

副反応の確認が可能であった 400 名を対象に、単独接種群、複数同時接種群に分け、その差異について統計学的に解析した。予防接種部位はすべて上腕外側に行い、可能な限り左右に分けて接種するようにした。副反応については接種後の外来再診時に直接本人から聴取した。

データ収集に当たっては受診者に研究の趣旨を説明し、同意を得て方のデータのみを使用した。個人情報保護のためにデータ入力は無記名で行った。

C. 研究結果

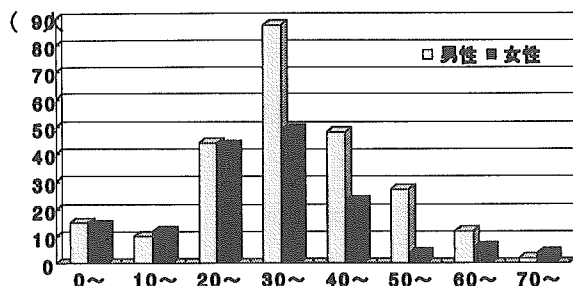


図1. 接種者の年齢構成

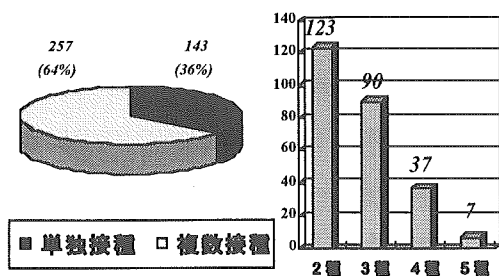


図2. 単独接種と複数接種の比率と同時接種数

接種者の年齢は 30 代が最も多く (図 1)、単独接種 143 名 (36%)、複数同時接種 257 名 (64%) で 2 種同時接種が最も多かった (図 2)。

副反応出現件数は 105 件 (26.2%) で、腫脹、痒みなどの局所反応が多く、全身症状としては倦怠感や違和感などが見られた。副作

用の内容としては、副反応の程度を軽度 (いわれれば気になる)、中等度 (はっきりと自覚できる)、重度 (かなり辛い) の 3 軍に分けた場合、中等度が 49 例と最も多かった。医療上大きな問題となる副反応は今回の調査では見られなかった。(表 1) (図 3)

表 1. 副反応の内容と頻度

副反応の内容	単独接種群 (N=17)	複数接種群 (N=86)
腫脹	6 (35.3%)	43 (50.0%)
疼痛	3 (17.6%)	20 (23.3%)
掻痒	0 (0.0%)	14 (16.3%)
硬結	2 (11.8%)	9 (10.4%)
倦怠感	2 (11.8%)	6 (7.0%)
違和感	1 (5.9%)	3 (3.5%)
眠気	2 (11.8%)	0 (0.0%)
熱感	1 (5.9%)	1 (1.2%)
しびれ	0 (0.0%)	2 (2.3%)

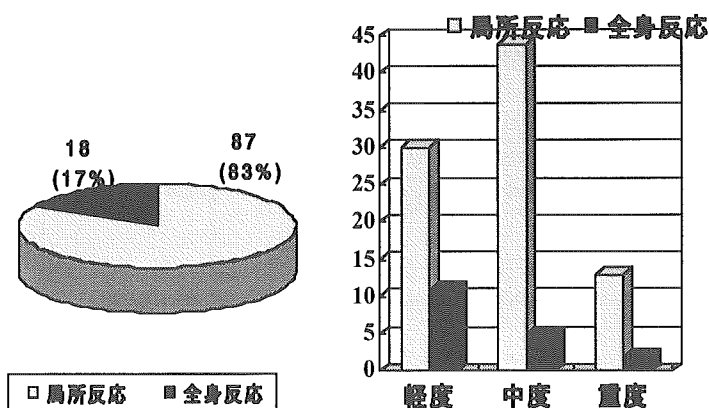
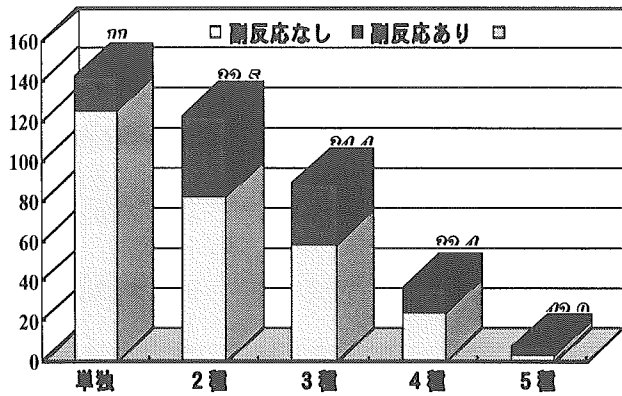


図3. 副反応の程度

また、複数接種と単独摂取群を比較すると副反応が出現するのは複数摂取群が 87 件 (84.5%) と優位に多かった。複数のうちで接種数の違いによる統計学的優位差は今回見られなかった。



しかしながら、複数摂取の中に破傷風ワクチンが加えられていた場合に副反応が多く見られ、Multiple logistic regression analysis で単独接種群との間に有意差が認められた。

(図 4)

