

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 23 年 12 月 1 日時点での福岡県の 5 歳未満の小児人口は 227,873 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 14 例(昨年 22 例)が報告された。インフルエンザ菌(Hib)による例は 9 例(昨年 15 例)、罹患年齢は、3 か月～4 歳(乳児が 5 例)であった。肺炎球菌性は 5 例(昨年 7 例)、罹患年齢は、3 か月～2 歳(乳児 3 例)であった。敗血症・菌血症は 61 例(昨年 77 例)で、肺炎球菌 52 例(昨年 61 例)、インフルエンザ菌 9 例(昨年 16 例)であった。Hib による髄膜炎および菌血症・敗血症は昨年と比較して減少したが、肺炎球菌による髄膜炎および菌血症・敗血症はわずかの減少にとどまった。

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 3.9 (昨年 6.5) 肺炎球菌による髄膜炎 2.2 (昨年 2.6)、GBS による髄膜炎 2.6 (昨年 0.4) であった。

ワクチン接種後の罹患例が、Hib 2 例、肺炎球菌 9 例報告された。Hib の 2 例は、接種回数が 1 回(8 か月・基礎疾患なし)、2 回(4 か月・極低出生体重児)であった。肺炎球菌ワクチン接種後に発症した 9 例中、「分離菌の血清型」は 7 価ワクチンに含まれている血清型は 2 例(23F, 6B)であった。7 価には含まれないが 13 価には含まれている 19A によるものが 3 例、残りの 4 例は 7 価および 13 価には含まれない血清型(15C, 33F, 33F)であった。

Hib および肺炎球菌ワクチンの公費助成

が始まった。県内の多くの市町村で 1-2 月から公費助成が開始された。

両ワクチンの接種率はまだ統一されていないが、県内では 0 歳人口 44,749 人(平成 21 年 10 人口移動調査)を分母とした。Hib ワクチン接種者は 2-7 か月未満での 28,451 人、7-12 か月未満で 7,886 人で 2-12 か月未満の接種率は 81.2%、平均接種回数は 2.2 回と推計した。同じく小児用肺炎球菌ワクチンの接種率は 80.8%、接種回数は平均で 2.5 回であった。

D. 考察

平成 23 年度の福岡県の症例数は、Hib による髄膜炎および菌血症・敗血症は昨年より減少したが、肺炎球菌による髄膜炎および菌血症・敗血症はわずかの減少にとどまった。

ワクチン接種後の症例も報告された。分離菌の血清型を調査していくことが、今後の対策を考えるうえで重要である。

公費助成がなされるようになり、それ以前より接種率は向上したと考えられるが、接種率をどのように算出するか決められていない。

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、Hib 3.9、肺炎球菌は 2.2、GBS は 2.6 と推計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, Suzuki H, Tsutsumi H, Haruta T, Mitsuda T, and Yamazaki T : Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia, Pediatrics International 53 : (ア) 264-276, 2011
2. 岡田賢司:細菌ワクチンと混合ワクチ

- ンの開発と現状 PharmaMedica
メディカルレビュー 29 (4) : 65-67,
2011
3. 岡田賢司:小児用肺炎球菌ワクチンおよび
ヒブワクチンの接種一時見合わせと再
会の経緯 福岡県医報 No1419 :4,
2011.
 4. 岡田賢司:予防接種の注意点と副反応
日本臨床 69(9) :1639-1643, 2011
 5. 岡田賢司:予防接種と法律・ガイドライン
ワクチンのすべて 日本産婦人科医会研
修ノート No.87:13-15 2011
 6. 岡田賢司:子どもの健康と命を守る！予
防接種 子づれ DE CHA・CHA・CHA
Vol146 1&2 : 33-37 2011
 7. 岡田賢司:小児呼吸器感染症診療ガイ
ドライン 2011 小児呼吸器感染症診療
ガイドライン作成委員会 協和企画
2011.
 8. 岡田賢司:ワクチンの効果と落とし穴
P184-189 小児の感染症診療の落とし
穴 南江堂 2011
 9. 岡田賢司:髄膜炎 P98-101 髄膜炎
(細菌性、非細菌性) 小児科診療ガイ
ドライン-最新の診療指針-第2版 総合
医学社 2011
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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同時接種の安全性

研究協力者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

研究要旨

鹿児島県における髄膜炎関連ワクチンの有効性を検討するために、2011 年も小児細菌性髄膜炎の前方視的全数調査を行った。2011 年の患者数は 9 例(Hib 4 例、肺炎球菌 2 例、他 2 例、不明 1 例)であった。ワクチン標的菌である、Hib・肺炎球菌に限ると、2008 年 18 例、2009 年 13 例、2010 年 9 例、2011 年 6 例と減少傾向がみられた。Hib髄膜炎の 5 歳未満人口 10 万人当たりの罹患率は、2006～2009 年の 13.9 に対して、2010～2011 年は 6.6 と有意に減少していた(ポワソン回帰分析 $p=0.034$)。ワクチン前方視的安全性調査における有害事象の頻度は、Hibワクチンで単独接種群 0.55%(31/5,662)、同時接種群 0.81%(45/5,535)、小児用抱合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)で単独接種群 0.88%(11/1,246)、同時接種群 0.94%(17/1,805)であり、両群に統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.11$ 、 $p=0.98$)。両ワクチンは有効性に加えて安全性も高く、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 ワクチンと小児用抱合型肺炎球菌ワクチン(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。鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の前方視的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、特に同時接種による有害事象調査についても検討した。

B. 研究方法

2007～2011 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。ワクチン安全性調査は、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、1)アナフィラキシー、2)脳炎・脳症、3)けいれんなどの神経症状、4)前記症状に伴う後遺症、5)肘を越える局所の異常腫脹、6)全身の発疹やじんましん、7)39℃以上の発熱(接種 2 日以内)、8)その他入院を必要とする病気とし、観察期間は 2 週間とした。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。今回は、単独接種群と同時接種群の有害事象頻度を比較した。

C. 研究結果

図 1 に、2006～2011 年の患者数の推移を示す(2006 年のみ後方視的調査)。2011 年の患者数は 9 例(Hib 4 例、肺炎球菌 2 例、その他 2 例、不明 1 例)であった。ワクチン標的菌である、Hib・肺炎球菌に限ると、2008 年 18 例、2009 年 13 例、2010 年 9 例、2011 年 6 例と減少傾向がみられている。2011 年の症例では、生後 4 か月時に

HibワクチンとPCV7を接種していた1例を除いて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5か月男児が、脳室拡大の合併症をきたした。

図2にHib髄膜炎患者数の年次推移を示すが、5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、2006～2009年が13.9、2010～2011年が6.6と有意に減少していた(ポワソン回帰分析 $p=0.034$) (2010～2011年の鹿児島県5歳未満人口を2009年と同じと仮定)。

表1に髄膜炎関連ワクチンの安全性調査の単独接種群と同時接種群の比較を示す。対象とした有害事象の頻度は、Hibワクチンで単独接種群 0.55% (31/5,662)、同時接種群 0.81% (45/5,535)、PCV7で単独接種群 0.88% (11/1,246)、同時接種群 0.94% (17/1,805)であり、両群には統計学的に有意な関連は認められなかった(それぞれ $p=0.11$ 、 $p=0.98$)。

D. 考察

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た。2011年2～4月には、全県的に全額公費助成となり、さらに接種率が高くなり、鹿児島市の公費補助利用率は、2011年12月時点でHibワクチン、PCV7ともに74%となった。当県ではHibワクチンの比較的高い接種率を背景として、Hib髄膜炎の減少傾向が2010年からみられていたが、2011年も同様の傾向が続いていると考えられる。

安全性調査では、昨年度の研究で、Hibワクチン・PCV7の前方視的安全性調査を行い、後遺症を残す重篤な有害事象は1例もなく安全なワクチンであることを示した。2011年3月、紛れ込みと思われるワクチン同時接種後死亡事例に伴

い、接種一時見合わせが行われたため、同時接種への不安が急速に高まった。今回、単独接種群と同時接種群で再度比較を行い、対象とした有害事象の頻度に両群間で有意な差はないことを示すことができた。今後も重篤な有害事象の把握および安全性の国民への周知が重要であると考ええる。

E. 結論

鹿児島県ではHibワクチンの普及により、2011～2012年にかけてHib髄膜炎が有意に減少している。Hibワクチン、PCV7は有効性に加えて安全性も高く、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：ヒブ・肺炎球菌感染症とワクチンによる予防 保育と保健 17(2):23-25, 2011
- 2) 西 順一郎：Hibワクチン導入後の状況と安全性 小児科診療 74(4): 660-664, 2012

2. 学会発表

- 1) 西 順一郎：ヒブ・肺炎球菌ワクチンの効果と安全性－乳児期早期接種の重要性－ 第115回鹿児島県産婦人科医会 第125回鹿児島産科婦人科学会学術集会 鹿児島市 2011.9.17
- 2) 西 順一郎, 河野嘉文：2011年鹿児島県小児細菌性髄膜炎・菌血症サーベイランス結果 第149回日本小児科学会鹿児島地方会 鹿児島市 2012.2.5

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

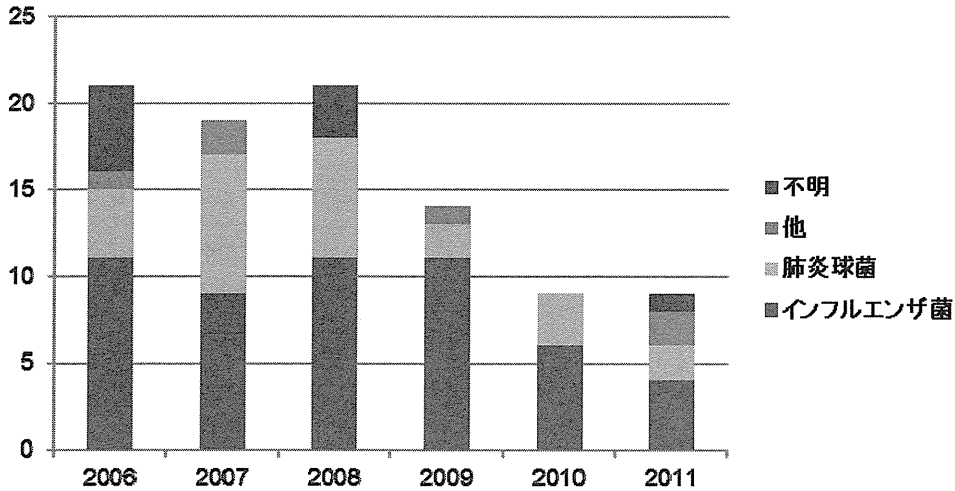


図2 Hib髄膜炎患者数の年次推移

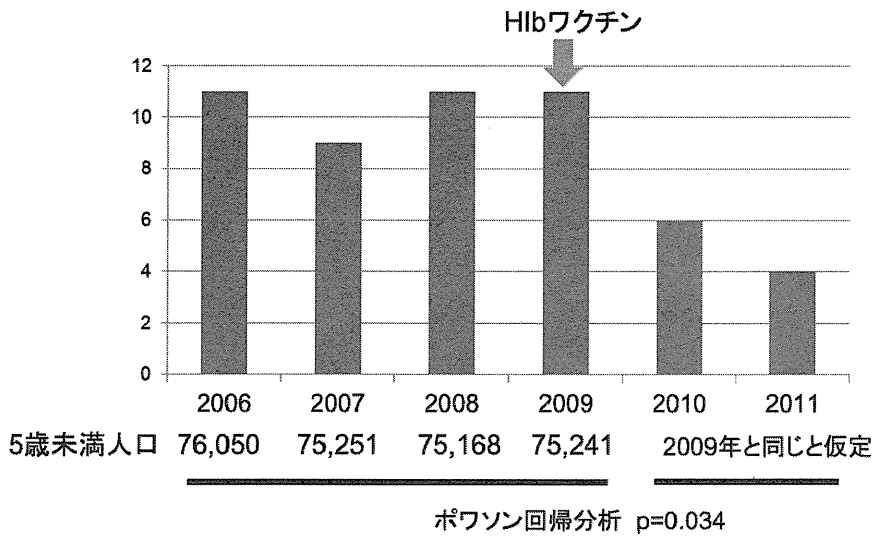


表1 髄膜炎関連ワクチンの安全性調査(単独接種と同時接種の比較)

	単独接種群	同時接種群	
ヒブ (n=11,197)	31 / 5,662 (0.55%)	45 / 5,535 (0.81%)	p=0.11
肺炎球菌 (n=3,051)	11 / 1,246 (0.88%)	17 / 1,805 (0.94%)	p=0.98

調査対象の有害事象: 1)アナフィラキシー、2)脳炎・脳症、3)けいれんなどの神経症状、4)前記症状に伴う後遺症、5)肘を越える局所の異常腫脹、6)全身の発疹やじんましん、7)39℃以上の発熱(接種2日以内)、8)その他入院を必要とする病気

平成 23 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、安全性ならびにその投与方法に関する基礎的臨床的研究」

沖縄県における小児の細菌性髄膜炎およ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

2011 年 1 月から 12 月の間、沖縄県内の 15 歳未満の細菌性髄膜炎および全身性感染症の前方視的全数把握調査を行った。5 歳未満人口 10 万人あたりの細菌性髄膜炎の罹患率は、インフルエンザ菌 3.7、肺炎球菌 4.9 であり、非髄膜炎の罹患率はインフルエンザ菌 17.3、肺炎球菌 81.5 であった。2011 年は公費助成制度に伴う予防接種の普及の効果により、一部の県で罹患率が低下傾向にあると報告されているが、2008 年～2010 年と比較し、沖縄県では罹患率の低下傾向は認められなかった。

A 研究目的

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) 導入前後の、沖縄県における小児の細菌性髄膜炎およ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。あわせて両ワクチンの有用性を検討する。

離菌の血清型・感受性を検討すること、および、肺炎球菌ワクチン接種後の breakthrough (ワクチン不全) 症例について、大阪大学微生物病研究所に依頼して抗体価を測定することである。

本研究は国立病院機構三重病院倫理委員会および大阪大学微生物病研究所倫理委員会の承認を得て行われた。

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、対象細菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶連菌 (GBS) 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、2008 年以来、前方視的全数把握調査を継続的に行っている。対象年齢は生後 0 日から 15 歳未満とした。研究内容は各病院より症例の調査票の提出を受けて発症数を集計すること、国立感染症研究所細菌第一部および第二部に依頼して分

C 研究結果

表 1 に 2011 年の 15 歳未満の患者数と転帰を示す。インフルエンザ菌の髄膜炎は 3 例、非髄膜炎は 15 例であった。非髄膜炎中に喉頭蓋炎 1 例が含まれる。インフルエンザ菌感染症は、いずれも治癒した。肺炎球菌髄膜炎は計 4 例であり、2 例は死亡、2 例が治癒した。死亡の 2 例はいずれも 1 歳台であり、PCV7 の未接種例が 1 例で、1 例は接種歴を確認できなかった。肺炎球菌の非髄膜炎は計 69 例

で、1例が急速な経過で死亡し（後述する症例2）、2例に視力障害を残し、66例は治癒した。GBS 髄膜炎は計3例で、1例に水頭症と発達遅滞の後遺症を残し、2例は治癒した。GBS の非髄膜炎は1例で、治癒した。

表2に2008年から2011年までの4年間の5歳未満の侵襲性細菌感染症の患者数を示す。庵原・神谷班の集計では、Hib ワクチンとPCV7の公費助成が普及した結果、2011年には患者数の減少が認められる県が存在し、全体的に見ても減少傾向にあると報告されている。沖縄県の患者数は、2011年の時点で減少傾向が見られていない。インフルエンザ菌の髄膜炎は3例、非髄膜炎14例、肺炎球菌の髄膜炎は4例、非髄膜炎66例であった。

表3に同じく4年間の、5歳未満の人口10万人あたりの侵襲性細菌感染症の罹患率を示す。沖縄県において髄膜炎の罹患率はインフルエンザ菌と肺炎球菌いずれも同程度であり、低下傾向は見られていない。非髄膜炎の罹患率もインフルエンザ菌、肺炎球菌ともに低下傾向を認めていない。また、非髄膜炎の罹患率は4年連続して、他府県の罹患率の約3～4倍の高い値であるが、沖縄県では血液培養実施率が高く、その結果、菌血症症例の捕捉率が高くなったものと判断している。

図1に肺炎球菌の血清型を示す。国立感染症研究所で検査が行われた49株の血清型別である。7価ワクチン血清型では6Bと14型が各12株と多く、23F 6株、9V 4株、19F 2株、18C 1株と続いている。13価ワクチンに含まれる

19Aが6株、6Aが3株であった。その他、非ワクチン血清型の6C、15A、10Aが各1株分離されている。

表4に分離された肺炎球菌におけるワクチン血清型のカバー率を年度毎に示す。2011年の7価ワクチンのカバー率は75.5%であり、2009年、2010年とほぼ同レベルである。13価ワクチンのカバー率は年々上昇しており、2011年は93.8%であった。一方、PCV7接種後のreplacement typeとされる19A型が年々増加しており、注目される。

本年度、breakthrough症例を2例経験した。症例1は基礎疾患のない男児で、生後4、5、6ヶ月にPCV7を接種している。生後10ヶ月に肺炎球菌菌血症に罹患し、血清型19AでPCGのMICが0.12 $\mu\text{g/ml}$ の肺炎球菌が分離された。PCV7接種後の非ワクチン血清型によるbreakthrough症例であった。回復後、19A型に対するOPA（オプソニン抗体）の上昇が確認された。一方、4型と9V型に対するOPAは認められなかった。症例2は、先天性心疾患（単心室）と無脾症の基礎疾患を有しており、2歳直後に23価多糖体ワクチンを接種されている。6歳3ヶ月の時に発症し、17時間の急速な経過で死亡している。血液より肺炎球菌血清型9Vが分離された。9Vに対するIgG抗体濃度は0.571 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。抗菌薬使用後のため、OPAは測定できなかった。23価ワクチン接種後のbreakthrough症例である。

インフルエンザ菌は10株について血清型別を行い、全てb型であり、非b型や非莢膜型は分離されていない。

GBS はⅢ型が 2 株、Ⅳ型が 1 株検出された。

D 考察

Hib と肺炎球菌による 5 歳未満の小児の侵襲性感染症の沖縄県の患者数、罹患率は、ともに 2011 年は低下傾向が見られないことが明らかになった。その原因について検討を行った。沖縄県の公費助成の導入時期はやや遅く、実施体制が全県的に整備され、接種数が増加に転じたのは 2011 年の 6 月である。その後の接種は比較的順調に推移している。県福祉保健部によると、沖縄県の 2011 年 4 月から 2012 年 1 月までの接種者率（被接種者数 ÷ 接種対象者数）は Hib ワクチン 52.6%、PCV7 53.6%と報告されている。公費助成の導入が遅れたこと、接種者率が不十分なことの二点が沖縄県の患者数・罹患率に低下傾向が見られなかった原因と考えられる。

感染研細菌第一部は、公費助成が開始された 2011 年 4 月以降に分離された肺炎球菌の 7 価ワクチンカバー率は 58.4%であり、それ以前の 76~78%のカバー率より低下していると報告している。これは PCV7 の効果と考えられる。一方、2011 年 4 月以降、19A の分離率が 18.8%に上昇したと報告しており、このことは replacement が既に始まっていることを示唆していると考えられる。沖縄県の 7 価ワクチンカバー率が低下していない原因は、患者数・罹患率の場合と同様に、公費助成によるワクチンの効果・影響がまだ表れていないことによると考えられる。両ワクチンの接種が 2011 年の後半

に集中していること、また、接種率が今後改善していけば、2012 年以降、患者数・罹患率ともに低下傾向に転ずるものと期待している。

一方、年長児のハイリスク患者に対して、PCV7 接種後に 23 価ワクチンを接種するなど、PCV7 が使用可能な現時点での肺炎球菌ワクチンの接種戦略を構築していく必要性を breakthrough 症例の経験から感じた。

E 結論

2011 年は沖縄県においてはインフルエンザ菌と肺炎球菌による小児の侵襲性感染症の患者数・罹患率の低下傾向を認めなかった。今後、予防接種の普及に努め、患者数・罹患率の低下を達成できるよう関係者と協力していく所存である。また、本調査研究を継続していく必要性は極めて高いと考える。

G 研究発表

1 論文発表

- ① 安慶田英樹：新しく導入されたワクチンを巡る話題 沖縄の小児保健 38 56-57 2011
- ② 安慶田英樹：7 価結合型肺炎球菌ワクチンの話題 沖縄県小児科医学会報 28 45-47 2011

2 学会発表 なし

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

表1 侵襲性細菌感染症 患者数と転帰
2011年 15歳未満 沖縄県

	治療	後遺症	死亡	総計
インフルエンザ菌 髄膜炎	3			3
インフルエンザ菌 非髄膜炎	15			15
肺炎球菌 髄膜炎	2		2	4
肺炎球菌 非髄膜炎	66	2	1	69
GBS 髄膜炎	2	1		3
GBS 非髄膜炎	1			1

表2 侵襲性細菌感染症の年間患者数
5歳未満 沖縄県

	2008年	2009年	2010年	2011年
インフルエンザ菌 髄膜炎	4	4	7	3
インフルエンザ菌 非髄膜炎	10	16	11	14
肺炎球菌 髄膜炎	4	6	4	4
肺炎球菌 非髄膜炎	77	62	74	66
GBS 髄膜炎	1	2	2	3
GBS 非髄膜炎	0	3	3	1

表3 侵襲性細菌感染症罹患率 沖縄県
(5歳未満人口10万人あたり)
2008年81000人 2009年82000人 2010年81000人

	2008年 ()は全国	2009年 ()は全国	2010年 ()は全国	2011年 ()は全国
インフルエンザ菌 髄膜炎	4.9 (8.3)	4.9 (7.1)	8.6 (7.8)	3.7 (3.3)
インフルエンザ菌 非髄膜炎	12.3 (3.8)	19.5 (5.2)	13.6 (6.3)	17.3 (3.0)
肺炎球菌 髄膜炎	4.9 (3.3)	7.3 (2.8)	4.9 (2.3)	4.9 (2.1)
肺炎球菌 非髄膜炎	95.0 (21.4)	75.6 (21.3)	91.3 (23.8)	81.5 (18.1)
GBS 髄膜炎	1.2 (1.2)	2.4 (1.3)	2.5 (1.3)	3.7 (1.3)
GBS 非髄膜炎	0 (1.1)	3.6 (1.4)	3.7 (1.0)	1.2 (1.1)

図1 侵襲性感染症由来の肺炎球菌血清型
2011年 49株 沖縄県

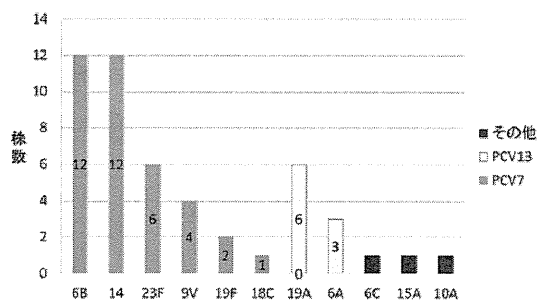


表4 結合型肺炎球菌ワクチンのカバー率
沖縄県

	2008年	2009年	2010年	2011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%	37株/49株 75.5%
13価ワクチン カバー率	53株/65株 81.5%	33株/36株 91.6%	61株/66株 92.4%	46株/49株 93.8%
19A型 比率	5株/65株 7.7%	3株/36株 8.3%	7株/66株 10.6%	6株/49株 12.2%

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 分担研究報告書

小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の疫学的解析

研究分担者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨

2007年7月から2012年2月現在まで、9県で発症した小児侵襲性感染症583例(うち髄膜炎83症例)に由来する肺炎球菌の解析を行った。肺炎球菌感染症の発症時期を、肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン(PCV7)導入前(2007年7月-2010年1月)、PCV7任意接種開始後(2010年2月-2011年3月)、9県のPCV7公費助成開始後(2011年4月以後)の三期間に分けて、分離された肺炎球菌の血清型と薬剤感受性の解析結果をまとめた。三期間に分離された肺炎球菌のPCV7のカバー率は時間順に76.4%、78.2%、58.1%であった。血清型6B、19F、23F肺炎球菌株からは高頻度にペニシリンG(PCG)の低感受性-耐性株が分離された。しかし、分離時期によるPCG感受性の変化は明らかではなかった。PCV7に含まれていない血清型のうち分離率が高かったものは19A(9.6% [56症例])であった。三期間を通じ、19A型肺炎球菌による侵襲性感染症例数には大きな増加はなく、薬剤低感受(耐)性ST320型19A型肺炎球菌が複数分離された。三期間での19A型肺炎球菌の分離率は6.2%、9.5%、18.1%であった。2011年4月以後の19A型の分離率の上昇は、この期間において、PCV7に含まれている血清型の肺炎球菌感染症例の減少による相対的なものと考えられた。

研究協力者

和田昭仁 日光市民病院
常 彬 国立感染症研究所 細菌第一部

る感染症の発症率の減少が期待されている。一方、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)の懸念がもたれている。本分担研究は、1道9県で行われた5歳未満小児侵襲性感染症の人口あたり発症率調査の一部として行われ、分離された肺炎球菌の解析を行い、PCV7導入前後の疫学データを比較し、ペニシリン等の β -ラクタム薬への感受性の状況の変化を考慮しつつ、ワクチンの効果を評価できる基礎疫学データを提供する

A. 研究目的

肺炎球菌による侵襲性感染は、ワクチン接種により予防可能な疾患となっている。本邦においても、2010年2月から7価小児用肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)が導入され、2011年度からPCV7は公費助成の対象となり、今後の接種率の増加と肺炎球菌によ

ことを目的とした。

B. 研究対象と方法

2007年7月から2012年2月現在まで、9県から送付された小児侵襲性感染症583例（うち髄膜炎83症例）由来の肺炎球菌を対象とし、血清型別、薬剤感受性試験およびマルチローカスシーケンスタイピング（MLST）解析を行った。血清型は、Statens Serum Institute 製血清および、自家調製血清を用い、莢膜膨潤法により決定した。微量液体希釈法による薬剤感受性試験を行った。MLST解析では、分離株の7つのアレル（*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*）の配列を決定し、<http://spneumoniae.mlst.net>にて検索を行い、MLST 遺伝子型を決定した。本報告書のすべての集計は症例数をもとに行った。

C. 研究結果

1：小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の血清型分布および薬剤感受性

2007年7月から2012年2月現在まで、9県の小児侵襲性感染症583例由来肺炎球菌の血清型分布およびワクチンカバー率を図1に示す。三期間に分離された肺炎球菌のPCV7のカバー率は76.4%、78.2%、58.1%であった。わずかながら、2011年4月以後のカバー率には減少が見られた。その一方、19A型肺炎球菌の分離率は三期間においてそれぞれ6.2%、9.5%、18.1%であった。

三期間において、9県の肺炎球菌による小児侵襲性感染症の症例数を図2に示す。2011年4月以後、PCV7に含まれている6B、14、19F型肺炎球菌による感染症の減少が見られた。19A型肺炎球菌による症例数は三期間において明らかな変化が見られなかったため、分離率の上昇はPCV7に含まれているタイプの肺炎球菌による感染症例の減少が主

な原因であることを示唆した。

PCV7を接種したにもかかわらず、肺炎球菌による侵襲性感染が起った症例は、2010年2月-2011年3月および2011年4月以後の期間に7例と17例であった。そのうちそれぞれの4症例はPCV7に含まれる血清型肺炎球菌による感染であった。2010年2月-2011年3月の4症例中3例は6B型、1例は23F型肺炎球菌が分離された。2011年4月以後の4症例中2例は6B型、2例は23F型肺炎球菌によるものであった。

侵襲性感染583症例由来肺炎球菌のペニシリンGに対する薬剤感受性は、2007年までのCLSIの基準による集計で、PSSP: 39.3%; PISP: 47.0%; PRSP: 13.7%であり、PISPとPRSPの81.9% (290/354)は、PCV7に含まれる血清型の分離菌により占められていた。三期間に分けると、それぞれ63.6%、60.9%、53.3%のPISPとPRSPがPCV7に含まれる血清型の分離菌であった（図3）。血清型6B、19F、23F肺炎球菌は感受性が低く、各々が属する血清群の分離菌の中で、PISPとPRSPが占める割合は85.3% (6B)、100% (19F)、95.6% (23F)であった。血清型14の分離株の中は38.0%がPISPとPRSPであった。血清型4、9V、18Cでは、PISPとPRSPは見られなかった。三期間における肺炎球菌のペニシリンGに対する感受性の明らかな変化は見られなかった（図3）。

583株肺炎球菌の中で、116株 (19.9%)はセフトキシムのMICが1 µg/mL以上を示した。メロペネム非感受性 (MIC 0.5 µg/mL以上)の菌は23株 (4.0%)が分離された。パニペネムのMICは0.5 µg/mL以上の肺炎球菌の分離は見られなかった。

2：血清型19A肺炎球菌の薬剤感受性およびMLST解析

2007年7月から2012年2月現在まで、

9 県の 19A 型肺炎球菌による小児侵襲性感染症は 56 例 (9.6%) で、PCV7 に含まれていない血清型の中で一番高かった。56 株の 19A 型肺炎球菌は MLST 解析により 5 つの sequence type (ST) 型に分けられた (表 1)。ST320 が 10 株、ST3111 が 38 株、ST2331 が 6 株、ST7500 と ST667 が 1 株ずつであった。各 ST 型 19A 肺炎球菌のペニシリン G、セフォタキシム、メロペネムおよびパニペネムの MIC を図 4 に示す。ST320 型分離菌の MIC は他の遺伝子型に比べ高かった。すべての ST320 型分離菌のペニシリン G の MIC は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、10 株中 9 株はセフォタキシムの MIC は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、メロペネムの MIC は 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した。パニペネムの MIC は 0.06–0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。ST3111 型の分離菌が 19A 肺炎球菌の中で、最も多かった。ST3111 型肺炎球菌はペニシリン G、セフォタキシム、メロペネムおよびパニペネムに対する感受性はさまざまであった。

D. 考 察

本研究は、PCV7 導入前から同一地域における小児侵襲性感染症の疫学調査が始まったため、ワクチンの効果をリアルタイム、かつ正確で反映することができた。公費助成が始まった 2011 年 4 月以後、PCV7 に含まれる血清型の分離菌の減少が見られた。米国では PCV7 導入後 Replacement として観察されている 19A 血清型肺炎球菌による侵襲性感染症例数の増加が 9 県において認められなかったが、分離率の増加が見られた。特に、2011 年 4 月以後の 19A 型肺炎球菌の分離率は 6B 型と同率で、一番高かった。日本におい

ても、接種率の増加に伴い、肺炎球菌による小児侵襲性感染症の今後の発症率の減少が期待されている。一方、米国のように PCV7 導入により 19A 型やその他の PCV7 に含まれない血清型の肺炎球菌による侵襲性感染罹患率の上昇が懸念される。今後、PCV7 の予防効果とともに、19A など血清型肺炎球菌による罹患率、薬剤感受性、シーケンスタイプの変化を継続して調べる必要がある。

E. 結 論

2011 年 4 月以後に分離された肺炎球菌の PCV7 のカバー率の低下が見られた。この低下は PCV7 ワクチンの間接効果であると考えられた。日本において PCV7 による小児侵襲性感染に対する予防効果を高めるまたは成人への集団免疫効果を果たせるために、更なる高い接種率が必要である。

