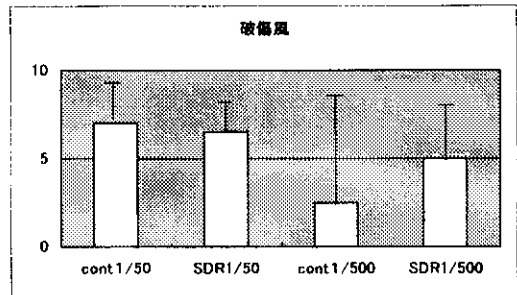
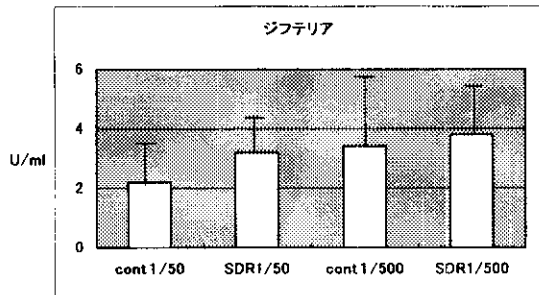


n=4

Analysis of specific antibody after 4 weeks from the 1st DT vaccine injection as determined by PA method



n=4

Analysis of specific antibody after 8 weeks from the 1st DT vaccine injection as determined by PA method

Hib 髄膜炎の疾病負担に関する検討

神谷 齊、中野 貴司、庵原 俊昭（国立療養所三重病院小児科）

【目的】

平成 12 年度「予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究」において私たちは、1997 年-98 年の 2 年間における Hib 髄膜炎発生状況に関する前向き調査の結果を報告した。三重県における罹患率は 6.1 例/年間/5 歳未満人口 10 万人当たりで、ワクチン導入以前の欧米諸国と比べれば低い頻度であったが、地域集積性（北部と中部）と時間集積性（1997 年）が認められ、有効なワクチンの導入により流行を予防できると考えた。

今年度は私たちがこれまでに経験した Hib 髄膜炎症例の疫学データ、治療、予後と後遺症、入院期間、医療費について解析した。また、Hib は β ラクタマーゼ産生、BLNAR（不活化酵素によらない耐性菌）など薬剤耐性が近年問題となっている。耐性 Hib の現状とワクチン導入により期待される効果など、Hib 髄膜炎対策を包括的な側面から検討することを目的とした。

【対象と方法】

疫学データ、治療、予後と後遺症、入院期間、医療費については国立療養所三重病院小児科において 1994 年 1 月-2001 年 12 月の 8 年間に経験した Hib 髄膜炎 16 例（男児 8 例/女児 8 例，年齢：3 ヶ月-5 歳 3 ヶ月）について検討した。

耐性菌に関する検討については、1997 年 11 月-2001 年 12 月の期間に経験した Hib 髄膜炎のうち同一の方法で薬剤耐性の検討ができた 7 例（男児 2 例/女児 5 例，年齢：3 ヶ月-3 歳 1 ヶ月）を対象とした。薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法による MIC 測定（微量液体希釈法）、 β ラクタマーゼ産生能（Nitrocefin 法）、耐性遺伝子の PCR による検索（Ubukata K, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 45; 2001: p1693-9.）を明治製菓（株）にて施行して頂いた。

【結果】

私たちが診療した 16 例中 7 例（43.8%）は 1 歳未満児であり（6 ヶ月未満 3 例、6-11 ヶ月 4 例、1 歳 3 例、2 歳 2 例、3 歳 2 例、4 歳 1 例、5 歳 1 例），うち 2 例は保育園通園児，2 例は同一の集団施設収容児であった。施設収容児 2 例の発症時期は、1994 年 6 月 26 日と 7 月 6 日で近接していた。1997 年に

は 1 年間で 4 例の患者が入院し他年度よりも患者発生が目立ったが、これは前向きサーベイランス調査（1997 年-98 年の 2 年間実施）において県内で患者の集積が認められた時期と一致した。使用抗菌剤は ABPC, PIPC, CTX, CTRX, LMOX, AZT, CP などであったが、8 例（50%）では初回選択薬剤による治療効果が不十分であったため、抗菌剤の追加や変更を必要とした。入院期間は 15 日-51 日間（平均 31 日、合併症治療の目的で脳神経外科転科などが必要であった症例を除く）であった。死亡例は 1 例もなかったが、発達遅延、てんかん、水頭症、高度難聴などの明らかな後遺症を残した症例が 3 例（18.8%）あり、軽度の聴性脳幹反応異常まで含めると 7 例（43.8%）で経過中に何らかの合併症を来した。入院治療に要した医療費（保険診療点数 x 10）については 10 例においてのみデータの入手が可能であったが、50 万円：2 例、70 万円：3 例、90 万円：2 例、120 万円：3 例という結果であった。

耐性遺伝子 PCR 検査の結果、化膿性髄膜炎児から分離された Hib7 例中 4 例は耐性菌と判定され、うち 3 例では臨床的にも抗生剤治療への反応が不良で薬剤の追加、変更が必要であった。4 菌株の MIC は、ABPC：1~1 株、2~1 株、16~1 株、>32~1 株、CTX：0.06~3 株、2~1 株であった。一方、耐性遺伝子 PCR 検査の結果が感受性菌であった 3 株の MIC は、ABPC：0.125~2 株、0.25~1 株、CTX：≤0.015~3 株、であった。耐性の機序としては、BLNAR が目立ち、βラクタマーゼ産生菌は 1 株のみ（そのβラクタマーゼ産生菌も細胞壁合成酵素遺伝子の変異 *pbp3-1* を併せ持つ BLNAR）であった。

【考察】Hib 髄膜炎治療のためには長期の入院が必要である上に、未来ある小児に後遺症をもたらす重大な疾患であり、本疾患による経済的および社会的損失は大きい。また初回選択薬剤による治療効果が不十分なため、抗菌剤の追加や変更を必要とする症例も多い。この原因としては、もともと薬剤が移行しにくい中枢神経系が病巣であるうえに、起因菌の薬剤耐性も関与している。薬剤耐性は薬剤の多用によりさらに大きな問題となる。以上の理由により、有効なワクチンによる乳児期早期からの予防が最も効果的な Hib 髄膜炎対策であると考えられた。

簡易型注射器具「ユニジェクト®」について

堀江 均、安部 忍、清水 文七、橋爪 壮（日本ポリオ研究所）

当研究所では、現在開発中の不活化ポリオワクチンの皮下注射用接種器具として、日本では全く新しいタイプの簡易型注射器具「ユニジェクト®」の検討を進めている。

「ユニジェクト®」はベクトン・ディッキンソン株式会社により開発された医薬品注射器具で、平成11年11月11日付で厚生省医薬安全局審査管理課において既に輸入承認が得られている。「ユニジェクト®」は、従来のシリンジとは全く異なる使い捨てタイプの針付きプラスチック（ポリエチレン）製注射器具で、ワクチン薬液を予め充填後、キット製品として使用するものである。「ユニジェクト®」のこれまでの使用例として、1995年からインドネシアにおいて新生児のB型肝炎ワクチンの接種用として、さらにその母親たちへの破傷風予防接種用として使用されている。また、1998年からはユニセフ（国連児童基金）の新生児破傷風撲滅プロジェクトのもと、破傷風の予防接種に世界各地で使用されている。その他、メキシコ、中国、インド、エジプト等でもB型肝炎ワクチンおよび破傷風ワクチン用として、2002年もしくは2003年からの実用化を目指し、自国製造体制の整備が進められている。

