

新しいワクチン(ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、子宮頸がん予防ワクチン)の心配事

特定医療法人 ところは 東栄病院 小児科

北海道大学 客員教授

菊田英明

ワクチン後進国と言われた日本が 10~20 年遅れて、新しいワクチンを使用が出来るようになった。予防接種で予防できる病気(VPD: vaccine preventable diseases)は予防接種で予防すべきであるというのが世界的なコンセプトである。本来、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、子宮頸がん予防ワクチンは定期接種に加えるべきワクチンであるが、残念ながら任意接種として開始された。平成 23 年 1 月から札幌市では全額公費助成事業が開始された。小児の細菌性髄膜炎はインフルエンザ菌 b 型と肺炎球菌が主な起因菌であり、札幌市では毎年 15~20 人が細菌性髄膜炎を発症し、子宮頸がんは毎年約 30 人が亡くなっていると推定されている。供給不足、副作用などの問題で一時中止の時期があったが、やっと順調にワクチン接種が可能となった。ただし、来年度の公的補助は未定である(平成 23 年 10 月 24 日、現在)。一方、水痘、流行性耳下腺炎ワクチンの公費助成、定期接種は取り残された形となり残念である。今回、新しく始まったワクチンに関して分かってきたことを概説する。

I. 肺炎球菌ワクチン

1. 肺炎球菌

肺炎球菌は、グラム陽性球菌で、莢膜をもつ S 型菌と莢膜のない R 型菌があり、S 型菌は病原性が強く莢膜多糖体抗原により 93 種類の血清型に分類される。肺炎球菌は、インフルエンザ菌と同様に、健康児の鼻咽頭に無症候性に常在している細菌で、保育園などの集団生活が始まると数か月でほとんどの児が肺炎球菌を保菌することになる。3 歳以下の菌血症の 70~85%(インフルエンザ菌は 10~15%)、細菌性髄膜炎の 20~25%(インフルエンザ菌は 55~70%)は肺炎球菌が原因である。肺炎球菌による髄膜炎はインフルエンザ菌と比べ頻度は少ないが、死亡率 7%(インフルエンザ菌は 3%)、後遺症 29%(インフルエンザ菌は 15%)と重症である。肺炎球菌による髄膜炎はわが国で年間 140~150 名、髄膜炎以外の侵襲性感染症は 1000~1150 名発生している。

2. 小児用肺炎球菌ワクチン

7価結合型ワクチン(PCV7)は肺炎球菌の7個(莢膜血清型: 4,6B,9V,14,18C,19F,23F)の莢膜の多糖体をCRM197(毒性のないジフテリア毒素)という蛋白質に結合させたものである。CRM197と結合させることによりT細胞を介しての免疫が成立するようになり、乳児への接種でも免疫を作ることが可能となった。ワクチン血清型による侵襲性感染症の発症予防効果は、初回接種後の少なくとも2~3年はワクチンの防御効果が持続する。PCV7と血清型が一致すれば、侵襲性感染症に対する予防効果は約97%とされている。PCV7は、肺炎球菌の鼻やのどの粘膜への定着も阻害することから、上気道炎、中耳炎、副鼻腔炎などの予防効果も期待されている。PCV7は侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の血清型の約75%をカバーする。7種の血清型だけでなく、近縁の5

種の血清型(6A,9A,9L,18B,18F)に対する交差免疫もあるため、これを含めるとカバー率はさらに上昇する。PCV7でカバーできる薬剤耐性肺炎球菌の割合が、カバーできない薬剤耐性肺炎球菌より高いため、薬剤耐性肺炎球菌だけでみると90%がカバーできるとされている。ワクチン接種前に既に肺炎球菌に保菌している場合、PCV7接種後に保菌している血清型に対する抗体上昇が少なくVaccine failureを起こすという報告がある。米国では、PCV7を導入して1年で、1歳未満のワクチンを受けた子どもたちでは、ワクチンの血清型と一致する肺炎球菌による侵襲性感染症は87%減少した。さらに、5歳未満の子どもたちで62%、20~39歳の大人で58%、60歳以上の高齢者で14%減少が見られた。これは、集団免疫効果と考えられる。PCV7の中耳炎の予防効果は、肺炎球菌による中耳炎に対して34%、ワクチンの血清型と一致する肺炎球菌による中耳炎に対して57%とされている。PCV7の導入後、中耳炎で肺炎球菌が分離される割合が減少する一方で、インフルエンザ菌が増加したという報告がある。また、最近の中耳炎はPCV7でカバーしてないペニシリン耐性の19Aが中耳炎の85%を占めるようになり、無莢膜型のペニシリン耐性のインフルエンザ菌も増加し、アモキシシリン/クラブラン酸での治療失敗例が多くなっていると報告されている。

3. 最近の問題点:カバーされていない血清型による侵襲性感染症の増加

PCV7 は血清型と一致する肺炎球菌の鼻咽頭への定着を少なくし、ワクチンの血清型と一致する肺炎球菌による感染症は少なくするが、PCV7 の血清型と一致しない肺炎球菌の鼻咽頭への定着が増えるということが予想される。初期の報告では PCV7 使用により、肺炎球菌全体の鼻咽頭の保菌率の低下がみられたが、最近の報告では、肺炎球菌全体の鼻咽頭の保菌率の低下が認められなくなったとの報告が多い。肺炎球菌はインフルエンザ菌と異なり、髄膜炎を起こしやすい特定な莢膜の血清型は知られていないため、保菌率低下がなければ1時的に減少した肺炎球菌による侵襲性感染症が今後増加してくる可能性がある。事実、欧米ではワクチンに含まれない19A、3、7F などの血清型による侵襲性感染症が増加している。19A 型には多剤耐性株も知られており、この型が増加することにより、治療に苦慮する可能性がある。これに対応するため、米国、英国では2010年に、PCV7は13価のワクチン(PCV13)(4,9V,14,19F,23F,18C,6B,1,5,7F,3,6A,19A)へ変更された。しかし、PCV13に入っていない6C、22F、15の増加もすでに報告されている。抗菌薬と同様、イタチごっこの始まりかもしれない。PCV13については成人の侵襲性感染症を対象とした臨床試験も進行中である。わが国ではPCV13は早くても2013年からになる。

4. 今後のワクチン

PCV7 使用により、肺炎球菌全体の鼻咽頭の保菌率低下がないとすると、全ての血清型の肺炎球菌に共通する抗原を持つワクチンが必要となる。侵襲性感染症を予防する効果が期待される PspA(Pneumococcal surface protein A:肺炎球菌表面タンパク質 A)ワクチン、鼻咽腔への肺炎球菌の定着を予防する効果が期待される PspC (Pneumococcal surface protein C:肺炎球菌表面タンパク質 C)ワクチンや PsaA (Pneumococcal surface adhesin A:肺炎球菌表面付着因子 A)

ワクチンなどが候補としてあがっている。

II. ヒブワクチン

1. インフルエンザ菌b型

インフルエンザ菌はグラム陰性桿菌で、莢膜の有無により有莢膜型と無莢膜型に分けられ、有莢膜型はa～fの6種類の血清型に分類される。一般に有莢膜型の病原性が強く、特にb型(Hib)が最も病原性が高い。インフルエンザ菌は無症候性に鼻咽頭に保菌することが多く、95%以上が、無莢膜型である。Hibは健康な乳幼児の鼻咽頭から0.5～3%、中耳炎から5～10%が検出される。Hibによる細菌性髄膜炎は5歳以下(半分は1歳未満)に多く、日本では年間500～1000人の子どもが罹患している。

