

図7. 年齢別予防接種歴別報告数分布(百日咳データベース)

遺伝子検査、抗PT(百日咳毒素)抗体・抗FHA(線維状赤血球凝集素)抗体(ペア血清)、菌凝集素価(ペア血清)、菌分離

年齢別予防接種歴別報告数分布:2008年5月8日～2011年12月27日報

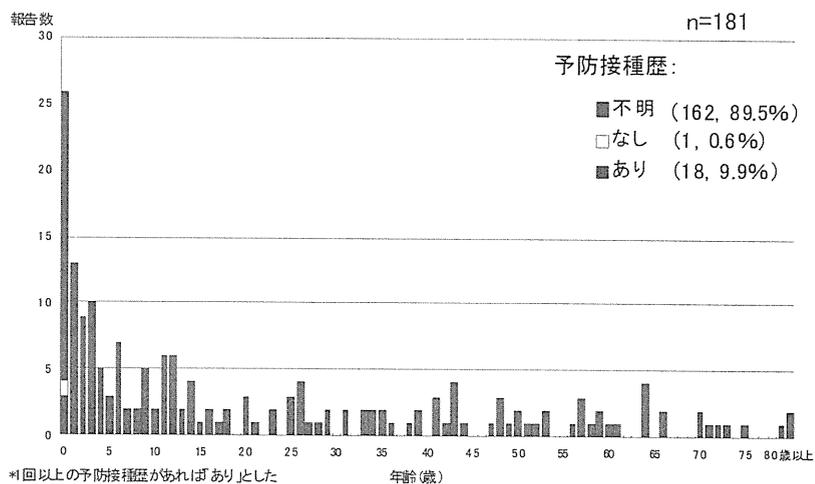


図8.年齢別(Hib 感染症データベース)

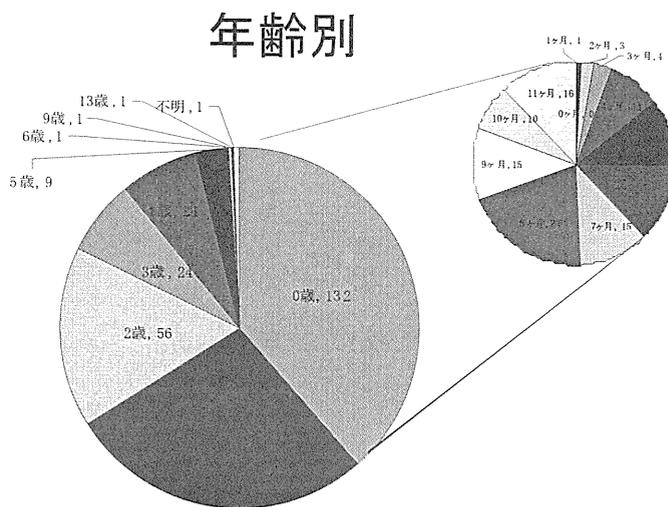
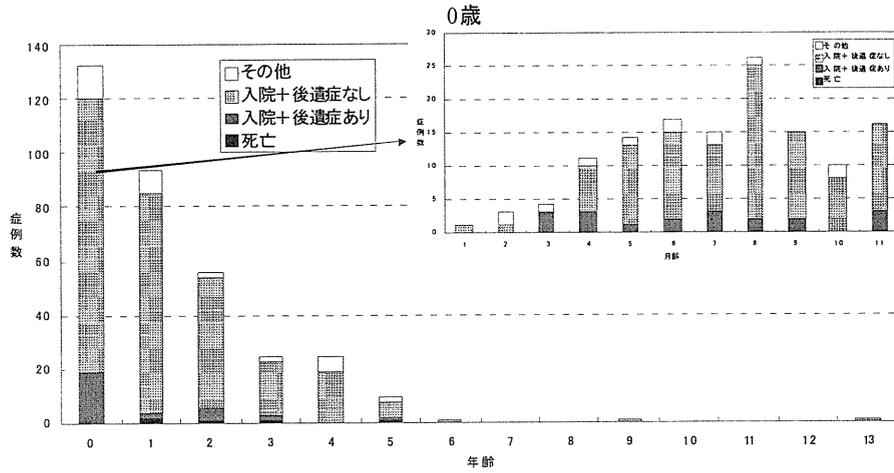


図 9.年齢別転帰別 (Hib 感染症データベース)

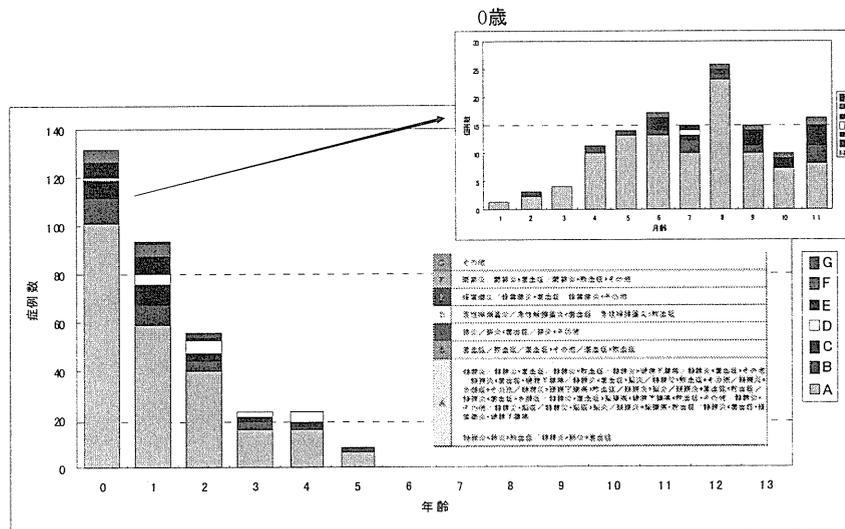
年齢別



国立感染症研究所感染症情報センター

図 10.年齢別診断別 (Hib 感染症データベース)

年齢別診断別



国立感染症研究所感染症情報センター

図 11.発症月別(Hib 感染症データベース)

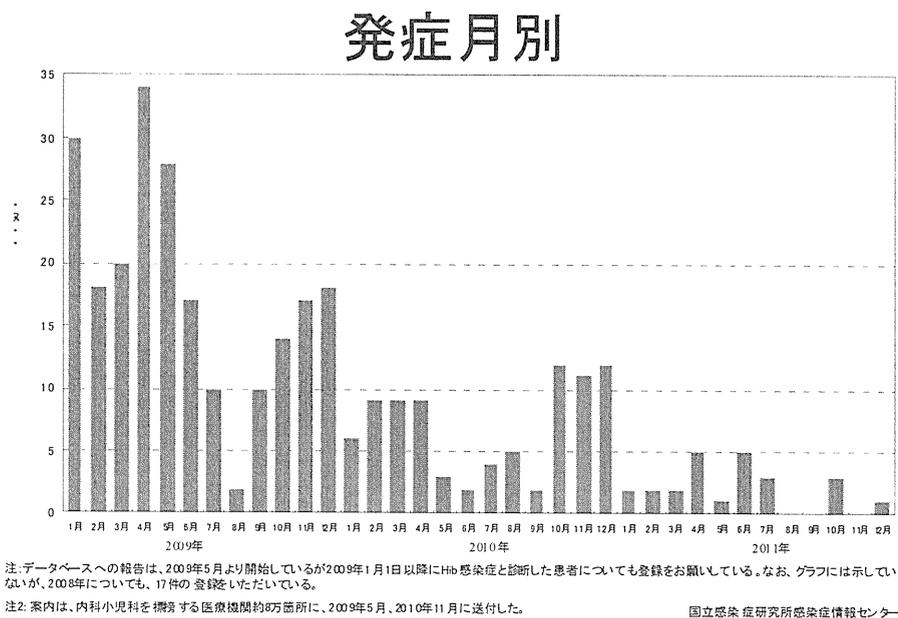


図 12.発症月別転帰別(Hib 感染症データベース)

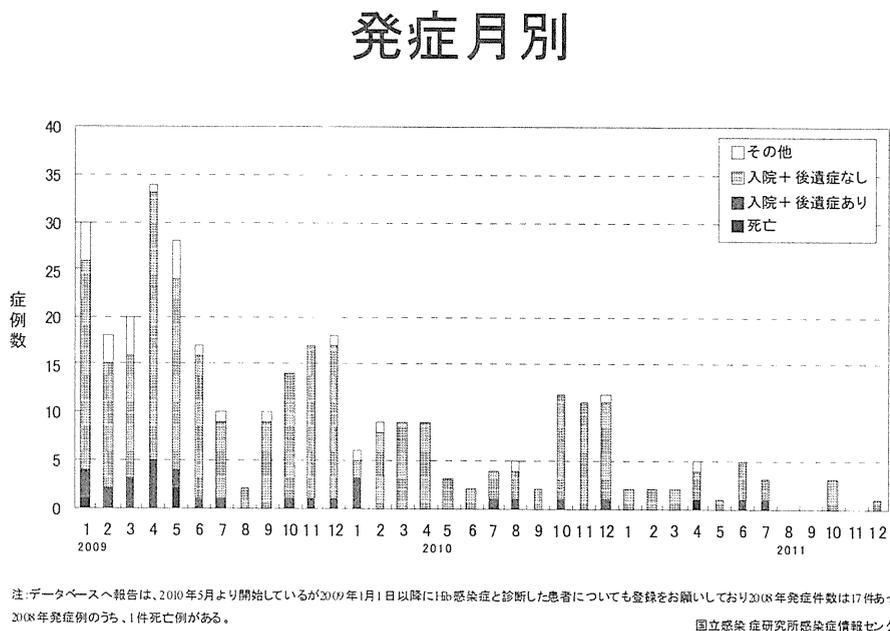


図 13.入院例 年齢別(Hib 感染症データベース)

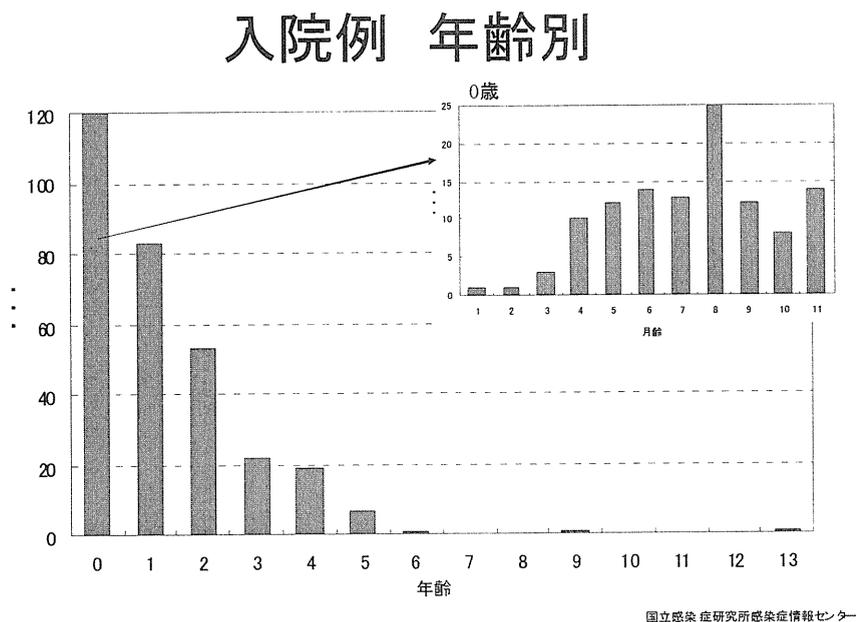


図 14. 診断名 (Hib 感染症データベース)

