

表2 在住地・受診地別渡航前受診

	国内在住国内 (%) (n=278)	国内在住海外 (%) (n=897)	海外在住国内 (%) (n=7)	海外在住海外 (%) (n=275)
あり	58(21)	111(12)	3(43)	79(29)
なし・不明	215	786	4	196

表3 渡航目的別渡航前受診—横浜・日本人 (n=285)

	あり (%)	なし・不明
観光	21(13)	142
仕事	22(34)	42
伝導・ボランティア・研究	9(45)	11
留学	0	1
友人・親戚訪問	9(24)	28

## MRワクチンの2回接種に関する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第1講座 准教授  
研究協力者 尾内一信 川崎医科大学小児科第2講座 教授  
庵原俊昭 国立病院機構三重病院 院長  
岡田賢司 国立病院機構福岡病院 小児科部長  
沼崎啓 国立感染症研究所 室長

### 研究要旨

MR ワクチン 2 回接種における安全性と有効性について検証を行った。対象は約 5 年前 1 歳で接種した MR ワクチン（阪大微研）治験対象者うち了解の得られた 75 名であった。方法は追加接種前後に採血して抗体価の変動を調べ、接種後 28 日間の健康状態観察表から有害事象を調査した。その結果、重症な有害事象は認めなかった。また発熱の頻度は 1 回目の接種時より有意に ( $P < 0.05$ ) 27.3% から 14.9%、発疹の頻度も 12.2% から 6.8% に減少した。接種部位の発赤や腫脹は、それぞれ 7.3% から 10.8%、2.9% から 8.1% に増加したが、有意差はなかった。有効性において、追加接種前後で麻疹 NT 抗体 ( $2^0$ ) の平均±標準偏差は  $5.5 \pm 1.2$  から  $6.4 \pm 1.0$  に増加し、 $P < 0.0001$  の有意差があった。風疹 HI 抗体 ( $2^0$ ) の平均±標準偏差は  $4.5 \pm 1.3$  から  $6.3 \pm 0.9$  に増加し、統計学的には  $P < 0.0001$  の有意差があった。2 回目接種後麻疹抗体は NT 法および EIA 法で、風疹抗体は HI 法ですべて陽性となった。接種後平均で 2 管以上の有意な増加を認めた接種前抗体価は、麻疹 NT 抗体 8 倍以下、風疹 HI 抗体 16 倍以下であった。以上より、MR ワクチン 2 回接種は安全で有効な方法と考えられた。

### A. 研究目的

わが国では 1989～1993 年まで MMR（麻疹・ムンプス・風疹混合）ワクチンが使用されていたが、その中のムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎の増加のため使用中止となった。しかし、世界のほとんどの国では MMR ワクチンによる 2 回接種が実施されている。また WHO がすべての小児に対し麻疹ワクチンの 2 回接種を求め、さらに西太

平洋地域における麻疹排除は 2012 年までに達成する目標を掲げた。わが国でも MR（麻疹・風疹混合）ワクチンが使用可能となり、平成 18 年 4 月 1 日より MR ワクチンが導入され、同年 6 月より MR ワクチンの 2 回接種が実施されている。しかし、わが国では 2 回接種が広く行われた経験がなく、2 回接種の安全性と有効性について検討を実施することになった。2 回接種には 2 種類存在

し、麻疹と風疹の単抗原ワクチン接種後に MR ワクチンを接種する場合と MR ワクチン接種後の MR ワクチン接種の場合がある。今回、我々は後者について検討したので、その結果を報告する。

## B. 研究方法

対象は、過去に1歳で接種した MR ワクチン（ミールピック®；阪大微研）治験実施者を対象にした。その治験対象者に MR ワクチン接種の約5年後、小学校就学前に2回目の同ワクチン接種（ミールピック®）をお願いした。保護者からインフォームドコンセントを得られた児について登録を行い、登録した児は75名であった。この調査の実施については、川崎医科大学倫理委員会の承認を得た。

安全性（有害事象調査）に関して、保護者に接種後28日間健康状態観察表を記載してもらい、すべての有害事象を調査した。被験者75名中1名（1.3%）からは観察表を回収できなかった。

MR ワクチンの有効性に関しては、①接種前採血し、2回目の MR ワクチンを0.5cc皮下接種する。②接種後6～8週間に採血を行う。麻疹抗体は中和（NT）法、赤血球凝集抑制（HI）法、酵素免疫（EIA）法で、風疹抗体は HI 法、EIA 法で測定した。接種前後でそれら抗体価の比較を行った。被験者75名から採血できた。統計学的処理は、副反応の頻度の比較は $\chi^2$ 検定、接種前後における抗体価の変動は Wilcoxon 検定を使用した。 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

## C. 研究結果

### 1) 安全性調査

入院を必要とするなどの重症な有害事象の患児はいなかった。表1に、有害事象調

査の結果を示し、MR ワクチン1回目接種時副反応との比較を示した。今回、MR ワクチン1回目接種時より追加接種において有害事象の頻度が減少したものは、発熱と発疹であった。発熱は27.3%から14.9%に有意（ $P < 0.05$ ）に減少した。またウイルス増殖期の接種後4～15日に限定すると11名から5名（6.8%）に減少した。発疹は12.2%から6.8%に減少したが有意差はなかった。また同様にウイルス増殖期に限定すると5名から2名（2.7%）に減少した。一方、増加したものは接種部位の発赤と腫脹であった。これはすべて0～3日以内に発現していた。発赤の頻度は7.3%から10.8%に、腫脹は2.9%から8.1%に増加したがどちらも有意差はなかった。そのほか、リンパ節腫脹5名（6.8%）、関節痛3名（4.1%）を認めた。

