

本研究は、患者が病院受診時、あるいは入院中に自然排せつした便をサンプルとして用いており、侵襲的な処置はしていない。また、住所、年齢などの個人情報は個人が特定できないよう特別な ID で管理した。また各病院の倫理委員会により承認されている。

#### C. 評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により調査対象となる各都市の人口をもとにしたロタウイルス感染性胃腸炎入院症例の罹患率についての情報を得られる。この情報を得ることにより、全国における5歳未満の急性胃腸炎による入院例のうちロタウイルスが関与している症例数の割合が推測できる。

#### D. 研究結果

2009年10月末時点で、三重県下3市全体で235例（津市108例、松阪市84例、伊勢市43例）が登録されている。この結果をもとに人口1000人当たりの罹患率を求めた（表1）。これらの数字は、同地区で2003年から5年間入院患者を調査した際の値と非常に近似しており、この地区でのロタウイルス感染性胃腸炎の疾病負荷を示していると考えられた。また、ロタワクチンを導入し成果を上げている先進国のワクチン導入前の入院率と大きな差はなかった（アメリカ2.7、イギリス5.2）。なお、この数字を全国の5歳未満の人口に適応すると、年間で約2万～2万5千人のロタウイルス感染性胃腸炎による入院患者が発生していることになる。累積入院率をみると（図1）、各市とも、ロタウイルス感染性胃腸炎により入院した患者の7割が2歳までに入院している。これより、ワクチンを導入する際には、2歳までには接種が終わっている必要があると考えられた。

#### E. 今後の計画

過去3年間の本研究で、三重県の3地域での疾病負荷はある程度把握できた。ただし、ロタウイルスの真の疾病負荷を把握するには外来、救急外来受診者数を調査する必要がある。また、ロタウイルス感染による脳炎合併例のような重症例、実際に要した入院費用、さらにはロタウイルスワクチンに対する意識調査（KAPスタディー）などのデータを収集した上で、ロタウイルス導入を検討する必要があると思われる。

#### F. 研究発表

##### 1) 学会発表

・第12回日本ワクチン学会

三重県下2病院におけるロタウイルス感染による急性胃腸炎の5歳未満児入院例の調査結果

神谷元 Emory University Rollins School of Public Health, Atlanta Georgia、中野貴司 国立病院機構三重病院、井上正和 山田赤十字病院、神谷斉 国立病院機構三重病院

・第13回日本ワクチン学会

三重県下3市におけるロタウイルス感染による急性胃腸炎の5歳未満児入院例の調査結果

神谷元国立感染症研究所感染症情報センター、中野貴司 国立病院機構三重病院、井上正和山田赤十字病院、神谷敏也 松阪中央病院、神谷 斉 国立病院機構三重病院

##### 2) 論文

Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD. A Retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis.* 2009 Nov 1; 200 Suppl 1:S140-6.

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

H. 謝辞

本研究の計画立案と実施に際して、常に指導と助言をいただいている Dr. Umesh D. Parashar (Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Center for Disease Control and Prevention, USA) に深謝申し上げます。

添付文書

## ロタウイルス感染性下痢症調査票 (H21 年度)

施設内患者番号 (ID番号) \_\_\_\_\_

施設名: 鈴鹿中央病院  
(1つ〇印) 国立三重病院

入院日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

入院時診断名 \_\_\_\_\_

国立三重中央病院  
松阪中央病院  
山田日赤病院

### 患者情報

患者イニシャル \_\_\_\_\_

住所 津 松阪 伊勢 鳥羽 志摩 度会郡 多気郡

年齢 \_\_\_\_\_歳 \_\_\_\_\_ヶ月

生年月日 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

性別 男性 女性

### 臨床所見 (入院時)

体温 \_\_\_\_\_℃

嘔吐 なし あり ありの場合 24 時間以内に \_\_\_\_\_回  
症状発症から \_\_\_\_\_日目

下痢 なし あり ありの場合 24 時間以内に \_\_\_\_\_回  
症状発症から \_\_\_\_\_日目

脱水所見 なし あり ありの場合認める項目をチェックしてください  
傾眠傾向 不眠/いらだち 経口摂取悪い  
眼球陥没 皮膚緊張低下 その他 \_\_\_\_\_

### 結果

退院日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

結果 退院 転院 死亡 不明 その他 \_\_\_\_\_

### 検体情報

検体採取日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

迅速キット結果 陽性 陰性 実施せず

記入者名 \_\_\_\_\_

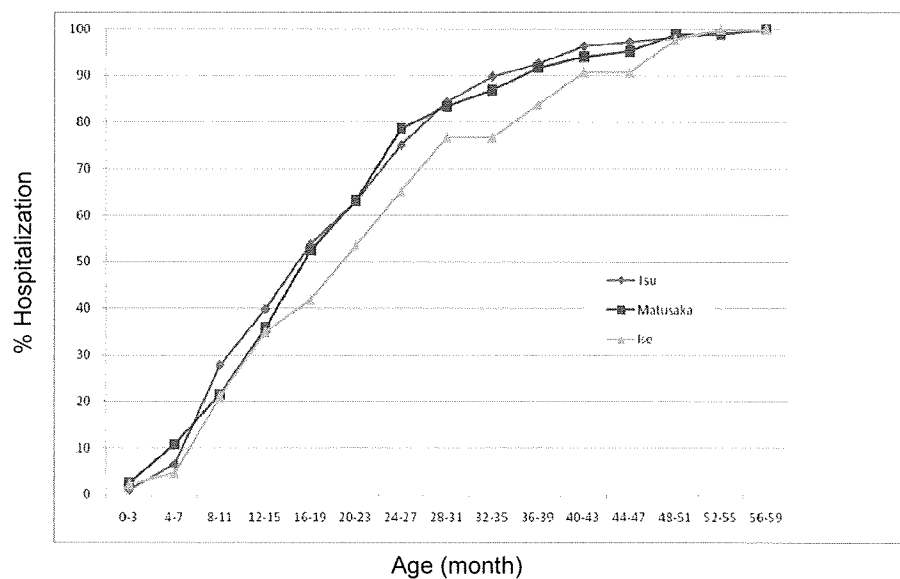
日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

表1. 三重県下3市における5歳未満児の感染性胃腸炎入院患者におけるロタウイルス陽性患者の割合と人口に基づいた入院率

	5歳以下人口	ロタウイルス陽性入院症例数(2年間)	2年間の急性胃腸炎入院患者におけるロタ陽性の割合	入院率* (per 1000 person year)
津	12,549	108	56.3%(108/192)	4.3 (95%CI: 3.5, 5.2)
松阪	7,487	84	46.1%(84/182)	5.6 (95%CI: 4.5, 6.9)
伊勢	5,755	43	24.2%(43/178)	3.7 (95%CI: 2.7, 5.0)

\*Mid P Exact test

図1. 津市、松阪市、伊勢市における累積入院率



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
栗屋 豊、伊予田邦昭、栗原まな、永井利三郎	第1部 けいれん性疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドライン 第2部 重症心身障害児(者)に対するガイドライン	栗屋 豊、伊予田邦昭、栗原まな、永井利三郎	神経疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドブック	診断と治療	東京都	2007	1-79
中野貴司	予防接種について一途上国へ派遣される前に受けておくべき予防接種は	三重大学大学院医学系研究科地域医療学講座	海外協力ビギナーのための国際保健活動実践ハンドブック	三重大学大学院医学系研究科地域医療学講座	津	2008	37-40
中野貴司	破傷風	岩田力	小児疾患診療のための病態整理；第4版	東京医学社	東京	2008	1046-1050
中野貴司	ポリオおよびポリオ様麻痺	岩田力	小児疾患診療のための病態整理；第4版	東京医学社	東京	2008	1173-1177
中野貴司	肺炎球菌conjugateワクチンの現状と将来	松本慶蔵	改訂版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開	医薬ジャーナル社	大阪	2009	37-55
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, D.6.百日咳, ウイルス感染症7. 突発性発疹, 8. 急性灰白髄炎, 9. コクサッキーウイルス・エコー(ECHO)ウイルス感染症	高久文麿, 尾形悦郎, 黒川清, 矢崎義雄	新臨床内科学(第9版)	医学書院	東京	2009	1308-10, 1327-8, 1357-8, 1359-60
脇口 宏	成人の百日咳.	砂川慶介, 森島恒雄, 堤裕幸, 津村直幹	こどもの感染症のみかた	臨床医学会	東京	2009	123-124
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	標準小児科学	医学書院	東京	2009	386-404
脇口宏	23. 小児科疾患. 予防接種.	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2008	991-992

