

どの旨を説明して委員会の承認を得た。

C.研究結果

平成 24 年 1 月 1 日から 12 月 31 日に北海道内 2 病院から報告された細菌性髄膜炎は 2 例であった。起因菌は肺炎球菌が 1 例

(9 ヶ月女児、死亡、プレベナー®未接種、血清型 6 B)、B 群溶連菌 1 例(1 ヶ月男児、軽快)であった。平成 19 年から 24 年までの北海道内で発症した細菌性髄膜炎を起因菌、予後、発症年齢を示す(表 1、図 1)。北海道の 5 歳未満児 10 万人あたりの細菌性髄膜炎の発症数はインフルエンザ菌で 5.7/年(平成 19-23 年)が 24 年は 0/年、肺炎球菌で 1.7/年(平成 19-23 年)が 24 年は 0.5/年であった。

平成 23 年 12 月の 5 歳未満児の Hib ワクチンと 7 価肺炎球菌ワクチンの接種率はそれぞれ 44.8%、54.2%であり 7 ヶ月未満児の接種率はそれぞれ 94.5%、92.1%(札幌市調べ)であり、24 年の 1 歳未満児の両ワクチンの接種率はいずれも 95%を超えていた。

D.考察

筆者らは Hib ワクチン(アクトヒブ®)と 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(プレベナー®)の予防効果を知るために、両ワクチンの発売前後の Hib と肺炎球菌を起因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ことが可能である。この計画は平成 18 年秋に北海道内の小児科医師が常駐しており、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因菌と症列表を収集した。各施設から症例報告があった場合には容器と症列表を追加送付した。細菌学検査は一括北里大学で行った。

この結果平成 19-23 年の 5 年間に発症したインフルエンザ菌による髄膜炎は 60 例(年平均 12 例)で、肺炎球菌による髄膜炎は 20 例(年平均 4 例)であったが、平成 24 年にはそれぞれ 0、1 例となった。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、一部の乳幼児が菌血症を経て髄膜炎を発症する。環境から Hib や肺炎球菌を無くするにはワクチンの接種率を高めて集団免疫効果を得る必要がある。平成 23 年、24 年度は「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」によって Hib、肺炎球菌ワクチン接種を公費負担する地方自治体が増加したことと、同時接種を含めて乳児期早期からの両ワクチン接種を勧奨した全国の小児科医の努力により 1 歳未満児の接種率が上昇した。この結果北海道においても平成 24 年のインフルエンザ菌、肺炎球菌による髄膜炎がそれぞれ 0、1 例へと減少したものと考えられる。

またこの 6 年間に北海道で脳脊髄液から分離された肺炎球菌 18 株の血清型をみると、12/18(66.7%)が現行の 7 価肺炎球菌ワクチン(PCV7)に含まれる血清型であった。さらに 6A1 株、19A2 株を加えた 15/18(83.3%)が今後導入予定の 13 価肺炎球菌ワクチン(PCV13)に含まれる血清型であった(図 2、表 2)。平成 22 年に血清型 19A が 2 株分離され、この 19A 株が PCV7 の普及した欧米で分離頻度が増大している。こ

のことから本年秋以降に予定されているPCV13への移行が必須である。

髄膜炎球菌ワクチン承認の暁には早期の移行が必須である。

E. 結論

平成24年に北海道で発症した小児細菌性髄膜炎を報告した。発症数は2例でワクチン未接種の9ヵ月女児1例（肺炎球菌血清型6B、死亡）とGBSによる9ヵ月男児（軽快）であった。平成23年まで常に起因菌の第1位を占めていたインフルエンザ菌によるものは0であった。Hib、7価肺炎球菌ワクチンの接種率向上（特に乳児期早期からの）の成果と考えられる（図3）。13

F. 研究発表

1. 論文発表
 - ① 富樫武弘。臨床疫学手法の重要性—北海道発インフルエンザ脳症と細菌性髄膜炎。日本小児科医会報 no44 : 13-17、2012
 - ② 富樫武弘。Hib ワクチン。医学のあゆみ 244(1):119-122,2013/02/08

G. 知的財産権の出願・登録状況。なし

表1

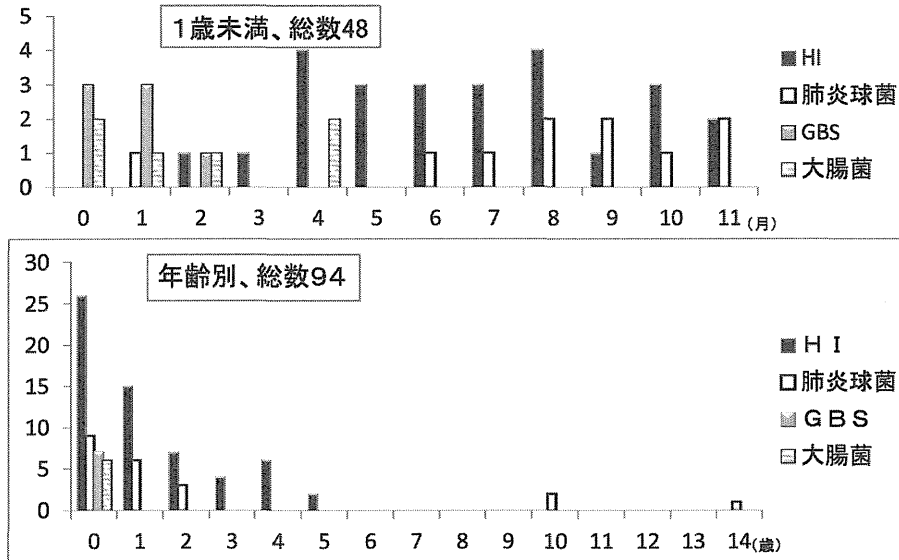
細菌性髄膜炎：予後、起因菌

	症例数	インフルエンザ菌	肺炎球菌	GBS	大腸菌	その他
2007年 平成19年	21	11	6 水頭症 1 高度難聴 1	2	1	1 水頭症 1
2008年 平成20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 平成21年	19	12 高度難聴 2	4	1 神経後遺症 1	2	
2010年 平成22年	18	13 死亡 1 神経後遺症 1	4	0	1	
2011年 平成23年	18	11	5 難聴 1	1	1	
2012年 平成24年	2	0	1 死亡	1	0	0
	95	60	21	6	6	2

北海道細菌性髄膜炎、平成19-24年²

図 1

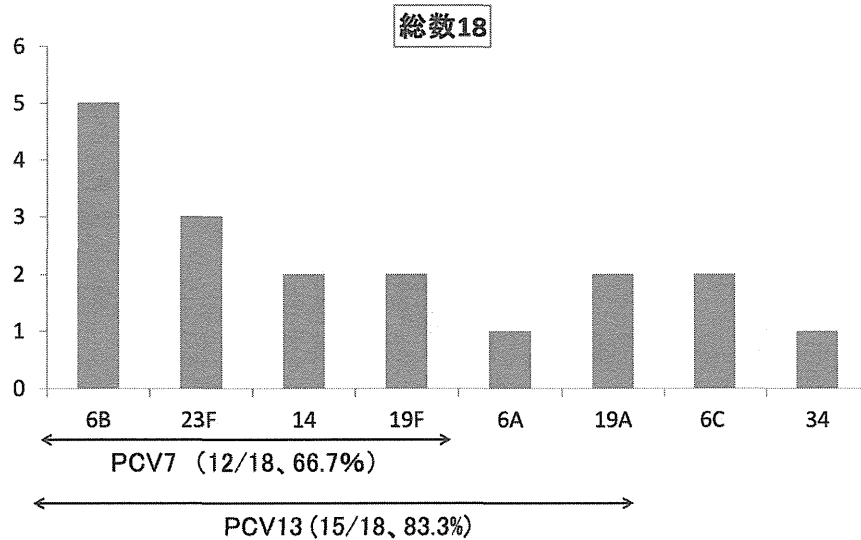
細菌性髄膜炎：原因菌別年齢分布



北海道細菌性髄膜炎、平成19-24年³

図 2

細菌性髄膜炎：肺炎球菌血清型別頻度



北海道細菌性髄膜炎、平成19-24年

表 2

細菌性髄膜炎：肺炎球菌血清型年別発症数

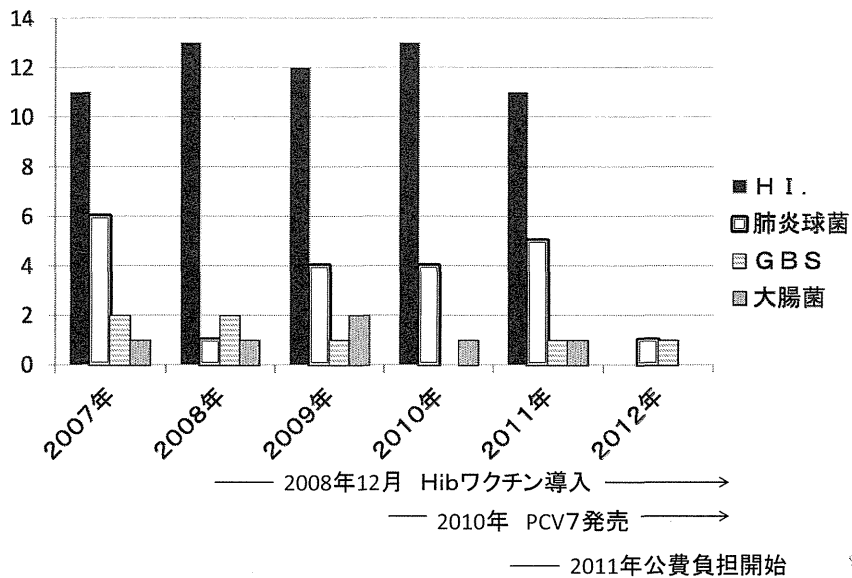
		6B	23F	14	19F	6A	19A	6C	34
平成19年	4		1		1	1			1
平成20年	1	1							
平成21年	3	2			1				
平成22年	4			2			2		
平成23年	5	1	2					2	
平成24年	1	1							
	18	5	3	2	2	1	2	2	1

※平成23年肺炎球菌ワクチン2回接種後細菌性髄膜炎発症 血清型：6C
最終接種日23年1月27日、平成23年5月12日発症

北海道細菌性髄膜炎、平成19-24年

図 3

細菌性髄膜炎：起因菌別分布



平成 24 年厚生労働科学研究補助金報告書
(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

研究協力者 細矢 光亮 福島県立医科大学小児科教授

研究要旨；平成 24 年、福島県で発症した細菌性髄膜炎の全例調査を行った。細菌性髄膜炎は全例で 2 症例有り、1 例が GBS でもう 1 例は起炎菌を同定できなかった。インフルエンザ桿菌および肺炎球菌髄膜炎のワクチン接種歴はなかった。福島県においては細菌性髄膜炎は減少してきているが、今後とも全例調査を続けていく必要があると思われる。

A. 研究目的

小児の化膿性髄膜炎が医療上問題になっているが、Hib ワクチンが導入され、また肺炎球菌も結合型ワクチンが導入され始めてきた。疾患の疫学はワクチンが発売されることにより変化することが予想されるが、ワクチン発売前の疫学調査はなく、また発売後の接種率を正確に把握しないと、その効果の評価ができない。平成 19 年から平成 21 年までワクチン発売前後の髄膜炎の評価をしており、今回ワクチン発売後の福島県の細菌性髄膜炎の全例調査を行った。

B. 研究方法

平成 23 年 1 月から 12 月までの福島県内の小児科の入院施設がある 16 病院に対して、アンケート調査を行う。対象は小児の化膿性髄膜炎全例である。調査は個人を特定できるような情報は含めず、また研究期間中も個人情報の漏出内容に厳重に注意する。

C. 研究結果

平成 24 年 1 月～平成 24 年 12 月まで 2 例の細菌性髄膜炎が報告された。

GBS が 1 例、1 例は起炎菌を同定できなかった。Hib および肺炎球菌のワクチン接種歴はなかった。肺炎球菌、インフルエンザ菌による髄膜炎症例はなかった。

D. 考察

平成 22 年からインフルエンザ菌および肺炎球菌による髄膜炎症例は福島県下では減少している。GBS による髄膜炎症例の発症数の変化は見られていない。

E. 結論

今後も、乳児早期の Hib ワクチン及び肺炎球菌ワクチンの接種を啓蒙し、今後も細菌性髄膜炎の発症動向を調査して、ワクチンの効果・有用性を評価していく必要があると思われる。

G. 研究発表

1.論文発表及び学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 24 年度厚生労働科学研究「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

新潟県における侵襲性感染症の発生動向に関する研究

研究協力者

齋藤昭彦(新潟大学医学部小児科)、大石智洋(新潟大学医学部小児科)

研究要旨：

新潟県内における侵襲性肺炎球菌・Hib 感染症の発生頻度を前方視的に評価し、ワクチン導入前後の発生数について調査し、ワクチンの効果につき検討する。

A. 研究目的

新潟県内における侵襲性肺炎球菌・Hib 感染症の発生頻度を前方視的に評価し、ワクチンの導入効果を検証する。

B. 研究方法

昨年以前の調査と同様に、新潟県内の NICU または小児科の病床を有する 41 医療機関に引き続き調査を依頼した。入院時および退院時に調査報告書の提出を求め、各医療機関で分離した菌の同定と感受性検査は国立感染症研究所に依頼した。

(倫理面への配慮) 研究計画全体に関しては、新潟大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 573)。

C. 研究結果

平成 24 年度は、県内の医療機関より報告があった侵襲性肺炎球菌・Hib 感染症は計 9 例で、内訳は、肺炎球菌が 7 例、Hib が 2 例であった。

肺炎球菌による侵襲性感染症は、髄膜炎は無く、全て菌血症であった。年齢は 5 ヶ月～3 歳で、男女比は 4:3 であった。血清

型は 7 例中 2 例で調査されており、この 2 例はいずれも小児用肺炎球菌のワクチン歴があったが、検出された血清型は 6C および 15C と、いずれもワクチンに含まれていない血清型であった。全 7 例中 2 例では小児用肺炎球菌のワクチン歴がなかった(表 1)

表 1 平成 24 年度の新潟県内の肺炎球菌による侵襲性感染症

入院日	年齢	性	疾患名	血清型	PCV7 (回数)	集団保育	備考
2/18	3Y	F	菌血症	不明	無	有(兄弟)	早産、低出生体重児
4/20	3Y	M	菌血症	不明	有(1回)	有(本人)	
5/8	11M	M	菌血症	15C	有(3回)	不明	
5/15	1Y	F	菌血症	不明	有(3回)	有(本人)	
6/23	9M	F	菌血症	不明	有(3回)	無	
10/24	1Y	M	菌血症	不明	無	有(兄弟)	
12/17	5M	M	菌血症	6C	有(2回)	有(兄弟)	

Hib による侵襲性感染症は、髄膜炎は無く、菌血症が 2 例であった。年齢は 8 か月および 1 2 歳で、男女比は 1:1 であった。いずれも Hib ワクチン歴はなく、8 か月の症例は早産、極低出生体重児で、1 2 歳の子は先天性内耳奇形を合併していた(表 2)。

表2 平成24年度の新潟県内の Hib による侵襲性感染症

なし

入院日	年齢	性	疾患名	Hibワクチン (回数)	集団保育	備考
1/3	3M	F	菌血症	無	有(兄弟)	早産、超低出生体重児
8/14	12Y	M	菌血症	無	不明	先天性内耳奇形 中耳炎合併

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

D. 考察

肺炎球菌による侵襲性感染症は、髄膜炎は本年、とうとう認められなくなったが、菌血症いまだに明らかな症例数の減少が認められず、これはおそらくワクチンに含まれていない株の相対的な増加によるものと思われる。Hib による侵襲性感染症も、髄膜炎は本年見られず、菌血症は認めたものの、いずれも基礎疾患をもつ児であった。したがって、肺炎球菌および Hib いずれもワクチンの効果は特に髄膜炎において十分に認め、菌血症においても必ずしもワクチンの効果が揺らぐものではないと考えられる。

E. 結論

新潟県において、本年度、肺炎球菌および Hib 髄膜炎初めていずれの症例も認めず、肺炎球菌ワクチンおよび Hib ワクチン導入の成果と考えられた。

しかしながら、肺炎球菌については、ワクチンに含まれていない血清型による侵襲性感染症の発生の有無につき、今後も注意深い監視が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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）
分担研究報告書

千葉県におけるインフルエンザ菌・肺炎球菌侵襲性感染症罹患状況に関する研究

研究協力者 石和田 稔彦 千葉大学医学部附属病院 講師

研究要旨

小児の入院施設を有する 62 施設を対象に、千葉県内居住者のインフルエンザ菌 (Hi)、肺炎球菌 (Pn)、GBS 侵襲性感染症症例について調査を実施した。2012 年 1 月～12 月の期間に、Hi 侵襲性感染症は 6 症例報告され、髄膜炎が主体で血清型は 2 株を除き b 型株であった。Pn 侵襲性感染症は 34 症例報告され、菌血症、肺炎が主体で、血清型検討株のうち 18.8%が 7 価結合体ワクチン (PCV7) に含まれる血清型であった。GBS 侵襲性感染症は 8 症例認めた。千葉県内では 2011 年に比べ、Hib、PCV7 含有肺炎球菌による全身感染症症例はさらに減少していた。

A. 研究目的

2008 年 12 月にインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが、2010 年 2 月に肺炎球菌 7 価結合型ワクチン (PCV7) が任意接種ワクチンとして導入され、2011 年から千葉県内において、両ワクチンに対する公費助成が行われている。千葉県における両ワクチン導入前後の小児細菌性髄膜炎及び全身感染症の疾病動態と分離細菌の血清型を検討し評価することは、ワクチン効果の正確な判定、定期接種化を含めた今後のワクチン行政にも重要であると考え、本研究を継続して実施している。

B. 研究方法

千葉県内で小児・新生児の入院施設を有する 51 施設 58 科と千葉県周辺で小児の入院施設を有する 11 施設を対象に 2011 年 1 月～12 月の期間に診断したインフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症例の症例数、診断名、年齢等について、前方視的な報告書と半年毎に実施した後方視的なアンケート調査をもとに、集計し検討した。

調査協力施設：62 施設/69 施設 (90%)

(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

2012 年 1 月～12 月の期間、千葉県内在住者のインフルエンザ菌全身感染症は 6 症例 (5 歳未満人口 10 万人あたり 1.5) 報告され、2011 年 (14 例) と比較し減少していた。インフルエンザ菌侵襲性感染症の主体は髄膜炎であった。Hib ワクチン既

接種者は 1 名のみであった。血清型は 100%で検討され、分離菌に占める Hib の割合は 66.7%であった。2012 年 1 月～12 月の期間、千葉県内在住者の肺炎球菌全身感染症は 34 症例報告され (5 歳未満人口 10 万人あたり 11.8)、2010 年 (42 例) と比較し減少していた。肺炎球菌侵襲性感染症の菌血症、肺炎が主体であり、髄膜炎は 3 例 5 エピソードのみであった。症例の主体は 1 歳台であり、PCV 既接種者は 17 例 (50%) であった。血清型は 18.8%が PCV7 含有血清型であった。

D. 考察

千葉県においては、Hib ワクチン・PCV7 に対する公費助成導入後、インフルエンザ菌・肺炎球菌侵襲性感染症罹患率の減少が認められている。なお、肺炎球菌に関しては、PCV7 非含有血清型が主体となってきた。ワクチンの有効性を正しく評価するためには、人口をベースにしたワクチン導入前後の正確な罹患率調査が必要不可欠であり、継続して行っていく必要がある。分離菌株の血清型検査の全例での実施 (菌株保存)、Hib ワクチン・PCV7 接種率調査、ワクチン接種後侵襲性感染症発症例の免疫原性の解析が課題である。

E. 結論

Hib、PCV7 含有肺炎球菌侵襲性感染症は減少しているが、ワクチン非含有株による感染症が認められている。ワクチン未接種者に対する接種勧奨と共に、血清型のモニタリングが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. Restriction fragment length polymorphism analysis of Haemophilus influenzae type b strains isolated simultaneously from cerebrospinal fluid, blood, and nasopharynx of Japanese children with bacterial meningitis Chiba Medical Journal 88:35-39, 2012

2) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K; the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine. 2012 Nov 12.[Epub ahead of print]

3) 福岡 将治, 星野 直, 深沢 千絵, 蓮見 純平, 永井 文栄, 阿部 克昭, 本田 喜子, 田中 純子, 菱木 はるか, 石和田 稔彦, 河野 陽一同一血清型の肺炎球菌性髄膜炎を反復した1例
小児感染免疫 23 : 389-393, 2012

4) 原田真菜, 中村明日香, 李翼, 新妻隆広, 木下恵司, 大日方薫, 大石和徳, 和田昭仁, 石和田 稔彦, 清水俊明 7価肺炎球菌結合型ワクチン1回接種後に24F血清型肺炎球菌髄膜炎を発症した1例 小児感染免疫 24 : 253-257, 2012

2. 学会発表

1) 石和田稔彦, 及川純子, 高橋喜子, 菱木はるか, 河野陽一, 黒崎知道千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 2011年第191回日本小児科学会千葉地方会 千葉 2012年2月

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

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)
分担研究報告書

三重県における細菌性髄膜炎など侵襲性細菌感染症の
前向きサーベイランス全数調査に関する研究

研究代表者：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究協力者：浅田 和豊（国立病院機構三重病院）

研究協力者：羽根田 進、一見 良司、菅 秀、庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究要旨

平成 24 年 1 月～12 月の間に、三重県在住者のインフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症症例は、1 例（13 歳）であった。肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例は、6 例であった（5 歳未満 4 例、5 歳以上 2 例）。B 群溶血性連鎖球菌（GBS）による侵襲性細菌感染症症例は、2 例（5 歳未満）であった。罹患率は、インフルエンザ菌髄膜炎・インフルエンザ菌非髄膜炎・肺炎球菌髄膜炎で減少を認めた。肺炎球菌非髄膜炎はワクチン導入後、減少傾向だが、前年と比較して横ばいであった。GBS 髄膜炎・GBS 非髄膜炎は横ばいであった。ワクチン接種後罹患例は 4 例認め、血清型が判明したのは 1 症例で、PCV 7 でカバーできない 19A であった。今後も、Hib ワクチンおよび PCV 7 の普及に努め、小児侵襲性細菌感染症の動向を評価するために、調査を継続していく。それと共に、該当症例を認めた場合は、ワクチン接種歴や接種回数、接種から発症までの期間、血清型の情報がより一層重要となってくるため、情報の漏れがないようにしていく。

A. 研究目的

Hib ワクチンおよび PCV 7 導入前後で、インフルエンザ菌および肺炎球菌による侵襲性細菌感染症の疾病動態と、分離菌の血清型を検討し評価する。

B. 研究方法

対象は、平成 24 年 1 月～12 月の間に、三重県内および三重県周辺の入院施設のある 15 施設（三重県 13 施設・愛知県 1 施設・和歌山県 1 施設）において、侵襲性細菌感染症を発症した三重県在住の生後 0 日～15

歳未満の児。侵襲性細菌感染症は、細菌性の髄膜炎、敗血症、菌血症、喉頭蓋炎、関節炎、骨髄炎、肺炎、蜂巣炎などで、血液・脳脊髄液・関節液など、本来は無菌である部位から、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS が分離された症例とした（ただし、咽頭や喀痰培養、耳漏や中耳貯留液のみから分離された症例は除く）。

研究内容は、症例発症時と退院時に調査票を作成すること、国立感染症研究所第二部に依頼して分離菌の血清型・感受性を検討すること、である。本研究は、三重病院倫

理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

1. 調査票の提出

調査票の提出は、県内の 6 施設から 9 例の報告があった。

2-1. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症症例は、髄膜炎症例 1 例（13 歳、女兒）であった。基礎疾患に、脳性麻痺とてんかんがあり、Hib ワクチンは未接種であった。後遺症は認めなかった。

2-2. 肺炎球菌

肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例は、6 例であった（5 歳未満 4 例、5 歳以上 2 例）（表 1）。髄膜炎症例が 2 例、非髄膜炎症例が 4 例であった。5 歳未満 10 万人あたりの罹患率（5 歳未満人口 80,000 人；平成 17 年度国勢調査に基づく、平成 21 年 10 月 1 日時点の推計値）は、髄膜炎症例が 0、非髄膜炎症例が 5.0 であった（表 2）。

血清型は 2 症例で検討され、9V と 19A であり、いずれも PCV 7 あるいは PCV 13 でカバーできる血清型だった。後遺症は 5 例で認めず、1 例は不明であった。ワクチン接種後罹患症例は 4 例で認めた（表 3）。1 例（6 歳、男児）は、基礎疾患に髄液鼻漏があり、手術歴があるが、今回で髄膜炎 5 回目の発症であった。ワクチン接種歴はあったが、接種回数は不明、今回の血清型は 19A で、PCV 7 でカバーできないタイプであった。残りの 3 例は、血清型が不明であった。

2-3. GBS

GBS による侵襲性細菌感染症症例は、2 例であった。いずれも髄膜炎症例であった。髄膜炎の 5 歳未満 10 万人あたりの罹患率は、2.5 であった（表 2）。後遺症については、2 例とも認めなかった。

D. 考察

Hib ワクチン・PCV 7 導入後、罹患率は、インフルエンザ菌髄膜炎・インフルエンザ菌非髄膜炎・肺炎球菌髄膜炎で減少を認めた（図）。肺炎球菌非髄膜炎はワクチン導入後、減少傾向だが、前年と比較して横ばいであった。GBS 髄膜炎・GBS 非髄膜炎は横ばいであった。

今後も、Hib ワクチンおよび PCV 7 の普及に努め、小児侵襲性細菌感染症の動向を評価するために、調査を継続していく。それと伴に、該当症例を認めた場合は、ワクチン接種歴や接種回数、接種から発症までの期間、血清型の情報がより一層重要となってくるため、情報の漏れがないようにしていく。

E. 結論

今後も、Hib ワクチンおよび PCV 7 の普及に努め、侵襲性細菌感染症の疾病動態およびワクチン接種歴、分離菌の血清型を検討していく必要がある。

F. 研究発表

（論文発表）

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

(研究発表)

- 1) 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～．日本ワクチン学会学術集会 2012 年 11 月横浜
- 2) 菅 秀、富樫 武弘、細谷 光亮、他：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 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2012 年 11 月福岡

- 3) Toshiaki Ihara: Changes of epidemiology of invasive bacterial infections after introduction of financial support service of Hib vaccine and pneumococcal conjugate vaccine (PCV). 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2012 年 11 月福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

表 1. 肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例（平成 24 年）

	性別	年齢	診断	起炎菌 (血清型)	ワクチン歴 (Hib, PCV)	薬剤名	集団 保育	兄弟 (集団保 育)	合併症	転帰
1	男	6 歳	髄膜炎	PSSP (19A)	Hib あり PCV あり	MEPM CTX	不明	不明	不明	不明
2	男	5 歳	髄膜炎 菌血症	PSSP (9V)	Hib 2 回 PCV 未接種	PAPM/BP CTRX	あり	あり (あり)	なし	治癒
3	男	1 歳	菌血症	肺炎球菌 (不明)	Hib 3 回 PCV 3 回	ABPC/SBT	不明	不明	なし	治癒
4	男	1 歳	菌血症	肺炎球菌 (不明)	Hib あり PCV あり	ABPC/SBT	不明	不明	なし	治癒
5	男	1 歳	肺炎 菌血症	肺炎球菌 (不明)	Hib なし PCV なし	CTX	不明	不明	なし	治癒
6	男	1 歳	菌血症	肺炎球菌 (不明)	Hib 3 回 PCV 3 回	CTRX	あり	なし	なし	治癒

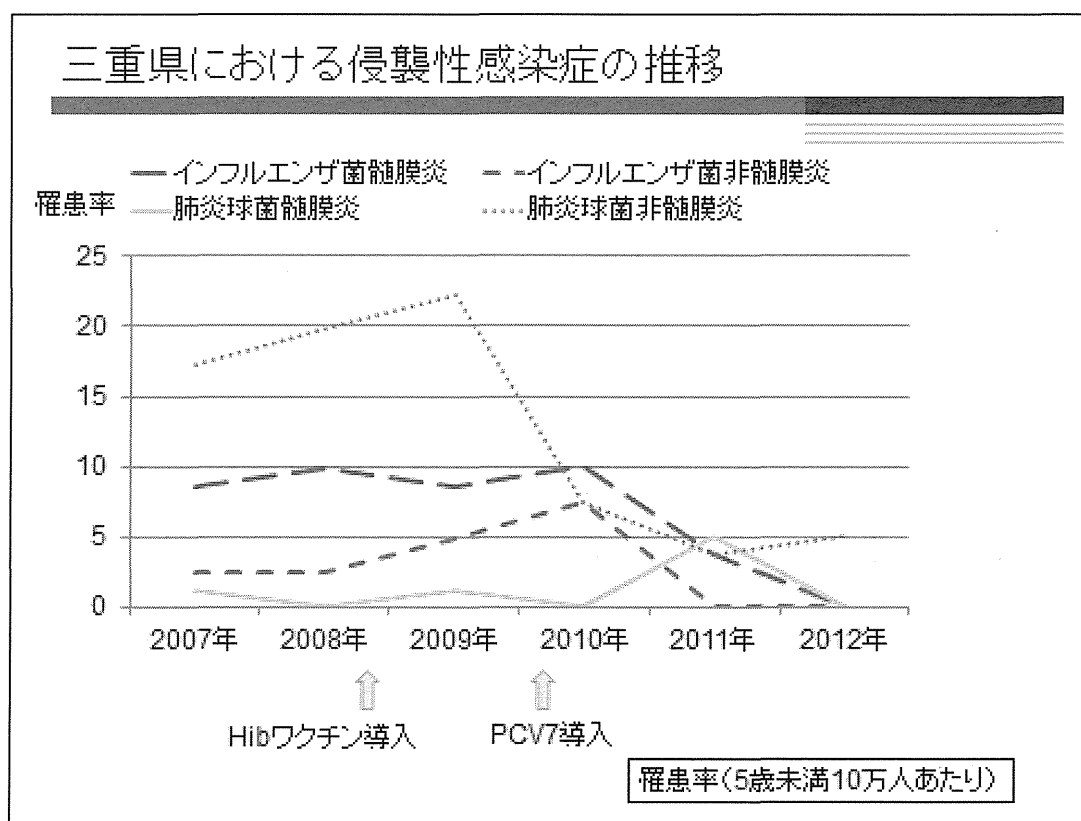
表 2.

侵襲性感染症の罹患率						
三重県の5歳未満人口: 80,000人 (平成17年度国勢調査に基づく、平成21年10月1日時点の推計値)						
	罹患率(5歳未満10万人あたり)					
	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
インフルエンザ菌髄膜炎	8.6	9.9	8.6	10.0	3.8	0
インフルエンザ菌非髄膜炎	2.5	2.5	4.9	7.5	0	0
肺炎球菌髄膜炎	1.2	0	1.2	0	5	0
肺炎球菌非髄膜炎	17.3	19.8	22.2	7.5	3.8	5
GBS髄膜炎	1.2	0	0	2.5	0	2.5
GBS非髄膜炎	2.5	1.2	1.2	1.2	2.5	0
		↑		↑		
		Hibワクチン導入		PCV7導入		

表 3. ワクチン接種後罹患例（平成 24 年）

診断名	分離菌血清型	年齢	性別	接種回数	接種後から発症まで	基礎疾患	予後	薬剤感受性
髄膜炎	肺炎球菌 19A	6	男	あり（不明）	不明	髄液鼻漏	不明	PSSP
菌血症	肺炎球菌 不明	1	男	3回	不明	なし	治癒	不明
菌血症	肺炎球菌 不明	1	男	あり（不明）	不明	なし	治癒	不明
菌血症	肺炎球菌 不明	1	男	3回	不明	なし	治癒	不明

図



平成24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）

研究課題名「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」（庵原・神谷班）

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
岡山県における細菌性髄膜炎などの全身性侵襲性細菌感染症の発生動向
Hib、肺炎球菌、β群溶連菌

研究者協力者 小田 慈 岡山大学病院小児血液・腫瘍科/大学院保健学研究科教授

研究要旨

Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの有用性向上のためのエビデンスを得ることを目的として岡山県における小児の細菌性髄膜炎などの全身性侵襲性細菌感染症の発生動向の調査を引き続いて行った。岡山県内の入院施設を有する小児科標榜病院17施設を対象に調査用紙を用いてサーベイランス調査を継続中である。

Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの普及推進前の2007年1月～2009年12月の3年間に岡山県では計36例（2007年；10例、2008年；16例、2009年；10例）の細菌性髄膜炎が報告され、年齢別では0歳児が約4割（15名）を占めていた。起炎菌はHibが約3/4を占めていた。Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの普及が推進され、自治体による公費負担も開始された2010年は8例（Hib 6例）、2011年は5例（Hib 2例、肺炎球菌1例）の化膿性髄膜炎が報告されたが、接種率が0歳児においては100%に達したと思われる2012年では、3例（肺炎球菌1例、GBS 2例）にまで減少した。同様に可能性髄膜炎以外の全身性侵襲性細菌感染症（血液培養陽性症例）も3例（Hi 2例、肺炎球菌1例）しか報告されなかった。継続的なワクチン接種率の向上が望まれるとともに、髄膜炎を含むHib、肺炎球菌による重篤な感染症の減少が期待される一方で、起炎菌のサブタイプの変動も予測されるため、ワクチンの有効性検証のためにも、岡山県全県下における細菌性髄膜炎など、重篤な細菌感染症の発生動向を継続調査していく必要がある。GBSについては、産婦人科と小児科（周産期・新生児科）とのより密な連携が発症予防のためには必要であると思われた。

研究協力者 鷲尾佳奈

岡山大学医歯薬学総合研究科小児医科学助教

A. 研究目的

ヘモフィルスインフルエンザ菌b型（Hib）、肺炎球菌、B群溶血性連鎖球菌（GBS）は小児において細菌性髄膜炎や重篤な全身性感染症の主な起炎菌であり、これらの細菌感染症に対する予防接種の速やかな導入が望まれていた。2012年はHibならびに肺炎球菌ワクチンの供給が本邦において十分量可能となり、0歳児の接種率は、多くの地域で、ほぼ100%近くに上昇していると判断してよいと思われる。こ

のような背景の中で、ワクチンの有用性向上のためのエビデンス、ならびに重篤な全身性感染症の起炎菌や、そのサブタイプの変動に関する情報を得、今後の感染症対策の一助とするため、基礎的資料を得ることを目的として、2007年～2009年にかけて行った十分なワクチン導入前の岡山県における細菌性髄膜炎の発生動向の調査に引き続き、ワクチン導入後の調査を継続した。

B. 研究方法

岡山県内における小児科標榜病院41施設のうち、入院施設を備え重症感染症に対応可能な17施設に協力を依頼し、細菌性髄膜炎患者の発生状況、年齢、起炎菌、予

後について調査用紙を配布し動向調査を行った。調査期間は Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの普及が推進され、0歳児においては、接種率がほぼ100%と、推定される2012年1月～12月であり、可能な限り検体を国立感染症研究所に送付し起炎菌の解析を依頼した。

(倫理面への配慮)

研究統括者所属施設での倫理委員会の承認を受け、必要な施設においては該当施設の IRB の承認を受けたのち実施した。調査用紙、送付検体においては個人が特定できないように、連結可能匿名化した(検体解析結果を治療に反映させるため)。

C. 研究結果

岡山県においては、

I. 化膿性髄膜炎について

- 1) 2012年1月～12月の期間で3例が報告された。全例0歳児であった。
- 2) 起炎菌はGBSが2例、肺炎球菌が1例であり、肺炎球菌の型別は type22F であった。
- 3) GBSの2例は、いずれも新生児であり、1例は重篤な後遺症を残し、発症後、約半年で死亡した。他の1例は治療した。肺炎球菌 (type22) の1例は、言語発達遅延を残した。
- 4) Hi (インフルエンザ桿菌) による症例の報告はなかった。

II. その他の全身性侵襲性細菌感染症について

- 1) 2012年1月～12月には血液培養陽性症例3例が報告された。Hi 2例(肺炎・菌血症)、肺炎球菌1例(菌血症)であった。
- 2) 3症例とも後遺症なく治療した。
- 3) 該当するワクチンはHi肺炎の2例は未接種、肺炎球菌肺炎の1例は肺炎球菌ワクチン接種(7価)を受けていた。

D. 考察

岡山県の総人口は約194万人、2010年の出生数は16,752人であり、0歳児は約16,500人、5歳未満児は約84,000人であり、この人口背景で、Hib、肺炎球菌ワクチンの本格的導入前には岡山県では年間10～16例の小児細菌性髄膜炎が発生してい

た。大半は0～1歳児がしめており、起炎菌は約3/4をHibが占めていた。

Hib、肺炎球菌ワクチンの供給が可能となり、自治体による公費負担も導入された2010年1月以降の化膿性髄膜炎の発生数を見てみると、2010年は8例、2011年は5例、特に接種率がある程度のレベル(2～7カ月未満児で70%超)に達したと思われる、2011年6月以降はHibによるもの1例のみであり、2012年1月以降はGBSによるもの2例と、現在の肺炎球菌ワクチンがカバーしていない type22 肺炎球菌による1例の計3例と発生数は明らかに減少している。一方、その他の全身性侵襲性細菌感染症の発生数は、2011年の報告では減少傾向は認められず、Hib感染症については、減少傾向にあるように思われたものの、肺炎球菌感染症については、比率的には増加傾向にあるように思われた。今年度の調査では、血液培養陽性例はわずか3例の報告にとどまっていた。このことは、接種率が0歳児においてはほぼ100%に至ってきた背景が大きく影響を及ぼしているものと思われた。ただ、2011年度の報告症例には血液培養陰性例も含まれていたことから、今後は対象症例の定義を、より厳格にする必要はある。また、現行のワクチンでカバーできない菌型が起炎菌となる症例の同行、さらに、GBS髄膜炎の動向には今後十分に注意し、母体がGBS陽性の場合の新生児への対応については、周産期医療現場での対応を再確認する必要があると考えられる。各ワクチンの接種率の動向と細菌性髄膜炎などの重篤な全身性侵襲性細菌感染症の起炎菌・サブタイプの動向のサーベイランス調査の継続はこれらのワクチンの有用性を明らかにする、またGBSなどへの対応を検討していく上で極めて重要と考えられた。

E. 結論

岡山県においては、Hib、肺炎球菌ワクチン導入前には、年間10～16例の小児細菌性髄膜炎が発生していたと考えられるが、本格的な、これらのワクチンの供給が可能となった2010年以降、特にHib感染症については減少傾向にあり、2012年には発症症例が0となった。一方肺炎球菌感染症については、尚、留意が必要であり、ワクチ

ンの有用性向上のためのエビデンス及び方策を確認・検討する意味からもサーベイランス調査の継続が肝要である。さらにGBSへの対応については、今後、更なる検討が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 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

なし

厚生労働科学研究費

新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究

研究者 庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院院長

「高知県における化膿性髄膜炎および侵襲性細菌感染症に関する調査(2012年)」

【研究要旨】

全国の拠点調査の一環として、高知県においてインフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS による髄膜炎と他の侵襲性細菌感染症を対象に全数調査を行い、起炎菌の解析を行った。

2012 年は、化膿性髄膜炎は報告がなかった。侵襲性感染症は 5 例が報告され、起炎菌は全例肺炎球菌であった。後遺症例、死亡例は認められなかった。

肺炎球菌侵襲性感染症例は昨年より増加しており、全例現行の 7 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)でカバーされていない血清型であり、5 例中 3 例が replacement type である血清型 19A であった。

公費助成開始後、接種率上昇に伴い、Hib に関しては髄膜炎、侵襲性感染症の患者数が大幅に減少しており、ワクチンの予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては 19A を主体とした PCV7 でカバーされない血清型が増加しており、今後も増加が懸念され、13 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)の早期導入が望まれる。

佐藤 哲也¹⁾²⁾、前田 明彦²⁾、阿部 孝典²⁾、小倉 英郎²⁾、新井 淳一²⁾、島崎 洋成²⁾、島内 泰宏²⁾、武市 知己²⁾、西内 律雄²⁾、本淨 謹士²⁾、前田 賢人²⁾、石本 浩市²⁾、川上 浩一郎²⁾、橋詰 稔²⁾、浜渦 正司²⁾、浜田 文彦²⁾、船井 守²⁾、森澤 豊²⁾、藤枝 幹也¹⁾²⁾、脇口 宏¹⁾²⁾

1)高知大学医学部小児思春期医学、2)小児感染症グループスタディ in Kochi

【A 研究目的】

小児の重症細菌感染症、すなわち化膿性髄膜炎、敗(菌)血症と他の侵襲性感染症の起炎菌の大部分を占めるインフルエンザ菌と肺炎球菌はともに、すでに先進諸国では定期予防接種が導入され、ワクチンの有効性が実証されている。わが国では 2008 年 12 月から漸く任意の予防接種としてインフルエンザ菌 b 型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib)ワクチンの接種がスタートした。肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は、7 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が 2010 年 2 月から実施可能となった。2011

年 1 月から、高知県全県下でこれらのワクチンの公費助成が開始された。

化膿性髄膜炎および、敗血症など侵襲性細菌感染症の全数把握をし、ワクチン導入前後と比較し、ワクチンの有用性を確認することは重要である。

全国の拠点調査の一環として、著者らは、高知県における化膿性髄膜炎に加えて、敗血症など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)の全数調査を 2007 年 1 月から高知県下の小児の入院施設すべてを含むネットワークを形成し行っている。高知県は山脈によって地理的に隔絶された地域であり、他県の医療施設への受診機会はほとんどない。正確な疾患別の罹患率を割り出すには格好の地域であるので、高知県下の小児の入院施設すべてにネットワークをつくり調査した。今回は 2012 年の集計結果を中心に報告するが、肺炎球菌については血清型を特定し、PCV7 によるカバー率を求め、有効性を予測する。本研究は、今後のワクチン行政の施策を決める上で重要である。

【B 研究対象と方法】

高知県下の小児が入院可能な 11 病院と、および小児科 6 診療所(担当医師: 石本浩市、川上浩一郎、橋詰稔、浜田文彦、船井守、森澤豊)、香川県の 1 病院の担当小児科医師に呼びかけ、2007 年 7 月に感染症調査を目的とした研究グループ(小児感染症グループスタディ in Kochi)を立ち上げた。定期的に会合を持ち、化膿性髄膜炎に加えて、敗血症、喉頭蓋炎、骨髄炎、関節炎、心膜炎、心内膜炎、脳膿瘍など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)患者の全数について報告するシステムを構築し前方視的に調査した。

インフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶血性レンサ球菌(GBS)その他による髄膜炎および非髄膜炎侵襲性細菌感染症と診断された全患者について報告集計した。患者年齢、性別、診断名、起炎菌、初期治療に用いた起炎菌、合併症、転帰、後遺症の有無などを報告項目とした。

患者発生の報告があれば、髄液や本来無菌である体液および血液から分離培養された細菌臨床分離株を臨床検査部門および外注検査会社から分与を受け、国立感染症研究所細菌第一部と細菌第二部に、分離細菌株の血清型、遺伝子型、抗菌薬感受性検査などについて解析を依頼した。搬送を円滑に行うため、あらかじめ宅配業者と提携し、各病院から電話連絡があればすぐに、検体を集配できるようにした。

罹患率を算出するために、高知県当局が公表している 5 歳未満人口 27,746 人(2010 年度の国勢調査に基づく)を使用した。

本研究は、高知大学医学部附属病院の倫理委員会で諮り承認を得て実施した。患者家族には、本研究の目的、意義を説明の上、調査対象とすることについて同意を得て実施した。患者氏名は匿名化して報告、集計した。

【C 研究結果】

1. 化膿性髄膜炎

2012 年 1 月～12 月の調査で化膿性髄膜炎は 1 例も報告されなかった。

2. その他の侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)

侵襲性感染症として 5 例の 5 歳未満児例が報告され、全例肺炎球菌例であった。感染病巣として肺炎球菌例では中耳炎が認められた。5 例中 4 例で PCV7 接種歴があり、いずれも血液から分離された肺炎球菌は血清型 19A で、PCV7 でカバーされない血清型であった。後遺症例は認められなかった。

血液から分離同定された、肺炎球菌 5 株について国立感染症研究所で解析を実施した(担当者報告書を参照)。

【D 考察】

2007 年以降、高知県では Hib、肺炎球菌、GBS による髄膜炎および侵襲性感染症の全数調査を実施している。2011 年 1 月から全県下で Hib ワクチン、PCV7 の公費助成が開始された。5 歳未満人口 10 万人に対する、2012 年のインフルエンザ菌性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎の罹患率はいずれも 0 であり、インフルエンザ菌、肺炎球菌の非髄膜炎性侵襲性感染症がそれぞれ 0、18.0 であった(表 1)。助成開始直後の 2011 年は髄膜炎、侵襲性感染症ともに大幅な減少が認められ、ワクチンの予防効果と考えられた。2012 年は Hib 感染症に関しては、髄膜炎、侵襲性感染症共に高知県では 1 例も報告されておらず、2011 年同様に減少傾向が続いていると考えられた。

一方、肺炎球菌に関しては、髄膜炎症例は 2011 年に引き続き 1 例も報告されなかったが、菌血症が 5 例報告され、2011 年と比較して増加していた。血清型は 5 例とも PCV7(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)でカバーされない血清型であり 5 例中 3 例が血清型 19A であった。ワクチン接種率の向上により、PCV7

でカバーされる血清型の重症感染症が予防されているが、米国で問題となっている血清型 19A による replacement type が 2012 年に高知県で初めて検出され、その後報告された血清型は大半が 19A であった。19A を含む 13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) が海外ではすでに導入されており、我が国でも早期導入が望まれる。

【E 結論】

2011 年1月から高知県では Hib ワクチン、PCV7 が全市町村で全額公費負担となり、昨年の全数調査では、接種率向上に伴い、髄膜炎および侵襲性感染症の大幅な減少が認められ、ワクチンの劇的な予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては 19A を主体とした PCV7 でカバーされない血清型が増加しており、今後も増加が懸念され、PCV13 の早期導入が望まれる。

【F 健康危険情報】

なし

【G 研究発表】

1. 著書, 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 佐藤哲也, 前田明彦, 阿部孝典, 小倉英郎, 新井淳一, 島崎洋成, 島内泰宏, 武市知己, 西内律雄, 本淨謹士, 前田賢人, 石本浩市, 川上浩一郎, 橋詰 稔, 浜渦正司, 浜田文彦, 船井守, 森澤 豊, 森畑東洋一, 脇口 宏, 小児感染症スタディグループ in Kochi: 高知県における小児細菌性髄膜炎及び侵襲性感染症に関する調査 (2011 年). 第 81 回日本小児科学会高知地方会, 2012, 2, 高知

【H 知的財産権の出願・登録状況】

1. 免許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし