

201225021A

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

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

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	16
（福島県）細矢 光亮	21
（新潟県）齋藤 昭彦、大石 智洋	22
（千葉県）石和田稔彦	24
（三重県）浅田 和豊、菅 秀、庵原 俊昭	26
（岡山県）小田 慈	31
（高知県）脇口 宏、佐藤 哲也、前田 明彦	34
（福岡県）岡田 賢司	38
（鹿児島県）西順 一郎	41
（沖縄県）安慶田英樹	44

2. ワクチン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）

柴山 恵吾

(1) 2012年小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の解析 柴山 恵吾	49
(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症例由来培養陰性髄液の細菌遺伝子解析 柴山 恵吾	56

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	64
--------------------------------------	----

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) ワクチンの意義に関する研究 ～三重県津市におけるロタウイルス感染症による外来患者の疫学調査 中野 貴司	67
---	----

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	73
--	----

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

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、明田 幸宏、田村 和世…………… 77
- (2) 日本人 HIV 感染者への 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び免疫原性の検討
大石 和徳、菅沼 明彦…………… 82

7. HPV ワクチンの有効性・安全性の研究

小西 宏

- (1) 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
小西 宏、今野 良、稲葉 一人、高林 晴夫、シャロン・ハンリー…………… 87

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 127

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 133

I. 総括研究報告

H24年度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）
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

研究要旨

近年本邦で認可されたインフルエンザ菌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)ワクチンは、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(IPD)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Hib感染症およびIPDについては、対象地区（10道県）において平成23年から減少し始め、平成24年になると、Hib髄膜炎は92%、Hib非髄膜炎は82%、肺炎球菌髄膜炎は71%、肺炎球菌非髄膜炎は52%減少した。ワクチン後の侵襲性インフルエンザ菌感染症では非Hib菌による感染が、ワクチン後のIPDの多くはPCV7でカバーされない血清型によるものであり、ワクチンの有効性が認められた。ロタウイルス感染症については、1歳児の受診率が306.3人/1000人・年と一番高く、5歳未満児全体では年間134.8人/1000人・年が受診しており、疾病負担が大きい感染症であることが示された。流行する血清型は地域と年により異なっており、平成24年では津市ではG1P[8]が68.3%と一番多く、千葉県や岡山県では、G1P[8]とG3P[8]がほぼ同じ割合で流行したが、いずれもRVワクチンでカバーされる血清型であった。HPVワクチンの子宮頸がんに対する効果の評価は接種10年後以降である。評価を確認するためにはワクチン台帳と頸がん検診とを連携させたHPVワクチン接種者レジストリシステムの構築が大切である。今年度はワクチン台帳が広く整備されていることを確認し、ワクチン台帳と頸がん検診を連携させたレジストリの構築が可能であることを確認した。また、昨年度から開始した石川県内灘町でのレジストリシステムのモデル事業が順調に動いていることを確認した。ワクチンの安全性に関しては、不活化ワクチンの筋注と皮下注では組織学的な差がないことをまとめた。小児末梢血単核球を用いたin vitroでの各種ワクチンによる刺激試験では、ワクチンの種類や組み合わせにより炎症性サイトカインの産生が異なることを示し、安全性を求める保護者に対しては、炎症性サイトカインの産生に応じた組み合わせによる接種も可能であることを示唆した。

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 国立感染症研究所感染情報センター・センター長
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
小西 宏 公益財団法人日本対がん協会・マネージャー
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感染症管理治療部・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

小川 道永 国立感染症研究所細菌第一部第三室

小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科・教授

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

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 高知県立あき総合病院 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

