

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590798

研究課題名(和文) ベトナムにおける小児Hibワクチンの臨床的効果と罹患率の推移に関する研究

研究課題名(英文) Impact of the introduction of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine against childhood pneumonia in Vietnam

研究代表者

鈴木 基 (SUZUKI, Motoi)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：60444874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザ桿菌b型(Hib)は小児の肺炎を含む重症感染症の主要な原因である。欧米諸国では(Hib)結合型ワクチンの有用性が実証されているが、東南アジアでの小児肺炎に対する効果は明らかでなかった。研究代表者らは、ベトナムで行っている小児呼吸器感染症サーベイランスのデータを活用し、2010年に国家ワクチン計画に導入されたHib結合型ワクチンの効果を検討した。その結果、ワクチンの導入により5歳未満小児の肺炎発生率が39%減少したことが明らかとなった。本研究により、東南アジアの小児に対するHib結合型ワクチンの有用性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Despite the global success of Hib vaccination in reducing disease and mortality, uncertainty about the disease burden and the potential impact of Hib vaccination in Southeast Asia has delayed the introduction of vaccination in some countries in the region. Hib vaccination was introduced throughout Vietnam in July 2010 without catch-up. In an observational, population based surveillance study we estimated the impact of routine Hib vaccination on all cause radiologically confirmed childhood pneumonia in Vietnam. The adjusted annual incidence of pneumonia in children younger than 5 years declined by 39% (12-58%) after introduction of Hib vaccination.

研究分野：感染症疫学

キーワード：インフルエンザ桿菌b型 インフルエンザ桿菌b型ワクチン 小児肺炎 ベトナム

1. 研究開始当初の背景

WHO と UNICEF の報告によると、世界の 5 歳未満小児の死因の 29% は肺炎であり、毎年 300 万人が死亡している。このうち 70% が東南アジアおよびアフリカの小児である。インフルエンザ桿菌 b 型 (Haemophilus influenzae type b : Hib) は、肺炎球菌とならんで、肺炎、髄膜炎をふくむ小児の重症細菌感染症の最大の原因であり、国際小児保健政策上、極めて重要な病原体である。一般に小児 Hib 感染症の制御には、ポリサッカライド結合型ワクチン (以下 Hib-CV) が有効であり、WHO はすべての国に対して国家ワクチン接種プログラムに導入するよう推奨している。しかし、問題が 2 つある。ひとつは Hib-CV の効果が、国・地域・人種によって異なることである。これまでの Hib-CV による肺炎、髄膜炎の発症抑制効果は、欧米先進国からの報告に基づくものであり、低中所得国からのデータは極めて乏しい。とくに東南アジアでは、インフルエンザ桿菌感染症全体に占める Hib の比率が欧米より低く、先進諸国で得られたワクチンの効果が当てはまらない可能性がある。もうひとつの問題が、近年一部の先進諸国において指摘されている、Hib-CV の導入後に Hib 以外のインフルエンザ桿菌による感染症が増加する現象 (血清型交代 : serotype replacement) である。Hib の割合が低い東南アジアで血清型交代が発生した場合、ワクチンが効かないインフルエンザ桿菌が多数を占める恐れがある。

こうした背景のなか、ベトナムでは 2010 年 7 月より国家ワクチン接種プログラムに Hib-CV が導入され、生後 2、3、4 カ月の乳児に対する接種が始まった。導入後 1 年の接種率は 63% である。導入後間もない現時点で、ベトナム人小児における Hib-CV の Hib 感染症抑制効果を解明すること、将来的に罹患率が減少するかどうか、血清型交代現象が発生し罹患率が再上昇する可能性があるかどうかを検証することは、ワクチン政策を進めていくうえで極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下である。

ベトナム人小児における肺炎発生率を明らかにすること

2010 年に導入された Hib-CV による小児肺炎の抑制効果を明らかにすること

血清型交代現象を考慮して、ベトナムにおける小児肺炎発生率の推移を将来予測すること

3. 研究の方法

I. 前向き小児呼吸器感染症サーベイランス 【研究デザインと方法】

カンホア省総合病院小児科では、カンホア省保健プロジェクトの一環として、2007 年以降、15 歳未満小児の呼吸器感染症サーベイランスが実施されている。本研究では、ここでスクリーニングされた 5 歳未満小児のなかから、肺炎および髄膜炎症例を対象症例として登録した。入院時に鼻咽頭スワブを採取し、撮像された胸部レントゲン写真を収集した。鼻咽頭スワブ検体は培養法および PCR 法によりインフルエンザ菌を同定し、同定された菌について血清型を同定した。胸部レントゲン写真はデジタル化したのち、WHO のワクチン評価グループによって作成された標準化読影法を用いて、肺炎の診断を行った。

上記情報を用いて、2007 年から 2012 年までの期間のコミュニティレベルのインフルエンザ菌感染症発生率の推移を算出し、2010 年の Hib-CV の導入前後での変化率を推定した。推定にはポアソン回帰モデルを用いた時系列分析を行った。

II. コミュニティ横断調査

【研究デザインと方法】

カンホア省保健プロジェクトの全住民調査により確立された住民台帳をもとに、5 歳未満小児 1,000 人を無作為抽出し、対象者から、ワクチン接種歴、1 週間の接触行動パターン (いつ、だれと、どれくらいの時間、会話・接触したか)、同意の得られたものから鼻腔ぬぐい液を収集した。鼻腔ぬぐい液から、定量培養法および multiplex PCR 法により定着しているインフルエンザ桿菌の血清型と TEM-lactamase 耐性遺伝子を同定した。

III. 数理モデルによるインフルエンザ菌感染症負荷の将来予測

【研究デザインと方法】

I, II の研究により収集したデータを用いて、今後のベトナムにおけるインフルエンザ菌感染症負荷の将来予測を行った。

4. 研究成果

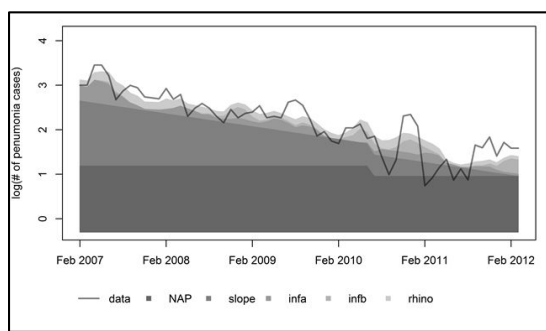
(1) 2010 年 7 月の Hib-CV に先立って、2007 年から 2010 年 6 月までの小児肺炎症例を収集し、WHO の基準に従ってレントゲン確定肺炎をカウントした。当該期間中に 1,992 例の ARI 症例が登録され、うち 135 例がレントゲン確定肺炎であった。住民調査の結果に 5 歳未満小児の肺炎発生率を算出した。年間肺炎発生率は 1,000 人あたり 3.3 例であった。1,000 人を対象とした鼻咽頭定着サーベイでは、36.9% からインフルエンザ菌 P6 蛋白遺伝子、3.6% から荚膜遺伝子、3% から Hib 遺伝子が同定された。また 30.3% から TEM-lactamase 耐性遺伝子が同定された。

(2) レントゲン確定肺炎の発生に影響を及ぼす呼吸器ウイルス、とくにインフルエンザウイルスの影響を明らかにした。2007 年から 2011 年までの小児呼吸器感染症症例 2736 例

中、354 例が A 型インフルエンザウイルス陽性であり、サブタイプは41例が季節性H1N1、117 例が H3N2、57 例が新型 AH1N1 であった。時期別の 5 歳未満の入院インフルエンザ発生率は、パンデミック前、パンデミック初期、パンデミック後期について、それぞれ 10 万人対 474、452、387 例であり、新型インフルエンザパンデミックによる発生率の増加は認めなかった。また、臨床的重症度についても、新型 AH1N1 は季節性インフルエンザと比べて軽症であった。

(3) 以上の結果を踏まえて、2007 年から 2012 年までの 5 歳未満の小児肺炎症例のデータを用いて、2010 年 7 月に導入された Hib-CV の効果を推定した。当該期間中に 3151 例が入院し、うち 166 例がレントゲン確定肺炎であった。呼吸器ウイルスの季節変動および受診行動の経時変化を、数理モデルを用いて補正した結果、Hib-CV の導入によりレントゲン確定肺炎が 39% (95%信頼区間: 12-58%) 減少していた。とくに 2 歳未満小児では 48% (19-67%) と効果が大きく、ワクチン接種の適応ではない 2~4 歳児では 4% (-72-48%) と明らかな効果を認めなかった (図 1)。これによりこれまで肺炎に対する効果が明らかではないと想定されていた東南アジアの小児においても、Hib-CV が有効に小児肺炎の発生率を減少させることが明らかとなった。

(図 1) ベトナム中部ニャチャン市における 5 歳未満小児のレントゲン確定肺炎の発生率の推移



< 引用文献 >

Yoshida LM, Nguyen HA, Watanabe K, Le MN, Nguyen AT, Vu HT, Yoshino H, Suzuki M, Takahashi K, Le T, Moriuchi H, Kilgore PE, Edmond K, Mulholland K, Dang DA, Ariyoshi K. Incidence of radiologically-confirmed pneumonia and *Haemophilus influenzae* type b carriage before *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine introduction in Central Vietnam. *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1 Suppl):S38-43.

Le MN, Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Le HT, Moriuchi H, Dang DA, Ariyoshi K. Impact of 2009 pandemic influenza among Vietnamese children based on a population-based prospective surveillance from 2007 to 2011. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Jul;8(4):389-96.

Flasche S, Takahashi K, Vu DT, Suzuki M, Nguyen TH, Le H, Hashizume M, Dang DA, Edmond K, Ariyoshi K, Mulholland EK, Edmunds WJ, Yoshida LM. Early indication for a reduced burden of radiologically confirmed pneumonia in children following the introduction of routine vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Nha Trang, Vietnam. *Vaccine.* 2014 Dec 5;32(51):6963-70.

Yoshida LM, Suzuki M, Thiem VD, Smith WP, Tsuzuki A, Huong VT, Takahashi K, Miyakawa M, Anh NT, Watanabe K, Ai NT, Tho le H, Kilgore P, Yoshino H, Toizumi M, Yasunami M, Moriuchi H, Anh DD, Ariyoshi K. Population based cohort study for pediatric infectious diseases research in Vietnam. *Trop Med Health.* 2014 Jun;42(2 Suppl):47-58.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Flasche S, Takahashi K, Vu DT, Suzuki M, Nguyen TH, Le H, Hashizume M, Dang DA, Edmond K, Ariyoshi K, Mulholland EK, Edmunds WJ, Yoshida LM. Early indication for a reduced burden of radiologically confirmed pneumonia in children following the introduction of routine vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Nha Trang, Vietnam. *Vaccine.* 2014 Dec 5;32(51):6963-70. (査読あり)

Le MN, Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Le HT, Moriuchi H, Dang DA, Ariyoshi K. Impact of 2009 pandemic influenza among Vietnamese children based on a population-based prospective surveillance from 2007 to 2011. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Jul;8(4):389-96. (査読あり)

Yoshida LM, Suzuki M, Thiem VD, Smith WP, Tsuzuki A, Huong VT, Takahashi K, Miyakawa M, Anh NT, Watanabe K, Ai NT, Tho le H, Kilgore P, Yoshino H, Toizumi

M, Yasunami M, Moriuchi H, Anh DD, Ariyoshi K. Population based cohort study for pediatric infectious diseases research in Vietnam. Trop Med Health. 2014 Jun;42(2 Suppl):47-58. (査読あり)

Yoshida LM, Nguyen HA, Watanabe K, Le MN, Nguyen AT, Vu HT, Yoshino H, Suzuki M, Takahashi K, Le T, Moriuchi H, Kilgore PE, Edmond K, Mulholland K, Dang DA, Ariyoshi K. Incidence of radiologically-confirmed pneumonia and *Haemophilus influenzae* type b carriage before *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine introduction in Central Vietnam. J Pediatr. 2013 Jul;163(1 Suppl):S38-43. (査読あり)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 基 (SUZUKI, Motoi)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教
研究者番号：60444874

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

吉田 レイミント (YOSHIDA, Laymyint)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授
研究者番号：90432963