

表 3

● ● ● 二次施設登録症例 164例

追跡調査あり 73例	IgM抗体陰性 45例
	IgM抗体未測定 22例
	人工妊娠中絶 2例
追跡調査なし 83例	8例 CRSの報告例はない
分娩待ち	

流行背景

周囲での流行あり	0例
周囲での流行なし	150例
コンビニで会った	1例
友人の子供達に原因不明発疹	1例
子供幼稚園に患者一人、接触なし	1例

(2次相談施設集計：種村光代)

表 4

妊娠時の麻疹, 水痘, 流行性耳下腺炎
扱い症例数(全国医育機関施設)

疾患 数)	妊娠時期	2007	2008	計(例 数)
麻疹,	初期中期	1	4	5
	末期	2	0	2
水痘	初期中期	4	3	7
	末期	4	1	5
流行性 耳下炎	初期中期	4	4	8
	末期	2	2	4

2008年の北海道23施設における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院例の検討

分担研究者 堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科教授）

研究要旨 道北地区を除く、ほぼ全道にまたがる小児の入院施設を有する23医療機関における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院症例数について調査した。水痘による入院は12機関から報告され全21症例、ムンプスによる入院は3機関のみから報告され計4症例に過ぎなかった。肺炎球菌感染症については14施設から222例の報告があったが、化膿性髄膜炎は1例、足関節炎・敗血症1例、菌血症2例などが含まれた。2008年はムンプスの流行が無く、入院例も少なかったが全体としては vaccine-preventable disease である水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症の一般小児における重要性が示された。

A. 研究目的

2004～2007年は、ほぼ全道にまたがる24医療機関の病院小児科における、水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症など、vaccine-preventable disease による、入院症例の実数に付いて調査した。その結果、全道において、これらの疾患が重症化し、少ないながらも入院する症例のあることを確認できた。2008年もこの調査を継続することで計5年間の調査として信頼性の高いものとする。

B. 研究方法

表1に示す札幌医科大学付属病院小児科と、その関連病院である小児の入院設備を有する道内22医療機関にアンケート調査を依頼した。内容は2008年1年間の水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院とその内容である。参考として、深在性のインフルエンザ菌感染症に付いても問うた。各施設小児病棟における1年間の総入院数についても答えていただいた。

C. 研究結果

依頼した全医療機関から回答が寄せられた（回

答率100%）。各医療機関の上記疾患による入院数、および総入院数について表1にまとめて示す。小児科の総入院数に付いては、病院の規模、その性格によりかなりの開きがあり、1年間の入院者数32名から1,323名に及んだが、合計では13,403名であった。18機関から上記の疾患のうち何らかによる入院例有りとの回答があったが、水痘、ムンプスについては、1～4名までの少ない入院数であった。水痘の入院数の合計は21名で、総入院数の0.16%、ムンプスの入院は4名のみで総入院数の0.03%であった。

続いて水痘による入院の直接の入院理由に付いて検討した（表2）。水痘入院患児21名のうち重症のためが10名と最多であり、次に熱性ケイレンを併発したことによる入院が3例みられた。

ムンプスによる小児科入院4名の入院理由を表3に示す。重症化のためが2名、無菌性髄膜炎の併発による入院が1名、睾丸炎が1名であった。

肺炎球菌感染症による入院は14機関より合計222名が報告されたが、施設ごとの報告数は1～47名と幅が非常に大きかった。化膿性髄膜炎の起

因菌として同定されたのは1例のみで、足関節炎・敗血症が1例あり、菌血症が2例、急性中耳炎29例が含まれた。その他、肺炎が94名と多く報告された(表4)。

深在性のインフルエンザ桿菌感染症に付いても検討したが、化膿性髄膜炎が1例、蜂窩織炎が2例、敗血症が2例、喉頭蓋炎が1例みられた(表5)。

D. 考察

今回も道北地区を除く、北海道のほぼ全域に存在する札幌医科大学小児科と22関連病院にアンケート用紙を配布した。回答率100%で、総入院数は13,403名と、例年をやや下回った。

水痘による入院は21症例と2007年の28症例、2006年の30症例より下回った。

ムンプスによる入院は4症例と2007年の23症例、2006年の69症例に比べ大きく下回った。2006年の大きな流行、それに引き続いた2007年の中等度の流行により、乳幼児・小児の集団免疫がある程度成立したことにより、2008年は流行がほぼ完全に抑えられたことが窺えた。入院の直接の理由では重症が2例、無菌性髄膜炎、睾丸炎が1例ずつであった。

肺炎球菌感染症については222例と例年より多く報告されたが、化膿性髄膜炎が1例、足関節炎・敗血症が1例と重篤なものは少なかった。一方、その重症度はアンケートの性格から明らかではないが、急性中耳炎が29例にみられていた。報告数に付いては例年同様施設毎に大きな差が見られており、この入院数の多寡は総入院数とは相関しておらず、呼吸器感染症に対して気道材料からの細菌培養がほぼルーチンに行われている施設から多くの入院例が報告された可能性がある。よって肺炎が94例と多く報告されているものの、その起因菌としての評価には十分に注意を要すると考えられた。因みに、主治医が常在菌と判断した症例も数十例報告された。

参考として、深在性のインフルエンザ桿菌感染

症に付いてもアンケート調査を行ったが、今回は化膿性髄膜炎は1例のみで2007年の6例に比べ少なかった。一方、蜂窩織炎、敗血症、喉頭蓋炎など、他の深在性感染症の報告が5例みられたのが2008年の特徴といえる。

今回の調査の入院施設は道内の小児の全入院施設のほぼ3分の1に相当すると考えられ、小児科以外の入院も考慮すると、北海道全体におけるこれら疾患の入院数はこの数倍と概算できる。つまり、水痘による入院は2008年には100名前後、ムンプスによるものは、今年はかなり減って20名前後、肺炎球菌による髄膜炎、敗血症は10~15名と予測される。これらに、成人の重症水痘や、年長児や成人男性におけるムンプス睾丸炎の併発も考慮すると、定期ワクチンによりこれら疾患の集団防衛を図ることは重要と考えられる。

この報告とは別に、流行の推移を見ることができ、平成16~20年の連続した5年間の調査としてまとめ、水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症など予防接種で予防可能な疾患の現状とその重要性、予防接種による予防の必要性について考察する。

E. 結論

2004~2007年に続き、北海道内における2008年の小児における水痘、ムンプス、肺炎球菌による感染症による入院数をアンケート調査により調べた。2006年のムンプス流行の影響か、2008年はムンプスによる入院の明らかな減少がみられた。他は、ほぼ平成2007~2007年と同様な結果であり、これら疾患の重要性について再確認することができた。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

表1 北海道内23施設における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院（2008年）

病院名	水痘	ムンプス	肺炎球菌感染症	総入院数
札幌医大病院				528
NTT 東日本札幌	2		15	1,173
国立西札幌病院			10	700
札幌社会保険総合 コドモックル		2	13	872
恵庭第一病院			1	71
小樽協会病院	2		3	1,060
市立函館病院	1	1	39	1,130
町立松前病院				44
道立江差病院	1			188
八雲総合病院	1		6	247
市立室蘭総合病院				545
苫小牧市立病院	1		16	1,323
浦河赤十字病院	1			372
岩見沢市立病院	3			756
町立南幌病院				32
砂川市立病院	1			619
滝川市立病院		1	43	588
旭川赤十字病院	3		5	290
留萌市立病院	1		47	470
公立芽室病院			17	184
市立釧路病院	4		3	1,257
町立別海病院			4	307
合計	21 (0.16%)	4 (0.03%)	222 (1.63%)	13,403

表2 水痘による小児科入院の直接の理由の主なもの

水痘：21名	
重症：	10
熱性ケイレン：	3
胃腸炎：	2
喉頭炎：	1
SSSS：	1
その他：	4

表3 ムンプスによる小児科入院の直接の理由の主なもの

ムンプス：4名	
重症：	2
無菌性髄膜炎：	1
睾丸炎：	1

表4 肺炎球菌感染症の疾患名の主なもの

肺炎球菌感染症：222名	
化膿性髄膜炎：	1
足関節炎、敗血症：	1
菌血症：	2
肺炎：	94
急性中耳炎：	29
その他（含む常在菌）：	95

表5 深在性b型インフルエンザ菌感染症

化膿性髄膜炎：	1
蜂窩織炎：	2

敗血症： 2

喉頭蓋炎： 1

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

「65歳以上の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種効果に関する検討」

分担研究者 大石和徳 大阪大学微生物病研究所
研究協力者 川上健司 国立病院機構長崎神経医療センター
大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター

研究要旨：65歳以上の高齢者786例を対象として、肺炎球菌ワクチン(PV)とインフルエンザワクチン(IV)併用接種群(A群 n=394)とインフルエンザワクチン(IV)接種群(B群 n=392)の2群間でオープンラベル無作為比較試験を実施し、PV接種後2年間の肺炎発症頻度、肺炎による入院頻度、肺炎の医療費について全症例および層別解析を行った。全症例の解析では、肺炎頻度、肺炎による入院頻度に有意差は認められなかったが、接種後1年間の有意なワクチンを含む肺炎医療費の削減効果が認められた($P=0.045$, 75,976円)。層別解析では、75歳以上の高齢者、自立歩行困難者においてPV接種による肺炎頻度、肺炎入院頻度の有意な減少が認められた。また、後期高齢者(n=551; $P=0.025$, 125,576円)、自立歩行困難例(n=128; $P=0.014$, 567,464円)でも接種後2年間のワクチン費用を含む肺炎医療費の有意な削減効果が認められた。本研究の結果は、我が国における65歳以上の高齢者に対するPV接種の肺炎医療費に対する有意な費用対効果を示唆しており、65歳以上の高齢者にIVと同様に、PVを定期接種化(二類疾病)することを政策提言する。

A. 研究目的

23価肺炎球菌ワクチン(PV)は成人の侵襲性感染症を予防するが、高齢者を含むハイリスク患者における肺炎に対する予防効果は明らかでない。米国では65歳以上の高齢者に対してPVが保険でカバーされていることもあり、その接種率は70%と高率である。一方、我が国におけるPV接種率は未だ5%と低迷している。我が国でイ

