

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓⑰—Hib ワクチン—

小児インフルエンザ菌感染症の研究と
インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン導入

上原 すゞ子*

はじめに

1981年、私はインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 結合型ワクチンの発案者である Dr. John B. Robbins を米国 NIH に訪ねて、われわれの小児インフルエンザ菌感染症の研究に全面的支持をいただいてから 30 年後の今日、このシリーズで“Hib ワクチン”の執筆を依頼されて、深い感慨を覚えている。1964 年以來のわれわれのインフルエンザ菌感染症の研究から Hib ワクチン導入への歩みを、ご関係の方々に感謝をこめて振り返ってみたい。

生いたちと医学への道

私は、1931 年に茨城県水戸市郊外に 3 人姉妹の長女として生まれた。父 覚は旧制水戸高等学校で化学の教鞭をとっており、子どもたちは常に母 三重子のもとで愛情豊かに育まれた。4 歳時に偕楽園入り口の新居に移り、庭の向こうに徳川光圀をまつる常盤神社の森を仰ぎつつ、朝な夕なに家族で、梅、さつき、萩と四季折々の公園を散策する恵まれた環境であった。ところが楽しみにしていた小学校入学前の秋に、私は疫癩に罹り、半日でショック状態に陥ってしまった。幸い当時では新しい静脈切開による輸液のおかげで、50% 近い致命率であった疫癩から救命された。われわれ 3 人姉妹は両親の男性と同じ職業に就きたいという願いもあって、東京都立豊島高校卒業後、私は医学に、妹 2 人は薬学に進んだ。

医学部学生からインターン時代

1952 年私は千葉大学医学部に入学し、臨床実習が始まった 3 年生の夏、都立駒込病院伝染病科医長 大先輩の小張一峰先生（後に WHO、琉球大学内科教授）のご厚意で希望者数人ずつが病棟実習させていただいた。伝染病入院患者の診療にあたりながら、臨床検査一般のほか、細菌検査—原因菌の分離・同定、血清診断—を学んだ。便培養では常に腸内細菌全体をみる眼が厳しく養われ、日々臨床経過と照合することは、すばらしい体験であり、後に呼吸器感染症の研究の基礎になった。学生時代に千葉大学小児科 佐々木哲丸教授の「疫癩の研究」についての千葉医学会特別講演を聴講する機会もあって、小児科への憧れを強く抱いた。

インターンは国立東京第一病院（現 国立国際医療研究センター）で、10 年後の日本を担いたいという全国からの 40 名の同僚とともに、充実した研修であった。伝染病棟、結核病棟も整備されていて、わが国で初めての中央検査部には小酒井望先生（後に順天堂大学教授）がおられ、小張先生から私は小酒井先生に紹介していただいた。

小児科医としての私の医学研究

主として次の 4 項目に分けられる。

1) 疫癩の発症病機に関する研究：佐々木哲丸教授時代（1957～1963）

2) 気管支喘息の臨床と感染：久保政次教授時代から私の退官まで（1963～1997）

* 千葉大学（名誉教授）/埼玉医科大学小児科

3) 小児呼吸器感染症の原因菌判定から「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」作成：久保政次教授時代から現在まで (1964～)

4) 小児インフルエンザ菌感染症の研究と Hib ワクチン導入：久保政次教授時代から現在まで (1964～)

上記の研究 3) と 4) は同時発進である。ここでは主に 4) について述べる。

千葉大学大学院小児科時代：疫癘の研究

医学部卒業後、小児科へと考えていた私は、その前年の夏「小児科は診療・研究ともに激務で女性の常勤医はいない、お手伝い程度ですね」と聞いて落胆した。インターンの同僚の多くが大学院入学の準備をしていたので、私も大学院小児科学受験を考えた。少しは研究志向も汲んでいただけないかとの思いであった。入学当日、佐々木哲丸教授から出生前小児科学の英文の翻訳が課せられて驚いた。「早く提出したほうがいいよ」と心にかけてくださる先輩方。3つの研究班のうち私は希望通り疫癘班に配属された。研究題目は“疫癘の発症病機に関する研究”，班長は土屋與之講師(後に久喜市 土屋小児病院長)，臨床・研究ともにすばらしい指導を受けた。

入院患者を受け持ちながら(半年後には主治医として)，外来書記，研究面では血清ヒスタミンアゼ測定法の文献が教授から次々と渡されて抄読会で最適な方法を探った。教授と班長が，私のヒスタミンアゼ測定の初日に滴定の終末点を見守られて意見が出された。その後，赤痢菌内毒素に関する実験的研究へと進んだ。当時疫癘は小児科では花形の研究で，東大，千葉大，群大，名大，九大などが競い合っていた。2年目に土屋先生が転勤されてからも，ときに先生の勤務先に立ち寄って指導を仰いだ。心温まる師弟関係は今日まで続いている。

疫癘研究の詳細は，ここでは省略する(上原：小児科診療 59：1657，1996，ほか)。

千葉大学小児科助手時代

1. 気管支喘息および呼吸器感染症，特に原因菌判定

1961(昭和36)年大学院終了後，私は小児科助手として千葉大学に勤務していた。1963年に佐々木教授は定年退官され，久保政次教授が着任されて，教室は小児の気管支喘息および関連疾患についての研究が主力になった。気管支喘息の疫学・喘息前段階の研究のために，教授自ら患者の痰を採取して細胞診を実施された。教室全員に喀痰検査を徹底され，実行しないと厳しく戒められた。

1964(昭和39)年の春，アレルギーの研究になじめないでいた私に，久保教授は「気道の細菌学でもやったら」と声をかけられた。考えあぐんだ末，私は当時順天堂大学臨床病理学教授としてご活躍中の小酒井望先生の門を叩いた。「腸管感染症をやっていたのなら，呼吸器感染症も1カ月あれば基礎は学べる」とお受けくださった。東京オリンピックの年の8月中，お茶の水の蟬時雨のなか，連日順天堂大学に通い，検査技師の研修生の傍らで咽頭，喀痰培養検査の手ほどきをいただいた。教授の信頼の厚い小栗豊子先生にもお世話になった。菌株の凍結乾燥保存法の普及する前の時代で，休日にも菌の植継ぎが必要であった。

2. 小児インフルエンザ菌感染症の研究

まず私の経験からみたインフルエンザ菌の特徴と，Hib ワクチンの概要に触れたい。

インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae* (Hi) はグラム陰性の短桿菌(coccobacillus)で球菌と桿菌の中間にあり，長さも幅もまちまちでときに多形性，フィラメント状を呈する(図1)。グラム染色性がよくないために背景が着色していると染色性や形態を見誤ることがある。

Haemophilus とは“血液を好む”という意味で，発育には血液中の X 因子(hemin)・V 因子(nicotinamide adenine dinucleotide : NAD) 両者を必要とする。ヒツジやヒトの血中には V 因子抑制物質があるので加熱してチョコレート培地にしない限り，血液寒天培地には発育しない気難しい菌である。溶血性はない。かつて手作りの培地が多用されていた頃にはインフルエンザ菌を検出でき

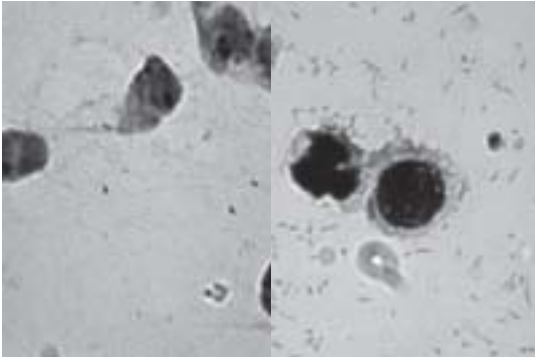


図 1 髄液中のインフルエンザ菌のグラム染色
2 例

ない施設も少なくなかったが、現在では市販のチョコレート寒天培地の質も上がり、十分検出されるようになった。釣菌時に培地成分を持ち込むと *H. parainfluenzae* と誤認されることを、私も同定を依頼された菌株で何度か経験した。鑑別にはポルフィリンテストの併用が望ましい。

