

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 19 株の血清型をみると、13/19 (68.4%) が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 16/19 (84.2%) が平成 25 年 12 月から採用された 13 価肺炎球菌ワクチン (PCV13) に含まれる血清型であった (表 3、図 3)。平成 22 年に分離された 2 株の血清型は 19A であり、この血清型は PCV 7 の普及した欧米で近年分離数が増大している。このことからわが国の PCV13 への変更は必須であった。

E. 結論

平成 25 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 3 歳 7 ヶ月男児 1 例 (Hib、軽快)、PCV7 3 doses 接種済みの 1 歳 3 ヶ月男児 (肺炎球菌血清型 19F、軽快) であった。平成 23 年まで常に起因菌の第 1、2 位を占めていたインフルエンザ菌、肺炎球菌によるものはそれぞれ 1 例であった。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。

F. 研究発表

- ① 富樫武弘、坂田 宏、堤 裕幸、生方 公子。細菌性髄膜炎患者のヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン普及前後の比較。日本小児科学会雑誌 117(11) : 1767-1774, 2013
- ② Takehiro Togashi, Masako Yamaji, Allison Thompson, et al Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal* 32(9):984-989, 2013
- ③ Riko Nakamura, Takehiro Togashi. Population-based incidence of invasive Haemophilus Influenzae and pneumococcal diseases before the introduction of vaccines in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal* 32(12):1394-1396, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況。なし

表 1

細菌性髄膜炎の起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 |
| 2013年 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 98 | 61 | 22 | 7 | 6 | 2 |

北海道、2008年1月－2013年12月

図 1

細菌性髄膜炎の起因菌別分布

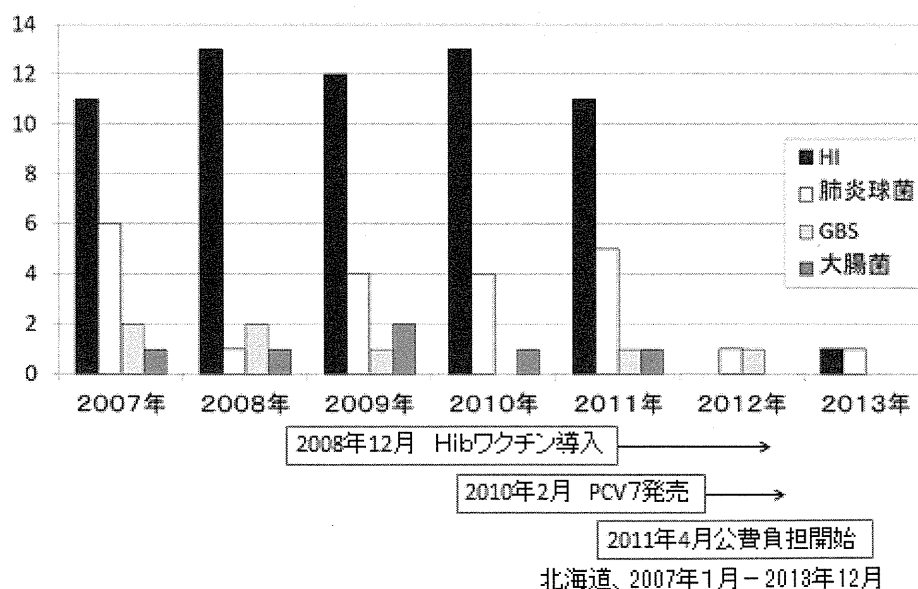
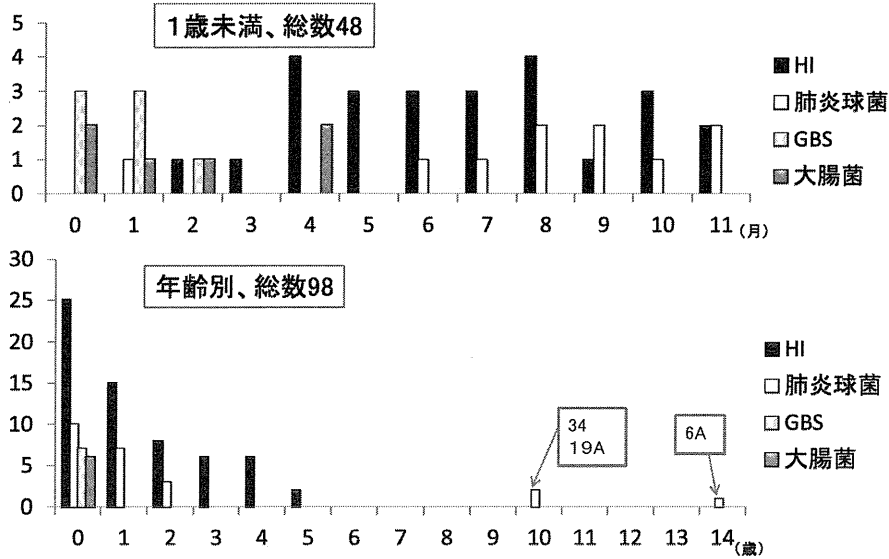


