

た。

③現行の予防接種を成人に接種した場合の有効性や副反応の検討が、今後必要で

ある。

④複数ワクチンの同時接種に関しても、データの蓄積が必要である。

表 1. ムンプスワクチン接種を行なった者の EIA 抗体価推移と同時に接種したワクチン

No.	小児期のムンプス接種歴	初回接種ワクチン	pre (EIA)	post (EIA)
1	無し	ムンプス	<50	1574
2	有り	ムンプス、風疹	104	721
3	有り	ムンプス	106	<u>384</u>
4	無し	ムンプス	130	835
5	有り	ムンプス、HB	179	745
6	有り	ムンプス、HB	<u>251</u>	791
7	無し	ムンプス	<u>265</u>	1084

200 未満：陰性、 200-400：境界域、 400 以上：陽性

表 2. 風疹ワクチン接種を行なった者の HI 抗体価推移と同時に接種したワクチン

No.	小児期の風疹接種歴	初回接種ワクチン	pre (HI)	post (HI)	追加接種	post (HI)
1	無し	風疹	<8	<8	風疹	16
2	無し	風疹、ムンプス、HB	<8	<8	風疹	64
3	不明	風疹、HB	<8	<8	風疹、水痘	64
4	無し	風疹	<8	8	風疹	32
5	無し	風疹	<8	8	風疹	32
6	無し	風疹、ムンプス	<8	8	風疹	64
7	無し	風疹、麻疹、HB	<8	8	風疹	32
8	無し	風疹	<8	32		
9	無し	風疹	<8	32		
10	不明	風疹、HB	<8	32		

11	無し	風疹	<8	64
12	無し	風疹、HB	<8	64

表 3. ムンプス接種前抗体価～SRL と阪大微研 EIA の比較

No	小児期のムンプス接種歴	SRL (EIA-IgG)	阪大微研 (EIA-IgG)
1	無し	2 未満	50 未満
2	有り	<u>2.3</u>	104 (200 未満)
3	有り	2 未満	106 (200 未満)
4	無し	2 未満	130 (200 未満)
5	有り	<u>2.6</u>	179 (200 未満)
6	有り	<u>3.1</u>	<u>251</u>
7	無し	<u>3.6</u>	<u>265</u>

(SRL 基準値) ～ 2 未満：陰性、 2-4：境界域、 4 以上：陽性

(阪大微研基準値) ～ 200 未満：陰性、 200-400：境界域、 400 以上：陽性

(担当：国立病院機構三重病院 中野貴司)

研究協力者：堀 浩樹、上本伸二（三重大学医学部 クリニカルクラークシップ専門委員会）、駒田美弘（三重大学医学部 小児科）、秋山正尊（阪大微生物病研究会 サーベイランスセンター）

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な
予防接種に関する研究

水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究

分担研究者 浅野 喜造 藤田保健衛生大学小児科教授

研究要旨 水痘ワクチンは我が国で開発された、安全且つ優れた弱毒生ワクチンである。米国では既に universal immunization がスタートしているにもかかわらず、我が国では未だ定期接種に組み込まれておらずその接種率は低迷している。本ワクチンの定期接種化を目指し、重症水痘症例や水痘の重篤な合併症についての全国規模の調査研究が必須と考えられる。今年度は最近の水痘入院症例の実態を把握するため、本学付属病院ならびに関連の 2 医療機関における過去 10 年間の水痘入院症例を後方視的に解析した。

A. 研究目的

米国では1995年に水痘ワクチンの universal immunization がスタートし、接種率の向上に伴い水痘罹患例と入院例の減少が報告されている。一方、我が国では未だその接種率は25%程度と低迷しており、毎年冬から春にかけ水痘の流行が認められている。近年の医療の進歩により、ステロイドを始めとした免疫抑制剤の投与を受けている後天性の免疫不全患者の数は増加の一步をたどっている。このような患者が水痘に罹患すると重症化し、ときに致死的経過をとることが知られている。我々の施設でも昨年潰瘍性大腸炎にてステロイド内服中に水痘に罹患、死亡した症例を経験した。ウイルス学的な迅速診断に基づき素早くアシクロビル投与を開始することで予後が改善しているとは言え、免疫不全宿主での重症水痘の恐ろしさを痛感した。よって、このような不幸なケースをなくすためには、米国同様我が国でも早急に水痘ワクチンの universal immunization を開始する必要があると考えら

れる。本研究の初年度に平成6年～10年度に愛知県で実施された、ワクチンによる予防可能疾患の入院症例に関する調査結果を再度水痘に焦点を当て解析したが、水痘は麻疹、ムンプスに次いで第3番目の頻度であり、1日当たりにかかる医療費も結核、百日咳に次いで高額であった。本年度はそのような結果を踏まえ、アシクロビルが導入された最近5～10年間の動向を明らかにするため、本学付属病院ならびに関連医療機関を対象に調査を行った。また、小児だけでなく成人症例の把握にも努めた。

B. 研究方法

対象は藤田保健衛生大学病院（平成6年1月から平成15年12月まで10年間）、昭和病院（平成12年1月から平成15年12月まで4年間）、刈谷総合病院（平成11年1月から平成15年12月まで5年間）の3施設で、小児科ならびに内科、皮膚科に水痘で入院した症例に関してカルテ記載をもとに後方視的に調査を行った。調査項目は、年齢、性別、入院