「ユニジェクト®」には次のような多くの特徴（利点）がある。

1. 予めワクチン液（薬液）が充填してあるため、薬液を吸引する時の針刺し事故を未然に防ぐことができる。また、薬液を取り違えるといった医療ミスの防止に役立つ。
2. 薬液をいちいち吸引する手間がないので、多人数に接種する際に効率よく接種することができる。
3. 注射器を別に用意する必要がなく、また、アンプルやバイアル瓶等を使用しないため、医療廃棄物を最小限に抑えることができる。
4. 注射器として再利用することは構造上できないため、再利用による感染症の伝播は生じない。
5. シリコンオイル等の人体に有害な潤滑剤を使用していない。
6. 薬液充填部位全体が透明になっているため、接種者が薬剤の種類と適正な接種量を確認することができる。
7. 注射前に接種量を調整する必要がなく、簡単に接種することができる。

この他にワクチンを製造する側としても「ユニジェクト®」は、予めガンマ線滅菌してあることで、従来のガラスバイアル瓶やアンプルと違い、容器洗浄や滅菌を必要としない利点がある。

「ユニジェクト®」は次頁の図に示す通り、薬液を充填するリザーバー、ポート、針（カニューレ）および針シールドの4つの部分で構成されており、最終的にアルミパウチで包装される。リザーバーは薬液との接触面が無色透明の低密度ポリエチレン製ラミネートフィルムで覆われており、薬液はポート部分のハブ（隔壁バリアー）で完全に隔離されているため、汚染される心配がない。使用の際に一度針シールドごと針を奥に押し込み、隔壁バリアーを破ることで初めて薬液と針がつながる構造となっている。また、アルミパ

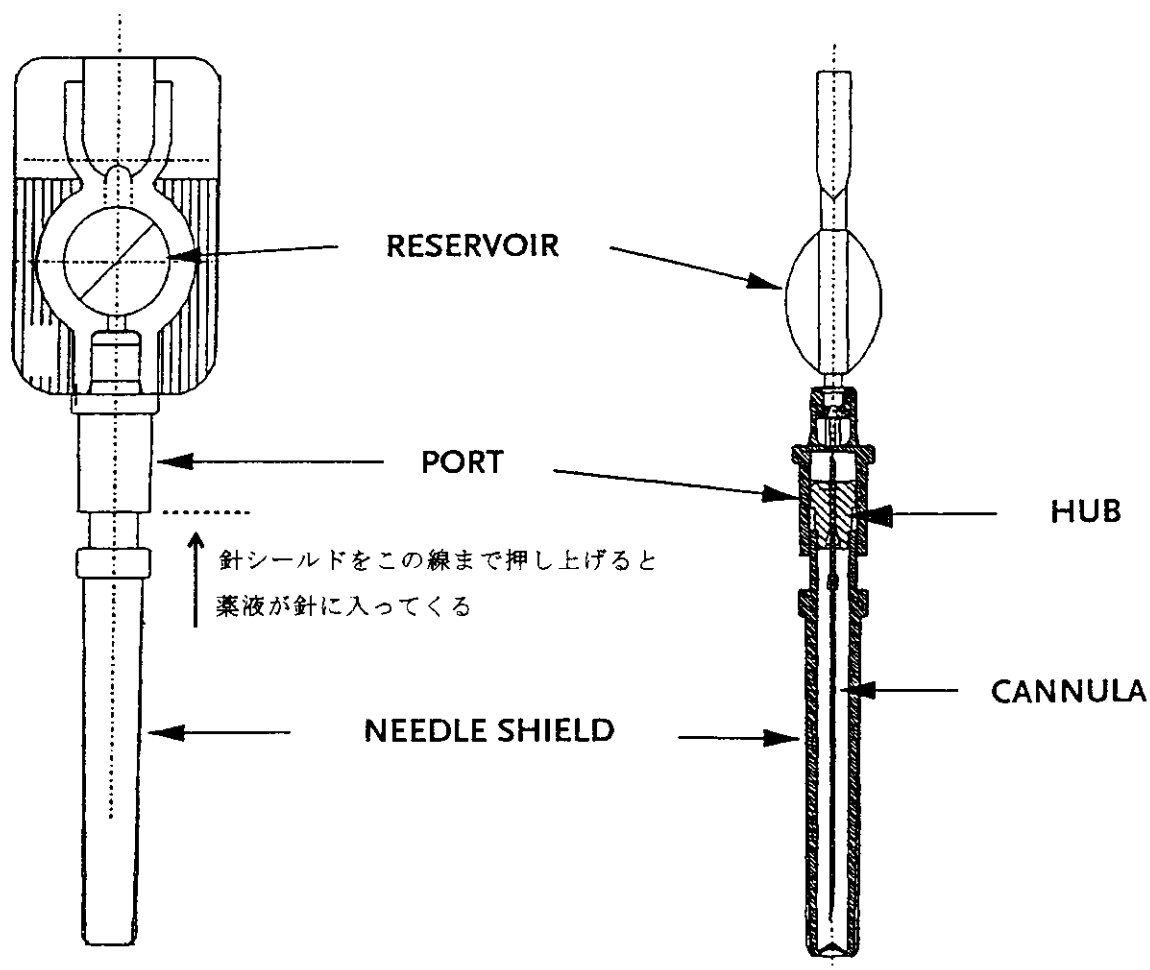
ウチはアルミラミネート製でガスの遮断と遮光効果があり、内容薬液の安定性を高め、未使用であることが容易に分かるようになっている。

一方、「ユニジェクト[®]」を使用する際の注意点として次の2点が挙げられる。

1. リザーバー内には極少量ではあるが空気相が存在するため、接種とともに空気が皮下に入る可能性がある。
2. 針が血管内に入ったかどうかの確認がしにくい。

1に関しては、皮下に入った微量の空気は通常吸収されるため、特に問題になることは無いが、リザーバーを上にして針を上方から接種することでリザーバー内の空気が入るのを防ぐことができる。また、2に関しては、腕の上部の皮膚を持ち上げる形で皮下に注射するため、針が血管内に直接入る可能性は極めて低いと考えられる。しかし、血管内に入ったかどうかは針を刺した後、一度リザーバーを軽く押して離すことで、血管内に入った場合血液がポート部分に上がってくることから確認することが可能である。

安全性や作業性に優れ、医療廃棄物も最低限に抑えることができる「ユニジェクト[®]」は、新しい注射器具、注射方法として医療の向上に貢献するものと期待される。



ユニジェクトの構造

Pre-filled 型ワクチン類キット品について

市森 有三、香渡 功（武田薬品工業株式会社流通推進部）

はじめに

わが国における注射用キット製剤の使用状況は、欧米と比較し著しく少ない現状である。とりわけワクチン類についてのキット品は販売されていない。この背景としてわが国では、キット製剤は緊急時に即座に調製できる点に着目され、緊急性を必要としない治療においてはその必要性が軽視されてきたことにあった。しかし、医療経済の側面からもキット品の優位性が論じられ、また、医療現場での利便性の評価も重視されるようになり、わが国でも緊急使用を目的としないキット製品が市販されるようになってきている。

ワクチン接種は、かつては品目によって集団接種という形で保健所や小学校で投与されていたが、現在は一部を除いて病院、診療所、医院などの施設で個別に接種されている。接種現場における注射剤の調製は、微生物汚染が無いように、クリーンベンチのような無菌設備を用いた環境下で調製されることが望ましいが、無菌環境になっていないところで実施されているのが大半である。

一方、ワクチン接種現場でのワクチン注射剤の調製に占める時間はかなりのウエートを占めており、注射剤の投与準備の効率化は患者の待ち時間の短縮につながり、特に小児の待ち時間の短縮は、他の疾患に暴露される機会を小さくするという点でも望ましい。

また、最近ワクチンの取り違い事故が問題となっており、誤用防止策の検討が要望されていた。

我々はこれらの問題点を解決するために DPT と日本脳炎ワクチン、および破傷風トキソイドの pre-filled 型キット品の開発を実施した。一般的にキット品の利点としては、上述した①無菌性、②効率化、③誤用防止などに加えて、④バイアルに注射針を刺してワクチン液を採取する必要がないため針先の劣化が起こらず、接種時の疼痛軽減が図れる ⑤調製中の針刺事故の頻度がなくなる ⑥従来のバイアルとシリンジに比べ廃棄物の量を減らせる 等々があげられる。

特長と問題点

前項であげた利点のほか、我々が開発したキット品（下図）では、

1. シリンジは、薬液との相互作用がなく、水分や酸素の透過性がないガラスカートリッジを採用した。
2. 誤使用を防止するために、品名ラベルのほかフィンガーグリップを品目毎の予診票の色（DPT ワクチン：黄色、日本脳炎ワクチン：藤色、破傷風トキソイド：緑色）と同色にし、目盛りには必要なラインのみとした。
3. シリンジに注射針が装着していても無菌性の保持が可能なように、針キャップにラビリンス機構を採用した。なお、ラビリンス機構（デュファー社特許）とは、空気は移動するが菌はキャップ内のラビリンス部で菌自身の固着力、静電気力などにより補足

され内部への侵入を阻止する構造である。

4. 既使用品・不良品の判別が可能なように、フロントストッパーがロックハブへ落とし込まれる方式を採用した。
 5. プランジャーロッドがスムーズに作動するようゴム栓（ストッパー）を設計した。
 6. ワクチン液の均質化が容易なように少量の気泡を封入した。
 7. 注射針の切面と目盛りの位置をフィンガーグリップに設けた穴で規定した。
 8. 注射針の分別廃棄ができるように、着脱可能なルアーロック方式を採用した。
- 等々の特長を備えさせている。

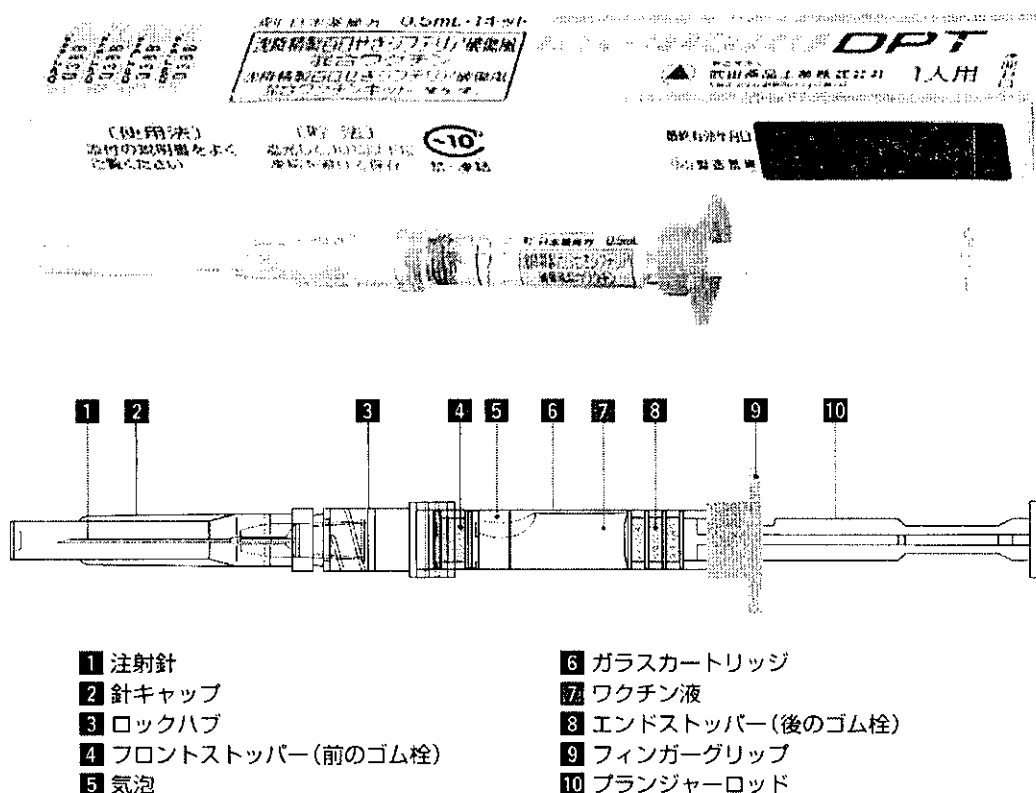
問題点としては、外箱を極力小型化し、材質も紙にするなど環境面にも配慮をしたものの、従来の1mlバイアル瓶の外箱の容量とほぼ同等になり、そのため従来より保管スペースが必要となるということがあげられる。

反響

これまでに、①準備の時間が短縮され非常に使いやすい ②消毒の個所も少なくなった ③接種間違いも起こらないし、大変楽になった ④注射針も良く切れるし、痛がない ⑤従来は注射針が抜けることもあったが、キットではそのようなことも無く安心して使える ⑥清潔感がある ⑦スムーズにプランジャーロッドの移動ができ、目盛りに合わせやすいなどの反響が寄せられている。

キット品を発売してまだ期間が短いが非常に好評であり、ワクチンの新しい注射器具・注射方法として、ワクチン接種現場での変革をもたらす一石を投じたものと想定される。今後寄せられてくる反響については次回の報告に委ねたい。

DPT ワクチンキットとその構造図



弱毒痘苗株 LC16m8 株による痘瘡ワクチンの復活

—製造に至った経緯と臨床および免疫の検討—

堀内 清、大谷 俊介、土屋 均、田中 良和、三輪 久彰、窪谷 弘子、木所 稔

(千葉県血清研究所管理部、製造部、品質管理部)

「はじめに」

かってコレラ、ペストと共に三大疫病の一つとして猛威を振るった痘瘡は、1967年からWHOが始めた痘瘡根絶計画による種痘の普及が効を奏し、1980年にいたり遂に痘瘡の根絶宣言が出され今日に至っている。わが国は予防接種法により3回の定期種痘を義務付けてきた。しかし1970年代になり、世界の痘瘡発生数が減少するにつれ、種痘による健康被害の問題が注目されるようになり、安全性の向上を目指した弱毒ワクチンや接種方法などが検討され始めた。その成果の一つとして弱毒痘苗株LC16m8株が千葉県血清研究所において開発された¹⁾。本ワクチンは昭和41年(1966年)に設立された厚生省種痘研究班において大規模な臨床試験がおこなわれ、安全性において従来のワクチンに比べ数段優れていることが認められ、免疫原性も従来の池田株、リスター株と遜色がないことが証明された。この成績にもとずき、定期種痘はLC16m8株ワクチンを用いて1回のみとする法改正がおこなわれた。しかし1973年と74年に痘瘡患者が海外から移入されたが、幸い二次感染患者の発生がなかったことや、確実に世界の痘瘡患者発生が減少していることなどから、国はもはや種痘の必要性は無いと判断し、1976(昭和51年)年にわが国は定期種痘を廃止した。以来二十数年間、LC16m8株は当所の保管用冷凍庫(-80℃)の中で眠り続けてきたが、アフリカでモンキーポックスがヒト間で流行し、当該ウイルスの研究者に対する免疫の必要性などにより、平成12年に厚生科学研究のテーマの一つとしてLC16m8株ワクチンの復活を懸けて試験製造した。痘瘡ワクチンは生物製剤基準に従うと、専用のラインが必要になるために、当所の研究開発部門の製造施設において、50×1,200本(6万人分)を製造し、国立感染症研究所(主任研究員倉田毅)に納入した。製造された試験研究用ワクチンは、当然ながら当所の自家検定および国立感染症研究所の試験において、安全性、有効性が基準に適合したものである。2001年9月に合衆国が未曾有の武力テロに襲われ、引き続き「炭疽菌」による無差別バイオテロが発生した。合衆国はかねてより生物兵器により自国が攻撃を受ける可能性を懸念しており、「痘瘡」ウイルスによるテロを予想したシュミレーションにしたがった対策やワクチンの備蓄をはじめていた。わが国のオーム教団によるBCテロと自国の「炭疽菌」テロは、合衆国に対するNBCテロの可能性がさらに高まったと判断せざるを得ない状況に追い込んだ。また「炭疽菌」による郵便テロがわが国へもたらした影響も大きく、「白い粉」事件として一部が報道されているが、実際には数百例の該当事件が発生している。幸い現在までに「炭疽菌」が検出された事例はないが、現在でも警察および地方衛生研究所の業務を煩わせている。このような世情を考慮したバイオテロ対策が厚生労働省を中心とした政府機関で検討され始め、特にワクチンがテロ阻止に有効な「痘瘡」対策に焦点が絞られ、国は本年3月末日までに痘瘡ワクチンを備蓄する決定をおこない、当所にLC16m8株ワクチン250万

人分の製造が発注された。

この緊急受注を達成するために、当該ワクチンの製造に関わる職員58名が種痘接種を希望したために、2001年11月に研究用ワクチンを用いて種痘をおこなった。以下にその成績を報告する。

『接種対象および接種方法』

当所職員で接種を希望した者に、当該ワクチンに関する安全性と有効性に関する情報を公示し、書類でインフォームドコンセントを得た58人である。年齢、性別は表1に示した。2名は20歳前半の初種痘例、その他は全て種痘歴があった。凍結乾燥ワクチンを付属の専用溶解液0.5mlで溶かし、再開発した「二又針」に吸着させて使用した。(写真1)接種部位は上腕外側で、固く絞ったアルコール綿で清拭し、乾いた皮膚を緊迫させ5回圧刺し、表皮上の残存痘苗液は固く絞ったアルコール綿で拭き取った³⁾。14日間、個人観察記録を日記方式による管理表に記入することとし、2週後に回収した。局所は1週間後と一部は10日目に判定した。また抗体測定に同意を得られた42人は、接種後4～6週に採血した。

『成績』

1. 臨床成績

表2に接種6～10日後の臨床的観察記録をまとめた。初種痘の2名は典型的な善感例で、反応は種痘研究班の報告⁴⁾通り発熱も無く穏やかに経過した。写真2は初種痘例の1週後の局所反応を示した。(写真2)追加接種例の内1例が無反応であったが、45例は各自の免疫状況に応じた局所反応を示し、経過は多様であったが、多くは加速反応が観察され、局所の痒みを訴える例が多かったが症状は軽微で1週以内に終息した。表3に比較資料として、当該ワクチンの小児における初種痘の成績を示した。写真3、4に64歳男子の第6日および8日の局所反応を示した。(写真3、4)

2. 免疫応答

中和抗体は、PRK1細胞とLC16m8株を用い50% plaque reduction法で測定した。成績は表4にまとめて提示したが、検査を行った全例で十分な抗体の獲得が認められた。追加接種の数例は接種前の抗体が測定できたが、過去に複数回の種痘を受けた50歳及び60歳代の多くは、1.5～2.0(4³⁾倍の中和抗体を保有しており、種痘を複数回接種を受けた場合に抗体は長期間維持されるとする過去の文献通りの成績であった。

『考察』

種痘によりしばしば発生していた重篤な健康被害は、痘瘡根絶が近くなるにつれて社会問題となり、逆に種痘に使用するワクチンの改良や接種方法に工夫がなされたり、接種対象年齢の検討などに進展がみられた。ジェンナー式種痘は2世紀におよぶ長い間、基本的に大きな改良がなされずに継承されてきた。そのことは人類にとって「痘瘡」の脅威がいかに強烈であったかを示すものであり、同時に本法が優れた予防方法であったことを証明している。表5に米英日の種痘合併症の発生頻度を示した。当時使用されていたワクチンが国により違いがあるとしても、30万接種でおよそ10人に近い犠牲が発生していたことは看過できない事実であった。LC16m8株は現存する唯一つの弱毒ワクチンで、かつ無菌

的に製造された初めての細胞培養ワクチンである。

本ワクチンの開発の経緯は「臨床とウイルス」vol. 3, No. 3, 13 ~19, 1975 に詳しいが、今後バイオテロの可能性が高いとされている「痘瘡」対策としては、安全面から当該ワクチンを選択する他の製品はないと考えられている。今後の世界の趨勢をみながら国家危機管理の一環として十分量のワクチンの備蓄を講じておくべきであろう。その上で臨床医がだれでも「種痘」の手技に精通し、何時何処でもワクチンが使用できるような研修の機会を与える必要があるだろう。終りにあたり、この度復活させた乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」に添付される書式を参考に供した。

「参考文献」

- 1) 橋爪壮：新しい弱毒痘苗LC16m8株の基礎、臨床とウイルス vol. 3, No. 3, 13-19, 1975
- 2) 山口正義他：種痘研究班報告書－厚生省特別研究；種痘後副反応および合併症の治療に関する研究－臨床とウイルス vol. 3, No. 3, 53-63, 1975. 7
- 3) 磯村思无：種痘自己接種予防法の検討－吸いとり法
臨床とウイルス vol. 3, No. 3, 49-52, 1975. 7

ワクチン類
 薬 指定医薬品

日本薬局方 乾燥細胞培養痘そうワクチン

生物学的製剤基準

販売名：乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」

貯法：遮光して、5℃以下に保存（【取扱上の注意】参照）

有効期間：力価試験合格日から2年（最終有効年月日は、外箱等に表示）

承認番号：(55E)第960号
薬価収載：適用外
販売開始：1981年3月

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- 1 明らかな発熱を呈している者
- 2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 4 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者（「相互作用」の項参照）
- 5 妊娠していることが明らかな者
- 6 まん延性の皮膚病にかかっているもので、種痘により障害をきたすおそれのある者
- 7 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1 製法の概要

本剤は、生ワクチニアウイルス（LC16m8 株）を伝染性の疾患に感染していない初代ウサギ腎臓細胞で増殖させ得たウイルス液を希釈し、安定剤を加えて分注した後、凍結乾燥したものである。

2 組成

本剤を添付の溶剤（20vol%グリセリン加蒸留水）0.5mLで溶解したとき、液剤0.5mL中に以下の成分を含む。

成分	分量	
有効成分	生ワカチニアウイルス(LC16m8株) 5 × 10 ⁷ PFU/mL以上	
添加物	ソルビトール	5w/v%
	ペプトン	5w/v%
	ストレプトマイシン	200μg/mL以下
	エリスロマイシン	25μg/mL以下
	フェノールレッド	0.002w/v%以下

3 性状

本剤は、生ワクチニアウイルス（LC16m8 株）を含む帯黄色の乾燥製剤である。

添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して帯黄色から帯赤色の澄明な液剤となる。

【効能又は効果】

本剤は、痘そうの予防に使用する。

【用法及び用量】

本剤を添付の溶剤（20vol%グリセリン加蒸留水）0.5mLで溶解し0.01mLを多刺法により皮膚に接種する。なお、圧迫回数は、初接種で5回、その他の種痘で10回とする。

（検 診）

接種後10日～14日の間に検診をおこなう。

用法及び用量に関連する接種上の注意

- 1 不活化ワクチン製剤との接種間隔

不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、1週間以上経過した後に本剤を接種すること。

- 2 他の生ワクチン製剤接種との関係（「相互作用」の項参照）

【接種上の注意】

1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- (1)ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）等の過敏症の既往歴のある者
- (2)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害等の基礎疾患を有することが明らかな者
- (3)前回の予防接種で2日以内に発熱のみられた者又は全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4)過去にけいれんの既往のある者
- (5)過去に免疫不全の診断がなされている者
- (6)本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

2 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3)本剤は原液に由来するゼラチンを含有している（0.15w/v%以下）。ゼラチン含有製剤の投与（接種）により、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 グロコゾル等 免疫抑制剤 シクロスポリン サディオン タクロリムス プロGRAF アザチオプリン イムラン 等	本生ワクチンの接種により、右記機序で痘そう様症状があらわれるおそれがあるのと接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後6箇月以内の者。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

他の生ワクチン製剤接種との関係

他の生ワクチン(経口ポリオワクチン、麻しんワクチン、風しんワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCG ワクチン、黄熱ワクチン等)の干渉作用により本剤のウイルスが増殖せず、免疫が獲得できないおそれがあるので、他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常4週間以上経過した後本剤を接種すること。

4 副反応 (まれに0.1%未満、ときに0.1~5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

(1) 重大な副反応

けいれん：まれに熱性けいれんを起こすことがある。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

接種局所のほか、接種10日前後に全身反応として発熱、発疹、腋下リンパ節の腫脹をきたすことがある。

5 接種時の注意

(1) 接種時

1) 接種用器具は、乾熱、高圧蒸気、煮沸、エチレンオキシドガス又はコバルト 60 から放出されるガンマ線によって滅菌し、室温まで冷えたものを使用する。

なお、滅菌はできるだけ煮沸以外の方法によること。

2) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤 0.5mL で均一に溶解する。溶解後ニッパ等で金属の口金を切断してゴム栓を取り外す。二又針の先端部を液につけワクチン1人分を吸い取る。この針は先端部が一定の厚さと鋭利な先端部になっていて、中央の切り込みにワクチン1人分が、毛細管現象で入っている。

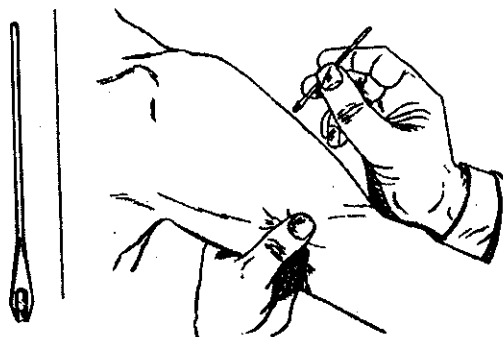
3) 接種針は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、原則として上腕外側で上腕三頭筋起始部とし、堅く絞ったアルコール綿で消毒し、よく乾燥させる。また、接種1~3分後乾いていないワクチンを堅く絞ったアルコール綿で吸い取る(ふき取る)。

(3) 接種方法

多刺法：二又針を用いる方法で、針を皮膚に直角に保ち、針を持った手首を皮膚の上において、手首の動きで皮膚を圧迫する。圧迫回数は、初接種で5回、その他の接種で10回とする。接種箇所は、上腕外側で上腕三頭筋起始部に直径約5mmの範囲とする。



【臨床成績】¹⁾

有効性及び安全性

本剤は昭和49年度に約5万名の小児に接種され、問題となる副作用には遭遇しなかった。

詳細に臨床症状を観察した10,578例についてみれば、無感率

95.1%、平均発赤径(10日目判定)18.4mm、平均硬結径6.1mm、腋下リンパ節腫脹12~19%、発熱率(接種後4~14日の間)7.7%であり、熱性痙攣3、種痘性湿疹1、自己接種9(手などによって、接種局所から他の部位にウイルスが接種され起こる痘疱)、副痘28(接種局所の周辺における水疱、膿疱)、種痘疹8(通常接種後7~10日頃にみられる尋麻疹様、紅斑様など種々の形であらわれるアレルギー性の湿疹)が観察された。

発熱の最高体温は38℃台が多く、38.9℃までが77.4%を占めた。有熱期間は1日のみが60%を占め、また85%までが2日以内であった。

免疫産生力についてはHI抗体価²³³(検査数513)、NT抗体価⁴²⁵(検査数97)であり、また従来株による追加接種にあたり明らかな免疫反応を呈した。

本剤接種後14日で脳波の検査を56例について実施したが脳波上異常を認めたものはなかった。

【薬効薬理】²⁾

痘そうウイルスは、経気道的に感染し、局所リンパ節で増殖後、ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、発症すると考えられている。予め本剤の接種により痘そうウイルスに対する液性免疫及び細胞性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され発症は阻止される。

【取扱上の注意】

1 接種前

- (1) 溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。
- (2) 本剤のウイルスは日光に弱く、速やかに不活化されるので、溶解の前後にかかわらず光が当たらないよう注意すること。

2 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用する。

【包装】

瓶入り50人分	1本
溶剤0.5mL	1本

【主要文献】

- 1) 山口正義ら：厚生省特別研究、臨床とウイルス3(3)、53-63、1975
- 2) 国立予防衛生研究所学友会編：改訂2版日本のワクチン、1-26、1977

【文献請求先】

千葉県血清研究所管理部学術班
〒272-0827 千葉県市川市国府台2丁目6番1号
TEL 047-375-5198
FAX 047-375-5175

【製造元・製造所】

製造元 千葉県
〒260-0855 千葉県千葉市中央区市場町1番1号
製造所 千葉県血清研究所
〒272-0827 千葉県市川市国府台2丁目6番1号

表1 成人に対するLC16m8株ワクチンによる種痘の成績
「被験者の年齢分布」

The Clinical Manifestations of Smallpox
Vaccination by LC16m8 vaccine in Adults
1. Age Distribution of 48 Subjects

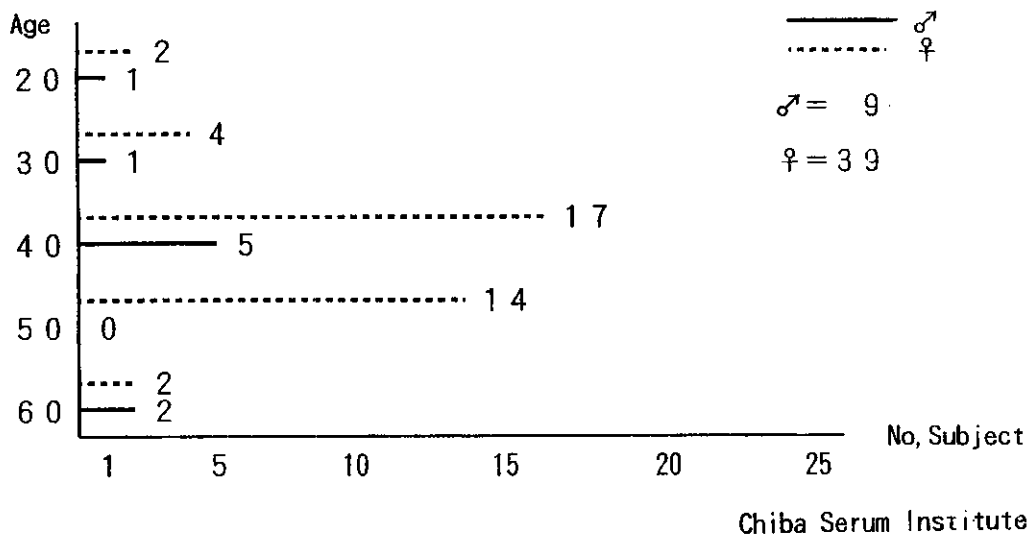


表2 成人に対するLC16m8株ワクチンによる種痘の成績
「年齢別臨床反応」

The Clinical Manifestations of Smallpox
Vaccination by LC16m8 vaccine in Adults
2. Clinical Reactions of LC16m8 vaccine

Age-groupe	発熱 fever ($37^{\circ}\text{C} \leq$)	痘疱 vesicle	発赤 redness	その他 others
20	0/3	3/3 (5.5)mm	(8.2)mm	0
30	0/5	5/5 (4.6)mm	(10.2)mm	0
40	*1/22	21/22 (6.2)mm	(12.3)mm	*頭痛
50	0/14	14/14 (5.4)mm	(11.4)mm	0
60	0/4	4/4 (6.2)mm	(9.6)mm	0
	1/48 (2.1%)	47/48 (5.6) mm (98%) mean size	(10.3)mm mean size	0

Chiba Serum Institute

表3 痘苗株別反応の比較²⁾

痘苗株	調査年度	調査人数	善感率*	平均発赤径* mm	平均硬結径* mm	発熱率** (%)
池田	1968~70	1,506	99.1	22.9	18.2	25.0
エクアドル	1969~70	1,846	67.5	19.2	17.4	21.3
リスター	1968~71	3,662	93.7	17.6	15.3	26.6
CV-1 (国産)	1971~73	22,976	92.4	21.1	16.8	8.5
LC 16 m 0	1973~74	829	94.8	19.6	14.5	12.1
LC 16 m 8	1973~74	10,578	95.1	18.4	6.1	7.7

(注) * 率のよい時点または反応の大きい時点で集計.

** 4~14日間の発熱者について集計.

いずれも善感者のみ.

表4 『成人42例のLC16m8ワクチン接種後の抗体反応』

ANTIBODY RESPONSE FOR LC16m8 Vaccine
IN THE 42 ADULT CASES
(NT=50% PLAQUE REDUCTION METHODE:4ⁿ)

	No. CASE	MEAN NT TITER
PRIMARY VACCINATION	2	2.65
SUPPLEMENTAL VACCINATION	40	2.86
ALL OF CASES	*42	2.76

*42 are clinically succeeded cases

表5 種痘合併症に関する統計

欧米とわが国の比較

報告者	接種数	神経系合併症 (CNS系)		皮膚合併症		全身性種痘疹 (良性) 実数
		実数	慢性進行性 種痘疹 実数	種痘性 湿疹 実数		
DICKらUK 1951~60 *m=million	3,820,369 死亡例	56(14.5/m) 19(5.0/m)	8(2.1/m) 7(1.8/m)	16(4.2/m) 4(1.0/m)	150(39.3/m) -	
NEFFらUSA	6,239,000 死亡例	12(1.9/m) 5(0.8/m)	7(1.1/m) -	54(8.7/m) -	120(208/m) -	
種痘研究班 1965~1967	1,000,000 死亡例	19(19/m) 1(1/m)	0	1(1/m)	6(6/m)	

昭和40年から42年の期間で比較的モニタリングが確実におこなわれた6地方
(北海道、東京、千葉、岡山、福岡、熊本)についてのみ集計した仮統計

写真1：試作痘そうワクチン：チバと二又針

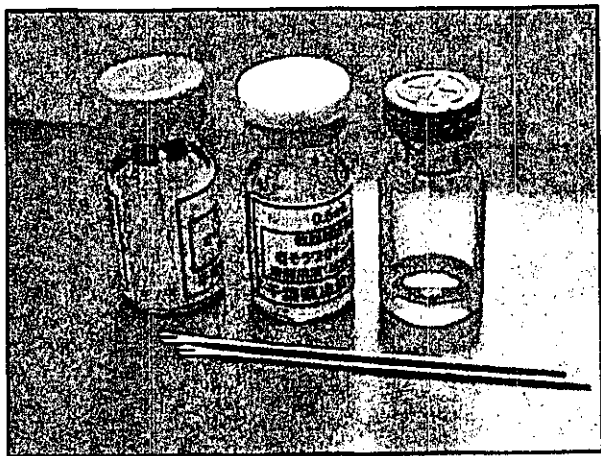


写真2：初種痘例24才♂（5圧刺）8日後

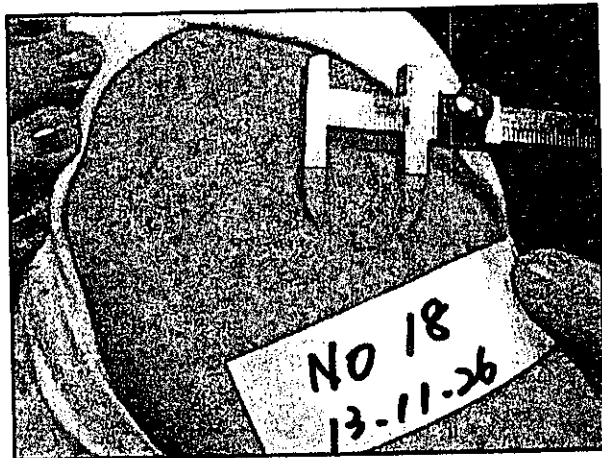


写真3：追加接種例64才♂（5圧刺）6日後

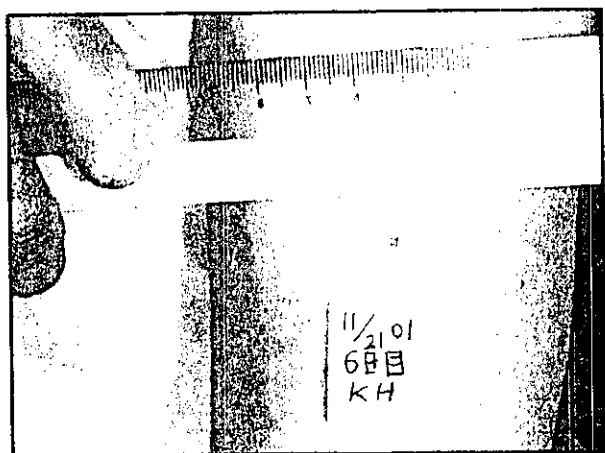
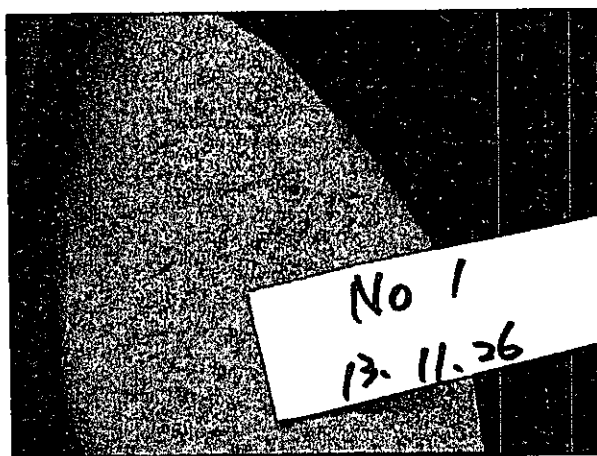


写真4：65才♂（5圧刺）8日後



分担研究報告書

IV. ワクチンの意義と 品質への理解を高める ための健康教育に関する研究

ワクチンの意義と品質への理解を高めるための 健康教育に関する研究

分担研究者 富樫 武弘（札幌市立札幌病院副院長）

研究協力者 堤 裕幸（札幌医科大学小児科教授）

研究要旨

予防接種法で対象疾病として挙げられている麻疹、風疹について、ワクチンの接種率が低いと全国各地から報告された。とくに麻疹は近年全国各地から流行報告が聞かれ、接種率向上に努めなければならない。現在全国各地でキャンペーンが開始された。高齢者に対するインフルエンザワクチンが予防接種法で第2類として取り上げられたが、乳幼児や妊婦への接種と、その有効性の論議は始まったばかりである。急性インフルエンザ脳炎・脳症への有効性についての研究も端緒についたばかりである。

A.研究目的

本分担研究サブグループは第II班（岡部信彦分担研究者）と連携して、1）各種ワクチン毎に各地方の接種率を把握すること、2）各種ワクチンの接種率の向上を図ることを目的としている。とくに麻疹ワクチンの接種率向上について、全国各地の工夫を全国レベルまで引き上げて、毎年繰り返している流行を制御可能か否かを検証する。また複数回接種も検討課題とする。さらに社会問題化している幼児期に発症する急性インフルエンザ脳炎・脳症について、現行の不活化ワクチンの有効性を検証する。

B.研究方法

各都道府県それぞれが毎年行っている調査方法に応じて、各地それぞれのワクチン毎の接種率と、ワクチン接種に関する意識調査を行う。この調査によって提示された接種率の向上方法を検討する。とくに麻疹ワクチンの接種率向上に力を注ぐ。乳幼児期に発症するインフルエンザ脳炎・脳症患者の、周辺の乳幼児のワクチン接種状況を調査して、インフルエンザ脳炎・脳症の発症に現行の不活化ワクチンが有効か否かを検討する。

C. 研究結果

1. 北海道では平成13年度に麻疹の中流行があった。札幌市の報告定点から報告された麻疹患者数から、北海道では1年間に約13,000の発症があったものと推定された。そしてうち680例の入院患者があり、年齢分布が1歳児、0歳児のワクチン未接種者に集中していた。11月初旬にワクチン未接種の17歳の女子高生が脳炎で死亡した。

北海道保健福祉部による調査によると、平成10年度の麻疹ワクチン接種率は札幌市は86.0%、北海道全体で79.0%であった。麻疹の場合地域内のワクチン接種率が92~96%とな

ると、流行が抑制されるという。北海道小児科医会では5年以内に「北海道から麻疹ゼロへ」との宣言を発表した。これを受けて北海道は道内すべての市町村に、今後5年間1歳半、3歳児健診での接種率の把握と、接種の勧奨を指示した。またマスコミ各社にワクチンの必要性を非流行時にも報道するように要請した。

さらにオホーツク圏から麻疹を無くするためのキャンペーンが、平成13年度からはじまり、さらに釧路・根室地域、日高・胆振地域にも広がっている。

2. 福島市、戸田市、習志野市、川崎市、聖マリアンナ医大、大阪市、姫路市、徳島県、福岡地区、京都府から最近の各種ワクチンの接種率が調査された。これによるとBCG、ポリオ、DPTについてはいずれも90%を超えるが麻疹、風疹となると80%台に低下する。麻疹については、3～5歳台となると90%近くあるいは90%を超えるが、それ以前の年齢の児の接種率が低いために罹患してしまうとのデータが示された。

3. ワクチン接種率計算方法の不備を国立感染症研究所の加藤氏が指摘した。これは被接種数を分子とするが、分母に1歳児の数をあてるために、しばしば100%を超えるとの指摘である。この点については第II班（岡部信彦分担研究者）と共同研究を行い、より妥当な計算方法を採用して不備を是正する予定である。接種率計算の一法として以前から府中市の崎山弘氏の累積接種率、予防接種完遂率の算出法が提唱されている。

4. 中学生の風疹ワクチン接種率の低下が危惧されており、大阪府、岡山市から報告された。このたび昭和51年4月2日から62年10月1日の間に生まれた男女（大略15~26歳）も予防接種法で行う予防接種として認められた。問題はこれらにあたる年齢層への接種勧奨PRであろう。

5. 予防接種広域化の提案が山口県から提出された。市町村をまたいで行われる接種に関する契約書の書式が参考になる。

6. 医学生、高校生、大学生の感染症、予防接種に関する意識調査結果が示された。（新潟大学、広島大学）

7. 大阪市民のインフルエンザワクチンに関する意識調査結果と、長崎大学から産婦人科医のインフルエンザワクチンの意識調査結果が示された。

D. 考察

各地からの報告を総合すると、生後1年以内に行われるBCG、ポリオ、DPTについては接種率がいずれも90%を超えている。しかしながら麻疹、風疹は70~80%台にとどまっている。とくに麻疹は毎年いずれかの地で流行し、死亡者も報告されている。全国規模で麻疹ワクチン接種キャンペーンを展開しなければならない。

乳幼児期のインフルエンザワクチンの接種者が増加しつつある。発症阻止効果、軽症化効果の検証が急務である。

E. 研究発表

総括研究報告書に記載

北海道麻疹ゼロ作戦

富樫 武弘（市立札幌病院小児科）

1. 麻疹の流行

平成 12 年 12 月に北海道各地の小児科定点からの麻疹患者発生の報告が散見され始めた。平成 13 年になっても患者の発生は収まらず、札幌市では定点（37 小児科定点）からの報告が 11 週（3月中旬）から上昇に転じ、14 週（4月上旬）には 1 定点あたり 1 を超えた。この時点で札幌市保健福祉部は市民に対し注意を呼びかけるとともに、幼児に対するワクチン接種を呼びかけた。また 4 月 18 日緊急に「麻疹流行対策専門会議」を開催した。この会議では現在の流行状況の報告、予防接種対策特に 5 月にはじまるポリオワクチン接種に関し、麻疹ワクチンを優先して接種することを決めた。この内容につき翌 4 月 19 日保健福祉局が札幌市記者クラブで合同の記者会見を行い、当日と翌日のテレビ、新聞に大々的に取り上げられた。この結果 4 月、5 月の接種者は例年の約 2 倍に達した。（図 1）

しかしながら流行は収まらず、16 週（4月中旬）には 2 を超えた。患者発症のピークは 16 週であったがその後もくすぶり続け、1 を下回ったのが 24 週（6月中旬）であり、32 週（8月上旬）に 0.5 を下回り、38 週（9月中旬）に流行は終焉した。（図 2）この間報告された患者数は 910 例にのぼった。年齢分布は 0 歳児が最も多く 190 例（20.8 %）、次いで 1 歳児の 175 例（19.2 %）、3, 4 歳児と漸減したが、中高生の罹患もみられた。（図 3）その主体はワクチンの未接種者であった。定点からの報告者数のカバー率が約 5 分の 1 とみられる事から、今年の札幌市での発生数は約 4,500 例と推定される。札幌市の流行時期に北海道各地からも同様の報告があり、人口比から計算すると北海道内で約 13,000 例の発症があったものと推定される。通常自然麻疹 5,000 から 10,000 に 1 例の割合で、間質性肺炎または脳炎により死亡するものとされている。今回の麻疹流行に際し、11 月初旬にワクチン未接種の名寄市在住の 17 歳女兒が脳炎を合併して死亡した。

2. 麻疹ワクチン接種状況

麻疹罹患から逃れる最良の手段がワクチン接種にある事は議論の余地がない。高度弱毒生ウイルスワクチンが国内 4 社で生産発売されているが、いずれもその発病阻止効果については実績が証明している。接種後 7 日で軽度の発熱、軽度の発疹などの副反応の出現が被接種者の一部にみられるが、自然麻疹の臨床経過と比すれば容認される範囲内である。

北海道には平成 11 年から感染症危機管理対策協議会流行調査専門委員会が設置されており、感染症の流行調査、予防のための情報提供および予防接種に関することが協議されてきた。平成 12 年のこの委員会において沖縄県の麻疹の流行（2,000 例以上の発症、8 例死亡）が話題となり、北海道内の麻疹ワクチン接種率の調査が行われた。これによると平成 10 年実績で北海道全体で 79.0 %、札幌市は 86.0 %、平成 11 年実績で北海道全体で 87.5 %とされた。ところが接種率の計算方法がまちまちであり、接種数を分子とする点は共通しているが、分母に前年度の出生数をあてている市町村が 39（全市町村の 18.4 %、人口比ではない）あった。前年度の出生数に未接種数を加えて分母にして計算するのが正しいが、その把握が難しい。

厚生労働省予防接種研究班の磯村の調査結果によると、平成 11 年度で全国の麻疹ワクチンの接種率は 81.0 % である。麻疹の発症をゼロにするための接種率は 95 % であるという。すなわち 14 % アップをいかなる手段で達成するかが今後の課題となる。

3. ワクチン接種率向上作戦

5 月 26 日に開催された北海道小児科医会（南部春生会長）総会で、北海道内から麻疹を無くしようとの決議が採択された。これを受けて「北海道麻疹ゼロ作戦」と銘うって、流行の終焉を迎えた 9 月から具体的行動を開始した。その内容は次の 2 項目である。

1) 行政機関との共同歩調への要請

北海道小児科医会、札幌市小児科医会は北海道保健福祉部、札幌市保健福祉局に対して、麻疹ワクチン接種率向上に向けて協力要請を行った。具体的には 9 カ月、1 歳半、3 歳健診時でのワクチン接種勧奨と接種歴問診を正確にとり、未接種者には積極的に勧奨する。保健所勤務の医師、保健婦に接種の必要性教育を徹底する。個別接種の推進と、市町村の枠を超えて接種可能とする広域化を要請する、などである。

2) 広報活動

日本小児科医会作成のポスター 2,000 枚を譲り受け、北海道内の関係医療機関、保健所、保育所・幼稚園に配布した。同時にパンフレット 20,000 枚を作成して関係機関に配布した。10 月 4 日に札幌市内で「はしかゼロをめざしてーワクチン接種をすすめようー」と題して、講演会を開催した。対象は札幌市および近郊の小児科医、保健福祉関係者、保育所・幼稚園関係者である。2 名の講師によってはしかの恐ろしさとワクチン接種の大切さが強調された。

市町村広報誌による「ワクチン接種のすすめ」アピールを依頼した。マスコミへの協力依頼、とくに非流行時の報道を依頼した。

4. オホーツク麻疹撲滅作戦計画

オホーツク地方の平成 10 年度の麻疹ワクチン接種率 73 % を受けて、麻疹撲滅作戦計画がたてられた。事業計画は 1) 実態把握、2) 一般住民への啓蒙普及活動、麻疹撲滅キャンペーン、3) ワクチン接種医療機関の広域化、4) 発生動向調査、システム化、5) 保健・医療・教育関係者への研修、6) 報告書作成からなる。

実施の中心は北海道網走保健所（山口 亮所長）であり。オホーツク地方 3 保健所が協力して平成 13 年度から行う。同様の計画が釧路、根室、中標津保健所でも進んでいる。