F. 健康危機情報

特記すべきもの無し。

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

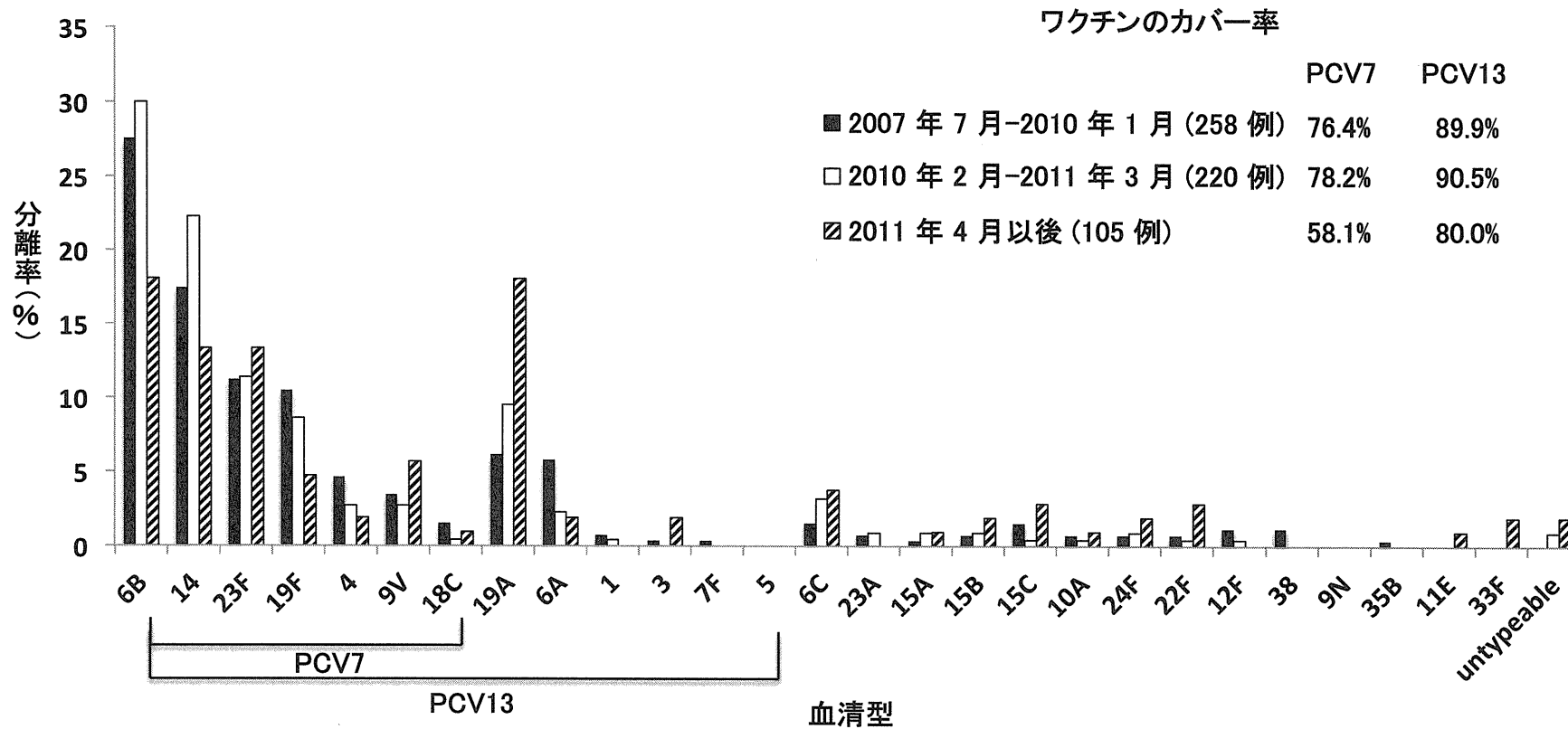
3. その他

なし

表 1: 9 県から分離された 19A 型肺炎球菌に見られる遺伝子型

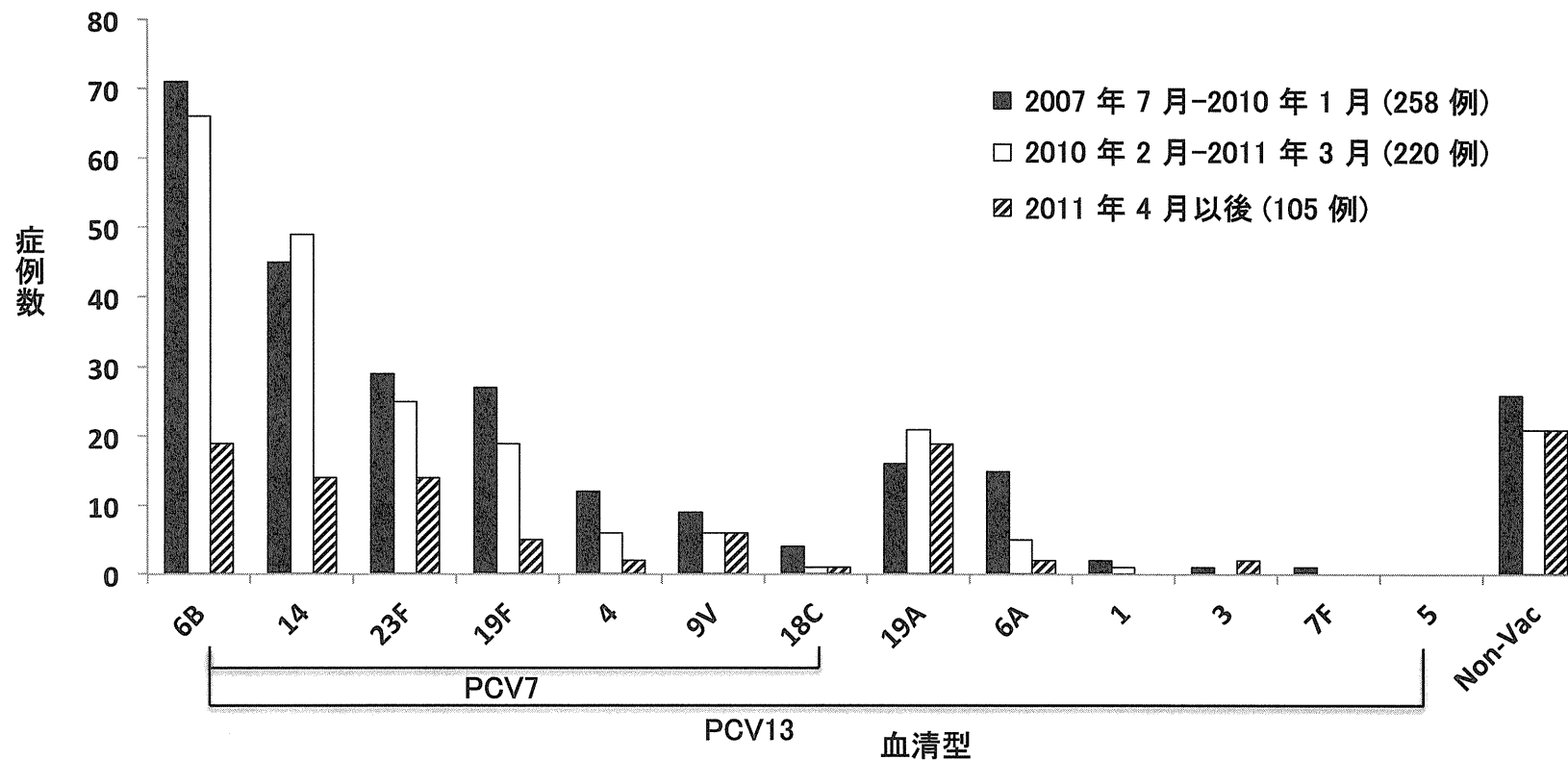
ST	<i>aroE</i>	<i>gdh</i>	<i>gki</i>	<i>recP</i>	<i>spi</i>	<i>xpt</i>	<i>ddl</i>
320	4	16	19	15	6	20	1
3111	61	60	67	16	10	104	14
2331	10	16	150	1	17	1	29
7500	10	16	150	201	17	1	29
667	8	13	14	4	14	4	14

図1: 9 県の小児侵襲性感染から分離された肺炎球菌の血清型分布およびワクチンのカバー率



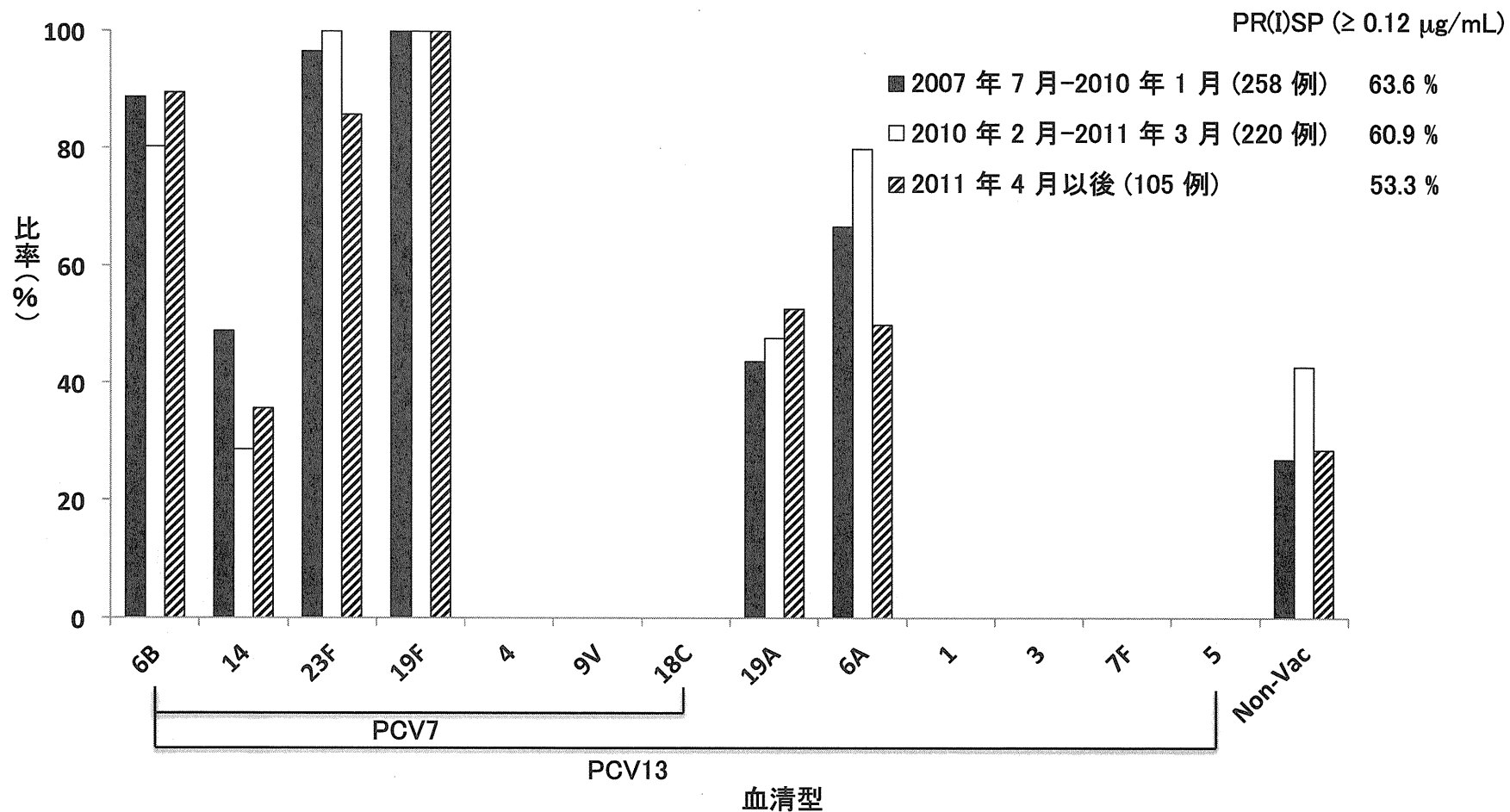
分離率(%)	6B	14	23F	19F	4	9V	18C	19A	6A	1	3	7F	5	6C	23A	15A	15B	15C	10A	24F	22F	12F	38	9N	35B	11E	33F	Untypeable
2007年7月-2010年1月	27.5	17.4	11.2	10.5	4.7	3.5	1.6	6.2	5.8	0.8	0.4	0.4	0	1.6	0.8	0.4	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	1.2	1.2	0	0.4	0	0	0
2010年2月-2011年3月	30.0	22.3	11.6	8.6	2.7	2.7	0.5	9.5	2.3	0.5	0	0	0	3.2	0.9	0.9	0.9	0.5	0.5	0.9	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0.9
2011年4月以後	18.1	13.3	13.3	4.8	1.9	5.7	1.0	18.1	1.9	0	1.9	0	0	3.8	0	1.0	1.9	2.9	1.0	1.9	2.9	0	0	0	0	1.0	1.9	1.9

図2: 9 県の各血清型肺炎球菌を原因とする小児侵襲性感染症例数



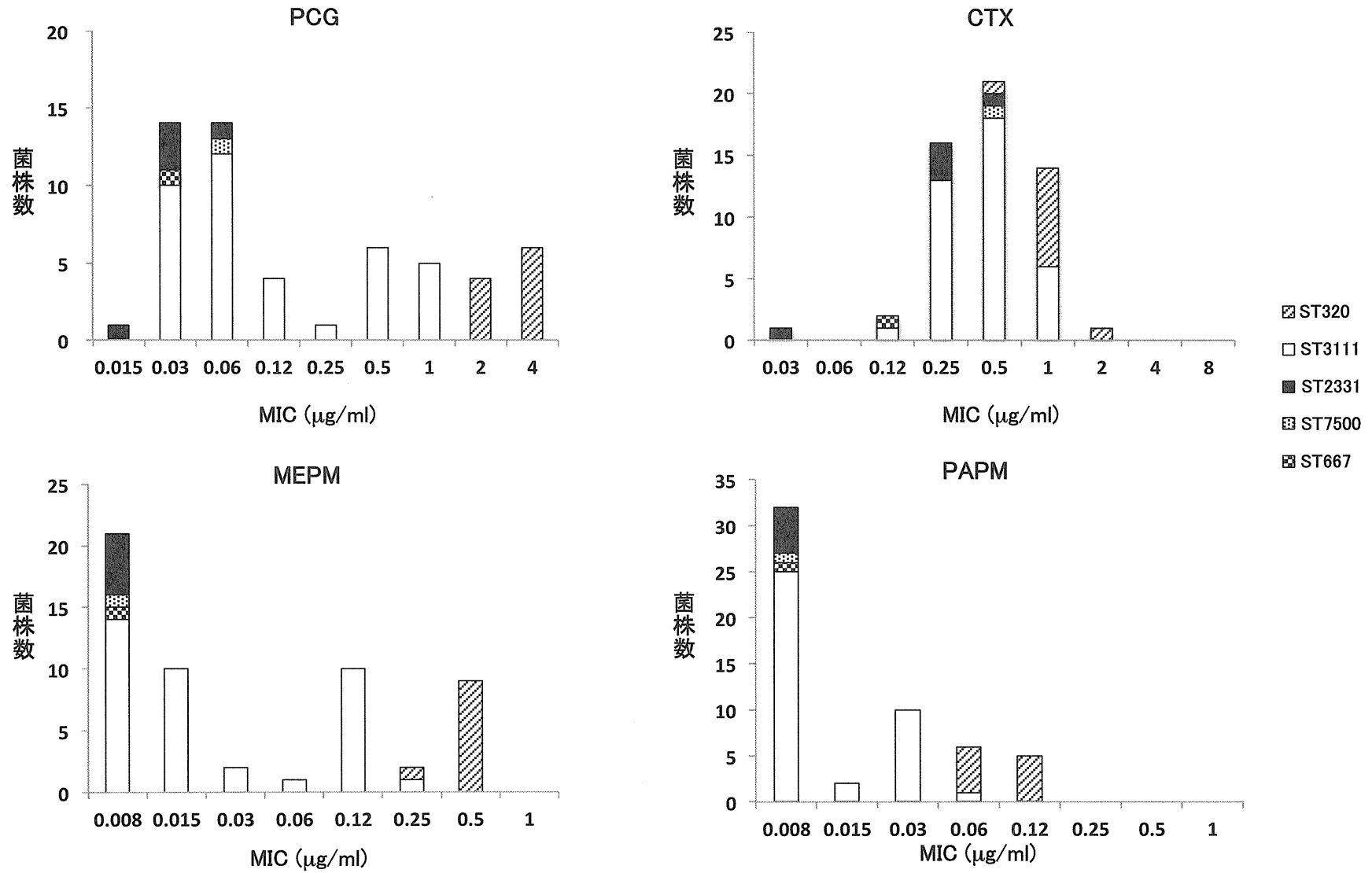
症例数	6B	14	23F	19F	4	9V	18C	19A	6A	1	3	7F	5	Non-Vac
2007年7月-2010年1月	71	45	29	27	12	9	4	16	15	2	1	1	0	26
2010年2月-2011年3月	66	49	25	19	6	6	1	21	5	1	0	0	0	21
2011年4月以後	19	14	14	5	2	6	1	19	2	0	2	0	0	21
合計	156	108	68	51	20	21	6	56	22	3	3	1	0	67

図3: 9県の小児侵襲性感染から分離された PCG 非感受性肺炎球菌の比率



非感受性率 (%)	6B	14	23F	19F	4	9V	18C	19A	6A	1	3	7F	5	Non-Vac
2007年7月-2010年1月	88.7	48.9	96.6	100	0	0	0	43.8	66.7	0	0	0	0	26.9
2010年2月-2011年3月	80.3	28.6	100.0	100	0	0	0	47.6	80.0	0	0	0	0	42.9
2011年4月以後	89.5	35.7	85.7	100	0	0	0	52.6	50.0	0	0	0	0	28.6

図4: 9 県で分離された 19A 型肺炎球菌の遺伝子型による薬剤感受性の分布



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 分担研究報告書

髄膜炎等の侵襲性細菌感染症患者由来の*Haemophilus influenzae*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

研究分担者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨

侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症の予防対策として *H. influenzae* 莢膜型 b 型株 (Hib) に対するワクチンが導入された。当該疾患における非 b 型株の台頭等の *H. influenzae* 生態への影響を調べるため、臨床分離株について莢膜型別解析を実施した。分離株受領期間をワクチン未導入期 (期間 1)、ワクチン任意接種開始後 (期間 2)、ならびに、ワクチン任意接種開始後で補助金開始後 (期間 3) の三期間に分けて解析結果を比較したところ、無莢膜型株分離割合が (4.2%–1.9%–9.3%) と期間 3 で若干増加傾向にあった。無莢膜型株が分離された疾患の診断名は菌血症のみが 7/12 例と多く、細菌性髄膜炎 1 例、肺炎 4 例であった。Hib ワクチンの影響であるかの評価は現時点ではできない。一方で、Hib ワクチン接種歴を持つ症例が期間 2 の 1 例から期間 3 の 5 例と増加した。分離株の莢膜型は、ワクチン 1 回接種の 5 症例中 4 例 (髄膜炎 3 例と肺炎 1 例) からの分離株は b 型、ワクチン 3 回接種 1 症例と 1 回接種の 1 症例 (ともに肺炎) からの分離株は無莢膜型と判定された。薬剤感受性試験の結果は、三期間で大きな差は無かった。臨床所見で細菌性髄膜炎が疑われたが細菌培養陰性であった症例由来の髄液について細菌遺伝子解析を実施し、今年度は、1/6 症例で遺伝子が検出された。

研究協力者

佐々木裕子、木村幸司、甲斐久美子、吉村由美子、瀧 世志江、増田まり子、見理 剛、加藤はる、近田俊文 (国立感染症研究所、細菌第二部)

A. 研究目的

侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症は、髄膜炎、関節炎、蜂巣炎、筋炎、肺炎などを症状とし、髄膜炎については、感染症法に定める 5 類感染症定点把握疾患の細菌性髄膜炎 (髄膜炎菌性髄膜炎は除く) に含まれる。侵襲性細菌感染症とは健常では無菌的な身体の部位に細菌が存在する状態によって惹起されるが、*H. influenzae* は、宿主免疫の

白血球貪食作用によって排除されることを回避するため抵抗因子としての莢膜多糖で菌表面が覆われている。一方、*H. influenzae* の莢膜多糖は抗原物質で、*H. influenzae* には、a, b, c, d, e, f 型の 6 種類の抗原性の異なる莢膜型の株が存在する。疫学解析において *H. influenzae* 莢膜型 b 型 (以下、Hib) が、侵襲性感染症の起因菌として圧倒的に高率であったことから、Hib に対するワクチンが開発され、2008 年 12 月より我が国においても任意接種が開始された。ワクチン導入を先駆けた諸外国において、ワクチン導入前には稀であった非 b 型莢膜型菌や無莢膜型菌による侵襲性 *H. influenzae* 感染症の発症例が

報告されている。本研究では、当該疾患における *H. influenzae* の生態への Hib ワクチン導入の影響を理解し、予防対策における基礎的理解を深めるため、侵襲性 *H. influenzae* 感染症患者からの臨床分離株を用いて莢膜型別やワクチン接種歴との関連等を中心に解析を行った。一方で、細菌性髄膜炎の起病因菌情報の充実をはかるため、臨床所見で細菌性髄膜炎が疑われたが細菌培養陰性であった症例由来の髄液における細菌遺伝子解析についての検討も行った。

B. 研究方法

供試菌株：侵襲性 *H. influenzae* 感染症患者の髄液、血液、関節液等から分離された *H. influenzae* を対象菌株とした。今年度は、菌の受入れ時期により三期間を設定し、期間間での比較を行った。三期間の設定と供試株数は、以下のとおり：期間 1) Hib ワクチン未導入期（2007 年 6 月～2008 年 11 月）、72 症例 76 株（うち 72 株を集計）、期間 2) Hib ワクチン任意接種開始後（2008 年 12 月～2010 年 12 月）、159 症例 198 株（うち 159 株を集計）、期間 3) Hib ワクチン任意接種開始後で補助金開始後（2011 年 1 月～2012 年 2 月）、64 症例 81 株（全株を集計）。

莢膜型別解析：*H. influenzae* 莢膜型別抗血清（インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」：デンカ生研）を用いた菌体凝集法により解析した。

遺伝子解析による莢膜型別：抗血清による菌体凝集法が不明瞭な分離株については、莢膜型遺伝子の有無について、polymerase Chain Reaction (PCR) 法を用いて解析した。PCR 法は、Falla TJ *et al.* J. Clin. Microbiol. 32: p2382-2386 (1994) を一部改良して実施した。

β -ラクタマーゼ活性試験：ID テスト・HN-20 ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）また

は、セフィナーゼディスク（ベクトン・ディッキンソン）を用いて、分離株の β -ラクタマーゼ産生性を調べた。

薬剤感受性試験：E-test (AB BIODISK) を用い、試験用培地には Haemophilus Test Medium (HTM, ベクトン・ディッキンソン) を用いた。薬剤としてアンピシリン (ABPC)、スルバクタム/アンピシリン (ABPC/SBT)、ピペラシリン (PIPC)、メロペネム (MEPM)、セフォタキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX) を用いた。

髄液検体：臨床症状、髄液所見等から細菌性髄膜炎が疑われたが、細菌培養陰性の髄液 6 検体につき、細菌遺伝子解析による起病因菌推定を実施した。

髄液からの細菌遺伝子検出方法：髄液検体を QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) を使用して、DNA を精製した。抽出 DNA を鋳型とし 16S-23S rRNA 遺伝子間領域を nested PCR 法 (LMC Hall *et al.* Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995, 14, p.1090-1094) により増幅し、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* の 4 細菌種の遺伝子検出を行った。また、今年度は、高感度で検査時間の短縮が可能な Real-time PCR 法による髄膜炎起病因菌種について遺伝子検出系の検討を開始した。

（倫理面への配慮）髄液における髄膜炎起病因菌推定については、「国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得て実施した。しかし、本研究のために新たに髄液採取することはなく、インフォームドコンセントを得た上で、臨床診断目的で採取・使用終了後、通常では廃棄される髄液検体の一部を用いた。診療情報は匿名化され、対照表は協力医療機関側において厳重に管理された。

C. 研究結果

1. 分離株の莢膜型別解析結果：莢膜型別 b 型菌の症例数に対する割合と症例数は、期間 1 で 95.8%(69/72)、期間 2 で 98.1%(156/159)、期間 3 で 90.6%(58/64)であった(表 1)。非 b 型菌については、期間 1 で 4.2%(3/72)、期間 2 で 1.9%(3/159)、期間 3 で 9.3%(6/64)であった(表 1)。非 b 型菌は、全て無莢膜型 (Non-typable) と判定された。生化学的性状においては、*H. influenzae* と判定された。無莢膜型株の分離割合が、期間 3 で増加傾向を示した。無莢膜型が分離された 12 症例の診断名は髄膜炎 1 例、肺炎 4 例、菌血症のみ 7 例であった(表 2)。期間 2 と 3 において細菌培養に供せられた血液検体数の割合ならびに菌血症のみの症例数の割合に大きな差は無く(データ示さず)、無莢膜型菌の増加傾向に、解析母数の差は影響していないものと考えられた。

2. Hib ワクチン接種歴を持つ症例由来分離株の解析結果：報告された 6 症例(図 1)の詳細を表 3 に示す。期間 2 に 1 症例、期間 3 に 5 症例で、入院年月も各期間内であった(入院年月不明の 1 例を除く)。分離株の莢膜型は、ワクチン接種回数 1 回の 5 症例中 4 例(髄膜炎 3 例と肺炎 1 例)からの分離株は b 型、ワクチン 3 回接種 1 症例と 1 回接種の 1 症例(ともに肺炎)からの分離株は無莢膜型と判定された。薬剤感受性に関しては、ワクチン 1 回接種後の髄膜炎症例由来株 1 株が、 β -ラクタマーゼ産生株であり、アンピシリン、アンピシリン/スルバクタム、ピペラシリンで高い E-test 値を示したが、メロペネム、セフォタキシム、セフトリアキソンの値は低かった。

3. 分離株の薬剤感受性試験結果： β -ラクタマーゼ産生株の割合と菌株数は、期間 1 で 18.1%(13/72)、期間 2 で 10.1%(16/159)、期

間 3 で 13.6%(11/81)であり、三期間で大きな差は認めなかった(表 4)。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法の基準を参考に感受性と判断した株の割合を表 5 に示す。供試した薬剤における感受性株の割合は、三期間で大きな差は無かった。Ampicillin ならびに Ampicillin/Sulbactam に対する耐性株中の β -lactamase 非産生株の割合を表 6 に示した。

4. 細菌培養陰性髄液における細菌遺伝子解析結果：これまでに解析された髄液は 33 検体で、今年度は、6 検体について解析を実施した。うち 1 例において細菌遺伝子が検出され、検出結果は、*Streptococcus agalactiae* 遺伝子であった。

D. 考察

分離菌における非 b 型株としては、現在までに他の有莢膜型の a, c, d, e, f 型株は検出されていない。無莢膜型 1 株が髄膜炎症例の髄液から検出されたのは、本研究班で解析を実施した中では初めての例と考えられる。感受性宿主集団に抗 b 莢膜型抗体が高率に存在するようになった際の *H. influenzae* の生態を今後も監視して行く必要がある。国外では、莢膜型 a 型株や f 型株による複数症例報告がある。今後、国内で、どの非 b 莢膜型株が侵襲性 *H. influenzae* 感染症の起因菌として出現してくるかどうかは、成人の常在菌叢も含めた野外分布状況にも影響されると考えられる。一方で、病原性因子の一つである莢膜を欠く無莢膜型株についても、肺炎や菌血症例からの分離報告は多く、肺炎症例の血液からの分離率は、b 型株よりも無莢膜型株の方が高い国も報告されている(砂川慶介ら、感染症学雑誌 85: 227-237, 2011)。また、髄膜炎からの分離報告もこれまでにある。侵襲性 *H. influenzae* 感染症における無莢膜型菌の病態への関与については、病態毎の分離率