

図 13 Hib 感染症データベース 診断名(複数回答)

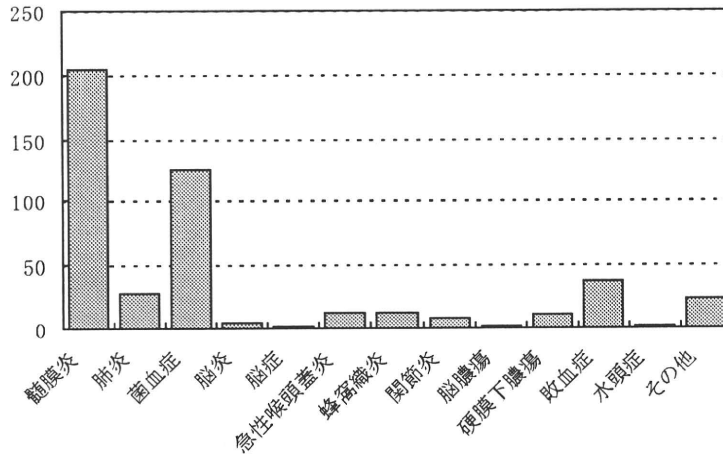


図 14 Hib 感染症データベース 薬剤使用状況

薬剤使用状況	人数	%
セフトリアキソン+メロペネム	46	15.5
パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン	36	12.1
セフォタキシム+メロペネム	31	10.4
セフトリアキソン	25	8.4
セフォタキシム	23	7.7
パニペネム/ベタミプロン+セフォタキシム	14	4.7
セフトリアキソン+その他	11	3.7
アンピシリン	10	3.4
パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン+メロペネム	9	3.0
アンピシリン+セフォタキシム	9	3.0
その他	83	27.9

図 15 Hib 感染症データベース 検査状況

	実施(人)				結果中(人)	未実施(人)			
		検査結果(人)							
髄液細胞数	211	増加	192	正常	18	1	87		
髄液蛋白濃度	173	増加	147	正常	25	1	125		
髄液糖濃度	190	低下	135	正常	53	2	108		
髄液細菌培養	203	陽性	173	陰性	28	2	95		
髄液迅速(塗沫)	148	陽性	112	陰性	35	1	150		
血液細菌培養	234	陽性	204	陰性	27	3	64		
その他の部位からの細菌培養	111	陽性	84	陰性	25	2	187		
血中白血球数	244	増加	175	減少	17	正常	52	0	54
CRP	237	陽性	232	陰性	5	0	61		
その他の検査	25	陽性	22	陰性	3		273		

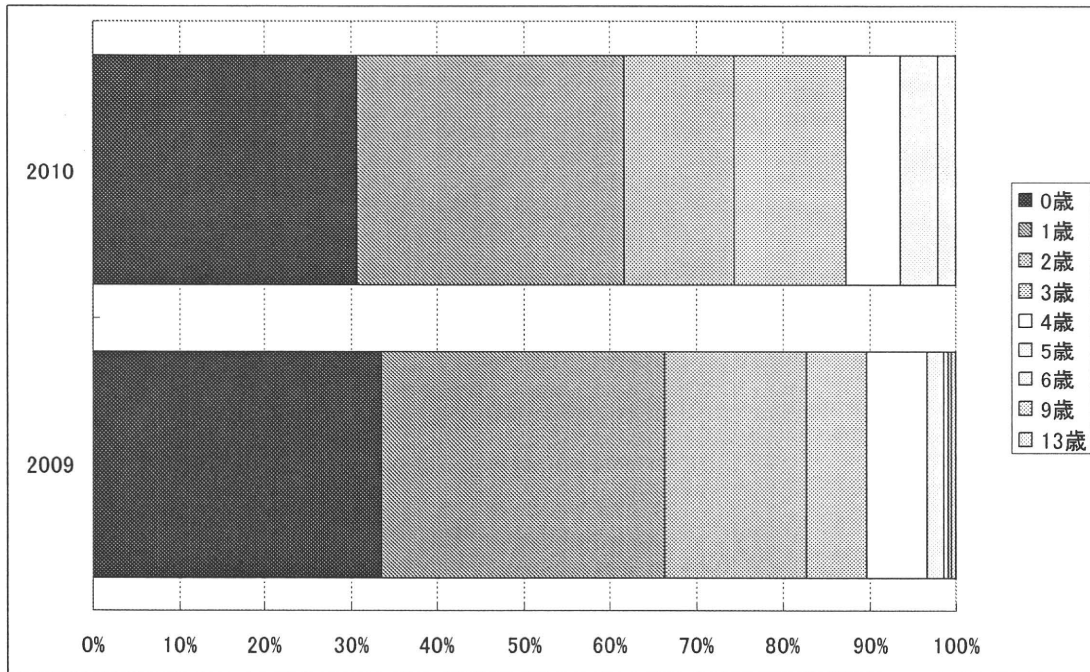
図 16 Hib 感染症データベース 薬剤使用状況と効果

	使用あり			
	(人)	有効と回答 (人)	無効と回答 (人)	効果不明 (人)
抗菌剤				
セフトリアキソン	152	140	92.1%	11
メロペネム	117	106	90.6%	10
セフォタキシム	99	94	94.9%	4
パニペネム/ベタミプロン	75	61	81.3%	12
アンピシリン	30	25	83.3%	3
ペニシリン	1	1	100.0%	0
セフトジジム	2	2	100.0%	0
バンコマイシン	2	0	0.0%	1
その他	57	39	68.4%	13
ステロイド剤	164	118	72.0%	46

