

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

研究課題名「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」（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、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（Hib 2 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 例認めたと、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 鷲尾佳奈

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、

・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。

・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、G B S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G B S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、鷲尾佳奈．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