

表1. 侵襲性細菌感染症(5歳未満のみ、高知県、2008-12)

5歳未満人口 27,746
 協力病院数 11

	2008		2009		2010		2011		2012	
	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率
Hib 髄膜炎	3	10.8	2	7.21	8	28.8	1	3.60	0	0.00
Hib 非髄膜炎	0	0.00	2	7.21	2	7.21	1	3.60	0	0.00
肺炎球菌 髄膜炎	3	10.8	2	7.21	1	3.60	0	0.00	0	0.00
肺炎球菌 非髄膜炎	7	25.2	6	21.6	11	39.6	1	3.60	5	18.0
GBS 髄膜炎	0	0.00	0	0.00	0	0	1	3.60	0	0.00
GBS 非髄膜炎	0	0.00	0	0.00	1	3.60	0	0.00	0	0.00

厚生労働科学研究費補助金（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 年報告書（3 年計画の 3 年目）

『小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査』に関する研究 福岡県

研究協力者：岡田賢司 国立病院機構福岡病院

研究要旨

福岡県内の 15 歳未満の小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症症例の全数把握を平成 24 年 1 月～12 月の 1 年間で行った。細菌性髄膜炎の 5 歳未満人口 10 万人当たりの罹患率は、インフルエンザ菌性 1.3（昨年 3.9）、肺炎球菌性 0（昨年 2.2）、GBS による髄膜炎 3.5（昨年 2.6）と推定された。

研究協力者

青木知信（福岡市立こども病院・感染症センター）原田達生（福岡赤十字病院）佐藤和夫（国立病院機構九州医療センター）中山秀樹（国立病院機構福岡東医療センター）村松和彦（福岡徳洲会病院）保科隆之（九州大学病院）田中美紀（福岡大学病院）佐々木聡子（福岡大学筑紫病院）山口英里（千鳥橋病院）市川光太郎（北九州市立八幡病院）神代万壽美（北九州総合病院）日高靖文（北九州市立医療センター）尾上泰弘（国立病院機構小倉病院）高橋保彦（九州厚生年金病院）、山本幸代（産業医科大学病院）岩元二郎（麻生飯塚病院）高瀬隆太（社会保険田川病院）穂吉秀隆（田川市立病院）村上義比古（大牟田市立総合病院）津村直幹（久留米大学病院）

九州地区・筑豊地区・筑後地区）に分け、各地区の予防接種センター機能を有する施設をまとめ役として集計した。各地区で小児科入院施設のある医療機関ごとにインフルエンザ菌・肺炎球菌・B 群溶連菌（GBS）による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例の報告を求めた。

福岡地区：福岡市立こども病院・感染症センター、福岡赤十字病院、国立病院機構九州医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、福岡徳洲会病院、九州大学病院、福岡大学病院、福岡大学筑紫病院、千鳥橋病院、福岡通信病院、国立病院機構九州がんセンター、済生会福岡総合病院、浜の町病院、九州中央病院、福岡記念病院、水戸病院、国立病院機構福岡病院、

北九州地区：北九州市立八幡病院、北九州総合病院、北九州市立医療センター、国立病院機構小倉病院、九州厚生年金病院、産業医科大学病院、九州労災病院、

筑豊地区：麻生飯塚病院、社会保険田川病院、田川市立病院、

筑後地区：大牟田市立総合病院、久留米大学病院、久留米大学医療センター、聖マリア病院、公立八女総合病院、筑后市立病院の 34 施設

期間：平成 24 年 1～12 月までは前方視的調

A. 研究の目的

福岡県内で発生したインフルエンザ菌・肺炎球菌・B 群溶連菌（GBS）による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例を全数把握する。報告された症例の年齢、発生月、ワクチン接種の有無、合併症、予後を菌ごとに評価する。

B. 研究方法

対象：福岡県内を 4 医療圏（福岡地区・北

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 25 年 1 月 1 日時点での福岡県の 5 歳未満の小児人口は 229,425 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 3 例(昨年 14 例)が報告された。インフルエンザ菌(Hib)による例は 2 例(昨年 9 例)、non-b が 1 例、罹患年齢は、3 か月～3 歳(乳児 1 例)であった。肺炎球菌性は 0 例(昨年 5 例)であった。敗血症・菌血症は 39 例(昨年 61 例)で、肺炎球菌 33 例(昨年 52 例)、インフルエンザ菌 6 例(昨年 9 例)であった。

Hib および肺炎球菌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。

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 0.9 (昨年 3.9) 肺炎球菌による髄膜炎 0 (昨年 2.2)、GBS による髄膜炎 3.5 (昨年 2.6) であった。

ワクチン接種後の罹患例が、Hib 3 例(昨年 2 例) non-b 1 例、肺炎球菌 16 例(昨年 9 例) 報告された。インフルエンザ菌性の 4 例は、接種回数 2 回が 2 例(1 歳 0 か月児・基礎疾患なし、7 か月児・先天性心臓病・non-b)、3 回(最終接種から 3 年の 3 歳 11 か月児・無脾症、最終接種から 1 年・4 歳児・CHARGE 症候群)であった。肺炎球菌ワクチン接種後に発症した 16 例中、分離菌の血清型が判明している 9 例中、7 価ワクチンに含まれている血清型はなかった(昨年 2 例)。7 価には含まれないが 13 価には含まれている 19A ; 2 例、6A; 1 例であった。残りの 6 例は 7 価および 13 価には含まれな

い血清型(6C, 15A(2), 15B, 10A, 22F)であった。

D. 考察

平成 24 年度の福岡県の症例数は、Hib および肺炎球菌による髄膜炎および菌血症・敗血症は、大きく減少した。公費助成が始まる前の 2009 年・2010 年のインフルエンザ菌による髄膜炎の平均は 1 年間で 17 例であったが、2012 年は 3 例で 82.3%減少した。肺炎球菌性の髄膜炎も公費助成前の平均は 7 例/年であったが、2012 年は 0 であった。Hib ワクチンおよび PCV7 の有用性が認められたと考えられる。

ワクチン接種後の症例も報告された。Hib の症例は、2 例に基礎疾患がある 3 歳・4 歳児であり、キャッチアップ接種が必要ではないかと考えられた。肺炎球菌は 7 価に含まれている血清型の発症例は認められなかった。13 価に含まれている例が 3 例、7 価および 13 価に含まれない血清型が 6 例であった。PCV13 の早期導入は期待される。

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。

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 0.9、肺炎球菌は 0、GBS は 3.5 と推計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 岡田賢司：新規細菌ワクチン
日本小児呼吸器疾患学会誌 23 (1) : 111-114, 2012
2. 岡田賢司：日本の現状と世界標準への道 小児科診療 75 (4) : 545-551, 2012.
3. 岡田賢司：予防接種ガイドライン 2012 年度版(監修：予防接種ガイドライン

- 等検討委員会). 公益財団法人予防接種
リサーチセンター, 2012.
4. 岡田賢司: 2 か月齢からのワクチン接
種～最適な接種時期と回数～
Medical Tribune 45 (39) : 16-18,
2012.
5. 岡田賢司: 小児感染症治療ハンドブッ
ク 2013-2014 (編著: 砂川慶介、尾
内一信) 診断と治療社 2012.
- 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と菌血症の全数調査

研究協力者 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

研究要旨

鹿児島県における Hib ワクチンと 7 価肺炎球菌ワクチン(PCV7)の有効性を検証するために、小児細菌性髄膜炎・菌血症の前方視的全数調査を行った。2012 年の髄膜炎患者数は 4 例(Hib 1 例、無莢膜型インフルエンザ菌 1 例、肺炎球菌 2 例)であった。Hib・肺炎球菌による髄膜炎に限ると、2008 年 18 例、2009 年 13 例、2010 年 9 例、2011 年 6 例、2012 年 3 例と減少傾向がみられている。2012 年の菌血症患者数は 7 例(肺炎球菌 5 例、B 群レンサ球菌 2 例)であり、昨年 11 例から減少した。髄膜炎・菌血症の原因となった肺炎球菌の血清型は、6 株中 3 株(50%)が PCV7 に含まれない型であり、早期の PCV13 の導入が望まれる。

A. 研究目的

Hib ワクチンと小児用抱合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)がほとんどの市町村で無償化され、普及が進んでいる。両ワクチンの効果を評価するために、鹿児島県における小児細菌性髄膜炎と菌血症の前方視的全数調査を実施した。

B. 研究方法

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、患者診断時に全例報告してもらう体制をとり、前方視的に細菌性髄膜炎と菌血症の患者数を把握した。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。検出菌の莢膜血清型は、国立感染症研究所に菌株を送付して決定した。

本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

表1に 2012 年の細菌性髄膜炎患者を示す。症例1はインフルエンザ菌が原因で、3か月前に Hib ワクチンを接種しており、当初は vaccine

failure と思われたが、菌株の血清型は無莢膜型(nontypable)であった。症例 2 は基礎疾患のある 6 歳児で、髄液から菌は分離されず、髄液の迅速検査で肺炎球菌抗原陽性となった。ワクチンは未接種であった。症例3は生後3週の新生児で、血清型3型のムコイド型肺炎球菌を原因とし、水頭症をきたしたのち重篤な後遺症を残した。症例 4 は徳之島から沖縄に搬送された1歳児で Hib が原因であった。Hib ワクチンは未接種であった。居住地は4例中3例が徳之島町であった。

図1に 2006 年からの髄膜炎患者数の推移を示す。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、2012 年 3 例と減少傾向がみられた。2009 年以後、患者数は順調に減少し、特にインフルエンザ菌性髄膜炎の減少が著明であった。

表2に、2012年の菌血症7例を示す。原因菌は、肺炎球菌5例、GBS2例であった。肺炎球菌による菌血症患者の中で症例3だけ PCV7 を4回接種したのちの発症であったが、原因菌の血清型は非ワクチンタイプの 15B であった。他の4例

の PCV7 接種歴はなかった。症例7は先天性無脾症の患児であった。なお、髄膜炎・菌血症の原因となった肺炎球菌6株のうち3株(50%)が7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)に含まれない血清型であった。

図2に小児菌血症患者数の年次推移を示す。2012年は患者数の減少傾向がみられた。

D. 考察

鹿児島市は、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を開始した。2009年以後には県内の他の市町村にもその影響が波及し、補助を行う市町村が比較的多くみられていた。このような背景もあり、当県では2010年に全国よりも1年早く Hib 髄膜炎の減少傾向がみられていたが、2012年も同様の傾向が続き、1例のみであった。

ただし、離島やへき地の多い鹿児島県では、接種率が低い地方も多くみられており、徳之島町で県内唯一の Hib 髄膜炎患者がみられたことはその課題を提示していると考えられる。小児医療体制の十分でない離島・へき地の小児こそワクチンの普及が重要であることを認識して接種率向上に努める必要がある。

PCV7の普及に伴い肺炎球菌髄膜炎・菌血症も減少傾向がみられ始めている。しかし、肺炎球菌の血清型は半分がPCV7に含まれない型であり、早期のPCV13の導入が望まれる。また無莢膜型インフルエンザによる髄膜炎も1例みられており、vaccine failureの判定のためにも、インフルエンザ菌の血清型検査も重要である。

E. 結論

HibワクチンとPCV7の普及に伴い Hib 髄膜炎患者数と侵襲性肺炎球菌感染症患者数に減少傾向がみられている。しかし、非ワクチンタイプの株による侵襲性感染症に注意が必要であり、莢膜血清型の決定が重要である。また、本県で

は離島や僻地での接種率向上のための働きかけが必要である。

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: 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) 西 順一郎: ワクチンの最新情報 結合型肺炎球菌ワクチン 小児科学レクチャー 2(2):396-403, 2012
- 3) 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. Opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2013;31(5):845-849
- 4) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y. Prospective safety monitoring of *Haemophilus influenzae* type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2013 (in press)

2. 学会発表

- 1) 西 順一郎. Hib ワクチンの効果と今後の展望—追加接種は早めに— 第115回日本小児科学会学術集会 教育セミナー 福岡 2012.4.20
- 2) 西 順一郎. 同時接種とワクチン・リスク・コミュニケーション 第22回外来小児科学会年次集会 ランチョンセミナー 横浜 2012.8.26

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 2012年小児細菌性髄膜炎患者

No.	病院	月	年齢	性	菌	型	感受性	転帰	HibV	PCV7	居住地
1	鹿児島生協病院	1	1y3m	F	Hi	NT	BLNAS	軽快	1	1	徳之島町
2	済生会川内病院	1	6y6m	M	Pc	-	-	軽快	0	0	さつま町
3	県立大島病院	2	3wk	F	Pc	3	PSSP	水頭症	0	0	徳之島町
4	中部徳州会病院	10	1y9m	M	Hi	b	BLNAS	軽快	0	0	徳之島町

Hi, インフルエンザ菌; Pc, 肺炎球菌

図1 小児細菌性髄膜炎患者数の原因菌別年次推移

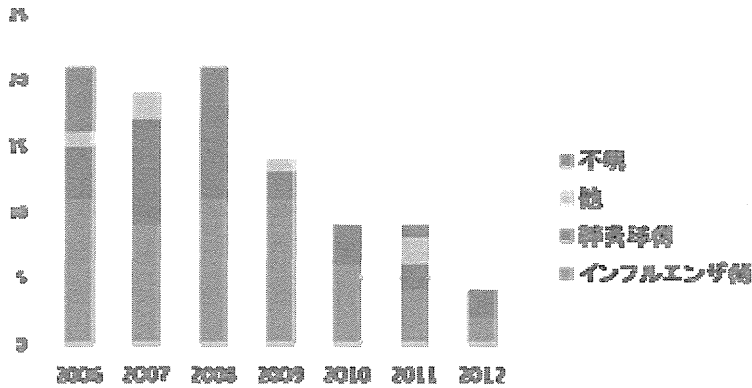
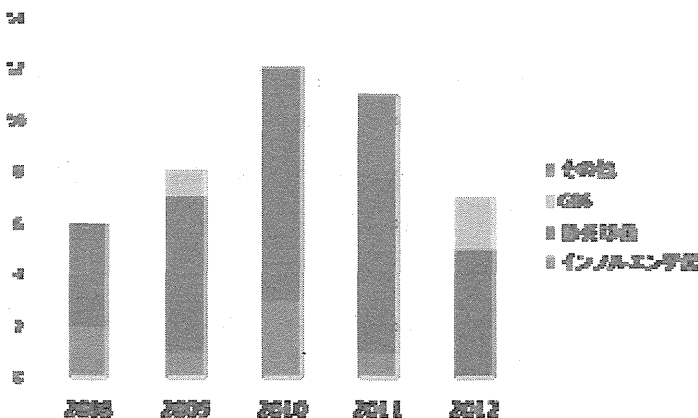


表2 2012年小児菌血症患者

No.	病院	月	年齢	性	起原菌	型	感受性	転帰	PCV7	居住地
1	鹿児島生協病院	2	9m	M	Pc	14	PISP	軽快	0	鹿児島市
2	鹿児島こども病院	4	2y6m	F	Pc	14	PISP	軽快	0	鹿児島市
3	鹿児島市医師会病院	4	1y6m	M	Pc	15B	PSSP	軽快	4	鹿児島市
4	鹿児島市医師会病院	5	3y5m	F	Pc	9V	PSSP	軽快	0	鹿児島市
5	鹿児島市立病院	9	2m	F	GBS	Ⅲ	PC-S	軽快	-	鹿児島市
6	鹿児島市立病院	10	2m	M	GBS	Ⅲ	PC-S	軽快	-	鹿児島市
7	鹿児島大学病院	11	9y11m	M	Pc	22F	PSSP	軽快	0	霧島市

Pc, 肺炎球菌; GBS, B群レンサ球菌; PC-S, ペニシリン感受性

図2 小児菌血症患者数の年次推移



平成 24 年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

分担研究報告書

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) 接種後の侵襲性細菌感染症に関する研究

分担研究者 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

研究要旨

Hib ワクチンと 7 価肺炎球菌ワクチンの各々を接種後に、当該原因菌による侵襲性感染症を発症した症例について検討を行った。Hib ワクチン接種後の症例は 5 例であった。1 回接種後に、感染予防レベルの抗体価が獲得できなかったと推定される例が 2 例、3 回接種後に感染予防レベル以下に抗体が低下したと思われる例が 1 例、Hib ワクチンで予防できない non-typable に罹患した例が 2 例であった。PCV7 後の症例は 15 例であった。1 例は先天性免疫不全症が原因と思われた。14 例は 7 価ワクチンに含まれない非ワクチン血清型による症例であった。19A 型による例が 7 例と半数を占め、注目された。

接種後の罹患例を防止する対応策として、①標準年齢のスケジュールに沿った早期月齢から接種開始、②追加接種は規定の間隔の中で早めに行う、③13 価肺炎球菌ワクチンの早期導入、などが重要と考えられる。

A 研究目的

Hib ワクチン接種後の侵襲性インフルエンザ菌感染症および PCV7 接種後の侵襲性肺炎球菌感染症の症例が、両ワクチンの接種開始後、報告されている。沖縄県における実態を調査し、対応策の検討を行うことを目的とした。

B 研究方法

2008 年以来、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、

インフルエンザ菌、肺炎球菌および B 群溶連菌による侵襲性感染症の前方視的全数把握調査を継続している。今回は侵襲性感染症を発症した症例のワクチン接種歴を確認し、当該ワクチン接種後に発症したケースについて検討を行った。症例より分離された菌は、国立感染症研究所細菌第一部および第二部において血清型別・感受性等の検討を行った。

本研究は国立病院機構三重病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

C 研究結果

2011年に Hib ワクチン接種後、PCV7 接種後の各 1 例を経験した。表 1 に経過を示す。Hib ワクチンの症例は、基礎疾患のない女兒。5 ヶ月時に Hib ワクチンを 1 回のみ接種し、10 ヶ月時に肺炎+菌血症と診断され、血液から Hib が分離された。感染予防レベルの抗体価が得られなかったものと推定した。PCV7 の症例は、基礎疾患のない男児で保育園に通院している。4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月時に PCV7 を接種し、10 ヶ月時に菌血症を発症した。血液培養から 19A 型(ST3111) が分離された。非 PCV7 型の血清型による感染であった。

表 2 に 2012 年の Hib ワクチン接種後のインフルエンザ菌罹患例を示す。症例 1 は Hib ワクチン 1 回接種後の Hib 罹患例であり、感染防止レベルの抗体価に達しなかったと考えられる。症例 2 と症例 4 は non-typable が分離され、非ワクチン型による感染でありワクチンの効果が及ばないケースである。

症例 3 について表 3 に示す。基礎疾患のない男児。2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月時に Hib ワクチンを接種し、3 回接種から 9 ヶ月後に菌血症に罹患し Hib が分離された。おそらく、初回接種から 9 ヶ月経過し、抗体価が感染予防レベル以下に低下したものと推定された。

表 4 と表 5 に 2012 年の PCV7 接種後の侵襲性肺炎球菌感染症の罹患例を示す。症例 5 は PCV7 の 1 回接種後

に髄膜炎に罹患し、PCV7 の血清型である 6B が分離された症例である。この症例は先天性免疫不全症 IRAK 4 欠損症と診断されており、基礎疾患が breakthrough に関与したものと判断している。

症例 6 から症例 18 までの 13 例は、PCV7 の接種回数は 1~3 回であるが、原因菌は全て非 PCV7 型の血清型であった。非ワクチン血清型のため、感染を防止できなかったと判断される。注目される点として 19A 型が 2 年間で 7 例を占め多いことがある。19A は 13 価ワクチン (PCV13) に含まれている血清型である。また、6C 型は PCV13 に含まれる 6A 型と交叉免疫が成立することより、PCV13 で予防可能と考えられる。

表 6 に 2011 年と 2012 年の 2 年間の両ワクチン接種後の罹患例を示す。Hib ワクチン接種後のインフルエンザ菌感染症は計 5 例、PCV7 接種後の肺炎球菌感染症は計 15 例であった。

D 考察

ワクチン接種後に当該病原体による感染を発症した場合、breakthrough あるいは vaccine failure と表現されている。一般に breakthrough は、不完全なワクチン接種後に発症した場合を指し、vaccine failure はスケジュールに沿ってワクチン接種を完了した後に発症した場合を指している。今回はこの表現法に従って考察を勧めたい。

一方、Hib ワクチンや PCV7 接種後

に breakthrough や vaccine failure を生ずる病態としては、①感染予防レベルの抗体を獲得できなかった、②一旦、獲得した抗体が感染予防レベル以下に低下した、③非ワクチン血清型による感染、④免疫抑制状態（先天性免疫不全症あるいは後天性免疫抑制状態）などが指摘される。

2年間に経験した Hib ワクチン接種後の症例を検討すると、1回接種後に Hib に感染した2症例は感染予防レベルに達しなかったことが原因と推定され、non-typable に感染した症例は、非ワクチン血清型に感染したことが原因である。

3回接種後に Hib に感染した症例は、初回免疫により抗体を獲得した後、感染予防あるいは長期感染予防レベル以下に抗体が低下したことが breakthrough 感染の病態と考えられる。結果として追加接種が間に合わなかったと推定される。4回接種後の症例は vaccine failure に相当し、非ワクチン血清型である non-typable に感染したことがその原因である。

PCV7 接種後の罹患例を検討する。IRAK4 欠損症は自然免疫系に異常がある先天性免疫不全症であり、侵襲性肺炎球菌感染症を反復し、重症化することが報告されている。IRAK4 欠損症の症例は、PCV7 の1回接種に6B型に感染しており、IRAK4 欠損症そのものが breakthrough の最大の要因と考えられる。

PCV7 1～3回接種後の14例は、全て non-vaccine type の感染による

breakthrough の症例である。沖縄県では2011年の後半から公費助成による接種が普及し、2012年の変化として侵襲性肺炎球菌感染症の減少と、原因菌の血清型の変化が認められることを報告した。血清型の解析では7価型の減少、19A型の増加、非13価型の相対的上昇を報告した。14例は2012年の疫学状況を反映し、19A型と非13価型による感染を発症したものと考えられる。

以上に述べたワクチン接種後の罹患例の病態に対応し、発症を防止する対応策として、①標準年齢のスケジュールに沿った早期月齢から接種を開始する、②追加接種は規定の間隔の中で早めに行う、③13価肺炎球菌結合型ワクチンの早期導入、などが重要と考えられる。

E 結論

Hib ワクチンと7価肺炎球菌ワクチンの各々を接種後に、当該原因菌による侵襲性感染症を発症した症例について検討を行った。Hib ワクチン接種後の症例は5例であった。1回接種後、感染予防レベルの抗体価が獲得できなかったと推定される例が2例、3回接種後に感染予防レベル以下まで抗体が低下したと思われる例が1例、Hib ワクチンで予防できない non-typable に罹患した例が2例であった。PCV7 後の症例は15例であった。1例は先天性免疫不全症が原因と思われた。14例は7価ワクチンに含まれない非ワクチン血清型による症

例であった。19A型による例が7例と半数を占め、注目された。

接種後の罹患例を防止する対応策として、①標準年齢のスケジュールに沿った早期月齢から接種開始、②追加接種は規定の間隔の中で早めに行う、③13価肺炎球菌ワクチンの早期導入、などが重要と考えられる

G 研究発表

1 論文発表 なし

2 学会発表 沖縄小児科学会第76回例会 2013年2月 肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザ菌b型ワクチン接種後に侵襲性感染症を発症した症例の検討 安慶田英樹ほか

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 ワクチン接種後の罹患例 2011年

- | | |
|---|---|
| 【Hibワクチン】 | 【PCV7】 |
| <ul style="list-style-type: none"> 2010年8月生 女児 基礎疾患なし、保育園 5ヶ月時 Hibワクチン接種 1回のみ 10ヶ月時 肺炎+菌血症 血液培養からHib分離 | <ul style="list-style-type: none"> 2010年3月生 男児 基礎疾患なし、保育園 4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月時 PCV7接種 3回 10ヶ月 菌血症 血液培養から肺炎球菌分離 19A型 ST3111 |

表2 ワクチン接種後の罹患例 インフルエンザ菌 沖縄県 2012年

症例	診断	月齢	性別	接種回数	接種から発症まで	基礎疾患	予後	分離菌血清型	ABPC感受性
1	菌血症+肺炎	20月	男	1	不明	喘息	治癒	b型	1
2	菌血症+中耳炎	15月	女	1	7月	なし	治癒	Non-typable	2
3	菌血症	15月	男	3	不明	なし	治癒	b型	2
4	菌血症+中耳炎	22月	女	4	不明	なし	治癒	Non-typable	12

表3 Hibワクチン3回接種後のHib罹患例

- 【症例】 E.S 2011年7月生 男児
 【基礎疾患】 なし
 【生活歴】 保育園なし、兄弟なし
 【Hibワクチン接種歴】
 2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月 3回接種
 【現病歴】 1歳3ヶ月(9ヶ月後) 菌血症
 血液培養でHibを分離 (ABPC 2.0µg/ml)
 CTXで治療、治癒した。
 【Hibワクチン 追加接種】 1歳5ヶ月

表4 ワクチン接種後の罹患例 肺炎球菌① 沖縄県 2012年

症例	診断名	月齢	性別	接種回数	接種から発症まで	基礎疾患	予後	分離菌血清型	PCG感受性
5	髄膜炎	20月	男	1	16日	免疫不全症	治癒	6B	0.5
6	菌血症	41月	女	1	2月	21トリソミー	治癒	19A	0.03
7	菌血症+肺炎	17月	男	1	4月	なし	治癒	15A	0.25
8	菌血症+肺炎	18月	女	1	5月	なし	治癒	19A	2
9	菌血症+肺炎	13月	女	1	不明	なし	治癒	19A	4
10	菌血症+肺炎	32月	女	2	不明	早産既往歴	治癒	6C	0.12
11	菌血症+肺炎	29月	男	2	不明	なし	治癒	19A	2

表5 ワクチン接種後の罹患例 肺炎球菌② 沖縄県 2012年

症例	診断	月齢	性別	接種回数	接種から発症まで	基礎疾患	予後	分離菌血清型	PCG感受性
12	菌血症+肺炎	29月	女	3	3月	肝炎	治癒	15C	0.06
13	菌血症	24月	男	3	不明	21トリソミー	治癒	15A	0.25
14	菌血症	12月	男	3	不明	なし	治癒	15B	0.06
15	菌血症+肺炎	17月	女	3	不明	なし	治癒	19A	4
16	菌血症副鼻腔炎	8月	女	3	不明	なし	治癒	6C	0.06
17	菌血症・乳突炎・肺炎	11月	男	3	不明	なし	治癒	19A	2
18	髄膜炎	12月	男	3	8月	なし	治癒	15C	0.12

表6 ワクチン接種後の罹患例 まとめ

- 【Hibワクチン】
 ①1回接種後 ⇒ Hib 2例、non-typable 1例
 ②3回接種後 ⇒ Hib 1例
 ③4回接種後 ⇒ non-typable 1例
- 【7価肺炎球菌ワクチン】
 ①1回接種後 ⇒ 6B 1例 IRAK4欠損症
 ②その他、1~3回接種の14例は、全て non-vaccine(PCV7) type であった
 19A型(PCV13)は計7例であった。

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
平成 24 年度 分担研究報告書

2012 年小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の解析

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

2012 年 9 県で発症した小児侵襲性感染症 87 例（うち髄膜炎 9 症例）由来肺炎球菌の解析を行った。87 症例のうち、PCV7 の接種歴がある症例は 44 例、接種歴がない症例は 38 例、残った 5 症例の接種歴は不明であった。PCV7 の接種歴がある症例 44 例から分離された肺炎球菌の血清型別を行った結果、1 症例（2.3%）は PCV7 に含まれている血清型（6B）肺炎球菌による Breakthrough infection であった。16 例（36.4%）は 7 価以外で PCV13 に含まれている血清型（19A:15 例; 6A:1 例）であり、残った 27 症例（61.4%）は PCV13 非含有血清型肺炎球菌による感染であった。一方、PCV7 の接種歴がない症例 38 例から分離された肺炎球菌は依然 PCV7 ワクチンに含まれているタイプが多く、PCV7 と PCV13 のカバー率は 57.9% と 86.8% であった。薬剤感受性試験の結果では、PCV7 の接種歴の有無による抗菌薬に対する感受性に明らかな変化はみられなかった。以上の結果から PCV7 は日本国内において、ワクチン含有タイプ肺炎球菌による小児侵襲性感染症に有効であることが考えられ、抗菌薬の感受性には影響がなかった。

研究協力者

常 彬 国立感染症研究所 細菌第一部

って、肺炎球菌の血清型分布や抗菌薬に対する感受性の違いを明らかにし、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ことを目的とした。

A. 研究目的

2011 年度から PCV7 は公費助成の対象となり、接種率が増加し続けている。しかし、接種歴があるにも関わらず、肺炎球菌侵襲性感染症例数も多くなっている。ワクチンの効果を正しく評価するため、これらの症例を引き起す肺炎球菌の血清型の型別を行う必要がある。本分担研究は、2012 年 9 県の 15 歳未満小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の解析を行い、PCV7 の接種歴の有無によ

B. 研究対象と方法

2012 年の 1 年間に、9 県から送付された小児侵襲性感染症 87 例（うち髄膜炎 9 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 Institut 製血清を用い莢膜膨化法により決定した。薬剤感受

性試験は微量液体希釈法により行い、2007年まで使われた GLSI 基準で判別を行った。MLST 解析では、分離株の 7 つのアリル (*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: 2012 年小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の血清型分布

87 例のうち、PCV7 の接種歴がある症例は 44 例、接種歴がない症例は 38 例、残った 5 症例の接種歴は不明であった。髄膜炎症例 9 例中、5 症例には PCV7 の接種歴があった。これらの症例から分離された肺炎球菌の血清型別を行った結果、PCV7 と PCV13 のカバー率はそれぞれ 27.6% と 59.8% であった (図 1)。この数字をワクチン導入される前の 76.6% と 90.2% に比べると、明らかな減少がみられた (平成 22-24 年度分担研究報告書を参照)。19A 型肺炎球菌は 23 例 (26.4%) から分離され、最も多かった。15A、6B、14、22F 型肺炎球菌はそれぞれ 11 (12.6%)、7 (8.0%)、6 (6.9%)、6 (6.9%) の分離であった。髄膜炎症例 9 例中 PCV7 の接種歴があった 5 例から分離された肺炎球菌の血清型は 6B、19A、6C、22F、35B で、接種歴のない 4 症例由来肺炎球菌は 9V、19A、3、15A 型であった。

PCV7 の接種歴の有無によって、分離された肺炎球菌の血清型の違いを図 2 に示す。PCV7 の接種歴がある症例 44 症例中 1 症例 (2.3%) は PCV7 に含まれている血清型 (6B) 肺炎球菌による Breakthrough infection であった。16 例 (36.4%) は 7 価を除く PCV13 に含まれている血清型

(19A:15 例; 6A:1 例) 肺炎球菌によるもので、残った 27 症例 (61.4%) は PCV13 非含有血清型肺炎球菌による感染であった。一方、PCV7 の接種歴がない症例 38 例から分離された肺炎球菌の多くはワクチンに含まれているタイプであり、PCV7 と PCV13 のカバー率は 57.9% と 86.8% で、高かった。これらの結果から、PCV7 は日本においてもワクチン含有タイプ肺炎球菌による小児侵襲性感染症予防に有効であることが示唆された。

2: 2012 年小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の薬剤感受性

2012 年 87 症例由来肺炎球菌の抗菌薬に対する MIC の結果を図 3 に示す。87 株肺炎球菌のうち、ペニシリン G に対する MIC は 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す非感受性株の分離率は 55.2% であった。23 (26.4%) 症例由来肺炎球菌はセフトキシムの MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (非感受性) を示した。メロペネム非感受性 (MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) の菌は 15 株 (17.2%) が分離され、増加傾向であった (メロペネム非感受性肺炎球菌の分離率は 2007-2010/1: 2.0%; 2010/2-2011/3: 5.6%; 2011/4-2011/12: 5.0%)。パニペネムの MIC が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とバンコマイシンの MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の肺炎球菌の分離はみられなかった。PCV7 ワクチン接種と分離された肺炎球菌の各抗菌薬に対する感受性との関連性を解析した結果、接種歴の有無による感受性の変化がみられなかった。

3: 血清型 19A と 15A 肺炎球菌の薬剤感受性および MLST 解析

2012 年、9 県から 19A 型および 15A 型肺炎球菌による小児侵襲性感染症はそれぞれ 23 例 (26.4%) と 11 例 (12.6%) であり、最も多かった。特に、接種歴のある症例 44 例のう

ち、19A と 15A 型肺炎球菌はそれぞれ 15 (34.1%) と 8 (18.2%) の分離であった。昨年度の本研究班の分担報告書には 19A 型肺炎球菌は Sequence type (ST) によって、 β -lactam 系抗菌薬に対する感受性が異なり、ST320 肺炎球菌の感受性が悪いことについて報告した。2012 年に分離された 19A 型肺炎球菌も同様に、ST320 は 8 症例から分離され、ペニシリン G の MIC は 2-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、セフトキシムの MIC は 1-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、メロペネム 2 の MIC は 0.5-1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。その一方、2011 年までに分離率の低かった 15A 型 (2007 年-2011 年、3 例) 肺炎球菌は 11 症例から分離され、すべての株は ST63 ないしその近縁の ST タイプであった。11 株中 3 株のペニシリン G の MIC は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、残った 8 株のペニシリン G の MIC は 1-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、すべて非感受性であった。一方、19A 型または 15A 型のようなワクチンに非含有タイプで、 β -lactam 系抗菌薬に非感受性を示す肺炎球菌による Serotype replacement がみられた。19A 型は日本にも導入される予定である 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に含まれる血清型であるため、PCV13 による予防効果が期待できる。しかし、15A 型は小児に使用できる PCV7、PCV13 および 10 価肺炎球菌結合型ワクチン (GSK 社) にも含まれていない血清型であるため、今後これらの血清型による症例の増加が懸念される。

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、かつ正確に反映することができる。2012 年 PCV7 に含まれる血清型の分離菌は減少し続け、ワクチン接種歴のある患児由来肺炎球菌の 97.7% は PCV7 非含有血清型で

あったため、ワクチンは有効であると考えられた。一方、19A や 15A 型肺炎球菌の分離率と症例数の増加がみられ、さらに分離菌の抗菌薬に対する感受性が悪く、Serotype replacement が懸念される。今後、PCV7 の予防効果とともに、Serotype replacement を継続して調査する予定である。

E. 結 論

2012 年に分離された肺炎球菌の PCV7 の日本国内において予防効果がみられた。しかし、肺炎球菌による小児侵襲性感染症例の 43.7% (38/87 症例) には PCV7 の接種歴がなかったため、ワクチン接種していない 5 歳未満の児童は多数いることが判明した。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すために、高い接種率が必要である。2013 年 4 月より小児用肺炎球菌ワクチンの定期接種化が決定され、さらなる接種率の上昇と予防効果が期待される。

F. 健康危機情報

特記すべきもの無し。

G. 研究発表

1: Junko Tanaka, Naruhiko Ishiwata, Akihito Wada, Bin Chang, Haruka Hishiki, Tomomichi Kurosaki, and Yoichi Khono. 2012. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiology and Infection*. 140:1111-1121.

2: Masahiro Ueno, Yoshikazu Ishii, Kazuhiro Tateda, Yoshiko Anahara, Akiko Ebata, Masaei Iida, Seiko Inamura, Kahori

Takahata, Yoko Suzuki, Bin Chang, Akihito Wada, Minoru Sugita, Taichiro Tanaka, and Yuji Nishiwaki. 2013. Prevalence and Risk Factors of Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 66:22-25.

3: Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Kousaku Matsubara, Junichiro Nishi, Bin Chang, Kazuyo Tamura, Yukihiro Akeda, Toshiaki Ihara, Moon H. Nahm, Kazunori Oishi, the Japanese IPD Study Group. 2013.

Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine. 31:845-849.

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

図1: 2012年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症例数

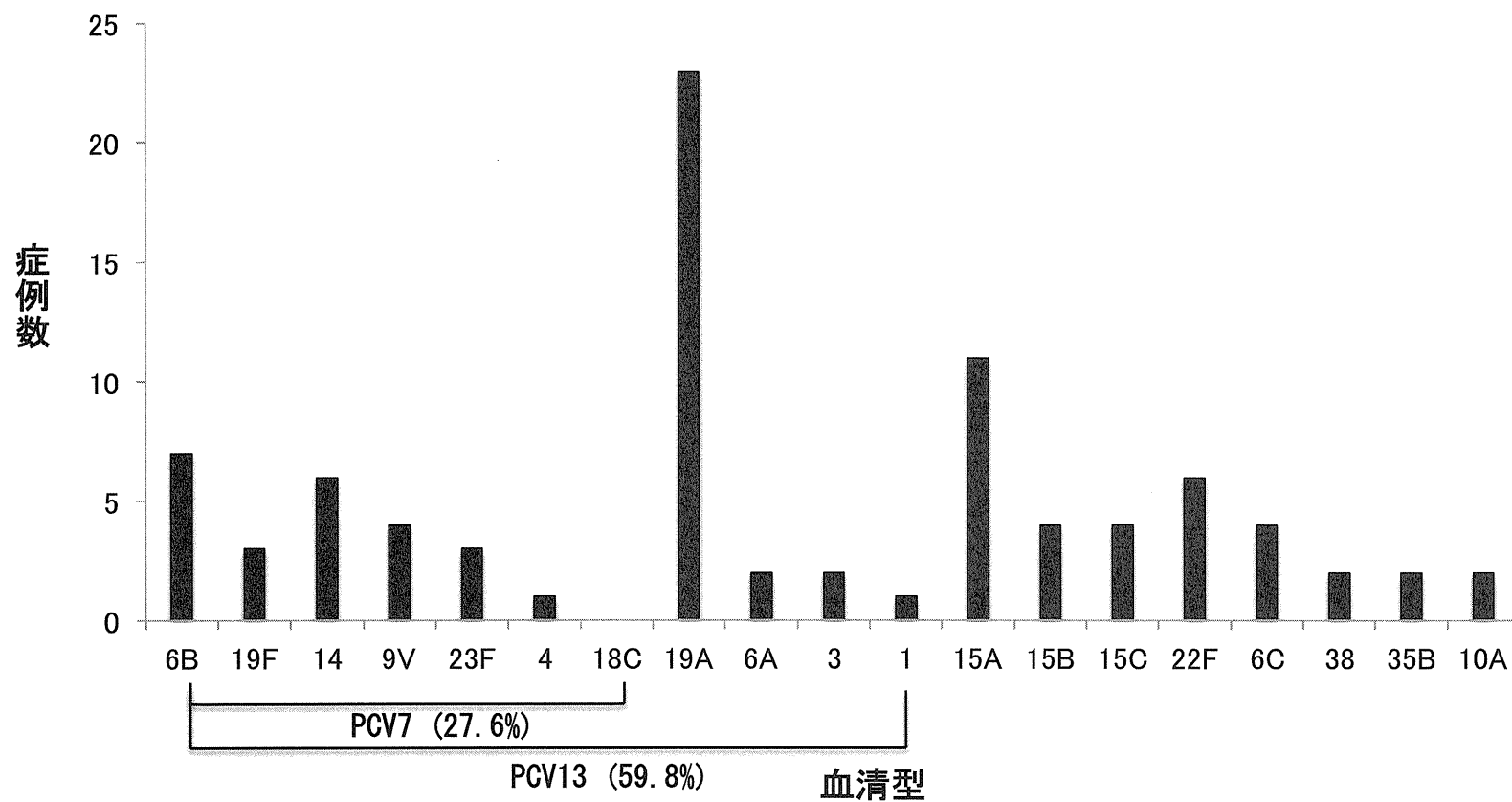


図2: PCV7 接種歴の有無と小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の血清型の違い

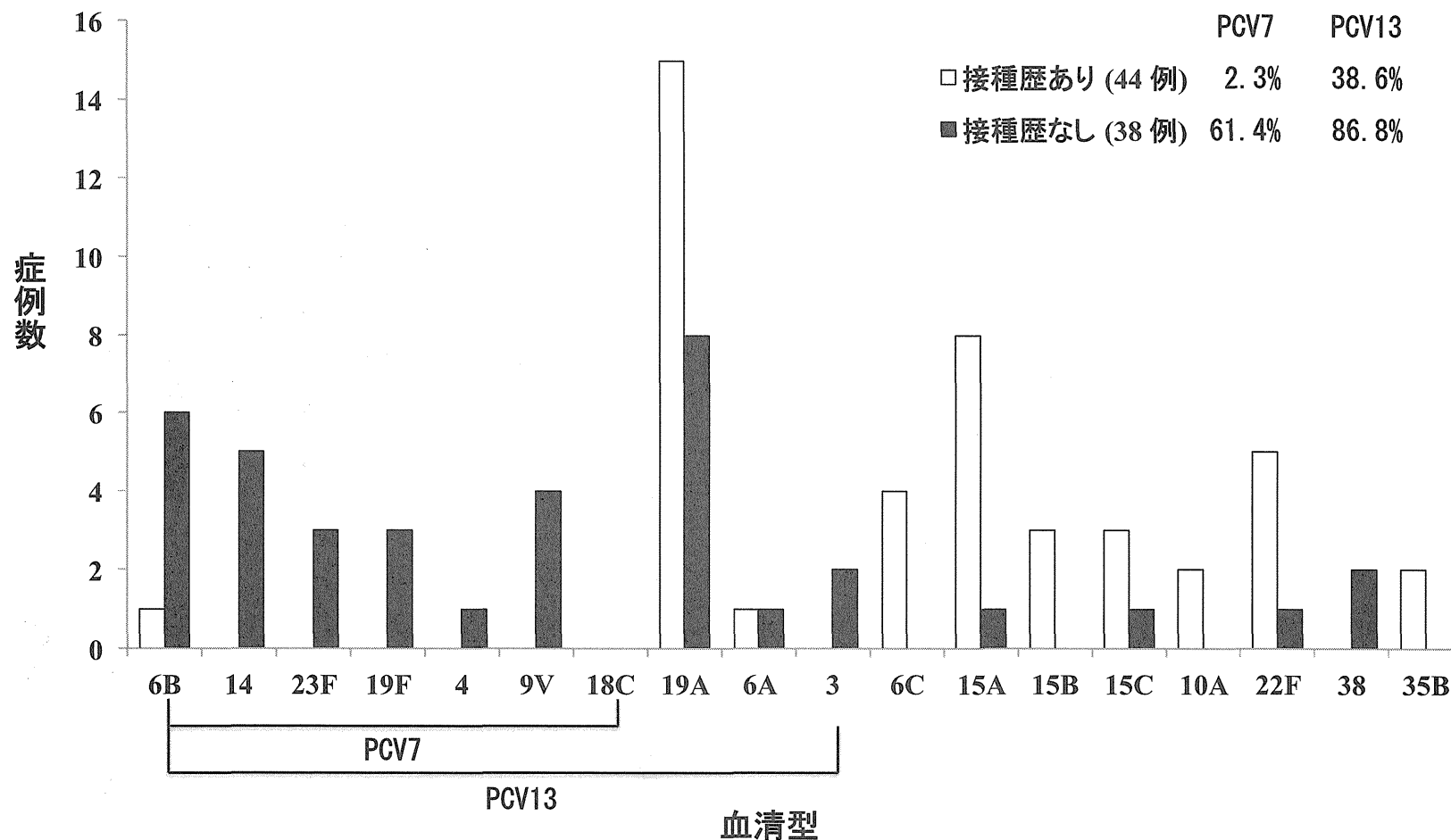
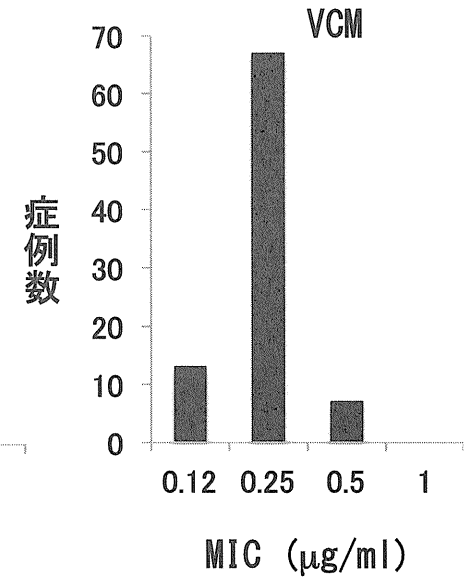
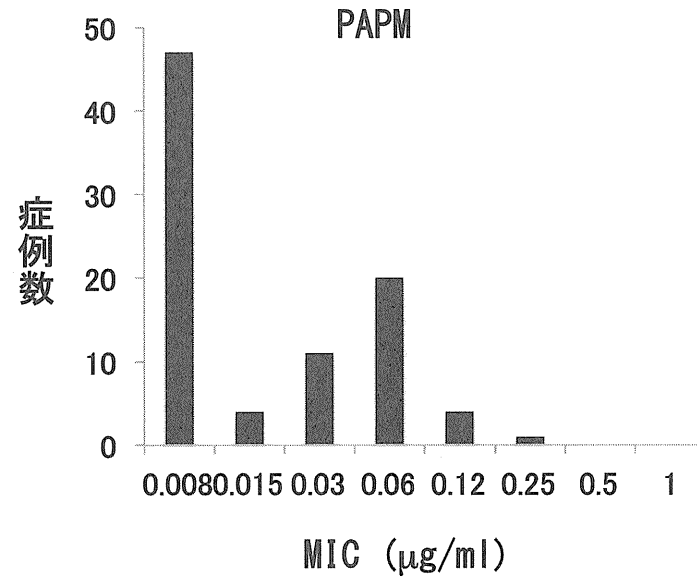
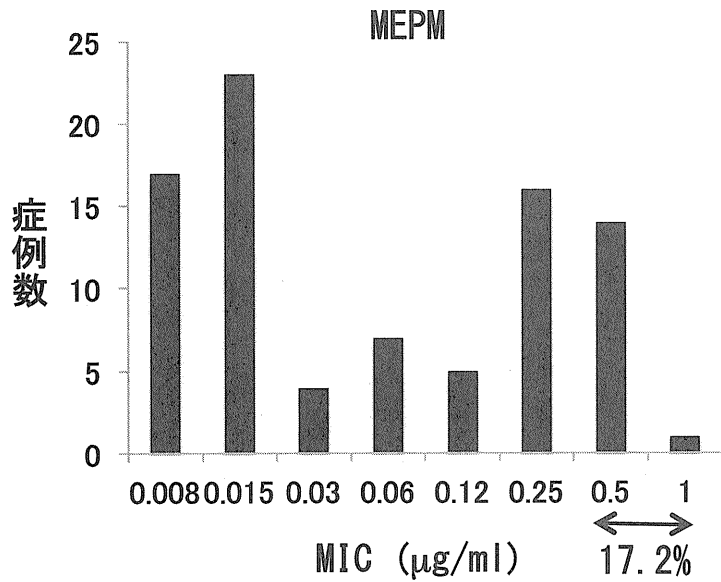
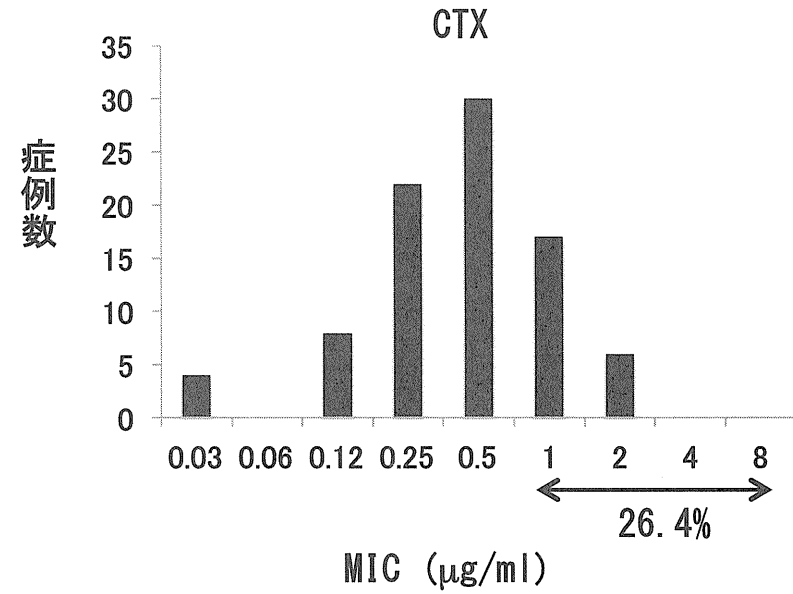
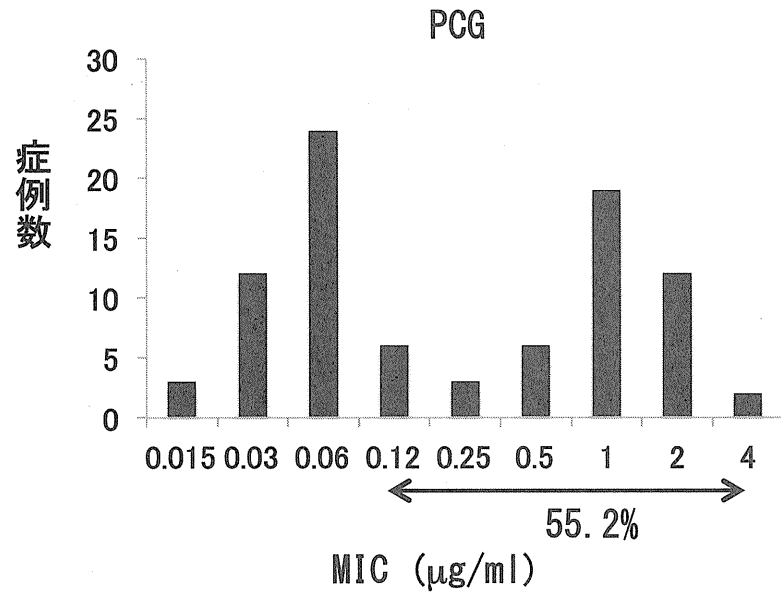


図3: 2012年9県小児侵襲性感染症由来肺炎球菌のMIC



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 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症例由来培養陰性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

*Haemophilus influenzae*による侵襲性感染症のうち、*H. influenzae* 莢膜型 b 型株 (Hib) による侵襲性感染症の予防対策として Hib に対するワクチンが導入された。Hib ワクチンの導入前後における菌の生態から Hib ワクチンの効果を評価するため、侵襲性感染症患者由来 *H. influenzae* 臨床分離株の莢膜型解析等を実施した。今年度は、ワクチン任意接種開始後で補助金開始後 (期間 3) にあたる。今年度、Hib 分離株数ならびに全分離株中の Hib の割合は減少傾向を示した。すなわち、Hib ワクチンの普及時期と Hib 髄膜炎由来 Hib 分離株の減少時期が一致していることが示唆された。一方、今年度の分離株の約半数が、莢膜 (a-f) に対する 6 種類の抗血清存在下のいずれにおいても菌凝集を起こさない Non-typable *H. influenzae* (NtHi) であった。NtHi が分離された疾患の診断名は菌血症ならびに菌血症を伴う肺炎例が多いものの、髄膜炎が 1 症例あった。当該研究班の非対象県において、Hib ワクチン 3 回接種歴のある髄膜炎患者の髄液から莢膜 f 型菌が分離された。髄膜炎患者の髄液由来 NtHi 1 株、Hib 1 株ならびに菌血症を伴う肺炎患者の血液由来 NtHi 1 株について走査電子顕微鏡 (SEM) による形態観察を実施した結果、3 株間で違いが見られた。Hib ワクチン接種歴を持つ Hib による侵襲性感染症 4 症例中 2 症例は接種歴が 1 回だったが、3 回接種歴を有する髄膜炎例 1 例ならびに菌血症 1 例が報告された。薬剤感受性試験の結果、アンピシリン耐性 β -lactamase 非産生株が今年度も複数分離されたが、その増加開始時期は、ワクチン普及時期とは一致していなかった。

研究協力者

佐々木裕子、増田まり子、見理 剛 (国立感染症研究所、細菌第二部) 永田典代 (同、感染病理部)

A. 研究目的

侵襲性細菌感染症とは健常な状態において無菌的な身体の部位に細菌が侵入し増殖することで引き起こされる疾患の総称である。*Haemophilus influenzae*による侵襲性感染症は、髄膜炎、菌血症等を起こす。一般に血液中で細菌は宿主の殺菌作用により死滅

するが、*H. influenzae* の莢膜多糖 (polyribosylribitolphosphate, PRP) を有する株は、PRP で菌表面を覆うことにより宿主免疫に抵抗し、その結果、血清耐性を有する。本菌の莢膜多糖には株毎の多様性があり、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。この 6 種類の莢膜に対する抗血清に反応しない株は、Non-typable *H. influenzae* (NtHi) と称される。疫学解析において *H. influenzae* 莢膜型 b 型 (以下、Hib) が、侵襲性感染症の起原菌と