

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチンの接種効果・ 安全性・接種率に関する研究

(H18-新興-一般-005)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 達夫 国立成育医療センター

分担研究者 高山 直秀 東京都立駒込病院

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

平成19年(2007)年3月

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

研究課題名：麻疹・風疹（MR）混合ワクチンの接種効果・安全性接種率に関する研究
（H18－新興－一般－005）

18年度報告書

主任研究者 加藤達夫（国立成育医療センター病院長）

研究趣旨

平成 18 年 4 月 1 日、引き続き同年 6 月 2 日わが国では予防接種法が改正され麻疹、風疹の予防接種は第 1 期、第 2 期の 2 回接種方法となった。本研究は同一個人が各々のワクチンを複数回接種することが安全であるか、効果があるか、接種率が向上するか否かを研究し、改正された麻疹・風疹ワクチンの接種方法が正しかったことを検証することを目的とした。

更に既に罹患した疾患に対し当該ワクチンを接種することの安全性、有効性に関しても研究を行うこととした。

麻疹

麻疹は小児が罹患する一般的な疾病の中でも重篤な疾患の一つであり、1 回の接種では約 5%の者に免疫を与えることが出来ないことがあることや、流行が抑えられると接種後 5 年後頃から中和抗体が低下する者が出てくることなどから世界保健機構は麻疹対策の強化のために麻疹ワクチンの 2 回接種を導入することを勧告している。わが国では 1 歳になるとすぐに接種するよう啓発運動が各地で起き数年前は推定 10 万人から 20 万人発生していた麻疹が今日減少しつつある。しかしいまだに麻疹は排除されてはおらず、局地的に流行が起きているのが現状である。世界的にはアメリカ地域では麻疹の排除は既に達成されて

いる。わが国を含む西太平洋地域においては平成 24 年迄に麻疹の根絶の目標が設定されており、麻疹に対する早急な対策が国際的にも求められている。

風疹

風疹は、乳幼児が罹患しても通常は軽症であるが、妊娠初期の女子が顕性感染することによりかなりの確率（妊娠 1 ヶ月で 50%、2 ヶ月で 35%、3 ヶ月で 18%、4 ヶ月で 8%といわれる）で胎児に先天性の障害が起こることが知られる。わが国のこの先天性風疹症候群の発生報告は平成 11 年以降年 1 件以下であったが平成 16 年には 10 件に上がった。世界

的には風疹の流行を阻止することにより妊娠初期の女子への感染機会を減少させ、先天性風疹症候群の発生を予防する目的で主要先進国においては麻疹とともにワクチンの2回接種が行われている。

わが国の施策

わが国では厚生労働省の下に「予防接種に関する検討委員会」が置かれ2005年6月に中間報告が提出された。この中で報告書はわが国の麻疹、風疹の現状を鑑みて、今後麻疹、風疹をわが国から排除することを目的とし、そのためには麻疹・風疹ワクチンの2回接種が必要であるとした。その根拠となるのは primary vaccine failure に対する対策、secondary vaccine failure に対する対策、接種機会の確保に対する対策である。各々2回の接種となると都合4回の接種となることから、利便性、経済性を考慮し麻疹・風疹混合ワクチンが認可された場合はこれを用いることが望ましいと報告された。

2005年7月厚生労働省は施行通知を出し麻疹、風疹ワクチンの定期予防接種の対象者を改正することとした。即ち、麻疹対策を強化し、風疹による先天性風疹症候群の発生を予防するため、麻疹及び風疹に係る定期の予防接種対象者を、1. 第1期の予防接種は「生後12ヶ月から24ヶ月に至るまでの間にある者」2. 第2期の予防接種は「5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者」とした。また使用するワクチンは「乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチンを用いて接種を行うこ

と」とした。一方この中で経過措置として「当面」平成18年4月1日前に麻疹または風疹に係る定期の予防接種を受けるものに対しては第2期の予防接種の対象とはしないこととされた。この「当面」とは研究中の麻疹及び風疹の2回目の接種が安全であり、有効であることが確認できるまでという期間を意味した。この改正は2006年4月1日から開始された。この経過措置により実質的には第2期接種者は殆ど存在しないことになった。また麻疹、風疹どちらか一方のワクチンのみ接種していたものは接種対象年齢であっても残りのワクチンを接種する機会を失った。この間研究が徐々に進みその結果が公表された結果2006年6月2日より麻疹・風疹に係る予防接種法が再改正され、麻疹、風疹単抗原ワクチンの接種が可能となり、また全ての接種対象者は第2期の麻疹・風疹ワクチンの接種が可能となった。この法改正によりわが国は本格的に両疾患の排除に向けてスタートしたといえる。

しかし一個人に麻疹、風疹ワクチンを2回接種することが完全に安全であり、効果があるかは更なる検討と、観察が必要である。一方麻疹または風疹に罹患した既往のある者に当該ワクチンを接種することは危険性があるのか否かは不明である。もし危険性がないのであれば麻疹あるいは風疹の既往者にMR混合ワクチンの接種をすることが可能と考えられよう。

A. 研究目的

MR ワクチン 2 期接種後の効果、安全性、接種率を研究する

B. 研究の方法

1. 接種対象者

- 1) 例数：150 例以上を目標とする
- 2) 対象年齢
 - イ) 原則として生後 24 ヶ月までに M,R ワクチンを接種した者で、5 歳～7 歳（小学校入学前 1 年の者）
 - ロ) M,R ワクチンを生後 24 ヶ月を越えて接種した者で 5 歳～7 歳（小学校入学前 1 年の者）
 - ハ) 麻しん及び、または風しんに罹患したことがある者で 5 歳～7 歳の者（小学校入学前 1 年の者）

2. 安全性の確認（接種後健康調査）

- 1) 予診票は国の定めるものとし、各研究者が保持すること
- 2) 接種後、健康状況調査票に記載すること
- 3) 同意書を作成すること
- 4) 個人情報保護法に留意すること
- 5) 副反応が起きた時

接種上の注意から予測できない有害事象、重篤な有害事象、発生傾向の著変を示す有害事象、その他重要と考えられる有害事象が起きた時は麻しん・風しん混合ワクチン「タケダ」を接種した例は武田薬品に、ミールビックを接種した例は田辺製薬に連絡すること。

3. 抗原性の確認

1) 採血の時期：接種後 4～8 週の間とする。

2) 血清分離、その保存

血清は各研究者の責任で 24 時間以内に分離後、-20 度 c 以下に保存する。

3) 血清抗体の測定

最終的には麻しん・風しん混合ワクチンタケダを接種した例は武田薬品が、ミールビックを接種した例は阪大微研にて測定する。

4) 麻しんは HI 法、中和抗体法を用いる。風しんは HI 法によること

研究者は血液の搬送、分離、凍結などの便宜性のために SRL を中間に依頼することは可能である。SRL においては EIA 法により測定することも可能とする。

4. 接種ワクチンに関する購入は各研究者が行う方法による。

5. 研究における倫理上の問題点

採血を行う場合は各研究者が倫理委員会での議を経ること

6. 調査においては第 2 期の接種率も把握する。

C. 研究結果

1. 有効性

全例 454 症例につき MR 混合ワクチン接種前後の血清を得、EIA-IgG 法により麻しん、風しんの抗体価を測定した。接種前の抗体陰性者は麻しんが 39 例、風しんが 31 例であったが接種後全例が陽転した。

2. 安全性

全例561例につきアンケートを集計した。ワクチン由来と考えられる時期での発熱率は3.1%~10.3%であった。

発疹は1.2%~7.7%、接種局所の腫脹は8.0%~13.6%、発赤は13.6%~18.6%、リンパ節腫脹は0.6%~1.0%、関節痛は0.5%~2.6%であった。

3. 既罹患者への接種

麻しん、風しん各々の罹患者が1例ずつにMR混合ワクチンを接種したが特変は認められなかった。

4. 接種率

2期の接種が2006年後半から本格的に開始されたため次年度より報告の予定である。

D. 考察

既に麻しん、風しんの単抗原ワクチンを接種した就学1年前の小児にMRワクチンを接種した。接種後有効な抗体価の上昇を認めた。今後は同一検体で中和反応による抗体価を測定する予定である。接種後の健康調査でも特記すべき異常反応は無く、安全に接種できる方法と考えられる。しかし対象とした症例数に限りがあるため、今後更に症例数を加えMR2期接種が安全で有効な接種法であることを確認すべく検討する必要がある。

更に既に麻しんあるいは風しんに罹患してしまっている者に対してのMR接種は例数が少ないためその安全性、有効性は現在のところ言及できない。今後の検討課題とする。

II. 分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

麻疹の現状とその予防接種の効果に関する研究

分担研究者 高山 直秀 東京都立駒込病院小児科部長

研究要旨 1歳児での麻疹ワクチン接種率が向上したことに伴い、幼児の麻疹患者が減少している。一方で、中学校・高校・大学などの教育施設での麻疹集団発生も報告され、教育施設での麻疹予防の重要性が認識されつつある。麻疹の現状を把握し、麻疹に対する予防接種の効果を検討する目的で下記のような調査研究を行った。(1) 今回の予防接種法改正で麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンによる追加接種の対象となった就学前1年以内の小児に対してMRワクチンを追加接種して、その有効性と安全性を検討した。(2) 全国から5,000人の3歳児を無作為抽出し、その麻疹ワクチン接種歴および接種月齢を各市区町村に依頼して調査した。(3) 同様に風疹ワクチン累積接種率も調査した。結果は、(1) 1歳以降に単抗原の麻疹ワクチン及び風疹ワクチンの接種を受けた就学前1年以内の小児にMRワクチンを接種して麻疹HI及びPA抗体価、風疹HI抗体価の上昇を認め、重大な副反応のないことを確認した。(2) 日本全国の麻疹ワクチン年齢別累積接種率は生後15ヵ月での累積接種率は70.1±1.5%、生後18ヵ月では81.5±1.3%、24ヵ月では90.0±1.0%、36ヵ月では94.0±0.8%であり、昨年度調査より改善がみられた。これは全国で展開されている麻疹ワクチン早期接種運動の成果と考えられる。(3) 風疹ワクチンの全国累積接種率は前年度より改善され、また生後29ヵ月で累積接種率の上昇が目立ったが、生後15ヵ月で25.2%と立ち上がりが遅く、生後18ヵ月で48.6%、生後24ヵ月で73.0%と全体に麻疹ワクチンよりも低率であった。

麻疹に関する日本の現状は、予防接種関係者の努力により、WHOが区分した麻疹の排除に向かう3段階のうちの第1段階、すなわち麻疹患者の発生数・死亡数の減少を目指す「制圧期」から第2段階の「集団発生予防期」に移行しつつあると考えられる。今後さらに第3段階の「排除期」に移行するためには、早期接種の勧奨に加えて接種もれ者対策を実施し、さらに就学前のMRワクチンによる、麻疹ワクチン追加接種の接種率を高く維持することが不可欠である。また、小児における麻疹患者の減少と成人麻疹患者の相対的増加に伴い、現行の小児科定点からの報告に基づく発生動向調査では麻疹患者発生数を正確に把握することは困難となっており、早期に全数把握に移行する必要がある。

研究協力者（五十音順）

伊藤隆一（的場医院）

一戸貞人（千葉県衛生研究所感染症学部）

稲葉憲之（獨協医科大学産婦人科）

岡崎隆行（獨協医科大学産婦人科）

斉加志津子（千葉県衛生研究所感染症学部）

柴田雄介（柴田小児科医院）

庄田亜紀子（獨協医科大学産婦人科）

高橋菜穂子（小児科高橋医院）

外川玲子（浮間小児科クリニック）

細部千晴（細部医院）
松永貞一（永寿堂医院）
三輪操子（三輪小児科医院）
森 蘭子（森こどもクリニック）
山田正興（山田医院）

A. 研究目的

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされ、高熱と発疹を伴う感染性疾患であり、伝染力が強いため、麻疹ワクチンが導入される以前には、ほとんどの小児が罹患する典型的な子どもの病気であった。また、麻疹罹患中には一時的に強い免疫抑制が起こるので、重い合併症が発生したり、死亡することもまれではない。麻疹に対してはすでに有効な生ワクチンが実用化されており、麻疹ワクチンを的確に接種することによって麻疹の流行を阻止することが可能である。実際に、米国では麻疹ワクチンの接種率を高率に維持し、1歳と4～6歳の2回接種することにより年間麻疹患者発生数を100名未満に減少させることに成功している。一方、国内においても、2000年以降全国の小児科医を中心にして麻疹ワクチン早期接種運動が展開され、1歳児での麻疹ワクチン接種率が上昇するにつれて、全国定点から報告される小児麻疹患者数は激減している。一方、近年中学校・高校・大学などの教育施設における麻疹の集団発生、さらに、若年成人を中心にして麻疹患者数の相対的増加傾向がみられ、これに伴い、新生児麻疹や先天性麻疹の報告もみられる。

成人麻疹の相対的増加は、麻疹対策が進んで小児における麻疹感受性者数および感受性者密度が減少した結果、小児期に麻疹ワクチン接種を受けなくとも、麻疹に罹患せず成人年齢に達する者の数が増加したことに起因している。

一方、教育施設における麻疹集団発生は、

麻疹ワクチン未接種者のみでなく、麻疹ワクチン接種済み者も巻き込んで発生しており、その原因としては、幼児期の麻疹ワクチン接種によって抗体産生がみられなかった1次性ワクチン効果不全(primary vaccine failure)、およびワクチン接種によって産生された抗体が時間の経過とともに感染防御レベル以下に減弱して発病した2次性ワクチン効果不全(secondary vaccine failure)が考えられている。この状況を打開するためには、麻疹ワクチン2回接種方式の導入が不可欠と考えられていたが、2006年5月2日より麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンによる2回接種法が定期接種に導入された。これにより、初回麻疹ワクチン接種もれ者及び1次や2次ワクチン効果不全者への対策が実施できるため、教育施設内でお麻疹流行の発生阻止が期待できる。

しかしながら、1歳代で単抗原の麻疹ワクチン及び風疹ワクチンの接種を受けた小児が就学前1年間にMRワクチンによる追加接種を受けた場合のMRワクチンの効果と安全性に関しては、その検討がまだ十分にはなされていない。このため、MRワクチンによる追加接種の効果と安全性を確認するための調査を行うとともに、全国麻疹ワクチン累積接種率の経年的変化を調査し、今後の麻疹対策に有用な基礎資料を提供することを目的とした。

B. 研究方法

就学前に小児においてMRワクチンによる追加接種が安全かつ有効に実施できることを確認するために、満1歳ないしそれ以降に単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種を済ませた、就学前1年以内の小児を対象に保護者の同意を得たうえで、MRワクチンを追加接種してその効果と安全性を調査した。

なお、就学前1年以内の小児における抗

体調査は、保護者に検査の意義を説明し、書面による同意を得たうえで血液を採取して抗体価を測定した。

麻疹 HI 抗体及び風疹 HI 抗体は株式会社エスアールエルに測定を依頼した。また、麻疹 PA 抗体は測定キット（セロディア麻疹、富士レビオ）を用いて測定し、麻疹中和抗体は、B95a 細胞を用い、Edmonston 株をチャレンジウイルスとして、CPE 法によって測定した。

全国の麻疹ワクチン及び風疹ワクチン累積接種率調査は全国から 5,000 人の 3 歳児を無作為に抽出し、抽出された 3 歳児が居住する市区町村に麻疹ワクチン及び風疹ワクチンを接種した月齢の調査を依頼し、回収された調査票をもとに累積接種率を推定した。

倫理面への配慮

本研究を実施するに当たっては、東京都立駒込病院に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し、その了承を得た。また、調査結果及び血液検査の結果を集計するに当たってはすべての個人情報を排除して行った。

C. 研究結果

1. 単抗原麻疹及び風疹ワクチン既接種者への MR ワクチン追加接種の有効性と安全性

平成 18 年 5 月から生後 1 歳と就学前 1 年での麻疹ワクチン 2 回接種方式が MR ワクチンを用いて定期接種として実施されている。しかし、初回接種として、単抗原の麻疹ワクチン、風疹ワクチンの接種を受けた児童に対して、就学前に MR ワクチンによる追加接種を行った場合の有効性と安全性については、まだ十分な検討がなされていない。この問題を検討するため、生後 1 歳時に単抗原麻疹ワクチン及び風疹ワクチ

ン接種を済ませたことが母子手帳で確認できた就学前 1 年の小児、および 1 歳代に麻疹ワクチンを接種し、2 歳以降に風疹ワクチン接種を受けた、またはその逆の順序で接種を受けた小児を対象として、さらに麻疹ないし風疹に罹患した小児をも対象として、MR ワクチンを追加接種して、その有効性と安全性を検討した。

上記の就学前 1 年の小児の保護者に MR ワクチン追加接種の意義や予想される副反応について説明し、同意を得た後、MR ワクチン（阪大微生物病研究会製造、商品名ミールビック、ロット：MR001～10、タケダ麻疹・風疹 2 種混合ワクチン、ロット：Y003, Y004, Y006）を接種し、接種前及び接種約 4 週後に採血をして麻疹及び風疹抗体価を測定した。

1-1. 接種対象者

2006 年 7 月 1 日から 10 月 10 日の間に 85 名に MR ワクチンを接種し、健康記録表への記入を依頼した。単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンをともに 1 歳代で接種した小児が 66 名（A 群）、単抗原の麻疹ワクチン、風疹ワクチンのいずれかを 1 歳代で接種し、他方を 2 歳以降で接種した小児が 18 名（B 群）、風疹に罹患した小児が 1 名（C 群）いた。また、B 群のうち 4 名は乳児期に麻疹ワクチン接種を受けていた（表 1）。また、男児数は A 群で 40 名、B 群で 7 名、合計 47 名であり、女児数は A 群で 26 名、B 群で 11 名、C 群で 1 名、合計 38 名であった。年齢別では、5 歳児が A 群で 43 名、B 群で 16 名、C 群で 1 名、合計 60 名で、6 歳児は A 群で 23 名、B 群で 2 名、合計 25 名であった（表 1）。

健康記録表は、発熱、発疹、接種部位の発赤・腫脹、鼻汁、咳嗽の有無について、その程度も判別できるような記録様式にした（別紙 1）。

1-2. 接種前後の麻疹 HI 抗体価

MR ワクチン追加接種前の麻疹 HI 抗体価分布は、8 倍未満が 19 名、8 倍が 36 名、16 倍が 15 名、32 倍が 11 名、64 倍が 2 名、128 倍と 1,024 倍が各 1 名であり、接種後の HI 抗体価分布は、8 倍未満は 0 名、8 倍が 5 名、16 倍が 23 名、32 倍が 37 名、64 倍が 16 名、128 倍が 3 名、1,024 倍が 1 名であった（図 1 左）。

接種前後の HI 抗体価を比較すると、MR ワクチンの追加接種後に抗体価の上昇が見られなかった者は 11 名、上昇が 4 倍未満であった者が 42 名、4 倍以上の上昇が見られた者が 32 名であった（図 2）。

接種前麻疹 HI 抗体価 8 倍以上の 66 名の幾何平均抗体価は 2 の 3.18 ± 1.23 乗であったが、接種後 HI 抗体価 8 倍以上の 85 例の幾何平均抗体価は 2 の 4.93 ± 1.07 乗であり、有意に上昇していた ($P < 0.01$ %)。

1-3. 接種前後の麻疹 PA 抗体価

MR ワクチン追加接種前の麻疹 PA 抗体価分布では、PA 抗体価が 64 倍以下の者が 5 名、128 倍が 6 名、256 倍が 17 名、512 倍が 20 名、1,024 倍が 23 名、2,048 倍が 10 名、4,096 倍と 8,192 倍以上が各 2 名であった。接種後の PA 抗体価分布は、PA 抗体価が 64 倍以下の者、128 倍、256 倍の者はいずれも 0 名で、512 倍も 1 名、1,024 倍が 25 名、2,048 倍が 32 名、4,096 倍が 21 名、8,192 倍以上の者が 6 名であった（図 1 右）。

接種前後の PA 抗体価を比較すると、MR ワクチンの追加接種後に抗体価の上昇が見られなかった者は 9 名、上昇が 4 倍未満であった者が 28 名、4 倍以上の上昇が見られた者が 48 名であった（図 2）。

接種前麻疹 PA 抗体価 64 倍以上の 84 名の幾何平均抗体価は 2 の 9.19 ± 1.50 乗であったが、接種後 HI 抗体価 8 倍以上の 85

例の幾何平均抗体価は 2 の 11.07 ± 0.94 乗であり、有意に上昇していた ($P < 0.01$ %)。

1-4. 接種前後の風疹 HI 抗体価

MR ワクチン追加接種前の風疹 HI 抗体価分布は、風疹 HI 抗体価が 8 倍未満の者が 4 名、8 倍が 4 名、16 倍が 15 名、32 倍が 27 名、64 倍が 21 名、128 倍が 9 名、256 倍が 4 名、512 倍が 1 名であった。一方、接種後の風疹 HI 抗体価は、16 倍以下は 0 名、32 倍が 9 名、64 倍が 29 名、128 倍が 25 名、256 倍が 17 名、512 倍が 5 名であった（図 3 左）。

接種前後の風疹 HI 抗体価を比較すると、接種前 HI 抗体価に比較して、抗体上昇がみられなかった者が 22 名、上昇が 2 倍であった者が 30 名、4 倍以上の上昇がみられた者が 33 名であった（図 3 右）。

接種前風疹 HI 抗体価が 8 倍以上の 81 名の幾何平均値は 2 の 5.40 ± 1.26 乗であったが、接種後 HI 抗体価の幾何平均値は 2 の 6.76 ± 1.08 乗であり、有意に上昇していた ($P < 0.01$ %)。

