

200829003B

厚生労働科学研究研究費補助金  
新興・再興感染症研究事業

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

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

平成21(2009)年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

- 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…………… 1  
岡部信彦

## II. 分担研究報告

1. 「日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランス」沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性髄膜炎強化サーベイランス…………… 16  
砂川富正、中島一敏、多屋馨子、佐藤弘、山本久美、譜久山民子、糸数公、糸数清正、玉那覇康二、中村正治、只野昌之
2. 北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学調査成績…………… 32  
富樫武弘、堤 裕幸、生方公子、坂田 宏、石黒信久、高橋俊司
3. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究、LAMP 法による水痘野生株とワクチン株の簡便な鑑別方法の開発および水痘・ムンプス重症例の調査・ 43  
浅野喜造
4. 肺炎球菌およびHibワクチン接種の基盤となる分離細菌の分子疫学研究…………… 47  
生方公子
5. ムンプスの臨床像と今後の対策…………… 56  
庵原俊昭、中野貴司、神谷 齊、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子
6. ムンプスウイルスの中樞神経病原性遺伝子に関する研究…………… 61  
木所 稔、齋加志津子、加藤 篤、永田典代、網 康至、村木優子
7. 風疹に関する予防対策、今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究…………… 73  
平原史樹、種村光代、寺田喜平、川名 尚、多屋馨子、駒瀬勝啓、奥田美加
8. 北海道における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院例の検討…………… 84  
堤 裕幸
9. 慢性肺疾患患者および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併用接種の効果に関する検討…………… 88  
大石和徳、川上健司、古本朗嗣、大日康史
10. 日本脳炎の罹患とワクチンのリスク評価：疫学情報を用いた研究…………… 97  
宮崎千明
11. 百日咳LAMP法と血清診断…………… 106  
中山哲夫、渡辺峰雄、宮田章子
12. 水痘ワクチン株における性状解析…………… 109  
森 康子、腰塚哲朗、吉井洋紀
13. 成人を対象とした百日咳に関する基礎・臨床疫学的研究…………… 113  
蒲地一成
14. 麻疹・風疹・水痘・流行性耳下腺炎の対策と予防接種に関する研究…………… 119  
多屋馨子、山本 久美、佐藤 弘、谷口 無我、山本 明史、北本 理恵、中村 英夫、越田 理恵、近藤 弘一
15. 予防接種の費用対効果分析とソフト開発…………… 124  
大日康史、菅原民枝

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	128
-------------------	-----

厚生労働科学研究費補助金

(新興再興感染症研究事業)

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

平成 18-20 年度総合報告 総括報告書

研究代表者 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター・センター長

研究要旨 本研究班は、水痘-帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、ヘモフィルスインフルエンザ b 菌(Hib)感染症、麻疹、風疹、百日咳、日本脳炎、BCG 等の予防接種によって予防が可能な疾患に関して、基礎医学、臨床医学、疫学、医療経済学、情報伝達および啓発方法など多方面の観点から研究を行ない、今後の感染症対策に必要なことについて検討と提案を行い、可能なところから実施していくことを目的として構成された。

研究を進める中、麻疹についてはわが国における対策強化に対して、本研究班から多くのデータ提供と実施のための提言が出来た。今後麻疹排除 elimination に向けてさらに研究調査、実施と評価を続けていく必要がある。併せて、先天性風疹症候群対策の維持、産科領域における水痘、ムンプス、百日咳などの感染症対策が今後の課題となる。Hib については平成 20 年度にわが国においても(任意接種として)導入されたが、今後の疫学状況のワクチンの効果と安全性の監視、定期接種導入の必要性などについて引き続き検討する必要がある。日本脳炎ワクチンについても、定期接種勧奨中止後の状況、再開にあたって議論すべきことのデータ等、多くの資料提供と提言が出来た。定期接種ワクチンとしてペロ細胞由来ワクチンが平成 21 年度より登場し、日本脳炎ワクチンプログラムの一部が再開されることになったが、同じく監視を継続していく必要がある。水痘については、その疾病負担、疫学状況から、定期接種化がもっとも強く求められ、またその効果が期待されるものであった。肺炎球菌ワクチンについては高齢者に対するメリット(23 価)、耐性菌問題も含め小児に対する 7 価ワクチン導入の必要性も明らかとなった。百日咳については、成人領域での問題点が明らかになり、百日咳ワクチンプログラムの見直し、成人ワクチンとしての意義、必要性についてさらなる検討が早急に必要である。ムンプスについてはその疾病負担、疫学状況、世界情勢から定期接種導入の必要性が明らかであるが、国内に於いて適切なワクチン株の選出、安全性の評価となるマーカーなどについてまだ十分とは言えない。わが国のムンプスをどのように考えるか、早急な検討と研究の進展が必要である。BCG 接種状況については、現在では良好な結果であった。

これらの予防接種によって予防可能な疾患は、世界的に見た場合、わが国はそのコントロールは他国に比して必ずしも適切に行なわれているとはいえない状況のなか、予報接種法定期接種対象疾患については、今後の予防接種の実施について改善、定期接種に導入されていない感染症については定期接種化の必要性、および「人々の健康を守る予防接種」というもののわが国における今後のあり方などについてもさら検討をすすめることが必要である。

(平成 20 年度)

研究分担者

庵原 俊昭	独立行政法人国立病院機構 三重病院院長
富樫 武弘	札幌市立大学看護学部 客員教授
浅野 喜造	藤田保健衛生大学小児科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所 感染情報学研究室教授
田代 真人	国立感染症研究所 ウイルス第三部長 (平成 18-19 年度)
木所 稔	国立感染症研究所 ウイルス第三部主任研究員 (平成 20 年度)
堤 裕幸	札幌医科大学医学部小児科 教授
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 呼吸器感染症学教授
森 康子	独立行政法人医薬基盤研究所 基盤研究部門長 (現・神戸大学大学院医学科 教授)
多屋 馨子	国立感染症研究所感染症 情報センター第三室室長
大日 康史	国立感染症研究所 感染症情報センター 主任研究官
平原 史樹	横浜市立大学大学院 医学研究科 生殖生育病態医学教授
宮崎 千明	福岡市立西部療育センター センター長
蒲地 一成	国立感染症研究所細菌 2 部 主任研究官
中山 哲夫	北里大学生命科学研究所 ウイルス感染制御部教授

A. 研究目的

本研究は、水痘-帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、ヘモフィルスインフルエンザ b 菌 (Hib) 感染症、麻疹、風疹、百日咳、日本脳炎、結核 (BCG) 等の予防接種によって予防が可能な疾患に関して、基礎医学、臨床医学、疫学、医療経済学、情報伝達・啓発など多方面からの観点から研究を行ない、今後の感染症対策に必要なことについて検討し提案することを目的として構成された。

これらの疾患は、世界的に見た場合、わが国はそのコントロールが他国に比して必ずしも適切に行なわれているとはいえない状況に鑑み、定期接種対象疾患については今後の予防接種の実施について改善の余地がないか、定期接種に導入されていない感染症については定期接種化の必要性の有無はどうか、また予防接種の実施にあたって効率よく安全に実施ができそしてその評価がどのように行われるべきか、などについても検討を行うものである。

本研究班の成果は、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献し、国民の健康に寄与することが期待されるものである。