脇口宏	Ⅲ-1. 感染症／感染症の基本を学ぶ。感染症診療の基礎知識。	佐地勉、有坂治、大澤真木子、近藤直実、竹村司	講義録 小児科学	メジカルレビュー社	東京	2008	396-397
前田明彦, 脇口宏	2 感染症 単純ヘルペスウイルス感染症。	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン-最新の治療指針-	総合医学社	東京	2007	53-55

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
神谷 齊	予防接種率向上の努力	小児感染免疫	19(2)	145-146	2007
神谷 齊	予防接種の歴史	小児内科	39(10)	1448-1452	2007
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
Sato, K. et al.	Human Papillomavirus Type 16 P670 Promoter is Negatively Regulated by CCAAT Displacement Protein.	Virus Genes	35	473-481	2007
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
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	6455-8	2008
Hirota Y.	Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study.	Vaccine	26	6473-6	2008
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

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	420-4 26	2007
Nakayama T, Onoda K..	Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004	Vaccine	25	570-5 76	2007
Rahman M, Matthijnsens J, Yang X, Delbeke T, Arijs I, Taniguchi K, Iturriza-Gomara M, Iftekharuddin N, Azim T, Van Ranst M.	Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses.	J Virol.	81	2382- 2390	2007
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
中野貴司	MRワクチンの現状と課題	感染・炎症・免疫	37巻、 2号	148-1 57	2007
中野貴司	ポリオワクチン	小児科臨床	60巻、 9号	1787- 1794	2007
中野貴司	H i b ワクチンの使い方	小児科	48巻、 11号	1733- 1738	2007
中野貴司	インフルエンザワクチンの効果	小児科診療	70巻、 12号	2207- 2212	2007
Nakano T	The Present Situation of Prophylactic Vaccination in Japan for Travel Abroad	Travel Medicine and Infectious Disease	6	342-3 48	2008
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.4 4(7)	654- 659	2008
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
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
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)-2 204(9 4)	2008
Murakami, K., Inoue, Y., Hmwe, S.S., Omata, K., Hongo, T., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aizaki, 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	174-1 81	2008



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
Wang, C. Y., Miyazaki, N., Yamashita, T., Higashiura, A., Nakagawa, A., Li, T. C., Takeda, N., Li, X., Hjalmarsson, E., Friberg, C., Liou, 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	F64	318-322	2008
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
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
Okabe N.	Combined MR vaccine introduced in Japan.	Jap Med Assoc J	51(3)	191-196	2008
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
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
Hirota Y and Kaji M.	History of influenza vaccination programs in Japan	Vaccine	26	6451-6454	2008
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
Hirota Y.	Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study	Vaccine	26	6473-6476	2008

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
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
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
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
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
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
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
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 antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis.	Pediatrics	122	392-397	2008
中野貴司	インフルエンザワクチンの有用性	臨床検査	52巻、1号	53-56	2008
中野貴司	ポリオワクチン	チャイルドヘルス	11巻、3号	161-163	2008
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巻、2号	219-226	2008
中野貴司	海外渡航者のための予防接種	臨床と研究	85巻、9号	1220-1225	2008
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巻、11号	1355-1357	2008
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巻、12号	1741-1744	2008
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巻、1号	15-20	2009
中野貴司	Hibワクチンの現状	臨床と微生物	36巻、1号	45-49	2009

