

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

H i b、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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成26(2014)年 3月

目 次

I . 総括研究報告

Hib、肺炎球菌ワクチンの有効性・安全性に関する研究（総括）

庵原 俊昭

..... 1

II . 分担研究報告

1 . 「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究（全国調査）

庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊	7
（北海道） 富樫 武弘	14
（福島県） 細矢 光亮	20
（新潟県） 齋藤 昭彦、大石 智洋	21
（千葉県） 石和田稔彦	22
（三重県） 浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭	24
（岡山県） 小田 慈	29
（高知県） 藤枝 幹也、佐藤 哲也、寺内芳彦	32
（福岡県） 岡田 賢司	36
（鹿児島県） 西 順一郎	39
（沖縄県） 安慶田英樹	44

2 . 侵襲性細菌感染症起因菌に関する細菌学的研究

柴山 恵吾

（1）2013 年小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の解析 柴山 恵吾	49
（2）髄膜炎等の侵襲性細菌感染症患者由来の <i>Haemophilus influenzae</i> 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の微生物遺伝子解析 柴山 恵吾	53

3 . 肺炎球菌ワクチンの免疫持続・有効性と成人に必要なワクチンの検討

大石 和徳

（1）小児における侵襲性肺炎球菌感染症患者の肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種前後の血 清免疫学的研究 大石 和徳、明田 幸宏、田村 和世	63
---	----

4 . ロタウイルスワクチンの有効性・安全性・必要性に関する研究

中野 貴司

（1）ワクチンの意義に関する研究 ～ロタウイルスワクチン導入前後の入院および外来患者の疫学調査 中野 貴司	69
---	----

5 . ロタウイルス感染症のウイルス学的研究

谷口 孝喜

（1）わが国に分布するヒトロタウイルスの遺伝子型（GタイプとPタイプ）の解析 谷口 孝喜	76
---	----

6 . HPVワクチンの有効性・安全性の研究	小西 宏	
(1) 子宮頸がんワクチン (HPV ワクチン) の効果と安全性に関する研究		
小西 宏		80
(2) 日本人男性 HIV 感染者における 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び効果に関する研究		
大石 和徳、菅沼 明彦、柗元 巖		91
7 . ワクチンの投与方法特に皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究	中山 哲夫	
(1) ワクチンの投与方法：同時接種、皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究		
中山 哲夫		99
8 . ワクチン副反応診断基準の標準化に係る研究	岡田 賢司	
(1) ワクチンの副反応に関する国際的診断基準導入に関する研究		
岡田 賢司		103
(2) インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究		
長尾みづほ、庵原 俊昭		107
9 . 各種ワクチンの医療経済効果について	池田 俊也	
(1) 小児肺炎球菌ワクチン		
池田 俊也		111
(2) ロタワクチン		
池田 俊也		118
III . 研究成果の刊行に関する一覧表		125
IV . 研究成果の刊行物・別刷		133

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

研究代表者

庵原 俊昭 国立病院機構三重病院 院長

研究要旨： ワクチンを勧奨接種するためには、有効性、安全性、医療経済性の総合的評価が大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性の評価を継続することが必要である。

今回の検討で、侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症の罹患率は98%減少し、Hibワクチンの有効性は示された。一方、乳幼児の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の調査では、2013年における肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の罹患率減少率は2012年と同じであった。IPDをおこした肺炎球菌の血清型の調査から、肺炎球菌のreplacementが進んでいることが示された。2013年にIPD患児から分離された肺炎球菌血清型のPCV13カバー率は52.1%であり、2013年11月に導入されたPCV13の接種開始により、IPDの減少率が56%から75%になることが期待されている。なお、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともにアクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型の増加に対する監視が今後も必要である。

ロタウイルス(RV)ワクチンに関しては、毎年5歳未満児の30%が医療機関を受診する疾患であり、疾病負担が大きい感染症であることが示された。また、三重県下の感染症サーベイランスのデータからRVワクチンの有効性を示唆するデータが出始めているが、継続した観察が必要である。また、RVワクチンの定期接種化に当たっては、医療経済性の評価からワクチンコストが課題であることが示された。RVは多数の血清型があるウイルスであり、RVワクチンによって血清型のreplacementがおこらないかアクティブサーベイランスが必要である。

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの効果を評価するためには、接種後5～10年が必要であり、ワクチン台帳と子宮頸がん検診とのリンクが大切である。日本対がん協会の努力により、次年度から日本各地でHPVワクチンとリンクした頸がん検診が開始される予定である。HPVは各種のがんに関係している。HPV関連がんの発がんリスクが高いヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染男性を対象に4価HPVワクチンの接種を行ったが、効果的な免疫原性が認められている。

ワクチンの安全性評価では、マウスの実験系において、HPVワクチン後の急性疼痛には、アジュバントにより接種後局所で産生されるIL-1、IL-6、G-CSFなどのサイトカインが関与しており、HPV2およびHPV4の接種後の急性疼痛とサイトカイン産生の推移は一致していたが、慢性疼痛にはアジュバントは関与していないことが示され、インフルエンザワクチンのアナフィラキシーには卵アレルギーは関与せず、現行のスプリットワクチンで誘導される抗HAIgE抗体が関与していることが示された。また、ワクチン後の副反応の診断基準のグローバル化が期待されており、今年度はアナフィラキシーの診断基準について検討した。最後に、医療経済性の評価では、PCV13、RVワクチンともに、本邦における現行の価格では医療経済性が伴わないことが示唆された。

研究分担者：柴山 恵吾 国立感染症研究所細菌第二部
中野 貴司 川崎医科大学附属川崎病院小児科
谷口 孝喜 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学
大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター
小西 宏 公益財団法人日本対がん協会
中山 哲夫 北里生命科学研究所
岡田 賢司 福岡歯科大学全身管理・医歯学部門 総合医学講座 小児科学分野/
福岡歯科大学医科歯科総合病院小児科
池田 俊也 国際医療福祉大学

A. 研究の目的

ワクチンを勧奨接種または義務接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を評価することが必要である。我々は、ワクチンの有効性評価には、基礎と臨床が協力したアクティブサーベイランスが有用であることを示してきた。今回は、侵襲性細菌感染症、ロタウイルス感染症のアクティブサーベイランスの有用性を評価するために、継続して研究を行った。ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの有用性の評価については、定期接種の評価方法と4価HPVワクチン(HPV4)の男性接種について検討した。ワクチンの安全性評価を明らかにするために、マウスを用いた基礎的検討を継続して行うとともに、インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー例の検討、ワクチン安全性評価のための各種診断基準について検討した。医療経済性については、小児における13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)とロタウイルス(RV)ワクチン定期接種化の有用性について検討した。

B. 研究方法

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

全国10道県(北海道、福島、千葉、新潟、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄)を対象に、小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)、侵襲性B群連鎖球菌(GBS)感染症患者数を全数把握し、各県でまとめたものを国立病院機構三重病院臨床研究部で総括した(庵原・菅)。侵襲性細菌感染症患児から分離された菌株は、国立感染症研究所に送付し、血清型の同定と薬剤感受性について検討した(柴山・佐々木・常)。また、IPDに感染した小児に肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)を接種し、接種前後の血清抗体価をタンパクレベルと生物活性(オプソニン活性、OA)で検討した(大石)

(2) ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

津市において、RVGEの外来での疾病負担について検討した(中野・神谷・浅田)。また、RVワクチン導入によるRV血清型の推移(replacement)を評価するために、津市、岡山市、いすみ市(千葉県)のRVGE患児から採取された便のロタウイルス血清型について検討した(谷口)

(3) HPVワクチンの有用性の評価

HPVワクチンの効果は、HPV感染から子宮頸がん発症までのタイムラグの関係から、接種後5~10年経過しないと評価は困難である。本邦におけるHPV

ワクチンの効果を早期に評価する方法について検討した(小西)。また、HPVは子宮頸がん以外にも中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんの発症にも関与しており、特にヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者では重要な問題となっている。HIV感染者におけるHPV4の免疫原性についても検討した(大石・菅沼)。

(4) ワクチンの安全性評価

基礎的には、今まで各種不活化ワクチンをマウス筋肉に接種し、注射部位の組織の変化について検討を行ってきたが、今年度はアジュバントを含む不活化ワクチン接種後の接種局所におけるサイトカインの動きについて検討を行った(中山)。臨床面では、インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを発症した小児を対象に、発症メカニズムとその後の対応について検討を行った(庵原・長尾)。また、本邦でのワクチンの安全性評価のグローバル化をめざし、ワクチン後の副反応の診断基準について検討を行った(岡田)。

(5) ワクチンの医療経済性の評価

マルコフモデルを用いてPCV13の、ワクチン接種の費用対効果推計法を用いてRVワクチンの医療経済性について検討した(池田)。

(倫理面への配慮)

臨床研究、基礎研究ともに、各施設における倫理審査委員会で承認を受けてから研究を行った。

C. 研究結果

(1) 小児における侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランス

侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症は、公費助成が開始された2011年から減少し始め、公費助成が開始される前の平均罹患率(Hib髄膜炎7.71/10万人5歳未満人口、Hib非髄膜炎5.15/10万人5歳未満人口)と比較すると、2012年はそれぞれ92%、82%減少し、2013年ではそれぞれ98%、98%と、更に減少していた(庵原・菅)。なお、Hibワクチン接種後に侵襲性インフルエンザ菌感染症を発症した症例が2例あり、いずれも無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)であった。また、基礎疾患を有する5歳以上児のHib髄膜炎が1例報告された(柴山・佐々木)。

IPDも公費助成が開始された2011年から減少し始め、2012年には肺炎球菌(SP)髄膜炎が73%、SP非髄膜炎が52%減少していたが、2013年ではSP髄膜炎の減少率は61%、SP非髄膜炎の減少率は56%と横ばいであった(庵原・菅)。その原因として、9県(北海道を除く)のIPD小児から採取された94株について検討したところ、50株(53.2%)はPCV13に含まれる型であり、44株(46.8%)はPCV13に含まれない株であった(柴山・常)。また、PCV13に含

まれる50株中41株は血清型19Aであった。なお、研究期間中分離された19Aのうち、沖縄で分離された株は米国と同様のペニシリン耐性のST310であり、沖縄以外で分離された19AのST型の多くは310以外で、ペニシリンに感受性を示した。また、2013年に分離されたSP株のうち17株(18.1%)はメロペネム非感受性であった(柴山・常)。

髄液の検査結果は細菌性髄膜炎であるが、菌が分離されない、迅速診断でも病原体が検出されない髄液を用いて、PCR法にて起因菌が診断できないか検討を行っている。過去4年間で34検体中9検体(肺炎球菌4、インフルエンザ菌3、髄膜炎菌2、GBS2(2症例で複数菌検出))で起因菌が推定されている(柴山・佐々木)。

IPD回復後にPCV7を接種した17例を対象に検討したところ、11例は接種した7種類すべに対してOAが検出されたが、6例は感染した血清型に対してOAの上昇が認められなかった(低応答性)。この原因について今後検討する予定である(大石・田村)。

(2) ロタウイルス胃腸炎(RVGE)アクティブサーベイランス

三重県下5病院におけるRVGEの入院データから、本邦のRVGEの入院患者数は毎年30,000人であり、入院患者に対する医療費は年間66億円と推計された。また、RVGEの5歳未満の外来受診者数は、RVワクチン導入前では年間306.3人/1000人であった。RVワクチン導入後の2歳未満のRV流行時期(3月~5月)の感染性胃腸炎患者数は、RVワクチン導入前5年間の平均患者数と比較すると、亀山市では36.8%減少し、津市では9.4%減少していたが、RV非流行時期の6月~2月では2歳未満児の感染性胃腸炎患者数の減少は認めなかった(中野・神谷・浅田)。

RVの血清型の検討では、2007年~2010年ではG3型が圧倒的に多かったが、2011年ではG3型が60.7%、G1型32.5%、2012年ではG1型60.0%、G3型23.8%となり、2013年ではG1型84.2%、G9型11.6%、G3型1.4%と、この3年間でG3型からG1型へとreplacementが進んでいった(谷口)。今までのところRVワクチンが有効な血清型が本邦では流行していた。

(3) HPVワクチンの有用性の評価

HPVワクチンの有効性を評価するために、日本対がん協会では2014年度からワクチン接種と子宮頸がん検診とをリンクするシステムを構築した(小西)。次年度から思春期にワクチンを接種した世代が、がん健診を受診する予定である。

男性HIV感染者22例に3回HPV4を接種したところ、全例効果的な抗体反応は認められたが、HIV-RNAコピー数が200コピー/ml以上の群では抗体価が有意に低値であった(大石・菅沼)。経過中の有害事象

は22事象があり、多くは局所反応であった。

(4) ワクチンの安全性評価

マウス筋肉にAS04をアジュバントとするHPV4接種したところ、接種した筋肉組織中のIL-1、IL-6、G-CSFは、非接種側と比べて接種3時間後では10倍以上の産生が認められ、接種48時間後までは数十倍~100倍にまで上昇した。一方、アルミアジュバントであるHPV2、DPTを接種したところ、接種部位の筋肉では接種3時間後にIL-1、IL-6は3倍程度、G-CSFは10倍程度上昇したが、産生は長時間持続しなかった(中山)。また、HPV2およびHPV4ともに、接種3~6時間後に多核白血球が遊走し、慢性肉芽腫を形成していた。

2フェノキシエタノール(2PE)入りのインフルエンザワクチンを接種してアナフィラキシーを発症した小児では、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)に対する高いIgE抗体を保有しており、HA刺激により好塩基球は活性化された。以上の結果から、高い抗HA IgE抗体がインフルエンザワクチンによるアナフィラキシーに関与していることを確認した(庵原・長尾)。また、小児において、インフルエンザHAに対するIgE抗体を測定したところ、抗体保有率は3~4歳でピークとなり、その後年齢が高くなるにつれ減少していた。

ブライトン委員会はワクチン後の各種反応(アナフィラキシー、熱性けいれん、ギラン・バレー症候群、脳炎など)について診断基準を作成している。今年度はアナフィラキシーの診断基準を和文訳し、本邦への導入に努めた(岡田)。

(5) ワクチンの医療経済性の評価

直接費用のみを組み込んだ場合のPCV13の費用対効果は良好ではないと判断されたが(非投与に対して1909万円/QALY)、高齢者の肺炎に対する集団免疫効果を加味すると、PCV13の費用対効果は改善すると判断された(池田)。次に行ったRVワクチンの医療経済性の評価でも、定期接種によって費用削減にならないという結果になったが、ワクチン価格が現状よりも低下すると、費用対効果が良好になることが示された。

D. 考察

ワクチンを勧奨接種とするためには、当該疾患の疾病負担、ワクチンの有効性、安全性、医療経済性を総合評価することが大切であり、勧奨接種開始後もワクチンの有効性、安全性を評価することが必要である。

Hibワクチンの有効性評価では、Hib髄膜炎、Hib非髄膜炎とともに、ワクチンの公費助成導入前と比較すると、導入後には罹患率は減少し、2013年では98%減少していた。また諸外国と同様に、ワクチン

接種者では侵襲性Hib感染症を認めなくなった。この結果は、本邦でもHibワクチンの効果が高いことを示している。しかし、本邦ではNTHiによる侵襲性インフルエンザ菌(HI)感染症を認め、諸外国ではNTHiに加え、Hia、Hie、Hifによる侵襲性HI感染症を認めている。本邦でもNTHiやHib以外の血清型が増加しないか、サーベイランスが必要である。

IPDでは、侵襲性Hib感染症と異なり、2013年の減少率は2012年と同程度であった。この要因を細菌学的に検討したところ、PCV7でカバーされるIPDはほとんど消失し、PCV7に含まれない血清型が増加していることが明らかになった(replacement)。特に19Aと15血清型の増加が著明であった。19AはPCV13に含まれている。2013年11月からPCV13が本邦で導入されており、今後PCV13に含まれる血清型が減少することで、減少率が56%から75%になることが期待される。なお、PCV13に含まれない血清型のSPの多くはペニシリン感受性であった。一部メロペナム耐性菌(特に19A)の増加を認めるものの、PCVの全般接種により、ペニシリン耐性SPからペニシリン感受性SPの血清型に置き換わっていることが示唆された。

IPDに罹患した児にPCVを接種した場合、罹患した血清型に対するOAが上昇しないことが示された。この原因は不明であるが、IPD発症前にPCVを接種する必要性が高いことを示唆している。

RV1は2011年11月に、RV5は2012年7月に承認された。2011年に津市で行ったRVGEの年間発症者数調査から、日本の5歳未満児の1000人中約300人(30%)が毎年RVGEで外来受診することが推察され、RVGEは疾病負担が重い感染症であることが示された。この結果は、RVワクチンの医療経済性を計算するうえで重要な数字である。

RVGEは三重県では毎年3～5月に流行している。RVGEの罹患者数は年ごとに変動はあるが、RV1が導入された以降の2012年および2013年の、3～5月での2歳未満児の感染性胃腸炎報告数は9.4～36.8%減少していた。この結果はRVワクチンの効果を示唆する結果であり、今後もRVGE胃腸炎の外来サーベイランスおよび入院サーベイランスが必要である。また、2010年以前はG3P{8}が流行の主流であったが、2011年からG1P{8}が増加し始め、2013年にはほとんどがG1P{8}に置き換わっていた。RVの血清型のreplacementは世界各地でおこっているが、本邦でRVワクチンによってどのようなreplacementがおこるかは不明である。今後も臨床と基礎が一体となってRVGEのアクティブサーベイランスを行う必要性が示された。

HPVワクチンの発がん予防効果は接種5～10年後に明らかになる。今のところ、世界各地からHPVワクチン

チンは前がん病変であるCIN1およびCIN2の発症予防効果があることが示されている。本邦でHPVワクチンの効果を評価するためには、予防接種台帳と子宮頸がん検診とリンクさせることが大切である。日本対がん協会は子宮頸がんの間診票にHPVワクチン歴を記載するよう改良し、2014年度から使用することを決定した。2014年度からの研究で、本邦におけるHPVワクチンの効果が示されることが期待される。

HPVが関与するがんは子宮頸がんだけでなく、中咽頭がん、肛門がん、陰茎がんなどがある。特にHIV感染男性ではこれらの発がんリスクが高くなる。欧米の一部の国ではHPV4(4価HPVワクチン)を男性に接種するよう推奨している。本邦でもHIV感染男性にHPVワクチンを接種する研究を開始した。今のところ効果的な免疫原性(抗体反応)を認め、重篤な有害事象を認めていない。今後例数を増して検討する予定である。

ワクチンの安全性評価は、ライセンス取得後も、定期接種開始後も大切である。2013年5月から本邦では、HPVワクチン後の慢性疼痛のため、HPVワクチンの積極的勧奨が中止となっている。マウスを用いた検討では、AS04をアジュバントとしたHPV2の方が、アルミをアジュバントとしたHPV4よりも注射部位での肉芽腫形成が大きく、好中球の浸潤が多量であることが示されており、この肉芽腫は数ヶ月で消失することも示されている。今年度は接種局所のサイトカイン産生を測定したが、HPV2の方がHPV4よりもIL-1、IL-6、G-CSFの産生が高く、48時間持続することを示した。この結果は、接種後24～48時間の局所の疼痛には、AS04を含めたアジュバントが関係していることを示唆しているが、HPVワクチン後の6ヶ月以上にわたる慢性疼痛には、アルミを含めたアジュバントは関与していないことを示す結果であった。

インフルエンザワクチン後のアナフィラキシーの発症に、以前はワクチンに含まれる卵成分(オボアルブミンなど)が関与していると考えられていたが、2011年に経験したインフルエンザワクチンによりアナフィラキシーを発症した小児例の検討から、インフルエンザワクチンのアナフィラキシーには卵アレルギーの関与はなく、インフルエンザウイルスの表面タンパクであるHAに対するIgE抗体が関与していることが示された。また、小児における抗HA IgE抗体を測定したところ、3～4歳児では陽性率が高く、5歳を過ぎると低下する傾向があった。自然感染やアルミアジュバントが入った全粒子インフルエンザワクチンでは抗HA IgE抗体が産生されないことから、インフルエンザスプリットワクチンが抗HA IgE抗体産生に関与していることが示唆されている。今後は抗HA IgE抗体を産生しないインフルエンザワクチンの

開発が大切である。

ワクチンの安全性を評価し、国際的に比較するためには、国際基準に合った診断基準で本邦の副反応を調査する必要がある。世界各国のワクチンの安全性評価に関心が高い人が集まり、ブライトン委員会が創設され、ワクチン後のアナフィラキシー、突然死、熱性けいれん、ギラン・バレー症候群、脳炎などの診断基準を出している。本邦でもグローバルな視点でワクチン後の安全性評価を行うべきである。今年度はアナフィラキシーの定義を和訳するとともに、予防接種委員会でこの基準を用いて副反応評価を行っている。今後他の診断基準についても、評価を行う予定である。

世界各国では、ワクチンの定期接種化(勧奨接種、義務接種)を行うに当たって、必ず医療経済性を評価している。今回PCV13とRVワクチンに関して医療経済性を評価したが、いずれも医療経済性を認めなかった。しかし、PCV13では成人に対する集団免疫効果を評価すると医療経済性を認めることが示唆され、RVワクチンではワクチン費を少し低下させることで医療経済性を認めることが示唆された。

E. 結論

ワクチンを勧奨接種するためには、有効性、安全性、医療経済性の総合的評価が大切である。今回の検討で、Hibワクチン、PCVともに有効性は示されたが、アクティブサーベイランスを継続して行い、ワクチンに含まれない血清型に対する注意が今後必要であることが示された。RVワクチンに関しては、有効性を示唆するデータが出始めているが、定期接種化するに当たっては、医療経済面からワクチンコストが課題である。HPVワクチンに関しては、ワクチンと子宮頸がん検診とのリンクが大切であり、次年度から日本各地でHPVワクチンとリンクした頸がん検診が開始される予定である。

ワクチンの安全性評価では、マウスの実験系において、HPVワクチン後の急性疼痛には、アジュバントの作用により接種後局所で産生されるサイトカインが関与しているが、慢性疼痛にはアジュバントは関与していないことが示された。また、インフルエンザワクチンのアナフィラキシーには卵アレルギーは関与せず、スプリットワクチンで誘導される抗HAIgE抗体が関与していることが示された。また、ワクチン後の副反応の診断基準のグローバル化が期待されている。最後に、医療経済性の評価では、PCV13、RVワクチンともに医療経済性が伴わないことが示唆された。

F. 健康危険情報

今回の研究段階では新しく該当する健康危機情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oishi T, Ishiwada N, Matsuba K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD study group: Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 31:845-849, 2013
- 2) 庵原俊昭: Hib・肺炎球菌・不活化ポリオ・ロタウイルス・HPV各ワクチンの総括. *BIO Clinica* 28:359-363, 2013
- 3) 庵原俊昭: インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌b型ワクチンの効果. *ファルマシア* 49:201-205, 2013
- 4) 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 富樫武弘, 細矢光亮, 陶山和秀, 石和田稔彦, 齋藤昭彦, 大石智洋, 小田 慈, 脇口 宏, 佐藤哲也, 岡田賢司, 西 順一郎, 安慶田英樹, 柴山恵吾, 常 彬: 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果: 2012. *病原微生物検出情報* 34:62-63, 2013
- 5) 常 彬, 大西 真, 庵原俊昭: 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果. *病原微生物検出情報* 34:64-66, 2013
- 6) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊: ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の発生動向. *小児科* 54:429-436, 2013
- 7) 庵原俊昭: わが国における「13価肺炎球菌ワクチン」の現状と今後の展望. *Medical Technology* 2013;41: 824-825
- 8) 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 富樫武弘, 細矢光亮, 陶山和秀, 石和田稔彦, 齋藤昭彦, 大石智洋, 小田 慈, 脇口 宏, 佐藤哲也, 岡田賢司, 西 順一郎, 安慶田英樹: 10道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移: Hibワクチン導入効果の評価. *病原微生物検出情報* 34:194-195, 2013
- 9) 庵原俊昭, 菅 秀: ヒブ(Hib)ワクチン・肺炎球菌ワクチンの効果について. *医薬ジャーナル* 2013;49: 1913-1918
- 10) 庵原俊昭: 今後開発すべきワクチンは何か - 研究開発及び生産・流通部会との関わり -. *小児科臨床* 2013;66: 1852-1858
- 11) 浅田和豊, 神谷 元, 菅 秀, 長尾みづほ, 一見良司, 藤澤隆夫, 大矢和伸, 谷田寿志, 田中孝明, 伊東宏明, 田中滋己, 井戸正流, 庵原俊昭, 中野貴司: ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査. *日本小児科学会雑誌* 117:1851-1856, 2013

2. 学会発表

- 1) 浅田和豊, 菅 秀, 長尾みづほ, 一見良司, 藤澤

隆夫、庵原俊昭、田中滋己、井戸正流、中野貴司、神谷 元：三重県津市におけるロタウイルス入院症例（5歳未満）の疫学調査（ワクチン導入前）。第116回日本小児科学会学術集会2013.4.19-21 広島

2)常 彬、細谷光亮、石和田稔彦、大石智洋、小田慈、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹、大西 真、庵原俊昭：小児用肺炎球菌結合型ワクチンPCV7導入が小児侵襲性感染症へ及ぼす影響の細菌学的検討。第87回日本感染症学会2013.6.5-6、横浜

3)中山哲夫、鈴木英太郎、熊谷卓司、尾崎隆男、西村直子、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー反応：感作の原因は何か？第54回日本臨床ウイルス学会2013.6.8-9

4)長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について。第45回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013.10.27 - 28 札幌

5)落合 仁、浅田和豊、菅 秀、庵原俊昭：三重県亀山市におけるHibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の年齢にあった接種率の検討。第17回日本ワクチン学会学術集会2013.11.30-12.1津

6)牧野友彦、常 彬、大石和徳、庵原俊昭：小児の侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチンの効果：発生動向と血清型。第17回日本ワクチン学会学術集会2013.11.30-12.1津

7)神谷 元、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭、中野貴司：三重県津市におけるロタウイルス感染性胃腸炎外来症例の検討。第17回日本ワクチン学会学術集会2013.11.30-12.1津

H. 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
特記事項なし。

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)

「Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等ワクチンの有効性、安全性並びにワクチン副反応に関する基礎的・臨床的研究」

平成25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サーベイランス調査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、肺炎球菌、B群連鎖球菌（Group B *Streptococcus*, GBS）であり、いずれも細菌性髄膜炎など特に年少児で重篤な疾病の原因となる頻度の高い細菌である。インフルエンザ菌 b 型（*Haemophilus influenzae* type b, Hib）と肺炎球菌については、2008年12月および2010年2月より、我が国でも結合型ワクチンが販売開始され、2011年に入り多くの自治体では公費助成で接種可能になった。2013年4月より定期接種に導入された。これまでに平成19-24年の6年間で、10道県での前方視的疫学調査を行ってきた。今回は公費助成開始3年後の2013年における、ワクチンが及ぼしたインパクトについて報告する。2013年における各疾患罹患率は公費助成前3年間の罹患率に比べて、Hib感染症98%（髄膜炎）、98%（非髄膜炎）、肺炎球菌感染症61%（髄膜炎）、56%（非髄膜炎）の減少率を示した。ワクチン接種後罹患例としては、肺炎球菌感染症90例（髄膜炎8例、非髄膜炎82例）、インフルエンザ菌（無莢膜型）感染症2例（髄膜炎1例、非髄膜炎1例）が報告された。肺炎球菌血清型が判明した94例中26例（96%）はワクチンでカバーされない血清型（non-vaccine serotype、nVT）であり、ワクチン接種後罹患例に限定するとnVTは76例中75例（99%）を占めていた。ワクチン効果を正確に評価するために、疫学状況、分離菌血清型の変化などについてのアクティブサーベイランス継続が重要と考える。

A. 研究目的

本研究は小児の敗血症、化膿性髄膜炎等の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、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、2013年1月から2013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2013年は2014年3月16日時点でデータ未公表のため、2012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、2013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、菌株の解析は北里生命科学研究所生方公子教授が担当された。

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。

2013年1月から2013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Hib髄膜炎2例、Hib非髄膜炎1例、肺炎球菌髄膜炎13例、肺炎球菌非髄膜炎96例、GBS髄膜炎11例、GBS非髄膜炎23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Hib感染症罹患率は、髄膜炎0.17、非髄膜炎0.10であり2013年の減少率は98%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1.10、非髄膜炎9.71でありそれぞれ61%、56%の減少率であった。GBS感染症は髄膜炎で減少傾向(28%)であったが、非髄膜炎では102%の増加であった。

また、本研究は全国5歳未満人口の22.5%(北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では18.8%)をカバーした調査であり(表1)、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計すると表4のように算出された。2013年の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎9人、Hib非髄膜炎5人、肺炎球菌髄膜炎58人、肺炎球菌非髄膜炎512人、GBS髄膜炎49人、GBS非髄膜炎123人であった。

(2) 患者年齢分布、男女比

男女別の患者数を、疾患別に表5に示

した。Hib 非髄膜炎、GBS 髄膜炎以外は、男児の患者がやや多い傾向にあった。全体の患者数に男児が占める割合は、61.3%であり昨年（56.5%）とほぼ同様であった。

患者の年齢分布を、疾患別にまとめた（表6）。Hib 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、これらは従来とのデータと同様であった。

（3）合併症、予後

調査期間中に報告された全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7）。経過中何らかの合併症を認めた症例の割合は、それぞれHib 髄膜炎0%、Hib 非髄膜炎0%、肺炎球菌髄膜炎62%、肺炎球菌非髄膜炎15%、GBS 髄膜炎11%、GBS 非髄膜炎10%であった。後遺症、死亡にいたった症例の割合は、それぞれHib 髄膜炎50%、0%、Hib 非髄膜炎0%、0%、肺炎球菌髄膜炎23%、15%、肺炎球菌非髄膜炎2%、1%、GBS 髄膜炎22%、0%、GBS 非髄膜炎5%、10%であった。

（4）肺炎球菌血清型

IPD109 症例のうち血清型が判明したのは94症例（86%）であった。19Aが最も多く42例、次いで24F（12例）、15A（9例）、15C（8例）、10A（5例）であった（表8）。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（vaccine serotype, VT）は4例（4%）であり、ワクチンでカバーされない血清型（non-vaccine serotype, nVT）が90例

（96%）を占めた。13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）のVTは50例（53%）であった。

（5）non typable インフルエンザ菌感染症

2013年は2例が報告された。1歳4か月男児の髄膜炎と3歳2か月男児の肺炎であった。いずれもHib ワクチンの接種を受けていた（3回、4回）。

（6）血清型別 IPD 罹患率変化

nVT、VTによるIPDの罹患率の変化を検討した。各年度とも血清型が明らかでなかったIPD症例に関しても、血清型が判明した症例と同様の血清型分布であると仮定して、罹患率の推定を行った（図1）。VTによるIPD罹患率は2008-2010年の平均19.1と比べ2011年は13.3（減少率31%）、2012年は3.2（同83%）、2013年は0.46（同98%）まで減少したのに対し、nVTによるIPDは2008-2010年の平均5.8から2011年は6.9（増加率19%）、2012年は8.2（同40%）、2013年は10.3（同77%）まで増加していた。その結果として、IPD全体としては2012年から2013年にかけての罹患率低下はわずかであった（減少率：2012年54%、2013年57%）。

（7）ワクチン接種後罹患例

Hibあるいは肺炎球菌ワクチン接種を受けていたが、インフルエンザ菌もしくは肺炎球菌侵襲性感染症に罹患した症例として、IPD90例（髄膜炎8例、非髄膜炎82例）、インフルエンザ菌感染症2例（髄膜炎1例、非髄膜炎1例）が報告された。血清型が判明したIPD76例中、VTは1例のみであり、nVTが75例（99%）を占めていた。また、インフルエンザ菌

感染症 2 例は、いずれも non-typable によるものであった。

D. 考察

2013 年における侵襲性 Hib および IPD 罹患率 (5 歳未満人口 10 万人当り) は、髄膜炎、非髄膜炎ともに低下傾向を示した。特に Hib 髄膜炎は減少率 98%、Hib 非髄膜炎は減少率 98%と著明な減少を示した。一方で IPD は髄膜炎で減少率 61%、非髄膜炎で減少率 56%にとどまった。

本邦小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) は、PCV7 により約 75%をカバーされると報告されていた¹⁾。しかし、本研究における 2013 年の肺炎球菌血清型解析により、VT は 4%に低下していることが明らかとなった。PCV7 導入後の nVT 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²⁾³⁾。米国では、血清型 19A を中心とした nVT 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⁴⁾。

本研究においても、公費助成開始 3 年目の 2013 年の IPD 罹患率は 2012 年とほぼ同様レベルであった。VT による IPD 罹患率は公費助成前に比較して 98%低下していたが、nVT による罹患率が 77%増加したためにこのような現象が起きたと考えられた。

Hib ワクチン導入後の non-Hib 感染症の増加も懸念されるころではあるが、2013 年は non-typable 症例が 2 例報告されたのみであり、2012 年以前のデータと比較しても増加傾向を認めなかった (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) もの、引き続き注意は必要であると考ええる。

2013 年の IPD 症例より分離された肺炎球菌血清型では、19A が 42 例と最も多く全体の 44.7%を占めていた。次に 24F が 12 例 (12.8%) 検出された。24F はこれまでは年間 1-2 例のみしか検出されておらず、2013 年に急増した血清型である。その他 15A、15C が昨年に引き続き多く検出された。2013 年 11 月より導入された PCV13 は、2013 年の IPD 症例から分離された肺炎球菌血清型の 53%をカバー可能であると考えられる。従って、2014 年もほぼ同様の血清型分布であると仮定すると、IPD は半減することが期待される。米国の小児病院 8 施設における前向き多施設共同研究では、PCV13 導入前の 3 年間 (2007-2010) と導入後の 2011 年における IPD 患者の解析を行い、2011 年の IPD 患者数は導入前の平均患者数に比べ 42%減少を示したと報告している⁵⁾。

本邦において小児用結合型肺炎球菌ワクチン導入後の肺炎球菌血清型分布の変化は急激であった。今後も serotype replacement の動向を見極めるため、分離菌の血清型解析を可能な限り多数例で実施し、全数把握アクティブサーベイランスを継続する必要があると考ええる。

E. 結論

本年度の研究では、小児用結合型ワクチン導入により侵襲性 Hib、肺炎球菌感染症が有意に減少したことが明らかになった。しかしながら、IPD においては、

nVT の増加が顕著であり、それに伴い IPD 罹患率の減少は 2012 年から 2013 年にかけて、ほぼプラトーに留まった。今後は、より幅広い血清型をカバーする PCV13 の接種率向上に努める必要がある。ワクチン効果を正確に評価するために、疫学状況、分離菌血清型の変化などについて継続して検討することが重要と考える。

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は厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. 石和田稔彦, 日本臨床 69: 1584-1588, 2011
2. Whitney CG, et al. New Engl J Med 348:1737-46, 2003.
3. Hicks LA, et al., J Infect Dis 196:1364-1354, 2007.
4. MMWR 57:144-148, 2008.
5. Kaplan SL et al. Pediatr Infect Dis J 32:203-207, 2013.

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、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹：10 道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移：Hib ワクチン導入効果の評価 . 病原微生物検出情報 34(7),10-11, 2013

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、庵原俊昭 Hib ワクチン、PCV7 導入の効果と課題～小児侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランスデータから～ 第 159 回三重県小児科医会例会 2013 年 9 月 津

2) 菅 秀 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 17 回日本ワクチン学会シンポジウム 2013 年 12 月 津

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	198,000	72,000	89,000	253,000	77,000	83,000	27,000	229,000	75,000	84,000	5,273,000
調査協力病院数	59	23	41	69	14	17	11	34	18	12	
担当者	富樫武弘	細天光亮	大石智洋 斎藤昭彦	石和田稔彦	菅秀、 浅田和豊	小田慈	佐藤哲也、 脇口宏	岡田賢司	西原一郎	安藤田英樹	

* 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、2012年10月1日時点の推計値

* 10道県計5歳未満人口 1,187,000人(全国比 22.5%)、9県計 989,000人(同 18.8%)

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の報告患者数

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
Hib髄膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Hib非髄膜炎	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肺炎球菌髄膜炎	1	0	1	4	2	0	0	1	3	1	13
肺炎球菌非髄膜炎	-	0	6	16	3	4	4	32	9	22	96
GBS髄膜炎	0	0	2	3	0	3	1	0	1	1	11
GBS非髄膜炎	-	0	2	4	2	3	0	3	1	8	23

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

* 北海道は髄膜炎のみが報告対象

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 (%)
Hib髄膜炎	7.71	3.34	57	0.59	92	0.17	98
Hib非髄膜炎	5.15	3.00	42	0.91	82	0.10	98
SP髄膜炎	2.81	2.09	26	0.76	73	1.10	61
SP非髄膜炎	22.18	18.12	18	10.62	52	9.71	56
GBS髄膜炎	1.29	1.25	3	1.52	-17	0.93	28
GBS非髄膜炎	1.15	1.10	4	1.21	-5	2.33	-102

表4. 人口比率で算出した国内の推計患者発生数(人/年)

	2013年
Hib髄膜炎	9
Hib非髄膜炎	5
肺炎球菌髄膜炎	58
肺炎球菌非髄膜炎	512
GBS髄膜炎	49
GBS非髄膜炎	123

表5. 疾患別の患者性別分布

	男児	女児	計
Hib髄膜炎	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (100%)
Hib非髄膜炎	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
肺炎球菌髄膜炎	7 (53.8%)	6 (46.2%)	13 (100%)
肺炎球菌非髄膜炎	63 (65.6%)	33 (34.4%)	96 (100%)
GBS髄膜炎	3 (33.3%)	6 (66.7%)	9 (100%)
GBS非髄膜炎	13 (61.9%)	8 (38.1%)	21 (100%)
合計	87 (61.3%)	55 (38.7%)	142 (100%)

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表6. 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
Hib髄膜炎	1	0	0	0	0	0	1	0
Hib非髄膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
肺炎球菌髄膜炎	1	3	5	1	2	0	0	1
肺炎球菌非髄膜炎	1	2	15	33	18	13	7	7
GBS髄膜炎	9	0	0	0	0	0	0	0
GBS非髄膜炎	15	3	1	2	0	0	0	0

* 各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表7. 疾患別の合併症および予後

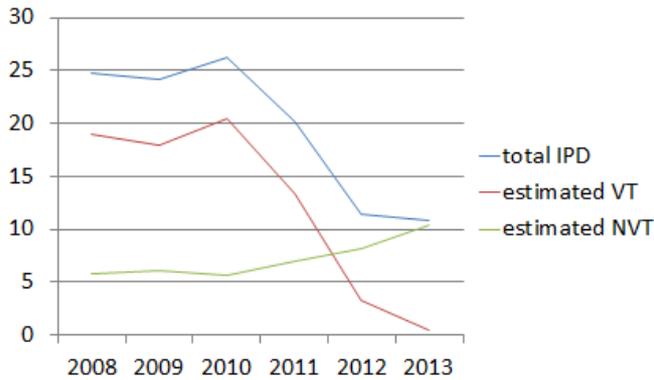
		インフルエンザ菌		肺炎球菌				GBS					
		髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎	髄膜炎	非髄膜炎				
症例数	%	2	100%	1	100%	13	100%	96	100%	9	100%	21	100%
合併症	あり	0	0%	0	0%	8	62%	14	15%	1	11%	2	10%
	なし	1	50%	1	100%	3	23%	70	73%	7	78%	13	62%
	不明	1	50%	0	0%	2	15%	12	13%	1	11%	6	29%
転帰	治癒	0	0%	1	100%	6	46%	80	83%	6	67%	13	62%
	後遺症	1	50%	0	0%	3	23%	2	2%	2	22%	1	5%
	死亡	0	0%	0	0%	2	15%	1	1%	0	0%	2	10%
	不明	1	50%	0	0%	2	15%	13	14%	1	11%	5	24%

*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。

表8. 肺炎球菌血清型の内訳

血清型	症例数	ワクチンカバー率		
5B	1	PCV7 VT(4%)	PCV13 VT(63%)	
14	0			
23F	0			
9V	0			
19F	2			
4	1			
18C	0	nVT(96%)		nVT(47%)
19A	42			
5A	2			
3	1			
7F	1			
5	0			
1	0			
5C	1			
10A	5			
11E	1			
12F	1			
15A	9			
15B	1			
15C	8			
16F	1			
24F	12			
33F	4			
35B	1			

図1. 公費助成前後でのIPD罹患率変化 (5歳未満人口10万人当たり)



平成 25 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)
「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」班 分担研究報告書
「北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向」

研究協力者 富樫武弘 札幌市立大学特任教授

研究要旨 2007 年(平成 19 年)~2012 年(平成 24 年)に引き続き 2013 年(平成 25 年)も北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向を調査した。わが国では平成 20 年 12 月から Hib ワクチン、平成 22 年 2 月から 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が市販されたが、任意接種ワクチンであったため接種率が低かった。しかし平成 23 年度から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進」事業による Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンに対する公費助成によって接種率が急速に上昇して、平成 23 年 12 月には 90%を超えた(1 歳未満児)。また平成 25 年 4 月から定期接種化され両ワクチンの接種率はさらに向上した。北海道では平成 25 年 1~12 月までの 1 年間インフルエンザ菌による髄膜炎の発症は 1 例、肺炎球菌による髄膜炎は 1 例(PCV7 ワクチン既接種の 1 歳 3 ヶ月男児、血清型 19F)と減少した。平成 25 年 12 月からは 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)は 13 価ワクチン(PCV13)に全国一斉に変更された。

A. 研究目的

Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの接種率が向上することにより、両ワクチンの対象疾患である小児期細菌性髄膜炎の発症が減少するか否かを知ることを目的とする。

両ワクチンの登場以前は、わが国で小児期に発症する細菌性髄膜炎の起原菌は常に第 1 位 Hib で第 2 位が肺炎球菌である。この研究は医療圏が独立している北海道を調査対象として、ワクチン登場前後の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を比較することによってワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

B. 研究方法

平成 19 年から毎年北海道内で小児科医

が常駐しかつ入院施設を擁する病院(59 病院)の小児科医長に目的を説明して協力をお願いした。内容は平成 25 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに発症した細菌性髄膜炎患者の背景調査と起原菌調査である。脳脊髄液から細菌が分離された場合、細菌検査室を持つ施設では細菌を増菌し、外注する施設には外注業者によって増菌して、あらかじめ送付してあった返送用容器と症例表の返送を依頼した。細菌学検査はすべて北里大学で行った。インフルエンザ菌の b 型の判別は Hib 遺伝子の解析と抗血清を用いた凝集試験によった。使用したキットは PASTEREXTMMeningitis (BIO-RAD、France)である。肺炎球菌の血清型は Pneumococcus antisera(Statens Serum Institute、Denmark)、B 群連鎖菌の血清

型は GBS 型用免疫血清(デンカ生研)を用いて行った。平成 25 年に PCV7 被接種者に発症した肺炎球菌の血清型およびオプソニン活性価は国立感染症研究所で行った。(倫理面への配慮)