Hib とは *Haemophilus influenzae* type b (インフルエンザ菌 b 型) の略称である。

Hib ワクチン

Hib の莢膜多糖体 PRP (polyribosylribitol phosphate) は、単独では 2 歳未満児には免疫原性が発揮されないため、キャリア蛋白を結合させて免疫原性を高めた優れた conjugate vaccine 結合体ワクチンが発案された。NIH の Dr. Robbins と Dr. Schneerson による PRP-D (diphtheria toxoid) と PRP-T (tetanus toxoid)、および Boston 学派の Dr. Smith と Dr. Anderson による HbOC (ジフテリア菌 CRM197 変性蛋白) と PRP-OMP (髄膜炎菌外膜蛋白) である (PRP-D は PRP-T に代わって発売は中止された)。

2007 年 1 月 26 日によろやくわが国への導入が承認された Hib ワクチンは、上記の米国 NIH, Child Health and Human Development の主任 Dr. John B. Robbins らの発案した PRP-T vaccine で、商品名 ActHIB[®] である。

この写真 (図 2) は、私が 1987 年 Robbins 研究室に文部省在外研究員として留学中のもので、Robbins と共同研究者 Schneerson に加えて Hi 莢



Dr. Pittman, Dr. Robbins

Dr. Schneerson, Uehara

図 2 Dr. Robbins の研究室 (NIH) にて (1987)

CHAPTER 177 *Haemophilus influenzae*

Lilly Cheng Immergluck and Robert Danm

The first recognition of *Haemophilus influenzae* occurred during an outbreak of influenza in Europe in 1889-1892, when Richard Pfeiffer identified a bacillus species in the sputum of many patients with influenza during a pandemic. This resulted in the name *Haemophilus influenzae*. The realization that *H. influenzae* was the cause of several important infectious syndromes in childhood and not the cause of influenza came from the work of Margaret Pittman, who, in 1931, also recognized that the serotype b capsule was the major virulence factor among isolates causing invasive disease. Subsequent investigations determined that antibody to polyribosylribitol phosphate (PRP), the serotype b capsular polysaccharide, could protect against invasive disease, an observation that spawned efforts to develop immunity by active immunization.

The vaccine era began in 1985 with the licensure of a purified PRP vaccine for routine use in children 24 mo of age and older. Subsequently, Rachel Schneerson and John Robbins postulated that covalently linking PRP to one of several protein carriers would improve immunogenicity in younger infants, allow immunologic priming, and probably, therefore, prove effective in the prevention of invasive disease. The introduction of such PRP-protein conjugate vaccines into clinical practice has been associated with a dramatic decline in the incidence of invasive infections due to *H. influenzae* type b.

図 3 Nelson Textbook of Pediatrics (1996) の
H. influenzae の項

膜血清型 (a, b, c, d, e, f) を分類し Hib の高い病原性を見出した Pittman が収まっている。その 9 年後 1996 年の Nelson 小児科学 15 版の“インフルエンザ菌”の冒頭第 1 節 (図 3) に、Hib ワクチンの卓越した効果の紹介記事にある 3 名の研究者たちを目にしたとき、その挿絵にしても

よいようなこの写真が目には浮かび胸のときめきを感じた。先年 Hib ワクチン導入承認の報告会でも紹介させていただいた。

なお「日常診療と Hib ワクチン接種」については、日本医師会雑誌 136 巻 (2007 年 12 月号) に五十嵐隆東大教授、神谷齊国立三重病院名誉院長、飯沼雅朗日本医師会常任理事と上原との座談会が掲載されている。

Hib vaccine で予防できる感染症

Hi の莢膜多糖体の血清型は Pittman (1931) によって a~f の 6 つの血清型に分類される。厚い莢膜で食菌に抵抗する b 型 (Hib) が血中で増殖して、菌血症を伴う重症感染症の原因菌として重要視されてきた。Hib による感染症は、小児の髄膜炎、急性喉頭蓋炎、肺炎の一部のほか、化膿性関節炎、敗血症、蜂窩織炎、心外膜炎など菌血症を伴う侵襲性 (全身) 感染症である。髄膜炎は生後 4 カ月頃から増加し、2 歳未満 66%、5 歳未満 96% に及んでいる。予後不良なのは髄膜炎、喉頭蓋炎、敗血症である。菌血症を伴わず経気道的に伝播する多くの肺炎、気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎の主な原因菌である無莢膜株は Hib ワクチンでは予防できない。ただし、それらの 2~5% は Hib である。b 型以外の血清型によるまれな感染症も、Hib ワクチンによる予防の対象にはならない。

Hib はかつて欧米でも乳幼児髄膜炎の原因菌の首位にあったが、Hib ワクチンの普及している米国のテキスト Pediatric Infectious Disease (2001) ではまれな原因菌に位置づけられている。しかしワクチン導入が承認された 2007 年頃のわが国では、Hib は小児髄膜炎の原因菌の首位を占め増加傾向にあった。

インフルエンザ菌との最初の出会い

1964 年 9 月に順天堂大学から千葉大学小児科に戻り、研究室の一隅で細菌検査設備の拡充を始めた。中央検査部の開設 2 年前である。肺結核の疑いで紹介され入院中の 8 歳女児 (診断: 慢性気管支炎) の喀痰から肺炎球菌が抗菌薬で消失した後、再び喀痰が増量していたので、初めて血液寒

天培地にチョコレート寒天培地を併用したところ、Hi の集落がきれいに検出された。外来の気管支拡張症例からもチョコレート培地上純培養状に発育した Hi の露滴状の集落に魅せられた。こうして小児の気管支・肺感染症の原因菌は洗浄喀痰培養からインフルエンザ菌が第 1 位、肺炎球菌が第 2 位であることが認められた。

Hi の血清型別は Difco 製抗血清を用いて行い、b 型が少なからず見出されたが、凝集反応では擬陽性が多い印象であり、その後、数社の抗血清を用いて、中村明が検討を重ねてきた。

Hi ならびに Hib ワクチンを含む題名の私の著書 (分担執筆)・論文は 1970 年以降 54 篇、関連論文が 1969 年以降 110 篇みられる。初期には Hi の検出法に関するものが多い。培地は当初自家製で、血液材料や温度など培養条件に試行錯誤も経験した。途上国によくある Hi の検出されない場合には、これらの問題点が参考になるであろう。

経年的にみたインフルエンザ菌感染症の研究

次に年を追って、私の Hi 感染症から Hib ワクチン導入へのかかわりについて述べる。

1964 年 9 月に私は小児アレルギーが研究の主体になっていた千葉大学小児科で細菌培養を開始した。アレルギー班所属のまま、昼間は気管支喘息中心の調査・臨床研究が優先され、細菌関係の仕事はその合間に、そして夜に及んだ。久保教授から新入医局員の寺嶋周、野本泰正、伊藤純一の 3 名が共同研究者に指名された。