### 2) 有効性調査

図1に追加接種前後の麻疹NT抗体の変動を、図2に風疹HI抗体の変動を示した。MR ワクチン2回目接種前の抗体検査で1回目接種後抗体陽性から陰性化、すなわち二次性ワクチン効果不全（secondary vaccine failure）の割合は、感度がよく代表的な抗体測定法の麻疹NT抗体では3/75名（4.0%）、風疹HI抗体では13/75名（17.3%）であった。2回目の接種後麻疹抗体は、HI抗体では2名（2.7%）が陰性のままであったが、NT抗体およびEIA-IgG抗体はすべて陽性化した。接種後風疹抗体は、EIA-IgG抗体で1名（1.3%）が（±）のままであったが、HI抗体ではすべて陽性化した。接種前後の抗体の変動について、表2に麻疹NT抗体価、表3に風疹HI抗体価の平均値における変動を示した。麻疹NT抗体（2<sup>n</sup>）の平均±標準偏差は接種前5.5

±1.2から接種後6.4±1.0に増加し、統計学的には $P<0.0001$ の有意差があった。2回目接種後抗体価の最低値16(2<sup>4</sup>)倍は2名(2.6%)だけであった。一方、風疹HI抗体(2<sup>n</sup>)の平均±標準偏差は接種前4.5±1.3から接種後6.3±0.9に増加し、統計学的には $P<0.0001$ の有意差があった。接種後の抗体価の最低値16(2<sup>4</sup>)倍は1名だけであった。麻疹NT抗体および風疹HI抗体も接種前抗体価が低いほど接種後の抗体価の増加が大きい傾向であった。抗体価の平均値で4倍(2管)以上の有意な抗体価増加を認めたのは接種前麻疹NT抗体が8倍以下、風疹HI抗体では16倍以下であった。

#### D. 考察

MRワクチン(阪大微研;ミールピック®)の治験を受けた児75名に対して、2回目のMRワクチンを接種し、その安全性と有効性について検証した。この対象者を含んだMRワクチン1回接種における治験204名において、麻疹NT抗体で100%、風疹HI抗体で98.0%の抗体陽性化が報告された<sup>1)</sup>。また副反応発現率は表1に示したように、発熱27.3%、発疹12.2%、接種部位の発赤7.3%、腫脹2.9%などであった。今回のMRワクチン2回目追加接種後の副反応発現率は接種部位の発赤10.8%、腫脹8.1%と、その頻度は1回目の接種より増加したが、有意差を認めなかった。発熱や発疹の頻度はそれぞれ14.9%、6.8%と減少し、発熱の頻度は有意に減少した。接種対象者の多くは既に免疫を持っているため、ワクチンに含有されるウイルスは存在する抗体によって中和されるため、発熱や発疹などの副反応は少なくなったのだろうと思われた。一方、頻度が増加した接種部位の反応は、一般に接種回数が増加するにつれてその頻

度は増加するが、有意差はなかった。

単抗原の麻疹と風疹ワクチン接種約5年後にMRワクチン(阪大微研)を接種した庵原らの報告(163名)<sup>2)</sup>では、発熱17.9%、発疹5.6%、関節痛3.1%、注射部位の発赤13.0%、腫脹8.0%であった。また高山らの報告(39名)でも発熱16.2%、発疹8.1%、接種部位の発赤や腫脹8.3%に認められた。どちらの報告も重篤な副反応はなく、我々の結果とほぼ同等であったと考えられた。

MRワクチンの有効性について複数の抗体測定法で検討したが、2回目のMRワクチン接種後の麻疹抗体陽性率は、使用した測定法のうちもっとも感度の悪い麻疹HI法でも97%、EIA法、NT法はそれぞれ99%、100%であった。また風疹抗体はEIA法で99%、HI法で100%陽性であった。庵原らおよび高山らの報告でも麻疹NT抗体および風疹HI抗体で2回目接種後100%陽性であり、同等と考えられた。2回目追加接種後の最低抗体価は麻疹NT法および風疹HI法ともに16倍で、その割合はそれぞれ1名(1.3%)、2名(2.6%)とわずかであった。また平均および中央値ともに64倍(2<sup>6</sup>)以上あり、十分に感染防御抗体量を満足していた。

ブースター効果は抗体価が低いほど高い傾向にあり、庵原らおよび高山らの報告でも同様な結果であった。我々の結果では、平均値で4倍(2管)以上の有意な抗体価の増加を認めた接種前抗体価は、麻疹NT抗体で8倍以下、風疹HI抗体で16倍以下であった。これらは抗体測定後における接種対象判断の参考となるかもしれない。

#### E. 結論

以上より、2011年から実施されるMRワクチンの2回接種は安全にかつ有効に接種でき、単抗原麻疹および風疹ワクチン接種

後に MR ワクチンを追加接種するのと同等であると考えられた。これにより vaccine failure による麻疹および風疹抗体価の低下を防ぎ、将来における両疾患の排除に有効であると考えられた。

#### F. 研究発表

この論文の要旨は、第 39 回日本小児感染症学会（横浜）で発表した。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本研究は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）」の研究補助を受けた。

本研究に当たりご協力頂いた、なかよしこどもクリニック永吉昭一先生、白子クリニック小児科二井立恵先生、トヨタ記念病院木戸真二先生、市立札幌病院福島直樹先生、大阪市立総合医療センター塩見正司先生、外川正生先生、三豊総合病院島内泰宏先生、住友病院井上壽茂先生、塚本浩子先生、国立病院機構三重病院中野貴司先生、市立池田病院牧一郎先生、北九州市立医療センター日高靖文先生、名古屋大学医学部木村宏先生に深謝いたします。

#### 【文献】

- 1) 上田重晴. ミールピック（乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン）. 化学療法の領域 21 : 121-126, 2005
- 2) 庵原俊昭、岡田賢治、中野貴司、神谷齋、二井立恵、伊佐地真知子、その他. 麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種小児への麻疹・風疹混合（MR）

ワクチン追加接種の有効性・安全性の検討. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 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）、2007

- 3) 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、その他. 1 歳で淡紅減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. Prog Med 26:2583-2587, 2006

図1. MRワクチン追加接種前後の麻疹NT抗体価

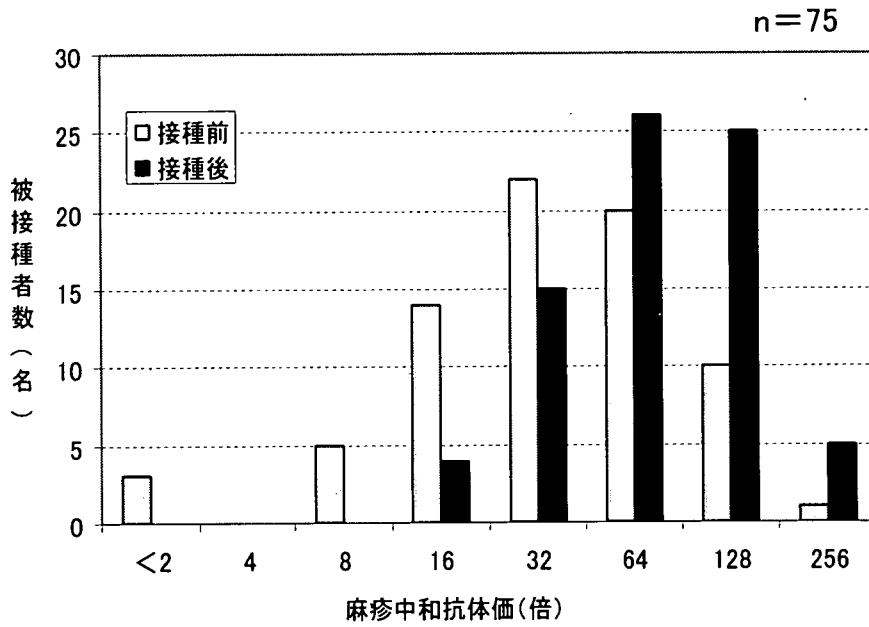


図2. MRワクチン追加接種前後の風疹HI抗体価

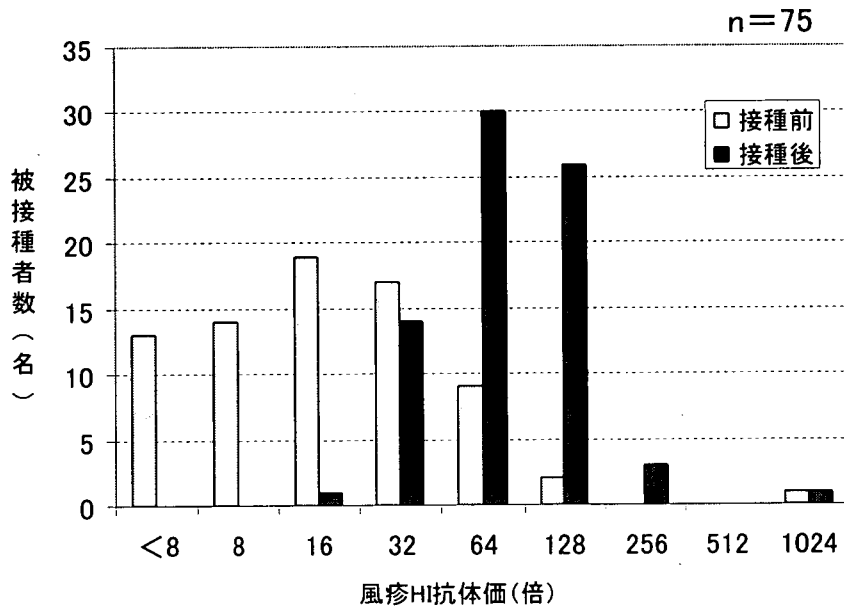


表1. 接種後の副反応調査結果

	発熱	発疹	発赤	腫脹
2回目の副反応 n=74	11 14.9%	5 6.8%	8 10.8%	6 8.1%
1回目の副反応 n=204	56 27.3%	25 12.2%	15 7.3%	6 2.9%

重症な有害事象はなかった。発熱はP<0.05の有意差があった。

表2. 麻疹NT抗体価の追加接種前後の変動

Pre抗体価	症例数	Pre 平均値(2 <sup>nd</sup> )	Post 平均値(2 <sup>nd</sup> )	Post-Pre 平均値
<3.0	3	<0.83	5.17	>4.34
≥3.0&<4.0	5	3.2	5.6	2.4
≥4.0&<5.0	14	4.39	5.71	1.32
≥5.0&<6.0	22	5.27	6.30	1.03
≥6.0&<7.0	20	6.28	6.88	0.6
≥7.0&<8.0	10	7.1	7.55	0.45
≥8.0	1	8.0	7.0	-1.0
	75	5.5±1.2	6.4±1.0	1.9

Pre;接種前、Post;接種後

表3. 風疹HI抗体価の追加接種前後の変動

症例数	Pre 平均値 (2 <sup>nd</sup> )	Post 平均値 (2 <sup>nd</sup> )	Post-Pre 平均値
13	<3.0	5.77	>2.77
14	3.0	5.79	2.79
19	4.0	6.05	2.05
17	5.0	6.76	1.76
9	6.0	6.56	0.56
2	7.0	7.5	0.5
1	10.0	10.0	0.0
75	4.5±1.3	6.3±0.9	1.8

Pre;接種前、Post;接種後

## 髄膜炎菌ワクチンの有効性・安全性に関する研究

分担研究者：中野貴司（国立病院機構三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室長）

### 研究要旨

海外渡航者を対象に、国内では未認可の髄膜炎菌多糖体ワクチンを用いて、全国多施設共同接種臨床研究を実施し、安全性と有効性を検討した。本分担研究の事務局は三重病院に設置した。全国 10 施設から計 197 例の接種症例登録があり、健康観察日誌で有害事象の調査を行うとともに、うち 131 例では接種前後のペア血清を採取した。安全性に関して、研究期間中に重篤な副反応の出現は無く、接種後の全身のおよび接種局所有有害事象に関しても、諸外国における結果と大きな差異はなかった。免疫獲得による有効性の検討結果については、最終報告書に記載する。

### A. 研究目的

前年度から継続して、海外渡航者を対象に、国内では未認可の髄膜炎菌多糖体ワクチンを用いて、全国多施設共同接種臨床研究を実施し、安全性と有効性を検討した。わが国における渡航者の健康管理に有用なワクチン体制の確立に貢献することを目的とした。

### B. 研究方法

研究班の班員が所属する施設において、接種対象年齢（健常な成人と 2 歳以上小児）の渡航を控えた接種希望者に対して、本人あるいは代諾者からインフォームドコンセントを取得し、髄膜炎菌多糖体ワクチン Menomune®（Sanofi Pasteur 社製）を 1 回皮下接種した。用いたワクチンのロット番号は、「Menomune -A/C/Y/W135. Lot. UE986AB.」と「Menomune -A/C/Y/W135. Lot. UE609AA.」であった。

同日に他のワクチンの接種は行わず、髄

膜炎菌ワクチンの単独接種を行った。他の生ワクチンや不活化ワクチンとの接種間隔、接種者の除外基準は、わが国の標準の規定に従った。

有効性の評価項目は血清検査による 1 ヶ月後の免疫獲得率を用い、ワクチン接種前と接種後 4 週間（24～32 日）に採血した血清の抗髄膜炎菌（A, C, Y, W135）抗体価を測定した。

安全性については接種後に出現する有害事象の頻度と程度（接種後 7 日目までは全項目調査、8-28 日目は有害事象発生時のみ）を観察日誌で調査した。

全国で総登録症例数 200 例、血清免疫獲得率検討症例数 150 例を目標とした。なお、髄膜炎菌ワクチン臨床研究の事務局は三重病院に設置し、分担研究者が担当した。また、本臨床研究実施の過程で重篤な有害事象が万一発生したときに備えて、各施設の接種担当者は賠償責任保険に加入した。



(倫理面への配慮)

腸チフスワクチン、髄膜炎菌ワクチンとも海外ではすでに認可、使用されているワクチンであり、これまでに人種や民族差により副反応が増強したという報告はない。したがって、本研究の参加者が新たな身体的不利益や危険を被る可能性は低いと考えられた。

接種希望者と保護者に対して、文書に基づいて説明した。同意を得られた場合は、文書に署名を得た。対象者が未成年者である場合は保護者など代諾者からも同意を得るが、できる限り直接本人からも同意を取得した。

本研究で得られた結果は、他の目的には使用しないこと、得られたすべての情報は個人情報保護法に基づき管理すること、研究成果は匿名化のうえ学会発表や論文などで発表されることがあるが、被験者が特定されたり被験者の個人情報が第三者に漏洩されることはないこと、一旦同意した後でも不利益を受けることなくいつでも同意を取り消すことができることを保証すること、その場合採取した血清や情報はすべて廃棄され以降の研究には用いないこと、を同意説明文書に記載した。

また、主任研究者が所属する川崎医大、事務局を担当する三重病院、接種を実施する全ての医療機関で、研究開始前に倫理審査委員会の承認を受けた。

### C. 研究結果

昨年度報告したように、2007年1月にワクチンを輸入入手できた。しかし、日本での各医療機関への配送に際して冷蔵管理品である旨の取り扱いが十分に成されなかったことがあり、約半数の施設では入手したワクチンが使用できなかった。代替品の輸入を業者の責任において行うよう調整し、

入手できたのは2007年8月末であった。

2007年9月末（一部医療機関では10月末）で症例登録エントリーを終了したが、1月にワクチンを入手した施設からは146例、8月の入手施設からは51例、計197例の登録があった。これらのうち、131例では接種前後のペア血清を採取し、抗体価の検討もあわせて実施した（表1）。10月に採取血清を川崎医大へ集約し、測定のためにフランスへ発送した。11月から症例報告書の事務局への集約に着手し、12月から集計解析を行った。

安全性に関しては、195例について検討が可能であった。男性95例、女性100例で、年齢は6歳から65歳に分布し、10歳未満4例、10歳代13例、20歳代84例、30歳代40例、40歳代25例、50歳代25例、60歳代1例、不明3例であった。

基礎疾患を有する者は6例（3.1%）で、4週間の観察期間中に他の併用薬を使用した者は11例（5.6%）、他のワクチンを接種した者は29例（14.9%）であった。輸血、ガンマグロブリン、免疫抑制剤、放射線療法、解熱剤の併用は無かった。接種部位は左上腕が181例（92.8%）であった。

報告された有害事象は、全身症状では発熱7例（3.6%）、発疹1例（0.5%）、倦怠感20例（10.3%）、頭痛14例（7.2%）などがあった。接種局所の症状では、発赤17例（8.7%）、腫脹17例（8.7%）、疼痛31例（15.9%）、圧痛56例（28.7%）、などであった。それらの有害事象は、おおむね軽度で、無治療で短期間に軽快した。高度な有害事象が報告されたのは1例のみで、接種局所の圧痛であった。本例では、圧痛以外の有害事象は認めなかった。（表2, 3）

### D. 考察

ワクチン輸入手続きに時間がかかったこ

とに加えて、一部の施設へ搬送されたワクチンには温度管理のトラブルがあったこともあり、接種登録期間は短期間であったが、目標としていた 200 例に近い症例を登録することができた。これは、本研究参加施設の努力に加えて、渡航者からも髄膜炎菌ワクチンのニーズが高かったと考える。

安全性の検討に関しては、すでに欧米では広く使用されているワクチンであり、添付文書に記載された項目については詳細に調査した。また、重篤な副反応に関しては、漏れなく情報収集が出来るように努めた。その結果、研究期間中に重篤な副反応の出現は無く、接種後の全身のおよび接種局所有害事象に関しても、概ね軽微であった。

本研究班とロットは異なるが同一製品である髄膜炎菌多糖体ワクチンを用いた接種研究としては、わが国では高山らによる 35 例に対する検討がある（感染症誌 79：254-259, 2005）。その報告によれば、接種対象者は男性 18 例、女性 17 例で、年齢分布は 19-24 歳が 10 名、25-29 歳が 8 名、30 歳代 13 名、50 歳代 2 名、60 歳代と 70 歳代がそれぞれ 1 名であった。調査用紙回収（回収率 74.3%）による副反応調査では、接種局所の症状では圧痛 65.4%、発赤 57.7%、疼痛 38.5%、しこり 34.6%が報告された。全身症状では、発熱 26.9%（最高で 37.5℃）、だるさ 23.1%、頭痛 23.1%で、その他には筋肉痛、下痢、嘔気嘔吐などがあった。二つの研究は、それぞれ調査方法が異なるので結果を一概に比較はできないが、双方とも重篤な副反応の発現はなく、今回の研究ではより多数例に対して調査が出来た。

抗体結果についてはまもなく判明する見込みであり、3 年間の最終報告書で結果を報告する予定であるが、少なくとも安全性においてはわが国でも問題なく使用が可能

なワクチンであると考えられた。

## E. 結論

髄膜炎菌多糖体ワクチンの渡航者に対する接種研究を行い、安全性と有効性を検討した。約 9 ヶ月の登録期間中に、10 医療機関で 197 例に対して接種を行った。接種後認められた有害事象は主に接種局所の疼痛と圧痛であり、重篤なものは認めなかった。また、すべての有害事象の程度、頻度とも、海外での成績と比較してわが国の接種者で特に目立ったものはなかった。免疫獲得による有効性の検討については、131 例では接種前後のペア血清を採取し、海外の施設でペア血清抗体価を測定した。その詳細については最終報告書に記載する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) 中野貴司、松島卓哉、城裕之：髄膜炎菌感染症. 小児内科. 第 39 巻、11 号。P1972-1976、2007 年 11 月 1 日。東京医学社。

### 2. 学会発表など

(1) 中野貴司：福岡県医師会、平成 18 年度結核・感染症発生動向調査研修会。「日常診療における渡航者健康管理と輸入感染症対策」2007 年 3 月 3 日。福岡。

(2) 中野貴司：第 110 回日本小児科学会学術集会、分野別ワークショップ 6 “途上国における小児科医の国際的役割”「感染症から子どもを守る」。2007 年 4 月 21 日。京都。

(3) 中野貴司：第 11 回日本渡航医学会、シンポジウム 2 “トラベルクリニック・ネットワークの設立。”「政策医療としての旅行医学」。2007 年 7 月 21 日。東京。

(4) 中野貴司：日本赤十字社第 3 回熱帯医学研修会。「我が国の予防接種制度と途

上国派遣に際してのワクチン」。2007年8月30日。和歌山。

(5) 田中孝明、中野貴司、庵原俊昭、中根美幸、浦部大策、西山綾子、福島慎二、松林信幸、宮津光伸、中村安秀：第22回日本国際保健医療学会。在外教育施設派遣教員の派遣先における健康対策の検討。2007年10月7日。大阪府吹田市。

(6) 中野貴司：第39回日本小児感染症学会、ミート・ザ・エキスパート4「予防接種で子どもを守る～EPIから新しいワクチンまで」。平成19年11月9日。横浜。

平成19年11月9日。横浜。

(7) 中野貴司：第5回バイオロジクスフォーラム学術集会。「わが国におけるワクチンの開発～臨床医の観点から」。2008年1月16日。東京。

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

表1. 髄膜炎菌多糖体ワクチンMenomune®の渡航者に対する接種

施設名	登録予定例数	接種例数	血清採取例数
名鉄病院	50	50	47
関西医大	50	35	33
三重病院	30	29	28
長崎大学	20	20	13
川崎医大	30	7	5
駒込病院	5	5	5
東京医療センター	10	25*	0
国際医療センター	30	17*	0
海外勤務健康管理センター	30	8*	0
トヨタ記念病院	20	1*	0
神戸中央市民病院	20	0	0
福岡病院	10	0	0
計	305	197(146+51*)	131

用いたワクチンのロットは「Lot: UE986AB」、一部は「Lot: UE609AA( \*を付したものの)」

表2. 有害事象（施設別）①

	発熱		発赤		腫脹		発疹		疼痛		圧痛	
	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有
全体の%	96.4%	3.6%	91.3%	8.7%	91.3%	8.7%	99.5%	0.5%	84.1%	15.9%	71.3%	28.7%
全体	188	7	178	17	178	17	194	1	164	31	139	56
名鉄病院	49	1	49	1	48	2	50	0	41	9	30	20
関西医科大学	34	0	29	5	34	0	34	0	30	4	26	8
国立三重病院	29	0	24	5	24	5	29	0	20	9	15	14
長崎大学病院	16	4	19	1	17	3	20	0	18	2	16	4
国立国際医療センター	16	0	16	0	14	2	16	0	13	3	15	1
川崎医科大学	7	0	5	2	5	2	6	1	6	1	3	4
都立駒込病院	5	0	4	1	4	1	5	0	3	2	4	1
トヨタ記念病院	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
海外勤務健康管理センター	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	7	1
東京医療センター	23	2	23	2	23	2	25	0	24	1	22	3
軽度	7人		14人		15人		1人		28人		54人	
中程度			3人		1人				2人		1人	
重度											1人	
不明					1人				1人			

