

血清検体のPCV13接種による免疫原性は接種前と比較して著しく上昇していることが明らかとなっており、今後、継続的な免疫原性評価が必要である。

4) 小児におけるHibワクチン免疫原性評価法の確立と血清依存的殺菌能の相関

Hibワクチンの免疫原性を評価する手法として、NIBSCより入手したHib PRPを固相化したマイクロプレートで常法に従い作成した。Hib PRPに対する標準血清を用いて吸光度と特異抗体濃度の直線性を確認したところ、相関を認めたことからこれをHib PRP ELISAとしてその後の特異抗体価測定に用いた。Hibワクチン接種後の小児血清検体17例では、15例において長期予防閾値とされる $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の特異抗体価が認められるとともに、特異抗体価に見合うSBA活性が確認された。しかしながら、数例において、高い特異抗体価を示すもののSBA活性が低値であることが明らかとなり、この乖離について検討を行った。その結果、高濃度変性剤存在下(2M)で特異抗体avidityとSBA活性の間に有意な相関があることが確認され(図)、SBA活性の低値であった検体は、特異抗体avidityが低い傾向にあることが明らかとなった。

D. 考察

今回の研究では、1) 80歳以上の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンPCV7・PPV23の免疫原性、2) 造血幹細胞移植後患者に対するPPV23接種の免疫原性、3) 造血幹細胞移植後患者に対するPCV13-PPV23接種の免疫原性、4) 小児におけるHibワクチン免疫原性評価法の確立と血清依存的殺菌能の相関、について検討を行った。1) では、80歳以上高齢者群及び造血幹細胞移植後患者という特殊なワクチン接種対象者においても一般成人と同様に肺炎球菌ワクチン接種による特異抗体価及びOIの上昇が認められた。しかしながら、被接種者個々で見た場合、血清型特異OIが全く上昇していないケース(OI<8)がいずれの接種対象者群においても観察された。被接種者ごとの背景、報告されていない他の疾患等を考慮した上で、肺炎球菌ワクチン接種に対して不応答である理由

を検討し、これによって80歳以上の高齢者や造血幹細胞移植後患者に特異的に不応答が多く発生するか否かを明らかにする必要がある。また本研究ではワクチンの免疫原性といった血清学的視点からの評価であるため、感染予防に寄与するののかという点についても今後検討する必要がある。2) 及び3) の造血幹細胞移植後患者における肺炎球菌ワクチンの免疫原性は、まずPPV23接種の免疫原性が確認された。接種後1年後においても接種前と比較して有意なOI活性が認められている。特に造血幹細胞移植後患者では移植後から数年にわたる期間において侵襲性肺炎球菌感染症リスクが高率になるため、これを予防する方策として有効である可能性が考えられる。しかしながら、1) と同様に感染防御に必要な特異抗体量及びOIは未だ不明であるため、経過観察を行うことで侵襲性肺炎球菌感染症の発症と免疫原性との関連性を検討する必要がある。また、PCV13-PPV23接種は既に海外で推奨されているプロトコールであるが、これについても研究を進めている。登録症例が限られているため、最終的な結果が得られるのは、先になるが、これまで得られた登録症例の接種前後での免疫原性は概ね良好であり、特異抗体量及びOIの誘導に期待がもてる。4) のHibワクチンの免疫原性に関して、Hib PRP特異抗体価測定のためのELISA及びSBA活性測定法を確立したことから、Hibワクチン免疫原性の評価が可能となった。海外の報告ではHib感染症予防に対するワクチンの高い有効性が示されているが、今回の研究においてHib PRP特異抗体価は必ずしも感染予防効果の指標(SBA活性)となり得ないことが明らかとなった。今後のHibワクチン免疫原性のサロゲートマーカー候補として、特異抗体AvidityやSBA活性に注目してデータを蓄積する必要性が見出された。

E. 結論

肺炎球菌ワクチン、Hibワクチンといった本邦において新しく導入されるワクチンの免疫原性を血清学的に解析することは、その効果を評価する上で重要であることが様々な背景を持つワクチン被接種者を対象とした研究から明らかとなってきた。またこのような研究を進める上で基盤となる

べき評価法の確立は軽んじられるものでなく、より多くの医療機関・研究機関で導入・利用されるべきである。今後、これらの点を踏まえてより大規模な臨床・疫学研究を進め、経年的なデータの蓄積とその解析からワクチンの感染防御得効果の本質の解明、より効果的なワクチン接種ポリシーの確立を目指すことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ho Namkoong, Yohei Funatsu, Kazunori Oishi, Yukihiro Akeda, Rika Hiraoka, Kei Takeshita, Takahiro Asami, Kazuma Yagi, Yoshifumi Kimizuka, Makoto Ishii, Sadatomo Tasaka, Yukio Suzuki, Satoshi Iwata, Tomoko Betsuyaku, Naoki Hasegawa. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: An open-labeled randomized study. *Vaccine* 33, 327-332 (2015).
- 2) Kazunori Oishi, Kazuyo Tamura, Yukihiro Akeda. Global control of pneumococcal infections by pneumococcal vaccines. *Tropical Medicine and Health* 42, 83-86 (2014).
- 3) Yoshiko Takahashi, Naruhiko Ishiwada, Haruka Hishiki, Junko Tanaka, Yukihiro Akeda, Naoki Shimojo, Kazunori Oishi, Yoichi Kohno. IgG levels against 13-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in non pneumococcal conjugate vaccine immunized healthy Japanese and intravenous immunoglobulin preparations. *Journal of Infection and Chemotherapy* 20, 794-798 (2014).
- 4) Kazuyo Tamura, Kousaka Matsubara, Naruhiko Ishiwada, Junichiro Nishi, Hidenori Ohnishi, Shigeru Suga, Toshiaki Ihara, Bin Chang, Yukihiro Akeda, Kazunori Oishi, 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* 32, 1444-1450 (2014).
- 5) Nobuharu Ohshima, Hideaki Nagai, Hirotoshi Matsui, Shunsuke Akashi, Tomohiko Makino, Yukihiro Akeda and Kazunori Oishi. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 32, 1181-1186 (2014).
- 6) Shunsuke Mori, Yukitaka Ueki, Yukihiro Akeda, Naoyuki Hirakata, Motohiro Oribe, Yoshiki Shiohira, Toshihiko Hidaka and Kazunori Oishi. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72, 1362-1366 (2013).
- 7) Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Kousaku Matsubara, Junichiro Nishi, Bin Chang, Kazuyo Tamura, Yukihiro Akeda, Toshiaki Ihara, Moon H. Nahm, Kazunori Oishi, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 31, 845-849 (2013).

2. 学会発表

- 1) 濱口重人, 明田幸宏, 朝野和典, 大石和徳: 「肺炎球菌に対する乳幼児期の血清疫学調査」. 第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会合同学会, 福岡, 2014年6月
- 2) 田村和世, 松原康策, 石和田稔彦, 西 順一郎, 常 彬, 明田幸宏, 庵原俊昭, 大石和徳: 「日本におけるIPD罹患小児の7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンへの免疫応答」. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会, 福岡, 2014年6

月

重, 2013年12月

- 3) 南宮 湖, 大石和徳, 岩田 敏, 長谷川直樹
「80歳以上の高齢者における肺炎球菌多糖体
ワクチン (PPV23) と肺炎球菌結合型ワクチ
ン (PCV7) の安全性・免疫原性の比較検討
(多施設共同ランダム化オープンラベル試
験)」。第17回日本ワクチン学会学術集会, 三

G. 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

肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンについての疫学解析による監視

研究分担者：生方 公子（慶應義塾大学医学部感染症学教室 非常勤講師）

研究協力者：千葉 菜穂子（慶應義塾大学医学部感染症学教室 助教）

諸角 美由紀（慶應義塾大学医学部感染症学教室 助教）

研究要旨 平成24年4月から平成27年1月末日までに、全国・医療機関から送付を受けた侵襲性感染症由来インフルエンザ菌と肺炎球菌について、莢膜型別、耐性遺伝子解析による耐性化動向を解析した。インフルエンザ菌による侵襲性感染症例は、平成22年末から始まったHib結合型ワクチンの導入により、Hibによる化膿性髄膜炎発症例はみられなくなった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、小児でその効果が著明で化膿性髄膜炎例が70%減少、敗血症例も半減した。重症肺炎例はPCV7導入後激減したが、近年再びワクチンでカバーできない莢膜型菌（非莢膜型：NVT）による例が増加しつつある。成人のIPD例は高齢化社会の到来とともに再び増加しつつあるが、小児へのPCV7ワクチンの効果の影響で成人においてもそれらに含まれる莢膜型菌によるIPDは半減している。しかし、小児と同様に非ワクチンタイプによるIPDが明らかに増えつつある。PRSPはワクチンの導入によって55%から20%以下へと有意に減少したが、マクロライド薬耐性は90%に達し、もはや抗菌薬としての有用性はないと結論された。また、NVT中にPRSPが出現しており、将来再び問題化することが懸念される。

A. 研究目的

肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌による侵襲性感染症は、市中型感染症の中で最も重要な症例数も多い感染症である。免疫学的に未熟な乳幼児、高齢者において致命的となることが多い。また救命できても神経学的な重度の後遺症を残しやすい疾患でもある。高齢者において救命できてもQOLの低下が問題となりやすい。

従ってこれらの疾患はいかに発症させないような対策をとるか、また発症例においてはいかに的確に早期診断がなされ、適切な抗菌薬が速やかに投与されるかが重要となる。

市中型重症感染症を防ぐには、感染予防としてのワクチン接種が望ましいことはいうまでもない。

2010年11月に「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金」による「ワクチン接種緊急促進事業」が開始されたが、この事業によって乳

幼児に対するHibワクチンとPCV7の接種は急速に高まった。また、PCV7は2013年4月に定期接種化されたが、同年PCV13へ切り替えられている。ワクチン効果が認識されるとともに、成人に対するPPSV23の変則的定期接種化も2014年に承認された。

ワクチン導入後の疾病対策効果を判断する上でも、これら両菌による重症感染症がワクチン導入によってどのように変化しているのか、さらには菌側における耐性率の変化、莢膜型の変化を明らかにしておくことが重要である。研究期間においてこれらの解析をおこなったものである。

B. 研究方法

被験菌株は、自主参加の「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」協力者（医師）によって、個人情報連結不可能にされた依頼用紙（症例担当医によるインフォームドコンセント実施済みの

サインがなされている)とともに、H24年4月～H25年6月の間は北里大学北里生命科学研究所、病原微生物分子疫学研究室、それ以降は慶應義塾大学医学部感染症学教室へ送付を受けた。

依頼菌は、侵襲性肺炎球菌感染症を起こした小児ならびに成人症例から分離された肺炎球菌株と、侵襲性インフルエンザ菌感染症から分離された株である。

H24年から3年間に収集された小児由来のインフルエンザ菌、ならびに小児と成人からの肺炎球菌を対象とした。

インフルエンザ菌の莢膜型は、PCRによる遺伝子解析でtype b型菌(Hib)とそれ以外の型を保持する株、莢膜を有しない株non-typable(NTHi)とに区別した。肺炎球菌の莢膜型はSerum Institute(デンマーク)より購入した型別用抗血清を用いて型別を行った。

両菌種における薬剤耐性遺伝子の解析は、私どもが開発したreal-time PCR用キット(タカラバイオ株)を用いて行った。(倫理面への配慮)

菌株収集に際しては、各症例担当の主治医に対し、i)患者家族に対して分離された菌株の精査を他の施設で実施すること、ii)理由は治療抗菌薬が適切であるか否か解析していただき、至急確認したいこと、iii)その成績を自施設の成績と併せて治療上の参考にしたいこと、等のインフォームドコンセントを実施した旨の文書を菌株とともに送付を受けた。菌株送付時には、当該文書のコピーが同封されてきている。

なお、菌株等の受領の際には、症例の個人情報に配慮し、イニシャルのみとして個人が特定できないよう連結不可とするとともに、データ保管には十分な配慮が払われた。

C. 研究結果

1. インフルエンザ菌

研究期間中に化膿性髄膜炎例よりの分離菌株として送付を受けたインフルエンザ菌は2012年14株、2013年6株、2014年わずか1株であった。

表-1には2012年に解析された14例のワクチン接種歴と発症年齢ならびに起炎菌がHibであったか否かの成績を示す。Hibによる発症例はワクチン

未接種者が圧倒的に多く、ワクチン不成功例(vaccine failure)は1例も認めなかった。

2013年以降も発症例は未接種児であった。

また、発症例においては重篤な基礎疾患を有する例が多かった。

図-1にはHibワクチン導入後に化膿性髄膜炎発症例がどのように推移したのかを耐性菌の内訳とともに示す。ワクチン導入前の2008年までは、年間100例以上の解析依頼を受けたが、任意でのワクチン接種が認められた2009年(発売開始2008年12月)からは次第に依頼件数が減少し始め、「ワクチン接種緊急促進事業」が開始された2011年(厚労省通知2010年11月末)からは半減、2013年には激減して依頼検体はわずか6例となった。なお、発症例の多くは耐性菌のgBLNARが起炎菌であった。

図-2には発症年齢と症例数の関係について、Hibワクチン導入前(2007-2008年)、Hibワクチン任意接種導入後(2009-2010年)、緊急促進事業後(2011-2012年)、定期接種化後(2013-2014年)に分けて示す。緊急促進事業後、すべての年齢層において劇的な発症例数の減少が認められている。特に、定期接種化された後には1歳から2歳の化膿性髄膜炎例の依頼はなかったことが特記すべきことであった。

図には示さないが、分離菌の中に占めるgBLNAR割合は2010年以降60%を超えていた。

2. 肺炎球菌

1) 小児

図-3には、PCV7導入前の2010年、ワクチン接種緊急促進事業後の2011年、2012年、そして定期接種化された2013年以降に収集され解析された肺炎球菌が分離された症例の疾患の推移を示す。

肺炎球菌性化膿性髄膜炎はワクチン導入によって有意に減少、ワクチン導入前の1/3以下と激減した。敗血症・菌血症はPCV7の導入後に半減したが、その後の症例数はほぼ横ばいで推移していた。

菌血症を伴う肺炎はワクチン導入後に1/3に激減しているが、その後緩やかな増加傾向が認められた。この理由については後述するが、非ワクチンタイプの莢膜型菌による発症の増加である。

図-4には、PCV7導入前の2010年、導入後の2012年における症例の変化と被験菌の遺伝子学的(genotype: g)解析による耐性菌の推移を示す。化膿性髄膜炎の起炎菌として最も多かった莢膜6B型菌は2010年には83例あったが、2012年には13例へと激減していた。PCV7に含まれる6B以外の23F、19F、14、9V、4、18C型菌すべてが激減していた。6Bと交差防御免疫(cross protective immunity)を示す6Aによる発症例も認めなくなったことが注目された。

ただし、19Fと交差防御免疫を示さない19A型による発症例は減少していない。

注目されるのは、PCV7に含まれない莢膜型(non-vaccine type: NVT)による発症である。それぞれのNVTの発症例を2010年と2012年で比較すると、すべてのNVTで増加傾向が認められた。特にgPSSPである24の増加が注目されるが、この莢膜型菌はマクロライド系薬耐性遺伝子を保持する株であった。その他には、15A、15C、35BでgPRSPが増加しつつあり、将来その増加が懸念された。

図-5には、2013-2014年にその解析を依頼された144株の解析結果を示す。最初に導入されたPCV7に含まれる莢膜型菌による4例の発症例は、ワクチン未接種あるいは未完了例であった。PCV13の効果はこの時点では明確ではないが、19Aの症例数は減少しつつあるものと推測された。PCV13に含まれないNVTの中で症例数が多かったのは莢膜型24、15A、15B、6C、35B、10A、22F、33など、極めて多様化していることが示された。これら発症例の26.3%は先天性心疾患、腎疾患、肝疾患等を保持していた。

PCV13に含まれる莢膜型の経年的推移は、2010年：89.0%、2011年：72.6%、2012年：39.1%、2013-2014年：27.8%と減少した。

図-6には、2013-2014年収集株のマクロライド(ML)系薬耐性遺伝子の保持状況を示す。ML-susceptibleはマクロライド耐性遺伝子を保持しない感性肺炎球菌、*mefA*は菌体内へ取り込まれたマクロライド系薬を異物として認識して菌体外へ排出する遺伝子を保持する中等度耐性株、*ermB*はマクロライド薬の作用標的である23S rRNAをメチル化する酵素をコードする遺伝子を

保持するすべてのマクロライドに高度耐性を示す株である。

NVT株の24、15A、15Bはすべてマクロライド系薬高度耐性株であることが注目された。

図-7には2012年と2014年に収集された菌株における遺伝子レベルでのβ-ラクタム系薬耐性菌の変化を示す。PCV7導入前の2010年のgPRSPは55%であったが、「ワクチン接種緊急促進事業」導入後の2012年には26%へと半減していた。2014年にはさらに17%へと激減していた。

これに伴いgPSSPが約30%へと増加していた。

ただし、さまざまな遺伝子タイプのPISPの割合には、ほとんど変動が認められなかった。

マクロライド系薬耐性遺伝子保持株の割合は2010年とほぼ同じ90%前後で推移していた。

2) 成人

図-8には、成人のIPD例由来肺炎球菌における各莢膜型菌の2010年と2012年の増減率を示す。この当時のPPSV23の接種率は20%以下と報告され、その集団免疫効果はないものと思われる。

小児のPCV7に含まれる6B型菌による発症例は著しく減少、その他の4、9V、19F、23Fも減少していた。しかし、PCV13に含まれない10Aから38型まではすべて増加傾向にあった。

全体的にみると、成人のIPDにおいても小児ワクチンの影響を受け、PPSV23のカバー率は2010年の82.2%から2012年の72.2%、ここには示さないが2013-2014年には68.0%と、有意に減少した。2013年以降に増加してきているのは莢膜型22F、6C、23A、10Aであり、小児で増加しつつあるものとは異なっていた。

また、23Aの半数は化膿性髄膜炎を惹起していることが注目された。

図-9には、遺伝子レベルで解析されたβ-ラクタム系薬耐性ならびにマクロライド系薬耐性菌の推移について2010年と2012年の結果を比較した成績を示す。2010年には、gPRSPは32%認められたが、2012年には21%へと減少した。この減少分はgPISP株が増加していたことによる。

マクロライド系薬耐性については、その約60%弱が*ermB*遺伝子保持の高度耐性菌であり、中等度耐性菌も含めると90%はマクロライド系薬耐性

であった。

D. 考察

生後3ヶ月以降5歳未満の乳幼児における小児化膿性髄膜炎の原因菌としては、インフルエンザ菌 (Hib) が60-65%、肺炎球菌が30%前後を占め、救命しえても重篤な後遺症を残す予後不良例も多くみられた。このようなことから、多くの国において、Hibワクチンの定期接種化と肺炎球菌のPCV7あるいはPCV13の定期接種化が施行され、その効果は既に明らかにされていたところである。

わが国においては、2010 (H22) 年末に施行された「ワクチン接種緊急促進補助金事業」によって小児に対するHibとPCV7接種への公的助成が始まり、その接種率が急速に高まった。接種率は2011年が50-60%、2012年は90%以上と推定されている。加えて2013年度にはPCV7の定期接種化、同年暮れにはPCV7からPCV13へと切り替えられた。

結果に示したように、Hibによる化膿性髄膜炎例はほぼ消滅したと推定される。敗血症やごくまれにみられた化膿性髄膜炎例は、何らかの基礎疾患を有する児であり、しかも莢膜b型菌ではない無莢膜型のインフルエンザ菌によって発症していた。基礎疾患を有する児の発症予防には、ワクチン以外の予防対策が必要と考える。

小児における化膿性髄膜炎を含む肺炎球菌によるIPD感染症の予防として、早くからPCV7の導入が期待されていた。しかし、PCV7やPCV13は94種が知られる莢膜型の中で臨床的に優位な莢膜型のみが対象とされ、ワクチンが作製されている。結果に示したワクチン導入後の小児・成人における急速な莢膜型の変化は、ワクチン接種による急速な市中 (環境) の肺炎球菌の変化を反映している。ただし、ワクチンタイプに含まれる莢膜型菌による重症感染症は激減したこと、耐性菌も半減したことは事実である。

その反面、ワクチンでカバーできない非ワクチンタイプが次第に増加してきている点が懸念される。肺炎球菌に対しては、共通抗原を用いた新たなワクチン開発が必要であるが、病原性の上からも莢膜が最も優れた抗原と推定されているため、

さらなる多価ワクチンの開発が期待される。

また、ワクチンの有効率を維持するためにも、治療としての抗菌薬の選択とその使い方の改善が必要である。

E. 結論

小児の化膿性髄膜炎を含む侵襲性感染症の原因菌として最も重要なインフルエンザ菌 (Hib)、ならびに肺炎球菌に対するHibワクチンとPCV7、あるいはPCV13のカバー率、それらの成人IPDに対する影響を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okada T, Morozumi M, Sakata H, Takayanagi R, Ishiwada N, Sato Y, Oishi T, Tajima T, Haruta T, Kawamura N, Ouchi K, Matsubara K, Chiba N, Takahashi T, Iwata S, Ubukata K: A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* **2012**; 18: 832-840.
- 2) Chiba N, Morozumi M, Ubukata K: Application of the Real-Time PCR Method for Genotypic Identification of β -Lactam Resistance in Isolates from Invasive Pneumococcal Diseases. *Microbial Drug Resist.* **2012**; 18: 149-156.
- 3) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K, The Working Group of Nationwide Surveillance for Bacterial Meningitis: Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. *J Infect Chemother.* **19**: 34-41, 2013.
- 4) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K, and the Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group. Rapid Decrease of 7-Valent Conjugate Vaccine Coverage

- for Invasive Pneumococcal Diseases in Pediatric Patients in Japan. *Microb Drug Resist.* **19**: 308-315, **2013**.
- 5) Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, Ubukata K: Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. *J Infect Chemother.* **19**: 432-440, **2013**.
 - 6) Ubukata K. Control of pneumococcal infection in the vaccine Era. *Physicians Therapy Manual* **5**: 3-4, **2013**.
 - 7) 生方公子. 侵襲性肺炎球菌感染症. *日本臨床* **24**: 57-60, **2013**.
 - 8) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Ubukata K, and the Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group. Changes in capsule and drug resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* **20**: 1132-1139, **2014**.
 - 9) 太田和子, 千葉菜穂子, 佐藤謙太郎, 生方公子, 他6名: 介護施設入所の高齢者肺炎例から分離されたmeropenem耐性を含む多剤耐性肺炎球菌の遺伝子学的解析. *感染症学雑誌*, **88**: 444-451, **2014**.
- ## 2. 学会発表
- 1) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Sakata H, Iwata S: Rapid Decreasing of 7-valent Conjugate Vaccine Coverage for Invasive Pneumococcal Diseases (IPD) in pediatric patients in Japan. 52回ICAAC (US, サンフランシスコ, 9月), 2012
 - 2) Chiba N, Shouji M, Morozumi M, Ubukata K: Relationship between Genetic beta-lactam Resistance and Capsular Type or Clonal Complex of Isolates from Invasive Pneumococcal Disease in Japan. 52回ICAAC (US, サンフランシスコ, 9月), 2012
 - 3) Chiba N, Shouji M, Morozumi M, Wajima T, Iwata S, Ubukata K. Impact of the introduction of 7-valent conjugate vaccine for children on Invasive Pneumococcal Diseases in Adults in Japan. 53回ICAAC (US, Denver, 9月), 2013
 - 4) Chiba N, Morozumi M, Wajima T, Iwata S, Ota K, Ubukata K. Genetic analysis of *Streptococcus pneumoniae* isolates showing high resistance to beta-lactam agents from pneumococcal infections. 54回ICAAC (US, Washington DC, 9月), 2014
 - 5) 生方公子: グラム陽性球菌とマイコプラズマにおける耐性化とそのメカニズム. シンポジウム1: 始まった市中感染症原因菌の逆襲. 第86回日本細菌学会総会, 2013年3月29日 (千葉)
 - 6) 生方公子: 細菌性髄膜炎の遺伝子診断. シンポジウム3-8: 中枢神経系感染症の遺伝子診断の進歩. 第54回日本神経学会学術大会, 2013年5月31日 (東京)
 - 7) 千葉菜穂子, 莊司 路, 諸角美由紀, 輪島丈明, 生方公子: 成人における侵襲性感染症由来肺炎球菌の分子疫学解析. 第87回日本感染症学会学術集会, 2013年6月5日 (横浜)
 - 8) 生方公子: 外来診療で診る機会の多い呼吸器系感染症原因菌におけるワクチン導入後の変化. 小児科耳鼻咽喉科感染症フォーラム~小児の呼吸器感染症治療を考える~ (特別講演), 2013年9月28日 (京都)
 - 9) 千葉菜穂子, 岩田 敏, 生方公子: 第62回東日本感染症学会地方会, 2013年10月 (東京)
 - 10) 生方公子: 肺炎球菌ならびにインフルエンザ菌感染症のPCV7・Hib導入後における急速な変化. 第46回小児呼吸器学会, 2013年11月 (佐賀)
 - 11) 千葉菜穂子, 岩田 敏, 生方公子: 小児における侵襲性感染症由来肺炎球菌の分子疫学解析 (2010年-2012年). 第17回日本ワクチン学会, 2013年11月 (三重)
 - 12) 生方公子: PCV7導入前後にみられる肺炎球菌の変化 - 分子疫学解析が示す菌の本質 -. 第84回日本感染症学会西日本地方学術集会, 教育講演, 2014年10月 (岡山)

G. 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 2012年度に精査依頼を受けたインフルエンザ菌の性状

症例	通しNo.	年齢	男女	Hib/ NTHi	耐性菌/ 感性菌	ワクチン接 種状況
1	JPH1554	1y	不明	Hib	BLNAR	3回
2	JPH1558	2m	M	Hib	BLNAR	1回
3	JPH1563	4m	M	Hib	BLNAR	未接種
4	JPH1536	6m	M	Hib	BLPACR-II	未接種
5	JPH1546	8m	F	Hib	BLNAR	未接種
6	JPH1535	10m	M	Hib	BLNAR	未接種
7	JPH1548	10m	M	Hib	BLPACR-I	未接種
8	JPH1538	11m	F	Hib	BLNAR	未接種
9	JPH1553	2y	F	Hib	BLNAR	未接種
10	JPH1541	3y	M	Hib	BLNAR	未接種
11	JPH1559	4y	F	Hib	BLNAR	未接種
12	JPH1542	6y	不明	Hib	BLNAR	未接種
13	JPH1545	5m	M	NT	BLNAS	不明
14	JPH1537	1y	F	Hib	BLNAR	不明

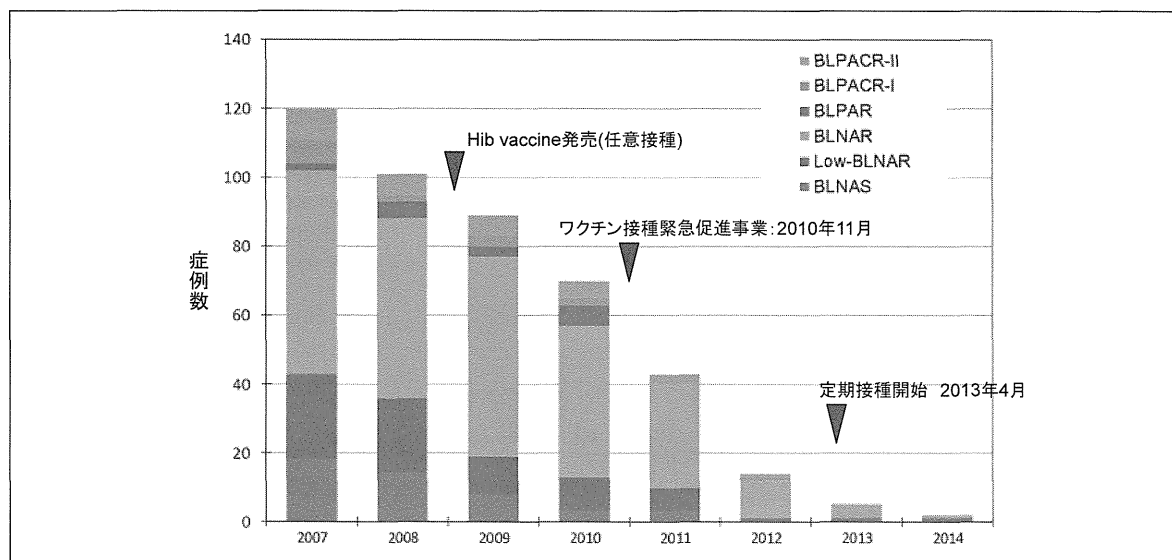


図-1 Hib ワクチンの導入状況と化膿性髄膜炎依頼検体数の変化

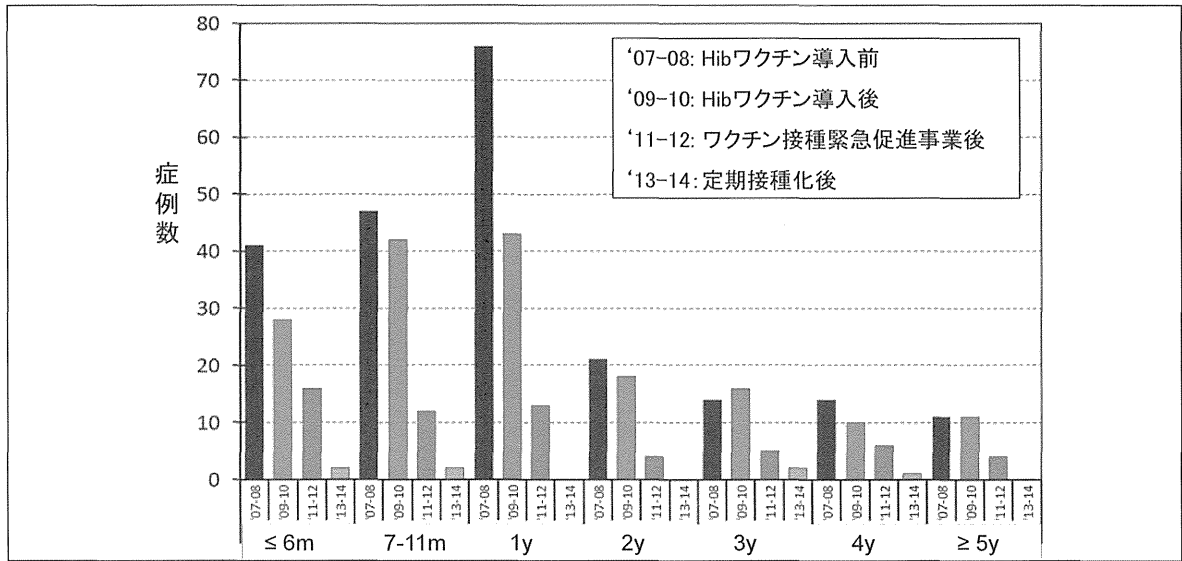


図-2 ワクチン導入状況、発症年齢、症例数との関係

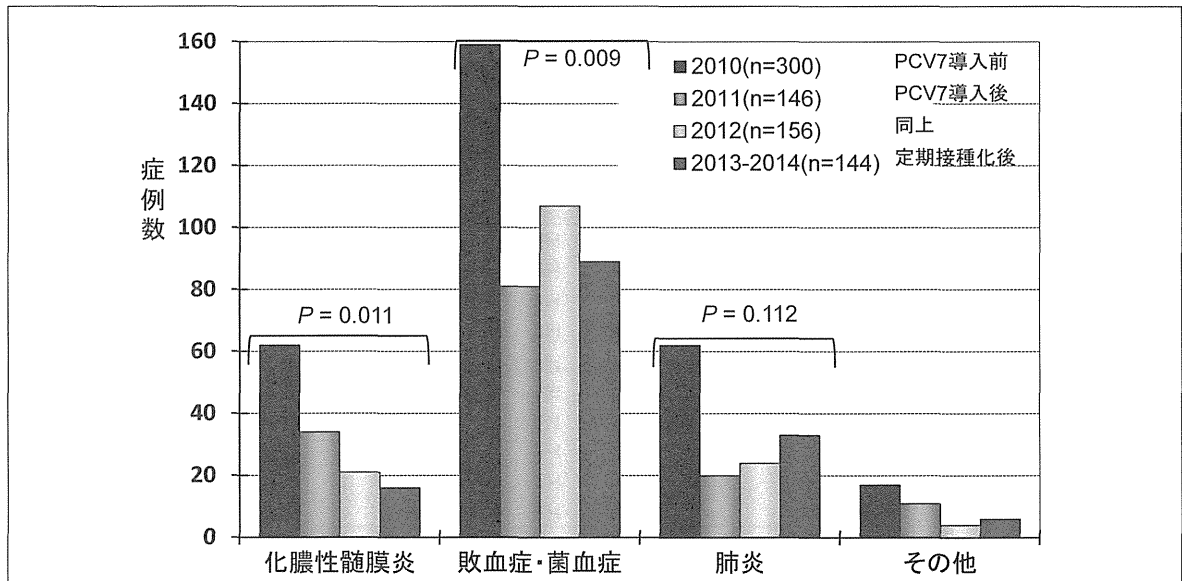


図-3 小児侵襲性肺炎球菌感染症：ワクチン導入と疾患の年次変化

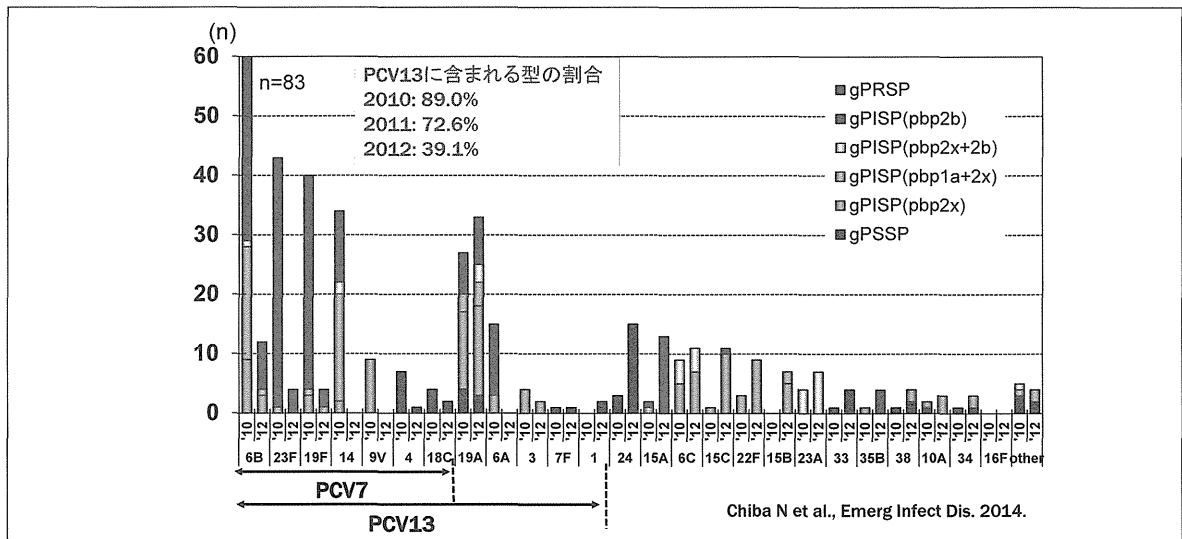


図-4 小児IPD例から分離された肺炎球菌の莢膜型の変化と耐性菌との関係：—2010年と2012年の比較—

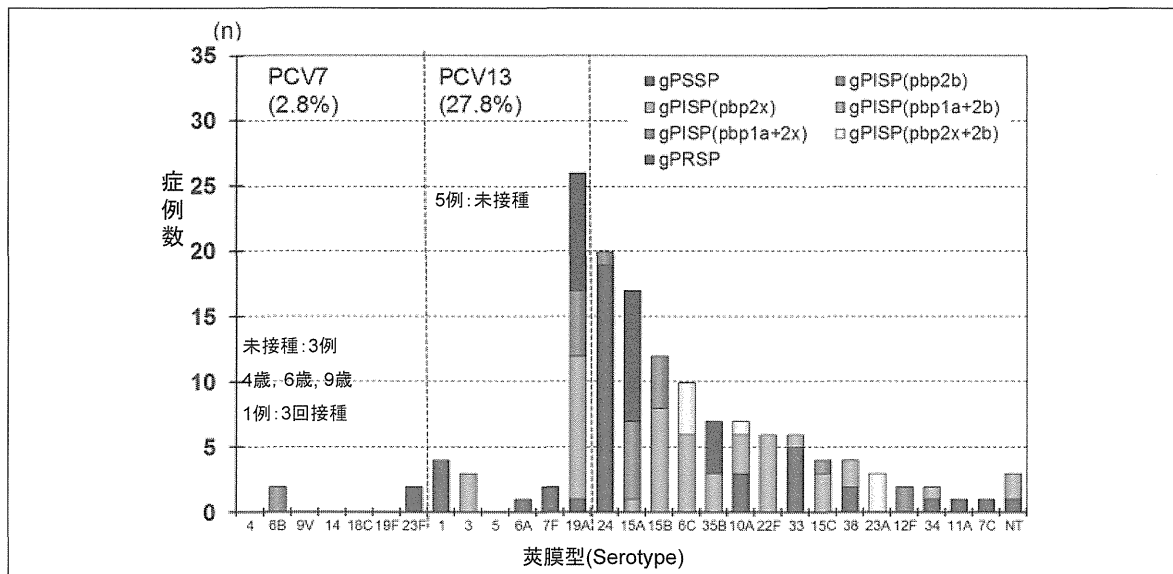


図-5 2013-2014年の小児 IPD 由来株：莢膜型とβ-ラクタム薬耐性との関係 (n=144)

