

200735069A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス
総合研究事業

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策
に関する研究に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

研究者代表 神谷 齊

平成20（2008）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
研究の総括及びワクチンの意義に関する研究	1
神谷 齊	
II. 分担研究報告	
1. ワクチンの有効性向上のエビデンスの研究及び副反応発性機序に関する基礎的研究	19
宮村 達男	
2. 疾病の流行状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究	28
岡部 信彦	
3. インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究	33
廣田 良夫	
4. ワクチンの有用性向上の為のエビデンス及び方策に関する研究	41
5. 神谷 齊及び全国の研究者	
1. ポリオ・H i b, 肺炎球菌に関する研究	
2. 麻疹・風疹の基礎に関する研究	
3. 麻疹・風疹・MRの臨床に関する研究	
4. インフルエンザの疫学・流行、ワクチンに関する研究	
5. 水痘・ムンプスワクチンに関する研究	
6. B C G・狂犬病に関する研究	
7. 小児のワクチン接種率、日本脳炎、急性神経疾患等に関する研究	
8. 成人に対するD P T・風疹・肺炎球菌・インフルエンザワクチンに関する研究	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	251
IV. 研究成果の刊行物・別刷	253

I. 総括研究報告書

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究

主任研究者 神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長

研究要旨

本年の研究はワクチンの有用性向上の為、我が国では充分やられていないPost vaccination surveillance として、新しき発売されるHib、や肺炎球菌ワクチンについて調査を計画し発売前から流行実態の調査に入った。これによりワクチン効果が接種率と関連して研究期間内に推定で出きる予定である。またロタウイルス感染症の今の日本での疾病負担を調査し、ワクチンの導入の必要性について研究を開始した。導入に関して厚生行政に貢献できると思っている。麻しんの流行阻止については接種率の向上を目指し、いかなる方法で国民の理解を得るかが重要である。健康教育ビデオによる方法を試みることにした。また、永年検討してきた痙攣性疾患に対するワクチン接種について、一定の結論を出すことが出来、本として出版できたことは意義があった。平均寿命の延長と共に高齢者社会となり、成人特に高齢者に対する感染予防対策が重要視されて来ている。我々ほどのようなワクチンが必要かも含め、内科の先生方との検討を始めた。今年度は肺炎球菌ワクチンが中心であったが、今後HPVワクチン、成人百日咳ワクチン等について拡大して研究する。

インフルエンザに伴う随伴症状の発言状況に関する調査研究は、いわゆるタミフルの薬害かインフルエンザそのものの症状かについての、多くの症例からの分析研究である。現在継続調査中でありまた分担研究ではあるが、内容が特殊の為本研究班と並列の形で研究が進んでおり、別途報告書が作成される。

全国の予防接種現場で地道に研究されている貴重な研究を捉えてワクチン行政運用の参考にすることは有意義であると考え。歴史的に発展してきているこのようなベースとなる研究を紹介する場を作り、自由な討論をすることは日本のワクチン啓発、接種率の向上に大いに役立ち世厚生行政に貢献すると思われる。このような話題を研究の報告に加える意義は大きい。

分担研究者：宮村 達男 国立感染症研究所・所長
岡部 信彦 国立感染症研究所感染情報センター・センター長
廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室・教授
特別研究協力者：大石 和徳 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター高病原性感染症研究部門・特任教授
富樫 武弘 札幌市立大学看護学部・教授
顧問：平山 宗宏 日本子ども家庭総合研究所・名誉所長
研究協力者：細矢 光亮 福島県立医科大学小児科・教授
内山 聖 新潟大学小児科・教授
鳥谷部真一 新潟大学医歯学総合病院危機管理室・教授
石和田稔彦 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
中野 貴司 国立病院機構三重病院国際保健医療研究室長
小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科・教授
脇口 宏 高知大学医学部小児科・教授
前田 明彦 高知大学医学部小児思春期医学講座
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院小児科
漢人 直之 国立病院機構福岡病院小児科
西 順一郎 鹿児島大学医学部小児科
荒川 宜親 国立感染症研究所細菌第二部・部長
佐々木次雄 国立感染症研究所細菌第二部・室長
柴田 尚宏 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
和田 昭仁 国立感染症研究所細菌第一部・第三室室長

一見	良司	国立病院機構三重病院小児科
坂口	啓二	国立病院機構三重病院臨床検査技師長
庵原	俊昭	国立病院機構三重病院・院長
神谷	元	米国エモリー大学
小川	昌宏	鈴鹿中央総合病院小児科
井戸	正流	国立病院機構三重中央医療センター小児科
山本	初実	国立病院機構三重中央医療センター小児科
田中	滋己	国立病院機構三重中央医療センター小児科
谷本	康夫	松阪中央総合病院小児科
神谷	敏也	松阪中央総合病院小児科
井上	正和	山田赤十字病院小児科
東川	正宗	山田赤十字病院小児科
谷口	孝喜	藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学講座

はじめに

本研究班の構成は神谷主任研究者を中心とする研究グループと旧横田班を引き継いだ廣田良夫分担研究者の関与するインフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する研究班とが合体した形で構成されている。研究内容が大きく異なり、かつ問題が複雑であるので、研究報告書は厚生労働省の指示により、それぞれ別にまとめることになっているので、本報告書では研究会で発表された報告のみにとどめる。

A. 研究の目的

班としての研究はインフルエンザタミフル問題を除くと、今年度は大きく5つの点につき検討することを目的とした。

1) Haemophilus influenzae b(Hib)菌、Streptococcus Pneumoniae, Group B

Streptococcus 等による小児の化膿性髄膜炎が医療上問題になっているが、今後数年間にこれらのワクチンが開発導入される見込みが出てきた。特にHibについてはすでにワクチンの製造承認がされ、発売を待つばかりである。また肺炎球菌も結合型ワクチンが開発され、すでに我が国でも試験が終了し、製造申請が行われ審査中である。これらのワクチンが発売されることによって、疾患の疫学は変化し流行様式の変化が来ることは、外国の状況からも予想されるが、我が国には発売前からの疾患の正確な疫学調査はなく、また発売後も接種率の正確な把握をしないと、その効果の評価も出来ないことになる。外国に比較して既に約20年遅れて採用されるこれらのワクチンがどのように効果を発揮して疾患の流行状況が変わるかについては追跡する必要がある。研究はワクチン発売前から開始し、最低3年間は経過を追うのでワクチンの効果を評価することが出来る予定である。データを正確にするため、Hib、肺炎球菌、GBSが疑われる症例は、国立感染症研究所

細菌第2部に送付し、菌の確定と薬剤感受性をチェックしている。ただし、北海道の症例については北差と生命科学研究所生方教授に送付され別途検討されている。

2) ロタウイルス感染症は我が国では歴史的に子供達の感染症としてよく知られて来たが、治療法の進歩によって重症化する症例が減少している。我が国にはロタワクチンは必要ないのではないかという声も聞かれる。現在の日本において、ロタウイルス感染症の疾病負担がどのくらいなのかを正確に調査することを計画し、ワクチン導入に役立てることを計画した。世界のデータ比較が出来るためにCDCの調査方式に準じて、三重県の病院で調査している。

3) 疾病の流行状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究については、昨年前継続してきた痙攣性疾患に対する予防接種のあり方について共同研究者の栗屋氏と共に今年度で方向性の確立をする。またこの班の前進の研究班からの継続で実施しているAND調査(急性神経性疾患)の調査について、今後の方向性をきめる。麻疹の流行対策として情報伝達・健康教育のあり方について成果を示すことが本年の目的である。

4) 成人の疾患に対するワクチン接種は、我が国ではインフルエンザ以外積極的にはやられてこなかったが、細菌海外勤務者の増加、海外旅行者の増加等の問題に加え、高齢化社会になって高齢者の施設内感染症や肺炎感染が増加し、予防対策を考えなければならないような状況にある。米国では成人ワクチンの接種方法に対する対策が発表されているが、我が国では遅れをとっている。今後導入すべきワクチンやその具体的方法について検討を開始した。

5) 種痘ワクチンの弱毒化の検討以来俗称予防接種研究班として継続されてきたワクチン研究グループ組織がある。昨年までは予防接種リサーチセンターの研究として、全国から集められてきたが

厚生労働省の研究組織の変更により同じことが出来なくなり、本年はそのピンチヒッターとして本研究班が研究データの集積を実施した。今までのような研究費では無いので、旅費は出せず研究に対する謝金のみとなるので、参加のご意思をお聞きしたところ全国から約150名の方が意思ありの返事をされたため、本研究班と新興・再興感染症研究事業に含まれる岡部班の協力を得て、合同研究会を開催し発表をしていただくことにした。つまり研究協力者として参加していただき、その報告論文を集約することが目的とした。

B. 研究方法

1) Haemophilus influenzae b (Hib) 菌、Streptococcus Pneumoniae, Group B Streptococcus 等による小児の化膿性髄膜炎に関する調査

Hib ワクチンの臨床使用が可能になるのは研究開始時点では2007年末と予想されていたが、研究途中からは2008年7月以降と知らされた。又肺炎球菌ワクチンは研究開始時には治験が終了し、これから本年秋頃に申請されると予想されていたが、2007年10月末に製造許可申請された。したがって順調に申査が進めば2010年頃には臨床使用が可能になる予定である。GBSのワクチン開発も外国では検討されているが、わが国ではしばらく先であろう。したがって今回は我国の現状の実態の調査を行い、ワクチン接種開始後の変化を比較検討できる方法で調査する。本研究の基礎的部分は宮村分担研究者が担当し、臨床的検討は神谷班長が研究協力者の応援を得て担当した。感染研では疾患を起こした菌の調査は確定診断、薬剤耐性の調査並びにワクチンの必要性、使用後のワクチン効果の判断のため研究を行う。

研究期間：平成19年1月から平成21年3月31日までの3年間（必要があれば延長は検討する）

研究対象：生後0日～15才未満の男女が罹患した細菌性髄膜炎を中心とする全身感染症とその起原因菌調査

実施方法：

1. 検体について

15歳未満の患者さんの血液・髄液等から分離されたヘモフィルスインフルエンザ菌、肺炎球菌、B群レンサ球菌（B群レンサ球菌については、可能であれば母親分離株もセットで検査）その他、同定困難な菌など、解析のご希望がある場合には、基礎を担当する国立感染症研究所和田明仁先生に直接ご相談する。

①各施設で上記に該当する疾患と考えられる場合には採取した検体（最低血液と髄液又は穿刺液）を各施設細菌検査室又は外注の場合は業者で分離し、その細菌を送付する。（送付方法は別途指示

する）各県責任担当施設研究者は感染研の指示を守ること。

②髄液（穿刺液）の場合は細菌が出ない場合にはPCRで検出することも可能なので、その場合にはそれぞれ0.3mLを凍結して感染研佐々木次夫先生に直接送付する。詳しくは各県担当施設研究者と相談する。

③送付にはチョコレートスラント培地を使用するが、特注のため、約1ヶ月培地の準備がかかるので、当面は迅速な解析を優先させるため、チョコレート平板培地、血液寒天培地などお手持ちの培地でかまわないので、菌を塗布し外に菌が出ないように厳重に密封し、丈夫な二次容器に収納し、さらにそれをクッション材とともに、適度な強度の箱（事務局から郵送ように支給）に三重梱包した後、下記あて郵パックにて送付する。各施設からの送付は県担当施設研究者の指示による。病院から直接、菌株を送付した場合は、後日菌をゼラチンディスクにして、担当県の先生方に送る。（ゼラチンディスクにすると、 -20°C または 4°C での保存が可能になる）

送付先（和田昭仁先生）

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所 細菌第一部 和田昭仁

TEL 03-5285-1111 Ex2225

FAX 03-5285-1163

Email awada@nih.go.jp

①PCRを希望の検体がある場合は、冷凍にて、感染研佐々木次雄先生まで直接送る。

送付先（佐々木次雄先生）

〒208-0011

東京都武蔵村山市学園4-7-1

国立感染症研究所 細菌第二部 佐々木次雄

TEL 042-561-0771

FAX 042-565-3315

Email sasaki@nih.go.jp

2. 症例調査記入用紙（添付1）各施設で記入して、入院後1週間以内及び退院時に各県責任研究者担当者へFAXで送る。用紙は同一用紙の追記でよい。（FAX番号：〇〇〇〇〇〇）各県責任研究者は中央登録センター（班長）（FAX番号：059-236-4156）宛送付する。（国立感染研には班長より転送する）

研究対象者への用意

原則として研究対象者（保護者を含む）の同意説明書は「通常の診察を超えて検査、情報提供、検体供与を行う場合」には必要と考えるが、今回の調査は診察上必要なものばかりで、調査用紙も個人名は出ないので、患者さんとの間での同意説明は特別に必要ないと考える。各施設で考えが異なる

る場合には、それぞれの施設にまかせる。倫理委員会での検討は班長施設で一活実施するが、それぞれ各施設で必要な場合は実施していただく。

3. 研究実施に際しての倫理的配慮

研究発表、報告（論文を含む）に際しては個人が

特定できるような情報は掲載しない。又研究期間中も個人情報漏れのないよう厳重に注意する。なお各施設各県のデータは学会等での使用は自由だが、中央集計は班長施設でまとめて発表する。以下に調査記入用紙を添付する。

調査御記入用紙

(添付1) (入院時報告・退院時報告)

入院時報告は本枠のみ記入、退院時は追加記入して送る(入院時報告は、入院1週間以内で御記入ください)
(入院時報告・退院時報告)のいずれかでも記入してください

細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査票 (Hib・肺炎球菌・GBS)

施設名： _____ 病院

2008年、2009年 月 日

記載者ご氏名			
連絡先	Tel _____	Fax _____	e-mail _____
記載日	平成 年 月 日		
患者イニシャル	(施設内番号: _____)		
生年月・発症時年齢	_____年 _____月 _____日 発症時 _____歳 _____ヵ月		
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女		
患者住所(市まで)	_____県 _____市		
入院日	平成 年 月 日		
Hibワクチン接種歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (口国内 <input type="checkbox"/> 国外)		
肺炎球菌ワクチン接種歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (口23価ワクチン <input type="checkbox"/> コンジュゲイトワクチン)		
起炎菌同定手法	材 料 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液 <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> その他(_____) 検査施設 <input type="checkbox"/> 自施設での菌培養 <input type="checkbox"/> 委託施設での菌培養 他検査法 <input type="checkbox"/> 抗原迅速検査 <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> その他(_____)		
起炎菌	<input type="checkbox"/> インフルエンザウイルス <input type="checkbox"/> 肺炎球菌 <input type="checkbox"/> GBS <input type="checkbox"/> 菌分離出来ず <input type="checkbox"/> その他(_____)		
転院の有無	転院 <input type="checkbox"/> 有(転院先病院名 _____) <input type="checkbox"/> 無		
基礎疾患の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(種類 _____)		
初期治療に使った薬剤	<input type="checkbox"/> 抗菌薬(_____) ステロイド: <input type="checkbox"/> 使用あり <input type="checkbox"/> 使用なし		
全身感染症の診断名	<input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 肺炎 <input type="checkbox"/> 脳膜炎 <input type="checkbox"/> 菌(敗)血症 <input type="checkbox"/> 関節炎 <input type="checkbox"/> 骨髄炎 <input type="checkbox"/> 骨髄炎 <input type="checkbox"/> 中耳炎		
合併症の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 聴力障害 <input type="checkbox"/> 発達障害 <input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 水頭症 <input type="checkbox"/> 硬膜下膿瘍 <input type="checkbox"/> 硬膜下水腫(血腫) <input type="checkbox"/> その他(_____)		
転院(退院時詳細)	<input type="checkbox"/> 治療(発症後 _____ ヵ月) <input type="checkbox"/> 後遺症 (症状名: _____) <input type="checkbox"/> 死亡(入院 _____ 日)		
その他			

記入上の注意:

1. 症例登録のため、入院時報告は入院後1週間までに本枠内を記入しFAXでご送付ください。
2. 治療薬は商品名で結構です。
3. 菌は各施設で分離後各県責任者の指示にしたがって御送付ください。髄膜炎のPCRが必要な場合には別途各責任者にお問い合わせください。

なお、細菌感染症の疫学的基礎的解析については、分担研究者の宮村達男氏のグループで詳細は実施しており、その研究内容については本報告書に分担研究として別途まとめて報告してあるので重複を避け詳細はそちらを参照していただきたい。また、臨床グループの北海道地区に関しては、菌の検索は北里研究所生方教授のところで行っており、合わせてまとめにくいので疾患数のみ当方でまとめあとは最終結果が出た3年目の最終報告で比較検討することとする。

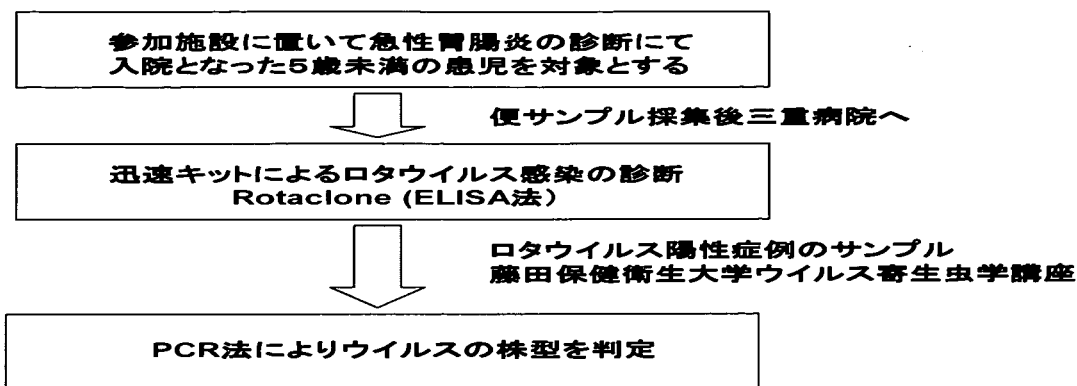
2. ロタウイルス感染症

本研究の多くは中野貴司共同研究者と神谷元研究協力者がCDCの研究協力を得て以下のよう

に実施した。

分担研究報告でも示したように、三重県内の津市、松阪市、伊勢市在住者で下痢症に罹患して入院する人の調査を実施した。したがってこれらの地域の方が入院する可能性のある5病院を登録し調査を実施した。入院時に患者の便サンプル(症状出現後14日以内)を採取しCDCの使用するRotaclo neで陽性になったサンプルは、藤田保健衛生大学に送付しPCR、法にて株型を判定する。この結果からCDCと共同研究によって全国の5歳未満の急性胃腸炎による入院例のうちロタウイルスが関与している症例数を推測することを試みることにしている。

方法



3. 疾病の流行状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究については岡部分担研究者と多屋研究協力者がまとめた。前研究班から持ち越されていた痙攣性疾患に関する研究は予防接種の現場では大変重要な問題であり、接種医の一番今まで得悩んでいたことである。今年度担当してきた共同研究者の栗屋 豊 聖母病院小児科部長らによって、12月にガイドブックとしてまとめられ出版された。またやはり前研究班からの継続持越しとなっていたAND調査(急性神経系疾患発症調査)も大体の成果が出てきており、今後は長期的な継続した観察が国で必要と思われるので、感染研の情報センターで取り上げられるかどうかの検討を開始していただいた。麻疹の流行対策は厚生労働省も大きく変更し予防策を発表しているが、実際の現場でどのくらい対象者がワクチン接種を受けるか、つまり接種率の向上対策が必要である、その観点から検討をした。

4. 成人の疾患に対するワクチン接種については、大石和徳分担研究者らによって検討をしていたが、今年度は特に肺炎球菌ワクチンの接種意義について検討した。大石分担研究者の報告と共同研究者の川上らによるワクチン接種とリンパ球動態の研究がなされた。それぞれ報告書がまとまっているので、詳細は見ていただきたい。

5. 本研究班の前身の種痘ワクチンの弱毒化の研究班以来俗称予防接種研究班として継続されてきた独自のワクチン研究グループ組織が全国各地にある。その研究者は年1回一堂に会し研究成果を報告してきた。厚生労働省の研究体制変化によりその機会がなくなったので、本研究班の中で組織体制を縮小して、実質的な討議をする機会をもつことになった。報告書にはそれによって集まった56題をまとめた。班会議で座長を付けて発表していただいたので、各座長にまとめをしていただき各

セッション毎にまとめてあるので、詳細は参照いただきたい。

6. 廣田班の研究方法与構成

平成18年度研究班(横田班)から厚生労働省が貸与を受けた調査票を解析する。実作業はCRO(医薬品開発業務受託機関)に委託する。

○班構成

分担研究者: 廣田良夫(大阪市立大学 公衆衛生学)
研究協力者: 奥村彰久(順天堂大学 小児科学)、小笹晃太郎(京都府立医科大学 地域保健医療疫学)、鈴木宏(新潟大学 国際感染医学)、中村好二(自治医科大学 公衆衛生学)、細矢光亮(福島県立医科大学 小児科学)、森雅亮(横浜市立大学 発生成育小児医療学)、森満(札幌医科大共学 公衆衛生学)、山口直人(東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学)

同研究者: 伊藤一弥(大阪市立大学 公衆衛生学)、田邊卓也(市立枚方市民病院 小児科)、中野貴司(国立病院機構三重病院 国際保健医療研究室)、福島若葉(大阪市立大学 公衆衛生学)

○班会議: 第1回(19. 8. 22)～第11回(20. 2. 18)、第10回は中止

C. 研究結果

1) Hib、肺炎球菌、GBS等の細菌性髄膜炎についての結果

全国1道8県における患者発生状況調査(県内患者数全数把握)を実施した。この調査は全国1道8県、288施設を対象に全数調査を行った。今年度まとめの対象とした5歳未満人口は調査対象全体1,177,930人で、北海道を除くと957,930人であった。表1に示した如く2007年度初年度集計の結果は(2008年3月10日現在)髄膜炎78例、Hib髄膜炎(肺炎)24例(3例)、肺炎球菌髄膜炎34例、肺炎球菌非髄膜炎(肺炎)94例(19例)、GBS髄膜

炎17例、GBS非髄膜炎（肺炎）6例（3例）であった。これを罹患率計算すると、5歳未満人口10万人当たりHib髄膜炎6.6、非Hib髄膜炎2.5(0.3)、

肺炎球菌髄膜炎2.9、肺炎球菌非髄膜炎（肺炎）9.8(2.0)、GBS髄膜炎1.4、GBS非髄膜炎（肺炎）0.6(0.3)となった。

表1 患者発生状況調査

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島
協力病院数	63	17	59	56	15(県境2病院を含む)	18	10	34	16
5歳未満人口	220,000	93,288	96,898	267,298	83,997	86,156	31,898	223,144	75,251
Hib髄膜炎	9	5	4	12	6	7	3	23	9
Hib非髄膜炎	~	0	0	8	1	0	1	13	1
肺炎球菌髄膜炎	4	3	1	8	1	1	2	6	8
肺炎球菌非髄膜炎	~	0	1	34	6	7	2	44	0
GBS髄膜炎	2	1	1	5	1	0	0	7	0
GBS非髄膜炎	~	0	0	1	2	0	0	3	0

*各疾患の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。(2007年(初年度)集計;2008年3月現在)

細菌学的性状については、宮村の報告にもあるが、図1インフルエンザ菌の型別及び薬剤感受性

(2008年2月まで)を、また図2には肺炎球菌分離菌の血清型を示した。

インフルエンザ菌の型別及び薬剤感受性 2007年6月～2008年2月

生物型別株数		血清型別株数		βラクタマーゼ	
生物型	株数	抗原血清型	株数	陽性	株数(%)
1	22	b	33	陽性	4株(12%)
2	8	Nontypable	1	陰性	30株(88%)
3	2	計	34	計	34株(100%)
4	2				
計	34				

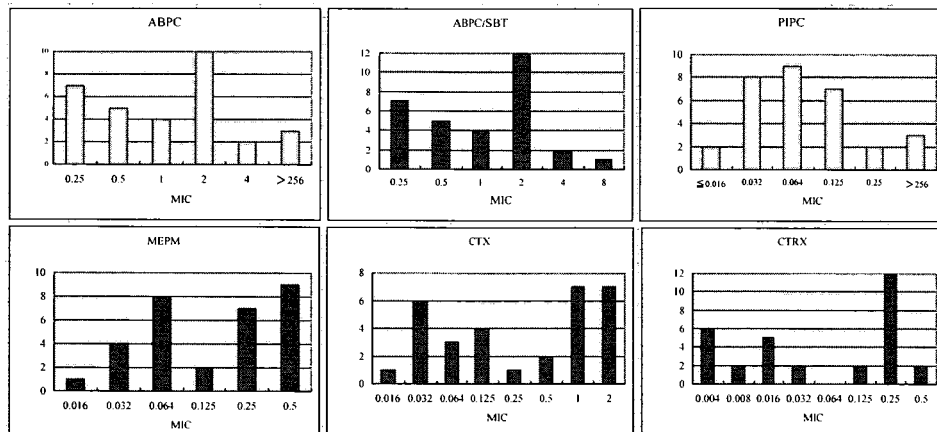
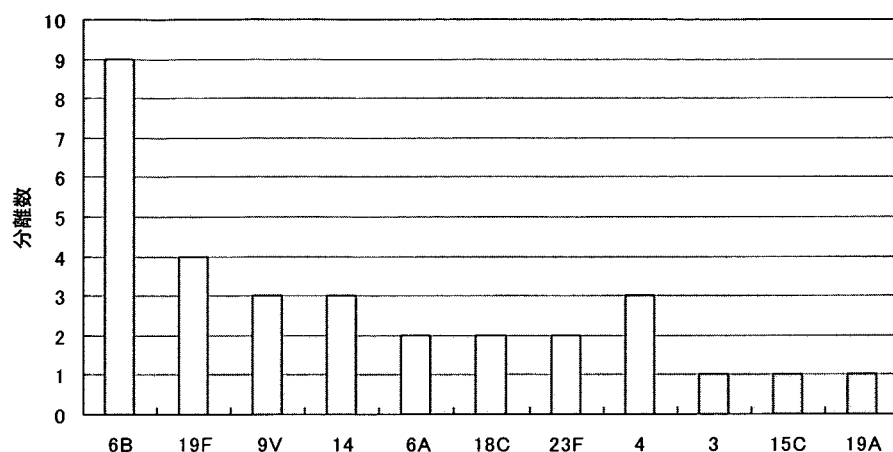


図1インフルエンザ菌の型別感受性 (2007.6～2008.2)

分離菌の血清型 (肺炎球菌)



7価ワクチンカバー率90.3% (28/31)

図2 分離菌の血清型 (肺炎球菌)

2) ロタ感染症初年度の研究進行状況

2008年2月末時点で、三重県下3市全体で117例（鈴鹿中央総合病院0例、三重病院56例、三重中央医療センター3例、松阪中央総合病院31例、山田赤十字病院27例）が登録されている（表2）。うち各施設での糞便迅速検査が実施された症例は89例（ロタ陽性11例、ロタ陰性78例）であった。2008年2月初旬より、津市を中心にロタウイルス陽性患

者が増加している。現在各種解析を進めているところであるが、各施設での迅速検査とRotacloneの結果一致率は良好であり、施設迅速ロタ陽性例11例をRotacloneで再検した結果10例（91%）が陽性、施設迅速ロタ陰性例39例のRotaclone検査結果は全例陰性であった。

表2. 症例登録状況 (2008年2月末現在)

	三重病院	三重中央	松阪中央	山田赤十字	鈴鹿中央
登録症例数	56	3	31	27	0
各施設での迅速検査					
ロタ陽性	5	3	1	2	～
ロタ陰性	35	0	22	21	～
未実施	16	0	8	4	～
Rotaclone陽性者/施設迅速ロタ陽性者	5/5	3/3	1/1	1/2	～
Rotaclone陽性者/施設迅速ロタ陰性者	0/13	～	0/11	0/15	～

3) 岡部分担研究者の共同研究者は痙攣性疾患に対する対応方法を単行本として出版した。ガイドブックとしてまとめたものは、診断と治療社より

「神経疾患を持つ小児に対する予防接種ガイドブック」として、出版された。麻疹教育啓発用DVDの作成：2008年2月末に完成し、国立感染症研究所

感染症情報センターのホームページ上（2008年3月現在URL: <http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/Video/measlesVideo.html>）に公開した。また、3月10日に、同ホームページ上に、DVDでの配布を記載したところ、医療機関、保育所・学校、保健所、自治体、医療関係企業等から、多数の希望が寄せられ、2008年3月末現在で1,500件以上に配布した。

教育関係機関については、文部科学省から、全国の中学校、高等学校への配布につき、本DVDの提供依頼があり、本研究班の成果物として提供をした。

なおこれらの内容は、厚生労働省、文部科学省における麻疹対策全体の啓発資料としても用いられた。

4) 成人の肺炎球菌jの研究では、CV接種2月後の血清型4および14特異IgG濃度は有意に増加し、血清中OPK活性との相関が認められた。また、オプソニン活性の増加はHIV非感染者に比較して、HIV感染者では低下しており、末梢血CD4数に依存していた。HIV感染者において、CV接種前の血清中特異IgG濃度とOPK活性との相関は有意でないか、弱かった。これに対し、CV接種後には両者の相関は改善した。さらに、CV接種8ヶ月後の血清中特異IgG抗体濃度とOPK活性は低下傾向を示したが、血清中OPK活性はHIV感染にかかわらずCV接種前値以上を維持していた。末梢血自然免疫リンパ球の動態解では、ワクチン接種2週後での末梢血NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞数は増加する例と減少する例がみられた。経時的な推移をみると、全症例におけるNKT細胞、iNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞数の平均値はいずれのサブセットでも顕著な変化はみられなかったが、接種2週後の早期に増加をみせたグループだけで解析するとiNKT細胞において2週後と3ヶ月後に2つのピークをもつ2峰性のグラフを示す傾向が認められた。一方、T細胞の活性化抗原として知られているCD25、CD69のNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞上の発現についても検討したが、接種前後において発現が検出されなかった。

自然免疫リンパ球と血清抗体価との関連性：血清抗体価(IgG)は、現在10症例に対し、莢膜血清型6B、23Fについて6ヶ月まで測定を終了している。その結果、6Bについては8例、23Fについては6例で接種前値の2倍以上の上昇または $1\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示したが、残りの症例については低い値にとどまっていた。また、抗体価が上昇した症例ではワクチン接種後4週から3ヶ月後にピークを示し、その後は減少に転じた。

次に、血清抗体価の末梢血自然免疫リンパ球数の推移との関連性を調べるために、各自然免疫リ

ンパ球の変化数と血清抗体価の変化率の相関について解析を行った。nが少ないためか有意差はないものの、6BでDNiNKT細胞と血清抗体価が正の相関、23FでCD4+iNKT細胞と血清抗体価が負の相関の傾向が認められた。一方、それ以外のiNKT細胞サブセット、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞と血清抗体価については、現時点では相関傾向は認めなかった。

5) 全国の研究協力者からの報告

(1) ポリオ・Hib・小児肺炎球菌

座長のまとめ：宮村 達男、荒川 宣親（国立感染症研究所）

ポリオ関連では下記の3題とHibの発表一題があった。

a) 愛知県におけるポリオワクチン調査（2007年）
宮津光伸（名鉄病院予防接種センター）

後藤泰浩（上飯田第1病院）

磯村思无（名古屋女子大学）

伊藤雅、山下照夫、皆川洋子（愛知県衛生研究所）
平成19年（2007年）1月から12月までに名鉄病院予防接種センターを受診し、抗体検査を希望した143人についてポリオ接種後の中和抗体価を測定した。そのうち2回接種者115人について2回接種後の経過年数別の抗体保有状況を調べた。

I型、II型については20年以上にわたり高い抗体保有率が維持されていたが、III型については3年後から低下し、20年以上たつと陽性率は50%程度に低下する。この傾向は平成7年から同施設で毎年調べているこの調査と比較しても同様であった。

b) 個別接種によるポリオワクチンの投与における接種率に関する研究

国富泰二（土佐希望の家小児科）

岡山市では、平成9年からポリオワクチンの接種を、集団接種方式から個別接種方式に変更したので、その後の接種率の推移を検討した。接種率は1, 2回ともほぼ90%以上を維持し、それまでの集団接種の時と比較して低下していなかった。また、この期間にはポリオによる麻痺患者も認められなかった。岡山市のような65万都市では、個別接種方式でも可能と考えられたという。接種された児と、非接種児とが共に集団保育されているような施設では接種児の便処理等について細心の注意がなされるよう徹底せねばならない。

c) ワクチン関連ポリオ麻痺(vaccine associated paralytic poliomyelitis(VAPP))が疑われた1例の報告

細矢光亮（福島県立医科大学医学部 小児科）

隅越誠、佐久間弘子（星総合病院 小児科）によってなされた。

平成19年5月11日にポリオワクチン接種を受け、約2週間後に39°台の発熱後に弛緩性単麻痺を発症

した。左下肢の筋萎縮及び麻痺は現在も残存している。髄液からは検出されなかったが、糞便検体よりポリオウイルス2型(ワクチン株)が分離されている。分離されたポリオウイルスはワクチン株とのことであるが、その詳細な報告はなかった。髄液からはPCRによっても、分離によってもウイルスは検出されていない。臨床経過、理学所見、検査成績はポリオウイルス感染症に矛盾せず、ワクチン関連ポリオ麻痺(VAPP)と判断された。

d) 細菌性疾患ではインフルエンザ菌b型全身感染症の抗莢膜多糖体抗体価に関する発表が、石和田稔彦等によって報告された、それによると2歳未満でHjb感染症に罹患した場合は、抗PRP抗体価の上昇が悪く全身感染症を反復する例が認められるので、低年齢で罹患した症例ではHibワクチンの1回接種が必要であると結論されている。

(2) 麻疹・風疹基礎関係

座長のまとめ: 田代 真人 (国立感染症研究所)

(a) 2007年に分離された麻疹ウイルスの性状

中山哲夫: 北里研究所

宮田章子: 宮田小児科

吉田菜穂子: 立川共済病院

藤野元子: 東京都済生会中央病院

吉川哲史: 藤田保健衛生大学

庵原俊昭: 国立病院機構三重病院

研究要旨: 2007年3月より東京都で高校生・大学生を中心に麻疹が流行しワクチン接種歴を有するSecondary vaccine failure (SVF) 症例は典型的な症状を認めることがなく診断に苦慮した。こうした症例の臨床検体を対象にウイルス分離、RT-PCR, RT-LAMP法により遺伝子の検出を行った。典型的な症状を認めた4例のうち2例から麻疹ウイルスが分離され全例から遺伝子が検出された。一方、非典型的なSVF症例18例からはウイルス分離は陰性であったが、RT-PCRでは9例(50%)、RT-LAMPでは12例(67%)から麻疹ウイルス遺伝子が検出された。2007年に分離された麻疹ウイルスのN, H遺伝子の解析を行いD5に属する遺伝子型の流行であることが明らかとなった。1990年から2005年まで流行していた株は、D5 (palau/93 type) であったが系統樹解析からD5 palau typeとは異なるD5 Bangkok/93 typeに属していた。2006年に愛知県で散発流行例から分離されたD9株とともに抗原性の変化を調べた。AIK-Cワクチン株、D5 palau type, D5 Bangkok type, D9株に対する中和抗体価には2管以上の差は認めず抗原性には大きな差はないと考えられた。

(b) 「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」

麻疹中和(NT)抗体陰性者における麻疹EIA-IgG抗体 -2つのEIAキットでの比較-

楠原浩一、保科隆之、齋藤光正、原寿郎: (九州

大学大学院)

研究要旨: 院内感染対策として医学部学生の麻疹に対する免疫状況を調査する過程で、中和抗体陰性者における2つの酵素抗体法(EIA)キット(「生研」と「バイダス」)の測定結果を比較する機会を得た。

「生研」でEIA価4.0以上の(+)であった22名のうち、EIA価が8.0以上10未満「満の者では「バイダス」での(-)はみられなかった。「生研」で10以上の8名は全て「バイダス」でも(+)であった。今回の結果は、EIA-IgG「生研」の低値陽性は、抗原の異なるEIAでは(-)や(±)となる場合があることを示している。医療従事者や医療系学生を対象としてEIA-IgG「生研」によって麻疹の免疫の有無を調べる場合には、「EIA価8未満または10未満」をワクチン接種対象に含めるなどの対応が必要である可能性が示唆された。

(c) 麻疹既往症を有する小児に対するMRワクチン追加接種の安全性と効果の検討

一臨床反応と抗体応答一

熊谷卓司: 医療法人社団恒仁会くまがい小児科

庵原俊昭: 国立病院機構三重病院

中山哲夫: 北里生命科学研究所

神谷齊: 国立病院機構三重病院

研究要旨: 麻疹・風疹混合(MR)ワクチンの2回目接種に際しては、すでにどちらかの疾患に罹患した小児に対する安全性を示す必要がある。実際には既往歴のある小児に麻疹・風疹生ワクチンを接種しても特段の問題を生じないことは世界的に認知されている事実であるが、罹患者のみに注目して行われた研究は少ない。本研究では、北海道で麻疹が流行した2000年から2001年にかけて麻疹に罹患し、その後数年を経過した小児にinformed consentを得た上で、MRワクチンの追加接種を行い、臨床反応、ELISA抗体価の推移について検討を行った。その結果、麻疹罹患歴のある小児に対するMRワクチン追加接種は特に問題となる副反応を生じることなく安全に施行可能であることが明らかとなった。さらに今回の麻疹罹患児においては麻疹ウイルスに対する抗体反応に有意ではあるが、ごくわずかの追加免疫効果が観察され、一方ワクチン接種により免疫が獲得されていた風疹については著名な追加免疫効果が見られた。

(d) 麻疹ワクチン歴による麻疹発症時の麻疹ウイルス感染末梢血単核球状と咽頭からのウイルス分離に関する研究

研究要旨: 麻疹における二次性ワクチン不全(SVF)の病態を明らかにするために、麻疹ウイルス感染末梢血単核球(PBMC)数($\log_{10}/10^7$)を測定するとともに、SVF者から周囲への感染リスクについて検討を行った。0~1病日の麻疹ウイルス感染PBMC数は、

ワクチン歴なし群 4.03 ± 0.80 であったのに対し、ワクチン歴あり群では 1.91 ± 0.92 と $1/130$ の量であった。また、咽頭からのウイルス分離では、ワクチン歴なし群では5例全員からウイルスは分離できたが、ワクチン歴あり群では3例中1例しかウイルスは分離できなかった。以上の結果から、SVF患者では麻疹ウイルス感染PBMC数が有意に少なく、この病態がSVF患者における症状の軽症化および周囲への感染リスク軽減に関与していると推察された。

(e) RSV, インフルエンザウイルス抗原を発現する組換え麻疹ワクチンAIK-C株の樹立

澤田成史、樋口彰、中山哲夫：北里生命科学研究所

駒瀬勝啓：国立感染症研究所

研究要旨：弱毒麻疹ワクチンAIK-C株は安全で有効なワクチンとして世界的に知られておりAIK-CのReverse genetics systemを開発し安全性に確立された生ワクチンウイルスベクターとして利用することを検討した。N/P, P/M junctionにAsc 1配列を導入し外来性ウイルスタンパク遺伝子を挿入した。

現在ワクチンの開発されていないRespiratory syncytial virus (RSV) F, Gタンパク翻訳領域、インフルエンザウイルスHA, NA翻訳領域を挿入しこれらのタンパクが発現されていることを確認した。更に、N/P junctionにinfluenza HA, P/M junctionにRSV G遺伝子を導入し多価ウイルス抗原を発現する組換え麻疹ウイルスを作製した。ワクチン化には超えなければならない障壁があるが、新規ワクチン開発の生ワクチンウイルスベクターとして有用と考えられる。

(f) 麻疹ワクチン高橋株のp150タンパクの1042位のHisが温度感受性を規定する。

坂田真史、中山哲夫：北里生命科学研究所

駒瀬勝啓：国立感染症研究所

研究要旨：麻疹高橋株は 35°C でよく増殖し、 39°C では 35°C の $1/1000$ と増殖能が低下する温度感受性 (temperature sensitivity ; ts) の性状を有している。Tsの性状は多くのワクチンの弱毒マーカーと考えられており高橋株のtsの性状に関与する遺伝子領域を決定することを目的とした。高橋株から全長の感染性cDNAを構築し感染性ウイルスを回収するreverse genetics法を確立し高橋株の分離された同年代に分離された野生株との間で組換えウイルスを作成し温度感受性を検討し非構造タンパクのp150の1042位のHistidineが高橋株の温度感受性を規定していることが明らかとなった。

(g) 「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」

予防接種連続投与後に発症した血小板減少症患者

における血小板結合IgG抗体の検討

泉達郎、岡崎直歩、武口真広、半田陽祐、宮原弘明、是松聖悟、末延聡

研究要旨：1歳0-2ヶ月時に、4週毎8週間で、麻疹-風疹(MR)ワクチン、水痘(VZ)ワクチン、おたふくかぜ(Mu)ワクチンを連続して接種し、12日後、1歳3ヶ月時、発熱とともに体幹に点状血斑が出現し、血小板減少 $5,000/\text{ml}$ を認めた。血清MR, VZ, Muウイルス抗体価は、最後のMuIgG抗体以外いずれのIgMとIgG抗体が上昇、PAIgG $39.0\text{ng}/10^7\text{cells}$ ($9.0-25.0$)であった。プレドニゾロンにて一過性の効果を示すも、血小板減少は4ヶ月以上持続し、途中の感染にて増悪した。1歳5ヶ月血小板 $2.7 \times 10^4/\mu\text{l}$, PAIgG, $286\text{ng}/10^7\text{cells}$ 時に全血 10ml より血小板を単離し、血小板表面に結合しているIgG抗体はM7. $3\text{mg}/\text{dl}$, R2. $1\text{mg}/\text{dl}$, VZ $<2.0\text{mg}/\text{dl}$, Mu $<2.0\text{mg}/\text{dl}$ とMRウイルスのIgG抗体を検出し、血小板減少症の基礎的成因、治療の改善について検討した。

(h) 麻疹ウイルスのゲノタイプ間のアミノ酸配列

牛島廣治：鹿児島国際大学/東京大学

周玉梅：ジョージア州立大学

Frey TK: ジョージア州立大学

研究要旨：今まで麻疹ウイルスのアミノ酸配列の特徴を詳しく調べたものがない。概ねゲノタイプが異なってもNSP領域の変異は最大4.4%, SP領域の変異は最大3.7%である。しかし遺伝子の部位によってはさらに異なり、HVRは最大33.6%であった。E2領域やP150領域はE1, P90より非同義置換が多かった。全体的に疎水性および脂肪族アミノ酸の比率が高くHVRではプロリンが27.3%であった。Clade1のコードンの塩基、アミノ酸を調べたところNSPの方に組換え(リコンビナント)が見られるがSPには組換えが見られないと思われた。また同義置換に対する非同義置換の割合を見るとHVRに4ヶ所、CとE1に2ヶ所大きく見られPositive selectionと考えられた。この場所が複製、免疫、感染性に関係があるように思われた。またE2に対するモノクローナル抗体でClade1は検出できるがClade2は検出できないものを見出した。この事はE2でClade1と2を分けることが可能と思えた。

(i) 母乳の麻疹ウイルス中和活性に関する研究

牛島廣治：鹿児島国際大学/東京大学

早川有子：群馬パース大学

駒瀬勝啓：国立感染症研究所

研究要旨：昨年度の母乳中の麻疹抗体(IgA)の存在を見出した。本年度は母乳中の麻疹抗体(IgA)の高い群と低い群において母乳の麻疹中和活性を調べた。麻疹中和活性はいずれの群においても低かったが、わずかの例において中和活性が見られた。しかし麻疹IgA抗体とは関係がなかった。

(3) 麻疹、風疹、MR臨床

座長のまとめ 岡部 信彦 (国立感染症研究所)

このセッションでは、自治体における定期接種体制、全数把握体制に関する調査2題、地域におけるMR実施状況3題、地域における全数把握1題、成人麻疹の臨床像1題、麻疹排除への取り組みに関する計画1題の発表が行なわれた。

自治体における麻疹風疹定期予防接種体制は、個別接種88%、期間限定せず40%、実費徴収なし98.7%、未接種者への行政措置は56%が実施、しない自治体は「法に基づかない接種」などであった。法改正に伴う現場の混乱に対する問題点が述べられた。法改正による麻疹風疹全数把握実施以前に麻疹の全数把握は29都道府県7政令都市であり、風疹では4都道府県であった(発表:日本外来小児科学会予防接種委員会)。

地域からの発表では、千葉県市原市において麻疹全数報告148例(中学生最多)、麻疹ワクチン接種率は1期101%、2期81.8%であった(千葉市市原健康福祉センター 一戸)。世田谷区医師会においては、平成18年度MR1期は90%以上、2期は84%であった。2歳-中3を自己負担金なしの対象年齢とし、希望者に接種を行ない、1期経過措置50名、2期経過措置は5名であった(発表:世田谷医師会 井手)。山梨県3市では全国最低レベルの公表があった後、予防接種率の底上げのための活動に取り組んだことが述べられた(発表:山梨県中北保健所 橋田)。

麻疹eliminationのためには予防接種記録を電子化し、年齢別の累積接種率及び未接種時の全数を把握し、接種の徹底をはかる重要性が述べられた(発表:兵庫県姫路市 岡藤)。

麻疹臨床像では、15歳以上の麻疹について、発熱から発疹日は短縮するが有熱期間は小児と差がないこと、血小板の減少、AST/ALTの上昇が有意に高いことが示された(福岡市立こども病院 青木)。民間(私)企業を巻き込んだ麻しん排除運動の戦略に関する研究として富山県からの開始計画、学校における麻しん予防接種歴・発症状況の管理及び報告ツツ仕様書の作成などが、岡部班への追加報告として発表された(発表:株・e-solution 佐々木)

(4) インフルエンザ関係

座長のまとめ: 中野 貴司 (国立病院機構三重病院)

インフルエンザ関連セッションでは、計6編の研究が報告された。松岡(松岡小児科医院)らは2006/07流行期の松本市某地域における疫学調査を、自施設への受診患者と小・中学校のインフルエンザ欠席者の解析により行った。その結果、当該シーズンはB型(Victoria系統)を主としたA香港型との混合流行で、小・中学生の患者が多かった。

同様のA B混合流行でB型ウイルスが山形系統であった2004/05シーズンは、中学生の患者が少なかった点と対比されると考察した。そして、最近4-5年はB型が優勢であり、その対処策の大切さを指摘した。松岡らは併せて、2006/07流行期終了時に、市内の幼稚園児、小・中学生に対するアンケート調査を実施した。ワクチン接種率は、幼稚園63.0%、小学校低学年50.3%、小学校高学年36.9%、中学校29.0%で、年長となるにつれて減少していたが、任意接種ワクチンとしては高い接種率であり、住民のワクチン効果への期待が感じられた。ワクチンの予防効果は認められたが、さらに有効なワクチン開発や患者の接種費用軽減を提唱した。オセルタミビルに関しては、その有効性ととも、「異常言動」に関する報道による患者からの不安が聞かれた。

崎山(崎山小児科)は、インフルエンザワクチンの効果について否定的な結論を導き小学生への集団接種中止の契機になったと言われる研究報告「ワクチン非接種地域におけるインフルエンザ流行状況」(トヨタ財団助成研究、報告書番号C-010、助成番号2C-018;昭和62年1月31日発行)に対する再検証を行った。非接種者と2回接種者でのインフルエンザ罹患の相対危険度(relative risk)からワクチン有効率(efficacy: $1 - \text{relative risk}$)とその95%信頼区間を計算した結果、ワクチンは予防効果を示していた。併せて、昭和59年の前橋市では調査対象となった小学生25,122名のうち2回の予防接種をしていたものはわずか3名という事実の問題提起を行った。

基礎疾患を有する者に対するインフルエンザワクチンの接種に関して、3題の報告が成された。横田(横浜市大)は、抗IL-6レセプターモノクローナル抗体であるトシリズマブ投与中の全身性若年性特発性関節炎患者25例(平均年齢 11.6 ± 5.8 歳)におけるワクチンの安全性と免疫原性を検討した。接種後に重篤な副反応は観察されず、概ね安全に接種が可能と報告した。HI抗体価については有意に上昇していない例の占める割合が高く、さらなる検討のうえ評価する必要があるとした。

阿部(昭和大)らは、鶏卵アレルギー児に対する接種についてプリックテストを用いた安全性の評価について報告した。ワクチン原液によるプリックテスト陽性者9例のうち2例に接種を行った結果、接種後48時間までに発疹や掻痒感は認められたが即時型症状は認められなかった。プリックテスト陰性者55例では、接種後48時間までに発疹や発熱を呈した者4例、即時型症状無しであった。この結果より、プリックテスト陽性者でも安全に接種できる可能性があると考えた。

小倉(国病高知病院)らは、鶏卵アレルギー児

に対して、10倍希釈したワクチン液による皮内反応を参考に接種した7年間の成績をまとめた。皮内反応陽性者に対しては分割接種を行った。55名に60回の接種を行い、9例に局所反応、2例に蕁麻疹（1例は両症状とも出現）を認めた（副反応出現率16.7%）。アナフィラキシーを呈した例は無かった。皮内反応と副反応の検討からは、皮内反応が局所反応を予知するとは言えなかった。

質疑応答では、ワクチン有効率の検討に際して95%信頼区間を用いて解析することの重要性について、疫学専門家からのコメントがあった。また、鶏卵アレルギーを有する児に対するワクチン接種に関して、プリックテストの現場での運用についての注意事項が議論された。

（5）水痘・ムンプス関係

座長のまとめ 浅野喜造（藤田保健衛生大学小児科）

水痘、ムンプス感染ならびに制御に関係する報告が4題なされた。関東の1地域において2回の乳幼児健診と小学校就学前に水痘とムンプスの罹患歴とワクチン接種歴の調査がなされ、いずれも任意接種のワクチンであることから1歳6ヵ月時の接種率は低いものの、それらの接種率は小学校入学前には水痘ワクチン57.3%、ムンプスワクチン62.8%までに上昇することが示された。両ワクチンともに小児にとって必要度の高いワクチンであり公費負担による定期接種化の必要性が強調されている（国分寺市医師会 山本光興）。大阪府の馬場宏一（ばば小児科）は健常児への水痘ワクチン接種5ヵ月後、左背部に帯状疱疹を発症した症例を報告した。水疱からのウイルス分離に成功し、その株が岡ワクチン株であることが判明した。極めて稀有な事例なるも接種後の詳細な調査の必要性を示し本ウイルス感染の制御に役立てるべきとしている。香川県の永井崇雄（永井小児科医院）は10年にわたる水痘ワクチンの免疫応答の確認調査からIAHAよりもgpELISAの感度が良好であることを認めた。また初回接種で抗体陽転の認められなかった児に再接種を行い全例で抗体の陽転したことを確認している。長崎大学小児科の森内浩幸は免疫抑制状態の患児が入院する小児病棟での水痘流行の制御が困難であり、時に致命的な症例を経験することもあることを報告した。隔離、水痘ワクチン、免疫グロブリン、アシクロビル投与、またリアルタイムPCRによる二次感染者の早期発見などを試み流行拡大防止に努めるも困難であることは多くの小児科医に共通する認識であろう。

両疾患の効率的な制御には定期接種化ならびに接種率向上による自然流行の排除が必要であろう。

（6）BCG・狂犬病関係

座長のまとめ：宮崎千明（福岡市立西部療育センター）

BCG：BCGによる副反応3症例が報告された。西村ら（愛知県厚生連昭和病院）が報告した症例1はBCGによる腋下リンパ節炎（皮膚穿孔・排膿あり、菌同定）。症例2は3ヶ月時にBCG接種し約4週後に川崎病に罹患後、接種部位の発赤と全身に中央部が膿疱化する紅色斑丘疹が出現し、BCG接種後の全身性丘疹状結核疹（病変部位からは菌分離・PCR陰性）と診断された。他に、村岡（大阪府）により、6歳時のBCG接種に引き続いて13年後もケロイドを残した長期観察例が報告された。予防接種後健康被害認定審査においても、上記のような腋下リンパ節炎、結核疹様発疹、瘢痕ケロイド症例の申請がまれならずあり、注意が必要である。

久田（山梨県富士・東部保健福祉事務所）らは、平成17年4月の結核予防法改正（生後0～6ヶ月未満児接種）後のBCG接種率を報告した。生後6ヶ月までに5管区で93～100%の接種率であった。BCGは短い定期接種期間にも関わらず、各地で高い接種率を確保できており、市町村の努力が伺える。

狂犬病：宮津（名鉄病院予防接種センター）から、最近3年間の狂犬病ワクチン接種状況が報告された。曝露後接種が95例。アジア地区が70%、犬が77%を占めた。海外でも約3割の症例が当日に、8割が7日以内に曝露後免疫を受けていた。赴任・出張先によっては曝露前免疫が必ずしも必要ではないのではないかとの意見を述べた。

一方、柳沢・高山ら（都立駒込病院）は、同意を得た健康成人に対して国産の狂犬病ワクチンをWHO方式（0, 7, 28日）で接種した場合の抗体価を報告した。3回接種後2週間で全員感染防御レベルを越えて陽転した。曝露前免疫をWHO方式に従って短期間で終了し、曝露後免疫をより確実にすることの有用性（有効性と安全性）を述べた。また、タイ赤十字方式を改変した少量皮内接種法を試み、論文報告した（Prog. Med. 27:2937-2939, 2007）。全例で感染防御レベルを超え、副反応も軽微であったため、ワクチン供給不足の中での便法として、また平時での接種法の可能性が示唆された。

狂犬病ワクチンに関しては、2006年11月にフィリピンで感染した2例が国内で死亡し、ワクチンの接種需要が急増しワクチン不足を招いた。今後、ワクチンの安定的供給と、渡航先や滞在期間、仕事内容等を勘案した曝露前予防に関する明確な指針が求められる。また、国内での咬傷例では狂犬病の危険のないことの周知も必要である。

（7）小児その他のワクチン

座長のまとめ：庵原 俊昭（国立病院機構三重病院）

このセッションには、地域の予防接種率調査2題、地域自治体の定期接種ワクチンへの対応1題、日本脳炎ワクチンへの対応1題、重心児者のムンプス血清疫学1題、重心児者・てんかん児者へのワクチン接種1題、肥満細胞腫患児へのワクチン接種1題、AND調査1題の合計8題が含まれていた。

地域の予防接種率調査では、いずれの地区もBCG接種率は98%以上、麻疹ワクチン1期接種率は94%と良好であったが、MRワクチン2期接種率は85%と、目標接種率(90-95%以上)よりも低率であった。また、愛知県の調査でもMRワクチン2期接種率は85%であった。3カ所からの報告結果から、MRワクチン2期接種率向上対策が、今後の課題であることが示された。

日本脳炎ワクチンに対しては、平成17年5月の勧告、平成18年8月の再通知、平成19年5月の厚生労働省ホームページの更新などにより、保護者が混乱し、勧告や通知に応じた問い合わせが予防接種センターへ寄せられている。愛知県の調査では、防蚊対策啓発ポスターの影響で、接種を希望する保護者が増加していること、愛知県内の95%の市町村は、接種希望者に対しては同意書をとって接種できるように対応していることが示された。

重心児者やてんかん児者へのワクチン接種に関しては、接種基準や接種量の検討が行われ、接種を勧める方向で基準が作成されている。重心児者のムンプス抗体調査では、EIA-IgG法で測定しても抗体陽性率が低いことが示され、重心児者へのムンプスワクチン接種基準作りの必要性が提唱された。また、肥満細胞腫へのワクチン接種は、特に問題がないことが示された。

奈良県のAND調査で特記すべきは、OPV接種後3週後に発症した9ヶ月のAFP例である。また、胃腸炎に伴うけいれん例の報告が増加していることも興味深い報告である。なお、脳炎・脳症が8例、ADEMが1例報告されているが、いずれもワクチンとの因果関係がない症例であった。

(8) 成人ワクチン(DPT・風疹・肺炎球菌・インフルエンザ)

座長まとめ：大石和徳(大阪大学微生物病研究所)・多屋馨子(国立感染症研究所情報センター)

植田らは看護学生1,167人におけるDPTワクチン抗体価測定(ジフテリア、破傷風毒素、百日咳)の結果を報告した。ジフテリア、破傷風毒素抗体は高いのに比較して、百日咳抗体価陽性率は低かった。この結果から、看護学生を含む若年成人には百日咳の感受性者が存在することが示唆される。前田らは、大学医学生における百日咳集団発生事例の調査研究を報告した。2007年7月に遷延する咳嗽発作、肋骨骨折をおこした医学生が百日咳を疑われた。その事例を契機に集団感染が疑われ、

医学生、看護学生を対象とした調査を実施した。臨床診断とPCR結果から確定11例、可能性例23例、疑い例47例、合計81例を同定した。

持田らは、20-50歳代の会社員246名に対して細菌凝集反応による百日咳抗体価を測定した。東浜株、山口株に対し10倍未満の抗体陰性者が15%存在した。

岡田らは223名の成人に対して現行のDTaPワクチン0.5 mlを接種し、その副作用について調査した。発熱1.3%、全身倦怠感3.1%、発赤・腫脹が10.3%であり、顕著な副作用は認められなかった。この結果から、我が国の成人に対する百日咳対策として、国産のDTaPを利用できる可能性が示唆された。

高山らは30名の成人に対してDPTワクチンを0.2 mlに減量して接種し、その効果と安全性を検討した。副作用として、発熱15%、局所の疼痛56%が認められた。抗体価は90%以上で上昇した。DPTワクチン0.2 ml接種は安全で、百日咳抗体および破傷風抗体上昇がされる。

牛島らは、平成17年3月～18年3月に群馬県の産婦人科医院に入院し、出産2日目以降の褥婦438名(16～43歳：平均29.5歳±4.6)を対象に、風疹の予防接種状況・罹患状況を調査したところ、予防接種率は72.2%、罹患率は68.2%(再度検討中)であった。予防接種歴・罹患歴については、35～40%が不明と回答しており、予防接種「+」・罹患「+」が60.4%もあった。自らの予防接種と罹患の状況を正確に把握していない状況が伺われた。

寺田らは、平成17年に4年制の全国一般大学の学長宛に入学時における既往歴・接種歴調査を依頼したところ、31大学から結果の回収が得られ、回収数は全国22,864名中、18,715名(81.9%)であった。このうち有効回答数は麻しんが17514名、風疹が17505名であった。ここから麻疹感受性者率は5.2%、風疹感受性者率は10.2%との結果が得られた。医療、福祉、教育関連の大学生は2回接種あるいは抗体測定後の予防接種が望ましいが、それ以外の大学生でも望ましいものの、費用やワクチン不足などの問題があることから、少なくとも接種歴および既往歴を厳重に調査し、どちらも不明な学生はMRワクチンを接種すべきであると報告した。

大石らは、65歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果について、肺炎球菌ワクチン+インフルエンザワクチン群と、インフルエンザワクチン単独群にわけて検討した結果、接種後2年間の肺炎の発症頻度については、両群で有意差が見られなかったが、併用接種により肺炎による入院期間は2.4日短縮した。さらに、併用接種により2年間における肺炎による

入院医療費に関する費用対効果は医療費削減額が年間1100万円である一方、ワクチン費用は一人7,000円として275.8万円であったことが報告された。

杉下らは、2006/07シーズンに、65歳以上の高齢者を対象に、インフルエンザワクチン接種前・4週間ならびに流行後のHI抗体価を測定し、当該シーズンのワクチン株である、A/H1N1亜型とA/H3N2亜型については、一回接種で抗体価の良好な上昇を認めたが、B方では抗体価の上昇は低かった。流行後の抗体保有率はA/H3N2亜型が良好であり、接種後と同レベルを保持していた。

まとめ：若年成人における百日咳に対する感受性者が増加している実態から、成人期を迎える前にDPTワクチン追加接種の導入が必要と考えられる。成人の予防接種状況・罹患状況の把握は不明である場合が多く、大学生の麻疹・風疹感受性者率は増加している。ワクチンの流通量なども鑑みて、早急な成人層への対応が必要である。高齢者の肺炎球菌ワクチンの効果については、肺炎の発症については有意な差は見られなかった。インフルエンザワクチンの効果は、A型については1回接種で良好な抗体上昇が見られたがB型はその程度が低かった。

6) インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究で現在まで得られた結果は、以下の如くである。この全体のまとめは、別報告書によって別途報告される。

1) 医師用・患者家族用調査票ペア9,358 症例、医師用調査票のみ876症例、患者家族用調査票のみ674 症例について、データベース構築（回収数：692施設から11,661）。

2) 医師を対象に、未記入項目等について5,313 症例の追加調査。返答4,774 症例。

3) 現在まで、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータを整理。

4) タミフル使用率は、79.3% (7870/9929)。

5) 異常行動を、14.7% (1478/10038) に認めた。重度の異常行動（A群）「事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」は、3.2% (47/1459)。

6) 異常行動に対するタミフルの crude-OR

全症例 実データ 0.38 (0.34-0.43)

リスク過大見積り 0.50 (0.44-0.56)

10歳以上 実データ 0.52 (0.39-0.67)

リスク過大見積り 0.65 (0.50-0.84)

7) 異常行動（A群）に対するタミフルの crude-OR

全症例 実データ 0.41 (0.22-0.78)

リスク過大見積り 0.58 (0.32-1.06)

10歳以上 実データ 0.47 (0.17-1.29)

リスク過大見積り 0.58 (0.22-1.54)

8) 異常行動自由記載判定結果の一致度（κ係数：異常行動に該当/該当せず/要検討）

異常行動 0.40、異常行動A 0.76、その他 0.54~0.59

D. 考察

各研究グループとも初年度の計画は順調に達成した。Hibワクチンは2007年末から、市販予定であったが製品トラブルがありまだ発売されておらず、ひんしゅくを駆っているが、発売前調査の面から見るとそのため正確に1年間の発症統計がはつきり取れた。今後調査地域のワクチン接種率の向上を目指し、ワクチン効果の判断が正確に出来、先進している諸外国のデータとの比較も正確に出来る準備が完了したことは不幸中の幸いであった。

ロタウイルス感染症については、現在まだ流行期にあり子粘土のデータの解析は出来ていないが、現在の日本における本症の疾病負担を正確に把握し、ロタワクチンの導入の必要度について、話題と資料を提供できる研究として頑張っけてゆきたい。

熱性けいれん、てんかん、その他のけいれん性疾患、あるいは重症心身障害児（者）の予防接種は、諸外国ではこれらをハイリスクと考えることなく、むしろ感染症罹患時にはハイリスクになると考えて積極的に勧めていくところが多い。一方わが国においては、危険ではないかという考えが少なくなかったが、本研究の成果から、予防接種に携わる多くの人々が、神経疾患をもつ小児（人）たちに対して予防接種を考える際に、安全と思われる条件あるいはトラブルを避けるための条件設定、過剰と思われる注意の排除、さらに万一の反応が生じた時の対策などを理解し、対象者たちの感染症予防対策がすすむことが期待される。今後の研究班活動の中では、さらにその安全性、効果についてのさらなる検討、或いは本ガイドブックの検証、必要に応じた改訂などについて研究を本グループは継続して行う予定である。

麻疹に関しては、2008年4月から大きく変更される予防接種制度を正しく伝え、対象者ならびに一般国民に麻疹予防の重要性を伝えることが、国内からの麻疹排除にも繋がると考えられる。また接種を受ける者が麻疹に対して正確な知識をもたなければ、接種の必要性を認識できず、また、予防の重要性を伝えることは困難であるところから、医療機関や自治体・学校からの情報提供に加えて、国民1人1人に情報を伝達する方法として、教育啓発用DVDを作成した。今後の麻疹の状況を検証し、中高生らの反応を得ることによって、改訂版を出していくことも検討したい。本研究班の成果が、麻疹排除に貢献できることを期待したい。

本研究班の発足当時より、旧平山班で行われていたAND調査（担当・宮崎千明博士）についての議論も、本グループで行われた。AND調査は、これまでの小児神経疾患の発生状況を知る数少ない多施設多地域調査であったが、広範な調査が資金的あるいは人的に困難な状態となってきた。現在その一部は厚生科学研究新興再興感染症のいわゆる「予防接種研究班（主任研究者・岡部信彦）」でも、宮崎博士によって引き継がれているが、感染症法第5類全数把握疾患に「急性脳炎（インフルエンザ脳症などの感染をきっかけとする脳症も含む）」が加えられたこともあり、AND調査の今後についてはどのようにすることがもっとも効率的に小児神経疾患の疫学を知ることができるかについて、さらに議論を重ねることとした。

成人ワクチンについて今年度は肺炎球菌コンジュゲイトワクチン（CV）の成人におけるけ性免疫学的効果と血清オプソニン活性の意義についての検討と原稿23価肺炎球菌ワクチン接種による抹消血自然免疫リンパ球と血清抗体価の変動とその関連政に関する臨床免疫学的研究を行った。前者はCV接種により、アフリカのHIV感染成人においても血清中特異IgG抗体濃度とともにOPK活性は有意に増加し、CD4数 $200/\cdot 1$ 以上のHIV感染者においてはCV接種により低オプソニン状態が解消され、さらに少なくとも8ヶ月は接種前値より高いOPK活性を維持することが明らかになった。従って、本研究は末梢血CD4 $200/\cdot 1$ 以上のHAART療法導入前のHIV感染者に対する肺炎球菌感染症の予防戦略としての有用性を示唆している。また、本研究においてHIV感染成人においては血清中特異IgG濃度とOPK活性の相関が無い、あるいは弱い場合があることが判明し、特異IgG測定よりOPK活性測定が推奨されるがわかった。

また後者本研究で我々は、肺炎球菌ワクチン接種前後における末梢血中の自然免疫細胞の動態、血清中の莢膜血清型特異的抗体価の推移、そしてこれらの関連性について臨床免疫学的な解析を実施した。接種前から経過を追っている場合に限ると症例数は24例と未だ少なく、全症例における経時的なNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞数の平均値の推移には一定の傾向はみられなかった。しかし、自然免疫リンパ球は免疫応答早期の段階で機能することが知られていることから、ワクチン接種早期の2週後でみると増加する症例と減少する症例に分かれることが明らかになった。特に、増加するグループでは、iNKT細胞において2週後と3ヶ月後に

2つのピークをもつ2峰性のグラフを示していた。血清抗体価のピークが4週から3ヶ月後にみられることから考えると、その前の時期である2週後に自然免疫リンパ球数が増加することは、これらの細胞が抗体産生と何らかの関わりをもつことを示唆しており興味深い。このような観点から、接種前から2週後の自然免疫リンパ球の細胞数変化と接種前から4週後の血清抗体価の変化率との相関について解析を行った。今回の検討では、まだ症例数が十分でないためか有意差はないものの、6BでDNiNKT細胞の変化数と血清抗体価の変化率との間で正の相関の傾向、23FでCD4+iNKT細胞の変化数と血清抗体価との間で負の相関を示す傾向がみられた。末梢血ではCD4+iNKT細胞とDNiNKT細胞がdominantな集団であるが、両者はサイトカイン産生能など機能的に異なっている可能性が報告されていることから、その意味付けについては今後さらに症例数を増やしていく必要があるものと考えられる。

近年の報告では、iNKT細胞とB1-B細胞との機能的相互連携の可能性が明らかにされつつある。B1-B細胞も自然免疫リンパ球に属し、細菌の普遍的な抗原に対する抗体を極めて早期に産生分泌することで初期の感染防御に重要な役割を担うことが知られている。肺炎球菌が気道粘膜細胞に付着する際にアドヘジンとして重要なホスホリルコリンに対する抗体の産生にもこの細胞が深く関与している。既に述べたように、NKT細胞は肺炎球菌抗原に対する抗体産生において必須な細胞であること、そしてiNKT細胞の特異的な活性化剤である α -GalCerを投与することで肺炎球菌感染に対する抵抗性が高まることがマウスモデルを用いた研究で明らかにされている。これらの知見から、NKT細胞と肺炎球菌感染とが密接な関わりを有している可能性が強く推察される。本研究を通して肺炎球菌ワクチンの臨床効果におけるこれら自然免疫リンパ球の役割、そしてその免疫学的機序が解明されることによって、例えばNKT細胞や $\gamma\delta$ T細胞などを標的とした新規アジュバント開発の可能性が高まるものと期待される。この研究が今後の肺炎球菌ワクチン効果の増強に役立つことを期待したい。

このほか全国の研究協力者からの報告は、研究結果の座長のまとめと重複するので特に述べないが、報告会では我が国の予防接種を地方で支えていただいている先生方の国民へのワクチン啓発の

ご努力と接種率向上の熱意、そのいた子供達に接種が必要な水痘、ムンプス、Hib、肺炎球菌をはじめ、少なくとも外国で接種されているワクチンの導入についての意欲が強く感じられ、これらの先生方のエネルギーが今後の我が国の予防接種をさせる原動力であり、それを行政がどう取り上げてゆけるかが、大きな宿題であると感じた。来年へ向けての課題として取り組みたいと考えている。

F. 健康危険情報

今回の研究段階では新しく見出された該当するものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神谷 齊: 乳幼児の髄膜炎・肺血症の原因となるHib (インフルエンザb型菌) ワクチンの許可について 月間母子保健 第573号, 2007.
- 2) 神谷 齊、加藤達夫、富樫武弘、岩田 敏、黒崎知道、馬場駿吉、増田佐和子、佐藤成樹、吉村理、藤井正人、嶋田耿子、八木克憲、矢野寿一、杉田麟也、藤巻 豊、小松信行、丹後俊郎: 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査 感染症学雑誌 81(1):59-66, 2007.
- 3) 神谷 齊: 予防接種率向上の努力 小児感染症 19(2):145-146, 2007.
- 4) 神谷 齊: Hibワクチンの導入と今後の普及にむけて ワクチンインフォメーション Vol.2 No.12, 2007.
- 5) 神谷 齊: 予防接種の歴史 小児内科 39(10):1448-1452, 2007.
- 6) Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawakami K, Masaki H, Nagatake T, Sueyoshi Y, Iwanaga T, Aizawa M, Oishi K. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination. Clin. Vac. Immunol 14:139-145, 2007
- 7) Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, Oishi K. Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway immunizations with non-typeable Haemophilus influenzae in a mouse model. Tohoku J Exp Med. 211:63-79, 2007
- 8) Watanabe K, Anh DD, Huong PH, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam. Pediatrics International (in press)

- 9) 川上健司、大石和徳. 肺炎球菌ワクチンの最新事情と渡航者の接種. 日本医事新報 4366:71-74, 2007.
- 10) 大石和徳. 日本内科学会雑誌. 肺炎球菌ワクチン-5年後の再接種の是非-. 日本内科学会雑誌, 2008 (投稿中).
- 11) 川上和義: 呼吸器感染症と粘膜免疫, 医学のあゆみ, 221:891-896, 2007.
- 12) 川上和義: 肺炎球菌感染と肺内自然免疫リンパ球による感染防御, 実験医学, 25:3157-3163, 2007.
- 13) 井手邦彦: 予防接種率の現状とその向上に向けて 小児保健研究 61(3):394-399, 2002.
- 14) 高山直秀、崎山 弘、加藤達夫、梅本 哲: 就学前麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン追加接種の全国累積接種率調査結果 小児科臨床 61(4):1-4, 2008.
- 15) 高山直秀、崎山 弘、清水博之、宮村達男、加藤達夫、梅本 哲: 麻疹ワクチン、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 60(9):1811-1818, 2007.
- 16) 井手邦彦: 世田谷区医師会における予防接種実施状況 (第12報) 及び麻疹の流行について 東京都医師会雑誌 60(6):55-62, 2007.
- 17) Yumei Zhou, Hiroshi Ushijima, and Teryl K. Frey: Genomic analysis of diverse rubella virus genotypes. Journal of General Virology 88:932-941, 2007.
- 18) 柳澤如樹、高山直秀、菅沼明彦: 国産狂犬病ワクチンの皮内接種によるヒトへの狂犬病暴露前免疫の検討 ライフ・サイエンス 27(12):2937-2939, 2007.
- 19) 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦: 改正結核予防法2005年施行後の全国BCGワクチン累積接種率調査 日本小児科学会雑誌 111(8):1042-1044, 2007.
- 20) 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 感染症学雑誌 81(6):675-680, 2007.
- 21) 和田紀之、畑 啓一、吉田 忠、中山義雄、峯 真人、清水 信、藤岡雅司、平井俊太郎、及川 馨、竹本桂一、桑原正彦: 2007年麻疹流行緊急対策に関する調査報告 日本小児科医会会報 No34, 2007.

22) 和田紀之：MR（麻しん風しん混合）ワクチン第Ⅱ期接種の初年度を終えて 東京小児科医会報 26(2):22-25, 2007.

23) 和田紀之：定期外ワクチンの公費助成に向けて 東京小児科医会報 26(2):26-29, 2007.

24) 日比野聡、阿部祥英、北林 耐、板橋家頭夫：小児におけるチメロサル無添加インフルエンザワクチンの安全性に関する検討 小児感染免疫 18(2):103-108, 2006.

25) 加藤達夫、岡田賢司、庵原俊昭、宇加江進、古賀伸子、住友眞佐美、多屋馨子、馬場宏一、三田村敬子：子育ての基本－育み、育まれた経験を次世代へー 小児保健研究 66(1):136-136, 2007.

2. 学会発表

1) 陳 蒙、黒木麗喜、吉嶺裕之、有吉紅也、大石和徳：HIV感染成人による肺炎球菌コンジュゲートワクチンによる血清中オプソニン活性と増強効果. 第55回日本化学療法学会西日本支部総会，神戸，2007年10月29-31日.

2) Oishi K. Antibiotic resistance of pneumococci and other respiratory bacteria in Asian countries: 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim 4-6 December 2007, Haikou, Hainan, China

3) 青柳哲史、内山美寧、國島広之、八田益充、仲村 究、位田 剣、宮里明子、伊藤俊広、中山俊憲、賀来満夫、川上和義：23価肺炎球菌ワクチン接種症例における自然免疫リンパ球の動態に関する検討. 第37回日本免疫学会・学術集会，横浜，2007年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし