



【予防接種7・・・Hib(ヒブ)ワクチン】

日本は島国であるため、色々な方面で「井の中の蛙」状態と言っても過言ではありません。医療においてもまさに「井の中の蛙」であり、日本の国民皆保険制度は世界に誇るべきものである（すでに崩壊寸前ですが・・・）ことや、接種できるワクチンの種類が他の国に比べると圧倒的に少なく実は発展途上国並みでしかない、といったことをご存じの方は案外少ないようです。確かに日本は優秀なワクチンを作り出すことのできる技術的に「先進国」ですが（例えば、水痘ワクチンは日本で開発されて世界中に広まった）、接種の実態（ワクチンの種類が少ないにもかかわらず、接種率が低いという現状）からは日本が「先進国」だと胸を張って他国に向かって言うことはできないことを、日本の国民が知るべきだと常々感じています。

さて、そんな中で小児科医が長年待望していた^{ヒブ}Hibワクチンが2007年1月ようやく日本での導入が認可され2008年12月に発売になりました。それまでアジア諸国の中でHibワクチンを実施していなかったのは日本と北朝鮮くらいでした。ようやく半歩だけ前に進んだようです。今回、このHibワクチンについてお話しします。

<Hibって？>

Hibは正式にはHemophilus Influenza type b（ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型）ですが、長いので省略してHib（ヒブ）と呼ばれています。インフルエンザ菌には、菌の周囲に^{きょうまく}莢膜を持つものと持たないものがあり、それぞれ^{きょうまくかぶ}莢膜株と^{むきょうまくかぶ}無莢膜株と呼ばれます。莢膜株にもいくつかの種類があり、抗原的、生化学的に異なる6つの血清型に分けられ、a～f型と名付けられています。このうち最も毒性の強い菌で、全身性の感染症を引き起こしてくるのはb型、すなわちHibです。

では、なぜ「インフルエンザ菌」というのでしょうか？ 最近、話題になっている新型インフルエンザと何か関係があるのでしょうか？

人類史上では、過去にインフルエンザの大流行が何度か起こり、そのたびに世界中で多くの犠牲者が出ました（1918年のスペイン風邪、1957年のアジア風邪など）。野口英世などが活躍した時代の研究者たちはその原因を見つけるのに懸命になっていました。その時にインフルエンザの感染者から発見されたのがこのHibをはじめとする「インフルエンザ菌」です。その時には世紀の大発見として輝かしく「インフルエンザ菌」と命名されました。「菌」の名の通り細菌です。もちろん、冬に流行するインフルエンザは皆さんがご存じのように「ウイルス」であり、インフルエンザウイルスA香港型/Aソ連型あるいはB型の感染によるものです。しかしその当時はウイルスを見ることのできる電子顕微鏡は存在しませんでしたし、当然ウイルスという存在自体も知られていませんでした。ですから細菌である「インフルエンザ菌」はインフルエンザとは全く別物で無関係です。当時の勘違いによって名付けられたこととなります。

しかしながらこの「インフルエンザ菌」は、いろいろな感染症を起こしてくる大変に厄介な細菌です。

<Hibによる感染症>

「インフルエンザ菌」は、ヒトからヒトへ飛沫（くしゃみ、咳、お喋りで飛ぶ唾液など）によって伝播して、鼻の奥（鼻咽腔）に住み着きます。多くは常在菌として存在しますが、時にはこれが原因となって様々な感染症を起こします。特にHibでは、肺炎の一部（小児で肺炎を起こす原因となる細菌の代表は肺炎球菌とインフルエンザ菌）、^{こうとうがいえん}喉頭蓋炎（喉頭蓋は気管の入り口にあり、物を飲み込んだときに気管に空気以外の物が入り込まないようにしている蓋の役割をしている部位。ここに感染が起こって急速に腫れ上がると、高熱に加えて息が吸えなくなる呼吸困難を生じ、時には数時間で窒息することがある。頻度の多いものではないが、死亡率が高いので非常に恐ろしい病気）、^{はいけつしやう}敗血症（細菌が体の抵抗に打ち勝って増え続けてゆくと、血液の中にも入り込んで（菌血症）全身の臓器に運ばれてしまい様々な病態を引き起こし（敗血症）、ショック状態（敗血症性ショック）になったり全身の臓器の機能が低下する多臓器不全に陥ることもある）、化膿性関

節炎、^{ほうかしきえん}蜂窩織炎、心内膜炎・心外膜炎、髄膜炎などの重篤な感染症を引き起こします。小児科医にとって Hib は非常にやっかいな細菌のひとつなのです。

<Hib 髄膜炎>

脳や脊髄は非常に重要な臓器ですから、かなり厳重に守られています。これらを被う髄膜に細菌が入り込んで感染が起こるのが細菌性髄膜炎です（細菌以外のウイルスなどが感染すると無菌性髄膜炎）。脳と脊髄を満たしている髄液が細菌で汚染されることになり、この大切な部分を攻撃してしまいます。細菌性髄膜炎の原因となるのは、インフルエンザ菌、肺炎球菌、レンサ球菌、髄膜炎菌、結核菌、大腸菌などがあります。インフルエンザ菌の髄膜炎の95%以上が Hib であり、最も頻度の高いものです。

Hib 髄膜炎は多くの場合、生後3か月頃から5歳くらまでの乳幼児がかかります。特に2歳未満の子どもが多くかかります。毎年、全国で約600人の乳幼児が Hib 髄膜炎にかかっています。つまり5歳になるまでに2,000人に一人の乳幼児が Hib 髄膜炎になっていることとなります。その半数以上が0~1歳の乳児に集中しています。約5%は死亡（年間約30人）し、約15~25%に後遺症（聴覚障害、発達遅延、神経学的障害など）（年間約100~150人）がみられます。20人に一人が死亡し、4人に一人が後遺症を残すのです。院長も、かつて主治医としてこの Hib 髄膜炎の子どもたちを数多く診て、その恐ろしさを嫌というほど経験しました。

Hib 髄膜炎にかかると、発熱、頭痛、嘔吐、不機嫌といった「かぜ」のような症状で始まるのがほとんどで、中にはけいれんを起こすこともあります。そのために、「かぜ」症状と区別がつきにくいので、血液検査やレントゲン検査などの簡単な検査では診断が付きません。なによりも「髄膜炎ではないか？」と疑うところから始まって、髄液検査（腰のあたりの背骨の間から細い針を刺して髄液を採取して調べる）をしてはじめて診断されます。なかなか早期診断がつかないのです。また、早期診断ができて、現在は Hib の約80%が耐性菌（薬に対して抵抗力を持つ菌＝抗菌薬が効きにくい）に変化しているため、髄膜炎の治療がたいへん難しくなっています。Hib 髄膜炎にかかると1か月あるいはそれ以上の入院が必要になります。

<Hib 髄膜炎は Hib ワクチンで防げる：直接効果>

Hib 感染症の治療が難しくなっていますが、ワクチンで重症感染症を防御することができます。

4歳までの子どもは Hib に対する抗体（抵抗力）を十分に持っていません。普段の生活の中で Hib にさらされる機会はあるのですが、乳幼児では自然に抗体ができません。Hib ワクチンは、その抗体を作らせるために工夫されています。乳幼児では Hib ワクチンが Hib 髄膜炎を防ぐ唯一の方法です。

米国の研究所で Hib に対するワクチンが研究開発されて、1987年に米国で最初に使用開始されました。1990年に米国で乳児への接種が開始されてから Hib 感染患者数は激減し、1995年には99%以上減少しました。米国のデータでは、Hib 感染症は小児人口10万人当たり34人から0.4人に減少したと報告されています。この米国での Hib ワクチンの有効性の実証を受けて、欧米を中心に多くの国で Hib ワクチン導入が進みました。1998年には WHO（世界保健機関）は乳児への定期接種を推奨する声明を出しました。現在アジアやアフリカの国々を含む130か国以上で導入され、100か国以上では定期接種プログラムに組み込まれています。米国では2010年に Hib 感染症を撲滅するという方針の達成に向けて Hib ワクチン接種率の向上などの努力をしています。

カナダでは2001年から3年間の調査で、29人の Hib 感染者が報告され、その半数が髄膜炎でした。このうち20例がワクチン未接種か初回免疫未完了で、初回免疫完了していた9人中、生来の健康者は2名で、7人は免疫不全の人でした。つまり、Hib ワクチン接種完了者では Hib 感染症が極めて稀になったことを証明するデータです。

<Hib ワクチンの間接効果>

米国の「インフルエンザ菌髄膜炎研究グループ」は、米国アトランタで1991年1月から翌92年3月の間に健康児（Hib ワクチン接種80%済み）の咽頭ぬぐい液の培養検査を行い、567検体中 Hib 陽性は1例（0.17%）のみであると報告しました。一般的に Hib 保菌率は2~5%ですから、Hib ワクチン接種によって Hib 保菌率が減っていることが考えられます。つまり、当初の予想をはるかに超えた Hib 感染者減少の一因は、この Hib

保菌率の減少が一因となっているようです。言い換えれば、Hib ワクチンの接種率が上がると集団免疫に貢献するということになります。

<Hib ワクチンで予防可能なその他の感染症>

Hib 髄膜炎以外にも Hib が原因で発症する感染症の多くは Hib ワクチンで防ぐことができます。先に述べた、急性喉頭蓋炎、肺炎の一部、化膿性関節炎、敗血症、心内膜炎・心外膜炎など菌血症を伴う侵襲性（全身）感染症が予防可能です。ただし、気道内伝播様式をとって菌血症を伴わない多くの肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の主な原因は無莢膜株であるため、残念ながら Hib ワクチンによる予防の対象にはなりません。

<Hib ワクチンの種類>

開発当初の Hib ワクチンは、Hib を取り囲む莢膜多糖体（PRP、polyribosyl ribitol phosphate）を抗原とする PRP ワクチンでしたが、この多糖体単独では免疫系の未熟な 2 歳未満、特に 18 か月未満児には免疫を十分つけることができないことが判明しました。そこで、PRP にキャリア蛋白を結合させた改良型のワクチンが開発されました。この Hib 結合体ワクチンによって 18 か月未満児にも免疫をつけることが確認され、その結果小児 Hib 感染症の激減につながりました。今日 Hib ワクチンといえば、この Hib 結合体ワクチンを意味しています。

現在、米国で使用されている Hib 結合体ワクチンは、HbOC（商品名 HibTITER®）、PRP-OMP（商品名 Liquid PedvaxHIB®）、PRP-T（商品名 ActHIB®）です。日本への導入が認可されたのは、3 つめの PRP-T です。これは Hib キャリア蛋白として破傷風トキシノイドを用いて作られています。海外では、Hib 以外の種類を含んだ混合ワクチン（例えば、三種混合ワクチンにポリオと Hib を混合した DPT-IPV-Hib の五種混合ワクチンなど）も使用されています。日本では、ActHIB®がそのまま「アクトヒブ®」という商品名で発売されました。「アクトヒブ®」はフランスのサノフィパスツール社製で、日本では初の輸入ワクチンです。

<Hib ワクチンの接種の実際>

2 か月以上になれば Hib ワクチンを受けることができます。初回免疫と追加免疫は下の表の通りです。

7 か月未満のなるべく早い時期に開始することが望ましく、初回免疫として 3 回接種になります。7 か月以上になると初回免疫が 2 回になります。また 1 歳以上では 1 回だけの接種になります。5 歳以上で接種しないのは、Hib に対する免疫（抗体価）が 5 歳以上では比較的高い保有をしていることがわかっているからです。

米国では追加接種を 12～15 か月児に最終接種から 2 か月以上経ってから行っています。つまり米国では初回免疫終了から 2 か月以上 1 年以内に行うのです。日本では追加接種は初回免疫終了後 1 年後に 1 回接種することになっていますが、日本でこのようになったのは、次の検討の結果に基づいています。日本への Hib ワクチン導入前に「インフルエンザ菌髄膜炎疫学調査委員会」が北海道・千葉・神奈川・愛知・三重県・東京都などの 19 施設の協力で他施設オープン試験を実施しました。Hib ワクチンを 2～6 か月の健康乳児に初回免疫の接種を行い 4 週後の検査では 92.4%（110/119）が長期防御抗体を獲得し、1 年後にある程度低下した抗体は追加免疫によって全例が長期防御抗体価以上に上昇していることがわかりました。このことで日本人も欧米人と同様に Hib への高い免疫が得られ、また追加免疫は 1 年後でも優れた効果のあることが判明しました。

接種開始年齢		用法・用量
標準	2 か月以上	初回免疫：通常、3 回、いずれも 4～8 週間隔で皮下注射。ただし、医師が必要と認めた場合は 3 週間の間隔で接種することができる。 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔をおいて、1 回皮下注射する。
	7 か月未満	
接種もれ者	7 か月以上	初回免疫：通常、2 回、いずれも 4～8 週間隔で皮下注射。ただし、医師が必要と認めた場合は 3 週間の間隔で接種することができる。 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔をおいて、1 回皮下注射する。
	12 か月未満	
	1 歳以上	通常、1 回皮下注射する。
	5 歳未満	

初回免疫の接種回数と接種間隔が三種混合（DTP）とほぼ同じですから、DTP と同時接種（同じ日に Hib ワ

クチンと DTP を接種) が可能です。Hib ワクチンは他のワクチンと同時接種が認められています。この場合、DTP と Hib ワクチンを左右の上腕に別々に接種することになります。

Hib ワクチンの接種が不適當あるいは接種に注意が必要と考えられるのは、他のワクチンの場合とほとんど同じです。明かな発熱 (37.5 度以上) がなく、多少の咳・鼻水・下痢などがあっても全身状態が良好であれば接種できます。

米国では、次のような特殊条件下にある乳幼児にも Hib ワクチン接種の対象としています。

- ▶ 未熟児：出生後月齢に基づく 2 か月で開始。低出生体重児でも Hib ワクチンで感染が予防できます。
- ▶ 免疫不全児：無脾症候群・Hodgkin 病・鎌状赤血球症・特発性血小板減少症・HIV 感染症・IgG2 欠損症・悪性腫瘍化学療法中などの Hib 感染症に罹患しやすい状態でも Hib ワクチン接種ができます。
- ▶ Hib 感染症患者：24 か月までの乳幼児では Hib 感染症に罹患しても抗体上昇が不十分で再感染する可能性があります。

＜Hib ワクチンの副反応＞

全身反応はほとんどないと言ってもよいのが、今までの報告での一致した意見です。それでもショックやアナフィラキシー (激しいアレルギー反応) が起こる可能性はゼロではないので、接種後 30 分間は接種医とすぐ連絡がとれるようにしておきます。発熱は数%に認められる程度です。注射部位の発赤・腫脹・硬結などの局所反応が半数近くにみられますが、重篤なものはなく一過性です。欧米の局所反応の報告に比べて日本の方が高いのですが、これは判定基準の差によるものだと考えられています。

「アクトヒブ®」は、製造初期段階でウシの成分 (フランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分、米国産ウシの血液および心臓由来成分) が使用されていますが、その後の精製工程を経て製品化されています。このことから日本への導入にあたって検討されたのが BSE (狂牛病、TSE 伝達性海綿状脳症) の問題でした。このワクチンは世界 100 か国以上で使用されており、発売開始から 14 年間で約 1 億 5,000 万回接種されていますが、まだ一度も TSE になったという報告がありません。理論上はまったくゼロではないですが、このワクチンを接種して TSE になる危険性はほとんどないと考えられています。

＜Hib ワクチン定期接種の実現を＞

日本で Hib ワクチンの導入が遅れた原因として、健康乳幼児に接種するワクチンには 1 例でも副反応は許せないという感情と、Hib ワクチンの導入後の Hib 感染症の激減という劇的効果に聞く耳を持たない専門家が少なくなかったこと、Hib 感染症には抗菌薬で解決すべきという根強い抵抗があったこと、などがあります。

日本で「アクトヒブ®」が 2008 年 12 月 19 日に発売になりましたが、その後のワクチン供給体制に問題が生じました。2009 年 2 月以降、一医療機関当たり 3 名分の供給 (病院は 10 名) に制限されました。輸入ワクチンであるがゆえにすぐに増産できないこと、また、もし余ってしまうとせつかくのワクチンが期限切れになって使えなくなるとワクチンメーカーが損をすることになるので、メーカーとしても沢山の輸入ができない状況もありました (平成 21 年は月 7 万本の供給：3 か月～7 か月未満の対象人口は 40 万人、当月 2 か月になる乳児は 10 万人とすると毎月の需要は 50 万人分、その 5～10%の接種率と推定した結果による)。少しでも早く発売を、という厚生労働省、患者支援団体などからの要望を受けて、いわば「見切り発車」になった感が否めません。しかも、WHO が推奨しているような定期接種ではなく、任意接種扱いですから接種希望者は自費で接種することになります。

1 日でも早く Hib ワクチンが国や地方自治体の責任で誰もが無料で受けることができる「定期接種」として認可されるようにと、小児科医は学会を通じて国に強く要望しています。定期接種化されれば安定した需要になるのでワクチンメーカーも多く輸入することができます。また定期接種化するにあたっては、侵襲性感染症、とくに細菌性髄膜炎が Hib なのか非 Hib なのかあるいは稀な血清型なのかを明らかにできる研究体制やワクチンの効果を判断したりワクチンのスケジュールを決めることのできる欧米並みの第三者機関などの組織作りが不可欠です (さもなければ、非 Hib なのに Hib ワクチン無効例と誤解されて、ワクチンの不信感を招く)。本当の意味での先進国に日本がならねばなりません。子どもを大切にしない国はいずれ滅びます。