



全国 BCG, DPT 3 種混合ワクチン 累積接種率調査 —2013年調査結果—

たかやまおひで
高山直秀※1,5

さきやま ひろし
崎山 弘※2

おおいしかずのり
大石和徳※3

おかべのおひこ
岡部信彦※4

じょう あおい
城 青衣※1

うめもと さとる
梅本 哲※5

要 旨

生後6カ月でのBCGの累積接種率は2011年、2012年とほぼ同等であったが、生後3カ月での累積接種率は10%以上低下しており、これは生後6カ月に達するまでであった接種期間が生後12カ月に達するまでに延長された影響と推定された。DPT1～3回目の累積接種率は極めて良好であった。DPT1回目の累積接種率曲線は立ち上がり年を追って早くなっていたことから、DPT接種を早い月齢で受ける小児が増えているものと考えられた。

[小児科臨床 68:397,2015]



KEY WORDS

無作為抽出, 月齢別累積接種率, BCG, DPT

目 的

ワクチン接種は感染症予防に有効な手段であり、費用対効果比も大きいことが知られている。しかし、ワクチン接種が十分な効果をあげるためには小児期の適切な時期に高い接種率を達成することが必要である¹⁾。一方で、接種率を高めるためには、接種率の現状を正しく把握して、予防接種政策を進める必要がある。全国の予防接種率を正確に把握するために、我々は、2009年から2歳児を対象として、無作為抽出標本による月齢別ワ

クチン累積接種率（一定の月齢までにワクチン接種を受けた人の割合）調査を、BCGワクチン（BCG）、DPT3種混合ワクチン（DPT）1～4回目について実施しており^{2)～5)}、2013年も同様に調査した。

方 法

2013年4月1日現在で満2歳に達した小児を全国から5,000人抽出し⁴⁾、2013年10月に、抽出された2歳児が居住する1,058カ所の自治体に調査依頼状を発送し、予防接種担当者に、BCG、

※1：がん・感染症センター都立駒込病院 小児科（〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22）

※2：崎山小児科医院

※3：国立感染症研究所感染症情報センター

※4：川崎市衛生研究所

※5：医療産業研究所

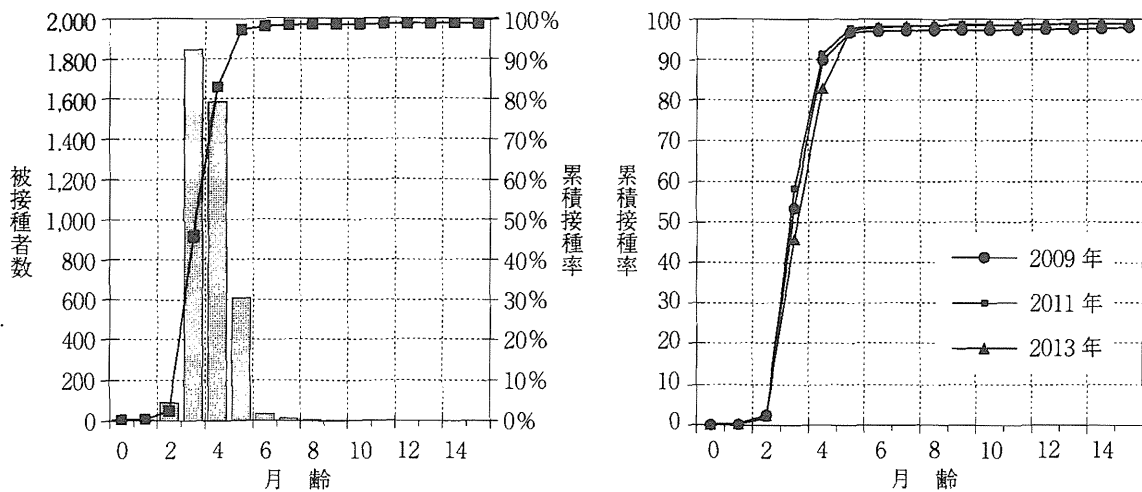


図1 全国BCGワクチンの月齢別被接種者数と累積接種率(左)および全国BCGワクチン累積接種率の調査年別比較(右)

DPT 1～4回目の接種月齢の調査を依頼した。累積接種率は、返送された調査票を基に算定した。ただし、2011年、2012年と同様に、東日本大震災により大きな被害を受けた岩手県、宮城県、福島県、栃木県、茨城県の全市区町村、および青森県と千葉県の一部市町村を調査対象から除外した。

研究結果

1. 回収率

2014年1月7日現在で、調査依頼状を発送した1,058カ所の自治体のうち927カ所の自治体から回答が寄せられたので、市区町村数から算出した回収率は87.6%となった。無作為抽出した2歳児の数(標本数)は5,000名おり、うち4,504名分の記録が返送されたので、標本数から算出した回収率は90.1%となった。

2. BCG 累積接種率

回収された記録のうち、BCGに関する記入がないものが100件あり、BCG接種日不明が139件あったので、これらを除外し、BCG接種済の4,218件とBCG未接種の47件の記録を集計した。集計対象とした記録だけの回収率は85.3%であった。

BCGの接種件数は生後3カ月で1,847件(全接種件数の43.8%)と最も多く、次いで生後4カ月

で1,584件(同37.6%)であった。生後5カ月で接種を受けた小児は609件(同14.4%)、生後0～2カ月での被接種者は合計106件(同2.5%)で、うち91件は生後2カ月で接種を受けていた。

BCGの累積接種率曲線は、生後2カ月から立ち上がり、生後3カ月、4カ月で急激に上昇している。生後5カ月では上昇が緩やかになり、生後6カ月以降はほとんど変化がみられなかった(図1左)。累積接種率は生後3カ月で45.8%[95%信頼区間(95%CI)=44.3%～47.3%]、生後5カ月では97.2%(95%CI=96.7%～97.7%)であった。

2013年調査のBCG累積接種率曲線を2011年の調査結果と比較すると、生後3カ月、4カ月での累積接種率が、それぞれ7.6%、12.5%低くなっており、累積接種率曲線の立ち上がりやや遅くなっていた(図1右)。

3. DPT 1回目、2回目、3回目、4回目累積接種率

回収された記録のうち、DPT 1回目に関する記入がないものが100件あり、接種日不明が157件あったので、これらを除外し、DPT 1回目接種済の4,203件と未接種の36件の記録を集計した。集計対象とした記録だけの回収率は84.8%であった。

1回目の接種件数は、生後3カ月が1,890件

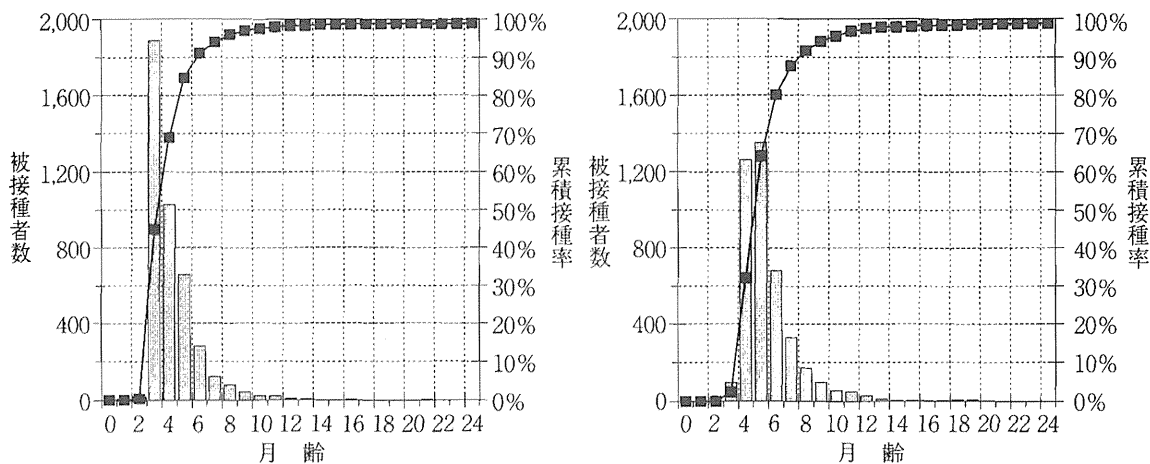


図2 全国DPT3種混合ワクチン1回目(左)、2回目(右)接種の月齢別被接種者数と累積接種率

(全接種件数の45.0%)と最多であり、次いで生後4カ月が1,028件(同24.5%)であった。累積接種率曲線は生後3カ月から立ち上がり、生後4～9カ月で急上昇し、生後10カ月以降は緩やかに上昇していた(図2左)。累積接種率は生後12カ月で98.5%(95%CI:98.8%~99.4%)に、生後24カ月には99.2%(95%CI:98.8%~99.4%)に達した。

DPT2回目に関する記入がないものが103件あり、接種日不明が142件あったので、これらを除外し、DPT2回目接種済の4,194件と未接種の59件の記録を集計した。集計対象とした記録だけの回収率は85.1%であった。

2回目の接種件数は、1回目より2カ月遅い生後5カ月が1,353件(同32.3%)で最も多く、次いで生後4カ月が1,262件(同30.1%)であった。累積接種率曲線は、生後4カ月から立ち上がり、生後10カ月まで急上昇し、生後12カ月以降はゆるやかに上昇していた(図2右)。累積接種率は生後12カ月で、97.3%(95%CI:96.8%~97.8%)となり、生後24カ月では98.6%(95%CI:98.2%~98.9%)に達した。

DPT3回目に関する記入がないものが104件あり、接種日不明が143件あったので、これらを除外し、DPT3回目接種済の4,160件と未接種の93件の記録を集計した。集計対象とした記録だけの回収率は85.1%であった。

DPT3回目の接種件数は、2回目よりさらに

1カ月遅れた生後6カ月が最も多く、1,297件(同31.2%)で、次は生後5カ月の1,021件(同24.5%)であった。

累積接種率曲線は生後5カ月から立ち上がり、生後11カ月まで急速に上昇し、生後12カ月以降はゆるやかに上昇していた(図3左)。累積接種率は、生後12カ月で94.4%(95%CI:93.7%~95.1%)に、生後24カ月では97.8%(95%CI:97.3%~98.2%)に達した。

DPT4回目に関する記入がないものが178件あり、接種日不明が186件あったので、これらを除外し、DPT4回目接種済の3,236件と未接種の901件の記録を集計した。集計対象とした記録だけの回収率は82.7%であった。

DPT4回目の接種件数は、生後17カ月以降に増え始め、生後18カ月が769件(同23.8%)で最も多く、生後19カ月が644件(同19.9%)で2番目に多かった。

累積接種率曲線は生後17カ月から立ち上がり、生後23カ月まで、1～3回目よりも緩やかに上昇していた。累積接種率は、生後24カ月で77.9%(95%CI:76.6%~79.1%)であった(図3右)。

DPT1～4回目の累積接種率を比較すると、1～3回目は、回を追って累積接種率の伸びが多少鈍くなっているものの、累積接種率曲線は、1カ月間隔でほぼ同様の経過をたどり、生後24カ月には95%を超えていた。一方、4回目は、生後17

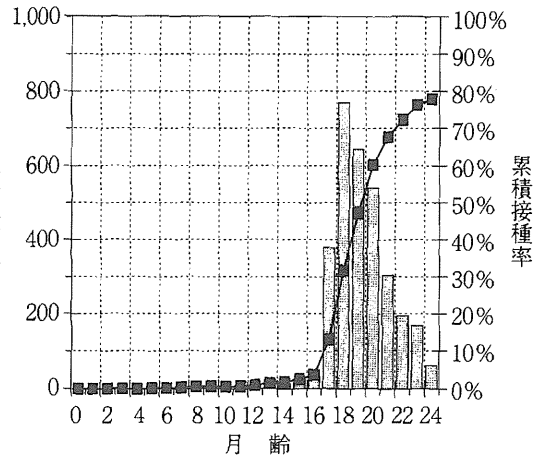
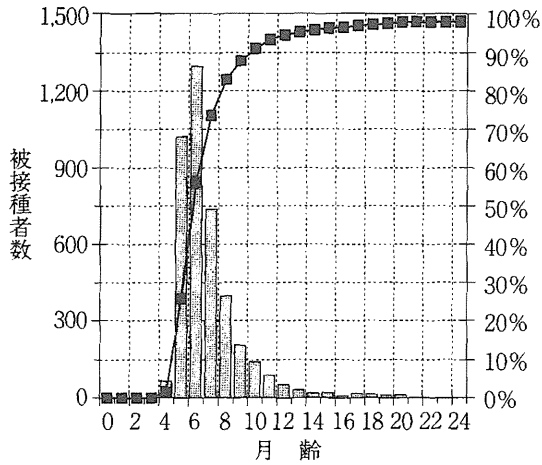


図3 全国 DPT3 種混合ワクチン3回目(左), 4回目(右) 接種の月齢別被接種者数と累積接種率

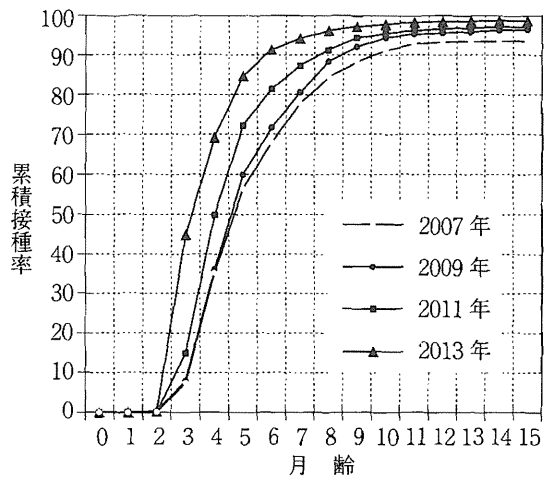
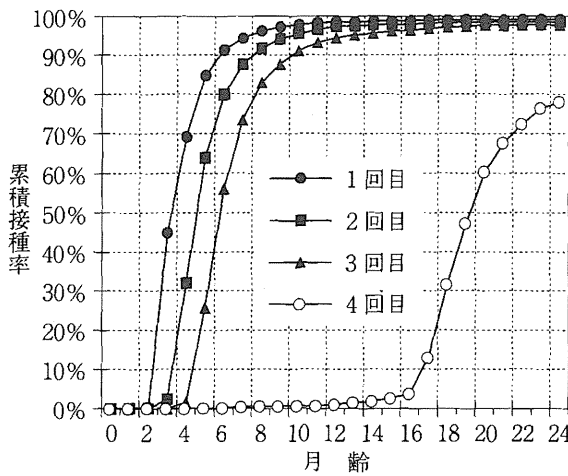


図4 DPT3 種混合ワクチン1, 2, 3, 4回目の累積接種率の比較(左) および DPT3 種混合ワクチン1回目累積接種率の年別比較(右)

カ月から累積接種率曲線が立ち上がり、徐々に上昇してはいたが、生後24カ月でも約78% (2012年は約73%) に留まっていた (図4左)。

2013年調査の DPT1 回目の累積接種率を、2007年、2009年、2011年調査の累積接種率を比較すると、生後10カ月以降は2009年、2011年、2013年はほぼ同等であった。一方、生後3カ月から9カ月までは年を追って次第に累積接種率が上昇していた。累積接種率の上昇は、特に月齢の若い時期に大きく、累積接種率曲線の立ち上がりが次第に早くなっていることが判明した (図4右)。

なお、2012年11月1日から DPT-不活化ポリオ4種混合ワクチン (DPT-IPV) が定期接種ワ

クチンとして導入されているが⁶⁾、今回の調査では、DPT-IPV の1～4回目接種を受けたとの報告はそれぞれ8例、6例、4例、3例に過ぎなかった。

考 察

2005年度から BCG ワクチンの接種年齢が、改正前の「生後4歳に達するまで」から「生下時から生後6カ月に達するまで」に引き下げられた⁷⁾。満1歳児を対象に2006年に実施した調査では、BCG ワクチンの累積接種率は生後6カ月に達するまでに97%を超えており⁸⁾、極めて良好であった。2007年以降も同様の調査を継続し、2009

年調査からは、調査対象を1歳児から2歳児に変更したが、調査結果は変更前と同様に良好であった。2013年の調査では、生後6カ月での累積接種率は2011年、2012年とほぼ同等であったが⁴⁾⁵⁾、生後3カ月での累積接種率が、2011年よりも10%以上低下して(図1右)、累積接種率曲線の立ち上がりやや遅くなっていた。これは、BCG接種対象月齢が2013年4月から、それまでの「生後6カ月に達するまで」から「満1歳に達するまでの間に」延長された⁹⁾影響であると考えられる。

DPT1～4回目の全国累積接種率調査は、1歳児を対象とした1回目だけの調査を除いて、2009年から2歳児を調査対象として実施してきた。これまでの調査結果^{2)～5)}と同様に、DPTの累積接種率曲線は、1回目から3回目まで、立ち上がりに1カ月のずれがある点を除き、ほぼ同様の形を示していた。最終の累積接種率は1回目よりは2回目、2回目よりは3回目が若干低い値になっていたが、いずれも95%以上と良好な累積接種率であった。DPT4回目の生後24カ月での累積接種率は、2012年より約5%高くなっていたが、約78%に留まっていた。これは生後24カ月に降に4回目接種を受ける小児が多いためと考えられる。また、DPT1回目の累積接種率曲線の立ち上がり年を追って早くなっていたことから、DPT接種を早い月齢で受ける小児が増えているものと考えられた。

BCGやDPTの接種時期と競合しているヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチン、ロタウイルスワクチンがBCG、DPT、DPT-IPVの累積接種率に影響を与えるか否か、

