

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周ウイルス感染制御 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ウイルスに対する中和抗体を測定し、黄熱ワクチン接種歴を有する24例の成人の血清中和抗体の持続について検討した。50% plaque reduction 法では6/24例が陰性で、CPE抑制法では1/24例が陰性であった。中和抗体価は10年経過しても低値ではあるが持続することが明らかとなった。

【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がどのぐらいまで持続しているかは不明である。黄熱ワクチン接種歴を有する成人の中和抗体を測定し抗体持続に関する調査を行うことを目的とした。

【方法】

1) ウイルスの作製 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3mlで溶解した。ワクチンウイルスをVero細胞に接種し3代継代し感染細胞を凍結融解しchallenge virusとしてストックした(YF Vero3)。抗体測定法は100% CPE抑制法と50% plaque reduction法で行った。

2) 100% CPE抑制法

被検血清は56℃、30分非働化しMEM培養液で1:2の希釈から2倍階段希釈し、100

TCID50のChallenge virusと等量混和し37℃で中和反応を行い96穴プレートに培養したVero細胞に接種しCPEの出現を観察した。CPEの出現を完全に抑制した最終血清希釈倍率の逆数を中和抗体価として算出した。

3) 50% plaque reduction assay

非働化血清を1:4に希釈し4倍階段希釈し4倍階段希釈を行い、50 pfuの感染価を有するウイルス液と等量混和し、中和反応を行い24穴プレートに単層培養したVero細胞に接種した。90分コンタクトし寒天を重層し7日後に固定染色しplaque数を算出し50%抑制する血清希釈倍数を算出した。

3) 血清 三重大学関連施設で保存されていた黄熱ワクチン接種歴を有する24例の血清を対象とした。

【結果と考案】

1) 100% CPE抑制法と50% Plaque reduction法との相関

昨年度の血清と共に相関を検討し図1に示した。50% plaque inhibition法により測定した抗体価が高い傾向を示した。50% plaque reduction法で1:4以下の陰性血清のなかには100% CPE抑制法で陽性を示した

血清が存在した。

黄熱ウイルス中和抗体測定法の相関

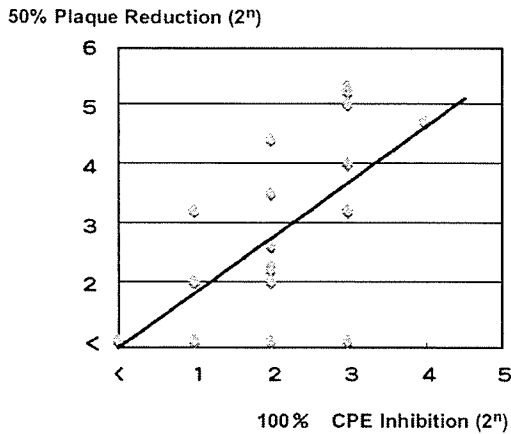


図1. 中和抗体測定法の相関

100% CPE 抑制法は血清希釈 1:2 からスタートし、50% plaque reduction 法では 1:4 からスタートする。50% plaque reduction 法での中和抗体測定法は理論的に 50% のウイルスを中和する値であるから 100% CPE 抑制法よりは高い中和抗体価を示すが、1:4 からスタートするために 1:4 以下の中和抗体価は不明である。24 例中 6 例が 50% plaque 抑制法では陰性となった。いずれもワクチン接種 10 年以上経過した血清であった。6 例中 5 例は 1:2 の血清希釈からスタートする 100% CPE 抑制法では陽性となった。

2) ワクチン接種後の年数と中和抗体価

24 例中 3 例は 2 回ワクチン接種を受けており、1 回接種群と分けて図 2 に 100% CPE 抑制法による抗体価を示した。1 回接種後 20 年以上経っても抗体が検出された。同様に、50% plaque reduction 法による中和抗体測定結果を図 3 に示した。

黄熱ウイルス中和抗体測定法を確立し、ワクチン接種例の抗体持続を調べた。ワクチン接種 10 年後の血清では陰性例が認められるが、中和抗体は低値ながらも持続しており、今後、例数を増やして検討を行う必要がある。

【関連する学会、論文発表】

1. Komase K, Nakayama T, Iijima M, Miki K, Kawanishi R, Uejima H. The phosphoprotein of attenuated measles AIK-C vaccine strain contributes to its temperature-sensitive phenotype. *Vaccine* 24: 826-34, 2006.
2. Uejima H, Nakayama T, Komase K. Passage in Vero cells alters the characteristics of measles AIK-C vaccine strain. *Vaccine* 24: 931-6, 2006.
3. Kamada M, Nagai T, Kumagai T, Igarashi M, Ihara T, Okafuji T, Ochiai H, Sakiyama H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S, Miyazaki C, Miyata A, Yuri K, Ito Y, Nakayama T, Kase T, Okuno Y. Efficacy of inactivated influenza vaccine in alleviating the febrile illness of culture-confirmed influenza in children in the 2000-2001 influenza season. *Vaccine* 24: 3618-23, 2006.

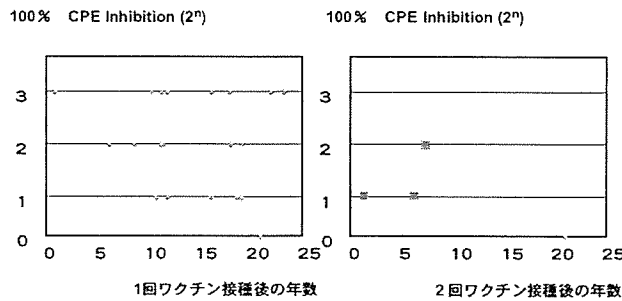


図2. 100% CPE 抑制法による中和抗体の持続

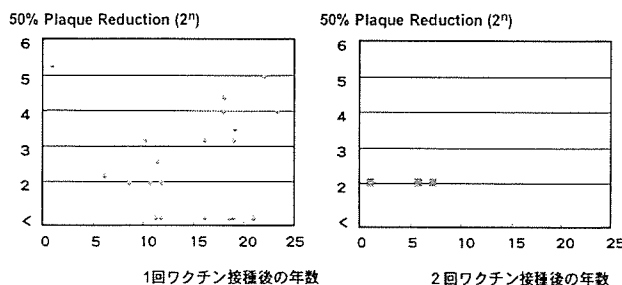


図3. 50% plaque reduction 法による中和抗体の持続

4. Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K, Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, Ochiai H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S, Igarashi M, Kase T, Okuno Y, Nakayama T. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* (in press)
5. Mori N, Motegi Y, Shimamura Y, Ezaki T, Natsumeda T, Yonekawa T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T. Development of a new method for diagnosis of rubella virus infection by reverse transcription-loop mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 44: 3268-73, 2006.