B. 研究方法

水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、Hib 感染症、百日咳 (ことに成人百日咳) は公衆衛生上重要な疾患であり、その対策が必要とされているが、現状では予防接種による公衆衛生的効果、重症化例を含めた国内発生の実態、定期接種化による費用対便益分析、ワクチン株の弱毒化メカニズム、動物モデルの確立を含めた病原性評価システムの構築が十分実施されていない。麻疹、風疹、日本脳炎に関しては、平成 17-18 年度に予防接種制度の変更があったが、その影響が十分把握されていないな

どの問題点があった。また本研究班発足後の平成 19 年には若者の間での麻疹の流行があり社会的な問題となり、国際的にも注目を浴びた。

本研究班はこれらの解明のため、臨床グループ 6 名、疫学グループ 3 名、基礎医学グループ 6 名、計 15 名（研究代表者 1 および研究分担者 13）、及びそれぞれの分担研究者のもとに構成された多くの協力研究者により、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し、広範な研究を行った。分担研究者及び研究協力者は、臨床現場、公衆衛生行政現場、医学部、研究機関等の分野から、幅広く構成されている。また本研究班には、わが国を代表する 3 名の専門家（倉田 毅・元国立感染症研究所所長・現富山県衛生研究所所長、神谷 齊・国立病院機構三重病院名誉院長、山西弘一・独立行政法人医薬基盤研究所所長）に顧問として参画いただき、指導助言を受けた。

平成 19（2007）年度は、年度当初の研究計画申請時に加えて、さらなる麻疹対策および風疹対策の強化推進が予防接種行政に求められる状況となったため、これを実施するための調査研究及び計画案策定、実際の行動などを行うための研究費の増額が認められ、これによってさらなる活発な研究活動が可能となった。また平成 20 年には、さらなる麻疹対策および風疹対策の強化推進、成人百日咳に関わる問題点の把握と解決、Hib ワクチン導入にあたってワクチン安全性のモニタリングおよびサーベイランスの強化などが予防接種行政に求められる状況となったため、これを強化実施するための調査研究及び計画案策定、実際の行動などを行うための研究費の増額が認められ、さらなる活発な研究活動を行った。

また海外における予防接種の現状、将来への考え方、導入プロセス、実施、安全性の確保およびモニタリング、そして海外への日本の貢献等について学び、日本の状況を説明するなどのために、WHO 或いは米国等における予防接種専門家会議等へ、本研究班の援助を得て研究班員

が参加した。

**倫理面への配慮：**本研究では、個人が特定されるような情報は原則として含まないが、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしてもそれを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。なおアンケート調査については、その内容によっては国立感染症研究所に設置された医学研究倫理審査委員会でのクリアランスを得ている。また研究に関する倫理委員会動物実験を実施する場合には、「動物の愛護及び管理に関する法律」「実験動物の使用及び保管等に関する基準」に基づき、各施設の動物実験指針に基づいた研究の実施をした。

#### C. 各研究結果および D. 各研究の結論

平成 18-20 年度の研究成果についての詳細は分担研究者によるそれぞれの報告にあるが、その概要は以下の通りである。

#### II-1：研究代表者 岡部信彦（砂川富正）

日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランス（沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性髄膜炎強化サーベイランス）

平成 17（2005）年 5 月 30 日厚生労働省によりだされた「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告により、沖縄県では、同年度日本脳炎ワクチン（J E Vac）の積極的な接種を中止した。一方、ブタにおける抗日本脳炎抗体陽性率は例年ほぼ 100%となり、時にヒトの症例も発生（平成 3（1991）年以降 4 名）していることから、日本脳炎ウイルス（J E V）感染症の積極的な把握を目的とし、沖縄県全県的な急性脳炎及び無菌性髄膜炎の強化サーベイランスが構築されてきた。本強化サーベイランスは、感

感染症法に基づく国の感染症発生动向調査の強化、と位置づけ、県内基幹定点病院、保健所、県庁、沖縄県衛生環境研究所衛生科学班、琉球大学医学部病原生物分野、国立感染症研究所感染症情報センター間での症例情報、病原体検索用の臨床検体伝達のネットワークを構築したものである。

平成 17 年度は、9 月 15 日から 10 月 31 日を調査期間とし 17 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった。平成 18 年度は、7 月 13 日から 10 月 28 日を調査期間とした。20 例から検体提出があり、臨床診断の内訳は、無菌性髄膜炎（流行性耳下腺炎疑い 1 例、手足口病疑い 1 例含む）14 例、ウイルス性脳炎 3 例、その他 3 例（不明熱、レプトスピラ症疑い、情報無し各 1）であったが、JEV 感染は確認されなかった。平成 19 年度は、4 月 1 日から 12 月 31 日までを調査期間に拡大して、計 10 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった（無菌性髄膜炎症例のみ 2 例から、Echo30 ウイルスが分離された）。平成 20 年度は、少なくとも 2 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった。これらの臨床診断の内訳は、2 例の急性脳炎（宮古島市、宜野湾市）であった。

平成 19 年より従来の調査を補完する目的で行われた、同じ協力医療機関における積極的症例探査においては、平成 19 年、平成 20 年のそれぞれにおいて 13 例、19 例の急性脳炎（疑い例を含む）が検出された。うち各 1 例、2 例のみが従来調査で検査をされたものであった。

積極的症例調査より、本サーベイランスの強化改善が必要な点が確認されたが、本研究で構築されたネットワークは日本脳炎ウイルス感染症の把握に非常に有益であり、さらにそれ以外の感染症に対する危機管理上も有益である。今後も、改善、強化しながら継続する必要があると考えられた。

## II-2: 研究代表者 岡部信彦（高山直秀）

改正結核予防法施行後の全国 BCG ワクチン等

## 累積接種率-平成 18-21 年度調査

BCG に関し、制度改正による予防接種率の変化の有無について、既に構築されているワクチン接種に関する全国累積調査システム（高山ら）によって BCG ワクチン接種率の調査を 3 年間行ったが、接種現場及び公衆衛生行政現場の熱心な取り組み及び保護者等の理解からと思われるが、生後 3-6 ヶ月での接種率 97%以上の高い累積接種率が維持されていた。日本小児科学会の推奨が周知されてきたものと考えられる。（論文発表）

## II-3: 研究分担者 富樫武弘（堤・生方）

北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学調査成績

小児科医が常駐しかつ入院施設を擁する北海道内の病院 64 か所（平成 20 年末には 59 病院）の協力を得て、平成 19 年 1 月 1 日以後に発症した細菌性髄膜炎患者の背景調査と起原因菌調査を前年に起続き行った。起炎菌の詳細な調査は北里大学生生方が担当した。

平成 19 年 1 月 1 日から 20 年 12 月 31 日までの 2 年間に北海道で小児期（0～15 歳）に発症した細菌性髄膜炎は 39 例（平成 19 年 21 例、20 年 18 例、男 23 例、女 16 例）であった。起原因菌はインフルエンザ菌 24 例（61.5%）、肺炎球菌 7 例（17.9%）、B 群溶連菌 4 例（10.3%）、大腸菌 2 例（5.1%）、その他 2 例（リステリア菌、髄膜炎菌、5.1%）であった。発症年齢は 1 ヶ月未満 3 例、2 ヶ月～1 歳未満 15 例、1～5 歳未満 17 例、5 歳以上 4 例であった。インフルエンザ菌で莢膜型の検査されたものが 20 例ありうち 19 例が b 型、アンピシリン感受性の検査されたものが 18 例あり gBLNAR 9 例、glowBLNAR 3 例、gBLPAR 2 例、gBLPACR-II 3 例、gBLNAS 1 例であった。肺炎球菌で血清型及びペニシリン感受性が検査されたものが 5 例ありそれぞれ 6A (gPISP)、6B (gPRSP)、19F (gPRSP)、23F (gPRSP)、34 (gPSSP) であった。B 群溶連

菌の血清型が検査されたものが3例ありそれぞれI b、III、V型であった。髄膜炎菌の血清型はY/W135であった。予後はB群溶連菌の1例が発達遅延、視力障害、尿崩症を遺し、水頭症2例（肺炎球菌、リステリア菌）、聴力障害2例（インフルエンザ菌b型、肺炎球菌）の後遺症を遺したが死亡例はなかった。この2年間で北海道の5歳未満人口10万あたりインフルエンザ菌髄膜炎は5.5、肺炎球菌は1.2の発症頻度であった。

#### II-4：研究分担者 浅野嘉造

水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究、LAMP法による水痘野生株とワクチン株の簡便な鑑別方法の開発および水痘・ムンプス重症例の調査

水痘ワクチンの定期接種化を目指し、これまで小児科、内科を対象とした水痘、ムンプス関連の入院症例についてのアンケート調査を行ってきた。それまでの研究成果を踏まえ、平成16年1月1日～17年12月31日までの二年間に愛知県下の内科、小児科、皮膚科、泌尿器科、耳鼻科へ水痘帯状疱疹ウイルスあるいはムンプスウイルス感染により入院した症例について後方視的に調査した。その結果、水痘ウイルス再活性化に伴う帯状疱疹による入院例が極めて多いことが明らかとなった。また、耳鼻科、泌尿器科などにおいてもそれぞれ各科に特徴的な合併症により入院例が少なからず存在することが明らかとなった。また、平成17年1月1日～18年12月31日までの二年間に愛知県下の内科、小児科、皮膚科を対象として、水痘の重症化例の把握を目的としたアンケート調査を実施した。さらにその後、対象を全国に拡大し、水痘の重症化に伴い入院を要した症例の把握に努めた。

また、LAMP法による水痘野生株とワクチン株の簡便な鑑別方法の開発を行った。

その結果、研究対象ならびに対象疾患を拡大することにより、水痘ウイルス、ムンプスウイ

ルス感染に伴う入院症例がかなり多く、且つ広範な診療科におよんでいることが明らかとなった。そして、免疫不全宿主における水痘重症化例の重要性が、特に小児において明らかとなった。また水痘野生株とワクチン株の迅速な鑑別法の開発に成功し、特異プライマーを用いることによりアガロースゲル電気泳動することなく両者の鑑別ができるシステムを開発することができた。

#### II-5：研究分担者 生方公子

肺炎球菌およびHibワクチン接種の基盤となる分離細菌の分子疫学研究

平成18年1月から平成20年12月までの3年間に、全国から収集された肺炎球菌とインフルエンザ菌について、ワクチン接種の基礎となる荚膜型別、耐性遺伝子からみた薬剤耐性化動向について解析を行った。同時期の急性中耳炎(AOM)由来の肺炎球菌についても荚膜型と薬剤耐性化状況を解析した。インフルエンザ菌は総計380株の送付を受け、そのうち98.4%はHibであった。遺伝子変異を伴うβ-ラクタム系薬剤耐性菌のgBLNAR(β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ)は、3年間のうちに44.9%から56.7%へと増加していた。

肺炎球菌は合計123株であったが、ペニシリン感受性gPSSPの分離は12.2%と極めて少なく、分離菌の大半は何らかの遺伝子変異を持つペニシリン中等度耐性gPISPとペニシリン耐性gPRSP(44.7%)であった。

これら分離菌における7価コンジュゲートワクチン(PCV7)のカバー率は75%前後、PCV13のそれは84.5%であった。AOM由来肺炎球菌に対するPCV7のカバー率は50%弱、PCV13で82%であった。

市中で発症する最も重篤な疾患である小児の化膿性髄膜炎の起炎菌であるインフルエンザ菌と肺炎球菌について、耐性菌が極めて多いこと、それらはワクチン接種によって予防できる型であること、両菌種とも耐性菌が多いこと、



予後不良例が多いことから、生後早い時期からのワクチン接種が必要である。

## II-6: 研究分担者 庵原俊昭

### ムンプスの臨床像と今後の対策

ムンプス以外にも急性耳下腺腫脹をきたす疾患があり、ムンプスの診断は困難である。ワクチン歴に関わらず、ムンプス流行時の急性耳下腺腫脹の原因はムンプスであり、ムンプス非流行時の急性耳下腺腫脹の原因はムンプス以外であった。

ムンプスの血清学的診断方法である急性期血清 IgM 抗体の検出は、キャプチャー法の方が血清吸着除去法よりも感度が良好であった。また、ムンプス初感染の血清学的診断基準によると、ムンプスワクチン不全の 70% は二次性ワクチン不全 (SVF) であり、接種した株により VF 時のウイルス分離率および臨床像に相違が認められ、臨床的に初感染と思われる症例の中に血清学的に再感染例が認められた。

登校登園停止期間の検討では、ほぼ同時期に耳下腺が腫脹した症例では、耳下腺腫脹開始後 6 日を越えると、耳下腺や顎下腺が腫脹していたとしても唾液からムンプスウイルス分離されなくなり、一方、片側の耳下腺腫脹開始から 6~9 病日経過して反対側の耳下腺が腫脹した例では、反対側の耳下腺腫脹時の唾液からウイルスは分離された。この結果から、ほぼ同時期に耳下腺が腫脹した症例では、腫脹後 6 病日を超えると登園登校を許可してよく、片側の耳下腺しか腫脹しなかった例では、9 病日までは反対側が腫脹するリスクを伝え、腫脹したときは休校休園すべきであると考えられた。

## II-7: 研究分担者 木所 稔 (田代真人)

### ムンプスウイルスの中脳神経病原性遺伝子に関する研究

ムンプスウイルスの中脳神経病原性に関わる遺伝子を特定することはムンプスウイルスの病原性発現機構を解明できるだけでなく、新規

ワクチンの開発や品質管理上でも重要な意味を持つ。そこでムンプスウイルスの病原性解明のためのツールとして、マーモセットの感染モデル系とムンプスウイルスのリバースジェネティクス法の確立を試みた。併せてヒト神経芽腫由来細胞 SH-SY5Y でのムンプスウイルスの増殖性を指標にした培養細胞レベル評価系の有用性についても検討した。

その結果、マーモセットの感染モデル系によってワクチン株間のわずかな病原性の違いを区別できることが示された。また、リバースジェネティクス法によって cDNA からウイルスを回収することに成功した。しかし作製した組換えムンプスウイルスは原株の性状を反映しないことが明らかになった。

また SH-SY5Y 細胞を用いた評価系では高病原性の占部 M3 株と低病原性の占部 M5 株において、SH-SY5Y 細胞での増殖性に有意な差は認められず、ムンプスウイルス病原性の評価系としては信頼性に欠けることが明らかになった。

今回の成績で新生ラットのモデル系との比較をする上で特に重要なのは、新生ラットでは常に星野株の反応が占部 M3 株よりも高く出るという逆転現象があるのに対し、マーモセットでは占部株でより強い反応が認められており、ヒトにおける反応をより忠実に再現できた点である。今回の結果からマーモセットの感染モデル系は新生ラットよりもヒトでの現象をより忠実に再現できることが示めされ、このモデル系がおたふくかぜワクチンの安全性評価に有効である可能性が示唆された。

今後はムンプスウイルスの病原性だけでなくムンプスワクチンの efficacy を評価するためのモデルとしてマーモセットの可能性を検討することを考えている。

## II-8: 研究分担者 平原史樹

### 風疹に関する予防対策、今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究

本研究班の前身に当たる、“水痘、流行性耳下

腺炎、肺炎球菌による肺炎などの今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究班（2003～2005年）”において、2004年の風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究サブグループが構成され（サブグループ班長 平原史樹）「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」を行った。そして、妊娠女性における風疹予防それに続く先天性風疹症候群（CRS）の撲滅を目指した調査研究、実施に取り組み、本研究班で継続的取り組みを行った。

平成 18-20 年度にかけては幸いに明らかな CRS の群発事例は見られなかった。また、2004 年風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班により設けられた「風疹り患の恐れのある妊娠女性」に対する 2 次相談施設においては、平成 18-20 年度の間に 164 例の罹患の疑いのある妊娠女性をカウンセリング対応し、これらの中から明らかな先天性風疹症候群の事例は認められず、また無用な妊娠中絶が阻止されるなど、一定の健康施策への効果がみられた。しかしながら、妊娠世代の成人女性のうち HI 抗体価が 16 倍以下のワクチン接種対象者は依然全体の約 20% を占め、周産期領域における風疹感染は大きな問題として残されており、産褥女性へのワクチン接種による一定の効果があることも結果として得られるに至った。

さらには、麻疹、水痘、ムンプス等ワクチンで予防可能疾患の成人発症は妊娠女性にまで及び、周産期管理の視点からこれら再興感染症罹患妊婦の問題に取り組む必要性が示された。

## II-9: 研究分担者 堤 裕幸

### 北海道における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院例の検討

本研究班の前身に当たる、“水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎などの今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究（2003～2005年）”に引き続き、北海道における、水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院症例

について札幌医科大学小児科と、その関連病院 23 施設を対象として、2006～2008 年の 3 年間調査した。前研究班における 2 年間の研究と合わせ、合計 5 年間（2004～2008 年）の全道における調査としてまとめると、年間 21～33 例の水痘による入院、4～64 例のムンプスによる入院、2～6 例の化膿性髄膜炎を含む重症の肺炎球菌感染症を確認できた。

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、水痘による入院は年間 100～140 例、ムンプスによるものは流行年には 300 例以上、非流行年には 20～60 例、肺炎球菌による髄膜炎、敗血症・深部感染症 10～30 例と予測される。

全国で同様に入院例が生じていると仮定し、人口規模を考えて単純に 20 倍すると、全国で水痘による入院が年間 2,000～2,800 例、ムンプスは流行年で 6,000 例、非流行年で 400～1,200 例、重症肺炎球菌感染症は 200～600 例の入院があることとなる。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率丸炎の併発、耳鼻科で加療されているムンプス難聴の発生も考慮する必要がある。更に、一般市中病院には隔離部屋などの設備が乏しいことから、これら感染症小児は、入院が必要とされても、外来にて加療されているケースも想定される。

以上を総合して考えた場合、定期ワクチン導入によりこれら疾患の防衛を図ることは重要と考えられる。

## II-10: 研究分担者 大石和徳

### 慢性肺疾患患者および 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併用接種の効果に関する検討

慢性肺疾患患者を、肺炎球菌ワクチン(PV)とインフルエンザワクチン(IV)併用群(87例)

平均 68 歳) と IV 単独群 (81 例: 平均 70 歳) の 2 群に無作為に割り付け、PV 接種後 2 年間に おける急性増悪、肺炎発症頻度についてオープン ラベル無作為比較試験を実施した。2 群間の肺炎発症頻度には差はなかったが、PV+IV 接種による感染性急性増悪頻度が、IV 単独接種に比較して、有意に減少した。層別化解析により、この感染性急性増悪に対する効果は、慢性肺疾患のうちでも慢性閉塞性肺疾患 (COPD) において、有意であることが判明した ( $P=0.037$ )。また、この臨床効果は PV 接種後 1 年以内に有意であり ( $P=0.016$ )、慢性肺疾患患者の PV 接種後の血中血清型特異 IgG 抗体産生応答パターンと 関連していた。

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費用対効果が認められた。

平成 18-20 年度の研究成果から、我が国における慢性肺疾患患者を含む 65 歳以上の高齢者に対して、IV と同様に、PV を定期接種化 (二類疾病) することを提言する。

## II-11: 研究分担者 宮崎千明

日本脳炎の罹患とワクチンのリスク評価: 疫学情報を用いた研究

現行のマウス脳由来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が行われ、その後の日本脳炎の疫学、リスクの変化、日本脳炎ワクチン接種勧奨中止のきっかけとなった急性脱髄性脳脊髄膜炎 (ADEM) の疫学などについて調査研究を続けた。方法として厚生労働省と福岡市の日本脳炎予防接種率調査から最近の接種動向を、厚生労働省の感染症流行予測調査の血清疫学データから年齢群別感受性者を推計、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。また国の予防接種後副反応調査、被害認定例、4 種の ADEM 調査等から、小児の ADEM 頻度と、日本脳炎ワクチン関連 ADEM のリスクを推計した。

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えにより、接種者数が激減し、幼児の感受性者が多数蓄積した。中高年の抗体陽性率も低く、患者発生の背景になっている。

地域別検討では 1982-91 年までの 10 年間でベースにして、1992-2001 年 2002-07 年の患者を地域別に集計し、背景人口で修正し、関東甲信越地方を 1 とした時の相対的罹患リスクをみると、1982-2007 年までの全期間では九州が 18.0 と最も高く、次いで中四国の 11.0 だった。2002-07 では中四国が最も相対的なリスクが高かった。

幼児の日本脳炎ウイルス感染のリスクは年 0.07% と推計された。小中学生 (~20 歳) の感受性者 (約 250 万人) が同じ危険率でウイルスに曝露するとすれば 1~2 年間に 1 例程度の発症になる。現在の患者発生数からみて、20 歳以上の年齢層では真の感受性者 200 万人あたり年間 1 例程度の発症頻度推察される。

ADEM 発生について、日本脳炎ワクチンの接種期 (年齢群) 別予防接種副反応報告数および健康被害救済認定諸例数を基に、期別推計接種者数からリスクを推計した。1 期は 300 万~500 万接種に 1 例、2 期は 1000 万接種に 1 例以下、3 期は 120 万~180 万接種に 1 例であり、少なくとも 1 期 2 期に関しては他のワクチンにおけ

る頻度より高くないと思われた。

小児人口 10 万人あたりの ADAEM 発症頻度は 0.33-0.64 であり、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えの前(2003-04 年)と後(2005-06 年)を対象に行われた 2 つの全国調査でその発症頻度がほとんど変化しなかった(小児人口 10 万人あたり 0.33-0.34)。現行日本脳炎ワクチンによる ADEM 頻度は 1 期、2 期は 300 万接種に 1 例未満であり、高くなかった。積極的勧奨差し控え前後での複数の小児の ADEM 調査では発症頻度や例数に変化がなかった。

ペロ細胞由来の組織培養新ワクチンの登場が近く、今後の方針を検討しておく必要がある。

## II-12: 研究分担者 中山哲夫

### 百日咳 LAMP 法と血清診断(中山)

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ことが多い。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きいと考えられ、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。

