
感染対策 ICT ジャーナル

Infection Control Team

Vol. 4 No. 1 2009 winter

The Journal for Infection Control Team

別刷

ヴァン メディカル

医療従事者とワクチン予防可能疾患

感染リスク・問題点と対策②

医療従事者と風疹

宮崎千明

福岡市立西部療育センター長(小児科)

はじめに

風疹ウイルスによって起こる疾患には、風疹(rubella)と先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome; CRS)の2つがある。現在わが国の風疹流行は沈静しており、風疹やCRSを診たことがない医師や看護師も少なからずおられると思うが、本稿では、風疹と医療従事者との関連、院内感染予防について述べる。

風疹

風疹ウイルスは経気道的に飛沫感染し、潜伏期は14~21日(平均16~18日)。淡紅色の発疹は発熱とともに出現し、3日前後で解熱とともに消退する。後頭部や耳介後部などのリンパ節腫脹、軽度の眼球結膜充血、咽頭痛、倦怠感などがみられる(図1)。一般に軽症で経過するが、成人では発疹が出血性になったり、膝、足、肘、手首、指などの関節炎(腫脹と痛み)がしばしばみられる。また

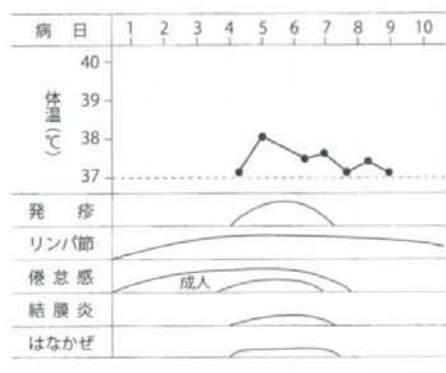


図1 風疹の臨床像

(文献1より)

合併症として血小板減少性紫斑病が3,000例中1例、脳炎が6,000例中1例に起こる。不顕性感染や非典型例が30%程度ある。

風疹の診断は、急性期(発疹出現後3日以内)と回復期(第1回採血から7~14日目)のペア血清で風疹赤血球凝集抑制(HI)抗体価を測定して、陰性(8倍未満)からの陽転、または4倍以上の抗体価の上昇を確認する。風疹特異IgM抗体(ELISA法)の上昇もよい指標になる¹⁾。

先天性風疹症候群(CRS)

風疹に免疫のない妊婦が在胎20週までに風疹ウイルスの「初感染」を受けると胎児の持続感染が起こり、新生児に一過性の症状(低出生体重、肝脾腫、肝炎、紫斑など)や、白内障、風疹網膜症(疾患特異的だが視機能には影響がない)、心疾患(動脈管開存、末梢性肺動脈狭窄など)、高度感音難聴などの先天異常がみられることがある。妊娠初期ほど異常の出現率が高く、症状も重くなる。20週以降の感染では永続的な障害を残さない¹⁾。

母体の再感染では基本的にはCRSは出ないといわれているが、極めてまれには、ワクチン接種既往があり、妊娠前風疹抗体弱陽性の母体が妊娠中に風疹ウイルスの曝露を受けてCRS児が出生することがある²⁾。

風疹流行とワクチン対策

1964-66年に本土復帰前の沖縄では風疹大流行に伴い400人を超えるCRS難聴児が出生した。わが国では1960-70年代には10年おき、その後は約5年おきに春から初夏にかけて3-10歳を中心に流行していた。

1977年に中学生女子への風疹ワクチン接種が始まり、1989年4月から1993年4月まで麻疹・ムンプス・風疹混合生(MMR)ワ

クチンの幼児接種がなされたが頓挫した。

1994年に予防接種法が改正され、風疹ワクチン単独で12-90ヵ月未満の男女小児に1回定期接種する(標準的な接種時期は12-36ヵ月)に接種する方法が1995年より始まった。経過措置として中学校の未接種男女にも接種をすることにしたが、接種率は低迷した。

風疹生ワクチン、麻疹風疹混合(MR)ワクチン接種後の風疹抗体陽転率はいずれも95%以上で、効果は一般に長期に持続する。しかし1回目の接種を受けていない者も残存し、受けた者も流行の沈静化に伴い自然追加免疫がかからずに抗体が徐々に低下するので、麻疹排除計画に伴い、中学1年生と高校生3年生にもMRワクチンの接種が2008年4月から開始され、麻疹、風疹ともに日本でも計2回接種になった。

定期接種について現状を以下にまとめる。

- ①子どもが生後12ヵ月になったらすぐにMRワクチンを接種する。
- ②保育園や幼稚園の年長児は就学前に2回目のMRワクチンを接種する。
- ③3期(中学1年生)または4期(高校3年生)でMRワクチン接種する。

現在、明らかな風疹流行はみられていないが、以上のような歴史的背景から、表1に示す年齢別風疹抗体陰性率のように、広い年齢層の男性成人と10代男女を中心に3百万人以上の感受性者が残存している³⁾。

医療従事者とワクチン接種

風疹やCRSはワクチンで予防できる。問診による風疹罹患歴は信頼性が低いので、風疹の診断や感染の既往の診断には血清学的検査が不可欠である。寺田らによれば、全国31大学入学時の風疹未罹患、未接種者が10%、不明者が11%であり⁴⁾、岡山県内の大学生の

表1 男女別・年齢群別 風疹 HI 抗体陰性率：HI 抗体価 1：8 未満

	男性 (%)	女性 (%)
0-5 ヶ月 [※]	64	23
6-11 ヶ月 [※]	97	90
1-4 歳 [※]	18	18
5-8 歳	9	7
9-12 歳	17	15
13-16 歳	16	14
17-19 歳	9	8
20-24 歳	4	4
25-29 歳	17	4
30-39 歳	26	3
40-49 歳	23	6
50- 歳	8	6

※ 0-5 ヶ月群は男性 11 名、女性 13 名
6-11 ヶ月群は男性 35 名、女性 31 名
と少人数における結果である。

これらの年齢層は前後の世代
と比べて抗体陰性率が高い。
(=抗体保有率が低い)

これらの年齢層における男性は
女性と比べて抗体陰性率が高い。
(=抗体保有率が低い)

(2006 年度感染症流行予測調査より：暫定値)

(国立感染症研究所感染症情報センター：感染症流行予測調査 2006 年 風疹 男女別・年齢群別 風疹 HI 抗体陰性率
http://idsc.nih.gov/jp/yosoku/Rubella/2006R/Fig06_2.pdf より)

抗体陰性率は 16.5%と報告している⁵⁾。

風疹罹患が確実な者を除き、医療従事者は風疹ワクチン(または MR ワクチン)を最低 1 回(できれば 2 回)接種する。風疹抗体検査(赤血球凝集抑制反応：HI 法)を行う場合、

抗体陰性(8 倍未満)または弱陽性(8 倍または 16 倍)であれば風疹生ワクチンの接種を勧める。免疫のある人にワクチン接種しても害はないので、感染歴やワクチン歴が不明な場合、抗体検査なしでワクチンを接種するこ

表2 院内感染対策としての風疹ワクチン接種と検査

- 1 医療従事者および学生は、自分が風疹に対して免疫があることを確認する。
- 2 医療・看護系学校に入学する場合に、風疹ワクチン(またはそれを含む MR ワクチンや MMR ワクチン)の 2 回接種を求める。または風疹罹患や風疹免疫の血清学的な証明を求める。
- 3 入学後適当な時期や実習に出る前、または就職時に風疹 HI 抗体検査を行い、陰性であることを確認する。HI 抗体陰性者(8 倍未満)には追加接種し、弱陽性者(16 倍以下)は追加接種が望ましい。
- 4 入院患者の全てに対して入院時に風疹罹患歴と風疹ワクチン歴を聴取し、できれば母子手帳で確認する。未罹患、未接種者には病状をみながら、可能であれば適当な時期の接種を勧める。
- 5 入院患者に風疹疑い患者が発生した場合には、患者を隔離するとともに、HI 法と EIA-IgM で血清学的診断をする。修飾麻疹、パルボウイルスやエンテロウイルス、EB ウイルス感染などの鑑別を行う。

とも可能である。いずれの方法をとっても、最終的に医療従事者自身が、自分が風疹に対して免疫があることを確認しておく(表2)。

どの方法をとるかは、費用対効果も含めて各病院の事情によると思われるが、2008年から高校3年生のMRワクチンの予防接種法による追加接種が始まったので、医療看護系大学では、入学時に麻疹、風疹ワクチンを含むワクチンの2回(または罹患証明)を求め、実習前に抗体価を確認しておくのが実際的である。

また、風疹は身近な人からの感染が多いので、医療従事者の子どもや配偶者の予防接種も大切である。現在幼児のMRワクチンの定期接種率は1期で95%程度、2期で85%程度であるが、さらに接種率を上げる必要がある。3期と4期は低迷しているため、さらなる対策が必要である。

定期接種を過ぎて未感染、未接種の人は年齢、性別を問わず、任意(有料)でワクチン接種を受ける。特に妊娠・結婚を控えている思春期、若年成人女性は積極的に勧奨する。

風疹ワクチンの副反応は軽微であるが、成人女性の場合、接種後の関節腫脹がやや多いとされている。またMRワクチンの場合には麻疹ワクチンの副反応との和になるが、2回目の接種では副反応は軽減する。

院内感染予防

風疹疑い患者が院内で発生した場合、飛沫感染するので患者は個室に隔離し、ガウン、マスク、手洗いなどの標準予防策を、発疹出現後7日間は行う。CRS児は長期(数ヵ月-1年間)に尿中等にウイルスを排泄するので母子隔離等を考慮し、他の妊婦との接触は特に注意する。しかし現在のように風疹流行がない状況下では、修飾麻疹、伝染性紅斑、伝染

性単核症、発疹を伴うエンテロウイルス感染症など、他のウイルス性発疹症との積極的な鑑別が必要である。

感染症法では、風疹と先天性風疹症候群は5類感染症で全数報告疾患であり、診断した医師は7日以内に保健所に届ける。

曝露後のγグロブリンや風疹ワクチンでは発症を予防できないが、風疹に免疫のない者が曝露を疑われた場合に風疹ワクチンを接種することはかまわない。

付) 妊婦の抗体検査

風疹HI抗体が陰性または弱陽性(HI16倍以下)であれば、感染を受ける可能性があるため妊娠中(特に前期)風疹患者との接触を避けるよう指導し、出産後(褥婦も可)にワクチンを接種して次回の妊娠に備える。

妊婦で問題になるのは、風疹HI抗体価が高い値(256倍以上)を示し、風疹特異IgM抗体が測定された場合である。IgMが陰性であれば過去の感染としてほぼ問題ないが、IgM陽性の場合でも、風疹HI抗体価は自然感染後長く高く持続すること、IgM抗体も数ヵ月間検出されること、検査上の偽陽性などの問題などがあるので正確な感染時期が特定しづらい。判断に迷う症例では血清を捨てずに凍結保存し、専門家の判断を仰ぐ。文献7に妊婦における風疹抗体検査のガイドライン案が示されているので参照していただきたい。

妊婦が風疹ウイルスに感染しても必ずしも胎児感染を起こすわけではなく、感染してもCRSを必ず発症するわけではない。最近特定の検査機関ではPCR法を用いて胎児検体(羊水や胎盤絨毛など)からウイルス遺伝子を検出することも技術的には可能である。

おわりに

風疹と CRS はワクチンで予防可能な疾患であり、MR ワクチンの接種率を上昇させ 2012

年までに麻疹と風疹がわが国から排除されることを期待したい。それが究極の院内感染対策である。

Reference

- 1) 宮崎千明：日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007. 日本小児感染症学会編, 東京医学社, 東京, 2006, p263-270
- 2) 渡部晋一, 豊田直樹, 北 誠ほか：風疹ワクチン接種歴のある母親から出生した先天性風疹症候群の 1 女児例, 日児誌 110: 447-449, 2006
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター <http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Rmenu.html>
- 4) 寺田喜平, 雪吉孝子, 小坂康子ほか：全国一般 31 大学の入学時における麻疹, 風疹の既往歴および予防接種歴調査, 小児科臨床 60: 1807-1810, 2007
- 5) 寺田喜平, 小坂康子, 新妻隆広ほか：大学入学時における既往歴および接種歴調査と抗体検査の比較, 日児誌 110: 767-772, 2006
- 6) 国立感染症研究所：<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>
(上記 6 は国立感染症研究所感染症情報センターの HP であるが、風疹と風疹ワクチンについて広汎で新しいデータが参照できるので、アクセスをお勧めする)
- 7) 国立感染症研究所：<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>

米国 ACIP と小児のインフルエンザワクチン

福岡市立西部療育センター

宮崎 千明

小児科臨床別刷

61 : 2008-10



米国 ACIP と小児のインフルエンザワクチン

福岡市立西部療育センター

みやざきちあき
宮崎千明



はじめに

2008年2月に米国ジョージア州アトランタ市の CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が主催する ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) に参加する機会を得た。そこで見聞き感じた点を述べ、米国のシステム、今後の動きを考察するとともに、日本における今後の予防接種、感染症対策の課題について述べたい。



1. ACIP の仕組み

1. 構成メンバー

ACIP コミッティーは、15人の投票権を持つメンバーが全国の予防接種の専門家の中から、CDC の Department of Health and Human Services (HHS) によって選任される。米国小児科学会の Red Book の編集長の Dr. Pickering LK が ACIP の現事務局長である。Red Book の日本語訳を改版ごとに発刊していることを伝えるととても驚き、喜んでおられた。現在のメンバーの約半数は女性で、中堅といった印象の方たちである。

ACIP には上記15人以外に投票権を持たない8つの政府機関等 (FDA や NIH など) の代表 (ex-officio members: あて職) を有している。さらに、米国小児科学会等の約

25の関係団体の代表者が参考人 (Liaison representatives) として参加し、投票メンバーのテーブルの周りをとり囲むように外のテーブルにつき、討論に参加する。それ以外に、事前に出席を許可された一般聴衆が150人程度傍聴参加するが、Dr. Plotkin らワクチン界の大ベテランたちの顔もその中に散見され、一般席から挙手をして意見を述べておられた。投票にかけられた議題には、15人のメンバーが一人一人賛否を表明し、議長 (現在は Dr. Morse DL) が多数決を基本にまとめ、ACIP の結論とされる。ワクチン開発や供給の話題などではメーカーも演者として報告することがある (表)。

2. ワーキンググループ (WG)

ACIP ミーティングは年に3回定期開催 (2月, 6月, 10月) され、3年先までの日程が決まっている。ミーティングに報告する資料を作り、施策提言をまとめていくのが WG である。各ワクチンごと、課題ごとに20人程度のメンバーで構成されている。ACIP 投票メンバーも加わるが、実務を担っているのは CDC を始めとする研究者、実務者達である。疫学データ、効果、副作用データ等の収集や解析を行い、ワクチン開発や供給体制を勘案しながら ACIP に報告や提言を行っている。

二日間の討議の中で10程度の議題が提出されるが、報告が主体の議題と、投票 (議決) まで持って行く議題にわかれている。報告と

表 ACIP メンバー

-
1. 投票権のある15名 (Members)
 2. 関係機関役職 (Ex officio members)
 - Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)
 - Department of Defense (DOD)
 - Department of Veterans Affairs (DVA)
 - Food and Drug Administration (FDA)
 - Health Resources and Services Administration (HRSA)
 - Indian Health Service (IHS)
 - National Vaccine Program Office (NVPO)
 - National Institutes of Health (NIH)
 3. 関係団体代表 (Liaison representatives)
 - American Academy of Family Physicians (AAFP)
 - American Academy of Pediatrics (AAP)
 - American College Health Association (ACHA)
 - American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
 - American College of Physicians (ACP)
 - American Geriatrics Society (AGS)
 - American's Health Insurance Plans (AHIP)
 - American Medical Association (AMA)
 - American Osteopathic Association (AOA)
 - American Pharmacists Association (APhA)
 - Association for Prevention Teaching and Research (APTR)
 - Biotechnology Industry Organization (BIO)
 - Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI)
 - Department of Health, United Kingdom
 - Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)
 - Infectious Diseases Society of America (IDSA)
 - National Association of County and City Health Officials (NACCHO)
 - National Foundation for Infectious Diseases (NFID)
 - National Immunization Control and Child Health Program, Mexico (NIACCHO)
 - National Medical Association (NMA)
 - National Vaccine Advisory Committee (NVAC)
 - Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PhRMA)
 - Society for Adolescent Medicine (SAM)
 - Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)
-

簡単な議論であった議題は次回や次々回に投票に回るものが多いようである。一つの議題では数人の WG メンバーが、あるワクチン、またはある課題に関する複数の報告をするので、現状が把握しやすく、よくまとまった議論が開ける。プレゼンテーションはパワーポイントで行われるが、そのすべてのスライドは印刷され配布される。重要な問題については文章によるドラフト (バックグラウンド資

料) が配布されている。



II. 2008年2月の会議のポイント

さて2008年2月の ACIP ミーティングでも様々な話題が議論されたが、最も大きかったのはインフルエンザワクチンの勧奨に関するものであったが、それは次項に譲り、それ以外の議題のポイントを述べたい。

1) 髄膜炎菌ワクチン：2歳から10歳の一般小児への勧奨の是非が投票にかけられたが、必要性が低いとの理由で否決された。

2) ヒトパピローマウイルスワクチン (HPV)：4価ワクチンと2価ワクチンの評価がなされ、26歳以上の女性への接種の必要性が議論された。(次回に投票予定)

3) ワクチンの安全性：Vaccine Safety Datalink のシステムとそこで収集されたMMRV (麻疹・ムンプス・風疹・水痘4混) ワクチンのデータが報告された。MMRVはMMR+Vに比べて熱性けいれんがやや高いとされ、混合ワクチン推奨の文章の若干の変更が議論された。

4) ワクチン供給：米国でもワクチンの安定供給は問題が多いようだ。Hib ワクチン (製剤のリコール問題)、MMRV ワクチン (帯状疱疹ワクチン製造のため水痘ワクチンが不足)、日本脳炎ワクチン (日本が製造を中止したので輸入が止まった) 等の不足が報告された。

5) 麻疹流行：2007年夏に日本の少年野球チームが持ち込んだ麻疹が話題にされることを覚悟していたが、直前のサンディエゴでの麻疹流行の報告があった。スイスからの輸入麻疹であったが、小流行した地域の9%の児童がワクチン未接種だったと報告され、米国も万全でない状況が浮き彫りになっていた。同行の岡部信彦国立感染研感染症情報センター長が2008年からの日本の麻疹対策について報告された。麻疹対策に関してはACIP終了後に日米小ミーティングを開いていたので、議論をすることができた。

6) ロタウイルスワクチン：1価ワクチンと4価ワクチンの効果比較が報告され、接種スケジュールがワクチンごとに違いすぎると混乱するので、有効かつ安全な勧奨方法の試案が示された。

7) 日本脳炎ワクチン：阪大微研の現行品製造中止に伴いワクチン不足に陥っており、

北京オリンピックを控えて軍が備蓄するワクチンの一般使用が議論され、欧州で開発された組織培養ワクチンが紹介された。

8) その他、妊娠中のワクチン接種、狂犬病ワクチンや炭疽菌ワクチンの現状が紹介され、改訂作業中のワクチン接種に関する一般的な指針も報告された。



III. インフルエンザワクチン

今回のACIPの最大の話題は、インフルエンザワクチンの一般小児への広い勧奨を議決したことであった。

米国では2006年6月のACIP勧告にて、2004年に発表した6~23カ月児へのインフルエンザワクチン接種勧告を24~59カ月児へ年齢を拡大するとともに、9歳未満の未接種児に対し2回の接種を強く推奨した。しかし、全米6地区における2006~2007シーズンの6~59カ月児のワクチン接種率の評価(MMWR 56 (37) 963~965)では、6~23カ月児での1回以上接種率は13.9~46.6%、完全接種率は3.0~26.9%であった。また、24~59カ月児では、1回以上接種率は6.2~22.4%、完全接種率は1.9~18.1%であり、すべての地域において、6~23カ月児に比べ低値であった。以上のように健康小児のインフルエンザワクチンの接種率そのものがまだ低迷しているのが現状である。

不活化ワクチンとともに経鼻生ワクチンについても健康な2~49歳の接種を勧告した2007年10月のACIP決議前後に、以下のような議論がワーキンググループでなされた。米国ではインフルエンザは大きな疾病負担があり、具体的には5歳未満の小児のインフルエンザ罹患1,000人に1人が入院し、20%が医療機関を受診する。6~23カ月の乳幼児はインフルエンザによる入院のリスクが高いが接種率は低い。学齢期は死亡率や入院率は低い、罹患率が高く、周辺への感染源にな

り、罹患中の家族の社会的負担も増加する、などである。

このような背景のなか、2008年2月のACIPは、ハイリスクであるかどうかを問わず、6カ月～18歳までのすべての小児にインフルエンザワクチン接種を勧奨することを議決した。この勧告が完全実施されれば全米で3,000万人が新たに接種対象となる。そのため実行には様々な困難が予想される。2008～09年実施には現実的に厳しいものがあり、勧奨時期についてかなり議論がされたが、結局、可及的速やかに、遅くとも2009～10年実施までには勧告が実施できる体制を整えようとの意見で集約された。ACIPが決めない限り前へ進まないとの思いがあるように見受けられた。効果についての議論はあまりされなかった。

さらに、2010～11年期中に学齢期の小児と接する家族やケア提供者へ、2012～2013年には全国民対象に接種勧告を広げようとの案もある。

今回の大胆な施策変更には、米国でのインフルエンザワクチン供給体制が現状でも不安があることに加え、新型インフルエンザの登場を懸念して政府が多額の予算を計上してワクチン供給体制を整えようとしている動きと連動しているものと思われる。もちろんこの議論にはワクチン供給、効果、安全性、疾病負担、実行可能性、コスト効果などの更なる議論が必要である



IV. 日本の課題

日本ではワクチンや予防接種施策に関する議論を定期的、総合的に議論をし、政府に提言していく仕組みがまだない。ワクチンそのものの承認や安定供給に関しては厚生労働省医薬食品局（審査管理課や血液対策課）が、予防接種施策は同省健康局結核感染症課がそれぞれ担当している。

前者は昨年「ワクチン産業ビジョン」を策定し、その推進のため「ワクチン産業ビジョン推進委員会（座長：倉田毅）」を年に数回開催している。後者は2004年から「予防接種に関する検討会（座長：加藤達夫）」を、中断期間をはさみながら不定期に開催し、予防接種の広範な議論を行い、昨年麻疹排除計画を提言した。今年7月にまた再開された。

使用できるワクチンがなければ予防接種施策は策定できないし、国の施策の方向性が見えなければワクチンの開発や海外からの導入にはずみが見つからない。したがって、より長期的展望に立ったワクチン行政を実現させるために、米国のACIPにならって、日本版ACIPの設立を望む声が近年高まっているが、簡単にはいかないようである。

また、ワクチンの実際の審査は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が担当する。米国のFDAに相当するPMDAの生物製剤系審査部の中にワクチン専門担当部署が作られ、徐々に体制の整備がなされてきているが、FDAに比べてなお少人数での審査を強いられているようである。さらなる体制整備を願いたい。

今回ACIPを視察し最も強く感じたことは、ACIPを支えているのは常設された強力なWGの存在である。20名を超える専門家集団が常にデータ収集と施策を考え、時期に応じてACIPに報告し、タイムテーブルを示している。2月に報告と議論までだった議題のいくつかは6月のACIPで投票にかけている。米国の迅速な施策変更を支えているのはまさにWGである。日本版ACIPを作っても実働班を組織しなければ絵に描いた餅になるだろう。ワクチン、予防接種、感染症に関する諸学会や国立感染症研究所、PMDA、医師会など、わが国の関係者の総力を結集して、各ワクチンごと、課題別のWGを構築して動き出す時期に来ていると思われる。



おわりに

Hib ワクチンが近々発売になるが、開発から治験、治験から承認、承認から発売までわが国では長い時間がかかった。その過程で、わが国で使用できるワクチンの数の少なさが国民の目にも明からになった。海外からは結合型肺炎球菌ワクチンやヒトパピローマ

ウイルスワクチンが導入されようとしている。国内でも組織培養不活化日本脳炎ワクチン、DPT-IPV ワクチン、新型インフルエンザワクチン対策用プレパネミックワクチンなどが開発中である。子どもたちが罹らずに済む病気から守られるために、国内外のよいワクチンが早く導入され、定期接種になるよう、米国のシステムを参考にしつつ、日本でも官民そろっての努力が求められている。

「小児科臨床」バックナンバー

(第60巻 2007年)		(第61巻 2008年)	
第1号	ミニ特集 子どもの性と心 ……¥2,415	第1号	ミニ特集 小児の輸液療法 ……¥2,415
第2号	ミニ特集 ここまで分かる成長曲線 ……¥2,415	第2号	ミニ特集 感染症迅速診断キットの 進歩と課題 ……¥2,415
第3号	ミニ特集 循環器領域の診断・治療Update ……¥2,415	第3号	ミニ特集 喫煙による子どもの健康被害 ……¥2,415
第4号	特集 どう関わるか—子ども虐待 ……¥4,620	増刊号	ここまで分かる 「小児の単純X線写真とエコー画像」……¥6,195
第5号	ミニ特集 OD診療第一線 ……¥2,415	第4号	巻頭総説 予防接種2008：何が変わり、 何が問題か？ ……¥2,415
第6号	ミニ特集 意見・異見 夜尿をめぐって……¥2,415	第5号	ミニ特集 小児の口腔保健 Update ……¥2,415
増刊号	知っておきたい「小児の皮膚」……¥6,195	第6号	巻頭総説 自然免疫の生体における 役割と関連する疾患 ……¥2,415
第7号	ミニ特集 原発性免疫不全症の新しい分類……¥2,415	第7号	特集 「食育講座— 小児医療に関わる人のために」……¥4,620
第8号	ミニ特集 ジェネリック医薬品の現状と課題 ……¥2,415	第8号	ミニ特集 夏休みの事故と病気 ……¥2,415
第9号	ミニ特集 これからのワクチン・予防接種……¥2,415	第9号	ミニ特集 ここまで分かっている 免疫不全症候群 ……¥2,415
第10号	総説 災害対応の基本とトリアージ ……¥2,415		
第11号	ミニ特集 見落としかねない、見落としてはならない 「溶連菌感染の続発症」 ……¥2,415		
第12号	特集 子どもの薬—私なら今これを こう使う ……¥4,620		

ご注文は次のところにご連絡下さい。

(株)日本小児医事出版社 〒160-8306 東京都新宿区西新宿5-24-18 TEL 03-5388-5195, FAX 03-5388-5193

URL <http://shoni-iji.com>

予防接種各論

日本脳炎ワクチンの接種法

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

- 現行の不活化日本脳炎ワクチンは1954年来、国の重要な公衆衛生対策の一つとして行われ、特別対策や臨時接種の時代を経て、1994年の予防接種改正後は定期接種の1類として①に示す年齢に規定回数を皮下接種する。
- 2005年5月末より国は、現行不活化日本脳炎ワクチンの積極的勧奨を一時差し控えている。
- 2006年8月および、2007年5月の結核感染症課長通知によれば、現在でも保護者への十分な説明と承諾があれば希望者には定期接種できるとしている。

定期接種^{*1}定期接種の第1期（基礎免疫）^{*2}

- 生後6か月以上90か月に至るまでのあいだにある者（標準として3～4歳）が対象となる。
- 初回接種：0.5mLを6～28日の間隔（通常のいい方では1～4週間隔）で2回皮下接種する。ただし、3歳未満の者には0.25mLを同様の方法で2回接種する。初回接種の1回から2回目までの間隔が発熱などの医学的理由等で4週以上あいた場合でも、要因が除去されてすみやかに接種すれば厚生労働省も定期接種とみなせるとしている²⁾。間隔があいてもワクチン効果は十分に認められる。
- 追加接種：初回接種後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下接種する。ただし3歳未満の者には0.25mLを同様に接種する。

定期接種の第2期

- 9歳以上13歳未満の者（標準として小学校4年生）に0.5mL皮下接種する。

任意接種

- 定期接種年齢をはずれた者は任意接種^{*3}として接種する。
- 用法・用量は定期接種と同様である。
- 30歳以上の成人・高齢者はかつて特別対策や臨時接種で接種を受けていた世代であるが、抗体陰性者が少なくないので（追加）接種が望ましい。

海外渡航前接種

- 日本脳炎は広く東南アジア、中国、インド、ネパール、パプアニューギニア、オーストラリア北部でも患者発生がみられ、必ずしも夏とは限らない。WHOはこれらの地域で年間2万人以上の患者発生を見積もっているので、渡航前には基礎免疫をつけたり、基礎免疫を小児期につけてから長い

*1
第3期の定期接種は2005年7月28日付けで廃止された。

*2
第1期の標準的な接種年齢が3～4歳とされているのは、3歳未満では日本脳炎患者発生が少なかったこと、乳幼児期には他のワクチン接種スケジュールが込み合うという理由で設定されたもので、医学的には3歳未満の接種も問題ないので、地域の日本脳炎患者の発生状況や海外渡航前などの事情があれば3歳未満で接種してかまわない。また、2回接種後おおむね1年後に追加接種するとなっているが、これも日本における日本脳炎患者発生時期が8～10月ごろに集中しており、臨時接種の時代から初回接種を流行期前に接種し、次年度の追加接種も同様の時期に接種していたことを踏襲した規定なので、1か月以上あければ追加免疫効果は十分であるとされている。1年中接種できるし、種々の事情で追加接種が1年以上（数年）間隔があいても追加免疫効果はある。

*3
法に基づかない接種。

① 日本脳炎ワクチンの接種

	対象者	標準的な接種期間	回数	間隔	接種量	方法
第1期初回	生後6か月から生後90か月に至るまでのあいだにある者	3歳に達したときから4歳に達するまでの期間	2回	1~4週	0.5mL	
第1期追加	生後6か月から生後90か月に至るまでのあいだにある者(第1期初回終了後おおむね1年おく)	4歳に達したときから5歳に達するまでの期間	1回		(3歳以上) 0.25mL (3歳未満)	皮下
第2期	9歳以上13歳未満の者	9歳に達したときから10歳に達するまでの期間	1回		0.5mL	

(予防接種ガイドライン等検討委員会, 2008²⁾)

期間がたっている場合には1回の追加接種が望まれる。

- ④ 現行ワクチンの免疫効果は4~5年以上あると思われるので、成人における任意接種ではそれを参考に追加接種する。
- ⑤ アメリカでは、日本脳炎ワクチンは軍または渡航者用であるため、不活化ワクチンを短期間(0, 7, 30日)で3回接種する方法をとっている。

ワクチンの効果

- ⑥ ウイルス(北京株)を感染させたマウスの脳を用いて不活化、精製されている現行不活化日本脳炎ワクチンは、台湾やタイでの大規模な野外試験成績では有効率81~91%の効果が実証されている。
- ⑦ 現行ワクチンを少なくとも3回接種すると、感染防御抗体レベル10倍の中和抗体を5~10年程度は維持できるようである。

参考文献

- 1) 木村三生夫ほか. 日本脳炎. 予防接種の手引き, 第11版. 東京: 近代出版; 2006. p.252-72.
- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会. 予防接種ガイドライン2008年度版. 東京: 予防接種リサーチセンター; 2008.
- 3) 岡部信彦, 多屋馨子. 予防接種に関するQ&A集. 東京: 細菌製剤協会; 2007. p.34-40.
- 4) <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/vaccine-j.html>

予防接種各論

日本脳炎ワクチンの副反応

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

厚生労働省の調査報告

予防接種後健康状況調査

厚生労働省の予防接種後健康状況調査¹⁾によれば、一般的な副反応は局所反応であるが、ゼラチンやチメロサルルの除去・減量などにより最近の調査では即時型全身反応が減少し、局所反応も10年前に比べ半減している。局所反応は接種後1日目に発現のピークがあり、回数を重ねると頻度が上がる⁽¹⁾²⁾。

① 発熱や発疹は観察28日間にわたって広く散在し、紛れ込みの熱性疾患の可能性をうかがわせる。痙攣はほとんど報告されていない。

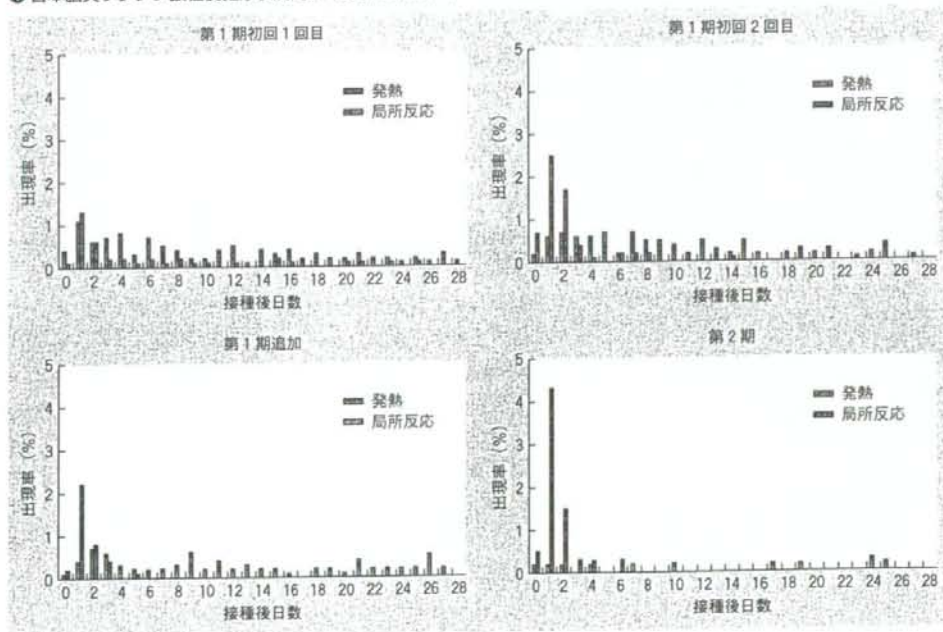
予防接種後副反応報告集計

② 厚生労働省の予防接種後副反応報告集計(平成8～16年度)を⁽²⁾に示す。
③ 厚生労働省によれば、因果関係は明らかではないが、予防接種後副反応報告として報告された急性散在性脳脊髄炎(ADEM)^{*1}は、1994～2006年度までの13年間に21件で、その年齢分布は、3～7歳(初回接種)で14件、10歳(第2期接種)で1件、14～15歳(第3期接種)で6件となっている。

ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

*1 ADEMは、感染症後や、時には予防接種後などにもみられる急性一過性の脱髄性脳炎であり、他の脳炎や脳症に比べて予後は比較的良好。

① 日本脳炎ワクチン接種後健康状況調査(発熱と発疹)(2003年度)



② 日本脳炎ワクチンの副反応報告 (平成8～16年度集計, 厚生労働省)

	総数	24時間 以内	1～3日	4～7日	8～14日	15～28日	29日～
総数	825	611	153	26	17	14	4
即時型全身反応	252	224	26	1	1		
アナフィラキシー	122	119	3				
全身じんま疹	130	105	23	1	1		
脳炎脳症	32	1	7	9	6	7	2
虚脱	45	27	11	2	4	1	
運動障害	3	1				2	
その他の神経症状	25	14	3	5	2	1	
局所の異常腫脹	12	10	2				
全身発熱	44	30	13				1
39℃以上の発熱	161	107	48	3	3		
その他の異常反応	65	56	6	1		1	1

本報告は因果関係を問わないので紛れ込み事例が含まれる。

③ 日本脳炎ワクチン接種後 ADEM 頻度 (数値は概数)

	期間	第1期(3～7歳)	第2期(10歳)	第3期(14～15歳)	計
予防接種副反 応報告	1994～2006年 (13年間)	14人 1/300万	1人 1/1000万	6人 1/120万	21人 1/260万
健康被害認定	1989～2006年 (18年間)	10人 1/500万	0	6人 1/180万	16人 1/480万
年間平均接種 者回数	1年間	280万	80万	60万	420万

(国立感染症研究所感染症情報センター HP 日本脳炎 Q & A^{*)}より改変)

日本脳炎ワクチン接種後の ADEM の頻度を概数計算すると ③ のようになる。

第3期接種後の重篤な ADEM

2005年5月に日本脳炎ワクチン第3期接種後の重篤な ADEM 症例の被害認定後、現行のマウス脳由来の不活化ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた(“新旧日本脳炎ワクチンの違い”の項参照)。

厚生労働省研究班による数種の調査を要約すると、小児 ADEM の発症年齢の平均は6～7歳^{*2}、若干男児に多く、季節性は不明瞭^{*3}である。

発症1か月以内のワクチン接種例は ADEM 症例全体の15%程度にみられるが、先行感染も同時にみられる例が多く、ワクチンの接種種類や時期もさまざま、因果関係の証明は困難である。

■ 参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課。予防接種後健康状況調査集計報告書平成16年度後期分。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/txt/s1107-1.txt>
- 2) 木村三生夫ほか。日本脳炎。予防接種の手引き。第11版。東京：近代出版；2006。p.252-72。
- 3) 宮崎干明。日本脳炎ワクチンのわが国における現状。小児科2006；47：311-8。
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課。予防接種の副反応報告書集計報告書平成16年度。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/09/s0929-7.html>
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター
<http://idsc.nih.gov/jp/disease/JEncephalitis/index.html>

*2
ADEM の発症率は15歳未満(または以下)の小児人口10万人あたり年間0.33～0.64であり、少なくとも年間60～100例近くの発症があると考えられる。

*3
原因不明の上気道炎やマイコプラズマ、ヘルペス属ウイルスなどの先行感染を約70%に認める。

予防接種各論

日本脳炎の流行状況

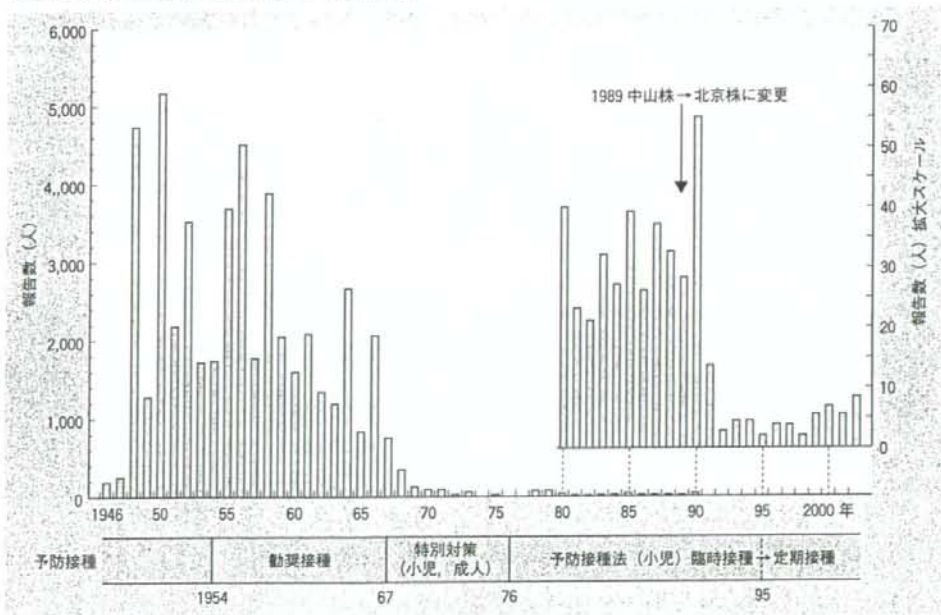
日本脳炎ワクチン

宮崎千明

発生状況

- 日本脳炎は、ブタなどの増幅動物で増えた日本脳炎ウイルス（フラビウイルス科）を、夕方から夜に活動するコガタアカイエカが媒介する。夏以降毎年西日本を中心にブタの血清抗体が高率に陽転する。
- かつては年間数千例の日本脳炎患者が発生していたが、1992年以降は年間10例未満である^(1) 1-3)。
- 最近20年間の感染症発生動向調査をみると、九州、中国、四国地方を中心に患者発生がみられる。1982～1991年の10年間に308例、次の10年間（1992～2001年）には39例に減少したが、その後の5年間（2002～2006年）で29例になり、下げ止まりか、やや増加している⁴⁾。関東以北ではブタの抗体陽性率もやや低く、患者発生はきわめて少なくなっている^{2,3)}。

① 日本脳炎患者報告数の推移（1946～2002年）



(1946～1964年伝染病統計, 1965～1998年伝染病流行予測調査, 1999～2002年感染症発生動向調査)

流行の変化

- ◎ 国の人口動態統計によれば、戦後～1960年代の大流行の時期には日本脳炎死亡者の主体は14歳以下の小児であった。1954年から不活化ワクチンが勧奨接種されて小児の死亡数が減少し、その後、特別対策によって多量のワクチンが国民に接種された後に成人層も減少がみられた。それ以後、患者の主体が中高年にシフトし、最近では小児例の減少がより顕著である。これらの変化は広範なワクチン接種に加えて媒介蚊の減少、豚舎数の激減、エアコンの普及などによるヒトのウイルス曝露の減少の影響が大きいと考えられる⁴⁾。
- ◎ ウイルスの遺伝子型をみると、1990年以降は従来のⅢ型からⅠ型に置き換わっており、東南アジアからの新たな伝搬と考えられている^{4,5)}。東南アジア、極東、中国、インド、ネパールなどではなお毎年数万人の患者発生がみられている。日本脳炎ワクチンはトラベラーズワクチンとしても重要で、海外渡航者へのワクチン接種が望まれる³⁾。

感染率・発症率

- ◎ 組織培養ワクチンの治験参加児の接種前血清抗体陽性率から想定される3歳以下の幼児の年間感染率は約0.07%であり、脳炎発症率を1例/感染者千例と仮定して、ワクチン未接種の1出生コホート(約100万人)あたり年間700例が感染し、0.7例の脳炎発症となる。
- ◎ 感染率自体が低いので直ちに小児患者が急増する危険は少ないが、現状では確実に毎年約100万人近い感受性小児が蓄積されており²⁾、感染、発症のリスクが現在より高まる。
- ◎ 2004年の感染症流行予測事業による抗体陽性率をみると、若年層では約80%の抗体陽性率を示し、20歳代後半から抗体陽性率が低下し、40歳代後半が谷になり、50歳代以降はまた上昇している^{1,2)}。

文献

- 1) 多屋馨子：日本における日本脳炎の疫学状況。小児科 2006；47：289-95。
- 2) <http://idsc.nih.gov/disease/JEncephalitis/QAJE.html>
- 3) 国立感染症研究所。日本脳炎 1999-2002。病原微生物検出情報 2003；24：149-50。
- 4) 宮崎千明。日本脳炎ワクチンの今後。小児科臨床 2007；60：1780-6。
<http://idsc.nih.gov/iasr/24/281/tpc281-j.html>
- 5) 森田公一。アジアにおける日本脳炎の疫学状況。小児科 2006；47：296-302。

予防接種各論

新旧日本脳炎ワクチンの違い

日本脳炎ワクチン

宮崎千明

ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

*1
2007年は49万ドース、2008年は約100万ドース出荷予定。

マウス脳由来不活化ワクチン

- ① 現在使用されているマウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンは1954年に実用化され、数度の改良を経ている(①)。また使用ワクチン株は、野生株に対して広い交差免疫性を誘導できる北京株に1989年に変更された¹⁾。
- ② ワクチン株を接種した幼若マウス脳を原材料にして、ホルマリンによる不活化、種々の精製過程を経て製品化される。
- ③ 現行品は高度に精製されており、中枢神経の髄鞘タンパクは痕跡的にしか残存していないので、ワクチンが急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の原因になるという直接的・疫学的証拠はない。
- ④ 安定剤であるゼラチンの除去、防腐剤であるチメロサールの無添加・減量などにより、発熱や、局所反応、アナフィラキシー反応も以前より非常に少なくなった^{1,2)}。
- ⑤ 現行ワクチン製造を中止した製造所では原材料となる幼若マウスが供給できず、生産ラインは再開できない。つくり置きされているワクチン原液が残っているのみであり、小分け製品の製造には限界がある*1。

組織培養不活化ワクチン

- ① 原材料として脳を使用する限りADEMの議論を免れず、また未知の病原体混入防止、動物愛護、安定供給などの点からも、以前よりウイルス増殖基材として培養細胞を用いる組織培養不活化ワクチンが国内外で開発されていた³⁾。
- ② 国内ではすでに2社がVero細胞(サル腎由来の培養細胞株)を用いたワクチン(②)を開発して小児における臨床試験を行い、2005年に審査機関である医薬品医療機器総合機構(PMDA)に承認申請を出した。2社のワ

① 現行日本脳炎ワクチンの改良の歴史

1954年	日脳ウイルス中山株をマウス脳内に接種。マウス発病時に脳採取、ホルマリンで不活化
1957年	脳乳割濃度2%、総窒素含量0.40mg/mLに減少
1962年	プロタミン処理等、不純物の除去 総窒素含量0.20mg/mL以下
1965年	超遠心等による高度精製、総窒素含量0.02mg/mL以下
1971年	総タンパク窒素0.01mg/mL以下
1985年	TCA-タンパク窒素80μg/mL以下
1989年	北京株に変更、接種量の減量
1998年～	ゼラチン、チメロサールの除去、減量等

現行日脳ワクチンのミエリン塩基性タンパク含量はきわめて微量(2ng/mL以下)であるが、脳由来ワクチンであることによるADEM発症の理論的懸念を払拭し、安定供給や環境・動物愛護の課題も同時に解決するため、組織培養ワクチンが開発された。

② 不活化日本脳炎ワクチン製造工程 (B社)



③ 新旧日本脳炎ワクチンの比較

	現行ワクチン	組織培養ワクチン
ワクチン株	北京-1株	同左
ウイルス増殖基質	幼若マウス脳	Vero細胞 (サル腎細胞由来の株化細胞)
製品の性状	不活化、液状	不活化、凍結乾燥
接種方法	皮下・0.5mL (3歳未満は半量)	同左

④ 現在使用されている日本脳炎ワクチンと開発中の新型ワクチン

ワクチンタイプ	由来	ウイルス株	国
現在使用されているワクチン			
不活化ワクチン	マウス脳	北京株、中山株	日本、韓国、タイ、ベトナム、インド
弱毒生ワクチン	初代ハムスター腎細胞	P3株	中国
	初代ハムスター腎細胞	SA14-14-2株	中国
開発中のワクチン			
不活化ワクチン	Vero細胞	北京株	日本
	Vero細胞	SA14-14-2株	オーストリア
キメラワクチン	Vero細胞	SA14-14-2株	アメリカ

ワクチン (A社は凍結乾燥、B社は液状) とともに、抗体上昇は現行ワクチンよりよかったが局所反応などが若干多かったため、PMDAがワクチンの抗原量などを再検討 (減量) して追加治験を行うよう要求した⁴⁾。A社は追加接種試験を終了し承認申請中であり、B社も凍結乾燥製剤に切り替えて治験中である。

⑤ 新旧ワクチンを対照した。また、海外で開発されている生ワクチンについては④にあげるので詳細は文献を参照されたい³⁾。

■文献

- 1) 木村三生夫ほか。予防接種の手引き、第11版。東京：近代出版；2006。
- 2) 宮崎千明。日本脳炎のわが国における現状。小児科 2006；47：311-8。
- 3) 倉根一郎。開発中の日本脳炎ワクチン。小児科 2006；47：321-6。
- 4) 宮崎千明。日本脳炎ワクチンの今後。小児科臨床 2007；60：1780-6。