

次に各対象における百日咳抗体の保有状況を東浜株・山口株の相関図で示す。(図3・4・5) 健康人検体は東浜株・山口株共に40倍～160倍が多い分布であった。2007年2月依頼検体においては、東浜株・山口株共に160倍以下が多かった。一方2008年9月依頼検体は2007年2月依頼検体に比べ、東浜株・山口株共に高抗体価の方へシフトしている傾向となった。これは、2008年春から夏にかけての百日咳の流行によるものと推測される。

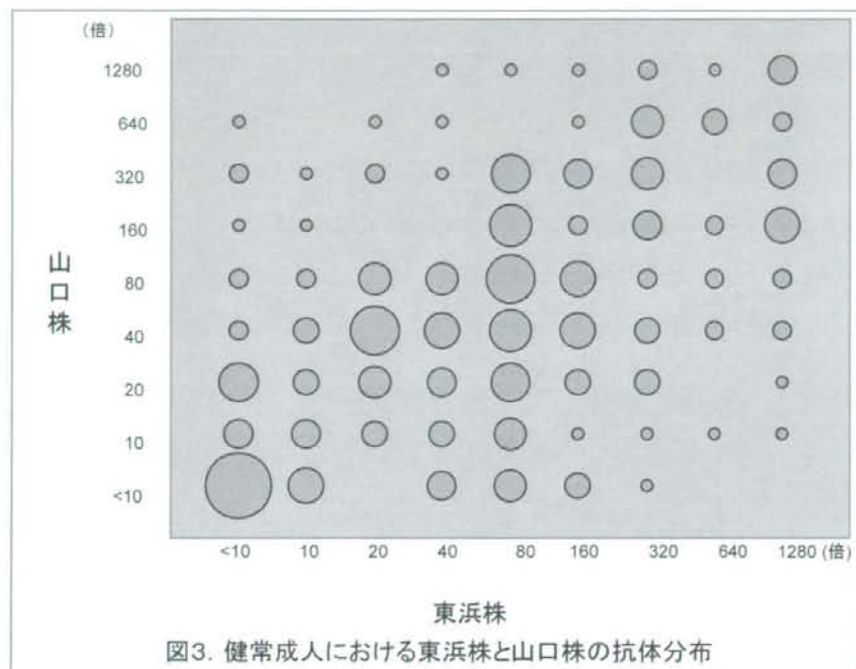
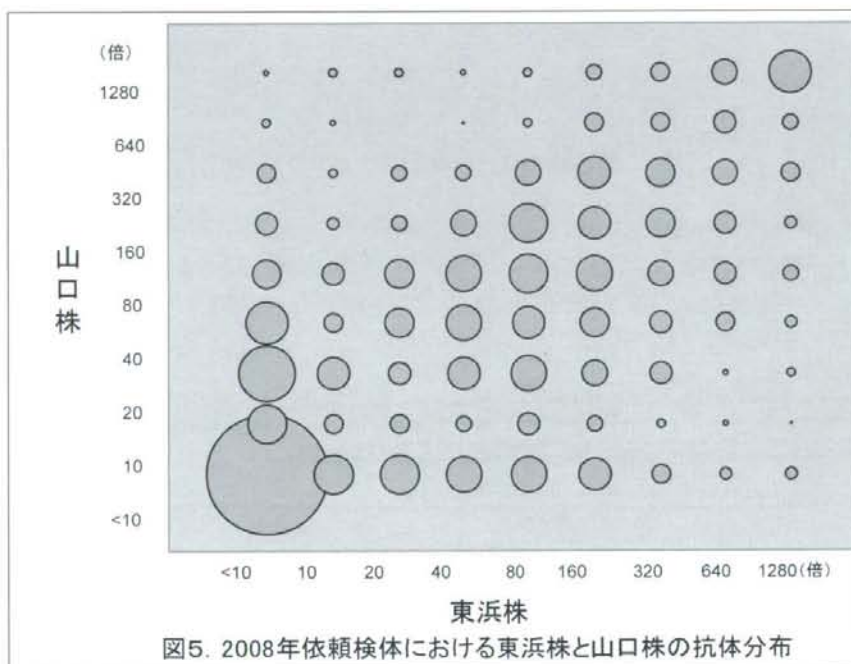
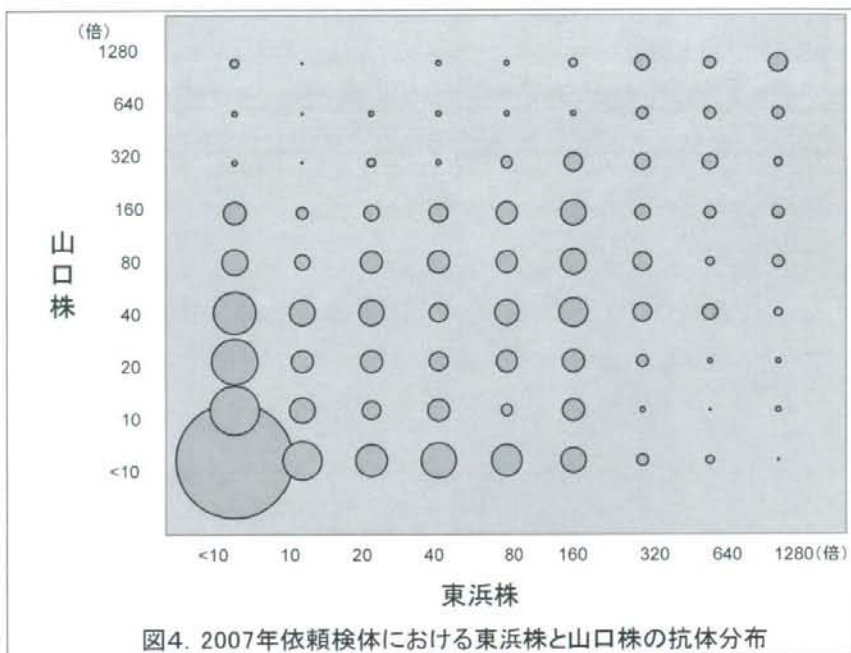
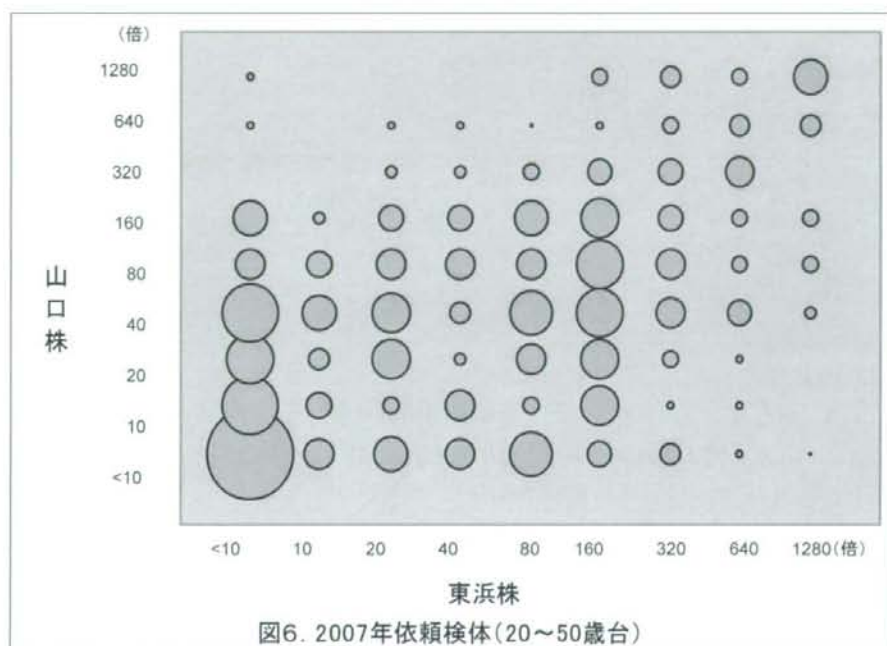


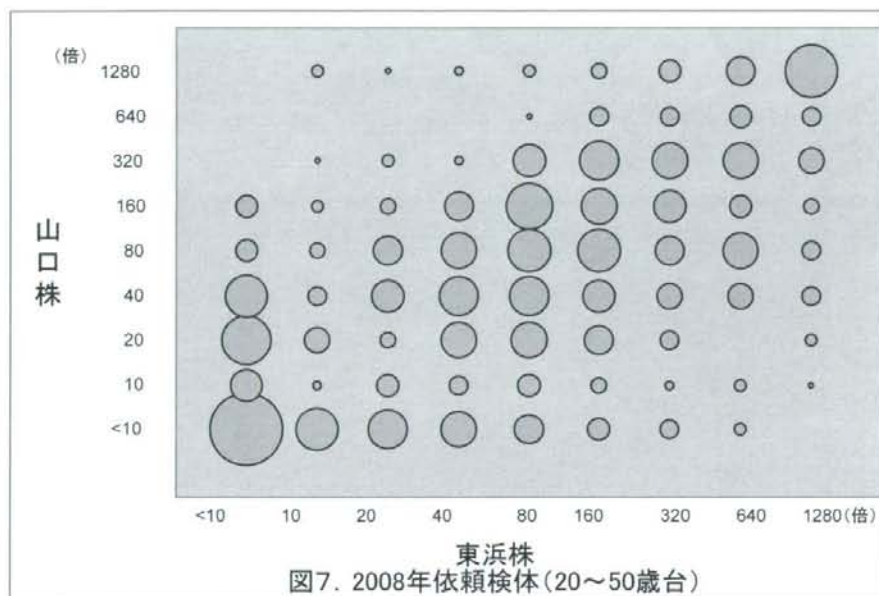
図3. 健康成人における東浜株と山口株の抗体分布



次に、依頼検体において健常成人と同年代（20代～50代）のみを抽出し、百日咳抗体の保有状況を東浜株・山口株の相関図で示した。（図6，7）

2007年2月の依頼検体は東浜株の抗体価が健常成人より若干高いものの、同じ傾向が見られよく似た分布であった。2008年9月の依頼検体は健常成人や2007年2月依頼検体に比べ、東浜株・山口株の両株が高抗体価を示すものが多く見られた。この結果より、成人の多くは百日咳抗体を保有しているものの、2008年9月の結果から、成人においても百日咳の感染が起きていることが考えられた。





【まとめ】

1. 健常成人と依頼検体の百日咳抗体（細菌凝集反応）の抗体保有状況を調査した結果、東浜株・山口株の両株が10倍未満は健常成人で約10%、2007年依頼検体では約30%、2008年依頼検体は約20%であった。
2. 依頼検体においては10歳未満と60歳以上の割合が多いため、10倍未満の割合が健常成人よりも高かったが、健常成人と同年代に限定すると10倍未満の割合は約10%と同等であった。
3. 2007年と2008年の比較では、2008年の方が両株共高抗体価を示したものが多かった。これは、2008年春から夏にかけての流行によるものと考えられた。
4. 流行後の東浜株、山口株の抗体の相関については、特に流行株である山口株のみ特徴的に上昇する傾向は見られず、東浜株も同様に上昇していた。
5. 今回の調査結果から、ほとんどの成人が抗体保有しており、成人において百日咳の顕性または不顕性感染が起きていると考えられた。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.1 4春号	62	2008
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.4 4(7)	654- 659	2008
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
神谷 齊	予防接種率向上の鍵は学校教育にあり	Japan Medicine	No.13 25	9	2008
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
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)-2 204(9 4)	2008
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	N0.11 3(1)	58-63	2009
Hajime Kamiya, Takashi Nakano, Masakazu Inoue, Hitoshi Kamiya, Thura T. Abd, 1 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)
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	174-18 1	2008
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	670-67 9	2008
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,	Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of recombinant hepatitis E virus-like particle.	Acta Crystallogr	F64	318-32 2	2008

Y., Miyamura, T., and Cheng, R. H.					
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
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
Okabe N.	Combined MR vaccine introduced in Japan.	Jap Med Assoc J	51(3)	191-196	2008
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
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
Hirota Y and Kaji M.	History of influenza vaccination programs in Japan	Vaccine	26	6451-6454	2008
Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.	Essential tools for accessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies :A Japanese perspective	Vaccine	26	6455-6458	2008
Hirota Y.	Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study	Vaccine	26	6473-6476	2008
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
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

IV. 研究成果の刊行物・別刷

新しく始まる

Hibワクチンを接種しましょう

Hibって何?

Hibとはヘモフィルスインフルエンザb型菌のことです。最初に発見されたときにインフルエンザ感染の人から分離された為、この名前が残ってしまいました。皆さんが良くご存知のインフルエンザウイルス(A・B)とはまったく違います。

のちに、これは細菌で、菌の周囲に膜を持つものと持たないものがあり、膜のあるものは私たちの持つ自然の抵抗力や薬の効きにくいことがわかりました。その種類はa型まで6つの型があり、特にb型が強い病原性を持つている菌です。

この菌はなぜ怖いか

6歳以下の乳幼児に細菌性髄膜炎、喉頭蓋炎(のどの奥の喉頭/声を出すところ)、敗血症、肺炎等の重篤な感染症を起します。特に細菌性髄膜炎は怖い病気、菌が髄膜(脳や脊髄を覆う膜)に感染し重症になります。発病しますと24時間程度で発熱、嘔吐、呼吸困難などの症状が出現し、治療しても約5%は死亡します。また約30%の

方は後遺症(難聴、発達遅滞、瘻管等)が残ります。

この頻度は、私たちの調査では、全国で約6000人の乳幼児が毎年罹患しています。そのほとんどは2カ月から6歳未満の子どもたちです。特に3歳以下は要注意です。

髄膜炎は発見が難しい病気

昨年12月に私たちの地域でも1歳の男児が高熱、嘔吐などの症状で夜間救急センターに搬送されてきました。この赤ちゃんは前日から発熱し、かかりつけの小児科でかぜとして治療を受けていましたが、夜間急変し同センターから隣にある救急二次病院へ搬送され、緊急に治療を受けました。しかし、Hibによる細菌性髄膜炎で死亡しました。この例のように、細菌性髄膜炎は初期症状がかぜ等の感染症と区別がつけにくいのが特徴で、簡単な検査では診断できにくいことが多い病気です。特に3歳以下の子どもの場合には、慣れた小児科医でもわからないことがあります。

ここでHibワクチン の出番です

海外、特に米国では1987年にこのHibワクチンが開発され使用が開始されました。90年代にはHib髄膜炎発症率が100分の1以下に減少したと報告されています。

また世界保健機関(WHO)も1998年に推奨ワクチンとして採用され、既に世界120カ国が導入しています。我が国では米国に20年遅れましたが、昨年1月に製造許可が下り今年4月以降には、使用できる見込みです。

どなたのよみに 接種するのですか?

まだ定期のワクチンとして認可がされていませんので、任意接種として接種しなければなりません。お子さんにはぜひ必要なワクチンです。生後3カ月になったら、かかりつけの小児科で接種を受けてください。回数は1カ月間隔で3回(三種混合ワクチン(DPT)と同時に接種が出来ます)、その1年後に1回の計4回です。

Hibワクチンの接種スケジュール

	0カ月	3カ月	6カ月	9カ月	1歳	1歳3カ月	1歳6カ月
Hibワクチン		●	●	●	●	●	●
3種混合(DPT)		●	●	●	●	●	●

注: ●は接種時期を示す。Hibワクチン接種は4-5週間(接種間隔)で実施。3種混合(DPT)接種は3-12カ月に、3-6週間隔で3回接種。その後、12-18カ月あけて追加を1回接種。追加接種(初回接種からおおむね1年後)は1歳3カ月、1歳6カ月に実施。

値段はまだ決まっておられません。1回6000円前後の見込みです。4回で25000円程度かかりますが、子どもたちを怖い病気から守る為にぜひ接種に参加してください。4回接種すればこの病気にはかかりません。大切な赤ちゃんのためにご両親も頑張ってください。

なお、既に年齢をすぎってしまった方でも回数は減りますが、接種されることをお勧めします。かかりつけの先生とご相談ください。



プロフィール
Gen. 神谷 賢先生
東京大学医学部
小児科
〒113 東京都文京区湯島1-3-1
東京大学医学部小児科
TEL: 03-3832-3111
FAX: 03-3832-3112

臨床の立場からみたワクチンの重要性

神谷 齊

Hitoshi KAMIYA

〔国立病院機構三重病院名医院〕

1 はじめに

予防接種は国民の健康を予防する最大の武器であり、医薬品と異なり安価ですべての人を感染から守ることができるものである。我が国の予防接種法第1条の目的には「伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するために予防接種を行い、公衆衛生の向上及び増進に寄与するとともに、予防接種による健康被害の迅速な救済を図ることを目的とする。」とあり、「しかしワクチンはどんな病気にでも効果があるわけではなく、第2条にはこの法律において「予防接種」とは、「疾病に対して免疫の効果を得させるため、疾病の予防に有効であることが確認されているワクチン(疾病を予防する為に使用する抗原の入った液体)を、人体に投与(注射又は経口)することをいう」となっている。

2 我が国の予防接種

歴史的に振り返ってみると戦後の復興期は感染症との闘いであった。それに大きな役割を果たしたのは予防接種であるが、その背景には国民の努力による社会的、経済的、医学的な面からのインフラストラクチャーの改善、食生活の改善があり、不十分ではあったが教育を通しての衛生教育の推進が支えてきたのである。予防接種は万能ではないが、その特徴を理解して上手に利用することによって感染症対策の戦略武器として我々に大きな利益をもたらしてきた。しかしその枠は限られ、我が国ではWHOのようにワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防する、という考えの上には立ってはいなかったのである。予防接種を推進してきたが、我が国の現在の予防接種のあり方は予防接種を定期接種と任意接種に分け、その取り扱いには差を設けてきた。¹⁾ 予防接種法で規定している定期の予防接種は、国民の集団的感染を予防するのが主目的となっており、個人の予防で集団感染も予防するような疾患は個人の感染予防が中心という観点から、任意接種の取り扱いを受けてきた。つまり予防接種は、その効果の範囲によって分類され有効利用はされにくくなっている。本来予防接種は疫学的観点から規定されるべきであり、疫学的に流行がみられる疾患で予防接種の効果があれば、当然接種が推進されるべきものとする。この点、我が国の予防接種が次第に世界から後れを取って来た一因になっていると思う。²⁾

現在は定期の接種は大きく2つに分けられている。その1つの1類疾病とは、その発生及びまん延を予防することを目的とした集団免疫で個人は従である。この法律の定めるところにより予防接種を行う疾病となっているものは表1に示した8疾患であり、努力義務が課せられて

W. W. W. W.

表1 日本と米国の予防接種

我が国の予防接種		米国の定期予防接種
定期接種	任意接種	
1 類疾患 DPT(ジフテリア,百日咳,破傷風),ポリオ, MR(麻疹・風しん),麻疹,風しん, 日本脳炎,BCG	インフルエンザ, 水痘,おたふくか ぜ,B型肝炎,A 型肝炎,肺炎球菌 (23価),狂犬病, ワイル病,Hib,破 傷風,黄熱	Measles, Rubella, Mump- us, Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Polio, Hib, HepA, HepB, Varicella, Pneumococcal, Influen- za, Meningococcal, Rota- virus
2 類疾患 インフルエンザ (65歳以上高齢者)		

いる。2類疾患は個人の発病またはその重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資することを目的として個人免疫が主で集団免疫が従であると理由付けられ、努力義務はない、この法律の定めるところにより予防接種を行う疾病は、現在のところインフルエンザのみである。このほか緊急対応ができるように臨時予防接種の制度があり、これを臨時接種という。この接種は厚生労働大臣の命により都道府県知事が指示するようになっているが、現在の考えでは対象は種痘のみである。

以上のような法律の縛りで定期的接種は行われるが、我が国で製造承認されており製品として入手できる接種可能なワクチンは、表1に示したように米国には数で劣るもののたくさんある。これらは任意接種のワクチンとして取り扱われているが、2002年の改正薬事法では、ワクチン類を製造する行為と市場への出荷行為とが分離され、前者には製造業の許可が、後者には製造販売業の許可が必要になり、ワクチン類の製造には生物学的製剤の許可が必要になった。したがって、任意接種のワクチンも製造工程全般にわたって科学的合理性に基づいて適切な管理が行われており、製造されるワクチン類の品質は確保されている。さらに定期接種のワクチンと同様国の責任において国家検定が行われ、これに合格した有効で安全なワクチン類が供給されることになっている。つまり定期接種のワクチンと任意接種のワクチンは、品質上に差は全くなく安全なワクチンである。

なぜ定期接種と任意接種とで接種率に差が出てくるのであろうか、1つは「任意」という言葉の響きである。任意というと広辞苑では「その人の自由意志に任せること」とあり、本人の認識がなければ、やってもやらなくてもよいということになる。我が国の教育の中では予防接種の必要性に関する教育は大変お粗末で、ほとんどやられていないに等しいといわれている。専門知識のない一般の方に判断を強いることは無理であろう。さらに他の問題はワクチン接種料金である。今の体系では例外を除き任意接種は全額自己負担である。自分を病気から守るために接種するワクチンは、病気になるよりは本来安いものではあるが、保護者としては一時的な負担は厳しいこともある。そうすると、やめておこうとなってしまうのが今の日本である。もしかしたら米国のようにもっと医療費が高額であったら、また別の考えになるかもしれないが、公衆衛生的な考えから推進するという機運は残念ながらまだ少ない。

3) 我が国のワクチン政策

国民に安全な予防接種を提供する基本体制は、法律の範囲でよくでき上がっている。時間的な流れにはもう少しスピードがほしいが、いったんレールに乗れば進む体制にはなっている。外国には米国のFDAが許可したものはそのまま採用する国もあるようだが、日本は独自の判定基準を創り品質管理をしているわけであり、基本的には正しい行為である。しかしそこで

新しくエビデンスがはっきりしたものについては、判定基準を見直す機会を作るようなシステムがあってもよいわけであるが、我が国にはワクチンの開発ガイドラインが明確になっていないので、外資の会社は日本へのワクチン導入が極めてやりにくい状況におかれているのも事実である。もちろん外国がすべてよいわけではなく、我が国のほうがワクチンの品質もよいものがたくさんあり、国際間での了解の下に相互理解ができあがる必要がある。この点について、医薬食品局血液対策課がワクチンの導入について、内外のワクチン産業当事者が考える機会を提供している。2007年3月にワクチン産業ビジョンを策定し、この会は続いてワクチン産業推進委員会として発展的にスタートし、ビジョンに掲げられたアクションプランの推進や、関係者間で情報を共有することにより世界で必要な優秀なワクチンについても意見交換ができるようになった。企業からも臨床からも、またマスコミの方も入って意見交換ができるようになってきていることは大変喜ばしい状況である。この面からの検討は今後でも推進できるものと期待されているが、特にワクチンの製造を担当する内外の会社か本気になって対応してくれないと先へ進まないのでは、よく考えてほしいと思っている。³⁾

一方、日本での予防接種の具体的推進は現在どのようになっているのであろうか。健康局結核感染症課が事務局の厚生科学審議会感染症部会では、予防接種に関しては直接討論する場ではなく国に流行する疾患単位で検討課題になるくらいである。実際には結核感染症課が担当する「予防接種に関する検討会」が存在する。この会は2004年10月に発足したもので、予防接種行政についての議論・報告を行い、今後の予防接種行政に生かすことを目的としている。この会には大きな期待がかかった。なぜならば第1～第7回までは当時の我が国のワクチンで予防に関して、その当時定期接種化されていた疾病と任意接種で扱われていた疾病とに分け、現状と今後の予防接種行政をどうすべきかを討議し、2005年3月に中間報告がなされた。⁴⁾

我々臨床家はこの会によって検討が進み、定期接種へ多くのワクチンが変更されるであろうと期待していたからである。しかしそれは大きな期待はずれであった。まず定期接種については、サーベイランスデータから成人百日咳患者が増加していることは明らかであったにもかかわらず、2期にもDTでなくDPTを使用するかどうかは更なる研究検討が必要であるという結論で、なんら解決にはなっていない。そんなことは検討前から分かっていることであり、ワーキンググループを作って検討する程度の結論は出すべきであろう。

ポリオについても情けない。年に数例ではあるが野生ポリオがなくなっている我が国。生ワクチン由来の麻痺症状を呈する患者が出ており、これを防ぐためには不活化ポリオワクチン(IPV)の導入が必要であることは明らかである。世界の先進国では既に導入されているが、我が国ではDPT-IPVワクチンが検討されているので期待されているという結論である。聞けば、まだ3年かかるという。ワクチン製造は結核感染症課の責任ではないにしても、もっと強い要望をすべきである。

日本脳炎ワクチンも現場の意見を聞かずに一方的に積極的勧奨を差し控える。製品不足を引き起こしていることへの積極的意見は聞けなかった。

インフルエンザワクチンについても成人はともかく、国は勧奨しているにもかかわらず小児に対しては引き続き検討課題となっており、特に乳幼児については発症予防や重症化防止のエビデンスが十分でなく、任意接種を継続して今後の研究結果を待つとなっている。インフルエンザについては多くの臨床研究があるが、それを取り上げて検討会で研究している様子は全くない。また、メーカーにもっと効果の高いワクチンを製造するように研究をするよう要請しているわけでもない。こんなことで検討が進むのであろうか。まとめでは定期化の要件について

W. Yasuda

明文はないが、ポイントは感染症としてのインパクト、その感染症に対するワクチンの有効性、副反応の内容とその率、ワクチンを導入した際の費用対効果とされているという。ここまで分かっているのなら、後は実行あるのみであろう。誰が具体化をするかにかかっている。

任意接種についても同様である。以前のサーベイランスの結果から少なくとも水痘、ムンプス(おたふくかぜ)ワクチンは定期接種化することが望ましいという議論は、されてきている。また両ワクチンの臨床的研究はたくさんあるが、検討会では専門家の意見を聞いただけで、ワーキンググループ等の委員会を作って具体的に討論している形跡はない。この中間報告を読むと定期接種化が期待される一方、動機目的や必要性について更に整理するとある。感染症の基本はサーベイランスであり、国立感染症情報センターのデータでも流行は明らかである。この先何か必要といわれるのか理解に苦しむ。ムンプスでも同じである。ワクチンで起こる無菌性髄膜炎の頻度もはっきりしており、予防接種検討会でプライオリティーを検討するとあるが、誰か資料の準備をしていていつでき上がるのであろうか。そのような準備がなされているとは思いがたく、机上の空論に終わっていると思える。このような大切な問題がこのような取り扱いでよいのであろうか。これでは進展は期待できない。

つまり日本の役所での役割分担は、予防接種法の運用関係は健康局結核感染症課である。ワクチンの承認は医薬食品局審査管理課があたり、需給は血液対策課が当たる。外郭として医薬品医療機器総合機構がワクチンの第1段階の承認審査を担当し、厚労省審査課へ報告答申し審議会を経て決定される。また、でき上がったワクチンの検定は組織として国立感染症研が担当しているが、これらを総括して全体の動きにメスを入れる組織がなく、遺憾ながら全体の力が結集しているとはいえない。また定期接種にいれるとなると、金銭的動きも出てくるので、財務省や総務省などにも相談がいるそうである。現状どう動いているかという点と厚労省の中では1948年にできた予防接種法及び関連法により(その後部分的改正は数回行われている)行政官によって運営されており、法律、政令は国会、閣議の審議が必要であるにしろ実際の運営は省令、局長、課長レベルの通知で動いている。もちろん臨時の審議会の答申や関連学会・団体等の意見は聞かれることもあるが、実際は法律遵守で動いている。現場からの実際の運用による不都合で国民のためを考慮しないと思われる事項等についても、法律論で強引に押し切られているのが現状である。したがって現場からくる新規ワクチンの導入、制度改革など10年先を見つめた今後の我が国での予防接種行政のあり方を、いろいろな立場から意見をまとめ戦略を討論していく必要がある。

しかし今後必要な予防接種のあり方の討議を定期的に行い、現在の世界の感染症流行状況をにらんだ対応を実現していくシステムが実際ないのである。この部分を3年くらいで現場を交代していける行政官のみに実質上らせてよいのであろうか。³⁾ また、最近では国会議員の方々も日本のワクチンの遅れに気付いて検討会を開いておられるが、積極的に制度にメスを入れるような努力はされていない。この点も臨床としては不満であり、我々と手を組んでほしいと思っている。

4 米国及び欧州の状況

ワクチン先進国である米国やヨーロッパの国はどうなっているのであろうか。まず米国はワクチンビジョンとして「予防接種で予防できる疾患はすべて接種率を高めて駆逐する」ことが目標となっている。したがって政府組織として図1に示したように政府内機関としてはCDC(Center for Diseases Control and Prevention)、NIH(National Institutes of Health)等からDHHS(Department of Health and Human Service; 米国保健・社会福祉省)を通して国会、大統領上院の各々から組織構築がある。また、一般からの予防接種に対する意見の聴取が十分にでき



図1 米国の予防接種体制



図2 ACIP 本会場

るように米国保健・社会福祉省から委嘱された ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) メンバーで構成する委員会があり、この会が年3回開催されてビジョン作りをやっていくようになっている。⁶⁾ 図2はその構成を示したものである。政府側機関代表として CDC、NIH、関連行政担当官が出席し、政府外機関として座長を中心として全米から選出される議の議題に対して投票権を持った正式メンバー15名が構成する、同席することができる関連専門家・学識経験者代表 (ex officio + liaison) で構成される投票権のないメンバー30名を加えあらかじめ許可を得た関係各界の人、米国近隣国の関係者、ワクチン会社の人たちなどオブザーバーとして約200名である。委員会の仕事はアメリカで接種される小児から成人の定期的予防接種についての勧奨、その適切な接種時期、接種間隔、接種量、接種関連の注意事項等を議論の末提言として公表すること、ワクチンにより予防可能疾患の発生の抑制、生物製剤の安全性を確保し医療経済学的にも評価をすることである。さらに、サーベイランスデータによる現行ワクチン効果の評価(接種量、接種時期等)、副反応の頻度等による接種量や禁忌条件の変更、ワクチンのない疾患の流行具合と新ワクチンの必要性など、ワクチン全般に目を配った検討や勧告が行われている。そして大変すばらしいことは、メンバー以外の参加者からの発言も許されることであろう。このためには各参加者の成熟も必要であろうが、伝統的にスムーズに動いているようである。もっともここに提案される議題の中心的企画は NIP (National Immunization

W. Kacinski

Programs)が行っている。ここでは詳しくは述べないが、NIPの仕事は予防接種に関する企画をし、これを実行に移すために必要な関連事項すべてに関与しているといつてよいであろう。

またヨーロッパには多くの国があり、歴史的にそれぞれの国の考えで接種が行われてきている。これを統一するのは至難の業であるが、EU参加51か国の間ではWHO Euroが音頭を取って新しいワクチンから接種方法を統一する方向で Wilder European Policy づくりが進んでいるようである。⁷⁾

5 今後への問題点

まず大切なことは、日本国として国民が納得するワクチンビジョンを持つことである。それには官側の意見のみでなく感染症専門家、小児科医、公衆衛生学者、ワクチン専門家、ワクチンメーカー、人権団体、ワクチン予防可能疾患で子供を亡くした保護者、ワクチン健康被害にあった関係者(保護者)、メディアの方等が参加できる検討の場を設置することであろう。そうすることにより今接種しているワクチンの改善、新しいワクチンの導入等を含めた10年、20年先を見つめた検討ができると思う。米国のACIPのような組織ができれば素晴らしいが、そのためにはACIPを支える組織が必要である。それには厚労省が縦割り行政をやめて、ワクチン全体を統括するような課を作り全体の一本化が必要であると思う。これは簡単なことではないが、やれないことはないであろう。さらに、感染研情報センターの充実であろう。CDCと同じまどとは行かなくても少なくとも人を増やし、感染症のサーベイランスを充実することが予防接種の充実につながると思う。日本には大学、研究所をはじめ多くの感染症の研究者がいる。この方たちの総力を結集できる組織が欲しい。そういう努力によってワクチンの改良もできるのではないと思う。具体的には医療基盤研究所等を共同利用して、相互の関係を深めることであろう。企業ももちろんこれに参加していただく必要がある。

日本には、既に世界の何億人という子供たちが恩恵に接しているすべてのワクチンがあるわけではない。例えばヘモフィルスインフルエンザb型菌ワクチンはまもなく入るが、肺炎球菌結合型ワクチン、麻しん・風しん・おたふくかぜ混合ワクチン(MMRワクチン)、不活化ポリオワクチン等は日本にはまだない。感染症により多くの子供たちの命が失われるのには耐え難い。世界には既に開発され使用に耐える肺炎球菌小児用ワクチン、ロタウイルスワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンなど、日本にはなくて世界で使われているワクチンがある。これらのワクチンの導入についても検討できるような場を作らなければいけない。

6 おわりに

ワクチンの利用は臨床の現場である。理論的にはよくても接種効果がないワクチンは意味がない。お読みいただく皆さんには日本の臨床医はワクチンへの大きな期待と希望を持っており、我が国の感染予防の戦略武器として重要なものであることを十分認識してほしい。使いたいワクチンが容易に使用できる体制作りが、日本には必要であることをご理解いただければ大変うれしい。

参考文献

- 1) 予防接種関係法令集。細菌製剤協会。
- 2) 神谷 齊。感染・炎症・免疫。36, 311-325(2006)。
- 3) 厚生労働省血液対策課ワクチンビジョン推進委員会。報告集1, 2。
- 4) 2008年4月10日第4回ワクチン産業ビジョン推進委員会配布資料A。ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ検討とりまとめ。pp.1-3。http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/dl/s0410-2.a.pdf
- 5) 神谷 齊。インフルエンザ。4, 141-147(2004)。
- 6) Orenstein W. A. *et al.*, Eds. by Plotkin S. A., Orenstein W. A. "Vaccines," 4th Edition, Saunders, 2004, pp. 1357-1386.
- 7) Salisbury D. M., Olive J. M., Eds. by Plotkin S. A., Orenstein W. A. "Vaccines," 4th Edition, Saunders, 2004, pp. 1387-1406.

米国のワクチン行政に学ぶ

神谷 元¹ 神谷 齊²

Learning from the US immunization administration

¹Hajime Kamiya, ²Hitoshi Kamiya

¹Emory University Rollins School of Public Health

²Honorary Director, National Hospital Organization, Mie National Hospital

Abstract

The US federal government has been providing support to state and local health departments for immunization program since 1920's. Many government and nongovernment organizations, groups and personnel are involved in the process of the US immunization program. These organizations and groups are moving towards the same direction under the policy of "reducing the incidence of vaccine preventable diseases and to increase the safe usage of vaccines and related biological products". Thus every organization keeps step with the others, which will make states and other local government easier to follow the recommendations. In this review, we will introduce the system and structure of the US immunization administration and indicate why the US has succeeded to decrease vaccine preventable disease with immunization.

Key words: US immunization administration, ACIP, COID, VICP

はじめに

ワクチンが疾病予防上最も有効な手段の一つであることは疑いのないことである^{1,2)}。アメリカ政府は1920年代より州および各地方自治体へ小児健康保険予算を計上しており、その一部は予防接種政策への予算として使用されてきた。1955年不活化ポリオワクチン開発をきっかけに政府は予防接種用予算を計上し始め、1966年より法律(Vaccination Assistance Act)によりその予算が合法化された³⁾。それ以降、アメリカ政府は継続的に予防接種政策の援助を行い、その結果、予防接種によって予防可能な疾患

(VPD)の患者数は激減している(表1)。この成果はアメリカの予防接種政策における政府、地方自治体、研究者、企業の効率の良い協力関係のうえに成り立っていることにほかならない。

本稿ではアメリカの小児予防接種政策のシステムを紹介し、なぜ現在のような成果をあげているかについて考察する。

1. 開発から承認まで

アメリカの小児予防接種プログラムにおいて使用されているワクチンはAdvisory Committee of Immunization Practices(ACIP)によって推奨されるまで、同じようなプロセスを踏んでいる

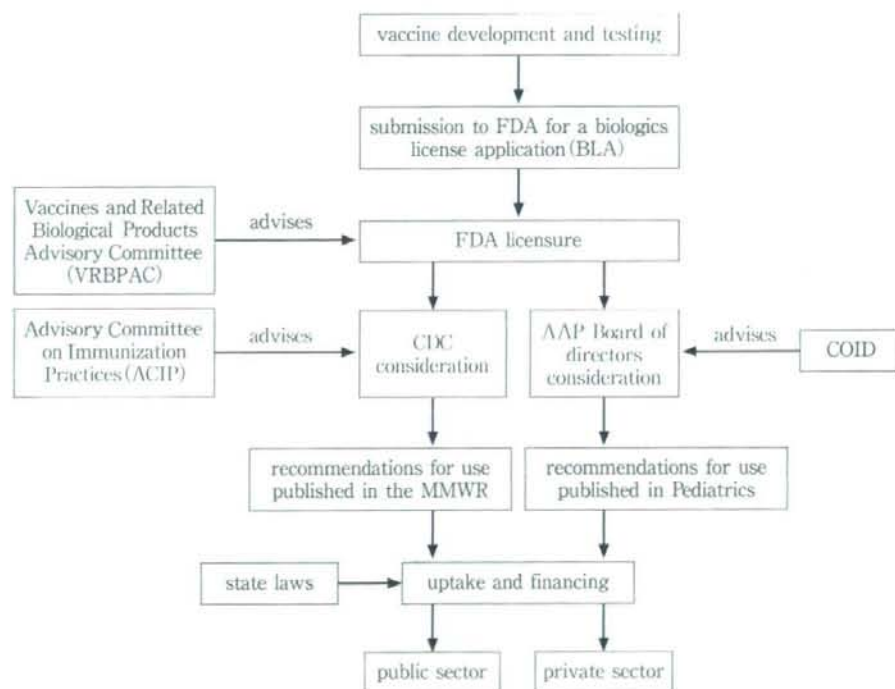
¹Emory University Rollins School of Public Health ²国立病院機構三重病院 名誉院長

表1 アメリカにおける予防接種により予防可能な疾患の20世紀の年間罹病率と2006年の罹病率の比較

disease	20th century annual morbidity ¹	2006 reported cases ¹	percent decrease
smallpox	29,005	0	100%
diphtheria	21,053	0	100%
measles	530,217	55	>99%
mumps	162,344	6,584	96%
pertussis	200,752	15,632	92%
polio (paralytic)	16,316	0	100%
rubella	47,745	11	>99%
congenital rubella syndrome	152	1	>99%
tetanus	580	41	93%
<i>Haemophilus influenzae</i>	20,000	208*	99%

¹source: JAMA 298(18): 2155-2163, 2007.

*29 type b and 179 unknown (<5 years of age)

図1 アメリカにおける小児予防接種の recommendations 作成の流れ (文献⁹より改変, Dr. Pickering 許可の下掲載)

(図1)⁹. ワクチンがFood and Drug Agency (FDA)によって承認される前の段階では、主にNational Institute of Health (NIH)が基礎実験、動物実験の技術、資金などをサポートしている。臨床前実験を合格するとそのワクチンに対して

4段階の治験が課せられる(図2)。最初の3段階はFDAによる承認前ではあるが、FDA内のCenter for Biologics, Evaluation, and Research (CBER)により治験の許可を得て行われる。この許可を得るには研究者は臨床前実験の結果、

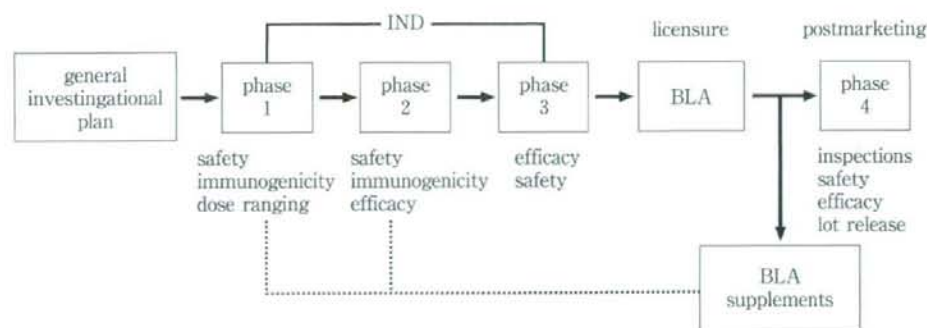


図2 アメリカにおけるワクチンの開発と試験の流れ

試験の計画，ならびに研究者の適正を示した investigational new drug (IND) と呼ばれる書類を CBER に提出し，承認される必要がある。

試験第1段階は少数のボランティア (10-100 人程度) を対象に行われ，短期の安全性についての調査が行われる。第2段階ではより多くの対象者数 (100-1,000 人程度) にワクチンを接種し，安全性，免疫原性および有効性について調査する。第3段階では対象者数を更に増大し (500-20,000 人程度)，第2段階と同様の調査を行う。これらの調査は通常 randomized, doubleblinded, placebo-controlled 形式で行われ，主に NIH が予算を提供する。

試験第3段階が終了した時点で，ワクチンの有効性，安全性が確認されたワクチンについて，研究者または企業は biologics license application (BLA) と呼ばれる申請書を CBER に提出する。これには，それまでの試験結果はもとより，ワクチン製造工場の機能，安全性などを記している。CBER は BLA の審査はもちろんのこと，実際に工場の立ち入り検査などを行い，それらの結果を Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) と呼ばれる独自の委員会に提出する。VRBPAC は FDA 長官により任命された免疫学，分子生物学，ウイルス学，細菌学，疫学，予防医学などの有識者 15 名からなり，そのうち少なくとも 1 名は消費者側の代表者を含んでいる。VRBPAC は提出されたデータが十分であるかどうかを審議し，必要であれば追加の試験や承認後のデータ提出を BLA

提出者に求める。これらの審議に通過したワクチンのみ FDA から承認を得る。なお，ワクチンの添付書類の記載内容についても FDA の承認が必要である。

2. ワクチンの勧告

アメリカでのワクチンの勧告は 2 つの諮問委員会により作成される。1 つは Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) で，他方は American Academy of Pediatrics (AAP) の Committee on Infectious Diseases (COID) である。

a. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

ACIP は 1964 年に制定された Federal Advisory Committee Act により発足した。この委員会は予防接種に関する指導およびアドバイスを厚生大臣ならびに CDC センター長に行うことを目的としている。ACIP は 15 人のメンバー (ワクチン有識者，うち 1 人は消費者代表)，8 人の政府機関代表者 (ex officios)，25 人のリエゾン (ワクチン業務に携わる団体の代表者)，ならびに 200 人以上のオブザーバー (地方自治体の長から一般人まで誰でも会場に現れればオブザーバーとして参加できる) からなる。会議は年 3 回行われ，新しいワクチンの推奨決議から安全性，保存方法，接種法などありとあらゆる点について話し合われる。

新たなワクチンが承認されたり，現行の政策

の改訂や問題点が生じた場合などACIPでの検討課題が生じると、それについてのワーキンググループ(WG)が発足する。WGはACIPメンバー、ex officio、リエゾンはもとよりCDCスタッフ、およびその分野の専門家に構成される。このWGではevidenced basedに基づいた議論が1年以上も繰り返され、得られた結論はACIPの本会議に提出され審議に掛けられる。この審議では勧告の追加、変更が国民にとって有益か否かという点についてワクチンの有効性、安全性、コスト、そのほか様々な角度から検討される。最終的にACIPメンバーの投票により結論が決定されるが、正式な勧告として施行されるにはMorbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)に記載されることが必要である。

b. Committee on Infectious Diseases (COID)

COIDは全米小児科学会(AAP)の諮問委員会である。小児の予防接種に関する提案や助言をAAPの理事会に行うのが目的で、12人のメンバーから構成される。メンバーは各分野(小児科医、感染症、免疫学など)の専門家で構成されているが、政策決定を行ううえでメンバー自身に利益のある可能性のある人物(研究費を製薬会社から授与している、ある製薬会社の株主など)は選出されない。この委員会でもACIP同様evidenced basedに基づいた議論が行われ、決定事項はAAP理事会で承認後学会誌である'Pediatrics'に記載され初めて正式な推奨政策とみなされる。

AAPは政府機関ではないが、会員が小児科に携わっている人がほとんどであるため予防接種政策に大きな影響を及ぼしている。COIDの代表者はACIPのリエゾンであるし、ACIPとCOIDの勧告に大きな違いが生じて混乱が起きないように話し合いが双方間で繰り返されている(harmonization)。

3. 承認後の追跡調査(モニタリング, 治験第4段階)

新しい政策(例えば新しいワクチンの導入)が施行されると、その政策についての有効性、安

全性、供給具合、そしてコストについて厳しく追跡調査が行われる⁹⁾。各州は州内の医師に対し独自の報告義務疾患リストを設定し常にVPDの発生状況をモニターしている。また、CDCも独自のシステムで、VPDやワクチンの副反応事象の早期発見に努めている。

ワクチン接種後の副反応のモニタリングはFDAとCDCの共同責任となっている。医師はワクチンの副反応と思われる症例を診断した場合Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)に報告する義務がある¹⁰⁾。このシステムのデータは受動的であるため、正確性に欠けるが、CDCはこれらの情報を科学的に分析しACIPの本会議に報告するとともに、対応が必要である場合には更なる調査を行ったり、WGを通じて勧告の改訂などを迅速に行っている。

予防接種の接種率もモニターされている。CDCが行っているNational Immunization Survey (NIS)は全米50州および28都市部の19カ月から35カ月の小児の推奨ワクチン接種率を調査している。

4. 安全性と補償

a. National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)

1988年10月1日、その2年前に制定されたNational Childhood Vaccine Injury Act of 1986 (Public Law 99-660)によりHealth Resources and Services Administration (HRSA)にNational Vaccine Injury Compensation Program (VICP)が発足した。VICPは安定したワクチンの供給の保証、ワクチン価格の安定化、そしてワクチン接種により副反応が生じたケースの審査を行う場として立ち上げられた。VICPは各々のワクチンに定められた副反応が生じた場合、接種者が無過失でも一定の補償額を接種者に支払う保障制度である。あるワクチンを接種した場合、接種後どのぐらいの時間を置いてどのような症状が生じたらワクチンによる副反応であるという条件があらかじめ定められており、米国連邦裁判所Federal Claims法廷が補償されるべきケースかどうかを判定するが、通常は接種後

時間内に決められた症状が生じた場合、ほかに症状の原因となる理由がないかぎりワクチンが原因とみなされる。

補償金は Vaccine Injury Compensation Trust Fund (Trust Fund) から支払われる。Trust Fund の資金は各ワクチンにつき課せられた消費税 (\$0.75) が積み立てられることにより、まかなわれている。

b. Advisory Commission on Childhood Vaccines (ACCV)

ACCV は厚生大臣に VICP の運営に関する助言を行う諮問委員会である。9人の投票権をもつメンバーで構成され VICP の監視、ならびに質の向上を目的とした提言を行っている。

5. 予 算

アメリカでは、貧しくて保険に加入していない子どもたちや、加入者でも保険が予防接種代を負担しない場合、公的機関(保健所など)または公立病院が連邦政府や州の予算を用いてワクチンを購入し、それらの子どもにワクチンを接種する仕組みがある。その際政府は常に製薬会社と交渉し、少しでも安価な値段でワクチンを購入してワクチン未接種者にワクチンを提供する努力を行っている。このシステムの予算は Vaccine For Children (VFC) と Section 317 grant program という2つのプログラムの予算から捻出されている。

VFC を通して購入されるワクチンは、VFC の条件を満たす小児、および青年にワクチンを接種する医師を登録し、彼らに無料でワクチンを提供するシステムである。公的機関の医師はもちろんのこと、開業医も登録可能である。Section 317 grant program は、毎年国会において予算が決定され、その資金は CDC から各州や地方自治体の予防接種プログラムへ分配される。これらの資金により調達されたワクチンは VFC ではカバーされない子どもたちへの予防接種に使用され、基本的には公的機関でのみ使用される。

6. 州の法律(通称 School Law)

アメリカでは子どもは11の VPD に対して定期接種が推奨されている。1980年以來、小学校入学時のこれらのワクチンの接種率は95%を超えている⁷⁾。この高い接種率は各州が包括的な予防接種の法律と規制を実施した結果である。その法律と規制とは各州が幼稚園入園時、または小学校入学時に各州が規定する必須のワクチンの接種証明書、または疾患罹患証明書の提出を義務付けたものである。また、この法律および規制はそれぞれの州独自のもので、各州にそれぞれ特徴がある。また、すべての州において基礎疾患のある児に対するワクチン接種免除が認められているほか、48州において宗教的理由によるワクチン接種の拒否が、21州において哲学的な理由によるワクチン接種拒否が認められている⁸⁾。

School Law は小学生の接種率の向上に役立つだけでなく、VPD の減少、更には排除 (elimination) 達成において重要な役割を果たしている。School Law と VFC, Section 317 grant program により、事実上すべてのアメリカの小学生は所在地、家庭の経済状況、および人種にかかわらず予防接種を受けることが可能となっている。

7. 国家レベルのワクチンプログラム

a. The National Vaccine Program Office (NVPO)

1946年に制定された Public Health Service Act を拠り所に、アメリカ連邦国会は1986年に厚生省内に National Vaccine Program Office (NVPO) を設置した。この部署は VPD の予防と予防接種の副反応の根絶を究極の目標とした National Vaccine Plan 遂行のため、各政府内機関 (CDC, NIH, FDA, HRSA など) の連携を高めることを目的としている。

b. The National Vaccine Advisory Committee (NVAC)

NVAC は NVPO の部長に対し National Vaccine Plan を遂行するにあたっての指導や助言を行