

本来であれば、「これから接種を受けよう/受けさせようと思った」と答えた人たちが、そのあと本当に接種を受けたのかどうかや、「すでに受けた/受けさせた」と答えた人たちにおいて、1回の接種であるのか、2回の接種が済んでいるのか等の評価を実施することが望ましいと考えるが、一方向の情報提供であるポータルサイトの特集ページに展開したアンケート調査では限界があることが予想される。さらに、インターネットを介したアンケート調査においては、通常の質問票式の調査よりも、回答の質やデータの代表性に関する評価は困難であると考えられ、啓発活動としての効果に関しては、その他のStudy Designで評価することが望ましいと考える。

インターネットを介した情報提供は、現代社会において欠かせないものであり、その中で、ポータルサイトを使用した情報提供・誘導は、専門的な分野にしなければ到達が難しいと考えられるホームページに対しても、一般市民からのアクセスを容易にする、また、それら市民の誘導を図る、という観点から大きな可能性を秘めていると考えられる。これらを有効に活用できる可能性がある時には、積極的に検討すべき情報提供ツールの一つかもしれない。楽天InfoseekにおけるInfoseekニュースでは、今後も公共機関との連携は前向きに検討していく旨の見解をいただいている。公共機関において、有効活用できると考えられる際には、検討可能な方法の一つとしてとらえておくことができると考える。

5. 成人の百日咳感染対策の研究では、2007 - 08年より学園内、成人百日咳の流行が認められ2009年にはこうした成人百日咳の症例から伝播したものと考えられる乳幼児期の百日咳の増加が認められている。欧米諸国と比較すると百日咳成分を含んだワクチンの接種回数が1-2回少ないことから流行に対処するためには百日咳の成分を含んだワクチンの追加接種が必要となる。既に外国では認可され使用されているTdapを開発するには時間がかかるため現在使用されているDTaPをDT接種時期の11-12歳時に追加接種することで対応できるかどうかを検討した。我が国で使用されているDTaPにはPT, FHA成分を主体とするB-type (阪大微研、化血研)とその他の抗原も含んでいるT-type (武田、北里、デンカ生研)があり各社その含有成分に差が認められる(参考資料6-1)。DTaPの百日咳コンポーネントは製造工程、ワクチンの組成は各社で異なっているため各社のワクチンを用いて臨床試験を行った。我が国で使用されているDTaPの0.5ml中にはPT (4.3-18.8 ug)、FHA (18.8-40.2 ug)、破傷風トキソイド(1.5-3.5 Lf)、ジフテリアトキソイド (13.5 Lf)が含まれている。DTワク

チンには破傷風トキソイド(0.5-1.0 Lf)、ジフテリアトキソイド(4 Lf)が含まれている。この抗原量はDTaP 0.2mlに相当する。この量だと PT(1.7-7.5 ug)、FHA(7.5-16 ug)となる。外国で開発され10歳代~成人に接種が推奨されているTdapはPT (2.5-8ug)、FHA(5-8ug)、破傷風トキソイド(5 Lf)、ジフテリアトキソイド(2-2.5Lf)が含まれている。現在DTワクチン接種は副反応の問題もなく安全に接種されておりこの抗原量にあわせたDTaP 0.2mlの接種量は外国で使用されているTdapの百日咳の成分よりFHAが若干多めとなるが、破傷風の成分が低くなる。DTaPの接種量を0.2mlと0.5mlの2群設定しDT 0.1ml 接種群との比較試験を行い安全性と免疫原性を検討した。

発熱を含めた全身反応は各群で差は認めなかった。局所反応に関してDTaP 0.2ml, DTaP 0.5ml 接種群における局所反応の出現率をDT 0.1ml 接種後の出現率とのリスク比と95%信頼区域を検討するとDTaP 0.2ml接種群では腫脹がDT 0.1ml接種群より頻度が1.31倍高くなる以外は同等と考えられた。DTaP 0.5ml接種群がすべての項目においてDT 0.1mlより高い出現頻度で特に疼痛、熱感では1.62倍、1.59倍と高くなる。DTaP 0.2ml群とDTaP 0.5ml接種群を比較しても疼痛、熱感で0.5ml 接種群で出現頻度高くなる。

免疫原性に関して破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、百日咳PT、FHAに対する抗体反応の検討では、接種後の百日咳抗体価はDTaP 0.2ml接種群と0.5ml接種群で有意差は認めなかった。ジフテリアトキソイド抗体もDT 0.1ml接種群と比較しても有意差を認めなかった。破傷風トキソイド抗体ではDTaP 0.5ml接種群では0.2ml接種群より高い抗体レスポンスを示したもののDTaP 0.2 ml接種群ではDT 0.1ml接種群との差は認めなかった。免疫原性の結果から百日咳抗体とジフテリア抗毒素に関してはDTaP 0.2 ml接種と0.5ml接種で差がなく破傷風ではDTaP0.2mlがDT 0.1 ml接種と同等であることが明らかとなった。

ワクチンメーカーごとで百日咳成分に差が認められることから各社毎の抗体反応を確認することが必要であるがメーカー毎の接種例数は19-29例と少なく参考データとなるがDTap 0.2 ml接種後の抗体価を比較した。破傷風抗毒素は北里が高い傾向にあるが有意差は認めなかった。百日咳抗体に関してはPT含有量の少ない武田社製の接種後抗体価が微研、化血、北里より低値を示したが感染防御レベルを超えており問題はないと考えられる。抗FHA抗体のレベルはワクチンに含まれる抗原量との相関はなかった。凝集素価は凝集素抗原を含んでいないタイプのワクチンでも陽転化していることが明らかとなった。

6. 廣田らは2年間に渡ってタミフルによる異常行動・異常言動について解析を行った。その結果はオセタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、優位な正の関連を認めるには至らなかったという結論であった。詳細については約束により廣田班として報告書が作成されているのでそれを参照されたい。

7. そのほか神谷、岡部が担当して全国のワクチン研究者から日頃の成果の報告を受けた。予防接種行政に役立つ貴重な結果が盛りだくさんである。詳細は各年度の報告書に記載されているので参照していただきたい。なお、このグループの研究は平成21年度からは予防接種リサーチセンターの医師研修会の一貫として継続されることが決まり、すでに21年2月に移行第1回が盛大に開催された。今後リサーチセンターで継続されることになり大変喜ばしい。

#### E. 結論

1. Hibと肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起原菌として頻度が高い。細菌性髄膜炎はその代表的な疾患であり、現在国内においては毎年Hibによる髄膜炎が400数十例、肺炎球菌による髄膜炎が150例程度発症していると推計される。さらには、抗菌薬投与前の血液培養の確実な採取など病因診断に心がければ、髄膜炎以外に毎年、Hibでは300例近く、肺炎球菌では1000例以上の子どもたちが、侵襲性感染症の脅威に曝されている。

抗菌薬治療をはじめ医学が進歩した今日においても、これら侵襲性細菌感染症の予後は予断を許さない。また、それまで元気に日常生活を送っていた小児が突然発症し、重篤な経過をたどる疾患である。さらに、低温乾燥の気候となり発熱を主症状とするウイルス性呼吸器感染症が流行する冬季や、子どもたち同士の接触の機会が増す春先には、特に罹患のリスクが高まる疾患である。これら疾患に対しては、日頃からの予防に心がけること、すなわちワクチンを浸透させることが何よりも大切である。

また、最終年度の時点におけるHibワクチンの接種本数（推定）と1歳未満人口から計算すると、各地域のHibワクチンカバー率は2010年1月時点で5～10%という結果であった。今後、ワクチンの普及に努めるとともに、接種率の上昇に伴う疫学状況の変化について、継続して検討することが重要と考える。

