

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う体制をとり、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、タコツボ型心筋症・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、PCV7タイプ:PCV7に含まれる型(交差反応のある6Aを含む)、PCV113タイプ:PCV13に追加された型(交差反応のある6Cを含む)、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 - Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの効果と課題 - 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 - ヒブ・肺炎球菌・ロタウイルス - 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

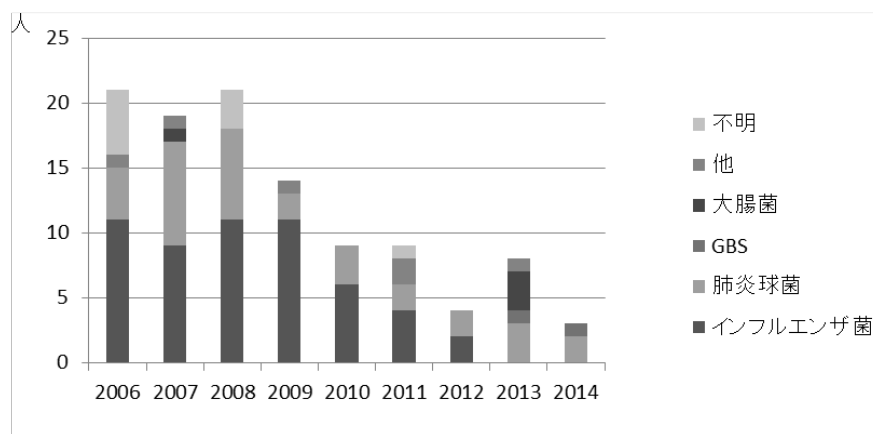


図 2 侵襲性インフルエンザ菌感染 (IHD) 患者数の推移

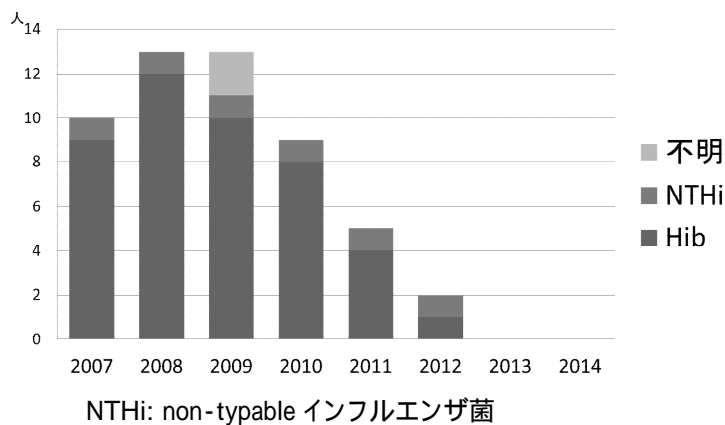


図3 小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)患者数の年次推移

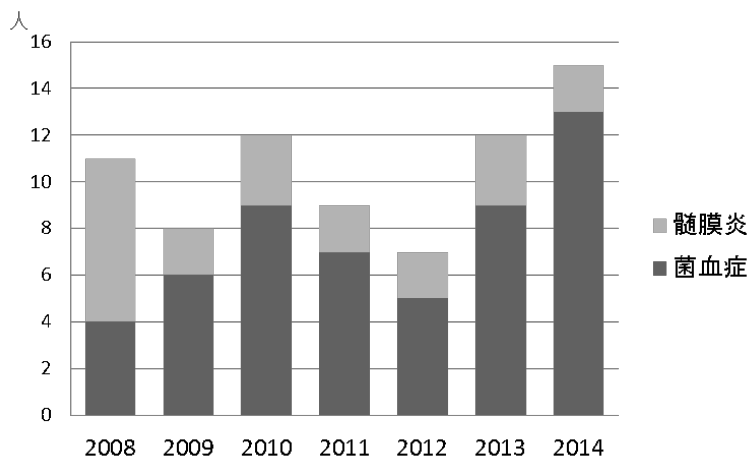
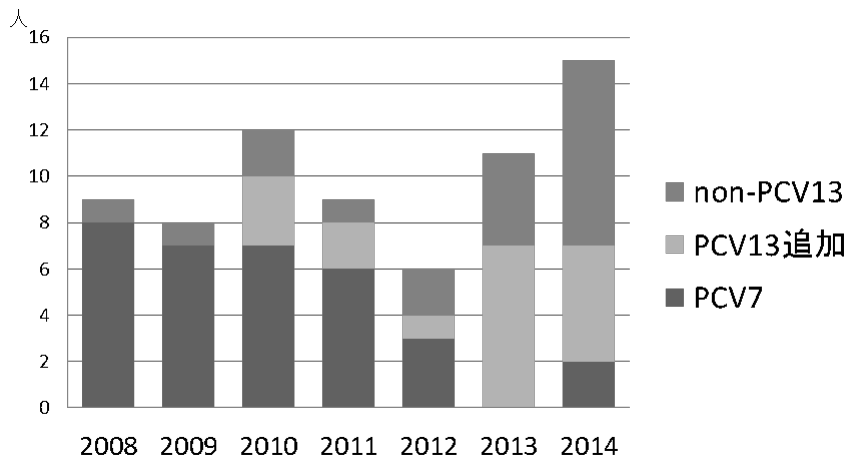


表1 2014年の小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)患者

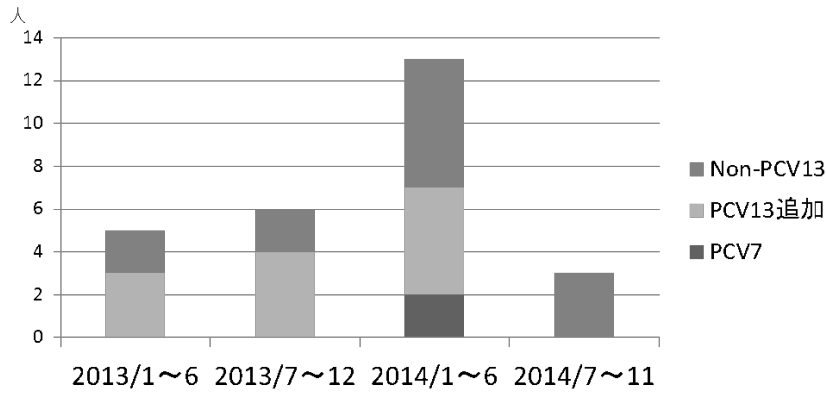
No.	月	年齢	診断	型	VT	PCV7	PCV13	転帰
1	1	1y0m	菌血症	24F	NVT	3	0	軽快
2	2	1y10m	菌血症	24F	NVT	4	0	軽快
3	2	3y10m	菌血症+肺炎	19A	PCV13	3	0	軽快
4	2	9m	菌血症	19A	PCV13	3	0	軽快
5	2	1y10m	菌血症	6B	PCV7	0	0	軽快
6	3	2y5m	菌血症+肺炎	6C	PCV13	0	0	軽快
7	3	7y	菌血症	23F	PCV7	0	0	軽快
8	3	1y0m	菌血症	15A	NVT	3	0	軽快
9	3	1y3m	髄膜炎	19A	PCV13	3	0	合併症
10	3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