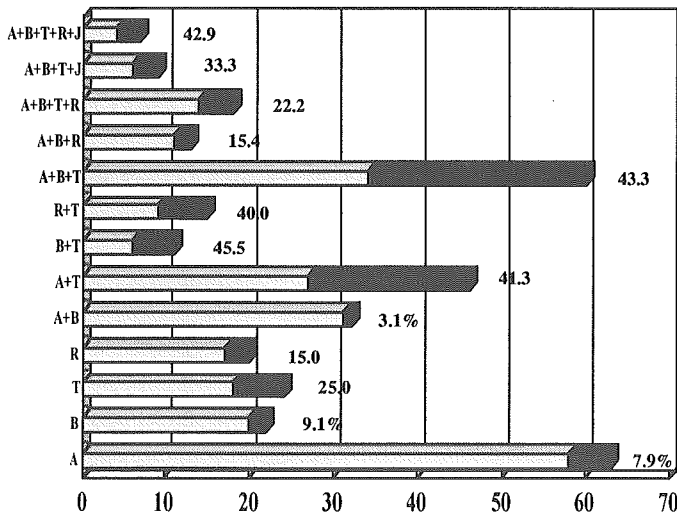


図 4. 予防接種の組み合わせと副反応の頻度

D. 結論ならびに考察

海外渡航前に、渡航先の感染症管理の一環として予防接種を受けることは多くの企業が職員を派遣するようになり徐々に一般的になってきている。渡航前の準備期間が十分でない場合に、複数ワクチンの同時接種を行うことの必要性が高いものにもかかわらず、複数のワクチンの同時接種に関する数多くの研究が、わが国ではきわめて少ないのが現状である。

今回実施した研究では、接種数の増加に伴い有害事象の出現の頻度が高くなっていったが、軽度のものがほとんどであり、複数ワクチン同時接種の実施に関しては大きな問題はないと考えられた。

感染症に対するリスク削減として、複数ワクチンの同時接種は、出発までに十分な準備期間を取ることが困難な海外渡航者に対してはきわめて有用性の高い方法であり、推奨されるべき方法である。

今後、さらなるデータの蓄積と解析、ならびに接種方法に関する環境の整備が重要な課題であると考えられた。

複数ワクチン同時接種に関して、その安全性は欧米諸国の研究でほぼ立証されている。今回われわれが行った調査でも、同様の結果が得られたが今後の調査を続けて、対象数を増やして解析を行う。

また海外で追加接種を行った場合などを含めて、継続接種状況についての調査もすすめることが望まれる。できれば長期的な抗体価推移の追跡調査を行いそれぞれのワクチンの追加接種に関する知見を得ることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

金川修造

海外渡航時に必要な予防接種・予防薬と予防知識、複数同時接種について

小児科臨床、特集：小児と感染制御

58: 2533-2538, 2005

金川修造

海外勤務と健康 特集海外出張者の健康問題

国立国際医療センター国際疾病センター 渡

航者健康管理室 Vol.21 33-37, 2005

金川修造

腸チフス

Progress in Medicine 特集「トラベラーズ

ワクチンの現状と課題」

in press, 2006

金川修造

ワクチン接種施設

Progress in Medicine 特集「トラベラーズ

ワクチンの現状と課題」

in press, 2006

金川修造

海外での病院受診方法

添乗員医学教育テキストブック

株式会社ジェイコム, 2006

水野泰孝

これだけは知っておきたい国際感染症 マラ

リア

モダンフィジシャン、25: 584-589, 2005

水野泰孝

渡航地域ごとの特殊な感染症

小児科、(In press)

2. 学会発表

Y.Mizuno, I Genka, S kanagawa, K Kudo, S kano.

Adverse effects of multiple vaccinations in

Japanese travelers

1st International Conference of the Journal of

Travel Medicine and Infectious Disease

Nov 2005, London UK.

水野泰孝、源河いくみ、金川修造、工藤宏一

郎、高橋伸佳、古川彰洋

当センター受診者ならびに旅行会社添乗員の

アンケート調査によるトラベルクリニックの

評価

第9回海外渡航者の健康を考える会大会、

2005、大阪

水野泰孝、源河いくみ、金川修造、工藤宏一

郎、狩野繁之

わが国のマラリア予防ガイドラインに沿った

予防内服薬処方現状

第46回日本熱帯医学会大会、2005、京都

水野泰孝、金川修造、工藤宏一郎

わが国の海外渡航者に対する複数ワクチン同

時接種の現状と課題

第9回日本ワクチン学会学術集会、

2005、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

黄熱ウイルスワクチンの抗体レスポンスに関する研究

分担研究者 中山哲夫 北里生命科学研究所 ウイルス感染制御 I 教授

研究要旨 高齢者における黄熱ワクチンの有効性を評価するために黄熱病ウイルスに対する抗体測定系を確立することを目的とした。本年度は中和抗体測定に用いるchallenge virusの作製を行った。

A. 研究目的

黄熱ワクチンは汚染地域への入国に際し接種が義務づけられており、副反応は少なく有効なワクチンと評価されている。しかしながら、高齢者に接種した際に極めてまれではあるが多臓器不全の重篤な副反応が報告されている。また、その効果も接種 10 日後から 10 年間は持続すると報告されている。近年、高齢者もこうした地域に旅行し黄熱ワクチンの接種が行われているが、高齢者での検討は実施されていないのが現状である。高齢者に対する黄熱ワクチンの安全性と抗体持続に関する調査を行うことを目的とした。

B. 方法

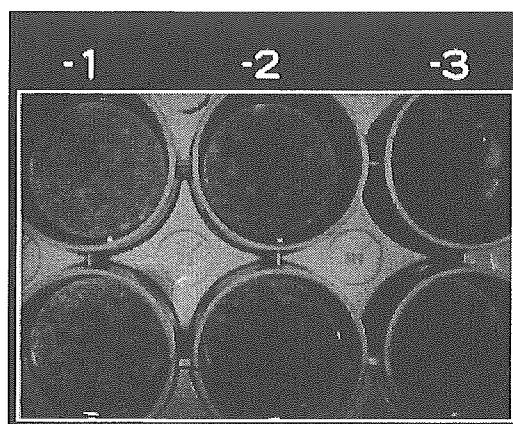
黄熱ワクチンは Aventis Pasteur 社の 17D 株(Lot UE019AB)を添付の注射用蒸留水 3 ml で溶解した。Vero 細胞を 6 穴プレートに培養し monolayer となった時期に黄熱ワクチンウイルスを MEM 2% FCS で 10 倍に希釈し 1 ml/well 接種した。MEM 2% FCS を加え培養し 3 日後に液交換をおこなった。7 日後に細胞ごと凍結融解を行い 3000rpm 10 分間遠心し上清を採取した。同様の操作を行いウイルス液をストックし 75cm² フラスコの Vero 細胞に 5 ml 接種し 1 週後に感染細胞を凍結融解し challenge virus としてス

