

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

水痘ワクチン弱毒化に関する研究

分担研究者 森 康子 大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座助教授

研究要旨

我々は、水痘ワクチンの弱毒化の機構を解析するため、水痘ワクチン株 (v-0ka) およびその親株 (p-0ka) の全塩基配列の決定を行い、前初期タンパクである ORF62 においてアミノ酸配列の相同性の違いを見いだした。またプラーク純化によりワクチン株

は、数種のクローンの mixed population であることが判明した。さらにウイルスの弱毒化の機序を検索するため、p-0ka および v-0ka の全ゲノムを bacterial artificial chromosome (BAC) へ組み込むことを試み成功した。

A 研究目的

水痘ワクチンの弱毒化の機構を解析することを目的とする。

B 研究方法

v-0ka の全ゲノムを bacterial artificial chromosome (BAC) へ組み込み、(v-0ka) 全ゲノムの bacterial artificial chromosome (BAC) へのクローニングを行う。

(倫理面への配慮)

C 研究結果

我々は、水痘ワクチンの弱毒化の機構を解析するため、水痘ワクチン株 (v-0ka) およびその親株 (p-0ka) の全塩基配列の決定を行い、前初期タンパクである ORF62 においてアミノ酸配列の相同性の違いを見いだした。さらに v-0ka と p-0ka において ORF62 の転写活性化能を比較したところその活性化能は p-0ka においてより強力であった。さらにウイルスの弱毒化の機序を検索するため、p-0ka および v-0ka の全ゲノムを bacterial artificial chromosome (BAC) へ組み込むことを試み成功した。

D 考察

ワクチン株弱毒化の機序に ORF62 の関与が示唆された。またプラーク純化によりワクチン株は、数種のクローンの mixed population であることが判明した。

E 結論

ワクチン株の弱毒化の機序に ORF62 の関与が示唆された。

F 健康危険情報

特に健康状態に問題はない。

G 研究発表

1. 論文発表

Nagaike, K, Mori, Y, Gomi, Y, Yosii, H, Takahashi M, Wagner, M, Koszinowski, U and Yamanishi, K. Cloning of the varicella-zoster virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome in *Escherichia coli*. VACCINE. 28;22 (29-30):4069-74, 2004

2. 学会発表

吉井 洋紀、森 康子、長池 和広、Pranee Somboonthum、五味 康行、高橋 理明、山西 弘一. BAC ベクターを用いた組換え水痘帯状疱疹ウイ

ルスの作成第19回ヘルペスウイルス研究会, 2004年6月17日~19日, 愛知県知多郡

長池 和広、森 康子、五味 康行、吉井 洋紀、高橋 理明、Markus Wagner、Ulrich Koszinowski、山西 弘一. 水痘帯状疱疹ウイルスの組換えウイルス作製, 第20回中国四国ウイルス研究会, 2004年6月26日、27日 高知県南国市

長池 和広、森 康子、五味 康行、吉井 洋紀、高橋 理明、Markus Wagner、Ulrich Koszinowski、山西 弘一. 水痘帯状疱疹ウイルスの組換えウイルス作製, 第8回日本ワクチン学会, 2004年10月9日、10日 北海道札幌市

吉井 洋紀、森 康子、指原 淳志、山岸 義晃、五味 康行、高橋 理明、山西 弘一. BAC ベクタ

ーを用いた組換え水痘帯状疱疹ウイルスの作成第52回日本ウイルス学会学術集会. 2004年11月21日~23日, 横浜市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

組換え水痘帯状疱疹ウイルス、長池和広、森康子、五味康行、高橋理明、山西弘一、出願番号、特願2004-063277、出願日、2004.3.5

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)  
分担研究年度終了報告書

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長

水痘、流行性耳下腺炎重症化例に関する全国調査

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室長
	神谷 齊	国立病院機構三重病院名誉院長
	浅野 喜造	藤田保健衛生大学小児科教授
	堤 裕幸	札幌医科大学医学部小児科教授
研究協力者	庵原 俊昭	国立病院機構三重病院長
	中野 貴司	国立病院機構国際保健医療研究室長
	吉川 哲史	藤田保健衛生大学医学部小児科助教授
	佐藤 弘	国立感染症研究所感染症情報センター研究員
	森兼 啓太	国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
	丹生 隆	国立感染症研究所感染症情報センター
	荒木 和子	国立感染症研究所感染症情報センター
	上野 久美	国立感染症研究所感染症情報センター
	多田 有希	国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
	稲葉 茉莉	国立感染症研究所感染症情報センター
	奥野 一平	国立感染症研究所感染症情報センター

研究要旨 水痘、ムンプス関連の入院例、死亡例について全国調査を実施し、良好な回収率が得られた。平成 17 年 3 月 31 日時点の中間報告であるが、2,536 名の入院患者と内 5 名の死亡が報告された。死亡例は全例水痘関連であった。一方、ワクチンによる副反応での入院は 8 名（全例おたふくかぜワクチン）と少なかった。小児の疾患と考えられてきた両疾患における入院例は、小児、成人ほぼ同数であり、幼児と 30 歳前後の 2 峰性のピークが認められた。男女比は 1.7 : 1 で男性に多かった。

入院症例における合併症の種類は、水痘は肺炎が最も多く、次いで、熱性痙攣、肝機能異常であった。ムンプスは、髄膜炎が最も多く、次いで、精巣炎、難聴であった。

#### A. 研究目的

感染症法に基づく感染症発生動向調査により全国約 3,000 の小児科定点から水痘、流行性耳下腺炎（以下、ムンプス）の患者数が報告されているが、全国レベルで死亡例を含む重症化例に関してはこれまで調査されておらず、成人例の発生動向

については、全く把握されていないのが現状である。

そこで、本分担研究班では、神谷分担研究班、浅野分担研究班、堤分担研究班と共同で、全国の水痘、ムンプスの発生状況、特に死亡例を含む重症化例を全国レベルで調査し、水痘ワクチン、お

たふくかぜワクチンの副反応による入院例と併せて解析し、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンの定期接種化導入に関して検討することを目的とした。

## B. 研究方法

入院施設を有する全国の小児科、耳鼻咽喉科、産婦人科、産科、内科、皮膚科、泌尿器科、皮膚泌尿器科を標榜する病院の「科」を対象に、平成 16 年 1 月から 12 月に、水痘、流行性耳下腺炎により 24 時間以上入院あるいは死亡した例、水痘ワクチンあるいはおたふくかぜワクチンにより 24 時間以上入院あるいは死亡した例について、その人数、年齢、性別、入院の理由について郵送による全国アンケート調査を実施した。調査対象は平成 16 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に入院した患者さんで、次の (1) (2) (3) を満たす人とした。

- (1) 24 時間以上入院するかまたは死亡退院した
- (2) 入院あるいは死亡が平成 16 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日である
- (3) 入院あるいは死亡の理由、ないしは入院時診断が次のいずれかであった：

1. 水痘関連：水痘、水痘による合併症、水痘による基礎疾患の増悪
2. ムンプス関連：ムンプス、ムンプスによる合併症、ムンプスによる基礎疾患の増悪
3. 水痘ワクチンによる副反応
4. おたふくかぜワクチンによる副反応

対象医療機関については、病院要覧 2003/2004 から各医療機関別に標榜科を調査した。

尚、地域に強力なネットワークを持たれている神谷分担研究班、浅野分担研究班、堤分担研究班が、それぞれ三重県、愛知県小児科・内科、札幌医大小児科関連病院を担当して下さったことにより、これらの地域においてはほぼ全数に近い調査が可能であると期待される。