2. インフルエンザ菌b型ワクチン

b型の莢膜の多糖体(phosphoribosyl ribitol phosphate: PRP) と破傷風トキソイドの結合型ワクチンである。肺炎球菌ワクチン同様、T細胞を介しての免疫が成立するようになり、乳児への接種でも免疫を作ることが可能となった。米国では、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。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。Hib ワクチンの導入後、5歳未満の子供の Hib による侵襲性感染症は99%減少し、10万人に1人より少ない発生率である。ただし、中耳炎に対する効果は期待できない。

3. 最近の問題点:無莢膜型、Hib以外の有莢膜型の増加

Hibワクチン導入後のヨーロッパ14カ国におけるインフルエンザ菌による侵襲性感染症の調査では、無莢膜型による感染症が44%、Hibが28%、有莢膜型非b型が7%であり、無莢膜型、Hib以外の有莢膜型による侵襲性感染症の増加が危惧されている。Hibによる侵襲性感染症58例の内、36%がvaccine failureであったという報告や、Hibによる髄膜炎後にも抗体価が十分上がらなかった症例も報告されている。また、高齢者においても無莢膜型、f型(Hif)による侵襲性感染症の増加が報告されている。

III. 子宮頸がん予防ワクチン

1. ヒトパピローマウイルス(*Human papillomavirus*: HPV)

HPVは、環状構造の二本鎖DNAウイルスである。HPV ゲノムは遺伝子発現調節領域とウイルス蛋白がコードされたORF(open reading frame)を持つ。ORF は初期遺伝子(非構造遺伝子)(E1, E2, E4, E5, E6, E7)と後期遺伝子(構造遺伝子)(L1, L2)から成る。外郭蛋白(L1)遺伝子の塩基配列に基づいて、100以上の遺伝子型に分類されている。粘膜から分離される約40種の遺伝子型の中で少なくとも15種(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)は子宮頸がんから検出され、高リスク型HPVと呼ばれている。子宮頸がんの原因のほぼ100%が、HPV

感染により起こるとされており、子宮頸がんはHPV感染によって発症することは、疑いの余地がない事実である。高リスク型HPV感染は、海外において肛門がんの90%、膣がん・外陰部がん・陰茎がんの40%、肛門癌の90%、中咽頭癌の12%に関わると推定されている。粘膜型HPVのうち低リスク型HPV(特にHPV6、11)は、男性、女性の生殖器にできる良性の尖圭コンジローマの原因となる。子宮頸がんを引き起こすHPVの主な感染経路は性交渉である。男性の陰茎、陰囊からHPVが65%(高リスク型は45%)検出されたという報告、日本の健康男性の亀頭、包皮から約7%、尿道炎患者では19%検出されたと報告がある。配偶者間の高率な感染も報告されている。感染予防という点からみれば、女性だけでなく男性へのワクチン投与も考慮しなければならない。

2. ヒトパピローマウイルスの生活環

HPVは性行為を介して、生殖器粘膜の分裂能を有する基底幹細胞に感染すると考えられる。ウイルスが基底幹細胞に感染するためには皮膚や粘膜に外傷が生じ、ウイルスが基底層に至る必要がある。HPVは感染しても初期には炎症などの生体反応は生じない。感染した基底幹細胞の核内では50~100コピーのウイルスゲノムがエピソーム(細胞のゲノムに組み込まれていないDNA)として複製維持され、潜伏感染状態となる。潜伏感染細胞ではHPVの複製やウイルス遺伝子発現は低く制御されており、HPVは細胞に傷害を与えることも宿主の免疫機構に認識されることもない。そのため、一度生じた感染細胞は排除されることなく長期間にわたり基底幹細胞に潜伏感染し続けることができる。感染細胞の分裂時にはHPVも宿主DNAと同調して複製され、娘細胞に分配される。基底細胞が上層へと移行し分化するに伴って、潜伏感染状態にあったウイルスのウイルス遺伝子発現が増加し、溶解感染(ウイルス産生)を起こしウイルスゲノムは数百倍から数千倍に複製され、最終分化した表皮細胞では成熟ウイルスを産生する。すなわち、HPVは同一病変部位において基底幹細胞で潜伏感染しながら分化細胞では溶解感染を起こし、ウイルス粒子を放出する。ウイルスゲノムの複製に利用するため、E7蛋白質がRb蛋白質による細胞周期の調節を解除し停止している細胞DNA合成系を再活性化し、さらに、E6蛋白質がp53蛋白質の分解を誘導しアポトーシスを阻害し、HPVゲノムの複製に必要な時間を稼いでいる。従って、HPVが増殖する過程で一過性に細胞が増殖し、ウイルス増殖が終わると細胞は死滅する。この過程がCervical Intraepithelial Neoplasia 1(CIN1:軽度異形成)と呼ばれる頸管部で起こっている病変である。

3. 子宮頸がんの進展

近年、日本では20代後半~30代の女性患者で子宮頸がんが急増し、30歳代の死亡率は10年で2倍に倍増している。特に20~30代の女性においては、発症するすべてのがんの中で第1位となっている。これには性交渉開始時期の低年齢化が関係していると推測されている。性交渉経験のある女性の約60~80%はHPVに1度は感染しているとされている。特に性活動の活発な若年者ほど複数のタイプのHPV感染が生じている。感染により生じた子宮頸部のCIN1の約70%は1年以内、90%以上は2年以内に自然に消失し、約10%が持続感染を続ける。持続感染が続

いた約 10%が CIN2(中等度異形成)、CIN3(高度異形成)へ進展する。CIN2、CIN3 に進展した約 10%が数年～10 数年の経過でがんに進展し、最終的に感染者の 0.1%が子宮頸がんを発症すると推測されている。

4. 問題点: CIN1 消失は本当に HPV が消失、治癒したことを意味するのか?

頸管部における HPV の一過性増殖に起因する CIN1 は自然治癒することが多く、治癒に伴って HPV DNA も検出されなくなることから、多くは「HPV 感染は一過性で、短期間で排除される。」と考えている。しかし、HPV は 1 度感染すると一生「潜伏、持続感染」とする意見もあり、持続的な潜伏感染を完全に否定することはできない。そうすると一度感染するとワクチンの効果は期待できないことになる。最近、HPV16, 18 型既感染女性にワクチンを接種し、6 か月、1 年で HPV DNA にプラセボと差を認めなかったという報告があり、1 度感染すると一過性ではなく、排除されずに潜伏感染状態で存在し続けていることを示している。年齢に関係なく HPV に既感染であっても、現在細胞診で異常がなければ、このワクチンで子宮頸がんを予防できると考えるのは過ちである。これは 1 度感染すると生涯潜伏感染し続け、時々再活性化しウイルスを放出する EB ウイルスと同様であり、個人的には理解しやすい。

5. 子宮頸がん予防ワクチン

ワクチンは HPV の外郭蛋白である L1 遺伝子を昆虫細胞や酵母菌に発現させ人工的に作成されたウイルス様粒子を用いた遺伝子組換え型ワクチンであり、HPV16、18 型に対する免疫効果は 90%以上である。ワクチンで誘導される抗体価は、自然感染で誘導される抗体価より数十倍高い。また、10～15 歳に接種すると抗体価が高くなる。ワクチン接種時期は、性交渉経験者は潜伏感染している可能性があるため、HPV ワクチンは未感染者＝性交渉未経験者に接種するのが理想的である。子宮頸がん発生に関わっている高リスク型 HPV のうち、HPV16、18 型は海外では約 70%であるが、わが国では HPV52、58、31 型が比較的多く HPV16、18 型は全体の約 60%と少ない。L1 蛋白は型特異性が高いとされているが、31、45 型にも交差免疫が認められるという報告もある。ワクチンの有効性に関して、プラセボ投与の被験者群では HPV16、18 型 DNA 陽性の病変を生じるのに対し、ワクチン投与を受けた被験者には HPV16、18 型による感染と病変が見られず、ワクチンによって HPV16、18 型の感染を予防できる可能性が示されている。ワクチン接種で子宮頸がんが減少するという効果は期待されるが、真の発癌予防効果は 10 年～数十年後に明らかになることで現段階では子宮頸がん罹患が減少するか否かは不明である。2009 年 12 月に HPV ワクチンである 2 価ワクチン(16/18 型)が発売され、2011 年 9 月から 4 価ワクチン(16/18/6/11 型)も子宮頸がん予防ワクチンとして公費助成の対象となった。効果維持期間は 2 価ワクチンでは 8.4 年(平成 22 年 7 月、現在)、4 価ワクチンでは 4.0 年(平成 23 年 7 月、現在)とされている。4 価ワクチンは HPV6/11 型による尖圭コンジローマの予防を期待できるが、2 価ワクチンは 4 価ワクチンと比較して、HPV16、18 型に対して抗体の上昇が良く、長期間免疫が維持されるという利点がある。欧米では子宮頸がん検診率が 80%を越えているのに対し、わが国では 20%台に留まってい

る。子宮頸がん検診を若年者にもおこなえる体制を整えるべきである。

6. 子宮頸がん予防ワクチンに必要な条件

多くのウイルスワクチンは、ウイルスの全身への拡大を止めて発症を防ぐワクチン(発症予防)であるが、HPVは感染すると増殖をせず潜伏、持続感染の状態となるため、子宮頸がん予防ワクチンで誘導された抗体が常に生殖器粘膜に存在して感染を防ぐワクチン(感染予防)でなければならない。従って、ワクチンによって誘導された抗体が高いレベルで長期間維持されることが鍵を握ると思われる。しかし、感染防御に必要な抗体のレベルは現時点では不明である。20年有効であろうとの予測もあるが、追加免疫が必要ないのかなど、未解決の課題が多い。血液中の抗体が存在しても、多くのウイルスは粘膜を介して人体に侵入してくるため、本当に感染を防げるか不安が残る。ワクチンは、新たなHPVの感染防御に加え、CINの時期に大量に産生されるHPVの自己への感染を中和により防ぎ、完全に感染を防げなくとも、ワクチンにより少しでも潜伏感染する基底幹細胞の数を減らすことは、その後の子宮頸がんへの進展の率を減らせる可能性がある。

7. 今後のワクチン:第2世代HPVワクチン

ウイルス粒子の構成蛋白L2は、型特異性が低いことから子宮頸がん予防ワクチンとして開発中である。

おわりに

肺炎球菌には髄膜炎を起こしやすい特別の血清型はないため、肺炎球菌ワクチン使用により、健康者の肺炎球菌全体の保菌率が減少しない限り、長期的には血清型に含まれてない肺炎球菌による髄膜炎は増加してくる可能性があり、抗菌薬と同様にイタチごっこになる可能性がある。現在、ワクチンでカバーされる菌の薬剤耐性率は、カバーされない菌より高いため、耐性菌対策としても期待されているが、逆にカバーされない菌の薬剤耐性率が高ければ、特定の薬剤耐性の血清型が増加し、今より治療に難渋することになる。そのため、常に適切な抗菌薬の使用により、耐性菌を作らないように注意しなければならない。インフルエンザ菌は、髄膜炎を起こしやすい血清型である Hib はワクチンで減少するため、髄膜炎は減少すると思われる。もし、肺炎球菌ワクチンで健康者の保菌率が順調に減少していったとき、インフルエンザ菌は肺炎球菌と感染部位が同じであるので、Hib 以外のインフルエンザ菌が増加する可能性がある。特にインフルエンザ菌による中耳炎の増加が懸念される。子宮頸がん予防ワクチンに関しては、一度感染し、潜伏感染状態になった基底幹細胞からウイルスが消失するか否かと、高い抗体価の維持が鍵となり、今後長期の観察が必要である。今回、悲観的なことを書いたが、私はワクチン推進派であり、ワクチン接種率の向上をめざすべきと考える。