鈴木 里和 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官

陶山 和秀 福島県立医科大学小児科・助教

高橋 幸子 国立病院機構千葉東病院小児科

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

寺内 芳彦 高知大学医学部小児科

富樫 武弘 札幌市立大学看護学部・教授

西 順一郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野・教授

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 伊勢赤十字病院小児科

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

涌井 拓 国立感染症研究所情報センター

鷺尾 佳奈 岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科

顧問 岡部 信彦 川崎市衛生研究所・所長

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、本邦で認可されたインフルエンザ菌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)ワクチンは、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、2011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、接種率の上昇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。今年度は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®)が使用されている。本邦でも2011年秋にロタリックス®が、2012年にはロタテック®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。RV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の遺伝子型は15種類あり、HPVワクチンには子宮頸がんの70%をカバーする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、HPVワクチンによる子宮頸がんの予防効果を正しく評価するためには、HPVワクチン接種と頸がん検診を連携させたシステムの構築が大切である。オーストラリアで行われているような子宮頸がんレジストリシステムが本邦でも可能か検討することを目的とした。

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

本邦は副作用の少ないワクチンの開発に努めているが、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、1975年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。昨年度までは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。国民に安全と安心を提供するために、今年度は基礎医学の視点から、同時接種の安全性について検討を行った。

B. 研究方法

1. Hibワクチンおよび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、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23%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ケンスタイピング(MLST)解析などを行い、各菌の血清型を含めた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を発症した症例の起因菌の血清型、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)及び外来診療をカバーする41施設に、急性胃腸炎で外来受診または入院した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(中野・谷口)。

3. HPVワクチンの安全性・有効性の調査

10年以上の長期的な視点でHPVワクチンの効果を評価するために、本邦の各市区町村が行っているワクチン台帳の現状を調査し、頸がん検診との連携が

可能か検討した。また、オーストラリアのシステムを参考に昨年度立ち上げた石川県内灘町のHPVワクチンレジストリシステムを評価した。(小西)。

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

昨年度までは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。今年度は、各種ワクチン接種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ワクチンを添加し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であり、2012年(平成24年)の罹患率は、Hib髄膜炎0.6、Hib非髄膜炎0.9、SP髄膜炎0.8、SP非髄膜炎10.6、GBS髄膜炎1.5、GBS非髄膜炎1.2であった。2008年から2010年までの平均罹患率と比較した2012年の各侵襲性細菌感染症の減少率は、Hib髄膜炎92%、Hib非髄膜炎82%、SP髄膜炎71%、SP非髄膜炎52%と、著明に減少したが、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。なお、この減少効果は調査を行った10道県すべてで認められた。

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。平成24年になると侵襲性インフルエンザ菌感染症患児から分離された株数は19株と著明に減少し、Hibが分離されたのは11症例

(57.9%)のみであった。Hibワクチン歴がある侵襲性インフルエンザ菌感染症例を9例に認め、5例は無莢膜型(NTHi)であり、Hibは4例であった。4例のうち1例は、Hibワクチン1回後に発症した症例であり、3回接種後に発症したのは、髄膜炎が1例、菌血症が1例であった。

今年度解析したインフルエンザ菌22株は、すべてβ-lactamase非産生株であり、9株がアンピシリン耐性であったが、すべての株は、メロペネム、セフトキシムに感受性を示した。現在NTHiが侵襲性感染症をおこすメカニズムを解明するために電子顕微鏡による検討を行っている。

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、2012年に検討した87株の検討では、PCV7のカバー率は27.6%と著明に減少していた。また、2012年のPCV13のカバー率は59.8%であった。PCV7でカバーされない代表的な血清型は、19A 23株、15A 11株、6B 7株、14 6株、22F 6株であった。薬剤感受性では、19A 23株中8株はMLST型がST320であり、欧米と同様にペニシリン、セフトキシム、メロペネムに耐性を示した。15A 11株中8株はペニシリン耐性であった。

感染したSPの血清型がわかっており、急性期の血清が入手できたIPD患児13例のうち、PCV7未接種者2例はPCV7に含まれる血清型のSP感染であったが、PCV7接種歴のある9例はPCV7に含まれない血清型のSP感染であった。3例で起因菌の血清型に対するオプソニン活性(OPA)抗体価を測定したが、いずれも予防閾値を下回っていた。

