

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年度総括研究報告書

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 16年度総括研究報告書

主任研究者 竹中 浩治（財団法人予防接種リサーチセンター理事長）

研究の概要

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

米国で分離された風疹ウイルス株4株について遺伝子の全塩基配列を決定し、わが国で報告された株と比較検討した。また、おたふくかぜワクチン接種後の副反応を疑う4例から分離されたウイルスの解析を行い、現行ワクチンのさらなる改良の必要性が示唆された。わが国で流行してきたムンプスウイルスと麻疹ウイルスの分子疫学的検討を行い、遺伝子変異について検討した。新しい遺伝子増幅法の LAMP 法によるウイルスの迅速診断を実用化した。ポリオ不活化ワクチンの実用化に関連して、海外で製造されている DTaP-IPV ワクチンと国産試作ワクチンについてマウス及びウサギの系で局所反応原性の比較検討を行い、国産ワクチンの反応の弱いことを認めた。また、経鼻インフルエンザ不活化ワクチンのアジュバントとしてキチン微粒子が有用であることを見出し、実用化に近づいた。

2. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

水痘ワクチンの効果に関する10年間の調査では接種者中水痘罹患者は19.2%であった。免疫機能に異常のある患児やアレルギー患児へのワクチン接種の安全性と必要性、小児に対するインフルエンザワクチンと抗インフルエンザ剤の効果と安全性につき臨床報告がなされた。インフルエンザ菌髄膜炎の罹患状況の調査から同ワクチン早期導入が要望された。各種ワクチンの副反応の調査と症例の報告がなされ、また、ハイリスク児・者に対するワクチン接種として、てんかん等けいれん性疾患患児、重症心身障害児に対するワクチン接種の必要性から安全性と効果が調査され、接種基準が提案された。

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

ワクチンの安全性を議論する際の基盤として、副反応に紛らわしい急性神経系疾患の発生頻度調査とその分析成績が報告された。ワクチン接種率を能率よく算出するための調査方法が論じられ、また地域における麻疹やBCGの累積接種率の算定が試行された。また、麻疹ワクチンの早期接種と接種率向上の勧奨についての実績、保育所における保護者や関係者への啓発活動の重要性が報告された。感染症流行予測調査の成績分析から、2003年度での麻疹と風疹の感受性者数を推定し、麻疹・風疹の混合ワクチンを利用した二回接種の早期実現が要望された。医療関係者・学生の感染症の抗体検査が試行され、院内感染予防のためにワクチン接種の必要性が示された。

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ワクチン接種率は向上したが、今シーズンのワクチンの発病予防効果は十分ではなかった。肺炎球菌ワクチンは2001年以降接種が

進み、施設における効果判定の試行が開始された。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用の意義を確認するための臨床試験も開始された。

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究

乳幼児期のBCG接種方式の変更に対する意見を全国的に小児科医に求め、BCGを生後3月未満に行うことは原則として避けるべきこと、接種時期には余裕を持たせるべきであることなどが要望された。麻疹、風疹ワクチンを2回接種方式にする場合の2回目の接種時期については、接種率を高く保つために小学校就学前の時期がよいとの意見と、追加免疫効果の点から小学校高学年ないし中学生時期がよいとする意見に分かれた。また、ワクチン対象疾患の発生状況、予防接種率向上等に関する情報として、北海道における「はしかゼロ作戦」や群馬県等での風疹対策ほか、各地での実績が報告された。インフルエンザの流行状況とワクチン効果の解析の報告が各地からなされたが、小児に対するワクチン接種の効果には限界があった。ワクチン接種率の把握のためには、就学前健診の活用などの調査成績や医療機関における協力体制についての実例が報告された。麻疹、風疹の抗体保有状況に関しては、母体血と臍帯血についての抗体価の調査がなされ、麻疹流行時や妊娠可能年齢者への対応が必要であることが報告された。

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本研究を実施する。

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。研究は別記の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。

C. 研究成績

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

(分担研究者：倉田毅)

①米国で分離された風疹の4ウイルス株について遺伝子の全塩基配列を決定し、わが国で報告された株と比較検討した。②おたふくかぜワクチン接種後、ムンプスや無菌性髄膜炎を発症した4例から分離されたウイルスの解析を行った。ワクチン接種時の注意や現行ワクチンのさらなる改良の必要性が示唆された。③わが国で流行してきたムンプスウイルス

