

・研究分担者

- 大日 医療経済性、予防接種費用対効果、各疾患統計解析、予防接種管理ソフトの構築
- 宮崎 日本脳炎ワクチン勧奨中止に関連した日本脳炎の罹患危険性、ADEMの動向
- 蒲池 成人百日咳の動向、検査法の開発
- 富樫 細菌性髄膜炎発生动向、耐性菌の動向、Hib感染症全数把握、Hibワクチン実施把握
- 生方 分担者による臨床分離菌の詳細な解析、分子疫学、薬剤耐性状況の把握
- 大石 肺炎球菌23価ワクチン臨床効果、対費用効果
- 堤・庵原・浅野 水痘・ムンプス・肺炎球菌およびHib菌感染症などの重症例を含む広範な疫学調査、ウイルス検査法の見直しおよびLAMP法などの開発
- 木所 弱毒ムンプス株の確立(リバースジェネティクス法、実験動物による中枢神経性病原性の評価)
- 森 水痘ワクチン株の弱毒化に関する遺伝子の探索と機能解析
- 平原 先天性風疹症候群対策への提言、相談センター、遺伝子検査担当施設を組織
- 多屋 麻疹排除計画の策定、実施、啓発活動
- 岡部 予防接種制度改正後のBCG接種率の変化(高山)、成人百日咳対策計画(中山・岡田)

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 麻疹および先天性風疹症候群排除に向け、効果的な対策の立案ならびにその評価
- (2) 国内の予防接種の制度を見直し、国民を予防接種で予防可能疾患から守れるよう効果的な対策方法の立案。
- (3) 国民への予防接種の意義に関する理解を求めめるための活動
- (4) 予防接種によりあらかじめ感染症を予防しておくことは、個人並びに社会の防衛であり、新たな感染症(新型インフルエンザ、SARS、バイオテロなど)発生時の、被害発生リスクを軽減するものであり、その側面からも予防接種の効果、安全性の検討を行う

V. 行政施策への貢献の可能性

今後のわが国における感染症対策、予防接種政策ならびに公衆衛生行政に、科学的裏付けを持った提言を行うことによって国民のより健康な生活、および社会の構築に貢献でき、国際的にも貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 学術論文、総説等 多数
- (2) ガイドライン等 多種の麻疹対策ガイドライン、先天性風疹症候群対策への緊急提言などは、国立感染症研究所感染症情報センターホームページに掲載、多方面で引用利用されている
- (3) 研究結果の多くは厚労省感染症予防接種関連審議会・委員会などに資料として提出、行政施策検討に利用されている。また本研究成果を持って随時感染症対策・予防接種対策へのコメント、提案などを行い、より科学的な公衆衛生行政に寄与している

VII. III（3年間の研究成果）の概要図等



○研究代表者の研究歴等

研究代表者は、これまでに小児科学を専門分野とし一般臨床ならびに感染症学・免疫学ことにウイルス感染症の臨床と基礎的疫学的研究を行ってきた。平成3年～6年は、WHO 西太平洋地域事務局(マニラ)において伝染性疾患予防対策課長として勤務、同地域における感染症予防対策の研究と実践に従事した。帰国後、東京慈恵会医科大学小児科助教授を経て国立感染症研究所感染症情報センター室長、平成12年4月以降は国立感染症研究所感染症情報センター長として勤務、わが国における感染症サーベイランスの実施、運用、情報提供などに現在携わっている。研究面では、わが国における感染症サーベイランスシステム構築に関する研究、国際感染症の予防対策に関する研究、能動的サーベイランスの実践研究、薬剤耐性菌サーベイランスシステム構築に関する研究、新興再興感染症対策、予防接種による感染症対策に関する研究、アジアにおける感染症サーベイランスシステムの確立に関する研究、わが国におけるポリオ根絶のためのサーベイランス体制確立の研究、大規模感染症発生対策に関する研究、麻疹排除計画策定・先天性風疹症候群排除計画策定に関する研究、新型インフルエンザ対策計画策定に関する研究、バイオテロ対策計画構築に関する研究などを行っており、これらの研究に基づいて保健行政に対して多くの助言、提言を行っている

・過去に所属した研究機関の履歴および主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東京慈恵会医科大学(国分義行教授、前川喜平教授)、帝京大学医学部(藤井良知教授)、米国 Vanderbilt 大学(David T. Karzon 教授、Peter F. Wright 教授)、国立小児病院(堀 誠副院長、立沢 宰医長)、World Health Organization (Dr. S. T. Han 地域事務局長、Dr. J. W. Lee 部長)

・主な研究課題

わが国における感染症サーベイランスシステム構築に関する研究、国際感染症の予防対策に関する研究、能動的サーベイランスの実践研究、薬剤耐性菌サーベイランスシステム構築に関する研究、新興再興感染症対策、予防接種による感染症対策に関する研究、アジアにおける感染症サーベイランスシステムの確立に関する研究、わが国におけるポリオ根絶のためのサーベイランス体制確立の研究、大規模感染症発生対策に関する研究、麻疹排除計画策定・先天性風疹症候群排除計画策定に関する研究、新型インフルエンザ対策計画策定に関する研究、バイオテロ対策計画構築に関する研究など

