

## B. 研究方法

対象：本調査の目的，調査項目，使用するワクチンと予測される副反応について文書及び口頭で説明して，同意が得られた健康成人 30 名（すべて医師または看護師）を対象とした。

接種ワクチン：北里研究所製 DPT ワクチン（ロット AC010C）を使用し，その 0.2ml を左上腕に皮下接種した。

調査項目：本ワクチン接種前及び接種約 4 週後に採血して血中の百日咳抗体価及び破傷風抗体価を化血研臨床検査センターに依頼して測定した。また，被接種者の健康状態をワクチン接種後 2 週間にわたり，被接種者に接種部位の痛み，圧痛，発赤，しこり，また接種部位以外の症状として発熱，頭痛，だるさ，寒気，筋肉痛，嘔気，嘔吐，下痢などの有無を「ワクチン接種後の健康記録表」に記入を依頼して調査した。

## C. 研究結果

1. 対象者の年齢分布：対象者 30 名の年齢分布は 24～54 歳で，20 歳代が 20 名，30 歳代が 6 名，40 歳代が 1 名，50 歳代が 3 名であり，平均年齢は  $31.8 \pm 8.4$  歳であった。

2. 百日咳抗体価：DPT 接種前の抗 PT 抗体価分布は，抗 PT 抗体価 1 未満の陰性者が 4 名，1～10 が 13 名，11～100 が 13 名で，101～1000 は 0 名であり，抗体陽性者 26 名の幾何平均値は  $1.07 \pm 0.53$  であった。

接種 4 週後の抗 PT 抗体価分布は，1 未満の陰性者と 1～10 が各 1 名，11～100 が 25 名，101～1000 が 3 名で，前抗体が陽性であった 26 名の幾何平均値は  $1.78 \pm 0.30$  であり，接種後に有意の上昇がみられた（図 1）。

DPT 接種前の抗 FHA 抗体価分布は，抗 FHA 抗体価 1 未満の陰性者が 0 名，1～10 が 4 名，11～100 が 24 名，101～300 が 2

名で，抗体陽性者 30 名の幾何平均値は  $1.44 \pm 0.53$  であった。接種 4 週後の抗 FHA 抗体価分布は，1 未満の陰性者と 1～10 が各 0 名，11～100 が 12 名，101～1000 が 18 名で，抗体陽性者 30 名の幾何平均値は  $2.13 \pm 0.34$  で（図 2），接種後に有意の上昇がみられた。

凝集素価：接種前の東浜株に対する凝集素価は 10 倍未満が 8 名，10 倍が 2 名，20 倍と 40 倍が各 1 名，80 倍以上が 14 名であった。接種後は 10 倍未満が 5 名，10 倍が 3 名，40 倍が 1 名，80 倍以上が 21 名で，接種後も凝集素価 10 倍未満の者がいたが，20 名で接種後に東浜株に対する凝集素価の上昇がみられた（図 3）。

接種前の山口株に対する凝集素価は 10 倍未満が 1 名，20 倍が 3 名，40 倍が 7 名，80 倍以上が 19 名であった。接種後は 10 倍未満が 1 名，40 倍が 4 名，80 倍以上が 25 名おり，接種後に 21 名で山口株に対する凝集素価の上昇がみられた（図 4）。

3. 破傷風抗体価：DPT 接種前の破傷風抗毒素価分布は，抗毒素価 0.01 未満の陰性者が 7 名，0.01～0.1 が 3 名，0.11～1.0 が 11 名，1.1～10.0 が 8 名，10.1 以上が 1 名で，抗毒素陽性者 23 名の幾何平均値は  $-0.25 \pm 0.79$  であった。接種 4 週後の破傷風抗毒素価分布は，0.01 未満の陰性者が 2 名，0.01～0.1 が 2 名，0.11～1.0 が 3 名，1.1～10.0 が 18 名，10.1 以上が 5 名で（図 5），前抗体が陽性であった 23 名の幾何平均値は  $0.57 \pm 0.37$  で，有意の上昇がみられた。

4. 接種後の局所反応及び全身症状  
健康記録への記録期間：DPT ワクチン被接種者に記録表を配布して 15 日間の健康記録をお願いした。30 名中 27 名から記録表が回収できたが，15 日間記録できた者は 21 名で，5 名は 14 日間，1 名は 10 日間の記録であった。局所症状として疼痛を訴えた者は 56% (15/27) 名，圧痛は 82% (22/27)

名、発赤をみた者が 63 % (17/27)名、硬結を生じた者が 59 % (16/27)名であった。全身症状として、37.0 °C以上の発熱をみた者が 15 % (4/27)名、頭痛、倦怠感を訴えた者がそれぞれ 3、4名、下痢があった者が 1名であった。なお、発熱の持続日数は1日が1名、2日が1名、3日が2名であり、最高体温はそれぞれ、37.0 °C (接種後 8日)、37.2 °C (接種後 12日)、37.6 °C (接種後 8日)、38.4 °C (接種後 2日)であった。

#### D. 考察

日本で市販され、小児に広く接種されている DPT の 1 回接種量を 0.2ml に減量して成人に接種し、接種前後で百日咳抗体と破傷風抗毒素価を測定し、接種後の副反応を調査した。百日咳抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体、凝集素価のいずれも接種後に上昇を認めた。また、破傷風抗毒素価は、7 例の接種前抗毒素陰性者があり、うち 2 名が接種後も抗毒素陰性であった。これら 2 名は幼少時に破傷風トキソイドの接種を受けず、今回が破傷風トキソイドの初回接種のため抗毒素価が上昇しなかったものと考えられた。ワクチン接種後に発熱をみた者は 4 名と少なく、うち 3 名は接種 7 日以降の発熱であり、DPT 接種と無関係の可能性が大きかった。その他の全身症状の発現率も低かった。一方、接種局所の副反応は、圧痛の発現率が 82 %、発赤の発現率は 63 % が 66 % (23/35)、硬結の頻度が 59 % であり、

圧痛と発赤の頻度は昨年の DPT0.5ml 接種調査結果とほぼ同等であったが、硬結の頻度はやや低かった。

現在、ジフテリア・破傷風に対する追加接種として、10 歳以上の者には通常市販のジフテリア・破傷風 2 種混合トキソイド (DT) を 0.1ml 接種している。この中にはジフテリアトキソイドが 5 Lf、破傷風トキソイドが 1 Lf 含まれている。今回接種した DPT0.2ml には、局所反応を軽減するために減量すべきとされているジフテリアトキソイドが約 6 Lf、破傷風トキソイドが 1 Lf 含まれており、DT0.1ml 接種とほぼ同等である。

