

200940023A

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究者代表 神谷 齊

平成22（2010）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

研究の総括及びワクチンの有用性向上のエビデンスと方策に関する研究（総括）

神谷 齊

1

## II. 分担研究報告

1. ワクチンの意義及び副反応発性機序に関する基礎的研究

宮村 達男

(1) 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

宮村 達男 ----- 17

(2) 7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン導入前の小児侵襲性感染症由来肺炎球菌(血清型19A)の解析

宮村 達男、荒川 宜親、木村 幸司、和田 昭仁、常 彬 ----- 23

(3) 弱毒ポリオウイルスセービン株由来不活化ポリオワクチンの品質管理に向けて

宮村 達男、白土 東子 ----- 26

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

(1) 麻疹教育啓発ビデオ“はしかから身を守るために”配布後使用状況調査報告

岡部 信彦、多屋 馨子、山本 久美、戸口 翔平 ----- 30

3. 成人用ワクチンの開発及び肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

大石 和徳

(1) 23価肺炎球菌ワクチンの再接種の安全性と免疫原性に関する研究

永井 英明、大石 和徳 ----- 36

(2) 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

川上 和義 ----- 40

(3) ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染実態調査に用いる検出法の検討

神田 忠仁 ----- 45

4. 百日咳感染症の予防対策としてのワクチンの使用方法の研究

中山 哲夫

(1) 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—

岡部 信彦、神谷 齊、中山 哲夫、中野 貴司、高山 直秀、高橋 元秀、  
蒲地 一成、岡田 賢司、和山 行正、永井 崇雄 ----- 48

5. ロタウイルス感染症に関する基礎的研究

谷口 孝喜

(1) ワクチンの意義に関する研究

谷口 孝喜、神谷 元 ----- 53

6. ロタウイルス感染症の臨床疫学的研究並びにワクチンの使用に関する基礎的検討

中野 貴司

(1) 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～

中野 貴司、一見 良司、坂口 啓二、羽根田 進、庵原 俊昭、井上 正和、  
東川 正宗、谷本 康夫、神谷 敏也、山本 初美、井戸 正流、田中 滋己、  
小川 昌宏、神谷 元 ----- 56

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 63

IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 総括研究報告書

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

研究代表者 神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長

研究要旨

本年の研究は班長他6名の研究分担者で担当した。

1. 研究代表者神谷は全体の総括のほか、ヘモフィルスインフルエンザb（以下Hib）、肺炎球菌、GBS各菌の感染症について共同研究者の援助を得て、全国1道9県で継続した調査研究を実施した。これらの菌による侵襲性感染症の発生の全数を確実に把握する様各県代表者に協力を求めた。また疾病の予後報告の収集にも努力した。最終年度であるため、過去3年間の各県での調査もれを最小にする様努力した。2009年度の調査結果は侵襲性感染症全体としてはHib菌によるもの140例、肺炎球菌によるもの247例、GBSによるもの22例でそれぞれ髄膜炎はHib62.7%、肺炎球菌12.9%、GBS53.1%であった。そのうち調査の正確な髄膜炎で比較すると以下の様である。Hib髄膜炎は87名、人口10万人当たり7.1名、人口比から算出した国内推計患者数は386名であった。肺炎球菌髄膜炎は32名、人口10万人当たり2.6名口内推計患者数142名であった。GBS髄膜炎は17名、人口10万人当たり1.4名、口内推計患者数75名であった。この結果は初年度、2年度の中間に値するが、調査把握がよくなって来ているので、実数に近い値と考える。

各疾患の予後調査であるが、3年間の累計で予後報告が得られたHib髄膜炎は244/246（99.2%）でその内訳は治癒216例（88.5%）、後遺症27例（11.0%）、死亡1例（0.5%）であった。肺炎球菌性髄膜炎では96/96（100%）で内訳は治癒76例（79.2%）、後遺症18例（18.8%）、死亡2例（2.1%）であった。GBS髄膜炎は40/41例（98.0%）で内訳は治癒31例（77.5%）、後遺症7例（17.5%）、死亡2例（5.0%）であった。以上のごとく2年目からは調査地域に沖縄が加わり調査対象人口母数が増えたわけであるが、対象人口の拡大比率よりも患者報告数は増加した。この理由は、年間を通じての前方視的調査の継続と、調査地域における本研究の認知度が高まったことにより、初年度よりも漏れなく患者が報告されるようになったためと考えられた。また、血液培養が奨励され、非髄膜炎（occult bacteremiaを含む）の報告数が著明に増加したことも一因であろう。2年目からは調査地域に沖縄が加わり調査対象人口母数が増えたわけであるが、対象人口の拡大比率よりも患者報告数は増加した。この理由は、年間を通じての前方視的調査の継続と、調査地域における本研究の認知度が高まったことにより、初年度よりも漏れなく患者が報告されるようになったためと考えられた。また、血液培養が奨励され、非髄膜炎（occult bacteremiaを含む）の報告数が著明に増加したことも一因であろう。また、これまでの報告と同様に、Hibと肺炎球菌による髄膜炎など侵襲性感染症は、生後3ヵ月から2歳までの児で最も発症が目立った。

わが国では小児人口が年々減少していることが原因かもしれないが、推計される年間の髄膜炎患者発生数はかつての報告より少ない。しかし非髄膜炎の侵襲性感染症も合わせると相当な人数になる。これら患者は、病初期には他の発熱性疾患との鑑別は極めて困難である。より費用対効果の高い医療を目指すためには、やはりHibと肺炎球菌による感染症はワクチンによる予防を心がけるべきである。なお、今回調査対象とした3菌種の中では、起因菌がGBSである症例の予後が最も不良であった。その理由については、患者の大半が新生児や未熟児であることと関連があると考えられた。

宮村研究分担者らは、小児侵襲性インフルエンザ菌感染症例や肺炎球菌感染症等からの分離菌を収集し、血清型別、薬剤感受性試験、Multilocus sequence typing (MLST) 解析等を行うことにより、ヘモフィルスb型ワクチン(Hibワクチン)の普及前の分離菌株の細菌学的、分子疫学的特性について把握を行った。また、細菌性髄膜炎疑い症例において、培養陰性であった髄液検体についてPCRにより起因菌推定を行った。平成21年1月～平成22年1月に9県で分離された39株において同定確認、生物型別、血清型別、薬剤感受性試験を行った。また、今年度より、平成19年～平成20年の分離菌107株についてMLST解析を行った。血清

型はすべてb型であり、生物型は1型が優勢であった。39株中5株(13%)がβ-ラクタマーゼを産生した。MLST解析では、sequence type (ST)54, ST190が大多数を占め、ヨーロッパで多く分離されるST6は少数であった。平成19-21年度にかけて、分離菌株の性状等においては大きな変化は認められなかった。8検体の培養陰性髄液検体のうち、1検体において*Streptococcus pneumoniae*に特異的な遺伝子が検出され、残りの7検体では陰性であった。肺炎球菌については研究協力者の細菌第I部の和田らが中心に行った。2007年7月から2010年1月まで、9県、224症例(うち髄膜炎42症例)から分離された肺炎球菌のうち、7価コンジュゲート肺炎球菌ワクチン(PCV7)に含まれる血清型の分離率は77.7%であった。PCV7に含まれていない血清型のうち分離率が高かったものは、6A(5.4% [12症例])、19A(4.5% [10症例])であった。血清型19A分離菌のうち、ペニシリンGのMICが $\leq 0.06 \cdot \text{g/mL}$ ,  $0.12-1 \cdot \text{g/mL}$ ,  $\geq 2 \cdot \text{g/mL}$ を示した株は、各々、7株、2株、1株であり、マルチローカスシーケンスタイプ解析ではST3111が8株であった。PCV7導入後、米国においては、ワクチンに含まれない血清型肺炎球菌による罹患率の上昇が見られてる(Replacement)。わが国においても、PCV7接種率の上昇に伴い、血清型19AによるReplacementが起こる懸念が持たれる。日本においても、米国のようにPCV7導入により血清型19Aの菌による侵襲性感染罹患率の上昇が懸念される。早期のPCV13承認が待たれる。

そのほかワクチン関連麻痺およびワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行のリスクを考慮して、従来、弱毒化生ワクチン(OPV)を使用していた多くの国々で、OPVから不活化ポリオワクチン(IPV)への切り替えが完了している。わが国においては、独自に開発された弱毒ポリオウイルスセービン株を用いた不活化ポリオワクチン(sIPV)、ならびにこれと現在製造市販されている沈降精製ジフテリア百日咳破傷風混合ワクチン(DPT)を混合したDPT-sIPV4混ワクチンが開発されており、一刻も早い実用化が必要である。今年度はDPT-sIPV4混ワクチンの安全性と有効性を評価するための国内標準品について検討した。