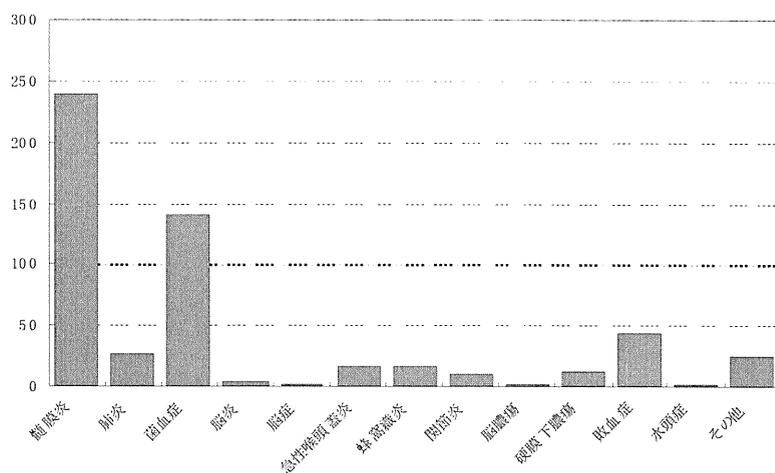
診断名

| 診断名 | 人数 | % |
|--|-----|------|
| 髄膜炎／髄膜炎+菌血症／髄膜炎+敗血症／髄膜炎+硬膜下膿瘍／髄膜炎+菌血症+その他／髄膜炎+菌血症+硬膜下膿瘍／髄膜炎+菌血症+脳炎／髄膜炎+敗血症+その他／髄膜炎+水頭症+その他／髄膜炎+硬膜下膿瘍+敗血症／髄膜炎+脳炎／髄膜炎+菌血症+敗血症／髄膜炎+菌血症+水頭症／髄膜炎+菌血症+脳膿瘍+硬膜下膿瘍+敗血症+その他／髄膜炎+その他／髄膜炎+脳症／髄膜炎+脳炎／髄膜炎+脳膿瘍+敗血症／髄膜炎+菌血症+蜂窩織炎+硬膜下膿瘍 | 236 | 68.8 |
| 菌血症／敗血症／菌血症+その他／菌血症+敗血症 | 33 | 9.6 |
| 肺炎／肺炎+菌血症／肺炎+その他 | 24 | 7.0 |
| 急性喉頭蓋炎／急性喉頭蓋炎+菌血症／急性喉頭蓋炎+敗血症 | 16 | 4.7 |
| 蜂窩織炎／蜂窩織炎+菌血症／蜂窩織炎+その他 | 15 | 4.4 |
| 関節炎／関節炎+菌血症／関節炎+敗血症+その他 | 10 | 2.9 |
| 髄膜炎+肺炎+敗血症／髄膜炎+肺炎+菌血症 | 4 | 1.2 |
| その他 | 5 | 1.5 |

国立感染症研究所感染症情報センター

図 15. 診断名(複数回答)(Hib 感染症データベース)

診断名(複数回答)



国立感染症研究所感染症情報センター

図 16. 薬剤使用状況(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 | 54 | 15.7 |
| パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン | 40 | 11.7 |
| セフトキサシム+メロペネム | 36 | 10.5 |
| セフトキサシム | 30 | 8.7 |
| セフトリアキソン | 26 | 7.6 |
| パニペネム/ベタミプロン+セフトキサシム | 14 | 4.1 |
| セフトリアキソン+その他 | 12 | 3.5 |
| アンピシリン | 11 | 3.2 |
| パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン+メロペネム | 11 | 3.2 |
| アンピシリン+セフトキサシム | 9 | 2.6 |
| その他 | 100 | 29.2 |

国立感染症研究所感染症情報センター

図 17. 検査状況 (Hib 感染症データベース)

検査状況

| | 実施(人) | | 検査結果(人) | | 結果中 (人) | 未実施 (人) | |
|---------------|-------|----|---------|----|------------|------------|-----|
| | | | | | | | |
| 髄液細胞数 | 243 | 増加 | 223 | 正常 | 19 | 1 | 100 |
| 髄液蛋白濃度 | 202 | 増加 | 175 | 正常 | 26 | 1 | 141 |
| 髄液糖濃度 | 221 | 低下 | 159 | 正常 | 60 | 2 | 122 |
| 髄液細菌培養 | 235 | 陽性 | 203 | 陰性 | 30 | 2 | 108 |
| 髄液迅速(塗沫) | 175 | 陽性 | 133 | 陰性 | 41 | 1 | 168 |
| 血液細菌培養 | 269 | 陽性 | 235 | 陰性 | 31 | 3 | 74 |
| その他の部位からの細菌培養 | 124 | 陽性 | 94 | 陰性 | 28 | 2 | 219 |
| 血中白血球数 | 283 | 増加 | 204 | 低下 | 18 | 0 | 60 |
| CRP | 276 | 陽性 | 271 | 陰性 | 5 | 0 | 67 |
| その他の検査 | 31 | 陽性 | 28 | 陰性 | 3 | 0 | 312 |

