

重篤な副作用は極めて低頻度であり、効果およびその持続の長さからして、感染症予防において最重要であるとの認識をさらに広める必要がある。先行調査での結果をみると、ワクチン接種は十分に効果があると考える者は、ヨーロッパでの調査では 83.4%、米国の調査では 74%、アジア/オーストラリアでの調査では 76%であり、いずれも日本人旅行者よりはるかに多かった。また、ワクチン接種は安全であると考える者は、ヨーロッパの調査で 34.7%、米国の調査で 46%であり、いずれも日本人海外旅行者での率よりもはるかに多かった。

日本人海外旅行者における実際のワクチン接種に関しても、極端に低いことが明らかとなった。代表的なトラベルワクチンである A 型肝炎ワクチンについてみると、今回の渡航のために接種を受けた者と過去に受けている者との合計は、ヨーロッパでの調査では 42%（過去の接種が完璧である場合のみ。また、自然罹患のある者も含む）、米国の調査では 24%、アジア/オーストラリアの調査で欧米人が 46%であったが、日本人旅行者ではゼロに近かった。定期接種ワクチンでも、破傷風ワクチンなどでは海外渡航の機会に追加接種を行なうことが勧められているが、今回の調査では非常に低率であった。なお、破傷風のみならず、ポリオ、結核、ジフテリアなどの定期接種ワクチンを過去に受けたと回答した者も非常に少なかったが、対象者の年齢からすると、実際には多くの者が受けていると思われる。この回答率の低さは、ワクチン接種一般に対する関心の低さに起因すると思われる。

対象者の 7 割近くが出発 1 カ月前あるいはそれ以前に渡航を決めたので、多くの者は時間的余裕があったにもかかわらず、渡航先の健康関連情報を入手した者は一般的情報を入手した者よりも少なかった。さらに、健康関連情報を医療従事者から入手した者は極端に少なかった。今後、国内におけるトラベルクリニック、あるいは一般の医療機関であってもトラベルクリニック的業務を行なう所が増え、それらを受診する必要性が渡航者の間に

浸透することが強く望まれる。また、ホームページや出版物などから情報を入手しても、実際のワクチン接種行動に結びつかない可能性も考えられ、それら国内の情報源の記載内容の調査を行なう必要がある。さらに、海外渡航者のためのワクチン接種ガイドラインを確立することが急務である。

渡航先における感染症の危険性の認識では、「高い」ものとして狂犬病が最も多く挙げられ、代表的な渡航関連感染症である A 型肝炎、B 型肝炎、腸チフスを挙げた者は少なかった。これは、2006 年 11 月にフィリピンで感染した日本人症例が 2 例続いたことの影響と思われるが、この日本人症例のうち 1 例は短期旅行者ではなく、約 2 年前から現地に滞在していた。狂犬病は発症した場合の致死率がほぼ 100%の疾患であるが、一般の短期旅行者での罹患は A 型肝炎などに比べて極端に少ないことも理解して、予防すべき感染症の優先順位決定が適切に行われるような啓発活動が必要と思われる。

今回明らかとなった問題に対処するには、医療従事者、渡航者、および旅行会社の 3 者に対する啓発が必要と考える。医療従事者に対しては、旅行医学は独立した医学の一分野であり、今後発展の可能性を有するとの認識を広めることにより、熱意のある関係者の新規参入を促す必要がある。渡航者、特に短期観光旅行者に対しては、渡航前に（直前でなく）旅行医学を専門とする医療機関を受診することが自らの安全につながるものであり、支払う費用を無駄にするものではないことを認識させる必要がある。さらに、旅行会社がリスクの高い渡航者に対して、旅行医学を専門とする医療機関の受診を促すことは、多大な効果を生み出すと思われる。その場合、旅行会社がどのように関わっていくべきかについては、旅行医学を専門とする医療従事者が大きく関係すべきであると考えられる。

E. 結論

今回の調査にて、日本人海外旅行者は渡航先における感染症の危険性の認識が低く、ワ

ワクチン接種一般の有効性と安全性に関する認識が不足しており、実際のワクチン接種率は非常に低いことが明らかとなった。今後、医療従事者、渡航者、および旅行会社の3者に対する適切な啓発を行なうとともに、3者間のリスク・コミュニケーションの活発化を促す必要がある。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