平成19年6月～平成22年1月に9県の小児侵襲性感染症由来H. influenzae菌株の性状を調べた結果、血清型は殆どすべてb型であり、生物型は1型が優勢であった。現在標準的に使用されているセフトキシムとメロペネムに対してほとんどの株

が感性カテゴリー内にはとどまるものの、MIC値が高く、耐性のブレイクポイントに接近あるいはそれを越える菌株が少なくなかった。

2. 平成20年12月にHibワクチンの任意接種が開始されたが、ワクチンの接種率がまだ低い状況にあることから、現時点ではHibワクチン導入による病原体における影響を検討/評価するのは難しく、今後も調査と研究の継続が不可欠と考えられる。PCV7のカバー率はこのワクチンの有効性を期待させるものであるが、海外で見られている高い有効性を日本でも得るためには、早期の定期接種化が強く望まれる。また、今後とも継続的なPRGBSの監視が必要である。

3. 今回のPPV再接種のアンケート調査結果から、調査対象者の大半は再接種の必要性を認識しており、その一部は患者側の要望に応じて再接種を実施している実態が明らかになり、再接種が禁忌であることが本ワクチン接種率向上の障壁となっていることも示唆された。また、初回接種から5年以上経過した慢性肺疾患患者を対象としたPPV再接種の臨床研究において、PPV再接種は安全であった。また、PPVの再接種により主要な血清型に対する特異IgG抗体濃度の有意な増加を認め、その免疫原性も確認された。また、PPVの臨床効果においてNKT細胞が何らかの役割を担っている可能性が推察された。

HPVについてはこれまで我が国で行われたHPVサーベイランスの信頼性は、必ずしも高くない。核酸増幅を含む手技でHPVゲノムDNAを検出し、型判定を行うには、使用する器具や装置、試薬をバリデーションし、標準作業手順書が完備した専用の診断ラボが必要である。従来は、大学産婦人科の医局で小規模になされた調査によるもので、手技も一定していない。HPVワクチン導入のインパクトや次世代HPVワクチンの必要性を評価するためには、厳密なHPVサーベイランスが必要である。

4. 作成した教育啓発用DVD “はしかから身を守るために” は、2008年3月の配布開始から2010年1月末までに、1,900団体に3,398枚配布した。その内、2008年3月11日～12月31日に、本DVDを送付した合計1,679団体に対して、本DVDの使用状況、得られた効果等について調査した結果、1,012/1,679団体(60.3%)から回答が得られた。複製枚数は、合計1,228枚(中央値2枚(1～320枚))であり、配布枚数は、合計1,035枚(複製されたうちの84.3%)、中央値2枚(0～270枚)であった。内容のわかりやすさについては、「非常に理解しやすかった」・「理解しやすかった」で98.6%を占めた。視聴対象は「学校の職員」が最も多く、「保護者」、「行政関係者」、「医療従事者」が続いた。使用場所は、「研修会」が最も多く、「授業」、「医療機関の外來・

待合室等」、「保護者会」が続いた。有用であったかどうかの質問に対しては、「非常に有用であった」・「有用であった」で88.6%を占めた。このような教育啓発ツールは今後も有用であるかの質問に対しては、「非常に有用である」・「有用である」で96.7%を占めた。2012年の国内麻疹排除に向けて、有効活用されることが期待される。

5. DT接種時期の11-12歳を対象にDT 0.1ml、DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml接種群の安全性と免疫原性を検討し、DTaP 0.2ml接種はDT 0.1mlと同等の局所反応の出現頻度であるが、DTaP 0.5ml接種は局所反応の出現頻度が高く特に疼痛、熱感の出現頻度が高い。免疫原性に関して百日咳PT、FHA抗体の陽性率、平均抗体価にはDTaP 0.2ml、0.5ml接種群で差はなくジフテリアトキソイド抗体の陽性率と平均抗体価はDT 0.1ml接種群との差は認めなかったが、破傷風トキソイド抗体に関してはDTaP 0.5ml接種群では0.2ml接種群より高い抗体価を示したもののDTaP 0.2ml接種群はDT 0.1ml接種群との間では有意差は認めなかった。各メーカー毎のDTaP 0.2ml接種後の抗体反応は含有成分を反映しているがいずれも感染防御レベル以上であり問題はないと考えられた。接種時期のDT 0.1ml接種をDTaP 0.2ml接種に変更することで同等の安全性と百日咳に対して有効な免疫原性と共に過剰免疫とはならないことから百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

6. インフルエンザ患者へのタミフル投与と異常行動に関する件は、広田研究分担者報告の報告書を参照していただきたい。

7. 全国研究者からの報告については、予防接種リサーチセンターへ発展的に移行し、本研究班としての仕事は終了した。

## F. 健康危険情報

今回の研究段階では新しく見出された該当するものはない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 神谷 齊:乳幼児の髄膜炎・肺血症の原因となるHib (インフルエンザb型菌) ワクチンの許可について 月間母子保健 573:10, 2007.
- 2) 神谷 齊、加藤達夫、富樫武弘、岩田 敏、黒崎知道、馬場駿吉、増田佐和子、佐藤成樹、吉村 理、藤井正人、嶋田耿子、八木克憲、矢野寿一、杉田麟也、藤巻 豊、小松信行、丹後俊郎:小児急性化膿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.
- 3) 神谷 齊:予防接種率向上の努力 小児感染免疫 19(2):145-146, 2007.
- 4) 神谷 齊:予防接種の歴史 小児内科 39:(10):1448-1452, 2007.

- 5) 神谷 齊:Hibワクチンの導入と今後の普及にむけて ワクチンインフォメーション 2(12), 2007.
- 6) Sato, K. et al.:Human Papillomavirus Type 16 P670 Promoter is Negatively Regulated by CCAAT Displacement Protein. Virus Genes 35:473-481, 2007.
- 7) 廣田良夫:インフルエンザの予防と対策 医学と薬学 57(1):33-40, 2007.
- 8) Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.; Essential tools for accessing in influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies:a Japanese perspective. Vaccine 26:6455-8, 2008.
- 9) Hirota Y.: Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study. Vaccine 26:6473-6, 2008.
- 10) 伊予田邦昭、栗屋豊、松石豊次郎、永井利三郎、田辺卓也、栗原まな、山本克哉、前川喜平:てんかん接種基準案による前方視的アンケート調査(最終報告) -難治なけいれん発作をもつ小児に関する他施設共同調査- 脳と発達 39:456-458, 2007.
- 11) 栗屋 豊:基礎疾患をもつ患児に対する予防接種:神経疾患と予防接種 小児感染免疫 19 :420-426, 2007.
- 12) Nakayama T, Onoda K.:Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004 Vaccine 25:570-576, 2007.
- 13) Rahman M, Matthijnsens J, Yang X, Delbeke T, Arijs I, Taniguchi K, Iturriza-Gomara M, Iftekharruddin N, Azim T, Van Ranst M.:Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. J Virol. 81:2382-2390, 2007.
- 14) 高杉尚志、寺内芳彦、矢野哲也、采元純、細川卓利、前田明彦、藤枝幹也、白石泰資、脇口宏:Haemophilus influenzae type bによる化膿性心外膜炎の2例. 日児誌 111:1172-6, 2007.
- 15) 中野貴司:MRワクチンの現状と課題 感染・炎症・免疫 37(2):148-157, 2007.
- 16) 中野貴司:ポリオワクチン 小児科臨床 60(9):1787-1794, 2007.
- 17) 中野貴司:Hib ワクチンの使い方 小児科 48(11):1733-1738, 2007.
- 18) 中野貴司:インフルエンザワクチンの効果 小児科診療 70(12):2207-2212, 2007.
- 19) Nakano T:The Present Situation of Prophylactic Vaccination in Japan for Travel Abroad Travel Medicine and Infectious Disease 6:342-348, 2008.
- 20) 神谷 齊:臨床の立場からみたワクチンの重要性 ファルマシア vol.44(7):654-659, 2008.
- 21) 神谷 元、神谷 齊:米国のワクチン行政に学ぶ 日本臨床 66(10):1858-1864, 2008.
- 22) 神谷 齊、岩田 敏、石和田 稔彦、山中 昇、杉田麟:小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果 小児科臨床 vol61(11):2233(123)-2241(131), 2008.
- 23) 石和田稔彦、岩田敏、坂田宏、坂野貴堯、佐藤吉壮、中野貴司、西順一郎、春田恒和、星野直、神谷 齊:肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担分析 小児科臨床 vol61(11):2194(84)-2204(94), 2008.
- 24) Murakami, K., Inoue, Y., Hmwe, S. S., Omata, K., Hongo, T., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aiza

