

200628033A

厚生労働科学研究研究費補助金  
新興・再興感染症研究事業

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な  
予防接種に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岡部 信彦

平成19（2007）年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究……………	1
岡部信彦	

### II. 分担研究報告

1. 細菌性髄膜炎の起因菌に関する疫学的研究……………	7
富樫武弘、堤 裕幸、坂田 宏、石黒信久、高橋俊司	
2. 水痘带状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究……………	9
浅野喜造、吉川哲史	
3. 肺炎球菌感染症、Hib感染症、および肺炎球菌ワクチン、Hibワクチンの基礎研究……………	11
生方公子	
4. ムンプス・水痘・肺炎球菌感染症の臨床像と今後の対策……………	20
庵原俊昭、中野貴司、神谷 齊、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子	
5. 小児期Hib感染症入院例に関する臨床的検討……………	24
庵原俊昭、中野貴司、坂田佳子、松下理恵、一見良司、神谷齊	
6. ムンプスウイルス、ムンプスウイルスワクチンの神経病原性評価に関する研究……………	29
田代真人、木所 稔、加藤 篤、永田典代、斉加志津子、村木優子	
7. 風しん流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究……………	34
平原史樹、寺田喜平、種村光代、川名 尚、藤原成悦、多屋馨子、駒瀬勝啓、加藤茂孝、久保 隆彦、及川 馨、金子政時、干場 勉、林 純、横田俊平、小島俊行、宮崎千明、奥田美加、水上尚典、上原茂樹、室月 淳、池田智明、末原則幸、中田高公、夫律子、吉村宣純	
8. 2006年の北海道、青森県25施設における水痘、带状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院例の検討……………	38
堤 裕幸	
9. 肺炎球菌感染症及び肺炎球菌ワクチンに関する研究……………	42
大石和徳	
10. 人口動態統計と感染症発生動向調査からみた日本脳炎患者・死亡者の発生の動向とワクチンの必要性に関する研究……………	47
宮崎千明	
11. 水痘ワクチン株の分子学的性状解析……………	51
森 康子、吉井洋紀	
12. 成人層から分離された百日咳菌の細菌学的解析……………	53
蒲地一成、韓 賢子、豊泉裕美、岡田賢司	
13. 2006年度第2期麻疹・風疹ワクチン接種に関する全国調査……………	58
多屋馨子、上野久美	
14. 金沢市保育所水痘・流行性耳下腺炎流行状況と小児科医へのワクチンに対するアンケート調査……………	62
越田理恵、多屋馨子、岡部信彦	
15. DPTワクチン1期初回の接種間隔とMRワクチン2期の接種状況に関する研究……………	69
近藤弘一、多屋馨子	
16. 麻疹発生DBの構築と運用状況の報告……………	73

大日康史、菅原民枝、多屋馨子、上野久美、安井良則、西藤なるお、砂川富正、岡部信彦	
17. 水痘ワクチンによる水痘の軽症化の有効性と医療経済学的検討	84
松岡伊津夫、松岡明子、鷹尾友紀子、組橋英明、大日康史、菅原民枝	
18. 日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランスー沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性髄膜炎強化サーベイランス	93
中島一敏、多屋馨子、佐藤弘、上野久美、譜久山民子、田盛広三、大野惇、只野昌之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	107

平成18年度厚生労働科学研究費補助金  
(新興再興感染症研究事業)

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究  
総括報告書

主任研究者 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター・センター長

研究要旨

本研究は、水痘-帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、Hib 感染症、麻疹、風疹、百日咳、日本脳炎等の予防接種によって予防が可能な疾患に関して、基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点などから研究を行ない、今後の感染症対策に必要なことについて検討し提案することを目的としている。これらの疾患は、世界的に見た場合、わが国はそのコントロールが他国に比して必ずしも適切に行なわれているとはいえない状況に鑑み、定期接種対象疾患については、今後の予防接種の実施について改善、定期接種に導入されていない感染症については、定期接種化の必要性などについても検討を行うものである。

本研究班の成果は、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献できることが期待される。

平成18(2006)年度は研究初年度であるが、主に以下のような成果が得られている。

水痘-帯状疱疹、ムンプス重症例の全国調査では、多数の水痘、ムンプス、帯状疱疹入院例、死亡例が明らかとなった。水痘は小児より成人の入院例が多く、ムンプスに関しては髄膜炎入院のみならず精巣炎による入院例が多いこと、ムンプス難聴により聾となった症例の存在も明らかとなった。医療経済学的にも、水痘の看病賃金は407億円相当であり、水痘ワクチン定期接種導入に係る費用の4倍以上必要であることを明らかにした。

おたふくかぜワクチンの有効率の検討では諸外国で使用されているワクチンの有効率と比較し遜色なく、星野、鳥居、宮原株三株の有効率に差がないことを示した。

WHOが提唱しわが国もそれを支持した麻疹elimination(排除)について、サーベイランスを強化し、麻疹全数把握ならび詳細な情報を迅速に関係者が共有することを目的に麻疹発生データベースを構築し、平成18年5月より運用を開始した。

平成15-16年の風疹の局地的流行に起因した先天性風疹症候群(CRS)児の発生は例年の発生数に比し著明に増加するに至ったが、平成18年度においては、同症の発生は認められなかった。しかしながら、本邦に於ける風疹の感受性者の状況、風疹ワクチンの実施状況などからはまだ決してCRSを抑制できる環境ではない。

日本脳炎患者数は年間10例未満と激減したが、最近5年間は若干増加する傾向にある。また発生は、地域差が顕著である。ワクチンの積極的勧奨の差し控えの影響が開始している可能性があり、差し控えが長びけば、年々発症リスクは上昇すると考えられた。

Hibおよび肺炎球菌感染症では、Hibの侵襲型感染症が多いことが明らかとなった。抗菌薬感受性の検討では、BLNAR( $\beta$ ラクタマーゼ非産生性アンピシリン耐性)が半数以上を占めた。重症感染症罹患後でも抗Hib抗体価上昇は良好ではなく、特に低年齢児が目立った。小児期Hib重症感染症対策として、わが国でも一刻も早いHibワクチンの導入が必要と考えられた。

肺炎球菌による化膿性髄膜炎の予後は不良であり、結合型肺炎球菌ワクチンの導入が必要と考えられた。成人の肺炎球菌感染症に関する検討では、慢性肺疾患患者の31%は肺炎球菌ワクチンに対する低応答者で、血清型によってその血清中特異IgG濃度の維持は大きく異なる事が明らかとなった。

平成18年6月から麻疹風疹ワクチンの2回接種および麻しん風しん混合生ワクチン(MRワクチン)の導入されたが、これによるMRワクチン第二期の接種率を緊急調査したところ、平成18年10月1日時点で30.0%と低く、自治体によっては10%未満であることから、早急な対応が必要であるとされた。

ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン(DPTワクチン)の接種間隔について接種を行っている臨床現場と行政による法的解釈の乖離が近年大きな問題となったため、それらの接種率に及ぼす影響を緊急に調査した。DPTを法的な解釈に則した3-8週間隔で接種されていない割合は1-2回目、2-3回目共に約35%と高率であり、厳密な法文の解釈が実情に即していない状況を指摘した。

基礎的な検討として、Okaワクチン株のゲノムDNAを BACにクローニングし、培養細胞に導入することにより感染性ウイルスを得た。Okaワクチン株の全ゲノムをクローニングしてその塩基配列と組換えウイルスの分子学的性状を解析することは、ウイルス弱毒化機構解明の一助となることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

本研究は、水痘-帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、Hib 感染症、麻疹、風疹、百日咳、日本脳炎等の予防接種によって予防が可能な疾患に関して、基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点などから研究を行ない、今後の感染症対策に必要なことについて検討し提案することを目的としている。これらの疾患は、世界的に見た場合、わが国はそのコントロールが他国に比して必ずしも適切に行なわれているとはいえない状況に鑑み、定期接種対象疾患については、今後の予防接種の実施について改善の余地がないか、定期接種に導入されていない感染症については、定期接種化の必要性の有無などについても検討を行うものである。

本研究班の成果は、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献できることが期待される。

#### B. 研究方法

水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、インフルエンザ菌b型(Hib)感染症、成人百日咳は公衆衛生上重要な疾患であり、その対策が必要とされているが、現状では予防接種による公衆衛生学的効果、重症化例を含めた国内発生の実態、定期接種化による費用対便益分析、ワクチン株の弱毒化メカニズム、動物モデルの確立を含めた病原性評価システムの構築が十分実施されていない。麻疹、風疹、日本脳炎に関しては、2005-2006年に予防接種制度の変更があったが、その影響が十分把握されていない。

本研究班はこれらの解明のため、臨床グループ 6名、疫学グループ 3名、基礎医学グループ 5名、計 14名(主任研究者 1 および分担研究者 13)、及びそれぞれの協力研究者により、予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関し、広範な研究を行っている。分担研究者及び研究協力者は、臨床現場、公衆衛生行政現場、医学部、研究機関等の分野から、幅広く構成されている。

主なテーマ別の目的、問題点の概要、研究の実施については以下のごとくである。

平成18年4月からMRワクチンが定期接種に導入され、同年6月から2回接種法が開始された。改正前後の麻疹風疹の動態把握は、制度変更の評価、両疾患の排除 elimination(麻疹は2012年-平成24年-目標)推進に繋がり、社会的成果も期待される場所である。改正当初でもある平成18年度には、変更の周知徹底と共に、2回接種の国内状況を把握し、本制度の円滑な運用に寄与するべく検討を行う。風疹に関しては、妊婦からの相談はこれまでの研究以降も継続しており、全国における風疹2次相談施設での対応症例の実態調査とその問題点の整理が求められるので検討している。

日本脳炎ワクチンは、現在接種率が激減しており、日本脳炎サーベイランスの強化が求められる。Vero細胞培養由来ワクチンは現在臨床試験中であり、平成19.20年度はおそらくは市場に出ないことが予想される。その影響についても、疫学的、ウイルス学的に検討を行う。

成人百日咳が国内外で議論されている。現行の百日咳ワクチンの免疫賦与期間は6年程度と見積もられているため、免疫が減衰した成人が百日咳菌を保菌し、乳幼児への感染源となっている可能性が指摘されている。米国では思春期、成人層での三種混合ワクチン(Tdap)の接種が定期接種に導入されたが、わが国では調査例がなく必要性は不明であることから、成人百日咳の実態を明らかにし、わが国の成人に対するワクチンの必要性を検討する。

なおジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン(DPTワクチン)の接種間隔について接種を行っている臨床現場と行政による法的解釈の乖離が近年大きな問題となったため、それらの接種率に及ぼす影響を、複数の保健行政現場の協力を得て、緊急に実態調査を行った。

水痘-帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、Hib感染症は、有効なワクチンが開発されているにもかかわらず、現在における国内での接種率は低く、結合型肺炎球菌ワクチン、Hibワクチンは現在

国内で市販されていない。その結果、死亡を含む多くの重症例が成人、小児共に報告され、医療経済学的にも定期接種導入の効果は高いことが明らかとなりつつある(Hibについては、これまでの研究、本研究などを踏まえて、平成18年度に薬事法の認可が得られた)。この調査を継続し、更に個々の症例に関して詳細に検討する。また、ワクチン株ごとの有効率や、接種後の自然罹患例の病態について検討する。基礎研究として、水痘ワクチンの弱毒化のメカニズムや神経親和性の低いムンプスワクチン候補株について検討を行う。Hibおよび肺炎球菌感染症の疫学や臨床像について検討し、Hibワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン市販前の細菌学的状況を把握する。

また近年、薬剤耐性菌が増加傾向にあり、乳幼児の化膿性髄膜炎や中耳炎の原因菌としてのみならず、敗血症や肺炎などを引き起こす場合がある。先進諸外国では、予防接種の普及により患者数が激減している中、国内患者数は極めて多く、対策は急務である。これらについては定期接種化の必要性、そのメリットなどに関して、基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討する。

研究方法は、対象とした疾患に関するわが国における発生動向を基本に詳細に検討し、さらにこれまで十分に検討されていなかった重症化例、成人例、集団生活を送る小児について分担研究者を中心にしたネットワークにより臨床報告を求め、要因について検討を行っている。報告された重症化例については、細菌学的ウイルス学的基礎研究ならびに臨床的疫学的研究により病態を明らかにし、また一方では医療経済学的に予防接種との費用対効果を検討している。

予防接種のあり方を含め、上記疾患の有効かつ安全な予防法の構築を目指すとともに、基礎研究としては、分子生物学的手法を用いたワクチンウイルス、新遺伝子型ウイルスの解析、ワクチンの安全性に関する検討を実施している。また疫学研究、臨床研究により重症化例の解析、予防接種副反応例の検討、定期予防接種への導入による疾病構造の変化を検討している。医療経済学的研究により、予防接種率の増加に伴う疾病構造の変化と費用対効果を明らかにしつつある。定期接種対象疾患においては、現在のシステムを評価し、任意接種対象疾患においては、定期接種化導入の必要性に関して検討を進めている。これらの検討を4つの研究方面から総合的に検討し、予防接種行政ならびに感染症対策に寄与することを目標とし、研究を行っている。

3年計画の一年目である平成18年度においては、次に述べるような結果が得られた。次年度以降は、これまでの研究成果を基に、更に詳細に検討をすすめ、先進諸外国が予防接種の導入により国内患者数を減少させている歴史の中で、国内における疾病構造を詳細に明らかにすることにより、上記疾患の国内対策の方法を検討する。予防接種の感染症対策にかかる役割を本研究からエビデンスをもって証明し、4つの分野から総合的に解析し、国の感染症対策、予防接種行政に反映することができる成果を目指し研究を進める。

倫理面への配慮：本研究では、個人が特定されるような情報は原則として含まないが、取り扱い情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしてもそれを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。なおアンケート調査については、その内容によっては国立感染症研究所に設置された医学研究倫理審査委員会でのクリアランスを得るようにする。研究に関する倫理委員会動物実験を実施する場合は、「動物の愛護及び管理に関する法律」「実験動物の使用及び保管等に関する基準」に基づき、各施設の動物実験指針に基づいた研究を実施する。