高齢者に対するトラベラーズワクチン接種

分担研究者 藤井 達也 自衛隊中央病院内科

研究要旨：

自衛隊海外活動における予防接種の現状と対策についてまとめた。
特に、加齢因子が及ぼす影響（高齢者に対する予防接種）について検討した。

A. 研究目的

自衛隊の海外活動における予防接種の現状と対策をまとめ、海外渡航時に罹患する感染症のうちワクチンで予防可能な疾患を対象として、現状の問題点を評価し、対策を模索し、海外渡航者に関するワクチン接種の指針作成に寄与する。

B. 研究方法

自衛隊の海外活動における予防接種の現状と対策についてまとめた。特に、加齢因子が及ぼす影響（高齢者に対する予防接種）について検討した。

B-I 研究項目

1 加齢因子がトラベラーズワクチンに及ぼす影響（高齢者に対する予防接種の検討）

B-II 方法

1 加齢因子がトラベラーズワクチンに及ぼす影響（高齢者に対する予防接種）を次のワクチンに対して、一部文献的考察も加え検討した。

- (1) 破傷風（表1, 図2）
- (2) 日本脳炎（表1, 図1, 図2）
- (3) ポリオ（表1, 図1, 図2）
- (4) 狂犬病（表1, 図1, 図2）
- (5) A型肝炎（表2, 図1）
- (6) B型肝炎（表2, 図1, 図2）

2 カンボジア・ゴラン高原のPK0に派遣された隊員における、破傷風・日本脳炎・ポリオ・狂犬病・A型肝炎・B型肝炎・コレラの各ワクチン接種前後の抗体価測定をそれぞれ行い、その抗体価の推移より各々の抗体反応および

抗体持続期間の評価を年代別に行った（表1, 図1, 図2）。

3 一般の海外渡航者および海外活動に参加した自衛官について、それぞれの背景、加齢因子が及ぼす影響（高齢者に対する予防接種）について検討し、まとめた（表3）。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に当たっては、疫学研究に関する倫理指針の施行等について（14文科振第123号、科発第0617001号）を踏まえ適切に実施するものとし、個人情報の保護に努めた。

（1）目的及び意義、実施によって生起する危険性と医学上の成果の総合的判断
本研究は、陸上自衛隊における命題研究を基礎としている。このワクチンに関する効果と安全性に関するデータを収集・蓄積することで得られた知見は、結果的には組織および隊員個々に還元されるものである。しかしながら、本研究を実施することにより生起する危険性としては、メーカーとの利害関係が一致することによるデータの捏造・隠蔽、個人情報の流出、検体提供者や不同意者などが人事上あるいは管理上の不利益を被る、あるいは不当な処遇がなされる、などが挙げられる。結果によっては、テロリストに利する情報となりうる危険性も孕んでいる。また、国是として付与された任務に基づいて接種を実施された自衛官が、その研究対象とされることへの倫理的配慮の必要性は指摘されうる。そのため、疫学研究に関する倫理指針の施行等に

ついて（14文科振第123号、科発第0617001号）を遵守しながら実施された。

（2）対象となる個人又は検体等の提供者及びその家族等の人権の擁護

研究に対し協力の同意が得られた対象者については、健康管理情報と合わせ個人を特定できないよう措置を行ったうえで解析を行う。また、協力に同意しないことにより、人事上あるいは管理上の不利益や不当な処遇を被ることがないように十分配慮されている。対象となる個人又は検体等の提供者及びその家族等の意思是尊重され、人権はすべて擁護される。なお、本研究においては個人に遡及した調査は行わない。

（3）被験者及び提供者の理解及び了解を得る方法

「血清保存等の同意について」を全対象者に通知・配布し、本研究の主旨に関する十分な情報提供を行った後、対象者個々が同意書に直接記入した後、回収した。被験者及び提供者の理解及び了解の有無や協力の意思是、回収した同意書によって確認された。

C. 研究結果 および D. 考察

1 加齢因子がトラベラーズワクチンに及ぼす影響（高齢者に対する予防接種）

（1）破傷風（表1, 図2）；日本人の場合、一般に40歳以上の基礎免疫は不十分であると考えられる。高齢者に対する破傷風ワクチン接種にあつては、単回接種により70~80%は抗体が陽転その抗体は約1年間は持続される過去の免疫状況にもよるが、年齢とともに抗体価の減衰は緩徐となる傾向があつた。基礎免疫を有する場合には、少なくとも15年以上抗体は維持すると予想される

（2）日本脳炎（表1, 図1, 図2）；日本では、1971年に導入された。過去の免疫状況にもよるが、年齢とともに抗体価の減衰は緩徐となる傾向であつた。ワクチンの追加接種により、7~15年程度抗体は維持されると予想される。

（3）ポリオ（表1, 図1, 図2）；日本では、1961年に緊急導入された。にもかかわらず、年齢とは無関係にほとんど（80%）の日本人が基礎免疫を有している。過去の免疫状況にもよるが、年齢とともに抗体価の減衰は緩徐となる傾向にあつた。（OPV）ワクチンの追加接種により、15年以上抗体は維持されると予想される。（4）狂犬病（表1, 図1, 図2）；日

本人の場合、一般に基礎免疫は不十分（皆無）である。ワクチン接種後の抗体価の推移を示す論文は希少である。過去の免疫状況にもよるが、加齢とともに抗体産生能は低下し、抗体陰性となる時期も早まる。30歳以上の場合、3回の接種後も2年後までに抗体は陰性化するため、追加接種が必要と考えられる。20代に3回以上接種した場合には、10年程度抗体が維持されることが期待される。あるいは、3回の接種により抗体維持良好な群が存在する。（5）A型肝炎（表2, 図1）；日本人の場合、一般に50歳以下の世代ではほとんど免疫がない。50歳以上の高齢者でも、単回接種により65%、追加接種により98%が抗体陽性となる。接種回数が計2回以下の場合には、10%以上が早ければ1年後より陰性化する場合がある。40歳以上の者でも、計3回の接種により30年以上抗体は維持されると予想され、4回以上接種した群では、ほぼ終生にわたり免疫が持続するものと考えられる。