理由、転帰の5項目である。

C. 研究結果

調査期間は若干異なっているが、調査期間中に3施設を総合すると小児92症例（男児53例、女児39例、平均入院日数：6.9日）、成人64症例（男性32例、女性32例、平均入院日数：8.3日）が入院していた。各年毎の小児の水痘入院症例数を図1に示す。若干の増減はあるものの、ワクチン、抗ウイルス剤が使用可能となった後も水痘入院症例の減少は見られず、毎年5名前後の入院患者があることがわかる。入院症例の合併症を見てみると（図2）、やはり皮膚感染症、肺炎の合併例が多く、さらに中枢神経系合併症も12例とかなり多いことがわかった。また、水痘に加えインフルエンザ、サルモネラ腸炎、マイコプラズマ肺炎、麻疹、ムンプスなどその他の感染症の重感染が入院の引き金になっていることも判明した。図からは明らかではないが、長期入院例、死亡例はいずれもステロイドなどの投与を受けている免疫不全状態の患児であった。

次に成人例の解析結果を示す（図3）。我々小児科医は成人水痘症例を診療する機会は少ないが、図に示すように成人例も小児例とほぼ同様の症例数が毎年各施設に入院していることが明らかとなった。本学の調査は皮膚科入院症例だけの数であり、感染症内科に入院した症例は今回の対象に入っていないため実際の患者数はさらに多いと予想される。

D. 考察

今後の調査研究のポイント

今回の解析は対象が限られており、我が国の現状を正しく反映しているかどうかは定かではない。しかしながら、今後の調査研究の指針となる重要点がいくつかクローズアップされた。以下の点を考慮に入れ、全国規模での調査研究を実施する必要があると考えられる。

- ・ 重症水痘の発生数の把握

- ・ 水痘による入院症例の臨床像把握
- ・ 水痘に伴う重篤な合併症の発生頻度、内容把握
- ・ 成人例についての解析
- ・ 米国のデータ解析：ワクチン導入後の疫学がどのように変化したか
- ・ 医療経済的な側面からの評価

E. 健康危険情報

過去の調査研究の成績再解析のため健康危険情報は無い。

F. 研究発表

平成16年、日本ワクチン学会（札幌）において発表。

G. 知的財産権の出願・登録状況

アンケート調査のため知的財産権の出願・登録は行っていない。

H. 共同研究者

吉川哲史（藤田保健衛生大学医学部小児科）

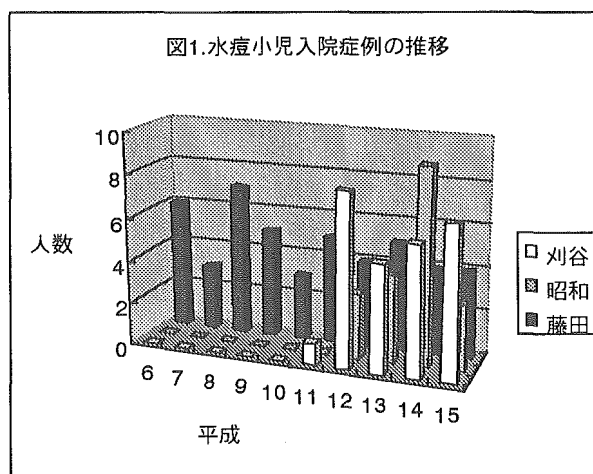


図2. 小児水痘入院症例の合併症

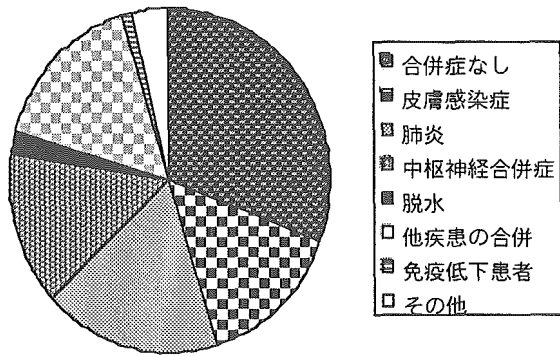
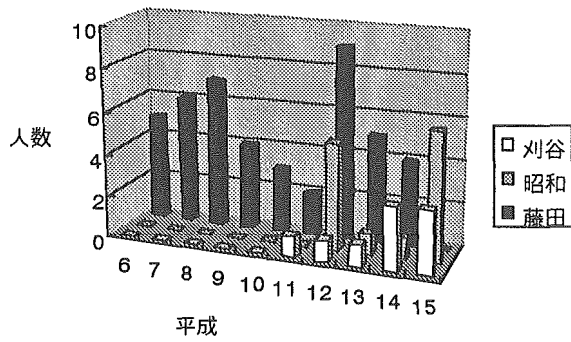


図3. 水痘成人入院症例の推移



厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
分担研究年度終了報告書

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な
予防接種に関する研究

肺炎球菌感染症および肺炎球菌ワクチンの基礎研究

分担研究者 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所感染情報学研究室教授

研究実績の概要

平成 16 年度においては、肺炎球菌 conjugate vaccine(ワクチン)の対象となる小児呼吸器感染症のうち、主に肺炎例を対象として「ARD 研究会」参加する 10 医療機関の小児科医より検査材料の提供を受け、当該菌を分離してその莢膜血清型を調べた。対象となった肺炎例は 1121 例で、それらの症例から 392 株(35.0%)の肺炎球菌を分離した。症例の年齢分布とその中に占める肺炎球菌分離例は図-1 に示す通りである。

耐性遺伝子解析によるペニシリン耐性肺炎球菌(gPRSP)、あるいはペニシリン軽度耐性肺炎球菌(gPISP)の占める割合はそれぞれ 52.3%と 39.3%であり、ここ数年その割合はほぼプラトーに達したものと推察された。しかし、本邦では経口、注射用セフェム系薬に対する耐性化が一段と進んだ PRSP(H-PRSP)が増加しつつあることが示唆された。このような耐性菌の 89.8%は、図-2 に示すように 7 価ワクチンに含まれる 6B, 14, 19F, 23F 型であり、ワクチン接種によって重症感染症を防止出来得るものと推察された。しかし、病原性が高く、肺炎や中耳炎の重症化をもたらしている 3, 6A 型等は当該ワクチンには含まれず、このようなタイプの菌の動向を見極める必要があると結論された。

図-1. 小児肺炎例における年齢分布とその中に占める肺炎球菌の割合 (n=1121).

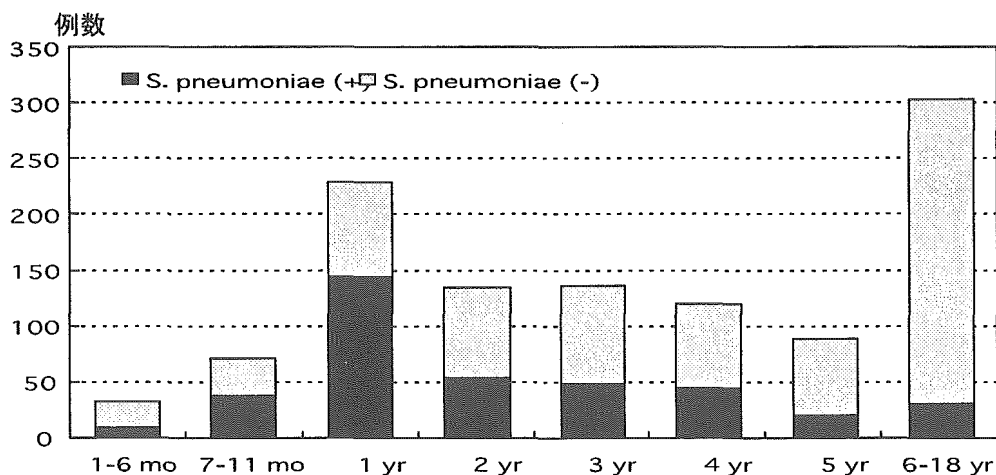
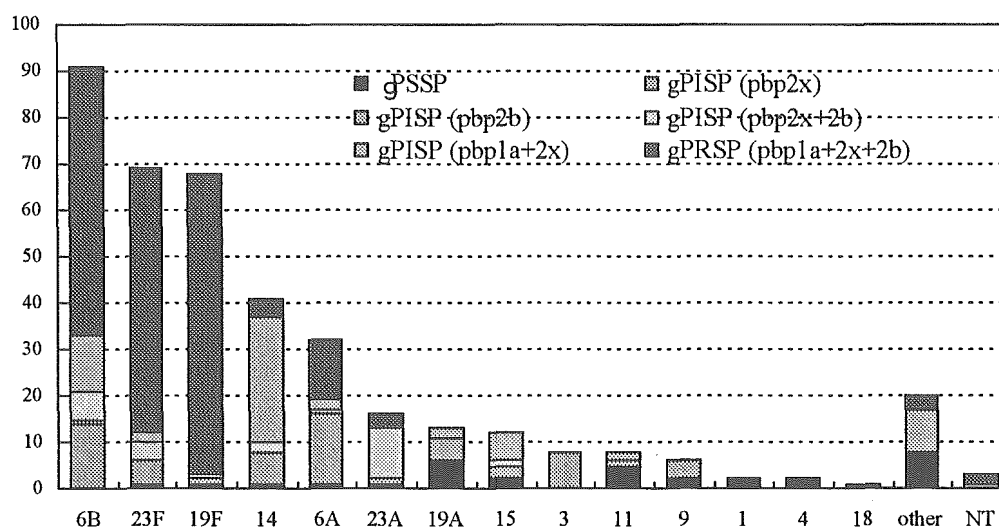


図-2. 遺伝子学的に識別した PRSP, PISP, PSSP の割合と莢膜血清型との関係 (n=392).

7 価 conjugate ワクチンに含まれるタイプは、6B, 23F, 19F, 14, 4, 9V, 18C である。



1. 平成 17 年度研究計画

平成 17 年度においては、「ARD 研究会」参加する 10 医療機関の小児科医より呼吸器感染症を惹起した小児由来検査材料の提供を引き続き受け、当該菌を分離してその莢膜血清型と薬剤耐性化状況を調べる予定であるが目標症例数は 500 例である。さらに本年度は、耳鼻咽喉科を受診する小児にも拡大し、目標症例を 200 例として急性難治性中耳炎由来菌の莢膜血清型の検索も実施する。

特に、肺炎例と中耳炎由来株における各種薬剤耐性化状況と、ワクチン接種のためのデータベースとなる莢膜血清型の違いを明確にする。得られた成績については論文化する。

2. 研究の新規性

ワシントン DC において、2005 年の 10 月に開催された 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents

and Chemotherapy において、肺炎球菌の conjugate ワクチンの効果に関するシンポジウムが開催された。テーマは「Pneumococcal Evasion of treatment and prevention strategies」であった。米国においては予防を最も優先する国情から、既に 7 価 conjugate ワクチンが認可されが、ワクチン接種が肺炎球菌感染症の発症率や病原性性としての莢膜型にどのような影響を与えつつあるかが報告された。CDC の Whitney 博士の報告では、全体的な発症数はあまり変化しなかったが、ワクチンタイプは有意に減少し、ワクチンに含まれていないタイプ (Non ワクチンタイプ) の増加傾向が認められると報告された。