### C. 研究結果

平成18年度の研究結果については、詳細は分担報告者それぞれの報告にあるが、その概要は以下の通りである。

2005年1年間の水痘、ムンプス、帯状疱疹による重症化例の全国調査により、37.3%の回収率の時点で、水痘1276名(死亡3名)、ムンプス2069名、帯状疱疹8173名(死亡14名)、ムンプスワクチン副反応7名の入院例が国内発生していることが明らかとなり、北海道、青森の中核病院での全数調査では、全道の約1/3で数十例、青森の1病院で数例の入院例を確認できたことから、これら疾患の重症化の実態と国内発生抑制の重要性が確認できた。

水痘ワクチンによる軽症化効果によって、家族看護期間が短縮していることを明らかにした。

水痘ワクチン株は、mixed populationであるが、その中の単一クローン2個を得ることができた。

ワクチン歴無の自然ムンプス発症例では、急性期IgG抗体のレベルに関わらず、急性期のIgM抗体は2.5以上の高値であり、ワクチン後の二次性ワ

クチン不全例では、急性期IgM抗体の有無に関わらず、急性期IgG抗体は25.8以上の高値を示した。急性期のIgM抗体価およびIgG抗体価を測定することにより、ムンプスワクチン後の自然ムンプス罹患の診断が可能となった。

ムンプス流行時における、星野株接種後の自然ムンプス発症例からのウイルス分離率は、鳥居株接種例よりも有意に低率であり、耳下腺腫脹期間や発熱率などの臨床症状は軽症化した。接種を受けた株ごとに、ワクチン後の自然ムンプス罹患時の二次感染のリスクに差があることが窺われた。

リバースジェネティクス法の基礎となるミニレプリコンの複製、転写系を確立した。T7プロモーターの下流にムンプスウイルスに由来するリーダー配列とトレーラー配列と、その間にレポーターとなるルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだミニレプリコンを構築し、このプラスミドをそれぞれの株に由来するNP遺伝子、P遺伝子、L遺伝子を発現するヘルパープラスミドと共に、T7ファージRNAポリメラーゼを構成的に発現する細胞にトランスフェクトしたところ、強いレポーター活性が検出された。これによって組換えムンプスウイルスを作製する上での条件の最適化が可能になる。また、ムンプスウイルスの転写、複製に関わる遺伝子の機能を調べることができる。

哺乳ラット感染モデル系でムンプスウイルス中枢神経病原性評価方法を、従来法より判断容易なED<sub>50</sub>法で行った。病原性の異なるY125株Y168株を接種用量を変えて脳内接種し、脳室拡張の有無のみで判定し、50%の個体に脳室拡張を引き起こすウイルス感染価としてED<sub>50</sub>を算出したところ、それぞれ10<sup>5.1</sup>TCID<sub>50</sub>、10<sup>9.25</sup>TCID<sub>50</sub>と10万倍程度の大きな差を示した。従来法では病原性を1用量における水頭症の程度(脳全体の断面積に占める脳室の面積)で評価しているが、標本の作製方法等によるばらつきが大きく再現性や、結果の評価がむずかしいという問題点を持っている。

WHOの推奨する肺炎球菌ワクチン接種前後の血清中特異抗体測定とオプソニン活性の測定を可能にするとともに、慢性肺疾患患者における肺炎球菌ワクチンの応答者と低応答者の存在を明らかにし、応答者における再接種の必要性を明らかにした。慢性肺疾患患者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により、その急性増悪が肺炎球菌ワクチン接種後1年間は有意に減少することを明らかにした。

高齢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効果に関する800名規模のコホート研究を実施し、肺炎発症、医療経済的効果の

成績を蓄積しつつあり、成人のHIV感染者において肺炎球菌コンジュゲートワクチンが血清免疫学的に有効であることを明らかにした。

過去10年間の細菌性髄膜炎32例中、Hibによる細菌性髄膜炎は20例(62.5%)であり、4例に重度の後遺症を認めた。Hibの半数以上はBLNARと耐性菌が増加してきていること、侵襲型Hib感染に罹患しても、有効な抗体反応が認められなかったことから、現在のHib対策は、抗生剤による治療ではなく、結合型Hibワクチンによる予防が大切であることを示した。

人口動態統計原因別死亡統計から、戦後日脳による死亡者数の推移には3-4回の不連続減少が見られた。1947~1968年は特に10歳代を頂点とする流行パターン。1963~1969年の間に劇的な変化が見られ、小児患者の減少に反して、中高年の患者数や割合が増加、1970年代以降、中高年の疾病に変化した。最近の日脳患者動向を1982年から経年的にみると、二桁台の患者発生数であったが、1992年以降1桁台の発生に減少。1982-91年までの10年間(1期)をベースにして、その後15年間、1992-2001年(2期)、2002-06年(3期)の患者減少を見ると、地域差が見られる。中国・四国地域の減少が他の地域に比べて緩やか3期は2期に比較して若干増加に転じている可能性があるので注意が必要。患者の年齢層も、2期・3期は1期に比べて小児の減少がより明らかである。

成人から分離された百日咳臨床分離株は乳幼児分離株とほぼ同一の遺伝的背景を持つことが判明し、成人の百日咳は現行ワクチン株による免疫防御により制御可能と考察された。

平成18年5月に麻疹発生DBを構築、12月20日までに78例が登録された。麻疹発生DBを通じて情報共有、対応につなげられた症例があった。自治体として活用されている自治体もあった。

MRワクチン第二期の接種率は平成18年10月1日時点で30.0%と低く、自治体によっては10%未満であった。

DPTワクチンを3-8週間隔で接種していない割合は1-2回目、2-3回目共に約35%と高率であることが判明した。

ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン(DPTワクチン)の接種間隔について接種を行っている臨床現場と行政による法的解釈の乖離が近年大きな問題となったため、それらの接種率に及ぼす影響を緊急に調査したところ、DPTを法的な解釈に則した3-8週間隔で接種されていない割合は1-2回目、2-3回目共に約35%と高率であった。

日本脳炎患者数は年間10例未満と激減したが、最近5年間は若干増加する傾向にある。また発生は、地域差が顕著である。ワクチンの積極的勧奨の差し控えの影響がはじまっている可能性があり、差し控えが長びけば、年々発症リスクは上昇すると考えられた。

平成15-16年の風疹の局地的流行に起因した先天性風疹症候群(CRS)児の発生は例年の発生数に比し著明に増加するに至ったが、平成18年度においては、同症の発生は認められなかった。しかしながら、本邦に於ける風疹の感受性者の状況、風疹ワクチンの実施状況などからはまだ決してCRSを抑制できる環境ではない。また平成16年9月に作成したCRS予防に関する緊急提言が現在一般医家でも実施されているが、その対応には苦慮する症例もあり、とくにIgM風疹抗体陽性例に多いことが判明した。今後CRSのさらなる抑制のためには、まだ解決すべき課題が残されており、今後なお一層の検証とともに実効性のある健康政策が採られるよう検討を重ねる必要性が示された。

BCGに関し、制度改正による予防接種率の変化の有無について、累積調査を行ったが、接種現場及び公衆衛生行政現場の熱心な取り組み及び保護者等の理解からと思われるが、生後3-6ヶ月での接種率は高く維持されるようになっていた。

#### E. 考察・結論

- (1) 水痘・帯状疱疹・ムンプス重症化例全国調査により国内の実態が明らかとなり、水痘は天然痘に症状が似ていることから、水痘の国内発生を可能な限り抑制しておくことはバイオテロ対策としても有用である。全数把握可能な地域においては入院実数を調べることで、定期予防接種化による費用対効果、地域間の違いにつき考察できる。
- (2) 水痘ワクチン Oka 株は、世界で唯一の水痘生ワクチン株であり、そのワクチン株の性状および弱毒化のメカニズムを解明することは、今後の新規ワクチン開発に貢献する。
- (3) 水痘ワクチン導入前後の国民の抗体保有率調査は、ワクチン導入による疫学変化の検討と感受性者対策が可能となる。
- (4) ムンプス以外に急性耳下腺腫脹を来す疾患は多く、ムンプスワクチン後の自然ムンプスの病態について検討するために、診断方法を確立し、病態を明らかにすることは、ワクチン有効性を検討するうえで意義がある。ムンプスワクチンによる自然ムンプス軽症化もワクチン効果であ

ることを明らかにすることにより、本邦ムンプスワクチンの高い有効性が示される。

- (5) ムンプスウイルスの病原遺伝子を特定することはムンプスの病原性発現の機構解明につながり、新規ワクチンや治療薬の開発が期待できる。またそれらの情報はシードロットシステム管理などのムンプスワクチンの品質管理に直接役立つ。
- (6) ムンプスの神経病原性を評価する動物モデルの確立、人での病原性を適切に反映できる動物モデルの確立は既存のワクチンの品質管理に必須であり、更には新規ワクチンや治療薬の開発にも有用なツールとなる。
- (7) 高齢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との併用効果(肺炎発症予防効果、医療経済的効果)を明らかにすることは、高齢者の健康対策推進に重要であり、肺炎球菌ワクチンの定期接種(二類疾病)の導入につき検討できる。
- (8) 小児 Hib 感染後の発症率、病態を明らかにすることは、結合型 Hib ワクチンの普及、定期接種化を進める上で有意義である。
- (9) 国内成人層における百日咳感染の実態を解明することにより、わが国の百日咳ワクチン接種プログラムの再評価が可能となる。成人層から分離された百日咳菌の細菌学的な特性を明らかにし、成人層における百日咳菌の保菌率を調査することにより、成人用百日咳ワクチン導入の是非について科学的な考察が可能となる。
- (10) 麻疹発生を迅速に把握、情報共有、対応につなげる麻疹発生 DB(全数報告システム)を開発し、関係者間情報共有と、迅速麻疹対策が可能となり、詳細な流行状況の把握が可能となる。
- (11) 麻疹風疹ワクチン 2 回接種制度導入初年度の接種率調査により、制度変更による影響と接種率の実態が明らかとなる。
- (12) DPT ワクチン接種間隔の実態調査により、変更となった接種制度(3-8 週間間隔以外の接種は任意接種)への影響が明らかとなり、この方法による接種率の減少が危惧される結果が明らかとなり、今後の制度変更を検討する上で意義がある。
- (13) 全国風疹 2 次相談窓口の運用により、国内妊婦風疹罹患の実態が明らかとなり、風疹・先天性風疹症候群対策に寄与できる。
- (14) 日本脳炎ワクチン積極的勧奨差し控えから 2 シーズンが過ぎ、3 歳日脳患者が発生したこと



から、今後の日脳対策が改めて検討される重要な時期にある。過去の患者発生動向と死亡統計を分析し、患者数激減に果たしたワクチンの効果を明らかにし、ワクチン以外の減少要因について考察、今後の日本脳炎患者の発生を予測し、患者発生率と日本脳炎ワクチンの副反応の発生率と比較することにより、日本脳炎ワクチン接種の意義と効果を明らかにすることで、日本脳炎施策に寄与できる。

- (15) 原因不明無菌性髄膜炎を含めた日本脳炎ウイルス感染症のサーベイランス強化は、国内日本脳炎対策に寄与できる
- (16) BCG に関し、生後 3-6 ヶ月での接種率は高く維持されるようになっていた。

#### F.健康危険情報

- (1) 水痘・带状疱疹・ムンプス重症化例全国調査により国内の実態が明らかとなり、死亡を含む重症例の存在も明らかとなった。WHOからは日本におけるムンプス、水痘の発生状況は他のいわゆる先進諸国に比して著しく多いことも指摘されているところであり、早急な解決策の検討が必要である。また水痘は天然痘に症状が似ていることから、水痘の国内発生を可能な限り抑制しておくことはバイオテロ対策としても有用である。
- (2) 日本脳炎患者数は年間10例未満と激減したが、最近5年間は若干増加する傾向にある。また発生は、地域差が顕著である。2年間の積極的勧奨中止で1例の幼児例が熊本県で発生したが、従前であれば予防接種を行い、発症を防ぎ得た可能性がある。このまま未接種、未感染症が蓄積されていけば、かつての前ワクチン時代のように小児に日本脳炎が増加してくる危険性が年々高まってくる。(本報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)
- (3) MRワクチン第二期の接種率を緊急調査したところ、平成18年10月1日時点で30.0%と低く、自治体によっては10%未満であることから、早急な対応が必要である。(本報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)
- (4) DPTを法的な解釈に則した3-8週間隔で接種されていない割合は1-2回目、2-3回目共に約35%と高率であり、厳密な解釈が実情に即しておらず、接種実施方法について改善を行わないと、DPTワクチンの接種率の低下が危惧される。(本報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)。

(5) Hibの侵襲型感染症が多いことが明らかとなった。抗菌薬感受性の検討では、BLNAR( $\beta$ ラクタマーゼ非産生性アンピシリン耐性)が半数以上を占めた。小児期Hib重症感染症対策として、わが国でも一刻も早いHibワクチンの導入が必要と考えられる。(平成18年度、Hibワクチンの薬事法上の認可がおこなわれた)

#### G. 研究発表

(各分担研究者については、それぞれの報告書に記載)

