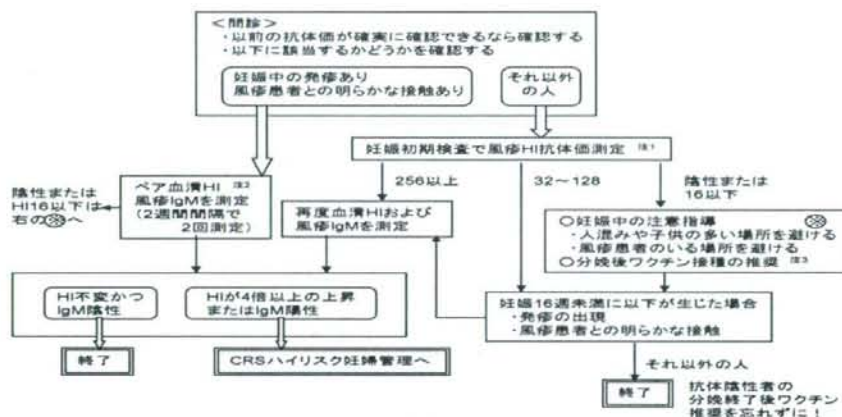


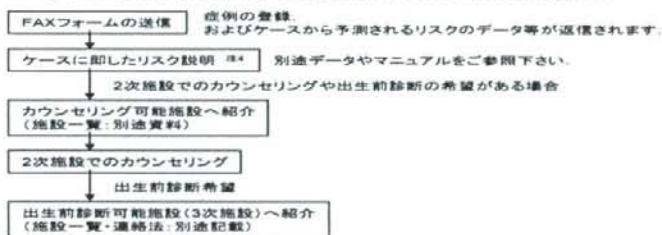
問診・抗体価・診療のながれ

緊急提言期間における暫定的指針



CRSハイリスク妊婦管理

ケースによってCRSのリスクはさまざまであり、無用な不安をおおらないよう留意する。



注釈

- 注1 風疹HI抗体について
 ① 抗体価検査・風疹患者へ分娩後ワクチンを推奨する点を考慮し、妊婦全員へ風疹HI抗体を検査することが必要らしい
 ② 診断施設や検査管理の点から、検査方法はHIで、かつ陽性患者への抗体検出が簡単らしい
 ③ 検査を施行した時点、2週間後に結果を帰送することが望ましい
- 注2 ベア血清は、2週間間隔で2度検出した両検体を用いて分析するのが本来であるが、全例血清検出する必要があるため、最終の検体による判定でも構わない。
- 注3 分娩後ワクチンについては別途参照
- 注4 リスク説明が困難なケースは、直接面からの説明前に2次施設でのカウンセリングに回しても構わない。

図2 全国各地の相談施設設置場所



表 2 (2次相談施設集計：種村光代)

● ● ● 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	CRSの報告例はない
分娩待ち 8例	

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

表3 (2次相談施設集計：種村光代)

● ● 二次施設登録症例 164例

接触あり	3例	発疹あり	14例
接触なし	145例	発疹なし	148例
接触不明	16例	発疹不明	2例

既往歴あり	60例	ワクチンあり	39例
既往歴なし	50例	<u>ワクチンなし</u>	<u>57例</u>
既往歴不明	54例	<u>ワクチン不明</u>	<u>68例</u>

表 4

分娩例630例(横浜市大)

風疹HI	人数											
256~1024	117	<table border="1"> <tr> <td>入院中接種</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>1カ月後接種</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>希望せず</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>接種不適</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>接種漏れ</td> <td>2</td> </tr> </table>	入院中接種	107	1カ月後接種	3	希望せず	17	接種不適	6	接種漏れ	2
入院中接種	107											
1カ月後接種	3											
希望せず	17											
接種不適	6											
接種漏れ	2											
32~128	378											
16	46											
8	19											
<8	52											
抗体価不明	18											

135例(21.4%)
分娩後ワクチン対象者

接種率
 $110/135=81.5\%$

表 5

妊娠時の麻疹, 水痘, 流行性耳下腺炎
扱ひ症例数(全国医育機関施設)

疾患	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	初期中期	4	4	8
耳下炎	末期	2	2	4

厚生労働省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

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
『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』

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 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たが、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。以上より全道レベルにおいて 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明らかとなった。

