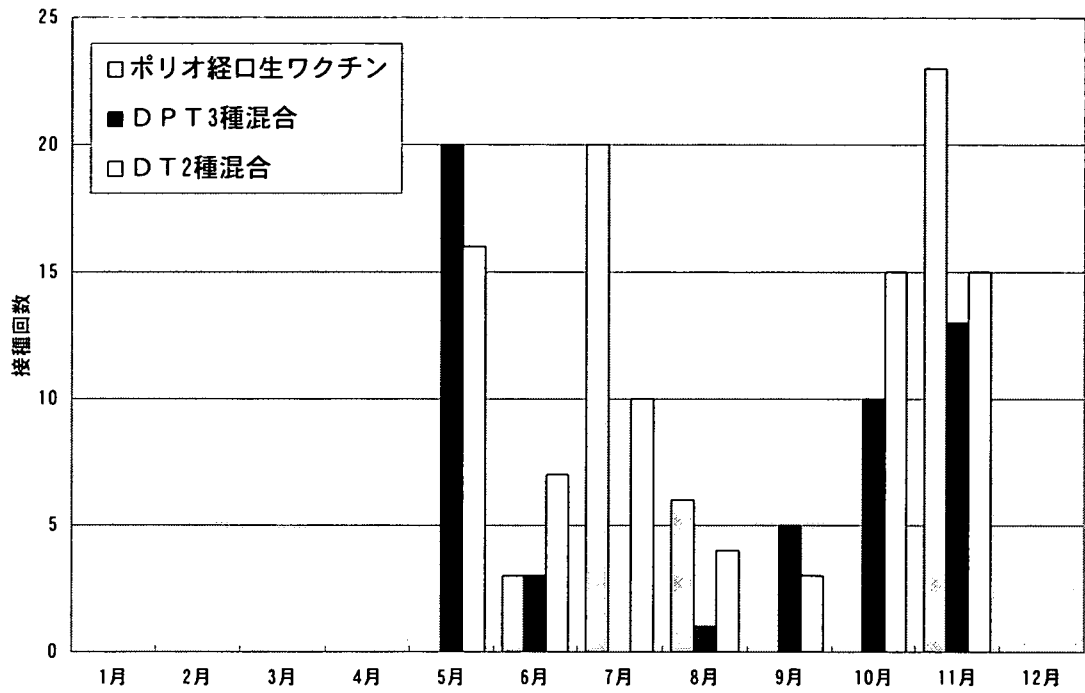
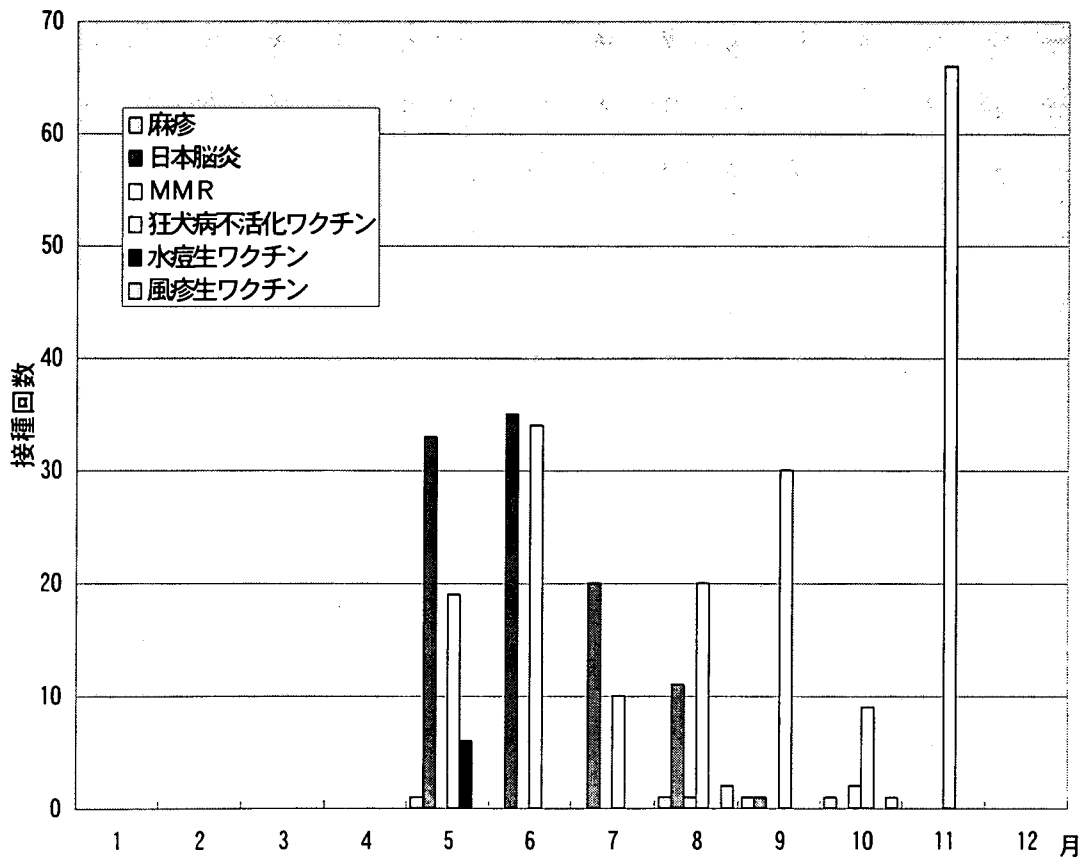


グラフ 2



グラフ 3



渡航者用ワクチンに関する情報の収集・啓発とインターネットホームページの構築、未承認髄膜炎菌ワクチンの輸入に関する研究

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 順天堂大学医学部病理学第2講座
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
* インターネット HP 作成研究班員及び研究協力者については別途掲載

研究要旨：海外感染症ならびに渡航者用ワクチン接種の情報を得るために Shoreland 社の情報を入手すべく契約内容をすすめていたが、研究期間内の終了が困難となり中止した。また、昨年度治験のために輸入した未承認ワクチンの内、輸送中の温度管理に不都合が生じた髄膜炎菌ワクチンの再輸入を行ったが、今回は温度管理に問題はなく関係機関に納めることができた。渡航者外来医療従事者、旅行業者及び渡航者への渡航者用ワクチン啓発のための研修会（トラベラーズワクチンフォーラム研修会）をバイオメディカルサイエンス研究会との共催で3回開催した。さらに、渡航者用ワクチンの啓発のために「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」のホームページ（トラベルワクチン海外渡航の予防接種）をインターネット上に立ち上げ、川崎医科大学付属病院小児科に設置した。

A. 研究目的

わが国の海外渡航者数は重症急性呼吸器症候群（SARS）、イラク戦争の煽りをうけた2003年には1,300万人台に減少したが、その後増加が続き、2006年には1,750万人を超えた。2007年は若干の減少はあったが1,700万人台を維持している。渡航先はアメリカが最も多いものの、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が増加傾向にある。その中には発展途上国も多く含まれ、コレラや腸チフス、A型肝炎に感染し、帰国後発症する例が多い。こ

れらの疾患はいずれもワクチンで予防可能であるが、A型肝炎を除けば国内では有効なワクチンが承認されていない。また、欧米へ留学する際に髄膜炎菌ワクチンの接種証明が要求されることもあるが、わが国では承認されたワクチンがなく国内での接種は難しい。そのためわが国における渡航者用ワクチンに対する関心は低いと言わざるを得ない。

本年度研究では、渡航先国で必要とされるワクチン情報を得るために Travax EnCompass について Shoreland 社との契約

を行う。また、本研究事業で渡航者用ワクチンである腸チフス及び髄膜炎菌ワクチンの治療試験を行ことから当該ワクチンの輸入をすすめているが(医師による個人輸入)、昨年度髄膜炎菌ワクチンについて一部のワクチンに輸入後の輸送中の温度管理に不備があったことから、今年度髄膜炎菌ワクチンの再輸入を行うことになった。さらに、渡航者ワクチンの情報提供と啓発のために昨年度に引き続きトラベラーズワクチンフォーラム(以下 TVF)の研修会を NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会(以下 BMSA)との共催を企画した。また研究班の成果をもとに渡航者外来医師、旅行業者及び渡航者への渡航者用ワクチン情報を提供するためにインターネット上にホームページを立ち上げることを企画した。

B. 研究方法

1. 渡航者ワクチンに関する情報収集

昨年(2006年9月)に米国 Shoreland 社 Mr. Don Cook 氏と面談し Travax EnCompass についての研究班としての要望を伝えてあることから、具体化へむけてメールでの交渉を行った。

2. 未承認髄膜炎菌ワクチンの再輸入

昨年度輸送中の温度管理の不備のあった髄膜炎菌ワクチン 90 本(シングルドーズ)相当について再輸入を計画した。また、輸送中の温度管理を厳重にするために今回は 2 本の温度計を設置した。輸入は前回と同様に「医師の個人輸入」の形式によったが、輸入手続では平成 19 年 4 月より年初の輸入計画書の提出はなくなった[「輸入(承認・割当)申請書(T-2010)の記載容量及びそ

の取り扱い等について」の一部改正について]ことにより事前申請はしていない。厚生労働省への輸入許可と経済産業省へ輸入申請のために輸入医師ごとに書類を作成し認可を受けた。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 社に業務を委託した。

3. 渡航者ワクチンの情報提供と啓発

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の啓発を目的に、昨年に引き続き TVF 研修会を BMSA と共催した。

4. トラベルワクチンホームページ作成

ホームページの目的をトラベルワクチンに焦点を絞り、班員および研究協力者の(表 1)協力を得て作成した。

C. 研究結果

1. 渡航者用ワクチンに関する情報収集

Travax EnCompass については The Derivative Work として Shoreland 社と 10 名、1,000 ドルで 1 年契約を準備したが、契約が進まず、19 年度研究期間内に終了できない事がわかり中断した(契約者および契約内容は平成 18 年度報告書を参照)。

2. 未承認髄膜炎菌ワクチンの再輸入

輸入施設は 6 (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、国立福岡病院、トヨタ記念病院および新規の海外勤務健康管理センター)であった。輸入ワクチンについては前年度と同様に Menomune-A/C/Y/W-135 (Sanofi Pasteur 社)のシングルドーズの製品を予定したが、在庫がなく入手困難とのことで、新し

く開発された髄膜炎菌複合ワクチンの Menactra (Sanofi Pasteur 社) の変更を考慮した。しかし、新製品のため入手が難しいとのことで、再度 Menomune-A/C/Y/W-135 (Sanofi Pasteur 社) に戻り 10 ドーズの製品を輸入することになった。輸入数はワクチン接種機関からの要望に調整したが、輸送中のトラブルを避けるために 1 機関あたり 2 包装 (20 ドーズ) 以上とするために輸入は 20 包装とした。また、温度管理を厳重にするために、2 本の温度計を入れた。輸入手続は、輸入予定者 (個人医師) が輸入計画 (様式 1-3) を厚生労働省医政局経済課に提出し確認をうけた後 (輸入申請者の資格取得)、経済産業省に輸入承認申請を行った。これらの手続は分担研究グループで行った。経済産業省での輸入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ワクチン輸入業者である RHC-USA に依頼した。髄膜炎菌ワクチンの輸入は書類提出後約 3 週間経過した平成 19 年 8 月 30 日に成田に到着し、同日に輸入通関手続きを終了させ、8 月 31 日に各施設に配送納品された。なお、配送にあたっては、配送先の先生の確認を徹底した。輸送中の温度では 1 部の機関の温度計 1 本で上昇がみられたが、他の 1 本の温度は正常であり、梱包時の温度計の取り扱いによる事故と判断された。

