

た 13 価肺炎球菌ワクチン (PCV13) に含まれる血清型であった。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 PCV 7 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 26 年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 1 例で起因菌は B 群溶連菌 (血清型 III) であった。平成 23 年まで常に起因菌の第 1、2 位を占めていたインフルエンザ菌、肺炎球菌によるものは 0 例であった。Hib、7 価肺炎球菌ワクチンの接種率向上 (特に乳児期早期からの) の成果と考えられる。

F. 研究発表

- ① Takehiro Togashi, Kenji Okada, Masako Yamaji, et al
Immunogenicity and safety of a

13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with DTaP vaccine in healthy infants in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal* (in press) 2015

- ② 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・登録状況。なし

表 1

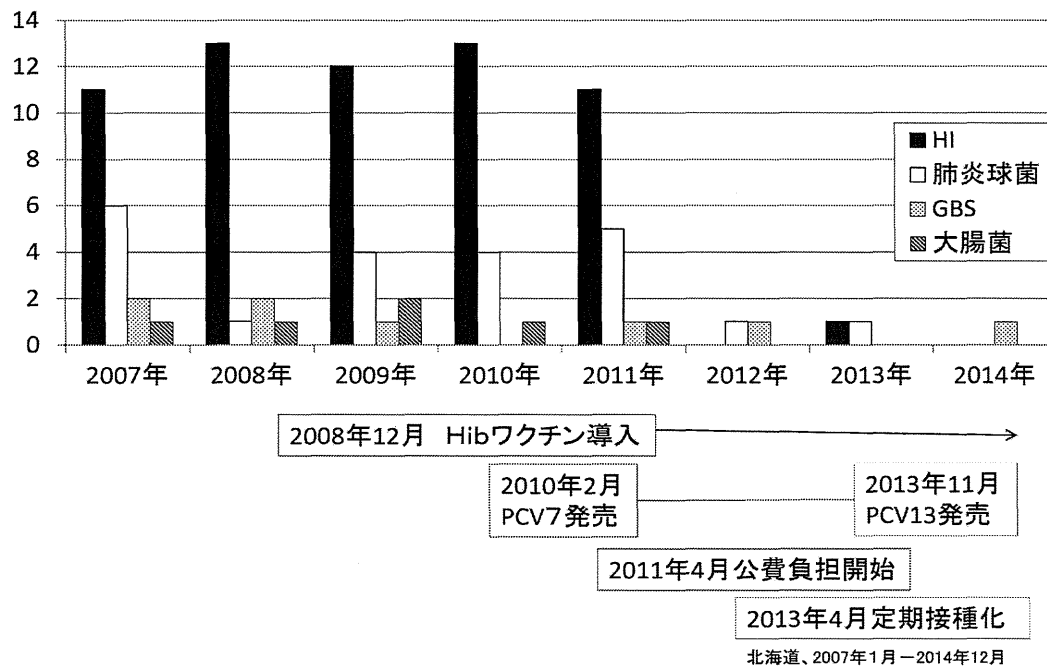
細菌性髄膜炎の起因菌別発症数と予後

	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 (尿崩症) 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



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)

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究

研究協力者名 福島県立医科大学小児科学講座 細矢光亮

研究要旨；平成 26 年、福島県で発症した細菌性髄膜炎の全例調査を行った。細菌性髄膜炎は全例で 3 症例有り、2 例が GBS でもう 1 例は起炎菌を同定できなかった。インフルエンザ桿菌および肺炎球菌髄膜炎の髄膜炎は無かった。福島県において細菌性髄膜炎は減少してきており、過去 3 年間はインフルエンザ桿菌および肺炎球菌髄膜炎の髄膜炎は発症していないが、GBS による髄膜炎は散発している。今後とも全例調査を続けていく必要があると思われる。

研究目的；小児の化膿性髄膜炎が医療上問題になっているが、Hib ワクチンが導入及び肺炎球菌も結合型ワクチンが導入され普及してきている。疾患の疫学はワクチンが発売されることにより変化することが予想されるが、ワクチン発売前の疫学調査はなく、また発売後の接種率を正確に把握しないと、その効果の評価ができない。平成 19 年から平成 21 年までワクチン発売前後の髄膜炎の評価をしており、今回ワクチン発売後の福島県の細菌性髄膜炎の全例調査をすることは極めて重要である。また平成 25 年 11 月より 7 価から 13 価の肺炎球菌ワクチンに変更になっており、肺炎球菌の血清型の動向を調査するのは非常に大切である。

研究方法；平成 26 年 1 月から 12 月までの福島県内の小児科の入院施設がある 16 病院に対して、アンケート調査を行う。対象は小児の化膿性髄膜炎全例である。調査は個人を特定できるような情報は含めず、また研究期間中も個人情報の漏出内容に厳重に注意する。

研究結果；平成 26 年 1 月～平成 26 年 12

月まで 3 例の細菌性髄膜炎が報告された。2 例は GBS (日令 19 発症；死亡、3 ヶ月発症；硬膜下膿瘍) であり、1 例は起炎菌を同定できなかった。肺炎球菌、インフルエンザ菌による髄膜炎症例はなかった。

考察；平成 22 年からインフルエンザ菌および肺炎球菌による髄膜炎症例は福島県下では減少しており、平成 24 年～平成 26 年はインフルエンザ菌及び肺炎球菌による髄膜炎は発症していない。GBS による髄膜炎は散見している。

結論

今後も、乳児早期の Hib ワクチン及び肺炎球菌ワクチンの接種を啓蒙し、今後も細菌性髄膜炎の発症動向を調査して、ワクチンの効果・有用性を評価していく必要があると思われる。

研究発表

1.論文発表及び学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

研究分担者 齋藤昭彦 新潟大学医学部小児科
 研究協力者 大石智洋 新潟大学医学部小児科

研究要旨

新潟県内における侵襲性インフルエンザ菌b型（ヒブ）・肺炎球菌・感染症の発症率を前方視的に評価し、両ワクチン導入前後の発症率について調査し、ワクチンの効果につき検討した。その結果、新潟県において、平成 26 年、ヒブによる侵襲性感染症は報告がなく、肺炎球菌による侵襲性感染症は、髄膜炎 1 例を含む計 9 例であった。その原因となった血清型は、7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）の普及により、血清型 19A およびその後、導入された 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）に含まれていない血清型による感染症が主となっていた。今後の PCV13 の普及によって、更なる血清型の変化が見られるかについて、継続的なモニタリングが必要である。

