

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

研究者 神谷 齊 独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長

「新しく導入されたワクチンに対する両親の意識調査」

【研究要旨】

髄膜炎と侵襲性感染症予防目的にインフルエンザ菌 b 型 (Hib) および 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) が、それぞれ 2008 年 12 月、2010 年 2 月から任意接種として開始された。実態と問題点を知るために、保護者に対して意識調査を行った。高知県の 0-1 歳児を対象とした健康診査会「赤ちゃん会(2010 年 4 月 18 日開催)」参加者の保護者を対象にアンケート調査を質問紙法で行った。参加者のうち 2,111 名(県年間出生数の 37%に相当)が回答した。住所は高知市が 59%を占めた。髄膜炎に有効なワクチンがあればお子さんに受けさせるかとの問いに 66%が「はい」と答えた。Hib ワクチンについては「既に受けさせた」が 19%、「受ける予定あり」が 22%、「知らない」が 34%であった。「Hib ワクチンを知っているが受けさせない」と答えた保護者が 25%おり、その理由は「副作用が心配」が 36%、「高価だから」が 30%で、「効果を信じないから」は 3%のみであった。PCV7 については、接種開始 2 ヶ月後の調査であったが、「知らない」が 72%と最多であった。両ワクチンともに、高知市外住民は市内住民に比べ、また、低所得者は高所得者に比べ、接種に消極的であった。ワクチン希望上限額は、1 回あたり 1,000 円、3,000 円、5,000 円と答えた者が、10%、41%、26%であった。髄膜炎の予防法を享受したい親の思いと、現実の接種行動には解離があり、その理由は、ワクチンの存在を知らないこと、副作用が心配、高額の順であった。現行の費用では親の負担が大きすぎることで、所得水準が接種率格差に関連している実態が明らかとなった。保護者への啓発と定期接種化が不可欠である。

前田 明彦、脇口 宏

高知大学医学部小児思春期医学

【A 研究目的】

髄膜炎/侵襲性感染症を予防する 2 つのワクチン、すなわち、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) が、それぞれ 2008 年 12 月、2010 年 2 月から任意接種として開始された。

これらのワクチン接種の実態と問題点を知るために、保護者に対して意識調査を行った。

【B 研究対象と方法】

高知県 0 歳・1 歳児を対象とした大規模健康診査会(第 80 回赤ちゃん会; 2010 年 4 月 18 日開催)参加者の両親にアンケート調査を行った。会場でアンケート用紙に記入してもらい審査会で回収した。

対象 0 歳 2 ヶ月～1 歳 8 ヶ月児で自発的に参加した者 2,455 名にアンケート用紙を配布し、うち参加した 2,271 名のうち 2,111 名(高知県年間出生数の 37%に相当)について回収し、解析を行った。アンケート回収率は 86.0%であった。

【C 研究結果】

回答者の住所分布を図1に示す。若い世代の人口が高知市へ集中している現状を反映していた。会場は高知市と県東部に位置する四万十市の2会場に分けて開催された。

回答者の一家としての年収についても調査した(図2)。300万円台が最多で、400万円台、200万円台、600万円台、500万円台の順であった。年収200万円台未満の低所得者も5%程度含まれていた。

髄膜炎に有効なワクチンがあればお子さんに受けさせるかとの問いに66%が「はい」、32%が「わからない」、2%が「いいえ」と答えた(図3)。

Hib ワクチンは1回約7,000円、肺炎球菌ワクチンは1回約9,000円で実施されている。ワクチン希望上限額についてたずねたところ、1回あたり1,000円、3,000円、5,000円と答えた者が、10%、41%、26%であった(図4)。

Hib ワクチンについては「既に受けさせた」が19%、「受ける予定あり」が22%、「知らない」が34%であった。「Hib ワクチンを知っているが受けさせない」と答えた保護者が25%であった(図5)。

その理由は「副作用が心配」が36%、「高価だから」が30%で、「効果を信じないから」は3%のみであった。その他の意見として、「ワクチンが不足しているので」、「任意接種なので必要性が低いと思っていた」などがあつた(図6)。

肺炎球菌ワクチンについては、接種開始2ヵ月後の調査であった。「知らない」が72%と最多で、「既に受けた」が2%、「予定あり」が11%、「受

けさせない」が15%であった。高齢者の肺炎予防を目的とした莢膜型ワクチンと混同した親も少なからずみられた(図7)。

その理由は「副作用が心配」、「高価だから」が30%であった。その他の意見として、「任意接種なので必要性が低いと思っていた」などがあつた(図8)。

Hib ワクチンは、高知市外住民は市内住民に比べ、接種に消極的であつた(図9)。

肺炎球菌ワクチンも 高知市外住民は市内住民に比べ、接種に消極的であつた(図10)。

Hib ワクチンは、低所得者は高所得者に比べ、接種に消極的であつた(図11)。

肺炎球菌ワクチンも、低所得者は高所得者に比べ、接種に消極的であつた(図12)。

アンケート最後の質問で「新規ワクチンをもっと知りたい」と答えた者が96%に昇つた(図13)。

【D 考察】

髄膜炎の予防法を享受したい親の思いと、現実の接種行動には解離があつた。その理由は、ワクチンの存在を知らないこと、副作用が心配、高額の順であつた。現行の費用では親の負担が大きすぎる現状が明らかとなつた。接種率格差には居住地と所得水準が関連していた。都市部に比べ地域において、ワクチンの認知度が低く、接種意欲が低いという結果が得られた。髄膜炎は救急医療を必要とする疾患であるため、夜間や休日の救急医療の恩恵によくすることの出来ない医療過疎の地域こそ必要度の高いワクチンであるが、この点で矛盾が生じていることが明らかとなつた。予防

接種率向上のためには、保護者への啓発と定期接種化が不可欠と考えられた。

【E 結論】

平成23年からHibワクチンとPCV7は公費助成で接種できることが決定している。高知県では全市町村で1月から全額公費負担となり、親への経済的な負担が除かれたことは大きな進歩であり、喜ばしい。接種率向上のために、積極的な親への啓発などいっそうの努力が必要である。

【F 健康危険情報】

なし

【G 研究発表】

1. 著書，論文発表

1) 脇口 宏:【小児の発疹の診かた】EBウイルス感染症. 小児内科, 42 巻1号, 180-184, 2010

2) 前田明彦, 脇口宏:【小児の治療指針】感染症 水痘、帯状疱疹. 小児科診療, 73, 増, 176-178, 2010

3) 佐藤哲也, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏:【小児の治療指針】感染症 EBウイルス感染症. 小児科診療, 73巻増刊, 183-185, 2010