A. 研究目的

北海道は面積を国土の 22% を占めるが、人口は 580 万人と約 4.5% である。札幌医科大学小児科、および道内の 23 関連施設の入院症例は、北海道全体の約 1/3 にあたると考えられ、それら入院施設における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院の実数を把握することで、北海道全体、ひいては本邦全体の入院数を推測することも可能である。また、また、2004～2008 年という連続した 5 年間調査を実施することにより、それら感染症の流行の変化の有無と、その様子を探ることもできる。その様にしてこれらワクチン予防可能疾患である 3 疾患の重要性を把握し、ワクチン定期接種の導入の是非について検討することを目的とした。

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 23 医療機関（2007 年以降は 22 医療機関）（図 1）に、2004～2008 年の 5 年間、アンケート調査を依頼した。内容は 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。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。検索は入院台帳、あるいは退院台帳を用い、個々の例については、必要であれば入院カルテの検索を依頼した。

C. 研究結果

依頼した医療機関の全て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 5 年間の総計を示す。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、5 年間の入院数が 117 名から 6,668 名に及んだが、合計では 76,238 名であった。水痘については 21 施設から 1～24 名、ムンプスについては 20 施設から 1～19 名、肺炎球菌感染症については 21 施設から 3～115 例の報告があった。水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症の入院数の合計と総入院数に占める割合は、それぞれ 134 名（0.18%）、143 名（0.19%）、734 例（0.96%）であった。

次に、5 年間の年毎のそれぞれの疾患による入院の実数を表 3 に示す。水痘による入院は 21～32 例であった。ムンプスによる入院は 2006 年が 64 例と多かったが、2007 年は 13 例、2008 年は

4例に過ぎなかった。肺炎球菌感染症の入院は89例～222例と2倍以上の差がみられた。

次に、水痘による入院の主な入院理由について検討した(表3)。水痘入院患児134例のうち重症のための50例、熱性けいれんや脱水、急性胃腸炎などの合併のための54例であった。基礎疾患を有しているための8例あった。その他が22例であるが、この中には乳児であるためや、他疾患で入院中に発症したなどが含まれた。

ムンプスによる入院143例の入院理由を表4に示す。無菌性髄膜炎が72例と最も多く半数を占めた。次に重症化のための42例であった。睾丸炎の併発が3例に、難聴が1例にみられた。

肺炎球菌感染症による入院の理由を表5に示す。化膿性髄膜炎の起因菌として同定されたのは11例で、他の深部感染症・敗血症が6例あり、他に、肺炎、急性中耳炎などが含まれた。

D. 考察

2004～2008年の5年間にわたるアンケート調査結果をまとめた。いずれの年も回答率100%で、総入院数は13,000～16,000例であったが、ここ2年間は減少傾向が明らかであり、北海道の小児人口の減少、更に感染症流行が少なかったことなどが理由として挙げられた。しかし、この5年間、ほぼ同規模の調査を続けることができたと考えられる。

水痘による入院は、ここ5年間で21～32例と大きな凸凹は無く、ほぼコンスタントな小流行が繰り返されていると考えられた。入院理由としては重症水痘によるためより様々な合併症によるためが多く挙げられており、注意が必要である。

ムンプスによる入院は2006年64例と最多であった後、2007年には13例、2008年には4例と激減した。この間のムンプスワクチン接種数の推移については検討していないが、ここ2年間で急に増えたことは考え難く、このムンプスによる入院数の減少は2006年の大きな流行により集団免

疫が増強されたことによると考えられる。どの年もムンプスによる入院理由は無菌性髄膜炎が約半数を占め、その重要性が再確認された。睾丸炎や難聴の合併例は少なく、これらの症例は泌尿器科や耳鼻科にて加療されていて、今回の調査では実態を把握できていない可能先生がある。

肺炎球菌感染症については734例の報告があり、化膿性髄膜炎11例、深部感染症・敗血症6例の重症例を確認できた。報告は21施設から3～115例と幅が大きかった。この入院数の多寡は総入院数とは必ずしも相関しておらず、呼吸器感染症につい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。よって肺炎例の報告が多くあるものの、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睾丸炎の併発、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。

E. 結論

2004～2008年の5年間にわたる調査で、北海道内における水痘、ムンプス、肺炎球菌による感染症の重要性を確認することができた。定期ワクチン導入により、これら疾患の防衛を図ることが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 投稿準備中
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

表1 2004～2008年の北海道内24施設の小児科における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院

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	4	1	3	2,874
NTT 東日本札幌	10	10	63	5,729
国立西札幌病院	2	10	17	3,529
札幌社会保険総合	7	19	13	5,104
斗南病院 (04～'06)	3	3	62	1,679
道立小児センター			6	2,404
恵庭第一病院		2	3	250
小樽協会病院	24	8	4	4,754
市立函館病院	4	8	89	5,239
町立松前病院	1	1		333
道立江差病院	4	2		1,207
八雲総合病院	3	5	61	2,090
市立室蘭総合病院	6	13	27	4,166
苫小牧市立病院	12	19	29	6,668
浦河赤十字病院	4	4	13	2,825
岩見沢市立病院	8	7	4	4,652
町立南幌病院	1			117
砂川市立病院	1		18	3,148
滝川市立病院	17	10	115	3,776
旭川赤十字病院	5	10	8	3,217
留萌市立病院	12	9	71	3,494
公立芽室病院		1	60	1,401
市立釧路病院	5	1	57	6,086
町立別海病院	1		11	1,496
合計	134 (0.18%)	143 (0.19%)	734 (0.96%)	76,238

表 2 2004～2008 年の北海道内 24 施設における水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	合計
水痘	32 (0.19%)	26 (0.17%)	30 (0.17%)	25 (0.17%)	21 (0.16%)	134 (0.18%)
ムンプス	24 (0.14%)	38 (0.25%)	64 (0.38%)	13 (0.09%)	4 (0.03%)	143 (0.19%)
肺炎球菌感染症	89 (0.54%)	140 (0.92%)	169 (1.01%)	114 (0.79%)	222 (1.63%)	734 (0.96%)
総入院数	16,564	15,040	16,813	14,418	13,403	76,238

表 3 水痘による入院の理由

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	合計
重症水痘	7	6	15	12	10	50
合併症	18	9	10	10	7	54
基礎疾患	2	3	3			8
その他	5	8	2	3	4	22

表 4 ムンプスによる入院の理由

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	合計
重症ムンプス	9	7	18	6	2	42
無菌性髄膜炎	11	19	35	6	1	72
睾丸炎	1	1			1	3
難聴	1					1
他合併症	2	6	5	1		14
その他		5	6			11

表 5 肺炎球菌感染症による入院の理由

	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	合計
化膿性髄膜炎	3	3	1	3	1	11
深部感染症、敗血症		3	1	1	1	6
中耳炎	15	16	16	12	29	88
肺炎	40	68	68	38	94	308
その他 (含常在菌)	31	50	83	60	97	321

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究年度終了報告書

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

「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」

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
古本朗嗣 長崎大学熱帯医学研究所臨床医学
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：

1) 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相関していた。

2) 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。また、慢性肺疾患、とりわけ慢性閉塞性肺疾患(COPD)は市中肺炎のリスク因子である。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。また、我が国では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がある。

本研究では、

1) IVの定期接種を受けた慢性肺疾患患者を対象として、PV接種による肺炎および急性増悪の予防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し、さらにその臨床効果と、PVによる血中の血清型特異IgG産生応答との相関を明らかにする。

2) 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、肺炎医療費の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

1) 慢性肺疾患患者を対象とした研究

慢性肺疾患患者を対象に、PV(ニューモバックス NP[®])とIV併用群(87名:平均68歳)とIV単独群(81名:平均70歳)に無作為に割り付け、PV接種の2年間における各群の肺炎、感染性急性増悪、炎死亡について検討した。PVはPV+IV群において、

登録時に接種した。一方、IVは、PV+IV群およびIV単独群において毎年11月に接種した。

また、慢性肺疾患84症例を対象とし、PVの接種前と接種1ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後に血清を採取した。血清型6B, 14, 19F, 23Fの特異的IgG抗体濃度を第三世代ELISAで測定した。

2) 65歳以上の高齢者を対象とした研究

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) 慢性肺疾患患者を対象とした研究

PV接種後から2年間における、肺炎、慢性肺疾患の感染性急性増悪エピソードのうち、感染性急性増悪エピソードについてはPV+IV群ではIV群と比較して有意に減少した($P=0.022$)。しかしながら、肺炎については明らかなエピソード数の減少は認められなかった。対象症例を層別化したところ、PV接種による感染性急性増悪の減少効果は、COPD患者で有意であることが明らかになった($P=0.037$)。また、この臨床効果はPV接種後1年以内に有意に認められた。

慢性肺疾患患者の血清中特異IgG抗体測定において、PV接種1ヵ月後にはいずれの血清型においても特異IgG濃度は接種前に比較して有意に増加した。PV接種後の特異IgG濃度は、PV接種1ヶ月後から6ヵ月後までに速やかに減少した。特異IgG濃度が接種前のレベルに低下するまでの期間は、血清型6Bで0.5年、血清型19Fで0.6年、血清型23Fで1.7年、血清型14では6.9年であった。

PV接種による慢性肺疾患患者の感染性急性増悪の減少効果は、PV接種後の血中特異IgG抗体産生応答パターンと相関していた。

2) 65歳以上の高齢者を対象とした研究

1. 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。

2. 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。

3. 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。

D. 考察

1) 慢性肺疾患患者を対象とした研究

IVの定期接種下の慢性肺疾患患者において、PV接種により、感染性急性増悪を有

意に予防できることが明らかになった。しかも、この効果は PV 接種後 1 年間に有意に認められた。慢性肺疾患患者においては PV+IV 併用接種によりインフルエンザウイルス感染後の肺炎球菌による急性増悪の発症が予防できることが推察された。また、慢性肺疾患患者の血清中の血清型特異的 IgG 濃度は、血清型 14 を除いて、PV 接種 1 ヶ月後に有意に増加し、接種 6 ヶ月後までに急速に減衰した。これらの PV 接種後の血清中特異 IgG 抗体産生パターンは、その感染性急性増悪の予防効果と相関することが示唆された。

2) 65 歳以上の高齢者を対象とした研究

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 $73,580 \text{ 円} \times 2,400 \text{ 万人} = 1 \text{ 兆} 7,659.2 \text{ 億円}$ 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 ($125,575 \text{ 円} \times 1,000 \text{ 万人}$) は 1 兆 2,557.6 億円と算出される。

E. 結論

1) 慢性肺疾患患者を対象とした研究

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 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相関していた。

2) 65 歳以上の高齢者を対象とした研究

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費用対効果が認められた。

本研究の成果から、我が国における 65 歳以上の慢性肺疾患を含む高齢者に IV と

同様に、PVを定期接種化（2類疾病）することを政策提言する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oishi K, Yoshimine H, Watanabe H, Watanabe K, Tanimura S, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kudoh S, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Shimada K, Matsumoto K, and Nagatake T. Drug-resistant genes and serotypes of pneumococcal strains of community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology*, 11:429-436, 2006

2. Masaki H, Nagatake T, Asoh N, Yoshimine H, Watanabe H, Watanabe H, Oishi K, Rikitomi N, Matsumoto K. Significant reduction of nosocomial pneumonia after introduction of disinfection of upper airways using povidone-iodine in geriatric wards. *Dermatology*. 212(suppl1): 98-102, 2006

3. Qin L, Watanabe H, Yoshimine H, Guio H, Watanabe K, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Kudoh S, Shimada K, Matsumoto K, Nagatake T, Oishi K. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F strains in Japan.

Epidemiol. Infect 134:1188-1194, 2006

4. Kurita S, Koyama J, Onizuka S, Motomura K, Watanabe H, Watanabe K, Senba M, Michael A, Apicella MA, Murphy TF, Matsushima K, Nagatake T, Oishi K. Dynamics of dendritic cell migration and the subsequent induction of protective immunity in the lung after repeated airway challenges by nontypeable *Haemophilus influenzae* outer membrane protein. *Vaccine* 24: 5896-5903, 2006.

5. Qin L, Watanabe H, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Mizota T, and Nagatake T. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from patients with respiratory tract infections between 1987 and 2000, including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains. *Epidemiol Infect.* 135:665-668, 2006.

6. Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawami K, Masaki H, Nagatake T, Sueyoshi Y, Iwanaga T, Aizawa M, Oishi K. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination *Clin Vac Immunol.* 14:139-145, 2007

7. Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, Oishi K. Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway immunizations with non-typeable *Haemophilus influenzae* in a mouse model. *Tohoku J Exp Med.* 211:63-79, 2007

8. Anh DD, Huong PLT, Watanabe K, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phuong DM, Tanimura S, Ohkusa Y, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese Children with radiological pneumonia. *Tohoku J Exp Med* 213: 167-172,2007.
9. Watanabe H, Batuwanthudawe R, Thevanesam V, Kaji C, Qin L, Nishikiori N, Saito W, Saito M, Watanabe K, Oishi K, Abeyasinghe N, Kunii O. Possible prevalence and transmission of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among the internally displaced persons in tsunami disaster evacuation camps of Sri Lanka. *Intern Med.* 46:1395-1402, 2007.
10. Watanabe K, Anh DD, Huong PH, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam. *Pediatrics International.* 50:514-518, 2008
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 大石和徳. 急性呼吸器感染症 (ARI) の今日的視点. *感染・炎症・免疫* 36 : 266-273, 2006
16. 肺炎球菌ワクチンによる肺炎制御戦略 大石和徳. *分子呼吸器病.* 10: 443-448, 2006
17. 内田隆一、大石和徳. 新しいワクチンの開発. *総合臨床.* 55:2802-2807, 2006
18. 川上健司, 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. *クリニカルプラクティス.* 125 : 188-191, 2006

19. 川上健司, 大石和徳. 特集 ワクチンの今日の問題点: 肺炎球菌ワクチン. 化学療法の領域 22: 65-69, 2006

20. 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

21. 川上健司, 大石和徳. 予防接種の現状と対策2 細菌に対するワクチン 治療学 41:18-20, 2007

22. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン再接種の是非. 日本医事新報, 4354: 98-99, 2007

23. 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

24. 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. 大石和徳: 肺炎球菌ワクチンの現在と未来: 耐性菌克服のための戦略. 第54回日本化学療法学会総会, 京都, 2006年5月18-19日.

2. Oishi K, Chen M, Yoshimine H, Ssali F, Kityo C, Mugenyi P. Pneumococcal conjugate vaccine improves the reduced or impaired serum opsonic activity of HIV-infected adults. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Acute Respiratory Infections (ARI) Panel: January 22-23, 2007, Osaka, Japan

3. Furumoto A, Sueyashi T, Aizawa H, Okusa Y, Oishi K. Additive effects of pneumococcal

polysaccharide vaccine in combination with influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung diseases. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Acute Respiratory Infections (ARI) Panel: January 22-23, 2007, Osaka, Japan

4. Oishi K. Acute respiratory infections in Asian countries. The 1st Thailand-Japan Forum on Infectious Diseases. Jan 29-30, 2007, Bangkok Thailand

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

6. 古本朗嗣, 大日康史, 大石和徳: 慢性肺疾患患者における急性増悪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相加的効果. 第11回日本ワクチン学会, 横浜, 2007年12月8-9日.

7. 大石和徳, 高橋俊司. アナライザーワークショップ: β 溶血性連鎖球菌. 第19回日本臨床微生物学会総会, 東京, 2008年1月26-28日.

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

9. Oishi K, Oma K, Jizi Zhao, Ryuichi Uchida. Nasal immunization with recombinant

pneumococcal surface protein A with mucosal adjuvants, such as pFL or TLR ligand, provide protective immunity against pneumococcal pneumonia in mice. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel.25-26, February, 2008, Bethesda, Maryland, USA.

10. 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。

11. 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。

12. 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。

13. 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。

14. 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。

15. 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。

16. 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 adjuvancy of TLR ligands against PspA. 108 th 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 13 th 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.

II. 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

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

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。地域別検討では九州・中四国のリスクが特に高かった。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。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。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。

A. 研究目的

現行の Maus 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と3期接種の中止から4年以上が過ぎたが、組織培養ワクチンが2009年2月に承認され、市販に近い。新ワクチンの導入を控え、日本脳炎罹患リスクとワクチンの副反応副反応リスクとを比較し、ワクチンの必要性を検討した。

B. 研究方法

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見た。

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を推計した。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。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。

（倫理面への配慮）

厚生労働省や厚生労働科学研究班等で得られ既に公表されたデータを利用し、個人情報には使用しなかった。

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16年までの全国の実施率（図1）は、1期80～90%、2期70%、3期50%前後で推移した。平成17年5月の積極的勧奨の一時差し控え後に接種は激減し、平成18年度は5%に低下した。

その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%と低下したが、平成19年度には38%（1期）に回復し、潜在的な需要が伺われた。

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における小児の年齢別抗体陽性率の推移を見ると、積極的勧奨の差し控え後の2008年（暫定版）データで、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）。2006年の年齢別陽性率は幼児と20歳代以降の年齢層で低く、特に40歳代後半の年齢層の低陽性率が目立った。これらから感受性者は、乳幼児600万人、学童期250万人、20歳以降4800万人と推計された。しかし、同調査の年度別調査から、現在最低の抗体陽性率を示す40歳代後半の年齢群も約20年前には80%程度の抗体陽性率を示しているため、真の感受性者は概ね1200万人程度と推察された。

患者発生の地域別相対危険率：1980年台の間2桁台の患者発生数が、1992年以降10名未満に減少した。1982-91年までの10年間をベースにして、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表1に示した。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。

日本脳炎ワクチンによる ADEM のリスク：Maus 脳を使用した現行の日本脳炎ワクチン接種に関連する ADEM の率に関して、70万～200万接種に1回という数値を国は発表していた。