ンフルエンザワクチン(IV)が65歳以上の高齢者に定期接種化されている背景から、本研究ではIVの定期接種を受けた65歳以上の高齢者を対象として、PV接種による肺炎予防効果、費用対効果をオープンラベル無作為比較試験によって明らかにする。

B. 研究方法

対象は IV 接種のため医療機関を受診した年齢 65 歳以上で、PV 未接種の人のうち臨床研究に参加の同意が得られた症例とした。封筒法により PV+IV 接種群 (IV は毎年)、IV 接種群 (毎年) に割り付けした。Primary endpoint は肺炎エピソード、Secondary endpoint が肺炎による入院エピソード、肺炎による医療費とした。研究期間は 2005 年 11 月から PV 接種時期から 2 年間とした。

C. 研究結果

1. 参加症例の基本データ

PV+IV 接種群 394 例、IV 接種群 392 例を登録し、PV+IV 接種群で 391 例、IV 接種群で 387 例を評価した。それぞれの群の平均年齢は PV+IV 接種群: 78.5 ± 7.3 歳、IV 接種群: 77.7 ± 7.2 歳で、男性の比率は PV+IV 接種群で 38.1%、IV 接種群で 32.2%であった。参加症例の後期高齢者 (75 歳以上: $n=551$)、慢性呼吸器疾患 ($n=130$)、肺炎既往者 ($n=50$)、自立歩行困難者 ($n=128$) について、層別化解析を加えた。

2. 肺炎発症頻度

症例全体では、肺炎エピソードは PV+IV 接種群 68、IV 接種群 81 であった。2 年間における肺炎による死亡は PV+IV 接種群 11 例、IV 接種群 13 例であり、両群間の有意差は認めなかった。後期高齢者において、2 年間では両群間の有意差はないものの、1 年間では $P=0.017$ で両

群間の有意差を認めた。また、慢性呼吸器疾患でも、やはり最初の 1 年間について両群間の有意差を認めた ($P=0.035$)。また、肺炎既往群では、両群間の有意差は認められないものの、自立歩行困難者においては、1 年間 ($P=0.017$)、2 年間 ($P=0.006$) とともに PV+IV 群において、IV 群と比較して、有意な肺炎エピソード数の減少を認めた。とりわけ、IV 群の肺炎発症頻度は、全症例で 0.10/人/年、後期高齢者 0.14/人/年、慢性肺疾患 0.29/人/年、自立歩行困難例で 0.34/人/年と症例のカテゴリー別で異なり、その中で自立歩行困難例の頻度が最も高かった。

3. 肺炎による入院頻度

肺炎による入院頻度も、全症例では 2 群間の有意差は認めなかったが、後期高齢者では 1 年間 ($P=0.021$)、2 年間 ($P=0.039$) とともに PV+IV 群において、IV 群と比較して、肺炎による入院エピソードの有意な減少を認めた。また、自立歩行困難者においても、1 年間 ($P=0.021$)、2 年間 ($P=0.005$) とともに PV+IV 群において、肺炎による入院エピソードの有意な減少を認めた。一方、慢性呼吸器疾患患者や肺炎既往者では、2 群間の有意差は認められなかった。

4. 肺炎による医療費削減効果

症例全体においては、2 年間の肺炎医療費に 2 群間の有意差は認められないものの、最初の 1 年間の肺炎医療費は PV+IV 群では、IV 群と比較して、有意に減少した ($P=0.027$) し、その削減額は 83,476 円であった。後期

高齢者 ($P=0.018$) と慢性肺疾患患者 ($P=0.017$) でも最初の1年間の肺炎による医療費は有意に減少した。それぞれの肺炎医療費削減額は、131,586円、314,818円であった。また、自立歩行困難者では、最初の1年間 ($P=0.021$)、2年間 ($P=0.005$) とともに肺炎医療費はPV+IV群で有意に減少した。これらの肺炎医療費の費用対効果については、ワクチン費用を含めても同様の結果であった。

5. カプランマイヤー曲線による肺炎未発症頻度の評価

全症例、後期高齢者、慢性肺疾患患者、肺炎既往者については、2群間の有意差は認められなかったが、自立歩行困難者においてPV+IV群が2年間を通して肺炎未発症頻度が有意に高かった ($P=0.0146$)。

D. 考察

本研究は、オープンラベル試験ながら、無作為比較試験としては、はじめて IV 接種下の 65 歳以上の高齢者全体に対して、PV 接種の肺炎による接種1年間の医療削減効果を明らかにした。また、層別化解析により、75 歳以上の後期高齢者、慢性呼吸器疾患患者、自立歩行困難者では、IV 接種下で、PV 接種の肺炎発症予防効果および肺炎医療費の費用対効果が明らかになった。とりわけ、PV 接種後2年間のワクチン費用を含む肺炎医療費の削減額については、全症例で 73,580 円、後期高齢者で 125,576 円、慢性呼吸器疾患で 260,992 円、自立歩行困難者では 567,464 円と算出され、ハイリスク群

においてより高額であった。今回の検討対象が我が国の 65 歳以上の高齢者人口 (2,400 万人) の代表であると考え、現行の IV の定期接種に加えて、PV を定期接種化することによる2年間の日本全体での純便益は 73,580 円 \times 2,400 万人 = 1兆7,659.2 億円と算出される。一方、我が国の 75 歳以上の後期高齢者数 (1,000 万人) を PV 定期接種化の対象とすると、その2年間の日本全体での純便益 (125,575 円 \times 1,000 万人) は 1兆2,557.6 億円と算出される。