一般的にはワクチンタイプでない株では感性菌が多いが、中では耐性菌がかなり多く含まれる 23A の動向が注目されていた。

3. 肺炎球菌の conjugate ワクチン接種

の位置づけ

我が国においては、乳幼児における耐性肺炎球菌やインフルエンザ菌による感染症の割合が増加しているが、この急速な増加欧米に例をみないものである。この増加の背景には、本邦で優位に使用されている経口、注射用セフェム系薬のほとんどが抗菌力を示さなくなってきたことが大きい。また、免疫学的に未熟な乳幼児での保育園児の増加、交通網の発達で耐性菌の拡散が急速に生じる環境も見逃すことができない。

耐性菌に有効な新規経口抗菌薬の開発も急務であるが、それよりも乳幼児での耐性菌による発症を防止できるワクチン接種が必要不可欠であると考えられる。

欧米の起炎菌に関する成績と比較すると、日本で分離される耐性肺炎球菌の90%がワクチンタイプであることから、ワクチン接種による予防効果は大きいと予測される。

4. 平成16年度発表業績等

- 1) Ubukata, K., Hasegawa, K., Chiba, N., Kobayashi, R., Iwata, S., and Sunakawa, K.: Antibiotic Susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999-2002. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48:1488-1494, 2004
- 2) 砂川 慶介, 野々山 勝人, 大石 智洋, 岩田 敏, 秋田 博伸, 佐藤 吉

壮, 生方 公子, 千葉 菜穂子, 長谷川 恵子: 本邦における化膿性髄膜炎の動向(2000-2002) *感染症誌*, 78:879-890, 2004

- 3) 生方 公子: 細菌性化膿性髄膜炎・全国サーベイランス5年間のまとめ -インフルエンザ菌と肺炎球菌による発症例について-CD-ROM付き冊子作成

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な
予防接種に関する研究

弱毒おたふくかぜ生ワクチンの神経病原性評価に関する研究

分担研究者 田代真人 国立感染症研究所ウイルス第3部長
研究協力者 加藤 篤 国立感染症研究所ウイルス第3部室長
木所 稔 国立感染症研究所ウイルス第3部主任研究官
久保田耐 国立感染症研究所ウイルス第3部研究員
永田典代 国立感染症研究所感染病理部主任研究官

研究要旨 自然感染に比べて頻度は低いものの弱毒おたふくかぜ生ワクチンに含まれるムンプスウイルスを原因として髄膜炎などの副反応の発生が認められる。その一方、従来のアフリカミドザル、カニクイザルを用いた試験では、ムンプスウイルスの神経病原性を評価するのはむずかしく、新たな動物モデルが求められている。そこで、斉賀ら(現：千葉衛研)の方法に従ってマーモセットを用いたムンプスウイルスの神経病原性評価法の妥当性を、静脈内接種試験と脊髄内接種試験について検討した。特に、脊髄内接種接種後 2 週目には、病理組織学的に野外分離株接種例において全例に顕著な髄膜炎が認められたのに対し市販ワクチン株では軽度であるなど、感受性の差が認められた。このことから、マーモセット脊髄内接種試験はムンプスウイルスの神経病原性を評価する方法として妥当な試験方法であることが確認された。

A. 研究目的

現行の弱毒おたふくかぜ生ワクチンは、自然感染に比べて頻度は低いものの無菌性髄膜炎等の副反応を起こす。特に、以前導入されたMMR統一株ワクチンによる無菌性髄膜炎の多発は、おたふくかぜワクチンのみならず、MMR製剤について、国民の信頼を失う結果となり、我が国の予防接種政策上に大きな影響を与えている。

一方、従来のアフリカミドザルやカニクイザルを用いた脳内接種試験では、ポリオや麻疹ウ

イルスとは異なって、ムンプスウイルスの神経病原性を評価するのは難しい。ヒトにおける無菌性髄膜炎の発生頻度が低い J e r y l — L y n n 株や発生頻度の高い野生株を比較しても、再現性のある明確な違いは評価出来ない。従って、おたふくかぜワクチンの安全性を確保する上で、最も必要とされる神経病原性を評価するために、より信頼性のある新たな動物感染モデルの開発が求められている。そこで、斉賀ら(現：千葉衛研)の開発した方法に従って、マー

マーモセットを用いたムンプスウイルスの神経病原性評価法の妥当性を、静脈内接種試験と脊髄内接種試験について検討した。

B. 研究方法

マーモセットに対して、無菌性髄膜炎患者から分離された野生株ムンプスウイルス（大館3株）、国内で販売されているワクチン株（星野、宮原、鳥居、占部）を静脈内接種、脊髄内接種を行い、臨床症状、病理組織検査、ウイルス分離および定量、血清抗体価の測定を行った。

C. 研究結果

マーモセットを用いたムンプスウイルスの神経病原性評価法の妥当性を、静脈内接種試験と脊髄内接種試験について検討した。

野生株を脊髄内接種されたマーモセットは、接種後2週目には、病理組織学的に全例で顕著な髄膜炎が認められた。これに対して、市販ワクチン株では病理組織の変化は軽度であるなど、感受性の差が認められた。このことから、マーモセット脊髄内接種試験はムンプスウイルスの神経病原性を評価する方法として妥当な試験方法であることが確認された。

D. 考察

ムンプスウイルスワクチン株と野生株との神経病原性の程度比較をアフリカミドザル、カニクイザルを用いた神経毒力試験で行うことは困難である。2005年2月に行われた、生ワクチンの神経病原性の評価方法に関するWHOの非公式会議においても、ムンプスに関しては、サルの脳内接種試験は評価基準から削除する方針が支持されている。一方、米国FDAのCalboneらは、新生児ラットにムンプスウイルスを脳内接種することによりワクチン株と野生株の比較

