

血清検体を用いて以下の研究を実施した。

① 肺炎球菌ワクチンの抗体産生誘導効果における自然免疫リンパ球（NKT 細胞、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞）の役割を調べるために、ワクチン接種前及び接種 2 週、4 週、3 ヶ月、6 か月後に採血を行い、分離精製した末梢血単核球（PBMC）をこれらの細胞表面マーカーである  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer)/ CD1d-tetramer（千葉大学大学院医学研究院 中山俊憲教授より供与）、抗 CD4、CD8、CD3、CD56、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞受容体抗体、そして活性化抗原である抗 CD25、CD69 抗体で染色し、フローサイトメトリーを用いて解析を行った。NKT 細胞は  $\alpha$ -GalCer/CD1d-tetramer+ 細胞（iNKT 細胞）、または CD3+CD56+細胞（NKT 細胞）と定義し、iNKT 細胞はさらに CD4、CD8 の発現によって CD4+iNKT 細胞、CD8+iNKT 細胞、double negative (DN) iNKT 細胞に分類した。また、同時に調べた白血球数、分画からリンパ球数を求め、得られたフローサイトメトリーのデータから各自然免疫リンパ球数も算出した。

② ワクチン接種後の血清抗体価の推移を調べるために、接種前、接種 2 週、4 週、3 ヶ月、6 ヶ月後に血清を採取した。血清抗体価は、WHO によって推奨されている第三世代 ELISA を用いて、莢膜血清型 6B、23F について測定した。

③ 末梢血 NKT 細胞、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞の変化数及び血清抗体価の変化率については以下のように解析した。

(1) 細胞変化数 = (2 週後の細胞数) - (接種前の細胞数)

(2) 抗体価変化率 = { (4 週後の抗体価) - (接種前の抗体価) } / (接種前の抗体価)

(倫理面への配慮)

本研究については、東北大学及び公立刈田総合病院の倫理委員会の承認を受けており、十分なインフォームドコンセント

の上で被験者の同意を得ることとする。

## C. 研究結果

1) 末梢血自然免疫リンパ球の動態解：  
ワクチン接種 2 週間後の末梢血 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 週間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 週間と 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。

2) 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 DN iNKT 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。

## D. 考察

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り症例数は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 $\alpha$ -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。

## E. 結論

- 1) 肺炎球菌ワクチン接種後早期において末梢血NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞数が増加する症例と減少する症例がみられた。
- 2) ワクチン接種による自然免疫リンパ球と血清抗体価の増加率との関係では、CD4+NKT細胞で負の相関傾向、CD4-CD8-NKT細胞で正の相関傾向が認められた。
- 3) これらの結果から、肺炎球菌ワクチンによる抗体産生への自然免疫リンパ球の何らかの関与が推察された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakasone C, Yamamoto N, Nakamatsu M, Kinjo T, Miyagi K, Uezu K, Nakamura

K, Higa F, Ishikawa H, O'brien RL, Ikuta K, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Accumulation of gamma/delta T cells in the lungs and their roles in neutrophil-mediated host defense against pneumococcal infection. *Microbes Infect.* 9:251-258, 2007.

2. Nakamatsu M, Yamamoto N, Hatta M, Nakasone C, Kinjo T, Miyagi K, Uezu K, Nakamura K, Nakayama T, Taniguchi M, Iwakura Y, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Role of interferon-gamma in Valpha14+ natural killer T cell-mediated host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection in murine lungs. *Microbes Infect.* 9:364-374, 2007.

3. Nanno M, Shiohara T, Yamamoto H, Kawakami K, Ishikawa H.  $\gamma\delta$ -T cells: firefighters or fire boosters in the front lines of inflammatory responses. *Immunol. Rev.*, 215: 103-113, 2007.

4. 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.

5. 宮里明子, 賀来満夫, 川上和義: 肺炎球菌感染症 -劇症化の分子機構-, *BIO Clinica*, 22:145-150, 2007.

6. 川上和義: NKT細胞と細菌感染, *臨床検査*, 51: 1085-1089, 2007.

7. 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.

8. 川上和義: 肺炎の病態と免疫反応 (鈴木和男編) 「生体防御医学事典」, 朝倉書店, pp.119-126. 2007.

9. 川上和義: ALI/ARDS と自然免疫リンパ球, *医学のあゆみ*, 印刷中, 2008.

## 2. 学会発表

1. Hatta M, Nakamatsu M, Nakasone C, Fujita J, Kaku M, Kawakami K: Regulation of neutrophil-mediated host defense to

pneumococcal infection by NKT and  $\gamma\delta$  T cells. FASEB Meeting, May 2007, Miami Beach, USA.

2. Kawakami K:  $\gamma\delta$ T cells and infection in lung. The 13th International Congress of Mucosal Immunology, July 2007, Tokyo.

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. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし

2. 実用新案登録: なし

3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金  
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  
研究報告書

Hib ワクチン導入へ向けた鹿児島県小児細菌性髄膜炎の全数把握による疫学研究

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科  
西 順一郎、亀之園 明、徳田浩一

研究要旨

細菌性髄膜炎は全数把握されていないため、その罹患率・死亡率は正確に知られていない。本研究は、鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の疫学を全数把握調査により明らかにすることを目的とした。2001～2006年は後方視的に、2007年は県小児科医メーリングリスト等を利用して前方視的に症例を把握した。症例数は106例、年平均15.1人であった。年齢中央値は12か月、1歳未満が50%を占めた。5歳未満の発症数は97人、年平均13.9人であり、5歳未満罹患率は10万あたり18.5人、インフルエンザ菌に限ると10.1人であった。起因菌の判明した93例中、インフルエンザ菌が57例(61.3%)、肺炎球菌が27例(29.0%)を占め、インフルエンザ菌が過半数を占めた。神経学的後遺症をきたした例は17例(16.3%)、死亡例は4例(3.8%)であった。これまでの報告に比べて、当県の罹患率は比較的高かった。今後のHibワクチンと肺炎球菌コンジュゲートワクチン導入に向けて、その有効性を評価するために、正確な全数把握と原因菌の型別などの継続的サーベイランスが重要である。

**【背景と目的】**細菌性髄膜炎の感染症発生动向調査は基幹定点把握疾患であり、全数把握されていないため、その罹患率・死亡率は本県では正確に知られていない。主要な原因菌であるインフルエンザ菌 b 型(Hib)に対する任意予防接種(Hibワクチン)が2008年春から導入される予定になっており、導入前後の正確な疫学的把握が重要となっている。鹿児島県は2次医療圏が県内ではほぼ固定され他県への搬送が比較的少ないため、小児人口あたりの罹患率をより正確に算定可能である。本研究は、鹿児島県における小児細菌性髄膜炎の

疫学を全数把握調査により明らかにすることを目的とした。

**【方法】**2001～2006年は、県内の小児入院施設を有する全病院18施設にアンケートを行い(回収率100%)、症例がみられた12施設の診療録を後方視的に調査した。2007年は、県小児科医メーリングリスト等を利用して、患者入院時に全例報告してもらう体制をとり、前方視的に症例を把握した。

**【結果】**症例数は106例、年平均15.1人であった。過去2年間は、2006年21人、2007年19人であり、それ以前に比べて漸増傾向がみら

れた(図1)。年齢中央値は12か月、1歳未満が50%を占めた。鹿児島県の15歳未満の小児人口は244,179人(平成19年)であり、罹患率は小児人口10万当たり6.18人であった。5歳未満の発症数は97人、年平均13.9人であり、鹿児島県の5歳未満人口が75,251人(平成19年)であることから、5歳未満の罹患率は10万あたり18.5人であった。インフルエンザ菌に限ると、5歳未満人口10万あたり10.1人となった。起因菌の判明した93例中、インフルエンザ菌が57例(61.3%)、肺炎球菌が27例(29.0%)を占め、インフルエンザ菌が過半数を占めたが、過去3年間は肺炎球菌の増加が目立った(図1)。薬剤感受性の判明したインフルエンザ菌の中で、BLNAR( $\beta$ -ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性菌)は42.9%を占め、肺炎球菌中PISP/PRSP(ペニシリン耐性菌)は70%を占めた。発熱から診断までの時間は24時間未満が31例(31.0%)、24~48時間未満も31例(31.0%)を占めた(図2)。神経学的後遺症をきたした例は17例(16.3%)、死亡例は

4例(3.8%)であった(図3)。

【考察】これまでの報告によると、細菌性髄膜炎の罹患率は、5歳未満人口10万当たり6.0~11.5人であり、また神谷らの6県のインフルエンザ菌髄膜炎調査では5歳未満人口10万当たり8.6人と報告されている。これらに比べて、当県の罹患率は比較的高かった。死亡率、後遺症率、起因菌頻度は過去の報告とほぼ同様であった。インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに薬剤耐性菌が増加しており、抗菌薬治療の難渋化が懸念されるため、耐性菌にも有効なHibワクチンや肺炎球菌コンジュゲートワクチンの普及が望まれる。発熱から24時間内に搬送される例が1/3を占め、発熱患児における本症の早期鑑別が重要であるが、早期診断の困難な症例も多く、やはりワクチンによる予防が望まれる。今後のHibワクチンならびに肺炎球菌コンジュゲートワクチン導入に向けて、その有効性を評価するために、正確な全数把握と原因菌の莢膜型別などの継続的サーベイランスが重要であると考えられる。

図1 小児細菌性髄膜炎患者数の原因菌別年次推移(n=106)

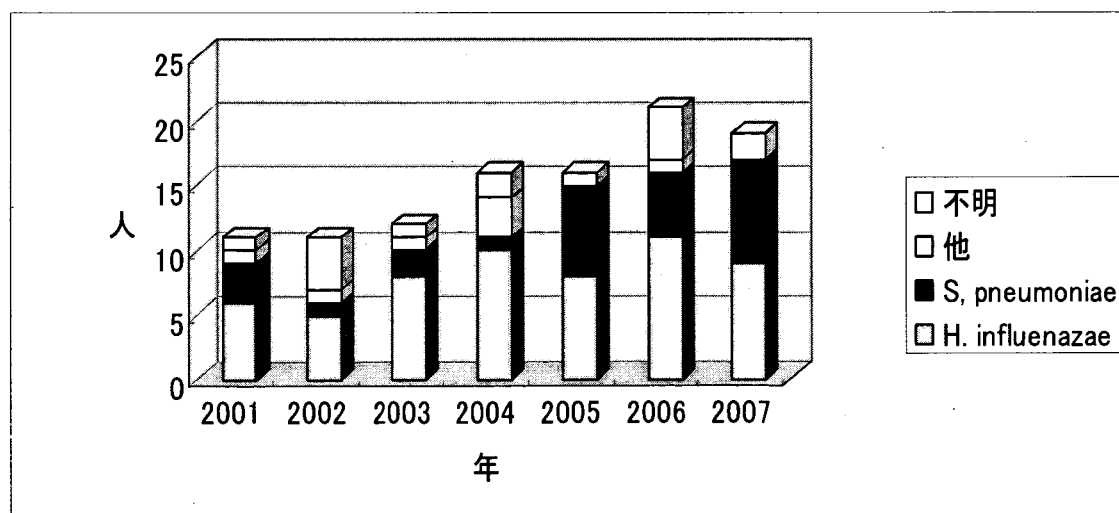


図2 発熱がみられてから入院までの時間(n=100)

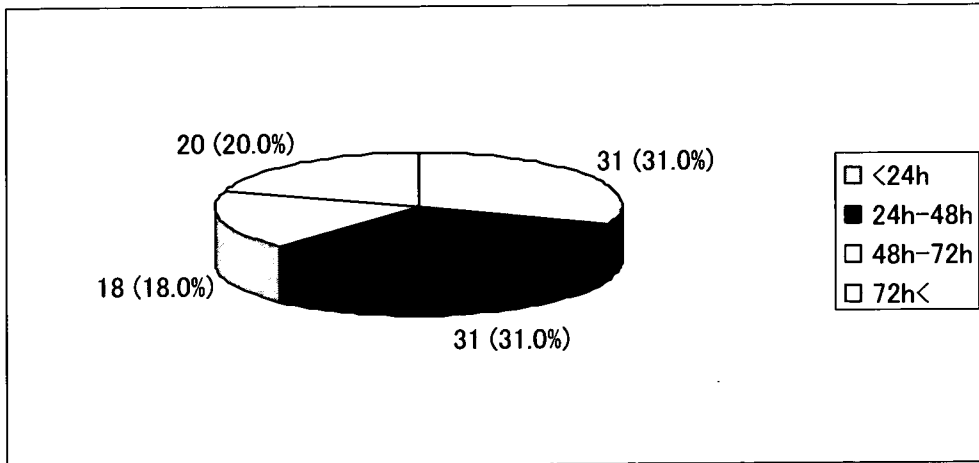
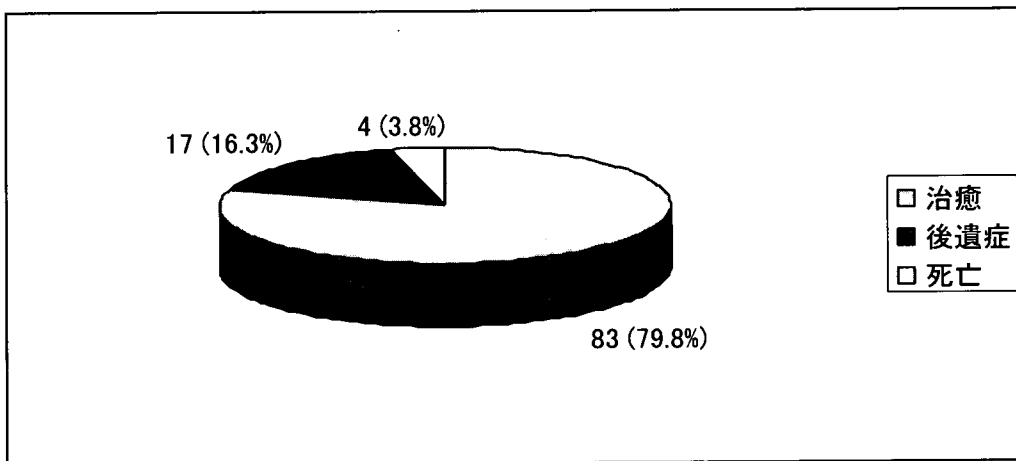


図3 転帰(n=104)



厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書 (平成 19 年度)

ワクチンの意義に関する研究  
～三重県内定点病院におけるロタウイルス感染症による入院患者と株型の調査

主任・分担研究者： 神谷 齊 (国立病院機構三重病院)

研究協力者： 中野貴司、一見良司、坂口啓二、庵原俊昭 (国立病院機構三重病院) 神谷元 (米国エモリー大学)、井上正和、東川正宗 (山田赤十字病院)、谷本康夫、神谷敏也 (松阪中央総合病院)、山本初美、井戸正流、田中滋己 (国立病院機構三重中央医療センター)、小川昌宏 (鈴鹿中央総合病院)、谷口孝喜 (藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学講座)

**研究要旨**

ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主要原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例 20～60、入院例 55,000～70,000、外来受診例 600,000 と推定されている。日本でもロタウイルス感染症は重症小児下痢症の原因となるが、現在のところロタウイルス感染症による負荷及び治療費についての情報は限られている。アメリカを始め諸外国ではすでに2種類のロタウイルスワクチンが認可され使用されている。ロタウイルス感染症による下痢症の入院率及び株型、治療費などに関する情報は医師や政策担当者がロタウイルスワクチンを日本に導入するかどうかを決定する上で非常に重要な役割を果たすことになるであろう。したがって、我々は三重県における5病院にてロタウイルス感染による小児下痢症のサーベイランスを行うこととした。これらの病院で感染性胃腸炎の診断にて入院した5歳未満の症例のうち、検査キットにてロタウイルス感染症と診断された症例の数、および感染した型について調査する。これらの結果を合わせることで日本におけるロタウイルス感染症の疾患及び経済的負荷を提示することが出来るとともにロタウイルスワクチンを日本に導入した場合のインパクトを推測することが可能となる。

**A. 研究目的**

この研究の目的は日本におけるロタウイルス感染による小児下痢症の罹患率を推定することであり、その目的達成のために laboratory confirmed population-based サーベイランスを3都市 (津、松阪、伊勢)

で行う。これにより収集されたデータから、現在ロタウイルス感染により生じる医療者の負担や罹患者の経済的負荷、さらにはロタウイルスワクチンを導入した場合の影響が推定でき、将来のワクチン導入を判断する上で大きな影響を与えることが可能であ

る。

(1) 主目的

三重県内3都市（津、松阪、伊勢）における5歳未満の下痢症による入院症例のうち、ロタウイルス感染によるものの各都市での罹患率を求める

(2) 副目的

- ①ロタウイルス感染症による入院の直接的コストの評価
- ②日本におけるロタウイルス感染症関連入院例の株型を調べる。

B. 研究方法

(1) 本サーベイランスは、三重県内の複数施設における5歳未満小児の急性下痢症の前向き観察研究であり観察期間は1年間である（2008年11月1日～2009年10月31日）。

(2) 参加機関は三重県内5病院である（鈴鹿中央病院、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、松阪中央総合病院、山田赤十字病院）。なお、鈴鹿中央病院に関しては津、松阪、伊勢各市在住の受診患者のみを登録する。

(3) 各施設において急性胃腸炎、または下痢症、脱水症の診断にて入院し、後に示すサーベイランス参加条件を満たす患者のみを登録する。

(4) 入院時に各施設共通の調査事項（質問表、添付）を担当者に記入してもらう。質問事項は、住所（市のみ）、年齢、性別、入院時所見、迅速検査施行の有無と結果などであり、治療後の経過を含め必要性があればカルテから情報を収集する。

(5) 入院時に患児の便サンプルを採取する。サンプル（便）は症状出現後14日以内に採取されたものであればよい。病院滞在中にサンプルが採取できれば各施設に置いて迅速キットにてロタウイルス感染の有無を検査する。

(6) 便は検査結果のいかんに関わらず国立病院機構三重病院へ送付される。集められたサンプルは感度が高いとされるRotaclone（ELISA法）にて、再度ロタウイルス感染の有無を確認する。

(7) Rotacloneにて陽性と判定されたサンプルは藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学教室に送られ、PCR法によりロタウイルスの株型を判定する。

（登録対象患者）

a. 参加条件

以下の全ての条件を満たすものがこの研究の参加対象者となる

- ・ 参加施設の所在地に在住している（津市、松阪市、伊勢市）
- ・ 生後14日以上5歳未満
- ・ 2007年11月1日から2008年10月31日までに参加施設に入院したもの
- ・ 以下の症状を認めて急性胃腸炎と診断されたもの

