200300515A

厚生労働科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

平成15年度　総括分担研究報告書

平成16(2004)年3月

主任研究者

岡　部　信　彦

目　次

Ⅰ．総括研究報告水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究……1
岡　部　信　彦

II. 分担研究報告

1．水痘、流行性耳下腺炎による合併症の文献的検討……6
岡部　信彦、多屋　馨子、藤井　史敏、安井　良則

2．水痘または流行性耳下腺炎関連の入院例に関する調査案作成……10
多屋　馨子、山西　弘一、神谷　　齊、浅野　喜造、堤　　裕幸、大日　康史

3．水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究……16
浅野　喜造、吉川　哲史

4．過去５年間の水痘、ムンプス、化膿性髄膜炎などによる入院例の検討……25
堤　　裕幸

5．成人における呼吸器病原性肺炎球菌の薬剤耐性・血清型分布と肺炎球菌ワクチン接種後の血清中特異抗体濃度の推移に関する研究……29
大石　和徳、吉嶺　裕之、古本　朗嗣、渡辺　　浩、渡辺貴和雄、永武　　毅

6．水痘・ムンプス定期接種に関する費用対効果分析のまとめ……33
大日　康史

7．ムンプスウイルスのラット脳内接種試験……39
岡部　信彦、斉加志津子、一戸　貞人

8．近年ムンプスウイルスの国内分離状況とその性状……42
田代　眞人、加藤　　篤、久保田　耐

9．肺炎球菌感染症および肺炎球菌ワクチンの基礎研究……47
生方　公子

10. 資　　料
平成１５年度開催研究班会議プログラム……50

厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）
総括研究報告書

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

主任研究者　岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター・センター長）

研究要旨　水痘-帯状疱疹ウイルス、ムンプスウイルス、肺炎球菌感染症の発生状況、特に重症化例、合併症併発例を全国レベルで把握し、予防接種の必要性に関して基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討を行う。そしてこれら３つの病原体による感染症の疾病構造を明らかにし、特に重症化例、合併症併発例について多方面から解析し、予防接種が公衆衛生の上から必要であるかどうかを検討することを最終目標とする。いずれも現在わが国でワクチンが定期接種に導入されていない感染症であるため、本研究班の成果は今後の公衆衛生行政に貢献できると考える。

平成15年度は初年度であり、何らかの結論を示すところまでには至ってはいないが、各分担研究者のこれまでの研究内容の蓄積も含め、以下のようなことが平成15年度の研究成果として得られている。初年度の研究結果をベースとし、次年度、次々年度の研究調査の発展へ結びつける導入が出来たと思われる。

1）平成15年度本研究班ではまず国内外の主な関連論文をレビューした。

2）disease burdenの調査としては、保育園、学校等におけるvaccine preventable disease による欠席者調査、地域における重症化例の実態調査を実施し、水痘、ムンプスを含めたvaccine preventable diseaseによる入院患者の詳細な調査を実施した。これをもとにして、大規模調査へと結びつける予定である。

3）肺炎球菌感染症に関しては、薬剤耐性菌に関する検討、７価ワクチン導入に向けた検討、ELISA抗体価測定システムの確立、21価ワクチンの効果（抗体反応、肺炎の予防効果）、重症化例の血清型決定を実施した。

4）基礎研究としては水痘ワクチン株とワクチン親株の遺伝子配列を比較検討し、弱毒化に関するメカニズムを解析している。ムンプスに関しては新遺伝子型（G遺伝子型）ウイルスの現行ワクチンによる防御効果、ワクチンウイルスの病原性、安全性評価実験系の確立を実施した。

分担研究者氏名・所属研究機関・職名：

神谷　齊　国立療養所三重病院・院長

山西弘一　大阪大学大学院医学系研究科分子病態医学専攻微生物学講座・教授（医学部長）

浅野喜造　藤田保健衛生大学医学部小児科学講座・教授

生方公子　北里大学生命科学研究所感染情報学研究室・教授

田代眞人　国立感染症研究所ウイルス３部・部長

堤　裕幸　札幌医科大学医学部小児科学講座・教授

大石和徳　長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療研究分野・助教授

多屋馨子　国立感染症研究所感染症情報センター・室長

大日康史　大阪大学社会経済研究所・助教授、現・国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官

主任研究者および分担研究者は、それぞれ研究協力者を得て、研究を遂行したが、多数のため記載は省略する。

A. 研究の目的

水痘-帯状疱疹ウイルス、ムンプスウイルス、肺炎球菌感染症の発生状況、特に重症化例、合併症併発例を全国レベルで把握し、予防接種の必要性に関して基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討することを目的とする。これら3つの病原体による感染症の疾病構造を明らかにし、特に重症化例、合併症併発例について多方面から解析し、予防接種が公衆衛生の上から必要であるかどうかを検討することを目標とする。

水痘、流行性耳下腺炎は平成１５年１１月改正の感染症法に基づく新５類定点把握疾患に分類され（それまでは４類定点把握疾患）、全国約3,000の小児科定点から毎週患者数が報告されている。通常は数日の経過で治癒する予後良好な疾患であるが、水痘では肺炎、脳炎、劇症型溶連菌感染症を合併して死亡した例も報告されている。

流行性耳下腺炎に合併する無菌性髄膜炎は、症状の明らかな例の約10%に出現すると推定されており、思春期以降では、男性で約20〜30%に睾丸炎、女性では約7%で卵巣炎を合併するとされている。また、20,000例に1例程度に難聴を合併すると言われており、永続的な障害となるので重要な合併症の一つである。しかし現行のシステムでは重症化例ならびに合併症併発例、成人例の把握は困難である。

両疾患ともにワクチンで予防可能な疾患であるが任意接種のため接種率が低く、2001年は両疾患共に患者報告数は過去10年間で最多であった。

一方、水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹、肺炎球菌感染症は高齢者に頻度が高く、今後の高齢化社会を考える上で重要である。

帯状疱疹は高齢者に発生するとその後神経痛を残す割合が高く、神経ブロックを要する激しい神経痛を特徴とする。

また肺炎球菌は高齢者の肺炎の起因菌として頻度が高いのみならず乳幼児の化膿性髄膜炎や小児の中耳炎の原因菌としても重要であり、特に0〜6才児や60才以上の高齢者などで感染防御能力の減弱した患者に敗血症や髄膜炎、肺炎などを引き起こす。いずれも海外の一部ではワクチンによる予防が導入されているが、わが国における接種率は極めて低い。

以上のことより、3つの原因微生物による感染症の発生状況、特に重症化例の把握を行い、予防接種の必要性に関して基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討することを目的とする。また任意接種として使用可能である3つのワクチンを用いて重症化例の減少にどの程度有効であるかの検討も重要である。

いずれも現在わが国でワクチンが定期接種に導入されていない感染症であるため、本研究班の成果は今後の公衆衛生行政に貢献できることが期待される。

B. 研究方法

ワクチンにより予防可能な疾患である水痘、帯状疱疹、流行性耳下腺炎、肺炎球菌感染症のわが国における発生動向を明らかにし、特に合併症を伴う重症化例、死亡例、成人例について把握する。重症化例については、細菌学的ならびにウイルス学的基礎研究により病態を明らかにし、臨床研究によって治療法、予防法の構築を目指す。また疫学研究により重症化例の解析、予防接種副反応例の検討、定期予防接種導入による疾病構造の変化を検討する。これについては、主任研究者、分担研究者（山西、浅野、堤、大石、神谷、多屋、大日）、およびそれぞれの研究協力者が担当するものとした。重症疾患が発生したさいには、分担研究者山西、田代がウイルス学的検討を行うとした。

基礎実験研究としては、分子生物学的手法を用いたワクチンウイルス、新遺伝子型ウイルスの

解析、ワクチンの安全性に関する検討を実施するこれについては、主任研究者、分担研究者（山西、田代、生方）およびそれぞれの研究協力者が担当するものとした。
ま医療経済学的手法による研究により、予防接種率の増加に伴う疾病構造の変化と費用対効果を明らかにする。現在は任意接種である上記ワクチンの接種状況を明らかにし、ワクチンを定期接種にした場合の効果につき検討し、予防接種行政ならびに感染症対策に寄与することを目標とするものである。これについては主任研究者、分担研究者（多屋、大日）およびそれぞれの研究協力者が担当するものとした。

総合的な研究班会議は平成15年度には2回国立感染症研究所で行っているが、それぞれの分担研究班において、研究協力者を得て分担班における打ち合わせ、あるいは共同調査を行った。また日頃の研究状況の進捗、計画、考え方などのコミュニケーションは、適宜電子メールを用いて行い、また学術集会の折りに直接行うなどをした。

倫理面への配慮：本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれることは原則としてない。仮にあったとしても、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。

動物実験を実施する場合は、「動物の愛護及び管理に関する法律」「実験動物の使用及び保管等に関する基準」に基づき、各施設の動物実験指針に基づいた研究を実施する。

C. 研究結果

平成15年度は初年度であり、何らかの結論を示すところまでには至ってはいないが、各分担研究者のこれまでの研究内容の蓄積も含め、以下のようなことが平成15年度の研究成果として得られている。本研究班が発足されるまでは全国レベルで死亡例を含む重症化例の把握、合併症併発例の実態は十分に調査されておらず、水痘、流行性耳下腺炎については成人例の発生動向把握はなされていなかった。また、帯状疱疹、ペニシリン非耐性肺炎球菌感染症の実態やワクチン接種状況の実態も把握されていなかった。初年度の研究結果をベースとし、次年度、次々年度の研究調査の発展へ結びつける導入が出来たと思われる。

平成15年度本研究班ではまず国内外の主な関連論文をレビューし、またそれぞれの地域あるいはそれを拡大したかたちでのこれまでの調査をまとめ、さらに今後の詳細な調査のあり方などを検討した。

水痘・ムンプスに関する費用対効果分析のまとめでは、水痘に関しては、医療保険・公衆衛生学的視点からは費用対効果は明確ではないが、親（保護者）の機会費用を含む社会的視点では費用対効果的であった。帯状疱疹についての調査成績は見あたらなかった。ムンプスについては、公衆衛生的視点・医療保健・社会的視点から費用対効果的であるとするものが多かった。本研究はさらに本研究班の調査として独自に調査を行うものとした。

Disease Burdenに関する調査として、愛知県内の小児科を有する病院における、これまでのワクチン予防可能疾患の入院状況に関する5年分の調査がまとめられた。インフルエンザを除くと、麻疹、ムンプス、水痘、百日咳の順で入院数が多かった。上位３疾患の平均入院日数は1週間であった。一方北海道における4機関病院における調査では、水痘などは水痘を理由とした入院よりも、入院後に水痘罹患の方が問題であることが指摘され、ムンプスの入院数は少ないことが示された。

感染症発生動向調査から見られるこの5年間の年間報告数は、水痘16-27万例、ムンプス7-25.5万例であることがまとめられた。

保育園・幼稚園などではワクチン接種率のよいところは明らかに発生数が少ないこと、ワク

チン費用、任意接種であるところから保護者にとって接種が受けやすい状況にはないこと、などが大阪堺市、神奈川県川崎市、石川県金沢市などからまとめられた。

これまでの発表論文あるいは研究班員のこれまでの調査等を参考として、水痘・ムンプス関連の入院例についての統一的なアンケート内容を作成した。また幼稚園、保育園等における統一アンケートも計画中である。成人の実態は把握しないため、一般病院を対象として、個々の症例としての把握を行うこととなった。

二年目は、これらを広範に実施し、現在の我が国におけるDisease burdenの実態を明らかにする予定である。

水痘ワクチンについては、前方視的全国調査が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」（主任研究者・竹中浩治）のなかで「水痘ワクチン前方視的調査全国集計」として開始されている。平成15年度にはアンケート調査が行われ、長期経過をアンケートで行うと、10年間で半数近くが転居などで経過を追えないことも判明した。本研究班は平成15年度で終了するため、今後の継続を本研究班で行うこととした。

基礎実験的研究として、水痘ウイルスについては水痘ワクチン株とワクチン親株の遺伝子配列を比較検討し、弱毒化に関するメカニズムを解析している。ムンプスウイルスについては、2000-2002年にはムンプスの報告数が増加しているが、分離されたムンプスウイルスの遺伝子型別分類では、これまでとは異なるG型株、K型株がしたいとなっていることが明らかになってきた。このような新たな遺伝子が他の株の置き換わりは韓国、スウエーデンでも報告されている。しかしこれまでの実験的研究では、これらの新たなウイルス株も、従来のムンプスワクチン株でこれまでのところは中和されていることも判明した。

ムンプスウイルスについ、動物実験モデルによる検討を行った。我が国におけるムンプスウイルス株はJeryl Lynn株に比し、ラットの脳内接種実験では側脳室の拡張率が高いことなどが、preliminary data として示された。

肺炎球菌感染症に関しては、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業・重点研究（創薬等ヒューマンサイエンス研究・エイズ医薬品等開発研究）「肺炎球菌感染症の標準的抗体価測定方法の確立に関する研究薬剤耐性菌に関する検討（主任研究者・岡部信彦）において、既存の肺炎球菌ワクチンの高齢者に対する効果などの研究を行ってきていたが、平成15年度において研究班が終了するため、本研究班において、その長期的効果についての検討を続けることとした。これまでのところででは、高齢かつ慢性呼吸器疾患を持つ患者においても、肺炎球菌ワクチンは安全に接種が行われ、接種後には有意な抗体の上昇が認められていることが示されている。また肺炎球菌性市中肺炎患者から得られた起炎菌株は多剤耐性傾向を示し、かつその多くは既存の23価 polysaccharaid vaccine に含まれる血清型であることが判明した。また耐性株(PRSP)による発症は成人に比し小児由来株の方に有意に高いこと、小児由来株に対する 7 価と 11 価の conjugate vaccine のカバー率は高いが、成人由来株ではそのカバー率が低いことなどが示された。

D. 考察

3年計画の初年度は、上記内容について検討し一定の究結果が得られているが、まだ初年度であり、何らかの結論を示すには至ってはいない。しかし、これまでの調査研究に加えて初年度の研究結果をベースとし、次年度、次々年度の研究調査の発展へ結びつける導入が出来たと思われる。

次年度は重症化例、合併症併発例について、入院症例を対象に全国統一の調査フォームを作製し、全国レベルで重症化例の実態調査を実施する予定である。また、重症化例が発生した場合は、基礎研究を担当する分担研究者がその病

原微生物について、基礎医学的に解析する事が確認された。また、医療経済学的には、予防接種の費用対効果を分析するために、我が国における流行規模並びに医療費への影響を把握し、動学的数理モデルの開発を行う。

基礎実験的には、水痘ワクチン株とワクチン親株の遺伝子配列を比較検討することによる弱毒化に関するメカニズムの解析、分離ムンプスウイルス株の遺伝子型別分類と流行状況の分析、ワクチン株の効果、動物モデルにおけるワクチン株の病原性ことに神経病原性の解明、肺炎球菌の耐性の傾向と血清型別の調査の継続を行う。

E.結論

以上から、これらのワクチンは定期接種として導入することが効果、安全性そして対費用効果、一般国民のニーズに一致するものであるか否かの検討と報告を最終年度に行うことが可能になったと考えられる。本研究から得られるこれらの成果は、国の感染症対策、行政対応の指針となり、国民の健康、福祉の向上に貢献すると考えている。

F.健康危険情報

現段階でなし。

G. 研究発表　(分担者はそれぞれに記載)

1. 岡部信彦 予防接種・ワクチン　綜合臨床　52(増)　：676-681, 2003
2. 岡部信彦 定期予防接種　内科　91(6)：1239, 2003
3. 岡部信彦、平山宗宏　予防接種　少年写真新聞社　2003.9　(改訂)
4. 岡部信彦 感染症対策・予防接種の知識　調剤と情報　9(12)： 1678-1683, 2003
5. 岡部信彦 感染症の現状、感染症サーベイランス、感染症ワクチンの現状　分子予防環境医学　P.139-149 編集・分子予防環境医学研究会　本の泉社 2003.12
6. 斎藤剛仁、山下和予、岡部信彦 病原体サーベイランスにおけるムンプスウイルスの検出状況　小児感染免疫 15(4):447-452, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（新興･再興感染症研究事業）
研究報告書
水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

水痘、流行性耳下腺炎による合併症の文献的検討

主任研究者　岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）
分担研究者　多屋馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）
協力研究者　藤井史敏、安井良則（大阪府堺市保健所）

[目的]　水痘および流行性耳下腺炎にはさまざまな合併症が認められているが、文献的にどのような報告がされているのか医学中央雑誌をもとに検討を行った。

[方法]　医学中央雑誌をもとに、1999 年から 2003 年の 5 年間の論文および学会等の抄録、講演集、公共資料など全資料を検索した。検索キーワードは、「水痘」「ムンプス」とそれぞれ 1 語で行った。

[結果]　水痘に関する文献は 996 件認められ、そのうち 209 件が合併症に関する報告であった。その内訳は、成人に関する報告が 118 件、小児に関する報告は 91 件であった。一方、流行性耳下腺炎に関する文献は 405 件認められ、そのうち 117 件が合併症に関する報告であった。その内訳は、成人は 52 件、小児は 65 件の報告であった。

水痘による合併症の報告において、成人では神経系の合併症が 33%と多く認められており、次いで肺炎の合併症が 23.7%、眼科的疾患が 12.7%の報告が認められた。小児では、神経系の合併症の報告が 41.8%と多く、次いで劇症型 A 群連鎖球菌感染症および蜂窩織炎に関する報告が 17.6%、周産期・新生児に関する合併症および水痘ワクチン関連による合併症の報告がそれぞれ 8.8%認められた。

一方、流行性耳下腺炎による合併症の報告では、成人は難聴が 44.2%と多く、次いで神経系による合併症の報告が 15.6%、咽喉頭浮腫 13.5%、精巣炎 8.8%が認められた。小児では神経系による合併症が 40.8%と多く、次いで難聴の合併症が 23%、ムンプスワクチン関連が 12.3%の報告が認められた。

[考察]　今回、水痘および流行性耳下腺炎による合併症の文献的検討を行ったが、これはそれぞれの疾患による合併症の頻度を示すものではなく、あくまでも文献的な報告数を示しているに過ぎない。しかし、今後は、水痘およびムンプスワクチンを定期化する検討において、このような報告が参考になればと考える。

水痘による合併症

		2003年	2002年	2001年	2000年	1999年	合計
肺炎	成人	8	3	5	8	4	28(23.7%)
	小児	0	0	1	1	0	2(2.2%)
顔面神経麻痺、Rumsay Hunt症候群	成人	3	2	3	0	2	10(8.5%)
	小児	1	4	4	3	0	12(13.2%)
髄膜炎、脳脊髄炎	成人	2	0	0	2	2	6(5.1%)
	小児	2	2	2	0	0	6(6.6%)
脳炎・脳症	成人	0	0	1	0	0	1(0.8%)
	小児	1	2	2	1	0	6(6.6%)
脳梗塞	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	3	2	0	0	1	6(6.6%)
急性壊死性脳症	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	1	0	1	2(2.2%)
脳神経障害	成人	4	2	2	2	1	11(9.3%)
	小児	0	0	1	0	0	1(1.1%)
喉頭麻痺、喉頭炎、舌咽神経麻痺	成人	4	1	3	0	0	8(6.8%)
	小児	0	0	0	0	0	0
角膜炎、網膜壊死、ブドウ膜炎	成人	3	4	3	2	3	15(12.7%)
	小児	0	2	1	2	0	5(5.5%)
周産期、新生児	成人	2	3	1	1	2	9(7.6%)
	小児	1	2	3	1	1	8(8.8%)
劇症型A群連鎖球菌感染症 蜂窩織炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	3	2	5	1	5	16(17.6%)
水痘再感染	成人	4	1	2	1	0	8(6.8%)
	小児	0	1	0	0	0	1(1.1%)
水痘ワクチン関連	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	1	1	3	0	3	8(8.8%)
Guillain-Barre症候群	成人	0	0	0	0	2	2(1.7%)
	小児	0	0	1	3	0	4(4.4%)
高齢者発症例	成人	2	1	1	1	1	6(5.1%)
	小児	0	0	0	0	0	0
死亡例	成人	1	1	0	0	1	3(2.5%)
	小児	0	1	2	0	0	3(3.3%)
血小板減少性紫斑病	成人	0	2	0	1	0	3(2.5%)
	小児	0	0	0	0	0	0
海綿静脈洞症候群	成人	1	0	0	0	0	1(0.8%)
	小児	0	0	1	0	0	1(1.1%)
劇症肝炎	成人	1	0	0	0	0	1(0.8%)
	小児	0	0	1	0	0	1(1.1%)
心膜炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	1	0	1	0	2(2.2%)
乳児帯状疱疹	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	2	0	0	0	2(2.2%)
神経因性膀胱・腎障害、尿閉	成人	0	1	1	0	0	2(1.7%)
	小児	0	0	0	0	0	0

		2003年	2002年	2001年	2000年	1999年	合計
多臓器不全	成人	1	0	0	0	0	1(0.8%)
	小児	0	0	0	0	0	0
横隔神経麻痺	成人	1	0	0	0	0	1(0.8%)
	小児	0	0	0	0	0	0
Vernet症候群	成人	0	1	0	0	0	1(0.8%)
	小児	0	0	0	0	0	0
壊疽性水痘	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	1	0	0	0	1(1.1%)
水痘・麻疹重複感染	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	1	0	0	0	1(1.1%)
膝関節炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	1	0	0	0	1(1.1%)
敗血症、骨髄炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	1	0	0	1(1.1%)
壊死性筋膜炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	0	1	0	1(1.1%)
血球貪食症候群	成人	0	0	0	0	1	1(0.8%)
	小児	0	0	0	0	0	0

文献996件中209件（成人118件、小児91件）

流行性耳下腺炎による合併症

		2003年	2002年	2001年	2000年	1999年	合計
難聴	成人	12	5	2	2	2	23(44.2%)
	小児	6	3	4	2	0	15(23%)
髄膜炎	成人	1	1	0	0	0	2(3.8%)
	小児	5	0	2	0	0	7(11.8%)
脳炎・脳症	成人	1	0	0	0	0	1(2%)
	小児	1	2	3	0	2	8(12.3%)
急性散在性脳脊髄炎・脳幹脳炎	成人	0	0	0	2	0	2(3.8%)
	小児	2	2	0	0	1	5(7.7%)
急性壊死性脳症	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	1	0	1	0	0	2(3%)
急性横断性脊髄炎,脊髄炎	成人	0	0	0	1	0	1(2%)
	小児	1	0	1	0	0	2(3%)
血小板減少性紫斑病	成人	1	0	0	0	0	1(2%)
	小児	1	0	0	1	0	2(3%)
咽喉頭浮腫	成人	3	4	0	0	0	7(13.5%)
	小児	0	0	0	0	0	0
角膜炎、視神経炎、角膜浮腫	成人	2	0	0	0	0	2(3.8%)
	小児	0	0	0	0	2	2(3%)
周産期、新生児	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	2	1	0	0	0	3(4.6%)
精巣炎	成人	1	2	1	0	0	4(7.7%)
	小児	0	0	0	0	0	0
心疾患	成人	0	0	0	0	2	2(3.8%)
	小児	0	0	0	1	1	2(3%)
ムンプスワクチン関連	成人	0	1	1	0	0	2(3.8%)
	小児	4	1	1	2	0	8(12.3%)
前庭神経炎	成人	0	0	0	0	1	1(2%)
	小児	1	0	0	1	0	2(3%)
自己免疫性溶血性貧血	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	0	0	2	2(3%)

		2003年	2002年	2001年	2000年	1999年	合計
急性甲状腺炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	1	0	0	0	0	1(1.5%)
肺炎、血球貧食症候群	成人	1	0	0	0	0	1(2%)
	小児	0	0	0	0	0	0
環椎―軸椎亜脱臼(Grisel症候群)	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	1	0	0	0	1(1.5%)
Graves病	成人	0	0	1	0	0	1(2%)
	小児	0	0	0	0	0	0
肺炎	成人	0	0	1	0	0	1(2%)
	小児	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	1	0	0	1(1.5%)
顔面神経麻痺、Guillain-Barre症候群	成人	0	0	0	1	0	1(2%)
	小児	0	0	0	0	0	0
移動性関節炎	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	0	0	1	1(1.5%)
歩行困難	成人	0	0	0	0	0	0
	小児	0	0	0	0	1	1(1.5%)

文献405件中117件（成人52件　小児65件）

平成 16 年 03 月 08 日

水痘・流行性耳下腺炎・肺炎球菌ワクチン研究班調査
水痘または流行性耳下腺炎関連の入院例に関する調査（案）

主任研究者　岡部信彦
分担研究者　多屋馨子、山西弘一、神谷　齋、浅野喜造、堤　裕幸、
大石和徳、大日康史

調査の要点：

1.　調査の目的：

本調査は、厚生労働科学研究費補助金「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究（番号15092001）」（主任研究者：岡部信彦（国立感染症研究所））の一つに位置づけられ、水痘・流行性耳下腺炎に関する重症例（具体的には入院例）の臨床像等を記述し、水痘及びおたふくかぜワクチンの定期接種導入の必要性について検討することを目的とする。実施主体は各分担研究者とし、同分担研究者：多屋馨子（国立感染症研究所）が全体の調査成績のとりまとめを行うこととする。

2.　調査対象患者、および除外患者：

（ア）調査対象者：以下の期間に、当該施設の内科・小児科・皮膚科・耳鼻咽喉科に、水痘・流行性耳下腺炎及びその合併症の診断にて入院した患者（入院日が調査期間に含まれるもの）で、水痘、流行性耳下腺炎の診断が確定している者とする。

1. 本調査の症例定義

1.　水痘：《報告基準》 ○診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の２つの基準を満たすもの。 1. 全身性の丘疹性水疱の突然の出現　2. 新旧種々の段階の発疹（丘疹、水疱、痂皮）が同時に混在すること　○上記の基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、病原体診断や血清学的診断によって当該疾患と診断されたもの

2.　流行性耳下腺炎：《報告基準》 ○診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の２つの基準を満たすもの。1. 片側ないし両側の耳下腺の突然の腫脹と、２日以上の持続　2. 他に耳下腺腫脹の原因がないこと　○上記の基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、病原体診断や血清学的診断によって当該疾患と診断されたもの

（イ）除外患者：

1.　帯状疱疹は調査には含めない。

2.　水痘および流行性耳下腺炎の院内感染例（他疾患で入院中の患者が同じ医療機関の外来もしくは病棟での感染により発症したことが疑われ、引き続き他疾患のために入院

していた例）を含めない。尚、水痘及び流行性耳下腺炎の発症により合併症を併発、あるいは原病の悪化により入院期間が延長した場合は報告に含めることとする。

3. 調査期間および報告頻度：

（ア）入院（開始）日が平成16年4月1日から平成17年3月31日までの患者を対象とする（1年間）。退院日は問わない。

（イ）報告は3ヶ月単位で、期間中に計4回の報告とする（第1回：7月末日（4-6月分）、第2回：10月末日（7-9月分）、第3回：1月末日（10-12月分）、第4回：平成17年5月末日（1-3月分）（これで確定とする）。

（ウ）医療機関で四半期毎に該当する患者が無い場合は、該当患者無しの報告（ゼロ報告）を行うこと。施設からの報告が無い場合には、国立感染症研究所感染症情報センターより確認の連絡を行う。

4. 調査記入者および報告の方法：

（ア）調査記入者及び報告者：個票は主治医が記載することを原則とする。また、報告は地域ごとに代表者を決め、代表者が地域の症例をまとめて、4（イ）の各時点で行うこととする。

（イ）報告の方法：該当患者の調査票（報告ファイル）をメールあるいはFDの郵送により送付する。

（ウ）報告の連絡先（および問い合わせ先）：（共に国立感染症研究所感染症情報センター内）

砂川富正：Eメール sunatomi@nih.go.jp

FAX（03-5285-1233）、電話（03-5285-1111. 内線5030）

多屋馨子：Eメール ktaya@nih.go.jp

FAX（03-5285-1129）、電話（03-5285-1111. 内線2536）

5. その他の注意点：

（ア）当該患者を部外者が特定しうるカルテ番号等は調査票には記入せず、医療機関において用意した通し番号を調査票には記入する。

（イ）流行性耳下腺炎後の聴力障害については、本調査票記載以降の判明例については、追加で連絡を行う。調査期間終了時点で聴力障害の発生については確認を行う予定である。

（ウ）調査票には個人情報は含まれていないが、患者のプライバシー保護に関しては十分に注意をお願いしたい。

別添１（国立感染症研究所感染症情報センターにて記入）整理番号_____

（帯状疱疹を含まない）水痘または流行性耳下腺炎入院症例に関する調査票

下線部に記入もしくは選択肢よりお選びください

医療機関および入力者情報

1　医療機関（科）：_____（_____科）

2　記載者：_____

3　記載者連絡先：（Eメール：_____）（電話番号_____）

4　記載年月日：　200　年____月____日

患者情報

5　疾患名（一つを選択）：　①水痘、　②流行性耳下腺炎

6　病院による患者通し番号（*）：　No:_____

（*）通し番号はカルテ番号等第三者が患者を特定できるものを用いず、主治医のみが患者を確認できるように各病院で定めて下さい。

7　性別：　1.男性　2.女性

8　生年：（西暦）_____年

9　発症時住所：

_____（都・道・府・県）_____（区・市・町・村）

10　基礎疾患の有無：　1.有　　2.無

11　基礎疾患有の場合：

（具体的に）_____

12　ステロイド等の常用薬の有無：

1.無、　2.有_____

13　発症日：200　年____月____日

（注意／水痘の場合は発疹、流行性耳下腺炎の場合は唾液腺腫脹の初発日。例外的に特徴的所見無しの場合は検査確定日を記入）

14　検査確定日：200　年____月____日

15　入院日：200　年____月____日

16　退院日：200　年____月____日

17　入院理由（複数可）：

1.重症だから

2.合併症有

3.基礎疾患あり

4.家族・本人の希望

5.他（_____）

18　合併症：（入院の理由に含まれていなくてもご記入ください）

1.合併症の有無（有・無）（詳細は、水痘・流行性耳下腺炎の各様式中でご記入ください）

19　調査票記載時の転帰

1. 回復（後遺症無し）
2. 未回復（後遺症を残す）
3. 未回復（死亡）
4. 不明

20 ウイルス検出・解析目的の臨床検体送付の有無：
1. 無（1）実施していない、2）自分の施設で実施した）
2. 有（下記、1）～3）より一つ選択）
1）大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座（山西弘一先生）送付（水痘）
2）国立感染症研究所ウイルス第三部（加藤篤先生）送付（流行性耳下腺炎）
3）他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

水痘患者についてのみ以下の質問にお答え下さい。
（質問 1～15）

1. 水痘診断の根拠（1.～7.より選択し、下線部には検体の種類および検査結果を記入。複数可）：
1. 臨床所見
2. ウイルス分離　（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）
3. ウイルス抗原検査　（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）
4. ウイルス DNA 検出（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）
5. ペア血清による抗体価の有意な上昇（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）
6. 単一血清による特異的 IgM 抗体の検出
7. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

2. 水痘の既往歴：　1. 無、　2. 有
3. 既往歴有の場合の発症年：　（西暦）＿＿年（診断方法：　　）
4. 水痘ワクチンの接種歴：　1. 無、　2. 有
5. 接種歴有の場合の接種年：　（西暦）＿＿*年　*母子手帳参照のこと
6. 接種歴有の場合の使用ワクチン・ロット
（Lot. No:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）*母子手帳参照のこと
7. 推定される感染源（患者や家族の自己申告）（最も可能性が高いと思われるものを一つのみ選択）
1. 家族（兄弟姉妹）、2. 家族（親）、3. 保育園、4. 幼稚園、5. 小学校、6. 中学校、7. 高校、8. 大学、9. 医療機関、10. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）、11. 不明

＜以下は臨床症状＞

8. 最高体温　＿＿＿＿＿＿＿＿＿℃
9. ３７．５℃以上の発熱期間　＿＿＿＿＿＿＿日
10. 発疹数（臍上部 5cm を下端とした、10cm 四方の正方形中の発疹の数）＿＿＿＿＿＿＿個
11. 治癒期間（発疹出現日から全ての発疹が痂皮化するまで）＿＿＿＿＿＿＿日
12. 細菌感染症合併の有無（複数可）
1. 無、2. 菌血症、3. 細菌性が疑われる肺炎、4. 中耳炎、5. 皮膚粘膜感染、6. 他（＿＿＿＿）
13. 中枢神経系合併症の有無（複数可）

1. 無、2. 脳炎、3. 無菌性髄膜炎、4. 痙攣、5. Reye 症候群、6. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

14. その他の合併症の有無

1. 無、2. 有（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

15. 治療薬剤（複数可）

1. アシクロビル内服、2. アシクロビル静注、3. ガンマグロブリン、4. 他（＿＿＿＿＿＿）

流行性耳下腺炎（ムンプスも同義）患者についてのみ以下の質問にお答え下さい。

（質問 16～31）

16. 流行性耳下腺炎診断の根拠（1.～7. より選択し、下線部には検体の種類および検査結果を記入。複数可）：

1. 臨床所見

2. ウイルス分離

（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

3. ウイルス RNA 検出

（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

4. ペア血清による抗体価の有意な上昇

（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

5. 単一血清による特異的 IgM 抗体の検出

6. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

17. 流行性耳下腺炎の既往歴：

1. 無

2. 有（病原診断有の既往）

3. 有（病原診断無の既往）

18. 既往歴有の場合の発症年：

（西暦）＿＿＿＿＿＿＿＿年

19. ムンプスワクチンの接種歴：

1. 無、2. 有（1）ムンプス単味ワクチン、2）MMR ワクチン）　*母子手帳参照のこと

20. 接種歴有の場合の接種年：

（西暦）＿＿＿＿＿＿＿*年

*母子手帳参照のこと

21. 接種歴有の場合の使用ワクチン・ロット

（ムンプス単味・MMR）（Lot. No:＿＿＿＿＿＿）

*母子手帳参照のこと

22. 推定される感染源（患者や家族の自己申告）（最も可能性が高いと思われるものを一つのみ選択）

1. 家族（兄弟姉妹）、2. 家族（親）、3. 保育園、4. 幼稚園、5. 小学校、6. 中学校、7. 高校、8. 大学、9. 医療機関、10. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）、11. 不明

＜以下は臨床症状＞

23. 耳下腺または顎下腺腫脹の有無および部位

1. 有（1）片側、2）両側）

2. 無

24. 38℃以上の発熱持続期間

25. 中枢神経系合併症（複数可）

1. 無

2. 無菌性髄膜炎

3. 痙攣

4. 脳炎

5. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

26. 髄液中細胞数（最大値）

1. ＿＿＿＿＿/3/mm^3（＿＿月＿＿日）

2. 未検査

27. 聴力障害の有無および部位（記載時）

1. 無

2. 有（1）片側、2）両側）

28. 聴力障害発生有の場合の診断根拠

1. 耳鼻科医による診断（オーディオグラム等検査実施）

2. 臨床診断

3. 不明

29. その他の合併症の有無（複数可）

1. 無

2. 睾丸炎

3. 卵巣炎

4. 膵炎

5. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

30.　療薬剤（複数可）

1. 対症療法

2. ガンマグロブリン

3. 他（＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿）

水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究

分担研究者　　浅野喜造（藤田保健衛生大学小児科教授）
研究協力者　　吉川哲史（藤田保健衛生大学小児科助教授）

研究要旨　水痘ワクチンは我が国で開発された、安全且つ優れた弱毒生ワクチンである。米国では既に universal immunization がスタートしているにもかかわらず、我が国では未だ定期接種に組み込まれておらずその接種率は低迷している。本ワクチンの定期接種化を目指し、重症水痘症例や水痘の重篤な合併症についての全国規模の調査研究が必須と考えられる。初年度はそのための指針作成を目的として、過去に愛知県で実施されたワクチンで予防可能な疾患の入院症例についての調査研究をもとにして、特に水痘による入院症例について再度検討した。

A. 研究目的

米国では 1995 年に水痘ワクチンの universal immunization がスタートし、接種率の向上に伴い水痘罹患例と入院例の減少が報告されている。一方、我が国では未だその接種率は 25%程度と低迷しており、毎年冬から春にかけ水痘の流行が認められている。近年の医療の進歩により、ステロイドを始めとした免疫抑制剤の投与を受けている後天性の免疫不全患者の数は増加の一歩をたどっている。このような患者が水痘に罹患すると重症化し、ときに致死的経過をとることが知られている。我々の施設でも昨年潰瘍性大腸炎にてステロイド内服中に水痘に罹患、死亡した症例を経験した。ウイルス学的な迅速診断に基づき素早くアシクロビル投与を開始することで予後が改善しているとは言え、免疫不全宿主での重症水痘の恐ろしさを痛感した。よって、このような不幸なケースをなくすためには、米国同様我が国でも早急に水痘ワクチンの universal immunization を開始する必要があると考えられる。そのためには、我が国における重症水痘ならびに水痘に伴う重篤な合併症の発生頻度を把握することが重要である。

B. 研究方法

今後の調査方法を考えてゆくうえで、以前愛知県で実施したワクチンによる予防可能疾患の入院例の実態調査を再解析することが有用と思われたので、今回その成績を水痘に的を絞って検討した。そのうえで、今後の研究指針となりえるポイントを抽出した。

C. 研究結果

平成 6 年～10 年度の愛知県ウイルス感染対策事業・調査研究の結果解析

【対象と方法】

愛知県下の医療機関のうち小児科を標榜する病床数 100 床以上の病院 112 施設（平成 9 年度からは 111）を対象に、平成 6～10 年度の 5 年間、毎年度調査票（表 1）を送付し、その年の 1 月から 12 月までの間に入院治療を要した 15 歳までの症例について、その実態を調査した。対象疾患は結核、麻疹（はしか）、風疹、水痘（水ぼうそう）、ムンプス（おたふくかぜ）、百日咳、ジフテリア、日本脳炎、ポリオ（急性灰白髄炎・小児マヒ）、破傷風の 10 疾患。調査内容は、患者背景、疾患内容、ワクチン接種歴等とし、協議会委員の所属する施設では、入院治療に要した医療点数も調査した。

【調査結果及び考察】

(1) 報告数

5 年間の報告数のまとめを表 2 に示す。対象施設中、年度により 42～51 施設から回答があり、その報告症例の合計はインフルエンザを除き、3,953 例であった。疾患としては麻疹が最も多く

49%を占め、次いでムンプス24%、水痘17%（第3位）、百日咳10%、以下風疹、結核の順で、ジフテリア、日本脳炎、ポリオ、破傷風の4疾患による入院症例はなかった。

（2）年齢・性

図1に水痘入院例の年齢別集計を示す。麻疹同様、低年齢の入院例が多く、0歳児で25%と乳児期の入院が百日咳に次いで多かった。前述のように入院数も麻疹、ムンプスに次いで第3位であり、さらに2歳児までの入院が65%を占めることからもワクチンの早期接種の必要性が示唆された。性別集計では、特に有意な性差はなかった。

（3）入院日数

各疾患における入院日数別の集計を表3に示す。最も平均入院日数の長いものは結核の68日。結核という疾患の特性から長期療養を要した症例があり、平均入院期間の延長をもたらしたものと思われる。次いで百日咳が平均11日と長く、入院の中心である乳児期百日咳の重篤さから入院期間が長くなっていると思われた。水痘はその他の疾患（麻疹、風疹、ムンプス）と同様、一部に長期入院例はあるものの平均では1週間前後の入院期間であった。

（4）入院理由（表4）

入院理由としては、「重症だから」または「合併症有り」が全体で86%（3,385/3,953）を占めた。麻疹、水痘、百日咳では疾患そのものの「重症だから」が「合併症あり」を凌いでいたが、対照的にムンプスでは「合併症有り」が入院理由の76%（705/933）を占めていた。水痘入院例の約40%において「合併症有り」が入院理由として挙げられており、その内容を見てみると（表5）、肺炎・気管支炎が27%、熱性痙攣が15%と多くを占めている。さらにその他が10%と他疾患と比較しても高頻度であるが、この中には皮疹部の二次性細菌感染症などが多く含まれていると思われるが、このような症例の内容を解明することが今後の調査の課題であろう。

（5）予後

退院時における予後別集計を表6-1、表6-2に示す。死亡例は5年間で麻疹の1例のみで、この例は肺炎を合併した1歳児で、麻疹ワクチンは未接種だった。また、後遺症は15例（0.4%）が報告されたのみで、98%（3,883/3,953）が治癒または軽快と報告されている。全体の予後としては概ね良好であったと思われる。水痘の入院例の予後は他疾患に比べ良好であるが後遺症有りの一例は、劇症型溶連菌感染症による下腿切断例である。このような重篤な合併症の全国規模での調査は水痘ワクチンの重要性をアピールする上で必須と考えられる。

（6）予防接種歴

予防接種歴の有無による集計を表7に示す。入院例に対する予防接種歴は、「無し」または「不明」が96%（3,806/3,953）と大半を占めていた。予防接種の有用性を反映する成績と考えられる。予防接種歴のあったものは147例（3.7%）で、うち76例が麻疹であった。

（7）医療点数

対象施設の中の15施設では、医療点数についても併せて調査した（表8）。調査できた入院例数は計2,016、総数の51%（2,016/3,953）だった。一人入院あたりの平均入院費用は、風疹が最も低額で19万7千円、結核が入院日数の長さを反映して最も高額で149万3千円、全体で一人当たりの平均費用は23万9千円でした。注目すべきことに、水痘による入院例は結核、百日咳に次いで3番目に高額な医療費を要したことがわかる。これは、アシクロビルが高額であったためと考えられる。水痘を始めとしてこれら疾患で入院した場合、一人約20万円の医療費が掛かっていることが判明した。調査した15施設における5年間の合計費用は4億8,202万円であり、それが総数の51%であることから全体では9億円を越える費用が掛かったことが推定された。水痘ワクチンのuniversal immunizationにかかる費用と、このような入院例や外来での治療例に要する医療費との比較も今後の検討課題と考えられる。

D. 考察

今後の調査研究のポイント

今回の解析対象は愛知県に限定されており、且

つ平成 6～10 年度と若干古い成績ではあったが、今後の調査研究の指針となる重要点がいくつかクローズアップされた。以下の点を考慮に入れ、全国規模での調査研究を実施する必要があると考えられる。

- 重症水痘の発生数の把握
- 水痘による入院症例の臨床像把握
- 水痘に伴う重篤な合併症の発生頻度、内容把握
- 米国のデータ解析：ワクチン導入後の疫学がどのように変化したか

E. 健康危険情報

過去の調査研究の成績再解析のため健康危険情報はない。

F. 研究発表

初年度のため研究発表は行っていない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

アンケート調査のため知的財産権の出願・登録は行っていない。