

と大幅な減少を報告し、ワクチン接種者以外への影響を示唆した。

我々の実施した調査でも小児急性化膿性中耳炎の *S. pneumoniae* 血清型の分布は、本邦及び海外における急性中耳炎及び他の肺炎球菌性疾患と類似しており、7価ワクチン及び今後予定されている13価ワクチンでも高い血清型カバー率が認められると思われる。また、今回の調査でもPCGに対する耐性化は進んでいたが、7価ワクチンはPCG感性菌と比較し耐性菌に対し特に高い血清型カバー率を示し、更に2歳以下ではそのカバー率は高いという結果が得られた。

7価ワクチンは既に海外で広く臨床使用され、急性中耳炎及び他の肺炎球菌性疾患の予防効果及び安全性が確認されている。今回の我々の調査によっても我が国では耐性菌並びに血清型カバー率の現状からみて、肺炎球菌感染症の中心となっている急性中耳炎、肺炎の予防についてはIPD、敗血症の予防には肺炎球菌コンジュゲートワクチンの導入が必要であることが明らかとなった。

謝辞：本研究に当たりご協力いただいた、市立札幌病院耳鼻いんこう科山川宗位先生、原田千洋先生、山田和之先生、大谷文雄先生、KKR札幌医療センター耳鼻咽喉科千田英二先生、祢津宏昭先生、KKR札幌医療センター小児科高橋豊先生、東北労災病院耳鼻咽喉科馬場保先生、郭冠宏先生、沖津尚弘先生、入間田美保子先生、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院耳鼻咽喉科内田登先生、富沢秀雄先生、田中泰彦先生、千葉市立海浜病院耳鼻咽喉科堅田浩司先生、原佳奈子先生、吉川直子先生、国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科水足邦雄先生、国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科白井智子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Whitney CG, Parley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, *et al.* : Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (18) : 1737—46.
- 2) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, *et al.* : Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (14) : 1455—63.
- 3) Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, *et al.* : Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 810—5.
- 4) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, *et al.* : Finnish Otitis Media Study Group : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 ; 344 (6) : 403—9.
- 5) 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 小林玲子, 鈴木悦子,

岩田 敏, 砂川慶介, 他 : 化膿性髄膜炎から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学解析—1993年から2002年の分離株について—. *日本化学療法学会雑誌* 2003 ; 51 (9) : 551—60.

- 6) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K : Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan. 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 1488—94.
- 7) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 紺野昌俊 : 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析. *日本化学療法学会雑誌* 2003 ; 51 (2) : 60—70.
- 8) 坂田 宏, 丸山静男 : 1994年から1998年における北海道の小児細菌性髄膜炎. *感染症誌* 2000 ; 74 (4) : 339—44.
- 9) Chiba N, Kobayashi R, Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Tajima T, *et al.* : Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56 : 756—60.
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically Sixth edition, Approved standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA., 2003.
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/NCCLS : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Fourteenth Informational Supplement M100-S15. Wayne, PA., 2005.
- 12) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 他 : 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 2004 ; 22 (1) : 12—23.
- 13) 坂田 宏, 生方公子, 千葉菜穂子 : 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型と耐性遺伝子の検討. *感染症誌* 2006 ; 80 (2) : 91—6.
- 14) Vakevainen M, Eklund C, Eskola J, Kayhty H : Cross-Reactivity of Antibodies to Type 6B and 6A Polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. Evoked by Pneumococcal Conjugate Vaccines, in Infants. *J Infect Dis*. 2001 ; 184 (6) : 789—93.
- 15) Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs MR : Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *S. pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. *Clin Infect Dis*. 2001 ; 33 : 1489—94.

- 16) Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR : Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Infections among Preschool Children in the United States, 1978-1994 : Implications for Development of a Conjugate Vaccine. *J infect Dis* 1995 ; 171 (4) : 885-9.
- 17) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 松島敏春 : 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討 —1997年9月から1998年8月までの1年間の検討—. *日本化学療法学会雑誌* 1999 ; 47 (7) : 387-95.
- 18) Ian R, Mackay, Fred S : Advances in Immunology. *N Engl J Med* 2001 ; 345 (14) : 1042-53.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention : Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR* 2005 ; 54 (36) : 893-7.

Epidemiological Survey of Pneumococcus Serotypes in Pediatric Patients with Acute Suppurative Otitis Media

The Research Group on *Streptococcus Pneumoniae* Serotypes among Children, Hitoshi KAMIYA¹⁾, Tatsuo KATO²⁾, Takehiro TOGASHI³⁾, Satoshi IWATA⁴⁾, Tomomichi KUROSAKI⁵⁾, Shunkichi BABA⁶⁾, Sawako MASUDA¹⁾, Shigeki SATO⁷⁾, Osamu YOSHIMURA⁸⁾, Masato FUJII⁴⁾, Akiko SHIMADA⁵⁾, Katsunori YAGI⁹⁾, Hisakazu YANO¹⁰⁾, Rinya SUGITA¹¹⁾, Yutaka FUJIMAKI¹²⁾, Nobuyuki KOMATSU¹³⁾ & Toshiro TANGO¹⁴⁾

¹⁾National Hospital Organization Mie Hospital, ²⁾St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital (currently working at National Center for Child Health and Development),

³⁾Sapporo City General Hospital (currently working at Sapporo City University),

⁴⁾National Hospital Organization Tokyo Medical Center, ⁵⁾Chiba Municipal Kaihin Hospital,

⁶⁾Nagoya City University, ⁷⁾St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital,

⁸⁾Sapporo City General Hospital, ⁹⁾KKR Sapporo Medical Center (Kohnan Hospital),

¹⁰⁾Japan Labour Health and Welfare Organization Tohoku Rosai Hospital, ¹¹⁾Sugita Otorhinolaryngologic Clinic,

¹²⁾Fujimaki ENT Clinic, ¹³⁾Komatsu Otorhinolaryngologic Clinic, ¹⁴⁾National Institute of Public Health

To determine the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated from patients under 6 years of age with acute suppurative otitis media, to calculate the serotype coverage of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, and to clarify trends in PCG-resistant *Streptococcus pneumoniae*, we conducted a one-year prospective study from April 2005 to March 2006 at 10 medical institutions in Hokkaido, Miyagi, Chiba, Tokyo, Kanagawa, and Mie, Japan.

Specimens collected by tympanotomy or myringotomy numbered 856, and 691 strains were isolated from 599 specimens. Of these, 219 isolates (31.7%) were identified as *Streptococcus pneumoniae* and 201 met study requirements. The most common serotype was 19F (52 isolates, 25.9%), followed by 6B (30 isolates, 14.9%) and 23F (24 isolates, 11.9%). Seven-valent vaccine serotype coverage was 62.7%.

The percentage of PSSP was 40.3%, PISP 42.8%, and PRSP 16.9%, resistant strains (PISP and PRSP) combined accounted for 59.7%. Seven-valent vaccine serotype coverage for PISP was 80.2% and PRSP 82.4%. PBP gene mutation was observed in 175 isolates (87.1%), including 70 of gPISP (34.8%) and 105 of gPRSP (52.2%). Gene mutation induced by macrolides was found in 176 isolates (87.6%).

■ 提 言 ■

予防接種率向上の努力

国立病院機構三重病院 名誉院長 神谷 齊

このたび光栄にも当学会名誉会員にご推薦いただき、提言を書くのが義務との申しつけをいただいた。退官して2年も経過すると気楽に過ごすようになり提言を書くのにも戸惑っているが、せっかく機会をいただいたので書かせていただくことにした。

2003年の巻頭言で私はワクチン行政について書かせていただいたが、その後残念ながら大きな進歩はない。しかしゆっくりながらも改革へ向けて皆様の議論は高まっており、先進外国と比較して定期予防接種数が少なく、わが国の子どもたちが当然受けるべき恩恵を受けられないでいることに対する批判は高まってきているし、米国のACIPのような組織が必要であるという議論もできるようになってきたことは喜ばしい。もう一步皆さんと頑張っって何とかビジョンを実行にむけて議論できる場を作りたいものである。

さて、実際どんなに効果の良いワクチンを手にしても、接種率が上がらなければ宝の持ち腐れであることはいうまでもない。今回の麻疹流行騒ぎでも、その中心となっているのは未接種者である。麻疹はわが国では一番宣伝の行き届いたワクチンであるはずであるが、それでこの有様である。文明国としてとても恥ずかしい話であるが、なぜこんなに未接種者がいるのであろうか。私は昨年からはまった三重県夜間子ども電話医療相談（通称#8000）で週1回お手伝いをしているが、このなかの質問を聞いてみると、父母の病気に対する常識が非常にお粗末であることがわかる。その一番の原因はわが国の学校教育にあると思う。基礎知識がないのでマスコミで報道されると十分理解できないままになっているので、ワクチンの意義と必要性などはほとんど理解しておらず、マスコミが大げさに報道する1例の副反応がわが子にも振りかかるようにとってしまい過剰な心配をしているのである。それと感染症への関心のなさは、母親

自身の麻疹、風疹、水痘など誰でも名前は知っている疾患でさえ罹ったかどうかしっかり覚えている人が少ないことから明らかである。それは記憶しておく必要性を教育されていないからであろう。わが国では予防接種台帳を作ることになっており、本来は実施責任者である市町村に行けば過去の接種歴がわからなくてはいけないはずである。しかしこれが完全に記録されている市町村は極めて少ないという現実もある。最近は外国への留学も盛んになってきたが、米国の学校に入るのに予防接種が必要となると目の色を変えて子どもを接種に連れてくる母親が多い。それでもなぜ必要なのかは、学校に入るため程度の知識であることは嘆かわしい。小・中・高の基礎教育の間にぜひ一般的常識として、保健教育をしっかりと取り入れるように、学会ももっと積極的に文部科学省に要望すべきである。

また予防接種率向上には医師の努力も必要である。2007年は新しいワクチンとしては12年ぶりに、待ち望んだヘモフィルスインフルエンザb (Hib) ワクチンが認可され、2007年末には発売される。米国と比較すれば20年遅れての導入である。ワクチンを取り入れた以上は接種率を高めなければいけない。今までの厚生労働省のやり方として、発売すぐに定期接種にはとてならないであろう。私は接種率を上げるには接種しやすい環境作りが大切であると思う。Hib感染症の重要性をしっかりと保護者にかかりつけ医が機会あるごとに教育していただくことと、接種費用をできるだけ抑えることである。このワクチンは定期接種であるDPTワクチンと同時接種（左右の腕に同時に打ち分ける）ができることが承認され、添付文書にも記載されている。したがって同時接種時には診察は2回しないのであるから、DPT+Hibを同時に接種するときには、診察料は二重取りせずHibワクチンはワクチン購入代+技術料で接

種をするようにご検討いただきたい。もちろん単
味接種は別料金である。日本は遅れて始めたが、
さすが文化度が高くあっという間に90%以上の

接種率を確保し、Hib感染症は過去の病気になっ
たと世界から評価されるように、先生方のご努力、
ご協力を切望する次第である。

* * *

予防接種の歴史

神谷 齊*

Hitoshi Kamiya

はじめに

予防接種の歴史は有史以来の人類と感染症の戦いの歴史であり、感染症の中では天然痘の二度罹りなしの現象の観察から始まっているようであるが、最近の200年間で大きく進展した。ワクチンの開発がはっきり史実として記載されているのは18世紀末のE. Jennerの牛痘の接種があまりにも有名であるが、もちろんそのバックには多くの史実がある。その後19世紀に入って、病原微生物がR. Kochの炭素菌の培養やL. Pasteurは継代培養による病原性の弱毒化を図る手段で炭素菌ワクチンを開発し、さらに狂犬病のウイルスをウサギの脊髄内に継代することにより末梢からの感染性を著しく弱めることに成功し（固定毒）、これを1885年に咬傷後の発病予防のワクチンとして実用化した。ここに示したように、ワクチンの概念を導入したのはJennerであり、弱毒化の手法を考え出し現代のワクチンへつなぐ仕事をした最初の人Pasuteurということになると思われる。本論文ではこの後の発展に触れるとともに、わが国でのワクチンの歴史についてもふれてみたいと思う。

I. ワクチン概念形成の時代

天然痘の二度罹りなしの事実は、かなり以前から経験的に知られていたようである。痂皮や膿汁などの天然痘患者から得られた材料を加工し、それを人に接種して天然痘を予防使用とする試みはインド、中国、アラビア、黒海東岸地方、一部の西欧諸国の人々に伝承されていたといわれている。

* 国立病院機構三重病院名誉院長
〔〒514-0125 津市大里窪田町 357〕
TEL 059-232-2531 FAX 059-236-4156

接種の方法はいろいろあったようであるが、細かくして鼻孔から感染させたように人痘接種を西欧にひろく伝えたのは18世紀初頭にトルコに住んでいたイギリス外交官夫人M.W. Montaguの功績といわれている。人痘接種はトルコへ17世紀後半にギリシャから入ったと伝えられている。彼女はこのギリシャ式接種法すなわち良性の天然痘患者の膿をつけた針を額と両頬と顎の計4か所に刺入する方法で、1717年に彼女の6歳の息子に接種しその有効性を確かめたといわれている。一家はイギリスに戻り、彼女は他の実子にも接種を行わせた。その後、皇女の1人が天然痘にかかったときも同様の主義、主張でほかの王女も含め約200名の人々にも接種し、無事予防できたのでこの方法が広く支持を得たと記載されている。しかし、この方法では接種には梅毒などの感染やそのほか死亡者も出たりして常に危険があった。そのほかイングランド東部の医師R. Suttonは被接種者の体調管理をしたうえで、極少量の未熟な膿汁を針で取り、上腕皮内に植えて、包帯をまかずに経過をみるように改良した。これらの仕事はJennerの種痘法開発前のものであり、これらの影響を受けて開発されたと推察される。

II. E. Jennerの仕事からL. Pasteurへ

Jennerは1749年牧師の第6子としてイギリスのバークレイで誕生した。幼少年期から動植物や化石に強い興味があったという。12歳のとき医師D. Ludlowの徒弟となって医学の基礎、外科学、薬学を学んだ。彼が21歳になったときロンドンのセントジョージ病院の学生となり医学者J. Hunterの内弟子として解剖学、外科学を学んだ。

1773年24歳で故郷バークレイで開業、結婚した。彼が牛痘に関心をもったのはこの頃からのようである。18世紀の米国では悪性の天然痘の流行があり前項で述べた方法がとられていた。Jennerも医師として人痘接種をしていたが、その頃彼は牛痘にかかった人は天然痘にかからないことを乳絞りの女性から聞いて知っていたと思われる。すでにLudlowの弟子として働いていた頃から知っていたかもしれない。1796年5月彼の有名な実験である乳絞りの女性サラ・ネルムズの手の牛痘の痘疱からとった膿を、8歳の健康な少年ジェームス・フィップスの皮膚を切開して植えた。少年は軽い熱を出しただけですぐ元気になったと報告されている。次いで、1か月半後の7月1日天然痘患者から取った膿を両腕に植えたところ、アレルギー症状以外まったく異常はなかった。さらに、数か月後もう一度くり返した接種でも、なんら異常反応はなかった。この実験結果の事実が近代医学の新しい業績とされる牛痘接種である。その後、彼は英国学士院に論文にまとめ提出したが受け入れられず、Jennerは自費出版して世に訴え批判はあったがすぐに世に認められ、イギリス国内の天然痘死亡者は2000人から数年で600人まで減ったといわれている。その結果を国も認め、1803年にはthe Royal Jennerian Society (ジェンナー協会)がロンドンに設立されている。

日本にもこの情報は伝わっていたが、この種痘法が実際行われるようになったのは1849年にオランダ人医師Otto Gottlieb Johan Mohnikeによるものであり、これを佐賀藩医 榎林宗建が広めたといわれている。また、別ルートで1857年に桑田立齋らが幕命を受けてアイヌの人々に接種して惨禍を阻止したという記述がある。

さて、このJennerは1823年逝去したがその後、彼の仕事に着目したのは1822~1895年に活躍したフランスのPasteurである。彼はその後Jennerの業績を讃え雌牛のことをラテン語で“vacca”といっているのでここから“vaccine”という語をつくったといわれている。二度罹りなしの現象を実際証明し予防法を発明したのは、先に述べたようにJennerであるが、現代医学で使用されるワクチンの元祖は見方によってはPasteurである。彼は家禽コレ

ラワクチン、炭疽病ワクチンに続いて、1885年に狂犬病のワクチンをつくった。製法は狂犬病ウイルスの毒性をウサギの脊髄内で継代することにより感染性を著しく弱めることに成功した(動物通過)。この考え方は現在のワクチン研究の基盤となり現代へつながったわけである。弱毒性の病原体をあらかじめ体内に入れ、軽い感染症にかけておくと、次に感染した強い病毒に対して抵抗性を示す。その病気から免れる「二度罹りなし現象」を実験的に成功させたものとして、Jennerとは少し異なった観点から評価されるべきであると思う。

III. R. Kochの時代からの発展

1876年Kochによって炭素菌が発見され、これを契機に細菌学が発展した。病原菌の分泌する毒素が特定された。次いで、1884年Loefflerがジフテリア菌の培養に成功し、この菌の毒素で麻痺が起こることをRouzとYersinが証明した。またBehringと北里は血液中の抗毒素抗体の存在を証明した。1921年になってGlennyらはジフテリア毒素をホルマリン処理することにより無毒化し、ワクチンとして使用できることを開発した。その後1930年にはRamonが破傷風トキソイドを開発した。

また一方、菌對外毒素を産生しない腸チフス菌やコレラ菌では、菌全体のホルマリン処理により、死菌ワクチン(不活化ワクチン)ができるようになった。

IV. J.F. Enders, J. Salkらによるウイルスワクチンの時代へ

1949年Endersらによる動物細胞のガラス内培養法の成功は、ウイルスワクチンの開発を可能にした。彼はポリオウイルスの細胞培養に成功し(1949)、1954年には米国のSalkらが培養サル腎を使用した不活化ポリオワクチンに成功した。わが国では北岡正見、安藤清らによる人日本脳炎ワクチンの開発(1954)、A. B. Sabinによる経口弱毒生ポリオワクチン(1957)、Enders、奥野良臣、A. A. Smordintsevらによる麻疹ワクチンの開発に始

まり、次いで米国でムンプスワクチン（1967）、米国、ベルギーでの風疹ワクチンの開発（1969）血漿型 B 型肝炎ワクチンの開発（1970）、高橋理明による水痘ワクチンの開発（1974）、フランス、日本（化血研）による不活化狂犬病ワクチンの開発（1980）などと続いている。弱毒生ワクチンもできるようになり、強力な免疫を長期に続けることができるようになった。この成果は偉大であるが、ワクチン効果が流行を抑え、その結果ブースターがかからないという新しい問題も出てきており、人間と病原体の戦いはまだ終わりそうもない。