・これまでの研究実績

論文発表・総説等多数。多種の麻疹対策ガイドライン、先天性風疹症候群対策への緊急提言などは、国立感染症研究所感染症情報センターホームページに掲載、多方面で引用利用されている。研究結果の多くは厚労省感染症予防接種関連審議会・委員会などに資料として提出、行政施策検討に利用されている。また本研究成果を持って随時感染症対策・予防接種対策へのコメント、提案などを随時行っている。

・平成21年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募状況

研究代表者として応募:「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」

平成18-20年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業事後（3年目）研究発表

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

国立感染症研究所 感染症情報センター
主任研究者 岡部 信彦

平成20年2月19日

共同研究者

原昭 重隆 浅野 生方 田代 堤 大石 森 多摩 平原 宮崎 濱地	昭弘 武弘 公子 眞人 裕典 和豊 康子 壽子 康史 史樹 千明 一成	国立行政法人国立病院機構三重病院 院長 札幌医科大学看護学部 客員教授 北里大学北里生命科学研究所感染症情報学研究室 教授 国立感染症研究所ウイルス学第三部長 札幌医科大学医学部小児科 教授 独立行政法人医薬品安全研究所感染症予防治療分野 助教授 国立感染症研究所感染症情報センター第三部長 独立行政法人国立病院機構青森中央病院 主任研究官 国立感染症研究所細菌室2部 主任研究官
--	--	--

平成20年度
中山 哲夫
北里大学生命科学研究所 教授

本研究班の研究目的

- 水痘、ムンプス、肺炎球菌、Hib、ワクチンなどの定期予防接種強化の必要性、有効性に関し、基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討する
- 2012年度感染症にに向けた対策並びに妊婦における風疹実態調査とその問題点を整理する
- 日歐サーベイランスの強化とワクチン副反応調査を実施する
- 細菌性髄膜炎の起因菌に関して血清型、耐性遺伝子について検討する
- 成人百日咳の実態を把握し、今後の予防接種のあり方について検討する
- その他、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を行う。

疫学的検討

水痘带状疱疹ムンプス肺炎球菌重症化例全国調査(回収37.3%)

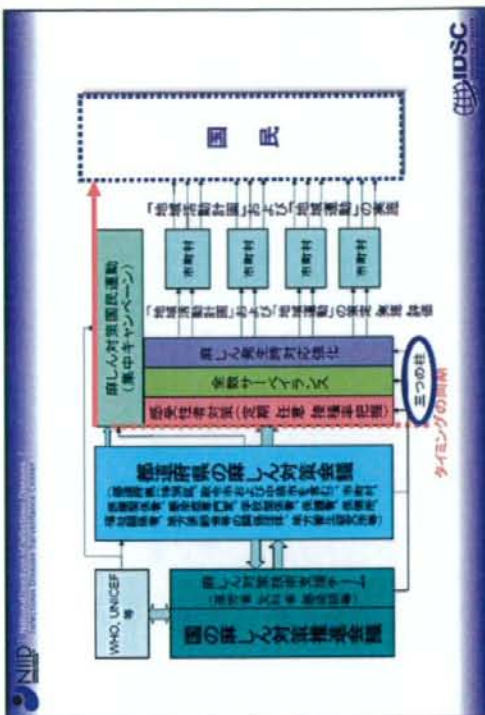
水痘1276名(死亡3名)
ムンプス2069名、
带状疱疹8173名(死亡14名)
ムンプスワクチン副反応7名の入院例が国内発生

北海道、青森の中核病院での全数調査では、全道で数十例、青森で数例の入院例を確認できたことから、これら疾患の重症化の実態と国内発生抑制の重要性が確認できた。

水痘は、天然痘バイオテロの危機が高まる中鑑別診断上重要な疾患であり、その駆逐はバイオテロ対策の一環としても考えるべきである

2004~2007 まとめと考察

- ① 2004~2007年の道内24医療機関の水痘による入院数は年間25~32例とほぼ同様であった。ムンプスによる入院数は年間13~64例と差が大きく、2006年には流行が見られた。肺炎球菌性髄膜炎、及び他の深部感染症は年間2~5例であった。
- ② これら24医療機関は、道内小児入院施設のほぼ3分の1に相当するため、道全体の入院数はこの数倍と概算され、水痘、ムンプスによる入院は道内で年間150名前後、重症の肺炎球菌感染症は20名前後と推測される。
- ③ この入院数は決して多くはないが、水痘・ムンプスでは外来を含めると更に数倍~10倍の患者数が推測される。肺炎球菌性髄膜炎は数は少ないが難治性、薬剤抵抗性が問題となる。
- ④ 以上より、これら3疾患のワクチン定期接種による予防は十分に検討に値すると思われる。



年齢別接種歴別麻疹累積報告数

2008年第1週~51週 / n=10,886



2008年度 第4期麻疹ワクチン接種率

4月1日~9月30日(上半期)接種状況評価結果

第4期 麻疹ワクチン接種率: 47.6%

(東京都32.4%~福井県73.0%)

第4期 風しんワクチン接種率: 47.6%

(東京都32.5%~福井県73.1%)



NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

教育啓発用ツール

NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

風疹妊婦 2次相談施設

NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

CRS等の産科グループのまとめ

- CRSの報告では明らかなケースは認められない
- 妊娠出産年代にある男女の風疹感受性者が依然多く、予防接種の推進は重要
- 全国各地における風疹罹患の疑いをもたれた妊婦の2次相談施設における相談事例は少数だが継続
- 麻疹、水痘、ムンプスと妊娠合併例の対応