咽喉、喀痰の培養所見は千差万別で泥沼ではないかと危惧された。しかし、久保教授自ら教示された喀痰採取法を用いて得られた喀痰を、Bucher の手技に従って、滅菌生理食塩水中で激しく振り洗うと、下気道分泌物の周囲を覆っている上気道分泌物や唾液は生理食塩水中に散らばり、芯をなしている粘膿性部分を培養する (洗浄喀痰培養法) と、慢性気管支炎や気管支拡張症の患児からはインフルエンザ菌がチョコレート寒天培地上に純培養状に発育して、露滴状のコロニーに魅せられた。気管支肺由来の指標となる肺胞マクロファージに接している細菌は原因菌としての意義が大きいことも、培養所見と一致していた。その頃教授から

英国の臨床細菌学者・胸部疾患学者 Turk & May の共著 “*Haemophilus influenzae*, it's Clinical Importance” が届けられた。インフルエンザ菌の題名のついた初めての書物であろう。表紙のカバーにはインフルエンザ菌の衛生現象の写真と meningitis, epiglottitis, pneumonia の文字が目にとまった。

洗浄喀痰培養で小児のインフルエンザ菌、肺炎球菌の重要性は数カ月で確認されたが、全体のまとめには苦心が続いた。上気道細菌叢を再検討する必要もあり健康新生児、乳児、幼児、学童の約1,500例の咽頭培養の結果、インフルエンザ菌は主に乳児期以後に認められた。

1966年第9回東日本小児科学会パネル「細菌感染症」で藤井良知教授、市橋保雄教授に続いて、私は「呼吸器感染症の細菌学的研究」について初めて講演し、インフルエンザ菌の重要性にも言及した。小酒井教授は、ご出勤時に奥様運転のお車に私を呼ばれて、原稿に目を通され、学会当日は日曜にもかかわらず千葉まで駆けつけてくださった。あの感動は生涯忘れられない。

洗浄喀痰培養に比べて非洗浄喀痰ではインフルエンザ菌の優位性が上気道や唾液菌叢に覆われて見出しにくい。咽頭培養よりは鼻咽頭培養のほうが喀痰培養の成績に近いことも証明してきた。洗浄喀痰培養は千葉大学 寺嶋周、中村明、黒崎知道、鈴木宏、石川信泰、黒木春郎、石和田稔彦、武田紳江らによって受け継がれてきた。

1965～1979の15年間（国際小児科学会）、1980～1984の5年間（日本感染症学会）の千葉大学小児科の洗浄喀痰培養の上原のまとめ、千葉市立海浜病院小児科 黒崎らによる1990～2001年、2005年の気管支肺感染症の原因菌の年次推移ではいずれもインフルエンザ菌が首位、肺炎球菌が2位を占めていて、原因菌のエビデンスの根幹をなしており、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004、および2007」、さらに同病院 武田らによる2001～2006年の成績を加えて上記ガイドライン2011に引用掲載されている。

Dr. Sell の教室での Hib 研鑽

1968年、私はメキシコ市での国際小児科学会へ



図4 Dr. Sell と私（Vanderbilt 大学）

の途上、初めて渡米して、ナッシュビルの Vanderbilt 大学小児科教授 Dr. Sell を訪ねた（図4）。彼女は当時小児インフルエンザ菌感染症研究の第一人者であり、彼女の研究の極意に触れることができた。晩秋のキャンパスを彼女と散策しながら幸せなひとときを感じた。研究室には *Haemophilus influenzae* 各血清型標準株、臨床検体からの検出菌株の凍結乾燥、標準抗血清が保存されていた。毎朝優秀な共同研究者たちと研究成績を討議・企画され、彼女は臨床の傍ら自らも各種の実験に携わっていた。

この年の第11回国際小児科学会（メキシコ市）で私は “The role of *Haemophilus influenzae* in recurrent bronchitis in children” を講演した。初めての国際学会に向けて半年準備の結果、講演内容も語学面からも満足のものであった。当時、インフルエンザ菌の演題は少なく、その他の感染症に含まれていて、私は Dr. Sell の次の演者であった。

当時 Dr. Sell は Nelson 小児科学の “*Haemophilus influenzae*” の執筆も務め、インフルエンザ菌をめぐる国際カンファレンスを2回主催して、その Proceeding を私にも贈呈された。第1回のカンファレンスは Dr. Sell と Dr. Karzon 主催で Vanderbilt 大学で1972年に開催され、討議をも加えた全記録が刊行された。25題中後に Hib vaccine の発案に貢献した Drs. Robbins, Schneerson ら (NIH) と Drs. Anderson, Smith (Boston) らが中心で、インフルエンザ菌莢膜多糖体免疫・髄膜炎の罹患率・死亡率にも触れられている。

その後も私は渡米のたびに1週間ほど彼女の御殿のような邸宅に泊めていただいて、インフルエンザ菌感染症をめぐる論議に花を咲かせた。彼女はHib髄膜炎の長期予後に関する研究も遺された。声も姿も美しく、温かい心情が伝わってきた。

喀痰研究会（1968～1972）とインフルエンザ菌

「呼吸器感染症の原因菌診断のための喀痰培養法に関する検討会（略称・喀痰研究会）、発起人：小酒井望、松本慶蔵」に、小児科では喀痰培養実践中の千葉大学上原、内科領域からは錚々たる専門家が集められた。北から、松本慶蔵、関根理、小酒井望、池本秀雄、小栗豊子、谷本普一、塩田憲三、三木文雄、副島林造、原耕平、斉藤厚先生が記憶に残っている。丸1日、喀痰からの原因菌診断に徹底的な討議が繰り返された。われわれの洗浄喀痰培養に基づく半定量的判定に、細胞診を加えた気管支・肺感染症の原因菌診断基準はここで確立された。原因菌の首位にあったインフルエンザ菌の細菌学も話題の中心になった。小酒井先生からは、「小児科は芸が細かい」と評されて日進月歩を重ねた。

大学病院臨床検査技術者研修会 *Haemophilus* の分離同定

1972年、文部省から*Haemophilus*の分離と同定の供覧を依頼された私は準備に苦心した。パソコンのない時代にこの菌株の新鮮な所見を供覧するのは大変だったが、「これがインフルエンザ菌ですか。初めてみた」という感激が少なからず聞かれた。チョコレート培地用の血液に動物の種・輸血用人血など間違いのある施設もみられた。

医学部小児科から養護教諭養成へ

小児呼吸器感染症の細菌学もようやく緒について、インフルエンザ菌の重要性も解明され、関係主題の執筆依頼が集中してきた頃、千葉大学に養護教諭養成所が付置されて、私をその教授にという話がもちあがった。教授には魅力のない私は辞退し続けた。共同研究者たちが、久保教授に私を慰留するよう申入れられたと聞いて胸が熱くなった。しかしその波に抗しきれず、1年後の1972年

浅間山荘事件の頃、身をきられる思いで医学部を離れざるを得なくなった。小児科非常勤講師として感染症の臨床講義と外来診察、夕方30分以上かけて小児科に寄り細菌研究に携わるにとどまった。一連の研究は私の千葉大学退官後まで代々の感染班長らに引き継がれたことに感謝している。

その後、養護教諭養成を3年制から4年制にして教育学部に移行させることになり、私は養護教諭養成課程新設の責任者として助手1人とともに昭和51（1976）年教育学部に移った。膨大な仕事量と会議に次ぐ会議、学生のカリキュラム、実習をめぐる医学部付属病院との交渉に明け暮れて、医学界とは疎遠になり涙に暮れていた。

わが国のインフルエンザ菌全身（侵襲性）感染症の実態調査

私は日本全国主要病院、次いで小児科認定医研修病院の協力を得て、1979年からHib全身（侵襲性）感染症の実態調査、千葉県での5歳未満児人口10万対の罹患率調査を続けてきた。しかし欧米の報告に比べて症例数ははるかに少なかった。