図 17 Hib 感染症データベース 髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、硬膜下膿瘍、水頭症が診断名に含まれていた者の薬剤使用状況

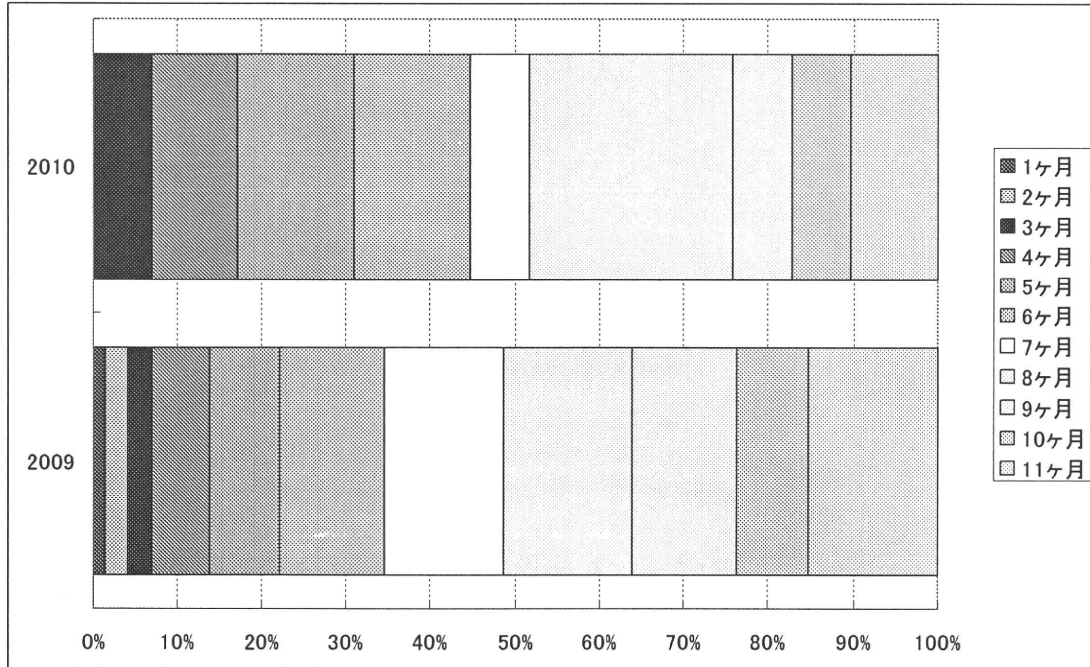
	人数	%
セフトリアキソン+メロペネム	44	21.5
パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン	34	16.6
セフォタキシム+メロペネム	30	14.6
パニペネム/ベタミプロン+セフォタキシム	13	6.3
セフトリアキソン	12	5.9
パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン+メロペネム	9	4.4
セフトリアキソン+メロペネム+その他	8	3.9
セフトリアキソン+その他	7	3.4
セフォタキシム	5	2.4
アンピシリン+セフォタキシム	4	2.0
その他	39	19.0

図 18 Hib 感染症データベース 発症年別年齢別



有意差なし(p = 0.5808)

図 19 Hib 感染症データベース 発症年別月齢別



有意差なし(p = 0.4358)

VI. Hib 感染症
肺炎球菌感染症
細菌性髄膜炎

全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の
分子疫学解析(2010年)に関する研究

研究分担者 生方 公子 (北里大学北里生命科学研究所 病原微生物分子疫学研究室 教授)

研究協力者 「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」参加者(285 医療機関の細菌検査技師)

研究協力者 千葉 菜穂子, 諸角 美由紀, 岸井 こずゑ

研究要旨 平成 22 年 1 月から 12 月末日までの 1 年間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から収集された肺炎球菌とインフルエンザ菌(Hib)について、莢膜型別と耐性遺伝子解析による薬剤耐性化動向について解析を行った。インフルエンザ菌は総計 92 株の送付を受けたが大多数は莢膜型 b(Hib)株であった。発症年齢は 1 歳以下が 83%近くを占めた。遺伝子変異を伴う β -ラクタム系薬耐性の **gBLNAR 株は 61.3%**と前年度とほぼ同率で横ばい状態であった。死亡あるいは重篤な後遺症を残した例が 14.5%に認められた。化膿性髄膜炎由来の肺炎球菌は小児 92 株, 成人 32 株が収集された。gPRSP は 45.5%, 成人で耐性菌の増加傾向が認められた。肺炎球菌に対する小児の 7 価 PCV カバー率は 72%であった。成人に対する 23PPV のそれは 80.6%であった。両菌種において耐性菌が著しいことや低年齢で発症していることから医療経済的にも小児に対する Hib ワクチンと PCV7 の定期接種は必要であると結論された。

A. 研究目的

細菌性化膿性髄膜炎(髄膜炎)は、重度の後遺症を残しやすく、また致命率の高い疾患である。これらの疾患ではいかに的確に早期診断され、適切な抗菌薬がタイムリーに投与されるか否かが、児の予後に大きく影響する。

加えて、化膿性髄膜炎の主たる起炎菌であるインフルエンザ菌と肺炎球菌において、治療の第一選択薬として推奨されてきた β -ラクタム系薬に耐性を示す菌が急速に増加し、治療上の問題となっている。

このような重篤な感染症を防ぐには、感染予防としてのワクチン接種が望ましいこと

はいうまでもない。Hib ワクチンは既に任意接種が行なわれ、肺炎球菌の 7 価コンジュゲートワクチン(PCV7)も接種も開始されたが、それら導入後の効果を判断する上でも、化膿性髄膜炎由来株に対するカバー率を算出しておくことはその効果を推定する上で重要である。

平成 22 年度は、平成 22 年 1 月から 12 月までの間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」を通じ、全国規模で収集されたインフルエンザ菌と肺炎球菌を対象とし、菌の遺伝子レベルでの耐性化と、ワクチンカバー率を算出、その実態を明らかにすることを

目的とした。

B. 研究方法

被験菌株は、自主参加の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」協力者によって、個人情報連結不可能にされた依頼用紙(症例担当医によるインフォームドコンセント実施済みのサインがなされている)とともに、北里大学北里生命科学研究所、病原微生物分子疫学研究室へ送付を受けた。菌は小児の化膿性髄膜炎由来株である。研究班への参加医療機関(細菌検査室)は 285 施設である。

1 年間に収集されたインフルエンザ菌は 92 株、肺炎球菌は小児由来が 62 株、成人由来が 32 株であった。インフルエンザ菌の莢膜型は、PCR による遺伝子解析で type b 型菌(Hib)とそれ以外の型を保持する株、莢膜を有しない株 non-typable(NT)とに区別した。肺炎球菌の莢膜型は Serum Institute(デンマーク)より購入した型別用抗血清を用いて型別を行った。

両菌種における薬剤耐性遺伝子の解析は私どもが開発した PCR 用キット(湧永製薬(株))を用いて行った。

(倫理面への配慮)

菌株収集に際しては、各症例担当の主治医に対し、i)患者家族に対して分離された菌株の精査を他の施設で実施すること、ii)理由は治療抗菌薬が適切であるか否か専門家によって解析していただき至急確認したいこと、iii)その成績を自施設の成績と併せて治療上の参考にしたいこと、等のインフォームドコンセントを実施した旨の文書を菌株とともに送付を受けた。

菌株送付時には、当該文書のコピーが同封されてきた。

なお、菌株等の受領の際には、症例の個人情報に配慮し、イニシャルのみとして個人が特定

できないようにするとともに、データ保管には十分な配慮が払われた。

C. 研究結果

1. インフルエンザ菌

化膿性髄膜炎由来として、インフルエンザ菌 92 株の送付を受けたが、3 株が莢膜を有しない NT 株であった。残り 89 株は Hib であった。

図 1 に示すように、分離株中に占める遺伝子学的に解析した耐性菌の割合は、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(gBLNAR)が 61.3%と突出して高い割合を示した。gLow-BLNAR は 13.8%、 β -ラクタマーゼ産生 gBLPAR は 6.3%、遺伝子変異を持たない感性菌の gBLNAS はわずか 7.5%に過ぎなかった。

その他に、 β -ラクタマーゼを産生し、PBP 変異も有する gBLPACR-II が 6.3%認められた。

これらの年齢分布と β -ラクタム系薬耐性化状況をみると、発症年齢は年々低年齢化しており、しかも 1 歳未満児から分離された菌はすべてが何らかの耐性菌であったことが注目された。また 1 歳以下が 83.7%を占めていた。

図 2 には、化膿性髄膜炎例から分離されたインフルエンザ菌について、経年的耐性化状況を示す。gBLNAR の増加傾向は、昨年(平成 22 年)までほぼ直線的で、全体の 60%を超えたが、本年はようやく頭打ちとなり、gBLNAR は 61.3%の割合となった。

特に、初期治療においては耐性菌を想定した治療薬の選択が必須となっている。

2. 肺炎球菌

図 3 には、化膿性髄膜炎由来の肺炎球菌の

遺伝子検索による耐性型と発症年齢との関係を示す。

小児では従来と同様に gPRSP の割合が高いが、成人由来株でも gPRSP の割合が徐々に高まってきていることが注目された。特に、成人ではムコイド型の肺炎球菌である gPISP(pbp2x 変異株)の分離頻度が高い。

図 4 には小児由来株と成人由来株の莢膜型を示す。小児では gPRSP の 19A や 6A の出現が注目される。成人でも同様の傾向がみられ、それとは逆に 12F 型が極端に減少していた。

小児由来株に対する PCV7 (6B,19F, 23F, 14, 9V, 4, 18C)のカバー率は 72.0%であった。

成人由来株に対する PPV23 のカバー率は 80%であった。

D. 考察

小児化膿性髄膜炎の原因菌として、インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌は最も重要であり、ようやくにして Hib ワクチンと肺炎球菌の PCV7 が定期接種化される目途がついた。しかし、結果で述べたように、それらの発症例の 70%は 1 歳以下であり、とりわけ 1 歳未満が半数近くを占めている。

この背景には、耐性菌の増加で Hib の gBLNAR や gPRSP の保菌率が上昇していることに加え、保育園児の増加も影響している。

この事実は、これらのワクチン接種ができるだけ生後の早い時期から開始され、少なくとも 3 回目接種が生後 6 ヶ月までに行われることが必要であろう。

一方、成人においては肺炎球菌の重症感染症が問題であるが、基礎疾患を有する例(糖尿病や肝・腎疾患、心疾患等、あるいは腫瘍後の免疫低下者)例では 23PPV の積極的なワクチン接種を行なう啓発活動が重要である

と結論された。

E. 結論

市中で発症する化膿性髄膜炎の起炎菌として最も主要なインフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌について、耐性菌が急速に増加していること、しかしそれらはワクチン接種によって予防できる型の多いことを明らかにした。

F. 研究発表

- 1) Kishii K, Chiba N, Morozumi M, Hamano-Hasegawa K, Kurokawa I, Masaki J, and Ubukata K. Diverse mutations in the *ftsI* gene in ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with acute otitis media. *J Infect Chemother.* **16**: 87-93, **2010**
- 2) 千葉菜穂子, 生方公子: 多剤耐性肺炎球菌. *臨床検査*, **54**: 489-495, **2010**
- 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: 473-478, **2010**
- 4) Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, Ubukata K, Sunakawa K, and Takahashi T. Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother.* DOI 10.1007/s10156-010-0180-3, **2011**

- 5) Kishii K, Morozumi M, Chiba N, Ono A, and **Ubukata K**. Direct detection by real-time PCR of *ftsI* gene mutations affecting MICs of β -lactam agents for *Haemophilus influenzae* isolates from meningitis. J Infect Chemother. (印刷中)
- 6) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, Sunakawa K, **Ubukata K**, and the IPD surveillance Study Group. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect. **2010**; 138: 61-8.
7. 諸角美由紀, 生方 公子: Real-time PCR法を活用した細菌学的検索。臨床と微生物 **2010**; 37: 9-15.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

図-1. インフルエンザ菌:年齢分布と耐性菌の割合

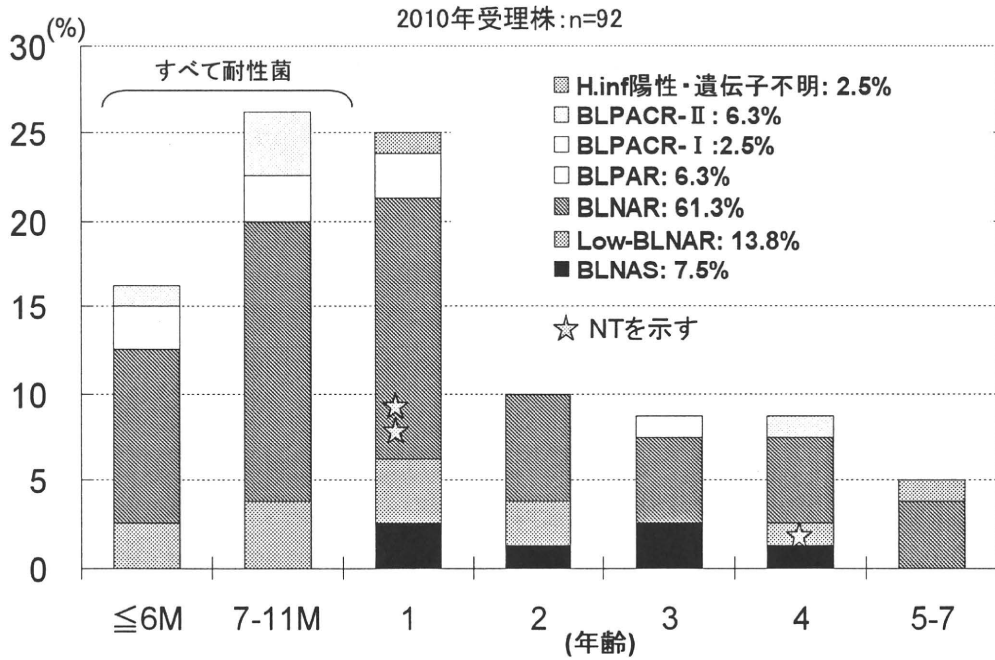


図-2. 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌:経年的耐性化推移

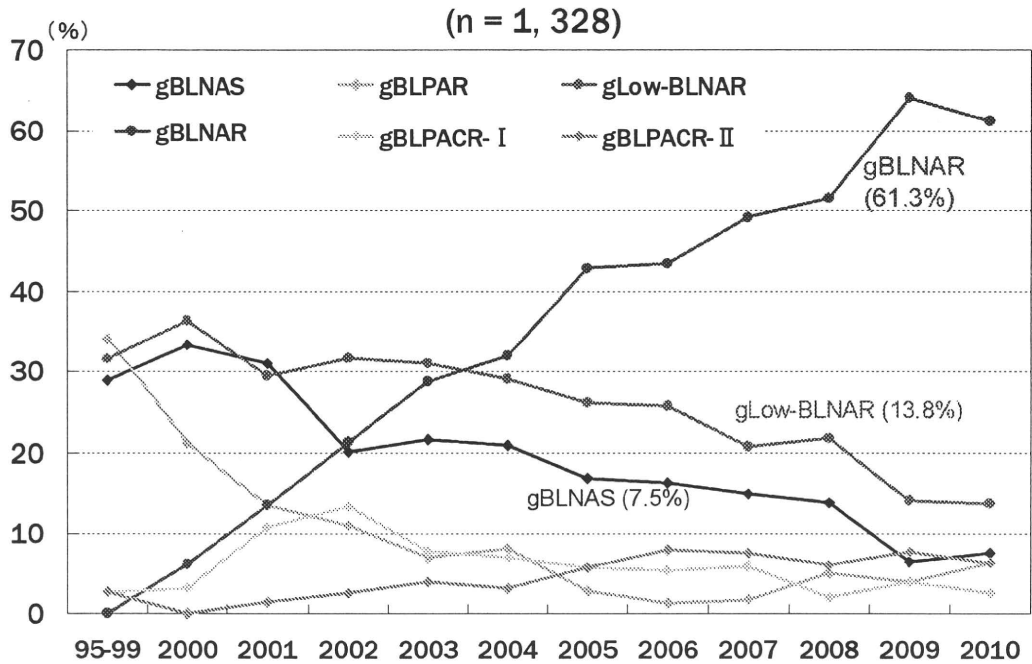


図-3. 肺炎球菌：発症年齢と薬剤耐性遺伝子との関係

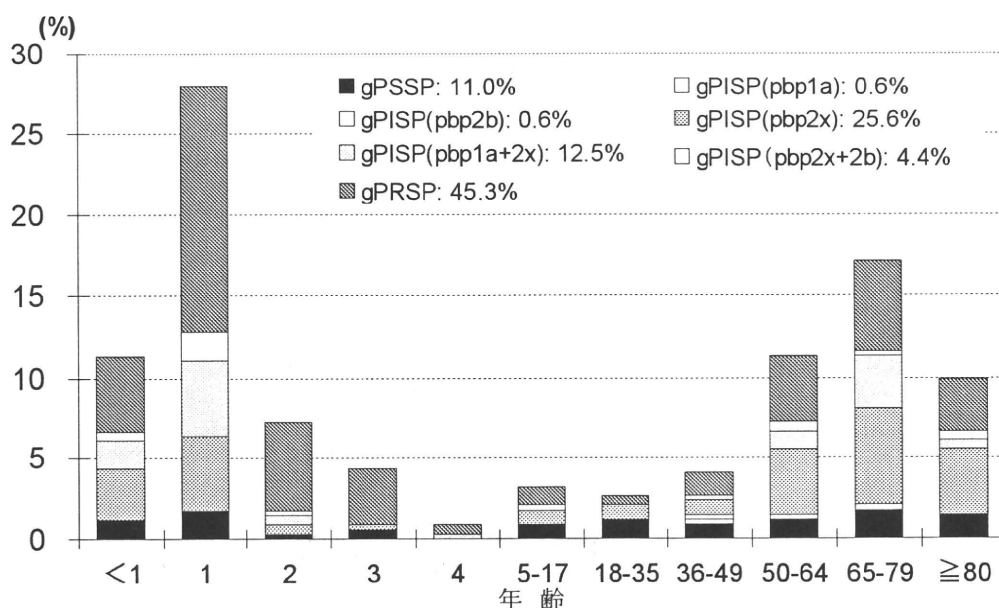
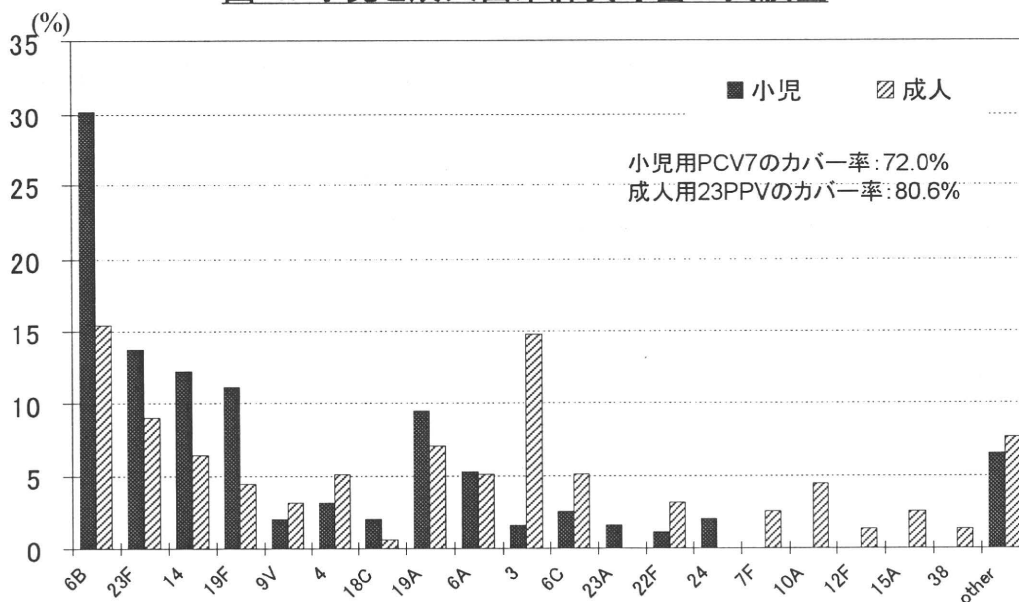


図-4. 小児と成人由来肺炎球菌の荚膜型



厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究
分担研究報告書

北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績

分担研究者 富樫武弘 札幌市立大学特任教授
研究協力者 堤 裕幸 札幌医科大学小児科教授
生方公子 北里大学北里生命科学研究所教授
坂田 宏 旭川厚生病院小児科部長
石黒信久 北海道大学病院感染制御部准教授
高橋俊司 市立札幌病院検査部

研究要旨

平成 22 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に北海道で小児期（0～15 歳）に発症した細菌性髄膜炎は 16 例（男 6 例、女 10 例）であった。起因菌はインフルエンザ菌 11 例（66.8%うち 10 例が b 型、1 例は血清型不明）、肺炎球菌 4 例（25.0%）、大腸菌 1 例（6.3%）であった。発症年齢は 4 ヶ月齢～1 歳未満 7 例（Hib 4 例、肺炎球菌 2 例、大腸菌 1 例）、1～5 歳未満 7 例（Hib 5 例 Hi 1 例、肺炎球菌 1 例）、5 歳以上 2 例（Hib 1 例、肺炎球菌 1 例）であった。Hib 10 株をアンピシリン感受性で分類すると gBLNAR が 7 株、gBLPACR-II が 2 株、gLowBLNAR 1 株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性は 14（gPISP、7 価肺炎球菌ワクチン含有）2 株と 19A（gPISP、13 価肺炎球菌ワクチン含有型）2 株であった。予後では Hib による 1 歳 6 ヶ月男児が重症な精神身体障害を遺したが死亡例はなかった。北海道の 5 歳未満人口 10 万人あたり Hi] で 4.5 例/年、肺炎球菌が 1.3 例/年の発症頻度であった。平成 22 年 12 月までの北海道における Hib ワクチン（アクトヒブ®）のカバ―率は 大略 20%、PCV7 のそれは 大略 10% であった。

A. 研究目的

乳幼児を対象としたインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチン（アクトヒブ®）がわが国でも平成 19 年 1 月 26 日承認され、平成 20 年 12 月 19 日から市販された。しかし供給量が潤沢では無いため 22 年 10 月まで計画販売を余儀なくされた。また 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー®）は平成

21 年 10 月 16 日に承認され平成 22 年 2 月 24 日市販された。

わが国で小児期に発症する細菌性髄膜炎の起因菌は常に第 1 位 Hib で第 2 位が肺炎球菌である。諸外国ではこれらの細菌による重症感染症はワクチンによって防御できる疾病（vaccine preventable diseases：VPD）とされている。この研究は医療圏が

独立している北海道を調査対象として、ワクチン登場前後の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を比較することによってワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

B.研究方法

平成19年、20年、21年に引き続き北海道内で小児科医が常駐しかつ入院施設を擁する病院(59病院)の小児科医長に目的を説明して協力をお願いした。内容は平成22年1月1日から12月31日までに発症した細菌性髄膜炎患者の背景調査と起病菌調査である。脳脊髄液から細菌が分離された場合、細菌検査室を持つ施設では細菌を増菌し、外注する施設には外注業者によって増菌して、あらかじめ送付してあった返送用容器と症例表の返送を依頼した。細菌学検査はすべて北里大学で行った。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(β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌)、gLowBLNAR(β ラクタマーゼ非産生アンピシリン軽度耐性菌)、gBLPAR(β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌)、gBLPACR-I(β 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(β 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(β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性菌)、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PASTEREXTM 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

平成22年1月1日から12月31日に北海道内12病院から報告された細菌性髄膜炎は16例(男6例、女10例)であった。起病菌別にみるとインフルエンザ菌が11例(68.8%、10例がb型、1例が検査されず)、肺炎球菌が4例(25.0%)、大腸菌1例(6.3%)であった。発症年齢は4ヵ月~1歳未満7例(Hib4例、肺炎球菌2例、大腸菌1例)、1~5歳未満7例(Hib5例、Hi1例、肺炎球菌1例)、5歳以上2例(Hib1例、肺炎球菌1例)であった。Hib10株をペニシリン感受性で分類するとgBLNAR7株、gBLPACR-II2株、gLow-BLNAR1株であった。肺炎球菌4株の血清型とペニシリン感受性は14(gPISP、PCV7含有株)2株、19A(gPISP、PCV13含有株)2株であった。予後ではHibによる1歳6ヵ月男児が精神運動遅延の後遺症を遺したが死亡例はなかった。北海道の5

歳未満児 10 万人あたりの発症数は Hi が 4.5 例/年であり肺炎球菌が 1.3 例/年であった。平成 22 年 12 月の北海道のインフルエンザ菌 B 型ワクチン（アクトヒブ®）のカバー率は大略 20%、結合型肺炎球菌ワクチン（プレベナー®）のそれは大略 10%である。

D. 考察

わが国では Hib ワクチン（アクトヒブ®）が平成 19 年 1 月に承認され平成 20 年 12 月市販となった。しかし製品の安全性の担保、安定供給の確保などに種々の関門があり、平成 22 年 10 月まで計画販売された。一方 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー®）は平成 21 年 10 月承認され平成 22 年 2 月 24 日市販の運びとなった。

筆者らはこれらのワクチンの予防効果を知るために、発売前後の Hib と肺炎球菌を起因菌とする細菌性髄膜炎の発症頻度調査を計画した。北海道は医療圏が独立していることから人口あたりの発症頻度を計算することが可能であり、脳髄液から分離した細菌の収集も可能である。この計画は平成 18 年秋に北海道内の小児科医が常駐しており入院病室を持つ 64 施設（平成 20 年には 59 施設）に協力を求め了解を得た。これらの施設にあらかじめ細菌を送る容器と症例表用紙を送付しておき、平成 19 年 1 月 1 日以後に発症した細菌性髄膜炎の起因菌と症例表を収集した。各施設からの症例報告があった場合には容器と症例表を追加送付した。細菌学検索は一括北里大学で行った。

この結果平成 19 年は Hib11 例、肺炎球菌 6 例、20 年は Hib13 例、肺炎球菌 1 例、

21 年は Hib 10 例、肺炎球菌 2 例、平成 22 年は Hib11 例、肺炎球菌 4 例が報告された。この他の菌種はこの 4 年間に B 群溶連菌が 5 例、大腸菌が 4 例、リステリア菌 1 例、髄膜炎菌 1 例であった。