V. ワクチンの光と影

過去ワクチン発展の歴史の中では不活化や弱毒化の歴史であるが、細菌やウイルス側からみれば、このような動きに対しては絶えず生き延びる道を探すのは当然であり、ひとつ間違えると重大な事故につながることはありうる。また、ワクチンの接種対象は例外を除き一般的には病人ではなく、健康小児や成人であり、その間違いは健康被害につながる。また、人間は雑種であるから、ほとんどの人には害はなくても、特殊反応を示す固体もあるわけであり、絶えず注意が必要である。

過去には有名な事件としては、外国では 1930 年にドイツのリュベックで起こった BCG 事件がある。BCG の経口投与を受けた乳児が結核を発病し 72 名が死亡した。このときは同じ製造工場で作成中の有毒ヒト型結核菌の混入がわかった。また米国では Cutter 社のポリオワクチン事件がある。1955 年 4 月のことであるが、Cutter 社不活化ポリオワクチン接種を受けた 40 万人中 94 名がポリオ患者となり、その家族から 126 名のポリオ患者が発症した。このときは製造の不活化工程に誤りがあったことが判明した。

一方、わが国でも 1948 年 11 月の京都ジフテリア事件がある。京都市で幼少児の 15,561 名がジフテリア明礬沈降トキソイドの 2 回目の接種を受け、接種後 1~2 日目に浮腫、水疱、壊死などができ 150 名が入院 65 名が死亡した。製造会社の無毒化にばらつきがあり接種前検査で見抜けていなかったのが原因であった。また、1989 年から国産 MMR ワク

チンの使用が開始されたが、統一株として使用したワクチンで、1000 名に 3 名くらいの頻度で無菌性髄膜炎が発生した。結局、1993 年 4 月中止した。この理由は製造に使用したムンプスのワクチン株に問題があったということが判明した。子どもたちには必要なワクチンであるので、株を変えて早く使用の再開をしてほしい。

しかし、このような事件は起こしてはいけないものであり、製造会社の厳重な管理が要求されるものである。

VI. 日本の予防接種制度

わが国では 1880 年（明治 13 年）に伝染病予防心得書が出ているが、ワクチンとしては 1985 年（明治 18 年）に内務省告示として種痘施術心得書がこの付録として追加されている。これはさらに 1909 年（明治 42 年）に改定されている。

その後は 1948 年（昭和 23 年）第二次大戦後に占領軍の指導の下で制定された予防接種法、続いて 1951 年に結核予防法が制定され、日本の予防接種体制が整った。その後はわが国の戦後の復興とともに環境衛生も大きく改善され、予防接種とあいまって、伝染病の発症も急激に減少した。一方では、ワクチンの品質管理が重要視され、1949 年から順時ワクチンごとに生物学的製剤検定基準がつくられ、わが国で発売されるワクチンはこの基準をクリアし、かつ薬事法（1957 年制定）による検定に合格しないと、薬剤として使用できない。

必要に応じて予防接種法は改定が進んできたが、制定以来の大きな改定は 1976 年新しく予防接種による健康被害救済制度が導入された。その後の大きな改定は 1994 年（平成 6 年）の改正である。これまで定期の予防接種は集団接種でかつ国民の義務とされており、従わない場合には罰則規定が定められていた。しかし種々の社会情勢の変化から、定期接種は集団接種から国の勧奨による努力義務接種（親の努力により理解してかかりつけ医によって個別に接種を受ける方式）に変更された。被接種者の日常の状態がよくわかっているかかりつけ医によって接種を個別に受けることになり健康被害の減少も可能性が増したわけである。また、

表 わが国における予防接種に関する主な動向

| | | |
|-------------|-----|---|
| 1798年(寛政元) | | E. Jenner 天然痘予防のための牛痘接種法を発表 |
| 1849年(嘉永2) | | 長崎のオランダ医 O. G. J. Mohnike に種苗到着。日本の種痘が始まる。 |
| 1876年(明治9) | | 天然痘予防規則 |
| 1885年(明治18) | | 種痘施術心得書(内務省告示) |
| 1909年(明治42) | | 種痘法施行 |
| 1948年(昭和23) | 7月 | 予防接種法制定(集団防衛義務接種) 対象疾患は12疾患・痘瘡・ジフテリア・腸チフス・パラチフス・百日咳・結核、発疹チフス・ペスト・コレラ・猩紅熱・インフルエンザ・ウイルス病 |
| 1948年(昭和23) | 11月 | 京都市ジテリアトキソイド事件, 65名死亡 |
| 1949年(昭和24) | | 品質管理のため生物的製剤基準 |
| 1951年(昭和26) | | 結核予防法施行 |
| 1954年(昭和29) | | 日本脳炎ワクチン特別対策(勸奨接種) |
| 1958年(昭和33) | 4月 | 予防接種法改正 DT混合ワクチン開始 |
| | 9月 | 予防接種実施規則制定 |
| 1960年(昭和35) | | ポリオ←不活化ワクチン勸奨接種 |
| 1961年(昭和36) | | ポリオ生ワクチン緊急輸入。全国一斉接種 |
| 1962年(昭和37) | | インフルエンザ特別対策推奨 |
| 1964年(昭和39) | | ポリオ生ワクチン定期接種, DPT混合ワクチン実用化 |
| 1965年(昭和40) | | 日本脳炎ワクチン精製が進む。 |
| 1966年(昭和41) | | 麻疹不活化K, 生ワクチンL併用接種法 |
| 1967年(昭和42) | | BCG, 管針法に接種切替「麻疹不活化ワクチン接種後の異型麻疹」 |
| 1968年(昭和43) | | DPTワクチン定期接種 |
| 1969年(昭和44) | | 麻疹弱毒FL生ワクチン単独接種 |
| 1970年(昭和45) | | 種痘事件が社会的問題化 |
| 1970年 | 7月 | 閣議了解による予防接種事故救済措置 |
| 1970年 | 11月 | 予防接種問診票の活用等について, 種痘以外も問診票の様式例を活用するなど, 一連の措置を推進 |
| 1972年(昭和47) | | インフルエンザワクチンはHAワクチンに切替 |
| 1975年(昭和50) | 1月 | DPTワクチンの事故 |
| | 2月 | 百日咳ワクチンを含むワクチン接種の一時中止 |
| | 4月 | DPT集団接種を24か月以降として再開(接種量を減量したところもある) |
| 1976年(昭和51) | 6月 | 予防接種法改正(即日施行) 予防接種の健康被害の救済制度制定 種痘の定期接種の中止 |
| 1977年(昭和52) | 8月 | 風疹定期接種(中学生女子)開始 |
| 1978年(昭和52) | 10月 | 麻疹定期接種(原則として個別接種)の開始 |
| 1980年(昭和55) | 1月 | ポリオ生ワクチン投与法の変更(ドロッパーを用いて投与) |
| | 5月 | WHO 痘瘡根絶宣言 |
| | 8月 | 組織培養不活化狂犬病ワクチン市販 |
| 1981年(昭和56) | 2月 | おたふくかぜ生ワクチン市販 |
| 1981年 | 8月 | 沈降精製DPTワクチンをDTaPへ切替(副反応の減少) |
| 1982年(昭和57) | 4月 | BCG 中学2年を中学1年の接種に変更 |
| 1986年(昭和61) | 1月 | B型肝炎母子感染防止事業の開始 |
| 1987年(昭和62) | 3月 | 23価肺炎球菌多糖体ワクチン認可 |
| | 12月 | 日本脳炎北京株ワクチン認可 DPT個別接種で低年齢から使用可 |
| 1989年(平成元) | 4月 | MMRワクチン使用開始(統一株) |
| 1993年(平成5) | 4月 | MMRワクチン←使用一時中止 |
| 1994年(平成6) | 6月 | 予防接種法改正(施行10月1日) 健康被害救済の充実, 集団義務接種から努力義務(定期接種: ポリオ, ジフテリア, 百日咳, 破傷風, 麻疹, 風疹, 日本脳炎)へ, 予診の強化 |
| 1995年(平成7) | 7月 | A型肝炎ワクチン市販 |
| 1998年(平成10) | 10月 | 感染症新法制定(施行99年4月1日) |

| | | |
|--|-----|---|
| 1999年(平成11) | 2月 | 日本製DPTワクチンがゼラチンフリー化 |
| 2001年(平成13) | 11月 | 予防接種法改正(即日施行) 予防接種対象疾病が一類(百日咳, ジフテリア, 破傷風, ポリオ, 麻疹, 風疹, 日本脳炎)と二類(高齢者のインフルエンザ)に類型化 |
| 2002年(平成14) | 11月 | 結核予防法施行令改正(施行03年4月1日)。小学校1年と中学1年のツ反廃止 |
| 2003年(平成15) | 9月 | 風疹予防接種経過措置終了 |
| | 10月 | 感染症法改正(施行03年11月5日) |
| 2004年(平成16) | 1月 | 麻疹ワクチンの標準接種年齢が生後12カ月以上15カ月未満に変更 |
| | 6月 | 結核予防法改正(施行05年4月1日) ツ反すべて廃止, BCG直後接種へ |
| | 10月 | 同施行令改正(施行05年4月1日) BCGの定期接種年齢が生後0日以上6カ月未満へ |
| 2005年(平成17) | 1月 | 定期的予防接種の実施について(定期的予防接種実施要項)(通知:適用05年4月1日) |
| | 5月 | 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控え勧告 |
| | 7月 | 予防接種法施行令改正(公布7月29日) 日本脳炎Ⅲ期廃止(即日施行) 予防接種実施規則改正(課長通知7月29日) ジフテリア, 百日咳, 破傷風の第Ⅰ期予防接種の初回および追加接種には沈降DPTワクチンを, ジフテリア, 破傷風の第Ⅱ期の予防接種には沈降DTを用いる。 |
| 2006年(平成18) | 4月 | MRワクチン2回接種開始(4月1日) |
| | 6月 | 麻疹および風疹の定期予防接種の際, Ⅰ期, Ⅱ期とも単味麻疹ワクチン, 単味風疹ワクチンも接種可能に(施行6月2日) |
| 2007年(平成19) | 8月 | 2008年4月よりMRワクチンを中1年齢, 高3年齢に対し5年間を限度に定期接種として実施する。 |
| 2008年4月より麻疹, 風疹, 百日咳等の既罹患者への接種も可能になる見込み。 | | |

注意しても避けられない健康被害を救済する制度が強化された。

また, 1994年以来原則として5年ごとに予防接種をみなおすように5年ごとの見直し規定がつけられた。それに基づき2001年には高齢者におけるインフルエンザの重要性をふまえ, 予防接種法の対象疾病を, 一類疾病(百日咳, ジフテリア, 破傷風, ポリオ, 麻疹, 風疹, 日本脳炎), 二類疾病(インフルエンザ)に類型化された。

その後は予防接種施行令の改正や省令の改正によって対応されているが, 細部の改正によって解釈の違いが少しずつ出てきているので, 一度全体の整理が必要であると思っている。表にわが国における予防接種の主な動向についてはまとめたので, 細かい変化については参照していただきたい。

おわりに

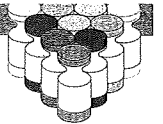
予防接種の歴史については過去多くの方々によって記載されており, 皆様もよくご存知のことと思う。今回もどのようにまとめるか思慮した結

果, 最低必要なことは記載しその他の細かいことは興味をもってお調べいただいたほうが楽しいのではないかと勝手に考え要点のみにとどめた。さらに, 深く研究すると先人の努力の偉大さがわかっていただけれると思う。

Key words : E. ジェンナー, L. パスツール, 種痘

文 献

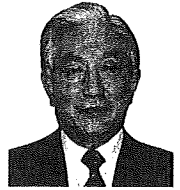
- 1) Plotkin SL, Plotkin SA, : A short history of vaccination. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds): Vaccines, 4th ed, Saunders, pp1-15, 2004
- 2) 近藤 均, 酒井シズ: エドワード・ジェンナーの生涯と業績. 小児科臨床 49: 553-558, 1996
- 3) 大谷 明: ワクチンの歴史. 国立予防衛生研究所学会編: ワクチンハンドブック, 丸善, 東京, pp5-7, 1994
- 4) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 予防接種の歴史: 予防接種の手引き, 11 版, pp2-11, 2006
- 5) 平山宗宏: 予防接種の歴史: 予防接種のすべて, 日本小児医事出版社, 東京, pp3-6, 2006



ワクチン インフォメーション

Hibワクチンの導入と 今後の普及にむけて

細菌性髄膜炎は小児では最も重篤な感染症として知られています。この細菌性髄膜炎の罹患率は、1~2歳児を中心に4歳までの子どもが大部分を占めており、大きな原因菌のひとつがインフルエンザ菌b型(Hib)と呼ばれる菌です。Hibの感染を防ぐ手段として、ワクチン接種がきわめて有効であり、すでに多くの諸外国で導入されていますが、この度、わが国でも初めてHibワクチンが承認されました。ワクチンの導入までの経緯や普及にむけてのお話を、国立病院機構三重病院の神谷齊先生にお伺いしました。



解説：神谷 齊
国立病院機構三重病院
名誉院長

Hib髄膜炎の罹患小児は 国内で年間約500~600人

Hibによる髄膜炎の重篤さは世界的に認知され、1980年代後半から世界で順次Hibワクチンが予防接種として採用されていった(図1)。当時のわが国における背景を整理しておく、千葉大学の上原ら熱心な研究者によってHibの感染予防対策の必要性が訴えられていたにもかかわらず、Hib髄膜炎は①患者数が海外に比べて少なく、②耐性菌の問題が少ない時代であったため抗菌薬で治療可能という風潮があり、ワクチン導入への機運はなかなか高まっていかなかった。

● 図1 世界でのHibワクチン導入の現状



注：斜線は国内の一部

アジア・アフリカを含む100か国以上で導入され、WHOの推奨により98か国で定期接種に採用されている。

WHO, 2005

そこで、Hibワクチン導入には医師の間に必要性を十分に浸透させていったうえで、行政への働きかけが必要だと考えられた。まず我々は学会のシンポジウムなどを通じて、普及の必要性を小児科医にも再認識してもらったうえで、日本小児科学会をはじめとする各団体を通じて行政に対応を促すように働きかけを行った。それと同時に、ワクチン導入の必要性をきちんと把握するため、1996年から国内で最初のProspectiveなHib髄膜炎の発生状況調査を2回に分けて行った。北海道、千葉、神奈川、愛知、三重、鳥取の6県と限定された地域ではあったが全数調査を行い、その結果、わが国では5歳未満人口10万人あたり年間約8.8人、約500~600人ほどの小児が毎年、Hib感染を中心とする髄膜炎に罹患していることが確認され、Hibワクチンの重要性の根拠となった。

さまざまな理由から ワクチン導入には時間がかかった

2003年、こうした研究資料を添付したうえで、Hibワクチンの承認申請が提出された。しかし、時の行政機構改革により承認審査を統括する「医薬品・医療機器審査センター」が「医薬品医療機器総合機構」と独立行政法人化され、体制が整うまでワクチンの審査受付が半年以上遅延した。

またHibワクチンに含まれるエンドキシン量についても、国内の生物学的製剤基準値に合わせる必要がある。WHOの決めている許容濃度は250EU/容器未満であるが、わが国へ導入するワクチンは100EU/容器未満が要求されたため、製造側の努力で解決した。これに加えて、Hibワクチンの製造過程ではウシ血液由来成分が必要なため、安全性に懸念が指摘された。米国産ウシ血液由来成分が製造の初期段階に使用されているが、その後の精製過程を経て製品化されている。また、このワクチンは現在までに海外の多くの国全体では14年間に約1億5,000万回接種されているが、TSE(伝達性海綿状脳症)の報告は1例もなく、危険度は極めて低いものと考えられた。そこで添付文書に記入し、接種前に保護者にリスクとベネフィットをお話して了解を得ることで了承された。

以上のように、わが国におけるHibワクチン導入については乗り越えなければならない問題点が多く、承認を得るまでに予想以上に時間を要した。

HibとDPTワクチンの 同日接種が認められる

この度、Hibワクチンの製造承認が下されたがワクチンの製造・検定には時間がかかるため、2007年後半に利用が可能な状況となる。日本では生後3ヵ月からの接種でも抗体を獲得できることが確認されたため、生後3ヵ月から任意接種が可能となる。しかし、この時期にはDPT、BCG、ポリオといった定期接種が集中している。そこで同日にHibワクチンとDPTワクチンを左右別々の腕に接種する同時接種も認められ、添付文書にも使用が記入された。これまでは、医師が必要と判断する場合にのみ認められて

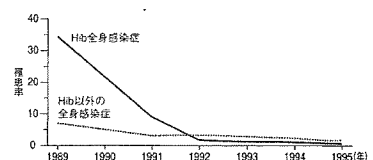
いた同時接種が可能となったことは画期的な措置と評価され、Hibワクチンの普及を後押ししてくれることにもなるであろう。

耐性菌対策や医療経済性など Hibワクチンの有用性は高い

Hibワクチンの今後の課題は接種率向上にある。しかし任意接種であり、Hibワクチンで感染予防レベルの抗体価を100%獲得するためには、初回3回にプラス1回の計4回接種をしなければならず金銭的負担は大きい。接種を確実に浸透させるためには、Hibをはじめとする化膿性髄膜炎の重篤性とワクチン接種の必要性を社会的に広く認知していただく必要がある。特に近年わが国ではBLNARとよばれる新しいタイプのHib耐性菌が急増しており、抗菌薬による治療が確実ではない現状となっており、ワクチンによる予防こそが最善の策だということ、医療者も積極的に強く訴えていく必要がある。

米国では、ワクチン導入前は5歳未満人口10万人あたり年間25人といわれたHib髄膜炎発症数が、Hibワクチン導入後はほぼ0になり、Hib全身感染症の罹患率も導入前の1/100に激減している(図2)。また、わが国でも既にHibワクチンの接種率が90%に達すれば、年間医療費が82億円削減できることがわかっている。わが国でもワクチン接種で確実に髄膜炎が減少することが実証されれば、当初は任意接種として開始されるこのワクチンが、定期接種に組み入れられることも十分期待できる。全国の予防接種委託医の先生方には、このHibワクチン導入の意義を再認識していただき、接種率向上に努めていただくようお願いしたい。

● 図2 米国におけるHibワクチン導入の効果



1987年にHibワクチンが導入された米国では、非常に速やかにHib全身感染症の罹患率が下がり、導入以前の1/100まで激減した(罹患率145歳未満人口10万人あたり)。

CDC, MMWR 1996;45:901-6

Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004

Tetsuo Nakayama^{a,*}, Kazumasa Onoda^b

^a *Laboratory of Viral Infection I, Kitasato Institutes for Life Sciences, Kitasato University, Shirokane 5-9-1, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan*

