

水痘ワクチン株のクローン化とその増殖能の比較

分担研究者 森 康子

医薬基盤研究所・基盤研究部・感染制御プロジェクト・チーフプロジェクトリーダー

研究要旨

以前、我々は、水痘ワクチン株は、mixed populationであることを報告した。そこで、今回、我々は、水痘ワクチン株全ゲノムを bacterial artificial chromosome (BAC) にクローニングし、独立したクローンを得ることを試みた。BAC にクローニングすることによって二つの異なったクローンを得ることができた。In vitro においてその増殖能を比較したところ、二つのクローンは、同等の増殖能を示した。

A. 研究目的

ワクチン株全長をクローニングし、独立したクローンを得ることによってその性状を分子学的に解析することを目的とした。

B. 研究方法

Bacterial Artificial Chromosome (BAC) system を用いて Oka ワクチン株(vOka)ゲノム全長をクローニングした。得られた各々の独立したクローンについて分子学的性状解析を行った。

C. 研究結果

BAC systemを用いて vOka ゲノムをクローニングした結果、大腸菌内において vOka ゲノムが安定的に保持された複数のクローンを得た。

Oka 親株(pOka)と vOka の間では、アミノ酸置換を伴う塩基配列の置換が20ヶ所存在することが明らかとなっているため、得られたBACクローンに

ついて、これら20ヶ所の塩基配列を解析した。その結果、BAC クローン間では ORF62 において1ヶ所のみ塩基配列が異なっており、このことに基づき今回得られたクローンは2グループに分けられた(Table1)。

2グループの各1クローンの vOka-BAC DNA を MRC-5 細胞に transfection した結果、5日後に GFP の蛍光を伴った VZV 特異的 plaque が観察された(Fig.1)。そこで、これらのクローンから BAC 配列を除いた組換えウイルスを作製し、これらの cell free virus を調製して MRC-5 細胞における増殖性を Infectious center assay を用いて比較した。その結果、得られた vOka-BAC クローンはクローン間での増殖性の差は見られないものの、pOka、rpOka(pOka-BAC DNA より得られた組換えウイルス)及び vOka と比較して有意な増殖性の低下が観察された(Fig.2)。

D. 考察

今回の研究で得られたクローンはシーケンス上2グループに分けられたが、vOka は少なくとも9種類の塩基配列が異なるクローンからなると報告されている。従って、今後さらに多種類のvOka-BAC クローンを得てそれらの分子学的性状を解析することが望まれる。

得られた組換えウイルスの増殖性は vOka より若干ではあるが有意に、また pOka と比較するとさらに大きく減少していた。これは組換えウイルスがワクチン株としての性状を有することを示すものであるが、具体的にゲノム上のどの部位の変異が増殖性の減弱に関与しているか、という点を解明するためには *in vivo* での増殖能の解析を含めたさらなる研究が必要となると考えられる。

BAC systemを用いてvOka ゲノムをクローニングし、得られた組換えウイルスの性状を解析することがVZVの弱毒化機構を解明する一助となると期

待される。

E. 結論

二種類の異なったクローンを得た。それらの増殖能に差は認められなかった。

F. 健康危険情報

特に健康状態に問題はない。

G. 研究発表

1.論文発表

Yoshii H, Somboonthum P, Takahashi M, Yamanishi K, Mori Y. Cloning of full length genome of varicella-zoster virus vaccine strain into a bacterial artificial chromosome and reconstitution of infectious virus. Vaccine. 2007 Jun 28;25(27): 5006-5012

Position	ORF	Function	pOka	vOka	rvOka group1	rvOka group2
5745	6	Helicase-primase complex	A (Ser)	G (Pro)	A	A
10900	9A	Synctia formation	T (Trp)	T/C (Trp/Arg)	T	T
12779	10	Transactivator	T (Ala)	T/C (Ala/Val)	T	T
31732	21	Nucleocapsid protein	C (Thr)	C/T (Thr/Ile)	C	C
58595	31	gB, fusogen	A (Ile)	A/G (Ile/Val)	A	A
71252	39	Unknown	T (Met)	T/C (Met/Thr)	C	C
87306	50	gM	T (Ser)	T/C (Ser/Gly)	T	T
90535	52	Helicase-primase complex	A (Ile)	A/G (Ile/Val)	A	A
97748	55	Helicase-primase complex	G (Ala)	G/A (Ala/Thr)	A	A
97796			T (Cys)	T/C (Cys/Arg)	T	T
101089	59	Uracil-DNA glycosylase	A (Leu)	A/G (Leu/Pro)	G	G
105310			A (Leu)	A/G (Leu/Ser)	G	G
105356			T (Ile)	C (Val)	C	C
105544			A (Val)	G (Ala)	G	G
106262	62/71	Transactivator	A (Arg)	C (Gly)	C	C
107252			T (Ser)	C (Gly)	C	C
107599			A (Val)	A/G (Val/Ala)	G	G
107797			A (Leu)	A/G (Leu/Pro)	A	G
108838			A (Met)	A/G (Met/Thr)	A	A
111650	64/69	Unknown	A (Gln)	A/G (Gln/Arg)	G	G

Table1

pOkaとvOkaの間でアミノ酸置換を伴う20ヶ所の塩基配列の変異を示す。vOka-BACクローン間においては ORF62/71の1ヶ所のみ異なっており(太枠)、 pOkaと比較すると group1で10ヶ所、 group2で1ヶ所異なっていた。



pOka-BAC



vOka-BAC
group1 clone



vOka-BAC
group2 clone

Fig.1

pOka-BAC及びvOka-BACの2グループのクローンを MRC-5細胞に transfectionした。数日後に GFPの蛍光を伴った VZVのplaqueが観察された。

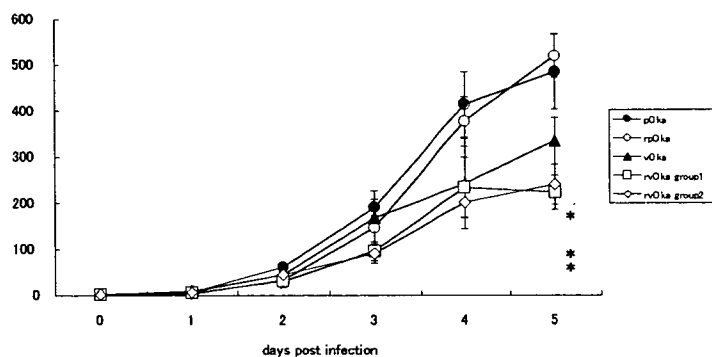


Fig.2

組換えウイルスの増殖性を Infectious center assayにより pOka及び vOkaと比較した。感染後5日目において、 vOka-BACクローンは pOkaと比較して有意に増殖性が低下していた。

* ...有意差あり($p < 0.05$)

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

百日咳流行株の新規タイピング法の確立と応用

分担研究者 蒲地 一成 国立感染症研究所・細菌第二部

研究要旨 百日咳は菌分離が困難な感染症であり、分離菌を必要とする疫学解析はほとんど適用できない状況にある。本研究では菌分離に依存しない菌タイピング法を確立することを目的に、臨床検体からの multilocus sequence typing (MLST)を試みた。MLST は3種の多様性病原遺伝子(*ptxS1*, *prn*, *fim3*)を標的とし、その allele タイプの組み合わせから MLST を決定した。遺伝子検査陽性の患者スワブ DNA を用いた場合、小児検体の 64%、成人・青年検体の 12%で MLST が決定され、本法が臨床検体にも適用可能であることが示された。また、2007 年の百日咳集団感染事例では複数の MLST (MLST-1, -2, -3)が確認され、各事例で遺伝的に異なる流行株が蔓延したことが判明した。

研究協力者

韓 賢子(国立感染症研究所 細菌第二部)
豊泉裕美(国立感染症研究所 細菌第二部)
岡田賢司(国立病院機構 福岡病院)

研究協力機関

板柳中央病院、愛媛県立衛生環境研究所、
岡山市保健所、高知大学医学部附属病院、
国立感染症研究所・感染症情報センター

A. 研究目的

2007 年、日本各地で百日咳集団感染が発生し、大学では感染者が 200 名を越える大規模な集団感染事例にまで発展した。わが国では青年・成人層を中心とする集団感染は初めての経験であり、疫学的な事例解析が今後の百日咳対策に重要となる。しかし、百日咳は咳症状の出現とともにその菌分離率は低下し、

集団感染などで多数の分離菌を得ることは困難である。そのため、分離菌を必要とするパルスフィールドゲル電気泳動などの分子疫学的解析はほとんど適用できない状況にある。事実、2007 年の百日咳集団感染では 2 事例で計 3 株の分離菌が得られたが、その他の事例ではすべて菌分離が陰性となっている。結果的に、2007 年の集団感染事例では分子疫学な知見は得られておらず、事例間の疫学的な関連性などは不明のままである。

百日咳菌の病原遺伝子には多様性が認められ、それらの組み合わせから菌タイピングが可能である。この方法は MLST と呼ばれ、複数の遺伝子配列情報の差異(alleles)に基づくタイピング法である。わが国の百日咳流行株には *ptxS1*(百日咳毒素 S1)、*prn*(パータクチン)、*fim3*(線毛 3)に多様性が認められ、これ

ら allele タイプの組み合わせから菌タイピングが可能である。しかし、MLST 解析は分離菌のタイピングに使用され、臨床検体からの直接タイピングの報告例はない。そこで本研究では臨床検体からの MLST 法を確立し、2007 年の流行株について解析を行った。

B. 研究方法

百日咳集団感染事例:2007 年に青森県消防署、岡山県中高一貫校、高知大学医学部・附属病院で発生した集団感染事例について MLST 解析を実施した。さらに、愛媛県宇和島市の百日咳小流行についても解析を行った。

検査材料:上記集団感染事例において、百日咳遺伝子診断用に採取・調製された患者スワブ DNA を供試した。精製は QIAamp DNA Micro kit により行い、LAMP 遺伝子診断 (loop-mediated isothermal amplification) において陽性を示した検体について MLST 解析を実施した(表1)。

MLST:患者スワブ DNA を鋳型に Nested-PCR により3種類の病原遺伝子(*ptxS1*, *prn*, *fim3*)を増幅した。増幅産物についてシーケンス解析を実施し、その allele タイプを決定した。表2には PCR プライマーと増幅条件を示した。なお、青森県消防署の感染事例では 2 株の分離株が得られたため、分離株を直接タイピングすることにより MLST を決定した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるヒト臨床検体は診断目的に採取されたものであり、ヒト遺伝子の解析を目的としない。ただし、臨床検体は非連結匿名化し、個人が特定できないよう配慮した。

C. 結果

解析に先立ち、わが国の百日咳臨床分離株(1991～2007 年分離株)について MLST 解析を実施した。その結果、分離株は MLST-1 から MLST-5 の5種類に分類されることが判明した(図1)。MLST-1 はワクチン株と同じ allelic variation (*ptxS1B/prn1/fim3A*)を示し、全菌株の 50%を占めた。一方、MLST-4 と MLST-5 は *fim3B* を有し、これらの MLST は 2005 年以降の分離株に特徴的に認められた。

百日咳集団感染事例から採取・精製された患者スワブ DNA について MLST 解析を実施したところ、高知大学の患者検体は95件中11件、岡山県中高一貫校は1件中1件で MLST が決定された(表1)。高知大学由来の患者検体はすべて MLST-1 ($n=11$)、岡山県由来の検体は MLST-2 ($n=1$)に分類された(図2)。一方、愛媛県宇和島市由来の患者検体は2種類の MLST (MLST-1, -2) を示し、9～10 月の患者検体が MLST-2 ($n=4$)、11 月の患者検体が MLST-1 ($n=3$)を示した。なお、青森県消防署事例で分離された2株は MLST-3 に分類された。

MLST の解析率を検体別にみると、小児検体(愛媛県宇和島市)が 64%、成人・青年検体(高知大学)が 12%であった。

D. 考察

本研究では菌分離に依存しない百日咳菌のタイピング法として、MLST 法による直接タイピングを検討した。臨床検体中の百日咳菌 DNA 量は大変少ないことが予想されたことから、Nested-PCR による遺伝子増幅を行った。その結果、MLST の解析率は小児検体で

64%、成人・青年検体で 12%を示し、本法が臨床検体にも適用可能であることが示された。本法は菌分離に依存しない疫学調査を可能とするが、成人検体の解析率が低いため、成人感染事例では多数の検体を必要とする欠点がある。この原因として、成人では小児に比較して保菌量が少ないことが挙げられる。今後、PCR 条件などを再検討し、成人検体の解析率を上げる試みが必要である。

今回、2007 年の百日咳流行は特定の地域を発端とした全国流行ではなく、市中に潜在する百日咳菌が各々の地域で流行したことが指摘された。また、複数の MLST が確認されたことから、これらの百日咳流行に菌側の要因、例えば病原性や抗原性の変化が関与した可能性は低いと言える。このことは集団感染と菌タイプに相関が無いことを示唆するが、その発生原因は依然不明のままである。今後、青年・成人層における集団感染の発生メカニズムを解析し、集団感染の早期探知や感染拡大の防止について方策を講じる必要がある。

E. 結論

百日咳流行株の新規タイピング法として、患者検体からの MLST 法を確立した。本法により、2007 年の百日咳集団感染が複数の流行株によって引き起こされたことが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyozumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. Vaccine 26:1530-4 (2008).

2. 学会発表

- 1) 韓賢子, 蒲地一成, 桑江朝臣, 阿部章夫, 荒川宜親. 百日咳流行株におけるタイプ III エフェクターBopC の発現差異について. 第 81 回日本細菌学会総会, 平成 20 年 3 月, 京都(発表予定)
- 2) 蒲地一成, 荒川宜親. スライド凝集反応における *Bordetella pertussis* の自然凝集と菌型の関係について. 第 19 回日本臨床微生物学会総会, 平成 20 年 1 月, 東京
- 3) 蒲地一成, 岡田賢司, 豊泉裕美, 佐々木裕子, 荒川宜親. 成人層から分離された百日咳菌の分子疫学的解析. 第 11 回日本ワクチン学会学術総会, 平成 19 年 12 月, 横浜

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 2007年の百日咳集団感染事例と小流行

事例		患者層	MLST解析		
			検体数(LAMP陽性)	MLST決定数(%)	MLST
集団感染	高知大学医学部・附属病院	成人・青年	95	11(12)	MLST-1
	岡山県中高一貫校	青年	1	1(100)	MLST-2
	青森県消防署	成人・小児	1	2*	MLST-3
小流行	愛媛県宇和島市	小児	11	7(64)	MLST-1, -2

* 臨床分離株(2株)をタイピング

Tabel 2. Oligonucleotides designed for MLST analysis

Allele	Oligonucleotide	Sequence (5' to 3')	PCR condition	Sequence primer
<i>ptxS1</i>	Outer primers			
	PT-S1F	TAGGCACCATCAAAACGCAG	98°C, 20 sec; 68°C, 3 min	
	PT-S1R	TCAATTACCGAGTTGGGCG	30 cycle	
	Inner primers			
	ptx-innerF	GACCACGACCACGGAGTATT	95°C, 30 sec; 55°C, 30 sec; 72°C, 30 sec	+
	ptx-innerR	GTACACGAGAACCATCGCCT	30 cycle	
<i>prn</i>	Outer primers			
	prn-AF	CAATGTCACGGTCCAA	95°C, 20 sec; 55°C, 30 sec; 72°C, 1 min	
	prn-AR	GCAAGGTGATCGACAGGG	30 cycle	
	Inner primers			
	prn-innerF	GTCATTGCAGCCGGAAGACC	95°C, 30 sec; 55°C, 30 sec; 72°C, 45 sec	+
	prn-innerR	CCGGTCTCGATGACATTGCC	30 cycle	
<i>fim3</i>	Outer primers			
	Fim3-F1	ATGTCCAAGTTTTCATACCC	95°C, 30 sec; 63°C, 30 sec; 72°C, 45 sec	
	Fim3-R1	GGTGACCTTGCCGGTAAA	30 cycle	
	Inner primers			
	fim3-innerF	CCAGCACCTCAACCATATC	95°C, 30 sec; 55°C, 30 sec; 72°C, 45 sec	+
	fim3-innerR	GGCTTGCGTGGTTTTGTC	30 cycle	

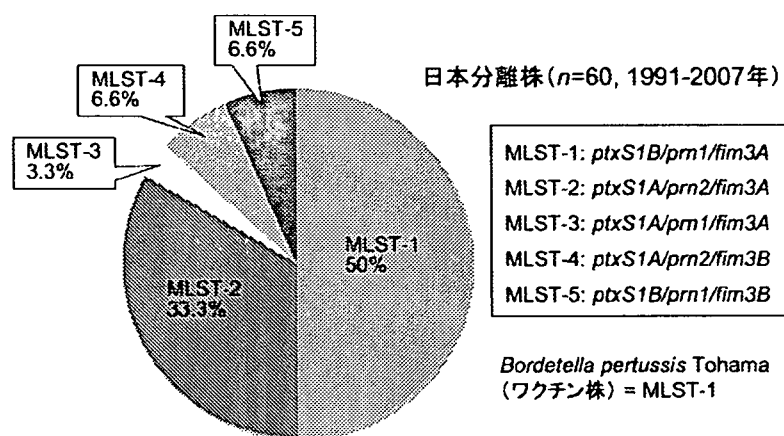


Fig. 1 百日咳流行株の multilocus sequence type (MLST)

わが国の百日咳臨床分離株 (60 株、1991-2007 年分離) について MLST 解析を実施し、その分布を示した

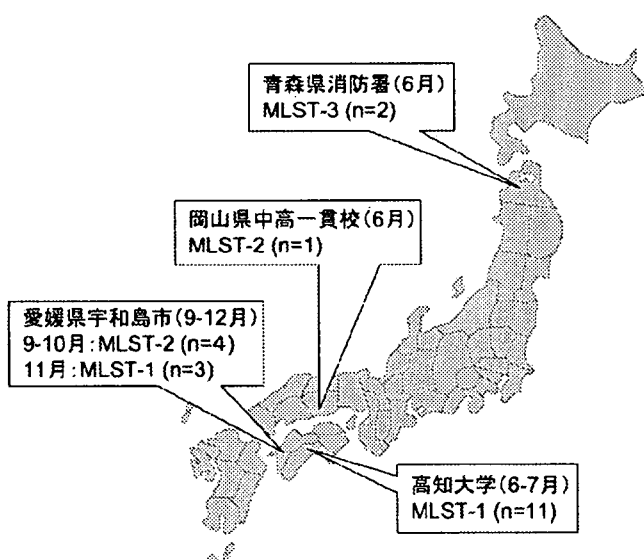


Fig. 2 百日咳集団感染事例 (2007 年) における流行株の MLST

患者スワブ DNA から *ptxS1*, *prn*, *fim3* を Nested-PCR により増幅し、シーケンス解析により MLST を決定した。愛媛県宇和島市は百日咳の小流行

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

(主任研究者:岡部信彦)

分担研究報告書

2006 年度第 2 期麻疹・風疹ワクチン接種に関する全国調査

—最終評価 (第 2 報:9 月 25 日集計)—

分担研究者 多屋 馨子

国立感染症研究所感染症情報センター 第三室室長

研究協力者 山本(上野)久美

国立感染症研究所感染症情報センター 第三室研究員

研究要旨

2006 年 6 月 2 日から、1 歳児(第 1 期)と 5 歳以上 7 歳未満で小学校就学前の 1 年間にあたるもの(第 2 期)を対象に、麻疹風疹混合ワクチンを用いた 2 回の定期接種が開始された。我々は、全国の市町村特別区における接種率の現状を把握する目的で、「2006 年度第 2 期麻疹・風疹ワクチン接種に関する全国調査」を実施した。往復はがきを用いて、全国市町村特別区を対象に質問票による調査を行い、最終的に、2006 年度第 2 期対象者における麻疹を含むワクチンの接種率は 79.9%、風疹を含むワクチンの接種率は 81.2%という結果を得た。2012 年までにわが国から麻疹を排除するためには、第 1 期・第 2 期共に、95%以上の接種率が必要とされている。国および都道府県の積極的な支援の下、各自治体において、対象者一人ひとりに情報が行き届くきめ細やかな対応、接種を受けやすい環境の整備、それを可能にする予算確保等、95%以上の接種率確保・維持に向けた更なる取り組みが必要と考えられた。

A. 研究目的

2006 年 6 月 2 日から、1 歳児(第 1 期)と 5 歳以上 7 歳未満で小学校就学前の 1 年間にあたるもの(第 2 期)を対象に、麻疹風疹混合ワクチン(以下 MR ワクチン)を用いた 2 回の定期接種が開始された。

我々は、全国の市町村特別区(以下自治体)における接種率の現状を把握する目的で、「2006 年度第 2 期麻疹・風疹ワクチン接種に関する全国調査」を 2006 年 10 月 1 日現在と、2007 年 3 月 31 日現在の 2 回にわたり実施した。2006 年 10 月 1 日現

在の中間評価の結果は、本研究班の平成 18 年度報告書および当センターホームページ、IASR Vol.28 No.3 等において報告したが、今回は、2007 年 3 月 31 日現在の最終評価の結果に関して報告する。

B. 研究方法

方法は、往復はがきを用いた質問票調査で、全国 1,828 自治体を対象に、2006 年 10 月 1 日以降 2007 年 3 月 31 日までに実施した対象者への周知方法、2007 年度小学校入学予定人口、接種者数(第 2 期

MR ワクチン、第 2 期麻疹単抗原ワクチン、第 2 期風疹単抗原ワクチン)、同対象者への今年度の経過措置の有無に関して、2007 年 5 月 16 日に調査票を配布し、回収した。

C. 研究結果

2007 年 9 月 25 日までに 1,512 自治体 (82.7%) から回答を得た。

2006 年 10 月 1 日から 2007 年 3 月 31 日までにを行った周知に関する質問では、有効回答数 1,507(82.4%)のうち、対象者に何らかの周知をした自治体は 1,440(95.6%)であった。周知方法としては「個別通知」が最多(1,043、72.4%)であった (図 1)。

接種率に関する有効回答数は 1,503(82.2%)で、2006 年度第 2 期対象者における麻疹を含むワクチンの接種率 [(第 2 期 MR ワクチン接種者数 + 第 2 期麻疹単抗原ワクチン接種者数)/2007 年度小学校入学予定人口] は、中間評価から 50.5 ポイント増の 79.9%、風疹を含むワクチンの接種率 [(第 2 期 MR ワクチン接種者数 + 第 2 期風疹単抗原ワクチン接種者数)/2007 年度小学校入学予定人口] は、中間評価から 51.3 ポイント増の 81.2%であった。

接種したワクチンの種類を見ると、麻疹を含むワクチンのうち 99.7%、風疹を含むワクチンのうち 98.0%を MR ワクチンが占めていた (図 2)。第 2 期 MR ワクチンの接種率で各都道府県を比較したところ(表 I)、最高値は福井県 91.4%、最低値は山梨県 66.5%であった。

麻疹を含むワクチンの接種率が 95%以上を示した自治体が全国で 216 あったものの、50%以下である自治体が 15 あった。2007 年 9 月 25 日までに回答のあった全ての自治体の接種率を都道府県ごとに表 1 から表 47 として、当センターホームページに掲載している。

さらに、同対象者における今年度の経過措置の有無に関しては、有効回答数 1,490(81.5%)のうち、1,285(86.2%)が「実施する予定はない」と回答し、「実施している」または「実施していないが予定している」と回答した自治体は 162(10.9%)という結果であった。

D. 考察

接種率の最終評価が中間評価より約 50 ポイント増加したことは、各自治体における接種率向上に向けた働きかけの多大なる努力の結果と考える。一方で、2012 年の麻疹排除に向けては、2 回の定期接種それぞれにおいて 95%以上の接種率の確保・維持が必要とされる。2006 年度感染症流行予測調査によれば、第 1 期の麻疹を含むワクチン接種率は約 83%で、2 歳になると約 97%となる。2006 年度第 2 期対象者においては、全国的には約 8 割の接種率であり、95%以上の接種率を記録した自治体は全国の一割強であり、更なる努力が必要と考えられた。

2007 年 12 月 28 日に発出された厚生労働省告示第 442 号「麻しんに関する特定感染症予防指針」では、国の「麻しん対策推進会議」と各都道府県において設置することが求められる「麻しん対策会

議」を中心に、第 1 期、第 2 期に加えて、来年度から 5 年間の年限で中学 1 年生と高校 3 年生に相当する年齢の者も MR ワクチンを使用した 2 回目の定期接種の対象として積極的に接種勧奨を行うこと、麻疹サーベイランスの全数把握体制への変更、発生時に迅速に対応することの必要性等が盛り込まれている。

国をあげた麻疹対策がいよいよ本格化する中、国および都道府県の積極的な支援の下、各自治体において、対象者一人ひとりに情報が行き届くきめ細やかな対応、接種を受けやすい環境の整備、それを可能にする予算確保等が求められる。我々公衆衛生従事者、医療従事者が目的意識を共有し、連携を強化した上で、それぞれの役割をさらにいっそう遂行することが重要と考える。

E. 結論

2006 年度第 2 期対象者における麻疹を含むワクチンの接種率は 79.9%、風疹を含むワクチンの接種率は 81.2%であった。国をあげた麻疹対策がいよいよ本格化する中、95%以上の接種率を確保・維持するためには、国および都道府県の積極的な支援の下、各自治体において、対象者一人ひとりに情報が行き届くきめ細やかな対応、接種を受けやすい環境の整備、それを可能にする予算確保等が求められる。接種率の更なる向上と維持に関して、我々公衆衛生従事者、医療従事者が目的意識を共有し、連携を強化した上で、それぞれの役割をさらにいっそう遂行することが重要と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 山本久美、多屋馨子、岡部信彦：2006 年度第 2 期麻疹・風疹ワクチン接種に関する全国調査－最終評価－.病原微生物検出情報 (IASR: Infectious Agents Surveillance Report)2007 年 9 月号

2. 学会発表

1) 山本久美、多屋馨子、岡部信彦：2006 年度第 2 期麻疹・風疹ワクチン接種に関する全国調査－最終評価－. 第 11 回日本ワクチン学会発表

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1: 平成18年10月1日から平成19年3月31日までに、対象者に何らかの周知を「した」場合の具体的な方法(複数選択可) n=1440

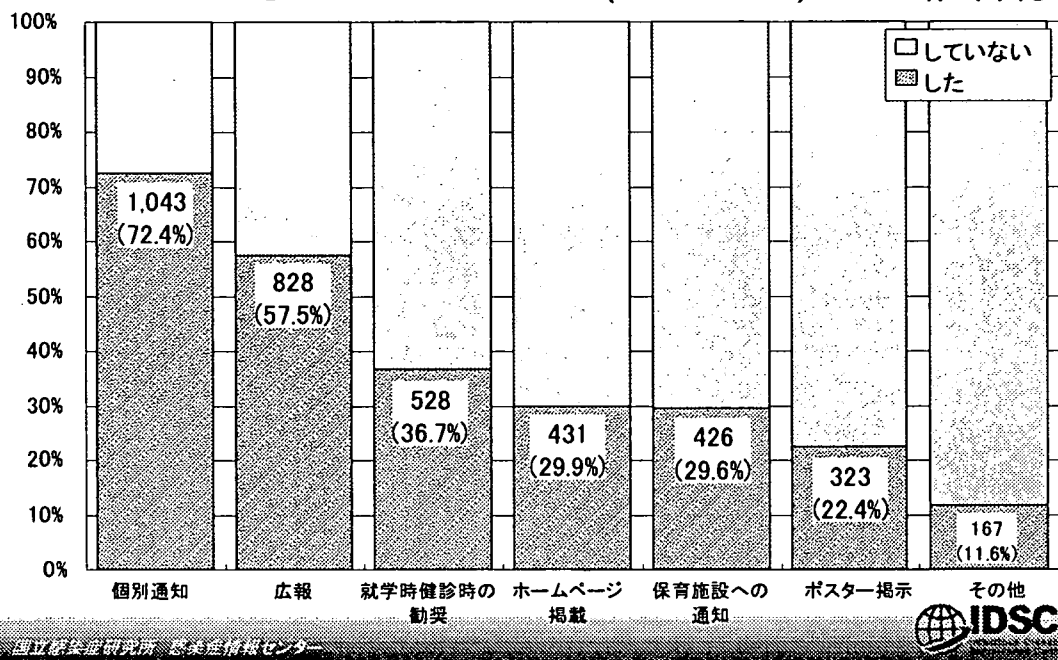


図2: 第2期麻疹・風疹ワクチン接種時に選択されたワクチンの種類

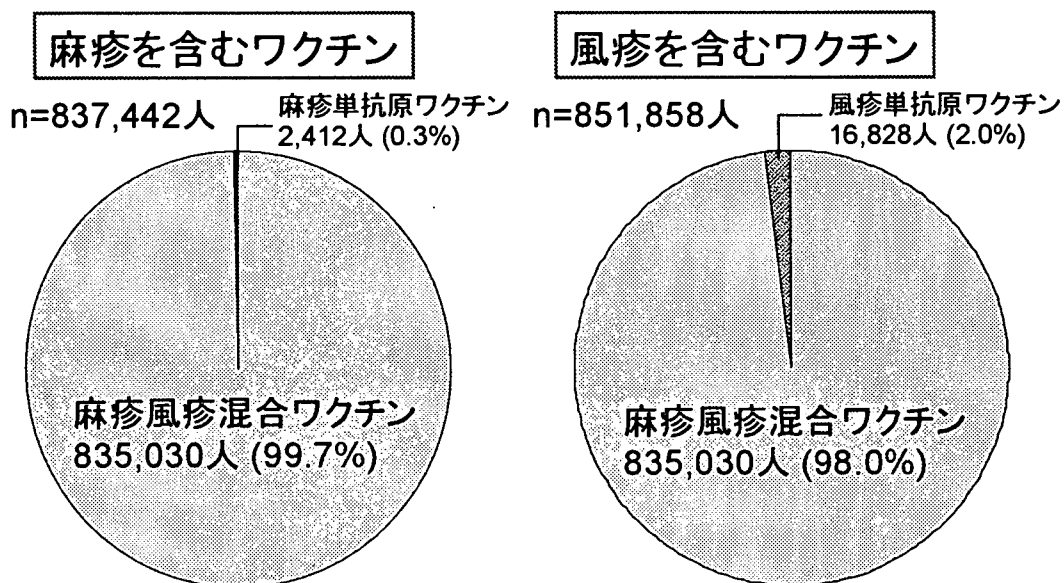


表1: 2006年度第2期麻疹・風しんワクチン接種率 全国総道府県別ランキング表 2007年3月31日最終経過 第2報

全国

2006年度 都道府県別第2期麻疹・風しんワクチン接種率

MR:麻疹風疹混合ワクチン、M:麻疹単抗原ワクチン、R:風疹単抗原ワクチン。順位は、第2期MRワクチン接種率が高い都道府県より示す。

順位	都道府県	9月25日現在有効回答率(%)	第2期MRワクチン接種率(%)	第2期MR+Mワクチン接種率(%)	第2期MR+Rワクチン接種率(%)
1	福井県	94.1	91.4	91.4	91.6
2	秋田県	93.0	90.3	90.4	91.7
3	三重県	89.7	88.2	88.3	89.6
4	新潟県	90.0	88.0	88.1	88.7
5	山口県	85.4	86.8	86.9	87.4
6	山形県	91.4	86.3	86.4	86.9
7	富山県	73.1	85.5	85.6	86.4
8	岩手県	91.4	85.0	85.1	85.5
9	静岡県	92.9	84.3	84.5	85.3
10	愛媛県	80.0	84.0	84.1	84.4
11	愛知県	93.7	83.6	83.7	85.5
12	茨城県	90.9	83.4	83.6	85.1
13	滋賀県	80.8	82.7	83.1	84.0
14	長野県	77.8	82.7	83.0	83.7
15	兵庫県	82.8	82.1	82.2	83.1
16	石川県	84.2	81.9	82.0	83.0
17	鳥取県	85.7	81.9	82.1	82.2
18	千葉県	92.9	81.7	81.9	83.7
19	青森県	82.5	81.7	81.8	83.9
20	北海道	85.0	80.9	81.2	84.0
21	青森県	83.3	80.7	80.8	82.2
22	岐阜県	85.7	80.6	80.9	82.6
23	埼玉県	87.1	80.3	80.5	81.3
24	神奈川県	90.9	79.1	79.4	80.2

順位	都道府県	9月25日現在有効回答率(%)	第2期MRワクチン接種率(%)	第2期MR+Mワクチン接種率(%)	第2期MR+Rワクチン接種率(%)
25	熊本県	66.7	79.0	79.2	81.9
26	奈良県	87.2	78.9	79.0	80.4
27	広島県	82.6	78.4	78.7	80.4
28	佐賀県	78.3	78.3	78.5	80.1
29	香川県	88.2	78.1	78.2	79.0
30	和歌山県	70.0	77.9	78.1	79.0
31	東京都	80.6	77.6	77.9	79.2
32	鳥取県	88.4	77.4	77.5	79.0
33	群馬県	82.1	76.4	76.6	77.6
34	沖縄県	63.4	75.4	76.0	76.8
35	宮城県	86.7	75.3	75.4	76.9
36	栃木県	90.3	75.1	75.4	76.8
37	徳島県	81.7	75.1	75.4	75.9
38	福島県	73.3	75.0	75.3	77.0
39	岡山県	70.4	74.6	75.0	76.0
40	鹿児島県	65.3	74.1	74.3	74.9
41	長崎県	82.6	74.0	74.1	77.7
42	大阪府	88.0	74.0	74.3	76.7
43	京都府	80.8	72.8	72.9	73.8
44	大分県	77.6	72.4	72.8	74.8
45	福岡県	74.2	70.9	71.3	72.9
46	高知県	65.7	70.4	70.6	72.9
47	山梨県	72.6	66.5	66.6	67.1