\*本研究は、平成 20 年度の追加交付を受けてスタートしたものであり、本報告は 3 年分の報告ではなく、平成 20 年度報告として行ったものである。

## II-13: 研究分担者: 森 康子

### 水痘ワクチン弱毒化に関する遺伝子の探索とその機能解析(森)

水痘帯状疱疹ウイルス (Varicella zoster virus: VZV) はヒトを自然宿主とするヘルペスウイルスの中で、唯一、効果的なワクチンが実用化されている。現行の水痘生ワクチンである Oka ワクチン株 (vOka) は高い免疫原性が維持され、弱毒性、安全性が確認されている唯一のワクチン株であり、水痘発症に対する予防効果も高いことが知られている。vOka 株感染動態の解明とその親株 (pOka 株) との比較は他のウイルスにおけるワクチン開発にも有用である。

その性状解析のため、水痘ワクチン株全ゲノムを bacterial artificial chromosome (BAC) にクローニングし、独立したクローンを得ることを試みた。BAC にクローニングすることによって二つの異なったクローンを得ることができた。In vitro においてその増殖能を比較したところ、二つのクローンは、同等の増殖能を示した。一方、我々は pOka と vOka で大きな変異の生じている遺伝子の一つ、ORF0 に焦点を当て、その性状解析を行った。ORF0 は C 末端付近に膜貫通ドメイン (TMD) を持つ。pOka ORF0 と vOka ORF0 では、TMD 以降の C 末端領域に大きな違いが存在している。このため、pOka ORF0 と vOka ORF0 は分子量に差が確認できる。また精製ウイルス粒子外側を protease により消化すると vOka ORF0 の分子量に大きな変化が見られたことから ORF0 は C 末端側をウイルス粒子外側に向けていることが分かった。今後は、本遺伝子が、ワクチン弱毒化にどのように寄与しているかを解析する必要があると考えられる。

## II-14: 研究分担者 蒲池一成

### 成人を対象とした百日咳に関する基礎・臨床疫学的研究

ワクチンの普及に伴い世界の百日咳患者は激減した。しかし、先進国では成人の百日咳患者が増加傾向にあり、青年・成人層における百日咳感染が新たな問題となっている。わが国の百日咳ワクチン接種プログラムの再評価を目的に、成人百日咳についての基礎・臨床疫学的研究を行った。その結果、成人患者から得られた分離菌の分析では、国内で生じた成人百日咳の流行には疫学的関連はなく、また百日咳側の因子は関与の可能性が低いことが考えられた。

また本調査により、わが国の咳嗽成人患者は高い LAMP 陽性率 (28.8%) を示すことが判明し、小児と同様に成人も百日咳菌の保菌者となることが再確認された。また、成人と小児の流行時期が一致したことから、「大人から子供」または「子供から大人」への感染が高頻度に起きている可能性が指摘された。百日咳の「大人から子供」への感染防止策として、成人保菌者に対する抗生剤投与とワクチン接種による感染防御が挙げられる。成人保菌者を臨床症状から早期に探知することは困難であり、乳幼児への百日咳感染を防止するためには青年・成人層へのワクチン接種が有効な手段と考えられ、わが国における百日咳ワクチン接種プログラムの見直しが必要と考えられる。

## II-15: 研究分担者 多屋馨子

### 麻疹・風疹・水痘・流行性耳下腺炎の対策と予防接種に関する研究

平成 18-20 年度の 3 年間で、麻疹・風疹・水痘・流行性耳下腺炎の対策と予防接種に関する研究を実施した。

平成 18 年度は麻疹・風疹ワクチン第 2 期 (小学校入学前 1 年間の幼児) が導入された初年度であったため、様々な方法で啓発するとともに、接種率を本研究班で調査し、解析した。この検討により、平成 19 年度からは厚生労働省によ

る接種率調査に繋げることができた。

平成 19 年度は引き続き第 2 期の麻疹・風疹ワクチン接種率の結果を集計解析し、接種率向上に向けた取り組みについて検討したところ、公衆衛生部門と教育部門の連携が不可欠であることを報告した。この結果に基づき、学校における麻しん対策ガイドライン、医療機関での麻疹対応ガイドラインなどの作成に繋がった。石川県では平成 14 年から麻疹迅速把握事業が実施されているが、麻疹の検査診断の重要性が高まる中、PCR の有用性、麻疹特異的 IgM 抗体の問題点などが明らかとなった。この結果は、臨床の現場で麻疹の診断に非常に有用となった。

平成 20 年度は平成 19 年 12 月 27 日に告示された麻しんに関する特定感染症予防指針に基づき始まった第 3 期、第 4 期の麻疹・風疹ワクチンの定期接種に関して、接種率の結果を解析すると共に、接種率が高い自治体と低い自治体に対して、高かった理由、困難であった理由を調査し、今後の対策に活かせるように解析した。また、定期接種が導入される前の 0 歳における麻疹の罹患状況や抗体保有状況を調査するとともに、学校における麻疹対策に関して検討した。

また、麻疹・風疹ワクチン接種率向上のための啓発活動についての研究、実施、調査なども本研究の中で行った。

水痘・ムンプスに関しては、金沢市の患者発生状況、保育所での予防接種状況、小児科医の意識を調査することにより、水痘・ムンプスの定期接種化に向けた検討を行った。また、平成 18 年度は DPT ワクチンの接種間隔が 3-8 週間を過ぎた場合定期接種では受けられないという問題が発生し (現在は、接種可能となった)、これによる影響を松山市等複数の自治体の協力を得て行った。

わが国は副反応を心配する傾向が強いものの、罹患した時の重症度はほとんど知られていない。そこで、健康被害報告の効果的な解析と

迅速な対策に繋げるための研究を本研究班で実施した。この研究は、本研究班の結果を引き継ぐ形で平成 20 年度から新たな研究班の発足に繋がった。

## II-16: 研究分担者 大日康史

### 予防接種の費用対効果分析とソフト開発

本研究ではソフトの開発として麻疹、百日咳、Hib の発生状況を迅速に把握、情報共有するシステムの開発、自治体が予防接種者の管理を行うソフトの開発を行い稼働あるいは配布した。

費用対効果分析は、水痘予防接種に対する公費補助制度あるいは Hib ワクチン予防接種に対して行った。

予防接種管理ソフト:平成 19 年度に開発を完了し、配布を開始した。その後改良を加え、平成 20 年 12 月末現在、予防接種ソフト配布先は 354 枚 (326 自治体) に及び全国の約 1/6 の自治体に送付した。

Hib 発生データベース: web での入力フォームを開発した。またそれと同等の fax 送付用の報告様式を作成した。21 年度より本格的稼働の予定。

百日咳発生データベース:平成 20 年 5 月から運用し、平成 21 年 1 月 9 日まで 619 件の報告があった。成人 (16 歳以上) 例は 59.1%で、平均年齢 24.3 歳であった。検査陽性例のみは 531 件であった。

水痘予防接種に対する公費補助制度の政策評価:公費補助によって、一歳児の接種率が観音寺市では 2.5 倍、三豊市では 5 倍以上に上がった。しかしながらそれでもなお 5 歳までの平均接種率は観音寺市では 22.8%、三豊市では 14.0%にとどまっており全国平均の 30%に遠く及ばない。なお、水痘に関し 18 年度報告で、水痘の看病賃金は 407 億円相当であり、水痘ワクチン定期接種導入に係る費用の 4 倍以上必要であることを明らかにした。

Hib ワクチン予防接種の費用対効果分析:接種におけるワクチン接種費用は 440 億円なので、疾病負担の低位、中位、高位推定での便益費用

比はそれぞれ、0.25, 0.90, 2.08 となる。また純便益は、-332.2, -42.8, 477.20 億円となる。また、任意接種における費用対効果分析から便益費用比は 1.25、純便益は 5.33 億円であった。

