

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

	2008 - 2010	2011	IRR	95%CI	P value	2012	IRR	95%CI	P value
Hib髄膜炎	7.7	3.3	0.43	0.31- 0.60	<.0001	0.6	0.08	0.04- 0.16	<0.0001
Hib非髄膜炎	5.1	3.0	0.59	0.40- 0.87	0.0080	0.9	0.18	0.09- 0.35	<0.0001
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	0.74	0.48- 1.15	0.1821	0.8	0.27	0.14- 0.53	<0.0001
肺炎球菌非髄膜炎	22.2	18.1	0.82	0.69- 0.97	0.0175	10.6	0.48	0.39- 0.58	<0.0001
GBS髄膜炎	1.3	1.3	0.97	0.54- 1.73	0.9093	1.5	1.16	0.67- 2.0	0.6945
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	0.95	0.48- 1.88	0.8860	1.2	1.04	0.54- 2.0	0.9534

表4. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	71(51%)	69(49%)	140(100%)
Hib非髄膜炎	49(51%)	48(49%)	97(100%)
肺炎球菌髄膜炎	26(42%)	36(58%)	62(100%)
肺炎球菌非髄膜炎	303(60%)	202(40%)	505(100%)
GBS髄膜炎	28(57%)	21(43%)	49(100%)
GBS非髄膜炎	19(61%)	12(39%)	31(100%)
合計	496(56%)	388(44%)	884(100%)

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表5. 疾患別の患者年齢分布

	3か月未満	3か月以上	6か月以上	1歳以上	1歳6か月以上	2歳	3歳	4歳
		6か月未満	1歳未満	1歳6か月未満	2歳未満			
Hib髄膜炎	3	21	45	28	9	13	12	9
Hib非髄膜炎	3	4	28	17	12	12	12	9
肺炎球菌髄膜炎	4	3	24	18	3	6	2	2
肺炎球菌非髄膜炎	4	9	98	163	91	74	43	22
GBS髄膜炎	43	4	1	1	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	29	2	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6. 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	%	140	100%	97	100%	62	100%	505	100%	49	100%	32	100%
合併症	あり	44	31%	5	5%	26	42%	61	12%	17	35%	5	16%
	なし	79	56%	86	89%	29	47%	410	81%	24	49%	22	69%
	不明	17	12%	6	6%	7	11%	34	7%	8	16%	5	16%
転帰	治癒	104	74%	86	89%	39	63%	456	90%	28	57%	24	75%
	後遺症	15	11%	0	0%	11	18%	5	1%	11	22%	3	9%
	死亡	1	1%	4	4%	3	5%	3	1%	2	4%	3	9%
	不明	20	14%	7	7%	9	15%	41	8%	3	6%	2	7%

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表7. 肺炎球菌血清型の内訳

VT血清型	2010年		2011年		2012年	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
6B	65	31.1	26	20	8	6.2
14	49	23.4	24	18.5	6	4.6
23 F	22	10.5	16	12.3	3	2.3
9 V	3	1.4	7	5.4	5	3.8
19 F	18	8.6	6	4.6	3	2.3
4	8	3.8	3	2.3	1	0.8
18 C	0	0	2	1.5	0	0
計	165	78.9	84	64.6	26	29.2
nVT血清型	症例数	%	症例数	%	症例数	%
19A	19	9.1	21	16.2	22	16.9
6A	4	1.9	5	3.8	2	1.5
3	0	0	1	0.8	2	1.5
7 F	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
1	1	0.5	0	0	1	0.8
6 C	7	3.3	4	3.1	4	3.1
10A	1	0.5	1	0.8	2	1.5
11 E	0	0	2	1.5	0	0
12 F	0	0	1	0.8	0	0
15A	1	0.5	1	0.8	11	8.5
15B	3	1.4	2	1.5	4	3.1
15C	1	0.5	2	1.5	4	3.1
22 F	1	0.5	2	1.5	7	5.4
23A	3	1.4	0	0	0	0
24 F	2	1	2	1.5	0	0
33 F	0	0	2	1.5	0	0
35B	0	0	0	0	2	1.5
38	1	0.5	0	0	2	1.5
計	44	21.1	46	35.4	63	70.8
総計	209	100	130	100	89	100

図1. 推定VTおよびnVT症例数の推移

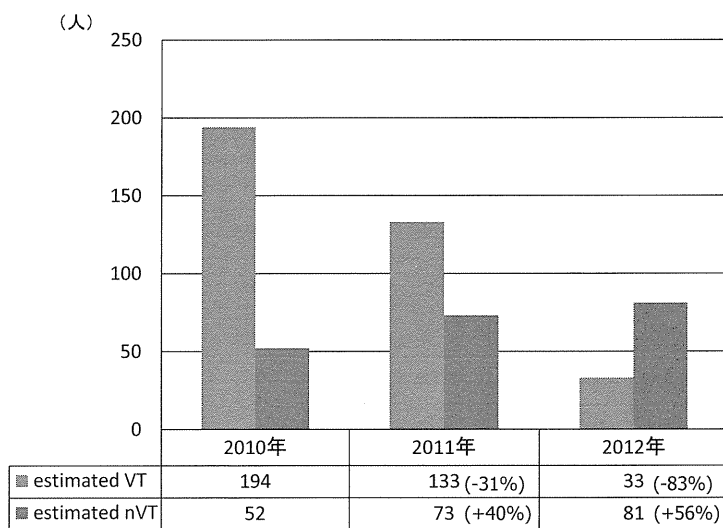


表8. ワクチン接種後IPDより分離された肺炎球菌血清型の内訳

V T血清型	2010年		2011年		2012年	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
6 B	5	83.3	1	5.3	1	2.3
14	0	0	0	0	0	0
2 3 F	0	0	1	5.3	0	0
9 V	0	0	1	5.3	0	0
計	5	83.3	3	15.8	1	2.3
nVT血清型	症例数	%	症例数	%	症例数	%
19A	0	0	4	21.1	15	34.1
6A	0	0	1	5.3	1	2.3
3	0	0	1	5.3	0	0
6 C	1	16.7	3	15.8	4	9.1
10A	0	0	0	0	2	4.5
11E	0	0	1	5.3	0	0
15A	0	0	0	0	8	18.2
15B	0	0	2	10.5	3	6.8
15C	0	0	2	10.5	3	6.8
22F	0	0	0	0	5	11.4
33F	0	0	2	10.5	0	0
35B	0	0	0	0	2	4.5
計	1	16.7	16	84.2	43	97.7
総計	6	100	19	100	44	100

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
平成 22 - 24 年度分担研究報告書
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 北海道で小児期（0 - 15 歳）に発症した細菌性髄膜炎の発症数を、Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの接種率の低かった 2007～2011 の 5 年間（前期 5 年間）と、接種率が向上した 2012 年と比較した。

前期 5 年間の細菌性髄膜炎の発症は 94 例（男 48 例、女 46 例、年平均 18.8 例）で起病因菌はインフルエンザ菌 60 例（年平均 12 例）、肺炎球菌 20 例（年平均 4 例）、B 群溶連菌 6 例（年平均 1.2 例）、大腸菌 6 例（年平均 1.2 例）、その他 2 例（リステリア菌 1 例、髄膜炎菌 1 例）であった。主要 2 菌による 5 歳未満の北海道人口 10 万人あたりの発症率はインフルエンザ菌髄膜炎が 5.7、肺炎球菌髄膜炎は 1.7 であった。

2012 年の細菌性髄膜炎の発症は 2 例（男 1 例、女 1 例）でその起病因菌は肺炎球菌 1 例、B 群溶連菌 1 例でありインフルエンザ菌はゼロであった。

2011 年 12 月の 2 - 7 ヶ月児の Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの接種率はそれぞれ 94.5%、92.1%であり 2012 年 1 月から 12 月までは両者とも 100%に近かった（札幌市調べ）。

前期 5 年間に分離されたインフルエンザ菌 54 株中 53 株（98.1%）が莢膜型 b であり、遺伝子型を調べた 49 株中 37 株（75.5%）が gBLNAR（ベータラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性菌）あるいは gLow-BLNAR（ベータラクタマーゼ陰性アンピシリン軽度耐性菌）であった。