表3. 有害事象（施設別）②

	倦怠感		頭痛		筋肉痛		悪心		下痢		中止 脱落	
	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有
全体の%	89.7%	10.3%	92.8%	7.2%	94.9%	5.1%	99.0%	1.0%	99.0%	1.0%	98.5%	1.5%
全体	175	20	181	14	185	10	193	2	193	2	192	3
名鉄病院	42	8	45	5	46	4	50	0	50	0	49	1
関西医科大学	32	2	32	2	32	2	34	0	34	0	34	0
国立三重病院	26	3	27	2	28	1	28	1	29	0	29	0
長崎大学病院	18	2	20	0	20	0	20	0	20	0	20	0
国立国際医療センター	14	2	15	1	15	1	16	0	15	1	14	2
川崎医科大学	6	1	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0
都立駒込病院	5	0	4	1	5	0	5	0	5	0	5	0
トヨタ記念病院	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
海外勤務健康管理センター	8	0	8	0	8	0	7	1	7	1	8	0
東京医療センター	23	2	22	3	23	2	25	0	25	0	25	0
軽度	20人		10人		10人		2人		2人			
中程度			3人									
重度												
不明			1人									

## 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】

昨年度までに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抗体測定系を確立し、黄熱ワクチン接種後15年経つと陰性例が多くなっていくことを報告した。本年度は黄熱ワクチン接種後の血清中和抗体を20歳代の6例と50歳以上の7例において検討した。全例において抗体は獲得され抗体価は $2^{-4}$  に分布していた。

### 【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おり昨年度の調査でもワクチン接種15年以上経過すると陰性例が増加してくることを報告した。本年度は成人層と高齢者における黄熱ワクチン接種後の中和抗体を測定したので報告する。

### 【方法】

#### 1) ウイルスの作製と中和抗体の測定

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。抗体測定法は

100% CPE 抑制法と 50% plaque reduction 法で行った。

#### 1-1) 100% CPE 抑制法

被検血清は 56°C, 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 TCID<sub>50</sub> の Challenge virus と等量混和し 37°C で中和反応の行い 96 穴プレートに単層培養した 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。

#### 1-2) 50% plaque reduction assay

非働化血清を 1:4 に希釈し 4 倍階段希釈を行い、50 pfu の感染価に調整した Challenge virus 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 日後に中性赤で染色し plaque 数を算出し 50% 抑制する血清希釈倍数を算出した。

## 2) 血清

黄熱ワクチン接種を行ったM大学関連施設の 22-25 歳までの6例からワクチン接種1ヶ月後の血清を採取した。S 検疫所で黄熱ワクチン接種を受けた 51-73 歳までの7例から調査の目的を説明しインフォームド・コンセントを得てワクチン接種 1 ヶ月後の血清を採取した。

### 【結果】

20 歳代の 6 例、50 歳以上の7例において全例黄熱ウイルスに対する中和抗体は 100%CPE 抑制法でも、50% Plaque 抑制法でも陽性であった。抗体レベルは 100%CPE 抑制法で  $2^{2-4}$ 、50% Plaque 抑制法で  $2^{1.2-3}$  に分布していた。

### 【考案】

20 歳代と 50 歳以上でワクチン接種後の黄熱中和抗体を測定し、全例抗体陽性で抗体価には差が認められなかった。調査例数が少なく断定はできないが年齢にかかわらず免疫原性には差がないように思われる。

中国在留邦人におけるトラベルワクチン実施状況  
-上海市内の状況-

分担研究者 西山利正 関西医科大学公衆衛生学講座 教授  
研究協力者 三島伸介 関西医科大学公衆衛生学講座 助教  
石田高明 関西医科大学公衆衛生学講座 講師  
田近亜蘭 関西医科大学精神神経学講座 助教

研究要旨

我が国における海外渡航者数は重症急性呼吸器症候群(SARS)が世界的に流行した2003年度に一度減少を認めたが、年々増加の一途を辿っている。とりわけ中華人民共和国(以下、中国)を目的地とした海外渡航者の増加が顕著である。中国には単なる観光旅行だけではなくトレッキングなどの冒険旅行をする者や、各種企業の工場進出に伴う長期赴任者、年に何度も日本と中国を往来する貿易関連商社の従業員や、現地で開業する個人事業者が増加している。従って、こうした人々はいわゆる沿岸部の経済的に大きく発展している都市をはじめ、内陸部の広範囲に渡る地域に分布する傾向にある。このような背景から、中国へ渡航する際のトラベルワクチン策定は邦人の健康状態維持において非常に重要であると思われる。しかし、渡航前予防接種は各個人・各企業において接種の基準が一定ではなく、接種内容にもばらつきがある。そこで、平成18年度の中国北京市における在留邦人の予防接種実態調査に引き続いて、本年度は中国上海市において在留邦人が利用する機会の多い診療所Cに予防接種を目的として受診した邦人を対象に、予防接種の種類、製造会社名、接種回数を調査した。調査期間は2006年1月から2006年12月の12ヶ月間である。調査総数はのべ907名であった。

診療所Cにおいて使用されているワクチンはA型肝炎不活化ワクチン、B型肝炎不活化ワクチン、狂犬病不活化ワクチンなど15種類で、日本脳炎不活化ワクチン・DPT3種混合ワクチン・DT2種混合ワクチン・ポリオ経口生ワクチンは中国国産ワクチンであり、その他は輸入ワクチンを使用していた。輸入ワクチン製造会社に関してはGlaxo Smith Kline (GSK; Belgium)、Chiron Behring GmbH&Co. (Germany)、Merck&Co., Inc (U. S. A.)、中国製(成都生物制品研究所、中国医学科学院医学生物研究所など)であった。

診療所Cで邦人が選択する予防接種の内訳であるが、A・B型肝炎混合不活化ワクチンが最も接種頻度が高く、接種回数から分析すると、赴任前の日本においてA型肝炎不活化ワクチン及び(或いは)B型肝炎不活化ワクチンを少なくとも1回は接種してきているということが推測できた。特に、A型及びB型肝炎不活化ワクチンの接種数で、総接種数の半数近くに及んだ。また、北京市での調査時と同様、コレラ不活化ワクチンの接種者は認めなかった。これは日本ではコレラに対する予防接種は接種者の認識が低く、

接種希望者が少なかったためと考えた。

渡航前予防接種は個人の裁量に任されているケースが見られ、予防接種を十分に行わずに渡航している人もいた。渡航先の感染症情報や医療機関の情報、風土病を含めた海外における疾患の危険性について国内外での啓発が重要と考える。

中国に渡航する際にはA型肝炎、B型肝炎、狂犬病、日本脳炎に対して少なくとも1ヶ月以上前から予防接種を受ける必要があり、滞在地域や滞在中の活動内容によって破傷風トキソイドの接種も考慮する。

## A. 研究目的

我が国における海外渡航者は年々増加傾向にあり、特に中国を目的地とした観光旅行やトレッキングをする旅行者、あるいは工場や事務所への現地赴任、貿易関連商社の従業員などの海外就労邦人・個人事業主並びにその帯同家族が増加している。

中国における邦人の分布は大都市近郊を始め広範囲に分散する傾向にあり、中国在留邦人の予防接種の必要性は高まっていると考えられる。ところが、我が国ではまだ渡航前予防接種は各個人・企業で徹底されているわけではない。そこで、今回我々は中国上海市における在留邦人の予防接種の実態調査を行った。

## B. 研究方法

### 調査医療機関

調査医療機関としては上海市内の在留邦人が多く居住する地区に位置する診療所Cを選定した。診療所Cは日本人医師が常駐し、薬剤師や看護師だけでなく日本人事務員をも駐在する在留邦人を対象とした医療機関である。中国人スタッフも勤務するが、基本的な日本語交流能力は十分な水準を確保している。診療水準は日本の医療水準とほぼ同様と考えて良い。

### 調査対象

調査期間は2006年1月から2006年12月の12ヶ月間で、上記医療機関に予防接種を目的として受診した邦人（駐在員、帯同家族、留学生、旅行者、移住者など）を対象に行った。

調査人数はのべ907名であった。

### 調査項目

予防接種の種類、ワクチン製造会社名、接種数について調査を行った。

## C. 研究成果

### 診療所Cにおいて使用されているワクチン

A型肝炎不活化ワクチン、B型肝炎不活化ワクチン、A・B型肝炎混合不活化ワクチン、狂犬病不活化ワクチン、日本脳炎不活化ワクチン、ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合ワクチン(DTP)、ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン(DT)、インフルエンザb菌不活化ワクチン(Hib)、ポリオ経口生ワクチン、麻疹・伝染性耳下腺炎・風疹三種混合生ワクチン-II(MMR-II)、水痘生ワクチン、髄膜炎菌性髄膜炎不活化ワクチン、コレラ不活化ワクチンである。日本脳炎不活化ワクチン、ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合ワクチン(DTP)、ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン(DT)、ポリオ経口生ワクチンは中国製であり、その他は輸入ワクチンを使用している。(表1)



## 輸入ワクチン製造会社の調査

ワクチン製造会社に関する調査の結果、以下の様になった。(表 2)

### (1) Glaxo SmithKline 社製 (GSK ; Belgium)

B 型肝炎不活化ワクチン、A・B 型肝炎混合不活化ワクチン、麻疹・伝染性耳下腺炎・風疹三種混合生ワクチン-II (MMR-II) は、Glaxo SmithKline 社製であった。

### (2) Chiron Behring GmbH&Co. 社製 (Germany)

狂犬病不活化ワクチンは、Chiron Behring GmbH&Co. 社製であった。

### (3) Merck&Co., Inc 社製 (U. S. A.)

A 型肝炎不活化ワクチンは、Merck&Co., Inc 社製であった。

### (4) 中国製予防接種

日本脳炎不活化ワクチン、ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合ワクチン (DTP)、ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン (DT)、ポリオ経口生ワクチン、コレラ不活化ワクチンは、中国製であった(成都生物制品研究所、中国医学科学院医学生物研究所など)。

## 診療所 C の調査結果

### (1) 予防接種者総数 ;

予防接種者総数はのべ 907 名であった。

### (2) 邦人に対してよく行われる予防接種の種類

邦人に対してよく行われる接種数上位 5 種としては、第 1 位 ; A・B 型肝炎混合不活化ワクチン 311 名(34.3%)、第 2 位 ; 狂犬病不活化ワクチン 188 名(20.7%)、第 3 位 ; B 型肝炎不活化ワクチン 107 名(11.8%)、第 4 位 ; 日本脳炎不活化ワクチン

100 名(11%)、第 5 位 ; ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン 70 名(7.7%)であり、中国でよく経験される疾患に対するワクチンの接種が高頻度であった。(図 1)

### (3) ワクチン別接種数

ワクチン接種数を各ワクチンについて検討を行った。(グラフ 1~3)

各ワクチン全体について、概ね 5 月と 11 月に接種数のピークを認める。即ち多くの人が移動するであろう赴任時期が 4 月と 10 月であるということとの間に時期的相関を認めている。渡航前に A 型及び B 型肝炎の予防接種を少なくとも 1 回は受けていることが伺い知れる。A 型肝炎不活化ワクチンの接種数が少ないのは、赴任前に接種スケジュールを完了している場合が多いか、或いは渡航後に A・B 型肝炎混合不活化ワクチンを接種する機会が多いことが考えられる。

ポリオワクチンの接種ピークは他と異なり、7 月と 11 月に認める。ポリオワクチンを接種する主なる対象は帯同家族の幼小児であり、駐在或いは留学する人の帯同家族の渡航する時期はその本人よりも 1~2 か月程度遅れる場合が少ない。ポリオワクチンの接種ピーク時期が他と差違があるのはこのためと推測される。

ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合ワクチン (DTP)、ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン (DT) とともに日本のスケジュールと同様の傾向が見られた。

狂犬病不活化ワクチン、日本脳炎不活化ワクチンについても一定数以上の接種数を認めている。

## D. 結論

海外長期滞在者のトラベルワクチンの接種状況は、日本人会や外務省海外巡回健康

相談受診者を対象とした大規模アンケート調査で昨年度の本研究班により報告されているが、トラベルワクチン専門家医師が直接現地のトラベルクリニックを訪問し、トラベルワクチン接種者の診療録を確認し、その接種状況を調査した報告は少ない。

今回我々の調査では、上海で邦人が選択する予防接種は中国国内で邦人の集団発生が見られることもある A 型肝炎、そしてキャリアが人口の一割強と言われる B 型肝炎に対する予防接種が最も接種頻度が高く、その接種回数から、赴任前に日本で少なくとも 1 回は接種を行っているということが示唆された。A 及び B 型肝炎に対する予防接種は、その疾患に対する啓発が充分になされ、その重要性がよく理解されている。

狂犬病不活化ワクチンも高頻度に接種されている。調査期間が 36 年ぶりに日本における輸入ヒト狂犬病が発生し、しかも 2 例が続くという事態が生じた年でもあり、特に 11 月に際だった接種数の伸びを示していた。狂犬病に対する認識も広く行き渡っていると思われる。

日本脳炎不活化ワクチンの接種も同様に高頻度で接種され重要性は十分認識されている。

コレラ不活化ワクチンの接種者は認めなかったが、これは日本では腸チフスやコレラに対する予防接種が認可されていないことから、接種者の認識が低くなっていると考えられる。

ポリオワクチンは中国において 3 回接種が行われており、現地において中国人医師からのみならず日本人医師からも推奨されることが多い。また、中国内の医療機関によって不活化ワクチンを使用している機関と、経口生ワクチンを使用している機関が混在する。

ジフテリア・破傷風・百日咳三種混合ワクチン (DTP)、ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン (DT) も一定数以上の接種が見られる。しかしこうした日本の予防接種法に基づく幼小児に対する定期接種については家族の一時帰国の際に行われているケースが多い。

以上のことから中国に渡航する際には A 型肝炎、B 型肝炎、狂犬病、日本脳炎に対して少なくとも 1 ヶ月以上前から予防接種をする必要がある。

#### E. 健康危険情報

特になし。

#### F. 研究発表

特になし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特になし。

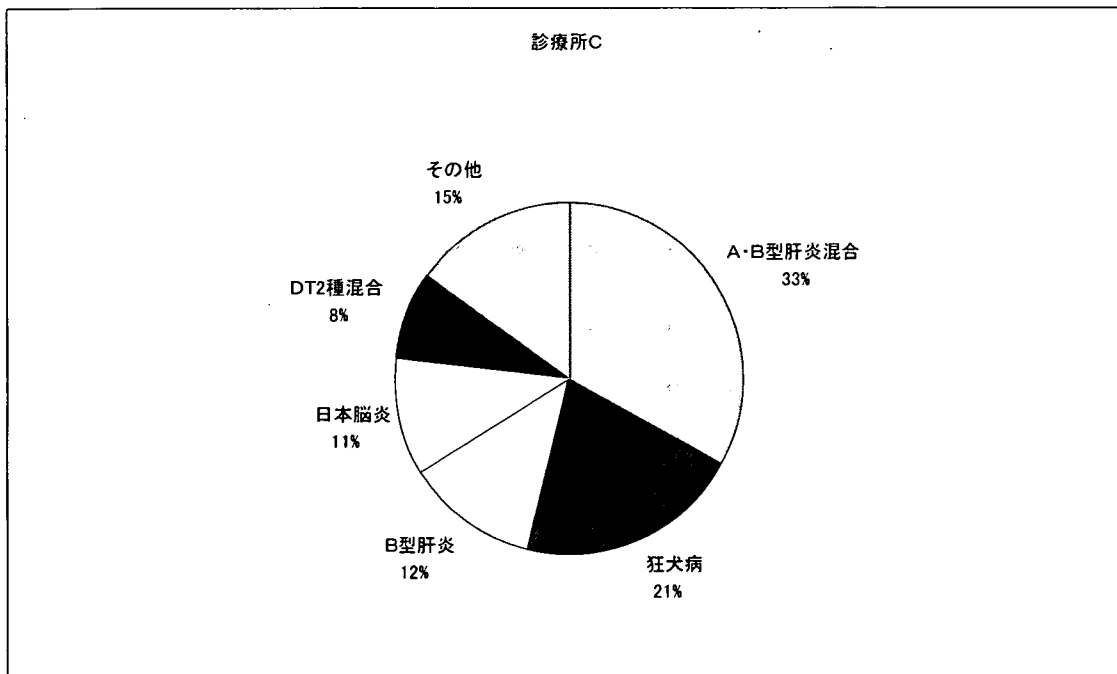
表1 診療所C使用ワクチン

ワクチン名	
A型肝炎不活化ワクチン	○
B型肝炎不活化ワクチン	○
A・B型肝炎混合不活化ワクチン	○
狂犬病不活化ワクチン	○
日本脳炎不活化ワクチン	○
DTP	○
DT	○
ポリオ生ワクチン	○
破傷風トキソイドワクチン	×
インフルエンザb菌不活化ワクチン	○
MMR-II	○
水痘生ワクチン	○
髄膜炎菌不活化ワクチン	○
5種混合(DTP+IPV+Hib)	×
6種混合(DTP+IPV+Hib+Hep. B)	×
腸チフス不活化ワクチン	×
コレラ不活化ワクチン	○

表2 輸入ワクチン製造会社

会社名	製造品名
Glaxo Smith Klein (Belgium)	B型肝炎不活化ワクチン
	A・B型肝炎混合不活化ワクチン
	MMR-II
	髄膜炎菌不活化ワクチン
	水痘生ワクチン
Chiron Behring GmbH&Co. (Germany)	狂犬病不活化ワクチン
Merck&Co., Inc (U. S. A.)	A型肝炎不活化ワクチン
Chinese company (China)	日本脳炎不活化ワクチン
	DPT3種混合ワクチン
	DT2種混合ワクチン
	ポリオ生ワクチン

図 1



グラフ 1