- ki, H., Matsuura, T., Shoji, I., Miyamura, T., and Suzuki, T.: Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J. Virol. Meth.* 148:174-181, 2008.
- 25) Bingjun, T., Yoshida, H., Yan, W., Lin, L., Tsuji, T., Shimizu, H., and Miyamura, T.: Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J. Med. Virol* 80:670-679, 2008.
- 26) Wang, C. Y., Miyazaki, N., Yamashita, T., Higashiura, A., Nakagawa, A., Li, T. C., Takeda, N., Li, X., Hjalmarsson, E., Friberg, C., Liu, D. M., Sung, Y. J., Tsukihara, T., Matsuura, Y., Miyamura, T., and Cheng, R. H.: Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of recombinant hepatitis E virus-like particle. *Acta Crystallogr F* 64:318-322, 2008.
- 27) Shirato, H., Ogawa, S., Ito, H., Sato, T., Kameyama, A., Narimatsu, H., Xiaofan, Z., Miyamura, T., Wakita, T., Ishii, K., and Takeda, N.: Noroviruses distinguish between type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding. *J. Virol* 82:10756-10767, 2008.
- 28) 岡部信彦: わが国における予防接種対策—最近の麻疹流行の問題点と対策の変化—*感染・炎症・免疫* 38(2):172-174, 2008.
- 29) Okabe N.: Combined MR vaccine introduced in Japan. *Jap Med Assoc J* 51(3):191-196, 2008.
- 30) 岡部信彦、山本久美、佐藤弘、島田智恵、安井良則、山下和予、松井珠乃、砂川富正、中島一敏、木村博一、多田有希、谷口清州、多屋馨子: 予防接種法および感染症法改正後の麻疹およびその対策の状況 *小児科臨床* 61(11):2149-2156, 2008.
- 31) Sunagawa T, SAhimada T, Ueno-Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka-Taya K, Tada Y, Yasui Y, Matsui T, Taniguchi K, Kobayashi J and Okabe N.: Progress toward measles elimination—Japan, 1999-2008. *MMWR* 57(38):1049-1052, 2008.
- 32) Hirota Y and Kaji M.: History of influenza vaccination programs in Japan *Vaccine* 26:6451-6454, 2008.
- 33) Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.: Essential tools for accessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: A Japanese perspective *Vaccine* 26:6455-6458, 2008.
- 34) Hirota Y.: Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study *Vaccine* 26:6473-6476, 2008.
- 35) Fukushima W, Hayashi Y, Mizuno Y, Suzuki K, Kase T, Ohfuji S, Fujieda M, Maeda A, and Hirota Y.: Selection bias in evaluating of influenza vaccine effectiveness: A lesson from an observational study of elderly nursing home residents *Vaccine* 26:6466-6469, 2008.
- 36) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Fukushima W, Ohfuji S, Kaji M, and Hirota Y.: Influenza vaccine effectiveness and confounding factors among young children *Vaccine* 26:6482-6485, 2008.
- 37) Shinjoh M, Miyairi I, Hoshino K, Takahashi T, Nakayama T.: Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation *Vaccine* 26:6859-6863, 2008.
- 38) Chen M, et al.: Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. *Vaccine* 26:4962-4968, 2008.
- 39) 大石和徳: 医学と医療の最前線 肺炎球菌ワクチン—5年後の再接種の是非— *内科学会雑誌* 97:836-841, 2008.
- 40) Komoto S, Kugita M, Sasaki J, Taniguchi K: Generation of recombinant rotavirus with an antigenic mosaic of cross-reactive neutralization epitopes on VP4. *J Virol* 82:6753-6757, 2008.
- 41) Yi-Pei Lin, Su-Yuan Chang, Chuan-Liang Kao, Koki Taniguchi, Li-Ming Huang, Fu-Tian Chiang, and Chun-Nan Lee: Determination of rotavirus VP6 genogroup by reverse transcription-polymerase chain reaction *J Clin Microbiol* 46:3330-3337, 2008.
- 42) K Sugata, K Taniguchi, A Yui, F Miyake, S Suga, Y Asano, M Ohashi, K Suzuki, N Nishimura, T Ozaki, T Yoshikawa: Analysis of rotavirus anti-genemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastro-enteritis. *Pediatrics* 122:392-397, 2008.
- 43) 中野貴司: インフルエンザワクチンの有用性 *臨床検査* 52(1):53-56, 2008.
- 44) 中野貴司: ポリオワクチン チャイルドヘルス 11(3):161-163, 2008.
- 45) 中野貴司: 予防接種で子どもを守る—EPIから新しいワクチンまで 小児感染免疫 20(2):219-226, 2008.
- 46) 中野貴司: 海外渡航者のための予防接種 *臨床と研究* 85(9):1220-1225, 2008.
- 47) 中野貴司: 高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性 *老年医学* 46(11):1355-1357, 2008.
- 48) 中野貴司: インフルエンザワクチンの有効性の正しい評価 *臨床と研究* 85(12):1741-1744, 2008.
- 49) 中野貴司: 医療環境とワクチン予防可能疾患 感染対策ICTジャーナル 4(1):15-20, 2009.
- 50) 中野貴司: Hibワクチンの現状 *臨床と微生物* 36(1):45-49, 2009.
- 51) 高杉尚志, 寺内芳彦, 矢野哲也, 細川卓利, 前田明彦, 藤枝幹也, 白石泰資, 脇口宏: Haemophilus influenzae type bによる化膿性心外膜炎. *小児内科* 40:271-274, 2008.
- 52) 坂田佳子, 中野貴司, 一見良司, 松下理恵, 庵原俊昭, 神谷 齊: インフルエンザ菌b型感染症の過去10年間における入院例の検討 *日本小児科学会雑誌* NO. 113(1):58-63, 2009.
- 53) 神谷 齊: 最近話題のワクチン前編「小児細菌性髄膜炎を防ぐ ヘモフィルスインフルエンザ(Hib)ワクチン」 *メディカル朝日* NO. 38(5):19-21, 2009.
- 54) 神谷 齊: 予防接種後健康被害救済制度 *母子保健情報* 第59号:17-21, 2009.
- 55) 神谷 齊, 岩田 敏, 石和田稔彦, 山中 昇: 小児肺炎球菌感染症による疾病負担とワクチンの費用対効果 *小児感染免疫* NO21(2):142-148, 2009.
- 56) 神谷 齊, 奥谷まり絵: 10~15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸癌予防ワクチンCervarixTM(H

