンの有用性向上のためのエビデ

ンスおよび方策に関する研究」における他県からの報告と比較すると高かったと報告された¹⁹。

資料 1-4



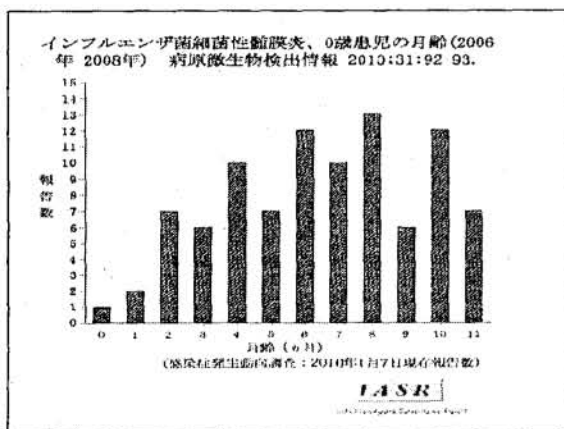
(オ) 2007 年からは、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査が開始された。本研究班では、北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、さらに 2008 年からは沖縄が加わり、1 道 9 県における調査が行われた。2010 年 5 月 4 日における集計では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ、5.0、8.3、7.1 であった。また、Hib 非髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ 1.1、3.8、5.2 であった（病原微生物検出情報 2010;31:95-96²⁰の追加情報）。本データから人口比率より算出された推計患者発生数（人/年）は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ Hib 髄膜炎が、271 例、452 例、386 例で、Hib 非髄膜炎が、58 例、209 例、386 例であった（病原微生物検出情報 2010;31:95-96²⁰の追加情報）。

資料1-5 Hib 侵襲性感染症の罹患率および人口比率で算出した患者発生数(2007年は1道8県、2008年、2009年は1道9県における調査結果で、北海道は髄膜炎のみが対象) 神谷齊、中野貴司、病原微生物検出情報 2010;31:95-96の追加情報より改編

		2007年	2008年	2009年
Hib 髄膜炎	罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)	5	8.3	7.1
	人口比率で算出した患者発生数 (人/年)	271	452	386
Hib 非髄膜炎	罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)	1.1	3.8	5.2
	人口比率で算出した患者発生数 (人/年)	58	209	283

年齢分布は、国立感染症研究所感染症情報センターホームページ <http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html> へのウェブ登録によって作成している Hib 感染症発生データベースによると、2009年5月-2010年1月までの9ヶ月間に登録された200症例において、0歳が71例(36%)、1歳が61例(31%)、2歳が33例(17%)、3歳4歳がそれぞれ13例(6.5%)、5歳が4例(2%)、6歳、9歳、13歳、15歳がそれぞれ1例で、0-2歳で84%を占め、0歳の月齢では7ヶ月以上が70%弱であった¹⁴。

資料1-6



千葉県における2007年から2009年までの調査でも、2歳未満の症例が全体の73%を占めていた²¹。

② 重症者数、死亡者数等

国立感染症研究所感染症情報センターホームページ Hib 感染症発生データベースによると、2009年5月から2010年1月までの9ヶ月間に登録された200症例のうち重症例はすべて髄膜炎症例であり、聴覚障害が6例、軽度の後遺症(脳波、CT、MRIなどの異常所見のみ)が22例、中等度の後遺症(日常生活には支障のない程度)が3例、重度の後遺症(発達・知能・運動障害など)が5例、死亡が3例であった。致死率は登録された症例では1.5%であり、髄膜炎症例(128例)では、2.4%であった²²。1996年-1997年の選定地域による前方視的な検討では、認められた Hib 髄膜炎症例43例のうち、死亡例が2例(4.6%)、後遺症が認められた症例が10例で、27.9%が予後不良であったと報告された¹⁵。千葉県における2003年から2005年までの調査では、検討されたインフルエンザ菌全身感染症95症例のうち、10例(10.5%)が後遺症を残し、1例(1.2%)が死亡していた。後遺症は、すべて髄膜炎による神経学的後遺症であり、精神運動発達遅滞3例、運動麻痺2例、運動麻痺と知覚障害1例、硬膜下血腫1例、難聴1例、けいれん1例、脳波異常1例であった¹⁷。

「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査結果では、予後が報告された Hib 髄膜炎症例244例においては、治癒216例(88.5%)、後遺症27例(11.1%)、死亡1例(0.4%)であり、Hib 非髄膜炎においては、治癒99例(99.0%)、後遺症1例(1.0%)であった(病原微生物検出情報 2010;31:95-96²⁰の追加情報)。

③ 国外での状況

Watt らによる文献レビューから集計された Hib 感染症例は、世界で8,130,000例と報告され、5歳未満小児における371,000例が、Hib 感染症が原因で死亡したと報告された²⁰(資料1-6)。Watt らにより計算された世界全体での2000年の5歳未満小児人口10万人あたりの Hib 髄膜炎の罹患率は31であり²³、Peltola により示された国別の Hib ワクチン導入前の罹患率(資料1-7)とほぼ一致する。ワクチン導入前と比較してワクチン導入後に明らかな Hib 髄膜炎罹患率の低下が認められた²⁴。