

201420046A

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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

H i b、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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成27(2015)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

H i b、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（総括）

庵原 俊昭

..... 1

II. 分担研究報告

1. 「小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査」に関する研究（全国調査）

庵原 俊昭、菅 秀、浅田 和豊 7

(北海道) 富樫 武弘 14

(福島県) 細矢 光亮 18

(新潟県) 齋藤 昭彦、大石 智洋 19

(千葉県) 石和田稔彦 21

(三重県) 浅田 和豊、菅 秀、庵原 俊昭 23

(岡山県) 小田 慈 28

(高知県) 藤枝 幹也、佐藤 哲也 31

(福岡県) 岡田 賢司 34

(鹿児島県) 西 順一郎、藺牟田直子、徳田 浩一 37

(沖縄県) 安慶田英樹 43

2. 侵襲性細菌感染症起因菌に関する細菌学的研究

柴山 恵吾

(1) 2014 年小児侵襲性肺炎球菌感染症由来肺炎球菌の解析

柴山 恵吾 48

(2) 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株の解析、並びに細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液中の微生物遺伝子解析

柴山 恵吾 54

3. 肺炎球菌ワクチンの免疫持続・有効性と成人に必要なワクチンの検討

大石 和徳

(1) 小児における侵襲性肺炎球菌感染症患者の肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種前後の血清免疫学的研究

大石 和徳、明田 幸宏、常 彬 66

4. ロタウイルスワクチンの有効性・安全性・必要性に関する研究

中野 貴司

(1) ワクチンの意義に関する研究～ロタウイルスワクチン導入前後の入院および外来患者の疫学調査

中野 貴司 71

5. ロタウイルス感染症のウイルス学的研究

谷口 孝喜

(1) わが国に分布するヒトロタウイルスの遺伝子型 (GタイプとPタイプ) の解析

谷口 孝喜 81

6. HPVワクチンの有効性・安全性の研究

小西 宏

(1) HPV ワクチンの有効性評価に関する研究

小西 宏、今野 良 85

(2) 日本人男性 HIV 感染者における HPV 関連肛門病変の現状に関する研究

大石 和徳、菅沼 明彦、藤原 崇 108

7. ワクチン投与方法による有効性・安全性に関する研究	中山 哲夫	
(1) ワクチンの投与方法：皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究	中山 哲夫	116
8. ワクチン副反応診断基準の標準化に係る研究	岡田 賢司	
(1) ワクチンの副反応に関する国際的診断基準導入に関する研究	岡田 賢司	121
(2) インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究	長尾みづほ、庵原 俊昭	127
9. 各種ワクチンの医療経済効果について	池田 俊也	
(1) ロタウイルスワクチンの費用対効果	池田 俊也、白岩 健	131
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		141
IV. 研究成果の刊行物・別刷		147

I . 総括研究報告

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
総括研究報告書

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

研究代表者

庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 院長

研究要旨： ワクチンを勧奨接種するためには、当該ワクチンの有効性、安全性、医療経済性の総合評価が大切であり、勧奨接種後も疫学調査により有効性、安全性の評価を継続することが肝要である。

H26年の検討で、侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症の罹患率は100%減少し、Hibワクチンの優れた効果を認めたが、5例の無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症を認めた。侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)では、PCV導入前3年間の罹患率と比較するとH24年、H25年、H26年の減少率は、それぞれ55%、57%、58%と横ばいであったが、PCV接種者のIPDの多くはPCVでカバーされない血清型によるIPDであった。なお、H26年にIPD患児から分離された肺炎球菌血清型のPCV13カバー率は36.5%であり、肺炎球菌のreplacementが進んでいることが示された。インフルエンザ菌、肺炎球菌ともにアクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型の増加に対する監視が今後も必要である。

ロタウイルス(RV)胃腸炎は、毎年5歳未満児の30%が医療機関を受診する疾患であり、疾病負担が大きい感染症である。RVワクチンの接種率の上昇により、H26年の津市のRV胃腸炎入院患者数は81%減少し、RV胃腸炎外来患者数も津市およびいすみ市で著明な減少が認められた。2014年に流行したRVの血清型は、G2型47%、G1型35%、G9型16%と、G2型の割合が増加していた。また、RVワクチンの医療経済性の評価では、ワクチンコストが課題であることが示された。

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの効果を評価するために、日本対がん協会と協力して疫学研究を行っている。H26年の調査では、20代におけるCIN2以上の発見率は、非接種群0.46%に対し、接種群0.16%(RR=0.35)と、低い傾向を認めている。また、HIV感染者の長期生存が望めるようになり、肛門がんなどの男性におけるHPV関連がんの発症が増加しつつある。

ワクチンの安全性評価では、マウスではHPV2接種後IL-1 β 、IL-6、G-CSF、MCP-1などのサイトカインが産生され、7日以降では検出されないこと、HPV4接種後MCP-1、IL-4が産生され、7日以降では検出されないこと、他のアルミアジュバントを含む不活化ワクチンでは、異なるサイトカインプロファイルであることが示された。PCVによりアナフィラキシーを発症した児では、PCVに対するIgE抗体が検出された。

ワクチン後の副反応診断基準のグローバル化では、今年度はブライトン委員会のギラン・バレー症候群、乳幼児突然死症候群、急性散在性脳脊髄炎の診断基準を紹介した。

以上、アクティブサーベイランスを含めたエビデンスに基づいたワクチンの総合評価が大切である。

研究分担者：柴山 恵吾 国立感染症研究所細菌第二部
中野 貴司 川崎医科大学附属川崎病院小児科
谷口 孝喜 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学
大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター
小西 宏 公益財団法人日本対がん協会
中山 哲夫 北里生命科学研究所
岡田 賢司 福岡歯科大学全身管理・医歯学部門 総合医学講座 小児科学分野/
福岡歯科大学医科歯科総合病院小児科
池田 俊也 国際医療福祉大学

