

201034071A

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

新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、  
HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びに  
その投与方法に関する基礎的・臨床的研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭  
神谷 齊（前研究代表者）

平成23（2011）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

研究の総括及びワクチンの有用性向上のエビデンスと方策に関する研究（総括）

庵原 俊昭

神谷 齊（前研究代表者）

1

### II. 分担研究報告

1. 「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究（全国調査）

庵原俊昭、神谷齊、菅 秀、浅田和豊、中野貴司	9
（北海道）富樫 武弘	17
（福島県）細矢 光亮	21
（新潟県）内山 聖、鳥谷部真一	22
（千葉県）石和田稔彦	23
（三重県）浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭、神谷 齊	25
（岡山県）小田 慈	28
（高知県）脇口宏、前田明彦	30
（福岡県）岡田 賢司	44
（鹿児島県）西 順一郎	46
（沖縄県）安慶田英樹	50

2. ワクチンの予防疾患の起因菌に関する研究（特に細菌性髄膜炎関連菌）及び副反応発症機序特に筋注、皮下注の相違点に関する基礎的研究

荒川 宜親

(1) 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌およびGBSの解析 荒川宜親	54
(2) 小児侵襲性 <i>Haemophilus influenzae</i> 感染症分離株の解析並びに小児細菌性髄膜炎症例からの培養陰性髄液検体におけるPCR による起因菌推定の検討 荒川宜親	59

3. ロタウイルスワクチンの有効性・安全性・必要性に関する研究

中野 貴司

(1) 三重県内定点病院におけるロタウイルス感染症による入院患者と株型の調査 中野貴司	64
--	----

4. 我国で流行するロタウイルス感染症の基礎的研究

谷口 孝喜

(1) 『三重県において分布するヒトロタウイルスのVP7遺伝子の解析』 谷口 孝喜	70
--	----

5. ワクチンの投与方法特に皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究

中山 哲夫

(1) ワクチンの投与方法：特に皮下注、筋肉注射の有効性。安全性に関する研究 中山哲夫	75
--	----

6. 成人用に必要なワクチンの検討特に肺炎球菌ワクチンの免疫持続と有効性、並びにHPVワクチンの有効性・安全性の研究

大石 和徳

(1) 小児における侵襲性肺炎球菌感染症患者の肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種前後の血清免疫学的研究 大石 和徳、田村和世、服部裕美、于 涛	78
--	----

(2) ヒトパピローマウイルスワクチン接種例の臨床的検討 大石 和徳、菅沼明彦	-----	83
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	91



# I. 総括研究報告書

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）  
総括研究報告書

新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究

研究代表者

庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 院長  
神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長(前研究代表者)

研究要旨

今までから小児期の代表的な感染症である侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)およびロタウイルス感染症について、基礎・臨床研究者が共同して実態把握に努めてきた。平成22年度からHibワクチンに加え小児用肺炎球菌ワクチン(PCV)が本邦に導入され、これら細菌感染症の流行疫学の変化がより大切となってきた。今年度は、対象地区(10道県)において侵襲性細菌感染症を詳細に調査し、Hibワクチンの導入によっても対象地区全体では発症率に大きな変化がないこと、沖縄県ではIPDの頻度が他県に比して高いこと、肺炎球菌ワクチン後のBreakthrough感染例が数例あり、多くはワクチンに含まれている血清型6Bであること、今後市中では19AなどのPCVに含まれない血清型の肺炎球菌が増加する危険性があること、Hib、肺炎球菌ともに化膿性髄膜炎の第一選択薬であるメロペネムに耐性を持つ菌が検出されたことを示した。また肺炎球菌ワクチン後のBreakthrough感染例では、検出された起因菌の血清型に対するEIA抗体価は、発症予防閾値とされている $0.35 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、オプソニン活性抗体価の上昇が不十分であった。ロタウイルス感染症については、ロタウイルスワクチン導入前の流行状況について入院患者を中心に流行株の血清型について検討し、2009年は今までと異なる血清型のG3P[8]が流行し、欧米の流行株と同じクラスターに属することを示した。不活化ワクチンの筋注に関しては、文献的レビューを行い、pHが生理的範囲ではなく浸透圧が高い抗生剤や解熱剤の筋注により大腿四頭筋短縮症が発症したことを明らかにし、pHが中性で等張のワクチンでは局所反応が少ないことを示唆した。成人用ワクチンに関しては、HPVワクチン接種者の調査を行い、接種率向上のためには日頃の広報活動が大切であることを示した。

平成22年12月からHibワクチン、PCVの公費助成が始まり、接種率の向上が期待されている。接種率の向上による侵襲性感染症発症者数、起因菌の血清型や薬剤耐性などの流行疫学の変化を捉えていくこと、ロタウイルスワクチンも今年度には承認される予定であり、導入前後の流行疫学の変化について外来患者を含めて検討することが大切である。またアジュバントを含むワクチンの局所反応軽減に向け、筋注接種の安全性について検討を続けること、成人用肺炎球菌ワクチン(PPSV)などの成人用ワクチンの接種率向上対策も重要である。

研究分担者：荒川 宜親 国立感染症研究所細菌第二部・部長  
大石 和徳 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター高病原性感染症研究部門・特任教授  
中山 哲夫 北里生命科学研究所・教授  
谷口 孝喜 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座・教授  
中野 貴司 川崎医科大学小児科学・教授  
研究協力者：安慶田英樹 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科  
浅田 和豊 国立病院機構三重病院小児科  
石和田稔彦 千葉大学医学部小児科  
一見 良司 国立病院機構三重病院小児科  
井戸 正流 国立病院機構三重中央医療センター・小児科部長  
井上 正和 山田赤十字病院・小児科部長  
内山 聖 新潟大学医歯学総合病院・院長  
大石 智洋 新潟県立新発田病院小児科  
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院・統括診療部長  
小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科・教授  
加藤 はる 国立感染症研究所細菌第二部・第二室 室長  
神谷 敏也 松阪中央総合病院小児科

	神谷 元	国立感染症研究所研究員
	木村 幸司	国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
	佐々木裕子	国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
	菅 秀	国立病院機構三重病院小児科
	菅沼 明彦	がん・感染症センター都立駒込病院・感染症科医長
	陶山 和秀	福島県立医科大学小児科
	田中 滋己	国立病院機構三重中央医療センター小児科
	谷本 康夫	松阪中央総合病院・小児科部長
	常 彬	国立感染症研究所細菌第一部・主任研究官
	富樫 武弘	札幌市立大学看護学部・教授
	鳥谷部真一	新潟大学歯学総合病院危機管理室・教授
	西 順一郎	鹿児島大学医学部小児科
	羽根田 進	国立病院機構三重病院臨床検査技師長
	東川 正宗	山田赤十字病院小児科
	福田 靖	国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
	藤原 卓	山田赤十字病院小児科
	細矢 光亮	福島県立医科大学小児科・教授
	前田 明彦	高知大学医学部小児思春期医学講座
	松尾富士男	スタットコム株式会社
	菱木はるか	千葉大学医学部小児科
	山本 初実	国立病院機構三重中央医療センター・小児科臨床検査部長
	脇口 宏	高知大学医学部小児科・教授
	鷲尾 佳奈	岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科
	和田 昭仁	国立感染症研究所細菌第一部・第三室 室長
顧	問 : 岡部 信彦	国立感染症研究所感染情報センター・センター長
	平山 宗宏	日本子ども家庭総合研究所・名誉所長

## A. 研究の目的

1. 小児の侵襲性感染症の起原菌の多くは、インフルエンザ菌b型(Hib)、肺炎球菌(SP)、B群連鎖球菌(GBS)である。しかし、本邦におけるその実態は十分には把握されていない。先進国をはじめ多くに国では、Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)を用いて、侵襲性Hib感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)対策を行っているが、本邦にHibワクチンが導入されたのは2008年、PCVが導入されたのは2010年である。2010年12月からHibワクチン、PCVの公費助成が開始され、乳幼児での接種率上昇が期待されている。両ワクチンの導入前から定点を定め、侵襲性Hib感染症、IPDの実態調査を行って来たが、今回接種率上昇によるワクチンの効果を疫学的、細菌学的に明らかにし、厚生行政に貢献することを目的とした。

2. 世界では2種類のロタウイルスワクチンが開発され、本邦でも2011年度中に導入が期待されている。本邦におけるロタウイルス感染症の疾病負担は十分に検討されておらず、また、ロタウイルスには多数の血清型があるが、近年の本邦の流行状況については十分に検討されていない。ワクチン導入前後のロタウイルス感染症の疾病負担およびロタウイルス感染症の分子疫学を明らかにし、厚生行政に貢献することを目的とした。

3. 本邦は副作用の少ないワクチンの開発を努めているが、不活化ワクチン接種にあたっては、世界標準の筋注ではなく、局所副反応出現率が高い皮下注射で接種を行っている。日本でワクチン接種に筋肉注射が認められていない要因、筋肉注射と皮下注射における局所性および全身性副反応の違いを明らかにし、より副反応出現率が低いワクチン接種方法を提言することを目的とした。

4. 本邦ではワクチンは乳幼児が接種するものとの考えがあるが、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、成人用肺炎球菌ワクチン(PPSV)、インフルエンザワクチンなど成人にも接種すべきワクチンがある。成人での接種率向上を目指し、これらワクチンに対する国民の考え、有効性を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 小児侵襲性感染症の疫学的・細菌学的研究

47都道府県のうち10道県(北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)に定点をおき、各県の小児科入院設備を持つ病院のインフルエンザ菌b型(Hib)髄膜炎、非髄膜炎侵襲性Hib感染症、肺炎球菌(SP)髄膜炎、非髄膜炎侵襲性SP感染症、B群連鎖球菌(GBS)髄膜炎、非髄膜炎侵襲性GBS感染症の入院例の年齢、性別、合併症、後遺症などを

調査し、各県あたりの5歳未満人口あたりの発症率を算出した。なお、北海道と岡山県は髄膜炎のみ調査した。全国の5歳未満人口は538万人、10道県の5歳未満人口カバー率は22.6%、8県の人口カバー率は17.2%であった(神谷・庵原・中野)。

細菌学的検討は、各施設で侵襲性感染症例から分離されたインフルエンザ菌、SP、GBSを国立感染症研究所に送付し、PCR法による莢膜型試験、血清型試験、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)解析などを行い、各菌のタイプや薬剤感受性を検討した。また、細菌が分離されなかったが、検査上細菌性髄膜炎が疑われた髄液を国立感染症研究所に送付し、PCR法にて細菌遺伝子検出を行い、nested PCRの増幅パターンから起原菌の同定を行った(荒川)。

肺炎球菌ワクチンを受けた後侵襲性細菌感染症を発症した症例(Breakthrough感染例)の血清抗体価を、EIA法およびオプソニン活性法で測定した(大石)。

## 2. ロタウイルス感染症の疫学的・ウイルス学的研究

三重県内の3市(津市、松阪市、伊勢市)の小児科入院医療をカバーする5施設(鈴鹿中央病院、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、松阪中央病院、山田赤十字病院)に、急性胃腸炎で入院した5歳未満小児の年齢、性別、入院時所見、入院時の便検査結果を調査した。便中のロタウイルス迅速検査が陽性であった症例をロタウイルス感染症と診断した。ロタクロンを含むロタウイルス迅速検査が陽性であった便を、藤田保健衛生大学に送付し、PCR法にてG血清型、P血清型を同定した(庵原・神谷・中野・谷口)。

## 3. 不活化ワクチン投与方法の研究

日本で筋注が行われなくなった経緯について文献をレビューした。また、不活化ワクチンによる全身性反応を調べるために、ヒト末梢血単核球に各種ウイルス抗原を添加し24時間培養後、培養上清中に出現するサイトカインを測定した(中山)。

## 4. 成人ワクチンの接種率向上に係る研究

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン接種を希望した人を対象に、接種の動機、有害事象、同時接種について調査を行った(大石)。

### (倫理面の配慮)

今回の侵襲性細菌感染症およびロタウイルス感染症の臨床的・細菌学的・ウイルス学的研究は、国立病院機構三重病院の倫理審査委員会の承認を得て実施し、髄液からのPCRによる髄膜炎起原菌研究は、国立感染症研究所の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行った。

## C. 研究結果

### 1. 小児侵襲性感染症の疫学的・細菌学的研究

2010年1月から12月までの1年間に報告された5歳未満人口10万人あたりの侵襲性細菌感染症罹患率は、Hib髄膜炎7.7、Hib非髄膜炎6.3、SP髄膜炎2.6、SP非髄膜炎23.5、GBS髄膜炎1.3、GBS非髄膜炎1.0であり、2008年および2009年の罹患率と比較すると、髄膜炎罹患率には差はなかったが、SP非髄膜炎の増加が認められた。県別に罹患率を検討すると、Hibワクチンの普及が進んでいる鹿児島県ではHib髄膜炎の減少傾向が認められた。髄膜炎と非髄膜炎を併せた侵襲性感染症では県ごとに罹患率に差が認められ、侵襲性Hib感染症は高知県(罹患率34.5)と沖縄県(罹患率22.0)で高く、侵襲性SP感染症も沖縄県(罹患率95.1)と高知県(罹患率41.4)で高率であった。人口カバー率から推定される患者発生推計数は、Hib髄膜炎412人、Hib非髄膜炎337人、SP髄膜炎137人、SP非髄膜炎1266人、GBS髄膜炎71人、GBS非髄膜炎52人であった。なお、今回の調査でHibワクチン接種後に2人の侵襲性Hib感染症(髄膜炎1人、非髄膜炎1人)と7人の侵襲性SP感染症(髄膜炎1人、非髄膜炎6人)が含まれていた(神谷・庵原・中野)。

保護者からの回答があった発症者の家族歴、保育歴をみると、集団保育はHib髄膜炎14人(31.8%)、Hib非髄膜炎13人(39.4%)、SP髄膜炎6人(42.9%)、SP非髄膜炎81人(51.3%)であり、兄弟を持つものはHib髄膜炎35人(81.4%)、Hib非髄膜炎27人(75%)、SP髄膜炎10人(90.9%)、SP非髄膜炎64人(52.9%)であり、兄弟が集団保育を受けている割合はHib髄膜炎23人(79.3%)、Hib非髄膜炎22人(81.5%)、SP髄膜炎9人(100%)、SP非髄膜炎37人(82.2%)であった(神谷・庵原・中野)。

侵襲性感染症患者から分離されたインフルエンザ菌は、平成19年6月から平成20年11月までは72例76株(第1群)であり、平成20年12月から平成22年12月までは159例198株(第2群)であった。莢膜型をみると第1群の97.2%、第2群の98.1%はb型であり、残りはすべてnon-typableであった。各抗菌剤に対する感性は、第1群ではアンピシリン/スルバクタム56.9%、メロペネム97%、セフトリアキソン100%、セフォタキシム100%であり、第2群ではアンピシリン/スルバクタム47.8%、メロペネム93.7%、セフトリアキソン100%、セフォタキシム99.4%であった。髄液3検体から1例インフルエンザ菌が検出された(荒川)。

平成19年7月から平成23年1月までの間に9県で分離されたSP438株、GBS34株の検討では、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)に含まれる血清型の菌の分離率は、ワクチン発売前76.7%、発売後77.9%と差はなく、PCV7接種歴のある侵襲性SP感染例は6例であった。PCV7に含まれていない血清型のうち、19Aの分離率は、PCV発売前5.8%であったが、発売後は9.9%と増加傾向が認められた。MLST解析では、分離された

血清型19Aのうちの7.7%はST320を示し、メロペネム耐性であった。GBSではすべてペニシリン感性であった(荒川)。

成人用肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV)接種後に侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)を発症した2例(いずれも血清型19F)、PCV接種後にIPDを発症した10例(9例は血清型6B)のうち血清免疫学的検討を行った8例では、いずれの症例も感染した血清型に対するEIA-IgG抗体価に比してオプソニン(OPK)活性抗体価は低値であった(大石)。

## 2. ロタウイルス感染症の疫学的・ウイルス学的研究

ロタウイルス感染小児の5歳未満人口10万人あたりの入院率は、津4.3/1000 person year、松阪5.6/1000 person year、伊勢3.7/1000 person yearであり、ワクチン導入前の先進国の入院率と同等であった。2009年に入院した症例のロタウイルス血清型はG3P[8]であり、VP7遺伝子の全塩基配列から系統解析を検討した結果、三重県下で流行したロタウイルスは極めて類似しており、高度に保存されたまま県内で流行していた。また、三重県の流行株は、2009年世界各地で検出されたG3タイプと同一のクラスターに属していた。なお、数年前に流行した本邦のG9も世界各地で検出されたG9と同じクラスターに属していた(神谷・中野・谷口)。

## 3. 不活化ワクチン投与方法の研究

大腿四頭筋短縮症は、昭和21年に東京大学整形外科から最初に発表されたが、当時は先天性疾患とされていた。その後昭和48年に山梨県鯉沢町で多くの大腿四頭筋短縮症例が見つかったことから関心が高まり、pHが生理的範囲ではなく浸透圧が高いスルピリンとクロロマイセチンなどの抗生剤の筋注によって発症したことが示された。昭和51年に日本小児科学会筋拘縮症委員会からの提言が、ワクチン筋注を勧める上で支障になっている(中山)。

ワクチン接種による全身性副反応の評価システムは構築されていない。評価システムの一つとして、ヒト末梢血単核球(PBMCs)を各種ワクチン抗原で刺激し、産生されたサイトカインを測定するシステムを開発した。このシステムを用いて、各種インフルエンザワクチンでPBMCsを刺激したところ、他のインフルエンザワクチンの剤型に比べ、アルミアジュバント加H5N1全粒子不活化ワクチンはIL-1 $\beta$ 、IL-6などの炎症性サイトカインをより高く産生することが認められた(中山)。

## 4. 成人ワクチンの接種率向上に係る研究

HPVワクチン接種の動機は、テレビや新聞からの報道が23%と一番高く、次いで家族の悪性腫瘍罹患歴11%、本人・家族が医療従事者7%の順であった。HPVワクチンを初回筋注したときの有害事象は、疼痛76%、腫脹28%、発赤11%、発熱4%であり、2回目筋注したとき

は、疼痛78%、腫脹28%、発赤22%、発熱0%であった。HPVワクチン初回接種時にA型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン、ジフテリア・破傷風(DT)2種混合ワクチンと同時接種した例、HPVワクチン初回接種時にB型肝炎ワクチン、髄膜炎菌ワクチンと同時接種し、HPVワクチン2回目接種時にB型肝炎ワクチン、水痘ワクチン、ポリオ生ワクチン同時接種した例ともに、接種部位局所の反応を認めたが全身性の有害事象は認められなかった(大石)。

## D. 考察

ヒトからヒトに感染する感染症(ヒトヒト感染症)では、多くの人々がワクチンを受けるとその感染症の流行は抑制され、数年にわたり集団免疫率を上回る接種率で接種が行われれば、その感染症をおこす野生株が地域から排除される。現在研究を行っているインフルエンザ菌、肺炎球菌、ロタウイルスもワクチン接種率の向上で流行抑制が期待されている感染症である。しかし、これらの起因病原体には複数の血清型があり、ワクチンに含まれる血清型には限りがあるため、ワクチンが普及するとワクチンに含まれない血清型による流行が懸念されている。本研究班は、今までの研究班(「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」)の研究を引き継ぎ、インフルエンザ菌、肺炎球菌、ロタウイルスの疫学について、臨床的および基礎的研究を行っている。

Hibに関しては、Hibワクチンは2008年に本邦で認可されたが普及率が低く、2010年の調査では鹿児島県を除き発症率の減少が認められなかった。2010年12月からHibワクチンの公費助成が始められており、接種率上昇に伴う発症率の減少が期待されている。インフルエンザ菌の細菌学的検査では、侵襲性インフルエンザ菌感染症をひきおこすインフルエンザ菌の98%はHibであり、Hibワクチンの普及により侵襲性インフルエンザ菌感染症が本邦でも減少することが期待された。また、今回の検討で細菌性髄膜炎の第一次選択薬であるメロペネムに耐性をもつ菌株が検出された。メロペネム耐性菌を増加させないためにも、ワクチンの普及により侵襲性Hib感染症を抑制することが重要と思われた。

肺炎球菌の血清型は90種類以上あり、小児に使用されているPCVは7種類の、成人に使用されているPPSVには23種類の血清型が含まれている。両肺炎球菌ワクチンの普及により、ワクチンに含まれない血清型による侵襲性SP感染症の増加がPCV先進国で議論されている。本邦でPCVが導入されたのは2010年であり、同年12月から公費助成が始まった。調査を行った2010年時点で、ワクチンの普及が不十分であったにも関わらずPCVに含まれない血清型19Aの増加が認められた。また、細菌遺伝子の研究から血清型19Aの一部にメロペネム耐性株が含まれていた。



19AはPCV7には含まれていないがPCV13には含まれており、肺炎球菌の血清型流行疫学から考えると、早期にPCV7からPCV13への切り替えが必要と判断された。

現在侵襲性細菌感染症の疫学研究を10道県で行っており、侵襲性SP感染症の発症率に地域差が認められた。この背景は不明だが、PCVの接種率上昇の効果をみるためにも、侵襲性SP感染症の発症率が高い県（沖縄県、高知県）での疫学調査の継続が必要と思われた。なお、乳幼児へのHibおよびSP感染には、児の集団保育や兄弟の集団保育が関与していることが示唆され、地域の接種率上昇による集団免疫効果が流行抑制に関与すると推察された。

今までの研究を含め、2例のHibワクチン後の侵襲性インフルエンザ菌感染症例と10例の肺炎球菌ワクチン後の侵襲性SP感染症例を経験した。侵襲性SP感染症の起因菌の血清型は、PCVに含まれる6Bであった。Breakthrough感染の要因を調査したところ、起因菌に対するEIA抗体は上昇していたが、オプソニン活性抗体の上昇は不十分であった。これらの結果から、Hibワクチンまたは肺炎球菌ワクチンを受けていても、一部の生物学的活性抗体が十分に上昇しない症例では、breakthrough感染をおこす危険性があり、このような現象を防ぐためには集団免疫率を高め、地域から野生株を排除する必要があると判断された。

ロタウイルスも多くの血清型を持つウイルスであり、ヒト以外の動物由来のロタウイルスとのリアソータント株の存在が報告されている。本邦でもロタウイルスワクチンが近々認可される予定になっているが、定期接種化に向け、ロタウイルスの疾病負荷および流行するロタウイルス血清型の追跡が必要である。今回の調査で、ロタウイルスの入院率は欧米諸国と代わりがないこと、ロタウイルスワクチンが導入された米国では入院例の減少が認められていることから、本邦でもロタウイルスワクチンによるロタウイルス胃腸炎重症化予防対策が必要と判断された。しかし、軽症ロタウイルス胃腸炎の疾病負担については本邦では十分検討されておらず、今後の検討が必要と思われた。

ロタウイルスの血清疫学については、欧米先進国ではロタウイルスワクチンの普及により、2009年の流行型がG1P[8]からG3P[8]に変化したと考えられていた。しかし、ロタウイルスワクチンが認可されていない本邦でも、2009年の流行株は今まで流行していたG1P[8]ではなくG3P[8]であり、しかもVP7遺伝子（G血清型に関係する遺伝子）の塩基配列から、三重県で流行した株は欧米で流行していたG3P[8]と同じクラスターに属することが示された。以上の結果から、流行するロタウイルスの血清型の変化には必ずしもロタウイルスワクチンが関係していないことが考えられたが、流行するロタウイルスの血清型が入れ替わるメカニズムについては今後の検討が必要と思われた。また、ロタウ

イルスワクチンの普及による流行型の推移を観察することは、ロタウイルスワクチンの効果を見る上で重要な調査であると判断された。

DPTワクチン、PCV、HPVワクチン、HBワクチンはアジュバントを含むワクチンであり、アジュバントを含むワクチンを皮下注射すると、筋肉注射よりも局所の副反応の出現率が高いことが示されている。アジュバントを含む不活化ワクチンによる副反応出現を減じさせるためには、欧米と同様に筋肉注射が考慮される。しかし、本邦では解熱剤や抗生剤の筋肉注射による大腿四頭筋短縮症が発症したため、一部の注射薬を除き筋肉注射が広く行われていない。その妨げになっているのが、昭和51年に日本小児科学会筋拘縮症委員会からの提言であった。今回の研究で、pHが生理的範囲ではなく浸透圧が高い薬剤が筋肉障害に関与していたことが示され、pHが中性で等張のワクチンでは筋肉障害を引き起こす頻度が極めて低いと予測された。ワクチンの筋肉障害について動物を用い研究を実施する予定である。

本邦は予防よりも治療を重んじる国民性であり、また、「ワクチンは子どもが受けるもの」との考えを多くの人が有している。近年インフルエンザワクチン、PPSVなど成人や高齢者にワクチン接種が勧められるようになった。成人のワクチン接種率を高めるために、HPVワクチン接種時に接種の動機を調査したところ、各種の報道や親類の影響が強いことが示された。この結果から日常の広報活動が接種率向上に有用と考えられた。また、例数は少ないがHPVワクチン接種時に他のワクチンの同時接種を行ったが、特別な全身反応は認められなかった。成人においてもワクチンのコンプライアンスを高めるために、同時接種を考慮する必要があると思われた。

## E. 結論

小児侵襲性細菌感染症（インフルエンザ菌、SP、GBS）およびロタウイルス感染症の実態について、基礎・臨床研究者が共同して研究を行った。対象地区（10道県）において侵襲性細菌感染症を詳細に調査し、接種率が低いためかHibワクチンの導入によっても、対象地区全体としての発症率に大きな変化がないこと、沖縄県や高知県ではIPDの頻度が他県に比して高いこと、数例の肺炎球菌ワクチン後のBreakthrough感染例があり、多くはワクチンに含まれている血清型6Bであること、市中ではPCVに含まれていない血清型の肺炎球菌が増加する危険性があること、Hib、肺炎球菌ともに化膿性髄膜炎の第一選択薬であるメロペネムに耐性を持つ菌が検出されたことを指摘した。ロタウイルス感染症については、2009年は今までの血清型G1P[8]と異なる血清型のG3P[8]が流行したことを示した。不活化ワクチンの筋注に関しては、文献的レビューを行い、pHが生理的範囲ではな

く浸透圧が高い抗生剤や解熱剤の筋注により大腿四頭筋短縮症が発症したことを明らかにした。成人用ワクチンに関しては、接種率上昇のためには小児用ワクチンと同様に日頃の広報活動が大切であることが再認識された。

平成22年12月からHibワクチンとPCVの公費助成が始まり、接種率の向上が期待されている。接種率上昇の効果をみるために、引き続き侵襲性感染症発症者数、起因菌の血清型や薬剤耐性などの流行疫学の変化を捉えていくことが大切である。ロタウイルスワクチンも今年度には承認される予定であり、導入後の流行疫学について外来患者を含めて検討することが大切である。またアジュバントを含むワクチンの局所反応軽減に向け、筋注接種の安全性について検討を続けること、成人用ワクチンの接種率向上対策も重要である。

#### F. 健康危険情報

今回の研究段階では新しく該当する健康危機情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1)庵原俊昭:ワクチンプログラム. 総合臨床 59:349-353,2010
- 2)伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀 浩樹、駒田美弘: 成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. 日本小児科学会雑誌 114:485-491,2010
- 3)庵原俊昭:パンデミックインフルエンザワクチン:プロトタイプワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチン. 臨床と微生物37:233-239, 2010
- 4)庵原俊昭:沈降型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後. ウィルス60:69-78, 2010
- 5)伊東宏明、中野貴司、平山淳也、谷田寿志、田中孝明、一見良司、神谷 齊、羽根田 進、豊泉裕美、斎藤良一、蒲池一成、庵原俊昭:百日咳確定診断例のDPTワクチン接種歴. 外来小児科13:125-131, 2010
- 6)庵原俊昭:基礎疾患をもつ人への予防接種. 日本アレルギー学会誌24(2):193-202,2010
- 7)神谷 齊(監修):次世代ワクチンの産業応用技術. シーエムシー出版. 2010.9
- 8)神谷 齊:臨床の立場からみた行政に期待すること. シーエムシー出版.2010
- 9)神谷 齊:新時代のワクチン戦略について考える総論 1.ワクチン行政の過去と将来展望. 医学書院 54(11):1213-1219,2010
- 10)神谷 齊:日本におけるワクチンの現状-使えるよう

になったもの、いまだ足りないもの- メディカルテクノロジーNo.12:1227-1231.2010

- 11)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
- 12)神谷齊、幼方佳奈子: 国内初の小児用肺炎球菌ワクチン-子ども達を守るワクチンの普及に向けて-. 小児科臨床 63(6):1215-1222,2010
- 13) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. : Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. Vaccine28 7626-7633,2010.
- 14) Sakata M, Nakayama T.:Protease and helicase domains are related to the temperature sensitivity of wild-type rubella viruses. Vaccine in press
- 15) Sawada A, Komase K, Nakayama T. : AIK-C measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats. Vaccine in press
- 16) Chang B, Otsuka T, Iwaya A, Okazaki M, Matsunaga S, Wada, A.: Isolation of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 6D from the nasopharyngeal mucosa of healthy Japanese children. Jpn J Infect Dis(63): 381-383,2010.
- 17) S. Onoyama, R. Ogata, A. Wada, M. Saito, K. Okada, T. Harada: Neonatal bacterial meningitis caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. J. Med. Microbiol.(58): 1252-1254,2009.
- 18) 和田昭仁: 肺炎球菌感染症 公衆衛生(74): 24-27,2010.
- 19) Tadashi Hoshino, Naruhiko Ishiwada, Yoichi Kohno: Free concentration and protein-binding ratio of ceftriaxone in cerebrospinal fluid in paediatric patients with purulent meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b International Journal of Antimicrobial Agents(35): 512-513.2010.
- 20) 石和田稔彦、荻田純子、菱木はるか、星野直、黒崎知道、河野陽一:2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 日本小児科学会雑誌(115): 50-55.2011
- 21) 前田明彦、脇口宏:【新時代のワクチン戦略について考える】 勧奨接種のワクチン 現行ワクチンの問題点と将来に向けて 日本脳炎. 臨床検査(54): 1306-1312,2010
- 22) 脇口宏: 感染症 今月の話題 ヒトパピローマウイルスワクチンと少子化対策. 小児科臨床(63): 2213-2219,2010
- 23) 前田明彦、藤枝幹也、脇口宏:【これだけは知っておきたい検査のポイント】 免疫学的検査 感染関

連検査<ウイルス関連検査> ロタウイルス. Medicina(47):406-407,2010

24) 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(52): 536-40,2010.

25) Morita T, Ashida A, Fujieda M, Hayashi A, Maeda A, Ohta K, Shimizu M, Sekine T, Igarashi T, Tamai H, Wakiguchi H: Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. Clin Nephrol(73):398-402,2010.

26) 岡田賢司:新規ワクチン開発のターゲット 臨床検査-増刊号54(11):1284-1289.2010

27) 岡田賢司:これからのワクチンを考える-肺炎球菌ワクチンと子宮頸がん予防ワクチン中心に-佐賀県小児科医報23(11)14-21.2010

28) 岡田賢司、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と福岡県の状況 福岡県小児科医報No48:12-17.2010

29) 西 順一郎:鹿児島県におけるHibワクチンの前方視的安全性調査(中間報告) 小児科51(10):1307-1310,2010

## 2. 学会発表

1)庵原俊昭:新型インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性.

第84回日本感染症学会 2010.4.5-6京都

2)庵原俊昭:ワクチン免疫からみたHPVワクチン

第49回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2010.12.4 佐賀

3)庵原俊昭:抗体検査:目的・結果・次にすることは?

第42回日本小児感染症学会 2010.11.27-28 仙台

4)伊東宏明、中野貴司、平山淳也、谷田寿志、松野紋子、田中孝明、一見良司、庵原俊昭、神谷 齊:百日咳確定診断例のDPTワクチン接種歴について

第113回日本小児科学会学術集会 2010.4.23-25 盛岡

## 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



## 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)

「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

平成 22 年度研究報告書

「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究

(全国調査結果)

研究代表者：庵原 俊昭、神谷 齊 (前研究代表者)

研究協力者：菅秀、浅田和豊 (国立病院機構三重病院)、中野貴司 (川崎医科大学)

#### 研究要旨

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、2008 年 12 月および 2010 年 2 月より、我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。先行研究において平成 19-21 年度の 3 年間で、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を行ってきた。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、ワクチン導入前後でのデータの比較検討を行うことを目的とした。

#### 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。調査期間は、2010 年 1 月から 2010 年 12 月までの 1 年間、前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、1 道 9 県である (表 1)。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。また、岡山県も今年度は細菌性髄膜炎のみの調査、報告である。

#### 倫理面への配慮

当研究は三重病院倫理審査委員会(受付番号 22-26)にて承認を受け、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

各道県で、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、前方視的調査を実施した。

2010年1月から12月に報告された患者数は、Hib髄膜炎96例、Hib非髄膜炎60例、肺炎球菌髄膜炎34例、肺炎球菌非髄膜炎226例、GBS髄膜炎16例、GBS非髄膜炎9例であった。そのうち5歳未満の患者数はそれぞれHib髄膜炎93例、Hib非髄膜炎58例、肺炎球菌髄膜炎31例、肺炎球菌非髄膜炎218例、GBS髄膜炎16例、GBS非髄膜炎9例でありすべての疾患で90%以上を占めていた(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)。Hib髄膜炎7.7、Hib非髄膜炎6.3、肺炎球菌髄膜炎2.6、肺炎球菌非髄

膜炎23.5、GBS髄膜炎1.3、GBS非髄膜炎1.0であった。先行研究による2008年および2009年の罹患率と比較すると、Hib、肺炎球菌非髄膜炎が増加傾向、GBS非髄膜炎が減少傾向であった。その他の疾患では明らかな増加もしくは減少傾向を認めなかった。

また、本研究は22.6%（北海道、岡山県が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では17.2%）をカバーした調査であり(表1)、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4のように算出された。2010年の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎412人、Hib非髄膜炎337人、肺炎球菌髄膜炎137人、肺炎球菌非髄膜炎1266人、GBS髄膜炎71人、GBS非髄膜炎52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5に示した。Hibおよび肺炎球菌髄膜炎では女児がやや多く、その他は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、42.9%から66.7%であった。

患者の年齢分布を、疾患別にまとめた(表6)。Hibと肺炎球菌については、生後3ヵ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しており、これらは従来のデータと一致するものであった。

#### (3) 月別発生数、季節流行性

1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7)とグラ

フ(図1)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。

(4) ワクチン接種歴、基礎疾患、生育環境(兄弟、集団保育)(表8)

報告患者における、Hibおよび肺炎球菌ワクチン接種歴を調査した。表8に示すようにHibワクチン接種後に2名のHib感染症(髄膜炎1名、非髄膜炎1名)罹患があり、肺炎球菌ワクチン接種後に7名の肺炎球菌感染症(髄膜炎1名、非髄膜炎6名)罹患があった。

基礎疾患の有無について表8に示した。何らかの基礎疾患を持つ割合は、Hib髄膜炎で4名(4.6%)、非髄膜炎6名(10.3%)、肺炎球菌髄膜炎で3名(10.7%)、非髄膜炎34名(15.6%)、GBS髄膜炎で1名(6.7%)、非髄膜炎5名(45.5%)であった。

集団保育は、Hib髄膜炎で14名(31.8%)、非髄膜炎13名(39.4%)、肺炎球菌髄膜炎で6名(42.9%)、非髄膜炎81名(51.3%)、GBS髄膜炎、非髄膜炎では0名であった。

兄弟を持つ者は、Hib髄膜炎で35名(81.4%)、非髄膜炎27名(75%)、肺炎球菌髄膜炎で10名(90.9%)、非髄膜炎64名(52.9%)、GBS髄膜炎6名(55%)、非髄膜炎では2名(29%)であった。兄弟が集団保育を受けている割合は、Hib髄膜炎で23名(79.3%)、非髄膜炎22名(81.5%)、肺炎球菌髄膜炎で9名(100%)、非髄膜炎37名(82.2%)、GBS髄膜炎4名(80%)、非髄膜炎では1名(33.3%)

であった。

(5) 合併症、予後

調査期間中に報告された全患者の合併症と予後を、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)。経過中何らかの合併症を認めた症例の頻度は、それぞれHib髄膜炎30%、Hib非髄膜炎2%、肺炎球菌髄膜炎50%、肺炎球菌非髄膜炎9%、GBS髄膜炎38%、GBS非髄膜炎22%であった。後遺症、死亡にいたった症例の頻度は、それぞれHib髄膜炎12%、1%、Hib非髄膜炎0%、5%、肺炎球菌髄膜炎18%、0%、肺炎球菌非髄膜炎0%、0.5%、GBS髄膜炎25%、0%、GBS非髄膜炎0%、11%であった。

(6) ワクチン接種後罹患例

Hibあるいは肺炎球菌ワクチン接種を受けていたが、インフルエンザ菌もしくは肺炎球菌侵襲性感染症に罹患した症例の特徴を表10に示した。肺炎球菌髄膜炎1例、非髄膜炎6例、Hib髄膜炎1例、非髄膜炎1例の計9例にワクチン接種歴があった。肺炎球菌髄膜炎罹患例(症例1)は、罹患後にプレベナーを接種したが、1か月後に再罹患しており、分離菌の血清型は同一(6B)であった。また、プレベナー接種後3か月と5か月後に肺炎球菌非髄膜炎に罹患した2歳児例(症例4、5)もあり、分離菌の血清型は同一(6B)であった。肺炎球菌感染症罹患例で、プレベナーに含まれる血清型が分離されたものは5例あり、いずれも6Bであった。ヒブワクチン接種後のインフルエンザ菌感染症では、type bが1例であり、もう1例はnontypeableであった。死亡例は1例あり、先天性心疾患、

無脾症を基礎疾患に持つ3歳4か月女児で、多糖体ワクチン接種後12カ月で肺炎球菌敗血症に罹患し、分離菌血清型は6Cであった。

#### D. 考察

Hib 髄膜炎罹患率(7.7/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/年/5歳未満人口10万人当り)は、先行研究における2008年、2009年の調査と比較した場合、減少傾向は認められなかった。しかしながら、県別では罹患率低下を示している報告があった。本邦でのHibワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種は2008年12月および2010年2月より開始されたばかりであり、ワクチンの効果について論ずるには時期尚早であると考ええる。

また、これまでの報告と同様に、Hibと肺炎球菌による髄膜炎など侵襲性感染症は、生後3ヵ月から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。

基礎疾患を持つ割合は、各疾患により異なっていたが、特に肺炎球菌による非髄膜炎では15.6%が何らかの基礎疾患を有していた。無脾症、骨髄移植後などの免疫不全を始め、重症化が危惧される基礎疾患を有する患者には、より積極的なワクチン接種が望まれる。

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り、更に血流内に侵入すると考えられ

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。今回の研究データでも、Hib、肺炎球菌感染症では集団保育率は32%から51%に及んでいた。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<sup>1)</sup>と考える。

また、感染経路として家庭内感染も重要である。今回の検討では、インフルエンザ菌感染症(髄膜炎、非髄膜炎)および肺炎球菌髄膜炎では兄弟を有するものが75%-91%に達していた。また、兄弟は79%-100%集団保育を受けていた。これらのデータと、発症年齢データから推察すると、集団保育により保菌者となった兄もしくは姉よりの家庭内感染経路も重要であると考えられた。侵襲性細菌感染症のリスクが比較的低い二歳以上の年長児に対するワクチン接種も、特に家庭に乳



児を持つ場合には積極的に勧めるべきであろう。

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の向上によるところが大きいと考えられた。しかし、後遺症は Hib 髄膜炎において 12%、肺炎球菌髄膜炎では 18%に認められ、やはりワクチンによる予防が重要であると考えられる。

Hib あるいは肺炎球菌ワクチン接種を受けていたが、侵襲性感染症に罹患した症例は、9例であった（肺炎球菌髄膜炎 1例、非髄膜炎 6例、Hib 髄膜炎 1例、非髄膜炎 1例）。肺炎球菌敗血症で死亡した 3歳 4ヵ月女児 1例は、先天性心疾患、無脾症のために 2歳 4ヵ月時に多糖体ワクチン接種を受けていた。年少児では、多糖体ワクチンによる抗体上昇が不十分であることが報告されている。米国 ACIP は 2ヵ月から 59ヵ月のすべての小児および 60ヵ月から 70ヵ月のハイリスク児に結合型ワクチンを推奨している<sup>2)</sup>。また、7価結合型ワクチンの FDA 承認は 9歳までであるが、ACIP と AAP/COID(Committee on Infectious Diseases) は 5歳以上のハイリスク小児年長児への適応は、not contraindicated であるとしており、5から 17歳の HIV 感染小児への接種も考慮してよいと述べている<sup>3)</sup>。本邦においても、今後特に 10歳未満のハイリスク児には多糖体ワクチン接種済であっても、結合型ワクチン接種を考慮すべきであろう。

ワクチン接種後の肺炎球菌感染例 7例

中 5例において、7価結合型肺炎球菌ワクチンカバー血清型である 6B が分離され、1例は非カバー血清型 6C であった。また、インフルエンザ菌感染例でも、nontypeable が 1例で分離された。ワクチン無効例には、1) 非カバー血清型菌の罹患、2) 免疫獲得が不十分、3) その他の宿主要因の存在、などが含まれてくると考えられ、今後の臨床データの蓄積が望まれる。

## 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。

本年度の研究では、ワクチンによる感染  
症予防効果は明らかではなかった。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、分離菌血  
清型の変化などについて、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  
に厚く御礼申し上げます。

#### 参考文献

1. 中野貴司（分担執筆）. 第2章（病態の  
原因と季節性・年齢別・年代推移）細菌  
性髄膜炎. 総編集 五十嵐隆、専門編集  
細矢光亮、小児科臨床ピクシス 25；小  
児感染症－最新カレンダー&マップ.  
P36-39. 2011年3月22日初版第1刷  
発行. 中山書店、東京.
2. MMWR 2010;59(No.9):258-61.
3. AAP/COID Red Book, 28<sup>th</sup> edition,  
2009.

#### 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. 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾み  
づほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷齊、堀浩  
樹、駒田美弘:成人を対象としたジフテリ  
ア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性  
と免疫原性 日本小児科学会雑誌 第 114  
(3): 485-491, 2010.

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を  
含む）

表1. 調査対象地域と人口

調査地域	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	203,000	84,000	91,000	260,000	80,000	84,000	28,000	228,000	74,000	82,000	5,376,000
調査協力病院数	59	16	41	89	14	17	11	34	18	16	
担当者	富樫武弘	福矢光亮	内山聖馬、 馬谷部真一	石和田稔彦	神谷齊善、 菅秀、 浅田和豊	小田慧	山口宏前、 前田明彦	岡田賢司	西順一郎	安慶田英樹	

\*北海道、岡山県は髄膜炎のみが報告対象

\*5歳未満人口は、平成17年度国勢調査に基づく、平成21年10月1日時点の推計値

\*10道県計5歳未満人口 1,213,000人(全国比 22.6%)、8県計 926,000人(同 17.2%)

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数

	全年齢	5歳未満
Hib髄膜炎	96	93
Hib非髄膜炎	60	58
肺炎球菌髄膜炎	34	31
肺炎球菌非髄膜炎	226	218
GBS髄膜炎	16	16
GBS非髄膜炎	9	9

\*北海道、岡山県は髄膜炎のみが報告対象

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)

	2008年	2009年	2010年
Hib髄膜炎	8.3	7.1	7.7
Hib非髄膜炎	3.8	5.2	6.3
肺炎球菌髄膜炎	3.1	2.6	2.6
肺炎球菌非髄膜炎	21.4	21.2	23.5
GBS髄膜炎	1.2	1.4	1.3
GBS非髄膜炎	1.2	1.5	1.0

\*北海道、2010年の岡山県は髄膜炎のみが報告対象

表4. 人口比率で算出した国内の推計患者発生数(人/年)

	2010年
Hib髄膜炎	412
Hib非髄膜炎	337
肺炎球菌髄膜炎	137
肺炎球菌非髄膜炎	1266
GBS髄膜炎	71
GBS非髄膜炎	52

表5. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	44 (47.3%)	49 (52.7%)	93 (100%)
Hib非髄膜炎	32 (55.2%)	26 (44.8%)	58 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	12 (42.9%)	16 (57.1%)	28 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	130 (59.6%)	88 (40.4%)	218 (100%)
GBS髄膜炎	8 (50.0%)	8 (50.0%)	16 (100%)
GBS非髄膜炎	6 (66.7%)	3 (33.3%)	9 (100%)

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表6. 疾患別の患者年齢分布

	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	14	32	17	5	10	10	4
Hib非髄膜炎	3	1	16	12	7	8	7	4
肺炎球菌髄膜炎	2	0	13	9	0	1	1	2
肺炎球菌非髄膜炎	2	4	44	69	35	38	14	12
GBS髄膜炎	14	1	1	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	8	1	0	0	0	0	0	0

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表7. 疾患別の月別患者発症数

2010年	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
Hib髄膜炎	13	8	7	9	6	6	5	4	1	7	14	13
Hib非髄膜炎	6	6	8	7	3	6	5	7	1	4	3	2
肺炎球菌髄膜炎	3	3	4	3	5	1	0	3	0	3	2	1
肺炎球菌非髄膜炎	10	20	18	28	43	19	10	9	8	18	22	13
GBS髄膜炎	2	4	0	1	0	0	0	4	0	3	0	2
GBS非髄膜炎	2	1	0	1	1	0	0	0	2	1	1	0

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

図1. 疾患別の月別患者発症数

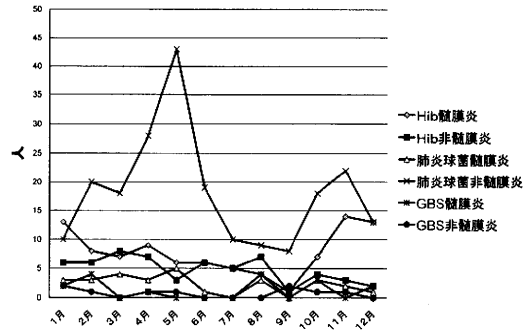


表8. 疾患別のワクチン接種歴、基礎疾患、集団保育、兄弟、および兄弟の集団保育の有無

	インフルエンザ菌		肺炎球菌		GBS	
	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎
症例数(調査可能数)	87	58	28	218	15	9
1. ワクチン接種歴	あり	あり	あり	あり	あり	あり
Hibワクチン	なし	あり	なし	あり	なし	あり
肺炎球菌ワクチン	あり	なし	あり	なし	あり	なし
2. 基礎疾患	あり	なし	あり	なし	あり	なし
3. 集団保育	あり	なし	あり	なし	あり	なし
4. 兄弟	あり	なし	あり	なし	あり	なし
5. 兄弟の集団保育	あり	なし	あり	なし	あり	なし

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表9. 疾患別の合併症および予後

合併症	インフルエンザ菌	肺炎球菌		GBS									
		髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎								
症例数	%	93	100%	58	100%	28	100%	218	100%	16	100%	9	100%
5. 合併症	あり	28	30%	1	2%	14	50%	19	8%	6	38%	2	22%
	なし	54	58%	54	93%	12	43%	181	83%	9	56%	7	78%
6. 転帰	不明	11	12%	3	5%	2	7%	18	8%	1	6%	0	0%
	治癒	66	71%	51	88%	19	68%	194	89%	10	63%	8	89%
	後遺症	11	12%	0	0%	5	18%	0	0%	4	25%	0	0%
死亡	1	1%	3	5%	0	0%	1	0.5%	0	0%	1	11%	
不明	15	16%	4	7%	4	14%	23	11%	2	13%	0	0%	

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表10. ワクチン接種後罹患例

症例	診断名	年齢	性別	接種回数	接種後から発症まで	基礎疾患	予後	分離菌血清型	薬剤感受性
1	肺炎球菌髄膜炎	1歳1か月	女	1回	1か月	なし	治癒	6B	PSSP
2	肺炎球菌非髄膜炎	8か月	男	3回	1か月	なし	治癒	6B	PISP
3	肺炎球菌非髄膜炎	1歳2か月	女	不明	不明	なし	治癒	不明	PSSP
4	肺炎球菌非髄膜炎	2歳6か月	女	1回	5か月	なし	治癒	6B	PRSP
5	肺炎球菌非髄膜炎	2歳9か月	女	1回	8か月	なし	治癒	6B	PISP
6	肺炎球菌非髄膜炎	2歳6か月	男	1回	2か月	なし	治癒	6B	PISP
7	肺炎球菌非髄膜炎	3歳4か月	女	1回(PPV23)	12か月	asplenia,CHD	死亡	6C	PISP
8	Hib髄膜炎	0歳9か月	男	1回	2か月	なし	治癒	Hib	不明
9	Hib非髄膜炎	1歳11か月	女	1回	1年2か月	なし	治癒	NT	BLNAS

\*症例1は6B型肺炎球菌髄膜炎に罹患後にプレバナー接種したが、同一疾患に再罹患。

\*症例4, 5は同一患者。