

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
---	----

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（9.6%）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为菌が分離された感染症)に罹患した全例とした。罹患率の算出に関しては、諸外国での報告と比較検討できるように、5歳未満の小児を対象とした。調査期間は、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 ヶ月以降に発症が増加し、2 歳未満の患者が占める割合が高い。GBS による疾患は、主に新生児期に発症しており、これらは従来データと同様であった。

（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、IPD 90 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らる。

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へ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	188,000	72,000	89,000	253,000	77,000	83,000	27,000	229,000	75,000	84,000	9,273,000
調査協力病院数	59	23	41	69	14	17	11	34	18	12	
担当者	富樫武弘	細矢光亮	大石智洋 斎藤昭彦	石和田稔彦	菅秀一 奥田和登	小田悠	佐藤哲也 山口宏	岡田賢司	西順一郎	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か月未満	3か月以上 6か月未満	6か月以上 1歳未満	1歳以上 1歳6か月未満	1歳6か月以上 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

症例数	%	インフルエンザ菌				肺炎球菌				GBS			
		髄膜炎		非髄膜炎		髄膜炎		非髄膜炎		髄膜炎		非髄膜炎	
		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%
	快癒症	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	
6B	1	PCV7 VT(4%)	PCV13 VT(53%)
14	0		
23F	0		
9V	0		
19F	2		
4	1		
18C	0		
18A	42		
5A	2		
3	1		
7F	1	nVT(96%)	nVT(47%)
5	0		
1	0		
6C	1		
10A	5		
11E	1		
12F	1		
15A	9		
16B	1		
16C	8		
18F	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)