3. 渡航者外来医師、渡航者、旅行業関係者等への情報提供と啓発

昨年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、

渡航者外来医師、旅行業者、海外に従業員を派遣する企業むけの情報提供と啓発活動に取り組んだ。今年度は 3 回開催した (表 2)。ワクチンとしてエイズ、レプトスピラ、ウエストナイル、日本脳炎、肝炎 (全般) が紹介された。また、国内のトラベルクリニックの現状、ワクチンで予防可能な疾患の発生状況、未承認トラベルワクチンの接種率のついて紹介された。ロンドン大学の David R. Hill 教授はトラベルワクチン接種の問題点を紹介した。

4. トラベルワクチンに関するホームページの作成

研究班での活動と渡航者のワクチンの情報提供および接種を啓発するために研究班のホームページを立ち上げた。予め仮 URL で関係者に検討いただき、最終的には川崎医科大学病院附属病院小児科に設置することになった (図 1)。

D. 考 察

わが国でも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り、これらの疾患へのワクチンに対する関心は高まってきたが、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ワクチン接種を含め何の予防対策にも講じられていないのが現状である。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ことは本研究班の前年度までの報告書でも明かである。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 型肝炎を除き有用なワ

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。ネパールを訪れる日本人の現状から渡航者クリニックの医師が日本人はもっとワクチンを接種すべきだと警告している通りである（J. Travel. Med., 2000）。

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の提供とワクチンの重要性を啓発するために、Shoreland 社から提案された“The Derivative Work”という特別企画についてメールでの連絡を行ったが、Don Cook 氏とのコンタクトが難しく今期中での契約ができなくなったので中断せざるを得なかった。

研究班では未承認ワクチンの輸入に係わる業務を行っているが、昨年度国内輸送中の温度管理が不十分であった髄膜炎菌ワクチンの再輸入を行った。今回輸送中の温度管理を厳重にするために、2本の温度計を入れた。1機関で温度計の1本が温度上昇を示していたが、他の1本の温度が正常であったことから、梱包時の温度計の取り扱いの不備によるものと判明した。温度管理を厳重にするためには複数の温度計を設置する事が重要である。さらに、ワクチンの受取り体制を確実にするために、伝言による連絡はしないこと、ワクチン配送のスケジュールを関係者へ配布することが重要と思われた。ただ、書類提出からワクチン入手までにおよそ3週間かかったことは問題であり、ワクチン搬出側の改善が望まれる。

TVF の研修会を BMSA と共催で3回行った。出席者は各回40名前後であるが、渡航者に必要なワクチンの紹介のみでなく、ワクチン接種で予防可能な疾患についての海外

での感染状況なども紹介された。また、研究班の国外研究協力者の講演もあり、有意義な研修会であるとの評判を得た。

研究班ではトラベルワクチンに関する情報を発信するために、「トラベルワクチン 海外渡航者の予防接種」というホームページを立ち上げた。まだ初期段階であるが、今後何らかの方法で充実させる事が必要である。

E. 結 論

海外感染症情報収集について Shoreland 社の Travax について契約をすすめていたが、期間中の契約が困難なことから中断した。渡航者未承認ワクチンについて、研究班で使用する髄膜炎菌ワクチンの再輸入を行ったが、温度管理にトラブルはなかった。

渡航者外来医師、旅行業者及び渡航者へのトラベラーズワクチン啓発のための研修会をバイオメディカルサイエンス研究会と共催で3回行った。また、研究班のホームページをインターネット上に立ち上げ、川崎医科大学付属病院小児科に開設した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・萩原敏且：タイの狂犬病．バムサ会誌、19(1)、6-7、2007.
- ・大谷 明：トラベラーズワクチンフォーラムでの話題．日本医事新報、第4341、74-77、2007.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表1 研究班ホームページ作成メンバー

尾内一信	石田尚道	川崎光三	石和田稔彦
飯田 稔	古賀才博	市村 宏	稲垣俊一
多屋慶子	庵原俊昭	岩崎恵美子	濱口文世
木村幹男	上野久美	波川京子	相楽祐子
大谷 明	松本高明	藤井達也	岡田賢司
三島伸介	三木 祐	酒井 章	宮城 啓
三輪亮寿	重松美加	宮津光信	岡田純一
田部亜蘭	奥沢英一	田中政宏	*萩原敏且
山寺静子	(中西三季)	(敬称略 順不同)	
	*:担当責任者		

表2 トラベラーズワクチンフォーラム研修会プログラム -その1

第11回 研修会プログラム

日時：2007年5月26日(土) 13:00～19:30

会場：国立国際医療センター 国際医療局3階会議室

講演

座長：大谷 明

1. エイズワクチン開発の必要性

ーワクチンはなぜできないのか？ 山崎 修道 (国立感染症研究所名誉所員、NPO 法人エイズ
ワクチン開発協会 理事長)

座長：萩原 敏且 (BMSA 常任理事)

2. 国内および海外のレプトスピラ症の現状とワクチン 小泉 信夫 (国立感染症研究所細菌第1部
主任研究官)

座長：濱田 篤郎 (労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター 所長代理)

3. ウエストナイルワクチンについて 石川 豊数 (阪大微生物病研究所 観音寺研究所 副理事)

座長：市村 宏 (金沢大学医学部・ウイルス学、旅行医学 教授)

総合討論

第12回 研修会プログラム

日時：2007年9月29日(土) 13:00～19:30

会場：国立国際医療センター 国際医療局4階会議室

講演

座長：濱田篤郎 (独立行政法人労働者健康福祉機構 海外勤務健康管理
センター 所長代理)

1. トラベルクリニックについて 近 利雄 (ザ・キングクリニック 院長)

座長：大谷 明 (BMSA 理事長)

2. 日本脳炎ワクチンについて 塩先 巧一 (化学及血清療法研究所 第2研究部室長)

座長：中山哲朗 (北里大学北里生命科学研究所ウイルス感染制御学)

3. 肝炎ワクチンについて 米山徹夫 (国立感染症研究所ウイルス2部室長)

座長：萩原敏且 (BMSA 常任理事)

総合討論

表2 トラベラーズワクチンフォーラム研修会プログラム - その2

第13回 プログラム

日時：2008年1月19日(土) 13:00~19:30

会場：国立国際医療センター 研究所地下会議室 A・B

講演

座長：濱田 篤郎 (独立行政法人労働者健康福祉機構 海外勤務健康管理センター 所長代理)

1. トラベラーズワクチンで予防できる疾患の発生状況 多田有希 (国立感染症研究所 感染症情報センター室長)

座長：萩原敏且 (BMSA 常任理事)

2. 未承認ワクチンとトラベラーズワクチンの接種率 尾内一信 (川崎医科大学小児科学 2講座 教授)

座長：尾内 一信 (川崎医科大学小児科学 2講座 教授)

3. Problems on use of traveller's vaccine David R. Hill (ロンドン大学教授)

座長：金川 修造 (国立国際医療センター渡航者健康センター室長)

総合討論

図1 研究班ホームページ



海外勤務者の予防接種の現状と対策に関する研究

分担研究者 濱田篤郎 海外勤務健康管理センター所長代理

研究協力者 奥沢英一、古賀才博、福島慎二 海外勤務健康管理センター

研究要旨：海外勤務者のワクチン接種状況を明らかにするため、労働者健康福祉機構が行っている巡回健康相談の受診者を対象に調査を行なった。その結果、途上国長期滞在者では50%前後が出国前に何らかの予防接種を受けており、この接種率は増加傾向にあった。地域別では、アフリカや南アジアに滞在する者の接種率が高かった。ワクチンの種類としては、A型肝炎、B型肝炎、破傷風が多く、日本で未承認の腸チフスや髄膜炎菌ワクチンの接種者も、流行地域では一定数いることが明らかになった。今後、海外勤務者の接種率をさらに向上させるために、海外派遣企業や海外勤務者本人を対象とした啓発が必要であると考えます。

A. 研究目的

海外渡航者の感染症予防のためにワクチン接種が推奨されている。しかしながら、日本ではその接種率が低いのが現状である。本研究では、海外渡航者のうちでも海外勤務者を対象にして、ワクチン接種状況を明らかにし、接種率向上のための対策を検討することを目的とする。

B. 研究方法

海外勤務者とその家族のワクチン接種状況を明らかにするため、労働者健康福祉機構が途上国で実施している巡回健康相談の受診者を対象に調査を行った。調査方法は、受診者(16歳以上)の問診用紙に記載されている出国前に接種したワクチンの解析である。今

回の調査年は2002年および2005年とした。

(倫理面への配慮)

原則的には、ヘルシンキ宣言における臨床研究の基準を遵守した。問診用紙の調査においては匿名とし、番号のみで登録した。

C. 研究結果

1. 巡回健康相談受診者の問診用紙解析

調査対象者は2002年が2425名、2005年が1854名であった。出国前に何らかのワクチンを接種した者の割合は、2002年が48.7%であったが、2005年は56.3%と統計学上有意に増加した(カイ二乗検定・ $P<0.005$)。

表1. 途上国滞在者のワクチン接種率

(巡回健康相談を受診した16歳以上の者)

ワクチン名	2002年 (2452名)	2005年 (1854名)
何らかのワクチン	48.7%	56.3%
A型肝炎	38.5%	45.7%
B型肝炎	30.6%	38.6%
破傷風	34.1%	43.6%
狂犬病	17.4%	24.7%
黄熱病	8.5%	9.1%
日本脳炎	10.1%	15.0%
コレラ	2.0%	1.4%
腸チフス	3.0%	6.0%
髄膜炎菌	1.5%	1.3%
ポリオ	2.8%	6.1%

接種したワクチンの種類は、2005年のデータをみるとA型肝炎が45.7%で最も多く、これに破傷風(43.6%)、B型肝炎(38.6%)、狂犬病(24.7%)が続いた。2002年と2005年のデータと比較すると、ほとんどのワクチンの接種率は増加傾向にあったが、コレラは2.0%から1.4%に減少した。

滞在地域別に何らかのワクチンを接種した者の割合を比較すると、2005年のデータではアフリカが80.2%と最も高く、これに南アジアの66.9%、中南米の64.9%が続いた。東アジア、東南アジア、中近東は40%台の接種率であった。2002年と2005年のデータを比較すると、アフリカ、南アジア、東南アジアでは接種率に大きな変化はなかったが、中南米、東アジア、中近東で増加がみられた。

表2. 地域別のワクチン接種率

(出国前に何らかのワクチン接種を受けた者の割合)

地域名	2002年 (2452名)	2005年 (1854名)
東アジア	40.2%	47.4%
東南アジア	46.0%	49.5%
南アジア	64.6%	66.9%
中近東	39.6%	46.2%
アフリカ	76.4%	80.2%
中南米	51.8%	64.9%

滞在地域別に各ワクチンの接種率をみると、A型肝炎、B型肝炎、破傷風は、いずれの地域でも接種率が高い傾向だった。狂犬病は南アジア、アフリカの滞在者で高く、黄熱病はアフリカ、中南米、日本脳炎は東南アジア、南アジア、ポリオはアフリカの滞在者で高かった。

今回の調査では日本国内で未承認となっている腸チフスワクチンおよび髄膜炎菌ワクチンの接種率も解析した。腸チフスワクチンは2002年の3.0%に比べて、2005年が6.0%と倍に増加した。滞在地域別では2005年に南アジアが17.9%、アフリカが7.8%と高かった。髄膜炎菌ワクチンの接種率は、2005年が1.3%であり、2002年の1.5%と比較して大きな変化はみられなかった。しかし、アフリカでは2005年の接種率が18.1%と高く、2002年の接種率(12.6%)に比較しても増加がみられた。

D. 考察

我々が昨年度に行なった海外帰国後健診受診者の調査では、途上国滞在者のうち出国前に何らかのワクチン接種を受けた者は55.2%で、今回の調査結果とほぼ同様の数値であった。接種したワクチンの種類については、

A 型肝炎、B 型肝炎、破傷風、狂犬病が多かった。経時的な変化を見ると、何らかのワクチン接種を受けた者の割合は、2002 年の 48.7% から 2005 年の 56.3% まで有意に増加した。地域別ではアフリカや南アジアでの接種率が高かったが、この地域で増加傾向はなかった。東アジア、中近東、中南米では近年になり接種率が増加している傾向がみられたが、東アジアや中近東では、2005 年の時点でも何らかのワクチンを接種している者が、50% 以下と低い状況だった。

日本で未承認のワクチンについても、対象となる感染症の流行地域では接種を受けている日本人がおり、腸チフスワクチンは南アジアやアフリカで、髄膜炎菌ワクチンはアフリカで一定の接種者が確認された。

E. 結論

今年度の巡回健康相談受診者の調査では、出国前に何らかの予防接種を受けている者の割合が 50% 前後であった。近年、接種率は増加しているが、派遣企業ならびに海外勤務者本人に対して、予防接種の有効性をさらに啓発する必要がある。また国内未承認ワクチンの接種者も、地域により増加しており、国内で承認に向けての動きを加速させる必要があるものとする。

F. 論文発表

- ・濱田篤郎: ワクチンの副反応、臨床対応、補償. 日本医事新報. 4327:68-72, 2007
- ・濱田篤郎他: 海外勤務健康管理センターでの感染症対策. 公衆衛生. 71:582-585, 2007

自衛隊海外活動における予防接種の現状と対策に関する研究

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、狂犬病ワクチン）。また、自衛隊におけるトラベラーズワクチンの追加接種時期についてまとめた。

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

B-I 研究項目

- 1 狂犬病ワクチン
- 2 各ワクチンの追加接種時期

B-II 方法

1 狂犬病ワクチンについて、日本と欧米における曝露前後の免疫方法の差異、WHOによる曝露・接触の種類および曝露後予防策の基準、自衛隊における国産ワクチン(PCECV)接種後の抗体価と抗体陽性率の推移などに文献的考察を加え、まとめた。カンボジアPK0に派遣された20-49歳（平均31.0歳）の男性自衛官28名を対象に、国産狂犬病ワクチン接種前後における幾何学的平均抗体価(Geometrical Mean Titer: GMT) +標準偏差(Standard Deviation: SD)の推移(実線)ならびに抗体陽性率(棒グラフ)を示した。抗体測定は、キット(PLATELIA; Dia

gnostics Pasteur, France)を用いたEIA法で行った（これによる抗体価0.5IU/mLは、米国等で標準とされるrapid fluorescent focus inhibition test [RFFIT]での最小感染防御レベルである抗体価1:5倍に相当し、両測定系はよく相関することで知られる）。

2 日本脳炎、狂犬病、ポリオ、黄熱、A型肝炎、B型肝炎などの各ワクチンについて、自衛官が海外活動を実施する際の接種の要領を、初回指定・再指定のそれぞれに分けてまとめた。

(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は尊重され、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は、回収した同意書によって確認された。

C. 研究結果、D. 考察及び E. 結論

1 狂犬病ワクチン

(1) 日本と欧米における曝露前後の免疫方法の差異（表1）；表1に日本と欧米における曝露前後の免疫方法の差異についてまとめた。ただし、国内における抗狂犬病ヒト免疫グロブリン(HRIG)の製造・販売はない。

(2) WHOによる曝露・接触の種類（表2）および曝露後予防策の基準（表3）；接触・曝露の種類をⅠ～Ⅲに分類し、最もリスクの高いⅢでは、ワクチンの他にHRIG接種を推奨している。ただし、一般にHRIGは、ワクチンによる抗体上昇を妨げる可能性があるため、ワクチンと併用すべきではないとされる。曝露後の創部の処置および能動免疫と受動免疫の要領を表1～3にまとめた。

(3) 自衛隊における国産ワクチン(PCECV)接種後の抗体価と抗体陽性率の推移（図1）；国産PCECVの2回接種により87%が抗体陽転するが、6ヵ月後には抗体陽性率は39%まで低下したのち、初回接種の6ヵ月後に実施した3回目の接種により94%に抗体陽転が得られている。2年後には多くの者が0.5IU/mLを下回り抗体陰性と判定されているが、25%は10年以上も抗体が維持されていた。30～40代と比較して、10代～20代の若年者ほど、抗体の産生およびその持続はともに優れる傾向にあった。現行の狂犬病ワクチンは長期間の免疫を担保するメモリー細胞を誘導し、ワクチン再接種により速やかにブースター効果が得られるため、一般の渡航者に対する定期的な接種は推奨しないとの意見もある。

2 各ワクチンの追加接種時期（表4-(1), (2)）

平成18年度までの本研究報告等から、日本脳炎、狂犬病、ポリオ、黄熱、A型肝炎、

B型肝炎などの各ワクチンについて、自衛官が海外活動を実施する際の接種の要領を、初回指定・再指定のそれぞれに分けてまとめた。ただし陸上自衛隊員の場合、破傷風に関しては陸上自衛隊の規則により、入隊時に2回と以後10年毎に1回の接種が実施されており、割愛した。黄熱ワクチンは1回、ポリオワクチンは計2回、その他のワクチンは計3回の接種を追及するべきである。いずれも、過去の接種回数あるいは最終接種からの経過年数により、相応回数の追加接種が必要と考えられる。B型肝炎ワクチンについては、non-responderの検討が必要と考え

られる。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

論文発表;別紙参照

学会発表;別紙参照

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

表1. 日本と欧米における狂犬病に対する曝露前後の免疫方法の差異

		曝露前免疫	曝露後免疫
日本	ワクチン (精製ニワトリ胚細胞培養 ワクチン; PCECV)	0,4週,6~12ヶ月の計3回、 各1.0mlを皮下注	曝露前免疫なし/不完全の場合 0日,3日,7日,14日,30日,90日の計6回、各1.0mlを皮下注 6ヶ月以内の再咬傷の場合、ワクチン接種を行う必要はない 曝露後免疫後6ヶ月以上経過して咬傷を受けた場合は初めて咬まれた場合と同様に接種を行う。
	免疫グロブリン(RIG)	—	国内では製造されていないため入手困難
欧米	ワクチン (細胞培養ワクチン/PCECV)	0日,7日,21 or 28日の計3回、 各1.0mlを筋肉注* または 各部位0.1mlずつを皮内注※	曝露前免疫なし/不完全の場合 Essen方式; 0日,3日,7日,14日,28日の計5回(各回1mlを三角筋部に筋注*) Zagreb方式; 0日(1mlずつを左右三角筋部に2か所筋注*),7日,21日(各回1mlを三角筋部に筋注*)の計4回 曝露前免疫が完了している場合 0日,3日の計2回追加、 各1.0mlを筋肉注*または皮下注※、この際受動免疫は不要
	免疫グロブリン(RIG)	—	表2に従う

* 成人では三角筋部、小児では大腿前外側部への接種が望ましい。臀部への接種は抗体価が低く得られるため避けること。
 ※ 各部位0.1mlずつを皮内注する接種方法は筋注とほぼ同等の効果が得られるとされる。コスト削減(60~80%)のための代替方式であるが、接種には適切な技術と訓練が必要。皮内注の要領・手技の実際については、<http://www.who.int/rabies/human/postexp/en/index.html> を参照。

表2. WHOによる接触・曝露の種類（一部改変）

接触・曝露の種類	狂犬病の疑いのある、あるいは確定診断された動物、あるいは検査不能である動物との接触	曝露	推奨される曝露後免疫の方法
I	動物に触れる/餌を与える 健全な皮膚を舐められる	なし	信頼しうる病歴・情報が入手できれば、不要
II	皮膚を軽く咬まれる・つつかれる 軽い引っ掻き傷、擦り傷（出血なし）	軽度	即時にワクチン接種★
III	1箇所あるいは複数箇所の皮膚を貫く咬み傷や引っ掻き傷、舐められるなどにより破綻した皮膚または粘膜面が唾液によって汚染された場合、コウモリに対する曝露☆	重度	即時に抗狂犬病免疫グロブリン(RIG)投与とワクチン接種★

表3. WHOによる曝露後狂犬病予防策の基準？（一部改変）

処置	内容
創部の処置	受傷後ただちに創部を石鹸/洗剤と流水により徹底的に(15分間)洗う。石鹸がなければ水だけでも可。続いて70%エタノールやヨード水溶液/ポビドンヨードで洗浄。連日包帯/ガーゼ交換。傷の縫合は避ける。縫合が不可避の場合は、創部に免疫グロブリンを数時間浸透させたのち縫合へ。適宜抗菌剤投与や破傷風予防策（トキシノイドの接種）も適用する。
能動免疫：ワクチン(細胞培養/PCECV)	細胞培養または精製ニワトリ胚細胞培養ワクチン(PCECV: Purified Chick Embryo Cell rabies Vaccine)を接種する。方法は表1参照
受動免疫	上記曝露IIIの場合、あるいはIIでも患者が免疫抑制状態にある場合、抗狂犬病ヒト免疫グロブリン(HRIG:20IU/kg[体重])あるいはウマ免疫グロブリン(ERIG)またはF(ab') ₂ 製剤(いずれも40IU/kg[体重])を投与。投与方法は、まず創部あるいはその周囲に十分浸潤するように投与し、残りをワクチン接種部位から離れた場所に筋注する。何度も針を刺入することは避ける。創部が極度に大きいため、創全体に浸潤させるほどグロブリン量が十分でない場合には、滅菌生理食塩水などにより2~3倍に希釈して使用する。 複数の重度曝露の場合には、RIGを使用すべきである。 受動免疫は、曝露後ワクチンの初回接種の前に投与するべきで、もし即時に使用できない場合は、初回の曝露後ワクチン接種後7日以内までならば受動免疫が有効である。7日以降では受動免疫は投与するべきではない。
<p>? 曝露が起きてしまった場合には、妊婦、小児、高齢者、基礎疾患を有する患者などに対し、いずれの曝露後狂犬病予防策も禁忌とはならない</p> <p>★ 接触したイヌやネコが10日間の観察後も健康である、または信頼できる検査機関における適切な検査・診断方法によって接触した動物の狂犬病感染が否定された場合は、これらの処置を中止する。もしリスクが極めて低い地域で、接触した動物が明らかに健康である場合には、接種開始を遅らせてもよい</p> <p>☆ ヒトとコウモリ間の接触があった場合、コウモリに咬まれたこと、引っ掻かれたこと、あるいは粘膜面への曝露などが除外できない場合は、曝露後免疫を検討するべきである</p>	

