

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、 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、

### ・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。  
・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、鷲尾佳奈．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