多屋分担研究班では、上記の 3 つの分担研究班の調査対象以外の医療機関に関して担当した。アンケート用紙を送付した数は、主として成人患者を想定した内科、泌尿器科・皮膚泌尿器科、皮膚科の各標榜科 12,475、主として小児、妊婦（胎児）患者を

想定した小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科の各標榜科 6,806、計 19,281 であった。現在、調査用紙の回収が継続中であるため、4 つの分担研究班の結果を統合して解析することに関しては、次年度の報告書で報告することとした。

調査方法は、別紙 1 に記した「調査票」、別紙 2 に記した「調査票別紙」を対象医療機関の対象「科」に郵送し、郵送による返信によって回収を行った。郵送先は「病院」とせず、「科」を対象とした。

また、年次比較をするために、平成 17 年 1～12 月についても、同様の調査を実施予定で、準備中である。また、患者が報告された医療機関に対しては、別紙個人票（水痘用、ムンプス用）により更に詳細な調査を実施予定で、準備中である。

### （倫理面での配慮）

本研究における別紙個人票を用いた全国アンケート調査の実施に関しては、国立感染症研究所に設置された倫理委員会に申請し、承認が得られている。

神谷分担研究班、浅野分担研究班、堤分担研究班でも、同一のフォームを用いた調査が実施されるが、その件に関しても、上記倫理委員会において承認が得られている。

## C. 研究結果

平成 17 年 3 月 31 日までにアンケート調査の回答が得られたのは、内科、泌尿器科・皮膚泌尿器科、皮膚科の各標榜科 12,475 中、4,355 標榜科 (34.9%)、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科の各標榜科 6,806 中、2,864 標榜科 (42.1%) で、郵送による全国アンケート調査としては、予想をはるかに上回る高い回収率が得られた。全体の回収率は 37.4% であった。尚、平成 17 年 4 月 1 日現在、返信が継続しているため、回収率は更に増加が期待される。

平成 17 年 3 月 31 日までに返信があった標榜科の内、調査対象の患者数が「1 人以上患者報告があった」標榜科は内科、泌尿器科・皮膚泌尿器科、皮膚科 4,355 標榜科中、514 標榜科 (11.8%) であった。同様に、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科 2,856 標榜科中、364 標榜科 (12.7%) であった。

1 人以上患者報告があった 878 標榜科から計 2,536 名の入院患者が報告され、この内 5 名が死亡してい

た。図1に入院・死亡患者が報告された標榜科を示した。小児科が50%で最多、次いで皮膚科25%、内科10%、泌尿器科・皮膚泌尿器科6%、耳鼻咽喉科4%、産科・産婦人科1%、不明2%であった。水痘、ムンプスは従来小児の疾患と考えられており、成人での罹患は稀であると考えられてきたが、入院・死亡患者における年齢別割合は、図2に示した様に、0~9歳42%、10-19歳7%、20-29歳16%、30-39歳16%、40-49歳4%、50-59歳1%、60歳以上2%、不明12%であった。今回調査対象に帯状疱疹は含まれていないが、主に耳鼻咽喉科から Ramsy-Hunt 症候群、皮膚科から帯状疱疹の報告があったため、60歳以上の報告患者の約1/3は帯状疱疹であった。年齢について報告のあった2,230人中、0-19歳が1,229人（最低年齢0歳0か月）、20歳以上（最高年齢90歳）が1,001人で、小児と成人の割合が1.2:1でほぼ同率であった。成人例では子供からの感染というコメントが散見された。個人票で詳細な感染経路の調査を実施予定である。

次に、死亡が報告された5名について表1にまとめた。小児2名(4歳、8歳)、成人3名(46歳、53歳、59歳)ですべて水痘関連での死亡で、性別は全員男性であった。尚、入院症例についても男女比は男性:女性=1.7:1で男性が多かった。死亡報告があった5名中、3名に基礎疾患の記載(ネフローゼ症候群、慢性肉芽腫症、多発性骨髄腫)があった。症状、所見としては、3名にDIC、2名に劇症肝炎、1名に水痘肺炎から急性腎不全の記載があった。

回収率37.4%であること、三重県、愛知県の一部、北海道の一部からの報告を集計できていないことから、全国では更に多くの入院患者と死亡者が存在していることが示唆される。

図3に入院・死亡の理由を示した。水痘のみによる入院が最も多く878名、次いでムンプスによる合併症763名であった。その他、ムンプスのみが257名、水痘による合併症が236名、水痘関連が149名、ムンプス関連が151名、水痘、ムンプスによる基礎疾患の増悪はそれぞれ31名、15名であった。一方、水痘ワクチンの副反応による入院例は0名、おたふくかぜワクチン副反応による入院例は8名と極めて少数であった。なお、今回の調査対象ではない帯状疱疹・Ramsy-Hunt 症候群による入院が32名(全体

報告数の1.3%)報告されたため、これは別に記載した。理由の記載がなかった者が18名存在した。

次に、図4に年齢別入院理由を示した。小児と成人にそれぞれピークを描き、小児では、1歳と5歳が多かった。1歳のピークは水痘関連、5歳のピークはムンプス関連での入院患者であった。一方、成人においては、30歳前後に緩やかなピークが認められ、大半が水痘のみによる入院であった。成人水痘の重症度が示唆される。合併症の種類としては、水痘は肺炎が最も多く、次いで、熱性痙攣、肝機能異常であった。ムンプスは、髄膜炎が最も多く、次いで、精巣炎、難聴であった。詳細は次年度の報告書で報告する。

ワクチン接種後の副反応による入院例は、水痘ワクチンでは報告がなく、おたふくかぜワクチン後の髄膜炎が8名報告された。

#### D. 考察

現在アンケート調査の返却が継続している状況であり、今年度の報告はその中間報告である。現時点で集計可能であった調査内容について解析したが、小児のみならず成人で多くの入院例が存在し、小児と成人の割合がほぼ同率であったことは興味深い。小児では入院例は大半が合併症例であるが、成人は合併症がなくても入院になっており、特に成人水痘の入院例が多かった。また、泌尿器科から多くの精巣炎患者の入院が報告されており、成人男性におけるムンプス罹患予防の必要性があると考えられた。

成人への感染経路については、今後詳細な調査を予定しているが、子供からの感染というコメントが散見されたことから、小児での流行を抑制することにより、成人患者の抑制にもつながり、小児における水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンの接種率を上昇させ、両疾患の患者発生をまず抑制することが重要と考えられた。そのためには、小児への定期接種導入が望まれる。一方、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン接種率は低いものの、副反応での入院例は水痘ワクチン0名、おたふくかぜワクチン8名と極めて少なかった。おたふくかぜワクチンの副反応としての無菌性髄膜炎がMMRワクチン後の無菌性髄膜炎の多発により危惧されているところであるが、今回の調査結果から考察すると、自然罹患により発

生した髄膜炎の報告はワクチン後髄膜炎の約 60 倍であった。

本報告は、中間報告であり、今後更に詳細に検討し、わが国における水痘、ムンプス重症化例について解析し、次年度の報告書で報告の予定である。

#### E. 結論

水痘、ムンプス関連の入院例、死亡例について全国調査を実施し、良好な回収率が得られた。平成17年3月31日時点の中間報告であるが、2,536名の入院患者と内5名の死亡が報告された。この内、ワクチンによる副反応での入院は8名（全例おたふくかぜワクチン）と少なかった。

小児の疾患と考えられてきた両疾患における入院例は、小児、成人ほぼ同数であり、幼児と30歳前後の2峰性のピークが認められた。男女比は1.7:1で男性に多かった。

入院症例における合併症の種類は、水痘は肺炎が最も多く、次いで、熱性痙攣、肝機能異常であった。ムンプスは、髄膜炎が最も多く、次いで、精巣炎、難聴であった。

#### F. 健康危険情報

総括研究年度終了報告書にまとめて記入

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 多屋馨子. 定期接種 副反応. 小児看護. 27 巻 12 号 Page1609-1615. 2004.
2. 多屋馨子. 医療関係者に対する予防接種. 総合 臨床. 53 巻 6 号 Page1886-1890. 2004.