1. 岡部信彦:ジフテリア. 今日の治療指針 2006 P.136. 総編集・山口 徹、北原光夫、福井次夫. 医学書院 2006.1.
2. 岡部信彦:海外渡航時、留学時の予防接種スケジュール. 予防接種マニュアル 改訂版 P.47-55. 編著・加藤達夫. 新興医学出版 2006.2.
3. 岡部信彦. ジフテリア. 小児感染症マニュアル編・日本小児感染症学会.P.31-35 東京医学社 2006.11
4. 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、平山宗宏:結核予防法改正前の全国BCG ワクチン累積接種率 日本小児科学会雑誌 11(1):14-16, 2006.
5. 加藤昌弘、川戸美由紀、世古留美、橋本修二、岡部信彦:予防接種の接種月齢、接種順と接種完了率. 日本公衆衛生雑誌 53(2):105-111, 2006.
6. Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, Tanaka-Taya K and Okabe N.: Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: A nationwide survey of antibodies against nonstructural 1 protein. Vaccine 24:3054-3056, 2006.
7. 菅原民枝、大日康史、及川 馨、羽田紀幸、菊池 清、加藤文英、山口清次、岡部信彦:水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑誌 80(3):212-219, 2006.
8. 大日康史、杉浦弘明、菅原民枝、谷口清州、岡部信彦:症状における症候群サーベイランスのための基礎的研究. 感染症学雑誌 80(4):366-376, 2006.
9. 横田俊平、多屋馨子、岡部信彦:ACIPについて -わが国の予防接種プラン策定に新しいシステムの導入を- 日本小児科学会雑誌 110(6):756-761, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）分担研究報告書  
予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

細菌性髄膜炎の起因菌に関する疫学的研究

分担研究者： 富樫武弘 札幌市立大学看護学部 客員教授

研究協力者： 堤 裕幸（札幌医科大学小児科）、坂田 宏（旭川厚生病院小児科）、  
石黒信久（北大病院感染管理室）、高橋俊司（市立札幌病院検査部）

研究要旨

平成19年1月1日から20年12月31日の2年間北海道で発症する乳幼児の細菌性髄膜炎患者から得られる起因菌の薬剤耐性、血清型の調査研究を開始した。インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン、結合型肺炎球菌7価ワクチンのわが国への導入効果検討の基礎的データとなることが期待される。

A. 研究目的

乳幼児に対するインフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン、結合型肺炎球菌7価ワクチンの本邦での実用化を前にして、乳幼児に発症する細菌性髄膜炎の起因菌のワクチン導入前の疫学調査を行うことを目的とする。

B. 研究方法

北海道内に小児科医が常駐し入院病棟を有する病院90カ所の小児科責任者に対し、平成19年1月1日から20年12月31日までに、16歳未満の小児に発症する細菌性髄膜炎の起因菌の提供を求めた。細菌性髄膜炎の発症が確認された場合に起因菌の保存を依頼し、3カ所の施設のいずれかに連絡を求めた。連絡を受けた施設は可及的速やかに送付容器と送付バックを病院宛送付する。病院から送付を受けた検体は一定期間保存し、一定数以上に達した後に細菌同定、血清型同定、薬剤耐性、必要に応じて細菌の遺伝子検索を行う（北里大学、生方公子教授）。

（倫理面への配慮）

細菌検体は一連番号を付し患者名を伏せて扱い、倫理委員会審査を要する施設には書類による審査を依頼した。

C. 研究結果

北海道内90箇所の病院小児科のうち常勤医が少ないために、細菌性髄膜炎患者を他病院に転送するなど細菌採取不可能と返答した施設27以外の合計63施設から協力するとの返事があった。発症報告の一報がある毎にその施設に検体送付容器と返信バックの送付を開始した。

D. 考察

検体送付に協力を申し出た施設は全道一円に分布し、細菌性髄膜炎の起因菌のほぼ全数を把握できるものと考えられる。1994-1995年の後方視的全国調査により推定すると、北海道で少なくとも一年間に25-30例の細菌性髄膜炎患者が発症するものと考えられる。

ワクチン登場以前において最多の頻度を

占めるインフルエンザ菌b型(H i b)髄膜炎はワクチンの登場によって100分の1以下に減少したとの欧米先進国の実績がある。平成19年1月26日に製造輸入承認されたH i bワクチンの市場への登場が待たれる。また広範な接種がH i b健康キャリアーの減少効果をもたらすことから、ワクチンの定期接種化が望まれる。

2005-2006年に行われた6歳未満の化膿性中耳炎の起因菌(219株)の31.7%が肺炎球菌で占められ、このうち7価ワクチン血清型カバー率は62.7%であった。中耳炎よりも乳幼児にとって重症となり予後不良の肺炎球菌性髄膜炎は起因菌の第2位を占めている。この血清型と薬剤耐性を明らかにすることによって、結合型肺炎球菌ワクチン導入の必要性を議論する際に有力な情報を提供するものと思われる。

#### E. 結論

北海道の乳幼児に発症する細菌性髄膜炎の起因菌の疫学調査を開始した。この成果はH i bワクチン、結合型肺炎球菌7価ワクチン導入の是非を議論する重要な研究成果となるものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

①神谷 斎、加藤達夫、富樫武弘、他：小児急性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査。感染症学雑誌81(1):59-66, 2007

②富樫武弘：今後使用される可能性のあるワクチン。2. H i bワクチン。予防接種のすべて2006、143-147, 2006(加藤達夫監修、日本小児医事出版社、東京、2006年9月)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

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** 水痘ワクチンの定期接種化を目指し、これまで小児科、内科を対象とした水痘、ムンプス関連の入院症例についてのアンケート調査を行ってきた。今年度はこれまでの研究成果を踏まえ、平成16年1月1日～17年12月31日までの二年間に愛知県下の内科、小児科、皮膚科、泌尿器科、耳鼻科へ水痘帯状疱疹ウイルスあるいはムンプスウイルス感染により入院した症例について後方視的に調査した。その結果、水痘ウイルス再活性化に伴う帯状疱疹による入院例が極めて多いことが明らかとなった。また、耳鼻科、泌尿器科などにおいてもそれぞれ各科に特徴的な合併症により入院例が少なからず存在することが明らかとなった。

**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。また、ムンプスワクチンも未だ定期接種化されておらず、年長児や成人例での重症例の存在が懸念されている。なるべく早く、他の先進国並みに有効なワクチンを定期接種化することにより、わが国の小児ならびに成人をvaccine preventable diseaseから守ることが我々に求められている重大なテーマである。これまでの研究で、成人の入院患者が比較的多いことや大学病院や規模の大きな基幹病院では、免疫不全患者の水痘罹患例があることが明らかになった。本研究では、水痘に加え帯状疱疹やRamsay Hunt症候群を対象に加えると共に、ムンプス感染でも難聴や睾丸炎の合併例を把握するために、小児科、内科に加え皮膚科、泌尿器科、耳鼻科、産婦人科も対象としてアンケート調査を行なった。

**B. 研究方法**

対象は愛知県内の内科（284施設）、小児科（157施設）、皮膚科（168施設）、泌尿器科（113施設）、耳鼻科（100施設）、産婦人科（92施設）を標榜している入院設備のある病院で、方法はアンケート用紙を郵送することによる後方視的研究である。観察期間は平成16年1月1日から17年12月31日の二年間。調査項目は、はじめに水痘、帯状疱疹、ムンプスあ

るいはそれらのワクチン接種による副反応で入院した症例の有無ならびに症例数について尋ねた。さらに入院症例があった場合には症例調査票の記入を求め、その中には患者の年齢、性別、入院理由、転帰を記入してもらうこととした。

**C. 研究結果**

アンケートについては内科284施設中105施設（37.0%）、小児科157施設中76施設（48.4%）、皮膚科168施設中69施設（41.1%）、耳鼻科100施設中48施設（48.0%）、泌尿器科113施設中51施設（45.1%）、産婦人科92施設中46施設（50.0%）から結果が返送されてきた。

