

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

齡は生後 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。症例実数、罹患率が 2014 年は下げ止まっていること、7 価血清型が 5 歳未満から検出されなかったこと、13 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、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、19A 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 |