

予防接種の効果的实施と副反応に
関する総合的研究

研究報告書

平成13年3月

厚生労働省予防接種副反応研究班
予防接種リサーチセンター

厚生労働省科学研究補助金（医薬安全総合研究事業）
 予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究
 平成 12 年度研究報告書

総括研究報告書	主任研究者 竹 中 浩 治 … 1
	分担研究者 平 山 宗 宏
1. 予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究	11, 12
分担研究報告	分担研究者 井 上 栄 … 13
	研究協力者 堺 春 美
1. 予防接種疾患抗体測定法の検討	(井上 栄、他) … 16
2. ジフテリア抗体測定法	(小宮 貴子、他) … 20
3. 破傷風抗体測定法	(福田 靖、他) … 21
4. 感染症流行予測事業で使用されている 百日咳 BALL-ELISA キットについて	(近田 俊文、他) … 22
5. ELISA による抗ポリオウイルス抗体測定法	(宮沢美和子、他) … 24
6. ムンプスウイルス抗体測定法としての補体添加中和法と Beads 法の比較	(菱山美智子、他) … 26
7. 組換え型 E1 蛋白質を抗原とする 抗麻疹ウイルス IgM 抗体簡易検出試薬の開発	(大久保重敏、他) … 28
8. 麻疹 PA キットを用いた IgM 抗体測定法の開発	(佐藤 威) … 29
9. 麻疹 EPI に対応したウイルス (MV) 中和抗体測定法の確立	(小船富美夫、他) … 31
10. 継代培養細胞を用いた日本脳炎中和抗体測定法：CE 細胞法との比較	(中山 幹男、他) … 33
11. セラミックスビーズを用いた新しい日本脳炎抗体測定法の開発	(山本 晃、他) … 34
12. ウイルス技術連絡会の活動について	(和山 征正) … 36
13. BCG が DPT ワクチンに及ぼす影響の検討	(高橋 宜聖、他) … 38
14. 1994 年から 1996 年における日本脳炎ワクチン接種時の全身性即時型アレルギー反応例	(阪口 雅弘、他) … 42
15. ゼラチン(I 型コラーゲン)によるアレルギー反応の抗原部位の検討	(阪口 雅弘、他) … 44
16. 麻疹患者と麻疹生ワクチン接種者における免疫抑制病態の比較解析	(岡田 晴恵、他) … 48
17. 狂犬病ワクチン接種後発生する黄熱病ワクチンに対する アレルギー反応について	(茅野 文利) … 54
18. 麻疹ワクチンによる防御期間の検討——ワクチン 2 回接種の必要性——	(小船富美夫、他) … 56
19. アジュバンド併用経鼻インフルエンザワクチンに用いられているコレラ・アジュバンドの作用機構	(倉田 毅、他) … 60
20. 流行株対応型の遺伝子組み換え麻疹ワクチン	(中山 哲夫、他) … 63
21. 1996-2000 年の日本におけるロタウイルス胃腸炎の分子疫学的研究と 血清型 G9 ロタウイルスの遺伝子解析	(牛島 廣治、他) … 69
22. Measles vaccine failure 症例における麻疹ウイルスレセプターの遺伝子解析	(楠原 浩一、他) … 71
23. 新しい国産不活化ポリオワクチンの小児への接種	(若林 建吾、他) … 73
24. 百日咳罹患調査集計報告 ——平成 12 年 (2000 年) 次 (3 年度) 報告——	(堺 春美、他) … 75

25. 麻疹における病原体の変異と予防接種による獲得抗体の相関に関する研究 ——分離年代の異なる麻疹ウイルス株による中和抗体価の差異について（第4報）——（堺 春美、他）	81
26. 麻疹ワクチン接種後の抗体持続に関する長期観察 ——平成12年次中間報告——	（堺 春美、他） 85
27. 麻疹患者調査集計報告 ——平成12年（2000年）次（4年目）報告——	（堺 春美、他） 91
II. 予防接種の効果と感染症の発生状況に関する調査研究	97,98
分担研究報告	分担研究者 千葉 峻三 99 研究協力者 富樫 武弘
1. インフルエンザ脳炎・脳症の剖検所見	（富樫 武弘、他） 102
2. 近年の麻疹罹患状況に関する調査・継続	（千葉 峻三、他） 107
3. 乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチン接種の試み（第2報）	（千葉 峻三、他） 110
4. インフルエンザワクチンによるインフルエンザに伴う 熱性痙攣の発症防止効果の検討	（鈴木 仁、他） 112
5. 前橋市内の一中学校における風疹麻疹抗体保有状況（6年間のまとめ）	（中田 益允、他） 114
6. 平成12年1月に一重症心身障害児施設内流行した インフルエンザA(H3N2)についての一考察	（町田 祐一、他） 116
7. 国分寺市における最近5年間の麻疹発生状況	（山本 光興） 127
8. 小学校におけるインフルエンザの罹患調査	（木村 慶子、他） 129
9. 市販後の水痘ワクチン接種児における自然水痘発症率：葉書によるアンケート調査(13回目調査)	（高山 直秀） 133
10. 当院予防接種外来における曝露後狂犬病ワクチン接種者の検討：第9報	（高山 直秀、他） 139
11. ロタウイルス感染症の経済学——3地域からの報告——	（牛島 廣治、他） 142
12. 2000～2001年用インフルエンザワクチンのHI抗体反応	（橋本 博之、他） 145
13. 松本市における2000～2001年度のインフルエンザ流行状況と OIAインフルエンザ迅速診断法の評価について	（松岡伊津夫、他） 152
14. 山間部における中学生の麻疹と風疹ウイルス抗体価保有状況	（岡 成寛、他） 156
15. 小児におけるインフルエンザワクチンの効果に関する研究	（森島 恒雄、他） 168
16. 愛知県におけるポリオワクチン調査〔2000年〕	（宮津 光伸、他） 172
17. 当院における麻疹ワクチン接種成績および接種者の追跡調査	（西村 直子、他） 174
18. 三重県津市周辺で流行した麻疹に関する疫学的考察	（神谷 齋、他） 176
19. 同一時期に発症した新生児百日咳5例に関する検討	（神谷 齋、他） 177
20. 家族内曝露後のムンプスワクチン星野株緊急接種の有効性について	（庵原 俊照、他） 179
21. 水痘ワクチン前方視的調査全国集計（第10報、平成12年度）	（神谷 齋、他） 181
22. 京都市鷹峯小学校の餅つき大会でのSRSVによる 集団食中毒の発生について	（竹内 宏一、他） 182
23. 成人の水痘抗体保有状況について	（竹内 宏一、他） 183
24. 高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体応答の推移	（奥野 良信、他） 185
25. 水痘ワクチン2回接種の有効性	（宮川 広実、他） 189
26. インフルエンザ流行にやや対比的なアデノウイルス感染多発流行について	（門屋 亮、他） 190

27. インフルエンザワクチンによる抗体獲得について	…………… (鈴木英太郎) ……	193
28. 水痘ワクチン2回接種後の罹患調査	…………… (永井 崇雄) ……	195
29. 女子学生の風疹ウイルス抗体保有状況	…………… (友田 隆士、他) ……	200
30. 平成12年度の愛媛県中予地区におけるポリオワクチン関連ウイルス分離例	…………… (徳田 桐子、他) ……	202
31. 乳幼児期にDTwPワクチン、DTaPワクチン接種を受けた若年成人女性の ジフテリア・破傷風・百日咳の抗体保有率	…………… (岡田 賢司、他) ……	204
32. 北九州市の住民(小児・看護学生)の年齢別風疹HI抗体陽性率と風疹予防接種率	…………… (植田 浩司、他) ……	206
33. 11~12歳児(2期接種前)におけるDTP三種混合ワクチン3回接種群と 4回接種群の百日咳・ジフテリア・破傷風抗体価の比較	…………… (岡田 賢司、他) ……	208
34. 日本脳炎ワクチンの接種回数/間隔とHI抗体価およびVero細胞を用いた中和抗体価	…………… (岡田 賢司、他) ……	210
35. 片側けいれん片麻痺てんかん症候群を呈したインフルエンザ脳症の1例	…………… (今井 一秀、他) ……	212
Ⅲ. 予防接種副反応に関わる臨床的並びに疫学的研究 …… 215, 216		
分担研究報告	…………… 分担研究者 神谷 齋	217
	…………… 研究協力者 前川 喜平	
	…………… 宮崎 千明	
1. ゼラチンアレルギー患児におけるHLA解析(続報)	…………… (熊谷 卓司、他) ……	220
2. ゼラチン含有DTPワクチンにより感作されたゼラチンアレルギー症例における リンパ球増殖反応試験の経時的推移について	…………… (熊谷 卓司、他) ……	227
3. ゼラチンアレルギー患児におけるゼラチン特異的免疫反応の経時的推移	…………… (熊谷 卓司、他) ……	232
4. ワクチン接種後の副反応—市販後調査 1994~2000	…………… (中山 哲夫) ……	237
5. 不活化ワクチンの複数回接種で発熱したと思われる1乳児例	…………… (阿部 敏明、他) ……	243
6. 4地域に於けるワクチン接種後の予防接種副反応調査	…………… (牛島 廣治、他) ……	245
7. 平成12年度における予防接種副反応報告	…………… (横山 宏、他) ……	248
8. ゼラチン不含有DPTワクチンでアナフィラキシーを呈した一例	…………… (鳥谷部真一、他) ……	249
9. ムンプスワクチンの副反応調査(中間報告)	…………… (永井 崇雄、他) ……	251
10. 水痘ワクチン接種直後にゼラチンに対するアナフィラキシーを呈した1例	…………… (河上 千尋、他) ……	255
11. 予防接種関連疾患の発生状況、合併症、接種後の罹患状況の調査 —1999年および2000年の福岡県感染症発生定点観測より—	…………… (布上 董、他) ……	259
12. 小中学校に於けるBCG接種基準の見直しの必要性について	…………… (野口 哲彦、他) ……	264
13. BCG接種部位に認められた癬痕ケロイドの5例	…………… (山口 英明、他) ……	267
14. 1999~2000年小児急性神経系疾患(AND)調査中間集計	…………… (宮崎 千明) ……	269
15. 小児急性神経系疾患(Acute Neurological Disorder:AND)調査における 脳炎・脳症・ライ症候群とインフルエンザとの関連	…………… (宮崎 千明) ……	286
16. 奈良県下の小児急性神経疾患の発生状況/1997~2000年の4年間について	…………… (西野 正人、他) ……	290
17. ハイリスク児・者への予防接種基準作成に関する研究—神経グループ—	…………… (前川 喜平、他) ……	297

18. アレルギー疾患児・者への予防接種基準に関する研究——平成12年度——	…………… (横田 俊平、他) ……	300
19. アレルギー性疾患児におけるワクチン接種の実態調査 ——都内保健所3歳健診におけるアレルギー児のワクチン接種状況——	…………… (横田 俊平、他) ……	311
20. 当院外来にて経過観察中のアレルギー疾患児の予防接種による 副反応の検討	…………… (飯倉 洋治、他) ……	317
21. 当科における定期予防接種の実施状況および副反応に関する研究(第4報)	…………… (加藤 政彦、他) ……	321
22. 卵白経口負荷試験陽性児に対する麻疹ワクチン接種経験	…………… (須賀 定雄、他) ……	322
23. 個別接種外来15年の変遷	…………… (宮津 光伸) ……	328
24. アレルギー性疾患児の予防接種に関する検討(第2報)	…………… (近藤 直実、他) ……	330
25. 京都府における専門的予防接種事業の実施報告	…………… (有本 晃子、他) ……	334
IV. 予防接種の効果的実施と健康教育に関する研究	……………	341, 342
分担研究報告	…………… 分担研究者 磯村 思无 研究協力者 角田 行	343
1. 予防接種の効果的な実施方式に関する研究		
(ア)市町村の実施方法等についての全国調査		
(イ)予防接種実施状況の把握と改善に関する研究	…………… (磯村 思无、他) ……	345
2. 予防接種の効果的な実施方式に関する研究		
(ウ)地域住民を対象とした予防接種教育に関する調査	…………… (磯村 思无、他) ……	355
3. 小児科医の麻疹、及び麻疹ワクチンに対する意識について ——北海道内の小児科医を対象としたアンケート調査——	…………… (千葉 峻三、他) ……	356
4. 秋田県に於ける予防接種啓蒙活動に関する調査	…………… (須藤 恒久) ……	358
5. 福島県郡山市における最近6年間の定期予防接種実施状況	…………… (太神 和廣、他) ……	362
6. 入学児童予防接種状況調査報告(6報)——浦和市平成13年度入学予定者——	…………… (太田 耕造、他) ……	366
7. 予防接種実施医療機関へのアンケート調査	…………… (平岩 幹男、他) ……	368
8. 学校での予防接種教育の実施(千葉県)	…………… (市村 博、他) ……	378
9. 昭和50年～52年生まれの青年に対する臨時ポリオ接種の経験	…………… (梶本 伸一、他) ……	383
10. 1歳6ヶ月児及び3歳児の予防接種済み率	…………… (川崎市) ……	387
11. 麻疹予防対策は実効が上がっていない	…………… (武内 可尚、他) ……	389
12. 母子手帳によるDPT三種ワクチンの接種状況調査	…………… (中島 夏樹、他) ……	392
13. 小学校1年生の麻疹ワクチン接種状況と保護者の意識調査結果について	…………… (桜井たか峯、他) ……	406
14. 大阪府下における予防接種の実施成績に関する研究	…………… (村岡 徹二、他) ……	417
15. ポリオなどの個別接種への移行に伴う予防接種率の推移	…………… (国富 泰二、他) ……	419
16. 広島県における中学生の風疹予防接種状況	…………… (小林 正夫、他) ……	419
17. 徳島市における予防接種接種状況	…………… (黒田 泰弘、他) ……	422
V. 班員名簿	……………	427

予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究

主任研究者 竹中 浩治（予防接種リサーチセンター）

分担研究者（総括担当） 平山 宗宏（日本子ども家庭総合研究所）

研究要旨

感染症の積極的予防の唯一の方法である予防接種を、効果的にかつ可能な限り安全に実施するための医学的研究を、行政的活用を目的として、全国的規模の研究協力者により実施した。本研究は平成 10 年度から 3 年間計画で実施されたので、最終年度である今回は、平成 12 年度の研究成果を中心にしながら 3 年間の研究成果を総括して報告する。研究成果は以下のように要約された。

1) 麻疹ウイルスがよく増殖する COBL 細胞を樹立し、この細胞を用いて麻疹中和抗体を測定する系を確立した。これを用いた研究によれば、現行麻疹ワクチンによって獲得された抗体は、自然麻疹罹患児同様によく自然麻疹ウイルスを中和しており、現行ワクチンの有効性が確認された。なお自然麻疹罹患によって細胞免疫の低下が生じるが、麻疹ワクチン接種によっては免疫機能の低下は認められなかった。自然麻疹患者で起こる非感染リンパ球のアポトーシスは、感染によって生産される IFN- γ と IL-18 によると考えられた。

2) わが国における 1994～96 年の間の生ワクチン接種後のアナフィラキシー発生頻度は、米国に比して 10 倍以上であったが、ワクチンに含まれるゼラチンの除去によってアレルギー問題は解決された。しかし、日本脳炎ワクチン接種後に蕁麻疹を伴わない重症アナフィラキシーが 1995～96 年に報告され、患者はゼラチン特異 IgE 陰性であった。IgE 抗体が反応するゼラチン分子上の主たるエピトープはウシ I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖のアミノ酸部位 419～510 にあることが分かった。また、幼弱マウスに DPT ワクチンと BCG 同時接種により、抗百日咳毒素 IgE は抑えられ、IgG2a 抗体は増加した。

3) 各種血中抗体の測定は、ワクチン研究に当たって基本的に重要であるので、各分野の研究者による研究会を実施して意見と新技術の交換を行った。

4) インフルエンザ A ウイルス感染に伴う脳炎・脳症の平成 11 年度の実態調査では、北海道におけるここ 5 シーズン、64 名の検討により、血管内皮細胞の障害が関係している可能性が示唆され、また A 型による急性壊死性脳症の剖検所見から延髄付近でのウイルス抗原の存在や、ウイルスの一次増殖の場が消化管である可能性が示された。インフルエンザワクチンの効果と安全性については 6 か月以降の乳児でも幼児と同等の抗体上昇が認められたが、小児では 2 回接種による感染防御、軽症化が明らかであった。成人では高齢者を含め 1 回の接種で十分な抗体上昇が認められた。小児についてインフルエンザ罹患時の熱性痙攣合併頻度とワクチン接種の検討では、接種者にも熱性痙攣は認められたが、その合併頻

度はワクチンにより低下傾向が認められた。これまでのところ問題となる副反応の経験はない。

5) 麻疹については、過去6年間の北海道内の麻疹流行のまとめがなされた。全道にわたる施設から、生後2週から19歳までの1,015症例が報告され、乳児麻疹は187例(18.4%)であったが、7か月以上が90%以上であり、10歳以上の年長児は145例(14.3%)であって、1980年代前半の割合に比し、いずれも明らかな増加が認められた。生後2週からの乳児の罹患、7か月からの罹患の増加は、母体の抗体価低下の傾向が懸念される。麻疹については予防接種の接種率の向上がまず重要課題である。年長児の麻疹罹患増加傾向はあるが、そのうちのワクチン接種者は13%ほどであり、ワクチン接種後の抗体低下による罹患の増加については今のところ大きな心配はない。

6) 風疹では、前橋市での調査で、罹患していないと答えた中学生の61%が抗体陽性であり臨床既往の難しさが示される一方、高校生女子の18%が抗体陰性との報告があり、ワクチン接種率の低下が懸念される。水痘ワクチンについては、1回接種で15%程度認められたその後の自然罹患が2回接種では見られず、効果的と報告された。また、DPT1期を3回受けた者と4回受けた者との比較を2期の小学6年生時に行ったところ、いずれの抗体価も差異が認められなかった。

7) 予防接種副反応を疑う症例のうち、定期接種のワクチンについては健康状態調査や副反応届出によって実態が明らかとなってきたが、任意接種分については公式なデータがなく、本研究班では、おたふくかぜ、水痘、インフルエンザ各ワクチンに関連した報告があった。

8) 予防接種副反応の確認、紛れ込み事故の防止のために、臨床検査と病理学的検査の励行がすすめられ、併せて背景疾患の新たな調査が9地区と10病院で継続的調査事業の一環として行われた。1999年と2000年の2年間に入院した15歳未満の小児で、急性神経系疾患として従来から対象としている18疾患の6878例が報告された。性別には男児が1.47倍多く、年齢別には1歳が22.7%が多かった。病名別には、熱性痙攣41.6%、てんかん16.6%であり、無菌性髄膜炎27.6%、細菌性髄膜炎2.3%、脳症1.6%、脳炎1.5%、急性小脳失調症0.6%、脳血管障害0.5%、多発性神経炎0.4%などであった。原因ウイルスが判明したのは、脳炎103例中33例(32.0%)、脳症111例中47例(42.3%)、無菌性髄膜炎1900例中735例(38.7%)等であった。発症1か月以内にワクチン接種歴のあった75例中、他の原因が明らかなものは13例、ワクチンとの因果関係が考えられたのは、おたふくかぜワクチン後の無菌性髄膜炎11例であり、ポリオ生ワクチン後の麻痺1例はウイルスが分離できず因果関係が特定できていない。他の症例はいわゆる紛れ込み事故と考えられる。同様な調査を実施している奈良県の成績では、脳炎と脳症は予防接種とは関係なく人口1万人当たり夫々0.52、0.78、てんかんは5.03人が発生していると報告された。基礎疾患のあるハイリスク小児への予防接種判断基準の検討が継続されており、予防接種ガイドラインの改定時に活用されることが期待される。

9) 予防接種実施状況の全国調査により、本年度も全市町村の94.9%が把握

された。接種率は、乳幼児のポリオ（全国平均で 86.3 %）、DPT（1期1回目
で個別接種合計 86.8 %、集団接種合計 80.4 %、全国総計 85.8 %）は比較的良
好であったが、麻疹（全国平均 81.0 %）は昨年度よりやや上昇したもの
のなお不十分であり、DTⅡ期（個別 59.2 %、集団 93.8 %、全国総計 73.8 %）、
日本脳炎Ⅰ期（75.2 %）、同Ⅱ期（個別 54.8 %、集団 89.8 %、全国 68.7 %）、
風疹（70.6 %）、風疹中学生（個別 37.9 %、集団 62.1 %、全国 52.2 %）と
低率にとどまっていた。とくに小中学校年代での個別接種の接種率が低い
のは問題であり、今後先天性風疹症候群や日本脳炎の多発が心配される。
なお、地域、特に学校における予防接種に関する健康教育はなお極めて
低調であった。

分担研究者

井上 栄	国立感染症研究所名誉所員 前・感染症情報センター長
千葉峻三	札幌医科大学小児科学 教授
神谷 齊	国立療養所三重病院 院長
磯村思无	名古屋大学名誉教授
平山宗宏	母子愛育会・日本子ども 家庭総合研究所所長

A. 研究目的

本研究は、感染症から国民を守る社会防衛の唯一の積極的方法である
予防接種が、その本来の目的を達成するために必要な事項を、基礎医学
的、臨床医学的、疫学的見地から、行政的戦略の立場に立って行うこと
を目的として実施した。具体的な研究目的は以下のごとく要約される。

平成6年の予防接種法改正によって予防接種が国民の接種義務から努
力義務となったこと、個別接種が原則となったこと等から、接種率の低
下が心配されている。その対応に効果的な、市町村における行政的努
力、効率的実施、健康教育等のあり方を研究する必要がある。

一方ワクチンの改良によって予防接種の副反応の程度と頻度は減少して
きてい

るが、ワクチンの成分や添加物による新たな副反応やワクチンの品質
管理についても問題が指摘されてきている。副反応を疑う症例の臨床
的、病理学的、病原学的研究から副反応の成因を検討することはその
予防のために不可欠である。また予防接種対象疾患やその類似疾患
の実態を知る疫学的研究は、予防接種の効果を判断し、接種対象者
や接種方法をさらに検討するために必要である。さらに罹患時に重症
化の怖れの大きいハイリスク児に対する接種の検討が必要である。予
防接種ガイドラインの改訂の機会には、その検討結果を反映させたい。

本研究班はこれら必要事項を全国的規模で総合的に研究し、国民の
健康と行政的対応に貢献することを目的として実施した。

なお本年度は、3年計画の研究の最終年度であるので、本報告では
本年度の研究成績を中心としながら、過去3年間の研究成果を総括的に
まとめて報告する。

B. 研究方法

(1) 研究班の構成と研究方法

研究班は、主任研究者の下に4つの研究テーマ並びに研究班全体の
研究管理（総括）をそれぞれ担当する5名の分担研究者をおいた。研
究協力者としては、予防接種ないしワクチン学の専門研究者

(病原微生物学、病理学、疫学、免疫学、臨床医学、臨床検査学、等)、各都道府県から推薦された行政と連携のよい臨床医、日本医師会からブロック別等に推薦された代表医師等に協力を委嘱した。研究協力者数は全国で百名を越えるので、研究や最新の予防接種に関わる情報、研究の委嘱等は文書で行い、年度末には各自の研究内容、各地域ごとの状況報告、提言等の報告書の提出を求め、研究班総会を開催して研究発表、討議、情報の提供を行った。

(2) 研究の分担内容

研究は次の4研究分野につき分担して実施した。

第1班：予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

(分担研究者・井上栄)

病原ウイルスに変異が起こるとワクチンの有効性が低下する怖れがあり、現実には麻疹について懸念がある。このため患者からの新分離ウイルス株と現行ワクチンによる抗体の中和能力の検討、抗体の持続状況調査を行った。

また最近問題となっているワクチンに含有ないし混入しているゼラチン等に起因する即時型アレルギー反応の機序と診断、並びに添加や混入のないワクチンの開発の研究等を継続的に行った。

一方、各種血中抗体の測定はワクチン研究の基本として重要なので、各分野の研究者を集めて検討会を実施した。

このため、次の4項目を研究テーマとして設定し、実施した。

- ①病原体の変異と予防接種による獲得免疫の相関
- ②ワクチン副反応の要因物質の特定と対策
- ③新しい、或いは特異的な抗体測定方法

の開発と臨床応用

- ④新しいし改良ワクチンの臨床応用に関する研究

第2班：予防接種の効果と感染症の発生状況に関する研究

(分担研究者・千葉峻三)

予防接種の効果を検討するために、予防接種の接種率と当該感染症の流行状況、住民の抗体保有状況、地域における各種感染症の流行状況と予防対策の検討等を、以下のテーマを中心に実施した。

- ①血清疫学と感染症発生状況の相関調査
- ②予防接種の効果判定 インフルエンザワクチンについての検討も含める。
- ③感染症サーベイランス成績(患者及び病原体情報等)活用方法の策定

第3班：予防接種副反応に関わる臨床的並びに疫学的研究

(分担研究者・神谷齊)

予防接種副反応の成因解明と予防を目的として、副反応を疑う症例の臨床的、検査学的、病理学的検討を行うと共に、紛れ込み事故の減少を期する副反応類似の疾患の実態解明を行い、併せて基礎疾患を持つなどのハイリスク者への予防接種の接種基準を検討するため、以下のテーマを設定した。

- ①予防接種副反応を疑う例の臨床的検討
- ②予防接種の背景疾患の実態調査
- ③接種に際し注意を要する事項の検討及びハイリスク者への接種基準

第4班：予防接種の効率的実施と健康教育に関する研究

(分担研究者・磯村思无)

市町村において予防接種を効果的に実施するための方式、接種率を全国統一的に算出するための方策、接種率を高く保つために住民への情報提供の有効性などにつき研究するため次のテーマにつき実施した。

- ①予防接種接種率の計算基準の策定
- ②予防接種に関する市町村等のサービスのあり方
- ③住民（保護者・児童生徒）への有効な健康教育のあり方

総括担当：

（分担研究者・平山宗宏）

広域に亘る研究の企画、調整、実施上の運営に関する総括を担当し、主任研究者を補佐した。

C. 研究結果

1. 予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

1) 現行麻疹生ワクチンの効果について
麻疹ウイルスがよく増殖する COBL 細胞を樹立し、麻疹ワクチン接種者の獲得抗体と流行麻疹株の中和能の検討を行った。麻疹ワクチン接種後の者と自然麻疹罹患者の血清を用い、ワクチンの豊島株及び90年以後の流行分離株に対する中和抗体価を比較した結果、両者に大差なく、現行ワクチンによる免疫は現在の流行野外株に対しても有効であると結論された。また麻疹ワクチン接種者で麻疹罹患患者 57 名のうち、2年以内の罹患率は 19%、6年以降の罹患率は 67%であり、2年以内罹患患者からのウイルス分離率は 36%、6年以降罹患患者からは 61%であった。3医療機関から平成 12 年に報告のあった麻疹症例は 38 例であったが、うち成人麻疹が 42%と多かった。

なお、1歳児の自然麻疹罹患時、発疹出現日に血中リンパ球数は正常時の 1/10 以下であり、正常に復するのに 10 日程度かかった。ワクチン接種児にはリンパ球減少はなく、細胞免疫の機能低下は認められなかった。また自然麻疹患者で起こる非感染リンパ球のアポトーシスは、感染によって産生される IFN- γ と IL-18

によると考えられた。

2) 生ワクチン接種後のアレルギー反応について

1996 年の麻疹、おたふくかぜ、風疹ワクチン接種児のアナフィラキシー発生率は、100 万接種当たり 8 程度に上り、ゼラチンによることが明らかとなったが、この問題は、各ワクチンからゼラチンを除去したことにより解決できた。しかし日本脳炎ワクチン接種後に蕁麻疹を伴わないアナフィラキシーが 1995-96 年に報告され、患者はゼラチン特異 IgE 陰性であったので、アレルゲンについてはさらなる検討が必要である。

IgE 抗体が反応するゼラチン分子上の主たるエピトープは、ウシ I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖のアミノ酸部位 419 - 510 にあることが分かった

3) BCG の免疫促進能について

1 週齢マウスに BCG と DPT ワクチンを同時接種すると、抗百日咳毒素 IgE は抑えられ、IgG2a 抗体は増加した。今後乳児の BCG と DPT の接種スケジュールの研究も検討したい。

2. 予防接種の効果と感染症の発生状況に関する研究

1) 麻疹に関する研究

北海道における麻疹の実態調査によると、生後 2 週から 19 歳までの 1,015 症例が報告された。乳児麻疹は 187 例 (18.4%) であったが、7 ~ 12 月の乳児が 90% 近くをしめ、また 10 歳以上の年長児は 145 例 (14.3%) であり、1980 年代前半の割合に比較し、いずれも有意な増加であった。なお、ワクチンを受けていた者は 43 例 (4.2%)、また 1 歳以上の麻疹例の 5.2% であった。また、年長児麻疹のうちのワクチン接種者は 19 例 (13.1%) であった。以上のことから、

乳児期の麻疹抗体レベルが低下傾向にあり、母親がワクチン接種年代になるとさらにこの傾向は強まると考えられる。10歳以上の年長児の麻疹も増加しているが、そのうちのワクチン接種者は13%前後であり、ワクチン後年数を経ることによる抗体喪失による罹患（SVF）は、今直ちには問題でないといえる。他地区における麻疹症例の解析でも同様な傾向であった。すなわち、現行ワクチンは有効である一方、乳児の罹患が増加しており、母体の免疫レベルの低下が示唆された。今後のワクチン戦略について早急に検討する必要がある、麻疹撲滅への積極的な取り組みが要望される。

2) インフルエンザに関する研究

インフルエンザA型による重篤な脳炎・脳症例につき北海道や徳島県等において調査が行われ、5歳以下が多数を占め、凝固系異常を伴うものが予後不良であった。病理学的検討のできた例では、延髄から橋背側部にかけて、ウイルス抗体による免疫染色で特異的な染色像を認め、またウイルスの一次増殖の場が消化管である可能性も示された。

予防接種は6か月以降の乳児についても幼児と同程度の抗体上昇が認められたが、2回接種によって感染防御、軽症化が示された。インフルエンザ罹患時の熱性痙攣の合併率については、ワクチン接種者にも合併はあったが、非接種児に比して低い傾向が見られた。高齢者に対しては、1回の接種で十分な抗体上昇が認められた。

3) 風疹については女子高校生で18%の抗体陰性率が示された一方、前橋市の中学生の調査で、罹患していないと答えた者の61%が抗体陽性であり、風疹の臨床診断や既往による判断が困難であることが示された。ムンプスの家庭内暴露

に際してのワクチン接種は、初発例の発症当日での接種のみが57%有効であった。

4) その他のワクチン

水痘ワクチンについては、1回の接種では15%程度見られた自然罹患が2回接種ではゼロであり効果的であった。12年間の累積発症率は35%であった。

DPTについては、2期接種の時期にDPT 1期を3回受けた児と4回受けた児との抗体価の比較で、ジフテリア、破傷風、PT、FHAのいずれも有意な差を認めなかった。このうち百日咳抗体価、とくにPT抗体価がほとんどの児で感染防御レベル以下となっており、2期接種の必要性も検討を要しよう。

3. 予防接種副反応に関わる臨床的並びに疫学的研究

1) ワクチン副反応を疑う症例と頻度

厚生省による予防接種副反応調査の徹底によって、実体が明らかとなってきたが、任意接種のワクチンについての情報が不足している。本年度もおたふくかぜ、水痘、インフルエンザ等任意接種のワクチンについて副反応の可能性の否定できない症例の報告があったが、多くのワクチンからゼラチンが除去されたのを反映して症例数は少なかった。また、BCGの局所反応についての意見も寄せられた。

ゼラチンアレルギーとHLAとの関連についても報告された。

2) 背景疾患調査

予防接種副反応の確認、紛れ込み事故の防止のために、臨床検査と病理学的検査の励行がすすめられ、併せて背景疾患の新たな調査が9地区と10病院で継続的調査事業の一環として行われた。1999年と2000年の2年間に入院した15歳未

満の小児で、急性神経系疾患として従来から対象としている 18 疾患の 6,878 例が報告された。性別には男児が 1.47 倍多く、年齢別には 1 歳が 22.7 % で多かった。病名別には、熱性痙攣 41.6 %、てんかん 16.6 % であり、無菌性髄膜炎 27.6 %、細菌性髄膜炎 2.3 %、脳症 1.6 %、脳炎 1.5 %、急性小脳失調症 0.6 %、脳血管障害 0.5 %、多発性神経炎 0.4 % などであった。原因ウイルスが判明したのは、脳炎 103 例中 33 例 (32.0 %)、脳症 111 例中 47 例 (42.3 %)、無菌性髄膜炎 1900 例中 735 例 (38.7 %) 等であった。発症 1 か月以内にワクチン接種歴のあった 75 例中、他の原因が明らかなのは 13 例、ワクチンとの因果関係が考えられたのは、おたふくかぜワクチン後の無菌性髄膜炎 11 例であり、ポリオ生ワクチン後の麻痺 1 例はウイルスが分離できず因果関係が特定できていない。他の症例はいわゆる紛れ込み事故と考えられる。

同様な調査を実施している奈良県の成績では、脳炎と脳症は、予防接種とは関係なく人口 1 万人あたり夫々 0.52、0.78、てんかんは 5.03 人が発生していると報告された。

3) ハイリスク児への予防接種基準

けいれん性疾患児や心身障害児、アレルギー素因児等に対する予防接種実施基準や事前検査等の検討が進められ、痙攣性疾患、とくに熱性痙攣をもつ児への対応を中心にとりまとめられた。予防接種ガイドラインの改訂に際して活用されることが期待される。アレルギー性疾患についても専門医の間で検討が進められている。

4. 予防接種の効率的実施と健康教育に関する研究

1) 全国の予防接種実施方法と接種状況についての中央集計結果

本年度も平成 13 年 3 月末までに 45 都道府県、3,064 市町村から 100 万人以上の小児の接種状況の報告があり、全国小児のおよそ 95 % の把握ができた。

接種予定者数の算定法としてはほとんどの市町村でその年に新規に接種年齢に達した者にそれまでの未接種者数を加えた数字で予定者を算定するようになり、未接種者を考慮している地区が増加しており、各市町村の努力を反映している。

各ワクチンの定期接種実施状況としては、乳幼児のポリオ (全国平均で 86.3 %)、DPT (1 期 1 回目で 85.8 %) は比較的良好であったが、麻疹 (81.0 %) は改善されつつあり、DTII 期 (73.8 %)、日本脳炎 I 期 (75.2 %)、同 II 期 (68.7 %)、風疹 (70.6 %)、風疹中学生 (52.2 %) でなお低調であり、とくに小中学校年代での個別接種の接種率が低いのは問題であった。今後先天性風疹症候群や日本脳炎の多発が心配される。

外国への旅行者や、任意接種の予防接種については、情報提供などのサービスをしている市町村が増えてきているが、他市町村への小児への接種を広域的に (相互乗り入れ) 行っている市町村は少数に止まっていた。

県や市単位に医師会等が中心になって継続的に調査を行っている報告も多く寄せられたが、全体の傾向は前述の全国調査成績と軌を一にしている。とくに小中学生年代の個別接種での接種率の低さについてはすべての報告が危惧を述べていた。具体的な対策が早急に立てられることが強く望まれた。

接種率の把握については年齢幅の広いことからくる困難さがあるため、3 歳児健診や就学時などの機会に予防接種実施

状況を把握する試みがなされており、その有効性が示された。今後この方式が行政的にも実施できるよう検討する必要がある。

D. 考察

1) 数年前から新しい副反応上の問題となっていたワクチンに添加ないし混入していたゼラチンによるアレルギー反応はその因果関係が確認され、各ワクチンからゼラチンが除去されたので、この問題は解決できた。しかしゼラチンとは無関係と考えられるアナフィラキシーの報告も僅かながらあり、今後はワクチンへの添加物はすべて抜く方向で製造技術の向上が望まれる。

2) 麻疹の流行の中で、麻疹ウイルスの変異が認められているが、新しい細胞系の利用による検査でも、従来からの麻疹ワクチンの有効性は確認された。しかし母体の抗体価の低下に伴うと考えられる乳児期での麻疹罹患が増加しており、同ワクチンの接種率の向上を図ると共に、欧米なみの2回接種法も具体的に検討すべき時期に来ていることは昨年までの報告にも述べたところである。MR混合ワクチンの実用化を急ぎたい。

3) 昨年度の報告で、インフルエンザ桿菌による髄膜炎の小流行が経験されたことから、外国で広く用いられている同菌のワクチンの検討も必要と考えられる。

4) A型インフルエンザ流行に際し、乳幼児の脳炎・脳症の合併が注目されており、各地での調査が実施され、その病理病態の検討も行われた。インフルエンザ予防対策は現在予防接種しかないので、本研究班でも高齢者と併せて重症心身障害児者施設の他、乳幼児への接種の有効性と安全性の検討を開始している。乳児に対しても抗体獲得状況はよいが、小児

には2回接種が必要であり、成人には高齢者を含めて1回の接種で有効であることが示された。副反応症例は経験されていないが、さらに検討を継続する必要がある。

5) 世界的なポリオ根絶に近いが、ここ2、3年の内にポリオ不活化ワクチンの再採用と生ワクチンの中止が可能か否かの検討が迫られてきた。この折に、根絶された筈のWHOアメリカ地域のドミニカとハイチで、ワクチン由来と判断されるポリオウイルスの流通による麻痺患者が発生しているとの報告は衝撃的であり、対応に十分な検討が必要である。国産の新不活化ワクチンの実用化の進捗状況が報告されたが、抗体獲得状況はきわめて良好である。

6) 予防接種副反応と混乱しやすい小児急性神経系疾患等の背景疾患の調査が新たに行われ、1999～2000年の2年間についての実態が明らかとなった。予防接種との因果関係を明らかにすることはきわめて重要であり、脳炎、脳症、髄膜炎等のおよそ30%以上で病因ウイルスが特定されている。今後とも継続的に背景疾患の調査を実施するとともに、病因ウイルスの特定に努める必要がある。

7) 基礎疾患を持つハイリスク小児への予防接種基準の作成につき検討が進められ、予防接種ガイドラインの改訂に際して活用されよう。

8) 乳幼児期のポリオ、BCG、DPT、麻疹については比較的高率を維持しているが、風疹と日本脳炎は60～70%程度に低迷している。また就学後の小、中学生での日本脳炎、DT、風疹の接種率は低く、ことに個別接種の地区では50%以下という極端な低率である。近い将来に日本脳炎の流行再発や先天性風疹症候群の再多発がきわめて心配である。

これらの状況を踏まえ、予防接種に関する情報提供や健康教育、とくに小中学生への健康教育の必要性が大きい。

E. 結論

本年度は3年計画の研究の最終年度であるので、本年度研究結果を含め、3年間の研究の成果をまとめて報告した。

1) ワクチンに添加されたゼラチンの除去により、アレルギー性副反応は激減した。

2) 麻疹の流行株に変異が起きているが、現行ワクチンは十分有効であることが確認された。ただし麻疹の流行を阻止できるだけの接種率は確保されておらず、母体の抗体価の低下に伴うと考えられる乳児期の麻疹罹患が増加している。接種率を上昇させるための努力が必要である。一方麻疹罹患による細胞免疫の機能低下が確認されたが、ワクチンウイルスの免疫抑制作用は低い。

3) インフルエンザ桿菌ワクチンの導入を費用便益効果を考えながら検討すべきである。

4) 本年度は幸いインフルエンザの流行は低調であったが、インフルエンザAウイルス感染に伴う脳炎・脳症の実態調査が継続され、その病態や病理学的検討も行われている。インフルエンザ予防対策としてはワクチンしかないので、高齢者や重症心身障害児などハイリスク者の施設の他、乳幼児についても予防接種の有効性と安全性の検討を継続する必要がある。乳児に対しても抗体上昇は良好であるが、小児には2回の接種が必要であり、一方高齢者を含む成人には1回の接種で有効との結果が得られたので、今後の計画に活用したい。なお、アジュバントの改良の進んでいる経鼻接種用ワクチンの開発推進も要望される。

5) 予防接種事故の背景疾患の新たな調査が行われ、最近2年間の実態が明らかにされた。ワクチンとの因果関係が考えられたのは、おたふくかぜワクチン後の無菌性髄膜炎 11例であった。感染症の流行状況は年によって異なるので、背景疾患の調査は継続的調査は今後とも必要である。

6) 基礎疾患のあるハイリスク小児への予防接種判断基準の検討が行われ、予防接種ガイドラインの改訂に活用したい。

7) 都道府県を通じて各市町村にアンケート調査を依頼した全国調査により、市町村の94%以上が把握された。ほとんどの市町村で年度による集計が行われており、接種対象者としては、その年に新規に接種対象年齢に達した者にそれまでの未接種者数を加えた数字で予定者数を算定している市町村が多くなった。

接種率は、乳幼児期のポリオ、BCG、DPT、麻疹については比較的良好であるが、風疹と日本脳炎の接種率が不十分であった。麻疹と風疹の混合ワクチン(MRワクチン)の実用化を急ぎたい。就学後の小中学生への接種率は、日本脳炎、DT、風疹のいずれも低率で、とくに個別接種を行っている地区では、きわめて低率であり、今後先天性風疹症候群や日本脳炎の多発が心配される。個別の各地域からの報告でもまったく同様の結果であった。当面、健康教育と広報の努力しかないので、文部省との連携を含めて戦略の検討が緊急に必要である。

F. 研究発表

本年度に実施された調査成績や臨床報告は来年度に個別に発表されるが、これまでの発表は別記のごとくである。

G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

発表文献(本年度の既発表分のみ)

- 1) Masaya Ohsaki, Hiroyuki Tsutsumi, Shunzo Chiba, et al : The relevance of TH1 and TH2 cells in immediate and nonimmediate reactions to geratin-containing vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 103 (2), 276-281,1999
- 2) Masaya Osaki, Hiroyuki Tsutsumi, Shunzo Chiba, et al : Reduced passive measles immunity in infants of mothers who have not been exposed to measles outbreaks. *Scand J Infect Dis* 31:17-19, 1999
- 3) Masaya Ohsaki, Hiroyuki Tsutsumi, Shunzo Chiba, et al : Recent increase in the frequency of infant measles in Japan. *Pediatrics International* 42: 233-235, 2000
- 4) Matsuo,K., Kurata,T.,et al : Indaction of innate immunity by nasal influenza vaccine administered in combination with an adjuvant (cholera toxin) ,*Vaccine*, 18, 2713-2722,2000
- 5) Chen,Z.,Kurata,T. et al : Cross-protection against a lethal influenza virus infection by DNA vaccine to the neuraminidase, *Vaccine*, 18, 3214-3222, 2000
- 6) Tamura,S.-I. and Kurata,T. : A proposal for safety standards for human use of cholera toxin derivatives as an adjuvant of nasal inactivated influenza vaccine, *Jpn J Infec Dis* 53, 98-106,2000
- 7) 神谷齊 他 : 新時代のインフルエンザ対策. *カレントセラピー*, 18 (11) : 115-129, 2000
- 8) 神谷齊 他 : 20 世紀のワクチン開発を振り返る, *医薬の門*, 30 (2) : 56-70 , 2000
- 9) 神谷 齊 : 高齢者へのインフルエンザワクチン接種は 1 回でよいか, *日本胸部臨床*, 59 (9) : 679-683, 2000
- 10) 神谷 齊 : インフルエンザワクチン予防接種の問題点と今後の課題, *日本臨床*, 58 (11) : 24-29, 2000
- 11) 神谷 齊 : ワクチン単回接種の可能性, *診断と治療*, 63 (12) : 105-107, 2000
- 12) 神谷 齊 : 予防接種法の改正と今後, *日本医師会雑誌*, 124 (9) : 1147-1149 , 2000
- 13) 平山宗宏 : 感染症対策のこれまでとこれから—予防接種を中心に—, *小児感染免疫*, 12 (4), 411-417, 2000
- 14) 平山宗宏 : 感染症と新しい学校保健の考え方, *保健の科学*, 42 (1), 4-8,2000
- 15) 小船富美夫, 岡部信彦, 他 : 麻疹ワクチン既接種者の麻疹罹患とわが国の麻疹対策, *臨床とウイルス*, 28 (1), 10-14, 2000
- 16) 岡部信彦 : 経皮接種による不活化ポリオワクチン導入の意義, *医学の歩み*, 193 (7), 650-651, 2000
- 17) 神谷齊 : 百日咳, *最新医学*, 54:155-160, 2000
- 18) 豊田美香, 神谷齊 : 風疹の現状とワクチン, 同上, 127-133
- 19) 小出和可, 神谷齊 : 最近の水痘感染について, 同上, 110-117
- 20) 森島恒雄, 富樫武弘, 岡部信彦, 他 : インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査, *日本医事新報*, 3953, 26-28, 2000

I. 予防接種の効果と副反応発症要因
並びに機序に関する基礎的研究

予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

分担研究者 井上 栄 (国立感染症研究所名誉所員)

研究協力者 堺 春美 (東海大学医学部小児科)

研究要旨

本年度の研究成果は次の4つに分類される。1) 予防接種疾患抗体測定法の検討、2) 予防接種に伴うアレルギー、3) 麻疹ウイルス感染、4) その他。

1) 『予防接種抗体測定法研究会』に微生物研究者、ワクチン・試薬メーカー、検査センターなどの異なった分野の人が70人以上も集まり、異なった視点からの情報交換を活発に行った。2) ①日本脳炎ワクチン接種後に蕁麻疹を伴わない重症アナフィラキシーが1995-96年に報告され、患者はゼラチン特異 IgE 陰性であった。②IgE 抗体が反応するゼラチン分子上の主たるエピトープは、ウシ I 型コラーゲン α 2鎖のアミノ酸部位 419-510 にあることがわかった。③1週齢マウスに BCG と DPT ワクチンとを同時に接種すると、抗百日咳毒素 IgE は抑えられ、IgG2a 抗体は増加した。3) 自然麻疹患者で起こる非感染リンパ球のアポトーシスは、感染によって産生される IFN- γ と IL-18 によると考えられた。麻疹ワクチン接種者で麻疹罹患患者 (SVF) 57名のうち、2年以内に罹患したものは19%であったが、6年以降に罹患したものは67%であった。2年以内罹患患者からのウイルス分離率は36%に対し、6年以降罹患患者からのウイルス分離率は61%であった。昨年に引き続き、自然麻疹罹患歴および麻疹ワクチン接種歴のある子供の血清中の麻疹ワクチン類似株 (豊島株) および最近の分離株に対する中和抗体価を調べたが、両血清とも豊島株および新鮮分離株を同様に中和した。3医療期間から平成12年に報告があった麻疹症例は38例であったが、うち成人麻疹が42%と多かった。

A. 研究目的

平成12年度の本研究班の企画委員会において、予防接種関連の抗体測定法の改良・開発と臨床応用に関する情報交換を行う研究会を開くべきとの提案があり、東京近郊の臨床家、微生物研究者、検査センター担当者、ワクチン・試薬メーカーに声をかけて、セミクローズドの研究会を開くことになった。研究会での討論の結果は本報告書に掲載すると同時に、平成13年3月に開催される本研究班の全体会議でその概略を説明することになった。

1994年以降問題となったワクチン関連ゼラチンアレルギーは、DPT ワクチンおよび生ウイルスワクチンからゼラチンが除去されて、発生数が激減した。今後に残された問題としては、①ゼラチン分子上の抗原エピトープ部位の決定、②ゼラチン以外の物質によるアナフィラキシー様反応の解明、③DPT ワクチンの Th1/Th2 リンパ球応答のバランスの

調整、などがある。

将来のグローバルな麻疹根絶事業に向けて、いくつかの基本的問題を検討しておく必要がある。自然麻疹とワクチン株感染における発病病理、自然麻疹における幼児と成人との症状の違い、感染麻疹ワクチンによる免疫の持続期間、自然麻疹による免疫ブースター効果、などがある。

B. 結果と考察

1) 予防接種疾患抗体測定法の検討

『予防接種抗体測定法研究会』を平成13年1月に開いた。次の11の演題が発表された。①ジフテリア抗体測定法、②破傷風抗体測定法、③百日咳抗体測定法、④ELISAによるポリオ抗体測定法、⑤ムンプス抗体測定法としての補体添加中和法とBeads法の比較、⑥組換え型E1蛋白質を抗原とする風疹IgM抗体簡易検出試薬の開発、⑦麻疹PAキットを用いたIgM抗体測定法の開発、⑧麻疹EPIに対応したウイルス中和抗体測定法の確立、⑨継代培養細胞を用いた日本脳炎中和抗体測定法：CE細胞法との比較、⑩セラミックビーズを用いた新しい日本脳炎抗体測定法の開発、⑪ウイルス検査技術連絡会の活動について。

①②③では、現在の厚生省感染症流行予測事業で実施されている血清疫学調査の抗体測定法が紹介された。⑤将来のムンプスワクチン導入の検討に当たっては血清疫学調査をしておく必要がある。補体添加中和抗体測定法は多数の血清検査に向いていないので、より簡便な方法が求められている。免疫粘着赤血球凝集試験IAHAなど試みる価値はあろう。⑥風疹IgM抗体を簡便・短時間で検出する免疫クロマト法が開発された。⑦はWHOが採用を検討している方法である。⑨ニワトリ胚初代細胞の代わりに継代細胞を使う中和法が検討された。⑩は⑦と同じ原理で、日本脳炎抗原被覆ビーズの凝集像を判定するものである。⑪はウイルス抗体測定結果の施設間差を最小にしようという活動の紹介である。

本研究会には、微生物研究者、ワクチン・試薬メーカー、検査センターなどの異なった分野の人が70人以上も集まり、異なった視点からの情報交換を活発に行うことができた。このような研究会は数回続けるのがよいだろう。

2) 予防接種に伴うアレルギー

日本脳炎ワクチン接種時の全身性即時型アレルギー反応例：日本脳炎ワクチン接種後に蕁麻疹なしの重症アナフィラキシーが起こった症例（95年に2件、96年に8件）の検査依頼が感染研にあった。すべてゼラチンIgE抗体陰性であり、この反応のメカニズムはまったくわかっていない。一方、蕁麻疹を伴う軽症の即時反応例はゼラチンIgE抗体陽性であり、ワクチン中のゼラチン量が少ないため軽症であると考えられる。

ゼラチン分子上の抗原エピトープ部位：ウシI型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖cDNAフラグメントをバクテリア発現ベクターに組み込み、融合蛋白を作成し、ゼラチン特異IgEと反応させた。主たるエピトープが存在する場所はアミノ酸部位419-510にあることがわかった。

狂犬病ワクチン→黄熱ワクチン接種後の即時型皮膚局所反応： 狂犬病ワクチンを2回以上接種した人の半数は、黄熱ワクチン接種時のプリックテストで陽性になり、黄熱ワクチンの接種が禁忌となる。両方のワクチンに共通する含有物としてゼラチン、オバルブミン、鶏肉成分があるので、それらを抗原としてIgE抗体を調べたが、抗体は検出されなかった。この皮膚反応陽性の持続期間は約1ヶ月であることがわかったので、それ以上の日数をおけば黄熱ワクチンの接種をすることができる。

BCGがDPTワクチンに及ぼす影響： 生後1週のマウスにBCGとDPTとを同時投与し、6週後の百日咳抗体、サイトカインの産生を調べた。IgE抗体は減少し、IgG2a抗体は増加した。インターフェロンは増加し、IL-4は減少した。人ではBCGとDPTはゼロ歳児に接種されるが、どちらを先に接種するかは決まっていない。BCGの投与時期を選ぶことによってアレルギー罹患を少なくできる可能性もあるだろう。

3) 麻疹ウイルス感染

麻疹ウイルス感染時の免疫抑制の機序： 自然麻疹患者では非感染リンパ球のアポトーシスが起るが、同時に血漿中にインターフェロンとIL-18が高濃度に検出され、これがアポトーシスの原因と考えられた。生ワクチン接種者ではアポトーシスが起らず免疫抑制も少ないが、抗体産生に関しては自然麻疹で高い。

麻疹ワクチンの防御期間： 麻疹ワクチン既接種者で麻疹に罹患した57例からウイルス分離を試みた。接種後2年以内に罹患したものは11例(19%)あったが、6年以降に罹患したものは38例(67%)あった。前者でのウイルス分離は4例(分離率36%)であったが、後者では23例(分離率61%)であった。ワクチン接種後、時間経過とともに免疫が低下し野外ウイルスの感染が起ると考えられる。

ワクチン接種者の抗体持続： ワクチン接種者の抗体は長期持続し、その抗体はワクチン類似株も新鮮分離野外株も同様に中和した。被検者が野外ウイルスの不顕性感染を受けていた可能性もある。野外株非存在下でのワクチン接種者の抗体持続がどうなるかは今後の検討課題であろう。

4) その他

不活化ポリオワクチンによる抗体産生： 不活化ワクチンを2回投与で中和抗体価の上昇が認められた。さらに生ワクチンを投与すると、抗体価が低い例では、さらなる抗体価の上昇が認められた。生ワクチン接種後に抗体価上昇がなかった例では、不活化ワクチンで作られた抗体でウイルスが中和されたのであろう。

予防接種疾患抗体測定法の検討

井上 栄（国立感染症研究所名誉所員）

宮沢 博（杏林大学保健学部）

平成 12 年度の本研究班の企画委員会において、第 1 班の活動の一つとして、予防接種関連の抗体測定法の改良・開発と臨床応用とに関する情報交換の研究会を開くことが提案された。これを受けて『予防接種抗体測定法研究会』を平成 13 年 1 月 17 日に感染研で開いた。

研究会への参加を呼びかけた対象者は次のとおりである。①東京近辺の予防接種専門家、②感染研および東京近辺の地方衛生研究所の関係者、③抗体測定試薬メーカー、④ウイルス検査技術連絡会に属する臨床検査会社。話題提供を募ったところ 12 の演題が集まり、当日は 70 人以上の参加者があり、11 の発表（1 題は発表者が欠席）と討論がなされた。

本報告書には各発表の要約を載せさせていただくが、まず、I. 抗体測定法の概観、II. 当日の討論内容、を述べる。

I. 抗体測定法の概観

1. 血清疫学調査のための測定法

厚生省感染症流行予測事業(旧称は伝染病流行予測事業)では、予防接種法に定められた疾患に対する国民の免疫状態の把握が重要な項目の一つであり、感染研と地方衛生研究所(地研)とが共同で抗体調査を行っている。

疫学調査のための抗体測定法の条件は、①免疫状態を把握するためには中和活性を測定するのが望ましい、②多数の血清を扱うために、簡便かつ低費用の測定法であること、③抗体濃度の個人差は非常に大きい、その幅広い濃度をカバーして測定できること、などである。中和活性を測定するためには培養細胞が必要で、手間・時間・費用がかかり、②の条件に反することが多く、赤血球凝集抑制試験(HI)なども使われる。③を満足させるためには、血清を階段希釈して反応終末点の希釈度を抗体価とする方法が使われている。

このような血清疫学調査を国レベルで実施しているのは、世界の中で日本だけである。地研は、地域ごとの一般人血清の抗体測定を行い、感染研の感染症情報センターが全国のデータを集計している。全国集計可能なデータを作るためには、共通の標準抗体測定法と参照血清とが必要である。標準測定法は感染研・地研が共同で検討して決定し、場合によっては感染研で技術講習会が開かれる。参照血清は感染研の各病原体専門部室が配布している。

欧米諸国で研究者個人が実施する血清疫学調査はあるが、国レベルでのものがない理由は、上述の体系ができていないからである。日本国内で個人の研究者が血清疫学調査を行い、その結果を国の調査結果と比較する場合には、国の標準測定法を使うべきであろう。

各標準測定法は次の通り。ポリオ：中和、日本脳炎：中和、麻疹：抗原結合粒子凝集試