

200838046A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
総合研究事業

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策
に関する研究 [REDACTED]

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究者代表 神谷 齊

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

研究の総括及びワクチンの意義に関する研究

神谷 齊

ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究

- ・ Hib・肺炎球菌等による重症感染症調査（1道8県）共同研究
- ・ 三重県内定点病院におけるロタウイルス感染症による入院患者と株型の調査
- ・ 沈降精製百日咳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に関する研究－
- ・ 23価肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関する研究
- ・ 肺炎球菌ワクチン接種による末梢血自然免疫リンパ球と血清抗体価の変動とその関連性に関する臨床免疫学的研究

1

II. 分担研究報告

1. ワクチンの有効性向上のエビデンスの研究及び副反応発性機序に関する基礎的研究

宮村 達男

- ・ 小児における侵襲性感染症由来の肺炎球菌及びB群連鎖球菌の疫学的解析
- ・ 小児侵襲性インフルエンザ菌感染症分離株の解析並びに小児細菌性髄膜炎の培養陰性症例におけるPCRによる起因菌推定の検討

2. 疾病の流行状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究

岡部 信彦

- ・ ポータルサイト“楽天Infoseek”を利用した麻疹風疹予防接種に関する教育啓発に関して

3. インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

廣田 良夫

4. ワクチンの有用性向上の為のエビデンス及び方策に関する研究

神谷 齊及び全国の研究者

1. 麻疹・風疹の基礎に関する研究
2. 麻疹・風疹・MRの臨床に関する研究－1
3. 麻疹・風疹・MRの臨床に関する研究－2
4. 水痘・ムンプス・Hib・小児肺炎球菌ワクチンに関する研究
5. インフルエンザの疫学・流行、ワクチンに関する研究
6. BCG・狂犬病に関する研究
7. AND調査・小児その他のワクチンに関する研究
8. 成人に対するDPT・風疹・肺炎球菌・インフルエンザワクチンに関する研究

34

48

58

61

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究

主任研究者 神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長

研究要旨

2年度の研究は班長、分担研究者3名、班長の研究協力者30名並びに全国のワクチン研究協力者から46題の提供を受けた。新しく発売されたHibワクチン、間もなく製造認可される予定の肺炎球菌結合型ワクチンの基礎データ収集の為、基礎班は臨床分離株の起炎菌の性質、型別等を明確にする努力をしている。臨床班はHibワクチン接種が始まったので、接種率の向上とともにワクチン効果が正確に判断できるような疾患のサーベイランスの充実に努める。ロタウイルス感染症は1,000人当たり3.27-5.26で、米国2.7、イギリス5.2と大差はなかった。ロタワクチンの導入の必要性に関して調査を繰り返してさらに検討する。次に百日せきの流行を受けてその予防対策をワクチン学会のワーキンググループと共同で、具体的対策を策定するため、現在存在するDPTワクチンを使って開始した。本年度中には接種量を含めて方法を明確化し、行政に判断を仰ぐ予定である。次は成人ワクチン特に肺炎球菌ワクチンの2回接種の可否についての検討を開始しており臨床研究中である。また細胞性免疫の成立についても担当細胞の動きはあるが成立についてはさらなる研究が必要であり継続検討中である。またヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの抗L2エピトープ抗体を使った新ワクチンの開発の研究も実施している。動物実験の段階であるが、幅広く効果があり次世代HPVワクチンとして注目されると思われる。岡部分担研究者は予防接種率の向上と健康教育である。楽天infoseekを使用したインターネットによる方法を検討し啓発ツールとして有効であることを示した。

廣田らはオセルタミビル（タミフル）使用と異常行動の間に有意な正の相関を認めるには至らなかった。」ただしこれらの所見は「オセルタミビル使用と異常行動の間に関連がない」ことを意味するものではない。[異常行動A]を発現した患者を症例とした症例対象研究を正しい方法でやらなくては正確な結論は出ないと判断した。」と報告されている。これでこの分担研究は終わる。

- 分担研究者：宮村 達男 国立感染症研究所・所長
岡部 信彦 国立感染症研究所感染情報センター・センター長
廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室・教授
- 研究協力者：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・特任教授
富樫 武弘 札幌市立大学看護学部・教授
細矢 光亮 福島県立医科大学小児科・教授
内山 聖 新潟大学小児科・教授
鳥谷部真一 新潟大学医歯学総合病院危機管理室・教授
石和田稔彦 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
中野 貴司 国立病院機構三重病院国際保健医療研究室長
小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科・教授
脇口 宏 高知大学医学部小児科・教授
前田 明彦 高知大学医学部小児思春期医学講座
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院小児科
西 順一郎 鹿児島大学医学部小児科
荒川 宜親 国立感染症研究所細菌第二部・部長
加藤 はる 国立感染症研究所細菌第二部・室長
柴田 尚宏 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
和田 昭仁 国立感染症研究所細菌第一部・第三室室長
一見 良司 国立病院機構三重病院小児科

羽根田 進	国立病院機構三重病院臨床検査技師長
庵原 俊昭	国立病院機構三重病院・院長
神谷 元	国立感染症研究所研究員
小川 昌宏	鈴鹿中央総合病院小児科
井戸 正流	国立病院機構三重中央医療センター小児科部長
山本 初実	国立病院機構三重中央医療センター小児科臨床検査部長
田中 滋己	国立病院機構三重中央医療センター小児科医師
谷本 康夫	松阪中央総合病院小児科部長
神谷 敏也	松阪中央総合病院小児科医師
井上 正和	山田赤十字病院小児科部長
東川 正宗	山田赤十字病院小児科医師
谷口 孝喜	藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学講座教授
顧問 平山 宗宏	日本子ども家庭総合研究所・名誉所長

A. 研究の目的

この班の研究目的はわが国で使われているワクチンで使い方、効果等に問題があるもの、これから導入するワクチンの必要性、有効性を臨床例に基づいて評価し効率よい使用方法を検討し厚生行政に貢献することを目的としている。

具体的には *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Group B Streptococcus* 等による小児の侵襲性感染症特に髄膜炎等が医療上問題になっているので、導入された Hib ワクチン、間もなく導入される結合型肺炎球菌ワクチンの導入によって、その効果、疫学的変化が予想されるので、導入前から起因菌を正確に特定して追跡調査することを目的としている。ロタウイルス感染症については、治療法の進歩によって重症化する症例が減少しているため現在の日本において、ロタウイルス感染症の疾病負担を正確に調査しワクチン導入の判断に役立てることを目的としている。百日咳については、ここ数年流行が見られ特に青年、成人相に多く感染が広がっている。ワクチンの追加接種の必要性が考えられるがその方法についてわが国で役立つ緊急対策を研究することを目的としている。さらに全国の研究協力者から地域での実地上の問題点について、科学的エビデンスに基づいた問題を収集することがこの班の使命でもある。

成人の疾患に対するワクチン接種は、我が国ではインフルエンザ以外積極的にはやられてこなかったが、最近海外勤務者の増加、海外旅行者の増加等の問題に加え、高齢化社会になって高齢者の施設内感染症や肺炎感染が増加し、予防対策を考えなければならないような状況にある。当面肺炎球菌対策におけるワクチンの使用方法、がん対策におけるワクチンの利用等について検討する。

疾病の流抗状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究については岡部分担研究者

が担当し効率よい PR 方法を検討することを目的としている。

廣田らはオセルタミビル使用と重大な精神・神経症状（異常行動など）の関連を検討することを目的として、旧横田班で収集したデータを解析することを目的としている。

B. 研究方法

1) *Haemophilus influenzae b* (Hib) 菌、*Streptococcus Pneumoniae*, *Group B Streptococcus* 等による小児の化膿性髄膜炎に関する調査の基礎的部分は宮村分担研究者が担当し、臨床的検討は神谷班長が研究協力者の応援を得て実施している。臨床分離でこれらの感染症を疑う検体、菌種不明の検体を感染研へ送付し、確定診断、薬剤耐性の調査を行っている。臨床では研究協力者1道8県の自分の県内のすべての該当疾患調査を病歴、感染状況、症状等を昨年決めた様式に従って調査し感染の実態調査を今年までは実施してきた。今後はワクチン接種例の経過も併せて検討が必要であるが、まだ具体策はこれから検討する。この研究の当面の許可期間は22年3月までである。研究対象は生後0日～15才未満の男女が罹患した細菌性髄膜炎を中心とする全身感染症とその起因菌調査である。髄液（穿刺液）の場合は細菌が出ない場合には PCR で検出することも可能なため、その場合にはそれぞれ0.3mlを凍結して感染研佐々木次夫先生に直接送付する。検体の送付にはチョコレートスラント培地を使用する。菌を塗布し外に菌が出ないよう厳重に密封し、丈夫な二次容器に収納し、さらにそれをクッション材とともに、適当な強度の箱（事務局から郵送ように支給）に三重梱包した後郵便バックにて送付する。検査をやりやすくし正確にデータ返送のためにも必ず調査用紙を必ず送付する。詳しい内容が必要な場合には、昨年の報告を参照のこと。

2) ロタウイルス感染症の検討

三重県内の津市、松阪市、伊勢市在住者で下痢症に罹患して入院する人の調査を実施するため、これらの地域の人が入院する可能性のある5病院を対象に調査を実施した。入院時に患者の便サンプル(症状出現後14日以内)を採取しそれぞれの病院でロタを確定後、三重病院に検体を集めCDCの使用するRotacloneで陽性であることを確認後陽性サンプルは、藤田保健衛生大学に送付しPCR法にて株型を判定する。この結果からCDCと共同研究によって全国の5歳未満の急性胃腸炎による入院例のうちロタウイルスが関与している症例数を推測することを試みる計画で昨年より実施し、本年は同じ方法で流行状況の再確認をする。

3) 百日せきの感染防御対策の検討

昨年来増加が目立った思春期、成人百日せき対策としてDTワクチン接種時期にDTaPワクチンを接種し、安全性と免疫原性を現行のDTワクチンと比較する他施設共同一般臨床試験を開始した。今年は中山分担研究者を中心に対象年齢に対し、両ワクチン接種と抗体価測定を行い結果を出すとともに、その結果が百日せき対策に有効と出れば、班として厚生行政に提言する予定である。

4) 成人ワクチンについて

大石和徳研究協力者らによって、23価肺炎球菌ワクチンの再接種の可否について、東京病院で1回接種意を受けている患者を対象に、必要者には追加接種を了解のうえ接種する臨床研究の準備をほぼ終了し、来年度で接種を開始する。現在は再接種が禁忌になっているため倫理委員会や保険加入等の手続きが難航した。の研究準備が出来上がった。基礎研究として肺炎球菌ワクチンの接種による末梢血自然免疫リンパ球と血清抗体価の変動とその関連性に関する臨床免疫学的研究を研究協力者の川上らが動物実験として実施している。

5) 疾病の流行状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究については岡部分担研究者と多屋研究協力者が特に3期、4期の接種率の向上対策としてインターネットの利用を検討した。楽天infoseekニュースに登録して検討中である。

6) 本研究班の中で旧予防接種研究班の組織のみいただき実質的な討議をする機会をもつことになり、昨年より自主参加で開始し、本年の岡部はんと合同会議の形式で実施した。各研究者の方の報告を聞き意見交換した

7) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究

横浜市大横田教授らが平成18年にこの研究班の前の班で約10,000人の小児を対象にオセルタミビルと異常行動に関する調査を実施した。厚生労働

省安全対策課が横田班よりデータを借り受け、それをこの分担研究班がCROを活用しながら解析した。平成20年度に総合解析を実施した。

以上の各研究実施に際しての倫理的配慮としては、研究発表、報告(論文を含む)に際しては個人が特定できるような情報は掲載しない。又研究期間中も個人情報の漏れないよう厳重に注意するよう申し合わせている。

C. 研究結果

1) Hib、肺炎球菌、GBS等の細菌性髄膜炎についての結果

今年度は2009年2月22日段階でまとめた。全国1道8県、288施設を対象に全数調査をした。対象とした5歳未満人口1,177,930人であった。Hib髄膜炎は79例5歳未満小児人口10万人/year当たり6.7、肺炎球菌髄膜炎22例(1.9)GBS髄膜炎7例(0.6)であった。昨年とほぼ同様であった。データについては報告書に実数を示した。

2) ロタ感染症研究

2008年10月末時点で、三重県下3市全体で100例(鈴鹿中央総合病院0例、三重病院48例、三重中央医療センター16例、松阪中央総合病院25例、山田赤十字病院11例)が登録されている。この結果をもとに人口1,000人当たりの罹患率を求めた。伊勢1.91、津5.26、松阪3.07で、ロタワクチンを導入している先進国のワクチン導入前の罹患率と大差はなかった。各施設でのロタクロンとの一致率は高かった。

3) DT接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性に関する研究

2009年1月中旬までに集まった症例数は11-13の学童に免疫原性をチェックするためDT接種0.1mLまたはDTaP0.2mLを接種ご採血して抗体かを調べた症例は102例、安全性のみをチェックした症例は127例である。まだ経過途中なので結論は出していない。中間結果は報告書を参照していただきたい。

4) 成人ワクチンについて

23価肺炎球菌ワクチンの再接種は現在添付文書で禁忌になっているため、倫理委員会の通過に時間を要して遅れたが、今年は希望者に臨床研究として実施して結論が出せる予定である。基礎研究として肺炎球菌ワクチンの接種による末梢血自然免疫リンパ球と血清抗体価の変動とその関連性に関する臨床免疫学的研究を研究協力者の川上らが実施しており、肺炎球菌ワクチン接種によって、IgMよりIgG産生が誘導されることが明らかにされた。血清IgG抗体濃度については19Fおよび23Fでは1年後で低下する可能性があることが示唆された。その他肺炎球菌ワクチンによる抗体産生への自然免疫リンパ球、特にCD4-CD8-NKT

細胞の何らかの関与が推察された。さらに研究協力者神田らは第2世代人パピローマウイルス（HPV）感染予防ワクチンの開発に関する研究を実施しており、2年間の結論ではキメラVLPは、発がん性HPVすべてを中和する抗L2-エピトープ抗体を誘導することが期待でき、次世代HPVワクチン抗原となりうることを証明した。この成果を人にどう反映できるかが今後の仕事である。

5) 麻疹風疹予防接種に関する教育啓発

疾病の流行状況とワクチンの意義及び健康教育、情報伝達に関する研究については岡部分担研究者と多屋研究協力者が実施している。麻疹の三期、四期の接種率は特に悪くeliminationを目指す我が国としては接種率の向上は重要課題である。今回の試みとしては楽天infoseekニュースにおいて、麻疹対策の重要性を伝え麻疹風疹予防接種の推進に資する目的で教育啓発ツールとして使用した。一般市民のアクセスがどの程度行われ、この試みが効果を示すかが今年の課題である。

6) 新子防接種研究班として全国各地のワクチン研究者グループが、年1回一堂に会し研究成果を報告する会はこの研究班の中で実施されてきた。結核感染症課管轄の研究費の岡部班と合同で、計画し研究とりまとめは本班で実施し、年1回発表会を持ってきた。そのまとめは以下のごとくである。

(1) 麻疹・風疹基礎関係

風疹ウイルスの全長遺伝子解析が報告された。現在世界中の風疹ウイルスは9群のgenotypeと暫定的に4群の合計13の遺伝子型に分類されている。9株の全塩基配列を決定し既に報告されている株を含めて解析し、遺伝子型間で組み換えが起こり正の自然淘汰を受けて増殖しやすいウイルスが選択されていると考えられた。

AIK-C麻疹ワクチン株を基盤にRespiratory syncytial virus (RSV) F, Gタンパク遺伝子を挿入しこれらの外来ウイルス蛋白を発現する組換えウイルスがRSVの中和抗体を誘導し、Fタンパクを組み込んだウイルスは異なるsubgroupにも交差免疫原性を示したことが報告された。同様に風疹ウイルスE1遺伝子、ムンプスウイルスFもしくはHN遺伝子を組み込んだ組換えMMRワクチン株を作製し各抗原の発現を確認した。免疫応答に関してTh1/Th2の検索、こうした組換え生ワクチンの将来的な展望について質疑応答があった。

(2) 麻疹・風疹・MR臨床—1

2007年12月28日に「麻疹に関する特定感染症予防指針」が厚生労働省より告示され、2012年度までに国内から麻疹を排除し、その維持を目的として、様々な対策が始まった。初年度となる2008年度の各地の取り組みが報告された。

麻疹の全数報告制度については、概ね現場医師

に理解されていたものの、検査診断の重要性に関し、臨床検体の衛研への送付に関する情報が全国の医療機関に周知徹底されていない可能性が示唆された。また、風疹の全数報告制度の周知が不足している点が指摘された。

福岡県では、従来の定点把握と新たに始まった全数報告を比較して、定点把握率の検討も行われていた。その結果、小児科定点の感度は各都道府県と比較して高いと推定され、30%台の把握率であったと報告された。しかし、現行の全数報告には個人情報が含まれておらず、追加情報収集の必要性が指摘された。また、高校柔道大会をきっかけとした集団発生から地域への流行に繋がったこと、高校生の接種率向上の必要性、検査診断の重要性、接種歴の記録保持の重要性が報告された。

倉敷市内で発生した高校での集団発生に際しては、「学校における麻疹対策ガイドライン」を用いて対策が行われたこと、次年度の入学案内に麻疹ワクチン接種が望ましいことの記載がなされるようになったことが報告され、大学での麻疹対策が進んでいることが報告された。

新たに始まった第3期、第4期の接種率が低迷していることをうけて、各地で対策が実施されていた。特に学校と行政との連携が重要なこと、情報共有や未接種者対策について地域での協議が必要であることが山梨県東保健所から報告された。貝塚市では、個別勧奨に加えて、集団接種を組み込んだところ、多数の問い合わせがあり、接種者が増えたこと、アンケート調査からは、集団接種や休日接種の希望が多かったことなどが示され、未接種者への個別啓発と接種機会の拡大の検討の必要性が指摘された。

高山らは、岡部班の報告として3歳児の麻疹、風疹ワクチンの累積接種率を報告した。MRワクチンの導入で風疹の接種率は大きく改善したが、麻疹の接種率は伸び悩んでおり、初年度よりやや低下していたことが示され、生後25ヶ月以降に受ける数が減少したことによる接種もれ者の増加が示唆された。

山梨県富士・東部保健所からは、高山らが開発した累積接種率曲線を用いて、MR第1期の接種率が市町村別に比較検討され、第1期の接種率は高くなっているが、早期月年齢の高い接種率の達成は厳しい状況であることが報告された。また、第2、3、4期については、従前からの接種勧奨では限界があり、行政、地区医師会、医療機関、教育機関、児童施設棟地域全体で取り組む体制を作らなければ麻疹排除目標の95%の達成は困難であることから、地域に根ざした体制と普及の検討が必要とされた。国分寺市では、第二期の接種状況が調査されていたが、私立小学校（東京及び周辺地域の平均的な

接種状況を示すと考察)での接種状況と比較検討されていた。第二期は3年目になるが、まだ第二期のことを知らない者もいて、更なるPRの必要性和定着の必要性が指摘された。姫路市では、健診を受けていない子どもの接種率が低く、麻疹ワクチンの接種率には大きな隔りがある一方で、就学時健診の受診率はほぼ100%であることから、この機会を利用した啓発がなされていた。しかし、啓発だけでは不十分で、入学説明会で接種届の提出を求め、未接種者には再度勧奨するなど、個別の勧奨が必要であること、また、予防接種台帳の電子化の必要性、そのシステムの利用の重要性などが報告された。

(3) 麻疹・風疹・MR臨床-2

風疹に関しては、牛島からラオス小学生の血清疫学調査が報告され、定期接種が行われている麻疹では抗体陽性率が98%であったが、定期接種が行われていない風疹では抗体陽性率は44%であり、風疹流行時のCRS児出生のリスクを避けるために、風疹ウイルスを含むワクチンの定期接種導入が提案された。また、高山からは、風疹HI抗体とEIA抗体の間には有意の相関があり、風疹EIA-IgG抗体価が8.0EIA価以上ならば、発症予防レベルと提唱されたが、今後の検討が必要であろう。

麻疹に関しては、駒瀬から、WHOは麻疹排除のためには80%以上の麻疹検査診断を必要としていることが示され、現在日本で整理が進んでいる麻疹検査ネットワークを紹介した。なお、2008年1月から麻疹・風疹の全数報告が始まっているが、医療機関には周知されておらず、各医療機関は保健所を通して、各県の地方衛生研究所にサンプルを送付することが再確認された。小池からは、乳児検診を受診した乳児とその母親の血清疫学調査を行い、母親から移行した乳児の麻疹抗体価は、多くの児では生後6ヶ月頃には消失していることを報告し、麻疹流行時の乳児対策の重要性が示された。

医療従事者の麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対する対応は近年大きな課題となっている。国立病院機構三重病院の庵原から病院への就職者や転勤者に対して、この4疾患に対する抗体価を測定した結果が報告された。麻疹では20歳代の中和抗体価が30歳代、40歳代に比較して有意に低値であった。風疹、水痘、ムンプスでは、年代群別の抗体価に差は認められず、20歳代の麻疹対策が必要と強調された。

江南厚生病院こども医療センターの西村からは、2006年4月から導入されたMRワクチン第2期接種の有効性と安全性を検討した。2期接種前の抗体価を1期の麻疹、風疹ワクチンの株ごとで解析している。どの株を接種していても、2期でMRワクチンを接種

すれば、接種後全例で追加免疫効果抗体があることが示された。接種後の副反応では発熱率は1期接種よりも低いことも確認された。名鉄病院予防接種センターの宮津からは、教職課程の大学生の麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対する抗体価を測定した結果が報告された。水痘抗体価は全員陽性であったが、麻疹30%、風疹27%、ムンプス32%は抗体陰性であった。大学入学前後で、母子手帳でワクチン接種歴を確認し、必要な場合は適切な検査法で検査を行い、MRワクチンなどの接種を勧奨した。

(4) 水痘・ムンプス・Hib・小児肺炎球菌

Hib・肺炎球菌による侵襲性細菌感染症の疫学調査3題、Hib髄膜炎およびHibワクチンアンケート成績1題、竹田市での水痘・ムンプスワクチン無料化の影響1題、重症心身障害児施設におけるムンプス抗体価の検討1題を討議した。Hib髄膜炎の2007~2008年全数調査では、5歳未満人口10万人あたり罹患率が、高知県で7.8、鹿児島県でも12.0と報告され、Hibワクチン導入前の状況としてHib髄膜炎頻度が依然として高いことが示された。福島県郡山医師会の太神から、乳幼児保護者に対するHibワクチン意識調査の報告があり、任意接種導入後でも62.7%が「知らない」と回答していた。しかし、ワクチンの意義を説明後は、接種希望者が急増しており、勧奨により接種率が今後十分伸びる可能性があると思われる。神谷齊から、現在のHibワクチン不足状況について説明があり、今年いっぱい継続する見通しであるとのことであった。今後早めに増産体制をとってもらうことが強く期待される。

肺炎球菌については、千葉大学の石和田から、血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の5歳未満人口10万人あたり罹患率が9.2との報告があった。さらに、高知県の全数調査では、5歳未満人口10万人あたり肺炎球菌髄膜炎6.3、肺炎球菌敗血症12.5であり、いずれも侵襲性肺炎球菌感染症の頻度が海外のこれまでの報告に比べて決して低くないことが明らかになった。肺炎球菌血清型の肺炎球菌ワクチンPCV7のカバー率は千葉県で77%、高知県で85%と高く、PCV7の早期導入が望まれる。さらに千葉大学からは、小児肺炎の高い罹患率も報告され、その中に洗浄喀痰法により肺炎球菌が原因菌と推定されるものが多く含まれていることが示された。小児肺炎での原因菌推定法として、小児での喀痰採取と洗浄喀痰法を海外にも情報発信して欲しいという意見が出された。

大分大学の泉から、竹田市における小児医療の新たな試みが報告され、5歳児健診の導入と水痘・ムンプスワクチン無料化による接種率が増加し、水痘・ムンプス患者数が以前の1/10になったこと

が示された。さらに、医療費も減少しており、特に市外の病院へ受診する患者の医療費が著明に減少していたことが報告された。現在他の市町村にも波及しているとのことであり、行政と大学・医師会が一体となった小児医療対策の試みとして有意義な報告であった。

希望の家療育病院の町田からは、重症心身障害児施設の入所者におけるムンプス抗体の検討が報告され、IgG-EIAの陽性率が他の検査法に比べて高いことが報告された。抗体価の推移の検討から、EIA-IgG陰性者だけでなく偽陽性者にもワクチン接種が推奨されることが報告された。重症心身障害児施設でのウイルス感染症の院内感染を防ぐために、大変参考になる報告であった。

(5) インフルエンザ関係

鈴木(鈴木小児科医院)は、不活化インフルエンザワクチンを2回接種した1~10歳の小児75名について、初回接種前、初回接種4週間後(2回目の接種前)、2回目接種4週間後のHI抗体価を測定して、小児に妥当な接種回数を考察した。その結果、1~5歳では2回の接種が必要であるが、6歳以上では1回接種でも良いことを提案した。寺田(川崎医科大学小児科)は、2008年11月自施設でのインフルエンザ不活化ワクチン接種に際してアンケート調査を行い、1年前と比較して接種時の痛みが軽減されたという結果を報告した。その理由については、2007年に使用したワクチンに含有されていたチメロサルが、2008年はフェノキシエタノールに変更されたことによるものと考察した。杉下(順天堂大学)らは、外来通院する65歳以上高齢者11名に対して2007/08年流行シーズン前に不活化インフルエンザワクチンを1回接種し、HI抗体価の推移を観察した。その結果、A/ソロモン諸島/3/2006では抗体価の良好な上昇を認めたが、B/マレーシア/2506/2004の抗体上昇は不良であった。A/広島/52/2005はその中間に位置した。楠原(九州大学小児科)らは、急性脳症、熱性けいれん、インフルエンザで入院した44例の尿中 β 2マイクログロブリン値とNK細胞のCD69陽性率を解析した。尿中 β 2マイクログロブリン値は、脳症、複合型熱性けいれん、インフルエンザに伴う異常行動、単純型熱性けいれんの順に高い傾向が認められ、脳症予後との関連も示唆された。NK細胞のCD69陽性率は、インフルエンザ脳症、インフルエンザ以外の脳症、インフルエンザに伴う複合型熱性けいれんでほぼ同等の値であり、脳症予後との関連も無かった。横田(横浜市立大学小児科)らは、IL-6受容体に対するモノクローナル抗体であるトシリズマブ投与中の全身型若年性特発性関節炎患者31名に対して不活化インフルエンザワクチンを接種し、HI抗体価の上昇による免疫原性と副反応の有無を、基

礎疾患を有しない同年齢の19名(対照群)に同ワクチンを接種した結果と比較した。さらに多数例の調査と罹患を防ぐ臨床的有効性の検討が必要と考察した上で、概ね健常児と同等の抗体応答と安全性が期待できると報告した。阿部(昭和大学小児科)らは、鶏卵アレルギー児に対する不活化インフルエンザワクチン接種の安全性を、チメロサル非含有ワクチンを用いて検討した。ブリックテストで卵白陽性・ワクチン原液陰性の55例に対してワクチンを接種した結果、接種後48時間までに発疹や発熱を呈した者が4例あったが、即時型反応は認めなかった。卵白・ワクチン原液ともブリックテスト陽性であった9例のうち同意が得られた2例に対しても接種したが、発疹や痒痒感は観察されたものの、即時型反応は認めなかった。

(6) BCG・狂犬病関係

1. 2006年のフィリピンからの狂犬病持ち込み発病以来、狂犬病暴露後発病予防を目的として東京都立駒込病院を受診する海外動物咬傷被害者が急増した。従来の70~80例から130名超で動物は犬が最も多く、国別ではフィリピンが最も多かった。年齢層では20歳台が最も多かった。

2. BCG接種1年2ヵ月、1年9ヵ月後に頸骨近位骨幹端、大腿骨遠位骨幹端に発症した骨髄炎が岐阜大学から報告された。病巣からPCRなどでBCG株DNAが検出され、INH、RFP、PZAにカナマイシンの投与が行われた。IFN- γ レセプター1遺伝子のアミノ酸置換が示唆された。

3. 乳児期に接種されたBCG癬痕部の頻回擦過によって6歳時に細菌感染した皮膚感染症が国立高知病院から報告された。

(7) AND調査・小児その他のワクチン

1. AND調査

奈良県における2008年の小児急性神経系疾患(AND)調査が西野らから報告された。過去10年間の平均と比較して、無菌性髄膜炎が少なく、脳炎、脳症、ADEMがやや多い傾向だった。原因はインフルエンザ、HHV-6、ロタウイルス等が挙げられていたが、なお原因不明例が多かった。細菌性髄膜炎の原因の半数(7例)をHibが占めた。奈良県は人口比で日本全体の約100分の1とされ、全国での発生頻度の参考になるデータである。

2. 日本脳炎

松永らが、東京(葛飾区)においても日本脳炎ウイルスの感染が一般住民で起こっていることを血清NS1抗体の推移から推定し、ワクチンの必要性を指摘した。

阪大微生物病研究会から、2009年2月23日に薬事承認された乾燥組織培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV)の臨床試験結果が報告された。タンパク量は現行ワクチンの半量(2.5 μ g/0.5mL)で、

抗体反応はよく、副反応も重篤なものは観察されなかった。このワクチンを予防接種法でどのように使い始めるか、供給体制や接種勧奨の問題も含め、「予防接種に関する検討会」で議論されている。

3. 乳児の重症百日咳

家族内感染と思われる生後2ヶ月の重症百日咳症例が長崎大学（森内ら）より報告された。痙攣重積、DIC、高サイトカイン血漿を呈し、その病態が考察された。

4. B型肝炎の父子感染例

HBVキャリアーであった父親から感染し（父子感染はウイルスの遺伝子分析で確定）、Gianotti病を発症した小児例が福島県立医大より報告された。母以外の人からの感染予防が重要であり、白木（聖路加大）もフロアから、HBワクチンのユニバーサル化の必要性が語られた。

5. 愛知県における①定期接種への自治体の対応、②渡航者ワクチン外来、③ポリオの抗体保有状況が宮津（名鉄病院予防接種センター）により報告された。

①については、MRワクチンの2期・3期・4期接種への取り組み、日本脳炎ワクチン希望者への対応、広域化への取り組みが報告された。②については、年々接種者が増加していること、髄膜炎菌ワクチンなど日本で認可されていないワクチン

（所謂トラベラーズワクチン）の問題点が指摘された。③については、1型と2型の抗体保有率は良好だが、3型に対する抗体が低く、特に接種からの年数が長くなるとより低い傾向が示された。

6. 入学前児童の予防接種率調査

浦和医師会から、毎年行っている就学前予防接種歴調査（平成6年度～平成21年度入学予定者対象）が報告された。定期接種対象ワクチンの接種率は最近ではほぼ95%以上だが、日本脳炎ワクチンでは1.3%まで低下したこと、任意接種の水痘、ムンプス両ワクチンの接種率が40%前後で推移していたことなどが指摘された。

7) インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究は、廣田良夫分担研究者が担当し、2年間にわたって精力的に研究を実施し、一応の結論に達した。すなわちオセルタミビル服薬のmultivariate odds ratio(OR)は「全異常行動A」に対して1.23(0.37～4.23)であり「オセルタミビル使用と異常行動の間に、優位な正の関連を認めるには至らなかった。」ただし、これらの所見は「オセルタミビル使用と異常行動の間に関連がない」ことを意味するものではない。本結果の妥当性と信頼性は十分保障されていない。「異常行動A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究が必要である。という結論である。今年度で終了したので今後は

この結論にたいし新しい研究をするかしないかは、厚生労働省で討議される。

D. 考察

2年目に入り各研究グループとも研究計画に沿って実績を上げている。

Hib、肺炎球菌GBS感染については、臨床例の起原菌を各病院で確認後国立感染症研究所へ送付し、確認をしていただくルートがスムーズに動いており2008年度の1道8県の集計ではHib髄膜炎は5歳未満人口10万人当たり6.7、肺炎球菌性髄膜炎は1.9であり、昨年とはほぼ同じデータでHibワクチンが導入されてどのような変化が見られるかをしっかり把握するのがこの班の役目である。地域の病院の協力が必要のため、各県代表の研究協力者のさらなる努力をお願いして、成果を上げてゆきたい。

ロタウイルス感染症については、限られた地域ではあるが現在の日本における本症の疾病負担を正確に把握し、ロタワクチンの導入の必要度について、話題と資料を提供できる研究としてLaboratory confirmed rotavirus-based surveillanceとしてスタートした。ロタウイルス感染症による下痢症の入院率及び株型、治療費などに関する情報は医師や政策担当者がロタウイルスワクチンを日本に導入するかどうかを決定する上で非常に重要な役を果たすデータになると思われる。今年判明しているデータでは海外の既にワクチンを導入して成功している国の、道入前と同様なデータであり、今年もう1年確認データを集めたい。

増加が目立つ思春期・成人百日咳対策として、同様な問題を抱えている米国ではTDaPワクチンを追加接種に利用し成果を上げている。わが国では依然としてDPTの追加はDTで接種しているDPTの量を減量してDTaPと同様に使えないかの検討をワクチン学会ワーキンググループの応援を得て開始している。現在までの結果では特別な副作用はなくDPT0.2mL接種で抗体価の上昇が得られそうである。今年1年間で結論を導き厚生行政に貢献したいと考えている。

我が国での麻しんのeliminationの成功は、世界から注目されている重要課題である。接種率向上のための社会的啓蒙をどのようにして効果を上げるかについて、本年の研究ではインターネットを利用した楽天infoseekニュースの利用が試みられた。どの程度の数の方がこれを見ていただくかの追跡調査も必要である。特に中高生の意識をいかに上げるかがカギであるので、インターネットをどのくらい注目しているかも重要であろう。病気の理解とワクチンの重要性を理解してもらう努力

を継続しなくてはならないと思っている

成人のワクチン特に肺炎球菌ワクチンの効果的投与についての検討をしてきた。現行肺炎球菌23価ワクチンは複数回接種が添付文書上禁忌となっているが異論が多い。今年度臨床例で検討し結論を出す予定である。添付文書の見直しが提案できるような結果を期待している。基礎研究として肺炎球菌ワクチンの接種による末梢血自然免疫リンパ球と血清抗体価の変動とその関連性に関する臨床免疫学的研究を研究協力者の川上らが実施しており、肺炎球菌ワクチン接種によって、IgMよりIgG産生が誘導されることが明らかにされた。血清IgG抗体濃度については19Fおよび23Fでは1年後で低下する可能性があることが示唆された。その他肺炎球菌ワクチンによる抗体産生への自然免疫リンパ球、特にCD4-CD8-NKT細胞の何らかの関与が推察されたというのが結論であるが、このワクチンは細胞性免疫が出来るかどうか注目される点であり、この研究の早期の結論を期待している。

研究協力者神田らは第2世代人パピローマウイルス (HPV) 感染予防ワクチンの開発に関する研究を実施している。2年間の結論ではキメラVLPは、発がん性HPVすべてを中和する抗L2-エピトープ抗体を誘導することが期待でき、次世代HPVワクチン抗原となりうることを証明した。この成果を人にどう反映できるかが今年の仕事であるが、日本の企業が取り組んで結ぶかどうかはまだ問題である。

新予防接種研究班として全国各地のワクチン研究者グループが、年1回一堂に会し研究成果を報告する会はこの研究班の中で実施されてきた。結核感染症課管轄の研究費の岡部班と合同で、計画し研究とりまとめは本班で実施し、年1回発表会を持ってきた。現場でのワクチンの研究成果を麻疹・風疹を中心に46題いただいた。報告書にはすべてのせているが、いずれも努力、工夫したデータである。今後のワクチン行政に担当者は積極的に利用し、応用していただきたい。来年以降はこの部分は予防接種リサーチセンターの医師研修に取り込まれて長期にわたって継続される予定である。当班も以降に際し協力体制で来年は臨む予定である。

インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究は、廣田良夫分担研究者が担当し、2年間にわたって精力的に研究を実施し、一応の結論に達した。すなわちオセルタミビル服薬のmultivariate odds ratio (OR)は「全異常行動A」に対して1.23(0.37~4.23)であり「オセルタミビル使用と異常行動の間」、優位な正の関連を認めるには至らなかった。」ただし、これらの所見は「オセルタ

ミビル使用と異常行動の間に関連がない」ことを意味するものではない。本結果の妥当性と信頼性は十分保障されていない。「異常行動A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究が必要である。という結論である。今年度で終了したので今後はこの結論にたいし新しい研究をするかしないかは、厚生労働省で討議されることになる。

E. 結論

2年度の研究は班長、分担研究者3名、班長の研究協力者30名並びに全国のワクチン研究協力者31名から46題の提供を受けた。主力の研究の一つは、新しく採用されたHibワクチン、採用予定の肺炎球菌結合型ワクチンのPost vaccination surveillance ができるための基礎データ収集の為に、宮村らの基礎班は、起炎菌の性質、型別等を明確にして貢献している。班長を中心とする臨床班は、サーベイランス調査であるが、Hibワクチン接種が始まったので、今後接種率の向上とともにワクチン効果が正確に判断できてくる。ワクチン行政には大きく貢献できる予定である。第2はロタウイルス感染症で、疾病負担は罹患率1,000人当たり3.27-5.26で、米国2.7、イギリス5.2と大差はなかった。入院患者からの株型はG3が多かった。ロタワクチンの導入の必要性に関して調査を重ねさらに検討する。第3は百日せきの流行を受けてその予防対策をワクチン学会のワーキンググループと共同で、具体的対策を策定するため、現在存在するDPTワクチンを使って開始した。本年度中には接種量を含めて方法を明確化し、行政に判断を仰ぐ予定である。第4は成人ワクチン特に肺炎球菌ワクチンの2回接種の可否についての検討を開始しており臨床研究中である。また細胞性免疫の成立についても担当細胞の動きはあるが成立についてはさらなる研究が必要であり継続検討中である。またヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの抗L2エピトープ抗体を使った新ワクチンの開発の研究も実施している。動物実験の段階であるが、幅広く効果があり次世代HPVワクチンとして注目されると思われる。岡部分担研究者の当班での役割は予防接種率の向上と健康教育である。楽天infoseekを使用したインターネットによる方法を検討し啓発ツールとして有効であることを示した。

廣田らはオセルタミビル (タミフル) 使用と異常行動の間に有意な正の相関を認めるには至らなかった。さらに正確に判断するには事故につながったり、他人に危害を加えたりする可能性のある異常な行動を発現した患者を症例とした症例対象研究を正しい方法でやらなくては正確な結論は出ないと判断した。

F. 健康危険情報

今回の研究段階では新しく見出された該当するものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神谷 齊: 新しく始まるHibワクチンを接種しましょう ミキハウス子育て総研(株) Happy-Note vol.14春号P62, 2008.
- 2) 神谷 齊: 臨床の立場からみたワクチンの重要性 ファルマシア vol.44(7):654-659, 2008.
- 3) 神谷 元、神谷 齊: 米国のワクチン行政に学ぶ 日本臨床 66(10): 1858-1864, 2008.
- 4) 神谷 齊: 予防接種率向上の鍵は学校教育にあり Japan Medicine No.1325:9, 2008.
- 5) 神谷 齊、岩田 敏、石和田 稔彦、山中 昇、杉田麟: 小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果 小児科臨床 vol161(11): 2233(123)-2241(131), 2008.
- 6) 石和田稔彦、岩田敏、坂田宏、坂野貴堯、佐藤吉壮、中野貴司、西順一郎、春田恒和、星野直、神谷 齊: 肺炎球菌による小児肺炎の疾病負担分析 小児科臨床 vol161(11): 2194(84)-2204(94), 2008.
- 7) 坂田佳子、中野貴司、一見良司、松下理恵、庵原俊昭、神谷 齊: インフルエンザ菌b型感染症の過去10年間における入院例の検討 日本小児科学会雑誌 NO. 113(1):58-63, 2009
- 8) Hajime Kamiya, Takashi Nakano, Masakazu Inoue, Hitoshi Kamiya, Thura T. Abd, I Manish Patel, Walter A. Orenstein, and Umesh D. Parashar: A Retrospective Evaluation of Acute Gastroenteritis Hospitalizations at Two Sentinel Hospitals in Central Japan to Estimate the Health Burden of Rotavirus. (in press)
- 9) Murakami, K., Inoue, Y., Hmwe, S.S., Omata, K., Hongo, T., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aizaki, H., Matsuura, T., Shoji, I., Miyamura, T., and Suzuki, T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. * J. Virol. Meth. *148, 174-181, 2008.
- 10) Bingjun, T., Yoshida, H., Yan, W., Lin, L., Tsuji, T., Shimizu, H., and Miyamura, T. Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J. Med. Virol. *80, 670-679, 2008.
- 11) Wang, C. Y., Miyazaki, N., Yamashita, T., Higashiura, A., Nakagawa, A., Li, T. C., Takeda,

- N., Li, X., Hjalmarsson, E., Friberg, C., Liou, D. M., Sung, Y. J., Tsukihara, T., Matsuura, Y., Miyamura, T., and Cheng, R. H. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of recombinant hepatitis E virus-like particle. * Acta Crystallogr. * F64, 318-322, 2008.
- 12) Shirato, H., Ogawa, S., Ito, H., Sato, T., Kameyama, A., Narimatsu, H., Xiaofan, Z., Miyamura, T., Wakita, T., Ishii, K., and Takeda, N. Noroviruses distinguish between type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding. *J. Virol. * 82, 10756-10767, 2008.
- 13) 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 38(2):172-174, 2008.
- 14) Okabe N: Combined MR vaccine introduced in Japan Jap Med Assoc J 51(3):191-196, 2008.
- 15) 岡部信彦、山本久美、佐藤弘、島田智恵、安井良則、山下和予、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 61(11):2149-2156, 2008.
- 16) 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 57(38):1049-1052, 2008.
- 17) Hirota Y and Kaji M.: History of influenza vaccination programs in Japan. Vaccine 26: 6451-6454, 2008.
- 18) Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.: Essential tools for accessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: Japanese perspective. Vaccine 26: 6455-6458, 2008.
- 19) Hirota Y.: Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study. Vaccine 26:6473-6476, 2008.
- 20) Fukushima W, Hayashi Y, Mizuno Y, Suzuki K, Kase T, Ohfuji S, Fujieda M, Maeda A, and Hirota Y.: Selection bias in evaluating of influenza vaccine effectiveness: A lesson from an observational study of elderly nursing home residents. Vaccine 26:6466-6469, 2008.
- 21) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Fukushima W, Ohfuji S, Kaji M, and Hirota Y.: Influenza vaccine effectiveness and confounding factors among young children. Vaccine 26:6482-6485,

2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

平成20年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

「ワクチンの有用性向上のための
エビデンスおよび方策に関する研究」

Hib・肺炎球菌等による
重症感染症調査(1道8県)共同研究

神谷 齊 (研究総括及びワクチンの意義に関する研究～班長)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島
協力機関数	59	17	59	56	15(徳島・沖縄を含む)	17	10	34	16
5歳未満人口	220,000	93,288	96,898	287,298	83,987	96,156	31,898	223,144	75,251
Hib髄膜炎	11	5	4	12	7	8	3	23	9
Hib非髄膜炎	~	0	0	8	2	1	1	13	1
肺炎球菌髄膜炎	4	3	1	8	1	1	2	6	8
肺炎球菌非髄膜炎	~	0	1	34	14	7	2	44	0
GBS髄膜炎	2	1	1	5	1	0	0	7	0
GBS非髄膜炎	~	0	0	1	2	1	0	3	0

*各県の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。(2007年(初年度)集計・2009年2月22日現在)

Hib,肺炎球菌,GBSによる小児期invasive infectionsの調査

- ・ 全国1道8県, 288施設を対象に全数調査
- ・ 対象とした5歳未満人口1,177,930人
(髄膜炎のみ調査対象の北海道を除くと957,930人)
- ・ 報告数:
 1. Hib髄膜炎: 82例
 2. Hib非髄膜炎: 26例
 3. 肺炎球菌髄膜炎: 34例
 4. 肺炎球菌非髄膜炎: 102例
 5. GBS髄膜炎: 17例
 6. GBS非髄膜炎: 7例

(2007年(初年度)集計・2009年2月22日現在)

Hib,肺炎球菌,GBSによる小児期invasive infectionsの調査

- ・ 全国1道8県, 288施設を対象に全数調査
- ・ 対象とした5歳未満人口1,177,930人
(髄膜炎のみ調査対象の北海道を除くと957,930人)
- ・ 罹患率: 5歳未満人口10万人/year 当たり
 1. Hib髄膜炎: 7.0
 2. Hib非髄膜炎: 2.7
 3. 肺炎球菌髄膜炎: 2.9
 4. 肺炎球菌非髄膜炎: 10.6
 5. GBS髄膜炎: 1.4
 6. GBS非髄膜炎: 0.7

(2007年(初年度)集計・2009年2月22日現在)

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島
協力機関数	59	17	59	56	15(徳島・沖縄を含む)	17	10	34	16
5歳未満人口	220,000	93,288	96,898	287,298	83,987	96,156	31,898	223,144	75,251
Hib髄膜炎	12	5	8	18	7	4	2	11	12
Hib非髄膜炎	~	0	1	14	2	0	2	1	0
肺炎球菌髄膜炎	1	2	2	4	1	0	1	5	6
肺炎球菌非髄膜炎	~	0	2	35	16	1	8	20	2
GBS髄膜炎	2	0	1	2	0	1	0	1	0
GBS非髄膜炎	~	1	0	5	1	0	0	1	0

*各県の報告患者数は、すべて5歳未満の者のみ。(2008年(次年度)集計・2009年2月22日現在)

Hib,肺炎球菌,GBSによる小児期invasive infectionsの調査

- ・ 全国1道8県, 288施設を対象に全数調査
- ・ 対象とした5歳未満人口1,177,930人
(髄膜炎のみ調査対象の北海道を除くと957,930人)
- ・ 報告数:
 1. Hib髄膜炎: 79例
 2. Hib非髄膜炎: 20例
 3. 肺炎球菌髄膜炎: 22例
 4. 肺炎球菌非髄膜炎: 84例
 5. GBS髄膜炎: 7例
 6. GBS非髄膜炎: 8例

(2008年(初年度)集計・2009年2月22日現在)

Hib,肺炎球菌,GBSによる小児期invasive infectionsの調査

- 全国1道8県, 288施設を対象に全数調査
- 対象とした5歳未満人口1,177,930人
(髄膜炎のみ調査対象の北海道を除くと957,930人)
- 罹患率: 5歳未満人口10万人/year 当たり
 1. Hib髄膜炎: 6.7
 2. Hib非髄膜炎: 2.1
 3. 肺炎球菌髄膜炎: 1.9
 4. 肺炎球菌非髄膜炎: 8.8
 5. GBS髄膜炎: 0.6
 6. GBS非髄膜炎: 0.8

(2008年(初年度)集計:2009年2月22日現在)

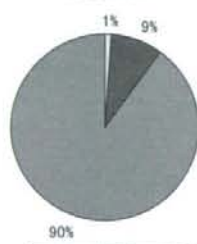
調査県名:(北海道,新潟,三重,岡山,高知,鹿児島より報告済み)

	2007			2008		
	死亡	後遺症有り	後遺症無く 治癒	死亡	後遺症有り	後遺症無く 治癒
Hib 髄膜炎	0	2	36	1	6	41
Hib 非髄膜炎	0	0	5	0	0	4
肺炎球菌 髄膜炎	1	2	12	0	0	14
肺炎球菌 非髄膜炎	1	0	22	0	0	28
GBS 髄膜炎	0	1	2	1	1	2
GBS 非髄膜炎	1	0	2	0	0	1

* 本予後調査の対象は, 5歳未満の患者。
(2007年&2008年発症患者の予後調査集計:2009年2月22日現在)

予後調査(Hib, 2007&2008年)

(髄膜炎)



□死亡 ■後遺症 ▨治癒

(非髄膜炎)



□死亡 ■後遺症 ▨治癒

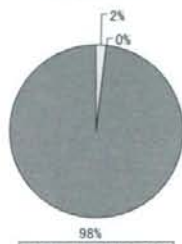
予後調査(肺炎球菌, 2007&2008年)

(髄膜炎)



□死亡 ■後遺症 ▨治癒

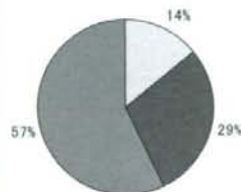
(非髄膜炎)



□死亡 ■後遺症 ▨治癒

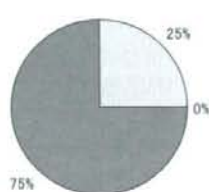
予後調査(GBS, 2007&2008年)

(髄膜炎)



□死亡 ■後遺症 ▨治癒

(非髄膜炎)



□死亡 ■後遺症 ▨治癒

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書 (平成 20 年度)

ワクチンの意義に関する研究
～三重県内定点病院におけるロタウイルス感染症による入院患者と株型の調査

研究代表者・研究分担者： 神谷 齊 (国立病院機構三重病院)

研究協力者： 神谷元 (米国エモリー大学/国立感染症研究所感染症情報センター)、中野貴司、一見良司、坂口啓二、羽根田進、根来麻奈美、藤澤隆夫、庵原俊昭 (国立病院機構三重病院)、井上正和、東川正宗 (山田赤十字病院)、谷本康夫、神谷敏也 (松阪中央総合病院)、山本初美、井戸正流、田中滋己 (国立病院機構三重中央医療センター)、小川昌宏 (鈴鹿中央総合病院)、谷口孝喜 (藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学講座)

研究要旨

ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例 20~60、入院例 55,000~70,000、外来受診例 600,000 と推定されている。日本でもロタウイルス感染症は重症小児下痢症の原因となるが、現在のところロタウイルス感染症による負荷及び治療費についての情報は限られている。アメリカを始め諸外国ではすでに2種類のロタウイルスワクチンが認可され使用されている。ロタウイルス感染症による下痢症の入院率及び株型、治療費などに関する情報は医師や政策担当者がロタウイルスワクチンを日本に導入するかどうかを決定する上で非常に重要な役割を果たすことになるであろう。したがって、我々は三重県における5病院にてロタウイルス感染による小児下痢症のサーベイランスを行うこととした。これらの病院で感染性胃腸炎の診断にて入院した5歳未満の症例のうち、検査キットにてロタウイルス感染症と診断された症例の数、および感染した型について調査する。これらの結果を合わせることで日本におけるロタウイルス感染症の疾患及び経済的負荷を提示することが出来るとともにロタウイルスワクチンを日本に導入した場合のインパクトを推測することが可能となる。

A. 研究目的

この研究の目的は日本におけるロタウイルス感染による小児下痢症の罹患率を推定することであり、その目的達成のために laboratory confirmed population-based サ

ーベイランスを3都市(津、松阪、伊勢)で行う。これにより収集されたデータから、現在ロタウイルス感染により生じる医療者の負担や罹患者の経済的負荷、さらにはロタウイルスワクチンを導入した場合の影響

が推定でき、将来のワクチン導入を判断する上で大きな影響を与えることが可能である。

(1) 主目的

三重県内3都市（津、松阪、伊勢）における5歳未満の下痢症による入院症例のうち、ロタウイルス感染によるものの各都市での罹患率を求める

(2) 副目的

①ロタウイルス感染症による入院の直接的コストの評価

②日本におけるロタウイルス感染症関連入院例の株型を調べる。

B. 研究方法

(1) 本サーベイランスは、三重県内の複数施設における5歳未満小児の急性下痢症の前向き観察研究であり観察期間は1年間である（2007年11月1日～2008年10月31日）。

(2) 参加機関は三重県内5病院である（鈴鹿中央病院、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、松阪中央総合病院、山田赤十字病院）。なお、鈴鹿中央病院に関しては津、松阪、伊勢各市在住の受診患者のみを登録する。

(3) 各施設において急性胃腸炎、または下痢症、脱水症の診断にて入院し、後に示すサーベイランス参加条件を満たす患者のみを登録する。

(4) 入院時に各施設共通の調査事項（質問表、添付）を担当者に記入してもらう。質問事項は、住所（市のみ）、年齢、性別、入院時所見、迅速検査施行の有無と結果などであり、治療後の経過を含め必要性があればカルテから情報を収集する。

(5) 入院時に患児の便サンプルを採取する。サンプル（便）は症状出現後14日以内に採取されたものであればよい。病院滞在中にサンプルが採取できれば各施設に置い

て迅速キットにてロタウイルス感染の有無を検査する。

(6) 便は検査結果のいかんに関わらず国立病院機構三重病院へ送付される。集められたサンプルは感度が高いとされるRotaclone（ELISA法）にて、再度ロタウイルス感染の有無を確認する。

(7) Rotacloneにて陽性と判定されたサンプルは藤田保健衛生大学ウイルス寄生虫学教室に送られ、PCR法によりロタウイルスの株型を判定する。

（登録対象患者）

a.参加条件

以下の全ての条件を満たすものがこの研究の参加対象者となる

- ・参加施設の所在地に在住している（津市、松阪市、伊勢市）
- ・生後14日以上5歳未満
- ・2007年11月1日から2008年10月31日までに参加施設に入院したもの
- ・以下の症状を認めて急性胃腸炎と診断されたもの

- ・下痢（24時間以内に下痢便を3回以上排出 または
- ・24時間以内に1回以上の嘔吐

- ・病気の症状が発症から10日以内のもの

b.除外条件

以下の条件を1つでも満たせばこの研究の対象とはならない。

- ・参加施設の所在地外に住んでいる
- ・生後14日未満、または5歳以上
- ・発症後48時間以上経過してから他病院入院中の患者が搬送された場合
- ・入院前10日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈していると考えられる場合
- ・基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・両親、または家族がいない場合

・すでに一度この研究に参加した場合
参考：他の臨床研究に参加していても構わない

C. 評価及び本サーベイランスの意義

上記の方法により調査対象となる各都市の人口をもとにしたロタウイルス感染性胃腸炎入院症例の罹患率、及び原因となったロタウイルスの株型の種類と割合についての情報を得られる。この情報を得ることにより、全国における5歳未満の急性胃腸炎による入院例のうちロタウイルスが関与している症例数の割合が推測できる。また、ロタウイルスの株型を調べることにより、既存ワクチン導入時のシミュレーションも可能となる。

D. 初年度の研究成果

2008年10月末時点で、三重県下3市全体で100例（鈴鹿中央総合病院0例、三重病院48例、三重中央医療センター16例、松阪中央総合病院25例(2例津市在住)、山田赤十字病院11例）が登録されている（表1）。この結果をもとに人口1000人当たりの罹患率を求めた。これらの数字はすでにロタワクチンを導入し成果を上げている先進国のワクチン導入前の罹患率と大きな差はなかった（アメリカ2.7、イギリス5.2）。

入院患者のサンプルから得られたロタウイルスの株型はG3が多かったが、この結果は国のサーベイランスデータとは異なる結果であった。

各施設での迅速検査とRotacloneの結果一致率（感度、特異度）は高かった。

E. 今後の計画

今回得られた結果が毎年の流行を代表した結果であるかどうかは議論の残るところである。したがって平成21年度も引き続き同地区での調査を行う。ただし、今回の結果を踏まえ診断過程の簡略化、および患者登録地区の拡大を行うこととした。

F. 研究発表

第12回日本ワクチン学会

三重県下2病院におけるロタウイルス感染による急性胃腸炎の5歳未満児入院例の調査結果

神谷元 Emory University Rollins School of Public Health, Atlanta Georgia、中野貴司 国立病院機構三重病院、井上正和 山田赤十字病院、神谷奇 国立病院機構三重病院

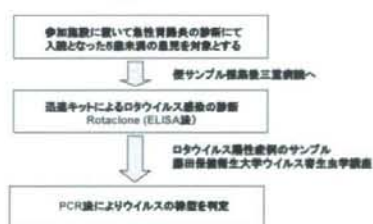
G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

H. 謝辞

本研究の計画立案と実施に際して、常に指導と助言をいただいているDr. Umesh D. Parashar (Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Center for Disease Control and Prevention, USA) に深謝申し上げる。

方法



地区	急性胃腸炎の診断で入院した症例数	ロタ陽性	割合 (%)	罹患率 (1000人当たり)
伊勢	47	11	22.9%	1.91
津	151	66	43.7%	5.26
松阪	66	23	34.8%	3.07

表1. 各市での急性胃腸炎入院患者とロタウイルス感染症

添付文書

ロタウイルス感染性下痢症調査票 (H21 年度)

施設内患者番号 (ID 番号) _____ 施設名: 鈴鹿中央病院
(1つ〇印) 国立三重病院
入院日時 _____ 国立三重中央病院
入院時診断名 _____ 松阪中央病院
山田日赤病院

患者情報

患者イニシャル _____
住所 津 松阪 伊勢 鳥羽 志摩 度会郡 多気郡
年齢 _____ 歳 _____ ケ月
生年月日 _____ / _____ / _____
性別 男性 女性

臨床所見 (入院時)

体温 _____ °C
嘔吐 なし あり ありの場合 24 時間以内に _____ 回
症状発症から _____ 日目
下痢 なし あり ありの場合 24 時間以内に _____ 回
症状発症から _____ 日目
脱水所見 なし あり ありの場合認める項目をチェックしてください
傾眠傾向 不眠/いらだち 経口摂取悪い
眼球陥没 皮膚緊張低下 その他 _____

結果

退院日時 _____ / _____ / _____
結果 退院 転院 死亡 不明 その他 _____

検体情報

検体採取日時 _____ / _____ / _____
迅速キット結果 陽性 陰性 実施せず

記入者名 _____ 日時 _____ / _____ / _____

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に関する研究—
(中間報告)

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

○岡田賢司 (国立病院機構福岡病院) 中野貴司 (国立病院機構三重病院)

高山直秀 (東京都立駒込病院) 高橋元秀 蒲池一成 (国立感染症研究所)

(百日咳ワーキンググループ)

研究要旨

増加が目立つ思春期・成人百日咳対策として、DT 接種時期にわが国で世界に先駆け接種を開始し有効性と安全性が確立された DTaP ワクチンを工夫して対応できないかの検討を開始した。DT0.1ml 接種群に比較して、DTP0.5ml 接種群は有意に局所反応を認めた例が多かったが、試験の継続に支障のあるような重大な有害事象は認められなかった。

A 研究目的

近年、思春期・成人の百日咳の増加が目立つ。思春期・成人の百日咳は DTP ワクチン接種前の乳幼児への感染源となり、その対策は大きな課題となっている。欧米でも同様に成人百日咳の増加が報告され、その対策が進んでいる。10 歳代や成人を対象に破傷風の抗原量はほぼ同量で百日咳、ジフテリアの抗原量を減少させ新しく調整した Tdap ワクチンの追加接種を推奨している。わが国では、初回免疫と追加免疫の計 4 回の DTP ワクチン接種後は、第 2 期で百日咳コンポーネントを含まない DT 接種が行われている。成人に達するまでの時期に百日咳コンポーネントを含んだワクチンの追加接種を検討する必要がある。

B 研究方法

DT 接種時期に、わが国で開発され国際的にも有効性と安全性が確立している DTaP ワクチンを接種し、安全性と免疫原性を現行の DT 接種と比較する多施設共同一般臨床試験。

(1) Study 1: 免疫原性の検討

DT 接種時期(11-13 歳を標準)の健康学童を対象に DT ワクチン 0.1ml 接種または DTaP ワクチン(0.2ml または 0.5ml)を追加接種する。4 週(4-6 週)後の血清を採取し免疫原性について検討する。安全性については接種後健康観察票を用いて検討する。

(2) Study 2: 安全性の検討

DT 接種時期(11-13 歳を標準)の健康学童を対象に DT ワクチン 0.1ml 接種または DTaP ワクチン(0.2ml または 0.5ml)を追加接種する。接種後健康観察票を用いて安全性を検討する。

【対象と方法】

- (1) 原則として 11 歳以上 13 歳未満の健康学童(11 歳以上 18 歳未満まで)
- (2) DTP 初回免疫、追加接種を完了しているもの、もしくは 3 回以上接種を受けているもの、かつ DT 接種を受けていないもの
- (3) 代諾者の文書による同意が得られている者