

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
岡山県における細菌性髄膜炎の発生動向

研究者協力者 小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科教授

研究要旨

Hibワクチン、肺炎球菌ワクチンの有用性向上のためのエビデンスを得ることを目的として岡山県における小児の細菌性髄膜炎の発生動向の調査を行った。岡山県内の入院施設を有する小児科標榜病院17施設を対象に調査用紙を用いてサーベイランス調査を行った。2007年1月～2009年12月の3年間に岡山県では計36例(2007年;10例、2008年;16例、2009年;10例)の細菌性髄膜炎が報告され、年齢別では0歳児が約4割(15名)を占めていた。起炎菌はHibが約3/4を占めていた。再燃・硬膜下膿瘍、てんかんをきたした児が各1例ずつあったが、他に重篤な後遺症をきたした症例はなかった。このことは近年の保護者の積極的な小児科時間外診療受診などの受診行動を反映しているものと考えられた。岡山県におけるHibワクチン接種率は0歳児で約18%と推測され、今後安定したワクチン供給体制の構築、接種率の向上が強く望まれた。

研究協力者 鷺尾佳奈
岡山大学病院小児科医員

A. 研究目的

ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)、肺炎球菌、B群溶血性連鎖球菌(GBS)は小児において細菌性髄膜炎や重篤な全身性感染症の主な起炎菌であり、これらの細菌感染症に対する予防接種の速やかな導入が望まれている。Hibならびに肺炎球菌ワクチンは本邦においてやっと認可を受け乳幼児に対する接種が開始されたが、未だ十分な供給はなされていない。このような背景の中で、ワクチンの有用性向上のためのエビデンスを得るための基礎的資料を得ることを目的として、十分なワクチン導入前の岡山県における細菌性髄膜炎の発生動向の調査を行った。

B. 研究方法

岡山県内における小児科標榜病院41施設のうち、入院施設を備え重症感染症に対応可能な17施設に協力を依頼し、細菌性髄膜炎患者の発生状況、年齢、起炎菌、予後について調査用紙を配布し動向調査を行

った。調査期間は2007年1月～2009年12月の3年間であり、可能な限り検体を国立感染症研究所に送付し起炎菌の解析を依頼した。

(倫理面への配慮)

研究統括者所属施設での倫理委員会の承認を受け、必要な施設においては該当施設のIRBの承認を受けたのち実施した。調査用紙、送付検体においては個人が特定できないように、連結可能匿名化した(検体解析結果を治療に反映させるため)。

C. 研究結果

岡山県においては、

- 1) 2007年～2009年の3年間で36例の小児可能性髄膜炎が報告され、年間10～16例発症していた(2007年;10名、2008年;16名、2009年10名)。
- 2) 0歳児;15名、1歳児;11名、2歳児;4名、3歳児以上6名であり、0歳児が約4割を占めていた。
- 3) 起炎菌はHibが74.2%(起炎菌確定例31例中23例)を占めていた。肺炎球菌

は6例、GBSは2例であり、5例においては起炎菌の同定（培養による）が不能であった。起炎菌の同定が不能であった1例においてN-PCRでHibと肺炎球菌の重複感染が疑われた。

4) 大多数の症例（34/36例）の予後は良好であり、1例において再燃・硬膜下膿瘍、1例においててんかんを後遺症としてきたしたが重篤な後遺症を残した症例は確認されなかった。

D. 考察

岡山県の2009年12月時点での総人口は1,943,740人、2007年10月～2008年9月の出生数は17,312人（男児8972人、女児8340人）であり、年齢別人口は0～4歳；84,769人、5～9歳；91,419人、10～14歳；94,070人、15～19歳；96,143人（2008年10月現在）であった。この人口背景で、岡山県では年間10～16例の小児細菌性髄膜炎が発生していた。大半は0～1歳児がしめており、起炎菌は約3/4をHibが占めていた。

重篤な後遺症をきたした症例はなかったが、このことは保護者サイドの病院受診行動を反映しているものと考えられた。すなわち、発熱、即時間外診療を受診するという昨今の本邦における小児科外来診療の問題点の裏打ちとも考えられた。またHibワクチンの現時点での岡山県における接種率0歳児で約18%（0歳児数；17,224人、Hibワクチン供給数；3147症例）と推測され、今後接種率の向上が強く望まれた。

E. 結論

岡山県においては、年間10～16例の小児細菌性髄膜炎が発生していたが、重篤な後遺症をきたした症例は確認できなかった。起炎菌はHibが最も多かった。Hibワクチン接種率は0歳時で18%程度と推測され、今後、安定したワクチン供給体制の構築、接種率向上が強く望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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
3. その他
なし

厚生労働科学研究費

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

研究者 神谷 齊 独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長

「高知県における化膿性髄膜炎および侵襲性細菌感染症に関する調査(2007-09年)」

【研究要旨】

全国の拠点調査の一環として、高知県においてインフルエンザ菌、肺炎球菌、GBSによる髄膜炎と他の侵襲性細菌感染症を対象に全数調査を行い、起炎菌の解析を行った。2007年から2009年にかけての3箇年の罹患率を算出した。3箇年の平均では、5歳未満人口10万人に対する、インフルエンザ菌性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎の罹患率がそれぞれ7.31人、6.26人、インフルエンザ菌の非髄膜炎性侵襲性感染症が3.13人、肺炎球菌の非髄膜炎が14.6人であった。肺炎球菌性敗(菌)血症の合併症は、中耳炎、肺炎、副鼻腔炎など呼吸器感染症の合併が高率であった。後遺症として、HIb髄膜炎の1例で軽度運動麻痺が、肺炎球菌性髄膜炎の1歳2ヵ月例で両側高度感音性難聴が報告された。死亡例はみとめなかった。

2009年のHibワクチンの推定接種率は0歳児で12.9%、5歳未満の児では4.3%であった。ワクチンの効果を確認するためには、さらなる継続調査が必要である。

ワクチン接種時期に関しては、Hib感染症は5歳未満でさらさらと発症が認められることから1歳までの接種を逃した場合でも、5歳未満児では積極的に実施されるべきと考えられた。一方、肺炎球菌感染症は2歳以下の児が93.5%を占め、気道感染が関連することから、Hibワクチンに比してより早期(遅くとも集団保育開始前かつ2歳まで)のワクチン接種が望ましい。

臨床分離株の細菌解析の結果、肺炎球菌はPRSPとPISPの占める割合が84%にのぼり、細菌の薬剤耐性化は深刻であった。血清型は6Aの2株、6Cの1株を除く菌株(85%)は結合型肺炎球菌ワクチン(PCV-7; 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)でカバーできる血清型の肺炎球菌であり、接種が開始されれば抑制できる可能性が示唆された。

前田 明彦^{1) 2)}、阿部 孝典²⁾、小倉 英郎²⁾、
新井 淳一²⁾、島崎 洋成²⁾、島内 泰宏²⁾、武
市 知己²⁾、西内 律雄²⁾、本淨 謹士²⁾、前田
賢人²⁾、石本 浩市²⁾、川上 浩一郎²⁾、橋詰 稔²⁾、
浜渦 正司²⁾、浜田 文彦²⁾、船井 守²⁾、
森澤 豊²⁾、山遠 剛²⁾、脇口 宏^{1) 2)}