スの分子疫学的検討を行い、遺伝子変異について検討した。④わが国で流行した麻疹ウイルスの分子疫学調査を行い、重症患者から分離されたウイルスの特性等を検討した。⑤新しい遺伝子増幅法の LAMP 法を用い、麻疹、風疹、ムンプスウイルスの検出について迅速診断が可能であることを証明した。⑥ポリオ不活化ワクチンの実用化に関連して、海外で製造されている DTaP-IPV ワクチンと国産試作ワクチンについてマウス及びウサギを用いたモデルにより局所反応原性の比較検討を行ったところ、国産ワクチンの反応が明らかに弱かった。⑦経鼻インフルエンザ不活化ワクチンのアジュバントとしてキチン微粒子を用いて感染防御能産生をマウスにおいて確認し、安全性の高いことからヒトへの応用が期待される。⑧高力価の不活化インフルエンザビリオンワクチンの試験接種を行い、ある程度の抗体獲得を認めたが、なお検討が必要である。⑨低アレルゲン性のゼラチン開発の基礎的検討を行った。

2. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究（分担研究者：神谷齊）

①水痘ワクチンの効果に関する前方視的調査は 10 年に亘って行ってきたが、返答の得られた 576 例中水痘罹患者は 19.2 %であった。このワクチンの定期接種採用の要望意見が出された。②現行 DaPT ワクチン接種後の局所反応は、アジュバントによるワクチン成分の貯留やアレルギーの関与等が関係していると報告された。③免疫機能に異常のある患児やアレルギー患児へのワクチン接種の安全性と必要性、小児に対するインフルエンザワクチンと抗インフルエンザ剤の効果と安全性につき臨床報告がなされた。また、ワクチン接種済児のいる家族内での百日咳伝播状況が調査された。④インフルエンザ菌髄膜炎の罹患状況からの同ワクチン早期導入が要望された。⑤各種ワクチンの副反応の調査と症例の報告がなされ、因果関係が討議された。⑥ハイリスク児・者に対するワクチン接種として、てんかん等けいれん性疾患患児、重症心身障害児に対するワクチン接種の必要性から安全性と効果が調査され、接種基準が提案された。

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（分担研究者：岡部信彦）

①ワクチンの安全性を議論する際の基盤として、副反応に紛らわしい急性神経系疾患の発生頻度調査とその分析成績が報告された。②ワクチン接種率を能率よく算出するための調査方法が論じられ、また地域における麻疹やBCGの累積接種率の算定が試行された。③麻疹ワクチンの接種率向上と12月～15月の早期に行うことの勧奨についての実績、保育所における感染症とワクチン接種率との関連から保護者や関係者への啓発活動の重要性が報告された。④感染症流行予測調査の成績分析から、2003年度の0～59歳における推計感受性者は、麻疹で約300万人、風疹で約1000万人であり、2歳以降で感受性が高いのは、麻疹では5～9歳群と25～29歳群（約40万人）、次いで10～14歳、15～19歳（20万人前後）であった。風疹では5歳以上で各年齢群（5歳刻み）とも60～120万人に上り、女子だけを見ると5～9歳、10～14歳で約40万人、15～34歳で各年齢群ともそれぞれ約20万人であった。麻疹・風疹の混合ワクチンを利用した二回接種の早期実現が要望される。⑤医療関係者、医療に従事する希望の学生に対する感染症の抗体検査が試行され、院内感染予防のために感受性者へのワクチン接種の必要性が要望された。

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（分担研究者：松本慶蔵）

① 65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種率は、公的助成が行われるようになってから向上して欧米と同程度となり、施設職員に対する接種も重要であり、その努力も進んでいる。今シーズンのA病院のインフルエンザ患者のA型 108 例、B型 108 例ではワクチン接種者率がA型群で 52.8 %、B型群で 32.4 %であって、感染者の中にワクチン接種者が比較的多く認められた。②肺炎球菌ワクチンは 2001 年以降接種が進み、今日までに 47 万名（高齢者の 2.2 %）となった。施設における効果判定の試行も開始され、発熱日数、肺炎による入院率において接種群が有意に低い成績が得られた。③インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用の意義を確認するための臨床試験が開始された。

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（分担研究者：平山宗宏）

①結核予防法の改正に伴う乳幼児期のBCG接種方式の変更に対する意見を全国的に小児科医に求め、各地から 511 通の返答が寄せられた。主な意見としては、BCGを生後3月未満に行うことは、免疫不全児の重症副反応を考慮して避けるべきである。接種時期には余裕を持たせるべきである。医師の研修を考慮すべきである。などであり、重症複合免疫不全症の播種性BCG症の症例も報告された。②麻疹、風疹ワクチンを2回接種方式にする場合の2回目の接種時期について同様に意見を求めたところ、小学校就学前の時期がよいとの意見が 511 名中 262、51.3 %であり、中学生時期がよいとする意見が 174、34.0 %であった。③ワクチン対象疾患の発生状況、予防接種率向上等に関する情報として、北海道における「はしかゼロ作戦」の成果の他、1歳の誕生日での麻疹ワクチンキャンペーンが有効である報告があった。「インフルエンザの流行状況とワクチン効果の解析」の報告が各地からなされた。小児に対するワクチン接種の効果には限界があった。「風疹対策」に関連しては、市独自事業としての風疹ワクチンの任意接種分に対する無料ないし助成制度や接種勧奨によって流行を制圧した実績や風疹 IgM 抗体陽性率の推移の全国の状況などが報告された。「就学前健診に際してのワクチン接種状況」の活用や「医療機関における協力体制」についても実例が報告された。「抗体保有状況」に関しては、母体血と臍帯血についての抗体価の調査がなされ、麻疹は乳児は9か月時には 65 %の感受性者がいるので、麻疹流行時にはワクチン接種年齢を9月頃まで引き下げる必要のあること、初妊婦の保有率が低下していることから、妊娠可能年齢者への対応が必要であることが報告された。

D. 考察

各研究成績の中でも述べたように全国から収集された臨床・疫学的調査成績と基礎医学的研究成績から、ワクチンの安全性と有効性に関わる品質確保と新ワクチンの開発、採用の必要性和要望について次の如く要約された。

①分子疫学調査から、わが国で流行しているワクチン対象疾患のウイルスは、現在のところワクチン効果に影響が起るほどの変異は起こっていない。②インフルエンザワクチン接種率は上がってきているが、その発病阻止効果は十分ではないので、より効果があると

期待される経鼻不活化ワクチンの開発が期待される。アジュバントとしてキチン微粒子が有望である。③けいれん疾患児、重症心身障害児等リスク児にもワクチン接種が必要であることから、接種基準が作成された。④水痘ワクチンの定期接種採用、インフルエンザ菌ワクチンの早期採用、DPTとポリオ不活化混合ワクチンの実用化、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用の推進などが要望された。⑤ワクチンの安全性確保の基礎資料としてワクチン副反応に紛らわしい急性神経系疾患の実態調査成績が分析され、新たな調査が計画されている。また副反応を疑う症例が収集された。⑥ワクチン接種率を能率よく算出するための方法が試行され、また各地から累積接種率の把握や接種率向上の実績が報告された。⑦麻疹・風疹制圧のための各地の活動状況が報告され、麻疹・風疹の抗体保有状況等から混合ワクチンを用いた二回接種の実現が要望された。二回目の接種時期については接種率を高く保つための就学前の時期と、追加免疫効果を重視する小学校高学年ないし中学生の時期の二案が提示された。⑧BCG接種方式の変更については、生後3月未満への接種の制限や余裕をみた定期接種期間等の要望が示された。

本研究の成果と提案は、今後のワクチンの安全性と有効性、および接種率の向上のために活用する。

E. 発表文献

各分担研究報告書に記載する。

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年度 総括研究報告書

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）

研究要旨

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

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。ムンプスウイルスについては、臨床検査法として RT-LAMP 法によりムンプスの野生株とワクチン株の鑑別を可能とし、また、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。

経鼻型インフルエンザワクチンについてはアジュバントとして合成二重鎖RNA [poly (1:C)] の有効性を確認した。一方トリインフルエンザH5を不活化してテストした研究では唾液 IgA 抗体の誘導を確認できた。また、DTaP ワクチンの局所反応の発現リスクの検索法として、小動物で経日的に皮厚と病理組織学的観察を行う評価モデルを開発した。

