

厚生労働科学研究

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンの安全性向上のための
品質確保の方策に関する研究

平成16～18年度総合研究報告書

平成19年3月

主任研究者：下 田 智 久
(財)予防接種リサーチセンター

ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究
平成 16～18 年度総合研究報告書

I. ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究総合研究報告書	1
主任研究者 竹中浩治 下田智久	
1. 平成 16 年～18 年年度総合研究報告書	3
主任研究者 下田智久	
2. 行政効果報告	12
II. ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究	17
主任研究者 下田智久	
1. 平成 16 年度総括研究報告書	19
主任研究者 竹中浩治	
2. 平成 17 年度総括研究報告書	24
主任研究者 下田智久	
3. 平成 18 年度総括研究報告書	31
主任研究者 下田智久他	
III. ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎的研究	41
分担研究者 倉田 毅	
1. 平成 16 年度分担研究報告書	43
分担研究者 倉田 毅他	
2. 平成 17 年度分担研究報告書	50
分担研究者 倉田 毅他	
3. 平成 18 年度分担研究報告書	58
分担研究者 倉田 毅他	
4. キチン微粒子 (CMP) をアジュバントとして用いた 経鼻インフルエンザワクチンによる感染防御	66
分担研究者 長谷川秀樹他	
5. 合成二本鎖 RNA{poly(I:C)} をアジュバンドとして用いた経鼻 インフルエンザワクチンによる感染防御	69
分担研究者 長谷川秀樹他	
6. 合成二本鎖 RNA{poly(I:C)} をアジュバンドとして用いた経鼻 インフルエンザワクチンによる高病原性鳥インフルエンザの感染防御	73
分担研究者 長谷川秀樹他	
7. 経鼻高力価不活化 influenza virion ワクチン被接種者における 特異的免疫の動態	77
分担研究者 熊谷卓司他	
8. 経気道不活化全粒子インフルエンザワクチン被接種成人および 年長児における特異的免疫応答の経時的推移	84
分担研究者 熊谷卓司他	
9. 低アレルゲン性ゼラチン開発のための基礎的研究	91
分担研究者 阪口雅弘他	
10. 外来性蛋白を発現する組み換え麻疹 AIK-C 株の確立	97
分担研究者 中山哲夫他	
11. ムンプスウイルス、おたふくかぜ生ワクチンの神経病原性評価	100
分担研究者 加藤 篤他	
12. わが国におけるロタウイルス G 血清型の 20 年にわたる変動 ーロタウイルスワクチンの開発に向けてー	104
分担研究者 牛島廣治他	

13. 風疹ワクチン高橋株の reverse genetics 法の確立	中山哲夫他	107
14. 百日咳 LAMP 法の開発	中山哲夫他	109
15. DPT-不活化ポリオウイルス混合ワクチン(DPT-sIPV)の免疫原性	堀内善信他	112
16. インフルエンザ罹患時の鼻汁、鼻咽頭拭い液中のサイトカイン	酒井忠和他	114
IV. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究		117
	分担研究者 神谷 齊	
1. 平成 16 年度分担研究報告書	神谷 齊他	119
2. 平成 17 年度分担研究報告書	神谷 齊他	124
3. 平成 18 年度分担研究報告書	神谷 齊他	130
4. ワクチン接種による免疫機能の変動と能動免疫獲得 -免疫機能に問題のある小児の場合における検討-	近藤直実他	135
5. 当科における定期予防接種の実施状況および 副反応に関する研究(第 8 報)	荒川浩一他	137
6. ワクチン接種後の副反応調査 1994-2006	中山哲夫他	138
7. 子どもたちが規定回数の DPT 接種を済ませた家族内における 百日咳の伝播に関する検討	中野貴司他	141
8. 2 期接種としての DPT ワクチンの抗体反応と副反応	岡田賢司他	143
9. ジフテリア・破傷風(DT)トキソイド第 2 期予防接種副反応(第 9 報) -乳幼児期に接種されたDTaPワクチンとDTトキソイドとの互換性-	岡田賢司他	145
10. 11 歳~12 歳児への DTP ワクチン接種の有用性と副反応(第 2 報)	岡田賢司他	147
11. 松本市の M 幼稚園に流行した水痘の疫学的調査と ワクチン接種の有効性	松岡伊津夫他	149
12. SRL 日本脳炎抗体検査結果からみた 2006 年夏季の(流行)状況について	持田嘉之他	153
13. 卵アレルギー患児へのインフルエンザワクチン接種の 安全性に関する検討	阿部祥英他	157
14. 千葉県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の罹患率(2003-2004)と ワクチン導入に向けての課題	上原すゝ子他	161
15. 細菌結合ワクチンによる、化膿性関節炎・骨髄炎予防の可能性について	中野貴司他	163
16. ハイリスク児・者に対する接種基準と副反応に関する研究	前川喜平他	166
17. てんかん接種基準案による前方視的アンケート調査 -難治てんかんに対する予防接種実施に関する多施設共同調査-	伊予田邦昭他	169
18. 重症心身障害児(者)、てんかん患者のワクチン接種法と 副反応に関する研究	栗屋 豊他	173
19. 「けいれん性疾患を持つ小児に対する 予防接種ガイドライン(初版)」の関連情報	伊予田邦昭	177
20. 重症心身障害児におけるインフルエンザワクチン接種前後の てんかん発作および脳波変化について	小西 徹他	182

21. 重症心身障害病棟におけるインフルエンザワクチン接種方法の検討……………小倉英郎他……………	186
22. 神経疾患を持つ児の保護者に対する予防接種アンケート……………田辺卓也他……………	189
23. 予防接種後、発作増悪を認めた小児の難治てんかん例の検討 —全国多施設共同調査結果から—……………伊予田邦昭他……………	192
24. 保護者の持つ予防接種の副反応に対する意識調査……………武市知己……………	196
25. アメリカにおける百日せきの現状と日本の現状との比較……………神谷 元他……………	198
V. ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究……………	205
分担研究者 岡部信彦	
1. 平成 16 年度分担研究報告書……………岡部信彦他……………	207
2. 平成 17 年度分担研究報告書……………岡部信彦他……………	212
3. 平成 18 年度分担研究報告書……………岡部信彦他……………	215
4. ワクチンに関するアンケート調査報告……………平山宗宏……………	219
5. 入園入学時の調査および勸奨と接種証明書による接種率向上……………寺田喜平他……………	225
6. 成人女性の風疹抗体保有状況と問題点……………友田隆士他……………	226
7. BCG 接種及び麻疹・風疹ワクチンの二回接種に関する アンケート調査成績……………平山宗宏……………	228
8. 重症複合免疫不全症と BCG 接種について……………蒲池吉朗……………	234
9. BCG ワクチン全国累積接種率調査……………高山直秀他……………	235
10. わが国における年齢別麻疹、風疹、MMR ワクチン接種状況と 麻疹、風疹感受性人口の推計（感染症流行予測調査より）……………多屋馨子他……………	237
11. 県内の麻しん累積接種率調査からの一考……………久田美子他……………	239
12. 予防接種率の世帯調査に関する基礎的検討……………橋本修二他……………	242
13. 麻疹の Elimination を目指して —未接種児の全数を把握し積極的な勸奨を—……………岡藤輝夫……………	243
14. 2000～2005 年の風疹および先天性風疹症候群の発生動向 —感染症発生動向調査—……………中島一敏他……………	247
15. 医療従事者におけるワクチン予防接種可能疾患対策に関する検討……………中野貴司他……………	251
16. 病院職員における風疹アウトブレイクとワクチン接種による 院内感染対策……………根路銘安仁他……………	254
17. 新入職員に対する麻疹、風疹、水痘、ムンプスの院内感染防止対策……………西村直子他……………	258
18. 大学生の麻疹抗体価の分析 — 2000～2001 年の大流行前後の比較— ……脇口 宏他……………	262
19. 麻疹定期予防接種の効果：麻疹患児に曝露した看護学生の観察……………植田浩司他……………	264
20. 小児急性神経系疾患（Acute Neurological Disorders : AND） 調査（2004～2005 年）集計報告……………宮崎千明他……………	267
VI. 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究……………	273
分担研究者 松本慶蔵	
1. 平成 16 年度分担研究報告書……………松本慶蔵他……………	275
2. 平成 17 年度分担研究報告書……………松本慶蔵他……………	281

3. 平成 18 年度分担研究報告書	松本慶蔵他	284
4. 高齢者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪予防に対する肺炎球菌ワクチン投与の有効性に関する研究	山谷睦雄他	286
5. インフルエンザワクチンの有効性の研究	柏木征三郎他	287
6. 2002 年より 2007 年シーズンに当院でインフルエンザを疑い、迅速診断キットを使って検査した症例の初診時体温の検討	出川 聡他	293
7. 高齢者（65 歳以上）のインフルエンザ予防接種に関する研究	杉下由行他	295
8. 高齢者（65 歳以上）のインフルエンザ予防接種に関する研究	杉下由行他	298

VII. ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集と

ネットワーク構築に関する研究		301
----------------	--	-----

分担研究者 富樫武弘

1. 平成 16 年度分担研究報告書	平山宗宏他	303
2. 平成 17 年度分担研究報告書	富樫武弘他	307
3. 平成 18 年度分担研究報告書	富樫武弘他	310
4. 北海道はしかゼロ作戦	富樫武弘	313
5. 麻疹ワクチンの接種率と質の向上をめざして	宮津光伸他	316
6. 入学児童予防接種状況調査報告(10 報) さいたま市平成17年度入学予定者	太田耕造他	319
7. 乳幼児・就学前児における定期予防接種実施状況 ー追跡調査による各年齢別接種率と就学児健診での接種歴調査ー	太神和廣他	321
8. 保育園・幼稚園児に対する麻しん・風しんワクチンの実施状況	中澤和美他	325
9. 愛知県下・全自治体の定期接種ワクチンへの対応について	宮津光伸	330
10. ムンプスワクチン接種率が地域流行に及ぼす効果	庵原俊昭他	334
11. 開業医から見た今季のインフルエンザを含む感染症の大流行についての報告	桃井富士麿	336
12. 変遷する予防接種体制の中での市町村の対応	平岩幹男	338
13. 乳児 BCG 直接接種の導入に関する全国自治体への緊急実態調査	永井崇雄他	340
14. 小学生のインフルエンザワクチン 1 回接種と 2 回接種の HI 抗体価比較について	鈴木英太郎	342
15. 留学準備中に発症した、ムンプスワクチン髄膜炎の 1 例	宮津光伸	344
16. 水痘ワクチン接種率向上が地域流行に及ぼす効果	庵原俊昭他	346

VIII. インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究		351
-----------------------------------	--	-----

分担研究者 横田俊平

1. 平成 18 年度分担研究報告書	横田俊平	353
--------------------	------	-----

厚生労働科学研究
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンの安全性向上のための
品質確保の方策に関する研究