国立感染症研究所感染症情報センター

図 18. 薬剤使用状況と効果 (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 | 175 | 162 | 92.6% | 1 | 12 |
| メロペネム | 140 | 127 | 90.7% | 1 | 12 |
| セフトキシム | 115 | 108 | 93.9% | 1 | 5 |
| パニペネム/ベタミプロン | 83 | 67 | 80.7% | 2 | 14 |
| アンピシリン | 37 | 32 | 86.5% | 2 | 3 |
| ペニシリン | 1 | 1 | 100.0% | 0 | 0 |
| セフトジジム | 2 | 2 | 100.0% | 0 | 0 |
| バンコマイシン | 3 | 0 | 0.0% | 1 | 2 |
| その他 | 61 | 42 | 68.9% | 5 | 14 |
| ステロイド剤 | 183 | 129 | 70.5% | 0 | 54 |

国立感染症研究所感染症情報センター

図 19. 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
(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 | 52 | 21.7 |
| パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン | 38 | 15.8 |
| セフォタキシム+メロペネム | 35 | 14.6 |
| パニペネム/ベタミプロン+セフォタキシム | 13 | 5.4 |
| セフトリアキソン | 12 | 5.0 |
| パニペネム/ベタミプロン+セフトリアキソン+メロペネム | 11 | 4.6 |
| セフトリアキソン+メロペネム+その他 | 8 | 3.3 |
| セフトリアキソン+その他 | 8 | 3.3 |
| セフォタキシム | 7 | 2.9 |
| その他 | 56 | 23.3 |

国立感染症研究所感染症情報センター

VI. Hib 感染症
肺炎球菌感染症
細菌性髄膜炎

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
（総合） 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
共同研究者 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19年1月1日から平成23年12月31日までの5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92例(男48例、女44例)であった。起因菌はインフルエンザ菌58例(63.0%、52例中51例がb型、1例は血清型不明)、肺炎球菌20例(21.7%)、B群溶連菌6例(6.5%)、大腸菌6例(6.5%)、髄膜炎菌1例(1.1%)、リステリア菌1例(1.1%)であった。発症年齢は0～3ヵ月13例(Hib2例、肺炎球菌1例、B群溶連菌6例、大腸菌4例)、4ヵ月齢～1歳未満30例(Hi20例、肺炎球菌8例、大腸菌2例)、1～5歳未満43例(Hi34例、肺炎球菌8例、リステリア菌1例)、5歳以上6例(Hib2例、肺炎球菌3例、髄膜炎菌1例)であった。Hibと判明している46株をアンピシリン感受性で分類するとgBLNARが31株、gLowBLNAR5株、gBLPACR-IIが5株、gBLPACR-I3株、gBLPAR1株、gBLNAS1株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性の判明している17株は6B型4株(すべてgPRSP、PCV7含有)、23F型3株(すべてgPRSP、PCV7含有)、14型2株(すべてgPISP、PCV7含有)、19F型2株(PRSP1株、PCV7含有)、19A型2株(gPISP1株、gPSSP1株、PCV13含有)、6A型1株(gPISP、PCV13含有)、6C型2株(gPISP1株)、34型1株(gPSSP)であった。予後を起因菌別にみるとインフルエンザ菌では1例が死亡、1例が高度神経後遺症、3例が高度難聴を遺した。肺炎球菌では1例が高度神経後遺症を、1例が水頭症、2例が高度難聴を遺した。B群溶連菌では2例に高度神経後遺症(1例は尿崩症を合併)を遺した。この5年間北海道の5歳未満人口10万人あたりHi]で5.3例/年、肺炎球菌が1.8例/年の発症頻度であった。平成23年12月の北海道におけるHibワクチン(アクトヒブ®)、PCV7(プレベナー®)のカバー率は大略40%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 年以降 23 年までの 5 年間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。内容は各年の 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因菌調査である。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 PASTEREX™ 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 19 年 1 月 1 日から 23 年 12 月 31 日までの 5 年間に北海道内 32 病院から報告された細菌性髄膜炎は 92 例 (男 48 例、女 44 例、年平均 18.4 例) であった (表 1)。起因菌別にみるとインフルエンザ菌が 58

