

200829004B

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

麻疹・風疹(MR)混合ワクチンの接種効果・
安全性・接種率に関する研究

(H18-新興-一般-005)

平成18年度～平成20年度 総合研究報告書

主任研究者 加藤 達夫 国立成育医療センター
分担研究者 高山 直秀 東京都立駒込病院
庵原 俊昭 国立病院機構 三重病院
岡田 賢司 国立病院機構 福岡病院
尾内 一信 川崎医科大学

平成21年(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチンの接種効果・
安全性・接種率に関する研究

(H18-新興-一般-005)

平成18年度～平成20年度 総合研究報告書

主任研究者	加藤達夫	国立成育医療センター
分担研究者	高山直秀	東京都立駒込病院
	庵原俊昭	国立病院機構 三重病院
	岡田賢司	国立病院機構 福岡病院
	尾内一信	川崎医科大学

平成21年(2009)年3月

目 次

I. 総合研究報告

麻疹・風疹（MR）混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究

加藤 達夫・・ 1

II. 分担研究報告

1. 就学前，麻疹・風疹混合（MR）ワクチン2期接種の全国累積摂取率調査：
2008年の調査結果

高山 直秀・・ 25

2. 各接種時期における麻疹風疹混合（MR）ワクチンの安全性および接種効果
に関する研究

庵原 俊昭・・ 29

3. 麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種小児への麻疹・風疹混合（MR）ワクチン
追加接種の有効性・安全性および接種率に関する研究

岡田 賢司・・ 35

4. MRワクチンの2回接種に関する安全性と有効性に関する研究

尾内 一信・・ 38

5. 麻疹・風疹（MR）混合ワクチンの安全性に関する研究

加藤 達夫・・ 50

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

・・ 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷

・・ 59

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総合研究報告書

麻疹・風疹（MR）混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究

主任研究者 加藤 達夫 国立成育医療センター総長

研究要旨：我が国における麻疹ワクチン（以後 M ワクチン）は 1978 年（昭和 53 年）に定期的予防接種として義務づけられた。その後 1994 年（平成 6 年）の予防接種法改正に伴い、風疹ワクチン（以後 R ワクチン）と共に生後 12 ヶ月から生後 90 ヶ月迄の間に 1 回接種することが努力接種義務として定期接種化されるに至った。M ワクチン導入後麻疹罹患率は減少傾向にはあったものの依然として国内での発症は 10 万人～20 万人の数を下らず、既に麻疹が排除されている米国などから我が国は麻疹の輸出国であると非難され続けた。この様な状態を受けて 2006 年（平成 18 年）4 月 1 日、引き続き 2006 年（平成 18 年）6 月 2 日に省令が改正され M、R 又は麻疹・風疹混合ワクチン（以後 MR ワクチン）が小学校入学前 1 年間に 2 期の接種として、定期接種として努力義務化された。即ち、我が国では同一個人が 2 回 M、R ワクチンを接種することとなった。この予防接種法の省令改正により、着実に我が国の麻疹罹患率は減少するに至り、年間推定 1 万～3 万人程度の発症となった。しかしながら 2007 年頃より 10 代から 20 代を中心とした麻疹の流行が全国各地で散発し、社会問題化されるに至った。WHO 西太平洋地域では 2012 年に麻疹の排除を目的としていることも鑑み、我が国では 2008 年（平成 20 年）4 月 1 日省令改正により、2008 年から 2012 年度の 5 年間の時限措置として予防接種法に基づく定期接種に 3 期として 13 歳の者、4 期として 18 歳の者の 2 回目の MR 接種を追加するに至った。

本研究要旨は、我が国ではじめて施行された同一個人が、2 回 M、R、又は MR ワクチンを接種することに対する安全性とその効果を検討し、接種率を高めることにより、2012 年迄に我が国から麻疹を排除出来る様政策提言することが研究の要旨である。

分担研究者

高山直秀 東京都立駒込病院小児科部長
庵原俊昭 国立病院機構三重病院小児科
病院長
岡田賢司 国立病院機構福岡病院小児科医長
尾内一信 川崎医科大学小児科学教授

研究協力者

遠藤郁夫 浜松小児科医院理事長
岡藤輝夫 岡藤小児科医院院長
中島夏樹 中島医院院長

A. 研究目的

我が国では平成 6 年 4 月の予防接種法改正に伴い麻疹、風疹は一类疾病に位置付けられ、これにより M、R ワクチンは生後 12 ヶ月から生後 90 ヶ月までの間に 1 回接種することが努力義務付けられた。出来る限りワクチン効果を発揮させる目的で麻疹は好発年齢である 1 歳代を考慮に入れ、推奨する接種年齢即ち標準的年齢を生後 12 ヶ月から 24 ヶ月、風疹は生後 12 ヶ月から 36 ヶ月の間と定めた。