麻疹発生データベース:本システムは本研究班で構築されたが、平成 20 年 1 月に麻疹及び成人麻疹が感染症発生動向調査において全数報告になったことを受けて閉鎖した。

## II-17: 研究担当: 岡部信彦、富樫武弘、多屋馨子

### わが国におけるインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの実態調査および安全性の調査研究

欧米諸国では 1990 年代に結合型インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが定期接種ワクチンとして広く乳幼児に接種された結果 Hib 髄膜炎の発症は激減した。わが国では 2007 (平成 19) 年 1 月結合型 Hib ワクチン (アクトヒブ<sup>®</sup>、フランス Sanofi Pasteur 社製) が輸入製造承認されたが、その後製品のさらなる安全性確保と安定供給確保のため実際の導入まで時間がかかり、最終的に 2008 (平成 20) 年 12 月に市販された。市販当初は供給数が限定されるため計画販売されている。

本研究はアクトヒブ<sup>®</sup>の①安全性調査、②有効性調査と費用対効果の検討、③ワクチンが広く接種された場合の Hib 髄膜炎の疫学への影響調査の 3 点を、メーカーに依存するのではなく、厚生科学研究として、研究者によって行うことを目的としている。

研究内容は、アクトヒブ<sup>®</sup>を接種する医師から接種機会ごとに保護者に調査用紙を配布し記入依頼する。被接種者の安全性に関する情報を分担研究者富樫あてに収集する。さらに接種医師からある期間毎 (一ヶ月毎くらい) に総括調査表を作成し郵送してもらう。

本研究を通じて得られた情報をもとに、Hib ワクチンの安全性を評価し、年齢群別接種率を

計算し、Hib 髄膜炎以外の侵襲性 Hib 感染症（喉頭蓋炎、菌血症、肺炎など）の疫学的影響を明らかにしようとするものである（本研究、全数調査とリンクさせる）。これらの情報をもとにして、Hib ワクチンを予防接種法上の定期接種として位置づけるか否かの判断根拠にしようとするものである。

\*本研究は、今年度の追加交付を受けた新規研究であるが、研究費配分のタイミング等から、研究の実施は年度内開始ができたが、その成績の評価は年度を越えて行うことになった。したがって今回報告書の提出はない。

#### E. 総括的結論と考察

1) 麻疹および風疹対策：麻疹および風疹への対策強化に関する意義、安全で効果的な実施方法、その啓発などが行われた。平成 19 年 1 月から予防接種法が改正され、麻疹風疹の全数把握、同年 4 月から実施された麻疹風疹定期 3 期 4 期接種実施などが行われた。本研究班で麻疹全数調査に関する予備的導入を行っていたが、法的根拠を持った全数把握によって、麻疹の現状が以前より正確に把握できるようになった。また定期接種率なども、各方面の協力を得て、以前より迅速に把握できるようになってきた。今後もこれらが効果的に行われているかなどについて、その経過を観察し、次のステップとして 2012 年 WPRO における麻疹 eliminateion, およびあわせて CRS elimination が達成可能かどうか、実施とともにさらなる評価、改善を行っていく必要がある。

2) BCG 接種の早期化は、同時期に行われていたポリオワクチンの接種率の低下に結びつくことが危惧されたが、これについては現状では問題のないことが判明した。しかし今後も引き続き調査を行う必要はある。

3) 日本脳炎 (JE) ワクチンの定期接種の積極的勧奨の中止に伴って、現状では JE 患者の急増は幸いがないが、この現状が続けば JE 発症が危惧されてきたところである。ペロ細胞由来

JE ワクチンについては、平成 21 年 2 月ようやく薬事法上の認可が得られ、製造および検定の作業が進められようとしている。今後さらにワクチンの効果、安全性、疫学状況の変化、ADEM 都の関連についてのフォロー、日本脳炎ワクチンのわが国における位置づけなどについて、引き続き検討が必要である。

4) Hib (インフルエンザ b 菌) ワクチンが平成 20 年 12 月から任意接種の位置づけで導入となった。導入後の実施状況、メーカー主導ではない研究者によるワクチン安全性に関するフォロー、定期接種化の必要性、有用性、導入後の Hib 疾患の疫学的変化の有無、耐性菌の状況など、引き続き多面的に調査を続ける必要がある。

肺炎球菌についても、その疾病負担、薬剤耐性化の傾向は明らかになっており、ワクチンの更なる広範な利用を可能にすることは必要である。高齢者にとっては、23 価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用は、医療経済的にも効果のあることが示され、今後定期接種としての導入をするワクチンの一つであることが提言される。また小児に関しては結合型 7 価ワクチン導入についても、同様に考えられる。またこれらのワクチンは、現在のわが国での流行型をカバーすることが可能でとえられる成績であった。

5) 水痘-帯状疱疹、ムンプス重症例については、これまでの全国調査でも、多数の水痘、ムンプス、帯状疱疹入院例、死亡例のあることが明らかとなっている。そしてこれまでの研究から、水痘ワクチンの定期接種化は、国民の利益につながるものであると結論付けることが出来る。またいくつかの自治体では、すでに公費負担制度を導入しているところも増加しつつあり、その対費用効果も示された。さらに昨今バイオテロに関し、天然痘 (痘瘡) の問題が大きく浮上している。天然痘の鑑別診断には水痘が必ず挙げられるが、水痘そのものが少数になれば、臨床医にとっても行政担当者にとっても、

公安・治安当局にとっても、鑑別診断上の悩みは少なくなる。水痘対策はその疾患負担からも重要であることはいうまでもないが、公安・治安上の意味も大きい。

またわが国において世界で初めて製造実用化された水痘ワクチンが、海外で広く使われているにもかかわらず、わが国では予防接種率30%程度という現状も、早急にこの問題を解決すべき大きな理由の一つである。またわが国から世界に発せられた水痘ワクチンであるだけに、その弱毒化の解明などはわが国がリードをとって行うべきであり、引き続きこの研究は継続が必要である。

ムンプスワクチンについては、WHOの公開資料などでも、ほとんどの高所得国においてムンプスはワクチンが導入されており、また導入しているほとんどの国はMMR混合ワクチンを使用していると記載されている。わが国におけるムンプスワクチンの導入の最大の問題点は、ワクチンの安全性の担保であるが、ムンプスワクチンの広範な使用が可能になるよう、引き続き本研究の継続と進展が必要である。

5) 風疹に関しては、先天性風疹症候群(CRS)発生排除の一環として、当研究班において風疹罹患妊婦女性に関する二次相談窓口が設置され、ここにおけるきめの細かい相談対応によって人工妊娠中絶に至る例が食い止めていることが明らかになった。麻疹風疹対策がすすみ、実際の風疹例が見られなくなるまで、本研究の実施継続が必要である。

また、産科領域において、麻疹、水痘、ムンプスなどの産科病棟などにおける院内感染問題も浮上してきており、これらの疾患の予防は、従来の小児のみへの対策からさらに踏み出す必要があり、この点についても研究をさらに進めていく必要がある。

6) 百日咳については、本研究班がすでに発足していたことにより、2007年の香川県、高知県における成人百日咳の流行において、地元と疫学調査および細菌学的検索が迅速に行われ

対策に結びついた。今回研究班の新たなテーマとして、成人における本症の検査診断の標準化、新たな検査法などに取り組むことができたが、今後迅速診断の開発、普及とともに、DPT1期初回3回、追加1回、2期としてDT 0.1ml接種の方法が妥当かどうか、成人予防接種の考え方への検討などを進めていく必要がある。

7) 予防接種実施状況の迅速の把握のためにはその方法の簡素化、迅速な集計、公表が重要である。今回はシステム構築の検討を行い、電子化を検討している自治体への技術的援助、ソフトの無償化提供を行うところまでは進められたので、今後の広範な利用にまで発展するべく努力を行う。

8) 本研究班は広範な内容を含むものであるが、分担研究者および膨大な数の研究協力者の献身的協力によって進められた。

なお本研究班の研究成果は、中間、最終を問わず、国における審議会、委員会などにおける資料としても、多数、頻回に利用された。

今後本研究班によって行われた研究成果が、単にある疾病のコントロールへと言うことに留まらず、わが国における予防接種のあり方に言及できるようさらに発展することを期待したい。

## F. 健康危険情報

### 1) 平成18年度報告における健康危険情報

(1) 水痘・帯状疱疹・ムンプス重症化例全国調査により国内の実態が明らかとなり、死亡を含む重症例の存在も明らかとなった。WHOからは日本におけるムンプス、水痘の発生状況は他のいわゆる先進諸国に比して著しく多いことも指摘されているところであり、早急な解決策の検討が必要である。また水痘は天然痘に症状が似ていることから、水痘の国内発生を可能な限り抑制しておくことはバイオテロ対策としても有用である。

(2) 日本脳炎患者数は年間10例未満と激減し



たが、最近 5 年間は若干増加する傾向にある。また発生は、地域差が顕著である。2 年間の積極的勧奨中止で 1 例の幼児例が熊本県で発生したが、従前であれば予防接種を行い、発症を防ぎ得た可能性がある。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いく。(平成 18 年度報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)

(3) MR ワクチン第二期の接種率を緊急調査したところ、平成 18 年 10 月 1 日時点で 30.0%と低く、自治体によっては 10%未満であることから、早急な対応が必要である。(平成 18 年度報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)

(4) DPT を法的な解釈に則した 3-8 週間隔で接種されていない割合は 1-2 回目、2-3 回目共に約 35%と高率であり、厳密な解釈が実情に即しておらず、接種実施方法について改善を行わないと、DPT ワクチンの接種率の低下が危惧される。(平成 18 年度報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)。

(5) Hib の侵襲型感染症が多いことが明らかとなった。抗菌薬感受性の検討では、BLNAR( $\beta$ ラクタマーゼ非産生性アンヒシリン耐性)が半数以上を占めた。小児期 Hib 重症感染症対策として、わが国でも一刻も早い Hib ワクチンの導入が必要と考えられる。(平成 18 年度、Hib ワクチンの薬事法上の認可がおこなわれた)

## 2) 平成 19 年度報告書における健康危険情報

(1) WHO からは日本におけるムンプス、水痘の発生状況は他のいわゆる先進諸国に比して著しく多いことが指摘されているところであり、早急な解決策の検討が必要である。水痘は天然痘に症状が似ていることから、水痘の国内発生を可能な限り抑制しておくことはバイオテロ対策としても有用である。

(2) 日本脳炎患者数は年間 10 例未満と激減し

たが、最近 5 年間は若干増加する傾向にある。幸いにこれまでの平均的発生を超えるものではないが、このまま未接種、未感染者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いく可能性がある。(平成 19 年度報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)

## 3) 平成 20 年度報告書における健康危険情報

(1) WHO からは日本におけるムンプス、水痘の発生状況は他のいわゆる先進諸国に比して著しく多いことが指摘されているところであり、早急な解決策の検討が必要である。水痘は天然痘に症状が似ていることから、水痘の国内発生を可能な限り抑制しておくことはバイオテロ対策としても有用である。

(平成 20 年度報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)

## G. 研究発表 (各分担研究者については、それぞれの報告書に記載)

1. 岡部信彦：(医療機関)職員に接種するワクチンについて。感染と消毒 13(2):121-124, 2006.
2. 岡部信彦・多屋馨子：予防接種に関する Q&A 集 2006. 日本細菌製剤協会 2006. 8.
3. 岡部信彦：麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチン。日本医師会雑誌 135(10)2173-2177, 2006.
4. 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、平山宗宏：結核予防法改正前の全国 BCG ワクチン累積接種率。日本小児科学会雑誌 11(1):14-16, 2006.
5. 加藤昌弘、川戸美由紀、世古留美、橋本修二、岡部信彦：予防接種の接種月齢、接種順と接種完了率。日本公衆衛生雑誌 53(2):105-111, 2006.
6. 菅原民枝、大日康史、及川 馨、羽田紀幸、菊池 清、加藤文英、山口清次、岡部信彦：

- 水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑誌 80(3):212-219, 2006.
7. 横田俊平, 多屋馨子, 岡部信彦: ACIP について- わが国の予防接種プラン策定に新しいシステムの導入を-, 日本小児科学会雑誌 110(6):756-761, 2006.
  8. 堀内善信, 片岡紀代, 山本明彦, 落合雅樹, 永田典代, 豊泉裕美, 多屋馨子,
  9. 岡部信彦, 高橋元秀, 倉田 毅: DPT 予防接種とワクチンをめぐる現状と問題点.
  10. 臨床とウイルス 34(4):306-318, 2006.
  11. 世古留美, 川戸美由紀, 橋本修二, 加藤昌弘, 岡部信彦: 母親の予防接種に対する認識と接種状況. 公衆衛生学会雑誌 53(12):884-888, 2006.
  13. 岡部信彦: 麻疹・風疹(MR)混合ワクチン. 日本医師会雑誌 2007, 135(10):2173-2177.
  14. 岡部信彦・多屋馨子: 予防接種に関する Q&A 集 2007. 日本細菌製剤協会 2007. 8.
  15. 岡部信彦: ポリオ根絶計画とその問題点. 感染症 2007, 37(5):174-178.
  16. 岡部信彦: 予防接種の現状と対策 - 予防接種健康被害救済制度. 治療学 2007, 41(10):1033-1036.
  17. 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 2007, 111(8):1042-1044.
  18. 岡部信彦: 最近の国内外における麻疹の疫学状況と麻疹排除の動き. 臨床と微生物 2008, 35(1):003-009.
  19. 岡部信彦: 定期予防接種の改正(平成 20 年 4 月より). 小児科臨床 2008, 61(4):889-894.
  20. 岡部信彦: わが国における麻疹排除へのスタート. 小児科 2008, 49(4)481-487.
  21. 岡部信彦: わが国における予防接種対策 - 最近の麻疹流行の問題点と対策の変化-. 感染・炎症・免疫 2008, 38(2):172-174.
  22. Okabe N: Combined MR vaccine introduced in Japan. Jap Med Assoc J 2008, 51(3):191-196.
  23. 岡部信彦・多屋馨子: 予防接種に関する Q&A 集 2008. 日本細菌製剤協会 2008. 8.
  24. 岡部信彦, 山本久美, 佐藤弘, 島田智恵, 安井良則, 山下和子, 松井珠乃, 砂川富正, 中島一敏, 木村博一, 多田有希, 谷口清州, 多屋馨子: 予防接種法および感染症法改正後の麻疹およびその対策の状況. 小児科臨床 2008, 61(11):2149-2156.
  25. 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦, 橋本 哲: 改正結核予防法施行後の全国 BCG ワクチン累積接種率-2007 年調査-. 日本医事新報 2008, 4386:75-78.
  26. Sunagawa T, SAhimada T, Ueno-Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka-Taya K, Tada Y, Yasui Y, Matsui T, Taniguchi K, Kobayashi J and Okabe N.: Progress toward measles elimination- Japan, 1999-2008. MMWR 2008, 57(38):1049-1052.
  27. 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦, 橋本 哲: 改正結核予防法施行後の全国 BCG ワクチン累積接種率-2008 年調査-. 日本医師会雑誌 2009, 137:2132-2136.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし
-