（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）が有用である。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、ハイリスク者へのワクチン接種の必要性も改めて報告された。肝移植後患児への生ワクチン接種が有効かつ安全であることを認めた。

昨年度に引き続き、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。また、神経系疾患患児へのワクチン接種基準について検討が続けられ報告された。Hib ワクチンの必要性を示す肺炎、髄膜炎等の症例も報告された。

（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

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。麻疹制圧のためのワクチン接種率向上への働きかけなどの成果が報告され、予防接種後の紛れ込み事故の頻度算定の基礎となる調査報告もなされた。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と実施状況が報告された。ポリオ生ワクチン接種後の下痢についてはワクチンウイルスと関連があるか、他の因子によるものかについてはさらに検討を要する。

（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2005/2006年シーズンのH3N2型インフルエンザワクチンの効果は良好であった。A型では流行株とワクチン株が一致し約70%の有効率であった。肺炎球菌ワクチンは2001年以降接種が進み、施設における効果判定の試行も開始された。

(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。
 本年度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。BCGを
 生後6月迄に行うことは、各地で混乱なく実施されつつある。麻疹、風疹ワクチンを2回
 接種方式にする場合の経過措置として、いずれか一方のワクチン接種を受けた者、または
 いずれかに罹患した者について、単味ワクチンの使用や接種時期に余裕を持たせて欲しい
 との要望が強く論じられた。

分担研究者氏名・所属機関及び所属機関に
 における職名

倉田 毅 (国立感染症研究所・所長)
 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 (札幌市立病院・院長)
 <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

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。

②ムンプスウイルスについては、臨床検査法として RT-LAMP 法によりムンプスの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立した。

③ムンプスの再感染が疑われた症例につきウイルス学的検討を行い、ムンプスウイルスの再感染再発症のあることを明らかにした。

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。細部は未分明的だが、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 5 つの遺伝子型の 6 株において全遺伝子の決定と、8 つの遺伝子型を代表する 26 株の NS プロテアーゼ、SG プロモーターの解析を行った。についても、遺伝子型間の関係を明らかにする解析が行われた。

⑥経鼻型インフルエンザワクチンについてはアジュバントとして合成二重鎖 RNA [poly (1:C)] の有効性を確認した。一方インフルエンザビリオンにはアジュバント活性があることから、日本人が感作されたことのないトリインフルエンザ H5 を不活化してテストしたところ、唾液 IgA 抗体の誘導を確認できた。新型インフルエンザの出現に備え、感染防止力に優れた経鼻型ワクチンの開発を急ぎたい。

⑦ 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。

⑧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。

(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ワクチン接種の必要性の有無を抗体検査で判別するために、麻疹、風疹、ムンプス、水痘・帯状疱疹につき検査法別に調査し、IgG-EIA が適当であることを明らかにした。

またこれらウイルスの経胎盤抗体の現状を調査し、生後 12 月では確実に消失しており、ワクチン接種が有効であることが確認された。

②百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 D P T ワクチン接種 (0.1ml) を実施したところ、P T 抗体価の明らかな上昇を認めた。1 cm 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 D T 接種を D P T に変更する必要性を検討する必要がある。

③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を調査した。また水痘の入院例や重症例の調査報告がなされ、ハイリスク者へのワクチン接種の必要性も改めて報告された。

④肝移植後患児の感染予防の必要性から、生ワクチン接種を 10 例に実施し、有効かつ安全であることを認めたが、抗体の持続性についてはフォローが必要である。

⑤昨年度に引き続き、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。

⑥本年度中に日本脳炎ワクチンが積極的勧奨中止となることがあり、その原因となった副反応疑い例も報告されたが、状況から3期中止は理解できても、1、2期の勧奨中止については心配との意見が多く出された。

⑦神経系疾患（発達障害、痙攣性疾患、重症心身障害児等）患児へのワクチン接種基準について検討が続けられ報告された。

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。

②中学校における健康教育の実例や麻疹制圧のためのワクチン接種率向上への働きかけなどの成果が報告された。

③またいわゆる予防接種後の紛れ込み事故の頻度算定の基礎となる小児神経系疾患の調査が奈良県から報告された。

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ポリオ生ワクチン接種後の下痢について、乳幼児健診後を対照として調査が行われ、発熱、けいれん、嘔吐については差がなかったが、下痢の発現頻度は有意差をもってワクチン接種後が多かった。下痢がワクチンウイルスと関連があるか、他の因子によるものかについてはさらに検討を要する。

（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 65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種率は向上している。

2005/2006 年シーズンの H 3 N 2 型ワクチンの効果は良好であった。A 型では流行株とワクチン株が一致すれば約 70 % の有効率であった。

②ワクチンの効果や抗インフルエンザ剤の効果判定に日本臨床内科医会の協力が得られることになった。また高齢者へのインフルエンザ感染予防のためには小児へのワクチン接種の必要性が考えられる。

③肺炎球菌ワクチンは 2001 年以降接種が進み、施設における効果判定の試行も開始された。現在 3 市 24 町村において一部費用負担が行われており、自治体の必要性の判断によるものであって、注目されるべき方向性である。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用の臨床試験によれば、後者の副反応はすべて局所反応で軽度であった。効果については 2 年後の結果に期待する。

④高齢者慢性閉塞性肺疾患の急速増悪予防について、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用の効果を見ようとする調査を開始したが、肺炎球菌ワクチン接種既往者が 3 % と低いため、さらに調査を継続する。

（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究

①小児科医会等と行政の連携による北海道をはじめ各地の「はしか 0 作戦」の成果が取りまとめられた。

②本年度は突然の予防接種の方法変更等がいくつかあったが、各地域における対応の状況が報告された。

③ B C G 接種時期の変更による実施率の調査によれば、生後 6 か月までに行うことは、各地で混乱なく実施されつつある。

④就学前の各種予防接種率の実情調査が各地から報告された。任意接種であるおた

ふくかぜワクチンの接種状況とムンプスの流行状況も報告された。

⑤麻疹、風疹ワクチンを2回接種方式にする場合の経過措置として、いずれか一方のワクチン接種を受けた者、またはいずれかに罹患した者について、単味ワクチンの使用や接種時期に余裕を持たせて欲しいとの要望が強く論じられた。

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、AIK-C株麻疹ワクチンウイルスをキメラワクチンベクターとして利用する研究が進んだ。わが国において流行する麻疹、風疹、ムンプス等のウイルス変異によるワクチン効果の低下に備え、短期間に新ワクチンを開発する方法として活用が期待できる。

ムンプスウイルスの髄膜炎病原性を調べる動物モデルとして乳飲みラットへの脳内接種による水頭症発生頻度観察法を開発した。さらに感度が上げられればより安全なおたふくかぜワクチンのスクリーニングが可能になる。また、DaPT ワクチンの局所反応の程度を小動物で検査する方法として、マウス、ウサギへの皮内等への接種と、皮厚や組織検査法を開発した。より局所反応の少ないワクチンの選別への応用が期待できる。

経鼻用インフルエンザ不活化ワクチンの開発は、安全性の高いアジュバントの発見及び日本人が感作を受けていないトリインフルエンザH5ウイルス不活化ワクチンの試行による唾液 IgA 抗体の誘導により前進することができた。

臨床医学的研究では、院内感染防止のための医療関係者への予防接種が求められて

いるため、抗体測定法の検討が行われ、IgG-EIA 法が勧められる。水痘の流行調査や重症水痘例の検討からワクチンの必要性が論じられた。インフルエンザワクチンは小児への接種量と有効性についてなお検討を要する。乳幼児への百日咳予防のために、成人や年長児へのワクチン接種が世界的に論じられており、2期にDPT ワクチンを接種する必要性が検討され、2期にDTの代わりにDPTを0.1ml接種することの有効性と安全性が示された。インフルエンザ菌髄膜炎の疫学調査からHibワクチンの早期採用が要望された。また、痙攣性疾患児や重症心身障害児、アレルギー性疾患児に対するワクチンの接種基準が取りまとめられた。

ワクチン接種率を能率よく算出するための調査方法が考案され、実用された。

高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種率の向上が認められたが、2005/2006流行でのA型には70%程度の有効性が認められた。肺炎球菌ワクチンの併用も高齢者施設等での調査研究が始められた。