第2報: 2007年9月25日回収時点

国立感染症研究所 感染症情報センター

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

(主任研究者 岡部 信彦)

分担研究報告書

予防接種後健康被害報告の効果的な解析と、迅速な対策に繋げるための研究

分担研究者	多屋 馨子	国立感染症研究所感染症情報センター	第三室室長
研究協力者	北本 理恵	国立感染症研究所感染症情報センター	第三室
	山本(上野)久美	国立感染症研究所感染症情報センター	第三室研究員

研究要旨

現在の予防接種後健康被害救済申請の内容と、予防接種後副反応報告書の内容を合体して検討するための管理システム概要の構築を行った。また、海外での予防接種後副反応報告の概要を調査し、米国におけるシステムについて情報収集を行った。

まず、現存する副反応情報・健康被害救済認定情報を電子化し、市町村、国がそれぞれに機能的に検索・運用するしくみの構築が必要と考えられた。

また海外での情報収集を継続するとともに、日本の予防接種制度の特徴にあわせた日本独自の予防接種後副反応報告並びに健康被害救済システムの構築が必要であると考えられた。

A. 研究目的

日本では予防接種法に基づく定期予防接種(臨時予防接種)(以下、定期接種)と、法に基づかない任意予防接種(以下、任意接種)の枠組みがある。

現在、定期接種後に健康被害が発生した場合は、①予防接種健康被害救済制度に基づき、医療費、医療手当、障害児年金、障害年金、死亡一時金、葬祭料の支給を求めるための申請と、②予防接種実施要領に基づいて、接種者、主治医、本人又は保護者等が、予防接種後副反応報告書を市町村(特別区)長に提出し、保健所、都道府県を経由して厚生労働省に報告するものと、③一部の被接種者を抽出し、接種後の健康状

況を調査し、保護者からハガキで返送してもらう予防接種後健康状況調査の3つのシステムがある。①は極めて重症な副反応で、主には入院治療あるいは長期の治療が必要となる事例が多く、予防接種との因果関係を議論し、救済給付の認定が行われるため、これまでの事例の検索や、稀な副反応を把握しておくことが求められる。次に、②は、ワクチン毎に報告基準が定められており、中等度あるいは①の申請をする前の迅速な報告として重症の副反応が報告される場合が多い。この報告からは、異常な副反応の集積の有無や、重篤な副反応の把握、ワクチン毎の副反応の頻度を検討する必要があり、迅速な解析が必要となる場合もある。③は、抽出された対象

者全員への健康状況調査であり、軽微な臨床症状から比較的頻度の高い副反応が報告されることが多く、ワクチン接種前にあらかじめ、被接種者あるいはその保護者に情報提供する資料として用いられる場合が多く、稀で重症の副反応の把握には適していない。

今後は、これらのシステムが有効に連携して、必要な情報を迅速に抽出し、被接種者あるいは接種者・実施主体に還元できる国内の統一した仕組みが必要と考える。そこで、定期接種後の健康被害報告に関して、効果的かつ迅速に解析し、安全な予防接種の実施と迅速な認定救済に繋げることを目的として、予防接種健康被害認定の申請が行われた事例のデータベース化に必要な情報を整理しシステム化に向けた検討を実施し、将来的に予防接種後副反応報告への拡大を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

わが国の予防接種健康被害救済認定の過去資料と予防接種後副反応報告書の過去資料とを総合的に検討するシステムの概要を構築する。

海外の予防接種後副反応報告のしくみを文献ならびに担当者から情報収集する。

C. 研究結果

1) 予防接種後健康被害救済申請・予防接種後副反応報告管理システム概要の構築

まず国内に集積されているデータを電子化し、必要な作業を効率的に迅速に運用することを可能にするシステムの概要を作成した(図1)。本システムは Windows プラットフォームをベースに動作し、サーバまたは操作端末から

のデータ操作を可能とする(図2)。機能については、図3に示すように、データ入力機能、データ検索機能、印刷機能を主な機能とし、それぞれ単票入力機能、ファイル入力機能、フリーワード検索機能、一覧印刷機能、単票印刷機能、統計機能を兼ね備えることとする。動作環境は、各市町村あるいは都道府県、国が双方に持つものとし、ネットワークでは繋がらない独立した機能とする(表1)。

2) 海外での予防接種後副反応報告ならびに健康被害救済情報の収集

今年度の研究では、米国について、文献(Red Book2006:多屋翻訳担当:最新感染症ガイド:岡部信彦監修日本小児医事出版社)ならびに CDC の専門家から情報収集した。

図4に示すように、①ブライトン協会(標準化された症例定義を作るために構成された国際的なボランティアの協会)、②Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS (CDCとFDAの統合管理下にあるワクチン副反応報告システム)、③予防接種安全性評価(CISA)ネットワーク、④ワクチン安全性データリンク(Vaccine Safety Datalink: VSD(積極的監視システムであるCDCのプロジェクト)が協力関係を作りあげて、対策を行っている。

VSDプロジェクトには1千万人以上のデータが入力されており、問題が提起されたワクチンの安全性を適時に調査することは勿論、後ろ向きおよび前向き観察によるワクチンの安全性研究を考慮に入れ、ワクチンの安全性研究も行う。予防接種の安全性評価に関する臨床ネットワーク(Clinical Immunization Safety Assessment:CISA)ネットワークは2001年にCDCによって設立され1. 臨床評価、診

断、ワクチン副反応の管理のための研究プロトコルを開発する、2. 個人レベルでのワクチン副反応に対する理解を改善する、3. 臨床的なワクチン安全性に関する問い合わせに対して、地方の公衆衛生照会センターとして働くという機能を持つ。また、ワクチン接種後の副反応の評価と診断、管理について臨床医に助言する働きを持つことに加えて、臨床上的ワクチン安全性に関する質問があった場合に、地域の情報源としての働きをする。

米国ワクチン健康被害補償プログラムは認可ワクチン接種後に健康被害を認めたと考える場合、あるいはそのために死亡したと考えられる場合、保証を求める無過失損害賠償システムである。ワクチン接種後最初の症状が認められてから36ヵ月以内に請求を起こさなければならない。また、死亡した場合は死亡の24ヵ月以内であり、かつ死亡に繋がったワクチンに関連した症状の発症後48ヵ月以内に起こさなければならない。認可ワクチンに対する要求は民事訴訟がおこされる前にこのプログラムによって判決がなされる。民事訴訟の代わりとして発達し、1988年に運用以来、ワクチン関連の健康被害と死亡補償へのアクセスを保証するまでの間、医療従事者およびワクチンメーカーに対する訴訟の数を減らし、安定したワクチン供給と市場の体制を助ける機能を発揮してきている。このプログラムはワクチン健康被害表(Vaccine Injury Table)に基づいて行われており、もしワクチン健康被害表に挙げられた健康被害が証明された場合、請求者は「法律上因果関係が推定される」という文章を受け取る。もしワクチン健康被害表に挙げられていない状態であった場合は、因果関係が証明されれば請求が認められる可