平成16～18年度総合研究報告書

平成19年3月

主任研究者：下 田 智 久
(財)予防接種リサーチセンター

ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 総合研究報告書 平成16年～18年

主任研究者 下田 智久（財団法人予防接種リサーチセンター理事長）
分担研究者 平山 宗宏（日本子ども家庭総合研究所名誉所長）

研究要旨

本研究は六課題について研究を行い、以下の成果を得た。

1. ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究

インフルエンザのより有効なワクチンとして経鼻型の新ワクチンの開発に成功した。poly (I:C) をアジュバントとして用いた高病原性鳥インフルエンザワクチンのマウス経鼻接種で感染防御の有効性が確認したものであり、新型インフルエンザの流行対策として大きな期待が持てる。麻疹ワクチン AIK-C 株を安全なウイルスベクターとして、キメラワクチンへの展開を可能とした。ムンプスウイルスの臨床検査法として RT-LAMP 法により野生株とワクチン株の鑑別を可能とし、風疹ウイルスについても Reverse genetics の手法を確立した。ワクチンウイルスの安全性、安定性のチェックや、新ワクチンの開発に利用できる。日米で分離された風疹ウイルスの遺伝子の全塩基配列を決定し、分子疫学に活用できる。おたふくかぜワクチンの安全性の指標として、髄膜炎発生病原性を乳飲みラットの脳内接種で水頭症を起こす頻度を検査する方法を見出した。百日咳菌の検出に RT-LAMP 法を開発し、迅速診断法として利用することが可能となった。今後の百日咳予防対策、ワクチン戦略検討の基本資料となるサーベイランスへの活用が期待できる。近く実用化が予定されている DPT-P 混合ワクチンの力価試験法、標準品の安定性の確認が行われた。インフルエンザ罹患時に鼻・咽頭粘膜局所で過剰なサイトカインが産生されることを確認した。ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルスのわが国内の流行状況を把握し、ワクチンの意義について検討した。

2. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

ワクチン接種の必要性の有無を抗体検査で判別するには、IgG-EIA が適当であることを明らかにした。百日咳は乳児への感染源となる成人や年長児患者対策として、11～12歳児へのDPTワクチン接種(0.1ml)が必要になることを提言した。水痘について保育所等での流行状況調査からワクチンの有効性と必要性が示された。予防接種方式の変更や新たな指示による現場の混乱等に対応した報告が多く見られた。ワクチン接種後の副反応症例について検討され、また局所反応の頻度についても調査された。現在積極的勧奨見合わせ中の日本脳炎の不顕性を含めた感染例の検出を目的として、全国から寄せられる抗体検査の結果を分析したが、18年度までのところ陽性例の上昇は認められなかった。また、神経疾患や重症心身障害児者に対するワクチン接種の接種ガイドラインも作成された。

3. ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究

ワクチン関係専門家・臨床医の全国的ネットワークが構築され、情報の収集と伝達に活用できるようになった。ワクチン効果及び副反応調査などを通じ、地域住民に対するワクチンの意義と安全性を伝える健康教育が行われた。抽出調査等によるワクチン接種率の算定から地域の免疫状態の状況把握を行う実例が報告され、モニタリングシステム構築の試みも実施された。院内感染対策として医療関係者（学生、新勤務者等）へのワクチン接種の必要性が報告された。全国各地からワクチン接種への取り組み、ワクチンで予防可能な疾患の罹患状況、新たに導入された MR ワクチンの実施状況、BCG の状況、入園入学前の接種勧奨のあり方などが報告された。ワクチン副反応と紛れやすい小児神経系疾患（AND）調査が引き続き行われ、現状が報告された。また、予防接種は、子どもの健康を守る立場から、少子化対策、育児支援の一環として見直すべきことが強く要望された。

4. 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザ予防接種は、最近 2 シーズンは有効であった。50 ～ 60 % が接種を受けており、接種群の罹患率は非接種群に比し有意に低いことが示されたが、A 型に比し B 型の場合には差が少なかった。患者の発病時体温の比較でも、ワクチン接種者の方が有意に低かった。肺炎球菌感染は、高齢者のインフルエンザ罹患時の合併症として重要であり、新型インフルエンザ対策としても肺炎球菌ワクチンの意義は大きいので、勧奨が勧められる。

5. ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研究

小児科医会等と行政の連携による各地の「はしか 0 作戦」の成果が取りまとめられた。近年の突然の予防接種の方法変更の各地域における対応の状況が報告された。乳児期のツベルクリン反応なしでの BCG 接種はさしたる混乱なく定着し、接種率も高く保たれている。DPT ワクチンも高い接種率が維持できているが、成人や年長児から接種前の乳児への百日咳感染・発症が問題となり始めており、今後 2 期での DPT 接種の必要性を検討する必要がある。ポリオ生ワクチンの接種率も良好だが、稀ながら接種児と接触者での麻痺発現が報告された。麻疹、風疹ワクチンの 2 回接種と MR ワクチンの採用が 18 年度から開始されたが、移行時の混乱の報告があった一方で、MR ワクチンの接種率向上に向けた全国各地の取り組みや調査結果が報告された。

6. インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

インフルエンザの随伴症状のうち、乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。この場合、発熱後痙攣、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザそのもの随伴症状であるのか、治療に使用した薬剤の影響があるのかなど不明な点も多い。平成 17 年度の厚生労働省特別研究において、全国 12 都県の小児科医に依頼し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、経過などの調査が行われた。医師、患者家族からの報告約 5 千件の統計学的解析を行い、異常言動出現者は 10.6 % と従来の報告に比して著しく高く、その他痙攣（0.6 %）、熱性痙攣（2.6 %）、意識障害（1.3 %）が主たる神経学的随伴症状であった。薬剤としてはタミフルが 90.0 % の患者に使用されていた。異常言動はタミフル未使用での発現頻度は 10.6 %、使用では 11.9 % と有意差を認めなかったが、本年度はより詳細な解析を行う一方、18 年末以降の症例について、年齢も 18 歳まで広げて全国調査を進行中である。その成績は別途報告する。

分担研究者氏名・所属機関及び所属機関における職名

平成 16～18 年度

倉田 毅 (国立感染症研究所・
名誉所員)

神谷 齋 (国立病院機構三重病院・
名誉院長)

岡部信彦 (国立感染症研究所・
感染症情報センター長)

松本慶蔵 (愛野記念病院・名誉院長)

富樫武弘 (札幌市立大学看護学部・
客員教授)

平山宗宏 (日本子ども家庭総合研究所
名誉所長)
(上記職名は 18 年度のもの)

平成 18 年度から参加

横田俊平 (横浜市立大学大学院・教授)
<分担研究項目は、B 研究方法に記載>

A. 研究目的

(財) 予防接種リサーチセンターは、その設立の趣旨に則り、予防接種に関する情報の収集と提供、研究、健康被害者の支援・福祉等についての事業を展開している。その実績を踏まえ、全国的な情報収集とワクチン研究のために、基礎医学、臨床医学、疫学・検査に関わる専門学者、ワクチン学者、ワクチンメーカー等のネットワークを構築し、より安全性と有効性の高いワクチンの開発・改良とその品質を確保することを目的として研究を実施した。

B. 研究方法

本研究は各地の研究者、臨床医の協力を求めることによって構築した全国的ネットワークを通じて臨床的、疫学的、病因分析的情報の収集と分析を行った。研究は下記の 5 課題につき、各分担研究者が研究協力者と共にワクチンの安全性と有効性の向上のための改良、開発研究及び必要な情報の

分析方法や地域におけるワクチン接種のあり方等について検討した。年度末には研究班総会において調査・研究成績を検討してワクチンの安全性や接種実施方法等につき要望事項を取りまとめると共に、今後必要な研究について討議した。

(1) ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究

分担研究者：倉田 毅

(2) ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

分担研究者：神谷 齋

(3) ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究

分担研究者：岡部信彦

(4) 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

分担研究者：松本慶蔵

(5) ワクチンの安全性有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研

分担研究者：富樫武弘

(6) インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

(平成 18 年度のみの実施)

分担研究者：横田俊平

なお、分担研究者平山宗宏は、主任研究者の補佐として研究班の運営、取りまとめを担当した。

C. 研究成果

本研究は 5 課題について分担研究者の下に研究を行い、以下の成績を得た。

(1) ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究

1) インフルエンザ不活化ワクチンにアジュバントを加え、経鼻接種する方式の開発に努めてきたが、poly (I:C) をアジュバントとして用いたワクチンの有効性と安

全性が動物実験レベルで確認され、18年度には高病原性鳥インフルエンザワクチンをマウスに経鼻接種し、有効性を確認した。今後パンデミックを起こす可能性のある新型インフルエンザに対して、感染防御の有効な手段が得られたと考えられる。

2) 麻疹ワクチン AIK-C 株を安全なウイルスベクターとして、キメラワクチンへの展開が可能であることを明らかとした。今後、新しいワクチン開発への応用が考えられる。

3) ムンプスウイルスについて、臨床検査法として RT-LAMP 法により、野生株とワクチン株を鑑別できる領域に primers を設定し、効率よくウイルス遺伝子を増幅し鑑別できる方法を確認した。

4) ムンプスウイルスの髄膜炎発生病原性を乳飲みラットの脳内接種で水頭症を起こす頻度を調べ、野生株とワクチン株との間で差を認めた。ムンプスワクチンウイルスの髄膜炎病原性のマーカーとして有望なモデル系である。

5) 風疹ウイルスの日米の6株において全遺伝子の決定を行い、分子疫学調査を可能とした。また感染性 c DNA から in vitro RNA 合成し RNA transfection を行い、風疹ウイルスを回収する Reverse genetics の手法を確認した。ワクチンウイルスの安全性、安定性のチェックへの利用が期待される。

6) AIK-C 麻疹ワクチン株をベースとした reverse genetics の技法を確認し、AIK-C 株を生ワクチンウイルスベクターとして、未だワクチンが開発されていない RS ウイルスの G,F 蛋白遺伝子を挿入した c DNA から、RSV G,F 蛋白を発現する組み替え麻疹ワクチンを回収することができた。新しいウイルスワクチンの製法として活用できる。

7) 百日咳菌 RT-LAMP 法を開発し、短時間で臨床検体からの検出が可能となっ

た。迅速診断法として期待できる。

8) 近く採用が期待されている DPT 不活化ポリオ混合ワクチンの免疫原性評価のための力価試験法及びそのための標準品の安定性の確認を行った。

9) インフルエンザ罹患時の鼻汁、咽頭拭い液中の IL-6、TNF- α の炎症性サイトカインを測定し、感染局所で高値に産生されていることを確認し、病態の解明に貢献した。

10) 冬季の嘔吐下痢症の主病原であるノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルスの流行状況とウイルス型を解明した。

11) DTaP ワクチンの局所反応の発現リスクを検索する方法として、マウス、ウサギを用い、経日的に皮厚と病理組織学的観察を行うことで評価できるモデルを開発した。また、マウスの DTaP 接種群において、DTaP 抗原特異的な Th2 系サイトカインの (IL-4、IL-5) 産生増加を認めた。これらの結果は、DPT ワクチン接種後の局所反応を軽減するために活用できる。

(2) ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

1) 百日咳は世界的に乳児への感染源として成人や年長児患者が問題となっている。このための対策として、11～12歳児へのDPTワクチン接種(0.1ml)を実施したところ、PT抗体価の明らかな上昇を認めた。1cm以下の局所反応を10.7%に認めたが、全身反応はなかった。今後の状況により、2期のDT接種をDPTに変更する必要性を検討する必要がある。

2) 水痘について保育所等での流行状況とワクチンの有効性の調査及び入院例や重症例の調査から、幼児及びハイリスク者へのワクチン接種の必要性が示された。

3) 各地から予防接種後の副反応を疑う症例が報告され検討が行われた。こうした

症例の中にはワクチンとの因果関係の否定された例も少なくないので、医学的判断のできる検査資料の確保が必要であることも改めて提言された。

4) MR ワクチンの2回目の接種(2期)における臨床反応は、接種後の発熱率も低く軽度であった。MRの接種方法の2度の変更による現場の対応を調査した報告では、地方自治体の行政措置で任意接種に対応したところが多かった。

5) DPT、DT ワクチンについては、局所反応が強くなる因子としてワクチンの精製度、乳幼児の免疫の程度、接種時の手技が関与することがまとめられた。近年は局所反応の程度が軽減してきている。メーカーによるロット間での差は明らかでなかった。年長児、成人から乳幼児への百日咳罹患状況から、予防接種計画の再考が議論された。

6) 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の見合わせに伴い、日本脳炎ウイルスの感染状況が心配であることから、SRL社に全国から依頼される日本脳炎抗体検査結果の分析を行った。本年度までのところ、抗体上昇例、陽性率の変動は認められなかった。但し、本年度は熊本県で1例、3歳児の日本脳炎症例が報告されている。

7) 神経疾患児、重症心身障害児者に対するワクチン接種について広範な調査研究が行われ、また専門学会による接種ガイドラインが作成された。けいれん性疾患を持つ児に対するMRワクチン接種は、単抗原ワクチンよりも発熱率、けいれん再発率が共に低率であった。神経疾患児や心身障害児者は感染症罹患による被害が大きいことから、適切な注意の下にワクチン接種を行うことが勧められる。

8) Hib ワクチンの必要性を示す肺炎、髄膜炎等の症例が報告された。

(3) ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究

1) 全国的に依頼している研究協力者のワクチン接種現場の臨床医にワクチン及び接種方法についてのアンケート調査を行い、行政に対する要望事項等を取りまとめた。水痘、おたふくかぜワクチンについては定期接種化を要望が強く、Hib ワクチンについてはDPTとの同時接種の希望が多かった。小児への予防接種は、定期・任意の別なく「育児支援」の一環としてすべて公費負担とし、健康被害救済は保険制度の活用を図ることへの政策転換を要望する意見が提出された。また、既存のワクチンの混合ワクチンの実用化を速やかに行えるようにすることが併せて要望された。

2) 全国各地からワクチン接種への取り組み、成人への接種の必要性、ワクチンで予防可能な疾患の罹患状況、新たに導入されたMRワクチンの実施状況、BCGの状況、入園入学前の接種勧奨のあり方などが報告された。

3) 抽出調査等によるワクチン接種率の算定から地域の免疫状態の状況把握を行う実例が報告され、モニタリングシステム構築の試みも実施された。

4) 院内感染対策として医療関係者(学生、新勤務者等)へのワクチン接種の必要性が論じられ、実施状況が報告された。

5) 小児神経系疾患(AND)調査が行われ、ワクチン副反応と紛れやすい小児の神経系疾患の現状が調査された。ワクチンによって予防可能な感染症に合併する脳炎脳症は減少したが、半数以上が病原不明であり、いったん発症した脳炎脳症の予後は依然として不良であることが判明した。

6) ワクチンの安全性、予防接種の必要性に関わる全国的な調査と情報交換、情報伝達は、今後とも極めて重要であるので、ワクチンを利用し続ける以上は本研究の方

式は何らかの形で継続されるべきとの要望がまとめられた。

7) 近年の予防接種に関する行政的取り組みは、法律・規則の文言にこだわる感があり、子どもの健康を守るための予防接種という基本がややもすると後退しているように思えるとの現場担当者の意見が集約された。少子化対策、育児支援の観点から予防接種のあり方を見直すべきとの提言が本研究班の意見としてまとめられた。

(4) 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

1) インフルエンザワクチンは、最近2年間の流行に関しては、有効であったと報告された。効果はA型でより明確であった。

2) インフルエンザ罹患時の肺炎球菌の二次感染の重要性は知られており、肺炎球菌ワクチン実施の重要性が提言された。

3) 肺炎球菌ワクチン接種後の抗体検索の成績から、本ワクチンの抗体持続及び追加免疫応答はこれまで言われてきたほど良好ではなく、再接種の必要性も検討を要する。

(5) ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研究

1) 北海道や沖縄県などで行政と組んで行われた「はしかゼロ作戦」の実績や各地でのワクチン接種率向上への努力が報告された。

2) 小児科学会では平成15年4月に「はしか対策全国小児科医連絡協議会」が発足したが、来年度には「風疹をなくする会」と合同の会議を開催するなど、学会としての積極的取り組みが実行に移されつつある。

3) 全国各地から予防接種実施状況、実施方式の変更に対応する努力、ワクチン対象疾患の抗体保有状況、抗体レスポンス状況、臍帯血中の抗体価等について報告された。今後のワクチン戦略に活用される。

(6) インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患であるが、わが国では乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。乳幼児では、発熱後痙攣、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザの一般的な随伴症状であるのか、あるいは治療に使用した薬剤の影響があるのかなど不明な点も多い。平成17年度の厚生労働省特別研究において、全国12都県の小児科医に依頼し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、経過などの調査を行った。医師からの報告2,846件中、異常言動出現者は10.6%と従来の報告に比し著しく高く、薬剤としてはタミフルが90%の患者に使用されていた。薬物使用状況との関係では、異常言動はタミフル未使用での発現頻度は10.6%、使用では11.9%と有意差を認めなかった。

本年度はこれらのうち、異常言動を含む神経学的随伴症状を呈した131例をさらに解析したところ、オセルタミビル未使用または使用前37例、使用后47例、使用時期不明7例、服薬不明8例であり、解熱剤未使用あるいは使用前51例、使用后24例、不明11例であった。症状から、側頭葉外側皮質と内側下面(海馬・扁桃体)の刺激症状を思わせるが、インフルエンザ脳症におけるメカニズムについては未だ不明である。

D. 考察・研究により得られた成果の今後の活用・提供について

上述した研究成績の今後の活用の見通しについては次のように考察された。

基礎医学的研究では、poly (I:C) をアジュバントとして用いたインフルエンザ経鼻型ワクチンの実用化に向けての研究がまとめられた。高病原性鳥インフルエンザワクチンのマウス経鼻接種で感染防御の有効性が確認された。新型インフルエンザの流行対策として大きな期待が持てる。

麻疹ウイルス及び AIK-C 株麻疹ウイルスについて Reverse genetics の手法を確立した。風疹ワクチンウイルスの安全性、安定性のチェックや、新ワクチンの開発、とくに短期間内に新ワクチンを開発する方法として利用できると期待される。

百日咳菌の検出に RT-LAMP 法を開発し、迅速診断法として利用することが可能となった。今後の百日咳予防対策、ワクチン戦略検討の基本資料となるサーベイランスへの活用が期待できる。

近く実用化が予定されている DPT-P 混合ワクチンの力価試験法、標準品の安定性の確認が行われた。ワクチンの治検が開始されればすぐに対応可能となった。

インフルエンザ罹患時に鼻・咽頭粘膜局所で過剰なサイトカインが産生されることが確認されたことは、インフルエンザの症状と治療方針の解明に活用できる知見である。

冬季に多い嘔吐下痢症の病原ウイルスの特定や疫学状況が実施され、今後のワクチン開発や導入に向けて資料が得られた。

臨床医学的研究、健康教育・情報伝達やネットワーク構築に関する研究からの情報と提言は、予防接種方式の変更や新たな指示による現場の混乱等に対応した報告により、全国的なコンセンサスと接種遂行に協力を得るのに役立った。今後ともワクチン

と予防接種に関する全国的なネットワークの継続により情報の交換と伝達がスムーズに行われる必要がある。

小児科医を中心とする医師会と地方行政が組んだワクチン接種推進方式は、北海道における麻疹ゼロ作戦の成功に見るように極めて有効であることが示された。各地で実行に移されつつある。

現在積極的勧奨見合わせ中の日本脳炎の不顕性を含めた感染の調査では、本年度までのところ再流行の兆しはないが、継続的なサーベイランスが必要である。

神経疾患や重症心身障害児者に対するワクチン接種の必要性や反応について広範な調査が行われ、専門学会と協働で接種ガイドラインが作成されてきている。

小児神経系疾患（AND）調査結果からは、ワクチン副反応とも紛れやすい小児の神経系疾患の現状が判明した。いわゆるワクチンの紛れ込み事故を減らすための工夫に活用できる。

近年の予防接種に関する行政的取り組みが、子どもの健康を守るための予防接種という公衆衛生の基本から後退しているとの議論から、今後の予防接種のあり方は少子化対策、育児支援の観点から見直すべき時期に来てしていると提言された。当局の検討を要望する。

高齢者に対しては、肺炎球菌感染がインフルエンザ罹患時の合併症として重要であることから、新型インフルエンザの流行に備える意味でも、肺炎球菌ワクチンの推進が望まれる。

E. 結論

ワクチンの安全性向上と品質確保の方策に関する研究を実施した。

研究要旨に記したごとく、基礎的研究においては、ワクチンの安全性を高めるため

の研究や新しいワクチンの開発に活用できる研究が成果を上げた。インフルエンザの不活化ワクチンを用いた経鼻接種法の研究は有効性が確認され、新型インフルエンザ対策としても早急の実用化が望まれる。

日本脳炎ワクチンの実質的中止状況については18年夏までは流行の兆しはないが、今後のサーベイランスが重要であり、新ワクチンの早い実用化が望まれる。

ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報の収集と発信のためのネットワークは全国的に稼働してきたが、今後の何らかの方式での継続が要望された。