わが国では平成 20 年 12 月から Hib ワクチンが、22 年 2 月から 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の接種がはじまり当面任意接種としてスタートした。Hib は肺炎球菌とともに乳幼児の咽頭に常在菌として存在し、ほんの一部の乳幼児で菌血症となり髄膜炎を発症させるものと考えられる。環境から Hib を無くしたり、侵襲性肺炎球菌感染症を無くするためには幅広くワクチンを接種して、集団免疫効果を得る必要がある。平成 22 年 12 月補正予算が通り Hib、7 価肺炎球菌ワクチンが HPV ワクチンとともに平成 23 年度末まで公費負担が可能となった。このため両ワクチンの接種率が大幅に上がった。今後は両ワクチンともに定期接種への採用が望まれる。また平成 22 年には 2 株の血清型 19A が検出された。この血清型は PCV 7 には含まれておらず、PCV7 の普及した欧米で頻度が増大している。13 価ワクチンにはこの血清型が含まれておりわが国にも早急な導入が待たれる。

E. 結論

平成 22 年に北海道で発症した細菌性髄膜炎を報告した。発症数は 16 例で Hi が 11 例、肺炎球菌が 4 例、大腸菌 1 例であった。5 歳未満人口 10 万人あたり Hib が 4.5 例/年、肺炎球菌が 1.3 例/年であった。Hib ワクチンや 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの広範な接種により、Hib 髄膜炎や侵襲性肺炎球菌の発症が抑えられることが予想される。

両者のワクチンの定期接種化が喫緊の課題であり、さらに 13 価肺炎球菌ワクチンの早期の導入が待たれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

① 富樫武弘、坂田 宏、堤 裕幸、生方公子、2010 年：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)：473-478

H. 知的財産権の出願・登録状況。なし

北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎 (平成22年)

症例数 16例 (男6、女10)

起因菌

インフルエンザ菌 11例 (男5、女6)

肺炎球菌 4例 (男1、女3)

大腸菌 1例 (女1)

H I b (10/11、1例検査なし)

BLNAR 7株

Low-BLNAR 1株

BLPACR-II 2株

肺炎球菌

血清型

14 (PCV7) 2株

19A (PCV13) 2株

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」研究班分担研究報告書

Hib ワクチンと抗 PRP 抗体に関する研究

研究分担者 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

Hib ワクチンの免疫原性を評価する目的で、健康小児、施設入所児、Hib 全身罹患既往児の Hib ワクチン接種前後での抗 PRP 抗体を解析した。検討結果から、ワクチン接種前には多くの小児が抗 PRP 抗体を有していなかったが、対象小児全てにおいて、ワクチン接種後、現在の接種スケジュールで十分な免疫原性を獲得させることが確認出来た。本邦における Hib 全身感染症予防策として Hib ワクチンの徹底は必要不可欠であり、早期の定期接種化が強く望まれる。

A. 研究目的

Haemophilus influenzae type b (Hib) ワクチンの免疫原性を評価する目的で、健康小児、施設入所児、Hib 全身感染症罹患既往のある小児の Hib ワクチン前後での抗 polyribosylribitol phosphate (PRP) 抗体価を測定した。

B. 研究方法

Hib 未罹患の健康小児 26 名と施設入所児 28 名の Hib ワクチン接種前後での抗 PRP 抗体価測定、ならびに Hib 全身感染症罹患既往のある小児 19 名の全身感染症急性期・回復期・Hib ワクチン接種前後での抗 PRP 抗体価を ELISA 法にて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

健康小児、施設入所児の大多数が、Hib ワクチン接種前は抗 PRP 抗体価は測定感度以下であったが、健康小児 26 名、全員が接種開始月齢別の初回免疫接種回数終了後、長期感染防御レベルの抗体価 ($1 \mu\text{g/ml}$) 上昇を認めた。また、施設入所児 28 名のうち、28 名全員が感染防御レベル ($0.15 \mu\text{g/ml}$)、26 名が長期感染防御レベルの抗体価上昇を認めた。Hib 全身感染症既往歴のある小児では、2 歳未満の症例を主体に全身感染症後も抗体の上昇が認められなかったが、Hib ワクチン接種後 19 名中 18 名で、長期感染防御レベルの抗体価の上昇が認められた。

D. 考察

Hib ワクチンは、健康小児、施設入所児、Hib 全身感染症既往児全てに、現在の接種スケジュールで十分な免疫原性を獲得させることが確認出来た。

E. 結論

本邦における Hib 全身感染症予防策として Hib ワクチンの徹底は必要不可欠であり、早期の定期接種化が強く望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J, Hishiki H, Kohno Y. Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. J Infect Chemother 2010[Epub Ahead of Print]

2. 学会発表

Naruhiko Ishiwada et al. The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae*

diseases and invasive pneumococcal diseases in Chiba prefecture, Japan. The 5th Congress of Pediatric Infectious Diseases, September 23-26, 2010 Taipei, Taiwan.

Yoshiko Honda, Naruhiko Ishiwada et al.

Polyribosylribitol phosphate antibody of the pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b systemic infection. The 5th Congress of Pediatric Infectious Diseases, September 23-26, 2010 Taipei, Taiwan.

G. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、

およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

分担研究報告書

血清型 6C 肺炎球菌による小児侵襲性感染の疫学的解析

分担研究者 和田昭仁 国立感染症研究所細菌第一部

協力研究者 常 彬 同上

研究要旨

小児侵襲性感染由来肺炎球菌のうち、7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)に含まれない血清型の菌の分離率の比較を、ワクチン導入前後で行った。統計的有意差はみられないものの、血清型 6A の分離率の減少(5.8%から 2.2%)、および血清型 6C の分離率の増加(1.6%から 3.9%)を認めた。マルチローカスシーケンスタイプでは、侵襲性感染由来の 6A と 6C に共通のシーケンスタイプは認められなかった。今後、PCV7 接種率の上昇にとともに、非ワクチンタイプの菌の分離率増加が懸念されることから、引き続きこれらの菌に対する監視が必要であると考えられた。

A. 研究目的

米国では 2000 年に導入された 7 価コンジュゲートワクチン (PCV7)により、PCV7 に含まれている血清型肺炎球菌による小児侵襲性感染症罹患率の劇的な減少が見られている(JID 201:31-41, 2010)。一方、ワクチンに含まれない血清型である 19A, 6C, 22F の分離数増加が見られている(replacement) (CID 47:1388-1395, 2008)。日本では、PCV7 は 2010 年 2 月末より接種可能となった。このワクチンの接種率は、当初、低いままであったが、2011 年からの接種費用助成にとともに、より多くの小児が PCV7 の接種を受けることができるようになることと期待されている。しかし、今後、

わが国においても、米国で見られているような replacement が起こるのではないかと懸念がもたれている。本研究では、非ワクチンタイプである血清型 6A および 6C 肺炎球菌に注目し、ワクチン導入前後の分離株に対する解析を行った。

B. 材料ならびに方法

2007 年 7 月から 2011 年 1 月までに 9 県より分離された小児侵襲性感染由来肺炎球菌 438 株(PCV7 発売前 2007/7-2010/2, 257 株; PCV7 発売後 2010/3-2011/1, 181 株, [ともに 1 症例 1 株])を対象とした。血清型別は、Statens Serum Institute 製血清および、自家調製血清を用い膨潤法により行った。6A と 6C を区別するためには、昨年度

の研究成果として作製した因子血清を用いた。マルチローカスシーケンスタイピング (MSLT) では、分離株の 7 つのアリル (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*) の配列を決定し、<http://spneumoniae.mlst.net> にて検索を行った。統計解析では χ^2 検定を用い、Fisher exact により PCV7 導入前後の各血清型肺炎球菌分離率の有意差確率を求めた。

C. 結果

PCV7 発売前と発売後に分離された菌のうち、ワクチン血清型肺炎球菌の割合は各々 76.7% (197/257)、77.9% (141/181) と差を認めなかった。また、非ワクチン血清型肺炎球菌の中には PCV7 発売前後で分離率に差が見られたものがあったが、統計的に有意ではなかった(表 1)。

表 1 PCV7 導入前後の非ワクチン血清型肺炎球菌の分離率(%)と Fisher exact による有意確率

血清型	発売前	発売後	p (両側)
19A	5.8	9.9	0.14
6A	5.8	2.2	0.093
1	0.78	0.55	1
3	0.39	0	1
7F	0.39	0	1
5	0	0	1
6C	1.6	3.9	0.21
23A	0.78	1.1	1
15A	0.39	0.55	1
15B	0.78	1.1	1
15C	1.6	0	0.15
22F	0.78	0.55	1

6A と 6C に見られたシーケンスタイプ (ST)/クローナルコンプレックス(CC)ごとの分離数を表 2 に示す。CC は MLST で解析をおこなう 7 つのアリルのうち、1 つが異なる ST の集合である。

表 2 6A および 6C の ST/CC ごとの分離数

ST/CC	6A	6C
CC2756	8	0
CC3113	4	0
CC90	2	1
ST282	2	0
ST5497	1	0
ST5883	2	0
ST5241	0	7
CC2923	0	2
ST4542	0	1
合計	19	11

6A と 6C に共通に見られた ST/CC は CC90 だけであった。CC90 に属する 6A および 6C の 3 株は、*aroE* のみが異なっていた(7, 5 [6A 各 1 株]; 11 [6C 1 株])。

D. 考察

血清型 6C ポリサッカライドでは、血清型 6A ポリサッカライドの構造 $\rightarrow 2\text{-Gal}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-Glu}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-Rha}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-Ribitol}\text{-}(5\rightarrow \text{P}\rightarrow$ のうち、下線で示すガラクトースがグルコースに置換されている。6A と 6C の区別は、2007 年、米国アラバマ大学の Dr. Nahm のグループによって作製されたモノクローナル抗体により可能になった (JCM 45:1225-1233, 2007)。また、本研究で行ったように、現在ではポリクローナル血清を用いた膨潤法による型別も可能である。米国においては、PCV7 導入後に血清

型 6C が報告されたため、6A および 6C の解析は後ろ向き研究として報告されている。幸いにして、本邦では PCV7 導入前後の 6A および 6C の変化を前向き研究として捉えることが可能である。2011 年 1 月時点では、明らかな replacement は観察されていないが、1) PCV7 に含まれている 6B コンジュゲートにより 6A による罹患率がどの程度減少するか、2) 今後、6C による罹患率増加は見られるか、3) もし見られるようになった場合、それは同一クローンにおける 6A から 6C への莢膜変異によるものか、4) 薬剤感受性の変化は見られないかといった点に注目し、今後も継続的な観察研究が必要である。

E. 結論

今後、わが国に必要となるワクチンに関する情報を提供するためには、PCV7 導入後の血清型 6A、6C、および他の非ワクチンタイプ血清型肺炎球菌の動向に注目した継続的な疫学研究が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. B. Chang et al., Isolation of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 6D from the nasopharyngeal mucosa of healthy Japanese children. Jpn. J. Infect. Dis. 63:381-383, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし