

201225021B

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22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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 ----- 20

（福島県）細矢 光亮 ----- 26

（新潟県）齋藤 昭彦、大石 智洋 ----- 28

（千葉県）石和田稔彦 ----- 30

（三重県）浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭 ----- 32

（岡山県）小田 慈 ----- 37

（高知県）脇口宏、佐藤 哲也、前田明彦 ----- 40

（福岡県）岡田 賢司 ----- 47

（鹿児島県）西 順一郎 ----- 50

（沖縄県）安慶田英樹 ----- 56

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）小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の解析

柴山恵吾 ----- 61

（2）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

柴山恵吾 ----- 69

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 ----- 81

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）ロタウイルスワクチン導入の意義に関する研究～ロタウイルス胃腸炎による入院 および外来患者の疫学調査

中野 貴司 ----- 86

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	90
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	98
(2) ヒトパピローマウイルスワクチンの臨床的検討	大石 和徳、菅沼明彦	107
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	111
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		117

I. 総合研究報告

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 20～22 年の 3 年間は、対象地区（10 道県）において罹患率に大きな変化がなかったが、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、いずれのワクチンも有効性が認められた。

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、24 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 RV ワクチンでカバーされる血清型であること、津市での外来患者の検討では、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。

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。平成 24 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、平成 23 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。

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と皮下注し、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・瘢痕化は認めないこと、皮下注時も筋注時も組織像は同じであることを示した。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た。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が示唆された。

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
 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
 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、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(RV)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、2012年にロタテック®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ワクチン定期接種に向け、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の遺伝子型には15種類があり、HPVワクチンには子宮頸がんの70%をカバーしている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、子宮頸がんの効果性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レジストリ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レジストリシステムの構築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)およ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、石川県内灘町にモデル地区を設定し、2年間にわたり活動状況を調査した。また、今年度は本邦の各市区町村で行っているワクチン台帳の現状を調査し、子宮頸がん検診との連携が可能か検討した。(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

平成22年度、23年度は、マウスの筋肉および皮下に不活化ワクチン(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(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。各侵襲性細菌感染症の減少率は、平成23年は、Hib髄膜炎57.1%、Hib非髄膜炎41.2%、SP髄膜炎25.0%、SP非髄膜炎19.6%と減少率は軽度であったが、平成24年になると、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。なお、ワクチンがないGBS感染症では2年とも罹患率の減少は認められなかった。

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%)、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。更に平成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インフルエンザ菌の菌株数は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。

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ず、メロペネムおよびセフトキシムに感受性を示した。なお、細菌培養が陰性で髄液のPCRで細菌遺伝子型が検出されたのは29例中8例であり、肺炎球菌4例、インフルエンザ菌3例、S. agalactiae(GBS)2例、髄膜炎菌2例であった。

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、更に2012年に限れば、分離された87株のPCV7カバー率は27.6%と、著明に減少していた。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。19Aの23株中8株のMLST型はST320であり、欧米と同様に多剤耐性を示した。また15Aでは11株中8株はペニシリン耐性であった。

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。EIA抗体よりもOPA活性の方が臨床効果とよく一致していた。

2. ロタウイルス感染症の疫学調査

三重県、岡山県、千葉県との6医療機関から収集した便587例の血清型は、2007-2009シーズン(160検体)ではG3P[8]73.1%、G1P[8]14.4%、G9P[8]10.0%、G2P[4]2.5%、2010-2011シーズン(256検体)では、G3P[8]62.9%、G1P[8]32.4%、G2P[4]3.1%、G1P[8]1.2%であり、2011-2012シーズン(256例)では、G1P[8]が59.6%、G3P[8]20.5%、G9P[8]8.2%、G2P[4]0.6%と、シーズンにより優位に流行する血清型は異なっていた。

地域別の検討では、平成22年では千葉県の優位な血清型はG1P[8](71.1%)であったが、岡山県ではG3P[8]が94.4%であり、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。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。

外来における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。外来受診率からもロタウイルス胃腸炎は疾病負担が大きい感染症であることが示された。

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と頸がん検診と連携した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。平成24年度に行った調査では、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下地ができていたことを確認した。また、平成23年に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。なお、オーストラリアではHPVワクチンのレジストリは、7歳までの小児のワクチンレジストリとは独立して立ち上げられ、円滑に運用されていた。

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、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)、最後にアルミアジュバントと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・癒着化を認めなかった。なお、筋注でも皮下注でも組織学的には同じ組織像が認められた。

小児末梢血単核球を用いたin vitroでの各種ワクチン刺激試験では、PCV7で刺激すると炎症性サイトカインであるIL-1 β の産生が一番高く、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、多くの方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、HPV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、これらの起病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、臨床の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道県において6年間にわたり侵襲性細菌感染症の疫学研究を継続的に行っている。

インフルエンザ菌による侵襲性感染症に関しては、平成23年ではHib髄膜炎の罹患率が57.1%、Hib非髄膜炎が41.2%減少し、更に平成24年になると、Hib髄膜炎は92%、Hib非髄膜炎は82%と著明に減少しており、促進事業によるHibワクチン接種率向上に伴うHibワクチンの効果が認められた。

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児であり、Hibワクチンを受けていた児から分離されたのはすべてNTHiであった。以上の結果は、Hibワクチンは効果が高いワクチンであることをしめすと同時に、今後もインフルエンザ菌に対するアクティブサーベイランスの必要性を示している。

PCV7も促進事業により公費助成で接種が可能となった。平成23年ではSP髄膜炎の罹患率は25%、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%減少していた。この減少は調査した10道県ですべて認められた。PCV7の公費助成が広く行き渡り、接種率が上昇した結果と考察している。

肺炎球菌の細菌学的検討では、PCV7でカバーさ

れる血清型の肺炎球菌の割合が、公費助成前は77.2%であったが、平成23年には58.1%になり、平成24年には27.6%と著明に減少した。また、PCV7接種後にIPDを発症した児から分離されたSPはPCV7でカバーされない血清型であった。以上の結果は、PCV7の効果を間接的に示しているが、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の早期導入が必要と思われた。

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が、肺炎球菌でも不完全接種とPCV7でカバーできない血清型の感染が主たる要因であった。HibワクチンおよびPCV7の効果を確認するためにも、分離株に対する細菌学的な検索は今後も必要である。

ロタウイルスも多く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®)やRV5(ロタリックス®)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、今後も流行するRVの血清型の動向を監視することが大切であると思われた。

平成23年度までは、RVの疾病負担を、入院例を中心に検討した。この結果、本邦では入院例での直接医療費が66億円と算出された。今年度は外来での疾病負担について検討したが、1歳児・2歳児の外来受診率が高く、RV胃腸炎は疾病負担が重い感染症であることが推察された。今後はRV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(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ワクチンレジストリ制度が行われている。本邦でもHPVワクチンのレジストリ制度が導入できないか検討した。本邦ではワクチン台帳がほとんどの市区町村で整備されており、この成績と子宮頸がん検診結果とが連携できれば、優れた制度になると推察された。なお、現在石川県内灘町でHPVワクチンレ

ジストリのモデル事業を開始しているが、順調に進んでいる。

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。

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。特にPCV7刺激により炎症性サイトカインの産生が高まった。以上の結果から、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産生に応じた組み合わせによって同時接種する方法もあることが示された。

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り、平成25年4月からは、これらワクチンは定期接種となった。平成23年および24年の調査結果から、侵襲性Hib感染症およびIPDは著明に減少し、促進事業の有用性が証明できた。しかし、HibワクチンやPCV7接種後に侵襲性インフルエンザ菌感染症やIPDを発症する児がおり、臨床と基礎が協力したアクティブサーベイランスが今後とも必要である。

ロタウイルス感染症については、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った。今後RVワクチンの普及とともにRVの臨床疫学やウイルス疫学の変化が予測される。RVも今後のアクティブサーベイランスが必要な感染症である。また、HPVワクチンに関しては、効果の評価までに時間がかかるため、正しく評価するための準備としての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、不活化ワクチン筋注の組織像は皮下注と同じ組織像であり、安全性が確認された。また小児由来末梢血単核球を用いたin

vitroでのワクチンによるサイトカイン産生試験では、ワクチンの種類や組み合わせによって、炎症性サイトカインの産生が異なっていた。この結果をもとに、保護者の意向に沿った接種方法も考慮すべきである。

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:ワクチンプログラム. 総合臨床 59:349-353,2010
- 2)伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀 浩樹、駒田美弘:成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. 日本小児科学会雑誌114:485-491,2010
- 3)庵原俊昭:パンデミックインフルエンザワクチン:プロトタイプワクチンと2009インフルエンザA/H1N1ワクチン. 臨床と微生物37:233-239, 2010
- 4)庵原俊昭:沈降型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後. ウイルス60:69-78, 2010
- 5)伊東宏明、中野貴司、平山淳也、谷田寿志、田中孝明、一見良司、神谷 齊、羽根田 進、豊泉裕美、斎藤良一、蒲池一成、庵原俊昭:百日咳確定診断例のDPTワクチン接種歴. 外来小児科 13:125-131, 2010
- 6)庵原俊昭:基礎疾患をもつ人への予防接種. 日本アレルギー学会誌24(2):193-202,2010
- 7)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
- 8)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
- 9)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
- 10)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
- 11)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
- 12)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

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

13)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

14)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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1)庵原俊昭:新型インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性. 第84回日本感染症学会 2010.4.5-6京都
- 2)庵原俊昭:ワクチン免疫からみたHPVワクチン 第49回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2010.12.4 佐賀
- 3)庵原俊昭:抗体検査:目的・結果・次にすることは? 第42回日本小児感染症学会 2010.11.27-28 仙台
- 4)伊東宏明、中野貴司、平山淳也、谷田寿志、松野紋子、田中孝明、一見良司、庵原俊昭、神谷 齊:百日咳確定診断例のDPTワクチン接種歴について 第113回日本小児科学会学術集会 2010.4.23-25 盛岡
- 5)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
- 6)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
- 7)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
- 8)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
- 9)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
- 10)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
- 11)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
- 12)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
- 13)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
- 14)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
- 15)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

16)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

17)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

18)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

19)藤澤隆夫、庵原俊昭：侵襲性拝見球菌感染症か

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

特記する事項なし

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22-24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。本研究では、これらのワクチン導入が侵襲性細菌感染症に及ぼしたインパクトについて報告する。2012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。分離された肺炎球菌の血清型解析により、serotype replacement の進行が認められた。ワクチン導入により、vaccine serotype による IPD は 83% 減少した一方で、non-vaccine serotype による IPD は 56% の増加を示したと推定される。ワクチン接種後罹患例としては、3年間に肺炎球菌感染症 93 例、インフルエンザ菌感染症 18 例が報告された。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、2010年1月から2012年12月までの3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、先行研究(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)「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」)で得られている2008-2009年の罹患率データを利用した。2008-2010年の罹患率をベースとして、2011、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。

2010年1月から2012年12月に各県より報告された5歳未満の患者数を2008-2009年の先行研究データとともに表2に示した。5歳未満の報告患者数は5年間合計でそれぞれHib髄膜炎327例、Hib非髄膜炎189例、肺炎球菌髄膜炎136例、肺炎球菌非髄膜炎936例、GBS髄膜炎80例、GBS非髄膜炎57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、2011年および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、公費助成前期間では髄膜炎7.7、非髄膜炎5.1であったが、2011年には、髄膜炎3.3(IRR 0.43)、非髄膜炎3.0(IRR 0.59)と早くも減少を示し、統計学的にも有意であった(P value <0.0001、0.008)。2012年には、更に罹患率は減少し髄膜炎0.6(IRR 0.08)、非髄膜炎0.9(IRR 0.18)であった。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、2011年には、髄膜炎2.1(IRR 0.74)、非髄膜炎18.1(IRR

0.82) になり、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な減少であった。GBS 感染症は減少傾向を示さなかった。

(2) 患者年齢分布、男女比

2010-2012 年に報告された男女別の患者数を、疾患別に表 4 に示した。全体の患者数に男児が占める割合は、56%であり、疾患別にみても肺炎球菌髄膜炎以外は、男児の患者が多い傾向にあった。

患者の年齢分布を、疾患別にまとめた(表 5)。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かった(Hib 髄膜炎 85%、非髄膜炎 78%、肺炎球菌髄膜炎 94%、非髄膜炎 87%)。GBS による疾患は、主に新生児期に発症していた、これらは従来の報告と同様であった。

(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、表 6 に示した。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 31%、Hib 非髄膜炎 5%、肺炎球菌髄膜炎 42%、肺炎球菌非髄膜炎 12%、GBS 髄膜炎 35%、GBS 非髄膜炎 16%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 11%、1%、Hib 非髄膜炎 0%、4%、肺炎球菌髄膜炎 18%、5%、肺炎球菌非髄膜炎 1%、1%、GBS 髄膜炎 22%、4%、GBS 非髄膜炎 9%、9%であった。

(4) 肺炎球菌血清型分布の変化

IPD 症例について、分離された肺炎球菌の血清型を解析した。解析可能であった症

例数は、2010年209例(全IPD症例の85%)、2011年130例(同63%)、2012年89例(同78%)であった。血清型分布を表7に示した。2010年は6Bが最も多く65例(31.1%)、次いで14(23.4%)、23F(10.5%)であり、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)が78.9%を占めていた。しかし、VTの占める割合は2011年64.6%、2012年は29.2%まで減少を示した。ワクチンでカバーされない血清型(non-vaccine serotype, nVT)では、19Aが最も多く分離された。2010年19例、2011年21例、2012年は22例とほぼ同数であり、その割合は9.1%、16.2%、16.9%と相対的増加傾向を示した。また、15A、22Fも2010年にはそれぞれ1例であったが、2012年には11例および7例に増加していた。

血清型が判明していない症例に関しても、同様の血清型分布であると仮定して、各年におけるVTおよびnVT症例数を推計した。2010年におけるVTは194例と推定された。図1に示すように、推定VT症例数は、2011年には133例、2012年は33例まで減少し、2010年と比較してそれぞれ31%、83%の減少率と計算された。一方、推定nVT症例数は、2010年52例、2011年73例、2012年81例と増加傾向を示し、増加率は2011年40%、2012年は56%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、侵襲性インフルエンザ菌

もしくは肺炎球菌感染症 (IPD) に罹患した症例として、3年間で IPD 93例 (2010年7例、2011年24例、2012年62例)、インフルエンザ菌感染症18例 (2010年2例、2011年6例、2012年10例) が報告された。PCV7 接種後 IPDより分離された肺炎球菌の中で、血清型が判明した症例における血清型分布の変化を表8に示した。2010年はVTが6例中5例 (いずれも6B) を占めていたが、2011年には19例中3例 (16%) に減少していた。2012年にはVTは44例中1例のみ (6B) であり、nVTが98%を占めていた。nVTでは19Aが最も高頻度に分離され (2012年15例)、死亡1例 (1歳男児、非髄膜炎) が含まれていた。また、インフルエンザ菌感染症例からの分離菌に血清型については、2010年が、Hib 1例、non typable 1例、2011年は全例 Hib、2012年では髄膜炎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

侵襲性細菌感染症の予後は改善傾向ではあるが、死亡率は4-5%、後遺症率10-20%であり依然重篤な疾患であることが明らかとなった。ワクチンによる予防の重要性を再認識すべき結果である。

本邦におけるワクチン導入前期間を2008-2010年の3年間、導入後期間を2011-2012年として、5歳未満人口10万人当りの罹患率の比較を行った。侵襲性Hib感染症およびIPD罹患率は、早くも2011年には肺炎球菌髄膜炎を

除いて有意に減少していた ($P<0.05$)。2012年には肺炎球菌髄膜炎においても有意な低下を示した。調査期間中のGBS感染症の患者報告数には有意な変化がみられなかったことより、サーベイランスは適切に実施されたと思われ、罹患率低下はワクチン導入による効果と考えられる。2012年のHib髄膜炎はIRR0.08 (減少率92%)、Hib非髄膜炎はIRR0.18 (減少率82%) と著明な減少を示した。同年のIPDは髄膜炎でIRR0.27 (減少率73%)、非髄膜炎でIRR0.27 (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⁾。本研究でも2010年のVTは79%でありほぼ同様の結果を得た。しかし、ワクチン導入後の2012年にはVTは29%まで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。また、15A、22Fを始めとして多様なnVT増加を認めており、早くも serotype replacement が開始、進行していると考えられる。

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、2012年には72例（肺炎球菌62例、インフルエンザ菌10例）報告され、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2012年の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た。これは、推定VT症例数が2010年から2012年にかけて83%低下していたことから裏付けられる（図1）。従って、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た。2012年の罹患者の46%（肺炎球菌）、37%（Hib）はワクチン未接種（2012年）であることが示され、より高い接種率を継続することにより更なる罹患率低下が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、今後も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

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) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

	2008	2009	2010	2011	2012	計
Hib髄膜炎	101	86	93	40	7	327
Hib非髄膜炎	39	53	58	30	9	189
肺炎球菌髄膜炎	40	34	28	25	9	136
肺炎球菌非髄膜炎	217	215	218	181	105	936
GBS髄膜炎	15	16	16	15	18	80
GBS非髄膜炎	11	14	9	11	12	57