また、現在の予防接種行政の状況については、予防接種が子どもの健康のための公衆衛生の基本であることを踏まえ、少子化対策、育児支援の立場から抜本的な改革を行うべきことが、本研究班の最後の総会において一致して要望された。

F. 健康危険情報

本研究班の研究期間中は幸い発生しなかった。

G. 研究発表（論文発表）

(厚生労働科学研究費の補助を受けたことが記された論文、20編を記載)

- 1) Hasegawa H., Ichinohe T., Kurata T., et al : Protection against influenza virus infection by intranasal administration of hemagglutinin vaccine with chitin microparticles as an adjuvant. *J. Med. Virol.*, 75: 130-136, 2005
- 2) Ichinohe T., Kurata T., Hasegawa H., et al : Synthetic double-stranded RNA Poly (I:C) combined with mucosal vaccine protects against influenza virus infection. , *J. Virol.*, 79: 2910-2919, 2005
- 3) Takeshi Ichinohe, Takeshi Kurata, Hideki Hasegawa, et al : Protection Against Influenza Infection by Intranasal Vaccine with Surf

Clam Microparticles (SMP) as an Adjuvant. *78:954-963*, 2006

- 4) Yasuko Asahi-Ozaki, Takeshi Kurata, Hideki Hasegawa et al : Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection., *Microbes & Infection*, 8:2706-2714, 2006

- 5) Yagyu F., Okutu S., Ushijima H. et al : Determination of HIV-1 subtypes (A-D, F, G, CRF01 AE) by PCR in the transmembrane region with novel primers., *J Med Virology*, 8:2706-2714, 2006

- 6) Oka T., Katayama K., Ushijima H. et al: Proteolytic processing of Sapovirus ORF1 polyprotein., *J Virology*, 79:7283- 7290, 2005

- 7) Yan H., Abe T., Ushijima H., et al : Outbreak of acute gastroenteritis associated with group A Rotavirus and genogroup 1 Sapovirus among adults in a mental health care facility in Japan., *J Med Virology*, 75: 475-481, 2005

- 8) Phan T.G., Okitu S., Ushijima H., et al : Etiologic agents of acute gastroenteritis among Japanese infants and children: Virus diversity and genetic analysis of sapovirus., *Arch Virol*, 150: 1415-1424, 2005

- 9) Phan T.G., Kuroiwa T., Ushijima H., et al: *Clin. Lab.*, 51: 183-191, 2005

- 10) Tung Gia Phan, Toshimasa Kuroiwa, Hiroshi Ushijima et al : Changing distribution of Norovirus genotypes and genetic analysis of recombinant GLLb among infants and children with diarrhea in Japan., *J.Med.Virology*, 78:971-978, 2006

- 11) Michiko Okame, Shiho Akihara, Hiroshi Ushijima, et al., *J. Med. Virology*, 78:1318-1324,2006

- 12) Tung Gia Phan, Sayaka Takanashi, Hiroshi Ushijima, et al : Detection and genetic characterization of Norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005., Clin. Lab., 52:519-525, 2006
- 13) Hideaki Shimizu, Tung Gia Phan, Hiroshi Ushijima et al : An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan., Infection, Genetics and Evolution, 7:279-284, 2006
- 14) T.G.Phan, Q.D.Trinh, H.Jshijima, et al : Emergence of rare sapovirus genotype among infants and children with acute gastroenteritis in Japan., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 26:21-27, 2007
- 15) 宮崎千明 : 小児の急性神経系疾患, 小児科診療, 67:2057-2062, 2004
- 16) 高山直秀、崎山弘、宮村達男、他 : 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, 4299:69-74, 2006
- 17) 五島典子、中野貴司、庵原俊昭 他 : インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討, 小児感染免疫, 18:371-376, 2006
- 18) 世古留美、橋本修二、岡部信彦、他 : 母親の予防接種に対する認識と接種状況, 日本公衛誌, 53:884-888, 2006
- 19) 国立感染症研感染症情報センター、大阪新興再興感染症対策協議会 : 日本医事新報, 4283:64-69, 2006
- 20) 井出邦彦 : 世田谷区医師会における予防接種実施状況報告 (第12報), 東京都医師会雑誌, 59:1433-1441, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

行政効果報告

成果

専門的学術的観点からの成果

経鼻接種による新方式のインフルエンザワクチンの開発に成功し、poly (I:C) をアジュバントとして用いた高病原性鳥インフルエンザワクチンのマウス経鼻接種試験で感染防御が確認された。Reverse genetics の手法やキメラワクチン開発の手法を確立した。RT-LAMP 法による百日咳の迅速診断法を開発した。DPT-P 混合ワクチンの力価試験法、標準品の安定性の確認が行われた。嘔吐下痢症病因ウイルスの分子疫学調査からわが国での流行状況とワクチン開発の必要性が検討された。

臨床的観点からの成果

インフルエンザ罹患時の局所粘膜での過剰なサイトカインの産生を確認し、病像解明に示唆を与えた。副反応症例の検討も行われた。ワクチン副反応と紛れやすい小児の神経系疾患の現状が報告された。高齢者に対してはインフルエンザワクチンに加え、肺炎球菌ワクチン接種の重要性が示され、小児のインフルエンザにおける脳症の合併と多用されている薬剤の副反応との関連について検討された。抗体調査の結果から新規医療従事者へのワクチン接種の必要性が示された。

ガイドライン等の開発

神経疾患や重症心身障害児者に対するワクチン接種の必要性から、専門学会と協働でこれら患児へのワクチン接種ガイドラインが作成された。とくに施設等での活用が期待される。