ワクチンの有効性と安全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が稼働し、ワクチン接種率の向上のための基礎資料の収集や成功例の分析が行われ、また麻疹風疹混合ワクチンの実用化に際し、暫定措置としての要望事項も取りまとめられた。

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が動物モデルによる局所反応の検査法が開発され、効果にすぐれたインフルエンザ経鼻ワクチンの開発が進行している。

臨床的研究では、本年度中の予防接種の方式変更を踏まえた全国の実施状況と対応状況が報告され、またワクチン副反応が疑われる症例が報告され討議された。BCG 直接接種方式は大きな混乱なく行われており、麻疹風疹の二回接種方式は小児科医に歓迎されているが、その経過措置については多くの要望が寄せられた。日本脳炎ワクチンの実質的中止状況については 18 年度夏の日本脳炎発生状況が懸念されている。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おり、来年最終年度の調査研究の基盤は確保された。

F. 健康危険情報

本年度においては幸い発生しなかった。

G. 研究発表（論文発表）

- 1) Yagy F., Okutu S., Tanamoto K., Ushijima H. : 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
- 2) Oka T., Katayama K., Ushijima H. et al : Proteolytic processing of Sapovirus ORF1 polyprotein, *J Virology*, 79 (12), 7283-7290, 2005
- 3) Phan T.G., Yan N.H., Otuka S., Ushijima H. : A novel RT-multiplex PCR for enteroviruses, hepatitis A and E viruses and influenza A virus among infants and children with diarrhea in Vietnam, *Arch. Virology*, 150: 1175-1185, 2005
- 4) Phan T.G., Okame M., Ushijima H., et al : Genetic diversity of sapovirus in faecal specimens from infants and children with acute gastroenteritis in Pakistan, *Arch Virology*, 150: 371-377, 2005
- 5) Li L., Phan T. G., Ushijima H., et al : Molecular epidemiology of Adenovirus infection among pediatric population with diarrhea in Asia, *Microbiol. Immunol.*,49 (2) :121-128, 2005
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Yoshinaga M., Phan T.G., Ushijima H., et al : Changing distribution of group A rotavirus G-types and genetic analysis of G9 circulating in Japan, *Arch Virol*, 151:183-192, 2006
- 9) Akihara S., Phan T.G., Ushijima H., et al : Existence of multiple outbreaks of viral gastroenteritis among infants in a day care center in Japan, *Arch Virol*, 150: 2061-2075, 2005
- 10) Akihara S., Phan T.G., Ushijima H., et al : Identification of sapovirus infection among Japanese infants in a day care center, *J Med Virol*, 77: 595-601, 2005
- 11) 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
- 12) Phan T.G., Kozlov V., Ushijima H., et al : Development of a Novel protocol for RT-multiplex PCR to detect diarrheal viruses among infants and children with acute gastroenteritis in eastern Russia, *Clin. Lab.*,