DPT ワクチンの接種量を 0.2ml に減量して、現行の DT を 0.1ml 接種したときの抗原量に近くしても、FHA は 10-20mcg 含まれ、海外の成人用 DPT、ADACEL (5mcg) や BOOSTRIX (8mcg) より FHA 含量が多い。したがって、成人に DPT を接種する目的を百日咳ワクチンの追加接種におくならば、局所反応の軽減を期待して接種量を 0.2ml に減量して成人に接種することを検討してもよいと思われる。しかし、0.2ml に減量した場合には、破傷風トキソイドの含量が少なくなるため、破傷風トキソイドの追加接種効果をも期待する場合には、市販の DPT を減量せずに接種しても、昨年の調査結果から、健康上大きな問題はないものと考えられた。

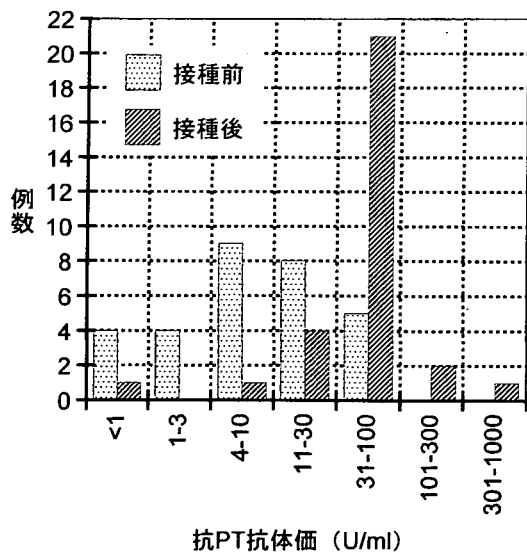


図 1.

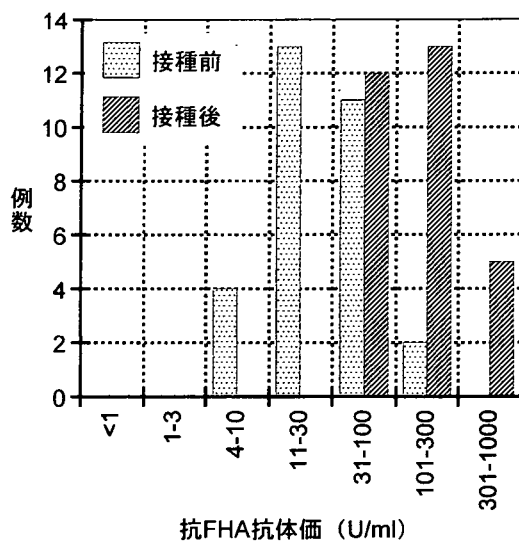


図 2.

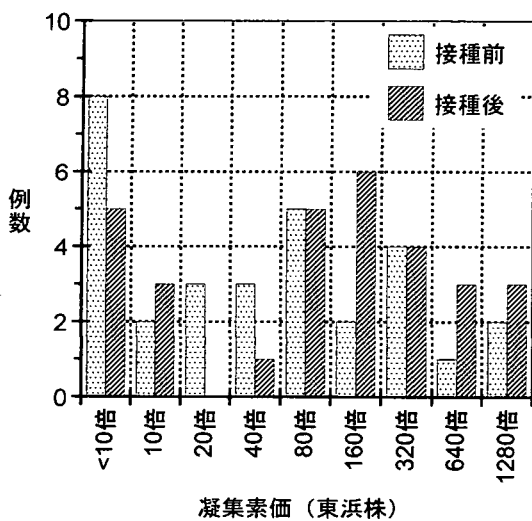


図 3.

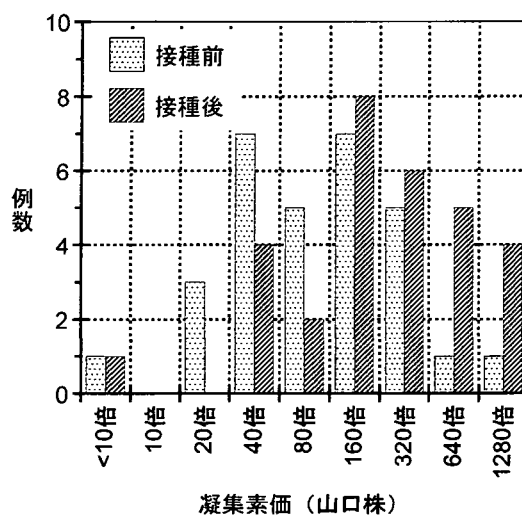


図 4.

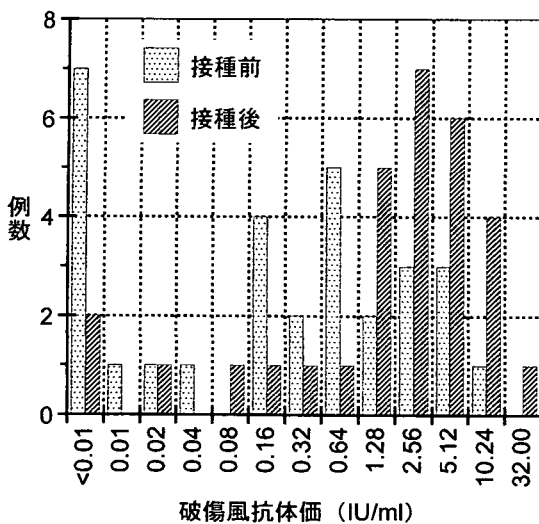


図 5.

## 褥婦における風疹の予防接種および罹患の状況

牛島廣治 (鹿児島国際大学/東京大学)

早川有子、 澤田只夫 (群馬パース大学保健科学部)

### 要 旨

予防接種法がさまざまに改正されているなか、褥婦の予防接種・罹患の現状を把握し、今後の感染症に対する母子の安全確保のための予防接種の指針を得ることを目的で風疹の予防接種、罹患等に関する質問調査を行った。

その結果、予防接種率 72.2%、罹患率 68.2% (再度検討中) を得た。風疹の予防接種歴「わからない」、罹患歴「わからない」が 35~40% を占めた。接種した母親の年齢が高くなるほど接種率が低下するが有意差はなかった。親が自らの予防接種と罹患について正確に把握していない状況がうかがえた。

### はじめに

生後 6 カ月までの子どもは感染症にかかりにくいといわれている。この要因として母親からの胎盤及び母乳からの移行抗体が考えられている。これらの感染症の代表的な疾患として風疹があげられる。一方、風疹感染が妊娠初期におきると先天性風疹症候群児 (CRS) や胎児死亡を生じる。

風疹はワクチン接種で通常予防可能である。そのため褥婦の予防接種率と罹患率から母親の状況を知ることは、妊婦や胎児・新生児の今後の感染症対策を講じるための重要な指針を得られると思われる。

### 研究方法

#### 1. 対象:

平成 17 年 3 月~18 年 3 月に群馬の Y 産院へ出産のため入院した母親で出産 2 日目以降の褥婦 438 名である。

#### 2. 方法:

##### 1) 質問紙調査

調査用紙を袋に入れ、調査の趣旨を説明し母親に直接渡した。記入後は封をして退院までの期間に研究者或は施設の協力者の回収による留め置き法を用いた。また、質問紙は無記名とし、風疹の予防接種率、罹患率等に関する質問調査を行った。(麻疹, 水痘なども調査したがここでは省略した。) 倫理的な配慮を行った。

#### 2) 統計学的解析

統計学的解析には、SPSS ver.13 を使用した。

#### 3. 結果

属性: 母親の年齢で 16~19 歳は 8 人(2%)、20~24 歳は 52 人(12%)、25~29 歳は 159 人(37%)、30~34 歳は 162 人(38%)、35~43 歳は 57 人(13%) (平均 29.5 歳±4.6) であった。初産婦 246 名 (56.2%)、経産婦 192 名 (43.8%) であった。

風疹予防接種: 「わからない」「無回答」を除く 255 名中の 195 名 (76.5%) が行っていた。

罹患率: 「わからない」「無回答」を除く 289

名中 197 名 (68.2%) が感染していた。

予防接種率と罹患率との関連：予防接種「+」・罹患「+」ともに 90 名 (60.4%)、予防接種「-」で罹患「+」は 44 名 (78.6%) で、予防接種を受けている者に罹患が少なかった ( $p=0.010$ )。

年齢区分と予防接種率の関連：438 名中「わからない」「無回答」を除き、予防接種の有無と年齢区分 (図 1) との関連をみると、低年齢から高年齢になるにつれて予防接種率は減少傾向にあった。しかし有意差はなかった ( $p=0.643$ )。

年齢区分と罹患率との関連：438 名中「わからない」「無回答」を除き、罹患の有無と母親の年齢区分 (図 2) との関連には有意差 ( $p=0.428$ ) がなかった。

#### 4. 考察

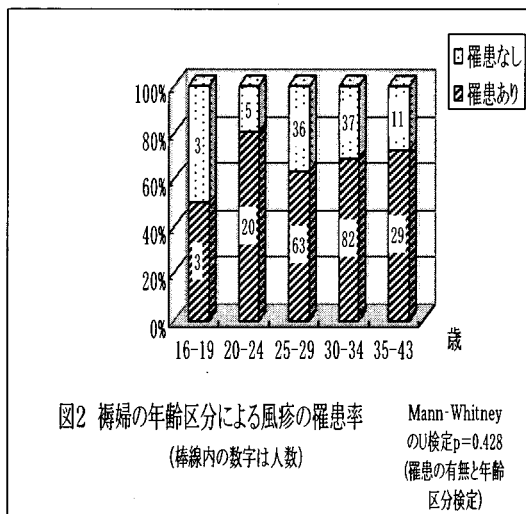
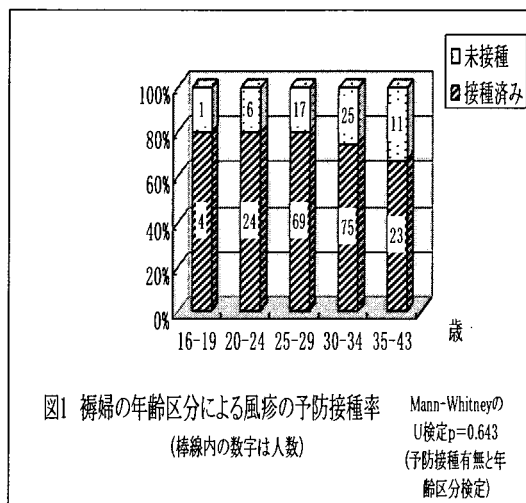
風疹の予防接種および罹患について「わからない」「無回答」が 35-40% を占めた。このことは親が自らの予防接種と罹患について正確に把握していない状況がうかがえた。特に産褥と言う特殊な状況もあり、また本人の母子健康手帳を手元にないことも関係しているのかもしれない。予防接種「+」・罹患「+」が 60.4% という数字は通常考えにくい高さであり、現在風疹の記載に関して正確さを帰するため母子健康手帳の記載を確認している。

風疹は、罹患後およびワクチン接種後の感染があり、前者では 3~10%、後者では 14~18% に認められると報告されている [Maldonado, 2004:1032-1033]。そのため風疹ワクチン接種や既往があっても安心できないということを考慮した指導も重要である。

#### 5. 結論

褥婦の風疹予防接種率は 72.2%、風疹罹患率は 68.2% であった。

予防接種と罹患との関連で、予防接種率が高いと罹患が低かった。



## 全国一般 31 大学の入学時における既往歴および接種歴調査

寺田喜平 川崎医科大学小児科第 1 講座 准教授

片岡直樹 川崎医科大学小児科第 1 講座 教授

小田慈 岡山大学大学院保健学研究科 教授

### 研究要旨

最近、麻疹や風疹は高校生や大学生、成人が主に感染している。これらの疾患を排除するためには、MR ワクチン 1 期および 2 期の接種率を高く維持することに加えて、大学生や成人の感受性者への接種が重要である。今回、平成 18 年全国の 31 大学における大学入学時の接種歴と既往歴を調査した。有効回答数は約 18,000 名、調査による麻疹および風疹の感受性者率はそれぞれ 5.2%、10.0%、不明者率はそれぞれ 7.2%、11.4%であった。既往歴と接種歴のない学生に不明者を加えると、麻疹および風疹の抗体陰性者のそれぞれ 30%、60% が把握できると予想された。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接種を、それ以外のすべての学生でも望ましいが、費用やワクチン不足など問題がある。少なくとも接種歴および既往歴を厳重に調査し、どちらもない学生と不明者には MR ワクチンを接種すべきである。また平成 20 年より 5 年間、高校 3 年生に接種することになったので、2 回接種を大学入学条件とすべきである。

### A. 研究目的

年長児や成人に感受性者が多く残存しているため、最近、麻疹および風疹の特徴は年長児や成人で多いことである 1)。予防接種戦略として、乳幼児における定期接種を推進し続けることは当然であるが、定期接種の年齢を過ぎた感受性者に対し接種できるかが重要な鍵である。これによってわが国における麻疹および風疹が早期に排除できるか決定されると考えられる。平成 16 年岡山県において入学時の接種歴と既往歴の調査を行った 2) が、今回、全国一般 31 大学の協力を得て同様の調査をしたので、報告する。

### B. 研究方法

平成 17 年に 4 年制一般大学の学長宛に調査の参加を求める手紙を出し、参加する場合担当者を知らせてもらうよう依頼した。参加した各大学において、平成 18 年度入学時の新入学生を対象に麻疹および風疹の既往歴と接種歴をアンケート調査し、そのまとめた結果を 9 月までに返送してもらった。アンケート用紙は雛形を示し、できるだけそれに近いもので実施してもらった。とくに、既往歴は医師に診断されたものを、接種歴は母子手帳を参考にすることを求めた。アンケート調査から感受性者率および不明者率を検討した。感受性者は既往歴と接種歴のどちらもない学生とし、非感受性者は

既往歴と接種歴のどちらかがある学生、不明者は既往歴や接種歴の両方が不明あるいは一方が不明で、もう一方がない場合とした。

### C. 研究結果

40 大学から参加の返事を頂いたが、結局担当者から結果が送られてきたのは 31 大学であった。その結果を表 1 に示した。大学の所在地は 22 都道府県であった。全体の学生総数は 2,2864 名であったが、回収数は 1,8715 名 (81.9%)、そのうち評価できた有効回答数は麻疹 17,514 名 (94.4%)、風疹 17,505 名 (86.6%) であった。麻疹および風疹の感受性者率はそれぞれ 5.2%、10.2% であった。一方、不明者の割合はそれぞれ 7.2%、11.4% であった。感受性者率が 10% を越えた大学の所在都道府県は、麻疹では石川県、佐賀県、長崎県、兵庫県 の 4/22 県 (18%)、風疹では青森県、石川県、大阪府、岡山県、佐賀県、静岡県、栃木県、長崎県、兵庫県の 9/22 県 (41%) であった。

### D. 考察

2005 年のサーベイランスによる患者数は麻疹約 500 名、風疹約 900 名まで減少した。しかし、2006 年茨城県、千葉県など各地で麻疹が小流行した。また東京からの旅行者が沖縄や北海道に麻疹を持ち込み、小流行を認めた。最近のわが国における麻疹や風疹の流行の特徴は年長児や成人に多いことである。わが国における感受性者が、10~29 歳において麻疹は約 100 万人、風疹は約 350 万人と推計されている 1)。

わが国では麻疹を 2012 年までに排除することを目標にしているが、この実現のた

めには MR(麻疹・風疹混合)ワクチンを 1 歳と小学校就学前の 2 回接種を確実に実施することも必須であるが、それに加えて定期接種の年齢を過ぎた感受性者をどれまで減少させられるかがポイントである。平成 20 年 4 月より中学 1 年と高校 3 年相当の年齢に 5 年間 MR ワクチンを接種することになった。しかし、問題点は 5 年かかることである、この 5 年間の適応年齢のなかで、その年の適応以外は無料で接種を受けるために最高 5 年接種を待つことになる。また 18 歳以上には対応しないことも問題である。そのため 18 歳以上の大学生に対しても、①抗体検査を実施して、必要な学生に接種を行う。②MR ワクチンの 2 回接種を行う。③感受性者を接種歴と既往歴から見つけ、感受性者と不明に接種する、などの方法がある。しかしながら、①では、採血と抗体測定を行う必要があり、侵襲的で費用もかかることになる。医療、福祉、教育系学部では適当と考えられる。今回参加の K 大学では、医療系以外の学生についても血清抗体検査と予防接種を求めている。②はもっとも望ましいが、費用がかかり、ワクチンが不足する可能性も高い。③は、もっとも費用がかからないが、不正確である。しかし、一般大学で実施される可能性のもっとも高い方法であると考えられる。

平成 16 年岡山県の大学における既往歴と接種歴の調査では、麻疹および風疹の感受性者率はそれぞれ 4.7%、13.6%、一部における抗体陰性率はそれぞれ 3.4%、16.5% であった 2)。その差は 1.3% および 2.9% と少なかった。しかし、平成 17 年約 300 名で抗体と調査結果を比較したところ、既往歴 (-) かつ接種歴 (-) による抗体陰性的中率は、麻疹 20.0%、風疹 32.4% と

低かった3)。しかし、既往歴と接種歴のない者に不明者を加えると、抗体陰性的中率(表2)は麻疹では20%から30%、風疹では32%から60%に増加させることができた。また、不明者を接種対象に加えても、対象者は麻疹が全体の5.2%から12.4%、風疹が10.0%から21.5%に増加するだけであった。

米国の大学では、入学前に学生の既往歴や接種歴を調査し、免疫のない学生にワクチンを接種勧奨し、確認している。日本人学生が米国に夏期短期語学研修を受ける際にも、予防接種歴や既往歴が求められ、その求めに応じている。平成20年から5年間高校3年生相当にも、MRワクチンが定期接種することになったので、大学が2回接種を入学条件とすべきである。

わが国では幼稚園、小中学校、高等学校や大学入学時において接種歴および既往歴調査は形骸化している。とくにわが国では母子手帳や予防接種手帳に接種歴が記載されているが、ほとんど利用されていない。利用されないため忘れられ紛失されるのが現状である。岡山県倉敷市では、幼稚園、小中学校の入学時に接種歴や既往歴を調査し、接種証明書の提出を求めて接種勧奨を行い、効果を上げている(4, 5)。定期接種の接種向上とともに、保育園、幼稚園、小中学校、高等学校、大学、専門学校など、すべての入学前に調査を行い、繰り返し接種勧奨すると保護者の接種動機を形成すると考えられる。

## E. 結論

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接種を、それ以外の大学生でも望ましいが、費用やワクチン不足など問題があろう。少なくとも接種歴および既往歴を厳重に調査し、どちらもない学生と不明者はMRワクチンを接種すべきである。

最後に、ご協力して頂いた大学および担当者に深謝いたします。

## 文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター  
<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>
- 2) 寺田喜平、戸部和夫、工藤滋美、他：岡山県の大学入学時における既往歴および接種歴調査と接種勧奨。小児科診療 69:433-444, 2006
- 3) 寺田喜平、小坂康子、新妻隆広、他。大学入学時における既往歴および接種歴調査と抗体検査の比較。日児誌 110:767-772. 2006
- 4) 寺田喜平、新妻隆広、荻田聡子、他：倉敷市における麻疹と風疹の入園入学時調査、勧奨と接種証明書の効果について-接種率向上をめざして-。感染症学雑誌 2003;77:667-672.
- 5) 寺田喜平、藤野光喜、難波弘志、他。入園・入学時における調査と接種証明書による麻疹・風疹対策。日児誌 in press



表1. 入学時における既往歴、接種歴調査

	麻疹	風疹
既往歴(-) & 接種歴(-)	918/17,514 (5.2%)	1758/17,505 (10.0%)
不明	1258/17,514 (7.2%)	2001/17,505 (11.4%)
合計	12.4%	21.5%

表2. 接種対象者の違いによる抗体陰性的中率の差

接種対象者	既往歴(-) & 接種歴(-)	既往歴(-) & 接種歴(-) & 不明
麻疹抗体陰性者の的中率	20%	30%
風疹抗体陰性者の的中率	32%	60%

## 高齢者（65歳以上）のインフルエンザ予防接種に関する研究

杉下由行（順天堂大学） 中山哲夫（北里生命科学研究所） 美原盤（美原記念病院）  
鈴木雄次郎・相澤主税・五反田亨・高島久（北里研究所）

### 【目的】

高齢者（65歳以上）のインフルエンザワクチン接種後の抗体価推移を調査すること

### 【対象】

病院外来通院者 117名（65歳以上：同一施設で調査）

### 【方法】

1. 同意の得られた者に市販の同一ロットのインフルエンザ HA ワクチン 0.5ml を 1 回接種
2. 調査期間は 2006/2007 シーズンで、12 月中旬までに接種を終えることを原則とした。
3. 接種前、接種後（4 週後）、流行後の計 3 回血清インフルエンザ HI 抗体を測定した。

### 【結果】

#### 1. 抗体価推移

接種前→接種後の抗体価推移を示した。（表 1）

#### 2. 平均抗体価推移

- ① 幾何平均 ( $2^{n-1} \times 10$ ) で全体の平均抗体価を示した。（図 1）
- ② 幾何平均 ( $2^n \times 10$ ) で抗体価 1:10・1:40 以上の平均抗体価を示した。（図 2）

#### 3. 抗体保有率推移と上昇率（図 3）

- ① 抗体保有率 1:10 以上、1:40 以上の抗体保有率を示した。
- ② 上昇率 接種後の抗体価が 4 倍以上上昇したものの割合を示した。

☆ 接種前抗体価 < 1:10 のものは接種後抗体価 1:40 以上のものを 4 倍以上上昇したものとした。

### 【まとめ】

65 歳以上の通院高齢者において、A/ニューカド・ニ7/20/99、A/広島/52/2005 では一回接種で抗体価の良好な上昇を認めた。B/マレーシア/2506/2004 では抗体価の上昇は低かった。接種後、流行後の抗体保有率は A/広島/52/2005 が良好であり流行後も接種後と同レベルを保持していた。上昇率は A/広島/52/2005 が最も高く、以下 A/ニューカド・ニ7/20/99、B/上海/361/2002 の順であった。

(表1)

A/ニューカレドニア/20/99

2006~2007 シーズン											接種後
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	
											0
											0
									1		0
									1		1
					1		1	1	1		4
					2	3		1	1	1	8
						4	4	3		4	15
							6	14	2	3	25
						2		12	15	8	37
									7	6	13
										14	14
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	計
計					3	9	11	31	25	38	117

接種前

A/広島/52/2005

2006~2007 シーズン											接種後
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	
											0
											0
									1		0
									1		1
						1		1	2	1	5
							2	7	2	3	14
						2	4	10	14	7	37
								6	14	9	29
								1	5	8	14
										15	15
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	計
計					3	6	26	37	45		117

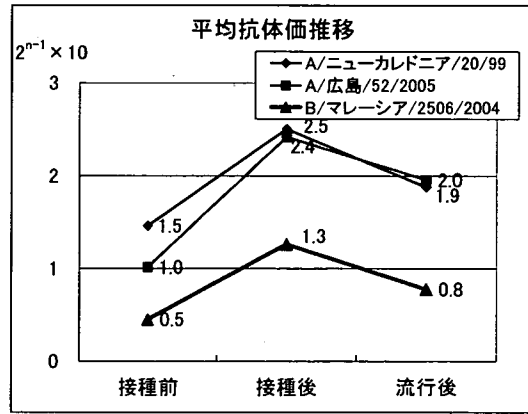
接種前

B/マレーシア/2506/2004

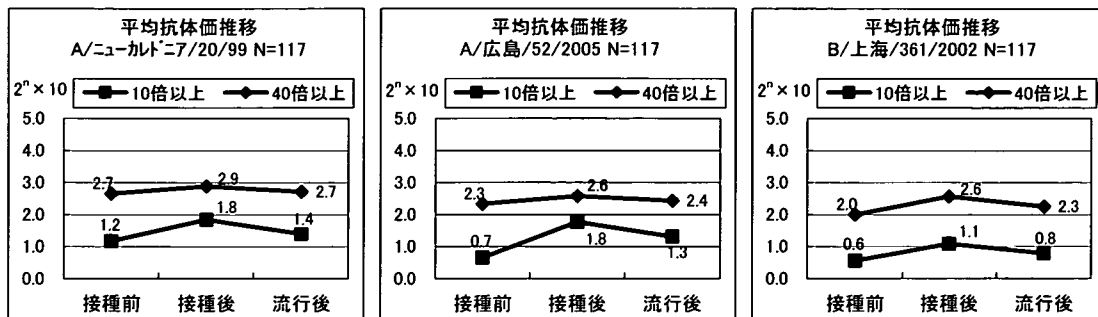
2006~2007 シーズン											接種後
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	
											0
											0
											0
									1		0
									1		1
							1	2	1	1	5
							4	4	1	2	11
								3	14	14	31
									4	18	22
										46	46
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	計
計						5	9	20	83		117

接種前

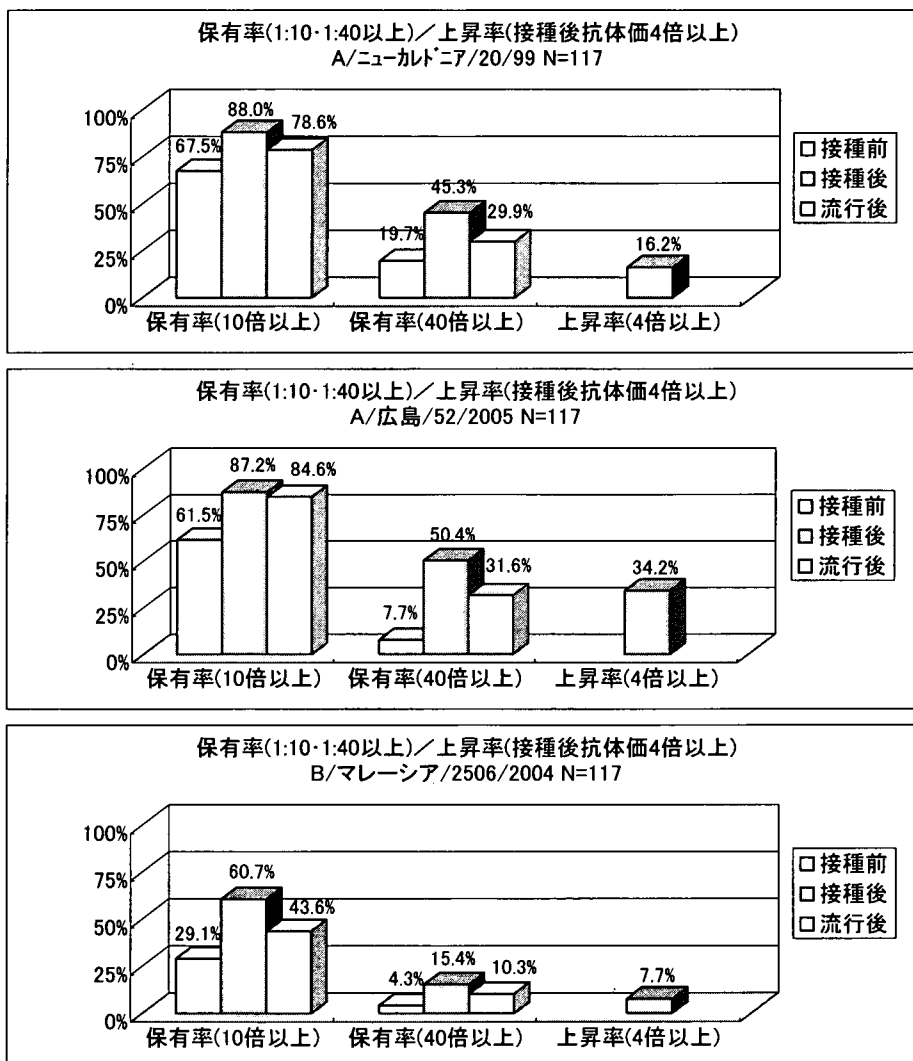
(図1)



(図2)



(図3)



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
栗屋 豊、伊予田邦昭、栗原まな、永井利三郎	第1部 けいれん性疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドライン 第2部 重症心身障害児(者)に対するガイドライン	栗屋 豊、伊予田邦昭、栗原まな、永井利三郎	神経疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドブック	診断と治療	東京都	2007	1-79

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	573	10	2007
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
神谷 齊	予防接種率向上の努力	小児感染免疫	19(2)	145-146	2007
神谷 齊	予防接種の歴史	小児内科	39(10)	1448-1452	2007
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
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
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
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
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

廣田良夫	インフルエンザの予防と対策	医学と薬学	57(1)	33-40	2007
Hirota Y and Kaji M.	History of influenza vaccination program in Japan: the prologue to symposium.	Vaccine	25	in press	2007
Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, and Ohfuji S.	Essentials in accessing influenza vaccine efficacy: in relation to the studies improperly performed in Japan.	Vaccine	25	in press	2007
Hirota Y.	Ecological fallacy and skepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study.	Vaccine	25	in press	2007
伊予田邦昭、粟屋豊、松石豊次郎、永井利三郎、田辺卓也、栗原まな、山本克哉、前川喜平	てんかん接種基準案による前方視的アンケート調査（最終報告） －難治なけいれん発作をもつ小児に関する他施設共同調査－	脳と発達	39	456-458	2007
粟屋 豊	基礎疾患をもつ患児に対する予防接種：神経疾患と予防接種	小児感染免疫	19	420-426	2007

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



トピック  
1

## 乳幼児の髄膜炎・敗血症の原因となる Hib(インフルエンザb型菌)ワクチンの認可について

国立病院機構 三重病院 名誉院長 神谷 齊

### ワクチン導入が待望される髄膜炎や敗血症の原因菌

ヘモフィルスインフルエンザ桿菌は1980年にPfeifferによって分離されたもので、発見時は冬に流行するインフルエンザウイルス感染と思われる患者から分離されたため、「インフルエンザ」の名がついてしまい非常に紛らわしいが、細菌感染である。この菌は荚膜(細菌の表面を被う膜)の特性によってa,b,c,d,e,fの6種に分類されている。このうちb型菌(以降Hib)は組織侵襲性が強い株で、髄膜炎や敗血症の原因となる菌である。

5歳未満の化膿性髄膜炎、敗血症、喉頭蓋炎、化膿性関節炎等の重篤な疾患の起因菌として、わが国ではこのb型菌が第1位を占めている。肺炎球菌も髄膜炎や敗血症を引き起こすが、Hibは中耳炎や副鼻腔炎を起こすことが少ない。

Hibは耐性菌や遺伝子変異株が約80%近く出現しており、抗生剤による治療に頼れなくなってきておりワクチンの導入が待たれている。またわが国でのHibによる化膿性髄膜炎発生率はわれわれの調査では10万人当たり約8.8例であり、日本の5歳未満人口に当てはめて計算すると、年間600人程度が発症し、その30%が予後不良ということがわかっている。

### インフルエンザb型菌ワクチン

まもなく導入されるワクチンは一般名：乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)で、「アクトヒブ」という名称でサノフィバツール第一ワクチン株式会社が販売する予定である。

このワクチンは米国をはじめ世界100か国以上の国が定期接種に採用して安全に使用している。とくに米国では接種開始以来Hibによる感染症は劇的に減少し、導入前は10万人あたり25人の発症であったが、今やほとんど発症者数がゼロに近く少ない疾患になってきている。

わが国でのワクチンの導入については、日本小児科学

会をはじめ、日本ワクチン学会、日本小児科医会、日本外来小児科学会など多くの学会からの要望書が出ており、マスコミも採用の遅れについて問題点を取り上げている。また保護者の要望も漫画になって現れるなど、世間の願望はきわめて強くなっている。

審査側が気にかけていたワクチン培養に使う牛の血清中に存在するBSEの問題も心配されていたが、米国産牛肉の輸入再開が始まり、このワクチンによる変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の潜在的リスクは100億分の1と計算され、毎年100万人に接種した場合1万年に1人発生するかもしれないという程度リスクである。現在日本では毎年少なくとも20人の子どもがHib髄膜炎で死亡していることを考えると、ワクチンのベネフィットの方が非常に大きいことがわかる。

### 今後の見通し

医薬品機構での審査は順調に進んでおり、まもなく最終審査が行われ、製造許可承認がおりる寸前まで来ている。審査がスムーズに進行したと仮定すると、2007年2月ごろに製造承認がおりるかもしれない。製造元のフランスからワクチンを輸入して、国立感染症研究所による製品検定があるので、おそらくわが国での接種が正式に開始できるのは2007年末と思われる。

採用後、接種体制としてはとりあえず任意接種で始まり、実績と要望により定期接種に組み入れられるかもしれないし、あるいは肺炎球菌ワクチンのように、任意接種で居住地の市町村による補助金で実施する方向へ進むかもしれないし、個人負担のみになるかもしれない。接種時期が一致するDPTワクチンとの同時接種も可能になる予定である。いずれにしても具体的な方法については最終の検討結果を待つことになるだろう。

生まれてくる子どもたちのために、1日でも早い導入と接種率の向上が期待される場所である。

## 『解説版 それでいいよだいじょうぶ—より豊かな子育て支援のために—』 子どもとの暮らしを応援する本



育児に自信をなくし、子育てに悩む保護者を勇気づけること、そして楽しく子育てをしてもらうこと。小冊子「それでいいよだいじょうぶ」を元に、子育て支援とは何か、援助者の「まなざし」とは何かを解説しています。

主な内容 第1章 0歳・1歳・2歳の子どもと暮らし親と共に／第2章 3歳・4歳・5歳の子どもと暮らし親と共に／第3章 子育て支援における援助とは何か／第4章 こんなとき、援助者としてどうする？／他

監修 厚生労働省  
編集 解説版編集委員会 委員長 巷野悟郎(こどもの城小児保健部クリニック院長)  
委員 網野武博・石井哲夫・大日向雅美・高城義太郎・平山宗宏  
体裁 B5判、128ページ  
定価 1,575円(本体1,500円)送料別

★お問い合わせ・お申し込み 母子保健事業団 TEL 03-4334-1188 FAX03-4334-1181

## 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

- <sup>1)</sup> 国立病院機構三重病院, <sup>2)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 (現 国立成育医療センター)  
<sup>3)</sup> 市立札幌病院 (現 札幌市立大学) <sup>4)</sup> 国立病院機構東京医療センター, <sup>5)</sup> 千葉市立海浜病院,  
<sup>6)</sup> 名古屋市立大学, <sup>7)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院, <sup>8)</sup> 市立札幌病院,  
<sup>9)</sup> KKR 札幌医療センター (旧 幌南病院) <sup>10)</sup> 東北労災病院, <sup>11)</sup> 杉田耳鼻咽喉科医院,  
<sup>12)</sup> 藤巻耳鼻咽喉科医院, <sup>13)</sup> 小松耳鼻咽喉科クリニック, <sup>14)</sup> 国立保健医療科学院

### 小児肺炎球菌血清型研究会

神谷 齊 <sup>1)</sup>	加藤 達夫 <sup>2)</sup>	富樫 武弘 <sup>3)</sup>	岩田 敏 <sup>4)</sup>
黒崎 知道 <sup>5)</sup>	馬場 駿吉 <sup>6)</sup>	増田佐和子 <sup>1)</sup>	佐藤 成樹 <sup>7)</sup>
吉村 理 <sup>8)</sup>	藤井 正人 <sup>4)</sup>	嶋田 耿子 <sup>5)</sup>	八木 克憲 <sup>9)</sup>
矢野 寿一 <sup>10)</sup>	杉田 麟也 <sup>11)</sup>	藤巻 豊 <sup>12)</sup>	小松 信行 <sup>13)</sup>
丹後 俊郎 <sup>14)</sup>			

## 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

<sup>1)</sup> 国立病院機構三重病院, <sup>2)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 (現 国立成育医療センター)

<sup>3)</sup> 市立札幌病院 (現 札幌市立大学) <sup>4)</sup> 国立病院機構東京医療センター, <sup>5)</sup> 千葉市立海浜病院,

<sup>6)</sup> 名古屋市立大学, <sup>7)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院, <sup>8)</sup> 市立札幌病院,

<sup>9)</sup> KKR 札幌医療センター (旧 幌南病院) <sup>10)</sup> 東北労災病院, <sup>11)</sup> 杉田耳鼻咽喉科医院,

<sup>12)</sup> 藤巻耳鼻咽喉科医院, <sup>13)</sup> 小松耳鼻咽喉科クリニック, <sup>14)</sup> 国立保健医療科学院

## 小児肺炎球菌血清型研究会

神谷 齊<sup>1)</sup> 加藤 達夫<sup>2)</sup> 富樫 武弘<sup>3)</sup> 岩田 敏<sup>4)</sup>  
 黒崎 知道<sup>5)</sup> 馬場 駿吉<sup>6)</sup> 増田佐和子<sup>1)</sup> 佐藤 成樹<sup>7)</sup>  
 吉村 理<sup>8)</sup> 藤井 正人<sup>4)</sup> 嶋田 耿子<sup>5)</sup> 八木 克憲<sup>9)</sup>  
 矢野 寿一<sup>10)</sup> 杉田 麟也<sup>11)</sup> 藤巻 豊<sup>12)</sup> 小松 信行<sup>13)</sup>  
 丹後 俊郎<sup>14)</sup>

(平成 18 年 11 月 10 日受付)

(平成 18 年 12 月 6 日受理)

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serotype, otitis media, vaccine, child

## 要 旨

6 歳未満の小児化膿性中耳炎患者より分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型分布及び 7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン (7 価ワクチン) の血清型カバー率を検討するとともに penicillin G (PCG) に対する耐性化を調査するため, 北海道, 宮城県, 千葉県, 東京都, 神奈川県, 三重県の 10 施設において, 2005 年 4 月から 2006 年 3 月の 1 年間にわたりプロスペクティブに調査を実施した。

鼓膜切開または鼓膜穿刺により採取した検体数は, 856 検体で, 菌の発育が確認された 599 検体から 691 株の菌が分離され, このうち 219 株 (31.7%) が *S. pneumoniae* と同定された。さらに, 基準に合った 201 株を解析対象とした。201 株の血清型をみると, 19F 52 株 (25.9%), 6B 30 株 (14.9%), 23F 24 株 (11.9%) の順に多かった。7 価ワクチン血清型カバー率は 62.7% であった。

PCG に対する感受性は, penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 40.3%, penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP) 42.8%, penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 16.9% であり, PISP と PRSP を合わせると 59.7% であった。これら耐性菌に対する 7 価ワクチンの血清型カバー率は PISP 80.2%, PRSP 82.4% であった。ペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein; PBP) 関連遺伝子変異は, 175 株 (87.1%) に認められ, genotype PISP (gPISP) 70 株 (34.8%), gPRSP 105 株 (52.2%) であり, マクロライド遺伝子変異は 176 株 (87.6%) に認められた。

[感染症誌 81: 59~66, 2007]

## はじめに

*Streptococcus pneumoniae* は, 小児科領域感染症の起炎菌として重要な細菌であり, 髄膜炎, 菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) や肺炎の原因となる。また, 急性化膿性中耳炎は臨床の場で遭遇する機会が多い疾患である。*S. pneumoniae* は急性化膿性中耳炎の主要な起炎菌で

あり, 急性化膿性中耳炎から発展する重篤な感染症の起炎菌ともなっている。近年, PCG 耐性を含む多剤耐性菌の増加が認められるようになり, 薬剤耐性の問題を超越して有効なワクチンによる予防が期待されている。

米国では 2 歳以下の小児を対象に 7 価 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の血清型) 肺炎球菌コンジュゲートワクチン (7 価ワクチン) の接種が小児のルーチンワクチンプログラムに導入されており, IPD 発現率の

別刷請求先: (〒514-0125) 津市大里窪田町 357

国立病院機構三重病院

神谷 齊

平成 19 年 1 月 20 日

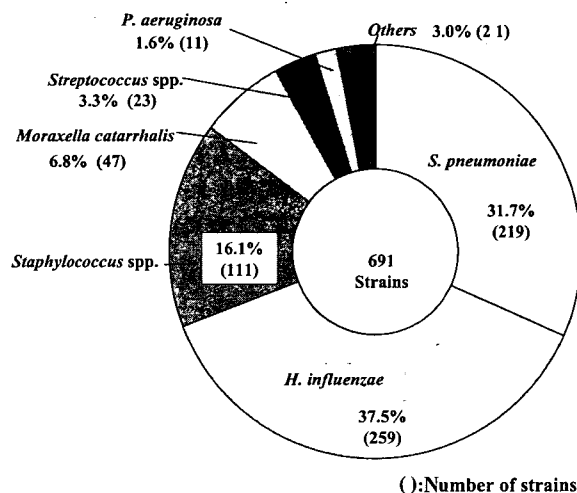
減少<sup>1)</sup>だけでなく、直接ワクチンを接種していない者に対する集団効果も示されている<sup>2)</sup>。さらに米国ばかりではなく欧州数カ国の調査でワクチンの肺炎<sup>3)</sup>、急性中耳炎<sup>4)</sup>に対する効果も確認されている。

7価ワクチンは本邦においても現在臨床開発中であり今後導入が予想されるが、本邦におけるワクチンの効果を推定するため、各種疾患から分離される *S. pneumoniae* の血清型について明らかにしておくことが必要である。髄膜炎<sup>5)~8)</sup>、肺炎<sup>9)</sup>から分離された *S. pneumoniae* の血清型調査は多く行われているが、急性化膿性中耳炎から分離された菌の血清型については広く実施された調査はない。急性化膿性中耳炎では、鼓膜切開または鼓膜穿刺を行って得られた検体からの分離菌のみが明確な起炎菌と考えられる。小児においてこの検体採取を広く行うことは困難であったため、これまで小児急性化膿性中耳炎の起炎菌の大規模調査は行われていなかった。そこで2005年に小児肺炎球菌血清型研究会を組織し、小児の急性化膿性中耳炎患者から分離された *S. pneumoniae* の血清型分布を調査し、さらに7価ワクチンによる血清型のカバー率を算出することにした。また、同時に現在海外にて開発途中の13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(13価ワクチン)が導入された場合の血清型カバー率についても併せて検討した。これに加え、*S. pneumoniae* の各種抗菌薬に対する感受性を測定するとともに、PCG耐性と血清型との関連性について検討し、併せてペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein; PBP) 関連遺伝子、マクロライド耐性遺伝子の解析を行った。

#### 対象及び方法

2005年4月から2006年3月までの1年間に、北海道、宮城県、千葉県、東京都、神奈川県、三重県の10医療機関の耳鼻咽喉科を受診した6歳未満の小児急性化膿性中耳炎患者の中耳内貯留液から検出された *S. pneumoniae* 201株を解析対象とした。検体は、鼓膜切開または鼓膜穿刺により採取し、検体から病院検査室または常時その施設が提出している検査機関で検出された *S. pneumoniae* を、三菱化学BCL (MBC) に送付し、血清型及び感受性の検査を実施した。血清型は、型別用血清 (Statens Serum Institut, Copenhagen) を用い荚膜膨化試験により決定した。PCG, erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), cefditoren (CDTR), ceftriaxone (CTRX), levofloxacin (LVFX) に対する感受性は、米国臨床検査標準化協会 (CLSI) の標準測定法に従い、微量液体希釈法を用いて測定した<sup>10)</sup>。なお、各薬剤のMIC測定にはフローズンプレート栄研を使用した。さらに、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/NCCLSの判定基準<sup>11)</sup>に従い感性および耐性を判定し、PCGはMICが0.06µg/

Fig. 1 Distribution of 691 strains isolated from middle-ear fluid of children with otitis media under 6 years of age.



mL以下をPSSP, 0.125~1.0µg/mLをPISP, 2.0µg/mL以上をPRSP, またEM, CAMは0.25µg/mL以下を感性(S), 0.5µg/mLを中等度耐性(I), 1.0µg/mL以上を耐性(R)とカテゴリー分類した。PBP関連遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*), マクロライド耐性遺伝子 (*mefA*, *ermB*) はペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 (湧永製薬) を用い解析を行った。

また、患者の背景として性別、年齢、検体採取日、検体採取方法、検体採取前1週間以内の抗菌薬投与の有無について調査した。

なお、本調査は疫学研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省;平成14年6月17日)及び疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関するガイドライン (疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関する研究と倫理ガイドライン策定研究班;平成12年4月10日)に従い、調査開始前に各医療機関または外部の倫理委員会にて審査され承認を得て実施した。

#### 成 績

小児急性化膿性中耳炎患者から鼓膜切開または鼓膜穿刺により採取できた検体は、856検体であり、このうち599検体 (細菌分離率70.0%) から691株の菌が分離された。そのうち *S. pneumoniae* は219株 (31.7%) 検出され、その他 *Haemophilus influenzae* 259株 (37.5%), *Staphylococcus aureus* と同定された38株 (5.5%) を含む *Staphylococcus spp.* 111株 (16.1%), *Moraxella catarrhalis* 47株 (6.8%) が検出された (Fig. 1)。このうち複数の菌が分離された検体は81検体あり、うち2菌種が70検体、3菌種が11検体であった。

検出された219株の *S. pneumoniae* のうちMBCで