トックした (YF Vero3)。

感染価の測定は 10 倍階段希釈し 0.1ml を 24 穴 Vero 細胞に接種し 37°C 90 分 contact 後に 0.5% Agar MEM 2%FCS を重層し 1 週後に固定し、中性赤で染色した。

C. 結果と考案

黄熱ウイルスに対する抗体検査方法には赤血球凝集抑制抗体(Hemagglutination inhibition; HI)、補体結合反応抗体(Complement fixation; CF)、免疫酵素抗体(Enzyme linked immunoassay; EIA)、中和抗体(Neutralization test; NT)の測定法が知られている。HI 抗体測定の感度は高いものの他のフラビウイルスとの交差反応が知られており、CF 抗体は感度に難点がある。NT は特異性が高く感染防御能と相関することから NT 抗体を測定ため challenge virus の作製を行った。



YF Vero3 を Vero 細胞に接種し細胞変性効果を観察すると、感染細胞は円形に膨化し脱落する細胞変性効果を示した。0.5% Agar を重層し Plaque assay を行うと図に示したように明瞭な plaque を形成した。YF Vero 3 は 3×10^4 PFU/ml の感染価を示した。Challenge virus として使用可能なウイルス量を確保し、Vero 細胞に明瞭な plaque を形成することから challenge virus を 50-100 PFU に調整し 50% plaque reduction assay による中和抗体測定が可能と考えられた。

G. 関連する学会、論文発表

Uejima H, Nakayama T, Komase K.

Passage in Vero cells alters the characteristics of measles AIK-C vaccine strain.

Vaccine. 24 : 931-936, 2006

Komase K, Nakayama T, et al.

The phosphoprotein of attenuated measles AIK-C vaccine strain contributes to its temperature-sensitive phenotype.

Vaccine. 24:826-834, 2006

Nakayama T.

Vaccine adverse events and causal relationship

日本臨床. 63(Suppl 590-594 , 2005

Fujino M, Nakayama T, et al

A simple method for the detection of measles virus genome by loop-mediated isothermal amplification (LAMP).

J Med Virol. 76 : 406-413, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

渡航者用ワクチンに関する海外情報収集並びに渡航者用未承認
ワクチン供給システムの構築に関する研究

分担研究者 萩原敏且 NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会 常任理事
研究協力者 大谷 明 NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会 理事長
木村幹男 国立感染症研究所感染症情報センター感染症情報室 室長
沼崎 啓 国立感染症研究所ウイルス第三部第3室 室長
松本高明 順天堂大学医学部病理学第2講座
山寺静子 NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会 常任理事
遠藤雅子 川崎医大小児科学2講座

研究要旨 世界各国、各地域における感染症動向などの最新情報を提供するといわれている Shoreland 社 Travax EnCompass の購読の契約を進めている。渡航者用未承認ワクチンについて検討したが、手続きが複雑で、しかも品不足などが生じ輸入できるかどうか不確実なこともあり、指定輸入業者に代行を依頼するのが適切であると思われる。

A. 研究目的

近年海外渡航者数は年間 1,700 万人といわれ、渡航先は世界各地に亘っている。しかも、その多くはいわゆる開発途上国への渡航であり、最近では自然探求あるいは冒険旅行と称する未開地への旅行も増大している。そうしたなかで、マラリア、デング熱など熱帯病のほかに、ワクチンで予防可能な感染症に罹患する事も多く、我が国の感染症法で2類感染症に指定されているコレラおよび腸チフス患者の80%以上が、また、4類感染症に指定されているA型肝炎患者の約20%が海外で感染しているのが実状である。海外渡航者や海外滞在者が感染症に罹患することなく、さらに感染症を国内に持ち込まないためには、渡航者に対して渡航先国や地域における感染症の発生あるいは流行状況に関する的確な情報を提供するとともに、ワクチンで予防可能な感染症に対しては予防接種を勧めることである。

現状をみると、海外の感染症情報に関してはすでにインターネットや書籍(ハンドブック)を通じて個人的にも入手できるようになっているが(表1)、渡航先国の滞在地域で現在どのような感染症が発生あるいは流行しているかといった詳細な情報を得るのは容易でない。さらに、渡航者用ワクチンの接種をすすめるようとしてもワクチンの多くは国外生産で未承認であるため、国内では入手も接種も困難な状態にある。そこで、本研究グループでは渡航先および滞在地域にあわせて感染症に関する情報が提供できる方法、ならびに必要なワクチンの輸入供給システムの構築について検討した。

表1 海外感染症情報が得られるサイトおよび書籍(ハンドブック)

インターネット

国内提供機関

- 厚生労働省検疫所海外感染症情報 (www.forth.go.jp)
- 外務省在外公館医務官情報 (www.mofa.go.jp)
- 海外勤務健康管理センター (www.johac.rofuku.go.jp)
- 海外出産&子育てインフォ (www.mcfh.net/)
- 日本旅行業協会 (tabitokenko.visitors.jp/)
- TownNet (www.townnet.com/Sightseeing/health-j.html)
(医療・保健・健康に関する登録サイト リストアップ)
- 公立病院、個人病院で渡航者用ワクチン接種可能な機関あり
(未承認ワクチンの接種可能な機関は限られている)

国外提供機関

- CDC Travelers'Health (www.cdc.gov/travel/)
- WHO International travel and health (www.who.int/en/)

書籍 (ハンドブック)

- 宮崎 豊著：海外で健康、近代出版
- 海老沢 功：旅行医学—海外渡航者の健康管理と診療、医事新報社
- 南里清一郎編・著：海外における健康管理、ライフマネージメント
- 大谷 明 他著：特集トラベラーズワクチンの謙譲と課題、Progress in Medicine、
26,2006
- 日本医師会感染症危機管理対策室：海外旅行必携ハンドブック、日本医師会

B. 研究方法

まず、国外における渡航者用ワクチンに関する現状を知るために、米国疾病対策センター (CDC) およびエモリー大学渡航者健康管理クリニックを訪問した。さらに、世界各国・各地域の感染症に関する情報が詳細に掲載されているといわれる米国 Shoreland 社の Travax の有用性について検討した。

さらに、渡航者用未承認ワクチンの輸入については、これまで民間企業で行われた未承認ワクチン輸入経験をもとに個人輸入時における問題点を検討した。

また、あわせて渡航者ワクチンの接種に関

する啓発をかねてトラベラーズワクチンフォーラム企画委員会で開催している研修会の開催を企図した。

C. 研究結果

1. 渡航者用ワクチンに関する海外情報収集

米国 CDC: Dr. Christie M. Reed を長とする渡航者健康管理チーム (Travelers' Health Team Reader) は Division of Global Migration and Quarantine に属しており、Emory 大学の渡航者健康管理クリニックと共同で進められている。国外情報は世界 30 地域ならびに各国に配備されている 120 名以

上の情報提供者（日本も含む）から入手するとともに Shoreland 社の Travax も利用している。渡航者への情報提供として Web site（CDC のホームページ）や2年ごとに更新される Health Information for International Travel (Yellow book)があり、世界各地の感染症情報やワクチン、感染症予防など渡航者の健康管理について掲載されている。

エモリー大学 渡航者健康管理クリニック：Dr. Phyllis E. Kozarsky ほか数名。

海外渡航者の渡航前および後の健康相談、現地での感染症対策などについて面談するとともに必要とされるワクチンの接種を行う。黄熱ワクチンの接種を証明するイエローカード

（International Certification of Vaccine）には黄熱以外のワクチン接種歴も記入されるようになっている。渡航者ワクチン接種可能な機関は全米で 120 カ所以上ある。ワクチンリストによると黄熱、肝炎、腸チフス、日本脳炎など十数種類が準備されているが（表2）、費用は 42-120 ドルで、それに接種費用など加えとかなりの高額になると思われる。マラリア汚染地域への渡航者にはマラリア予防薬についても紹介されている。さらに感染症媒介節足動物防除のための忌避剤などについての説明もある。ワクチンに関する情報は CDC で作成されたリーフレットや Travax EnCompass が利用されていた。

表2 米国の渡航者用ワクチン
(Emory 大学渡航者健康管理クリニック)

DT, インフルエンザ、A および B 型肝炎(成人、子供用)、
A/B 型肝炎 (成人用) HIB, 日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌、MMR(生菌)、
肺炎球菌、ポリオ、狂犬病、腸チフス (経口、注射)、水痘、黄熱
そのほか TB skin Test も行っている

Travax EnCompass の契約：平成 17 年 8 月 1 日から 21 日まで、試行期間として研究班員および研究協力者全員がアクセスできるようにした。その結果、契約してより詳しい情報をえることになり、Shoreland 社の Mr. Don Cook 社長と Travax の契約について交渉を行った。現在手続中である。

2. 渡航者用未承認ワクチン供給システムの構築

輸入手続：未承認ワクチンの輸入には厚生労働省と経済産業省が関係する。輸入にはまず輸入割当（特定品目の輸入を制限する必要がある場合に、輸入可能な数量や金額を輸入者または需要者等に事前に割り当てる制度）

を受ける。手続としては、1) 厚生労働省医政局経済課に事前（およそ3ヶ月前）に輸入計画書を提出し、輸入品目、数量の承認を得る。2) 経済産業省貿易経済協力局に輸入製品毎に規定の輸入割当申請書に必要資料を添付し提出する（申請書提出後の処理期間は原則として2週間内）。3) 承認後厚生労働省地方厚生局で薬事監査（薬監）を受け、4) 承認を受けた輸入報告書と輸入割当申請書に必要書類を添付し、税関で輸入通関手続きを受けて輸入するという順序である(図1)。なお、輸入割当に関する輸入計画書の提出は平成18年度から年1回となった。また、薬監証明申請を担当する厚生労働省地方厚生局は関東信越厚生局、近畿厚生局、九州構成局沖縄麻薬取締支所の3箇所のみである。

物流時の温度管理：ワクチンは要温度管理製品であるため、物流時（保管、輸送時）における温度管理（通常2℃～8℃）は必須である。前回のワクチン輸入時に製品が使用施設に届くまでの温度管理を含めた管理検査を確認したところ、輸送期間（5日間）での経時的温度変化は、 5 ± 1 度という良好な結果であった。ワクチン製品のコールドチェーンの重要性は先進国では当然であり、これらの国からの輸入であれば温度管理に問題ないと思われる。

3. 渡航者ワクチンの医師、渡航者、旅行業関係者への啓発

渡航者用ワクチンに関心を持っている医師を中心に企画されているトラベラーズワクチンフォーラム（TVF）の研修会を共催し、医師、旅行者、海外に従業員を派遣する企業むけの啓発活動に取り組むことにした。現在までに共催で2回行われた（図2, 3）。

D. 考察

海外渡航者の海外感染症情報への関心は高病原性鳥インフルエンザの流行、あるいは新型ヒトインフルエンザ発生の危機などから最近高まってきたものの、腸チフス、コレラ、A

型肝炎など通常の感染症についての関心はまだ低く、我が国の主要輸入感染症となっている。一方、平成17年4月の「旅行業法・約款」の改正により、旅行斡旋業者は海外感染症などの情報を旅行者に伝えることになっているが、パンフレットをみても、見落とす程の小さな文字で、情報入手先のインターネットアドレスが書いてあるに過ぎない。JTBは平成17年11月に健康観光専門研究所（ヘルスツーリズム研究所）を開設した。今後渡航者へ啓発も進むと思われることから、Travaxのような詳細な情報が重要になると思われる。

渡航者用ワクチンの整備について我が国は他の先進国に比べかなり遅れている。今後充実されるにしても当面は国外の製品に頼らざるを得ない。しかし、いずれも未承認ワクチンであり、輸入のみならず使用についての厳しい制限がある。現在腸チフス、髄膜炎菌性髄膜炎のワクチンが要望されていることから、医師が個人で輸入する方法について検討している。しかし、手続が極めて複雑であり、予め輸入割当を受けるなど個人では難しい部分がある。さらに、ワクチンはメーカーの予定量しか生産されないため、感染症の流行やマスコミの宣伝により市場のワクチンが品不足となる可能性もあり輸入できない場合も生じる。そのため、信頼の置ける輸入業者に輸入手続を代行して貰うことも考慮に入れて進めている。

E. 結論

海外感染症情報収集については米国Shoreland社のTravaxについて祖の有用性を検討している。また、渡航者未承認ワクチンについての輸入シュミレーションを行っているが、個人での輸入は非常に困難であるため指定する輸入業者に代行を依頼するのが望まましいと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表（総説、解説）

Oya A and Kurane I :Japanese encephalitis
for a reference to international travelers.

J. Travel.Med.,

大谷 明：トラベラーズワクチンのすすめ、
BMSA 会誌、17(1), 2005

大谷 明：渡航者用ワクチンの意義と問題点
World Focus, No.74, 2005

大谷 明 編：トラベラーズワクチンの現状
と課題、*Progress in Medicine* 26(1),2006

萩原敏且：米国における海外渡航者健康管理、
BMSA 会誌、17(3), 2006.

松本高明他：未承認トラベラーズワクチン 輸
入の取り組み、海外勤務と健康、20号 2004

高明：未承認渡航者ワクチンの輸入について、
World Focus, No.80, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 2 第 6 回トラベラーズワクチンフォーラム研修会

第 6 回トラベラーズワクチンフォーラム研修会プログラム

主催：トラベラーズワクチンフォーラム (TVF) 企画委員会 (委員長：大谷 明)

共催：バイオメディカルサイエンス研究会 (BMSA)

平成 17 年度厚生労働科学研究補助金〔新興・再興感染症研究事業〕

「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」(主任研究者尾内一

信)

日 時：2005 年 11 月 5 日 (土) 13:00～19:30

場 所：国立国際医療センター研究所会議室

13:00-13:15

開会の辞

大谷 明 (国立感染症研究所名誉所員)

13:15-13:30

第 5 回トラベラーズワクチンフォーラム 研修会のまとめ 大谷 明

講 演

13:30-14:20

座 長：中山 哲夫 (北里大学北里生命科学研究所教授)

1. 渡航者が接種すべきワクチン 尾内 一信 (川崎医大小児科学 2 講座教授)

14:20-15:10

座 長：大谷 明

2. 狂犬病 高山 直秀 (東京都立駒込病院小児科医長)

15:10-15:30

休 憩

15:30-16:20

座 長 大谷 明

3. ダニ脳炎 高島 郁夫 (北海道大学大学院獣医学研究科教授)

16:20-16:30

休 憩

16:30-17:20

総合討論

座 長：園部 友良 (日赤医療センター小児科部長)

17:20-17:25

閉会の辞

小松 俊彦 (NPO 法人バムサ専務理事)

進行係：山寺 静子

17:30-19:30

情報交換会

図3 第7回トラベラーズワクチンフォーラムプログラム

第7回トラベラーズワクチンフォーラム研修会プログラム	
主催： トラベラーズワクチンフォーラム (TVF) 企画委員会 (委員長：大谷 明)	
共催： バイオメディカルサイエンス研究会 (BMSA)	
平成17年度厚生労働科学研究補助金〔新興・再興感染症研究事業〕	
「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」 (主任研究者尾内一信)	
日時：2006年1月14日(土) 13:00~19:30	
場所：国立国際医療センター国際医療協力局3階会議室	
13:00-13:15	開会の辞 大谷 明 (TVF 企画委員長)
13:15-13:30	第6回トラベラーズワクチンフォーラム 研修会のまとめ 大谷 明
講演	
13:30-14:20	座長：市村 宏 (金沢大学医学部教授)
14:20-15:10	1. 未承認渡航者ワクチンの輸入について 松本高明 (順天堂大学 医学部)
15:10-15:30	2. 海外渡航者クリニック 金川修造 (国立国際医療センター 渡航者健康管理室医長)
15:30-16:20	休憩
16:20-16:30	座長：大谷 明
16:30-17:20	3. ヨーロッパ人のアフリカ旅行に関する対応 Frank von Sonnenburg(ミュンヘン大学医学部教授)
17:20-17:25	休憩
17:25-17:30	座長：濱田篤郎 (労働者健康福祉管理機構海外勤務健康管理センター 所長代理)
総合討論	
17:30-19:30	17:20-17:25 閉会の辞 小松 俊彦 (NPO 法人バムサ専務理事)
進行係：山寺 静子	
17:30-19:30 情報交換会	

分担研究報告書

MR ワクチン 2 回接種の安全性と有効性に関する研究

分担研究者 寺田 喜平 川崎医科大学小児科
研究協力者 尾内 一信 川崎医科大学小児科
庵原 俊昭 国立病院機構三重病院
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院
沼崎 啓 国立感染症研究所

A.研究目的

その接種者に 2 回接種すること
日本を除くほとんどの先進国で
は MMR ワクチンによる 2 回接種
が行われており、長年の経験から
既に安全性は実証されている。し
かしながら、わが国では過去に
MMR ワクチンのムンプスワクチ
ンによる無菌性髄膜炎多発があっ
たため、MMR ワクチンが中止さ
れた経緯がある。今回、MR（麻
疹・風疹混合）ワクチンが認可と
なり、平成 18 年 4 月 1 日より MR
ワクチンが導入される事になり、

になった。しかし、わが国では 2
回接種が広く行われた経験がなく、
MR ワクチン 2 回接種の安全性と
有効性について厚生労働省から検
討を依頼され、実施することにな
った。MR ワクチン 2 期の接種
2 回目予定の平成 22 年までに、
安全性と有効性の実証が必要であ
る。
2 回接種について、麻疹および
風疹単独ワクチン接種した児に、
MR ワクチンを接種時の安全性と

有効性は聖マリアンナ医科大学加藤教授の研究班が実施し、MR ワクチン接種者に 2 回接種しても問題ないかを我々の研究班で実施することとなった。

B.研究方法

【対象】

- 1) 過去に MR ワクチン治験に参加した児を対象に約 5 年後 2 回目を接種する。
- 2) 定期接種期間の 2 歳を過ぎた小児を対象に、MR ワクチンを任意接種し、小学校入学 1 年前に 2 回目接種（期間短縮例）する。

【検討内容】

- 1) 安全性に関すること（副反応調査）
 - ・保護者に接種後 30 日間健康状態観察表を記載してもらう。
 - ・接種後約 14 日目に副反応に関するはがきを送付してもらう。

2) 有効性に関すること

- ・接種前採血し、MR ワクチンを接種する。
- ・接種後 6 ～ 8 週間に採血を行う。
- ・麻疹抗体は中和、HI、EIA 法で測定する。
- ・風疹抗体は HI、EIA 法で測定する。

【現在の進捗状況】

- 1) 研究プロトコルの作成、阪大微研担当者と話し合い
- 2) 川崎医大倫理委員会での審査と承認
- 3) MR ワクチン研究会の立ち上げ
- 4) ミールビック治験参加医師から今回の研究参加の意志を確認
- 5) タケダ担当者と今後の進め方について話し合い

その他の研究報告

那覇検疫所における黄熱ワクチン予防接種後の副反応調査

研究協力者 阿部 重人 厚生労働省那覇検疫所長

研究要旨 黄熱ワクチンは現在厚生労働省検疫所と検疫衛生協会など一部の医療機関でしか行われていないのでわが国における黄熱ワクチンの有効性に関する研究は検疫所が率先して行わなければならない。厳密に黄熱ワクチン接種の有効性を証明するためには、ランダム化二重盲検試験（RDBT）の実施が必要だが、現実には実施することは非常に困難である。

そこで、黄熱ワクチン接種後の副反応発生状況をアンケート調査・解析し、黄熱ワクチン接種の安全性を確認して、「黄熱ワクチン接種の有用性」を証明しようとするものである。

解析対象症例数が未だ138例と少数であるが、何らかの副反応を呈したものが50%に達した。しかし副反応の程度は全般に軽微で、黄熱ワクチン接種と因果関係を有する重篤な副反応を呈したものはなかった。

黄熱ワクチン接種は、十分に注意して行えば有用性が高いと推測された。

今後研究を継続して解析症例数を統計学的解析が出来る規模に蓄積し、旅行後の追跡調査も加えて、日本人における黄熱ワクチン接種の有用性のみならず、有効性をも証明する必要がある。

A. 研究目的

現在日本人の海外旅行者数は、年間1700万人に達している。そのうち黄熱流行地域に旅行する者は日本旅行業協会の統計によれば10万人程度と推定される。全国の検疫所で黄熱予防接種を行っている人数は、平成6年から15年までの10年間で8736～13272人（年平均9934人）なので⁵⁾、わが国における黄熱の推定予防接種実施率は10%程度と言うことになる。流行地域での黄熱ワクチンの平均接種率は42%であり、流行地域では旅行者に対し黄熱ワクチン接種を強く要求している。黄熱流行地域の人口は約5億人で、生後6～12ヶ月の新生児に対するルーチンワクチン接種の一環として黄熱ワクチンの接種が行われているが、死亡を含む重篤な副反応の頻度は非常に低く、黄熱に罹患す

る危険率に比較すれば、黄熱予防接種の有用性はゆるぎないものとみなされている。黄熱ワクチンは接種の有無によって流行国への出入国が制限される唯一のワクチンである。しかし、わが国では黄熱ワクチン接種人数も少なく、黄熱ワクチンの副反応に関する知見が未だ充分とは言えない。今後海外旅行者数の増加に伴い、黄熱流行地域への旅行者の増大と黄熱予防接種の実施率の向上による黄熱ワクチン接種者の増加と旅行者の利便性を考慮した黄熱ワクチン接種機関の制限の撤廃によって、黄熱ワクチン接種後にこれまで経験しなかった事態が起きる事も予想されるので、現時点でのわが国における黄熱ワクチン接種に関連する副反応について十分に調査・検討しておき、黄熱流行地域に旅行する日本人においても黄熱ワクチン接種が有用かつ有効である

ことを証明する一要素とすることが重要である。

B. 研究方法

平成16年10月1日から平成17年9月30日の1年間に那覇検疫所において黄熱ワクチン（アベンティスパスツール第一ワクチン社 YF-VAX 0.5ml・皮下注射）の予防接種を行った者149名にアンケート調査（調査票：表-1）を行った。調査票の記入方法はワクチン接種時に口頭で説明し、調査に対する同意を得た。原則として4週間前後に料金後納郵便で調査票を回収した。調査票が未回収の者には、本人に対する電話による調査で回答を得た。

