

は7例/年であったが、2012年0、2013年1例、2014年4例であった。4例中3例はPCV13には含まれていない血清型によるものであった。PCV13に含まれる19Aによる菌血症が7例あり、PCV13の追加接種がなされていない例であった。

分離菌の血清型調査を継続していくことが、今後の対策を考えるうえで重要である。

E. 結論

福岡県の平成26年細菌性髄膜炎の罹患率（5歳未満人口10万人あたり）は、Hib 0、肺炎球菌 1.73、GBS 1.30と推計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) Chang B, Wada 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: 356-60, 2014

2) 岡田賢司: 小児用ワクチンの定期接種化と今後の展望. *ワクチンジャーナル* Vol.2 (1) : 8-15, 2014

3) 岡田賢司: 肺炎球菌感染症. *小児科診療* 第77巻増刊号 診断と治療社 p100-102, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

鹿児島県における小児細菌性髄膜炎と菌血症の全数調査

研究分担者 西 順一郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野
研究協力者 藺牟田直子 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野
研究協力者 徳田 浩一 鹿児島大学病院医療環境安全部感染制御部門

研究要旨

鹿児島県における Hib ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7/13)の有効性を検証するために、小児細菌性髄膜炎・菌血症の前方視的全数調査を行った。2014 年の髄膜炎患者数は 3 例(原因菌:肺炎球菌 2 例、GBS1 例)であった。Hib 髄膜炎は 2013 年に引き続きゼロだった。一方、菌血症は 18 例みられ、原因菌は肺炎球菌 13 例、GBS 3 例、その他 2 例だった。侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は、2013 年の 12 名から 2014 年は 15 人に増加したが、7 月以後の後期には 3 人と減少傾向がみられた。IPD 由来株の血清型は、PCV7 タイプ 2 株(13.3%)、PCV13 に追加されたタイプ 5 株(33.3%)、非 PCV13 タイプ 8 株(53.3%)だった。PCV13 の効果がみられ始めており、PCV7 接種終了者への補助的追加接種を含めた PCV13 の接種率向上がさらに必要である。

A. 研究目的

Hib ワクチンと小児用結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が 2013 年 4 月から定期接種となり普及が進んでいる。また、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の原因となる肺炎球菌の莢膜血清型の置換(serotype replacement)を受けて、13 年 11 月からは PCV13 が PCV7 に替わって導入された。これらのワクチンの効果を評価するために、鹿児島県における小児細菌性髄膜炎と菌血症の全数調査を継続して実施した(2007 年からは前方視的調査)。

B. 研究方法

県内のほとんどの小児科医が加入している県小児科医メーリングリストを利用して、患者診断時に全例をすみやかに報告してもらい体制をとり、前方視的に小児(15 歳未満)の細菌性髄膜炎と菌血症の患者数を把握した。特に小児の入院施

設のある県内の 22 病院については、定期的に患者の有無を確認した。

原因菌のうち肺炎球菌・インフルエンザ菌・B 群レンサ球菌(GBS)は、研究分担者から国立感染症研究所(以下感染研)に菌株を送付した。肺炎球菌は感染研で特異的血清を用いた莢膜膨化反応により莢膜血清型を決定した。さらに薬剤感受性検査と ST(シークエンスタイプ)の解析を行った。インフルエンザ菌は、研究分担者の研究室で血清凝集反応と PCR 検査を行い、感染研で再度確認を行った。

C. 研究結果

図1に 2006 年からの細菌性髄膜炎患者数の推移を示す。ワクチン導入後から大腸菌性髄膜炎の多かった 2013 年を除き減少傾向がみられたが、2014 年は肺炎球菌による髄膜炎 2 例、GBS1 例の計 3 例の患者がみられた。1 歳 3 か月の肺

炎球菌性髄膜炎症例(表1の No. 9)は、タコソボ型心筋症・硬膜下膿瘍などの合併症や難聴の後遺症がみられた。

図2に侵襲性インフルエンザ菌感染(IHD)患者数の推移を示す。2009年まで10~13例みられていたのが、その後急激な減少傾向がみられ、2014年は2013年に引き続きゼロだった。

図3に小児IPD患者数の年次推移を疾患別に示す。PCV7導入以来2012年にかけて患者数は減少したが、2013年には再度12人と増加し、2014年には15人と増加した。

表1に、2013年のIPD患者15例の病型・原因菌の血清型・ワクチン接種歴等を示す。菌血症を伴う肺炎が3例みられた。明らかな vaccine failure はみられず、PCV7に含まれる血清型によるIPD患者2人はいずれもPCVを1回も接種していなかった。PCV13未接種児が多く、PCV13を接種していれば発症しなかった可能性のある症例が4例(No. 3, 6, 9, 12)みられた。

図4に小児IPD患者の原因菌血清型別の年次推移を、①PCV7タイプ:PCV7に含まれる型(交差反応のある6Aを含む)、②PCV113タイプ:PCV13に追加された型(交差反応のある6Cを含む)、③非PCV13タイプ:それ以外の型の3群にわけて示す。PCV7導入後から、PCV7に含まれない型がみられていたが、2013年から19Aを中心とするPCV13追加タイプが急増した。また2014年には非PCV13タイプによるIPDも増加した。

図5に2013年から2014年の原因菌血清型別小児IPD患者数の半期ごとの推移を示す。2014年前期(1~6月)には急増したが、後期(7~12月)には減少した。後期はすべて非PCV13タイプによるIPDであり、前期まで多かったPCV13追加タイプは1例もみられなかった。

表2に2014年の侵襲性GBS感染症患者を示

す。3例が早発型、1例が遅発型であった。早発型はすべて、臍帯血から検出されたものだった。

D. 考察

侵襲性Hib感染症は2013年以後ゼロを維持しており、Hibワクチンの優れた効果が示された。この状態を継続するには、今後もHibワクチンの接種率を高く維持する必要がある。2012年までは毎年みられていた non-typable インフルエンザ菌(NTHi)による侵襲性感染症は増加していないが、今後も莢膜型を含めた注意深いサーベイランスが重要である。

PCV7の普及に伴いPCV7に含まれる血清型のIPDは激減した。しかし、2013年以後に当県ではIPD患者が倍増した。この間の報告医療機関の血液培養件数には大きな変化がなく、IPD患者は実際に増加していると考えられる。この背景としては、全国的に進んでいる肺炎球菌の serotype replacement があるが、本県では予想以上に serotype replacement が進んでいると推定される。

