

【総説】

小児の細菌性髄膜炎に対するワクチンの効果

岡田 賢司¹⁾・菅 秀²⁾・庵原 俊昭²⁾・神谷 齊²⁾¹⁾ 福岡歯科大学全身管理部門総合医学講座小児科学分野*²⁾ 国立病院機構三重病院

(平成 28 年 1 月 27 日受付・平成 28 年 3 月 11 日受理)

背景：わが国では 2008 年に Hib (*Haemophilus influenzae* type b) ワクチン、2010 年に小児用肺炎球菌ワクチン (7 価結合型肺炎球菌ワクチン：pneumococcal conjugate vaccine：PCV7) が承認され、欧米との“ワクチンギャップ”は縮小してきた。両ワクチンは 2013 年 4 月から定期接種となり、接種率が高くなり小児の細菌性髄膜炎は大幅に減少してきた。

方法と結果：2008 年から 10 道県で全数調査を行ってきた庵原・神谷班の集計では、ベースライン (2008~2010 年) と比較して、2014 年 Hib による細菌性髄膜炎の罹患率は 100% 減少し、報告はなかった。肺炎球菌による髄膜炎の罹患率は 71% 減少した。

考察：分離される肺炎球菌やインフルエンザ菌は、ワクチンには含まれない型の菌 (非ワクチン型) が相対的に増加してきた (血清型置換)。今後は、全年齢を対象とした調査で分離菌の細菌学的解析が必要となっている。

Key words: *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine, pneumococcal conjugate vaccine (PCV), serotype

I. ワクチン導入までの経緯

わが国では、米国より 20 年遅れて 2008 年 12 月 Hib (*Haemophilus influenzae* type b) ワクチンが承認された。2010 年 2 月からは小児用肺炎球菌ワクチン (7 価結合型肺炎球菌ワクチン：pneumococcal conjugate vaccine：PCV7) が接種できるようになり、欧米とのいわゆる“ワクチンギャップ”は縮小してきた。2010 年 11 月から両ワクチンは 5 歳未満の小児に対して「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」により公費助成の対象となった。2013 年 4 月から定期接種 (A 類) となり、小児へ広く接種できるようになった。PCV7 は、2013 年 11 月から沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13：PCV7 に新たに 6 種類の血清型多糖体を加えたワクチン) に切り替えられた。

II. ワクチン導入前後での小児の細菌性髄膜炎

小児細菌性髄膜炎の主な起炎菌は、Hib、肺炎球菌、B 群レンサ球菌 (GBS)、髄膜炎菌などが知られている。ワクチンの効果を評価するためには、ワクチン導入前後で細菌性髄膜炎の疾病負担を検討する必要がある。厚生労働科学研究事業研究班 (神谷班、庵原・神谷班) では、ワクチン導入前の 2007 年から、小児の細菌性髄膜炎や菌血症など侵襲性細菌感染症の人口ベースのアクティブ

サーベイランスを継続して実施している^{1,2)}。

1. 調査方法

調査は、北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県の 10 道県で行われている。10 道県の研究協力者には、それぞれの道県内の小児科入院施設がある医療機関に 15 歳未満の侵襲性細菌感染症患者が入院した時、患者情報を収集することが求められた。調査は全数把握が目標とされているため、研究協力者は定期的に各医療機関にメールまたは電話・ファックスで症例の確認を求め、登録を最小限にしてきた。患者情報は、家族構成、集団保育の有無、Hib ワクチンおよび PCV 接種歴、発症時の年齢 (月齢)、臨床経過、予後などの情報を収集した (なお、北海道は髄膜炎のみの調査、他の 9 県は侵襲性感染症すべての調査となっている)。この調査の 10 道県の 5 歳未満人口 (推計値) は約 1,213,000 人であり、全国の 5 歳未満人口 (推計値) の 22% をカバーしている¹⁾。罹患率は、総務省統計局の各年 10 月 1 日時点の県別推計人口を用いた。ワクチン導入前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、各年における罹患率の減少率も評価した。分離された菌株の同定・血清型解析は、各施設から国立感染症研究所へ送付され、荚膜の有

*福岡県福岡市早良区田村 2-15-1

無や血清型など細菌学的解析が行われている^{1,2)}。

2. 結果

2008年から2014年、10道県より報告された各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率をTable 1に示す。インフルエンザ菌による髄膜炎罹患率は、2008～2010年までの3年間は7.1～8.3(平均7.7)であったが、2012年0.6、2013年0.2と減少し、2014年には10道県からの報告数はゼロとなった。ワクチン公費助成前3年間(2008～2010年)の罹患率からの減少率は、2012年92.2%、2013年98%、2014年100%であった。肺炎球菌による髄膜炎罹患率は、2008～2010年までの3年間は2.6～3.1(平均2.8)であったが、2012年には0.8(減少率71.4%)、2013年1.1(減少率60.7%)、2014年0.8(減少率71.4%)となった。ワクチン対象疾患でないGBSによる髄膜炎罹患率の変化に一定の傾向は認められなかった。

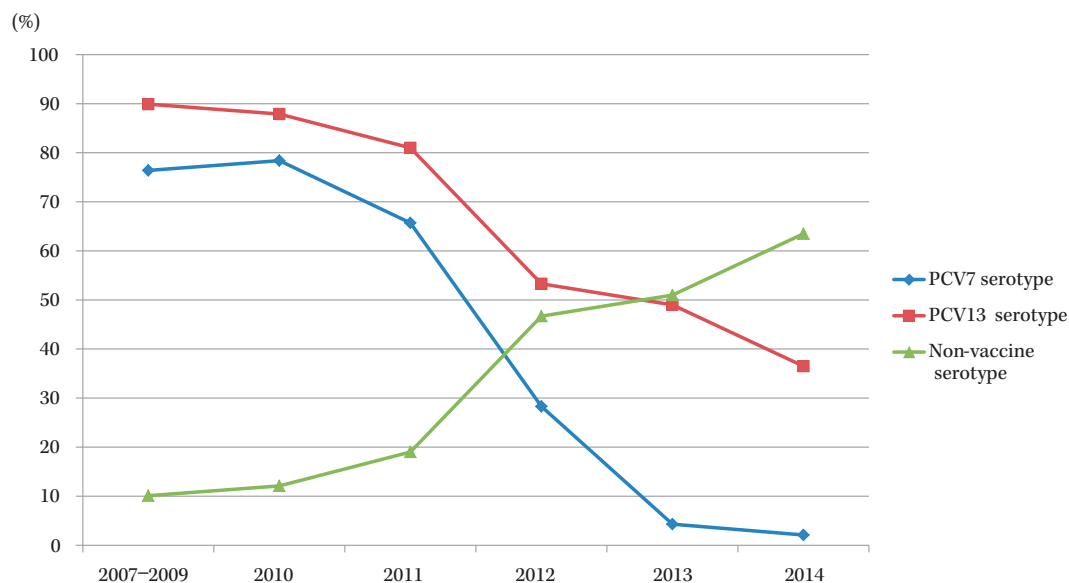
髄膜炎を含めた侵襲性肺炎球菌感染症患者から分離された肺炎球菌の血清型に変化が認められてきた。分離菌の血清型をPCV7血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F,

23F), PCV13血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A)および非ワクチン型別の推移をFig. 1に示す。PCV7導入前の2007～2009年は、PCV7に含まれる血清型の肺炎球菌(PCV7 serotype)の割合は75%を占めた。2010年からPCV7が導入され接種率の上昇とともにPCV7 serotypeの菌は減少してきた。相対的に2011年以降ワクチンでカバーされない血清型(非ワクチン血清型: non-vaccine serotype: nVT)が増加してきた(血清型置換)。2013年4月から定期接種となりPCV7の接種率のさらなる上昇に伴い、血清型19Aなど非PCV7血清型の肺炎球菌の増加が国内外とも指摘されてきたため、世界的にPCV7からPCV13への切り替えが行われた。国内では2013年11月に一斉に切り替えられた。2014年は、PCV7 serotypeは2.1%、PCV13 serotypeは36.5%となり、残る63.5%は非ワクチン血清型の肺炎球菌となった。

Hibワクチン接種後でも、きわめて少ないが、インフルエンザ菌による髄膜炎例が報告されてきた。髄膜炎を起こすインフルエンザ菌の95%以上は、b型莢膜をもつ菌株である(Hib)。インフルエンザ菌は莢膜の抗原性の違いからa～fまでの6種類に分類される莢膜を有する菌(莢膜株)と、主に気道など局所感染症を引き起こす莢膜を有さない菌(無莢膜株)とに分類される。Hibワクチン接種後に髄膜炎など侵襲性感染症を引き起こすインフルエンザ菌は、b型以外の莢膜をもつ菌(non-Hib)あるいは、型別不能株(non-typable *H. influenzae*: NTHi)となっている。報告された症例の莢膜型は、NTHiであった。

Table 1. Annual incidence of childhood bacterial meningitis (cases/100,000 children aged <5 years)

	2008-2010	2011	2012	2013	2014
<i>Haemophilus influenzae</i>	7.7	3.3	0.6	0.2	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Group B	2.8	2.1	0.8	1.1	0.8
Streptococci	1.3	1.3	1.5	0.9	1.5



PCV7 serotype: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
 PCV13 serotype: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A

Fig. 1. Changes in the serotype prevalences in the pneumococcal isolates after the introduction of PCV introduction.

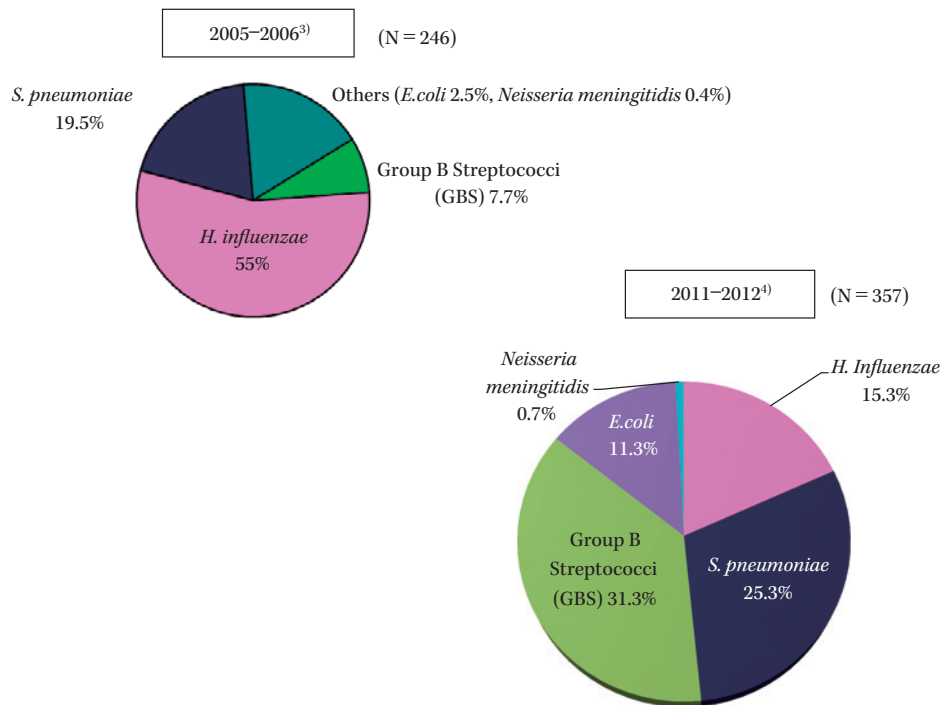


Fig. 2. Frequency distribution of the causative organisms of bacterial meningitis in childhood.

III. 細菌性髄膜炎調査の課題

1. 分離菌の割合の変化

国内の細菌性髄膜炎の全国調査は、学会主導で4~5年ごとに行われてきた。起炎菌の分布割合は1990年以降インフルエンザ菌が50%前後、肺炎球菌が10~30%を占めていた。ワクチン導入前の2005~2006年の調査での分離菌の割合は、インフルエンザ菌55%、肺炎球菌19.5%、Group B Streptococci (GBS)7.7%、*E. coli* 2.5%、*Neisseria meningitidis* 0.4%であった³⁾(Fig. 2)。Hib ワクチンおよびPCV7 導入後、定期接種化前の2011~2012年に調査が行われた⁴⁾。インフルエンザ菌の割合が減少し始め、2011年47.3%、2012年15.3%となった。一方、肺炎球菌の割合は、2011年17.4%、2012年25.3%とまだ変化が認められていない。相対的にGBS、*E. coli*の割合は増加した。GBSは2010年までは10%未満であったが、2011年17.9%、2012年31.3%と増加している。

本調査の制限として、横断的多施設非介入のアンケート調査で小児科入院施設を主な対象としているため、全年齢にわたる全数調査ではないことが挙げられる。このため、分離菌の変化も小児の「割合」の変化を推測していること、および分離菌株すべての詳細な解析ができていないため、ワクチン導入の効果を国内全体では評価できていない。

2. 感染症法での調査

細菌性髄膜炎は、感染症法で5類感染症定点把握対象疾患としてまとめられていた。このため、日本全国の症例数は不明であった。2013年4月省令改正が行われ、5

類感染症の全数把握対象疾病に侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症が追加され、感染症発生動向調査事業として集計され始めた⁵⁾。ワクチン導入後であるが、国内の症例数は全年齢で全数が把握できることになった。

2013年4月に調査開始後、2014年8月までの期間に感染症発生動向調査に基づく全国から届出のあった細菌性髄膜炎を含む侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症がまとめられた⁶⁾。いずれの菌でも、発症例の年齢分布は0~4歳の小児と60歳以上の高齢者との2つピークが認められた。小児では菌血症、髄膜炎、および菌血症を伴う肺炎それぞれの病型の症例数に差は認められなかった。高齢者では菌血症または菌血症を伴う肺炎の病型が多かったが、髄膜炎の症例数は少ないが、一定数報告されていることが今回初めて確認された。

本調査は、小児だけではなく全年齢の全数調査であることが特徴と考えられる。小児へのワクチン接種の効果を小児だけでなく、成人への効果(集団免疫効果)を評価できる点で有用な調査と考えられる。一方、制限としては、ワクチン導入前の状況は不明であること、および分離菌の詳細な情報も求められていないため、分離菌の評価はできない点が挙げられる。

ワクチン導入前からの罹患率や菌株の詳細を把握できているのは、前記の班研究による10道県の調査のみである。ただ、この班研究は、10道県の小児科入院施設からの全数調査であるため、成人および高齢者の状況を把握できていない。

今後、わが国全体でワクチン導入の効果を検討するためには、分離菌の細菌学的解析が必須と考えられる。

謝 辞

主な結果は(故)神谷齊先生、(故)庵原俊昭先生のご指導のもと、10 道県の研究協力者(北海道：富樫武弘先生、福島県：細矢光亮先生、新潟県：齋藤昭彦先生・大石智洋先生、千葉県：石和田稔彦先生、三重県：菅秀先生・浅田和豊先生、岡山県：小田慈先生、高知県：脇口宏先生・藤枝幹也先生、鹿児島県：西順一郎先生、沖縄県：安慶田英樹先生)の長年にわたる多大なる協力のお蔭で得られたものである。紙面をお借りして、深謝したい。

本総説の主な内容は、2015 年 10 月 17 日奈良市で開催された第 85 回日本感染症学会西日本地方会(青木知信会長)・第 58 回日本感染症学会中日本地方会(荒川創一会长)・第 63 回日本化学療法学会西日本地方会(三笠桂一会长)合同開催のシンポジウム 5(小児感染症の最近の話題)で「化膿性髄膜炎に対するワクチン効果」と題して発表したものに、参考文献を加えてまとめたものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性なら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
- 2) Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, et al: Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 6054-60
- 3) 砂川慶介, 生方公子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 野々山勝人, 岩田 敏, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005~2006)。感染症誌 2008; 82: 187-97
- 4) Shinjoh M, Iwata S, Yagihashi T, Sato Y, Akita H, Takahashi T, et al: Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan—a country where *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccine have just been introduced. *J Infect Chemother* 2014; 20: 477-83
- 5) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部を改正する省令の施行等について(施行通知), 健発第 0307 第 1 号(平成 25 年 3 月 7 日)。IASR 2013; 34: 111

Effect of preventive vaccinations on the incidence of bacterial meningitis in children

Kenji Okada¹⁾, Shigeru Suga²⁾, Toshiaki Ihara²⁾ and Hitoshi Kamiya²⁾

¹⁾ Section of Pediatrics, Department of Medicine, Division of Oral and Medical Management, Fukuoka Dental College, 2-15-1 Tamura, Sawara-ku, Fukuoka, Japan

²⁾ Mie Hospital, National Hospital Organization

Background: In Japan, the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine was approved in 2008, and the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in 2010. Both vaccines have been included in the National Immunization Program since April 2013. PCV7 was replaced by PCV13 in November 2013.

Methods: The effectiveness of the Hib vaccine and PCV in protecting against invasive bacterial disease (IBD), especially bacterial meningitis in children aged <5 years, was evaluated in a nationwide active population-based survey conducted from 2008–2015 in 10 prefectures.

Results: As compared to the baseline (2008–2010), the prevalence of bacterial meningitis caused by Hib decreased by 100% in 2014. A 71% decrease in the prevalence was observed for meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. Changes in the serotype prevalences in the pneumococcal isolates were recognized after introduction of PCV introduction.

Conclusion: Continuous nationwide population-based surveillance of IBD in children will be of value for evaluating the incidence and distribution of the causative serotypes, and provide data essential for assessing the effects of Hib vaccine and PCV.