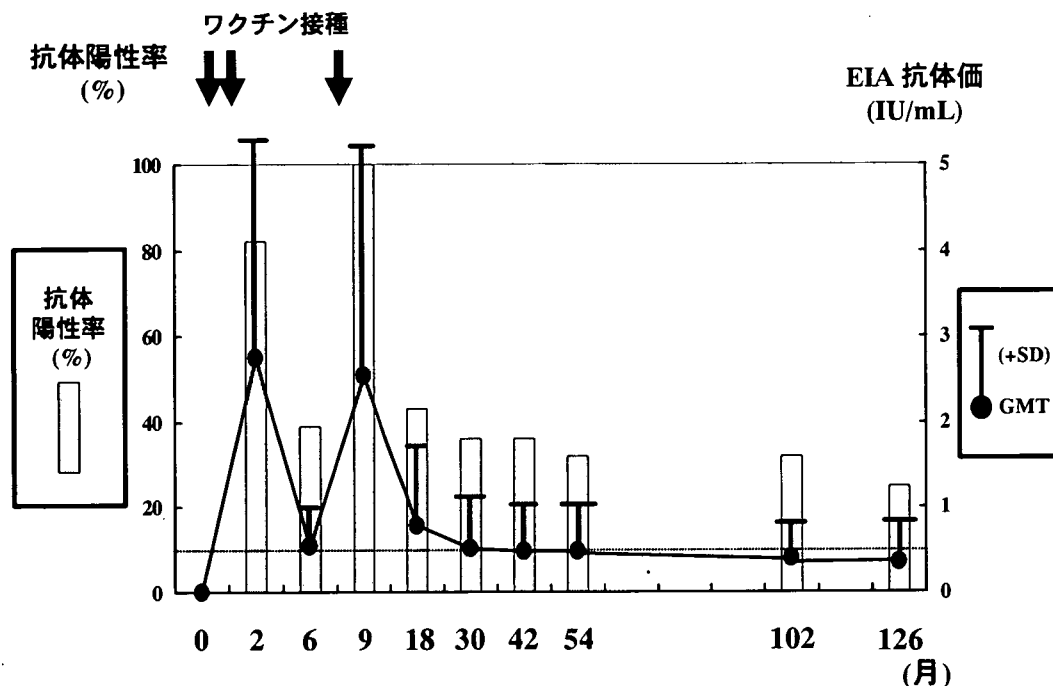


図1. 狂犬病ワクチン(PCECV)接種後の抗体価・抗体陽性率の推移 (EIA法, n=28)

表4-(1) 海外活動等における予防接種実施基準 (一案)

ワクチン	初回要員 指定時	再指定時	
		過去の接種回数	追加接種の要領
日本脳炎 ワクチン	計3回の 接種 を追求 (抗体検査 は概ね不 要)	0	計3回の接種 (規定の間隔が望ましい)
		1	計2回 (2週間以上の間隔が望ましい) の追加接種
		2	1回の追加接種
		3回以上	最終接種より3(～5)年以上経過; 1回の追加接種 最終接種より3(～5)年未満; 追加接種不要
狂犬病 ワクチン	計3回の 接種 を追求 (抗体検査 は概ね不 要)	0	計3回の接種 (規定の間隔が望ましい)
		1	計2回 (2週間以上の間隔が望ましい) の追加接種
		2	1回の追加接種
		3回以上	最終接種より2年以上経過; 1回の追加接種 最終接種より2年未満; 追加接種不要
ポリオ ワクチン	計2回の 接種 を追求	0	計2回の接種 (6週間以上の間隔が望ましい)
		1	1回 の追加接種
		2回以上	最終接種より10年以上経過; 1回の追加接種 最終接種より10年未満; 追加接種不要
黄熱 ワクチン	1回接種	0	1回 の追加接種
		1回以上	最終接種より10年以上経過; 1回の追加接種 最終接種より10年未満; 追加接種不要

表4-(2) 海外活動等における予防接種実施基準（一案）

ワクチン	初回 指定時	再指定時	
		過去の 接種回数	追加接種の要領
A型肝炎ワクチン	計3回の 接種 を追求 (抗体検査 は概ね 不要)	0	計3回の接種(規定の間隔が望ましい)
		1	計2回(2週間以上の間隔が望ましい)の追加接種
		2	1回の追加接種
		3	追加接種不要(ただし15年以上経過;1回の追加接種を検討)
		4回以上	追加接種不要
B型肝炎ワクチン	計3回の 接種 を追求 (場合に より抗体 検査が 有用)	0	計3回の接種(規定の間隔が望ましい)
		1	計2回(2週間以上の間隔が望ましい)の追加接種
		2	1回の追加接種
		3回以上	最終接種より3年以上経過:1回の追加接種 最終接種より3年以内:追加接種不要
		※ non-responder あるいは poor-responder として扱うべき すなわち、次のような方法で抗体陽転を図る ① 前回と異なるワクチンを接種 ② 前回の倍量以上のdoseを接種 ③ 複数回の追加接種を実施(接種の都度最大半数までが抗体陽転すると期待)	

高齢者を対象とした黄熱ワクチン接種後の抗体保有調査

分担研究者: 三木祐(平成 19 年度、(国立病院機構仙台医療センター呼吸器科医長))

研究協力者: 斎藤若奈(国立病院機構仙台医療センター呼吸器科)

中山哲夫(北里生命科学研究所教授)

土屋英俊(仙台検疫所長)

長谷山路夫(仙台検疫所試験検査室長)

稲垣俊一(仙台検疫所衛生管理官)

研究要旨

近年黄熱ワクチンの接種が必要な国等へ渡航をする高齢者が増加している。この高齢者は免疫力が低下している割合と基礎疾患を有する割合が高くなることから、本研究では 50 歳以上の者を対象とした黄熱ワクチン接種 1 ヶ月後の抗体獲得状況を調査した。抗体獲得状況の調査では、協力が得られた 10 名全員に有効な抗体が得られていたが、10 年前に接種した黄熱ワクチンによる抗体は確認されなかった。今後も高齢者による黄熱ワクチンの接種機会が増えると予想されることから、更に検体数を増やし、各年代の接種 1 ヶ月後の抗体獲得状況の把握と黄熱ワクチン接種後の長期的抗体の保有状況を把握する必要があると考えた。

A. 研究目的

日本人の海外渡航者は、年間約 1600 万人に及んでいる。近年では、高齢の海外渡航者が増えており、特に黄熱のワクチン接種実施証明書の提示が求められる中南米やアフリカ地域への渡航や世界一周などへの渡航が増えていることから、高齢者への黄熱ワクチン接種の割合が増加している。

この黄熱ワクチンの接種後の免疫の賦与については、ワクチン添付資料に示されている臨床データによると、接種後 29 日目に日本人被験者の 100%に抗体の獲得が確認されているが、基礎免疫力が低下している高齢者の黄熱ワクチンによる免疫の賦与については、十分なデ

ータが存在していない。また、生ワクチンである黄熱ワクチンの基礎疾患を持つ割合が高い高齢者への接種による副反応については、米国の報告で 65~74 歳及び 75 歳以上の被接種者の重篤な副反応の出現率は、10 万人当たり 3.5 及び 9.1 と、25~44 歳の年齢層に比べ 12.3 倍及び 32 倍とのデータもあり、副反応の出現が懸念される。このため、本研究は、実際に高齢者への黄熱ワクチンの接種後の免疫賦与状況を把握することにより、高齢者に対する黄熱ワクチン接種の有効性及びそのあり方について検討することを目的とした。

B. 研究方法

(1)対象者の条件

- ①黄熱ワクチン接種希望者のうち 50 歳以上の者(性別は問わず)。
- ②黄熱ワクチン接種前の医師の問診等により、健康上の異常が認められず、黄熱ワクチンの接種が可能と認められた者。
- ③「黄熱ワクチン接種後の抗体価調査への協力をお願い」を基に、本調査の主旨、採取した血液(検体)の取扱い等についての事前説明を十分に理解し、同意書に署名をした者。尚、本調査実施にあたり、事前に国立病院機構仙台医療センター倫理審査委員会において承認を得ている。

(2)接種した黄熱ワクチン(Yellow fever Vaccine)

- ①ワクチン株:17D-204 株
- ②ワクチンロット番号:UE817AA,UE912AA
- ③ワクチン製造元:Sanofi Pasteur,Inc

(3)血液(検体)の採取

- ①血液は、黄熱ワクチン接種前又は接種直後及び黄熱ワクチン接種後 1 ヶ月以上経過後の 2 検体とした。ただし、過去に黄熱ワクチン接種歴がない場合は、黄熱ワクチン接種後 1 ヶ月以上経過後の 1 検体のみでも可とした。

(4)採取した血液の処理(血清分離)

採取した血液は、遠心分離機により血清を分離後、マイナス 60℃以下で凍結保存。

(5)検査方法

検体は、北里生命科学研究所ウイルス感染制御 I (中山哲夫教授)に送付し、50% plaque reduction assay 法及び 100% CPE 抑制法により抗体測定を実施した。

(1)50% plaque reduction assay 法

非動化血清を 1:4 に希釈し 4 倍段階希釈し 4 倍段階希釈を行い、50pfu 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%制御する血清希釈倍数を算出した。

(2)100% CPE 抑制法

検体(血清)は 56℃、30 分非働化後、MEM 培養液で 1:2 の希釈から 2 倍段階希釈し、100TCID₅₀ 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 の出現を完全に制御した最終血清希釈倍率の逆数中和抗体として算出した。

C. 研究結果

(1)50 歳以上の者を対象とした黄熱ワクチン接種 1 ヶ月後の抗体測定

平成 19 年 4 月から平成 19 年 12 月までに仙台医療センターにおいて、黄熱のワクチン接種(17D-204 株(LotUE817AA, LotUE912AA))を受けた 273 名のうち、本調査への協力が得られた 10 名(男 7 名、女 3 名)より血液(検体)が採取できた。検体の提供があった 10 名の内訳は、50~59 歳が 5 名、60~69 歳が 2 名、70~79 歳が 3 名であった。このうち、過去に黄熱ワクチンの接種歴(1998 年に接種)があった者は、50 歳代の 1 名(Y-4)で、それ以外の 9 名は、黄熱ワクチン接種歴はなかった。また、10 名すべてが黄熱ワクチン以外に不活化ワクチン(破傷風、A 型肝炎等)の同時接種を実施した。抗体測定の結果、10 名全員に有効な抗体が得られていたことが確認された。なお、黄熱ワクチン接種歴者から採取した黄熱ワクチン接種前の検体(Y-4)からは、有効な抗体は確認されなかった(表-1)。

(注)Y-5 については、1:4(希釈倍率)から開始する 50% plaque reduction 法において抗体が確認されなかったが、1:2(希釈倍率)から開始する 100% CPE 制御法において、有効な抗体が

確認された。

D. 考察

過去4年間の仙台検疫所、仙台医療センター、盛岡病院で実施した黄熱ワクチン被接種者は、1,278名であった。年齢別では、20～29歳が301名と全体の約23.6%と最も多くなっていた。この傾向は単年別においても同様な傾向が示された。今回調査対象とした50歳以上の者は、492名と全体の約38.5%を占めており、黄熱ワクチン接種が必要となるアフリカ、中南米への渡航者の中で、50歳以上の占める割合が高いことが示された(グラフ-1)。本調査において、免疫力の低下傾向にある高齢者においても抗体が獲得されていることが確認された。また、平成17年度に実施した黄熱ワクチン接種後の長期的な抗体の保有状況の調査では、接種後31年を経過した者以外のすべてで有効な抗体が確認されていたが、本調査において、10年前に黄熱ワクチンを接種した1名からは抗体が確認されなかったことから、高齢者の長期的な抗体保有状況の調査の必要性があると考えた。

今回の調査は、接種1ヶ月後の血液採取であったことから、対象者が海外渡航中であったり、あるいは居住地が遠隔地であったこともあり、十分な検体が採取できなかったため、今後、更に、検体数を増やし、各年代による詳細な分析が必要と考える。

E. 結論

今後も、基礎疾患を有する割合が高くかつ免疫力が低下している割合が高い高齢者によるアフリカや中南米などの地域への渡航が増加していくと予想される。このため、継続的に高齢者の各年代による抗体の獲得状況に関する調査を進め、詳細な検証を行うことは、黄熱ワクチン接種に係わらず、特に生ワクチンに関する高齢者の安全かつ有効なワクチン接種を実

施するための基礎データとなると考える。また、今回の調査で黄熱ワクチン接種10年後に十分な抗体が維持されていなかった者が確認されたことを踏まえ、高齢者の黄熱ワクチン後の長期的な抗体保有状況等の調査も必要となると考える。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

【参考文献】

- (1)2007年6月改訂(第3版)、黄熱ワクチン添付ウイルスワクチン類黄熱ワクチン(17D-204株)
- (2)検疫所で行う予防接種実施要領(衛検第43号、平成11年3月15日付、厚生労働省生活衛生局食品保健課検疫所業務管理室長通知)
- (3)日本ワクチン学会編、ワクチンの事典、朝倉書店
- (4)国立予防衛生研究所学友会編、ワクチンハンドブック、丸善
- (5)木村三生夫、平山宗宏、堺春美、予防接種の手引き(第11版)、近代出版
- (6)感染症法研究会、予防接種法詳解、中央法規
- (7)Weekly epidemiological record, No.3, 2004, pp16-20
- (8)International travel and health 2005, WHO