図 2

細菌性髄膜炎の起因菌別年齢分布



北海道、2007年1月—2013年12月

表 2

細菌性髄膜炎の細菌学的検査所見

| | |
|--------------------------------|--------------|
| ◆インフルエンザ菌 b型 54/55, 98.2% | |
| gBLNAR | 31株 |
| gLow-BLNAR | 7株 |
| gBLPAR | 2株 |
| gBLPACR- I | 3株 |
| gBLPACR- II | 6株 |
| gBLNAS | 1株 |
| ◆肺炎球菌 PCV7(13/19) PCV13(16/19) | |
| 6A (gPISP,PCV13含有) | 1株 |
| 6B (gPRSP4株,gPISP1株,PCV7含有) | 5株 |
| 6C (gPISP) | 2株 |
| 14 (gPISP,PCV7含有) | 2株 |
| 19A (gPISP1株,gPSSP1株,PCV13含有) | 2株 |
| 19F (gPISP,PCV7含有) | 3株 |
| 23F (gPRSP,PCV7含有) | 3株 |
| 34 (gPSSP) | 1株 |
| ◆GBS | I b,III,IV,V |
| ◆髄膜炎菌 | Y/W135 |

北海道、2008年1月—2013年12月

表 3

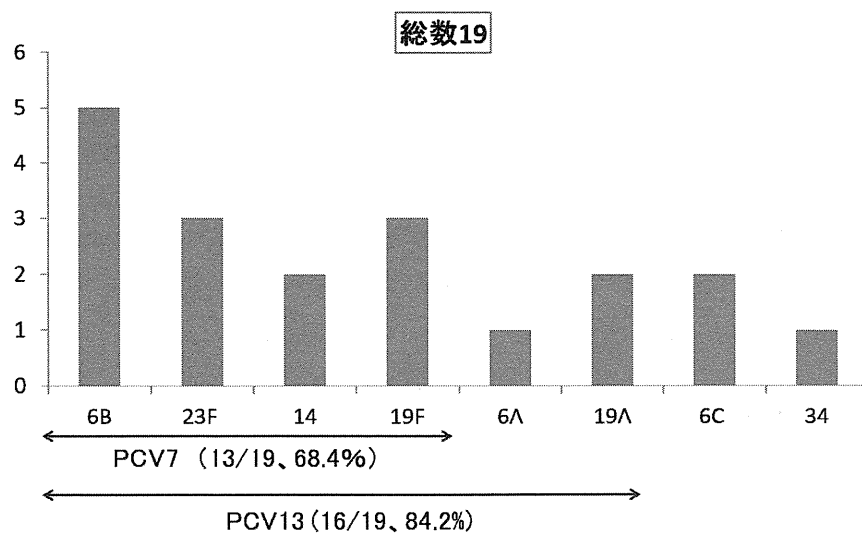
肺炎球菌血清型の推移

| | | 6B | 23F | 14 | 19F | 6A | 19A | 6C | 34 |
|-------|----|----|-----|----|-----|----|-----|----|----|
| 2007年 | 4 | | 1 | | 1 | 1 | | | 1 |
| 2008年 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 2009年 | 3 | 2 | | | 1 | | | | |
| 2010年 | 4 | | | 2 | | | 2 | | |
| 2011年 | 5 | 1 | 2 | | | | | 2 | |
| 2012年 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 2013年 | 1 | | | | 1 | | | | |
| | 19 | 5 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 |

北海道、2007年1月—2013年12月

図 3

肺炎球菌血清型別頻度



北海道、2008年1月—2013年12月

平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
『研究報告書』

研究協力者 福島県立医科大学小児科学講座 細矢光亮

研究要旨；平成 25 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 例は大腸菌、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。

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することは極めて重要である。また平成 25 年 11 月より 7 価から 13 価の肺炎球菌ワクチンに変更になっており、肺炎球菌の血清型の動向を調査するのは非常に大切である。

研究方法；平成 25 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。

研究結果；平成 25 年 1 月～平成 25 年 12 月まで 2 例の細菌性髄膜炎が報告された。

大腸菌が 1 例（基礎疾患：門脈体循環静脈シャント）、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。