2. ロタウイルス感染症の疫学調査

ロタウイルス感染症については、1歳児の受診率が306.3人/1000人・年と一番高く、次いで2歳児の150.6/1000人・年であり、5歳未満児全体では年間134.8人/1000人・年が受診していた。ロタウイルス胃腸炎入院患者サーベイランスと今回の受診率を併せると、入院患者の割合は、1歳児と2歳児はほぼ同等であることから、1歳児は軽症でも受診する割合が高いと推察された。外来受診率からもRV感染症は疾病負担が大きい感染症であることが示された。

流行する血清型は地域と年により異なっており、平成23年では津市ではG1P[8]が68.3%と一番多く、次いでG3P[8]が11.4%であったが、千葉県ではG1P[8]35.3%、G3P[8]35.3%であり、岡山県ではG3P[8]46.9%、G1P[8]37.5%と、県により流行する血清型が異なっていた。次に津市で行った外来例と入院例の血清型の検討では、

同じ分布を示しており、血清型と重症度には一定の関係を認めなかった。

3. HPVワクチンの安全性・有効性の調査

HPVワクチンの子宮頸がんに対する効果の評価は接種10年後以降である。評価を確認するためにはワクチン台帳の整備と頸がん検診を連携させたHPVワクチン接種者レジストリシステムの構築が大切である。今年度行った調査では、94%の自治体でワクチン台帳が整備され、その70%でワクチンの種類（HPV2かHPV4）やロット番号が記録されており、HPVワクチンレジストリを行う上で下地ができていることを確認した。また、昨年開始した石川県内灘町でレジストリシステムのモデル事業が順調に進行していることを確認した。

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

ワクチンの安全性に関しては、不活化ワクチンの筋注と皮下注では組織学的な差がないことをまとめた。小児末梢血単核球を用いたin vitroでの各種ワクチンによる刺激試験では、PCV7の接種では炎症性サイトカインであるIL-1 β の産生が高く、DPTとHibワクチンの同時接種でもIL-1 β の産生が亢進した。なお、日本脳炎ワクチンとMRワクチンの同時刺激、DPTワクチンとIPVの同時刺激では炎症性サイトカインの上昇を認めなかった。また、ワクチン接種後48時間以内に発熱を認めた児では、IL-1 β やG-CSFなどの炎症性サイトカインの上昇を認めた。

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を持つと、その感染症の流行は抑制される。また、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、臨床および基礎の研究者が協力して研究を行い、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システム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5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道県全体では髄膜炎の罹患率が92%減少し、非髄膜炎が82%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。平成23年は県ごとに減少効果が異なっていたが、今年はずべての県で減少効果が認められ、Hibワクチンが国内に広く行き渡ったことが確認された。

病原体に関しては、侵襲性インフルエンザ菌感染症患児からHibが分離されたのは、Hibワクチン3回接種後に髄液からHibが分離された1例を除き、すべてHibワクチンを受けていないものであり、このこともHibワクチンの効果を示している。なお、極めてまれに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ており、その起因菌はNTHiであった。今後も注意深いサーベイランスが必要である。

肺炎球菌に関しては、平成23年のSP髄膜炎の罹患率は25%、SP非髄膜炎の罹患率は19.6%しか減少しなかったが、平成24年になると、SP髄膜炎は71%、SP非髄膜炎は52%減少した。また、平成23年は県により減少率は異なっていたが、平成24年になると、10道県すべてで患者数は減少していた。この結果は、公費助成によるワクチン接種が行き渡り、接種率が上昇した結果と推察している。

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、公費助成開始前77.2%であったのが、平成23年は58.1%になり、平成24年は27.6%と著明に減少した。また、IPD発症者から分離されたSPの血清型では、PCV7非接種者の多くはPCV7でカバーされる血清型であり、PCV7接種者では19A、15A、15B、15C、22などのPCV7でカバーされない血清型であった。この結果から、PCV7は効果のあるワクチンであるが、SPの血清型は多く、今後もアクティブサーベイランスが必要であることを示している。また、PCV7接種後のIPD接種例に関しては、OPA活性が検出されない例もあり、起因菌の血清型に加え、OPA活性の測定も大切である。

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®)およびRV5(ロタテック®)でカバーされる血清型であった。また、外来と入院のサーベイランスを同時に行っている津市のデータでは、外来症例と入院症例の血清型のパターンは同じであり、血清型による病原性の相違は認められなかった。しかし、単年度の調査であり、長期間の検討が必要と思われた。

今年度行ったロタウイルス感染症の外来サーベイランスでは、1歳児の外来受診率が134.8/1000人・年と一番高く、次いで2歳児、6～11ヶ月児の順であり、疾病負担が大きい感染症であることが示された。RVワクチンの定期接種化に向けては、集団でのRVの効果を確認することが大切である。RVワクチンの普及とロタウイルス感染症による外来受診率および入院率のサーベイランスが今後も必要である。

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(サーバリックス®)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ワクチン接種と子宮頸がん検診を連携させたHPVワクチンレジストリシステムを構築している。

本邦でもHPVワクチンレジストリシステムの構築に向け、ワクチン台帳と子宮頸がん検診の連携が可能か検討した。結果としては各自自治体ともワクチン台帳は整備されており、頸がん検診との連携が今後の課題であることが示された。また、昨年度からモデル事業として行っている石川県内灘町のHPVワクチンレジストリシステムは、順調に動いていることを確認した。今後の成果が待たれている。

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。昨年度の研究で、アジュバントの有無や種類により組織障害は異なるが、皮下注でも筋注でも同じ組織像であり、筋拘縮症で認める組織変化とは明らかに異なることを示した。今年の研究では、この組織像は時間をかければ吸収されることが観察された。

小児末梢血単核球を用いた各種ワクチンによるサイトカイン産生試験によりワクチンの安全性を検討した。ワクチンの種類および組み合わせにより、IL-1 β やG-CSFなどの炎症性サイトカインが上昇することが示された。ワクチンの安全性を求める保護者に対しては、炎症性サイトカインの産生に応じた組み合わせによる同時接

種も可能であることを示唆した。

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り、更に平成25年4月から、これらワクチンが定期接種となった。平成23年、平成24年の調査結果から、侵襲性Hib感染症、IPDは著明に減少し、促進事業の効果が示された。しかし、一部ワクチン接種者が侵襲性Hib感染症、IPDを発症しており、今後も継続した細菌学的検討が必要であることが示された。

ロタウイルス感染症については、入院率に加え、外来受診率が高い感染症であり、疾病負担が高い感染症であることを示した。また流行する血清型は年や地域により異なっており、RVワクチンの普及による効果に地域差がないか、今後のサーベイランスが必要である。HPVワクチンに関しては、ワクチン台帳と子宮頸がん検診を連携させたレジストリ制度の構築が必要である。

ワクチンの安全性に関しては、副反応発症に炎症性サイトカインが関係していること、接種するワクチンの組み合わせにより炎症性サイトカインの産生が異なることを示した。

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：子どもの健康生活とワクチン：ワクチンの基本を知って前向きに接種．小児保健研究 71:162-165, 2012
- 2)庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、富樫武弘、細矢光晃、陶山和秀、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹：インフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチンおよび7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について．病原微生物検出情報 33(3),71-72, 2012
- 3)庵原俊昭：予防接種(スケジュール)．日本医師会雑誌 141,特別号(1):s358-s360, 2012
- 4)庵原俊昭：ワクチンの同時接種．感染炎症免疫 42:336-338, 2012

2. 学会発表

- 1)庵原俊昭：免疫学からみたワクチンの最前線．第22回日本産婦人科・新生児血液学会 2012.6.29 津
- 2)庵原俊昭：日本における予防接種の新しいトレンド．第86回日本感染症学会総会 2012.4.25-26 長崎

3)庵原俊昭:罹って治療する医療から罹らずに予防する医療へ～ワクチンで防げる病気と予防接種のスケジュール～. 第 59 回日本小児保健協会学術集会 2012.9.27-29 岡山

4) Toshiaki Ihara: Changes of epidemiology of invasive bacterial infections after introduction of financial support service of Hib vaccine and pneumococcal conjugate vaccine (PCV). 44th Annual meeting of the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases. 2012.11.24-25, Kitakyusyu

5)丸山貴也、筒井清行、庵原俊昭:重症度、多剤耐性菌の危険因子に基づいた医療ケア関連肺炎(HCAP)の新たな治療戦略. 第 86 回日本感染症学会総会 2012.4.25-26 長崎

6)大矢和伸、浅田和豊、一見良司、菅 秀、庵原俊昭:当院入院患儿の上咽頭より分離培養された肺炎球菌に関する検討(第 2 報). 第 48 回中部日本小児科学会 2012.8.26 福井

7)大石和徳、田村和世、明田幸広、Chang Bin、庵原俊昭:小児侵襲性肺炎球菌感染症における感

染血清型に対する血清抗体応答. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 2012.11.17-18 横浜

8)庵原俊昭、長尾みづほ、菅 秀、浅田和豊、二井立恵、伊佐地真知子、落合 仁、渡辺正博:各種ワクチン同時接種の安全性の検討. 第 44 回日本小児感染症学会 2012.11.24-25 北九州

9)藤澤隆夫、庵原俊昭:侵襲性肺炎球菌感染症から分離された肺炎球菌莢膜血清型に関する全国疫学調査:ニューモキャッチ中間報告. 第 44 回日本小児感染症学会 2012.11.24-25 北九州

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。

3. その他
特記事項なし。

II. 分担研究報告

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)

「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24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。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、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。これまでに平成19-23年の5年間で、大規模な前方視的疫学調査を行ってきた。今回は公費助成開始2年後の平成24年における、ワクチンが及ぼしたインパクトについて報告する。平成24年における各疾患罹患率の公費助成前3年間の罹患率に対する比 (incidence rate ratio, IRR) は、Hib 感染症 0.08 (髄膜炎)、0.18 (非髄膜炎)、肺炎球菌感染症 0.27 (髄膜炎)、0.48 (非髄膜炎) であり、いずれも統計学的に有意な減少を示した。ワクチン接種後罹患例としては、肺炎球菌感染症 62例 (髄膜炎 5例、非髄膜炎 57例)、Hib 感染症 24例 (髄膜炎 10例、非髄膜炎 7例) が報告された。肺炎球菌血清型が判明した 89例中 26例 (29%) はワクチンでカバーされない血清型 (non-vaccine serotype, nVT) であり、ワクチン接種後罹患例に限定すると nVT は 44例中 43例 (98%) を占めていた。今後更にワクチンの普及に努めるとともに、より幅広い血清型をカバーするワクチンの導入が待たれる。ワクチン効果を正確に評価するために、疫学状況、分離菌血清型の変化などについてのアクティブサーベイランス継続が重要と考える。

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。

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原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、2012年1月から2012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。

罹患率は、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2012年は2013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）に基づいて計算した。ワクチン導入後の罹患率の変化を評価するために、2008-2010年の罹患率をベースとして、2012年における罹患率比（incidence rate ratio、IRR）および95%信頼区間（confidence interval、CI）を計算した。統計学的評価はchi-square testを用いて行い、両側p値が0.05未満を有意と判定した。

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。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。

2012年1月から2012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7例、Hib非髄膜炎9例、肺炎球菌髄膜炎9例、肺炎球菌非髄膜炎105例、GBS髄膜炎18例、GBS非髄膜炎12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、ワクチン公費助成前3年間（2008-2010）と、2012年の罹患率比較を行った（表3）。侵襲性Hib感染症罹患率は、髄膜炎7.7、非髄膜炎5.1であったが、2012年には、髄膜炎0.6（IRR 0.08）、非髄膜炎0.9（IRR 0.18）にまで減少した。侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）罹患率に関しては、髄膜炎2.8、非髄膜炎22.2であったが、2012年には、髄膜炎0.8（IRR 0.27）、非髄膜炎10.6（IRR 0.48）にまで減少した。統計学的にいずれも有意であった。GBS感染症は減少傾向を示さなかった。

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。2012年の国内に

おける発生患者推計数は、それぞれ Hib 髄膜炎 31 人、Hib 非髄膜炎 48 人、肺炎球菌髄膜炎 40 人、肺炎球菌非髄膜炎 558 人、GBS 髄膜炎 80 人、GBS 非髄膜炎 64 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 非髄膜炎以外は、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、56.5%であり昨年 (57.5%) とほぼ同様であった。

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 ヶ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同様であった。

(3) 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 7)。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 29%、Hib 非髄膜炎 0%、肺炎球菌髄膜炎 44%、肺炎球菌非髄膜炎 11%、GBS 髄膜炎 44%、GBS 非髄膜炎 17%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 14%、0%、Hib 非髄膜炎 0%、0%、肺炎球菌髄膜炎 44%、11%、肺炎球菌非髄膜炎 0%、2%、GBS 髄膜炎 22%、0%、GBS 非髄膜炎 8%、17%であった。

(4) 肺炎球菌血清型

IPD 1 1 4 症例のうち血清型が判明したのは 8 9 症例 (7 8 %) であった。1 9 A が最も多く 2 2 例、次いで 1 5 A (1 1 例)、6 B (8 例)、2 2 F (7 例)、1 4 (6 例)

であった (表 8)。血清型のワクチンカバー率を計算した。7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) に含まれる血清型 (vaccine serotype, VT) は 2 6 例 (2 9 %) であり、ワクチンでカバーされない血清型 (non-vaccine serotype, nVT) が 6 3 例 (7 1 %) を占めた。13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) の VT は 5 3 例 (6 0 %) であった。

(5) 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として、IPD 6 2 例 (髄膜炎 5 例、非髄膜炎 5 7 例)、インフルエンザ菌感染症 1 0 例 (髄膜炎 3 例、非髄膜炎 7 例) が報告された。それぞれ全報告症例数の 5 4 %、6 3 % を占めていた。血清型が判明した IPD 4 4 例中、VT は 1 例 (6 B) のみであり、nVT が 4 3 例 (9 8 %) を占めていた。その中に、1 9 A による死亡 1 例 (1 歳男児、非髄膜炎) が含まれていた。また、インフルエンザ菌髄膜炎 3 例はいずれも Hib によるものであったが、非髄膜炎感染症 7 例では、Hib 3 例、non typable 3 例、不明 1 例であった。

D. 考察

2 0 1 2 年における侵襲性 Hib および IPD 罹患率 (5 歳未満人口 10 万人当り) は、髄膜炎、非髄膜炎ともに有意に減少していた ($P < 0.0001$)。特に Hib 髄膜炎は IRR 0.08 (減少率 9 2 %)、Hib 非髄膜炎は IRR 0.18 (減少率 8 2 %) と著明な減少を示した。IPD は髄膜炎で IRR 0.27 (減少率 7 3 %)、非髄膜炎で IRR 0.27 (減少

率73%)であった。Hibと肺炎球菌で減少率に差が出た理由として、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)、などが推察された。

本邦小児の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は、PCV7により約75%をカバーされると報告されていた¹⁾。しかし、本研究における2012年の肺炎球菌血清型解析により、VTは29%に低下していることが明らかとなった。PCV7導入後のnVTの増加現象は、欧米ではすでに serotype replacement として報告されている^{2) 3)}。米国では、血清型19Aを中心としたnVTによるIPDの増加があり、PCV7導入3年目以降のIPD罹患率がプラトーになった要因とされている⁴⁾。本研究においても19Aが22例とnVTの中で最も多く検出された。

HibワクチンあるいはPCV7接種を受けていたが、侵襲性感染症に罹患した症例は、72例(肺炎球菌62例、インフルエンザ菌10例)報告され、本研究班の過去2年のデータと比較して増加傾向を示しており(2010年9例、2011年30例)、全報告症例数の54%(肺炎球菌)、63%(Hib)を占めていた。ワクチン接種後罹患例の増加要因として、1)不完全なワクチン接種回数、2)ワクチンに対する免疫応答が不十分、3)nVTによる感染症、などが推察される。血清型が判明したPCV7接種後IPD44例中、VTは1例(6B)のみであり、nVTが43例(98%)を占めていた。また、インフルエンザ菌非髄膜炎感染症7例でも、non typableが3例検出された。Vaccine failureあるいはvaccine breakthrough症例は極

