

Identification of measles vaccine strain

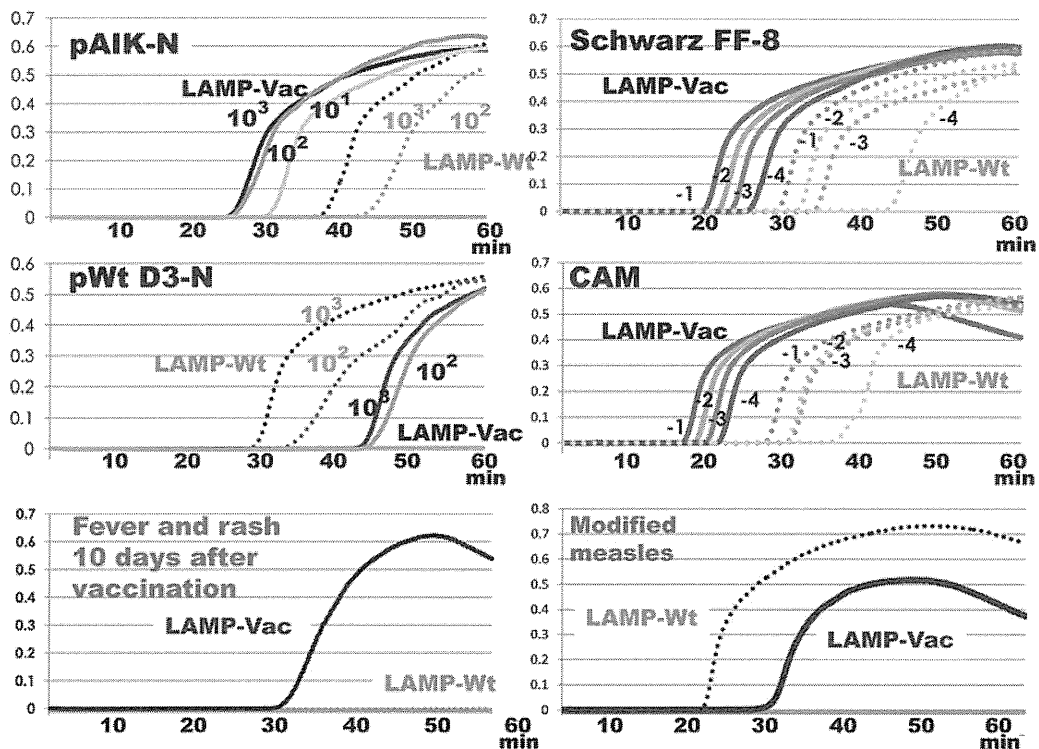


Fig. 2. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reactions of the vaccine strains and comparison of their sensitivity. N gene expressing plasmids were constructed from AIK-C vaccine (pAIK-N) and D3 wild strain (pWt D3-N), plasmid concentrations were adjusted to 1000 copies/reaction and serial 10-fold dilutions pAIK-N and pWt D3-N were subjected to LAMP specific to the vaccine- and wild-type primer sets. The times to reach a threshold of 0.1 in turbidity (shown on the vertical axes) were compared. Dotted lines show amplification responses using the wild-type specific primer set and solid lines amplification responses using the vaccine-specific primer set. Results for two clinical samples are shown in the lower panels: the left panel from a patients suspected of having vaccine associated symptoms and the left from a patient with modified measles.

Wt, wild-type specific; Vac, vaccine-specific.

treatment with restriction enzymes; it takes several hours to obtain results.

Loop-mediated isothermal amplification amplifies target DNA with high sensitivity and specificity (10, 11). RT-LAMP systems reportedly detect several virus genomes with higher sensitivity than does conventional nested PCR. Mumps vaccine has the adverse effect of post-vaccination aseptic meningitis; a reported method for differentiating such reactions from infection involves digesting LAMP products with a specific restriction enzyme. Specifically, mumps Hoshino strain has a *ScaI* site in the LAMP target region and the LAMP-specific ladder pattern disappears after digestion with *ScaI* but does not do so with wild-type strains (16). This detection system requires additional procedures: opening the LAMP tube, treatment with the restriction enzyme and electrophoresis. Opening the LAMP tube is an undesirable operative step because it can lead to DNA cross-contamination. Single-step operations are ideal for obtaining accurate results. Because RSV has two distinctly different subgroups in the same target region, A and B,

sequence-specific LAMP primers have been designed specifically for those subgroups; the subgroup-specific primer sets amplify their respective genomes (17).

The key reaction in LAMP is dumb-bell loop formation to react with FIP or BIP primers. The inner sequences of F1 and B1 are critical for such loop construction (10). The FIP primer consists of 5' F1 complement connected to the F2 sequence, and the 5' end of FIP or BIP is critical for binding to the 3' portion of F1 or B1. In a previous study, LAMP primers were designed in the conserved regions to detect the measles genome with high sensitivity. Sequence results for the F1 and B1 of vaccine and wild-type strains have shown that all vaccine strains have A at genome position 1321, whereas all wild-types have G in this position (11). In the present study, vaccine-specific and wild-type-specific FIP primers were designed to have one nucleotide shift to the inner region in comparison with the previous original LAMP FIP primer sequence, which adds T at the 5' end of FIP for vaccine-specific and C for wild-type-specific FIP. The addition of loop primers results in a shorter reaction time

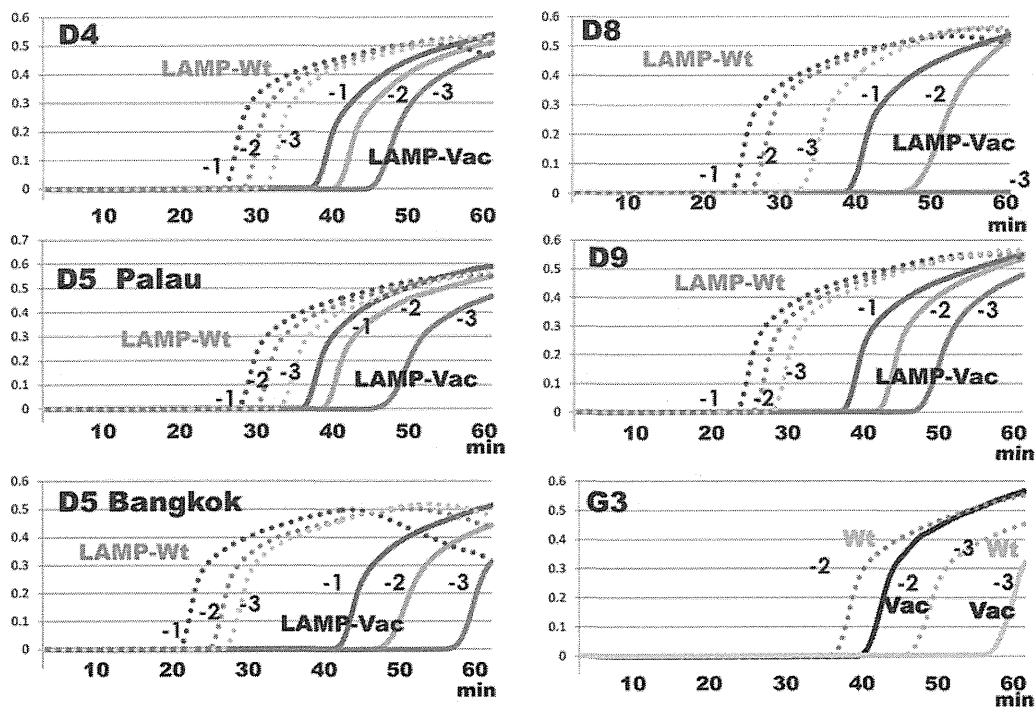


Fig. 3. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reactions of wild types, D4, D5, D8, D9 and G3. RNA of virus isolates was converted to cDNA and serial 10-fold dilutions subjected to LAMP reaction. The times to reach a threshold of 0.1 in turbidity were compared. Dotted lines show amplification responses using wild-type specific primer set and solid lines by vaccine-specific primer set. LAMP-Wt, wild-type specific primer set; LAMP-Vac, vaccine-specific primer set.

for displacement of the stem loop region and most genotypes have GG or AG (genome positions 1397 and 1398) at the 3' end of B Loop primer. All wild-types, except the C1 strain, were amplified more efficiently by wt-specific LAMP than by vac-specific LAMP. However, the difference in amplification time for C1 with vac-specific and wt-specific LAMP was within 1–2 min. Because B2, B3, and C2 have the same sequences at the 5' end of FIP and the 3' end of B loop to the C1 genotype, their ability to discriminate would be similar. C1 genotype is inactive. So far, B2, B3 and C2 genotypes have not been introduced into Japan, but are still active (8, 12, 13). There would be a possibility of invasion. When there is no definite amplification delay, sequence analysis should be performed. As for G3 and H1, the time difference in genome amplification by wt-specific and vac-specific LAMP became apparent in samples with lower genome concentrations.

Among five clinical samples obtained from the patients suspected vaccine-associated adverse events, four were confirmed as vaccine adverse events, demonstrating the genome-amplification by vaccine specific primer set. In Japan, C1, D3, D5 Palau-type, H1, D5 Bangkok-type and D9 have circulated since 1984 (5, 12, 13), and D4, D8, D9

and G3 strains were imported from outside the country in 2011 (National Institute of Infectious Diseases, Infectious Disease Surveillance Center; <http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/2011>). Clinical samples of D4, D8, D9 and G3 were not obtained but the differentiation method using vac- and wt-specific LAMPs would work for surveillance study.

DISCLOSURE

All authors have no conflicts of interest regarding this study.

REFERENCES

1. WHO. (2009) Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* **84**: 349–60.
2. CDC. (2011) Increased transmission and outbreaks of measles—European region, 2011. *MMWR* **60**: 1605–10.
3. Okwo-Bele J.M., Cherian T. (2011) The expanded programme on immunization: a lasting legacy of smallpox eradication. *Vaccine* **29S**: D74–79.
4. CDC. (2008) Progress toward measles elimination—Japan, 1999–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **57**: 1049–52.
5. Nagai M., Ji Y.-X., Yoshida N., Miyata A., Fujino M., Ihara T., Yoshikawa T., Asano Y., Nakayama T. (2009) Modified adult

Identification of measles vaccine strain

- measles in outbreaks in Japan, 2007- 2008. *J Med Virol* **81**: 1094–101.
- Makino S. (1983) Development and characteristics of live AIK-C measles virus vaccine: a brief report. *Rev Infect Dis* **5**: 504–5.
 - WHO. (2005) Global measles and rubella laboratory network—update. *Wkly Epidemiol Rec* **80**: 384–8.
 - WHO. (2012) Measles virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec* **87**: 73–81.
 - Hirayama M. (1983) Measles vaccines used in Japan. *Rev Infect Dis* **5**: 495–503.
 - Notomi T., Okayama H., Masubuchi H., Yonekawa T., Watanabe K., Amino N., Hase T. (2000) Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* **28**: e63.
 - Fujino M., Yoshida N., Yamaguchi S., Hosaka N., Ota Y., Notomi T., Nakayama T. (2005) A simple method for the detection of measles virus genome by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J Med Virol* **76**: 406–13.
 - Nakayama T., Fujino M., Yoshida N. (2004) Molecular epidemiology of measles virus in Japan. *Pediatr Int* **46**: 214–21.
 - National Institute of Infectious Diseases of Japan, Infectious Diseases Surveillance Center. (2011) Measles in 2010. *Infectious Agents Surveillance Report* **32**: 31–32.
 - Thomas H.I.J., Barrett E., Hesketh L.M., Wynne A., Morgan-Carpner P. (1999) Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. *J Clin Virol* **14**: 107–18.
 - Mori T. (1994) A simple method for genetic differentiation of the AIK-C vaccine strain from wild strains of measles virus. *Biologicals* **22**: 179–85.
 - Yoshida N., Fujino M., Ota Y., Notomi T., Nakayama T. (2007) Simple differentiation method of mumps Hoshino vaccine strain from wild strains by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Vaccine* **25**: 1281–6.
 - Ushio M., Yui I., Yoshida N., Fujino M., Yonekawa T., Ota Y., Notomi T., Nakayama T. (2005) Detection of respiratory syncytial virus genome by subgroups-A, B specific reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *J Med Virol* **77**: 121–7.

「日本医事新報」別刷（第4640号） 2013年3月30日発行

ワクチンの安全性 —副反応を考える

国立病院機構福岡病院
統括診療部長 岡田 賢司

ワクチンの安全性

—副反応を考える—

国立病院機構福岡病院
統括診療部長

岡田賢司

はじめに

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で予防接種制度見直しの議論が重ねられてきた。2012年5月、予防接種制度見直しに向けた第二次提言がまとめられ、これに従い予防接種法が改正されようとしている。ワクチン接種に伴う副反応報告制度も法定化され報告が義務づけられる予定のため、“案”の段階ではあるが、できるだけ早く読者にお知らせしたいと考えその概要をまとめた。

副反応報告制度法定化の背景と目的

- ◆ 予防接種の適正な推進のためには安全性の評価が必要
- ◆ 副反応の報告義務が生じる一方で、報告ルートは一本化される

我が国では、副反応への懸念から予防接種に対して慎重な対応が求められてきた。このため、世界保健機関（WHO）が勧告しているワクチンが予防接種法の対象となっておらず、先進諸国と比べて定期接種ワクチンの種類が少ない、いわゆる“ワクチン・ギャップ”が生じてきた。これを解消するため、ワクチンの安全性・有効性や費用対効果などを考慮

し、必要なワクチンを定期接種として位置づけるよう、法改正が行われようとしている。

予防接種を適正に推進していくために、その安全性を評価していく意義は大きい。このため、予防接種後に起こる様々な事象について幅広く報告を求め、専門家による調査・評価を行った上、必要に応じて迅速かつ適切な措置を講じることが重要となる。加えて、国民や報道機関への積極的な情報提供も大切である。

予防接種法の対象となるワクチン接種後に起こる事象の報告を医療機関に義務づけるとともに、予防接種法上の副反応報告と薬事法上の副作用等報告の報告ルートを厚生労働省宛てに一元化し、医療機関の報告事務を簡素化することが、今回の副反応報告制度法定化の主な目的となっている。

副反応報告基準

- ◆ 副反応報告基準として、予防接種後の事象・症状とその概要、ワクチン接種との関連、症状発生までの時間が示されている（表1）
- ◆ 多くの事象・症状において、症状発生までの時間が変更された

医師に報告義務が課されている予防接種後の事象・症状とその概要、ワクチン接種との

関連、症状発生までの時間を表1に示す。事象・症状は各ワクチンの添付文書に“重篤な副反応”として記載されているもので、その概要とワクチン接種との関連および症状発生までの時間は、副反応報告基準案作成のために組織された作業班で1項目ずつ議論された。

