

罹る前に接種して予防を心がけることが何よりも大切であり、乳児期早期からの接種が推奨される。

わが国では小児人口が年々減少しているため、推計される年間の髄膜炎患者発生数はかつての報告<sup>1,5)</sup>より少ないが、非髄膜炎の侵襲性感染症も合わせると相当な人数になる。これら患者は、病初期には他の発熱性疾患との鑑別は極めて困難であり、臨床の現場における抗菌薬の濫用にもつながっていると考えられる。より費用対効果の高い医療を目指すためには、やはり Hib と肺炎球菌による感染症はワクチンによる予防を心がけるべきである。

今回調査対象とした 3 菌種の中では、起因菌が GBS である症例の予後が最も不良であった。その理由については、患者の大半が新生児や未熟児であることと関連があると考えられた。

Hib 髄膜炎、肺炎球菌髄膜炎については、わが国のこれまでの報告よりも予後、特に致命率が改善されていた。これは、カルバペネム系など新しい抗菌薬の開発をはじめとする治療手段と手技の向上によるところが大きいと考えられた。しかし、やはり予防が何よりも大切であることは言うまでもない。Hib 髄膜炎と肺炎球菌髄膜炎の予後を比較すると、これまでの報告<sup>1,3)</sup>と同様に、後遺症を残す頻度、致命率ともに、肺炎球菌髄膜炎の方が不良であった。

多くの場合 occult bacteremia で、時には抗菌薬の empirical therapy により短期間で病状が改善した頃に血液培養陽性が判明する肺炎球菌による非髄膜炎の中

に、2 例 (0.4%) の死亡例が含まれていた。これら 2 例はいずれも、発症までは元気に通常の日常生活を送っていた小児であり、急速に病状が進行して死に至った劇症型で、抗菌薬治療が間に合わない臨床経過であった。この観点からも、やはりワクチンの普及が不可欠である<sup>6,7)</sup>。

Hib や肺炎球菌による小児の侵襲性細菌感染症が発症する機序については、まずは呼吸器粘膜への病原体の定着が起こり、定着菌は何らかの機序で血流内に侵入する。この菌血症の時点で治療される症例もあれば、中には病原細菌が血流に乗って身体内部臓器へ運ばれて増殖し、髄膜炎や関節炎などの侵襲性感染症にいたる例もあると考えられる。10 月から 2 月にかけてのわが国は低温乾燥の時期であり、各種ウイルスをはじめ呼吸器感染症が流行する季節である。炎症によりダメージを受けた呼吸器粘膜に菌が定着し、さらには血流内へと侵入しやすい条件が整う季節であるともいえる。また、4 月は新年度・新学期が始まる時期である。保育施設などへの新入園する者の数が多く、彼らの多くは同世代の低年齢児との濃厚な接触の機会を初めて持つわけである。また、子どもたち同士の接触が最も頻繁となる季節でもあり、保菌者からの伝播の機会も多くなるであろう。そのような気候や子どもたち周囲の状況が、小児期における侵襲性細菌感染症流行の季節変動と関係している可能性があると考えられる。

## E. 結論

Hib と肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起因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。

最後に当研究実施に際して御協力いただいた全国の関連施設の先生及び関係の皆様へ厚く御礼申し上げます。各施設の先生方のお名前は総合報告書に記しました。

添付図表

参考文献

- 1) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷齊, *et al.* わが国における Hib 髄膜炎の発生状況. 小児感染免疫 10:209-214, 1998
- 2) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, *et al.* インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日本小児科学会雑誌 111:1568-1572, 2007
- 3) 砂川慶介, 酒井文宜, 平尾百合子, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007～2008) 感染症学雑誌 84(1): 33-41, 2010
- 4) 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
- 5) 神谷齊, 宮崎千明, 中野貴司, *et al.* インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. 日本小児科学会雑誌 110:1214-1221, 2006
- 6) CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45:901-906, 1996
- 7) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate

Vaccine. N Engl J Med 2003  
May1;348:1737 - 46

F. 研究発表

1. 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.

2. 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 vol161(11):2233(123)-2241(131), 2008.

3. 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 vol161 (11):2194(84)-2204(94), 2008.

4. 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.

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

表1. 調査対象地域と人口

\* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
5歳未満人口	210,000	88,000	94,000	260,000	81,000	85,000	30,000	222,000	75,000	81,000	5,434,000
出生数	41,550	17,101	18,724	51,821	15,716	17,099	5,717	46,393	15,090	16,588	1,059,818
調査協力病院数	59	17	41	56	15	17	11	34	18	17	~
担当者	富樫武弘	細矢光亮	内山聖、鳥谷部真一	石和田稔彦	神谷齊、中野貴司	小田慈	脇口宏、前田明彦	岡田賢司	西崎一郎	安藤田英樹	~

\* 5歳未満人口は、平成17年度国勢調査に基づく、平成19年10月1日時点の推計値

\* 出生数は平成19年度の統計(母子保健の主なる統計 平成20年度刊行;平成21年3月25日、(財)母子衛生研究会編集、母子保健事業団発行 より)

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数  
(2007年は1道8県、2008、2009年は1道9県)

	2007年	2008年	2009年
Hib髄膜炎	57	102	87
Hib非髄膜炎	10	39	53
肺炎球菌髄膜炎	25	38	32
肺炎球菌非髄膜炎	57	217	215
GBS髄膜炎	9	15	17
GBS非髄膜炎	4	12	15

\* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

(2010年5月17日現在の集計)

表3. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率  
(5歳未満人口10万人当たり)

	2007年	2008年	2009年
Hib髄膜炎	5.0	8.3	7.1
Hib非髄膜炎	1.1	3.8	5.2
肺炎球菌髄膜炎	2.2	3.1	2.6
肺炎球菌非髄膜炎	6.1	21.4	21.2
GBS髄膜炎	0.8	1.2	1.4
GBS非髄膜炎	0.4	1.2	1.5

\* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

(2010年5月17日現在の集計)

表4. 国内の推計患者発生数(人/年)算出に用いた  
調査対象地域ごとの5歳未満人口と人口比率

\* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
5歳未満人口	210,000	88,000	94,000	260,000	81,000	85,000	30,000	222,000	75,000	81,000	5,434,000

・2007年の髄膜炎:1道8県(沖縄を除く)小計1,145千人 vs 全国5,434千人

・2007年の非髄膜炎:8県(北海道、沖縄を除く)小計935千人 vs 全国5,434千人

・2008年&2009年の髄膜炎:1道9県小計1,226千人 vs 全国5,434千人

・2007年の非髄膜炎:9県(北海道を除く)小計1,016千人 vs 全国5,434千人

\* 5歳未満人口は、平成17年度国勢調査に基づく、平成19年10月1日時点の推計値

\* 出生数は平成19年度の統計(母子保健の主なる統計 平成20年度刊行;平成21年3月25日、(財)母子衛生研究会編集、母子保健事業団発行 より)

表5. 人口比率で算出した国内の推計患者発生数(人/年)

	2007年	2008年	2009年
Hib髄膜炎	271	452	386
Hib非髄膜炎	58	209	283
肺炎球菌髄膜炎	119	168	142
肺炎球菌非髄膜炎	331	1160	1150
GBS髄膜炎	43	66	75
GBS非髄膜炎	23	64	80

(2010年5月17日現在の集計)

表6. 疾患別の患者性別分布  
(2007~2009年, 3年間; 全国集計)

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	125 (51.4%)	118 (48.6%)	243 (100%)
Hib非髄膜炎	52 (52.0%)	48 (48.0%)	100 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	54 (57.4%)	40 (42.6%)	94 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	286 (59.0%)	199 (41.0%)	485 (100%)
GBS髄膜炎	22 (53.7%)	19 (46.3%)	41 (100%)
GBS非髄膜炎	15 (53.6%)	13 (46.4%)	28 (100%)

\* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

(2007年1月~2009年12月、3年間通じての集計;2010年5月17日現在)

表7. 疾患別の患者年齢分布(調査年別集計)

(2007年)	3か月未満	3か月以上6か月未満	6か月以上1歳未満	1歳以上1歳6か月未満	1歳6か月以上2歳未満	2歳	3歳	4歳
Hib髄膜炎	2	4	19	11	8	8	1	4
Hib非髄膜炎	0	1	3	1	1	2	1	0
肺炎球菌髄膜炎	1	3	8	3	1	2	2	1
肺炎球菌非髄膜炎	1	1	10	13	10	4	3	3
GBS髄膜炎	8	0	0	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	4	0	0	0	0	0	0	0
*Hib髄膜炎のみ再掲	0	0	0	1	0	0	1	0

(2008年)	3か月未満	3か月以上6か月未満	6か月以上1歳未満	1歳以上1歳6か月未満	1歳6か月以上2歳未満	2歳	3歳	4歳
Hib髄膜炎	4	12	35	18	9	15	5	3
Hib非髄膜炎	1	1	11	17	5	1	2	1
肺炎球菌髄膜炎	8	7	13	8	3	3	0	0
肺炎球菌非髄膜炎	1	1	39	78	37	41	12	10
GBS髄膜炎	15	0	0	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	11	0	0	0	0	0	0	0
*Hib髄膜炎のみ再掲	0	0	0	0	0	0	0	0

(2009年)	3か月未満	3か月以上6か月未満	6か月以上1歳未満	1歳以上1歳6か月未満	1歳6か月以上2歳未満	2歳	3歳	4歳
Hib髄膜炎	1	8	24	12	14	12	7	8
Hib非髄膜炎	2	2	18	14	7	7	1	4
肺炎球菌髄膜炎	2	3	8	11	1	3	5	1
肺炎球菌非髄膜炎	3	2	28	93	31	27	18	12
GBS髄膜炎	15	0	0	1	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	13	0	0	1	0	0	0	0
*Hib髄膜炎のみ再掲	0	0	0	0	1	0	0	1

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

(2010年5月17日現在)

表8. 疾患別の患者年齢分布(2007~2009年, 3年間集計)

	3か月未満	3か月以上6か月未満	6か月以上1歳未満	1歳以上1歳6か月未満
Hib髄膜炎	7	24	78	41
Hib非髄膜炎	3	4	30	32
肺炎球菌髄膜炎	9	13	29	22
肺炎球菌非髄膜炎	5	4	77	188
GBS髄膜炎	39	0	0	1
GBS非髄膜炎	28	0	0	1
*Hib髄膜炎のみ再掲	0	0	0	1

	1歳6か月以上2歳未満	2歳	3歳	4歳
Hib髄膜炎	29	35	13	15
Hib非髄膜炎	13	10	4	5
肺炎球菌髄膜炎	5	8	7	2
肺炎球菌非髄膜炎	78	72	36	25
GBS髄膜炎	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	0	0	0	0
合計	1	0	1	1

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

(2010年5月17日現在)

図1. 疾患別の患者年齢分布(Hib, 3年間集計)

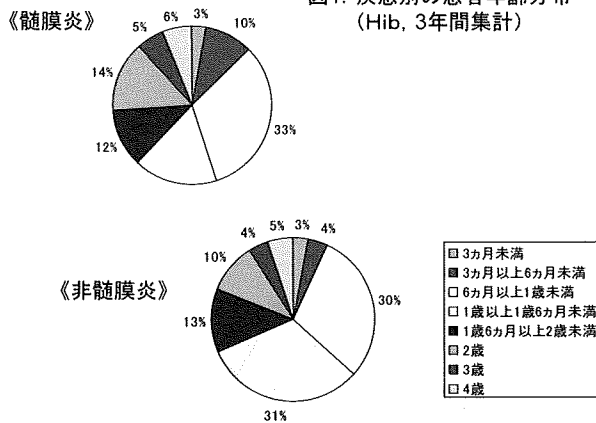


図2. 疾患別の患者年齢分布(肺炎球菌, 3年間集計)

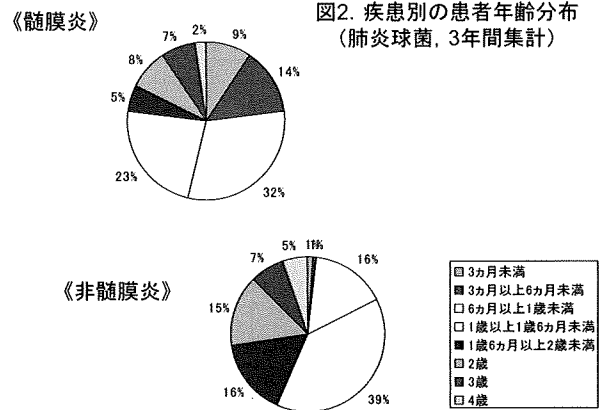


図3. 疾患別の患者年齢分布(GBS, 3年間集計)

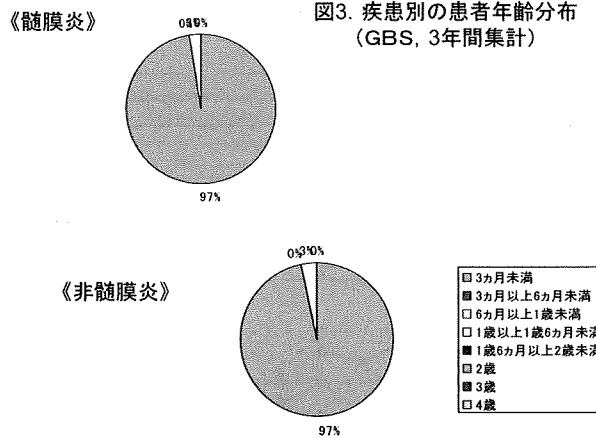


表9. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児侵襲性感染症の予後(2007~2009年, 3年間集計; 全国集計)

	治癒	後遺症	死亡	計
Hib髄膜炎	216 (88.5%)	27 (11.1%)	1 (0.4%)	244 (100%)
Hib非髄膜炎	99 (99.0%)	1 (1.0%)	0 (0%)	100 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	76 (79.2%)	18 (18.8%)	2 (2.1%)	96 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	470 (99.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	473 (100%)
GBS髄膜炎	31 (77.5%)	7 (17.5%)	2 (5.0%)	40 (100%)
GBS非髄膜炎	27 (90.0%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)	30 (100%)

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

(2007年1月~2009年12月, 3年間通じての集計; 2010年5月17日現在)

表10. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児期invasive infectionの月別患者発症数  
(2007年, 全国集計)

2007年	1月	2月	3月	4月	5月	6月
Hib髄膜炎	5	5	2	4	3	2
Hib非髄膜炎	1	1	1	1	1	1
肺炎球菌髄膜炎	2	5	4	2	2	0
肺炎球菌非髄膜炎	2	5	4	9	7	4
GBS髄膜炎	1	3	2	0	0	1
GBS非髄膜炎	0	0	0	0	1	1

2007年	7月	8月	9月	10月	11月	12月
Hib髄膜炎	2	3	4	5	8	11
Hib非髄膜炎	0	0	1	1	0	1
肺炎球菌髄膜炎	3	0	0	3	1	1
肺炎球菌非髄膜炎	2	3	3	4	4	6
GBS髄膜炎	0	0	1	0	1	0
GBS非髄膜炎	0	1	0	1	0	0

\* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ (2007年1月～12月、1年目; 2010年5月17日現在)

図4. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児期invasive infectionの月別患者発症数  
(2007年, 全国集計)

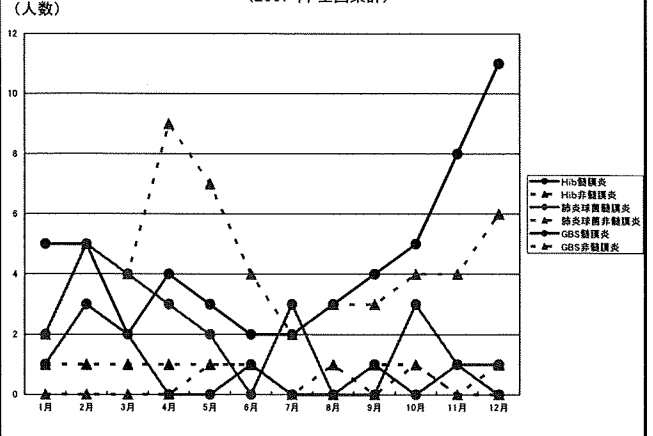


表11. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児期invasive infectionの月別患者発症数  
(2008年, 全国集計)

2008年	1月	2月	3月	4月	5月	6月
Hib髄膜炎	6	10	10	8	8	7
Hib非髄膜炎	1	3	6	3	1	2
肺炎球菌髄膜炎	6	2	2	1	7	4
肺炎球菌非髄膜炎	9	15	21	22	33	19
GBS髄膜炎	3	2	1	1	4	1
GBS非髄膜炎	0	1	0	3	2	0

2008年	7月	8月	9月	10月	11月	12月
Hib髄膜炎	7	11	4	10	16	2
Hib非髄膜炎	0	3	4	3	8	5
肺炎球菌髄膜炎	2	0	1	1	7	5
肺炎球菌非髄膜炎	8	7	9	15	23	35
GBS髄膜炎	1	0	0	1	0	1
GBS非髄膜炎	1	1	1	2	1	0

\* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ (2008年1月～12月、2年目; 2010年5月17日現在)

図5. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児期invasive infectionの月別患者発症数  
(2008年, 全国集計)

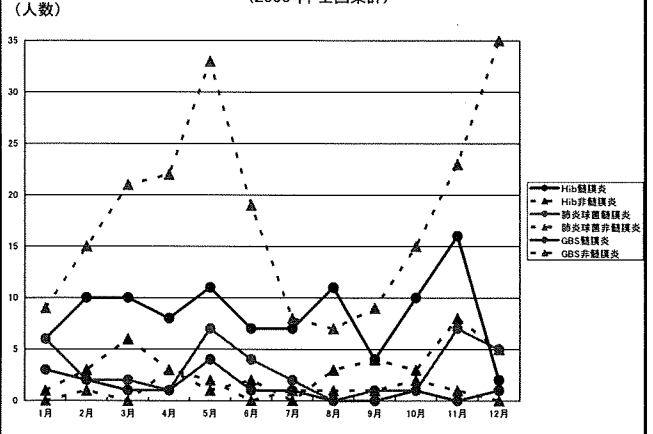


表12. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児期invasive infectionの月別患者発症数  
(2009年, 全国集計)

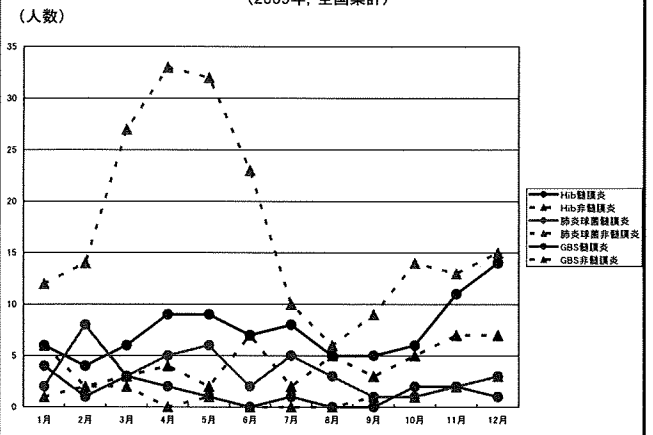
2009年	1月	2月	3月	4月	5月	6月
Hib髄膜炎	6	4	6	9	9	7
Hib非髄膜炎	6	2	3	4	2	7
肺炎球菌髄膜炎	2	8	3	5	6	2
肺炎球菌非髄膜炎	12	14	27	33	32	23
GBS髄膜炎	4	1	3	2	1	0
GBS非髄膜炎	1	2	2	0	1	0

2009年	7月	8月	9月	10月	11月	12月
Hib髄膜炎	8	5	5	6	11	14
Hib非髄膜炎	2	5	3	5	7	7
肺炎球菌髄膜炎	5	3	1	1	2	3
肺炎球菌非髄膜炎	10	6	9	14	13	15
GBS髄膜炎	1	0	0	2	2	1
GBS非髄膜炎	0	0	1	1	2	3

\* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ (2009年1月～12月、3年目; 2010年5月17日現在)

図6. Hib,肺炎球菌, GBSによる小児期invasive infectionの月別患者発症数  
(2009年, 全国集計)



平成 19-21 年 度厚生労働科学研究費補助金「医薬品・医用機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業」研究課題名「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」研究報告書

北海道における小児期細菌性髄膜炎に関する研究

研究協力者 富樫武弘 札幌市立大学看護学部 客員教授

研究要旨

平成 19-21 年の 3 年間に北海道で小児期に発症し報告された細菌性髄膜炎は 57 例（平成 19 年 21 例、20 年 18 例、21 年 18 例、男 34 例、女 23 例）であった。発症時年齢は生後 0 日から 14 歳に分布しその内訳は 0-1 ヶ月未満 4 例、1 ヶ月-1 歳未満 24 例、1 歳-5 歳未満 25 例、5 歳以上 4 例であった。起因菌はインフルエンザ菌 36 例（平成 19 年 11 例、20 年 13 例、21 年 12 例）、肺炎球菌 10 例（平成 19 年 6 例、20 年 1 例、21 年 3 例）、B 群溶連菌 5 例（平成 19 年 2 例、20 年 2 例、21 年 1 例）、大腸菌 4 例（19 年 1 例、20 年 1 例、21 年 2 例）、その他 2 例（リステリア菌、髄膜炎菌各 1 例）であった。インフルエンザ菌で血清型を検査した 32 株中 31 例が b 型（96.9%）、遺伝子型を検査した 30 株の内訳は gBLNAR が 17 株、gLowBLNAR が 3 株、gBLPAR が 2 株、gBLPACR-I が 3 株、gBLPACR-II が 4 株、gBLNAS が 1 株であった。肺炎球菌で血清型（ペニシリン感受性）を検査したものが 8 株あり 6A（PISP）1 株、6B（PRSP）3 株、19F（PRSP）2 株、23F（PRSP）1 株、34（PSSP）1 株であった。B 群溶連菌で血清型を検査したものが 4 株あり I b、III、IV、V 各 1 株であった。髄膜炎菌 1 株の血清型は Y/W135 であった。この 3 年間に死亡したものはなかったが精神運動遅延が 4 例（肺炎球菌 2 例、B 群溶連菌 2 例、尿崩症、水頭症、てんかん等を合併）脳 MRI 異常が 1 例（大腸菌 1 例）、聴力障害が 4 例（Hib 3 例、肺炎球菌 1 例）にみられた。5 歳未満人口 10 万人あたりの発症頻度はインフルエンザ菌が 5.5、肺炎球菌が 1.3 であった。

A. 研究目的

平成 19 年 12 月に Hib ワクチン（アクトヒブ®）が市販され、平成 22 年 2 月 7 価肺炎球菌結合型ワクチンが市販された。この研究はこれらのワクチンが普及することによって、小児期の細菌性髄膜炎の 2 大起因菌であるインフルエンザ菌 b 型と肺炎球菌の発生動向に変化がみられるか否かを検証することを目的とした。

B. 研究方法

医療圏が独立している北海道における細

菌性髄膜炎の起因菌調査を行うために、平成 18 年秋に小児科医が常駐しており入院病室を有する施設（平成 18 年 64 施設、21 年 59 施設に減少）に研究目的を示し賛同を得た。対象は 0 歳から 15 歳の小児に発症したすべての細菌性髄膜炎である。これらの施設にはあらかじめ細菌送付容器と症例表を送付しておき、菌株が送られてくるたびに容器と症例表を追加した。細菌学的検索は北里大学北里生命科学研究所で行った。インフルエンザ菌と肺炎球菌は、PBP（ペ

ニシリン結合蛋白)の遺伝子変異をPCRキットであるインフルエンザ菌遺伝子検出試薬(湧永製薬株式会社)とペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)遺伝子検出試薬(湧永製薬株式会社)を用いて行った。その成績から生方らの報告に基づいてインフルエンザ菌はgBLNAR( $\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌)、gLowBLNAR( $\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピシリン軽度耐性菌)、gBLPAR( $\beta$ ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌)、gBLPACR-I( $\beta$ ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性菌I型)、gBLPACR-II( $\beta$ ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性菌II型)、gBLNAS( $\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性菌)に、肺炎球菌はgPRSP(ペニシリン耐性菌)、gPISP(ペニシリン中間耐性菌)、gPSSP(ペニシリン感受性菌)に分類した。インフルエンザ菌のb型の判別はHib遺伝子の解析と抗血清を用いた凝集試験によった。使用したキットはPASTEREX™Meningitis(BIO-RAD、France)である。肺炎球菌の血清型はPneumococcus antisera(Statens Serum Institute、Denmark)、B群溶連菌の血清型はGBS型別用免疫血清(デンカ生研)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

患者検体提供に関して病院内倫理委員会の審査を要するとの返答のあった施設には研究の趣旨を説明し、症例を記号化するなどの旨を説明して委員会の承認を得た。

### C.研究結果

#### 1.平成19年に報告された症例(表1)

16病院から21例(男12例、女9例)の症例が報告された。起因菌別にみるとイ

ンフルエンザ菌11例、肺炎球菌6例、B群溶連菌2例、大腸菌1例、リステリア菌1例であった。発症年齢は1ヵ月未満が2例(B群溶連菌1例、大腸菌1例)、1ヵ月~1歳未満が10例(インフルエンザ菌7例、肺炎球菌2例、B群溶連菌1例)、1歳~5歳未満7例(インフルエンザ菌4例、肺炎球菌2例、リステリア菌1例)、5歳以上2例(肺炎球菌2例)であった。インフルエンザ菌11株中血清型は7株検査して6株がb型で、遺伝子型は5株検査してgBLNAR2株、gLowBLNAR1株、gBLPAR1株、gBLNAS1株であった。肺炎球菌4株の血清型(ペニシリン感受性)は6A(PISP)、19F(PRSP)、23F(PRSP)、34(PSSP)であった。B群溶連菌2株の血清型はIb、IIIであった。抗菌薬はパニペネムあるいはメロペネムとセフトアキシムあるいはセフトリアキシムの単独あるいは併用で静脈内投与されておりステロイド薬が16例(76.2%)に投与されていた。予後はリステリア菌による2歳11ヵ月女児例が水頭症でシャント手術、肺炎球菌による1ヵ月女児例で軽度発達遅延、水頭症でシャント手術、肺炎球菌による1歳11ヵ月女児例で高度難聴、人口内耳植え込み手術がされていた。

#### 2.平成20年に報告された症例(表2)

14病院から18例(男11例、女7例)の症例が報告された。起因菌別にみるとインフルエンザ菌13例、肺炎球菌1例、B群溶連菌2例、大腸菌1例、髄膜炎菌1例であった。発症年齢は1ヵ月未満が1例(B群溶連菌1例)、1ヵ月~1歳未満が5例(インフルエンザ菌2例、肺炎球菌1例、B群溶連菌1例、大腸菌1例)、1歳~5歳未



満が10例(インフルエンザ菌10例)、5歳以上が2例(インフルエンザ菌1例、髄膜炎菌1例)であった。インフルエンザ菌13株の血清型は全てb型であり、遺伝子型はgBLNAR 7株、gLowBLNAR 2株、gBLPAR 1株、gBLPACR-II 3株であった。肺炎球菌の1株の血清型(ペニシリン感受性)は6B(PRSP)であった。B群溶連菌の血清型はV型、髄膜炎菌はY/W135であった。使用された抗菌薬の種類は平成19年と変わりなくステロイドの併用は18例中17例(94.4%)であった。予後はB群溶連菌による1ヵ月14日男児例で運動発達障害、尿崩症、てんかん、視力障害、肺炎球菌による8ヶ月男児例で精神発達障害、てんかん、水頭症を、Hibによる1歳5ヵ月女児例で聴力障害を遺した。

### 3. 平成21年に報告された症例(表3)

11病院から18例(男11例、女7例)の症例が報告された。起因菌別にみるとインフルエンザ菌が12例、肺炎球菌が3例、B群溶連菌1例、大腸菌2例である。発症年齢は1ヵ月未満が1例、1ヵ月～1歳未満が9例(インフルエンザ菌5例、肺炎球菌2例、B群溶連菌1例、大腸菌2例)であり1歳～5歳未満が8例(インフルエンザ菌7例、肺炎球菌2例)であった。インフルエンザ菌12株の血清型は全てb型であり遺伝子型はgBLNARが8株、gBLPACR-Iが2株、gBLPACR-IIが2株であった。肺炎球菌3株の血清型(ペニシリン感受性)は6B(PRSP)2例、19F(PRSP)1例であった。B群溶連菌の血清型はIV型であった。使用された抗菌薬は平成19年と変わりなくステロイドの併用は18例中16例(88.9%)であった。予後はB群溶連菌

による2ヵ月男児例で精神運動発達遅延とてんかん、大腸菌による0日女児でMRI上異常所見を、Hibによる3ヵ月男児、4歳女児例で聴力障害を遺した。

### 4. 平成19～21年の3年間のまとめ

平成19年から21年までの3年間に北海道で発症し報告された細菌性髄膜炎は57例(男34例、女23例、男女比1.5:1)であった。起因菌別ではインフルエンザ菌36例(63.2%)、肺炎球菌10例(17.5%)、B群溶連菌5例(8.8%)、大腸菌4例(7.0%)その他2例(3.5%)であった(図1)。発症年齢(月齢)別にみると1ヵ月未満4例(7.0%)、1ヵ月～1歳未満24例(42.1%)、1～5歳未満25例(43.9%)、5歳以上4例(7.0%)であった(図2)。得られた菌株の血清型ではインフルエンザ菌中検査された32株中31株(96.9%)がb型であり、遺伝子型は検査された30株中gBLNARは17株(56.7%)、gLowBLNARが3株(10.0%)、gBLPAR 2株(6.7%)、gBLPACR-I 3株(10.0%)、gBLPACR-II 4株(13.3%)、gBLNAS 1株(3.3%)であった。肺炎球菌8株の血清型(ペニシリン感受性)は6A(PISP)1株、6B(PRSP)3株、19F(PRSP)2株、23F(PRSP)1株、34(PSSP)1株であった。B群溶連菌4株の血清型はI b、III、IV、V型各1株ずつであった。髄膜炎菌の血清型はY/W135であった(表4)。使用された抗菌薬はパニペナムあるいはメロペナムとセフトキシムあるいはセフトリアキソンの単独あるいは併用で静脈内投与されており、ステロイドは57例中49例(86.0%)に併用されていた。予後はB群溶連菌による2例に精神運動発達遅延、てんかん、尿

崩症、視力障害などの後遺症、肺炎球菌による2例に精神発達遅延てんかん、水頭症などの後遺症、大腸菌による1例に脳MRI上の異常を、Hibによる3例、肺炎球菌による1例に聴力障害を遺した。この3年間に5歳未満に発症したインフルエンザ菌髄膜炎は35例で肺炎球菌髄膜炎は8例であり、平均すると北海道の5歳未満人口10万人あたりインフルエンザ菌髄膜炎は5.5、肺炎球菌は1.3であった。

#### D. 考察

Hib ワクチン (アクトヒブ®) が平成 20 年 12 月、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7、プレベナー®) が市販された。これらのワクチン普及以前の疾病疫学を調査は、ワクチン効果判定に必須である。筆者はワクチン以前の平成 18 年秋に、医療圏の独立している北海道における小児期細菌性髄膜炎の起原菌調査を企画した。このたび平成 19 年から 3 年間の症例がまとまったので報告した。57 例の症例が報告され男女比は 1.5 対 1 であった。起原菌ではインフルエンザ菌が最も多く 63.2%、ついで肺炎球菌 17.5%、B 群溶連菌 8.8%、大腸菌 7.0% となった。発症年齢では 1 歳未満が 49.1%、1～5 歳が 43.9%、5 歳以上が 7.0% であった。インフルエンザ菌で検査された菌株の殆どが b 型 (96.9%) で、遺伝子型の検索ではアンピシリン感受性株の gBLNAS は 3.3% で残る 96.7% が耐性菌であった。そのうち gBLNAR が 56.7% を占めさらに近年 gBLPCR-I が 10.0%、gBLPCR-II が 13.3% とその増加が目だっている。肺炎

球菌 8 株で血清型が検査され、うち 6 株が PCV7 に含まれ 7 株が PCV13 に含まれていた。

さらに今後ワクチンの接種率と細菌性髄膜炎発症状況を調査して、ワクチンの有効性を検討する予定である。

#### E. 結論

Hib ワクチンの市販前 2 年間と供給不足の 1 年間、7 価肺炎球菌結合型ワクチンの市販以前の 3 年間における北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を調査した。3 年間で 57 例報告されインフルエンザ菌髄膜炎が 36 例、肺炎球菌髄膜炎が 10 例報告された。うち 5 歳未満の発症はインフルエンザ菌 35 例、肺炎球菌 8 例であり北海道の 5 歳未満人口 10 万人あたり、それぞれ 5.5、1.3 であった。今後同一の調査を継続してワクチン効果を検証する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 富樫武弘：インフルエンザ菌 b 型ワクチン。日本医師会雑誌 138(4):712-714,2009

2) 富樫武弘：ワクチン up to date II 各論 Hib ワクチン。小児科診療 72(12): 2317-2320,2009

3) 富樫武弘、坂田 宏、堤 裕幸、生方公子：北海道における小児期細菌性髄膜炎の疫学調査成績。日本小児科学会雑誌 114(3): 日本小児科学会雑誌 114(3):473-478,2010

G. 知的所有権の取得状況 なし

表 1. 平成 19 年北海道細菌性髄膜炎

表 2. 平成 20 年北海道細菌性髄膜炎

表 3. 平成 21 年北海道細菌性髄膜炎

表 4. 細菌学的検査所見

1. インフルエンザ菌

血清型 (32 株)	b 型	31/32 (96.9%)
遺伝子型 (28 株)	gBLNAR	17 (56.7%)
	gLowBLNAR	3 (10.0%)
	gBLPAR	2 (6.7%)
	gBLPACR-I	3 (10.0%)
	gBLPACR-II	4 (13.3%)
	gBLNAS	1 (3.3%)

2. 肺炎球菌

血清型 (ペニシリン感受性) (8 株)		プレベナー® (PCV)
6 A (PISP)	1 株	(PCV13)
6 B (PRSP)	3 株	(PCV7)
19F (PRSP)	2 株	(PCV7)
23F (PRSP)	1 株	(PRSP)
34 (PSSP)	1 株	

3. B 群溶連菌

血清型 (4 株)		
	I b	1 株
	III	1 株
	IV	1 株
	V	1 株

4. 髄膜炎菌

血清型 (1 株)	Y/W135	1 株
-----------	--------	-----

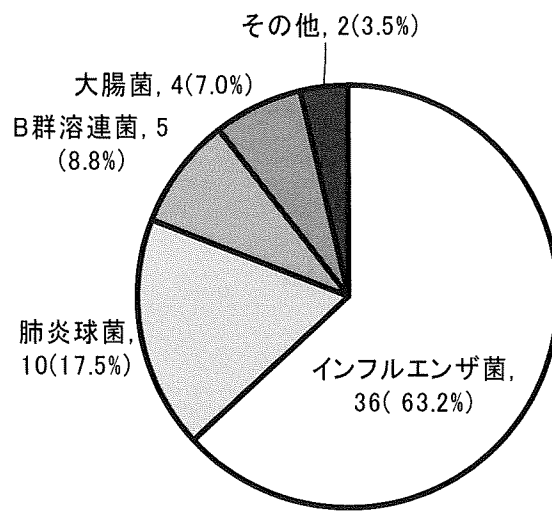


図 1. 起因菌別症例数 (平成 19-21 年、北海道)

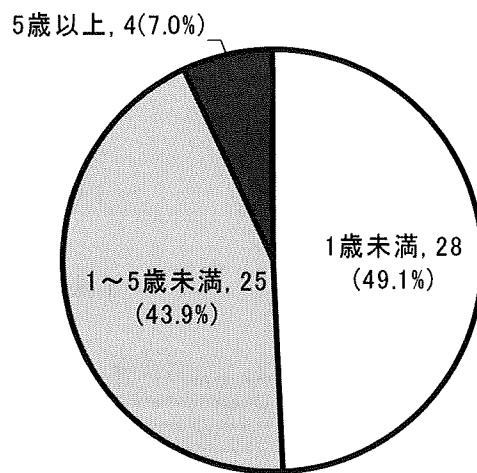


図 2. 年齢別症例数 (平成 19-21 年、北海道)

表1. 平成19年北海道細菌性髄膜炎

no	患者名性	年齢	発症日	発症地	細菌名	血清型	グループ名	ステロイド	治療薬	予後
1	mk f	2y11m	1.2	名寄市	リステリア菌			○	PAPM, CTRX→ABPC	水頭症、シャント手術
2	ik f	5d	1.22	札幌市	GBS	III		×	ABPC, CTX	治癒
3	ry f	2y7m	2.24	北見市	HI	nontype	lowBLNAR	○	CTX, PAPM/BP	治癒
4	mh f	1m7d	3.1	釧路市	肺炎球菌			○	CTX, ABPC	軽度発達遅延、水頭症シャント
5	ys m	2y3m	3.1	帯広市	肺炎球菌			×	PAPM/BP	治癒
6	so m	1m28d	3.9	南幌町	GBS	I b		○	CTX, PAPM/BP	治癒
7	mn f	1y11m	4.6	北斗市	肺炎球菌	19F	PRSP	○	ABPC, CTRX→MEPM→PAPM/BP	高度難聴、人工内耳植え込み
8	ct f	8m	5.3	釧路市	HI			○	ABPC, CTX	治癒
9	hh m	26d	5.25	釧路市	大腸菌			×	ABPC, CTX, MEPM	治癒
10	ss m	2y6m	5.31	標茶町	HI			×	PAPM/BP, CTRX	治癒
11	ms m	4m	6.1	長沼町	HI	b	BLNAS	○	CTX	治癒
12	sy m	10y9m	6.5	小樽市	肺炎球菌	34	PSSP	○	PAPM/BP, CTX	治癒
13	st m	7m24d	7.1	札幌市	肺炎球菌	23F	PRSP	○	CTX, MEPM	治癒
14	mr m	4y0m	9.12	名寄市	HI			○	PAPM/BP, CTRX	治癒
15	sr m	4m	10.24	芽室町	HI			○	PAPM/BR, CTRX	硬膜下血腫
16	ws m	10m	10.25	旭川市	HI	b	BLNAR	○	ABPC, CTX→MEPM, CTX→MEPM	治癒
17	fi f	10m	11.2	札幌市	HI	b		○	CTX, PAPM/BP	治癒
18	fh m	14y3m	11.11	石狩市	肺炎球菌	6A	PISP	○	CTX, MPEM	治癒
19	ky f	8m	12.7	江別市	HI	b	BLPAR	○	CTX, PAPM/BP	治癒
20	to m	8m	12.21	札幌市	HI	b		×	CTX	治癒
21	hk f	2y	12.31	北斗市	HI	b	BLNAR	○	PAPM/BP, CTX	治癒

表2. 平成20年北海道細菌性髄膜炎

no	患者名性	年齢	発症日	発症地	細菌名	血清型	グループ名	ステロイド	治療薬	予後
1	ny m	1m14d	1.5	札幌市	GBS	V		×	ABPC, CTX→PAPM/BP	運動発達遅延、尿崩症、てんかん、視力障害
2	kk m	2y3m	2.5	伊達市	HI	b	BLNAR	○	CTX, MEPM, ABPC	治癒
3	ym f	1y5m	2.26	札幌市	HI	b	BLNAR	○	CTX, MEPM	聴力障害
4	yh f	3y1m	3.6	苫小牧市	HI	b	lowBLNAR	○	MEPM	治癒
5	km f	9m	3.12	苫小牧市	HI	b	BLNAR	○	CTX, PAPM/BP	治癒
6	ka m	6y11m	3.13	札幌市	髄膜炎菌	Y/W135		○	MEPM, CTX	治癒
7	ia m	1y6m	3.19	新ひだか町	HI	b	BLNAR	○	PAPM/BP, CTX	治癒
8	hs f	1y0m	4.18	釧路市	HI	b	BLPACR-Ⅱ	○	PAPM/BP, CTRX	治癒
9	yt m	3y9m	5.2	恵庭市	HI	b	BLPACR-Ⅱ	○	CTX, PAPM/BP	治癒
10	gk m	4y9m	5.13	札幌市	HI	b	BLNAR	○	MEPM, CTRX, ABPC	治癒
11	un f	1y5m	5.16	旭川市	HI	b	lowBLNAR	○	CTX→MEPM	治癒
12	mk f	29d	5.29	中富良野町	GBS			○	ABPC, CTX	治癒
13	ak f	5y0m	6.21	湧別町	HI	b	BLPAR	○	CTX, MEPM	治癒
14	ks m	1y2m	9.28	札幌市	HI	b	BLPACR-Ⅱ	○	PAPM/BP, CTRX	治癒
15	yr m	1y7m	10.21	七飯町	HI	b	BLNAR	○	MEPM, CTRX	治癒
16	yt m	10m	10.11	釧路市	HI	b	BLNAR	○	CTX, MEPM	治癒
17	sm m	4m	12.14	札幌市	大腸菌			○	MEPM	治癒
18	く m	8m	12.21	函館市	肺炎球菌	6B	PRSP	○	MEPM, CTX	水頭症、てんかん、精神発達障害

表3. 平成21年北海道細菌性髄膜炎

no	患者名性	年齢	発症月	発症地	細菌名	血清型	グループ名	ステロイド	治療薬	予後
1	hr m	2m	1.7	旭川市	大腸菌			×	MEPM	治癒
2	ka f	4y3m	3.19	帯広市	HI	b	BLPACR-Ⅱ	○	PAPM/BP, CTX	治癒
3	my m	2m	4.26	帯広市	GBS	IV		○	PAPM/BP, CTX	精神運動発達遅延、てんかん
4	yt m	3m	5.2	函館市	HI	b	BLNAR	○	PAPM/BP, CTX→MEPM, CTRX	聴力障害
5	ih m	1y10m	5.5	札幌市	HI	b	BLNAR	○	MEPM, CTX	治癒
6	kk m	6m	5.16	帯広市	HI	b	BLNAR	○	CTX, PAPM/BP	治癒
7	ky m	11m	5.23	札幌市	肺炎球菌	6B	PRSP	○	MEPM, CTX	治癒
8	nk f	1y11m	6.21	中川町	肺炎球菌	19F		○	MEPM, CTX	治癒
9	ot m	11m	7.6	根室市	HI	b	BLNAR	○	PAPM/BR, CTRX	治癒
10	ts m	5m	7.17	三笠市	HI	b	BLPACR-Ⅰ	○	MEPM, CTX	治癒(脳波異常)
11	hn f	4y0m	8.3	帯広市	HI	b	BLNAR	○	MEPM, CTRX	右感音性難聴
12	am f	0d	9.21	月形町	大腸菌			×	ABPC, CTX	脳MRI異常
13	oh m	7m	9.29	岩見沢市	HI	b	BLPACR-Ⅱ	○	SBT/ABPC, CTX	治癒
14	fy f	9m	12.1	日高町	肺炎球菌	6B	PRSP	○	MEPM, CTX	治癒
15	os m	3y11m	12.2	旭川市	HI	b	BLNAR	○	PAPM/BP, CTX	治癒
16	fm m	2y11m	12.5	月形町	HI	b	BLNAR	○	MEPM, CTX	治癒
17	th f	2y2m	12.14	石狩市	HI	b	BLNAR	○	MEPM, CTRX	治癒
18	kh f	2y4m	12.19	札幌市	HI	b	BLPACR-Ⅰ	○	MEPM, CTX	治癒

平成 19～21 年度厚生労働科学研究補助金  
(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及び方策に関する研究  
研究協力者 細矢 光亮 福島県立医科大学小児科教授  
陶山 和秀 福島県立医科大学小児科助教

研究要旨；平成 19 年から平成 21 年まで、福島県で発症した細菌性髄膜炎の全数調査を行った。細菌性髄膜炎は全例で 25 症例あり、そのうちインフルエンザ桿菌 15 例、肺炎球菌 5 例、GBS3 例、大腸菌 2 例であった。3 年を通じて、減少もしくは増加傾向は認められず、Hib ワクチン及び肺炎球菌ワクチンのさらなる普及が必要と思われた。

研究目的；小児の細菌性髄膜炎が医療上重要な問題になっている。近年 Hib ワクチンが導入され、また最近結合型肺炎球菌ワクチンが承認された。疾患の疫学は、ワクチンが普及することにより変化すと予想されるが、ワクチンの効果の評価には、ワクチン普及前の発生率と、普及後の発生率を正確に把握する必要がある。今回ワクチン発売前後の福島県における細菌性髄膜炎の全数調査を行った。

研究方法；平成 19 年 1 月～平成 21 年 12 月までの期間で福島県内の小児科の入院施設がある 17 病院に対して、アンケート調査を行った。対象は福島県の小児の細菌性髄膜炎全例である。調査は個人を特定できるような情報は含めず、また研究期間中も個人情報情報の漏出に厳重に注意した。

研究結果；平成 19 年 1 月～平成 21 年 12 月まで 25 例の細菌性髄膜炎が報告された。インフルエンザ桿菌は 15 例、肺炎球菌が 5 例であった。3 年間で減少傾向は認められなかった。インフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎では 3 例に、肺炎球菌による髄膜炎では 1 例に後遺症を認めた。GBS による髄膜炎で 1 死亡例があった。

考察；平成 20 年 1 月から 12 月までの福島県における Hib ワクチンの出荷数は 3924 症例分である。福島県の 5 歳以下の人口で割ると約 4.2%の小児が Hib ワクチンを接種したことになる。しかし今回の調査では平成 21 年の Hib 髄膜炎の症例数は減少していなかった。今後ワクチン接種率が高くなっていくことによりワクチンの効果が明らかになることを期待する。

#### 結論

今後は、Hib ワクチン及び肺炎球菌ワクチンの接種を啓発し、細菌性髄膜炎の発症動向調査を継続して、ワクチンの効果・有用性を評価していく必要があると思われる。

#### 研究発表

1.論文発表及び学会発表

なし

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) 研究報告書  
「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」  
研究協力者 内山聖(新潟大学医学部小児科)、鳥谷部真一(新潟大学危機管理室)

研究要旨 平成 19 年から平成 21 年の 3 カ年に、新潟県内で発生した小児全身性細菌感染症の調査を行った。県内の NICU または小児科病床を有する 41 病院に、入院時と退院時に報告書の提出を依頼した。平成 19 年 10 (うち髄膜炎 7) 例、平成 20 年 24 (同 14) 例、平成 21 年 25 (同 14) 例の報告があった。髄膜炎の報告が 35 例と最も多く、ついで菌血症が 24 例であった。インフルエンザ菌 B 型(Hib)髄膜炎は各年で 4、7、11 例発生しており、5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率はそれぞれ、4.2、7.4、11.8 であり、全例 Hib ワクチン未接種であった。出荷数から概算した 5 歳未満児の Hib ワクチン接種率は 5.0%と低く、Hib ワクチンの定期接種化が望まれる。

#### A. 研究目的

新潟県内における全身性細菌感染症とくに細菌性髄膜炎の発生頻度を前方視的に調査する。

#### B. 研究方法

平成 19 年から平成 21 年の 3 カ年に、新潟県内の NICU または小児科病床を有する全病院(41 病院)に、入院時年齢 15 歳未満の全身性細菌感染症患者の入院時および退院時に報告書の提出と分離した菌株の供与を依頼した。菌の同定と感受性検査は国立感染症研究所細菌第二部に依頼した。研究計画全体に関して新潟大学医学部倫理委員会の承認を得た(受付番号 573)。

#### C. 研究結果

県内 20 病院から 59 例の報告があった。平成 19 年は 10 (髄膜炎 7、菌血症 3) 例、平成 20 年は 24 (各 14、10) 例、平成 21 年は 25 (各 14、11) 例であった。起炎菌は肺炎球菌(SP) 25、Hib 24、B 群溶血性連鎖球菌(GBS) 5 の順に多かった。髄膜炎では Hib 22、SP 6、GBS 4 の順に多く、菌血症では SP 19、Hib 2、GBS 1 の順だった。報告症例全体で、患者の年齢は 0 歳代 25 例、1 歳代 18 例であり、5 歳未満の患者が 53 例 90%をしめた。髄膜炎は、0 歳代 20 例、1 歳代 5 例で、5 歳未満の患者は 30 例 86%であった。これに対して、菌血症は 1 歳代 13 例、0 歳代 5 例で、5 歳未満の患者は 23 例 96%を占めた。男女比は全体で 25:34(0.73)、髄膜炎は 14:21(0.67)、菌血症は 11:13

(0.85)であった。低年齢の髄膜炎は女兒が多く、0 歳代の男女比は 7:13(0.53)であった。3 例で基礎疾患の報告があり、低出生体重児 2 例、寛解中の急性白血病 1 例であった。報告例全体、髄膜炎、菌血症のいずれも通年性に発生しており、季節性を認めなかった。報告例 59 例中 50 例 85%は後遺障害なく治癒しており、8 例(うち 7 例は髄膜炎)に何らかの後遺障害を残し、死亡例は 1 例(GBS による髄膜炎)であった。後遺障害は、脳梗塞、硬膜下膿瘍、硬膜下水腫、West 症候群、精神運動発達遅滞等である。

Hib 髄膜炎は各年でそれぞれ 4、7、11 例であり、5 歳未満人口 10 万あたりの罹患率は、それぞれ、4.2、7.4、11.8 (平均 7.8)であった。全例 Hib ワクチン未接種であった。後遺障害を 5 例 23%に認めた。12 例で菌株の供与があり、 $\beta$ -lactamase 産生株は 2 株 17%、 $\beta$ -lactamase 非産生で ABPC の MIC が  $2 \mu\text{g/ml}$  以上の株(BLNAR)が 1 株 8%であった。Hib ワクチン出荷数(第一三共株式会社から情報提供)から概算した 5 歳未満の接種率は 5.0%であった。

#### D. 考察

新潟県における、小児 Hib 髄膜炎は年々報告数が増えていたが、実数が増えているのか、本調査の認知度が向上したためなのかは不明である。新潟県における Hib ワクチン接種率は低く、Hib 髄膜炎が全例ワクチン未接種であることから、早期の定期接種化が望まれる。また、ワクチンの導入効果を客観的に評価するためにも、今後も本調査の継続が必要である。

平成 19 - 21 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医用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及び方策に関する研究」

千葉県におけるインフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症罹患率 (2007 年～2009 年)

研究協力者 石和田稔彦 (千葉大学医学部附属病院小児科 講師)

#### 研究要旨

2007 年 1 月～2009 年 12 月の期間に、千葉県在住者で千葉県内に入院したインフルエンザ菌全身感染症症例は、2007 年 19 例、2008 年 38 例、2009 年 32 例、合計 89 例であった。肺炎球菌全身感染症の年次別症例数は 2007 年 39 例、2008 年 38 例、2009 年 74 例、合計 151 例であった。血清型の検討結果では、Hib ワクチンカバー率は 99%、PCV7 カバー率は 70%であった。

#### A. 研究目的

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと肺炎球菌 7 価蛋白結合型ワクチン (PCV7) 導入前後のインフルエンザ菌、肺炎球菌による髄膜炎及び全身感染症の疾病動態と分離細菌の血清型を検討し評価する。

#### B. 研究方法

千葉県内で小児の入院施設を有する施設を対象に、2007 年 1 月～2009 年 12 月の 3 年間に診断した血液、髄液などの無菌部位からインフルエンザ菌及び肺炎球菌が分離された全身感染症症例の症例数、診断名、分離された菌の血清型等について、前方視的な報告書と半年毎に実施した後方視的なアンケート調査をもとに、集計し検討を行った。

(倫理面への配慮)

本調査は、千葉大学倫理委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 調査回収率

調査回収率 (報告書ないしはアンケート調査により、症例の有無の報告が得られた施設/千葉県内小児・新生児入院可能施設) は、2007 年 92.9% (52 施設/56 施設)、2008 年 87.5% (49 施設/56 施設) 2009 年 75.9% (44/58 施設) であった。

##### 2. 症例数と診断名

##### 2-1. インフルエンザ菌

千葉県在住者で千葉県内に入院したインフルエンザ菌全身感染症の年次別罹患数、罹患率を示す。症例数は 2007 年 19 例、2008 年 38 例、2009 年 32 例、合計 89 例であった。千葉県 5 歳未満 10 万人あたりの罹患率は 7.2、14.2、11.9 と推移していた。疾患別では髄膜炎が 53 例と最も多く、全体の 60% を占めていた。年次別にみると、髄膜炎症例数は、2007 年 11 例、2008 年 23 例、2009 年 19 例となっていた。2009 年度 Hib 全身感染症罹患例のうち、1 例が Hib ワクチンを 1 回接種していた。



## 2-2. 肺炎球菌

千葉県在住者で千葉県内に入院した肺炎球菌全身感染症の年次別症例数は 2007 年 39 例、2008 年 38 例、2009 年 74 例、合計 151 例であった。千葉県 5 歳未満 10 万人あたりの罹患率は 14.6、14.2、27.6 と推移していた。2009 年に罹患率が急増していた。疾患別では菌血症が 82 例と最も多く、ついで、肺炎、髄膜炎の順であった。年次別にみると、髄膜炎症例数は、7 例、5 例、8 例となっていた。

## 3. 血清型

血清型はインフルエンザ菌株のうち、75 例で実施されており、1 例を除き、Hib (98.7%) であった。肺炎球菌の血清型は 54 例で実施されており、PCV7 のカバー率は、70.4% であった。

## D. 考察

Hib ワクチン導入後の 2009 年においても、Hib 全身感染症の激減は認めらなかった。インフルエンザ菌全身感染症の主体が Hib であることを考えると、これは、Hib ワクチンの供給不足により、ワクチン接種率が低かったことに原因があると考えられる。実際、発注数と配布数から推計される千葉県の Hib ワクチン接種率は、10.8%にとどまっていた。

肺炎球菌に関しては、2009 年度症例が急増していた。PCV7 のカバー率は 70% であり、PCV7 導入と普及により、全身感染症が減少することが期待される。

## E. 結論

Hib ワクチンと PCV7 導入により、インフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症を減少さ

せることが出来ることは、血清疫学的な調査から、明らかであるが、そのためには、高い接種率の確保が必要不可欠である。

## F. 研究発表

### 2. 学会発表

石和田稔彦 千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 2007 年第 179 回日本小児科学会千葉地方会 千葉 2008.2.10

石和田稔彦 千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 2008 年第 182 回日本小児科学会千葉地方会 千葉 2009.2.8

石和田稔彦 千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 2009 年第 185 回日本小児科学会千葉地方会 千葉 2010.2.7

## G. 知的所有権の取得状況

該当なし

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）「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」分担研究報告書（平成 19～21 年度）

小児における細菌性髄膜炎など侵襲性細菌感染症の  
三重県内前向きサーベイランス全数調査に関する研究

研究代表者：神谷 齊（国立病院機構三重病院）

研究分担者：中野貴司（国立病院機構三重病院）

研究協力者：羽根田 進、坂口啓二、一見良司、庵原俊昭（国立病院機構三重病院）

研究要旨

平成 19-21 年度の 3 年間にわたって、小児における侵襲性細菌感染症の前向きサーベイランス全数調査を全国多施設共同研究として分担研究を実施したが、そのうち三重県での結果を報告する。対象とした患者はインフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群連鎖球菌による侵襲性細菌感染症の小児患者である。これらのうち、Hib と肺炎球菌については予防のための小児用結合型ワクチンが存在する。今後のワクチン普及による疫学状況の変化について、継続して検討することが大切と考える。

A. 研究目的

本研究班では、平成 19-21 年度の 3 年間にわたって、小児における侵襲性細菌感染症のサーベイランス全数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。

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 年の遅れをとってしまったが、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。したがって、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。本分担研究では、これらの事項を検討する目的で実施された全国調査の中で、三重県における 3 年間の結果を報告する。

B. 研究方法

報告対象は、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（髄液、血液、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により起因菌が分離された感染症）に罹患したすべての患者で、三重県に在住する者とした。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。

調査協力施設数は小児科入院病床を有する県内の13病院すべてと、三重県在住の小児が受診する可能性のある県境2病院（愛知県、和歌山県にそれぞれ1病院）、計15施設とした。

調査期間は、2007年1月から2009年12月までの3年間で、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。報告漏れを無くすために、2008年8-9月と2010年1-2月に、報告漏れ症例の有無を問合せるFaxを、過去の報告症例一覧とともに送付して確認調査を実施した。

（倫理面への配慮）

2007年8月7日、三重病院倫理審査委員会において、本研究は承認された（受付番号19-7「小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査に関する研究」）研究実施に際しては、患者の個人情報特定されることのないように十分注意するとともに、解析に用いたデータについても個人の人権やプライバシーが侵害されることのないよう、取り扱いに配慮した。

### C. 研究結果

一部が後方視的調査となった初年度の2007年1月から12月に報告された患者数は、Hib髄膜炎7例、Hib非髄膜炎2例、肺炎球菌髄膜炎1例、肺炎球菌非髄膜炎14例、GBS髄膜炎1例、GBS非髄膜炎2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8例、7例、Hib非髄膜炎2例、4例、肺炎球菌髄膜炎0例、1例、肺炎球菌非髄膜炎16

例、18例、GBS髄膜炎0例、0例、GBS非髄膜炎1例、1例であった。

三重県においては、一部が後方視的調査となった初年度（2007年1月～12月）とすべての患者を前方視的に登録した2&3年度（2008年&2009年）との間で報告された患者数に大きな差異はなかったため、それら3年間を平均して各疾患の罹患率を算出した。その結果、5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、Hib髄膜炎9.1、Hib非髄膜炎3.3、肺炎球菌髄膜炎0.8、肺炎球菌非髄膜炎19.8、GBS髄膜炎0.4、GBS非髄膜炎1.6となった。

3年間の研究期間中に2回実施したFaxによる報告漏れ症例の確認調査は効果的であり、2008年8-9月は5施設より24症例が、2010年1-2月は7施設より23症例が追加報告された。

各疾患の予後については、Hib髄膜炎；治癒20/22例（91.9%）、後遺症2/22例（9.1%）、死亡なし、Hib非髄膜炎；治癒8/8例（100%）、後遺症なし、死亡なし、肺炎球菌髄膜炎；治癒2/2例（100%）、後遺症なし、死亡なし、肺炎球菌非髄膜炎；治癒46/48例（95.8%）、後遺症なし、死亡2/48例（4.2%）、GBS髄膜炎；治癒なし、後遺症1/1例（100%）、死亡なし、GBS非髄膜炎；治癒3/4例（75.0%）、後遺症なし、死亡1/4例（25.0%）なしという結果であった。

### D. 考察

Hib、肺炎球菌、GBS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。これら病原細菌の中で、Hibと肺炎球菌については、予防のための小児用結合型ワクチンが存在する。それらワクチンの普及に努め、子どもたちを重篤な疾患の脅威から守ることが何よりも大切である。

また、三重県内における Hib ワクチンの接種本数（推定）と 5 歳未満人口（平成 17 年国勢調査に基づく平成 19 年 10 月 1 日時点での推計値 81,000 人）から計算すると、Hib ワクチンの接種が始まった 2009 年 12 月から 2010 年 1 月までの Hib ワクチン推定接種カバー率は 11.1%であった。今後、ワクチン普及後のサーベイランス調査を継続し、ワクチンによる予防効果を検証することが大切である。

#### E. 結論

3 年間の前向き全数報告サーベイランス調査により、三重県におけるインフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS の小児における疾病負担を検討した。特に Hib と肺炎球菌については、今後のワクチン普及による疫学状況の変化について、継続して検討することが大切と考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

（論文発表）

1. 中野貴司. Hib ワクチンの使い方. 小児科 48. P1733-1738、2007.
2. 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 113. P58-63、2009.
3. 中野貴司. Hib ワクチンの現状. 臨床と微生物 36. P45-49、2009.
4. 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. P190-196、2009.
5. 中野貴司. Hib ワクチンで子どもたちを髄膜炎から守ろう. 小児看護 32. P1131-1133、2009.

6. 中野貴司（分担執筆）. Chapter 2「肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来」. 松本慶蔵 監修、改訂版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開. P37-55. 2009. 医薬ジャーナル社、大阪.

7. 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. P 245-251、2009.

（学会発表）

1. 田中孝明 中野貴司 松野紋子 鈴木由紀 一見良司 庵原俊昭 神谷齊 坂口啓二. 第 39 回東海抗菌化学療法研究会. 血液培養陽性であった小児肺炎球菌感染症の 4 例. 2008 年 1 月 26 日. 名古屋.
2. 浅田和豊、中野貴司、松野紋子、田中孝明、伊東宏明、一見良司、菅秀、庵原俊昭、羽根田進、臼井智子、増田佐和子. 第 16 回三重細菌真菌感染症研究会. 当院小児患者から分離された黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌の抗菌薬感受性について. 2009 年 3 月 7 日. 津.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし