

200940023B

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19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究者代表者 神谷 齊

平成22（2010）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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. 分担研究報告書

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 -----23

(2) 小児における侵襲性感染症由来の肺炎球菌及びB群連鎖球菌の疫学的解析

宮村達男、荒川宜親、木村幸司、和田昭仁、常 彬 -----30

2. 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

神谷 齊

(1) 全国インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群連鎖球菌の研究のまとめ

神谷 齊 -----34

(2) 北海道における小児期細菌性髄膜炎に関する研究

富樫武弘 -----43

(3) 福島県における小児期細菌性髄膜炎に関する研究

細矢 光亮、陶山 和秀 -----50

(4) 新潟県における小児期細菌性髄膜炎に関する研究

内山聖、鳥谷部真一 -----51

(5) 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

石和田稔彦 -----52

(6) 小児における細菌性髄膜炎など侵襲性細菌感染症の三重県内前向きサーベイランス全数調査に関する研究

中野貴司、羽根田 進、坂口啓二、一見良司、庵原俊昭 -----54

(7) 岡山県における細菌性髄膜炎の発生動向

小田 慈 -----55

(8) 高知県における化膿性髄膜炎および侵襲性細菌感染症に関する調査

脇口 宏、前田 明彦 -----59

(10) 『小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査』に関する研究 福岡県

岡田賢司 -----68

(11) 1) 鹿児島県小児細菌性髄膜炎の前方視的全数調査 -----70

2) 鹿児島県におけるHibワクチンの前方視的安全性調査 -----72

3) 髄液・血液由来インフルエンザ菌b型の莢膜遺伝子 *capb* 領域の重複 ----74

西 順一郎

(12) 沖縄県における小児の細菌性髄膜炎および全身性感染症の発生状況調査

安慶田英樹 -----76

3. 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) 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、多屋馨子、山本久美、佐藤 弘、戸口翔平	-----81
4. 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	廣田 良夫
5. 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および23価肺炎球菌ワクチンの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	
永井英明、川上和義、大石和徳	-----94
(2) 第二世代ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染予防ワクチンの開発と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	-----98
(3) 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	-----101
6. 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	----- 106
(2) 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—臨床試験の結果	
中山哲夫	-----110
7. 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	----- 132
8. 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	-----135
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----141
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 総合研究報告書

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

本研究では7名の分担研究者と38名以上の研究協力者の協力を得て、3年間で以下の実績を上げることが出来た。

神谷ら、宮村らは1道9県の研究協力者を得て、小児侵襲性細菌特にインフルエンザ菌感染症例、肺炎球菌感染症例、GBS感染症例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19年6月～平成22年1月に9県で分離された128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。そのうち、平成20年の分離菌107株についてMLST解析も行った。インフルエンザ菌の場合は、血清型は2株を除いてすべてb型であり、生物型は1型が優勢であった。128株中18株 (14%) 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。19検体の培養陰性髄液検体のうち、6検体において細菌遺伝子が検出され、そのうち2検体においては複数種の細菌遺伝子が検出された。

肺炎球菌では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。

中野、谷口らは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) が登録に成功し、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胃腸炎の疾病負荷を示していると考えられた。そのほか三重県の3地域での疾病負荷もある程度把握できた。ただし、ロタウイルスの真の疾病負荷を把握するには外来、救急外来受診者数を調査する必要がある。また、ロタウイルス感染による脳炎合併例のような重症例、実際に要した入院費用、さらにはロタウイルスワクチンに対する意識調査 (KAPスタディー) などのデータを収集した上で、ロタウイルス導入を検討する必要があると思われる。

また、ヒトロタウイルスの血清型は多様であり、感染防御は血清型特異的とも、交叉反応性とも報告されており、わが国における血清型の分布状況を把握することは、将来的なワクチン導入に向けてきわめて重要である。そこで、三重県内の5病院から収集し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。

大石らは成人ワクチン特に肺炎球菌、人パピローマウイルスについて検討した。23価肺炎球菌ワクチン (PPV) の再接種に関する匿名によるアンケート調査を実施し、初回接種から5年以上が経過した慢性肺疾患などの患者においては、血清免疫学的見地からPVの再接種が必要

であり、またPV再接種の安全性は高いと結論された。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再接種に関する臨床研究において、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。また、PPV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抗体濃度の変動について解析した。2週後の自然免疫リンパ球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ではCD4-CD8-NKT細胞で正の相関傾向がみられ、特に血清型では有意な正の相関が認められた。これらの結果から、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。

また、研究協力者神田らはHPV16型のL2表面領域の抗原性を詳細に調べ、アミノ酸57から75領域に中和エピトープ(L2-エピトープ)が存在することを見出したので、このエピトープをHPV16型VLPに組み込んだキメラVLPを作製した。キメラVLPをウサギに免疫して得た抗血清は、少なくとも16、18、31、52、58型を中和した。キメラVLPは、発癌性HPV群の感染を幅広く予防するワクチン抗原になる可能性がある。また、従来調査を再評価するために、よく使われてきたHPVDNA検出方法の型別検出感度、試料中に複数の遺伝子型が混在する場合の干渉の有無等を調べた。従来方法は型による検出効率が異なること、複数型が存在すると干渉する場合があることがわかった。

岡部らは麻疹排除に向けた活動において、2008年4月施行の麻疹風疹定期予防接種第3期(中学1年生)、第4期(高校3年生相当年齢の者)対象者ならびに一般国民に対する情報伝達手段として、楽天infoseekのニュースサイト“Infoseekニュース”において、麻疹対策の重要性と予防接種の推進に資する目的で、特集ページを2008年10月16日から同年12月31日まで展開し、教育啓発ツールの一つとして使用した。合計76,924PVの閲覧数と、ページ内のアンケート調査において332の回答を得た。新しく展開したページに関して、ユーザーの興味が持続するのは、最初の3週間程度であること、ユーザーが興味を持つような誘導をFirst Viewのページの中におくこと、さらには、クリックしたくなるようなアイコンのデザインと動画等を活用した内容による情報提供がインターネットを介して情報を提供する際のポイントと考えられた。さらに、アンケート調査に関しては、接種対象者の保護者にあたる世代、特に女性からの回答が多かった。麻疹対策や予防接種に対する意識が高い層からの回答であった可能性があるものの、90%以上の方が身近に麻疹に罹患した人がいないと回答しており、一般の市民においては、麻疹は「知らない」病気であり、麻疹に対する正しい情報を伝えていく必要性はますます高まるものと考えられた。インターネットを介した情報提供は、現代社会において欠かせないものであり、その中で、ポータルサイトを使用した情報提供・誘導は、一般市民からのアクセスを容易にする、また、それら市民の誘導を図る、という観点から大きな可能性を秘めていると考えられた。

更に、麻疹に関する正しい情報を伝え、新たに麻疹風疹定期予防接種の対象者となった第3期(中学1年生)、第4期(高校3年生相当年齢の者)の者ならびに一般国民に2回接種の重要性を伝えるために、麻疹に関する教育啓発用DVD“はしかから身を守るために”を作成した。本教育啓発用DVDは、2008年3月に国立感染症研究所感染症情報センターHP上に公開すると共に、2010年1月末までに配布の希望があった自治体、保健所、医療機関、教育機関等1,900団体に3,398枚配布した。また、文部科学省から全国の中学校と高等学校(国立・公立・私立のすべて)に配布された。作成後2年間が経過したが、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、配布後の使用状況、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した。1,012/1,679団体(60.3%)から回答が得られ、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。この研究のすべてが本研究費ではないが特に啓発ビデオの作成配布、事後調査については本研究費によった。

廣田らは2年間に渡って、平成18年度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の分担研究者として、横田俊平横浜市立大学教授らが2006/07シーズン医薬10,000人の小児を対象に調査したデータの貸与を厚生労働省を通じて受け、解析を行った。その結果はオセタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、優位な正の関連を認めるには至らなかったという結論であった。詳細については研究開始時の約束により広田班として報告書が作成されているので、参照願いたい。

中山らは2007-08にかけて成人百日咳の増加が報告され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を接種することの免疫原性と安全性を検討するための臨床試験を立案した。今研究は初期の計画にはなかったが、サーベイランスデータから放置できない緊急事態として、研究会議で各分担研究者の了解を得て、班長判断で追加し、ワクチン学会の協力を得て、中山氏を中心にワーキンググループを結成し研究を開始した。

平成20年度には臨床試験のプロトコルを作製し臨床試験の準備を行い、平成20年9月から平成21年8月まで臨床試験を実施し平成21年10月から免疫原性と安全性の解析を行った。全国29の医療施設において555例に接種を行い、DT 0.1ml群197例、DTaP0.2ml群178例、DTaP 0.5ml群176例を解析対象とした。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。何らかの局所反応を認めた例はDT 0.1ml接種群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。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言う結論を出した。

なお、この研究は三重病院倫理委員会の承認を得て、GCPにそって行われた。

こののほか神谷、岡部が担当して初期2年間、全国のワクチン研究者から日頃の成果の報告を受け発表・討論する会議を開催した。予防接種行政に役立つ貴重な結果の報告があった。詳細は各年度の当研究班報告書に記載されているので参照していただきたい。

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

1. Hib, 肺炎球菌等に関する研究

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生方公子教授が担当された。

倫理面への配慮については、国立病院機構三重病院倫理委員会(許可番号19-7)にて、研究内容の承認を得た。また参加者に関しては研究目的

を詳細にご説明し、同意を得た方に対して参加をお願いした。

菌株は国立感染症研究所へ送付した。平成19年6月～平成22年1月に、8～9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或いはH. parainfluenzae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（CTRX）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19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Zuk001～022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ダーゼで処理した後に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。

肺炎球菌については2007年7月から2010年1月まで、9県から224症例（髄膜炎42症例）に由来する肺

炎球菌、および19症例に由来するB群連鎖球菌（GBS）（うち髄膜炎10症例）の解析を行った。肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン（PCV7）に含まれる血清型の分離率は、6B, 28.6%（64症例）；14, 14.7%（33症例）；19F, 12.1%（27症例）；23F, 12.1%（27症例）；4, 4.5%（10症例）；9V, 4.0%（9症例）；18C, 1.8%（4症例）であり、PCV7のカバー率は77.7%であった。6Bと交叉反応性が見られる6A（5.4%, 12症例）を含めると、PCV7のカバー率は83.0%となった。3年間を通じ、6B, 19F, 23Fからは高頻度にペニシリンGの低感受性-耐性の株が分離された。GBS19株の血清型はIa（5症例）、Ib（2症例）、II（2症例）、III（7症例）、IV（1症例）、V（1症例）、VIII（1症例）であった。ペニシリン低感受性を示すB群連鎖球菌（PRGBS）を検索する目的で、ディスク法によるスクリーニングを行ったが、検出されなかった。

2. ロタウイルスに関する研究

ロタウイルスについては、三重県内の複数施設における5歳未満小児の急性下痢症の前向き観察研究を2年間（2007年11月1日～2009年10月31日）に渡って行った。対象にした施設は以下の三重県内5病院である。つまり鈴鹿中央病院、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、山田赤十字病院である。鈴鹿中央病院に関しては津、松阪、伊勢各市在住で、里帰り等で受診した患者のみを登録した。登録対象は各施設において急性胃腸炎、または下痢症、脱水症の診断にて入院し、以下のサーベイランス参加条件を満たす患者とした。

（登録対象患者）以下の全ての条件を満たすものをこの研究の参加対象者とした。

- ・参加施設の所在地に在住している（津市、松阪市、伊勢市）
- ・生後14日以上5歳未満
- ・2007年11月1日から2009年10月31日までに参加施設に入院したもの
- ・24時間以内に下痢便を3回以上排出または24時間以内に1回以上の嘔吐があった者で急性胃腸炎診断されたもの
- ・病気の症状が発症から10日以内のもの
〔除外条件〕

以下の条件を1つでも満たした場合にはこの研究の対象とはしないと定義した。

- ・参加施設の所在地外に住んでいる
- ・生後14日未満、または5歳以上
- ・発症後48時間以上経過してから他病院へ入院中の患者が搬送された場合
- ・入院前10日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈し

ていると考えられる場合

- ・ 基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・ 両親、または家族がいない場合
- ・ すでに一度この研究に参加した場合

方法は入院時に各施設共通の調査事項(質問表、添付)を担当者に記入してもらった。質問事項は、住所(市の名前のみ)、年齢、性別、入院時所見、迅速検査施行の有無と結果などであり、治療後の経過を含め必要性があればカルテから情報を収集した。採便は入院時でサンプル(便)は症状出現後14日以内に採取されたものであればよいとした。病院滞在中にサンプルが採取できれば各施設に置いて迅速キットを使用してロタウイルス感染の有無を検査した。便は検査結果のいかに問わず国立病院機構三重病院へ送付した。集めたサンプルは感度が高いとされるRotaclone(ELISA法)にて、再度ロタウイルス感染の有無を確認した。1年目のサーベイランスで迅速検査キットの感度、特異度が高いことが比較検討で判明したため、2年目は迅速キットの結果のみで陽性と判断した。つまりキットの感度差は問題としないと考えたことにした。なお、他の臨床研究への同時参加は可能とした。さらにロタウイルスのタイプを確定するため、谷口研究分担者へ陽性便を送付し、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、1st 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2nd 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。本研究は、患者が病院受診時、あるいは入院中に自然排せつした便をサンプルとして用いており、侵襲的な処置はしていない。また、住所、年齢などの個人情報は個人が特定できないよう特別なIDで管理した。また各病院の倫理委員会により承認を得ている。

(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ではなく、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。

3. 成人ワクチン特に肺炎球菌、HPVについて

1) PPV再接種の実態調査

今回、我々は日本呼吸器学会と日本感染症学会の協力のもとに、日本呼吸器学会の理事、代議員、および日本感染症学会の理事、評議員の総数989名を対象に、平成20年12月から平成21年1月にかけて、匿名回答による郵送アンケート調査を実施した。

2) PPV再接種に関する臨床研究

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。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は国立病院機構東京病院の倫理委員会の承認後に実施した。また、被験者のPPV接種後の予期せぬ健康被害に対処するために補償制度を準備した(臨床研究保険加入)。

3) 肺炎球菌ワクチンの抗体産生誘導とNKT細胞の役割

ワクチン接種前及び接種2週、4週、3ヶ月、6か月後に採血を行い、分離精製した末梢血単核球(PBMC)をこれらの細胞表面マーカーである α -galactosyl ceramide(α -GalCer)/CD1d-tetramer、抗CD4、CD8抗体で染色し、フローサイトメトリーを用いて解析を行った。NKT細胞は α -GalCer/CD1d-tetramer+細胞と定義し、NKT細胞はさらにCD4、CD8の発現によってCD4+NKT細胞、CD8+NKT細胞、double negative(DN)NKT細胞に分類した。また、同時に調べた白血球数、分画からリンパ球数を求め、得られたフローサイトメトリーのデータとから各NKT細胞数を算出した。ワクチン接種後の血清抗体濃度の推移を調べるために、接種前、接種2週、4週、3ヶ月、6ヶ月、1年後に血清を採取した。末梢血NKT細胞の変化数及び血清抗体濃度の変化率については以下のように解析した。

(1)細胞変化数 = (2週後の細胞数) - (接種前の細胞数)
(2)抗体濃度変化率 = { (ピーク時の抗体濃度) - (接種前の抗体濃度) } / (接種前の抗体濃度)

4. 疾病の流行状況とワクチンの意義に関する研究

麻疹については麻疹教育啓発用DVD“はしかから身を守るために”の作成：2007年の麻疹全国流行をうけて、「麻しんに関する特定感染症予防指針(平

成19年12月28日付け厚生労働省告示第442号」が告示され、流行の中心であった中学生・高校生世代の者に2回目の麻疹および風疹ワクチンの接種機会を付与することが決定された。この決定を受けて、中学1年生相当年齢の者（第3期）ならびに高校3年生相当年齢の者（第4期）に対して、2008年4月1日から5年間の時限措置として、定期予防接種として麻疹ならびに風疹ワクチンの2回目の接種が実施されることが決定した。そこで、初年度の対象となる平成19年度高校2年生の30数名に対して麻疹に関する意識調査を実施した。「どのような気持ちになったら予防接種を受けに行こうと思うか？」の質問に対して、麻疹についての正しい知識を伝えること、麻疹の重症度を正確に伝えること、学校で受けさせること、費用負担をなくすことなど、の意見が得られた。そこで、中学生・高校生、一般国民を対象として、麻疹に関する正確な情報と、予防の必要性、予防接種を受ける際の注意点について、動画で説明することを企画し、麻疹に関する教育啓発用DVD“はしかから身を守るために”を作成した。作成したDVDは多くの人に見てもらうことを目的に、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のホームページに公開し、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。（作成協力：宮崎徹子、江木香苗、山本明史、谷口無我、竹本小児科医院竹本桂一院長、宏知会ばば小児科医院馬場宏一院長、永寿堂医院松永貞一院長）

続いて麻疹教育啓発用DVD“はしかから身を守るために”使用後調査を実施して評価を行った。方法としては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。

5. 百日咳感染症の予防対策としてのワクチンの使用方法に関する研究

百日咳は乳幼児においては無呼吸発作や脳症を合併する重篤な感染症である。1948年から百日せきワクチンが開発され接種が始まり、副反応の少ないワクチンへの改良が進み1981年には百日咳菌の感染防御に関連する百日咳毒素(pertussis toxin: PT)、繊維状赤血球凝集素(filamentous hemagglutinin; FHA)等を精製した無細胞型百日咳ワクチンとジフテリア・破傷風トキソイドとを混合した沈降精製三種混合ワクチン(acellular pertussis combined with DT: DTaP)が開発された。DTaP接種後では発熱等の副反応の出現率は極めて低

く、接種率も90%近くになり百日咳患者報告数は減少してきた。

近年成人の百日咳の増加が注目され大学キャンパスでの流行も報告され、成人百日咳は典型的な症状を認めることは少なく、百日咳の疑いすら抱かれず、また確実な診断法はなく遺伝子診断法も開発されているが一般には普及してないための確な診断がなされていない。そのため成人百日咳の実態が明らかとなっていないのが現状である。成人の百日咳はワクチン接種前の乳幼児への感染源となり成人百日咳の制御は大きな課題となる。欧米では成人百日咳の増加とともに乳幼児への感染が明らかとなり米国ではDTaP初回免疫3回、初回免疫の追加接種1回、6歳時の5回目の接種だけでなく10歳代を対象に破傷風の成分は同量で百日咳、ジフテリアの成分を減少させたTdapワクチンの追加接種を推奨している。我が国では乳幼児期の初回免疫と追加接種の計4回の接種以降は百日咳のコンポーネントを含んだワクチン接種は行われていないため成人に達するまでに追加接種を検討する必要がある。新たにTdapを開発するには時間がかかるため現状のDT接種をDTaPに変更し百日咳成分を含んだワクチンを追加接種することの有効性と安全性を評価するために臨床試験を立案した。

1) 臨床試験のプロトコールとスケジュール

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図1に示した。

Study 1 免疫原性と安全性の検討

対象： DT接種時期(11-13歳：18歳まで可)	400 例
ワクチン接種群： DTワクチン0.1ml 接種	40 例
DTaPワクチン(0.2ml)を追加接種	36 例 X 5社
DTaPワクチン(0.5ml)を追加接種	36 例 X 5社
評価項目： 抗PT, FHA 抗体、抗D, T抗体	
安全性	

Study 2 安全性の検討

対象： DT接種時期(11-13歳：18歳まで可)	300 例
ワクチン接種群： DTワクチン0.1ml 接種	36 例 X 5社
DTaPワクチン(0.2ml)を追加接種	12 例 X 5社
DTaPワクチン(0.5ml)を追加接種	12 例 X 5社
評価項目： 安全性	

DT 0.1ml: 220例
DTaP 0.2ml: 240例
DTaP 0.5ml: 240例

図1. 臨床試験の接種予定者の割り振り
2008年9月から臨床試験を開始しそのスケジュールを図2に示した。

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—

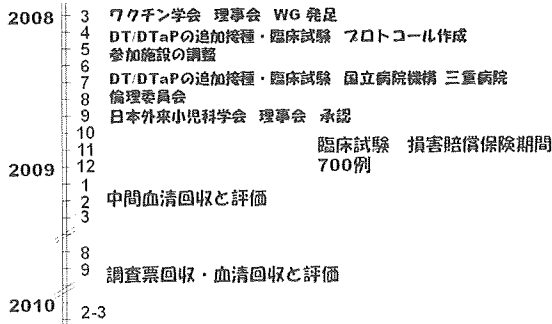


図2. 臨床試験のタイムスケジュール

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、DTaP0.2ml群178例、DTaP 0.5ml群176例を対象とした(図3)。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。

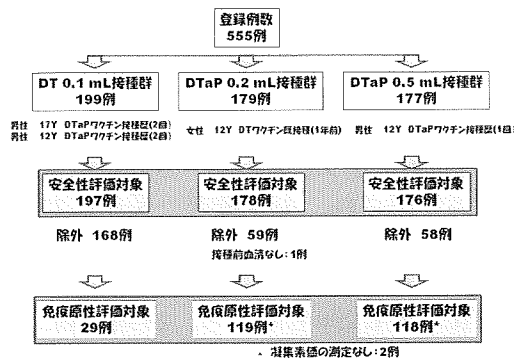


図3. 臨床試験参加者と安全性、有効性評価

C. 研究結果

侵襲性小児細菌感染症についてまとめた。

(1) わが国における患者発生状況であるが、研究初年度については、調査開始までに発生した一部の症例については後方視的調査となったが、その後各県で前方視的調査を実施した。未報告症例がないかの問合せなど、積極的なサーベイランス調査も併せて、各県で3年間にわたって行った。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、H

ib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算出した。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症患者推計数は、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、男女別の患者数を、疾患別に報告書に記載してある。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。

患者の年齢分布を、疾患別にまとめると、調査年度3年間それぞれの結果を別々に提示し、さらに全研究期間を通じての集計を示した。Hibと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していた。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の予後を、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、季節流行性であるが、3年間に報告された患者の月別発生状況について、各年度別、起因菌と髄膜炎/非髄膜炎の疾患別に、実数とグラフで示した。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。

平成19年6月より平成22年1月までに総計150株（平成19年度37症例41株、平成20年度52症例62株、平成21年度途中まで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 146株、H. parainfluenzae 3株、その他1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、また、分離時期が2006年である1株とH. influenzaeではなかった4株を除いたH. influenzae 128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(81株、63%)、次いで2型(33株、26%)、4型(12株、9%)の順であった。莢膜血清型はb型が126株、b型以外が2株で、うち1株は血清型別用PCR(TJ Falla et al. J. Clin. Microbiol. 1994, 32, p. 238-2386)により非莢膜(Nontypable)型であることが確認された。

β -ラクタマーゼ産生株は128株中18株(14%)であった。128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78株(61%)、中間22株(17%)、耐性28株(22%)となった。アンピシリン/スルバクタムでは、感性77株(60%)、耐性51株(40%)であった。メロペネム、セフトリアキソンでは感性128株(100%)、セフォタキシムでは感性127株(99%)であったが1株は非感性(MIC, 4 μ g/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。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、ST6とST54は2 allelic profile、ST190とは1 allelic profileの違いであり、これらは、遺伝的には近縁の関係にある。

髄液19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。Zuk001, 002, 008, 018では、S. pneumoniaeのみが、Zuk009では、S. pneumoniae, H. influenzaeの2菌種が、Zuk011で検討した4菌種すべてが陽性となった。Zuk011が採取された症例においては、本エピソードを含め、3回の髄膜炎発症が認められ、その後の検査により頭部に解剖学的異常が認められた。残りの13検体からは、検討した細菌遺伝子は検出されなかった。

ロタについては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)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。住所のデータをもとに伊勢、津両市に在住する患者のみを拾い、同様に、分布に基づく検査をしていないグループにお

けるロタウイルス陽性患者数を推定し、罹患率を求めると、伊勢では4.9 (/1000person year)、津では3.8 (/1000person year)となった。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になる。累積入院率をみると、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。

さらに、108例の入院患者の便サンプルから得られたロタウイルスの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である。

肺炎球菌の認知度等を調べ留目的で、アンケート調査は調査対象者290名のうち、144名(49.7%)では再接種禁忌が初回接種を控える原因となっており、46名(15.9%)の医師が再接種を実施した経験ありと回答した。この46名のうち11名の医師から、再接種を受けた患者49症例の臨床像が報告された。再接種を実施した調査対象者46名のうち、4名から再接種に伴う副反応の報告があった。その内訳は注射部位の局所的腫脹が2例、発疹、筋肉痛、倦怠感各1例であった。1例では10cm以上の腫脹も経験されていたが、アナフィラキシーなど重篤な副反応の報告はなかった。

PPV再接種の臨床研究であるが、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10cm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。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・間接痛も初回接種に比べ、再接種でその頻度は増加した。

慢性肺疾患患者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 μ g/ml、血清型19Fは2.94、5.67 μ g/ml、血清型23Fは1.45、2.95 μ 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。PPVによる臨床免疫学的研究から解っていることは、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。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。

ましんワクチンの接種であるが、私は008年3月1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に示す(有効回答数n=1,006)。回答が得られた団体の内訳は示す通りである(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。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、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)。

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。

インターネットでの情報伝達について2008年10月16日から同年12月31日までの11週間、楽天Infoseek特集ページにおいて、合計76,924PVの閲覧数と、332のアンケート回答数を得た。

閲覧状況については、特集ページの日別の閲覧数では、初日の2008年10月16日(木)が38,502PVと最も多く、翌日が3,774PVと続き、平均では999PV/日であった。閲覧数は、展開初日から11月に入るころまでは、週の始まりである月曜と火曜が多い状態で徐々に減少していき、11月に入り、下旬までは400PV前後で推移したが、それ以降、土日に少なく平日に多いという傾向を取りながら徐々に減少し、最も少なかったのは最終日の12月31日(水)の56PVであった。特集ページの中には、各種の誘導を図るアイコンを5つ設定したが、その中で最もクリック数が多かったのが、②のKiroroによる啓発CM動画への誘導であり、合計1890のクリック数で、PVに対してクリックされた割合(ページを閲覧するごとにどのぐらいの割合でクリックされたか:クリック率)で示すと3.73%であった。そのほか、当情報センターの麻疹特集ページへの誘導アイコンのクリック数(クリック率)は、③教育啓発用DVDへの誘導234(0.35%)、④最上部にある当情報センター麻疹ページへの誘導398(0.79%)、⑤本文中の当情報センター麻疹ページへの誘導694(1.14%)、⑥最下部にある当情報センター麻疹ページへの誘導261(0.58%)であった。アンケート調査回答について 332名のアンケート調査回答では、年齢中央値39歳(0~79歳)、男性105名(既婚64名、未婚41名)、女性227名(既婚162名、未婚65名)で、既婚女性が全体の48.8%を占めた。30代40代の女性が全体の53.9%を占めていた。麻疹に罹患したことのある家族あるいは知人の有無に関しては、307人(92.7%)が「いない」と回答し、「知人がかかった」9名、「家族がかかった」5名、「自分がかかった」4名、「わからない」7名であった。麻疹の予防接種について、理解できたかどうかに関しては、「とても良く理解できた」172名、「まあ理解できた」137名、「どちらとも言えない」14名、「あまり理解できなかつた」4名、「全く理解できなかつた」5名で、理解できたと回答したものが全体の90.0%を占めた。家族の中に対象者がいるか、あるいは回答者自身は対象者がどうかについては、「はい(家族に対象者がいる/回答者が対象者である)」128名、「いいえ(家族に対象者がいない/回答者は対象者ではない)」204名であった。麻疹の予防接

種を受けよう/受けさせようと思ったかどうかについては、「すでに受けた/受けさせた」145名、「これから受けよう/受けさせようと思った」128名、「どちらとも言えない」33名、「思わない」26名という結果であった。対象者が家族にどうか、あるいは、回答者自身が対象者であるどうか別に、これまで、及びこれからの接種行動に関する状況をまとめた。家族に対象者がいる、あるいは、回答者自身が対象者である場合、93.8%が「すでに接種を受けた/受けさせた」あるいは「これから受けよう/受けさせようと思った」に該当した。家族に対象者がいない、あるいは、回答者自身も対象者ではない場合、接種に関して「どちらとも言えない」「(これから接種を受けよう/受けさせよう)と思わない」と回答したものが25.0%存在した。

百日せき予防対策の進展であるが、有害事象の出現頻度は接種日を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つた。アレルギー性の全身症状としてとして蕁麻疹は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)

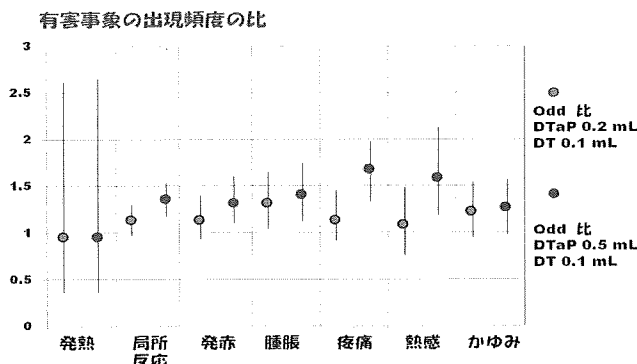


図4. DTaP 0.2 ml, 0.5 ml接種群とDT 0.1 ml接種群の局所反応の出現率のリスク比

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。

接種日毎の有害事象出現率であるが、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。

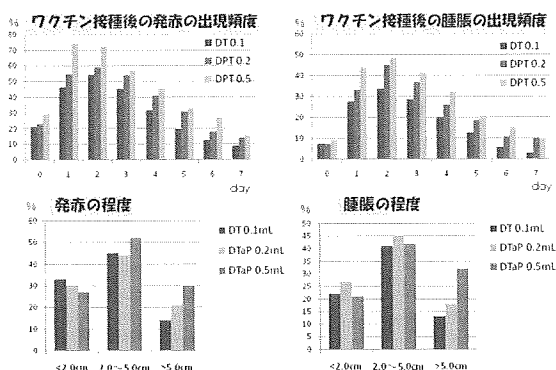


図5. 接種日毎の発赤、腫脹の出現頻度と症状の程度

このほかに初期2年間は全国の医師から予防接種関連研究の報告を受けたが、各年度でまとめた報告書が出ていたので、ご参照いただきたい！また、廣田研究分担者の研究内容は別途毒医に分担研究として報告されているので、ここでは結果は述べない。

D. 考察

研究課題が多種にわたるため、課題ごとに考察を加える。

1. 小児侵襲性感染症の実態調査とワクチン効果評価に向けての研究では、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。

Hib髄膜炎罹患率 (7.1~8.3/年/5歳未満人口10万人当り) や肺炎球菌髄膜炎罹患率 (2.6~3.1/年/5歳未満人口10万人当り) は、これまでのわが国における報告と概ね同様の数値であった。これらの菌による非髄膜炎については、血液培養がより積極的に実施されたことや前方視的調査により漏れなく症例を登録できたため、現状に近い比較的高い罹患率が算出されたと考えられた。

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。ワクチンは、病気に罹る前に接種して予防を心がけることが何よりも大切であり、乳児期早期からの接種が推奨される。

わが国では小児人口が年々減少しているため、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が、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り、臨床の現場における抗菌薬の濫用にもつながっていると考えられる。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。

今回調査対象とした3菌種の中では、起因菌がG BS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。

Hib髄膜炎、肺炎球菌髄膜炎については、わが国のこれまでの報告よりも予後、特に致命率が改善されていた。これは、カルバペネム系など新しい抗菌薬の開発をはじめとする治療手段と手技の向上によるところが大きいと考えられた。しかし、やはり予防が何よりも大切であることは言うまでもない。Hib髄膜炎と肺炎球菌髄膜炎の予後と比較すると、これまでの報告と同様に、後遺症を残す頻度、致命率ともに、肺炎球菌髄膜炎の方が不良

であった。

多くの場合occult bacteremiaで、時には抗菌薬のempirical therapyにより短期間で病状が改善した頃に血液培養陽性が判明する肺炎球菌による非髄膜炎の中に、2例(0.4%)の死亡例が含まれていた。これら2例はいずれも、発症までは元気に通常の日常生活を送っていた小児であり、急速に病状が進行して死に至った劇症型で、抗菌薬治療が間に合わない臨床経過であった。この観点からも、やはりワクチンの普及が不可欠である。

Hibや肺炎球菌による小児の侵襲性細菌感染症が発症する機序については、まずは呼吸器粘膜への病原体の定着が起こり、定着菌は何らかの機序で血流内に侵入する。この菌血症の時点で治療される症例もあれば、中には病原細菌が血流に乗って身体内部臓器へ運ばれて増殖し、髄膜炎や関節炎などの侵襲性感染症にいたる例もあると考えられる。10月から2月にかけてのわが国は低温乾燥の時期であり、各種ウイルスをはじめ呼吸器感染症が流行する季節である。炎症によりダメージを受けた呼吸器粘膜に菌が定着し、さらには血流内へと侵入しやすい条件が整う季節であるともいえる。また、4月は新年度・新学期が始まる時期である。保育施設などへの新入園する者の数が多く、彼らの多くは同世代の低年齢児との濃厚な接触の機会を初めて持つわけである。また、子どもたち同士の接触が最も頻繁となる季節でもあり、保菌者からの伝播の機会も多くなるであろう。そのような気候や子どもたち周囲の状況が、小児期における侵襲性細菌感染症流行の季節変動と関係している可能性があると考え、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2株を除いてすべてb型であった。この2株はいずれも菌(敗)血症由来であり、抗b血清あるいは感作ラテックスと反応せず、うち1株は莢膜型別用PCRにより、いずれの莢膜も持たないNontypable株であることが確認された。Nontypable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株の血清型の継続的な監視が常に必要である。

β -ラクタマーゼ産生株は18株(14%)で、約30%と報告されている米国、カナダより検出頻度は低かった。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の結果が得られた。

現在小児侵襲性H. influenzae感染症に対する標準的選択薬剤とされるセフトキシムとメロペ

ネムのMinimum inhibitory concentration (MIC)が高い菌株が少なくなかった。つまり、セフトキシムについては13株(10%)が、メロペネムについては26株(20%)が感性カテゴリーの上限(それぞれ2・g/ml, 0.5・g/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 μ /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の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は、ヨーロッパで分離されるH. influenzae type bとは異なるSequence typeが大部分を占め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。

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・年から6.5/100,000・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承認が待たれるが登録されている。

2. 2009年10月末時点で登録された235例(津市1

08例、松阪市84例、伊勢市43例)の結果をもとに、人口1000人当たりの罹患率を求めた数字は、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になる。累積入院率をみると、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。過去3年間の本研究で、三重県の3地域での疾病負荷はある程度把握できた。ただし、ロタウイルスの真の疾病負荷を把握するには外来、救急外来受診者数を調査する必要がある。また、ロタウイルス感染による脳炎合併例のような重症例、実際に要した入院費用、さらにはロタウイルスワクチンに対する意識調査(KAPスタディー)などのデータを収集した上で、ロタウイルス導入を検討する必要があると思われる。108例の入院患者の便サンプルから得られたロタウイルスの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、実態を把握するには引き続き、長年にわたる調査が必要とかがえる。GタイプおよびPタイプの分布状況については、今後も継続的に進めていく。特にG3P[8]タイプが主流となることはめずらしく、ここで検出したG3P[8]ロタウイルスのVP7遺伝子およびVP4遺伝子の塩基配列を決定し、これまでに報告のあるG3P[8]ロタウイルスのそれら遺伝子の配列と比較検討する予定である。それにより、VP7およびVP4遺伝子の変異の動向を知ることができるであろう。

3. 成人ワクチンについてであるが、我が国ではPV再接種が禁忌であるがために、本来であればPV接種により期待される侵襲性感染症などの予防効果が継続的に得られないだけでなく、PV接種の普及を妨げる一因となっていると考えられる。また、PPV再接種の安全性、免疫原性の臨床研究を実施した。再接種後の局所および全身の副反応は、初回

接種時より高頻度でより強いことが示されたが、いずれも無治療で、6日以内に完全に消失した。重篤な副反応も認められなかった。初回接種に比較して、再接種による副反応が高頻度で程度も強いという所見は、Jackson LAらの研究成績(JAMA 281: 243-248, 1999)とよく一致している。また、本研究で実施したPPVによる臨床免疫学的研究から、NKT細胞が何らかの形で肺炎球菌ワクチンによる抗体産生に関与する可能性が明らかになった。

我が国のHPVサーベイランスでは、L1C1/C2プライマーを使って増幅したアンプリコンを制限酵素で切断し、得られる断片群の長さを測定して型判定する方法が標準とされ、その改良としてはアンプリコンの塩基配列を直接調べる方法がとられてきた。この方法では、6、16、31型に比べて18、51、52型が強調されている可能性が高い。また、L1C1/C2プライマーを使うと16型と52型の間に干渉がみられ、試料中のHPVDNAを忠実に反映する成績は得られない。他の遺伝子型の組み合わせでも同様な干渉が起こる可能性があり、複数型感染の場合誤った結論を得ている可能性がある。

HPV6、16、18、31、51、52、58型の検出感度では、MGPプライマーを用いた方法が優れている。今後のサーベイランスに使う方法の選定には、PGMY、MGPプライマーを中心に複数のHPV型の検出感度についてさらに詳細な検討が必要である。

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、試薬をバリデートし、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。従来の報告は、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. 2008年4月から大きく変更された予防接種制度を正しく伝え、対象者ならびに一般国民に麻疹予防の重要性を伝えることが、国内からの麻疹排除にも繋がることを考え、様々な教育啓発ツールを使用して、麻疹排除に向けた取り組みを実施した。接種を受ける者が麻疹に対して正確な知識をもたなければ、接種の必要性を認識できず、また、予防の重要性を伝えることは困難であると考え。医療機関や自治体・学校からの情報提供に加えて、国民1人1人に情報を伝達する方法として教育啓発用DVDを作成した。使用後調査の結果、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、視聴してもらおうかについては、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。

ポータルサイトは、一般市民が情報を得る際に、今の日常生活の中では欠かすことができないものとなっている。今回の取り組みで、初日の閲覧数が非常に多かった背景には、楽天Infoseekのトップページと、ニューストピックスに見出しを掲載し、誘導を図ったことが大きな要因と考える。展開初日から2・3週目辺りまでは、純粋に特集ページに興味を持つユーザーが、種々の誘導から閲覧し、その後、11月に入り4週目以降は、特集ページの内容に関わる必要のある、定着したユーザーが閲覧していたことで、一定の閲覧数が確保されていたものと考えられる。楽天Infoseekにおいては、平

日の特に昼の時間帯にInfoseekニュースを閲覧するユーザーが多いことが、同社ユーザーの特徴の一つとしてわかっており、その後の閲覧数は、楽天Infoseekのユーザーそのものが持つ曜日の変動を持ちながらも徐々に減少している。このことから、高い閲覧数を確保するためには、3週目、少なくとも4週目までには内容を更新し、新鮮味を保たせる必要があると考える。さらに、最初に開く画面で見られる範囲(First View)に、ユーザーにとって興味を引くような誘導を図るための見出しを置くことも非常に重要であると考えられる。特集ページの中で、最もクリック率が良かったのが、Kiroroによる啓発用のCMであるが、googleの広告基準によると、クリック率の平均値は0.5%とされており、それと比較しても、非常に高いクリック率であったと言える。これに関しては、やはりFirst Viewで見られる範囲に、ユーザーがクリックしたくなるようなアイコンをデザインし、しかも簡単に楽しめる動画での提供であったことが大きなポイントだったと考える。このFirst Viewの効果に関しては、特集ページの中で、当情報センターホームページへの誘導を図るアイコンの中でも、First Viewで見られると考えられる範囲にあるアイコンのクリック率の方がより高いことから明確である。インターネット上で新しく展開したページに関しては、ユーザーが興味を持つような誘導をFirst Viewのページの中におくこと、ユーザーの興味を持続するのは、最初の3週間程度であること、さらには、クリックしたくなるようなアイコンのデザインと動画等を活用した簡単に楽しめる内容による情報提供が、インターネットを介して情報を提供する際のポイントと言えるかもしれない。

アンケート調査に関しては、楽天Infoseekユーザーの年齢層からの影響も考えられるものの、接種対象者の保護者にあたる世代、特に女性からの回答が多かったことが非常に興味深いと考えられる。全体的に見ても、画面をスクロールしていくことが必要なページの最下部にあるアンケート調査に回答するという行為から、回答者は、麻疹対策や予防接種に対する考え方において、非常に意識の高い層であった可能性がある。アンケート調査に回答した人のうち、90%以上の人で、身近に麻疹に罹患した人がいないと回答したということから、一般の市民においては、麻疹は「知らない」「見たことがない」病気であり、今後、接種率の上昇とともに発生数が減少すれば、さらに“知らない病気”としての認識が高くなることが予想される。一般市民にアクセスが容易な方法で、麻疹に対する正しい情報を伝えていく必要性が、今後、ますます高まるものと考えられる。