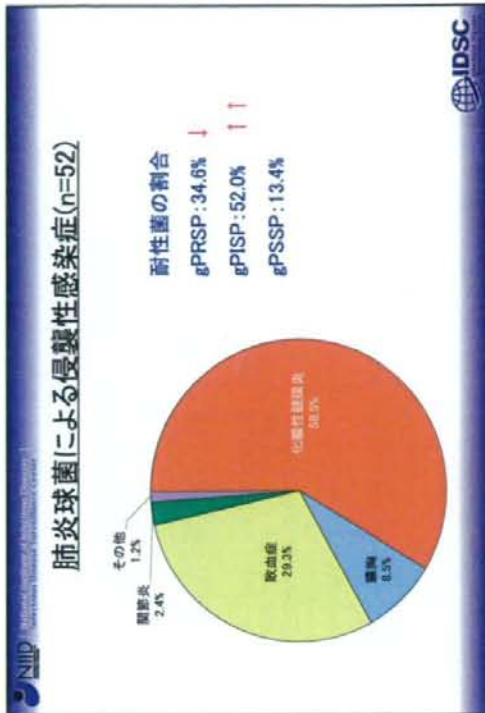
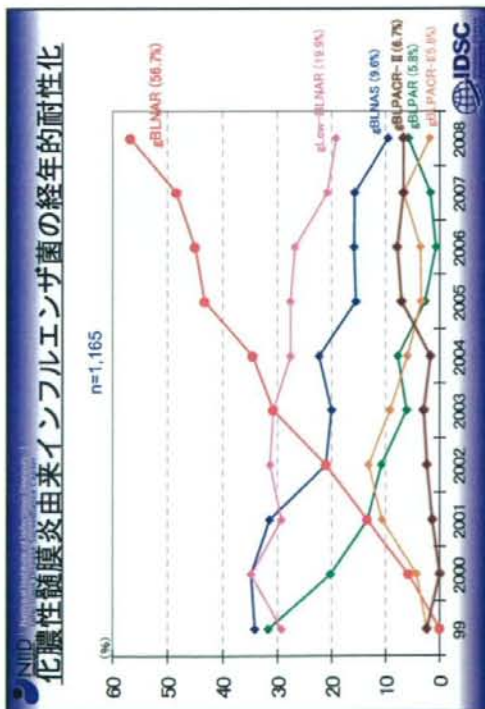
NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC

日本脳炎：

- 日本脳炎の患者数や死亡者数統計を解析した
- 1960s, 70s, 80s, 90sと、変化点がある
- 1970sの減少はワクチン接種が寄与している
- 1990sまでは5-14歳が頂点、その後中高年主体
- 最近の減少には地域差がある
- 1990sに比べて最近の5年間は報告数がやや増
- 九州、中国・四国は特に要注意である
- 初期免疫の事実上の中止が懸念されれば、感染・発症のリスクは徐々に上昇し、5年を超えると非常に上昇する危険がある
- ADEMの調査（全国、福岡、特定地域）では、日本脳炎ワクチンとの密接な相関関係が認められない
- 日本脳炎ワクチンの勧奨中止により、ADEMは減少していない

NIIID National Institute of Child Health and Development
 National Institute of Infectious Diseases
 IDSC



NIID National Institute of Infectious Diseases
 IDSC International Influenza Surveillance Center

基礎医学的検討

遺伝子型と感染モデル系でムンプスウイルスに中枢神経系感染性評価方法を、従来より判別可能なものである。この結果、従来の方法では判別できなかったウイルスの型別が、従来の方法による結果の割合が必ずしもつかないという問題点を持っている。

リバーシブルな遺伝子型となるミネソタ州の複製、転写系を確立した。この方法により作成された遺伝子型は、従来の方法とは異なる高い耐性を示した。ムンプスの神経系感染性を評価する動物モデルとして、マウスを利用する方法が確立された。人での感染性を適切に反映できる動物モデルの確立は従来のワクチンの品質管理に必須であり、さらには新規ワクチンや治療薬の開発にも有用なツールとなる。

水痘ワクチン株は、mixed populationであるが、その中の単一クローン株を得ることができた。水痘ワクチン株は、単一クローン株であり、そのワクチン株の性状および感染性のメカニズムを解明することは、今後の新規ワクチン開発に貢献する。

LAMP法による水痘帯状疱疹ウイルス検査法の確立、野生株とワクチン株の鑑別の可能性を探索、またこの方法による百日咳の診断法の改善および、血清診断との対比などを行った。

IDSC

NIID National Institute of Infectious Diseases
 IDSC International Influenza Surveillance Center

予防接種管理システムメイン画面

IDSC

「百日咳発生DB (データベース)」登録開始
→ Hib感染症登録へ発展

http://idsc.nih.go.jp/index.html

沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験
— (DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討—

百日咳ワーキンググループ
国立病院機構 三重病院
東京都立駒込病院
国立感染症研究所
国立感染症研究所
★国立病院機構 福岡病院

中野貴司 先生
高山直秀 先生
高橋元秀 先生
蒲池一成 先生
岡田賢司 先生

日本ワクチン学会
ワクチン推進ワーキンググループ
中山哲夫先生、岡部信彦 先生、神谷 齊 先生

NIID
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
予防接種の実施に関する諮問委員会

- 保健社会福祉省長官ならびに疾病管理予防センター (CDC) に対して助言と提案を行う
- 関連の行政担当者、協力機関・企業の代表者も参加
- CDCに対する技術的な支援組織
 - 全米予防接種プログラム(NIP)
 - 米国立感染症センター(NCID)
- 毎年2月・5月・10月(年3回!)に定期会議を開催

平成18年度には富樫、多摩が参加
平成19年度は、宮崎、岡部が参加予定
平成20年度は、神谷(元)により調査
その他: WHO Strategic Advisory Group of Experts for Immunization に岡部参加

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

1. 研究課題：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課題番号：III8-新興一般-005主任研究者：加藤 達夫**I. 研究の意義**

(1)2006年6月2日に2期、次いで2008年4月1日3期、4期の政省令改正によるMR混合ワクチン接種が行われるに至った為、その安全性・有効性を確認する。(2)麻疹又は風しん既往者にMR2期接種を行い、その安全性・有効性・接種率を確認する。(3)2期、3期、ならびに4期におけるMRワクチン接種率を算定し、政省令改正がどの程度実施されているかを確認する。(4)安全かつ有効にMR第2期、3期、4期接種が行えることを確認することが出来た場合、これを国民に広く発信する。(5)1期にMR接種を行った者が2期、3期、4期にもMR接種を行った場合の安全性・有効性を確認する。

II. 研究の目的、期待される成果

(1)1個人が、2回MRワクチンを接種すること、麻疹又は風疹に罹患した者に対し、MRワクチンを接種することの安全性・有効性を検討する。(2)2期、3期および4期MRワクチンの接種が安全であり、かつ有効であることが実証されることにより、日本での接種率が向上し、その結果2012年迄に麻疹を排除することが期待される。

III. 3年間の研究成果

主任研究者は、本研究の調査表の作製・立案・計画・集計・総括を行うと伴に主に関東地区での、接種後の健康調査を行った。分担研究者高山は、主に麻疹ワクチン接種率の把握を担当した。分担研究者庵原は、主にワクチンの効果を担当した。分担研究者岡田は、主に安全性を担当した。分担研究者尾内は、MR2回接種者の検討を行った。1)接種率：1042カ所の自治体からの回答より、2007年度に満3歳に達した小児の麻疹ワクチン累積接種率は94.0%±0.8%であった。2期接種率は91.7% (95% C I = 90.9~92.5%)。3期は集計中であるが2008年時点で約52%。4期は約40%である。2)2期の安全性：1686例の回答を得た。イ)ワクチン接種と関連性が否定できない発熱率は1686例中288例、17.08%、ロ)接種局所の発赤160例、9.48% 腫脹157例、9.31%、ハ)全身の発疹31例、2.8% ニ)リンパ節腫脹27例、1.60%、ホ)関節痛30例、1.77%、3)2期の有効性：現在迄のところ、626例について接種前後の麻疹・風疹・抗体価をEIA-IgG法で測定した。イ)接種前抗体陰性例 麻疹37例、風疹56例。ロ)接種後、麻疹は全例が陽転、風疹は2例が陽転せず。ハ)接種後陽転及び2倍以上抗体が上昇したのは、麻疹は515例、82.2% 風疹では417例、66.6%であった。4)3期の安全性：212例の回答を得た。イ)ワクチン接種と関連性が否定できない発熱率 212例中7例、3.30%、ロ)接種局所の発赤16例、7.54% 腫脹12例、5.66%、ハ)全身の発疹31例、2.8%、ニ)リンパ節腫脹5例、2.35%、ホ)関節痛3例、1.41%、5)3期の有効性：現在迄のところ、40例について接種前後の麻疹・風疹の抗体価をEIA-IgG法で測定した。イ)接種前抗体陰性例 麻疹4例、風疹3例。ロ)接種

後、麻疹は全例が陽転、風疹は全例が陽転。ハ)接種後陽転及び2倍以上抗体が上昇したのは、麻疹は35例、87.5% 風疹では28例、70.00%であった。6)4期の安全性:67例の回答を得た。イ)ワクチン接種と関連性が否定できない発熱率 67例中5例、7.46%、ロ)接種局所の発赤6例、8.95%腫脹3例、4.47%、ハ)全身の発疹31例、2.8%、ニ)リンパ節腫脹0例、ホ)関節痛0例、7)4期の有効性:現在迄のところ、27例について接種前後の麻疹・風疹の抗体価をEIA-IgG法で測定した。イ)接種前抗体陰性例 麻疹1例、風疹2例。ロ)接種後、麻疹は全例が陽転、風疹は全例が陽転。ハ)接種後陽転及び2倍以上抗体が上昇したのは、麻疹は21例、77.7% 風疹では16例、59.25%であった。安全性:MR2回接種者は73名の安全性、96名の接種前後の抗体を測定した。

発熱 12.3% 局所の発赤 12.3% 腫脹 2.7% 関節痛 2.7% 有効性:接種前麻疹 EIA 法 IgG 抗体価 21 ± 12.99 接種後麻疹 EIA 法 IgG 抗体価 50.4 ± 43.00 接種前風疹 EIA 法 IgG 抗体価 3.0 ± 1.79 接種後風疹 EIA 法 IgG 抗体価 8.0 ± 1.03

IV. 20年度の課題

- (1)1期接種者に2期MRワクチン接種した者の安全性・有効性・接種率につき更に症例数を蓄積する。
- (2)3期、4期にMRワクチンを接種した後の安全性・有効性・接種率を確認する。
- (3)麻疹又は風疹罹患児への接種による有効性と安全性を評価する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)2006年6月2日の政省令により改正された2期MRワクチン接種の安全性・有効性を確認する。
又、2008年4月1日の政省令により改正された3期、4期の安全性・有効性を確認する。
- (2)この結果、当ワクチンの接種率が向上し、我が国が目標とする2012年迄に、いかに麻疹を排除するかを提言する。
- (3)2期、(小数例であるが)3期、4期にMRワクチンを接種し安全かつ有効であった。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

加藤達夫

1. 予防接種ガイドライン 2008年 p.1~76 予防接種ガイドライン等検討委員会
2. 予防接種と子どもの健康 2008 p.1~34 予防接種ガイドライン等検討委員会
3. 「予防接種ガイドライン」主な改正点に関して
小児科臨床 61.11,2008 p.2115~2134

高山直秀

4. 高山直秀、三輪操子、細部千春、外川玲子、高橋菜穂子、伊藤隆一、森蘭子、松永貞一、齊加志津子、一戸貞人、加藤達夫

中学1年生、高校3年生への麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性

Progress in Medicine 28.7.2008 p.165-169

VII. Ⅲ (3年間の研究成果) の概要図等

目標：麻疹排除計画

2006年6月2日政省令改正

2008年4月1日政省令改正

麻疹風疹第2期接種開始

MR混合ワクチン2期接種の
安全性の確認

調査対象者	1686例
発熱者	110例 (6.52%)
局所反応	
発赤	47例 (2.78%)
腫脹	77例 (4.56%)
関節痛	10例 (0.59%)
リンパ節腫脹	9例 (0.53%)

MR混合ワクチン2期接種の
有効性の確認

前後抗体測定数	653例
接種前陰性 (EIA-IgG値)	
麻疹	38例 → 全例陽転
風疹	62例 → 3例不変
接種後陽転及び2倍以上の上昇	
麻疹	→ 81.9%
風疹	→ 66.9%

麻疹風疹第3期接種開始

MR混合ワクチン3期接種の
安全性の確認

調査対象者	212例
発熱者	7例 (3.30%)
局所反応	
発赤	16例 (7.54%)
腫脹	12例 (5.66%)
関節痛	3例 (1.41%)
リンパ節腫脹	5例 (2.35%)

MR混合ワクチン3期接種の
有効性の確認

前後抗体測定数	40例
接種前陰性 (EIA-IgG値)	
麻疹	40例 → 全例陽転
風疹	40例 → 3例不変
接種後陽転及び2倍以上の上昇	
麻疹	→ 87.50%
風疹	→ 70.00%

麻疹風疹第4期接種開始

MR混合ワクチン4期接種の
安全性の確認

調査対象者	67例
発熱者	5例 (7.46%)
局所反応	
発赤	6例 (8.95%)
腫脹	3例 (4.47%)
関節痛	0例
リンパ節腫脹	0例

MR混合ワクチン4期接種の
有効性の確認

前後抗体測定数	27例
接種前陰性 (EIA-IgG値)	
麻疹	例 → 全例陽転
風疹	例 → 全例陽転
接種後陽転及び2倍以上の上昇	
麻疹	→ 77.70%
風疹	→ 59.25%

MR2期、3期、4期接種の安全性・有効性の確認

接種率の向上への提言

麻疹の排除

○主任研究者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

1973年～1985年 慶應義塾大学医学部
 1981年～2008年 聖マリアンナ医科大学

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

高山直秀、庵原俊昭、岡田賢司、尾内一信、中島夏樹、勝田友博

・主な研究課題

1. ジブテリア・破傷風・百日咳・ワクチンに関する研究
1. 百日せきワクチンの接種経路と免疫応答
1. ポリオ及び麻疹の現状と予防接種の効果
1. 麻疹・風疹混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究
1. ポリオ撲滅に関する研究
1. インフルエンザをはじめとした、各種予防接種の政策評価に関する研究

・これまでの研究実績

2008年(p.896-898) 小児保健研究 「感染症・予防接種レター」

加藤達夫、○岡田賢司、庵原俊昭、宇加江進、古賀伸子、住友眞佐美、多屋馨子、馬場宏一、三田村敬子

○加藤達夫「予防接種ガイドライン」主な改正点に関して

小児科臨床 61:2008.

○加藤達夫 インフルエンザ菌b型ワクチン

日本医事新報 4370号 2008年 p.2115-2134

○高山直秀 崎山弘 清水博之 宮村達男 加藤達夫 梅本哲 p.77-80

麻疹ワクチン、風しんワクチン、ポリオ生ワクチン全国累積接種率 200年度調査報告

日本医師会雑誌 137.7 1491-1496、2008

○中島夏樹 加藤達夫

なぜ今、さらなる麻疹対策が必要か

小児科 48、3.2007 p.257-262

○加藤達夫 予防接種に関する検討会の役割

麻疹排除に向けた取り組み

臨床と微生物 35、1.2008. p.47-49

○高山直秀、三輪操子、細部千春、外川玲子、高橋菜穂子、伊藤隆一、森蘭子、松永貞一、齊加志津子、一戸貞人、加藤達夫

中学1年生、高校3年生への麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性

Progress in Medicine 28.7.2008 p.165-169

・平成21年度 新型インフルエンザ等振興・再興感染研究事業への新規研究課題の応募状況

「成人感染が問題となりつつある小児感染への対応に関する研究」(21261501)

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

～最終年度・中間報告～

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
 彦原 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

MRに関する接種規則省令改正の変遷

平成6年4月1日～生後12ヶ月から生後90ヶ月の間の者を接種対象

麻疹対策を強化し、風疹による先天性風疹症候群の発生を予防する

平成18年4月1日～1期：生後12ヶ月から24ヶ月の者を接種対象

～2期：5歳以上7歳未満の者を接種対象

① 1期接種にはMRワクチンを使用

② 2期接種者は対象外

③ 既接種者は対象外

④ 接種にはMR混合ワクチンあるいはMR単抗原ワクチンを使用

⑤ 1期接種者も対象とする

⑥ 既接種者は対象外

2012年までの風疹の接種計画に詳しい

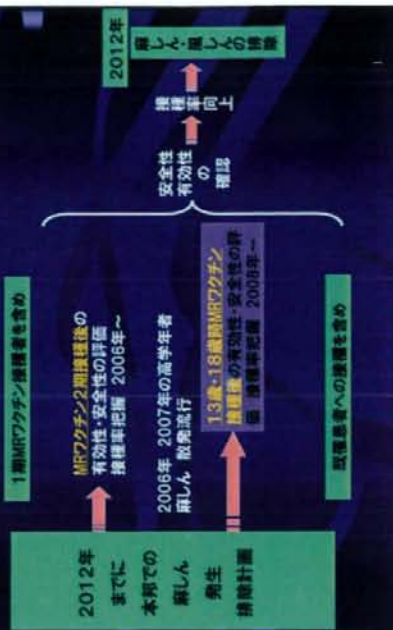
平成20年4月1日

3期：13歳となった者を接種対象

4期：18歳となった者を接種対象

(既接種者も接種対象)

平成20年度の研究計画



1. 研究目的

- 平成18年6月2日より施行された2期MR混合ワクチンに関し
- 平成20年4月1日より施行予定の13歳・18歳時に接種開始されたMR混合ワクチンに関し
- 平成20年4月1日より実施の麻疹・風疹患者に対する2期接種に関し
- MRワクチン2期接種者

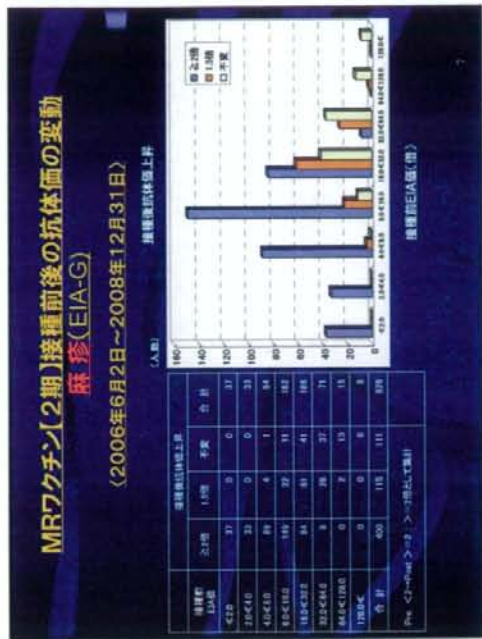
以上の接種に関する安全性・有効性・及び接種率を確認する

2. その理由

我が国では1個人が2回麻疹・風疹ワクチンを接種した経験がなく、その安全性・有効性が実証されていないことによる

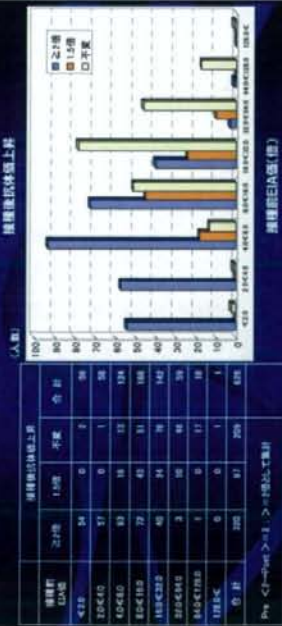
研究方法

- 1) 生後24ヶ月までにMRワクチンを接種した者で2期にMRワクチンを接種する者、
MRワクチンを接種する者、
 - 2) 生後13歳、18歳時にMRワクチンを接種する者、
 - 3) MRワクチンを2回接種する者、
- これらに関する接種前、接種後6週目の血清につき、麻疹、風疹のEIA抗体価を測定する。
- 各群の接種後28日間健康状況調査票による調査
 - 全国1,042ヶ所の自治体から無作為抽出された者を対象として麻疹ワクチン累積接種率調査



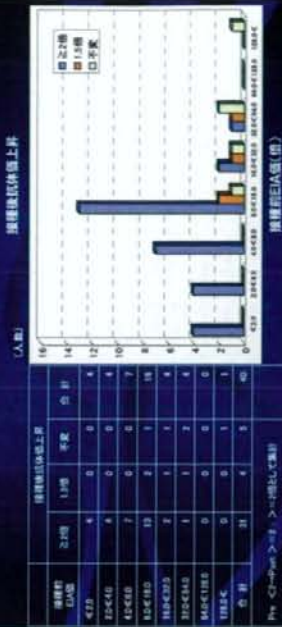
MRワクチン【2期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2008年12月31日〉



MRワクチン【3期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2008年12月31日〉



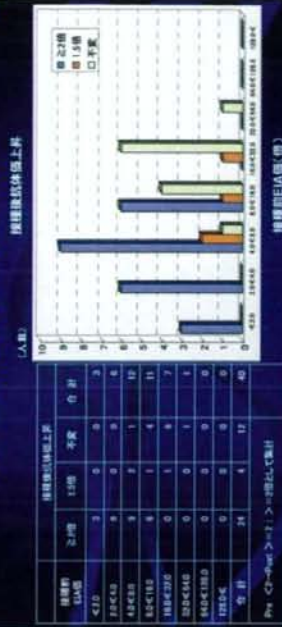
MRワクチン【4期】接種前後の抗体価の変動 麻疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2008年12月31日〉



MRワクチン【3期】接種前後の抗体価の変動 風疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2008年12月31日〉



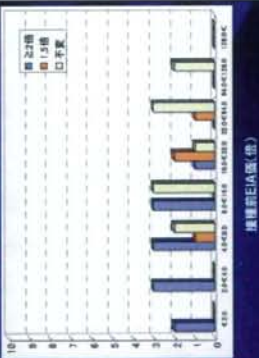
MRワクチン【4期：17-18歳】接種前後の抗体価の変動 風疹(EIA-G)

〈2006年6月2日～2008年12月31日〉

(A/B) 接種後抗体価上昇

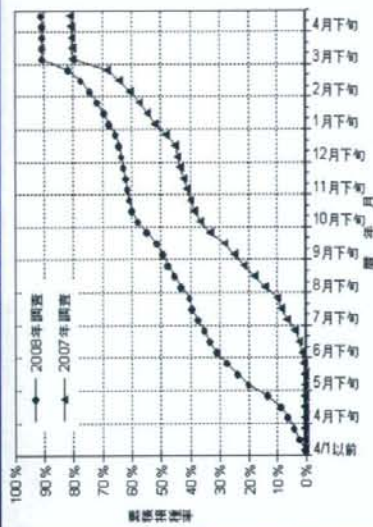
項目名	2期	3期	4期	合計
＜75	7	0	0	7
76-85	3	0	0	3
86-95	3	1	2	6
96-105	3	0	3	6
106-115	1	3	1	5
116-125	0	1	3	4
126-135	0	0	2	2
136-145	0	0	0	0
合計	17	4	11	32

Pre: <75, 76-85, 86-95, 96-105, 106-115, 116-125, 126-135, 136-145



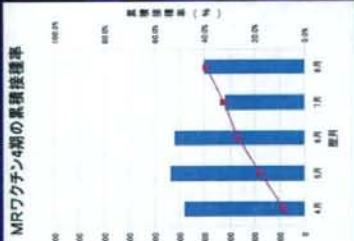
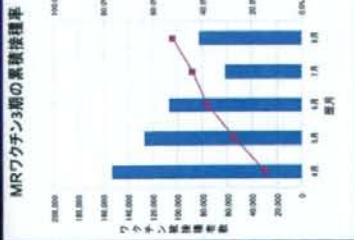
13

平成18年～19年度MR2期 累計接種率



11

平成18年～19年度MR3期、4期 接種者数及び累計接種率



14

MRワクチン2回接種の安全性と有効性(中間報告)

接種1回目: 327例 申請時の評価対象
接種2回目: 96例 有効性評価対象
73例 安全性評価対象



人数	発熱	発赤	腫脹	発疹	関節痛	鼻汁	合計	成
2回目有効性評価対象	9	9	3	2	2	24	18	
2回目の発現率	12.3%	12.3%	4.1%	2.7%	2.7%	32.9%	24.7%	
1回目有効性評価対象	22	23	1	0	0	0	0	
1回目の発現率	22.3%	5.8%	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.8%

15

まとめ（中間）

有効性

2期MRワクチンは適切な時期に接種されブースター効果も良好と考えられる
3期、4期でもブースター効果は良好であるが例数を増やしたい

安全性

2期、3期、4期でも重篤な健康状況の変化は認めず安全なワクチンと考えられるが、3期、4期に関しては例数を増やして検討する必要がある

接種率

2期は約90%
3期は約60%
4期は約40%
2009年1月～3月までに
接種上昇が見込まれ

MR 2回接種者

・ 有効性、安全性に特に問題は認められない
・ 以上

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究

課題番号：H18-新興一般-006

研究代表者：森島恒雄

I. 研究の意義

- (1) 本研究の目的は、インフルエンザ脳症の発症因子の解明、および病態を明らかにすることにより、本症の診断・治療・予防方法の確立を目指すことである。
- (2) 今までの研究の過程で、極めて可能性が高い発症因子 (SNPs) 発見されているが最終確定に至っていない。このインフルエンザ脳症発症素因の解明を完遂すること。また、それに基づく発症前診断の体制を広く構築することが第一の目標である。
- (3) さらに本症の病態を明らかにし (炎症性サイトカインの役割、アポトーシスの関与、血管内皮細胞の障害、フリーラジカルの関与、REDOXの関与など)、これらの解析から新たな治療法の確立を目指す。
- (4) 「インフルエンザ以外の脳炎・脳症」の病態解析・治療法の応用の可能性を検討する。
- (5) 本研究班で作成した「インフルエンザ脳症ガイドライン」は、広く使われ、予後の改善に役立っている。新たな知見を加え、このガイドラインを改訂し、予後のさらなる改善をめざす。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究 (病態の解明とそれに基づく治療法の確立) により予後の改善を得る。
- (2) 発症素因の解析による宿主側因子が明らかになれば、本症の発症前にハイリスクな患者を診断できる。既に「ステロイドパルス」などの早期治療が著効することが明らかしており、インフルエンザの感染後の脳症の発症及び重症化を未然に防ぐことが出来る。
- (3) この病態解析と治療法はその他の急性脳炎・脳症にも応用できる可能性が高い。
- (4) インフルエンザ脳症の病態はH5N1インフルエンザ感染症重症例と重なる部分が多く、脳症の新しい治療法は新型インフルエンザ重症例の治療法確立に繋がることを期待される。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者 (森島恒雄)

1. 「インフルエンザ脳症ガイドライン」の普及により本症の致命率が30%から8%に低下した。
2. MMP-9とTIMP-1の本症における役割についてマウスモデルで解析を進め、TNF- α により脳内MMP-9の活性化が急速に進み、神経症状の早期出現に繋がる事が明らかとなった (投稿中)。
3. ヒト脳血管内皮細胞を用い、in vitro で血液脳関門の障害の評価システムを確立し、サイトカインやNOxがBBBの障害に関与すること、また、iNOS阻害によりBBBの障害が抑制されることが明らかになった。これらは本病態の治療薬の解析に非常に有用である (投稿中)。
4. SNPs「X」の機能解析を実施し、「X」の異常が本症の発症素因に関連することを確認した。
5. インフルエンザ脳症の予後悪化因子を明らかにした。

・研究分担者

- (中村祐輔) 本症の発症素因として非常に重要な SNP「X」を発見し、症例を重ね検討を続けている。
- (布井博幸) 本症の発症素因として TLR-3 の異常が関与することを明らかにした。
- (山口清次) 先天代謝異常症の中で脂肪酸 β 酸化異常症、特にカルニチン代謝異常がインフルエンザを契機に脳症として発症することを明らかにした (インフルエンザ脳症全体の約5%)。
- (市山高志) ヒトにおいて MMP-9 の増加と TIMP-1 の減少が脳障害と関連することを明らかとした。
- (岡部信彦) 「急性脳炎」届出患者の中からインフルエンザ脳症の動向を明らかにした。
- (長谷川秀樹) H5N1 動物実験におけるウイルスの感染病理を明らかにした。
- (田代真人) H5N1 感染症の世界における動向の調査を実施した。
- (浅井清文) インフルエンザ脳症の予後悪化因子とし、解熱剤 (NSAIDs) が炎症性サイトカインの存在下でグリア系細胞において NF κ B 活性化を惹起し、脳障害の悪化をもたらす機序を明らかにした。
- (宮崎千明) 本症の神経学的後遺症の追跡調査を実施した。
- (横田俊平、水口雅、伊藤嘉規、丸山秀彦) インフルエンザ脳症の全国調査を実施した。また、「インフルエンザ脳症ガイドライン」の改訂を進めた。
- (田中輝幸) マウスモデルにおける脳障害と神経細胞の再生について検討を加えた。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 解析症例を増やし、可能性が高いSNPsの確定を急ぐ。
- (2) フリーラディカル、やREDOXの病態への関与を明らかにし、治療法への応用を考える。
- (3) H5N1インフルエンザなど「新型インフルエンザ」重症例の病態との比較を行い、高サイトカイン、ARDSなどに対する治療法確立に繋げる。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 病態のさらなる解明およびインフルエンザ脳症診療ガイドラインの改訂により、予後がさらに改善される。
- (2) SNPsなど発症素因の解明は、発症前診断に基づく発症予防に繋がる。
- (3) (1), (2)はさらにインフルエンザ脳症以外の急性脳炎・脳症(年間1,000例)に応用しうる。
- (4) これらは治療法の確立していない「重症新型インフルエンザ」の診療に役立つ可能性がある。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Nagao T, Morisima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*, 27(5):384-9, 2008.
- (2) Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2008; 266: 126-130.
- (3) 水口雅: [小児神経疾患-内科、外科] インフルエンザ脳症ガイドライン. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明 (編) Annual Review 神経 2008, 中外医学社、東京、2008, pp. 344-351
- (4) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 26(6):542-4, 2007.
- (5) Takahashi K, Saitoh M, Hoshino H, Mimaki M, Yokoyama Y, Takamizawa M, Mizuguchi M, Lin Z-M, Yang Y, Igarashi T. A case of primary erythralgia, wintry hypothermia and encephalopathy. *Neuropediatrics* 2007; 38(3): 157-159.
- (6) Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- α -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 608-614.
- (7) Ichinohe T, Nagata N, Strong P, Tamura SI, Takahashi H, Ninomiya A, Imai M, Odagiri T, Tashiro M, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H*. Prophylactic effects of chitin microparticles (CMP) on highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Med Virol*. 2007 Jun;79(6):811-819 *corresponding author.
- Morishima T. Guideline for the management of influenza associated encephalopathy. *日本臨床*, 64(10):1897-1905, 2006.
- (8) Okumura A, Kubota T, Kato T, Morishima T. Oseltamivir and delirious behavior in children with influenza. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 25(6):572, 2006.
- (9) Kawada J, Kimura H, Kawachi Y, Nishikawa K, Taniguchi M, Nagaoka K, Kurahashi H, Kojima S, Morishima T. Analysis of gene-expression profiles by oligonucleotide microarray in children with influenza. *J. Gen. Virol*, 87(Pt6):1677-1683, 2006.