A. 研究の目的

ワクチンを勧奨接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を疫学調査により評価することが必要である。我々は、ワクチンの有効性評価には、基礎と臨床が協力したアクティブサーベイランスが有用であることを示してきた。今年度は、Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)、ロタウイルス(RV)ワクチンの有用性を評価するために、侵襲性細菌感染症、ロタウイルス感染症のアクティブサーベイランスを継続して行った。ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに関しては、対がん協会の子宮頸がん検診とタイアップしてサーベイランスを行った。ワクチンの安全性評価については、マウスを用いた基礎的検討を継続して行うとともに、ワクチン安全性評価のための各種診断基準について検討した。医療経済性については、ロタウイルス(RV)ワクチン定期接種化の有用性について検討した。

B. 研究方法

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

全国10道県(北海道、福島、千葉、新潟、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)を対象に、5歳未満小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)、侵襲性B群連鎖球菌(GBS)感染症患者数を全数把握し、各県でまとめたものを国立病院機構三重病院臨床研究部で総括した

(庵原・菅)。侵襲性細菌感染症患児から分離された菌株は、国立感染症研究所に送付し、血清型の同定と薬剤感受性について検討した(柴山・佐々木・常)。IPDに感染した小児の病因を明らかにするために、血清抗体価をタンパクレベルと生物活性(オプソニン活性、OPA)で検討した(大石)。また、臨床データから細菌性髄膜炎が疑われたが、細菌が分離されなかった髄液を用いて、細菌遺伝子の網羅的解析を行った(柴山、佐々木)。

(2) ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

津市および伊勢市においてRVGEの入院患者数のサーベイランスを行い、津市、いすみ市においてRVGEの外来患者数のサーベイランスを行った(中野・神谷・浅田)。また、RVワクチン導入によるRV血清型の推移(replacement)を評価するために、津市、岡山市、いすみ市(千葉県)のRVGE患児から採取された便のロタウイルス血清型について検討した(谷口)

(3) HPVワクチンの有用性の評価

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの効果を評

価するために、日本対がん協会と協力して子宮頸がん健診時にHPVワクチン歴を聴取し、ワクチン歴によるCIN2以上の発見率について検討した(小西)。

男性のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者を対象に、HPVウイルスが発生に関与する肛門がんの発生率について検討した(大石、菅沼)。

(4) ワクチンの安全性評価

基礎的には、HPV2やHPV4などのアジュバントを含む不活化ワクチン接種後の接種局所におけるサイトカインの動きについて検討を行った(中山)。臨床面では、PCV接種後にアナフィラキシーを発症した小児を対象に、発症メカニズムについて検討した(庵原・長尾)。また、本邦でのワクチンの安全性評価のグローバル化をめざし、ワクチン後の副反応の診断基準について検討を行った(岡田)。

(5) ワクチンの医療経済性の評価

マルコフモデルを用いてRVワクチンの医療経済性について検討した(池田)。

(倫理面への配慮)

臨床研究、基礎研究ともに、各施設における倫理審査委員会承認を受けてから研究を行った。

C. 研究結果

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症は、公費助成が開始された2011年から減少し始め、公費助成が開始される前の平均罹患率(Hib髄膜炎7.71/10万人5歳未満人口、Hib非髄膜炎5.15/10万人5歳未満人口)と比較すると、2012年にはそれぞれ92%、82%、2013年にはそれぞれ98%、98%減少し、2014年には侵襲性Hib感染症は認めなくなった(庵原・菅)。なお、Hibワクチン接種後に侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症した症例が5例あり、いずれも無莢膜型インフルエンザ菌(NThi)であった(柴山・佐々木)。

IPDも公費助成が開始された2011年から減少し始め、2012年には肺炎球菌(SP)髄膜炎が73%、SP非髄膜炎が52%減少していたが、2013年ではSP髄膜炎およびSP非髄膜炎の減少率はそれぞれ61%、56%、2014年ではそれぞれ71%、51%と横ばいであった(庵原・菅)。IPD患児から分離された105株の血清型の解析では、PCV7のカバー率3.8%、PCV13のカバー率35.2%と、PCV13のカバー率の低下を認めた(柴山・常)。また、PCV7でカバーされず、PCV13でカバーされる代表的な血清型である19Aは、2014年1-6月には23株分離されたが、7-12月では8株しか分離されなかった。薬剤感受性試験の結果では、15.2%がメロペネム非感受性菌と、昨年に引き続き高率であった(柴山・常)。

なお、2013年、2014年と侵襲性GBS感染症の増加が認められており、今後注意すべき疫学情報である（庵原、菅）。

髄液の検査結果は細菌性髄膜炎であるが、菌が分離されない、迅速診断でも病原体が検出されない髄液を用いて、細菌遺伝子の網羅的解析を行った結果、肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブドウ球菌が検出された（柴山・佐々木）。

PCV7接種後の19Fによるvaccine failure例では19Fだけではなく、4、18Cに対するOPA活性の低下が認められた。一方PCV13接種後の19A感染例では19Aに対するOPA活性は高値であったが、6Aによる肺炎例では6Aに対するOPA活性は低値であった（大石・明田）。

（2）ロタウイルス胃腸炎（RVGE）アクティブサーベイランス

RVワクチンの接種率の上昇により、2014年の津市と伊勢市のRV胃腸炎入院患者数は、RVワクチン導入前と比較すると、それぞれ81%、93%減少し、特に1歳未満の入院減少率が著明であった。RV胃腸炎外来患者数も津市では91%減少し、公費助成を行っているいすみ市でも著明な減少が認められた（中野・神谷・浅田）。

RVの血清型の検討では、2007年～2010年ではG3型が圧倒的に多かったが、2011年ではG3型60.7%、G1型32.5%、2012年ではG1型60.0%、G3型23.8%となり、2013年ではG1型84.2%、G9型11.6%、G3型1.4%と、この3年間でG3型からG1型へと変化していたが、2014年にはG2型47%、G1型35%、G9型16%と、G2型が増加していた（谷口、中野）。

（3）HPVワクチンの有用性の評価

2014年の調査では、20代におけるHPVワクチン接種率は5.4%（11740人中631人）であったが、20歳31.5%、21歳13.6%、22歳10.3%と、22歳以下は比較的高く、23歳以上は5%未満の低率であった。20代におけるCIN2以上の発見率は、非接種群0.46%に対し、接種群0.16%（RR=0.35）と、HPV接種群で低い傾向を認めた（小西）。

また、HIV感染者の長期生存が望めるようになり、肛門がんなどの男性におけるHPV関連がんの発症が増加しつつある。浸潤性肛門がんは予後不良であり、下部消化管内視鏡検査を行った男性HIV感染者103例中26例（25.2%）に肛門上皮内腫瘍（AIN）を認めた（大石、菅沼）。

（4）ワクチンの安全性評価

HPVワクチンの安全性評価では、マウスへのHPV2初回接種後IL-1 β 、IL-6、G-CSF、MCP-1などのサイトカインが産生され、7日以降では検出されないことが、HPV4初回接種後MCP-1、IL-4が産生

され、7日以降では検出されないことが示された。再接種によっては、HPV2接種では初回接種と同じサイトカインが上昇したが、上昇期間は5日間であること、HPV4接種では初回接種と同様のパターンが認められた。また、他のアルミアジュバントを含む不活化ワクチンでは、HPV2やHPV4と異なるサイトカインプロファイルであることが示された（中山）。

PCVによりアナフィラキシーを発症した児では、PCVに対するプリックテストは陽性であり、PCV刺激による活性型抗塩基球は増加し、PCVに対するIgE抗体が検出された。以上の結果から、PCV接種後のアナフィラキシーはPCV成分に対するIgE抗体が関与する即時型アレルギー反応であった（庵原、長尾）。

ワクチン後の副反応診断基準のグローバル化では、今年度はブライTON委員会のギラン・バレー症候群、乳幼児突然死症候群、急性散在性脳脊髄炎の診断基準を紹介した（岡田）。

（5）ワクチンの医療経済性の評価

今回得られたRVワクチンの有効率のデータを一部加え、RVワクチンの医療経済性を再評価したが、ワクチン価格が現状よりも低下すると、定期接種によって費用対効果が良好になることが示された（池田）。

D. 考察

ワクチンを勧奨接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を疫学調査により評価することが肝要である。

2014年のHibワクチンの侵襲性Hib感染症に対する有効性では、10道県からは1例もHib髄膜炎およびHib非髄膜炎の報告はなく、減少率は100%と顕著な効果が認められた。しかし、2012年頃からHibの減少に伴い、NTHiやb型以外の莢膜型による侵襲性インフルエンザ菌（HI）感染症を認めている。本邦よりもHibワクチンの定期接種化が先行した諸外国でも、NTHiに加え、Hia、Hie、Hifによる侵襲性HI感染症を認めている。本邦でもNTHiやHib以外の血清型が増加しないか、引き続きアクティブサーベイランスが必要である。

IPDでは、2012年から減少率はほぼ横ばいとなっている。しかし細菌学的には、IPD患児から分離された肺炎球菌（SP）の血清型をみると、PCV7でカバーされるSPは2014年には3.8%に激減していた。また、2013年11月から開始されたPCV13の効果により、PCV13のカバー率は、導入前の2013年は52.1%であったが、2014年には35.2%に減少し、PCV13の効果が確認された。

SPの薬剤感受性の検討では、髄膜炎由来SPでは12株中7株がペニシリン耐性菌(PRSP)であったが、髄膜炎以外のIPDから分離されたSPではPRSPは認められなかった。一方、メロペネム非感受性菌は2012年から増加しており、今年度も15.2%に認められた。メロペネムは侵襲性SP感染症治療のキーとなる薬剤である。メロペネム非感受性SPの動向には今後の注意が必要である。

臨床的に細菌性髄膜炎が疑われるが起因为菌が分離されない場合がある。今までの研究から、このような症例の診断に髄液のPCR法の有用性を示していたが、2014年度は細菌遺伝子(16S rRNA遺伝子)の網羅的解析手技の有用性を検討した。この方法を用いると、インフルエンザ菌、SP以外にもブドウ球菌属の遺伝子が検出されることが示され、広範な起因为菌のスクリーニングへの有用性が示唆された。

我々は2008年から、10道県の小児科入院医療機関を対象に、侵襲性Hi感染症、IPD、侵襲性GBS感染症のアクティブサーベイランスを行っているが、2013年から侵襲性GBS感染症の増加が認められている。現在のところGBSにはワクチンが開発されていない。今後の動向に注意が必要である。