例 (63.0%、52 例中 51 例 98.1%が b 型、1 例が型別不能)、肺炎球菌が 20 例 (21.7%)、B 群溶連菌 6 例 (6.5%)、大腸菌 6 例 (6.5%)、髄膜炎菌 1 例 (1.1%)、リステリア菌 1 例 (1.1%) であった。発症年齢は 0～3 ヶ月 13 例 (Hib 2 例、肺炎球菌 1 例、B 群溶連菌 6 例、大腸菌 4 例)、4 ヶ月～1 歳未満 30 例 (Hi 20 例、肺炎球菌 8 例、大腸菌 2 例)、1～5 歳未満 43 例 (Hi 34 例、肺炎球菌 8 例、リステリア菌 1 例)、5 歳以上 6 例 (Hib 2 例、肺炎球菌 3 例、髄膜炎菌 1 例) であった (図 1)。Hib 46 株をペニシリン感受性で分類すると gBLNAR31 株、gLow-BLNAR 5 株、gBLPACR- II 5 株、gBLPACR- I 3 株、gBLPAR 1 株、gBLNAS 1 株であった (表 2)。肺炎球菌 17 株の血清型とペニシリン感受性は 6 B (gPRSP、PCV7 含有株) 4 株、23F (gPRSP、PCV7 含有株) 3 株、14 (g PISP、PCV7 含有株) 2 株、19F (gPRSP 1 株、不明 1 株、PCV7 含有株) 2 株、6 A (g PISP、PCV13 含有株) 1 株、19A (gPISP、PCV13 含有株) 2 株、6 C (gPISP 1 株、不明 1 株) 2 株、34 (g PSSP) 1 株であった (表 2、図 3)。発症月をみたが好発季節はなかった (図 2)。予後を起因果菌別にみるとインフルエンザ菌では 1 例が死亡、1 例が高度神経後遺症、3 例が高度難聴を遺した。肺炎球菌では 1 例が高度神経後遺症を、1 例が水頭症、2 例が高度難聴を遺した。B 群溶連菌では 2 例に高度神経後遺症 (1 例は尿崩症を合併) を遺した。予後を起因果菌別にみるとインフルエンザ菌では 1 例が死亡、1 例が高度神経後遺症、3 例が高度難聴を遺した。肺炎球菌では 1 例が高度神経後遺症を、1 例が水頭症、2

例が高度難聴を遺した。B 群溶連菌では 2 例に高度神経後遺症 (1 例は尿崩症を合併) を遺した。5 歳未満児の発症をみると。北海道の 5 歳未満児 10 万人あたりの発症数は Hi が 5.3 例/年であり肺炎球菌が 1.8 例/年であった (表 3)。平成 23 年 1 月から北海道各市町村でインフルエンザ菌 B 型ワクチン (アクトヒブ®) と結合型肺炎球菌ワクチン (プレベナー®) の接種費用補助が開始され両ワクチンの接種率が上昇した。ところが 3 月に同時接種された児の急死 7 例が報告され一時両ワクチン接種の見合わせが行われた。しかし 4 月に接種が再開されて以来徐々に接種率が向上しつつある。北海道の 23 年 12 月の両ワクチンのカバー率は概 40% 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 と肺炎球菌を起因果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原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 12 例、肺炎球菌 4 例、平成 22 年は Hib 13 例、肺炎球菌 4 例、平成 23 年は Hib 9 例、肺炎球菌 5 例が報告された。この他の菌種はこの 5 年間に B 群溶連菌が 6 例、大腸菌が 6 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、23 年補正予算が通過して Hib、7 価肺炎球菌ワクチンが HPV ワクチンとともに平成 24 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。またいずれのワクチンにも含まれていない血清型 6 C による髄膜炎症例 2 例が平成 23 年に登場した。今後の疫学調査が重要となる。

E. 結論

平成 19 年から 23 年までの 5 年間に北海道で発症した細菌性髄膜炎を報告した。発症数は 92 例で Hi が 58 例、肺炎球菌が 20 例、B 群溶連菌 6 例、大腸菌 6 例、リステリア菌 1 例、髄膜炎菌 1 例であった。5 歳未満人口 10 万人あたり Hi が 5.3 例/年、肺炎球菌が 1.8 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
- ②吉岡和子、都築大祐、檜山義雄、他 2011 年：インフルエンザ b 型結合体ワクチンの製造販売後臨床試験。日本小児科学会雑誌 115(3):570-577
- ③Takehiro Togashi 2011: My continuing efforts toward the eradication of vaccine-preventable diseases from Japan. Vaccine 29:8466-8469

H. 知的財産権の出願・登録状況。なし

表 1

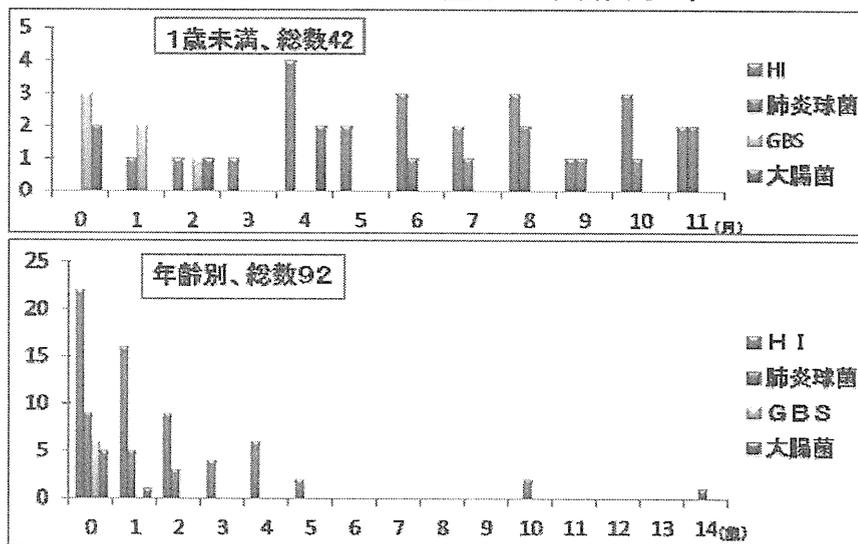
細菌性髄膜炎：予後、起因菌

| | 症例数 | インフルエンザ 菌 | 肺炎球菌 | GBS | 大腸菌 | その他 |
|-------|-----|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----|------------|
| 2007年 | 21 | 11 | 6 水頭症 1 高度難聴 1 | 2 | 1 | 1 水頭症 1 |
| 2008年 | 18 | 13 高度難聴 1 | 1 神経後遺症 1 | 2 神経後遺症 (尿崩症) 1 | 1 | 1 |
| 2009年 | 19 | 12 高度難聴 2 | 4 | 1 神経後遺症 1 | 2 | |
| 2010年 | 18 | 13 死亡 1 神経後遺症 1 | 4 | 0 | 1 | |
| 2011年 | 16 | 9 | 5 難聴 1 | 1 | 1 | |
| | 92 | 58 | 20 | 6 | 6 | 2 |