1) 高知大学医学部小児思春期医学、2) 小児感染症グループスタディ in Kochi

【A 研究目的】

小児の重症細菌感染症、すなわち化膿性髄膜炎、敗(菌)血症と他の侵襲性感染症の起炎菌の大部

分を占めるインフルエンザ菌、肺炎球菌ともに、すでに先進諸国では定期予防接種が導入され、ワクチンの有効性が実証されている。我が国においては2008年12月から任意の予防接種としてインフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib)ワクチンの接種がスタートした。肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)に関しては、7個の血清型細菌に対する免疫を賦与する7価結合型肺炎球菌(PCV-7)ワクチンが2010年2月から実施可能となった。

これらのワクチン導入直前に、化膿性髄膜炎および、敗血症など侵襲性細菌感染症の全数把握を

し、ワクチン導入後と比較し、ワクチンの有用性を確認することを目的とした。肺炎球菌については血清型を特定し、PCV-7 ワクチンによるカバー率を求め、有効性を予測する。本研究は、今後のワクチン行政の施策を決める上で重要である。

全国の拠点調査の一環として、著者らは、高知県における化膿性髄膜炎に加えて、敗血症など侵襲性細菌感染症（非髄膜炎）の全数調査を2007年1月から行っている。2007年～2009年の3箇年分を報告する。

高知県は山脈によって地理的に隔絶された地域であり、他県の医療施設への受診機会はほとんどない。正確な疾患別の罹患率を割り出すには格好であるので、高知県下の小児の入院施設すべてにネットワークをつくり調査した。また、高知県における Hib ワクチンの実施状況について合わせて言及する。

【B 研究対象と方法】

高知県下の小児が入院可能な11病院と、および小児科7診療所（担当医師：石本浩市、川上浩一郎、橋詰稔、浜渦正司、浜田文彦、船井守、森澤豊）、香川県の1病院（表1）の担当小児科医師に呼びかけ、2007年7月に感染症調査を目的とした研究グループ（小児感染症グループスタディ in Kochi）を立ち上げた。定期的に会合を持ち、化膿性髄膜炎に加えて、敗血症、喉頭蓋炎、骨髄炎、関節炎、心膜炎、心内膜炎、脳膿瘍など侵襲性細菌感染症（非髄膜炎）患者の全数について報告するシステムを構築した。2007年1月から7月までは後方視的に、2007年8月から2009年12月までは前方視的に調査した。

インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群溶血性レンサ球菌（GBS）その他による髄膜炎および非髄膜炎侵襲性細菌感染症と診断された全患者について報告集計した。患者年齢、性別、診断名、起炎菌、初期治療に用いた起炎菌、合併症、転帰、

後遺症の有無などを報告項目とした。なお、脳神経外科的手術術後性髄膜炎は対象から除外した。

患者発生の報告があれば、髄液や本来無菌である体液および血液から分離培養された細菌臨床分離株を臨床検査部門および外注検査会社から分与を受け、国立感染症研究所細菌第一部と細菌第二部に、分離細菌株の血清型、遺伝子型、抗菌薬感受性検査などについて解析を依頼した。搬送を円滑に行うため、あらかじめ宅配業者と提携し、各病院から電話連絡があればすぐに、検体を集配できるようにした。

罹患率を算出するために、高知県当局が公表した5歳未満人口31,898（2005年10月1日）を使用した。

本研究は、高知大学医学部附属病院の倫理委員会で諮り承認を得て実施した。患者家族には、本研究の目的、意義を説明の上、調査対象とすることについて同意を得て実施した。患者氏名は匿名化して報告、集計した。

【C 研究結果】

1. 化膿性髄膜炎

2007年1月～2009年12月の調査で化膿性髄膜炎は17例が報告された。そのうち1例は千葉県船橋市在住の Hib 症例、GBS 髄膜炎の1例は香川県在住であり、県の罹患率算出の際には対象から除外した。また、5歳以上の例が1例あり、この例は Monidini 内耳奇形の9歳児で髄液から肺炎球菌と Hib の両者が培養同定された。

5歳未満児例は計14例報告された。起炎菌のうちわけは、インフルエンザ菌（Hib）7例、肺炎球菌6例、*Haemophilus parainfluenzae* 1例であった。後遺症としては、Hib 髄膜炎の1歳6ヵ月例で軽度運動麻痺が認められ、肺炎球菌性髄膜炎の1歳2ヵ月例で両側高度感音性難聴を合併し、人工内耳埋め込み術を施行された。死亡例はみとめなかった。

14 例の髄液から分離同定された細菌、すなわち、インフルエンザ菌 8 株、肺炎球菌 7 株について国立感染症研究所で解析を実施した（詳細は担当者報告書を参照）。

2. その他の侵襲性細菌感染症（非髄膜炎）

敗（菌）血症 16 例の 5 歳未満児例が報告され、うちわけは Hib が 3 例、肺炎球菌が 13 例であった。感染病巣として、肺炎が 4 例に、中耳炎、鼻副鼻腔炎がそれぞれ 3 例にみとめられ、呼吸器感染症の合併、先行が高率に確認された。それに加えて、肺炎球菌による硬膜下膿瘍、心内膜炎（基礎疾患として無脾症を合併した 5 歳児）、Hib による左肘関節炎、*Streptococcus intermedius* による脳膿瘍がそれぞれ 1 例ずつ報告された。硬膜下膿瘍の 1 歳 3 ヶ月男児は、幼児虐待に関連した感染性硬膜下血腫の例であり、抗菌治療を先行させたため、穿頭ドレナージで得られた液から培養検査で起炎菌は同定できなかったが、ラテックス凝集反応で肺炎球菌抗原陽性、和田昭仁博士に同定を依頼したところ PCR 法で肺炎球菌と確定され、ラテックス凝集法で血清型 6 型が示唆される結果を得た。

初期治療は表 4、5 に示すような多様な抗菌薬が選択された。*Streptococcus intermedius* による脳膿瘍の 1 歳男児例では抗菌薬の変更を余儀なくされ、治療に難渋したが、最終的には、いずれの症例も後遺症を遺すことなく回復した。

血液およびドレナージ液から分離同定された、インフルエンザ菌（Hib）4 株、肺炎球菌 13 株、計 17 菌株について国立感染症研究所で解析を実施した（担当者報告書を参照）。

3. 化膿性髄膜炎と敗血症の季節変動

月別の髄膜炎と敗血症の発症頻度を表 6 に示す。髄膜炎発症には明らかな季節性は認められなかったが、敗（菌）血症は 5 月に 5 例、6 月に 4

例が報告され、春から初夏にかけて増加する傾向が認められた。

4. 患者年齢分布

Hib 感染症は 1～2 歳がピークで 5 歳未満の発症が 13 例中 11 例で 84.6% を占め、年長児例は 1 例が重症心身障害児、1 例が Mondini 内耳奇形合併髄膜炎例であった（表 7）。

肺炎球菌感染症は 1 歳をピークに 2 歳以下の児が 31 例中 29 例で 93.5% を占めていた。年長児例は無脾症、Mondini 内耳奇形合併髄膜炎例、重症心身障害児がそれぞれ 1 例であった（表 7）。