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おり、平成 24 年と平成 25 年はインフルエンザ菌及び肺炎球菌による髄膜炎は発症していない。他の菌による髄膜炎症例の発症数の変化は見られていない。

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。

研究発表

1.論文発表及び学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

新潟県における侵襲性肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型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、インフルエンザ菌 b 型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いて検討する。

A. 研究目的

新潟県内における侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌 b 型(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 25 年は、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 7 例で、全て侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)であった。

IPD の内訳は、髄膜炎 1 例、菌血症 6 例であった。年齢は 1 ヶ月～2 歳で、髄膜炎症例は 1 か月の児であった。男女比は 6:1 であった。血清型は 7 例中 5 例で調査されており、5 例のうち、髄膜炎症例(1 か月児)を除く 4 例はいずれも結合型 7 価肺炎球菌ワクチン(PCV7)の接種歴があったが、4 例とも検出された血清型は PCV7 に含まれていない型であり、19A が 2 例、15A と 12F が 1 例であった。髄膜炎症例からは PCV7 に含まれている 19F が検出された(表 1)

表1 平成 25 年の
新潟県内の肺炎球菌による侵襲性感染症

| 入院日 | 年齢(月齢) | 性 | 疾患名 | PCV7 接種歴(最終接種) | 集団保育 | 基礎疾患 | 合併症 | 血清型 | ペニシリン感受性 | 転帰(後遺症) | |
|-----|--------|------|-----|----------------|---------|-------|-----|------------|----------|---------|-------|
| 1 | 4/15 | 1歳 | 男 | 菌血症 | 4回(不明) | 有(本人) | 無 | 無 | 15A | PRSP | 治癒(無) |
| 2 | 4/22 | 2歳 | 男 | 菌血症 | 無 | 有(本人) | 無 | 無 | 19A | PSSP | 治癒(無) |
| 3 | 6/4 | 1歳 | 男 | 菌血症 | 4回(7カ月) | 有(本人) | 無 | 無 | 未施行 | 未施行 | 治癒(無) |
| 4 | 8/19 | 1歳 | 男 | 菌血症 | 3回(6カ月) | 有(本人) | 無 | 無 | 19A | PSSP | 治癒(無) |
| 5 | 9/9 | 1カ月 | 男 | 髄膜炎 | 無 | 有(兄弟) | 無 | 無 | 19F | PRSP | 治癒(無) |
| 6 | 11/12 | 10カ月 | 女 | 菌血症 | 3回(6カ月) | 無 | 無 | 中耳炎 | 未施行 | 未施行 | 治癒(無) |
| 7 | 12/3 | 5カ月 | 男 | 菌血症 | 3回 | 有(兄弟) | 無 | 中耳炎 蜂巣炎 | 12F | PSSP | 治癒(無) |

PCV7 及び Hib ワクチン導入前の 2008 年からの新潟県における侵襲性肺炎球菌・Hib 感染症を表 2 に示す。

表 2 新潟県の小児期侵襲性肺炎球菌および Hib 感染症の報告患者数

| | 平成20年 | 平成21年 | 平成22年 | 平成23年 | 平成24年 | 平成25年 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Hib髄膜炎 | 8 | 10 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Hib非髄膜炎 | 1 | 1 | 5 | 2 | 2 | 0 |
| 肺炎球菌髄膜炎 | 3 | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 |
| 肺炎球菌非髄膜炎 | 7 | 10 | 8 | 4 | 7 | 6 |

D. 考察

Hibによる侵襲性感染症は、平成25年は1例も認めなかった。IPDは、PCV7の普及により、PCV7に含まれていない血清型の検出が多くを占めた。しかし、中でも多くを占めた血清型19Aは、既に導入された結合型13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)に含まれているため、既にPCV7の接種が完了した小児も含め、普及が望まれる。

肺炎球菌による髄膜炎の1症例は、1か月の児であったが、集団保育の兄弟がおり、かつ、兄弟のうちPCV7未接種の児が存在した。IPD全体をみても、ほぼすべての児に本人または兄弟の集団保育があるため、集団保育はIPDのハイリスクとなり、本人のみならず、兄弟を侵襲性感染症から守る意味でも、ワクチン早期接種、早期完了が重要と考えられた。

E. 結論

新潟県において、平成25年、Hibによる侵襲性感染症は1例も認められず、IPDは、髄膜炎1例を含む計7例認めたが、検出された血清型は殆ど全てPCV7に含まれていない血清型であった。

今後、PCV13の普及後のIPDの血清型の変化について、特に注目していきたい。

G. 研究発表

- 論文発表
なし
- 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

H25 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・肺炎球菌全身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

2013年1月から12月の期間、インフルエンザ菌ならびに肺炎球菌による全身感染症の罹患率調査を実施した。調査の結果、千葉県内でインフルエンザ菌全身感染症は2例、肺炎球菌全身感染症は25例認められた。2012年と比較し両疾患とも減少傾向が認められ、Hib ワクチン、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)定期接種化の効果と考えられた。血清型解析を実施できた肺炎球菌17株のうち、10株(58.8%)は13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)含有株であり、PCV13補助的追加接種の勧奨が必要である。

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、2013年4月から定期接種化された。また、2013年11月から、PCV7は13価ワクチン(PCV13)に切り替わった。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、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2013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。

(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

2013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2症例(5歳未満人口10万人あたり0.4)報告され、2012年(7例)と比較しさらに減少していた。髄膜炎は1例のみで、無莢膜株によるVPシャント感染例であった。もう1例はHibワクチン未接種者の、Hib均熱賞

+蜂窩織炎例であった。肺炎球菌全身感染症は25症例報告され(5歳未満人口10万人あたり8.9)、2012年(34例)と比較しさらに減少していた。肺炎球菌全身感染症の菌血症が主体であった。血清型解析を行った17株のうち、PCV13含有血清型は10株(58.8%)であった。PCV7既接種者にPCV7含有株による感染症例はなかった。

D. 考察

千葉県においては、Hibワクチン・PCV7の定期接種化により、インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患率のさらなる減少が認められた。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。現状の肺炎球菌血清型分布を考えるとPCV7接種完了者に対するPCV13の補助的追加接種は必要であり、積極的勧奨が望ましい。

E. 結論

Hib全身感染症、肺炎球菌全身感染症の減少傾向は認められるが、PCV13の補助的追加接種勧奨が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S, waatanabe M, Chang B, Kohno Y. Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

and *Moraxella catarrhalis* among healthy children attending a day-care center official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. J Infect Chemother. (In press)

2) 石和田稔彦 細菌性髄膜炎予防ワクチン定期接種化のインパクトを考える 小児耳鼻咽喉科 34 : 61-66, 2013

3) 石和田稔彦 予防接種最前線 スケジュール管理につなげよう インフルエンザ菌b型ワクチン (Hib ワクチン) 小児看護 36, 425 - 429, 2013

4) 石和田稔彦 小児における侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症の臨床像 血清型解析の重要性 病原微生物検出情報 34, 187, 2013

5) 石和田稔彦 予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状 小児肺炎球菌 小児科 54, 1715-1720, 2013

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 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）
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：小粥 正信、篠木 敏彦、谷口 清州、菅 秀、庵原 俊昭（国立病院機構
三重病院）

研究要旨

平成 25 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、0 例であった。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 5 例、5 歳以上 1 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、インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症は、前年と同様 0 であった。肺炎球菌髄膜炎は前年 0 であったが、2.6 と増加を認めた。肺炎球菌非髄膜炎は前年の 5.2 から 3.9 へと減少した。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 5 例認め、いずれも PCV でカバーできない血清型であった（4 例は PCV 13 でもカバーできないタイプであり、残りの 1 例は 19A で PCV 7 しか接種していなかった）。肺炎球菌による侵襲性感染症の罹患率はほぼ横ばいで、非ワクチンカバータイプが目立った。今後も、ワクチン接種後罹患例の情報（ワクチン接種歴、接種回数、接種後から罹患までの期間、血清型など）が重要となってくる。

A. 研究目的

Hib ワクチンおよび PCV 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 25 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4施設から8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、0例であった。

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5例、5歳以上1例)(表1)。以下、5歳未満症例についてのみ記述する。髄膜炎症例は2例、非髄膜炎症例は3例であった。5歳未満10万人あたりの罹患率(平成24年10月時点:三重県の5歳未満人口77,446人)は、髄膜炎症例が2.6、非髄膜炎症例が3.9であった(表2, 図1)。血清型は全例で調べられおり1例が19A、1例が10A、2例が24F、残り1例が16Fであった(図2)。19AはPCV7ではカバーできないが、PCV13でカバーできる。10A、24F、16FはPCV7、PCV13でもカバーできない血清型である。後遺症は3例で認めず、1例は死亡、残り2例は不明であった。ワクチン接種後罹患症例は5例であった。1例(3歳、女兒)はPCV7を4回接種しており(PCV13導入前)、血清型は19Aであった。残り4例は、全例PCVを接種していたが、PCV7、PCV13でもカバーできない血清型であった。

2-3. GBS

GBSによる侵襲性細菌感染症症例は、2

例であった。いずれも非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、2.6であった(表2)。転帰に関しては、2例とも治癒した。

D. 考察

Hibと肺炎球菌による侵襲性感染症は、明らかに減少した。しかしここ数年、肺炎球菌による侵襲性感染症の罹患率は横ばいで、非ワクチンカバータイプが目立つ。今後も、ワクチン接種後罹患例の情報(ワクチン接種歴、接種回数、接種後から罹患までの期間、血清型など)が重要となってくる。

E. 結論

今後も、HibワクチンおよびPCV7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

1)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

2)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、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(3),62-63, 2013

3)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

4)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、庵原 俊昭：三

重県における侵襲的細菌感染症の推移。第 349 回中勢地区小児臨床懇話会 2013 年 3 月津市

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学術集会 2013 年 12 月津市

3)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 月津市

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 25 年）

| 症例 | 診断名 | 年齢 | 性別 | 接種回数 | 接種後から発症まで | 基礎疾患 | 予後 | 血清型 | 薬剤感受性 |
|----|------------|------|----|--|-----------|------------------------|----|-----|-----------------------|
| 1 | 髄膜炎 敗血症 | 4 歳 | F | 1 回 | 1 年 11 か月 | 無脾症、内臓逆位 先天性小腸閉鎖 | 死亡 | 10A | PCG 0.03 (PSSP) |
| 2 | 髄膜炎 | 5 か月 | F | 3 回 (1、2 回目は PCV 7。3 回 目は PCV 13) | 7 日 | ASD | 不明 | 16F | PCG 0.12 (PRSP) |
| 3 | 菌血症 | 1 歳 | M | 4 回 | 8 か月 | なし | 治癒 | 24F | PCG ≤ 0.015 (PSSP) |
| 4 | 菌血症 | 3 歳 | F | 4 回 | 2 年 8 か月 | なし | 治癒 | 19A | PCG 0.06 (PSSP) |
| 5 | 菌血症 | 4 歳 | F | 3 回 | 3 年 4 か月 | 不明 | 不明 | 24F | PCG ≤ 0.015 (PSSP) |
| 6 | 菌血症 | 6 歳 | F | なし | | 総肺静脈還流異常症 単心室、肺動脈閉鎖 | 治癒 | | |

表 2.

| 侵襲性感染症の罹患率 | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 三重県の5歳未満人口: 77,446人(平成24年10月) | | | | | | | |
| | 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 | 2013年 |
| Hib髄膜炎 | 8.6 | 9.9 | 8.6 | 10.2 | 3.8 | 0 | 0 |
| Hib非髄膜炎 | 2.5 | 2.5 | 4.9 | 7.7 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎球菌髄膜炎 | 1.2 | 0 | 1.2 | 0 | 5.1 | 0 | 2.6 |
| 肺炎球菌非髄膜炎 | 17.3 | 19.8 | 22.2 | 7.7 | 3.8 | 5.2 | 3.9 |
| GBS髄膜炎 | 1.2 | 0 | 0 | 2.6 | 0 | 2.6 | 0 |
| GBS非髄膜炎 | 2.5 | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 2.6 | 0 | 2.6 |
| | | ↑ | | ↑ | | | |
| | | Hibワクチン導入 | | PCV7導入 | | | |

図 1.

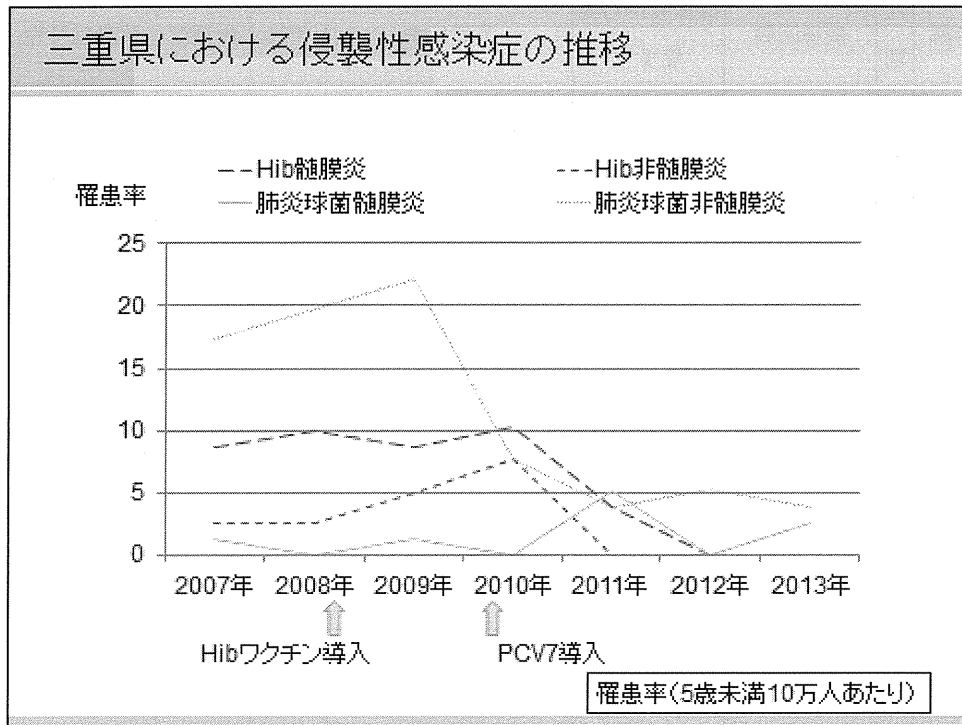
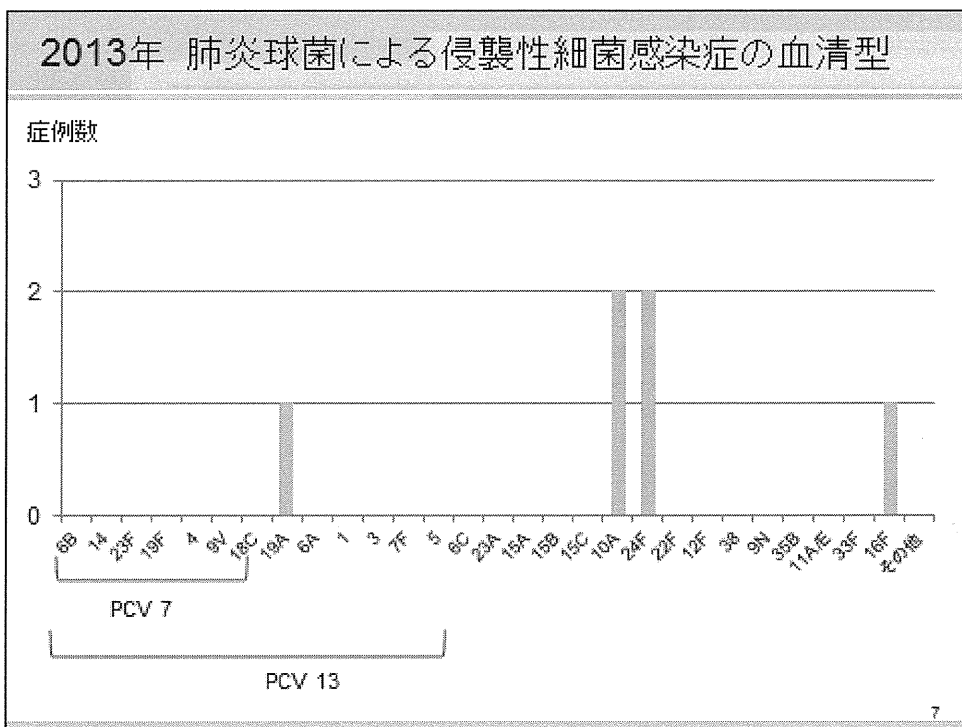


図 2.



研究課題名「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」（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（Hi2 例、肺炎球菌 1 例）しか報告されなかった。2013 年は髄膜炎を 4 例認めたが、うち 3 例は新生児で起炎菌は GBS であった。他の 1 例は 1 歳児で起炎菌はリステリアであった。菌血症は 8 例（肺炎球菌 4 例、GBS 4 例）であり、ワクチン接種率の向上により髄膜炎を含む 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、現行ワクチンではカバーされない肺炎球菌のサブタイプによる細菌性髄膜炎など、重篤な細菌感染症の発生動向に注意し継続調査を行い対応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 鷺尾佳奈

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～2012 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