北海道細菌性髄膜炎、平成19-23年¹⁾

図 1

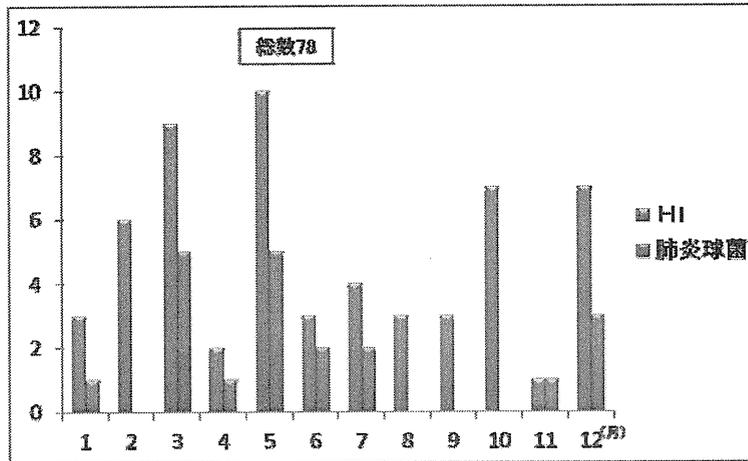
細菌性髄膜炎：原因菌別年齢分布



北海道細菌性髄膜炎、平成19-23年³⁾

図 2

インフルエンザ菌・肺炎球菌による細菌性髄膜炎の月別発症数



北海道細菌性髄膜炎、平成19-23年

表 2

細菌性髄膜炎：細菌学的検査所見

| | |
|---------------------------------|-----|
| ◆ インフルエンザ菌 b型 51/52, 98.1% | |
| gBLNAR | 30株 |
| gIowBLNAR | 5株 |
| gBLPAR | 1株 |
| gBLPACR- I | 3株 |
| gBLPACR- II | 5株 |
| gBLNAS | 1株 |
| ◆ 肺炎球菌 PCV7(11/17) PCV13(14/17) | |
| 6A(gPISP,PCV13含有) | 1株 |
| 6B(gPRSP,PCV7含有) | 4株 |
| 14(gPISP,PCV7含有) | 2株 |
| 19F(gPISP,PCV7含有) | 2株 |
| 19A(gPISP,PCV13含有) | 2株 |
| 23F(gPRSP,PCV7含有) | 3株 |
| 34(gPSSP) | 1株 |
| 6C(gPISP) | 2株 |
| ◆ GBS | |
| I b,III,IV,V | |

北海道細菌性髄膜炎、平成19-23年

図 3

細菌性髄膜炎：肺炎球菌血清型別頻度

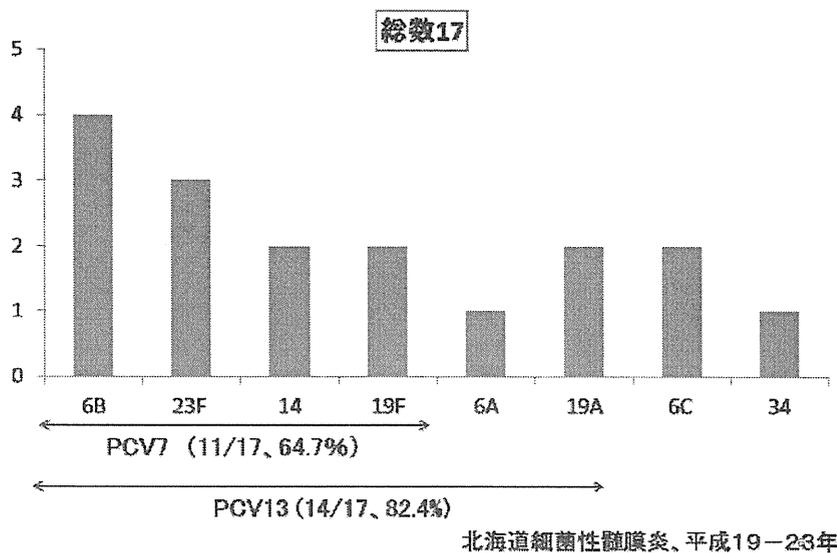


表 3

細菌性髄膜炎：細菌別発症数

| | HI | 肺炎球菌 | GBS | 大腸菌 |
|-------|----|------|-----|-----|
| 平成19年 | 11 | 4 | 2 | 1 |
| 平成20年 | 12 | 1 | 2 | 1 |
| 平成21年 | 12 | 3 | 1 | 2 |
| 平成22年 | 12 | 3 | 0 | 1 |
| 平成23年 | 9 | 5 | 1 | 1 |
| 合計 | 56 | 16 | 6 | 6 |

北海道、5歳未満、平成19-23年 ⁷

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）
分担研究報告書

Hib ワクチン・肺炎球菌ワクチンと特異抗体価に関する研究

研究分担者 石和田 稔彦 千葉大学医学部附属病院 講師
研究協力者 高橋 喜子 千葉大学医学部小児病態学

研究要旨

Hib ワクチンの免疫原性を評価する目的で、全身感染症罹患既往児・早産児のワクチン接種前後での抗 PRP (Hib) 抗体を測定した。検討結果から、全身感染症罹患既往児においては、低年齢層においてワクチン接種前には多くの児が抗 PRP 抗体を有していなかったが、ワクチン接種後、十分な免疫原性を獲得させることが確認出来た。また、早産児は正期産児に比べてワクチン接種後の抗体陽性率が低かった。抗体陽性率に影響する因子として初回接種月齢と母体ステロイド投与の有無が考えられた。肺炎球菌ワクチンと特異抗体価について検討したところ、若年成人及び免疫グロブリン製剤中の肺炎球菌特異抗体価の保有状況は、米国の報告とは異なる結果であった。このことから自然歴で得られる抗体価は、社会環境により異なることが示唆された。

A. 研究目的

日本での Hib ワクチン・肺炎球菌ワクチン導入効果をはかる目的で特異抗体価の測定を行った。

B. 研究方法

Hib 全身感染症罹患既往のある小児・早産児の Hib ワクチン接種前後での抗 PRP 抗体価を ELISA 法にて行った。健康若年成人及び免疫グロブリン製剤の 13 価ワクチンに含まれる肺炎球菌特異抗体価を ELISA 法にて行った。

（倫理面への配慮）

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

Hib 全身感染症罹患既往児においては、低年齢層においてワクチン接種前には多くの児が抗 PRP 抗体を有していなかったが、ワクチン接種後、十分な免疫原性を獲得させることが確認出来た。

早産児は正期産児に比べてワクチン接種後の抗体陽性率が低かった。抗体陽性率に影響する因子として初回接種月齢と母体ステロイド投与の有無が考えられた。

若年成人においては、少数ではあるが血清型のうち 9V、23F について防御抗体価を有していないものが存在した。また、日本人若年成人、日本人献血由来免疫グロブリン製剤では、血清型 6B、14、19A に対する抗体価は、血清型 4 に対する抗体価と比較し数倍高かった。

D. 考察

低年齢で Hib 全身感染症に罹患した者は、防御抗体が誘導されにくく、再感染のリスクがある。

早産児では、現行の接種スケジュールでは、十分な防御抗体価を誘導出来ない可能性がある。

免疫グロブリン中の肺炎球菌特異抗体価の保有状況は、米国の報告とは異なる結果であった。このことから自然歴で得られる抗体価は、社会環境により異なることが示唆された。

E. 結論

Hib 全身感染症罹患時に対して、積極的に Hib ワクチンを接種する必要がある。

早産児に対しては、Hib ワクチンの接種方法について、標準的な接種スケジュールで良いか検討していく必要がある。

日本における小児から成人の PCV13 関連肺炎球菌血清型別特異抗体価の保有状況を継続的に調査し、PCV13 の日本における適応について検討していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **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 17: 97-400,2011

2) Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, Taguri M, Yokota S, **Ishiwada N**.

Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants.

Pediatr Int. 2011 [Epub ahead of print]

3) Tanaka J, **Ishiwada N**, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect.* 30:1-11, 2011

2. 学会発表

1) **Naruhiko Ishiwada**, Yoshiko Honda, Junko Tanaka, Haruka Hishiki, Yoichi Kohno. 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.

2) Yoshiko Honda, **Naruhiko Ishiwada**, Junko Tanaka, Haruka Hishiki, Yoichi Kohno.

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.

3) 本田喜子、**石和田稔彦**、菱木はるか、及川純子、田中純子、河野陽一
若年成人および免疫グロブリン製剤における肺炎球菌血清型別特異抗体価の測定
第43回日本小児感染症学会総会、岡山、2011年10月

4) **Naruhiko Ishiwada**. Current status of pediatric pneumococcal disease in Japan. 61st Korean Pediatric Society Annual Autumn Conference. Seoul, Korea 2011.10.21

H. 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 |
| 3. その他 | 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有用性に関する基礎的臨床的研究

(研究代表者: 岡部 信彦)

分担研究報告書

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 特任教授)

研究協力者 「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」

研究協力者 千葉 菜穂子, 諸角 美由紀 (北里大学北里生命科学研究所 研究員)

研究要旨 1999年1月から2011年12月末日までの13年間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から持続的に収集されたインフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌について、莢膜型別、耐性遺伝子解析による耐性化動向を解析した。インフルエンザ菌は総計1,486株の送付を受けた。わずかな菌株を除いてすべて莢膜型b(Hib)株であった。Hibワクチン導入前の発症年齢は1歳にピークを有し、年間120例以上を認めたが、2008年を境にHib髄膜炎例数は激減した。特に1歳児の発症例が明らかに減少しており、Hibワクチン導入の成果と推定される。遺伝子変異を伴うβ-ラクタム系薬耐性のgBLNARは、2009年より60%台でほぼプラトーに達していた。肺炎球菌による髄膜炎例は1歳以下の小児と50代以上の成人の2峰性分布で、小児由来株の46%、成人の30%がgPRSPであり、特に成人において耐性菌の増加が認められた。肺炎球菌に対する小児の7価PCVカバー率は70%台から次第に低下傾向にあった。成人に対する23PPVのそれは80%台であった。小児へのHibワクチン導入は効果が得られ始めているが、PCV7の効果はさらなる疫学解析が必要であると結論される。

A. 研究目的

細菌性化膿性髄膜炎(髄膜炎)は、小児・成人例ともに死亡例や神経学的重度の後遺症を残しやすい致命率の高い疾患である。これらの疾患は的確に早期診断し、適切な抗菌薬がタイムリーに投与されることが必要であ

るが、薬剤耐性化が進行しており、治療抗菌薬の選択の幅が狭まってきている。

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ままでもない。わが国においては、Hibワクチンは2007年に承認され、任意接種が

行なわれるようになった。

H23 年度「ワクチン接種緊急促進事業」により、Hib ワクチンに加え、肺炎球菌の 7 価結合型ワクチン(PCV7)も接種ができるようになった。こ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や発症例の動向を把握しておくことが、ワクチン効果を推定する上で重要である。

私達は 1999 年から「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」を組織し、全国から収集されたインフルエンザ菌と肺炎球菌を対象として、その耐性化状況とワクチンカバー率を算出してきているが、その全体像について述べる。

B. 研究方法

被験菌株は、自主参加型「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」協力者(医師)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。菌株は小児ならびに成人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。

今までに収集されたインフルエンザ菌は 1486 株、肺炎球菌は小児由来が 505 株、成人由来が 320 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 (NTHi)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には、私どもが開発した PCR キット(湧永製薬株)あるいは real-time PCR 用キット(タカラバイオ株)を用いた。

(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を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。

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連結不可とするとともに、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

1999 年から 2011 年にわたり、化膿性髄膜炎由来のインフルエンザ菌 1486 株の送付を受けた。図-1 の 1 および図-1 の 2 には各年毎における年齢分布と、遺伝子学的に解析された耐性型の成績を示す。

これらの経年的推移の中で最も注目されるのは、症例のピークは 2008 年まで 1 歳に認められていたが、2009 年より 1 歳での発症例が半減し、また集積される症例数が激減していることであった。

特に、7 ヶ月～3 歳の発症例が減少しており、促進事業による Hib ワクチン接種の効果が既に得られていると考えられる成績であった。

また、図-2 に示すように、近年は分離菌の 70%近くが β -ラクタム系薬耐性の gBLNAR である。この耐性菌に対応できる髄液への移行に優れた注射用抗菌薬がなく、ほとんどの症例にセフェム系薬(cefotaxime あるいは ceftriaxone)と meropenem の併用が

行なわれているのが実態である。

Hib ワクチンによってこのような後遺症を残しやすい重症感染症の発症が防止できることは、医療経済上からも極めてメリットが大きいものと考えられる。

2. 肺炎球菌

1) 年齢分布, 薬剤耐性化, 予後

図-3 には、1999 年から 2011 年に肺炎球菌の送付を受けた化膿性髄膜炎例(n=825)の年齢分布を示す。小児が 505 例、成人が 320 例となっている。小児では 1 歳にピークを認めるが、1 歳未満が 41.9%、1 歳以下が 70.6%と極めて多かった。成人では 60 代にピークがみられるが、70 代以下が 93%を占め、GBS や SDSE 感染症に較べて発症年齢はやや若いことが明らかにされた。

図-5 には小児と成人由来株に分け、β-ラクタム系薬に対する遺伝子学的耐性化状況を示す。小児では 45%が gPRSP、その他にさまざまな遺伝子変異を有する軽度耐性株が多く、遺伝子変異を有さない gPSSP は 11%程度であった。耐性菌の割合はこの 10 年間ほとんど変動がみられなかった。

一方、成人由来株では 2008 年頃までは gPRSP の割合が 15-20%で推移していたが、近年急速にその割合が増加し、全体的には 30%に達していた。成人ではムコイド型の肺炎球菌である gPISP (*pbp2x* 変異株)の分離頻度が高いことも特徴であった。gPSSP は 20%弱であった。

図-6 にはマクロライド系薬に対する耐性化状況について遺伝子レベルの成績を示す。

ermB 遺伝子保持株はすべてのマクロライド系薬に高度耐性を示し、*mefA* 保持株は中等度耐性を示す。

いずれにしても分離株の 80%が耐性遺伝子保持株であり、特に成人由来株では 60%

が高度耐性株である。成人への外来処方薬はセフェム系薬：マクロライド系薬：ニューキノロン系薬がちょうど 1:1:1 となっており、このことが重症感染症を防御し得ない一因と考えられた。

症例の予後については図-6 に示す。小児では死亡が 5.3%、重篤な後遺症を残した例が 17.2%であった。

これに対し、成人では死亡が 17.7%、後遺症を残した例が 23.8%と、予後不良が 40%を占めていた。成人の場合には、図-7 に示すようにさまざまな基礎疾患を抱えるヒトが多く、それらの症例において予後不良例の割合が高かった。

2) ワクチンカバー率

図-8 には 10 年間に収集された小児由来株(n=505)の莢膜型とそれらに対する PCV7、ならびに PCV13 のカバー率を示す。全体としては PCV7 のカバー率は 70.5%であったが、年々そのカバー率は低下傾向にあった。その理由は、PCV7 でカバーできない莢膜 19A 型、6A 型、23A 型による発症例が増加してきているためである。将来導入が予測される PCV13 では 6A と 19A がカバーできるため、そのカバー率は 84.5%と予測される。

一方、成人の化膿性髄膜炎由来株(n=320)の莢膜型とそれらに対する PPV23 のカバー率は図-9 に示す。全体的には 78%のカバー率であった。このような莢膜型分布に対し、小児用 PCV7 では 38%、PCV13 でも 54%のカバー率と極めて低かった。

近年海外からの持ち込みによると思われるワクチンでカバーできない莢膜型株が増加傾向にあることが注目された。

D. 考察

生後 3 ヶ月以降の乳幼児における小児化