（6）B型肝炎（表2, 図1, 図2）；高齢者ではB型肝炎ワクチンに対しnon-responseであるリスクが有意に増大（relative risk:1.76, 95%CI:1.48-2.10）する。比較的高齢者を30歳以上と定義しても同様の結果であつた。A型肝炎ワクチンと異なり、B型肝炎ワクチンの場合、高齢者は（加齢とともに）反応が不良である。この傾向は、30歳以上でもあてはまる。B型肝炎ワクチンの追加接種では、接種の都度に50%が抗体陽転するものと期待される。3回接種でも十分な抗体が得られなかった者に対しても、4回目の接種により、比較的良好な応答は期待できる。

2 抗体反応および抗体持続期間の年代別評価（表1, 図1, 図2）

ポリオ、破傷風、日本脳炎、A型肝炎などの各ワクチンに対する反応は高齢がデメリットであるとはいえなかつた。むしろ、抗体の持続は全般に若年者よりも優れていた（しかしながら、これらは過去の接種暦が不明であり、今後も検討が必要）。狂犬病、B型肝炎などの各ワクチンにおいては、高齢者群では、抗体の産生ならびに持続は若年者群より不良であつた。

3 高齢者に対するトラベラーズワクチン接種；まとめ

海外渡航者数の増加に伴い、高齢の海外渡航者数も増加の一途を辿っている。旅行医学

の教科書には、高齢者に対するトラベラーズワクチン接種に関しては、肺炎球菌ワクチンの導入、インフルエンザワクチン（毎年）接種、破傷風等は高齢者ほどハイリスク（基礎免疫が不完全）などが特記されているものの、その他は一般成人と同様と記述されている。しかしながら、高齢の海外渡航者といっても、年代およびワクチン接種歴等個々の背景も様々であり、トラベラーズワクチンの接種計画も一律に扱ってよいかどうかについては、検討の余地がある。トラベラーズワクチンの接種においては、ワクチンの種類によっては被接種者の年齢も考慮する必要がある。高齢者と一般成人とは、必ずしも同様ではない。

E. 結論

トラベラーズワクチンの接種においては、高齢者と一般成人とは必ずしも同様ではなく、ワクチンの種類によっては被接種者の年齢も考慮する必要がある。

表1. トラベラーズワクチンの年代別
抗体陰性予想時期;まとめ

年代	抗体陰転予想時期 (月)			
	破傷風	日本脳炎	ポリオ	狂犬病
20-29歳 N=14~22	201ヶ月 (16.8年)	102ヶ月 (8.5年)	179ヶ月 (14.9年)	117ヶ月 (9.8年)
30-39歳 N=7~17	181ヶ月 (15.1年)	64ヶ月 (5.3年)	184ヶ月 (15.3年)	16ヶ月 (1.3年)
40-49歳 N=5~7	291ヶ月 (24.3年)	202ヶ月 (16.8年)	222ヶ月 (18.5年)	17ヶ月 (1.4年)
補足説明	日本人の場合、一般に40歳以上の基礎免疫は不十分であると考えられる 高齢者に対する破傷風ワクチン接種にあつては、単回接種により70~80%は抗体が陽転その抗体は約1年間は持続される 過去の免疫状況にもよるが、年齢とともに抗体価の減衰は緩徐となる傾向 基礎免疫を有する場合には、少なくとも15年以上抗体は維持すると予想される	日本では、1971年に導入過去の免疫状況にもよるが、年齢とともに抗体価の減衰は緩徐となる傾向 ワクチンの追加接種により、7~15年程度抗体は維持されると予想	日本では、1961年に緊急導入にもかかわらず、年齢とは無関係にほとんど(80%)の日本人が基礎免疫を有している 過去の免疫状況にもよるが、年齢とともに抗体価の減衰は緩徐となる傾向 (OPV)ワクチンの追加接種により、15年以上抗体は維持されるものと予想	日本人の場合、一般に基礎免疫は不十分(皆無) ワクチン接種後の抗体価の推移を示す論文は希少 過去の免疫状況にもよるが、加齢とともに抗体産生能は低下し、抗体陰性となる時期も早まる 30歳以上の場合、3回の接種後も2年後までに抗体は陰性化⇒要追加接種 20代に3回以上接種した場合には、10年程度抗体が維持されることが期待 あるいは、3回の接種により抗体維持良好な群が存在

表2. A型・B型肝炎ワクチンに関する加齢の影響;まとめ

	A型肝炎ワクチン	B型肝炎ワクチン
文献上のデータ	50歳以上の高齢者の抗体陽性率 初回接種により65% 追加接種により98% Genton Bら Travel Med Infect Dis. 2006 Dec;4(6):303-12. D'Acremont Vら J Travel Med. 2006 Mar-Apr;13(2):78-83 若年者群(20-39歳); 抗体の持続は34.5年 高齢者群(40-62歳); 抗体の持続は31.5年 Wiedermann Gら Acta Trop. 1998 May;69(2):121-5	高齢者ではB型肝炎ワクチンに対しnon-responseであるリスクが有意に増大 (relative risk:1.76, 95% CI:1.48-2.10) 比較的高齢者を30歳以上と定義しても同様の結果 Fisman DNら Clin Infect Dis. 2002 Dec 1;35(11):1368-75
自衛隊における調査	(1) 2回接種群(n=151) 接種後経過年数と抗体価は相関なく、13.2%が1.1年後~陰転化 (2) 3回接種群(n=59) 接種後経過年数と抗体価には有意な相関あり、抗体陰転化は約30年後と予測 (3) 4回接種群(n=25) 全例が高い阻害率を維持しており、抗体が陰転化するのは約100年後と算出 西山ら, 防衛衛生第53巻第11号, 2006年	A型肝炎ワクチンと異なり、B型肝炎ワクチンの場合、高齢者は(加齢とともに)反応が不良である この傾向は、30歳以上でもあてはまる B型肝炎ワクチンの追加接種では、接種の都度に50%が抗体陽転するものと期待される Wolters Bら Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):3623-8
補足説明	日本人の場合、一般に50歳以下の世代ではほとんど免疫がない 50歳以上の高齢者でも、単回接種により65%、追加接種により98%が抗体陽性となる。接種回数が計2回以下の場合には、10%以上が早ければ1年後より陰性化する場合がある。40歳以上の者でも、計3回の接種により30年以上抗体は維持されると予想され、4回以上接種した群では、ほぼ終生にわたり免疫が持続するものと考えられる	3回接種でも十分な抗体が得られなかった者に対しても、4回目の接種により、比較的良好な応答は期待できる Bennett RGら J Am Geriatr Soc. 1996 Jun;44(6):699-703.

図1. 被接種者の年代別にみた抗体反応の比較
(20代を100とした場合)

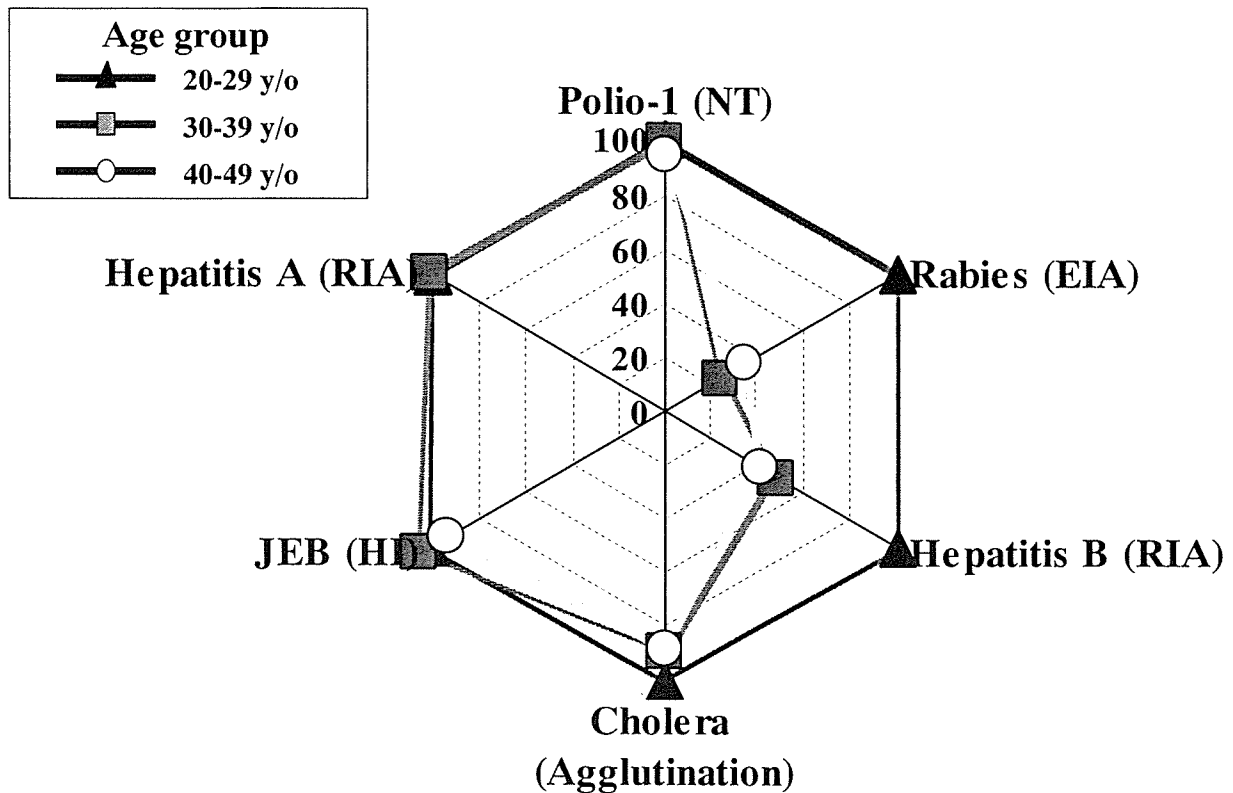


図2. 被接種者の年代別にみた抗体価持続の比較
(20代を100とした場合)

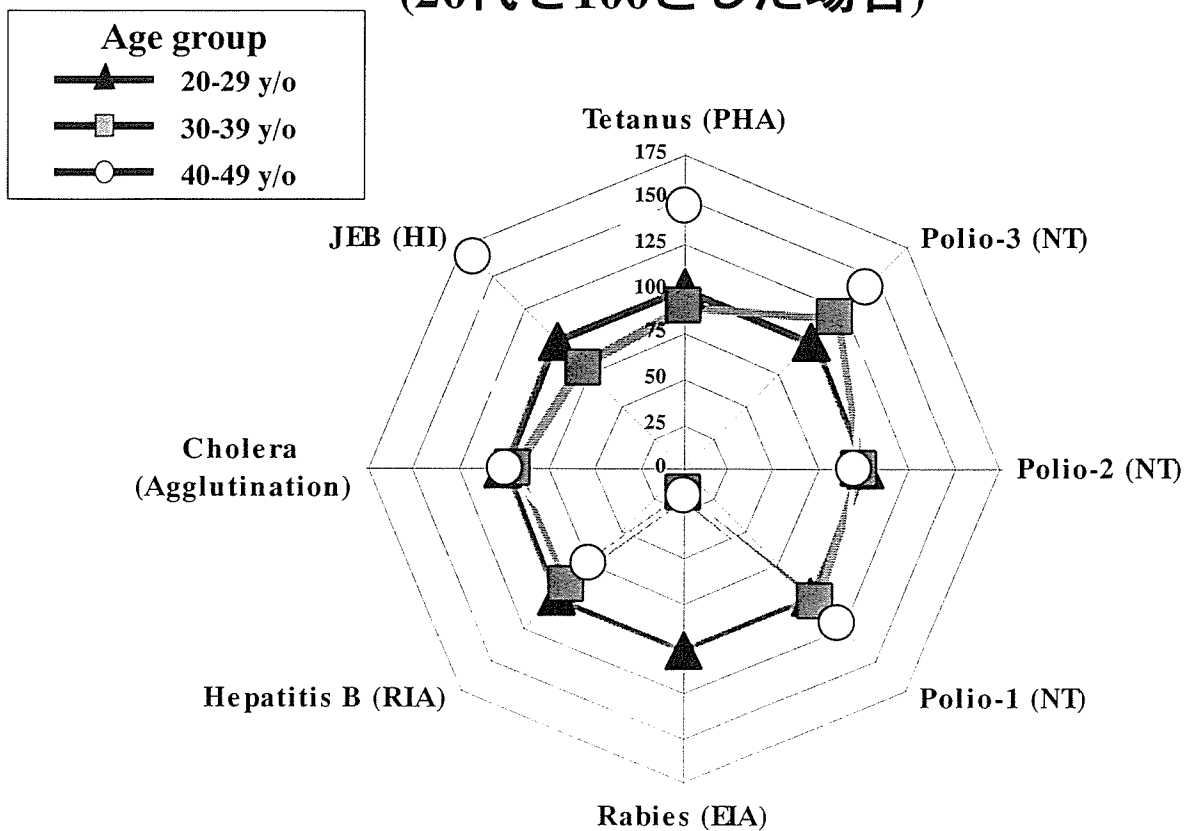


表3. 高齢者に対するトラベラーズワクチン接種;まとめ

	一般の海外渡航者	海外活動に参加する自衛官
背景	<p>海外渡航者数の増加に伴い、高齢の海外渡航者数も増加の一途を辿っている。</p> <p>高齢の海外渡航者といっても、年代およびワクチン接種歴等個々の背景も様々である。</p> <p>それに伴うトラベラーズワクチンの接種計画も一律に扱ってよいのか？</p>	<p>PKOや緊急援助隊等海外派遣回数増加に伴い、海外に派遣される自衛官数も増加の一途を辿っている。</p> <p>海外に派遣される自衛官も10代から50代までと年代および接種歴も様々である。</p> <p>それに伴うトラベラーズワクチンの接種計画も一律に扱ってよいのか？</p>
結論	<ul style="list-style-type: none"> ● 肺炎球菌ワクチンの導入 ● インフルエンザワクチン(毎年) ● 破傷風等は高齢者ほどハイリスク(基礎免疫が不完全) ● その他は一般成人と同様 	<ul style="list-style-type: none"> ● ポリオ、破傷風、日本脳炎、A型肝炎などの各ワクチンに対する反応は高齢がデメリットであるとはいえなかった ● むしろ、抗体の持続は全般に若年者よりも優れていた(しかしながら、これらは過去の接種暦が不明であり、今後も検討が必要)。 ● 狂犬病、B型肝炎などの各ワクチンにおいては、高齢者群では、抗体の産生ならびに持続は若年者群より不良であった ● トラベラーズワクチンの接種においては、ワクチンの種類によっては被接種者の年齢も考慮する必要がある ● 高齢者と一般成人とは必ずしも同様ではない
文献	Textbook of TRAVEL MEDICINE and HEALTH (DuPont & Steffen),1997	自衛隊中央病院研究年報(平成5年～14年)

Geo Sentinel（国際旅行医学会及び米国 CDC による旅行・熱帯医学の世界的サーベイランス・ネットワーク）からみた日本人旅行者の動向

分担研究者 相楽裕子 横浜市立市民病院感染症部

研究要旨：

Geo Sentinel サーベイランスへの協力が得られた日本人患者について渡航目的、在住地、受診地別に渡航前受診状況を調査した。渡航前受診率は国内在住者では低く、海外在住者では高かった。国内受診者の渡航前受診率は研究・教育で 30%であったが、仕事でも 16%、観光では 4%とさらに低かった。

A 目的

Geo Sentinel は国際旅行医学会が CDC の協力を得て 1996 年に開始した旅行者疾患の世界的サーベイランス・ネットワークであり、目的は旅行者関連疾患の傾向を探るとともに新たな感染症の国内侵入を早期に検知するために情報を発信してゆくことである。全世界に 30 ヶ所の旅行者クリニックと 122 ヶ所の協力機関があり、わが国では国立感染症研究所感染症情報センターが協力機関として参加している。旅行者クリニックとしては当院が 2005 年 2 月から国内では初めて横浜 Site として参加した。今後の海外渡航者予防接種対策に貢献することを目的として、このサーベイランスを通して得られた日本人旅行者の受診状況を、帰国後国内で受診した例と海外で受診した例について比較検討した。

B 対象と方法

対象：2005 年および 2006 年に横浜 Site および海外の Site を受診した日本人で Geo Sentinel サーベイランスへの協力が得られた患者

方法：上記患者に対して、患者分類（移民・難民、外国人旅行者、都会生活者、非都会生活者、学生、旅行者、軍人）、最近の渡航目的（移民、観光、仕事、研究・教育、伝道・ボランティア、友人・親戚訪問、医療）、主な症状、初診時診断、最終診断、渡航前相談（可能であればワクチン接種歴）、推定感染地域等の項目について調査を行

った。横浜 Site 受診者は同 Site の集計データを on line で取り込み、海外 Site 受診者は Geo Sentinel 事務局に依頼してデータを収集した。

C 結果

1) 日本人旅行者の分類：国内在住、横浜で受診した例（国内在住国内受診）331 例、国内在住、海外で受診した例（国内在住海外受診）897 例、海外在住、横浜で受診した例（海外在住国内受診）22 例、海外在住、海外で受診した例（海外在住海外受診）275 例であった。

2) 日本人旅行者の海外受診数と受診 Site：国内在住海外受診 897 例は北京、ジュネーブ、カトマンズ、ミュンヘンを受診していた。海外在住海外受診 275 例は北京、バンコク、ホーチミン、カトマンズ、シンガポール、メルボルン、ボストン、ニューヨーク、オランダ、シアトル、オークランド、オタワ、トロント、ジュネーブ、チューリヒ、ミュンヘンなどを受診していた。

3) 在住地・受診地別日本人旅行者の内訳（表 1）

国内在住国内受診者では観光目的が 63%、仕事 20%、国内在住海外受診者では観光 89%、仕事 4%で、国内在住者では観光目的が多かった。海外在住者では仕事の比率が高く、観光の比率は低かった。海外在住海外受診者では医療目的が 14%を占めていた。

4) 最終診断

国内在住国内受診者の上位最終診断は細菌性下痢症、狂犬病暴露後予防（ワクチン接種）、ウイルス症候群（いわゆるかぜ症候群）、動物咬傷、マラリア、デング熱、腸・パラチフス、急性呼吸器感染症など、いわゆる輸入感染症であった。

国内在住海外受診者では、急性下痢症、上気道感染症、ジアルジア症、急性気管支炎、血尿、ビルハル住血吸虫、高山性肺浮腫、腸チフス、咽頭炎（非溶連菌性）、急性尿路感染症が上位を占めた。