少数であったことより、HibワクチンおよびPCV7のVTに対する予防効果は十分であると推察され、serotype replacementによるnVT罹患症例の増加が今後解決すべき課題の一つであろうと思われる。今回の研究により罹患者の46%(肺炎球菌)、37%(Hib)はワクチン未接種であることが示され、今後高い接種率を継続することにより更なる罹患率低下は期待できると考える。一方で serotype replacement の発生、進行も確認されていることから、今後は分離菌の血清型解析をより積極的に行い、全数把握アクティブサーベイランスを推進する必要があると考える。

E. 結論

本年度の研究では、小児用結合型ワクチン導入により侵襲性Hib、肺炎球菌感染症が有意に減少したことが明らかになった。

しかしながら、特にIPDにおいては、nVTの割合増加が顕著であり、それに伴い接種後罹患症例も増加傾向を示した。今後更にワクチンの普及に努めるとともに、より幅広い血清型をカバーするワクチンの導入が待たれる。ワクチン効果を正確に評価するために、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. 石和田稔彦, 日本臨床 69: 1584-1588,

- 2011
2. Whitney CG, et al. New Engl J Med 348:1737-46, 2003.
 3. Hicks LA, et al., J Infect Dis 196:1364-1354, 2007.
 4. MMWR 57:144-148, 2008.

F. 研究発表

1. 著書、論文

1) 菅 秀、庵原 俊昭、浅田 和豊、富樫 武弘、細谷 光亮、陶山 和秀、小田 慈、石和田 稔彦、齋藤 昭彦、大石 智洋、西 順一郎、岡田 賢司、脇口 宏、佐藤 哲也、安慶田 英樹、柴山恵吾、常彬：7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果：2012 IASR Vol. 34,62-63, 2013年3月号

2. 学会

1) 大矢 和伸、浅田 和豊、一見 良司、菅 秀、庵原 俊昭：三重病院小児科における過去5年間の入院時血液培養陽性例の検討 第115回日本小児科学会 2012年4月福岡

2) 大矢 和伸、浅田 和豊、一見 良司、菅 秀、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2報） 第48回中部日本小児科学会 2012年8月 福井

3) 菅 秀：全国多施設共同サーベイランスによる小児侵襲性細菌感染症の臨床疫学的解析 ～Hib および肺炎球菌ワクチン導入のインパクト～ 第16回日本ワクチン学会 2012年11月 横浜

4) 菅 秀、浅田 和豊、庵原 俊昭、中野 貴司、富樫 武弘、細谷 光亮、小田 慈、石和田 稔彦、齋藤 昭彦、大石 智洋、西 順一郎、岡田 賢司、脇口 宏、安慶田 英樹：全国多施設共同サーベイランスによる小児侵襲性細菌感染症の臨床疫学的解析 ～Hib および肺炎球菌ワクチン導入のインパクト～ 第44回小児感染症学会 2012年11月 北九州市

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	200,000	77,000	91,000	257,000	78,000	83,000	27,000	228,000	75,000	83,000	5,303,000
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 斎藤昭彦	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、2011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 999,000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	0	0	0	3	0	0	0	3	1	0	7
Hib非髄膜炎		0	1	0	0	1	0	6	0	1	9
肺炎球菌髄膜炎	1	0	0	2	0	1	0	0	1	4	9
肺炎球菌非髄膜炎		0	7	27	4	1	5	32	4	25	105
GBS髄膜炎	1	1	1	2	2	1	0	8	0	2	18
GBS非髄膜炎		0	2	5	0	0	0	3	2	0	12

