

200931035A

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部信彦

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 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 1
岡部信彦

II. 分担研究報告

I. 麻疹

1. 学校における麻疹・風疹対策に関する調査「JR中央線・京浜東北線電車内ト
レインチャンネル等での情報提供後調査」ならびに麻疹の検査診断促進に関
する検討 17
多屋馨子、山本久美、岡部信彦
2. 秋田県内の公立高校における麻しん意識調査 34
滝本法明、小松和男、岸本かおる
3. 看護学生の入学年次別（2008・2009年度）麻疹・風疹・ムンプス・水痘の抗
体価と第4期麻疹・風疹混合（MR）ワクチン接種の効果について 100
宮崎千明、植田浩司、目野郁子、藤田稔子
4. 麻しんの実験室診断、麻しんワクチンの品質管理および流行株の抗原性や病
原性変化に関する基礎的研究 104
竹田 誠

II. 風疹

5. 風疹に関する予防対策、今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究 107
平原史樹、種村光代、寺田喜平、川名 尚、多屋馨子、駒瀬勝啓、小島俊行、
奥田美加

III. 流行性耳下腺炎（ムンプス）、他

6. ムンプス・水痘の臨床像ならびに今後の対策と組織培養日本脳炎ワクチンの
臨床的研究 113
庵原俊昭、中野貴司、神谷齊、落合仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真智子
7. ムンプスウイルスの中枢神経病原性遺伝子に関する研究 117
木所 稔、加藤 篤、網 康至、須崎百合子、永田典代

IV. 水痘、带状疱疹

8. 医原性免疫不全宿主に発症した水痘または带状疱疹による重症化例の全国調査 123
浅野喜造、中井英剛、吉川哲史
9. 水痘ワクチン株の弱毒化に関する研究 126
森 康子、腰塚哲朗

V. 日本脳炎

10. 積極的勧奨の差し控え中に発売された組織培養日本脳炎ワクチンの接
種状況に関する研究：全国と福岡市の比較 129
宮崎千明
11. 乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種に関する検討 135
岡部信彦、多屋馨子、庵原俊昭、中山哲夫、宮崎千明、岡田賢司、神谷 齊、

中野貴司、永井崇雄、佐藤 弘、戸口翔平、尾崎隆男、西村直子、大榮 薫、二井立恵、永吉 昭一、塩見正司、天羽清子、寺田喜平、長 秀男、中尾 歩、井上壽茂、鶴岡純一郎、徳竹忠臣、細谷亮太、稲井郁子、渡辺幸美、多和昭雄、木戸真二、阿辺山知子、木村 宏、宮津光伸、細矢光亮、浅野喜造、吉川哲史、島内泰宏、佐々木剛、綾 直文、井上哲志、板倉尚子、落合 仁、尾崎貴視、黒木春郎、崎山 弘、白川佳代子、島田 康、鈴木英太郎、杉村 徹、鈴江純史、田原卓浩、藤岡雅司、宮田章子、向田隆通、横田俊一郎

VI. 百日咳

12. 百日咳及びHib データベースの運用 151
大日康史、菅原民枝、多屋馨子、山本久美、佐藤 弘、安井良則、岡部信彦
13. 百日咳の血清学的診断法の確立 166
中山哲夫、渡邊峰雄、小口 薫、宮田章子、吉田菜穂子、和山行正
14. 百日咳流行株の病原性解析 170
蒲地一成、韓 賢子、桑江朝臣、阿部章夫
15. 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— 175
岡田賢司、中山哲夫、神谷 齊、岡部信彦、高橋元秀、蒲地一成、石和田稔彦、岩田 敏、尾内一信、尾崎隆男、加藤友親、高山直秀、中野貴司、脇口宏

VII. Hib 感染症、細菌性髄膜炎

16. 北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績 179
富樫武弘、堤 裕幸、生方公子、坂田 宏、石黒信久、高橋俊司
17. Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査 182
富樫武弘
18. Hib ワクチン接種後副反応の統計学的解析
大日康史、菅原民枝、多屋馨子、岡部信彦 187
19. Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移と Hib ワクチン適応に関する研究 192
石和田稔彦、荻田純子、深沢千絵、菱木はるか、星野 直
20. 全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の分子疫学解析に関する研究 194
生方公子、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」参加者(285 医療施設細菌検査技師)、小野暁子、千葉菜穂子、諸角美由紀、岸井こずゑ

VIII. 肺炎球菌

21. 肺炎球菌の新しい血清型 6C による小児感染例の解析 205
和田昭仁
22. 慢性閉塞性肺疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種後の血清オプソニン活性測定の意義 208
大石和徳、松本智成

IX. ヒトパピローマウイルス (HPV)

23. 子宮頸癌およびHPV 関連疾患予防における HPV ワクチンの有用性に

関する研究	213
今野 良	
X. ロタウイルス	
24. 札幌市におけるヒトロタウイルス G1P[8]株 VP7 遺伝子の経年的変異に 関する研究	215
堤 裕幸、辰巳正純、長岡由修	
X I. Pandemic H1N1 2009	
25. 国内初の pandemic (H1N1)2009 患者の診療に従事した神戸市の医療従 事者における A/H1N1pdm ウイルスに対する血清疫学調査 (2009 年 5 月)	221
岡部信彦、豊川貴生、砂川富正、佐藤 弘、多屋馨子、八幡裕一郎、新井 智、 荒木和子、山本久美、大山卓明、高橋秀明、土橋酉紀、大平文人	
X II. ワクチン接種率	
26. 2009 年度全国 BCG, DPT3 種混合、MR ワクチン 1 期累積接種率 調査報告	229
高山直秀、崎山 弘、岡部信彦	
27. 就学前、麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン 2 期接種の全国累積接種率 調査: 2009 年度の調査結果	238
高山直秀、崎山 弘、岡部信彦	
28. 日本脳炎ワクチン第 1 期 1, 2 回目及び追加接種の全国累積接種率: 2009 年度の調査結果	242
高山直秀、崎山 弘、岡部信彦	
29. 大都市向け予防接種管理システムの開発	248
大日康史、菅原民枝、多屋馨子、岡部信彦	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	253
IV. 研究成果の刊行物・別刷	260

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)

ワクチン戦略による麻疹及び先天性風疹症候群の排除、及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

総括報告書

研究代表者 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター・センター長

研究要旨 本研究班は 2012 年の国内麻疹排除 elimination に向け、効果的な対策の立案ならびにその評価を行い、WHO アジア西太平洋地域の麻疹排除に向けた取り組みを実施する。また、風疹についても、麻疹同様に対策を強化し、両疾患の国内からの排除を目指す。また、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を立案することを目的とする。特に検討が必要な内容としては、思春期以降で流行している百日咳、2008 年 12 月 19 日に発売された b 型インフルエンザ菌 (以下 Hib) ワクチンに関する検討と、細菌性髄膜炎の感染症発生動向調査に関する研究、水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌といった、これまで長期にわたって任意接種として実施されてきたワクチンの定期接種化に必要な研究の実施、現在検討が行われている新しい細胞培養日本脳炎ワクチンの接種方法に関する検討等を行い、基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討することを目的とする。また、国内導入が予定されているヒトパピローマウイルスワクチンに関する検討も行う。本研究班の成果は、国内麻疹ならびに風疹排除に向けた取り組みと、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献できることが期待される。

平成 21 年度は本研究班発足 1 年目であり、初年度の成果としてまだ明瞭にまとめられる段階ではないが、疫学研究、臨床研究により、発生動向および重症化例の解析、予防接種副反応例の検討、予防接種の導入による疾病構造の変化の可能性及びその監視方法などについて、検討されつつある。なお本研究班の研究結果の一部については、厚労省感染症予防接種関連審議会・委員会などにおいて資料として利用されている。基礎研究としては、分子生物学的手法を用いたワクチンウイルス、新遺伝子型ウイルスの解析、ワクチンの安全性に関する検討、新たな検査法などの研究開発を進めている。

平成 21 年度においては、麻疹排除に向けて地方衛生研究所における検査診断ネットワークの充実、日本脳炎ワクチン (ベロ細胞由来) の導入にあたって、旧日本脳炎ワクチン (マウス脳由来) で接種を受けたものにベロ細胞由来ワクチンで 2 期接種を行った場合の安全性と効果について早急に確認する必要があり、追加研究費の交付を受けて本研究班でこれを行った

研究分担者

浅野 喜造 藤田保健衛生大学小児科教授
石和田稔彦 千葉大学医学部小児科講師
庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構

三重病院院長

富樫 武弘 札幌市立大学看護学部客員教授
生方 公子 北里大学北里生命科学研究所
感染症情報学研究室教授

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
呼吸器感染症学教授
大日 康史 国立感染症研究所
感染症情報センター主任研究官
岡田 賢司 国立病院寄稿福岡病院
総括診療部長
蒲地 一成 国立感染症研究所細菌2部
主任研究官
木所 稔 国立感染症研究所
ウイルス第三部主任研究員
今野 良 自治医科大学医学部
産婦人科学教授
多屋 馨子 国立感染症研究所感染症
情報センター第三室室長
堤 裕幸 札幌医科大学医学部小児科教授
中山 哲夫 北里大学生命科学研究所
ウイルス感染制御部教授
平原 史樹 横浜市立大学大学院医学研究科
生殖生育病態医学教授
宮崎 千明 福岡市立西部療育センター
センター長
森 康子 神戸大学医学部大学院医学研究科
微生物感染症学教授
(アイウエオ順)

A. 研究目的

本研究班の目的は、以下のようにあげられる。2012年の麻疹排除に向けた取り組みを推進し、国内現状を評価すると共に予防接種の効果的な実施方法を検討するとともに、サーベイランスの強化ならびに発生時の対応に関する助言並びに支援を行う。併せて先天性風疹症候群(CRS)のeliminationを目指す。成人百日咳の増加にともない、効果的な予防接種戦略を構築し、感染症発生動向調査を強化する。細菌性髄膜炎の国内外の発生動向を調査し、Hibワクチン導入による効果、結合型肺炎球菌ワクチン導入の必要性について検討する。細胞培養日本脳

炎ワクチンの導入がなされた場合は効果的な予防接種の実施方法の検討や国内のサーベイランスを強化する。全数報告になっていない予防接種で予防可能疾患(百日咳、水痘、帯状疱疹、ムンプスなど)の実態を把握し、任意接種の枠組みで接種が行われているワクチンの定期接種化に妥当性があるかなどにむけた検討を行う。新たに国内導入が予定されているヒトパピローマウイルスワクチンについても検討を行う。

本研究班の成果は、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献し、国民の健康に寄与することが期待される。

B. 研究方法

本研究班はこれらの解明のため、臨床グループ9名、疫学グループ3名、基礎医学グループ6名、計18名(研究代表者1および研究分担者17)、及びそれぞれの分担研究者のもとに構成された多くの協力研究者により、「ワクチン戦略による麻疹及び先天性風疹症候群の排除、及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」に関し、広範な研究を行っている。分担研究者及び研究協力者は、臨床現場、公衆衛生行政現場、医学部、研究機関等の分野から、幅広く構成されている。また本研究班には、わが国を代表する3名の専門家(倉田 毅・富山県衛生研究所所長、神谷 齊・国立病院機構三重病院名誉院長、山西弘一・独立行政法人医薬基盤研究所所長)に顧問として参画いただき、適宜指導助言を受けている。

なお平成21年度においては、初年度ではあるが、麻疹排除に向けて実験室診断を強化するための地方衛生研究所における検査診断ネットワークの充実、日本脳炎ワクチン(ペロ細胞由来)の導入にあたって、旧日本脳炎ワクチン(マウス脳由来)で接種を受けたものにペロ細胞由来ワクチンで2期接種を行った場合の安全性

と効果について早急に確認する必要がある、研究費の追加交付を受けて本研究班でこれを行った。

また海外における予防接種の現状、将来への考え方、導入プロセス、実施、安全性の確保およびモニタリング、そして海外への日本の貢献等について学び、日本の状況を説明するなどのために、WHO 或いは米国等における予防接種専門家会議等へ、本研究班の援助を得て研究班員が参加した。

倫理面への配慮：本研究では、個人が特定されるような情報は原則として含まないが、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしてもそれを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。なおアンケート調査、血清採取を伴う疫学調査、ワクチンの安全性と効果を伴う研究については、その内容によっては国立感染症研究所に設置された医学研究倫理審査委員会あるいは研究分担者の機関で設置された医学研究倫理審査委員会などでのクリアランスを得るようにしている。また動物実験を実施する場合は、「動物の愛護及び管理に関する法律」「実験動物の使用及び保管等に関する基準」に基づき、各施設の動物実験指針に基づいた研究を実施している。

C. 研究結果およびD. 各研究の結論

平成 21 年度の研究結果についての詳細は研究分担者それぞれの報告にあるが、その概要は以下の通りである。

I. 麻疹

I-1：学校における麻疹・風疹対策に関する調査「JR 中央線・京浜東北線電車内トレインチャンネル等での情報提供後調査」ならびに

麻疹の検査診断促進に関する検討

2012 年を目標としたわが国における麻疹 Elimination にむけて、2008 年度より麻疹風疹定期予防接種が、従来の 1 歳児(第 1 期)、小学校入学前の 1 年間(第 2 期)に加えて、中学 1 年生(第 3 期)・高校 3 年生(第 4 期)に相当する年齢の者を含めた 4 つの年代で実施されている。初年度である 2008 年度の東京都における接種率は、第 1 期 95.7%、第 2 期 88.3%、第 3 期 75.8%、第 4 期 60.7%であったが、自治体が発行する取り組みに加えて、接種率の向上と地域における機運の盛り上げに資するため、都内を走る JR 電車内のモニター(トレインチャンネル)等において、厚生労働省「麻しん対策推進会議」委員でもある歌手グループ Kiroro の協力を得て制作された麻疹予防接種啓発用の TV-CM を放映し、その後、都内の高校の教員および生徒に当該 CM の認知と麻疹に関する知識を問いながら、その理解を深めるための調査を計画・実施した。JR の放映に関しては、調査を実施したうち 5% 程度しか見ておらず、調査が実施できた高校 3 年生の生徒でも接種を受けていた群と受けていなかった群で認知度に差がなかった。加えて行った高校 3 年生に対する意識調査においては、麻疹の症状を知っているものは 5 割程度、合併症や致死的になり得る感染症であるということ、さらに予防方法に関しては、2 割から 3 割程度しか知らなかった。調査を行った都内の高校 3 年生においては、絶対的に麻疹に対する基本的な知識が不足しており、さらなる情報提供および知識の普及が必要不可欠であること、そして、情報を確実に届けることが必要なタッチポイントとなる群へは、個別の“顔が見える”勧奨・啓発の方が、より効果的である可能性が高いと考えられた。

また、麻疹の排除の達成には、優れたサーベイランスが行われていることが不可欠である。患者数が一定数以下になった場合、原則としてすべての患者について、検査診断することとしているが、2009 年の報告例 741 人のうち、検査

診断例は 438 人（うち、修飾麻疹 193 人）であり、全体の約 60%である。2012 年の麻疹排除達成のための一助とすることを目的に、医療機関から保健所を通じて地方衛生研究所に臨床検体を搬入し、麻疹ウイルスを検出することが全国的に実施できるようにすることを目的に、麻疹検査診断のためのリーフレットを作成し、全国の保健所に配布した。

*なお麻疹研究については、秋田県健康福祉部滝本法明医師より、秋田県内の公立高校における麻疹の意識調査について本研究班の活動として報告を受けているが、麻疹対策が全国ではトップクラスに進んでいる秋田県においても高校生の麻疹に対する意識は低く、4期ワクチン接種の難しさが語られている

I-2：看護学生の入学年次別（2008・2009年度）麻疹・風疹・ムンプス・水痘の抗体価と第4期麻疹・風疹混合（MR）ワクチン接種の効果について（宮崎、他）

看護学生を対象に麻疹・風疹・ムンプス・水痘の抗体価を調査し、第4期MRワクチンの接種の効果を検討したところ、麻疹、風疹ともに2009年度の入学生の方が、2008年度の入学生より高値を示し、第4期MRワクチンによる効果と考えられた。ムンプスは両年度ともに抗体価陽性率も幾何平均抗体価も低く、この年代の学生が曝露をうけることで罹患発症する率が高いことが示唆された。水痘は両年度ともに抗体価陽性率も幾何平均抗体価も高値を示した。

I-3：麻疹の実験室診断、麻疹ワクチンの品質管理および流行株の抗原性や病原性変化に関する基礎的研究（竹田、他）

「麻疹排除」を実現させるためには、質の高いサーベイランスに加えて、高い技術を持った優れた実験室診断網が必要である。また、「麻疹排除」の状態を長期に維持してゆくためには、麻疹ウイルス流行株の抗原性や性質の変化に注目して、麻疹ワクチンの効果を維持し続ける

ための研究を実施していく必要がある。抗原性を決定する麻疹ウイルス粒子表面のエピトープや、細胞性免疫の標的となるウイルス内部蛋白質のアミノ酸領域は、緩やかにではあるが年々変化が蓄積してきている。本研究の中ではモノクローナル抗体で解析するレベルにおいて、野生株の抗原性が、（50年以上前の株に由来する）ワクチン株のものと変化してきていることがわかってきた。世界および国内の麻疹対策は、麻疹ウイルスの抗原性が大幅には変化しないであろうという（科学的根拠の無い）仮定が前提となっており、将来的なワクチンの改良も視野に入れた研究の推進が重要であると考えられた。

本分担研究では、実験室診断網間の検体輸送に関する研究、診断法やウイルス分離法に関する研究、ウイルスの抗原性及びワクチンの効果や安全性に関する研究を実施している。

麻疹診断に関し、地方衛生研究所における実験室診断ネットワークを構築し、実験室診断を地方衛生研究所で実施できるような体制が整えられたが、本研究は種々制約により年度末になってようやく実施が可能になったものであり、現時点で報告書としてまとめられる段階にはなっていない。

また、技術的には実施可能になってきているが、自治体における検査に関わる費用負担、麻疹排除に関わる political will などが不明確であるところから、十分な実験室診断体制が整ったとは言いがたい。これらは、技術的な問題よりも行政として麻疹排除にどのように取り組んでいくかの問題の方が大きい。

II. 風疹

風疹に関する予防対策、今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究（平原、他）

これまでに本研究班分担研究者平原は研究責任者岡部らとの共同研究で、風疹関連の妊婦相談2次窓口を全国に設け、各地区、ブロックでの相談事例の対応を行ってきた。MRワクチン

により麻疹とともに風疹ワクチン接種率が上昇し、幼児における抗体保有率は上昇傾向にあるが、妊娠する年齢の女性における抗体保有率はそれに及ばず、2009年には再び2例のCRSが報告された。また抗体陰性者へのワクチン接種効果は高いが、低抗体価の者へのワクチン接種では抗体価が上昇しない例が存在することが指摘された。MRワクチンにより麻疹とともに風疹ワクチン接種率が上昇し、幼児における抗体保有率は上昇傾向にあるが、妊娠する年齢の女性における抗体保有率はそれに及ばず、2009年には再び2例のCRSが報告された。また抗体陰性者へのワクチン接種効果は高いが、低抗体価の者へのワクチン接種では抗体価が上昇しない例が存在することが指摘された。妊婦 5, 324例のうちIgM±以上は2.87%存在したが、CRSは一例もみられなかった。二次施設への相談症例でもCRSの発生はなく、明らかな風疹流行がなければ胎児診断の必要性は低いと考えられることが報告された。

III. ムンプス

III-1: ムンプスの臨床像ならびに今後の対策 (庵原、他)

ムンプスの臨床像、再感染像などを明らかにするために、ウイルス抗原量や標識交代の濃度などを再調整した改良したELISA IgMキットによるムンプス血清IgM抗体測定方法の再検討とムンプス再感染例について検討した。測定キットの改良により、現行品で弱陽性を示した血清はすべて陰性となり、ウイルス分離を指標としたときの感度は低下したが特異度は上昇し、臨床上有用と判断された。自然ムンプスの再感染を証明した2例を検討し、いずれの症例も初回よりも二回目の方が軽症であり、臨床経過からはムンプス再感染の診断が困難であったが、ムンプス既往歴があってもムンプス流行時に耳下腺部痛や耳下腺腫脹を認めた場合は、ムンプス再感染の危険性があることが明らかになった。

III-2: ムンプスウイルスの中枢神経病原性遺伝子に関する研究 (木所、他)

ムンプスウイルスの中枢神経病原性に関わる遺伝子を特定することはムンプスウイルスの病原性発現機構を解明できるだけでなく、新規ワクチンの開発やワクチンの品質管理上においても重要な意味を持つ。そこで木所らはムンプスウイルスの病原性解明のためのツールとして、これまでにリバーシジェネティクス法を確立し、強毒株Y213から組換えウイルスrY213を作成した。しかし、rY213は弱毒化しており原株の性状を反映しないことが明らかになった。その原因はrY213の遺伝的多様性の低下によるものと推定されたところから、r213の遺伝的多様性を変異原処理によって増加させたところr213の病原性が原株と同程度に回復し、ムンプスウイルスの病原性に遺伝的多様性が関与することが示唆された。

IV. 水痘・帯状疱疹

IV-1: 医原性免疫不全宿主に発症した水痘または帯状疱疹による重症化例の全国調査 (浅野、他)

平成20年度までの研究で、水痘・帯状疱疹の合併症例の調査を行い、さらに医原性免疫不全宿主における状況調査が平成21年土に開始され、それが21年度研究としてまとまってきた。2007年1月から2008年12月までの2年間に、医原性免疫不全宿主に発症した水痘または帯状疱疹による重症例の発生頻度、臨床経過を明らかにするため全国規模でのアンケート調査を実施した。回収率は71.6%であり、水痘6症例、帯状疱疹1症例が報告された。性別は全例男児であり、平均年齢は8.0歳、基礎疾患としては悪性腫瘍が6例と最多であった。多くは予後良好であったが播種性水痘による死亡例も1例認めた。

このような基礎疾患を持つ患児での重症水痘例の報告も多く、今後も引き続き今回同様の調

査を継続してゆく必要がある。また今回入院期間の記載は2例のみであったが、急性骨髄性白血病の水痘症例において脳炎を合併し、長期間のアシクロビル投与に抵抗性でホスカルネットが奏功した症例などいずれも長期間の入院が推測された。また死亡例については、莫大な医療費だけでなく患児の生涯賃金損失分も考慮せねばならず、その経済的損失は計り知れない。今後ワクチンの費用対効果をより明確にするためには、今回報告されたような症例に投入された医療資源の正確な情報が必要と思われる。

IV-13：水痘ワクチン弱毒化に関する遺伝子の探索とその機能解析(森、他)

水痘帯状疱疹ウイルスワクチン株(v0ka株)は野生株(p0ka株)と比較して、ゲノム上に複数の点変異が確認される。ORF0における点変異は、p0ka ORF0 遺伝子のストップコドンの位置に生じており、v0ka ORF0 はC末端にアミノ酸配列の延長が起こっている。v0ka ORF0 はアミノ酸配列の延長以外に、p0ka ORF0 にはない翻訳後修飾が行われている可能性があった。Endo-glycosidase 処理によりバンドの変化が見られたことから、v0ka ORF0 はN型糖鎖付加を受けていることが分かった。また、VZV-BAC を利用し、ORF0 を入れ替えた変異株を作製したところ、培養細胞中での増殖能はそれぞれの親株と比較して変化しなかった。しかしながらv0ka ORF0 はv0ka株特異的な糖タンパク質と考えられるため、v0ka株特異的な感染動態に関与している可能性があると考えられた。

V. 日本脳炎

V-1：積極的勧奨の差し控え中に発売された組織培養日本脳炎ワクチンの接種状況に関する研究—全国と福岡市の比較(宮崎)

平成21年度6月から接種が開始された組織培養日本脳炎ワクチンの接種状況(11月末まで)を全国と福岡市で比較した。接種勧奨の差し控

え後も、希望者には定期接種ができるとされていたが、予防接種実施率は全国的に極めて低調に推移した。しかし福岡市では、日本脳炎患者発生リスクとワクチンの副反応の比較から、接種医も接種を受ける側もワクチン接種には積極的で、新ワクチン登場前の平成20年度に、既に接種者数は1期で60%を越える水準まで回復していた。そして新ワクチンの登場を機に、1期初回では新ワクチンへの切り替えが比較的スムーズに進みなお60%台を維持できそうであり、新ワクチンは順調に接種医と被接種者の保護者に受け入れられたと考えられる。

しかし全国的にみると、新ワクチンが6月に1期接種で使用可能にはなったものの、新ワクチンの供給量が十分でなく、国が「積極的勧奨の差し控え」を継続したため、各自治体は消極的な姿勢を変えることができず、新ワクチンの1期における接種数は11月までに約50万回にとどまり、実施率はなお、低い水準にあった。今後、国における日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の再開と、2期接種、年齢超過者への救済措置が課題である。

V-2：日本脳炎ワクチン(多屋、他)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンによる2回目以降の追加接種(2期接種に相当)あるいは予防接種法に基づいて実施された1期追加接種の有効性安全性を検討することを目的に本研究を実施した。ワクチンの接種場所ならびに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])の薬事法承認ならびに製造販売承認のために、臨床治験を実施した医療機関のうち、今回の研究に参加可能な18医療機関および、日本外来小児科学会に所属する小児科医(代表：日本外来小児科学会予防接種委員会委員長：永井崇雄)のうち、今回の研究に参加可能な18医療機関の計36医療機関とした。新型インフルエンザ(以下、パンデミック(H1N1)2009)の流行により、主に予定していた秋の接種が困難であったため、多くが患者数減少後年明けからの

接種となり、目標の 300 症例すべての接種を完了し、接種後抗体価の測定ならびに健康状況調査の回収・副反応調査票の作成まで終了させることは困難であったが、2010 年 3 月 21 日までに 286 名の接種が完了した。2010 年 3 月 21 日までに接種前後の抗体価が判明した 95 名（1 期追加 16 名、2 期相当（1 期でジェービック V[®]）21 名、2 期（1 期でマウス脳由来）58 名）ならびに副反応調査票がまとめられた 183 症例について中間報告としてまとめた。

VI. 百日咳

VI-1：百日咳及び Hib データベースの運用（大日、他）

百日咳はわが国では小児科定点からの報告による定点把握疾患であり、近年のように成人例が増加してくるとその実態の把握は困難となる。そこで、「百日咳 DB：全国の百日咳発生状況」を 2008 年 5 月 8 日スタートさせ運用した。Hib についても同様にスタートさせたが Hib については後述する。小児科入院施設を有する全病院に依頼状送付し、該当患者についての報告の協力を求めた。

その結果、2008 年 5 月～2009 年 12 月に登録されたのは 758 例であった。そのうち後に「百日咳を否定」は 2 例で、百日咳症例数 756 例であった。性別は男性 318 例、女性 438 例であった。年齢は 0 歳 1 ヶ月～92 歳（中央値 22 歳）であり、定点報告では明らかになり難い年齢層の把握が出来てきた。転帰は複数回答で、外来で回復 629（83.2%）、入院で回復 26（3.4%）、合併症 4（0.5%）、後遺症 0、死亡 0 であった。

百日咳データベースの情報提供については、サマリーを公開した。百日咳患者の実態把握と関係者での迅速な情報の共有が必要と考える。データベースでは、発生動向調査では明らかにできなかったワクチン接種歴や検査情報、転帰などの詳細情報を得ることができたことは、今後の対策を考えるうえで有益だと示唆された。

VI-2：百日咳の血清学的診断法の確立（中山、他）

百日咳は菌分離が困難で、遺伝子診断が利用され始めたが、受診するまでの時間が長いこと、抗菌剤による治療が始められており分離率、遺伝子検出率は低い。流行株とワクチン株の凝集素抗体を比較して血清学的診断を行ってきたが、過去に DPT ワクチンの接種を受けており野外流行株の自然感染を確実に証明する血清学的診断法がない。臨床的に百日咳が疑われた 99 例を対象に後鼻腔ぬぐい液を採取し LAMP 法による遺伝子検索、急性期血清は PT, FHA, 凝集素価の測定と、ワクチン抗原には含まれない catalytic region of adenylate cyclase toxin (catACT), C-terminal of filamentous hemagglutinin (cFHA), Fimbria (Fim3) 抗体を測定した。遺伝子検出率は 8%と低く乳幼児では診断的価値は高いが、学童成人例では検出率は低かった。ワクチン抗原に含まれない catACT+cFHA+ Fim3 の 3 抗体陽性率は 66/99(67%)で cFHA+Fim3 の 2 抗体の陽性率と一致した。catACT, cFHA, Fim3 の IgM 抗体の検討も行ったが上昇する例はきわめて少なく IgM 抗体での診断は困難である。

百日咳の実験室診断法として cFHA, Fim3 抗体を測定することでワクチン免疫と自然感染の鑑別が可能であることが明らかとなった。しかしながら乳幼児では抗体反応が十分でないため LAMP 法を含めた遺伝子診断が必要である。

VI-3：百日咳流行株の病原性解析（蒲池、他）

百日咳流行株は病原因子の allele タイプからワクチン型と欧米型に分けられ、1980 年以降世界の流行株はワクチン型から欧米型へシフトしている。本研究ではこの流行株のシフトに関与する蛋白質の同定を行い、欧米型に細胞障害活性を持つタイプ III エフェクター BopC の強発現を見出した。このワクチン型と欧米型における BopC の発現差異を解析したところ、ワク

チン型の *bopC* プロモーターには挿入配列 IS481 が特異的に組込まれていること、さらにワクチン型における BopC の負の発現制御は転写後の調節を受けていることが判明した。以上の結果から、百日咳流行株のシフトには BopC の発現量、すなわち病原性の差異が関与するものと考察された。しかし、今回解析を行った菌株は日本で臨床分離されたものであるため、世界的な百日咳再興と BopC 発現との関係は不明である。今後は国外の欧米型菌株における BopC 発現を検証する必要がある。

VI-4：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— (岡田、他)

百日咳成分を含んだワクチン接種は 1~2 歳時の DPT ワクチン 1 期追加接種以降接種機会がない。DT 接種時期に DTaP を接種し、免疫原性を検討した。全国 29 の医療施設において 555 例を対象に臨床試験を行った。この内、免疫原性の評価には過去に DPT 接種を 3 回以上受けて DT 接種を受けていない児を対象に DT 0.1ml 群 29 例、DTaP0.2ml 群 119 例、DTaP 0.5ml 群 118 例で行った。ジフテリア・破傷風抗毒素抗体、百日咳 PT、FHA 抗体を測定し感染防御レベル以上の抗体獲得率と接種後平均抗体価を検討した。ジフテリア抗毒素抗体陽性率は接種前 61% から 3 群とも接種後 100%、破傷風抗毒素抗体陽性率も 91% から 100%、百日咳抗体のうち、PT 抗体陽性率は接種前 54% から接種後 95%、FHA 抗体も同様に 82% から 98-100% と良好な抗体反応を示した。PT および FHA 抗体の接種後の平均抗体価には 3 群間で有意差を認めなかった。ジフテリア抗毒素抗体価も 3 群で差は認めなかった。破傷風抗毒素抗体価は DTaP 0.5ml 接種群は DTaP0.2 ml 接種群より高い抗体価を示したが DTaP 0.2ml 接種群は DT 0.1ml 接種群と同等であった。

DT 接種時期に DT 0.1ml 接種を DTaP 0.2ml 接種

に変更することで、百日咳に対して有効な免疫原性と共に過剰免疫とはならないことから百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

VII. Hib 感染症、細菌性髄膜炎

VII-1：北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績 (富樫、堤、生方他)

この研究は医療圏が独立している北海道を調査対象として、ワクチン登場前後の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を比較することによってワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

平成 19 年、20 年に引き続き北海道内で小児科医が常駐しかつ入院施設を擁する病院 (59 病院) の小児科医長に目的を説明して協力を依頼した。細菌学検査の詳細はすべて北里大学 (生方) で行った。

平成 21 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に北海道で小児期 (0~15 歳) に発症した細菌性髄膜炎は 14 例 (男 9 例、女 5 例) であった。起因菌は Hib 10 例 (71.4%) 肺炎球菌 2 例 (14.3%)、B 群溶連菌 1 例 (7.1%)、大腸菌 1 例 (7.1%) であった。発症年齢は 2 ヶ月齢 2 例 (GBS 1 例、大腸菌 1 例)、3 ヶ月齢~1 歳未満 6 例 (Hib 5 例、肺炎球菌 1 例)、1~5 歳未満 6 例 (Hib 5 例、肺炎球菌 1 例) であった。Hib10 株をアンピシリン感受性で分類すると gBLNAR が 7 株、gBLPACR-I が 2 株、gBLPACR-II が 1 株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性は 6B (gPRSP) 19F (gPRSP) でありいずれも 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 含有型であった。B 群溶連菌の血清型は IV であった。予後は B 群溶連菌による 2 ヶ月男児が精神運動遅延とてんかんの後遺症を遺し、Hib による 3 ヶ月男児と 4 歳男児が聴力障害を遺したが死亡例はなかった。北海道の 5 歳未満人口 10 万人あたり Hib] で 4.7 例/年、肺炎球菌が 0.9 例/年の発症頻度であった。

Ⅶ-2：百日咳及びHibデータベースの運用（大日、他）

百日咳の項目ですでに同様のタイトルを示しているが、Hibについてここで述べる。

現在、感染症法に基づくHib感染症の発生動向調査は、基幹病院定点から報告される細菌性髄膜炎の中のHibとして行われているが、全国約500か所の基幹定点からのみの報告であることから、実際の国内患者発生状況については、ごく限られた情報しか得られていないのが現状である。

2008年12月19日から、国内でもHibワクチンが接種可能となつたが、Hibワクチンの予防接種の効果を検討をするためにもサーベイランスは必要である。そこで、Hib感染症患者の迅速な把握と各関係方面における情報の共有を目的とし、2009年5月からHib DBを稼働させた。対象として小児科入院施設を有する全病院に依頼状送付し報告を依頼した。病原体の特定のための検査が必要な場合は北里大学生方に依頼した。

2009年5月から2010年1月までの間に183例が登録された。年齢は0歳から15歳までであるが、0歳と1歳で63%、0-2歳で81%を占める。0歳の月齢は、7か月以上がおおよそ2/3をしめた。

診断は、髄膜炎が最も多く、次いで菌血症、敗血症、肺炎、急性喉頭蓋炎、硬膜下膿瘍、蜂窩織炎、などであった。重度の後遺症（発達・知能・運動障害など）、死亡もみられている。

Ⅶ-3：Hibワクチン接種者の健康状況と副反応調査（富樫、大日他）

平成20年12月19日Hibワクチン（アクトヒブ®）が発売された。すでに導入されている諸外国ではその有効性と安全性に関して多数の報告があるがわが国にはまだ無い。そこでわが国のHibワクチン被接種者の健康状況と副反応状況を知ることがを目的として平成21年4月1日から全国750カ所の医療機関に、各施設最

大10例のHibワクチン（アクトヒブ®）被接種者の健康状況と副反応調査を依頼した。その結果平成22年2月9日現在1,768例の調査用紙が得られた。接種年齢分布は1歳未満が1,088例（61.5%）であり、1歳以上が678例（38.3%）であった。接種回数別では1回目1,065例（60.2%）、2回目431（24.4%）、3回目272（15.4%）であった。他のワクチンと同時接種されたものは519例（29.4%）でその殆どがDPT（497例）でありMRワクチン（10例）がこれに次いだ。副反応を全身反応と局所反応に分けた。全身反応なしが1,269例（71.8%）、咳・鼻汁320（18.1%）、発熱240（13.6%）、嘔吐・下痢131（7.4%）、その他34（1.9%）であった。発熱を接種0-1日に限ると49（2.8%）であった。痙攣が4例（0.2%）にみられたがすべて発熱を伴い（熱性痙攣の診断）接種5、7、11、16日後の発症でありうち2例が突発性発疹に伴っていた。局所反応なしが1,192例（67.4%）、発赤194（11.0%）、腫脹191（10.8%）、硬結が166（9.4%）であった。このうち直径11cmを超える発赤は6例（11-54cm）であった。

このデータについてDPT一期との比較対象を行った（大日）。有意な差があったのは、Hib 1, 2, 3回目とDPT1, 2, 3回目の局所反応、Hib 1回目とDPT1回目の下痢、およびHib 3回目における単独接種と同時接種における発熱とであった有意な場合では、Hibの方がDPTよりも副反応の頻度が少ないこと、同時接種の方が単独接種よりも発熱の頻度が少ないことが示された。

これまでのところ、全身反応、局所反応ともに同じ年齢層におこなわれるDPTワクチンのそれらと同等の結果が得られた。

Ⅶ-4：Hib全身感染症罹患児の抗PRP抗体の推移とHibワクチン適応に関する研究（石和田他）

Haemophilus influenzae type b (Hib) の莢

膜多糖体である polyribosylribitol phosphate

(PRP) に対する抗体は、感染防御抗体である。Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移について検討したところ、発症年齢が 4 歳未満（特に 2 歳未満）の Hib 全身感染症罹患児は、抗 PRP 抗体の上昇が悪く、全身感染症を反復するリスクがあると思われた。このことから、低年齢の Hib 全身感染症罹患児は、快復後 Hib ワクチン接種の適応になると思われた。

VII-5：全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の分子疫学解析に関する研究（生方他）

平成 21 年 1 月から 12 月の 1 年間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から収集された肺炎球菌とインフルエンザ菌(Hib)について、莢膜型別と耐性遺伝子解析による薬剤耐性化動向について解析を行った。インフルエンザ菌は総計 85 株の送付を受けたが大多数は莢膜型 b(Hib) 株であった。発症年齢は 1 歳以下が 70% 近くを占めた。遺伝子変異を伴う β -ラクタム系薬剤耐性の gBLNAR 株は 64.1% と増加していた。過去 10 年間における死亡例は 1.5% であったが、重篤な後遺症を残した例が 16.6% 認められた。肺炎球菌は合計 39 株、遺伝子変異を有する gPRSP は 34.6% であった。7 価ワクチンと関連する莢膜型に gPRSP が多く、それらは 6B、23F、19F、14 等であった。肺炎球菌に対する 7 価 PCV のカバー率は 74%、13 価 PCV のそれは 85% 前後で過去 10 年間、ほとんど変動していなかった。

両菌種において、i) 耐性菌が著しく多いこと、ii) 低年齢で発症していること、iii) 死亡例や予後不良例が多いことから、医療経済的にもすべての小児に対する Hib ワクチンと PCV7 接種が必要であると結論された。

VIII. 肺炎球菌

*肺炎球菌の耐性については、Hib 項目で生方の研究発表として記載している。

VIII-1：肺炎球菌の新しい血清型 6C による小児感染例の解析（和田）

肺炎球菌の血清型 6C は、2007 年、従来の血清型 6A の中から新たに分類された血清型である。米国では 7 価コンジュゲートワクチン(PCV7)の導入により、PCV7 に含まれている血清型のみならず、PCV7 に含まれていない血清型である 6A の小児からの分離率の低下も見られている。一方、血清型 6C のワクチン導入前後の変化に関しては、詳しい報告が見られない。日本では、2009 年 10 月に PCV7 が承認され、2010 年 2 月より上市されている。わが国において、PCV7 導入により、小児感染症由来 6C 肺炎球菌の分離率がどのように変化するかを調べるため、2007 年から PCV 導入直前までに小児から分離された肺炎球菌の型別を行った。

肺炎球菌の血清型 6C を膨潤法で型別するために、6C 特異的な因子血清を作製し、この血清を用い、小児侵襲性感染由来肺炎球菌、小児髄膜炎由来肺炎球菌、小児呼吸器由来肺炎球菌の型別を行った。6C の分離率は、それぞれ、1.8% (4/224 症例)、4.8% (2/42 症例)、3.2% (4/124 症例) であった。6C と 7 価コンジュゲートワクチンに含まれる 6B との交叉免疫性は低いと考えられる米国では、2000 年に PCV7 が導入されて以降、このワクチンに含まれる血清型の分離は減少しているが、逆にワクチンに含まれない血清型(19A)の増加が見られている(replacement)。PCV7 には 6B が含まれているが、6C との交叉免疫性は低く、本邦において PCV7 導入により 6C による感染率が減少するかどうかは予測不能である。今回の調査では、小児髄膜炎において 6C は 19A より高い分離頻度を示しており、今後、血清型 6C に対しては replacement serotype 候補として、監視が必要であると考えられた。

VIII-2：「慢性閉塞性肺疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種後の血清オプソニン

活性測定の意義」(大石他)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は成人における市中肺炎の主要なリスク因子であり、COPD患者は肺炎球菌を含む呼吸器病原性菌に対し易感染性である。しかしながら、これらの患者はその血清中に比較的高い特異IgG抗体濃度を有しており、その特異IgG抗体の機能異常が示唆される。今回、我々はCOPD患者における23価肺炎球菌ワクチン(PPV)接種前後の特異IgG抗体濃度が血清オプソニン活性を反映するの可否かについて明らかにする目的で研究を実施した。

その結果、1)PPV接種前の特異IgG抗体はPPV接種後と比較して、そのオプソニン活性が低下する傾向があること、2)PPV接種前の血清型19Fに対する特異IgG抗体はそのオプソニン機能を反映せず、PPV接種後も特異IgG抗体のオプソニン活性は血清型14、23Fと比較して低下していることが明らかになった。これらから、COPD患者においては抗肺炎球菌活性のサロゲートマーカーとして、血清中特異IgG抗体濃度より血清オプソニン活性を選択すべきであると考えた。

IX. ヒトパピローマウイルス(HPV)

子宮頸癌およびHPV関連疾患予防におけるHPVワクチンの有用性に関する研究(今野)

日本人女性におけるHPV-16/18 AS04 アジュバントワクチンを2重盲験無作為臨床試験で評価した。試験参加者をHPV-16/18 AS04 アジュバントワクチンと対照のA型肝炎ワクチンに1:1に無作為に割付を行った。

HPV16および18型に関連する6ヶ月以上の持続感染は100%予防された(95.5% CI: 71.3-100, $p < 0.0001$)。HPV16および18型以外も含む14種類のハイリスクHPVと関連するCIN1以上の病変は64.9%予防された(95.5% CI: 4.9-89.0, $p = 0.02$)。24ヶ月目のHPV16および18型に対する抗体価は、それぞれ1521.5 ELISA Units/mL (EL. U/mL) および627.4 EL. U/mLであった。

HPV-16/18 AS04 アジュバントワクチンによる副反応は臨床的に許容できるものであった。

以上の結果は、HPV-16/18 AS04 アジュバントワクチンは6ヶ月以上の持続感染を100%予防し、免疫原性および安全性の点においても日本人女性に有効かつ安全に使用できることが示された。

X. ロタウイルス

札幌市におけるヒトロタウイルスG1P[8]株VP7遺伝子の経年的変異に関する研究(堤、他)

本研究は、ロタウイルス感染について札幌市という一定点における長期間の経年的な抗原変化を調べ、次世代ワクチン開発の基礎の一つとすることを目的とし企画したものである。

札幌市において1987年から2009年まで胃腸炎症状を呈した小児患者2846名から収集した糞便検体をA群ヒトロタウイルスについて調査した。簡易検査で陽性反応を示した438検体からロタウイルスRNAを抽出しRT-PCR, nested PCR法でロタウイルスVP7、VP4遺伝子を増幅、遺伝子型別を行った。その中からG1P[8]株を抽出し、VP7遺伝子をダイレクトシーケンス法により遺伝子配列を決定、コード領域のアミノ酸配列を解析した。RT-PCR法によってロタウイルス陽性が確認された検体のうちG1P[8]株が81.6%と最多を占め、VP7遺伝子の系統解析の結果札幌市のG1P[8]株は3系統に分類することができた。系統II、IVが一定期間にのみ検出されたのに対し系統Iは広く多年度にわたり検出された。系統Iと系統II・IVとの違いは12個のアミノ酸に集約することができた。札幌市G1P[8]株のVP7蛋白立体構造予測から、上述のアミノ酸変異はVP7サブユニット間の境界と、VP7のN末端に存在するアーム構造に局在していることが明らかとなった。これらの変異はロタウイルス複製の際に重要な最外殻蛋白の分離に影響を与えている可能性が考えられた。

XI. Pandemic H1N1 2009

国内初の pandemic (H1N1) 2009 患者の診療に従事した神戸市の医療従事者における A/H1N1pdm ウイルスに対する血清疫学調査 (2009 年 5 月) (豊川、岡部他)

本研究では国内初発の pandemic (H1N1) 2009 アウトブレイクに対応した医療従事者を対象に、濃厚接触者における発症、不顕性感染、リスク因子等を評価し、感染防護の現状と今後必要な対策について検討した。

対象は pandemic (H1N1) 2009 の診療に従事した関係者 (医師、看護師、臨床検査技師、保健師、事務職など) を中心に西神戸医療センター 145 名、神戸市立医療センター中央市民病院 (以下中央市民病院) 123 名あわせて計 268 名とした。調査方法として、対象者から採血し血清抗体価の測定および質問紙票調査を行った。発熱外来もしくは pandemic (H1N1) 2009 患者が入院した病棟にて患者ケアに従事したものを曝露群とし、それ以外のものを非曝露群とした。A/H1N1 亜型 (A/California/7/2009) に対する血清抗体価の測定は赤血球凝集抑制試験 (以下 HI 法) および中和試験 (以下 NT 法) により実施した。曝露群における HI 抗体陽性率は 6.8% (11/162)、一方、非曝露群における HI 抗体陽性率は 3.1% (3/98) であった。感染防護の状況と抗体価の関連については、今後詳細について検討する予定である。ただし、今回、HI 抗体および NT 抗体陽性となったもののうち、典型的な急性呼吸器感染症を呈したものは認められず、pandemic (H1N1) 2009 自体の無症候性感染の可能性、院内で実施されていた予防投薬の影響の可能性、検査の偽陽性の可能性、また一定頻度存在すると考えられる pandemic (H1N1) 2009 ウイルスに対する交差免疫を保有していた可能性などが考えられた。

X II. ワクチン接種率

X II - 1 : 2009 年度全国 BCG, DPT 3 種混合, MR ワクチン 1 期累積接種率調査報告 (高山、岡部他)

これまで 1 歳児を対象にして調査していた BCG ワクチン, DPT 3 種混合ワクチン 1 回目の累積接種率と 3 歳児を対象にして調査していた麻疹ワクチン及び風疹ワクチン累積接種率の調査対象をともに変更して, 2 歳児を対象として BCG ワクチン, DPT 3 種混合ワクチン (DPT) 1 ~ 4 回目, 麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン 1 期の累積接種率調査を実施した。いずれのワクチンも最終的累積接種率は良好であった。累積接種率曲線の経過から多くの小児が最初に BCG ワクチン接種を受け, 次いで DPT 1 ~ 3 回目を受けていることが推測された。今後, BCG ワクチンや DPT と接種時期が競合する Hib ワクチンや結合型肺炎球菌ワクチンの影響がどのように出るか観察するために, 継続して累積接種率を調査する必要がある

X II - 2 : 大都市向け予防接種管理ソフトの開発 (大日、他)

本ソフトは、住民基本情報あるいはそれと同種の住民情報を、自動もしくは手動で取り込み、接種対象者の更新を常に行うものである。また一方で予診票から接種状況を入力する。本ソフトは各自治体に閉じた環境で運用され外部との接続はない。平成 20 年 3 月までに開発を完了し、配布を開始したが、その後の改良、修正は同年 6 月までかかった。その後自治体からの要望による修正を 12 月まで実施し、改良されたソフトを配布した。これまで小規模自治体を対象に開発を進めてきたが、本年度は、中核市あるいは政令指定都市での運用が可能なシステムの構築を本年は試みた。

大規模な自治体の場合には、必ずしも行政単位でない支所等が複数あり、その支所等で入力作業しながら、かつ全市的にその情報を共有する必要性が想定されるので、ローカル・エリア・ネットワーク (LAN) 接続された複数のパソコンからデータの入力を行い、入力されたデータのすべてを 1 台のパソコンで管理する、サーバ/クライアント版が提案される。

E. 総括的結論と考察

平成 21 年度は本研究班発足 1 年目であり、初年度の成果としてまだ明瞭にまとめられる段階ではないが、疫学研究、臨床研究により、発生動向および重症化例の解析、予防接種副反応例の検討、予防接種の導入による疾病構造の変化の可能性及びその監視方法などについて、検討されつつある。なお本研究班の研究結果の一部については、厚労省感染症予防接種関連審議会・委員会などにおいて資料として利用されている。基礎研究としては、分子生物学的手法を用いたワクチンウイルス、新遺伝子型ウイルスの解析、ワクチンの安全性に関する検討、新たな検査法などの研究開発を進めている。

以下は主な項目についての考察である。

1) 麻疹風疹対策：麻疹風疹への対策強化に関する意義、安全で効果的な実施方法、その啓発などが行われた。2008年1月から麻疹風疹の全数把握、同年4月から実施された麻疹風疹定期3期4期接種実施などが行われた。全数把握によって、麻疹の現状が以前より正確に把握できるようになり、また定期接種率なども、各方面の協力を得て、以前より迅速に把握できるようになってきた。今後もこれらが効果的に行われているかなどについて、その経過を観察し、次のステップとして2012年WPROにおける麻疹elimination, およびあわせてCRS eliminationが達成可能かどうか、実施とともにさらなる評価、改善を行っていく必要がある。

平成 21 年の麻疹は総数 750 例を下回ったが、今後は麻疹の確定のためには実験室診断が国際的にも求められる。地方衛生研究所における実験室診断ネットワークを構築し、実験室診断を地方衛生研究所で実施できるような体制が整えられたが、本研究は種々制約により年度末になってようやく実施が可能になったものであり、現時点で報告書としてまとめられる段階にはなっていない。

また、技術的には実施可能になってきているが、

自治体における検査に関わる費用負担、麻疹排除に関わる political will などが不明確であるところから、十分な実験室診断体制が整ったとは言い難い。これらは、技術的な問題よりも行政として麻疹排除にどのように取り組んでいくかの問題の方が大きい。

2) ムンプス、水痘-帯状疱疹

ムンプス重症例については、これまでの全国調査でも、多数の水痘、ムンプス、帯状疱疹入例、死亡例のあることが明らかとなっている。今回は自然感染後に再感染例のあることも明らかになった。

これまでの研究から、水痘ワクチンの定期接種化は、国民の利益につながるものであると結論付けており、またいくつかの自治体では、すでに公費負担制度を導入しているところも増加しつつある。さらに昨今バイオテロに関し、天然痘(痘瘡)の問題が大きく浮上している。天然痘の鑑別診断には水痘が必ず挙げられるが、水痘そのものが小数になれば、臨床医にとっても行政担当者にとっても、公安・治安当局にとっても、鑑別診断上の悩みは少なくなる。水痘対策はその疾患負担からも重要であることはいうまでもないが、公安・治安上の意味も大きい。またわが国において世界で初めて製造実用化された水痘ワクチンが、海外で広く使われているにもかかわらず、わが国では予防接種率 30% 程度という現状も、早急にこの問題を解決すべき大きな理由の一つである。またわが国から世界に発せられた水痘ワクチンであるだけに、その弱毒化の解明などはわが国がリードをとって行うべきであり、引き続きこの研究は継続が必要である。

ムンプスワクチンについては、WHO の公開資料などでも、ほとんどの高所得国においてムンプスはワクチンが導入されており、また導入しているほとんどの国はMMR 混合ワクチンを使用していると記載されている。わが国におけるムンプスワクチンの導入の最大の問題点は、

ワクチンの安全性の担保であるが、ムンプスワクチンの広範な使用が可能になるよう、引き続き研究の継続が行われている。

3) 日本脳炎(JE)ワクチンは、平成 21 年度 6 月から組織培養日本脳炎ワクチンが接種されるようになったが、接種勧奨は中止されたままであった。本報告書作成時点で、新たに組織された厚生科学審議会予防接種部会では、1 期定期接種の勧奨を再開することが提言されているが、2 期接種の効果安全性については、本研究班の結果を持って速やかに審議を行うこととしている。現状では JE 患者の急増は幸いがないが、この現状が続けば JE 発症が危惧されてきたところである。今後、国における日本脳炎ワクチンの 2 期を含む積極的勧奨の再開と、ワクチン生産量を考慮しながらも年齢超過者への救済措置を速やかに検討することが必要である。

4) 百日咳については、これまでの小児に特有の疾患から年長者成人における発症が少なからずあることが疫学的にも明らかになってきた。これまで 2 期における DT 0.1ml 接種方法から DPT 接種を行う妥当性が本研究班では検討されたが、今後成人予防接種の考え方への検討などを進めていく必要がある。

5) Hib、肺炎球菌に関しては、任意接種としてわが国でのようやく導入が行われた。これに伴って、その効果、副反応などを評価できるサーベイランスシステムの構築が必要である。本研究班では、これまで、麻疹・百日咳で構築してきたシステムを利用し、Hib に関しても登録システムを構築したが、今後 Hib、肺炎球菌に限らず、予防接種で防ぎ得る感染症に関しては、感染症法に基づいた発生動向調査でその状況を把握していく必要があると考える。

6) 予防接種実施状況の迅速的把握のためには

その方法の簡素化、迅速な集計、公表が重要である。今回はシステム構築の検討を行い、電子化を検討している自治体への技術的援助、ソフトの無償化提供を行うところまでは進められたので、今後の広範な利用にまで発展するべく努力を引き続き行う。また、予防接種率のモニタリングは、累積接種率でかなり実態に近く把握できることがこれまでの研究で明らかとなっているが、研究ベースではなく、予防接種事業の一環として取り入れていくことが必要である。

平成 21 年度は本研究班の初年度であるが、わが国において多くの方が、感染症の簡便な予防対策のツールとしてより安全でより効果のある予防接種が利用できるよう、研究を進めたい。

F. 健康危険情報

(1) 麻疹の総患者数は急速に減じてきており、それなりの成果がみられている。従って人々にとっての健康危険情報ではないが、2012 年の麻疹排除の目標に向けてさらに political will としての強化、具体化、タイムラインの提示などを早急に明確にしていかないと、「麻しんに関する特定感染症予防指針」に則ることが出来なくなることを危惧する。日本の麻しん対策は海外からも注目されているところであり、国際的にもその姿勢を明確に打ち出すことが必要である。

(2) WHO からは麻疹に加え、日本におけるムンプス、水痘の発生状況は他のいわゆる先進諸国に比して著しく多いことが指摘されているところであり、早急な解決策の検討が必要である。水痘は天然痘に症状が似ていることから、水痘の国内発生を可能な限り抑制しておくことはバイオテロ対策としても有用である。

(3) 日本脳炎に関しては、細胞培養型ワクチンが実用化されたが、今後、国における日本脳炎ワクチンの 2 期を含む積極的勧奨の再開と、ワクチン生産量を考慮しながらも年齢超過者

への救済措置を速やかに検討することが必要である。

(本報告書作成時点ですでに厚生労働省結核感染症課へ報告済み)

G. 研究発表 (各分担研究者については、それぞれの報告書に記載)

1. 岡部信彦: わが国の予防接種法. 小児科診療 72(12):2233-2239, 2009.

2. 岡部信彦: WHO の予防接種戦略 母子保健情報. 59:22-25, 2009.

3. 岡部信彦: 院内感染対策としてのワクチンガイドライン: Infection Control 18(12):1258-1262, 2009.

4. Kamiya, H, Okabe, N. Leadership in Immunization: The relevance to Japan of the U.S.A. experience of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine*. 27 (11) : 1724-1728. 2009.

5. 神谷 元、島田智恵、岡部信彦: ワクチンにて予防可能な細菌・ウイルス性疾患のわが国での発症状況 日本医師会雑誌 138(4):654-658, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 麻疹