

## 沖縄県における小児の侵襲性細菌感染症の発生動向に関する研究

研究協力者 安慶田英樹 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

### 研究要旨

2008年から、侵襲性細菌感染症の前方視的全数把握調査を継続している。2014年はインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の公費助成開始後4年目である。さらに定期接種化後および13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)への切り換え後2年目にあたる。患者数、罹患率に両ワクチンの効果が確認された。侵襲性インフルエンザ菌感染症は2014年にはnon-typableによる2例のみ確認され、Hibは2013年にひき続き検出されなかった。Hibが地域から排除された状態と思われる。Hibワクチンの効果は絶大である。侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の罹患率は、公費助成前の平均に比し67.4%減少した。結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の効果と評価されるが、罹患率は前年に比べ一旦下げ止まった状態である。血清型の解析では、serotype replacementが認められる。7価血清型が5歳未満で検出されなかった。また、19Aの患者数が減少に転じた可能性がある。PCV13の接種が普及すれば19Aはさらに減少すると考えられる。一方、非13価血清型の患者数の増加が認められる。疫学像に変動が見られることより、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに侵襲性感染症の罹患率、分離される血清型の今後の動向を監視する必要がある。

### A 研究目的

Hibワクチン、PCV7及びPCV13導入前後の、沖縄県における小児の細菌性髄膜炎および全身性細菌感染症の発生動向を明らかにすることにある。あわせて両ワクチンの有効性、安全性を検討する。

### B 研究方法

対象疾患は市中感染による細菌性髄膜炎及び全身性感染症であり、対象細菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、B群溶連菌(GBS)である。小児科の急性期病床を有する県内の全17病院に呼びかけ、2008年以降、前方視的全数把握調査を継続している。対象年齢は生後0日から15歳までである。研究内容は各病院より症例の調査票の提出を受けて臨床情報を集計すること、検出された細菌を国立感染症研究所に送付し、血清型、Multi Locus Sequence Typing(MLST)、抗菌薬感受性等の検査を行うことにある。

(倫理面への配慮) 本研究は国立病院機構三重病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

### C 研究結果

表1に2008年以降の5歳未満の侵襲性細菌感染症の患者実数を示す。2014年はインフルエンザ菌による菌血症(非髄膜炎)が2例報告された。血清型検査では2例ともnon-typableであることが確認された。肺炎球菌は髄膜炎が2例、非髄膜炎が24例報告され、前年度よりわずかに増加(計3例増加)していた。GBSは髄膜炎2例、非髄膜炎5例であり、2013年以降、増加している。表2にIPDの臨床像別の実数を示す。2011年以前は年間68~81例報告されていたが、2012年以降29例、23例、26例と減少している。表3に5歳未満人口10万人あたりの罹患率をしめす。また、表4に罹患率の変化を示す。

表4はHibワクチンと結合型肺炎球菌ワクチンの公費助成が開始される以前の2008年から2010年までの3年間の罹患率の平均と、公費助成が開始されて以降の2011年、2012年、2013年、2014年の罹患率をそれぞれ比較した。インフルエンザ菌の侵襲性感染症は2012年から著明に減少し、2013年は症例の発生を認めず、2014年には非髄膜炎が微増している。2012年と2014年には共に2例ずつ non-typableのインフルエンザ菌が分離されており、Hibに限定すると2013年、2014年と2年連続して侵襲性Hib感染症の発生がみられていない。IPDについては2012年に非髄膜炎に減少傾向が表れ、2013年には髄膜炎、非髄膜炎ともに減少し、IPD全体で70.5%減少している。2014年には患者実数・罹患率ともにわずかに増加し、IPD全体では67.4%の減少であった。GBSは症例数が少なく年次別の変動が見られる。2013年、2014年と連続して非髄膜炎が増加しており、今後の動向を監視する必要がある。

2014年は肺炎球菌の血清型別検査を26株に対して行った。7価血清型は5歳未満からは分離されなかった（6歳9か月のPCV未接種年齢層の菌血症症例から6Bが1株検出されている）。13価血清型では19Aのみが9株分離され、株数としても最も多かった。一方、19Aの分離株数は2012年、2013年の12株より減少していた。その他、非13価血清型が17株分離された。15Aが7株、10Aと15Bが各々2株、22F、23A、24B、38がそれぞれ1株分離された。表5にIPD由来の肺炎球菌のワクチンカバー率を示す。7価ワクチンカバー率は、2013年、2014年と2年続けて検出されず0%であった。13価ワクチンのカバー率も2014年には19Aだけであり、34.6%に低下している。かわりに非13価血清型が2013年41%、2014年65.4%と増加している。表6に19A型が分離された症例を示す。すべての症例でPCV13が接種されていないことが注目される。

#### D 考察

インフルエンザ菌に関しては、2014年に分離された2例とも non-typable であり、Hibは2年連続して検出されなかった。Hib感染症が地域から排除された形であり、Hibワクチンの有効性は明らかである。今後、a、f、non-typableの血清型が serotype replacement の形態で増加しないか継続的に監視する必要がある。

肺炎球菌の動向では、以下の点が注目される。①症例実数、罹患率が2014年は下げ止まっていること、②7価血清型が5歳未満から検出されなかったこと、③13価血清型である19Aの症例数が前年よりわずかに（3例）減少したこと、④非13価血清型が65.4%のカバー率を占め、比率が増加していること、⑤19A検出の9例にはPCV13接種例が認められなかったことなどである。2011年の公費助成と2013年4月の定期接種開始により、7価血清型の鼻腔保菌が減少し、それに伴い7価血清型によるIPDが減少した可能性がある。また、2013年11月のPCV13の定期接種切り換えにより、13価血清型の鼻腔保菌の減少と、それに伴う13価血清型によるIPDの減少が進行している可能性がある。他方、serotype replacementにより、非13価血清型の検出率が増加傾向にあると推定される。IPDに関しては、以上述べた複数の要因が絡み合い、2014年現在の疫学状況が生み出されているものと思われる。

19Aが検出された症例ではPCV13が接種されていなかったことは興味深い。

PCV7の1回接種の例と、PCV7が3回接種されPCV13の追加接種が行われていない4症例の計5症例はPCV7のnon-vaccine type に相当する。PCV13が接種されていれば、19A罹患を免れていた可能性がある。同様にPCV7の4回接種例は、PCV13による補助的追加接種を行っていれば、19Aの罹患を免れた可能性がある。

## E 結論

2014年はHibワクチンとPCV7の公費助成開始後4年目である。さらに定期接種化後およびPCV13への切り換え後2年目にあたる。患者数、罹患率に両ワクチンの効果が確認された。インフルエンザ菌感染症はnon-typable による2例のみが検出され、Hibは2013年に続き検出されなかった。Hibが地域から排除された状態と思われる。IPDは公費助成前の罹患率の平均に比し、67.4%減少した。PCVの効果が認められるが、2013年に比し罹患率は、一旦下げ止まった状態である。血清型別では、serotype replacementの反映が認められる。7価血清型が5歳未満で検出されなかった。また、19Aの患者数が減少に転じた可能性がある。一方、非13価血清型の症例数の増加が認められる。疫学像が変動しており、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに罹患率、分離される血清型の今後の動向を監視する必要がある。

## F 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 第79回沖縄小児科学会 2014年3月9日 沖縄県における小児の肺炎球菌鼻腔保菌状況、安慶田英樹、玉那覇榮一ら

## G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 侵襲性細菌感染症の年間患者数  
5歳未満 沖縄県

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
インフルエンザ菌 髄膜炎	4	4	6	3	0	0	0
インフルエンザ菌 非髄膜炎	10	16	9	13	4	0	2
肺炎球菌 髄膜炎	4	6	4	4	4	1	2
肺炎球菌 非髄膜炎	77	62	76	65	25	22	24
GBS 髄膜炎	1	2	2	3	2	1	2
GBS 非髄膜炎	0	3	3	1	0	8	5

表2 侵襲性肺炎球菌感染症  
5歳未満 沖縄県

疾患名	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
髄膜炎	4	6	4	4	4	1	2
菌血症	42	35	37	29	10	11	17
菌血症 +肺炎	28	21	34	24	10	7	3
菌血症 +中耳炎	3	4	3	9	4	2	2
菌血症 +蜂巣炎	4	1	0	0	0	0	2
菌血症+ 肺炎・中耳炎	0	1	2	3	1	2	0
計	81	68	80	69	29	23	26

表3 侵襲性細菌感染症罹患率 沖縄県  
5歳未満人口10万人あたり ( )は1道9県

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
インフルエンザ菌 髄膜炎	4.9 (8.3)	4.9 (7.1)	7.4 (7.8)	3.6 (3.3)	0 (0.6)	0 (0.2)	0
インフルエンザ菌 非髄膜炎	12.3 (3.8)	19.5 (5.2)	11.1 (6.3)	15.7 (3.0)	4.8 (0.9)	0 (0.2)	2.4
肺炎球菌 髄膜炎	4.9 (3.3)	7.3 (2.8)	4.9 (2.3)	4.8 (2.1)	4.8 (0.8)	1.2 (1.1)	2.4
肺炎球菌 非髄膜炎	95.1 (21.4)	75.6 (21.3)	93.8 (23.8)	78.3 (18.1)	30.1 (10.6)	26.5 (8.1)	28.2
GBS 髄膜炎	1.2 (1.2)	2.4 (1.3)	2.5 (1.3)	3.6 (1.3)	2.4 (1.5)	1.2 (0.9)	2.4
GBS 非髄膜炎	0 (1.1)	3.7 (1.4)	3.7 (1.0)	1.2 (1.1)	0 (1.2)	9.6 (1.9)	5.9

表4 侵襲性感染症 罹患率の変化 沖縄県  
2008～2010年の平均 vs2011年、2012年、2013年、2014年

	2008- 2010	2011	減少 率%	2012	減少 率%	2013	減少 率%	2014	減少 率%
Hi 髄膜炎	5.7	3.6	36.8	0	100	0	100	0	100
Hi非髄膜炎	14.3	15.7	-9.8	4.8	66.4	0	100	2.4	83.2
SP髄膜炎	5.7	4.8	15.8	4.8	15.8	1.2	78.9	2.4	57.9
SP非髄膜炎	88.2	78.3	11.2	30.1	65.9	26.5	70	28.2	68.0
IPD	93.9	83.1	11.5	34.9	62.8	27.7	70.5	30.6	67.4
GBS髄膜炎	2.0	3.6	-80	2.4	-20	1.2	40	2.4	-20
GBS非髄膜炎	2.5	1.2	52	0	100	9.6	-284	5.9	-136

表5 IPD由来の肺炎球菌のワクチンカバー率  
沖縄県

ワクチン カバー率	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
7価ワクチン カバー率	64.6% 42/65	77.4% 24/31	77.7% 56/72	74.0% 40/54	27.6% 8/29	0% 0/22	0% 0/26
13価ワクチン カバー率	81.5% 53/65	93.5% 29/31	93.1% 67/72	94.4% 51/54	69% 20/29	59% 13/22	34.6% 9/26
19A型 比率	7.7% 5/65	9.7% 3/31	11.1% 8/72	14.8% 8/54	41.4% 12/29	54.5% 12/22	34.6% 9/26

表6 19A分離症例 沖縄県 2014年

症例	年齢・性	診断名	基礎疾患	集団保育 兄弟	PCV7 接種歴	PCV13 接種歴	血清 型	MLST
1	20月・女	菌血症	なし	あり	1回	0回	19A	ST320
2	10月・女	菌血症 関節炎	なし	なし	3回	0回	19A	ST320
3	16月・男	菌血症 肺炎	喘息	あり	3回	0回	19A	ST320
4	19月・女	菌血症 肺炎	なし	あり	3回	0回	19A	ST3111
5	22月・女	菌血症	なし	あり	3回	0回	19A	ST320
6	29月・男	菌血症 中耳炎	なし	あり	3回	0回	19A	ST320
7	35月・男	菌血症	なし	あり	4回	0回	19A	ST320
8	29月・女	菌血症 蜂巣炎	低酸素性 脳症	あり	4回	0回	19A	ST320
9	33月・女	菌血症	低酸素性 脳症	あり	4回	0回	19A	ST5241