E. 結論

IV の定期接種を受けた 65 歳以上の高齢者に対して、PV 接種による接種後2年間の肺炎発症頻度、肺炎による入院頻度、肺炎医療の削減効果を検討した。全症例の解析では、肺炎頻度、肺炎による入院頻度に有意差は認められなかったが、接種後1年間の有意な肺炎医療費の削減効果が認められた。層別解析では、後期高齢者、自立歩行困難者において PV の肺炎頻度、肺炎入院頻度の有意な減少が認められた。また、後期高齢者、自立歩行困難例でも接種後2年間のワクチン費用を含む肺炎医療費の有意な削減効果が認められた。本研究は、我が国における 65 歳以上の高齢者に対する PV 接種の肺炎医療費に対する有意な費用対効果を示唆しており、65 歳以上の高齢者に対する PV の定期接種化 (2 類疾病) を政策提言する。

F. 健康危険情報
なし

1. G. 研究発表論文発表

1. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 26:4284-4289, 2008
2. Chen M, Ssali F, Mulungi M, Awio P, Yoshimine H, Kuroki R, Furumoto A, Tanimura S, Kityo C, Nagatake T, Mugenyi P, Oishi K. Induction of opsonophagocytic killing activity with pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Ugandan adults. *Vaccine* 26:4962-4968,2008
3. Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K, Kositsakulchai W, Sanchai T, Khantawa B, Tharavichitkul P, Sirisanthana T, Nagatake T. Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia among HIV-infected patients in northern Thailand. *J Infect Chemother.* 14: 105-109,2008
4. Gotoh K, Qin L, Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, Anh NTH, Cat NDL, Ha LL, Ai LTT, Tien NM, Minh TT, Oishi K, Watanabe H. Prevalence of *Haemophilus influenzae* with resistant genes isolated from young children with

acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. *J Infect Chemother.* 14:349-353,2008

5. 大石和徳. 医学と医療の最前線 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, 97:836-841, 2008

6. 大石和徳. 細菌ワクチンの現状. *Medical Science Digest.* 34: 444-447, 2008

2. 学会発表

1. 大間敬太, 大石和徳: Flt3 プラスミドを用いた PspA 経鼻粘膜免疫の肺炎予防効果. 第 82 回日本感染症学会総会, 島根, 2008 年 4 月 17-18 日.

2. 内田隆一, Kerdsin Anusak, 川上和義, 大石和徳: SYBER Green Triplex Real Time PCR による呼吸器マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ感染の診断. 第 82 回日本感染症学会総会, 島根, 2008 年 4 月 17-18 日.

3. 大石和徳. : 日本とアジアにおける新興感染症の状況と対策. 第 82 回日本感染症学会総会, 島根, 2008 年 4 月 17-18 日.

4. 坂東園子, 大石和徳. ;ウガンダ成人における肺炎球菌コンジュゲートワクチンの免疫原性: 血清特異的 IgG のオプソニン活性の意義. 日本ワクチン学会, 熊本, 2008 年 11 月 8-9 日.

5. 川上健司, 大日康史, 大石和徳. : 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関する検討. 日本ワクチン学会, 熊本, 2008年11月8-9日.

6. 大間敬太, 趙 吉子, 大石和徳. : PspAに対するTLR ligandの粘膜アジュバント効果の比較. 日本化学療法学会西日本支部総会, 広島, 2008年12月6-7日.

7. 趙 吉子, 大石和徳. タイにおけるヒト由来ブタ連鎖球菌(*Streptococcus suis*)の分子疫学的検討. 日本臨床微生物学会総会, 仙台, 2009年1月31日-2月1日.

8. Oma K, Zhao J, Oishi K. Comparative analysis on mucosal adjuvancity of TLR ligands against PspA. 108th General Meeting, American Society for Microbiology, 1-5 June, 2008, Boston, USA.

9. Uchida R, Oishi K, Puntanakul P, Lochindarat S, Bunnag T, Verathamjamras C, Puangpatra P, Tanaka Y, Kawakami K, Kerdsin A, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S. Clinical and microbiological studies on pediatric pneumonia in Bangkok. Forum of the Network of Research Centers on Infectious Diseases, Hanoi, Vietnam. Oct 6, 2008

10. Uchida R, Oishi K, Puntanakul P, Lochindarat S, Bunnag T, Verathamjamras C, Puangpatra P, Tanaka Y, Kawakami K, Kerdsin A, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S. Evaluation of correlation among bacterial

carriage in nasopharynx, socioeconomics, and pediatric pneumonia: an interim report of case control study in Bangkok. The 13th Congress of Asia Pacific Society of Respiriology, Bangkok, Thailand. Nov 21, 2008

11. Uchida R, Oishi K, Puntanakul P, Lochindarat S, Bunnag T, Verathamjamras C, Puangpatra P, Kawakami K, Kerdsin A, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S. Evaluation of nasopharyngeal Pneumococcus for etiology of pediatric pneumonia. The 1st National Pneumococcus Symposium, Bangkok, Thailand. Nov 26, 2008

12. Puangpatra P, Uchida R, Oishi K, Tanaka Y, Puntanakul P, Lochindarat S, Bunnag T, Kawakami K, Verathamjamras C, Kerdsin A, Sawanpanyalert P, Surang Dejsirilert. Risk factors for nasopharyngeal Pneumococcal colonization and pneumonia in children. The 1st National Pneumococcus Symposium, Bangkok, Thailand. Nov 26, 2008

13. Surang D, Kerdsin A, Sripakdee S, Polwichai P, Nakamura S, Uchida R, Sawanpanyalert P, Oishi K. Characterization of *Streptococcus suis* strains isolated from clinical specimens in Thailand. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections, Sapporo, Japan. Dec 15-16, 2008.

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

疫学情報を用いた組織培養日本脳炎ワクチンの必要性の検討

分担研究者 宮崎千明 福岡市立西部療育センター・センター長

研究要旨

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えが4シーズンに及び、幼児の感受性者が数百万人蓄積されてきた。全国的な接種率（1期）は5%前後にまで低下したが、福岡市では、19年度に38%まで回復し、潜在的需要の大きさを示している。中高年も抗体陽性率は低く患者発生の背景になっているが、現在抗体陽性率が最も低い45-50歳年齢群の約20年前の陽性率は約80%あり、ワクチン免疫が低下して陰性化した者が多いと推測される。地域別リスクは九州・中四国が最も高いが、2009年度には茨城で患者発生があるなど、関東地区も安全ではない。組織培養ワクチンの登場時には、供給量も考慮し、未接種感受性者を優先して定期接種を開始するのが妥当であろう。

A. 研究目的

日本脳炎ワクチンの定期予防接種の積極的勧奨の差し控えから4シーズンが過ぎた。組織培養日本脳炎ワクチンの必要性を検討するため、日本脳炎ワクチンの接種率、血清疫学、患者発生数等を利用して、日本脳炎罹患リスクを再評価した。

B. 研究方法

厚労省（平成18年度まで）と福岡市（平成19年度まで）の日本脳炎予防接種率調査から接種率の推移をみた。

国立感染症研による感染症流行予測調査でなされた血清疫学調査から感受性者の推定を行った。組織培養日本脳炎ワクチンの臨床試験データから幼児の自然感染率を推計した。

（倫理面への配慮）

厚生労働省や厚生労働科学研究費で得られ既に公表されたデータを利用した他、一部ワクチンの臨床試験情報を使用した。個人情報は使用しなかった。

C. 研究結果

日本脳炎ワクチン接種状況：定期接種化された平成7年から平成18年までの全国のワクチン実施率の年次推移を図1に示した。80～90%で推移していた1期の接種率は5%まで低下した。平成17年5月の積極的勧奨の一時差し控え前後の福岡市における実施率を図2に示した。平成18年度は1期の実施率は14%、2期は5%と激減したが、19年度に1期

38%まで回復した。

年齢別抗体陽性率と感受性者：国立感染症研究所による感染症流行予測調査2007（2008年4月暫定値）では、積極的勧奨の差し控え後、未接種年齢である0～4歳の陽性率が非常に低くなっていた（図3）。また、20歳代以降の年齢層（特に40歳代後半）の低陽性率が目立った。これらから感受性者は、乳幼児500～600万人、学童期250万人、20代以降4800万人以上と推計された。しかし同調査で、40歳代後半の年齢群は約20年前に約80%の陽性率があるので、ワクチン免疫が低下して陰性化した可能性が高い。

患者発生の地域別相対危険率：1982-07年の患者発生を見ると、九州が18.0と最も高く、次いで中四国の11.0だった。最近の2002-07では中四国のリスクが最も高かった（表1）。

組織培養日本脳炎ワクチンの治験からみた小児の感染リスク：

K社の組織培養日脳ワクチンの第3相臨床試験にエントリーした小児の接種前抗体陽性率を見ると2つのシリーズで1/約400であり、平均3歳の小児が日本脳炎ウイルスに感染するリスクは年間0.07%である。

D. 考察

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控え後4シーズンが過ぎ、2006年には3歳の小児患者が発生した。組織培養日本脳炎ワクチンが平成21年2月に承認され、登場が間近に迫る中、新ワクチンの安全性・有効性と必要性の

議論が必要である。

接種勧奨の差し控え後、日本脳炎ワクチンの予防接種率は激減したが、小児患者は1例で、中高年患者が主体であった。20歳以上の成人層の抗体陰性(中和抗体10倍未満)者数は4800万人に上るが、陽性率の低い40歳代後半の世代は20年前の抗体陽性率が80%あるので、全くの抗体陰性者ではなく、ワクチン免疫が低下してきて抗体が陰性化した可能性が高いので真の感受性は約1200万人であろう。4歳以下の乳幼児も感受性者が現在500万人近く蓄積されて、これは真の感受性者である。

現行マウス脳由来不活化ワクチンも希望者には定期接種できるが、供給本数に限界があり(平成20年度の供給量は約100万本)、平成21年度中には50~80万本を最後に現行ワクチンはなくなくなる。

このまま未接種、未感染症が蓄積されていけば、かつての前ワクチン時代のように小児に日本脳炎が増加してくる危険性が年々高まってくる。リスクの高い地域の未接種者には現行ワクチンの接種が望まれる

厚労省は、2005年5月に、「日本脳炎の予防接種を継続する必要性については、専門家から指摘されている。よりリスクの低いと期待される組織培養法によるワクチンが現在開発中である。供給できる体制ができたときに供給に応じ接種勧奨を再開する予定」としている。表3に現状における新日本脳炎ワクチンについて私見をまとめた。

E. 結論

日本脳炎患者数は年間10例未満だが、地域差が顕著である。現行ワクチンの積極的勧奨の差し控えにより乳幼児の感受性者の蓄積が進んだ

F. 文献

1) 国立感染症研究所: 日本脳炎に関するQ&A. <http://idsc.nih.go.jp/disease/JEencep>

[halitis/QAJE.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/JEencep)

2) 国立感染症研究所: 感染症流行予測調査報告日本脳平成19年度調査暫定結果
<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/JEmenu.html>

G. 研究発表(日本脳炎関連分)

1. 論文発表(原著)なし

2. 論文発表(総論)

1) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン. チャイルドヘルス 11:21-23, 2008

2) Miyazaki C: Japanese encephalitis vaccines. Japan Medical Association Journal Vol 51(3). 1-6, 2008

3. 著書(分担)

1) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチンの接種法. 小児科臨床ピクシス4 予防接種. 五十嵐隆ら編, 中山書店, p146-147, 2008

2) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチンの副反応. 小児科臨床ピクシス4 予防接種. 五十嵐隆ら編, 中山書店, p148-149, 2008

3) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチンの流行状況. 小児科臨床ピクシス4 予防接種. 五十嵐隆ら編, 中山書店, p150-151, 2008

4) 宮崎千明: 新旧日本脳炎ワクチンの違い. 小児科臨床ピクシス4 予防接種. 五十嵐隆ら編, 中山書店, p152-153, 2008

5) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン未接種者への対応. 小児科臨床ピクシス4 予防接種. 五十嵐隆ら編, 中山書店, p154-155, 2008

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

図1

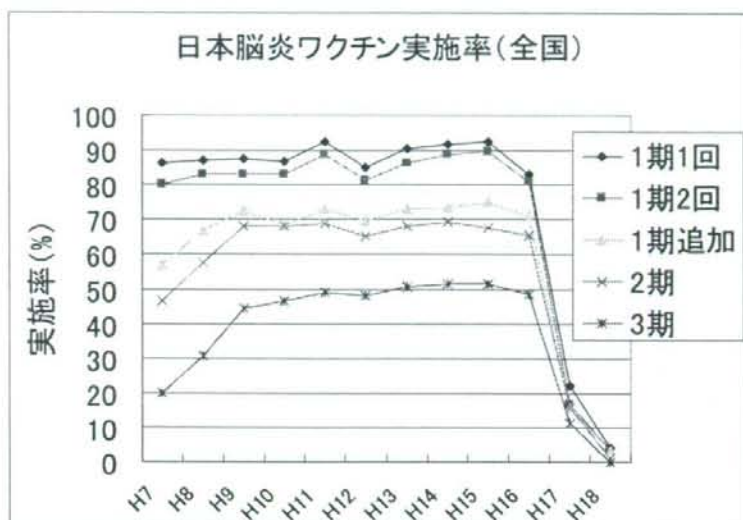
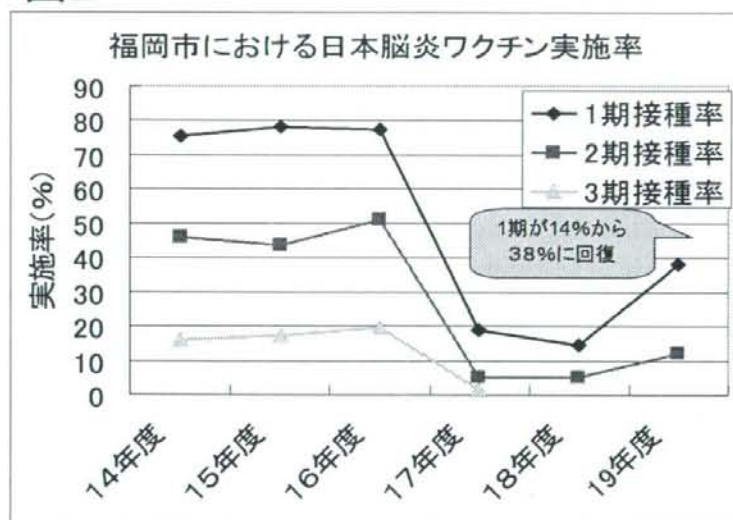


図2



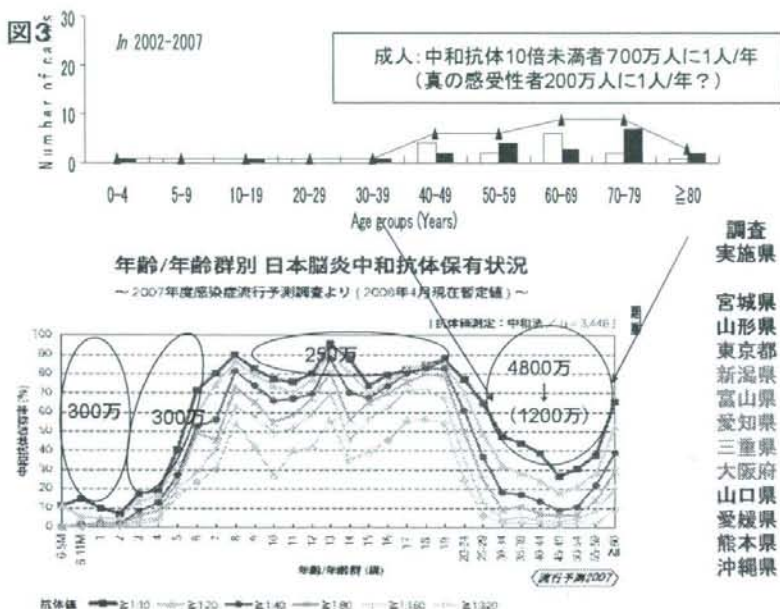


表1 日本脳炎患者報告数:地域別・年次別

期間	総数 (年平均)	関東 甲信越	中部	近畿	中国・ 四国	九州・ 沖縄
1982- 1991	308(30.8)	26	21	59	58	144
1992- 2001	39(3.9)	1	3	3	15	17
2002- 2007	39(6.5)	1	5	3	16	14
合計	386	28	29	65	89	175
相対危険	1982-2007	1	2.2	4.7	11.5	18.0
人口比		33.2%	15.9%	16.4%	9.2%	11.5%

人口比はH17年データ

相対危険は、関東甲信越を1とした時の、人口あたりの発生率で表示

表2 日本脳炎ワクチン接種を中止したままで罹患はどうなるか？

* 組織培養日脳ワクチンK社第3相臨床試験2集団からの推計:

①2003年 468名(平均3歳):接種前抗体陽性は1名

②2008年 474名(熊本県): 々 1名

→陽性率0.21% →3歳までの年間平均感染率=0.07%

→出生年コホートの感染者は700人/1年未満

* 現行ワクチンの接種率と抗体陽性率からの推計:

日脳ワクチン接種率80%、感染率0.07%として、

10歳代の感受性者250万人×0.07%/年=感染1750人/年

* 中高年層の中和抗体10倍未満者は約4800万人だが、その年齢層は1990年に平均80%以上陽性なので、真の感受性者は1200万人程度か？ 年平均6-7人の感染者→1/200万人(真の感受性者)

表3 組織培養日本脳炎ワクチンの導入法私案

- 2009年2月に組織培養不活化日本脳炎ワクチン製造承認されるが当初の供給量に限界がある、年度中に現行ワクチンの在庫消失の可能性がある
- 新ワクチンの市販後安全性・有効性調査
→国(予防接種後健康状況調査と副反応報告を利用)とメーカーが実施
- 積極的勧奨一時差し控え中に定期接種年齢を超過した者の救済
→法による救済
- 蓄積した未接種者:供給量によって接種の優先順位を考慮
→供給量の不足が予想されれば未接種者の1期2回優先
- 法的な位置づけ
→1類で再開し、類型の見直しの中で再検討する

分担研究報告書

百日咳 LAMP 法と血清診断

研究分担者 中山哲夫 1)

研究協力者 渡辺峰雄 2)、宮田章子 3)

- 1) 北里生命科学研究所 ウイルス感染制御 2) 北里生命科学研究所 免疫機能制御
3) みやた小児科

【研究要旨】百日咳の実験室診断は、菌の分離が困難であることから遺伝子診断として PCR, LAMP 法が用いられている。しかしながら、成人百日咳は医療機関を受診するまでの期間が長かったり、抗生剤の投与により、また既にワクチン接種を受けており菌の排泄期間も短いことから遺伝子検出率も低いことから成人百日咳の診断には苦慮する。成人百日咳に対しては菌分離、遺伝子検索よりも血清診断の利点が大いと考えられ、PT, FHA-EIA 法と同時に、ワクチン成分には含まれない adenylate cyclase toxin catalytic region (CatACT), FHA C-terminal (C-FHA)を抗原として EIA を行った。臨床的に百日咳が疑われた成人 28 例、幼児・学童 15 例を対象に後鼻腔拭い液と血清を採取した。LAMP 法で成人からは 1/28、幼児学童では 2/15 と百日咳遺伝子が検出されたが検出率は低かった。EIA 抗体 4 抗原中 3 抗原以上陽性を百日咳と考えると成人では 20/28、幼児学童では 11/15 が血清学的に百日咳と診断された。一方、LAMP 法で診断された新生児期の百日咳 3 例では血清学的診断はできなかった。百日咳の診断は遺伝子診断と血清診断を併用する必要がある。

【背景】

百日咳は無細胞型百日咳・ジフテリア・破傷風ワクチン(DTaP)が開発されワクチン接種率も 90-95%となり報告される百日咳の患者数は減少してきた。しかしながら、近年青年層を含めた成人の百日咳の増加が問題となっている。成人の百日咳は典型的な症状を示すことが少なく長引く咳が唯一の症状であり診断されずに家庭内に持ち込み DTaP 接種前の乳幼児の百日咳の原因となっている。

臨床診断が困難であり、細菌の分離率が低く、PCR といった遺伝子診断に頼ることになるが実施できる施設が限られている。青年、成人の百日咳の状況を把握するため、乳幼児の百日咳を含め、簡便で感度の高い迅速診断法の開発が望まれている。LAMP 法は約 200 塩基領域を target として特異的な LAMP

primer を設定し、63°Cの恒温で DNA の増幅し、特異性、感度共に高い DNA 増幅法である。臨床検体から遺伝子を抽出後 60 分以内に結果が得ることが可能で臨床現場での迅速診断法として期待されている。

遺伝子検索とともに血清学的診断は感染症

の診断に重要な検査法である。40 歳代以下の世代はすでにワクチンを受けておりワクチン株（東浜株）と野生株（山口株）に対する凝集素価を測定し比較することで野生株の感染か否かを判定してきた。しかしながら、判定は曖昧であり、ワクチン成分には含まれていない抗原を用いて EIA 法で鑑別する方法を利用し成人百日咳の診断を試みた。

【方法】①臨床的に百日咳が疑われた成人 28 例、幼児・学童 15 例、3 歳未満の乳幼児 5 例と百日咳疑いで入院した新生児・乳児 4 例

を対象に後鼻腔拭い液と血清を採取した。② LAMP 法はすでに報告した IS481 領域の LAMP、PT 非翻訳領域の 2 か所で行った (1, 2)。③FHA, PT は市販の EIA キットを使用した。CatACT, FHA C-FHA は遺伝子発現させ精製抗原を使用した(3)。

【結果】

1) LAMP 法で 2.5×10^5 cfu/100ul の東浜株から抽出したゲノム DNA の 10^{-5} 希釈まで検出できた。パラ百日咳は百日咳 LAMP 法では増幅されなかった。新生児の 3 例の無呼吸症例から百日咳の遺伝子が検出され、3 週間は検出された (図 1)。家族内の調査を行ない、一家族において父親から百日咳が検出されたが、経過からは新生児からの感染と思われた。

2) 2 週間以上続く咳を認めた成人からは 1/28、幼児・学童では 2/15 と LAMP 法による遺伝子検出率は低かった。

3) 3 歳未満の乳幼児、3-20 歳未満の幼児・学童、20 歳以上の成人に分けて FHA, PT, CatACT, C-FHA に対する EIA 抗体陽性例を表 1 に示した。FHA, CatACT の陽性率は 89% とほぼ同程度で、PT, C-FHA の陽性率も 71% であった。これら 4 種類の抗原に対して 3 種類以上の抗原に対する EIA が陽性である例を野生株感染と考えると乳幼児で 1/5、幼児・学童では 11/15、成人では 20/28 が最近の百日咳と診断された。

【考按】 IS481 領域に設定した LAMP 法は 2.5 cfu/100ul の百日咳菌を検出可能であり、single assay あたりでは 0.1 cfu が検出可能レベルと算出された。百日咳菌群のなかに *B. parapertussis*, *B. holmesii*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii* が存在するが *B. parapertussis* とは交差反応を示さなかった。PT の non-coding に設定した LAMP 法では他の百日咳菌と交叉反応を示さないことが報告されており、IS481 LAMP 陽性例はこのプライマーセットでも陽性であった (1, 2)。新生児の百日咳症例において血清学的検索を行った症例はいずれの抗原に対しても陰性であったことから、新生児期では遺伝子検索が有用と考えられた。

成人百日咳は典型的な症状をとることが少なく、百日咳を念頭に検査を行ってもすでにワクチン免疫で百日咳菌が早期に排除され、もしくは抗生剤の投与を受けており菌の検出期間が短く LAMP 法でも診断が困難であることから、血清診断が必要とされる。DPT ワクチンの接種率は 90% を超え百日咳がある程度コントロールされワクチンで獲得した免疫能の持続に関する知見はない。しかしながら、ワクチンで獲得した免疫能の低下により感染し非定型的な症状を呈するためその実態を把握する必要がある。長期間持続する咳の患者を対象に検索したが LAMP 法で 3 例に遺伝子が検出されたのみで検体採取の時期が問題と考えられる。

血清診断の抗原として PT, FHA は百日咳菌が分泌し培養液から精製したワクチンの成分となっている。FHA は 367KD のタンパクであるが最初の 71 アミノ酸残基はシグナルペプチドであり切断され、また protease により切断され N 末 220KD が FHA として分泌される。C 末端部 (C-FHA) は百日咳菌膜に残りワクチン成分には理論上含まれないタンパクである。ACT は百日咳菌の病原因子の一つで感染者において抗体を誘導し catalytic domain は百日咳菌に特異的な領域と考えられている。この 2 種のタンパクはワクチンに含まれていない抗原でこれらの抗体が検出されることはワクチン免疫ではなく 3 種類以上の抗原に対する EIA が陽性であるものは最近の感染があったものと考えられる。

【文献】

- 1) Nakamura A et al. Neonatal pertussis presenting as acute bronchiolitis: direct detection of the *Bordetella pertussis* genome using loop-mediated isothermal amplification. Eur J Pediatr 2008. DOI 10.1007/s00431-008-0744-8
- 2) Kamachi K., et al. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. J Clin Microbiol 2006; 44: 1899-1902