またDPTからDPT-IPVへの切り替えが順調に進むか否かを継続的に調査する必要があると考える。

本研究は厚生労働科学新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業による研究費の補助を受けた。

文 献

- 1) 大谷 明：ワクチンの思想 国立予防衛生研究所学会編，p.3～4，ワクチンハンドブック，丸善，東京，1996
- 2) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦他：BCG ワクチン，ジフテリア・百日咳・破傷風3種混合ワクチン，経口生ポリオワクチン，麻疹・風疹混合ワクチン1期の全国累積接種率—2009年度調査報告—，小児科臨床 64：963～971，2011
- 3) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦他：全国BCG，DPT3種混合ワクチン，経口生ポリオワクチン累積接種率—2010年調査結果—，小児科臨床 64：2393～2400，2011
- 4) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦他：2011年全国BCG ワクチン，経口生ポリオワクチン，DPT3種混合ワクチン累積接種率調査報告，日医雑誌 141：1549～1555，2012
- 5) 高山直秀，崎山 弘，大石和徳他：BCG，DPT ワクチンの全国累積接種率調査：2012年の調査結果，医事新報 No.4655：35～39，2013
- 6) 厚生労働省：ポリオワクチン，<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/polio/index.html>
- 7) 木村三生夫他：予防接種の手びき 第13版，近代出版，p.270～271，2011
- 8) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦他：改正結核予防法施行後の全国BCG ワクチン累積接種率：2007年調査，日本医事新報 No.4386：75～78，2008
- 9) 厚生労働省：2013年4月以降のBCG接種について，http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekakaku-kansenshou/bcg/

Cumulative vaccination coverages of BCG and diphtheria-pertussis-tetanus trivalent vaccines obtained by the nationwide survey in 2013

Naohide Takayama¹⁾, Hiroshi Sakiyama²⁾, Kazunori Oishi³⁾,
Nobuhiko Okabe⁴⁾, Aoi Jo¹⁾ and Satoru Umemoto⁵⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital

²⁾ Sakiyama Pediatric Clinic

³⁾ Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

⁴⁾ Kawasaki City Institute for Public Health

⁵⁾ Healthcare Marketing Intelligence Corporation

原 著

日本脳炎ワクチン第Ⅰ期1, 2回目および追加接種の 全国累積接種率調査：2013年の調査結果

高山直秀*¹ 崎山 弘*² 大石和徳*³ 岡部信彦*⁴ 城 青衣*⁵ 梅本 哲*⁶

要旨：2009～2012年に続き、2013年も6歳児を対象として日本脳炎ワクチン(JEV)第Ⅰ期1回目, 2回目および追加接種の累積接種率調査を実施した。第Ⅰ期1回目, 2回目の累積接種率は生後36か月以降急上昇し, 生後76か月における累積接種率は2012年調査時の70.2%, 67.5%より高くなり, それぞれ82.1%, 80.2%に達した。追加接種の生後76か月における累積接種率は2012年の38.9%より大幅に上昇したとはいえ, 63.4%であった。また, 累積接種率曲線の立ち上がりは, 2009～2012年よりも全体に早まっていた。第Ⅰ期1回目, 2回目における累積接種率の上昇は, 組織培養由来ワクチンが市販されて4年以上が経過し, JEV定期接種の積極的勧奨も再開され, JEVは3歳から接種を受けるという標準的スケジュールが保護者たちの間に次第に浸透してきたためと考えられる。JEVの接種対策を進めるために, 引き続き累積接種率調査を実施する必要がある。

キーワード：累積接種率, 日本脳炎ワクチン, 2013年調査, 無作為抽出

はじめに

日本脳炎(日脳)は日脳ウイルス感染による急性脳炎であり, アジア地域に広く発生している。病原体の日脳ウイルスはブタ体内で効率良く増殖し, ブタから吸血するコガタアカイエカ(蚊)がヒトに日脳を媒介する¹⁾。日脳ウイルスの伝播経路から, 日脳の予防対策として, ブタ対策, 媒介蚊対策, ヒトの感受性者対策が考えられる。

日脳の感受性者対策として, 生後6か月以上90か月未満の者(標準は生後36か月以上90

か月未満の者: 第Ⅰ期), 9歳以上13歳未満の者(第Ⅱ期)を対象にした日脳ワクチン(Japanese encephalitis vaccine; JEV)の定期接種が予防接種法により定められている²⁾。

2004年7月にマウス脳由来JEV第Ⅲ期接種を受けた中学生が重症の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を発症したことを受けて, また組織培養由来の新しいJEVの認可も近いとの見通しもあり, 厚生労働省は2005年5月末にJEVの積極的接種勧奨を控えるようにとの通知を発し, 7月には, それまで実施していた14歳以上16歳未満の者への定期接種(第Ⅲ期)を中

Cumulative vaccination coverage rates of the 1st, 2nd and booster dose of Japanese encephalitis vaccine obtained by the nationwide survey in 2013

*¹Naohide Takayama, *²Aoi Jo: Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital, *³Hiroshi Sakiyama: Sakiyama Pediatric Clinic, *⁴Kazunori Oishi: Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, *⁵Nobuhiko Okabe: Kawasaki City Institute for Public Health, *⁶Satoshi Umemoto: Healthcare Marketing Intelligence Corporation

*^{1,5}かん・感染症センター都立駒込病院小児科非常勤医師, *²崎山小児科医院院長, *³国立感染症研究所感染症情報センター長, *⁴川崎市衛生研究所所長, *⁶医療産業研究所所長

止した³⁾。組織培養による新しい JEV が 2009 年 2 月に認可され³⁻⁵⁾、同年 6 月に市販されたが、ワクチンの供給量が十分でないなどの理由で JEV 接種の積極的勧奨を差し控える状態が続き、2010 年 4 月から第 I 期接種の勧奨が再開された。この間、全国的な JEV 接種率および日脳抗体保有率の低下が懸念された^{3,4,6)}。

しかし、全国的な JEV 接種状況は調査されていなかったため、われわれは 2009 年より 6 歳児を対象として、無作為抽出法による全国 JEV 第 I 期の累積接種率調査を開始し、2010、2011、2012 年も同じ調査を行い、累積接種率が年々改善していることを認めた⁷⁻¹⁰⁾。2013 年にも全国 JEV 累積接種率調査を実施したので、その結果を報告する。

I. 対象と方法

就学前の全国 JEV 累積接種率調査は、すでに述べた方法により¹¹⁾、2013 年 4 月 1 日現在で満 6 歳に達した小児を全国から 5,000 名抽出した。2013 年 7 月にこれらの 6 歳児が居住する 1,083 か所の市区町村に調査依頼状を発送し、当該市区町村の予防接種担当者に、標本として選出された小児が JEV 接種を受けた年月日の調査を依頼した。月齢別累積接種率は、回収した調査票を基に JEV 被接種者数を月齢ごとに集計して算定した。ただし、2011 年東日本大震災により大きな被害を受けた岩手県、宮城県、福島県、栃木県、茨城県の全市区町村、および青森県と千葉県の一部市町村を調査対象から除外した。

II. 結果

1. 回収率

2013 年 9 月 27 日現在で、945 か所の自治体から回答が寄せられたので、市区町村数から算出した回収率は 87.3% となった。無作為抽出した 6 歳児は 5,000 名 (標本数) であったが、4,516 名分の記録が返送されたので、標本数か

ら算出した回収率は 90.3% となった。

回収された記録のうち、JEV 第 I 期 1 回目接種に関しては、接種を受けたとの回答が 3,438 件 (2012 年は 2,823 件)、接種せずとの回答が 752 件 (同 1,119 件)、ワクチンに関する記載がないもの (無記入) が 162 件 (同 119 件)、接種済みだが接種日が不明と記されたもの (不明) が 164 件 (同 246 件) あった。また、個人情報保護などの理由で調査に協力できないと書かれた回答 (非協力) が、2012 年は 72 件あったが 2013 年は 0 件であった。

JEV 第 I 期 2 回目接種に関しては、接種済みが 3,349 件 (2012 年は 2,703 件)、未接種が 824 件 (同 1,296 件)、無記入が 180 件 (同 132 件)、不明が 163 件 (同 256 件)、非協力が 0 件 (同 72 件) であった。

JEV 第 I 期追加接種に関しては、接種済みが 2,619 件 (2012 年は 1,525 件)、未接種が 1,513 件 (同 2,383) 件、無記入が 195 件 (同 184 件)、不明が 189 件 (同 295 件)、非協力が 0 件 (同 72 件) であった。

JEV 第 I 期 1 回目、2 回目、追加接種のいずれにおいても無記入、不明との回答を除き、接種済みと未接種との合計を集計の対象とした。したがって、1 回目接種では接種済みと未接種の合計 4,190 件 (全標本数の 83.8%)、2 回目接種では接種済みと未接種の合計 4,173 件 (同 83.5%)、追加接種では接種済みと未接種の合計 4,132 件 (同 82.6%) の記録を集計の対象とした。

2. 月齢別 JEV 被接種者数

JEV 第 I 期 1 回目接種を生後 36 か月未満で済ませた小児は 63 名であった。被接種者数は生後 36 か月から増え始め、生後 38 か月を中心に大きな第 1 の峰があり、生後 47~51 か月を含む第 2 の峰、生後 62 か月に第 3 の峰、生後 71 か月に第 4 の峰を形成していた (図 1)。被接種者数が最も多かった月齢は生後 38 か月の 446 名で、次は生後 39 か月の 399 名であった。

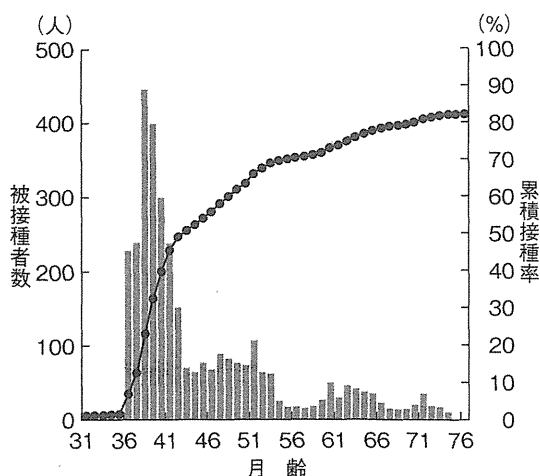


図1 日本脳炎ワクチン第1期1回目接種の被接種者数(縦棒)および累積接種率(黒丸):2013年の調査結果

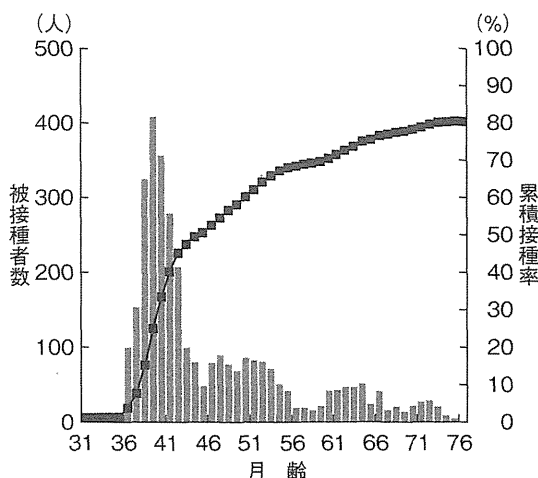


図2 日本脳炎ワクチン第1期2回目接種の被接種者数(縦棒)および累積接種率(黒四角):2013年の調査結果

JEV 第1期2回目接種を生後36か月未満で済ませた小児は55名であった。1回目と同様に被接種者数は生後36か月以降に増え始め、生後39か月を中心に大きな第1の峰があり、生後47か月と50か月を中心とした第2の峰、生後62か月、63か月に第3の峰、生後71か月、72か月に第4の峰を形成していた(図2)。被接種者数が最も多かった月齢は生後39か月の408名で、次は生後40か月の357名であった。

JEV 第1期追加接種を生後36か月未満で済ませた小児は15名、48か月未満で済ませた小児は41名であった。被接種者数は生後52か月を中心に第1の峰、生後59~66か月を含む第2の峰、生後71か月に第3の峰を形成していた(図3)。被接種者数が最も多かった月齢は生後52か月の272名で、次は生後51か月の223名であった。

3. JEV 第1期全国累積接種率

JEV 第1期1回目および2回目接種の累積接種率曲線は、生後36か月からすみやかに上昇し、生後43か月から上昇が緩やかになり、生後54か月ごろからさらに上昇が緩やかになっていた。第1期1回目の累積接種率は生後76か

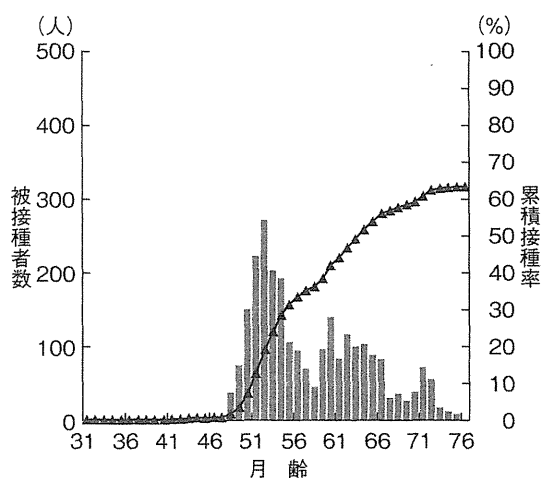


図3 日本脳炎ワクチン第1期追加接種の被接種者数(縦棒)および累積接種率(黒三角):2013年の調査結果

月で82.1% [95%信頼区間 (confidence interval; CI): 80.9~83.2%](2012年は70.2%)、第1期2回目の累積接種率は同じく生後76か月で80.2% (95% CI: 79.0~81.4%) (2012年は67.5%)であった(図1, 2)。JEV 第1期追加接種の累積接種率は、生後48か月以降に立ち上がり、次第に傾斜が緩やかになりながら上昇していた。生後76か月の累積接種率は63.4% (95% CI: 61.3~64.2%) (同38.9%)であった

(図3).

4. JEV 第I期1回目, 2回目, 追加接種の

全国累積接種率の比較

JEV 第I期1回目と2回目の累積接種率曲線は, 上昇経過も生後76か月までに到達した累積接種率もかなり近似しており, 最終累積接種率の差は2%弱にすぎなかった(図1, 2). 第I期追加接種の累積接種率曲線は第I期1回目, 2回目接種に比較して, 立ち上がりが12か月遅く生後48か月からであったが(図3), 生後60か月以降の上昇は第I期1回目, 2回目より早くなり, 2012年の調査では第I期1回目, 2回目接種より30%前後低かった76か月での累積接種率も, 2013年はその差を20%程度まで縮小していた.

5. 2009~2013年の調査による

JEV 第I期全国累積接種率の比較

図4に示したように, JEV 第I期1回目累積接種率は調査を開始した2009年から年を追って上昇している. 生後76か月の累積接種率は, 2009年の16.4%, 2010年の32.7%, 2011年の60.5%から2012年の70.2%, 2013年の82.1%と次第に改善してきている. 図示していないが, 第I期2回目の累積接種率も2009年の15.5%から2012年には67.5%, 2013年には80.2%へと改善している. 第I期追加接種でも, 2009年の6.2%から2012年は38.9%, 2013年には63.4%まで上昇している. 累積接種率のみでなく, 2013年の調査では累積接種率曲線の立ち上がりがこれまでの調査結果と異なり, 第I期1回目, 2回目, 追加接種のいずれでもすみやかになっていた.

6. 北海道の標本を除いた場合の累積接種率

北海道では一般にJEVの定期接種が実施されていないため, 北海道の標本を除外して集計を行い, 結果を上記の北海道の標本を含めた場合と比較した.

北海道の66市区町村(全体の6.1%)からの218件(同4.4%)の標本を除外すると, 調査

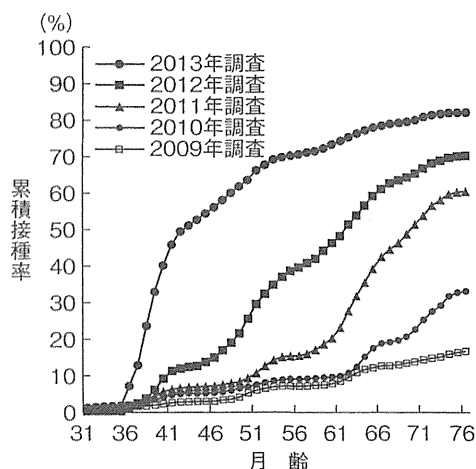


図4 2009~2013年の調査による日本脳炎ワクチン第I期1回目累積接種率の比較

対象は1,017市区町村からの4,782件となった. 回収率は市区町村ベースで87.2%(887/1,017), 標本ベースで90.5%(4,329/4,782)であった. 集計対象は上述のように, 接種あり, 接種なしの回答のみとしたので, 第I期1回目の集計対象回収率は85.1%(4,068/4,782), 2回目は85.0%(4,064/4,782), 追加は84.1%(4,024/4,782)であった.

青森県以南におけるJEVの累積接種率は, 第I期1回目が生後76か月で84.5%(95%CI: 83.3~85.6%), 2回目で82.4%(95%CI: 81.2~83.5%), 追加で65.0%(95%CI: 62.9~65.9%)で, 北海道を含めた場合より2%前後高くなっていた.

なお, 北海道からの標本のうち, ワクチン接種ありの標本は第I期1回目, 2回目, 追加接種のいずれでも1件のみであった.

III. 考察

JEVは, 2004年にワクチン接種を受けた中学生のなかから重症のADEMの症例が発生したため, 2005年5月末に厚生労働省からJEV接種の積極的勧奨を差し控える緊急通知がなされ, 実質的に定期接種の中止状態になった. 当時, 組織培養由来の新しいJEVが開発されてい

たが、その認可は当初の予想より遅れて2009年2月になされ、同年6月から市販が開始された。しかし、ワクチンの供給量が十分でないなどの理由で、JEV接種の積極的勧奨を差し控える状態が続き、2010年4月から第I期接種の勧奨が再開された。

今回の調査対象となった6歳児は、生まれたときにはまだJEV接種の積極的勧奨の差し控えが実施されていたが、新しいJEVによる第I期接種の積極的勧奨が再開されたときに、ちょうど標準的接種年齢の3歳に達していた小児群である。また、3歳以前にはまだ第I期接種の積極的勧奨が再開されていなかったため、何らかの事情でJEVの早期接種を希望した人のみが接種を受けていたものと推測される。

JEV第I期1回目で最も被接種者数が多かった生後38か月、2回目で最多であった生後39か月は3歳を過ぎて2~3か月の時点にあり、組織培養由来ワクチンによる接種勧奨が再開されて、標準的には3歳からJEV接種を受けるという接種スケジュールが一般に再認識され始めたものと思われる。JEV第I期追加接種の累積接種率が、標準的接種月齢の生後48か月から立ち上がっていたとはいえ、第I期1回目、2回目累積接種率に比較して全体に低く、生後76か月でも63.4%にとどまった理由は、長期間積極的勧奨を控える状態が続き、第I期1回目、2回目接種を済ませた小児の数がまだ十分に多くなかったためであり、また観察期間が1回目、2回目よりも12か月短いためと推測される。もし、生後90か月まで調査できれば、第I期追加接種の累積接種率はさらに上昇していると推測される。

なお、JEVの定期接種が一般に実施されていない北海道のデータを除外すると、統計学的有意差はないが、第I期1回目、2回目では2%以上、追加接種でも1.6%ほど累積接種率が上昇した。2011年の調査では1回目、2回目の生後76か月での累積接種率がそれぞれ60.5%、

57.9%であり、北海道のデータを除外したことによる累積接種率の上昇は共に1.8%であった。したがって、今後累積接種率がさらに上昇すると、北海道のデータの有無により累積接種率に数%の差が生じる可能性も考えられる。今後の調査に際してもこの差を検討していきたいと思う。また、被接種者数にいくつもの峰があるのは、JEVが通年平均でなく、夏期を中心に接種が多く行われているためと考えられる。

今回の調査で、組織培養由来JEVによる定期接種の累積接種率が順調に上昇しつつあることは確認できた。しかし、日脳の感染経路は感染ブタ-蚊-ヒトであるため、ヒト-ヒト感染する麻疹や風疹のように集団免疫効果は期待できず、感染から守られるのはJEV接種を受けた人だけである。したがって本ワクチンの場合、第I期1回目、2回目の累積接種率だけでなく、追加接種の累積接種率が限りなく100%に近づくことが望ましいといえる。このため、JEV累積接種率がどの程度上昇しているか、累積接種率曲線の立ち上がりかどの程度早くなっているかを見極め、JEVの接種対策を進めるために、引き続き累積接種率調査を実施する必要がある。

本研究は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による研究費の補助を受けた。

文 献

- 1) 山崎修道他編：感染症予防必携。第2版、日本公衆衛生協会、東京、2005；97-99。
- 2) 木村三生夫、平山宗宏、堺 春美編著：予防接種の手びき。第12版、近代出版、東京、2008；259-278。
- 3) 中野貴司：新しい日本脳炎ワクチン—細胞培養ワクチン。小児臨 2009；62：2177-2183。
- 4) 白鳥 茂、高崎智彦：そのほかのワクチンの実際—日本脳炎。診断と治療 2009；97：2097-2100。
- 5) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン。小児診療 2009；72：2287-2291。
- 6) 国立感染症研究所：年齢・年齢群別の日本脳炎抗体保有状況。2012年。http://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/3372-je-yosoku-serum2012.html

- 7) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦他: 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率: 2009年の調査結果. 日医雑誌 2010; 139: 411-414.
- 8) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦他: 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率: 2010年の調査結果. 日医雑誌 2011; 140: 829-832.
- 9) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦他: 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率調査: 2011年の調査結果. 日医雑誌 2012; 141: 109-113.
- 10) 高山直秀, 崎山 弘, 大石和徳他: 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率調査: 2012年の調査結果. 日医雑誌 2013; 142: 592-596.
- 11) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦他: 2011年全国BCGワクチン, 経口生ポリオワクチン, DPT3種混合ワクチン累積接種率調査報告. 日医雑誌 2012; 141: 1549-1555.

受付日 平成25年11月8日

連絡先 〒111-0034 東京都台東区雷門2-16-6-1301
高山直秀

Presentation

Global Control of Pneumococcal Infections by Pneumococcal Vaccines

Kazunori Oishi^{1*}, Kazuyo Tamura² and Yukihiro Akeda²

Published online 24 May, 2014

Abstract: *Streptococcus pneumoniae* is a major worldwide cause of morbidity and mortality. Pneumococcal carriage is considered to be an important source of horizontal spread of this pathogen within the community. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) is capable of inducing serotype-specific antibodies in sera of infants, and has been suggested to reduce nasopharyngeal carriage of vaccine-type pneumococci in children. PCV is generally immunogenic for pediatric patients with invasive pneumococcal disease, with an exception for the infecting serotypes. Based on evidences from the clinical trials of PCV, the health impact of childhood pneumococcal pneumonia appears to be high in developing countries where most of global childhood pneumonia deaths occur. PCV vaccination may prevent hundreds of deaths per 100,000 children vaccinated in developing countries, while PCV vaccination is expected to prevent less than 10 deaths per 100,000 children vaccinated in the developed countries. Therefore, the WHO has proposed a strategy to reduce the incidence of severe pneumonia by 75% in child less than 5 years of age compared to 2010 levels by 2025.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, Bacterial colonization, Invasive pneumococcal disease, Pneumococcal conjugate vaccine, Serotype-specific IgG, Opsonization index, Childhood pneumonia, WHO

PNEUMOCOCCAL DISEASES AND PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE

Streptococcus pneumoniae is a major worldwide cause of morbidity and mortality resulting from pneumonia, bacteremia, and meningitis [1]. An important feature is that pneumococcal diseases will not occur without preceding nasopharyngeal (NP) colonization with homologous strain [2]. Pneumococcal carriage is considered to be an important source of horizontal spread of this pathogen within the community. Crowding in the hospital or day-care center, increases horizontal spread of pneumococcal strains. The rates of NP colonization of *S. pneumoniae* were found to be 20 to 40% in healthy children in Japan [3] and Thailand (Oishi K, et al. unpublished data). In contrast the rate of NP colonization of *S. pneumoniae* was reported to be high (approximately 90%) in Gambia, Africa [4].

Antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide (CPS) and complement provide protection against pneumococcal strains with homologous or cross-reactive capsular serotypes [5]. The seven-valent pneumococcal

conjugate vaccine (PCV7) is capable of inducing serotype-specific antibodies in sera of infants, and has been suggested to reduce nasopharyngeal carriage of vaccine-type (VT) pneumococci in toddlers, possibly by preventing acquisition rather than by eradicating pneumococci from the NP [6, 7].

The introduction in 2000 of PCV7 for children in the United States younger than 2 years and children aged 2–4 years in a high-risk category was effective, dramatically reducing the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) [8, 9].

In Japan, PCV7 was licensed in October 2009, the Japanese government began to subsidize it for children less than 5 years of age in November 2010. PCV7 for children under 5 years of age was subsequently included in the routine immunization schedule at public expense in April 2013. According to “Research report on evidence of and measures for improvement of usefulness of vaccination” (Ihara-Kamiya Research Project that started in 2007), incidence of IPD per 100,000 population under the age of five decreased significantly owing to the immunization program. Namely, meningitis decreased from 2.8 in 2008–

¹ Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjyuku, Tokyo 162-8640, Japan

² Laboratory for Clinical Research on Infectious Disease, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka

*Corresponding author:

Tel: 81-3-5285-1111

Fax: 81-3-5285-1129

E-mail: oishik@nih.go.jp

2010 to 0.8 in 2012 (decrease by 71%), and non-meningitis IPD from 22.2 to 10.6 (decrease by 52%) (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-vol34/3343-iasr-397.html>).

Vaccine-induced protective immunity is currently estimated by measuring the concentrations of serotype-specific immunoglobulin G (IgG) using enzyme-linked immunosorbent assay [10] and the opsonization index (OI) using a multiplex opsonophagocytic assay [11]. We recently determined the geometric mean concentration (GMC) of serotype-specific IgG and the geometric mean titers (GMT) of OIs among 17 pediatric patients with IPD using paired sera obtained at the onset of IPD and after PCV doses following the resolution of IPD. The GMCs of serotype-specific IgG for all PCV7 serotypes other than serotype 6B were significantly increased after the last PCV7 dose compared with those at the time of IPD onset (Table 1), as were the GMTs of OIs for all PCV7 serotypes (Table 2). These data suggest that PCV7 is generally immunogenic for pediatric patients with IPD, with an exception for the infecting serotypes [12].

IMPACT OF CHILDHOOD PNEUMONIA AND PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE WORLDWIDE

Determining the cause of pneumonia in young children is difficult, but nearly all studies undertaken in the developing world have identified *S. pneumoniae* as the most frequent bacterial cause of severe pneumonia [13]. In 2003, the World Health Organization (WHO) estimated that up to 1 million children die each year from pneumococcal disease, primarily pneumococcal pneumonia [14]. Currently, the WHO provisionally estimates that pneumococcal infections are responsible for 1.6 million deaths each year, including approximately 716,000 deaths among children < 5 years of age [15]. Therefore, the health impact of childhood pneumococcal pneumonia appears to be high in developing countries, especially those with high child mortality rates, where > 90% of global childhood pneumonia deaths occur [16].