- 51: 429-435, 2005
- 13) 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
- 14) Ichinohe T., Watanabe I., 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
- 15) 雉本忠市：結核予防法改正後の小児結核への対処法、愛知県小児科医会会報、82 : 49-53、2005
- 16) 日比野聡、阿部祥英、北村耐、板橋稼頭央：小児におけるチメロサル無添加インフルエンザワクチンの安全性に関する検討、小児感染免疫、18 (2)、印刷中、2006
- 17) 田辺卓也、栗谷豊、松石豊次郎 他：乳児重症ミオクロニーてんかん症例のワクチン接種状況調査、脳と発達、36 : 318-323、2004
- 18) 栗谷豊、山本克哉、他：ワクチン接種・熱性けいれん 1000 例の前方視的研究と麻疹ワクチン前後脳波の検討、脳と発達、37 : S188、2005
- 19) 栗原まな、他：重症心身障害児（者）における麻疹予防接種の検討、日本小児科学会誌、108 : 1372-1378、2004
- 20) 岡田賢司：DPT ワクチン、我が国における現行ワクチンの今後の課題、臨床検査、48 (4)、2004
- 21) 神谷 元、齋藤昭彦：アメリカが直面している新たな問題点—増加する百日咳—、小児感染免疫、18 (2)、印刷中、2006
- 22) 高山直秀、崎山 弘、宮村達男、他：麻疹ワクチン及びポリオ生ワクチン累積接種率全国調査結果、感染症学雑誌 79 : 7-12、2005
- 23) 高山直秀、崎山 弘：各市区町村における麻疹ワクチン累積接種率調査結果、小児科臨床、58 : 215-220、2005
- 24) 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、平山宗宏：結核予防法改正前の全国 BCG 累積接種率、日本小児科学会誌、110 : 14-16、2006
- 25) 国立感染症研究所感染症情報センター、NPO 法人大阪新興・再興感染症対策協議会：日本医事新報、No.4283、64-69、2006
- 26) 井手邦彦：世田谷区医師会における予防接種実施状況について（第 10 報）及び麻疹について、東京都医師会雑誌、58 (6)、584-593、2005
- 27) 平山宗宏：社会福祉施設等における感染症対策について、高崎健康福祉大学総合福祉研究所紀要、2 (2)、33-38、2005
- 28) 植田浩司：風疹及び先天性風疹症候群の現況とその対策、日本薬剤師会雑誌、58 (3)、71-74、2006
- 29) 平山宗宏：最近の予防接種の動向—改正点のとりまとめと麻疹風疹排除に向けて—、小児感染免疫、18 (1)、47-52、2006
- 30) 永井崇雄、藤岡雅司、宮崎千明、他：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、日本小児科学会誌、109 (12)、1503-1510、2005
- 31) Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al : Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease , *J Am Geriatr Soc*, 54:378-380, 2006
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当なし。

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

(H16 ー医薬ー一般- 016)

18年度総括研究報告書

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

風疹ウイルス及び 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、新ワクチンの開発に利用できると期待される。おたふくかぜワクチンの安全性の指標として神経病原性を測定する実験系の開発にも着手しているが、ヒトの神経芽細胞種細胞での増殖性の検討では成功しなかった。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。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。

2. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

予防接種方式の変更や新たな指示による現場の混乱等の影響により、本研究班もそれ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、本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必要性や反応について広範な調査が行われ、専門学会による接種ガイドラインも作成されてきている。

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

これまでに構築した全国的ネットワークを活用し、改変の多かった各種ワクチンの各地における接種状況を確認し、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ために必要な情報を得て、健康教育及び情報の伝達に資する研究を継続した。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。小児神経系疾患（AND）調

査が引き続き行われ、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調査された。また、水痘とおたふくかぜワクチンの定期接種化の要望が強く、一方、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あまり、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がややもすると後退しているように見えるとの意見が共通して強く出された。少子化対策、育児支援の観点からも予防接種のあり方を見直すべき時期に来ているということが、本研究班総合討論の中で一致して表明された。

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

成人ないし高齢者に対するワクチンは、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの二者が承認されているに過ぎない。現在インフルエンザワクチンは 65 歳以上の高齢者の 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。また、インフルエンザの迅速診断キットを用い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、そのワクチンの意義は大きい。しかしわが国の高齢者への接種率は 3 % に過ぎず、米国の 74 % にはるかに及ばない。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。ただしその抗体価の持続と追加免疫応答はさほど良好ではなく、再接種も検討すべきである。

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

平成 19 年 4 月から結核予防法が感染症予防法に統合されることになったので、BCG が予防接種法に位置づけられた。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いる。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 ワクチンの採用が本年度から開始されたが、移行時の混乱も報告された。本研究班では 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

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患で、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。このような乳幼児では、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、患者家族からの回答 2,545 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おり、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。本年度は異常言動を含む神経学的随伴症状を呈した患者 99 例 (タミフル使用が 2/3、不使用が 1/3) を対象に、より詳細な解析を行っている。また、平成 18 年末からの新症例について、年齢も 18 歳まで広げて全国調査を進行中である。

分担研究者氏名・所属機関及び所属機関における職名

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)
横田俊平 (横浜市立大学大学院・教授)
平山宗宏 (日本子ども家庭総合研究所
名誉所長)

<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

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) 風疹ウイルスの感染性 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 の手法を確立した。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。

2) おたふくかぜワクチンの安全性の指標として、ワクチンウイルスの神経病原性を測定できる実験系の開発が求められている。ヒトの神経芽腫細胞でのムンプスウイルスの増殖性を検討したが、神経病原性の高低との関連は認められなかった。

3) AIK-C 麻疹ワクチン株をベースとした reverse genetics の技法を確立し、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。

4) 百日咳は、とくに年長児や成人での臨床診断が難しく、菌の分離率も低いため、今後の対応戦略立案に必要なサーベイランスも困難である。新たに開発した百日咳 RT-LAMP 法は、臨床検体から遺伝子を抽出後 60 分以内に結果が得られる方法で、臨床現場での迅速診断法として期待できる。

5) 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。

6) 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、血中よりもはるかに高値であり、感染局所で産生されていることを確認した。7) 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と考えられる。

(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) 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。

2) 医療従事者の感受性の調査が提案されているが、現実把握している施設が少なく、今後の対応が必要とされた。

3) ワクチン接種後の副反応についての調査報告がなされ検討された。卵アレルギーへの対応、ポリオ生ワクチン接種後の麻痺症状出現時の便培養による原因ウイルス追求の必要性などが報告された。また希有の例として、20 年後に発生した BCG リンパ節炎の 1 例が報告された。

4) 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。このほか百日咳の症例として母や兄から乳幼児への感染例が報告され、今後の対応、予防接種計画の再考が議論された。

5) 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。

6) 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つつある。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。

(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) 小児神経系疾患 (AND) 調査が引
き続き行われ、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。

4) 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。

5) 近年の予防接種に関する行政的取
組みは、法律・規則の文言にこだわる
あまり、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共通したものとな
ってきている。少子化対策、育児支援
の観点からも予防接種のあり方を見
直すべき時期に来ているということが
、本研究班総合討論の中で一致して表
明された。

(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

1) 現在インフルエンザワクチンは、
65 歳以上の人の 50 ~ 60 % が接
種を受けている。一方、肺炎球菌ワク
チンは全額自己負担であり、全国 45
市町村で自治体の一部負担が実施さ
れているに止まっており、今日まで約
90 万人が接種を受けている。平成
18 年に入ってから接種率の上昇が目
立つものの、高齢者人口の 3 % に
過ぎず、米国の 74 % にははるかに
及ばない。

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 1918 年のス
ペインかぜ流行の時代から知られてお
り、この両者のワクチン実施の重要
性は米国の研究で明らかとなっている
。今後の新型インフルエンザ流行対
策としても重要である。本研究班の
調査でもこれらのことが実証されて
きた。

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。

4) 臨床内科医会の協力を得た最近
5 年間の 6 万 6 千余例のインフル
エンザ症例の調査成績では、ワクチ
ン接種群が非接種群に比し有意に感
染率が低かったが、これは A 型で
より明確で、B 型ではその差は少な

かった。

5) インフルエンザ診断キットにより診断された症例の初診時体温を比較すると、ワクチン接種者の体温は有意に低い結果が得られた。

(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) 北海道では平成 13 年から道、市町村の行政と組んで「北海道はしかゼロ作戦」を開始した。1 歳 6 月児の麻疹ワクチン接種率は 14 年度から 17 年度までに、83.4 % から 90.5 % に、3 歳児では 93.6 % から 96.2 % に上昇し、小児科定点からの麻疹報告数は 3,263 例から 5 例になったが、この 5 例も再調査の限りでは診断違いや入力ミスであった。18 年には出張後の成人に麻疹罹患があり、周囲に 10 例の感染があったがいずれもワクチン未接種者であった。

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。

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。

(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、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。このような乳幼児では、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、患者家族からの回答 2,545 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おり、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。本年度は異常言動を含む神経学的随伴症状を呈した患者について詳細な二次調査を行った。対象症例 298 例中調査票回収 131 例で、うち 99 例 (タミフル使用が 2/3、不使用が 1/3) を対象に、より詳細な解析を行っている。また、平成 18 年末から 19 年春にかけてのインフルエンザ症例について調査を実施しており、調査年齢も 18 歳まで広げて全国調査を進行中である。

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、風疹ウイルス及び 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。

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。

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、専門学会による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、現状を踏まえ、今後の予防接種は、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。