- PV-16/18AS04アジュバントワクチン) の免疫原性と安全性の評価 小児科臨床別刷 Vol. 62(11) :2451-2460, 2009.
- 57) Oma K, et al.: Intranasal immunization with a mixture of PspA and a toll-like receptor agonist induces specific antibodies and enhances bacterial clearance in the airways of mice. *Vaccine* 27:3181-3188, 2009.
- 58) 大石和徳、他.: 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. *日本呼吸器学会雑誌*48(1) :5-9, 2010.
- 59) 大石和徳: 23価肺炎球菌ワクチン. *内科*. 104(5) :872-875, 2009.
- 60) 川上健司、他.: 肺炎球菌ワクチン-再接種の副反応と有用性-. *Medical Practice*. 26(7) :1161-1164, 2009.
- 61) 川上和義: ワクチンによる肺炎予防とその免疫学的機序 *内科学会雑誌* 98:291-297, 2009.
- 62) 川上和義: 肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防効果とその持続期間、そして再接種問題について *感染制御* 5:539-542, 2009.
- 63) Kondo K, et al.: Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirions. *Virology* 394:259-265, 2009.
- 64) Sato H. et al.: Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA. *BBRC* 387:525-530, 2009.
- 65) Nakamura A, Sakano T, Nakayama T, Shimoda H, Okada Y, Hanayama R, Nomoto K, Suto T, Kinoshita Y, Furue T, Ono H, Ohta T.: Neonatal pertussis presenting as acute bronchiolitis: direct detection of the *Bordetella pertussis* genome using loop-mediated isothermal amplification. *Euro J Pediatr* 168:347-349, 2009.
- 66) Sakata M, Komase K, Nakayama T.: Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine* 27:234-242, 2009.
- 67) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T.: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. *J Med Virol* 81:1094-1101, 2009.
- 68) Y. Pongsuwanna, R. Guntapong, R., Tacharoenmuang, M. Prapanpoj, and M. Kameoka, K. Taniguchi: A long-term survey on the distribution of the human rotavirus G type in Thailand. *J Med Virol* 82:157-163, 2010.
- 69) 中野貴司: 感染管理に必要な予防接種について *薬局* 60(6) :2620-2623, 2009.
- 70) 中野貴司: ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン *臨床とウイルス* 37(3) :190-196, 2009.
- 71) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン *日本医師会雑誌* 138(4) :709-711, 2009.
- 72) 中野貴司: 新しい日本脳炎ワクチン - 細胞培養ワクチン *小児科臨床*62(10) :2177-2183, 2009.
- 73) 中野貴司: 細菌感染症をワクチンで制御する - 肺炎球菌とインフルエンザ菌について *小児感染免疫* 21(3) :245-251, 2009.
- 74) 中野貴司: 国際化に対応するための予防接種外来 *外来小児科*12(3) :343-350, 2009.
- 75) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン *小児科診療*72(12) :2297-2301, 2009.
- 76) 神谷齊、中野貴司: 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査 *病原微生物検出情報 (IASR)* 31(4) :95-96, 2010.
- 77) Hajime Kamiya, Takashi Nakano, Masakazu Inoue, Hitoshi Kamiya, Thura T. Abd, Manish Patel, Walter A. Orenstein, Umesh D. Parashar: A Retrospective Evaluation of Hospitalizations for Acute Gastroenteritis at 2 Sentinel Hospitals in Central Japan to Estimate the Health Burden of Rotavirus *Journal of Infectious Diseases* 200: S140-6, 2009.
- 78) 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口宏: 世界標準にはるかに及ばないわが国の予防接種体制-水痘ワクチンの2回接種の必要性. *日本医師会雑誌*138:694-696, 2009.
- 79) 有瀬和美, 武内世生, 竹内啓晃, 前田明彦, 脇口宏, 倉本 秋: 高知大学医学部および附属病院で発生した百日咳アウトブレイク. *感染制御 JICP* 5:175-179, 2009.
- 80) Matsusita K, Uchiyama J, kato S, Ujihara T, Hoshiba H, Sugihara S, Muraoka A, Wakiguchi H, Matsuzaki S: Morphological and genetic analysis of the three bacteriophages of *Serratia marcescens* isolated from environmental water. *FEMS Microbiol Letters* 291:201-208, 2009.
- 81) Uchiyama J, Maeda Y, Takemura I, Chess-Williams R, Wakiguchi H, Matsuzaki S: Blood kinetics of four intraperitoneally-administered therapeutic candidate bacteriophages in healthy and neutropenic mice. *Microbiol Immunol* 153:301-304, 2009.
- 82) 高杉尚志, 寺内芳彦, 矢野哲也, 細川卓利, 前田明彦, 藤枝幹也, 白石泰資, 脇口宏: *Haemophilus influenzae* type b による化膿性心外膜炎. *小児内科* 40:271-274, 2008.
- 83) S. Onoyama, R. Ogata, A. Wada, M. Saito, K. Okada and T. Harada: Neonatal bacterial meningitis caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Pasteurianus* *J Med Microbiol* 58:1252-1254, 2009.
- 84) Ueno K, Nishi J, Imuta N, Tokuda K, Kawano Y.: Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine *Microb Immunol* 54(3) :160-163, 2010.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |

## Ⅱ. 分担研究報告書

平成 19-21 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究

## 1. 小児侵襲性インフルエンザ菌感染症分離株の解析並びに小児細菌性髄膜炎の培養陰性症例におけるPCR による起因菌推定の検討

研究分担者 宮村達男 国立感染症研究所 所長

研究要旨 本分担研究では小児侵襲性インフルエンザ菌感染症例からの分離菌を収集し、血清型別、薬剤感受性試験、Multilocus sequence typing(MLST)解析等を行うことにより、ヘモフィルス b 型ワクチン(Hib ワクチン)の普及前の分離菌株の細菌学的、分子疫学的特性について把握を行った。また、細菌性髄膜炎疑い症例において、培養陰性であった髄液検体について PCR により起因菌推定を行った。平成 19 年 6 月～平成 22 年 1 月に 9 県で分離された 128 株において同定確認、生物型別、血清型別、薬剤感受性試験を行った。そのうち、平成 19 年～平成 20 年の分離菌 107 株について MLST 解析を行った。血清型は 2 株を除いてすべて b 型であり、生物型は 1 型が優勢であった。128 株中 18 株 (14%) が  $\beta$ -ラクタマーゼを産生した。MLST 解析では、sequence type (ST)54, ST190 が大多数を占め、ヨーロッパで多く分離される ST6 は少数であった。平成 19-21 年度にかけて、分離菌株の性状等においては大きな変化は認められなかった。19 検体の培養陰性髄液検体のうち、6 検体において細菌遺伝子が検出され、そのうち 2 検体においては複数種の細菌遺伝子が検出された。

### 研究協力者

加地千春	感染研細菌第二部
木村幸司	同 上
久保田眞由美	同 上
佐々木裕子	同 上
加藤はる	同 上
荒川宜親	同 上

### A. 研究目的

*Haemophilus influenzae* type b (b 型インフルエンザ菌, Hib) による侵襲性感染症は、小児における敗血症、髄膜炎などの重篤な感染症であるが、Hib ワクチンの普及により先進諸国では発症数が激減したと報告されている。我が国でも平成 20 年 12 月に任意接種が開始された。研究班全体の目的にはこのワクチンの有効性を疫学的に実証するため、10 道県におい

て小児の当該感染症を全数把握しワクチン導入前後における罹患率等の変化を追跡することが含まれるが、本分担研究はそのうち 9 県の症例からの分離菌を収集し、血清型別、薬剤感受性試験等を行い、ワクチン導入に伴う変化を検討することを目的とした。本分担研究では、臨床分離 Hib 菌株の同定確認、生物型別、血清型別、薬剤感受性試験、Multilocus sequence typing(MLST)解析を行った。また、起因菌の分離ができなかった細菌性髄膜炎疑い症例において、髄液検体中の細菌遺伝子検出により、起因菌の推定を行った。

