

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 ヶ月男児、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因菌は常に第 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。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

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、

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6A1株、19A2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PCV7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ヵ月男児1例(Hib、軽快)、PCV7 3 doses 接種済みの1歳3ヵ月男児(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

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

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

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

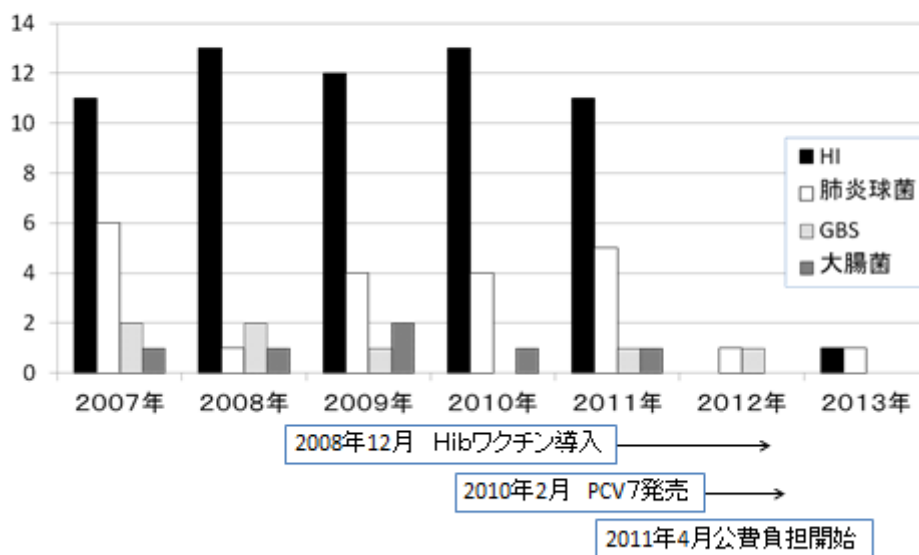
### 細菌性髄膜炎の起因菌別発症数と予後

	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

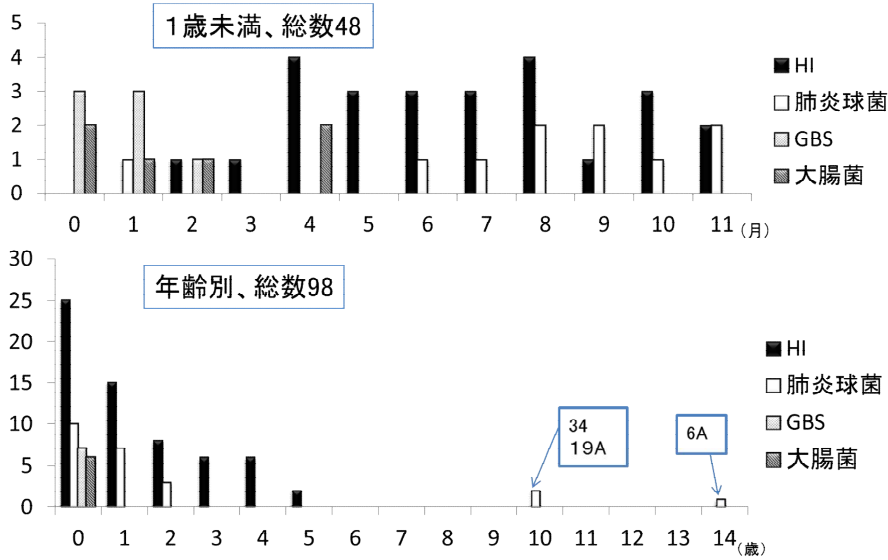
### 細菌性髄膜炎の起因菌別分布



北海道、2007年1月 - 2013年12月

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-		3株
gBLPACR-		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

b, , ,

◆髄膜炎菌

Y/W135

北海道、2008年1月 - 2013年12月

表3

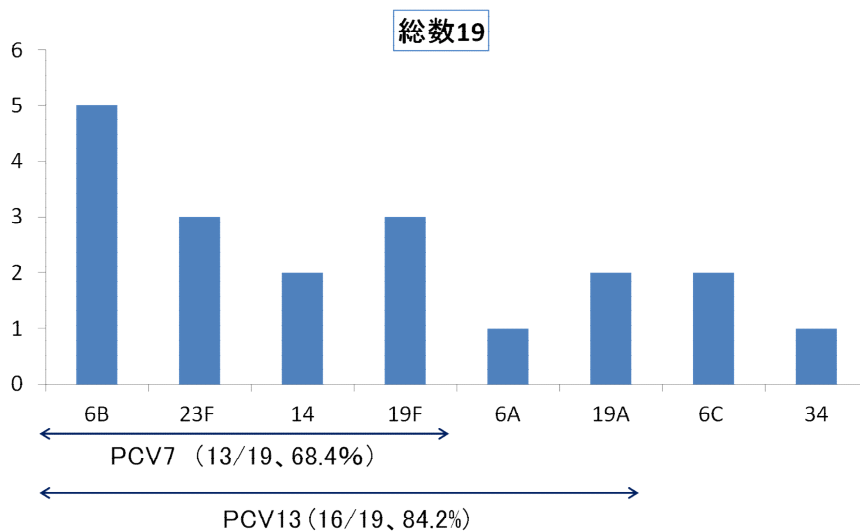
### 肺炎球菌血清型の推移

		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