##### 2. 学会発表

1. 多屋馨子. ワクチンに関する最近の話題 予防接種の最新情報と vaccine preventable disease の国内発生状況. 日本臨床ウイルス学会（大阪）. 2004.
2. 多屋馨子. 最近の感染症の実態とその予防ワクチン. 第51回日本小児保健学会.（盛岡）. 2004.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

図1 標榜科別入院・死亡患者割合（平成16年1月～12月：計2,536名、うち死亡5名）  
平成17年3月31日現在集計数

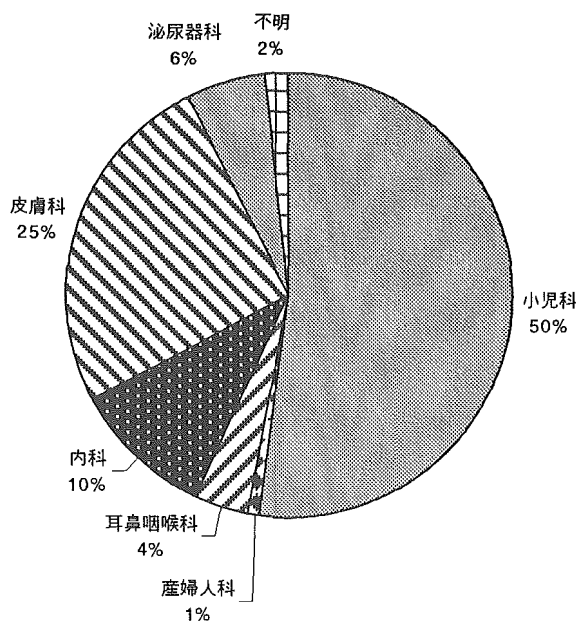


図2 年齢別入院・死亡患者割合（平成16年1月～12月：計2,536名、うち死亡5名）  
平成17年3月31日現在集計数

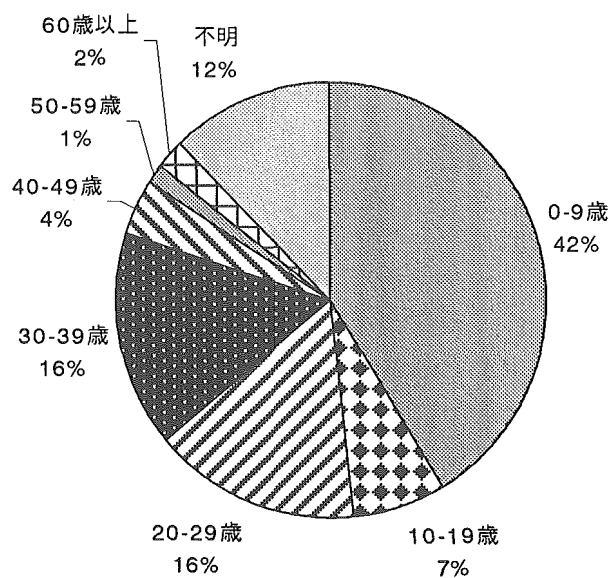


表1 水痘による死亡報告（平成16年1～12月）平成17年3月31日現在集計数

標榜科	年齢（歳）	性別	症状・所見
小児科	4	男	ネフローゼ症候群で加療中。激しい腰背部痛で発症、約3日で発疹出現、その時既にDIC（CRP陰性）約3日で死亡。
小児科	8	男	慢性肉芽腫症でステロイド内服中。DIC。
内科	53	男	内臓播種性水痘、劇症肝炎、DIC。
皮膚科	46	男	水痘肺炎から急性腎不全。
皮膚科	59	男	多発性骨髄腫で加療中。水痘性劇症肝炎。

図3 水痘・ムンプス入院/死亡理由 (平成16年1月～12月：計2,536名、うち2名は項目重複)  
平成17年3月31日現在集計数

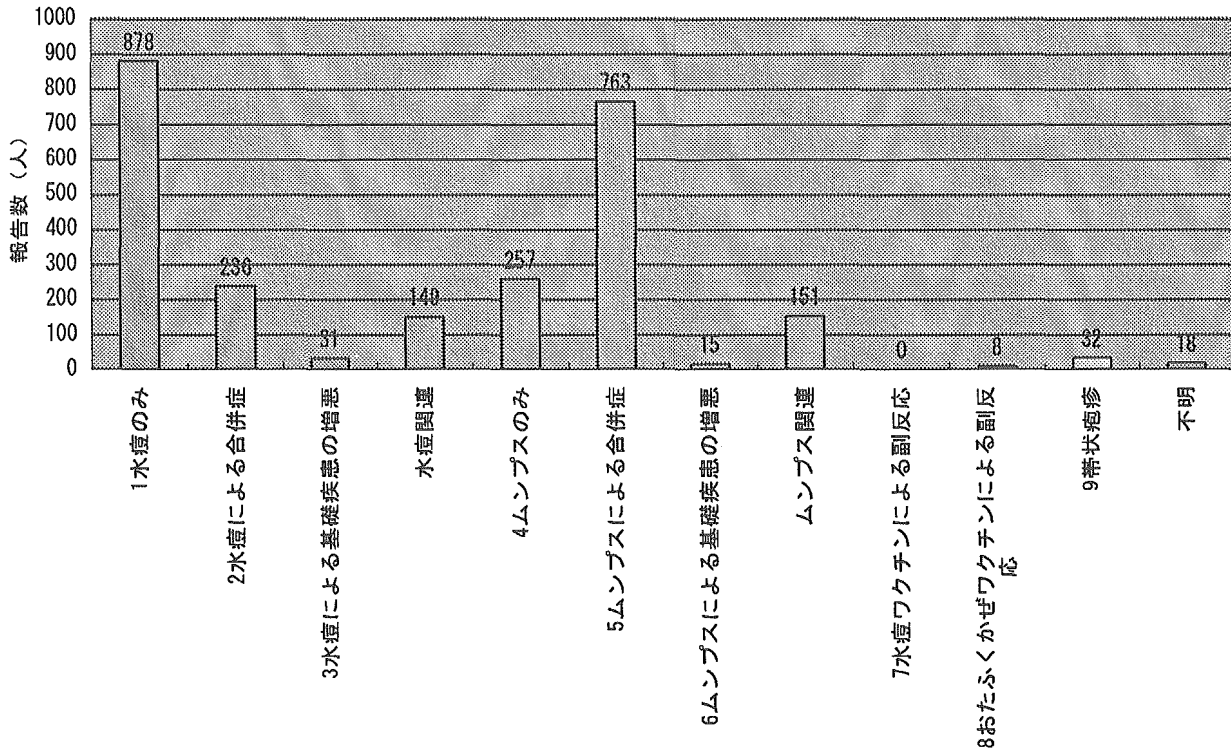
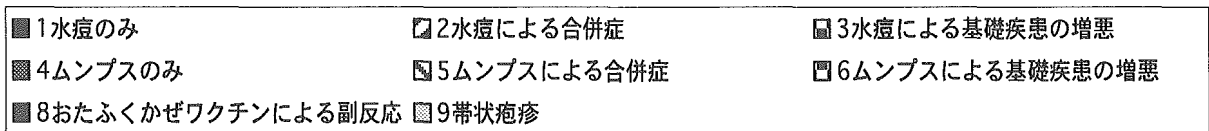
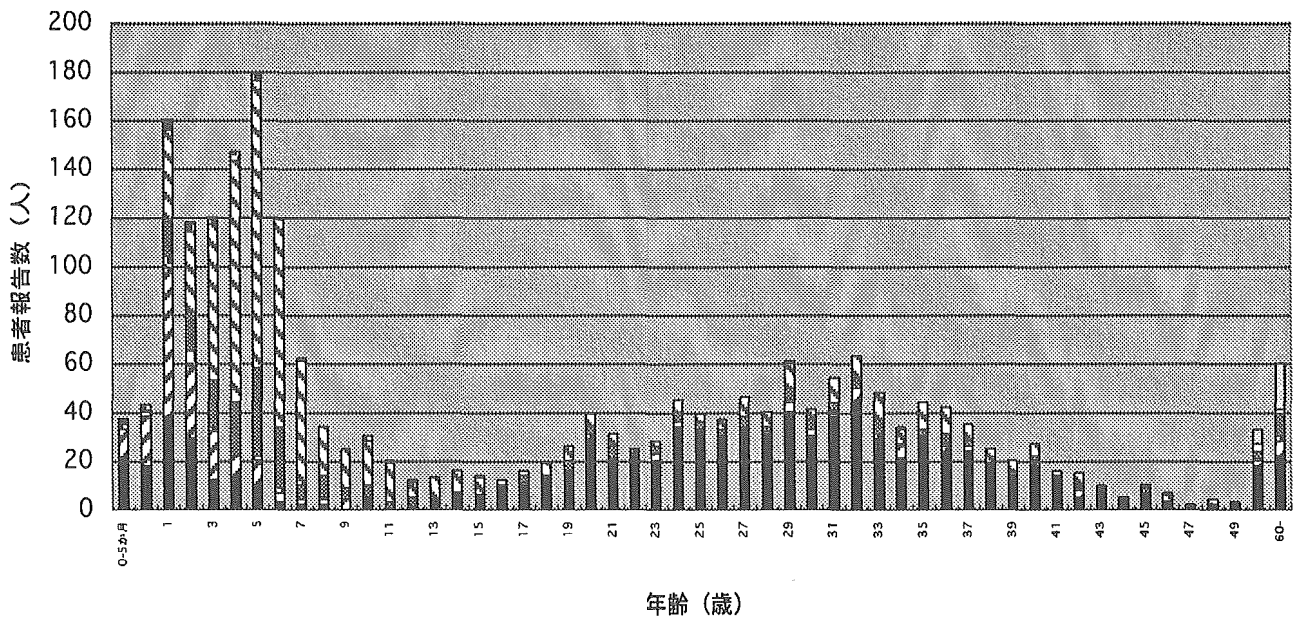


図4 年齢別入院理由 (平成16年1月～12月：計2,536名、うち2名は項目重複)  
平成17年3月31日現在集計数





水痘・ムンプス重症化例 全国調査  
調査票(同封の封筒によりご返送下さい。)

調査対象：平成16年1月1日から12月31日までの1年間に入院した患者さんで、  
次の(1)(2)(3)を満たす人についてお答え下さい。

- (1) 24時間以上入院するかまたは死亡退院した
- (2) 入院あるいは死亡が平成16年1月1日から同年12月31日である
- (3) 入院あるいは死亡の理由、ないしは入院時診断が次のいずれかであった：
  - 1 水痘関連：水痘、水痘による合併症、水痘による基礎疾患の増悪
  - 2 ムンプス関連：ムンプス、ムンプスによる合併症、ムンプスによる基礎疾患の増悪
  - 3 水痘ワクチンによる副反応
  - 4 おたふくかぜワクチンによる副反応

記載日 平成 17 年 月 日  
貴施設所在地・病院名 県 病院  
担当診療科名 科  
担当医師名  
連絡先：電話番号 市外局番 [ ] ( ) —  
連絡先：E-mail アドレス @

該当者なしの場合は、「0」とご記入の上、必ず同封の封筒により本調査票をご返送下さい。

1. 水痘関連	入院患者数	名、死亡数	名
2. ムンプス関連	入院患者数	名、死亡数	名
3. 水痘ワクチン副反応	入院患者数	名、死亡数	名
4. おたふくかぜワクチン副反応	入院患者数	名、死亡数	名

お手数ではございますが、該当する患者さんがいらっしゃった場合は、調査票 別紙についても  
ご協力の程お願い申し上げます。

調査票 別紙（同封の封筒によりご返送下さい。）

貴施設所在地

都道府県

記入日平成 17 年 月 日

No	入院・死亡の別	年齢(0歳の場合月齢迄)	性別	入院あるいは死亡の理由(1～8のうち、該当するものに○を付け、内容をご記入下さい。)
1	入院・死亡	歳	男・	1 水痘のみ ) 2 水痘合併症(合併症名: ) 3 水痘による基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
		( か月)	女	4 ムンプスのみ ) 5 ムンプス合併症(合併症名: ) 6 ムンプスによる基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
				7 水痘ワクチン副反応(内容: ) 8 おたふくかぜワクチン副反応(内容: )
2	入院・死亡	歳	男・	1 水痘のみ ) 2 水痘合併症(合併症名: ) 3 水痘による基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
		( か月)	女	4 ムンプスのみ ) 5 ムンプス合併症(合併症名: ) 6 ムンプスによる基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
				7 水痘ワクチン副反応(内容: ) 8 おたふくかぜワクチン副反応(内容: )
3	入院・死亡	歳	男・	1 水痘のみ ) 2 水痘合併症(合併症名: ) 3 水痘による基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
		( か月)	女	4 ムンプスのみ ) 5 ムンプス合併症(合併症名: ) 6 ムンプスによる基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
				7 水痘ワクチン副反応(内容: ) 8 おたふくかぜワクチン副反応(内容: )
4	入院・死亡	歳	男・	1 水痘のみ ) 2 水痘合併症(合併症名: ) 3 水痘による基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
		( か月)	女	4 ムンプスのみ ) 5 ムンプス合併症(合併症名: ) 6 ムンプスによる基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
				7 水痘ワクチン副反応(内容: ) 8 おたふくかぜワクチン副反応(内容: )
5	入院・死亡	歳	男・	1 水痘のみ ) 2 水痘合併症(合併症名: ) 3 水痘による基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
		( か月)	女	4 ムンプスのみ ) 5 ムンプス合併症(合併症名: ) 6 ムンプスによる基礎疾患の増悪(基礎疾患名: )
				7 水痘ワクチン副反応(内容: ) 8 おたふくかぜワクチン副反応(内容: )

コメント:

上記で足りない場合は、大変申し訳ありませんが、コピーしてご記入下さいますよう、お願い申し上げます。

ご多忙の折、本調査にご協力いただきありがとうございます。

# 水痘調査票

医療機関にて  
診断された

医療機関にて診断された  
 自己診断

医療機関名 \_\_\_\_\_ 施設 \_\_\_\_\_ 診療科 \_\_\_\_\_  
 記患者名 \_\_\_\_\_ 記患者E-mailアドレス \_\_\_\_\_  
 記患者電話番号 \_\_\_\_\_  
 記患者〒印 \_\_\_\_\_ 診察年月日 2006. 4. 7  
 発症名  水痘  
 性別 \_\_\_\_\_ 入院時年齢 \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ か月  
 発症時住所 市町村 \_\_\_\_\_ 町 \_\_\_\_\_ 番地・法人名称 \_\_\_\_\_  
 基礎疾患の有無 \_\_\_\_\_ 基礎疾患名 \_\_\_\_\_  
 合併症の有無 \_\_\_\_\_ 合併症名 \_\_\_\_\_  
 ステロイド等免疫抑制剤の有無 \_\_\_\_\_ 免疫抑制剤の種類 \_\_\_\_\_  
 入院年月 \_\_\_\_\_ 入院日数 \_\_\_\_\_ 日

入院理由を選択  合併症のため  
 基礎疾患のため  
 合併症、基礎疾患に無関係に発症のため  
 家族内での感染のため  
 ワクチン接種歴のため  
 その他

入院理由その他 \_\_\_\_\_  
 転院 \_\_\_\_\_  
 発症時の種類 \_\_\_\_\_

5歳入院における感染回数合計、2か月以上にかかるとした場合に合計 \_\_\_\_\_ 回

## 水痘ウイルス検査結果

水痘ウイルス検査  検出結果のみ  検出の120納体の検出  水痘ウイルス検査  
 ウイルス分離  その他  
 ウイルス検査検査  その他  
 ウイルス分離検査  その他  
 ペア血清による抗体価の測定あり

水痘ワクチン接種歴 \_\_\_\_\_ 接種年 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
 設定される検査法 \_\_\_\_\_ 設定される検査用その他 \_\_\_\_\_  
 最高体温 \_\_\_\_\_ ℃ 38℃以上の発熱期間 \_\_\_\_\_ 日 発熱 \_\_\_\_\_ 回  
 知覚合併症の有無 \_\_\_\_\_ 知覚合併症の種類 \_\_\_\_\_  
 中枢神経合併症の有無 \_\_\_\_\_ 中枢神経合併症の種類 \_\_\_\_\_  
 中枢神経合併症その他 \_\_\_\_\_  
 その他の合併症の有無 \_\_\_\_\_ その他の合併症の種類 \_\_\_\_\_

治療薬  アシクロビル内服  ガンマグロブリン  治療薬その他 \_\_\_\_\_  
 アシクロビル静注  その他

備考 \_\_\_\_\_

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)

分担研究年度終了報告書

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長

堺市の保育所、幼稚園、小・中学校における水痘、ムンプス、麻疹、風疹の罹患状況と  
ワクチン接種に関する研究

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室長

研究協力者 安井 良則 堺市保健所医療対策課医長

藤井 史敏 堺市保健所医療対策課医長

中島 一敏 大分大学医学部微生物学講座助手

研究要旨

今回我々は、水痘、ムンプス、麻疹、風疹の4疾患の乳幼児施設、児童施設における罹患状況を把握し、併せてワクチン接種との関連をみるために、大阪府堺市における全ての公立幼稚園、小・中学校での水痘、ムンプスの1年間の罹患状況、および全ての公立保育所における水痘、麻疹、ムンプス、風疹の罹患状況並びにワクチン接種状況に関する調査解析を行った。水痘は夏季には罹患者数が減少するものの、常に発生がみられており、低年齢児程高い罹患率を示した。ムンプスは0歳児では罹患率は低く、感染伝播力や不顕性感染の要因が考慮されたが、1歳以降は低年齢児程、罹患率は高くなっていた。保育所通所児におけるワクチン接種率は、水痘、ムンプスともに10%未満と低く、麻疹、風疹と較べて罹患者数、罹患率は非常に高いものであった。水痘では、ワクチン接種率、ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合と疾患罹患率には統計学的に関連が認められており、今後ワクチン接種率の上昇により、未接種・未罹患者の割合が低下すれば、疾患の発生状況にある程度コントロールできる可能性が示唆された。特に乳幼児の集団生活施設においては、水痘、ムンプス両疾患に対するワクチン接種のコントロールの必要性、有用性を検討していく必要があると思われた。一方、麻疹、風疹については、現在曝露の機会が少ないために、疾患罹患状況は現在のワクチン接種率、ワクチン未接種・未罹患者の割合を反映しているものではない。現在感受性者が蓄積されている状態であり、集団発生・流行の再来を阻止するためには、ワクチン接種率をより高める必要がある。

A. 研究目的・背景

日本は、ワクチン予防可能疾患に対する対策は他の先進国に較べて、残念ながら遅れて

いる状況である。ワクチンが公費負担の対象となっている麻疹、風疹においては、現在ワクチン接種率が問題となっているが、水痘、

ムンプスはワクチンが公費負担の対象となっておらず、その年間の罹患者数は、米国などとは比較にならない程多数である。今回我々は、これら 4 疾患の乳幼児施設、児童における罹患状況を把握し、併せてワクチン接種との関連をみるために、大阪府堺市における全ての公立幼稚園、小・中学校での水痘、ムンプスの 1 年間の罹患状況、および全ての公立保育所における水痘、麻疹、ムンプス、風疹の罹患状況並びにワクチン接種状況に関する調査・解析をおこなったので以下に報告する。

## B. 研究方法

堺市教育委員会事務局学校教育部保健給食課に協力いただき、市内公立幼稚園（10 幼稚園）、公立小学校（90 小学校）、公立中学校（40 中学校）の平成 14 年 4 月から平成 15 年 3 月の 1 年間（平成 14 年 8 月を除く）の水痘、ムンプス 2 疾患の発生状況を確認し、改めてデータ入力・整理を行った上で分析を行った。

また、堺市健康福祉局児童福祉部保育課にも協力を依頼し、堺市における市内公立保育所（32 保育所）の平成 14 年 4 月から平成 15 年 3 月の 1 年間の水痘、ムンプス、麻疹、風疹 4 疾患の発生状況およびワクチン接種状況に関するデータを提示していただき、同様にデータ整理・解析を行った。特に 0 歳児からの保育を実施している 18 保育所に対しては、各疾患の年間罹患率と、疾患罹患歴がなく、ワクチン接種歴がない者（ワクチン未接種・疾患未罹患者）の割合等のデータとの関連を統計解析した。統計解析には、SPSS スタンドバージョンを用いた。

## C. 研究結果

### 1) 水痘、ムンプス発生状況

#### ア) 公立幼稚園、小学校、中学校：

幼稚園の園児総数 1260 人のうち、平成 14

年度 1 年間（8 月を除く）の水痘罹患者 64 人（罹患率 5.1%）、ムンプス罹患者 21 人（罹患率 1.7%）であった。小学校は総児童数 43452 人であり、水痘罹患者数 529 人（罹患率 1.2%）、ムンプス罹患者 460 人（罹患率 1.1%）であった。両疾患とも、低学年の方が罹患率は高くなる傾向にあった。中学校は総生徒数 20676 人であり、水痘罹患者 27 人（罹患率 0.1%）、ムンプス罹患者 36 人（罹患率 0.2%）であった。低年齢児では水痘罹患者数がムンプス罹患者数よりも多く、小学校 4 年生からは概ねムンプス罹患者数の方が多くなる傾向がみられた（表 1）。

季節変動をみると、幼稚園では水痘は秋季から冬季にかけて罹患率が上昇し、ムンプスでは夏季から秋季にかけて罹患率が高くなっていったが、小学校では水痘は夏季休暇直後を除いて継続的に患者発生が認められており、ムンプスでは特に大きな季節変動はみられなかった（図 1、図 2）。

#### イ) 公立保育所：

堺市内の全ての公立保育所（32 保育所）総通所児数 3696 人中、水痘罹患者数は 658 人（罹患率 17.8%）、ムンプス罹患者数は 225 人（罹患率 6.1%）であった。水痘の罹患率は 0 歳児クラス、1 歳児クラスを中心に若年である程高く、ムンプス罹患率は 1～3 歳児クラスが他の年齢クラスよりも罹患率が高かった（表 2）。季節性をみると、水痘罹患者数は 5 月と 12 月にピークのみられる 2 峰性を示したが、罹患者数がみられない月はなく、常にある程度の数の罹患者が認められる状態であった。ムンプスでは、秋季を中心に罹患者数の増加がみられ、冬季から春季にかけて患者発生数は比較的少数であった（図 3）。

両疾患の罹患者数を保育所別にみると、水痘では保育所によってその発生数、罹患率ともに差異はあるものの、1 年間罹患者がみら

れなかった保育所は 1 施設のみであったのに対し、ムンプスでは 50%近い罹患率を示した保育所がみられる一方で、12 保育所では 1 年間を通して罹患者がみられなかった(図 4、図 5)。

## 2) 公立保育所における水痘、ムンプス、麻疹、風疹とワクチン接種

### ア) 市内全保育所(32 保育所)における各疾患罹患とワクチン接種率

水痘と麻疹は飛沫感染、接触感染の他に、空気感染(飛沫核感染)を感染経路に持つ数少ない疾患であり、その感染伝播力は非常に強いといわれている。堺市の公立保育所において、水痘は平成 14 年 4 月時点でのワクチン接種率が全体で 8.8%と低く、年間罹患者は 658 人(罹患率 18.5%)であった。各年齢クラスの罹患率をみると、0 歳児クラス、1 歳児クラスの低年齢クラスでの罹患率がどちらも 40%台と高かった。2~3 歳児クラスでは罹患率は 20%台に低下し、水痘罹患歴、水痘ワクチン接種歴が共にない者の割合が少ない 4~5 歳児クラスでは、更に罹患率は 10%以下に低下していた。一方、麻疹はそのワクチンが義務勧奨接種の対象であり、公費負担されているため、1 歳児クラスを除けば接種率は平成 14 年 4 月時点でほぼ 70%を超えており、平成 14 年度 1 年間の罹患者数は総計で 6 名(罹患率 0.6%)と水痘の状況とは全く異なっていた。

ムンプスと風疹はどちらも空気感染は感染経路の中には含まれず、主に飛沫感染と接触感染によって伝播する疾患である。ムンプスのワクチン接種率は全体で 8.5%と水痘と同様に低い値であったが、年間の罹患者は 225 人(罹患率 6.3%)であった。年齢クラス別では、0 歳児クラスの罹患率は 2.0%と最も低く、1~3 歳児クラスの罹患率が全体の平均を超えており、4~5 歳児クラスはやや平均よりも低い値であった。ムンプスの罹患歴が

なく、ワクチン接種歴のない者の割合(平成 14 年 4 月時点)は、0 歳児、1 歳児クラスでは 90%を超えており、年齢クラスの順に低下がみられたが、最も低い 5 歳児クラスでも 58.6%と高値であった。一方、風疹は麻疹と同様、ワクチンは公費負担の対象であり、決して高いとはいえないものの全体のワクチン接種率(平成 14 年 4 月時点)は 43.7%とムンプスよりは高い値であった。年間の風疹罹患者は 9 人(罹患率 0.3%)と低く、ムンプスとは罹患状況は異なっていた。風疹の既往歴がなく、ワクチン接種歴もない者の割合(平成 14 年 4 月時点)は 53.5%とムンプスよりは低い値であったが、水痘よりは高かった(表 3-a、表 3-b)。

### イ) 0 歳児から保育している 18 保育所における疾患罹患に関する統計解析

各保育所毎にそれぞれの疾患の罹患率(平成 14 年度)、ワクチン接種率(平成 14 年 4 月 1 歳以上接種率、平成 15 年 4 月 1 歳以上接種率)、ワクチン未接種・疾患未罹患者率(平成 14 年 4 月)を算出した(表 4-a、表 4-b、表 4-c、表 4-d)。

水痘ワクチン接種率は平成 14 年、15 年ともに低く、10%を超えている所は両年とも 7 保育所と半分に満たない数であった。ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合が 30%以下の保育所はなく、50%を超えているところも 4 保育所存在した。平成 14 年度年間罹患率は 10%以下のところが 8 保育所と比較的多く認められたが、罹患率が 25%を超えている保育所も 7 箇所存在していた(表 4-a)。この 18 保育所をワクチン接種率、ワクチン未接種・疾患未罹患者率によってそれぞれ 2 つのグループに分け、罹患率の平均値の差の T 検定を行ったところ、ワクチン接種率が 11%以上ある保育所が 11%未満である保育所よりも、またワクチン未接種・未罹患者率が 35%未満

である保育所が 35%以上ある保育所よりも水痘罹患率は有意に低かった（表 5-a、表 5-b）。

麻疹ワクチン接種率は平成 14 年 4 月のデータでは 50%以下（45.7%）と著しく低い保育所が 1 箇所あり、70%を超えているところが 8 保育所、80%以上のところは皆無であった。平成 15 年は 50%台が 2 保育所、70%以上の保育所が 13 箇所、80%台のところも 4 箇所とワクチン接種率は前年度よりも概ね上昇していたが、平成 14 年よりも接種率が低下している保育所も 1 箇所みられた。平成 14 年 4 月のワクチン未接種・未罹患者の割合は 15 保育所が 20%以上であり、2 つの保育所は 40%を超えていたが、麻疹罹患者は 2 保育所で 1 名のみと非常に少なく、水痘と同様の T 検定は不可能であった（表 4-b）。

ムンプスワクチン接種率は、10%を超えている保育所は水痘と同様、平成 14 年、15 年の両年ともに 7 保育所であった。ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合は高く、最も低い保育所でも 55.8%あり、70%を超えている保育所も 11 保育所存在した。ムンプス罹患率であるが、1 年間罹患者がみられていない（罹患率 0%）保育所が 8 保育所存在したが、一方罹患率が 15%を超えている保育所も 4 箇所存在し、中には罹患率が 50%以上の保育所もみられた（表 4-c）。水痘と同様、ムンプス罹患率についても、保育所をワクチン接種率、ワクチン未接種・疾患未罹患率率によってそれぞれ 2 つのグループに分け、平均値の差の検定を試みたが、有意差はみられなかった。

風疹ワクチン接種率は、平成 14 年は最高値が 50%であり、40%に満たない保育所も 7 箇所あり、中には接種率 20%と非常に低い保育所もみられた。平成 15 年は前年度よりも接種率は概ね上昇していたが、ワクチン接種率の最高は 58.3%であり、接種率が 50%を

超えている保育所は 3 箇所のみであった。平成 14 年 4 月のワクチン未接種・未罹患者の割合は低くはなく、50%以下の保育所は皆無であり、中には 80%に達しているところも存在した。風疹罹患者は 18 保育所総計で 7 名であり、罹患者がいない（罹患率 0）の保育所も 14 保育所存在した。

#### D. 考察

堺市公立幼稚園、小学校、中学校における水痘、ムンプス罹患であるが、両疾患共に低年齢者において罹患率が高いことは、低年齢者程両疾患の感受性者率が高いためであると考えられる。水痘の罹患率が低年齢者ではムンプスよりも高いものの、年齢が進むにつれてムンプスよりも低くなっているのは、水痘がムンプスよりも感染伝播力が強く、ムンプスよりも高率に感染・発症するため、年齢とともに、感受性者の割合が大きく低下していくからであると推察される。季節変動では、8 月のデータは得られなかったものの、両疾患ともに夏期、冬季、春季の休暇の影響は無視できないと思われるが、特に水痘罹患率の変動は大きく、同疾患には気温、湿度等の、他の休暇以外の要因も関連している可能性も考慮すべきかと思われた。

堺市公立保育所における水痘罹患率は、低年齢である程罹患率が高く、特に 0~1 歳児クラスでは 40%を超えているのは、疾患の感染力が強く、ワクチン接種率は低く、不顕性感染が殆どないことを反映しているものと思われる。季節変動をみると、やはり夏季には減少がみられているが、保育所は夏期休暇はないため、気温等の要因による可能性が高いと考えられる。公立保育所におけるムンプスにおいて、0 歳児クラスが他の年齢に比して罹患率が低かったことは、水痘や麻疹に比べて感染力は弱いことや、不顕性感染する場合があること、更には診断精度等が関係して

いるものと思われる。保育所別罹患者数であるが、ムンプスにおいては大きく変動していたことは、やはり感染伝播力の強さ、不顕性感染の存在、診断精度の問題等が関係していると思われる。

水痘と麻疹はどちらも空気感染によって伝播する、感染力の強い疾患であるが、保育所における年間罹患者数、罹患者率は全く異なっていた（罹患者率：18.5%と0.2%）。その理由としては、両疾患に対するワクチン接種率に大きな差が存在することがまず挙げられる。水痘ワクチン未接種・未罹患者の割合全体で40%あり、よりその割合の高い低年齢児程年間罹患者が多くなっていた。一方、麻疹ワクチン接種率は水痘と較べると高いが、全体で68.0%（平成14年4月現在）と決して高いといえるものではない。0歳児から保育している18保育所においても、中には1歳児クラス以上の接種率が50%台と低い保育所もみられた。麻疹ワクチン未接種・未罹患者数も全体で803人（22.5%、平成14年4月現在）であり、年間罹患者数が全体で6人（0.2%）であったことはこれらだけでは説明できない。平成11年12月より平成12年10月まで、大阪では堺市を起点とした麻疹流行があり、推定で9000人前後の麻疹罹患者が発生した。このことによる感受性者の減少と、麻疹ワクチン接種啓発による、ある程度の接種率の増加により、その後大阪では麻疹の流行はみられていない。従って平成14年の保育所における麻疹罹患者数は、地域において麻疹が流行しなかったこと、それによって麻疹ウイルスに曝露する機会が水痘と較べると非常に少なかったことが大きく反映されているものと考えられる。堺市では平成14年以降、麻疹ワクチン接種率は向上し、1歳6か月児健診受診児に対する調査でも概ね85%以上となってきた。しかしながら、最もワクチン接種率の上昇と感受性者の割合の低下が求めら

れる施設である、乳幼児の集団生活の場である保育所における今回の調査結果は、今後堺市において麻疹の流行がみられた場合には、保育所での麻疹の集団発生を阻止することはまだ不可能であることを示唆しているものと思われる。

4疾患の中で、ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合が最も高かったのはムンプスであった（72.4%、平成14年4月現在）。しかしながら、水痘と比較して年間罹患者数、罹患者率が大幅に少なかった（罹患者率6.3%）ことは、感染伝播力、不顕性感染、診断精度等が関係しているものと考えられる。風疹はワクチンが公費負担の対象となっている疾患であるが、そのワクチン接種率は全体で43.7%（平成14年4月現在）と高くはなく、ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合は53.5%とムンプスに次いで高い値であった。しかしながら風疹の年間罹患者数が9人（罹患者率0.3%）と非常に少なかったことは、風疹の感染伝播力や、ムンプスと同様に不顕性感染すること等によるだけではなく、近年風疹の流行そのものが全国的にも殆どみられなくなってきており、風疹ウイルスへの曝露の機会が大幅に減少してきていることを反映しているものと思われる。従って、今後風疹の流行が堺市において発生した場合、保育所はその流行の温床となる可能性はあると考えられる。

0歳児から保育している18保育所における解析では、水痘においてそのワクチン接種率、ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合と水痘罹患者率には統計学的に関連がみられた。このことは、今後水痘ワクチン接種率が上昇し、ワクチン未接種・疾患未罹患者の割合が低下すれば、同疾患の発生状況にある程度コントロールできる可能性が高いことを示唆しているものと思われる。麻疹においては、平成14年は大阪においてはウイルス曝露の機会が少なすぎたため、疾患発生者数は水痘の



ように常に発症者が存在し、ウイルス曝露の機会が非常に多い疾患と同様の統計処理はすべきではないと判断された。ムンプスに対しても、水痘と同様の統計解析を実施し、有意差は得られなかった。これは0歳児から保育されている、ほぼ同条件下にあり、解析の対象となり得た保育所数が18と少なかったことと、やはりムンプスの場合は不顕性感染者が相当数存在し、ワクチン未接種・疾患未罹患者数が、ムンプスに対する感受性を正確に反映しているわけではないこと等が関連しているものと思われる。逆に風疹はムンプスと同様に不顕性感染する疾患ではあるものの、現在のウイルス曝露の機会が少なく、発生者数が非常に少ない状態が続くならば、ワクチン接種率の大きな上昇がない限り、ワクチン未接種・疾患未罹患者の中での風疹感受性者（風疹ワクチンを接種したことがなく、風疹ウイルスに感染したことがない者）数が蓄積されていき、風疹罹患者の集団発生・流行といった事態に近い将来生じる可能性が高いといわざるを得ない。

今回の我々の調査では、水痘、ムンプス、麻疹、風疹の4疾患全てにおいて、そのワクチン接種率は我々の予想を下回るものであった。水痘、ムンプスはその結果を反映して、特に乳幼児の集団生活施設である保育所では、1年間を通して、常にどこかの施設で新たな発生者が認められる状況であった。現在公費負担の対象とはなっていないものの、乳幼児の集団生活施設においては、ワクチン接種による疾患流行のコントロールの必要性、有用性を今後検討していく必要があると思われる。麻疹、風疹に関しては、疾患の発生状況は、現在のワクチン接種率を反映しているものではない。今後同様の状態が続けば、感受性者の蓄積により、両疾患の集団発生、再流行の可能性は高まっていくものと推察される。その可能性を減じるには、麻疹および風疹の

保育所におけるワクチン接種率をより高めなければならないと思われる。

#### E. 謝辞

本調査・研究を実施するにあたり、貴重なデータをご提供いただき、全面的にご協力いただいた堺市健康福祉局児童福祉部保育課、および堺市教育委員会事務局学校教育部保健給食課の方々に心より深謝いたします。

図・表

図1. 平成14年度堺市公立保育所、小・中学校水痘発症データ（月別）

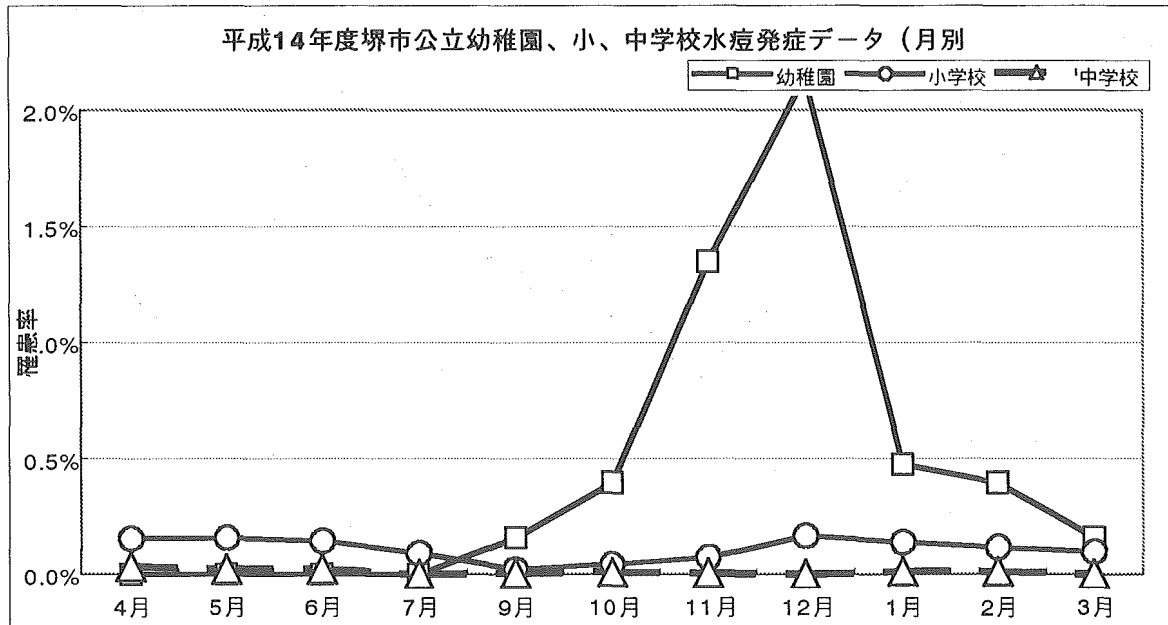


図2. 平成14年度堺市公立保育所、小・中学校ムンプス発症データ（月別）

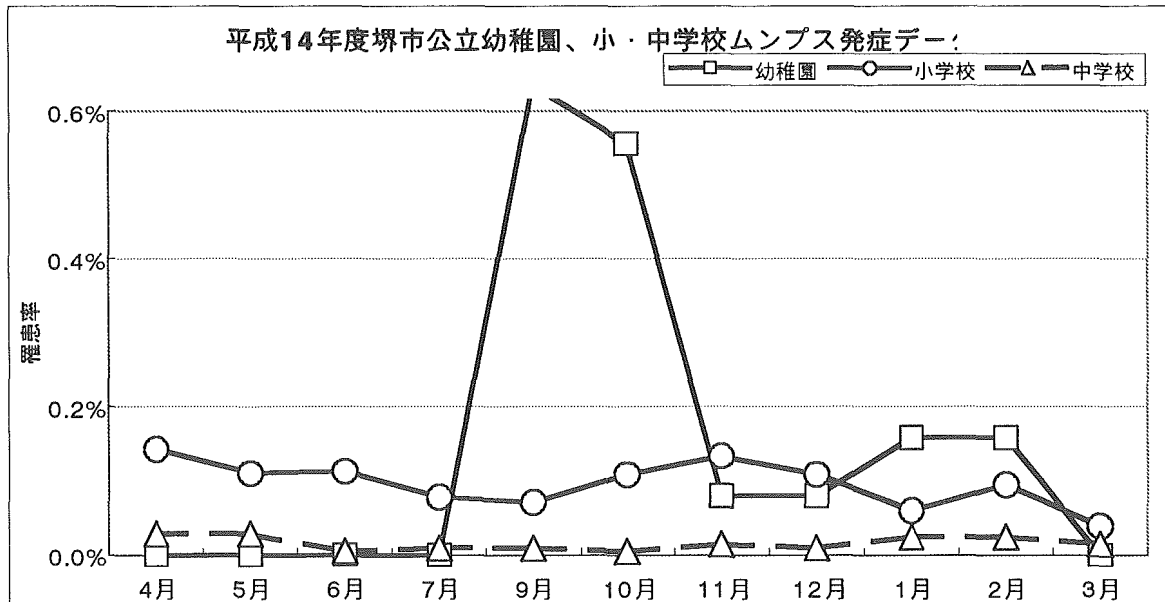


図3. 平成14年度堺市公立保育所水痘・ムンプス発症者データ（月別）

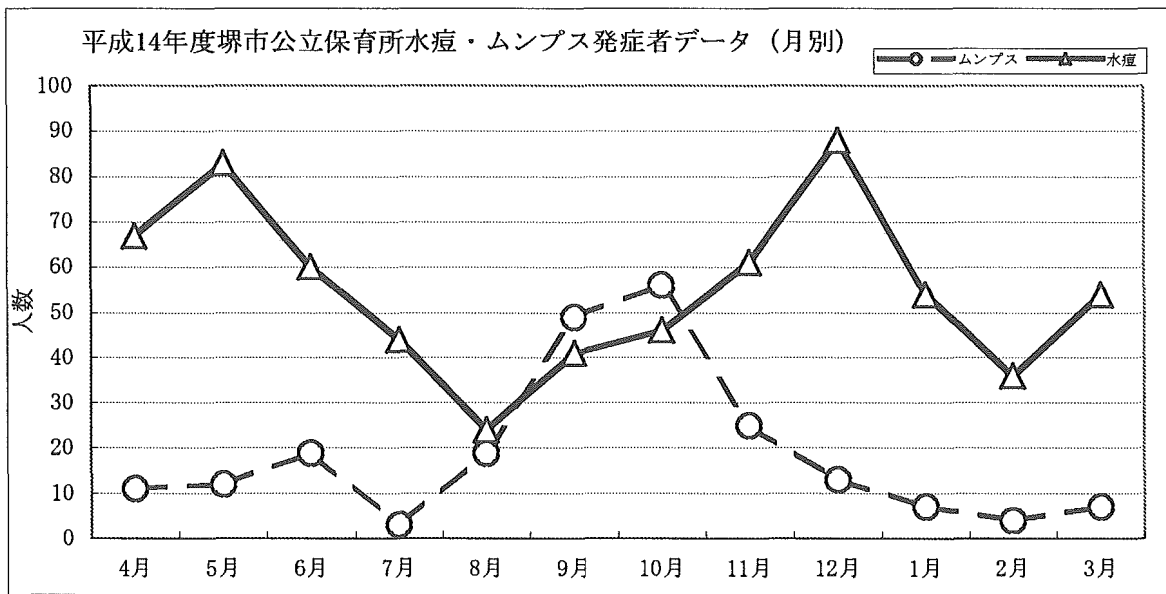


図4. 平成14年度堺市保育所別水痘発症者

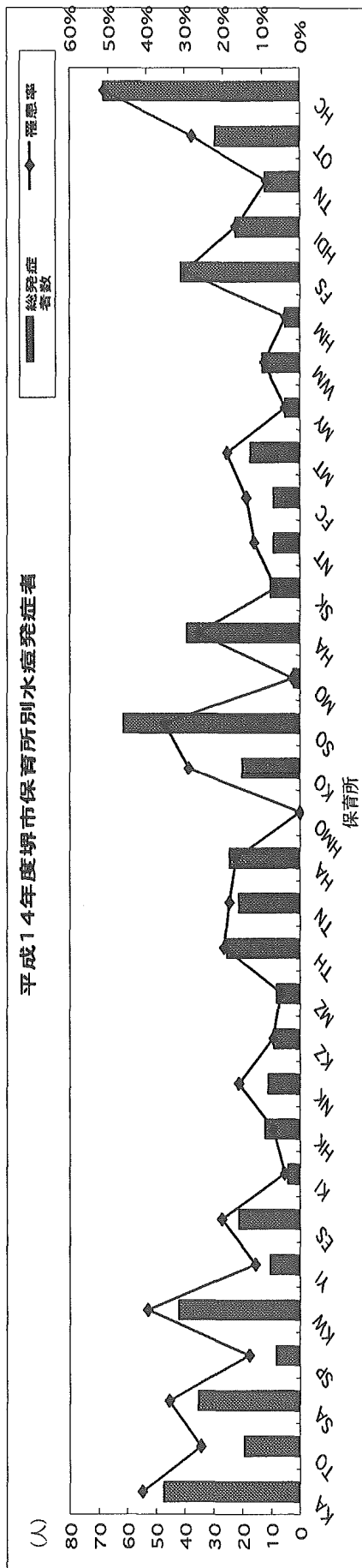


図5. 平成14年度堺市保育所別ムンプス発症者