患者検体提供に関して病院内倫理委員会の審査を要するとの返答のあった施設には研究の趣旨を説明し、症例を記号化するなどの旨を説明して委員会の承認を得た。

C.研究結果

平成 25 年 1 月 1 日から 12 月 31 日に北海道内 2 病院から報告された細菌性髄膜炎は 2 例であった。起因菌は Hib が 1 例(3 歳 7 ヶ月男児、軽快アクトヒブ®未接種)、肺炎球菌が 1 例(1 歳 3 ヶ月男児、軽快、7 価プレベナー® 3 doses 接種、血清型 19F)であった。平成 19 年から 25 年までの北海道内で発症した細菌性髄膜炎を起因菌、予後、発症年齢を示す(表 1、図 1、図 2、表 2)。北海道の 5 歳未満児 10 万人あたりの細菌性髄膜炎の発症数はインフルエンザ菌で 5.7/年(平成 19 - 23 年)が 25 年は 0.5/年、肺炎球菌で 1.7/年(平成 19 - 23 年)が 25 年は 0.5/年であった。

平成 23 年 12 月の 5 歳未満児の Hib ワクチンと 7 価肺炎球菌ワクチンの接種率はそれぞれ 44.8%、54.2%であり 7 ヶ月未満児の接種率はそれぞれ 94.5%、92.1%(札幌市調べ)であり、24、25 年の 1 歳未満児の両ワクチンの接種率はいずれも 95%を超えていた。

D.考察

筆者らは Hib ワクチン(アクトヒブ®)と 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(プレベナ

ー®)の予防効果を知るために、両ワクチンの発売前後の Hib と肺炎球菌を起因菌とする細菌性髄膜炎の発症頻度調査を計画した。北海道は医療圏が独立していることから人口あたりの発症頻度を計算ことが可能である。この計画は平成 18 年秋に北海道内の小児科医師が常駐しており、入院病室を持つ 64 施設(平成 20 年以後は 59 施設)に協力を求め了解を得た。これらの施設にあらかじめ細菌を送る容器と症例用紙を送付しておき、平成 19 年 1 月 1 日以後に発症した細菌性髄膜炎の起因菌と症例表を収集した。各施設から症例報告があった場合には容器と症例表を追加送付した。細菌学検査は一括北里大学で行った。

この結果平成 19 - 23 年の 5 年間に発症したインフルエンザ菌による髄膜炎は 60 例(年平均 12 例)で、肺炎球菌による髄膜炎は 20 例(年平均 4 例)であったが、平成 24 年にはそれぞれ 0、1 例、平成 25 年にはそれぞれ 1、1 例となった。Hib は肺炎球菌とともに乳幼児の咽頭に常在菌として存在し、一部の乳幼児が菌血症を経て髄膜炎を発症する。環境から Hib や肺炎球菌を無くするにはワクチンの接種率を高めて集団免疫効果を得る必要がある。平成 23 年、24 年度は「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」によって、さらに 25 年 4 月からは定期接種として Hib、肺炎球菌ワクチン接種が公費負担となったことと、同時接種を含めて乳児期早期からの両ワクチン接種を勧奨した全国の小児科医の努力により 1 歳未満児の接種率が上昇した。この結果北海道においても平成 24 年、25 年のインフルエンザ菌による髄膜炎がそれぞれ 0、1 例、肺炎球菌による髄膜炎がそれぞれ 1、

1例へと減少したものと考えられる。

またこの6年間に北海道で脳脊髄液から分離された肺炎球菌19株の血清型をみると、13/19(68.4%)が7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)に含まれる血清型であった。さらに6A1株、19A2株を加えた16/19(84.2%)が平成25年12月から採用された13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)に含まれる血清型であった(表3、図3)。平成22年に分離された2株の血清型は19Aであり、この血清型はPCV7の普及した欧米で近年分離数が増大している。このことからわが国のPCV13への変更は必須であった。

E. 結論

平成25年に北海道で発症した小児細菌性髄膜炎を報告した。発症数は2例でワクチン未接種の3歳7ヵ月男児1例(Hib、軽快)、PCV7 3 doses 接種済みの1歳3ヵ月男児(肺炎球菌血清型19F、軽快)であった。平成23年まで常に起因菌の第1、2位を占めていたインフルエンザ菌、肺炎球菌によるものはそれぞれ1例であった。Hib、7価肺炎球菌ワクチンの接種率向上(特に乳児期早期からの)の成果と考えられる。

F. 研究発表

富樫武弘、坂田 宏、堤 裕幸、生方公子。細菌性髄膜炎患者のヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン普及前後の比較。日本小児科学会雑誌 117(11): 1767-1774, 2013

Takehiro Togashi, Masako Yamaji, Allison Thompson, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan. Pediatric Infectious Disease Journal 32(9):984-989, 2013

Riko Nakamura, Takehiro Togashi. Population-based incidence of invasive Haemophilus Influenzae and pneumococcal diseases before the introduction of vaccines in Japan. Pediatric Infectious Disease Journal 32(12):1394-1396, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況。なし

表 1

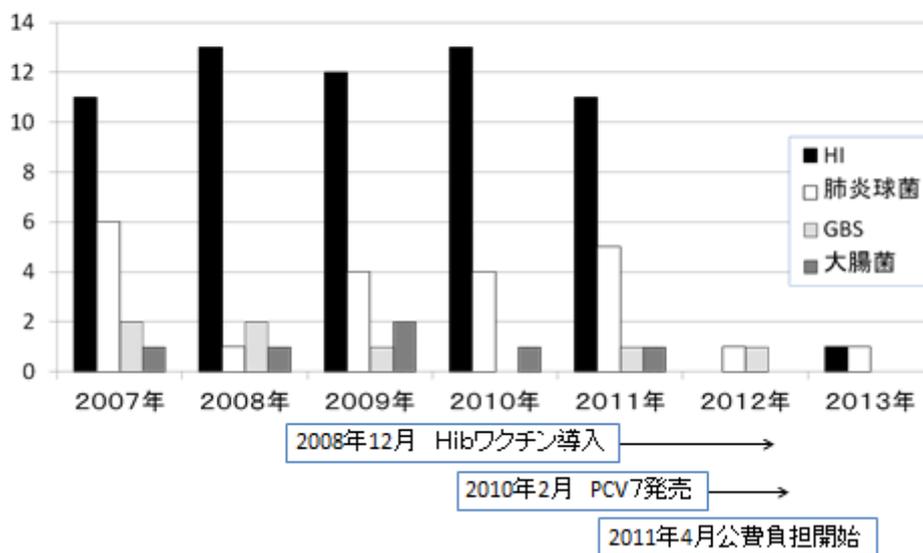
細菌性髄膜炎の起因菌別発症数と予後

	症例数	インフルエンザ菌	肺炎球菌	GBS	大腸菌	その他
2007年	21	11	6 水頭症 1 高度難聴 1	2	1	1 水頭症 1
2008年	18	13 高度難聴 1	1 神経後遺症 1	2 神経後遺症 (尿崩症) 1	1	1
2009年	19	12 高度難聴 2	4	1 神経後遺症 1	2	
2010年	18	13 死亡 1 神経後遺症 1	4	0	1	
2011年	18	11	5 難聴 1	1	1	
2012年	2	0	1 死亡 1	1	0	0
2013年	2	1	1	0	0	0
	98	61	22	7	6	2

北海道、2008年1月 - 2013年12月

図 1

細菌性髄膜炎の起因菌別分布



北海道、2007年1月 - 2013年12月

図 2

細菌性髄膜炎の起因菌別年齢分布

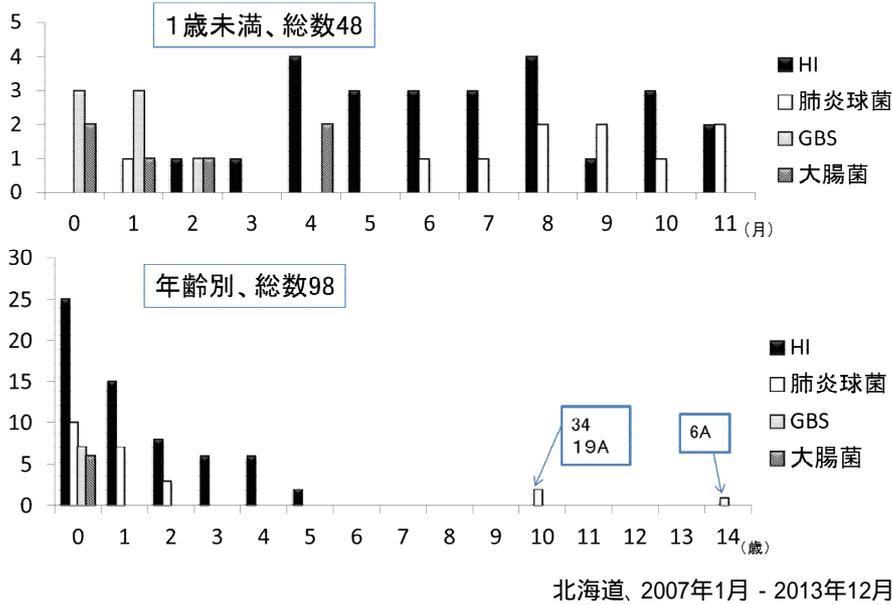


表 2

細菌性髄膜炎の細菌学的検査所見

◆インフルエンザ菌 b型 54/55, 98.2%	
gBLNAR	31株
gLow-BLNAR	7株
gBLPAR	2株
gBLPACR-	3株
gBLPACR-	6株
gBLNAS	1株
◆肺炎球菌 PCV7(13/19) PCV13(16/19)	
6A (gPISP,PCV13含有)	1株
6B (gPRSP4株,gPISP1株,PCV7含有)	5株
6C (gPISP)	2株
14 (gPISP,PCV7含有)	2株
19A (gPISP1株, gPSSP1株,PCV13含有)	2株
19F (gPISP,PCV7含有)	3株
23F (gPRSP,PCV7含有)	3株
34 (gPSSP)	1株
◆GBS	b, , ,
◆髄膜炎菌	Y/W135

北海道、2008年1月 - 2013年12月

表3

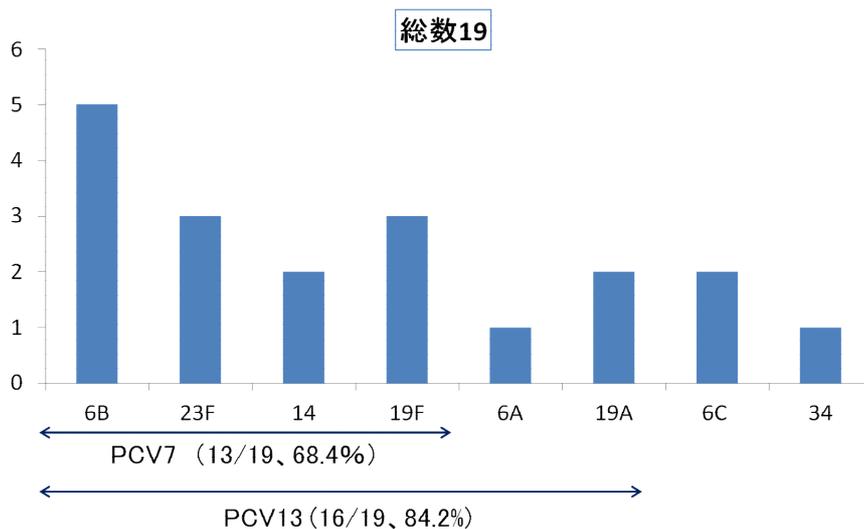
肺炎球菌血清型の推移

		6B	23F	14	19F	6A	19A	6C	34
2007年	4		1		1	1			1
2008年	1	1							
2009年	3	2			1				
2010年	4			2			2		
2011年	5	1	2					2	
2012年	1	1							
2013年	1				1				
	19	5	3	2	3	1	2	2	1

北海道、2007年1月 - 2013年12月

図3

肺炎球菌血清型別頻度



北海道、2008年1月 - 2013年12月

平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 「研究報告書」

研究協力者 福島県立医科大学小児科学講座 細矢光亮

研究要旨；平成 25 年、福島県で発症した細菌性髄膜炎の全例調査を行った。細菌性髄膜炎は全例で 2 症例有り、1 例は大腸菌、1 例は起炎菌を同定できなかった。インフルエンザ桿菌および肺炎球菌髄膜炎のワクチン接種歴はなかった。福島県においては細菌性髄膜炎は減少してきているが、今後とも全例調査を続けていく必要があると思われる。

研究目的；小児の化膿性髄膜炎が医療上問題になっているが、Hib ワクチンが導入され、また肺炎球菌も結合型ワクチンが導入され始めてきた。疾患の疫学はワクチンが発売されることにより変化することが予想されるが、ワクチン発売前の疫学調査はなく、また発売後の接種率を正確に把握しないと、その効果の評価ができない。平成 19 年から平成 21 年までワクチン発売前後の髄膜炎の評価をしており、今回ワクチン発売後の福島県の細菌性髄膜炎の全例調査をすることは極めて重要である。また平成 25 年 11 月より 7 価から 13 価の肺炎球菌ワクチンに変更になっており、肺炎球菌の血清型の動向を調査するのは非常に大切である。

研究方法；平成 25 年 1 月から 12 月までの福島県内の小児科の入院施設がある 16 病院に対して、アンケート調査を行う。対象は小児の化膿性髄膜炎全例である。調査は個人を特定できるような情報は含めず、また研究期間中も個人情報の漏出内容に厳重に注意する。

研究結果；平成 25 年 1 月～平成 25 年 12 月まで 2 例の細菌性髄膜炎が報告された。

大腸菌が 1 例（基礎疾患：門脈体循環静脈シャント）、1 例は起炎菌を同定できなかった。Hib および肺炎球菌のワクチン接種歴はなかった。肺炎球菌、インフルエンザ菌による髄膜炎症例はなかった。

考察；平成 22 年からインフルエンザ菌および肺炎球菌による髄膜炎症例は福島県下では減少しており、平成 24 年と平成 25 年はインフルエンザ菌及び肺炎球菌による髄膜炎は発症していない。他の菌による髄膜炎症例の発症数の変化は見られていない。

結論

今後も、乳児早期の Hib ワクチン及び肺炎球菌ワクチンの接種を啓蒙し、今後も細菌性髄膜炎の発症動向を調査して、ワクチンの効果・有用性を評価していく必要があると思われる。

研究発表

1. 論文発表及び学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

H25 年度厚生労働科学研究「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」
分担研究報告書

新潟県における侵襲性肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型感染症の発生動向に関する研究

研究協力者

齋藤昭彦(新潟大学医学部小児科)、大石智洋(新潟大学医学部小児科)

研究要旨：

新潟県内における侵襲性肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型感染症の発生頻度を前方視的に評価し、ワクチン導入前後の発生数について調査し、ワクチンの効果について検討する。

A．研究目的

新潟県内における侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌 b 型(Hib)感染症の発生頻度を前方視的に評価し、ワクチンの導入効果を検証する。

B．研究方法

昨年以前の調査と同様に、新潟県内の NICU または小児科の病床を有する 41 医療機関に引き続き調査を依頼した。入院時および退院時に調査報告書の提出を求め、各医療機関で分離した菌の同定と感受性検査は国立感染症研究所に依頼した。

(倫理面への配慮) 研究計画全体に関しては、新潟大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 573)。

C．研究結果

平成 25 年は、県内の医療機関より報告があった侵襲性肺炎球菌・Hib 感染症は計 7 例で、全て侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)であった。

IPD の内訳は、髄膜炎 1 例、菌血症 6 例であった。年齢は 1 ヶ月～2 歳で、髄膜炎症例は 1 か月の児であった。男女比は 6:1 であった。血清型は 7 例中 5 例で調査されており、5 例のうち、髄膜炎症例(1 か月児)を除く 4 例はいずれも結合型 7 価肺炎球菌ワクチン(PCV7)の接種歴があったが、4 例とも検出された血清型は PCV7 に含まれていない型であり、19A が 2 例、15A と 12F が 1 例であった。髄膜炎症例からは PCV7 に含まれている 19F が検出された(表 1)

表1 平成 25 年の
新潟県内の肺炎球菌による侵襲性感染症

入院日	年齢(月齢)	性	疾患名	PCV7 接種歴(最終接種)	集団保育	基礎疾患	合併症	血清型	ペニシリン感受性	転帰(後遺症)
1	4/15	1歳	男	菌血症	4回(不明)	有(本人)	無	無	15A PRSP	治癒(無)
2	4/22	2歳	男	菌血症	無	有(本人)	無	無	19A PSSP	治癒(無)
3	6/4	1歳	男	菌血症	4回(7カ月)	有(本人)	無	無	未施行	治癒(無)
4	8/19	1歳	男	菌血症	3回(6カ月)	有(本人)	無	無	19A PSSP	治癒(無)
5	9/9	1カ月	男	髄膜炎	無	有(兄弟)	無	無	19F PRSP	治癒(無)
6	11/12	10カ月	女	菌血症	3回(6カ月)	無	無	中耳炎	未施行	治癒(無)
7	12/3	5カ月	男	菌血症	3回	有(兄弟)	無	中耳炎 肺炎	12F PSSP	治癒(無)

PCV7 及び Hib ワクチン導入前の 2008 年からの新潟県における侵襲性肺炎球菌・Hib 感染症を表 2 に示す。

表2 新潟県の小児期侵襲性肺炎球菌および Hib 感染症の報告患者数

	平成20年	平成21年	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年
Hib髄膜炎	8	10	4	1	0	0
Hib非髄膜炎	1	1	5	2	2	0
肺炎球菌髄膜炎	3	2	2	3	0	1
肺炎球菌非髄膜炎	7	10	8	4	7	6

D.考察

Hibによる侵襲性感染症は、平成25年は1例も認めなかった。IPDは、PCV7の普及により、PCV7に含まれていない血清型の検出が多くを占めた。しかし、中でも多くを占めた血清型19Aは、既に導入された結合型13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)に含まれているため、既にPCV7の接種が完了した小児も含め、普及が望まれる。

肺炎球菌による髄膜炎の1症例は、1か月の児であったが、集団保育の兄弟がおり、かつ、兄弟のうちPCV7未接種の児が存在した。IPD全体をみても、ほぼすべての児に本人または兄弟の集団保育があるため、集団保育はIPDのハイリスクとなり、本人のみならず、兄弟を侵襲性感染症から守る意味でも、ワクチン早期接種、早期完了が重要と考えられた。

E．結論

新潟県において、平成25年、Hibによる侵襲性感染症は1例も認められず、IPDは、髄膜炎1例を含む計7例認めたが、検出された血清型は殆ど全てPCV7に含まれていない血清型であった。

今後、PCV13の普及後のIPDの血清型の変化について、特に注目していきたい。

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

H25 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）
分担研究報告書

千葉県におけるインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況に関する研究

研究協力者 石和田 稔彦 千葉大学医学部附属病院 講師

研究要旨

2013年1月から12月の期間、インフルエンザ菌ならびに肺炎球菌による全身感染症の罹患率調査を実施した。調査の結果、千葉県内でインフルエンザ菌全身感染症は2例、肺炎球菌全身感染症は25例認められた。2012年と比較し両疾患とも減少傾向が認められ、Hibワクチン、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)定期接種化の効果と考えられた。血清型解析を実施できた肺炎球菌17株のうち、10株(58.8%)は13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)含有株であり、PCV13補助的追加接種の勧奨が必要である。

A. 研究目的

2008年12月にインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが、2010年2月に肺炎球菌7価結合型ワクチン(PCV7)が任意接種ワクチンとして導入され、2013年4月から定期接種化された。また、2013年11月から、PCV7は13価ワクチン(PCV13)に切り替わった。千葉県における両ワクチン導入前後の小児細菌性髄膜炎及び全身感染症の疾病動態と分離細菌の血清型を検討し評価することは、ワクチン効果の正確な判定、今後のワクチン行政にも重要であると考え、本研究を継続して実施している。

B. 研究方法

千葉県内で小児・新生児の入院施設を有する51施設58科と千葉県周辺で小児の入院施設を有する11施設を対象に2013年1月～12月の期間に診断したインフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症例の症例数、診断名、年齢等について、前方視的な報告書と半年毎に実施した後方視的なアンケート調査をもとに、集計し検討した。

(倫理面への配慮)

研究は千葉大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

2013年1月～12月の期間、千葉県内在住者のインフルエンザ菌全身感染症は2症例(5歳未満人口10万人あたり0.4)報告され、2012年(7例)と比較しさらに減少していた。髄膜炎は1例のみ

で、無莢膜株によるVPシャント感染例であった。もう1例はHibワクチン未接種者の、Hib均熱賞+蜂窩織炎例であった。肺炎球菌全身感染症は25症例報告され(5歳未満人口10万人あたり8.9)2012年(34例)と比較しさらに減少していた。肺炎球菌全身感染症の菌血症が主体であった。血清型解析を行った17株のうち、PCV13含有血清型は10株(58.8%)であった。PCV7既接種者にPCV7含有株による感染症例はなかった。

D. 考察

千葉県においては、Hibワクチン・PCV7の定期接種化により、インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患率のさらなる減少が認められた。ワクチンの有効性を正しく評価するためには、人口をベースにしたワクチン導入前後の正確な罹患率調査が必要不可欠であり、継続して行っていく必要がある。現状の肺炎球菌血清型分布を考えるとPCV7接種完了者に対するPCV13の補助的追加接種は必要であり、積極的勧奨が望ましい。

E. 結論

Hib全身感染症、肺炎球菌全身感染症の減少傾向は認められるが、PCV13の補助的追加接種勧奨が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S, waatanabe M, Chang B, Kohno Y. Changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among healthy children attending a day-care center official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. J Infect Chemother. (In press)

2) 石和田稔彦 細菌性髄膜炎予防ワクチン定期接種化のインパクトを考える 小児耳鼻咽喉科 34 : 61-66 , 2013

3) 石和田稔彦 予防接種最前線 スケジュール管理につなげよう インフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチン) 小児看護 36 , 425 429 , 2013

4) 石和田稔彦 小児における侵襲性 *Haemophilus influenzae* 感染症の臨床像 血清型解析の重要性 病原微生物検出情報 34 , 187 , 2013

5) 石和田稔彦 予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状 小児肺炎球菌 小児科 54 , 1715-1720 , 2013

H. 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

平成 25 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）
分担研究報告書

三重県における細菌性髄膜炎など侵襲性細菌感染症の
前向きサーベイランス全数調査に関する研究

研究代表者：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究分担者：浅田 和豊（国立病院機構三重病院）

研究協力者：小粥 正信、篠木 敏彦、谷口 清州、菅 秀、庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

研究要旨

平成 25 年 1 月～12 月の間に、三重県在住者のインフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症症例は、0 例であった。肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例は、6 例であった（5 歳未満 5 例、5 歳以上 1 例）。B 群溶血性連鎖球菌（GBS）による侵襲性細菌感染症症例は、2 例（5 歳未満）であった。罹患率は、インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症は、前年と同様 0 であった。肺炎球菌髄膜炎は前年 0 であったが、2.6 と増加を認めた。肺炎球菌非髄膜炎は前年の 5.2 から 3.9 へと減少した。GBS 髄膜炎・GBS 非髄膜炎は横ばいであった。ワクチン接種後罹患例は 5 例認め、いずれも PCV でカバーできない血清型であった（4 例は PCV 13 でもカバーできないタイプであり、残りの 1 例は 19A で PCV 7 しか接種していなかった）。肺炎球菌による侵襲性感染症の罹患率はほぼ横ばいで、非ワクチンカバータイプが目立った。今後も、ワクチン接種後罹患例の情報（ワクチン接種歴、接種回数、接種後から罹患までの期間、血清型など）が重要となってくる。

A. 研究目的

Hib ワクチンおよび PCV 導入前後で、インフルエンザ菌および肺炎球菌による侵襲性細菌感染症の疾病動態と、分離菌の血清型を検討し評価する。

B. 研究方法

対象は、平成 25 年 1 月～12 月の間に、三重県内および三重県周辺の入院施設のある 15 施設（三重県 13 施設・愛知県 1 施設・和歌山県 1 施設）において、侵襲性細菌感染症を発症した三重県在住の生後 0 日～15

歳未満の児。侵襲性細菌感染症は、細菌性の髄膜炎、敗血症、菌血症、喉頭蓋炎、関節炎、骨髄炎、肺炎、蜂巣炎などで、血液・脳脊髄液・関節液など、本来は無菌である部位から、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS が分離された症例とした（ただし、咽頭や喀痰培養、耳漏や中耳貯留液のみから分離された症例は除く）。

研究内容は、症例発症時と退院時に調査票を作成すること、国立感染症研究所第二部に依頼して分離菌の血清型・感受性を検討すること、である。本研究は、三重病院倫

理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

1. 調査票の提出

調査票の提出は、県内の4施設から8例の報告があった。

2-1. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌による侵襲性細菌感染症症例は、0例であった。

2-2. 肺炎球菌

肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例は、6例であった(5歳未満5例、5歳以上1例)(表1)。以下、5歳未満症例についてのみ記述する。髄膜炎症例は2例、非髄膜炎症例は3例であった。5歳未満10万人あたりの罹患率(平成24年10月時点:三重県の5歳未満人口77,446人)は、髄膜炎症例が2.6、非髄膜炎症例が3.9であった(表2, 図1)。血清型は全例で調べられおり1例が19A、1例が10A、2例が24F、残り1例が16Fであった(図2)。19AはPCV7ではカバーできないが、PCV13でカバーできる。10A、24F、16FはPCV7、PCV13でもカバーできない血清型である。後遺症は3例で認めず、1例は死亡、残り2例は不明であった。ワクチン接種後罹患症例は5例であった。1例(3歳、女児)はPCV7を4回接種しており(PCV13導入前)血清型は19Aであった。残り4例は、全例PCVを接種していたが、PCV7、PCV13でもカバーできない血清型であった。

2-3. GBS

GBSによる侵襲性細菌感染症症例は、2

例であった。いずれも非髄膜炎症例であった。髄膜炎の5歳未満10万人あたりの罹患率は、2.6であった(表2)。転帰に関しては、2例とも治癒した。

D. 考察

Hibと肺炎球菌による侵襲性感染症は、明らかに減少した。しかしここ数年、肺炎球菌による侵襲性感染症の罹患率は横ばいで、非ワクチンカバータイプが目立つ。今後も、ワクチン接種後罹患例の情報(ワクチン接種歴、接種回数、接種後から罹患までの期間、血清型など)が重要となってくる。

E. 結論

今後も、HibワクチンおよびPCV7の普及に努め、侵襲性細菌感染症の疾病動態およびワクチン接種歴、分離菌の血清型を検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊: ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の発生動向. 小児科 54:429-436, 2013

2) 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、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹、柴山 恵吾、常彬: 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果: 2012. 病原微生物検出情報 34(3), 62-63, 2013

3) 菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光亮、陶山和秀、石和田稔彦、齋藤昭

彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹：10 道県における小児侵襲性 Haemophilus influenzae type b 感染症発生状況の推移：Hib ワクチン導入効果の評価．病原微生物検出情報 34:194-195, 2013

4)浅田和豊、神谷 元、菅 秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、伊東宏明、田中滋己、井戸正流、庵原俊昭、中野貴司：ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査．日本小児科学会雑誌 117:1851-1856, 2013

2. 学会発表

1) 浅田 和豊、 菅 秀、庵原 俊昭：三

重県における侵襲的細菌感染症の推移. 第 349 回中勢地区小児臨床懇話会 2013 年 3 月津市

2) 菅 秀：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 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013 年 12 月津市

3)菅 秀、庵原俊昭 Hib ワクチン、PCV7 導入の効果と課題～小児侵襲性細菌感染症アクティブサーベイランスデータから～ 第 159 回三重県小児科医会例会 2013 年 9 月津市

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

表 1. 肺炎球菌による侵襲性細菌感染症症例（平成 25 年）

症例	診断名	年齢	性別	接種回数	接種後から発症まで	基礎疾患	予後	血清型	薬剤感受性
1	髄膜炎 敗血症	4 歳	F	1 回	1 年 11 か月	無脾症、内臓逆位 先天性小腸閉鎖	死亡	10A	PCG 0.03 (PSSP)
2	髄膜炎	5 か月	F	3 回 (1、2 回目は PCV 7。3 回 目は PCV 13)	7 日	ASD	不明	16F	PCG 0.12 (PRSP)
3	菌血症	1 歳	M	4 回	8 か月	なし	治癒	24F	PCG 0.015 (PSSP)
4	菌血症	3 歳	F	4 回	2 年 8 か月	なし	治癒	19A	PCG 0.06 (PSSP)
5	菌血症	4 歳	F	3 回	3 年 4 か月	不明	不明	24F	PCG 0.015 (PSSP)
6	菌血症	6 歳	F	なし		総肺静脈還流異常症 単心室、肺動脈閉鎖	治癒		

表 2.

侵襲性感染症の罹患率							
三重県の5歳未満人口: 77,446人(平成24年10月)							
	罹患率(5歳未満10万人あたり)						
	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
Hib髄膜炎	8.6	9.9	8.6	10.2	3.8	0	0
Hib非髄膜炎	2.5	2.5	4.9	7.7	0	0	0
肺炎球菌髄膜炎	1.2	0	1.2	0	5.1	0	2.6
肺炎球菌非髄膜炎	17.3	19.8	22.2	7.7	3.8	5.2	3.9
GBS髄膜炎	1.2	0	0	2.6	0	2.6	0
GBS非髄膜炎	2.5	1.2	1.2	1.3	2.6	0	2.6
		↑		↑			
		Hibワクチン導入		PCV7導入			

図 1.

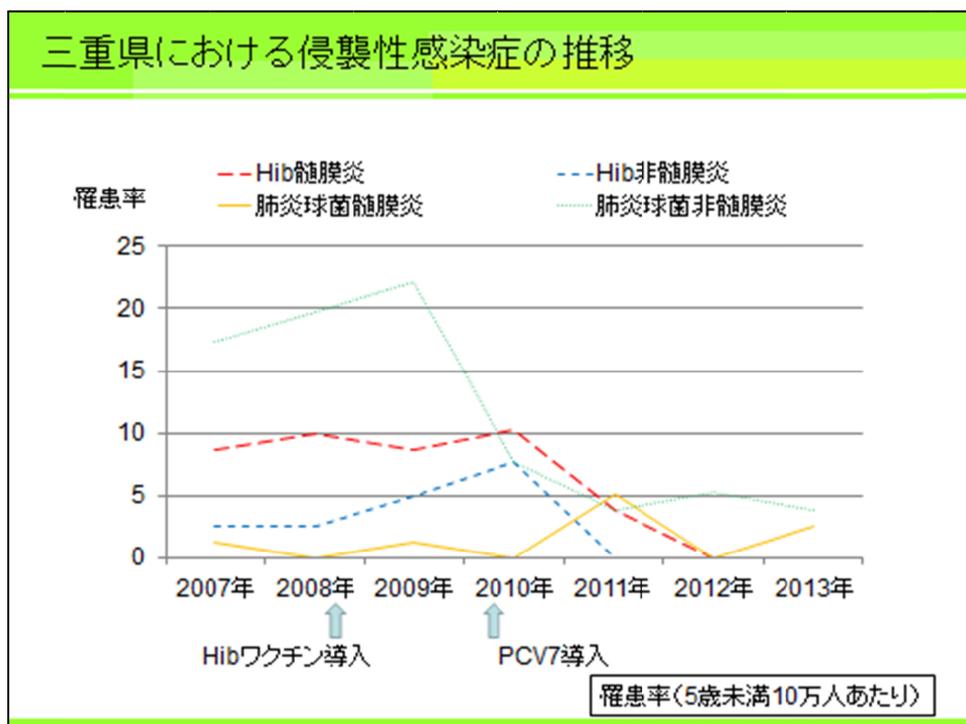
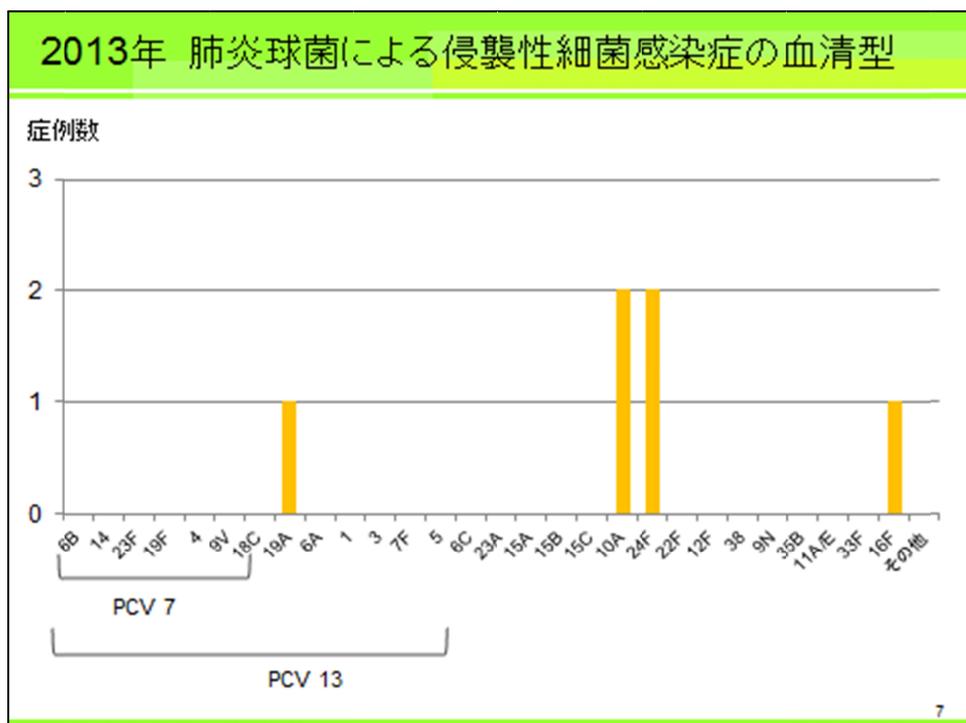


図 2.



H25 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

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）

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究
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用性向上のための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 17 施設を対象に調査用紙を用いてサーベイランス調査を継続中である。

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）の化膿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 年では、3 例（肺炎球菌 1 例、GBS 2 例）にまで減少した。同様に可能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 3 例（Hib 2 例、肺炎球菌 1 例）しか報告されなかった。2013 年は髄膜炎を 4 例認めたと、うち 3 例は新生児で起炎菌は GBS であった。他の 1 例は 1 歳児で起炎菌はリステリアであった。菌血症は 8 例（肺炎球菌 4 例、GBS 4 例）であり、ワクチン接種率の向上により髄膜炎を含む Hib、肺炎球菌による重篤な感染症の減少が期待される一方で、現行ワクチンではカバーされない肺炎球菌のサブタイプによる細菌性髄膜炎など、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 鷲尾佳奈

岡山大学医歯薬学総合研究科小児医科学
助教

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、ワクチンの有用性向上のためのエビデンス、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に関する情報を得、今後の感染症対策の一助とするため、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継続した。

B．研究方法

岡山県内における小児科標榜病院 41 施設のうち、入院施設を備え重症感染症に対応可能な 17 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の発生状況、年齢、起炎菌、予後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 2013 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(検体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、

・化膿性髄膜炎について

- 1) 2013 年 1 月～12 月の期間で 4 例が報告された。3 例は新生児、1 例が 1 歳児であった。
- 2) 起炎菌は新生児の 3 例は GBS であり、1 例は聴力障害を後遺症として認めた。他の 2 例は治癒した。1 歳児の症例の起炎菌はリステリア(血清型 1/2a)であったが後遺症なく治癒した。
- 3) 肺炎球菌、Hi(インフルエンザ桿菌)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) 2013 年 1 月～12 月には血液培養陽性症例 8 例が報告された。肺炎球菌 4 例(菌血症、うち 1 例は劇症型感染症)、GBS 4 例(菌血症)で Hi によるものはなかった。
- 2) 肺炎球菌(血清型 15A)による劇症型感染症の 4 歳男児例(基礎疾患あり:染色体異常症、Fallot4 徴症)は急激な経過で死亡した。また、未熟児として出生した新生児 1 例が GBS 感染により出生当日死亡したが、他の 6 症例は後遺症なく治癒した。
- 3) 肺炎球菌肺炎の 4 例は肺炎球菌ワクチン接種(7 価)を受けていた。

D. 考察

岡山県の総人口は約 194 万人、2010 年の

出生数は 16,752 人であり、0 歳児は約 16,500 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 月以降の化膿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 例のみで、Hib、肺炎球菌によるものは皆無であり、発生数は明らかに減少している。一方、その他の全身性侵襲性細菌感染症の発生数は、2011 年の報告では減少傾向は認められず、Hib 感染症については、減少傾向にあるように思われたものの、肺炎球菌感染症については、比率的には増加傾向にあるように思われた。しかし、2012 年の調査では、血液培養陽性例はわずか 3 例の報告にとどまり、2013 年 1 月～12 月においても 8 例、うち肺炎球菌によるものは 4 例にとどまっていた。このことは、接種率が 0 歳児においてはほぼ 100%に至ってきた背景が大きく影響を及ぼしているものと思われた。しかし、2013 年 2 月に経験された肺炎球菌による劇症型感染症の男児例は、集中治療にもかかわらず、急激な経過で死亡しており、血清型は、現行のワクチンに含まれていない 15A であった。このように肺炎球菌については、横ばいの状況が続いており、現行のワクチンでカバーできない菌型が起炎菌となる症例の動向、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用性

を明らかにする、また、岡山県で本調査研究を開始して初めて報告されたリステリア感染症などの希少疾患、G B Sなどへの対応を検討していく上で極めて重要と考えられた。

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傾向にあり、2012年には発症症例が0となった。一方肺炎球菌感染症については、尚、留意が必要であり、ワクチンの有用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ーベイランス調査の継続が肝要である。さらにG B S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

なし

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

厚生労働科学研究費

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

研究者 庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院院長

「高知県における化膿性髄膜炎および侵襲性細菌感染症に関する調査(2013年)」

【研究要旨】

全国の拠点調査の一環として、高知県においてインフルエンザ菌、肺炎球菌、B群溶連菌(GBS)による髄膜炎と他の侵襲性細菌感染症を対象に全数調査を行い、起炎菌の解析を行った。

2013年は、GBSによる化膿性髄膜炎が1例報告されたが、インフルエンザ菌、肺炎球菌による化膿性髄膜炎の報告はなかった。侵襲性感染症は4例が報告され、起炎菌は全例肺炎球菌であった。後遺症例、死亡例は認められなかった。

肺炎球菌侵襲性感染症例の発生数は昨年とほぼ同等で、全例現行の7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)でカバーされていない血清型であり、4例中2例がreplacement typeである血清型19Aであった。

公費助成開始後、接種率上昇に伴い、インフルエンザ菌に関しては髄膜炎、侵襲性感染症の患者数が大幅に減少しており、ワクチンの予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては19Aを主体としたPCV7でカバーされない血清型が増加しており、今後も増加が懸念されている。2013年11月から13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)が導入され、今後の肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

寺内 芳彦¹⁾²⁾、佐藤 哲也¹⁾²⁾、前田 明彦²⁾、阿部 孝典²⁾、小倉 英郎²⁾、新井 淳一²⁾、島崎 洋成²⁾、島内 泰宏²⁾、武市 知己²⁾、西内 律雄²⁾、本淨 謹士²⁾、前田 賢人²⁾、石本 浩市²⁾、川上 浩一郎²⁾、橋詰 稔²⁾、浜渦 正司²⁾、浜田 文彦²⁾、船井 守²⁾、森澤 豊²⁾、藤枝 幹也¹⁾²⁾、脇口 宏¹⁾²⁾

1)高知大学医学部小児思春期医学, 2)小児感染症グループスタディ in Kochi

【A 研究目的】

小児の重症細菌感染症、すなわち化膿性髄膜炎、敗(菌)血症と他の侵襲性感染症の起炎菌の大部分を占めるインフルエンザ菌と肺炎球菌はともに、すでに先進諸国では定期予防接種が導入され、ワクチンの有効性が実証されている。わが国では2008年12月から漸く任意の予防接種としてインフルエンザ菌b

型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib)ワクチンの接種がスタートした。肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は、7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が2010年2月から実施可能となった。2011年1月から、高知県全県下でこれらのワクチンの公費助成が開始された。

化膿性髄膜炎および、敗血症など侵襲性細菌感染症の全数把握をし、ワクチン導入前後と比較し、ワクチンの有用性を確認することは重要である。

全国の拠点調査の一環として、著者らは、高知県における化膿性髄膜炎に加えて、敗血症など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)の全数調査を2007年1月から高知県下の小児の入院施設すべてを含むネットワークを形成し行っている。高知県は山脈によって地理的に隔絶された地域であり、他県の医療施設への受診機会はほとんどない。正確な疾患別の罹

患者率を割り出すには格好の地域であるので、高知県下の小児の入院施設すべてにネットワークをつくり調査した。今回は 2013 年の集計結果を中心に報告するが、肺炎球菌については血清型を特定し、PCV7 によるカバー率を求め、有効性を予測する。本研究は、今後のワクチン行政の施策を決める上で重要である。

[B 研究対象と方法]

高知県下の小児が入院可能な 11 病院と、および小児科 6 診療所(担当医師: 石本浩市、川上浩一郎、橋詰稔、浜田文彦、船井守、森澤豊)、香川県の 1 病院の担当小児科医師に呼びかけ、2007 年 7 月に感染症調査を目的とした研究グループ(小児感染症グループスタディ in Kochi)を立ち上げた。定期的に会合を持ち、化膿性髄膜炎に加えて、敗血症、喉頭蓋炎、骨髄炎、関節炎、心膜炎、心内膜炎、脳膿瘍など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)患者の全数について報告するシステムを構築し前方視的に調査した。

インフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶血性レンサ球菌(GBS)その他による髄膜炎および非髄膜炎侵襲性細菌感染症と診断された全患者について報告集計した。患者年齢、性別、診断名、起炎菌、初期治療に用いた起炎菌、合併症、転帰、後遺症の有無などを報告項目とした。

患者発生の報告があれば、髄液や本来無菌である体液および血液から分離培養された細菌臨床分離株を臨床検査部門および外注検査会社から分与を受け、国立感染症研究所細菌第一部と細菌第二部に、分離細菌株の血清型、遺伝子型、抗菌薬感受性検査などについて解析を依頼した。搬送を円滑に行うため、あらかじめ宅配業者と提携し、各病院から電話連絡があればすぐに、検体を集配できるようにした。

罹患率を算出するために、高知県当局が公表している 5 歳未満人口 27,885 人(2010 年度の国勢調

査に基づく)を使用した。

本研究は、高知大学医学部附属病院の倫理委員会で諮り承認を得て実施した。患者家族には、本研究の目的、意義を説明の上、調査対象とすることについて同意を得て実施した。患者氏名は匿名化して報告、集計した。

[C 研究結果]

1. 化膿性髄膜炎

2013 年 1 月～12 月の調査で、GBS による化膿性髄膜炎が 1 例報告された。血清型の確認はできなかったが、治療によって後遺症無く治癒した。

2. その他の侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)

侵襲性感染症として 4 例の 5 歳未満児の菌血症例が報告され、全例肺炎球菌例であった。感染病巣として 3 例に肺炎が認められた。4 例中 3 例で PCV7 接種歴があり、血液から分離された肺炎球菌の血清型はいずれも PCV7 でカバーされない血清型であった(19A が 2 例、10A が 1 例、24F が 1 例)。後遺症例は認められなかった。

血液から分離同定された、肺炎球菌 4 株について国立感染症研究所で解析を実施した(担当者報告書を参照)。

[D 考察]

2007 年以降、高知県では Hib、肺炎球菌、GBS による髄膜炎および侵襲性感染症の全数調査を実施している。2011 年 1 月から全県下で Hib ワクチン、PCV7 の公費助成が開始された。5 歳未満人口 10 万人に対する、2013 年のインフルエンザ菌性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎の罹患率はいずれも 0 であり、インフルエンザ菌、肺炎球菌の非髄膜炎性侵襲性感染症がそれぞれ 0、14.3 であった(表 1)。助成開始直後の 2011 年は髄膜炎、侵襲性感染症ともに大幅な減少が認められ、ワクチンの予防効果と考えられた。2012 年、2013 年と Hib 感染症に関しては、髄

膜炎、侵襲性感染症共に高知県では 1 例も報告されておらず、予防効果は継続していると考えられた。

一方、肺炎球菌に関しては、髄膜炎症例は 2011 年、2012 年にひき続き 2013 年も 1 例も報告されなかったが、菌血症が 4 例報告され、2012 年(5 例)とほぼ同等であった。血清型は 4 例とも PCV7(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)でカバーされない血清型であり 4 例中 2 例が血清型 19A であった。ワクチン接種率の向上により、PCV7 でカバーされる血清型の重症感染症が予防されているが、米国で問題となっている血清型 19A による replacement type が 2012 年に高知県で初めて検出され、その後報告された血清型は大半が 19A であった。19A を含む 13 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)が海外ではすでに導入されており、我が国でも 2013 年 11 月から導入された。今後も肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

【E 結論】

2011 年 1 月から高知県では Hib ワクチン、PCV7 が全市町村で全額公費負担となり、2011 年の全数調査では、接種率向上に伴い、髄膜炎および侵襲性感染症の大幅な減少が認められ、ワクチンの劇的

な予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては 19A を主体とした PCV7 でカバーされない血清型が増加しており、2013 年 11 月から PCV13 が導入された。今後も肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

【F 健康危険情報】

なし

【G 研究発表】

1. 著書, 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

【H 知的財産権の出願・登録状況】

1. 免許取得 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(5歳未満のみ、高知県、2008-13)

5歳未満人口 27,885
 協力病院数 11

実数 :人
 罹患率:5才未満人口10万人対

	2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	実数	罹患率										
Hib 髄膜炎	3	10.8	2	7.21	8	28.8	1	3.60	0	0.00	0	0.00
Hib 非髄膜炎	0	0.00	2	7.21	2	7.21	1	3.60	0	0.00	0	0.00
肺炎球菌 髄膜炎	4	14.4	3	10.8	2	7.20	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肺炎球菌 非髄膜炎	7	25.2	6	21.6	11	39.6	1	3.60	5	18.0	4	14.3
GBS 髄膜炎	0	0.00	0	0.00	0	0	1	3.60	0	0.00	1	3.58
GBS 非髄膜炎	0	0.00	0	0.00	1	3.60	0	0.00	0	0.00	0	0

厚生労働科学研究「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」
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」
平成25年報告書（3年計画の1年目）
『小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査』に関する研究
福岡県
研究協力者：岡田賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

研究要旨

福岡県内の15歳未満の小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症症例の全数把握を平成25年1月～12月の1年間で行った。細菌性髄膜炎の5歳未満人口10万人当たりの罹患率は、インフルエンザ菌性0.4（昨年1.3）、肺炎球菌性0.4（昨年0）、GBSによる髄膜炎0（昨年3.5）と推定された。

研究協力者

青木知信（福岡市立こども病院・感染症センター）原田達生（福岡赤十字病院）佐藤和夫（国立病院機構九州医療センター）中山秀樹（国立病院機構福岡東医療センター）村松和彦（福岡徳洲会病院）西尾壽乗（九州大学病院）田中美紀（福岡大学病院）北野陽子（福岡大学筑紫病院）山口英里（千鳥橋病院）市川光太郎（北九州市立八幡病院）神代万壽美（北九州総合病院）日高靖文（北九州市立医療センター）尾上泰弘（国立病院機構小倉病院）高橋保彦（九州厚生年金病院）山本幸代（産業医科大学病院）岩元二郎（麻生飯塚病院）兒玉志保（田川市立病院）村上義比古（大牟田市立総合病院）津村直幹（久留米大学病院）

九州地区・筑豊地区・筑後地区）に分け、各地区の予防接種センター機能を有する施設をまとめ役として集計した。各地区で小児科入院施設のある医療機関ごとにインフルエンザ菌・肺炎球菌・B群溶連菌（GBS）による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例の報告を求めた。

福岡地区：福岡市立こども病院・感染症センター、福岡赤十字病院、国立病院機構九州医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、福岡徳洲会病院、九州大学病院、福岡大学病院、福岡大学筑紫病院、千鳥橋病院、福岡通信病院、国立病院機構九州がんセンター、済生会福岡総合病院、浜の町病院、九州中央病院、福岡記念病院、水戸病院、国立病院機構福岡病院、

北九州地区：北九州市立八幡病院、北九州総合病院、北九州市立医療センター、国立病院機構小倉病院、九州厚生年金病院、産業医科大学病院、九州労災病院、筑豊地区：麻生飯塚病院、田川市立病院、田川病院

筑後地区：大牟田市立総合病院、久留米大学病院、久留米大学医療センター、聖マリア病院、公立八女総合病院、筑後市立病院

A. 研究の目的

福岡県内で発生したインフルエンザ菌・肺炎球菌・B群溶連菌（GBS）による髄膜炎、敗血症・菌血症、菌血症に伴う肺炎症例を全数把握する。報告された症例の年齢、発生月、ワクチン接種の有無、合併症、予後を菌ごとに評価する。

B. 研究方法

対象：福岡県内を4医療圏（福岡地区・北

の 34 施設

期間：平成 25 年 1～12 月

方法：症例が入院した場合、既定の報告書に従い FAX にて報告を受け記録後、班長施設に転送した。

(倫理面への配慮)

症例票回収時は児が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

平成 26 年 1 月 1 日時点での福岡県の 5 歳未満の小児人口は 230,279 人でやや増加した。協力施設は 34 施設で昨年と変化なかった。

化膿性髄膜炎は 2 例(昨年 3 例)が報告された。インフルエンザ菌性(Hib)は 1 例(昨年 3 例)で月齢は生後 2 か月でワクチン未接種であった。肺炎球菌性は 1 例(昨年 0)は、1 歳 7 カ月で 4 回の接種歴があった。血清型は 13 価ワクチンにも含まれていない 24F であった。敗血症・菌血症は 33 例(昨年 39 例)で、肺炎球菌性 32 例(昨年 33 例)、インフルエンザ菌性 1 例(昨年 6 例)であった。

Hib および肺炎球菌による髄膜炎および菌血症・敗血症は昨年と比較して減少した。

各疾患の 5 歳未満人口 10 万人当たりの罹患率を算出した。Hib による髄膜炎 0.4(昨年 0.9)肺炎球菌による髄膜炎 0.4(昨年 0)、GBS による髄膜炎 0(昨年 3.5)であった。

ワクチン接種後の発症例は、Hib ワクチン接種 4 回接種例が 1 例で、年齢は 3 歳、病型は菌血症・肺炎、血清型は Non-typable であった。肺炎球菌ワクチン接種後発症は 29 例(昨年 16 例)報告された。病型は髄膜炎 1 例、非髄膜炎(菌血症や肺炎) 28 例であった。分離菌の血清型が判明している 16 例中、7 価ワクチンに含まれている血清型は昨年同様なかった。7 価には含まれないが 13 価には含まれている 19A ; 6 例、3 ; 1 例であった。残りの 9 例は 7 価および 13 価

には含まれない血清型で、それぞれ 15A(2 例), 15B, 15C(2 例), 24F(2 例), 33F(2 例)であった。

D. 考察

Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの公費助成が始まる前の 2009 年・2010 年のインフルエンザ菌による髄膜炎の平均は 1 年間で 17 例であったが、2012 年は 3 例、定期接種が開始された 2013 年は 1 例で 94.1% 減少した。肺炎球菌性の髄膜炎も公費助成前の平均は 7 例/年であったが、2012 年 0, 2013 年は 1 例であった。

Hib ワクチンおよび小児用肺炎球菌ワクチンの有用性が認められたと考えられる。

ワクチン接種後の症例も報告された。Hib ワクチン接種 4 回接種後に菌血症・肺炎を発症し、分離菌の血清型は Non-typable であった。肺炎球菌ワクチン接種後発症は 29 例と昨年より増加した。PCV7 でカバーできる血清型の肺炎球菌は分離されず、19A を代表とする PCV13 でカバーできる血清型の菌は、7/16(43.8%)であった。

2013 年 11 月から PCV13 へワクチンが変更された。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 25 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 0.4、肺炎球菌 0.4、GBS0 と推計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 岡田賢司:ワクチンの安全性 - 副反応を考える. 日本医事新報 No4640 : 52-55, 2013
2. 岡田賢司:ワクチン副反応への対応 副反応の種類、アナフィラキシーへの対応、

- 健康被害救済制度．日本医師会雑誌
142：1736-1739，2013
- 3．岡田賢司：13 価肺炎球菌ワクチンの効果．日本医事新報 No.4671：74-75，
2013
- 4．加藤達夫、岡田賢司：予防接種ガイドライン 2013（監修）
- 5．岡田賢司：ワクチンの副反応．医師・薬
剤師のための医薬品副作用ハンドブック 222-227 日本臨床社 2013
- 6．岡田賢司：アナフィラキシーの分類．予防接種 Q&A 改訂第 3 版 小児内科増刊号
57-59 東京医学社 2013
- H．知的財産権の出願・登録状況
なし

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

研究協力者 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継続して行った。2013 年の髄膜炎患者数は 8 例(原因菌:肺炎球菌 3 例、大腸菌 3 例、GBS1 例、その他 1 例)であった。Hib 髄膜炎はみられず、菌血症も含めて侵襲性インフルエンザ菌感染症はゼロであった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)は、2012 年の 5 例から 2013 年は 12 名と増加がみられた。血清型が判明した IPD 由来株の 64% (7/11)が PCV13 に含まれる 19A であり、PCV7 に含まれる型はみられなかった。PCV13 の普及と PCV7 接種終了者への補助的追加接種が必要である。

A. 研究目的

Hib ワクチンと小児用抱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変化を受けて、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、2001 年から開始している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等を利用して、患者診断時に全例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 18 病院については、定期的に患者の有無を確認した。検出菌の莢膜血清型は、国立感染症研究所に菌株を送付して決定した。

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。ワクチン導入から減少がみられたが、2013 年は肺炎球菌による髄膜炎 3 例、大腸菌 3 例、GBS1 例、その他 1 例、計 8 例の患者がみられた。大腸菌や GBS 例の増加は、これまでサーベイランスが十分ではなかった新生児領域からの報告が増えたためと考えられる。肺炎球菌による髄膜炎は 2012 年に 2 例であったが、2013 年は 3 例と増加し、そのうち死亡例も 1 例みられたことは特記すべきことであった。

図 2 に Hib 髄膜炎(5 歳未満)患者数の推移を示す。2009 年まで 10 例前後みられていたのが、2010 年 6 例、2011 年 4 例、2012 年 1 例と減少傾向がみられ、2013 年にはゼロとなった。

図 3 に小児 IPD 患者数の年次推移を示す。PCV7 導入以来 2012 年にかけて患者数は順調に減少してきたが、2013 年には再度 12 名と増加した。

表 1 に、2013 年の IPD 患者 12 例の詳細を示

す。PCV7 による明らかな vaccine failure はみられず、血清型不明の 1 例を除き、すべて PCV7 に含まれない血清型によるものであった。

図 4 に小児 IPD 原因菌の血清型別の年次推移を、PCV7 に含まれる型(交差反応のある 6A を含む)、PCV13 で追加された型(交差反応のある 6C を含む)、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 年になって急増したことがわかる。また、PCV13 に追加された型(6C を含む)の 85%(11/13)は 19A であった。

図 5 にこれまでの鹿児島県の 5 歳未満 IPD 患者の年齢分布を示す。PCV7 接種終了者の年齢にあたる 1 歳 6 か月から 4 歳の子どもが 35%を占めていた。

D. 考察

侵襲性 Hib 感染症は当県ではついに 2013 年にゼロとなり、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 ワクチンの高い接種率を維持する必要がある。また昨年みられた non-typable インフルエンザ菌による侵襲性感染症についても今後も注意深いサーベイランスが重要と考える。

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 年は当県では 2012 年の倍増となる IPD 患者がみられた。この間の報告医療機関の血液培養件数には変化がないため、IPD 患者は実際に増加していると推測される。この背景としては、全国的に進んでいる肺炎球菌の莢膜血清型の変化(replacement)があるが、本県でも予想を超えて進んでいることが明らかになった。特に 19A の増加は著しく、2013 年に当県で血清型が判明した IPD 由来株の 64% (7/11)が 19A であり、庵原班の他県の平均 44%に比べて高かった。

今後 PCV13 の導入により 19A による IPD は減

少が期待されるが、1 歳 6 か月以降の PCV7 接種終了者のリスクは依然として大きい。PCV7 接種終了者にも PCV13 の補助的追加接種が必要であることの周知や、市町村での接種費用の補助が望まれる。また PCV7 を規定通り済ませていない児も多いと思われるため、その場合は PCV13 を定期として 1 回接種することが重要である。

E. 結論

Hib ワクチンの普及により、侵襲性 Hib 感染症は激減した。一方 IPD は肺炎球菌の血清型変化特に 19A の増加により、2013 年は倍増した。PCV13 の接種率向上と、PCV7 接種終了者への補助的追加接種が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y. Prospective safety monitoring of Haemophilus influenzae type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66(3):235-237
- 2) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K; the Japanese IPD Study Group. Opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine.* 2013;31(5):845-849
- 3) 西 順一郎. 予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状を知る Hib (ヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型) 小児科 2013;54(12)(11 月増大号):1709-1714
- 4) 西 順一郎. 侵襲性 non-typable

Haemophilus influenzae 感染症. 国立感染症研究所感染症疫学センター 病原微生物検出情報. 2013;34(7):188-189

性と今後の課題 第 27 回日本小児救急医学会学会学術集会ランチョンセミナー 沖縄 2013.6.15

- 5) 西 順一郎. 侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防. Modern Media 2013;59(11):273-283

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

2. 学会発表

J. 利益相反の開示

- 1) 西 順一郎. ヒブ・肺炎球菌ワクチンの有効

著者はファイザー株式会社より講演料を受けている。

図 1 小児細菌性髄膜炎患者数の原因菌別年次推移

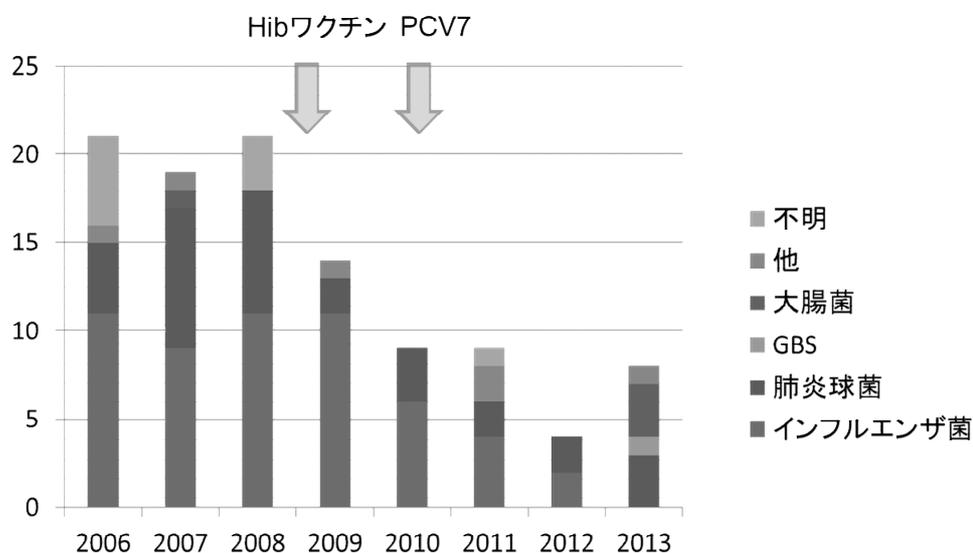


図 2 鹿児島県の Hib 髄膜炎 (5 歳未満) の減少

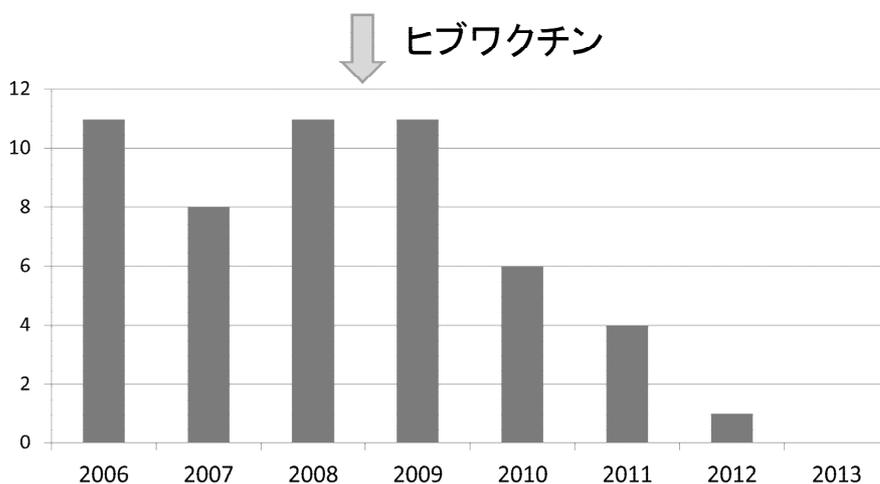


図3 小児菌血症患者数の年次推移

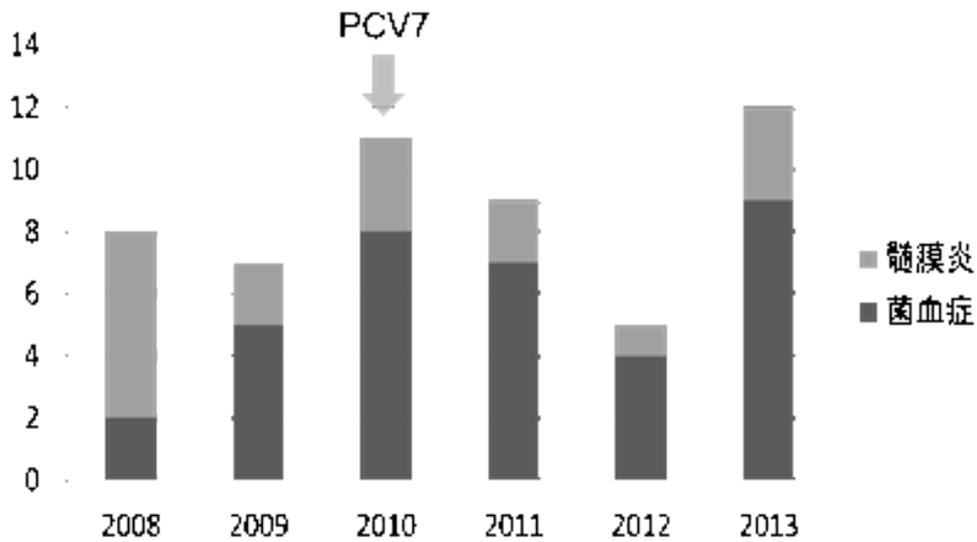


表1 2013年の小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)患者

No.	病院	月	年齢	性	疾患	型	感受性	転帰	HibV	PCV7	居住地
1	鹿児島生協	3	6m	F	髄膜炎	24F	PSSP	軽快	0	0	鹿児島市
2	南九州	4	11m	M	髄膜炎	19A	PISP	軽快	0	0	始良市
3	徳之島徳洲会	4	10m	F	菌血症	NT	NT	合併症	2	2	大島郡
4	鹿児島子ども	4	3m	M	菌血症	19A	PSSP	軽快	0	0	日置市
5	鹿児島生協	5	1y1m	M	菌血症	19A	PSSP	軽快	4	4	鹿児島市
6	鹿児島生協	5	3y2m	M	菌血症	15A	PISP	軽快	1	1	鹿児島市
7	今給黎総合	8	1y9m	M	菌血症	19A	PISP	軽快	4	4	鹿児島市
8	鹿児島生協	10	8m	M	菌血症	19A	PISP	軽快	3	3	鹿児島市
9	今給黎総合	11	1y1m	F	菌血症	19A	PSSP	軽快	3	3	鹿児島市
10	鹿児島子ども	11	2y6m	F	菌血症	24F	PSSP	軽快	4	3	日置市
11	済生会川内	11	6m	M	髄膜炎	11A/E	PSSP	死亡	3	3	薩摩川内市
12	鹿児島子ども	12	3y2m	M	菌血症	19A	PSSP	軽快	3	4	薩摩川内市

図4 小児 IPD 由来肺炎球菌の血清型別の年次推移

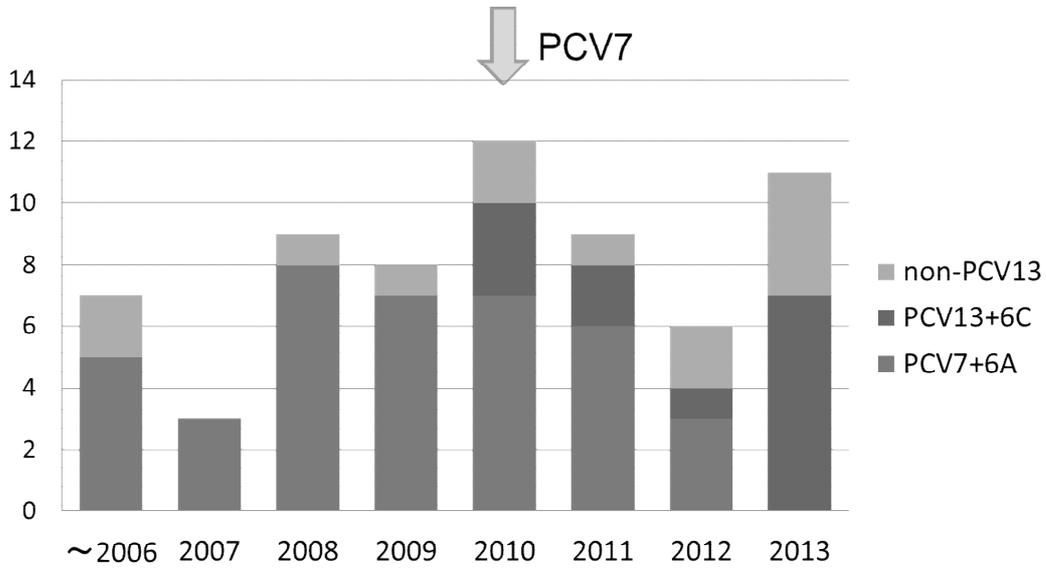
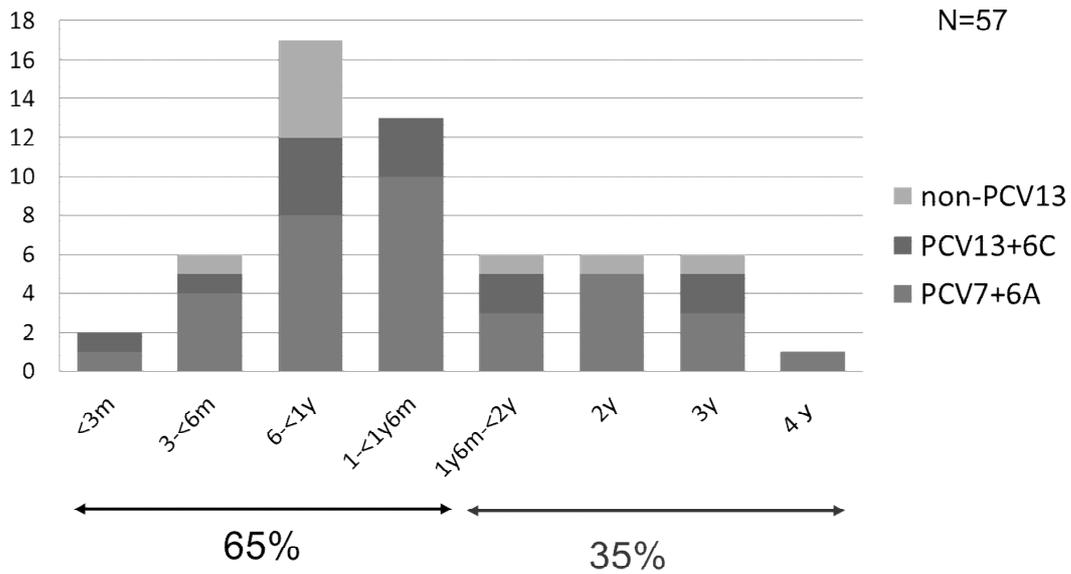


図5 鹿児島県の5歳未満 IPD 患者の年齢分布(2007年~2014年2月)



平成 25 年度厚生科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

H i b、肺炎球菌、H P V 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。2011 年に Hib ワクチンと PCV7 の公費助成制度が開始され、2013 年 4 月に定期接種化された。2013 年は侵襲性感染症の症例数、罹患率に両ワクチンの効果が表れ、両ワクチンの有用性が示された。すなわち、インフルエンザ菌による症例は報告されず、侵襲性肺炎球菌感染症は全体として、公費助成前より 70.5%減少した。一方、血清型の調査では、肺炎球菌に serotype replacement が認められた。7 価血清型の消失、19A 型と非 13 価血清型の増加が見られた。2013 年 11 月から PCV13 の接種に切り替わった。今後、PCV13 の効果、serotype replacement の推移等を監視するため、調査研究を継続する必要がある。

A 研究目的

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) の導入前後の、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用性、安全性を検討する。(なお、小児用肺炎球菌ワクチンの定期接種は平成 25 年 11 月 1 日に、全国一斉に 7 価から 13 価ワクチンに切り替えられた。)

B 研究方法

対象疾患は市中感染による細菌性髄膜炎およ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。小児科の急性期入院病床を有する県内の全 15 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 歳未満である。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、抗菌薬感受性等を検査することである。

(倫理面の配慮) 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 5 歳未満の侵襲性細菌感染症の症例数を示す。特筆すべきはインフルエンザ菌による症例の報告が 2013 年には認められなかったことである。また、肺炎球菌性髄膜炎も 1 症例に減少していた。GBS 髄膜炎は 1 例であったが、GBS 菌血症が 8 例に増加していた。表 2 に侵襲性肺炎球菌感染症 IPD の臨床像別の実数を示す。2011 年までは年間合計約 70 例から 80 例報告されていたが 2013 年には計 23 例まで減少している。髄膜炎、菌血症、肺炎 + 菌血症の症例の報告数が各々減少している。表 3 に 5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率を、表 4 に罹患率の変化を示す。表 4 は Hib ワクチンと PCV7 の公費助成が開始される以前の 2008 年から 2010 年までの罹患率の平均と、開始された以降の 2011 年、2012 年、2013 年の罹患率をそれぞれ比較した。表 4 に示されるように、インフルエンザ菌の侵襲性感染症は 2012 年から減少傾向が顕著になり、2013 年には髄膜炎、非髄膜炎ともに症例の発生を認めず、劇的に 100%減少している。侵襲性肺炎球菌感染症 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。GBS は症例数が少なく年次別の変動が見られる。2013 年は GBS 非髄膜炎(菌血症)が増加しており、注目される。

2013 年、肺炎球菌の血清型別検査を 22 株に対し行った。7 価血清型は

分離されなかった。13 価血清型では 19A が 12 株と最も多く、6A が 1 株であった。その他、非 13 価血清型である 15C が 3 株、15A 2 株、24F 2 株、6C 1 株、10A 1 株が検出された。表 5 に IPD 由来の肺炎球菌の年毎のワクチンカバー率を示す。2013 年については、7 価ワクチンカバー率は 0%であり、13 価ワクチンのカバー率は 59%であった。19A の比率が全体の 54.5%を占め、年々、比率・株数ともに増加していることが注目される。非 13 価型も 41%に増加している。7 価ワクチンの普及に伴い、7 価血清型が減少し、非 7 価血清型が増加する現象は serotype replacement と呼ばれている。この間の血清型の変化はまさに serotype replacement に相当する。

12 株の 19A に対して遺伝子型 ST の検査を感染研において行った。その結果、9 株は ST320 型、3 株は ST3111 型であった。ST320 型は PCG の MIC が 2~4 $\mu\text{g/ml}$ と高いことが特徴であり、2 $\mu\text{g/ml}$ が 6 株、4 $\mu\text{g/ml}$ が 3 株であった。ST3111 の MIC は 0.06 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株、0.12 $\mu\text{g/ml}$ が 1 株であった。表 6 に 2013 年の 7 価ワクチン接種後の IPD 罹患例を示す。21 例報告されたが、全て非 7 価血清型、すなわち、non-vaccine type infection によるものであり、vaccine failure や breakthrough infection に相当する例は認められなかった。

D 考察

本年度の特徴は、インフルエンザ菌

と肺炎球菌ともに侵襲性感染症の症例数・罹患率が明らかに減少していることである。インフルエンザ菌は、髄膜炎・非髄膜炎ともに症例を認めなかった。2011年に公費助成制度によるHibワクチン接種が開始され、3年目にして画期的な成果が得られた。肺炎球菌についても2013年は髄膜炎が78.9%、非髄膜炎が70%とそれぞれ減少し、IPD全体として70.5%減少している。PCV7の公費助成開始後3年目の成績であり、ワクチンの効果として順当な成果と評価することが可能である。因みにワクチンの出荷数を5歳未満人口で除することで普及率が求められる。沖縄県の普及率は公費助成開始以降、全国上位と報告を受けており、Hib、PCV7の両ワクチンの接種率は高いと評価されている。高い普及率により、両ワクチンの効果が発現したものと考えられる。

次いで、血清型について考察を行う。インフルエンザ菌については、昨年度、沖縄県からnon-typeableが2例、初めて検出された。全国ではnon-typeable以外にa型、f型が報告された。今後、インフルエンザ菌による症例の発生があれば血清型別を確実にを行い、動向を監視していく必要がある。

肺炎球菌の血清型については、serotype replacementの一層の進行が注目される。2013年はIPD症例から7価血清型が全く分離されなかった。一方、19A型54.5%と非13価血清型41%と両者の比率の増加が認め

られる。19Aと6Cは13価ワクチンに含まれている。6Aは6Cと抗原性の交叉があり、PCV13の効果が期待できる。2013年11月からPCV13に切り替えられており、2014年以降、PCV13の効果が表れることを期待している。他方、15A、15Cなどの非13価血清型の今後の動向を、継続的に監視していく必要がある。

19A型について考察を加える。19A型は米国においてPCV7の普及後に増加したserotype replacementの代表的な血清型である。沖縄県は19Aの検出数が多く、中でも遺伝子型ST320が多いと報告されている。ST320はMICが2~4 μ g/mlと高いことも注目される。「ST320は何故沖縄に多いのか?」、「その由来は? 他国・地域から持ち込まれたのか?」、「米国由来か、中国・韓国由来か?」等いくつかの疑問があるが、現時点では不明である。今後の解明を期待している。

E 結論

2013年は、HibワクチンとPCV7の公費助成開始後3年目となる。さらに4月から定期接種化された。患者実数、罹患率にワクチンの効果が表れている。インフルエンザ菌は髄膜炎・非髄膜炎ともに患者の報告が見られなかった。IPDも減少し、IPD全体では公費助成前の平均より罹患率が70.5%減少している。血清型別では、IPD症例より7価血清型が分離されず、19A型と非13価血清型が増加してお

り、serotype replacement の進行が認められた。11 月から PCV13 に切り替えられており、今後の動向を引き続き監視する必要がある。

G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表：沖縄小児科学会第 76 回例会 2013 年 3 月 10 日 肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザ菌 b 型ワクチン接種後に侵襲性感染症を発症した症例の検討
安慶田英樹、玉那覇榮一

H 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
インフルエンザ 菌 髄膜炎	4	4	6	3	0	0
インフルエンザ 菌 非髄膜炎	10	16	9	13	4	0
肺炎球菌 髄膜炎	4	6	4	4	4	1
肺炎球菌 非髄膜炎	77	62	76	65	25	22
GBS 髄膜炎	1	2	2	3	2	1
GBS 非髄膜炎	0	3	3	1	0	8

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
髄膜炎	4	6	4	4	4	1
菌血症	42	35	37	29	10	11
菌血症 +肺炎	28	21	34	24	10	7
菌血症 +中耳炎	3	4	3	9	4	2
菌血症 +蜂巣炎	4	1	0	0	0	0
菌血症+ 肺炎+中耳炎	0	1	2	3	1	2
計	81	68	80	69	29	23

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
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)
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)
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)
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)
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)
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)

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

	2008- 2010	2011	減少率 (%)	2012	減少率 (%)	2013	減少率 (%)
Hi 髄膜炎	5.7	3.6	36.8	0	100	0	100
Hi非髄膜炎	14.3	15.7	-9.8	4.8	66.4	0	100
SP髄膜炎	5.7	4.8	15.8	4.8	15.8	1.2	78.9
SP非髄膜炎	88.2	78.3	11.2	30.1	65.9	26.5	70
IPD	93.9	83.1	11.5	34.9	62.8	27.7	70.5
GBS髄膜炎	2.0	3.6	-80	2.4	-20	1.2	40
GBS非髄膜炎	2.5	1.2	52	0	100	9.6	-284

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
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
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
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

表6. ワクチン接種後罹患例(肺炎球菌感染症)

症例	診断名	年齢	性別	接種回数	接種後から 発症まで	基礎疾患	予後	分離菌 血清型	薬剤感受性 PCG
1	髄膜炎	4月	男	1	1月	なし	治癒	24F	<0.015
2	菌血症	29月	男	2	17月	なし	治癒	19A	4
3	菌血症	15月	男	2	7月	なし	治癒	19A	2
4	菌血症+中耳炎	9月	女	3	3月	なし	治癒	19A	4
5	菌血症+肺炎	13月	女	3	7月	なし	治癒	19A	0.06
6	菌血症+肺炎	19月	女	3	不明	なし	治癒	15C	0.06
7	菌血症	9月	男	3	2月	なし	治癒	15A	0.25
8	菌血症+肺炎	15月	女	3	11月	21トリソミー	治癒	6C	0.12
9	菌血症+中耳炎	14月	女	3	8月	なし	治癒	19A	4
10	菌血症	12月	男	3	7月	横溝農地線	治癒	15C	0.03
11	菌血症+肺炎	14月	男	3	10月	なし	治癒	19A	2
12	菌血症	11月	男	3	1月	なし	治癒	15A	1
13	菌血症+肺炎	15月	男	4	2月	なし	治癒	24F	<0.015
14	菌血症	18月	男	3	8月	なし	治癒	19A	0.05
15	菌血症	20月	男	4	9月	なし	治癒	19A	2
16	菌血症+肺炎	23月	女	4	不明	なし	治癒	10A	0.03
17	菌血症+肺炎	13月	男	1	不明	なし	治癒	19A	2
18	菌血症+肺炎	29月	女	3	16月	なし	治癒	19A	0.12
19	菌血症	17月	女	3	10月	なし	治癒	15C	0.05
20	菌血症	22月	男	不明	9月	水腫症	不明	19A	2
21	菌血症	23	男	4	不明	なし	不明	19A	2

2013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

2013 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）96 例（うち髄膜炎 10 症例）から菌株を収集し、うち実験室で発育した 94 株について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（4.3%）だった。94 株のうち、49 株（52.1%）は PCV13 に含まれる血清型であったため、PCV13 の予防接種の導入により今後さらなる予防効果が期待される。なおこの中で 19A 型肺炎球菌の分離率は 41 株（43.6%）で、最も多かった。2013 年に Breakthrough infection および Vaccine failure 症例はみられなかった。薬剤感受性試験の結果では、PCV7 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。一方、2013 年に分離された肺炎球菌のうち、メロペネム非感受性菌の分離率は 18.1% で、2011 年以前の分離率より高かった。今後、PCV13 の普及により 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

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、同時期から PCV7 は定期接種の対象となり、11 月 1 日からは PCV13 に変更され、接種率は高いと考えられる。

しかし、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は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調べるとともに、肺炎球菌の血清型を調べる必要があ

る。本分担研究は、2013 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。

B. 研究対象と方法

2013 年の 1 年間に、9 県から送付された小児 IPD 96 例（うち髄膜炎 10 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 製血清を用い莢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 0.06 µg/mL、0.12-1 µg/mL、2 µg/mL をそれぞれ、ペニシリン感受性 (PSSP)、ペニシリン低感受性 (PISP)、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 0.5 µg/mL、1 µg/mL、2 µg/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 2 µg/mL、4 µg/mL、8 µg/mL をそれぞれ、PSSP、PISP、PRSP と判別し、セフトキシムに対する MIC が 1 µg/mL、2 µg/mL、4 µg/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。本報告書のすべての集計は症例数をもとに行った。

C. 研究結果

1: 小児 IPD の患者情報

2013 年の 1 年間に、9 県の IPD 症例 96 例の肺炎球菌を収集した。96 例のうち、髄膜炎は 10 症例、菌血症は 85 例、骨髄炎は 1 症例であった。その中の 21 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。96 症例の中で、5 歳未満の IPD は 92 例で、5 歳以上の IPD 症例は 4 例であった。5 歳児は 2 症例、6 歳児は 1 例、10 歳児は 1 例の発症で、これら 4 例中の 3 例には基礎疾患があった。

2: 2013 年の小児 IPD 由来肺炎球菌の血清型分布

96 症例 IPD のうち、2 症例 (1 症例は髄膜炎、1 症例は菌血症) から分離された菌株は実験室で生育しなかったため、94 症例の肺炎球菌について細菌学的解析を行った。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 (血清型はそれぞれ 6B、19F、4、18C) で、PCV7 のカバー率は 4.3% であった。これらの 4 例はいずれもワクチンの接種歴がなかった。PCV7 のカバー率はワクチン導入される前の 76.6% および 2012 年の 27.6% に比べると、顕著に減少しているため、ワクチンの導入効果によると考えられた (平成 22-24 年度分担研究報告書、平成 24 年度分担研究報告書を参照)。Breakthrough infection または Vaccine failure はみられなかった。19A 型肺炎球菌は 41 例 (43.6%) から分離され、増加がみられた。19A 型肺炎球菌による IPD 症例全てで PCV13 の接種歴がなかった。PCV13 のカバー率は 52.1% で、2012 年 (59.8%) よりわずかな低下がみられた。

一方、PCV13 にも含まれない血清型による IPD は 45 症例 (47.9%; 45/94 症例) あった。24F、15A、15B、10A、33F 型肺炎球菌はそれぞれ 12 (12.8%)、8 (8.5%)、8 (8.5%)、6 (6.4%)、4 (4.3%) 症例から分離された。

髄膜炎症例 10 例中に、PCV7 の接種歴があった 5 例から分離された肺炎球菌の血清型は 24F (2 例)、15C、16F、11A/E で、接種歴のない 4 症例 (1 症例の分離菌は死滅した) 由来肺炎球菌は 19A (2 例)、19F、24F 型であった。

以上の結果から、PCV7 は日本においても小児 IPD 予防に有効であることが示された。19A 型は 2013 年 11 月に導入された PCV13 に含まれているため、今後減少が期待できる。しかし、24F、15A、15B、10A、33F 型は小児に使用できる PCV7、PCV13 および 10 価肺炎球菌結合型ワクチン (GSK 社) にも含まれていない血清型であるため、今後これらの血清型による症例の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

94株の抗菌薬のMICの値を表1に示す。

髄膜炎由来肺炎球菌9株のうち、ペニシリンGに対するMICが1 µg/mLのPISPが1株、2 µg/mLのPRSPが1株あった。セフトキシムについては、2株においてMICが1 µg/mLで非感性だった。耐性株はみられなかった。メロペネムについては、2株が低感受性を示した。

髄膜炎以外のIPDから分離された85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4株(4.7%; 4/85症例)あった。セフトキシムについては、2症例においてMICが8 µg/mL、1症例で1 µg/mLを示す非感受性であった。メロペネムについては、2株が耐性で、13株は低感受性(MIC = 0.5 µg/mL)だった。

以上をまとめると、94株IPD由来肺炎球菌のうち、メロペネム非感受性菌は17株(18.1%; 17/94)が分離され、2012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%; 平成24年度分担研究報告書を参照)。

2013年に分離された肺炎球菌はすべて、セフトキシム、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

本研究は、PCV7導入前から同一地域における小児侵襲性感染症の疫学調査が始まったため、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思われる。

2013年、PCV7に含まれる血清型の分離菌は減少し続け、ワクチンの予防効果が証明された。一方、19Aや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、PCV13の導入により、19A型などPCV13に含まれる血清型の肺炎球菌によるIPDの減少が期待されるとともに、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

2013年に小児IPD症例から分離された肺炎球菌では、PCV7に含まれる血清型の割合は2012年の(27.6%)よりさらに低下した。ワクチンの導入効果と考えられる。一方、分離菌のうち47.9%はPCV13にも含まれないことが明らかになった。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: Toru Hifumi, Seitaro Fujishima, Bin Chang, Junichi Sasaki, Nobuaki Kiriu, Hiroshi Kato, Junichi Inoue, Yuichi Koido. 2013. Fatal overwhelming postsplenectomy infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in mothers within 1 year after delivery: case report. Journal of Infection and Chemotherapy. DOI 10.1007/s10156-013-0613-x.

2: Taketo Otsuka, Bin Chang, Akihi to Wada,

and Minoru Okazaki. 2013. Molecular epidemiology and serogroup 6 capsular gene evolution of pneumococcal carriage in a Japanese birth cohort study. *Journal of Medical Microbiology*, 62:1868-1875.

3: Masahiro Ueno, Yoshikazu Ishii, Kazuhiro Tateda, Yoshiko Anahara, Akiko Ebata, Masaei Iida, Fumie Mizuno, Seiko Inamura, Kahori Takahata, Yoko Suzuki, Bin Chang, Akihito Wada, Minoru Sugita, Taichiro Tanaka, and Yuji Nishiwaki. 2014. Changes in *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in the Nasopharynx of Japanese

Children after Inoculation with a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 67:40-43.

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

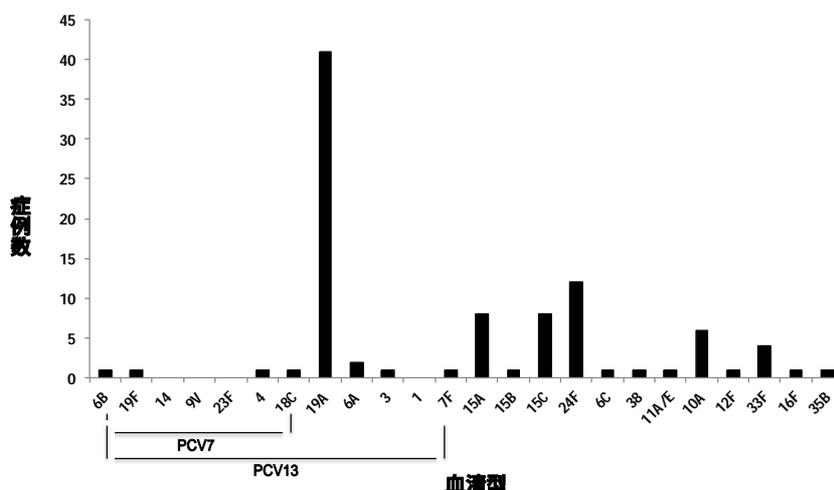


図1: 2013年、9県の小児 IPD 症例から分離された肺炎球菌の血清型別と症例数 (合計94例)

表1: 2013年 IPD 由来肺炎球菌 (n=94) の b-lactam 系抗生物質感受性

髄膜炎由来肺炎球菌 (n=9) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤0.06	0.12-1	≥2 mg/mL	≤0.5	1	≥2 mg/mL	≤0.25	0.5	≥1 mg/mL
7	1	1	7	2	0	7	2	0

髄膜炎以外 IPD 由来肺炎球菌 (n=85) の感受性								
PCG			CTX			MEPM		
≤2	4	≥8 mg/mL	≤1	2	≥4 mg/mL	≤0.25	0.5	≥1 mg/mL
81	4	0	82	1	2	70	13	2

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)

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 25 年度 分担研究報告書

髄膜炎等の侵襲性細菌感染症症例由来の*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

侵襲性インフルエンザ菌感染症症例から分離された *Haemophilus influenzae* 株の荚膜型別解析と薬剤感受性試験を実施した。Hib ワクチン導入効果を評価するため、2007 年以降を 4 つの期間、Hib ワクチン接種開始前 (期間 1)、任意接種開始後 (期間 2)、任意接種開始後かつワクチン緊急接種事業開始後 (期間 3)、定期接種開始後 (期間 4) に分けて集計した。分離株中の Hib の割合は、期間 1 では 97.2%(70/72 株)、期間 2 では 97.4%(154/158 株)、期間 3 では 83.0%(68/82 株)、期間 4 では 33.3%(1/3 株)だった。Hib 以外の株は、全て Non-typable *H. influenzae* と判定された。参考情報として、2012-2013 年に全国で少なくとも 3 症例の荚膜 f 型の Hif による侵襲性感染症が報告され菌株が分離されている。海外においては Hia, Hie, Hif による侵襲性感染症症例の増加が報告されている。我が国においても継続した監視が必要であると考えられる。薬剤耐性については、4 期間中、アンピシリンならびにアンピシリン・スルバクタムに対する感性株の割合が、期間 1 で 56.9%であったが、期間 2-4 では、約 50%に低下した。ピペラシリン、メロペネム、セフォタキシム、セフトリアクソンについては 4 期間を通して大きな変化は認めなかった。二つ目の研究テーマである細菌性髄膜炎疑い症例の髄液中の微生物遺伝子解析については、本研究班でこれまでに解析した 34 検体中、7 検体で何らかの細菌遺伝子が検出された。推定された菌種は、*S. pneumoniae* 4 症例、*H. influenzae* 3 症例、*N. meningitidis* 2 症例、*S. agalactiae* 2 症例で、うち 2 症例においては、複数菌種の遺伝子が検出された。平成 25 年度に感染症法に基づく医師の届出の対象感染症が改定され、髄膜炎菌性髄膜炎、侵襲性肺炎球菌感染症ならびに侵襲性インフルエンザ菌感染症がそれぞれ全数把握 5 類感染症とされ、上記 3 種以外の起因菌

による髄膜炎が細菌性髄膜炎として5類基幹定点把握感染症とされた。現在、細菌性髄膜炎として届け出られる感染症でも、細菌培養陰性や起因菌不明の場合が多いため、今後幅広い菌種の検出が可能な方法の確立が必要である。

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

平成25年に、感染症法に基づく医師の届出の対象感染症が改定され、*Haemophilus influenzae*（インフルエンザ菌）による侵襲性インフルエンザ菌感染症が、第5類感染症として全数報告の対象疾患となった。同時期から、*H. influenzae* 莢膜b型(Hib)ワクチンの小児への定期接種が開始された。本研究では、Hibワクチン導入効果の評価を目的として、ワクチン接種開始前の2007年以降、小児の侵襲性感染症症例由来の*H. influenzae* 菌株のPopulation-basedサーベイランスを実施してきている。分離された*H. influenzae* 菌株中のHib検出率の推移をHibワクチン接種開始前、任意接種、任意接種（ワクチン緊急接種事業開始後）、定期接種の4つの時期に分けて解析した。同時に、Hibワクチンによる予防が期待できないHib以外の*H. influenzae* による小児の侵襲性感染症についてもデータを集積した。

一方、平成24年度まで、*H. influenzae* による髄膜炎が含まれていた第5類感染症の細菌性髄膜炎（髄膜炎菌性

（*Neisseria meningitidis*）髄膜炎を除く）は、平成25年度以降、侵襲性インフルエンザ菌感染症と侵襲性肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）感染症が別枠になったことで、小児の主要な髄膜炎起因菌3種 *N. meningitidis*、*H. influenzae* ならびに *S. pneumoniae* による髄膜炎が含まれなくなった。平成24年度年の時点で感染症発生動向調査に報告された細菌性髄膜炎の分離菌の約半数242/466(52%)は、その他の菌、細菌培養陰性や起因菌不明であった。本研究では、小児における細菌性髄膜炎疑い患者の髄液から微生物遺伝子を検出する方法を改良し、細菌性髄膜炎の起因菌の同定の精度を向上させることを目的とする。

B. 研究方法

調査対象地域と対象菌種：調査対象9県（福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄）における小児の侵襲性感染症症例の髄液、血液等から分離された*H. influenzae* 菌株を解析に用いた。

調査期間：

調査を開始した2007年から2014年2月までについての結果を報告する。Hibワクチンの導入と、分離菌の性状の変化との関連を解析する目的で、Hibワクチン

接種状況が異なる以下の4期間に分けて集計を行った。期間1) Hib ワクチン接種開始前にあたる2007(平成19)年6月～2008(平成20)年11月、期間2) Hib ワクチン任意接種開始後で、かつ全国公的補助金無支給の期間にあたる2008(平成20)年12月～2010(平成22)年12月、期間3) Hib ワクチン任意接種開始後で、かつ、子宮頸癌ワクチン等緊急接種事業によるHib ワクチン接種への全国公的補助金支給開始後にあたる2011(平成23)年1月～2013(平成25)年3月、期間4) Hib ワクチン定期接種開始後にあたる2013(平成25)年4月～2014(平成26)年2月。

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：一部の菌株については、抗血清による菌体凝集法に加えて、a～f 型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。*H. influenzae* 莢膜型特異的遺伝子に対するPCR法は、Fall a TJ

et al. J. Clin. Microbiol. 32: 2382-2386 (1994)をもとに、一部のプライマー配列を改良して実施した。

β -lactamase 活性試験：IDテスト・HN-20 ラピッド「ニッスイ」(日水製薬)または、セフィナーゼディスク(ベクトン・ディッキンソン)を用いて、分離株の β -lactamase 産生性を調べた。

薬剤感受性試験：E-test (AB BIODISK)を用い、試験用培地には Haemophilus Test Medium (HTM, ベクトン・ディッキンソン)を用いた。薬剤としてアンピシリン (ABPC)、アンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT)、ピペラシリン (PIPC)、メロペネム (MEPM)、セフォタキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX)を用いた。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法の感受性等の基準を参考値とした。

細菌性髄膜炎疑い患者由来の髄液からの微生物遺伝子検出方法：髄液検体より QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN)を使用してDNAを精製した。抽出DNAを鋳型とし16S-23S rRNA 遺伝子間領域をNested PCR法 (LMC Hall *et al.* Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995, 14, p.1090-1094)により増幅し、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* の4菌種の遺伝子検出を行った。加えて、平成23年度以降、高感度で検査時間の短縮が可能な Real-time PCR法を実施した。*H. influenzae*, *pdh* 遺伝

子(Dunne EM, et al. J Clin Microbiol 50: 1034-1038, 2012)ならびに *S. pneumoniae*, *lytA* 遺伝子 (Dunne EM, et al. J Clin Microbiol 50: 1034-1038, 2012 ならびに Sasaki, Y.未発表)、*N. meningitidis*, *ctrA* 遺伝子(AbdelDaim GMK, et. al.BMC Microbiology, 10: 310, 2010)、*S. agalactiae*, *sip* 遺伝子(Bergseng H, et. al J Med Microbiol 56: 223-228, 2007)、*Mycoplasma pneumoniae*, MPN372 遺伝子 (Sasaki, Y. 未発表)、*Mycoplasma hominis* 16SrRNA 遺伝子(Pascual A, et al. Int J Microbiology, 2010, doi:10.1155/2010/317512)に対するプライマーならびにプローブを用いた。

(倫理面への配慮) 菌株ならびに髄液の解析については、「国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得た。本研究のために新たに検体採取することではなく、臨床診断目的で採取された検体の一部をインフォームドコンセントを得て解析に用いた。診療情報は匿名化され、対照表は協力医療機関側において厳重に管理された。

C. 研究結果

髄膜炎等の侵襲性細菌感染症症例由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株の解析:

本研究班の対象9県における2007年から2013年2月までの侵襲性感染症患者由来の *H. influenzae* 菌株数の推移を症例

の入院時期により経時的に示した(図1)。同時期の当該9県におけるHibワクチン出荷本数を5歳未満人口(2010年10月1日時点、本研究班、平成23年度 総括・分担研究報告書、p.9-16より引用)で割った値の累積割合(%)を菌株数の図に重ねて示した(図1)。その結果、初期の研究体制の構築時に菌株数が少ないことを除けば、症例の入院時期に季節的な差はあるものの、2010年12月までは、*H. influenzae* 侵襲性感染症からの分離菌株数に大きな変化は認められなかった。変化が見られたのは、2011年1月以降で、総分離数が減少し、NTHi 菌株が散見された。この時期は、期間3、すなわちHibワクチン任意接種開始後で、かつ、子宮頸癌ワクチン等緊急接種事業によるHibワクチン接種への全国公的補助金支給開始後にあたる。期間3内では、Hibワクチン出荷本数を5歳未満人口で割った値の累積割合が当該事業開始時(2011(平成23)年1月)の50%程度から200%(2013(平成25)年1月)に変化した。Hibワクチンは、通常の初期接種で3回接種される。期間2ないし3における3回接種者の割合は不明なものの、期間3での接種率の増加が推測される。一方、定期接種開始後の期間4(2013年4月から2014年2月まで)では、本研究班におけるHibワクチン接種歴を有する症例由来の菌株は無く、Hibワクチン未接種1症例からHibが1株分離されたのみであった。(図中には示さず)。

Hib ワクチン接種開始前の 2007 年から、定期接種開始後の 2014 年 2 月までの期間に侵襲性感染症患者より分離された *H. influenzae* 菌株の莢膜型別結果を表 1 に示す。Hib 分離株数の減少により、NTHi 分離率が相対的に高くなっている。本研究班においては、現時点までに、b 型以外の莢膜型の *H. influenzae* は、分離されていない（参考情報を参照）。

同 4 期間における薬剤感受性試験結果を表 2 に示す。アンピシリンならびにアンピシリン・スルバクタムに対する感受性株は、期間 1 では 56.9%であったが、期間 2 以降は約 50%になっていた。Hib ワクチンの接種率と明らかな相関はないと考えられる。ピペラシリン、メロペネム、セフトキサシム、セフトリアクソンに対する感受性株の割合は供試菌において大きく変化していないものと推察される。

今年度は、入院日が 2013 年 4 月から 2014 年 2 月までの 3 症例由来の 4 菌株について解析を行った。症例の内訳は、Hib 髄膜炎 1 例（福岡県）、NTHi 髄膜炎 1 例（福岡県）、NTHi 非髄膜炎 1 例（福岡県）である。このうち、Hib ワクチン未接種の Hib 髄膜炎 1 例（生後 2 ヶ月齢）においては、血液からの分離株と髄液からの分離株（各 1 株ずつ）が異なる表現形を示した。すなわち、b 型の莢膜関連遺伝子がいずれの 2 株からも検出されたものの、抗血清による莢膜型別解析においては、血液由来株 (Iha399) が Hib となり、髄液由来株 (Iha398) が a-f 型のいずれの抗血清存在

下においても凝集を示さなかった。このことから、髄液由来株においては、b 型の莢膜多糖関連遺伝子を有するが、莢膜多糖の発現不全が起きていたことが示唆された（当該症例は、Hib による侵襲性感染症と考えられる）。アンピシリンとアンピシリン/スルバクタムの両剤に対する薬剤感受性試験において、髄液由来株 (Iha399) が 4 µg/ml と耐性を示し、血液由来株 (Iha398) が 1 µg/ml と感受性を示した。ピペラシリン、メロペネム、セフトキサシム、セフトリアクソンに対しては、いずれの 2 株とも感受性を示した。一方、本症例の発症 3 日後に同胞（兄と姉、いずれも複数回の Hib ワクチン接種歴あり）の鼻腔から分離された *H. influenzae* 各 1 株は、莢膜関連遺伝子解析結果においても、抗血清による莢膜型別結果においても a-f 型のいずれの莢膜型にも該当しない NTHi であったことから、兄弟あるいは姉弟間での Hib 感染経路は、証明されなかった。

参考情報：本研究班の対象地域以外における b 型以外の莢膜型の *H. influenzae* による侵襲性感染症症例について。莢膜 f 型株 (Hif) が神奈川県 1 件（2012 年、髄膜炎）、愛知県 1 件（2013 年、髄膜炎）ならびに香川県 1 件（2013 年、菌血症）で分離された。

細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液の微生物遺伝子解析：

今年度は、1 検体の髄液について、これまでに解析したうち 34 検体中、7 検体で何

らかの細菌遺伝子が検出された(表3)。推定された菌種は、*S. pneumoniae* 4症例、*H. influenzae* 3症例、*N. meningitidis* 2症例、*S. agalactiae* 2症例で、うち2症例においては、複数菌種の遺伝子が検出された。今年度は、1検体の髄液について、Realtime-PCRにより解析を実施した。以下の菌種についての解析結果は陰性であった。*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*。

D. 考 察

Hib ワクチンの定期接種開始以降 2014年 2月現在まで、当該対象地域における Hib を含む *H. influenzae* による小児の侵襲性感染症の症例数ならびに分離菌株数は少ない状態が継続されている。今年度における 1 例の Hib 髄膜炎症例は、Hib ワクチン未接種の生後 2 ヶ月齢の症例であった。Hib ワクチンの接種開始年齢が生後 2 ヶ月であることから、早期の Hib ワクチン接種が好ましいことが示唆される。Hib ワクチン接種歴(1回接種を含む)を有する症例とその分離菌株は無かった。一方、全国においては、Hib ワクチンによる予防効果が見込めない f 型の莢膜を有する *H. influenzae*(Hif) が少なくとも 3 株、髄膜炎 2 症例を含む侵襲性感染症症例から分離されている。Hif については、小児科、耳鼻科および内科領域疾患症例

において鼻腔あるいは喀痰からの分離が国内で報告されている(IASR 34: 192-193, 2013)。さらに、国内の上記診療領域で Hif 以上の分離菌数が報告される莢膜 e 型の Hie(IASR 34: 192-193, 2013)についても侵襲性感染症の起原菌として分離されるか否かについて監視していく必要がある。我が国より早期に Hib ワクチンが導入された他国の状況においても非 b 型の莢膜株の出現が報告されている。Hif, Hie による侵襲性感染症は、欧米で増加してきており、イングランドとウエールズにおいては、2004-2010 年の年間上昇率が 11% で増加し、2009-2010 年の 10 万人当たりの罹患率は、1 歳未満小児において Hif が 0.09、Hie が 0.03 となっている(Emerging Infect Dis 18: 725-732, 2012)。また、莢膜 a 型の Hia による侵襲性感染症が北米ならびに南米での増加が懸念されている(Lancet Infect Dis 14: 70-82, 2014)。これら Hie, Hif, Hia による侵襲性感染症の報告は、Hib ワクチン定期接種開始後、数年かかって増加してきており、本研究班における継続性のある小児の侵襲性感染症の全数把握により、新たな莢膜型を有する *H. influenzae* の早期解析が期待できる。加えて、我が国における侵襲性インフルエンザ菌感染症の発生動向調査に伴う病原微生物検出に際し、*H. influenzae* 分離菌株の莢膜型別解析の実施体制の充実が急務である。

細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液の微生物遺伝子解析については、本研

究班でこれまでに解析した 34 検体中、7 検体で何らかの細菌遺伝子を検出し起
菌が推定された。これまでは、*N. meningitidis*(髄膜炎菌)、*S. pneumoniae*
(肺炎球菌)、*H. influenzae*といった細菌性髄膜炎の主要な起
菌にターゲットをおいた解析を実施してきた。髄膜炎菌
性髄膜炎に加え、今年度からは、侵襲性肺炎球菌感染症ならびに侵襲性イン
フルエンザ菌感染症が別枠に変更され、上記 3 種以外の起
菌による症例が細菌性髄膜炎として届け出られる。しかしながら、
細菌培養陰性や起菌不明での届出につ
いての精度の向上が求められる。我々は、
これまでにマイコプラズマ 2 種 (*M. pneumoniae*, *M. hominis*)を含めた細菌遺
伝子解析 Real-time PCR の系を立ち上げ
ている。さらに、細菌性髄膜炎の起菌
を明らかにする観点からも幅広い菌種の
検出が可能な系への改良が必要だと考え
られた。

E. 結 論

平成 25 年度(2013 年 4 月)の Hib ワク
チンの定期接種開始、ならびに侵襲性イ
ンフルエンザ菌感染症症例の届出開始以
降の対象 9 県における小児の侵襲性イ
ンフルエンザ菌感染症由来 *H. influenzae*
菌株について解析した。3 症例からの 4
株を解析し、うち 1 株のみが Hib、残りの
3 株は NTHi であった。Hib が分離された

症例は、Hib ワクチン未接種の生後 2 ヶ月
齢の髄膜炎であり、早期接種が本疾患の
予防に重要であることが示唆された。対
象地域に該当しない他県において、Hib
ワクチンによる予防が見込めない莢膜 f
型の *H. influenzae*(Hif)による小児の侵
襲性感染症(髄膜炎 2 例、菌血症 1 例)
が 2012-2013 年に少なくとも 3 例報告さ
れており、b 型以外の莢膜を有する Hia,
Hie, Hif による侵襲性感染症に対する監視
を継続する必要性が示唆された。

F. 健康危機情報

とくになし

G. 研究発表

佐々木 裕子、他、*Haemophilus influenzae* b 型菌(Hib)ワクチン導入前
後の侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 分
離株の解析:9 県における検討、*Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 34:
195-197, 2013

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

表 1、侵襲性感染症症例由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株における荚膜型 b 型(Hib)別の割合の推移

	接種開始前	接種開始前	任意接種開始後	任意接種開始後	任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事業開始後)	任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事業開始後)	任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事業開始後)、定期接種開始後	定期接種開始後
年 (入院時)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014(1-2月)
b型	100% (27/27)	96.7% (58/60)	100% (60/60)	96.7% (87/90)	94.9% (37/39)	52.6% (10/19)	50% (1/2)	0% (0/1)
非b型 (Non-typable <i>H. influenzae</i>)	0% (0/27)	3.3% (2/60)	0% (0/60)	3.3% (3/90)	5.1% (2/39)	47.4% (9/19)	50% (1/2)	100% (1/1)

症例数による集計結果を示す

表 2、侵襲性感染症症例由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株における供試薬剤に対する感受性株*の割合と株数

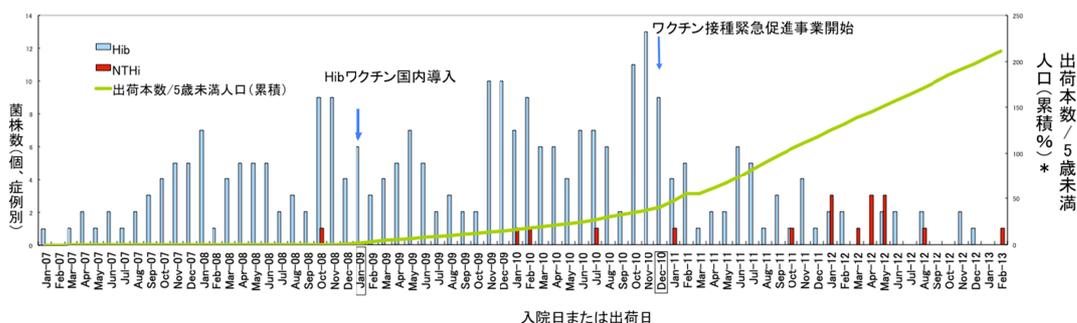
期間	接種開始前		任意接種開始後		任意接種開始後(ワクチン緊急接種事業開始後)		定期接種開始後	
	2007.6	2008.11	2008.12	2010.12	2011.1	2013.3	2013.4	2014.2
Amicillin	56.9% (41/72)		50.0% (79/158)		49.5% (52/105)		50.0% (2/4)	
Amicillin/Sulbactam	56.9% (41/72)		48.0% (76/158)		48.6% (51/105)		50.0% (2/4)	
Piperacillin	CLSI 基準値情報なし							
Meropenem	100% (72/72)		94.3% (149/158)		95.2% (100/105)		100% (4/4)	
Cefotaxim	100% (72/72)		99.3% (157/158)		99.0% (104/105)		100% (4/4)	
Ceftriaxone	100% (72/72)		100% (158/158)		100% (105/105)		100% (4/4)	

注) * 微量液体希釈法による値を参考値とした場合
検体受理日で集計した。

表 3、細菌性髄膜炎疑い症例由来髄液等から検出された遺伝子情報をもとに推定された菌種

検体番号	検体採取日	検体	地域	年齢	診断名	検出された遺伝子情報をもとに推定された菌種
Zuk-001	2007/7/26	髄液	鹿児島県	5か月	髄膜炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Zuk-009	2008/10/7	髄液	岡山県		髄膜炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Zuk-011	2008/10/31	髄液	三重県	3歳	化膿性髄膜炎	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>
Zuk-012	2008/1/14	髄液	鹿児島県	5歳4か月	髄膜炎	<i>Neisseria meningitidis</i>
Zuk-016	2009/9/1	ドレナージ液	高知県	1歳2か月	硬膜下膿瘍	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Zuk-027	2010/12/22	髄液	鹿児島県	4歳	髄膜炎	<i>Haemophilus influenzae</i>
Zuk-030	2011/4/1	髄液	新潟県	2か月	髄膜炎	<i>Streptococcus agalactiae</i>

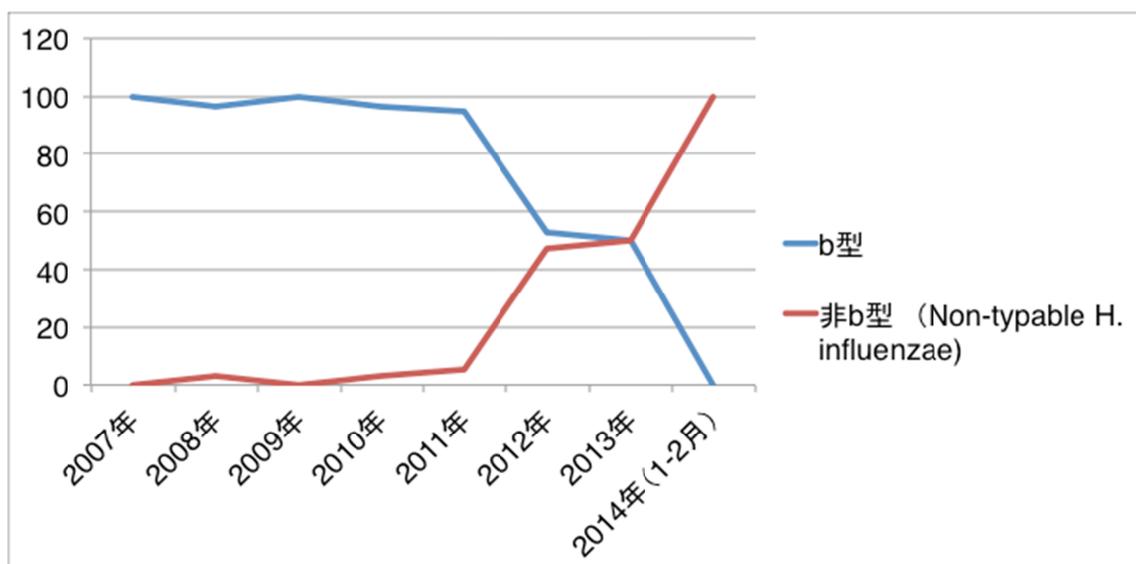
図 1、対象 9 県における侵襲性感染症症例由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株数（症例数別）と Hib ワクチン出荷本数の経時的変化



* Hib ワクチン集荷本数を各県の 5 歳未満人口（2010 年 10 月 1 日）で割った値の累積% を緑色の線で示す。

出典：佐々木裕子、他、*Haemophilus influenzae* b 型菌(Hib)ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 分離株の解析：9 県における検討、Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 34: 195-197, 2013、一部改変

図2、侵襲性感染症症例由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株における荚膜 b 型菌(Hib)の検出割合の推移



分担研究報告書

小児における侵襲性肺炎球菌感染症患者の
肺炎球菌コンジュゲートワクチン接種前後の血清免疫学的研究

分担研究者 大石和徳 国立感染症研究所
研究協力者 明田幸宏、田村和世 大阪大学微生物病研究所

研究要旨： 2009年10月から2013年4月の期間に小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)56例のデータを収集し、このうちIPD回復後に7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (PCV7) を接種した17例について接種前後の血清解析により免疫応答を評価した。17例全体としては、血清型特異的オプソニン活性 (Opsonization index;OI) は、PCV7に含まれるすべての血清型についてワクチン接種後有意に上昇した。一方、このうち6例においては感染の原因となった血清型についてOIの上昇がみられず、感染血清型特異的なPCV7に対する低応答が生じる可能性が示唆された。

A. 研究目的

2009年10月に小児における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の予防ワクチンとして7価コンジュゲートワクチン (PVC7; プレベナー[®]) が薬事承認され、その後2010年10月に小児に対する公費助成が開始された。そして2013年4月からは定期接種化された。

PCV7接種は一般小児集団において良好な免疫応答が得られワクチン含有血清型によるIPD予防に有効であることが明らかであるが、IPD罹患後の小児については、回復後にPCV7を接種しても感染血清型に対するIgGの低応答が生じるとの既報がある。しかし近年、感染防御免疫の評価にはIgG濃度よりも血清オプソニン活性の測定がより有用と期待されている。我々は本研究において小児IPD症例におけるPCV7接種に対する応答性をより正確に評価することを目的とし、原因菌の血清型決定と血清中血清型特異的IgG, オプソニン活性の検討を行っ

た。

(倫理面への配慮)

対象症例が乳幼児であるため、インフォームド・コンセントは患児の両親あるいは後見人が代諾者として対応するものとした。本臨床研究に関して大阪大学微生物病研究所の倫理委員会の承認を取得した。

B. 研究方法

1. IPD症例と血清サンプルの収集

本班会議の分担研究者および全国の医療機関の医師が、9歳以下のIPD症例の親権者からインフォームドコンセントのもとに血清検体を採取し、その症例記録表とともに大阪大学微生物病研究所に冷凍輸送し、-80で保存した。2009年～2013年までに受領したIPD症例の血清検体につき、抗体測定、オプソニン活性測定とデータ解析を行なった。すべての症例において、血液もしくは髄液から分離された肺炎球菌の血清型の決定は国

立感染症研究所細菌第一部において行った。

2. 特異 IgG 抗体濃度測定

乳幼児において PCV7 接種による集団レベルでの侵襲性感染症の予防閾値は、第 2 世代 ELISA で血清中特異 IgG 抗体 0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とされ、これは血清中オプソニン活性 (OPA titer) 8 と相関するとされている (WHO 2005)。そして 22F CPS 阻害による ELISA (第 3 世代 ELISA) では血清中特異 IgG の 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を感染予防閾値として提案している (Henckaerts I, et al. Clin Vacc Immunol 13:356-60, 2006)。本研究では血清中の 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の PCV7 含有血清型に対する莢膜ポリサッカライド (CPS) 特異的 IgG 抗体濃度を 22F CPS 阻害による ELISA (第 3 世代) で測定した。

3. Multiple opsonophagocytic assay (MOPA)

血清中の 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の PCV7 含有血清型と 19A, 6A, 6C の血清型に対するオプソニン活性を opsonophagocytic assay (OPA) titer として既報に準じて測定した (Burton RL, et al. Clin Vaccine Immunol 13:1004-9, 2006)。

C. 研究結果

1. 小児 IPD56 症例の臨床的特徴

血清検体を受領した症例のうち、IPD 原因血清型が判明し、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの接種歴のない症例 56 例につき解析した。

症例の IPD 発症時月例は中央値 17 ヶ月 (3

～67 ヶ月) で男児 34, 女児 22 例であった。臨床診断は菌血症のみ 26 例、髄膜炎 23 例、菌血症を伴う中耳炎 3 例、菌血症を伴う肺炎 2 例、化膿性股関節炎 2 例、菌血症をともなう眼窩蜂窩織炎 1 例であった (髄膜炎の 1 例に中耳炎合併あり)。何等かの基礎疾患を有する症例は 15 例 (27%) であった。原因菌の血清型の分布は 6B (n=15), 19A (n=10), 6C (n=6), 23F (n=4), 19F (n=4), 14 (n=4), 15A (n=2), 15B (n=2), 15C (n=2), 24F (n=2), 9V (n=1), 6A (n=1), 22F (n=1), 33 (n=1) と 6B が最も多く、PCV7 含有血清型が 28 例 (50%) であった。

56 例のうち IPD 発症時に PCV7 未接種が 25 例、既接種が 31 例であった。PCV7 既接種群の初回 PCV7 接種月齢は 7 ヶ月 (2 - 39 ヶ月) で、生後 6 か月以内で初回 PCV7 を接種する標準スケジュールで開始した症例は 15 例にとどまった。IPD の原因血清型が PCV7 含有血清型であったのは、PCV7 未接種群では 20 例 (80%)、PCV7 既接種群では 8 例 (26%) であり、既接種群ではワクチン型の IPD は有意に少ない結果であった。既接種群で PCV7 含有血清型 IPD を発症した 8 例のうち 7 例は、7 カ月齢以降で PCV7 接種を開始したキャッチアップ症例であった。Vaccine failure は 3 例 (いずれもキャッチアップ症例、原因血清型は 6B)、Breakthrough infection は 5 例 (キャッチアップ症例 4 例、標準スケジュール 1 例、原因血清型は 6B が 3 例、23F が 2 例) であった。

2. 血清中特異 IgG 濃度と OPA titer

56 症例中 21 例が IPD 回復後に PCV7 接種を受けた。このうち低グロブリン血症の 2 例と血清回収ができなかった 2 例は解析より除外した。結果 17 例で、IPD 発症急性期の血清と PCV7 接種後の血清について、PCV7 に含まれる血清型について IgG 濃度とオプソニン活性を解析した。IPD 急性期血清の採取時期は IPD 診断からの日数中央値 0 (0-11)、PCV7 接種後血清の採取時期は最終 PCV7 接種からの日数中央値 32 (0-120) であった。

17 例全体の解析では、血清型特異的 IgG 濃度の幾何平均値は PCV7 接種後に増加した。ただし統計学的解析では血清型 6B に対する IgG 濃度のみ有意な上昇ではなかった。血清型特異的 01 の幾何平均値は 7 血清型すべてについて PCV7 接種後に統計学的に有意に上昇した。しかし、個々の症例に注目すると血清型 6B と 23F の 01 が接種後も上昇が乏しい症例がそれぞれ 5 例、1 例認められた。これらの症例はその血清型による IPD に罹患した症例であった。

そこで、PCV7 含有血清型による IPD 症例 14 例について、感染血清型に対する PCV7 の応答性を比較した。IPD 急性期の感染血清型特異的 01 は、14 例全例において集団レベルでの IPD 予防閾値とされる 8 を下回った。一方 PCV7 接種後、8 例では感染血清型特異的 01 > 8 に上昇したが、6 例では 01 < 8 のままであり、後者を低応答症例と判断した。この 6 例は感染血清型以外については PCV7 接種後に良好な 01 の上昇があり、低応答は感染血清型に限定的と考えられた。

低応答群と応答群で性別 ($p=0.64$)、初回 PCV7 接種月齢 ($p=0.15$)、IPD 発症月齢

($p=0.70$)、IPD 後 PCV7 接種までの期間 ($P=0.25$)、IPD の病態 (髄膜炎か否か) ($p=0.35$)、基礎疾患の有無 ($p=0.37$) を比較したが有意差はなかった。IPD を発症しやすい、あるいは PCV7 不応性となりやすい素因については今回の臨床的調査では不明であった。

D. 考察

2009 年から 2013 年までに登録された 56 症例の小児 IPD についての解析を行った。PCV7 を 1 回以上接種した児においては、ほとんどが非ワクチン型の IPD でありワクチン型の IPD は有意に減少していた。PCV7 を 1 回以上接種した上で PCV7 含有血清型による IPD を発症した Breakthrough 症例は 8 例存在し、これらのうち 88% (7/8) が 7 カ月齢以降で PCV7 接種を開始したいわゆるキャッチアップ症例であった。これは接種開始が遅くなると、接種前に肺炎球菌の鼻咽頭定着等による曝露を受けることで定着菌に対する PCV7 の低応答が起こる可能性も考えられる。PCV による IPD の予防効果を高めるには標準スケジュール (とくに生後 2 か月からの接種が推奨されている) で開始することが重要である。

IPD 発症時の血清学的免疫能の測定結果からは、原因血清型に対する IgG 濃度はほとんどの症例で $0.2 \mu\text{g/ml}$ を上回ったにもかかわらず、OPA titer は全例 < 8 と低値であった。血清型特異的 IgG には、非機能性の抗体が含まれていることを示し、感染防御能をより反映するのは OPA titer であると言える。

また、今回の研究では、PCV7 接種後に同ワクチン含有血清型による IPD を発症した 6 症

例では、その後に PCV7 追加接種をおこなっても原因血清型に対する OPA titer の上昇が認められなかった。この特定の血清型に対する免疫不応答の生じたメカニズムについては、現時点では解明されていないが、いくつかの可能性が推測される。これらの症例に特定の血清型に対する不応性の体質がある可能性、6 例中 5 例が 6B に対する免疫不応答であったことから、莢膜ポリサッカライドの性質の違いによる可能性もある。また、鼻咽頭定着や IPD 罹患後の PCV7 不応答について報告があり、いくつかの基礎研究では多量のポリサッカライドにさらされると B 細胞の不応答やアポトーシスが起る可能性が示唆されている。つまり初回 PCV7 接種をする前の幼い時期に何等かの肺炎球菌暴露を受け、特定の血清型ポリサッカライドが血中に入ると、その血清型特異的な B 細胞プールが枯渇あるいは不応答となり、その後に PCV7 接種を行っても不応答となる可能性があるのかもしれない。今回の PCV7 不応答の 5 症例について、初回接種時の鼻咽頭の肺炎球菌定着の状況は調べられていない。また、こうした不応答がどの程度の時間持続するのかについても今後の研究継続が必要である。

E. 結論

PCV7 含有血清型による IPD は、PCV7 の標準スケジュールでの接種の普及によりさらに減少させることが期待できる。

血清型 6B, 23F に対する PCV7 の免疫不応答症例が 5 例確認された。これらの原因解明のための PCV7 接種前の鼻咽頭定着の調査等や、将来的な免疫応答の回復の可能性についての

血清免疫学的検査の継続が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Bin Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 32:1444-1450, 2014
2. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 72 (8): 1362-1366, 2013
3. Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Kamiya H, Nakashima K, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K. Nationwide rubella epidemic in Japan, 2013, *MMWR*, 62(23);457-62, 2013.
4. Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K. Dectin-2-dependent NKT

- cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One*. 2013 Oct 25;8(10):e78611. doi: 10.1371/journal.pone.0078611.
5. Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, Oishi K. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine*. 32:1181-1186,2014
6. 大石和徳、八幡裕一郎、明田幸宏．腸管出血性大腸菌感染症．*日本内科学会雑誌*．102：2854--2859、2013
7. 大石和徳．国内外における2013年の感染症流行．*Medical Technology*．41：1254-1258，2013
8. 大石和徳、田淵文子．MERSコロナウイルス感染症．*感染症*．43：23-28,2013
9. 高山直秀、崎山弘、大石和徳、岡部信彦、梅本 哲．MRワクチン1期および2期の全国累積接種率調査：2012年の調査結果．*日本医事新報*．No.4656：34-38,2013
10. 高山直秀、崎山弘、大石和徳、岡部信彦、梅本 哲．日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率調査：2012年の調査結果．*日本医師会雑誌*．142：592-596,2013
11. 高山直秀、崎山弘、大石和徳、岡部信彦、梅本 哲．BCG, DPTワクチンの全国累積接種率調査：2012年の調査結果．*日本医事新報*．No.4655：35-39,2013
12. 竹内壇、大石和徳．豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*)による人獣共通感染症．*感染症*．43(1)：24-28、2013
- 2．学会発表
1. 大石和徳．シンポジウム5．忘れてはいけない輸入感染症国際感染症．デング熱・デング出血熱．第87回日本感染症学会．横浜 2013年6月
- 2．大石和徳．教育講演：呼吸器感染症ワクチンの展望．第24回日本生体防御学会学術総会．熊本．2013年7月．
- 3．大石和徳．教育講演：これからの呼吸器感染症のワクチン戦略．第53回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013 3月
- 4．大石和徳．ICD 講習会．新型特措法下のインフルエンザ診療．国家の感染症危機管理対策としての特措法．第53回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013 3月
- 5．大石和徳．シンポジウム3．細菌ワクチンの効果と問題点．成人の肺炎球菌感染症とワクチン予防．第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月
6. 田村和世、石和田稔彦、常彬、明田幸宏、庵原俊昭、大石和徳．侵襲性肺炎球菌感染症罹患小児における7価肺炎球菌コンジュゲートワクチンに対する免疫応答．第

17回ワクチン学会学術集会 三重11月30日、2013年

7. 南宮湖, 大石和徳, 岩田敏, 長谷川直樹「80歳以上の高齢者における肺炎球菌多糖体ワクチン(PPV23)と肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の安全性・免疫原性の比較検討(多施設共同ランダム化オープンラベル試験)」第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月

8. 朴 貞玉、明田幸宏、大石和徳 . PB2欠損半生インフルエンザウイルスをベースとするインフルエンザウイルス及び肺炎球菌に対する新規二価ワクチンの開発 . 第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月

9. 牧野友彦、常 彬, 大石和徳、庵原俊昭 . 小児の侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチン効果：発生動向と血清型分析 . 第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月

10. 牧野友彦、青柳哲史, 國島広之、賀来満夫、大石和徳 . 大規模災害への肺炎球菌ワクチン提供の効果：官民共同事業の評価 . 第17回日本ワクチン学会学術集会 三重 2013年12月

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

H25 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）
「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」分担研究報告書

ワクチンの意義に関する研究
～ロタウイルスワクチン導入前後の入院および外来患者の疫学調査

主任研究者：庵原俊昭、神谷 齊（国立病院機構三重病院）

分担研究者：中野貴司（川崎医科大学小児科教授）

谷口孝喜（藤田保健衛生大学ウイルス・寄生虫学講座）

研究協力者：浅田和豊、長尾みづほ、菅秀、藤澤隆夫（国立病院機構三重病院）、田中滋己、井戸正流（国立病院機構三重中央医療センター）、田中孝明（川崎医科大学小児科）梅本正和（うめもとこどもクリニック）、黒木春郎（外房こどもクリニック）、Francis Dennis（東京医科歯科大学）、伊東宏明、神谷元（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨

ロタウイルス感染症は全世界において乳幼児の重症急性胃腸炎の主原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例20～60、入院例55,000～70,000、外来受診例600,000と推定されている。

本研究班ではこれまで三重県の5病院にてロタウイルスによる乳幼児胃腸炎の後ろ向き（2003-2007）および前向き（2008-2009）のサーベイランスを実施し、5歳未満の小児1,000人当たり年間に4～5人のロタウイルス胃腸炎による入院患者がいることを報告した。この結果をもとに我が国のロタウイルス胃腸炎による入院患者は年間およそ3万例、医療費は66億円（1例22万円との中込らの報告を採用）と試算した。また外来患者に関しては、三重県津市における5歳未満のロタウイルス胃腸炎患者の受診率を調査し、1,000人年あたり306.3人と推計した。

本邦では、2011年11月に1価のロタウイルスワクチンが、2012年7月に5価のワクチンが導入された。本研究はワクチン導入後も調査を継続しており、ロタウイルス胃腸炎患者の入院率や株型、臨床症状を調べている。ワクチンが導入されて間もないため評価は難しいが、本研究を継続することで、ワクチンが果たす重要な役割を示すことができると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は日本におけるロタウイルスによる乳幼児胃腸炎の罹患率を推定することであり、その目的達成のために

laboratory confirmed population-based サーベイランスを実施した。これまでに入院率、外来受診率の報告を行ってきた。2011年11月に1価のロタウイルスワクチンが、

2012年7月に5価のワクチンが導入されて、徐々に普及率は上がってきている。それに伴い、入院率や外来受診率、分離されるウイルスの遺伝子型がどのように推移しているのか、評価していくことが重要である。

目的

ワクチン導入前後において、三重県津市における5歳未満の急性胃腸炎による入院率と原因となったロタウイルスの遺伝子型の推移を調べる。また、外来の感染性胃腸炎の患者数の推移を調べる。

B. 研究方法

(1) 本サーベイランスは、三重県津市における5歳未満小児の急性胃腸炎の疫学調査であり、観察期間は6シーズン(2007/08~2012/13、1シーズンは11月から翌年の10月までとする)。

(2) 入院症例の調査：前向き観察研究。参加施設は、津市の小児二次救急医療をカバーする2つの国立病院機構病院(三重病院、三重中央医療センター)とした。なお、津市周辺の入院施設(三重県鈴鹿市、亀山市)にも参加していただき、津市在住の患者が受診した場合報告してもらう。

(3) 入院症例において、急性胃腸炎と診断された患者に関して、後に示すサーベイランス参加条件を満たす患者のみを登録する。

(4) 入院症例は、入院時に施設共通の調査票(添付資料)を担当医に記入してもらう。質問事項は、住所(市のみ)、年齢、性別、入院時の臨床所見、迅速検査施行の有無と結果、ロタウイルスワクチン接種歴などである。

(5) 入院症例の診断は迅速キットを用いて行い、陽性と診断されたサンプルは藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学教室に送ら

れ、PCR法によりロタウイルスの感染を確認し、陽性サンプルに関してはウイルスの遺伝子型を判定した。具体的な方法は、便サンプルをPBSで10%便懸濁液を調製し、上澄み液をフェノール・クロロホルム処理しRNAを抽出する。抽出したRNAにすべてのG、あるいはP血清型に共通のプライマーを使用して逆転写反応を用いた1st PCRを行い、続いて各血清型に特異的なプライマーを用いた2nd PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することで株型を確定した。

(6) 外来症例の調査：後向き観察研究。参加施設は、2定点医療機関(津市：うめもとこどもクリニック、亀山市：落合小児科医院)とした。

(7) 外来の感染性胃腸炎患者：2007年6月~2013年2月の間に、定点医療機関を受診し、臨床的に感染性胃腸炎と診断した患者のみを集計する。

(登録対象患者：入院症例)

a. 参加条件

以下の全ての条件を満たすものがこの研究の参加対象者となる

- ・三重県津市に在住している
- ・生後14日以上5歳未満
- ・2007年11月1日~2013年10月31日までに参加施設を受診した者
- ・以下の症状を認めて急性胃腸炎と診断されたもの

-下痢(24時間以内に下痢便を3回以上排出 または

-24時間以内に1回以上の嘔吐

- ・病気の症状が発症から10日以内のもの

b. 除外条件

以下の条件を1つでも満たせばこの研究の対象とはならない。

- ・参加施設の所在地外に住んでいる

- ・生後 14 日未満、または 5 歳以上
- ・入院前 10 日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈していると考えられる場合
- ・基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・両親、または家族がいない場合

参考：他の臨床研究に参加していても構わない

(倫理面について)

本研究は、患者が病院受診時、あるいは入院中に自然排せつした便をサンプルとして用いており、侵襲的な処置はしていない。また、住所、年齢などの個人情報個人が特定できないよう特別な ID で管理した。また本研究は国立病院機構三重病院の倫理委員会により承認されている。

評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により、調査対象となる地域の人口をもとにしたロタウイルス胃腸炎の入院率とウイルス遺伝子型を、ワクチン導入前後でどのように推移したのか評価することができる。また入院時の臨床所見も合わせて調査し、ロタウイルス胃腸炎の重症度を評価することができる。

外来患者に関しては、感染性胃腸炎の患者数をもとに、ワクチン導入前後で比較検討する。しかし導入後のデータは、導入直後のため評価は難しいと思われる。

C. 研究結果

1) ワクチン導入前後の入院率

ワクチン導入前後の入院率を図 1 に示す。ワクチン導入前 (2007/08~2011/12) の入院率は 1,000 人・年あたり 4.2 であった。ワクチン導入後の入院率は、2011/12 が 3.0、2012/13 が 3.5 であった。年齢別の入院割

合をみると、図 2 に示すように、ワクチン導入後では 1 歳未満の入院割合が明らかに減少していた (統計学的には有意差なし)。

2) 入院症例におけるワクチン導入前後のウイルス遺伝子型

ワクチン導入前の株型は、対象者 205 例のうち、131 例 (64%) で検討できた。図 3 に示すように、各シーズンにおいて、ウイルス遺伝子型は G3P[8] が 62~75%、G1P[8] が 11~28% で、その他は少数であった。ワクチン導入後 (2011/12) のウイルス遺伝子型は、G1P[8] が 75%、G3P[8] が 13%、と例年と異なる割合であった。

3) 入院症例におけるロタウイルス胃腸炎の臨床的重症度

重症度は 200/08~2010/11 において、検討した。重症度は、入院時の調査票を用いて評価した。年齢別に、臨床的重症度と入院期間を比較したが、有意差を認めなかった (図 4)。しかし、年齢を 0 歳と 1 歳以上に分けて入院期間を比較すると、0 歳では入院期間が少し長くなり、 $P=0.04$ で有意差を認めた。またウイルス遺伝子型別に、臨床的重症度と入院期間を比較したが、遺伝子型の違いによる有意差は認めなかった。

4) ワクチン導入前後の外来における感染性胃腸炎の患者数

2 定点医療機関を受診した感染性胃腸炎の症例数を調査した。ロタウイルス胃腸炎の流行がピークとなる 3~5 月と、それ以外の 6 月~翌年 2 月で、調査期間を区切った。ここでは 2 歳未満の症例数についてのみ記載する。表に示すように、ワクチン導入前後において、3 月~5 月の患者数は減少しているのに対し、6 月~2 月の患者数は減少していなかった。

D. 考察

本年度は、ワクチン導入前後の入院率やウイルス遺伝子型、外来における感染性胃腸炎の患者数を中心に調査した。

ロタウイルス胃腸炎は、流行の規模がシーズンによって異なるため、ワクチン導入後に入院率が低下したとは、現時点ではいえない。しかし、年齢別の入院割合をみると、1歳未満の割合が明らかに減少していた。外来では、2定点からの感染性胃腸炎の報告数をみると、ワクチン導入後の2歳未満における3月～5月の患者数は減少しているのに対し、6月～2月の患者数は減少していなかった。しかし外来症例の検討期間は、ワクチン導入直後のデータであるため、まだ明らかな事はいえない。

ワクチンが広く普及しつつあり、今後は乳幼児においてロタウイルス胃腸炎の入院および外来患者が減少してゆくことが予想される。

E. 今後の計画

本研究で継続点していくことは、入院および外来患者数の把握（疾病負荷）、ワクチン導入前後のウイルス遺伝子型の変化、などである。課題としては、ワクチン接種率を調査すること、ワクチン未接種者への間接効果の評価、費用対効果の調査（退院時アンケート）をまとめること、である。また、重症症例があれば、その情報（ウイルス血症、頻度、など）を収集する。

F. 研究発表

1) 学会発表

1)浅田和豊、神谷元、長尾みづほ、一見良司、菅秀、藤澤隆夫、田中孝明、伊東宏明、田中 滋己、井戸正流、神谷敏也、伊藤美津江、東川正宗、井上正和、梅本正和、谷口孝喜、中野貴司、庵原俊昭：ロタウイルス感染症アクティブサーベイランスの成果。

第160回三重県小児科医会．2014年1月．津市．

2)神谷元、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭、中野貴司：三重県津市におけるロタウイルス感染性胃腸炎外来症例の検討．第17回日本ワクチン学会．2013年11月．津市．

2) 論文発表

1)浅田和豊、神谷 元、菅 秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、伊東宏明、田中滋己、井戸正流、庵原俊昭、中野貴司：ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査．日本小児科学会雑誌 117(12)：1851-1856，2013．

2) 中野貴司：ワクチンを接種しましたが罹患してしまいました。なぜですか？ ロタウイルスワクチン．総編集 田原卓浩、専門編集 黒崎知道、総合小児医療「プライマリ・ケアの感染症；身近な疑問に答えるQ&A」.P184-185．2013年12月5日初版発行．中山書店、東京．

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

H. 謝辞

本研究の計画立案と実施に際して、常に指導と助言をいただいている Drs. Umesh D. Parashar, Cathherine Yen (Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Center for Disease Control and Prevention, USA)、感染性胃腸炎患者の受診者数の報告を行ってくださった三重県亀山市の落合小児科医院の落合仁先生、サーベイランス、便検体取集にあたり多大なご協力をいただいている各施設の協力者の皆

様方に深謝申し上げます。

図 1

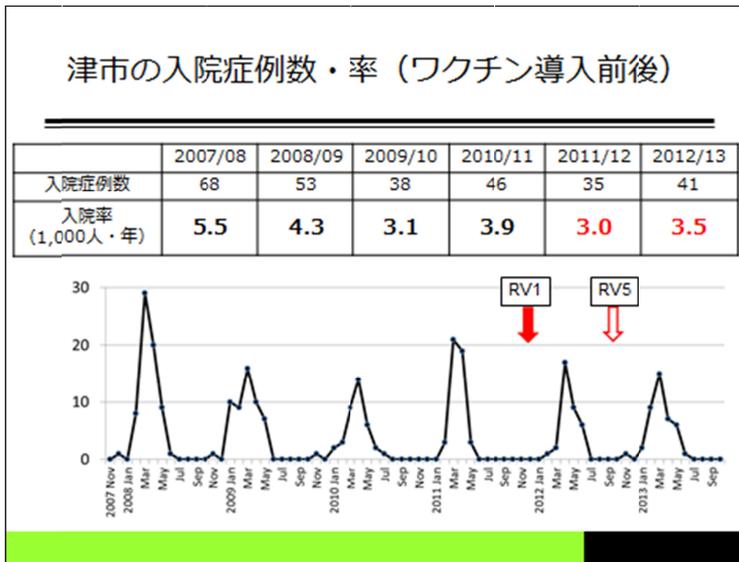


図 2

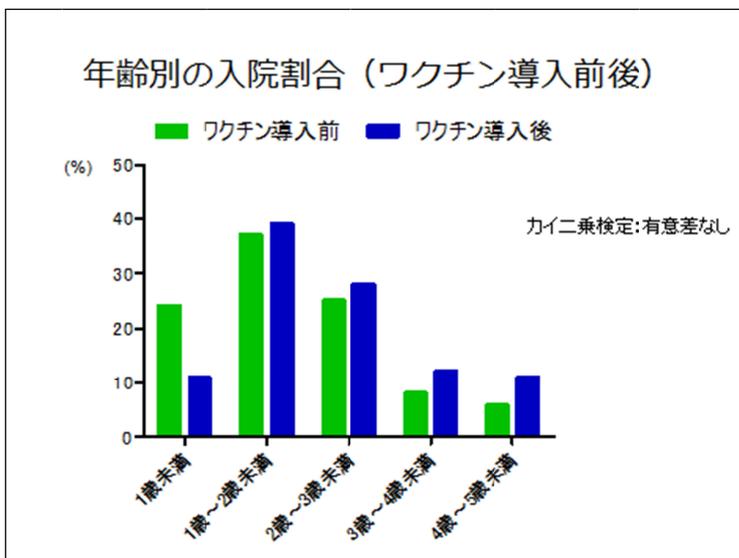


図 3

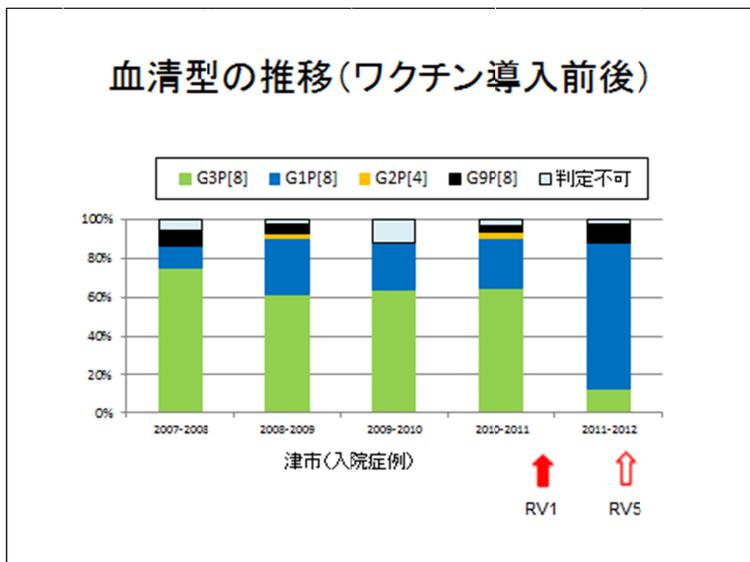
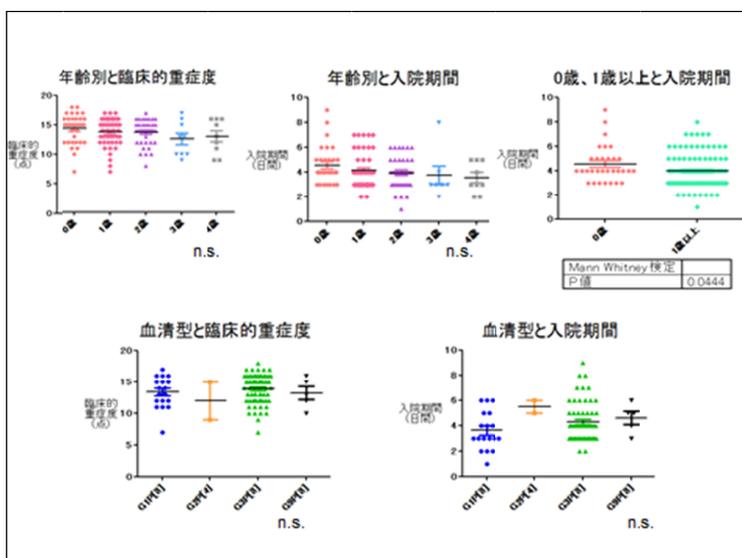


図 4



表

外来症例

■ ワクチン導入前後の感染性胃腸炎症例 (2歳未満)

	平均報告数	報告数	減少数	減少率
	2007年6月～ 2012年2月	2012年3月～ 2013年2月		
落合小児科医院 (亀山市)				
3月～5月	95名	60名	35名	36.8%
6月～2月	202名	239名	△37名	△18.3%
うめもとこどもクリニック (津市)				
3月～5月	233名	211名	22名	9.4%
6月～2月	419名	551名	△132名	△31.5%

2011年1月～

ロタウイルス感染症 症例調査票（入院例）

施設内患者番号 _____ 施設名 _____

受診日 ____ / ____ / ____ 受診時診断名 _____

【患者情報】

患者イニシャル _____
住所（ _____ ）県（ _____ ）市 《市までの記載で可》
受診時年齢 ____ 歳 ____ ヶ月
性別 男性 女性
既往歴 なし あり（病名： _____ ）

【受診時の臨床所見】

発症してから受診するまでの最高体温 _____
嘔吐 なし あり ありの場合 24 時間以内に ____ 回
嘔吐の症状 ____ 日目（発症日を 1）
下痢 なし あり ありの場合 24 時間以内に ____ 回
下痢の症状 ____ 日目（発症日を 1）
脱水による 5%以上の体重減少 なし あり
血清ナトリウム値（検査してあれば） _____ mEq/L
血糖値（検査してあれば） _____ mg/dl

【転帰】

軽快 後遺症 死亡 不明（外来受診のみの例を含む）
入院例の場合、入院した期間 ____ 日間

【便検体の情報】

検体採取日時 ____ / ____ / ____
ロタウイルス迅速診断キット結果 陽性 陰性
実施せず（**実施せずの場合以下に回答**）
便が採取できなかった
前医で行われていた
陽性 陰性

【ロタウイルスワクチン接種歴】

なし あり 1 回目：接種日 H ____ 年 ____ 月 ____ 日（Rotarix・Rotateq）
2 回目：接種日 H ____ 年 ____ 月 ____ 日（Rotarix・Rotateq）
3 回目：接種日 H ____ 年 ____ 月 ____ 日（ _____ ・Rotateq）

記入者名 _____ 記入日 ____ / ____ / ____

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書(平成 25 年度)

研究課題「H i b、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」

『わが国に分布するヒトロタウイルスの遺伝子型(GタイプとPタイプ)の解析』

主任研究者：庵原俊昭(国立病院機構三重病院)

分担研究者：谷口孝喜(藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学)

中野貴司(川崎医科大学医学部小児科)

研究協力者：神谷元(国立感染症研究所感染症情報センター)、フランス・

エコウ・デニス(東京医科歯科大学)、浅田和豊、菅秀(国立

病院機構三重病院)、田中孝明(川崎医科大学小児科)、梅本

正和(うめもとこどもクリニック)、黒木春郎、伊東宏明(外

房こどもクリニック)

研究要旨：2013年1月～12月に三重県、岡山県、千葉県内の6医療施設から収集した小児の急性胃腸炎患者(外来および入院)便139例中のロタウイルスの遺伝子型(GタイプとPタイプ)を調査した。その結果、Gタイプについては、G1が117例(84.2%)で最も多く、次いで、G9が16例(11.5%)、G2が2例(1.4%)、G3が2例(1.4%)、G3+G9が2例(1.4%)であった。経年的変化を見ると、2012年では、G1が60.0%、G3が23.8%、G9が12.3%であり、2011年の調査では、G3が60.7%で最も多く、G1が32.5%、G9が2.1%であった。2007-2010年では、圧倒的にG3の分布が多かった。こうして、わが国における主要なGタイプはG3からG1に徐々に変化したことがわかる。一方、Pタイプについては、2013年においてP[8]が135例(97.1%)、P[4]が1例(0.7%)、未決定2例(1.4%)であり、2007年以来、P[8]が主要であった。

A. 研究目的

ロタウイルスは乳幼児胃腸炎の主要な病原体である。地球レベルでは、開発途上国を中心としてロタウイルス感染症により、年間40～60万人の乳幼児の死亡があると算定されている。一方、わが国のような先進国においては、死亡例は稀であるものの、

重篤な例が多く、その結果入院に占める割合が高く、医療経済的にも重視されている。また、胃腸炎以外の疾患(脳炎、脳症などの中枢神経疾患なども含む)との関連も指摘されている。

ロタウイルスの感染力はきわめて高く、衛生状態をいかに改善しても、その制御は

困難とされ、開発途上国のみならず開発国においても、ほぼすべての乳幼児が5歳までに感染し、発症すると報告されている。そこで、予防にはワクチンによる防御が最優先とされ、2006年に2種類の経口生ワクチン：RotaTeqとRotarixが開発された。すでに100カ国以上で認可され、30カ国以上で定期接種されている。わが国においても、Rotarixは2011年11月から、RotaTeqは2012年7月から投与が開始されている。当初低かった投与率は順調に高まり、地域により違いはあるが、全国的に45%を超えるようになった(2013年3月現在)。本研究班では、2007年より三重県を中心としてわが国におけるヒトロタウイルスの遺伝子型(GタイプとPタイプ)の分布状況を調査している。ワクチン投与前から投与後、そしてワクチン接種率の上昇に伴い、ヒトロタウイルス遺伝子型の分布に変化がみられるかどうかを調査することはきわめて興味深い。また投与率の拡大とともに、ワクチン投与による野生株の分布に与える影響の有無(リアソータントの出現など)を検討する意義は大きくなる。

ロタウイルスは、コア、内層、外層の3層構造からなる。外層には、VP7とVP4の2種のタンパク質(ともに感染防御抗原を担う)が存在し、それぞれ、Gタイプ、Pタイプを規定する。ロタウイルスの遺伝子型は多様であり、動物を含めると、Gタイプは27種以上、Pタイプは37種以上が報告されており、ヒトでもそれぞれ10種以上の存在が知られている。GタイプおよびPタイプの分布は地域により、年によりかなり異なり、また複数のGタイプおよびPタイプが同時に分布する。そこで、ワクチンの導入にあたっては、GタイプおよびPタイプの分布は重要な基礎的データとなる。本研究では、三重県を主として、岡山県、千葉県

を加え、外来、入院例の双方について、GタイプおよびPタイプの分布を継続して調査した。

B. 研究方法

(1) 三重県内の病院(国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター；入院患者)、うめもとこどもクリニック(外来患者)、岡山県の川崎医大病院(入院および外来患者)、千葉県の外房こどもクリニック(外来患者)における5歳未満小児の急性下痢症の患者便を収集した。迅速診断キットにてロタウイルス感染の有無を検査し、陽性と判定された139例のサンプルについて、RT-PCR法によりロタウイルスのGタイプおよびPタイプを判定した。具体的には、便サンプルをPBSで10%便懸濁液とし、低速遠心後の上清を、破壊液(SDS, 2-mercaptoethanol, EDTA)でウイルスを分解しフェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿でRNAを抽出した。A群ロタウイルスに共通のプライマーを使用した逆転写反応を用い、1st PCRを行い、続いて各Gタイプあるいは各Pタイプに特異的なプライマーを用いた2nd PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することでGタイプおよびPタイプを決定した。

C. 研究結果と考察

三重県、岡山県、千葉県内の医療施設から収集した小児の急性胃腸炎患者(外来および入院)便139例について、RT-PCRによりGタイプ、Pタイプを決定した。

その結果、139例のGタイプについては、G1が117例(84.2%)で最も多く、次いで、G9が16例(11.5%)、G2が2例(1.4%)、G3が2例(1.4%)、G3+G9が2例(1.4%)であった。

これまでの結果と比較すると、2012年では、130例の調査で、G1が78例(60.0%)、G3が31例(23.8%)、G9が16例(12.3%)であり、2011年の191例を用いた調査では、G3が116例(60.7%)で最も多く、G1が62例(32.5%)、G9が4例(2.1%)であった。さらに遡って、2007-2010年では、圧倒的にG3の分布が多かった。こうして、この3年でわが国における主要なGタイプはG3からG1に徐々に変化したことがわかる。

一方、Pタイプについては、2013年に収集した139例について、P[8]が135例(97.1%)、P[4]が1例(0.7%)、未決定2例(1.4%)であった。2011年、2012年でもP[8]はそれぞれ、91.5%(173例/189例)、93.1%(121例/130例)とほとんどを占めた。2007-2010年でも、ほとんどがP[8]であった。こうして、2013年ではわが国において、これまで世界的に最も主要な遺伝子型として知られるG1P[8]が圧倒的であることを示した。

ごく少数であるが、一部のサンプルについて、G2P[8]、G3P[6]、G9P[4]、G3P[4]といった非定型の組み合わせを有するロタウイルス株が検出されているが、これらについては、さらに検討を加え、結果の確認ができれば、Gタイプを規定するVP7遺伝子およびPタイプを規定するVP4遺伝子以外の10遺伝子の遺伝子型を決定し、その生成の背景を究めたい。

わが国における遺伝子型の分布状況を把握することは、今後のワクチン投与の遺伝子型分布に対する影響を検証するために、きわめて重要な基礎データであると考えられる。

2012年より主要となったG1P[8]は、現在使用されている両ワクチンの有効性がもっとも高いことが推定される遺伝子型であり、今後、両ワクチンが有効に作用し、わが国におけるロタウイルスによる胃腸炎が顕著

に減少することが期待される。

海外において、ロタウイルスワクチン導入後に、遺伝子型の変化がみられるとの報告がなされている。こうした遺伝子型の変化がわが国において、ワクチン導入前後で観察されるか、もし変化があった場合、それは、使用したワクチンによる影響なのかを明確にすることは重要である。こうして、本研究の意義は大きい。今後、Gタイプ、Pタイプの決定に加えて、代表的な株、非定型的な株について、VP7遺伝子、VP4遺伝子の塩基配列解析を進めていき、自然に存在するロタウイルス株遺伝子の変遷を調査したい。また、投与されたロタウイルスワクチンはともに生ウイルスであるので、被投与者の便中に排泄されることになり、それが投与を受けていないヒトに感染する例が報告されている。すでに諸外国で報告のある、野生株とのリアソートメントなどのサーベイも行う必要がある。さらに、外来と入院における遺伝子型の違いを中心として、胃腸炎の重篤度と遺伝子型の関連を解析する必要がある。

F. 研究発表

1) 学会発表

1. 神谷元、梅本正和、谷口孝喜、庵原俊昭、中野貴司：三重県津市におけるロタウイルス感染性胃腸炎外来症例の検討。第17回日本ワクチン学会。三重。2013

2) 論文

1. Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T: Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. Brain Dev. In press
2. Matsuoka T, Yodoshi T, Sugai M, Hiyane M, Matsuoka T, Akeda H, Ohfu M,

Komoto S, Taniguchi K. .A case of mild encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with G5P[6]rotavirus infection. Case Reports in Pediatrics. 2013;2013:197163

3. Komoto S, Maeno Y, Tomita M, Matsuoka T, Ohfu M, Yodoshi T, Akeda H, Taniguchi K. Whole genomic analysis of a porcine-like human G5P[6] rotavirus strain isolated from a child with diarrhea and encephalopathy in Japan. J Gen Virol. 94(7):1568-75, 2013.

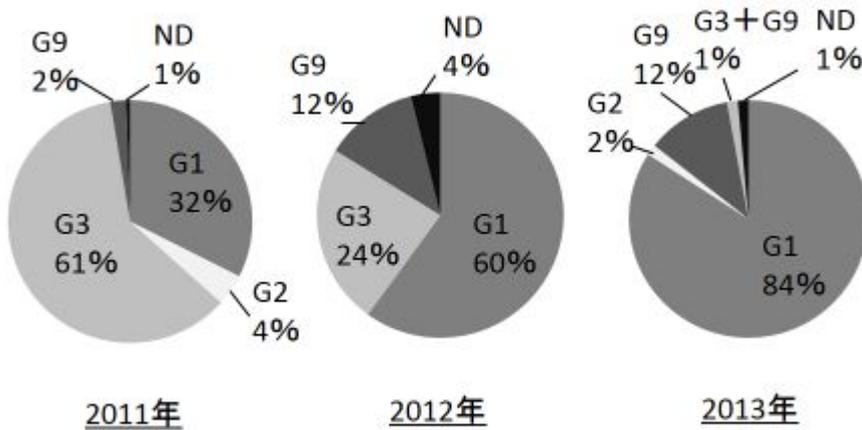
G . 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

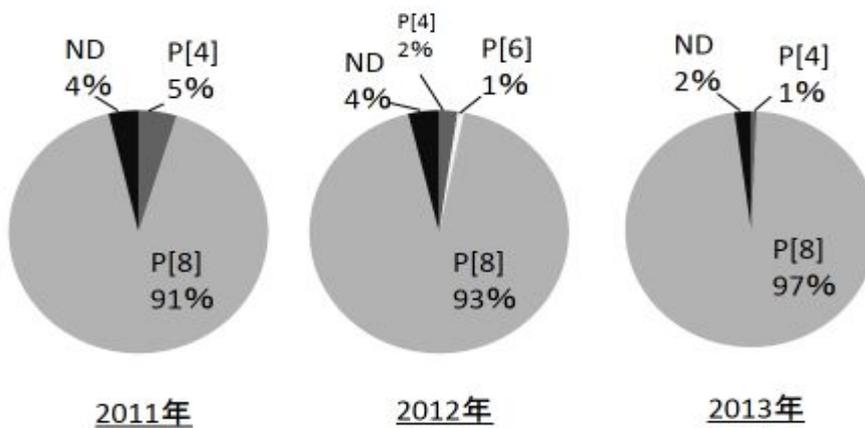
H . 謝辞

下痢便の収集、処理にあたり、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、うめもとこどもクリニック、川崎医大病院、外房こどもクリニックのスタッフの皆さまに多大なご協力をいただきました。ここに深謝申し上げます。

2011～2013年 G type



2011～2013年 P type



H25 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）
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）の効果と安全性に関する研究
研究分担者 小西宏 公益財団法人日本対がん協会マネージャー

研究要旨

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）の導入で、子宮頸がんの発症がどのように変化するのか、当該ワクチンの効果を、子宮頸がん検診とリンクさせてデータを集め、分析することが、公衆衛生上の政策の評価に欠かせない。この研究では、ワクチン接種の有無と検診をリンクさせて分析し、ワクチンの効果を検証することを目的にする。2014 年度には、国が 2010 年秋に導入した緊急接種促進事業により公費助成を受けてワクチンを接種した世代が 20 歳を迎え、検診の対象になる。その年を控えた 2013 年度の研究では、その世代以降の検診結果と比較するための「背景」として、日本対がん協会グループ支部に協力を求め、2011 年度と 2012 年度の検診受診者とその結果を集計した。同時に、2014 年度の検診時の問診でワクチン接種の有無を尋ねる項目の新設を要望。システムの変更等の物理的要因もあり全支部で一斉に尋ねることは不可能だが、過半の支部の協力が得られた。2014 年度の検診からワクチン接種歴のデータが蓄積されることになる。

A. 研究目的

この研究は、がん予防の分野で初めて導入された子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）によって一般社会集団における子宮頸がんの発症ぶりがどのように変化をするのか、すなわちワクチンの効果と長期的な安全性を検証することを目的としている。

子宮頸がんワクチンは日本では 2009 年に承認され、同年末から接種されるようになった（2011 年にもう一種類が承認され、現在は 2 種類のワクチンが流通している）。

国は翌 2010 年秋に、小児の肺炎球菌ワクチン、Hib ワクチンとともに子宮頸がんワクチンを緊急接種促進事業に盛り込み、公費助成による接種を始めた。子宮頸がんワクチンの助成対象は、小 6 から高 1 に相当する年齢の女子（最大 4 学年）とされた。

子宮頸がんワクチンは、子宮頸がんの原因となる HPV（ヒトパピローマウイルス）のうち 16

型と 18 型を感染防御のターゲットにして作られている。この 2 種類で子宮頸がんの原因の 7 割を占めるとされ、所期の効果を示すと、接種した人たちの中では子宮頸がんが 7 割減ることになる。HPV の感染から子宮頸がんの発症までに 5 年から 10 年以上とされるため、その効果をみるには、5 年以上、フォローする必要がある。しかし、日本にはワクチン一般において効果や安全性を長期にわたってフォローする仕組みがない。

一般社会集団において、どれくらいの効果を示すのか、子宮頸がんの発症がどう変化するのかを検証するには、ワクチンの接種状況と検診とリンクさせた検証の仕組みを構築することが重要になる。接種者をフォローしていく仕組みのない中で、検診の受診を「受け皿」にして、ワクチンの接種状況を確認する、という、いわばパッシブサーベイランスともいえる仕組みだ。そこから得られたデータを分析するには、

ワクチンが導入される前の同じ年代の検診結果の集計すること、すなわち、バックグラウンドの把握が欠かせない。2013年度はこのバックグラウンドとして日本対がん協会グループ支部における2011年度と2012年度の検診受診者数とその結果を調査。合わせて支部に対し、子宮頸がん検診の問診でワクチン接種歴を記載する項目の新設を依頼した。

B. 研究方法

日本対がん協会グループ支部は全国46道府県にあり、うち41道府県においてがん検診を実施している。子宮頸がん検診の受診者は年に130万人前後になる。多くは40歳以上の世代だが、20代も10万人ほど受診している。

その支部を対象に、2011年度と、2012年度の子宮頸がん検診受診者数と検診結果を、年齢階級別（5歳毎）に調査した。検診結果の集計項目は、要精検数（要精検率も）、精検受診者数（精検受診率も）、異型上皮（異形成）、上皮内がん、浸潤がん。中でも20代については、年齢別に集計した。年齢別の集計がなければ、2014年度のワクチン接種世代における検診の結果と比較することができなくなるからだ。

（住民検診は健康増進法に基づいて実施される。市区町村から国に提出されることになっている健康増進事業報告では、5歳毎の年齢階級別で集計することが求められているため、年齢別の集計を実施していない支部もある）

検診の結果は、各支部においては当然のことながら個人情報と紐づいている。しかし、集計された段階で個人の特定につながる情報はすべて省かれる。その結果、今回の調査で得られた数字から支部に問い合わせをしても、個人の特定はできない（ただし全員を調べようと思えば物理的には不可能ではない）。

C. 研究結果

2013年夏から秋にかけて、41支部を対象に調査用紙を配布し、2011年度と2012年度の子宮頸がん検診受診者数とその結果を記入してもらった。2014年1月までに32支部から回答があり、うち年齢階級別（5歳毎）に受診者数等が記入されていた29支部を対象に集計した。20代の年齢別の集計は25支部での集計になった。

年齢階級別（5歳毎）の集計、20代の年齢別の集計は別添の報告書参照。

D. 考察

20代における検診受診者は少ないとはいえ、回答のあった25支部を集計すると2011年度、2012年度ともは5万6千人前後となる。

20代前半の検診結果を年齢別にみると、要精検率は、20歳が3.84%（2011年度）と4.05%（2012年度）、21歳は3.69%と3.94%、22歳は3.63%と3.70%、23歳は3.33%と3.40%、24歳は3%と4.29%となっている。異形成（異型上皮）の発見率は、20歳が1.92%と1.62%、21歳は1.70%と1.47%、22歳は1.52%と1.34%、23歳は1.41%と1.56%、24歳が1.52%と1.98%となっている。上皮内がんはあっても1~3例、浸潤がんはいずれの年度ともゼロだった。

要精検率は、検診デビューの年になる20歳をピークに、年を経るにつれて減少傾向を示していた。異形成（異型上皮）も傾向は変わらなかった。

子宮頸がんワクチンの効果をみるエンドポイントを「浸潤がんの発症の変化」とすると、発症が増える30代における比較が欠かせない。そうなるとワクチン接種者が30歳を過ぎるまで調査が必要になる。「上皮内がん」に置くと、

20代後半から増えるため、5年余り追跡をすると効果が分析できると期待される。

ただ、今回の研究では、「異形成」の変化をサロゲートポイントに、ワクチンの効果の分析を試みる。日本人女性の異形成患者（CIN）でのHPV陽性率は76.1%で、16型と18型を合わせて約20%とされる（前濱俊之ほか、日本婦人科腫瘍学会雑誌2007.25（2）:p92～97）。報告によって16型、18型それぞれの感染率に違いがあるものの、ワクチンが期待通りの効果を示し、16型、18型のHPVの感染を防御するならば、異形成の段階で発症に変化が表れる可能性が大きい。

2014年度はこの調査を主眼に、ワクチンと検診をリンクした検証の仕組みを整備・拡充させたいと考える。

E～H.なし

子宮頸がん
検診受診者数に関する調査
集計報告書
(2013年度版)

2014年1月

厚生労働省新型インフルエンザ等新興・再興感染症
研究事業 研究分担者 小西 宏

調査概要

調査概要 : 全国各支部を対象に、子宮頸がん検診の年齢別受診者数、要精検者数、精検受診者、がん発見者数などを聴取し、年齢別の相違を比較した。
(30代以上は5歳刻み、20代は1歳刻みで聴取した)

調査対象 : 全国の対がん協会支部

回収支部 : 北海道、青森県、宮城県、秋田県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、埼玉県、千葉県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、愛知県、三重県、滋賀県、兵庫県、和歌山県、鳥取県、島根県、岡山県、徳島県、香川県、福岡県、佐賀県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県(32支部)

集 計 : 集計対象は、2011年度と2012年度の受診者数が5歳刻みで記入されていた下記29支部。
北海道、宮城県、秋田県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、埼玉県、千葉県、新潟県、富山県、石川県、福井県、山梨県、長野県、三重県、滋賀県、兵庫県、和歌山県、鳥取県、島根県、徳島県、香川県、福岡県、佐賀県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県

20代・1歳刻みの集計は、北海道、長野県、滋賀県、宮崎県を除く25支部とした。

集計結果

1. 全体集計 年齢層別（5歳刻み）の集計結果

<受診者数>

年齢	受診者数		要精検者		精検受診者		異型上皮		上皮内がん		浸潤がん	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
2.0～2.4歳	19,651	20,296	665	775	528	628	303	309	7	7	0	0
2.5～2.9歳	40,538	40,123	1,226	1,396	1,030	1,115	545	584	41	41	5	2
3.0～3.4歳	73,203	72,011	1,944	2,176	1,667	1,797	904	938	115	92	20	18
3.5～3.9歳	98,854	95,866	2,138	2,370	1,837	1,988	878	949	132	103	29	17
4.0～4.4歳	112,387	111,717	2,132	2,492	1,842	2,072	708	897	199	108	41	28
4.5～4.9歳	80,157	78,313	1,204	1,350	1,055	1,120	423	405	61	35	23	12
5.0～5.4歳	87,951	85,951	975	1,101	858	945	265	256	26	23	10	11
5.5～5.9歳	104,797	98,457	734	725	634	625	190	179	20	17	15	13
6.0～6.4歳	157,489	148,097	907	939	810	833	237	233	32	26	19	10
6.5～6.9歳	108,995	114,061	573	663	506	585	151	155	28	11	15	8
7.0歳～	148,143	148,360	799	784	644	680	173	185	21	17	22	18

<各対象者の占める割合>

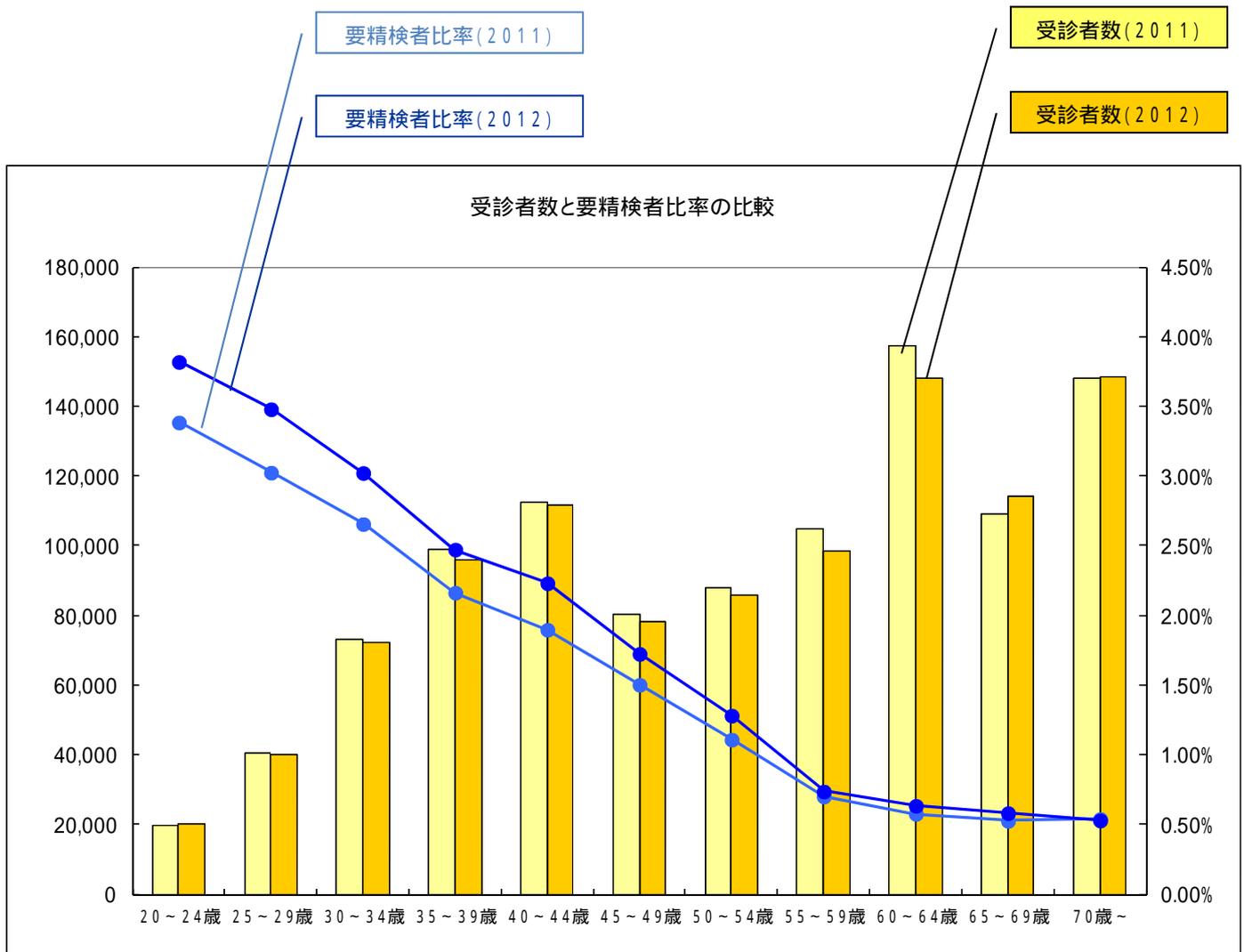
年齢	要精検者比率(/ 受診者)		精検受診者比率(/ 要精検者)		異型上皮発見率(/ 受診者)		上皮内がん発見率(/ 受診者)		浸潤がん発見率(/ 受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
2.0～2.4歳	3.38%	3.82%	79.40%	81.03%	1.54%	1.52%	0.04%	0.03%	0.00%	0.00%
2.5～2.9歳	3.02%	3.48%	84.01%	79.87%	1.34%	1.46%	0.10%	0.10%	0.01%	0.00%
3.0～3.4歳	2.66%	3.02%	85.75%	82.58%	1.23%	1.30%	0.16%	0.13%	0.03%	0.02%
3.5～3.9歳	2.16%	2.47%	85.92%	83.88%	0.89%	0.99%	0.13%	0.11%	0.03%	0.02%
4.0～4.4歳	1.90%	2.23%	86.40%	83.15%	0.63%	0.80%	0.18%	0.10%	0.04%	0.03%
4.5～4.9歳	1.50%	1.72%	87.62%	82.96%	0.53%	0.52%	0.08%	0.04%	0.03%	0.02%
5.0～5.4歳	1.11%	1.28%	88.00%	85.83%	0.30%	0.30%	0.03%	0.03%	0.01%	0.01%
5.5～5.9歳	0.70%	0.74%	86.38%	86.21%	0.18%	0.18%	0.02%	0.02%	0.01%	0.01%
6.0～6.4歳	0.58%	0.63%	89.31%	88.71%	0.15%	0.16%	0.02%	0.02%	0.01%	0.01%
6.5～6.9歳	0.53%	0.58%	88.31%	88.24%	0.14%	0.14%	0.03%	0.01%	0.01%	0.01%
7.0歳～	0.54%	0.53%	80.60%	86.73%	0.12%	0.12%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%

年齢	異型上皮発見率 / 精検受診者		上皮内がん発見率 / 精検受診者		浸潤がん発見率 / 精検受診者	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
2.0～2.4歳	57.39%	49.20%	1.33%	1.11%	0.00%	0.00%
2.5～2.9歳	52.91%	52.38%	3.98%	3.68%	0.49%	0.18%
3.0～3.4歳	54.23%	52.20%	6.90%	5.12%	1.20%	1.00%
3.5～3.9歳	47.80%	47.74%	7.19%	5.18%	1.58%	0.86%
4.0～4.4歳	38.44%	43.29%	10.80%	5.21%	2.23%	1.35%
4.5～4.9歳	40.09%	36.16%	5.78%	3.13%	2.18%	1.07%
5.0～5.4歳	30.89%	27.09%	3.03%	2.43%	1.17%	1.16%
5.5～5.9歳	29.97%	28.64%	3.15%	2.72%	2.37%	2.08%
6.0～6.4歳	29.26%	27.97%	3.95%	3.12%	2.35%	1.20%
6.5～6.9歳	29.84%	26.50%	5.53%	1.88%	2.96%	1.37%
7.0歳～	26.86%	27.21%	3.26%	2.50%	3.42%	2.65%

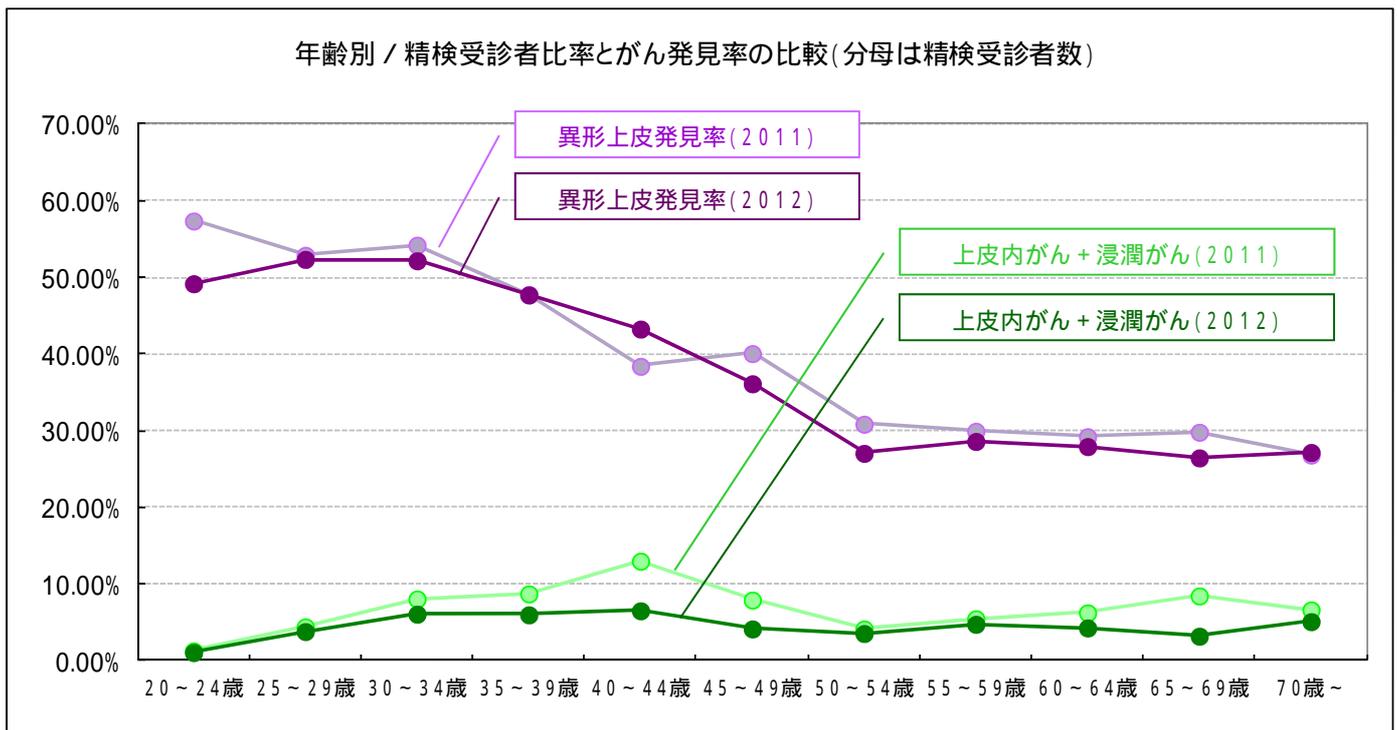
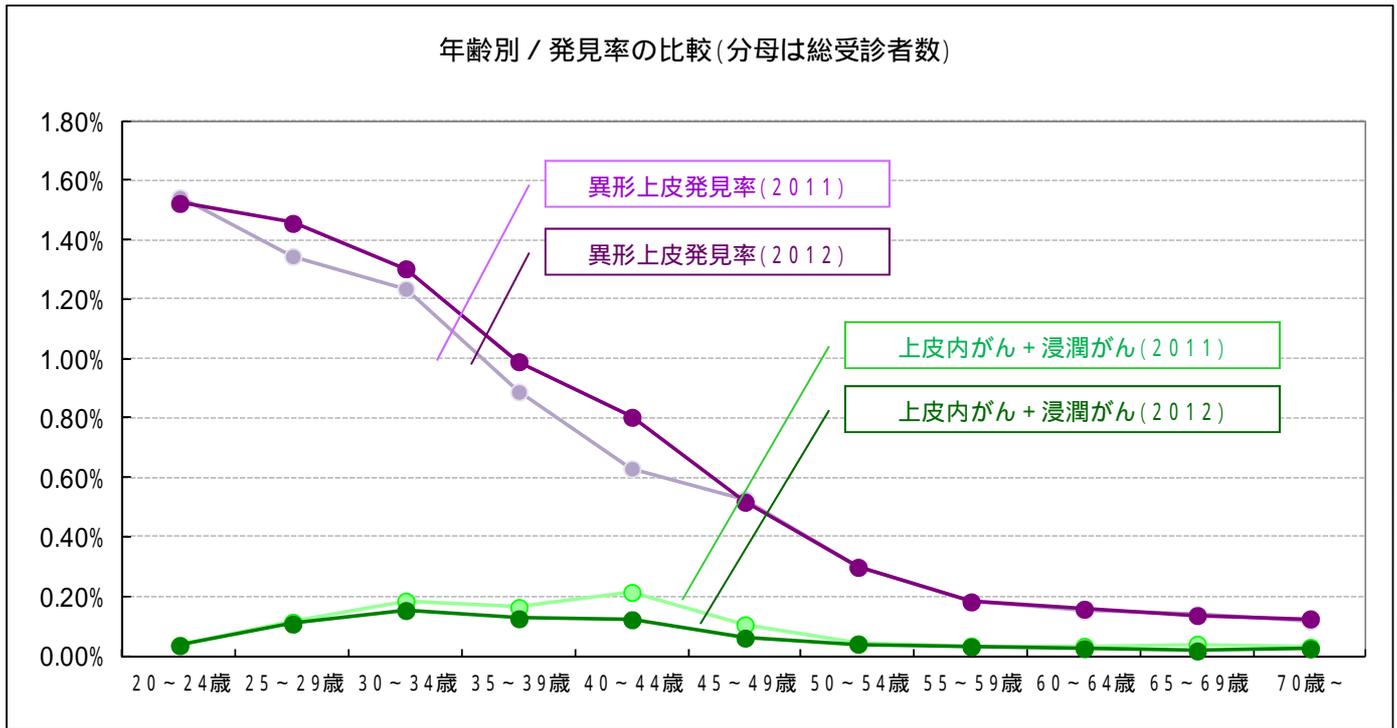
<推移：前年度比>

年齢	受診者数	要精検者	精検受診者	異型上皮	上皮内がん	浸潤がん
2.0～2.4歳	103.3%	116.5%	118.9%	102.0%	100.0%	0.0%
2.5～2.9歳	99.0%	113.9%	108.3%	107.2%	100.0%	40.0%
3.0～3.4歳	98.4%	111.9%	107.8%	103.8%	80.0%	90.0%
3.5～3.9歳	97.0%	110.9%	108.2%	108.1%	78.0%	58.6%
4.0～4.4歳	99.4%	116.9%	112.5%	126.7%	54.3%	68.3%
4.5～4.9歳	97.7%	112.1%	106.2%	95.7%	57.4%	52.2%
5.0～5.4歳	97.7%	112.9%	110.1%	96.6%	88.5%	110.0%
5.5～5.9歳	94.0%	98.8%	98.6%	94.2%	85.0%	86.7%
6.0～6.4歳	94.0%	103.5%	102.8%	98.3%	81.3%	52.6%
6.5～6.9歳	104.6%	115.7%	115.6%	102.6%	39.3%	53.3%
7.0歳～	100.1%	98.1%	105.6%	106.9%	81.0%	81.8%

年齢層（5歳刻み）ごとに「受診者数」と「要精検者比率」を比較したグラフ



年齢層（5歳刻み）ごとに「発見率」を比較したグラフ



2. 全体集計 20代の年齢別(1歳刻み)集計結果

<受診者数>

年齢	受診者数		要精検者		精検受診者		異型上皮		上皮内がん		浸潤がん	
	2011年度	2012年度										
20歳	1,665	1,847	64	75	54	64	32	30	1	1	0	0
21歳	7,759	8,299	286	327	209	272	132	122	3	0	0	0
22歳	2,174	2,242	79	83	64	63	33	30	0	2	0	0
23歳	2,551	2,560	85	87	75	67	36	40	1	2	0	0
24歳	4,138	4,031	124	173	103	137	63	80	2	2	0	0
25歳	4,157	4,371	118	175	105	142	56	82	4	4	0	0
26歳	16,197	15,878	554	595	462	462	256	235	12	12	4	1
27歳	4,293	4,387	132	144	107	108	62	61	5	4	0	0
28歳	6,853	6,737	212	219	178	182	90	106	9	10	1	0
29歳	6,087	6,044	157	201	129	165	59	84	6	9	0	1

<各対象者の占める割合>

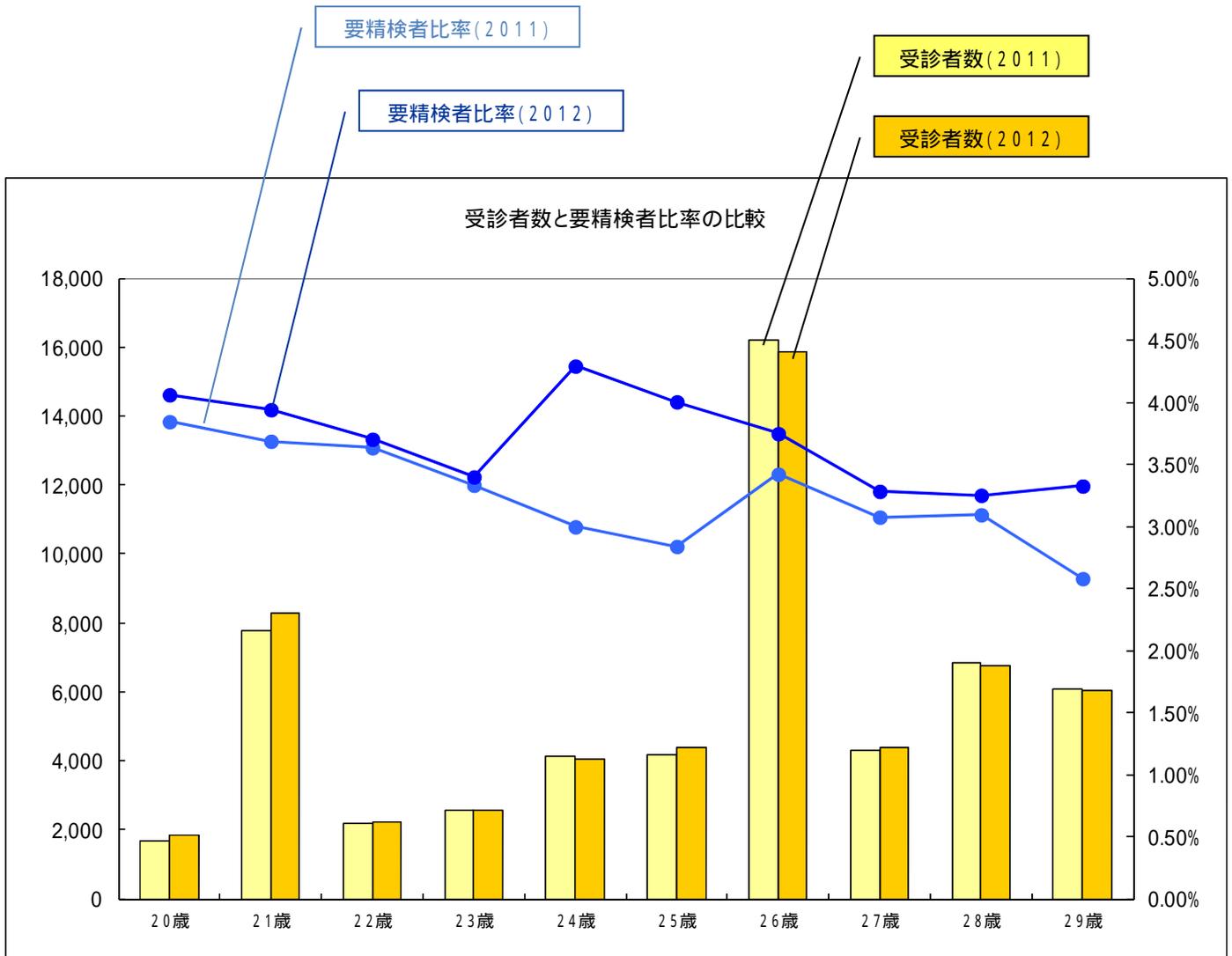
年齢	要精検者比率(/受診者)		精検受診者比率(/要精検者)		異型上皮発見率(/受診者)		上皮内がん発見率(/受診者)		浸潤がん発見率(/受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20歳	3.84%	4.06%	84.38%	85.33%	1.92%	1.62%	0.06%	0.05%	0.00%	0.00%
21歳	3.69%	3.94%	73.08%	83.18%	1.70%	1.47%	0.04%	0.00%	0.00%	0.00%
22歳	3.63%	3.70%	81.01%	75.90%	1.52%	1.34%	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%
23歳	3.33%	3.40%	88.24%	77.01%	1.41%	1.56%	0.04%	0.08%	0.00%	0.00%
24歳	3.00%	4.29%	83.06%	79.19%	1.52%	1.98%	0.05%	0.05%	0.00%	0.00%
25歳	2.84%	4.00%	88.98%	81.14%	1.35%	1.88%	0.10%	0.09%	0.00%	0.00%
26歳	3.42%	3.75%	83.39%	77.65%	1.58%	1.48%	0.07%	0.09%	0.02%	0.01%
27歳	3.07%	3.28%	81.06%	75.00%	1.44%	1.39%	0.12%	0.09%	0.00%	0.00%
28歳	3.09%	3.25%	83.96%	83.11%	1.31%	1.57%	0.13%	0.15%	0.01%	0.00%
29歳	2.58%	3.33%	82.17%	82.09%	0.97%	1.39%	0.10%	0.15%	0.00%	0.02%

年齢	異型上皮発見率(/精検受診者)		上皮内がん発見率(/精検受診者)		浸潤がん発見率(/精検受診者)	
	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度	2011年度	2012年度
20歳	59.26%	46.88%	1.85%	1.56%	0.00%	0.00%
21歳	63.16%	44.85%	1.44%	0.00%	0.00%	0.00%
22歳	51.56%	47.62%	0.00%	3.17%	0.00%	0.00%
23歳	48.00%	59.70%	1.33%	2.99%	0.00%	0.00%
24歳	61.17%	58.39%	1.94%	1.46%	0.00%	0.00%
25歳	53.33%	57.75%	3.81%	2.82%	0.00%	0.00%
26歳	55.41%	50.87%	2.60%	2.60%	0.87%	0.22%
27歳	57.94%	56.48%	4.67%	3.70%	0.00%	0.00%
28歳	50.56%	58.24%	5.06%	5.49%	0.56%	0.00%
29歳	45.74%	50.91%	4.65%	5.45%	0.00%	0.61%

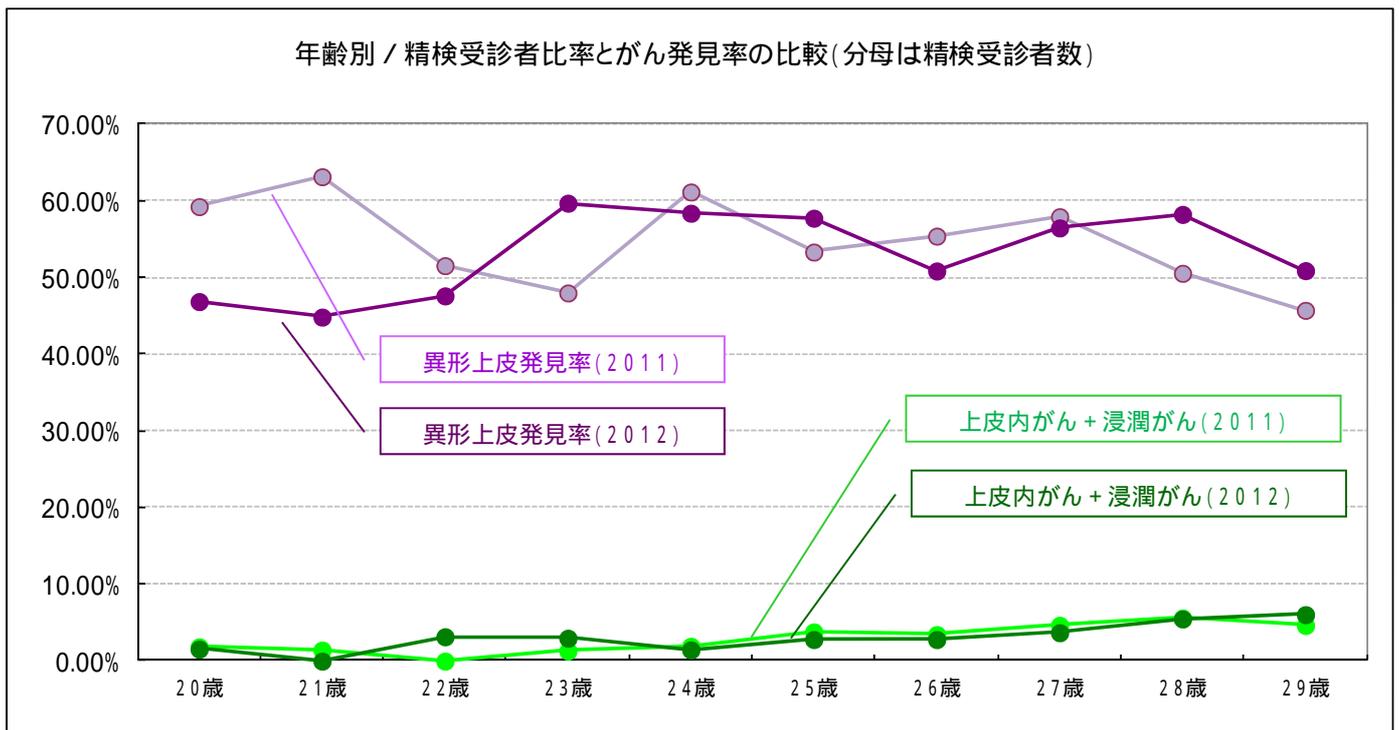
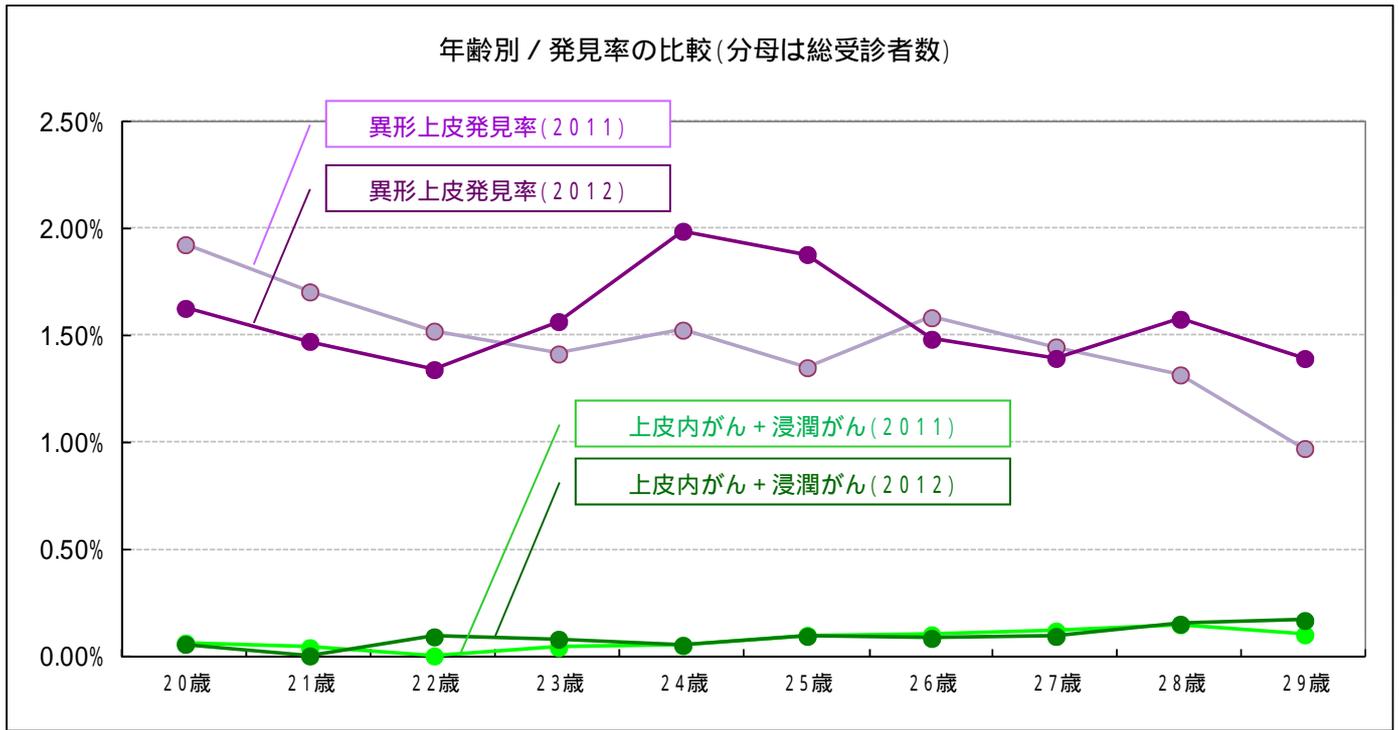
<推移：前年度比>

年齢	受診者数	要精検者	精検受診者	異型上皮	上皮内がん	浸潤がん
20歳	110.9%	117.2%	118.5%	93.8%	100.0%	-
21歳	107.0%	114.3%	130.1%	92.4%	0.0%	-
22歳	103.1%	105.1%	98.4%	90.9%	-	-
23歳	100.4%	102.4%	89.3%	111.1%	200.0%	-
24歳	97.4%	139.5%	133.0%	127.0%	100.0%	-
25歳	105.1%	148.3%	135.2%	146.4%	100.0%	-
26歳	98.0%	107.4%	100.0%	91.8%	100.0%	25.0%
27歳	102.2%	109.1%	100.9%	98.4%	80.0%	-
28歳	98.3%	103.3%	102.2%	117.8%	111.1%	0.0%
29歳	99.3%	128.0%	127.9%	142.4%	150.0%	-

20代の年齢別（1歳刻み）に「受診者数」と「要精検者比率」を比較したグラフ



20代の年齢別（1歳刻み）に「発見率」を比較したグラフ



H25 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)
分担研究報告書

日本人男性 HIV 感染者における 4 価ヒトパピローマウイルスワクチンの安全性及び効果に
関する研究

研究分担者 大石 和徳 国立感染症研究所感染症疫学センター センター長

研究協力者 菅沼 明彦 東京都立駒込病院感染科 医長

研究協力者 柘元 巖 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 室長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、性行為により伝播し、関連疾患として、子宮頸部
癌、肛門癌、喉頭癌などの悪性腫瘍、尖圭コンジローマなどの良性腫瘍が知られている。
特に、HIV 感染者は、免疫不全を背景として、HPV 関連悪性腫瘍を発症する危険性が高い。
HIV 感染症は男性同性愛者を中心に流行しており、国内においても男性への応用が期待され
る。今回、当院通院中の 22 例の HIV 感染者に対して、4 価 HPV ワクチンを接種し、安全
性及び効果について評価した。接種後の有害事象については、経過中に合計 28 イベントが
報告された。多くが局所反応であり、重篤な有害事象は認めなかった。研究期間中の CD4
陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量に顕著な変動を認めなかった。HPV16/18 抗体陽性者は、
接種前、HPV16 7 例 (32%)、HPV18 6 例 (27%) 接種後、HPV16 22 例 (100%)、HPV18
20 例 (93%) であった。接種前 HIV-RNA 量と接種後 HPV16/18 抗体価に与える影響をみる
ために、HIV-RNA 200 copies/mL (4 例)、HIV-RNA < 200 copies/mL (18 例) の 2 群を比
較したところ、HIV-RNA 200 copies/mL 群で抗体価が低値であった。接種前 CD4 陽性リ
ンパ球数と接種後 HPV16/18 抗体価の関連をみるために、CD4 500 / μ L (9 例)、CD4 <
500/ μ L (13 例) の 2 群を比較したところ、両方で抗体価に有意な差を認めなかった。本研
究は少数例を対象としたものであり、今後より多くの対象者による検討が望まれる。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続
感染は、腫瘍の発生に深く関与している。
HPV 関連疾患として、子宮頸がん、肛門癌、
喉頭癌などの悪性腫瘍、尖圭コンジローマ
などの良性腫瘍がある。HIV 感染者は、免
疫不全を背景として、HPV 関連疾患を発症
する危険性が一般人口と比較して極めて高

いことが知られている。

現在、HPV 関連疾患への対策として、
HPV ワクチンが使用可能である。HPV ワク
チンは、ウイルス様粒子 (VLP) を含んで
おり、2 価 HPV ワクチンには、発がんに関
連する HPV16 型、18 型の VLP、4 価 HPV
ワクチン (以下 HPV4 ワクチン) には、こ
れに加えて尖圭コンジローマに関連する

HPV6 型、11 型の VLP を含む。国内では、いずれの HPV ワクチンも女性のみに適応があるが、海外では男性に HPV ワクチン、特に HPV4 ワクチンの適応を認可している国も見られている。わが国においても、HIV 感染者が男性同性愛者で流行している現状を鑑みると、HIV 感染者も含めた男性への HPV4 ワクチンへの適応拡大が望まれる。

今回、HIV 感染症を有する日本人男性において HPV4 ワクチンの安全性及び抗原性を検討することを目的として、本研究を実施した。日本人男性 HIV 患者に対する HPV4 ワクチンの効果及び安全性を示すことは、本ワクチンの HIV 感染者への応用及び男性への適応拡大に資すると考えられる。

B. 研究方法

本研究に同意した HIV 感染症を有する 20 歳以上 35 歳以下の男性を対象とした。対象者は、抗 HIV 療法 (ART) 使用の有無は対象者の要件としなかった。本研究は、ワクチン接種後の有害事象、ワクチン接種の HIV 感染症に与える影響、ワクチンの効果、の 3 点について検討を行った。HPV4 ワクチン (商品名 ガーダシル) は、添付文書に沿って、初回接種を 0 カ月とし、0、2、6 か月の 3 回接種を行った。接種方法は、上腕部に筋肉注射にて同ワクチン (1 回 0.5mL) を接種した。

1) 有害事象

HPV4 ワクチンの安全性評価のため、各接種当日から接種後 10 日間の有害事象の有無について、別紙の健康観察票への記入を対象者に依頼し、定期受診時に回収した。また、問診によっても有害事象の有無を確認した。

2) HIV 感染症への影響

HPV4 ワクチン接種による HIV 感染症への影響を検討するために、同ワクチンの初回接種時及び接種開始 8 か月後 (3 回接種後 2 か月) に CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量を測定した。また、対象によっては、担当医師の判断にて、定期検査の一部として初回接種 2 か月後、4 か月後、6 か月後にも CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA 量が測定された。

3) 効果

HPV4 ワクチン接種時及び接種開始 8 ヶ月後 (3 回接種後 2 か月) に、HPV16 型・18 型抗体を測定し、4 価 HPV ワクチンの効果を検討した。HPV 抗体測定は、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターにて実施された。測定方法は、293FT 細胞を用いて作成されたウイルス様粒子 (VLP) を抗原とした ELISA 法によって行われ、HPV16 及び 18 の国際標準血清との比較に基づいて単位付け (international unit: IU/ml) が行われた。HPV 抗体の陽性基準は現在統一されていないが、本研究においては、今回用いた国際標準血清を基準として HPV16 抗体を 5 IU/mL、HPV18 抗体を 4 IU/mL と設定した。

本研究は、東京都立駒込病院倫理委員会にて審議が行われ、同委員会の承認を受けて実施された。

C. 研究結果

研究登録者数は 22 例であり、全例が日本国籍であった。平均年齢 31.1 歳、ART 導入例 19 例、初回接種時 CD4 陽性リンパ球数平均 431.9/ μ L (33-681)、初回接種時 HIV-RNA コピー数 中央値 < 20 copies/mL

($0-7.0 \times 10^4$) HIV-RNA 200 copies/mL 未満 18 例であった。(図表 1)

1) ワクチン接種後の有害事象

初回接種後 7 例 (32%)、2 回接種後 2 例 (9%)、3 回接種後 5 例 (23%) から有害事象の報告があった。有害事象は合計 28 イベント報告されており、その内訳は初回接種後 13 イベント(疼痛 4、圧痛 4、硬結 3、腫脹 1、発赤 1)、2 回接種後 7 イベント(疼痛 2、圧痛 1、腫脹 1、発赤 1、関節痛 1、頭痛 1)、3 回接種後 8 イベント(疼痛 3、圧痛 2、腫脹 2、発赤 1)であった。(図表 2) HPV ワクチン接種直後の 30 分間に有害事象を認めたものはいなかった。

2) HIV 感染症への影響

CD4 陽性リンパ球数の平均値は、初回接種時 431.9/ μ L、2 ヶ月時 424.4/ μ L、4 ヶ月時 454.2/ μ L、6 ヶ月時 421.1/ μ L、8 ヶ月時 449.6/ μ L であった。初回接種時と 8 ヶ月時の CD4 陽性リンパ球数の分布について図表 3 に示した。ウィルコクソン検定にて、両群に優位差を認めなかった。(p=0.7) HIV-RNA 200copies/mL 以上であったものは、初回接種時 22 例中 4 例、2 ヶ月時 21 例中 3 例、4 ヶ月時 20 例中 3 例、6 月時 22 例中 3 例、8 月時 22 例中 3 例であった。初回接種時と 8 ヶ月時の HIV-RNA 200/ μ L 以上の割合に優位差を認めなかった。(マクマネー検定 p=1.0)

3) HPV16/18 抗体価

HPV4 ワクチン接種前の抗体陽性者は、HPV16 7 例 (32%)、HPV18 6 例 (27%)、接種後の抗体陽性者は、HPV16 22 例 (100%)、HPV18 20 例 (93%) であった (図表 4)。接種後前後において、HPV16 及び HPV18 抗体陽性者の比率に有意な変

化を認めた、(マクマネー検定 HPV16 p=0.0003、HPV18 p=0.0005)

HPV ワクチン接種前及び接種開始 8 ヶ月後の HPV16 と HPV18 抗体価の幾何平均値 (GMT) 及び中央値は、接種前が、HPV16 抗体 1.1 IU/ml、1.5 IU/mL、HPV18 抗体 2.7 IU/mL、2.5 IU/mL、接種後が HPV16 抗体 95.4 IU/mL、127.6 IU/mL、HPV18 抗体 20.8 IU/mL、24.4 IU/mL となった。(図表 5)。HPV16 及び HPV18 の接種後の抗体上昇に有意差を認めた。(ウィルコクソン検定 HPV16 p<0.00001、HPV18 p=0.00004)

接種後 HPV16/18 抗体価と、CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量との関連を検討した。

ART 投与下での治療目標が HIV-RNA < 200 copies/mL であることから、これを基準に HIV-RNA 200 copies/mL 4 例、HIV-RNA < 200copies/mL 18 例の 2 群に分けて、接種後 HPV16/18 抗体価を比較検討した。HPV16 抗体及び HPV18 抗体ともに HIV-RNA 200 copies/mL の群において、有意に低下していることが示された。(マン・ホイットニー検定 HPV16 抗体 p=0.0064、HIV18 抗体 p=0.01)

国内のガイドラインにより ART 導入が CD4 500/ μ L 以下で強く推奨されていることから、これを基準として CD4 500/ μ L 13 例、CD4<500/ μ L 9 例の 2 群にわけて HPV16/18 抗体を比較検討したところ、両群に有意差を認めなかった。(マン・ホイットニー検定 HPV16 p=0.57、HPV18 p=0.24)

D. 考察

日本国内では、HPV4 ワクチンの男性へ

の適応がなく、これまでに日本人男性を対象とした本ワクチンの評価は皆無である。海外では、特に HPV 感染のリスクが高い男性に対して HPV4 ワクチンの接種が推奨されるようになった。国内では HPV2 及び HPV4 ワクチンが、子宮頸がんの予防を目的として女児を対象に定期接種化されたが、ワクチン接種後に持続的疼痛が出現したとの報告があり、現状では積極的な推奨が控えられている。

HIV 感染者は、以前より子宮頸癌が AIDS 指標疾患であり、男性 HIV 感染者の肛門癌が今後急増すると予想されているなど¹⁾ HPV 関連悪性腫瘍のリスクが一般人口と比較して著しく高いことが知られている。HIV 感染者に対する HPV ワクチン接種の安全性と効果を考慮した場合、その恩恵は一般人口に比して極めて大きいと考えられる。

接種後の有害事象は、多くは局所反応にとどまり、重篤な全身性の有害事象は認めなかった。HPV ワクチン接種後の失神が以前より指摘されているが、今回の対象者には認められなかった。HPV ワクチンの有害事象の発現に、年齢が影響しているとの報告は多く、10 歳代後半の接種者に有害事象の発現率が高いとの報告が多い。今回の接種対象者は、20-35 歳の男性であり、自ら接種を希望していた点が、有害事象の発現に影響した可能性がある。

HPV4 ワクチン接種前後における CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数を評価したが、有意な変化を認めなかった。本研究では、ワクチン接種後に上記の現象は確認されず、HPV ワクチンの接種が HIV 感染症及びその治療効果へ重大な影響を与えないことが示唆された。

HPV ワクチン接種前後の HPV16/18 抗体価測定の結果から、抗体陽性率及び GMT、中央値の上昇を認めた。接種後の HPV18 抗体の陽性率は、HPV16 抗体の陽性率より若干低かったが、これは HIV 感染者または非 HIV 感染者を対象とした他の研究と同様の傾向であった。

HPV ワクチンの抗体産生と、CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量との関係をみたところ、CD4 陽性リンパ球数との関連は明らかではなく、HIV-RNA > 200 copies/mL で HPV16 抗体及び HPV18 抗体ともに低値となる傾向が認められた。男性 HIV 感染者を対象とした先行研究からは、CD4 陽性リンパ球数が低値であっても、抗体産生が保たれたと報告されている²⁾。また、他の女性 HIV 感染者を対象に HIV-RNA 量と HPV4 ワクチンの関連をみた研究では、ART 導入が抗体産生に影響したことを示していた³⁾。本研究の結果とこれらの先行研究の結果から HIV-RNA のコントロールが HPV4 ワクチンの効果に影響する可能性が示唆された。

本研究は、少数例を対象としたコントロール群を置かない single-arm study であり、HPV4 ワクチンの安全性及び効果を明らかにするためには、今後対象者を増やして検討を行う必要がある。今後検討すべき点として、今回行い得なかった HPV6 抗体及び HPV11 抗体の評価、非 HIV 感染者をコントロールとした HIV 感染者における HPV4 ワクチンの安全性及び効果の比較検討があげられる。

E. 結論

今回、男性 HIV 感染者における HPV4 ワクチンの安全性と効果について検討を行った。

HPV4 ワクチン接種による重篤な有害事象及び HIV 感染症への影響を認めなかった。HPV16/18 抗体は、接種後に有意な上昇を認め、高い陽転率を示した。HIV-RNA 量がワクチン接種後の抗体産生に影響する可能性が示唆された。

F. 研究発表

今後、本研究の論文化を予定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況

知的財産権の出願予定なし

【参考文献】

1) Meredith S. Shiels, Ruth M. Pfeiffer, et al. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. The Journal of the

National Cancer Institute. 2012;104:1591–1598

2) Timothy Wilkin, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. The Journal of Infectious Diseases 2010; 202:1246–1253.

3) Jessica A. Kahn, Jiahong Xu, Bill G. Kapogiannis, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. Clinical Infectious Diseases 2013;57:735–44.

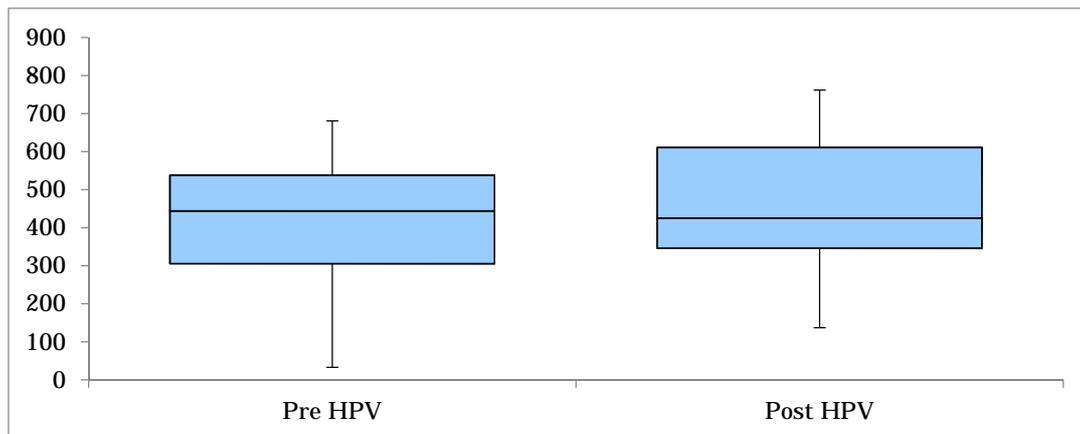
図表 1. 患者背景

研究登録者数	22 例 (全例 日本国籍)
年齢	平均 31.1 歳
ART 使用	19 例
初回接種時 CD4 数 (/ μ L)	平均値 431.9
初回接種時 HIV-RNA (copies/mL)	中央値 20 未満 ($0-7.0 \times 10^4$) HIV-RNA 200 未満 18 例

図表 2 有害事象

	初回接種後	2 回接種後	3 回接種後
例数 (%)	7 (32)	2 (9)	5 (23)
イベント数	13	8	8
疼痛	4	2	3
圧痛	4	1	2
硬結	3		
腫脹	1	1	2
発赤	1	1	1
関節痛		1	
頭痛		1	

図表 3. HPV ワクチン接種前後の CD4 陽性リンパ球数



ウィルコクソン検定 $p=0.7$

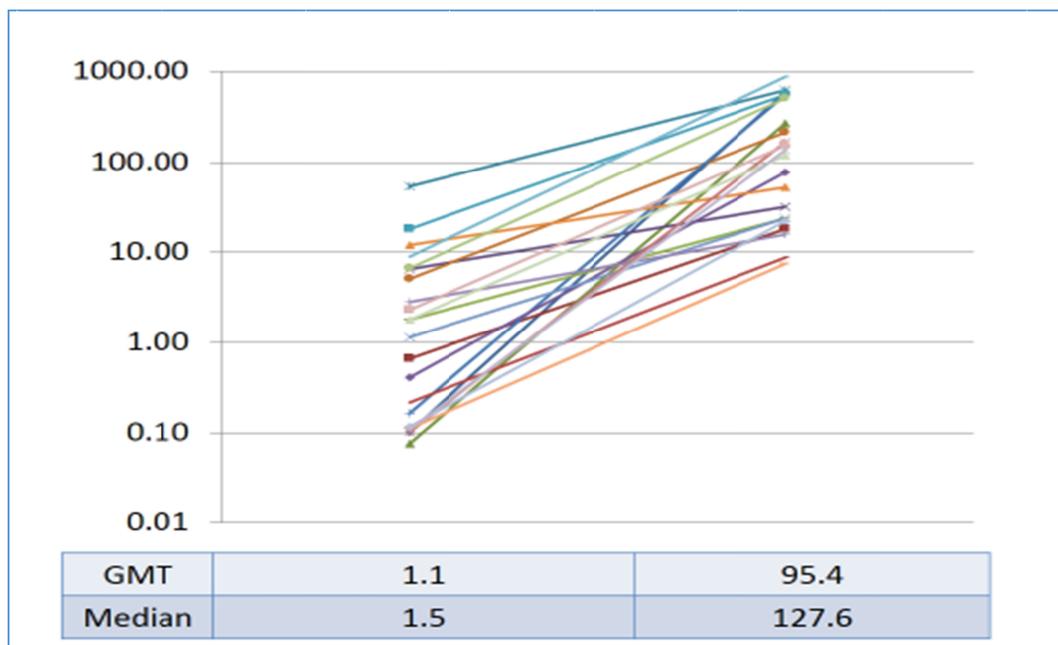
図表 4. HPV ワクチン接種前後の HPV16/18 抗体陽性者数及び陰性者数の変化

	HPV16		HPV18	
	接種前	接種後	接種前	接種後
陽性者 (%)	7 (32)	22 (100)	6 (27)	20 (83)

HPV16	接種後抗体陽性	接種後抗体陰性
接種前抗体陽性	7	0
接種前抗体陰性	15	0
HPV18		
接種前抗体陽性	6	0
接種前抗体陰性	14	2

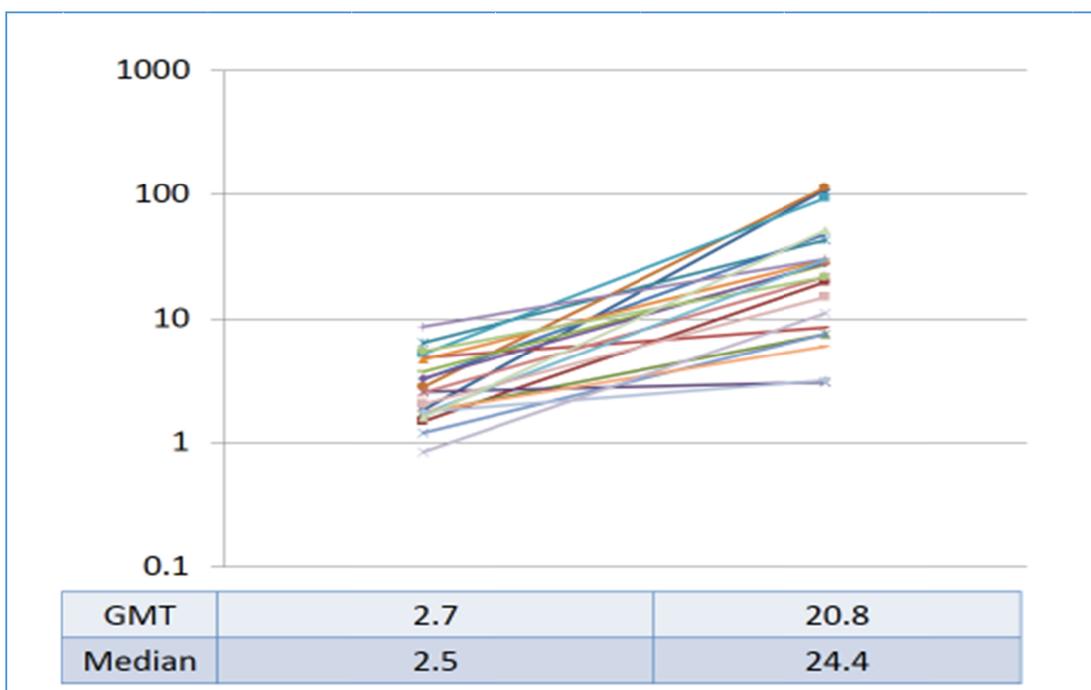
マクマナー検定 HPV16 $p=0.0003$ 、HPV18 $p=0.0005$

図表 5. HPV ワクチン接種前後の抗体価
HPV16 抗体



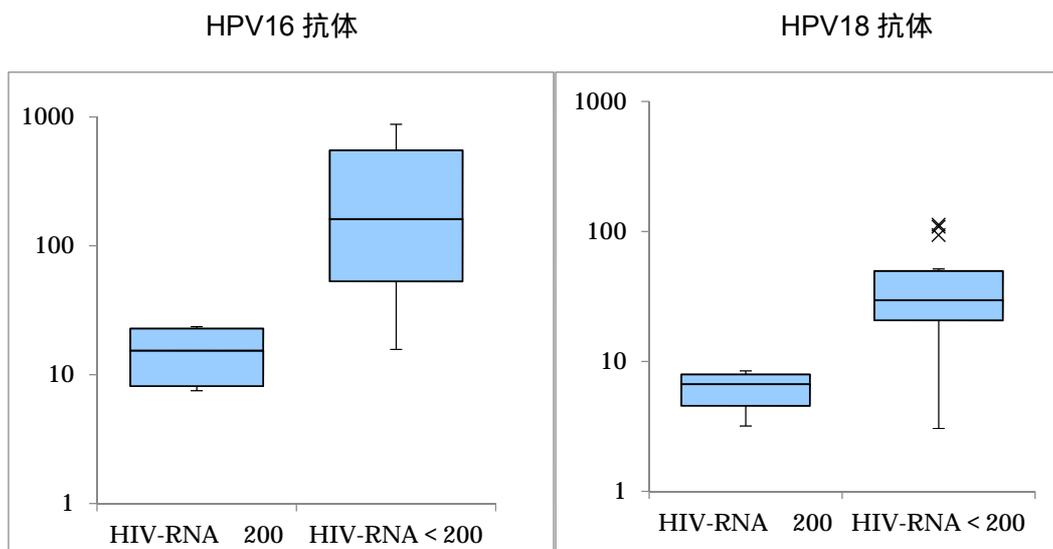
ウィルコクソン検定 $p < 0.00001$

HPV18 抗体

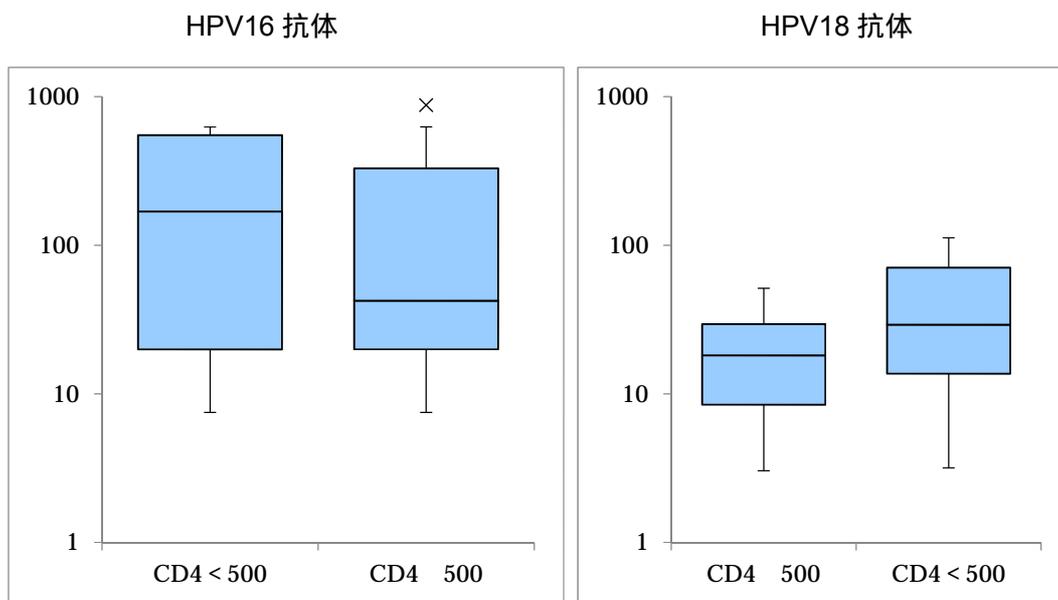


ウィルコクソン検定 $p = 0.00004$

図表 6. HPV16/18 抗体価と接種前 CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量の関連
 (上段 HIV-RNA 量、下段 CD4 陽性リンパ球数)



マン・ホイットニー検定 HPV16 抗体 $p=0.0064$ 、HIV18 抗体 $p=0.01$



マン・ホイットニー検定 HPV16 $p=0.57$ 、HPV18 $p=0.24$

厚生労働科学研究費補助金(平成25年度)

「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」

ワクチンの投与方法：皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究

研究分担者 中山哲夫 北里生命科学研究所

【研究要旨】我が国では大腿四頭筋拘縮症の問題から長い間ワクチンは皮下接種でおこなわれてきた。ヒトパピローウイルスワクチンのサーバリックスは Monophosphoryl lipid A (MPL)とアルミの複合アジュバント(AS04)を用いていることから筋注でワクチン接種が始まった。勧奨接種のワクチン接種後の組織像を検討し、アジュバントを含んだワクチン接種後では炎症性肉芽腫が形成され、こうした炎症性肉芽腫は癒痕化し6ヶ月から縮小傾向を認め1年でも結節が残っていることを昨年度までに明らかとした。平成25年度はマウスに筋注後早期に起きる反応を検討した。AS04複合アジュバントを含んだサーバリックス接種後3時間で筋肉組織中のIL-1 β 、IL-6、G-CSFは非接種側の10倍以上の産生が認められ48時間までは数十倍～100倍にまで上昇した。一方、アルミアジュバントのみを含んだPCV、DPT、ガーダシル接種後IL-1 β 、IL-6は非接種側の3倍程度の増加を認めた。G-CSFはDPT、ガーダシルで10倍以上の産生の増加が認められた。TNF- α はすべてのワクチンで接種後の産生能の増加は認められなかった。サーバリックス接種局所での炎症性サイトカインの上昇が認められたが血清中の炎症性サイトカインは他のワクチン接種後と比較して同等のレベルであった。ガーダシル、サーバリックス接種後から3-6時間後に炎症性肉芽腫が形成され多核白血球が遊走し炎症性肉芽腫を形成していた。接種後局所に産生されたG-CSFにより好中球が遊走し好中球は融解しDNAが漏出することで自然免疫系のdamage associated molecular patternにシグナルが入り炎症性サイトカインを産生し、CD4 helperを介する獲得免疫を誘導すると考えられた。

A. 研究目的

諸外国ではワクチンは筋注で接種されその安全性は確立されていると言える。2008年以降インフルエンザ桿菌(Hib)、肺炎球菌(PCV7)、Monophosphoryl lipid A(MPL)とアルミの混合アジュバントをもちいたヒトパピローマワクチン(HPV)サーバリックス、さらにはアルミ単味アジュバントのガーダシルと欧米で使用されているワクチンが相次いで認可された。HPVは筋注のワクチンとして接種が始まった。

昭和30年代後半から大腿四頭筋短縮症、筋拘縮症の報告が増加し、抗生剤と鎮痛解熱剤の混合接種が筋拘縮症の原因である事が整形外科学会から指摘され、これを受け小児科学会で筋拘縮症委員会が組織され、筋肉注射に安全な部位はなく、安全な年齢はない。筋肉注射の適応は通常の場合

合において極めて少ない。との提言が出された。また、筋拘縮症委員会の報告書の中でヒトの筋拘縮症の病理組織所見は動物で再現できる事から筋注製剤は実験動物を用いて検証する事と提言されている。しかし、こうした検討は行われることなく、なし崩し的に筋注が行われている現状である。昨年度まで、現在認可されているワクチンの筋注と皮下接種の安全性を検討し、以下の結果を得ている。

- 1) 現在使用されているワクチンは筋注しても筋拘縮症に認められた広範な筋細胞の変性、壊死、繊維性萎縮は認めなかった。
- 2) アルミを含んでいないワクチンは何も反応がないか、物理的な刺激による損傷からの修復過程と思われる軽度の炎症反応が認められた。
- 3) アルミアジュバントを含有したワクチンを接種すると好中球やアルミを貪食したマクロファージが炎

症性肉芽腫を形成する。組織所見は筋注も皮下接種も同じ所見で 6 ヶ月から縮小傾向を認め筋注の方が早く吸収される傾向にあった。

2013 年 4 月から HPV ワクチンは勧奨接種となったが、接種後の慢性疼痛、疲労感、認知障害等の副反応が問題となり接種直後の疼痛が引き金となり心因性身体症状と考えられている。接種早期におこる局所反応の病態を検討することを目的としてマウスに筋注後の筋肉組織のサイトカイン、血清中のサイトカインを測定し、あわせて病理学的な検討を行った。

B. 材料と方法

B-1. 筋注と皮下注の病理所見の検討

使用したワクチンは、現在勧奨接種のワクチンとなっている DPT (北里第一三共)、Hib (サノフィー)、PCV7 (ファイザー)、日本脳炎ワクチン(阪大微研)、HPV サーバリックス (GSK)、ガーダシル(MSD)をもちいた。各群 3 匹の BALB/c マウスに市販ワクチン 0.1ml を左大腿筋肉内接種し 3, 6, 24, 48 時間後に麻酔後全採血し、筋肉組織を採取した。反対側には PBS(-)を接種し同様に筋肉組織を採取した。サーバリックス、ガーダシル、日本脳炎接種群は接種組織を検討するために各 2 匹に接種し 3, 6, 24, 48 時間後の筋肉組織をホルマリン固定し HE 染色とアルミ染色(lumogallion 染色)を行った。

B-2. サイトカインの測定

筋肉組織は protease inhibitor を含む培養液中で破碎し遠心上清を 0.45 μ m のフィルターで濾過後 BioPlex mouse cytokine panel (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, Eotaxin, G-CSF, KC, MCP-1, and TNF- α)を用いてサイトカインを測定した。

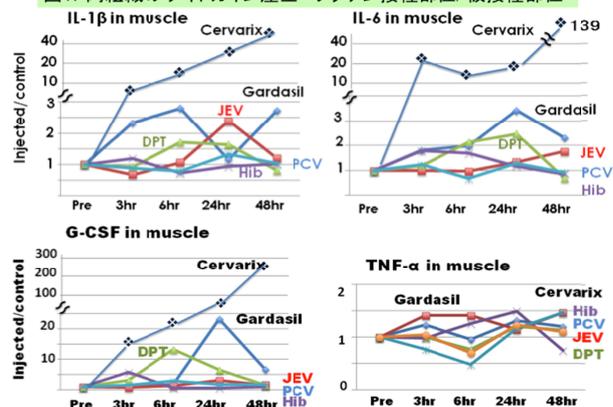
C. 結果

C-1. 各ワクチン接種早期の筋肉内のサイトカイン

48 時間の観察期間中 IL-2, IL-4, IL-10, Eotaxin, TNF- α には大きな変化は認めず TNF- α の各ワクチン接種後の変化を図 1 に示した。接種部位では非接種部位の 0.5-1.5 倍以内の変動で各ワクチン接種後に有意な変動は観察されなかった。

一方、IL-1 β , IL-6, G-CSF の変化は大きく接種部位と非接種部位のサイトカインの比率を図 1 に示した。特にサーバリックスでは接種後 3 時間で非接種部位の 10 ~ 20 倍の高値の L-1 β , IL-6, G-CSF が検出され 48 時間後まで上昇した。ガーダシルは 6 時間後に IL-1 β のピークを示し、IL-6, G-CSF は 24 時間後にピークを示した。DPT, Hib, PCV7, 日本脳炎ワクチン接種後 3-5 倍以内で特に顕著なサイトカインの産生は認めなかった。

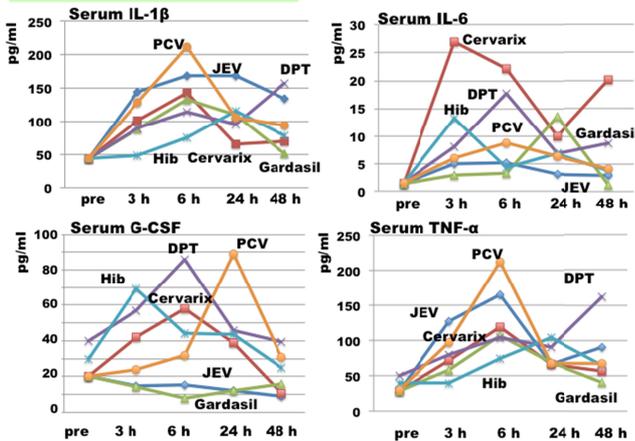
図1. 肉組織のサイトカイン産生 ワクチン接種部位/被接種部位



C-2. 血清のサイトカイン

血清中のサイトカインの動きを図 2 に示した。IL-1 β は PCV7, 日本脳炎, DPT, サーバリックス、ガーダシルともに接種 6 時間後に、Hib は接種 24 時間後にピークを認めた。G-CSF は Hib, DPT, サーバリックス、PCV 接種後 3, 6, 24 時間後に増加するが、サイトカインの量には有意差は認めなかった。IL-6 はサーバリックス接種 3 時間後に産生のピークを認め他のワクチン接種後よりは有意に高い値を示した。他のワクチン接種後でも 24 時間以内に産生のピークを認めた。TNF- α は接種後 6 時間でピークを認めた。サーバリックス接種後局所の筋肉組織では高値の IL-1 β , IL-6, G-CSF が検出され、血清中にも増加することが想定されたが、各ワクチン接種後の血清中のサイトカイン産生量と大きな差は認めなかった。

図2. 血清中のサイトカイン産生

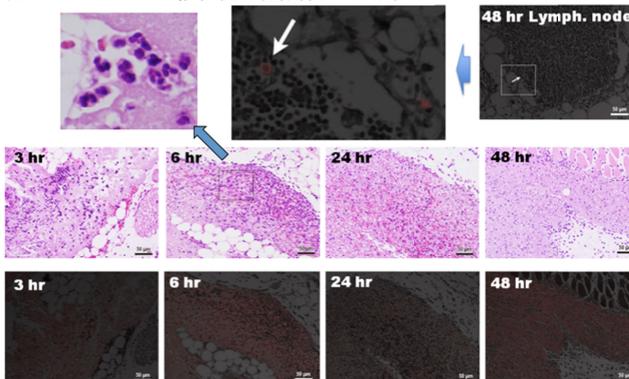


C-3. サーバリックス接種後の組織像

サーバリックス接種後の筋肉組織の病理像を図3に示した。接種3時間後には炎症性細胞が浸潤しており6時間後の細胞を拡大して示した。多くは多核白血球で一部好酸球が混在している。48時間後の所属リンパ節のなかには矢印で示したようにアルミを貪食した細胞が流入していることが明らかとなった。

日本脳炎ワクチン接種後では炎症性肉芽腫は認められず炎症像は観察されなかった。

図3. サーバリックス接種後の組織像とアルミ染色



D. 考案

勧奨接種のワクチンのアジュバントの量はワクチンごとに異なっており、1ドース0.5 mlあたりでDPTは0.1 - 0.15mg、PCVは0.125 mg、ガーダシルは0.225mgのアルミを含んでおり、サーバリックスは0.5mgのアルミ+50μgのMPLの複合アジュバントが用いられている。アルミアジュバントを含んだワクチン接種後では接種部位に好中球が集まりその後自己融解したDNAや細胞成分が自然免疫系の damage associated molecular

patterns (DAMPs)に刺激を入れ炎症性サイトカインを誘導する。サーバリックスに用いられているMPLはサルモネラのLPSを無毒化したものでTLR4のligandとして作用し、NFκBを活性化し細胞内の転写活性を高めinflammasomeを活性化することで炎症性サイトカインを誘導する。サーバリックスは自然免疫系に強いシグナルを入れ炎症性サイトカインを誘導することが考えられる。今回検討した接種局所の筋肉組織内でIL-1β, IL-6, G-CSFが他のワクチンと比較して高値を示していた。しかしながら、いずれのワクチン接種後でも局所にはTNF-αの産生は認められなかった。サーバリックス接種後局所では高値のサイトカインが検出されても血清中のサイトカイン量は他のワクチン接種後と大きな差は認められなかった。

以上のことから、サーバリックス接種後局所の炎症性サイトカインは接種直後の疼痛と関連すると考えられ、血清中のサイトカインの量は他のワクチン接種後と大きな差は認められないことから全身的な副反応との関連性は低いものと考えられた。

今回の実験から、ワクチン接種後の免疫応答をまとめると、アジュバントを含んだワクチン接種によりG-CSFが産生され、局所に好中球が集まる。好中球は自己融解(neutrophil extracellular traps: NETs)、漏出したDNA、活性酸素はDAMPsを刺激することで炎症性サイトカインを産生する。炎症性サイトカインはマクロファージを活性化して初期には自己融解した好中球を貪食するM1マクロファージが集まり、次いで炎症反応を押さえ込むためにM2マクロファージが出現してくる。M2、M2 likeマクロファージへの変化は炎症反応の沈静化、remodelingに働く(図4)。

ワクチンによる免疫応答には自然免疫が大きな役割を担っており、すべての有効なワクチンは自然免疫系に刺激を入れる事によりサイトカインを誘導し獲得免疫を調節している事が明らかとなってきた。

E. 結論

今回は接種早期の48時間以内の局所と血清中

のサイトカインを検討した。サーバリックスは接種局所で高値のIL-1β, IL-6, G-CSFのサイトカインを産生するが、血清中のサイトカインは他のワクチン接種後と同じレベルであった。このことからサーバリックス接種後局所の疼痛にはワクチン接種後による炎症性サイトカイン産生が関与しているが、その後は減少し1カ月後には炎症の修復機転にあり慢性疼痛との関連性は説明できない。

ワクチン接種後に何が起きているのか？



図4. ワクチン接種後の免疫応答

1 論文発表

- 1) Matsubara K, Fujino M, Takeuchi K, Iwata S, Nakayama T. A new method for the detection of neutralizing antibodies against mumps virus. PLOS ONE 2013; 8: e65281.
- 2) Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan. J Infect Chemother 2013; 19: 787-98.
- 3) Ikeno S, Suzuki MO, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi-Ishihara M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Tsunetsugu-Yokota Y. Sensitive detection of measles virus infection in the blood of humanized mouse by one step quantitative RT-PCR. Front Microbiol 2013; 11 October doi: 10.3389/fmicb.2013.00298
- 4) Yui I, Fujino M, Sawada A, Nakayama T. Novel clinical features of recurrent human respiratory syncytial virus infection. J Med

Virol 2013; Oct 25. doi: 10.1002/jmv.23809.

- 5) Sawada A, Yamaji Y, Nakayama T. Mumps Hoshino and Torii vaccine strains were distinguished from circulating wild strains. J Infect Chemother 2013; 19: 480-485.
- 6) Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M. Simple method for differentiating measles vaccine from wild-type using loop-mediated isothermal amplification. Microbiol Immunol 2013; 57: 246-251.

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

厚生労働科学研究「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」
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」
平成 25 年報告書（3 年計画の 1 年目）
ワクチンの副反応に関する国際的診断基準導入に関する研究

分担研究者：岡田賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

研究要旨

予防接種後に起きた有害事象を国際的に標準化された基準で評価していくことが、近年海外では行われてきた。国内では、2013 年 4 月から予防接種法の対象となるワクチン接種後に起こった事象で、基準に合致した事象・症状は、医療機関に報告が義務付けられた。報告された事象・症状の評価に、国際的に標準化されつつあるブライトン標準化症例定義を適用するための方策を検討した。

研究協力者

多屋馨子（国立感染症研究所感染症疫学センター）

A. 研究の目的

予防接種を適正に推進していくために、安全性を評価する意義は大きい。ワクチン接種後、様々な身体症状が認められることがあり有害事象と呼ばれる。有害事象の中で、ワクチンとの因果関係が否定できない症状が副反応とされる。

2013 年 4 月から予防接種法の対象となるワクチン接種後に起こった事象で、基準に合致した事象・症状は、医療機関に報告が義務付けられた。この制度改正の目的は、予防接種後の有害事象を幅広く報告を求め、専門家による調査・評価を行ったうえ、必要に応じて迅速かつ適切な措置を講じることおよび国民や報道機関への積極的な情報提供とされている。

国際的には、予防接種後の有害事象を統一した基準で収集し、評価していこうとする流れがある。本研究では、海外で標準化されてきた予防接種後の有害事象の評価基準を国内に導入し、広く周知するための方策を検討する。

B. 研究方法

予防接種後の有害事象に関して、広く受け入れられる標準化された症例定義を作るために構成された国際的な組織がブライトン協会と呼ばれている。この協会は、WHO(World Health Organization) や米国 CDC(Center for Diseases Control and Prevention)、欧州 CDC (ECDC) などの公的機関と 120 カ国以上の国々が加わり、ワクチンの安全性、患者の治療、医薬品、監査事務、公衆衛生、ワクチン配送などに関して専門的知識をもった国際的な組織となっている。これまでに作成されたワクチン関連の有害事象の症例定義がブライトン標準化症例定義として知られている。

今年度は、現在までに作成されている症例定義を検索し、国内でも使われ始めた事象を翻訳してまとめた。

（倫理面への配慮）

海外で公開されている資料をまとめたものであり、倫理的な事項は含まれていない。

C. 研究結果

図 1 にブライトン協会の組織図を示した。WHO, CDC など多くの国際的な組織が関与している。図 2 に予防接種後に問題となった事象に関して、協会内での標準化された症

例定義作成のためのフローを示した。

これまでに作成された症例定義は、Aseptic Meningitis, Anaphylaxis, Bell's Palsy, Diarrhea, Encephalitis, Fatigue State, Fever, Guillain-Barré Syndrome HHE, Intussusception, Local Reactions, Persistent Crying, Rash, Seizure, Sudden Unexpected Death Syndrome(SIDS), Thrombocytopenia, Vaccinia AEFI, Viscerotropic Disease, Viral Vector Vaccines Safety などである。

本年度は、ワクチン接種後のアナフィラキシーの症例定義を紹介する(表1)。アナフィラキシーの必須条件として、突然の発症、徴候および症状の急速な進行、2つ以上の多臓器の症状があげられている。皮膚症状、循環器症状、呼吸器症状、消化器症状別に major および minor 基準の有無を確認していく。該当する症状の組み合わせで、カテゴリー分類する。レベル1は、皮膚・粘膜症状の蕁麻疹などの major 基準に挙げられている症状に、循環器 and/or 呼吸器の major 基準に該当する症状があった場合に適用される。レベル1～3までをアナフィラキシーと評価する。

D. 考察

この基準には、ワクチン接種後からアナフィラキシーが起きた時間的な要素が記載されていない。ワクチン接種後のアナフィラキシーは、即時型が大半であるが遅発型も考慮して国内および米国では

接種後4時間以内のものを報告するように求めている。

E. 結論

国際的に広く使われるようになった予防接種後の有害事象を評価する症例定義であるブライトン分類を国内に導入し、国内での有害事象の評価を国際的なものに改正していく参考となれた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 岡田賢司: ワクチンの安全性 - 副反応を考える. 日本医事新報 No4640: 52-55, 2013
2. 岡田賢司: ワクチン副反応への対応 副反応の種類、アナフィラキシーへの対応、健康被害救済制度. 日本医師会雑誌 142: 1736-1739, 2013
3. 岡田賢司: ワクチンの副反応. 医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック 222-227 日本臨床社 2013
4. 岡田賢司: アナフィラキシーの分類. 予防接種 Q&A 改訂第3版 小児内科増刊号 57-59 東京医学社 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



図1 ブライトン協会の組織図

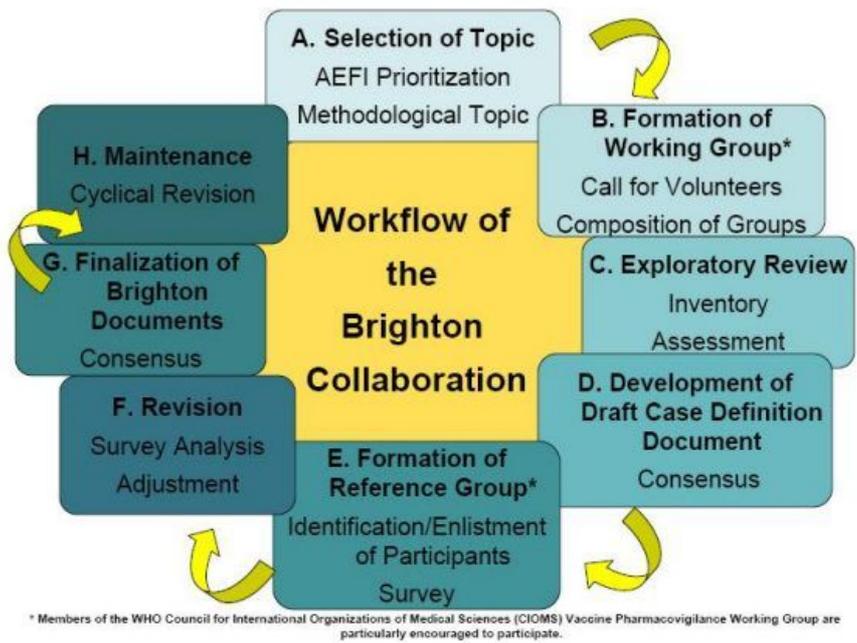


図2 症例定義作成および公開までの手順

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 数臓および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上のMajor皮膚症状および1つ以上のMajor循環器症状(または/および1つ以上のMajor呼吸器症状)
2-1	1つ以上のMajor循環器症状および1つ以上のMajor呼吸器症状
レベル2	1つ以上のMajor循環器症状(または1つ以上のMajor呼吸器症状)および一つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上のMinor症状
2-3	1つ以上のMajor皮膚症状および1つ以上のMinor循環器症状(または/および1つ以上のMinor呼吸器症状)
レベル3	1つ以上のMinor循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上のMinor症状
レベル4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

Major 症状

皮膚/粘膜症状

- 全身性麻疹 もしくは 全身性紅斑
- 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性
- 発疹を伴う全身性掻痒感

循環器症状

- 測定された血圧低下
- 非代償性ショックの臨床的な診断(以下の3つ以上)
 - 頻脈
 - 毛細血管再充填時間(3秒より長い)
 - 中枢性脈拍微弱
 - 意識レベル低下もしくは意識消失

呼吸器症状

- 両側性の喘鳴(気管支痙攣)
- 上気道性喘鳴
- 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)
- 呼吸窮迫(以下の2つ以上)
 - 頻呼吸
 - 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等)
 - 陥没呼吸
 - チアノーゼ
 - 喉音発生

Minor 症状

皮膚/粘膜症状

- 発疹を伴わない全身性掻痒感
- 全身がちくちくと痛む感覚
- 有痛性眼充血
- 接種局所の麻疹

循環器症状

- 末梢性循環の減少(以下の2つ以上)
 - 頻脈
 - 血圧低下を伴わない毛細血管再充填時間(3秒より長い)
 - 意識レベルの低下

呼吸器症状

- 持続性乾性咳嗽
- 喘鳴
- 喉頭閉塞感
- くしゃみ、鼻水
- 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難

消化器症状

- 下痢
- 腹痛
- 悪心
- 嘔吐

臨床検査

- 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

表3. Brighton分類におけるアナフィラキシーの症例定義

インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究

研究分担者	庵原俊昭	国立病院機構三重病院	院長
研究協力者	長尾みづほ	国立病院機構三重病院臨床研究部	室長
	藤澤隆夫	国立病院機構三重病院	副院長
	菅 秀	国立病院機構三重病院臨床研究部	部長

研究要旨

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの原因について、ワクチンコンポーネントや添加剤の影響を検討した。インフルエンザワクチン接種でアナフィラキシーを来した19例と全身蕁麻疹を来した1例、耐性獲得困難な鶏卵アレルギー児8名、接種後無症状の15例を対象とした。4社のインフルエンザワクチン溶液、鶏卵あるいは培養細胞由来のH1N1、H3N2、B型のコンポーネントを抗原としたELISA法で、血清中の特異的IgE抗体を測定した。また、添加剤のフェノキシエタノールの有無の影響について活性化好塩基球試験(CD203c)を行った。その結果、アナフィラキシー症例の特異的IgE抗体は、製造会社による差はみられず、すべて無症状例に比べて有意に高値であった。ワクチンコンポーネントに対する特異的IgE抗体では、H1N1、H3N2、Bのいずれにおいてもアナフィラキシー症例で高値であった。ワクチン刺激によるCD203cの発現量もアナフィラキシー症例で有意に高値であり、添加剤であるフェノキシエタノールの有無による発現量は、低濃度の刺激ではPEの含有で発現量の増加がみられていた。アナフィラキシーは、インフルエンザコンポーネントsIgE抗体を介する好塩基球の活性化が関与しており、症例によってはフェノキシエタノールが賦活化した可能性がある。鶏卵アレルギーの関与は低いと考えられた。

A. 研究目的

ワクチン接種後にアナフィラキシーを来すことは非常に稀であるが、無視できない注意事項である。一方で、鶏卵アレルギー患者に対するインフルエンザワクチン接種の回避等、本来アナフィラキシーのリスクが非常に低い者に対して不安を煽る情報もまだ散見される。また、その原因はワクチンそのものやワクチンに含まれる添加剤の影響などが考えられるものの、明確に診断されていることは少ない。

ワクチン接種によるアナフィラキシーの診断には、皮膚テストやIgE抗体などが報告されており、^{1,2}薬剤アレルギーの診断には薬剤リンパ球刺激試験などが使用されるが、一つの検査を行うのみで診断できるほど確立されたものはまだなく、正常値も確立されていない。そこで、インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを来した症例について、ワクチンとウイルスや添加剤などその成分別にIgE抗体測定や活性化好塩基球の測定などのアレルギー検査を行い、原因抗原を検討する。これらの検討により、アナフィラキシーを起こした患者の今後のワクチン接種のリスクを軽減すること、アナフィラキシーを来しやすい症例の予測因子の同定を行う。

B. 研究方法

対象は、2011/12シーズンインフルエンザワクチン接種により即時型アレルギー症状を呈した20名(19名アナフィラキシー、1名全身蕁麻疹)(IA群)、インフルエンザワクチン接種の既往があり、4歳以上になっても耐性獲得困難かつ食物によるアナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児8名(EA群)、アナフィラキシー鶏卵アレルギーがいずれもなく、ほぼ毎年インフルエンザワクチンを接種している15名(N群)とした。同意取得後に採血し、アナフィラキシーを来したインフルエンザワクチン、別の会社のインフルエンザワクチン、ワクチンの成分となるウイルス(H1N1、H3N2、B)、を抗原としてIgE抗体の測定を行った。また、アナフィラキシーを来したインフルエンザワクチンと、添加剤であるフェノキシエタノールが添加されていないインフルエンザワクチンを抗原として活性化好塩基球試験(CD203c)を行った。一部の児にはインフルエンザワクチンを抗原とした薬剤リンパ球刺激試験(DLST)、ブリックテストを行った。

抗原特異的IgE抗体の測定は、陰性コントロールをIgEを含まない血清として臍帯血のプール

血漿を使用し、陽性コントロールは、アナフィラキシー陽性者 3 名の血漿をプールし 10000 単位/ml とした相対値(U/ml)として検量線から U/ml に換算した。

活性化好塩基球試験は、Allergenicity kit を用いてフローサイトメトリーで CD3 陰性、CRTH2 陽性、CD203c 陽性の細胞集団を測定してヒストグラムに展開し、陰性コントロールからみた発現量の増加率で示した。

C. 研究結果

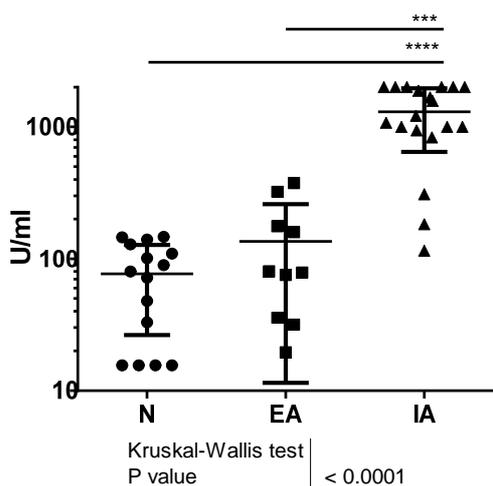
表 1 にインフルエンザワクチン接種により即時多芽アレルギー症状を呈した患者背景を示す。鶏卵アレルギーは 4 名(20%)であり、いずれも重篤ではなかった。また、気管支喘息を認めるものが 10 人(50%)と一般集団の有症率よりも高率にみられていた。

表 1

	なし、不明	あり、既往、疑い例
鶏卵アレルギー	16名(80%)	4名(20%)
アトピー性皮膚炎	18名(90%)	2名(10%)
食物アレルギー	16名(80%)	4名(20%)
通年性アレルギー性鼻炎	19名(95%)	1名(5%)
花粉症	19名(95%)	1名(5%)
気管支喘息	10名(50%)	10名(50%)
蕁麻疹	15名(75%)	5名(25%)
薬物アレルギー	20名(100%)	0名(0%)
金属アレルギー	20名(100%)	0名(0%)
アナフィラキシーの既往	20名(100%)	0名(0%)
何らかのアレルギー素因	7名(35%)	13名(65%)

図 1 に各群でのインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体価を示す。IA 群は N 群、EA 群に比して有意に高値であった。

図 1

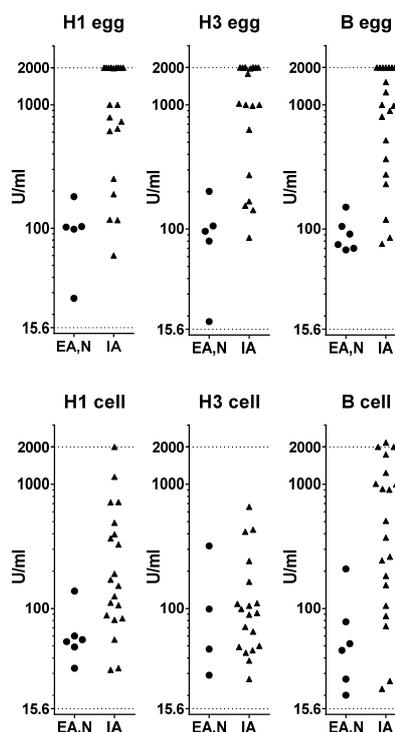


当該製造会社と異なる製造会社のインフルエンザワクチン、2010/11 シーズンの当該製造会社の

インフルエンザワクチンを用いて同様にインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体を測定したところ、会社間での差はみられなかった。

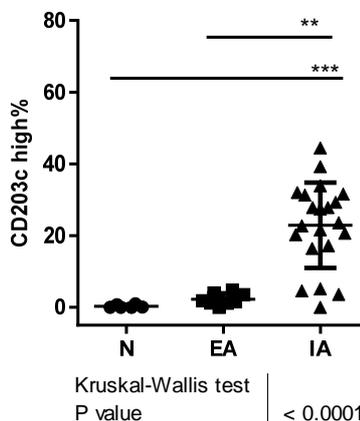
インフルエンザワクチンのコンポーネントである H1N1、H3N2、B を現在使用されている鶏卵由来のもの、開発中の細胞培養由来のものを抗原として特異的 IgE 抗体を測定したところ、それぞれのコンポーネントにおいて IA 群で抗体価の上昇がみられた。(図 2)

図 2



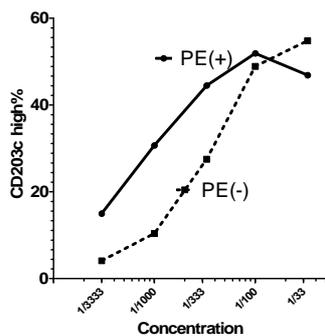
インフルエンザワクチンを抗原とした CD203c の発現量も、特異的 IgE 抗体と同様に IA 群で有意に上昇しており、N 群、EA 群は発現量の増加はみられなかった。(図 3)

図 3



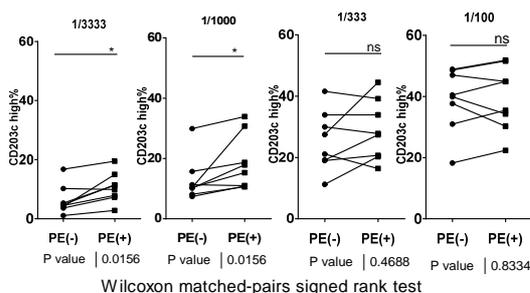
また、CD203c の検査は抗原濃度を 4-5 段階に段階希釈して測定するため、各濃度において、添加剤であるフェノキシエタノール(PE)が入っている当該ワクチンと、PE 無しの製剤で発現量を比較したところ、図 3 に示すように PE がある場合は低濃度の刺激のときから PE が無いものよりも発現量の増加がみられる症例があった。(図 4)

図 4



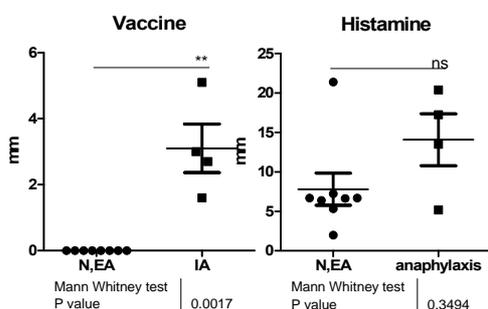
これを、アナフィラキシー発症から採血日までの間隔が 30-130 日の症例 8 例で検討したところ、図 5 に示すように 1/3333、1/1000 の低濃度のところでは PE 含有のワクチンの方が PE 無しよりも CD203c の発現量が有意に高い傾向にあった。

図 5

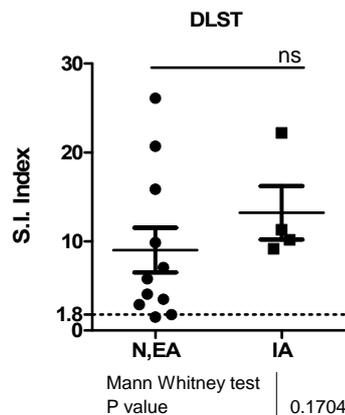


N・EA 群中 8 名、IA 群中 4 名でワクチンのプリックテストを行ったところ、陽性コントロールでは差が無かったのに対し、インフルエンザワクチンのプリックでは、N・EA 群は全く反応が無く、IA 群ですべて陽性であった。(図 6)

図 6



一方、インフルエンザワクチンの DLST では、N・EA 群と IA 群では有意差はみられなかった。(図 7) 図 7



以上の結果より、インフルエンザワクチン接種によるアナフィラキシーは、添加剤でフェノキシエタノールが何らかの免疫賦活作用を及ぼす影響が考えられたため、2012/13 シーズンの当該製造会社のインフルエンザワクチンは PE からチメロサルに添加剤が変更になった。PE が使用されていなければ、アナフィラキシーを来すリスクは軽減されると考えられたため、2012/13 シーズンに再接種について患者の同意を得て 3 名に行った。3 名ともアナフィラキシーを来さずに接種を行うことができた。1 例目の 3 歳女児は接種後翌日から手首を超える腫脹が有り、保護者より 2 回目の接種を控えたい希望があったため終了とした。2 例目の接種後翌日から肘までの腫脹があったが 2 回目の 6 歳男児は接種後に抗ヒスタミン薬を内服し腫脹は軽度で留まった。3 例目の 7 歳男児はほぼ無症状であった。

D. 考察

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、インフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体が高値であり、CD203c の発現量も増加していた。ワクチン製造会社による差はみられなかったが、このシーズンは PE を添加剤としているインフルエンザワクチンでアナフィラキシーの頻度が増えていたため、PE の有無で CD203c の発現量を比較したところ、低濃度の刺激では PE があることにより発現量が増加する傾向がみられていた。このため、PE がアナフィラキシー患者の増加に関与していることが示唆された。

インフルエンザワクチンは製造過程で鶏卵を用いるため、重症の鶏卵アレルギー患者では接種

に注意を要すると言われているが、今回の検討ではアナフィラキシー患者の中で重症の鶏卵アレルギー児はいなかった。重症の鶏卵アレルギー児だがインフルエンザワクチン接種を行っているEA群では特異的IgE抗体やCD203cの発現量の増加はみられなかったことから、Fungらの報告にもあるように³鶏卵アレルギー児におけるインフルエンザワクチンの接種は安全に行えることが示唆された。

日常診療でアナフィラキシーの診断をするには、特異的IgE抗体や活性化好塩基球試験は保険診療では行えない。プリックテストは皮内テストよりも安全性が高く、施行者による結果の差も生じにくく侵襲性は低い。今回の検討ではIA患者では陽性所見がみられていたことから有用である可能性がある。一方、ワクチンは本来免疫を誘導するものであるため、ワクチン刺激によるDLSTは通常陽性になる。保険診療で行える検査ではあるが、ワクチンのアナフィラキシーの診断は困難であると言える。

E. 結論

インフルエンザワクチンのアナフィラキシーはインフルエンザコンポーネント特異的IgE抗体を介する好塩基球の活性化が関与しており、症例によってはフェノキシエタノールが賦活化した可能性がある。鶏卵アレルギーの関与は低いと考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

- 1) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 菅秀, 庵原俊昭 インフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日 広島
- 2) Mizunho Nagao, Takao Fujisawa, Toshiaki Ihara, Highly elevated IgE antibodies to vaccine components in influenza vaccine-associated anaphylaxis in Japan. 2013 KAPARD-KAAACI & West Pacific Allergy Symposium Joint International Congress, .

2013.5.10 Seoul, Korea

- 3) 長尾みづほ, 二井立恵, 伊佐地真知子, 菅秀, 藤澤隆夫, 庵原俊昭, インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013年10月26日 札幌
- 4) 長尾みづほ インフルエンザワクチンとアナフィラキシー 第17回日本ワクチン学会 2013年11月30日 津
- 5) Mizunho Nagao, Takao Fujisawa, Toshiaki Ihara, Influenza Vaccine-Induced Anaphylaxis Pivotal Advance in Identification of the Cause. 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, . 2013.11.15 Taiwan, Taipei

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

参考文献

1. Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. Vaccine 2010;28:8256-7.
2. Novadzki IM, Rosario Filho N. Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella. Revista de saude publica 2010;44:372-6.
3. Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2012.

研究分担者 池田俊也 国際医療福祉大学
研究協力者 五十嵐中 東京大学大学院薬学系研究科
白岩健 国立保健医療科学院

研究要旨

マルコフモデルを用いて、新たに開発された 13 価肺炎球菌ワクチン (PCV13) 定期接種の費用対効果の評価を実施した。あわせて、過渡的な措置として議論された PCV7 接種完了者への PCV13 追加接種の費用対効果の評価を実施した。その結果、ワクチン投与による集団免疫効果せず、直接費用のみを組み込んだ場合の PCV13 の費用対効果は良好ではないと判断された（非投与に対して 1,909 万円/QALY）。高齢者の肺炎球菌関連の医療費を年間 7,400 億円と仮定すると、肺炎球菌感染症の罹患者が $500/7,400=6.7\%$ 以上減少すれば、500 億円の追加的費用削減が得られる。今後国内での精緻かつ定量的な効果の推計が待たれるが、集団免疫効果を組み込めば、PCV13 の費用対効果は改善すると考えられる。

A. 研究目的

小児肺炎球菌ワクチンの定期接種化の費用対効果評価については、平成 23 年度の「予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 肺炎球菌ワクチン作業チーム」において、研究分担者の池田らが 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) についての評価を実施済みである。

本年度は、同じマルコフモデルを用いて、新たに開発された 13 価肺炎球菌ワクチン (PCV13) 定期接種の費用対効果の評価を実施した。あわせて、過渡的な措置として議論された PCV7 接種完了者への PCV13 追加接種の費用対効果の評価を実施した。

B. 研究方法

(1) 小児肺炎球菌ワクチン定期接種化の費用対効果評価

小児肺炎球菌ワクチンについて、以下の 5 選択肢の費用対効果を評価した。

- 1) 非投与：ワクチン接種を行わない
- 2) 7 価接種：PCV7 を 4 回接種（現行）

3) 13 価接種：PCV13 を 4 回接種

4) 18 ヶ月追加：PCV7 の 4 回完了者に生後 18 ヶ月で PCV13 を 1 回追加接種

5) 24 ヶ月追加：PCV7 の 4 回完了者に生後 24 ヶ月で PCV13 を 1 回追加接種

PCV7 の分析と同様に、厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従って分析を実施した。アウトカム指標は質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year, QALY) とし、生涯のコストとアウトカムを収集した。

Lieu らが構築したマルコフモデル（図表 1）に従って、肺炎球菌による感染症として髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化すると仮定して分析を行った。髄膜炎と菌血症は、後遺障害の発生によるコストおよび QOL の低下も考慮した。中耳炎と肺炎は、罹病期間が短期のため、コストのみを算入した。

マルコフモデルにおける状態推移は、5 歳（60 ヶ月）までは 1 ヶ月単位で捕捉した。5 歳以降は新規の肺炎発症は考慮せず、5 歳までに感染症によ

って死亡するか、後遺障害が残った場合のみ考慮した。

コストは、以下の項目を算入した。

1) 直接費用 (実際に支払発生)

・ワクチン費用 (PCV7: 45,066 円, PCV13: 48,082 円)

・肺炎球菌感染症関連医療費
(髄膜炎・菌血症・肺炎球菌性肺炎・中耳炎)

2) 間接費用 (生産性損失)

・疾患罹患に伴う生産性損失 (罹病損失)
感染症罹患時の保護者の生産性損失を算入した。髄膜炎・菌血症で死亡した場合には、18-64 歳までの本人の生産性損失も算入した。

・接種に伴う生産性損失 (接種損失)

ワクチンを投与する際、保護者が仕事を休んで接種に連れて行く生産性損失を算入した。

分析は、直接費用のみを計算した場合と、生産性損失を含んだ場合の双方を実施した。なお将来発生するコスト・アウトカムは、年率3%で割り引いた。

1QALY 獲得あたりの増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) を算出し、500-600万円以下であれば「費用対効果に優れる」ものとした。

(倫理面への配慮)

個々の患者のデータを使用することはなく、公表された数値のみを用いた研究であるため、倫理的な問題はないものとする。

C. 研究結果

(1) 小児肺炎球菌ワクチン定期接種化の費用対効果評価

新生児1人あたりの費用及び効果の推計結果を図表 2～7 に示す。直接費用のみを組み込んだ場合、総医療費は非投与・PCV7・PCV13それぞれ 192,185 円・211,476 円 (+19,292 円)・

205,822 円 (+13,638 円)、獲得 QALY はそれぞれ 30.0607814QALY, 30.0613865QALY (+0.0006051QALY), 30.0614921QALY (+0.0007107QALY) であった。

非投与に対する ICER は、PCV7 で 3,189 万円/QALY, PCV13 で 1,909 万円/QALY となった。なお PCV13 は PCV7 に対し、費用は安く効果は改善する dominant となった。

IPD の罹患者数および死亡者数を 100 万人あたりで見た場合、罹患者数は非投与で 1,471 人、PCV7 で 419 人 (-1,052 人)、PCV13 で 231 人 (-1,239 人)。死亡者数は非投与で 13.8 人、PCV7 で 3.9 人 (-10 人)、PCV13 で 2.2 人 (-11.6 人) となった。

18ヶ月および24ヶ月の追加接種を追加接種なし(現行のPCV7接種のみ)と比較した場合、ICERは18ヶ月で1億円/QALY、24ヶ月で1億6,000万円/QALYと、非常に高額になった。

生産性損失を組み込んだ場合、総コストは非投与で 496,834 円、PCV7 で 503,467 円、PCV13 で 485,348 円となった。非投与に対する ICER は、PCV7 で 1,096 万円/QALY, PCV13 では dominant となった。

追加接種の ICER は、生産性損失を組み込んで 18ヶ月で 2,760 万円/QALY, 24ヶ月で 9,140 万円/QALY と、依然として高額であった。

直接費用のみ考慮した場合、費用対効果が良好となる (ICER が 500 万円/QALY もしくは 600 万円/QALY となる) のに必要なワクチン価格は、基準が 500 万円/QALY の場合は PCV7 が 7,522 円、PCV13 が 8,613 円。600 万円/QALY の場合は PCV7 が 7,673 円、PCV13 が 8,792 円であった。

D. 考察

本分析では、直接費用のみを組み込んだ場合の PCV13 の費用対効果は良好ではないと判断された (非投与に対して 1,909 万円/QALY)。ただしこの分析には、ワクチン投与による集団免疫効果は考慮されていない。小児肺炎球菌ワクチンに関して、海外ではワクチン非投与集団、とくに高齢者集団に対する集団免疫効果が複数報告されている。Davis らのシステマティックレビューによれば、

先進国（カナダ・米国）でも小児への肺炎球菌ワクチンの接種によって、65歳以上の高齢者でのIPDの有病率が17% - 78%減少することが報告されている。減少割合の変動幅が大きいと、具体的な数値を当てはめることがやや困難であるが、平成23年の「肺炎球菌ポリサッカライドワクチン作業チーム報告書」によれば、65歳の高齢者での肺炎球菌感染症の1年あたり医療費は7,433億円にのぼる。

一方、PCV13の費用対効果が直接医療費のみで「良好」となるためには、非投与に対する費用の差分を3,571円以内（QALYの差分0.0007107に500万円を乗じた金額）に収める必要がある。現状の費用差分は13,637円であるから、追加的に接種者一人当たり $13,637 - 3,571 = 10,066$ 円の費用削減が得られれば、総合的にみてPCV13の費用対効果は良好となる。0歳から4歳までの乳幼児人口をおよそ500万人とすれば、総額で500億円の追加的費用削減が必要となる。

いま、高齢者の肺炎球菌関連の医療費を年間7,400億円と仮定すると、肺炎球菌感染症の罹患者が $500 / 7,400 = 6.7\%$ 以上減少すれば、500億円の追加的費用削減が得られる。今後国内での精緻かつ定量的な効果の推計が待たれるが、集団免疫効果を組み込めば、PCV13の費用対効果は改善すると考えられる。

E . 結論

今回の分析では、ワクチン投与による集団免疫効果せず、直接費用のみを組み込んだ場合のPCV13の費用対効果は良好ではないと判断された（非投与に対して1,909万円/QALY）。高齢者の肺炎球菌関連の医療費を年間7,400億円と仮定すると、肺炎球菌感染症の罹患者が $500 / 7,400 = 6.7\%$ 以上減少すれば、500億円の追加的費用削減が得られる。今後国内での精緻かつ定量的な効果の推計が待たれるが、集団免疫効果を組み込めば、PCV13

の費用対効果は改善すると考えられる。

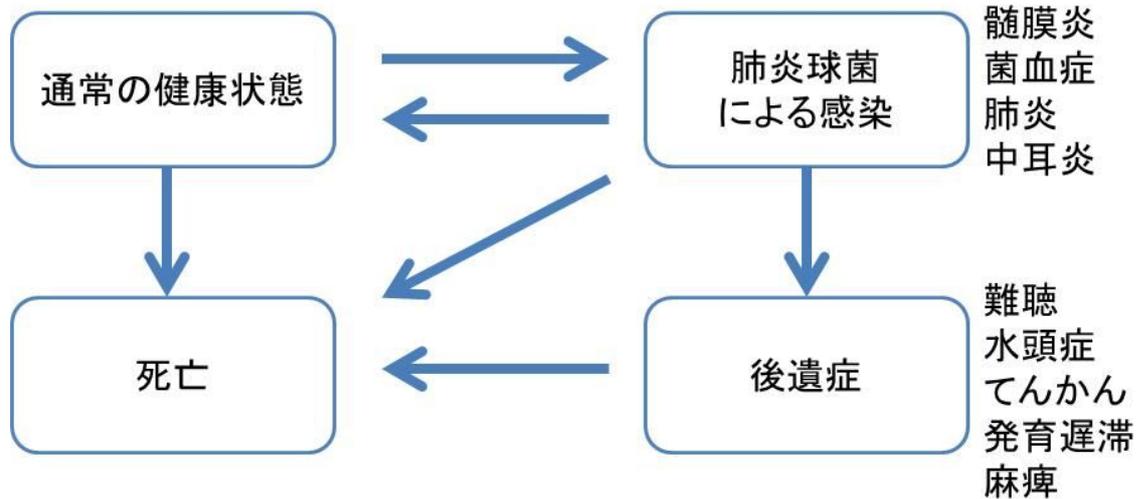
F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録

特に記載すべきものなし

図表1：マルコフモデル



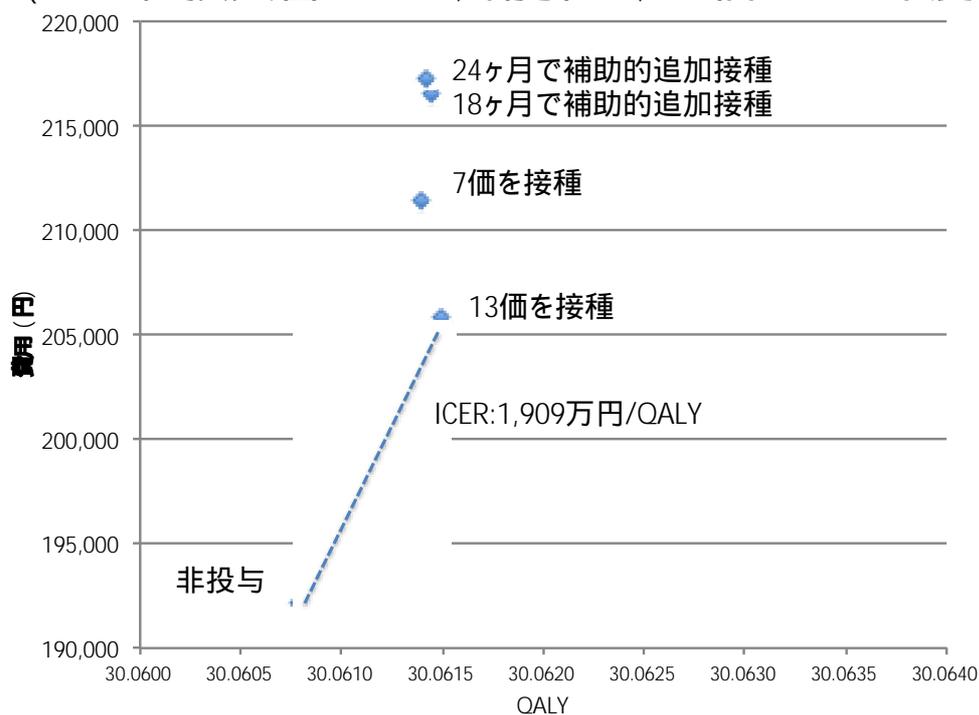
図表2：費用と効果の推計結果 (割引3%)

	非投与	7価	13価	7価 vs. 非投与	13価 vs. 非投与	13価 vs. 7価	追加18ヶ月	追加24ヶ月
ワクチン費用	0.0	44,448.2	47,422.7	44,448.2	47,422.7	2,974.5	55,947.0	55,778.3
総医療費	192,184.6	167,028.0	158,399.4	-25,156.6	-33,785.2	-8,628.6	160,594.9	161,502.9
中耳炎	179,407.4	155,335.8	146,916.9	-24,071.6	-32,490.5	-8,418.9	149,022.9	149,900.4
肺炎	12,158.2	11,515.8	11,385.3	-642.4	-773.0	-130.5	11,429.0	11,441.4
髄膜炎	68.8	19.6	10.8	-49.2	-58.0	-8.8	18.3	19.0
菌血症	550.2	156.8	86.4	-393.4	-463.8	-70.4	124.7	142.2
コスト								
総コスト (直接費用のみ)	192,184.6	211,476.1	205,822.1	19,291.6	13,637.5	(5,654.1)	21,654.1	21,728.1
接種通院生産性損失	0.0	22,978.8	22,979.0	22,978.8	22,979.0	0.1	28,550.7	28,468.9
罹病生産性損失	304,649.6	269,011.6	256,547.0	-35,638.0	-48,102.6	-12,464.6	259,765.9	261,032.2
生産性損失合計	304,649.6	291,990.4	279,526.0	-12,659.2	-25,123.6	-12,464.5	288,316.6	289,501.1
総コスト (生産性損失含む)	496,834.2	503,466.6	485,348.0	6,632.4	-11,486.1	-18,118.5	504,858.4	506,782.4
QALY	30.06078143	30.06138653	30.0614921	0.0006051	0.0007107	0.0001056	30.0614348	30.0614213
アウトカム								
IPD罹患確率	0.147064%	0.041906%	0.023146%	-0.105158%	-0.123918%	-0.018760%	0.033386%	0.037850%
IPD死亡確率	0.001381%	0.000393%	0.000217%	-0.000988%	-0.001164%	-0.000176%	0.000327%	0.000363%
ICER								
1QALYあたり (直接費用のみ)				31,885,655	19,093,253	dominant	100,536,318	160,076,455
1QALYあたり (生産性損失含む)				10,962,195	dominant	dominant	27,623,364	91,433,887

図表3：費用と効果の推計結果 (割引0%)

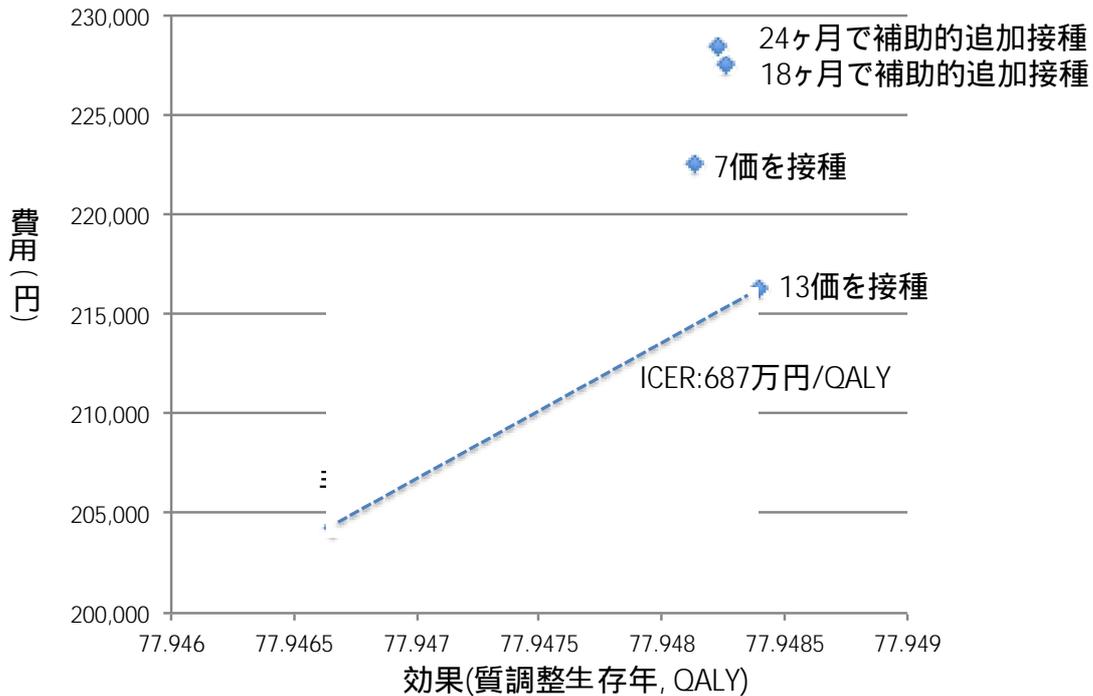
	非投与	7価	13価	7価 vs. 非投与	13価 vs. 非投与	13価 vs. 7価	追加18ヶ月	追加24ヶ月
ワクチン費用	0.0	45,065.4	48,081.2	45,065.4	48,081.2	3,015.9	57,085.5	57,085.5
総医療費	204,344.0	177,533.3	168,224.3	-26,810.8	-36,119.7	-9,308.9	170,470.3	171,425.3
中耳炎	190,666.6	165,008.1	155,921.9	-25,658.5	-34,744.7	-9,086.2	158,076.2	158,999.0
肺炎	13,030.7	12,340.9	12,200.9	-689.8	-829.8	-140.0	12,245.6	12,258.7
髄膜炎	70.5	20.1	11.1	-50.5	-59.5	-9.0	18.7	19.5
菌血症	576.2	164.2	90.5	-412.0	-485.7	-73.7	129.8	148.2
コスト								
総コスト (直接費用のみ)	204,344.0	222,598.6	216,305.6	18,254.6	11,961.5	-6,293.1	227,555.8	228,510.8
接種通院生産性損失	0.0	23,297.9	23,298.1	23,297.9	23,298.1	0.1	29,122.4	29,122.3
罹病生産性損失	323,344.8	285,383.4	271,936.3	-37,961.4	-51,408.5	-13,447.0	275,227.4	276,559.0
生産性損失合計	323,344.8	308,681.3	295,234.4	-14,663.5	-28,110.4	-13,446.9	304,349.7	305,681.3
総コスト (生産性損失含む)	527,688.9	531,279.9	511,540.0	3,591.1	-16,148.9	-19,740.0	531,905.5	534,192.1
QALY	77.9466589	77.9481343	77.9483989	0.0014754	0.0017400	0.0002646	77.9482587	77.9482247
アウトカム								
IPD罹患確率	0.147064%	0.041906%	0.023146%	-0.105158%	-0.123918%	-0.018760%	0.033386%	0.037850%
IPD死亡確率	0.001381%	0.000393%	0.000217%	-0.000988%	-0.001164%	-0.000176%	0.000327%	0.000363%
ICER								
1QALYあたり (直接費用のみ)				12,372,640	6,874,441	dominant	39,848,850	65,399,958
1QALYあたり (生産性損失含む)				2,433,975	dominant	dominant	5,028,930	32,214,338

図表4：費用と効果の推計結果
(生産性損失含まない、割引3%、13価はH26年度価格)



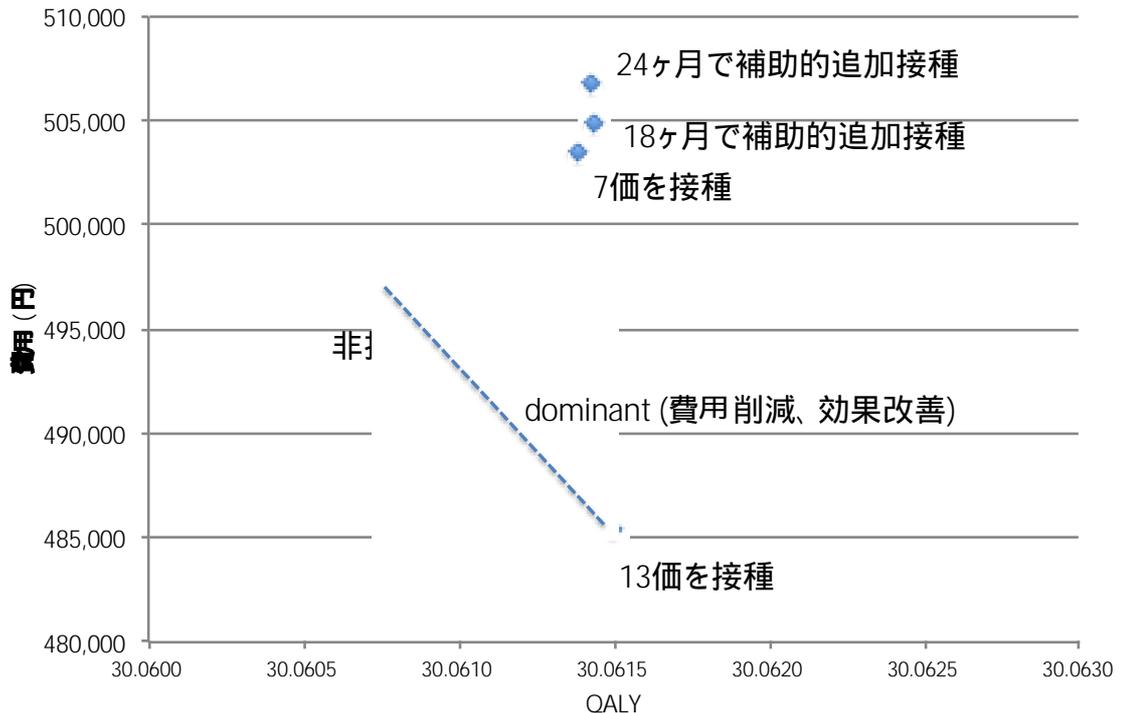
図表5：費用と効果の推計結果

(生産性損失含まない、割引なし、13価はH26年度価格)

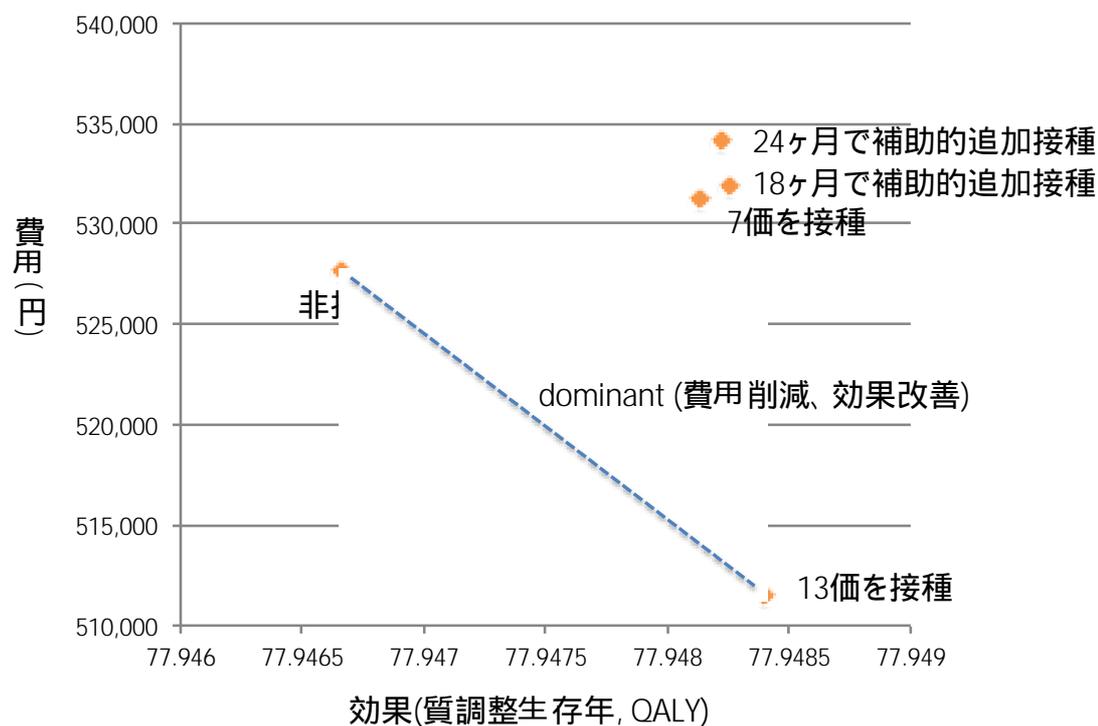


図表6：費用と効果の推計結果

(生産性損失含む、割引3%、13価はH26年度価格)



図表7：費用と効果の推計結果
 (生産性損失含む、割引なし、13価はH26年度価格)



研究分担者 池田俊也 国際医療福祉大学

研究協力者 白岩健 国立保健医療科学院

五十嵐中 東京大学大学院薬学系研究科

研究要旨

日本におけるロタワクチン定期接種化の費用対効果を他のワクチンにおける評価方法と整合性をとって検討するため、先行研究の結果を再解析した。再解析においては、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従ったが、有効性についてはロタウイルス感染性胃腸炎の予防から得られる QALY が小さいため、費用のみを比較した費用比較分析を行った。その結果、ロタワクチンの定期接種化は、ベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない（費用削減にならない）という結果となった。ただし、費用の範囲によってその大きさは変わるものの、一定程度ワクチン価格が低下した場合には費用対効果が良好になる可能性もある。

A. 研究目的

日本におけるロタワクチン定期接種化の費用対効果を他のワクチンにおける評価方法と整合性をとって検討するため、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い、中込ら[1]の研究結果を再解析することを目的とした。

B. 研究方法

再解析においては、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従ったが、有効性についてはロタウイルス感染性胃腸炎の予防から得られる QALY が小さいため、費用のみを比較した費用比較分析を行った。その際には長期的な予後は検討しないことから割引は行っていない。

費用として考慮しているものは、「直接医療費」と「直接医療費あるいは生産性損失」である。直接医療費としては、「ワクチン接種費用」と「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の費用」（入院 外来経静脈補液治療 その他の外来治療）、直接医療費あるいは生産性損失としては、「ワクチン接種時の生産性損失」「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の直接非医療費（経口補液購入費や交通費など）」

「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の生産性損失」を含めている。それぞれの項目の単価については原則として中込ら[1]に従ったが、その他のワクチンの評価の枠組みと共通にするために、必要な項目については異なる値を利用した。

費用を計算する際に使用したパラメータは表 1～3 の通りである。

（倫理面への配慮）

個々の患者のデータを使用することはなく、公表された数値のみを用いた研究であるため、倫理的な問題はないものとする。

C. 研究結果

ワクチン定期接種時と非定期接種時の患者一人あたりの期待費用について、(1)直接医療費のみ、(2)直接医療費と生産性損失、(3)直接医療費と生産性損失を考慮するが接種にともなう生産性損失は考慮しない、という 3 パターンについて推計した（表 4～6）。非定期接種群の期待費用 - 定期接種群の期待費用が正になる場合は、定期接種化を行った方が費用対効果がよい（費用削減にな

る)

ロタウイルスの罹患確率(3歳未満の小児がピーク4ヶ月間にロタウイルスに罹患する確率: ベースケース 0.255)を感度分析した結果は、表7および図1のようになった。

D. 考察

ロタワクチンの定期接種化は、ベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない(費用削減にならない)という結果となった。このうち最も費用対効果が良好なものが、接種時を除いて生産性損失を考慮するものであり、これは現在定期接種化されている他のワクチンとの同時接種により、新たな接種時の生産性損失が発生しない状況に対応している。この場合ワクチンが約90%程度の水準であれば、その費用対効果は改善する。接種時の生産性損失も考慮する場合は、60~70%程度、直接医療費のみの場合は10~20%程度にならないと費用対効果が良好にはならない。

感度分析の結果からは、3歳未満の小児がピーク4ヶ月間にロタウイルスに罹患する確率が0.3を超えると接種時を除いて生産性損失を考慮する場合には費用対効果がよくなる。全ての生産性損失を考慮する場合には、罹患確率が0.4を超えなければならない。

本再分析においては、文献[1]と同じく断面での罹患率を経時的な発症率と同等の扱いを行って、分析をしている。また、この罹患率は文献[2]のインターネット調査の結果から得られたものであり、専門家によりその妥当性の確認は得ているが、本再分析の限界とも考えられる。

E. 結論

ロタワクチンの定期接種化は、ベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない(費用削減にならない)という結果となった。ただし、費用の範囲によってその大きさは変わるものの、一定程度ワクチン価格が

低下した場合には費用対効果が良好になる可能性もある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録

特に記載すべきものなし

(参考文献)

- [1] 中込とよ子、中込治、堤裕幸、加藤一也：アンケート調査により得た直接非医療費と生産性損失に基づくロタウイルスワクチン予防接種の費用対効果、臨床とウイルス. 2013; 41(4):239-250.
- [2] Nakagomi T, Kato K, Tsutsumi H, Nakagomi O : The Burden of Rotavirus Gastroenteritis among Japanese Children 2 during Its Peak Months: an Internet Survey. Jpn J Infect Dis 2013;66:269-275.
- [3] Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. Vaccine 2011;29 (37) : 6335-6341.
- [4] Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. N Engl J Med. 2014;370(6):503-12.

表1:罹患率やワクチンの有効性

項目	値	文献
ロタウイルス罹患確率 (3歳未満、4ヶ月のみ)	0.255	
入院患者割合	7.3%	[2]
外来経静脈補液治療	21.2%	
5歳未満の罹患者にしめる3歳未満の割合	85.6%	
全期間の患者数に占める流行期の割合	86.1%	[1]
ロタワクチンの有効性 (重症ロタ胃腸炎)	92%	
ロタワクチンの有効性 (全ロタ胃腸炎)	80%	[3]

表2:ワクチン接種時の費用

項目	値	文献	コメント
ワクチン接種費用	¥29,460	-	・ ロタリックス 10,800円 x 2 = 21,600円 ・ 接種費用 3930円 x 2 = 7,860円 (消費税8%対応済み)
接種率	97.5%	-	他のワクチンと同一
副反応	¥0	-	腸重積のリスク増加は人口10万対あたり1.5との報告があり[4]、費用にはほとんど寄与しない。
生産性損失(時間)	¥5,824	-	1,456円/時間 x 4時間

表3:ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の費用

項目	値	文献	評価者コメント
直接医療費(入院)	¥221,000		
直接医療費(経静脈補液)	¥22,100	[1]	文献[1]の表3から1件あたり費用を逆算した。
直接医療費(外来)	¥22,100		

項目	値	文献	評価者コメント
直接非医療費(入院)	¥3,961		文献[1]において「通院交通費」「差額ベッド代」「親戚等の交通/滞在費」「友人等への謝礼」「家族の
直接非医療費(経静脈補液)	¥2,609	[1]	外食費など」「その他」を除外したもの。
直接非医療費(外来)	¥1,619		

項目	値	文献	評価者コメント
生産性損失(入院)	¥117,208		
生産性損失(経静脈補液)	¥61,044	[1]	文献[1]の表2から、母親の生産性損失と家事労働損失のみ含めている。
生産性損失(外来)	¥46,823		

表 4：直接医療費のみを考慮する場合

【ワクチン接種費用】	非定期接種時	定期接種時
ワクチン費用	¥0	¥28,724
接種にともなう生産性損失	¥0	¥0
小計(1)	¥0	¥28,724
【ロライメント発生時の期待医療費】		
入院	¥5,582	¥447
外来経静脈補液	¥1,621	¥130
外来	¥5,467	¥1,293
小計(2)	¥12,670	¥1,869
費用計 (1+2)	¥12,670	¥30,593
() 非定期接種群 – 定期接種群		¥-17,923

表 5：直接医療費+生産性損失

【ワクチン接種費用】	非接種群	接種群
ワクチン費用	0	¥28,724
接種にともなう生産性損失	0	¥5,824
小計(1)	¥0	¥34,548
【ロライメント発生時の期待医療費】		
入院	¥5,582	¥447
外来経静脈補液	¥1,621	¥130
外来	¥5,467	¥1,293
小計(2)	¥12,670	¥1,869
【ロライメント発生時の直接非医療費】		
入院	¥100	¥8
外来経静脈補液	¥191	¥15
外来	¥401	¥95
小計(3)	¥891	¥148
【ロライメント発生時の生産性損失】		
入院	¥2,960	¥237
外来経静脈補液	¥4,478	¥358
外来	¥11,583	¥2,739

小計(4)	¥19,021	¥3,334
費用計 (1+2+3+4)	¥32,383	¥39,868
非接種群 – 接種群		¥-7,485

表6：直接医療費+生産性損失(接種時の費用は除く)

【ワクチン接種費用】	非接種群	接種群
ワクチン費用	0	¥28,724
接種にともなう生産性損失	0	¥0
小計(1)	¥0	¥28,724

【ロライメント発生時の期待医療費】

入院	¥5,582	¥447
外来経静脈補液	¥1,621	¥130
外来	¥5,467	¥1,293
小計(2)	¥12,670	¥1,869

【ロライメント発生時の直接非医療費】

入院	¥100	¥8
外来経静脈補液	¥191	¥15
外来	¥401	¥95
小計(3)	¥891	¥148

【ロライメント発生時の生産性損失】

入院	¥2,960	¥237
外来経静脈補液	¥4,478	¥358
外来	¥11,583	¥2,739
小計(4)	¥19,021	¥3,334

費用計 (1+2+3+4)	¥32,383	¥34,075
非接種群 – 接種群		¥-1,692

表7:ロタウイルスの罹患確率(3歳未満の小児がピーク4ヶ月間にロタウイルスに罹患する確率: ベースケース0.255)を感度分析した結果

	罹患確率				
	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
(1) 直接医療費のみ	¥-20,252	¥-16,016	¥-11,781	¥-7,545	¥-3,309
(2) 直接医療費+生産性損失	¥-13,322	¥-2,710	¥7,903	¥18,516	¥29,128
(3) 接種時の生産性費用除く	¥-7,498	¥3,114	¥13,727	¥24,340	¥34,952

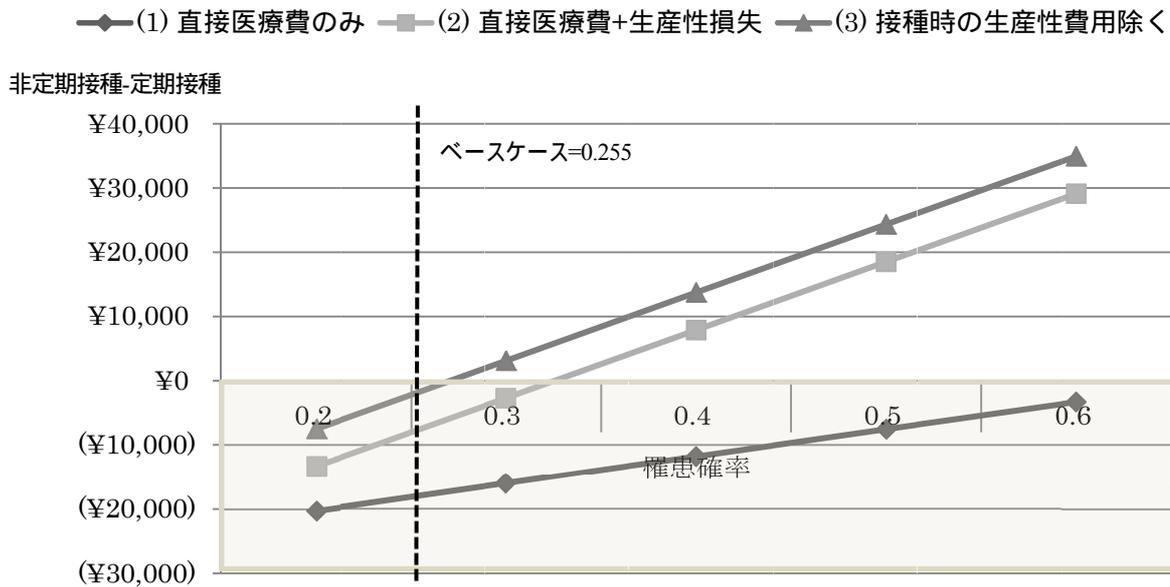


図1:ロタウイルスの罹患確率(3歳未満の小児がピーク4ヶ月間にロタウイルスに罹患する確率: ベースケース0.255)を感度分析した結果

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野貴司	ワクチンを接種しましたが罹患してしまいました。なぜですか？ ロタウイルスワクチン	総編集 田原卓浩、 専門編集 黒崎知道	総合小児医療「プライマリ・ケアの感染症；身近な疑問に答えるQ&A」	中山書店	東京	2013	184 -185
岡田賢司	ワクチンの副反応	寺本民生	医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック	日本臨床社	大阪	2013	222-227
岡田賢司	アナフィラキシーの分類	五十嵐隆 他	予防接種Q&A改訂第3版小児内科2013Vol.45増刊号	東京医学社	東京	2013	57-59
岡田賢司	予防接種ガイドライン 2013 年度版	予防接種ガイドライン等検討委員会	予防接種ガイドライン 2013 年度版	公益財団法人予防接種リサーチセンター	東京	2013	1-94

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K	the Japanese IPD study group: Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease.	Vaccine	31	845-849	2013
庵原俊昭	Hib・肺炎球菌・不活化ポリオ・ロタウイルス・HPV各ワクチンの総括	BIO Clinica	28(4)	359-363	2013
庵原俊昭	インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌b型ワクチンの効果	ファルマシア	49(3)	201-205	2013

菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光亮、陶山和秀、石和田稔彦、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹、柴山恵吾、常 彬	7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果：2012 .	病原微生物検出情報	34(3)	62-63	2013
常 彬、大西真、庵原俊昭	小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果	病原微生物検出情報	34(3)	64-66	2013
庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊	ワクチン導入後の侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症の発生動向	小児科	54(4)	429-436	2013
庵原俊昭	わが国における「13価肺炎球菌ワクチン」の現状と今後の展望	Medical Technology	41(8)	824-825	2013
菅 秀、庵原俊昭、浅田和豊、富樫武弘、細矢光亮、陶山和秀、石和田稔彦、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹	10道県における小児侵襲性 <i>Haemophilus influenzae</i> type b感染症発生状況の推移：Hibワクチン導入効果の評価	病原微生物検出情報	34(7)	194-195	2013
庵原俊昭、菅 秀	ヒブ(Hib)ワクチン・肺炎球菌ワクチンの効果について	医薬ジャーナル	49(8)	1913-1918	2013
庵原俊昭	今後開発すべきワクチンは何か - 研究開発及び生産・流通部会との関わり -	小児科臨床	66(9)	1852-1858	2013
浅田和豊、神谷元、菅 秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、伊東宏明、田中滋己、井戸正流、庵原俊昭、中野貴司	ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査	日本小児科学会雑誌	117(12)	1851-1856	2013

佐々木裕子、他	<i>Haemophilus influenzae</i> b型菌 (Hib) ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来 <i>H. influenzae</i> 分離株の解析：9 県における検討	病原微生物検出情報 IASR	34	195-197	2013
Toru Hifumi, Seitaro Fujishima, Bin Chang, Junichi Sasaki, Nobuaki Kiriu, Hiroshi Kato, Junichi Inoue, Yuichi Koido	Fatal overwhelming postsplenectomy infection caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in mothers within 1 year after delivery: case report	J. Infect. Chemother.	19(6)	1202-5	2013
Taketo Otsuka, Bin Chang, Akihito Wada, and Minoru Okazaki	Molecular epidemiology and serogroup 6 capsular gene evolution of pneumococcal carriage in a Japanese birth cohort study.	J. Med. Microbiol.	62	1868-75	2013
Masahiro Ueno, Yoshikazu Ishii, Kazuhiro Tateda, Yoshiko Ahanahara, Akiko Ebata, Masaei Iida, Fumie Mizuno, Seiko Inamura, Kahori Takahata, Yoko Suzuki, Bin Chang, Akihito Wada, Minoru Sugita, Taichiro Tanaka, and Yujia Nishiwaki	Changes in <i>Streptococcus pneumoniae</i> Serotypes in the Nasopharynx of Japanese Children after Inoculation with a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine	Jpn. J. Infect. Dis.	67	40-43	2014
Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Sugaga S, Ihara T, Bin Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group.	Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease.	Vaccine	32	1444-1450	2014
Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K.	Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy.	Ann Rheum Dis	72	1362-1366	2013

Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Kamiya H, Nakashima K, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, <u>Oishi K.</u>	Nationwide rubella epidemic in Japan, 2013.	MMWR,	62	457-462	2013
Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, <u>Oishi K.</u> , Kawakami K.	Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine.	PLoS One.	25	8(10):e78611.	2013
Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, <u>Oishi K.</u>	Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease.	Vaccine.	32	1181-1186	2014
Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T	Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan	Brain Dev.			In press 2013
Matsuoka T, Yodoshii T, Sugai M, Hiyane M, Matsuoka T, Akeda H, Ohfu M, Komoto S, Taniguchi K	A case of mild encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with G5P[6]rotavirus infection.	Case Reports in Pediatrics		2013: 197163	2013
Komoto S, Maezono Y, Tomita M, Matsuoka T, Ohfu M, Yodoshii T, Akeda H, Taniguchi K	Whole genomic analysis of a porcine-like human G5P[6] rotavirus strain isolated from a child with diarrhea and encephalopathy in Japan.	J Gen Virol.	94(7)	1568-75	2013

Matsubara K, Fujino M, Takeuchi K, Iwata S, Nakayama T.	A new method for the detection of neutralizing antibodies against mumps virus.	PLOS ONE	8	e65281	2013
Nakayama T	Vaccine chronicle in Japan.	J Infect Chemother	19	787-98	2013
Ikeno S, Suzuki MO, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi-Ishihara M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Tsunetsugu-Yokota Y.	Sensitive detection of measles virus infection in the blood of humanized mouse by one step quantitative RT-PCR.	Front Microbiol	11	10.3389/fmicb.2013.00298	
Yui I, Fujino M, Sawada A, Nakayama T.	Novel clinical features of recurrent human respiratory syncytial virus infection.	J Med Virol	Oct 25	10.1002/jmv.23809.	2013
Sawada A, Yamaji Y, Nakayama T.	Mumps Hoshino and Torii vaccine strains were distinguished from circulating wild strains.	J Infect Chemother	19	480-5.	2013
Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M.	Simple method for differentiating measles vaccine from wild-type using loop-mediated isothermal amplification.	Microbiol Immunol	57	246-51	2013
岡田賢司	ワクチンの安全性 - 副反応を考える	日本医事新報	4640	52-55	2013
岡田賢司	ワクチン副反応への対応 - 副反応の種類、アナフィラキシーへの対応、健康被害救済制度	日本医師会雑誌	142 (8)	1736-1739	2013
富樫武弘、坂田宏、堤裕幸、生方公子	細菌性髄膜炎患者のヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン普及前後の比較	日本小児科学会雑誌	117(11)	1767-1774	2013

Takehiro Togashi, Masako Yamaji, Allison Thompson, et al	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan.	Pediatric Infectious Disease Journal	32(9)	984-989	2013
Riko Nakamura, Takehiro Togashi.	Population-based incidence of invasive Haemophilus Influenzae and pneumococcal diseases before the introduction of vaccines in Japan.	Pediatric Infectious Disease Journal	32(12)	1394-1396	2013
Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S, Watanabe M, Chang B, Kohno Y.	Changes in nasopharyngeal carriage of <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> among healthy children attending a day-care center official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine in Japan.	J Infect Chemother.			2013
石和田稔彦	細菌性髄膜炎予防ワクチン定期接種化のインパクトを考える	小児耳鼻咽喉科	34	61-66	2013
石和田稔彦	予防接種最前線 スケジュール管理につなげよう インフルエンザ菌 b 型ワクチン (Hib ワクチン)	小児看護	36	425-429	2013
石和田稔彦	小児における侵襲性 <i>Haemophilus influenzae</i> 感染症の臨床像 血清型解析の重要性	病原微生物検出情報	34	187	2013
石和田稔彦	予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状 小児肺炎球菌	小児科	54	1715-1720	2013
岡田賢司	13価肺炎球菌ワクチンの効果	日本医事新報	4671	74-75	2013

Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y.	Prospective safety monitoring of Haemophilus influenzae type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan	Jpn J Infect Dis.	66(3)	235-237	2013
西 順一郎	予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状を知る Hib (ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型)	小児科	54(12)	1709-1714	2013
西 順一郎	侵襲性non-typable Haemophilus influenzae感染症	国立感染症研究所感染症疫学センター病原微生物検出情報.	34(7)	188-189	2013
西 順一郎	侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防	Modern Media	59(11)	273-283	2013