

201318057A

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

H i b、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの
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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成26(2014)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	7
（北海道） 富樫 武弘	14
（福島県） 細矢 光亮	20
（新潟県） 齋藤 昭彦、大石 智洋	21
（千葉県） 石和田稔彦	22
（三重県） 浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭	24
（岡山県） 小田 慈	29
（高知県） 藤枝 幹也、佐藤 哲也、寺内芳彦	32
（福岡県） 岡田 賢司	36
（鹿児島県） 西 順一郎	39
（沖縄県） 安慶田英樹	44

2. 侵襲性細菌感染症起因菌に関する細菌学的研究

柴山 恵吾

（1）2013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微生物遺伝子解析 柴山 恵吾	53

3. 肺炎球菌ワクチンの免疫持続・有効性と成人に必要なワクチンの検討

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	63
---	----

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 ～ロタウイルスワクチン導入前後の入院および外来患者の疫学調査 中野 貴司	69
---	----

5. ロタウイルス感染症のウイルス学的研究

谷口 孝喜

（1）わが国に分布するヒトロタウイルスの遺伝子型（GタイプとPタイプ）の解析 谷口 孝喜	76
---	----

6. HPVワクチンの有効性・安全性の研究

小西 宏

- (1) 子宮頸がんワクチン (HPV ワクチン) の効果と安全性に関する研究
小西 宏 80
- (2) 日本人男性 HIV 感染者における 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び効果に関する研究
大石 和徳、菅沼 明彦、柗元 巖 91

7. 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 99

8. ワクチン副反応診断基準の標準化に係る研究

岡田 賢司

- (1) ワクチンの副反応に関する国際的診断基準導入に関する研究
岡田 賢司 103
- (2) インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究
長尾みづほ、庵原 俊昭 107

9. 各種ワクチンの医療経済効果について

池田 俊也

- (1) 小児肺炎球菌ワクチン
池田 俊也 111
- (2) ロタワクチン
池田 俊也 118

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 125

IV. 研究成果の刊行物・別刷 133

I. 総括研究報告

H i b、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチン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： ワクチンを勧奨接種するためには、有効性、安全性、医療経済性の総合的評価が大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性の評価を継続することが必要である。

今回の検討で、侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症の罹患率は98%減少し、Hibワクチンの有効性は示された。一方、乳幼児の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の調査では、2013年における肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の罹患率減少率は2012年と同じであった。IPDをおこした肺炎球菌の血清型の調査から、肺炎球菌のreplacementが進んでいることが示された。2013年にIPD患児から分離された肺炎球菌血清型のPCV13カバー率は52.1%であり、2013年11月に導入されたPCV13の接種開始により、IPDの減少率が56%から75%になることが期待されている。なお、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともにアクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型の増加に対する監視が今後も必要である。

ロタウイルス(RV)ワクチンに関しては、毎年5歳未満児の30%が医療機関を受診する疾患であり、疾病負担が大きい感染症であることが示された。また、三重県下の感染症サーベイランスのデータからRVワクチンの有効性を示唆するデータが出始めているが、継続した観察が必要である。また、RVワクチンの定期接種化に当たっては、医療経済性の評価からワクチンコストが課題であることが示された。RVは多数の血清型があるウイルスであり、RVワクチンによって血清型のreplacementがおこらないかアクティブサーベイランスが必要である。

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの効果を評価するためには、接種後5～10年が必要であり、ワクチン台帳と子宮頸がん検診とのリンクが大切である。日本対がん協会の努力により、次年度から日本各地でHPVワクチンとリンクした頸がん検診が開始される予定である。HPVは各種のがんに関係している。HPV関連がんの発がんリスクが高いヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染男性を対象に4価HPVワクチンの接種を行ったが、効果的な免疫原性が認められている。

ワクチンの安全性評価では、マウスの実験系において、HPVワクチン後の急性疼痛には、アジュバントにより接種後局所で産生されるIL-1 β 、IL-6、G-CSFなどのサイトカインが関与しており、HPV2およびHPV4の接種後の急性疼痛とサイトカイン産生の推移は一致していたが、慢性疼痛にはアジュバントは関与していないことが示され、インフルエンザワクチンのアナフィラキシーには卵アレルギーは関与せず、現行のスプリットワクチンで誘導される抗HAIgE抗体が関与していることが示された。また、ワクチン後の副反応の診断基準のグローバル化が期待されており、今年度はアナフィラキシーの診断基準について検討した。最後に、医療経済性の評価では、PCV13、RVワクチンともに、本邦における現行の価格では医療経済性が伴わないことが示唆された。