その他行政的観点からの成果

ワクチン接種既往のある年長児、成人での麻疹罹患の調査結果から、麻疹風疹の2回接種の必要性を報告、提言し、18年度からの実施に貢献した。麻疹ゼロ作戦の実施と成功から、医師会と行政の連携による運動のモデルを示した。各地のワクチン実用状況の情報収集により、予防接種方式の変更等による現場の混乱等に対応する情報発信を行った。予防接種制度については、少子化対策、育児支援の観点から見直すべきとする提言を行った。

その他のインパクト

本研究班が構築した、基礎医学、ワクチン学の専門家、臨床医、疫学者を網羅した全国的ネットワークには、各都道府県から少なくとも一名の臨床医家が参加しており、ワクチンに関わる情報の収集と最新知見の発信が行われた。年度末の総会は百名を越える参加者による発表、討議があり、全員が情報の収受に満足しており、今後とも何らかの形でワクチン接種関係者のネットワークの維持、活用が切望されている。

発表状況 (主任研究者あて報告された件のみ)

分類	種類	件数	備考
原著論文	和文	25 件	
	英文	74 件	
その他の論文	和文	40 件	
	英文	15 件	
学会発表	国内学会	27 件	
	国際学会	5 件	
その他の成果	特許の出願	0 件	
	施策への反映	3 件	
	普及啓発活動	10 件	

主な原著論文 20 編 (論文に厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記されたもの)

No	著者名	タイトル	雑誌名	巻・頁
1	Hasegawa H., Ichinohe T., Kurata T., et al	Protection against influenza virus infection by intranasal administration of hemagglutinin vaccine with chitin microparticles as an adjuvant	J. Med. Virol.	75: 130-136, 2005
2	Ichinoe T., Kurata T., Hasegawa H., et al	Synthetic double-stranded RNA Poly (I:C) combined with mucosal vaccine protects against influenza virus infection	J. Virol.	79: 2910-2919, 2005

3	Takeshi Ichinohe, Takeshi Kurata, Hideki Hasegawa, et al	Protection Against Influenza Infection by Intranasal Vaccine with Surf Clam Microparticles (SMP) as an Adjuvant	J. Med. Virology	78:954-963, 2006
4	Yasuko Asahi-Ozaki, Takeshi Kurata, Hideki Hasegawa et al	Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection	Microbes & Infection	8:2706-2714, 2006
5	Yagyu F., Okutu S., Ushijima H. et al	Determination of HIV-1 subtypes (A-D, F, G, CRF01 AE) by PCR in the transmembrane region with novel primers	J Med Virology	76:16-23, 2005
6	Oka T., Katayama K., Ushijima H. et al	Proteolytic processing of Sapovirus ORF1 polyprotein	J Virology	79:7283-7290, 2005
7	Yan H., Abe T., Ushijima H., et al	Outbreak of acute gastroenteritis associated with group A Rotavirus and genogroup 1 Sapovirus among adults in a mental health care facility in Japan	J Med Virology	75: 475-481, 2005
8	Phan T.G., Okitu S., Ushijima H., et al	Etiologic agents of acute gastroenteritis among Japanese infants and children: Virus diversity and genetic analysis of sapovirus	Arch Virol	150: 1415-1424, 2005
9	Phan T.G., Kuroiwa T., Ushijima H., et al	Viral diarrhea in Japanese children: Results from a one-year epidemiologic study	Clin. Lab.	51: 183-191, 2005

10	Tung Gia Phan, Toshimasa Kuroiwa, Hiroshi Ushijima et al	Changing distribution of Norovirus genotypes and genetic analysis of recombinant GLLb among infants and children with diarrhea in Japan	J.Med.Virology	78:971-978, 2006
11	Michiko Okame, Shiho Akihara, Hiroshi Ushijima, et al	Existence of multiple genotypes associated with acute gastroenteritis during 6-year survey of Norovirus infection in Japan	J. Med. Virology	78:1318- 1324, 2006
12	Tung Gia Phan, Sayaka Takanashi, Hiroshi Ushijima, et al	Detection and genetic characterization of Norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005	Clin. Lab.	52:519-525, 2006
13	Hideaki Shimizu, Tung Gia Phan, Hiroshi Ushijima et al	An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan	Infection,Genetics and Evolution	7:279-284, 2006
14	T.G.Phan, Q.D.Trinh, H.Ushijima, et al	Emergence of rare sapovirus genotype among infants and children with acute gastroenteritis in Japan	Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis	26:21-27, 2007
15	宮崎千明	小児の急性神経系疾患	小児科診療	67:2057- 2062, 2004
16	高山直秀、崎山 弘、宮村達男、 他	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	4299:69-74、 2006
17	五島典子、中野 貴司、庵原俊昭 他	インフルエンザ罹患時の異常言 動に関する臨床的検討	小児感染免疫	18:371-376、 2006

18	世古留美、橋本修二、岡部信彦、他	母親の予防接種に対する認識と接種状況	日本公衛誌	53:884-888、2006
19	国立感染症研感染症情報センター、大阪新興再興感染症対策協議会	小児期の予防接種モニタリングシステム構築の試みー平成17年度アンケートによる接種率・罹患率試行調査のまとめ	日本医事新報	4283:64-69、2006
20	井出邦彦	世田谷区医師会における予防接種実施状況報告（第12報）	東京都医師会雑誌	59:1433-1441、2006