

## 原著

# 0～5歳児におけるインフルエンザ菌b型に対する抗体保有状況\*

武内 一<sup>1,2)</sup>

**要旨** インフルエンザ菌b型(Hib)自然抗体の平均値( $\mu\text{g/ml}$ )は、6～11カ月児0.52、1歳児0.90、2歳児1.09、3歳児0.90、4歳児1.95であった。在宅の児に比べ集団生活をおくる児はHib抗体が3倍高値で、早期から頻回にHibに曝露されている可能性がある。しかし、その抗体価は3歳児でも十分上昇しておらず、Hib髄膜炎の好発年齢で抗体価不十分な状況が明らかとなった。このことから、わが国でもHibワクチンの導入により、小児の重篤な感染症である細菌性髄膜炎をはじめとしたHib関連疾患の予防に努めることが重要であると考えられた。

## はじめに

細菌性髄膜炎のおもな起炎菌はインフルエンザ菌b型(Hib)および肺炎球菌であるが、近年Hibによる髄膜炎および全身感染症が増加しており<sup>1)</sup>、Hibの抗菌薬に対する耐性化が急速に進んでいる<sup>2)</sup>。そういった背景から、わが国でもWHOの世界ワクチン戦略で定期接種として推奨されているHibワクチンの早期導入は急務である<sup>3)</sup>。しかし、そのための基礎情報である乳幼児が自然獲得するHib抗体の保有状況を検討した報告はない。そこで、新生児から5歳児までの自然獲得免疫としてのHib抗体価を測定し、健常児におけるHibに対する自然獲得免疫の保有状況を明らかにするための検討を行った。

## I. 対象と方法

2002年7～11月の5カ月間に耳原総合病院にて採取され、 $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存されていた0～5歳までの血清131検体を対象とした。細菌性髄膜炎、喉頭蓋炎、菌血症、化膿性関節炎などのHib関連重症感染症の病歴が明確な児の検体は含まれていない。

年齢分布は、0～5カ月児12例(臍帯血2例を含む)、6～11カ月児20例、1歳児32例、2歳児22例、3歳児17例、4歳児15例、5歳児13例であった。

抗体測定は、北里大学感染情報学研究室 生方公子教授のもとで英国BINDAZYME<sup>TM</sup>のHuman Anti Haemophilus influenzae Enzyme Immunoassay Kit, MK 016を用いて行った。

2群間の有意差検定には $t$ 検定を利用した。

\* Natural immunity to *Haemophilus influenzae* type b from 0 month to 5 years of age

**Key words** : インフルエンザ菌b型, 自然獲得免疫, 細菌性髄膜炎, Hibワクチン, 荚膜多糖体

1) 耳原総合病院小児科 Hajime Takeuchi  
〔〒590-8505 堺市協和町4-465〕

2) 小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループ

表 年齢別 Hib 血清抗体保有状況

	0~5 カ月 N=12	6~11 カ月 N=20	1 歳 N=32	2 歳 N=22	3 歳 N=17	4 歳 N=15	5 歳 N=14
抗体価の最小値	0.18	0.13	0.12	0.20	0.19	0.80	0.75
抗体価の最大値	3.60	1.80	15.00	13.00	6.00	10.00	13.80
抗体価の平均値 ±標準偏差	0.91±1.00	0.52±0.37	0.90±2.59	1.09±2.74	0.90±1.46	1.95±2.44	4.55±5.02
<0.15 $\mu\text{g/ml}$	N=0 0.0%	N=1 5.0%	N=2 6.3%	N=0 0.0%	N=0 0.0%	N=0 0.0%	N=0 0.0%
<0.4 $\mu\text{g/ml}$	N=4 33.3%	N=3 15.0%	N=17 53.1%	N=17 77.3%	N=13 76.5%	N=0 0.0%	N=0 0.0%
<0.5 $\mu\text{g/ml}$	N=6 50.0%	N=15 75.0%	N=24 75.0%	N=18 81.8%	N=14 82.4%	N=0 0.0%	N=0 0.0%
<1.0 $\mu\text{g/ml}$	N=9 75.0%	N=18 90.0%	N=29 90.6%	N=19 86.4%	N=14 82.4%	N=3 80.0%	N=3 78.6%

保存血清による抗体測定である本臨床研究に関して、耳原総合病院倫理規定に基づき倫理委員会を開催し、その承認を得た(承認日 2006 年 7 月 14 日、承認番号 M 2006.07.01)。

## II. 結 果

### 1. 年齢別抗体価 (表)

0~5 カ月児の自然獲得された Hib 抗体価(平均値±標準偏差)は  $0.91 \pm 1.00$  ( $0.18 \sim 3.60$ )  $\mu\text{g/ml}$  であった。詳細は、臍帯血(2例)  $0.32 \mu\text{g/ml}$  および  $1.4 \mu\text{g/ml}$ 、1 カ月児(2例)  $0.8 \mu\text{g/ml}$  および  $2.0 \mu\text{g/ml}$ 、3 カ月児(2例)  $0.86 \mu\text{g/ml}$  および  $0.18 \mu\text{g/ml}$ 、4 カ月児(2例)  $0.18 \mu\text{g/ml}$  および  $0.4 \mu\text{g/ml}$ 、5 カ月児は 4 例で各々  $3.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.26 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.25 \mu\text{g/ml}$  であった。6~11 カ月児での Hib 抗体価(平均値±標準偏差)は  $0.52 \pm 0.37$  ( $0.13 \sim 1.80$ )  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 歳児では同じく  $0.90 \pm 2.59$  ( $0.12 \sim 15.00$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、2 歳児では同じく  $1.09 \pm 2.74$  ( $0.20 \sim 13.00$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、3 歳児では同じく  $0.90 \pm 1.46$  ( $0.19 \sim 6.00$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、4 歳児では同じく  $1.95 \pm 2.44$  ( $0.8 \sim 10.1$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、5 歳児では同じく  $4.55 \pm 5.02$  ( $0.75 \sim 13.8$ )  $\mu\text{g/ml}$  であった。

$0.15 \mu\text{g/ml}$  以上の自然獲得免疫陽性率は、0~5 カ月、2 歳児、3 歳児で 100%、6~11 カ月児で 95%、1 歳児で 94%、2 歳児以降では 100%陽性であった。 $1.0 \mu\text{g/ml}$  以上の自然獲得免疫陽性率

は、0~5 カ月児で 25%、6~11 カ月で 10%、1 歳児で 9%、2 歳児で 14%、3 歳児で 18%、4 歳児で 80%、5 歳児で 79%であった。

### 2. 対象児の背景別、抗体価の比較

対象児の背景によって、Hib 抗体価に違いがどうか検討した。

入院歴の有無の明らかな児で、入院歴あり 60.8% (62/102 例) となし 39.2% (40/102 例) での Hib 抗体平均値は、各々  $0.96 \pm 2.52 \mu\text{g/ml}$  および  $0.61 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$  であった ( $p=0.3906$ )。また、採血理由の明確ななかで、発熱性疾患が 53.6% (52/97 例)、アレルギー性疾患が 40.2% (39/97 例) で、その他の疾患が 6.2% (6/97 例) であった。前二者の Hib 抗体平均値は、発熱性疾患で  $0.75 \pm 1.77 \mu\text{g/ml}$ 、アレルギー性疾患で  $0.99 \pm 2.51 \mu\text{g/ml}$  であった ( $p=0.5931$ )。入院歴および採血理由によって、Hib 抗体価に有意差はなかった。

一方、保育所などへの通園状況が明らかな 3 カ月~3 歳児において、集団生活あり 47.6% (40/84 例)、集団生活なし 52.4% (44/84 例) の Hib 抗体平均値は、各々  $1.37 \pm 3.19 \mu\text{g/ml}$  および  $0.46 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$  であった ( $p=0.0652$ )。

## III. 考 察

自然獲得免疫としての Hib 抗体レベルについて、Robbins らは 3.9±3.0 歳で  $0.57 \pm 0.61 \mu\text{g/l}$

ml (平均値±標準偏差, Radioimmunoassay: RIA法)であることを示し<sup>4)</sup>, Peltolaらは各月齢での平均値(RIA法)を18~23カ月で0.40 µg/ml, 24~71カ月で0.51 µg/mlと報告している<sup>5)</sup>. また, Hibワクチンがルーチン化していないトルコからは, ELISA法にて6~36カ月で0.3 µg/ml台, 37~54カ月で0.4 µg/ml台, 55~60カ月で0.53 µg/mlと報告されている<sup>6)</sup>.

わが国では, Hibワクチン導入に際して富樫が, 2~6カ月児のワクチン施行前のRIA法によるHib抗体平均は0.06 µg/ml, 0.15 µg/ml以上は13.4%(16/119例), 1 µg/ml以上は2.5%(3/119例)と報告している<sup>7)</sup>.

今回の測定法はELISA法で, 自然獲得免疫はPeltolaらの報告と比較可能な18~23カ月での平均値±標準偏差は1.46±3.91 µg/ml(N=14)であり, 6~11カ月で約0.5 µg/ml, 1~3歳で約1 µg/mlと, 各年齢層で先のいくつかの報告より高い印象が強い.

KayhtyらはRIA法による抗Hib抗体の髄膜炎阻止レベルに関して考察し, ワクチン未導入時点では0.15 µg/ml以上, ワクチン導入後は1 µg/ml以上が必要と述べ, この基準がその後しばしば引用されている<sup>8)</sup>.