^b *Division of Post Marketing Research, Research Center for Biologicals, Kitasato Institutes for Biologicals, Arai 6-111, Kitamoto City 364-0026, Saitama Prefecture, Japan*

Received 27 May 2004; received in revised form 19 December 2005; accepted 11 May 2006
Available online 4 August 2006

Abstract

General physicians, pediatricians and parents realize that serious adverse events occur with an extremely rare incidence, but have no information on the incidences of vaccine-associated adverse events. A proper understanding of vaccine adverse events would be helpful in promoting an immunization strategy. Causal association can rarely be determined in adverse events through laboratory examinations. We examined the cases reported in the post-marketing surveillance of the Kitasato Institute, categorizing them into two groups: allergic reactions and severe systemic illnesses. Anaphylactic patients with gelatin allergy after immunization with live measles, rubella and mumps monovalent vaccines have been reported since 1993, but the number of reported cases with anaphylaxis dramatically decreased after 1999 when gelatin was removed from all brands of DPT. The incidence of anaphylactic reaction was estimated to be 0.63 per million for Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine, 0.95 for DPT and 0.68 for Influenza vaccine, but the causative component has not yet been specified. Among 67.2 million immunization practices, 6 cases with encephalitis or encephalopathy, 7 with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), 10 with Guillain-Barré syndrome and 12 with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) were reported. The wild-type measles virus genome was detected in a patient with encephalitis and in two of four bone marrow aspirates obtained from ITP after measles vaccination. Enterovirus infection was identified in two patients after mumps vaccination (one each with encephalitis and ADEM), one patient with encephalitis after immunization with JEV vaccine, and one with aseptic meningitis after immunization with influenza vaccine. The total estimated incidence of serious neurological illness after vaccination was 0.1–0.2 per million immunization practices. We found that enterovirus or wild-type measles virus infection was coincidentally associated with vaccination in several cases suspected of being vaccine adverse events.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Vaccine adverse events; Anaphylaxis; Gelatin allergy; Enterovirus infection

1. Introduction

The number of patients with vaccine-preventable diseases has decreased since the introduction of effective vaccines, and many kinds of vaccines are used in developed countries [1]. But, in Japan, acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids (DPT), inactivated Japanese encephalitis vaccine, live polio vaccine, further attenuated

measles vaccine and rubella vaccines are recommended for routine immunization. Mumps and varicella vaccines are voluntary and the immunization strategy is therefore stagnant. One of the reasons for this is the issue of vaccine safety, and some parents and physicians worry unnecessarily about vaccine adverse events. This has been an obstacle to increasing vaccine coverage and we should therefore clarify this matter to catch up with the worldwide standards [1].

There is no vaccine that is absolutely safe, and subsequently, increased vaccine usage inevitably results in an increased number of adverse medical events associated with

* Corresponding author. Tel.: +81 3 5791 6269; fax: +81 3 5791 6130.
E-mail address: tetsuo-n@lisci.kitasato-u.ac.jp (T. Nakayama).

vaccination. A key issue is to achieve a better understanding of the balanced concept of potential risk, vaccine efficacy, and the incidence of vaccine adverse events. The incidence of adverse events was evaluated at the time of field trials before the licensure of vaccine. It covered only mild well-known reactions, including systemic reactions, such as febrile illness, eruption and local reactions. General physicians, pediatricians, and parents realize that serious adverse events occur but have no information on the incidence of vaccine-associated serious adverse events. A proper understanding will depend upon the post-marketing surveillance (PMS) research. Indistinct information and rumors about serious adverse events influence the popularity of vaccines.

The vaccine adverse event reporting system (VAERS) was developed in the US to increase the capacity to evaluate vaccine safety [2–4]. Approximately 6 million members (2% of the US population) participated and became a valuable resource for information on vaccine safety. Causal association between the vaccine and adverse events can rarely be determined through specific examinations, and false assumptions regarding causality are likely to occur without careful investigation of etiology and pathogenesis [5].

In this study, we analyzed the cases reported in the PMS of the Kitasato Institute and they were classified into two categories: allergic reactions and systemic serious illnesses. We performed virological examinations in the patients who had experienced serious adverse events after vaccination. Virus isolation and genomic diagnosis were performed to detect the corresponding virus species. We also performed the examination to detect the enterovirus genome in samples obtained from sterile sites, such as cerebrospinal fluids, and sera in addition to the virological diagnostic procedures related to the vaccine virus species.

2. Patients and methods

2.1. Data collection and definition

In Japan, physicians who experience cases with serious vaccine-associated events after vaccination should report these to the regional government through the regional Public Health Center. The case is then registered by the Ministry of Health, Welfare and Labor, through legitimate channel, as shown in Fig. 1. Clinical samples are obtained and specific diagnostic examinations are principally carried out at the Regional Institutes for Public Health. Also, the case is reported to the respective vaccine manufacturer and should be registered through the private manufacturer's channel. The accuracy of the case identification is confirmed through both channels. In this study, clinical samples obtained by physicians were transferred to our laboratory and clinical data was also obtained from the physicians (Fig. 1).

We summarized the data reported in the PMS Research Unit of the Kitasato Institutes for Biologicals from April 1994

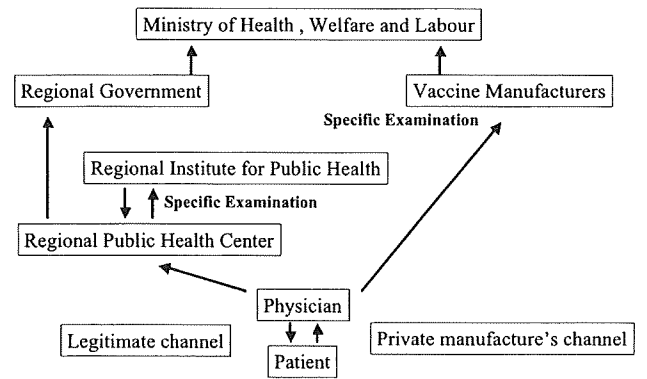


Fig. 1. Reporting system for serious vaccine-associated adverse events after vaccination in Japan.

to December 2004. Reported cases were classified into two groups: allergic reactions and severe systemic illnesses, as shown in Table 1. In the allergic reactions observed within 48 h after vaccination, we classified them into four categories: anaphylaxis, urticaria, eruption, and local reaction. Details of the clinical case definition and co-relation with the presence of IgE antibodies against gelatin were reported previously [6,7]. Briefly, anaphylaxis is defined as the case where the patient demonstrated urticaria or angioedema with respiratory symptoms, cardiovascular shock, or both. The second group consists of the case with only urticaria as their reactions. The third group consists of those with generalized eruption different from nature of urticaria. The fourth, local reactions are defined as redness and swelling greater than 5 cm in diameter. The systemic serious illnesses reported are also shown in Table 1. Criterion of encephalitis and/or encephalopathy is acute onset of fever with neurological symptoms such as seizure, decreased level of consciousness, and positive findings with electroencephalography (EEG) or computerized tomography (CT). Aseptic meningitis is defined the occurrence of a febrile illness with meningeal irritation (headache, vomiting, or stiff neck) with pleocytosis in the CSF ($>15/\text{mm}^3$). Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is diagnosed by several neurological signs (decreased level of consciousness, visual disturbance, motor

Table 1
Vaccine adverse events

| |
|---|
| Allergic reactions |
| Anaphylaxis |
| Urticarial eruption |
| Generalized eruption |
| Severe local reaction |
| Severe systemic illness |
| Encephalitis/encephalopathy |
| Aseptic meningitis |
| Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) |
| Guillain–Barré syndrome |
| Acute cerebellar ataxia |
| Acute hemiplegia |
| Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) |
| Allergic purpura |

neuron disorders, etc.), and by the presence of demyelinating changes in magnetic resonance imaging (MRI) [8]. Guillain–Barré syndrome is diagnosed by clinical symptoms, such as progressive muscle weakness and loss or decreased level of deep tendon reflex [9]. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is diagnosed by a tendency to bleed along with a decreased number of thrombocyte count ($<100,000/\text{mm}^3$).

We produce three kinds of live attenuated measles, rubella and mumps vaccines, and three kinds of inactivated JEV, DPT and Influenza virus vaccines. Live vaccines are packaged in a single dose but inactivated vaccines before 2003 contain two doses per package. We calculated the shipping doses of vaccine as the estimated number of immunization practices.

2.2. Virus isolation and detection of the viral genome

We obtained clinical samples of nasopharyngeal secretion (NPS), cerebrospinal fluid (CSF), peripheral venous blood mononuclear cells (PBMC) or bone marrow aspirates from the patients suspected of having vaccine adverse events. The samples were transferred within 48 h from individual hospitals. B95a cells for measles virus, Vero cells for mumps virus and RK13 cells for rubella virus were used for virus isolation [10–12].

Total RNA was extracted from 200 μl of clinical samples and genomic RNA was transcribed by AMV reverse transcriptase at 50°C for 1 h using virus-specific primers for measles virus, rubella virus, mumps virus, and enterovirus. The measles virus genome was amplified in the nucleocapsid (N) and hemagglutinin (H) regions by RT-PCR, as previously reported [13]. The phospho (P) protein and hemagglutinin-neuraminidase (HN) protein regions of the mumps virus were amplified [14,15], and NS4 and E1 regions of rubella

virus were used for RT-PCR amplification [16]. We designed a nested RT-PCR to detect the 5' non-coding region of enterovirus genome, which is considered to be a relatively conserved region among different serotypes. We reported the detection of enterovirus genome from sera, CSF and NPS, despite being negative for virus isolation [17,18].