RV1は2011年11月に、RV5は2012年7月に承認された。2014年の三重県におけるRV胃腸炎入院患者数は、RVワクチン導入前と比べると81~93%減少していた。RVワクチンでは地域の接種率が70%を越えると、重症のRV胃腸炎患者数が減少することが示されている。今回の入院患者数の減少効果から、三重県でのRVワクチンの接種率は70%を越えていると推察された。

千葉県いすみ市の医療機関で行った調査では、公費助成を行っているいすみ市の小児のRV胃腸炎の発症頻度は、公費助成を行っていない周辺市町よりも少ないことが示されている。この結果は、公費助成を行うと接種率が高くなり、RV胃腸炎が減少することを示唆している。

RVの血清型の検討では、2010年以前はG3P{8}が流行の主流であったが、2011年からG1P{8}が増加し始め、2013年ではほとんどがG1P{8}に置き換わっていた。しかし、2014年にはG2{P4}が流行の主流になっていた。G2{P4}は、ロタリックス(RV1)の効果が劣る血清型である。津市ではRV1とRV5の使用数の比は3:1である。このG2{P4}の増加がワクチンの影響によるものかについては、臨床と基礎が一体となってアクティブサーベイランスを計測して行うことが大切である。

RVワクチンの医療経済性については、現行の価格では医療経済性が認められないことが示唆された。RVワクチンの定期接種化に当たっては考慮すべき課題である。

HPVワクチンの発がん予防効果は接種5~10年後

に明らかになる。今のところ、世界各地からHPVワクチンは前がん病変であり、ほぼ100%が発がんするCIN3の発症予防効果があることが示されている。2014年になり本邦では子宮頸がん検診の場にHPVワクチン歴の調査が可能となった。2014年の途中経過では、20代のCIN2以上の発見率は、HPVワクチン接種者では非接種者の1/3であった。この結果は、HPVワクチンの効果を示唆する結果であり、今後の継続した調査が期待される。

HPVが関与するがんは子宮頸がんだけでなく、中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんなどがある。特にHIV感染男性ではこれらの発がんリスクが高くなる。欧米の一部の国ではHPV4(4価HPVワクチン)を男性に接種するよう推奨している。今回の調査で、本邦のHIV感染者も肛門がんのハイリスク者であることが示された。本邦でも男性へのHPV4接種を考慮する時期に来ていると思われる。

ワクチンの安全性評価は、ライセンス取得後も、定期接種開始後も大切である。2013年5月から本邦では、HPVワクチン後の慢性疼痛のため、HPVワクチンの積極的勧奨が中止となっている。

マウスを用いた検討では、HPV2およびHPV4接種後に炎症性サイトカインは一時的に上昇するが、その上昇は数日~7日で消失すること、また再接種によっても炎症性サイトカインは上昇するが、上昇期間は数日であることが示された。また、接種局所では、接種早期には炎症に関与するマクロファージが浸潤するが、数日後には炎症を抑えるマクロファージが浸潤することが示された。以上の結果は、HPV2およびHPV4接種後の局所の炎症は短期間しか持続しないことを示しており、慢性疼痛には関与していないことを示している。

ワクチン後のアナフィラキシーは、今後のワクチン接種スケジュールに重大な影響を及ぼす副反応である。アナフィラキシーの原因がわかれば、原因に応じた対応が可能である。今回検討した症例はPCV接種後のアナフィラキシーであり、PCVに対するIgE抗体が関係していることが示された。この結果は、PCV以外の他のワクチンではアナフィラキシーを起こさないことを示唆しており、患児の保護者に安心を与えたと思われた。

ワクチンの安全性は国際的に評価されるべきである。本研究班では、ワクチンの安全性評価の国際的な機関であるBrighton委員会の診断基準を本邦に導入することを行っている。2013年にはアナフィラキシーを、2014年にはギラン・バレーを含む3疾患について紹介した。

E. 結論

ワクチンを勧奨接種するためには、当該疾患の疾病負荷、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性の

総合的評価が大切である。今回の検討で、Hibワクチン、PCVともに有効性は示されたが、アクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型に対する注意が今後も必要であることが示唆された。

RVワクチンに関しては、入院、外来ともに有効性が示されたが、定期接種化するに当たっては、医療経済面からワクチンコストが課題であった。

HPVワクチンに関しては、ワクチンと子宮頸がん検診とがリンクした調査が可能となり、2014年の結果ではHPVワクチンによりCIN2以上の発見率の低下を示唆する結果が認められた。

ワクチンの安全性評価では、マウスの実験系において、HPVワクチンと慢性疼痛との関係は否定された。また、ワクチン後の副反応の診断基準のグローバル化にむけて研究を進めている。

以上、アクティブサーベイランスを含めたエビデンスに基づいたワクチンの総合評価が大切である。

F. 健康危険情報

- 1)メロペネム耐性肺炎球菌の比率が15.2%と高率である。
- 2)2013年から侵襲性GBS感染症の増加が認められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, 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* 32:1444-1450, 2014
- 2) 神谷 元、河野有希、伊東宏明、庵原俊昭、神谷 齊、浅田和豊、菅 秀、木下麻衣子、藤澤隆夫、長尾みづほ、根来麻奈美、谷口清州、中野貴司、田中孝明、油井晶子、谷口孝喜、梅本正和、黒木春郎、Francis Dennis、井上正和、東川正宗、伊藤美津江、神谷敏也、井戸正流、田中滋己：ロタウイルス胃腸炎サーベイランス～エビデンスに基づいたワクチンの導入と評価を目指して～。病原微生物検出情報 35:71-73, 2014
- 3) 庵原俊昭：わが国におけるワクチンの安全性評価についてー現状と課題ー。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45:630-637, 2014
- 4) 庵原俊昭：ワクチンの安全性評価ー現状と対策。日本医事新報 4720:18-24, 2014
- 5) Chang B, Eada A, Hosoya M, Oishi T, Ishiwada N, Oda M, Sato T, Terauchi Y, Okada K, Nishi J, Akeda H, Kamiya H, Ohnishi M,