・ 下痢（24時間以内に下痢便を3回以上排出

または

・ 24時間以内に1回以上の嘔吐

- ・ 病気の症状が発症から10日以内のもの

b. 除外条件

以下の条件を1つでも満たせばこの研究の対象とはならない。

- ・ 参加施設の所在地外に住んでいる
- ・ 生後14日未満、または5歳以上
- ・ 発症後48時間以上経過してから他病院入院中の患者が搬送された場合
- ・ 入院前10日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・ 急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈していると考えられる場合
- ・ 基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・ 両親、または家族がいない場合
- ・ すでに一度この研究に参加した場合



参考：他の臨床研究に参加していても構わない

### C. 評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により調査対象となる各都市の人口をもとにしたロタウイルス感染性胃腸炎入院症例の罹患率、及び原因となったロタウイルスの株型の種類と割合についての情報を得られる。この情報を得ることにより、全国における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の割合が推測できる。また、ロタウイルスの株型を調べることにより、既存ワクチン導入時のシミュレーションも可能となる。

### D. 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1）。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1）。

### E. 研究発表

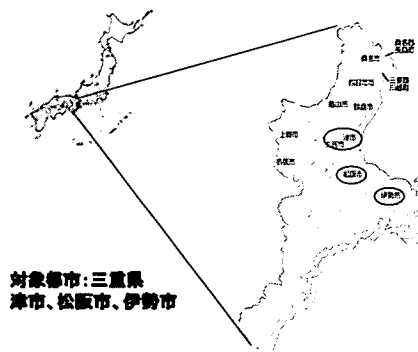
なし

### G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

### H. 謝辞

本研究の計画立案と実施に際して、常に指導と助言をいただいているDr. Umesh D. Parashar (Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Center for Disease Control and Prevention, USA) に深謝申し上げる。



### 方法

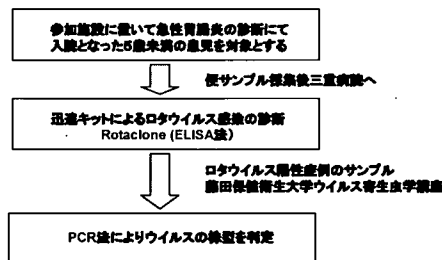


表1. 症例登録状況（2008年2月末現在）

	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	～

添付文書

## ロタウイルス感染性下痢症調査票

施設内患者番号 (ID番号) \_\_\_\_\_

施設名: 鈴鹿中央病院

(1つ〇印) 国立三重病院

入院日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

国立三重中央病院

入院時診断名 \_\_\_\_\_

松阪中央病院

山田赤十字病院

### 患者情報

患者イニシャル \_\_\_\_\_

住所 (市のみ) \_\_\_\_\_

年齢 \_\_\_\_\_ 歳 \_\_\_\_\_ ヶ月

生年月日 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

性別  男性  女性

### 臨床所見 (入院時)

体温 \_\_\_\_\_ °C

嘔吐  なし  あり ありの場合 24 時間以内に \_\_\_\_\_ 回  
嘔吐の症状 \_\_\_\_\_ 日目 (発症日を 1)

下痢  なし  あり ありの場合 24 時間以内に \_\_\_\_\_ 回  
下痢の症状 \_\_\_\_\_ 日目 (発症日を 1)

脱水所見  なし  あり ありの場合認める項目をチェックしてください  
 傾眠傾向  不眠/いらだち  経口摂取悪い  
 眼球陥没  皮膚緊張低下  その他 \_\_\_\_\_

### 結果

退院日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

結果  退院  転院  死亡  不明  その他 \_\_\_\_\_

### 検体情報

検体採取日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

迅速キット結果  陽性  陰性  実施せず

記入者名 \_\_\_\_\_

日時 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

神谷 齊及び全国の研究者

## 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）

### 【目的】

現行ポリオ定期接種2回法による中和抗体獲得および保有状況の調査

### 【対象と方法】

- ①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。2回接種者は115人、未接種者は6人、1回のみ接種者は8人、3回以上接種者は18人であった。
- ②中和抗体価は愛知県衛生研究所で測定し、4倍以上を陽性とした。  
(VERO細胞, micro overnight法)
- ③平成18年(190人),平成17年(171人),平成16年(182人),平成15年(124人),平成14年(96人),平成13年(237人),平成12年(165人),平成11年(181人),平成10年(287人),平成9年(177人),平成8年(126人),平成7年(193人)についても同様に検討した。(表1・2)
- ④平成19年の2回接種者115人(図1)と、平成7年以降の13年間の2回接種者1970人(図2)について、2回接種後の経過年数別の抗体保有状況を集計した。平成19年の2回接種者の経過年数の最短は4カ月、最長は36年であった。

### 【結果と考察】

平成19年の2回接種者115人について、2回目接種後の経過年数別の抗体保有状況(図1)を見ると、Ⅱ型は最長36年間で全例陽性であった。

Ⅰ型は25年以降で1例(7例中)陰性となったのみで、全体では99.1%陽性であった。Ⅲ型は3年後から例年と同様に低下が見られ、徐々に低下していく傾向が見られたが、今回は1年未満でも1例のみ陽転しなかった。平成12年以来であった。全体的には例年とほぼ同様の抗体保有状況であった。

1回接種群では、Ⅲ型のみ陰性が見られていた。3回以上接種群でもⅠ・Ⅱ型は全例陽性であったが、Ⅲ型で1例陰性であった。このケースはOPVで2回、IPVで1回追加されて6年目であった。IPVで3回以上接種の2例と2回接種後OPVで追加した1例は陽性であった。未接種者6人の内、32歳と25歳は全て陰性、7歳と15歳のケースは全て高値であり、母子手帳への記載漏れと考える。また1回接種群8例中Ⅰ型で6例が512倍以上、128倍が2例、Ⅱ型で512倍以上が2例、256倍が3例と高値を示し、国内での2次感染も疑われた。

最近13年間の2回接種者1970人について、同様に2回目接種後の経過年数別の抗体保有状況(図2)を見ると、10年まではⅠ型・Ⅱ型とも96%以上の陽性率を保っているが、Ⅰ型は20年以降で低下が目立っている。この群には昭和50年から52年生まれが含まれており、それらを反映しているものと思われる。またⅢ型は時間の経過に伴い、低下傾向が見られている。

表1 2回接種群 1995年～2007年

接種後	～1年	1年～	2年～	3年～	5年～	10年～	15年～	20年～	25年～	全体
2007年	I 7/7(100)	4/4(100)	1/1(100)	18/18(100)	33/33(100)	13/13(100)	21/21(100)	11/11(100)	6/7(85.7)	114/115(99.1)
	II 7/7(100)	4/4(100)	1/1(100)	18/18(100)	33/33(100)	13/13(100)	21/21(100)	11/11(100)	7/7(100)	115/115(100)
	III 6/7(85.7)	4/4(100)	1/1(100)	14/18(77.8)	26/33(78.8)	10/13(76.9)	12/21(57.1)	6/11(54.5)	5/7(71.4)	84/115(73.0)
2006年	I 2/2(100)	1/1(100)	0/0(0)	13/13(100)	42/42(100)	22/22(100)	47/48(99.7)	22/22(100)	9/13(69.2)	158/163(96.9)
	II 2/2(100)	1/1(100)	0/0(0)	13/13(100)	42/42(100)	22/22(100)	48/48(100)	22/22(100)	13/13(100)	163/163(100)
	III 2/2(100)	1/1(100)	0/0(0)	11/13(84.6)	34/42(81.0)	19/22(86.4)	31/48(64.6)	17/22(77.3)	8/13(61.5)	123/163(75.5)
2005年	I 6/6(100)	1/1(100)	3/3(100)	9/9(100)	26/26(100)	15/15(100)	63/64(98.4)	17/17(100)	9/12(75.0)	149/153(97.4)
	II 6/6(100)	1/1(100)	3/3(100)	9/9(100)	26/26(100)	15/15(100)	64/64(100)	17/17(100)	12/12(100)	153/153(100)
	III 6/6(100)	1/1(100)	3/3(100)	8/9(88.9)	25/26(96.2)	14/15(93.3)	47/64(73.4)	13/17(76.5)	11/12(91.7)	128/153(83.7)
2004年	I 6/6(100)	0/0	3/3(100)	14/14(100)	48/48(100)	18/18(100)	28/28(100)	19/19(100)	14/17(82.4)	150/153(98.0)
	II 6/6(100)	0/0	3/3(100)	14/14(100)	48/48(100)	18/18(100)	28/28(100)	19/19(100)	17/17(100)	153/153(100)
	III 6/6(100)	0/0	3/3(100)	13/14(92.9)	41/48(85.4)	18/18(100)	18/28(64.3)	14/19(73.7)	15/17(88.2)	128/153(83.7)
接種後	～1年	1年～	2年～	3年～	5年～	10年～	15年～	20年～	25年～	全体
2003年	I 2/2(100)	5/5(100)	4/4(100)	10/10(100)	31/32(96.9)	27/27(100)	21/21(100)	10/11(90.9)		110/112(98.2)
	II 2/2(100)	5/5(100)	4/4(100)	10/10(100)	32/32(100)	27/27(100)	21/21(100)	11/11(100)		112/112(100)
	III 2/2(100)	4/5(80.0)	3/4(75.0)	8/10(80.0)	27/32(84.4)	21/27(77.7)	13/21(61.9)	7/11(63.6)		85/112(75.9)
2002年	I 1/1(100)	8/8(100)	1/1(100)	13/13(100)	24/24(100)	19/19(100)	18/18(100)	0/0		84/84(100)
	II 1/1(100)	8/8(100)	1/1(100)	13/13(100)	24/24(100)	19/19(100)	18/18(100)	0/0		84/84(100)
	III 1/1(100)	7/8(87.5)	0/1(0.0)	9/13(69.2)	19/24(79.2)	12/19(63.2)	9/18(50.0)	0/0		57/84(67.9)
2001年	I 10/10(100)	15/15(100)	18/18(100)	22/22(100)	59/60(98.3)	36/36(100)	43/44(100)	8/9(88.9)		211/214(98.6)
	II 10/10(100)	15/15(100)	18/18(100)	22/22(100)	60/60(100)	36/36(100)	43/44(100)	9/9(100)		213/214(100)
	III 10/10(100)	14/15(93.3)	13/18(72.2)	15/22(68.2)	48/60(80.0)	15/36(41.7)	31/44(70.5)	7/9(77.8)		153/214(71.5)
2000年	I 7/7(100)	14/14(100)	4/4(100)	21/21(100)	47/49(95.9)	20/21(95.2)	15/16(93.8)	14/19(73.7)		142/151(94.0)
	II 7/7(100)	14/14(100)	4/4(100)	21/21(100)	48/49(98.0)	21/21(100)	16/16(100)	19/19(100)		150/151(99.3)
	III 6/7(85.7)	9/14(69.6)	3/4(75.0)	14/21(66.7)	38/49(77.6)	10/21(47.6)	7/16(43.8)	16/19(84.2)		109/151(72.2)
1999年	I 8/8(100)	4/4(100)	4/4(100)	11/11(100)	48/48(100)	41/42(97.6)	33/33(100)	11/15(73.3)		160/165(97.0)
	II 8/8(100)	4/4(100)	4/4(100)	11/11(100)	48/48(100)	42/42(100)	33/33(100)	15/15(100)		165/165(100)
	III 8/8(100)	4/4(100)	4/4(100)	10/11(90.9)	45/48(93.8)	27/42(64.3)	23/33(69.7)	9/15(60.0)		130/165(78.8)
1998年	I 15/15(100)	14/14(100)	10/10(100)	26/26(100)	56/56(100)	51/51(100)	56/64(87.5)	12/17(70.6)		240/253(94.9)
	II 15/15(100)	14/14(100)	10/10(100)	26/26(100)	56/56(100)	51/51(100)	63/64(98.4)	17/17(100)		252/253(99.6)
	III 13/15(86.7)	13/14(92.9)	9/10(90.0)	24/26(92.3)	40/56(71.4)	32/51(62.7)	46/64(71.9)	11/17(64.7)		188/253(74.3)
接種後	～1年	1年～	2年～	3年～	5年～	10年～	15年～	20年～	25年～	全体
1997年	I 6/6(100)	11/11(100)	10/10(100)	17/17(100)	20/20(100)	69/77(89.3)		2/2(100)		135/143(94.4)
	II 6/6(100)	11/11(100)	10/10(100)	17/17(100)	20/20(100)	77/77(100)		2/2(100)		143/143(100)
	III 5/6(83.3)	11/11(100)	5/10(50.0)	15/17(88.2)	15/20(75.0)	57/77(74.0)		2/2(100)		110/143(76.9)
1996年	I 13/13(100)	18/18(100)	6/6(100)	8/8(100)	5/5(100)	54/59(91.5)		0/0		104/109(95.4)
	II 13/13(100)	18/18(100)	6/6(100)	8/8(100)	5/5(100)	59/59(100)		0/0		109/109(100)
	III 13/13(100)	18/18(100)	6/6(100)	8/8(100)	4/5(80.0)	39/59(66.1)		0/0		88/109(80.7)
1995年	I 11/11(100)	9/9(100)	8/8(100)	5/5(100)	13/13(100)	102/109(93.6)		0/0		148/155(95.5)
	II 11/11(100)	9/9(100)	8/8(100)	5/5(100)	13/13(100)	109/109(100)		0/0		155/155(100)
	III 11/11(100)	8/9(88.9)	8/8(100)	5/5(100)	9/13(69.2)	85/109(78.0)		0/0		126/155(81.3)
1995年	I 94/94(100)	104/104(100)	72/72(100)	187/187(100)	451/455(99.1)	833/866(96.2)		167/191(87.4)		1905/1970(96.7)
～2007年	II 94/94(100)	104/104(100)	72/72(100)	187/187(100)	454/455(99.8)	865/866(99.9)		191/191(100)		1968/1970(99.9)
	III 89/94(94.7)	95/104(91.3)	58/72(80.6)	154/187(82.4)	370/455(81.3)	626/866(72.3)		141/191(73.8)		1509/1970(76.6)

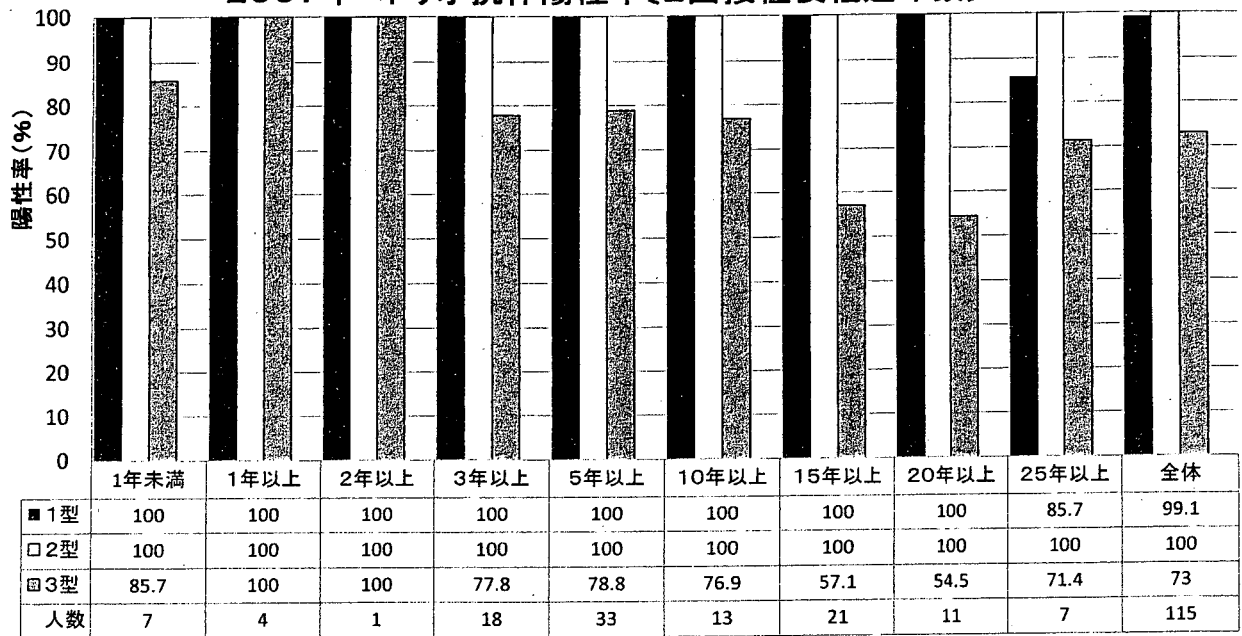
名鉄病院予防接種センター 2008.3

表2 その他の接種群 1995年～2007年

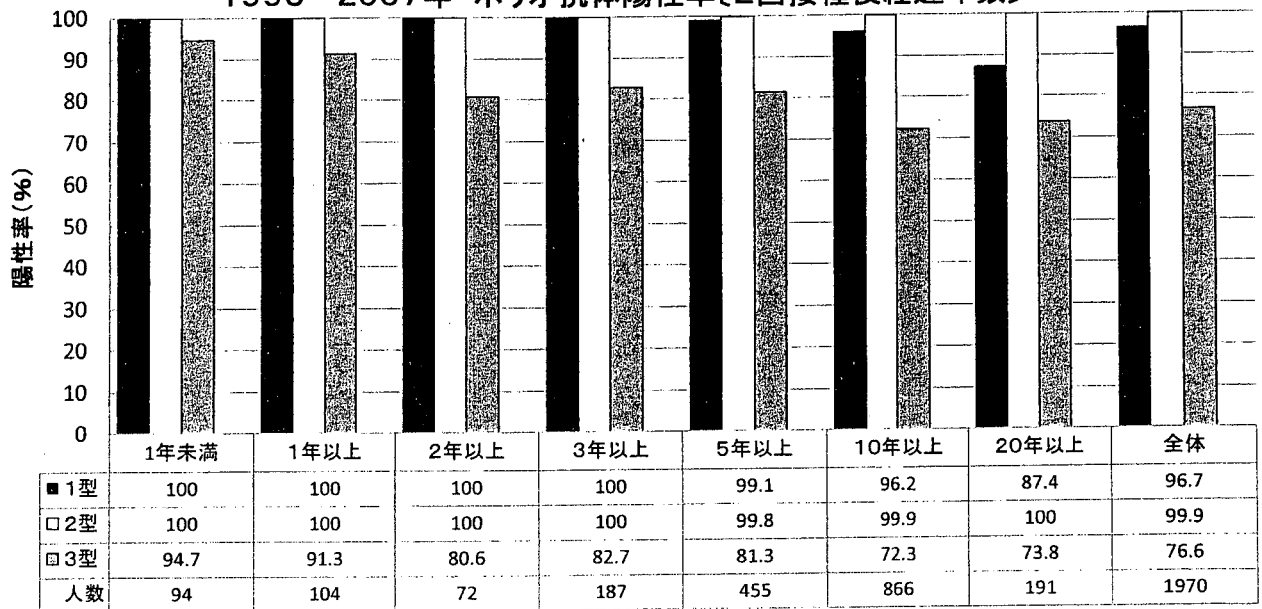
	未接種			1回のみ			3回以上		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
2007年	4/6(66.7)	4/6(66.7)	2/6(33.3)	8/8(100)	8/8(100)	4/8(50.0)	18/18(100)	18/18(100)	17/18(94.4)
2006年	0/2(0.0)	1/2(50.0)	0/2(0.0)	4/4(100)	4/4(100)	2/4(50.0)	21/21(100)	21/21(100)	19/21(90.5)
2005年	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/3(0.0)	5/5(100)	5/5(100)	2/5(40.0)	10/10(100)	10/10(100)	10/10(100)
2004年	0/1(0.0)	1/1(100)	0/1(0.0)	5/6(83.3)	6/6(100)	3/6(50.0)	22/22(100)	22/22(100)	22/22(100)
2003年	2/3(66.7)	2/3(66.7)	1/3(33.3)	1/1(100)	1/1(100)	0/1(0.0)	8/8(100)	8/8(100)	8/8(100)
2002年	0/3(0.0)	0/3(0.0)	0/3(0.0)	2/2(100)	2/2(100)	1/2(50.0)	7/7(100)	7/7(100)	7/7(100)
2001年	2/3(66.7)	2/3(66.7)	2/3(66.7)	5/5(100)	5/5(100)	2/5(40.0)	14/15(93.3)	15/15(100)	14/15(93.3)
2000年	0/0	0/0	0/0	4/4(100)	4/4(100)	4/4(100)	10/10(100)	9/10(90.0)	8/10(80.0)
1999年	2/2(100)	1/2(50.0)	1/2(50.0)	6/6(100)	6/6(100)	4/6(66.7)	8/8(100)	8/8(100)	8/8(100)
1998年	3/4(75.0)	3/4(75.0)	3/4(75.0)	10/11(90.9)	10/11(90.9)	8/11(72.7)	19/19(100)	19/19(100)	19/19(100)
1997年	2/9(22.2)	5/9(55.6)	4/9(44.4)	10/11(90.9)	10/11(90.9)	7/11(63.6)	14/14(100)	14/14(100)	12/14(85.7)
1996年	0/0	0/0	0/0	10/11(90.9)	11/11(100)	5/11(45.5)	8/8(100)	6/6(100)	6/6(100)
1995年	9/12(75.0)	9/12(75.0)	7/12(58.3)	14/18(77.8)	17/18(94.4)	11/18(61.1)	8/8(100)	8/8(100)	8/8(100)
95-07年	26/48(54.2)	29/48(60.4)	20/48(41.7)	84/92(91.3)	89/92(96.7)	51/92(55.4)	165/166(99.4)	165/166(99.4)	158/166(95.2)

名鉄病院予防接種センター 2007.3

2007年 ポリオ抗体陽性率〔2回接種後経過年数〕



1995-2007年 ポリオ抗体陽性率〔2回接種後経過年数〕



研究報告書

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、施設長）

研究要旨

岡山市では、平成9年からポリオワクチンの接種を、集団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。

以上の結果より、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。

研究目的

岡山市では、平成9年からポリオの接種を集団方式から個別接種方式に変更したので、接種率の推移と問題点を検討した。

研究方法

接種者数は問診表より数えた。接種率は住民票より算出した。

個別接種の方法

ポリオの投与期間は毎年、4—5月と9—10月のそれぞれ8週間とした。あらかじめ、市に登録した接種医は「個別接種に関する」講習会を受講してから接種に参加できるようにした。

個別接種のための薬液は、毎週1回、薬品業者が診療所と病院に配送した。十分な冷凍設備を備えている病院には年に数回配送した。

研究結果

接種率は下の表に示す通りで、接種率にほとんど変化が認められなかった。平成1

2～13年に一時接種率の低下が認められたが原因は不明である。15年以降は95%以上を維持している。

また、平成9年に個別接種としてからも、ポリオ麻痺の発生は認めていない。

考案

岡山市がポリオの集団接種から個別接種に移行したのは、岡山市が中核都市となり、県から市にこの事業が移行したが、増員はなく人手が不足していたためである。

接種率は予想どおり低下をしていなかった。また、当初危惧された、ワクチンウイルスの二次感染によるポリオ麻痺の発生も認められなかった。岡山市のような人口65万を有する中核都市でも、ポリオの個別接種は可能であった。

結論

人口65万規模の都市では、個別接種方式でも、安全にポリオの予防接種が可能であった。

	平成 5 - 8 年	平成 9 - 11 年	平成 12 - 17 年
1 回目			94. 28%
2 回目			90. 79%
平均	96. 5%	90.79%	92. 53%

	平成 1 2 年	平成 1 3 年	平成 1 4 年	平成 1 5 年
1 回目	85.90%	88.28%	92.14%	103.65%
2 回目	79.21%	84.82%	86.81%	102.08%
平均	82.56%	86.55%	89.48%	102.87%

	平成 1 6 年	平成 1 7 年
1 回目	100.27%	95.45%
2 回目	98.62%	93.19%
平均	99.45%	94.32%



## ワクチン関連ポリオ麻痺 (vaccine associated paralytic poliomyelitis(VAPP)) が疑われた 1 例

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)

### A. はじめに

ポリオワクチン内服 17 日後に左下肢の弛緩性麻痺をきたし、ワクチン関連ポリオ麻痺(vaccine associated paralytic poliomyelitis (VAPP))が疑われた 1 例を経験したので報告する。

### B. 症 例

【症例】 11 ヶ月男児

【主訴】 左下肢の筋力低下

【既往歴】 特記すべき既往なし。これまで、発育・発達の遅れなし。

5 月 11 日にポリオワクチン 1 回目接種。

【家族歴】 神経・筋疾患の家族歴なし。

#### 【経過】

平成 19 年 5 月 26 日、39℃台の発熱あり、近医小児科受診し、内服薬(トラネキサム、トミロン、カロナール)を処方された。5 月 27 日も高熱続き、ぐったりと元気なかった。5 月 28 日には解熱したが、以後、つかまり立ちしようとして、左下肢の力がぬけている状態であった。6 月 2 日に近医小児科を再診し、精査加療目的に星総合病院小児科紹介、入院となった。

