

平成 25 年度厚生科学研究費補助金（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、H P V 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

沖縄県における小児の侵襲性細菌感染症の発生動向に関する研究

研究協力者 安慶田英樹 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

研究要旨

2008 年から侵襲性細菌感染症の前方視的全数把握調査を継続している。2011 年に Hib ワクチンと PCV7 の公費助成制度が開始され、2013 年 4 月に定期接種化された。2013 年は侵襲性感染症の症例数、罹患率に両ワクチンの効果が表れ、両ワクチンの有用性が示された。すなわち、インフルエンザ菌による症例は報告されず、侵襲性肺炎球菌感染症は全体として、公費助成前より 70.5%減少した。一方、血清型の調査では、肺炎球菌に serotype replacement が認められた。7 価血清型の消失、19A 型と非 13 価血清型の増加が見られた。2013 年 11 月から PCV13 の接種に切り替わった。今後、PCV13 の効果、serotype replacement の推移等を監視するため、調査研究を継続する必要がある。

A 研究目的

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) の導入前後の、沖縄県における小児の細菌性髄膜炎および全身性細菌感染症の発生動向を明らかにすることにある。あわせて両ワクチンの有用性、安全性を検討する。(なお、小児用肺炎球菌ワクチンの定期接種は平成 25 年 11 月 1 日に、全国一斉に 7 価から 13 価ワクチンに切り替えられた。)

B 研究方法

対象疾患は市中感染による細菌性髄膜炎および全身性感染症であり、対

象細菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶連菌 (GBS) である。小児科の急性期入院病床を有する県内の全 15 病院に呼びかけ、2008 年以降、前方視的全数把握調査を継続している。対象年齢は生後 0 日から 15 歳未満である。研究内容は各病院より症例の調査票の提出を受けて臨床情報を集計すること、検出された細菌を国立感染症研究所に送付し、血清型、Multi Locus Sequence Typing MLST、抗菌薬感受性等を検査することである。

(倫理面の配慮) 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われた。

C 研究結果

表 1 に 5 歳未満の侵襲性細菌感染症の症例数を示す。特筆すべきはインフルエンザ菌による症例の報告が 2013 年には認められなかったことである。また、肺炎球菌性髄膜炎も 1 症例に減少していた。GBS 髄膜炎は 1 例であったが、GBS 菌血症が 8 例に増加していた。表 2 に侵襲性肺炎球菌感染症 IPD の臨床像別の実数を示す。2011 年までは年間合計約 70 例から 80 例報告されていたが 2013 年には計 23 例まで減少している。髄膜炎、菌血症、肺炎 + 菌血症の症例の報告数が各々減少している。表 3 に 5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率を、表 4 に罹患率の変化を示す。表 4 は Hib ワクチンと PCV7 の公費助成が開始される以前の 2008 年から 2010 年までの罹患率の平均と、開始された以降の 2011 年、2012 年、2013 年の罹患率をそれぞれ比較した。表 4 に示されるように、インフルエンザ菌の侵襲性感染症は 2012 年から減少傾向が顕著になり、2013 年には髄膜炎、非髄膜炎ともに症例の発生を認めず、劇的に 100%減少している。侵襲性肺炎球菌感染症 IPD については、2012 年に非髄膜炎に減少傾向が表れ、2013 年には髄膜炎、非髄膜炎ともに減少し、IPD 全体で 70.5%減少している。GBS は症例数が少なく年次別の変動が見られる。2013 年は GBS 非髄膜炎(菌血症)が増加しており、注目される。

2013 年、肺炎球菌の血清型別検査を 22 株に対し行った。7 価血清型は

分離されなかった。13 価血清型では 19A が 12 株と最も多く、6A が 1 株であった。その他、非 13 価血清型である 15C が 3 株、15A 2 株、24F 2 株、6C 1 株、10A 1 株が検出された。表 5 に IPD 由来の肺炎球菌の年毎のワクチンカバー率を示す。2013 年については、7 価ワクチンカバー率は 0%であり、13 価ワクチンのカバー率は 59%であった。19A の比率が全体の 54.5%を占め、年々、比率・株数ともに増加していることが注目される。非 13 価型も 41%に増加している。7 価ワクチンの普及に伴い、7 価血清型が減少し、非 7 価血清型が増加する現象は serotype replacement と呼ばれている。この間の血清型の変化はまさに serotype replacement に相当する。

12 株の 19A に対して遺伝子型 ST の検査を感染研において行った。その結果、9 株は ST320 型、3 株は ST3111 型であった。ST320 型は PCG の MIC が 2~4 $\mu\text{g/ml}$ と高いことが特徴であり、2 $\mu\text{g/ml}$ が 6 株、4 $\mu\text{g/ml}$ が 3 株であった。ST3111 の MIC は 0.06 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株、0.12 $\mu\text{g/ml}$ が 1 株であった。表 6 に 2013 年の 7 価ワクチン接種後の IPD 罹患例を示す。21 例報告されたが、全て非 7 価血清型、すなわち、non-vaccine type infection によるものであり、vaccine failure や breakthrough infection に相当する例は認められなかった。

D 考察

本年度の特徴は、インフルエンザ菌

と肺炎球菌ともに侵襲性感染症の症例数・罹患率が明らかに減少していることである。インフルエンザ菌は、髄膜炎・非髄膜炎ともに症例を認めなかった。2011年に公費助成制度によるHibワクチン接種が開始され、3年目にして画期的な成果が得られた。肺炎球菌についても2013年は髄膜炎が78.9%、非髄膜炎が70%とそれぞれ減少し、IPD全体として70.5%減少している。PCV7の公費助成開始後3年目の成績であり、ワクチンの効果として順当な成果と評価することが可能である。因みにワクチンの出荷数を5歳未満人口で除することで普及率が求められる。沖縄県の普及率は公費助成開始以降、全国上位と報告を受けており、Hib、PCV7の両ワクチンの接種率は高いと評価されている。高い普及率により、両ワクチンの効果が発現したものと考えられる。

次いで、血清型について考察を行う。インフルエンザ菌については、昨年度、沖縄県からnon-typeableが2例、初めて検出された。全国ではnon-typeable以外にa型、f型が報告された。今後、インフルエンザ菌による症例の発生があれば血清型別を確実にを行い、動向を監視していく必要がある。

肺炎球菌の血清型については、serotype replacementの一層の進行が注目される。2013年はIPD症例から7価血清型が全く分離されなかった。一方、19A型54.5%と非13価血清型41%と両者の比率の増加が認め

られる。19Aと6Cは13価ワクチンに含まれている。6Aは6Cと抗原性の交叉があり、PCV13の効果が期待できる。2013年11月からPCV13に切り替えられており、2014年以降、PCV13の効果が表れることを期待している。他方、15A、15Cなどの非13価血清型の今後の動向を、継続的に監視していく必要がある。

19A型について考察を加える。19A型は米国においてPCV7の普及後に増加したserotype replacementの代表的な血清型である。沖縄県は19Aの検出数が多く、中でも遺伝子型ST320が多いと報告されている。ST320はMICが2~4 μ g/mlと高いことも注目される。「ST320は何故沖縄に多いのか?」、「その由来は? 他国・地域から持ち込まれたのか?」、「米国由来か、中国・韓国由来か?」等いくつかの疑問があるが、現時点では不明である。今後の解明を期待している。

E 結論

2013年は、HibワクチンとPCV7の公費助成開始後3年目となる。さらに4月から定期接種化された。患者実数、罹患率にワクチンの効果が表れている。インフルエンザ菌は髄膜炎・非髄膜炎ともに患者の報告が見られなかった。IPDも減少し、IPD全体では公費助成前の平均より罹患率が70.5%減少している。血清型別では、IPD症例より7価血清型が分離されず、19A型と非13価血清型が増加してお

り、serotype replacement の進行が認められた。11 月から PCV13 に切り替えられており、今後の動向を引き続き監視する必要がある。

G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表：沖縄小児科学会第 76 回例会 2013 年 3 月 10 日 肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザ菌 b 型ワクチン接種後に侵襲性感染症を発症した症例の検討
安慶田英樹、玉那覇榮一

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

表1 侵襲性細菌感染症の年間患者数
5歳未満 沖縄県

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
インフルエンザ 菌 髄膜炎	4	4	6	3	0	0
インフルエンザ 菌 非髄膜炎	10	16	9	13	4	0
肺炎球菌 髄膜炎	4	6	4	4	4	1
肺炎球菌 非髄膜炎	77	62	76	65	25	22
GBS 髄膜炎	1	2	2	3	2	1
GBS 非髄膜炎	0	3	3	1	0	8

表2 侵襲性肺炎球菌感染症
5歳未満 沖縄県

疾患名	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
髄膜炎	4	6	4	4	4	1
菌血症	42	35	37	29	10	11
菌血症 +肺炎	28	21	34	24	10	7
菌血症 +中耳炎	3	4	3	9	4	2
菌血症 +蜂巣炎	4	1	0	0	0	0
菌血症+ 肺炎+中耳炎	0	1	2	3	1	2
計	81	68	80	69	29	23

表3 侵襲性細菌感染症罹患率 沖縄県
5歳未満人口10万人あたり ()は1道9県

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
インフルエンザ 菌 髄膜炎	4.9 (8.3)	4.9 (7.1)	7.4 (7.8)	3.6 (3.3)	0 (0.6)	0 (0.2)
インフルエンザ 菌 非髄膜炎	12.3 (3.8)	19.5 (5.2)	11.1 (6.3)	15.7 (3.0)	4.8 (0.9)	0 (0.2)
肺炎球菌 髄膜炎	4.9 (3.3)	7.3 (2.8)	4.9 (2.3)	4.8 (2.1)	4.8 (0.8)	1.2 (1.1)
肺炎球菌 非髄膜炎	95.1 (21.4)	75.6 (21.3)	93.8 (23.8)	78.3 (18.1)	30.1 (10.6)	26.5 (8.1)
GBS 髄膜炎	1.2 (1.2)	2.4 (1.3)	2.5 (1.3)	3.6 (1.3)	2.4 (1.5)	1.2 (0.9)
GBS 非髄膜炎	0 (1.1)	3.7 (1.4)	3.7 (1.0)	1.2 (1.1)	0 (1.2)	9.6 (1.9)

表4 侵襲性感染症 罹患率の変化 沖縄県
2008~2010年の平均 vs 2011年、2012年、2013年

	2008- 2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)	2013	減少率 (%)
Hi 髄膜炎	5.7	3.6	36.8	0	100	0	100
Hi非髄膜炎	14.3	15.7	-9.8	4.8	66.4	0	100
SP髄膜炎	5.7	4.8	15.8	4.8	15.8	1.2	78.9
SP非髄膜炎	88.2	78.3	11.2	30.1	65.9	26.5	70
IPD	93.9	83.1	11.5	34.9	62.8	27.7	70.5
GBS髄膜炎	2.0	3.6	-80	2.4	-20	1.2	40
GBS非髄膜炎	2.5	1.2	52	0	100	9.6	-284

表5 IPD由来の肺炎球菌のワクチンカバー率
沖縄県

ワクチン カバー率	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
7価ワクチン カバー率	64.6% 42/65	77.4% 24/31	77.7% 56/72	74.0% 40/54	27.6% 8/29	0% 0/22
13価ワクチン カバー率	81.5% 53/65	93.5% 29/31	93.1% 67/72	94.4% 51/54	69% 20/29	59% 13/22
19A型 比率	7.7% 5/65	9.7% 3/31	11.1% 8/72	14.8% 8/54	41.4% 12/29	54.5% 12/22

表6. ワクチン接種後罹患例(肺炎球菌感染症)

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	分離菌 血清型	薬剤感受性 PCG
1	髄膜炎	4月	男	1	1月	なし	治癒	24F	<0.015
2	菌血症	29月	男	2	17月	なし	治癒	19A	4
3	菌血症	15月	男	2	7月	なし	治癒	19A	2
4	菌血症+中耳炎	9月	女	3	3月	なし	治癒	19A	4
5	菌血症+肺炎	13月	女	3	7月	なし	治癒	19A	0.06
6	菌血症+肺炎	19月	女	3	不明	なし	治癒	15C	0.06
7	菌血症	9月	男	3	2月	なし	治癒	15A	0.25
8	菌血症+肺炎	15月	女	3	11月	21トリソミー	治癒	6C	0.12
9	菌血症+中耳炎	14月	女	3	8月	なし	治癒	19A	4
10	菌血症	12月	男	3	7月	横溝農地線	治癒	15C	0.03
11	菌血症+肺炎	14月	男	3	10月	なし	治癒	19A	2
12	菌血症	11月	男	3	1月	なし	治癒	15A	1
13	菌血症+肺炎	15月	男	4	2月	なし	治癒	24F	<0.015
14	菌血症	18月	男	3	8月	なし	治癒	19A	0.05
15	菌血症	20月	男	4	9月	なし	治癒	19A	2
16	菌血症+肺炎	23月	女	4	不明	なし	治癒	10A	0.03
17	菌血症+肺炎	13月	男	1	不明	なし	治癒	19A	2
18	菌血症+肺炎	29月	女	3	16月	なし	治癒	19A	0.12
19	菌血症	17月	女	3	10月	なし	治癒	15C	0.05
20	菌血症	22月	男	不明	9月	水腫症	不明	19A	2
21	菌血症	23	男	4	不明	なし	不明	19A	2