Geo Sentinel（国際旅行医学会及び米国 CDC による旅行・熱帯医学の世界的サーベイランス・ネットワーク）からみた日本人旅行者の動向

分担研究者 相楽裕子 横浜市立市民病院感染症部

研究要旨：

Geo Sentinel サーベイランスへの協力が得られた日本人患者について渡航目的、在住地、受診地別に渡航前受診状況を調査した。渡航前受診率は国内在住者では低く、海外在住者では高かった。国内受診者の渡航前受診率は伝導・ボランティア・研究で 30%、仕事で 19%、観光では 8%と低かったが、2007 年は前 2 年よりも上昇していた。2006 年に発生した輸入狂犬病の影響が考えられる。機会を捉えて啓発を行うことが急務と思われる。

A 目的

Geo Sentinel は国際旅行医学会が CDC の協力を得て 1996 年に開始した旅行者疾患の世界的サーベイランス・ネットワークであり、目的は旅行者関連疾患の傾向を探るとともに新たな感染症の国内侵入を早期に検知するために情報を発信してゆくことである。2008 年 1 月現在、全世界に 39 ヶ所の旅行者クリニックと 158 ヶ所の協力機関があり、わが国では国立感染症研究所感染症情報センターが協力機関として参加している。旅行者クリニックとしては当院が 2005 年 2 月から国内では初めて横浜 Site として参加した。今後の海外渡航者予防接種対策に貢献することを目的として、このサーベイランスを通して得られた日本人旅行者の受診状況を、帰国後国内で受診した例と海外で受診した例について比較検討した。

B 対象と方法

対象：横浜 Site（2005～2007 の 3 年間）

および海外の Site（2005、2006 年）を受診した日本人で Geo Sentinel サーベイランスへの協力が得られた患者

方法：上記患者に対して、最近の渡航目的（観光、仕事、伝導・ボランティア・研究、学生、医療、友人・親戚訪問、軍隊、移民）、リスクレベル（事前計画型、リスク型、現地滞在型）、主な症状、初診時および最終診断、渡航前相談（可能であればワクチン接種歴）、推定感染地域等の項目について調査を行った。調査内容は予め定められており、2007 年より上記のように変更された。横浜 Site 受診者は同 Site の集計データを on line で取り込み、海外 Site 受診者は Geo Sentinel 事務局に依頼して収集した 2005、2006 年のデータを用いた。

C 結果

1) 日本人旅行者の分類：国内在住、横浜で受診した例（国内在住国内受診）371 例、国内在住、海外で受診した例（国内在住海

外受診) 897 例、海外在住、横浜で受診した例(海外在住国内受診) 29 例、海外在住、海外で受診した例(海外在住海外受診) 275 例であった。

2) 日本人旅行者の海外受診数と受診 Site : 国内在住海外受診 897 例は北京、ジュネーブ、カトマンズ、ミュンヘンを受診していた。海外在住海外受診 275 例は北京、バンコク、ホーチミン、カトマンズ、シンガポール、メルボルン、オークランド、ポストン、ニューヨーク(2カ所)、ケンブリッジ、オーランド、シアトル、オタワ、トロント、ジュネーブ、チューリヒ、ミュンヘンの18カ所の Site を受診していた。

3) 在住地・受診地別日本人旅行者の内訳(表1)

国内在住国内受診者では観光目的が61%、仕事21%、国内在住海外受診者では観光89%、仕事4%で、国内在住者では観光目的が多かった。海外在住者では仕事の比率が高く、観光の比率は低かった。海外在住海外受診者では医療目的が14%を占めていた。

4) 最終診断

国内在住国内受診者の上位最終診断は細菌性下痢症(37%)、狂犬病暴露後発病予防のワクチン接種(12.8%)、動物咬傷(10.2%)、ウイルス症候群(いわゆるかぜ症候群)(6.4%)、急性呼吸器感染症(6.1%)、マラリア(3.3%)、デング熱(2.6%)、腸・パラチフス(2%)など、いわゆる輸入感染症であった。動物咬傷後の狂犬病発病予防のワクチン接種が2007年には前2年の8%から12.8%に増加していた。

国内在住海外受診者では、急性下痢症、上気道感染症、ジアルジア症、急性気管支

炎、血尿、ビルハル住血吸虫、高山性肺浮腫、腸チフス、咽頭炎(非溶連菌性)、急性尿路感染症が上位を占めた。

国外在住国内受診者の数は少ないが、インフルエンザ、腸チフス、デング熱、細菌性下痢症、動物咬傷後の狂犬病発病予防のワクチン接種などが上位であった。

海外在住海外受診者では急性細菌性下痢症、上気道感染症、急性気管支炎、気管支喘息、腹痛、無症状スクリーニング、頭痛、発熱(3週間以内)、副鼻腔炎、急性中耳炎など、下痢症と呼吸器系感染症が多かった。

5) 在住地・受診地別渡航前受診(表2)

渡航前受診をしていたのは国内在住国内受診者の14%(2007年21%)、国内在住海外受診者の12%であった。海外在住者では国内受診者の38%(2007年43%)、海外受診者の29%が渡航前受診をしていた。国内在住者は渡航前受診の比率が低かったが2007年は前2年よりも受診率が上昇していた。

6) 渡航目的別渡航前受診(表3)

日本人患者で渡航前受診をしていたのは、観光目的8%(2007年13%)、仕事19%(2007年34%)、伝導・ボランティア・研究30%(2007年45%)、友人・親戚訪問19%(2007年24%)であった。観光目的は最も低く、伝導・ボランティア・研究目的で最も高かった。2007年は前2年よりも受診率が上昇していた

7) 接種ワクチン

108名が1~8種類のワクチン接種を受けしており、2007年(61名)は前2年(47名)よりも接種者が増えていた。1種類が37名、2種類21名、3種類17名、4、5種類各12

名であった。接種されたワクチンは A 型肝炎 62、破傷風 61、B 型肝炎 42、黄熱 41、狂犬病 33 などであった。

D 考察

国内在住者の渡航目的は観光の比率が高く、特に海外受診例では 89% が観光であった。海外の受診 Site は北京、ジュネーブ、カトマンズ、ミュンヘンなど特定の Site に集中していた。海外在住者の目的は 60% 以上が仕事であり、海外在住海外受診者では医療が 14% を占めていた。受診 Site は世界に分散していた。

最終診断は国内在住国内受診例では急逝下痢症をはじめとする輸入感染症が多く、2007 年は狂犬病発病予防のワクチン接種が増加していた。海外受診例では下痢症のほか、急性呼吸器感染症、高山病、急性尿路感染症など、海外在住海外受診例では無症状スクリーニング、腹痛、頭痛、発熱など検査や精密検査が目的と推測されるものが多かった。

渡航前受診率は国内在住者では低く、海外在住者で高い傾向が明らかであった。渡航目的が仕事や研究であるため渡航前に受診していると推測される。国内受診者の渡航前受診率は、伝導・ボランティア・研究で 30% (2007 年 45%)、仕事で 19% (2007 年 34%)、観光で 8% (2007 年 13%) であり、観光では特に低かったが、2007 年は前 2 年より上昇していた。2006 年 11 月に 36 年ぶりに発生した 2 例の狂犬病が影響を及ぼしている可能性が推測される。今後は海外渡航前に必要な知識の啓発活動をより積極的に行ってゆく必要があり、効果的なアプローチ方法の検討が急務である。

E 研究発表 (学会発表)

- 1) 高橋華子, 足立拓也, 相楽裕子, 木村幹男: Geo Sentinel (国際旅行医学会および米国 CDC による旅行/熱帯医学の世界的サーベイランスネットワーク) に参加して. 第 80 回日本感染症学会, 東京, 2006.4
- 2) 関谷紀貴, 倉井華子, 相楽裕子: 日本人海外旅行者のワクチン接種の動向について. 第 81 回日本感染症学会, 京都, 2007.4

表1 在住地・受診地別日本人旅行者の内訳

	国内在住国内 (n=609)	国内在住海外 (n=897)	海外在住国内 (n=29)	海外在住海外 (n=275)
観光	371	798	0	26
仕事	125	37	21	163
伝導・ボランティア・研究	51	21	6	22
留学	0	24	2	6
友人・親戚訪問	62	16	0	15
医療	0	1	0	39
移民	0	0	0	4

表2 在住地・受診地別渡航前受診

	国内在住国内 (%) (n=609)	国内在住海外 (%) (n=897)	海外在住国内 (%) (n=29)	海外在住海外 (%) (n=275)
あり	82 (14)	111 (12)	11 (38)	79 (29)
なし・不明	527	786	18	196

表3 渡航目的別渡航前受診—横浜・日本人 (n=638)

	あり (%)	なし・不明
観光	29 (8)	342
仕事	28 (19)	97
伝導・ボランティア・研究	17 (30)	40
留学	0	2
友人・親戚訪問	12 (19)	50

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^n)の平均±標準偏差は 5.5 ± 1.2 から 6.4 ± 1.0 に増加し、 $P < 0.0001$ の有意差があった。風疹HI抗体(2^n)の平均±標準偏差は 4.5 ± 1.3 から 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。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 χ^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^n ）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（ 2^4 ）倍は2名（2.6%）だけであった。一方、風疹HI抗体（ 2^n ）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（ 2^4 ）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¹⁾。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)²⁾ 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 (2⁶) 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

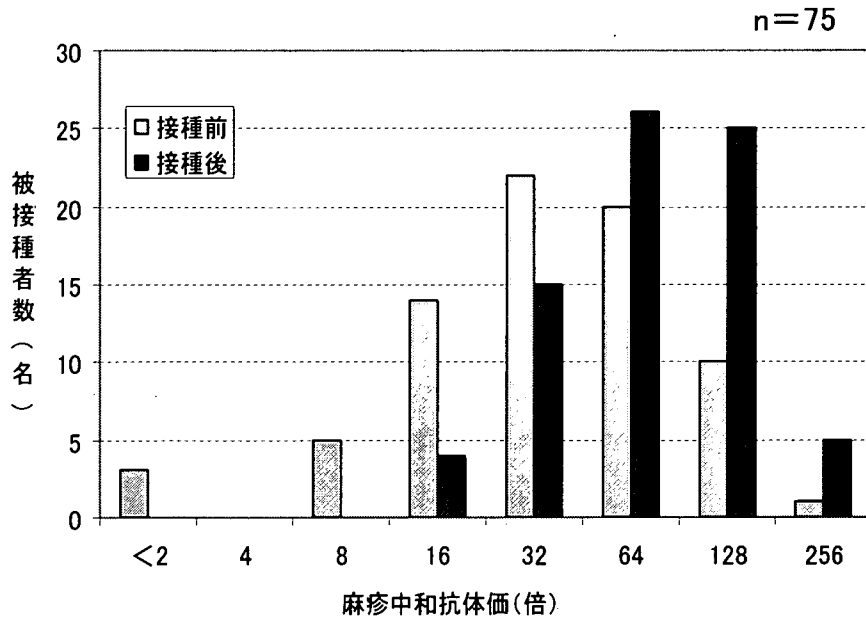


図2. MRワクチン追加接種前後の風疹HI抗体価

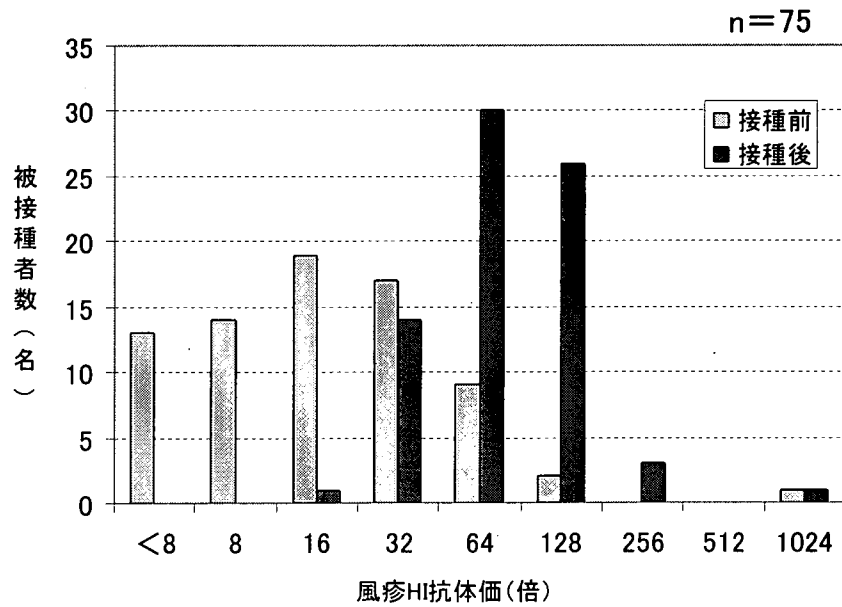


表1. 接種後の副反応調査結果

	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 ⁿ)	Post 平均値(2 ⁿ)	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 ⁿ)	Post 平均値 (2 ⁿ)	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

渡航者の健康を守るための保健医療環境整備を目的として、国内では未認可である髄膜炎菌ワクチンの臨床研究を実施した。全国 10 施設において 197 例に対して接種が完了し、その有効性と安全性を検討した。本研究で用いた 4 価髄膜炎菌多糖体ワクチンは、良好な免疫原性を有し、大きな問題となる副反応の出現もなく、わが国でも安全かつ有効に用いることのできるワクチンであると考えられた。

A. 研究目的

現在日本では髄膜炎菌感染症の発生頻度は低い。しかし、海外では途上国のみならず先進国でも患者発生、時にはアウトブレイクも認められ、渡航を控えた国民からのニーズが高いワクチンの一つである。欧米では髄膜炎菌ワクチンが認可され広く使用されている国々が多いが、わが国では未だ認可されていない。現状では、希望者に対して一部の医療機関で個人輸入により対応されているが、安全性と有効性について多数例を対象に検討した研究結果は見当たらない。長年流行の無い疾患でもあり、わが国で一般承認を得るための治験が実施される可能性は低い。そこで今回、本研究班において髄膜炎菌多糖体ワクチンの接種臨床研究を実施した。研究班でワクチンを輸入し、接種による恩恵が期待できる渡航者を対象に安全性と有効性を検討した。本分担研究により、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）で渡航を控え接種を希望する者に対して、本人、小児で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 4 価多糖体ワクチン Menomune-A/C/Y/W135R（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、Lot. UE986AB と Lot. UE609AA であった。他のワクチンとの同時接種は行わず、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、血清検査による接種 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、髄膜炎菌 A, C, Y, W135 それぞれに対する血清中の殺菌活性を、Health Protection Agency, Manchester Medical Microbiology Partnership の Vaccine Evaluation Unit (Manchester, UK) で測定した。

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。

2007 年 1 月から 9 月までの 9 ヶ月間で、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や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

2006 年（平成 18 年）度から本分担研究が開始されたが、ワクチン購入、免疫獲得評価（血清殺菌能測定）、賠償保険加入は相当額の経費となり、ワクチン輸入諸手続きにも予想以上に時間と手間が要った。また、輸入後日本での各医療機関への配送に際して温度管理に関する問題が発生し、再輸入を行った施設もあった。

約 9 ヶ月の登録期間内に、197 例の接種を完了することができた。これらのうち 195 例に対して安全性の検討を行い、131 例では接種前後のペア血清を採取し、100 例では血清中の髄膜炎菌に対する殺菌能の解析も実施した。

安全性については、平成 19 年度の分担研究報告書において詳細を報告した。報告された有害事象の中で、全身症状は発熱 7 例（3.6%）、発疹 1 例（0.5%）、倦怠感 20 例（10.3%）、頭痛 14 例（7.2%）などであった。接種局所の症状は発赤 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。その程度はおおむね軽度で、無治療で短期間に軽快した。

有効性の指標とした血清中の髄膜炎菌に対する殺菌能について報告する。4 種の髄膜炎菌血清型（A, C, Y, W135）抗原を含有する 4 価ワクチンであり、それぞれの血清型菌について測定した。（図 1-4）

A 型菌については、接種前殺菌能が 4 倍未満の症例は 37 例（37.0%）であった。接種前後の血清殺菌能を比較すると、接種により殺菌能が 4 倍以上上昇したのは 81 例（81%）であり、上昇しなかった 19 例のプ

レ血清殺菌能は、512倍13例中2例、1024倍15例中6例、2048倍11例中8例、4096倍4例中2例、8192倍1例中1例であった。

C型菌については、接種前殺菌能が4倍未満の症例は79例(79.0%)であった。接種前後の血清殺菌能を比較すると、接種により殺菌能が4倍以上上昇したのは95例(95%)であり、上昇しなかった5例のプレ血清殺菌能は、2倍79例中2例、128倍2例中1例、256倍4例中1例、2048倍1例中1例であった。

Y型菌については、接種前殺菌能が4倍未満の症例は84例(84.0%)であった。接種前後の血清殺菌能を比較すると、接種により殺菌能が4倍以上上昇したのは89例(89.0%)であり、上昇しなかった11例のプレ血清殺菌能は、2倍84例中4例、256倍1例中1例、512倍6例中2例、1024倍3例中1例、2048倍1例中1例、4096倍2例中2例であった。

W135型菌については、接種前殺菌能が4倍未満の症例は81例(81.0%)であった。接種前後の血清殺菌能を比較すると、接種により殺菌能が4倍以上上昇したのは89例(89.0%)であり、上昇しなかった11例のプレ血清殺菌能は、2倍81例中7例、256倍4例中1例、512倍4例中3例であった。

プレ血清殺菌能4倍未満の症例において、接種後に殺菌能が4倍以上上昇した例の占める割合は、A型菌37例全例(100%)、C型菌79例中77例(97.5%)、Y型菌84例中80例(95.2%)、W135型菌81例中74例(91.4%)という結果であった。

一方プレ血清殺菌能が128倍以上という高値の症例においても、接種後に殺菌能が4倍以上上昇した例の占める割合は、A型菌50例中31例(62.0%)、C型菌13例中9例(69.2%)、Y型菌14例中7例(50.0%)、W135型菌17例中13例(76.5%)という結

果であった。

D. 考察

本研究実施の過程で、相当の費用と手間がかかったことや温度管理の問題発生は、今後医薬品を個人輸入し使用するに際しての良い教訓となった。

本報告書では、接種による免疫獲得を中心に報告した。A型菌については、接種前殺菌能が4倍未満であった症例が占める割合(37.0%)は4種の血清型の中では最も低く、今回接種対象となった日本人が接種以前に国内外で接触した機会が最も多い髄膜炎菌の血清型はA型菌であったといえるかもしれない。A型菌では、接種しても殺菌能が4倍以上上昇しなかった例は、プレ血清殺菌能が高かった症例ばかり(512倍以上)であった。

C, Y, W135型では、接種前殺菌能が4倍未満の症例が、A型菌と比較して多数例存在した。今回接種対象となった日本人が接種以前に接触する機会が少なかった髄膜炎菌血清型なのかもしれない。C, Y, W135型では、接種しても殺菌能が4倍以上上昇しなかった例は、A型菌同様プレ血清殺菌能高値の症例中にも存在したが、プレ血清殺菌能4倍未満の症例の中にもあった。この意義付けについてははっきりしない。

プレ血清殺菌能が4倍未満の場合は大多数の症例で、すべての血清型菌において接種後に良好な免疫獲得(4倍以上の殺菌能上昇; A型菌100%、C型菌97.5%、Y型菌95.2%)、W135型菌91.4%)が得られた。さらに、プレ血清殺菌能が128倍以上という高値の症例でも、接種後の免疫増強効果(4倍以上の殺菌能上昇; A型菌62.0%、C型菌69.2%、Y型菌50.0%、W135型菌76.5%)は良好であり、本研究で使用した髄膜炎菌多糖体ワクチンの日本人における免

疫原性は良好と考えられた。

E. 結論

髄膜炎菌多糖体ワクチンの渡航者に対する臨床研究を行い、10 医療機関で 197 例に対して接種を行った。接種前後にペア血清を採取し、血清中の髄膜炎菌に対する殺菌能を解析した結果、4 種の血清型菌 (A, C, Y, W135) すべてに対して、免疫原性は良好であった。安全性に関しても大きな問題は認められず、髄膜炎菌 4 価多糖体ワクチン Menomune-A/C/Y/W135R (Sanofi Pasteur 社製) は、わが国においても諸外国と同様に有効かつ安全に使用できるワクチンであると考えた。渡航者の健康管理に役立てることができるよう、接種体制の整備が望まれる。

F. 健康危険情報

髄膜炎菌感染症に関しては、諸外国ではすでに有効かつ安全なワクチンが予防策として使用されている。わが国において 197 例に対する接種研究を行い、4 価多糖体ワクチン (Menomune-A/C/Y/W135R、Sanofi Pasteur 社製) の有効性と安全性を報告した。特に感染の機会が多いと考えられる渡航者などに対しては、未だ国内では未認可の本ワクチンが接種できるような体制作りを急ぎたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 中野貴司. 小児感染症と国際保健、国際医療協力. 日本小児科学会雑誌. 第 110 巻、第 4 号. P503-510、2006 年 4 月 1 日.
- (2) 中野貴司. 髄膜炎菌. 日本小児感染症学会編、改訂第 2 版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007」. P207-216.

2006 年 11 月 15 日発行. 東京医学社、東京.

(3) 中野貴司. 海外渡航者の予防接種、現状と課題. 教育医事新聞 (第 267 号). P5. 2006 年 11 月 25 日発行. 教育医事新聞社、東京.

(4) 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

(1) 中野貴司、他. 第 109 回日本小児科学会学術集会. 海外渡航者における保健医療サービスの需要について～小児科医の果たすべき役割. 2006 年 4 月 21 日. 金沢.

(2) 田中孝明、中野貴司、他. 第 21 回日本国際保健医療学会・第 47 回日本熱帯医学学会. 途上国に長期滞在する者の健康管理について. 2006 年 10 月 13 日. 長崎.

(3) 中野貴司. 第 54 回日本ウイルス学会. セミナー「予防接種～グローバルプランと今後わが国で導入が期待されるワクチン」2006 年 11 月 20 日. 名古屋.

(4) 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.

(5) 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.

(6) 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.

(7) 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。

(8) 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。

(9) 中野貴司：第5回バイオリ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。

チンの開発～臨床医の観点から」。2008年1月16日。東京。

H. 知的所有権の出願・登録状況
なし

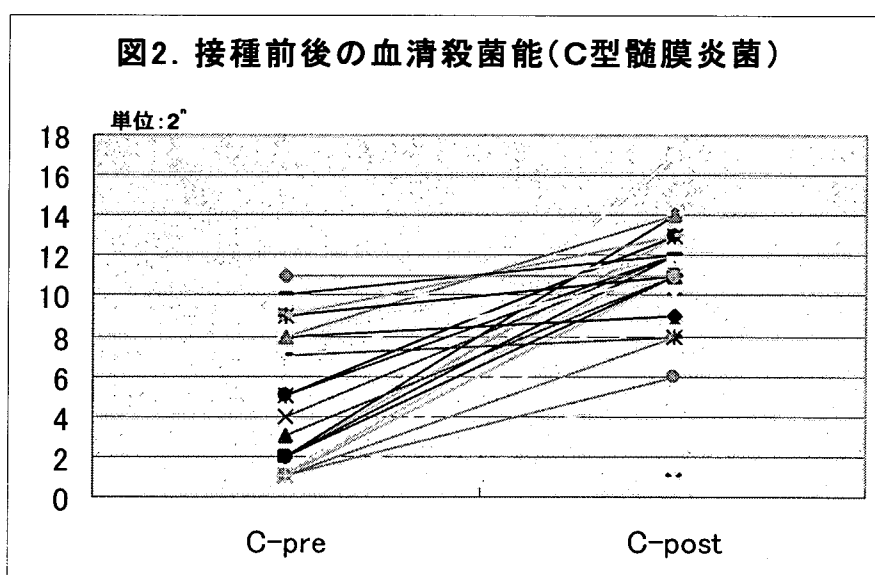
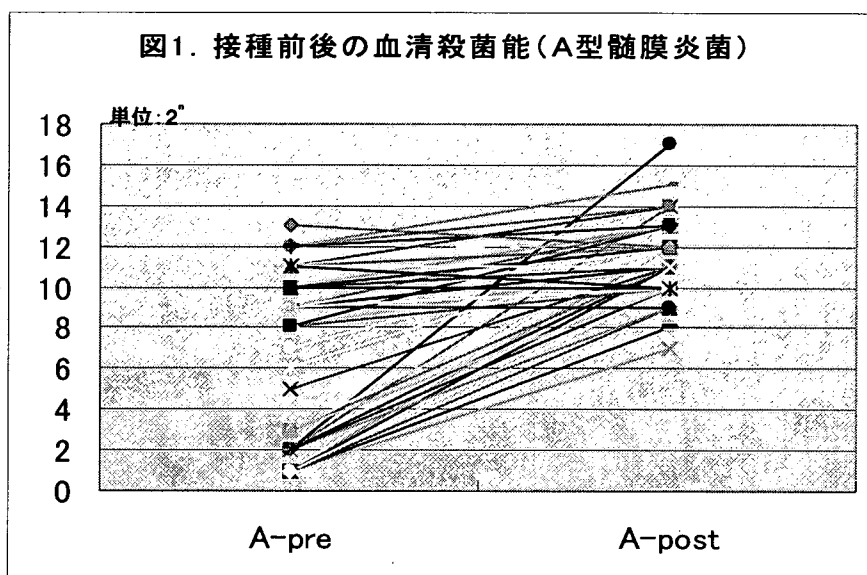


図3. 接種前後の血清殺菌能(Y型髄膜炎菌)

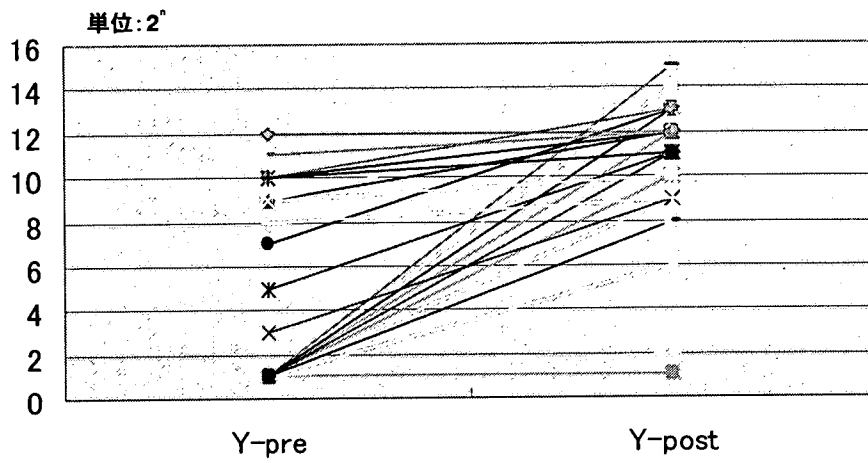
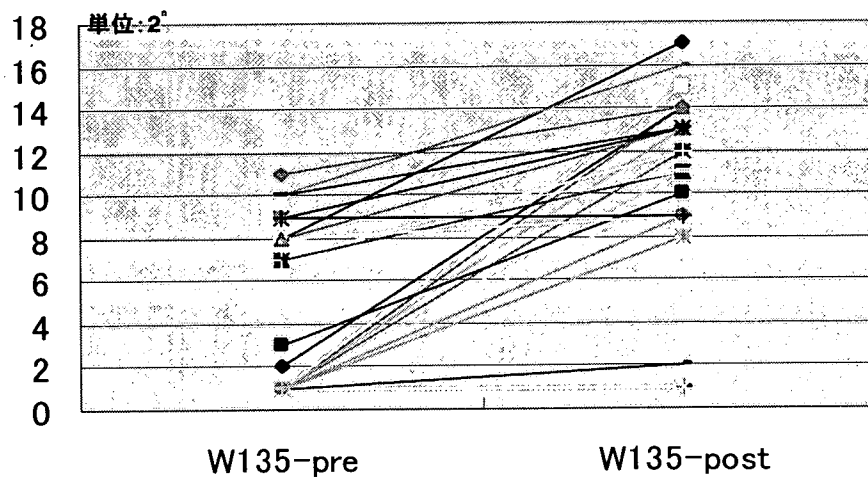