髄膜炎ならびに全身侵襲患者の発生状況、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 2013 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) 2013 年 1 月～12 月の期間で 4 例が報告された。3 例は新生児、1 例が 1 歳児であった。
- 2) 起炎菌は新生児の 3 例は GBS であり、1 例は聴力障害を後遺症として認めた。他の 2 例は治癒した。1 歳児の症例の起炎菌はリステリア(血清型 1/2a)であったが後遺症なく治癒した。
- 3) 肺炎球菌、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) 2013 年 1 月～12 月には血液培養陽性症例 8 例が報告された。肺炎球菌 4 例(菌血症、うち 1 例は劇症型感染症)、GBS 4 例(菌血症)で Hi によるものはなかった。
- 2) 肺炎球菌(血清型 15A)による劇症型感染症の 4 歳男児例(基礎疾患あり:染色体異常症、Fallot4 徴症)は急激な経過で死亡した。また、未熟児として出生した新生児 1 例が GBS 感染により出生当日死亡したが、他の 6 症例は後遺症なく治癒した。
- 3) 肺炎球菌肺炎の 4 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～12 月は 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、2013 年 1 月～12 月は、GBS によるもの 3 例、リステリアによるもの 1 例のみで、Hib、肺炎球菌によるものは皆無であり、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。しかし、2012 年の調査では、血液培養陽性例はわずか 3 例の報告にとどまり、2013 年 1 月～12 月においても 8 例、うち肺炎球菌によるものは 4 例にとどまっていた。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。しかし、2013 年 2 月に経験された肺炎球菌による劇症型感染症の男児例は、集中治療にもかかわらず、急激な経過で死亡しており、血清型は、現行のワクチンに含まれていない 15A であった。このように肺炎球菌については、横ばいの状況が続いており、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動向、さらに、GBS 感染症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、岡山県で本調査研究を開始して初めて報告されたリステリア感染症などの希少疾患、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

小田 慈、鷺尾佳奈. 岡山県における化膿性髄膜炎の発生動向～Hib, 肺炎球菌ワクチン導入に伴って～. 第19回香川・岡山小児感染免疫懇話会. 2014. 2. 23

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

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

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(2013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、B群溶連菌(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。

2013年は、GBSによる化膿性髄膜炎が1例報告されたが、インフルエンザ菌、肺炎球菌による化膿性髄膜炎の報告はなかった。侵襲性感染症は4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の発生数は昨年とほぼ同等で、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、4例中2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、インフルエンザ菌に関しては髄膜炎、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ている。2013年11月から13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)が導入され、今後の肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

寺内 芳彦¹⁾²⁾、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

患者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 2013 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。

患者発生が報告があれば、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 27,885 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

2013 年 1 月～12 月の調査で、GBS による化膿性髄膜炎が 1 例報告された。血清型の確認はできなかったが、治療によって後遺症無く治癒した。

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 4 例の 5 歳未満児の菌血症例が報告され、全例肺炎球菌例であった。感染病巣として 3 例に肺炎が認められた。4 例中 3 例で PCV7 接種歴があり、血液から分離された肺炎球菌の血清型はいずれも PCV7 でカバーされない血清型であった(19A が 2 例、10A が 1 例、24F が 1 例)。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 4 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、2013 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、14.3 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、2013 年と 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、予防効果は継続し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、2012 年にひき続き 2013 年も 1 例も報告されなかったが、菌血症が 4 例報告され、2012 年(5 例)とほぼ同等であった。血清型は 4 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 4 例中 2 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 2013 年 11 月から導入された。今後も肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

【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、2011 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、2013 年 11 月から PCV13 が導入された。今後も肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

【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

なし

【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

表1. 侵襲性細菌感染症(5歳未満のみ、高知県、2008-13)

5歳未満人口 27,885
 協力病院数 11

実数 : 人
 罹患率: 5才未満人口10万人対

| | 2008 | | 2009 | | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 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 | 実数 | 罹患率 |
| Hib 髄膜炎 | 3 | 10.8 | 2 | 7.21 | 8 | 28.8 | 1 | 3.60 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| Hib 非髄膜炎 | 0 | 0.00 | 2 | 7.21 | 2 | 7.21 | 1 | 3.60 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 肺炎球菌 髄膜炎 | 4 | 14.4 | 3 | 10.8 | 2 | 7.20 | 0 | 0.00 | 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 | 4 | 14.3 |
| GBS 髄膜炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0 | 1 | 3.60 | 0 | 0.00 | 1 | 3.58 |
| GBS 非髄膜炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 3.60 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0 |