麻疹発症は徐々にあるが減少したものの、その後も全国で散発的に流行がみられ、2001年（平成13年）から2003年（15年）には沖縄など各地で流行がみられ、死亡者を出すなどの状況がみられた。これを受けて、厚生労働省は接種推奨期間を生後12ヵ月から生後15ヶ月迄にすることとしたり、日本医師会等をはじめとする各学会からも生後1歳で、できるだけ早くにMワクチンの接種をとの啓発がなされた。一方先天性風しん症候群は2003年（平成15年）に6例、2004年（平成16年）に10例の報告され、風疹に対する対策も麻疹と同様急務となった。一方、我が国における麻疹の流行は先に述べた通り、必ずしも予想通りの減少には至らなかった。その理由の骨子は接種率が十分に上がらないことが大きな問題であったが、その一方で primary vaccine failure, secondary vaccine failure も問題化されていた。折しも WHO 西太平洋地域では2012年に麻疹を排除することが目的として挙げられ、我が国も国策として、2012年迄に麻疹を排除する必要に迫られた。又2006年（平成18年）4月1日よりかねてから開発治験が行われ認定された乾燥麻疹・風しん混合ワクチン（以後 MR ワクチン）が定期的接種に導入された。麻疹流行を阻止する必要性から厚生労働省は2008年（平成20年）5月31日「予防接種法の施行令の一部を改正する政令及び予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する」省令を公布し、これにより同年6月2日より1期には MR ワクチン又は M ワクチン、R ワクチン単独接種が可能となり、2期対象者は5歳～7歳の小学校入学前の全ての者が対象となり、ここに我が国では1個人が2回、MR 又は M、R ワクチンを2回接種することが決定した。この様な状況の中で検討すべき問題点も生じてきた。即ち、上述したように1個人がM、R、MR ワクチンを2回接種した経験が本邦に無く、この方法が果

たして安全であるのか、また効果があるのかという疑問である。従ってこの2回接種法を十分に検討する必要性が迫られた。その為本研究において後追いとはなるが症例を積み上げ、安全性・有効性を実証しこれを礎に接種率の上昇に力を注ぎ、我が国が目標としている2012年迄の麻疹排除に向け検討することを目的とした。この研究を行う中で次の問題が生じた。即ち、2回接種法の成果は着実に上がってきたものの、2007年（平成19年）頃から10代から20代を中心とする麻疹の流行が各地で生じ、国内外で問題となった。この年代の麻疹発症は当該年齢層の者がMワクチン未接種であった、あるいは1回は接種を受けていたものの免疫が獲得出来なかった者、自然に免疫が減退した者が一定程度いた為と考えられた。

感染力が極めて強く一度発生するとそのまん延の防止が極めて困難である麻疹の対策として最も有効な方法はその発生の予防であることは云うまでもない。平成19年の若年高齢層者の流行の原因を分析すると麻疹の流行を二度とおこさない為には麻疹の予防接種を1回しか接種していない者であって、就学時等により集団生活をする環境下にあるものに対して2回目の接種を受ける機会を増やすことや、そうした環境下にない者に対しても幅広く麻疹の性質等を伝え予防接種を行うことを働きかけることが必要となった。

この結果厚生労働省は2007年（平成19年）12月28日麻疹に対する特定感染症予防指針を発令し、その結果従来の2期接種対象者に加え、2008年（平成20年度）から5年間、麻疹排除の為の対策期間を定め、中学1年生と高校3年生に相当する年齢の者を定期的3期接種、4期接種とすることを時限的に定め同年4月1日より定期接種に加えた。

このことにより、当研究班の3年目は主に3期、4期の接種者を対象として、その接種の安全性、有効性を検証することを目的とした。又その接

種率を検証し、今後の行政政策に貢献することを目的に加えることとした。

更に治験で既に1回MRワクチンを接種している者が2回目にもMRワクチンを接種することに対する安全性、有効性についても検討することとした。

又既に麻疹・風疹に罹患済みの者に対しMRワクチンを接種した場合の安全性、血清抗体価の変動についても検討することとした。

B. 研究方法

接種対象者

1. 本報告での対象者は2006年2月から2009年迄の期間とし1期接種を接種した者の内2期接種を行った者
 2. 2008年4月1日から2009年2月28日迄の間に3期、4期の接種を行ったもの
 3. 治験にて1期接種をMRワクチンで行い、その後追加接種で2度目のMRワクチンを接種した者
 4. 既に麻疹、風疹に罹患した者でMRワクチンを接種した者
- 目標とした症例数

1. に関しては 約500例
2. に関しては 約100例
3. に関しては 約30例
4. に関しては 定めない

尚接種するワクチンはミールピック又は乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン「タケダ」とする。

安全性の確認（接種後健康調査）

1. 予診票は国の定めるものとし、各研究者が保持すること
2. 表1の通り研究班で作成した一定の調査票を用い、医療機関名、担当科、担当医師名、ワクチンロット番号、カルテ番号、接種日、被接種者、(略名)、性別、生年月日の記載を行い、接種日を0日として28日

間 イ) 発熱37.5℃以上とし最高体温の認められた日、ロ) 全身の発疹の有無、ハ) 接種局所の発赤・腫脹、ニ) リンパ節腫脹、ホ) 関節痛、ヘ) その他有害事象が認められた場合、担当医師が判断し関連性を記入する。各健康状況のまとめに際しては接種日を0日とし0～6日、7～13日、14～20日、21～28日毎に分類調査する。

3. 副反応が生じた時

接種後予測出来ない有害事象、重篤な有害事象が生じた時は各製造元に大至急連絡することとした。

抗原性の確認

1. 目的数

- 接種
1. に関しては500検体
 2. に関しては50検体
 3. に関しては30検体
 4. に関しては定めない

2. 採血の時期

接種前及び接種後4～8週間とする。

3. 血清分離、その保存

採取した血液は各研究者の責任で24時間以内に血清分離し-29℃に保存する。

4. 抗体の測定

全例につきSRLにてEIA IgG麻疹、風疹抗体を測定し有効性の評価として用いる。出来る限りの検体につき中和抗体測定も試みるが、本研究の参考資料に留めることとした。

1. ワクチンの購入

研究に用いる接種ワクチンの購入は各研究者の行う方法による

2. 倫理面の配慮

採血を行う場合は各研究施設における倫理委員会の議を経ること。

アンケート調査には十分な書面による説明を行い、承諾書を得る。

C. 研究結果

安全性

1. 表2に示す様に合計1591例の調査を行った。28日間の調査で単純に健康状況の変化の割合をみると発熱37.5℃以上は16.3%、全身の発疹は3.2%、接種局所の発赤は9.36%、腫脹は6.47%、リンパ節腫脹は1.70%、関節痛は1.7%にみられた。これらの発現日を0-6日、7-13日、14-20日、21-28日で区切ってみると、発熱率は各期間ほぼ同率で3.7%~4.2%であった。接種局所をみると発赤は0-6日に8.5%、腫脹が6.3%ときわだって多く出現していた。その他の全身の発疹、リンパ節腫脹、関節痛は1.7%~3.2%であり少数であった。尚重篤な副作用報告はみられなかった。

2. 3期

表3に示す様に226例の調査を行った。28日間の調査で単純に健康状況の変化の割合をみると発熱37.5℃以上は3.1%、全身の発疹は2.7%、接種局所の発赤は7.1%、腫脹は5.3%、リンパ節腫脹は2.2%、関節痛は1.3%にみられた。

接種後0-6日、7-13日、14-20日、21-28日で区切って各々の変化をみると、発熱は時期毎に差はみられない。全身の発疹は0-6日に1.8%が最多である。接種部位の発赤・腫脹は1例を除き全例が0-6日の間にみられた。

3. 4期

表4に示す様に76例の調査を行った。28日間の調査で単純に健康状況の変化の割合をみると発熱37.5℃以上は7.9%、全身の発疹は0、リンパ節腫脹、関節痛は0、接種局所の発赤は7.9%、腫脹は3.9%であった。

接種後0-6日、7-13日、14-20日、21-28日で区切って各々の変化をみる

と、接種局所の発赤・腫脹は全例で0-6日の間にみられた。発熱は期日別に差はみられなかった。

接種効果 (抗原性の確認)

1. 麻疹

a) 図表1にMRワクチン接種前後の麻疹抗体価 (EIA-G) を示す。

1. 2期接種 図表1

合計631例の抗体価の測定を行った。2期接種前では、2.0未満が38例 (6.0%)、2<<4が32例 (5.1%)、4<<8が96例 (15.2%)、8<<16が185例 (29.3%)、16<<32が185例 (29.3%)、32<<64が71例 (11.3%)、17<<128は17例 (2.8%)、128<<は7例 (1.1%) であった。

2期接種後の結果をみると、<2.0の例は全て (100%) が ≥ 2 に上昇、2.0<<4.0の全例が2倍以上に上昇。4<<8の96例は94.8%が2倍以上の上昇。1例が不変、8<<16では151例 (81.5%) が2倍以上の上昇、25例 (35.2%) が1.5倍に上昇、12例 (6.5%) が不変。32<<64では8例 (11.3%) が2倍以上に上昇、25例 (35.2%) が1.5倍に上昇、64<<128では2倍以上の上昇は0、1.5倍以上の上昇は3例 (17.6%)、不変は14例 (82.3%)、128<<は全てが不変であった。

2. 3期接種 図表2

合計46例の抗体測定を行った。3期接種前では<2が4例 (8.7%) であり、接種後は全例が ≥ 2 以上の抗体価を獲得した。

接種前2<<4は6例 (13.0%) で接種後全例が2倍以上の抗体価の上昇をみた。4<<8は9例 (19.6%) で、接種後全

例が2倍以上、 $8 \leq 16$ は14例(30%)で、接種後2例(4.3%)が2倍以上、3例(6.5%)が1.5倍の上昇、1例(2.2%)が不変であった。

$32 \leq 64$ では1例(25%)が2倍以上、1例(25%)が1.5倍以上、2例(50%)は不変であった。

$64 \leq 128$ 名の対象者は無かった。 $128 \leq$ は1例で接種後も不変であった。

3. 4期 図表3

合計29例の抗体測定を行った。

接種前 ≤ 2 の例は1例で接種後2倍以上の抗体を獲得した。 $2 \leq 4$ は3例で全例が2倍以上の抗体上昇がみられた。 $4 \leq 8$ は7例で全例で接種後2倍以上、4例が1.5倍以上、1例が不変であった。

$16 \leq 32$ は4例中2例(50%)が接種後2倍以上に、1例(25%)が1.5倍に、1例は不変であった。

$32 \leq 64$ は3例中1例(33%)が1.5倍に、1例は不変であった。 $64 \leq 128$ は対象者なし。 ≥ 128 は2例でいずれも接種後抗体価は不変であった。

b) 3期、4期の定期接種の時期をはずれて接種した例の接種前後の麻疹抗体価の変化は図表4、5、6に示した。

c) 図表7、8、9にはMRワクチン接種後に測定出来たNT法による抗体価の変動を示す。

2期613例、3期45例、4期29例について測定した。接種効果はEIA-G法とほぼ同等である。又接種対象年齢外についても測定した。

d) 図表10には麻疹罹患者へのMRワクチン接種前後の麻疹NT抗体の変動を示した。全ての前抗体は陽性であり、接種後に抗体の変動はみられない。又図表11、12、13には定期的接種をはずれて接種した例の麻疹NT抗体の接種前後の抗体価の

変動を示した。

e) 表2にはMRワクチン2回接種者のEIA法、NT法の結果を示した。良好に抗体価が上昇している。

2. 風疹

a) 図表14、15、16に2期、3期、4期MRワクチン接種前後のEIA-G抗体価の変動を示す。

1. 2期接種

631例の抗体測定を行った。

接種前は2.0未満が58例(9.2%)、 $2 \leq 4$ が66例(10.5%)、 $4 \leq 8$ が123例(19.5%)、 $8 \leq 16$ が177例(28%)、 $16 \leq 32$ は131(20.8%)、 $32 \leq 64$ は58例(9.2%)、 $64 \leq 128$ は17例(2.7%)、 ≥ 128 は1例(0.2%)であった。

2期接種後の結果をみると ≤ 2 が1例を除き2倍以上に、 $2 \leq 4$ は1例の不変を除き2倍以上の上昇をした。 ≥ 128 は1例の不変を除き、残る全例は1.5~2倍に上昇した。

2. 3期

46例の抗体価の測定を行った。

接種前 ≤ 2 は4例(8.7%)、 $2 \leq 4$ は9例(19.6%)、 $4 \leq 8$ は12例(26%)、 $8 \leq 16$ は12例(26%)、 $16 \leq 32$ は8(17.4%)、 $32 \leq 64$ は1例(2.2%)、 $64 \leq 128$ は0例、 ≥ 128 は0例であった。

3期接種後の結果をみると ≤ 2 、 $2 \leq 4$ 、 $4 \leq 8$ の全例が ≤ 2 以上から2倍に上昇した。

3. 4期

29例の抗体の測定を行った。

接種前 ≤ 2 は3例(10.3%)、 $2 \leq 4$ は3例(10.3%)、 $4 \leq 8$ は6例(20.6%)、 $8 \leq 16$ は7例(10.3%)、 $16 \leq 32$ は4例(13.8%)、 $32 \leq$

64は4例(13.8%)、64<<128は2例(6.9%)、>>128は0例であった。

接種前<2、2<<4、の6例全例が接種後2倍以上上昇した。

- b) 3期、4期の定期接種の時期をはずれて接種した例のMRワクチン接種前後の風疹EIA-G抗体価の変動を図表17、18、19に示す。

接種率 図20、図21

日本全国1498市区町村から5000人の6歳児を無作為抽出しMR2期の全国累積接種率を調査した。回答率は87.4%であった。1年後は80.3%にすぎなかったが、次第に接種率が向上し2007年3月下旬の累積接種率は2006年度より約10%向上した。

一方3期、4期に関しても日本全国1956市区町村からアンケート方式で5000無作為抽出した。回答率は91.7%であった。

この内4月から8月迄の接種者数が記載された1576ヵ所のデータ(回収率80.6%)によると、各々の期の接種率は、3期は52.2%4期は39.6%であった。

MRワクチン2回接種に関する安全性と有効性

MRワクチン治験対象者の内了解の得られた176名を対象とした。特別な有害事象はみられず、発熱頻度は8.0%と1期接種に比し有意に低かった。発疹頻度も1期10.0%から2回目4.0%に減少したが接種局所の腫脹は増加傾向がみられた。

抗体検査による有効性は追加接種後統計的に明らかな有意差をもって抗体価が上昇した。

既罹患者へのMRワクチン接種

症例数は少なかったものの、重篤な副作用はなかった。又抗体価の変動はみられなかった。

D. 考察

2006年6月2日より2009年2月28日迄の期間を生後12ヵ月から24ヵ月の間にMワクチン及びRワクチンの接種を受けた就学前1年前の5歳から7歳迄の児を対象として2期MRワクチンを接種、13歳、18歳者を対象として3期、4期ワクチンを接種した。加えて定期接種にはずれた者も対象に入れ接種を行った。又既に麻疹に罹患した者に対してもMRワクチンを接種対象者に加えた。更に20年度はMRワクチン治験接種済みの者を対象にMRワクチンを接種した。

上記接種の結果の接種結果は原則としてEIAIgG法に基づき、麻疹、風疹両抗体価の接種前接種後の変動で評価した。EIA法による測定値がそのまま感染防御レベルを示すか否かは不明であるところから、出来る限りNT法も参考として測定した。

麻疹においてはEIA<<4.0は631例中70例で11.2%、NT法4倍以下は613例中2.3%、8倍以下迄は57例9.2%であった。しかし、これらは接種後抗体は殆どが2管以上の上昇がみられ、2期接種は有効であることが判る。2期接種を行わないと、上記例のみではなく経時的に抗体価は減少すると考えられ、麻疹排除の為の2期接種は必須である。3期接種は、省令改正から日が浅い為十分な症例は得られなかった。しかし接種前のEIA価4倍以下は10例2.1%と2期接種前より抗体価の減少がきわ立つ。

NT法では4倍以下11.1%、8倍以下24.4%と同様に接種前では抗体価が低下していることが判る。接種後においては、EIA法では全例が、NT法では1例を除き2管以上の上昇が得られた。この事実、この年齢層においては麻疹の抗体価を十分に保持しない者がかなり多く存在することをうかがわせ、省令にのっとり3期接種は必須である。

4期についてはわずか29例の調査のみであ

ったが、接種前EIA値4倍以下は13.8%、NT値8倍以下も同様であった。更に症例数を加えて検討する必要があるが4期接種の必要性を伺わせた。

麻疹既応者に対するMRワクチン接種後の抗体反応には変化がなく既罹患者は十分な抗体を保持しておりMRわきちんでのブースター効果は認められないと考えられる。接種後の副反応は殆ど認めない。

又MRワクチンを治験で過去に行った者に対して2回目のMRワクチンを接種した100例についてはEIA抗体、NT抗体の上昇も極めて良好であった。

風疹に関しても2期、3期、4期ともに接種後、有効なブースター効果を得た。2期では ≥ 2 、 $2 < 4$ が19.6%、3期は28.3%、4期は20.7%とかなりの率で抗体価が低く、2期、3期、4期の接種は必須と考えられる。

安全性に関しては2期1591例の調査の結果をみると、発熱率は16.3%、接種局所の発赤9.4%、腫脹6.5%で、1期MR接種に比しやや高率に出現したものの、重篤な報告は無く、安全なワクチンと考えられた。

3期、4期接種の検討症例は少数であったが、2期接種とほぼ同様な結果であり、安全に接種出来るワクチンと考えられた。

E. 結論

我が国における2012年迄の麻疹排除に向けての1個人2回のM、Rワクチン接種の結果は、有効かつ安全であった。但し3期、4期の検討数は極めて少ない為、今後更なる症例の積み重ねが必要であること、この報告により接種率が上昇し、当初の我が国の目的が達成されることを期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【2008年】

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記す。

2. 学会発表など

- 1) 田中孝明、中野貴司、松野紋子、伊東宏明、長尾みづほ、一見良司、下野吉樹、高橋純哉、藤澤隆夫、井口光正、庵原俊昭
小児病棟内における麻しん伝播に関する考察
第244回日本小児科学会東海地方会
2008.10.19、名古屋
- 2) Yi Xin Ji、駒瀬勝啓、庵原俊昭、中山哲夫
Amino acid substitutions in matrix(M),fusion(F)and hemagglutinin(H)protein of wild measles virus for adaptation to Vero cells
第56回日本ウイルス学会学術集会
2008.10.26-28、岡山
- 3) 庵原俊昭、中野貴司、神谷
成人における年代群別の麻疹・風疹・水痘・ムンプス抗体価の比較検討
第12回日本ワクチン学会
2008.11.8-9、熊本
- 4) 庵原俊昭、一見良司、中野貴司、神谷
年による献血スルフォ化IVIGに含まれる麻疹抗体価とIVIG投与後の麻疹抗体価の検討
第40回日本小児感染症学会
2008.11.15-16、名古屋

【2007年】

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記す。

2. 学会発表など

- 1) 厚生労働科学研究新興・再興感染症事業
麻疹・風疹(MR)混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究(H18-新興-一般-005)

平成18年度報告書

- 2) 厚生労働科学研究 医薬品・医療材器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究

平成18年度報告書

麻疹・風疹(MR)混合ワクチン追加接種の安全性に関する研究

中島夏樹, 加藤達夫

- 3) NHK TV クローズアップ現代

麻しん流行と対策

2007.5.23

- 4) 横浜市健康福祉局「医学研修」最近の麻疹流行と予防接種 up to date

2007.7.10

- 5) 松戸市予防接種従事者研修会

予防接種今後の動向

2007.9.27

- 6) 小田原市医師会予防接種研修会

2007.11.19

- 7) 厚生労働省第1回麻しん対策推進会議

中間報告

2008.2.12

- 8) 庵原俊昭、他：様々なワクチン歴・既往歴を有する小児へのMRワクチン2期接種の有効性・安全性の検討。第39回日本小児感染症学会、2007.11.9-11,横浜

- 9) 落合 仁、庵原俊昭、他：MRワクチン2期接種率向上対策とその成果。第11回日本ワクチン学会 2007.12.8-9,横浜

【2006年】

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記す。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 MRワクチン接種後の健康状態観察表(個人票)

ワクチン名	接種日(年月日)	年齢(歳)	メーカー名	Lot No
麻しんワクチン(1回目)				
風しんワクチン(1回目)				

医療機関名*	科	担当医師名*	印
ワクチンを注射した日	平成 年 月 日	被接種者名	男・女 平成 (年 月 日 生 月)

ワクチン*	カルテ*
Lot No.	番号

*は個人で記入しないで下さい(医師記載欄)

注射してからの日数	注射した日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
日付	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
体温	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃
発熱以外の症状の有無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
注射部位	発赤(赤み)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	腫脹(はれ)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
発疹	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
リンパ節のはれ	場所															
	程度	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
関節の痛み	場所															
	程度	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
けいれん(ひきつけ)	持続時間	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分
鼻汁(はなみず)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
咳(せき)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
下痢(げり)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
その他の症状 (元気、きげん、食欲、嘔吐、かぜ、頭痛、その他の異常)	症状名															
	程度	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
医師の診察 (医師の診断名、入院した場合は「入院」と記入)																
病気・特別な行動など																

16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃
有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分	分
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3

*有害事象がある場合には、以下にご記入下さい(医師記載欄)

*有害事象名1:
発現日: 年 月 日
症状の程度: 軽度 中等度 高度
処置: なし あり
()
転帰: 回復 軽快 未回復
その他 ()
転帰確認日: 年 月 日
本剤との関連性: 確実 疑われる 否定できない なし

*有害事象名2:
発現日: 年 月 日
症状の程度: 軽度 中等度 高度
処置: なし あり
()
転帰: 回復 軽快 未回復
その他 ()
転帰確認日: 年 月 日
本剤との関連性: 確実 疑われる 否定できない なし

*有害事象名3:
発現日: 年 月 日
症状の程度: 軽度 中等度 高度
処置: なし あり
()
転帰: 回復 軽快 未回復
その他 ()
転帰確認日: 年 月 日
本剤との関連性: 確実 疑われる 否定できない なし

*有害事象名4:
発現日: 年 月 日
症状の程度: 軽度 中等度 高度
処置: なし あり
()
転帰: 回復 軽快 未回復
その他 ()
転帰確認日: 年 月 日
本剤との関連性: 確実 疑われる 否定できない なし

*有害事象名5:
発現日: 年 月 日
症状の程度: 軽度 中等度 高度
処置: なし あり
()
転帰: 回復 軽快 未回復
その他 ()
転帰確認日: 年 月 日
本剤との関連性: 確実 疑われる 否定できない なし

(記入上の注意)

- 体温は、1日1回測定し必ず記入してください。複数回測った日はそのうち最高体温を記入してください。
 - 発赤、発疹などの副反応の欄は、下表の症状を示す番号に○をつけてください。
- | 程度 | 注射部位の発赤、腫脹 | 発疹 | リンパ節のはれ | それ以外の症状 |
|-----|--------------|--------|--------------|-------------------|
| 軽度 | 1 直径1~5cm未満 | バラバラ程度 | 正常範囲かもしれない程度 | いつもとほぼ変わりなく生活している |
| 中等度 | 2 直径5~10cm未満 | 全身に多数 | さわってわかる程度 | いつもの生活とはかなり様子が違う |
| 高度 | 3 直径10以上 | 全身に密集 | 見てわかる程度 | いつもの生活がほとんどできない |
| なし | 0 | | | |

- けいれんは、およその持続時間を分数で記載してください。
- 医師の診察
・どんな病気でも医師の診断を受けたときは、記載してください。
(記載の例: 診察を受け、扁桃腺といわれた等、入院した場合は、その期間中「入院」と記入)
- 病気・特別な行動など
・体のようすに影響するようなことがあれば記入してください。(記載の例: 海水浴、兄かぜ)

表2

麻疹・風疹(MR)混合ワクチン 2期
接種健康状況 1591例調査(%)

接種後健康調査 2006年6月2日～2009年3月31

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
発赤	135 (8.48)	13 (0.82)	0	1 (0.06)	149 (9.36)
腫脹	100 (6.28)	2 (0.12)	0	1 (0.06)	103 (6.47)
発疹	23 (1.45)	17 (1.11)	4 (0.25)	7 (0.44)	51 (3.20)
リンパ節 腫脹	8 (0.50)	13 (0.82)	4 (0.25)	2 (0.12)	27 (1.70)
関節痛	10 (0.62)	6 (0.38)	5 (0.31)	4 (0.25)	27 (1.70)
発熱	68 (4.27)	64 (4.02)	67 (4.21)	60 (3.78)	259 (16.3)

上段:報告数
下段:発現率

表3

麻疹・風疹(MR)混合ワクチン 3期
接種健康状況 226名調査(%)

2008年4月1日～2009年3月31日

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
発赤	15 (6.63)	1 (0.44)	0	0	16 (7.07)
腫脹	12 (5.30)	0	0	0	12 (5.30)
発疹	4 (1.76)	1 (0.44)	1 (0.44)	0	6 (2.65)
リンパ節 腫脹	3 (1.32)	1 (0.44)	1 (0.44)	0	5 (2.21)
関節痛	3 (1.32)	0	0	0	3 (1.32)
発熱	1 (0.44)	2 (0.88)	1 (0.44)	3 (1.32)	7 (3.09)

上段:報告数
下段:発現率

表4

麻疹・風疹(MR)混合ワクチン 4期
接種健康状況 76名調査(%)

2008年4月1日～2009年3月31日

接種後 日数	0～6	7～13	14～20	21～28	合計
発赤	6 (7.89)	0	0	0	6 (7.89)
腫脹	3 (3.94)	0	0	0	3 (3.94)
発疹	0	0	0	0	0
リンパ節 腫脹	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0
発熱	2 (2.63)	2 (2.63)	1 (1.31)	1 (1.31)	6 (7.89)

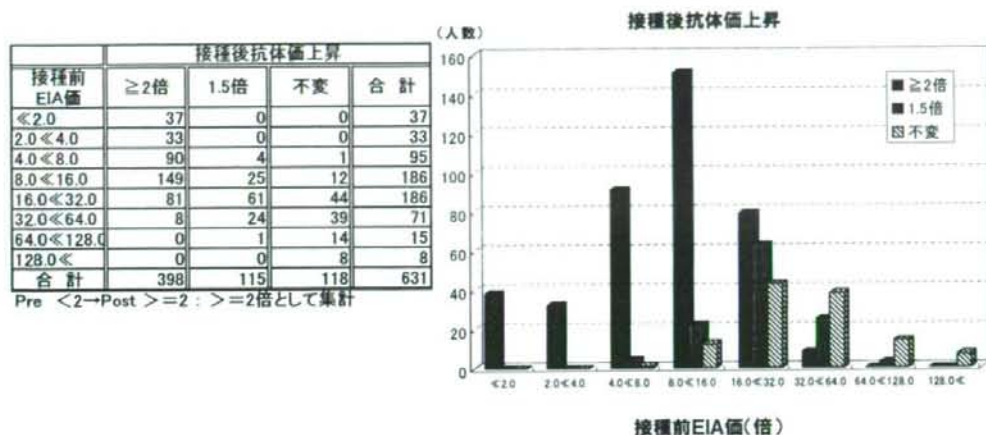
上段:報告数

下段:発現率

図表1

MRワクチン【2期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

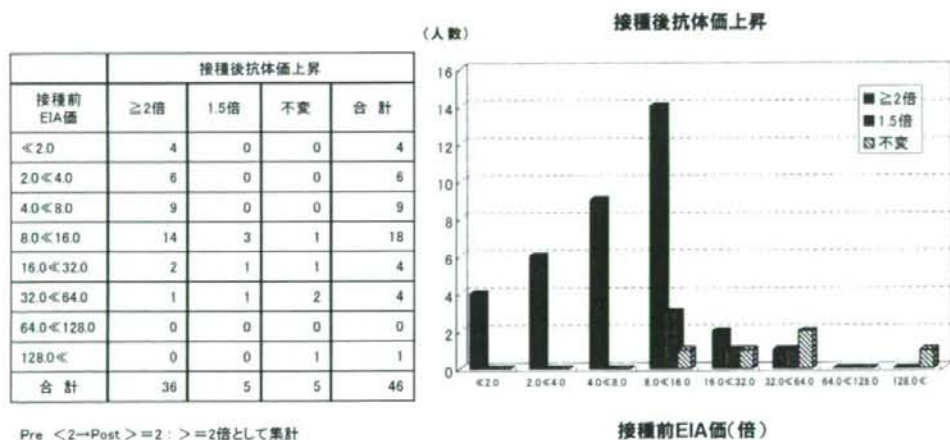
〈2006年6月2日～2009年3月31日〉



図表2

MRワクチン【3期:12-13歳】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

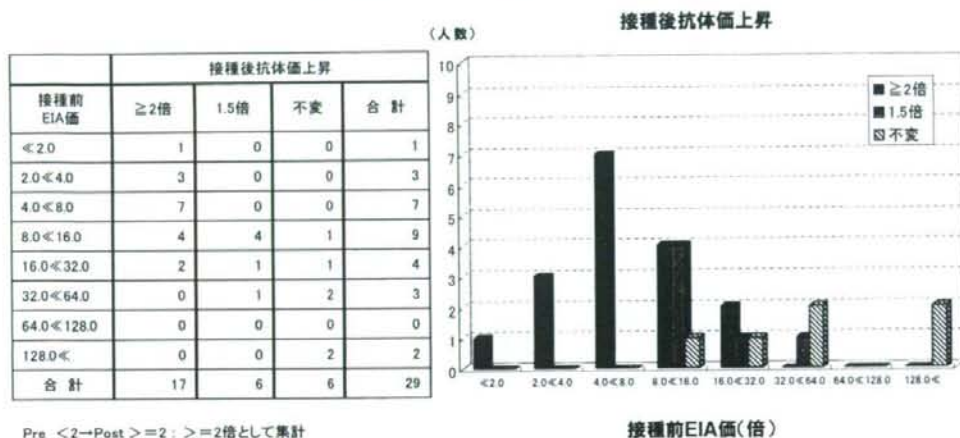
〈2006年6月2日～2009年3月31日〉



図表3

MRワクチン【4期:17-18歳】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2009年3月31日〉

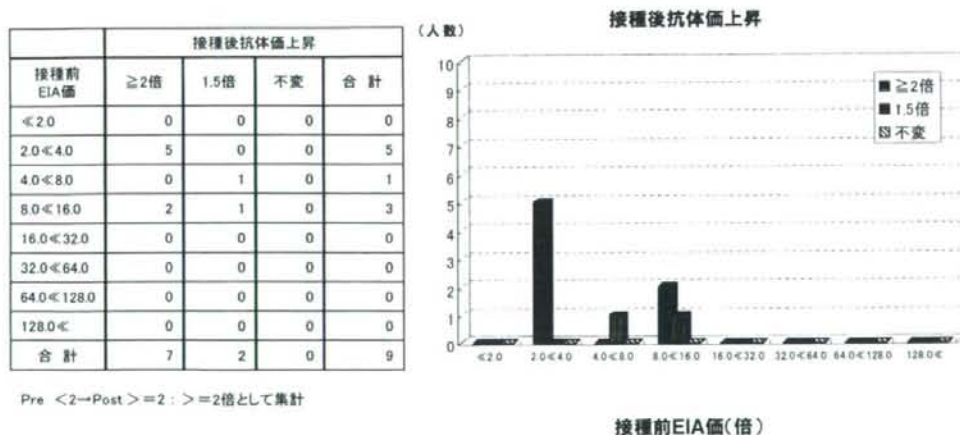


図表4

〈参考:対象年齢外〉

MRワクチン【14-16歳】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2009年3月31日〉



図表5

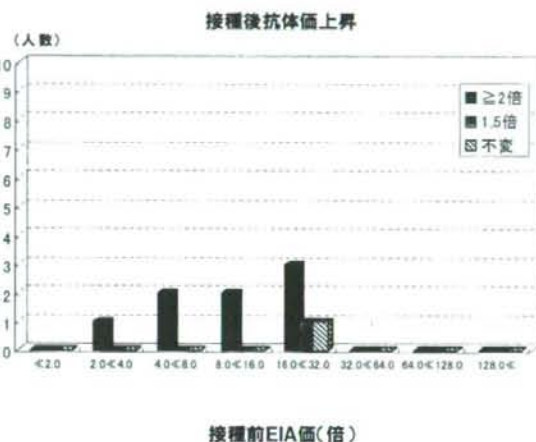
< 参考: 対象年齢外 >

MRワクチン【7-11歳】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

< 2006年6月2日～ 2009年3月31日 >

接種前 EIA値	接種後抗体価上昇			合計
	≥2倍	1.5倍	不変	
<2.0	0	0	0	0
2.0<4.0	1	0	0	1
4.0<8.0	2	0	0	2
8.0<16.0	2	0	0	2
16.0<32.0	3	1	1	5
32.0<64.0	0	0	0	0
64.0<128.0	0	0	0	0
128.0<	0	0	0	0
合計	8	1	1	10

Pre <2→Post >=2: >=2倍として集計



図表6

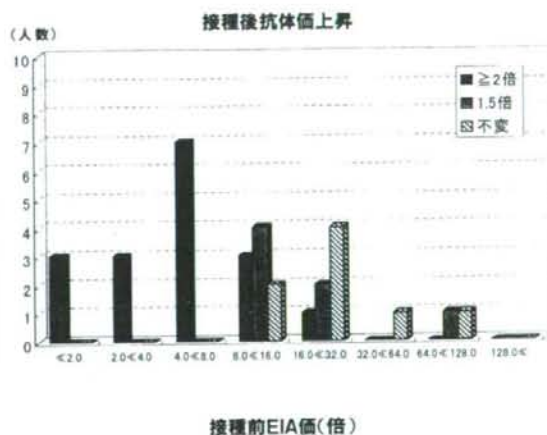
< 参考: 対象年齢外 >

MRワクチン【19歳以上】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

< 2006年6月2日～ 2009年3月31日 >

接種前 EIA値	接種後抗体価上昇			合計
	≥2倍	1.5倍	不変	
<2.0	3	0	0	3
2.0<4.0	3	0	0	3
4.0<8.0	7	0	0	7
8.0<16.0	3	4	2	9
16.0<32.0	1	2	4	7
32.0<64.0	0	0	1	1
64.0<128.0	0	1	1	2
128.0<	0	0	0	0
合計	17	7	8	32

Pre <2→Post >=2: >=2倍として集計

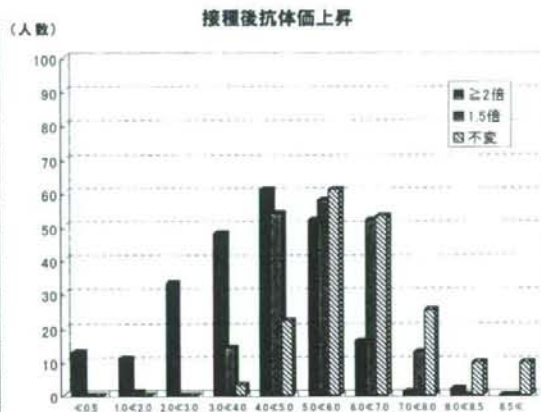


図表7

MRワクチン【2期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(NT)

〈2006年6月2日～2009年3月31日〉

接種前 NT値 (2 ⁿ)	接種後抗体価上昇			
	≥2管	1管	不変	合計
<0.5	13	0	0	13
1.0<2.0	11	1	0	12
2.0<3.0	33	0	0	33
3.0<4.0	48	14	3	65
4.0<5.0	61	54	22	137
5.0<6.0	52	58	61	171
6.0<7.0	16	52	53	121
7.0<8.0	1	13	25	39
8.0<8.5	2	0	10	12
8.5<	0	0	10	10
合計	237	192	184	613



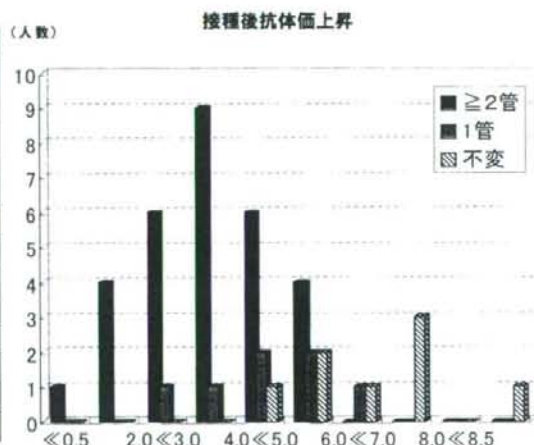
接種前中和抗体(NT)値 (2ⁿ)

図表8

MRワクチン【3期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(NT)

〈2006年6月2日～2009年3月31日〉

接種前 NT値 (2 ⁿ)	接種後抗体価上昇			
	≥2管	1管	不変	合計
<0.5	1	0	0	1
1.0<2.0	4	0	0	4
2.0<3.0	6	1	0	7
3.0<4.0	9	1	0	10
4.0<5.0	6	2	1	9
5.0<6.0	4	2	2	8
6.0<7.0	0	1	1	2
7.0<8.0	0	0	3	3
8.0<8.5	0	0	0	0
8.5<	0	0	1	1
合計	30	7	8	45

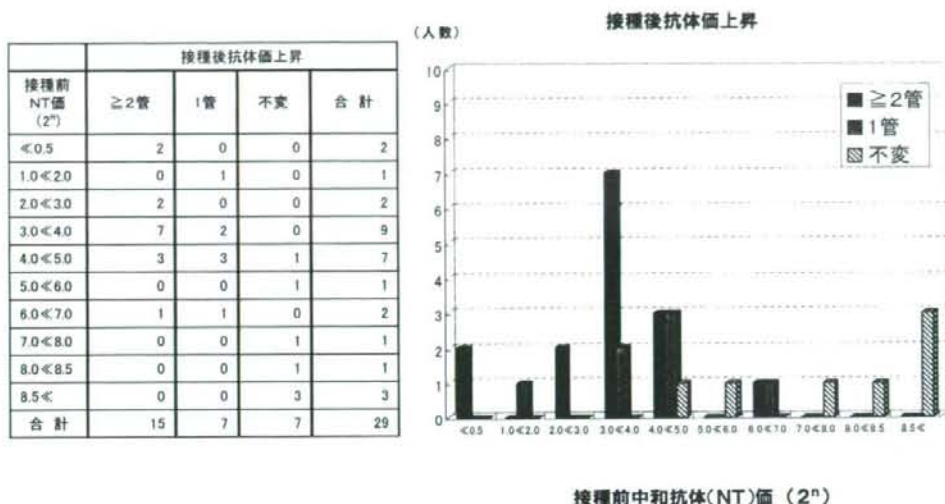


接種前中和抗体(NT)値 (2ⁿ)

図表9

MRワクチン【4期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(NT)

〈2006年6月2日～2009年3月31日〉



図表10

MRワクチン【麻疹罹患患者への】接種前後の抗体価の変動 麻疹(NT)

〈2006年6月2日～2009年3月31日〉