研究分担者：柴山 恵吾 国立感染症研究所細菌第二部
中野 貴司 川崎医科大学附属川崎病院小児科
谷口 孝喜 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学
大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター
小西 宏 公益財団法人日本対がん協会
中山 哲夫 北里生命科学研究所
岡田 賢司 福岡歯科大学全身管理・医歯学部門 総合医学講座 小児科学分野/
福岡歯科大学医科歯科総合病院小児科
池田 俊也 国際医療福祉大学

A. 研究の目的

ワクチンを勧奨接種または義務接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を評価することが必要である。我々は、ワクチンの有効性評価には、基礎と臨床が協力したアクティブサーベイランスが有用であることを示してきた。今回は、侵襲性細菌感染症、ロタウイルス感染症のアクティブサーベイランスの有用性を評価するために、継続して研究を行った。ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの有用性の評価については、定期接種の評価方法と4価HPVワクチン(HPV4)の男性接種について検討した。ワクチンの安全性評価を明らかにするために、マウスを用いた基礎的検討を継続して行うとともに、インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー例の検討、ワクチン安全性評価のための各種診断基準について検討した。医療経済性については、小児における13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)とロタウイルス(RV)ワクチン定期接種化の有用性について検討した。

B. 研究方法

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

全国10道県(北海道、福島、千葉、新潟、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)を対象に、小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)、侵襲性B群連鎖球菌(GBS)感染症患者数を全数把握し、各県でまとめたものを国立病院機構三重病院臨床研究部で総括した(庵原・菅)。侵襲性細菌感染症患児から分離された菌株は、国立感染症研究所に送付し、血清型の同定と薬剤感受性について検討した(柴山・佐々木・常)。また、IPDに感染した小児に肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)を接種し、接種前後の血清抗体価をタンパクレベルと生物活性(オプソニン活性、OA)で検討した(大石)

(2) ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

津市において、RVGEの外来での疾病負担について検討した(中野・神谷・浅田)。また、RVワクチン導入によるRV血清型の推移(replacement)を評価するために、津市、岡山市、いすみ市(千葉県)のRVGE患児から採取された便のロタウイルス血清型について検討した(谷口)

(3) HPVワクチンの有用性の評価

HPVワクチンの効果は、HPV感染から子宮頸がん発症までのタイムラグの関係から、接種後5~10年経過しないと評価は困難である。本邦におけるHPV

ワクチンの効果を早期に評価する方法について検討した(小西)。また、HPVは子宮頸がん以外にも中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんの発症にも関与しており、特にヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者では重要な問題となっている。HIV感染者におけるHPV4の免疫原性についても検討した(大石・菅沼)。

(4) ワクチンの安全性評価

基礎的には、今まで各種不活化ワクチンをマウス筋肉に接種し、注射部位の組織の変化について検討を行ってきたが、今年度はアジュバントを含む不活化ワクチン接種後の接種局所におけるサイトカインの動きについて検討を行った(中山)。臨床面では、インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを発症した小児を対象に、発症メカニズムとその後の対応について検討を行った(庵原・長尾)。また、本邦でのワクチンの安全性評価のグローバル化をめざし、ワクチン後の副反応の診断基準について検討を行った(岡田)。

(5) ワクチンの医療経済性の評価

マルコフモデルを用いてPCV13の、ワクチン接種の費用対効果推計法を用いてRVワクチンの医療経済性について検討した(池田)。

(倫理面への配慮)

臨床研究、基礎研究ともに、各施設における倫理審査委員会で承認を受けてから研究を行った。

C. 研究結果

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症は、公費助成が開始された2011年から減少し始め、公費助成が開始される前の平均罹患率(Hib髄膜炎7.71/10万人5歳未満人口、Hib非髄膜炎5.15/10万人5歳未満人口)と比較すると、2012年はそれぞれ92%、82%減少し、2013年ではそれぞれ98%、98%と、更に減少していた(庵原・菅)。なお、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た症例が2例あり、いずれも無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)であった。また、基礎疾患を有する5歳以上児のHib髄膜炎が1例報告された(柴山・佐々木)。

IPDも公費助成が開始された2011年から減少し始め、2012年には肺炎球菌(SP)髄膜炎が73%、SP非髄膜炎が52%減少していたが、2013年ではSP髄膜炎の減少率は61%、SP非髄膜炎の減少率は56%と横ばいであった(庵原・菅)。その原因として、9県(北海道を除く)のIPD小児から採取された94株について検討したところ、50株(53.2%)はPCV13に含まれる型であり、44株(46.8%)はPCV13に含まれない株であった(柴山・常)。また、PCV13に含

まれる50株中41株は血清型19Aであった。なお、研究期間中分離された19Aのうち、沖縄で分離された株は米国と同様のペニシリン耐性のST310であり、沖縄以外で分離された19AのST型の多くは310以外で、ペニシリンに感受性を示した。また、2013年に分離されたSP株のうち17株(18.1%)はメロペネム非感受性であった(柴山・常)。

髄液の検査結果は細菌性髄膜炎であるが、菌が分離されない、迅速診断でも病原体が検出されない髄液を用いて、PCR法にて起原菌が診断できないか検討を行っている。過去4年間で34検体中9検体(肺炎球菌4、インフルエンザ菌3、髄膜炎菌2、GBS2(2症例で複数菌検出))で起原菌が推定されている(柴山・佐々木)。

IPD回復後にPCV7を接種した17例を対象に検討したところ、11例は接種した7種類すべてに対してOAが検出されたが、6例は感染した血清型に対してOAの上昇が認められなかった(低応答性)。この原因について今後検討する予定である(大石・田村)。

(2) ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

三重県下5病院におけるRVGEの入院データから、本邦のRVGEの入院患者数は毎年30,000人であり、入院患者に対する医療費は年間66億円と推計された。また、RVGEの5歳未満の外来受診者数は、RVワクチン導入前では年間306.3人/1000人であった。RVワクチン導入後の2歳未満のRV流行時期(3月～5月)の感染性胃腸炎患者数は、RVワクチン導入前5年間の平均患者数と比較すると、亀山市では36.8%減少し、津市では9.4%減少していたが、RV非流行時期の6月～2月では2歳未満児の感染性胃腸炎患者数の減少は認めなかった(中野・神谷・浅田)。

RVの血清型の検討では、2007年～2010年ではG3型が圧倒的に多かったが、2011年ではG3型が60.7%、G1型32.5%、2012年ではG1型60.0%、G3型23.8%となり、2013年ではG1型84.2%、G9型11.6%、G3型1.4%と、この3年間でG3型からG1型へとreplacementが進んでいった(谷口)。今までのところRVワクチンが有効な血清型が本邦では流行していた。

(3) HPVワクチンの有用性の評価

HPVワクチンの有効性を評価するために、日本対がん協会では2014年度からワクチン接種と子宮頸がん検診とをリンクするシステムを構築した(小西)。次年度から思春期にワクチンを接種した世代が、がん健診を受診する予定である。

男性HIV感染者22例に3回HPV4を接種したところ、全例効果的な抗体反応は認められたが、HIV-RNAコピー数が200コピー/ml以上の群では抗体価が有意に低値であった(大石・菅沼)。経過中の有害事象

は22事象があり、多くは局所反応であった。

(4) ワクチンの安全性評価

マウス筋肉にAS04をアジュバントとするHPV4接種したところ、接種した筋肉組織中のIL-1 β 、IL-6、G-CSFは、非接種側と比べて接種3時間後では10倍以上の産生が認められ、接種48時間後までは数十倍～100倍にまで上昇した。一方、アルミアジュバントであるHPV2、DPTを接種したところ、接種部位の筋肉では接種3時間後にIL-1 β 、IL-6は3倍程度、G-CSFは10倍程度上昇したが、産生は長時間持続しなかった(中山)。また、HPV2およびHPV4ともに、接種3～6時間後に多核白血球が遊走し、慢性肉芽腫を形成していた。

2フェノキシエタノール(2PE)入りのインフルエンザワクチンを接種してアナフィラキシーを発症した小児では、インフルエンザウイルスのヘマアグルチニン(HA)に対する高いIgE抗体を保有しており、HA刺激により好塩基球は活性化された。以上の結果から、高い抗HA IgE抗体がインフルエンザワクチンによるアナフィラキシーに関与していることを確認した(庵原・長尾)。また、小児において、インフルエンザHAに対するIgE抗体を測定したところ、抗体保有率は3～4歳でピークとなり、その後年齢が高くなるにつれ減少していた。

ブライトン委員会はワクチン後の各種反応(アナフィラキシー、熱性けいれん、ギラン・バレー症候群、脳炎など)について診断基準を作成している。今年度はアナフィラキシーの診断基準を和文訳し、本邦への導入に努めた(岡田)。

(5) ワクチンの医療経済性の評価

直接費用のみを組み込んだ場合のPCV13の費用対効果は良好ではないと判断されたが(非投与に対して1909万円/QALY)、高齢者の肺炎に対する集団免疫効果を加味すると、PCV13の費用対効果は改善すると判断された(池田)。次に行ったRVワクチンの医療経済性の評価でも、定期接種によって費用削減にならないという結果になったが、ワクチン価格が現状よりも低下すると、費用対効果が良好になることが示された。

D. 考察

ワクチンを勧奨接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を評価することが必要である。

Hibワクチンの有効性評価では、Hib髄膜炎、Hib非髄膜炎ともに、ワクチンの公費助成導入前と比較すると、導入後には罹患率は減少し、2013年では98%減少していた。また諸外国と同様に、ワクチン

接種者では侵襲性Hib感染症を認めなくなった。この結果は、本邦でもHibワクチンの効果が高いことを示している。しかし、本邦ではNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌(HI)感染症を認め、諸外国ではNTHiに加え、Hia、Hie、Hifによる侵襲性HI感染症を認めている。本邦でもNTHiやHib以外の血清型が増加しないか、サーベイランスが必要である。

IPDでは、侵襲性Hib感染症と異なり、2013年の減少率は2012年と同程度であった。この要因を細菌学的に検討したところ、PCV7でカバーされるIPDはほとんど消失し、PCV7に含まれない血清型が増加していることが明らかになった(replacement)。特に19Aと15血清型の増加が著明であった。19AはPCV13に含まれている。2013年11月からPCV13が本邦で導入されており、今後PCV13に含まれる血清型が減少することで、減少率が56%から75%になることが期待される。なお、PCV13に含まれない血清型のSPの多くはペニシリン感受性であった。一部メロペネム耐性菌(特に19A)の増加を認めるものの、PCVの全般接種により、ペニシリン耐性SPからペニシリン感受性SPの血清型に置き換わっていることが示唆された。

IPDに罹患した児にPCVを接種した場合、罹患した血清型に対するOAが上昇しないことが示された。この原因は不明であるが、IPD発症前にPCVを接種する必要性が高いことを示唆している。

RV1は2011年11月に、RV5は2012年7月に承認された。2011年に津市で行ったRVGEの年間発症者数調査から、日本の5歳未満児の1000人中約300人(30%)が毎年RVGEで外来受診することが推察され、RVGEは疾病負担が重い感染症であることが示された。この結果は、RVワクチンの医療経済性を計算するうえで重要な数字である。

RVGEは三重県では毎年3～5月に流行している。RVGEの罹患者数は年ごとに変動はあるが、RV1が導入された以降の2012年および2013年の、3～5月での2歳未満児の感染性胃腸炎報告数は9.4～36.8%減少していた。この結果はRVワクチンの効果を示唆する結果であり、今後もRVGE胃腸炎の外来サーベイランスおよび入院サーベイランスが必要である。また、2010年以前はG3P[8]が流行の主流であったが、2011年からG1P[8]が増加し始め、2013年にはほとんどがG1P[8]に置き換わっていた。RVの血清型のreplacementは世界各地でおこっているが、本邦でRVワクチンによってどのようなreplacementがおこるかは不明である。今後も臨床と基礎が一体となってRVGEのアクティブサーベイランスを行う必要性が示された。

HPVワクチンの発がん予防効果は接種5～10年後に明らかになる。今のところ、世界各地からHPVワクチンは前がん病変であるCIN1およびCIN2の発症予

防効果があることが示されている。本邦でHPVワクチンの効果を評価するためには、予防接種台帳と子宮頸がん検診とリンクさせることが大切である。日本対がん協会は子宮頸がんの間診票にHPVワクチン歴を記載するよう改良し、2014年度から使用することを決定した。2014年度からの研究で、本邦におけるHPVワクチンの効果が示されることが期待される。

HPVが関与するがんは子宮頸がんだけでなく、中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんなどがある。特にHIV感染男性ではこれらの発がんリスクが高くなる。欧米の一部の国ではHPV4(4価HPVワクチン)を男性に接種するよう推奨している。本邦でもHIV感染男性にHPVワクチンを接種する研究を開始した。今のところ効果的な免疫原性(抗体反応)を認め、重篤な有害事象を認めていない。今後例数を増して検討する予定である。

ワクチンの安全性評価は、ライセンス取得後も、定期接種開始後も大切である。2013年5月から本邦では、HPVワクチン後の慢性疼痛のため、HPVワクチンの積極的勧奨が中止となっている。マウスを用いた検討では、AS04をアジュバントとしたHPV2の方が、アルミをアジュバントとしたHPV4よりも注射部位での肉芽腫形成が大きく、好中球の浸潤が多量であることが示されており、この肉芽腫は数ヶ月で消失することも示されている。今年度は接種局所のサイトカイン産生を測定したが、HPV2の方がHPV4よりもIL-1 β 、IL-6、G-CSFの産生が高く、48時間持続することを示した。この結果は、接種後24～48時間の局所の疼痛には、AS04を含めたアジュバントが関係していることを示唆しているが、HPVワクチン後の6ヶ月以上にわたる慢性疼痛には、アルミを含めたアジュバントは関与していないことを示す結果であった。

インフルエンザワクチン後のアナフィラキシーの発症に、以前はワクチンに含まれる卵成分(オボアルブミンなど)が関与していると考えられていたが、2011年に経験したインフルエンザワクチンによりアナフィラキシーを発症した小児例の検討から、インフルエンザワクチンのアナフィラキシーには卵アレルギーの関与はなく、インフルエンザウイルスの表面タンパクであるHAに対するIgE抗体が関与していることが示された。また、小児における抗HA IgE抗体を測定したところ、3～4歳児では陽性率が高く、5歳を過ぎると低下する傾向があった。自然感染やアルミアジュバントが入った全粒子インフルエンザワクチンでは抗HA IgE抗体が産生されないことから、インフルエンザスプリットワクチンが抗HA IgE抗体産生に関与していることが示唆されている。今後は抗HA IgE抗体を産生しないインフルエンザワクチンの開発が大切である。

ワクチンの安全性を評価し、国際的に比較するた

めには、国際基準に合った診断基準で本邦の副反応を調査する必要がある。世界各国のワクチンの安全性評価に関心が高い人が集まり、ブライトン委員会が創設され、ワクチン後のアナフィラキシー、突然死、熱性けいれん、ギラン・バレー症候群、脳炎などの診断基準を出している。本邦でもグローバルな視点でワクチン後の安全性評価を行うべきである。今年度はアナフィラキシーの定義を和訳するとともに、予防接種委員会でこの基準を用いて副反応評価を行っている。今後他の診断基準についても、評価を行う予定である。

世界各国では、ワクチンの定期接種化(勧奨接種、義務接種)を行うに当たって、必ず医療経済性を評価している。今回PCV13とRVワクチンに関して医療経済性を評価したが、いずれも医療経済性を認めなかった。しかし、PCV13では成人に対する集団免疫効果を評価すると医療経済性を認めることが示唆され、RVワクチンではワクチン費を少し低下させることで医療経済性を認めることが示唆された。

E. 結論

ワクチンを勧奨接種するためには、有効性、安全性、医療経済性の総合的評価が大切である。今回の検討で、Hibワクチン、PCVともに有効性は示されたが、アクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型に対する注意が今後も必要であることが示された。RVワクチンに関しては、有効性を示唆するデータが出始めているが、定期接種化するに当たっては、医療経済面からワクチンコストが課題である。HPVワクチンに関しては、ワクチンと子宮頸がん検診とのリンクが大切であり、次年度から日本各地でHPVワクチンとリンクした頸がん検診が開始される予定である。

ワクチンの安全性評価では、マウスの実験系において、HPVワクチン後の急性疼痛には、アジュバントの作用により接種後局所で産生されるサイトカインが関与しているが、慢性疼痛にはアジュバントは関与していないことが示された。また、インフルエンザワクチンのアナフィラキシーには卵アレルギーは関与せず、スプリットワクチンで誘導される抗HAIgE抗体が関与していることが示された。また、ワクチン後の副反応の診断基準のグローバル化が期待されている。最後に、医療経済性の評価では、PCV13、RVワクチンともに医療経済性が伴わないことが示唆された。

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ない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oishi T, Ishiwada N, Matsuba 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* 31:845-849, 2013
- 2) 庵原俊昭: Hib・肺炎球菌・不活化ポリオ・ロタウイルス・HPV各ワクチンの総括. *BIO Clinica* 28:359-363, 2013
- 3) 庵原俊昭: インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌b型ワクチンの効果. *ファルマシア* 49:201-205, 2013
- 4) 菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光亮、陶山和秀、石和田稔彦、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、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. *病原微生物検出情報*34:62-63, 2013
- 5) 常 彬、大西 真、庵原俊昭: 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果. *病原微生物検出情報* 34:64-66, 2013
- 6) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊: ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の発生動向. *小児科*54:429-436, 2013
- 7) 庵原俊昭: わが国における「13価肺炎球菌ワクチン」の現状と今後の展望. *Medical Technology* 2013;41: 824-825
- 8) 菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光亮、陶山和秀、石和田稔彦、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: 10道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b感染症発生状況の推移: Hibワクチン導入効果の評価. *病原微生物検出情報*34:194-195, 2013
- 9) 庵原俊昭、菅 秀: ヒブ(Hib)ワクチン・肺炎球菌ワクチンの効果について. *医薬ジャーナル* 2013;49: 1913-1918
- 10) 庵原俊昭: 今後開発すべきワクチンは何かー研究開発及び生産・流通部会との関わりー. *小児科臨床*2013;66: 1852-1858
- 11) 浅田和豊、神谷 元、菅 秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、伊東宏明、田中滋己、井戸正流、庵原俊昭、中野貴司: ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査. *日本小児科学会雑誌*117:1851-1856, 2013

2. 学会発表

- 1) 浅田和豊、菅 秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、庵原俊昭、田中滋己、井戸正流、中野貴司、神谷 元: 三重県津市におけるロタウイルス入院

症例（5歳未満）の疫学調査（ワクチン導入前）．
第116回日本小児科学会学術集会2013.4.19-21 広島

2)常 彬、細谷光亮、石和田稔彦、大石智洋、小田慈、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹、大西 真、庵原俊昭：小児用肺炎球菌結合型ワクチンPCV7導入が小児侵襲性感染症へ及ぼす影響の細菌学的検討．第87回日本感染症学会2013.6.5-6、横浜

3)中山哲夫、鈴木英太郎、熊谷卓司、尾崎隆男、西村直子、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー反応：感作の原因は何か？
第54回日本臨床ウイルス学会2013.6.8-9

4)長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について．第45回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013.10.27-28 札幌

5)落合 仁、浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭：三重県亀山市におけるHibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の年齢にあった接種率の検討．第17回日

本ワクチン学会学術集会2013.11.30-12.1津

6)牧野友彦、常 彬、大石和徳、庵原俊昭：小児の侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチンの効果：発生動向と血清型．第17回日本ワクチン学会学術集会2013.11.30-12.1津

7)神谷 元、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭、中野貴司：三重県津市におけるロタウイルス感染性胃腸炎外来症例の検討．第17回日本ワクチン学会学術集会2013.11.30-12.1津

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)

「Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等ワクチンの有効性、安全性並びにワクチン副反応に関する基礎的・臨床的研究」

平成25年度研究報告書

「小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査」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、我が国でも結合型ワクチンが販売開始され、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。2013年4月より定期接種に導入された。これまでに平成19-24年の6年間で、10道県での前方視的疫学調査を行ってきた。今回は公費助成開始3年後の2013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。2013年における各疾患罹患率は公費助成前3年間の罹患率に比べて、Hib感染症98%（髄膜炎）、98%（非髄膜炎）、肺炎球菌感染症61%（髄膜炎）、56%（非髄膜炎）の減少率を示した。ワクチン接種後罹患例としては、肺炎球菌感染症90例（髄膜炎8例、非髄膜炎82例）、インフルエンザ菌（無莢膜型）感染症2例（髄膜炎1例、非髄膜炎1例）が報告された。肺炎球菌血清型が判明した94例中26例（9.6%）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76例中75例（99%）を占めていた。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、2013年1月から2013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2013年は2014年3月16日時点でデータ未公表のため、2012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、2013年における罹患率の減少率を計算した。

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。

2013年1月から2013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2例、Hib非髄膜炎1例、肺炎球菌髄膜炎13例、肺炎球菌非髄膜炎96例、GBS髄膜炎11例、GBS非髄膜炎23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)の罹患率からの減少率を検討した(表3)。侵襲性Hib感染症罹患率は、髄膜炎0.17、非髄膜炎0.10であり2013年の減少率は98%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1.10、非髄膜炎9.71でありそれぞれ61%、56%の減少率であった。GBS感染症は髄膜炎で減少傾向(28%)であったが、非髄膜炎では102%の増加であった。

また、本研究は全国5歳未満人口の22.5%(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。2013年の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎9人、Hib非髄膜炎5人、肺炎球菌髄膜炎58人、肺炎球菌非髄膜炎512人、GBS髄膜炎49人、GBS非髄膜炎123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、GBS 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、61.3%であり昨年（56.5%）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 0%、Hib 非髄膜炎 0%、肺炎球菌髄膜炎 62%、肺炎球菌非髄膜炎 15%、GBS 髄膜炎 11%、GBS 非髄膜炎 10%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 50%、0%、Hib 非髄膜炎 0%、0%、肺炎球菌髄膜炎 23%、15%、肺炎球菌非髄膜炎 2%、1%、GBS 髄膜炎 22%、0%、GBS 非髄膜炎 5%、10%であった。

（4）肺炎球菌血清型

IPD109 症例のうち血清型が判明したのは 94 症例（86%）であった。19A が最も多く 42 例、次いで 24F（12 例）、15A（9 例）、15C（8 例）、10A（5 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 4 例（4%）であり、ワクチンでカバーされない血清型（non-vaccine serotype、nVT）が 90 例

（96%）を占めた。13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）の VT は 50 例（53%）であった。

（5）non typable インフルエンザ菌感染症

2013 年は 2 例が報告された。1 歳 4 か月男児の髄膜炎と 3 歳 2 か月男児の肺炎であった。いずれも Hib ワクチンの接種を受けていた（3 回、4 回）。

（6）血清型別 IPD 罹患率変化

nVT、VT による IPD の罹患率の変化を検討した。各年度とも血清型が明らかでなかった IPD 症例に関しても、血清型が判明した症例と同様の血清型分布であると仮定して、罹患率の推定を行った（図 1）。VT による IPD 罹患率は 2008-2010 年の平均 19.1 と比べ 2011 年は 13.3（減少率 31%）、2012 年は 3.2（同 83%）、2013 年は 0.46（同 98%）まで減少したのに対し、nVT による IPD は 2008-2010 年の平均 5.8 から 2011 年は 6.9（増加率 19%）、2012 年は 8.2（同 40%）、2013 年は 10.3（同 77%）まで増加していた。その結果として、IPD 全体としては 2012 年から 2013 年にかけての罹患率低下はわずかであった（減少率：2012 年 54%、2013 年 57%）。

（7）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 90 例（髄膜炎 8 例、非髄膜炎 82 例）、インフルエンザ菌感染症 2 例（髄膜炎 1 例、非髄膜炎 1 例）が報告された。血清型が判明した IPD76 例中、VT は 1 例のみであり、nVT が 75 例（99%）を占めていた。また、インフルエンザ菌

感染症 2 例は、いずれも non-typable によるものであった。

D. 考察

2013 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、非髄膜炎ともに低下傾向を示した。特に Hib 髄膜炎は減少率 98%、Hib 非髄膜炎は減少率 98%と著明な減少を示した。一方で IPD は髄膜炎で減少率 61%、非髄膜炎で減少率 56%にとどまった。

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 2013 年の肺炎球菌血清型解析により、VT は 4%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、公費助成開始 3 年目の 2013 年の IPD 罹患率は 2012 年とほぼ同様レベルであった。VT による IPD 罹患率は公費助成前に比較して 98%低下していたが、nVT による罹患率が 77%増加したためにこのような現象が起きたと考えられた。

Hib ワクチン導入後の non-Hib 感染症の増加も懸念されるところではあるが、2013 年は non-typable 症例が 2 例報告されたのみであり、2012 年以前のデータと比較しても増加傾向を認めなかった (2010 年非髄膜炎 4 例、2011 年非髄膜

炎 3 例、2012 年髄膜炎 1 例、非髄膜炎 9 例) もの、引き続き注意は必要であると考ええる。

2013 年の IPD 症例より分離された肺炎球菌血清型では、19A が 42 例と最も多く全体の 44.7%を占めていた。次に 24F が 12 例 (12.8%) 検出された。24F はこれまでは年間 1-2 例のみしか検出されておらず、2013 年に急増した血清型である。その他 15A、15C が昨年に引き続き多く検出された。2013 年 11 月より導入された PCV13 は、2013 年の IPD 症例から分離された肺炎球菌血清型の 53%をカバー可能であると考えられる。従って、2014 年もほぼ同様の血清型分布であると仮定すると、IPD は半減することが期待される。米国の小児病院 8 施設における前向き多施設共同研究では、PCV13 導入前の 3 年間 (2007-2010) と導入後の 2011 年における IPD 患者の解析を行い、2011 年の IPD 患者数は導入前の平均患者数に比べ 42%減少を示したと報告している⁵⁾。

本邦において小児用結合型肺炎球菌ワクチン導入後の肺炎球菌血清型分布の変化は急激であった。今後も serotype replacement の動向を見極めるため、分離菌の血清型解析を可能な限り多数例で実施し、全数把握アクティブサーベイランスを継続する必要があると考ええる。

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、IPD においては、

nVT の増加が顕著であり、それに伴い IPD 罹患率の減少は 2012 年から 2013 年にかけて、ほぼプラトーに留まった。今後は、より幅広い血清型をカバーする PCV13 の接種率向上に努める必要がある。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は、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.
5. Kaplan SL et al. Pediatr Infect Dis J 32:203-207, 2013.

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：10 道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移：Hib ワクチン導入効果の評価。病原微生物検出情報 34(7),10-11, 2013

2) 菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊 ワク

チン導入後の侵襲性 Hib 感染症、侵襲性肺炎球菌感染症の変化 小児科 55(3):333-339, 2014

2. 学会

1) 菅 秀、庵原俊昭 Hib ワクチン、PCV7 導入の効果と課題～小児侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランスデータから～ 第 159 回三重県小児科医会例会 2013 年 9 月 津

2) 菅 秀 インフルエンザ菌 b 型および肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題 第 17 回日本ワクチン学会シンポジウム 2013 年 12 月 津

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	198,000	72,000	89,000	253,000	77,000	83,000	27,000	229,000	75,000	84,000	5,273,000
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、 臨口宏	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、2012年10月1日時点の推計値
 * 10道県計5歳未満人口 1,187,000人(全国比 22.5%)、9県計 989,000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	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Hib非髄膜炎	—	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肺炎球菌髄膜炎	1	0	1	4	2	0	0	1	3	1	13
肺炎球菌非髄膜炎	—	0	6	16	3	4	4	32	9	22	96
GBS髄膜炎	0	0	2	3	0	3	1	0	1	1	11
GBS非髄膜炎	—	0	2	4	2	3	0	3	1	8	23

* 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	2011	減少率(%)	2012	減少率(%)	2013	減少率(%)
Hib髄膜炎	7.71	3.34	57	0.59	92	0.17	98
Hib非髄膜炎	5.15	3.00	42	0.91	82	0.10	98
SP髄膜炎	2.81	2.09	26	0.76	73	1.10	61
SP非髄膜炎	22.18	18.12	18	10.62	52	9.71	56
GBS髄膜炎	1.29	1.25	3	1.52	-17	0.93	28
GBS非髄膜炎	1.15	1.10	4	1.21	-5	2.33	-102

表4. 人口比率で算出した国内の推計患者発生数(人/年)

	2013年
Hib髄膜炎	9
Hib非髄膜炎	5
肺炎球菌髄膜炎	58
肺炎球菌非髄膜炎	512
GBS髄膜炎	49
GBS非髄膜炎	123

表5. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (100%)
Hib非髄膜炎	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	7 (53.8%)	6 (46.2%)	13 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	63 (65.6%)	33 (34.4%)	96 (100%)
GBS髄膜炎	3 (33.3%)	6 (66.7%)	9 (100%)
GBS非髄膜炎	13 (61.9%)	8 (38.1%)	21 (100%)
合計	87 (61.3%)	55 (38.7%)	142 (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	1	0	0	0	0	0	1	0
Hib非髄膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
肺炎球菌髄膜炎	1	3	5	1	2	0	0	1
肺炎球菌非髄膜炎	1	2	15	33	18	13	7	7
GBS髄膜炎	9	0	0	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	15	3	1	2	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

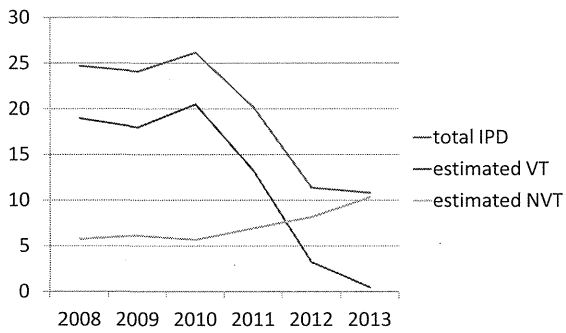
		インフルエンザ菌				肺炎球菌				GBS			
		髄膜炎		非髄膜炎		髄膜炎		非髄膜炎		髄膜炎		非髄膜炎	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
合併症	あり	0	0%	0	0%	8	62%	14	15%	1	11%	2	10%
	なし	1	50%	1	100%	3	23%	70	73%	7	78%	13	62%
	不明	1	50%	0	0%	2	15%	12	13%	1	11%	6	29%
転帰	治癒	0	0%	1	100%	6	46%	80	83%	6	67%	13	62%
	後遺症	1	50%	0	0%	3	23%	2	2%	2	22%	1	5%
	死亡	0	0%	0	0%	2	15%	1	1%	0	0%	2	10%
	不明	1	50%	0	0%	2	15%	13	14%	1	11%	5	24%

*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	1	PCV7 VT(4%)	PCV13 VT(53%)
14	0		
23F	0		
9V	0		
19F	2		
4	1		
18C	0		
19A	42		
6A	2		
3	1		
7F	1		
5	0		
1	0		
6C	1		
10A	5		
11E	1		
12F	1		
15A	9		
15B	1		
15C	8		
16F	1		
24F	12		
33F	4		
35B	1		
		nVT(96%)	nVT(47%)

図1. 公費助成前後でのIPD罹患率変化 (5歳未満人口10万人当たり)



平成25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)
「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチン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)～2012年(平成24年)に引き続き2013年(平成25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(PCV7)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)。また平成25年4月から定期接種化され両ワクチンの接種率はさらに向上した。北海道では平成25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1例、肺炎球菌による髄膜炎は1例(PCV7ワクチン既接種の1歳3ヵ月男児、血清型19F)と減少した。平成25年12月からは7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)は13価ワクチン(PCV13)に全国一斉に変更された。

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を目的とする。

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25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。平成 25 年に PCV7 被接種者に発症した肺炎球菌の血清型およびオプソニン活性価は国立感染症研究所で行った。

（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 25 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 Hib が 1 例（3 歳 7 ヶ月男児、軽快アクトヒブ®未接種）、肺炎球菌が 1 例（1 歳 3 ヶ月男児、軽快、7 価プレベナー® 3 doses 接種、血清型 19F）であった。平成 19 年から 25 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、図 2、表 2）。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 25 年は 0.5/年、肺炎球菌で 1.7/年（平成 19-23 年）が 25 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、25 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

一®）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 年以後は 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、平成 25 年にはそれぞれ 1、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、さらに 25 年 4 月からは定期接種として Hib、肺炎球菌ワクチン接種が公費負担となったことと、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、25 年のインフルエンザ菌による髄膜炎がそれぞれ 0、1 例、肺炎球菌による髄膜炎がそれぞれ 1、