ができることを報告しており、また、我が国の斉賀ら（現：千葉衛研）は、マーモセットにムンプスウイルスを脊髄内接種することにより、ワクチン株と野生株との比較ができることを報告している。我々は、新生児ラットの感受性と再現性（初年度）実験を行い、今年度は斉賀氏に協力を仰いでマーモセット試験を行って、どちらの試験も典型的な野外病原性株と、ワクチン株との間には論文発表通り有意差を見いだす事ができた。病原性の差をどの程度定量的に評価できるかがは、未だ解明されていない点であり、今後世界的にも大切な課題である。今年度の研究により、マーモセット脊髄内接種試験によりムンプスウイルスの神経病原性を評価できる可能性が示唆されたが、一部の株を用いて得られた限定的な結果である可能性を否定できない。そのため、(1) 野生株、ワクチン株の種類を増やすことによりヒトでの病原性とこれら動物での病原性との間に整合性があるか無いかを知る事、(2) 接種量と病理組織学的な髄膜炎の病変度の関連を知る事、(3) 新生児ラットをもちいた脳内接種モデルとの比較が必要になると考えられる。国際的にも試験法が整備されていない分野のため、特に(1)を中心に病原性の定量的評価系として使えるか否かを検討することが必要である。ワクチン製剤を人に接種した際に、一部の接種者にのみ無菌性髄膜炎が発生することから、この様な患者から分離されたウイルスが特別に神経病原性が高い特殊なウイルスであるという可能性は低い。一方、野生株についても、一部の患者でのみ無菌性髄膜炎が発生しており、この様な患者から分離されたウイルスと、無菌性髄膜炎を発症しなかった患者から分離されたウイルスとの間に、ウイルス学的な違いが存在するという証拠も得られていない。従って、動物モデルにおいては、

ぶあるウイルス株についての神経病原性の程度を評価することは可能であるかもしれないが、これがヒト接種した際の安全性の評価に結びつくか否かは、多数の症例を対象とした野外試験の成績と比較検討することが必要である。

E. 結論

マーモセットを用いたムンプスウイルスの神経病原性評価法の妥当性を検討した結果、マーモセット脊髄内接種試験はムンプスウイルスの神経病原性を評価する方法として妥当な試験方法であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kato, A., C. Grogan, S. A. Moyer, F. Sugahara, T. Sakaguchi, T. Kubota, N. Otsuki, M. Kohase, M. Tashiro, and Y. Nagai. :Characterization of the amino acid residues of Sendai virus C protein that are critically involved in its interferon antagonism and RNA synthesis down-regulation. *J Virol.* 78(14):7443-7454(2004).

Nagai, Y., and A. Kato. Accessory genes of the Paramyxoviridae, a large family of nonsegmented negative strand RNA viruses, as a focus of active investigation by reverse genetics. In

Y. Kawaoka (ed.), *Biology of Negative Strand RNA Viruses: The Power of Reverse Genetics*, Springer-Verlag GmbH and Co. KG, *Curr. Topic Microbiol. Immunol* 283:198-248 (2004)

加藤 篤 自然免疫に対抗するセンダイウイルス蛋白質 ウイルス 54:179-188 (2004)

加藤 篤 ウイルス感染とインターフェロンシステムからの回避 臨床免疫 41:611-616 (2004)

Miyajima, N., Takeda, M., Tashiro, M., Hashimoto, K., Yanagi, Y. Nagata, K., Takeuchi, K. :Cell tropism of wild-type measles virus is affected by amino acid substitutions in the P, V and M proteins, or by a truncation in the C protein. *J. Gen. Virol.* 85:3001-3006, 2004

Kubota, T., Yokosawa, N., Yokota, S., Fujii, N., Tashiro, M., Kato, A. :The mumps virus V protein antagonizes interferon without accompanying the complete degradation of STAT1. *J. Virol.* in press. 2005.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な
予防接種に関する研究

2004年の北海道内24施設における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる
入院例の検討

分担研究者 堤 裕幸 札幌医科大学医学部小児科教授

研究要旨 今回、道北地区を除く、ほぼ全道にまたがる小児の入院施設を有する24医療機関における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院症例数について調査した。水痘による入院は11機関から報告され全32症例、ムンプスによる入院は8機関から報告され合計24名であった。肺炎球菌感染症については7施設から87例の報告があったが、化膿性髄膜炎は3例のみで、残りのほとんどは呼吸器に定着している菌が非特異的に検出されたと判断された。以上より、入院数はそう多くないものの、vaccine-preventable diseaseである上記3疾患の重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

昨年度、札幌市内の複数の総合病院小児科における、水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症など、vaccine-preventable diseaseによる、入院症例の実数に付いて調査し、少ないながらも重症化し、入院する症例のあることを確認できた。しかし、広い北海道では都市部と地方の状況が異なることも考えられる。今年度は、全道に捜査範囲を広げ、上記3疾患による入院について調査した。くわえて、内科、泌尿器科など他科における入院例に付いてもできる限り調査し、これら疾患の重要性について考察した。

B. 研究方法

表1に示す札幌医科大学付属病院小児科と、その関連病院である小児の入院設備を有する道内23医療機関に、アンケート調査を依頼した。内容は2004年1年間の水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院とその内容である。

1年間の総入院数についても答えていただいた。また、水痘とムンプスについては内科、皮膚科、泌尿器科など他科における入院に付いてもできる限りの調査を依頼した。検索は入院台帳、あるいは退院台帳を用い、個々の例については、必要であれば入院カルテの検索を依頼した。

C. 研究結果

依頼した全医療機関から回答が寄せられた(回答率100%)。各医療機関毎の上記疾患による入院数、および総入院数、更に他科における入院数について表1にまとめて示す。小児科の総入院数に付いては、病院の規模、その性格によりかなりの開きがあり、1年間の入院数が23名から1,258名に及んだが、合計では16,698名であった。小児科入院については16機関から入院例有りとの回答があったが、水痘、ムンプスについては、いずれも1~8名までの一桁の入院数であった。水痘の入院数の合計は32名で総入院数の0.19%であり、ムン

プスの入院は合計 24 名で総入院数の 0.14%に過ぎなかった。肺炎球菌感染症による入院は 7 機関より合計 87 名が報告されたが、施設ごとの報告数は 1~45 名と幅が大きかった。一方、化膿性髄膜炎の起因菌として同定されたのは 3 例のみであり、残りのほとんどは、呼吸器感染症の小児の咽頭、喀痰などから検出されたものの、その臨床像、検査所見などから、起因菌とは考え難く、定着 (colonization) している菌と判断された。

小児科以外からも、複数の機関から報告があり、合計で水痘は 18、ムンプスは 6 症例が寄せられた。

次に、水痘、ムンプスによる入院例の、直接の入院理由に付いて検討した (表 2)。小児科における水痘入院患児 32 名のうち重症のためが 7 名と最多であり、続いて新生児や幼弱乳児で重症化が予想されたため、摂食障害のためと続いた。その他、喉頭炎やロタウイルス胃腸炎などの併発症による入院がみられた。成人水痘は全て重症化のための入院であった。

ムンプスによる小児科入院 24 名のうち無菌性髄膜炎が 11 名で約半数を占めた。次に重症化のためのが 9 名、熱性けいれんによる入院が 2 例にみられた。一方小児科以外の入院のうち、3 名の成人が睾丸炎を併発していた。無菌性髄膜炎が 1 例みられた。10 歳の男児 1 名が難聴のため耳鼻科にて入院加療された。

D. 考察

今回、道北地区を除く、北海道のほぼ全域に存在する札幌医科大学小児科の関連病院にアンケート用紙を配布し、小児科における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院症例数について答えていただいた。また、水痘とムンプスの症例については、小児科以外の病棟における入院例についてもできる限り調査を依頼した。水痘による入院は、11 機

関から報告され、全 32 症例で全入院数 16,698 名中 0.19%に相当した。ムンプスによる入院は 8 機関から報告され、合計 24 名で全入院数の 0.14%であり、いずれも低い割合であった。肺炎球菌感染症については 7 施設から 87 例の報告があったが、化膿性髄膜炎は 3 例のみであった。これらの入院施設は道内の小児の全入院施設のほぼ 3 分の 1 に相当すると考えられ、小児科以外で入院加療を受けた例のあることも考慮すると、北海道全体におけるこれら疾患の入院数はこの数倍と概算できるかもしれない。つまり、水痘による入院は道内で年間 130 名前後、ムンプスによるものは 100 名前後、肺炎球菌による髄膜炎は、20 名前後と予測される。

この入院例数を多いとみるか、少ないとみるかは異論のあるところである。ちなみに、やはり単年度のアンケート調査を基に概算したところでは、RS ウイルス下気道炎による入院は北海道で 1 年間に約 1000 名であった¹⁾。一方、麻疹については、流行年ではあったが、2001 年に麻疹による入院が 1300 名前後あったと考えられた²⁾。これらに比べると、今回の結果は、決して多いとはいえないが、水痘やムンプスについては、外来を含めるとこの数倍から 10 倍の患者数があると推測される。また、数は少ないとは言え、肺炎球菌性髄膜炎は難治性や薬剤抵抗性例も存在し、非常に重要である。以上より、これら疾患のワクチン定期接種による予防は十分検討に値すると考えられる。成人の重症水痘による 18 例の入院や、3 成人男性の睾丸炎の存在も、ワクチンによりこれら疾患の集団防衛を図ることの重要性を示している。

E. 結論

北海道内における昨年 1 年間の小児、及び成人における水痘、ムンプス、肺炎球菌によ

る感染症による入院数をアンケート調査の結果から概算し、これら疾患の重要性について検討した。その結果、これら疾患に対するワクチン定期接種による予防は十分検討に値すると考えられた。この調査をもう1年続行し、エビデンスを積み重ねるとともに更に検討を加える。

参考文献

- 1) 浅沼秀臣、新飯田裕一、堤 裕幸。アンケート調査によるRSウイルス感染入院例の検討。日小児会誌 108:395-400, 2004
 - 2) 吉田雅喜、堤 裕幸、綿谷靖彦、富樫武弘。2001年の北海道の麻疹入院症例について。臨小児医 50:123-127, 2002
-

表1 北海道内24施設における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院（2004年）

病院名	小児科			総入院数	小児科以外	
	水痘	ムンプス	肺炎球菌		水痘	ムンプス
札幌医大病院				606	2	
NTT 東日本札幌		3		1,100		
国立西札幌病院		1		624		
札幌社会保険総合	1	6		1,066		
斗南病院	1			625	2	
道立小児センター				348		
小樽協会病院	2			806		
余市協会病院				134		
市立函館病院		4	1	776		5
町立松前病院				82	2	
道立江差病院	2			426		
八雲総合病院				390		
市立室蘭総合病院	3	3	17	1,063	2	2
苫小牧市立病院	3		7	1,258		
浦河赤十字病院	1		13	747	1	
岩見沢市立病院	4	3	3	1,006		2
町立南幌病院				23		
砂川市立病院				802		
滝川市立病院	8	1	1	844	2	1
旭川赤十字病院		3		869		1
留萌市立病院	6			1,039	2	
公立芽室病院				441		
市立釧路病院			45	1,120		
町立別海病院	1			503		
合計	32 (0.19%)	24 (0.14%)	87 (0.52%)	16,698	18	6

表 2 水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院の直接の理由

水痘：小児科 32 名		成人 18 名	
重症水痘	7	重症水痘	18
新生児、幼弱乳児	5		
摂食障害	4		
合併症、併発症：喉頭炎	3		
	ロタウイルス胃腸炎	3	
	肝機能障害	2	
	薬疹、蕁麻疹	2	
	無菌性髄膜炎	1	
	肺炎	1	
	熱性けいれん	1	
	インフルエンザ	1	
基礎疾患有り	2		
ムンプス：小児科 24 名		成人 5 名、小児 1 名	
無菌性髄膜炎	11	睾丸炎	3
重症	9	重症	1
熱性けいれん	2	無菌性髄膜炎	1
肺炎	1	難聴	1
感染症合併	1		(10 歳、耳鼻科)
肺炎球菌感染症：小児科 87 名			
化膿性髄膜炎	3		
他のほとんどは軽症の呼吸器感染症の患児の、咽頭、喀痰培養などで菌が検出され、原因菌というより、定着 (colonization) している菌と判断された。			

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な
予防接種に関する研究

成人における肺炎球菌性肺炎と肺炎球菌ワクチンの効果に関する研究

分担研究者 大石 和徳 長崎大学熱帯医学研究所、感染症予防治療分野助教授
研究協力者 吉嶺 裕之 長崎大学熱帯医学研究所、感染症予防治療分野
研究協力者 古本 朗嗣 長崎大学熱帯医学研究所、感染症予防治療分野

研究要旨 成人における市中肺炎由来の肺炎球菌の 36.8%は *pbp1a+2x+2b* ゲノタイプを示すペニシリン耐性菌であった。慢性呼吸器疾患患者において、肺炎球菌ワクチン接種後の血中血清型特異的 IgG 濃度は有意に増加した。肺炎球菌ワクチン接種後の血中血清型特異的 IgG 濃度は接種後 1 ヶ月後にピークになり、その後少なくとも 2 年間はベースライン値以上の濃度が維持された。

慢性呼吸器疾患患者において、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種後の 2 年間の経過観察により、感染に伴う急性増悪回数が減少することが示された。

A. 研究目的

肺炎球菌は成人における市中肺炎の主要な起炎菌である。侵襲性肺炎球菌に対する肺炎球菌莢膜ポリサッカライド(CPS)ワクチンの有用性はすでに確立されている。米国では、65 歳以上の高齢者の肺炎球菌ワクチン接種率は60%以上であるのに対して、本邦では未だ 2%に過ぎないのが現状である。

本年度の研究では、1) 成人の肺炎球菌性肺炎患者の起炎菌のβラクタム耐性、血清型分布を明らかにし、2) 肺炎球菌性肺炎の高リスク群である慢性呼吸器疾患患者における 23 価肺炎球菌 CPS ワクチン接種後の CPS 特異 IgG 濃度の推移、3) 慢性呼吸器疾患患者における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種による急性増悪に対する効果について

明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 2001 年～2003 年にかけて全国 20 の医療施設において成人の肺炎球菌性市中肺炎患者 114 例について検討した。また、これらの患者から分離された肺炎球菌 114 株について薬剤感受性検査、*pbp* 遺伝子検査、血清型について検討した。

2) 慢性呼吸器疾患患者 84 症例に対して 23 価 CPS ワクチンを接種し、1 ヶ月後、1 年後、2 年後の血清を採取し、-80℃で保存した。血清中の血清型特異的 IgG 濃度については本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の主要な血清型である 6B, 19F, 23F および 14 について第三世代 ELISA 法で測定した。

3) 慢性呼吸器疾患患者に対して 2001 年

にインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種 (A 群、n=94) とインフルエンザワクチン接種 (B 群、n=96) を実施した。インフルエンザワクチンは年 1 回の接種とした。両群における接種後 2 年間の急性増悪回数、感染による急性増悪回数、肺炎球菌感染エピソードについて検討した。

C. 研究結果

1) 肺炎菌性肺炎患者 114 例のうち菌血症は 2.6% に認められた。致命率は 4.4% (5/114) であった。患者の平均年齢は 67.4 歳で、その 40% に慢性呼吸器疾患が合併していた。89% が β ラクタム剤で治療された。ペニシリン非感受性菌の頻度は 57.9% であった。Pbp 遺伝子変異は *pbp1a+2x+2b* が 36.8%、*pbp 2 x* のみが 28.1% に認められた。血清型は 19F (29.1%)、23F (13.2%)、6B (12.3%)、3 (11.4%) の順に多かった。114 株の 23 価ワクチンによるカバー率は 82.5% であった。

2) 慢性呼吸器疾患 84 症例におけるワクチン接種前の血清型 6B, 14, 19F, 23F に対する血清中特異 IgG 相乗平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は 4.35, 6.47, 5.37, 3.07 であり、ワクチン接種 1 ヶ月後にはいずれの血清型についても IgG 抗体濃度は有意に増加した ($P < 0.01$)。接種前値に対する接種 1 ヶ月後の増加比は 6B と 19F で 1.47 と 1.38 と低値であるのに対し、血清型 14 と 23F は 2.33, 2.09 と高かった。また、増加比が 2 以上の高応答者の比率は 6B, 19F で 23.8%、