1-5. MR ワクチン追加接種の安全性

MR ワクチンを接種した 85 例全例から健康記録表が回収できた。

ワクチン接種後に $37.5 \sim 37.9$ °C の発熱があった者は 8 名、 $38.0 \sim 38.9$ °C の発熱があった被験者は 6 名、 39.0 以上の発熱をみた者は 0 名であった。発熱の持続期間は 1 日が 5 名、2 日が 1 名、3 日が 1 名、4 日が 2 名、5 日と 6 日が各 1 名、1 日の発熱を 2 回みた者が 1 名、1 日の発熱と 2 日の発熱、1 日の発熱と 4 日の発熱をみた者が各 1 名であった。発熱した期間を接種後 8-14 日に限定すると、この間の発熱者は 6 名のみであった。また、発熱期間は、1 日と 3 日が各 2 名、2 日と 4 日が各 1 名であった（表 2）。

ワクチン接種後に接種部位に発赤が出現した小児は 15 名おり、発赤の持続期間は 1 日が 7 名、2 日と 3 日が各 2 名、4 日と 6 日が各 1 名、ほかに 8 日間の発赤と離れて 1 日の発赤をみた者が 2 名いた(表 3)。

接種部位が腫脹した者は 11 名で、うち 9 名は発赤も伴っていたが、2 名は腫脹のみであった。腫脹の持続期間は 1 日が 3 名、2 日が 4 名、3 日と 4 日が各 1 名、5 日が 2 名であった(表 3)。

接種後に発疹が出現した被験者は 3 名おり、発疹の持続期間はそれぞれ 1 日、4 日、12 日であった。

ワクチン接種後にリンパ節腫脹が見られた者はいなかったが、軽度の関節痛を訴えた小児が 2 名おり、時速期間はそれぞれ 1 日と 2 日であった。

ワクチン接種後に鼻汁がみられた被験者は 35 名であった。程度は軽度のものが 32 名と多数を占めた。中等度の者は 3 名おり、日常生活が妨げられる程度の小児は 0 名であった。

接種後に咳嗽があった被験者は 36 名あり、軽度の者が 26 名であった。日常生活が妨げられる程度の小児も 3 名いた。残る 7 名は中等度であった。

他に下痢・嘔吐があった小児が 14 名、嘔吐が 6 名みられた。

2. 全国の麻疹ワクチン累積接種率調査

2-1. 回収率

2002 年、2003 年、2004 年、2005 年に引き続き 2006 年秋に全国 1,957 市区町村から無作為抽出された 5,000 人の 3 歳児が居住する 1,219 自治体に調査依頼状を発送した。2007 年 2 月 1 日現在で、973 ヲ所の自治体から回答が寄せられたので、市区町村数から算出した回収率は 79.8 % となった。2005 年度から 2006 年度にかけて、全国で多数の自治体の合併が行われた(平成の大合併)

ため、2005 年度の回収率は 65.8 % と 2004 年度の 81.9 % から大幅に下落したが、2006 年度は回収率の回復がみられた。

無作為抽出した 3 歳児の数(標本数)は 5,000 名おり、うち 3,836 名分の記録が返送されたので、標本数から算出した回収率は 76.7 % となり、2004 年度の 79.6 % とは同等であったが、2005 年度の 82.8 % を下回った。

回収された記録のうち、麻疹ワクチンに関する記載が不完全なもの(記入なしまたは非協力と記載されたもの)が 29 名分、ポリオ生ワクチン 1 回目ないし 2 回目に関する記載が不完全な記録がそれぞれ 35、34 名分、風疹ワクチンに関する記載が不完全なものが 30 名分あったため、これらを除外し、麻疹ワクチンに関しては 3,807 名分を、ポリオ生ワクチン 1 回目に関しては 3,801 名分を、ポリオ生ワクチン 2 回目に関しては 3,802 名分を、風疹ワクチンに関しては 3,806 名分の記録を集計した。ただし、ワクチン接種日が不明との回答は累積接種率を算定する場合に分母の数に含めた。

2-2. 麻疹ワクチン累積接種率

2006 年度に満 3 歳に達した小児における麻疹ワクチン累積接種率曲線を図 4 に示した。生後 15 ヲ月での累積接種率は 70.1 ± 1.5 %、生後 18 ヲ月では 81.5 ± 1.3 %、24 ヲ月では 90.0 ± 1.0 %、36 ヲ月では 94.0 ± 0.8 % であった。

2002 年度からの調査結果と比較すると、2002 年度から 2006 年度まで年々累積接種率が上昇していた。特に、1 歳代での改善が大きかった(図 5)。すなわち、生後 12 ヲ月での累積接種率は 2002、2003 年度の 18.6 %、18.1 % から 2005 年度には 26.7 % に、生後 15 ヲ月での累積接種率は 2002、2003 年度の 42.4 %、55.9 % から 2005 年度

には 65.4 % へ、18 ヶ月では 61.8 %、71.9 % から 80.9 % へ、24 ヶ月では 79.6 %、86.0 % から 89.7 % へと上昇していたが、2006 年度ではさらに 1 歳児での接種率が上昇し、生後 12 ヶ月での累積接種率は 2005 年度の 26.7 % から 29.7 % へ、生後 15 ヶ月での累積接種率は 65.4 % から 70.1 % へ、生後 18 ヶ月では 80.9 % から 81.5 % へと改善していた。また、その後の月齢での累積接種率の改善もみられており、2002 年度に 86.9 % であった生後 36 ヶ月での累積接種率が 2006 年度には 94.0 % にまで上昇した。

2-3. 風疹ワクチン累積接種率

2006 年度に満 3 歳に達した小児における風疹ワクチン累積接種率を、2004 年度、2005 年度に引き続き調査した。2006 年度の風疹ワクチン累積接種率は、2004 年度より改善したとはいえ、生後 12 ヶ月で 1.1 %、生後 15 ヶ月で 25.2 % と立ち上がりが遅く、生後 18 ヶ月で 48.6 %、生後 24 ヶ月で 73.0 % と、その後の伸びも鈍かった。しかし、生後 29 ヶ月頃に急な累積接種率の伸びがみられて、36 ヶ月での累積接種率は 89.5 % に達した (図 3)。