4) 前田明彦, 佐藤哲也, 石浦嘉人, 堂野純孝, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏:炎症性疾患をどう理解するか Epstein-Barrウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症. 小児感染免疫, 22巻1号, 59-66, 2010

5) 脇口 宏:検査ONE POINT EBウイルス感染症の抗体検査. SRL宝函, 31巻1号, 48-50, 2010

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[第7版] その数値をどう読むか】免疫学的検査 感染症関連検査(抗原および抗体を含む) ウイルス感染症 サイトメガロウイルス(CMV). 日本臨床, 68巻増刊号, 314-318, 2010

7) 脇口 宏, 前田明彦, 藤枝幹也, 田中香織, 堤裕幸:新規開発酵素抗体法による伝染性単核症の

血清診断とEBウイルス抗体価の推移. 日本小児科学会雑誌, 114巻5号, 847-852, 2010

8) 石原正行, 佐藤哲也, 三浦紀子, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏, 久野正貴, 田中絵里子, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史:血漿中EBウイルスの検出は小児腎移植患者のPTLD発症の予測因子となるか. 日本小児腎不全学会雑誌, 30巻, 293-295, 2010

9) 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

10) 脇口宏:【ヘルペスウイルス科ウイルスによる感染症のすべて】EBウイルス感染症. 化学療法の領域, 26巻10号, 2008-2015, 2010

11) 前田明彦, 脇口宏:【新時代のワクチン戦略について考える】勸奨接種のワクチン 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, 11, 1306-1312, 2010

12) 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, 10, 2213-2219, 2010

13) 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> EBウイルス. *Medicina*, 47, 11, 400-403, 2010

14) 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* 314-318, 2010

15) 脇口宏:【迷わない!重症感染症への抗菌薬・抗ウイルス薬】各種感染症・病態における診断の決め手と治療薬の選びかた 重症 EB ウイルス感染症・EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症. 小児科診療, 73, 11, 2021-2027, 2010

16) 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, 11, 406-407, 2010

17) 前田明彦:必携小児薬の使い方 II.基本的薬剤の選び方・使い方 2.抗ウイルス薬. 小児内科第42巻(2010年)増刊号 117-121, 2010

18) 前田明彦:「2010年秋、気になる感染症」中枢神経障害の原因となる手足口病(エンテロウイ

ルス感染症)の流行. 月刊『母子保健』9月号

2. 学会発表

1) 前田明彦、佐藤哲也、藤枝幹也、脇口 宏: インフルエンザ菌 b 型 (Hib) および 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) に関する保護者の意識調査. 第 42 回小児感染症学会 2010 年 11 月 仙台

2) 前田明彦、佐藤哲也、藤枝幹也、脇口 宏: 新しく導入されたワクチンに対する両親の意識調査. 第 19 回中国・四国小児保健学会 2010 年 11 月 広島

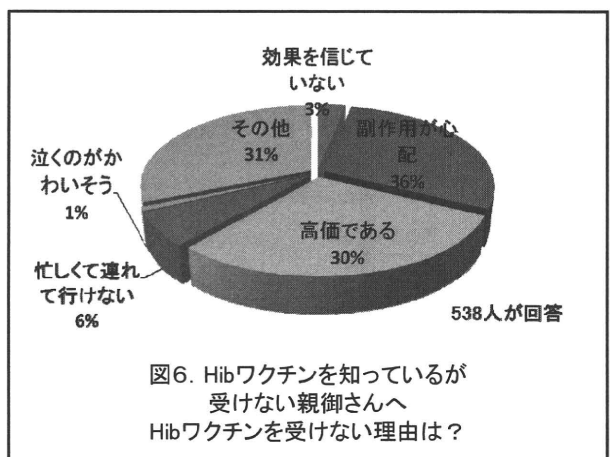
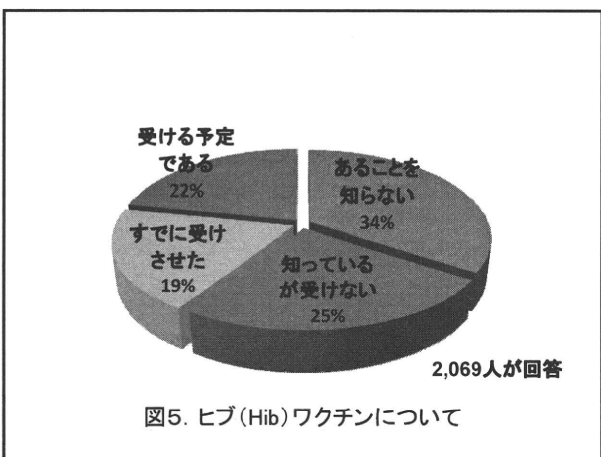
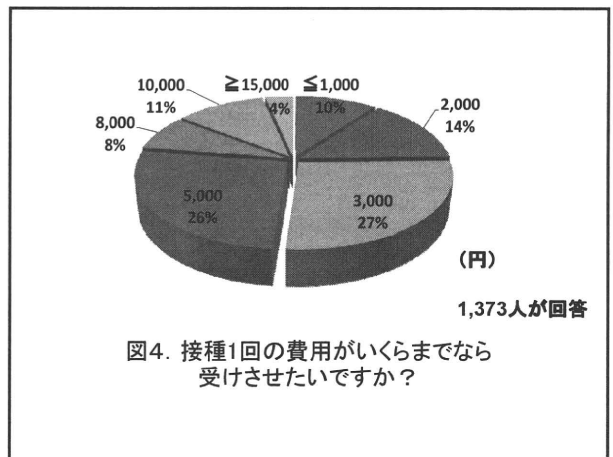
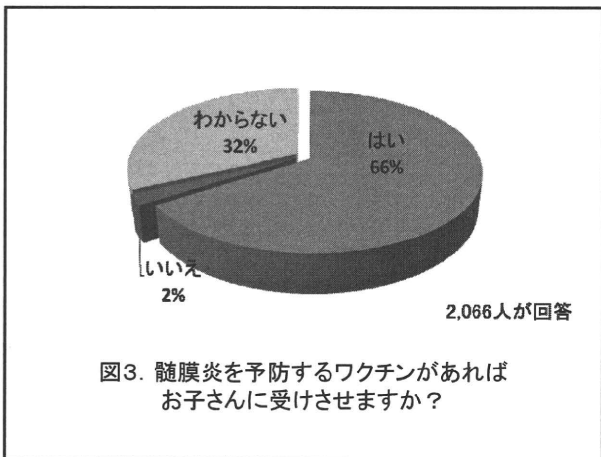
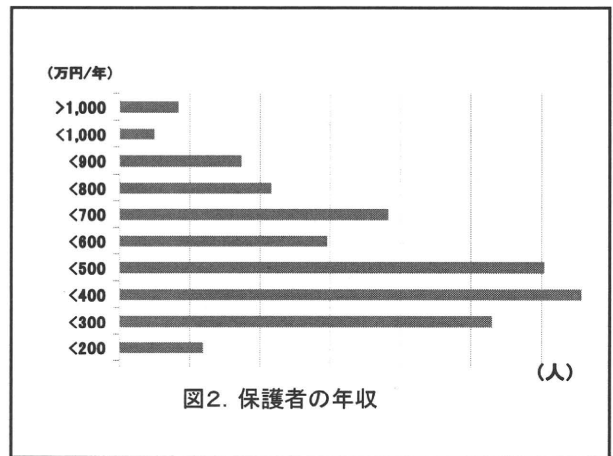
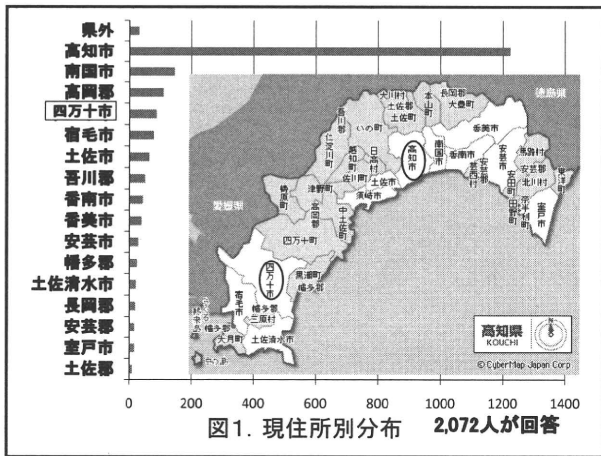
3) 前田明彦: 総合シンポジウム 1 テーマ: 「世界と日本のワクチンギャップ part1: 勧奨接種ワクチン」どう勧めるか、日本脳炎ワクチン. 第 113 回日本小児科学会総会, 2010 年 4 月盛岡

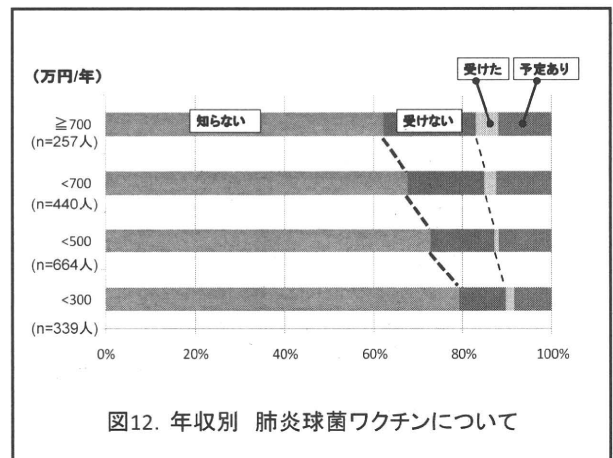
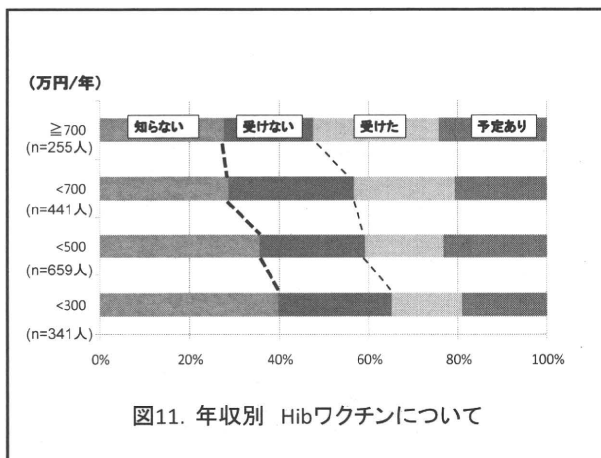
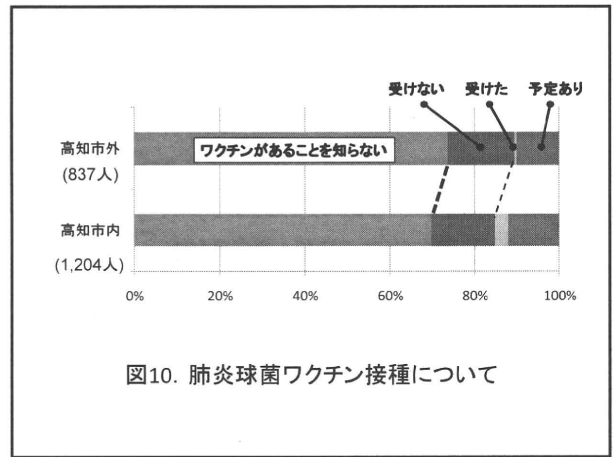
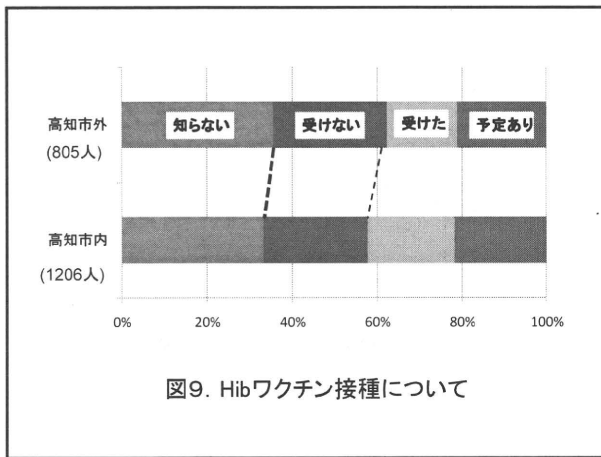
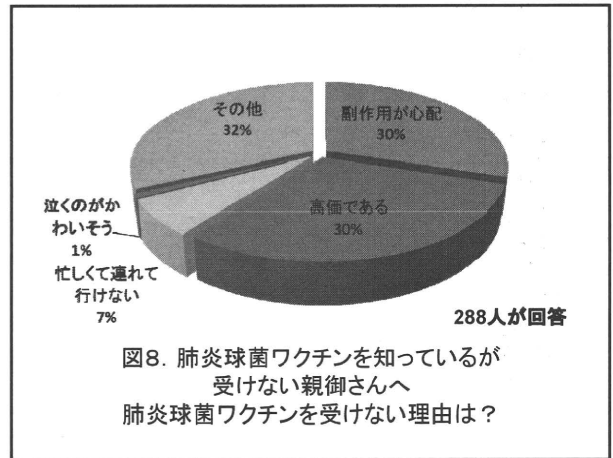
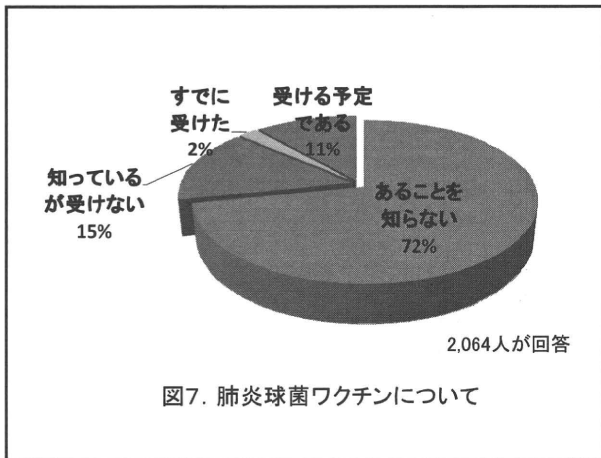
4) 北村祐介、前田明彦、山遠 剛、佐藤哲也、脇口 宏、徳田浩一、吉田真紀子、砂川富正、多屋馨子: 成人百日咳流行とワクチン追加接種の必要性. 第 113 回日本小児科学会総会, 2010 年 4 月盛岡

5) 前田明彦: 予防接種を次世代につないでいくために. 第 26 回高知県学校医・歯・薬・保健研究大会 2010 年 8 月、高知市

【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





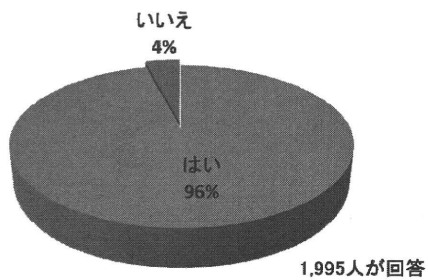


図13. アンケートを終えて新しいワクチンについて
もっと知りたいとお感じですか？

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
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 年報告書（3 年計画の 1 年目）

『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 22 年 1 月～12 月の 1 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 6.5（昨年 6.8）、肺炎球菌性 2.6（昨年 2.7）と推定された。

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）佐藤和夫（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）保科隆之（九州大学病院）田中美紀（福岡大学病院）森安善生（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）深町 滋（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）

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、福岡通信病院、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 22 年 1～12 月までは前方視的調査を行った。

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

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 22 年 9 月 1 日時点での福岡県の 5 歳未満の小児人口は 230,950 人でやや増加した。協力施設は 34 施設で昨年と変化なかった。

化膿性髄膜炎は 22 例(昨年 21 例)が報告された。インフルエンザ菌(Hib)による例は 15 例(昨年 15 例)、罹患年齢は、6 か月～3 歳 6 か月(乳児が 8 例)であった。肺炎球菌性は 7 例(昨年 6 例)、罹患年齢は、7 か月～13 歳(乳児 4 例)であった。敗血症・菌血症は 70 例(昨年 73 例)で、肺炎球菌 55 例(昨年 56 例)、インフルエンザ菌 15 例(昨年 17 例)であった。髄膜炎および菌血症・敗血症は昨年と比較して大きな増減は認められなかった。

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。Hib による髄膜炎 6.5 (昨年 6.8) 肺炎球菌による髄膜炎 2.6 (昨年 2.7)、GBS による髄膜炎 0.4 (昨年 2.3) であった。

Hib および肺炎球菌の公費助成が始まった。県内 60 市町村で年内に公費助成を開始していたのは、Hib ワクチンで 4 市町村、肺炎球菌ワクチンでは 1 町のみであった。

ワクチンの発売から 14 か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 22 年度の福岡県の症例数は、GBS 感染症以外は昨年と同数であった。

公費助成が年内に始まっている市町村は少な

く、平成 23 年 1 月から開始する市町村が多い。報告数は本格的に前方視調査が開始された平成 20 年、21 年と変わらず、平成 22 年は、ほぼワクチン接種前の状況を反映していると推定される。

E. 結論

福岡県の平成 22 年の細菌性髄膜炎の罹患率(5 歳未満人口 10 万人あたり)は、Hib6.5、肺炎球菌は 2.6、GBS は 0.4 と推計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 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
- 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を中心に-佐賀県小児科医報第 23(11):
14-21、2010
- 岡田賢司(分担執筆):予防接種ガイドライン 2010 年度版 P1-86 財団法人予防接種リサーチセンター 2010.3
- 岡田賢司(分担執筆):海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 P1-73
- 岡田賢司:肺炎球菌感染症 P94-96
小児科診療-小児の治療指針- 診断と治療社 2010.04.30
- 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
48:12-17,2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金

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

研究報告書

鹿児島県における小児細菌性髄膜炎全数調査と
髄膜炎関連ワクチンの安全性調査

研究協力者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

研究要旨

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、2010 年も前方視的全数調査を行った。2010 年の患者数は 9 例(Hib 6 例、肺炎球菌 6 例)であり、2008 年 21 例、2009 年 14 例に引き続き減少傾向がみられた。2006～2009 年の Hib 髄膜炎の平均患者数 10.5 人に対して、2010 年は 6 例に留まっており、Hib 髄膜炎に関しては減少のきざしがみられた。さらに、髄膜炎関連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 Hib ワクチン 10,013、小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7) 2,408。本調査では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。両ワクチンの早期の定期接種化が望まれる。

A. 研究目的

新たに導入された Hib ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)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。鹿児島県における前方視的な全数調査を報告する。また、ワクチンの有効性ととも健康被害の頻度を保護者に提供することは、本ワクチン普及のために重要であり、ワクチンの前方視的安全性調査についても報告する。

B. 研究方法

2007 年から 2010 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等を利用して、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 病院については、定期的に患者の有無を確認した。安全性調査は、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。調査対象の有害事象は、表 1 に示す。観察期間は 2 週間、接種医療機関は、観察期間後に保護者に重篤な有害事象の有無を電話等で確認した。

C. 研究結果

図 1 に、2006 年から 2010 年の患者数の推移を示す(2006 年のみ後方視的調査)。2010 年の患者数は 9 例(Hib 6 例、肺炎球菌 6 例)であり、2008 年 21 例、2009 年 14 例に引き続き減少傾向がみられた。患者はすべて髄膜炎関連ワクチン未接種であった。肺炎球菌髄膜炎の 10 か月女児が、脳浮腫による脳ヘルニアを合併し、重篤な神経学的障害を残した。菌血症 5 例を含む 14 例の集団保育歴を検討したが(図 2)、本人および同胞ともに集団保育歴のなかった児は 1 例

(7%)のみであり、髄膜炎・菌血症発症のリスクとして集団保育が重要であることが示唆された。

表1に髄膜炎関連ワクチンの安全性調査を示す。調査した有害事象の中では、39度以上発熱(接種2日以内)が最も多かったがすべて一過性に軽快した。Hib ワクチンで入院を必要としたのは、インフルエンザ1例、肺炎1例で、ワクチンとの関連はないと考えられた。けいれんなどの神経症状1例は、突発性発疹後にけいれん重積となった児であり、ワクチンとの関連はないと思われた。肺炎球菌ワクチンで入院を必要としたのは、急性咽頭炎1例のみであり、軽快退院しており、ワクチンとの因果関係はないと考えられた。

D. 考察

2006～2009年のHib髄膜炎の患者数は平均10.5人であったが、2010年は6例に留まっており、Hib髄膜炎に関しては減少のきざしがみられている。鹿児島市では、全国にさきがけて2008年度から3歳以下の乳幼児にHibワクチン費用の公費助成が開始されている。公費助成利用率は2008年度対象者で63.1%、2009年度対象者で67.4%、2010年度対象者57.2%であった(2010年12月現在)。さらに、県内の他の7市町村でも公費助成が開始され、2010年には県全体の54%の小児が補助対象となっていた。このようにHibワクチンの比較的高い接種率が推定される当県では、Hib髄膜炎の減少傾向が早期に見られているのではないかと考えている。

安全性調査では、現在まで後遺症が見られるなど重篤な健康被害は認められず、安全に接種が進んでいる。今後は、全額公費補助が進む中、国による重篤な有害事象の把握および国民への周知が重要であると考えられる。

E. 結論

鹿児島県では、Hibワクチンの普及により、Hib髄膜炎の減少のきざしがみられている。Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンは安全性が高く、

早期の定期接種化が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 西 順一郎 小児用肺炎球菌ワクチン-ワクチン・ギャップの克服をー鹿児島市医報 49(4):5-8, 2010

2) 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) 西 順一郎. 予防接種の現状と今後の課題(パネルディスカッション)インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン 第84回日本感染症学会総会 2010.4.6 京都

2) 西 順一郎, 徳田浩一, 亀之園明, 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2報). 第113回日本小児科学会学術集会 盛岡 2010.4.23-25

3) 西 順一郎 ワクチンによるHib髄膜炎予防効果 第20回日本外来小児科学会年次集会シンポジウム 髄膜炎関連ワクチンの導入経緯からワクチンの未来を考える 福岡 2010.8.29

4) 西 順一郎 鹿児島市のヒブワクチン公費助成に伴う接種状況とその効果 日本外来小児科学会 第6回予防接種システム検討会 キャンパスプラザ京都 2010.9.23

5) 西 順一郎, 徳田浩一, 藺牟田直子, 亀之園明, 河野嘉文. 鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の前方視的調査 Hibワクチン安全性調査. 第42回日本小児感染症学会総会・学術集会 仙台 2010.11.27-28

6) 大石和徳, 西 順一郎, 中野貴司. 23価肺炎球菌ワクチン接種後に発症した肺炎球菌性

髄膜炎の 2 小児例:その血清型特異的 IgG 濃度とオプソニン活性の乖離について 第 14 回日本ワクチン学会学術集会 2010.12.11-12

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

図1 小児細菌性髄膜炎患者数の原因菌別年次推移

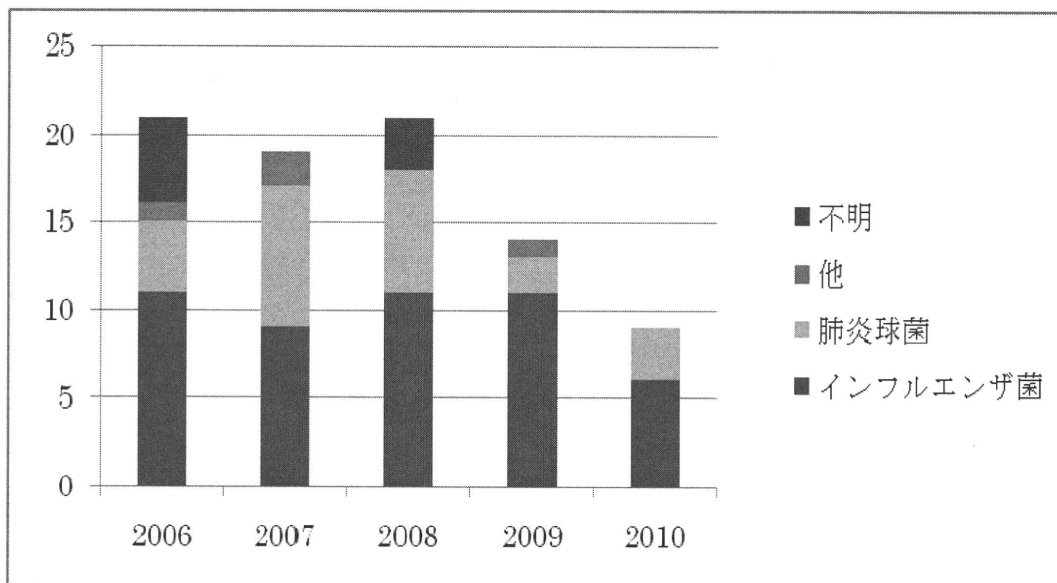


図2 集団保育歴(菌血症を含む 14 例)

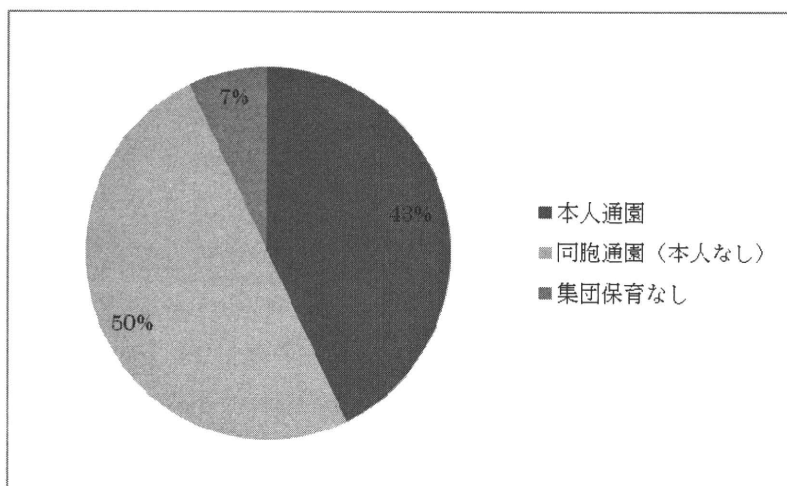


表1 髄膜炎関連ワクチンの安全性調査

	Hib ワクチン n=10,013		小児用肺炎球菌ワクチン n=2,408	
	例数	割合	例数	割合
重篤な有害事象なし	9,945	99.3%	2,388	99.2%
重篤な有害事象あり	68	0.7%	20	0.8%
アナフィラキシー	0	0%	0	0%
脳炎・脳症	0	0%	0	0%
けいれんなどの神経症状	1	0.01%	0	0%
前記症状に伴う後遺症	0	0%	0	0%
肘を超える局所の異常腫脹、	5	0.05%	0	0%
全身の発疹やじんましん	10	0.1%	3	0.1%
39 度以上発熱(接種 2 日以内)	50	0.5%	16	0.7%
その他入院を必要とする病気	2	0.02%	1	0.04%

平成 22 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総合研究事業) 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と安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究
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及び全身性感染症の発生状況調査

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 医療部長

研究要旨

小児細菌性髄膜炎及び菌血症に関する全県下の前方視的全数把握調査を、2008 年から継続している。インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は既に導入されたが、現時点の県内の接種率は低いとされている。2010 年の罹患率は、多少の変動は見られるが 2008 年、2009 年と同様な傾向でベースラインの範囲内にあり、ワクチン導入の影響は現時点では認められていないと判断した。約 70~80% に達するワクチンの血清型カバー率や諸外国の報告から類推すると、両ワクチンは極めて有用と考えられることより、今後の施策による接種率の向上が期待される。

A 研究目的

Hib ワクチンおよび PCV7 導入前後の、沖縄県における小児の細菌性髄膜炎及び全身性細菌感染症の発生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。

細菌検査は国立感染症研究所で行った。

(倫理面の配慮) 2010 年は、国立病院機構三重病院の倫理審査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た。

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細菌感染症であり。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。小児科の急性期病床を有する全 16 病院に協力を呼びかけ、前方視的全数把握調査を 2008 年から継続している。対象年齢は生後 0 日から 15 歳未満とした。

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。2008 年から 2010 年までの発生数を併せて示す。2010 年の発生数は総計 78 例であった。髄膜炎は 4 例。脳膿瘍の症例が 1 例あり、頭蓋内圧亢進を認めたため髄液検査は行われなかったが膿瘍のドレナージから肺炎球菌が分離され、中枢神経感染

症であることより細菌性髄膜炎に含めた。Occult bacteremia に相当する菌血症は 34 例、病巣感染に菌血症を伴った症例は計 40 例報告された。発症年齢分布では、1 歳未満 25 例、1 歳 37 例、2 歳 10 例、3 歳 3 例、4 歳 3 例であった。1 歳が最も多く、1 歳未満が次ぎ、2 歳、3 歳と漸減する傾向は 3 年間を通して同様であった。2010 年には 5 歳以上の症例は認められなかった。

侵襲性インフルエンザ菌感染症の 5 歳未満の報告数を表 2 に示す。髄膜炎が 7 例、菌血症が 1 例、病巣感染に伴う菌血症が計 10 例であり、総計 18 例が報告された。その他に、アトピー性皮膚炎の基礎疾患に菌血症と蜂巣炎を合併した 10 歳男児 1 例が報告された。沖縄県では 2008 年と 2009 年に、肺炎球菌性髄膜炎がインフルエンザ菌性髄膜炎と同数かそれ以上報告された。2010 年はインフルエンザ菌の方が多く全国と同じ傾向が示され、年による変動が確認された。侵襲性インフルエンザ菌感染症の年齢分布では、1 歳が 9 例と最も多く、1 歳未満 6 例が次ぎ、2 歳 2 例、3 歳 1 例と 5 歳以上 1 例と漸減した。

GBS の患者数を表 3 に示す。2010 年には髄膜炎 2 例と菌血症 3 例の報告があり、菌血症の 2 例は 0 生日発症の早発型感染症であり、その他の 3 例は遅発型であった。

5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率を表 4 に示す。2010 年の 5 歳未満人口は 82353 人であり、2009 年より

増加していた。髄膜炎の罹患率は、全国とほぼ同様のレベルと考えられる。2010 年はインフルエンザ菌の罹患率が肺炎球菌よりも高かった。非髄膜炎では、沖縄県の罹患率としては過去 2 年と同様のレベルであり、2008 年、2009 年の全国の罹患率より数倍高かった。この理由は血液培養実施率が高く、それに比例して症例捕捉率が高くなっているためであり、実態を反映していると判断している。

2010 年は 66 株の肺炎球菌の血清型別検査を行った。7 価肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型としては 6B 型 22 株、14 型 17 株、19F 型 6 株、9V 型 1 株であり、13 価ワクチンに含まれる型としては 19A 型 7 株、6A 型 4 株であり、非ワクチン血清型として 6C 型 4 株、23A 型 1 株が同定された。

表 5 に 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの血清型カバー率を示す。2010 年のカバー率は 75.7% であり、7 価に 6A 型を加えた場合は 81.8% であった。3 年間を通算すると 7 価ワクチンのカバー率は 71.8% (120/167)、7 価 + 6A は 79%

(132/167) であった。米国などで replacement type として注目されている 19A 型が 7.7%、8.3%、10.6% と年毎に増加する傾向が見られており、今後注目していく必要がある。

表 6 に髄膜炎の症例を示す。当該ワクチンの接種後に、各々の侵襲性感染症を発症した症例は認められなかった。分離されたインフルエンザ菌は全て b 型であった。死亡例は髄膜炎症例

には認めなかった。短期観察による髄膜炎の合併症として硬膜下血腫3例、難聴1例を認めた。Hib 菌血症を呈した19ヶ月の18トリソミーの男児の1例が、多臓器不全を合併して死亡した。0生日にGBS 菌血症を発症した早産の女児が、頭蓋内出血を合併した。

D 考察

沖縄県の Hib ワクチンと PCV7 の接種率は、全国の下位に位置している（未公表データ）。2010 年の罹患率は変動の範囲内と思われ、現時点では Hib ワクチンと PCV7 の導入の影響は認められない。PCV7 の血清型カバー率は 2008 年が約 65%と低かったが、その後2年続けて全国と同レベルのカバー率を認め、2010 年のカバー率は 75.7%であった。一方、2008 年と 2009 年の侵襲性感染症から分離され検査が行われた 20 株のインフルエンザ菌は、全て b 型であった。両ワクチンの有用性は高いと評価されており、今後、両ワクチンの接種率の改善とそれに伴う侵襲性細菌感染症の減少を期待するものである。また、replacement type の出現を念頭に、ワクチン導入後も原因菌の検査を継続していくことの必要性を認識した。

E 結論

Hib ワクチンと PCV7 の接種率は 2010 年の時点では低く、二つの菌による侵襲性感染症の罹患率に影響を及ぼしていないと判断した。髄膜炎の罹患率は 2008~2009 年の全国の罹患

率と同様と考えられる。菌血症の罹患率は3年にわたりほぼ同様のレベルであり、連続して全国の平均より高い値が示された。これは、血液培養実施率が高く、症例捕捉率が高いことの反映と考えられる。

また、ワクチンの血清型カバー率と既に導入されている諸外国の報告から類推すると、Hib、PCV7 の両ワクチンは有用と考えられ、今後、早急な普及が望まれる。一方、PCV7 に含まれない 19A 型の増加傾向が見られることより、ワクチン導入後も疫学調査を継続し、19A 型等の動向の監視が必要と考えられた。

F 研究発表

特にありません。

表1 侵襲性肺炎球菌感染症 5歳未満患者数 沖縄県

診断名	2008年	2009年	2010年
髄膜炎	4	6	4(脳膿瘍1例)
菌血症	42	35	34
肺炎+菌血症	28	21	32
中耳炎+菌血症	3	4	6
蜂巣炎+菌血症	4	1	0
肺炎+中耳炎+菌血症	0	1	2
計	81	68	78

表2 侵襲性インフルエンザ菌感染症 5歳未満患者数 沖縄県

診断名	2008年	2009年	2010年
髄膜炎	4	4	7
菌血症	3	9	1
肺炎+菌血症	7	2	8
中耳炎+菌血症	0	2	0
関節炎+菌血症	0	2	1
喉頭蓋炎+菌血症	0	1	1
計	14	20	18

表3 B群溶連菌感染症 患者数 沖縄県

診断名	2008年	2009年	2010年
髄膜炎	1例 2ヶ月 男児	2例 1ヶ月 女児 2ヶ月 女児	2例 2ヶ月 男児 3ヶ月 男児
菌血症		3例 1ヶ月 女児 1ヶ月 女児 2ヶ月 女児	3例 0日 女児 0日 女児 20日 女児
計	1例	5例	5例

表4 5歳未満人口10万人あたりの罹患率 沖縄県
2009年 81798人 2010年 82353人

	2008年 括弧内は全国	2009年 括弧内は全国	2010年
髄膜炎			
肺炎球菌	4.89 (3.1)	7.33 (2.6)	4.86
Hib	4.89 (8.3)	4.89 (7.1)	8.50
GBS	1.22 (1.2)	2.44 (1.4)	2.43
非髄膜炎			
肺炎球菌	94.13 (21.4)	75.80 (21.2)	89.86
Hib	12.22 (3.8)	19.56 (5.2)	12.14
GBS	0 (1.2)	3.66 (1.5)	3.64

表5 結合型肺炎球菌ワクチンのカバー率 沖縄県

	2008年	2009年	2010年
7価ワクチン カバー率	42株/65株 64.6%	28株/36株 77.7%	50株/66株 75.7%
7価+6A カバー率	48株/65株 73.8%	30株/36株 83.3%	54株/66株 81.8%
19A型 比率	5株/65株 7.7%	3株/36株 8.3%	7株/66株 10.6%

表6 細菌性髄膜炎 症例 2010年 沖縄県

菌種	月齢・性	血清型	抗菌薬	ステロイド	ワクチン	転帰	合併症 後遺症
肺炎球菌	①28 男	N.T	CTX+PAPM	あり	なし	治療	脳膿瘍・難聴 先天性難聴
	②11 女	N.T	CTX+VCM	なし	なし	後遺症	
	③14 女	6A	CTX+PAPM	なし	なし	治療	
	④58 女	6C	CTX+MEPM	あり	なし	治療	
インフルエンザ菌	① 4 女	b	CTX+ABPC	なし	なし	治療	硬膜下水腫
	②19 女	b	CTX+MEPM	あり	なし	治療	
	③ 9 女	b	CTX+ABPC	なし	なし	治療	
	④17 女	b	CTX	あり	なし	治療	
	⑤ 4 女	N.T	MEPM	あり	なし	後遺症	
	⑥17 女	b	CTX+PAPM	あり	なし	治療	
	⑦10 男	N.T	CTX+MEPM	なし	なし	後遺症	
GBS	① 2 女	N.T	ABPC	なし	—	治療	硬膜下水腫
	② 3 男	I a	ABPC	なし	—	後遺症	

H22年度厚生労働科学研究「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「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」

小児侵襲性感染症由来肺炎球菌および GBS の解析

分担研究者 荒川宜親 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨

2007年7月から2011年1月まで、9県で見られた肺炎球菌による小児侵襲性感染症438症例(うち髄膜炎67症例)、GBSによる小児侵襲性感染症34症例(うち髄膜炎19症例)の解析を行った。7価コンジュゲート肺炎球菌ワクチン(PCV7)に含まれる血清型の菌の分離率は、ワクチン発売前76.7%(197/257)、発売後77.9%(141/181)であり、PCV7接種歴のある侵襲性感染症例は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、PCV7発売前5.8%、発売後9.9%と、増加傾向が見られた。血清型19A肺炎球菌の中で、シーケンスタイプST320に分類される菌は、ペニシリンGのMIC 2-4 µg/mL, メロペネムのMIC 0.25-0.5 µg/mLを示す。PCV7接種率拡大にともない、血清型19A肺炎球菌分離症例の増加が懸念される。GBSの血清型はIaとIIIがともに35.3%(12/34)の分離頻度であった。ペニシリン低感受性GBS(PRGBS)の分離は見られなかった。

協力研究者

木村幸司	国立感染症研究所	細菌第二部
和田昭仁	同	細菌第一部
常 彬	同	細菌第一部

19Aなどのワクチンに含まれない血清型による侵襲性感染罹患率の増加(replacement)が見られている。日本においても、PCV7接種費用助成が始まり、今後、その効果が期待される一方、replacementの懸念がもたれている。

A. 研究目的

7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)は、米国において2000年から導入され、ワクチンに含まれる血清型による侵襲性感染が減少する一方、

本分担研究では、1道9県で継続中のインフルエンザ菌、肺炎球菌、GBSによる小児侵襲性感染症全例調査のうち、肺炎球菌とGBSの解析を行っ

ている。本報告書には、PCV7 導入前後の肺炎球菌血清型の比較と GBS 分離状況を記載する。

B. 研究対象と方法

2007年7月から2011年1月までに、9県(新潟県、福島県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県)で見られた肺炎球菌による小児侵襲性感染症 438 症例(うち髄膜炎 67 症例)、GBS による小児侵襲性感染症 34 症例(うち髄膜炎 19 症例)を対象とした。集計は症例数をもとに行った。肺炎球菌の血清型ごとの分離率は、PCV7 発売前の期間(2007年7月-2010年2月)、発売後の期間(2010年3月-2011年1月)にわけ集計を行った。分離された肺炎球菌に対して、血清型別、微量液体希釈法による薬剤感受性試験、マルチローカスシーケンスタイピング(MLST)解析を行った。GBS に対しては、血清型別、微量液体希釈法による薬剤感受性試験を行い、2007年7月から2011年1月までの全期間を通し集計した。

C. 結果

a) 肺炎球菌

PCV7 発売前のこのワクチンによるカバー率は 76.7% (197/257)、発売後は 77.9% (141/181)であった。また、PCV13 のカバー率は、PCV7 発売前 89.9% (231/257)、発売後 90.6% (164/181)であった(図 1)。調査対象となった 9 県で、PCV7 接種歴のある小児に見られた侵襲性感染は、6B (3 症例)、23F (1 症例)、19A (1 症例)、

24F (1 症例)によるものであった。19A の分離率は、PCV7 発売前 5.8% (15/257)であったものが、発売後は 9.9% (18/181)に増加していた。

血清型 19A 肺炎球菌の薬剤感受性試験では、ペニシリン G の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, $0.12\text{-}1 \mu\text{g/mL}$, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ を示した株は、各々、19 株、8 株、6 株であった(図 2A)。これらの菌の MLST 解析の結果、ST2331 と ST667 の菌は、4 株すべてがペニシリン G 感受性であったが、ST3111 の菌は、ペニシリン G の MIC に $0.03\text{-}1 \mu\text{g/mL}$ と幅があり、均一なクローンではないと考えられた。一方、ST320 は 6 株すべてがペニシリン G の MIC $2\text{-}4 \mu\text{g/mL}$ であり、メロペネムの MIC も 1 株が $0.25 \mu\text{g/mL}$ 、5 株が $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった(図 2 B)。

b) GBS

分離された 34 株の血清型と髄膜炎/非髄膜炎の別を図 3 に示す。Ia と III がともに 35.3% (12/34)の分離頻度であった。ペニシリン G の MIC は全株で $0.03\text{-}0.06 \mu\text{g/mL}$ であり、ペニシリン低感受性 GBS (PRGBS)の分離は見られなかった。

D. 考察

a) 肺炎球菌

PCV7 により米国では、ワクチンに含まれている血清型肺炎球菌による小児侵襲性感染罹患率が 81.9 人/10 万人・年から 0.4 人/10 万人・年にまで激減したが (Pilishvili T et al. JID 201:32-41, 2010)、その代わりに PCV7 に含まれていない血清型 19A による感

染が増加し、現在では小児侵襲性感染から分離される肺炎球菌の約半数が 19A によるものになっている。本邦では、PCV7 発売後 11 ヶ月の時点では、まだワクチンタイプの菌による侵襲性感染の明らかな減少（直接効果）は見られていない。また、図 1 に示すように、PCV7 非接種者(PCV 接種者から分離された症例は 6 例のみ)における、PCV7 タイプの菌の分離率減少（間接効果）も見られていない。しかし、19A の分離率は、発売前 5.8%であったものが、発売後 9.9%に増加していた。特に、メロペネム非感受性の ST320 の分離が問題となっている。実際には、本研究の対象となっている県以外でも ST320 の分離が見られており、今後、replacement に対する厳重な監視が必要であると考えられる。米国と同様な 19A による感染の拡大を避けるため、本邦においても、PCV13 の早期承認が必要である。

b) GBS

GBS 感染防止のためのワクチンは、まだ開発中であるため、現時点で、新生児 GBS 感染症を減少させるためには、母体からの検体のスクリーニング法の改善とともに、海外で広く行なわれている GBS 陽性の妊婦における分娩前のペニシリン等抗生剤投与の国内での一層の普及が望まれる。成人から分離される GBS のうち PRGBS の検出頻度は現在、2%程度と推定される(Nagano, N. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52:4258-4267)。今回検査した 34 株中には、PRGBS は確認されなかった。

引き続き β -ラクタム薬への感受性状況の変化の監視を行ない、新生児 GBS 感染症の疫学データの収集と解析が重要であると考えられる。

E. 結論

PCV7 接種費用助成にともない、非ワクチン型肺炎球菌による感染の増大が懸念される。PCV13 の早期承認が強く望まれる。

新生児 GBS 感染症の疫学調査の継続が必要である。

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