わが国のHib髄膜炎例の年齢別での割合は, 0~5カ月児が11%, 6~11カ月児が27%, 1歳児, 2歳児, 3歳児が各々25%, 14%, 10%で, 3歳児までが9割近くを占めている<sup>9)</sup>. 今回は, 乳幼児がもつ自然獲得免疫としての抗Hib抗体のみを反映しているため, 0.15 µg/ml以上を抗体獲得の目安とすれば, 0~5カ月, 2歳児, 3歳児で100%, 6~11カ月児で95%, 1歳児で94%, それ以降の年齢で100%抗体を保有していたことになり, 対象となった児へのHib曝露が推測される.

このように抗体価が高めとなった技術的な背景には, 測定方法の選択, 交叉反応, 血清の選択と保存状況の関与などが考えられる.

今回の測定法であるELISA法は従来のRIA(RABA)法との相関は証明されており, 確立した測定法である<sup>10)</sup>. 交叉反応として, 大腸菌抗原がHibの莢膜多糖体と交叉反応を示すため, 大腸菌に曝露されるとHib抗体が陽性になるとの報告

があり<sup>11)</sup>, 今回の結果で考慮すべきかもしれないが, 後方視的調査ではこれ以上の分析はできない. 3つめの問題として, 今回使用した血清が-20°Cで2年以上保存されていた点があげられる. 保存血清を用いELISA法で測定した場合, 新鮮血清を使用する場合より低い抗体価領域で値が高くなる可能性があるのかもしれないが, そのことに言及した報告はない. このように, 技術的な問題は明確化できなかった.

児の背景に関して, カルテに基づいて検討した結果, 採血前の入院歴の有無, および採血理由が発熱性疾患かアレルギー性疾患かで, Hib抗体価に違いは認めなかった. しかし, 集団生活の有無が明らかな3カ月~3歳児84例を比較したところ, 抗体価に有意差はなかった(p=0.0652)が, 集団生活をおくる群でHib抗体が約3倍高くなる傾向がみられ, 3カ月~2歳児に限ってみても同様の傾向を示した(p=0.0620).

今回対象となった18~23カ月児のうち, 集団生活していない児に限るとHib抗体価は0.45±0.43 µg/mlで, Peltolaらの報告した18~23カ月の平均値0.40 µg/mlと同程度であった<sup>5)</sup>.

Hib髄膜炎の連続発生した保育園例あるいはHib重症感染が発生していないにもかかわらず高いHib保菌率を示す保育園集団例などが報告されている<sup>12,13)</sup>. 今回の出生3カ月以上の乳児期から3歳児のなかで特に集団生活を経験している児でHib抗体陽性例が多く, 抗体価も高いことから, 保育環境によってはHibに感染する機会が高まり, その延長線ではHibによる重症感染症が起こりうると推測される.

それを裏付ける根拠として, 当院に近接する保育園でHib髄膜炎が発生した際, 同一フロアで保育を受けていた児と保育士を対象に, Hibの保菌状況を調査したところ, Hib保菌率は全体で36%を占め, 当院周辺の保育園でHibの保菌が常態化していたことが明らかとなった<sup>14)</sup>. また, 別の近接保育園で, 0~1歳児(15カ月±3.3カ月児)14名のHib抗体を測定したところ, 7.1±14.2 µg/ml(0.15未満~51.2 µg/ml)で, 自然獲得免疫の基準0.15 µg/ml未満は4名(28.6%)のみであった. 1歳5カ月児で51.2 µg/ml, 1歳3カ月児で

25.1  $\mu\text{g/ml}$  および 10  $\mu\text{g/ml}$  以上の高値を示したが、いずれの児も明らかな細菌感染症の既往や入院歴はなかった。

これらの結果から、当院周辺の保育園には Hib への曝露とそれに伴う髄膜炎などの重症 Hib 感染症が発生する背景の存在が推定される。

一方、Hib 髄膜炎乳児の自験例で Hib 抗体を測定したところ、5 カ月で罹患した児では、罹患 12 日後および 1 年 7 カ月後の結果が 0.06 および 0.03  $\mu\text{g/ml}$  で、7 カ月で罹患した児では、同じく 35 日後および 5 カ月後の結果が 0.31 および 0.34  $\mu\text{g/ml}$  にとどまっていた。このように、Hib 髄膜炎に罹患しても、特に乳児では、莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) を標的とし T 細胞非依存性の免疫応答経路をとるため、Hib 抗体は十分産生されない場合がある。

Hib ワクチン未導入時、先進諸国の 0~4 歳児での髄膜炎発生数は人口 10 万人当たり 32 (オーストリア 11~カナダ 44) で、死亡率は約 5%であった<sup>15)</sup>。わが国での正確な Hib 髄膜炎の発生率は現在も不明であるが、Kamiya らは 1994 年にはインフルエンザ菌髄膜炎が 5 歳未満児 10 万当たり年間 3.4~9.9 (平均 4.7) と試算し<sup>16)</sup>、上原らは患児の増加傾向を指摘している<sup>1)</sup>。また、わが国のインフルエンザ菌髄膜炎の死亡率は、加藤らの 1996 年から 3 年間の集計では 4.1%となっている<sup>17)</sup>。

さらにわが国固有の問題として、2000 年以降 Hib の耐性化が急激に進んでおり、特に 1999 年まではほとんどみられなかった  $\beta$  ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性菌 (BLNAR) が、2003 年には髄膜炎の起炎菌であるインフルエンザ菌の 30% 台に達し、高度耐性菌である  $\beta$  ラクタマーゼ産生 AMPC クラブラン酸耐性菌 (BLPACR) が増加しつつある<sup>2,9)</sup>。今後、Hib 髄膜炎との診断がついても治療に極めて難渋する例が増えてくることが推測され、看過できない状況となっている。

現在全世界で導入されている Hib ワクチンは、PRP に破傷風トキソイドなどを結合させることで T 細胞依存性抗原となっており、この構造変化によって Hib ワクチンを反復接種すると抗体が確実に産生され、Hib による重症感染症はほぼ撲滅できる<sup>18)</sup>。現行ワクチンの中では、極めて有効性

の高いワクチンの一つである。

すでにわが国では、2000~2002 年にかけて Hib ワクチンの臨床試験を終了し、諸外国同様安全に接種できるワクチンであることが確認されている<sup>7)</sup>。それにもかかわらず、いまだに任意接種での導入時期すら明らかにされていない。日本小児科学会は、2005 年 6 月に厚生労働省に対し「インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの早期承認に関する要望書」を提出した<sup>19)</sup>。

毎年 500 名以上が Hib 髄膜炎に罹患し、20 名以上が亡くなっていると推定されているが<sup>1,16,17,19)</sup>、ワクチンを導入しないわが国の行政府は、世界的にみて例外的であるワクチン未導入の現状を訴えられても自らの責任を回避できないであろう。Hib ワクチンの導入はもはや待ったなしの緊急課題である。

## ま と め

年齢別の自然獲得免疫としての Hib 抗体を明らかにした。今回の結果から、特に集団生活をおくる児の Hib 抗体価が高く、Hib への曝露がより早期から起こっている可能性が示唆された。しかし、多糖体抗原である Hib 抗原に対する抗体産生は十分でなく、髄膜炎など重症感染に罹患する危険性が高い。したがって、Hib ワクチン導入が髄膜炎などの Hib 関連重症感染症を予防するうえで極めて重要である。

謝辞：Hib 抗体測定は北里大学北里生命科学研究所感染情報学研究室 生方公子教授に依頼しました。生方教授とスタッフのみなさまに心から感謝いたします。

## 文 献

- 1) 上原すゝ子：日児誌 100：1693-1696, 1996
- 2) 長谷川恵子，他：感染症学雑誌 78：835-845, 2004
- 3) WHO：Weekly Epidemiological Record 10, 6 March 1998
- 4) Robbins JB, et al：Pediatr Res 7：103-110, 1973
- 5) Peltola H, et al：Pediatrics 60：730-737, 1977
- 6) Ocaktan E, et al：Pediatr Int 46：280-284,

- 2004
- 7) 富樫武弘：小児感染免疫 14：241-245, 2002
  - 8) Kayhty H, et al：J Infect Dis 147：1100, 1983
  - 9) 生方公子：第 36 回日本小児感染症学会ラン  
チョンセミナー, 2004
  - 10) Phipps DC, et al：J Immunol Methods 135：  
121-128, 1990
  - 11) Schneerson R, et al：N Engl J Med 292：  
1093-1096, 1975
  - 12) 中林玄一, 他：日児誌 105：362, 2001
  - 13) 氷見京子, 他：日児誌 93：2234-2242, 1989
  - 14) 武内 一, 他：耳原病院医報 24：16-20, 2005
  - 15) Peltola H：Clin Microbiol Rev 13：302-317,  
2000
  - 16) Kamiya H, et al：Pediatr Infect Dis J 17：S  
183-185, 1998
  - 17) 加藤達夫, 他：小児感染免疫 10：209-214, 1998
  - 18) Heath PT：Pediatr Infect Dis J 17：S 117-  
122, 1998
  - 19) 日本小児科学会：インフルエンザ菌 b 型 (Hib)  
ワクチンの早期承認に関する要望書, [http://  
www.jpeds.or.jp/](http://www.jpeds.or.jp/)

(受付：2006 年 2 月 7 日, 受理：2006 年 12 月 5 日)

\* \* \*