水痘に伴う入院症例は94例あり、入院患者数が最も多いのは皮膚科の53例（57%）で、次いで小児科が37例（39%）、内科と産婦人科が各2例（2%）ずつを占めた。皮膚科に入院した水痘患者の平均年齢は30.5歳と若かった。帯状疱疹の入院症例は水痘よりもはるかに多く520例に達した。この場合も皮膚科からの報告が最も多く418例（80%）、次いで内科が51例（10%）、泌尿器科が12例（2%）、小児科が8例（2%）だった。また耳鼻科からはRamsay Hunt症候群の入院例が31例（6%）報告された。尚、皮膚科からの報告例の中に1例脳炎による死亡例があり、内科からの報告例の中にも2例の死亡例があった。また、泌尿器科からの12例の報告中4例は腎移植後の患者であった。

一方、ムンプスに伴う入院症例は144例あり、小児科が126例（88%）と最多で、次いで泌尿器科が9例（6%）、耳鼻科が7例（5%）、内科が2例（1%）だった。泌尿器科からの報告例は

全例精巣炎、耳鼻科からの報告は全例難聴だった。小児科の入院症例126例の内訳は、やはり無菌性髄膜炎が最多で76例（60%）を占め、ムンプスのみが28例（23%）、熱性痙攣が7例（6%）、肺炎が4例（3%）、精巣炎と難聴が各1例ずつあった。

#### D. 考察

対象科を皮膚科、泌尿器科、耳鼻科、産婦人科にまで拡大し、また带状疱疹を対象疾患に加えたことにより水痘带状疱疹ウイルス、ムンプスウイルス感染に伴う入院症例の新たな傾向が明らかになった。アシクロビルの導入により小児の水痘症例はほとんどが軽症のため、入院例についてはむしろ成人例のほうが多かった。さらに、水痘ウイルス再活性化による带状疱疹の入院症例数をはるかに多く、ワクチン導入のための医療経済学的評価をする際に重大な影響を与える可能性が示唆された。また、症例数はそれほど多くないものの、腎移植後の带状疱疹例が4例報告されたことから、今後免疫抑制剤服用中の患者における重症水痘、带状疱疹患者の割合を把握することは重要と考えられる。

ムンプスに伴う入院例はやはり小児例が最多で、無菌性髄膜炎が最も多い入院理由であった。一方成人例では、精巣炎の報告が多く今後より詳細な調査が必要と考えられる。

#### E. 結論

研究対象ならびに対象疾患を拡大することにより、水痘ウイルス、ムンプスウイルス感染に伴う入院症例がかなり多く、且つ広範な診療科におよんでいることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 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。

#### I. 共同研究者

吉川哲史（藤田保健衛生大学医学部小児科）

## 厚生労働省科学研究(新興・再興感染症研究事業)

### 分担研究報告書

肺炎球菌感染症, Hib感染症, および肺炎球菌ワクチン, Hib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)

研究要旨 市中において発症する肺炎球菌, あるいはインフルエンザ菌による重症感染症例について, 分離された菌の耐性遺伝子からみた分子疫学, 薬剤感受性の動向, ワクチンの基礎となる莢膜タイプについて解析を行った。2000年から2006年8月までに収集された化膿性髄膜炎由来株は1404株であったが, 60%をHibが占め, 次いで肺炎球菌の31%であった。この2菌種で全体の90%を占めていた。両菌種ともその約半数が治療用注射薬に対する感受性が低下した耐性菌であった。このことは, 後遺症残存例を減らすためにも, また医療コストの観点からもワクチンの導入が必要であると結論された。

#### A. 研究目的

市中において発症する細菌性化膿性髄膜炎(髄膜炎), あるいは敗血症などの重篤な疾患は, 抗菌薬の発達した現代においても, 後遺症残存率や致命率の高い疾患である。

これら髄膜炎の主要な起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌において, 治療薬であるβ-ラクタム系薬に耐性を示す菌が急速に増加し, 治療上問題となっている。これらの菌による重症感染症を防ぐためには, 予防としてのワクチン接種が望まれるが, ワクチン導入時におけるそのカバー率を予測しておくことは, 医療経済の観点からも必要である。

本年度は, 「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」を通じて全国規模で収集された菌株を対象とし, ワクチンカバー率の基礎的データとなる肺炎球菌の莢膜血清型, Hibインフルエンザ菌についての疫学解析を行なうことを目的とした。

#### B. 研究方法

被験菌株は, 自主参加型の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」によって収

集されている化膿性髄膜炎由来の菌株である。研究班への参加医療機関(細菌検査室)は285施設である。肺炎球菌の莢膜血清型別はSerum Institute(デンマーク)より購入した型別用抗血清を用いて行った。

インフルエンザ菌の莢膜型はPCRにより遺伝子レベルで解析した。また, 両菌種のβ-ラクタム系薬耐性化に関わる遺伝子検索も, 私どもが構築したキットによって行なった。

#### (倫理面への配慮)

菌株収集に際しては, 各症例を担当した医師に対し, 患者家族に対し分離された菌株の精査を他施設で実施すること, その成績を自施設検査室の成績と照らし合わせて治療上の参考にする旨のインフォームドコンセントを文書にて実施していただくことを条件とした。当該文書のコピーを菌株と一緒に送付していただいた。

なお, 菌株を受領する際, 症例の個人情報に配慮し, イニシャルのみとした。

### C. 研究結果

図-1には、2000年から2006年8月までに収集された化膿性髄膜炎由来、1404株の菌種の内訳を示す。インフルエンザ菌が60%(n=843)を占め、次いで肺炎球菌が31%(n=437)であり、全体の90%を占めた。特に、2006年に送付を受けた菌ではインフルエンザ菌が多かった。その他には、成人の肺炎球菌例が増加していることが注目された。

#### 1. 肺炎球菌

図-2は、肺炎球菌性化膿性髄膜炎例 (n=404)の年齢分布と菌株のPBP遺伝子変異との関係を示す。以前より、私どもはβ-ラクタム系薬耐性に関わる遺伝子解析を行い、それに基づく感性/耐性の識別を行ってきた。たとえば、軽度耐性を示すPISPを遺伝子変異による耐性で表わすと、gPISP(*pbp2x*)あるいはgPISP(*pbp1a+ pbp2x*)と記される。遺伝子変異のみられない株はgPSSP、そして*pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*の3遺伝子の変異した株がgPRSPとなる。

小児では6ヶ月未満の発症例がかなり認められ、また、発症例の68%が1歳以下であった。成人例では60代にピークを認めるが、30~40代といった比較的若い年齢層での発症もみられることが特徴であった。この背景には、生活習慣病を有する成人例の相対的人口増加と、ニューキノロン系薬やマクロライド系薬の使用量の増加が考えられる。

分離菌における感性/耐性の内訳であるが、gPSSPの分離は極めて少なく、分離菌の大半はgPISP、あるいはgPRSPであったが、小児と成人を比較すると、小児でgPRSPが有意に多く、成人でむしろgPISP (*pbp2x*)やgPSSPが多いという結果であった。この違いは、後述する分離菌の莢膜タイプと関連していた。

一方、化膿性髄膜炎のような重篤な感染症例では、「いかにして後遺症を残すこと

なく救命し得るか」につぎるが、菌株を解析した症例について、主治医に事後アンケートをお願いし、それらを解析した。その成績は図-4に示すが、小児では死亡6.3%、退院時に聴力障害、運動機能障害、水頭症など明らかな後遺症の認められた症例が19%、計25%となっていた。つまり、4人に1人が後遺症を残しているという結果であった。

一方、成人例では、死亡率が20.3%、後遺症残存率は30.4%と、実に半数が重篤な後遺症を残していた。

分離された肺炎球菌の莢膜タイプは図-5に示した。成績は小児と成人由来株とに分け、さらに両者の比較のために、小児で分離頻度の高いタイプから並べてある。併せてPBP遺伝子変異からみた耐性化状況も示した。小児では6B, 23F, 6A, 19F, 14の5タイプで全体の75%を占めていたが、gPRSPの99%はこれらのタイプであった。7価コンジュゲート・ワクチン(7PCV)は、丸を付した6タイプと18型が含まれたものであるが、そのカバー率は72%と算出された。ただし、それではカバーしきれない6A, 23A, 3型がみられ、それらのタイプが今後どのように変化していくのか注目しておきたい。

一方、成人由来株の莢膜タイプは、小児とは明らかに異なっていた。最も多いのは23Fで、次いで22, 3, 10, 12型など、小児株ではほとんどみられないタイプが多かった。成人の感性菌による発症例で、予後不良例が多い傾向にあったが、それらの症例からの菌は、7PCVに入っていないこれらのタイプであった。ちなみに、既に市販されている23価ポリサッカライド・ワクチン(23PPV)の成人由来株のカバー率は83%であった。

## 2. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌による化膿性髄膜炎例(n=942)の年齢分布は図-6に示す。発症年齢は年々低年齢化しており、1歳未満の症例が圧倒的に多いことが示された。全体の66%は1歳以下であった。これらの起炎菌は4例を除き、すべて莢膜bを保持するHibであった。これらの分離菌中に占める耐性菌の割合は、年齢に関係なく認められた。

図-7には、1999年から2006年までの化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌における耐性化の動向を示す。インフルエンザ菌のβ-ラクタム系薬耐性化には菌分裂時の隔壁形成に関わる細胞壁合成酵素3(PBP3)が関与しているが、この遺伝子解析より明らかな耐性(β-ラクタマーゼ非産生ABPC耐性菌:BLNAR)、軽度耐性菌(Low-BLNAR)、β-ラクタマーゼ産生菌(BLPA R)、そして変異を有しない感性菌(BLNAS)に識別される。

経年的耐性化動向をみると、gBLNARは急速に増加し、2006年には45%に達していた。それと反比例する形でgPLPARとgBLNASは激減していた。

一方、予後に関する成績は図-8に示す。この成績は主治医に対してアンケートを実施、自主的に回答いただいたものである。死亡と退院時点で明らかな後遺症が認められた例は、計19%であった。その主なものは、運動機能障害、硬膜下膿瘍、脳萎縮などであった。

なお、発症と菌側因子についての統計解析では、①原因菌がBLNARであること、②1歳未

満であること、③入院時にDICやsepsisが認められたこと、が後遺症の残存と関連していた。

## D. 考察

肺炎球菌、インフルエンザ菌において、治療上問題となる耐性菌、すなわちPRSPやBLNARが急速に増加し、極めて重篤な後遺症を残している例が多いことは、患者や家族はもとより、対社会的な負担も多大である。特に、発症例の多くが1歳未満であることを考えると、後遺症としての聴力障害はここで述べた以上に存在すると思われ、学童期に達するまで追跡調査を実施しないと、正確なデータは得られないと思われた。

これらの発症予防は国家レベルで考える必要があり、欧米においてはHibのみならず、肺炎球菌の7PCVの接種も既に開始されている。本邦においてもHibが認可されたが、免疫学的に未熟な保育園児の増加、あるいはHib抗体価が4歳位に達しないと重症感染症予防レベルにならないことが明らかにされているので、予防という観点からは生後出来る限り早い時期からのこれらワクチンの定期接種導入が望ましいと考えられた。

## E. 結論

市中で発症する最も重篤な疾患である化膿性髄膜炎の起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌において、耐性菌が急速に増加していること、後遺症を残す例が多いことを明らかにした。このことから、予防としてのHibワ



クチン、肺炎球菌の7PCVの接種が医療行政上望ましいと結論された。

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

- Hasegawa K., Kobayashi R., Nakayama E., Takada E., Ono A., Chiba N., Morozumi M., Iwata S., Sunakawa K., and K. Ubukata: High prevalence of type b  $\beta$ -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 57: 1077-1082, 2006
- Sanbongi Y., T. Suzuki, Y. Osaki, N. Senju, T. Ida, and K. Ubukata: Molecular evolution of  $\beta$ -lactam-resistant *Haemophilus influenzae*: Nine-year surveillance of penicillin-binding protein 3 mutations in Japanese isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50:2487-2492, 2006
- Matsubara, K., T. Fukuyama, K. Ubukata, Meng Chen, H. Nigami, H. Harigaya, H. Nozaki, T. Tanaka: Recurrence of occult pneumococcal bacteremia by an identical strain in an apparently healthy child. *Journal of Infection*, 54:87-90, 2006
- 江里口義明, 金澤勝則, 上田豊, 吉田博明, 生方 公子, 砂川 慶介: マウスを用いたBLNAR化膿

性髄膜炎モデルに対するメロペネムの治療効果, *臨床と微生物*, 2006

- 坂田宏, 生方 公子, 千葉菜穂子: 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型と耐性遺伝子の検討。 *感染症学雑誌*, 80:91-96, 2006

### 2) 学会発表

- 生方 公子: 始まったレンサ球菌の逆襲。第55回日本感染症学会東日本地方会教育セミナー, 2006年10月
- 中山 栄一, 千葉 菜穂子, 長谷川 恵子, 諸角 美由紀, 小林 玲子, 飯塚 雄俊, 田島剛, 生方 公子: 小児肺炎例に対するPCR法による細菌ならびにウイルスの同時検索。 *日本感染症学会総会* 2006. 4月
- 岡田隆文, 松原啓太, 北西史直, 岩田敏, 生方 公子, 小林 玲子, 諸角美由紀, 千葉 菜穂子, 長谷川恵子, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 大石智洋, 砂川 慶介: respiratory syncytial virus (RSV) と human metapneumovirus (hMPV) に関する臨床的検討。 *日本感染症学会総会* 2006. 4月
- 生方 公子: 小児急性気道感染症に関わる主要病原微生物の迅速検出法。 *イブニングシンポジウム(急性中耳炎から肺炎まで)* 日本小児科学会(金沢), 2006. 4月
- 生方 公子: 市中感染症における抗菌薬耐性。 *シンポジウム2耐性菌の進化, その耐性機構。* 第54回日本化学療法学会総会(京都), 2006. 5月