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
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
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 (H i b) ワクチン」	メディカル朝日	NO. 38 (5)	19-21	2009
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
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
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 (HPV-16/18AS04アジュバントワクチン) の免疫原生と安全性の評価	小児科臨床別刷	Vol. 62 (11)	2451-2460	2009
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
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
大石和徳	23価肺炎球菌ワクチン.	内科.	104 (5)	872-875	2009
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
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
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
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
Sato H. et al.	Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA.	BBRC	387	525-530	2009
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.	Europ J Ped	168	347-349	2009
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

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	1094-101	2009
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
中野貴司	感染管理に必要な予防接種について	薬局	60巻、第6号	2620-2623	2009
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巻、3号	190-196	2009
中野貴司	不活化ポリオワクチン	日本医師会雑誌	138巻、4号	709-711	2009
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巻、10号	2177-2183	2009
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巻、3号	245-251	2009
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巻、3号	343-350	2009
中野貴司	不活化ポリオワクチン	小児科診療	72巻、12号	2297-2301	2009
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巻4号	95-96	2010
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
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
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

Matsusita K, Uchiyama J, kato S, Ujihara T, Hoshiba H, Sugihara S, Muraoka A, Wakiguchi H, Matsuzaki S	Morphological and genetic analysis of the threebacteriophages of <i>Serratia marcescens</i> isolated from environmental water.	FEMS Micribiol Letters	291	201-208	2009
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
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	<i>Haemophilus influenzae</i> type b による化膿性心外膜炎.	小児内科	40	271-274	2008
S. Onoyama, R. Ogata, A. Wada, M. Saito, K. Okada and T. Harada	Neonatal bacterial meningitis caused by <i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i>	J Med Microbiol	58	1252-1254	2009
Ueno K, Nishi J, Imuta N, Tokuda K, Kawano Y.	Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine	Microb Immunol	54(3)	160-163	2010

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 肺炎球菌 conjugate ワクチンの 現状と将来

## はじめに

本稿では、肺炎球菌 conjugate ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV) について述べるが、近年各国で認可されたのは 7 価肺炎球菌 conjugate ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV-7) (Prevenar<sup>®</sup> ; わが国では 2009 年 6 月現在、承認申請中) である。PCV-7 は、すでに一部の国では小児期の定期接種としても広く使われており、その安全性と有効性についても素晴らしいデータが蓄積されつつある。また、肺炎球菌感染症をより広く予防するために、さらに多くの血清型の肺炎球菌抗原を含有する多価 conjugate ワクチンの開発も進んでいる。肺炎球菌 conjugate ワクチンの現状と将来について概説する。

## 1 conjugate ワクチンとは

23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (pneumococcal capsular polysaccharide vaccine : PPV) (ニューモバックス<sup>®</sup> NP) の安全性と有効性についてはすでに多くの研究がなされ、本書でも詳しく解説されている (Chapter 1, 5~7 参照)。では、conjugate ワクチンが開発された目的は何なのか。それは、PPV では効果が不十分な点 (表 1) を補い、肺炎球菌感染症に対する予防策をより強固で確実なものにするためである。

表1 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPV) の弱点

- 免疫原性が弱い
- T細胞非依存抗原であるため、乳児や低年齢児では十分な免疫を誘導できない
- 肺炎球菌感染症罹患のハイリスクグループである HIV 感染者、血液腫瘍患者、骨髄移植患者などで免疫原性が不良である
- 接種により獲得された免疫は数年後には減弱し、追加接種によるブースター効果は認められない
- 気道粘膜での菌定着を防ぐ効果はあまり期待できず、集団免疫効果に乏しい

PPV (23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン) は肺炎球菌感染症を予防するための優れた手段であるが、いくつかの弱点がある。PCV (肺炎球菌 conjugate ワクチン) は、PPV では効果が不十分なこれらの点をもカバーできる。

PPV : pneumococcal capsular polysaccharide vaccine, HIV : human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)

まず、肺炎球菌の病原性と個体の防御免疫について考える。菌体表面に存在する莢膜多糖体は、肺炎球菌の主要病原因子の一つである。莢膜多糖体の存在により、菌は食細胞の貪食に抵抗し、体内で増殖し病原性を発揮する。しかし、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在すれば、菌には抗体さらには補体が結合し(オプソニン化)、細菌は容易に貪食され生体内から排除される。これが、肺炎球菌感染による疾患を防御する免疫機序であり、莢膜多糖体抗体を有する個体では実際に発症を予防できることも確認されている<sup>1)</sup>。肺炎球菌ワクチンを接種すると、血中に莢膜多糖体に対する抗体が産生され予防効果を示す(図1)。

では、conjugate ワクチン (PCV) と莢膜多糖体ワクチン (PPV) とは、どこが異なるのか。PCV は、担体となるキャリア蛋白に莢膜多糖体を結合させてあることが特徴である。そして、非病原性のジフテリア蛋白 CRM<sub>197</sub> に 7 種の血清型の肺炎球菌多糖体を結合させた 7 価 conjugate ワクチンが、PCV-7 (Prevenar<sup>®</sup>) である (図2)。

多糖体は元来、T細胞非依存性抗原であり、B細胞を直接刺激する。しかし乳児のB細胞は未熟で、多糖体抗原の刺激に対する免疫応答が十分ではない。そのため、多糖体ワクチンでは乳児に免疫を付与することができない。しかし、キャリア蛋白を結合させることにより、多糖体はT細胞依存性抗原に変換され



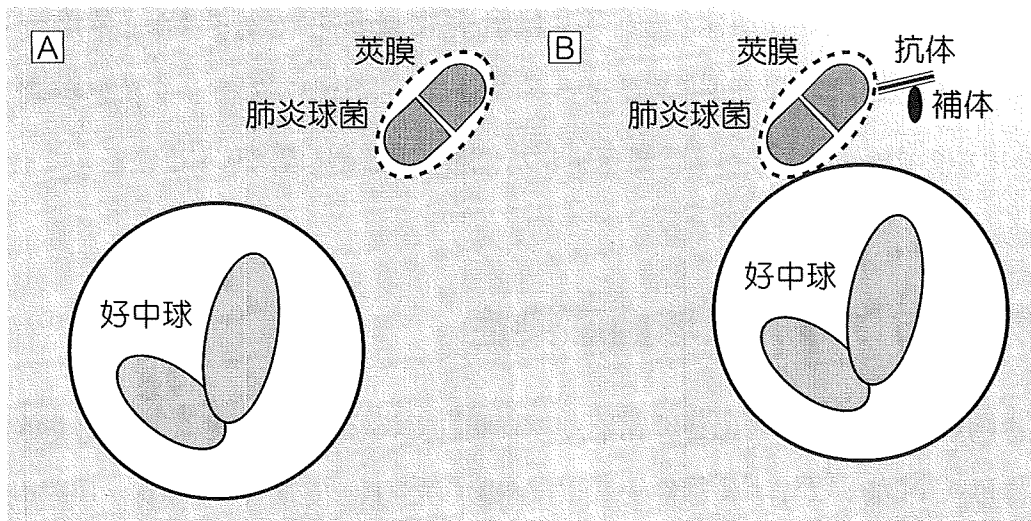


図1 肺炎球菌表面の莢膜多糖体と食細胞による貪食

A : 肺炎球菌の菌体表面には莢膜多糖体が存在し、食細胞による貪食に抵抗している。

B : 莢膜に対する抗体さらには補体が菌に結合し、オプソニン化を受けると肺炎球菌は貪食される。ワクチンはこの抗体を誘導する。

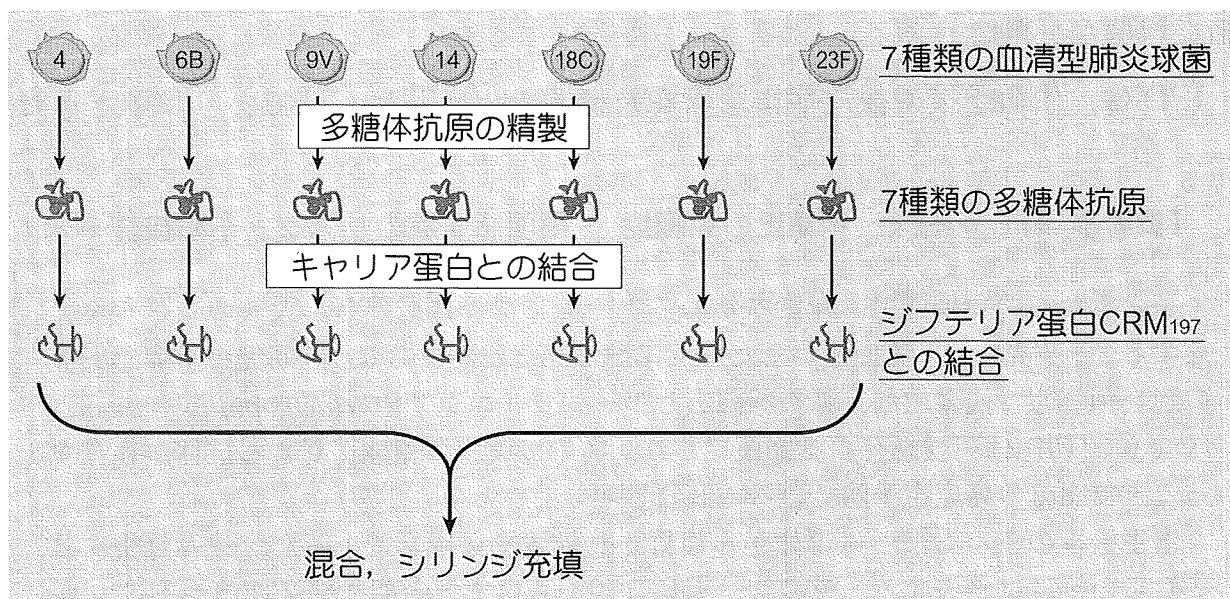


図2 PCV-7 (Prevenar®) の製造過程

7種類 of 血清型の肺炎球菌から、それぞれ多糖体抗原を精製し、キャリア蛋白であるジフテリア蛋白 CRM<sub>197</sub> と結合させる。それを混合したものが PCV-7 である。

PCV-7 : 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7価肺炎球菌 conjugate ワクチン)

る。したがって、conjugate ワクチンは乳児に接種しても良好な免疫反応を誘導することができ、効果を期待できるのである。Hib ワクチン(下記参考事項参照)も conjugate ワクチンの一種であり、同じ理論に基づいている。

## 2 小児における肺炎球菌感染症

肺炎球菌は、私たちの気道に常在する細菌である。保菌していれば必ず症状が出るわけではないが、体力や免疫力が落ちたり、皮膚や粘膜のバリアが破綻して細菌の体内への侵入と増殖が起これば、疾患を発症する。肺炎球菌感染症にはさまざまなものがあり、重篤なものでは細菌性髄膜炎や菌血症がよく知られている。細菌性肺炎や中耳炎の起因菌としても、肺炎球菌は最上位に位置する。細菌性髄膜炎、菌血症、血液培養陽性の肺炎など体内へ本菌が侵入して起こる重症感染症は、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD)と総称される。IPD では、脳脊髄液や血液など元来は無菌である部位から肺炎球菌が分離される。

IPD は、生命予後や後遺症に影響を及ぼすこともしばしばであり、子どもた

### 【参考事項】 新生児・乳幼児の免疫能 ～細菌感染症のリスクと予防接種～

子どもたちの免疫能は、年齢を重ねるとともに徐々に成熟し、大人のレベルまで達する。年少児では、免疫系がまだまだ未熟な発達段階にある。乳幼児の重症感染症の起炎菌として代表的な、肺炎球菌とb型インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae* type b : Hib)は莢膜を有する細菌であり、血中に莢膜多糖体に対する抗体が存在することで病気の発症を予防できる(38頁参照)。

出生直後の子どもたちは母体から移行した抗体を保持しているが、数カ月後にはこれらの抗体は消失する。その後、児は5歳くらいまでの間に肺炎球菌やHibに曝露されることによって自らの力で抗体を獲得していく。しかし、免疫学的に非常に未熟で、母体からの移行抗体も減少し消失する生後3カ月から2歳くらいまでの間における肺炎球菌やHibへの曝露は、髄膜炎のような重症感染症を惹起する可能性がある。一方、抗体が獲得された5歳以降では、髄膜炎など重症感染症の頻度は減少する。したがって、免疫学的に未熟な乳幼児に対してはワクチンによる予防が特に大切である。

ちや家族にとって大きな負担となる。肺炎は、途上国を中心に今でも世界中で多くの子どもたちの命を奪っている。また中耳炎は、特に低年齢の子どもたちが頻繁に罹る疾患であり、耐性菌の増加とも相まって難治化や反復罹患が問題となっている。

conjugate ワクチンが、乳児など低年齢の子どもたちにも免疫を付与できることは、とても大切である。なぜならば、肺炎球菌感染症は特に年齢の低い小児がよく罹るため、早期にワクチンを接種して予防する必要があるからである。PCV-7は生後2カ月から接種することができる。中耳炎や肺炎など呼吸器感染症で受診や入院する患児には、乳児をはじめ低年齢児が多い。IPDに関する米国の統計を表2に示すが、圧倒的に低年齢児で頻度が高くなっている（前頁 参考事項も参照されたい）。

昨今は、乳児保育など年少児が集団生活を送る機会も増加している。武内らによる保育園児の細菌保菌に関する調査<sup>2)</sup>では、保育園で集団生活を開始すると、ほとんどすべての児が肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌することが報告されている。本調査は、2004年4月1日より1年間、0歳児クラスに入園した乳児24名(男児11名、女児13名；2004年4月1日時点での平均月齢は6.9±

表2 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の年齢別罹患率 (米国)

年 齢	年間罹患率 / 人口 10 万当たり
2 歳未満	167
2 ~ 4 歳	36
5 ~ 9 歳	6
10 ~ 19 歳	3

6 ~ 11 カ月齢での  
罹患率は  
235 とさらに高い!

IPD のリスクは年齢の低い小児ほど高く、2歳未満では年間罹患率が人口10万人当たり167という数値である。6～11カ月齢における罹患率は235と、さらに高い。

IPD (invasive pneumococcal disease) : 細菌性髄膜炎, 菌血症, 血液培養陽性の肺炎など

(文献1より改変引用)

表3 集団保育を開始した乳児における細菌保菌率の推移

	4～5月	6～8月	10～11月	1月
いずれの菌も培養されず	50.0% (9/18)	0.0% (0/20)	0.0% (0/17)	0.0% (0/20)
インフルエンザ菌のみ	22.2% (4/18)	20.0% (4/20)	5.9% (1/17)	5.0% (1/20)
肺炎球菌のみ	0.0% (0/18)	0.0% (0/20)	0.0% (0/17)	5.0% (1/20)
インフルエンザ菌+肺炎球菌	27.8% (5/18)	80.0% (16/20)	94.1% (16/17)	90.0% (18/20)

※時期によって、調査対象人数は異なる。

保育園で集団生活をするようになると、短期間のうちにほとんどの子どもたちが、肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌するようになることがわかる。

(文献2より引用)

3.0カ月)を対象に、時期を定めて上咽頭拭い液を4回採取・培養し菌を分離した。表3にその結果を示すが、入園からの時間経過とともに、肺炎球菌とインフルエンザ菌を保菌している乳児が増加している。そして、入園からわずか2～3カ月後には乳児の80.0%(20例中16例)が肺炎球菌とインフルエンザ菌とともに保菌し、これら2つの菌の保菌状態がその後ほとんどの乳児で持続することが報告されている。この結果より、集団生活を送る乳児では肺炎球菌やインフルエンザ菌への曝露機会が多く、重篤な感染症に進展する可能性も考えられる。

気道定着菌の伝播は、集団保育の場だけでなく、小児の接触機会の最少単位である家庭内においても発生する。Kværnerらは、「兄弟に集団保育を受けている子どもがいる家庭では、急性中耳炎のリスクが約2倍になる」、「集団保育を受けていない兄弟であっても、兄弟がいることで急性中耳炎のリスクが上昇する」などと報告している<sup>3)</sup>。肺炎球菌は、子どもから子どもへはもちろんであるが、家族の間で子どもから大人、あるいは大人から子どもへも伝播が起きていると考えられる。