

研究要旨：2003年から2004年にかけての風疹の局地的流行に起因した CRS 児の発生は例年の発生数に比し、著明に増加するに至り、2004年9月には厚生労働省より CRS 予防に関する緊急提言が発せられた。幸い2005年には明らかな流行は見られず、最終的に CRS の報告は2004年の10名に対し2005年は2名にとどまった。しかし妊娠出産年代にある男女の風疹感受性者が著しく多く、全国各地における風疹罹患の疑いをもたれた妊婦の2次相談施設における相談事例は増加しており、何点かのあらたな問題点が浮き彫りにされた。これら年代における大規模な風疹の流行と CRS 発生は依然、懸念されており、本研究では CRS の根絶のために、風疹の発生状況の分析をはじめ、さまざまな角度から、また、風疹に関する感染症学、ウイルス学、小児感染症学、内科感染症学、産科学（母児感染症学）等の専門家による現状の検証、解析検討をもって「CRS 発生ゼロ」へむけた予防対策の構築を目標に研究が進行しており、今後なお一層の検証とともに実効性のある健康政策が採られるよう検討を重ねる必要性が示された。

見出し語；風しん（疹）、妊娠、先天性風しん（疹）症候群（CRS）、予防接種

緒言・研究目的：

妊婦が妊娠初期に風疹に罹患（とりわけ初回感染）すると、胎児に感染し白内障や緑内障などの眼症状、先天性心疾患、難聴などを引き起こすことがあり、先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome：CRS）として知られている。2003年末より2004年初頭にかけて生じた本邦各地における風疹の局地的な流行により、例年は年間1名前後であった先天性風疹症候群（CRS）罹患児の報告が著明に増加する傾向を受け、昨年2004年本研究により、「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」が発せられた。引き続き冬季にも風疹の流行が危惧されたが幸い明らかな流行は見られず、最終的に CRS の報告は2004年の10名に対し2005年は2名にとどまった。しかし妊娠出産年代にある男女の風疹感受性者が著しく多い事が指

摘されており、これら年代における大規模な風疹の流行と CRS 発生が懸念される。また一方で CRS のリスク評価は血清学的診断のみでは困難であり、誤ったリスク評価による無用な人工妊娠中絶が問題視されている。こうした状況の解決には本邦から風疹の流行を根絶する以外に方法はなく、そのために効果的な風疹ワクチン接種率の向上の方策を検討する。また妊娠女性や一般集団における風疹抗体価や妊娠分娩転帰を調査することにより、CRS リスクに関する適切な情報提供について検討する。

研究方法

本研究では昨年引き続き本邦における風疹ワクチン接種の現状と風疹抗体の保有状況について調査した。風疹既往歴、ワク

チン接種率，抗体保有率，風疹感受性者数の推測，流行予測をアンケートや疫学的調査により検討した．また HI 抗体価の分布や風疹特異的 IgM 抗体の陽性率，CRS ハイリスク疑い妊婦に対するリスク評価の手段についても検討を加えた．さらに，昨年作成した緊急提言の検証をおこない，勧奨された風疹ワクチン接種の実施状況および効果，妊娠女性に対する二次相談施設の稼働状況につき検討した．

研究結果

2002 年から 2005 年にかけて倉敷市で幼稚園，小・中学校入学時におこなった風疹既往歴，ワクチン接種歴の調査では，風疹感受性者の減少がみられ，2002 年の中学生 46.9%，幼稚園生 16.3%に対し 2005 年の中学生 37.9%，幼稚園生 9.2%であった．大学生のワクチン接種歴と抗体陰性率の検討から，風疹ワクチンにおける vaccine failure は 4～5 年後に約 5%であった．また 2004 年度感染症流行予測調査によれば，父親となる世代の 4～5 人に一人が未だ感受性者である．

各地の産婦人科から二次相談施設へ問い合わせを受けたケースは，ほとんどが臨床症状を伴わない風疹 HI 抗体価の高値または風疹特異的 IgM 陽性が理由であった．昨年は明らかな風疹流行がなかったため，母体の発疹の有無と明らかな風疹患者との接触など詳細に問診を確認した上で特記事項がなければ CRS のリスクは高くない旨を情報提供しカウンセリングした結果，ほとんどが胎児診断を選択せず妊娠を継続し CRS の発生はみられな

かった．ただしこれら症例の追跡調査は全例を網羅しきれておらず今後の課題である．また胎児診断を施行した 6 例のいずれからも胎児感染は証明されず，CRS の発生もなかった．一方で検索を希望せず人工妊娠中絶を選択した例が数例あった．HI 1024 倍以上の高値や，風疹特異的 IgM の陽性または疑陽性は，風疹の流行がなくても一般集団において各々 1%以上存在し，時に IgM が 10 を超す例があることも判明し，最近の感染か否かを推測する役には立たない事が再確認された．IgG Avidity Index による評価の有用性が示されたが，現状では商業ベースで受託する検査会社がない．

提言で風疹ワクチン接種の対象とされた HI16 倍以下の者に対する風疹ワクチンの効果について，8 倍未満であれば 85～100%の高い確率で HI 抗体価の上昇が見られるが，16 倍においては HI の有意な上昇を認めないケースが存在した．産褥早期の風疹ワクチン接種の効果は非妊時のそれと差は見られなかった．

また新たに開始される MR ワクチンの準備状況と問題点について検討した．2 回接種が導入（平成 20 年 4 月予定）される点は評価されるが，2006 年 4 月以降，麻疹，風疹定期接種の対象者は，麻疹ワクチン，風疹ワクチンのいずれも未接種で，麻疹，風疹のいずれにも罹患していない 1 歳児（Ⅰ期）と小学校入学前 1 年間の小児（Ⅱ期）のみとなっており，MR または風疹単独ワクチンのいずれの対象にもならないパターンが数多く存在し，このままでは世代によっては 30%もの風疹感受性者が蓄積する事が指摘された．

対象者以外への公費負担による風疹ワクチン接種勧奨が強く望まれる。

考察

CRS の発生抑止には風疹ワクチン接種の徹底が必要かつ十分であり、将来的には MR ワクチンの 2 回接種導入による感受性者の減少が見込まれる。しかし予防接種対象年齢を終えた世代の高い感受性者率に対する対策は立ち遅れており、積極的なキャンペーンにより接種率の向上が期待できるものの、自治体や施設により大きく差があるのが現状である。

CRS 疑い妊婦に対するリスク評価方法は、二次相談施設においてはほぼ確立している。しかし二次施設への相談に至らず誤ったリスク評価がなされている可能性があり調査は困難である。不顕性感染や明らかな風疹患者との接触を有さない者に対する適切なカウンセリングの根拠となる一般集団における風疹抗体価の分布が明らかとなりつつあり、提言および二次相談施設の存在とともに全国の産婦人科医に広く知らしめる事が求められる。

先天性風疹症候群の根絶に向け、引き続き効果的な予防接種対策と全国へ徹底する更なる努力の必要性が示された。

論文発表 2005 年

Murase M, Uemura T, Gao M, Inada M, Hunabashi T, Hirahara F: GnRH Antagonist-induced Down-regulation of

the mRNA Expression of Pituitary Receptors: Comparisons with GnRH Agonist Effects. *Endocrine Journal*, 52(1): 131-137, 2005.

Segino M, Ikeda M, Hirahara F, Sato Kahei: In vitro follicular development of cryopreserved mouse ovarian tissue. *Reproduction*, 130: 187-192, 2005.

榊原秀也, 武居麻紀, 深澤由佳, 池田万理郎, 平原史樹: 当科「女性健康外来」におけるターナー女性の包括的健康管理。

「思春期学」別冊, 23 (3): 339-343, 2005.

石川浩史, 安藤紀子, 春木篤, 奥田美加, 高橋恒男, 遠藤方哉, 小川幸, 平原史樹: HIV スクリーニング検査における「偽陽性」の頻度について. *日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌*, 41 (2): 149-154, 2005.

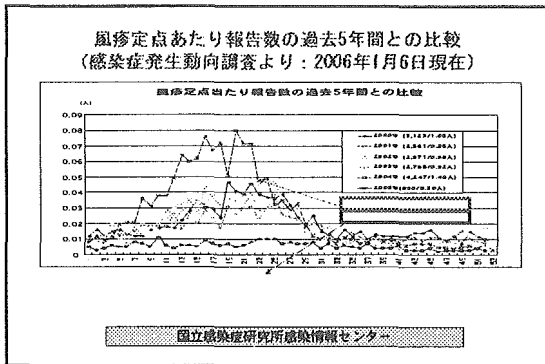
勝畑有紀子, 石川浩史, 鈴木靖子, 大関はるか, 長瀬寛美, 住友和子, 春木篤, 奥田美加, 高橋恒男, 安藤紀子, 平原史樹: 40 歳をこえる高年初産の妊娠・分娩予後. *神奈川地方部会会誌*, 41 (2): 132-136, 2005.

永田智子, 井畑穰, 中島祐子, 大前真理, 勝畑有紀子, 長瀬寛美, 春木篤, 石川浩史, 安藤紀子, 高橋恒男, 遠藤方哉, 平原史樹: 品胎妊娠減胎後の予後の検討～非減胎との比較. *神奈川地方部会会誌*, 41 (2): 128-131, 2005.

佐合治彦, 鈴森 薫, 上原茂樹, 奥山和彦, 三春範夫, 種村光代, 山中美智子, 平原史樹: わが国における出生前診断の動向 (1998～2002). *日本周産期・新生児 医学会雑誌*, 41 (3) 別刷:

- 561-564, 2005.
- 奥田美加, 宮城悦子, 平原史樹 先天性風疹症候群 日本産婦人科医会 先天異常情報 HP 掲載
- 平原史樹: 先天性風疹症候群 (CRS). 日本産婦人科医会報, 57 (3): 10-11, 2005.
- 平原史樹: 妊婦への葉酸摂取推進について—神経管閉鎖不全発症リスクの低減化—. 月刊母子保健, 555: 6, 2005.
- 平原史樹: 胎児異常. 産婦人科の実際, 54 (11): 1699-1704, 2005.
- 池田万理郎, 平原史樹: 外性器の異常—半陰陽の診断と取り扱い—. 産婦人科の実際, 54 (7): 1049-1058, 2005.
- 学術発表
- 平原史樹: 遺伝子診療の現状. 横浜市医師会学術研修会, 横浜, 2005, 1.
- 平原史樹, 上杉奈々: 出生前診断をめぐる医事紛争, 訴訟. 第6回周産期遺伝懇話会, 東京, 2005, 2.
- 平原史樹: 出生前診断—その現状と問題点—. 第8回湘南産婦人科研修会, 藤沢, 2005, 3.
- 平原史樹: 「出生前診断の現況と問題点—」. 厚木医師会講演, 厚木, 2005, 7.
- 平原史樹: 生殖医療における倫理問題への対応—医師の立場から—. 第3回日本不妊看護学会学術集会, 千葉, 2005, 8.
- 平原史樹: “性腺 Transition” (Voting System を活用). The Eighth Lilly International Symposium . Inter-Disciplinary Care for Transition. 東京, 2005, 11.
- 平原史樹, 住吉好雄, 山中美智子, 朝倉啓文, 鈴木俊治, 前村俊満, 宮城悦子, 佐々木繁, 坂元正一: 不妊治療, 生殖補助医療にみられた先天異常症例の検討—日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査より—. 第45回日本先天異常学会学術集会, 東京, 2005, 7.
- 山中美智子, 住吉好雄, 平原史樹, 朝倉啓文, 鈴木俊治, 前村俊満, 宮城悦子, 佐々木繁, 坂元正一: 我が国における腹壁破裂の発生動向—日本産婦人科医会外表奇形等調査から—. 第45回日本先天異常学会学術集会, 東京, 2005, 7.
- 柳原秀也, 武居麻紀, 岡本真知, 勝畑有紀子, 浜之上はるか, 安藤紀子, 小笠原智香, 奥田美加, 鈴木理絵, 杉浦賢, 平原史樹: 当科女性健康外来におけるターナー女性への遺伝カウンセリング. 第29回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 横浜, 2005, 5.
- 奥田美加, 喜多村薫, 元木葉子, 中島祐子, 大前真理, 永田智子, 小山麻希子, 春木篤, 石川浩史, 高橋恒男, 遠藤方哉, 安藤紀子, 平原史樹: 当センターにおける産褥風疹ワクチンの実施状況. 第370回日本産婦人科学会神奈川地方部会, 横浜, 2005, 3.
- 奥田美加: 当センターにおける産褥風疹ワクチンの実施状況. 第109回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会, 東京, 2005, 6.
- 斉藤圭介, 佐藤綾, 武井美城, 橋本栄, 平吹知雄, 山中美智子: 「Fetus in fetu」の2例. 第41回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.
- 長瀬寛美, 遠藤方哉, 岩崎志穂, 西巻滋,

- 春木 篤, 奥田美加, 石川浩史, 安藤紀子, 高橋恒男, 平原史樹: 22 週未満の双胎妊娠一児異常の告知に苦慮した 3 例. 第 41 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.
- 福岡, 2005, 6.
- 佐藤 綾, 武井美城, 橋本 栄, 平吹知雄, 山中美智子: 先天性上気道閉塞症候群の一例. 第 41 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.
- 佐藤 綾, 武井美城, 斉藤圭介, 橋本 栄, 平吹知雄, 山中美智子: 出生前に診断した片側巨脳症の一例. 第 109 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会, 東京, 2005, 6.
- 浜之上はるか, 榊原秀也, 鈴木理絵, 小笠原智香, 杉浦 賢, 安藤紀子, 平原史樹, 奥田美加: 当科における Androgen Insensitivity Syndrome 患者への情報提供と告知に関する検討. 第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 横浜, 2005, 5.
- 大前真理, 奥田美加, 能本紀子, 勝畑有紀子, 春木 篤, 石川浩史, 安藤紀子, 関 和男, 高橋恒男, 平原史樹: 長期生存した三倍体の一例. その 1. 胎児超音波所見. 第 41 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.
- 元木葉子: 羊水過多・NRFS を呈した胎盤血管腫の 1 例. 第 109 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会, 東京, 2005, 6.
- 葉山智工, 井畑 穰, 横田奈朋, 倉澤健太郎, 佐治晴哉, 佐藤美紀子, 吉田 浩, 杉浦 賢, 宮城悦子, 平原史樹: 比較的高齢女性に認めた侵入奇胎の一症例. 第 371 回日本産科婦人科学会神奈川地方部会, 川崎, 2005, 7.
- 上杉奈々: 出生前診断をめぐる医事紛争, 訴訟の事例. 第 6 回周産期遺伝懇話会, 東京, 2005, 2.
- 石井トク, 平原史樹, 村本淳子: 生殖医療における倫理的問題への対応. 第 3 回日本不妊看護学会学術集会, 千葉, 2005, 8.
- 榎本紀美子, 元木葉子, 八巻絢子, 梅津信子, 野村可之, 小山麻希子, 春木 篤, 奥田美加, 石川浩史, 高橋恒男, 遠藤方哉, 平原史樹: 当院における既往早産症例の分娩予後. 第 371 回日本産科婦人科学会神奈川地方部会, 川崎, 2005, 7.
- 山本暖子, 長瀬寛美, 遠藤方哉, 高橋恒男, 岩崎志穂, 西巻 滋, 横田俊平, 平原史樹: 多剤耐性結核合併妊娠の一例. 第 41 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.

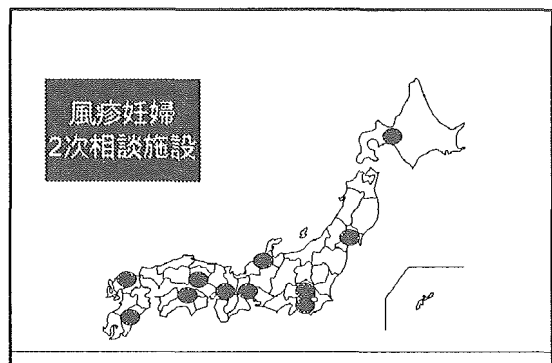
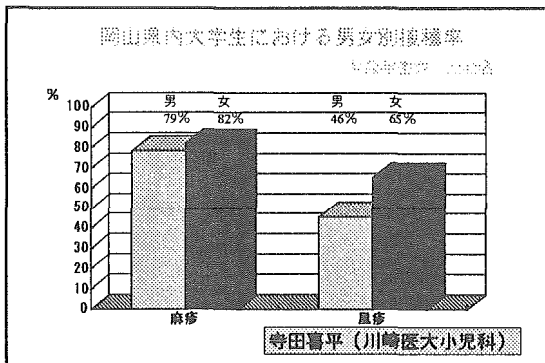


先天性風疹症候群の報告

(2006年1月現在：感染症発生動向調査より、～2004年はIDWRより)
1ヶ月の感染歴を有する妊婦のうち先天性感染を疑った例、感染を疑うことなく人工授乳された例が報告された。

年	地域	性別	不明(インドで感染)
2005	大阪府	男	不明
2006	大板	女	不明

(中央衛生より、第9回日本ワクチン学会 (2005年、大塚市) で発表)
 ・200～2004年のCRS症例14例のうち感染経路は不明(4例)のみ
 ・日本からの感染経路(アフリカ・南米)が不明な例も
 ・2004年のCRS症例は風疹報告増加のみでは説明できない
 ・感染経路不明に風疹に感染したと考えられる
 ・県レベルで流行が確認されたのは0症例
 ・風疹感染者の年齢上昇、感染経路不明などの複合的な要因が疑われる
 ・成人に於ける感染発症年齢の確立が必要
 ・感染経路の追跡、年齢上昇から、将来の感染防止に於けるCRS増加の懸念され
ワクチン接種の必要性が争点 多層警戒 (国立感染症研究所)



2次施設からの依頼

- 二次施設への問い合わせ症例
 IgM抗体陽性妊婦 (臨床症状なし)
 発疹 5例 (蚊?、アトピー)
 接触 3例
- 胎児診断 1例
 ほかほぼ全例妊娠継続
 胎児診断せず⇒人工妊娠中絶2例
- 先天性風疹症候群の発生報告例なし。
- 追跡調査は困難

(名古屋市大 種村)

風疹HI抗体価の内訳

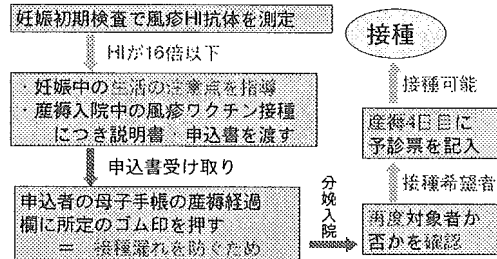
(横浜市大センター病院分娩例、～2005年10月)

HI	人数 (計3752例)	備考
1024	22	HI 256倍以上
512	137	585例 (15.6%)
256	426	CRS例なし
128	772	※ただし、 期間中に風疹の 明らかな流行はなし
64	904	
32	739	
16	361	
8	193	低抗体価 752例 (20.0%)
<8	198	分娩後ワクチン対象者

横浜市大母子医療センター におけるIgM陽性例

- 延べ1800例に風疹IgM (EIA法) を測定した。
- 陽性 (≥1.21) 10例, 疑陽性 (0.80~1.20) 15例。
- 2例は妊娠初期流産。残る23例は, 本人に風疹を疑う症状や風疹患者との接触がないことを確認し, カウンセリングをおこなった上で妊娠を継続した。
- 生産19例, 里帰り2例 (追跡調査未)
- 死産2例 (potter sequence 1例, 22週破水1例)
- 出生児がCRSと診断された例はなかった。

産褥風疹ワクチン接種の流れ



まとめと問題点

- CRSの報告は2004年の10名に対し2005年は2名
- 妊娠出産年代にある男女の風疹感受性者が依然多く, 予防接種の推進は重要
- 全国各地における風疹罹患の疑いをもたれた妊婦の2次相談施設における相談事例は増加
- 課題 (啓発推進, 高IgM症例, 追跡調査, ワクチン等)



Q&A

風疹と
先天性風疹症候群

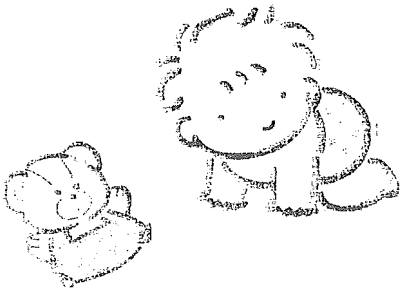
風疹とは、どんな病気ですか？

春先から初夏にかけて風疹ウイルスにより流行する急性の感染症です。患者さんの飛まつ（唾液のしぶき）などで他の人にうつります。潜伏期間は2～3週間で、発疹、発熱、リンパ節のはれなどが認められます。感染しても無症状のまま免疫ができる人もいます。一度かかると、多くの人は生涯風疹にかかることはありません。

子供ではほとんど軽い病気ですが、2000人から5000人くらいに一人くらいは、脳炎や血小板減少性紫斑病など重症になることもあります。大人では症状が長引いたり、関節痛がひどかったりすることがあります。

先天性風疹症候群とはどんな病気ですか？

妊娠初期にかかると、難聴、心疾患、白内障、あるいは精神や身体の発達のおくれなど、障害をもった赤ちゃんが生まれる可能性があります。これらの障害を先天性風疹症候群といいます。先天性風疹症候群がおこるかどうかは、妊娠のどの時期に風疹にかかったかによります。また、先天性風疹症候群の赤ちゃんがこれらすべての障害をもつとはかぎりません。



なぜ、風疹の予防接種が重要なのですか？

風疹の予防接種をおこなう第一の目的は、先天性風疹症候群を予防することです。日本では風疹の予防接種をうける人が多くないため、各地で散発的な小流行が生じています。風疹にかかったことがなかったり、予防接種でつけた免疫が弱くなってしまった妊婦が、流行にまきこまれてしまうことがあります。

風疹の予防接種は、脳炎や血小板減少性紫斑病を予防したり、大人の風疹が重症になることも予防します。さらに、多くの人が予防接種を受けて風疹の流行がなくなれば、妊婦への危険もなくなります。

男性でも風疹の予防接種は必要ですか？

必要です。男の子が予防接種を受けないと社会から流行がなくなりません。妊娠中のお母さん、そして大きくなってからは妊娠中のパートナーにうつし、生まれてくる赤ちゃんが先天性風疹症候群をもつ可能性が生じます。自分の健康とこれから生まれてくる家族のために、男女を問わず風疹の予防接種を受けてください。

女性が風疹の予防接種を受ける場合に注意することがあると聞きましたが？

妊娠中は風疹の予防接種を受けることはできません。妊娠可能な年齢の女性は、妊娠していない時期（生理中、またはその直後がより確実）に接種を受けて、その後2ヶ月は間は避妊してください。

風疹ワクチンはたいへん安全で、妊娠中に接種を受けたために胎児に障害がでたという報告はこれまでにはありませんが、念のため注意が必要です。なお、風疹ワクチン接種後の授乳はさしつかえありません。

● **子供のころに風疹にかかったのですが、
予防接種は必要ですか？**

☞ 風疹の予防接種を受けたことがないのなら、なるべく早く接種を受けることをおすすめします。たとえこれまでに風疹にかかっていたとしても、予防接種を受けることによって特別な副反応がおこるなど、問題がおこることはありません。むしろ風疹にたいする免疫を強くする効果が期待されます。

● **家族に妊婦がいます。風疹ワクチンの予防
接種をうけてもよいでしょうか？**

☞ 心配はありません。風疹ワクチンを接種してから3週間のあいだは、のど（咽頭）からワクチンウイルスの排泄が認められることもありますが、まわりの人には感染しません。むしろ、予防接種していない家族が自然に風疹にかかり、妊婦にうつすほうがよほど危険です。

● **風疹予防接種の重大な副反応には
どのようなものがありますか？**

☞ 風疹ワクチンは、副反応の少ない非常に安全なワクチンの一つです。しかし、ごくまれにショックや全身のじんましんなどを認めることがあります。

たとえば、厚生労働省の予防接種後副反応集計報告書によると、血小板減少性紫斑病は140万人の接種で1人程度と報告されています。ただし、自然に風疹にかかって血小板減少性紫斑病となるのは3000人に1人程度ですから、ワクチン接種による副反応の方がはるかにまれです。

まわりで風疹が流行しています。妊娠しているのですが、どうしたらよいのでしょうか？

人ごみ、とくに子供さんの多い場所はさけましょう。ご主人やお子さんへの予防接種もおすすめします。風疹の抗体検査を受けていない方は、早めに検査を受けましょう。HIという検査方法で16倍以下の妊婦さんは、とくに注意してください。そして、お産がおわったらすみやかに風疹ワクチンの接種を受けましょう。

発疹（赤いブツブツなど）がでたり、風疹の患者さんとあったり、風疹の患者さんと接触しやすいご職業の場合には、かならずかかりつけの先生にご相談してください。ただし、発疹がでているあいだは、まわりの方への影響もあります。症状がおさまってから産婦人科を受診しましょう。

妊娠初期に風疹にががったのでは？と疑われました。

過剰な心配は禁物です。とくに、あなた自身に症状がなく、まわりにも風疹患者さんがいなかった場合には、赤ちゃんへの影響は大変まれなことです。赤ちゃんをすぐにあきらめる必要はありませんので、主治医の先生から専門施設に問い合わせてもらいましょう。



● 詳しい情報は ●

<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>

国立感染症研究所感染症情報センターへ

各地区ブロック相談窓口 (2次施設)

北海道	北海道大学附属病院産科	水上尚典
東北	東北公済病院産婦人科	上原茂樹
	岩手医科大学産婦人科	室月淳
関東	三井記念病院産婦人科	小島俊行
	帝京平成短期大学	川名尚
	横浜市立大学附属病院産婦人科	平原史樹
	国立成育医療センター周産期診療部	久保隆彦
東海	名古屋市立大学病院産科婦人科	種村光代
北陸	石川県立中央病院産婦人科	干場勉
近畿	国立循環器センター周産期科	千葉喜英
	大阪府立母子センター産科	末原則幸
中国	川崎医科大学附属病院産婦人科	中田高公
四国	国立香川小児病院産婦人科	夫律子
九州	宮崎大学附属病院産婦人科	金子政時
	九州大学附属病院産婦人科	藤田恭之

● 日本産婦人科医会 ● 日本小児科医会
● 風疹をなくすための会 ● 厚生労働省研究班

「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」
(班長：平原史樹 横浜市立大学大学院医学研究科教授)

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

小児の急性散在性脳脊髄炎の疫学に関する研究

分担研究者 宮崎 千明 福岡市立西部療育センター センター長
多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター 第3室長
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

小児科標榜の全国 3323 病院を対象に、2003-04 年の 2 年間に発症した 15 歳以下の ADEM と類縁疾患の疫学調査を行い、ADEM101 例、視神経炎 (ON) 14 例、横断性脊髄炎 (TM) 3 例、多発性硬化症 (MS) 17 例等計 137 例が報告された。ADEM の平均年齢 6 歳 11 月、男性にやや多く (男女比 1.38:1) 季節性は明確でなく、約 80% は予後良好であった。約 70% に上気道炎等の先行感染が認められた他、マイコプラズマ等の多彩な病原体の報告があった。ADEM 発症 1 ヶ月以内のワクチン接種は、インフルエンザ 9 例、日本脳炎 4 例、ポリオ、風疹各 1 例であったが、先行感染を伴うものも多かった。MS を除き、ADEM とその類縁疾患 (ON と TM) の発症頻度は 15 歳以下の人口 10 万あたり年間 0.32 と推計された。

A. 研究目的

日本脳炎ワクチン接種後に急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) やその疑い例症例が報告されている。ADEM は各種感染症後に発病することが多いが、ワクチン接種後に見られることもある。しかし ADEM の原因や発生状況に関する疫学調査はほとんどなされていない。予防接種の安全性に関する基礎資料とするため、全国で ADEM の疫学調査を行った。

B. 研究方法

国立感染症研究所感染症情報センターと共同で、2003-2004 年に国内で発生した 15 歳以下の ADEM およびその類縁疾患である視神経炎 (ON)、横断性脊髄炎 (TM)、多発性硬化症 (MS) 症例を集積するため、全国の小児科を標榜する 3,323 の病院に郵送によるアンケート調査を行った。医療施設政策研究会編「病院要覧 2003-2004 年版」医学書院に記載されている全国病院一覧の中で、一般病院 (精神病院、結核療養所以外の病院) から、診療

科目の中に小児科と記載がある病院すべてを対象にした病名、年齢、性、発症年月、原因、1 か月以内のワクチン接種、予後などを調査項目として記載していただき回収した (表 1)。症例は匿名で収集した。

C. 研究結果

返送されたアンケートは 2001 通で、回収率は 60.2% であった。

ADEM (視神経炎合併 4 例を含む) 101 例、TM3 例 (脊髄炎 1 例を含む)、ON14 例、MS17 例、脊髄前角炎 1 例、空欄 1 例、計 137 名が報告された (表 2)。

ADEM の平均年齢は 6 歳 11 月、ON は 9 歳 5 月、MS は 10 歳 1 月であった。ADEM の男女比は 1.35:1、ON は 3.67:1、MS は 1:2.4 (0.42:1) であった。(表 2、図 1、2)

2 年間を横軸にとると発症月に一定の傾向がみられなかった。2003 年 1 月、2004 年 6 月、12 月が比較的多かった (図 3)。

発症 1 か月前までに 74 例 (ADEM101 例中 70

例：69.3%）に先行感染が認められた。疾患としては、上気道炎が 48 例と最も多く、他に病原体としてはマイコプラズマが 7 例、他にヘルペス属ウイルス、インフルエンザ、アデノウイルス、手足口病、麻疹、ムンプス、A 群溶連菌などが少数例ずつ報告された（表 3）。それらは発症約 1 週間前を中心に 2 日～22 日までにほとんど分布した（図 4）。

ADEM 発症 1 か月以内のワクチン接種歴を示す例が 15 例あり、ポリオワクチン 1 例、風疹ワクチン 1 例（先行感染あり）、インフルエンザワクチン計 9 例（7 例に先行感染あり）。日本脳炎ワクチンは 4 例あり（11～30 日までの接種で、2 例に先行感染あり）、その接種年齢は 4 歳、5 歳、14 歳、15 歳であった。（表 4、図 5）他に MS 発症例でインフルエンザワクチン接種時期不明 1 例があった。

予後は、ADEM の 79%が全治または軽快、後遺症 9%、不変 1%、死亡 1%、転院 11%であった（図 5、表 6）。

D. 考察

2004 年度末に実施した小児の 15 歳以下の ADEM およびその周辺疾患の発生動向調査では ADEM およびその周辺疾患（MS を除く）が年間約 60 例程度と思われるので、15 歳以下の人口を 1900 万人とすると、10 万人あたり 0.32 程度の数値となる。

昨年報告した小児急性神経系疾患（AND）調査からみた ADEM は、6 歳前後に発症の山があり、今回の調査でも年齢分布や男女比は近似していた。1 歳を頂点に冬に多発する急性脳症・脳症とは明らかに分布が違っていた。ADEM に比べて ON や MS は好発年齢が高く、ON は男児に、MS は女児多かった。

発症 1 か月以内に接種されたワクチンとして、インフルエンザワクチンと日本脳炎ワクチンの報告が多かったが、先行感染も同時に伴う症例が多いこと、ワクチン接種から発症までの日数に一定の傾向がないことなどから、

因果関係を疫学的に推定することは困難であった。日本脳炎ワクチンは年間約 450 万接種、インフルエンザワクチンはそれ以上の接種が小児に行われていると推測される。また両ワクチンは比較的高い年齢層の小児にも接種されているワクチンである。従って、各ワクチンの年齢別接種数を母数にして紛れ込みを含めた危険率を計算する必要がある。

E. 結論

小児の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の全国調査を行い、その発生状況を解析した。先行感染が多くみられるが、その多くはなお原因病原体不明であった。ワクチンとの関連を示す症例は少なく、またその分布も一定しないため、疫学的関連性を示すには至らなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

宮崎千明：小児の急性神経系疾患. 小児科診療 67：2056-2062, 2004

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1) AND全国調査2004-05年

- 発送対象機関：小児科を標榜する全国3323病院
- 調査対象期間：2003年1月～2004年12月
- 調査対象者：15歳以下の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、視神経炎（ON）、横断性脊髄炎（TM）、多発性硬化症（MS）の入院症例
- 調査項目：診断名、年齢、性、発症年・月、1か月以内の先行感染とその疾患（病原体）、1か月以内のワクチン歴（ワクチン名と接種日）、予後
- 国立感染症研究所よりアンケートを送付し、福岡市立西部療育センターで回収し解析
- 回収率：2001病院より回答あり、回収率60.2%

表2) ADEMと類縁疾患の症例数、男女比

診断名	計	男	女	不明	男女比	平均年齢
ADEM 1	101	58 ¹⁾	42 ²⁾	1	1.38	6歳11月
視神経炎（ON）のみ	14	11	3		3.67	9歳5月
横断性脊髄炎（TM）・脊髄炎	3	2	1		2.0	10歳2月
脊髄前角炎	1		1		—	—
多発性硬化症（MS）	17	5	12		0.42	10歳1月
空間	1			1	—	—
計	137	76	59	2	1.29	7歳8月

1) 視神経炎合併1例を含む 2) 視神経炎3例を含む

図1) ADEM全国調査2003-04年：年齢分布と診断名

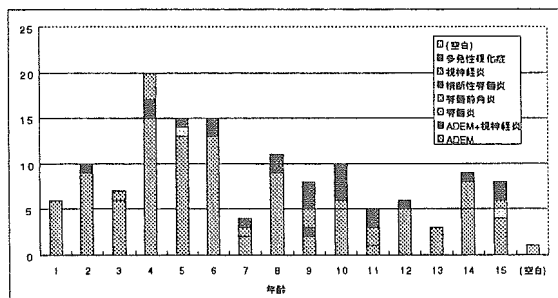


図2) ADEMと類縁疾患の全国調査2003-04年：年齢分布と男女比

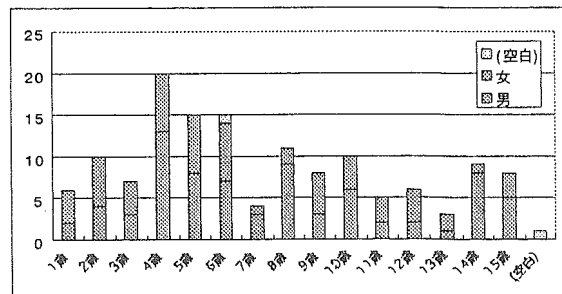


図3) ADEMと類縁疾患の月別発症数

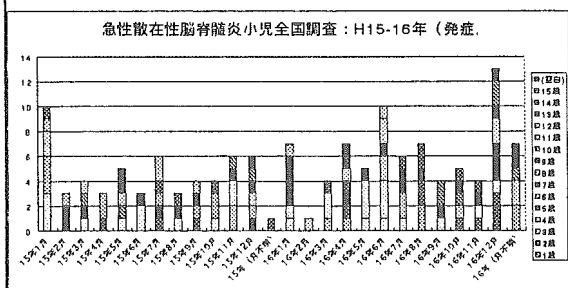


表3) ADEMおよびその類縁疾患の先行感染

1か月以内の先行感染	ADEM	TM他	ON	MS	計
上気道炎	45		1	2	48
感染性胃腸炎	2				2
無菌性髄膜炎 (病原体記載のある例)	1		1		2
マイコプラズマ	7				7
水痘	2				2
EBウイルス	2				2
単純ヘルペス	2				2
インフルエンザ	3				3
アデノウイルス7	1				1
コクサッキーA16	2				2
麻疹	1				1
ムンプス	1				1
A群溶連菌	70				70
先行感染の合計	(69.3%)	0	2 (14.2%)	2 (11.8%)	74 (54.4%)
総症例数	101	5	14	17	137

図4) 感染症発症後ADEM・視神経炎発症までの日数

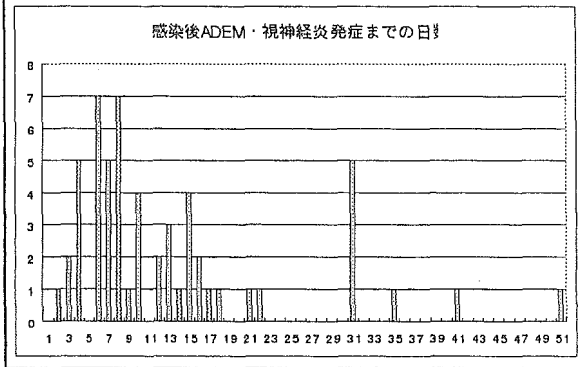


表4) ADEM発症1ヶ月以内のワクチン接種15例 (先行感染ありも含む)

年例	性	先行感染	先行感染～発症(日)	ワクチン名	接種回数	発症～発症(日)	予後
1	女	なし	-	ポリオ	2	26	全治
1	女	上気道炎 病原体不明	3	麻疹	1	20	軽快
2	女	上気道炎	3	インフル	1	4	軽快
2	男	咽頭炎	11	インフル	1	18	全治
3	女	感冒 (熱なく咳嗽なし)	30	インフル	1	0	軽快
6	男	なし	-	インフル	1	16	全治
8	男	感冒?発熱のみ2日間	6	インフル	1	31	不変
8	男	感冒	-	インフル	2	1	全治
6	女	感染性胃腸炎	12	インフル	2	20	軽快
12	男	なし	-	インフル	1	8	軽快
16	女	急性上気道炎	7	インフル	1	14	全治
4	男	上気道炎	7	日本脳炎	1	28	軽快
5	男	上気道炎	5	日本脳炎	-	30	軽快
16	女	なし	-	日本脳炎	6	11	後遺症
16	女	なし	-	日本脳炎	4	27	後遺症

図5) ADEM発症1ヶ月以内のワクチン接種歴 (先行感染ありを含む)

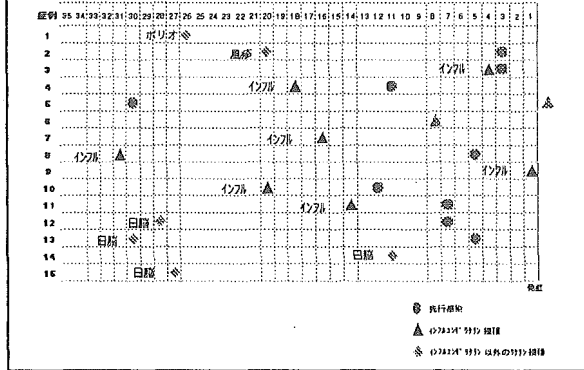


図6) ADEM全国調査 H15-16年: 予後

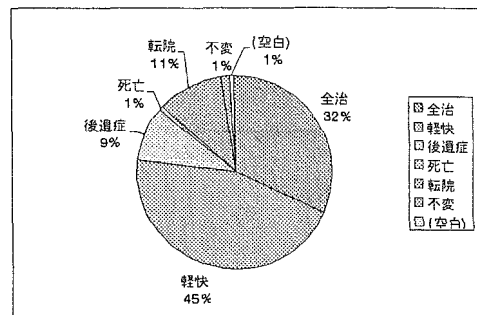


表5) ADEMおよび類縁疾患の予後

	全治	軽快	後遺症	死亡	転院	不変	計
ADEM	37	43	8	1	11		101
ON	4	8	2				14
TM他	2	1	1				4
MS	1	10	1		3	2	17
空欄					1		1
計	44	62	12	1	15	2	137

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

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

分担研究者 横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科小児科学 教授
研究協力者 多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター 室長
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

研究概要：わが国において、感染症の流行状況を把握し、予防接種戦略を定期的に見直し手更新していくシステムを官民一体となって立ち上げることはできないだろうか。今回、この分野で先行しているアメリカの「予防接種の実施に関する諮問委員会（ACIP）」の調査を行い、かつ定例会議に出席する機会を得た。ACIPは、CDC/NIP（National Immunization Program）という「官」が莫大な費用と人的資源を投入して作成した予防接種案を、小児科医、感染症専門家、小児感染症専門家、公衆衛生学者、ワクチン専門家など投票権をもった15名の「民」と議論を行い、さらに25名の学識経験者、国防省代表、近隣国代表（イギリス、カナダ、メキシコ）と200名のオブザーバー（各州の予防接種担当者、ワクチン副反応で子どもを亡くした母親、人権団体など）にも発言の機会が与えられ、適時的な予防接種システムを構築しようとする会議である。なによりも彼らの発言からはそれぞれの立場の「利益代表」としてではなく、自国の子ども達を予防接種により守るにはどうしたらよいかを、「官」と「民」の双方から議論して叩き上げて最良の方法を確立しようとする姿勢が見て取れた。そのようなACIPの紹介とその実際についてオブザーバー参加を行った経験をまとめた。

A 研究目的

予防接種は子どもを感染症から守り、健やかな発達・発育を支持するきわめて重要な手法である。世界各国ではその国の置かれた状況によりそれぞれの方法が適用されており、また時代によりその目的、手法に変化がみえることもある。わが国に限ってみても第二次大戦直後の社会的混乱と感染症の流行が猖獗を極めた時代（昭和23年の初めての予防接種法制定）と、社会の

衛生状況が改善し「疫病」と称される疾患の激減した平成の時代（平成6年の予防接種法大改正）とでは社会状況は大きく異なり、社会防衛を目的とした強制的な予防接種から個人の疾患管理の一つとして捉えられる予防接種へと変更がなされ、その状況はパラダイム・シフトが起こったと言っても過言ではない。

また最近のように極端な少子化が進み、国家として子どもの保護を前面に打ち出さざるを得ない状況となれば予防接種の目的

も、対象とする疾患も大きく変化せざるを得ない。すなわち、予防接種で予防可能な疾患は、予防接種により徹底して子どもを守るべきで、それはこの国の社会を維持する上で不可欠の手段であるという認識が共有され始めている。予防接種への投資効果は、乳幼児死亡率の低下や障害児の発生を防ぐとともに、疾患に罹患した場合の家族の経済的負担を軽減し、社会的損失を最小限にする上で有効に現れるはずである。

さらに、結核、ジフテリアなどの再興感染症も、SARS、西ナイル熱などの新興感染症も社会的耳目をそば立たせない日はなく、高病原性鳥インフルエンザ・ウイルスのヒトへの感染性獲得はすでに秒読み段階に入っているとの警告も世界的規模で発せられている。すなわち人類への感染症の脅威はつねに進行形にあり、したがって感染症対策は固定的では役に立たず、予防接種の新規導入、その種類・方法と接種間隔、接種量、禁忌者の選択、接種優先順位などは、社会の変化に合わせてつねに見直しが必要である。

しかし、感染症や予防接種に関わる小児科医、専門家、行政担当者、さらにワクチンを生産する企業も含めて、予防接種により予防可能な感染症について定期的に戦略を練り「感染症から国民、子どもを守る」システムは驚いたことにわが国にはない。予防接種法や結核予防法などの固定的な法律を背景に行政官により予防接種についての実務規定が定められており、状況に対して関連学会・団体が発言することはあるが、即応性・即断性に欠けることきわめて甚だしい。またわが国では予防接種の新規導入、制度的改変など近未来像を描きそれに向か

って戦略を構想し、さまざまな立場からの議論を形成して、よりよい予防接種システムを実現することができないでいる。

このような状況の中で、わが国に感染症の流行状況を把握し、予防接種戦略を定期的に見直して更新していくシステムを官民一体となって立ち上げることはできないだろうか。今回、この分野で先行しているアメリカの「予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)」の定例会議に出席する機会を得た。そのような ACIP の紹介とその実際についてオブザーバー参加を行った経験をまとめたい。

B. 研究方法

1. 背景

わが国では最近、予防可能な感染症の流行が相次ぎ、また種々の予防接種の在り方、接種方法の変更の仕方に数多くの疑問が呈される事態が続発している。

2003年11月頃から発生した風疹の流行、成人麻疹、最近接種が中止された日本脳炎ワクチンの問題、さらには乳児期の BCG 接種についての法律改正などが挙げられる。

最近、続発したこのような予防接種関連の問題の核にあるものは、予防接種は何のために、誰のためにあるのか、という原点が忘れられていること、行政官が作成する「官」の予防接種案に対して「民」の知識、知恵が活かされる場がないことであろう。

2. 研究の方法

アメリカ国立疾患管理センター (CDC) と予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP) についてインターネット情報を分析するとともに、CDC/ACIP 会議に参加を果たし、実際の運営状況を視察してわが国へのシステム導入

における問題点を抽出した。そしてわが国に独自の、予防接種に関する新たな協議機関の設置の可能性について検討を行った。

C. 研究結果

1. ACIP/NIP とはなにか？

1. Advisory Committee on Immunization Practices : ACIP の構成

ACIP は米国の「予防接種の実施に関する諮問委員会」である。米国保健・社会福祉省 (Department of Health and Human Services) から委嘱され、予防接種により予防可能な疾患についてもっとも効果的な方法を議論のすえ決定し、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) に対して助言と提言を行う (実際は、CDC 内の NIP (National Immunization Programs) が実務を担当している)。この委員会は年に 3 回、定期的で開催されるが、2005 年は 2 月 10～11 日、6 月 29～30 日、10 月 26～27 日に行われ、私たちが参加したのは第 2 回の 6 月の委員会であった。基本的には委員会は公開である。

委員会の基本的作業は、小児から成人まで定期の予防接種について勧奨を行うとともに、その適切な接種時期と接種間隔、接種量、接種の禁忌者の設定などを提言として公表することにある。また委員会の最終目標は、予防接種により予防可能な疾患についてその発生頻度を低下させ、予防接種および関連する生物製剤 (γ -グロブリン、抗生物質など) の安全性を高めることで、国および保健・社会福祉省を実務的知識の面から助成することにある。委員会の重要な課題として現在行われている小児に対する予防接種の適切な時期と接種間隔、量、禁忌条件を周期的に見直し、つねに状況に

適合した予防接種プログラムを社会に対し公表する義務を負っている。なお、いまだ未承認の予防接種については感染症流行状況などからその必要性の有無についての検討も行い、勧告を実施する。

委員会は 15 名の委員から構成され、現在委員長はコロラド大学小児科教授 Dr. MJ Levin が務め、他の 14 名は大学小児科・小児病院から 2 名、感染症専門医 3 名、公衆衛生関係 3 名、その他予防接種専門家、小児感染症専門医、外来小児科医、小児専門看護師などが含まれる。さらに 8 名の EX officio メンバー (行政担当者) がおり、保健資源事業局、ワクチン障害保障局、国防総省、在郷軍人局、健康問題防衛局、NIH、国立アレルギー感染症研究所、国立ワクチン・プログラム局などで構成されている。今回は CDC/NIP の Dr. Pickering が Dr. Levin とともに会議の運営に関わっていた。またその他に投票権はないが 25 名の関連専門家 (liaison representative) が参加しており、アメリカ家庭医学学会 (AAFP)、アメリカ小児科学会 (AAP)、アメリカ健康企画学会、アメリカ産婦人科学会、アメリカ医学会、アメリカ薬物学会、予防医学教師会、生物製剤技術工業機構、カナダ国立予防接種勧奨委員会、感染症コントロール助言委員会、メキシコ CDC、国立医学学会、国立ワクチン勧奨委員会などが含まれている。また隣接する外国代表も加わっており、英国、カナダ、メキシコから来られていた。これに加え毎回約 200 名のオブザーバー (各州の予防接種担当者、一般市民、予防接種反対派など。われわれは Dr. Pickering と CDC/NIP の director である Dr. Cocci の許可を得てオブザーバーの資格で参加) が

加わっていた。

重要なことは、オブザーバーを含めここに集まったすべての人々に発言が許されていることである。議論の対象となる基本的な案件は、CDC に属する NIP が治験のプロモーションを行い、全国規模の疫学調査を行い、資料を収集し、そして叩き台として作成したものである。NIP は予防接種システムの検証をつねに行っており、新規導入の予防接種についてはその必要性、接種の量・時期、接種の方法などについて議案を作成する。すなわち NIP という巨大な組織が米国の予防接種に関する問題のすべてについて徹底的な検討を行い、その結果を ACIP に図ることになる。図式化すると、CDC という国家機関が「予防接種」に特化した NIP という組織に予防接種に関するすべての研究と情報を収集させ（「官」の役割）、その結果を臨床医、科学者、法律家、一般市民の代表（すなわちこれが ACIP である。「民」の役割）に図り、予防接種プログラムを決定することになる。今回の ACIP 会議では、成人の百日咳予防を小児期の DPT の延長線上で行うことが決定されたが、議論は 5 時間以上に及んだ。重要な議題には予定の時間を大幅に超過して熱い議論が戦わされることがつねであるという。会議では議論を尽くしたところで、ACIP 委員の 15 名の挙手により賛否が問われる。

2. National Immunization Programs: NIP の構成と意義

NIP は米国の政府機関である「疾病コントロール・予防センター：CDC」（Atlanta 市、Georgia 州）に属する機関である。NIC が実施していることは、予防接種に関する企画を立て、それを実行に移す過程のすべてに

関わる。すなわち予防すべき感染症の把握と予防接種の問題点を把握し、ゴールを設定し、理論構築を行い、その全過程の進行状況をモニタリングすることにある。具体的には、予防接種により予防可能な疾患の科学的研究のプロモーションと科学的調査活動（疫学、社会学、行動科学も含む）を行い、国内のワクチン供給に関わる。この目的のために諸機関との連携を大切にしており、その主なものは国際ロータリー、WHO、UNICEF、米國小児科学会 (AAP)、米国家庭医学学会 (AAFP)、州・地域保健機関連盟、Medicaid や Medicare などの保険機関などである。そして「小児の予防接種スケジュール」の作成が代表的であるが、これらの団体との意見調整 (harmonization) も重要な役割であり、諸団体との協議の上でこれまで唯一のガイドラインを作成してきた。具体的な活動の対象は、定期接種のカバー率の向上、新規予防接種の導入、感染症サーベイランスの充実、予防接種プログラムの評価などである。また予防接種は必ずしも小児に対するものだけではなく、思春期、成人、老人の予防接種についても検討し実行してきている。

NIP の重要な役割のひとつに、副反応への対応がある。予防接種の副反応は多くの場合きわめて少ないが必ず発生する。しかしこれまでの調査によると、予防接種の効果は自然感染のリスクを大きく上回ることは明らかであるので、副反応を減じた新ワクチン開発を推進するとともに、システムとして被害者への補償に真摯な対応を行っている。

3. NIP の目的

NIP のミッションは、小児にたいしても

成人に対しても予防接種を行うことにより感染症、感染症による障害、死亡を未然に防ぐことにある。この目的を達成するために必要な7分野について目標を設定している。すなわち、1) 感染症の予防、2) 予防接種の普及、3) 諸機関との連携、4) 科学的検証、5) 効果的なワクチン・システムの構築、6) ワクチンの安全性の検証、7) NIP 活動の環境整備、である。

1) 感染症の予防

その目的は、ワクチンにより予防可能な感染症の駆逐 (eradicate)、排除 (eliminate)、制御 (control) を行い、障害者・死亡者の発生を阻止することにある。方法として、州・地域保健のパートナーと協力して効果的なサーベイランス・反応システムを構築・実施する。

2) 予防接種の最高度の普及

すべての推奨ワクチンについて、すべての住民のワクチン接種率の向上を図ることを目的とする。方法としては、(1) 地域社会、州において予防接種の受診者の数の向上を図る。(2) 小児、成人の接種率の向上に効果があった方法を広く導入する。(3) 小児と成人の両者において接種率が州レベル、国レベルに達しているかの検証を行う、などである。このためにワクチン応需量、安全で適時的な配送を行い、国内に供給十分なワクチンの供給が行われているかを検証するなどの業務も重要なものとして認識されている。

3) 諸機関との連携

NIP のミッションを達成するために必要な既存の、あるいは新たな機関との連携を図ることも NIP の重要な目的である。

4) 科学的調査活動

ワクチンにより予防可能な感染症の制御、ワクチンそのもの、ワクチンの配送に関して科学的な調査活動のリーダーシップをとる。NIP の調査結果を毎年見直しつつ科学的調査活動を推進するとともに、その結果を政策やワクチン・プログラムに反映させる努力を行う。

5) 効果的なワクチン・システム構築

ワクチン・プログラムが国内的にもまた国外においてももっとも良好に実施できるようなシステムの構築を行う。

6) ワクチンの安全性とワクチンの実施時の安全性の確立

7) 上記の NIP 活動を達成するための環境整備

4. ACIP 会議

筆者らが参加した ACIP 会議は 2006 年 6 月 29 日、30 日の 2 日間にわたりアトランタにおいて開催された。この 2 日間で 25 題のワクチン問題について報告、議論、議案に対する投票が行われた。

報告事項として、百日咳ワクチンに関する最近の知見、思春期における百日咳の現状と Tdap の効果について、破傷風・ジフテリアワクチンについて、安全性についてのモニタリングの調査結果、ワクチン供給システムについてなどが行われ、その結果 11-18 歳の思春期世代への Tdap ワクチン導入についての議論が行われた。そして投票に移ったが、多くの修正が求められ次回までに再提出することが求められた。

ついで A 型肝炎ワクチンの使用についての報告と議論、MMRV ワーキング・グループの報告と水痘帯状疱疹の疫学データの報告、開業医でのサーベイの結果報告、アメリカ小児科学会 (AAP) のワクチン推奨に関する