2.3. Differentiation between vaccine and wild strains

The measles AIK-C vaccine strain was differentiated from the wild-type strains using restriction fragment length polymorphism (RFLP) of the PCR products of the H gene, which was digested by *Ava* II, *Bst* PI, and *Hpa* II [19]. The differentiation of mumps Hoshino vaccine strain was performed using RFLP of the HN gene digested by *Alw* 44 I and *Sca* I, as previously reported [15]. As for the rubella Takahashi strain, PCR products were excised from the gel and the nucleotide sequence was determined with the dye terminator method, using ABI 377 A.

3. Results

3.1. Allergic reactions

Among vaccine adverse events, anaphylactic reaction is a rare event, but is sometimes serious. From 1993, allergic reactions were increasingly reported after vaccination with live measles, mumps and rubella monovalent vaccines, and are summarized in Fig. 2. After 1999, when the trace amount of gelatin was removed from all brands of DPT, the incidence of gelatin allergy decreased, along with the modification of the gelatin material as a stabilizer [20]. No anaphylactic reaction

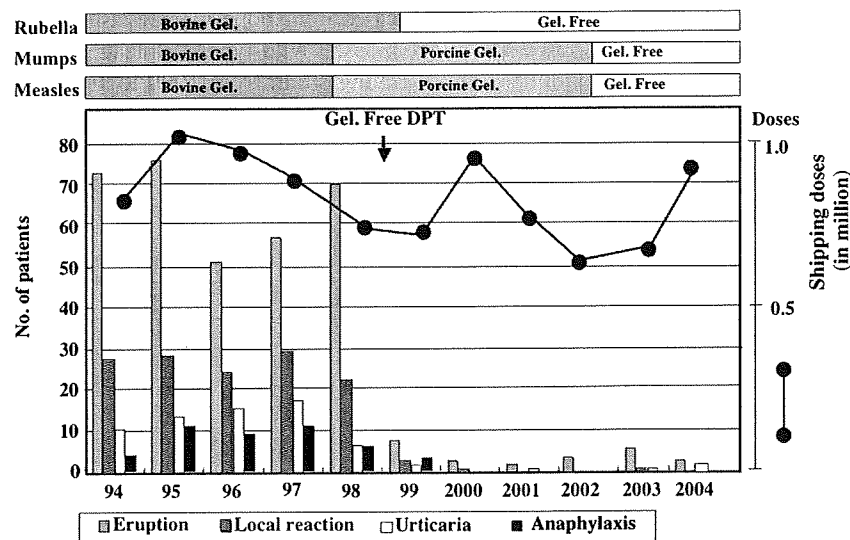


Fig. 2. Annual number of reported cases with allergic reactions, anaphylaxis, urticaria, local reaction and generalized eruption, after vaccination with live measles, mumps and rubella vaccines. The 0.2% bovine gelatin was used in all live vaccines. Gelatin was removed from rubella vaccine in 1999. Porcine gelatin was used in mumps and measles vaccines from 1998 to 2002 and removed from them in 2002. Gelatin was removed from all brands of DTP in 1999. The dot represents the annual shipping doses of three live vaccines in million.

Table 2
Incidence of allergic reaction after vaccination with inactivated JEV, DPT, and Influenza vaccines, 1994–2004

| Allergic reaction | JEV | | | DPT | | Influenza | | | |
|--|------|------|----------|----------|----------|-----------|------|----------|----------|
| | P-M | P-P | G.T. (–) | Gel. (–) | G.T. (–) | P-M | P-P | Gel. (–) | G.T. (–) |
| Anaphylaxis | 2 | 3 | 1 | 9 | 1 | 0 | 4 | 19 | 3 |
| Urticaria | 3 | 6 | 1 | 6 | 0 | 0 | 2 | 28 | 1 |
| Eruption | 7 | 1 | 1 | 91 | 11 | 5 | 65 | 196 | 9 |
| Local reaction | 3 | 4 | 1 | 70 | 19 | 4 | 95 | 131 | 14 |
| Shipping (million) | 4.78 | 3.22 | 1.45 | 9.68 | 0.88 | 0.58 | 2.12 | 32.86 | 2.46 |
| | JEV | | | DPT | | Influenza | | | |
| | P-M | P-P | G.T. (–) | Gel. (–) | G.T. (–) | P-M | P-P | Gel. (–) | G.T. (–) |
| Incidence of anaphylaxis (cases/1 million doses) | | | | | | | | | |
| Thimerosal (+) | 0.63 | | | 0.93 | | 1.48 | | 0.58 | |
| Thimerosal (–) | | | 0.69 | | 1.148 | | | | 1.22 |

P-M, porcine gelatin (Merck) 0.02%; Gel. (–), gelatin free; P-P, porcine gelatin (Prionex) 0.02%; G.T. (–), gelatin, thimerosal free; JEV, Japanese encephalitis virus vaccine.

was reported after vaccination of live vaccines in PMS after 1999 and now, gelatin allergy is settled.

But some anaphylactic reactions were reported after the administration of inactivated vaccines and the results of PMS study for allergic reactions are shown in Table 2. The components of gelatin as a stabilizer and thimerosal as preservatives were modified during the study period of Japanese encephalitis virus vaccine (JEV), DPT and Influenza vaccines. Gelatin has not been used in Kitasato DPT, but the incidence of anaphylaxis is calculated as 0.93 per million immunization practices (nine cases/9.68 million doses). That of DPT free of thimerosal was 1.14 per million doses (one case/0.88 million doses) after 2003. A total incidence of anaphylaxis was 0.95 per million doses of DPT (10 cases/10.56 million doses). We investigated the serum IgE against vaccine components, but we could not identify the causal relationship of the anaphylactic reactions. The incidence of anaphylactic reaction is 0.63 per million for JEV (6 cases/9.45 million doses), and 0.68 for Influenza vaccine (26 cases/38.02 million doses). Most inactivated vaccines have been free of gelatin and thimerosal since 2003, but the incidence of anaphylaxis seemed to be similar, irrespective of the removal of thimerosal.

3.2. Incidence of serious adverse events after vaccination

We summarized the data reported to the PMS Research Unit from April 1994 to December 2004. Table 3 shows the number of reported cases diagnosed as encephalitis and encephalopathy, aseptic meningitis, ADEM, acute cerebellar ataxia, Guillain–Barré syndrome, acute hemiplegia, ITP, and allergic purpura. Shipping doses of measles, rubella, mumps, DPT, JEV, and influenza vaccine are also shown in Table 3.

Among 3.64 million doses of measles vaccine, encephalitis and/or encephalopathy were reported in two patients. One patient with encephalitis had a high fever, measles like eruption, convulsion and loss of consciousness 9 days after vaccination in 2002, and the H1 genotype of the measles virus was detected, which was the circulating genotype in 2002, different from the AIK-C vaccine strain [13]. Among five ITP cases, four bone marrow aspirates were examined and two measles wild-type D5 lineage genomes were detected, circulating strain from 1990 to 1997 [13]. An acute hemiplegia was reported in one case that was diagnosed with congenital intracranial arterial malformation, Moya-moya disease.

Table 3
Number of patients with severe adverse events after vaccination, 1994–2004

| | Measles | Rubella | Mumps | DPT | JEV | Influenza |
|--------------------------|----------------|---------|----------------|-------|----------------|----------------|
| Encephalitis | 2 ^a | 1 | 1 ^b | 1 | 1 ^b | 0 |
| Aseptic meningitis | 0 | 0 | 134 | 0 | 0 | 1 ^b |
| ADEM | 0 | 1 | 1 ^b | 0 | 2 | 3 |
| Acute cerebellar ataxia | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Guillain–Barré syndrome | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Acute hemiplegia | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ITP | 5 ^a | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Allergic purpura | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Toxic shock syndrome | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Shipping doses (million) | 3.64 | 4.00 | 1.53 | 10.56 | 9.45 | 38.02 |

JEV, Japanese encephalitis virus vaccine.

^a Wild-type measles.

^b Enterovirus infection.

One case each of encephalitis, ADEM and Guillain–Barré syndrome and four cases of ITP were reported among 4.00 million doses of rubella vaccine.

Among 1.53 million doses of mumps vaccine, one case each of encephalitis, ADEM, acute cerebellar ataxia, and ITP and 134 cases of aseptic meningitis were reported. Through virological examinations, the enterovirus genome was detected in the CSF despite being negative for the detection of the mumps virus genome in each patient with encephalitis and ADEM. One hundred and thirty-four patients with aseptic meningitis were reported and we obtained 55 CSF samples from the patients with aseptic meningitis. Mumps virus genome was detected in 40 of them and 35 were identified as the vaccine strain and five as the wild-type.

One patient with encephalitis/encephalopathy was reported out of 10.56 million doses of DPT.

One patient with encephalopathy and two with ADEM were reported among 9.45 million doses of JEV vaccine. The patient was diagnosed as encephalitis caused by enterovirus type 71 infection after a virological examination performed by the Regional Institute for Public Health.

One patient with aseptic meningitis, three with ADEM, nine with Guillain–Barré syndrome, and two with ITP were reported among 38.02 million doses of influenza vaccine. The enterovirus genome was detected in the CSF obtained from the patient with aseptic meningitis.