C. 研究結果

C-1. アンケートの回収率

99名（66.4%）から郵送による回答が得られ、39名（26.2%）からは電話によって回答を得た。11名（7.4%）は留学・長期滞在・連絡不通等の理由により回答が得られなかった。最終的なアンケート回収者は138名（回収率：92.6%）であった。この138名を調査対象とした。

C-2. 男女比と年齢階層

アンケート回収された者138名の平均年齢は36.4歳、男性76名（9歳～75歳、平均年齢：38歳）、女性62名（8歳～79歳、平均年齢：35歳）であった。

年齢階層別の男女比（図-1）では、男女とも20歳代が最も多くなっている。

アンケートを回収できなかった者11名は

20歳～58歳（平均年齢：37歳）男性5名、女性6名であった。アンケート

を回収できた者と回収できなかった者の群間に年齢・性別で大きな偏りは無い。

C-3. 副反応の有無（図-2）

全く副反応を示さなかった者は69名（50%）に留まり、何らかの副反応を申告した者は69人（50%）に達した。局所症状のみを申告した者は25人（36%）、全身症状のみを申告した者は22人（32%）、局所症状と全身症状の双方を申告したものが22名（32%）であった。

局所症状を呈した者と全身症状を呈した者はほぼ同数であった。

C-4. 年齢階層別副反応発生頻度

（図-3）

30～40歳未満の年齢階層で副反応を申告した者が10名（71%）と最も多くなっていたが、各年齢階層毎の副反応申告率は、38%～71%で年齢階層による副反応申告率に一定の傾向は見られなかった。

C-5. 局所症状の種類とその頻度

局所症状を呈した者（局所症状のみと局所症状かつ全身症状を呈した者）47名の局所症状の種類（図-4）は、「発赤と腫脹」が38名（80%）と最も多く、「掻痒感」：22名（47%）、「疼痛・圧痛」：17名（36%）の順になっていた。「発赤」の大きさはほとんどが5cm以下であったが、10cm以上の発赤を呈した1名は、硬結・掻痒感、37.5℃の発熱を伴っていた。

C-6. 局所症状の発現日（図-5）

局所症状は予防接種当日から7日目まで発現していたが、接種当日から2日目までで局所症状発現件数の8.3%を占め

た。接種翌日に発現した件数が34件(40%)と最も多く、発赤・腫脹も19件と発生件数の半数が接種翌日に発生していた。「疼痛」は接種3日目以降には発生していない。

C-7. 局所症状の持続日数(図-6)

局所症状の持続期間は1日から14日間にばらついたが、2日から4日間で最も多く(64%)、5日目までに76%が含まれた。

C-8. 全身症状の種類と頻度

全身症状は、発熱、頭痛、倦怠感、悪寒、関節痛、筋肉・背部痛、下痢、頭重感、蕁麻疹、めまい、眼痛、の11種類から選択してもらい、その他の全身症状は記載してもらった。全身症状を呈した者(全身症状のみと局所症状かつ全身症状を呈した者)44人の全身症状別発生数(図-7)では、倦怠感が28名(64%)と最も多く、頭痛14名(32%)、筋肉痛・背部痛12名(27%)と続いた。発生数が多いのではないかと思われた37.5度以上の発熱を呈したものは8名(18%)に留まった。

その他の全身症状に記載された症状は、咽頭痛、食欲不振、腰痛、鼻汁、吐気、歯肉出血、胸痛、耳痛であった。全身症状の接種者全体における発生頻度は、倦怠感:20%、頭痛:10%、筋肉痛・背部痛:9%、

37.5度以上の発熱:6%、関節痛:6%、眼痛:1.4%となっている。

C-9. 全身症状の発現日(図-8)

全身症状の発現は接種日当日から10日目までに涉っている。全身症状が最も多く発現している日は接種翌日(29

件:28%)であるが、4日目以降にも48件(46%)発生しており、局所症状よりも症状発現日が遅くなっている。しかし、全身症状発現の調査期間は4週間であったが、10日目以降に全身症状の発現を申告した者はなかった。

C-10. 全身症状の持続期間

全身症状の持続日数(図-9)は1日から11日間に及んだ。しかし1日から3日間持続した件数が66件(65%)を占めた。症状の持続期間が長かった全身症状は、倦怠感:10日間、頭痛:11日間であった。

C-11. 一人当たりの副反応症状の個数

一人当たりの副反応の症状の発生個数を局所症状のみ、全身症状のみ、局所症状と全身症状に分けて比較した。(図-10)局所症状のみならびに全身症状のみは1個が最も多くそれぞれ15名(60%)と11名(50%)であった。局所症状と全身症状の双方を呈した者は2個~5個に17名(77%)が分布した。一人で10個、11個の副反応を呈した者もいた。

C-12. 発熱者の詳細(表-2)

予防接種の副反応で注意すべき症状である37.5度以上の発熱者は8名(全症例の6%)で、37.5℃~38℃が3名、38℃台が3名、39℃以上が2名であった。発熱者の年齢は15歳~48歳で高齢者はいなかった。発熱中に検疫所に相談のあった者は4名で、3名に近医への受診を勧めた。検疫所に連絡せずに医療機関を受診したものが1名いた。発熱と共に出現した症状が多かったのは頭痛と倦怠感であった。1名は予防接種

後6日目に発熱し、頭痛、倦怠感、背部痛、関節痛を伴い病院を受診し、マイコプラズマ肺炎の診断で1週間入院した。医療機関を受診した3名は1回の受診で軽快していた。

C-13. 副反応の有無と既往歴の有無

副反応有無と既往歴の有無の関係を表に示した。(表-3) 既往歴のある者は40名(全体の29%)であった。副反応を呈した者で既往歴を有した者は17名(43%)、既往歴のない者で副反応を呈したものは52名(53%)で、既往歴のない者の方が副反応を起こす割合が高くなった。

C-14. 副反応と既往歴の種類

既往歴で多かったのは高血圧症で副反応を呈した者も副反応のなかった者も同数の5名であった。子宮筋腫3名、消化器癌2名、糖尿病2名がいたが、副反応の有無で偏りはなかった。副反応を呈した者の中に過去に一度卵によるアレルギーがあった者が1名いた。

C-15. 内服薬、1ヶ月以内の他の予防接種と副反応の有無

内服薬を服用していた者は17名いたが、副反応を呈したものは8名であった。黄熱予防接種1ヶ月以内に他の予防接種を受けた者は6名おり、全例が副反応(4名は全身症状のみ、2名は局所症状と全身症状)を呈していた。

D. 考察

CDCの報告によれば、黄熱ワクチン接種による一時的な疾病の発現頻度は局所症状から重篤な全身症状まで含めてもワクチン接種1万回に1回程度である¹⁾。横浜検疫所²⁾や広島検疫所³⁾など

の報告して来た黄熱ワクチン接種後の副反応発現率はそれぞれ36.6%、17%でCDCの報告の100倍以上であるが、我々の結果は、黄熱ワクチンの予防接種による副反応発現率が50%と更に高い。Monath Tは「黄熱ワクチンは歴史的に良好な安全性を持っていると考えられているが、軽症から中等症の副反応は42%の被接種者に見られ、1400人を対象にしたYF-VaxとArilvaxの臨床試験で71.9%と65.3%に少なくともひとつの副反応が見られた」と報告している。⁴⁾ 以上のように黄熱ワクチン接種の副反応発現頻度は標本の大きさと追跡方法によって色々であり、更なる調査研究が必要である。

我々の調査対象者の年齢分布は20～40歳代が全体の45%を占め、M.Martinら¹⁾の調査対象と大差ない年齢分布の集団である。

副反応として局所症状を示した者(47人:52%)と全身症状を示した者(44人:48%)とはほぼ同数であった。局所症状の延べ件数は84件(45%)、全身症状の延べ件数は104件(55%)で、件数では全身症状の方が多かった。横浜検疫所の調査²⁾の副反応件数は、局所症状が20%、全身症状が80%であった。

A型肝炎予防接種では副反応発生頻度と被接種者の年齢階層との間に全く相関はない(全年齢階層で2～4%)が黄熱ワクチン接種による副反応は被接種者の年齢が高くなるに従い副反応の発現のみならず、副反応の重症化や入院治療・死亡の頻度が増す(64歳以下では2～5%、65歳以上では15～33%)と言う報告¹⁾があるが、我々の調査研究では30～40歳未満で副反応発生頻度が71%と最も高かったが、副反応発生

頻度と年齢階層との間には一定の関係が見られなかった。症例数が少ないためと思われる。将来わが国では人口の高齢化が一層進むので、今後症例を増やして被接種者の年齢と副反応発現との関係を明らかにしなければならない。

局所症状では発赤・腫脹、搔痒感、疼痛・圧痛がそれぞれ被接種者の28%、16%、12%に見られ、全身症状では倦怠感、頭痛、筋肉痛・背部痛がそれぞれ被接種者の20%、10%、9%に見られた。これらの発現頻度は A. Dabbagh らの報告⁴⁾の範囲内であった。

黄熱ワクチン接種後6日目に39.8℃の発熱があり、最終的にマイコプラズマ肺炎の診断で1週間入院した例があったが、この発熱ならびにマイコプラズマ肺炎の発症と黄熱ワクチン接種との間に因果関係はなかったと判断している。この例以外の副反応の程度は全て軽度で、医療機関を受診した発熱者3名も1回の受診で軽快している。

副反応の症状発現は、黄熱ワクチン接種後、局所症状で接種当日から7日目まで、全身症状で接種当日から10日目までであった。これらの結果は横浜検疫所、広島検疫所の報告^{2), 3)}と同程度であり、黄熱ワクチンに添付してある Product information の記載とも大差ない。

副反応の出現と被接種者の既往歴との間には有意な関係が認められず、見かけ上既往歴のない者の方が副反応を発現しやすいように見えるが、統計学的有意性はない。

即時型過敏反応(100万例に1例)や多臓器不全を来す内臓向性疾患(60歳以上の者4万~5万人に1人と報告⁴⁾されている)さらに接種後脳炎を来す神経向性疾患(4ヶ月以下の新生児1000人に0.5~4人と報告⁴⁾さ

れている)などのまれで重症の副反応が見られなかったのは、わが国における黄熱ワクチン接種者が年間平均1万人以下⁵⁾と接種絶対数が少ないためで、日本人が副反応を起こしにくいためではないと考える。副反応を呈した者に過去に一度卵によるアレルギーがあった者が1名いたこと、1ヶ月以内に他の予防接種を受けた者6名全てが副反応を呈していたことは、過敏反応は100万例に1例と推定されている⁴⁾にもかかわらず、又不活化ワクチン接種1週間後には他の予防接種が可能とされているものの、卵に過敏症がある場合や予防接種間隔⁶⁾が短い場合には副反応発現の可能性について十分にインフォームド・コンセントを取り、接種後の体調に充分注意を払うことが必要である。

E. 結論

アンケート方式による黄熱ワクチン接種による副反応の実態を調査した。

1. 副反応の発現率は被接種者の50%に達したが他の報告と大差ない頻度であった。2. 黄熱ワクチン接種と関係すると思われる副反応は軽微なもののみであったが、調査対象規模が小さいためと考えられる。

3. 副反応発現の背景因子として性別・年齢・既往歴には有意差がなかったが、1ヶ月以内に他の予防接種を受けた者全員が副反応を呈したことは、予防接種に際する問診・診察の確実な実施と・「一般的な注意事項」⁶⁾の遵守が不可欠である。

4. わが国には黄熱患者の発生はないが、黄熱流行地域に旅行する者の一部しか予防接種を受けていないと予想されるので、黄熱ワクチン接種の有用性・有効性を確