風疹の累積接種率曲線を 2004、2005、2006 年度で比較すると、2004 年度と 2005 年度との比較では、生後 18 ヶ月から 30 ヶ月の間で累積接種率の向上が大きく、2005 年度と 2006 年度との比較では生後 29 ヶ月での累積接種率の上昇が目立った (図 6)。

2-4. 麻疹ワクチン累積接種率と風疹ワクチン累積接種率の比較

麻疹ワクチンと風疹ワクチンの累積接種率曲線を比較してみると、昨年度より多少差は少ないが、風疹ワクチン累積接種率曲線は麻疹ワクチンの累積接種率曲線に比較して、立ち上がりも遅く、その後の伸びも鈍く、生後 15 ヶ月では約 47 %、生後 18

ヵ月では約 36 % も累積接種率が低かった。しかし、生後 29 ヶ月で急激に累積接種率が伸びたため、生後 36 ヶ月の時点での差は約 4.5 % に留まった (図 7)。

2-5. ポリオ生ワクチン接種と麻疹ワクチン接種との時間的關係

ポリオ生ワクチン接種と麻疹ワクチン接種との時間的關係を知るために、麻疹ワクチン、ポリオ生ワクチン 1 回目、同 2 回目の累積接種率曲線を同一のグラフに図示した (図 8)。ポリオ生ワクチン 1 回目の累積接種率曲線は麻疹ワクチンの累積接種率曲線と重なることはなく、時間的に競合することはないと考えられたが、ポリオ生ワクチン 2 回目の累積接種率曲線は、昨年度の調査と同様に、生後 12 ~ 14 ヶ月で麻疹ワクチン累積接種率曲線と近づいており、この時期にポリオ生ワクチンの 2 回目接種と麻疹ワクチン接種が時間的に競合していることが推測された。

D. 考察

生後 12 ヶ月から 23 ヶ月の間に単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種を受けた就学 1 年前の小児に MR ワクチンを追加接種した。接種後に麻疹及び風疹抗体価の上昇が認められ、目立った副反応もなかった。したがって、MR ワクチンはすでに単抗原の麻疹、風疹ワクチン接種を済ませた小児にも有効かつ安全に接種できると判断できる。今後さらに例数を増やして有効性と安全性を確認することが望まれる。

日本では現在もおお麻疹の流行が間欠的に発生し続けている。しかし、麻疹ワクチン早期接種運動の広がりとともに、小児科定点から報告される麻疹患者数は減少している。特に 1 ~ 3 歳児の麻疹患者が全患者に占める割合が減少しており、これは麻疹ワクチン早期接種運動の成果と考えられ

る。麻疹ワクチン接種率の向上が麻疹患者数の減少に貢献したことは、2002年に3歳に達した小児での麻疹ワクチン累積接種率よりも2003年に3歳に達した小児での累積接種率が生後12ヵ月から15ヵ月では10%以上上昇し、2004年、2005年、2006年と年を追って上昇したことからも裏付けられる。

2006年4月からMRワクチンによる麻疹ワクチン2回接種方式の導入が決定された。それ自体は麻疹制圧にとって一歩前進といえるが、麻疹ワクチンの接種期間が生後90ヵ月に達するまでから、12ヵ月に達するまでに短縮されたため、接種もれ者が増加することが危惧されている。次年度には、改正された制度の下でMRワクチン接種を受けた子どもが3歳に達して、調査対象となるため、風疹ワクチンの累積接種率は麻疹ワクチンの累積接種率とほぼ同じになって、風疹ワクチン累積接種率曲線の立ち上がりが早くなり、曲線の伸びも良好になると予測される。しかし、接種期間が短縮されたことが原因と考えられる累積接種率の低下が認められれば、MRワクチンの接種率を高く維持するために自治体での新たな取り組みが必要となる可能性もある。

E. 結論

わが国において、麻疹は局地的、間欠的に流行し続けている。しかし、全国の小児科医と保健行政担当者を中心として麻疹ワクチン早期接種運動が展開され、1歳児早期の麻疹ワクチン接種率が向上したことに伴い、麻疹患者数が激減した。現在の日本は、WHOが区分した麻疹の排除に向かう3段階、すなわちア)麻疹患者の発生数・死亡数の減少を目指す「制圧期」、イ)発生を低く抑えつつ集団発生を防ぐ「集団発生予防期」、ウ)麻疹ウイルスの循環を防止する「排除期」のうちア)の「抑制期」から「集

団発生予防期」に移行しつつあると考えられる。さらに、「集団発生予防期」から「排除期」に進むために必須と考えられた麻疹ワクチン2回接種方式が2006年4月から導入された。しかし、排除を達成するためには、就学前の麻疹ワクチン追加接種の累積接種率が高く維持されることが不可欠である。今後は麻疹ワクチンの初回接種のみでなく、追加接種に関しても、全国の累積接種率を継続的に調査する必要がある。また、小児における麻疹患者の減少と成人麻疹患者の相対的増加に伴い、現行の小児科定点からの報告に基づく発生動向調査では麻疹患者発生数を正確に把握することは困難となるので、麻疹患者の発生報告は、定点報告から早期に全数把握に移行する必要がある。

F. 健康危険情報

日本において1歳児を中心に若年成人層も巻き込んで地域的に発生していた麻疹の流行は現在小康状態にある。しかし、減少したとはいえ麻疹患者はなお発生しており、麻疹ワクチン接種率が低下すれば再び流行が起こることは明らかである。

G. 研究発表

高山直秀，松永貞一，三輪操子，細部千晴，柴田雄介，高橋菜穂子，内海裕美，菌部友良，岡本則彦，一戸貞人，斉加志津子，加藤達夫 6歳児および12歳児における麻疹および風疹ワクチン追加接種の効果と安全性 *Progress in Medicine* 2006；26：1713-1718. 7月

高山直秀，庄田亜紀子，岡崎隆行，稲葉憲之，加藤達夫 妊娠可能年齢の女性に対する麻疹ワクチン接種の効果 *Progress in Medicine* 2006；26：1719-1721. 7月

高山直秀，柴田雄介，細部千晴，松永貞一，三輪操子，一戸貞人，斉加志津子，加藤達

夫 1歳児に対する単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン同時接種の有効性と安全性 Progress in Medicine 2006 ; 26 : 1939-1942. 8月

高山直秀, 崎山弘, 宮村達男, 加藤達夫, 梅本哲 麻疹, 風疹, ポリオ生ワクチン 2005年全国累積接種率調査結果 日本医事新報 2006, No. 4299 69-74. 9月

庄田亜紀子, 岡崎隆行, 高山直秀, 稲葉憲之, 加藤達夫 妊娠可能年齢の女性における風疹 HI 抗体価 Progress in Medicine 2006 ; 26 : 2273-2275. 9月

高山直秀, 柴田雄介, 高橋菜穂子, 細部千晴, 松永貞一, 三輪操子, 一戸貞人, 齊加志津子, 加藤達夫 1歳で単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を受けた小児

への麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性 Progress in Medicine 2006 ; 26 : 2583-2587. 10月

庄田亜紀子, 岡崎隆行, 高山直秀, 一戸貞人, 齊加志津子, 稲葉憲之, 加藤達夫 妊婦における麻疹ワクチン接種歴および麻疹罹患歴と麻疹中和抗体価 Progress in Medicine 2006 ; 26 : 3293-3296. 12月

庄田亜紀子, 岡崎隆行, 高山直秀, 一戸貞人, 齊加志津子, 稲葉憲之, 加藤達夫 妊婦における麻疹抗体保有状況 Progress in Medicine 2006 ; 26 : 3297-3300. 12月

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1. MR ワクチン追加接種の対象者群と群別, 性別, 年齢別数

群別	被験者数	メーカー別	被験者数	性別	被験者数	年齢別	被験者数
A 群	66	ビケン	54	男児	40	5 歳児	43
		タケダ	12	女児	26	6 歳児	23
B 群	18*	ビケン	14	男児	7	5 歳児	16
		タケダ	4	女児	11	6 歳児	2
C 群	1	ビケン	1	男児	0	5 歳児	1
		タケダ	0	女児	1	6 歳児	0
合計	85		85		85		85

A 群：単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンを 1 歳代で接種した小児

B 群：単抗原の麻疹ワクチン, 風疹ワクチンのいずれかを 1 歳代で, 他方を 2 歳以降に接種した小児

C 群：麻疹に罹患し, 風疹ワクチンを接種, または風疹に罹患し, 麻疹ワクチンを接種した小児

* うち 4 名は乳児期に麻疹ワクチン接種済み

表 2. MR ワクチン追加接種後の発熱

被験者	持続日数		接種後 8-14 日 の発熱	
	37.5~37.9℃	38.0~38.9℃	37.5~37.9℃	38.0~38.9℃
1	1日x2回	3日	1日	3日
2	2日	2日	2日	2日
3	2日と1日	0	2日	2日
4	2日	3日	0	0
5	1日	1日	0	0
6	5日	1日	0	0
7	1日	0	0	0
8	1日	0	1日	0
9	1日	0	0	0
10	1日	0	0	0
11	1日	0	0	0
12	3日	0	3日	0
13	4日	0	0	0
14	1日x2回	0	1日	0

表 3. MR ワクチン接種後の発赤と腫脹

被験者	発赤持続日数		腫脹持続日数	
	軽度	中等度	軽度	中等度
1	5日	3日と1日	2日	3日
2	1日と3日	2日	1日	1日
3	1日と8日	0	1日と3日	1日
4	4日	0	4日	0
5	2日	0	3日	0
6	2日	0	2日	0
7	0	0	2日	0
8	0	0	2日	0
9	1日	0	1日	0
10	1日	0	1日	0
11	1日	0	1日	0
12	1日	0	0	0
13	3日	0	0	0
14	1日	0	0	0
15	1日	0	0	0
16	3日	0	0	0
17	1日	1日	0	0

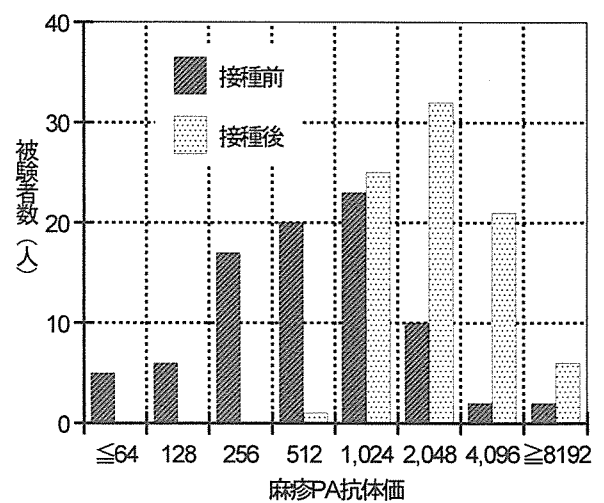
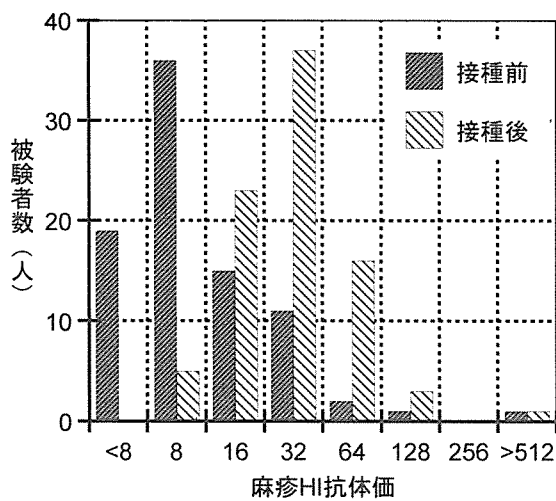