アナフィラキシーは、ほとんどのワクチンの添付文書に記載されている重篤な症状で、接種後1時間以内の発生が大半である。遅发型がきわめて稀に起こるため、症状発生までの時間は米国の基準に合わせて4時間以内とされた。アナフィラキシーとの鑑別が課題となる血管迷走神経反射は30分以内とし、失神を伴うものに限るとされた。

化膿性リンパ節炎、BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)、全身播種性BCG感染症、皮膚結核様病変はBCG接種後の症状で、これまでの国内外の報告から、今回の基準では症状発生までの時間が現行基準より変更された。

けいれんは、麻しん・風しんワクチンとそれ以外のワクチンとで基準が分けられた。神経症状(脳炎・脳症、ADEM、ギラン・バレー症候群)の症状発生までの時間は28日に統一された。肝機能障害、間質性肺炎、血管炎、喘息発作、皮膚粘膜眼症候群、ネフローゼ症候群はインフルエンザワクチン定期接種(65歳以上や基礎疾患を有する者)後の症状として挙げられている。

この報告基準に定めた以外の症状については、①入院を要する場合、②死亡または永続的な機能不全に陥るまたは陥るおそれがある場合—で、医師が予防接種を受けたことによる症状と判断したものは、「その他の反応」として報告を求めるとされている。

副反応報告体制と健康被害救済制度

◆副反応については、一般から寄せられる情報や任意接種ワクチンの情報も重要

◆健康被害救済制度は今後も現行通り実施される

副反応については医療機関による報告に加え、一般から寄せられる情報も重要であり、さらに予防接種法の対象外(任意接種)のワクチンも含め、幅広く情報収集される必要がある。発熱や局所反応、副反応が出なかった場合も含む抽出調査である予防接種後健康状況調査については、継続されることになっている。

健康被害救済制度は、健康被害救済に係る審査を迅速に行い、必要な救済給付を円滑に実施することが重要である。引き続き疾病・障害認定審査会において、評価・検討組織とは独立して客観的・中立的な立場から審査を実施するなど、今後も現行通り実施される予定となっている。

副反応報告基準作成に当たったの 作業班の考え方

◆副反応報告基準は予防接種の安全性を確保することを目的としている
◆本基準は健康被害救済制度と直接結びつくものではない

副反応報告基準は、予防接種後に発生する事象・症状を定めたものであり、収集した報告の整理・評価を通じて、予防接種の安全性を確保することを目的としている。一方、記載された事象・症状は、必ずしも予防接種との因果関係が認められたものではなく、また、健康被害救済制度と直接結びつくものではないことも十分に留意する必要がある。

●文献

1) 副反応の報告基準の設定について「副反応報告基準作業班からの報告」。

< <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002tiouv-att/2r9852000002titl.pdf> >

表1 副反応報告基準

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間 案
アナフィラキシー	抗原・抗体反応による即時型アレルギー反応が主体で、蕁麻疹、低血圧、呼吸困難、意識障害等の複数臓器の症状が出現する。循環器症状や神経症状を伴う場合は、ショック状態と呼ぶ	一般に、ワクチン等の抗原に曝露してから5～10分後、早い場合には30秒以内に症状の発現が始まるとされているが、数時間後に発現する場合もある	4時間 (現行：24時間)
化膿性リンパ節炎 (BCG)	病原微生物のリンパ流への侵入により、リンパ節が炎症を起こすことがある。細菌感染によるものでは、病変が進行すると化膿し、皮膚への穿孔や、瘻孔形成をすることがある	BCG接種によるリンパ節炎は、接種後に見られる最も一般的な有害事象の1つであり、通常、接種後数週～数カ月で発生するとされている	4カ月
肝機能障害 (インフルエンザ)	肝機能の障害により、嘔気・嘔吐や倦怠感、掻痒感等の自覚症状や、AST、ALT、γ-GTP、ALP等の検査値上昇、黄疸が現れることがある	ワクチン接種による肝炎等の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる	28日
間質性肺炎 (インフルエンザ)	肺の支持組織の炎症性病変を示す疾患群を指し、労作性の呼吸困難や乾性咳嗽等の症状を呈する。細菌性肺炎は肺胞性肺炎であり間質性肺炎と対比される	ワクチン接種による間質性肺炎の発生について必ずしも明らかではないが、一部薬剤 (サイトカイン、免疫賦活剤) による免疫反応の変調や、薬剤を抗原とするⅢ型、Ⅳ型反応が薬剤性間質性肺炎の発生に関与していると考えられている	28日
急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	感染等を原因として発生する急性の炎症性疾患である。通常、脳や脊髄を散在性に侵す。頭痛、発熱等を伴いながら神経症状が起こる	ワクチン接種によるADEMの発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生やT細胞、分子相同性等の機序による影響は理論上考えられる	28日 (現行：21日)
脳炎・脳症	脳症とは脳に変性を来す疾病の総称である。各種病原体により一次性または二次性に脳炎が生じることがあり、発熱等の一般の炎症症状とともに、意識障害、けいれん等の脳の病巣症状を呈する	麻疹の自然感染による脳症の発生は罹患後4～7日頃に多いとされており、過去に接種7～14日後の脳症・遷延性/複雑性のけいれんの発生増加が報告されている また、必ずしも明らかではないが、補体の活性化やT細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる	28日 (現行：7日)
ギラン・バレー症候群	自己免疫機序が深く関与すると考えられている末梢の神経炎で、約2/3に先行感染が見られる。症状は急性、亜急性に出現し、筋力低下を主体とする末梢神経障害を呈する	ワクチン接種によるギラン・バレー症候群の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与、分子相同性等の機序による影響は理論上考えられる	28日 (現行：21日)
けいれん	全身または一部の筋肉に生じる発作性の不随意収縮である。その内容は多様であり、発生機序については不明な点が多い	〈麻疹、風しん以外〉 ワクチン接種後のけいれんの発生について、過去に、DPTワクチン接種7日以内の発生リスク増加を示唆する報告がされている	7日
		〈麻疹、風しん〉 麻疹ワクチン接種後の脳症・遷延性/複雑性のけいれんの発生について、過去に接種7～14日後の増加が報告されている	21日

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間 案
血管炎 (インフルエンザ)	非特異性の炎症性変化で、線維性肥厚や癒着のために閉塞や拡張性変化を生じ、腎血管性高血圧や脳血管障害等、炎症の発生部位により多彩な病態を呈する	ワクチン接種による血管炎の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる	28日
血管迷走神経反射 (失神を伴うものに限る)	全身の脱力を伴う一過性の意識消失発作であり、その持続時間は長くて数分と短く、後遺症を残さずに回復する	ワクチン接種後の失神について、過去に、症例の98%が接種後30分以内に発生したと報告されている	30分
血小板減少性紫斑病	血小板減少性紫斑病とは、発生機序を問わず血小板が減少したために皮膚および粘膜に紫斑を呈した状態の総称である	ワクチン接種による血小板減少性紫斑病の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる	28日
BCG骨炎 (骨髄炎、骨膜炎) (BCG)	病原体が骨に移行して、炎症を来す疾患であり、感染部の腫脹・疼痛や腫瘤の形成等の症状を呈する。進行した場合、骨破壊を伴うことがある	1996年以降の日本における骨炎(骨髄炎)36例を検証したところ、フィンランドやスウェーデンからの報告と同様に接種6~24カ月後に発症に至る例がほとんどであったと報告されている	2年 (現行：6カ月)
全身播種性BCG感染症 (BCG)	接種したBCGが全身に血行散布して粟粒結核のような病変を作ることがある	1951~2006年の間に発生した重大な有害事象を同定した報告で、全身播種性BCG感染症と思われる症例は23例あり、その発生時期の中央値は接種後6カ月であった	1年 (現行：6カ月)
喘息発作 (インフルエンザ)	種々の刺激に対して気管、気管支の反応性が亢進していることを特徴とする疾患であり、広範な気道狭窄により喘鳴、呼吸困難等の症状が現れる	ワクチン接種による喘息の発生について必ずしも明らかではないが、通常アレルギー性の喘息では、曝露後10~30分で即時相の症状が出現し、3~8時間後に遅発相が見られる	24時間
皮膚結核様病変 (BCG)	結核によって皮膚に起こる病変の総称であり、個体の免疫状態、過敏状態、侵入経路・菌量・病原性により、様々な臨床像が見られる	BCG接種による皮膚結核様病変は、通常、接種後数週~数カ月で発生するとされている	3カ月 (現行：6カ月)
皮膚粘膜眼症候群 (インフルエンザ)	大部分の症例は薬疹として発症すると考えられており、激しい全身症状とともに、粘膜症状や多形滲出性紅斑に相当する全身性の皮疹が多数見られる	ワクチン接種による皮膚粘膜眼症候群の発生について必ずしも明らかではないが、一般的に薬物アレルギーの80%程度を皮膚症状が占めるとされ、継続投与の場合には開始後1カ月以内、ことに2週間以内に発症することが多い	28日
ネフローゼ症候群 (インフルエンザ)	尿中に多量の血清蛋白成分を喪失する時に見られる共通の病態をいう臨床的な概念である	ワクチン接種によるネフローゼ症候群の発生について必ずしも明らかではないが、一般的に薬物アレルギーは継続投与の場合には開始後1カ月以内、ことに2週間以内に発症することが多い	28日

(文献¹⁾より作成)

特集 変貌を遂げつつあるわが国の予防接種体制

ワクチン副反応への対応
—副反応の種類, アナフィラキシーへの対応,
健康被害救済制度

岡田 賢司

別 刷

日本医師会雑誌

第142巻・第8号

平成25(2013)年11月

ワクチン副反応への対応

—副反応の種類，アナフィラキシーへの対応，健康被害救済制度

岡田賢司

キーワード●副反応，アナフィラキシー，健康被害救済制度

■はじめに

ワクチン接種後，一定期間後にさまざまな身体症状が認められることがある。これらの症状のなかで，ワクチンとの因果関係が否定できない症状が副反応と呼ばれている。副反応以外にも，偶発的に発症または発見された疾病が紛れ込むこと（有害事象）があり，実際には原因を明らかにすることが困難な場合が多い。副反応をできるだけ少なくするためには，ワクチン接種前に十分な予診を尽くすことが求められている。ただ，ワクチンの改良が進んだ今日でも，また十分な予診を行っていても，きわめてまれに予知できない重篤な副反応は起こりうることも考慮しておく必要がある。

1 副反応の種類と報告基準

平成25年4月から予防接種法が改正され，副反応報告が義務化された。報告される副反応の整理・評価等を通じて，予防接種の安全性を確保することが目的である。医学的妥当性や過去の副反応の発生状況等を基に，できるだけ統一的に類型化し，接種後症状が発生するまでの時間と併せた基準を例示し，該当するものは必ず報告することが求められている。例示した以外の症状であっても，予防接種による副反応と疑われるものについては，幅広く報告が求めら

れている。このような基本的な考え方の下，厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会の下に副反応報告基準作成のための作業班が設置され，現行の報告基準を踏まえた報告基準が作成された（表1）¹⁾。

1. 重篤な症状

添付文書で「重大な副反応」として記載されている症状については，重篤で，かつワクチンとの科学的関連性が疑われるものと考えられることから，副反応の報告基準に類型化して定められた。

2. 重篤とはいえない症状

重篤になる可能性のある①ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の血管迷走神経反射，②BCG接種後の化膿性リンパ節炎については，報告基準に類型化して定める必要があるとされた。

副反応報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても，①入院を要する場合，②死亡または永続的な機能不全に陥るまたは陥るおそれがある場合，予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては，「その他の反応」として報告を求めるとされている。

基準に基づき報告された事象・症状については，必ずしも予防接種との因果関係が認められたものではなく，また，健康被害救済と直接結

Adverse events in vaccination

Kenji Okada : Department of Pediatric, Fukuoka Dental College

福岡歯科大学全身管理・医歯学部（総合医学講座小児科学分野）教授

表 1 事象・症状の概要とワクチン接種との関連

対象疾病	事象・症状	接種後 症状発生 までの 時間	【参考】 接種後症 状発生ま での時間 (改正前)	対象疾病	事象・症状	接種後 症状発生 までの 時間	【参考】 接種後症 状発生ま での時間 (改正前)
・ジフテリア ・百日咳 ・急性灰白髄炎 ・破傷風	アナフィラキシー	4 時間	24 時間	・ Hib 感染症 ・肺炎球菌感染 症(小児にかか るものに限る)	アナフィラキシー	4 時間	24 時間
	痙攣	7 日	—		痙攣	7 日	7 日
	血小板減少性紫斑病	28 日	—		血小板減少性紫斑病	28 日	28 日
	脳炎または脳症 その他の反応*	28 日	7 日		その他の反応*	—	—
・麻疹 ・風疹	アナフィラキシー	4 時間	24 時間	・ヒトパピロー マウイルス感 染症	アナフィラキシー	4 時間	24 時間
	急性散在性脳脊髄炎	28 日	—		急性散在性脳脊髄炎	28 日	21 日
	痙攣	21 日	21 日		ギラン・バレー症候群	28 日	21 日
	血小板減少性紫斑病	28 日	—		血管迷走神経反射(失 神を伴うものに限る)	30 分	30 分
・日本脳炎	脳炎または脳症	28 日	21 日	・インフルエンザ	血小板減少性紫斑病	28 日	28 日
	その他の反応*	—	—		その他の反応*	—	—
	アナフィラキシー	4 時間	24 時間		アナフィラキシー	4 時間	24 時間
	急性散在性脳脊髄炎	28 日	—		肝機能障害	28 日	28 日
・結核	痙攣	7 日	—	間質性肺炎	28 日	—	
	血小板減少性紫斑病	28 日	—	急性散在性脳脊髄炎	28 日	21 日	
	脳炎または脳症	28 日	7 日	ギラン・バレー症候群	28 日	21 日	
	その他の反応*	—	—	痙攣	7 日	7 日	
	アナフィラキシー	4 時間	—	血管炎	28 日	—	
	化膿性リンパ節炎	4 か月	—	血小板減少性紫斑病	28 日	28 日	
・結核	全身播種性 BCG 感染症	1 年	6 か月	喘息発作	24 時間	—	
	BCG 骨炎(骨髄炎, 骨膜炎)	2 年	6 か月	ネフローゼ症候群	28 日	—	
	皮膚結核様病変	3 か月	6 か月	脳炎または脳症	28 日	7 日	
	その他の反応*	—	—	皮膚粘膜眼症候群	28 日	—	
	アナフィラキシー	4 時間	—	その他の反応*	—	—	
	化膿性リンパ節炎	4 か月	—				

*その他の反応：①入院，②死亡または永続的な機能不全に陥るまたは陥るおそれがある場合であって，それが予防接種を受けたことによるものと疑われる症状

(副反応報告基準の設定について—副反応報告基準作業班からの報告，第 24 回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会配付資料より引用)

び付くものではないことに十分留意し，その点について広く国民に理解されるよう周知等に努める必要がある。

II アナフィラキシーの対応

1. 生ワクチン接種後のアナフィラキシー

生ワクチン接種後のアナフィラキシーは，日常臨床では常に心配されてきたが，ほとんど報告されなかった。1994～1995 年にかけて耐熱麻疹ワクチン開発のために保存剤の精製ゼラチン 0.2% から加水分解精製ゼラチン 2% に増

量・変更されたことが契機となり，生ワクチン接種後のアナフィラキシーが多発したことから，注目されるようになった。当時の頻度は，麻疹ワクチンは 1/10 万接種，風疹ワクチン 1/20 万接種，おたふくかぜワクチン 1/5 万接種であった。生ワクチンにゼラチンを添加しない製剤に変更された後，生ワクチン接種後のアナフィラキシーは 1/100 万接種以下となった。

2. 新型インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー

新型インフルエンザワクチンは 2009 年 10

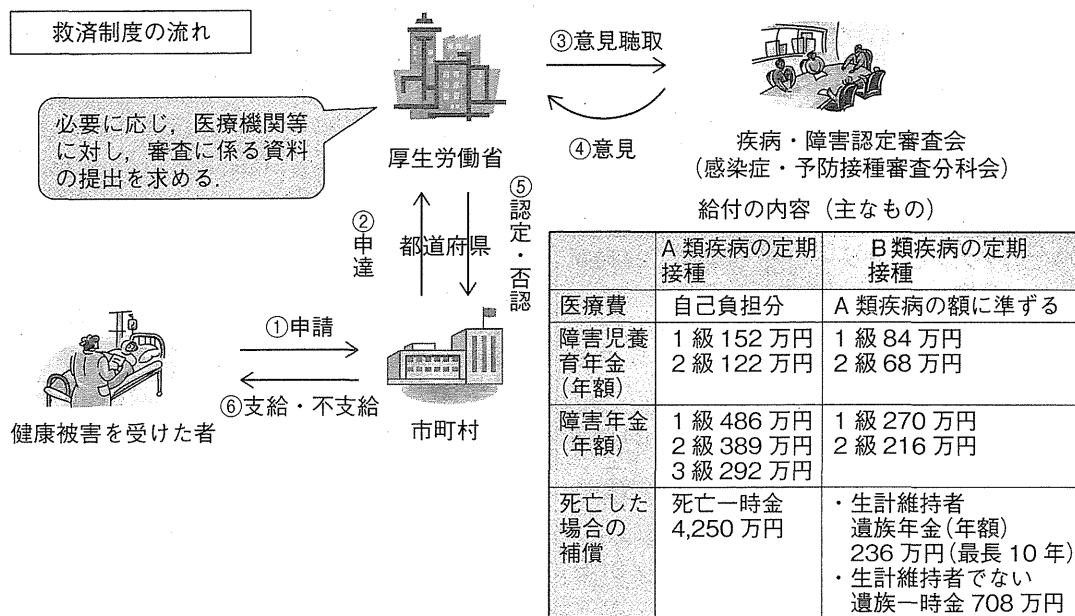


図 1 予防接種健康被害救済制度

(予防接種制度について。第 1 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会配付資料。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000032bk8-att/2r98520000032csb.pdf より引用)

月中旬から優先順位に沿って接種された。新型インフルエンザの接種事業から、因果関係にかかわらず接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるものと判断されるものすべてが報告対象となっていた。接種後のアナフィラキシーは季節型インフルエンザワクチンよりはるかに高いことが懸念された。

厚生労働省では、新型インフルエンザワクチン接種後の死亡例や重篤な副反応例を詳細に評価してきた。このなかに、増加が懸念されたアナフィラキシー症例も追加された。この評価に使用されたのが、ワクチン接種後の副反応評価に際して世界的基準となりつつあるブライトン分類であった。

(1) ブライトン分類での症例定義²⁾

アナフィラキシーの必須条件として、①突然の発症、②徴候および症状の急速な進行、③ 2 つ以上の多臓器の症状が挙げられている。皮膚症状、循環器系症状、呼吸器系症状、消化器系症状別に major および minor 基準が記載されている。該当する症状の組み合わせで、カテゴリー分類する。レベル 1 は、皮膚・粘膜症状の

全身性蕁麻疹等の major 基準に挙げられている症状に、循環器系症状 and/or 呼吸器系症状の major 基準に該当する症状があった場合に適用される。

(2) 新型インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー

2009 年 10 月 19 日～2010 年 7 月 5 日までに、新型インフルエンザワクチンは約 2,283 万回接種された。アナフィラキシーと評価された頻度は、100 万回接種で 2.4 件であった。一方、これまでの季節性インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は、100 万接種当たり 0.2～0.3 件と推定されており、新型インフルエンザワクチンは季節性インフルエンザワクチンよりアナフィラキシーの頻度は多かった。

この要因は、この事業から疑いのいかににかかわらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」と判断されるものすべてが報告対象となっていたため、報告が増加した可能性がある (季節性インフルエンザワクチンは、これまで接種医または本人や

保護者が副反応と判断したものだけが報告されていた)。さらに、医療関係者だけでなく、社会の関心も新型インフルエンザワクチンに関しては高かったことも一因と考えられる。

2011/12 シーズンに国内の製造メーカー1社がワクチンの防腐剤を変更したところ、接種後のアナフィラキシーが多発した(3.8件/100万接種)。他のメーカーの頻度は、1.1~1.5件/100万接種であった。2012/13 シーズンは、迅速な対応がとられ、防腐剤を従来品に戻した結果、アナフィラキシーの頻度は0.9件/100万接種とこれまでの頻度に戻った(他のメーカーの頻度:0.6~4.8件/100万接種)³⁾。現行の副反応報告が、インフルエンザワクチンの安全性の確保に寄与した事例と考えられる。

III 健康被害救済制度

予防接種の副反応による健康被害は、きわめてまれではあるが、不可避免的に生ずるものであ

ることを踏まえ、接種に係る過失の有無にかかわらず、迅速に救済するとされている(図1)。予防接種法に基づく予防接種を受けた者に健康被害が生じた場合、その健康被害が接種を受けたことによるものであると厚生労働大臣が認定したときは、市町村より給付される。専門家により構成される疾病・障害認定審査会において、因果関係に係る審査が行われる。

..... 文 献

- 1) 副反応報告基準の設定について—副反応報告基準作業班からの報告。第24回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会配付資料。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002tioov-att/2r9852000002titl.pdf
- 2) 岡田賢司:副作用概論 薬効群別副作用—ワクチンの副反応。日臨 2012;70(増6):304-309。
- 3) インフルエンザワクチンの副反応報告等の状況について。平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)配付資料。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hqm.pdf

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

札幌市立大学看護学部¹⁾，旭川厚生病院小児科²⁾，札幌医科大学小児科³⁾，北里大学北里生命科学研究所⁴⁾

富樫 武弘¹⁾ 坂田 宏²⁾ 堤 裕幸³⁾ 生方 公子⁴⁾

原 著

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

札幌市立大学看護学部¹⁾，旭川厚生病院小児科²⁾，札幌医科大学小児科³⁾，北里大学北里生命科学研究所⁴⁾
富樫 武弘¹⁾ 坂田 宏²⁾ 堤 裕幸³⁾ 生方 公子⁴⁾

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，ヒブワクチン，小児用肺炎球菌ワクチンの接種率の低かった2007～2011年の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)で起因为インフルエンザ菌60例，肺炎球菌20例，B群溶連菌6例，大腸菌6例，その他2例(リステリア菌1例，髄膜炎菌1例)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)でその起因为肺炎球菌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。

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，6A，34がそれぞれ1株，2008年6B1株，2009年6B2株，19F1株，2010年14型2株，19A2株，2011年6B1株，23F2株，6C2株，2012年6B1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。

ヒブワクチン，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。

キーワード：細菌性髄膜炎，インフルエンザ菌b型，肺炎球菌，ヒブワクチン，小児用肺炎球菌ワクチン

はじめに

乳幼児を対象としたインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン(アクトヒブ[®])が2008年12月，7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7，プレベナー[®])が2010年2月に市販された。これらのワクチン普及以前は諸外国，わが国とも小児の細菌性髄膜炎の起因为常に第1位をHibが第2位を肺炎球菌が占めていた¹⁾。しかしながらワクチンの普及以降欧米諸国ではこれらの起因为による髄膜炎が激減した。一方わが国では両ワクチンの市販当初はいずれも任意接種対象ワクチンであったことから接種率が低迷していた。ところが2010年11月に「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」のための補正予算が成立し，子宮頸がんワクチン，ヒブワクチン，小児用肺炎球菌ワクチン接種に伴う市町村の事業への国による助成が決まった。Hib，肺炎球菌髄膜炎の発症年齢のピークは乳児期にあることから，両ワクチンの初回接種を生後2か月にスタートし，且つ4

週間をあけて計3dose接種する。さらに1歳を過ぎてから追加免疫(計4dose)する必要がある。この時期はDPT(2012年11月からはDPT-IPV)の接種時期とも大略一致することから，複数のワクチンを同時に接種するいわゆる同時接種が普及した。しかしながら2011年2,3月にヒブワクチン，小児用肺炎球菌ワクチンを同時接種された児の急死例が報告され，一時ワクチンの同時接種が回避された。このため両ワクチンの接種率向上には時間がかかり，北海道においては2011年の後半になってはじめて乳児期における両ワクチンの接種率が90%を超えた(2011年12月の生後7か月未満児の接種率はHibワクチン94.5%，小児用肺炎球菌ワクチン92.1%，札幌市保健福祉局しらべ)。

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，ワクチン普及前後の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を調査してワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

対象と方法

2006年10月小児科医が常駐しかつ入院施設を有する北海道内の病院64か所(2008年には59病院)の小児科医長あてに，研究目的を説明し協力をお願いした。

(平成25年5月30日受付)(平成25年7月20日受理)
別刷請求先：(〒060-0011)札幌市中央区北11条西13丁目
札幌市立大学看護学部 富樫 武弘
E-mail: t.togashi@scu.ac.jp

内容は2007年1月1日以後に発症した小児期の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に起因菌を入れ症例票とともに返送してもらった。

細菌学的検索は一括北里大学で行った。インフルエンザ菌と肺炎球菌は、PBP(ペニシリン結合蛋白)の遺伝子変異をPCRキットであるインフルエンザ菌遺伝子検出試薬(湧永製薬株式会社)とペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)遺伝子検出試薬(湧永製薬株式会社)を用いて行った。その成績から生方²³⁾の報告に基づいてインフルエンザ菌はgBLNAR(β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌)、gLow-BLNAR(β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン軽度耐性菌)、gBLPAR(β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌)、gBLPCR-I(β -ラクタマーゼ産生アンピシリン/クラブラン酸耐性菌I型)、gBLPACR-II(β -ラクタマーゼ産生アモキシリン/クラブラン酸耐性菌II型)、gBLNAS(β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性菌)、肺炎球菌はgPRSP(ペニシリン耐性肺炎球菌)、gPISP(ペニシリン中間耐性肺炎球菌)、gPSSP(ペニシリン感受性肺炎球菌)に分類した。インフルエンザ菌における莢型の判別はHib遺伝子の解析(Hasegawaら⁴⁾)とインフルエンザ菌免疫血清を用いた凝集試験によって行った。使用したキットはPASTEREX™Meningitis(BIO-RAD, France)である。肺炎球菌の血清型はPneumococcal antisera(Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)、B群溶連菌の血清型はGBS型別用免疫血清(デンカ生研)、髄膜炎菌の血清型はPASTEREX™Meningitis(BIO-RAD, France)を用いて行った。

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った。

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。

結 果

1. 2007年1月1日～2011年12月31日(前期5年間)に発症した細菌性髄膜炎

2007年から5年間に北海道内34病院から94例(男48例,女46例年平均18.8例)の報告があった。起因菌別にみるとインフルエンザ菌によるものが60例(年平均12例)、肺炎球菌によるものが20例(年平均4例)、B群溶連菌(以後GBS)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、髄膜炎菌各1例)であった。

脳脊髄液中から分離されたインフルエンザ菌株中54株の莢膜型が検査され53株(98.1%)がb型で、そのうちアンピシリン耐性遺伝子型は49株で検査され、gBLNAR30株、gLow-BLNAR7株、gBLPAR2株、gBLPACR-I3株、gBLPACR-II6株、gBLNAS1株であった。肺炎球菌は17株の血清型とペニシリン耐性遺伝子が検査され6A(gPISP)1株、6B(gPRSR)4株、14(gPISP)2株、19F(gPRSP)2株、19A(gPISP)1株、gPSSP1株)2株、23F(gPRSP)3株、34(gPSSP)1株、6C(gPISP)2株であった。GBS4株の血清型が検査されIb, III, IV, V各1株であった。髄膜炎菌の血清型はY/W135であった(表1)。

治療に使用された抗菌薬はABPC(アンピシリン)、PAPM/BP(パニペナム/ベタミプロン)またはMEPM(メロペナム)のいずれかとCTX(セフトキサシム)またはCTR(セフトリアキソン)の併用が通常であった。予後を起因菌別にみるとインフルエンザ菌によるものに死亡1例、神経学的後遺症1例、高度難聴2例、肺炎球菌によるものに神経学的後遺症1例、難聴2例、水頭症1例、GBSによるもの神経学的後遺症2例(1例に尿崩症合併)であった。

2. 2012年1月1日～12月31日に発症した細菌性髄膜炎

2012年に北海道内2病院から2例(男1例,女1例)の報告があった。1例は肺炎球菌による9か月女児であり全経過18時間で死亡した。脳脊髄液から血清型6B(gPISP)が分離されたが小児用肺炎球菌ワクチンの接種歴はなかった。1例はGBSによる1か月男児であり後遺症なく軽快退院した。この年にはインフルエンザ菌による髄膜炎の報告はゼロであった(表2)(図1)。

3. 発症年齢分布

リステリア菌(2歳)、髄膜炎菌(6歳)による各1例を除いた94例の発症年齢を起因菌別に図示した。1歳未満の症例はさらに0～11か月別に示した(図2)。GBSによるものは生後0～2か月、大腸菌によるものは生後0～4か月に発症していた。インフルエンザ菌によるものは0歳児に最も多く25例(生後2か月1例からはじまり4か月と8か月に4例)、1歳15例、2歳8例、3歳4例、4歳6例、5歳2例であり、肺炎球菌によるものは0歳児に最も多く(生後1か月の発病1例を含む)10例、次いで1歳児5例、2歳3例、10歳2例、14歳1例であった。2011年までの5年間にインフルエンザ菌、肺炎球菌による5歳未満児の症例数はそれぞれ58例、18例であり10万人口あたり発症率はそれぞれ5.7, 1.7であった。

4. 肺炎球菌の血清型別分離状況

2007年から2012年までに脳脊髄液から分離された肺炎球菌のうち18株の血清型とペニシリン耐性遺伝

表1 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 53/54 (98.1%)	
gBLNAR	30株
gLow-BLNAR	7株
gBLPAR	2株
gBLPACR-I	3株
gBLPACR-II	6株
gBLNAS	1株
◆肺炎球菌 PCV7 (12/18, 66.7%) PCV13 (15/18, 83.3%)	
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)	2株
23F (gPRSP, PCV7含有)	3株
34 (gPSSP)	1株
◆GBS	Ib, III, IV, V
◆髄膜炎菌	Y/W135

表2 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	0
2010年	18	13 死亡 1 神経後遺症 1	4	0	1	0
2011年	18	11	5 難聴 1	1	1	0
2012年	2	0	1 死亡 1	0	0	0
	96	60	21	7	6	2

北海道, 2007 ~ 2012年

子を検査した。2007年には6A (gPISP), 19F (gPRSP), 23F (gPRSP), 34 (gPSSP) 各1株, 2008年には6B (gPRSP) 1株, 2009年には6B (gPRSP) 2株, 19F (gPRSP) 1株, 2010年には14 (gPISP) 2株, 19A (gPISP1株, gPSSP1株) 2株, 2011年には6B (gPRSP) 1株, 6C (gPISP) 2株, 23F (gPRSP) 2株, 2012年には6B (gPISP) 1株であった (表3)。

これらの肺炎球菌の血清型は市販されている7価結

合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) に含まれている血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) と比較するとカバー率は12/18 (66.7%) であり, 今後市販予定の13価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) に含まれている血清型 (PCV7 プラス 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) と比較するとカバー率は15/18 (83.3%) であった (図3) (図4)。

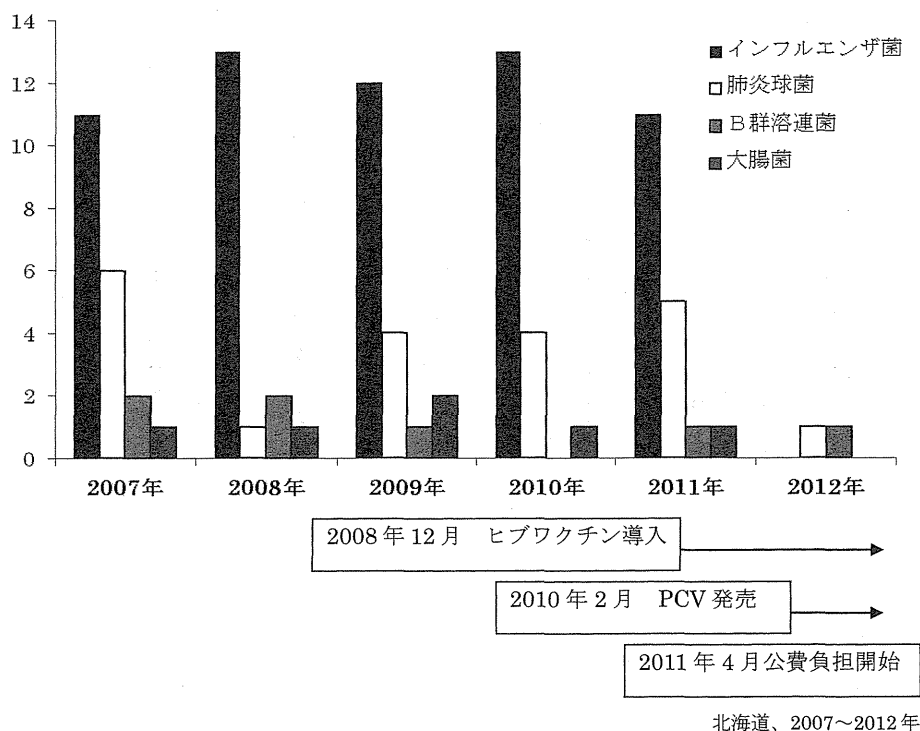


図1 細菌性髄膜炎の起因菌発症数の推移

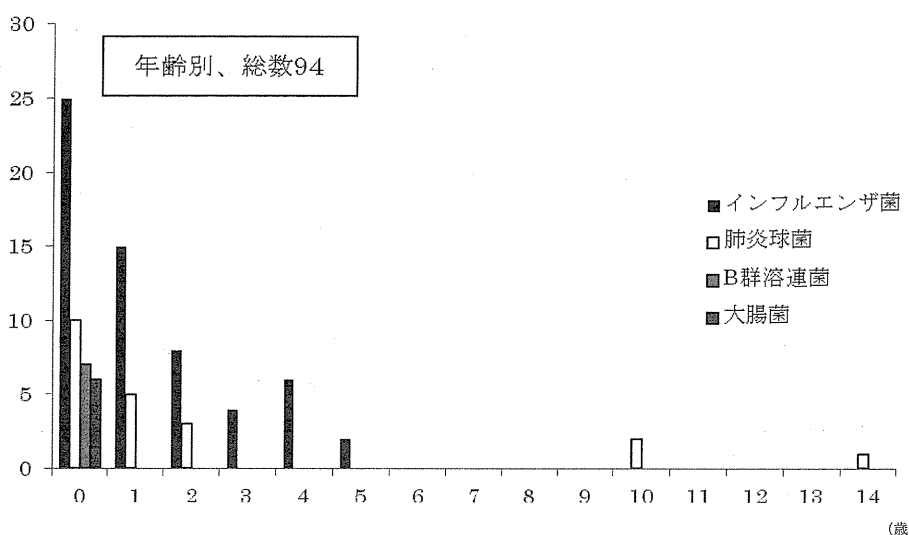
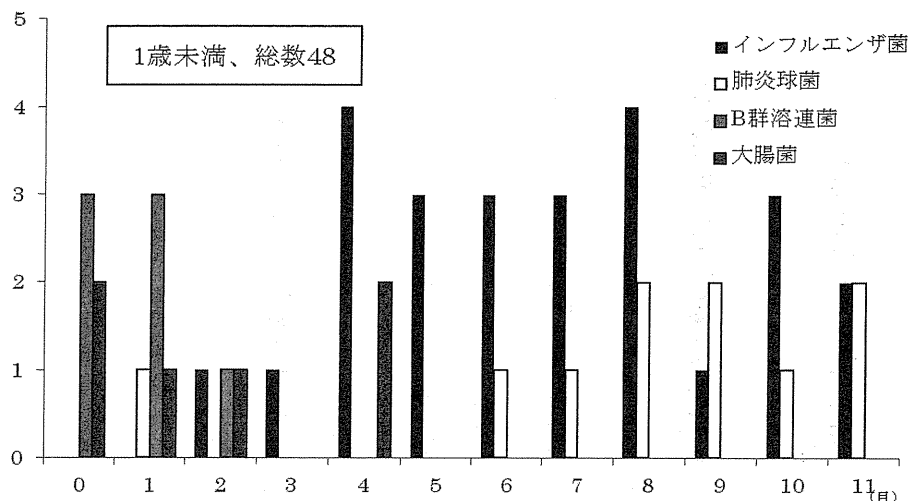
考 察

筆者らは2006年秋に医療圏の独立している北海道における小児の細菌性髄膜炎の発症調査を企画した。これはヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの普及によって、インフルエンザ菌、肺炎球菌を原因とする細菌性髄膜炎をはじめとする全身感染症が激減した欧米諸国の事情を知っていたからである⁵⁶⁾。調査内容は2007年から小児期(0～15歳)に発症した全ての細菌性髄膜炎の起因菌収集と症例票収集である。