19% と低く、14, 23F では 45.2% と 44.0% と高かった。

2 年間の特異 IgG 濃度の推移は、いずれの血清型でも接種 1 ヶ月後が最も高く、6 ヶ月、1 年後、2 年後と緩やかに減衰した。

3) 慢性呼吸器疾患患者において、インフルエンザワクチン単独接種群に比較して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種群における急性増悪の回数が有意に減少した。さらに、感染による急性増悪も有意に減少した。副作用は一過性の発熱が両群に 1 例ずつ認められた。

D. 考察

成人における肺炎球菌性肺炎において、菌血症を伴う肺炎の頻度は低く、90% 以上が菌血症を伴わない肺炎であった。起炎菌の 90% 近くに *pbp* 遺伝子変異を認め、とりわけ *pbp1a+2x+2b* ゲノタイプが 36.8% と高率であった。各種 β ラクタム薬の肺炎球菌株に対する MIC 値からは、経口 β ラクタム系薬による治療は困難な域にあるものの、注射用 β ラクタム薬による治療は有効と推察された。一方、肺炎球菌性肺炎の高リスク群である慢性呼吸器疾患患者において 23 価 CPS ワクチン接種後の有意な特異 IgG 抗体の上昇が確認されたが、血清型によっては高応答者が低率であることが判明した。また、少なくともワクチン接種 2 年後までは、接種直後に増加した血清中血清型特異的 IgG 濃度はベースライン値以上に維持されることが明らかになった。

さらに、慢性呼吸器疾患患者において、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用により感染による急性増悪頻度が減少することが示された。併用接種によりインフルエンザ後の肺炎球菌感染による急性増悪の頻度の減少が推察される。

本邦においては、65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチンの接種率は2%と低く、今後の接種率の向上が期待される。また、インフルエンザが65歳以上の成人では二種定期接種の対象であることを考慮すれば、肺炎球菌ワクチンも65歳以上の成人に対して二種定期接種が実施されることが望まれる。

E. 結論

- 1) 成人における市中肺炎由来の肺炎球菌の36.8%が *pbp1a+2x+2b* ゲノタイプを示すペニシリン耐性菌であった。
- 2) 慢性呼吸器疾患患者において、肺炎球菌ワクチン接種後の血中血清型特異的 IgG 濃度は有意に増加する。肺炎球菌ワクチン接種後の血中血清型特異的 IgG 濃度は接種後1ヶ月後にピークになり、その後少なくとも2年間はベースライン値以上の濃度が維持された。
- 3) 慢性呼吸器疾患患者において、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種後の2年間の経過観察により、感染に伴う急性増悪回数が減少することが示された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Amano H, Morimoto K, Senba M,

Wang H, Ishida Y, Kumatori A, Yoshimine H, Oishi K, Mukaida N, Nagatake T. Essential contribution of monocyte chemoattractant protein-1/C-C chemokine ligand-2 to resolution and repair processes in acute bacterial pneumonia. 2004; J. Immunol 172:398-409.

2. Watanabe H, Hoshino K, Sugita R, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Nagatake T. Possible high rate of transmission of nontypeable *Haemophilus influenzae* including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains between children and their parents. J. Clin. Microbiol 2004; 42:362-365.

3. Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, RuhulAmin M, Hanif M, Arifeen SE, Oishi K, Santosham M, Nagatake T, Black RE. Invasive *Haemophilus influenzae* type b diseases in Bangladesh, with increased non-susceptibility to antibiotics-urgent need for Hib vaccine program. J. Pediatrics, 142:227-233, 2005

4. Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, Watanabe K, Nagatake T. Antibiotic sensitivity in relationship to penicillin-binding genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for pneumonia among

adults in Japan, 2002 to 2003. Fortieth Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 2004;410.

総説

1. 川上健司、大石和徳. I 高齢者感染症の特徴 7. 高齢者へのワクチン. 化学療法領域 増刊号 高齢者感染症のすべて, 医薬ジャーナル社, 2004年, 50-54.

2. 久富由紀、大石和徳. 肺炎球菌・インフルエンザワクチン. 市中肺炎の外來マネジメント. 医薬ジャーナル社, 2004年, 129-132.

2. 学会発表

1. 大石和徳: シンポジウム3. ワクチンをめぐる話題「肺炎球菌ワクチンの現状と課題」、第53回日本感染症学会東日本地方会、第51回日本化学療法学会東日本支部会合同学術集会(新潟) 2004年10月22日

2. 古本朗嗣, 山領 豪, 大石和徳, 永武毅, 川上健司, 真崎宏則: 第3世代ELISAを用いて慢性呼吸器疾患患者の肺炎球菌ワクチン接種前後での血清中肺炎球菌荚膜ポリサッカライド(CPS) IgGの検討. 第78回日本感染症学会総会, 東京, 2004年4月6-7日.

3. 池田秀樹, 小山 純, 大石和徳, 永武毅, 鬼塚正三郎: 肺炎球菌(type 3)の気道免疫における特異抗体(CPS抗体、PspA抗体)誘導と樹状細胞の動態について. 第24回気道分泌研究会 北海道, 2004年

5月29日.

4. 古本 朗嗣, 山領 豪, 渡辺 浩, 大石 和徳, 永武 毅: 慢性呼吸器疾患患者における肺炎球菌ワクチン(PV)接種前後の経時的血清型特異的荚膜ポリサッカライド(CPSIgG)濃度の推移の検討. 第74回日本感染症学会西日本地方会総会 島根, 2004年11月25-26日.

5. 古本 朗嗣, 大石 和徳, 永武 毅, 末安 禎子, 相澤 久道, 岩永 知秋: A-2-2 慢性呼吸器疾患患者の急性増悪に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果の検討. 第56回日本結核病学会九州地方会総会 第53回日本呼吸器学会九州地方会総会 福岡, 2004年11月11-12日.

H. 知的所有権の取得状況

なし