図1. MR ワクチン追加接種前後の麻疹 HI 抗体価 (左) 及び PA 抗体価分布 (右)

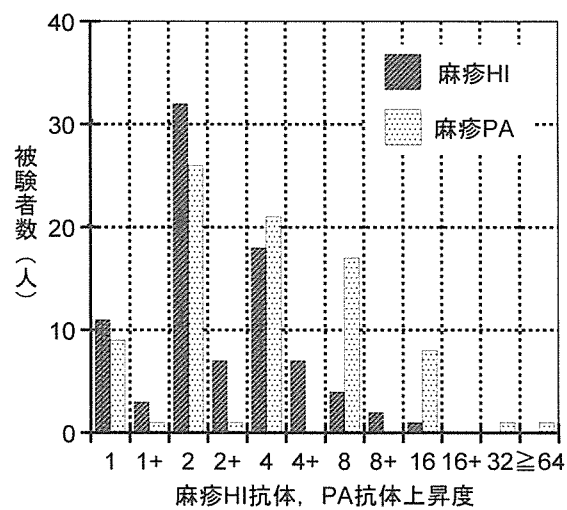


図2. MR ワクチン追加接種後の麻疹 HI 抗体及び PA 抗体の上昇度

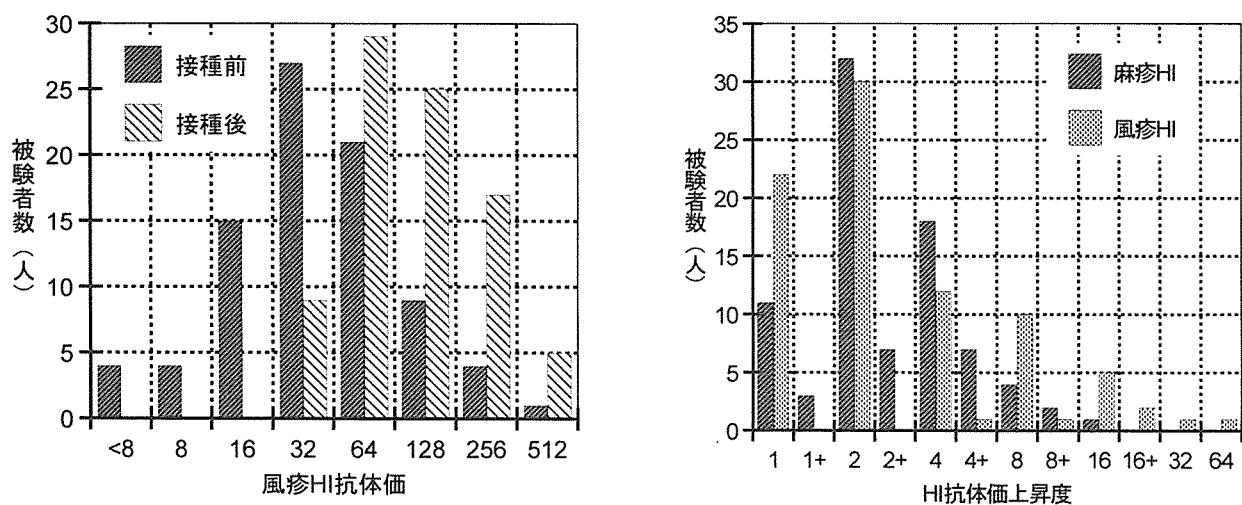


図 3. MR ワクチン追加接種前後の風疹 HI 抗体価分布 (左) と接種後の抗体上昇度 (右)

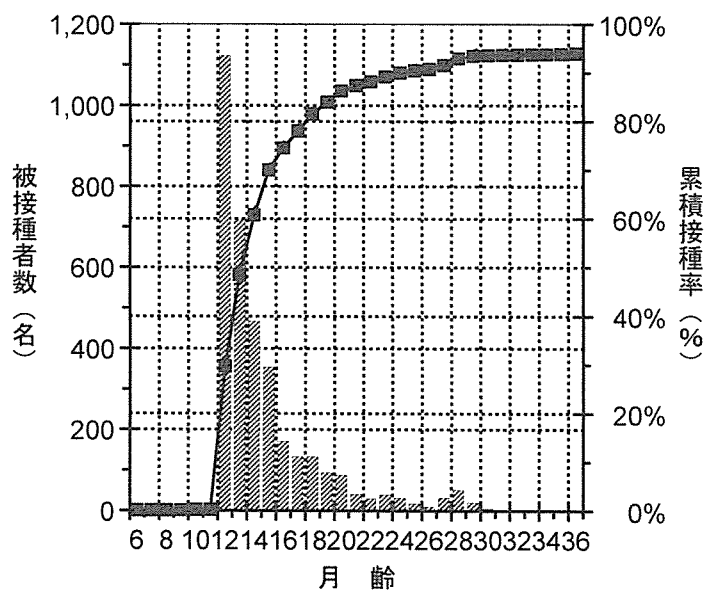


図 4. 2006 年度全国麻疹ワクチン累積接種率曲線