

厚生科学研究医薬安全総合研究事業

安全なワクチン確保と
その接種方法に関する総合的研究

平成14年度研究報告書

平成15年3月

主任研究者：竹 中 浩 治
(財)予防接種リサーチセンター

厚生労働省厚生科学研究補助金（医薬安全総合研究事業）
安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究
平成 14 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	

I. ワクチンの副反応要因とその除去に関する研究

分担研究報告書	分担研究者	倉田 毅	13
	研究協力者	井上 栄	
1. 低アレルゲン性ゼラチン開発のためのゼラチンの IgE 抗体結合エピトープの解析		阪口雅弘他	20
2. マウスモデルを用いた沈降精製 DPT ワクチンおよび DT 混合トキサイド追加接種時の局所反応原性の検討		堀内善信他	25
3. 乳児に対する麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性の検討		岡田晴恵他	28
4. 二次性ワクチン効果不全 (SVF) の病態解析		岡田晴恵他	35
5. 麻疹ウイルスとムンプスウイルスの分子疫学調査		中山哲夫他	43
6. ワクチン接種後の副反応症例の中のエンテロウイルス感染症		中山哲夫他	50
7. ムンプスウイルスの国内分離状況		加藤 篤他	55
8. 風疹ワクチン TO-336 株の性状について		牛島廣治他	58
9. インフルエンザの予防における上気道の IgA 抗体の役割		倉田 毅他	61
10. 乳幼児のインフルエンザ HA ワクチン接種時における特異的免疫の動態		熊谷卓司他	65
11. Vero 細胞を用いた不活化日本脳炎ワクチンの開発		石川豊数他	72
12. 抗体測定法研究会の報告		井上 栄他	77
13. GFP 遺伝子挿入麻疹ウイルス AIK-C を用いた麻疹中和抗体測定法		中山哲夫他	79
14. SLAM/Vero 細胞を用いた麻疹中和抗体価の測定		齋藤義弘他	81
15. 麻疹感染の Secondary Vaccine Failure (SVF) の診断法		佐藤 威他	83
16. 臨床医からみた麻疹ウイルス抗体測定法の問題点		高山直秀他	84
17. ウエストナイル熱と血清診断法		倉根一郎他	85
18. ELISA 法による肺炎球菌血清型特異的 IgG 定量		齋藤 剛他	86
19. E 型肝炎抗体検出系の開発		李 天成他	87
20. ヒトパピローマウイルス感染中和抗体について		神田 忠仁	88
21. ヒトモノサイト株化細胞を用いた新しい発熱性物質試験法		山本明彦他	89

II. ワクチンの改良の必要性に関する臨床疫学的研究

分担研究報告書	分担研究者 岡部信彦	93
	研究協力者 宮崎千明	
1. 高齢者における麻疹抗体保有状況	多屋馨子他	96
2. 乳児の麻疹中和抗体保有状況 (2002年川崎市)	武内可尚他	98
3. 麻疹中和抗体価の経胎盤移行とその後の減衰の検討	庵原俊昭他	99
4. 予防接種接種歴のある者における麻疹罹患に関する検討	中野貴司他	102
5. MMR ワクチン2回接種後の麻疹 secondary vaccine failure 症例	秋元史帆他	105
6. 麻疹ワクチン、風疹ワクチンを単独および混合接種した場合の抗体産生の比較	友田隆士他	111
7. 麻疹抗体の持続性	布上 董他	114
8. 2000年度感染症流行予測調査事業の結果を用いた、小児における予防接種歴別 日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況	新井 智他	117
9. 水痘、麻疹、風疹、ムンプスに対する経胎盤移行抗体保有状況	西村直子他	119
10. 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6報)	加藤政彦他	121
11. ムンプスワクチンの副反応調査 (中間報告) 第3報	永井崇雄他	122
12. 小児急性神経系疾患 (Acute neurological Disorders : AND) 調査 2001-02年	岡部信彦・宮崎千明	127
13. 小児急性神経系疾患 (AND) の発症月齢: 過去3報告の解析	宮崎 千明	128
14. 2002年、奈良県における小児急性神経系疾患の発生状況	西野正人他	131
15. ジフテリアの疑われた症例から我々が学んだこと	秋元史帆他	135
16. 愛知県におけるポリオワクチン調査 (2002年)	宮津光伸他	142
17. 世界ポリオ根絶計画の達成状況より考察した、わが国での麻疹予防接種を 普及させる方策についての検討	中野貴司他	144
18. 中学生と成人の麻疹ウイルスに対する PA 抗体価と中和抗体価の比較	奥野良信他	147

III. ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究

分担研究報告書	分担研究者 神谷 齊	151
	研究協力者 松本慶蔵	
	前川喜平	
	粟屋 豊	
	岡田賢司	
1. ハイリスク児・者に対する接種基準と副反応に関する研究	前川喜平他	157

2. 熱性けいれんを既往に有する小児に対する予防接種の前方視的研究 —広島県でのアンケート調査の結果から—	伊予田邦昭他	160
3. 重症心身障害児（者）に対する予防接種状況	栗原 まな	165
4. 個別接種理由の変遷	宮津 光伸	168
5. ツベルクリン反応と IFN- γ 解析	升永憲治他	170
6. インフルエンザによる年長児の有熱性けいれんの誘発	山本 克哉	173
7. アレルギー疾患児・者への予防接種基準に関する研究	横田俊平他	178
8. 各種ワクチンの予防接種率およびその副作用	飯倉洋治他	184
9. アレルギー疾患（特に卵白アレルギー）患児に対してのインフルエンザ 2 回接種の試み（第 2 報）	喜多村哲朗他	187
10. 免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討	近藤直実他	188
11. DPT 三種混合ワクチン接種後に出現した多形滲出性紅斑の 1 例	安居千賀子他	193
12. ワクチンによる副反応報告について	安井良則他	197
13. 乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究	神谷 齊他	203
14. 幼児におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体反応の検討	庵原俊昭他	205
15. 三重県の乳幼児におけるインフルエンザワクチン接種量の検討（第 1 報）	神谷 齊他	208
16. 免疫外来および新生児外来におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体反応	佐々木由佳他	211
17. インフルエンザワクチン接種後の局所副反応—接種針の違いによる検討	岡田賢司他	213
18. 福島市の 1 開業医からみた今冬大流行のインフルエンザの現況報告	桃井富士麿	216
19. 病院職員に対するインフルエンザワクチン接種	武内可尚他	217
20. 透析患者に対するインフルエンザワクチン接種	武内可尚他	218
21. インフルエンザウイルス抗体価の感染防御レベルに関する検討	堺 春美他	219
22. 高齢者（65 歳以上）のインフルエンザ予防接種に関する研究	杉下由行他	228
23. 老健施設におけるインフルエンザワクチン 1 回接種前後の抗体価の変化	岡 成寛他	231
24. 重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン 1 回接種 3 年目の抗体反応に関する検討	小倉英郎他	234
25. 重症心身障害施設におけるインフルエンザワクチン接種の効果に関する分析	脇口 宏他	239
26. 慢性呼吸器疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種前後抗体価の 上昇に関する検討	川上健司他	243
27. インフルエンザ感染例に対する咽頭鼻腔細菌叢の検討	出川 聰他	244
28. インフルエンザ予防接種による oculo-respiratory syndrome の 1 例	阿部敏明他	246

29. Hib ワクチン (DF-098) の第Ⅲ相臨床試験 ……………富樫 武弘…250
30. 肺炎球菌ワクチンの重要性について……………松本慶蔵他…254
31. ロタウイルス感染症の神経系合併症の検討—予防接種の必要性について—
……………青木知信他…255
32. 外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病曝露後
発病予防を受けた人々における抗狂犬病抗体価……………高山 直秀…257

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

- 分担研究報告書 ……………分担研究者 富樫 武弘…263
……………研究協力者 堤 裕幸
1. 北海道麻疹ゼロ作戦—第2報—……………富樫 武弘…265
2. 北海道旭川市の麻疹予防接種状況について……………堤 裕幸他…276
3. 福島県須賀川市周辺でみられた麻疹流行に関する検討……………鈴木 仁他…278
4. 世田谷区における中学生の麻疹罹患状況……………井出 邦彦…281
5. 重症心身障害児施設における麻疹ワクチンの接種状況について……………町田裕一他…285
6. 入学児童予防接種状況調査報告 (8報) —さいたま市平成15年度入学予定者—
……………太田耕造他…290
7. 勧奨接種移行後7年間の予防接種実施率の検討……………平岩 幹男…292
8. 感染症サーベイランスを利用した千葉県における麻疹罹患者のワクチン接種状況の
実態調査……………一戸貞人他…294
9. 麻しんワクチン、風しんワクチン、MMR ワクチンの年齢別接種率
—2000年度及び2001年度感染症予測調査より—……………多屋馨子他…297
10. 麻疹ワクチンの全国年齢別累積接種率調査結果……………高山直秀他…299
11. 某私立小学校1年生を対象とした予防接種状況調査……………山本 光興…301
12. 1歳6か月及び3歳児の予防接種済み率……………川崎市…307
13. ポリオ予防接種を有料で受ける理由……………多田有希他…308
14. 母子手帳によるDTP、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘生ワクチン
接種状況調査 ……………中島 夏樹…309
15. 山梨市における3歳児健康診査受診と麻疹予防接種の関連……………宮本直彦他…316
16. 山梨県峡北地域における麻疹の集団発生と麻疹ワクチン接種率……………久田美子他…319
17. 山梨県小淵沢町における高齢者インフルエンザ予防接種についての
意識調査とその検討……………米沢広子他…324
18. 松本市周辺における2002～2003年度インフルエンザ流行状況とA・B迅速診断法の
評価について—特に第1病日の偽陰性に関連して……………松岡伊津夫他…328
19. 予防接種の間違い事故およびそのニアミスに関するアンケート調査……………鳥谷部真一他…335

20. 平成 14 年春から夏にかけて愛知県豊明市の小中学校で流行した麻疹についての調査	吉川哲史他	341
21. 個別接種外来の重要性.....	宮津 光伸	346
22. 石川県の麻疹予防接種体制の現状と「石川はしかゼロ作戦」.....	久保 実他	349
23. 京都府における平成 14 年度専門的予防接種事業の実施報告	有本晃子他	351
24. 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	356
25. 大阪市における予防接種の実施成績に関する研究.....	大國英和他	368
26. 大阪府医師会予防接種センター月別実施成績（平成 13 年度）	大國英和他	370
27. インフルエンザワクチン接種者の罹患及び意識調査.....	指原淳志他	372
28. 今シーズン（2002/2003）のインフルエンザについて —大阪北部の 1 小児科診療所が把握した流行状況—.....	馬場 宏一	373
29. 予防接種受診率—従来行われていた方法と 1 歳 6 か月健診受診者への 聞き取り調査結果の比較—和歌山市、田辺市などの経験.....	小池通夫他	376
30. 堺市における麻疹および風疹ワクチン累積接種率調査.....	安井良則他	380
31. 全数調査による予防接種率—電算化されている予防接種台帳の利用について—	岡藤輝夫他	386
32. 予防接種実施比向上への試み—東広島市の日本脳炎予防接種への取り組みから—	小林正夫他	392
33. 高知県における 3 回の麻疹流行からみたワクチンフェーラーの分析.....	脇口 宏他	395
34. 佐賀市における各種健診時の麻疹ワクチン接種率.....	広瀬瑞夫他	399
35. 発達障害児通園施設における予防接種率.....	宮崎 千明	401
36. 重度心身障害児施設における麻疹、水痘、風疹、ムンプス —抗体保有率と職員の既往歴アンケートの有用性について—.....	真砂州宏他	404
37. 飯伊保健医療圏における個別接種化への対応.....	滝沢 瑞穂	406
38. 全県的な相互乗り入れ予防接種の導入.....	国富泰二他	410
39. インフルエンザ脳症の急性期臨床神経画像所見.....	泉 達郎他	411
40. 徳島市における出生年度別予防接種到達度.....	黒田泰弘他	413
V. 班員名簿		417

総括研究報告書

安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 総括研究報告書

主任研究者 竹中 浩治（財団法人予防接種リサーチセンター理事長）

分担研究者 平山 宗宏（母子愛育会・日本子ども家庭総合研究所所長）

研究要旨

安全で効果的なワクチンを開発していくための「ワクチン副反応要因とその除去に関する研究」では、①ワクチンのゼラチンアレルギー問題に関連して、低アレルギー性ゼラチンの開発のためにゼラチンの IgE 抗体結合エピトープを同定した。② DPT ワクチン及び DT 混合トキソイド追加接種時の局所抗原性をマウスを用いて検討したところ、ジフテリアトキソイドに対する反応性が高いことが判明した。また、これは血中抗毒素価ではなく、細胞免疫と関連する成績が得られた。③乳児に対する麻疹ワクチン接種について検討したところ、抗体上昇は良好であったが、接種児の半数にリンパ球の持続的減少が認められた。④成人の二次性ワクチン効果不全（抗体価の低下による罹患を来たす。SVF）は中高校生の SVF に比べ、罹患時の症状が重く、リンパ球の減少も長期化した。⑤最近分離された麻疹ウイルスの遺伝子や抗原性の変化等について検討したところ、H 1 株が全国的に流行していることが判明した。⑥ワクチン接種後の ADEM や脳症の発症例にエンテロウイルスの感染例が発見され、紛れ込み事故の原因になることが示された。⑦最近分離されたムンプスウイルスの SH 遺伝子に塩基配列の変異が認められた。⑧風疹ワクチン株（TO336）と野生株の間に核酸およびアミノ酸レベルで違いが確認された。⑨経鼻ワクチンによって産生された IgA 抗体は、同じ亜型内の様々なインフルエンザウイルスに対する交差防御機能を持つことが証明された。⑩インフルエンザ HA ワクチンの効果を乳幼児について検査したところ、リンパ球増殖反応は両者に差はなかったが、抗体反応は幼児に比し乳児では低かった。⑪日本脳炎ワクチンは従来マウス脳を用いて製造されてきたが、より安全性の高い Vero 細胞由来の不活化ワクチンが開発された。⑫予防接種および関連疾患に係る抗体測定法の開発、改良また現状の問題点などを広く討議した。

「ワクチン改良の必要性に関する臨床疫学的研究」では、麻疹流行の被害を防ぐために麻疹ワクチンの接種率を上げ、かつ 1 歳に達したら早い時期に接種を受けるよう勧奨することが要望されている。麻疹抗体保有状況では、高齢者は自然のブースターを受けていて高い水準にあったが、若い親の年代では抗体価が比較的 low、新生児へは 1.8 倍程度濃縮されて経胎盤移行しているが、移行抗体は生後 6 月頃には軽症麻疹に罹患しうるレベルに低下すること、ワクチン株に対するより最近分離ウイルス株に対する抗体価が低いことが判明した。また、予防接種による抗体価の低下による麻疹罹患 (secondary vaccine failure、SVF) は中学生年代以下でも認められていることから、麻疹ワクチンの二回接種を考慮すべき時期に来ていると考えられた。また、麻疹とムンプスで変異ウイルス株の流行が発見されており、現行ワクチンの効果とその持続について十分なサーベイランスの継続が重要である。

ムンプス及びそのワクチンの前方視的研究（3 年計画）の中間報告によれば、ムンプス

自然罹患時の髄膜炎合併率は 1.2 % であり、ワクチン接種後の発生率は 0.05 % であった。

ポリオについては、生ワクチンを不活化ワクチンに切り替えるべき時期にきており、このための措置を早急に検討すべきことが提議された。

また、予防接種対象疾患とその周辺疾患の実態を絶えず把握しておくことの必要性から小児急性神経系疾患の広範囲な調査が行われ、最終年度に向けて集計が行われている。

「ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究」では、ハイリスク児として、熱性痙攣、てんかん、重症心身障害児への接種基準が取りまとめられつつあり、熱性痙攣については小児神経学会での討議が終わり、最終案が報告された。接種基準は基本的には現行予防接種はすべて接種可能であるが、副反応、痙攣対策を十分指導することが必要である。予防接種後の発熱に際して早期に diazepam 座剤を用いることが勧告されている。

インフルエンザワクチンの高齢者に対する 1 回接種の効果については、三施設で検討され、A 型では良好な抗体上昇を認めたが、B 型は不十分であり、また HI 抗体 1:40 以上でも罹患例のあることから感染阻止レベル設定の困難なことが報告された。乳幼児についての検討では、抗体上昇は良好だがプライミング効果の誘導は不十分であり、ワクチンの改良が望まれた。

非侵襲性ワクチンとしては、インフルエンザ生ワクチンは米国で CDC の認可が遅れているためわが国でも検討が行われなかった。第一班で研究中の不活化インフルエンザワクチンの経鼻接種の実用化が待たれる。わが国で未採用のワクチンとしては、Hib ワクチンの有効性と安全性の確認と、わが国でのインフルエンザ b 型菌感染予防の必要性が示されたことによって導入が必要とされ、医薬安全局へ申請が出されている。

ポリオの予防接種については、世界的なポリオ根絶への進行状況と、生ワクチン由来ウイルスによるポリオ流行例、さらに最近わが国での生ワクチン服用児からの接触感染事例等の状況から、不活化ワクチンの可及的早急の実用化が要望された。