5. 3 箇年の臨床分離菌株の分析

化膿性髄膜炎もしくは敗血症から分離培養された細菌に関する薬剤感受性、血清型を以下に示す。解析可能であったインフルエンザ菌 12 株は、すべて b 型（Hib）であり、生物型は 7 株（57%）が 2 型、5 株（43%）が 1 型であった。

3 箇年に分離された肺炎球菌の臨床分離株 24 株のうち 20 株を対象に解析を行った。血清型は 6B が 7 株（35%）と最多で、19F が 5 株（25%）、6A、14、23F がそれぞれ 2 株（10%）、18C と 6C がそれぞれ 1 株であった（表 8）。薬剤感受性は、PSSP が 16%、PISP 47%、PRSP 37% であった（表 9）。

6. Hib ワクチン接種率

ワクチンメーカーから入手した 2009 年の Hib ワクチン出荷数から、Hib ワクチンの接種率を算出したところ、0 歳児で 12.9%、5 歳未満の児では 4.3% であった（表 10）。

【D 考察】

髄膜炎と侵襲性細菌感染症の罹患率

今回の調査では、化膿性髄膜炎および敗血症など侵襲性細菌感染症の罹患率を正確に知ること

を第一の目的とした。全数把握を徹底するため、高知県下の全ての入院可能病院から患者報告を集計した。その結果、表1のとおり、髄膜炎は病院規模に相応の報告患者数があり、全数報告がなされていると考えられた。一方、敗（菌）血症に関しては、血液培養検査オーダーの基準や検出感度（技術、24時間対応がなされているかなど）が不均一なため、報告がなされない大規模病院も多く、全数が把握できていない可能性がある。

2007年から2009年にかけての3箇年の罹患率を、高知県の人口動態調査結果、すなわち、5歳未満31,898人（2005年10月1日現在）を用いて算出した（表11）。3箇年の平均では、5歳未満人口10万人に対する、インフルエンザ菌性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎の罹患率がそれぞれ7.31人、6.26人、インフルエンザ菌の非髄膜炎性侵襲性感染症が3.13人、肺炎球菌の非髄膜炎が14.6人であった。神谷は1996年～1998年の前方視的検討でインフルエンザ菌性髄膜炎の発症は、5歳未満児人口10万人当たり8.8人と報告¹⁾しており、高知県のデータは同等の結果で3箇年では顕著な変化とはいえず、Hibワクチンの接種率が低い数字にとどまっていることから、ワクチンの効果を明らかにするためには今後、数年にわたる継続調査が必要である。予後については表12に示した。

ワクチン接種時期について考察する。Hibと肺炎球菌で感染症発症の好発年齢に相違が認められた。すなわち、Hib感染症は5歳未満でだららと発症が認められることから1歳までの接種を逃した場合でも、5歳未満児では積極的に実施されるべきである。一方、肺炎球菌感染症は2歳以下の児が93.5%を占めていたことから、Hibワクチンに比してより早期のワクチン接種が望ましい。

肺炎球菌性敗（菌）血症症例は肺炎、副鼻腔炎、中耳炎などの呼吸器感染症を合併する頻度が高

く、保育園通園を開始する春から初夏にかけて発症が増加しており、保育施設での感染機会の増大が発症に関与していると推測される。2010年2月に発売される結合型肺炎球菌ワクチン接種を済ませてから通園を開始することが推奨される。

起炎菌の解析

肺炎球菌はPRSPやPISPなどの耐性菌の占める割合が84%と大きく、臨床的にも難治となる可能性が推測された。血清型は6Aの2株、6Cの1株を除く菌株（85%）はPCV-7（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F）でカバーできる血清型の肺炎球菌であり、今後、PCV-7接種開始により抑制できる可能性が示唆された。

【E 結論】

高知県の2カ年全数調査の結果、肺炎球菌およびインフルエンザ菌（Hib）による髄膜炎と他の侵襲性感染症の発症は、10年前の報告と比べて同等であった。ワクチン開始による効果確認のためには継続調査が必要である。今回の調査では肺炎球菌性髄膜炎例で両側性高度難聴例が1例あった。とりわけ広い医療過疎エリアを抱えた本県においては、一歩間違えば診断治療が遅れる可能性も想定される。現実には過去には予後不良例を経験している。早急な定期接種でのHibおよび肺炎球菌ワクチンの開始が望まれる。

【文献】

1) 神谷齊：ワクチンによる肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌感染症の予防。小児科臨床 59：2293-2300, 2006

【F 健康危険情報】

なし

【G 研究発表】

1. 著書, 論文発表

- 1) 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*53:301-304, 2009
- 2) Uchiyama J, Rashel M, Matsumoto T, Sumiyama Y, Wakiguchi H, matsuzaki S: Characteristics of a novel *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophage, PAJU2, which is generally related to bacteriophage D3. *Virus Res* 139:131-134,2009
- 3) DOHNO S, MAEDA A, ISHIURA Y, SATO T, FUJIEDA M, WAKIGUCHI H: Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in infants. *Pediatr Internat* (in press)
- 4) 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
- 5) 前田明彦, 脇口 宏: 特集: 小児の治療指針「水痘、带状疱疹」小児科診療増刊号(73巻増刊号)(印刷中)
- 6) 前田明彦, 藤枝幹也, 佐藤哲也, 脇口 宏: 広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査(3) サイトメガロウイルス (CMV). *日本臨床* (印刷中)
- 7) 佐藤哲也, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏: 特集: 小児の治療指針「EBウイルス感染症」小児科診療増刊号(73巻増刊号) (印刷中)
- 8) 前田明彦, 脇口 宏: 特集: 小児の治療指針「水痘、带状疱疹」小児科診療増刊号(73巻増刊号)(印刷中)
- 9) 玉城 涉, 前田明彦, 木原一樹, 山遠 剛, 高杉尚志, 堂野純孝, 佐藤哲也, 藤枝幹也, 小倉英郎, 脇口 宏: 妊婦健診で母の梅毒血清反応が陰性であった先天梅毒の1例. *小児感染免疫* 21: 357—362, 2009
- 10) 森田 拓, 荒木まり子, 石原正行, 前田明彦, 堂野純孝, 藤枝幹也, 脇口 宏, 占部智子, 松本学: *Campylobacter* 腸炎を契機に急性腎不全を来したIgA腎症の1例. *日本小児腎不全学会雑誌* 29: 84-86, 2009
- 11) 脇口 宏: 小児感染症のすべて. II 感染症の原因微生物別に小児感染症を考える. 13. サイトメガロウイルス, EBウイルス. *化学療法の領域* 25(増): 1095-1104, 2009
- 12) 久川浩章, 脇口 宏: 小児における抗菌薬の適正使用. *臨床と研究* 86:487—491, 2009
- 13) 脇口 宏: 小児の無菌性髄膜炎. 今日の治療指針 2009(山口徹, 北原光夫, 横井次矢・総編集): 1039-1039, 医学書院 2009
- 14) 脇口 宏: 第10章. 感染症, 寄生虫疾患. 細菌感染症 B.1. 髄膜炎菌感染症 (1308-1310 頁), D.6. 百日咳 (1327-1328 頁), ウイルス感染症 7. 突発性発疹 (1357-1358 頁), 8. 急性灰白髄炎 (1357-1357 頁), 9. コクサッキーウイルス・エコー (ECHO) ウイルス感染症 (1359-1360 頁). *新臨床内科学* (第9版) (高久文麿, 尾形悦郎, 黒川清, 矢崎義雄・監修), 医学書院 2009
- 15) 脇口 宏, 藤枝幹也: III感染症など 31. インフルエンザ, 32. 麻疹, 33. 風疹. 目で見ると小児救急 (五十嵐隆・編): 132-137, 文光堂 2009
- 16) 脇口 宏: 成人の百日咳. こどもの感染症のみかた (砂川慶介, 森島恒雄, 堤裕幸, 津村直幹・編): 123-124, 臨床医薬研究会 2009
- 17) 脇口宏, 藤枝幹也: III感染症など 31. インフルエンザ, 32. 麻疹, 33. 風疹. 目で見ると小児救急 (五十嵐隆・編) pp132-137, 文光堂 2009
- 18) 脇口宏: 第14章 感染症 A 総論, B ウイルス感染症, C クラミジア感染症, D リケッチア感染症. *標準小児科学* (森川昭廣監修) pp324-353 医学書院 2009

- 19) 脇口宏：第15章 呼吸器疾患 E 上気道疾患、F 下気道疾患 標準小児科学(森川昭廣監修) pp386-404 医学書院 2009
- 20) 脇口宏：こどもの感染症が成人で流行している — 麻疹、百日咳 — 小児科臨床 61:1079-1084, 2008
- 21) 脇口宏：成人の百日咳. こどもの感染症の診かた 11:23-24, 2008
- 22) 脇口宏：第39回日本小児感染症学会 ミートザエキスパート. 感染症診断のピットホール — EBウイルス感染症から学んだこと — 小児感染免疫 20:213-218, 2008
- 23) 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
- 24) Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, Sata T, Maeda A, Nozawa N, Inoue N, Nomura Y, Kurata T: Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. Microbes Infect, 9 : 183-191, 2007
- 25) 前田明彦, 脇口 宏：単純ヘルペスウイルス感染症. 小児感染症学(岡部信彦 編), 診断と治療社, 2007
- 26) 佐藤哲也, 前田明彦, 脇口 宏：VII. 感染症. 7.ヘルペス群ウイルスに対する抗ウイルス薬の処方根拠は? EBM 小児疾患の治療 2007-2008. (五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平石幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷 進, 渡辺とよ子 編): 318-521, 中外医薬社, 2007
- 27) 藤枝幹也, 前田明彦, 脇口 宏：2感染症 EBウイルス感染症. 小児科診療ガイドライン・最新の治療指針(五十嵐隆 編), 41-43, 総合医学社, 2007
- 28) Morisawa Y, Maeda A, Sato T, Hisakawa H, Fujieda, Wakiguchi H: Cytomegalovirus infection and wheezing in infants. Pediatr Intern 50:654-7, 2008.
- 29) Matsumoto K, Maeda A, Bochner BS, Wakiguchi H, Saito H: Induction of apoptosis in human basophils by anti-Fas antibody treatment in vitro. International Archives of Allergy and Immunology, 2008
- 30) Sato T, Fujieda M, Maeda A, Tanaka E, Miyamura, Chikamoto H, Hisano M, Akioka Y, Ishiura Y, Dohno S. Hattori M, Wakiguchi H: Monitoring of Epstein-Barr virus load and killer T cells in renal transplant recipients. Clin Nephrol 70: 393-403, 2008
- 31) 国富泰二, 前田明彦, 藤枝幹也：循環器症候群(第2版) III-その他の循環器疾患を含めて-VIII. 心筋疾患 リウマチ性心炎. 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.6 271-274, 2008
- 32) 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 40 496-8, 2008
2. 学会発表
- 1) 三浦紀子, 前田明彦, 高杉尚志, 佐藤哲也, 武市知己, 脇口宏：Haemophilus parainfluenzaeによる中枢神経感染症の2例. 第41回日本小児感染症学会 2009年11月福井
- 2) 佐藤哲也, 玉城 渉, 前田明彦, 木原一樹, 山遠 剛, 高杉尚志, 堂野純孝, 佐藤哲也, 藤枝幹也, 小倉英郎, 脇口 宏：妊婦健診で母の梅毒血清反応が陰性であった先天梅毒の1例. 第41回日本小児感染症学会 2009年11月福井
- 3) 前田明彦, 佐藤哲也, 堂野純孝, 脇口宏：シンポジウム：炎症疾患をどう理解するか 「EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)」。第41回日本小児感染症学会 20

09年11月福井

4) 佐藤哲也、倉繁款子、臼井大介、高杉尚志、矢野哲也、森田 拓、堂野純孝、新井淳一、細川卓利、前田明彦、久川浩章、藤枝幹也、脇口 宏：ノロウイルス感染が証明された腸重積症の3例。第39回日本小児感染症学会 2007年11月横浜

5) 前田 明彦、阿部 孝典、齋藤 潤、西小森 隆太、佐藤 哲也、藤枝 幹也、中畑 龍俊、脇口 宏：運動で誘発される発熱を呈し、ヘテロのMEFV変異を認めた家族性地中海熱の1例。第39回日本小児感染症学会 2007年11月横浜

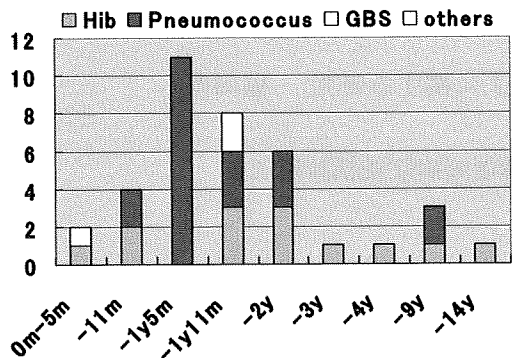
6) 原 拓磨、宗景匡哉、前田明彦、島崎洋成、堂野純孝、臼井大介、細川卓利、広瀬かほり、濱田昌史、藤枝幹也、脇口 宏：Mondini内耳奇形に合併した化膿性髄膜炎の1例。第40回日本小児感染症学会、2008年11月、名古屋

7) Sato T, Fujieda M, Maeda A, Tanaka E, Miyamura, Chikamoto H, Hisano M, Akioka Y, Ishiura Y, Dohno S, Hattori M, Wakiguchi H: Monitoring of Epstein-Barr virus load and killer T cells in renal transplant recipients. The 13th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, 2008, 11, 広州, 中華人民共和国.

【H 知的財産権の出願・登録状況】

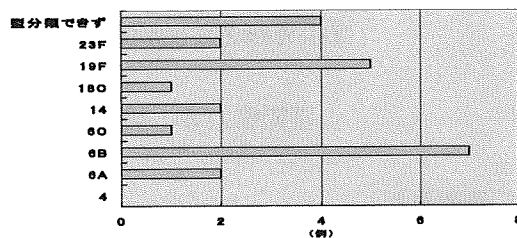
1. 免許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表7 侵襲性感染症年齢層別頻度(高知県2007-2009)



1歳10ヵ月 *H. parainfluenzae* 髄膜炎
1歳9ヵ月 *Streptococcus intermedius* 脳膿瘍

表8 肺炎球菌侵襲性感染症の起炎菌の血清型(高知県, 2007-9)



7価肺炎球菌結合型ワクチン(7vPnC, プレベナー) カバー率 85% (95%)
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
13価肺炎球菌結合型ワクチン(13vPnC): 世界で治験進行中
1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F95%

表9 肺炎球菌侵襲性感染症の起炎菌の薬剤感受性(高知県, 2007-9)

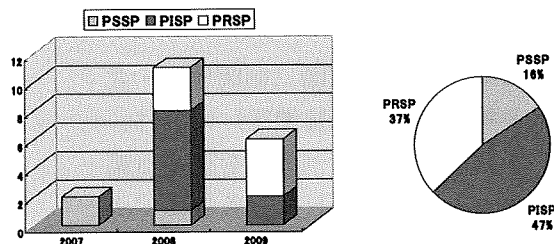


表10 2009年高知県下のHibワクチン接種者数

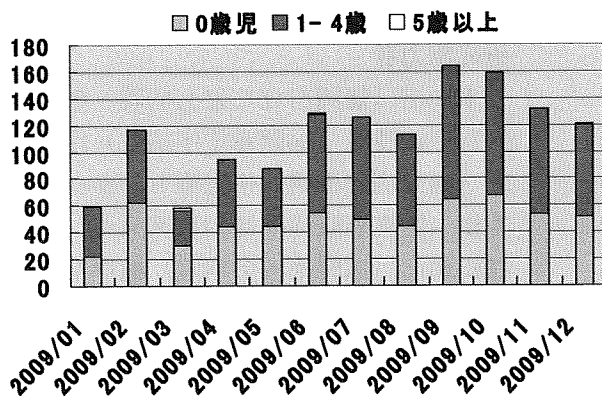


表11 侵襲性細菌感染症(5歳未満のみ、高知県、2007-9)

5歳未満人口 31,898
協力病院数 11

	2007		2008		2009	
	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率
Hib髄膜炎	2	6.26	3	9.40	2	6.26
Hib非髄膜炎	1	3.13	0	0.00	2	6.26
肺炎球菌髄膜炎	1	3.13	3	9.40	2	6.26
肺炎球菌非髄膜炎	1	3.13	7	21.9	6	18.8
GBS髄膜炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00
GBS非髄膜炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00

表12 侵襲性細菌感染症の転帰(5歳未満、高知県、2007-9)

	2007			2008			2009		
	死亡	後遺症あり	後遺症なし	死亡	後遺症あり	後遺症なし	死亡	後遺症あり	後遺症なし
Hib 髄膜炎	0	1*	1	0	0	3	0	0	2
Hib 非髄膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0	2
肺炎球菌 髄膜炎	0	0	1	0	0	3	0	1*	1
肺炎球菌 非髄膜炎	0	0	1	0	0	7	0	0	6
GBS 髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GBS 非髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*1 運動麻痺

*2 両側高度感音性難聴

平成19～21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）
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報告書

『小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査』に関する研究 福岡県

研究協力者：岡田賢司 国立病院機構福岡病院統括診療部長

研究要旨

福岡県内の15歳未満の小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症症例の全数把握を平成19～21年の3年間で行った。細菌性髄膜炎の5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、インフルエンザ菌性は平成19年2.7、平成20年8.0、平成21年7.5と推定された。同様に肺炎球菌性は、平成19年0.45、平成20年4.9、平成21年3.1であった。GBS性は、それぞれ0、2.2、2.2となった。死亡は平成19年Hib髄膜炎1例、平成20年肺炎球菌性髄膜炎1例であった。

福岡県の3年間の細菌性髄膜炎の平均の罹患率（5歳未満人口10万人あたり）は、インフルエンザ菌性6.0（2.6～7.9）、肺炎球菌性2.8（0.4～4.8）、B群溶連菌性1.48（0～2.2）と推計された。

研究協力者

青木知信（福岡市立こども病院・感染症センター）原田達生（福岡赤十字病院）宇梶光太郎（国立病院機構九州医療センター）中山秀樹（国立病院機構福岡東医療センター）村松和彦（福岡徳洲会病院）楠原浩一・保科隆之（九州大学病院）田中美紀（福岡大学病院）城谷吾郎（福岡大学筑紫病院）市川光太郎（北九州市立八幡病院）神代万壽美（北九州総合病院）日高靖文（北九州市立医療センター）尾上泰弘（国立病院機構小倉病院）高橋保彦（九州厚生年金病院）、山本幸代（産業医科大学病院）岩元二郎（麻生飯塚病院）田中祥一郎（社会保険田川病院）森安善生（田川市立病院）村上義比古（大牟田市立総合病院）津村直幹（久留米大学病院）

A. 研究の目的

福岡県内で発生したインフルエンザ菌・肺炎球菌・B群溶連菌（GBS）による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例を全数把握する。報告された症例の年齢、発生月、ワクチン接種の有無、合併症、予後

を菌ごとに評価する。

B. 研究方法

対象：福岡県内を4医療圏（福岡地区・北九州地区・筑豊地区・筑後地区）に分け、各地区の予防接種センター機能を有する施設をまとめ役として集計した。各地区で小児科入院施設のある医療機関ごとにインフルエンザ菌・肺炎球菌・B群溶連菌（GBS）による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例の報告を求めた。

福岡地区：福岡市立こども病院・感染症センター、福岡赤十字病院、国立病院機構九州医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、福岡徳洲会病院、九州大学病院、福岡大学病院、福岡大学筑紫病院、千鳥橋病院、千早病院、福岡逋信病院、国立病院機構九州がんセンター、済生会福岡総合病院、浜の町病院、九州中央病院、福岡記念病院、水戸病院、国立病院機構福岡病院、

北九州地区：北九州市立八幡病院、北九州総合病院、北九州市立医療センター、国立病院機構小倉病院、九州厚生年金病院、産業医科大学病院、九州労災病院、

筑豊地区：麻生飯塚病院、社会保険田川病

院、田川市立病院、
筑後地区：大牟田市立総合病院、久留米大学病院、久留米大学医療センター、聖マリア病院、公立八女総合病院、筑後市立病院の34施設

期間：平成19年1～7月までは後方視的調査、平成19年8～12月、平成20年1～12月、平成21年1～12月までは前方視的調査
方法：症例が入院した場合、既定の報告書に従いFAXにて報告を受け記録後、班長施設に転送した。

(倫理面への配慮)

症例票回収時は児が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

平成19年は、Hibによる髄膜炎6例、非髄膜炎0、肺炎球菌による髄膜炎1例、非髄膜炎3例、GBSによる髄膜炎0、非髄膜炎0であった。5歳未満人口は222,050人(平成20年1月1日時点)であり、5歳未満人口10万人当たりの罹患率はHibによる髄膜炎2.7、非髄膜炎0、肺炎球菌による髄膜炎0.45、非髄膜炎1.4、GBSによる髄膜炎0、非髄膜炎0であった。Hib髄膜炎で6歳児の死亡1例が報告された。その他、明らかな後遺症を残した症例はなかった。

平成20年は、Hibによる髄膜炎18例、非髄膜炎9例、肺炎球菌による髄膜炎11例、非髄膜炎52例、GBSによる髄膜炎5例、非髄膜炎2例であった。5歳未満人口は225,371人(平成21年1月1日時点)であり、5歳未満人口10万人当たりの罹患率はHibによる髄膜炎8.0、非髄膜炎4.0、肺炎球菌による髄膜炎4.9、非髄膜炎23.1、GBSによる髄膜炎2.2、非髄膜炎0.9であった。死亡は7歳の肺炎球菌性髄膜炎の1例で、明らかな後遺症を残した例は報告されなかった。

平成21年は、Hibによる髄膜炎17例、非髄膜炎19例、肺炎球菌による髄膜炎7例、

非髄膜炎64例、GBSによる髄膜炎5例、非髄膜炎4例であった。5歳未満人口は228,153人(平成22年1月1日時点)であり、5歳未満人口10万人当たりの罹患率はHibによる髄膜炎7.5、非髄膜炎8.3、肺炎球菌による髄膜炎3.1、非髄膜炎28.1、GBSによる髄膜炎2.2、非髄膜炎1.8であった。死亡例はなかったが、Hib髄膜炎後の視力障害1例、肺炎球菌性髄膜炎で両側完全難聴1例が報告された。

Hibワクチンの発売から14カ月間の県内の累積接種率は1歳未満では19.53%、1～5歳では3.39%であった。

D. 考察

平成19年は前半が後方視的調査となり、十分な症例数が集積できなかった可能性がある。平成20年、21年は前方視的調査で、とくに21年は電子メールでの定期的な連絡を行い症例の確実な集積を試みた。

肺炎球菌による菌血症・敗血症が平成20年、21年で50例以上報告された。入院時検査での血液培養施行率が各施設で異なっている。発熱での入院時の血液培養採取率を調査する必要がある。

E. 結論

福岡県の3年間の細菌性髄膜炎の罹患率(5歳未満人口10万人あたり)は、Hibは6.0(2.6～7.9)、肺炎球菌は2.8(0.4～4.8)、GBSは1.48(0～2.2)と推計された。

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

なし

平成 19～21 年度厚生労働科学研究費補助金
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
研究報告書

鹿児島県小児細菌性髄膜炎の前方視的全数調査(2007～2009 年)

研究協力者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

研究要旨

鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の現況を明らかにすることを目的として、2007 年から 2009 年にかけて前方視的全数調査を行った。症例数は 54 例、年平均 18 人、年齢中央値は 9.5 か月、1 歳未満が 53.7%を占めた。5 歳未満の発症数は 50 人、年平均 16.7 人であり、5 歳未満人口 10 万あたりの罹患率は 22.2 人であった。起因菌の判明した 50 例中、インフルエンザ菌が 31 例(62.0%)、肺炎球菌が 17 例(34.0%)を占め、5 歳未満人口 10 万あたりの罹患率はインフルエンザ菌性髄膜炎が 13.7、肺炎球菌性髄膜炎が 6.7 であった。これまでの他県の報告に比べて、当県の罹患率は比較的高かった。後遺症や合併症をきたした例は 9 例(16.7%)、死亡例は 2 例(3.7%)であった。Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの効果判定のために、正確な全数把握と原因菌の血清型別など継続的サーベイランスが重要である。

研究協力者:徳田浩一
(鹿児島大学病院医療環境安全部助教)

ては、定期的に患者の有無を確認した。
(倫理面への配慮)

A. 研究目的

新たに導入された Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの有効性を検証するには、導入前後の正確な疫学的把握が重要である。鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の現況を明らかにすることを目的として前方視的全数調査を行った。

B. 研究方法

2007 年から 2009 年において、県内のほとんどの小児科医が加入している県小児科医メーリングリストを利用して、患者入院時に全例報告してもらう体制をとり、前方視的に症例を把握した。特に小児の入院施設のある県内の 18 病院につい

本研究は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究倫理委員会で承認されており、患者の保護者に本研究の趣旨を説明し文書で同意を得て行った。

C. 研究結果

症例数は 54 人、年平均 18 人であった。図 1 に、患者数の推移を示す。2009 年は 14 例と症例数は減少した。これは、肺炎球菌性髄膜炎が減少したことを反映しており、インフルエンザ菌は 11 例と変化はなかった。年齢中央値は 9 か月、1 歳未満が 53.7%を占めた。5 歳未満の発症数は 50 人、年平均 16.7 人であり、鹿児島県の 5 歳未満人口が 75,168 人(2008 年)であることから、5 歳未満の罹患率は 10 万あたり 22.2 となった。起

因菌の判明した50例中、インフルエンザ菌が31例(62.0%)、肺炎球菌が17例(34.0%)を占めた。インフルエンザ菌性髄膜炎と肺炎球菌性髄膜炎の罹患率は、5歳未満人口10万あたり、それぞれ13.7、6.7であった。薬剤感受性の判明したインフルエンザ菌の中で、BLNAR(β -ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性株)は20.8%にすぎず、 β -ラクタマーゼ陽性株も8.3%であり、これまでに比べて感受性株が多くみられた(70.8%)。肺炎球菌ではPISP/PRSP(ペニシリン耐性株)は60%を占めた。転帰は、後遺症や合併症をきたした例が9例(16.7%)、死亡は2例(3.7%)であった。死亡例はインフルエンザ菌1例、肺炎球菌1例であった。

D. 考察

これまでの報告によると、細菌性髄膜炎の罹患率は、5歳未満人口10万当たり6.0~11.5人であり、また神谷らの6県の調査では、インフルエンザ菌性髄膜炎の5歳未満人口10万当たり罹患率は8.6人と報告されている。これらに比べて、当県の罹患率は今回の検討では比較的高かった。死亡率、後遺症・合併症率、起因菌頻度は過去の報告とほぼ同様であった。髄膜炎起因菌における薬剤耐性化が注目されている。今回の検討ではインフルエンザ菌では感受性株の

割合が増加していたが、肺炎球菌では依然として高い耐性率を維持していた。Hibワクチンがようやく実施されるようになったが、供給不足のために接種率はそれほど高くない。鹿児島県における乳児での接種率は、出荷数からは現時点で30%程度と推定される。実際、2009年のデータでは、まだインフルエンザ菌性髄膜炎の減少傾向は認められていない。2010年2月には、肺炎球菌結合型ワクチンも発売され、Hibワクチンとともにその有効性を評価するためには、接種率の向上、正確な全数把握、原因菌の血清型別などの継続的サーベイランスが重要である。

E. 結論

鹿児島県における2007~2009年の5歳未満人口10万あたり罹患率は、インフルエンザ菌性髄膜炎が13.7、肺炎球菌髄膜炎が6.7とこれまでの他県の報告に比べて高かった。

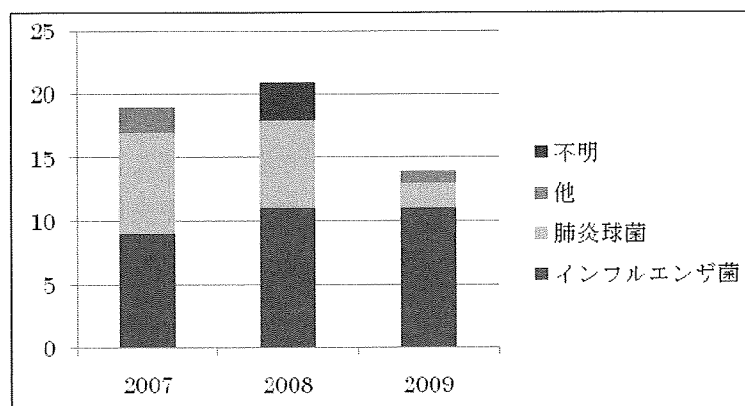
F. 研究発表

亀之園明, 徳田浩一, 藺牟田直子, 西 順一郎. 鹿児島県における全数把握による小児細菌性髄膜炎疫学調査. 第82回日本感染症学会 松江 2008.4.17-18

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1 小児細菌性髄膜炎患者数の原因菌別年次推移(n=54)



平成 19～21 年度厚生労働科学研究費補助金
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
研究報告書

鹿児島県における Hib ワクチンの前方視的安全性調査

研究協力者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

研究要旨

Hib ワクチンの有害事象頻度を把握するために、接種医師の協力のもと前方視的調査を行った。対象接種例数は 4,159。有害事象は 31 例(0.7%)に見られ、内訳は接種 2 日以内の 39 度以上の発熱 20 例(0.48%)、全身の発疹・じんましん 6 例(0.14%)、肘を超える局所の異常腫脹 3 例(0.07%)、けいれんなどの神経症状 1 例(0.02%)、その他入院を必要とする病気 1 例(0.02%)であり、全例軽快した。本研究では現在までのところ後遺症が見られるなど重篤な健康被害は認めず、安全に接種が進んでいる。

研究協力者:徳田浩一
(鹿児島大学病院医療環境安全部助教)

A. 研究目的

ヒブワクチンは、海外においては有効性ととも高い安全性が示されている。本邦では 2008 年 12 月に接種が開始されたが、多数を対象にした有害事象調査はまだ十分報告されていない。本県では、鹿児島市、伊佐市、曾於市で費用の公的補助が行われており、有効性ととも健康被害の頻度を県民に提供することは、本ワクチン普及のために重要であるとともに、定期接種への移行にも必要である。今回、有害事象頻度を正確に把握するために、接種医師の協力のもと前方視的調査を行った。

B. 研究方法(図1)

県内の協力医療機関 29 施設において、被接種児の保護者に接種医師が調査内容を説明し、文書で同意を得た例を対象とした。調査対象の健康被害は、1)アナフィラキシ

一、2)脳炎・脳症、3)けいれんなどの神経症状、4)前記症状に伴う後遺症、5)肘を超える局所の異常腫脹、6)全身の発疹やじんましん、7)39 度以上の発熱(接種 2 日以内)、8)その他入院を必要とする病気とし、観察期間は 2 週間とした。接種医師は、観察期間後に保護者に健康被害の有無を電話等で確認することとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

対象接種例数は 4,159。初回接種 2,273、2 回目 1,157、3 回目 714、4 回目 15。接種時の月齢中央値は 8 か月(2 か月～67 か月)。男女比 1.04。同時接種 1,798 例(57.0%) (DPT 39.8%)。有害事象は 31 例(0.7%)に見られ、4,128 例(99.3%)は異常を認めなかった。有害事象の内訳は表 1 のと

おりであり、全例後遺症なく軽快した。

D. 考察

本研究では現在までのところ後遺症が見られるなどの重篤な健康被害は認められず、安全に接種が進んでいる。今後も対象数を増やし、有害事象の出現を監視してゆくとともに、費用の公費負担さらには定期接種への導入を訴えていくことが重要である。

E. 結論

鹿児島県における 4,159 接種を対象とし

た Hib ワクチンの前方視的安全性調査では重篤な健康被害は見られていない。

F. 研究発表

西 順一郎, 徳田浩一, 藺牟田直子, 河野嘉文 鹿児島県におけるヒブワクチン安全性の前方視的調査 第 41 回日本小児感染症学会学術集会 福井市 2009.11.14-15

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1 研究方法の概要

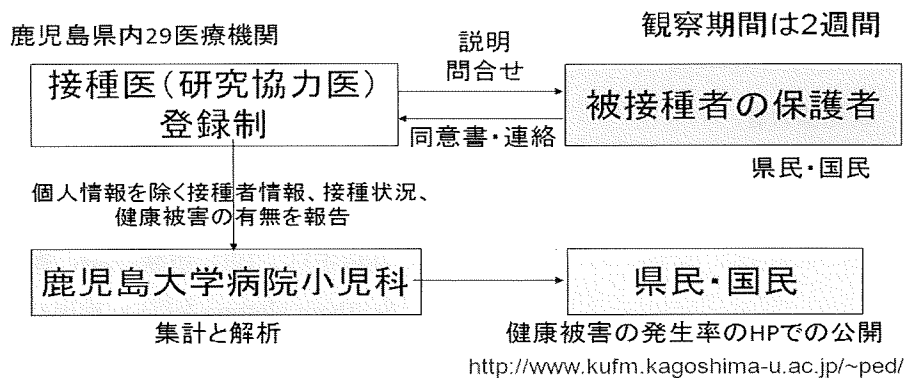


表1 有害事象の割合と内訳 (n=4,159)

	例数	割合
有害事象なし	4128	99.3%
有害事象あり	31	0.7%
アナフィラキシー	0	0%
脳炎・脳症	0	0%
けいれんなどの神経症状	1	0.02%
前記症状に伴う後遺症	0	0%
肘を超える局所の異常腫脹、	3	0.07%
全身の発疹やじんましん	6	0.14%
39度以上発熱(接種2日以内)	20	0.48%
その他入院を必要とする病気	1	0.02%

平成 19～21 年度厚生労働科学研究費補助金
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
研究報告書

髄液・血液由来インフルエンザ菌 b 型の莢膜遺伝子 *capb* 領域の重複

研究協力者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

研究要旨

Hib ワクチンが普及している西欧諸国では vaccine failure の原因のひとつとして莢膜遺伝子 *capb* 領域の 3 コピー以上の重複が報告されている。本邦の髄膜炎・菌血症患児から分離されるインフルエンザ菌 b 型の *capb* 領域の重複を Southern blotting 法で検討した。*capb* 領域のバンドは、24 株中 21 株が通常の 2 コピー相当であったが、3 コピー 2 株、4 コピー 2 株がみられた(検出率 16.7%)。今後 Hib ワクチンの普及により重複株が選択される可能性もあるため、*capb* 領域の継続的な分子疫学的監視が必要である。

研究協力者

上野健太郎、藺牟田直子、徳田浩一、河野嘉文
(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
小児科学分野)

A. 研究目的

インフルエンザ菌 b 型(Hib)の病原因子では、莢膜多糖体 polyribosylribitol phosphate (PRP)が最も重要である。Hib の莢膜遺伝子 *capb* 領域は通常 2 コピーの重複がみられ、強い病原性に関連している。PRP を標的とした Hib ワクチンは本邦でも開始されたが、1990 年代に導入された西欧諸国では最近 vaccine failure の報告がみられ、原因のひとつに *capb* 領域の 3 コピー以上の重複があげられている(JID 2005;192:819-23)。また、*capb* 領域のシーケンスの多型により type 1 と 2 に分類され、type 1 の莢膜形成がより強固であることも最近報告されている(BMC Microbiol 2008;8:35)。本研究では、本邦の Hib 分離株の *capb* 領域の多様性を検討し、ワクチン導入前後の Hib 分子疫学解析に応用することを目的とした。

B. 研究方法

対象は Hib 重症感染症患児から分離された Hib 24 株(髄液由来 15 株、血液由来 9 株)。KpnI と SmaI で処理後パルスフィールド・ゲル電気泳動(PFGE)し、DIG 標識 *capb* 遺伝子プローブで Southern blotting を行い、検出バンドのサイズにより *capb* 領域のコピー数を調べた。また type 1 と 2 の区別は *hcsA* 領域の PCR 法により検出し、PFGE パターンは SmaI 処理で行った。
(倫理面への配慮)

本研究は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究倫理委員会で承認された疫学研究を基にしており、菌株の検討については、患者の保護者に文書で同意を得て行った。

C. 研究結果

capb 領域のバンドは、21 株が通常みられる 2 コピー相当の約 45kb であったが、2 株が 3 コピー(約 60kb)、2 株が 4 コピー(約 80kb)を示した(検出率 16.7%) (図1)。内訳は髄膜炎患児の髄液由来 1 株、血液由来 2 株、菌血症患児の血液由来 1 株であった。*hcsA* の PCR 結果はすべて type 1 であった。PFGE パターンは 10 種類に分類され、3 コピー以上の重複株は頻度の少ないパターンを示した。

D. 考察

capb 領域が 3 コピー以上重複した株が一定の割合で存在することが明らかになったが、その重複株の病原性が実際に強いかどうかについては、さらに検討が必要である。欧米の報告では、これらの株が vaccine failure と関連していると報告されており、今後 Hib ワクチンの普及により重複株が選択される可能性もあり、*capb* 領域の継続的な分子疫学的監視が必要であると考えられる。

E. 結論

capb 領域が 3 コピー以上重複した Hib は、Hib ワクチン普及前の本邦でもすでに存在する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 2010;54(3):160-163

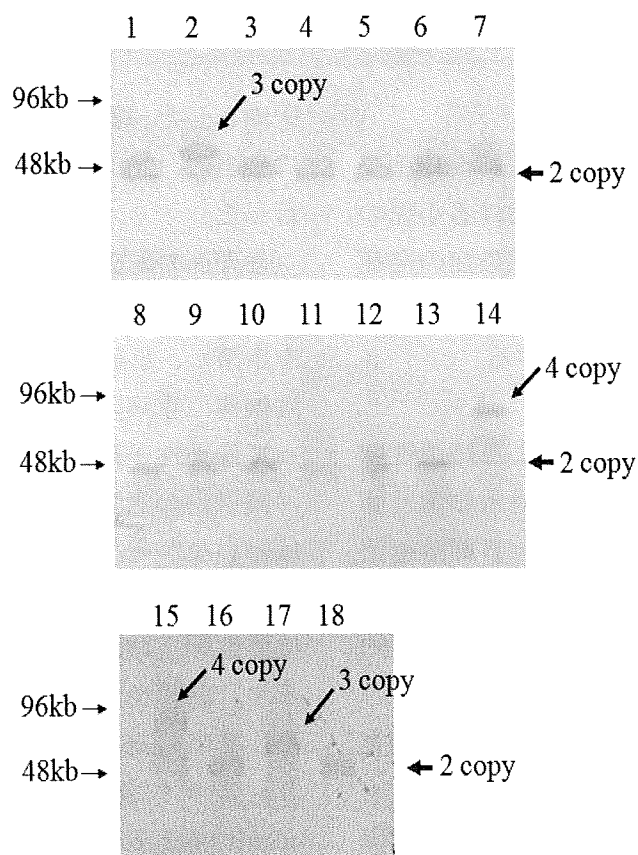
2. 学会発表

- 1) 上野健太郎, 西 順一郎, 藺牟田直子, 徳田浩一, 河野嘉文. インフルエンザ菌 b 型の莢膜遺伝子 *capb* 領域の多様性. 第 40 回日本小児感染症学会 名古屋 2008.11.16
- 2) 藺牟田直子, 上野健太郎, 西 順一郎. 髄液・血液由来インフルエンザ菌 b 型の莢膜遺伝子 *capb* 領域の重複と genotype. 第 82 回日本細菌学会総会 名古屋 2009.3.12

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1 *capb* 遺伝子プローブによる Southern blotting



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及び方策に関する研究
分担研究「小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査に関する研究」
沖縄県における小児の細菌性髄膜炎および全身性感染症の発生状況調査
研究協力者 沖縄県病院事業局 医療企画監 安慶田英樹

研究要旨

インフルエンザ菌 b 型ワクチン (以下、ヒブワクチン) および結合型肺炎球菌ワクチン導入前後の小児の侵襲性細菌感染症の発症動向を明らかにし、今後の予防接種施策の改良に寄与すること目的に、沖縄県において調査研究を行った。小児を対象に、肺炎球菌、インフルエンザ菌、B 群溶連菌による細菌性髄膜炎および全身性感染症の発症状況の前方視的全数把握調査を行った。その結果、2007 年と 2008 年の研究班報告に比し、髄膜炎の罹患率が肺炎球菌でやや高く、インフルエンザ菌でやや低く、B 群溶連菌は同レベルにあることが明らかになった。菌血症の罹患率は 3 菌種とも、2007 年と 2008 年の研究班報告よりも数倍高いことが判明した。一方、7 価結合型肺炎球菌ワクチンの血清型カバー率は 2 年通算で見ると 69.3%であった。今後、2 菌種による侵襲性感染症の発病防止のため、ヒブワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの普及が望まれる。

A 研究目的

ヒブワクチンおよび結合型肺炎球菌ワクチン導入前後の沖縄県における小児の細菌性髄膜炎および全身性感染症の発症動向を明らかにすることにある。併せて両ワクチンの有用性を検討する。

B 研究方法

対象疾患は市中感染症による細菌性髄膜炎および全身性感染症、対象細菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、B 群溶連菌である。小児科の急性期入院病床を有する全 17 病院に協力を呼びかけ前方視的全数把握調査を行った。2008 年は研究班に加入前のため独自調査を行い、対象年齢は生後 28 日から 60 ヶ月までとした。2009 年度から神谷研究班に加入し、対象年齢は生後 0 日から 15 歳

未満とした。細菌検査は 2008 年においては独自に、2009 年は国立感染症研究所で行った。

(倫理面の配慮) 2007 年に、県内の複数の参加病院の倫理委員会に本研究の審査を申請し、承認された。2009 年は国立病院機構三重病院の倫理委員会の承認を持って倫理性が確保されたものと見なし、沖縄県内の病院では倫理委員会への申請は行わなかった。

C 研究結果

侵襲性肺炎球菌感染症の報告数を表 1 に示す。髄膜炎は年間各々 4 例、7 例であり、2 年の総計はインフルエンザ菌 (表 3) よりも多かった。表中の菌血症は occult bacteremia に相当する。菌血症および病巣感染 (肺炎、中耳炎、蜂巣炎)