厚生労働省科学研究費補助金新興再興感染症研究事業  
「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」  
主任研究者：岡部信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター長

## 「日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランス」

### 沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性髄膜炎強化サーベイランス

#### 平成 17(2005)～20(2008)年度最終報告

砂川富正、中島一敏、多屋馨子、佐藤弘、山本久美 国立感染症研究所感染症情報センター  
沖縄県福祉保健部健康増進課：譜久山民子、糸数公  
沖縄県衛生環境研究所衛生科学班：糸数清正、玉那覇康二、中村正治  
琉球大学医学部病原生物学分野：只野昌之

#### 研究要旨

平成 17(2005)年 5 月 30 日厚生労働省によりだされた「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告により、沖縄県では、同年度日本脳炎ワクチン(JEVac)の積極的な接種を中止した。一方、ブタにおける抗日本脳炎抗体陽性率は例年ほぼ 100%となり、時にヒトの症例も発生(平成 3(1991)年以降 4 名)していることから、日本脳炎ウイルス(JEV)感染症の積極的な把握を目的とし、沖縄県全県的な急性脳炎及び無菌性髄膜炎の強化サーベイランスが構築されてきた。本強化サーベイランスは、感染症法に基づく国の感染症発生動向調査の強化、と位置づけ、県内基幹定点病院、保健所、県庁、沖縄県衛生環境研究所衛生科学班、琉球大学医学部病原生物学分野、国立感染症研究所感染症情報センター間での症例情報、病原体検索用の臨床検体伝達のネットワークを構築したものである。

平成 17 年度は、9 月 15 日から 10 月 31 日を調査期間とし 17 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった。平成 18 年度は、7 月 13 日から 10 月 28 日を調査期間とした。20 例から検体提出があり、臨床診断の内訳は、無菌性髄膜炎(流行性耳下腺炎疑い 1 例、手足口病疑い 1 例含む)14 例、ウイルス性脳炎 3 例、その他 3 例(不明熱、レプトスピラ症疑い、情報無し各 1)であったが、JEV 感染は確認されなかった。急性脳炎症例からは病原体は検出されず、無菌性髄膜炎症例のうち、9 例の臨床検体からウイルスが分離された(Echo18 分離 1 例、Echo30 分離 4 例、EV71 分離 2 例(手足口病症例含む)、流行性耳下腺炎 1 例含む型不明ウイルス 2 例)。平成 19 年度は、4 月 1 日から 12 月 31 日までを調査期間に拡大して、計 10 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった(無菌性髄膜炎症例のみ 2 例から、Echo30 ウイルスが分離された)。平成 20 年度は、少なくとも 2 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった。これらの臨床診断の内訳は、2 例の急性脳炎(宮古島市、宜野湾市)であった。

平成 19 年より従来の調査を補完する目的で行われた、同じ協力医療機関における積極的症例探査においては、平成 19 年、平成 20 年のそれぞれにおいて 13 例、19 例の急性脳炎(疑い例を含む)が検出された。うち各 1 例、2 例のみが従来調査で検査されたものであった。

積極的症例調査より、本サーベイランスの強化改善が必要な点が確認されたが、本研究で構築されたネットワークは日本脳炎ウイルス感染症の把握に非常に有益であり、さらにそれ以外の感染症に対する危機管理上も有益である。今後も、改善、強化しながら継続する必要があると考えられた。

## A. 研究背景と目的

平成 17(2005)年 5 月 30 日厚生労働省により「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告により、沖縄県では、現在日本脳炎ワクチンの積極的な接種を実施していない。しかし、この厚生労働省の措置はあくまで副反応への懸念からの行政判断であり、日本脳炎の感染リスクと予防接種の効果を考慮したものではなかった。沖縄県は、歴史的にも日本脳炎ウイルスの浸淫地域と考えられており、平成 3(1991)年には米軍基地内で 3 名の患者発生、同 10(1998)年には 1 名の報告があった。人の感染源となるブタの日本脳炎ウイルス感染状況調査によると、今年も陽性率は低いながら抗体陽性ブタが確認されており、県内の日本脳炎患者発生が懸念される。一方で、日本脳炎の診断は必ずしも容易では無いと考えられている。事実、上記 4 症例は商業の衛生検査所で施行された臨床検査では診断が着いておらず、全て琉球大学医学部ウイルス学講座で病原体診断がついたものである。

治療可能かつ重篤な急性脳炎として、単純ヘルペス脳炎があるが、その検査室診断に必要なとされる「髄液中のウイルス検出」は健康保険適応となっておらず、確定診断は容易ではなかった。

日本脳炎ウイルス感染の一部は無菌性髄膜炎の経過をたどる。無菌性髄膜炎の殆どは自然治癒するが、近年、台湾などのアジア各国で EV71 による重篤な中枢神経感染が報告されているなど、地域として注意すべき急性神経症候群が存在している。

医療機関からの迅速報告、積極的な病原体検索を通して、沖縄県における日本脳炎ウイルス感染症の現状を把握する事を主目的、単純ヘルペス脳炎、エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎及び脳炎の発生状況の把握を副目的として、平成 17(2005)年 9 月、感染症法に基づく急性脳炎、無菌性髄膜炎の強化サーベイランスを開始した。本年度はその 4 年目(最終年度)である。

なお、平成 19 年度より、それ以前の調査に加えて、①未報告の不明脳炎患者の掘り起こしや残検体有の場合再検調整、②強化サーベイラン

ス期間以外の脳炎等患者の発生状況探査調査により、本調査を補完する目的で、各協力医療機関における急性脳炎・無菌性髄膜炎の積極的症例探査を別途、実施していたが、平成 20 年度においても実施した(調査2)。

## B. 研究方法

### (調査1:従来の調査)

沖縄県福祉保健部健康増進課及び国立感染症研究所感染症情報センターが主体となり、感染症法に基づく感染症発生動向調査を強化する枠組みを用いた。下記調査期間に下記調査医療機関に入院した、疑い例を含む無菌性髄膜炎及び急性脳炎・脳症の症例を、診断後直ちに医療機関から保健所へ報告し、ウイルス検索目的の臨床検体を沖縄県環境衛生研究所へ提出して頂いた。(図 1)病原体検索は、沖縄県衛生研究所衛生科学班、琉球大学医学部病原生物分野(旧ウイルス学講座)、国立感染症研究所感染症情報センターで分担して行われる仕組みを整備した。検査結果は、保健所が各医療機関へフィードバックした。

### 調査期間

平成 17(2005)年度から平成 20(2008)年度の間。

### 症例報告協力医療機関

沖縄県内の全基幹病院定点となっている医療機関: 県立北部病院、県立中部病院、県立南部医療センター、中頭病院(以上沖縄本島)、県立宮古病院(宮古島)、県立八重山病院(石垣島)

### 症例の報告、情報伝達、検体の搬送

症例診断後(病原体診断確定を待たずに)、直ちに医療機関から保健所への報告を求めた。症例情報は、沖縄県福祉保健部健康増進課がとりまとめ、感染症情報センターが共有した。病原体検索のための臨床検体は、保健所を通じ沖縄県環境衛生研究所へ搬送、分注保管されたのち、必要に応じ、琉球大学医学部病原生物分野(旧ウ