国外在住国内受診者の数は少ないが、インフルエンザ、腸チフス、デング熱、急性下痢症、ウイルス症候群、ストレス、慢性下痢症が上位を占めた。

海外在住海外受診者では急性細菌性下痢症、上気道感染症、急性気管支炎、気管支喘息、腹痛、無症状スクリーニング、頭痛、発熱（3週間以内）、副鼻腔炎、急性中耳炎など、下痢症と呼吸器系感染症が多かった。

5) 在住地・受診地別渡航前受診（表2）

渡航前受診をしていたのは国内在住国内受診者の8%、国内在住海外受診者の12%であった。海外在住者では国内受診者の32%、海外受診者の29%が渡航前受診をしていた。国内在住者は渡航前受診の比率が低かった。

6) 渡航目的別渡航前受診（表3）

日本人患者で渡航前受診をしていたのは、観光目的4%、仕事16%、研究・教育30%、伝導・ボランティア11%、友人・親戚訪問12%であった。観光目的は最も低く、研究・教育目的で最も高かった。

7) 接種ワクチン

1~5種類のワクチン接種を受けており、接種されたワクチンはA型肝炎8%、B型肝炎6%、黄熱6%、狂犬病5%などであった。

D 考察

国内在住者の渡航目的は観光の比率が高く、特に海外受診例では89%が観光であった。海外の受診Siteは北京、ジュネーブ、カトマンズ、ミュンヘンなど特定のSiteに集中していた。海外在

住者の目的は60%以上が仕事であり、海外在住海外受診者では医療が14%を占めていた。受診Siteは世界に分散していた。

最終診断は国内在住国内受診例では急逝下痢症をはじめとするいわゆる輸入感染症が多かった。海外受診例では下痢症のほか、急性呼吸器感染症、高山病、急性尿路感染症などが多かった。海外在住海外受診例では無症状スクリーニング、腹痛、頭痛、発熱など検査や精密検査が目的と推測されるものが多かった。

渡航前受診率は国内在住者では低く、海外在住者で高い傾向が明らかであった。渡航目的が仕事や研究であるため渡航前に受診していると推測される。国内受診者の渡航前受診率は、研究・教育で30%、仕事で16%、観光で4%であり、仕事でも低く、観光ではさらに低かった。

E 研究発表（学会発表）

高橋華子，足立拓也，相楽裕子，木村幹男：
Geo Sentinel（国際旅行医学会および米国CDCによる旅行/熱帯医学の世界的サーベイランスネットワーク）に参加して．第80回日本感染症学会，東京，2006.4

表1 在住地・受診地別日本人旅行者の内訳

	国内在住国内 (n=331)	国内在住海外 (n=897)	海外在住国内 (n=22)	海外在住海外 (n=275)
観光	208	798	0	26
仕事	67	37	15	163
研究・教育	16	21	4	22
伝導・ボランティア	15	24	3	6
友人・親戚訪問	25	16	0	15
医療	0	1	0	39
移民	0	0	0	4

表2 在住地・受診地別渡航前受診

	国内在住国内 (n=331)	国内在住海外 (n=897)	海外在住国内 (n=22)	海外在住海外 (n=275)
あり	25	111	7	79
なし・不明	283	786	15	196

表3 渡航目的別渡航前受診—横浜・日本人—

	あり	なし・不明
観光	8	200
仕事	13	69
研究・教育	6	14
伝導・ボランティア	2	16
友人・親戚訪問	3	22

予防接種業務に関する諮問委員会（ACIP）
構成と審議過程

分担研究者 Christie Reed

Division of Global Migration and Quarantine, CDC

研究要旨 米国における予防接種政策の開発過程における、予防接種業務に関する諮問委員会（ACIP）の職責、構成、機能についてのべ、衛生行政で関連機関や学会との関係を紹介したい。

1. ACIP の職責

1964 年からワクチンで予防可能な疾患のもっとも効果的な予防方針について、米国疾病予防管理センター(CDC)に対しアドバイスやガイダンスを開始した。1993 年からは小児を対象としたワクチン投与計画(VFC)に関与し、CDC の決定過程でアドバイスをした。

2. ACIP の構成

選挙で選出される委員が 15 名。任期は 4 年で委員長はこのなかから選ばれる。それに加え FDA などの政府機関から(ex officio member)として 8 名。さらに関連学会や機関から 2 2 名が参加し、専門領域は感染症、小児科、公衆衛生学から薬学、経済学、費用対効果、ワクチンを受ける者の観点の問題にまで及ぶ。

3. ACIP の討議のしくみ

会議は 2 月、6 月、10 月の年 3 回開催される。協議事項は ACIP メンバー、関連学会、CDC スタッフなどが申請書を用いて提出され、ACIP 議長、幹部秘書(Executive secretary)、ACIP 運営委員会によってまとめられる。審議は政府

の定めた手順に従いすすめられる。決議された勧奨は MMWR に公表され、CDC によって承認される。

ACIP 全体会議に先立ち、草案の作成などを検討するワーキンググループ(WG)が組織される。グループ長は ACIP メンバーであるが、少なくとも 1 名は ACIP 以外の外部のものが参加する必要がある。永続的な WG は 4 つある。

(成人予防接種スケジュール、勧奨一般、小児思春期の予防接種スケジュール、インフルエンザワクチン)。WG は必要に応じ結成(Task-oriented WG)され、問題点が解決されれば解散する。

4. CDC による管理

ACIP の業務を請け負う幹部秘書(Executive secretary)の派遣、National Center for Immunization & Respiratory Disease によるサポート、ACIP 運営会議、連邦政府との連携、ACIP 活動の経済支援、法律面でのアドバイスにわたる。

5. ACIP 運営会議の活動

CDC と連携し、ACIP の業務を遂行する。全体会議の2ヶ月前から、協議事項を検討し、会議参加者の選出をおこなう。また関連諸機構との調整をおこなう。

6. ACIP による勧奨

勧奨する上で検討される事項は、適応と接種スケジュールの認可、疾患の重症度とハイリスク集団、集団全体あるいは特定の集団における安全性と効果、すでにだされた勧奨の実行可能性、費用対効果、他の学会等からだされた勧奨である。

予防接種の方針において検討されるエビデンスは、予防効果、様々な年齢集団における評価、ワクチンの安全性、他のワクチンとの相互作用、経済面での分析である。

ACIP による勧奨には、広く用いられるもの (Universal use) と、危険性に応じたもの (Risk Based) がある。勧奨は3 - 5年ごとに再評価される。2007年の新たな計画として、エビデンスに基づくWGの結成や、経済面での分析がある。今後国際協力関係を発展させていきたい。