2. 岡部研究分担者は教育啓発用DVD“はしかから身を守るために”を作成した。これは文部科学省から全国の中学校と高等学校に配布された。また、国立感染症研究所感染症情報センターでは、ホームページ上で視聴可能とし、希望者には郵送で配布してきた。作成後2年間が経過したが、その期間に配布した状況とその後の使用状況、効果について調査し、本教育啓発用ビデオが麻疹に関する教育・啓発にどのように貢献できたかを調査する目的で研究を行った。“はしかから身を守るために”のDVDは、2008年3月の配布開始から2010年1月末までに、1,900団体に3,398枚配布した。その内、2008年3月11日~12月31日に、本DVDを送付した合計1,679団体に対して、本DVDの使用状況、得られた効果等について調査した結果、1,012/1,679団体(60.3%)から回答が得られた。配布先での複製枚数は1,228枚(中央値2枚(1~320枚))であった。内容のわかりやすさについては、「非常に理解しやすかった」・「理解しやすかった」で98.6%を占めた。視聴対象は「学校の職員」が最も多く、「保護者」、「行政関係者」、「医療従事者」が続いた。使用場所は、「研修会」が最も多く、「授業」、「医療機関の外来・待合室等」、「保護者会」が続いた。有用であったかどうかの質問に対しては、「非常に有用であった」・「有用であった」で88.6%を占めた。このような教育啓発ツールは今後も有用であるかの質問に対しては、「非常に有用である」・「有用である」で96.7%を占めた。内容の理解のしやすさ・有用性については、良好な結果が得られたが、“上手な使い方”をすることが重要であり、誰に対して、どんなタイミングで、視聴してもらうかについては、今後の重要な課題である。感染症対策として映像媒体での教育啓発ツールの重要性については、「今後も有用である」との意見が多く寄せられ今後は、これらの教育啓発ツールがどの程度、接種率上昇に貢献できたかについても、検討する必要があると思われた。

3. 大石分担研究者は永井研究協力者とともに初回接種から5年以上経過した慢性肺疾患患者を対象としたPPV再接種に関する臨床研究において、PPV再接種により初回接種より高頻度、より強度の副反応を認めるものの、これらの副反応は無治療下で速やかに軽快すること。また、PPVの再接種により主要な血清型に対する特異IgG抗体濃度の有意な増加を認め、再接種時の抗体増加比はその初回接種時のそれと比較して64-97%であった。これらの結果から、PPVの再接種は安全に実施可能であり、その特異IgG抗体誘導効果も初回接種の2/3以上に保たれ

ていることが明らかになった。大石の研究協力者の川上は一般市中病院の呼吸器内科に通院中の慢性呼吸器疾患患者55症例を対象に、肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス®）の接種前後におけるNatural Killer T (NKT) 細胞の動態及び血清IgM及びIgG抗体濃度（血清型6B、14、19F、23F）の変動について解析した。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NKT細胞の何らかの関与が推察されたため基礎的検討を行った。最初に、末梢血リンパ球から精製したCD19<sup>+</sup>B細胞を抗 $\mu$ 抗体で刺激する際に、NKT細胞株とその活性化剤である $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer)の存在、非存在下でIgM、IgG産生に及ぼす影響を検討したところ、活性化NKT細胞の存在下でIgMの低下、そしてIgGの増加傾向が認められた。さらには、NKT細胞を欠損したJ $\alpha$ 18遺伝子欠損(KO)マウスと野生型マウスにニューモバックス®を投与し血清中の血清型3に対するIgG濃度を測定したところ、野生型マウスではIgG産生がみられたのに対して、J $\alpha$ 18KOマウスでは認められなかった。最後に、マウスにニューモバックス®を投与して血清中の血清型3に対する抗体濃度を測定する際に、NKT細胞の活性化剤である $\alpha$ -GalCer投与の影響について検討したところ、 $\alpha$ -GalCer投与によってIgMの低下、IgGの増加傾向が観察された。ニューモバックス®投与による抗体産生にNKT細胞が深く関与する可能性のあることが示唆した。

4. 中山分担研究者は、班長とも協力して百日咳の流行対策としてDPT第二期のワクチン接種のあり方について研究した。百日咳成分を含んだワクチン接種は1-2歳時のDPT追加接種以降接種機会がないためDT接種時期にDTaPを接種することの抗体反応と安全性を検討した。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。内訳はDT 0.1ml (199例)、DTaP 0.2ml (179例)、DTaP 0.5ml (177例)で過去にDPT接種を3回以上受けてDT接種を受けていないDT 0.1ml群197例、DTaP 0.2ml群178例、DTaP 0.5ml群176例を対象に接種後1週以内に出現した有害事象の出現頻度を検討した。全身症状として発熱はDT 0.1ml群で8/197(4.1%)、DTaP 0.2ml群で7/178 (3.9%)、DTaP 0.5ml群で7/176 (4.0%)と各群で差は認めなかった。頭痛25例、倦怠感11例、鼻汁10例等を認め各群での出現頻度には差が認めなかった。アレルギー反応として蕁麻疹3例(DT 0.1ml群1例、DTaP 0.5ml群2例)、全身発赤(DTaP 0.5ml群1例)を認めた以外には重症の有害事象は認めなかった。何らかの局所反応を認めた例はDT 0.1ml群で121/197(61.4%)、DTaP 0.2ml接種群で123/178(69.1%)、DTaP 0.5ml接種群で145/176(82.4%)でDTaP 0.2ml群はDT 0.1ml接種群に比べて腫脹の出現率が1.31倍高くなるが他の症状の出現率には差が認めなかった。一方、DTaP 0.5ml接種群はDT 0.1ml接種群に比べて発赤、腫脹の出現頻度は1.33倍、1.40倍となり疼痛、熱感の出現頻度は1.62倍、1.59倍に増加した。

免疫原性の評価対象はDT 0.1ml群29例、DTaP 0.2ml群119例、DTaP 0.5ml群118例であった。ジフテリア、破傷風トキソイド抗体、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。ジフテリア抗体は接種前61%から3群とも100%、破傷風抗体は91%から100%、PT抗体も54%から95%、FHA抗体は82%から98-100%と良好な抗体反応を示しPT、FHA抗体の平均抗体価には有意差は認めず、また、ジフテリアトキソイド抗体にも3群で差は認めなかった。破傷風トキソイド抗体価はDTaP 0.5ml接種群はDTaP 0.2ml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。有害事象の出現率、免疫原性の結果からDT 0.1ml接種をDTaP 0.2mlに変更することは百日咳のコントロールに有効な手段と考えられた。

5. 中野研究者は三重県におけるロタウイルス感染症の実態を検討した。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数について調査した。2009年10月末時点で、三重県下3市全体で235例(津市108例、松阪市84例、伊勢市43例)が登録されている。この結果をもとに人口1000人当たりの入院率を求めた。津市では4.3、松阪5.6、伊勢3.7であった。これらの数字は、同地区で2003年から5年間入院患者を調査した際の値と非常に近似しており、この地区でのロタウイルス感染性胃腸炎の疾病負荷を示していると考えられた。また、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入院率と大きな差はなかった(アメリカ2.7、イギリス5.2)。なお、この数字を全国の5歳未満の人口に適応すると、年間で約2万~2万5

千人のロタウイルス感染性胃腸炎による入院患者が発生していることがわかった。

6. 谷口分担研究者は臨床から得られた小児の急性下痢症患者便中のロタウイルスの血清型(GタイプとPタイプ)をRT-PCRにより調査した。その結果、G3P[8]が76%と圧倒的な分布を示した。一方、地球レベルおよびわが国で例年分布が最も高いG1P[8]は、17%と低値を示した。さらに献体数を増やすことと、地域を広げてみればさらに正確に状況把握が出来ると考えられた。

研究分担者：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  
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  
中山 哲夫 北里生命科学研究所・教授  
谷口 孝喜 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座・教授  
中野 貴司 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室・室長  
研究協力者：安慶田英樹 沖縄県病院事業局県立病院課・医療企画監  
荒川 宜親 国立感染症研究所細菌第二部・部長  
石和田稔彦 千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
一見 良司 国立病院機構三重病院小児科  
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  
井上 正和 山田赤十字病院・小児科部長  
庵原 俊昭 国立病院機構三重病院・院長  
内山 聖 新潟大学小児科・教授  
岡田 賢司 国立病院機構福岡病院・統括診療部長  
小田 慈 岡山大学大学院保健学研究科・教授  
加藤 はる 国立感染症研究所細菌第二部・第二室 室長  
蒲地 一成 国立感染症研究所細菌第二部・第五室 室長  
神谷 敏也 松阪中央総合病院小児科  
神谷 元 国立感染症研究所研究員  
川上 和義 東北大学医学系研究科・教授  
神田 忠仁 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター・  
センター長  
木村 幸司 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官  
久保田眞由美 国立感染症研究所細菌第二部・研究補助員  
坂口 啓二 国立病院機構三重病院臨床検査技師長（現在国立病院機構  
豊橋医療センター）  
佐々木裕子 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官  
篠木 敏彦 鈴鹿中央総合病院小児科  
柴田 尚宏 国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官（現在東濃厚生  
病院内科）  
新谷 三春 国立感染症研究所細菌第二部・協力研究員（元主任研究官）  
高橋 元秀 国立感染症研究所細菌第二部・第三室 室長  
田中 滋己 国立病院機構三重中央医療センター小児科  
谷本 康夫 松阪中央総合病院・小児科部長  
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  
常 彬 国立感染症研究所細菌第一部・主任研究官  
富樫 武弘 札幌市立大学看護学部・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  
永井 英明 国立病院機構東京病院外来診療部長  
西 順一郎 鹿児島大学医学部小児科



	羽根田 進	国立病院機構三重病院臨床検査技師長
	東川 正宗	山田赤十字病院小児科
	福田 靖	国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
	藤川 卓	山田赤十字病院小児科
	細矢 光亮	福島県立医科大学小児科・教授
	前田 明彦	高知大学医学部小児思春期医学講座
	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
	脇口 宏	高知大学医学部小児科・教授
	和田 昭仁	国立感染症研究所細菌第一部・第三室 室長
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

1. 小児の侵襲性感染症の原因となる細菌の多くは、*Group B Streptococcus* (GBS), *Haemophilus influenzae b* (Hib), *Streptococcus Pneumoniae* で発症する。しかし我が国におけるその事態は正確には把握されていない。すでにこれらの感染症に対する予防対策に諸外国ではワクチンが使用されており、実績をあげている。間もなく我が国にも導入予定のため、導入前から我が国における実態を把握して、導入後の接種率並びに効果を基礎・臨床が協力して確実に把握して厚生行政に貢献することを目的とした。

2. 同様にワクチンの導入予定になっているロタウイルスの流行実態を調査し、流行株、疾病負担の事態を把握し、わが国におけるワクチンの必要性も含めて調査研究する。

3. 成人のワクチン接種については、今まで我が国では詳細な検討はされてきていない。特に最近麻しんを代表とする小児疾患の成人での罹患者の増加、海外出張による予防接種の必要性が出てきており、有効・安全にワクチン接種をする必要性が出てきている。その検討の手始めとして、以前から問題になっている成人用肺炎球菌ワクチン (PPV) の効果、追加接種の可否と問題点を検討し有用な方法を検討する。さらに導入されることになっている子宮頸がん予防ワクチン (ヒトパピローマワクチン・HPV) の問題点を検討することを目的とした。

4. 我が国での麻しんの流行阻止は、世界から注目された重要課題である。国を挙げて接種率の向上に努めなければならない。接種率向上のための社会的啓発をどのようにして効果を上げるほうほうとしてビデオによる中学生、高校生の追加接種率向上を目指した。この効果が期待される。

5. 過去通称予防接種研究班 (厚生労働科学研究費による研究班) が種痘の弱毒化ワクチンの試験接種以来、予防接種リサーチセンターの理事長が班長となり、全国の予防接種の研究協力者の先生方から、地域における予防接種の諸問題についての報告と討議を中心とした研究班が続いてきたが、

研究制度の変化によって継続が難しくなり、新体制へ継続する間この研究班で準備と継続をすることが要請された。初期2年間以下のような研究を継続し3年目で予防接種リサーチセンターへ発展的移行を果たした。当初2年間は全国の研究協力者のご努力によって日本の地域の予防接種が支えられていることがよくわかる発表が行われた。(詳しくは各年度報告書参照)年1回絵はあるが、このようなまとめの検討することは、予防接種の推進には重要と位置づけている。行政的にもこれらの研究結果は、大いに参考になると判断されているの目的に添って継続した。

6. 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特にタミフルとの関係について、この研究班で実施するよう指示をいただいたので、廣田教授の協力を得て実施した。これについては予算はこの班に組み込まれるが、最終報告は別途行うことを開始時の約束となっているので、報告書は別途作成される。

7. 平成20年度から (研究2年目) 成人百日咳の流行に伴う原因調査を含め対策を検討することを目的とするグループを作り、ワクチン学会ワーキンググループの指導のもとに結核感染症課に属する岡部班と研究協力体制のもとに、DPT第二期の接種に現在使用しているDTの時期に接種するワクチンの変更について研究することを目的とするグループを加えた。

## B. 研究方法

昨年までは旧予防接種研究班の研究も支えてきたが、予算と永続性を考え、全国の先生方からの信頼を得て来たところであるが、その部分は予防接種リサーチセンターでの対応することになった。

侵襲型Hib, 肺炎球菌感染症、GBS等については本研究において報告対象とした患者は、生後0日~15歳未満で、インフルエンザ菌, 肺炎球菌, GBSによる侵襲性細菌感染症 (血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起因菌が分離された感染症) に罹患した全例とした。罹患率の算出に関しては、諸外国での報

告と比較検討できるように、5歳未満の小児を対象とした。実際、本調査で報告された患者の大多数は、5歳未満児であった。調査期間は、2007年1月から2009年12月までの3年間とした。研究班が組織された初年度の調査は夏に開始されたため、初年度の2007年は一部後方視的調査となったが、次年度と最終年度は前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、初年度は1道8県、次年度と最終年度調査には沖縄県も加わり1道9県となった。調査地域の選定基準は、県下の小児入院患者に関する情報を漏らさず把握出来ることと、地域的な偏りがなく全国に分散するようにした。これらの地域で、人口ベースの患者発生状況調査（県下患者数全数把握）を行った。病原体診断の精度を高めるために、菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道地域についてはすでに独自の体制で調査が始められていたこともあり、報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみとし、菌株の解析は北里生命科学研究所以生方公子教授が担当された。我々の施設で分離された菌株は各病院で同定した後国立感染症研究所へ送付した。感染研で実施した供試菌株：菌株は平成21年1月～平成22年1月に、9県の共同研究者／主治医から送付された。これらの菌株は侵襲性感染症（髄膜炎、菌（敗）血症、関節炎等）患児の髄液または血液等から日常診療の一環としての細菌培養同定検査により分離され *H. influenzae* と同定されたものである。同定確認はチョコレートⅡ寒天培地（ベクトン・ディッキンソン）上のコロニー性状、グラム染色所見、IDテスト・HN-20ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）によって再同定した。生物型別：IDテスト・HN-20ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）を用いた。 $\beta$ -ラクタマーゼ活性検出：IDテスト・HN-20ラピッド「ニッスイ」（日水製薬）を用いた。血清型別：インフルエンザ菌莖膜型別用免疫血清「生研」（デンカ生研）を用いた。

薬剤感受性試験：Etest（AB BIODISK）を用い、試験用培地には *Haemophilus Test Medium*（HTM，ベクトン・ディッキンソン）を用いた。薬剤としてアンピシリン（ABPC）、スルバクタム／アンピシリン（ABPC/SBT）、ピペラシリン（PIPC）、メロペネム（MEPM）、セフトキシム（CTX）、セフトリアキソン（CTRX）を用いた。測定は Multilocus sequence typing (MLST) 解析：E. Meats et al. の報告（*J. Clin. Microbiol.* 2003, 41, p. 1623-1636）に記載の方法を基本に、一部改良を加えて行った。

髄液検体：髄液8検体が共同研究者／主治医から送付された（国立感染症研究所検体番号Zuk012～0

22とした。ただしZuk016, 017, 021は除く。）。これらは臨床症状、髄液所見等から細菌性髄膜炎が疑われたが、髄液培養が陰性であった症例からの検体で、PCRによる起因菌推定のため送付された。髄液からの細菌遺伝子検出：髄液検体をリゾチームならびにアクロモペプチデースで処理した後に QIAamp DNA Mini kit（QIAGEN）を使用し、DNAを精製した。抽出DNAを鋳型として LMC Hall et al. の方法（*Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995, 14, p. 1090-1094）に従い、16S-23S rRNA spacer region を nested PCR法により増幅し、*Streptococcus meningitidis*, *Haemophilus meningitidis*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* の4細菌種の遺伝子検出を行った。陽性コントロールと同一のサイズのバンドが得られた検体については、増幅されたPCR産物の塩基配列を決定し、BLAST検索により配列の確認を行った。肺炎球菌については細菌第1部で2007年7月から2010年1月まで、9県から送付された小児侵襲性感染症由来の肺炎球菌224症例（うち髄膜炎42症例）由来株を対象とした。分離された肺炎球菌に対して、血清型別、微量液体希釈法による薬剤感受性試験、マルチローカスシーケンスタイピング（MLST）解析を行った。

またポリオ研究については、国内のDPT製造4社とプロフィシェンシー試験を行いsIPVの抗原量をI型、II型、III型それぞれ3：100：100（Du/dose）とすることに決定した。国内標準品#04C、#05Jを作製し、平成21年度現在#05Jを用いたDPT-sIPVの開発が進行している。

しかし、#05Jの安定性を確認するため力価試験データを平成18年以降蓄積し続けた結果、III型の相対力価の算出、信頼区間の算出に問題があることが明らかになった。力価試験成立条件の一つとしてWHO recommendation（WHO TRS 910 2002）において「信頼区間25-400%以内」が設定されている。この値にIII型の信頼区間を近付けるには国内標準品の抗原量を増量する必要がある。本研究では、国内標準品の新ロット#09Aへの切り替えにあたり抗原量を増量することを検討した。

わが国における患者発生状況は2007年1月から12月に報告された患者数は、Hib髄膜炎57例、Hib非髄膜炎10例、肺炎球菌髄膜炎25例、肺炎球菌非髄膜炎57例、GBS髄膜炎9例、GBS非髄膜炎4例であった。すべての患者を前方視的に登録した次年度（2008年）と最終年度（2009年）の集計結果は、それぞれHib髄膜炎102例、87例、Hib非髄膜炎39例、53例、肺炎球菌髄膜炎38例、32例、肺炎球菌非髄膜炎217例、215例、GBS髄膜炎15例、17例、GBS非髄膜炎12例、15例であった。

上記の報告数より、各疾患の5歳未満人口10万人

当たりの罹患率を算出した。調査全期間を通じての前方視的調査により正確に全数が把握されたと考えられる2年目、3年目の罹患率は、それぞれHib髄膜炎8.3, 7.1、Hib非髄膜炎3.8, 5.2、肺炎球菌髄膜炎3.1, 2.6、肺炎球菌非髄膜炎21.4, 21.2、GBS髄膜炎1.2, 1.4、GBS非髄膜炎1.2, 1.5であった。

また、初年度はわが国の5歳未満人口の21.1%（北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では17.2%）、次年度と最終年度は22.6%（北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では18.7%）をカバーした調査であり、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計すると表5のように算出された。より正確に全数が把握されたと考えられる2年目、3年目の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎452人、386人、Hib非髄膜炎209人、283人、肺炎球菌髄膜炎168人、142人、肺炎球菌非髄膜炎1160人、1150人、GBS髄膜炎66人、75人、GBS非髄膜炎64人、80人であった。

患者年齢分布、男女比はHib、肺炎球菌、GBSすべての起因菌において、また髄膜炎、非髄膜炎の双方において、男児の患者がやや多い傾向にあった。全体の患者数に男児が占める割合は、51.4%から59.0%であった。

予後については3年間の調査期間中に報告された全患者を示す。起因菌と髄膜炎/非髄膜炎の疾患別にまとめた。後遺症、死亡にいたった症例の頻度は、それぞれHib髄膜炎11.1%, 0.4%、Hib非髄膜炎1.0%, 0%、肺炎球菌髄膜炎18.8%, 2.1%、肺炎球菌非髄膜炎0.2%, 0.4%、GBS髄膜炎17.5%, 5.0%、GBS非髄膜炎3.3%, 6.7%であった。

月別発生数、季節流行性に関しては侵襲性細菌感染症は発症数がそれほど多くはない疾患であるため、季節流行性について判断するのはなかなか難しいが、比較的報告数の多いHibと肺炎球菌による疾患については、10月から2月にかけての晩秋から冬季と、4月から6月にかけて、2つの発症ピークが認められた。

岡部らは2008年3月11日から、国立感染症研究所感染症情報センターHP上で視聴可能(PCでダウンロード・保存可能)とし、配布希望者にはFaxで申し込みを受け付け、郵便で送付した。また、配布先での複製も可能とした。今年度の研究では、2008年3月11日から12月31日までに、感染症情報センターから、Faxでの配布希望に基づきDVDを送付した1,679団体を対象に、往復はがきによる質問票調査を行った。質問項目は9項目とし、理解のしやすさ、使用した対象と使用方法、DVDの有用性等について調査し有用であるという結果が出た。

大石らは国立病院機構東京病院を受診中で、5

年以上前にPPV初回接種を実施した慢性肺疾患患者のうち、本臨床研究への参加の同意を書面にて得た者を対象とした。被験者の平均年齢は76.4歳で、初回接種から再接種までの平均期間は7年7ヶ月（6年11ヶ月～8年）であった。尚、これらの被験者のPPV初回接種時の副反応の頻度と性状、および再接種前後の血清中特異IgG濃度については、これまでの調査結果を参照した。

中山らは1)臨床試験のプロトコールとスケジューールDT接種時期の11-12歳児を対象にDT 0.1ml, DtaP 0.2ml, DtaP 0.5 mlの接種試験のプロトコールを作製し中央倫理委員会は国立病院機構三重病院で認可された。11歳以上13歳未満の健康学童（11歳以上18歳未満まで接種可）で、DTaPを3回以上接種を受け、かつDT接種を受けていないもので同意が得られている者を対象とし5社のワクチンを用いてDT 0.1ml, DtaP 0.2ml, DtaP 0.5 mlの接種群の割り振りをした。

2)臨床試験：臨床接種試験の参加者は合計555例で、その内訳はDT 0.1ml（199例）、DtaP 0.2ml（179例）、DtaP 0.5ml（177例）で過去にDPT接種が3回以下の3例、DT接種を受けていた1例の合計4例を評価対象から除外し、DT 0.1ml群197例、DtaP 0.2ml群178例、DtaP 0.5ml群176例を対象とした。接種後健康観察日誌を保護者に渡し接種日を0日として8日間有害事象を観察してもらい、健康観察日誌に記載し、全身症状は出現したときに記載してもらった。有害事象の出現頻度はDT 0.1ml接種後に出現した頻度に対するリスク比で評価した。

中野らは（1）三重県内の3都市（津、松阪、伊勢）での5病院（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）における5歳未満小児の急性下痢症の患者便を入院時に収集した。迅速診断キットにてロタウイルス感染の有無を検査し、陽性と判定されたサンプルについて、RT-PCR法によりロタウイルスのGタイプおよびPタイプを判定した。具体的には、便サンプルをPBSで10%便懸濁液とし、低速遠心後の上清を、破壊液（SDS, 2-mercaptoethanol, EDTA）でウイルスを分解しフェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿でRNAを抽出した。抽出RNAについてA群ロタウイルスに共通のプライマーを使用した逆転写反応を用い、1<sup>st</sup> PCRを行い、続いて各GタイプあるいはPタイプに特異的なプライマーを用いた2<sup>nd</sup> PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することでGタイプおよびPタイプを確定した。

谷口らは迅速診断キットにてロタウイルス感染陽性と判定されたサンプルについて、RT-PCR法によりロタウイルスのGタイプおよびPタイプを判定

した。具体的には、便サンプルをPBSで10%便懸濁液とし、低速遠心後の上清を、破壊液 (SDS, 2-mercaptoethanol, EDTA) でウイルスを分解しフェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿でRNAを抽出した。抽出RNAについてA群ロタウイルスに共通のプライマーを使用した逆転写反応を用い、1<sup>st</sup> PCRを行い、続いて各GタイプあるいはPタイプに特異的なプライマーを用いた2<sup>nd</sup> PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することでGタイプおよびPタイプを確定した。

(倫理面への配慮)

髄液からのPCRによる髄膜炎起因为推定については、「国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得て実施した。しかし、本研究のために新たに髄液採取することはなく、インフォームドコンセントを得た上で、臨床診断目的で採取・使用終了後、通常では廃棄される予定の髄液検体の一部を用いた。診療情報は匿名化され、対照表は協力医療機関側において厳重に管理された。

## C. 研究結果

1. 小児侵襲性感染症のわが国における患者発生状況、年度ごとに報告してきたが、2007年1月から12月に報告された患者数は、Hib髄膜炎57例、Hib非髄膜炎10例、肺炎球菌髄膜炎25例、肺炎球菌非髄膜炎57例、GBS髄膜炎9例、GBS非髄膜炎4例であった。すべての患者を前方視的に登録した次年度 (2008年) と最終年度 (2009年) の集計結果は、それぞれHib髄膜炎102例、87例、Hib非髄膜炎39例、53例、肺炎球菌髄膜炎38例、32例、肺炎球菌非髄膜炎217例、215例、GBS髄膜炎15例、17例、GBS非髄膜炎12例、15例であった。この報告数より、各疾患の5歳未満人口10万人当たりの罹患率を算出した。調査全期間を通じての前方視的調査により正確に全数が把握されたと考えられる3年目の罹患率は、Hib髄膜炎7.1、Hib非髄膜炎、5.2、肺炎球菌髄膜炎2.6、肺炎球菌非髄膜炎21.2、GBS髄膜炎1.4、GBS非髄膜炎1.5であった。

最終年度は22.6% (北海道が調査対象地域に含まれない非髄膜炎では18.7%) をカバーした調査であり、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計するとこのように算出された。より正確に全数が把握されたと考えられる2年目、3年目の国内における発生患者推計数は、それぞれHib髄膜炎452人、386人、Hib非髄膜炎209人、283人、肺炎球菌髄膜炎168人、142人、肺炎球菌非髄膜炎1160人、1150人、GBS髄膜炎66人、75人、GBS非髄膜炎64人、80人であった。男児の患者がやや多い傾向にあった。

全体の患者数に男児が占める割合は、51.4%から59.0%であった。

患者の年齢分布で肺炎球菌については、生後3ヵ月以降に発症が増加し、2歳未満の患者が占める割合が高い。GBSによる疾患は、主に新生児期に発症する。3年間の調査期間中に報告された全患者の予後を、起因为と髄膜炎/非髄膜炎の疾患別にまとめた。後遺症、死亡にいたった症例の頻度は、それぞれHib髄膜炎11.1%、0.4%、Hib非髄膜炎1.0%、0%、肺炎球菌髄膜炎18.8%、2.1%、肺炎球菌非髄膜炎0.2%、0.4%、GBS髄膜炎17.5%、5.0%、GBS非髄膜炎3.3%、6.7%であった。

比較的報告数の多いHibと肺炎球菌による疾患については、10月から2月にかけての晩秋から冬季と、4月から6月にかけて、2つの発症ピークが認められた。

2. 中野らのロタウイルス感染についての検討は、2009年10月末時点で、三重県下3市全体で下痢症患者は235例 (津市108例、松阪市84例、伊勢市43例) が登録されている。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、同地区で2003年から5年間入院患者を調査した際の値と非常に近似しており、この地区でのロタウイルス感染性胃腸炎の疾病負荷を示していると考えられた。また、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入院率と大きな差はなかった (アメリカ2.7、イギリス5.2)。なお、この数字を全国の5歳未満の人口に適用すると、年間で約2万~2万5千人のロタウイルス感染性胃腸炎による入院患者が発生していることになる。累積入院率をみると (図1)、各市とも、ロタウイルス感染性胃腸炎により入院した患者の7割が2歳までに入院している。これより、ワクチンを導入する際には、2歳までには接種が終わっている必要があると考えられた。

ロタウイルスのタイプの検討を、108例の入院患者の便サンプルから得られた検体で実施した。ロタウイルスのGタイプ、Pタイプの組み合わせは圧倒的にG3P[8]が多かった (76%)。次いで、G1P[8] (17%)、G9P[8] (5%)、G2P[4] (2%) であった。近年までG1P[8]が流行の主流であるとする世界各国およびわが国のサーベイランスデータとは異なる結果であった。三重県下の異なる3市におけるGタイプ、Pタイプの流行状況はおおむね同様であったが、Gタイプ、Pタイプに地域性があることは、血清型のサーベイランスの重要性、さらにはワクチンの効果を考慮する上で重要な情報である。また、年次ごとにGタイプ、Pタイプの分布に差異が生じることが予想され、引き続き、長年にわたる調査が必要となる。

### 3. 肺炎球菌ワクチンの再接種の検討結果

#### 1) PPV再接種後の副反応

被験者の接種後平均体温は36.0～36.4℃であり、50名中6名に接種後1週間以内の一過性の発熱(37.4～39.4℃)を認めた。局所の腫脹・発赤は接種後1～3日に症例の38～65%に認められた。再接種2日後には症例の15%に10 cm以上の腫脹・発赤を認めた。中等度の局所の疼痛も再接種2日後に15%程度に認められ、全身症状としては倦怠感が接種1日～2日後に15～20%に認められた。しかしながら、いずれの局所所見、全身所見は無治療下に再接種6日以内にすべて消失した。また、アナフィラキシーショックを含む重篤な副反応は認められなかった。

#### 2) PPV初回接種時と再接種時の副反応の比較

局所の腫脹・発赤および疼痛は、初回接種時にはそれぞれ20%、14%と低頻度であったが、再接種では70%、68%と高頻度であった。全身症状としての頭痛、倦怠感、筋肉痛・関節痛も初回接種に比べ、再接種でその頻度は増加した。

#### 3) PPV再接種の免疫原性

慢性肺炎患者40例の血清中CPS特異IgG抗体濃度・g/ml (Geometric mean concentration: 再接種前、1カ月後)は血清型6Bでは1.41、2.57・g/ml、血清型14では4.22、7.32 $\mu$ g/ml、血清型19Fは2.94、5.67 $\mu$ g/ml、血清型23Fは1.45、2.95 $\mu$ g/mlであった。PPV再接種1カ月後には、接種前に比較して有意に上昇していた。また、初回接種時と再接種時の接種前後の抗体濃度の増加比を比較したところ、血清型6B(初回接種:2.37, 再接種:1.81)、血清型14(初回接種:2.69, 再接種:1.73)、血清型19F(初回接種:1.99, 再接種:1.93)、血清型23F(初回接種:2.41, 再接種:2.04)であった。この結果から、再接種時の特異IgG抗体応答が初回接種時に比較し、その64～97%に低下することが示された。1) 血清IgG抗体濃度の解析: IgG抗体濃度については4週～3ヶ月後をピークに増加が見られ、その後1年目にかけて低下したが、いずれの血清型においても接種前よりは高い値を維持していた。

4) NKT細胞と血清IgG抗体濃度との関連性: 2週後のNKT細胞の増加数とピーク時のIgG抗体濃度の前値に対する増加率との関係について検討したところ、血清型14においてCD4-CD8- NKT細胞との間で有意な正の相関傾向が、そしてそれ以外の血清型では正の相関傾向が認められた。一方、CD4+ NKT細胞、CD8+ NKT細胞、CD3+CD56+ 細胞では一定の傾向を示さなかった。

5) ヒトNKT細胞株の樹立: ヒトNKT細胞株を樹立する目的で、健康人のPBMCを $\alpha$ -GalCer抗原および

T細胞の増殖因子であるIL-2を用いて刺激した。樹立された細胞株は90%以上の細胞がCD3+CD56+細胞であった。また、CD4、CD8の発現は細胞全体の40%と70%に認められた。

6) ELISA法による培養上清中IgM、IgG抗体濃度の測定: NKT細胞によるB細胞からの抗体産生に与える影響を調べるために、膜結合免疫グロブリン(B細胞抗原受容体)を架橋したCD19+ B細胞とNKT細胞株を $\alpha$ -GalCer存在下で3日間培養し、IgM、IgG産生量を測定した。抗IgM抗体及び架橋抗体によるB細胞刺激では、IgM産生量が著明に増加したが、IgG産生量は無刺激と差は認められなかった。NKT細胞株の存在下ではB細胞からのIgM抗体量は減少傾向を示し、さらに $\alpha$ -GalCerの存在下では有意に減少した。一方、IgG抗体量はNKT細胞株の存在下では変化は認められなかったものの、さらに $\alpha$ -GalCerの存在下では増加傾向を認めた。

7) マウスを用いた実験: 臨床研究から肺炎球菌ワクチンによる抗体産生にNKT細胞が関与する可能性が予想されたため、マウスを用いたin vivo実験によってこの点について検証を行った。J $\alpha$ 18K0マウスと野生型マウスとの比較では、野生型マウスで血清型3に特異的なIgG産生が認められたのに対して、J $\alpha$ 18K0マウスでは有意な産生がみられなかった。また、NKT細胞活性化剤である $\alpha$ -GalCerを投与したマウスでは、投与していないマウスに比べて血清型3に特異的なIgM量が減少し、逆にIgG量が増加する傾向が認められた。

### 4. 麻疹の啓発ビデオの検討

2008年3月11日～12月31日に、本DVDを送付した合計1,679団体(配布枚数:2,958枚)に対して、調査票を郵送した結果、1,012/1,679団体(60.3%)から回答が得られた。(有効回答数n=997)。内容のわかりやすさについては、「非常に理解しやすかった」が45.4%、「理解しやすかった」が53.1%で、「理解しやすかった」以上が有効回答(n=988)中98.6%を占めた。どのような対象に視聴させたかについては、複数回答としているが、「学校の職員」が最も多く、次いで「保護者」、「行政関係者」、「医療従事者」が続いた。どのように使用したかの質問に対しても、複数回答としているが、「研修会で使用した」が最も多く、次いで「授業で使用した」、「医療機関の外来・待合室等で使用した」、「保護者会で使用した」が続いた)。本DVDが麻疹対策を進めるにあたって貴団体/所において有用であったかどうかの質問に対しては、「非常に有用であった」が27.8%、「有用であった」が60.8%であり、「有用であった」以上が有効回答中88.6%を占めた。

本DVDは複製可能としており、配布数以上に視聴さ

れていると推定していたが、今回の調査の結果、に示したように、複製枚数は、合計1,228枚(中央値2枚(1~320枚))であり、配布枚数は、合計1,035枚(複製されたうちの84.3%)、中央値2枚(0~270枚)であった。1市、1医師会では、それぞれ複製・配布枚数が100枚以上であり、多くの団体に利用された実態が明らかとなった。このような教育啓発ツールは今後も有用であるかの質問に対しては、「非常に有用である」が50.2%、「有用である」が46.5%であり、「有用である」以上が有効回答中96.7%を占めた。その他、自由記載のコメントとして、Positiveな感想としては、

- ①とてもよい教材である。
  - ②とくに感染研が作ったという信頼感が大きい。
  - ③DVD視聴後に大学生のワクチン接種が上昇した。
  - ④大変分かりやすく、麻疹のこわさがよく分かった。
  - ⑤職員全員がはしかの予防接種を受けようというきっかけになった。
  - ⑥時間的にも良かった。
  - ⑦DVDは職員の共通理解を得るのに使用した。
  - ⑧学生に非常に好評で頭に残ったようである。とのコメントが寄せられた。
- 一方、Negativeな感想としては、
- ①イラストの工夫をしてほしい。
  - ②副反応に関して、外部に視聴させるには、どうかと思った。
  - ③短い時間にまとめてあるDVDがbestであり、時間がかかると敬遠される。との意見が寄せられた。他に、提案・要望・問題提起として、
  - ①意識的に使用されれば良い。
  - ②いつ、どんな場で誰に対して、という点が明確でなければ、どんなによいものを作成しても価値がないので、そこが問題。
  - ③このような教育啓発ツールは有用であるが、最終の子どもたちにその意図が届いていない可能性。
  - ④このような教育啓発ツールはマスコミ各局に放映させた方が良い。マスコミに放映させて始めて効果を示すはず。
  - ⑤内容はその年の状況を考慮してほしい。
  - ⑥インフルエンザ、エイズ等が欲しい。
  - ⑦小学生向きの内容を希望。
  - ⑧乳幼児向けがほしい。
  - ⑨もう少し短い簡易版が必要。
  - ⑩編集を認めて頂ければありがたい。
- との意見が寄せられた。との結果であった。

5. 中山らはDPTワクチン2期としてDTの代わりにDPTワクチン0.2mL接種した場合の有害事象について今年検討した。

## 1) 有害事象の出現頻度

接種日をday 0として8日間有害事象の出現を観察しまとめて表1に示した。全身症状として発熱はDT 0.1ml群で8/197(4.1%)、DTaP 0.2ml群で7/178(3.9%)、DTaP 0.5ml群で7/176(4.0%)と各群間で差は認めなかった。アレルギー性の全身症状として蕁麻疹は3例(DT 0.1ml群1例、DTaP 0.5ml群2例)に認められ、接種当日と接種3日後に出現した。DTaP 0.5ml接種群で1例において接種当日に全身発赤疹を認めた。何らかの局所反応を認めた例はDT 0.1ml群121/197(61.4%)、DTaP 0.2ml接種群で123/178(69.1%)、DTaP 0.5ml接種群で145/176(82.4%)であった。

表1. 有害事象の発現率の比較

有害事象の出現頻度の比較

有害事象	DTaP 0.2mL(1) (N=178)*	DTaP 0.5mL(2) (N=176)	DT 0.1mL(3) (N=197)	有害事象の出現頻度のリスク比		
				(2) vs (1)	(1) vs (3)	(2) vs (3)
発熱	7(3.9%)	7(4.0%)	8(4.1%)	1.01 (0.36, 2.82)	0.97 (0.36, 2.62)	0.98 (0.36, 2.65)
局所症状	123(69.1%)	145(82.4%)	121(61.4%)	1.19 (1.06, 1.34)	1.13 (0.97, 1.30)	1.34 (1.18, 1.53)
発赤	95(53.4%)	109(61.9%)	92(46.7%)	1.16 (0.97, 1.39)	1.14 (0.93, 1.40)	1.33 (1.10, 1.60)
腫脹	90(50.6%)	95(54.0%)	76(38.6%)	1.07 (0.87, 1.30)	1.31 (1.04, 1.65)	1.40 (1.12, 1.75)
疼痛	83(46.6%)	116(65.9%)	80(40.6%)	1.41 (1.17, 1.71)	1.15 (0.91, 1.45)	1.62 (1.33, 1.98)
熱感	50(28.1%)	74(42.0%)	52(26.4%)	1.50 (1.12, 2.00)	1.06 (0.76, 1.48)	1.59 (1.19, 2.13)
かゆみ	81(45.5%)	83(47.2%)	75(38.1%)	1.02 (0.82, 1.28)	1.21 (0.95, 1.54)	1.24 (0.98, 1.57)

有害事象の出現頻度の比

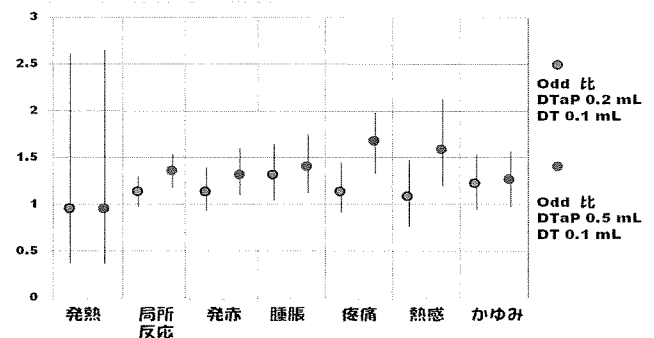


図4. DTaP 0.2 ml, 0.5 ml接種群とDT 0.1 ml接種群の局所反応の出現率のリスク比

DTaP 0.2ml接種群における局所反応の出現率はDT 0.1ml 接種後と比較するとリスク比は1.13で、DTaP 0.5ml 接種群では1.34と高くなる。個々の局所反応でDTaP 0.2ml接種群とDT 0.1 ml接種群の有害事象の出現頻度のリスク比を示した(図4)。DTaP 0.2ml群はDT 0.1ml接種群に比べて腫脹の出現率が1.31倍高くなるが他の症状の出現率には差が認めなかった。一方、DTaP 0.5ml接種群はDT 0.1ml接種群と比較して発赤、腫脹の出現頻度は1.33倍、1.40となり疼痛、熱感の出現率は1.62倍、1.59倍に増加した。かゆみの出現率は各接種群間で

出現率に差は認めなかった。

## 2) 接種日毎の有害事象出現率

接種日毎の発赤、腫脹の出現頻度と出現した症状の程度を図5に示した。接種1-2日で出現頻度は高くなりDTaP 0.5 ml接種群で出現頻度が高く5cm以下の軽度—中等度の副反応では各群での差はないが5cm以上の重度の副反応はDTaP 0.5ml接種群に多かった。

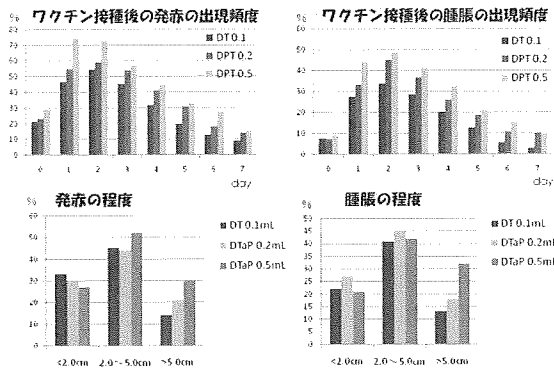


図5. 接種日毎の発赤、腫脹の出現頻度と症状の程度

## D. 考察

1. Hibと肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起因菌として頻度が高い。細菌性髄膜炎はその代表的な疾患であり、現在国内においては毎年Hibによる髄膜炎が400数十例、肺炎球菌による髄膜炎が150例程度発症していると推計される。さらには、抗菌薬投与前の血液培養の確実な採取など病因診断に心がければ、髄膜炎以外に毎年、Hibでは300例近く、肺炎球菌では1000例以上の子どもたちが、侵襲性感染症の脅威に曝されている。抗菌薬治療をはじめ医学が進歩した今日においても、これら侵襲性細菌感染症の予後は予断を許さない。また、それまで元気に日常生活を送っていた小児が突然発症し、重篤な経過をたどる疾患である。さらに、低温乾燥の気候となり発熱を主症状とするウイルス性呼吸器感染症が流行する冬季や、子どもたち同士の接触の機会が増す春先には、特に罹患のリスクが高まる疾患である。これら疾患に対しては、日頃からの予防に心がけること、すなわちワクチンを浸透させることが何よりも大切である。

また、最終年度の時点におけるHibワクチンの接種本数（推定）と1歳未満人口から計算すると、各地域のHibワクチンカバー率は2010年1月時点で5～10%という結果であった。今後、ワクチンの普及に努めるとともに、接種率の上昇に伴う疫学状況の変化について、継続して検討することが重要と考える。

平成19年6月—平成22年1月に9県の小児侵襲性感染症由来H. influenzae菌株の性状を調べた結果、血清型は殆どすべてb型であり、生物型は1型が優勢であった。現在標準的に使用されているセフトキシムとメロペネムに対してほとんどの株が感性カテゴリー内にはとどまるものの、MIC値が高く、耐性のブレイクポイントに接近あるいはそれを越える菌株が少なくなかった。

2. 平成20年12月にHibワクチンの任意接種が開始されたが、ワクチンの接種率がまだ低い状況にあることから、現時点ではHibワクチン導入による病原体における影響を検討/評価するのは難しく、今後も調査と研究の継続が不可欠と考えられる。PCV7のカバー率はこのワクチンの有効性を期待させるものであるが、海外で見られている高い有効性を日本でも得るためには、早期の定期接種化が強く望まれる。また、今後とも継続的なPRGBSの監視が必要である。

3. 今回のPPV再接種のアンケート調査結果から、調査対象者の大半は再接種の必要性を認識しており、その一部は患者側の要望に応じて再接種を実施している実態が明らかになり、再接種が禁忌であることが本ワクチン接種率向上の障壁となっていることも示唆された。また、初回接種から5年以上経過した慢性肺疾患患者を対象としたPPV再接種の臨床研究において、PPV再接種は安全であった。また、PPVの再接種により主要な血清型に対する特異IgG抗体濃度の有意な増加を認め、その免疫原性も確認された。また、PPVの臨床効果においてNKT細胞が何らかの役割を担っている可能性が推察された。

HPVについてはこれまで我が国で行われたHPVサーベイランスの信頼性は、必ずしも高くない。核酸増幅を含む手技でHPVゲノムDNAを検出し、型判定を行うには、使用する器具や装置、試薬をバリデーションし、標準作業手順書が完備した専用の診断ラボが必要である。従来報告は、大学産婦人科の医局で小規模になされた調査によるもので、手技も一定していない。HPVワクチン導入のインパクトや次世代HPVワクチンの必要性を評価するためには、厳密なHPVサーベイランスが必要である。

4. 作成した教育啓発用DVD “はしかから身を守るために” は、2008年3月の配布開始から2010年1月末までに、1,900団体に3,398枚配布した。その内、2008年3月11日～12月31日に、本DVDを送付した合計1,679団体に対して、本DVDの使用状況、得られた効果等について調査した結果、1,012/1,679団体(60.3%)から回答が得られた。複製枚数は、合計1,228枚(中央値2枚(1~320枚))であり、配布枚数は、合計1,035枚(複製されたうちの84.3%)、中央値2枚(0~270枚)であった。内容のわかりやすさ

については、「非常に理解しやすかった」・「理解しやすかった」で98.6%を占めた。視聴対象は「学校の職員」が最も多く、「保護者」、「行政関係者」、「医療従事者」が続いた。使用場所は、「研修会」が最も多く、「授業」、「医療機関の外來・待合室等」、「保護者会」が続いた。有用であったかどうかの質問に対しては、「非常に有用であった」・「有用であった」で88.6%を占めた。このような教育啓発ツールは今後も有用であるかの質問に対しては、「非常に有用である」・「有用である」で96.7%を占めた。2012年の国内麻疹排除に向けて、有効活用されることが期待される。

5. DT接種時期の11-12歳を対象にDT 0.1ml、DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml接種群の安全性と免疫原性を検討し、DTaP 0.2ml接種はDT 0.1mlと同等の局所反応の出現頻度であるが、DTaP 0.5ml接種は局所反応の出現頻度が高く特に疼痛、熱感の出現頻度が高い。免疫原性に関して百日咳PT、FHA抗体の陽性率、平均抗体価にはDTaP 0.2ml、0.5ml接種群で差はなくジフテリアトキソイド抗体の陽性率と平均抗体価はDT 0.1ml接種群との差は認めなかったが、破傷風トキソイド抗体に関してはDTaP 0.5ml接種群では0.2ml接種群よりが高い抗体価を示したもののDTaP 0.2ml接種群はDT 0.1ml接種群との間では有意差は認めなかった。各メーカー毎のDTaP 0.2ml接種後の抗体反応は含有成分を反映しているがいずれも感染防御レベル以上であり問題はないと考えられた。接種時期のDT 0.1ml接種をDTaP 0.2ml接種に変更することで同等の安全性と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。

#### E. 結論

侵襲型Hib感染症、肺炎球菌感染症、GBS菌感染症については、3年間で流行の実態の把握は完了した。この成果を持ってHibワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)についてはワクチンの有用性の検討が正確に出来る。接種率と流行状況との関係も把握できるので分析して今後のワクチン行政に役立たせたい。この3年間で確立したネットワークが今から実際の役に立つと考えている。また起炎菌については現状把握は正確に出来ているので、ワクチンの使用による効果並びに菌交代の状況を把握して、今後の厚生行政対策、特にポリサッカライドのみのPPVとPCVとの使い分け等が検討できるものとする。

麻疹ワクチンの2回接種率の向上は国家的取り組みであり、本研究班での岡部らの成果が浸透すれば接種率の向上は堅いと思われる。しかし、今後も継続した取り組みは必要である。

成人の肺炎球菌ワクチンは、当初目的とした2回接種へ進めることが出来た!この班の成果もそれに貢献したと考えている。今後は感染予防効果を上げることが必要であり、本研究班としてはPCVとPPVの使用の方式について考えてゆきたいと思っている。

百日咳対策については、本年度に大きな成果があった。諸外国では別にTdapワクチンを開発し、DPTの2期として使用しているが、我々の成果は現行のDPTワクチンの接種量を0.2mLに変更することにより、十分追加免疫がかかるというものでありDTPの2期として活用据えれば、現在の百日咳のアウトブレイクが終了する望みがあるというものである。この成果はすでに厚生労働省にお伝えして検討中であり、1日も早い接種方法の変更を期待するものである。

ロタウイルスの流行については、ロタ感染で入院する下痢症の児は約50%前後であることが判明した。この疾病負担をどう評価するかによって、ワクチンの導入の可否が考えられる。今年度はワクチンの申請も出てくるようなので、その治験成績と比較して検討してゆく所存である。

#### 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) 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.
- 2) 神谷 齊:最近話題のワクチン前編「小児細菌性髄膜炎を防ぐ へモフィルスインフルエンザ(Hib)ワクチン」メディカル朝日 NO. 38(5):19-21, 2009.
- 3) 神谷 齊:予防接種後健康被害救済制度 母子保健情報 第59号:17-21, 2009.
- 4) 神谷 齊、岩田 敏、石和田稔彦、山中 昇:小児肺炎球菌感染症による疾病負担とワクチンの費用対効果 小児感染免疫 N021. (2):142-148, 2009.
- 5) 神谷 齊、奥谷まり絵:10~15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸癌予防ワクチンCervarixTM(HPV-16/18AS04 アジュバントワクチン)の免疫原性と安全性の評価 小児科臨床別刷 Vol. 62(11):2451-2460, 2009.
- 6) Oma K, et al.:Intranasal immunization with a mixture of PspA and a toll-like receptor agonist induces specific antibodies and



- enhances bacterial clearance in the airways of mice. *Vaccine* 27:3181-3188, 2009.
- 7) 大石和徳、他:肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究 日本呼吸器学会雑誌 48(1):5-9, 2010
- 8) 大石和徳:23 価肺炎球菌ワクチン 内科 104(5):872-875, 2009.
- 9) 川上健司、他:肺炎球菌ワクチン-再接種の副反応と有用性 - *Medical Practice*. 26(7):1161-1164, 2009.
- 10) 川上和義:ワクチンによる肺炎予防とその免疫学的機序 内科学会雑誌 98:291-297, 2009.
- 11) 川上和義:肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防効果とその持続期間、そして再接種問題について 感染制御 5:539-542, 2009
- 12) Kondo K, et al.: Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirions. *Virology* 394:259-265, 2009.
- 13) Sato H. et al.: Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA. *BBRC* 387:525-530, 2009.
- 14) Nakamura A, Sakano T, Nakayama T, Shimoda H, Okada Y, Hanayama R, Nomoto K, Suto T, Kinoshita Y, Furue T, Ono H, Ohta T.: Neonatal pertussis presenting as acute bronchiolitis: direct detection of the *Bordetella pertussis* genome using loop-mediated isothermal amplification. *Europ J Ped* 168:347-349, 2009.
- 15) Sakata M, Komase K, Nakayama T.: Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine* 27: 234-242, 2009.
- 16) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T.: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. *J Med Virol* 81:1094-1101, 2009.
- 17) Y. Pongsuwannana, R. Guntapong, R., Tacharoenuang, M. Prapanpoj, and M. Kameoka, K. Taniguchi: A long-term survey on the distribution of the human rotavirus G type in Thailand. *J Med Virol* 82:157-163, 2010.
- 18) 中野貴司:感染管理に必要な予防接種について 薬局 60 巻(6):2620-2623, 2009.
- 19) 中野貴司:へモフィルスインフルエンザ菌 b 型 ワクチン 臨床とウイルス 37(3):190-196, 2009.
- 20) 中野貴司:不活化ポリオワクチン 日本医師会雑誌 138(4):709-711, 2009.
- 21) 中野貴司:新しい日本脳炎ワクチン - 細胞培養 ワクチン 小児科臨床 62(10):2177-2183, 2009.
- 22) 中野貴司:細菌感染症をワクチンで制御する - 肺炎球菌とインフルエンザ菌について 小児感染症 免疫 21 巻(3):245-251, 2009.
- 23) 中野貴司:国際化に対応するための予防接種外来 外来小児科 12(3)3:343-350, 2009.
- 24) 中野貴司:不活化ポリオワクチン 小児科診療 72(12):2297-2301, 2009.
- 25) 神谷齊、中野貴司:小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査 病原微生物検出情報 (IASR) 31(4):95-96, 2010.
- 26) Hajime Kamiya, Takashi Nakano, Masakazu Inoue, Hitoshi Kamiya, Thura T. Abd, Manish Patel, Walter A. Orenstein, Umesh D. Parashar: A Retrospective Evaluation of Hospitalizations for Acute Gastroenteritis at 2 Sentinel Hospitals in Central Japan to Estimate the Health Burden of Rotavirus *Journal of Infectious Diseases* 200:S140-6, 2009.
- 27) 有瀬和美, 武内世生, 竹内啓晃, 前田明彦, 脇口 宏, 倉本 秋:高知大学医学部および附属病院で発生した百日咳アウトブレイク 感染制御 JICP 5:175-179, 2009.
- 28) Shinji T, Kagaya S, Shinohara M, Wakiguchi H, Matsumoto T, Takahata Y, Morimatsu F, Saito H, Matsumoto K: *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus casei* suppress *Escherichia coli*-induced chemokine expression in intestinal epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 148:45-58, 2009.
- 29) Uchiyama J, Maeda Y, Takemura I, Chess-Williams R, Wakiguchi H, Matsuzaki S: Blood kinetics of four intraperitoneally-administered therapeutic candidate bacteriophages in healthy and neutropenic mice. *Microbiol Immunol* 153:301-304, 2009.
- 30) S. Onoyama, R. Ogata, A. Wada, M. Saito, K. Okada and T. Harada: Neonatal bacterial meningitis caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Pasteurianus* *J Med Microbiol* 58:1252-1254, 2009.
- 31) Ueno K, Nishi J, Imuta N, Tokuda K, Kawano Y.: Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine *Microb Immunol* 54(3):160-163, 2010.
- 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 21 年度 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医用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」

千葉県におけるインフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症罹患率（2009 年）

研究協力者 石和田稔彦 （千葉大学医学部附属病院小児科 講師）

## 研究要旨

2009 年 1 月～2009 年 12 月の期間に、千葉県在住者で千葉県内に入院したインフルエンザ菌全身感染症症例は 32 例であった。肺炎球菌全身感染症の症例数は 74 例であった。血清型の検討結果では、Hib ワクチンカバー率は 100%、PCV7 カバー率は 64%であった。

### A. 研究目的

インフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチンと肺炎球菌 7 価蛋白結合型ワクチン（PCV7）導入前後のインフルエンザ菌、肺炎球菌による髄膜炎及び全身感染症の疾病動態と分離細菌の血清型を検討し評価する。

### B. 研究方法

千葉県内で小児の入院施設を有する施設を対象に、2009 年 1 月～2009 年 12 月の 1 年間に診断した血液、髄液などの無菌部位からインフルエンザ菌及び肺炎球菌が分離された全身感染症症例の症例数、診断名、分離された菌の血清型等について、前方視的な報告書と半年毎に実施した後方視的なアンケート調査をもとに、集計し検討を行った。

（倫理面への配慮）

本調査は、千葉大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

#### 1. 調査回収率

調査回収率（報告書ないしはアンケート調査により、症例の有無の報告が得られた施設/千葉県内小児・新生児入院可能施設）は、75.9% (44/58 施設) であった。

#### 2-1. インフルエンザ菌

千葉県在住者で千葉県内に入院したインフルエンザ菌全身感染症症例数は 32 例であった。千葉県 5 歳未満 10 万人あたりの罹患率は 11.9 であった。32 例のうち髄膜炎症例数は、19 例を占めていた。Hib 全身感染症罹患例のうち、1 例が Hib ワクチンを 1 回接種していた。

#### 2-2. 肺炎球菌

千葉県在住者で千葉県内に入院した肺炎球菌全身感染症症例数は 74 例であった。千葉県 5 歳未満 10 万人あたりの罹患率は 27.6 となった。疾患別では菌血症が 44 例と最も多く、ついで、肺炎、髄膜炎の順であった。

髄膜炎症例数は、8例となっていた。

### 3. 血清型

血清型は検討したインフルエンザ菌株は全て Hib (100%) であった。PCV7 のカバー率は、64% であった。

## D. 考察

Hib ワクチン導入後も、Hib 全身感染症の激減は認められなかった。インフルエンザ菌全身感染症の主体が Hib であることを考えると、これは、Hib ワクチンの供給不足により、ワクチン接種率が低かったことに原因があると考えられる。実際、発注数と配布数から推計される千葉県の Hib ワクチン接種率は、10.8%にとどまっていた。

肺炎球菌に関しては、症例が増加していた。PCV7 カバー率は 64% であり、PCV7 導入と普及により、全身感染症が減少することが期待された。

## E. 結論

Hib ワクチンと PCV7 導入により、インフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症を減少させることが出来ることは、血清疫学的な調査から、明らかであるが、そのためには、高い接種率の確保が必要不可欠である。

## F. 研究発表

### 2. 学会発表

石和田稔彦 千葉県内インフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 2009 年  
第 185 回日本小児科学会千葉地方会 千葉  
2010.2.7

G. 知的所有権の取得状況  
該当なし