能性がある。

D. 考察

今後は本システムを完成させ、現存するデータの電子化、システムへの入力、新規報告者の電子申請システムの構築が必要と考える。

米国においては、いくつかの組織がネットワークを組んで予防接種後健康被害救済にあたっており、米国のシステムの良い点を導入し、他の国についても調査を行うことにより、日本独自のシステムを構築する必要があると考えられた。

E. 結論

現存する副反応情報・健康被害救済認定情報を電子化し、市町村、国がそれぞれに機能的に検索・運用するしくみの構築が必要と考えられた。

また海外での情報収集を継続するとともに、日本の予防接種制度の特徴にあわせた日本独自の予防接種後副反応報告並びに健康被害救済システムの構築が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1 予防接種後健康被害救済申請・予防接種後副反応報告管理システムの機能構成

管理対象範囲

本システムでは、「予防接種後健康被害救済申請書」ならびに「予防接種後健康被害救済申請書」について、紙または電子データとして蓄積された情報を管理対象とする。

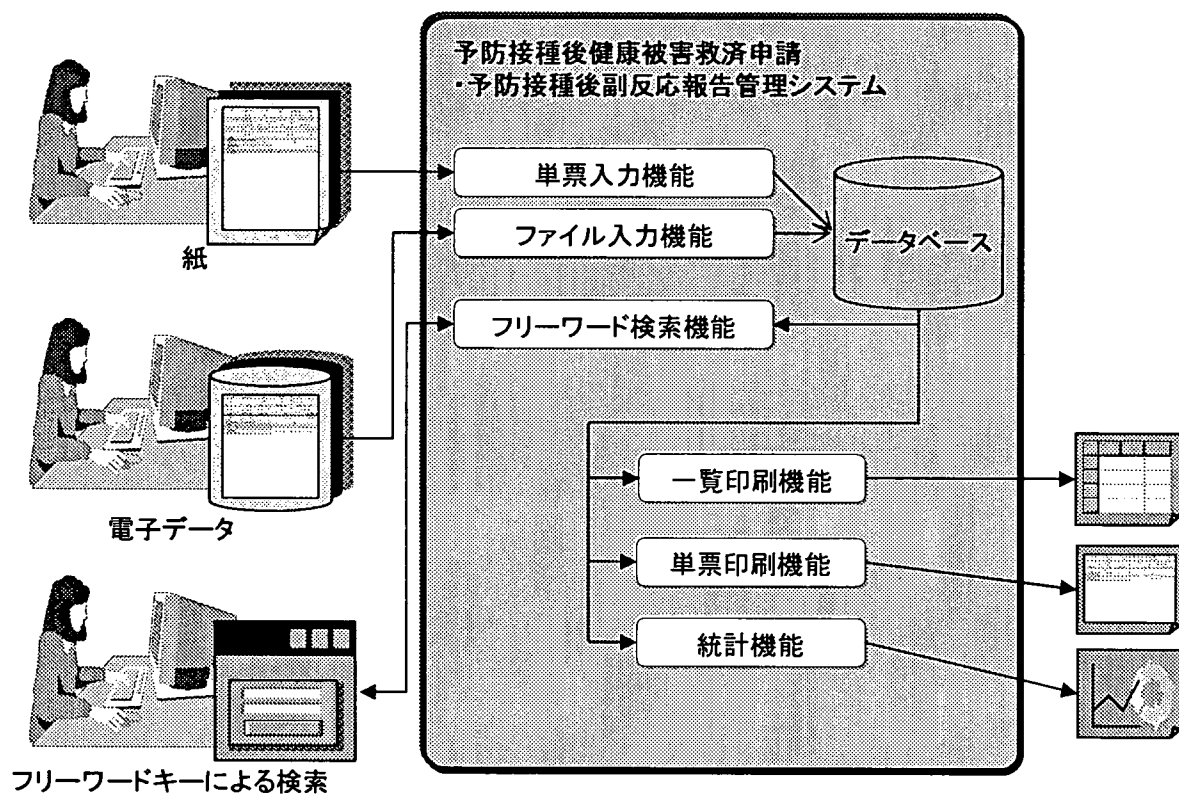


図2 予防接種後健康被害救済申請・予防接種後副反応報告管理システムの動作プラットフォーム

プラットフォーム

本システムはWindowsプラットフォームをベースに動作し、サーバまたは操作端末からのデータ操作を可能とする。

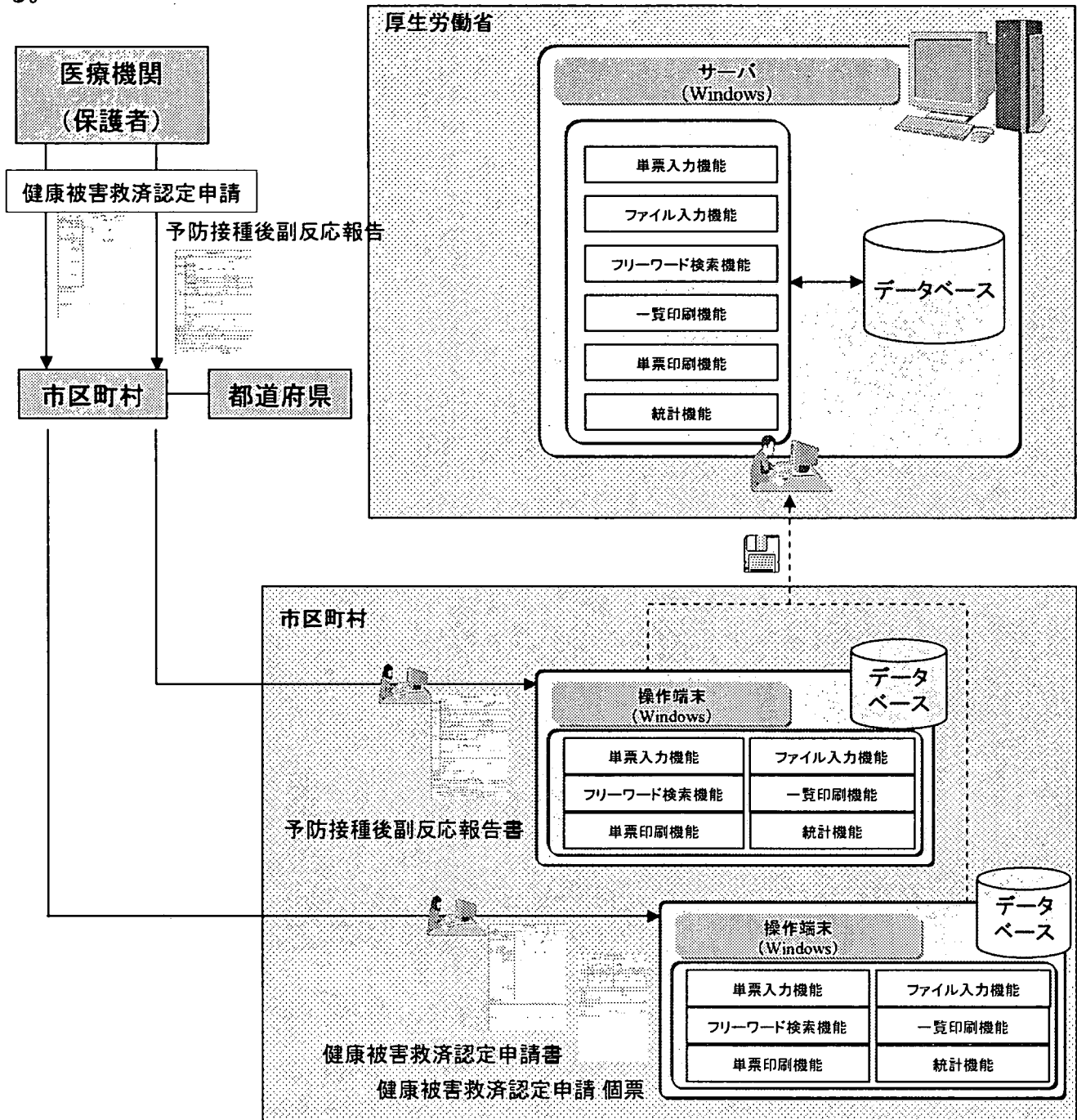


図3 予防接種後健康被害救済申請・予防接種後副反応報告管理システムの機能構成

機能構成

本システムは「データ入力機能」、「データ検索機能」、「印刷機能」によって構成されている。機能構成を図3に示す。

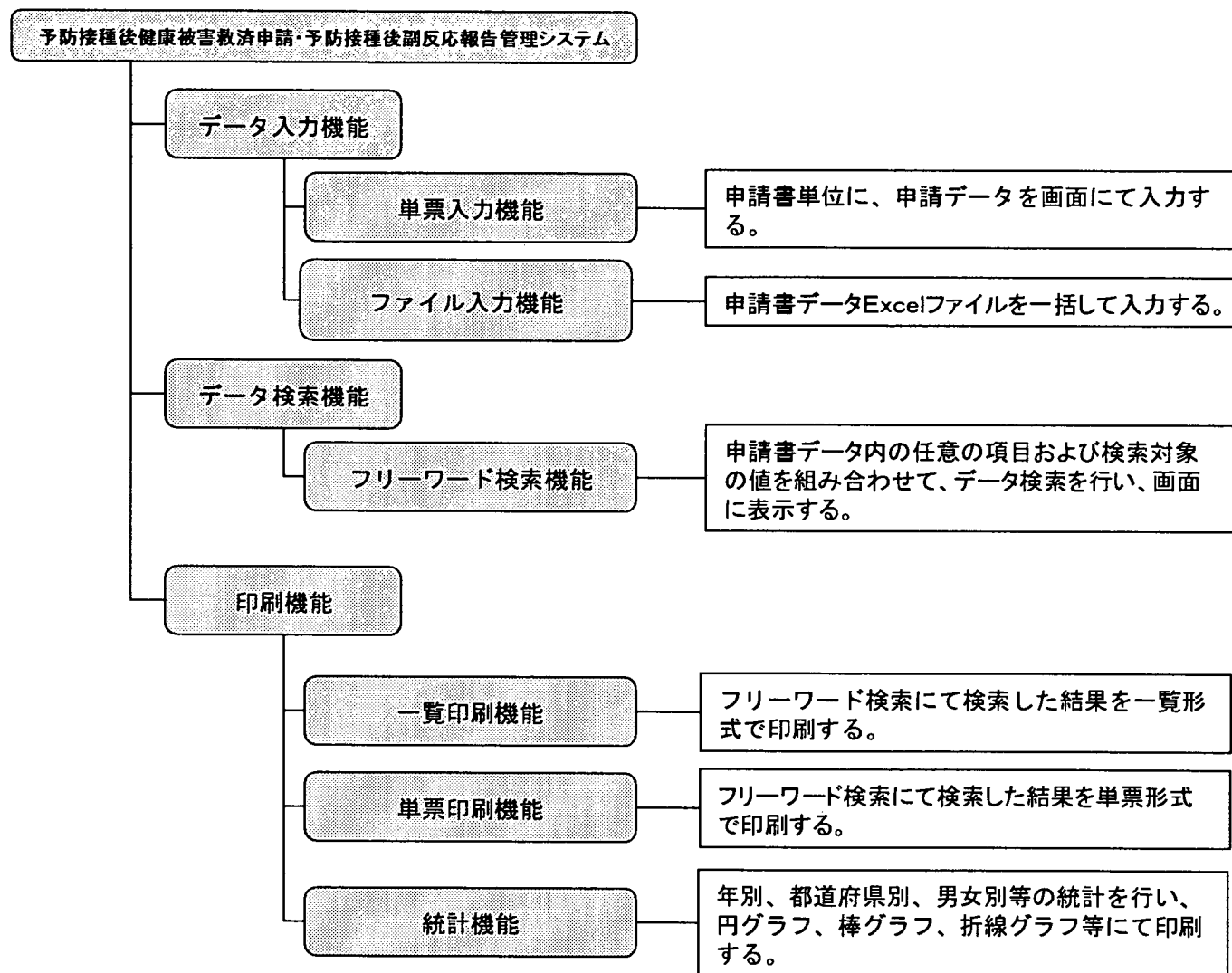


表 1 予防接種後健康被害救済申請・予防接種後副反応報告管理システムの動作環境

マシン区分	ハードウェア構成		ソフトウェア構成	
サーバ	サーバ本体	サーバ機	OS	Microsoft社 Windows 2003 Server
	CPU	シングルプロセッサ PentiumIV 3GHz以上	DBMS	Microsoft社 SQL-Server 2005
	RAM	RAM : 2GB以上 VRAM : 128MB以上	アプリケーション	Microsoft社 Office 2007 Professional
	ハードディスク	空き容量 : 100GB程度 (RAID-1)		
	外部記憶ユニット	【データバックアップ用】 DVD-R/Wユニット		
	その他周辺装置	【プログラムインストール用】 CD-ROMユニット (DVD-R/Wユニットで可能)		
操作端末	操作端末本体	作業用PCを利用する	OS	Microsoft社 Windows XP または Windows Vista
	CPU	シングルプロセッサ Celeron 2GHz相当以上	アプリケーション	Microsoft社 Office 2003 Professional または Office 2007 Professional
	RAM	RAM : 512MB以上(※1) VRAM : 64MB以上(※1)		
	ハードディスク	空き容量 : 2GB程度		
	その他周辺装置	【プログラムインストール用】 CD-ROMユニット		

※1 操作端末のOSがWindowsVista の場合、RAM : 1GB以上 VRAM:128MB以上が必要