Dr. Robbins からの抗Hib抗血清

千葉大学小児科中村らのHibのCIE (counter-current immunoelectrophoresis) などによる迅速診断に優れた抗血清が必要になり、1981年、私はNIHから一時FDA (NIH Building 29) におられたDr. Robbinsに、彼の精製した抗Hib抗血清の分与をお願いした。当日のアポイントメントはNIHに留学中の河野陽一先生(後に千葉大学小児科教授)にとつていただいた。その前日まで私はDr. Sellの元でインフルエンザ菌感染症について論議を重ねていた。彼女はDr. Robbinsに私を電話で丁寧に紹介して下さった。終って彼女は“He is a nice man!”と漏らされた。

初めて接した私に、Dr. Robbinsは明朗な声で千葉大学小児科でのHib感染症研究の過去、現在、未来について尋ねられ、大きくうなずかれた。Hib抗原検索を血清、髄液のみならず濃縮尿でも行っていることに賛同された。1時間を超えるこの討議は緊張のなかにも示唆に満ちていた。Dr. Robbinsは千葉大学小児科のわれわれの研究を全面

的に支援したいと約束された。そして大きなプラスチックの箱に、彼が精製した大切な抗 Hib 抗血清 Buro#132 を詰めて抗血清含有培地の作製法を供覧して下さった。そして、Levinthal 培地も加えてドライアイスをいっぱい詰めて、税関への証明書類も添えて、初対面の私にぼんと差し出されたのであった。重責と緊張とに震えながら涙するひと時であった。

実はこれを日本に運び込むまで波乱万丈であったが、どうにか千葉大学小児科研究室まで届けることができた。この抗血清の感度は抜群で、その後の千葉大学小児科での CIE (中村, 斉藤) や Hib 保菌率検査 (氷見ら, Kuroki ら) などに威力を発揮した。

その頃私は Dr. Sell からホットな話題として、Hib ワクチンを DTP ワクチンと同時に接種する案のあることを聞いて大層驚いた。当時、わが国では学童に対するインフルエンザ予防接種でさえも、健康児に副反応が皆無でないことに強い反論があり、日本小児科学会でも厳しい論議が続出していた。私は Hib 感染症対策の重要性を主張してきたが、小児科医の間でも関心は極めて薄く、予防接種など遠い遠い話であった。

WHO 急性呼吸器感染症 (ARI) 会議

1982 年には、WHO の ARI 会議に先立ってオーストラリアの疫学者 Dr. Douglas が来日調査の結果、私に招聘状が届いた。私一人とはつゆ思わず、小児肺炎についての country report の求めもあって、受諾の回答が遅れていた。この年から途上国の小児肺炎中心の ARI 対策が課題となり、国の代表には小児科医が選ばれるようになったという。私は前代表 久留米大学 加地正郎教授から懇切な引継ぎを受けた。このころわが国小児肺炎の疫学調査は皆無であったが、私は千葉大学小児科で Hi を含む呼吸器感染症のまとめを中心に責を果たした。この会議では肺炎の治療よりも予防にワクチンが重視されていることを肌で感じた。

1984 年、シドニーでの ARI ワークショップに WHO からの招聘を受けた私は、途上国の肺炎の診療と研究指導にあたった。そこで細菌ワクチン (特にインフルエンザ菌, 肺炎球菌) の講演と司会、

討議に引く手あまたの Dr. Robbins に偶然再会することができた。1 週間の合宿を通して交見を重ね友好を深めて、私は後に彼の下で研鑽を積む内諾を得た。

CDC による Hib 侵襲性感染症罹患率調査

1984 年は米国での Hib vaccine 接種開始の前年にあたり、CDC では Hib 侵襲性感染症の疫学調査が実施されて、5 歳未満児 10 万当たりの Hib 髄膜炎罹患率は 60、その他の侵襲性 Hib 感染症 40、計 100 と発表された。わが国でも Hib vaccine 導入の際には同様の調査が必須であることを私は実感し、その機会を切に望んでいた。

日本小児科学会シンポジウムでの Hi 感染症

日本小児科学会でインフルエンザ菌感染症を最初にとりあげられたのは、1986 年第 89 回日本小児科学会会頭 山下文雄久留米大教授であった。シンポジウム「感染症 update」(座長上原すゞ子, 植田浩司) を企画されて「インフルエンザ菌感染症」を含めるように要望され、上原がインフルエンザ菌感染症の診断治療予防に言及した。その後、ラジオ短波放送で「インフルエンザ菌感染症とワクチン」の主題で上原・植田の対談が行われたのは 1996 年であった。

1987 年には日本小児感染免疫・日本小児ウイルス研究会が合併して日本小児感染症学会となり「小児感染免疫」は南谷幹夫委員長、上原すゞ子副委員長はじめ 6 名の委員で発足した。

1987 年米国留学 Dr. Robbins 研究室へ

1987 年 8 月 1 日に文部省在外研究員として渡米した私は、米国 NIH の Child Health and Human Development, Molecular Immunology の主任 Dr. John B. Robbins の研究室で研鑽させていただいた。初日 Dr. Schneerson の車で Dr. Robbins 宅での歓迎パーティへ案内され、Hib 研究の開拓者 Dr. Pittman に紹介された。NIH 留学の間、私は北京からの留学生 Dr. Young (後に中国小児胸部疾患学会長) と同室で、その後も交流が続いている。

ここで、私は Dr. Robbins の教導の下に、インフルエンザ菌の細菌学、CIE による迅速診断、RIA



図 5 Dr. McCracken, Dr. Nelson と私 (ICAAC にて)

(radioimmunoassay) による Hib 抗体価測定などのほか、Rochester 大学へも派遣されて、Dr. Leob から Hi 外膜蛋白 (OMP), Dr. Musser から multifocus enzyme electrophoresis による細菌の疫学的解析を学んだ。Hib の標準株を管理していた Dr. Anderson と接する機会ができて、以来、千葉大学小児科への標準株は彼からの送付を受けた。Dr. Robbins の行き届いた指導に感謝すると、彼は「自分がしてもらいたいと願うことをしているだけです」と謙虚に答えられて頭が下がる思いであった。

米国 NIH 滞在中の私が大切にしている 1 葉の写真については先に述べた (図 2)。この日は、NIH で *Haemophilus influenzae* infections in respiratory system の講演、質疑を終えてホッとしたひと時であった。Dr. Robbins の研究室で、Drs. Robbins, Schneerson, Pittmann らと私が写っている 25 年前の写真にみる Dr. Pittman は、インフルエンザ菌の莢膜株の血清型を 6 型に分類、b 型 (Hib) 株が小児の髄膜炎など全身 (侵襲性) 感染症を惹起することを 1931 年、31 歳で報告したその人なのである。この日の午後、私は 87 歳の彼女の FAD の guest workers room に迎えられて、インフルエンザ菌研究に心から声援が送られた。彼女の名声も後年には Hib 感染症の臨床で高名な Dr. Alexander に移った無念さがひしひしと感じられ、私も共感を覚えた。

Drs. McCracken と Nelson の研究室へ

1987 年秋に私は Texas 大学の Southern Western Medical Center で、小児感染症学の Dr. McCracken と Dr. Nelson (図 5) の下で研鑽した。Dr. Eikenwald とともに臨床を通して交見の機会に恵まれた。小児感染症の分野で 3 人もの教授を擁していることに羨望を感じた。前お二人は Pediatric Infectious Disease Journal の主幹で、教授室は隣接していた。ここには世界から選抜を勝ち抜いてきた 5~6 名の小児感染症の研究者たちがしのぎを削っていた。Dr. McCracken は“Hib 髄膜炎の新しい治療”と題して、dexamethazone の初期治療効果を初めて公表された。Hib 髄膜炎の予後改善を目的に、彼は膨大な文献を徹底分析して動物実験から臨床応用を進めており、私にも“Enjoy yourself!” といって文献の束を差し出された。Dexamethasone 療法は決して偶然生まれたものではない。

鼻咽頭 Hib 保菌率

千葉大学小児科では、氷見を中心に Dr. Robbins から分与された抗 Hib 抗血清含有培地上で沈降線の認められた集落を釣菌して細菌学的に再確認して Hib 保菌率を求めてきた。わが国 2 歳未満の健康乳児では、これまで欧米での (鼻) 鼻咽頭の Hib 保菌率の平均値 2~5% の下限 1.9% であることを証明して、1989 年日児誌に報告した。Hib 髄膜炎患児の兄の通う幼稚園児には保菌率が 10% と高い集団のあることも判明した。その後の Hib 保菌率の研究では、共同研究者 Kuroki らの論文にこの方法でのさらなる確診が示されている。

Dr. Pittman に学ぶ

1990 年、Dr. Pittman から“A life with biological products”という題の 25 頁に及ぶ自叙伝がサイン入りで送付されてきた。彼女 90 歳の生涯記録である。百日咳菌、インフルエンザ菌が中心である。後に 96 歳で他界されたと聞いているが、私も彼女の貫かれた生涯研究を鑑としたい。

抗 Hib 抗体価測定

わが国での Hib 髄膜炎症例が欧米より少ない一因として、抗体保有状況に差がないか？ 私がかつて Dr. Robbins の下で RIA 法をみてきたので再研修を依頼したところ、これからは ELISA の時代であると、CDC の Dr. Carlone を紹介された。1992 年暮に彼の下で抗 Hib 抗体価測定法を学んだが、原法は複雑で日本では入手し難い試薬も少なくなかった。日本の Hib 感染症既往のない 0, 1, 2 歳児の血清では加齢とともに抗体価は上昇し、31 例中 10 例が感染防御抗体価 $0.15 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

Dr. Wenger との Hib ワクチン討議

この機会に私は CDC の *Haemophilus influenzae* study group の主任 Dr. Wenger (後に WHO) との面会 (図 6) を願っていた。超多忙な彼は「日本人と Hib の話をするのは初めてだ」と意気込んでいたが、日本に Hib ワクチンがまだ導入されていないと知るや、「信じられない」と驚きの声を上げて激論になり、数時間続いた。20 年前の出来事である。その際彼は Hib conjugate vaccine の効果は予想をはるかに超えていると強調していた。私は後で彼らが、論文“Decline of childhood Hib diseases in the Hib vaccine era”を JAMA (1993) に投稿していたことを知って、その意気込みが納得できた。さらに彼らは Emory 大学との共同研究で、健康小児 (Hib ワクチン普及率 80%) の咽頭 Hib 保菌率を調査して 0.17% (1/587) と低率であることが Hib 感染症激減の要因かとの見解を出していたことを、ICAAC (2000) の資料で知った。

Hib conjugate vaccine の全身性副反応の報告は極めてまれであるにもかかわらず、わが国では新しいワクチンに対する警戒感が根強いばかりで、関心は薄く、導入への見通しのない時期であったので、私は、わが国での理解をどうしたら得られるかと日夜煩悶していた。

Dr. Robbins の招待講演をめぐって

1980 年代から私は全国主要病院の小児 Hib 感染症調査、千葉県での全例調査を開始していた。



図 6 Dr. Wenger と私 (CDC にて)

髄膜炎は至適抗菌薬と dexamethazone の併用によっても予後改善には限界があり、ワクチンによる予防が不可欠と考えて、学会に Hib ワクチン講演者として 1990 年初頭に Dr. Robbins を招聘していただきたいと、彼の 200 余りの論文目録を添えて願い出た。ところが、彼の卓越した業績に敬意を表しながらも、プログラム委員会で時期尚早であると受け容れられなかった。あの失望と焦燥感筆舌に尽くせない。私は連日いたたまれない無念さに駆られた。欧米で彼らのワクチンによる Hib 感染症激減を評価できないのかと、情けない思いであった。そのころ、私は公衆衛生審議会伝染病予防部会の合間に、元 予防医学研究所長の 大谷明先生に Hib ワクチン導入の遅れについての私の心情を打ち明けた。

幸いその後、日本小児感染症学会 (白木和夫会長)、日本感染症学会 (植田浩司会長) から Dr. Robbins の招請に賛同をいただいて、時期の早い日本小児感染症学会 (1994) 松江で講演されることになった。両教授にこころから深謝申しあげる。招待講演は“Hypothesis how licensed vaccine confer protective immunity”であり、座長は私が務めさせていただいた。

その来日の折に Dr. Robbins は、大谷明先生のお口添えて、国立予防衛生研究所 (山崎修道所長) で、“Polysaccharide protein conjugate vaccine”を講演された。多方面に案内を出したが、Hib vaccine への関心は極めて低く、切ない思いであった。長崎大学熱研内科 力富先生が遠路お越しくだされ討議に参加して下さった。千葉大学小児科でも



図 7 Dr. Robbins, 河野先生, 菅野先生と私(千葉大学にて)

Hib 感染症の予防についての講演(図 7)をお願いして, 多大の感銘を受けた。Dr. Robbins は日本小児科学会予防接種委員長 神谷齊先生にも積極的に会われて, Hib conjugate vaccine について討議された。

Hib ワクチン導入承認

2007 年 1 月 26 日は, Hib ワクチンのわが国への導入が承認された記念すべき日である。その報に接して私の胸には, 2000 年の私のエッセイ「一葉の写真からインフルエンザ菌 b 型ワクチンに貢献した研究者たち」が去来した。初めての輸入ワクチンは, このなかの研究者 Dr. Robbins と Dr. Schneerson (NIH) の発案した PRP-T ワクチンであった。

前述の研究者たちに加えて, Hib ワクチン導入までに私が Hib 感染症研究を通して交流した方々と, その活動を紹介したい。

上述のように, 私にとってインフルエンザ菌感染症は 1964 年以来, 最大の関心事であったが, 呼吸器感染症の原因菌としてであって, 髄膜炎はまだ少なかった。新小児医学大系(1984)に「インフルエンザ菌感染症」の執筆を依頼されたときにも, Hib 髄膜炎は報告のまとめが散見される程度であった。

わが国 Hib 感染症の実態調査を通して, 私は Hib 髄膜炎など全身性感染症罹患率の増加傾向を「千葉県における小児インフルエンザ菌感染症の

実態(1985—91)」として日児誌(1994)に速報した。至適抗菌薬と dexamethazone との併用療法にもかかわらず予後改善に限りがあること, 耐性菌の増加などから, ワクチンによる予防が必須と考えられた。

1994 年には松本慶蔵教授(長崎大学)を日本代表とする, 日米医学協力研究 ARI 部会が発足した。その機会に私は原因菌が血液, 胸水, 肺組織から検出された小児肺炎症例(1993~1994)を, 小児科認定医研修機関に依頼して全国調査して, 従来の黄色ブドウ球菌優位から, 肺炎球菌, インフルエンザ菌が 1, 2 位を占めることが判明した。

われわれの洗浄喀痰培養は千葉市立海浜病院小児科 黒崎知道部長, 千葉大学小児科関係の若き医師(石和田稔彦, 武田紳江ら)に継承されており, インフルエンザ菌, 肺炎球菌の 1, 2 位は変わっていない。

Hib ワクチン: 小児科学会への私の提唱

1990 年前半といえば, 先進国で Hib ワクチンのインパクトが指摘され始めた頃である。私は 1995 年, Hib ワクチンへの関心の乏しさにいたたまれず, 日本小児科学会東京都地方会に Hib ワクチンの演題を提出したところ, 東京慈恵会医科大学 前川喜平教授が特別講演にとりあげてくださった。その内容は日児誌(1996)の説苑「欧米におけるインフルエンザ菌 b 型(Hib)感染症の激減と Hib ワクチン」に掲載されている。これこそ日本小児科学会雑誌に「Hib ワクチン」の題名のついた最初の論文である。Hi 全身感染症の 5 歳未満人口 10 万人当たりの罹患率の推移(千葉県)を図 8 に示した。

インフルエンザ菌髄膜炎全国調査

1995 年には「インフルエンザ菌髄膜炎疫学調査研究会(神谷齊代表, 上原すゞ子, 加藤達夫, 白木和夫, 富樫武弘, 森島恒雄)」が発足して, 1994 年間の Hi 髄膜炎を含む細菌性髄膜炎全症例の全国調査が, 小児科入院全施設を対象にして実施された。これまでにインフルエンザ菌の細菌学, 疫学的調査研究を実施してきた上原がその企画, 症例の検討にあたった。私は髄膜炎以外の Hib 侵襲

性感染症を含む全症例を対象にしたかったが、回収率低下を危ぶまれて髄膜炎にとどめられた。

全小児入院施設の全髄膜炎を対象にして、化膿

性髄膜炎の各症例の原因菌を確認し年齢、予後などを検討したわが国最大の調査(図9, 10)であった。インフルエンザ菌は化膿性髄膜炎の第1位にあり、5歳未満児10万対の罹患率は全国平均4.0(回収率41.3%)で、私が実施してきた全国調査成績と合わせると、全都道府県に発生していることが確認された(日児誌102:655-666, 1998)。

次いで、委員の所属する北海道、千葉県、神奈川県、愛知県、三重県、鳥取県を対象にHib髄膜炎のprospective studyが1年間ずつ2回行われ、5歳未満児人口10万対のHi髄膜炎罹患率は、8.6および8.9であった(小児感染免疫10:209-214, 1998)。

Dr. Robbins らに Albert Lasker 医学賞

Hib ワクチンとしては最初莢膜多糖体抗原が試みられたが、Hib ワクチンが多発する2歳未満児には無効であった。これに蛋白チャリアを結合させて、T-cell dependent にした Hib conjugate vac-

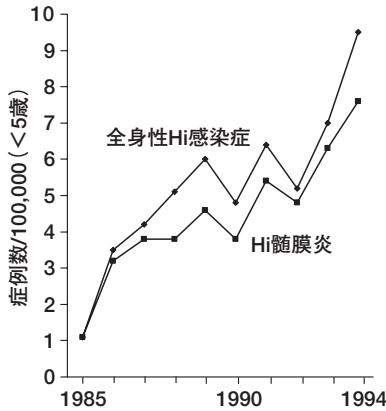


図8 インフルエンザ菌(Hi)全身感染症の罹患率 千葉県 (上原:日児誌 100:1692-1696, 1996)

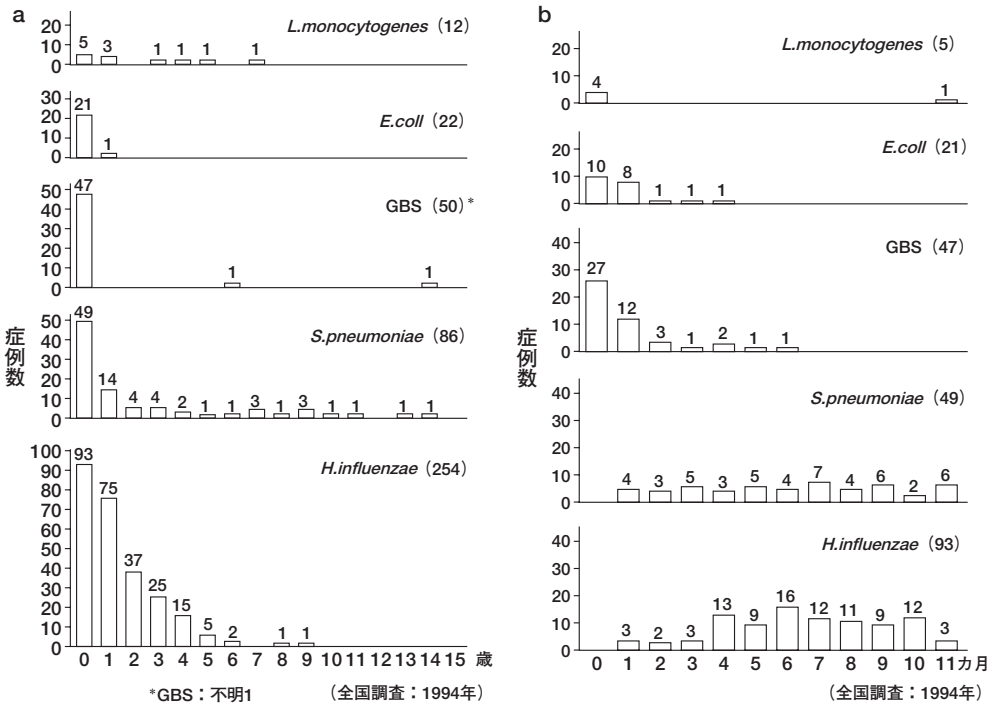


図9 a: 細菌性髄膜炎の起炎菌別・年齢別症例数(0~15歳) b: 細菌性髄膜炎の起炎菌別・年齢別症例数(0歳) (上原, 他:日児誌102:656-665, 1998)

cine を開発された功績は甚大で、Hib 髄膜炎はフィンランド、米国など欧米ではワクチン接種前の 1~2% 以下に激減してまれな疾患となった(図 11)。Dr. Robbins らの多糖体蛋白結合ワクチンの技法は Hib のみならず、肺炎球菌、連鎖球菌その他にも応用されつつある。Drs. Robbins, Shineerson は Drs. Anderson, Smith とともに、1995 年、ノーベル賞に最も近いとされている Albert Lasker Medical Awards を授与された (JAMA 276: 1181-1185, 1996)。このことは彼らの情熱に育まれてきたわれわれにとって無上の喜びであり、わが国の Hib 感染症対策にも光明が期待された。

アジア Hib 感染症国際セミナー

1996 年 12 月、第 1 回アジア Hib 感染症国際セミナー(図 12 a)がバリ島で開催されて、富樫先生と上原が出席した。わが国 Hib 髄膜炎調査成績を富樫先生が、千葉県における Hib 髄膜炎と全身感染症の 10 年間の推移を上原が講演して反響を呼んだ。フィンランドの Dr. Peltora (図 11, 12 b) や Dr. Wenger らとも交見し有意義であった。委員会に参画した際に、アジア諸国では Hib ワクチンの導入に積極的であるのに対して、わが国の情勢を思うとき即座には確答しきれず、対応の難しさに切ない複雑な思いであった。

千葉大学を定年退官して

平成 9 (1997) 年 3 月私は千葉大学を定年退官した。埼玉医科大学小児科客員教授として従来通り感染症の教育にかかわりつつ、ようやくやり残した小児感染症、特に Hib 感染症や小児呼吸器感染症原因菌の研究一後に「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」の作成に尽力できることが幸いであった。

退官までの私と感染症の歩みは、1997 年の退官記念講演(東京ステーションホテル)で“小児感染症とともに 40 余年”と題して「臨床と微生物」に掲載されている。座長をお務めくださった長崎

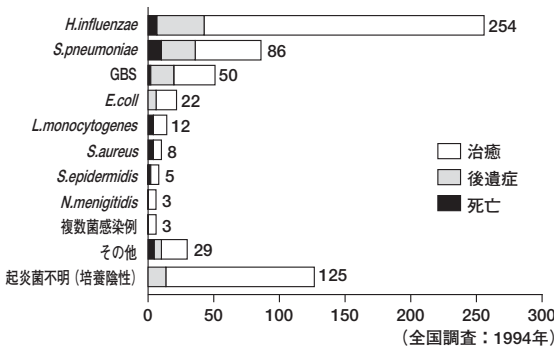


図 10 細菌性髄膜炎の起炎菌別予後と症例数 (591 症例) (上原, 他: 日児誌 102: 656-665, 1998)

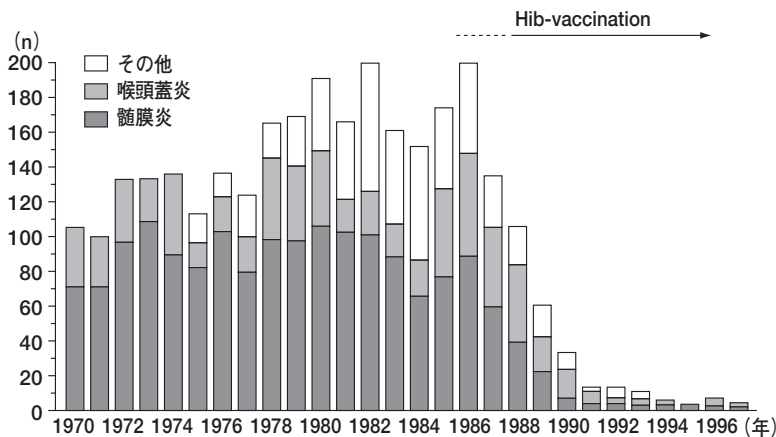


図 11 フィンランドにおける Hib 感染症の年別病型別発症数

症例数はワクチン接種後急速に減少した。フィンランドの経験はヨーロッパの他の調査研究によっても支持されている。(Peltora H: Ped Inf D J 17: 5120-5132, 1998)



図 12 アジア Hib 感染症国際セミナー（パリ）

大学 松本慶蔵名誉教授およびご参集の皆様からお礼を申しあげる。なお大雪の冬にコーラス豊島の責任者として急ぎ転倒療養中の母 87 歳も、2 人の妹に付き添われて、ささやかな喜びを秘めていた。

日本小児感染症学会インフルエンザ菌シンポジウムなど

1997 年には日本小児感染症学会（宮崎澄雄会長）でシンポジウム「我が国における全身型 Hib 感染とワクチン導入の必要性」が企画され、私は「インフルエンザ菌感染症のこれまでの推移」を担当した。第 1 例の報告はなんと、明治 34（1901）年児科雑誌に縦書の論文であった。さらに終戦前抗菌薬出現前には、全身（侵襲性）Hi 感染症例は全例死亡していたことも判明した。このときの私の担当分野は、私が数年間日本の Hi 髄膜炎の調査に心血を注いできたことではなく、新たなテーマでかなりの重荷であったが、これも一つの試練と思って努力した。

Hib 感染症の歴史を紐とくことは、「日本ではなぜ Hib 感染症が欧米よりも少ないのか」、「Hib 感染症は日本では輸入伝染病ではないのか」など、外国からの疑問に答えるために必須の手立てであろう。ときあたかも日本小児科学会は 100 年を、日本小児科学会雑誌は 1 年早く 100 巻を迎えるところであった。そのとき日本小児科学会雑誌編集委員長の任にあった私は、1~100 巻の論文リストの作成にとりかかっていた。そこで幸い、私は

児科雑誌 28 号、明治 34〔1901〕年に「インフルエンザ菌ニ因スル化膿性脳膜炎兼纖維性化膿性肋膜炎ノ一例」と題する 5 カ月男児の症例報告の存在を見出したのであった。インフルエンザ菌の同定、特に培地の種類との関係、動物実験を含めた詳細な報告であった。その他、膿血症、膿胸、髄膜炎の症例のまとめも検討することができた。

1998 年にわが国で初めての「インフルエンザ菌感染症」特集の企画を、「化学療法の領域」から依頼されて、小児と成人の立場から執筆をお願いした。

わが国のインフルエンザ菌疫学調査研究会の retrospective ならびに prospective study は 2000 年にトロントでの ICAAC で報告し、神谷先生と私が参加した。

日本小児感染症学会（2000）のシンポジウム「わが国で未解決のワクチン問題を考える」で、私は「Hib 結合型ワクチンの導入は必要か」を担当し、引き続き Hib 感染症が vaccine preventable disease であることを強調した。

2001 年 9 月には、北京での国際小児科学会（ICP）で Dr. Robbins の Plenary Session での講演を聴き、帰路、同時多発テロの直後、Dr. Robbins に日本に立ち寄っていただいて、千葉大学小児科での講演と東京での座談会「細菌ワクチン、世界の動向」（第一製業主権）を開催させていただいた。ICP での彼の講演の要旨に続いて、満田年宏（当時 横浜市大臨床検査部講師*）・菌部良友（日赤医療センター小児科部長）の先生方に加わってい

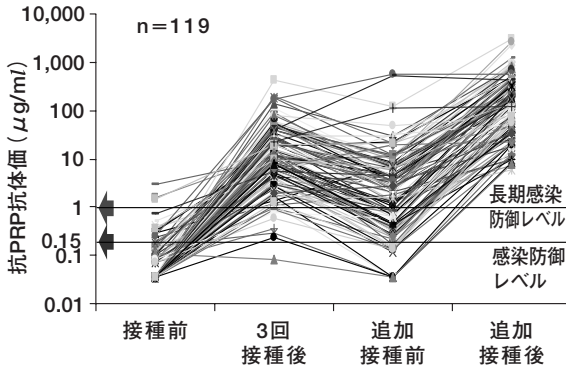


図 13 Hib vaccine 接種前後の抗 PRP 体価の推移
(富樫：臨床と微生物 32：511-516, 2005)

ただし、座談会の司会は上原が務めた。その記録は別誌に紹介する。

Hib ワクチンの臨床治験

富樫武弘代表によって、インフルエンザ菌髄膜炎疫学調査研究会委員の属する道・県 19 病院と都内 2 病院の協力の下に行われた。合計 121 例の健常乳児 2~6 カ月を対象に実施された。担当された先生方に深謝したい。PRP-T (ActHIB®) 0.5 ml 4 週ごとに 3 回皮下注射、1 年後に追加接種した。問題は接種前に感染防御抗体価 0.15 μg/ml を満たしているのは 13.4% にすぎず、ほとんどが機会があれば罹患する可能性をもっていることであった。初回免疫 3 回後には 92.4%、追加免疫後には 100% が長期防御抗体価 (ワクチンによる抗体の減衰を見越して必要な抗体価) 10 μg/ml を超えていた (図 13)。副反応では発熱 (37.5°C 以上) が 4.1% 以下、注射部位の発赤、腫脹、硬結は数日内に消失した。

Hib ワクチンの啓発にあたり、私は特に副反応に注目してきたが、国際会議などでこのワクチンの事故の情報はなく、最も安全なワクチンといわれてきた。ただし追加免疫のない国々で後年 Hib 髄膜炎の報告が少数認められたため、追加免疫が行われるようになった。

