

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17年度 総括研究報告書

主任研究者 岡部 信彦

平成18(2006)年 3月

## 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. ムンプスウイルスの神経病原性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7
	岡部信彦、齊加志津子、木所 稔、永田典代、一戸真人	
	2. 水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌感染症の臨床とワクチンに関する研究・・・・・・・・	12
	神谷 齊、庵原俊昭、中野貴司、木下麻衣子、大熊和行、松村義晴、中山 治	
	3. 水痘带状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究・・・・・・・・	18
	浅野喜造、吉川哲史	
	4. 肺炎球菌感染症における薬剤耐性化の現況と肺炎球菌ワクチンによる予防のための基礎研究・・	21
	生方公子	
	5. ムンプスウイルスの中枢神経病原性遺伝子に関する研究・・・・・・・・	25
	田代真人、加藤 篤、木所 稔、久保田 耐、永田典代、岩田奈織子、佐多徹太郎、 村木優子	
	6. 2005 年の北海道内 24 施設における水痘、带状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる 入院例の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	33
	堤 裕幸	
	7. 成人における肺炎球菌性肺炎と肺炎球菌ワクチンの効果に関する研究・・・・・・・・	38
	大石和徳、吉嶺裕之、古本朗嗣、渡辺 浩、川上健司	
	8. 水痘ワクチン弱毒化に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	41
	森 康子	
	9. 水痘、流行性耳下腺炎重症化例に関する全国調査・・・・・・・・	45
	多屋馨子、神谷 齊、浅野喜造、堤 裕幸、大日康史、庵原俊昭、中野貴司、吉川哲史、安井良則、 藤井史敏、柴田仙子、越田理恵、近藤弘一、橋本裕美、佐藤 弘、上野久美、丹生隆、荒木和子、 中島一敏、森兼啓太、多田有希、稲葉茉莉、奥野一平、岡部信彦	
	10. 水痘ワクチン導入に伴う水痘 - 带状疱疹ウイルスに対する血清抗体陽性率の推移に関する検討・	52
	上野久美、佐藤弘、多屋馨子	
	11. 堺市の保育所児童の保護者に対する水痘、ムンプスに関する KAP study・・・・・・・・	56
	安井良則、藤井史敏、柴田仙子、中島一敏、大日康史、多屋馨子	
	12. 乳幼児期のワクチン接種状況（集団乳幼児健康診査会場でのアンケート調査および、保育所での 調査結果）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	76
	越田理恵、多屋馨子、岡部信彦	
	13. 保育施設における水痘、流行性耳下腺炎、麻しん、風しん状況調査・・・・・・・・	83
	近藤弘一、多屋馨子	
	14. 水痘予防接種定期接種化の費用対効果分析：入院例、成人例、死亡例の考慮・・・・・・・・	88
	大日康史、菅原民枝、及川 馨、羽根田紀幸、菊池 清、加藤文英、山口清次、木村正彦、吉川哲史、 中野貴司、庵原俊昭、堤裕幸、浅野喜造、神谷齊、岡部信彦	
	15. ムンプスの疾病負担と定期接種化の費用対効果分析・・・・・・・・	106

大日康史、菅原民枝、及川 馨、羽根田紀幸、菊池 清、加藤文英、山口清次、木村正彦、吉川哲史、  
中野貴司、庵原俊昭、堤裕幸、浅野喜造、神谷齊、岡部信彦

16. 風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 117

平原史樹、寺田喜平、種村光代、川名尚、藤原成悦、多屋馨子、海野幸子、加藤茂孝、  
久保隆彦、及川馨、金子政時、干場勉、林純、横田俊平、小島俊行、宮崎千明、奥田  
美加、水上尚典、上原茂樹、室月淳、池田智明、末原則幸、中田高公、夫律子、吉村  
宣純

(資料) 風疹と先天性風疹症候群 Q&A (リーフレット)

17. 小児の急性散在性脳脊髄炎の疫学に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 129

宮崎千明、多屋馨子、岡部信彦

18. 米国「予防接種の実施に関する諮問委員会」Advisory Committee on Immunization

Practice (ACIP) についての研究と会議参加の報告・・・・・・・・・・・・・・・・ 133

横田俊平、多屋馨子、岡部信彦

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 139

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

#### 研究要旨

- (1) 水痘、ムンプス重症化例全国調査により（回収率 41%）、年間 3300 名の入院患者報告と成人を含めた 7 名の水痘死亡例が判明。水痘は成人入院患者が小児の 1.5 倍多く、重症合併症が多い。成人男性のムンプス睾丸炎入院が多い。verruccous VZV を発症した小児例、ステロイド治療中に、再活性化による内臓播種性 VZV 感染症を発症し、急激な経過で死亡した成人例、健常成人で、VZV 再感染による水痘経過中に回腸穿孔を合併した稀な症例を経験。水痘、ムンプス定期予防接種化により接種率を上げ、国内患者数の減少を図ることが急務である。
- (2) 北海道内の水痘入院例は年間 130 名前後、ムンプス 100 名前後、肺炎球菌性髄膜炎 20 名前後と推計。肺炎球菌性髄膜炎は少数だが難治性、薬剤抵抗性が問題となることが判明。
- (3) 水痘迅速診断に VZV、LAMP 法が有用であり、水痘に対する抗ウイルス剤投与の目安として、リアルタイム PCR 法による viral load のモニタリングが有用であることが判明。
- (4) 水痘ワクチン市販後 20 年の患者数は全く変わらず、水痘ワクチン定期接種化が実現しない限り接種率の上昇が期待できないため、患者数の減少を実現するのは難しい。水痘ワクチン接種後罹患率は 23.1%だが罹患例の 92%は軽症化水痘ワクチンの定期接種化が 1 日も早く実現する事が子ども達に福音を与える事になり、水痘ワクチン定期接種化に支障はない。
- (5) おたふくかぜワクチン星野株と鳥居株の有効率に有意差はないが、ワクチン後に自然ムンプスに罹患したとき、星野株接種例の方が鳥居株接種例よりも周囲に二次感染を起こすリスクは低く、臨床症状も軽症化する傾向が見られた。ワクチン接種児が臨床症状を出現しても、休校日数は未接種児よりも 2.5 日短期間であることが判明。
- (6) 小児科入院の 1/4-1/3 が呼吸器感染症（内 1/4-1/3 が肺炎）であり、その 10%以上が急性中耳炎を合併。分離された肺炎球菌の 70-80%は薬剤耐性菌。日本では年間 100-150 名の肺炎球菌による細菌性髄膜炎が発生していると推計されるが、予後不良であり 50%は後遺症あるいは死亡例であった。
- (7) 保育園児の定期予防接種率は低く、水痘・ムンプスワクチン接種率は 10%台と予想以上に低く、水痘・ムンプスが毎年流行していることが複数の地域で判明。保護者の KAP 調査により、定期接種でなければワクチン接種を考慮しない、任意接種児の保護者も接種費用が高額であることを問題点として指摘していることが判明。ワクチン接種率・罹患調査は、保護者・スタッフに対するワクチン接種啓発に繋がっていたことが判明。
- (8) おたふくかぜワクチン定期接種化の費用対効果分析により、疾病負担 435 億円、ワクチン費用 100 億円、増分便益費用比は 1 以上であることが判明。水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析により、疾病負担は 558.7 億円、ワクチン費用は 119 億円、増分便益費用比は 1 以上であることが判明し、定期接種化の方が費用軽減。定期接種化が、政策的に望ましいという結論は、成

人例、重症化例の検討により更に若干強化された。

- (9) 水痘 Oka ワクチン株、Oka 親株の塩基配列を検討することにより、水痘ワクチンの弱毒化には IE62 の関与が考えられた。これを更に検討するため、ワクチン株 IE62 (一部) を親株 IE62 と置換した pOka ゲノムの作製に成功した。
- (10) ムンプスウイルスに対するマーモセット及びラットの神経病原性は両動物とも同様であり、占部株は、マーモセットに比べて、ラットにおける神経病原性が弱い傾向であった。
- (11) ムンプスウイルス Y125 株と Y213 株はムンプスウイルスの病原性を遺伝子レベルで解析する上で優れたモデルになりうること、Y125 株は動物に対する中枢神経病原性が低いにもかかわらず、カニクイサルに対する免疫原性が高いことから、新たなムンプスワクチン株候補となりうる事が判明。
- (12) インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用接種群とインフルエンザワクチン接種群の 2 群間比較調査について、症例登録が 750 例に達し、現在検討が進行中である。
- (13) 小児と成人の主に急性中耳炎由来の肺炎球菌について、小児では 7 価 conjugate ワクチンの有効予測率は 70%程度、成人由来株は 33%程度であることが判明。耐性菌対策として、ワクチン接種が必要である。
- (14) 通常風疹の流行は 2-3 年持続するが、2004 年の地域流行対策としての緊急提言後、風疹の流行は 1 年で終息し、2005 年の地域流行は見られなかった。風疹と先天性風疹症候群 Q&A のリーフレットを作成した。抗体陰性あるいは弱陽性妊婦の出産直後の風疹ワクチン接種者数が増加した。
- (15) 全国アンケート調査により、2003-2004 年に 138 名の ADEM 関連疾患による入院例が判明。後遺症 9%、死亡 1%、中央値 6 歳、61%に先行感染有、15 人のワクチン接種後症例が判明。日脳ワクチン後はこの内 4 人。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

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  
生方公子・北里大学北里生命科学研究科教授  
田代真人・国立感染症研究所ウイルス第三部  
部長  
堤 裕幸・札幌医科大学医学部小児科教授  
大石和徳・大阪大学微生物病研究所教授  
森 康子・独立行政法人医薬基盤研究所  
基盤研究部部門長  
多屋馨子・国立感染症研究所  
感染症情報センター第 3 室室長  
大日康史・国立感染症研究所  
感染症情報センター主任研究官

平原史樹・横浜市立大学大学院医学研究科  
生殖生育病態医学(産婦人科)教授  
宮崎千明・福岡市立西部療育センター  
センター長  
横田俊平・横浜市立大学大学院医学研究科  
小児科学教授

#### A. 研究目的

水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症は、疾病の予防ならびに重症化の予防に有効性が証明されているワクチンが開発されているにもかかわらず、国内の接種率は低く、2004年の小児科定点からの水痘患者報告数は麻疹の約160倍、ムンプスは麻疹の約80倍の患者であり、数千人の

水痘、ムンプスによる入院患者（死亡例を含む）が成人小児を問わず、発生している。肺炎球菌については、近年、薬剤耐性菌が増加傾向にあり、乳幼児の化膿性髄膜炎や小児の中耳炎の原因菌としてのみならず、特に0～6歳児や60歳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。先進諸外国では、予防接種の普及により患者数が激減している中、国内での患者数は極めて多く、いずれも対策は急務である。定期接種に導入されていないこれらのワクチンの定期接種化の必要性に関して、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。風疹に関しては、2004年の地域流行を経験し、緊急研究班が本研究班内に発足し、緊急提言の発信、産婦人科領域における風疹対策の強化、国内風疹対策について検討することにより、国内風疹 eliminationに向けた取り組みを目的とする。

日本脳炎ワクチンは、重篤な急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の患者発生により、現在、積極的な勧奨が差し控えられている。これを受けて、風疹と同様、本研究班内に緊急研究班が立ち上がり、ADEM並びに関連疾患の国内発生状況について全国アンケート調査をすることにより、国内のdisease burdenを明らかにし、日本脳炎ワクチンとADEMの関連について検討することを目的とする。定期接種は継続されているが接種率は激減していることから、日本脳炎サーベイランスを一層強化させると共に、日本脳炎ワクチンの副反応に関する詳細な検討が求められている。Vero細胞培養由来ワクチンが認可されるまでの一定期間における国内疫学調査を強化し、日本脳炎ワクチンの安全性について検討することを目的とし、わが国の日本脳炎ワクチンのあり方について検討することを目的とする。

最後に、予防接種の実施方法を決定する恒久的な組織が国内には設置されていないため、米国において長い歴史があるACIPに出席することにより、情報収集ならびに国内ACIP作成の準備

に向けた検討をする事を目的とする。

## B. 研究方法

予防接種で予防可能疾患（水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症）のわが国における発生動向を詳細に検討し、これまで十分に検討されていなかった重症化例、成人例、集団生活を送る小児について研究を進め、要因について検討する。重症化例については、細菌学的ウイルス学的基礎研究ならびに臨床的疫学的研究により病態を明らかにし、医療経済学的に予防接種との費用対効果を検討する。基礎研究としては、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。また疫学研究、臨床研究により重症化例の解析、予防接種副反応例の検討、定期予防接種への導入による疾病構造の変化を検討する。医療経済学的研究により、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。定期接種対象疾患においては、現在のシステムを評価し、任意接種対象疾患においては、定期接種化導入の必要性に関して検討を進める。これらの検討を4つの研究方面から総合的に検討する。

### （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。なおアンケート調査については、その内容によっては国立感染症研究所に設置された医学研究倫理審査委員会でのクリアランスを得た。研究に関する倫理委員会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した。

### C. 研究結果

水痘、ムンプス重症化例全国調査を引き続き実施し（回収率 41%）、年間 3300 名の入院患者報告と成人を含めた 7 名の水痘死亡例が判明した。水痘は成人入院患者が小児の 1.5 倍多く、重症合併症が多かった。成人男性のムンプス鞅丸炎入院が多かった。verrucous VZV を発症した小児例、ステロイド治療中に、再活性化による内臓播種性 VZV 感染症を発症し、急激な経過で死亡した成人例、健常成人で、VZV 再感染による水痘経過中に回腸穿孔を合併した稀な症例を経験した。北海道内の水痘入院例は年間 130 名前後、ムンプス 100 名前後、肺炎球菌性髄膜炎 20 名前後と推計。肺炎球菌性髄膜炎は少数だが難治性、薬剤抵抗性が問題となることが判明した。（岡部、多屋、神谷、浅野、堤）

水痘迅速診断には VZV LAMP 法が有用であり、水痘に対する抗ウイルス剤投与の目安として、リアルタイム PCR 法による viral load のモニタリングが有用であることが判明した。（浅野、吉川）

水痘ワクチン市販後 20 年の患者数は全く変わらず、水痘ワクチン定期接種化が実現しない限り接種率の上昇が期待できないため、患者数の減少を実現するのは厳しい。水痘ワクチン接種後再罹患率は 23.1%だが罹患例の 92%は軽症化水痘ワクチンの定期接種化が 1 日も早く実現する事が子ども達に福音を与える事になり、水痘ワクチン定期接種化に支障はないと考えられた。（神谷）

おたふくかぜワクチン星野株と鳥居株の有効率に有意差はないが、ワクチン後に自然ムンプスに罹患したとき、星野株接種例の方が鳥居株接種例よりも周囲に二次感染を起こすリスクは低く、臨床症状も軽症化する傾向が見られた。ワクチン接種児が臨床症状を出現しても、休校日数は未接種児よりも 2.5 日短期間であること

が判明した。（庵原、神谷）

小児科入院の 1/4-1/3 が呼吸器感染症（内 1/4-1/3 が肺炎）であり、その 10%以上が急性中耳炎を合併。分離された肺炎球菌の 70-80%は薬剤耐性菌。日本では年間 100-150 名の肺炎球菌による細菌性髄膜炎が発生していると推計されるが、予後不良であり 50%は後遺症あるいは死亡例であった。（中野、神谷）

保育園児の定期予防接種率は低く、水痘・ムンプスワクチン接種率は 10%台と予想以上に低く、水痘・ムンプスが毎年流行していることが複数の地域で判明。保護者の KAP 調査により、定期接種でなければワクチン接種を考慮しない、任意接種児の保護者も接種費用が高額であることを問題点として指摘していることが判明。ワクチン接種率・罹患調査は、保護者・スタッフに対するワクチン接種啓発に繋がっていたことが判明した。（安井、藤井、柴田、越田、近藤、多屋、岡部）

おたふくかぜワクチン定期接種化の費用対効果分析により、疾病負担 435 億円、ワクチン費用 100 億円、増分便益費用比は 1 以上であることが判明。水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析により、疾病負担は 558.7 億円、ワクチン費用は 119 億円、増分便益費用比は 1 以上であることが判明し、定期接種化の方が費用軽減。定期接種化が、政策的に望ましいと言う結論は、成人例、重症化例の検討により更に若干強化された。（大日、神谷、浅野、堤、多屋、岡部）

水痘 Oka ワクチン株、Oka 親株の塩基配列を検討することにより、水痘ワクチンの弱毒化には IE62 の関与が考えられた。これを更に検討するため、ワクチン株 IE62（一部）を親株 IE62 と置換した pOka ゲノムの作製に成功した。（森、山西）

ムンプスウイルスに対するマーモセット及びラットの神経病原性は両動物とも同様であり、占部株は、マーモセットに比べて、ラットにお

ける神経病原性が弱い傾向であった。(斉加、岡部)

ムンプスウイルス Y125 株と Y213 株はムンプスウイルスの病原性を遺伝子レベルで解析する上で優れたモデルになりうること、Y125 株は動物に対する中枢神経病原性が低いにもかかわらず、カニクイサルに対する免疫原性が高いことから、新たなムンプスワクチン株候補となりうる事が判明した。(田代、加藤、久保田、永田、木所、岩田、佐多、村木)

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用接種群とインフルエンザワクチン接種群の2群間比較調査について、症例登録が750例に達し、現在検討が進行中である。(大石、永井、川上)

小児と成人の主に急性中耳炎由来の肺炎球菌について、小児では7価 conjugate ワクチンの有効予測率は70%程度、成人由来株は33%程度であることが判明。耐性菌対策として、ワクチン接種が必要であることが明らかとなった。(生方)

通常風疹の流行は2-3年持続するが、2004年の地域流行対策としての緊急提言後、風疹の流行は1年で終息し、2005年の地域流行は見られなかった。風疹と先天性風疹症候群 Q&A のリーフレットを作成した。抗体陰性あるいは弱陽性妊婦の出産直後の風疹ワクチン接種者数が増加した。(平原、他)

全国アンケート調査により、2003-2004年に138名のADEM関連疾患による入院例が判明。後遺症9%、死亡1%、中央値6歳、61%に先行感染有、15人のワクチン接種後症例が判明。日脳ワクチン後はこの内4人であった。(宮崎、多屋、岡部)

米国ACIPへの出席は、日本における予防接種のあり方を考える上で極めて貴重な経験であった。(横田、多屋、岡部)

#### D. 考察

水痘、ムンプス、帯状疱疹、肺炎球菌感染症は、国内で多数の重症化例、死亡例が発生していることが明らかとなり、耐性菌による感染症の実態も明らかとなったことから、現在の任意接種の枠組みから定期接種化に向けた検討が必要である。医療経済学的にも定期接種化は現在の任意接種より費用対効果は良好であり、この観点からも定期接種化が望まれる。

風疹は、本研究班の緊急発足により、適切な提言を作成することができたと考えられる。その結果として、2005年は過去20年間で最低の患者報告数となっている。産婦人科領域でのネットワークも構築され、国内の風疹対策が進みつつある。一方で、小児の風疹ワクチン接種率の低さが問題となり、成人も含めた更なる接種勧奨が必要である。

日本脳炎ワクチン接種後の副反応として報告されたADEMに関する全国調査が実施され、国内のdisease burdenが明らかとなった。今後は、更に詳細な解析が必要である。

経時的に、恒久的に、予防接種のあり方を検討するための組織として、日本版ACIPの早期成立が望まれる。

#### E. 結論

水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症は公衆衛生上対策が重要な疾患であり、予防接種により国内患者数の減少を図ることが必要である。対策としてワクチンの導入は意義が高い。

通常風疹の流行は2-3年持続するが提言後、風疹の流行は1年で終息し、2005年の地域流行は見られなかった。抗体陰性あるいは弱陽性妊婦の出産直後の風疹ワクチン接種が軌道にのり、全国的な広がりが期待された。国内のADEM関連疾患による入院例の実態が明らかとなり、ワクチンとの関連、先行感染との関連について検討した。

日本版ACIPの早期成立が望まれる。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 加藤昌弘, 川戸美由紀, 世古留美, 橋本修二, 岡部信彦. 予防接種の接種月齢, 接種順と接種完了率. 日本公衆衛生雑誌. 53(2):105-111, 2006.
2. 高山直秀, 崎山弘, 岡部信彦, 平山宗宏. 結核予防法改正前の全国 BCG ワクチン累積接種率. 日本小児科学会雑誌. 110(1): 14-16, 2006.
3. Hashimoto S, Kawado M, Seko R, Kato M, Okabe N. Bias of vaccination coverage in a household questionnaire survey in Japan. J Epidemiol. 2005 Jan;15(1):15-9.
4. 岡部信彦. 日本脳炎ワクチン問題 その背景. ウイルス. 55(2):303-306, 2005.
5. 岡部信彦. 提言 予防接種(麻疹・風疹)の変更, およびそれに関連する麻疹・風疹ワクチン勧奨と接種控えの問題について. 小児科診療. 68(12):2445, 2005.
6. 多田有希, 岡部信彦. 【新しい臨床ウイルス学】ウイルス感染症 現状と進歩 ウイルス感染症の動向 感染症サーベイランスによる動向把握. 小児科診療. 68(11):1983-1991, 2005.
7. 岡部信彦. 学校・幼稚園保育園等での感染症対策, 登校登園停止など. 小児科臨床. 58(9):1929-1934, 2005.
8. 岡部信彦. 学校におけるリスクマネージメント 感染症対策. 日本医師会雑誌. 134(4 別冊):32-36, 2005

9. 多田有希, 岡部信彦. 【感染症トピックス】風疹 なぜ再び問題に. 小児科. 46(4):497-505, 2005.

10. 齊藤若奈, 永井英明, 鈴木純子, 益田公彦, 田村厚久, 長山直弘, 赤川志のぶ, 川辺芳子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 齊藤剛, 新井智, 岡部信彦. 慢性呼吸器疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種前後の血清型特異抗体濃度の検討. 日本呼吸器学会雑誌. 43(5):277-282, 2005.

### 2. 学会発表

1. 岡部信彦: 感染症だより. 日本小児科学会東京都地方会講話会. 2005 年度 4 回
4. 岡部信彦: 感染症情報 Update. 日本感染症学会. 2005. 4
5. 岡部信彦: 最近の感染症の現状と対応 最近の感染症の現状と対応-最近の感染症の現状. 日本小児科学会学術集会. 2005. 4.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

- 1) 特許出願 (森分担研究班より)  
組換え水痘帯状疱疹ウイルス、長池和宏、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

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

### ムンプスウイルスの神経病原性試験

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）

研究協力者 齊加志津子<sup>1)</sup>、木所稔<sup>2)</sup>、永田典代<sup>3)</sup>、一戸真人<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉県衛生研究所感染疫学研究室、<sup>2)</sup> 国立感染症研究所ウイルス 3 部、<sup>3)</sup> 国立感染症研究所感染病理部

研究要旨 ムンプスウイルス株の神経病原性を検討するためマーモセット脊髄内接種試験及び哺乳ラット脳内接種試験を行った。マーモセット試験では中枢神経系の病理組織学的変化の程度を、ラット試験では水頭症の程度を神経病原性試験（NVT）スコアとして評価した。その結果、JL 株の NVT スコアは明らかに NK-M46 株、占部株よりも低い値であり、ヒトにおける無菌性髄膜炎発生頻度を反映していた。また、ラット試験において、脳内サイトカインの発現経過を調べたところ、ウイルス株によって異なる結果が得られた。ウイルス株の神経病原性の違いを反映している可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

ムンプスウイルスの神経病原性をマーモセット脊髄内接種試験及び哺乳ラット脳内接種試験で調べ、ヒトにおける神経病原性と比較する。また、ムンプスウイルス脳内接種後のラットにおける病態を解明するためサイトカインの発現について調べる。

#### B. 研究方法

##### 1) ウイルス株

表 1 に示したムンプスウイルス 5 株を使用した。

##### 2) マーモセット接種試験

1 歳前後のマーモセットを用いた。 $10^{3.0}$ PFU/mL のウイルス液を 1 群 3 頭ずつ脊髄内に 0.1 mL 接種した。対照としてイーグル培地（E-MEM）を同様に 1 頭に接種した。2 週後に深麻酔下で解剖し、定法に従い HE 病理標

本を作成し、前頭葉、後頭葉、側頭葉、視床、中脳、小脳、橋、延髄及び脊髄それぞれの病理組織学的変化を、4 段階で数値化し（なし；0、軽度；1、中程度；2、重度；3）、これらの平均値をマーモセット NTV スコアとした。

##### 3) 哺乳ラット接種試験

生後 24 時間以内のラット（LEW/sea）を用いた。1 群 10 匹の哺乳ラットに  $10^{4.0}$ PFU/mL のウイルス液または対照として E-MEM を 0.01 mL 脳内に接種した。接種 25 日後に解剖し、10%ホルマリン緩衝液で還流後、頭部を 2～3 日間ホルマリン固定した。固定後、頭部を正中から 2 分割し、正中断面標本をスキャナーでパソコンに取り込み、画像解析ソフト Win Roof（Mitani corporation）で解析し、脳の総面積（小脳を除く）に対する脳室面積の割合を求めラット NVT スコアとした。

また、大館株、占部株、JL株及び培養液を接種したラットについて、ウイルス接種後2匹ずつ3、5、7、10日目に脳を採取し、細胞溶解液RLT (Qiagen, Germany) で20%乳剤とし、サイトカインmRNA検出用材料とした。試験するまで-80℃に保存した。

### 3) 統計解析

マーモセット及びラットNVTスコアはDunnettの方法を用いてJL株との多重比較を行った。有意水準は5%とした。

### 3) サイトカイン測定

RNeasy Mini kit (Qiagen, Germany) で総RNAを抽出した。IFN $\gamma$ 、IL-6、IL-10のプライマーペア (BioSource International, Inc., USA) とTAKARA RNA PCR Kit (タカラバイオ株式会社) を用いて、得られたRNAからIFN $\gamma$ 、IL-6、IL-10それぞれのmRNAの検出を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験を行うに当たっては、動物委員会の承認を得た上で、できるかぎり動物に苦痛を与えないように配慮した。

## C. 研究結果

図1にマーモセットと哺乳ラットにおけるそれぞれのNVTスコアを示した。

マーモセット脊髄内接種試験では、JL株とY125株は試験した動物の一部に軽度の細胞浸潤が認められたのみで、それぞれのNVTスコアはともに0.04と低い値を示した。一方、他の4株では試験した全ての動物に軽度から重度の髄膜炎、脳炎が認められ、それぞれのNVTスコアはNK-M46株1.63、Y213株1.30、占部株1.11であった。対照マーモセットには病理組織学的変化は認められなかった。Dunnettの多重比較では、JL株と比べてどの株間にも有意差は認められなかった。

ラット脳内接種試験では、JL株とY125株では脳室拡張は認められなかった。他の4株では脳室拡張が認められ、それぞれのNVTスコア

はY213株9.9、NK-M46株6.1、占部株0.8であった。対照ラットには脳室拡張は認められなかった。Dunnettの多重比較でJL株と比較したところ、Y125株とは有意差は認められず、他の3株とはそれぞれ有意差が認められた。

図2にラット脳中のIFN $\gamma$ 、IL-6、IL-10のmRNAのRT-PCRによる検出結果を示した。大館株、占部株を接種されたラットではIFN $\gamma$ 、IL-6、IL-10の3種類のサイトカインが接種後3~5日に発現され7日以降減少する傾向がみられた。また、泳動結果から判断する限りでは、大館株の方が占部株よりも発現量が多かった。一方、JL株を接種されたラットでは、IFN $\gamma$ は大館株、占部株接種ラットと同様の発現経過を示したが、IL-6、IL-10は5~7日後以降に発現が認められた。なお、培養液を接種されたラットではIFN $\gamma$ の発現は認められなかったが、IL-6、IL-10はJL株接種ラットと同様に5~7日後から発現を認めた。

## D. 考察

JL株、NK-M46株、占部株についてマーモセットとラット接種試験を行ったところ、どちらの動物モデル系においてもNVTスコアは、JL株の方がNK-M46株、占部株よりも低い値であり、ヒトにおける無菌性髄膜炎発生頻度を反映していた。また、野外分離株Y7株からクローニングにより得たY125株とY213株は臨床に関するデータはないが、マーモセット、ラット両動物接種試験でのNVTスコアは、125株は低く、Y213株は高いという結果で、一致していた。

今回試験したウイルス株については、マーモセット、ラットの結果はほぼ一致しており、ヒトにおける神経病原性を反映していた。より多くのウイルス株について検討し、これらの動物モデル系を評価する必要があると考える。また、マーモセット接種試験については1群の動物数を増やす必要があると考えられた。

大館株、占部株、JL 株それぞれをラット脳内に接種後、脳中の IFN $\gamma$ 、IL-6 及び IL-10 の発現量を調べたところ、大館株と占部株については 3 種類のサイトカインの発現経過はほぼおなじであったが、JL 株については、これら 2 株と異なっていた。また、今回実施した試験は定量試験ではないが、大館株のほうが、占部株よりも発現量が多い傾向がみられた。これらサイトカインの発現経過の違いがウイルス株の神経病原性の違いを反映している可能性が考えられる。今後、mRNA 発現の定量を行うとともにタンパクとしての発現について試験し検討したい。

#### E. 結論

マーモセット試験及びラット試験において、JL 株と他の 2 つのワクチン株 (NK-M46 株、占部株) の神経病原性を区別することができた。また、ラット試験において、脳内サイトカインの発現経過は、ウイルス株によって異なっており、ウイルス株の神経病原性の違いを反映している可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿中

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 使用したウイルス株

ウイルス株		Lot・特徴
ワクチン株	NK-M46 株	Lot C-01
	占部株	Lot Mu319
	Jeryl Lynn (JL)	Lot 0812K
Y7 由来クローン*	Y125 株	プラークサイズ ; 1.4±0.4mm
	Y213 株	プラークサイズ ; 0.67±0.4mm

\* 野外分離 Y7 株からクローニングして得た株

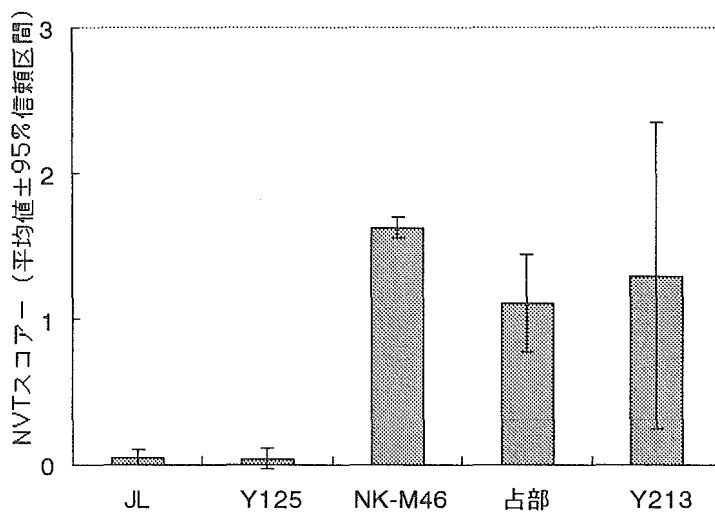


図1. ムンプスウイルスのマーモセット脊髄内接種試験

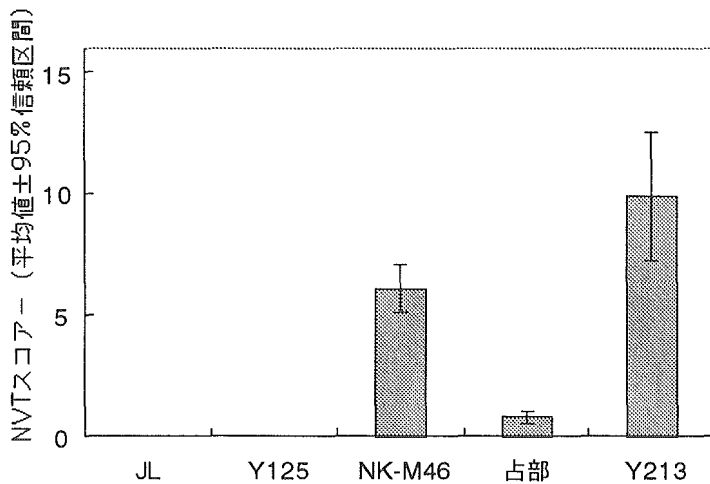


図2. ムンプスウイルスの哺乳ラット脳内接種試験

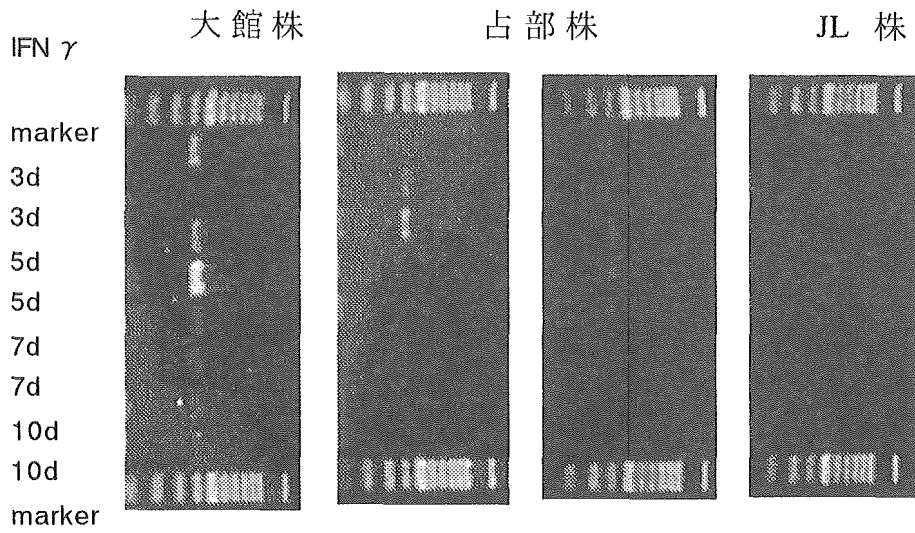
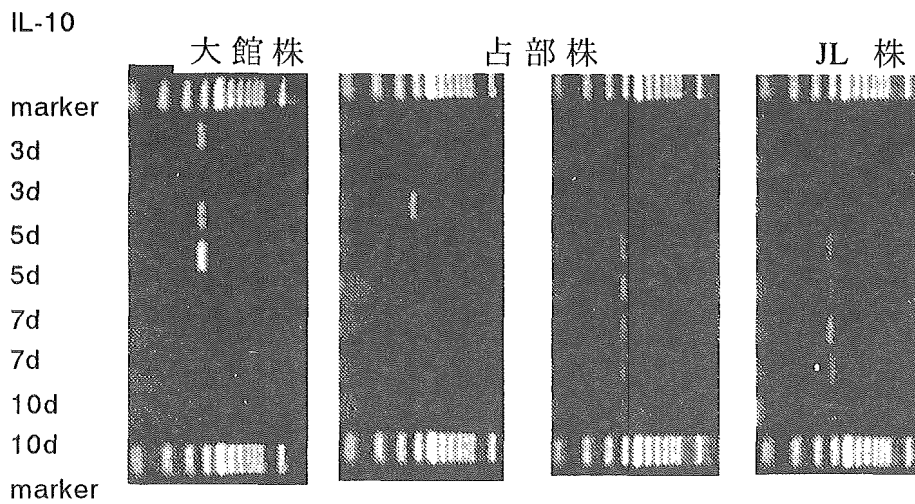
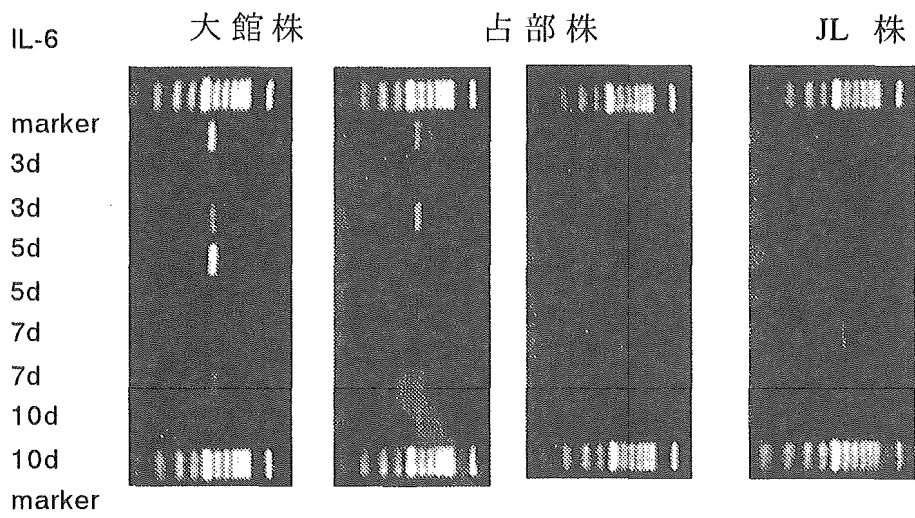


図3. ムンプスウイルスを脳内接種されたラットの脳中のIFN $\gamma$ , IL-6, IL-10それぞれのRT-PCRによるmRNAの検出



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、肺炎球菌感染症の臨床とワクチンに関する研究

分担研究者 神谷 齊 国立病院機構三重病院名誉院長

#### 研究要旨

我々は水痘、ムンプス、肺炎球菌によるワクチンによる感染症対策について以下のような検討をした。水痘について本年は三重県の感染症発生動向調査による定点報告と共に情報として報告されている水痘ワクチン接種後の再感染例について実地医家での実態を調査した。ムンプスについては小学校における流行時のムンプスワクチンの有効性について検討し、発症予防にはこのワクチンは有効で、しかも発症したとしても水痘同様軽症化することを示した。肺炎球菌はまだ小児に有効なワクチンは治験中であるが、今回は肺炎球菌感染症の小児における疾病負担を検討し今後の対策に役立てる事につき研究した。

#### 研究協力者：

国立病院機構三重病院長 庵原俊昭  
同臨床研究部国際保健医療研究室長 中野貴司、  
同臨床研究部研究員 木下麻衣子  
三重県科学技術振興センター保健環境研究部  
大熊和行、松村義晴、中山 治

#### A. 研究目的

我々が担当している水痘、ムンプス、肺炎球菌について、感染予防対策の効果を検討するため、現行の任意接種で行われているワクチンの使用状況、有効性について臨床現場から検討を加える事を目的とした。また、まだワクチンが治験レベルで臨床使用が出来ない肺炎球菌については小児の疾病負担状況を調査し、必要性について検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

水痘については国の実施要綱および三重県感染症発生動向調査事業実施要綱に基づき、定点から毎週又は月ごとに保健所宛に FAX で届けられた法定届出事項に加えて、自由記載の医療情報項目を儲け個々に記載を御願ひし、集計に際し取り出して別途集計した。またそのうち定点によってはその月の全水痘患者数が集計できたので、来院水痘患者数に対するワクチン接種例の占める割合についても検討した。

ムンプスについては ムンプスワクチンとして、本邦では星野株、鳥居株、宮原株の三株が市販されている。欧米では広く Jeryl-Lynn (JL) 株が使用されており、JL 株の有効率は 70～90% である。一方、本邦ムンプスワクチンの有効率も JL 株と同等と報告されているが、株ごとに

有効率を検討した報告はない。今回株ごとの有効率を明らかにするために研究を行った。株ごとの有効率の検討は、某小学校でムンプス流行後に、児童 380 人の家族にアンケートを配布し、流行前の既往歴、ワクチン歴および流行期間中のムンプス発症について調査を行った。また、発症者については学校を休んだ期間についても調査を行った。

また、ワクチン接種歴のある自然ムンプス罹患例における株ごとのウイルス分離としては平成 17 年度の春から夏にかけてのムンプス流行時に、ムンプスワクチン歴のある急性耳下腺腫脹を認めた小児から唾液を採取し、Vero 細胞を用いて、ムンプスウイルスの分離を行った。

肺炎球菌は三重病院の小児入院患者における肺炎球菌感染症の臨床的、細菌学的事項を解析した。

### C. 研究結果

2000 年第 1 週から 2005 年第 48 週の約 5 年間に報告された医療情報合計は 4,926 件で、その内ワクチン接種済み者の医療情報（罹患状況）は 487 件であった。その中で水痘ワクチン接種済み者は 256 件で、これは水痘患者報告数 25,055 件の 1.02%にあたる(表 1)。

区分	性別	上段：医療情報報告年/下段：患者届出年						合計 (%)
		2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年 ~48週	
水痘ワクチン 接種者の 罹患症例報告数	男	8	17	24	30	20	28	127 (49.6)
	女	8	13	28	20	24	28	121 (47.3)
	不明	1	0	1	2	2	2	8 (3.1)
	合計	17	30	53	52	46	58	256 (100)
県内45小児科 定点からの 患者届出数	男	2592	2398	2313	1989	1930	1918	13140 (52.4)
	女	2280	2139	2092	1839	1772	1793	11915 (47.6)
	合計	4872	4537	4405	3828	3702	3711	25055 (100)

ワクチン接種例の水痘罹患時の症状は極軽症が 16 例(6.3%)、軽症は 114 例(44.5%)、普通 11 例(4.3%)、不明 115 例(44.9%)でワクチンによって軽症化したと判断された症例は不明例を

除いて計算すると 92%であった。(表 2)。

罹患時年齢	水痘罹患時の症状				合計 (%)
	極軽症	軽症	普通	不明	
1歳		6	1	6	13 (5.1)
2歳	2	15	2	21	40 (15.6)
3歳	1	31	1	18	51 (19.9)
4歳	4	25	1	20	50 (19.5)
5歳	6	13	2	16	37 (14.5)
6-9歳	3	20	3	22	48 (18.8)
10歳以上		2	1	6	9 (3.5)
不明		2		6	8 (3.1)
合計	16	114	11	115	256 (100)
(%)	(6.3)	(44.5)	(4.3)	(44.9)	(100)

※2005年48週 (12月4日) 現在

これらについては不明を除く症例につき属性(性、罹患時年齢、ワクチン接種時年齢)別に見ていずれにおいても有意差( $\chi^2$  検定)はなかった。

ロット別の症例数は不明例(記載なし)が接種例は発売されたロット全体に分散していた。水痘ワクチン接種から罹患までの期間であるが、6ヶ月未満が 24 例、6ヶ月以上 3年未満は 196 例、3年以後 11年未満は 54 例で約 1/3 は 3年以内に罹患していた。(表 3)。

	ワクチン接種から医療情報報告(水痘罹患)までの期間							合計	
	6ヶ月未満	6ヶ月以上 1年未満	1年以上 2年未満	2年以上 3年未満	3年以上 4年未満	4年以上 5年未満	5年以上 11年未満		不明
水痘ワクチン 接種者の 罹患症例報告数	24	25	68	35	24	11	19	60	256
割合 (%)	9.4	9.8	22.7	13.7	9.4	4.3	7.4	23.4	100

※2005年48週 (12月4日) 現在

水痘ワクチン接種済み 256 症例のうち 156 例については、そのクリニックに来院した水痘患者の全数が把握されておりどの程度の率で軽症ながらも罹患しているかについて検討できた。表 4 に示した如く来院患者 683 例中 158 例(23.1%) がワクチン接種した症例でも何らかの症状が出るのがわかった。



報告年	水痘罹患患者数	ワクチン接種済罹患患者数	ワクチン接種済罹患患者割合(%)
2000年	2	1	50.0
2001年	2	1	50.0
2002年	149	25	16.8
2003年	188	40	21.3
2004年	156	39	25.0
2005年	186	52	28.0
合計	683	158	23.1

※2005年48週（12月4日）現在

ムンプスであるが、この小学校の流行前の免疫状態は、既往歴のある児 48 人(12.6%)、ワクチン歴のある児 176 人(46.3%)、既往歴・ワクチン歴ともない児 156 人(41.1%)であった。ムンプスを発症した児童の数は、既往歴あり 1 人(2.1%)、ワクチン歴あり 14 人(8.0%)、既往歴・ワクチン歴ともになし 73 人(46.8%)であり、ムンプスワクチンの有効率は 83.0%( $P<0.001$ )であった。

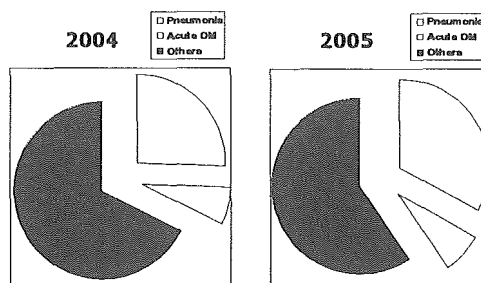
株ごとに発症率をみると、星野株 132 人中 11 人(8.3%)、鳥居株 23 人中 2 人(8.7%)、宮原株 8 人中 1 人(12.5%)であり、各株の有効率は、星野株 82.2%、鳥居株 81.4%、宮原株 73.3%と、各株の間には有意な差は認められなかった。

休日期間を比べると、ワクチン歴なし群(73 人)7.65±2.49 日であったのに対して、ワクチン歴あり群(14 人)5.15±2.64 日と有意に短期間であった ( $P=0.003$ )。ワクチン接種歴のある自然ムンプス罹患例における株ごとのウイルス分離星野株接種歴があり、その後に急性耳下腺腫脹を認めた 33 例のウイルス分離陽性例は 16 例(48.5%)であった。一方、鳥居株接種歴があり、その後に急性耳下腺腫脹を認めた 15 例のウイルス分離陽性例は 12 例(80%)であり、有意に分離率が高かった( $P=0.039$ )。

肺炎球菌感染症では①1996 年から 2005 年まで 10 年間の小児急性疾患患者の入院理由となった診断病名では、呼吸器感染症(肺炎、気管支炎、中耳炎、咽喉頭炎など)が全体の 1/4~1/3 を占めた。②呼吸器感染症で入院した患者のうち、1/4~1/3 は肺炎であった。③呼吸器感染症で入院した患者のうち、中耳炎が主診断名であ

った児は 10%程度であったが、肺炎や気管支炎に中耳炎を合併している場合も多く、実際の中耳炎患者はもっと多かった(図1)。

図1. 呼吸器感染症入院小児患者の疾病分類(三重病院小児科2004&5)



中耳炎患者の状況(図2)としては①2003 年 7 月から 2004 年 6 月までの 1 年間に、中耳炎で入院した患者について検討した。②2 歳未満の小児が大多数を占め、平均入院期間は 6-7 日であった。③中耳貯留液の培養では、肺炎球菌が 13%と最も高頻度に分離され、70-80%が PRSP と PISP であった。

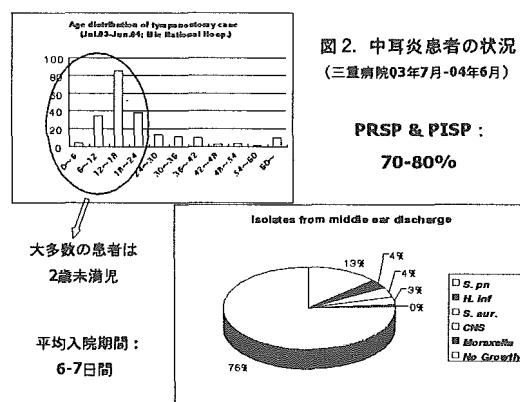


図2. 中耳炎患者の状況(三重病院03年7月-04年6月)

化膿性髄膜炎(表5)では①1996 年から 2005 年まで 10 年間に入院治療を行った化膿性髄膜炎の児は 25 例であった。②起因菌としては Hib が最も多かった(17 例)が、それに次いで肺炎球菌(3 例)であった。③肺炎球菌による化膿性髄膜炎は、Hib よりも年長小児でも認められた。④肺炎球菌による化膿性髄膜炎は、他の起因菌に比べて予後が不良な傾向(死亡 2 例)があった。

表 5. 化膿性髄膜炎について  
(三重病院, 199200)

<p>Hib: 3ヶ月-5歳1ヶ月 (82% 癒, 59% 癒)</p> <p>17例 (治療 14, 後遺症 3, 死亡 0)</p> <p>・肺炎球菌 5ヶ月-10歳3ヶ月</p> <p>3例 (治療 1死亡 2)</p> <p>GBS: 全例 &lt; 3ヶ月</p> <p>3例 (治療 2後遺症 1死亡 0)</p> <p>・その他~連鎖球菌、起因菌不明</p> <p>2例 (治療 2)</p>
---

骨・関節感染症では、2006年1月には、肺炎球菌による左膝関節炎の1歳4ヶ月女児を経験した。入院3ヶ月前に保育園入園。入院2ヶ月前と1ヶ月前に中耳炎で入院治療歴(それぞれ、入院期間は4日間)があり、外来では各種の内服抗菌薬、入院中はPAPMで加療された。2回の中耳炎入院時の検査は、WBC 15,400と12,400、CRP 0.51と1.65、培養は初回入院時のみ上咽頭から肺炎球菌が分離された。入院前日(前回中耳炎治療退院後16日目)19時頃発熱に気づき、翌日当院小児科を受診した。診療後一旦は帰宅するも、立位ができないことに気付かれ再診し入院となった。入院後、左下肢の動きが不良で疼痛を伴う様子があり、痛みの局在部位は左膝と考えられた。WBC 27,500, CRP 8.7。左膝関節穿刺により淡灰褐色の膿様関節液を採取し、塗沫グラム染色にて双球菌を確認、培養結果は肺炎球菌であった。血液培養でも肺炎球菌が分離された。莢膜血清型は14型、PISP (*pbp2x* 遺伝子単独変異株)であった(北里大学、生方公子教授にご検討いただいた)。PAPMで治療を行い、症状軽快し退院。

#### D. 考察

実地医家における水痘症例は未だ決して珍しいものではない。水痘ワクチンが我国で発売されてからすでに20年を経過するが、平成16年の水痘ワクチン接種率は全国平均28.7%で水痘の疫学上の変化はまったく見られない。三重県全体の接種率も31.3%で平均より少し高い程度であり、県内の水痘流行状況にも特に変化は見

られていない。この状況を脱するには水痘ワクチン接種率の向上しかないが、現在の日本の状況では水痘ワクチンの定期接種化が実現しない限りかなり厳しい状況にある。その一つの問題点として水痘ワクチン接種後の再罹患がある。すでに我々は水痘ワクチン研究班の中で接種例を固定して10年間にわたりその後の罹患状況を検討したところ、10間の再罹患率は19.2%であった。今回の調査で母数のわかった症例での実地医家での再罹患率は23.1%であり、しかも92%の症例が軽症であったという事であり、臨床現場の感覚もほとんど変わらないことがわかった。以上の結果より水痘ワクチンの定期接種化が1日でも早くなる事が子ども達に福音を与える事になると考える。関係各位の絶大なるご努力を期待するものである。

ムンプスウイルスを含むワクチン(mumps virus containing vaccine, MCV)は欧米では広く使用されており、MCVを1回定期接種している国では、ムンプスの発症者数が90%減少し、MCVを2回定期接種している国では、発症者数が99%減少している。欧米で広く使用されているムンプスワクチン株はJL株であり、その有効率はUrabe株よりもおとるが70~90%である。一方、本邦のムンプスワクチン全体の有効率はJL株と同等と報告されているが、株ごとの有効率については十分に検討されていなかった。今回の我々の検討では、ムンプスワクチン全体の有効率は83.0%と、有意な効果を認めた。また、株ごとに有効率を比較したが、星野株、鳥居株、宮原株の三株の間には有意な差を認めなかった。この結果から、本邦で市販されている三株の有効率には差がないように思われたが、鳥居株、宮原株の接種例が少なく、今後症例をまして検討する必要があると思われた。

今回、ムンプスワクチン接種歴があり、ムンプス流行時に急性耳下腺腫脹を認めた児の唾液からウイルス分離を試みたところ、星野株接種例の方が、鳥居株接種例よりも唾液からのウイルス分離率が有意に低率であった。この結果は、

ワクチン接種後に自然ムンプスに罹患したとき、星野株の方が鳥居株よりも二次感染を起こすリスクが低い可能性を示している。今後症例数を増やし検討する予定である。この他急性耳下腺腫脹を認めた児童の欠席日数を比較したが、ムンプスワクチン歴のある児童では、休日日数が1.5日短縮されていた。この結果は、ムンプスワクチンを受けていると、発症したとしても軽症化することを示しており、ムンプスワクチンの有効性を指示する結果であった。

肺炎球菌感染症は、小児において疾病負担の重い疾患である。その理由は肺炎、中耳炎など頻度が高い疾患の起病菌であること、化膿性髄膜炎や骨・関節感染症など予後不良な疾患の起病菌であること、薬剤耐性菌が多く、治療に難渋する可能性があることなどである。現在日本で認可されている特異的予防手段は、高齢者や脾機能不全者用の多糖体ワクチンのみである（米国に比べると接種率は極めて低い）。今後小児において適切な予防手段が講じられるようにワクチンの早期導入が望まれる。

#### E. 結論

実地医家での水痘ワクチン接種者の再罹患状況について、感染症発生動向調査とともに検討した。不明例も多いので傾向の調査であるが、水痘ワクチン接種後の再罹患率はこれまでの報告と類似し23.1%であり、しかも罹患した症例の92%は軽症化しており、このデータより水痘ワクチン定期接種化になんら支障はないものと判断した。本調査にご協力いただいた三重県小児科医会ならびに皮膚科医会の先生方に心から御礼申し上げる。

本邦で市販されているムンプスワクチンは三株とも有効であり、その有効率には差を認めなかった。また、ムンプスワクチンを受けていれば、罹患したときでも水痘同様軽症化することがわかった。

小児用肺炎球菌ワクチンはまだ治験中であるが、外国では小児に導入されて耐性菌克服に成

果を上げており本ワクチンの必要性は高い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 神谷 齊：これからの予防接種. 小児感染症免疫 17: 335-340, 2005.
2. 神谷 齊：αヘルペス感染症の治療と予防. 日本臨床 64: 321-325, 2006
3. 庵原俊昭：ワクチンによる免疫療法—おたふく風邪ワクチン（ムンプスワクチン）. 日本臨床 63: s 612-s 616, 2005
4. 庵原俊昭：おたふくかぜワクチン. 臨床と微生物 32: 481-484, 2005
5. 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断. 小児科診療 68: 1992-1999, 2005
6. 庵原俊昭：流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）山崎修道、他編：感染症予防必携 第2版、（財）日本公衆衛生協会、2005、436-438
7. 庵原俊昭：ムンプス. 寺田喜平編：実践 予防接種マニュアル、中外医学社、2005、128-137
8. Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, Motegi Y, Ihara T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. J Clin Microbiol 43: 1625-1631, 2005
9. 増田佐和子、中野貴司、神谷 齊：小児急性中耳炎の薬剤耐性肺炎球菌と臨床像、耳鼻臨床、97: 15-19, 2005
10. 中野貴司：抗菌薬療法の国際標準とわが国の現状. 小児内科 37: 158-163, 2005
11. 中野貴司：水痘感染における免疫機能低下の評価と対策. 小児内科 37: 786-789, 2005

##### 2. 学会発表

1. 神谷 齊：感染症の変遷と予防接種の今後 第9回日本ワクチン学会 2005. 10. 16.

2. 神谷 齊：これからの予防接種. 第 37 回  
日本小児感染症学会 2005. 11. 11.
3. 庵原俊昭、他：遺伝子型の異なるム  
ンプスウイルス野生株に対するム  
ンプスワクチンの効果. 第 108 回日  
本小児科学会 2005. 4. 22-24
4. 庵原俊昭、他：ムンプスワクチン星  
野株接種後の急性耳下腺腫脹と家  
族内二次感染の検討. 第 46 回日本  
臨床ウイルス学会 2005. 6. 3-4

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし

特記することなし