### B. 研究方法

供試菌株：菌株は平成 19 年 6 月～平成 22 年 1 月に、9 県の共同研究者／主治医から送付された。これらの菌株は侵襲

性感染症（髄膜炎、菌（敗）血症、関節炎等）患児の髄液または血液等から日常診療の一環としての細菌培養同定検査により分離され *H. influenzae* 或いは *H. parainfluenzae* と同定されたものである。

同定確認：チョコレートⅡ寒天培地（ベクトン・ディッキンソン）上のコロニー性状、グラム染色所見、ID テスト・HN-20 ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）によって再同定した。

生物型別：ID テスト・HN-20 ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）を用いた。

β-ラクタマーゼ活性検出：ID テスト・HN-20 ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）を用いた。

血清型別：インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」（デンカ生研）を用いた。

薬剤感受性試験：Etest（AB BIODISK）を用い、試験用培地には *Haemophilus* Test Medium（HTM, ベクトン・ディッキンソン）を用いた。薬剤としてアンピシリン（ABPC）、スルバクタム／アンピシリン（ABPC/SBT）、ピペラシリン（PIPC）、メロペネム（MEPM）、セフォタキシム（CTX）、セフトリアキソン（CTRX）を用いた。

Multilocus sequence typing (MLST) 解析：E. Meats et al. の報告 (J. Clin. Microbiol. 2003, 41, p.1623-1636) に記載の方法を基本に、一部改良を加えて行った。

髄液検体：髄液 19 検体が共同研究者／主治医から送付された（国立感染症研究所検体番号 Zuk001～022 とした。ただし Zuk016, 017, 021 は除く。）。これらは臨床症状、髄液所見等から細菌性髄膜炎が疑われたが、髄液培養が陰性であった症例からの検体で、PCR による起因菌推定のため送付された。

髄液からの細菌遺伝子検出：髄液検体をリゾチームならびにアクロモペプチダーゼで処理した後に QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) を使用し、DNA を精製した。抽出 DNA を鋳型として LMC Hall et al. の方法 (Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995, 14, p.1090-1094) に従い、16S-23S

rRNA spacer region を nested PCR 法により増幅し、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* の 4 細菌種の遺伝子検出を行った。陽性コントロールと同一のサイズのバンドが得られた検体については、増幅された PCR 産物の塩基配列を決定し、BLAST 検索により配列の確認を行った。

（倫理面への配慮）髄液からの PCR による髄膜炎起因菌推定については、「国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得て実施した。しかし、本研究のために新たに髄液採取することではなく、インフォームドコンセントを得た上で、臨床診断目的で採取・使用終了後、通常では廃棄される予定の髄液検体の一部を用いた。診療情報は匿名化され、対照表は協力医療機関側において厳重に管理された。

### C. 研究結果

平成 19 年 6 月より平成 22 年 1 月までに総計 150 株（平成 19 年度 37 症例 41 株、平成 20 年度 52 症例 62 株、平成 21 年度途中まで 39 症例 47 株）の送付を受けた。Hib ワクチン接種歴のある患児からの分離菌株はなかった。

同定確認の結果は *H. influenzae* 146 株、*H. parainfluenzae* 3 株、その他 1 株であった。複数部位から菌が分離された症例については無菌的部位からの 1 株を選び、また、分離時期が 2006 年である 1 株と *H. influenzae* ではなかった 4 株を除いた *H. influenzae* 128 株について以下に集計・記述した。

生物型については 1 型が最も多く (81 株、63%)、次いで 2 型 (33 株、26%)、4 型 (12 株、9%) の順であった。莢膜血清型は b 型が 126 株、b 型以外が 2 株で、うち 1 株は血清型別用 PCR (TJ Falla et al. J. Clin. Microbiol. 1994, 32, p.238-2386) により非莢膜 (Nontypable) 型であることが確認された。

β-ラクタマーゼ産生株は 128 株中 18



株 (14%) であった。128 株の薬剤感受性を図 1 に示した。参考として、微量液体法で設定されている the clinical and laboratory standard institute (CLSI) のブレイクポイントを適合させてみると、アンピシリンは、感性 78 株(61%)、中間 22 株(17%)、耐性 28 株(22%)となった。アンピシリン/スルバクタムでは、感性 77 株(60%)、耐性 51 株(40%)であった。メロペネム、セフトリアキソンでは感性 128 株(100%)、セフォタキシムでは感性 127 株(99%)であったが 1 株は非感性 (MIC, 4  $\mu$ g/ml) であった。

107 株について行った MLST 解析では、9 タイプの Sequence type (ST) に分類された(表 1)。ST54 が 66 株(61%)、ST190 が 26 株(24%)であり、大部分を占めた。ヨーロッパで優勢なタイプである ST6 は本検討では 5 株(5%)にしか認められなかった。なお、ST6 と ST54 は 2 allelic profile、ST190 とは 1 allelic profile の違いであり、これらは、遺伝的には近縁の関係にある。

髄液 19 検体から抽出した DNA を鋳型として行った PCR の結果を表 2 に示した。Zuk001, 002, 008, 018 では、*S. pneumoniae* のみが、Zuk009 では、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* の 2 菌種が、Zuk011 で検討した 4 菌種すべてが陽性となった。Zuk011 が採取された症例においては、本エピソードを含め、3 回の髄膜炎発症が認められ、その後の検査により頭部に解剖学的異常が認められた。残りの 13 検体からは、検討した細菌遺伝子は検出されなかった。

#### D. 考察

Hib ワクチン普及以前の欧米諸国と同様に侵襲性感染症由来株の血清型は 2 株を除いてすべて b 型であった。この 2 株はいずれも菌 (敗) 血症由来であり、抗 b 血清あるいは感作ラテックスと反応せず、うち 1 株は莢膜型別用 PCR により、いずれの莢膜も持たない Nontypable 株であることが確認された。Nontypable 株によっても低頻度ながら侵襲性感染症が引き起こされることは内外に報告がある。

欧米では Hib コンジュゲートワクチン普及後に a 型、f 型などによる侵襲性感染症の増加が報じられている。我が国でも今後、Hib コンジュゲートワクチンでは予防できない b 型以外の血清型菌による侵襲性感染症が増加する可能性があるもので、侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 株の血清型の継続的な監視が常に必要である。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生株は 18 株 (14%) で、約 30% と報告されている米国、カナダより検出頻度は低かった。国内では 10 数% の頻度の報告が多く、本研究においても同様の結果が得られた。

現在小児侵襲性 *H. influenzae* 感染症に対する標準的選択薬剤とされるセフォタキシムとメロペネムの Minimum inhibitory concentration (MIC) が高い菌株が少なくなかった。つまり、セフォタキシムについては 13 株 (10%) が、メロペネムについては 26 株 (20%) が感性カテゴリーの上限 (それぞれ 2  $\mu$ g/ml, 0.5  $\mu$ g/ml、CLSI 基準に拠る) に達していた。また、1 株がセフォタキシムの感性カテゴリーの上限を超える MIC 値(4  $\mu$ g/ml) を示した。

MIC 測定のために Etest を用いているが、Etest の製造者は CLSI 基準に準拠して *H. influenzae* MIC 測定用培地として *Haemophilus test medium* (HTM) を指定している。しかしこの培地は *H. influenzae* には至適ではなく、一部が生育不良となり、MIC 測定不能、或いは MIC 測定困難で再現性が悪かったため、それらの菌株についてはチョコレート II 寒天培地を用いて MIC を再測定した。これは *H. influenzae* の MIC 測定法として残された課題である。

MLST 解析では、日本の侵襲性 *H. influenzae* type b は、ヨーロッパで分離される *H. influenzae* type b とは異なる Sequence type が大部分を占めることが明らかになった。ヨーロッパでは、Hib ワクチン導入後、分離される *H. influenzae* type b が遺伝的に多様になったとの報告もあり、今後、日本においても Hib ワクチン導入の前後における *H. influenzae*

type b 菌株の変化について継続的に監視する必要がある。

#### E. 結論

平成 19 年 6 月～平成 22 年 1 月に 9 県の小児侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 菌株の性状を調べた結果、血清型は殆どすべて b 型であり、生物型は 1 型が優勢であった。現在標準的に使用されているセフトキシムとメロペネムに対してほとんどの株が感性カテゴリー内にはとどまるものの、MIC 値が高く、耐性のブレイクポイントに接近あるいはそれを越える菌株が少なくなかった。

平成 20 年 12 月に Hib ワクチンの任意接種が開始されたが、ワクチンの接種率がまだ低い状況にあることから、現時点では Hib ワクチン導入による病原体における影響を検討／評価するのは難しく、今後も調査と研究の継続が不可欠と考え

られる。

#### F. 健康危機情報

特記すべきもの無し。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
現在、執筆中
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

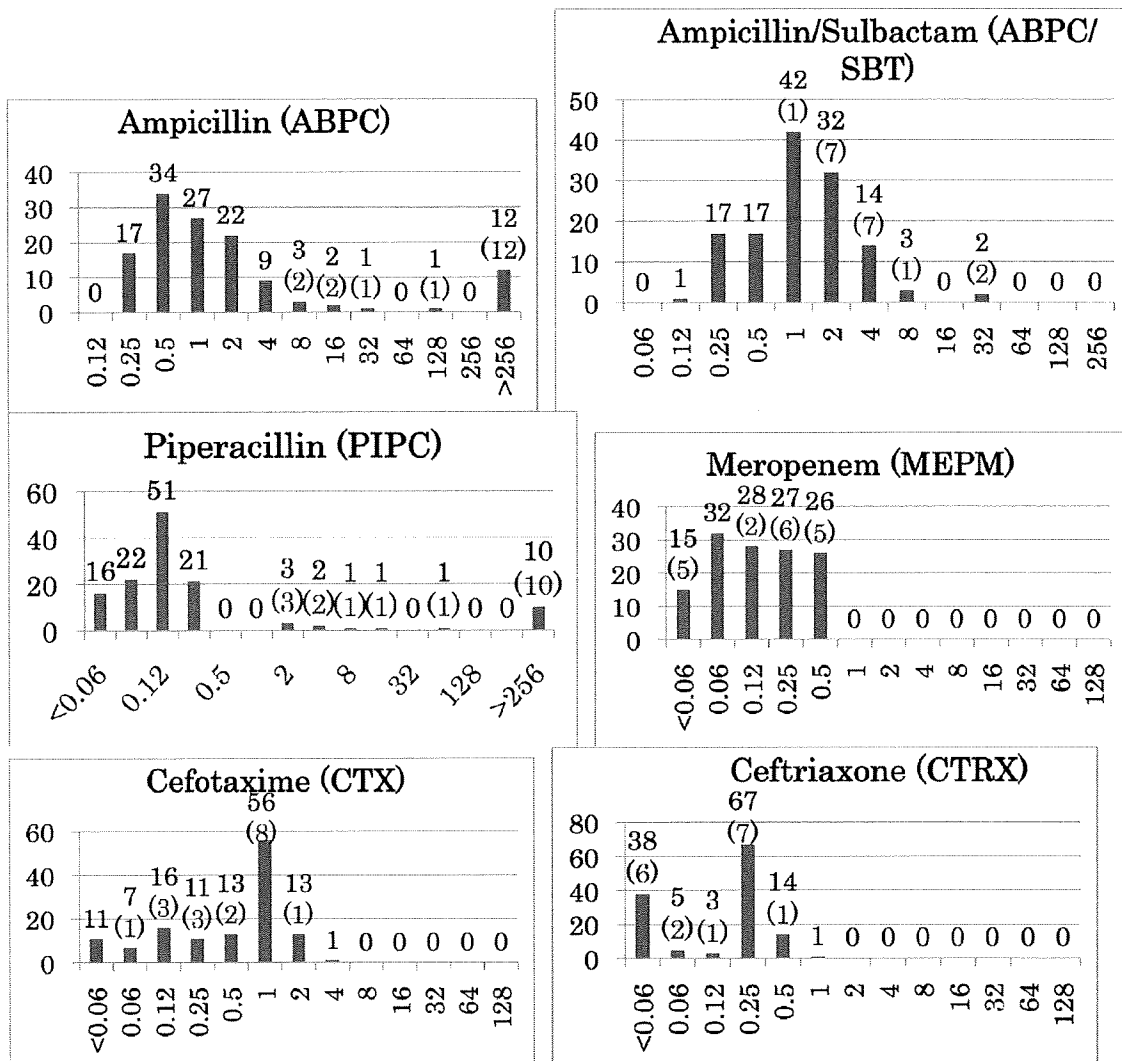


図1. 分離菌株に対する抗菌薬のMIC分布 (128株)

横軸 : MIC (μg/ml)

縦軸 : 株数 (括弧内はベータラクタマーゼ産生株数)

ST	Allelic profile							菌株数	%
	<i>adk</i>	<i>atpG</i>	<i>frdB</i>	<i>fuck</i>	<i>mdh</i>	<i>pgi</i>	<i>recA</i>		
<b>54</b>	10	14	22	5	4	7	22	<b>66</b>	61
<b>190</b>	10	14	4	5	85	7	8	<b>26</b>	24
<b>6</b>	10	14	4	5	4	7	8	<b>5</b>	5
<b>95</b>	31	14	4	5	4	7	8	<b>4</b>	4
<b>677</b>	10	18	22	5	4	7	22	<b>2</b>	2
<b>96</b>	16	14	4	5	4	7	8	<b>1</b>	1
<b>108</b>	1	14	4	5	4	7	8	<b>1</b>	1
<b>678</b>	10	31	22	5	4	7	8	<b>1</b>	1
<b>679</b>	10	14	22	5	4	7	8	<b>1</b>	1

表1 Multilocus sequence typing (MLST)解析の結果一覧 (Hib 107株)

	髄液検体番号 Zuk																			
	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	013	014	015	018	019	020	022	
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	
<i>H. influenzae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>N. meningitidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>S. agalactiae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	

+: 遺伝子検出  
 -: 遺伝子検出せず

表 2 細菌性髄膜炎疑い症例から採取された培養陰性髄液検体における細菌遺伝子検出の結果

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」  
分担研究報告書（2007-2009 総括報告書）

## 2. 小児における侵襲性感染症由来の肺炎球菌及び B 群連鎖球菌の疫学的解析

分担研究者 宮村達男 国立感染症研究所所長  
協力研究者 荒川宜親 同細菌第二部  
木村幸司 同細菌第二部  
和田昭仁 同細菌第一部  
常 彬 同細菌第一部

### 研究要旨

2007年7月から2010年1月まで、9県から224症例(髄膜炎42症例)に由来する肺炎球菌、および19症例に由来するB群連鎖球菌(GBS)(うち髄膜炎10症例)の解析を行った。肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン(PCV7)に含まれる血清型の分離率は、6B, 28.6% (64症例); 14, 14.7% (33症例); 19F, 12.1% (27症例); 23F, 12.1% (27症例); 4, 4.5% (10症例); 9V, 4.0% (9症例); 18C, 1.8% (4症例)であり、PCV7のカバー率は77.7%であった。6Bと交叉反応性が見られる6A (5.4%, 12症例)を含めると、PCV7のカバー率は83.0%となった。3年間を通じ、6B, 19F, 23Fからは高頻度にペニシリンGの低感受性-耐性の株が分離された。GBS19株の血清型はIa (5症例), Ib (2症例), II (2症例), III (7症例), IV (1症例), V (1症例), VIII, (1症例)であった。ペニシリン低感受性を示すB群連鎖球菌(PRGBS)を検索する目的で、ディスク法によるスクリーニングを行ったが、検出されなかった。

#### A. 研究目的

肺炎球菌による侵襲性感染は、既にワクチンにより予防可能な疾患となっている。本邦においても、2010年2月から7価小児用肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)が導入され、今後の発症率の減少が期待されている。

本分担研究は、1道9県で行われた5歳未満小児侵襲性感染症の人口あたり発症率調査の一部として行われ、肺炎球菌とGBSを対象とした。肺炎球菌に関してはPCV7導入前の疫学データを得ること、B群連鎖球菌(GBS)に関しては、ペニシリン等のβ-ラク

タム薬への感受性の状況の変化を考慮しつつ、今後のワクチンの必要性に関する議論の基礎疫学データを提供することを目的とした。

## B. 研究対象と方法

2007年7月から2010年1月まで、9県から送付された小児侵襲性感染症由来の肺炎球菌 224 症例（うち髄膜炎 42 症例）由来株、および GBS 侵襲性感染症 19 症例（うち髄膜炎 10 症例）由来株を対象とした。肺炎球菌に対しては、血清型別、微量液体希釈法による薬剤感受性試験、マルチローカスシークエンスタイピング(MLST)解析を行った。GBS に対しては、血清型別、セフトリブテンディスクなどを用いたペニシリン低感受性 GBS (PRGBS, [Kimura, K. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52:2890-2897; Kimura et al., J. Clin. Microb. 2009, 47:4154-4157]のスクリーニング、微量液体希釈法による薬剤感受性試験を行った。

## C. 結果

### a) 肺炎球菌

集計は症例数をもとに行っている。侵襲性感染症例(含む髄膜炎)の血清型別の結果を表 1 に示す。

表 1

血清型	分離頻度 (症例数)
<u>6B</u>	28.6% (64)
<u>14</u>	14.7% (33)
<u>19F</u>	12.1% (27)
<u>23F</u>	12.1% (27)
<u>4</u>	4.5% (10)
<u>9V</u>	4.0% (9)
<u>18C</u>	1.8% (4)
6A	5.4% (12)
19A	4.5% (10)
6C	1.7% (4)
12F	1.3% (3)
15C	1.3% (3)
38	1.3% (3)
1	0.9% (2)
10A	0.9% (2)
22F	0.9% (2)
24F	0.9% (2)
7F	0.4% (1)
3	0.4% (1)
15A	0.4% (1)
15B	0.4% (1)
23A	0.4% (1)
9N	0.4% (1)
35B	0.4% (1)
計	100% (224)

(下線は PCV7 に含まれる血清型)

PCV7 のカバー率は 77.7% であった。6B と交叉反応性が見られる 6A を含めると、PCV7 のカバー率は 83.0% となった。

髄膜炎由来 42 症例の血清型別の結果を表 2 に示す。

表 2

血清型	分離頻度 (症例数)
<u>6B</u>	23.8% (10)
<u>23F</u>	16.7% (7)
<u>14</u>	11.9% (5)
<u>19F</u>	9.5% (4)
<u>4</u>	4.8% (2)
<u>9V</u>	4.8% (2)
<u>18C</u>	0% (0)
6C	4.8% (2)
15C	4.8% (2)
6A	2.4% (1)
19A	2.4% (1)
1	2.4% (1)
9N	2.4% (1)
10A	2.4% (1)
15B	2.4% (1)
22F	2.4% (1)
35B	2.4% (1)
合計	100% (42 症例)

(下線は PCV7 に含まれる血清型)

PCV7 のカバー率は 71.4%であった。6B と交叉反応性が見られる 6A を含めると、PCV7 のカバー率は 73.8%となった。

侵襲性感染由来 224 症例由来株のペニシリンに対する薬剤感受性は、2007 年までの CLSI の基準による集計で、PSSP, 37.1%; PISP, 47.3%; PRSP, 15.6%であり、PISP, PRSP の 87.9% (124/141) は、PCV7 に含まれる血清型の分離菌により占められていた。血清型別に見ると 6B, 19F, 23F の分離菌は感受性が悪く、各々が

属する血清群の分離菌の中で、PISP, PRSP が占める割合は 81.3% (6B), 81.2% (19F), 96.3% (23F)であった。血清型 14 の分離株の中で、PISP, PRSP の占める割合は 48.5%, 血清型 4, 9V, 18C では、PISP, PRSP は見られなかった。

侵襲性感染由来 224 株中 62.9%がのセフトキシムの MIC 0.5µg/mL 以上を示した。メロペネム非感受性 (MIC 0.5 µg/mL 以上)の菌の分離率は 1.8% (4/224)であったが、0.25 µg/mL を示した菌は 22.3% (50/224)も存在した。

MLST 解析により、血清型 6B, 19F, 23F の中でペニシリンの MIC が 1 µg/mL 以上の菌は、特定のシーケンスタイプの菌によって占められていることが明らかになった(6B [ST90, ST902], 19F [ST236], 23F [ST242])。

#### b) GBS

分離された 19 株の血清型は Ia (5 症例), Ib (2 症例), II (2 症例), III (7 症例), IV (1 症例), V (1 症例), VIII, (1 症例)であった。PRGBS を検索する目的で、ディスク法によるスクリーニングを行ったが、検出されなかった。ペニシリン G の MIC は全株で 0.03-0.06 µg/mL であった。

#### D. 考察

本研究の疫学調査期間は、PCV7 導入前であるため、PCV7 に含まれる血清型の菌が多く分離されている。米国ワクチン導入前の肺炎球菌の血清型調査によると、PCV7 カバー率は 84.3% であり (Gertz, R.E et al., J. Clin.



Microb. 2003, 41:4194-4216)、今回の集計による率(侵襲製感染全体で77.7%、髄膜炎で71.4%)と大差ない数字である。しかし、米国では PCV7 は定期接種化されたことにより、年間1000万-2000万 dose の接種(接種率約90%)を5年間継続し、高いワクチン有効性を得ている(Poehling, K.A., et al., JAMA 2006, 295:1668-1674)。本邦においても PCV7 の早期の定期接種化が強く望まれる。

GBS による新生児感染症を減少させるためには、母体からの検体のスクリーニング法の改善とともに、海外で広く行なわれている GBS 陽性の妊婦における分娩前のペニシリン等抗生剤投与の国内での一層の普及が望まれる。成人から分離される GBSのうち PRGBS の検出頻度は現在、2%程度と推定される(Nagano, N. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52:4258-4267)。今回検査した19株中には、幸いなことに PRGBS は確認されなかった。引き続きペニシリン等 $\beta$ -ラクタム薬への感受性状況の変化の監視を行ない、GBS ワクチンの開発や導入の必要性に関する科学的根拠を確保するため、新生児 GBS 髄膜炎起因株を対象とした疫学データの収集と蓄積が重要であると考えられる。

#### E. 結論

PCV7 のカバー率はこのワクチンの有効性を期待させるものであるが、海外で見られている高い有効性を日本でも得るためには、早期の定期接種化

が強く望まれる。また、今後とも継続的な PRGBS の監視が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. Kimura, K. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52:2890-2897.
2. Nagano, N. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52:4258-4267.
3. Kimua et al., J. Clin. Microb. 2009, 47:4154-4157.
3. Onoyama et al., J. Med. Microbiol. 2009, 58:1252-1254.

#### 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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書 (平成19年度～H21年度)

ワクチンの意義に関する研究

小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査

研究代表者：神谷 齊 (国立病院機構三重病院)

研究協力者：中野貴司 (国立病院機構三重病院)

研究要旨

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」により、平成19-21年度の3年間、小児における侵襲性細菌感染症のサーベイランス調査を全国多施設共同研究により実施した。対象とした細菌は、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS) であり、いずれも細菌性髄膜炎など特に年少児で重篤な疾病の原因となる頻度の高い細菌である。

この中でインフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) と肺炎球菌については、欧米には10～20年の遅れたが、最近になりようやくわが国でも予防のための結合型ワクチンが発売された。これらのワクチンが普及すれば、疾患の疫学は変化し流行様式に変化が来ることは海外の状況からも予想される。我が国ではこれまでHibや肺炎球菌による侵襲性細菌感染症に特化した大規模な前方視的疫学調査結果はほとんどない。また、ワクチン普及前後で疾病負担の程度を比較し、わが国での予防接種導入による効果を評価することは是非とも必要である。本研究は、これらの事項を検討する目的で実施された。

A. 研究目的

研究の目的は小児の敗血症、化膿性髄膜炎等の感染症の実態を調査し、今後導入されるワクチンが、どのように影響してゆくかを調査研究することを目的とした。

B. 研究方法

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、インフルエンザ

菌、肺炎球菌、GBSによる侵襲性細菌感染症 (血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起因菌が分離された感染症) に罹患した全例とした。罹患率の算出に関しては、諸外国での報告と比較検討できるように、5歳未満の小児を対象とした。実際、本調査で報告された患者の大多数は、

5歳未満児であった。調査期間は、2007年1月から2009年12月までの3年間とした。研究班が組織された初年度の調査は夏に開始されたため、初年度の2007年は一部後方視的調査となったが、次年度と最終年度は前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、初年度は1道8県、次年度と最終年度調査には沖縄県も加わり1道9県となった。調査地域の選定基準は、県下の小児入院患者に関する情報を漏らさず把握出来ることと、地域的な偏りがなく全国に分散するようにした。これらの地域で、人口ベースの患者発生状況調査（県下患者数全数把握）を行った。病原体診断の精度を高めるために、菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道地域についてはすでに独自の体制で調査が始められていたこともあり、報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみとし、菌株の解析は北里生命科学研究所生方公子教授が担当された。

#### 倫理面への配慮

当研究は平成19年8月7日三重病院倫理審査委員会受付番号19-7にて任せており、研究内容については各主治医から対象者には充分説明の上賛同を得て実施している。

### C. 研究結果

#### (1) わが国における患者発生状況

研究初年度については、調査開始までに発生した一部の症例については後方視的調査となったが、その後各県で前方視的調査を実施した。未報告症例がないかの問合せなど、積極的なサーベイランス

調査も併せて、各県で3年間にわたって行った。

2007年1月から12月に報告された患者数は、Hib髄膜炎57例、Hib非髄膜炎10例、肺炎球菌髄膜炎25例、肺炎球菌非髄膜炎57例、GBS髄膜炎9例、GBS非髄膜炎4例であった。すべての患者を前方視的に登録した次年度（2008年）と最終年度（2009年）の集計結果は、それぞれHib髄膜炎102例、87例、Hib非髄膜炎39例、53例、肺炎球菌髄膜炎38例、32例、肺炎球菌非髄膜炎217例、215例、GBS髄膜炎15例、17例、GBS非髄膜炎12例、15例であった（表2）。

上記の報告数より、各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率を算出した（表3）。調査全期間を通じての前方視的調査により正確に全数が把握されたと考えられる2年目、3年目の罹患率は、それぞれHib髄膜炎8.3、7.1、Hib非髄膜炎3.8、5.2、肺炎球菌髄膜炎3.1、2.6、肺炎球菌非髄膜炎21.4、21.2、GBS髄膜炎1.2、1.4、GBS非髄膜炎1.2、1.5であった。

また、初年度はわが国の5歳未満人口の21.1%（北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では17.2%）、次年度と最終年度は22.6%（北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では18.7%）をカバーした調査であり（表4）、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計すると表5のように算出された。より正確に全数が把握されたと考えられる2年目、3年目の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎452人、386人、

Hib 髄膜炎 209 人、283 人、肺炎球菌髄膜炎 168 人、142 人、肺炎球菌非髄膜炎 1160 人、1150 人、GBS 髄膜炎 66 人、75 人、GBS 非髄膜炎 64 人、80 人であった。

#### (2) 患者年齢分布、男女比

男女別の患者数を、疾患別に表 6 に示した。Hib、肺炎球菌、GBS すべての起因菌において、また髄膜炎、非髄膜炎の双方において、男児の患者がやや多い傾向にあった。全体の患者数に男児が占める割合は、51.4%から 59.0%であった。

患者の年齢分布を、疾患別にまとめた。表 7 は調査年度 3 年間それぞれの結果を別々に提示し、表 8 は全研究期間を通じての集計を示した。起因菌別の患者年齢分布について、グラフを示す。Hib (図 1) と肺炎球菌 (図 2) については、生後 3 ヶ月以降に発症が増加し、2 歳未満の患者が占める割合が高い。GBS による疾患は、主に新生児期に発症する (図 3)。

#### (3) 予後

3 年間の調査期間中に報告された全患者の予後を、起因菌と髄膜炎/非髄膜炎の疾患別にまとめて、一覧表に示した (表 9)。後遺症、死亡にいたった症例の頻度は、それぞれ Hib 髄膜炎 11.1%、0.4%、Hib 非髄膜炎 1.0%、0%、肺炎球菌髄膜炎 18.8%、2.1%、肺炎球菌非髄膜炎 0.2%、0.4%、GBS 髄膜炎 17.5%、5.0%、GBS 非髄膜炎 3.3%、6.7%であった。

#### (4) 月別発生数、季節流行性

3 年間に報告された患者の月別発生状況について、各年度別、起因菌と髄膜炎/非髄膜炎の疾患別に、実数 (表 10、表 11、表 12) とグラフ (図 4、図 5、図 6) で示

した。侵襲性細菌感染症は発症数がそれほど多くはない疾患であるため、季節流行性について判断するのはなかなか難しいが、比較的報告数の多い Hib と肺炎球菌による疾患については、10 月から 2 月にかけての晩秋から冬季と、4 月から 6 月にかけて、2 つの発症ピークが認められた。

#### D. 考察

調査対象について、2 年目からは調査地域に沖縄が加わり調査対象人口母数が増えたわけであるが、対象人口の拡大比率よりも患者報告数は増加した。この理由は、年間を通じての前方視的調査の継続と、調査地域における本研究の認知度が高まったことにより、初年度よりも漏れなく患者が報告されるようになったためと考えられた。また、血液培養が奨励され、非髄膜炎 (occult bacteremia を含む) の報告数が著明に増加したことも一因であろう。

Hib 髄膜炎罹患率 (7.1~8.3/年/5 歳未満人口 10 万人当り) や肺炎球菌髄膜炎罹患率 (2.6~3.1/年/5 歳未満人口 10 万人当り) は、これまでのわが国における報告<sup>1,2)</sup>と概ね同様の数値であった。これらの菌による非髄膜炎については、血液培養がより積極的に実施されたことや前方視的調査により漏れなく症例を登録できたため、現状に近い比較的高い罹患率が算出されたと考えられた。

また、これまでの報告<sup>3,4)</sup>と同様に、Hib と肺炎球菌による髄膜炎など侵襲性感染症は、生後 3 ヶ月から 2 歳までの児で最も発症が目立った。ワクチンは、病気に