

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

た検体から起因为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10万人当たり)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、荚膜血清型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
H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(%)
H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
H髄膜炎	0	0	0
H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ヵ月未満	3ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1歳未満	1歳以上 1歳6ヵ月未満	1歳6ヵ月以上 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	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%
転帰	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。

表7

血清型	症例数	ワクチンカバー率	
5B	2	PCV7 (2.1%)	PCV13 (36.5%)
14	0		
23F	0		
9V	0		
19F	0		
4	0		
18C	0		
19A	32		
6A	0		
3	0		
7F	0		
5	0		
1	1	Non-PCV7 (97.9%)	Non-PCV13 (63.5%)
6C	2		
10A	7		
15A	16		
15B	8		
15C	6		
22F	6		
23A	3		
24B	1		
24F	10		
38	2		

図1

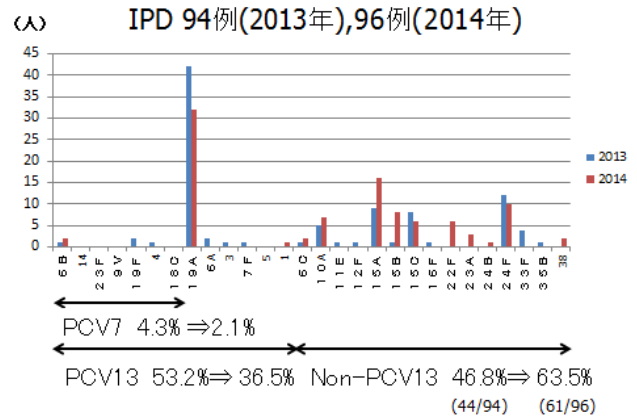


表8

	PCV13(-)	PCV13(+)
PCV7	2	0
PCV13 minus PCV7	32	1
Non-PCV13	30	31
Total	64	32

表9

起病位	診断名	年齢	性別	ワクチン接種	PCV7	PCV13	基礎疾患	基礎疾患名	合併症	転帰	血清型
SP	敗血症	7歳11ヵ月	女	なし	0	0	あり	ALL	なし	治癒	23F
	敗血症	9歳8ヵ月	男	あり	0	1	あり	先天性免疫不全症候群	なし	治癒	23A
	髄膜炎	10歳8ヵ月	女	不明	不明	不明	不明		なし	治癒	10A
	髄膜炎、副鼻腔炎	18歳9ヵ月	男	なし	0	0	あり	脾臓切除	癒後発熱	不明	19A
	敗血症、肺炎	6歳10ヵ月	男	あり	1	0	あり	腎臓生体腎移植 II 型	なし	治癒	不明
	敗血症	5歳	男	あり	1	0	あり	不明	なし	治癒	12F
	髄膜炎	6歳8ヵ月	女	あり	1 (PPSV23)	0	あり	ネフローゼ症候群	なし	治癒	17
	敗血症	6歳10ヵ月	女	なし	0	0	なし		なし	治癒	10A
	敗血症	7歳11ヵ月	男	あり	1	0	なし		なし	治癒	不明
	敗血症	6歳9ヵ月	男	なし	0	0	あり	OP - 免疫不全症	なし	治癒	6B
H	敗血症、副鼻腔炎	3歳8ヵ月	女	なし	0	0	あり	不明	不明	不明	15B
	敗血症	6歳3ヵ月	女	あり			なし	なし	なし	治癒	未実施

図2