肺炎球菌多糖体ワクチンは高齢者を中心に重要性が見直す意見が示されたが、本ワクチンは乳幼児での抗体上昇が不十分である。

ワクチン注射器具についてはプレフィルドワクチンの形で市販されたが、使用経験での評価は良好であり、誤注射の予防に有効と受け止められている。チメロサールの減量・除去にも役立っている。なお、予防接種副反応の発生状況の解析によれば、ポリオ、BCG を除き、平成 9 年以降減少している。個別接種の効果もあろう。

「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」では、各地の接種率が報告され、ポリオ、DPT ワクチンは良好であるが、麻疹は 80 ~ 90 % にとどまっており、各地で流行が経験されていることに危機感が示された。風疹はさらに低率で、1979 ~ 1987 年の間に出生した女性の風疹抗体保有率が低く、先天性風疹症候群の発生が怖れられる。今年度は麻疹の予防接種率を高める運動が各地から報告された。変異株の H5 の流行が各地から報告されたが、幸い現行麻疹ワクチンの有効性も確認された。ムンプス流行株の変異も報告されていることから、ワクチン株の発病阻止力の継続的な確認調査が極めて重要である。予防接種率の向上のためには全国的に親子への健康教育とマスコミの理解が求められる。また、県内を通じての予防接種広域化（相互乗り入れ方式）を可能にする努力も報告されたが、これも全国的展開が必要である。

分担研究者氏名

平山宗宏 日本子ども家庭総合研究所所長
倉田 毅 国立感染症研究所副所長
岡部信彦 国立感染症研究所
感染症情報センター長
神谷 齊 国立療養所三重病院院長
富樫武弘 札幌市立病院副院長

A. 研究目的

本研究は安全なワクチンの確保とその接種方法に関する研究を総合的に行い、感染症の予防によって国民の健康を守り、ひいては世界の感染症対策に貢献することを目的とする。

わが国のワクチン及び予防接種の研究は、厚生省の全国的規模の研究班が政策的研究と技術的研究をすすめ、これらの政策を支える学問的裏付けとなってきた。

現行予防接種法が地について実行されつつある現在、21世紀初頭における研究の方向は、ワクチンの改良を基にした技術的改善を、ワクチンに関わる基礎的研究と、ワクチンを利用する臨床医学研究を統合的に機能させる必要がある。

本研究は全国的規模の研究班を組織して、現在直面している諸問題を検討し、その成果を活用して、より安全かつ効果的なワクチン及び接種方法を開発し、改良し、あるいは導入して用いるとともに、感染症予防に関わる住民や子どもたちへの健康教育に努め、国民の保健福祉の向上を図るものである。

B. 研究方法

初年度の研究班構成を維持して研究を実行した。すなわち、全国のワクチン・予防接種に関する、基礎医学、臨床医学、疫学、ワクチン製造の研究者、各地域における予防接種事業の指導的立場の臨床医の協力を得て、ワ

クチン研究と臨床研究をコーディネートした形で実施した。本年度も、まず書類によって研究協力者との情報交換を行い、研究及び調査結果の報告を得た上で年度末に全員の出席を求めて総会を開催した。すなわち、全国各地域の臨床的・疫学的情報を収集し、ワクチン関連の基礎研究者を含む専門学者による検討を行い、またワクチンや予防接種に関する最新の知見を全国の各地域の臨床・疫学研究者に伝え、現在直面している諸問題を解決に導くための検討を行った。

倫理面への配慮

本研究では新ワクチンや薬品の開発状況の情報収集と検討は行うが、開発のための治療研究は行わないことにしている。接種、副反応調査等の臨床面は十分なインフォームドコンセントのもとに行う。動物実験は通常の安全性検査等の検定と同等な範囲で、小動物を用いて行う。したがって臨床医学上も実験医学上も倫理面で特段の問題は生じない。

C. 研究成績

以下の4研究課題についてそれぞれ研究を取りまとめ、研究班総会において発表と討議を行った。

研究成績の要旨は各研究班ごとの分担研究報告書に述べられているので重複を避け、ここには分担研究課題とその中で予定した課題細目別に研究成果の要約を述べる。

(1) ワクチンの副反応要因とその除去に関する研究(基礎的研究)

分担研究者：倉田 毅

①ワクチンの添加物に由来する副反応とその除去の研究

ゼラチンの副反応はワクチンからの除去によって解決したが、今後備え低アレルギー性ゼラチン開発のためにIgE抗体結合エピトープを同定した。

②ワクチン製造過程における不純物の混入に

よる副反応の研究

日本脳炎ワクチン製造に感染マウス脳を使用してきたが、より安全性の高い Vero 細胞を用いたワクチンが開発された。

③DPTワクチンの局所反応の要因と軽減に関する研究

マウスによる基礎実験によれば、DPT、DTワクチンの追加接種時の局所抗原性は、ジフテリア・トキソイドに対する反応性が高かった。

④新しいタイプのワクチン開発に関する研究

不活化インフルエンザ経鼻ワクチンによって産生された IgA 抗体は、同じ亜型内の様々な変異ウイルスに対する交差防御能を有することが明らかとされた。

(2) ワクチン改良の必要性に関する臨床疫学的研究

分担研究者：岡部信彦

研究協力者：宮崎千明

①ワクチンの効果と副反応を評価するための臨床疫学的研究

全国各地から報告された臨床疫学的研究は、抗体価測定を伴った報告を本研究班でまとめ、臨床的調査のみの報告は第4班の中で取りまとめた。

麻疹制圧はわが国でもっとも重要な問題である。自然感染を受け、かつ自然感染のブースターを受けてきた中高齢者の持つ抗体価は高いが、ワクチンによる抗体を持ちブースターの機会の減った若年者では、再感染に際して軽症ではあっても発病する者が増加しており、母体抗体価の低い場合は児が乳児期に発病するおそれも増していることが具体的に報告された。

麻疹とムンプスの最近の流行が変異株によるとの報告もワクチン株との抗原性の差に重大な注意を払うべき事を示している。

②ポリオワクチンのあり方に関する研究

生ポリオワクチン由来のウイルスによるポリオ流行の情報（とくにハイチ・ドミニカ）

に加えて、最近わが国で接種時から感染を受けた父親の麻痺症例が続発したことをふまえ、わが国でも可及的速やかにポリオワクチンを不活化ワクチンに切り替えるべきとの議論が行われ、国産不活化ワクチン開発の状況などが報告された。

3) ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究

分担研究者 神谷 齊

研究協力者 松本慶蔵、前川喜平、

岡田賢司 栗屋 豊

①高齢者やハイリスク者を対象としたワクチンの有効性・安全性の評価に関する研究

高齢者に対してはインフルエンザワクチン1回注射法の検討が行われた。抗体の上昇はよいが、血中抗体価と発病阻止の関連については疑問が残されている。乳幼児については抗体上昇はよいが、プライミング効果は不十分であった。ハイリスク児のうち熱性痙攣については小児神経学会の討議も終わり最終案が報告された。アレルギー疾患児、重症心身障害児等への基準作りが進められており、試案も示された。

②非侵襲性ワクチン開発の研究

米国で開発されたインフルエンザ生ワクチンの検討が計画されていたが、CDCの承認が遅れており実施できなかった。第1班で報告されている不活化ワクチンの経鼻接種の臨床試験が待たれる。

③わが国では未検討のワクチンの評価に関する研究

インフルエンザb菌ワクチンの必要性を示す疫学的データがわが国でも示されており、同ワクチンの治験の結果も良好と報告された。

④ワクチン注射器具の改良と実用化の研究

プレフィルドタイプのワクチンが市販され、使い勝手もよい。ワクチンの誤接種の予防にも有効との評価がなされた。

⑤ワクチン改良に伴う接種方法（方式）の研究

肺炎球菌多糖体ワクチン（現行は 23 価）の重要性が高齢者を中心に見直されている。その普及率をインフルエンザワクチンとの併用で上げること、乳幼児での抗体上昇のよい 7 価の CRM 結合型肺炎球菌ワクチンの情報等が議論された。

（4）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

研究協力者 堤 裕幸

①予防接種率算定方式に関する研究

各地から予防接種率の推移や PR 方法、各幼児健診時点での接種済み率などの報告がなされた。また、3 歳児からの無作為抽出による接種時期調査を基にして累積接種率曲線を描く方法などが提案された。

②ワクチンと当該感染症流行状況の調査研究

主に麻疹について、接種率と流行状況についての報告がなされ、幼児期早期に接種を勧める必要性が強調された。各地で H1 型の変異麻疹ウイルスによる流行や中学校での流行、ワクチン接種済み者での罹患状況等の調査が報告された。

③ワクチンの意義についての健康教育に関する研究

北海道での「麻疹ゼロ作戦」の詳細が報告され、他に大阪府、石川県、沖縄県、宮崎県、神奈川県、高知県等でも同様の運動が始められている。全国的な拡大が期待される。

D. 考察

1) ワクチンによる副反応の否定できない臨床事象軽減のための研究としては、低アレルギー性ゼラチン開発のために IgE 抗体結合エピトープを同定した。また、感染マウス脳を使用しない日本脳炎ワクチンが Vero 細胞を用いてワクチンが開発された。新ワクチンの使用により、理論上心配されるアレルギー

性脳炎のおそれなくなると期待される。

DPT、DT ワクチンの追加接種時の局所抗原性は、ジフテリア・トキソイドに対する反応性が高かったことから、対応に向けて研究が進められよう。

2) 不活化インフルエンザ経鼻ワクチンによって産生された IgA 抗体は、同じ重型内の様々な変異ウイルスに対する交差防御能を有することが証明されたので、新ワクチンの開発への期待が高まった。

3) 麻疹制圧はわが国でもっとも重要な問題である。ワクチンによる抗体を持ちブースターの機会の減った若年者では、再感染に際して軽症ではあっても発病する者が増加しており、母体抗体価の低い場合は児が乳児期に発病するおそれも増していることから、多くの先進国同様麻疹ワクチンの 2 回接種を考慮すべき時期にきている。乳児期での早期接種は細胞免疫への影響を考慮すると慎重を要する。

4) 麻疹とムンプスの最近の流行が変異株によることが明らかとなっており、現在のところ現行ワクチンは有効であるが、流行ウイルスとワクチン株との抗原性の差に重大な注意を払い、サーベイを怠らない必要性が示されている。

5) 生ポリオワクチン由来のウイルスによるポリオ流行の情報（とくにハイチ・ドミニカ）に加えて、最近わが国で接種時から感染を受けた父親の麻痺症例が続発したことをふまえ、わが国でも可及的速やかにポリオワクチンを不活化ワクチンに切り替えるための具体的方策・手順が必要である。

6) 高齢者に対してはインフルエンザワクチン 1 回注射で抗体の上昇はよいが、血中抗体価と発病阻止の関連については疑問が残されている。乳幼児については抗体上昇はよいが、プライミング効果は不十分であった。インフルエンザの発病阻止には鼻咽頭粘膜でのウイルスの一次増殖を抑える必要があると考

えられることから、2) で述べた噴霧式の新ワクチンの開発が必要であろう。

7) ハイリスク児のうち熱性痙攣については最終案が報告され、アレルギー疾患児、重症心身障害児等への基準作りが進められており、その完成による予防接種実施が待たれる。アレルギー疾患児については事前の皮内反応の有効性が示された。

8) インフルエンザb菌ワクチンの必要性を示す疫学的データがわが国でも示されており、同ワクチンの治験の結果も良好と報告されたことから、その実用化が期待される。

9) 既に市販されたプレフィルドタイプのワクチンは誤接種の予防にも有効との評価がなされている。

10) 肺炎球菌多糖体ワクチン(23価)の重要性が高齢者を中心に見直されている。その普及率をインフルエンザワクチンとの併用で上げることが提案された。高齢者施設等考慮すべきであろう。

11) 各地から予防接種率の推移やPR方法、各幼児健診時点での接種済み率、さらに該当感染症の流行状況との関連が報告され、また、各地でH1型の変異麻疹ウイルスによる流行や中学校での流行、ワクチン接種済み者での罹患状況等の調査が報告された。行政を含めた予防接種率向上に向けた努力が望まれた。

北海道での「麻疹ゼロ作戦」の他、各地での取り組みとその効果を参考として全国的運動としたい。

12) 市町村単位でなく県下全域で個別接種が受けられる「相互乗り入れ方式」の採用の要望が大きく、医師会と行政との連携が要望されている。

E. 結論

1. ワクチンの副反応をなくすための研究として、低アレルゲン性ゼラチンの開発、マウス脳を使用しない細胞培養法による日本脳炎ワクチンの開発と実用化、DPT、DTワクチンの局所反応の本態についての研究、注射でなく噴霧式で有効なインフルエンザワクチン開発に向けての基礎研究などが進められている。

2. 麻疹とムンプスについては、変異株ウイルスの流行が確かめられた。現行ワクチンは、今の流行株に対しても有効であるが、流行株についてのサーベイを怠らず、ワクチン株の抗原性と必要になった場合の新ワクチンの開発について対応できる研究体制が重要である。

3. 麻疹抗体は、ワクチンによる抗体獲得年代は自然感染に比して低く、自然流行によるブースターを受ける機会も減っていることから、SVFによる麻疹罹患例が増加している。わが国でも欧米同様、麻疹ワクチンの二回接種を考慮する時期にきている。

4. わが国では未導入ないし利用頻度の低い予防接種として、インフルエンザb菌ワクチンは必要性和有効性、安全性の確認ができた。肺炎球菌ワクチンは高齢者にインフルエンザワクチンと共に接種を拡大することが望ましい。

5. 予防接種率の向上を図るために幼児健診の機会を活用し、接種率を算定するなど健康教育のあり方が各地から報告され、とくに麻疹については、北海道の「麻疹ゼロ作戦」など各地での取り組みが報告され、全国的展開が期待される。

6. ポリオについては、生ワクチンを不活化ワクチンに切り替えるべき時期にきており、このための方策を早急に検討すべきことが提議されている。

7. 予防接種対象疾患とその周辺疾患の実態を絶えず把握しておくことの必要性から、急性神経系疾患（AND）の全国的調査が行われ、集計中である。

8. 「pre-filled 型注射器」（DPT、日本脳炎、破傷風トキソイド）が実用化されているが、使い勝手はよく、薬剤取り違えの予防、再利用防止などの安全性の面でも評価された。

9. 県内を通じての予防接種広域化（相互乗り入れ方式）を可能にした地域からの報告があり、日本医師会でも要望が高いことからさらなる努力が望まれた。

F. 健康危険情報

現在までに該当する情報はないが、麻疹流行の阻止、風疹抗体の確保は重要な課題であり、またポリオ生ワクチンの中止と不活化ワクチン採用とその方式を具体的に検討することも急を要する問題である。

G. 研究発表

各分担研究者及び各個研究報告の中に掲載する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究はいわゆる応用研究、臨床疫学的研究ないし行政的研究であるので、特許申請に関わるような事項はない。基礎的研究の中に特許に関わる知見がある場合には、別途報告する。

I. ワクチンの副反応要因と
その除去に関する研究
(基礎的研究班)

分担研究者

倉 田

毅

ワクチン副反応要因とその除去に関する研究

分担研究者 倉田 毅 (国立感染症研究所)

研究要旨

ワクチン副反応要因とその除去に関する研究において本年度は次のような研究成果が得られた。1) 低アレルゲン性ゼラチン開発のためにゼラチンの IgE 抗体結合エピトープを同定した。2) DPT ワクチンおよび DT 混合トキソイド追加接種時の局所抗原性をマウスで検討したところ、ジフテリア・トキソイドに対する反応性が高いことが判った。3) 乳児に対する麻疹ワクチン接種については麻疹抗体の上昇は認められたが、接種児の半分にリンパ球の持続的減少が認められた。4) 成人の二次性ワクチン効果不全(SVF)は中高生の SVF に比べ、症状が重く、リンパ球の減少も長期化した。5) 最近分離された麻疹ウイルスの遺伝子や抗原性の変化等について検討したところ、H1 株が全国的に流行していることが判った。6) ワクチン接種後の ADEM や脳症の副反応例からエンテロウイルス遺伝子を検出した。7) 最近分離されたムンプスウイルスの SH 遺伝子の塩基配列を検討したところ、過去の分離株とは異なることが判った。8) 風疹ワクチン株と野生株のゲノム配列を比較し、核酸およびアミノ酸レベルで違いを見いだした。9) 経鼻ワクチンによって産生された IgA 抗体は同じ亜型内の様々な変異インフルエンザウイルスに対する交差防御能を有することを明らかにした。10) 乳幼児のインフルエンザ HA ワクチン接種時における特異的免疫反応を調べた。11)より安全性の高い Vero 細胞由来の不活化日本脳炎ワクチンの開発した。12) 「抗体測定法研究会」において予防接種疾患に関係する抗体測定法の開発、改良また現状の問題点などを広く討議した。

A. 研究目的

感染症から国民の健康を守るためには、安全で効果的なワクチンが不可欠である。特にワクチン接種率を増加されるためには、より安全なワクチンが求められている。本研究は、より安全で効果的なワクチンへの改良・開発のための基礎的研究を行うことが目的である。具体的な各研究の目的として1) 低アレルゲン性ゼラチンの開発の基礎的な研究として、ゼラチンの主要アレルゲンの I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖の IgE 抗体結合エピトープの解析を行った。2) DPT ワクチンの局所反応の軽減化のための基礎研究として、DPT ワクチンおよび DT 混合トキソイド追加接種時の局所抗原性をマウスをモデルとして検討した。3) 移行抗体の消失した乳児は麻疹に対する感受性が高

く、重篤な麻疹感染を引き起こすために、乳幼児の麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性の検討した。4) 二次性ワクチン効果不全(SFV)の病態を調べるため、麻疹感染を受けた中高生および18歳以上の成人をワクチン接種歴の有無により2群に分け、比較検討した。5) 我が国で流行した最近の麻疹ウイルスの遺伝子や抗原性の変化等について検討するため、分離された麻疹ウイルスのH蛋白領域の塩基配列を解析した。6) ワクチン接種後のADEMや脳炎等の重篤な副反応例におけるエンテロウイルス感染症の紛れ込みの可能性について検討した。7) 2000年から2002年にかけてムンプスの大きな流行が認められた。この流行株の遺伝子型を解析した。8) 風疹ウイルスのワクチン株の弱毒化機構解明のため、ワクチン株と野生株のゲノム配列を解析した。9) より副反応の少ないワクチン投与方法として経鼻投与が考えられている。その基礎研究として経鼻インフルエンザワクチンにより誘導されるIgAのウイルスの交差防御能感染防御における重要性の検討を行った。10) 乳幼児におけるインフルエンザHAワクチンの安全性と有用性を検討するための乳幼児にワクチン接種し、HI抗体価およびウイルス特異的リンパ球増殖反応を調べた。11) 我が国で用いられている日本脳炎ワクチンは、材料にマウス脳を使用することから、品質管理上の問題等があり、これらを解消するために培養細胞由来の日本脳炎ワクチンの開発を目的とした。12) 予防接種抗体測定法研究会を開催し(主催者 大妻女子大学 井上 栄)、予防接種疾患に関係する抗体測定法の開発、改良また現状の問題点などを広く討議・情報交換を目的とした。

B. 結果と考察

1) 低アレルゲン性ゼラチン開発のためのゼラチンのIgE抗体結合エピトープの解析

アナフィラキシーの原因アレルゲンであるコラーゲンI型 $\alpha 2$ 鎖をクローニングして、その $\alpha 2$ 鎖を6つに分けて、組換え蛋白を作成し、IgE抗体をELISA法で測定した。No.1から6までの組換え蛋白のうち、No.3の蛋白に15例中13例のゼラチンアレルギー患者血清中のIgEが反応した。さらに詳しい解析をしたところ、485 Ile-Pro-Gly-Glu-Phe-Gly-Leu-Pro-Gly-Pro 494が主要なIgE結合エピトープであることが判った。さらにこのIgEエピトープのアミノ酸シーケンスを切断する酵素を調べたところ、ペプシンにより切断できることが判った。現在、ペプシン酵素を利用した低アレルゲンゼラチン作製の検討を行っている。

2) マウスモデルを用いた沈降精製DPTワクチンおよびDT混合トキソイド追加接種時の局所抗原性の検討

DPTワクチンを免疫したマウスにジフテリア・トキソイド(D-td)、破傷風・トキソイ

ド(T-td)、百日咳・トキソイド(P-td)を接種して経時的に足蹠肥厚を測定したところ、ジフテリア・トキソイドが最も強い腫脹が観察された。血清中のジフテリア・トキソイド特異 IgG および IgE を測定したところ、肥厚反応との相関は認められず、細胞性免疫の関与が示唆された。

3) 乳児に対する麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性の検討

移行抗体消失後の乳児は麻疹ウイルスに対して感受性が高いため、WHO では麻疹ワクチンを生後9ヶ月で接種することを奨励している。本研究では生後6-11ヶ月で麻疹ワクチンを接種した乳児におけるリンパ球数と麻疹抗体産生を経時的に調べ、同月令の麻疹患者および1-2歳のワクチン接種児と比較した。乳児に対する麻疹ワクチン接種については、1-2歳児と同様に抗体産生は認められたが、接種児の半分に中程度の持続的リンパ球減少が認められた。乳児の免疫機能成熟期における影響が懸念された。

4) 二次性ワクチン効果不全(SVF)の病態解析

近年、若年成人における麻疹患者が増加の傾向が見られ、また、中学・高校での麻疹集団感染令が報告されている。麻疹感染を受けた中高生および18歳以上の成人をワクチン接種歴の有無により2群に分け、比較検討した。ワクチン歴のある患者は同年齢のワクチン歴のない患者に比べ、症状も軽く、リンパ球の減少も比較的軽度で持続期間も短かった。また、成人のSVFは中高生に比べ、症状も重症でリンパ球の減少も長期化した。小児期におけるワクチン接種の徹底と、中学入学以前に追加接種を行って、感染防御免疫を高く、長期に維持することが必要と考えられた。

5) 麻疹ウイルスとムンプスウイルスの分子疫学調査

2000-2002年に東京、神奈川、名古屋で分離された麻疹ウイルスのH蛋白領域の塩基配列を解析し、今までに我が国で流行してきた株C1, D3, Chicago-type D3, D5, H1と比較した。全国的に2000年に分離された株はD5が多く、2002年に愛知県で分離された麻疹ウイルス13株のなかで1株はD5で残りの12株はH1であった。また、2002年に三重県で分離された麻疹ウイルス13株のうち5株はD5で、8株はH1であった。2000年に分離されたH1株は全国的に流行が広がり2002年分離株の大半はH1に変わっていることが明らかになった。

6) ワクチン接種後の副反応症例の中のエンテロウイルス感染症

1994年4月から2002年12月までの北里研究所製造のワクチンの副反応調査を集計した。ワクチン接種後のアレルギー反応とその他の重篤な副反応に分けて集計した。アレルギー反応は、生ワクチンに関しては、ゼラチン除去以降、アナフィラキシーの報告はなかったが、不活化ワクチンに関しては、ゼラチン除去以降もアナフィラキシー

一の報告例があり、未だ原因が特定できていない。脳炎、ADEM その他の中枢神経系の重篤と思われる副反応例に関して当該ウイルスの遺伝子検索以外にエンテロウイルスの遺伝子検索をおこなったところ、エンテロウイルス感染症の紛れ込みがあった。

7) ムンプスウイルスの国内分離状況

2000～2002年に分離されたムンプスウイルスについて SH 遺伝子の塩基配列を検討したところ、過去の分離株とは異なる遺伝子亜型に属することが判明した。このことは、大幅な株の入れ替えが全国的に起こっていることを示している。このような新しい遺伝子亜型の株の出現は、日本だけにとどまらず、アジア地域では韓国で、ヨーロッパ地域ではスウェーデンで報告されており、世界規模で起きている可能性を示唆している。

8) 風疹ワクチン TO-336 株の性状について

日本で使用されている風疹ワクチン株は野生株を低温で継代することにより、小型のプラークを形成する低温感受性株から由来したものである。ワクチンの弱毒化機構解明のため、TO-336 ワクチン株と TO-336 野生株のゲノム配列を決定し、弱毒化に関わる変異部位の解析した。ワクチン株と野生株のゲノム配列を比較すると核酸レベルで 21 個、アミノ酸レベルで 10 個の違いが認められた。現在、どの変異がワクチンの弱毒化に関与しているか、検討中である。

9) インフルエンザの予防における上気道の IgA 抗体の役割

ワクチンを経鼻感作したマウスにおいて、上気道に分泌型 IgA が誘導される。その IgA は、IgG に比べて交差感染防御能に優れていることが知られている。pIgR (IgA の外分泌輸送に関与する多量体抗体受容体) 欠損マウスに コレラ毒素をアジュバントとして A 型インフルエンザワクチンを投与した。この pIgR 欠損マウスは、コントロールに比べ、上気道における IgA 抗体分泌能力の低下と良く相関して、交差防御能の低下が認められた。このことは、経鼻ワクチンによって上気道の粘膜上に分泌される IgA 抗体が A 型と同じ亜型内の様々な変異ウイルス株の上気道感染に対して交差防御能を有することを示している。

10) 乳幼児のインフルエンザ HA ワクチン接種時における特異的免疫の動態

乳幼児におけるインフルエンザ HA ワクチンの有用性を検討するための基礎的研究として、6-31ヶ月令の乳幼児にワクチン接種し、HI 抗体価およびウイルス特異的リンパ球増殖反応を調べた。抗体反応は幼児例では、良好な結果が得られたが、乳児では抗体反応が幼児に比べ、低かった。多くの幼児と乳児でリンパ球増殖反応が認められて、両者に差は認められなかった。

11) Vero 細胞を用いた不活化日本脳炎ワクチンの開発

現在、我が国で用いられている日本脳炎ワクチンは、材料にマウス脳を使用することから、品質管理上の問題や高い製造コスト等の問題がある。これらの問題を解消するために、Vero 細胞で増殖させたウイルスを使用した不活化日本脳炎ワクチンを開発したので報告する。新しい日本脳炎ワクチンをマウスに投与したところ、現行のワクチンと同様に高いウイルス中和抗体を産生するとともに、ウイルス攻撃試験においても高い発症防御能を誘導することが確認できた。このことから人においても現行ワクチンと同等の有効性を有すると期待される。

12) 抗体測定法研究会

平成14年度の抗体測定法研究会には次の10の演題が発表された。

(1) GFP を発現する組換え麻疹ウイルスを用いた麻疹中和抗体測定法

蛍光蛋白遺伝子を導入した麻疹ウイルスを中和試験の challenge ウイルスとして使うと、結果判定を CPE 顕微鏡観察でなく機械による蛍光測定で自動化できる。

(2) SLAM/Vero 細胞を用いた麻疹中和抗体価の測定

麻疹ウイルス受容体 SLAM 遺伝子を組み込んだ Vero 細胞を使うと実験室株と同様に野外株でも CPE が観察され、野外株に対する中和抗体活性を測定できる。

(3) 麻疹感染の secondary vaccine failure (SVF) の診断法

麻疹初感染後早期の低親和性 IgG 抗体は ELISA 反応後 6 M 尿素で固相より剥がれるが、再感染時の高親和性抗体は剥がれないので、初感染と再感染とを区別できる。麻疹ワクチンが普及する過程で SVF が発生しやすくなると考えられるが、その把握に役立つだろう。

(4) 高齢者における麻疹抗体保有状況

高齢者の麻疹抗体価は青壮年の抗体価より高かった。野外株再感染によるブースターを受けてきた結果と考えられる。

(5) 臨床医から見た麻疹ウイルス抗体測定法の問題点

PA 法と PHA 法とを比較した。麻疹既往者の血清では PA の方が PHA より抗体価が高かった。一方、感染後早期の血清では PHA が PA より高かった。これは PHA キットの方が IgM 抗体検出の感度が高いためと考えられる。PA 法では抗体価は反応系の最終希釈倍数で表しているが、血清希釈倍数で表すように変更するかとの質問には、メーカーはそうにする意図はないとの回答があった。

(6) ウエストナイル熱と血清診断法

ウエストナイル IgM 捕捉 ELISA と中和試験を確立した。日本脳炎ウイルスとは交差反応があるが、両者で反応性に差があり、並行測定により両者は区別できる。