厚生労働省への申請とその後

Hib 髄膜炎の全国調査 (retrospective study) および Hib 髄膜炎罹患率 (prospectine study) の成績

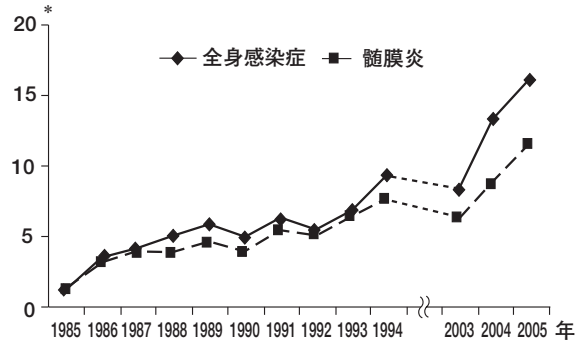


図 14 千葉県内の *Haemophilus influenzae*
(*：全身感染症罹患率年次推移)

症例数/千葉県 5 歳未満人口 100,000 (石和田, 他：日児誌 111：1968, 2007)

に、Hib ワクチン治験成績を加えて、Hib ワクチンは 2003 年厚生労働省に申請された。審議中断中に Hib 培養に米国産ウシ材料の関与 (ただし BSE の報告はない) と内毒素量についてわが国の無菌体百日咳の基準との関係で新基準が設けられた (<100 EU/dose)。

2004 年に韓国ソウルでの国際シンポジウム “Challenges towards better health in children” に、私は “Hib epidemiology and clinical trial in Japan” の題で講演した。反響はよかった。しかし韓国や中国では、Hib ワクチンが導入されていないわが国が軽視される雰囲気を感じられた。アジアの国々では Hib ワクチンが導入はされても、疫学的検討は不十分であった。Hib ワクチン未導入のわが国では、当時罹患率は上昇を続けている (図 14)。

2007 年 1 月 Hib ワクチンのわが国への導入が承認された機会に、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」の急性喉頭蓋炎の項に図 11 を、続いて「同 2011」の予防接種対象疾患にインフルエンザ菌感染症の項を設けた。

Hib ワクチン導入については、外来小児科学会からことに強い要望があり、2008 年 6 月のワークショップでのシンポジウムで「肺炎球菌とインフルエンザ菌ワクチンの必要なわけ」が討議された。西村、武内、市川、宮崎先生の発表に加えて、韓国、台湾、米国からの招聘者が、定期接種になっていなくとも子どもへの出費は惜しまない、治療

費を支払えない人々のためにメーカーから特別のワクチンが供与されるところもあると洩らされた。

実地医家の方々は発熱患者をみるとき、重症感染症との鑑別に苦心されている。Hib 髄膜炎は肺炎球菌とは異なって通常免疫異常はない。3~36カ月の乳幼児でどのようにして Hib 感染症を見出すかが、西村龍夫先生らよって論じられてきた。武内一先生は Hib、肺炎球菌髄膜炎の第 1、第 2 病日の症状で 50%を超えるのは嘔吐のみで、診断の難しさからもワクチン導入が必要という。Hib ワクチンの効果は b 型感染症に限られることを今一度わきまえてほしい。米国では 2、4、6 カ月に肺炎球菌ワクチン、DTP などと同時接種し 12 カ月後に追加免疫すればほぼ完全に予防できるとされ、わが国でもその接種計画に準じている。

Hib ワクチン接種開始後の諸問題

わが国は 20 年遅れをとったが実施にあたっては、EBM に基づく十分な検証を世界に発信できるように万全を尽くすべきと考えてきた。それが私の Hib ワクチン導入前の願いであった。ところが 2008 年 12 月の接種開始以来、思うに任せぬワクチンの供給不足などが折角のワクチンへの芽生えの妨げになったりして、海外での本ワクチン接種のインパクトが感じられないことは残念というほかない。

昨 2011 年 3 月の Hib・小児用肺炎球菌ワクチン PCV 7 種後の死亡例の報告が有害事象として扱われ、両ワクチンの一時停止措置がとられたことは、ワクチンに対する不信感につながり、因果関係が認められないとして再開された際の報道は消極的であった。副作用と有害事象との区別をめぐる対策が急がれる。

第 114 回日本小児科学会（佐地勉会頭）では Dr. Robbins の Hib vaccine に関する招待講演の実現に感謝と期待をしていたところ、東日本大震災の影響で 8 月に延期され、演者の健康上の理由で来日がかなわなくなってしまった。彼のスライドで私が代講させていただいたが、心残りであった。

わが国でもようやく公費助成の加わった地域を中心に、Hib ワクチン接種率増加に伴う罹患率の

低下傾向がみえ始めた。鹿児島県などをはじめ注目されてきたが、千葉県でも 2011 年 Hib 髄膜炎罹患率の明らかな低下が認められている（石和田、他：日本小児科学会千葉地方会，2012 年 2 月）。接種率 90%以上を目指して定期接種化は必須である。

おわりに

かねて私が Hib ワクチン導入にむけて機会あるごとに要望してきたことは、Hi（侵襲性）感染症、少なくとも髄膜炎の全症例報告、Hib か、non-Hib かの判定、全菌株の保存による non-Hib 型を含めての検討が必要に応じてできる体制作りを総力をあげることである。そして開かれた討議の場を切望する。

以上、半世紀に及ぶわれわれの小児 Hi 感染症の研究から Hib ワクチン導入への経緯について概説した。ご薫陶、ご協力いただいた方々に心から感謝申しあげる。

なお、2010 年森内浩幸先生、田中敏博先生のご尽力による日本小児感染症学会若手会員研修会第 1 回偕楽園セミナーで、私は「若手小児科医へのメッセージ」を依頼された際、最終講演で時間が切迫して十分でなかった。本稿を参照していただければ幸いである。

主要文献

- 1) Adams WG, et al : Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) diseases in the Hib vaccine era. JAMA 269 : 221-226, 1993
- 2) 上原すゞ子 : 欧米におけるインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 感染症の激減と Hib ワクチン. 日児誌 100 : 1693-1696, 1996
- 3) Robbins JB, et al. Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b ; impact on public health and implication for other poly-saccharide-based vaccines. JAMA 276 : 1181-1185, 1996
- 4) 上原すゞ子, 他 : わが国の小児インフルエンザ菌髄膜炎の疫学調査成績 (1994 年). 日児誌 102 : 656-665, 1998
- 5) 上原すゞ子 : インフルエンザ菌 b 型結合型ワクチンの導入は必要か. 小児感染免疫 13 : 27-36,

2001

- 6) 富樫武弘：Hib ワクチン. 臨床と微生物 32：511-516, 2005
- 7) 石和田稔彦, 他：インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 111：1568-1572, 2007
- 8) 上原すゞ子：インフルエンザ菌 b 型結合型ワクチン. 臨床とウイルス 37：178-189, 2009
- 9) 上原すゞ子：Hib ワクチン実施に向けて今何をすべきか. 千葉県小児科医会誌 39：3-9, 2009
- 10) 上原すゞ子：Hib ワクチン, 効果, 接種対象, 接種法, 副反応, 世界の接種の現状. 小児科臨床ピクシス 予防接種 (五十嵐隆編). 中山書店, 東京, 2008, 182-195
- 11) 上原すゞ子, 他監修：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007
- 12) 尾内一信, 他監修：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011, 協和企画, 東京, 2011, 88-90
- 13) Uehara S, et al：Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia. Peidiatr Int 53：264-276, 2011

* * *