4. Discussion

The reliability of the surveillance of vaccine adverse events depends on how accurately the surveillance system picks up the cases. The limitation of this study is the self-reporting system by physicians or parents. We realized that the number of mild cases might be underestimated, but the cases with serious illness requiring medical treatment in hospitalization would most likely be registered without missing, because the medical costs for vaccine adverse events are completely compensated under the decision in the advisory committees organized in the regional government or the Ministry of Health, Welfare and Labour by the immunization remedy law, and the cases are verified through legitimate and manufacturer's channels.

Gelatin allergy was first reported after MMR vaccination in the USA [21] and we reported that the anaphylactic reaction was caused by gelatin allergy, with a high prevalence of IgE antibodies against gelatin [6,7]. We speculated that the repetitious administration of DPT containing gelatin enhanced the sensitization against gelatin. After 1999, when even trace amounts of gelatin were removed from all brands of DPT, the incidence of gelatin allergy decreased, along with the modification of gelatin material [20]. No anaphylactic reaction has been reported after immunization with live vaccines in PMS since 1999. In the US, trace amounts of hydrolyzed gelatin are used in DPT and there is 14,500 µg of gelatin in live vac-

cines. The VAERS study group examined 22 subjects with anaphylactic reaction and anti-gelatin IgE was demonstrated in 6 (27%). The incidence of anaphylactic reaction was 1.8 per million doses at the time, 1991–1997, and did not increase after the introduction of DTaP containing gelatin [22]. A different incidence of gelatin allergy between Japan and the US was thought to depend on the quality of gelatin used and genetic predisposition [23]. In the case of inactivated vaccines, the incidence of anaphylactic reaction was 0.63 per million for JEV, 0.95 for DPT, and 0.68 for influenza vaccine. Most inactivated vaccines, DPT, JEV, and influenza vaccines have been free of gelatin and thimerosal since 2003, but there was no significant difference in the incidence of anaphylaxis among vaccines with or without gelatin or thimerosal. We could not identify the substances responsible for the allergic reactions, and some patients were reported to have gelatin allergy [24].

Further attenuated vaccines, although extremely less pathogenic, have similar characteristics to their respective wild-types. The wild-type strains have neuro-tropic characteristics by nature [25–27]. Adverse reactions after vaccination were inevitable, and the incidence of encephalitis or encephalopathy was reported as 0.3 cases per 1 million doses of measles vaccine [25]. Measles inclusion body encephalitis (MIBE) and ADEM cases were reported after MMR vaccination, but the causal relationship remains unidentified. One report suggested that the measles virus genome obtained from MIBE after MMR vaccination had a similar sequence to the vaccine strain [28]. Cases of encephalitis after the administration of mumps or rubella vaccines are supposed to be extremely rare events after vaccination.

In a total of 67.2 million immunization practices, 6 cases with encephalitis, 135 aseptic meningitis, 7 ADEM, 10 Guillain–Barré syndrome, 1 hemiplegia, 12 ITP, 2 allergic purpura, and 1 toxic shock syndrome were reported. Two patients with encephalitis were reported after vaccination with measles and the wild-type measles genome was detected from the NPS obtained from one patient. In another case of encephalitis reported after measles immunization, the patient developed febrile reactions with neurological symptoms 3 h after vaccination, and we supposed that it seemed to be a coincidental infection with other pathogens because the events attributed to vaccination occurred between days 6 and 14, at a peak of day 10 after MMR vaccination [29]. MMR vaccine containing the Urabe strain was withdrawn from the market in 1993 because of an unexpectedly high incidence of vaccine-associated aseptic meningitis [30]. The results in this study, using the Hoshino strain, estimated the incidence of aseptic meningitis to be one case in 10,000 vaccine recipients. Among 40 cases where the mumps genome was detected, the vaccine strain was detected in 35, but five were identified as wild strains.

A long-term discussion has been carried out about the causal relationship between vaccines and miscellaneous demyelinating neurological diseases, such as ADEM, Guillain–Barré syndrome, and multiple sclerosis [31,32].

The patho-physiological mechanisms are not fully understood, but possible mechanisms have been proposed; molecular mimicry between vaccine antigen and myelin protein, immunological stimulation by exogenous materials in vaccine components and immunological toxicity of vaccine components. The total estimated incidence of ADEM was 0.10 per million immunization practices and 0.15 per million immunization practices for Guillain–Barré syndrome. Behringwerke reported that the estimated incidence of central nervous system demyelinating illness was 3.5 cases per 10 million within a month of vaccination in 10 years of PMS results [33], similar to our results. The incidence of ITP was 0.18 per million immunization practices.

Enterovirus infection was identified in two patients after mumps vaccination (one each with encephalitis and ADEM), one patient with encephalitis after immunization with JEV vaccine and one with aseptic meningitis after immunization with influenza vaccine. Enterovirus consists of 61 serotypes: coxsackie virus type A (23 serotypes), coxsackie virus type B (6 serotypes), echovirus (28 serotypes), and enterovirus types 68–71 (4 serotypes) [34]. It causes a variety of illnesses, ranging from minor respiratory illness to generalized serious illness, with a short incubation period. In addition, it causes aseptic meningitis, encephalitis, myositis and acute cardiac diseases. Aseptic meningitis is the most common clinical illness caused by enterovirus infection. In Taiwan, epidemics of enterovirus 71 were associated with a high incidence of aseptic meningitis and severe cases with encephalitis had a relatively high case fatality rate in different geographic areas, ranging from 7.7% to 31% [35]. In the present study, one case with encephalitis was diagnosed with enterovirus 71 infection.

In conclusion, several serious vaccine-adverse events have been reported in the PMS study, although the incidence was extremely low, at less than 0.2 per million doses. The coincidental enterovirus infection was identified in some vaccine-adverse events through specific virological laboratory examinations. Thus, we believe that vaccines are safe and that vaccine-adverse events should be continuously monitored with specific laboratory based surveillance to prevent misunderstandings of the causality.

Acknowledgements

We are extremely obliged to many pediatricians who cooperated with this study. This study was supported in part by a Grant from the 21st Century COE Program of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- [1] Expanded programme on immunization. Global advisory group—part I. *Wkly Epidemiol Rec* 1994;69:21–7.

- [2] Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, Hayes SW, Cochi SL, Donlon JA, et al. The vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 1994;12:542–50.
- [3] Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS, et al. Vaccine safety datalink project: new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997;99:765–73.
- [4] DeStefano F; vaccine safety datalink project. The vaccine safety datalink project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:403–6.
- [5] Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:205–14.
- [6] Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:563–5.
- [7] Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:321–5.
- [8] Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308–12.
- [9] Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain–Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S21–4.
- [10] Kobune F, Sakata H, Sugiura A. Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol* 1990;64:700–5.
- [11] Plotkin SA. Rubella viruses. In: Lennette EH, Schmidt NJ, editors. *Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections*. 4th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1969. p. 364–413.
- [12] Kashiwagi Y, Takami T, Mori T, Nakayama T. Sequence analysis of F, SH, and HN genes among mumps virus strains in Japan. *Arch Virol* 1999;144:593–9.
- [13] Zhou J, Fujino M, Inou Y, Kumada A, Aoki Y, Iwata S, et al. H1 genotype of measles virus was detected in outbreaks in Japan after 2000. *J Med Virol* 2003;70:642–8.
- [14] Yamada A, Takeuchi K, Tanabayashi K, Hishiyama M, Takahashi Y, Sugiura A. Differentiation of the mumps vaccine strains from the wild viruses by the nucleotide sequence of the P gene. *Vaccine* 1990;8:553–7.
- [15] Kashiwagi Y, Kawashima H, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Nakayama T. Detection of mumps virus genome directly from clinical samples and a simple method for genetic differentiation of the Hoshino vaccine strain from wild strains of mumps virus. *J Med Virol* 1997;52:195–9.
- [16] Katow S, Minahara H, Ota T, Fukushima M. Identification of strain-specific nucleotide sequences in E1 and NS4 genes of rubella virus vaccine strains in Japan. *Vaccine* 1997;14:1579–85.
- [17] Takami T, Kawashima H, Takei Y, Miyajima T, Mori T, Nakayama T, et al. Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection. *J Clin Virol* 1998;11:67–75.
- [18] Takami T, Sonoda S, Houjyo H, Kawashima H, Takei Y, Miyajima T, et al. Diagnosis of horizontal enterovirus infections in neonates by nested PCR and direct sequence analysis. *J Hospital Infect* 2000;45:283–7.
- [19] Mori T. A simple method for genetic differentiation of the AIK-C vaccine strain from wild strains of measles virus. *Biologicals* 1994;22:179–85.
- [20] Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:591–2.
- [21] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867–72.
- [22] Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis

- after measles–mumps–rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002;110.6:e71.
- [23] Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Saito A, Okui T, Yano S, et al. A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001;19:3273–6.
- [24] Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy* 2001;56:536–9.
- [25] Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 389–440.
- [26] Plotkin SA. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 441–69.
- [27] Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 707–43.
- [28] Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999;29:855–61.
- [29] Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactivity and the healthy vaccinee effect of measles–mumps–rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106:e62.
- [30] Ueda K, Miyazaki C, Hidaka Y, Okada K, Kusuhara K, Kadoya R. Aseptic meningitis caused by measles–mumps–rubella vaccine in Japan. *Lancet* 1995;353:2026–9.
- [31] Stratton KR, Howe CJ, Johnston JB. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. *JAMA* 1994;271:1602–5.
- [32] Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22:151–4.
- [33] Quast U, Herder C, Zwisler O. Vaccination of patients with encephalomyelitis disseminata. *Vaccine* 1991;9:228–30.
- [34] Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackie-viruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: *Fields virology*. 4th ed. New York, NY: Lippincott-Raven; 2001. pp. 1267–312.
- [35] Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan, Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999;341:929–35.

臨床の立場からみたワクチンの重要性

神谷 齊

Hitoshi KAMIYA

国立病院機構三重病院名誉院長

1 はじめに

予防接種は国民の健康を予防する最大の武器であり、医薬品と異なり安価ですべての人を感染から守ることができるものである。我が国の予防接種法第1条の目的には「伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するために予防接種を行い、公衆衛生の向上及び増進に寄与するとともに、予防接種による健康被害の迅速な救済を図ることを目的とする。」とある。しかしワクチンはどんな病気にでも効果があるわけではなく、第2条にはこの法律において「予防接種」とは、「疾病に対して免疫の効果を得させるため、疾病の予防に有効であることが確認されているワクチン(疾病を予防する為に使用する抗原の入った液体)を、人体に投与(注射又は経口)することをいう」となっている。

2 我が国の予防接種

歴史的に振り返ってみると戦後の復興期は感染症との闘いであった。それに大きな役割を果たしたのは予防接種であるが、その背景には国民の努力による社会的、経済的、医学的な面からのインフラストラクチャーの改善、食生活の改善があり、不十分ではあったが教育を通しての衛生教育の推進が支えてきたのである。予防接種は万能ではないが、その特徴を理解して上手に利用することによって感染症対策の戦略武器として我々に大きな利益をもたらしてきた。しかしその枠は限られ、我が国ではWHOのようにワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防する、という考えの上には立ってはいなかったのである。予防接種を推進はしてきたが、我が国の現在の予防接種のあり方は予防接種を定期接種と任意接種に分け、その取り扱いには差を設けてきた。¹⁾ 予防接種法で規定している定期の予防接種は、国民の集団的感染を予防するのが主目的となっており、個人の予防で集団感染も予防するような疾患は個人の感染予防が中心という観点から、任意接種の取り扱いを受けてきた。つまり予防接種は、その効果の範囲によって分類され有効利用はされにくくなっている。本来予防接種は疫学的観点から規定されるべきであり、疫学的に流行がみられる疾患で予防接種の効果があれば、当然接種が推進されるべきものとする。この点、我が国の予防接種が次第に世界から後れを取って来た一因になっていると思う。²⁾

現在は定期の接種は大きく2つに分けられている。その1つの1類疾病とは、その発生及びまん延を予防することを目的とした集団免疫で個人は従である。この法律の定めるところにより予防接種を行う疾病となっているものは表1に示した8疾患であり、努力義務が課せられて

表1 日本と米国の予防接種

| 我が国の予防接種 | | 米国の定期予防接種 |
|--|--|---|
| 定期接種 | 任意接種 | |
| 1 類疾患 DPT(ジフテリア, 百日咳, 破傷風), ポリオ, MR(麻しん・風しん), 麻しん, 風しん, 日本脳炎, BCG | インフルエンザ, 水痘, おたふくか ぜ, B型肝炎, A 型肝炎, 肺炎球菌 (23 価), 狂犬病, ワイル病, Hib, 破 傷風, 黄熱 | Measles, Rubella, Mum- pus, Diphteria, Tetanus, Pertussis, Polio, Hib, HepA, HepB, Varicella, Pneumococcal, Influen- za, Meningococcal, Rota- virus |
| 2 類疾患 インフルエンザ (65 歳以上高齢者) | | |

いる。2 類疾病は個人の発病またはその重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資することを目的として個人免疫が主で集団免疫が従であると理由付けられ、努力義務はない。この法律の定めるところにより予防接種を行う疾病は、現在のところインフルエンザのみである。このほか緊急対応ができるように臨時予防接種の制度があり、これを臨時接種という。この接種は厚生労働大臣の命により都道府県知事が指示するようになっているが、現在の考えでは対象は種痘のみである。

以上のような法律の縛りで定期の接種は行われるが、我が国で製造承認されており製品として入手できる接種可能なワクチンは、表1に示したように米国には数で劣るもののたくさんある。これらは任意接種のワクチンとして取り扱われているが、2002年の改正薬事法では、ワクチン類を製造する行為と市場への出荷行為とが分離され、前者には製造業の許可が、後者には製造販売業の許可が必要になり、ワクチン類の製造には生物学的製剤の許可が必要になった。したがって、任意接種のワクチンも製造工程全般にわたって科学的合理性に基づいて適切な管理が行われており、製造されるワクチン類の品質は確保されている。さらに定期接種のワクチンと同様国の責任において国家検定が行われ、これに合格した有効で安全なワクチン類が供給されることになっている。つまり定期接種のワクチンと任意接種のワクチンは、品質上に差は全くなく安全なワクチンである。

なぜ定期接種と任意接種とで接種率に差が出てくるのであろうか。1つは「任意」という言葉の響きである。任意というと広辞苑では「その人の自由意志に任せること」とあり、本人の認識がなければ、やってもやらなくてもよいということになる。我が国の教育の中では予防接種の必要性に関する教育は大変お粗末で、ほとんどやられていないに等しいといわれている。専門知識のない一般の方に判断を強いることは無理であろう。さらに他の問題はワクチン接種料金である。今の体系では例外を除き任意接種は全額自己負担である。自分を病気から守るために接種するワクチンは、病気になるよりは本来安いものではあるが、保護者としては一時的な負担は厳しいこともある。そうすると、やめておこうとなってしまうのが今の日本である。もしかしたら米国のようにもっと医療費が高額であったら、また別の考えになるかもしれないが、公衆衛生的考えから推進するという機運は残念ながらまだ少ない。

3 我が国のワクチン政策

国民に安全な予防接種を提供する基本体制は、法律の範囲でよくでき上がっている。時間的な流れにはもう少しスピードがほしいが、いったんルールに乗れば進む体制にはなっている。外国では米国のFDAが許可したものはそのまま採用する国もあるようだが、日本は独自の判定基準を創って品質管理をしているわけであり、基本的には正しい行為である。しかしそこで

新しくエビデンスがはっきりしたものについては、判定基準を見直す機会を作るようなシステムがあってもよいわけであるが、我が国にはワクチンの開発ガイドラインが明確になっていないので、外資の会社は日本へのワクチン導入が極めてやりにくい状況におかれているのも事実である。もちろん外国がすべてよいわけではなく、我が国のほうがワクチンの品質もよいものがたくさんあり、国際間での了解の下に相互理解ができあがる必要がある。この点については医薬食品局血液対策課がワクチンの導入について、内外のワクチン産業担当者が考える機会を提供している。2007年3月にワクチン産業ビジョンを策定し、この会は続いてワクチンビジョン推進委員会として発展的にスタートし、ビジョンに掲げられたアクションプランの推進や、関係者間で情報を共有することにより世界で必要な優秀なワクチンについても意見交換ができるようになった。企業からも臨床からも、またマスコミの方も入って意見交換ができるようになってきていることは大変喜ばしい状況である。この面からの検討は今後も推進できるものと期待されているが、特にワクチンの製造を担当する内外の会社が本気になって対応してくれないと先へ進まないのでは、よく考えてほしいと思っている。³⁾

一方、日本での予防接種の具体的推進は現在どのようになっているのであろうか。健康局結核感染症課が事務局の厚生科学審議会感染症部会では、予防接種に関しては直接討論する場ではなく国に流行する疾患単位で検討課題になるくらいである。実際には結核感染症課が担当する「予防接種に関する検討会」が存在する。この会は2004年10月に発足したもので、予防接種行政についての議論・報告を行い、今後の予防接種行政に生かすことを目的としている。この会には大きな期待がかかった。なぜならば第1～第7回までは当時の我が国のワクチンで予防に関して、その当時定期接種化されていた疾病と任意接種で扱われていた疾病とに分け、現状と今後の予防接種行政をどうすべきかを討議し、2005年3月に中間報告がなされた。⁴⁾

我々臨床家はこの会によって検討が進み、定期接種へ多くのワクチンが変更されるであろうと期待していたからである。しかしそれは大きな期待はずれであった。まず定期接種については、サーベイランスデータから成人百日咳患者が増加していることは明らかであったにもかかわらず、2期にもDTでなくDPTを使用するかどうかは更なる研究検討が必要であるという結論で、なんら解決にはなっていない。そんなことは検討前から分かっていることであり、ワーキンググループを作って検討する程度の結論は出すべきであろう。

ポリオについても情けない。年に数例ではあるが野生ポリオがなくなっている我が国で、生ワクチン由来の麻痺症状を呈する患者が出ており、これを防ぐためには不活化ポリオワクチン(IPV)の導入が必要であることは明らかである。世界の先進国では既に導入されているが、我が国ではDPT-IPVワクチンが検討されているので期待されているという結論である。聞けば、まだ3年かかるという。ワクチン製造は結核感染症課の責任ではないにしろ、もっと強い要望を出すべきである。

日本脳炎ワクチンも現場の意見を聞かずに一方的に積極的勧奨を差し控え、製品不足を引き起こしていることへの積極的意見は聞けなかった。

インフルエンザワクチンについても成人はともかく、国は勧奨しているにもかかわらず小児に対しては引き続き検討課題となっており、特に乳幼児については発症予防や重症化防止のエビデンスが十分でなく、任意接種を継続して今後の研究結果を待つとなっている。インフルエンザについては多くの臨床研究があるが、それを取り上げて検討会で研究している様子は全くない。また、メーカーにもっと効果の高いワクチンを製造するように研究をするよう要請しているわけでもない。こんなことで検討が進むのであろうか。まとめでは定期化の要件について