#### 【入院後経過】

入院時、意識は清明で、脳神経麻痺、両上肢及び右下肢の麻痺、膀胱直腸障害は認めなかった。左下肢は感覚障害のない弛緩

性麻痺であり、深部腱反射は消失し、バビンスキー反射などの病的反射は認めなかった。血液検査(表 1)では、炎症反応の上昇なく、肝・腎機能、電解質に異常を認めなかった。また、筋炎、自己免疫疾患、代謝性疾患を示唆する所見も認めなかった。髄液検査では、軽度の細胞数増多を認め、蛋白・糖に異常なく、無菌性髄膜炎の所見であった。また、髄液中のオリゴクローナルバンド、ミエリン塩基性蛋白は陰性であった(表 2)。画像検査では、頭部 CT および MRI、脊髄 MRI に異常は認めず、脱髄疾患及び中枢神経系の器質的疾患は否定的であった。末梢神経伝導速度検査では、左下肢での振幅が低く、軸索変性型の障害を示唆する所見であった。左下肢の麻痺は経過観察のみで徐々に改善傾向となり動きも活発になっていったが、以前のようなつたい歩き、独歩はできなかった(以前は 2-3 歩可能であった)。全身状態は良好であり、6 月 9 日に退院し、外来で経過中である。

#### 【現在の状況】

左下肢の弛緩性麻痺および著明な筋萎縮を認めている。現在、福島県総合療育センターでリハビリテーション(理学療法、装具装着)を行っている。

### C. 考 案

平成 19 年 5 月 11 日にポリオワクチン接

種を受け、約 2 週間の潜伏期間の後に弛緩性単麻痺を発症した。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）が分離されており、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 (vaccine associated paralytic poliomyelitis(VAPP))と判断した。VAPP はまれではあるが発症しており、不活化ポリオワクチンの早期導入が望まれる。

表 1 入院時検査成績

血液検査			
WBC	9,500/ $\mu$ l	PH	7.551
RBC	439 $\times 10^4$ / $\mu$ l	PCO <sub>2</sub>	21.3mmHg
Hb	12.0g/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	18.7mmol/l
PLT	38.8 $\times 10^4$ / $\mu$ l	BE	-3.4mmol/l
CRP	0.02mg/dl		
AST	53IU/l	髄液検査	
ALT	19IU/l	細胞数	58/3
LDH	312IU/l	蛋白	58mg/dl
ALP	534IU/l	糖	52mg/dl
CPK	249IU/l	乳酸	21.8mg/dl
BUN	13.1mg/dl	ピルビン酸	2.20mg/dl
Cr	0.2mg/dl	尿検査	
Na	136mEq/l	比重	1.015
K	3.7mEq/l	PH	7.0
Cl	107mEq/l	Prot	(-)
Ca	10.3mg/dl	Glu	(-)
P	5.7mg/dl	Ket	(-)
BS	133mg/dl	Occult	(-)
乳酸	14.2mg/dl		
ピルビン酸	1.00mg/dl		

表 2 その他の検査成績

ウイルス分離(6月2日, 8日)
便: ポリオウイルス2型 (ワクチン株)
髄液: ウイルス検出されず
髄液PCR(6月2日, 8日)
エンテロウイルス遺伝子は検出されず
髄液検査
オリゴクローナルバンド: 認めず
ミエリン塩基蛋白<40 pg/ml
ウイルス抗体価
EBV VCA-IgG<10 $\times$ , VCA-IgM <10 $\times$ ,
EADR-IgG<10 $\times$ , EBNA<10 $\times$
HSV-IgM(-), IgG(-)
CMV-IgM(-), IgG( $\pm$ )2.0, アデノ (CF)<4 $\times$
画像検査
頭部CT (6月2日): 異常なし
頭部・脊髄MRI (6月5日): 異常なし
生理検査
末梢神経伝道速度 (腓骨神経, 6月6日)
左下肢: 振幅低く軸索変性型の障害
右下肢: 異常なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
研究報告書

インフルエンザ菌b型全身感染症罹患患者の抗莢膜多糖体抗体価に関する研究

千葉大学医学部附属病院小児科

石和田稔彦 荻田純子 深沢千絵 菱木はるか 河野陽一

## 研究要旨

### A. 研究目的

インフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b; Hib) の莢膜多糖体であるpolyribosylribitol phosphate (PRP) に対する抗体は、感染防御抗体である。

Hib全身感染症罹患患者の急性期と回復期の抗PRP抗体価を測定し、本邦におけるHibワクチンの必要性を検証する。

### B. 研究方法

当院および外部医療機関から依頼のあったHib全身感染症罹患患者の急性期（入院時）と回復期（入院1～2週間後）の血清中の抗PRP抗体価をELISA法により測定した。症例により、長期にわたり抗体価をフォローアップするとともに、Hibワクチン接種を実施した例に関してはワクチン接種前後での抗体価測定を行った。採血、検査にあたっては、倫理面に配慮し、保護者に十分なインフォームドコンセントを行い、同意を得た者に対してのみ検討を行った。

### C. 研究結果

2006年1月～2007年12月までの期間に、23症例の検体の解析を行った。症例の内訳は、髄膜炎12例、喉頭蓋炎7例、菌血症3例、蜂窩織炎1例であった。年齢別にみると、0歳6例、1歳6例、2歳3例、3歳5例、5歳2例、8歳1例であった。全例Hibワクチン未接種であった。急性期の抗PRP抗体価は、全例 $<1\mu\text{g/ml}$ であり、そのうち $<0.15\mu\text{g/ml}$ が11例、 $0.15\sim 0.5\mu\text{g/ml}$ が7例であった。回復期に抗体の上昇を認めなかった例が14例あり、2歳未満の発症例（11/12；91.7%）が多かった。回復期に抗体価上昇が悪い例では、時間が経過しても抗体価が上昇せず、Hib全身感染症を反復する例も認めた。Hib全身感染症罹患後、抗PRP抗体価が上昇しないためHibワクチン接種を希望して行った3症例では、いずれもHibワクチン1回の接種後、抗体の急激な上昇が認められた。

### D. 考察

抗PRP抗体はHib全身感染症の防御抗体であり、3歳以上でも抗PRP抗体価が低い場合、Hib全身感染症を発症することが確認された。2歳未満でHib全身感染症に罹患した場合、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た。Hib全身感染症既感染者に対しては、Hibワクチンを1回接種することにより十分な抗体価の上昇が得られた。

#### E. 結論

本邦における乳幼児に対するHibワクチン接種の必要性が確認された。また、低年齢でHib全身感染症に罹患した例に対しても、Hibワクチン接種が必要な場合があると思われた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y et al. Quantitative measurements of *Hemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. *Pediatr Int.* 2007;49:864-8.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし