



2020年5月25日放送

「髄膜炎菌ワクチン」

川崎医科大学 小児科教授 中野 貴司

侵襲性細菌感染症

髄膜炎菌ワクチンは、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による侵襲性感染症 (invasive infection) を予防するためのワクチンです。

侵襲性感染症とは、髄液・血液など、本来は無菌環境である身体部位から原因菌が分離される感染症のことです。髄膜炎菌による侵襲性感染症は、IMD (invasive meningococcal disease) と呼称されます。髄膜炎菌以外に、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) や肺炎球菌も侵襲性感染症の原因となります。

補体欠損症や無脾症など、莢膜を持つ細菌に対する防御免疫能が低下した宿主では、侵襲性細菌感染症のリスクが高くなります。また、Hib は乳幼児、肺炎球菌は乳幼児と高齢者で患者が多く、髄膜炎菌はそれらと少し異なる患者年齢分布を示します。(表 1)

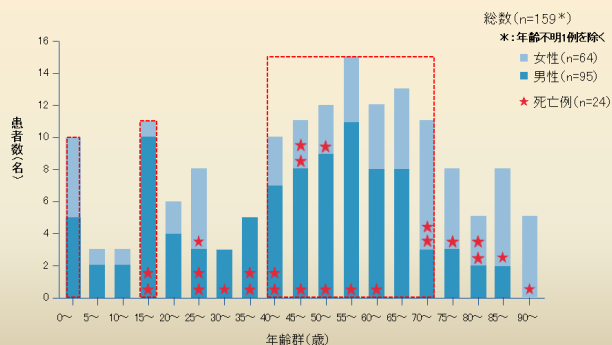
わが国における近年の報告では、4歳までの乳幼児、15歳から19歳までの10代後半、40歳から70代前半に患者数が多いという結果でした。すなわち、低年齢児や高齢

表1. 侵襲性細菌感染症

- ・髄膜炎菌 → **IMD** (invasive meningococcal disease)
各年齢層で患者は発生
- ・インフルエンザ菌b型 (Hib)
乳幼児で患者は多く発生
- ・肺炎球菌
乳幼児と高齢者で患者は多く発生

* 侵襲性細菌感染症とは、本来は無菌環境である身体部位 (髄液・血液・関節液・胸水など) から原因菌が分離される感染症のこと

図1. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症患者の性別と年齢分布 (2013年4月~2017年10月)



(国立感染症研究所, IASR Vol. 39, No. 1 (No. 455) p.1-2, January 2018より)

者以外に、思春期世代や働き盛りの年代でも発症が認められました。

計 160 例の届け出患者のうち 24 例が死亡し、致命率は 15% でした。10 代から 40 代が死亡例の半数以上を占め、日頃は元気な年齢層でも、いったん IMD を発症すれば不幸な転帰につながります。(図 1)

侵襲性細菌感染症の予防ワクチン

侵襲性細菌感染症に対しては、予防ワクチンがあります。Hib ワクチンと 13 価肺炎球菌結合型ワクチンは、乳幼児の A 類定期接種であり、予防接種法に基づいて公費による接種が行われます。

高齢者に対しては、23 価肺炎球菌多糖体ワクチンが、予防接種法による B 類定期接種に定められ、接種費用の一部が公費負担されます。また、23 価肺炎球菌多糖体ワクチンは、2 歳以上の脾摘患者では健康保険適用です。

髄膜炎菌に対しては 4 価結合体ワクチンが国内で使用されます。補体機能を阻害する薬剤であるエクリズマブまたはラブリズマブ投与患者は、IMD を発症するリスクが非常に高いため、髄膜炎菌ワクチンに健康保険が適用されます。しかしその他の者では、希望者が接種する任意ワクチンであり、費用は全額自己負担です。(表 2)

表2. 侵襲性細菌感染症に対する予防ワクチン

- ・Hibワクチン (商品名: アクトヒブ)
5歳未満の乳幼児に対してA類定期接種
- ・13価肺炎球菌結合型ワクチン (商品名: プレベナー-13)
5歳未満の乳幼児に対してA類定期接種
65歳以上の者に対して任意接種
- ・23価肺炎球菌多糖体ワクチン (商品名: ニューモバックス)
65歳以上の者と一部の基礎疾患を有する60歳以上の者に対してB類定期接種
2歳以上の脾摘患者に接種した場合は健康保険適用
- ・4価髄膜炎菌結合体ワクチン (商品名: メナクトラ)
任意接種
補体機能を阻害する薬剤であるエクリズマブまたはラブリズマブ投与患者では健康保険適用

4 価髄膜炎菌結合体ワクチン

4 価髄膜炎菌結合体ワクチンは、A、C、W、Y の 4 種類の血清群の髄膜炎菌から精製した多糖体を、ジフテリアトキソイドタンパクとそれぞれ共有結合させて製剤化しています。筋肉内に注射するワクチンで、1 回接種量は 0.5mL です。(表 3)

本ワクチンは、米国では生後 9 か月から接種が可能ですが、国内第Ⅲ相臨床試験は 2 歳から 55 歳の健常者を対象として実施されました。国内において 2 歳未満の者に対する使用経験はなく、2 歳以上の小児への使用経験が少ない現状において、小児に対する有効性および安全性は確立

表3. 4価髄膜炎菌結合体ワクチン (商品名: メナクトラ)

- ・A、C、W、Y の4種類の血清群の髄膜炎菌から精製した多糖体抗原を含有する
- ・4種類の多糖体抗原を、ジフテリアトキソイドタンパクとそれぞれ共有結合させて製剤化

➡ 血清群A、C、W、Y によるIMDを予防するワクチン

- ・筋肉内注射
- ・1回接種量0.5mL

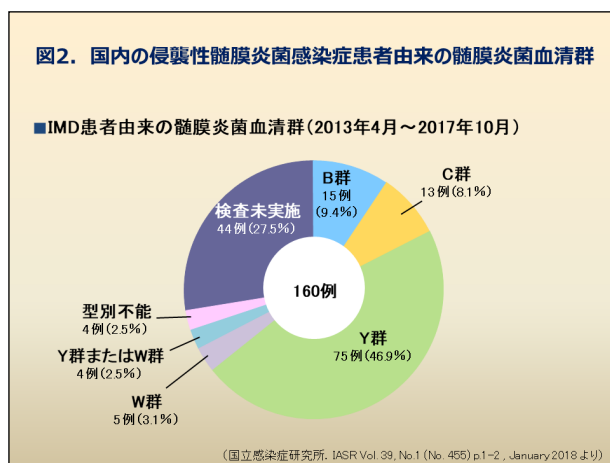


(メナクトラ®筋注添付文書より)

していない旨が添付文書に記載されています。また、世界的に 56 歳以上の者への使用経験は少なく、高齢者に対する接種についても同様の記載があります。

髄膜炎菌の 12 種類の血清群の中で、IMD の原因菌のほとんどは、A, B, C, W, Y 群菌です。わが国の 4 価髄膜炎菌ワクチンは、血清群 A, C, W, Y 以外の菌による IMD を予防することはできません。先進諸国では、B 群菌による IMD の頻度が高いですが、4 価ワクチンは B 群菌に対する予防効果はありません。

国内で近年 IMD 患者から分離された菌の血清群は、Y 群が最も多く 160 例中 75 例 (46.9%)、次いで B 群 15 例 (9.4%)、C 群 13 例 (8.1%)、W 群 5 例 (3.1%) でした。検査未実施を含めた血清群が同定されていないものが 30% 程度ありました。この結果からは、4 価髄膜炎菌ワクチンでカバーできる A, C, W, Y 群菌の占める割合は約 6 割でした。(図 2)



欧米における髄膜炎菌ワクチンの開発

世界おもに欧米において、髄膜炎菌ワクチンがどのように開発されてきたのか説明します。1960 年代までは軍隊や集団生活において、しばしば IMD のアウトブレイクが発生していました。まず、1974 年に C 群菌に対する多糖体ワクチンが開発され、その後、A, C, W, Y 群菌に対する 4 価多糖体ワクチンも導入されました。ワクチン導入後は、IMD の患者数が 10 分の 1 以下に減少しました。

1990 年代後半、英国で C 群菌による IMD が乳幼児で流行しました。年間 1,000 名近い発症があり、100 名以上が死亡しました。乳児など低年齢小児は、免疫能が未熟であるため、多糖体ワクチンでは十分な免疫原性を期待できません。1999 年、乳児でも十分な免疫誘導を期待できる結合体ワクチンが開発されました。乳幼児に対して、C 群結合体ワクチンが広く接種され、10 年後に患者数は 100 分の 1 にまで減少しました。

2000 年から 2001 年にかけてのイスラム教メッカ巡礼では、全世界から集まった者たちの中で IMD が流行し、帰国後に巡礼者の母国へも拡大しました。髄膜炎菌はおもに飛沫感染し、人口過密となるメッカ巡礼の場でクラスターが発生したわけです。この教訓を得て、メッカ巡礼時のサウジアラビア入国の条件として、髄膜炎菌ワクチンの接種が要求されるようになりました。また、地域によって流行状況が異なる各血清群の IMD を広く予防できるように、4 価結合体ワクチンが開発されました。

アフリカサハラ砂漠南端の髄膜炎ベルトでは、A 群菌や W 群菌の患者が多いのに対して、欧米では、B 群菌が高い頻度で報告されていました。しかし、B 群菌に対するワクチン

チンは、技術的な課題があり長年開発できませんでした。2015年、米国でB群菌に対する recombinant ワクチンが2製剤、承認されました。この頃米国では、複数の大学でB群菌のアウトブレイクがあり、すでに実地の現場で使用されました。新たに登場したB群菌ワクチンの予防効果についても、今後エビデンスが集積されると思います。

2000年代初頭にメッカ巡礼を介して、おもに髄膜炎ベルト地域で発生していたW群菌が欧米諸国に伝播したことが問題となりました。グローバル化が進んだ近年においても、W群菌がヨーロッパ諸国やオーストラリアで増加していることが指摘されています。(表4)

表4. 欧米における髄膜炎菌ワクチンの開発

軍隊や集団生活でのアウトブレイク

1974年 C群菌に対する多糖体ワクチン (米)

1981年 4価(A,C,W,Y)多糖体ワクチン (米)

乳幼児の疾病負担

1999年 C群菌に対する結合体ワクチン (英)

Hajjを介しての国際伝播

2005年 4価(A,C,W,Y)結合体ワクチン (米)

2012年 混合(C,Y,Hib)結合体ワクチン (米)

米国複数大学でのアウトブレイク

2015年 B群菌に対するrecombinantワクチン2製剤 (米)

ヨーロッパやオーストラリアにおけるW群菌のアウトブレイクとワクチン施策の拡充

CDC The Pink Book 13th ed.: Meningococcal Disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. (CDCウェブサイト 2020年3月28日アクセス <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>)

髄膜炎菌ワクチンの定期接種スケジュール変更

英国においては、2013年頃からIMD患者に占めるW群菌の比率が増加しました。そこで、それまではC群結合体ワクチンを小児の定期接種として使用していましたが、2016年9月からW群菌もカバーする4価ワクチンを14歳前後に接種するスケジュールに変更しました。同時に、B群菌ワクチンもスケジュールに組み込まれました。(表5)

オーストラリアでも、2015年頃からIMD患者に占めるW群菌の比率が増加しました。それまでのスケジュールでは、1歳時にC群結合体ワクチンを定期接種していましたが、2018年7月からW群菌もカバーする4価ワクチンに変更されました。さらに、2019年4月には、14歳前後での4価ワクチンを用いた追加免疫がスケジュールに加えられま

表5. 髄膜炎菌ワクチンの定期接種スケジュール変更 (英国)

(2013年～2015年)

年齢	初回/追加 免疫	接種ワクチン
3か月 (12週) 齢	初回免疫	MenC結合体ワクチン 1回
1歳	追加免疫 (MenC) /追加免疫 (Hib)	MenC/Hib結合体ワクチン 1回
14歳前後	追加免疫	MenC結合体ワクチン 1回

↓

● **MenBワクチン及びMenACWYワクチンを導入**
(2016年9月～)

年齢	初回/追加 免疫	接種ワクチン
生後2か月	初回免疫1回目接種	多成分髄膜炎菌B型ワクチン 1回
生後4か月	初回免疫2回目接種	多成分髄膜炎菌B型ワクチン 1回
1歳	初回免疫 (MenC) /追加免疫 (Hib)	MenC/Hib結合体ワクチン 1回
	追加免疫	多成分髄膜炎菌B型ワクチン 1回
14歳前後	追加免疫	MenACWY結合体ワクチン 1回

PHE. Change to the Meningococcal C conjugate vaccine schedule 2013-2015
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/336171/MenC_information_for_healthcare_professionals_V7.pdf
NHS England and Public Health England 2016. Meningococcal chapter 22 of the Green Book (2016年12月14日アクセス: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/250141/Green_Book_Chapter_22.pdf)

表6. 髄膜炎菌ワクチンの定期接種スケジュール変更 (オーストラリア)

● **MenACWYワクチンを乳児期・思春期に導入した**
(2003年～2018年)

年齢	初回/追加 免疫	接種ワクチン
12か月齢	初回免疫	MenC結合体ワクチン 1回

↓

(2018年7月～)

年齢	初回/追加 免疫	接種ワクチン
12か月齢	初回免疫	MenACWY結合体ワクチン 1回

↓

(2019年4月～)

年齢	初回/追加 接種	接種ワクチン
12か月齢	初回免疫	MenACWY結合体ワクチン 1回
14歳前後*, ‡	追加免疫	MenACWY結合体ワクチン 1回

*思春期向け学校ベースのプログラム: 第10学年/14～16歳
‡実施中のGPによる思春期向けcatch up: 15-19歳 (学校ベースのプログラムの接種漏れ対象)

Australian Gov. Department of Health, Meningococcal Disease (Invasive) 2019年6月16日アクセス: <https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/ohp-meningococcal-W.htm>

した。(表 6)

国内における近年の出来事

国内の出来事にも目をむけてみましょう。関連事項を年代順に並べました。

かつての伝染病予防法では、「流行性脳脊髄膜炎」という病名が法定伝染病にありました。1999年に施行された感染症法で、「髄膜炎菌性髄膜炎」は四類感染症に分類され、2003年11月から五類感染症に変更されました。

2011年4月から5月にかけて、宮崎県の高等学校の全寮制運動部寮で、1名の死亡を含むアウトブレイクが発生しました。この事例があったことから、2012年の学校保健安全法改正時には、「髄膜炎菌性髄膜炎」が第二種感染症に追加されました。

2013年4月には、感染症法による届出病名が「髄膜炎菌性髄膜炎」から「侵襲性髄膜炎菌感染症」に変更されました。髄膜炎も含めてIMDは全数把握疾患となり、診断した医師には届出が義務づけられています。2015年5月からは、患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに報告することとなりました。これは、髄膜炎菌は接触者に伝播しやすく、予防内服など早期の対応が必要なためです。

わが国の4価髄膜炎菌ワクチンは、2014年7月に薬事承認され、2015年5月から接種が可能となりました。しかし、任意接種ということもあり、本ワクチンの認知度は医療者・一般国民ともに未だ十分とはいえません。

2015年に山口県で開催された世界スカウトジャンボリーへの海外の参加者から、複数のIMD発症例がありました。

2017年夏には、神奈川県の実験室に在籍する10代学生が、発熱後短時間で症状が急激に進行悪化して死亡し、IMDと診断されました。

2019年ラグビーワールドカップの観戦目的でオーストラリアから来日した者からIMDの発症事例がありました。(表 7)

表7. 髄膜炎菌感染症とワクチンに関する国内における近年の出来事

1999年 感染症法施行(髄膜炎菌性髄膜炎 四類感染症)

2003年 髄膜炎菌性髄膜炎 五類感染症

2011年 高等学校の全寮制運動部寮でアウトブレイク(1名死亡)

2012年 学校保健安全法第二種感染症に髄膜炎菌性髄膜炎

2013年 感染症法届出病名「侵襲性髄膜炎菌感染症」に変更

2015年 患者の氏名・住所含め直ちに報告(感染症法)

2015年 4価髄膜炎菌ワクチン販売(薬事承認は2014年)

2015年 世界スカウトジャンボリー参加者から複数の発症例

2017年 全寮制学校で死亡事例

2019年 ラグビーワールドカップ観戦での来日者から発症事例

海外渡航者やインバウンドの増加など、世界中でグローバル化が進んでいます。そんな中、昨今の新型コロナウイルスのみならず、国境を越えた感染症の伝播にはこれまでに以上に注意が必要です。わが国でも、国際的なイベントが数多く予定されています。髄膜炎菌ワクチンは、国際的なマスギャザリングの前に受けておきたいワクチンとして、高い優先度が付けられていることを、再認識したいと思います。(表 8)

表8. 国際的マスギャザリングの前に受けておきたいワクチン

事前に受けておきたいワクチン

疾患名	一般市民	医療関係者	大会関係者	メディア関係者
麻疹	+++	+++	+++	+++
風疹	+++	+++	+++	+++
髄膜炎菌	-	++	++	+
A型肝炎	-	+	++	-
B型肝炎	-	+++	-	-
水痘	+	+	+	+
流行性耳下腺炎	+	++	++	+
インフルエンザ*	+	+	+	+

+++ 全員に強く推奨（定期接種が未完了もしくは不明のものを含む）、++ 感染のリスクが高いと考えられる人に推奨、+ 接種が好ましい、- 平時と同様の対応

*インフルエンザワクチンの接種に関しては、大会前ではなく、大会開催1年前（2019-20シーズン）の接種を指す

一般社団法人 日本感染症学会、日本小児感染症学会

日本感染症学会「インバウンド感染症への対応～東京2020大会にむけて～感染症クイック・リファレンス」
2020年3月28日アクセス。 <http://www.kansensho.or.jp/ref/>