

II. 分担研究報告書

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

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

研究分担者 宮村達男 国立感染症研究所 所長

研究要旨 本分担研究では小児侵襲性インフルエンザ菌感染症例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。

研究協力者

加地千春	感染研細菌第二部
木村幸司	同 上
久保田眞由美	同 上
佐々木裕子	同 上
加藤はる	同 上
荒川宜親	同 上

ン導入前後における罹患率等の変化を追跡することが含まれるが、本分担研究はそのうち 9 県の症例からの分離菌を収集し、血清型別、薬剤感受性試験等を行い、ワクチン導入に伴う変化を検討することを目的とした。本分担研究では、一昨年度、昨年度に続き、臨床分離 Hib 菌株の同定確認、生物型別、血清型別、薬剤感受性試験、本年度より Multilocus sequence typing(MLST)解析を行った。また、起因菌の分離ができなかった細菌髄膜炎疑い症例において、髄液検体中の細菌遺伝子検出により、起因菌の推定を行った。

A. 研究目的

Haemophilus influenzae type b (b 型インフルエンザ菌, Hib) による侵襲性感染症は、小児における敗血症、髄膜炎などの重篤な感染症であるが、Hib ワクチンの普及により先進諸国では発症数が激減したと報告されている。我が国でも平成 20 年 12 月に任意接種が開始された。研究班全体の目的にはこのワクチンの有効性を疫学的に実証するため、10 道県において小児の当該感染症を全数把握しワクチ

B. 研究方法

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：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。

β-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：インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「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 (CTR) を用いた。

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 Zuk012～022 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 pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *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。

（倫理面への配慮）髄液からの PCR による髄膜炎起因菌推定については、「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

平成 21 年 1 月より平成 22 年 1 月までに 39 症例 47 株の送付を受けた。Hib ワクチン接種歴のある患児からの分離菌株はなかった。

同定確認の結果は *H. influenzae* 47 株、であった。複数部位から菌が分離された症例については無菌的部位からの 1 株を選び、*H. influenzae* 39 株について以下に集計・記述した。

生物型については 1 型が最も多く (26 株、67%)、次いで 2 型 (10 株、26%)、4 型 (3 株、8%) の順であった。莢膜血清型は b 型が 39 株 (100%) であった。β-ラクタマーゼ産生株は 39 株中 5 株 (13%) であった。39 株の薬剤感受性を図 1 に示した。参考として、微量液体法で設定されている the clinical and laboratory standard institute (CLSI) のブレイクポイントを適合させてみると、アンピシリンは、感性 20 株 (51%)、中間 7 株 (18%)、耐性 12 株 (31%) となった。アンピシリン/スルバクタムでは、感性 20 株 (51%)、耐性 19 株 (49%) であった。メロペネム、セフ

トリアキソンでは感性 39 株(100%)、セフトキシムでは感性 38 株(97%)であったが 1 株は非感性 (MIC, 4 µg/ml) であった。

107 株について行った MLST 解析では、9 タイプの Sequence type (ST) に分類された(表 1)。ST54 が 66 株(61%)、ST190 が 26 株(24%)であり、大部分を占めた。ヨーロッパで優勢なタイプである ST6 は本検討では 5 株(5%)にしか認められなかった。なお、ST54 は、ST6 と 2 allelic profile、ST190 は 1 allelic profile の違いであり、遺伝的には近縁の関係にある。

髄液 8 検体から抽出した DNA を鋳型として行った PCR の結果を表 2 に示した。Zuk018 では、*S. pneumoniae* のみが陽性となった。他の検体からは、検討した細菌遺伝子は検出されなかった。

D. 考 察

Hib ワクチン普及以前の欧米諸国と同様に侵襲性感染症由来株の血清型はすべて b 型であった。Nontypeable 株によっても低頻度ながら侵襲性感染症が引き起こされることは内外に報告がある。欧米では Hib コンジュゲートワクチン普及後に a 型、f 型などによる侵襲性感染症の増加が報じられている。我が国でも今後、Hib コンジュゲートワクチンでは予防できない b 型以外の血清型菌による侵襲性感染症が増加する可能性があるため、侵襲性感染症由来 *H. influenzae* 株の血清型の監視の継続が必要と考えられる。

β-ラクタマーゼ産生株は 5 株(13%)で、約 30%という米国、カナダでの報告より頻度は低かった。国内では 10 数%の頻度の報告が多く、本研究においても同様であった。

現在小児侵襲性 *H. influenzae* 感染症に対する標準的選択薬剤の一つとされるメロペネムの Minimum inhibitory concentration (MIC) が高い菌株が少なくなかった。つまり、メロペネムについては 11 株(28%)が感性カテゴリーの上限(0.5 µg/ml、CLSI 基準に拠る)に達していた。また、1 株がセフトキシムの感

性カテゴリーの上限を超える MIC 値(4 µg/ml)を示した。

MIC 測定のために Etest を用いているが、Etest の製造者は CLSI 基準に準拠して *H. influenzae* MIC 測定用培地として Haemophilus test medium (HTM) を指定している。しかしこの培地は *H. influenzae* には至適ではなく、一部が生育不良となり、MIC 測定不能、或いは MIC 測定困難で再現性が悪かったため、それらの菌株についてはチョコレート II 寒天培地を用いて MIC を再測定した。これは *H. influenzae* に対する MIC 測定法として残された課題である。

MLST 解析では、日本の侵襲性 *H. influenzae* type b 菌株における優勢タイプは、ヨーロッパで分離される *H. influenzae* type b 菌株における優勢タイプとは異なることが明らかになった。ヨーロッパでは、Hib ワクチン導入後、分離される *H. influenzae* type b が遺伝的に多様になったとの報告もあり、今後、日本においても Hib ワクチン導入の前後における *H. influenzae* type b 菌株の変化について継続的に監視する必要がある。

E. 結 論

平成 21 年 1 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 値がブレイクポイントに接近あるいは越える菌株が散見された。

平成 20 年 12 月に Hib ワクチンの任意接種が開始され、まだワクチンの普及率が低い状況であることから、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/評価するのは難しいと思われる。今後の研究の継続が必要である。

F. 健康危機情報

特記すべきもの無し。

G. 研究発表

1. 論文発表
現在、執筆中
2. 学会発表
なし

- なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

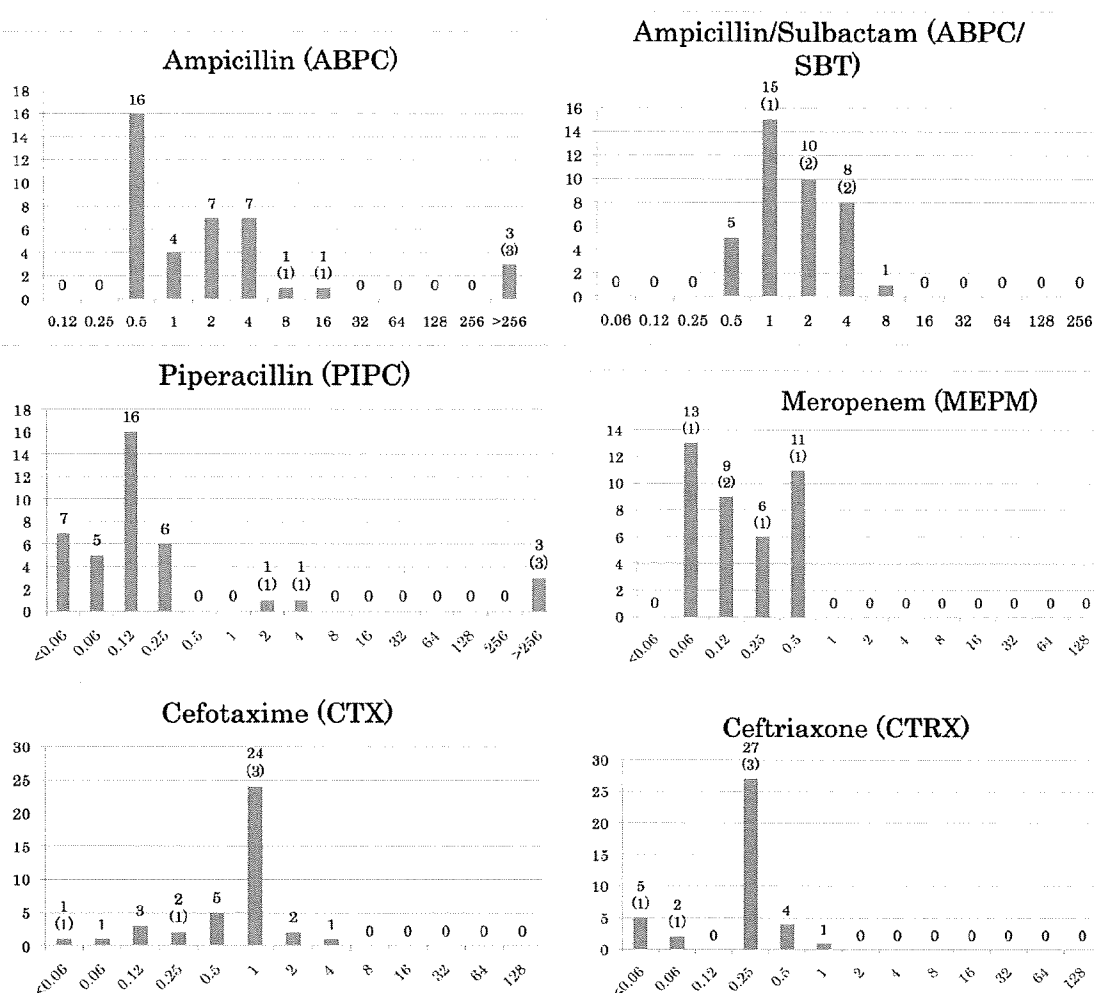


図1. 分離菌株に対する抗菌薬のMIC分布 (39株)

横軸：MIC (μg/ml)

縦軸：株数(括弧内はベータラクタマーゼ産生株数)

ST	Allelic profile							菌株数	%
	<i>adk</i>	<i>atpG</i>	<i>frdB</i>	<i>fuck</i>	<i>mdh</i>	<i>pgi</i>	<i>recA</i>		
54	10	14	22	5	4	7	22	66	61
190	10	14	4	5	85	7	8	26	24
6	10	14	4	5	4	7	8	5	5
95	31	14	4	5	4	7	8	4	4
677	10	18	22	5	4	7	22	2	2
96	16	14	4	5	4	7	8	1	1
108	1	14	4	5	4	7	8	1	1
678	10	31	22	5	4	7	8	1	1
679	10	14	22	5	4	7	8	1	1

表1 Multilocus sequence typing (MLST)解析の結果一覧 (Hib 107株)

	髄液検体番号 Zuk							
	012	013	014	015	018	019	020	022
<i>S. pneumoniae</i>	—	—	—	—	+	—	—	—
<i>H. influenzae</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>N. meningitidis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>S. agalactiae</i>	—	—	—	—	—	—	—	—

+ : 遺伝子検出

— : 遺伝子検出せず

表 2 細菌髄膜炎疑い症例から採取された培養陰性髄液検体における細菌遺伝子検出の結果

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
「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」
分担研究報告書 (2009 年度報告書)

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

分担研究者 宮村達男 国立感染症研究所所長
協力研究者 荒川宜親 同細菌第二部
木村幸司 同細菌第二部
和田昭仁 同細菌第一部
常 彬 同細菌第一部

研究要旨

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 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, $0.12\text{-}1 \mu\text{g/mL}$, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 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いる(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。

A. 研究目的

7価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV7)は、米国において2000年から導入され、ワクチンに含まれる血清型による侵襲性感染が減少する一方、19Aなどのワクチンに含まれない血清型による侵襲性感染罹患率の増加

(Replacement)が見られている。日本においても、2010年2月に導入されたPCV7の効果期待される一方、Replacementの懸念がもたれている。本分担研究は、1道9県で行われた5歳未満小児侵襲性感染症の人口あたり発症率調査の一部として行われ、肺

肺炎球菌と GBS を対象とした。本報告書では、この分担研究のうち、血清型 19A に関する解析結果をまとめ、日本における PCV7 導入前の疫学データ提供を目的とした。

B. 研究対象と方法

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。

C. 結果

集計は症例数をもとに行っている。侵襲性感染症例(含む髄膜炎)の血清型別の結果は、2007-2009総括報告書に記載した。全体で、24種類の血清型肺炎球菌が分離され、PCV7による

カバー率は77.7%であった。血清型19Aの分離率は4.5%(髄膜炎1症例、菌血症9症例)で、6Aの分離率5.4%(12症例)に継ぎ第6番目に高い数字であった。また、分離に地域性は見られなかった。

薬剤感受性試験では、ペニシリンGのMICが $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, $0.12\text{-}1 \mu\text{g/mL}$, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ を示した株は、各々、7株、2株、1株であり、19Fとは異なり、極端な耐性化は見られなかった(19Fでは81.2%がペニシリンGのMIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ である)。

MLST解析では、ST3111が8株、ST2331が1株、ST320が1株であった。これらのシーケンスタイプおよび米国で分離される19AのシーケンスタイプST199の、各アレルの番号を表に示す。

ST	<i>aroE</i>	<i>gdh</i>	<i>gki</i>	<i>recP</i>	<i>spi</i>	<i>xpt</i>	<i>ddl</i>
3111	61	60	67	16	10	104	14
2331	10	16	150	1	7	1	29
320	4	16	19	15	6	20	1
199	8	13	14	4	17	4	14

日本と米国のシーケンスタイプに共通なアレルは少なく、互いに近縁ではないと考えられた。また、日本で分離されるST3111の中でもペニシリンGのMICは $0.03\text{-}1 \mu\text{g/mL}$ と幅があり、これらの株は、遺伝的背景は類縁であるものの、均一なクローンではないと考えられた。

D. 考察

米国では、PCV7導入前後で血清型19Aによる5歳未満小児の侵襲性感染罹患率は $2.6/100,000 \cdot \text{年}$ から $6.5/100,000 \cdot \text{年}$ へ上昇が見られた(Pai et al., J. Infect. Dis. 2005, 192:1988-1995)。日本におけるPCV7導入前の19Aによる罹患率は、まだ調査全体のデータが出揃っていない

ため、本報告書執筆時点では未確定である。米国では、血清型 19A は、PCV7 導入前も後も、一貫して ST199 が分離され、その中で、ペニシリンに対する耐性率の上昇が見られている (Pai et al., J. Infect. Dis. 2005, 192:1988-1995)。一方、日本では、呼吸器由来の肺炎球菌を含め、血清型 19A の肺炎球菌に、ST199 ないしその近縁のシークエンスタイプを持つ菌の分離例は見られていない (未発表データ)。米国では PCV7 導入後 4 年で 19A による Replacement が観察されているが、2010 年 2 月に 19A を含む 13 価コンジュゲートワクチン (PCV13) が承認され、今後、19A による侵襲性感染罹患率低下が期待されている。日本においても、PCV7 導入後、19A やその他の PCV7 に含まれない血清型肺炎球菌による罹患率、薬剤感受性、シークエンスタイプの変化を継続して調べる必要がある。米国で観察されたような Replacement を防止するため、日本でも早期の PCV13 承認が待たれる。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」
分担研究報告書（2009 年度報告書）

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

分担研究者 宮村達男 国立感染症研究所所長

研究協力者 白土東子 同ウイルス第二部

研究要旨：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-sIPV 4 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-sIPV 4 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。

研究目的

近年、わが国におけるポリオウイルスによる麻痺は、OPV 由来でのみ発生している。そのため、ワクチン関連麻痺が野生株由来の麻痺より相対的に大きな問題となってきた。平成 14 年 7 月 30 日に、世界的なポリオ根絶計画が最終段階に入ってきたことを鑑み、OPV を不活化ワクチンに変更することを前提とし、具体的な検討に着手すべきであることが日本ポリオ根絶等委員会で提唱されている。

現在、わが国で開発されている sIPV は「出発材料を経口生ワクチン株に由来する」というきわめてユニークなもので、世界に前例がない。世界の他の不活化ポリオワクチン（IPV）は全て野生株ウイル

スを大量に増殖して作製しており、高度な物理的封じ込めが必須である。

平成 12-13 年頃から、現在製造市販されている DPT と sIPV を混合した DPT-sIPV 4 混ワクチンの開発を視野にいれ、国内 DPT メーカー、日本ポリオ研究所、総合機構および感染研との協議が開始された。早期の DPT-sIPV 4 混ワクチンの導入には、標準品の設定を含め、ワクチンの製剤化を早急に行う必要がある。

WHO 国際標準品は強毒ポリオウイルス株を不活化したものである。また、現在入手可能な国際標準品（NIBSC Code 91/574）は III 型が完全に免疫原性を失っている。従って、不活化ポリオワクチンの品質管理には sIPV 由来の国内標準品

の調製および設定が必須である。

今年度は sIPV 国内標準品の抗原量について検討した。

研究方法

平成 15-17 年度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「混合ワクチンの品質確保に関する研究」班において、国内の DPT 製造 4 社とプロフィエンシー試験を行い 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。

ラット免疫原性試験

「混合ワクチンの品質確保に関する研究」班・生物学的製剤基準（案）小委員会で作成した、「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン生物学的製剤基準（案）」に基づいて行なった。

動物、及び接種方法

ラットは日本 SLC 株式会社産 Wistar

(SPF) 系のメスを用いた。7 週齢で入荷、8 週齢で接種した。通常、後足筋肉内に一匹あたり検体を 0.5 ml 接種するが、接種抗原量増量の効果を検討するため、1mL、2mL 接種を追加し行った。1 群あたり 10 匹のラットを用いた。

接種材料、及び検体の希釈

sIPV #05J の原液、2 倍、4 倍、8 倍希釈用量を調製した。希釈は Eagle's MEM を用いて行った。

中和抗体の測定

接種後、21 日目に採血し、ポリオウイルスに対する中和抗体価をマイクロプレート法で測定した。ポリオウイルス抗血清、攻撃ウイルスは日本ポリオ研究所より分与された。

統計解析

最尤法プログラムで解析した。

倫理面への配慮

動物実験に関しては「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和 48 年法律第 105 号）及び「実験動物の飼育及び保管に関する基準」（昭和 55 年総理府公示第 6 号）の法律及び基準の他、国立感染症研究所における動物実験指針に基づき、用いる動物の数は最小限とし、採血時には麻酔を施し動物愛護の精神のもとに実験を行った。

研究結果

解析は初回測定時（保存 2 ヶ月目）と今回測定分（保存 41 ヶ月目）との比較において行った。今回測定分のデータとして従来と同じ[原液 0.5mL、2 倍希釈 0.5mL、4 倍希釈 0.5mL、8 倍希釈 0.5mL]接種群を解析に用いた場合は I 型 0.82（信頼区間

0.62-1.07)、II型 0.93 (0.58-1.61)、III型 1.24 (0.20-112.5) を示し、III型の信頼区間が非常に広く、安定性評価において判断の難しい解析結果となった(表1)。これに対し、原液 1mL、2mL 接種群のデータを解析に用いると III型における95%信頼区間が顕著に縮小した。データとして[原液 2mL、原液 1mL、原液 0.5mL、2倍希釈 0.5mL、4倍希釈 0.5mL] 接種群を解析に用いた場合は I型 0.85 (信頼区間 0.60-1.27)、II型 0.95 (0.55-1.96)、III型 1.27 (0.57-4.66) を示した(表1)。また、データとして[原液 1mL、原液 0.5mL、2倍希釈 0.5mL、4倍希釈 0.5mL、8倍希釈 0.5mL] 接種群を解析に用いた場合は I型 0.73 (信頼区間 0.55-0.98)、II型 0.95 (0.55-1.99)、III型 1.28 (0.48-9.47) を示した(表1)。[原液 1mL、原液 0.5mL、2倍希釈 0.5mL、4倍希釈 0.5mL] 接種群を解析に用いた場合は I型 0.86 (信頼区間 0.61-1.28)、II型 0.95 (0.55-1.99)、III型 1.28 (0.48-9.47) を示した(表1)。

考察

最尤法プログラムでは、抗体価 1 以上の個体が 10 匹中 4 匹以上の場合、その希釈用量は解析に用いられる。しかし、抗体価 0.5 が 7 匹以上の場合、その希釈用量は解析から外れる。このため、従来法の[原液 0.5mL、2倍希釈 0.5mL、4倍希釈 0.5mL、8倍希釈 0.5mL]接種では、III型の4倍、8倍希釈用量の結果が解析から外れることが多く、その場合に信頼区間が広がる。そこで、抗原量の増量を今回検討した結果、抗原量を2倍または4倍に増量すれば信頼区間の縮小が可能であ

ること、またその効果は2倍の増量のみでも充分であることが明らかとなった。

結論

今回の結果をもって新ロット#09Aの抗原量を従来品#04C、#05Jの2倍濃度6:200:200 (Du/dose)に変更した。今後、接種量増量が標準品の安定性を評価する試験系として適切かどうか、データを蓄積、確認していく必要がある。確認すべきデータとして1)旧ロット#05Jと平行した新ロット#09Aの安定性評価、2)OPV力価を指標とした#09Aの力価評価、および3)適切希釈倍率の検討が上げられる。

WHOは世界的な根絶が達成された時点で、OPVの投与停止を主張している。欧米先進国のほとんどがIPVへ変更済であり、西太平洋地域でも、ニュージーランド、オーストラリア、韓国、香港がIPV導入済である。本研究はDPT-sIPV4混ワクチンが市場に供給されることを最重要課題としている。DPT-sIPV4混ワクチン導入により、ポリオという人類を最も苦しめた病気を真に根絶し、わが国で過去30年間で36例のワクチン関連麻痺をなくすことができる。

健康危険情報

なし

研究発表

宮村達男: 世界ポリオ根絶から学ぶ感染症コントロールの根本, ウイルス 59: 277-286, 2009.

知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究 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

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

研究分担者 岡部 信彦（国立感染症研究所 感染症情報センター）
研究協力者 多屋 馨子（国立感染症研究所 感染症情報センター）
山本 久美（国立感染症研究所 感染症情報センター）
戸口 翔平（国立感染症研究所 感染症情報センター）

研究要旨 平成 19 年度の本研究班で作成した教育啓発用 DVD “はしかから身を守るために” 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 年間に経過したが、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た。また、インフルエンザ・性感染症対策へのリクエスト等もあり、今後の感染症対策を考える上で重要な意見と考えられた。

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考える。

A. 研究目的

2007 年 12 月 28 日に厚生労働省から告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」において、2012 年の麻疹 Elimination 達成には、

予防接種率の向上と維持、全数報告を基準とするサーベイランス体制の確保、迅速な集団発生対応を 3 つの柱として対策が行うことが重要であると記載されているが、本分担研究

班では、予防接種率の向上とその維持を目的として、2008年4月1日から導入された第3期・第4期麻疹風疹ワクチン接種対象者に対して、麻疹の重篤度、予防の大切さ、具体的な予防方法(予防接種の重要性)を分かりやすく解説することを目的に、教育啓発用ビデオ“はしかから身を守るために：視聴時間 15 分間” (図 1) を作成した。本 DVD は、中学生以上の年齢層を対象とし、小学校高学年から理解可能な内容を目標に作成した。使用方法は自由であり、自治体、学校の現状に合わせて使用可能としている。更に、文部科学省からは、2008年春に全国すべて(公立・私立・国立とも)の中学校・高等学校に「学校における麻しん対策ガイドライン」とともに本 DVD が配布されたが、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 年が経過したので、その期間に配布した状況とその後の使用状況について調査し、本教育啓発用 DVD が配布先において麻疹対策を推進するにあたり役立つものであったかどうかを評価することで、麻疹を始めとする予防接種や感染症対策におけるさらなる教育啓発の充実に生かすことを目的とした。

B. 研究方法

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

ついて調査した。

(倫理面への配慮について)

本研究では、倫理面に配慮が必要な個人情報扱っていない。

C. 研究結果

1) 調査に回答があった団体の内訳

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。回答があった団体の所属する都道府県を図 2 に示す(有効回答数 n=1,006)。回答が得られた団体の内訳は図 3 に示す通りである(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(図 4)。

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(図 5)。

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(図 6)。

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(図 7)。

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、図 8 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、多くの団体で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(図 9)。

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。
- ③ DVD 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。
- ⑦ DVD 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。

D. 考察

視聴対象者は、接種勧奨に重要な役割を果たす第 3 期(中学 1 年生)・第 4 期対象者(高校 3 年生相当年齢の者)の保護者・学校職員・行政関係者が多かったことから、認識の統一にも役立ったが可能性ある。

独自の複製・配布も行われており、行政部局や医師会等からの地域へ配布され広く使用してもらっていることが推察された。調査期間中の配布枚数 2,958 枚+独自複製・配布分 1,035 枚をあわせると、少なくとも 3,993 枚の利用があり、全国の中学校、高等学校に文部科学省を通じて配布されていること、国立感染症研究所感染症情報センターHP 上での利用もあったことを考慮すると、想定していた以上の対象者に視聴してもらった可能性が高いことが明らかとなった。

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。“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、今後このような教育啓発ツールを作成する上で、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た。また、

インフルエンザ・性感染症対策へのリクエスト等もあり、今後の感染症対策を考える上で重要な意見が得られた。

介入としての本 DVD の効果については、視聴後に接種率が上昇したという声は聞かれているものの、視聴前後の接種率等の調査を今後検討していく必要があると考えている。

なお、本研究の制限として挙げられるのは、DVD の配布を自発的に希望した団体に対して行った調査であり、かつ、その中でも調査に回答するという意識の高い団体からの調査結果であることから、もともと意識の高い団体に対する調査である可能性があり、結果の代表性に注意して解釈する必要がある。

また、本調査後、2009 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに更に 206 団体(409 枚)に配布し、2010 年 1 月 1 日から 1 月 31 日までに 15 団体(31 枚) に配布した。配布開始から 2010 年 1 月末までの配布数は、1,900 団体(3,398 枚)である。

文部科学省からは、2010 年 2 月現在、接種勧奨の依頼通知時に、すでに配布済みの「学校の麻疹対策ガイドライン」と本 DVD の有効活用を再度呼び掛ける予定と聞いており、教育機関での啓発に今後も引き続き利用していただき、2012 年の麻疹排除の一助になることを期待したい。

E. 結論

本研究班で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。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (著書を含む)

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

