

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症研究事業

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)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 達夫 国立成育医療センター

分担研究者 高山 直秀 東京都立駒込病院

庵原 俊昭 国立病院機構 三重病院

岡田 賢司 国立病院機構 福岡病院

平成20年(2008)年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

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

加藤 達夫・・ 1

### II. 分担研究報告

1. 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

高山 直秀・・ 15

2. 麻疹・風疹（MR）混合ワクチンの安全性および接種効果に関する研究

MRワクチン2期接種率向上対策とその成果

庵原 俊昭・・ 31

3. 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・安全性および接種率に関する研究

岡田 賢司・・ 38

4. 麻しん、風しん（MR）混合ワクチンの安全性に関する研究

加藤 達夫・・ 41

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

・・ 45

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

・・ 47

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

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

主任研究者 加藤 達夫 国立成育医療センター総長

研究要旨：我が国においては昭和51年6月から予防接種法に基づく予防接種対象疾病に麻疹が位置付けられ、更に平成6年4月からは麻疹、風疹を一類疾病と位置付け、努力義務接種により積極的に接種勧奨等を行い両疾病の発生の予防及びまん延の防止が努められてきた。

平成18年6月からは更に強力に両疾病の発生予防対策を行うことを目的に麻しん・風しんワクチンは第1期、第2期の2回接種法が導入されるに至った。しかし我が国では同一個人が麻しん及び風しんワクチンを2回接種する経験が無く、本法の安全性、有効性は未知である。本研究の目的は麻しん・風しん混合ワクチン（MRワクチン）の2回接種が安全であるが、効果があるかを検証することである。同時に現時点での第2期MRワクチン接種率を把握し、この研究により安全性、有効性が確認できればこれを広く啓発し接種率の向上に寄与することができる。

その結果、目標としている平成24年までに国内での麻疹排除が実現すれば本研究の目的は成し遂げられたものとする。

更に本研究では既に罹患した疾病に対し当該ワクチンを接種することの安全性、有効性についても検討を行うこととした。

分担研究者

高山直秀 東京都立駒込病院小児科部長

庵原俊昭 国立病院機構三重病院小児科  
病院長

岡田賢司 国立病院機構福岡病院小児科医長

者を出すなどの状況がみられた。これをうけて厚生労働省は接種を1歳過ぎてできるだけ早く、即ち生後12ヵ月から生後15ヶ月までの間を接種推奨期間とした。一方日本医師会をはじめとする学会からも生後1歳でできるだけ早くに麻しんワクチンの接種をとの啓発がなされた。一方先天性風しん症候群は平成12～14年には全国から報告が1例であったのに対し、平成15年に6例、平成16年に10例の報告がなされ、風疹に対する対策も麻疹と同様急務となった。これらを受けて平成17年7月29日「予防接種法施行令の一部を改正する政令及び予防接種施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令」が交付され平成18年4月1日から乾燥弱毒性麻しん・風しん混

A. 研究目的

我が国では平成6年4月の予防接種法改正に伴い麻疹、風疹は一類疾病に位置付けられ、これにより麻しん・風しんワクチンは生後12ヵ月から生後90ヶ月までの間に接種する様努力義務付けられた。また接種の標準的年齢を生後12ヵ月から24ヵ月までの間と定めた。しかし麻疹はその後全国で散発的に流行し殊に平成13～15年には沖縄など各地で死亡

合ワクチン（MRワクチン）が小児の定期接種に導入され、有効性、安全性が確認された後にMRワクチンの第2期接種法が導入されることが通知された。（健感発第0729001号）

MRワクチン2回接種を行う意義は当然のことながら麻疹対策を強化し風疹による先天性風しん症候群の発生を予防することを強力に押し進めることである。2回接種法はこれら両疾病を本邦から排除することを目的として導入されたが、その理由の骨子となるものは、  
1. primary vaccine failure 対策 2. secondary vaccine failure 対策 3. 接種機会の拡大の3対策である。この様な下にMR2回接種法が導入されるに至ったが、一方で従来生後12ヵ月から90ヶ月未満であった麻しん・風しんワクチン定期接種対象者は「麻しんワクチン未接種者」かつ「風しんワクチン未接種者」更に「麻疹未罹患者」かつ「風疹未罹患者」の1歳時あるいは小学校入学前の第2期の小児と規定され、接種できるワクチンはMRワクチンと定められた。

この規定によれば第2期MRワクチン接種法が定まったとしてもその該当者は殆んどなく、また麻疹、風疹のいずれかに罹患した者は予防接種法上MRワクチンが接種できないという結果を招いた。これを受けて厚生労働省は平成18年5月31日「予防接種法施行令の一部を改正する政令の一部を改正する政令及び予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令」を公布し、これにより同年6月2日より第1期にはMRワクチンまたは麻しん、風しん単抗原ワクチンの接種が可能となり、第2期接種対象者は5歳～7歳の小学校入学前1年の者全ての者が対象とすることになった。（健感発第531001号）

この様な状況にある中で検討すべき問題点も生じてきた。即ち1個人が麻しん・風しんのワクチンを2回接種する経験が本邦においてはなく、この方法が果たして安全であるのか、ま

た効果があるのかという疑問である。この2回接種の必要性に関しては厚生労働科学研究新興・再興感染症研究事業「ポリオ及び麻疹の現状とその予防接種の効果に関する研究」（H15-新興-21）主任研究者・加藤達夫の中で分担研究者・高山が少数ながら6歳児、12歳児の麻疹、風疹抗体価を報告している。

更に2回接種の有効性、安全性に関しては本研究開始前に分担研究者・庵原が少数ながら検討しており公表されている。〈厚生労働科学研究新興・再興感染症事業 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）主任研究者・加藤達夫〉

これらの基礎dataを基にMRワクチン2回接種法が開始されたが、未だ十分な検討がなされているとはいえず、今後後追いとはなるが症例数を積み上げ、安全性・有効性を実証し、これを礎に接種率の上昇に力を注ぎ、本邦が目標としている平成24年度までの麻疹排除に向けて努力すべきである。

一方麻疹、または風疹に罹患した者は現行の予防接種施行規則によればMRワクチンの接種ができないことになっているが、今後種々の多価ワクチンが出現することを想定すれば既罹患者に対しても当該ワクチンを含むワクチン接種が必要となることも考え、既罹患者に当該ワクチンを接種することの安全性を確認しておく必要がある。

## B. 研究方法

### 接種対象者

1. 本報告での対象者は2006年6月2日から2007年12月31日までの期間で生後24ヵ月までに麻しん及び風しんワクチンを接種した者とし5歳から7歳までの小学校入学前1年の者とする。

2. 麻疹または風疹に罹患したことのある者で5歳～7歳までの小学校入学前1年の者とする

る。

### 3. 目標とする症例数

1. に関しては1000例を目標とする。
2. に関しては特に定めない。

4. 接種するワクチンはミールピックまたは乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」とする。

### 安全性の確認（接種後健康調査）

1. 予診票は国の定めるものとし、各研究者が保持すること。

2. 表1の通り研究班で作成した一定の調査票を用い、医療機関名、担当科、担当医師名、ワクチンロット番号、カルテ番号、接種日、被接種者、略名、性別、生年月日の記載を行い、接種日を0日とし以後28日間 イ)発熱(37.5℃以上とし最高体温の認められた日)、ロ)全身の発疹の有無、ハ)接種局所の変化(発赤、腫脹)、ニ)リンパ節腫脹、ホ)関節痛、ヘ)その他の有害事象がある場合は担当医師が判断し関連性を記入すること、などにつき観察する。各健康状況のまとめに際しては接種日を0日とし0～6日、7～13日、14～20日、21～28日毎に分類して提出することとする。

### 3. 副反応が生じた時

接種後予測できない有害事象、重篤な有害事象が生じた時は麻しん・風しん混合ワクチン「タケダ」を接種した例は武田薬品担当者に、ミールピックを接種した例は田辺三菱製薬の担当者に連絡すること。

### 抗原性の確認

#### 1. 目的数

300検体を目標とする。

#### 2. 採血の時期

接種前及び接種後4～8週の間とする。

#### 3. 血清分離、その保存

採取した血液は各研究者の責任で24時間以内に血清分離し-29℃に保存する。

### 4. 抗体の測定

全例につきSRLにてEIAIgG麻しん、風しん抗体を測定し有効性の評価として用いる。麻しん、風しん中和抗体は武田薬品工業、阪大微研会がそれぞれ測定、風しんHI抗体もそれぞれのメーカーで測定する。中和抗体、風しん抗体結果は本研究の全体評価には用いない。

### 5. 接種ワクチンの購入

研究に用いる接種ワクチンの購入は各研究者の行う方法による

### 6. 研究における倫理上の問題点

採血を行う場合は各研究者が各施設における倫理委員会での議を経ること。

本研究においては第2期の接種率に関しても把握する。

## C. 研究結果

### 安全性

表2に示す様に合計1118名の調査を行った。28日間の調査で単純に健康状況の変化の割合をみると発熱37.5℃以上は15.9%、全身の発赤は3.3%、接種局所の発赤は10.1%、腫脹は7.2%、リンパ節腫脹は1.6%、関節痛は1.8%にみられた。

図表1にこれらの発現日を0～6日、7～13日、14～20日、21～28日に区切って示した。発熱は各期間にほぼ同率で、各期間毎では4.3%、3.6%、4.4%、3.7%にみられた。全身の発疹は0～6日に1.3%、7～13日に1.1%で14～20日、21～28日はそれぞれ0.4%、0.5%であった。

接種局所の変化をみると発赤は0～6日に8.9%、腫脹が6.9%ときわだって多く出現していた。接種後7～28日では0%～1.2%であった。

図表2は同様の結果を%でグラフ化した。

図表3、4は生後12ヵ月から24ヵ月にMRワクチンを接種した者の健康状況の調査結

果(厚生労働省健康局結核感染症課予防接種後副反応・健康状況調査検討会:加藤達夫委員長)の集計報告書からの結果をまとめた。発熱は22.2%にみられ、その内0~6日、7~13日にそれぞれ8.0%、9.0%と多く、全身発疹は6.6%にみられその内0~6日2.2%、7~13日2.8%である。一方接種局所の発赤・腫脹は1.8%と少なく0~6日で1.1%であった。

図表5、6は同じく厚生労働省からの報告書をまとめた麻疹単抗原ワクチン接種後の結果である。接種年齢はほぼ生後12ヵ月から24ヵ月の間と思われる。

発熱は21.6%、0~6日、7~13日でそれぞれ7.7%、9.3%であり、14~20日、21~28日ではそれぞれ2.8%、1.7%である。

全身の発疹は9.6%にみられ0~6日に2.7%、7~13日に5.3%、14~20日、21~28日ではそれぞれ1.0%、0.6%である。

接種局所の反応は3.5%で0~6日、7~13日でそれぞれ1.7%である。

図表7、8は同じく風疹単抗原ワクチン接種後の結果をまとめたものである。特記すべき特徴は認められないが、全ての変化が0~6日に多少多く認められる。

#### 接種効果(抗原性の確認)

##### 1. 麻疹EIA抗体

図表9にMRワクチン接種前後の麻疹抗体価の変動を示した。第2期MRワクチン接種前の麻疹EIA抗体分布は2.0未満が33名(6.5%)、2.0<<4.0が29名(5.7%)、4.0<<8.0が82名、8.0<<16.0が155名(30.6%)、16.0<<32.0が132名(26.6%)、32.0<<64.0が57名(11.2%)、64.0<<128.0が13名(2.6%)、128.0≤は6名(1.2%)の507名であった。

MRワクチン接種後のEIA抗体価は2.0%未満の33名が全て(100%)が≥2に2.0<<4.0の29名が全て(100%)4.0<<8.0以上に、4.0<<8.0の82名の内77名(93.9%)が8.0≤16.0以上に、4名(4.9%)が6.0≤12.0に1名(1%)が不変であった。

また、8.0<<16.0の155名の内122名(78.7%)が16.0<<32.0以上に24名が12.0<<24.0と上昇し9名(5.8%)が不変であった。16.0<<32.0の132名は接種後55名(41.7%)が32.0<<4.0以上に、45名(34.1%)が24.0<<48.0と上昇、32名(24.2%)不変であった。

接種前32.0<<64.0の57名の内7名(12.3%)は64.0<<128.0以上に、19名(33.3%)は48.0<<96.0に上昇したが31名(54.4%)は不変であった。

接種前64.0<<128.0の13名の内1名(7.7%)は96.0<<128.0以上に上昇したが12名(92.3%)は不変であった。接種前128.0<<の6名は全例で(100%)接種後も同値であった。

##### 2. 風疹EIA抗体

図表10にMRワクチン接種前後の風疹抗体価の変動を示した。第2期MRワクチン接種前の風疹EIA抗体分布は2.0未満が52名(10.3%)、2.0<<4.0は60名(11.8%)、4.0<<8.0は104名(20.5%)、8.0<<16.0は140名(27.6%)、16.0<<32.0は101名(19.9%)、32.0<<64.0は38名(7.5%)、64.0<<128.0は12名(2.4%)の507名であった。第2期MRワクチン接種後のEIA抗体価の推移は2.0%未満の52名中50名(96.1%)が≥2に、2.0<<4.0の60名中59名(98.3%)が4.0<<

8.0以上に、1名(1.7%)が不変であった。4.0<8.0の104名の内76名(73.0%)が接種後8.0<16.0以上に、14名(13.5%)が6.0≤12.0に上昇、残る14名は不変であった。接種前8.0<16.0の140名の内、56名(40%)は16.0<32.0以上に、37名は26.4%、12.0<24.0に上昇、47名(33.6%)は不変であった。接種前16.0<32.0の101名の内、18名(17.8%)は32.0<64.0以上に、15名(14.9%)は24.0<48.0に上昇したが、68名(67.3%)は不変であった。接種前32.0<64.0の38名の内、1名(2.6%)は64.0<128.0以上に、4名(10.5%)は48.0<96.0に上昇したが33名(86.8%)は不変であった。接種前64.0<128.0の12名は全例100%接種後も不変であった。

#### 接種率

高山は全国1208ヵ所の市町村からの無作為抽出された者からの回答を解析し、2007年3月までの第2期MR接種率は累積接種率として80.3%であるとした。

庵原は三重県での接種率を調査し2007年3月での累積接種率は97.4%と報告し、園長会、校長会等の協力による啓発の必要性を報告した。

一方岡田は福岡市での接種率を解析し2007年12月末での累積接種率は50.7%と報告し、宮崎市では58.6%と報告している。

#### 既罹患者への接種

麻しんに罹患したことのある者への第2期MR接種例は合計9例であった。いずれも接種後の健康状況に異常は認められなかった。

麻しんEIAIgG値は接種前2.0<4.0の1名は接種後抗体価が2倍以上に残る16.0<32.0の1名、32.0<64.0の5名は接種後も不変64.0<128.0の

1例は接種後も1.5倍に、接種前128.0<<の1例は接種後も不変であった。

一方風しんEIAIgGは接種前<2の1例が>2に、2.0<4.0の3名は接種後2倍以上に、4.0<8.0の2名は2倍以上、1名は1.5倍、8.0<16.0の1例は接種後も不変、16.0<32.0の1例は2倍以上の上昇がみられた。

#### D. 考察

生後12ヵ月の間に単抗原の麻しんワクチンと風しんワクチンの接種を受けた就学1年前の5歳から7歳までの児が第2期接種としてMRワクチンを追加接種された。

接種後健康状況調査に基づく本法による安全性は本研究での2006年6月2日から2007年12月31日に至る1118例の結果によれば第2期MRワクチン接種後には重篤な健康状況の変化は報告されず、安全性に関して問題のない接種であると考えられる。

従来12ヵ月から24ヵ月での麻しん単抗原ワクチンの初回接種、及び第1期MRワクチンの接種結果をみると発疹、発熱などの全身反応が接種後0~6日にもみられるものの、これら全身反応は接種後7~13日に全身発疹5.3%、2.8%、発熱9.3%、9.0%と頻度が高くみられる傾向があった。これらの変化は恐らく生ワクチンである麻しんワクチンが、接種後生体内でウイルス血症を起した結果であろうと考えられてきた。今回調査した第2期MRワクチン接種後の全身発疹、発熱は7~13日では1.1%、3.6%であり初回接種に比して低率であった。

一方第2期MRワクチン接種後の特徴は、接種局所の反応であろう、即ち接種後0~6日での接種局所の発赤・腫脹は15.8%に達し、従来12ヵ月から24ヵ月での麻しん単抗原ワクチンの初回接種、及び第1期MRワクチン接種後の1.1%に比べ顕著な差がみられた。



これら接種後7～13日の発疹、発熱、接種後0～6日の接種局所反応の変化は恐らく生後12ヵ月から24ヵ月の間に接種された麻疹ワクチンの免疫が残存していた為にそれぞれ顕著なウイルス血症が生じなかったこと、アレルギー反応が生じ易かったことが示唆される。

接種効果は平成2006年6月2日から2007年12月31日までに集められた第2期MRワクチン接種前後の血清507検についてEIA IgG法により測定した結果である。麻疹抗体価は第2期接種前EIA価2倍以下が33名で全体の6.5%であった。また、 $2.0 \leq 4.0$ は29名で全体の5.7%である。EIA法による測定値が、そのまま感染防御レベルを示すか否かは不明であるが、 $EIA < 4.0$ は62名、12.2%であり、第2期MRワクチン接種を行わないと、抗体の更なる減少が予測される。事実この62名は第2期接種により100%2倍以上のEIA抗体価の上昇をみており、第2期接種の有効性・必要性を示しているものと考えられる。また、接種前 $4.0 \leq 8.0$ の者が2倍以上に抗体価が上昇したのは93.9%で、 $8.0 \leq 16.0$ の者は78.7%が接種後に抗体価が2倍以上に上昇し、接種前 $16.0 \leq 32.0$ の者では接種後に抗体価が41.7%か2倍以上に上昇しブースター効果を得ていることが判る。接種前よりもEIA抗体が2倍以上上昇したのは63.7%、1.5倍以上上昇したのは416名82.5%でこれらの者はMR第2期接種でブースター効果を得たことになり、本法が有用かつ必要であることを示す。

風疹抗体価は第2期接種前EIA抗体価が2倍以下は52名で全体の10.2%、 $2.0 \leq 4.0$ は60名で11.8%であった。即ち $EIA < 4.0$ は112名、22.1%で、これらの者の第2期接種後EIA価は109名、97.2%が2倍以上の抗体価の獲得をみてお

り、第2期接種の有効性・必要性があることを示している。また、接種 $4.0 \leq 8.0$ の者は73.1%で接種後抗体価が2倍以上に、 $8.0 \leq 16.0$ の56名は40%、 $16.0 \leq 32.0$ の18名は17.8%で接種後2倍以上の抗体上昇を示しブースター効果があることを示している。接種前よりもEIA抗体が2倍以上、上昇したのは51.3%、1.5倍以上上昇したのは330名で65.0%であり、これらの者はMR第2期接種でブースター効果を得たことになり、本法が有用かつ必要であることを示す。風疹でブースター効果が、麻疹よりやや劣るのは初回接種年齢の相異によるものとする。

接種率に関しては調査機関により、その結果にばらつきがある。これは本接種法が2006年6月から開始された為、現時点では十分な調査結果が得られていないと思われるが、本邦が目標としている第2期MRワクチン接種率95%には達していない様である。

麻疹または風疹既罹患者への第2期MRワクチンの接種例は9例であり、今後更なる症例の積み重ねが必要であるが、少数ながら安全に接種できた結果が得られた。

## E. 結論

2006年6月2日より2007年12月31日までの研究の結果、第2期MRワクチンは安全に接種できることが判明したが、接種後0～6日には接種局所の発赤・腫脹が出現頻度として高いことが認められた。また、EIA-IgG抗体価測定により第2期MRワクチンは測定結果から判断するとよりよい時期に接種され、ブースター効果も良好であると思われる。これらの研究結果を発信することにより全国での第2期MRワクチン接種率が向上し、平成24年には麻疹の排除ができる様期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 高山直秀, 外川玲子, 松永貞一, 森蘭子, 細部千春, 三輪操子, 伊藤隆一, 柴田雄介, 一戸貞人, 齊加志津子, 加藤達夫: 1歳時に単抗原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種混合ワクチン接種の効果と安全性、2006年度調査結果. *Progress in Medicine* 2007; 27: 1703-1708.
- 2) 高山直秀, 崎山弘, 清水博之, 宮村達男, 加藤達夫, 梅本哲: 麻疹, 風疹ワクチン, ポリオ生ワクチン全国累積接種率2006年度調査結果. *小児科臨床* 2007; 60: 1811-1818.
- 3) 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 一戸貞人, 齊加志津子, 稲葉憲之: 妊婦における麻疹中和抗体価, HI抗体価, PA抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル. *感染症学誌* 2007; 81: 675-680.
- 4) 庵原俊昭: 海外長期滞在小児のワクチン接種. *日本医事新報* 4335:67-71, 2007
- 5) 庵原俊昭: 人から人に感染する感染症の流行対策: 現在の麻疹流行を考える. *小児保健研究* 66:720-722, 2007
- 6) 庵原俊昭: 予防接種をめぐる問題. *小児科診療* 70:2121-2123, 2007
- 7) Sugai K, Shiga A, Okada K et al: Dermal testing of vaccines for children at high risk
- 8) 予防接種ガイドライン: 予防接種ガイドライン等検討委員会(加藤達夫委員長) 2007年3月 1-57
- 9) 岡田賢司: 麻しんワクチン、風しんワクチンの2回目の接種間隔について *CLINICIAN '07* 2007 No 561. 37-39.

## 2. 学会発表など

- 1) 厚生労働科学研究新興・再興感染症事業 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) 平成18年度報告書
- 2) 厚生労働科学研究 医薬品・医療材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18年度報告書 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン追加接種の安全性に関する研究 中島夏樹, 加藤達夫
- 3) NHK TV クローズアップ現代 麻しん流行と対策 2007.5.23
- 4) 横浜市健康福祉局「医学研修」最近の麻疹流行と予防接種 up to date 2007.7.10
- 5) 松戸市予防接種従事者研修会 予防接種今後の動向 2007.9.27
- 6) 小田原市医師会予防接種研修会 2007.11.19
- 7) 厚生労働省第1回麻しん対策推進会議 中間報告 2008.2.12
- 8) 庵原俊昭, 他: 様々なワクチン歴・既往歴を有する小児へのMRワクチン2期接種の有効性・安全性の検討. 第39回日本小児感染症学会, 2007.11.9-11, 横浜
- 9) 落合 仁, 庵原俊昭, 他: MRワクチン2期接種率向上対策とその成果. 第11回日本ワクチン学会 2007.12.8-9, 横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図表1

MRワクチン接種後の健康状態観察表(個人票)

\*は 個人で記入しないでください(医師記載欄)

ワクチン名	接種日(年月日)	年齢(歳)	性別	氏名*
接種した日	年 月 日	年 月 日	男 女	年 月 日 姓 名
接種場所		*は 個人で記入しないでください(医師記載欄)		
接種施設	接種日時	接種場所		
接種した日	年 月 日	年 月 日		

\*接種施設がある場合は、以下に記入ください(医師記載欄)

接種してからの日数	接種した日					接種後7日				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
発熱(発熱開始した日、そのうちの最高体温)	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
発疹(発疹が出た部位、そのうちの最大径)	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
リンパ節腫脹	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
関節痛	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
発熱	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
その他(頭痛、嘔吐、下痢、その他)	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無

記入上の注意

- 1 発熱は、1日1回測定し必ず記入してください。発熱開始した日はそのうちの最高体温を記入してください。発熱の経過は、下段の表に必ず記入してください。
- 2 発疹は、発疹が出た部位、そのうちの最大径を記入してください。
- 3 リンパ節腫脹は、腫脹した部位、そのうちの最大径を記入してください。
- 4 関節痛は、どの関節でも腫脹の症状を受けたときは、記録してください。(発熱の前、接種を受け、発熱開始と同時に、記入した場合は、その期間中「発熱」と記入)
- 5 その他(頭痛、嘔吐、下痢、その他)は、発熱の前、接種を受け、発熱開始と同時に、記入した場合は、その期間中「発熱」と記入)
- 6 発熱、発疹、リンパ節腫脹、関節痛、その他は、発熱の前、接種を受け、発熱開始と同時に、記入した場合は、その期間中「発熱」と記入)

図表2

## 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン 接種後健康状況 1118名調査

接種後健康調査 2006年6月2日～2007年12月31日

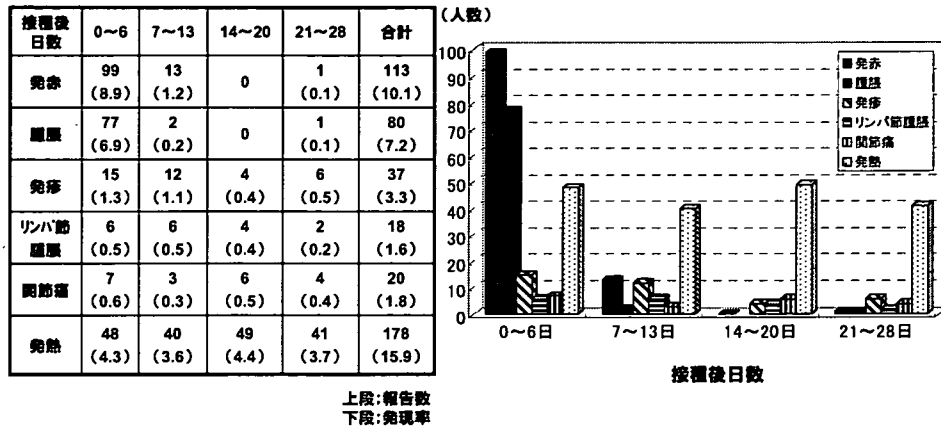
施設	A	B	C	D	E	F	合計
対象者	69名	444名	336名	112名	102名	55名	1118名
発熱	4 (5.8%)	26 (5.9%)	62 (18.5%)	10 (8.9%)	3 (2.9%)	8 (14.5%)	113 (10.1%)
腫脹	3 (4.3%)	12 (2.7%)	49 (14.6%)	8 (7.1%)	4 (3.9%)	4 (7.3%)	80 (7.2%)
発疹	1 (1.4%)	3 (0.7%)	15 (4.5%)	10 (8.9%)	3 (2.9%)	5 (9.1%)	37 (3.3%)
リンパ節腫脹	3 (4.3%)	4 (0.9%)	8 (2.4%)	0	1 (1.0%)	2 (3.6%)	18 (1.6%)
関節痛	0	1 (0.2%)	13 (3.9%)	2 (1.8%)	3 (2.9%)	1 (1.8%)	20 (1.8%)
発熱	1 (1.4%)	48 (10.8%)	68 (20.2%)	28 (25%)	15 (14.7%)	18 (32.7%)	178 (15.9%)

上段:報告数  
下段:発現率

図表3

### 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン 接種健康状況 1118名調査

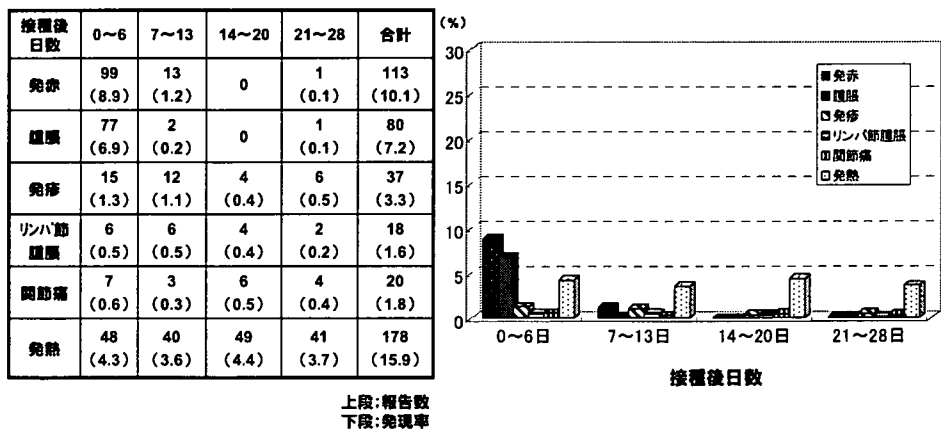
接種後健康調査 2006年6月2日～2007年12月31日



図表4

### 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン 接種健康状況 1118名調査 (%)

接種後健康調査 2006年6月2日～2007年12月31日

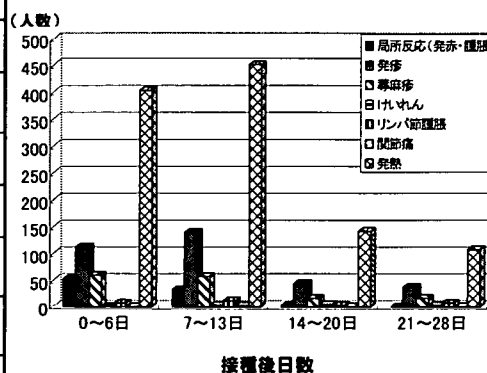


図表5

## 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン【1期】 接種後健康状況 5020名調査

接種後健康調査 2006年4月1日～2007年3月31日

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
局所反応 (発赤・腫脹)	53 (1.1)	32 (0.6)	4 (0.08)	0	89 (1.8)
発疹	112 (2.2)	140 (2.8)	44 (0.9)	37 (0.7)	333 (6.6)
麻疹疹	59 (1.2)	58 (1.2)	17 (0.3)	16 (0.3)	150 (3.0)
けいれん	0	2 (0.04)	5 (0.1)	2 (0.04)	9 (0.2)
リンパ節 腫脹	8 (0.2)	12 (0.2)	4 (0.08)	7 (0.1)	31 (0.6)
関節痛	1 (0.02)	2 (0.04)	0	0	3 (0.06)
発熱	404 (8.0)	452 (9.0)	141 (2.8)	107 (2.1)	1104 (22.0)



上段:報告数  
下段:発現率

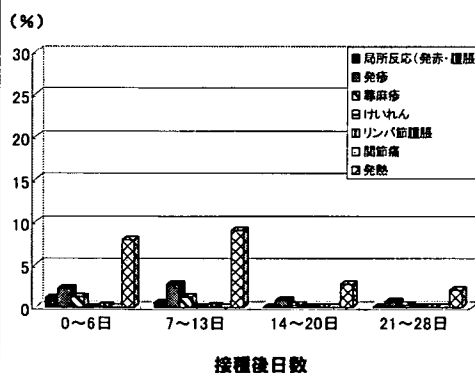
予防接種後健康状況調査集計報告書:予防接種後副反応・健康状況調査検討会  
厚生労働省健康局結核感染症課

図表6

## 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン【1期】 接種後健康状況 5020名調査 (%)

接種後健康調査 2006年4月1日～2007年3月31日

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
局所反応 (発赤・腫脹)	53 (1.1)	32 (0.6)	4 (0.08)	0	89 (1.8)
発疹	112 (2.2)	140 (2.8)	44 (0.9)	37 (0.7)	333 (6.6)
麻疹疹	59 (1.2)	58 (1.2)	17 (0.3)	16 (0.3)	150 (3.0)
けいれん	0	2 (0.04)	5 (0.1)	2 (0.04)	9 (0.2)
リンパ節 腫脹	8 (0.2)	12 (0.2)	4 (0.08)	7 (0.1)	31 (0.6)
関節痛	1 (0.02)	2 (0.04)	0	0	3 (0.06)
発熱	404 (8.0)	452 (9.0)	141 (2.8)	107 (2.1)	1104 (22.0)



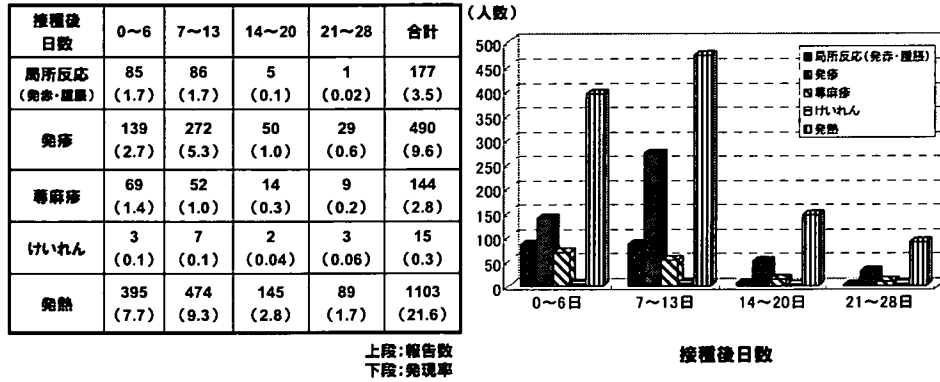
上段:報告数  
下段:発現率

予防接種後健康状況調査集計報告書:予防接種後副反応・健康状況調査検討会  
厚生労働省健康局結核感染症課

図表7

## 麻疹単抗原ワクチン 接種後健康状況 5101名調査

接種後健康調査 2004年4月1日～2005年3月31日

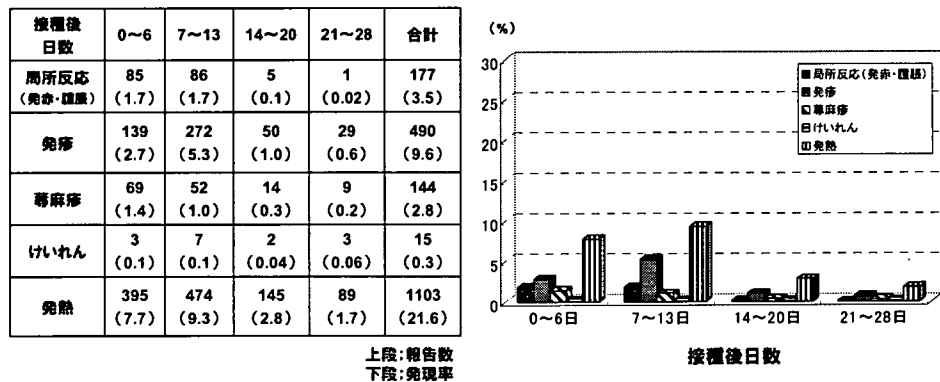


予防接種後健康状況調査集計報告書: 予防接種後副反応・健康状況調査検討会  
厚生労働省健康局結核感染症課

図表8

## 麻疹単抗原ワクチン 接種後健康状況 5101名調査(%)

接種後健康調査 2004年4月1日～2005年3月31日



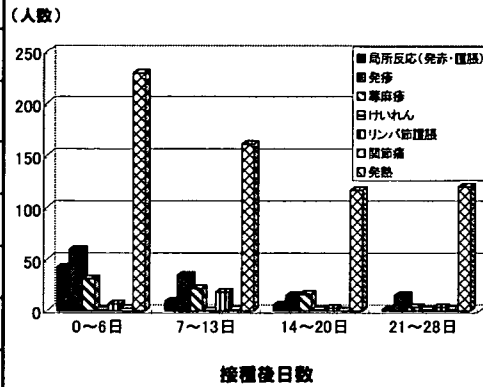
予防接種後健康状況調査集計報告書: 予防接種後副反応・健康状況調査検討会  
厚生労働省健康局結核感染症課

図表9

## 風疹単抗原ワクチン 接種後健康状況 4946名調査

接種後健康調査 2004年4月1日～2005年3月31日

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
局所反応 (発赤・腫脹)	43 (0.9)	9 (0.2)	6 (0.1)	2 (0.04)	60 (1.2)
発疹	60 (1.2)	35 (0.7)	15 (0.3)	15 (0.3)	125 (2.5)
麻疹疹	31 (0.6)	22 (0.4)	16 (0.3)	4 (0.1)	73 (1.5)
けいれん	2 (0.04)	0	2 (0.04)	2 (0.04)	6 (0.1)
リンパ節 腫脹	7 (0.1)	19 (0.4)	3 (0.06)	4 (0.08)	33 (0.7)
関節痛	3 (0.06)	2 (0.04)	0	1 (0.02)	6 (0.1)
発熱	229 (4.6)	161 (3.3)	117 (2.4)	120 (2.4)	627 (12.7)



上段:報告数  
下段:発現率

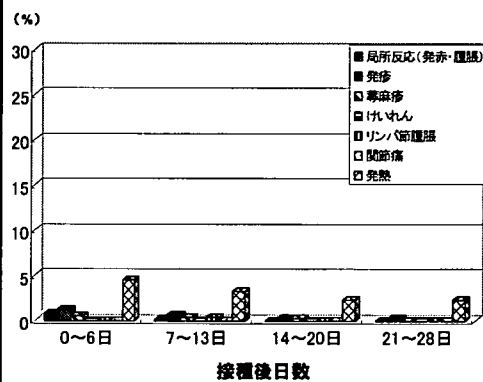
予防接種後健康状況調査集計報告書:予防接種後副反応・健康状況調査検討会  
厚生労働省健康局結核感染症課

図表10

## 風疹単抗原ワクチン 接種後健康状況 4946名調査(%)

接種後健康調査 2004年4月1日～2005年3月31日

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
局所反応 (発赤・腫脹)	43 (0.9)	9 (0.2)	6 (0.1)	2 (0.04)	60 (1.2)
発疹	60 (1.2)	35 (0.7)	15 (0.3)	15 (0.3)	125 (2.5)
麻疹疹	31 (0.6)	22 (0.4)	16 (0.3)	4 (0.1)	73 (1.5)
けいれん	2 (0.04)	0	2 (0.04)	2 (0.04)	6 (0.1)
リンパ節 腫脹	7 (0.1)	19 (0.4)	3 (0.06)	4 (0.08)	33 (0.7)
関節痛	3 (0.06)	2 (0.04)	0	1 (0.02)	6 (0.1)
発熱	229 (4.6)	161 (3.3)	117 (2.4)	120 (2.4)	627 (12.7)