Several clinical trials of PCV have been conducted in African countries. PCV9 reduced the incidence of IPD caused by vaccine serotype in human immunodeficiency syndrome (HIV)-negative children by 83% and that of radiological pneumonia by 20% [17]. Another study repor-

Table 1. Comparison of serotype-specific IgG concentrations between the time of onset of invasive pneumococcal disease (IPD) and after PCV7 vaccination in 17 children following the resolution of IPD.

serotype	serotype specific IgG concentrations ($\mu\text{g/ml}$)		P-value first vs. second
	at the first blood sampling	at the second blood sampling	
4	0.46 (0.26–0.81)*	4.08 (3.23–5.16)	< 0.01
6B	0.97 (0.58–1.62)	1.47 (0.82–2.65)	0.266
9V	0.34 (0.19–0.61)	3.97 (2.91–5.42)	< 0.01
14	1.76 (0.92–3.36)	6.30 (3.63–10.94)	< 0.01
18C	0.41 (0.22–0.76)	3.63 (2.69–4.91)	< 0.01
19F	1.23 (0.80–1.89)	3.51 (2.48–4.96)	< 0.01
23F	0.69 (0.40–1.21)	2.66 (1.52–4.67)	< 0.01

*Numbers in parentheses, 95% CI

Table 2. Comparison of serotype-specific opsonization index (OI) between the time of onset of invasive pneumococcal disease (IPD) and after PCV7 vaccination in 17 children following the resolution of IPD.

serotype	serotype specific OI (Log_{10} OI)		P-value first vs. second
	at the first blood sampling	at the second blood sampling	
4	0.63 (0.42–0.96)*	3.54 (3.36–3.70)	< 0.01
6B	0.53 (0.36–0.79)	1.64 (0.94–2.60)	< 0.01
9V	0.80 (0.43–1.46)	3.60 (3.34–3.81)	< 0.01
14	0.78 (0.43–1.38)	3.71 (3.54–3.90)	< 0.01
18C	0.93 (0.57–1.51)	3.53 (3.29–3.69)	< 0.01
19F	0.65 (0.41–1.01)	3.13 (2.85–3.38)	< 0.01
23F	0.56 (0.37–0.85)	3.04 (2.21–4.06)	< 0.01

*Numbers in parentheses, 95% CI

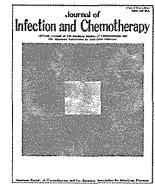
ted that PCV9 efficacy was 37% against first episode of radiological pneumonia [18]. Furthermore, PCV9 reduced the incidence of pneumonia-associated with any of respiratory viruses in children by 31% [19]. This finding also suggests that *S. pneumoniae* plays a major role in the development of pneumonia-associated with respiratory viruses, and viruses contribute to the pathogenesis of bacterial pneumonia. These effects of PCV against childhood pneumonia were found in the clinical trials in African countries, but not in developing countries in Asia.

Based on the accumulated evidences, the impact of PCV vaccination on childhood illness and mortality in the developing countries appears to be much greater than that in industrialized countries. PCV vaccination is expected to prevent about 700 deaths per 100,000 children vaccinated in developing countries, such as Gambia, while in the United States, PCV vaccination is expected to prevent 6 deaths per 100,000 children vaccinated [20]. The authors also demonstrated that analysis of expected health impact of the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) eligible countries illustrated the values of accelerated PCV may prevent 3.7 millions child deaths. According to this idea, the WHO has proposed a strategy to reduce mortality from pneumonia in children less than 5 years of age to fewer than 3 per 1000 births and to reduce the incidence of severe pneumonia by 75% in child less than 5 years of age compared to 2010 levels by 2025 [21].

REFERENCES

- O'Brien KL, Wolfsan LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine OS, Cherian T; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
- Bogaert D, Groot R de, Hermans PWH. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144–154.
- Otsuka T, Chang B, Shirai T, Iwaya A, Wada A, Nakayama N, Okazaki M, on Behalf of the SADO-study Working Group. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A Japanese Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 709–714.
- Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, Chung YB, Saaka M, Lahai G, Greenwood BM, Adegbola RA. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian Villagers. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 673–679.
- Musher DM, Chapman AJ, Goree A, Jonsson S, Briles D, Baughn RE. Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1986; 154: 245–256.
- Dagan R, Maleded R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Aramson O, Mendelman PM, Bohidar N, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271–1278.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonvalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 532–540.
- [No authors listed]. American Academy of Pediatrics; Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362–366.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Plishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737–1746.
- Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22F polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 266–272.
- Burton RL, Nahm MH. Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 1004–1009.
- Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang BB, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2014 Jan 28. [Epub ahead of print]
- Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, Holtzman D, Mulholland EK. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* 2008; 118: 1291–1300.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74: 177–184.
- World Organization. Pneumococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 110–118.
- Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25–32.
- Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N for the Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Eng J*

- Med 2003; 349: 1341–1348.
18. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, Vaughan A, Obaro SK, Leach A, McAdam KP, Biney E, Saaka M, Onwuchekwa U, Yallop F, Pierce NF, Greenwood BM, Adegbola RA, for the Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139–1146.
 19. Madhi SA, Klugman KP, the Vaccine Trialist Group. *A role for Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10: 811–813.
 20. Levine OS, Greenwood B. Opportunities and challenges for pneumococcal conjugate vaccines in low-and middle-income countries. In: Siber GR, Klugman KP, Makela PH, eds. *Textbook of Pneumococcal vaccines*. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. pp 405–418.
 21. WHO. GAPPD: ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. http://www.who.int/woman_child_accountability/news/gappd_2013/en/



Note

Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among healthy children attending a day-care centre before and after official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *H. influenzae* type b vaccine in Japan



Junko Oikawa^{a,*}, Naruhiko Ishiwada^b, Yoshiko Takahashi^a, Haruka Hishiki^a, Koo Nagasawa^a, Sachiko Takahashi^a, Masaharu Watanabe^c, Bin Chang^d, Yoichi Kohno^a

^a Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

^b Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

^c Division of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

^d Department of Bacteriology I, National Institute of Infection Diseases, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 August 2013

Received in revised form

16 October 2013

Accepted 19 October 2013

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

7-Valent pneumococcal conjugate vaccine

Hib vaccine

Nasopharyngeal carriage

ABSTRACT

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine reduce nasopharyngeal carriage of vaccine-type bacteria, which may in turn influence the presence of other nasopharyngeal bacterial pathogens. To investigate this possibility, nasopharyngeal carriage of potential pathogens was examined before and after official financial support was provided to offer the PCV7 and Hib vaccines in healthy children attending a day care centre in Japan during 2011–2012. Despite a virtual disappearance of PCV7 serotypes over time, the overall pneumococcal carriage rate remained unchanged. Although others have reported an increase in PCV13 serotypes following PCV7 vaccination, only non-PCV13 serotypes were observed to have increased in this study. The majority of *H. influenzae* isolates were non-typeable and Hib was not found. Our data identified an unexpected pattern of pneumococcal serotype replacement following PCV7. Continuous monitoring of pneumococcal carriage is important for decisions regarding the future of national vaccination policy in Japan.

© 2013, Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine prevent nasopharyngeal acquisition and transmission of 7 serotypes of pneumococci and Hib in children, respectively [1–3]. Vaccinating children with both PCV7 and Hib vaccines offers effective protection against invasive disease due to PCV7 serotypes and Hib in all age groups [3–5]. However, in many countries, the nasopharyngeal flora of PCV7-vaccinated children is immediately occupied by non-PCV7 but PCV13 serotype pneumococci either due to true replacement, unmasking, or capsular switch, resulting in a similar overall

pneumococcal carriage rate [1]. As a result, PCV13 vaccination is now a prevailing strategy to prevent against severe pneumococcal disease, including invasive pneumococcal disease (IPD), in the US and Europe. In Korean children, *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A is increasingly recognized as a cause of IPD prior to the introduction of PCV7 [6]. In Japanese children, rates of invasive pneumococcal disease (IPD) due to 19A and non-PCV13 serotypes increased soon after the introduction of PCV7 [7].

In Japan, the PCV7 and Hib vaccines were not approved by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare until January of 2007 and 2008, respectively. Therefore, it was not possible to have children voluntarily vaccinated against Hib and PCV7 until late 2008 and 2009, respectively. In November 2010, the Japanese Ministry of Labour Health and Welfare established a Provisional Special Fund and recommended vaccination of children with Hib vaccine and PCV7 for the Urgent Promotion of Vaccination. After

* Corresponding author. Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan. Tel.: +81 (43) 226 2144; fax: +81 (43) 226 2145. E-mail address: oikawa@chiba-u.jp (J. Oikawa).

this, Hib vaccine and PCV7 were formally added to the immunization schedule for Japanese infants in 2013.

Since February 2011, Hib and PCV7 vaccines have been publically funded for children under 5 years old in Chiba Prefecture. However, because these vaccines were not yet widely accessible in Japan, vaccination rates among infants and younger children at risk were estimated to be 40–60% at the end of 2011. Therefore, the aim of this study was to investigate the nasopharyngeal carriage of bacteria in healthy children before and immediately after official financial support was provided for these vaccinations.

After obtaining written informed consent from at least one parent, a nasal swab was taken from the participating child and the parent was asked to complete a standardized short questionnaire. The study population consisted of 57 children.

Approval for this study was obtained from the Medical Ethical Committee of Chiba University (no.1120).

Children attending a day care centre at Chiba University Hospital were studied from February 2011 to October 2012 with nasopharyngeal swabs taken every 6 months. At least one of their parents worked at Chiba University Hospital. Parents of the participating children completed a brief survey about their PCV7 and Hib vaccination history. Samples of nasopharyngeal flora were obtained from the children with a nylon flocked flexible sterile Copan E-swab according to World Health Organization standard procedures [8]. After sampling, all swabs were directly inoculated in a liquid medium and plated within 1 h at the Microbiology Laboratory of Chiba University Hospital. All swabs were processed by the same laboratory and cultured to detect the presence of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *Moraxella catarrhalis* according to standard bacteriological procedures for conventional cultures. One pneumococcal colony per plate was subcultured and serotyped by Quellung reaction using type-specific antisera from the Statens Serum Institute (Copenhagen, Denmark). To determine the sequence type (ST) of the isolates, multi-locus sequence typing (MLST) was performed as described previously [9]. STs were determined by an internet database search at <http://spneumoniae.nlst.net/>.

One *H. influenzae* colony per plate was subcultured and serotyped using a slide agglutination test using six monovalent antisera (serotypes a–f) manufactured by Remel (Remel Inc., Lenexa, KS, USA). Specimens were also inoculated on Hib antiserum agar prepared with Levinthal base and Hib antiserum as described previously [10].

SPSS statistics 18.0 software was used to examine differences in distribution between the studied populations. The crude odds ratio (OR) and Mantel–Haenszel OR stratified by age with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the χ^2 test. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

Table 1 shows the baseline characteristics of the children who participated in the study. A total of 57 children aged from 5 months to 6 years were enrolled in the study. Twenty children participated once and 37 children participated more than once with 11, 22 and 4 children participating 2, 3 and 4 times, respectively. During the course of the study, no participants hospitalized with IPD or invasive Hib disease.

The number of non-immunized children and children vaccinated on a catch-up schedule gradually decreased, while the number of fully immunized children increased during this study.

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* were isolated from nasopharyngeal culture as pathogenic bacterial species of interest. Because *S. aureus* was detected at a very low rate ($n = 6$), specific bacterial species refers to *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in this report. The distribution of carriage of each pathogen is shown in Table 2. Overall carriage rates of pathogenic bacteria were 47.6% ($n = 59$) for *S. pneumoniae*, 35.5% ($n = 44$) for *H. influenzae* and 58.1% ($n = 72$)

Table 1

Characteristics of the children participating in this study.

	Mar. 2011	Oct. 2011	Mar. 2012	Oct. 2012
Children	29	35	32	28
Male	18	20	22	16
Female	11	15	10	12
Age group				
<1 yr	2	4	3	0
1 yr	6	12	10	9
2 yr	9	8	8	9
3 yr	5	5	3	5
4 yr	2	2	4	4
>5 yr	5	4	4	1
PCV7 status				
Fully immunized (4 doses)	4	4	8	13
Catch up ^a (1–3 doses)	11	14	12	9
On going ^b (1–3 doses)	5	12	9	4
Not immunized ^c	9	5	3	2
Hib vaccine status				
Fully immunized (4 doses)	5	5	5	12
Catch up ^a (1–3 doses)	12	10	13	9
Ongoing ^b (1–3 doses)	8	16	12	7
Not immunized ^c	4	4	2	0

^a Catch up: a child first vaccination started after 7 months old and finished with reduced doses.

^b Ongoing: a child who has not completed his or her vaccination schedule.

^c Not immunized: a child who has not been immunized.

for *M. catarrhalis*. No significant association was found between gender and colonization by specific bacterial species. The age-specific recovery of specific nasopharyngeal pathogens is shown in Fig. 1. *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* carriage rates were observed to decline with age, while *H. influenzae* carriage rates remained almost the same. Younger age (<24 months) was significantly associated with *S. pneumoniae* colonization (OR = 1.639, 95% CI 1.147–2.343, *P* = 0.008). Carriage of *H. influenzae* was not associated with age. *M. catarrhalis* declined with age and was significantly more prevalent among children

Table 2

Characteristics of bacterial isolates.

	Mar. 2011	Oct. 2011	Mar. 2012	Oct. 2012	MLST (No. of isolates)
Total No. of <i>S. pneumoniae</i>	16	15	14	14	
PCV7 serotypes	7 (43.8%)	3 (20.0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	
6B	4	2	0	0	ST902 (5)
19F	3	0	1	0	ST5233 (1) ST8454 (1) ST236 (3)
23F	0	1	0	0	ST242 (1)
Non-PCV13 serotypes	9 (56.2%)	12 (80.0%)	13 (92.9%)	14 (100%)	
23A	2	1	0	0	ST338 (3)
15A	1	2	1	2	ST63 (6)
15C	1	0	1	2	ST199 (4)
34	3	7	1	0	ST7388 (11)
35B	1	2	7	2	ST2755 (12)
37	1	0	0	0	ST447 (1)
15B	0	0	3	0	ST199 (3)
6C	0	0	0	3	ST2942 (1) ST5823 (2)
11A/E	0	0	0	3	ST8737 (3)
10A	0	0	0	1	ST5236 (1)
Non-typeable	0	0	0	1	ST4845 (1)
Total No. of <i>H. influenzae</i>	5	4	24	11	
Type d	0	0	0	1	
Type e	1	1	4	0	
Type f	1	0	0	0	
Nontypeable Hi	3	3	20	10	
Total No. of <i>M. catarrhalis</i>	19	12	27	14	

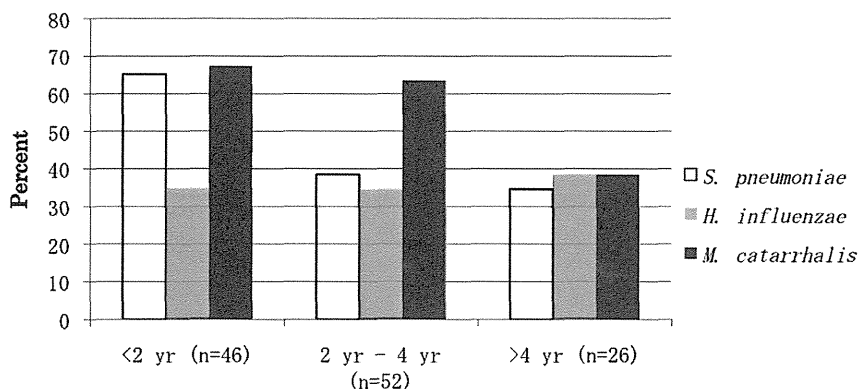


Fig. 1. Recovery of specific nasopharyngeal pathogens with age.

under 48 months (OR = 1.857, 95% CI 1.073–3.214 $P = 0.006$). Almost one third ($n = 45$, 36.3%) of the cases had only one respiratory pathogen. More than one pathogen was colonized in 56 cases (45.2%). Thirty-six cases (29.0%) had two respiratory pathogens and 20 children (16.1%) had three species. Even when the influence of age was eliminated using the Mantel–Haenszel test, a positive association was noted for co-colonization with *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* (OR 4.878, 95% CI 1.442–16.495, $P = 0.009$). No significant associations were observed between the presence of *H. influenzae* and colonization with the other two bacterial species.

We then analyzed the characteristics of 59 *S. pneumoniae* and 44 *H. influenzae* isolates. Near complete eradication of PCV7 serotype carriage was observed within 2 years of announcement of the Provisional Special Fund recommendation for PCV7 immunization. The 6B and 19F PCV7 serotypes were also effectively eliminated following vaccination (Table 2). Although previous studies have reported vaccination to produce an emergence of PCV13 serotypes 6A and 19A, only non-PCV13 serotypes were identified in this study. In PCV7 immunized children (including on going immunization schedule), 50 *S. pneumoniae* strains were isolated, whereas 9 *S. pneumoniae* strains were isolated from PCV7 non-immunized children. Forty-two non-PCV13-type strains and 8 PCV7-type strains were isolated from PCV7 immunized children. Six non-PCV13-type strains and 3 PCV7-type strains were isolated from unvaccinated participants. There was no significant association between the *S. pneumoniae* serotypes and PCV7 immunization status. There were 4 children who participated in this study 3 or 4 times, and carried a PCV7-type strain at the first culture. The PCV7 immunization status of all 4 children did not change during this study. Among them, one child acquired a non-PCV13-type strain and three did not carry any *S. pneumoniae* strains in the last culture. Furthermore, we performed MLST analysis and identified the sequence type (ST) of each serotype (Table 2). Most of isolates with the same serotype had one sequence type (ST).

Next, the capsular serotypes of 42 *H. influenzae* isolates were analyzed and 8 out of 42 (19%) of them were found to be capsulated, after which they were categorized as type d, e, or f (Table 2). No colony was identified on Hib antiserum agar.

Since bacterial colonization depends on numerous factors, including economic and environmental variables as well as host-related factors and vaccination effects, bacterial carriage rates vary widely among different studies and geographical sites [11]. The objective of the present study was to establish the prevalence and specific features of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis* strains circulating amongst day care centre attendees in Japan.

In our study, a majority of children (81.5%) harbored at least one potential respiratory pathogen. Rates of Hib and PCV7 vaccination

were high among subjects even before public funding became available. This might be attributable to greater interest among parents regarding their children's health, since at least one parent of each child was working at Chiba University Hospital.

This study shows that the risk of being colonized by *S. pneumoniae* is not associated with colonization by *H. influenzae* but positively associated with colonization by *M. catarrhalis*. The risk of being colonized by *H. influenzae* was not associated with colonization by *M. catarrhalis*, which is consistent with the findings of a previous report [12].

After the introduction of PCV7 vaccination, the prevalence of PCV13 serotypes 6A and 19A has been reported to increase, while PCV7 serotypes are known to become less dominant. PCV13, including serotypes 6A and 19A, replaced PCV7 in vaccination schedules in the US in 2010. Presently, PCV7 is being gradually replaced with PCV13 worldwide. In addition, an increase in non-PCV13 serotypes 15A and 22F has been reported in the US [13]. In our study, carriage of vaccine type strains decreased significantly after PCV7 vaccination became publicly funded. Unlike the findings reported in the US and elsewhere, an increase in non-PCV13 serotypes, including serotypes 6C, 15A, 15C, 35B and 11A/E, was observed as opposed to PCV13 serotypes. A similar prevalence of pathogens has been reported in Japanese pediatric patients with IPD [7]. Spread of microorganisms is commonplace in the era of globalization. As such, replacement of the PCV7 vaccine with a PCV13 vaccine may have little efficacy, even in those areas that are currently observing emergence of PCV13 serotypes in the setting of PCV7 vaccination. Prevention and control of pneumococcal infections in young children will require the development of new vaccination strategies aimed at targeting additional serotypes or other antigens.

Introduction of Hib vaccination led to a significant reduction of Hib disease and carriage in both vaccinated and unvaccinated children due to a herd immune effect [14]. More than 80% of children in our study were vaccinated against Hib, and no Hib strain was recovered in any child. Kuroki et al. reported a Hib carriage rate of 0.84% among healthy Japanese children prior to introduction of the Hib vaccine [10]. Specific data regarding the prevalence of Hib carriage prior to introduction of the Hib vaccination are not available in this setting and the absence of Hib isolates is likely to be the result of a very low prevalence of Hib carriage alone. *H. influenzae* capsular type d, e and f were present in small amounts but detected every time. Invasive disease due to *H. influenzae* type d, e or f is rare, but needs to be considered as a possibility. Although a randomized controlled study reported that no changes in carriage rate with *H. influenzae* and *M. catarrhalis* were observed after vaccination with 2 or 3 of doses PCV7 [15], the carriage rate of *H. influenzae* and

M. catarrhalis in this study seems to have increased after official financial support for the PCV7 and Hib vaccine was introduced. Higher PCV pressure following a 4 doses schedule and nationwide introduction in the routine infant vaccination schedule may induce bacterial shifts. We should monitor the colonization status of immunized children to evaluate this potential phenomenon.

Continuous surveillance of carriage of invasive disease pathogens will allow us to establish the effect of conjugate vaccine use on *S. pneumoniae* and *H. influenzae* serotype distribution.

Grant support

This work was supported by research grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H24-Sinko-Ippan-003). The study sponsor had no involvement in study design, or the collection, analysis and interpretation of data. The Ministry was not involved in the writing of this manuscript or the decision to submit this manuscript for publication.

Conflict of interest

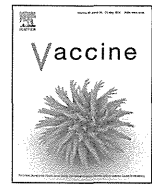
None.

Acknowledgments

We thank the staff of the day care centre and the parents and children that collaborated with this study.

References

- [1] Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Makela H. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2006;5: 651–67.
- [2] Spijkerman J, van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Yzerman EP, van der Ende A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 3 years after start of vaccination program, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:584–91.
- [3] McVernon J, Howard AJ, Slack MP, Ramsay ME. Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2004;132:765–7.
- [4] Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:83–95.
- [5] Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1351–64.
- [6] Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:275–81.
- [7] Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, et al. Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist* 2013;19:308–15.
- [8] O'Brien KL, Nohynek H. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:e1–11.
- [9] Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology* 1998;144:3049–60.
- [10] Kuroki H, Ishikawa N, Uehara S, Himi K, Sonobe T, Niimi H. Nasopharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b among infants and children in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:541–5.
- [11] Garcia-Rodriguez JA, Fresnadillo Martinez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:59–73.
- [12] Dahlblom V, Soderstrom M. Bacterial interactions in the nasopharynx – effects of host factors in children attending day-care centers. *J Infect Public Health* 2012;5:133–9.
- [13] Gertz Jr RE, Li Z, Pimenta FC, Jackson D, Juni BA, Lynfield R, et al. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2010;201:770–5.
- [14] Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002;86:396–9.
- [15] van Gils EJ, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Hak E, Sanders EA. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage with *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in a randomized controlled trial. *Vaccine* 2011;44:7595–8.



The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines



Naruhiko Ishiwada^{a,*}, Haruka Hishiki^b, Koo Nagasawa^b, Sachiko Naito^b, Yasunori Sato^c, Bin Chang^d, Yuko Sasaki^e, Kouji Kimura^e, Makoto Ohnishi^d, Keigo Shibayama^e

^a Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

^b Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

^c Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

^d Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

^e Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 May 2014

Received in revised form 18 July 2014

Accepted 30 July 2014

Available online 12 August 2014

Keywords:

Haemophilus influenzae

Streptococcus pneumoniae

Invasive disease

Children

Japan

ABSTRACT

The *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine and the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) were introduced in Japan in 2008 and 2010, respectively. In 2011, immunization with these two vaccines was encouraged throughout Japan through a governmental program. Children treated in Chiba prefecture for culture-proven invasive *H. influenzae* disease (IHiD) and invasive *Streptococcus pneumoniae* disease (IPD) were identified in a prefectural surveillance study from 2008 to 2013. The incidence rate ratio (IRR) and its confidence interval (CI) were calculated to compare the 3 years before and after governmental financial support for vaccination. The average number of IHiD and IPD cases among children <5 years of age in 2011–2013 decreased 84% (IRR: 0.16, 95% CI: 0.09–0.26, $p < 0.0001$) and 51% (IRR: 0.49, 95% CI: 0.37–0.63, $p < 0.0001$) compared with those occurring in 2008–2010. The most common non-PCV7 serotype encountered in 2011 and 2013 was 19A. After governmental subsidization of Hib and PCV7 vaccination, IHiD and IPD decreased in Chiba prefecture, Japan. Continuous surveillance is necessary to determine the effectiveness of these two vaccines and for detection of emerging invasive serotypes.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) and *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) are major causes of serious invasive infection, resulting in high mortality and morbidity in children due to meningitis, septicemia and pneumonia. Over the past decades, the incidence of serious infections due to strains of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* having reduced susceptibility to penicillin and broad-spectrum cephalosporins has been steadily increasing in Japan [1,2]. The emergence of these strains has made the

selection of antibiotics for treatment more difficult. The introduction of *H. influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has dramatically decreased the incidence of invasive Hib and invasive pneumococcal disease (IPD), respectively, all over the world [3–7]. However, in the United States and some other countries, surveillance studies following the introduction of PCV7 have demonstrated an increased prevalence of IPD caused by non-PCV7 serotypes, such as 6A, 19A, 15A, and 35B, suggesting that non-vaccine serotypes are emerging and replacing the vaccine serotypes [8–11]. These two vaccines have been included in the routine immunization program in Japan since April 2013, and the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) was introduced in November 2013.

The targeted age group for both Hib conjugate and pneumococcal conjugate vaccination is children <5 years of age. The standard Japanese vaccination schedule for Hib conjugate vaccine consists of 3 doses, one administered at each of the ages of 2, 3, and 4 months, and then a booster at the age of 12–18 months. The standard Japanese vaccination schedule for PCV7 contains 3 doses, at

Abbreviations: Hib, *Haemophilus influenzae* type b; PCV7, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine; IPD, invasive pneumococcal disease; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; IHiD, invasive *Haemophilus influenzae* disease; IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval; NTHi, non-typeable *Haemophilus influenzae*; ST, sequence type.

* Corresponding author at: 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8677, Japan. Tel.: +81 43 226 2661; fax: +81 43 226 2663.

E-mail address: ishiwada@faculty.chiba-u.jp (N. Ishiwada).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.100>
0264-410X/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.