図4. 接種前後の血清殺菌能(W135型髄膜炎菌)



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】

高齢者における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の抗体持続、高齢者における免疫原性を調査することを目的とした。中和抗体測定法として100%CPE抑制法は50%Plaque抑制法より高感度に検出することができた。黄熱ワクチン接種の既往が明らかな血清25例ではワクチン接種15年以上経過すると陰性血清が認められる様になる。20歳代6例、50歳代7例においてワクチン接種1ヶ月後の血清では全例において抗体が検出され抗体価には大きな差は認められなかった。

【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いるがどのぐらいまで持続しているかは不明である。我が国における調査も少なく、黄熱ウイルスに対する中和抗体測定法を確立し、黄熱ワクチン接種歴を有する成人の中和抗体を測定し抗体持続に関する調査を行い、また、高齢者接種に関して免疫原性を検討することを目的とした。

【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抑制法で行った。

1-1) 100% CPE 抑制法

被検血清は56℃、30分非働化しMEM培養液で1:2希釈から2倍階段希釈し、100TCID50のChallenge virusと等量混和し37℃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 抑制法

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

2-1) ワクチン接種時期の明らかな成人血清

M 大学関連施設の医療従事者で黄熱ワクチン接種の時期が明らかな 25 例から血清を採取し抗体持続を測定した。

2-2) 高齢者と成人層における免疫原性

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。

【結果と考案】

1) 100% CPE 抑制法と 50% Plaque 抑制法との相関

黄熱中和抗体の測定には文献的にこの 2 種類の方法が用いられ、検査した血清の抗体価の相関を図 1 に示した。50% plaque inhibition 法により測定した抗体価が高い傾向を示した。50% plaque inhibition 法で 1:4 以下の陰性血清のなかには 100% CPE 抑制法で陽性を示した血清が存在した。

黄熱ウイルス中和抗体測定法の相関

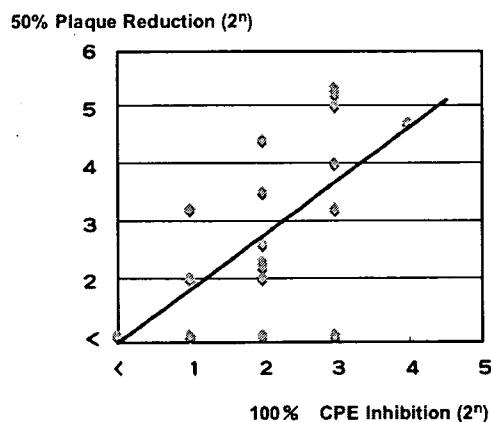


図 1. 中和抗体測定法の相関

2) ワクチン接種後の年数と中和抗体価

25 例中 3 例は 2 回接種を受けており、1 回接種群 2 回接種群に分けて 100% CPE 抑制法による抗体価の結果を図 2 に示した。1 回接種後 20 年以上経っても 2³ の抗体が検出された。25 例中 4 例が陰性で、15 年以上経過した例の中の 3 例が陰性であった。2 回接種後の血清では低値ではあるが陽性であった。

同様に、50%plaque 抑制法による中和抗体測定結果を図 3 に示した。<1:4 の陰性血清がワクチン接種 10 年以内の血清にも認められが 15 年以上経過した血清では陰性例が増えてくるのがわかった。