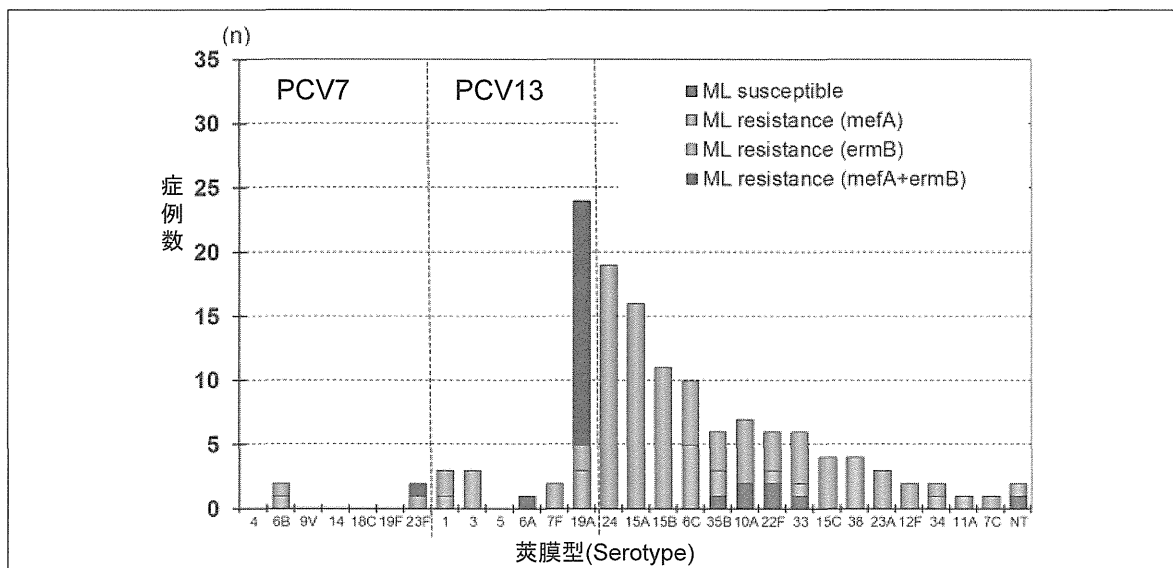


図-6 2013-2014年：莢膜型とマクロライド薬耐性遺伝子保持との関係

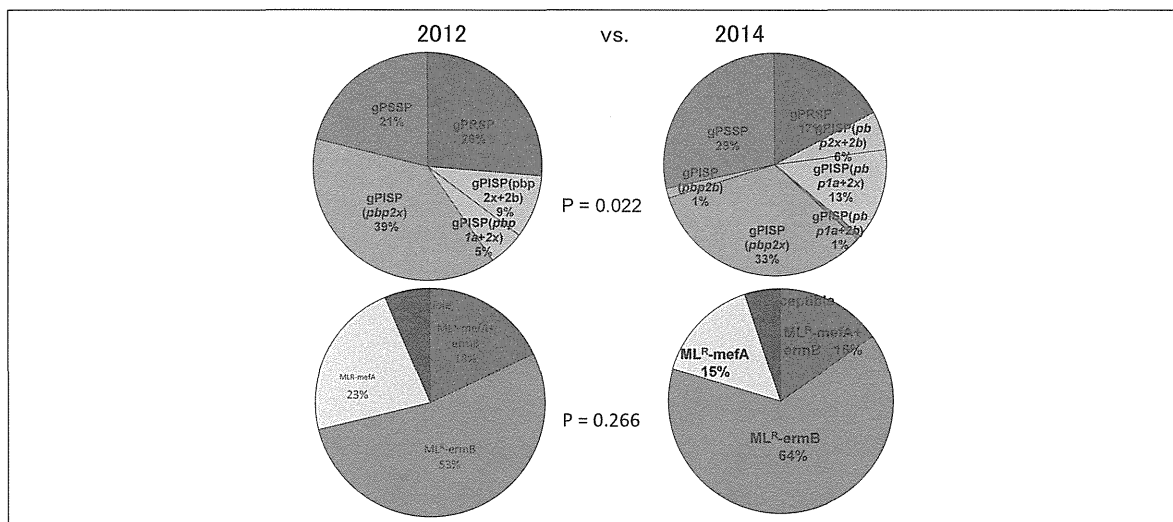


図-7 耐性遺伝子レベルで解析されたβ-ラクタム系薬耐性菌の変化

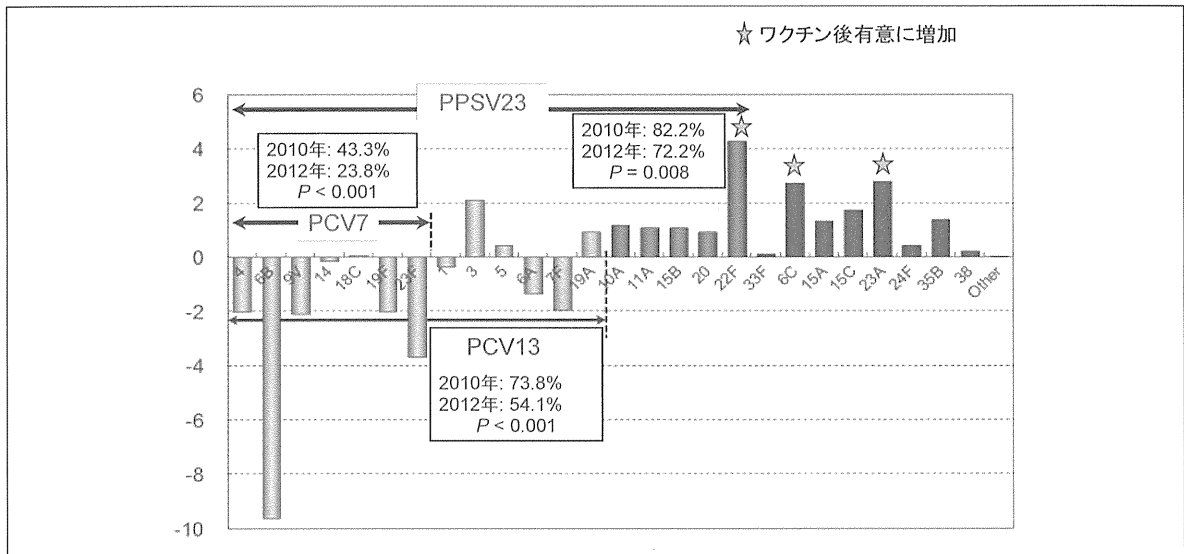


図-8 成人：各莢膜型の相対的増減率（2010 vs. 2012）

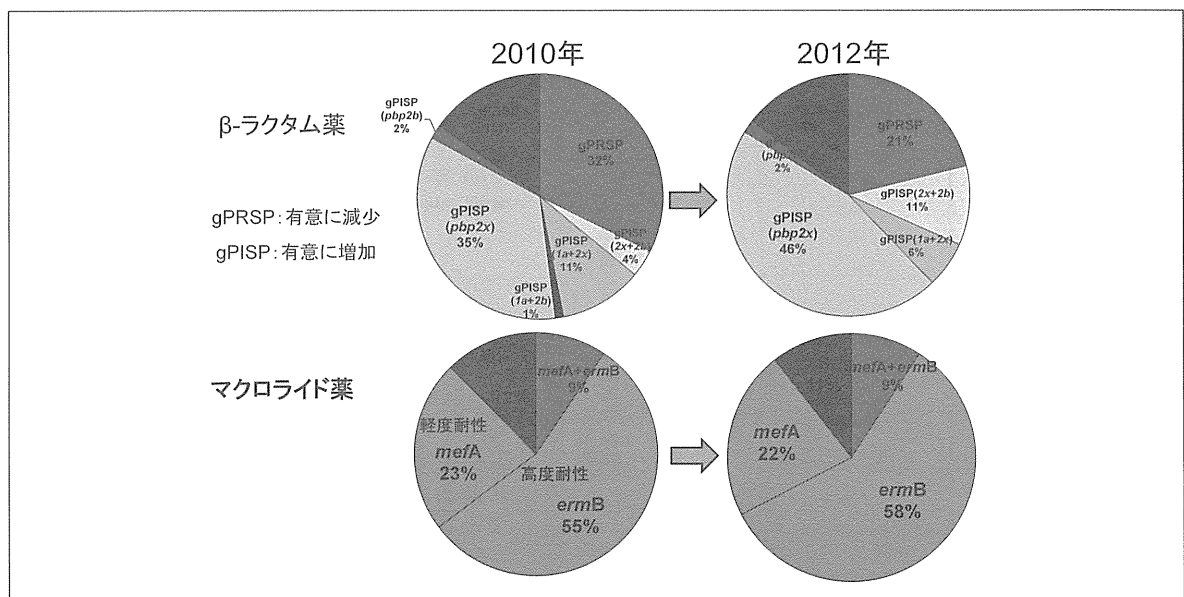


図-9 遺伝子レベルで解析された耐性率の変化：2010 vs. 2012

結合型ワクチン導入前後のインフルエンザ菌・肺炎球菌感染症に関する研究

研究分担者：石和田 稔彦（千葉大学真菌医学研究センター准教授）

研究要旨 インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの日本への導入効果と細菌学的変化について、検討を行った。ワクチン普及後、ワクチン含有血清型の髄膜炎等の侵襲性感染症は減少した。また、5歳未満の肺炎球菌性肺炎も減少した。保育園の調査ではワクチン含有血清型の保菌率も減少した。血清型は、導入後、ワクチン非含有型が相対的に増加しており、今後、その病原性解析が重要となる。

A. 研究目的

インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン導入前後のインフルエンザ菌、肺炎球菌感染症について臨床的、細菌学的に調査を行い、ワクチンの効果と今後の課題について検討する。

B. 研究方法

千葉県における侵襲性感染症の罹患率調査ならびに菌株の血清型解析等を行う。千葉市市中肺炎の罹患率調査と肺炎症例から分離された菌株の血清型解析を行う。健康小児の保菌調査を、保育園で行う。

（倫理面への配慮）

全ての研究は、千葉大学及び共同研究機関の倫理審査の承認を得て実施している。

C. 研究結果

Hibワクチン、肺炎球菌ワクチン普及後、ワクチン含有血清型の髄膜炎等の侵襲性感染症は減少した。また、5歳未満の肺炎球菌性肺炎も減少した。保育園の調査ではワクチン含有血清型の保菌率も減少した。血清型は、導入後、ワクチン非含有型が相対的に増加していた。

D. 考察

日本においては、Hibワクチン、7価肺炎球菌結合型ワクチン導入直後は、任意接種であったた

め、接種率が低く、侵襲性感染症罹患率に変化はなかったが、公費助成導入、定期接種化により、罹患率が有意に低下した。また、接種率上昇後に、肺炎球菌肺炎の罹患率低下も認めた。ワクチン含有血清型の保菌率も減少しており、ワクチンの集団免疫効果が証明されたことになる。

E. 結論

Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン導入効果が日本でも確認された。今後、ワクチン非含有血清型の菌株の病原性解析が重要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, Taguri M, Yokota S, Ishiwada N. (2012) Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int.* 54, 64-67.
- 2) Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. (2012) Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect.* 30, 1111-1121.
- 3) Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. (2012) Restriction fragment length polymorphism

- analysis of *Haemophilus influenzae* type b strains isolated simultaneously from cerebrospinal fluid, blood, and nasopharynx of Japanese children with bacterial meningitis Chiba Medical Journal 88, 35-39.
- 4) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K (2013) the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 31, 845-849.
 - 5) Tanaka J, Kurosaki T, Shimada A, Kameyama Y, Mitsuda T, Ishiwada N, Kohno Y. (2013) Complications of adenotonsillectomy: a case report of meningitis due to dual infection with nontypeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, and a prospective study of the rate of postoperative bacteremia. *JJA* 66, 205-210.
 - 6) Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S, waatanabe M, Chang B, Kohno Y. (2014) Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among healthy children attending a day-care center official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *J Infect Chemother*. 20, 146-149.
 - 7) Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K; Japanese IPD Study Group. (2014) Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 32, 1444-1450.
 - 8) Takahashi Y, Ishiwada N, Hishiki H, Tanaka J, Akeda Y, Shimojo N, Oishi K, Kohno Y. (2014) IgG levels against 13-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in non pneumococcal conjugate vaccine immunized healthy Japanese and intravenous immunoglobulin preparations. *J Infect Chemother*. 2014 Sep 19. 20, 794-798.
 - 9) Ishiwada N, Hishiki H, Nagasawa K, Naito S, Sato Y, Chang B, Sasaki Y, Kimura K, Ohnishi M, Shibayama K. (2014) The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. *Vaccine*. 32, 5425-31.
 - 10) 福岡将治, 星野 直, 深沢千絵, 蓮見純平, 永井文栄, 阿部克昭, 本田喜子, 田中純子, 菱木はるか, 石和田稔彦, 河野陽一 (2012) 同一血清型の肺炎球菌性髄膜炎を反復した1例 小児感染免疫 23, 389-393.
 - 11) 原田真菜, 中村明日香, 李翼, 新妻隆広, 木下恵司, 大日方薫, 大石和徳, 和田昭仁, 石和田稔彦, 清水俊明 (2012) 7価肺炎球菌結合型ワクチン1回接種後に24F血清型肺炎球菌髄膜炎を発症した1例 小児感染免疫 24, 253-257.
 - 12) 大西 愛, 佐々木理代, 原田定智, 中嶋一寿, 木下史子, 得雄一郎, 入江準二, 森内浩幸, 柳原克紀, 高橋喜子, 石和田稔彦 (2012) 7価肺炎球菌結合型ワクチン接種後に血清型6Bによる肺炎球菌性髄膜炎に罹患した1例 長崎医学会雑誌87, 309-312.
 - 13) 渡部 達, 袴田晃央, 松田智香, 北形綾一, 田島 巖, 小野裕之, 平野恵子, 白井眞美, 遠藤彰, 本郷輝明, 石和田稔彦 (2013) 抗polyribosylribitol phosphate抗体測定が診断に有用であった*Haemophilus influenzae* type bによる急性喉頭蓋炎の2例 小児科診療 141, 141-145.
 - 14) 石和田稔彦 (2013) 細菌性髄膜炎予防ワクチン定期接種化のインパクトを考える 小児耳鼻咽喉科 34, 61-66.
 - 15) 田中亮介, 藤保洋明, 角谷不二雄, 印鑰史衛, 坂田宏, 石和田稔彦 (2014) インフルエンザ

菌b型ワクチン接種後にHib肺炎, 菌血症を生じた1例 日児誌 118, 42-46.

- 16) 阿部克昭, 星野 直, 藺牟田直子, 西順一郎, 石和田稔彦 (2014) *Haemophilus influenzae* BLNAR無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した1歳女児例 感染症誌 88, 291-296.
- 17) 大原亜沙実, 清水博之, 原 良紀, 福島亮介,

佐近琢磨, 船曳哲典, 高橋幸子, 菱木はるか, 石和田稔彦 (2014) Hibワクチン3回接種後に発症したインフルエンザ菌f型髄膜炎の1例 日児誌 118, 1079-84.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向

研究分担者：富樫 武弘（札幌市立大学特任教授）

研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学小児科教授）

坂田 宏（旭川厚生病院小児科）

生方 公子（慶応大学医学部感染症学教室）

石黒 信久（北海道大学病院感染制御部教授）

高橋 俊司（市立札幌病院検査部）

研究要旨 2007年（平成19年）～2011年（平成23年）にひき続き2012年（平成24年）～2014年（平成26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24年1～12月の小児に発症した細菌性髄膜炎は2例で起因菌は肺炎球菌、B群溶連菌各1例、25年1～12月には2例で起因菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌各1例、26年1～12月には1例で起因菌はB群溶連菌でありインフルエンザ菌、肺炎球菌によるものはいずれも0であった。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した。

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24年1月1日から平成26年12月31日までの3年間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。細菌学検査は平成25年までは北里大学、26年からは慶応大学で行った。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。

(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24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。起因菌は肺炎球菌(血清型6B、生後9か月女児)1例、B群溶連菌1例(生後1か月男児)であった。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例で起因菌

はインフルエンザ菌b(3歳7か月男児)1例、肺炎球菌(1歳3か月男児、血清型19F)1例であった。平成26年1月1日から12月31日に北海道内1病院から報告された細菌性髄膜炎は1例で起因菌はB群溶連菌(血清型Ⅲ、生後14日男児)であった。平成19年から26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)が平成24~26年は0.16/年、肺炎球菌で1.7/年(平成19-23年)が平成24~26年は0.3/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

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(リステリア菌) 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(尿管症) 1	1	1(髄膜炎菌)
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
2014年	1	0	0	1 神経後遺症1	0	0
	99	61	22	8	6	2

北海道、2007年1月-2014年12月

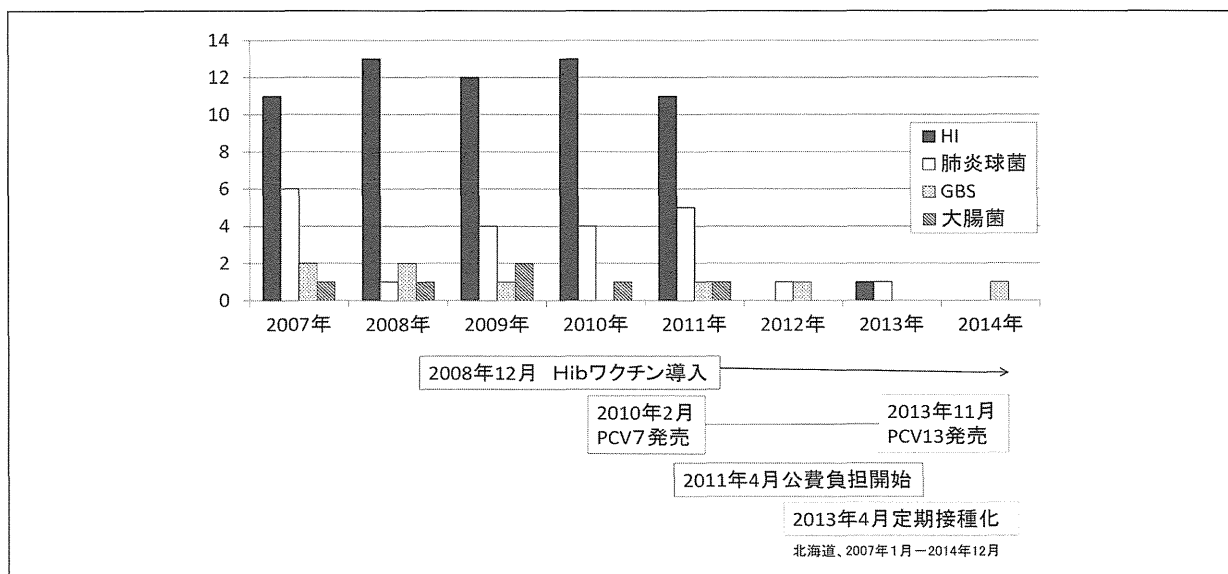


図1 細菌性髄膜炎の起因菌別分布

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- I	3株
gBLPACR- II	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	I b,III,III,IV, V
◆ 髄膜炎菌	Y/W135

北海道、2007年1月－2014年12月

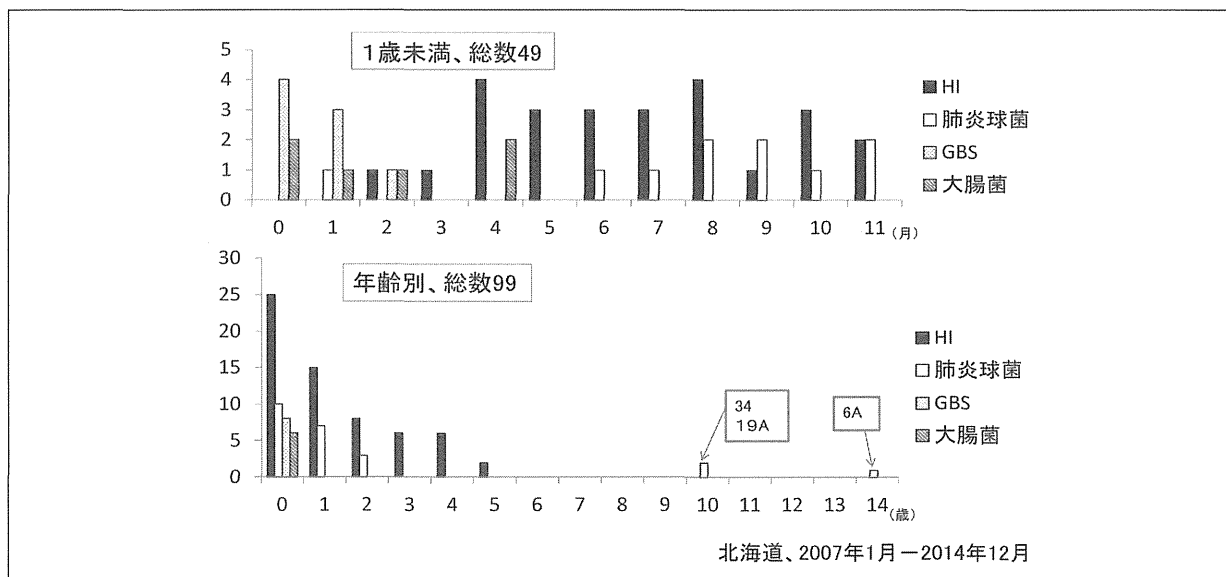


図2 細菌性髄膜炎の起因菌別年齢分布

髄膜炎球菌ワクチンの接種率はそれぞれ44.8%、54.2%であり7ヵ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、平成24、25、26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（PCV7、平成25年12月からは13価、PCV13）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することが可能である。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、25年以降は慶応大学で行った。

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、平成26年はそれぞれ

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				
2014年	0								
	19	5	3	2	3	1	2	2	1

北海道、2007年1月－2014年12月

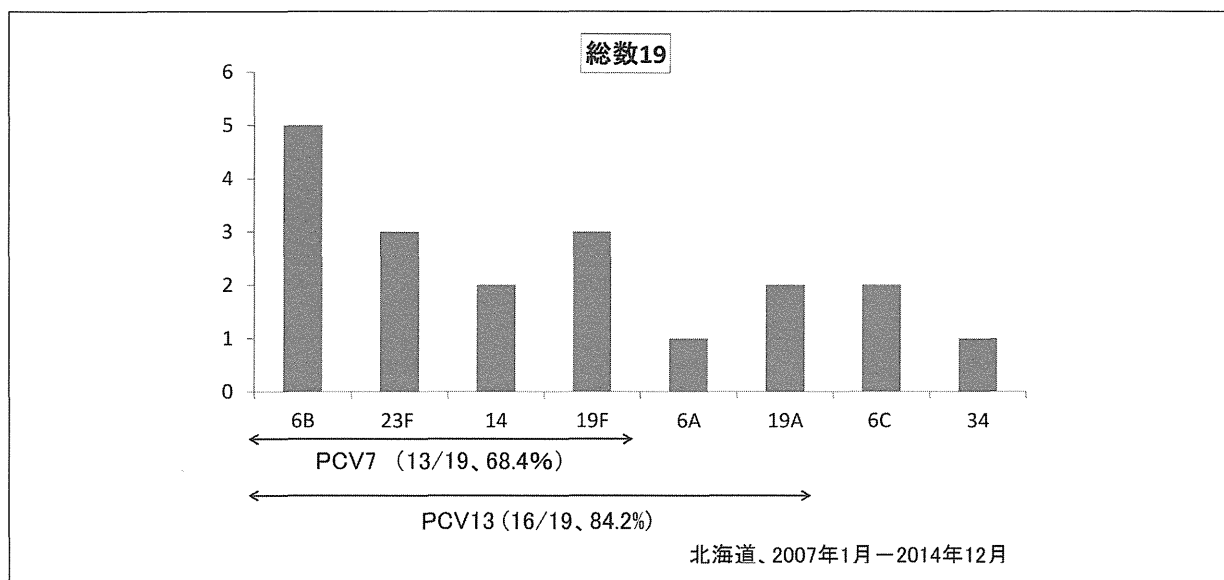


図3 肺炎球菌血清型別頻度

れ0、0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、さらに平成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、26年のインフルエンザ菌による髄膜炎がそれぞれ0、1、0例、肺炎球菌による髄膜炎がそれぞれ1、1、0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6A 1株、19A 2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24～26年の3年間に北海道で発症した小児細菌性髄膜炎を報告した。発症数は平成24年は肺炎球菌1例、B群溶連菌1例、25年はインフルエンザ菌 b1 例、肺炎球菌1例、26年はB群溶連

菌1例であった。平成23年まで常に起因菌の第1位を占めていたインフルエンザ菌によるものはそれぞれ0、1、0例、肺炎球菌によるものはそれぞれ1、1、0例であった。Hib、7価肺炎球菌ワクチン（平成25年12月から13価ワクチン）の接種率向上（特に乳児期早期から）の成果と考えられる。

F. 研究発表

- 1) 富樫武弘. 小児用ワクチンUpdate。Hibワクチン. 医学のあゆみ 244(1): 119-122, 2013
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) G. Takehiro Togashi, Kenji Okada, Masako Yamaji, et al Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with DTapP vaccine in healthy infants in Japan. Pediatric Infectious Disease Journal (in press) 2015
- 6) Chiaki Miyazaki, Kenji Okada, Takao Ozaki, Mizuo Hirose, Kaneshige Iribe, Hiroyuki Yokote, Yuji Ishikawa, Takehiro Togashi, Koji Ueda. Phase III clinical trials comparing the immunogenicity and safety of the Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine Encevac with those of mouse brain-derived vaccine by using the Beijing-1 strain. Clinical and vaccine Immunology 21(2): 188-195, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状

なし