この結果2007～2012年の6年間に北海道内34病院小児科から96例(男49例,女47例)の症例が報告された。そして両ワクチンの接種率が90%を超えた2012年(生後7か月未満児の1dose以上接種)と、ワクチン接種率の低迷していた2011年までの5年間(前期5年間)との発症数を比較すると顕著な差を見出せることがわかった。すなわち前期5年間はインフルエンザ菌による髄膜炎が60例(年平均12例)、肺炎球菌による髄膜炎が20例(年平均4例)発症したものが2012年にはそれぞれ0,1例に減少した(統計学的にはインフルエンザ菌で有意減少,肺炎球菌では有意ではない)。これらの症例の中でワクチン被接種者はそれぞれ1例ずつおり、2011年5月7日にヒブワクチン1dose目を接種した11か月女児が6日後の5月13日にHib髄膜炎を発症した症例と、2011年1月27日に小児用肺炎球菌ワクチン2dose目を接種した1歳女児

が同年5月12日に肺炎球菌性髄膜炎を発症した症例である。前者は1dose接種6日後の発病であったことから、ワクチンによる抗体が産生される以前の発症と考えられた。また後者の脳脊髄液から分離同定された肺炎球菌の血清型がワクチン(PCV7)非含有型の6C(gPISP)と判明した。

インフルエンザ菌bと肺炎球菌は乳幼児の鼻咽頭に常在菌として存在し(健康キャリアー)、ほんの一部の乳幼児が菌血症となり髄膜炎などの全身感染症をひきおこすと考えられる。両菌による細菌性髄膜炎の発生頻度は庵原⁷⁾が10道県を調査して報告しており、5歳未満児10万人あたりHibが2010年7.8,2011年3.3,肺炎球菌が2010年2.3,2011年2.1とした。この発症頻度で推定すると全国でHib髄膜炎が2010年412例,2011年177例,肺炎球菌髄膜炎が2010年137例,2011年111例となった。この結果2011年ではヒブワクチン接種の効果が顕著であるが、肺炎球菌ワクチン接種の効果はまだ十分でない結論している。筆者らのこのたびの報告では2011年にもインフルエンザ菌髄膜炎が11例,肺炎球菌髄膜炎が5例報告されており、これ以前4年間の発症頻度と変わらない。両ワクチン接種に対する公費助成が行き渡り、乳幼児期の接種率が90%を超えた2012年にはHib髄膜炎,肺炎球菌髄膜炎がそれぞれ0,1例と激減した。環境からHib,病原性の強い肺炎球菌を無くするためには、幅広くワクチンを接種して集団免疫効果を得る必要があ



北海道、2007～2012年

図2 細菌性髄膜炎の起因菌別年齢分布

表3 肺炎球菌の血清型の推移

		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							
	18	5	3	2	2	1	2	2	1

北海道、2007～2012年

る。

肺炎球菌は100に近い血清型の存在が知られている。このたび報告した北海道の髄膜炎症例から分離さ

れた肺炎球菌の血清型は、現在市販されている7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)でカバーできる血清型が66.7%であった。2010年に血清型19A2株と2011年に

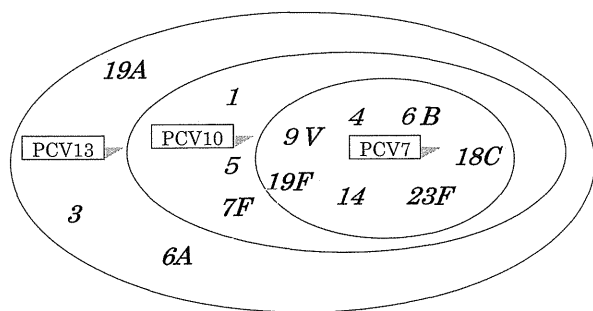
6C2株が分離された。この両株はPCV7が普及するにつれ欧米諸国で分離頻度が増加し、近年わが国でも増加している⁹⁾。19Aはわが国で間もなく認可発売予定の13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)に含有する血清型であり、6CはPCV13に含有する6Aと抗原性がクロスするという¹⁰⁾。欧米諸国では通常使用されている10価あるいは13価肺炎球菌ワクチンのわが国での早期採用が待たれる。また今後肺炎球菌による侵襲性全身感染症の発生動向を調査して、起因菌の血清型の推移を注意深く検索していく必要がある。

おわりに

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94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。ヒブワクチン、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。

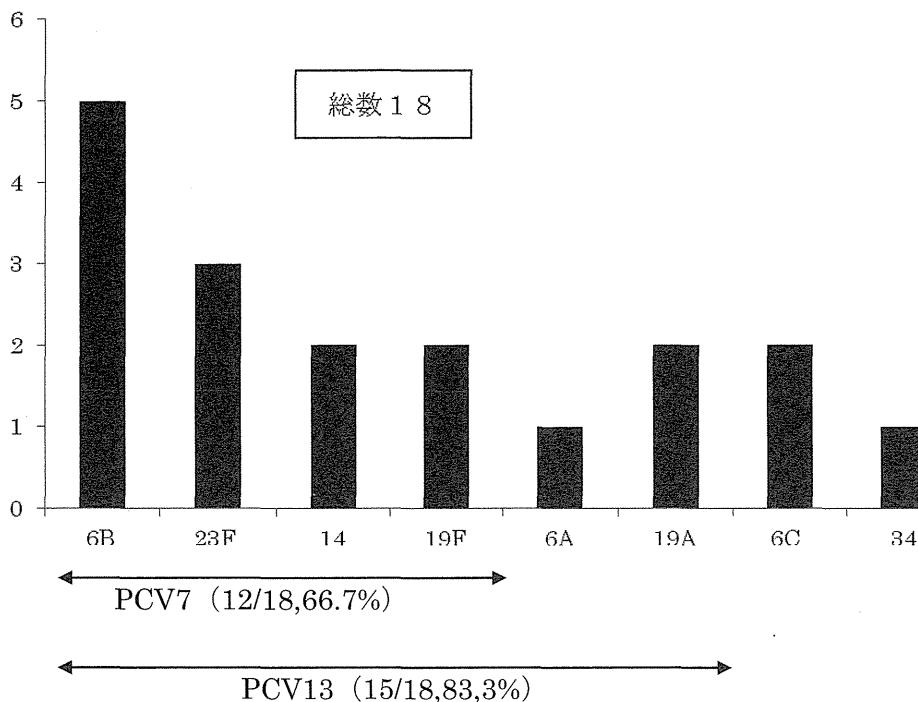
症例報告と細菌収集は以下の小児科医(施設)からいただいた(敬称略、順不同)。

平野至規, 新宅茂樹(名寄市立総合病院), 澤田博行, 中山承代(北海道社会保険病院), 泉 岳, 卯月ゆたか(帯広協会病院), 小林一郎(北見赤十字病院), 池本 亘(市立釧路総合病院), 長尾雅悦(国立西札幌病院), 岩井 崇, 阿部修司(函館五稜郭病院), 濱野貴通, 藤原伸一, 佐藤泰征, 森川俊太郎, 小林義明(釧路赤十字病院), 飯田一樹(小樽協会病院) 大島美保(札幌徳洲会病院), 藤原伸一, 高梨久仁子, 森岡圭太(帯広厚生病院), 古谷野 伸, 杉本昌也(旭川医科大学病院), 窪田 満, 北村勝誠(手稲溪仁会病



PCV7 : (Wyeth,現 Pfizer), 93か国で発売(うち35か国で定期接種)
 PCV10 : (GSK) カナダ、ヨーロッパ、オーストラリアで承認済み
 PCV13 : (Wyeth,現 Pfizer) ヨーロッパ、アメリカで申請済み
 ※2009年3月31日現在

図3 肺炎球菌結合型ワクチンの血清型



北海道、2007~2012年

図4 肺炎球菌血清型頻度