A. 研究目的

新潟県内における侵襲性インフルエンザ菌 b 型（ヒブ）・肺炎球菌感染症の発生率を前方視的に評価し、ワクチンの導入後の効果を検証する。

B. 研究方法

以前からの調査と同様に、新潟県内の NICU または小児科の病床を有する 41 医療機関に引き続き調査を依頼した。入院時および退院時に調査報告書の提出を求め、各医療機関で分離した細菌の同定を行い、細菌の感受性検査は国立感染症研究所に依頼した。

（倫理面への配慮）研究計画全体に関しては、新潟大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 573）。

C. 研究結果

平成 26 年は、県内の医療機関より報告があった侵襲性ヒブ・肺炎球菌感染症は計 9 例で、前年同様、ヒブ感染症は、1 例も報告されなかった。肺炎球菌感染症の内訳は、髄膜炎 1 例、菌血症 8 例であった。年齢は 11 ヶ月～5 歳で、髄膜炎症例は 1 歳 3 か月の児であった。男女比は 2 : 7 であった。血清型の内訳は、9 例中 5 例で PCV13 に含まれていない血清型であり、残りの 4 例は、髄膜炎症例を含め、全て 19A であった。9 例中 8 例は PCV7 もしくは PCV13 の接種歴があり、19A が検出された児で PCV13

の接種歴のある者はいなかった。検出例は全てペニシリン感受性肺炎球菌であった。（表 1）。

表 1

平成 26 年の新潟県内の肺炎球菌による侵襲性感染症

入院日	年齢(月齢)	性	疾患名	合併症	PCV7接種歴(最終接種)	血清型	ペニシリン感受性	転帰(後遺症)
1/19	1歳3か月	女	髄膜炎	無	PCV7:4回(3か月前)	19A	PSSP	治癒(無)
2/17	5歳	男	菌血症	無	PCV7:1回(3年前)	12F	PSSP	治癒(無)
4/18	1歳2ヶ月	男	菌血症	無	PCV7:3回(不明)	19A	PSSP	治癒(無)
5/3	11か月	女	菌血症	無	PCV7:3回(6か月前)	19A	PSSP	治癒(無)
5/8	2歳	女	菌血症 肺炎	肺炎	PCV7:3回(不明)	10A	PSSP	治癒(無)
5/16	3歳	女	菌血症	無	PCV7:1回(不明)	6C	PSSP	治癒(無)
6/4	3歳	女	菌血症 肺炎	肺炎	無	19A	PSSP	治癒(無)
9/30	1歳3か月	女	菌血症	無	PCV7:3回 PCV13:1回(12か月前)	10A	PSSP	治癒(無)
10/10	1歳0ヶ月	女	菌血症	無	PCV13:4回(2週前)	24F	PSSP	治癒(無)

PCV7 及び Hib ワクチン導入前の 2008 年からの新潟県における侵襲性ヒブ・肺炎球菌感染症の発生率を表 2 に示す。

表 2

新潟県の小児期侵襲性インフルエンザ菌 b 型・肺炎球菌感染症の報告患者数

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
Hib髄膜炎	8	10	4	1	0	0	0
Hib非髄膜炎	1	1	5	2	2	0	0
肺炎球菌髄膜炎	3	2	2	3	0	1	1
肺炎球菌非髄膜炎	7	10	8	4	7	6	8

D. 考察

ヒブによる侵襲性感染症は、平成 25 年、平成 26 年は 1 例も認めなかった。肺炎球菌による侵襲性感染症は、PCV7 の普及により、血清型 19A および PCV13 に含まれていない血清型が主であった。今後、PCV13 の普及により、血清型 19A による IPD の減少が期待できる。同時に、PCV13 の接種率の上昇によって、更なる血清型の置換が起こらないか、今後の侵襲性肺炎球菌感染症の血清型の変化に注目が集まる。

E. 結論

新潟県において、平成 26 年、ヒブによる侵襲性感染症は報告されず、侵襲性肺炎球菌感染症は、髄膜炎 1 例を含む計 9 例であった。今後の PCV13 の普及によって、更なる血清型の変化が見られるかについて、継続的なモニタリングが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

千葉県におけるインフルエンザ菌・肺炎球菌・GBS 侵襲性感染症罹患状況に関する研究

研究協力者 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

2014年1月から12月の期間、インフルエンザ菌ならびに肺炎球菌・GBSによる侵襲性感染症の罹患率調査を実施した。調査の結果、千葉県内で侵襲性インフルエンザ菌感染症は3例、侵襲性肺炎球菌感染症は18例、侵襲性GBS感染症は17例認められた。血清型解析を実施できたインフルエンザ菌1株は無莢膜株、肺炎球菌11株のうち、3株（27.3%）が血清型19Aで13価肺炎球菌ワクチン（PCV13）含有株であった。Hibワクチン、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）定期接種化後、ワクチンに含まれる血清型の侵襲性感染症症例は順調に減少しておりワクチン予防効果と考えられる。一方、侵襲性GBS感染症が増加しており、今後注意をしていく必要がある。

A. 研究目的

2008年12月にインフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンが、2010年2月に肺炎球菌7価結合型ワクチン（PCV7）が任意接種ワクチンとして導入され、2013年4月から定期接種化された。また、2013年11月から、PCV7は13価ワクチン（PCV13）に切り替わった。千葉県における両ワクチン導入前後の小児細菌性髄膜炎及び侵襲性感染症の疾病動態と分離細菌の血清型を検討し評価することは、ワクチン効果の正確な判定、今後のワクチン行政にも重要であると考え、本研究を継続して実施している。

B. 研究方法

千葉県内で小児・新生児の入院施設を有する55施設と千葉県周辺で小児の入院施設を有する11施設を対象に2014年1月～12月の期間に診断したインフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS侵襲性感染症例の症例数、診断名、年齢等について、前方視的な報告書と半年毎に実施した後方視的なアンケート調査をもとに、集計し検討した。

（倫理面への配慮）

研究は千葉大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

2014年1月～12月の期間、千葉県内在住者のインフルエンザ菌侵襲性感染症は3症例（5歳未満人口10万人あたり0.4）報告された。菌血症2例、

肺炎1例であった。髄膜炎はなかった。菌株の血清型は1株のみ可能で無莢膜株であった。肺炎球菌侵襲性感染症は18症例報告され（5歳未満人口10万人あたり5.9）、2012年と比較しさらに減少していた。診断名では菌血症が主体であり、髄膜炎は1例であった。血清型解析を行った11株のうち、PCV13含有血清型は3株（27.3%）であり、全て19Aであった。PCV13既接種者に19Aによる感染症例はなかった。GBS侵襲性感染症は17例報告され、うち髄膜炎が6例であった。

D. 考察

千葉県においては、Hibワクチン・PCV13の定期接種化により、Hib感染症はなくなり、肺炎球菌侵襲性感染症罹患率のさらなる減少が認められた。ワクチンの有効性を正しく評価するためには、人口をベースにしたワクチン導入前後の正確な罹患率調査が必要不可欠であり、継続して行っていく必要がある。一方、ワクチンのないGBS侵襲性感染症が増加しており、注意が必要である。

E. 結論

Hib侵襲性感染症、肺炎球菌侵襲性感染症の減少傾向は認められており、ワクチン効果は明らかである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, et al.

(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.

Takahashi Y, Ishiwada N, Hishiki H, et al. (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. 20, 794-8.

Ishiwada N, Hishiki H, Nagasawa K, et al. (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.

2. 学会発表

Naito S, Ishiwada N et al. Serotype Distribution and Drug Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children with Community Acquired Pneumonia in Japan. CIPP XIII (2014. 6. 28 ブルージュ)

石和田稔彦, 竹下健一, 内藤幸子 他. 千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌侵襲性感染症罹患状況 2014年. 第200回日本小児科学会千葉地方会 (2015. 2. 15 千葉)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

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）

分担研究報告書

三重県における細菌性髄膜炎など侵襲性細菌感染症の
前向きサーベイランス全数調査に関する研究

研究代表者：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究分担者：浅田 和豊（国立病院機構三重病院）

研究協力者：小粥 正信、中村 晴奈、篠木 敏彦、谷口 清州、菅 秀、庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究要旨

平成 26 年 1 月～12 月の間に、三重県在住者のインフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症症例は、0 例であった。肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例は、9 例であった（全例 5 歳未満）。B 群溶血性連鎖球菌（GBS）による侵襲性細菌感染症症例は、1 例（5 歳未満）であった。罹患率は、インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症は、前年と同様 0 であった。肺炎球菌髄膜炎も 0 であった。肺炎球菌非髄膜炎は前年の 3.9 から 11.8 へ増加した。GBS 髄膜炎・GBS 非髄膜炎はほぼ横ばいであった。ワクチン接種後罹患例は 9 例認め、いずれも PCV でカバーできない血清型であった（2 例が 19A であったが、2 例とも PCV 7 のみの接種で、PCV 13 は未接種であった）。肺炎球菌による非髄膜炎の増加がみられ、全例、非ワクチンカバータイプであった。今後も、ワクチン接種後罹患例の情報（ワクチン接種歴、接種回数、接種後から罹患までの期間、血清型など）が重要となってくる。

A. 研究目的

Hib ワクチンおよび PCV 導入前後で、インフルエンザ菌および肺炎球菌による侵襲性細菌感染症の疾病動態と、分離菌の血清型を検討し評価する。

B. 研究方法

対象は、平成 26 年 1 月～12 月の間に、三重県内および三重県周辺の入院施設のある 15 施設（三重県 13 施設・愛知県 1 施設・和歌山県 1 施設）において、侵襲性細菌感

染症を発症した三重県在住の生後 0 日～15 歳未満の児。侵襲性細菌感染症は、細菌性の髄膜炎、敗血症、菌血症、喉頭蓋炎、関節炎、骨髄炎、肺炎、蜂巣炎などで、血液・脳脊髄液・関節液など、本来は無菌である部位から、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS が分離された症例とした（ただし、咽頭や喀痰培養、耳漏や中耳貯留液のみから分離された症例は除く）。

研究内容は、症例発症時と退院時に調査票を作成すること、国立感染症研究所第二部

に依頼して分離菌の血清型・感受性を検討すること、である。本研究は、三重病院倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

1. 調査票の提出

調査票の提出は、県内の6施設から10例の報告があった。

2-1. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症症例は、0例であった。

2-2. 肺炎球菌

肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例は、9例であった(全例5歳未満)(表1)。髄膜炎症例は0例で、全例、非髄膜炎症例であった。5歳未満10万人あたりの罹患率(平成25年10月時点:三重県の5歳未満人口76,523人)は、髄膜炎症例が0、非髄膜炎症例が11.8であった(表2, 図1)。血清型は全例で調べられおり19Aと15A、15Cが2例、15Bと10A、22Fが1例ずつであった(図2)。全例でPCVを接種歴があった。血清型が19Aの2例とも、PCV7のみの接種で、PCV13は未接種であったため、ワクチンでカバーできなかった。その他の血清型15Aと15B、10A、22Fは、いずれもPCV13でカバーできない血清型であった。転帰については、調査票で記載がないもの以外は、全て治癒していた。

2-3. GBS

GBSによる侵襲性細菌感染症症例は、1例で、非髄膜炎症例であった。髄膜炎の5歳未満10万人あたりの罹患率は、1.3であ

った(表2)。転帰は治癒であった。

D. 考察

平成26年は、インフルエンザ菌による侵襲性感染症は認めなかった。肺炎球菌による髄膜炎は認めなかったが、非髄膜炎の症例は増加傾向を認めた。肺炎球菌による侵襲性感染症では、平成26年は全例、非ワクチンカバータイプであった。今後も、ワクチン接種後罹患例の情報(ワクチン接種歴、接種回数、接種後から罹患までの期間、血清型など)が重要となってくる。

E. 結論

今後も、HibワクチンおよびPCVの普及に努め、侵襲性細菌感染症の疾病動態およびワクチン接種歴、分離菌の血清型を検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 菅秀: ワクチンの変更・混合化と接種スケジュール変更 現状と課題. 日本医事新報 4720号:31-35, 2014
- 2) 庵原俊昭: 最近のトピックス 幼稚園における感染症の実態とその予防. 小児科臨床 67巻:p1997-2004, 2014
- 3) 庵原俊昭: (I章)感染症診療の現在 ワクチンによる感染予防(解説/特集). 日本医師会雑誌 143巻:pS40-44, 2014
- 4) 庵原俊昭: ワクチンの安全性評価 現状と対策. 日本医事新報 4720号:p18-24, 2014
- 5) 庵原俊昭: 治療から予防へ ワクチン接種の現状と今後の展望. 日本耳鼻咽喉科学会会報 117巻:p953-954, 2014

6) 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 現状と課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 巻:p630-637, 2014

2. 学会発表

1) 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年12月福岡市

2) 庵原俊昭：アレルギーとワクチン 日常診療の疑問に答える. 第51回日本小児アレルギー学会学術集会 2014年11月四日市市

3) 庵原俊昭：これからの日本の予防接種の進め方：基本方針部会の活動. 第62回日本化学療法学会総会 2014年6月福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

表 1. 肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例（平成 26 年）

診断名	月 齢	性 別	PCV7 接種回 数	PCV1 3 接種回 数	接種後から発症ま で	基礎 疾患	基礎疾患 名	集団保 育	兄弟	転帰	血清 型
中耳炎 菌血症	26	女	3	1	1 か月後	なし		あり	あり	不明	22F
菌血症	2	男	0	1	0 か月後（9 日後）	なし		なし	あり	治癒	15B
菌血症	59	男	1	0	2 年 9 か月後	あり	ネフロー ゼ症候群	あり	あり	不明	15C
菌血症	17	女	3	0	1 年後	なし		あり	あり	治癒	19A
中耳炎 菌血症	12	男	3	0	8 か月後	なし		あり	不明	治癒	19A
肺炎 菌血症	41		4	0	2 年 4 か月後	あり	先天性小 眼症	あり	不明	治癒	10A
菌血症	12	男	2	2	0 か月後（17 日後）	なし		あり	なし	治癒	15C
肺炎 菌血症	45	男	4	0	8 か月後	なし		あり	不明	不明	15A
菌血症	21	男	4	0	8 か月後	なし		不明	あり	治癒	15A

表 2.

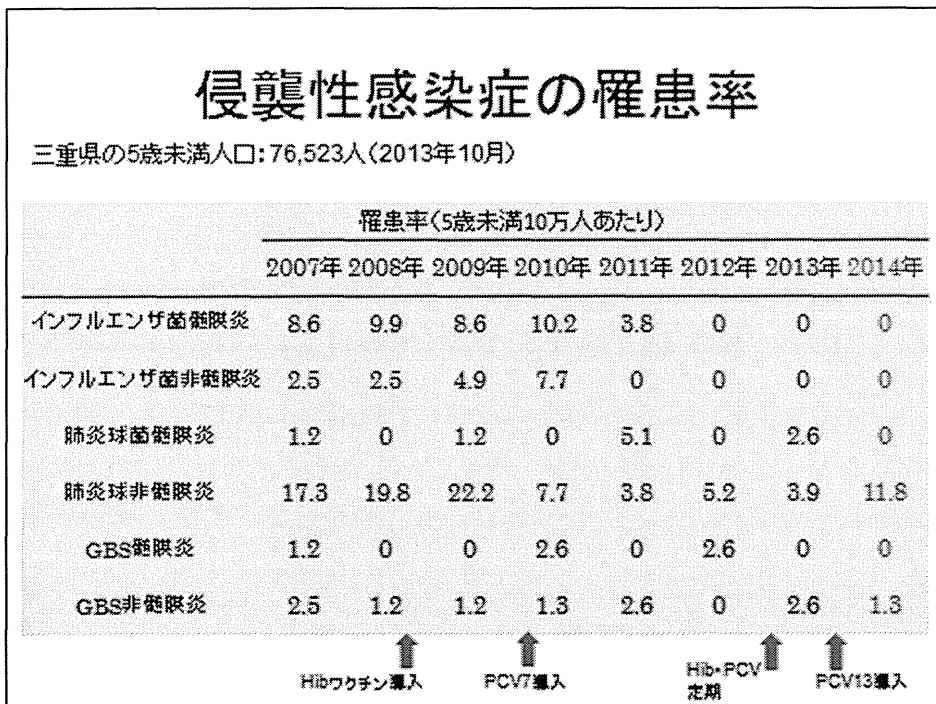


図 1.

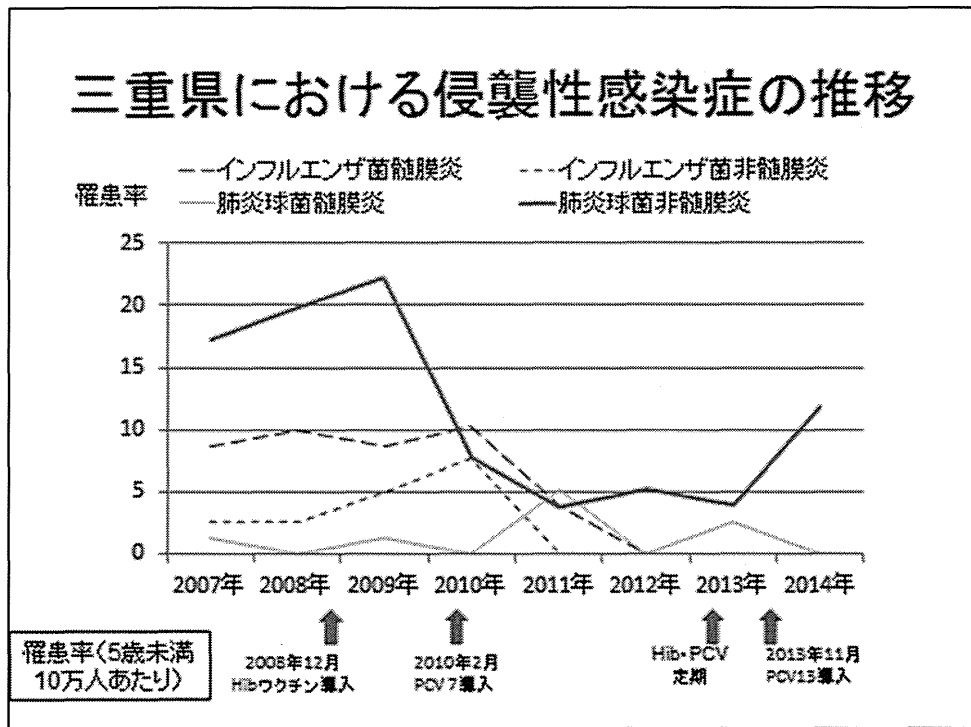
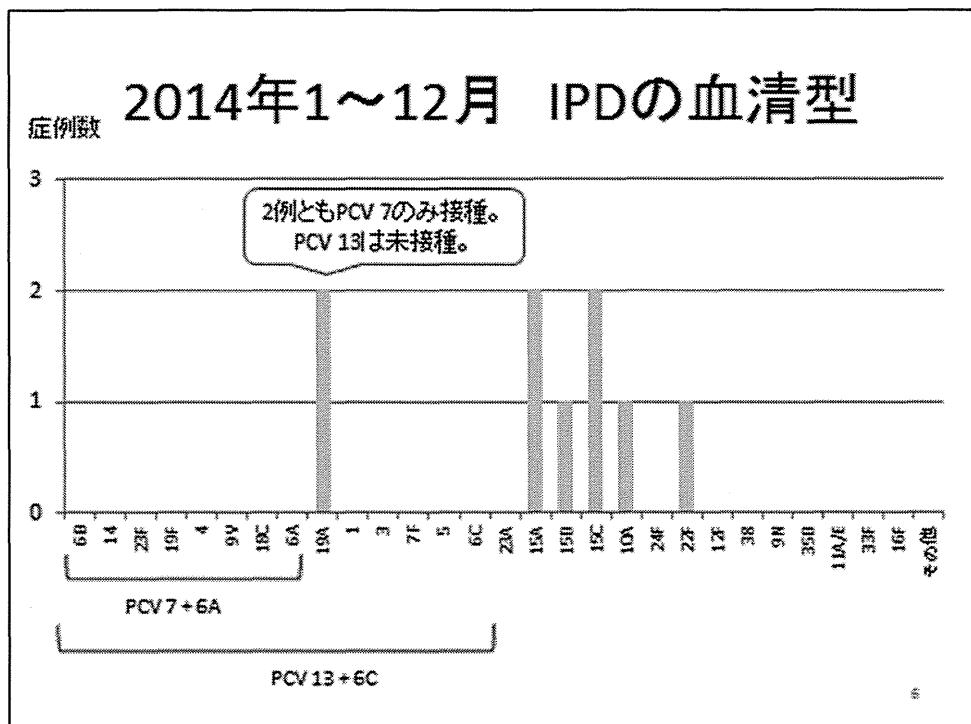


図 2.



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事業）

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

臨床研究グループ

岡山県における細菌性髄膜炎などの全身性侵襲性細菌感染症の発生動向
Hib、肺炎球菌、β群溶連菌

研究者協力者 小田 慈 岡山大学病院小児血液・腫瘍科/大学院保健学研究科教授

研究要旨

Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの有効性、安全性に関するエビデンスを得ることを目的として岡山県における小児の細菌性髄膜炎などの全身性侵襲性細菌感染症の発生動向の調査を引き続いて行った。岡山県内の入院施設を有する小児科標榜病院 16 施設を対象に調査用紙を用いてサーベイランス調査を行った。

Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの普及推進前の 2007 年 1 月～2009 年 12 月の 3 年間に岡山県では計 36 例（2007 年；10 例、2008 年；16 例、2009 年；10 例）の細菌性髄膜炎が報告され、年齢別では 0 歳児が約 4 割（15 名）を占めていた。起炎菌は Hib が約 3 / 4 を占めていた。Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの普及が推進され、自治体による公費負担も開始された 2010 年は 8 例（Hib 6 例）、2011 年は 5 例（Hib 2 例、肺炎球菌 1 例）の細菌性髄膜炎が報告されたが、接種率が 0 歳児においては 100%に達したと思われる 2012 年には、3 例（肺炎球菌 1 例、GBS 2 例）、2013 年は、4 例（GBS 3 例、リステリア 1 例）で、Hib あるいは肺炎球菌によるものはなかった。2014 年 1 月～12 月に 2 例の細菌性髄膜炎の発生が報告され、うち 1 例は肺炎球菌（10 歳女児、Type10A）であった。細菌性髄膜炎以外の全身性侵襲性細菌感染症（血液培養陽性症例）も 9 例（肺炎球菌 7 例、GBS 2 例）であり、肺炎球菌の 7 例は現行の肺炎球菌ワクチンには含まれていないサブタイプであった。ワクチン接種率の向上により髄膜炎を含む Hib による重篤な感染症の減少が期待される一方で、肺炎球菌に関しては現行ワクチンではカバーされないサブタイプによる重篤な細菌感染症の発生動向に注意し継続調査を行い対応していく必要がある。GBS については、産婦人科と小児科（周産期・新生児科）とのより密な連携が発症予防のためには必要であると思われた。

研究協力者 安藤由香

倉敷市立児島市民病院小児科

A. 研究目的

ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Hib）、肺炎球菌、B 群溶血性連鎖球菌（GBS）は小児において細菌性髄膜炎や重篤な全身性感染症の主な起炎菌であり、これらの細菌感染症に対する予防接種の速やかな導入が望まれていた。2012 年は Hib ならびに肺炎球菌ワクチンの供給が本邦において十分量可能となり、0 歳児の接種率は、多くの地域で、ほぼ 100%近くに上

昇していると判断してよいと思われる。

このような背景の中で、ワクチンの有効性、安全性の確認のためのエビデンスを得ること、ならびに重篤な全身性感染症の起炎菌や、そのサブタイプの変動を継続的に調査・把握することは、今後の感染症対策のためにきわめて重要である。

ワクチンの導入効果を検討するうえでの基礎的資料を得ることを目的として、2007 年～2012 年にかけて行った十分なワクチン導入前の岡山県における細菌性髄膜炎の発生動向の調査に引き続き、ワクチン導入後の調査を 2014 年も継続した。

B. 研究方法

岡山県内における小児科標榜病院施設のうち、入院施設を備え重症感染症に対応可能な16施設に協力を依頼し、細菌性髄膜炎ならびに全身侵襲患者（血液培養陽性例）の発生状況、年齢、起炎菌、予後などについて調査用紙を配布し動向調査を行った。調査期間はHibワクチン、肺炎球菌ワクチンの普及が推進され、0歳児においては、接種率がほぼ100%と、推定される2014年1月～12月であり、可能な限り検体を国立感染症研究所に送付し起炎菌のサブタイプ、感受性の解析を依頼した。

（倫理面への配慮）

研究統括者所属施設での倫理委員会の承認を受け、必要な施設においては該当施設のIRBの承認を受けたのち実施した。調査用紙、送付検体においては個人が特定できないように、連結可能匿名化した（感受性解析結果を治療に反映させるため）。

C. 研究結果

岡山県においては、

I. 細菌性髄膜炎について

- 1) 2014年1月～12月の期間で2例が報告された。1例は新生児、1例が10歳児であった。
- 2) 起炎菌は新生児の1例はGBSであり、後遺症なく治癒した。10歳児の症例の起炎菌は肺炎球菌（血清型10A）であったが後遺症なく治癒した。
- 3) Hibによる症例の報告はなかった。

II. その他の全身性侵襲性細菌感染症について

- 1) 2014年1月～12月には血液培養陽性症例9例が報告された。肺炎球菌7例（全例が菌血症）、GBS2例（全例が菌血症）でHibによるものはなかった。
- 2) 肺炎球菌による7例は全員が治癒した。確認できたサブタイプは10Aが2例、15Bが1例、24Fが1例であった。10と判断されたものが1例あった。
- 3) GBSの2症例も後遺症なく治癒した。新生児1例、1ヶ月児1例でありサブタイプは1bとⅢであった。

D. 考察

岡山県の総人口は約194万人、出生数は

約16,000～17,000人、5歳未満児は約84,000人であり、この人口背景で、Hib、肺炎球菌ワクチンの本格的導入前には岡山県では年間10～16例の小児細菌性髄膜炎が発生していた。大半は0～1歳児がしめており、起炎菌は約3/4をHibが占めていた。

Hib、肺炎球菌ワクチンの供給が可能となり、自治体による公費負担も導入された2010年1月以降の細菌性髄膜炎の発生数を見てみると、2010年は8例、2011年は5例、特に接種率がある程度のレベル（2～7カ月未満児で70%超）に達したと思われる、2011年6月以降はHibによるもの1例のみであり、2012年1月～12月はGBSによるもの2例と、現在の肺炎球菌ワクチンがカバーしていないtype22肺炎球菌による1例の計3例、2013年1月～12月は、GBSによるもの3例、リステリアによるもの1例、C.bacteriumによるもの1例で、Hib、肺炎球菌によるものは皆無であった。しかし2014年には肺炎球菌による細菌性髄膜炎が1例発生した。サブタイプは10Aであった。一方、その他の全身性侵襲性細菌感染症の発生数についてはHib感染症については、明らかに減少していると思われるものの、肺炎球菌感染症については、現行のワクチンに含まれていないサブタイプによる菌血症の発生を7例（うち1例は未確定）認めた。また、依然としてGBSによる全身性侵襲性細菌感染症が発生していた。現行のワクチンでカバーできないサブタイプが起炎菌となる肺炎球菌症例の動向、さらに、GBS感染症の動向には今後十分に注意し、母体がGBS陽性の場合の新生児への対応については、周産期医療現場での対応を再確認する必要があると考えられる。各ワクチンの接種率の動向と細菌性髄膜炎などの重篤な全身性侵襲性細菌感染症の起炎菌・サブタイプの動向のサーベイランス調査の継続はこれらのワクチンの有効性、さらにはサブタイプの変貌を明らかにし、今後の我が国におけるワクチン政策を検討していく上で極めて重要と考えられた。次年度も岡山県で本調査研究を継続していく予定である。

E. 結論

岡山県においては、Hib、肺炎球菌ワクチン

導入前には、年間10～16例の小児細菌性髄膜炎が発生していたと考えられるが、本格的な、これらのワクチンの供給が可能となった2010年以降、特にHib感染症については減少を認め、2012年以降は発生を認めていない。一方肺炎球菌感染症については、尚、留意が必要であり、ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策を確認・検討する意味からもサブタイプの変貌を含めてサーベイランス調査の継続が肝要である。さらにGBSへの対応については、今後、更なる検討が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Bin Chang, Akihiko Wada, Mitsuaki Hosoya, Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Megumi Oda, Tetsuya Sato, Yoshihiko Terauchi, Kenji Okada, Junichito Nishi, Hideki Akeda, Hitoshi Kamiya, Makoto Onishi, Toshiaki Ihara, and the Japanese Invasive Disease Study Group.

Characteristics of Group B Strep-tococcus Isolated from Infants with Invasive Infections :

A Population-Based Study in Japan. Jpn.J. Infect. Dis. 67,356-360,2014

2. 学会発表

小田 慈、鷺尾佳奈. 岡山県における化膿性髄膜炎の発生動向～Hib, 肺炎球菌ワクチン導入に伴って～. 第19回香川・岡山小児感染免疫懇話会. 2014. 2. 23

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)
分担研究報告書

「高知県における化膿性髄膜炎および侵襲性細菌感染症に関する調査(2014 年)」

研究協力者

藤枝 幹也 (高知大学医学部小児思春期医学), 佐藤 哲也 (高知県立あき総合病院 小児科)

【研究要旨】

全国の拠点調査の一環として、高知県においてインフルエンザ菌 b 型 (Hib)、肺炎球菌、B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) による髄膜炎と他の侵襲性細菌感染症を対象に全数調査を行い、起炎菌の解析を行った。

2014 年は、化膿性髄膜炎は報告がなかった。侵襲性感染症は 2 例が報告され、起炎菌は肺炎球菌、GBS 各 1 例ずつであった。後遺症例、死亡例は認められなかった。肺炎球菌侵襲性感染症例は血清型 15A であり、13 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)でカバーされない血清型であった。

公費助成開始後、接種率上昇に伴い、Hib に関しては髄膜炎、侵襲性感染症の患者数が大幅に減少しており、ワクチンの予防効果が示された。肺炎球菌に関しても本年は減少しており、2013 年 11 月から導入された PCV13 の効果と考えられたが、今後も replacement type の増加がないかどうか引き続き血清型の動向を注視していく必要がある。

研究協力者

寺内 芳彦¹⁾, 前田 明彦²⁾, 阿部 孝典²⁾, 小倉 英郎²⁾, 新井 淳一²⁾, 島崎 洋成²⁾, 島内 泰宏²⁾, 武市 知己²⁾, 西内 律雄²⁾, 本淨 謹士²⁾, 前田 賢人²⁾, 石本 浩市²⁾, 川上 浩一郎²⁾, 橋詰 稔²⁾, 浜渦 正司²⁾, 浜田 文彦²⁾, 船井 守²⁾, 森澤 豊²⁾

1) 高知大学医学部小児思春期医学

2) 小児感染症グループスタディ in Kochi

【A 研究目的】

小児の重症細菌感染症、すなわち化膿性髄膜炎、敗(菌)血症と他の侵襲性感染症の起炎菌の大部分を占めるインフルエンザ菌と肺炎球菌はともに、すでに先進諸国では定期予防接種が導入され、ワクチンの有効性が実証されている。わが国では 2008

年 12 月から漸く任意の予防接種としてインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b; Hib) ワクチンの接種がスタートした。肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、7 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) が 2010 年 2 月から実施可能となった。2011 年 1 月から、高知県全県下でこれらのワクチンの公費助成が開始された。また 2013 年 11 月から PCV7 に代わって、より多くの血清型がカバーされている 13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) が導入された。

化膿性髄膜炎および、敗血症など侵襲性細菌感染症の全数把握をし、ワクチン導入前後と比較し、ワクチンの有用性を確認することは重要である。

全国の拠点調査の一環として、著者らは、高知県における化膿性髄膜炎に加えて、敗血症など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)の全数調査を 2007 年 1 月

から高知県下の小児の入院施設すべてを含むネットワークを形成し行っている。高知県は山脈によって地理的に隔絶された地域であり、他県の医療施設への受診機会はほとんどない。正確な疾患別の罹患率を割り出すのには格好の地域であるので、高知県下の小児の入院施設すべてにネットワークをつくり調査した。今回は2014年の集計結果を中心に報告する。

本研究は、今後のワクチン行政の施策を決める上で重要である。

【B 研究対象と方法】

高知県下の小児が入院可能な11病院と、および小児科6診療所(担当医師: 石本浩市, 川上浩一郎, 橋詰稔, 浜田文彦, 船井守, 森澤豊), 香川県の1病院の担当小児科医師に呼びかけ, 2007年7月に感染症調査を目的とした研究グループ(小児感染症グループスタディ in Kochi)を立ち上げた。定期的に会合を持ち, 化膿性髄膜炎に加えて, 敗血症, 喉頭蓋炎, 骨髄炎, 関節炎, 心膜炎, 心内膜炎, 脳膿瘍など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)患者の全数について報告するシステムを構築し前方視的に調査した。

インフルエンザ菌, 肺炎球菌, B群溶血性レンサ球菌(GBS)その他による髄膜炎および非髄膜炎侵襲性細菌感染症と診断された全患者について報告集計した。患者年齢, 性別, 診断名, 起炎菌, 初期治療に用いた起炎菌, 合併症, 転帰, 後遺症の有無などを報告項目とした。

患者発生の報告があれば, 髄液や本来無菌である体液および血液から分離培養された細菌臨床分離株を臨床検査部門および外注検査会社から分与を受け, 国立感染症研究所細菌第一部と細菌第二部に, 分離細菌株の血清型, 遺伝子型, 抗菌薬感受性検査などについて解析を依頼した。搬送を円滑に行うため, あらかじめ宅配業者と提携し, 各病

院から電話連絡があればすぐに, 検体を集配できるようにした。

罹患率を算出するために, 高知県当局が公表している5歳未満人口26,081人を使用した。

本研究は, 高知大学医学部附属病院の倫理委員会で諮り承認を得て実施した。患者家族には, 本研究の目的, 意義を説明の上, 調査対象とすることについて同意を得て実施した。患者氏名は匿名化して報告, 集計した。

【C 研究結果】

1. 化膿性髄膜炎

2014年1月~12月の調査で化膿性髄膜炎は1例も報告されなかった。

2. その他の侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)

侵襲性感染症として2例の5歳未満児例が報告され, 起炎菌は肺炎球菌, GBS各1例ずつであった。血液から分離された肺炎球菌は血清型15Aで, PCV13でカバーされない血清型であった。後遺症例は認められなかった。

血液から分離同定された, 肺炎球菌株, GBS株について国立感染症研究所で解析を実施した(担当者報告書を参照)。

【D 考察】

5歳未満人口10万人に対する, 2014年のインフルエンザ菌性髄膜炎, 肺炎球菌性髄膜炎の罹患率はいずれも0であり, インフルエンザ菌, 肺炎球菌の非髄膜炎性侵襲性感染症がそれぞれ0, 3.8であった。2014年はHib感染症に関しては, 髄膜炎, 侵襲性感染症共に高知県では1例も報告されておらず, Hibワクチンの効果と考えられた。

一方, 肺炎球菌に関しては, 髄膜炎症例は2013年に引き続き1例も報告されず, 菌血症が1例報告

されたのみで、2013年と比較して減少していた。血清型は15AでありPCV13でカバーされない血清型であった。米国で問題となっている血清型19Aによるreplacement typeが2012年に高知県で初めて検出され、その後報告された血清型は大半が19Aであったが、2013年11月に19AがカバーされたPCV13が導入されて以降19Aによる侵襲性感染症は高知県では報告されておらず、ワクチンの効果と考えられた。またGBSに関しては年間0-1例でほぼ横ばいで推移している。

【E 結論】

2011年1月から高知県ではHibワクチン、PCV7が全市町村で全額公費負担となり、接種率向上に伴い、髄膜炎および侵襲性感染症の大幅な減少が認められ、ワクチンの劇的な予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては、19Aを主体としたPCV7でカバーされない血清型が増加したが、2013年の

PCV13導入後は19Aの報告がなく、今後もこの傾向が続くかどうか引き続き血清型の動向を注視していく必要がある。

【F 健康危険情報】

なし

【G 研究発表】

1. 著書、論文発表

なし

2. 学会発表

なし

【H 知的財産権の出願・登録状況】

1. 免許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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)

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

平成26年報告書(3年計画の2年目)

『小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査』に関する研究

福岡県

研究協力者：岡田賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

研究要旨

福岡県内の15歳未満の小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症症例の全数把握を平成25年1月～12月の1年間で行った。2007年からの調査開始以来初めて、Hibによる化膿性髄膜炎がゼロとなった。細菌性髄膜炎の5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、インフルエンザ菌性0(昨年0.4)、肺炎球菌性0.4(昨年1.7)、GBSによる髄膜炎1.3(昨年0)と推定された。

研究協力者

青木知信(福岡市立こども病院・感染症センター) 原田達生(福岡赤十字病院) 佐藤和夫(国立病院機構九州医療センター) 中山秀樹(国立病院機構福岡東医療センター) 岩田洋美(福岡徳洲会病院) 西尾壽乗(九州大学病院) 井手康二(福岡大学病院) 北野陽子(福岡大学筑紫病院) 山口英里(千鳥橋病院) 市川光太郎(北九州市立八幡病院) 神代万壽美(北九州総合病院) 日高靖文(北九州市立医療センター) 尾上泰弘(国立病院機構小倉病院) 高橋保彦(九州厚生年金病院) 山本幸代(産業医科大学病院) 岩元二郎(麻生飯塚病院) 菅(田川市立病院) 村上義比古(大牟田市立総合病院) 津村直幹 後藤 憲志 田中 悠平(久留米大学病院) 牛島高介(久留米大学医療センター)

A. 研究の目的

福岡県内で発生したインフルエンザ菌・肺炎球菌・B群溶連菌(GBS)による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例を全数把握する。報告された症例の年齢、発生月、ワクチン接種の有無、合併症、予後を菌ごとに評価する。

B. 研究方法

対象：福岡県内を4医療圏(福岡地区・北九州地区・筑豊地区・筑後地区)に分け、各地区の予防接種センター機能を有する施設をまとめ役として集計した。各地区で小児科入院施設のある医療機関ごとにインフルエンザ菌・肺炎球菌・B群溶連菌(GBS)による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例の報告を求めた。

福岡地区：福岡市立こども病院・感染症センター、福岡赤十字病院、国立病院機構九州医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、福岡徳洲会病院、九州大学病院、福岡大学病院、福岡大学筑紫病院、千鳥橋病院、福岡通信病院、国立病院機構九州がんセンター、済生会福岡総合病院、浜の町病院、九州中央病院、福岡記念病院、水戸病院、国立病院機構福岡病院、

北九州地区：北九州市立八幡病院、北九州総合病院、北九州市立医療センター、国立病院機構小倉病院、九州厚生年金病院、産業医科大学病院、九州労災病院、

筑豊地区：麻生飯塚病院、田川市立病院、田川病院

筑後地区：大牟田市立総合病院、久留米大学病院、久留米大学医療センター、聖マリア病院、公立八女総合病院、筑後市立病院

の34施設

期間：平成26年1～12月

方法：症例が入院した場合、既定の報告書に従いFAXにて報告を受け記録後、班長施設に転送した。

(倫理面への配慮)

症例票回収時は児が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

平成27年1月1日時点での福岡県の5歳未満の小児人口は231,110人でやや増加した。協力施設は34施設で昨年と変化なかった。

化膿性髄膜炎は7例(昨年2例)が報告された。2007年の調査開始以来、初めてインフルエンザ菌性(Hib)髄膜炎は0(昨年1例)となった。肺炎球菌性は4例(昨年1)であったが、いずれも1～6月までに発症していた。1歳10カ月女児はPCV7を4回の接種歴があった。分離された肺炎球菌血清型はPCV13には含まれていない15Aであった。2歳の男児は、PCV7を2回接種されていた。分離された肺炎球菌血清型は、15Aであった。1歳0カ月の女児はPCV7を3回接種されていた。分離された菌の血清型はPCV13には含まれていない15Cであった。4歳8カ月女児はPCV7を1回だけ接種されていた。分離菌の血清型は不明であった。GBSによる髄膜炎は、3例報告された。

敗血症・菌血症は28例(昨年33例)で、肺炎球菌性23例(昨年32例)、インフルエンザ菌性2例(昨年1例)GBS3例(昨年3例)であった。

Hibおよび肺炎球菌による侵襲性感染症は昨年と比較して減少したが、GBSによる感染症には変化がなかった。

各疾患の5歳未満人口10万人当たりの

化膿性髄膜炎罹患率を算出した。インフルエンザ菌性0(昨年0.4)、肺炎球菌性0.4(昨年1.7)、GBSによる髄膜炎1.3(昨年0)と推定された。

Hibワクチン接種後のインフルエンザ菌による侵襲性感染症発症例は、2例。1歳0カ月男児でワクチンは3回接種されていた。診断は菌血症・肺炎・RSV感染症で、分離された菌はNon-typableであった。もう一例は1歳5か月でワクチン4回接種。病型は菌血症で後遺症として痙攣が残った。分離菌はNon-typableであった。

肺炎球菌ワクチン接種後、肺炎球菌による侵襲性感染症発症は24例(昨年29例)報告された。病型は髄膜炎4例、非髄膜炎(菌血症や肺炎)20例であった。髄膜炎の4例は、いずれも6月までに発症。症例は1歳10か月(PCV7:4回、PCV13:なし、分離血清型:15A)2歳0か月(PCV7:2回、PCV13:なし、分離血清型:15A)1歳0か月(PCV7:3回、PCV13:なし、分離血清型:15C)4歳8か月(PCV7:1回、PCV13:なし、分離血清型:不明)。3例はPCV13にも含まれない血清型の肺炎球菌が分離された。分離菌の血清型が判明している18例中、7価ワクチンに含まれている血清型は昨年同様なかった。7価には含まれないが13価には含まれている19Aが7例 残りの11例は7価および13価には含まれない血清型で、それぞれ15(3例),15B(1例),15C(2例),22F(1例),23A(2例)24F(1例),38(1例)であった。

D. 考察

Hibワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの公費助成が始まる前の2009年・2010年のインフルエンザ菌による髄膜炎の平均は1年間で17例であったが、2012年は3例、定期接種が開始された2013年は1例、2014年で初めて報告がゼロとなった。Hibワクチンの有用性が確認できた。

肺炎球菌性の髄膜炎も公費助成前の平均