しかしながら、2014年後期には著明にIPD患者数の減少がみられ、またPCV13追加タイプによるIPDはみられなかったことから、PCV13が定期接種に導入されてから半年以上たちようやくその効果がみられ始めたと考えられる。今後もPCV7接種終了者への補助的追加接種を含めたPCV13の接種率向上が重要である。

侵襲性GBS感染症は4例とこれまでで最も多かった。しかし、臍帯血だけからの検出例が多く、コンタミネーションの可能性も否定できず、本当にすべてがGBS感染症であったかどうかは確定できない。今後サーベイランス上の症例定義について議論が必要と考える。

E. 結論

Hibワクチンの普及により、侵襲性Hib感染症は激減し、ゼロとなった。IPDは肺炎球菌の

serotype replacement により2014年前期は増加したが、後期は減少傾向がみられた。Hib ワクチン・PCV13 の接種率向上が今後も重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西 順一郎. 肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 日本小児科医会会報 2014;48:99-101
- 2) 西 順一郎. 肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 宮崎県小児科医会会報 2014;19(3):20-25
- 3) 西 順一郎. Hib ワクチン導入による侵襲性インフルエンザ菌感染症の変化 東京小児科医会報 2014;32(3):91-95
- 4) 西 順一郎. 小児用肺炎球菌ワクチンの効果と血清型変化への対応 佐賀県小児科医報 2014;30(5):47-51
- 5) 阿部克昭、星野 直、藺牟田直子、西 順一郎、石和田稔彦. BLNAR 無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した 1 歳女児例 感染症学会雑誌 88(3):291-295, 2014
- 6) Chang B, Wada 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. 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. 2014;67(5):356-360

2. 学会発表

- 1) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Chang B. Notable Serotype Replacement of Invasive

Streptococcus pneumoniae in Kagoshima, Japan, after the Sequential Introduction of 7-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines. IDWeek 2014, A joint meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology (SHEA), the HIV Medicine Association (HIVMA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), Philadelphia, 2014.10.8-12

- 2) 藺牟田直子、久保田知洋、常 彬、西 順一郎. 鹿児島県の小児侵襲性肺炎球菌感染症－血清型 19A の増加と PCV13 補助的追加接種の必要性－ 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 2014.6.18-20
- 3) 西 順一郎、藺牟田直子、徳田浩一、常彬. 鹿児島県における Hib ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの効果と課題－肺炎球菌の serotype shift－. 第 67 回日本細菌学会九州支部総会・第 51 回日本ウイルス学会九州支部総会 鹿児島 2014.9.5-6
- 4) 西 順一郎、藺牟田直子、徳田浩一、川村英樹、常 彬、石岡大成、吉家清貴. 鹿児島県における小児・成人侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の病原体サーベイランス. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 岡山 2014.10.23-25
- 5) 西 順一郎、藺牟田直子、徳田浩一、常彬. 鹿児島県における小児侵襲性肺炎球菌感染症サーベイランス－莢膜血清型の変化と PCV13 補助的追加接種の重要性－ 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会 東京 2014.10.18-19
- 6) 西 順一郎、徳田浩一、藺牟田直子、常彬. 鹿児島県における小児と成人の侵襲性

インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症サーベイランスーHib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題ー 第 18 回日本ワクチン学会学術集会 福岡市 2014.12.6-7

- 7) 西 順一郎. 新規ワクチンのインパクトと課題ーヒブ・肺炎球菌・ロタウイルスー第 25 回日本小児科医会総会フォーラム in 岩手ランチョンセミナー 盛岡市民文化ホール 2014.6.15
- 8) 西 順一郎. 細菌感染症制御のための新しい予防接種戦略 インフルエンザ菌 type b (Hib) 感染症とその対策 第 87 回日本細菌学会総会・180 回 ICD 講習会 東京

2014.3.28

- 9) 西 順一郎. ワクチンによる侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の制御 第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 57 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催 教育セミナー 岡山市 2014.10.23

- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし
- I. 利益相反の開示
特になし

図 1 小児細菌性髄膜炎患者数の原因菌別年次推移

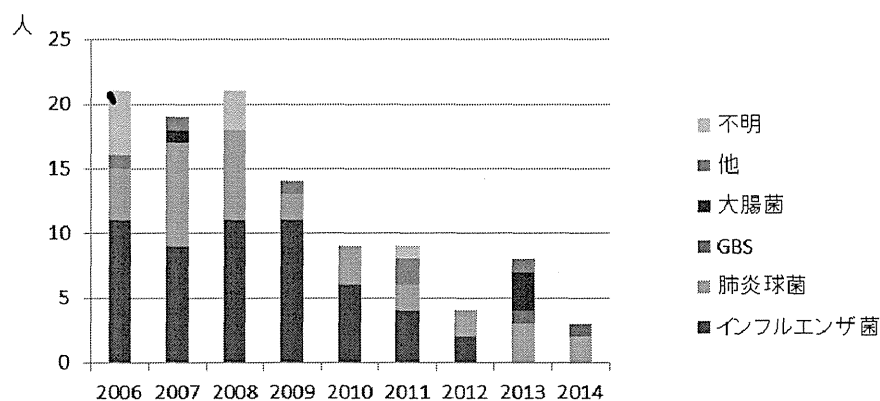


図 2 侵襲性インフルエンザ菌感染 (IHD) 患者数の推移

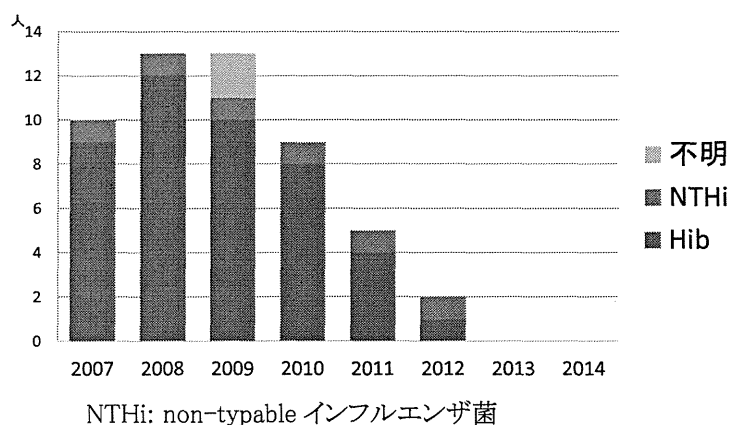


図3 小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)患者数の年次推移

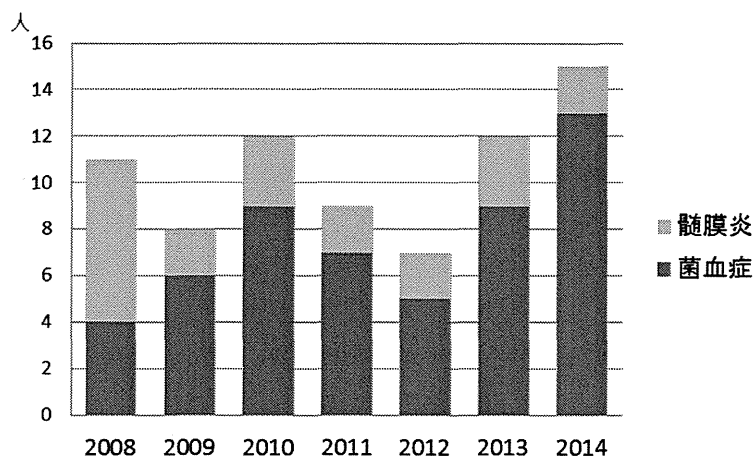
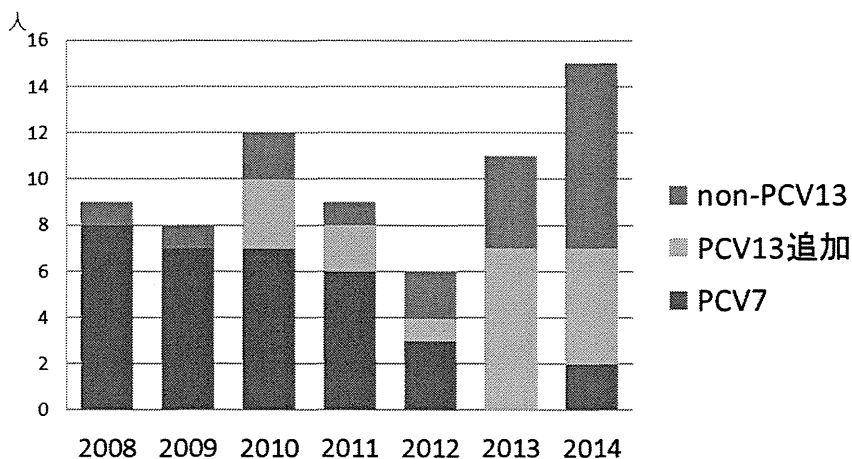


表1 2014年の小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)患者

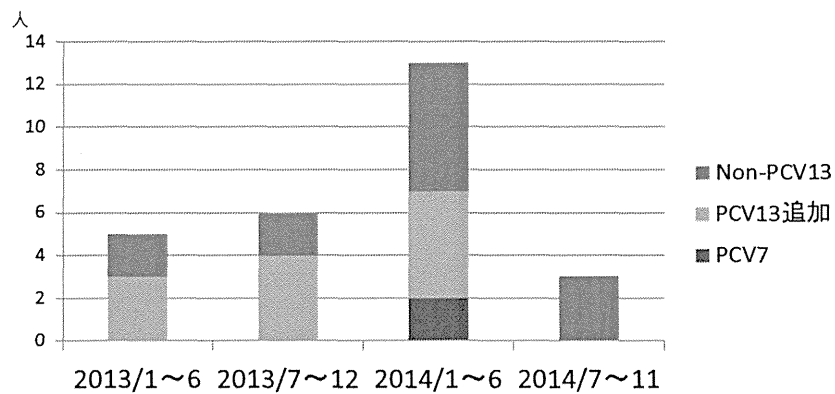
No.	月	年齢	診断	型	VT	PCV7	PCV13	転帰
1	1	1y0m	菌血症	24F	NVT	3	0	軽快
2	2	1y10m	菌血症	24F	NVT	4	0	軽快
3	2	3y10m	菌血症+肺炎	19A	PCV13	3	0	軽快
4	2	9m	菌血症	19A	PCV13	3	0	軽快
5	2	1y10m	菌血症	6B	PCV7	0	0	軽快
6	3	2y5m	菌血症+肺炎	6C	PCV13	0	0	軽快
7	3	7y	菌血症	23F	PCV7	0	0	軽快
8	3	1y0m	菌血症	15A	NVT	3	0	軽快
9	3	1y3m	髄膜炎	19A	PCV13	3	0	合併症
10	3	11m	菌血症	22F	PPSV23	3	0	軽快
11	4	9y	菌血症	23A	NVT	0	1	軽快
12	4	4y	菌血症+肺炎	1	PCV13	0	0	軽快
13	6	2y4m	菌血症	24F	NVT	4	0	軽快
14	9	1y0m	髄膜炎	15A	NVT	0	3	軽快
15	12	10m	菌血症	24F	NVT	0	3	軽快

図4 小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)由来肺炎球菌の血清型別の年次推移



non-PCV13:非ワクチンタイプ

図5 血清型別小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)患者数の半期ごとの推移(2013~2014年)



Non-PCV13:非ワクチンタイプ

表2 侵襲性B群レンサ球菌(GBS)感染症患者

番号	月	年齢	性別	診断	型	ST	PCG	転帰	母GBS
1	3	0d	M	菌血症(臍帯血)	II	1	0.03	合併症	+
2	5	11d	M	髄膜炎	III	17	0.06	軽快	-
3	8	0d	M	菌血症(臍帯血)	V	19	0.03	軽快	+
4	10	0d	F	菌血症(臍帯血)	Ia	23	0.03	軽快	不明

平成 26 年度厚生労働科学研究補助金

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

沖縄県における小児の侵襲性細菌感染症の発生動向に関する研究

研究協力者 安慶田英樹 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

研究要旨

2008 年から、侵襲性細菌感染症の前方視的全数把握調査を継続している。2014 年はインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の公費助成開始後 4 年目である。さらに定期接種化後および 13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) への切り換え後 2 年目にあたる。患者数、罹患率に両ワクチンの効果が確認された。侵襲性インフルエンザ菌感染症は 2014 年には non-typable による 2 例のみ確認され、Hib は 2013 年にひき続き検出されなかった。Hib が地域から排除された状態と思われる。Hib ワクチンの効果は絶大である。侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の罹患率は、公費助成前の平均に比し 67.4%減少した。結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の効果と評価されるが、罹患率は前年に比べ一旦下げ止まった状態である。血清型の解析では、serotype replacement が認められる。7 価血清型が 5 歳未満で検出されなかった。また、19A の患者数が減少に転じた可能性がある。PCV13 の接種が普及すれば 19A はさらに減少すると考えられる。一方、非 13 価血清型の患者数の増加が認められる。疫学像に変動が見られることより、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに侵襲性感染症の罹患率、分離される血清型の今後の動向を監視する必要がある。

A 研究目的

Hib ワクチン、PCV7 及び PCV13 導入前後の、沖縄県における小児の細菌性髄膜炎および全身性細菌感染症の発生動向を明らかにすることにある。あわせて両ワクチンの有効性、安全性を検討する。

B 研究方法

対象疾患は市中感染による細菌性髄膜炎及び全身性感染症であり、対象細菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶連菌(GBS) である。小児科の急性期病床を有する県内の全 17 病院に呼びかけ、2008 年以降、前方視的全数把握調査を継続している。対象年

齢は生後 0 日から 15 歳までである。研究内容は各病院より症例の調査票の提出を受けて臨床情報を集計すること、検出された細菌を国立感染症研究所に送付し、血清型、Multi Locus Sequence Typing(MLST)、抗菌薬感受性等の検査を行うことにある。

(倫理面への配慮) 本研究は国立病院機構三重病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

C 研究結果

表 1 に 2008 年以降の 5 歳未満の侵襲性細菌感染症の患者実数を示す。2014 年はインフルエンザ菌による菌血症(非髄膜炎)が 2 例報告された。血清型検査では 2 例とも non-typable であることが確認された。肺炎球菌は髄膜炎が 2 例、非髄膜炎が 24 例報告され、前年度よりわずかに増加(計 3 例増加)していた。GBS は髄膜炎 2 例、非髄膜炎 5 例であり、2013 年以降、増加している。表 2 に IPD の臨床像別の実数を示す。2011 年以前は年間 68~81 例報告されていたが、2012 年以降 29 例、23 例、26 例と減少している。表 3 に 5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率をしめす。また、表 4 に罹患率の変化を示す。表 4 は Hib ワクチンと結合型肺炎球菌ワクチンの公費助成が開始される以前の 2008 年から 2010 年までの 3 年間の罹患率の平均と、公費助成が開始されて以降の 2011 年、2012 年、2013 年、2014 年の罹患率をそれぞれ比較した。インフルエンザ菌の侵襲性感染症は

2012 年から著明に減少し、2013 年は症例の発生を認めず、2014 年には非髄膜炎が微増している。2012 年と 2014 年には共に 2 例ずつ non-typable のインフルエンザ菌が分離されており、Hib に限定すると 2013 年、2014 年と 2 年連続して侵襲性 Hib 感染症の発生がみられていない。IPD については 2012 年に非髄膜炎に減少傾向が表れ、2013 年には髄膜炎、非髄膜炎ともに減少し、IPD 全体で 70.5%減少している。2014 年には患者実数・罹患率ともにわずかに増加し、IPD 全体では 67.4%の減少であった。GBS は症例数が少なく年次別の変動が見られる。2013 年、2014 年と連続して非髄膜炎が増加しており、今後の動向を監視する必要がある。

2014 年は肺炎球菌の血清型別検査を 26 株に対して行った。7 価血清型は 5 歳未満からは分離されなかった(6 歳 9 か月の PCV 未接種年齢層の菌血症症例から 6B が 1 株検出されている)。13 価血清型では 19A のみが 9 株分離され、株数としても最も多かった。一方、19A の分離株数は 2012 年、2013 年の 12 株より減少していた。その他、非 13 価血清型が 17 株分離された。15A が 7 株、10A と 15B が各々 2 株、22F、23A、24B、38 がそれぞれ 1 株分離された。表 5 に IPD 由来の肺炎球菌のワクチンカバー率を示す。7 価ワクチンカバー率は、2013 年、2014 年と 2 年続けて検出されず 0%であった。13 価ワクチンのカバー率も 2014 年には 19A だけであり、34.6%に低下

している。かわりに非 13 価血清型が 2013 年 41%、2014 年 65.4%と増加している。表 6 に 19A 型が分離された症例を示す。すべての症例で PCV13 が接種されていないことが注目される。

D 考察

インフルエンザ菌に関しては、2014 年に分離された 2 例とも non-typable であり、Hib は 2 年連続して検出されなかった。Hib 感染症が地域から排除された形であり、Hib ワクチンの有効性は明らかである。今後、a、f、non-typable の血清型が serotype replacement の形態で増加しないか継続的に監視する必要がある。

肺炎球菌の動向では、以下の点が注目される。①症例実数、罹患率が 2014 年は下げ止まっていること、②7 価血清型が 5 歳未満から検出されなかったこと、③13 価血清型である 19A の症例数が前年よりわずかに (3 例) 減少したこと、④非 13 価血清型が 65.4% のカバー率を占め、比率が増加していること、⑤19A 検出の 9 例には PCV13 接種例が認められなかったことなどである。2011 年の公費助成と 2013 年 4 月の定期接種開始により、7 価血清型の鼻腔保菌が減少し、それに伴い 7 価血清型による IPD が減少した可能性がある。また、2013 年 11 月の PCV13 の定期接種切り換えにより、13 価血清型の鼻腔保菌の減少と、それに伴う 13 価血清型による IPD の減少が進行している可能性がある。他方、

serotype replacement により、非 13 価血清型の検出率が増加傾向にあると推定される。IPD に関しては、以上述べた複数の要因が絡み合い、2014 年現在の疫学状況が生み出されているものと思われる。

19A が検出された症例では PCV13 が接種されていなかったことは興味深い。

PCV7 の 1 回接種の例と、PCV7 が 3 回接種され PCV13 の追加接種が行われていない 4 症例の計 5 症例は PCV7 の non-vaccine type に相当する。PCV13 が接種されていれば、19A 罹患を免れていた可能性がある。同様に PCV7 の 4 回接種例は、PCV13 による補助的追加接種を行ってれば、19A の罹患を免れた可能性がある。

E 結論

2014 年は Hib ワクチンと PCV7 の公費助成開始後 4 年目である。さらに定期接種化後および PCV13 への切り換え後 2 年目にあたる。患者数、罹患率に両ワクチンの効果が確認された。インフルエンザ菌感染症は non-typable による 2 例のみが検出され、Hib は 2013 年に続き検出されなかった。Hib が地域から排除された状態と思われる。IPD は公費助成前の罹患率の平均に比し、67.4%減少した。PCV の効果が認められるが、2013 年に比し罹患率は、一旦下げ止まった状態である。血清型別では、serotype replacement の反映が認められる。7 価血清型が 5 歳未満で検出されなかつ

た。また、19A の患者数が減少に転じた可能性がある。一方、非 13 価血清型の症例数の増加が認められる。疫学像が変動しており、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに罹患率、分離される血清型の今後の動向を監視する必要がある。

F 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 第 79 回沖縄小児科学会 2014 年 3 月 9 日 沖縄県における小児の肺炎球菌鼻腔保菌状況、安慶田英樹、玉那覇榮一ら

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 侵襲性細菌感染症の年間患者数
5歳未満 沖縄県

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
インフルエンザ 菌 髄膜炎	4	4	6	3	0	0	0
インフルエンザ 菌 非髄膜炎	10	16	9	13	4	0	2
肺炎球菌 髄膜炎	4	6	4	4	4	1	2
肺炎球菌 非髄膜炎	77	62	76	65	25	22	24
GBS 髄膜炎	1	2	2	3	2	1	2
GBS 非髄膜炎	0	3	3	1	0	8	5

表2 侵襲性肺炎球菌感染症
5歳未満 沖縄県

疾患名	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
髄膜炎	4	6	4	4	4	1	2
菌血症	42	35	37	29	10	11	17
菌血症 +肺炎	28	21	34	24	10	7	3
菌血症 +中耳炎	3	4	3	9	4	2	2
菌血症 +蜂巣炎	4	1	0	0	0	0	2
菌血症+ 肺炎・中耳炎	0	1	2	3	1	2	0
計	81	68	80	69	29	23	26

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

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
インフルエンザ 菌 髄膜炎	4.9 (8.3)	4.9 (7.1)	7.4 (7.8)	3.6 (3.3)	0 (0.6)	0 (0.2)	0
インフルエンザ 菌 非髄膜炎	12.3 (3.8)	19.5 (5.2)	11.1 (6.3)	15.7 (3.0)	4.8 (0.9)	0 (0.2)	2.4
肺炎球菌 髄膜炎	4.9 (3.3)	7.3 (2.8)	4.9 (2.3)	4.8 (2.1)	4.8 (0.8)	1.2 (1.1)	2.4
肺炎球菌 非髄膜炎	95.1 (21.4)	75.6 (21.3)	93.8 (23.8)	78.3 (18.1)	30.1 (10.6)	26.5 (8.1)	28.2
GBS 髄膜炎	1.2 (1.2)	2.4 (1.3)	2.5 (1.3)	3.6 (1.3)	2.4 (1.5)	1.2 (0.9)	2.4
GBS 非髄膜炎	0 (1.1)	3.7 (1.4)	3.7 (1.0)	1.2 (1.1)	0 (1.2)	9.6 (1.9)	5.9

表4 侵襲性感染症 罹患率の変化 沖縄県
2008~2010年の平均 vs 2011年、2012年、2013年、2014年

	2008- 2010	2011	減少 率%	2012	減少 率%	2013	減少 率%	2014	減少 率%
HI 髄膜炎	5.7	3.6	36.8	0	100	0	100	0	100
HI非髄膜炎	14.3	15.7	-9.8	4.8	66.4	0	100	2.4	83.2
SP髄膜炎	5.7	4.8	15.8	4.8	15.8	1.2	78.9	2.4	57.9
SP非髄膜炎	88.2	78.3	11.2	30.1	65.9	26.5	70	28.2	68.0
IPD	93.9	83.1	11.5	34.9	62.8	27.7	70.5	63.3	67.4
GBS髄膜炎	2.0	3.6	-80	2.4	-20	1.2	40	2.4	-20
GBS非髄膜炎	2.5	1.2	52	0	100	9.6	-284	5.9	-136

表5 IPD由来の肺炎球菌のワクチンカバー率
沖縄県

ワクチン カバー率	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
7価ワクチン カバー率	64.6% 42/65	77.4% 24/31	77.7% 56/72	74.0% 40/54	27.6% 8/29	0% 0/22	0% 0/26
13価ワクチン カバー率	81.5% 53/65	93.5% 29/31	93.1% 67/72	94.4% 51/54	69% 20/29	59% 13/22	34.6% 9/26
19A型 比率	7.7% 5/65	9.7% 3/31	11.1% 8/72	14.8% 8/54	41.4% 12/29	54.5% 12/22	34.6% 9/26

表6 19A分離症例 沖縄県 2014年

症例	年齢・性	診断名	基礎疾患	集団保育 兄弟	PCV7 接種歴	PCV13 接種歴	血清 型	MLST
1	20月・女	菌血症	なし	あり	1回	0回	19A	ST320
2	10月・女	菌血症 関節炎	なし	なし	3回	0回	19A	ST320
3	16月・男	菌血症 肺炎	喘息	あり	3回	0回	19A	ST320
4	19月・女	菌血症 肺炎	なし	あり	3回	0回	19A	ST3111
5	22月・女	菌血症	なし	あり	3回	0回	19A	ST320
6	29月・男	菌血症 中耳炎	なし	あり	3回	0回	19A	ST320
7	35月・男	菌血症	なし	あり	4回	0回	19A	ST320
8	29月・女	菌血症 蜂巣炎	低酸素性 脳症	あり	4回	0回	19A	ST320
9	33月・女	菌血症	低酸素性 脳症	あり	4回	0回	19A	ST5241

2014 年小児侵襲性肺炎球菌感染症由来肺炎球菌の解析

研究分担者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨

2014 年度に 9 県において発症した小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 105 例 (うち髄膜炎 12 症例) から菌株を収集し、血清型と薬剤耐性を解析した。その結果、PCV7 タイプに含まれる血清型による IPD は 4 例 (3.8%) で、PCV13 に含まれる血清型による IPD は 37 例 (35.2%) だった。PCV13 が導入される前に比べて、IPD 由来肺炎球菌の PCV13 のカバー率の低下がみとめられた。この中で、19A 型肺炎球菌の分離率は 29.5% (31 株) であったが、1-6 月には 23 例、7-12 月には 8 例だった。2014 年の後半に PCV13 による効果により 19A 型 IPD 症例の減少がみられ始めたと考えられた。薬剤感受性試験の結果では、ワクチンの接種歴の有無による薬剤感受性に明らかな変化はみられなかった。メロペナム非感受性菌の分離率は 15.2% で、依然として高かった。今後、PCV13 の普及により今後さらなる予防効果が期待される。一方、Serotype replacement および薬剤非感受性株の割合が変化していく可能性があるため、引き続き監視が必要である。

研究協力者

常 彬 国立感染症研究所 細菌第一部

調べるとともに、原因菌の肺炎球菌の血清型を調べる必要がある。本分担研究は、2014 年に 9 県において 15 歳未満小児 IPD から分離された肺炎球菌を収集し、血清型別と薬剤耐性を解析した。PCV7 または PCV13 の接種歴の有無によって、血清型分布に違いがあるかどうかや抗菌薬に対する感受性の違いを明らかにして、ワクチンの効果を評価できる基礎疫学データを得ることを目的とした。

A. 研究目的

2013 年 4 月 1 日から侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は 5 類感染症に追加され、全数把握疾患に指定された。また、同年の 11 月 1 日から定期接種対象の肺炎球菌結合型ワクチンは PCV7 から PCV13 に変更されたため、PCV13 の予防効果が期待されている。

しかし、肺炎球菌ワクチンの効果は血清型特異的であり、ワクチンに含まれない血清型の肺炎球菌が引き起す感染症についてはそもそも予防効果が期待出来ないと考えられる。ワクチンの導入効果を適切に評価するためには、IPD 症例のワクチン接種歴の有無を

B. 研究対象と方法

2014 年の 1 年間に、9 県から送付された小児 IPD 105 例 (うち髄膜炎 12 症例) 由来の肺炎球菌を解析した。菌株は血液寒天培地にて 37°C、5% CO₂ 下で一晩培養し、解析を行った。血清型は、Statens Serum Institut

製血清を用い荚膜膨化法により決定した。

薬剤感受性試験は微量液体希釈法によって行った。薬剤感受性は 2008 年の CLSI の基準に従って判定した。すなわち、髄膜炎由来肺炎球菌のペニシリン G (PCG) の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、ペニシリン感受性 (PSSP) およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と判別し、セフトキシムに対する MIC が $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $1 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、セフトキシム感受性、低感受性、耐性と判別した。髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌については PCG の MIC が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、 $4 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、PSSP、ペニシリン低感受性 (PISP)、PRSP と判別し、セフトキシムに対する MIC が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、 $2 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、セフトキシム感受性、低感受性、耐性と判別した。また、分離部位に関係なく、メロペナムおよびパニペナムに対する MIC が $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ をそれぞれ、メロペナムとパニペナム感受性、低感受性、耐性と判別した。

本報告書のすべての集計は症例数をもとに行なった。

C. 研究結果

1: 小児 IPD の患者情報

2014 年の 1 年間に、9 県の IPD 症例 105 例由来肺炎球菌を収集した。105 例のうち、髄膜炎は 12 症例、菌血症は 93 症例であった。その中、5 歳未満の IPD は 98 例で、5 歳以上の IPD 症例は 7 例であった。5 歳児は 3 症例、6 歳児は 1 例、8 歳児は 2 例、9 歳児は 2 例の発症で、1 例には基礎疾患があった。105 症例の中に 11 症例は、PCV7、PCV13、および 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) のいずれについても接種歴がなかった。1 症例に関しての接種歴が不

明であった。

2: 2014 年の小児 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

105 症例 IPD 由来肺炎球菌の血清型別の結果を図 1 に示す。PCV7 に含まれる血清型による症例は 4 例のうち、3 症例は血清型 6B 型、1 症例は 23F 型肺炎球菌が分離され、PCV7 のカバー率は 3.8% であった。これらの 4 例はいずれも PCV7、PCV13 および PPSV23 の接種歴がなかった。一方、105 症例の中、PCV13 に含まれる血清型による症例は 37 例で、PCV13 のカバー率は 35.2% であった。19A 型肺炎球菌は 31 例から分離され、そのうちの 1 例 (菌血症、肺炎) には PCV13 の接種歴 (2 回) があった。以上の結果から、PCV13 のカバー率はワクチン導入される前の 90.2% および 2013 年の 52.1% に比べると、減少がみられたため、PCV13 の予防効果が表れた結果と考えられた (平成 22-24 年度分担研究報告書、平成 25 年度分担研究報告書を参照)。

一方、PCV13 に含まれない血清型による IPD は 68 症例 (64.8%) であった。15A、15B、10A、24F、15C、22F、23A、6C、24B、38 型肺炎球菌はそれぞれ 16 (15.2%)、10 (9.5%)、10 (9.5%)、10 (9.5%)、6 (5.7%)、6 (5.7%)、4 (3.8%)、2 (1.9%)、2 (1.9%)、2 (1.9%) 症例から分離された (図 1)。

PCV13 の予防効果をさらに詳しく解析するため、2014 年 IPD 由来肺炎球菌の血清型の月別の結果をまとめた (図 2)。1-6 月の上半期に IPD 63 症例が発生し、19A 型による症例は 23 例で、47.6% を占めた。PCV13 非含有血清型による症例は 36 例 (57.1%) であった。一方、7-12 月の下半期に IPD 42 症例が発生し、19A 型による症例は 8 例で、19.0% を占めた。PCV13 非含有血清型による

症例は 32 例 (76.2%) であった。2014 年の下半期から PCV13 の予防効果が顕著にみられたことが示唆された。

以上の結果から、PCV13 が導入された一年余りで、19A 型による小児 IPD 症例は 2014 年の下半期減少がみとめられ、IPD への予防効果がみられた。しかし、15A など非ワクチン型による IPD は依然として懸念され、今後これらの血清型による症例は増加しないかどうか、監視が必要である。

3: 抗菌薬に対する感受性

105 株肺炎球菌の抗菌薬の MIC の値を表 1 に示す。

髄膜炎由来肺炎球菌 12 株のうち、ペニシリン G に対する MIC が 0.12 µg/mL 以上の PRSP が 7 株あった。セフォタキシムについては、1 株は MIC が 1 µg/mL で低感性、2 株は MIC が 2 µg/mL で耐性だった。メロペネムについては、4 株が低感受性を示した。

髄膜炎以外の IPD から分離された 93 株肺炎球菌では、PRSP はなかった。ペニシリン G の MIC が 4 µg/mL の PISP が 2 株であった。セフォタキシムについては、2 症例において MIC が 4 µg/mL 以上耐性、2 症例で 2 µg/mL を示す低感受性であった。メロペネムについては、4 株が耐性で、8 株は低感受性 (MIC = 0.5 µg/mL) だった。

以上をまとめると、105 株 IPD 由来肺炎球菌のうち、メロペネム非感受性菌は 16 株 (15.2%; 16/105) が分離され、2012-2013 年と同様に高い分離率であった (メロペネム非感受性肺炎球菌の分離率は 2007-2010/1: 2.0%; 2010/2-2011/3: 5.6%; 2011/4-2011/12: 5.0%; 2012: 17.2%; 2013: 18.1%; 平成 24 年度、平成 25 年度分担研究報告書を参照)。

2014 年に分離された肺炎球菌はすべて、

メロペネム、パニペネム、バンコマイシンおよびトシル酸トスフロキサシンに感性だった。PCV7 または PCV13 の接種と分離された肺炎球菌の各抗菌薬に対する感受性との関連性を解析した結果、接種歴の有無による感受性の変化はみられなかった。

D. 考 察

本研究では、PCV7 と PCV13 が導入される前から同一地域における小児 IPD の疫学調査を始めたため、ワクチンの効果をリアルタイム、かつ正確に反映することができると考える。2014 年、PCV7 に含まれる血清型肺炎球菌の分離率は横ばいで、PCV13 に含まれる血清型、特に 19A 型の分離の減少がみられ、PCV13 の予防効果と考えられた。

一方、小児用すべてのワクチンに含まれない血清型肺炎球菌の分離率の増加がみられた。今後、19A 型など PCV13 に含まれる血清型の肺炎球菌による IPD が減少するとともに、ワクチン非含有タイプの Serotype replacement への懸念があり、継続して調査する予定である。

E. 結 論

2014 年に小児 IPD 症例から分離された肺炎球菌では、PCV13 に含まれる血清型の割合は 35.2% で、2013 年以前より低下がみられ、ワクチンの導入効果と考えられる。一方、PCV13 にも含まれない血清型肺炎球菌による IPD 症例は 68 例で、2013 年の 45 例 (平成 25 年度分担研究報告書を参照) より増加傾向があった。肺炎球菌には多種の血清型が存在するため、ポリサッカライドをターゲットとするワクチンには限界がある。肺炎球菌の共通抗原をターゲットとする次世代ワクチンの開発が必要である。

F. 健康危機情報

特記すべきもの無し。

G. 研究発表

1: Bin Chang, Akihito Wada, Mitsuaki Hosoya, Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Megumi Oda, Tetsuya Sato, Yoshihiko Terauchi, Kenji Okada, Junichiro Nishi, Hideki Akeda, Hitoshi Kamiya, Makoto Ohnishi, Toshiaki Ihara, and the Japanese Invasive Disease Study Group. Characteristics of group B Streptococcus isolated from infants with invasive infections: A

population-based study in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 67:356-360, 2014.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

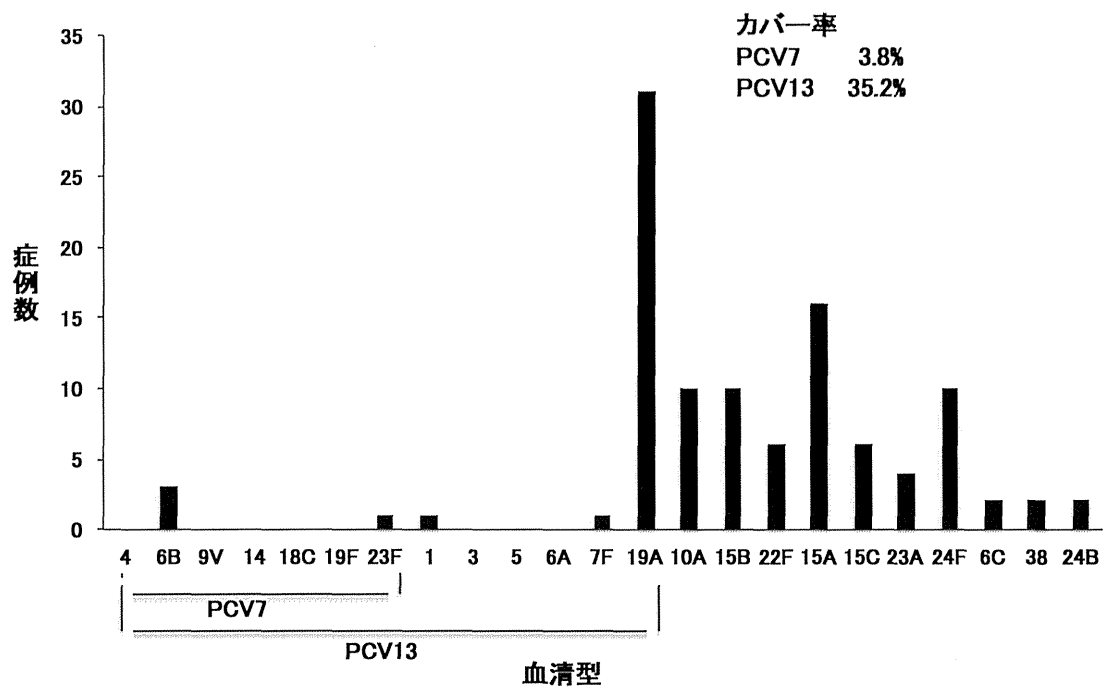


図1: 2014年9県のIPD症例由来肺炎球菌の血清型分布(合計105例)

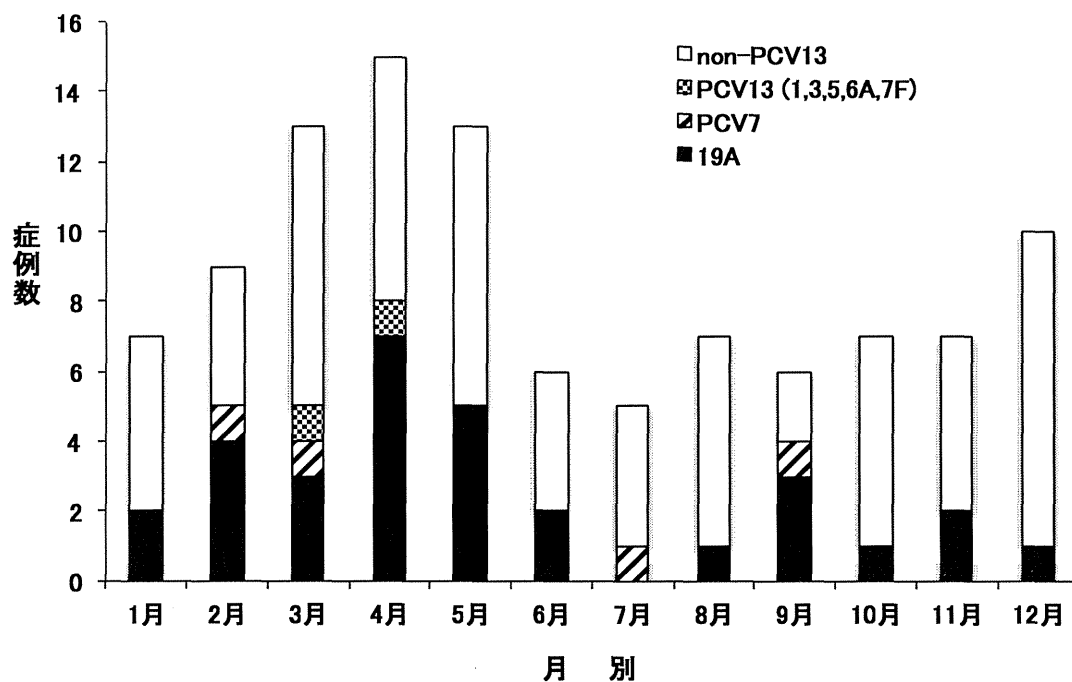


図2: 2014年9県のIPD症例由来肺炎球菌の血清型の月別分布(合計105例)

表1: 2014 年 IPD 由来肺炎球菌 (105 株) の β -lactam 系抗生物質感受性

髄膜炎由来肺炎球菌 (12 株) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤ 0.06	$\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$		≤ 0.5	1	$\geq 2 \mu\text{g/mL}$	≤ 0.25	0.5	$\geq 1 \mu\text{g/mL}$
5	7		9	1	2	8	4	0

髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌 (93 株) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤ 2	4	$\geq 8 \mu\text{g/mL}$	≤ 1	2	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$	≤ 0.25	0.5	$\geq 1 \mu\text{g/mL}$
91	2	0	89	2	2	81	8	4

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 分担研究報告書

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

研究分担者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症のアクティブサーベイランスの一環として、症例由来 *Haemophilus influenzae* 臨床分離株における荚膜型別解析を *H. influenzae* 荚膜 b 型 (Hib) ワクチン導入以前から継続して実施している。Hib ワクチン定期接種開始から 2 年目となる平成 26 年度は、4 症例由来 4 株の Non-typable *H. influenzae* (NTHi) が分離され、Hib ならびに他の荚膜型株は分離されなかった。

細菌性髄膜炎疑い症例由来髄液中の細菌遺伝子の網羅的解析手技について検討した。細菌の 16S rRNA 遺伝子 V3-V4 領域の約 550bp 配列を nested-PCR 法にて増幅後に MiSeq を用いて、300bp 長の Paired-end 法で配列を解読した。得られた配列を細菌の 16S rRNA 遺伝子データベースで検索し相同性の高い read 数の割合を調べた結果、複数の検体で *Haemophilus* 属、*Streptococcus* 属等の遺伝子が高い割合で検出された。これらの検体は、PCR 法等においても *H. influenzae* や *S. pneumoniae* 等が検出された検体であり、既存の種特異的検出法と今回実施した網羅的解析法間で同等の結果が得られた。また、既存の種特異的検出法では検出できなかった *Staphylococcus* 属等の遺伝子が髄液検体から検出され、本手法の広範な起因菌のスクリーニングへの有用性が示唆された。

研究協力者

佐々木裕子、増田まり子、久保田眞由美、見理 剛 (国立感染症研究所、細菌第二部)

A. 研究目的

侵襲性インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 感染症についてのアクティブサーベイランスを行っている。とりわ

け、*H. influenzae* 莢膜 b 型 (Hib) ワクチン導入前の平成 19 (2007) 年以降、研究班の調査対象となる 9 県において分離菌株の莢膜型別解析を行い、Hib ワクチンの有効性、ならびにワクチンで予防できない型の菌株の出現を監視している。侵襲性インフルエンザ菌感染症は、平成 25 (2013) 年度以降、第 5 類感染症として全数把握の対象となったものの、病原体サーベイランス体制の全国整備が不十分である。殊に、Hib ワクチンの有効性評価、ならびに新たな莢膜型株による侵襲性感染症の台頭を監視するために重要な分離株の莢膜型情報収集が得られていない。このため、本研究では、Hib ワクチン定期接種の有効性評価ならびに新たな莢膜型株の監視を目的として、調査対象 9 県における分離株の莢膜型別解析を実施した。

加えて、髄膜炎の起因微生物同定の精度を向上させることを目的に、遺伝子解析法の改良を行った。平成 25 年度以降、第 5 類感染症として、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 感染症、侵襲性髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) 感染症、ならびに、これら 3 菌種が分離されない細菌性髄膜炎がある。感染症発生動向調査報告において、起因菌不明の細菌性髄膜炎疑い症例も多い。これらは、臨床で実施される通常の細菌培養検査陰性の検体である。そこで、当該研究班で解析依頼された細菌性髄膜炎疑い症例の培養陰性髄液中の細菌遺伝子の網羅的解

析手法について検討した。

B. 研究方法

調査対象地域、対象疾患と対象菌種：調査対象地域は、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄の 9 県とし、対象疾患は、小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症とした。対象菌種は、症例の髄液、血液等から分離された *H. influenzae* 菌株とした。供試髄液等については、後述する。

調査期間：

調査を開始した 2007 年から 2015 年 1 月までについての結果を報告する。

菌株の莢膜型別：

抗血清存在下での菌体凝集法による莢膜型別解析：インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)を用いた菌体凝集法により解析した。a, b, c, d, e, f 株に対する抗血清で凝集しない株を Non-typable *H. influenzae* (NTHi) とした。

菌株の莢膜関連遺伝子の増幅による莢膜型別：a~f 型特異的莢膜遺伝子の有無について、Polymerase Chain Reaction (PCR) 法を用いて解析した。菌株からの DNA 抽出には、QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) を用い、得られた DNA を鋳型にし Premix Taq (Takara) を用いて遺伝子増幅を行った。莢膜型関連遺伝子の検出として、*H. influenzae bexA* 遺伝子、ならびに a-f 特異的遺伝子 (Falla TJ *et al.* J. Clin. Microbiol. 32: 2382-2386, 1994 をもと