Ihara T, and the Japanese Invasive Disease Study Group: Characteristics of group B streptococcus isolated from infants with invasive infections: A population-based study in Japan. *Jpn J Infect Dis* 67:356-360, 2014

6) 庵原俊昭、長尾みづほ、菅 秀、二井立恵、伊佐地真知子、落合 仁、加藤 孝、鳥越貞義、渡辺正博、松田 正、川崎 肇：乳幼児におけるワクチン同時接種の安全性の検討。日本小児科医学会会報 48:121-123, 2014

2. 学会発表

- 1) 庵原俊昭：HPV ワクチンの評価。第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会。2014.4.19 東京
- 2) 長尾みづほ、藤澤隆夫、菅 秀、庵原俊昭：2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査。第 117 回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 3) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭：本邦におけるインフルエンザ菌 b 型および肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題。第 117 回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 4) 常 彬、細矢光亮、石和田稔彦、大石智洋、小田 慈、寺内芳彦、岡田賢司、西順一郎、安慶田英樹、大西 真、庵原俊昭：小児用肺炎球菌結合型ワクチン PCV7 導入が小児侵襲性肺炎球菌感染症へ及ぼす影響の細菌学的解析。第 88 回日本感染症学会学術講演会 2014.6.18-20 福岡
- 5) 田村和代、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 2014.6.18-20 福岡
- 6) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭：7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)導入が侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に与えたインパクト～PCV13 への期待と限界～。第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
- 7) 長尾みづほ、加藤 孝、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：肺炎球菌ワクチン接種後にアナフィラキシーを来した 1 症例。第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
- 8) 浅田和豊、菅 秀、長尾みづほ、藤澤隆夫、田中滋己、井戸正流、梅本正和、田中孝明、伊東宏明、庵原俊昭、神谷 元、谷口孝喜、中野貴司：ワクチン導入前後のロタウイルス胃腸炎の疫学調査。第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
- 9) 田中孝明、中野貴司、神谷 元、浅田和豊、長尾みづほ、菅 秀、伊藤美津江、井戸正流、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭：ワクチン導入前後におけるロタウイルスの遺伝子型推移。第 46 回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京

10) 伊東宏明、黒木春郎、神谷 元、中野貴司、庵原俊昭：千葉県いすみ市におけるロタウイルスワクチン公費助成後のロタウイルス胃腸炎患者数の推移．第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

11) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭：インフルエンザ菌および肺炎球菌莢膜多糖体結合型ワクチンは、侵襲性感染症を制御できたのか？～ワクチン接種による直接、間接効果と今後の課題～．第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

12) 長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について．第 18 回日本ワクチン

学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

H. 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
特記事項なし。

II. 分担研究報告

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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びに
その投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

平成26年度研究報告書

「小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査」に関する研究
(全国調査結果)

研究代表者：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究協力者：菅 秀、浅田和豊（国立病院機構三重病院）

研究要旨

小児における侵襲性細菌感染症の人口ベースサーベイランスを全国多施設共同研究により実施した。対象とした細菌は、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*, Hi)、肺炎球菌、B群連鎖球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS) である。2014年における5歳未満小児の各疾患罹患率は、ワクチン公費助成前3年間(2008-2010)の罹患率に比べて、Hi(Hib)感染症 100(100)% (髄膜炎)、90(100)% (非髄膜炎)、肺炎球菌感染症 71% (髄膜炎)、57% (非髄膜炎) の減少率を示した。肺炎球菌血清型が判明した96例中61例 (63.5%) はPCV13でカバーされない血清型であり、Hi感染症もすべて無莢膜型菌によるものであった。ワクチン導入後の肺炎球菌血清型分布の変化により、ワクチン効果が一部相殺され2012年以降の侵襲性肺炎球菌感染症罹患率は、ほぼプラトーとなった。また、GBS感染症は増加傾向を示した。今後もサーベイランスを継続し、分離菌血清型の推移に注視し、感染リスク因子に関する検討も行う必要がある。

A. 研究目的

本研究は小児の敗血症、化膿性髄膜炎等の侵襲性感染症の実態を調査し、ワクチン導入前後でのデータの比較検討を行うことにより、ワクチンの有効性を評価することを主たる目的として実施した。

B. 研究方法

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、インフルエンザ菌(Hi)、肺炎球菌、GBSによる侵襲性細菌感染症(血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取し

た検体から起因菌が分離された感染症)に罹患した全例とした。罹患率の算出に関しては、諸外国での報告と比較検討できるように、5歳未満の小児を対象とした。調査期間は、2014年1月から2014年12月までの1年間、前方視的に全数把握調査を実施した。

罹患率は、総務省統計局発表の各年10月1日時点の5歳未満人口(ただし2014年は2015年3月14日時点でデータ未公表のため、2013年のものを使用)に基づいて計算した。ワクチン導入後の罹患率

の変化を評価するために、2008-2010年の罹患率をベースとして、2014年における罹患率の減少率を計算した。

調査対象地域は、1道9県である(表1)。調査地域の選定基準は、県下の小児入院患者に関する情報を漏らさず把握出来ることと、地域的な偏りがなく全国に分散するようにした。病原体診断の精度を高めるために、菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道地域についてはすでに独自の体制で調査が始められていたこともあり、報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみとし、菌株の解析は慶応大学生方公子先生が担当された。