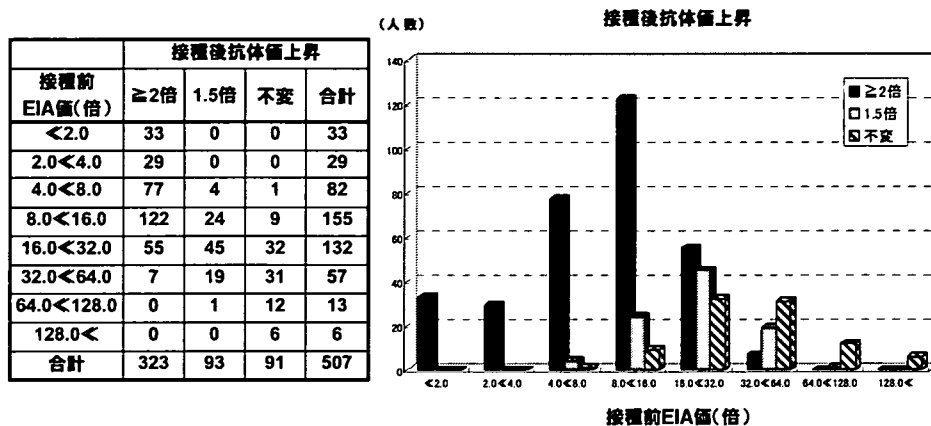


上段:報告数  
下段:発現率

予防接種後健康状況調査集計報告書:予防接種後副反応・健康状況調査検討会  
厚生労働省健康局結核感染症課

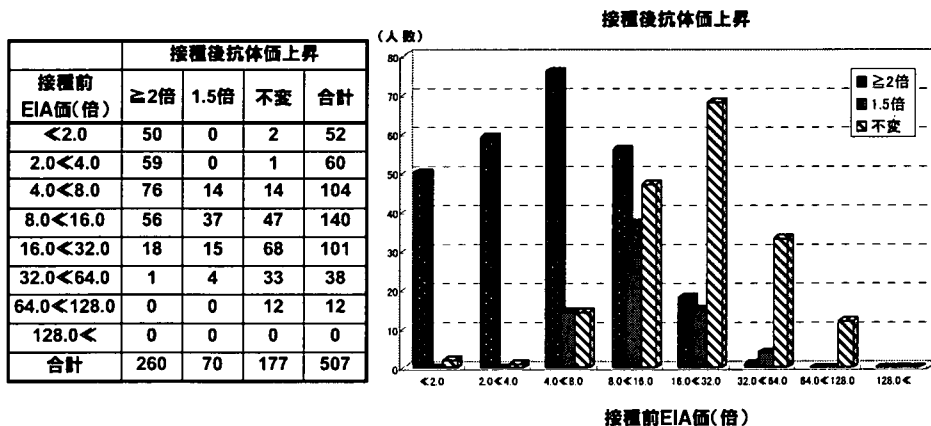
図表11 MRワクチン接種前後の麻疹抗体価の変動

〈2006年6月2日～2007年12月31日まで〉



図表12 MRワクチン接種前後の風疹抗体価の変動

〈2006年6月2日～2007年12月31日まで〉





## II. 分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
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

分担研究者 高山 直秀 東京都立駒込病院小児科部長

研究要旨 1歳児での麻疹ワクチン接種率が向上したことに伴い、幼児の麻疹患者が減少している。一方で、中学校・高校・大学などの教育施設での麻疹集団発生も報告され、教育施設での麻疹予防の重要性が認識されつつある。麻疹の現状を把握し、麻疹に対する予防接種の効果を検討する目的で下記のような調査研究を行った。(1) 予防接種法改正で麻疹・風疹2種混合 (MR) ワクチンによる追加接種の対象となった就学前1年以内の小児に対して MR ワクチンを追加接種して、その有効性と安全性を検討した。(2) 2008年度から MR ワクチン追加接種の対象となる中学1年生および高校3年生に MR ワクチンを追加接種して、その有効性と安全性を検討した。(3) 全国から5,000人の3歳児を無作為抽出し、その麻疹ワクチンと風疹ワクチンの接種歴および接種月齢を各市区町村に依頼して調査し、麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの全国累積接種率を算定した。さらに(4) 就学前1年以内の小児における MR ワクチン追加接種の累積接種率を全国から5,000人の6歳児を無作為抽出して求めた。結果は、(1) 1歳以降に単抗原の麻疹ワクチン及び風疹ワクチンの接種を受けた就学前1年以内の小児に MR ワクチンを接種して麻疹 EIA 抗体価、風疹 EIA 抗体価の上昇を認め、重大な副反応のないことを確認した。(2) MR ワクチンを追加接種した中学1年生および高校3年生においても、麻疹 EIA 抗体価、風疹 EIA 抗体価の上昇が見られ、副反応は発現しないことを確認した。(3) 日本全国の麻疹ワクチン年齢別累積接種率は生後15ヵ月での累積接種率は73.4%、生後18ヵ月では84.0%、24ヵ月では91.7%と昨年度より改善されていた。これは全国で展開されている麻疹ワクチン早期接種運動の成果と考えられる。しかし、36ヵ月では92.2%と若干低い率であった。一方、風疹ワクチンの全国累積接種率は前年度より大幅に改善され、月齢が若い時期での累積接種率の上昇が目立った。これは、MR ワクチンの導入の効果というよりは、制度の変わり目にあたっての、いわゆる駆け込み接種増加の影響と考えられる。(4) 就学前1年以内の小児における MR ワクチン累積接種率曲線は立ち上がりが遅く、3月に入って駆け込み接種が見られたが、最終接種率は80.3%であった。

麻疹に関する日本の現状は、予防接種関係者の努力により、WHO が区分した麻疹の排除に向かう3段階のうちの第1段階、すなわち麻疹患者の発生数・死亡数の減少を目指す「制圧期」から第2段階の「集団発生予防期」に移行しつつあると考えられる。今後さらに第3段階の「排除期」に移行するためには、早期接種の勧奨に加えて接種もれ者対策を実施し、さらに就学前の MR ワクチンによる、麻疹ワクチン追加接種の接種率を高く維持することが不可欠である。

研究協力者（五十音順）

伊藤隆一（的場医院）

一戸貞人（千葉県衛生研究所感染症学部）

斉加志津子（千葉県衛生研究所感染症学部）

高橋菜穂子（小児科高橋医院）

外川玲子（浮間小児科クリニック）

細部千晴（細部医院）

松永貞一（永寿堂医院）

三輪操子（三輪小児科医院）

森 蘭子（森こどもクリニック）

山田正興（山田医院）

#### A. 研究目的

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされ、高熱と発疹を伴う感染性疾患であり、伝染力が強いため、麻疹ワクチンが導入される以前には、ほとんどの小児が罹患する典型的な子どもの病気であった。また、麻疹罹患中には一時的に強い免疫抑制が起こるので、重い合併症が発生したり、死亡することもまれではない。麻疹に対してはすでに有効な生ワクチンが実用化されており、麻疹ワクチンを的確に接種することによって麻疹の流行を阻止することが可能である。わが国では、2000年以降全国の小児科医を中心にして麻疹ワクチン早期接種運動が展開され、1歳児での麻疹ワクチン接種率が上昇するにつれて、全国定点から報告される小児麻疹患者数は激減している。一方、近年中学校・高校・大学などの教育施設における麻疹の集団発生、さらに、若年成人を中心にして麻疹患者数の相対的増加傾向がみられる。

成人麻疹の相対的増加は、麻疹対策が進んで小児における麻疹感受性者数および感受性者密度が減少した結果、小児期に麻疹ワクチン接種を受けなくとも、麻疹に罹患せず成人年齢に達する者の数が増加したことに起因している。

一方、教育施設における麻疹集団発生は、

麻疹ワクチン未接種者のみでなく、麻疹ワクチン接種済み者も巻き込んで発生しており、その原因としては、幼児期の麻疹ワクチン接種によって抗体産生がみられなかった1次性ワクチン効果不全(primary vaccine failure)、およびワクチン接種によって産生された抗体が時間の経過とともに感染防御レベル以下に減弱して発病した2次性ワクチン効果不全(secondary vaccine failure)が考えられている。この状況を打開するためには、麻疹ワクチン2回接種方式の導入が不可欠と考えられていたが、2006年5月2日より麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンによる2回接種法が定期接種に導入された。これにより、初回麻疹ワクチン接種もれ者及び1次や2次ワクチン効果不全者への対策が実施できるため、教育施設内でお麻疹流行の発生阻止が期待できる。

しかしながら、1歳代で単抗原の麻疹ワクチン及び風疹ワクチンの接種を受けた小児が就学前1年間にMRワクチンによる追加接種を受けた場合のMRワクチンの効果と安全性に関しては、その検討がまだ十分にはなされていない。このため、MRワクチンによる追加接種の効果と安全性を確認するための調査を行うとともに、2008年度から予定されている中学生、高校生へのMRワクチン追加接種の参考データを得るため中学1年生と高校3年生の生徒にMRワクチンを接種して、その効果と安全性を調査した。また、1歳児における全国麻疹ワクチン累積接種率の経年的変化ならびに就学前1年以内児におけるMRワクチン累積接種率を調査し、今後の麻疹対策に有用な基礎資料を提供することを目的とした。

#### B. 研究方法

就学前に小児においてMRワクチンによる追加接種が安全かつ有効に実施できることを確認するために、満1歳ないしそれ以

降に単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種を済ませた、就学前1年以内の小児を対象に保護者の同意を得たうえで、MRワクチンを追加接種してその効果と安全性を調査した。同様に、中学1年生および高校3年生の生徒を対象に保護者の同意を得て、MRワクチンを追加接種してその効果と安全性を調査した。MRワクチンは、阪大微生物病研究会製造および武田薬品製造のものをを用いた。

なお、就学前1年以内の小児、中学生および高校3年生の生徒におけるワクチン接種効果の調査は、保護者に検査の意義を説明し、書面による同意を得たうえで、接種前及び接種約4週後に採血し、株式会社エスアールエルに依頼して麻疹EIA抗体及び風疹EIA抗体を測定した。また、ワクチンの安全性は、発熱、発疹、接種部位の発赤・腫脹、鼻汁、咳嗽の有無について、その程度も記入できるような健康記録表を配布して保護者に記入を依頼し、回収された記録表に基づいて副反応を集計して調査した

全国の麻疹ワクチン及び風疹ワクチン累積接種率調査は、全国から5,000人の3歳児を無作為に抽出し、抽出された3歳児が居住する市区町村に麻疹ワクチン及び風疹ワクチンを接種した月齢の調査を依頼し、回収された調査票をもとに累積接種率を求めた。

MRワクチン追加接種の全国累積接種率は、全国から5,000人の6歳児を無作為に抽出し、上記と同様の方法で累積接種率を算定した。

#### 倫理面への配慮

本研究を実施するに当たっては、東京都立駒込病院に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し、その了承を得た。また、調査結果及び血液検査の結果を

集計するに当たってはすべての個人情報を排除して行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 単抗原麻疹及び風疹ワクチン既接種者へのMRワクチン追加接種の効果と安全性 1-1. 接種対象者

2007年5月1日から8月28日の間に76名の就学前1年以内の小児にMRワクチンを接種し、健康記録表への記入を依頼した。単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンとともに1歳代で接種した小児が55名(A群)、単抗原の麻疹ワクチン、風疹ワクチンのいずれかを1歳代で接種し、他方を2歳以降で接種した小児が21名(B群)いた。B群のうち3名は乳児期にも麻疹ワクチン接種を受けていた。

##### 1-2. 接種前後の麻疹EIA抗体価

MRワクチン追加接種前の麻疹EIA抗体価分布は、2.0未満が3名、2.0<<4.0が2名、4.0<<8.0が7名、8.0<<16.0が17名、16.0<<32.0が36名、32.0<<64.0が8名、64.0<<128.0が2名、128以上が1名であり、接種後のEIA抗体価分布は、2.0未満と2.0<<4.0は0名、4.0<<8.0が1名、8.0<<16.0が0名、16.0<<32.0が25名、32.0<<64.0が38名、64.0<<128.0が9名、128以上が3名であった(図1)。

接種前後のEIA抗体価を比較すると、MRワクチンの追加接種後に抗体価の上昇が1.5倍未満であった者は19名、上昇が1.5倍以上2倍未満であった者が12名、2倍以上の上昇が見られた者が45名であり、EIA抗体価32.0未満の群で上昇者の割合が高かった(表1)。

##### 1-2. 接種前後の風疹EIA抗体価

MRワクチン追加接種前の風疹EIA抗体価分布は、2.0未満は0名、2.0<<4.0が2名、