* 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. 公費助成前後での小児期侵襲性細菌感染症の罹患率変化(5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2012	IRR	95%CI	P value
Hib髄膜炎	7.7	0.6	0.08	0.04-0.16	<0.0001
Hib非髄膜炎	5.1	0.9	0.18	0.09-0.35	<0.0001
肺炎球菌髄膜炎	2.8	0.8	0.27	0.14-0.53	<0.0001
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	10.6	0.48	0.39-0.58	<0.0001
GBS髄膜炎	1.3	1.5	1.16	0.67-2.0	0.6945
GBS非髄膜炎	1.2	1.2	1.04	0.54-2.0	0.9534

表4. 人口比率で算出した国内の推計患者発生数(人/年)

	2012年
Hib髄膜炎	31
Hib非髄膜炎	48
肺炎球菌髄膜炎	40
肺炎球菌非髄膜炎	558
GBS髄膜炎	80
GBS非髄膜炎	64

表5. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	4 (57.1%)	3 (42.9%)	7 (100%)
Hib非髄膜炎	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	5 (55.6%)	4 (44.4%)	9 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	61 (57.5%)	45 (42.5%)	106 (100%)
GBS髄膜炎	10 (55.6%)	5 (44.4%)	18 (100%)
GBS非髄膜炎	7 (58.3%)	5 (41.7%)	12 (100%)
合計	91 (56.5%)	70 (43.5%)	161 (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	0	2	0	3	1	0	1	0
Hib非髄膜炎	0	0	4	1	2	0	1	1
肺炎球菌髄膜炎	1	1	3	2	1	1	0	0
肺炎球菌非髄膜炎	1	2	20	31	16	17	14	4
GBS髄膜炎	17	1	0	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	10	1	0	1	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. 疾患別の合併症および予後

		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	%	7	100%	9	100%	9	100%	106	100%	18	100%	12	100%
合併症	あり	2	29%	0	0%	4	44%	12	11%	8	44%	2	17%
	なし	5	71%	9	100%	4	44%	89	84%	7	39%	7	58%
	不明	0	0%	0	0%	0	0%	5	5%	3	17%	3	25%
転帰	治癒	6	86%	9	100%	4	44%	96	91%	11	61%	9	75%
	後遺症	1	14%	0	0%	4	44%	0	0%	4	22%	1	8%
	死亡	0	0%	0	0%	1	11%	2	2%	0	0%	2	17%
	不明	0	0%	0	0%	0	0%	8	8%	3	17%	0	0%

*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表8. 肺炎球菌血清型の内訳

血清型	症例数	ワクチンカバー率	
6B	8	PCV7(29%)	PCV13(60%)
14	6		
23F	3		
9V	5		
19F	3		
4	1		
18C	0		
19A	22		
6A	2		
3	2		
1	1	nVT(71%)	nVT(40%)
6C	4		
10A	2		
11E	0		
12F	0		
15A	11		
15B	4		
15C	4		
22F	7		
24F	0		
33F	0		
35B	2		
38	2		

平成24年度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）

「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」班 分担研究報告書

北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向

研究協力者 富樫武弘 札幌市立大学特任教授

研究要旨 2007年（平成19年）～2011年（平成23年）に引き続き2012年（平成24年）も北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向を調査した。わが国では平成20年12月から Hib ワクチン、平成22年2月から7価肺炎球菌結合型ワクチンが市販されたが、任意接種ワクチンであったため接種率が低かった。しかし平成23年度から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進」事業による Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンに対する公費助成によって接種率が急速に上昇して、平成23年12月には90%を超えた（1歳未満児）。このため北海道では平成24年1～12月までの1年間インフルエンザ菌による髄膜炎の発症は0、肺炎球菌による髄膜炎は1例（ワクチン未接種の9ヵ月女児、血清型6B）と減少した。

A.研究目的

Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの接種率が向上することにより、両ワクチンの対象疾患である小児期細菌性髄膜炎の発症が減少するか否かを知ることが目的とする。

両ワクチンの登場以前は、わが国で小児期に発症する細菌性髄膜炎の起原菌は常に第1位 Hib で第2位が肺炎球菌である。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年から毎年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。内容は平成24年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原菌調査である。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 PASTEREXTMMeningitis（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