

201132043A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成24（2012）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究年度終了報告

研究の総括及びHib、肺炎球菌ワクチンの有効性・安全性に関する研究（総括）

庵原 俊昭

..... 1

## II. 分担研究年度終了報告

### 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、菅 秀、浅田 和豊.....	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.....	25
（岡山県）小田 慈.....	28
（高知県）脇口 宏、前田 明彦.....	31
（福岡県）岡田 賢司.....	36
（鹿児島県）西 順一郎.....	39
（沖縄県）安慶田 英樹.....	42

### 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）及び副反応発性機序 特に筋注、皮下注の相違点に関する基礎的研究

柴山 恵吾

（1）小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の疫学的解析 柴山 恵吾.....	46
（2）髄膜炎等の侵襲性細菌感染症患者由来の <i>Haemophilus influenzae</i> 臨床分離株の解析並 びに細菌性髄膜炎疑い患者由来髄液の細菌遺伝子解析 柴山恵吾.....	54

### 3. 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）『わが国で流行するヒトロタウイルスの血清型の解析』 谷口 孝喜.....	65
--	----

### 4. 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）三重県津市、および千葉県いすみ市におけるロタウイルス感染症による外来患者と株型 の調査 中野 貴司.....	69
---	----

### 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：同時接種、皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究 中山 哲夫.....	74
--	----

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	81
大石 和徳、明田 幸宏、田村 和世	
(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	87
7. HPV ワクチンの有効性・安全性評価および着実な子宮頸がん予防のためのレジストリ開発	
今野 良、小西 宏、稲葉一人、高林晴夫、シャロン・ハンリー	90
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	101
IV. 研究成果の刊行物・別刷	109

# I. 総括研究年度終了報告

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・分担）研究年度終了報告書

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

研究要旨

近年本邦ではインフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチン、7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、ロタウイルス(RV)ワクチンなどのワクチンが認可された。いずれも複数の血清型・遺伝子型がある感染症に対するワクチンであり、ワクチンの有効性の評価には、疫学的、微生物学的な検討が必要である。我々は、平成 19 年度から小児侵襲性 Hib 感染症、侵襲性肺炎球菌感染症および RV 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 年度から小児用肺炎球菌ワクチン(PCV)が導入され、平成 22 年 12 月には子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業（促進事業）が開始され、HPV ワクチン、Hib ワクチン、PCV7 が公費助成により接種できるようになった。侵襲性細菌感染症については、平成 22 年は、対象地区（10 道県）において Hib ワクチン、PCV7 の導入によっても罹患率に大きな変化がないこと、数例のワクチン接種後発症例があることを指摘した。平成 23 年は、侵襲性 Hib 感染症は減少し始めたが、侵襲性肺炎球菌感染症の減少は一部の県（千葉、新潟、高知、三重）でしか確認できなかった。また、ワクチン接種者の侵襲性細菌感染症罹患の原因は、不十分接種、ワクチンでカバーされない血清型の感染、オプソニン活性抗体産生不全であった。ロタウイルス感染症については、平成 22 年度は RV ワクチン導入前の流行状況について入院患者を中心に、血清型の変化や疾病負担について検討した。平成 23 年度は調査県を 3 県に増やして検討したところ、県により流行する血清型が異なるが多くはワクチンでカバーされる血清型であること、本邦の RV 患者の入院にかかる直接医療費が年間 66 億円であることを示した。HPV ワクチンに関しては、副反応の多くは局所反応であり、2 回目は初回よりも発症率が低下することを示した。また HPV ワクチンの有効性、安全性の評価のためのワクチンレジストリ制度についての研究を開始した。不活化ワクチンの筋注に関しては、平成 22 年度は文献的レビューを行い、pH が低く、浸透圧が高い抗生剤や解熱剤の筋注により大腿四頭筋拘縮症が発症したことを明らかにした。平成 23 年度は各種不活化ワクチンをマウスに筋注し、いずれのワクチンも皮下注時と同様に肉芽腫を認め、アジュバントを含むワクチンの方が組織障害の程度は強くなるが、大腿四頭筋拘縮症に認めた広範な変性壊死・瘢痕化は認めなかった。また小児末梢血単核球を用いた *in vitro* での不活化ワクチンによる刺激試験では、炎症性サイトカインの上昇を認め、不活化ワクチン接種後の炎症性サイトカインの産生が不活化ワクチンの副反応に関与している可能性を示唆した。

研究分担者	柴山 恵吾	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
	明田 幸宏	大阪大学 微生物病研究所・特任講師
	浅田 和豊	国立病院機構三重病院小児科
	石和田稔彦	千葉大学医学部附属病院・講師
	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
	伊東 宏明	外房こどもクリニック小児科
	梅本 正和	うめもとこどもクリニック・院長
	及川 純子	千葉大学医学部附属病院小児科
	大石 智洋	新潟大学医歯学総合病院小児科

太田 伸生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科国際環境寄生虫病学分野  
 教授  
 大西 真 国立感染症研究所細菌第一部・部長  
 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三室長  
 神谷 敏也 松阪中央総合病院小児科  
 神谷 元 国立感染症研究所感染症情報センター  
 木村 幸司 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官  
 久保田眞由美 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官  
 黒木 春郎 外房こどもクリニック・院長  
 見理 剛 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官  
 小西 宏 公益財団法人日本対がん協会・マネジャー  
 今野 良 自治医科大学附属さいたま医療センター産科婦人科・教授  
 齋藤 昭彦 新潟大学医歯学総合病院小児科・教授  
 佐々木裕子 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官  
 佐藤 哲也 高知大学医学部小児科  
 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・助教  
 高橋 喜子 千葉大学医学部附属病院・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  
 田中 孝明 川崎医科大学附属川崎病院小児科  
 田村 和世 大阪大学微生物病研究所  
 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  
 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  
 Francis Ekow Dennis ガーナ・野口研究所／東京医科歯科大学大学院医歯学総合  
 研究科国際環境寄生虫病学分野  
 細矢 光亮 福島県立医科大学小児科・教授  
 前川 純子 国立感染症研究所細菌第一部・主任研究官  
 前田 明彦 幡多けんみん病院小児科  
 松尾富士男 スタットコム株式会社  
 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  
 鷺尾 佳奈 岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科  
 和田 昭仁 日光市民病院  
 顧問：岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター・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

近年、本邦ではインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、ロタウイルス(RV)ワクチンが認可された。いずれも複数の血清型、遺伝子型がある感染症に対するワクチンであり、ワクチンの有効性の評価には疫学的、微生物学的検討が必要である。本研究班ではこれらのワクチンに関し、以下の項目を明らかにするために臨床と基礎が共同して研究をおこなっている。

### 1. HibワクチンおよびPCV7の有効性の検討

小児の侵襲性感染症の起因菌の多くは、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。Hibワクチン、PCV7の接種率が高い国では、侵襲性Hib感染症および侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)が減少している。本邦にHibワクチンが導入されたのは2008年、PCV7が導入されたのは2010年であったが、2010年12月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)が開始され、2012年春からほとんどの市区町村でHibワクチン、PCV7の公費助成での接種が可能となり、今後接種率の向上と同時に疫学的効果が期待されている。本研究班では、これらのワクチンの公費助成が始まる前から定点を定め、侵襲性Hib感染症、IPDの実態調査を行って来た。今回公費助成によるワクチンの効果を疫学的、細菌学的に明らかにすることを目的とした。

### 2. ロタウイルス感染症の疫学調査

ヒトに感染するRVには多くの血清型がある。世界では2種類のRVワクチン(ロタリックス、ロタテック)が使用され、本邦でも2011年秋にロタリックスが導入された。本邦におけるロタウイルス感染症の疾病負担は不明であり、また、本邦で流行しているRVの血清型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RV感染症の疾病負担およびRV感染症の分子疫学を明らかにすることを目的とした。

### 3. HPVワクチンの安全性・有効性の調査

HPVワクチンは子宮頸がん予防を目的に平成22年度から公費助成で接種が可能となった。しかし、子宮頸がんに関係するHPVの遺伝子型には15種類があり、HPVワクチンには子宮頸がんの70%に関係している16型と18型しか含まれていない。HPVワクチンによる子宮頸がん予防効果は接種10年後以降に認められるため、子宮頸がんの効果を正しく評価するためには、オーストラリアで行われているようなレジストリが大切である。今年度は本邦でもHPVワクチンレジストリが可能か検討を行った。

### 4. 不活化ワクチン筋注の安全性および同時接種の安全性の検討

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。日本で一部のワクチンを除きワクチン接種に筋肉注射が認可されていないのは、以前抗生剤や解熱剤の筋注により筋拘縮症を発症させたためである。今回各種不活化ワクチン筋肉注射の安全性について検討を行った。また、乳幼児期にかかりやすいワクチン予防可能疾患(VPD)の発症を予防するためには、生後2ヶ月からの接種が必要であるが、接種するワクチンの種類が多く、不活化ワクチンでは複数回の接種が必要なため、先進国では同時接種が行われている。今後のワクチン接種方法について国民に安全と安心を提供するために、同時接種の安全性についても検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. Hibワクチン・PCV7の有効性の検討

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)において、各県の小児科入院設備を持つ病院のHib髄膜炎、侵襲性Hib非髄膜炎感染症、肺炎球菌(SP)髄膜炎、侵襲性SP非髄膜炎感染症、B群連鎖球菌(GBS)髄膜炎、侵襲性GBS非髄膜炎感染症の入院例の年齢、性別、合併症などを調査し、各県あたりの5歳未満人口あたりの発症率を算出した。10道県の5歳未満人口カバー率は22.6%である(庵原)。

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、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因菌の同定を行った(柴山)。

ワクチン後のIPD感染要因を明らかにするために、接種回数にかかわらず肺炎球菌ワクチンを受けた後IPDを発症した症例の血清抗体価を、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調査

津市の小児科入院医療をカバーする2施設(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)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。また、津市、千葉県いすみ市、岡山市の医療機関の外来を胃腸炎で受診した児のうち、RV迅速検査が陽性であった便を採取し、藤田保健衛生大学においてPCR法にてG血清型、P血清型を同定した(庵原・中野・谷口)。

### 3. HPVワクチンの安全性・有効性の調査

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、有害事象等について調査を行った(大石)。また、オーストラリアのHPVワクチンレジストリシステムを調査し、本邦でも石川県内灘町でHPVワクチンレジストリを開始した(今野)。

### 4. 不活化ワクチン筋注の安全性および同時接種の安全性の検討

マウスの筋肉に不活化ワクチン(Hibワクチン、PCV7、HPV2、HPV4、DPT、日本脳炎)を接種し、接種部位の変化を病理学的に検討した。また、不活化ワクチンによる全身性反応を調べるために、小児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)。

#### (倫理面の配慮)

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による髄膜炎起因菌研究は、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. Hibワクチン・PCV7の有効性の検討

2008年から2010年までの3年間の5歳未満人口10万人当たりの平均罹患率は、Hib髄膜炎7.7、Hib非髄膜炎5.1、SP髄膜炎2.8、SP非髄膜炎22.2、GBS髄膜炎1.3、GBS非髄膜炎1.1であったが、2011(平成23)年のそれぞれの罹患率は、Hib髄膜炎3.3、Hib非髄膜炎3.0、SP髄膜炎2.1、SP非髄膜炎18.1、GBS髄膜炎1.3、GBS非髄膜炎1.1であった。各侵襲性細菌感染症の減少率は、Hib髄膜炎57.1%、Hib非髄膜炎41.2%と、Hib感染症では比較的高率であったが、SPではSP髄膜炎25.0%、SP非髄膜炎19.6%と減少は軽度であった。なお、ワクチンがないGBS感染症では罹患率の減少は認められなかった。県別のHibワクチン、PCV7の効果を見ると、Hibワクチンの効果は沖縄県と北海道を除く8県で認められ、PCV7の効果は千葉県、新潟県、三重県、高知県で認められた。

侵襲性細菌感染症発症の最頻年齢は、侵襲性Hib感染症では6ヶ月以上1歳未満、IPDでは1歳以上1歳6ヶ月未満、GBSでは3ヶ月未満と、起因菌により好発年齢が異なっていた。季節による発症頻度の検討では、侵襲性Hib感染症では1月、2月の冬場と6月、7月の初夏に多く、IPDは4月、5月に多かった。GBSは通年性に発症を認めた。

侵襲性感染症患者から分離されたインフルエンザ

菌のうちHibは、平成19年6月から平成20年11月まで(ワクチン未導入期間)は69/72株(95.8%)であり、平成20年12月から平成22年12月まで(有料接種期間)は156/159株(98.1%)であったが、平成23年1月から平成24年2月まで(公費助成期間)は58/64株(90.6%)と、Hibワクチンの公費助成開始後、Hib以外のインフルエンザ菌(すべて無莢膜型)の分離率がやや増加していた。薬剤感受性はHibワクチンの公費助成開始後も変化を認めなかった。公費助成期間中にHibワクチン接種後に侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症した症例が5例あり、4例は1回接種後にHibに感染し、1例は3回接種後無莢膜型に感染していた。なお、髄液のPCRで細菌遺伝子型が検出されたのは6例中1例であり、*S. agalactiae*(GBS)であった。

肺炎球菌に関しては、HibワクチンとPCV7が認可された時期が異なるため、インフルエンザ菌と検討期間は異なるが、侵襲性SP感染症患児から分離された肺炎球菌のPCV7のカバー率は、平成19年7月から平成22年1月までの期間(ワクチン未導入期)では76.4%、PCV7承認後の期間(平成22年2月から平成23年3月、有料接種期間)では78.2%であったが、広く公的助成により接種可能になってから(平成23年4月以降、公費助成期間)は、58.1%に減少していた。PCV7でカバーされない菌の主な血清型は19Aと6Cであり、19Aは薬剤低感受性であった。PCV7を3回接種後に細菌性髄膜炎を発症した症例から分離された菌の血清型は、PCV7に含まれない3であった。

PCV7接種後にIPDを発症した11例のうち9例は、不完全接種の症例であった。また、IPDを発症し、感染したSPの血清型がわかっている症例24例を対象に、EIA抗体価とオプソニン活性抗体を測定したところ、21例ではEIA抗体に比べてオプソニン活性抗体は低値であった。

### 2. ロタウイルス感染症の疫学調査

三重県、岡山県、千葉県の5医療機関から収集した便255例の血清型は、G3P[8]が60.0%、次いでG1P[8]が30.6%、G2P[4]が3.1%、G9P[8]が1.2%、その他・未同定が5.1%と、昨年度と同様にG3P[8]の頻度が一番高かった。しかし、千葉県ではG1P[8]が67%、G3P[8]が29%の順であり、岡山県ではG3P[8]54%、G1P[8]が0%と、県により流行する血清型が異なっていた。また、まれな血清型であるG3P[4]やG1P[4]が検出された。

医療経済効果の検討では、昨年までの研究で5歳未満人口1000人当たり年間4~5人が入院していることを報告したが、この結果に基づき計算すると、日本では年間30,000人がRVにより医療機関に入院し、入院にかかる直接医療費は66億円と推計した。



### 3. HPVワクチンの安全性・有効性の調査

HPVワクチン接種の動機は、テレビや新聞からの報道が31%と一番高く、次いで親からの勧めが25%、家族の悪性腫瘍罹患歴15%の順であった。HPV2ワクチン(サーバリックス®)を初回筋注したときの有害事象は、疼痛76%、腫脹24%、発赤15%、発熱3%であり、2回目筋注したときは、疼痛53%、腫脹15%、発赤12%、発熱0%と、2回目になると有害事象出現率は低下していた。

ワクチンの安全性および有効性評価のためには、被接種者のレジストリが大切であり、オーストラリアやイギリスではHPVワクチンのレジストリが行われている。オーストラリアでは、HPVワクチンに対しては7歳までの小児のワクチンレジストリとは独立したレジストリを立ち上げている。登録する医師に対しては、登録料のインセンティブが支払われており、円滑に運用している。本邦でもHPVワクチンの効果を10年以上かけて評価するために、石川県内灘町でHPVワクチンレジストリの基本型を作成し、運用を開始した。

### 4. 不活化ワクチン筋注の安全性および同時接種の安全性の検討

マウスの実験では、筋注でも皮下注でも組織学的には同じ肉芽腫を認めた。アジュバントの有無で検討すると、アジュバントを含まない不活化ワクチン(Hibワクチン、日本脳炎ワクチン)では組織障害が一番軽く、次いでアルミアジュバントを含む不活化ワクチン(DPT、HPV4、PCV7)、アルミとMPLを含む不活化ワクチン(HPV2)の順で組織障害は強くなったが、筋拘縮症で認めた広範な筋肉の変性・壊死・瘢痕化を認めなかった。

小児から採取した末梢血単核球を各種不活化ワクチンで刺激すると、いずれのワクチンでも炎症性サイトカインの産生を認めたが、IL1 $\beta$ の産生量がワクチンにより異なっていた。今回の検討ではPCV7が、他のワクチンに比べ一番産生量が多く、PCV7を含めた2種類の刺激では、産生量の相加効果が認められたが、3種類では2種類の効果と同じレベルであった。

### 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て免疫が産生されると、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b型、肺炎球菌、RV、HPV16型、18型も、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、RVの疫学について、臨床的および基礎的研究を行い、Hibワクチン、PCV7、RVワクチンの有効性の検討を行っている。また、HPVワクチンは子宮頸がん発症を予防するワクチンであり、HPV感染後子宮頸がん発症までには10年以上かかるため、HPVワクチンレジストリについて研究を行った。

本邦では平成22年12月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)が開始され、早いところでは平成23年2月から、遅いところでも平成24年6月から、公費助成によるHPVワクチン、Hibワクチン、PCV7の接種が可能となった。本研究班では、10道県における過去4年間の侵襲性細菌感染症の疫学研究の実績に加え、引き続き今年度の疫学研究を行った。

インフルエンザ菌による侵襲性感染症に関しては、10県全体では髄膜炎の罹患率が57.1%減少し、非髄膜炎が41.2%減少しており、促進事業によるHibワクチンの効果が認められた。しかし、県別にみると沖縄県と北海道では罹患率の減少効果が乏しく、促進事業の開始時期が遅かったことや、接種率が低いことが関係していると思われた。

病原体に関しては、Hibワクチンが普及すると薬剤耐性菌の割合が減少するとされている。しかし、Hibワクチンの公費助成は始まったばかりであり、今のところ薬剤感受性に関しては変化が認められなかった。なお、興味深い点として、公費助成が始まってから無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症の報告例が増加しており、今後の動向を見守る必要がある。

PCV7も促進事業により公費助成で接種が可能となった。しかし髄膜炎の罹患率は25%、非髄膜炎の罹患率は19.6%しか減少せず。今のところ全体としては促進事業の効果は判定できなかった。しかし、千葉県、新潟県、高知県、三重県などではIPDの罹患率が大きく減少しており、促進事業の成果が早期に認められている可能性が示された。

肺炎球菌の細菌学的検討では、促進事業開始後PCV7でカバーされる血清型の肺炎球菌の割合が、77.2%から58.1%に減少した。この結果はPCV7の効果を間接的に表している可能性があるが今後の検討課題である。また、今後19Aや3などのPCV7でカバーされない血清型の分離率が高くなるならば、これらカバーするPCV13の早期導入が期待される。なお、薬剤感受性に関しては、インフルエンザ菌と同様に今のところ大きな変化は認められなかった。

今回の研究では、HibワクチンやPCV7を少なくとも

1回接種したが、侵襲性インフルエンザ菌感染症やIPDに罹患した(breakthrough infection)事例が報告された。このような症例が発症する要因は、Hibワクチンでは不完全接種とHib以外のインフルエンザ菌の感染であり、肺炎球菌では不完全接種とPCV7でカバーできない血清型の感染に加え、オプソニン活性抗体産生不全が関与していた。

年少児では、HibワクチンもPCV7も完全接種のためには3回の接種が必要であり、また、侵襲性インフルエンザ菌やIPDの好発年齢を考えると、不完全接種による感染を防ぐためには、2ヶ月からの早期接種が必要である。また、接種時期が遅くなった場合は同時接種により、好発年齢までに免疫を産生させておくことが大切である。

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。今回の検討では、地域によって流行するRVの血清型は異なるが、多くは現在市販されるRV1(ロタテック®)でカバーされる血清型であった。しかし、一部G2P[4]などのRV1ではカバーされない血清型も検出されており、ロタウイルスワクチンの有効性を評価するためには、今後の動向を監視することが大切である。

昨年度までは、ロタウイルスの疾病負担を、入院例を中心に検討した。この結果、本邦では入院例に対する直接医療費が66億円と算出された。今後は外来での疾病負担についても検討し、ロタウイルスワクチンの定期接種化の必要性について検討する予定である。

子宮頸がんの発症に関係しているHPVの遺伝子型は15種類あり、HPV2およびHPV4(ガダセル®)に含まれる16型と18型のカバー率は70%である。HPV感染後子宮頸がん発症までには10年以上かかるため、促進事業により接種されたHPVワクチンの効果が認められるのは10年後以降である。このため、オーストラリアやイギリスなどでは、HPVワクチンの有効性や安全性を評価するために、HPVワクチンレジストリ制度が行われている。今のところオーストラリアでは、早期にワクチン効果の評価が可能なHPV4に含まれる6型、11型による尖圭コンジローマの罹患率が減少し始めている。本邦でもHPVワクチンレジストリが可能かを評価するために、モデル地区として石川県内灘町でHPVワクチンレジストリを開始した。今後事業を継続し、レジストリ制度の評価を行う予定である。

HPVワクチンは局所の痛みが強いワクチンである。この痛みには自然免疫が関与している。今回の接種者の調査で、2回目の疼痛を含めた健康被害の頻度は、初回よりも低下していた。この結果は、1回目でも効果的な免疫が産生されると、2回目の副反応の頻度が軽減することを示唆している。

不活化ワクチンのうち、Hibワクチン、日本脳炎ワクチンはアジュバントを含まないワクチンであり、DPTワクチン、PCV7、HPV4ワクチンはアルミアジュバントを含んでおり、HPV2ワクチンはアルミに加えてMPLをアジュバントとして含んでいる。今回のマウスを用いた検討では、アジュバントを含まないワクチンでは組織障害は軽く、次いでアルミアジュバントを含むワクチン、MPLを含むワクチンの順で組織障害は強くなったが、筋拘縮症で認める組織変化は認めなかった。また、皮下注でも筋注でもワクチンの組織障害は同じ組織像を示した。以上の結果から、皮下注でも筋注でもワクチン接種により発生する組織障害は同じであり、それならば局所の臨床反応出現率が低い筋注の方が、不活化ワクチンの接種方法として適していると思われた。

今回小児から採取した末梢血単核球を、PCV7、Hibワクチン、DPTワクチン等で刺激したところ、いずれもIL1 $\beta$ 、IL6、TNF $\alpha$ の炎症性サイトカインの産生が認められたが、PCV7刺激のときにIL1 $\beta$ の産生量が高値であった。また、2種類の同時刺激では相加効果を認め、3種類では相加効果が認められなかった。以上の結果は、PCV7はHibワクチンやDPTワクチンよりも自然免疫を活性化させ、臨床反応を出現させている危険性がより高いと推察された。実際、PCV7は他の不活化ワクチンに比べ、発熱率が高いワクチンであり、今回のin vitroの結果と一致している。

Hibワクチン、PCV7、DPTワクチン、ロタウイルスワクチンを、各感染症の好発年齢までに接種するためには、少なくとも2種類以上のワクチンの同時接種がスケジュール上必要とされる。今回の検討では、2種類の不活化ワクチンの接種では相加効果を認め、3種類では相加効果を認めなかった。以上の結果から、2種類のワクチンによる同時接種を行うときは、PCV7を含まない組み合わせで接種する方が副反応出現リスクが低下すると推察された。

## E. 結論

平成22年12月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)が開始され、HPVワクチン、Hibワクチン、PCV7が公費助成により接種できるようになった。平成23年になり、侵襲性細菌感染症については、侵襲性Hib感染症は減少し始めたが、侵襲性肺炎球菌感染症の減少は一部の県(千葉、新潟、高知、三重)を除いて明確な減少は確認できなかった。また、ワクチン接種者の侵襲性細菌感染症罹患の原因は、不十分接種、ワクチンでカバーされない血清型の感染、オプソニン活性抗体産生不全であった。

ロタウイルス感染症については、平成23年度は調査県を3県に増やして検討したところ、県により流

行する血清型は異なるが多くはワクチンでカバーされる血清型であること、本邦のロタウイルス患者の入院にかかる医療費が年間66億円であることを示した。HPVワクチンに関しては、副反応の多くは局所反応であり、2回目は初回よりも発症率が低下することを示した。またHPVワクチンの有効性、安全性の評価のためのワクチンレジストリ制度についての研究を開始した。

不活化ワクチンの筋注に関しては、各種不活化ワクチンをマウスに筋注し、いずれのワクチンも皮下注時と同様に肉芽腫を認めるが、筋拘縮症に認める広範な変性壊死・瘢痕化は認めなかった。また小児由来末梢血単核球を用いたin vitroでの不活化ワクチンによる刺激試験では、炎症性サイトカインの上昇を認め、特にPCV7で著明であった。不活化ワクチン接種後の炎症性サイトカインの産生が不活化ワクチンの副反応に関与している可能性を示唆した。

#### 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無い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 庵原俊昭：新規ワクチンの位置づけと今後開発が予想されるワクチン。小児の感染症診療の落とし穴。南江堂、東京、p32-34、2011
- 2) 庵原俊昭：ウイルス感染症に対する院内感染予防対策。ウイルス性皮膚疾患ハンドブック。中山書店、東京 p24-28、2011
- 3) 庵原俊昭：抗体検査：目的・結果・次にすることは。小児感染免疫 23:89-95, 2011
- 4) 庵原俊昭、二井立恵、鳥越貞義、加藤 孝、

落合 仁：予防接種の基本スケジュールから外れた場合の接種対応。三重県小児科医会会報 86:20-23, 2011

##### 2. 学会発表

- 1) 庵原俊昭：Bed と Bench のハーモニー。第 52 回日本臨床ウイルス学会 2011.6.11-12 津
- 2) 庵原俊昭：子どもの健康生活とワクチン。第 58 回日本小児保健学会 2011.9.1-3 名古屋
- 3) 庵原俊昭：集団生活における感染症対策とワクチンの役割。第 17 回日本保育園保健学会 2011.11.12-13 岡山
- 4) 庵原俊昭：ワクチンによる職員の感染予防対策：MMRV ワクチンとインフルエンザワクチン。第 65 回国立病院総合医学会 2011.10.7-8 岡山
- 5) 一見良司、大矢和伸、谷田寿志、浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭：過去 3 シーズンに当科へ入院したロタウイルス腸炎の合併症について。第 153 回三重県小児科医会 2011.9.25 津
- 6) 大石智洋、石和田稔彦、田村和世、庵原俊昭、大石和徳：小児の侵襲性肺炎球菌感染症罹患児における血清型特異免疫に関する検討。第 15 回日本ワクチン学会学術集会 2011.12.7-8 東京

#### 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. 分担研究年度終了報告

## 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23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 (国立病院機構三重病院)

研究協力者：菅 秀、浅田和豊 (国立病院機構三重病院)

#### 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。これまでに平成19-22年度の4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。本年度は、ワクチン導入前後での患者発生動向を比較し、わが国での予防接種導入による効果を評価した。Hib感染症罹患率 (5歳未満人口当たり) は、前年度の42% (髄膜炎)、48% (非髄膜炎) に低下した。肺炎球菌感染症罹患率は、前年比91% (髄膜炎)、80% (非髄膜炎) であった。ワクチン接種後罹患例としては、Hib感染症6例 (髄膜炎3例、非髄膜炎3例)、肺炎球菌感染症24例 (髄膜炎6例、非髄膜炎18例) が報告された。

#### A. 研究目的

本研究は小児の敗血症、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主たる目的として実施した。

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、2011年1月から2011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。

#### 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

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。

#### 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。

2011年1月から2011年12月に各県より報告された患者数を表2に示した。5歳未満の患者数は10道県合計でそれぞれHib髄膜炎40例、Hib非髄膜炎30例、肺炎球菌髄膜炎25例、肺炎球菌非髄膜炎181例、GBS髄膜炎15例、GBS非髄膜炎11例であった。

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、過去4年間のデータと比較した(表3)。罹患率の算出には、総務省統計局発表の各年10月1日時点の5歳未満人口(ただし2011年は2012年3月6日時点でデータ未公表のため、2011年のものを使用)を

用いた。2011年の罹患率はHib髄膜炎3.3、Hib非髄膜炎3.0、肺炎球菌髄膜炎2.1、肺炎球菌非髄膜炎18.1、GBS髄膜炎1.3、GBS非髄膜炎1.1であった。過去4年間の罹患率と比較すると、Hib、肺炎球菌感染症で減少傾向、GBS感染症は同程度であった。昨年との比較では、Hib髄膜炎58%減、Hib非髄膜炎52%減、肺炎球菌髄膜炎9%減、肺炎球菌非髄膜炎20%減であり、Hib感染症の減少割合が大であった。

また、本研究は全国5歳未満人口の22.6%（北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では18.8%）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。2011年の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎177人、Hib非髄膜炎160人、肺炎球菌髄膜炎111人、肺炎球菌非髄膜炎963人、GBS髄膜炎66人、GBS非髄膜炎59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非髄膜炎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、57.5%であり昨年と同様(55.0%)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。年齢分布を過去4年間と比較したところ(図1)、大きな変動は見られなかったが、2歳以上のHib非髄膜炎が2008年以降増加傾向を示した(11→23→33→39%)。

### (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、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、昨年と同様の季節変動であった。

### (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6名のHib感染症(髄膜炎5名、非髄膜炎1名)罹患があり、肺炎球菌ワクチン接種後に24名の肺炎球菌感染症(髄膜炎6名、非髄膜炎18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患児は、Hib髄膜炎で1名、非髄膜炎3名、肺炎球菌髄膜炎で4名、非髄膜炎18名、GBS髄膜炎で1名、非髄膜炎1名であった。

集団保育は、Hib髄膜炎で11名、非髄膜炎17名、肺炎球菌髄膜炎で9名、非髄膜炎102名、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20名、非髄膜炎19名、肺炎球菌髄膜炎で11

名、非髄膜炎55名、GBS髄膜炎5名、非髄膜炎では1名であった。兄弟が集団保育を受けている割合は、Hib髄膜炎で13名、非髄膜炎10名、肺炎球菌髄膜炎で9名、非髄膜炎34名、GBS髄膜炎3名、非髄膜炎では0名であった。

### (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割合は、それぞれHib髄膜炎35%、Hib非髄膜炎13%、肺炎球菌髄膜炎32%、肺炎球菌非髄膜炎17%、GBS髄膜炎20%、GBS非髄膜炎9%であった。後遺症、死亡にいたった症例の割合は、それぞれHib髄膜炎8%、0%、Hib非髄膜炎0%、3%、肺炎球菌髄膜炎8%、8%、肺炎球菌非髄膜炎3%、0%、GBS髄膜炎20%、13%、GBS非髄膜炎2%、0%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、Hib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6例、非髄膜炎18例、Hib髄膜炎5例、非髄膜炎1例の計30例にワクチン接種歴があった。肺炎球菌敗血症の1死亡例が報告された。先天性心疾患、無脾症があり2歳時にPPV23を接種されていたが、4年後に敗血症に罹患した症例である。分離された肺炎球菌血清型は9Vであり、PPV23、PCV7のいずれにも含まれる型であった。血清型が判明した肺炎球菌は19株あり、PCV7カバー率は3/19、PCV13カバー率は9/19、PCV23カバー率は12/19であっ

た。肺炎球菌の薬剤感受性が判明している16例の内訳は、PSSP 9、PISP 5、PRSP 2例であった。

#### D. 考察

Hib 感染症罹患率（5歳未満人口10万人当り）は、髄膜炎で3.3、非髄膜炎で3.0であり、前年の7.8、6.3に比して明らかに減少しており、2008年12月のワクチン導入による効果と考えられた。肺炎球菌罹患率は、髄膜炎で2.1、非髄膜炎で18.1であり、前年の2.3、23.8に比して減少傾向と考えるが、その程度はHib感染症ほど顕著ではない。理由として、ワクチン導入の遅れ（2010年2月より開始）、ワクチンでカバーされない血清型菌の罹患（後述）、などが推察される。

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の侵襲性感染症は、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、昨年と同様に特に肺炎球菌による非髄膜炎では何らかの基礎疾患を有する割合が多かった。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。

また、感染経路として家庭内感染も重要である。昨年と同様に、今回の検討でも、兄弟および集団保育の有無が罹患に関係していることを示唆するデータであった。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、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、後遺症と死亡を合わせるとHib感染症では5.7%、肺炎球菌髄膜炎では4.4%に認められ、依然重篤な疾患であることに変わり無く、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、30例であった（肺炎球菌髄膜炎6例、非髄膜炎18例、Hib髄膜炎5例、非髄膜炎1例）。肺炎球菌敗血症で死亡した6歳3ヵ月男児1例は、先天性心疾患、無脾症のために2歳時に多糖体ワクチン（PPV23）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>1)</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>2)</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 24例中血清型が判明したものは19株であった。PCV7カバー率は3/19、PCV13カバー率は9/19、PPV23カバー率は12/19であった。ワクチン非カバー血清型菌の罹患は、ワクチン導入後の大きな問題点の一つであると考えられる。今後の分離菌血清型の変化などについてデータの蓄積が望まれる。

#### E. 結論

本年度の研究では、Hib ワクチン導入による重症 Hib 感染症予防効果が明らかになった。また、重症肺炎球菌感染症も減少傾向を示しており、今後、ワクチン接種率の向上による更なる効果が期待できる。

しかしながら、特に肺炎球菌感染症においては、主として多様な血清型に起因すると考えられる vaccine breakthrough 症例の存在が明らかになった。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へ厚く御礼申し上げます。

#### 参考文献

1. MMWR 2010;59(No.9):258-61.
2. AAP/COID Red Book, 28<sup>th</sup> edition, 2009.

#### F. 研究発表

##### 1. 著書、論文

なし

##### 2. 学会

1) 浅田和豊、菅秀、大矢和伸、谷田寿志、一見良司、庵原俊昭、神谷齊：三重県における小児重症細菌感染症の現状 第17回三重県細菌真菌感染症研究会 2011年3月 津

2) 大矢 和伸, 谷田 寿志, 浅田 和豊, 一見 良司, 庵原 俊昭：当院入院患児の鼻腔上咽頭より分離培養された肺炎球菌に関する検討 第47回中部日本小児科学会 2011年8月 名古屋

#### G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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	201,000	82,000	91,000	258,000	78,000	83,000	28,000	223,000	74,000	81,000	5,308,000
調査協力病院数	59	23	41	69	14	17	11	34	18	12	
担当者	富樫武弘	細矢光亮	大石智洋 齋藤昭彦	石和田稔彦	菅秀、 浅田和豊	小田慈	佐藤哲也、 脇口宏	岡田賢司	西順一郎	安慶田英樹	

\* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

\* 5歳未満人口は、総務省統計局発表、平成22年10月1日時点の推計値

\* 10道県計5歳未満人口 1,199,000人(全国比 22.6%)、9県計 998,000人(同 18.8%)

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
Hib髄膜炎	9	1	1	7	3	2	1	9	4	3	40
Hib非髄膜炎		1	2	1	0	2	1	9	0	14	30
肺炎球菌髄膜炎	5	1	3	1	4	0	0	5	2	4	25
肺炎球菌非髄膜炎		0	4	36	3	12	1	52	7	66	181
GBS髄膜炎	1	1	2	1	0	0	1	6	0	3	15
GBS非髄膜炎		0	0	5	2	1	0	2	0	1	11

\* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

\* 北海道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)

	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
Hib髄膜炎	4.8	8.3	7.1	7.8	<b>3.3</b>
Hib非髄膜炎	1.0	3.8	5.2	6.3	<b>3.0</b>
肺炎球菌髄膜炎	1.8	3.3	2.8	2.3	<b>2.1</b>
肺炎球菌非髄膜炎	5.7	21.4	21.3	23.8	<b>18.1</b>
GBS髄膜炎	0.9	1.2	1.3	1.3	<b>1.3</b>
GBS非髄膜炎	0.4	1.1	1.4	1.0	<b>1.1</b>

\* 北海道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)

	2011年
Hib髄膜炎	177
Hib非髄膜炎	160
肺炎球菌髄膜炎	111
肺炎球菌非髄膜炎	963
GBS髄膜炎	66
GBS非髄膜炎	59

表5. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	23 (57.5%)	17 (42.5%)	40 (100%)
Hib非髄膜炎	13 (43.3%)	17 (56.7%)	30 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	9 (36.0%)	16 (64.0%)	25 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	112 (61.9%)	69 (38.1%)	181 (100%)
GBS髄膜炎	10 (66.7%)	5 (33.3%)	15 (100%)
GBS非髄膜炎	6 (60.0%)	4 (40.0%)	10 (100%)
合計	173 (57.5%)	128 (42.5%)	301 (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	2	5	13	8	3	3	1	5
Hib非髄膜炎	0	3	8	4	3	4	4	4
肺炎球菌髄膜炎	1	2	8	7	2	4	1	0
肺炎球菌非髄膜炎	1	3	34	63	40	19	15	6
GBS髄膜炎	12	2	0	1	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	11	0	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。

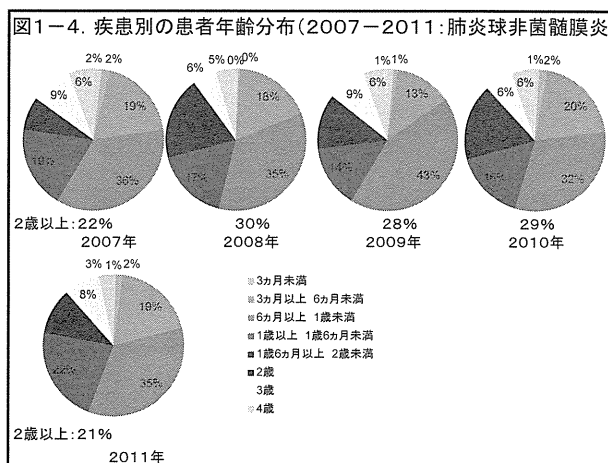
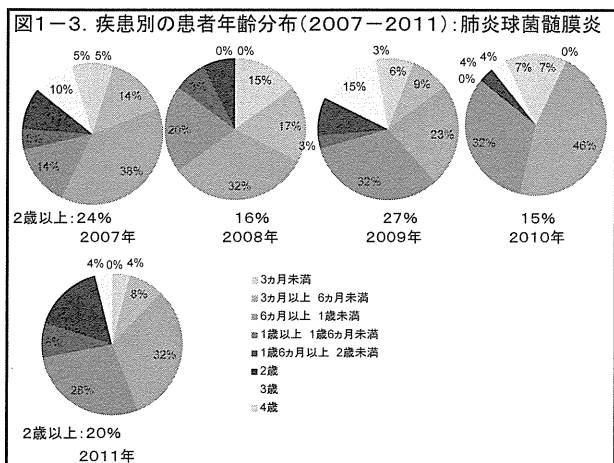
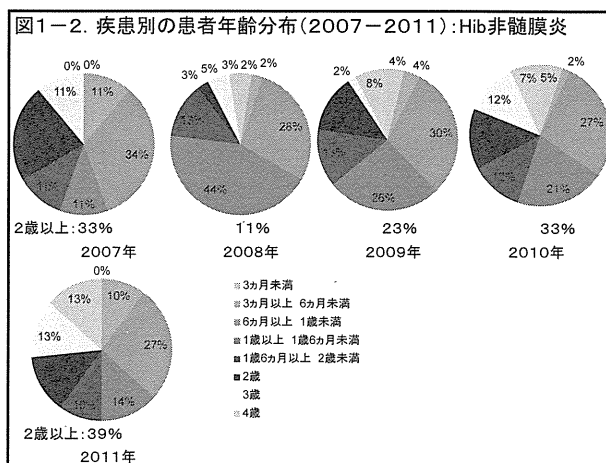
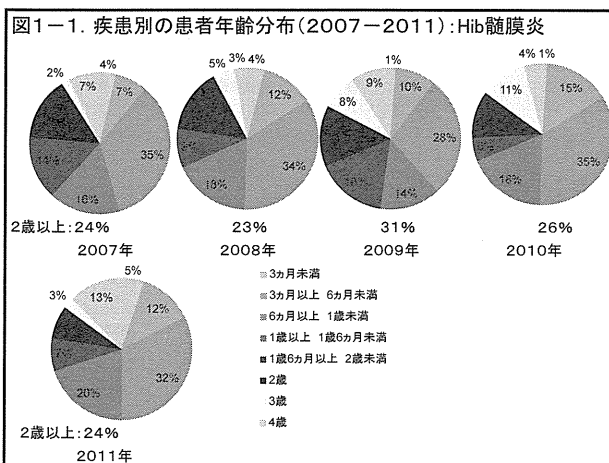


表7. 疾患別の月別患者発症数

	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	5	6	3	4	1	6	4	3	2	3	3	0
Hib非髄膜炎	4	4	2	1	2	5	4	0	4	1	3	0
肺炎球菌髄膜炎	2	0	2	1	10	0	1	3	0	4	0	2
肺炎球菌非髄膜炎	15	14	18	28	26	16	14	11	7	11	11	9
GBS髄膜炎	1	2	2	2	1	0	3	1	2	1	1	1
GBS非髄膜炎	0	1	1	2	3	0	1	0	2	0	1	0

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

図5. 疾患別の月別患者発症数

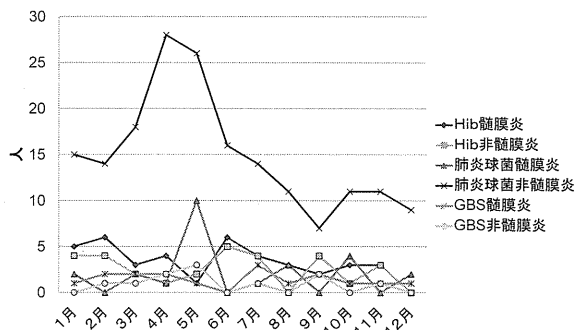


表8. 疾患別のワクチン接種歴、基礎疾患、集団保育、兄弟、および兄弟の集団保育の有無

症例数		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
1. ワクチン接種歴		40	30	25	181	15	11
Hibワクチン	あり	5	1	6	30	0	0
	なし	28	29	13	144	13	11
肺炎球菌ワクチン	あり	5	0	6	7	2	0
	なし	24	14	16	160	8	11
2. 基礎疾患	あり	11	16	3	3	7	0
	なし	1	3	4	18	1	1
3. 集団保育	あり	32	27	17	163	12	10
	なし	7	0	4	0	2	0
4. 兄弟	あり	11	17	9	102	0	0
	なし	16	9	11	52	12	11
5. 兄弟の集団保育	あり	13	4	5	27	2	0
	なし	9	2	7	48	5	4
不明	あり	20	19	11	55	5	1
	なし	11	9	7	78	5	6
不明	あり	13	10	9	34	3	0
	なし	4	7	4	11	2	0
不明	あり	23	13	12	136	10	11
	なし						

表9. 疾患別の合併症および予後

症例数	%	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						
合併症		40	100%	30	100%	25	100%	181	100%	15	100%	11	100%
あり	あり	14	35%	4	13%	8	32%	30	17%	3	20%	1	9%
	なし	20	50%	23	77%	13	52%	140	77%	8	53%	8	73%
不明	あり	6	15%	3	10%	4	16%	9	5%	4	27%	2	18%
	なし	6	15%	3	10%	4	16%	9	5%	4	27%	2	18%
転帰	治癒	32	80%	26	87%	16	64%	166	92%	7	47%	7	64%
	後遺症	3	8%	0	0%	2	8%	5	3%	3	20%	2	18%
死亡	あり	0	0%	1	3%	2	8%	0	0%	2	13%	0	0%
	なし	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
不明	あり	5	13%	3	10%	5	20%	10	6%	3	20%	2	18%
	なし	5	13%	3	10%	5	20%	10	6%	3	20%	2	18%

\*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表10-1. 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～発症	基礎疾患	予後	血清型	PCV7カバ-	PCV13カバ-	薬剤感受性	地区
1	PCB	10M	男	3	3ヶ月	なし	治癒	19A	×	○	PcG 0.12	沖縄
2	PCB	6Y3M	男	1 (#1)	4年3ヶ月	asplenia, CHD	死亡	9V	○	○	PcG 0.03	沖縄
3	PCB	10M	男	2	3ヶ月	なし	治癒	不明	不明	不明	不明	三重
4	PCB	1Y	男	3	不明	あり	治癒	15C	×	×	PcG 0.12	千葉
5	PCB	1Y	男	2	不明	なし	治癒	不明	不明	不明	不明	千葉
6	PCB	1Y	男	2	不明	なし	治癒	不明	不明	不明	不明	千葉
7	PCB	1Y	男	3	不明	なし	治癒	不明	不明	不明	不明	千葉
8	PCB	8M	女	2	2ヶ月	ASD	治癒	15B	×	×	PSSP	高知
9	PCB	1Y	男	1	不明	なし	治癒	15B	×	×	不明	新潟
10	PCB	10M	女	1	54日	なし	治癒	11E	×	×	PSSP	鹿児島

PCB(pneumococcal bacteremia):肺炎球菌非髄膜炎、PCM(pneumococcal meningitis):肺炎球菌髄膜炎  
#1 PPV23接種

表10-2. 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～発症	基礎疾患	予後	血清型	PCV7カバ-	PCV13カバ-	薬剤感受性	地区
11	PCB	11M	男	3	4ヶ月	なし	治癒	19A	×	○	PcG 0.03	福岡
12	PCB	1Y3M	女	1	不明	なし	治癒	19A	×	○	PcG 0.12	福岡
13	PCB	1Y2M	女	3	不明	あり	治癒	19A	×	○	PcG 0.06	福岡
14	PCB	3Y6M	女	1	7ヶ月	なし	不明	15C	×	×	PcG 0.06	福岡
15	PCB	9M	女	3	不明	なし	治癒	33F	×	×	PcG 0.02	福岡
16	PCB	1Y5M	男	1	不明	なし	治癒	33F	×	×	PcG 0.02	福岡
17	PCB	1Y2M	男	2	3ヶ月	なし	不明	6C	×	×	PcG 0.12	福岡
18	PCB	1Y1M	女	3	3ヶ月	なし	治癒	不明	不明	不明	不明	福岡
19	PCM	1Y6M	女	2	7ヶ月	なし	治癒	6B	○	○	PcG 2	福岡
20	PCM	2Y11M	男	2	3ヶ月	あり(#2)	治癒	23F	○	○	PcG 0.5	福岡
#2 頭蓋底骨欠損症、髄液耳漏												
症例	薬剤感受性(続き)											地区
11	PcG 0.03, CTX 0.5, MEPM 0.008, PAPM 0.008											福岡
12	PcG 0.12, CTX 0.5, MEPM 0.015, PAPM 0.008											福岡
13	PcG 0.06, CTX 0.5, MEPM 0.015, PAPM 0.008											福岡
14	PcG 0.06, CTX 0.25, MEPM 0.015, PAPM 0.008											福岡
15	PcG 0.02, CTX 0.03, MEPM 0.008, PAPM 0.008											福岡
16	PcG 0.02, CTX 0.03, MEPM 0.008, PAPM 0.008											福岡
17	PcG 0.12, CTX 0.25, MEPM 0.12, PAPM 0.015											福岡
18	不明											福岡
19	PcG 2, CTX 2, MEPM 0.5, PAPM 0.06											福岡
20	PcG 0.5, CTX 0.5, MEPM 0.06, PAPM 0.015											福岡

表10-3. 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～発症	基礎疾患	予後	血清型	PCV7カバ-	PCV13カバ-	薬剤感受性	地区
21	PCM	11M	女	3	2ヶ月	なし	治癒	3	×	○	PcG 0.03	三重
22	PCM	1Y	女	2	3ヶ月	LBWI	不明	6C	×	×	不明	北海道
23	PCM	5M	男	1	1ヶ月	なし	治癒	6A	×	○	PRSP	鹿児島
24	PCM	3Y	女	1	不明	asplenia	不明	6C	×	×	不明	新潟
25	HibB	10M	女	1	6ヶ月	なし	治癒	Hib			BLNAS	沖縄
26	HibM	4M	女	2	19日	ELBWI	治癒	Hib			不明	福岡
27	HibM	8M	男	1	不明	なし	治癒	Hib			不明	福岡
28	HibM	9M	男	1	不明	なし	後遺症	Hib			不明	三重
29	HibM	2Y	女	1	4日	なし	不明	Hib			不明	新潟
30	HibM	11M	女	1	6日	なし	治癒	Hib			BLNAR	北海道

PCM(pneumococcal meningitis):肺炎球菌髄膜炎  
HibB(Hib bacteremia):Hib非髄膜炎、HibM(Hib meningitis):Hib髄膜炎