倫理面への配慮

当研究は三重病院倫理審査委員会(受付番号 22-26)にて承認を受け、研究内容については各主治医から対象者には充分説明の上賛同を得て実施している。

C. 研究結果

(1) わが国における患者発生状況

各道県で、未報告症例がないかの問合せなど、積極的なサーベイランス調査も併せて、前方視的調査を実施した。

2014年1月から2014年12月に各県より報告された患者数を表2に示した。5歳未満の患者数は10道県合計でそれぞれHi(Hib)髄膜炎0(0)例、Hi(Hib)非髄膜炎5(0)例、肺炎球菌髄膜炎10例、肺炎球菌非髄膜炎94例、GBS髄膜炎18例、GBS非髄膜炎24例であった。

上記の報告数より、各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率を算出し、ワクチン公費助成前3年間(2008-2010)の

罹患率からの減少率を検討した(表3)。侵襲性Hi(Hib)感染症罹患率は、髄膜炎0(0)、非髄膜炎0.5(0)であり2014年の減少率は髄膜炎100%(100%)、非髄膜炎90%(100%)であった。侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)罹患率に関しては、髄膜炎0.8、非髄膜炎9.5でありそれぞれ71%、57%の減少率であった。GBS感染症は髄膜炎、非髄膜炎とも増加(15%、92%)していた。

(2) 患者年齢分布、男女比

男女別の5歳未満患者数を、疾患別に表4に示した。Hi非髄膜炎、肺炎球菌髄膜炎以外は、男児の患者がやや多い傾向にあり、全体の患者数に男児が占める割合は、52%であった。

患者の年齢分布を、疾患別にまとめた(表5)。Hiと肺炎球菌については、生後3ヵ月以降に発症が増加し、2歳未満の患者が占める割合が高い。GBSによる疾患は、主に新生児期に発症しており、これらは従来のデータと同様であった。

基礎疾患は、IPDの16例(15%)に認められたが、Hi感染症では0例であった。

(3) 合併症、予後

調査期間中に報告された5歳未満患者の合併症と予後を、起因菌と髄膜炎/非髄膜炎の疾患別にまとめて、一覧表に示した(表6)。経過中何らかの合併症を認めた症例の割合は、それぞれHi非髄膜炎20%、肺炎球菌髄膜炎30%、肺炎球菌非髄膜炎12%、GBS髄膜炎53%、GBS非髄膜炎7%であった。後遺症、死亡にいたった症例の割合は、それぞれHi非髄膜炎0%、0%、肺炎球菌髄膜炎0%、0%、肺炎球菌非髄膜炎1%、1%、GBS髄膜炎33%、20%、GBS非髄膜炎4%、4%であった。

(4) 肺炎球菌血清型

5歳未満のIPD 104症例のうち血清型が判明したのは96症例(92%)であった。19Aが最も多く32例、次いで15A(16例)、24F(10例)、15B(8例)、10A(7例)であった(表7、図1)。血清型のワクチンカバー率を計算した。7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)に含まれる血清型(PCV7-type)は2例(2.1%)のみであった。13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に含まれる血清型は35例(36.5%)であり、61例(63.5%)はPCV13でもカバーできない血清型(non-PCV13-type)であった。

(5) non typable インフルエンザ菌感染症

2015年は5歳未満では5例が報告された。いずれも非髄膜炎感染症であり、4例でHibワクチン接種歴があった(接種歴不明1例)。

(6) PCV13 接種歴と肺炎球菌血清型

肺炎球菌血清型が判明した96例において、PCV13接種歴と血清型の関連について検討した。

1回以上のPCV13接種歴を有する症例は32例であり、起炎菌血清型は31例がnon-PCV13 typeであり、PCV7からPCV13への変更で追加された血清型(PCV13 minus PCV7 type)によるIPDは1例のみであった。この症例は、PCV7を1回、PCV13を2回接種後に、血清型19Aの肺炎球菌菌血症に罹患した。それに対して、PCV13接種歴が無い症例では、64例中32例(50%)がPCV13 minus PCV7 typeであった。

(7) 5歳以上15歳未満における罹患

状況

ワクチンの間接効果の評価を行うために、5歳以上15歳未満における罹患状況を解析した。IPD11例(髄膜炎2例、菌血症6例、肺炎1例、関節炎1例、腹膜炎1例)、Hi感染症2例(菌血症)が報告された(表9)。IPD症例では、5例に肺炎球菌ワクチン歴があり、8例(73%)が何らかの基礎疾患を有していた。Hi感染症では1例がHibワクチン接種を受けており、1例が基礎疾患(気管支喘息)を有していた。

2008-2010年をベースラインデータとして、2011年以降の罹患率比(IRR)を算出して図2に示した。Hi感染症およびIPD罹患率は2011年以降ともに減少傾向を示し、2013年のIRRはそれぞれ0.17、0.38であった。しかし、2014年のIRRはそれぞれ0.33、0.85と再上昇を示した。

D. 考察

2014年における侵襲性Hi感染症罹患率(5歳未満人口10万人当り)は、髄膜炎では0、非髄膜炎0.5でありワクチン公費助成前期間の2008-2010年と比較して減少率はそれぞれ100%、90%と著明な減少を示した。特に、莢膜血清型b型であるHib感染症に限定すると、報告患者数は2008年以降で初めてゼロとなった。Hibワクチンの効果が著明にあらわれたものと考えられる。一方でIPDは減少率58%(髄膜炎71%、非髄膜炎57%)であり、昨年とほぼ同程度の報告数に留まった。

PCV7導入後のnon-PCV7 serotypesの増加現象は、欧米ではすでにserotype replacementとして報告されている¹⁾²⁾。米国では、血清型19Aを中心とした

non-PCV7 serotypes による IPD の増加があり、PCV7 導入 3 年目以降の IPD 罹患率がプラトーになった要因とされている³⁾。

本研究においても、2012 年以降の IPD 罹患率は 11.3、10.8、10.4 と減少率がほぼ横ばいであった。2013 年に 4.3%まで低下していた PCV7 serotypes の割合は 2014 年には 2.1%まで更に低下していた。PCV13 への変更により、19A の低下は見られたものの、15A/B/C や 24F などの non-PCV13 serotypes の割合は 46.8%から 63.5%に増加した。その結果、non-PCV13 serotypes IPD の罹患率は絶対的増加を示した(2013 年:10.8 × 0.468=5.1/100,000 person-year, 2014 年:10.4 × 0.635=6.6/100,000)。

Hib ワクチン導入後の non-Hib 感染症の増加も懸念されるところではあるが、2014 年は non-typable 症例が 5 例報告されたのみであり、2013 年以前のデータと比較して同程度であった(2010 年非髄膜炎 4 例、2011 年非髄膜炎 3 例、2012 年髄膜炎 1 例、非髄膜炎 9 例、2013 年髄膜炎 1 例、非髄膜炎 1 例)ものの、引き続き注意は必要であると考ええる。

2013 年 11 月より導入された PCV13 は、本邦においても 19A による IPD を減少させた(2013 年 42 例、2014 年 32 例)。PCV13 接種者からは 19A は 1 例のみしか検出されておらず、1 回の PCV13 接種により 19A に対する防御抗体が誘導されることが示唆された。PCV13 未接種者に対する補助的追加接種が推奨されると考える。

5 歳以上 15 歳未満小児における罹患率低下は、Hi および SP 感染症ともに

2011-2013 年にかけて認められワクチンの間接効果と考えられた。しかし、2014 年には罹患率の再上昇が観察されており、IPD 症例の 73%が基礎疾患を有していたことより、今後 5 歳以上の high risk group に対する PCV13 および Hib ワクチン接種も検討すべき課題であろうと考える。

GBS 感染症は 2013 年以降増加傾向が顕著であり、2014 年には髄膜炎が 15%増加し、非髄膜炎では増加率 92%とほぼ倍増していた。GBS 感染症の罹患率増加の要因は、本年の研究結果からは明らかにすることができなかった。新生児期の罹患が多いと推測されるため、次年度以降、母体および分娩時の状況(母体の GBS 保菌の有無、抗菌薬予防内服の有無、など)を含めたより詳細な臨床情報調査を実施する予定である。

E. 結論

Hib ワクチン導入により、本邦での侵襲性 Hib 感染症は激減した。しかしながら、IPD 罹患率の減少は 2012 年から 2014 年にかけて、ほぼプラトーになった。PCV13 接種で 19A による IPD 減少は認められたが、non-PCV13 serotypes による IPD が増加したため、IPD 全体の罹患率に対するワクチン効果がほぼ相殺された結果である。また、GBS 感染症の増加傾向も続いている。今後も本サーベイランスを継続し、分離菌血清型の推移に注視し、感染リスク因子に関する検討も行う予定である。

最後に当研究実施に際して御協力いただいた全国の関連施設の先生及び関係の

皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Whitney CG, et al. New Engl J Med 348:1737-46, 2003.
2. Hicks LA, et al., J Infect Dis 196:1364-1354, 2007.
3. MMWR 57:144-148, 2008.

F. 研究発表

1. 著書、論文

1) 菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光晃、陶山和秀、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、寺内芳彦、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹、柴山 恵吾、常 彬：小児における侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌感染症：2013年．病原微生物検出情報 35(10),233-234, 2014

2) 菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊 ワクチン導入後の侵襲性 Hib 感染症、侵襲性肺炎球菌感染症の変化 小児科 55(3):333-339, 2014

2. 学会

1) 菅秀、浅田和豊、庵原俊昭 本邦におけるインフルエンザ菌 b 型および肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題 第117回日本小児科学会学術集会． 2014年4月 名古屋

2) 菅 秀、浅田和豊、庵原俊昭 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7) 導入が侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に与えたインパクト～PCV13 への期待と限界～ 第46回日本小児感染症学会学術集会． 2014年10月 東京

3) 菅 秀、浅田 和豊、庵原 俊昭 イン

フルエンザ菌および肺炎球菌莢膜多糖体結合型ワクチンは、侵襲性感染症を制御できたのか？ ～ワクチン接種による直接、間接効果と今後の課題～ 第18回日本ワクチン学会 2014年12月 福岡
4) 菅 秀 Evidence of Hib disease today in Japan 第18回日本ワクチン学会シンポジウム 2014年12月 福岡

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

表1. 調査対象地域と人口

調査地域	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
5歳未満人口	196,000	71,000	89,000	250,000	76,000	82,000	27,000	230,000	75,000	85,000	5,239,000

* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

* 5歳未満人口は、総務省統計局発表、2013年10月1日時点の推計値

* 10道県計5歳未満人口 1,181,000人(全国比 22.5%)、9県計 985,000人(同 18.8%)

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数(5歳未満)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
Hi髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hib髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hi非髄膜炎	-	0	0	1	0	0	0	2	0	2	5
Hib非髄膜炎	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SP髄膜炎	0	0	1	1	0	0	0	4	2	2	10
SP非髄膜炎	-	0	7	14	9	5	1	23	11	24	94
GBS髄膜炎	1	2	1	7	0	1	0	3	1	2	18
GBS非髄膜炎	-	0	1	8	1	2	1	3	3	5	24

表3. 公費助成前後での小児期侵襲性細菌感染症の罹患率変化(5歳未満人口10万人当たり)

	2008-2010	2011	減少率(%)	2012	減少率(%)	2013	減少率(%)	2014	減少率(%)
Hi髄膜炎(Hib髄膜炎)	7.7	3.3	57	0.6	92	0.3(0.2)	96(97)	0(0)	100(100)
Hi非髄膜炎(Hib非髄膜炎)	5.1	3.0	41	0.9	82	0.2(0.1)	97(98)	0.5(0)	90(100)
SP髄膜炎	2.8	2.1	25	0.8	71	1.1	61	0.8	71
SP非髄膜炎	22.2	18.1	18	10.5	53	9.7	56	9.5	57
IPD	25.0	20.2	19	11.3	55	10.8	57	10.4	58
GBS髄膜炎	1.3	1.3	0	1.5	-15	0.9	31	1.5	-15
GBS非髄膜炎	1.2	1.1	8	1.2	0	2.3	-92	2.4	-92

表4. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hi髄膜炎	0	0	0
Hi非髄膜炎	2(40%)	3(60%)	5(100%)
肺炎球菌髄膜炎	4(40%)	6(60%)	10(100%)
肺炎球菌非髄膜炎	47(52%)	43(48%)	90(100%)
GBS髄膜炎	10(52%)	8(48%)	18(100%)
GBS非髄膜炎	13(54%)	11(46%)	24(100%)
合計	76(52%)	71(48%)	147(100%)

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表5. 疾患別の患者年齢分布

	3か月未満	3か月以上 6か月未満	6か月以上 1歳未満	1歳以上 1歳6か月未満	1歳6か月以上 2歳未満	2歳	3歳	4歳
Hi髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
Hi非髄膜炎	0	0	0	4	0	0	0	1
肺炎球菌髄膜炎	1	1	0	5	1	1	0	1
肺炎球菌非髄膜炎	1	1	13	33	12	12	16	6
GBS髄膜炎	17	0	1	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	20	2	1	0	0	1	0	0

表6. 疾患別の合併症および予後

症例数	%	インフルエンザ菌		肺炎球菌		GBS						
		髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎					
合併症		0	5	100%	10	100%	94	100%	15	100%	27	100%
転帰	あり	0	1	20%	3	30%	11	12%	8	53%	2	7%
	なし	0	2	40%	7	70%	67	71%	6	40%	20	74%
	不明	0	2	40%	0	0%	16	17%	1	7%	5	19%
予後	治癒	0	3	60%	7	70%	71	76%	7	47%	19	70%
	後遺症	0	0	0%	0	0%	1	1%	5	33%	1	4%
	死亡	0	0	0%	0	0%	1	1%	3	20%	1	4%
不明	0	2	40%	3	30%	21	22%	0	0%	6	22%	

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びに
その投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班 分担研究報告書

「北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向」

研究協力者 富樫武弘 札幌市立大学特任教授

研究要旨 2007 年（平成 19 年）～2013 年（平成 25 年）にひき続き 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 26 年 1～12 月までの 1 年間 B 群溶連菌による髄膜炎が 1 例、インフルエンザ菌、肺炎球菌による髄膜炎の発症は 0 例であった。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原菌は常に第 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 26 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに発症した細菌性髄膜炎患者の背景調査と起原菌調査である。脳脊髄液から細菌が分離された場合、細菌検査室を持つ施設では細菌を増菌し、外注する施設には外注業者によって増菌して、あらかじめ送付してあった返送用容器と症例表の返送を依頼した。細菌学検査はすべて慶応大学で行った。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（ゲンカ生研）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 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 例であった。起因菌は B 群溶連菌 1 例（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）。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 26 年は 0/年、肺炎球菌で 1.7/年（平成 19-23 年）が 26 年は 0/年であった。

平成 23 年 12 月の 5 歳未満児の Hib ワクチンと 7 価肺炎球菌ワクチンの接種率はそれぞれ 44.8%、54.2%であり 7 ヶ月未満児の接種率はそれぞれ 94.5%、92.1%（札幌市調べ）であり、24、25、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（プレベナー®）の予防効果を知るために、両ワクチンの発売前後の Hib と肺炎球菌を起因菌とする細菌性髄膜炎の発症頻度調査を計画した。北海道は医療圏が独立していることから人口あたりの発症頻度を計算ことが可能である。この計画は平成 18 年秋に北海道内の小児科医師が常駐しており、入院病室を持つ 64 施設（平成 20 年以後は 59 施設）に協力を求め了解を得た。これらの施設に

あらかじめ細菌を送る容器と症例用紙を送付しておき、平成 19 年 1 月 1 日以後に発症した細菌性髄膜炎の起因菌と症例表を収集した。各施設から症例報告があった場合には容器と症例表を追加送付した。細菌学検査は一括北里大学、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 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るにはワクチンの接種率を高めて集団免疫効果を得る必要がある。平成 23 年、24 年度は「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」によって、さらに 25 年 4 月からは定期接種として Hib、肺炎球菌ワクチン接種が公費負担となったことと、同時接種を含めて乳児期早期からの両ワクチン接種を勧奨した全国の小児科医の努力により 1 歳未満児の接種率が上昇した。この結果北海道においても平成 24 年、25 年、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 6 A 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