全 6 年間に分離された肺炎球菌は 18 株が同定され 2007 年血清型 23F、19F、6 A、34 がそれぞれ 1 株、2008 年 6 B 1 株、2009 年 6 B 2 株、19F 1 株、2010 年 14 型 2 株、19A 2 株、2011 年 6 B 1 株、23F 2 株、6 C 2 株、2012 年 6 B 1 株であった。市販されている 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）に含まれる血清型は 12 株（カバー率 66.7%）、今後市販予定の 13 価ワクチン（PCV13）は 15 株（カバー率 83.3%）であった。なお 2012 年に発症死亡した 9 ヶ月女児から肺炎球菌 6 B（PCV7 含有）が分離されたが、肺炎球菌ワクチン未接種だった。

Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンは 2013 年 4 月から定期接種ワクチンに採用されたが、今後ワクチン非接種者および被接種者における対象疾患罹患状況をきめ細かく検索する必要がある。

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を目的とする。

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 19 年 1 月 1 日から平成 24 年 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因菌調査である。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どの旨を説明して委員会の承認を得た。

C.研究結果

平成 19 年 1 月 1 日から平成 24 年 12 月

31 日に北海道内 35 病院から報告された細菌性髄膜炎は 96 例であった。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例表を収集した。各施設から症例報告があった場合には容器と症例表を追加送付した。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 6A 1 株、19A 2 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。

E. 結論

2007-2012 年の 6 年間に医療圏が独立している北海道で発症した小児の細菌性髄膜炎を報告した。2007-2011 年の発症数は 96 例で、起因菌はインフルエンザ菌が 60 例（年平均 12 例）、肺炎球菌が 20 例（年平均 4 例）、GBS と大腸菌がそれぞれ 6 例（年平均 1.2 例）、その他 2 例であった。Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの乳児期の接種率が 90% を超えた 2012 年には Hib、肺炎球菌による髄膜炎はそれぞれ 0、1 例であった。両ワクチンは定期接種に採用されたが今後とも高い接種率を確保する必要がある。肺炎球菌ワクチンには多数の血清型が知られており、そのサーベイランスが今後の課題である。

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

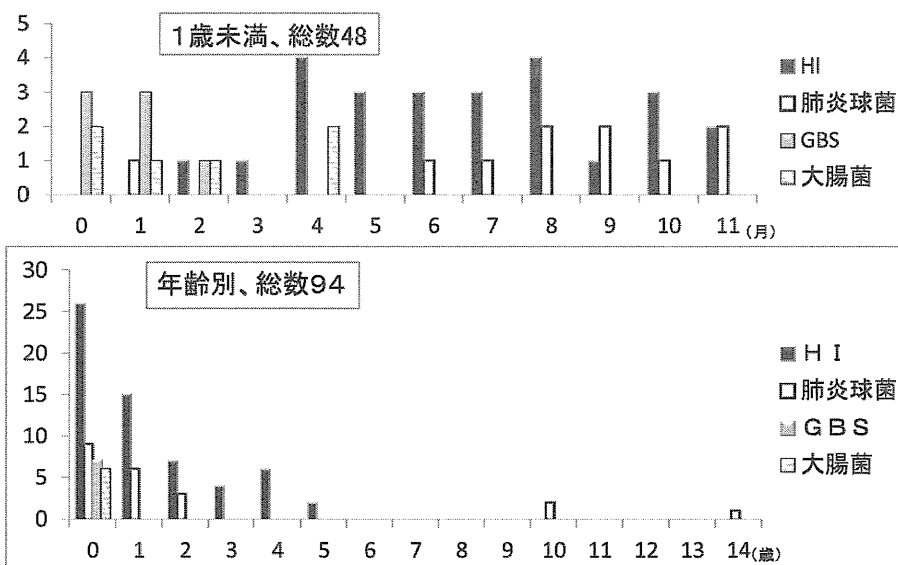
表1. 2007年—2012年に北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の起原因菌別発症数と予後

	症例数	インフルエンザ菌	肺炎球菌	GBS	大腸菌	その他
2007年	21	11	6 水頭症 1 高度難聴 1	2	1	1 水頭症 1
2008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	19	12 高度難聴 2	4	1 神経後遺症 1	2	
2010年	18	13 死亡 1 神経後遺症 1	4	0	1	
2011年	18	11	5 難聴 1	1	1	
2012年	2	0	1 死亡 1	1	0	0
	96	60	21	7	6	2

北海道、2007—2012年

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

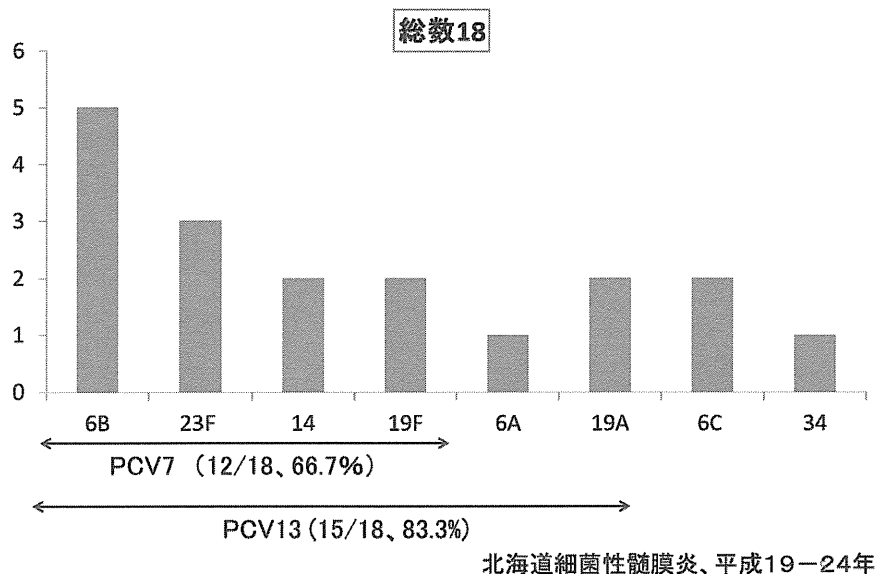


表 2

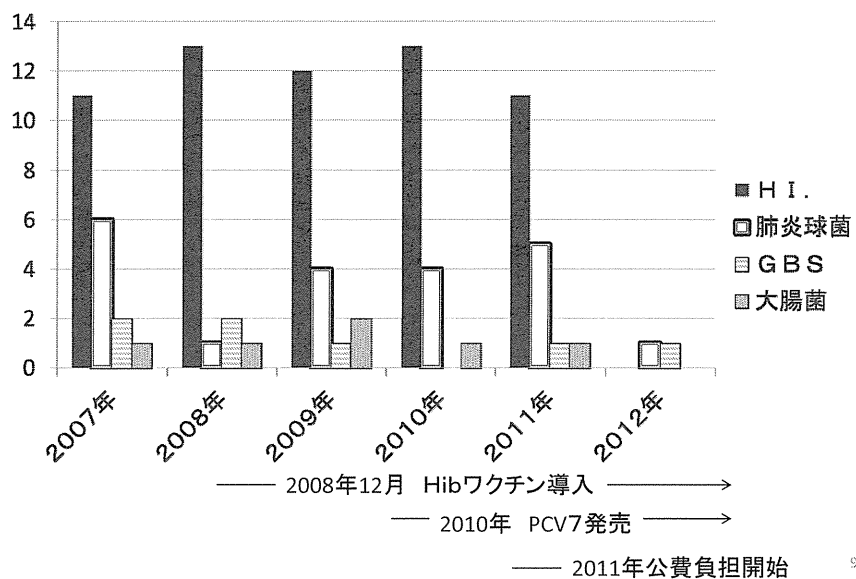
細菌性髄膜炎：肺炎球菌血清型年別発症数

	6B	23F	14	19F	6A	19A	6C	34
平成19年		1		1	1			1
平成20年	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						
合計	18	5	3	2	2	1	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

図 3

細菌性髄膜炎：起因菌別分布



平成 22 年-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 22 年から平成 24 年まで、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 8 症例有り、そのうちインフルエンザ桿菌 2 例、肺炎球菌 4 例、GBS1 例、不明 1 例であった。平成 19 年から平成 21 年の 3 年間と比較するとインフルエンザ桿菌および肺炎球菌による髄膜炎は著明に減少した。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 22 年 1 月から平成 24 年 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 22 年 1 月～平成 24 年 12 月まで 8

例の細菌性髄膜炎が報告された。

インフルエンザ桿菌 2 例、肺炎球菌 4 例、GBS1 例、不明 1 例であった。敗血症は肺炎球菌が 1 例、GBS が 1 例であった。

D. 考察

平成 19 年 1 月から平成 21 年 12 月まで 24 例の細菌性髄膜炎が報告され、そのうちインフルエンザ桿菌は 15 例、肺炎球菌が 5 例であり。平成 22 年 1 月から平成 24 年 12 月の髄膜炎の発症は明らかに減少していた。ワクチンの導入により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と考えられた。

E. 結論

ワクチンの導入によりインフルエンザ菌及び肺炎球菌の髄膜炎の発症数は減少している。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、さらに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
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

H22～24 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

平成 20 年から平成 21 年にかけて行った調査と同様に、平成 22 年から平成 24 年も新潟県内の 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20年度から平成21年度の2カ年に行った本県での調査も併せると、肺炎球菌による侵襲性感染症の報告数の推移は、髄膜炎が、平成20年3例、平成21年2例、平成22年2例、平成23年3例、平成24年0例、菌血症が平成20年7例、平成21年10例、平成22年8例、平成23

年4例、平成24年7例であった。

Hibによる侵襲性感染症の報告数の推移は、髄膜炎が、平成20年8例、平成21年10例、平成22年4例、平成23年1例、平成24年0例で、菌血症が平成20年1例、平成21年1例、平成22年5例、平成23年2例、平成24年2例であった。

(表1)

表1 新潟県の小児 Hib/肺炎球菌侵襲性感染症の報告患者数の推移

	平成20年	平成21年	平成22年	平成23年	平成24年
Hib髄膜炎	8	10	4	1	0
Hib非髄膜炎	1	1	5	2	2
肺炎球菌髄膜炎	3	2	2	3	0
肺炎球菌非髄膜炎	7	10	8	4	7

D. 考察

肺炎球菌による侵襲性感染症は、髄膜炎は平成24年には、とうとう認められなくなった。Hibによる侵襲性感染症も、髄膜炎は平成24年には認められなかった。いずれも菌血症はいまだに明らかな症例数の減少が認められていないが、少なくとも髄膜炎においてワクチンの効果が十分に認められていると考えられる。

E. 結論

新潟県において、肺炎球菌および Hib 髄膜炎において症例数の減少を認め、これは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、菌血症については少数であるが未だ認められているため、今後も注意深い監視が必要であり、引き続き調査を継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

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 69 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）侵襲性感染症症例について調査を実施した。2010 年、2011 年、2012 年の期間に、Hi 侵襲性感染症は 48 例、14 例、6 症例報告され、髄膜炎が主体で、血清型 b 型の割合は 94%、85%、67%と低下していた。Pn 侵襲性感染症は 72 例、42 例、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 7 価結合体ワクチン（PCV7）に含まれる血清型の割合は 87%、65%、19%と低下していた。千葉県内では 2010 年、2011 年、2012 年と年を追う毎に Hib、PCV7 含有肺炎球菌による侵襲性感染症症例は減少していた。

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 2010 年～2012 年の期間に診断したインフルエンザ菌、肺炎球菌侵襲性感染症例の症例数、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。

（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

2010 年～2012 年の期間、千葉県内在住者のインフルエンザ菌全身感染症は 48、14、6 症例（5 歳未満人口 10 万人あたり 16.8、4.1、1.5）報告され、年を追う毎に減少していた。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。分離菌に占める Hib の割合は 94%、85%、67%と低下

していた。2010 年～2012 年の期間、千葉県内在住者の肺炎球菌全身感染症は 72 例、42 例、34 症例報告され（5 歳未満人口 10 万人あたり 24.6、13.8、11.4）、年を追う毎に減少していた。肺炎球菌侵襲性感染症の菌血症、肺炎が主体であった。血清型は 87%、65%、19%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

Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. Free concentration and protein-binding ratio of ceftriaxone in cerebrospinal fluid in paediatric patients with purulent meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b Internatinal Journal of Antimicrobial Agents 35: 512-513, 2010

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

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]

Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J, Hishiki H, Kohno Y. Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. J Infect Chemother 17 : 97-400,2011

Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, Taguri M, Yokota S, Ishiwada N. Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants. Pediatr Int. 2011 [Epub ahead of print]

Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. Epidemiol Infect. 30 : 1-11, 2011

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

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

石和田稔彦, 荻田純子, 菱木はるか, 星野直, 黒崎知道, 河野陽一 2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況
日本小児科学会雑誌 115:50-55, 2011

2. 学会発表

本田喜子, 石和田稔彦, 菱木はるか, 及川純子, 田中純子, 河野陽一 若年成人および免疫グロブリン製剤における肺炎球菌血清型別特異抗体価の測定 第43回日本小児感染症学会総会、岡山、2011年10月

Naruhiko Ishiwada. Current status of pediatric pneumococcal disease in Japan . 61st Korean Pediatric Society Annual Autumn Conference. Seoul, Korea 2011.10.21

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 22～24 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）

研究分担者：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 19 年より、小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査を実施している。そのうち、平成 22～24 年の 3 年間の三重県での調査結果を報告する。対象は、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群連鎖球菌による侵襲性細菌感染症に罹患した小児患者である。結果は、Hib ワクチン・PCV 7 の導入後、インフルエンザ菌髄膜炎・インフルエンザ菌非髄膜炎・肺炎球菌髄膜炎で明らかな減少を認めた。肺炎球菌非髄膜炎はワクチン導入後、減少傾向であるが、平成 22 年以降は横ばいであった。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。

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 22 年 1 月～平成 24 年 12 月の 3 年間に、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、B 群連鎖球菌（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。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（三重県 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)。

(倫理面への配慮)

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. 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の罹患率は、表 1・図に示すように、2011 年より減少を認める。症例のほとんどが Hib ワクチン未接種例であるが、1 例のみワクチン接種後罹患例(髄膜炎)を認めた(表 2)。症例は、生後 9 か月の男児で Hib ワクチン接種歴が 1 回あったが、最終接種から発症までの期間は不明だった。後遺症として、けいれん発作を認めた。

2. 肺炎球菌

肺炎球菌による侵襲性細菌感染症の罹患率は、非髄膜炎症例では 2010 年より減少傾向を認めるが、それ以降は横ばいである。髄膜炎症例に関してはもともと症例数が少なく、はっきりしたことは言えない(表 1・図)。

ワクチン接種後罹患例は、2011 年に 2 例、2012 年に 4 例認めている(表 2)。2011 年の 2 例は、1 例(生後 11 か月、女児)は PCV 7 接種歴が 3 回あり、最終接種から 2 か月で髄膜炎を発症している。血清型は、PCV 7 でカバーできない血清型 3 であった。残り 1 例(生後 10 か月、男児)は PCV 7 接種歴が 2 回あり、最終接種から 3 か月後に非髄膜炎(菌血症)を発症しているが、血清型は不明であった。

2012 年のワクチン接種後罹患例は 4 例あり、5 歳未満は 3 例であった。1 例(6 歳、男児)は髄液鼻漏の基礎疾患があり、手術をしているが、髄膜炎を反復している。PCV 7 の接種歴はあるが、血清型はワクチンでカバーできない 19A であった。2 例(いずれも 1 歳、男児)は PCV 7 接種歴が 3 回あるが、血清型は不明だった。残りの 1 例(1 歳、男児)は PCV 7 の接種回数は不明で、血清型も不明だった。

3. GBS

GBS による侵襲性細菌感染症の報告は、毎年少ないながらも認めている(表 1)。

D. 考察

本邦では 2008 年 12 月に Hib ワクチンが、2010 年 2 月に PCV 7 が導入され、ワクチンの接種率は年々上昇している。三重県庁の報告によると、2011 年 1 月～2012 年 3 月の三重県の Hib ワクチン接種率は 56.3% で、肺炎球菌ワクチンの接種率は 62.4% であった。ワクチンの導入後、インフルエンザ菌髄膜炎、インフルエンザ菌非髄膜炎、肺炎球菌非髄膜炎の罹患率は減少している。ただし、肺炎球菌髄膜炎はもともと症例数が少なく、はっきりしたことは言えない。

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

1. 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

2. 学会発表

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.

■ ■ ■ 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

図