7. 結語

定期予防接種は年齢にかかわらず、すべての個人および社会にはかりしれない利益をもたらす。予防接種の責務は個人と公共がともわかちあうものである。ACIP はワクチン財政、ワクチン供給、ワクチン承認の諸問題に取り組んでいる。

渡航者用ワクチンに関する情報の収集と啓発
および未承認腸チフスならびに髄膜炎菌ワクチン輸入に関する研究

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
共同研究者 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 NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会
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 川崎医科大学小児科学2講座

研究要旨：海外感染症の情報と渡航者用ワクチン接種の必要性を啓発するために、世界各地における感染症動向など最新情報を提供する Shoreland 社の情報を入手すべく契約内容を詰めている。さらに研究班での臨床試験のために未承認ワクチンである腸チフスおよび髄膜炎菌ワクチンの輸入を行った。腸チフスワクチンは順調に輸入されたが、髄膜炎菌ワクチンは日本国内での輸送において温度管理が不十分であり再輸入となった。ワクチン輸入については過去に経験のある業者についても輸入に際して打ち合わせがおよび確認が必要である。

A. 研究目的

2006年の海外渡航者は過去最多であった2000年の1740万人を超える勢いであるといわれる。渡航先はアメリカが最も多いが、韓国などアジアへの旅行は観光旅行者の半数に達している。永住者を除く海外長期滞在者についてみても、2004年10月現在で約66万人とされ、特にアジア地域での滞在者が急激に増加している。さらに、3ヶ月以内の短期滞在者約300万人の63%はアジア地域の中国本土、台湾、韓国などとされている。一方、最近では冒険旅行と称して、アジアのみならずアフリカや南米の僻地への旅行も増加傾向にある。そうした地域には、生活環境や保健衛生状態が日本に

比べ良好とはいえない所謂発展途上国も多く含まれ、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コレラおよび腸チフスやA型肝炎に感染し、帰国後発症する例も多い。また、米国や英国への留学では髄膜炎菌ワクチンの接種が要望されているが、わが国には承認されたワクチンがないことから、現地での接種を余儀なくされることも多い。最近、鳥インフルエンザ発生などにより旅行業者も渡航者に感染情報を伝えるようになったようであるが、A型肝炎以外の腸チフスやコレラなど常在する感染症の情報提供は少なく、有効なワクチンが国内で承認されていないこともあって、国全体としてワクチン接種へのとり組みが十分でない。本研究では昨年引き

続き、海外渡航先で必要とされるワクチン情報を入手と関係者への啓発を行うとともに、本研究事業で用いる未承認の腸チフスおよび髄膜炎菌ワクチンの輸入について行った。

B. 研究方法

渡航者ワクチンに関する情報収集については、前年に引き続いて米国 Shoreland 社の Travax EnCompass のへのアクセスを開始するべく交渉を行っている。Shoreland 社の Mr. Don Cook 氏への連絡はメールによった。また、医師ならびに旅行斡旋業者へ渡航者ワクチン接種の重要性を啓発を目的に、昨年引き続きトラベラーズワクチンフォーラム (TVF) 研修会を NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会と共催した。

研究班での臨床試験に用いられる腸チフスおよび髄膜炎菌ワクチンの一括輸入が不可能であることから、輸入は「医師の個人輸入」の形式によった。輸入希望研究班員は 12 名で、1 名を除き両ワクチンを希望したことから、それぞれ個別に書類を作成し、厚生労働省および経済産業省へ提出する書類は輸入する医師の作成と認可を受ける作業をおこなった。経済産業省の認可を受けた後の薬事鑑査および通関は RHC・USA に業務を委託した。

C. 研究結果

1. 渡航者用ワクチンに関する情報収集

Travax EnCompass について前年度に試行期間を設け検討した結果、契約してより詳しい情報を得ることにして、10 名を申請し

た(表 1)。Shoreland 社と契約書の作成について準備中であるが、時間がかかっている。Travax 社との契約内容案は、通常の契約であれば 1 契約 1000 ドルであるが、The DerivativeWork ということで、契約者 10 名で 1000 ドル、1 年間の期限付契約である。ただし情報の提供先は限定される(表 2)。

2. 未承認腸チフスおよび髄膜炎菌ワクチンの輸入

腸チフスワクチン輸入希望施設は 12 (長崎大学、金沢大学、川崎医科大学、関西医科大学、神戸市立中央市民病院、国立国際医療センター、国立東京医療センター、国立三重病院、国立福岡病院、東京都立駒込病院、トヨタ記念病院、名鉄病院)、髄膜炎菌ワクチン輸入希望施設は 11 (長崎大学、川崎医科大学、関西医科大学、神戸市立中央市民病院、国立国際医療センター、国立東京医療センター、国立三重病院、国立福岡病院、東京都立駒込病院、トヨタ記念病院、名鉄病院)であった。

未承認ワクチンの輸入には輸入計画を厚生労働省医政局経済課に輸入割当に係わる計画書を提出し確認をうけた後(輸入申請者の資格取得)、輸入貿易管理令および輸入貿易管理規則に基づき、輸入手続を行った。輸入にあたっての手順は図 1 にしめた。今回は医師の個人輸入となったことから、23 通の輸入申請書野作成が必要であった。なお、ワクチンは輸入品目では医薬品類の「人用ワクチン(治療用のものおよび黄熱ワクチンを除く) - 関税番号 3002・20」となっている。ちなみに医薬品類の大部分は麻薬・覚醒剤である。また、平成 18 年度から輸入計画書の提出は年 1

回、上半期となっていたことから、事前に厚生労働省医政局経済課に提出し、輸入品目、数量の承認を得ておいた。

まず、厚生労働省で輸入申請資格証明を得て、そのコピーとともに経済産業省へ書類を提出した(表3)。経済産業省の輸入(承認・割当)申請書を提出し大臣承認を得るが、承認書の有効期間は承認後6ヶ月である。厚生労働省における輸入申請資格はその場で事務が終了したが、経済産業書での手続には少なくとも1週間を要した。

経済産業省での承認を得た後の厚生労働省地方厚生局における薬事監査および通関手続きについてはRHCに依頼した(薬事鑑査および通関に必要な書類は図1を参照)。

腸チフスワクチンは平成18年9月20日～11月22日の間に厚生労働省の許可を受け、9月22日～11月24日の間に各施設へ納品された。また、髄膜炎菌ワクチンについては腸チフスワクチンとともに申請したが、ワクチン配給元での事務連絡が悪く輸入が手間取り、今年1月10日厚生労働省許可、1月12日に各施設に納品となったが、その後の調査で輸送時の温度管理に不備があり、5施設では使用を見合わせということになった。なお、5施設の髄膜炎菌ワクチンについては再輸入を検討中である。

3. 渡航者ワクチンの医師、渡航者、旅行業関係者への啓発

昨年に引き続き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)の研修会をバイオメディカルサイエンス研究会と共催し医師、旅行業者、海外に従業員

を派遣する企業むけの啓発活動に取り組んでいる。今年度は3回行われた(表4)。

D. 考察

わが国でも海外で発生している高病原性鳥インフルエンザや新型ヒトインフルエンザについて多くの関心が寄せられるようになった。しかし、もっと身近にあるコレラ、腸チフスやA型肝炎などの感染症への関心は低く何の予防対策にも講じられていないのが現状である。本研究班の前年度報告書によると、海外滞在者における調査(主として開発途上国)では、腸チフス、A型肝炎の罹患率が高い。さらに、短期旅行者ではインドへの旅行でコレラや腸チフスが多く罹患している事も報告されている。これは当該地域にこうした感染症がまだ発生(流行)しているということである。これらはいずれもワクチン接種で予防可能である。しかしわが国ではA型肝炎をのぞき有用なワクチンはないため、国は渡航者に対してワクチン接種を推奨せず、国民も予防への関心が薄いままに渡航して罹患するというのが現状である。

研究班では、海外渡航者に渡航先の感染症に関する的確な情報を与えるとともに、ワクチンの重要性を啓発することを目指している。情報についてはEnCompassの情報入手を目指しているが、Shoreland社とのコンタクトが悪く未だ実現できていない。しかし、Shoreland社から“The Derivative Work”という特別企画が提案されているので、引き続き交渉していく。

未承認ワクチンの輸入に係わる手続を研究班として行った。今回は医師の個人輸入

であることから、ワクチン別、個人別の23通の書類を作成した。厚生労働省と経済産業省の考え方の違いもあり、書類の訂正を幾つか要請された。また、輸入計画書時の製品名と輸入時の製品名との整合性も重要であった。腸チフスワクチンの輸入に関しては問題なく納品されたが、髄膜炎菌ワクチンについては販売元の対応が悪く、輸入許可までに長時間を要し、さらに日本国内での輸送において温度管理がなされていなかったなどの問題が生じた。ワクチンの輸送にあたっての温度管理は最重要であり、そのために製品には温度記録紙が設定されている。しかし、今回はそのことが全く認識されておらず、温度管理記録より管理の不備が明かになった。これまで輸入を取り扱った例では、温度管理は海外業者1回、輸出通関業者2回、エアライン1回、輸入業者3回で海外業者から使用施設まで合計7回行っており、ワクチンのコールドチェーンの重要性は先進国では当然のこととして認知されているはずであったが（松本高明：World Focus, No.80, 2006）、今回は認識が不十分であったと思われる。今回の通関業者は販売元の指定であったが、通関業者選定にあたって、これまでの実績にとらわれることなく細部の点検と確認が必要である。髄膜炎菌ワクチンについては、通関業者の責任に置いて再度輸入されることになったが、1ドーズのワクチンはすでに在庫がなく、10ドーズワクチンの輸入となる。海外ワクチンでは製造者に合わせるしかないため、輸入にあたって細心の注意が必要であることを改めて感じた。

E. 結 論

海外感染症情報収集についてはShoreland社のTravaxの契約をすすめている。渡航者未承認ワクチンにつて、研究班で使用する腸チフスおよび髄膜炎菌ワクチンの輸入を行った。髄膜炎菌ワクチンでは輸送中の温度管理の不備があり、再輸入を検討しているが、これまでワクチンの輸入経験がある輸入業者に対しても温度管理ヲ徹底させることが重要である。

G. 研究発表

萩原敏且：人獣共通感染症- 動物から感染する病気- . 医療廃棄物研究、18(2), 81-88, 2006

萩原敏且：タイ国における人と動物の共通感染症. 日本獣医師会誌、59(5), 294-297, 2006

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1 Travax EnCompass 契約予定班員および協力研究者

- 1) Kazuo Ouchi, MD, PhD.: Professor Department of Pediatrics II, Kawasaki Medical School, Okayama
- 2) Hiroshi Ichimura, MD, PhD. :Professor Department of Viral Infection and International Health, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Ishikawa
- 3) Toshiaki Ihara, MD, PhD.: Director National Mie Hospital, Mie
- 4) Toshikatsu Hagiwara, DVM, PhD. : NPO- Biomedical Science Association (BMSA), Tokyo
- 5) Takaaki Matsumoto, PhD.: Department of Pathology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo
- 6) Atsuo Hamada, MD, PhD.: Director Japan Overseas Health Administration Center, Tokyo
- 7) Hiroshi Watanabe, MD, PhD.: Professor Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki
- 8) Yasutaka Mizuno, MD, PhD.: Chief International Medical Center of Japan, Tokyo
- 9) Keiichi Nagao, MD, PhD.: Director Professor of Internal Medicine Safety and Health Organization, Chiba University, Chiba
- 10) Mikio Kimura, MD, PhD.: Chief Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo

表 2 Shoreland 社との契約内容

条 件

1. 契約期間は 1 年 (2006 年 4 月から 2007 年 4 月)
2. 契約者は 10 名 (2006 年 5 月 28 日のメール)
3. アクセス 1 年後に研究グループは Shoreland's Privider Summary の勧告(Recommendation)およびワクチン関連の資料を和訳とともに、日本でのワクチン requirement を加えて作成する。これを **The Derivative Work** と称する。
4. この情報は 10 名の契約者によって個人的に日本人の旅行者 (patient) に配られる。
5. 1 年後に研究班から Shoreland へ 1,000 ドルが支払われる。

上記条件の付帯事項

10 名はあたらしくたちあげた **The Derivative Work** として参加する。ただし、(1)権限 [著作権など] はすべて Shoreland に属する。(2)この手紙にかかっている事以外には使用しない。(3)Prof. 尾内以下 10 名はこのことを逸脱すると Shoreland に甚大な損失を追わせることを承知すること。(4) 1 年以上延ばす場合は改めて契約をする。(5)もし延長をしない場合は全てのコピーを Shoreland へ返却する。