- 千葉 菜穂子, 小林 玲子, 諸角 美由紀, 長谷川 恵子, 中山 栄一, 岩田 敏, 生方 公子: real-time PCR法による肺炎球菌の薬剤耐性遺伝子検査検索. 第54回日本化学療法学会総会(京都), 2006. 5月
- 諸角 美由紀, 長谷川 恵子, 小林 玲子, 千葉 菜穂子, 中山 栄一, 生方 公子: サイクリングプローブを用いるreal-timePCR法による呼吸器感染症原因菌の網羅的検索。第54回日本化学療法学会総会(京都), 2006. 5月
- K. Ubukata: Molecular detection to predict antimicrobial resistance of respiratory tract infection pathogens. (Symposium, Antimicrobial susceptibility testing 2006), 46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006. 9月
- R. Kobayashi, K. Sunaoshi, K. Hasegawa, N. Chiba, M. Morozumi, H. Abrahashi, and K. Ubukata: Susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* to oral antimicrobial agents and identification of genes conferring them virulence. 46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 9月
- 長谷川恵子, 諸角 美由紀, 小林 玲子, 千葉 菜穂子, 岩田 敏, 生方 公子: Real-time PCR法による小児下気道感染症に対するウイルスの網羅的検索: 一般講演 日本感染症学会東日本支部総会 (東京), 2006. 10月
- 生方 公子: 教育セミナー「治療に難渋する急性中耳炎を考える」 日本感染症学会東日本支部総会 (東京), 2006. 10月

図-1. 化膿性髄膜炎由来株の内訳(n = 1,404)

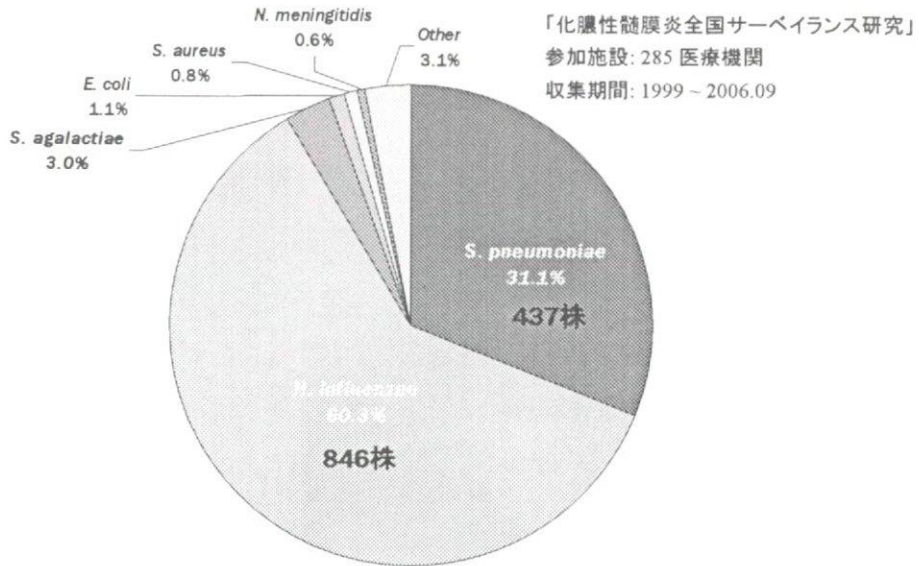


図-2. 肺炎球菌性化膿性髄膜炎: 発症年齢とPBP遺伝子変異(n=404)

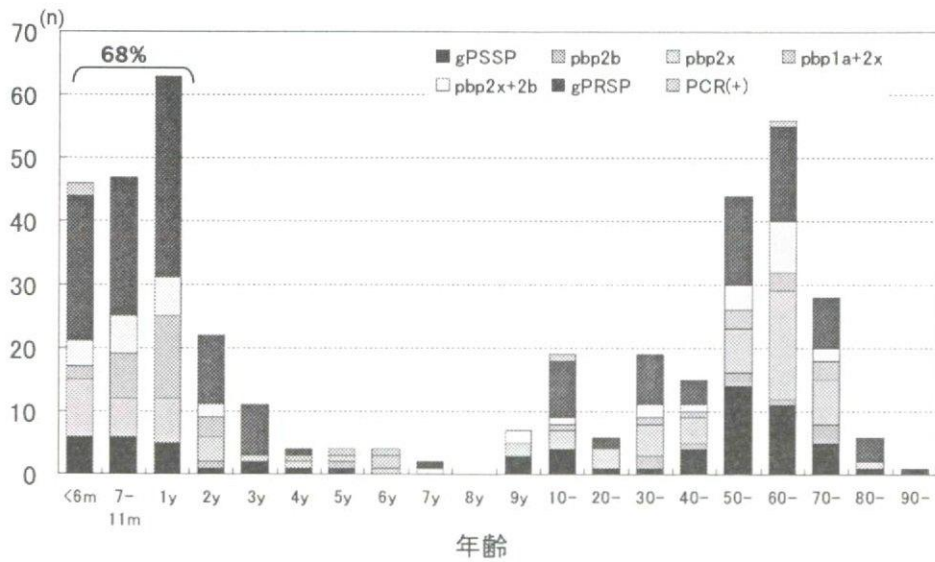


図-3. 肺炎球菌：発症年齢とPBP遺伝子変異 (n=404)

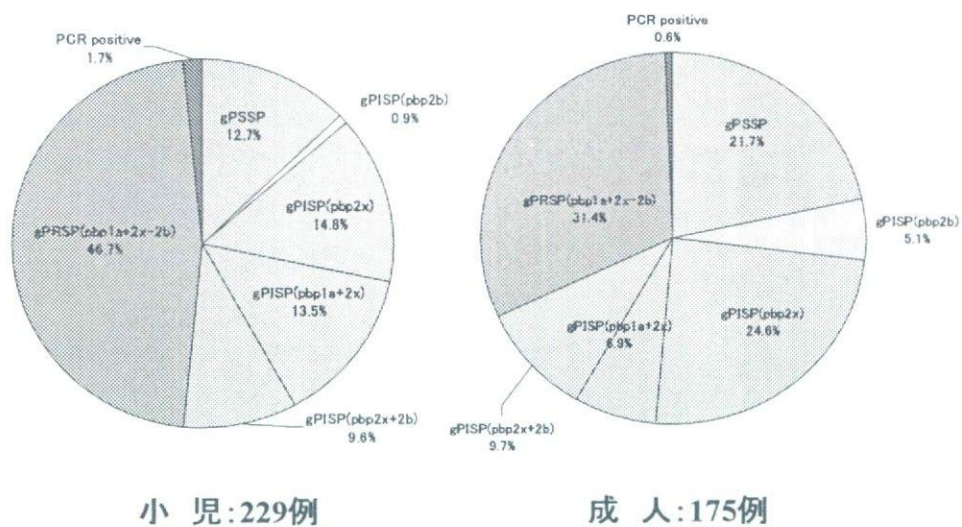


図-4. 肺炎球菌性髄膜炎例における後遺症の有無：事後アンケート

