

200942015A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業

バイオテロの曝露状況の推定、
被害予測・公衆衛生的対応の効果評価のため
の数理モデルを利用した天然痘ワクチンの
備蓄及び使用計画に関する研究

H19－テロ－一般－003

研究代表者
岡部 信彦

平成22(2010)年3月

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業
「バイオテロの曝露状況の推定、被害予測・公衆衛生的対応の効果評価のための数理モデルを利用
した天然痘ワクチンの備蓄及び使用計画に関する研究」
(H19-テロ一般-003)

目次

I 総括研究報告	-----	1
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	
II 分担研究報告		
1. 首都圏における天然痘シミュレーションと必要なワクチン本数の推定	-----	11
大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター	
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター	
2. 天然痘バイオテロの発生時の効率的な緊急ワクチン接種に関する研究（21 年度報告書） —第 2 報 天然痘（痘瘡）ワクチン接種歴と抗体評価—	-----	23
一戸貞人	千葉県市原健康福祉センター センター長	
小川知子	千葉県衛生研究所 主席研究員	
斉加志津子	千葉県衛生研究所 主席研究員	
3. 天然痘（痘瘡）対策における水痘対策の重要性	-----	35
庵原俊昭	国立病院機構三重病院院長	
中野貴司	国立病院機構三重病院小児科	
落合 仁	落合小児科	
4. 天然痘テロによる被害者を受け入れた医療機関における感染制御上の問題点と課題の検討	-----	41
加來浩器	防衛医科大学校国際感染症学講座	
藤木くに子	北里大学看護キャリア開発・研究センター	
III 研究成果の刊行に関する一覧表		
IV 研究成果の刊行物・別刷		

I 総括研究報告

総合研究報告書

研究代表者 国立感染症研究所情報センター 岡部信彦

要 約

【目的】 曝露状況からの被害予測、および公衆衛生的対応の効果を評価する。

【方法】 シミュレーション開発、天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討、医療施設内での 2 次感染拡大防止、痘瘡抗体価調査を行った。

【結果】 シミュレーションから交通ハブの場合には 700 人が曝露・発症すると推測された。屋内大規模集客施設では 52226 人が、空中散布では 38185 人が曝露・発症すると推測された。最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで 1732 人、集団接種で 1387 人、追跡接種で 1522 人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで 108210 人、集団接種で 100412 人、追跡接種で 108125 人となった。空中散布では接種なしで 68399 人、集団接種で 64162 人、追跡接種で 68079 人となった。必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に 1692.9 万人であるが、追跡接種では交通ハブの場合には 6 万人分、屋内大規模集客施設の場合には 423 万人分、空中散布の場合には 254 万人分であった。血清疫学調査より年代別の痘瘡抗体の保有率は未接種世代の 20 歳代で 0%、接種世代の 30 歳代で 77%、40 歳代で 86%、50 歳代で 95%であった。

【考察】 追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。天然痘バイオテロ対策における地方衛生研究所の役割では、天然痘の鑑別診断およびワクチン緊急接種の対象者の選択において免疫保有状態を評価することが重要と考えられた。

分担研究者

一戸貞人 千葉県市原健康福祉センター
庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長
加來浩器 防衛医科大学校国際感染症学講座
大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター

確立、普及によって、バイオテロ発生時に対応しなければならない、保健所、都道府県、自衛隊等において、あるいはそれを指揮する国において、とるべき対策、必要な資源を明らかにし、より適切な健康危機管理を行うことができる。また被害予測の情報はリスクコミュニケーションのための基礎的な情報となる。このことによって、発生時の国民のパニック、行政の混乱、公衆衛生的対応の遅れ、被害の拡大を防止することができる。

A. 研究目的

2001 年の同時多発テロ、炭疽菌事件以降、特に北朝鮮による核実験以降、日本におけるバイオテロの危険性は一段と高まっていると言えよう。諸外国では、そうしたバイオテロに対するの早期探知システム、また大規模な数理モデルを用いての流行予測、公衆衛生的対応の評価システムに膨大な予算と研究者、資源が投入され、実際に実用化されている。しかしながら日本でのこの分野での対策は、早期探知システムを含めて基礎的な知見の蓄積の段階にある。本研究では、その中でも特に、早期探知システムからの情報提供を受けてバイオテロが発生した場合の曝露状況(場所、規模、時間)を推定する統計学的モデル、またその曝露状況からの被害予測、公衆衛生的対応の効果を評価する。こうした技術の

B. 方法

1. シミュレーション開発

首都圏における天然痘におけるバイオテロの被害のシミュレーションを行った。散布状況のシナリオとしては、交通ハブ、屋内大規模集客施設、空中散布の 3 種類を想定した。交通ハブは、地下鉄丸ノ内新宿駅で 8 時から 1 時間散布されたとした。屋内大規模集客施設では東京ドームでのコンサートを想定し、観客全員が 30 歳未満と想定した。空中散布は 2008 年 12 月 12 日 13 時 25 分、都庁付近高さ 1m から風速 1m の北風で散布され 3 時間汚染されるとした。感染拡大は主に家族内や院内感染として R_0 は 3 と想定した。

対応としては、ワクチン接種は 10 日目から行われることとした。ワクチンの接種方法としては、集団接種と追跡接種の 2 種類を検討した。集団接種の場合には、人口分布に基づく 1692.9 万人に対して一日あたり 55 万人計 31 日間で接種完了するというシナリオとした。また、平均的な接触者は 50 名で、接触者調査・接種は一日あたり 20 名の新規発症者に対応できるがそれ以上は後日に積み残されるとする。

2. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

(1)水痘ワクチン接種料金補助制度がおよぼす水痘ワクチン接種率と水痘流行への効果

2008 年 4 月から水痘ワクチン接種料金補助制度を行っている K 市の水痘ワクチン接種率は、K 市のワクチン担当部署の協力により調査した。2008 年度の 1 歳児の水痘ワクチン接種率は、水痘ワクチン接種時に補助料金制度を利用した 1 歳児の数を 2008 年度に 1 歳になる人の数で割って求めた。

K 市 O 小児科は三重県 S 保健所管内の感染症サーベイランス 6 定点の 1 つであり、毎年水痘、突発性発疹などの指定された感染症の患者数を報告している。2005 年から 2007 年までの 3 年間、および 2009 年 4 月から 9 月までの 6 ヶ月間の O 小児科を含めた S 保健所管内の水痘および突発性発疹報告患者数を調査した。

統計学的検討は、 χ^2 検定を用いて行った。

(2)バイオテロ発生時の緊急種痘接種体制

新型インフルエンザウイルス対策のワクチン接種対策を経験し、その結果からバイオテロ発生時の緊急ワクチン接種体制を考察した。

3. 医療施設内での 2 次感染拡大防止

北里大学看護キャリア開発・研究センターで行っている認定感染看護師養成コースの受講生 (24 名) に対して、天然痘テロに関するアンケートを実施し、それぞれの項目を解析した。

4. 痘瘡抗体価調査

伊藤らの方法により痘瘡ワクチン (乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16・チバ) に用いられているワクシニアウイルス株を抗原として ELISA 法により抗体を測定した。抗体の保有を検討するに当たり、伊藤らの報告の中和抗体との回帰直線より、ELISA 法による抗体価 0.18 (中和抗体価 4 倍) を

抗体の保有レベル、抗体価 0.80 (中和抗体価 32 倍) を抗体の防御レベルとした。また、痘瘡ワクチンは 1976 年に中止され、それまでの接種率は 70 ~ 80% で推移していることから、今回の調査では 20 歳代はワクチン未接種世代とし、30 歳代以上はワクチン中止の境界時期である 30 歳代前半は 1 人だけであったのでこれらをワクチン接種世代とした。

◆倫理的配慮

数理モデルの開発に関してはすべて仮想的なデータを用いるために倫理上の問題は生じない。

千葉での血液検体の採取に関しては千葉県衛生研究所疫学倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. シミュレーション開発

交通ハブの場合には 700 人が曝露・発症すると推測された。屋内大規模集客施設では 52226 人が、空中散布では 38185 人が曝露・発症すると推測された。最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで 1732 人、集団接種で 1387 人、追跡接種で 1522 人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで 108210 人、集団接種で 100412 人、追跡接種で 108125 人となった。空中散布では接種なしで 68399 人、集団接種で 64162 人、追跡接種で 68079 人となった。必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に 1692.9 万人であるが、追跡接種では交通ハブの場合には 6 万人分、屋内大規模集客施設の場合には 423 万人分、空中散布の場合には 254 万人分であった。

2. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

(1)水痘ワクチン接種率と水痘流行状況

2008 年度の補助料金制度を利用した水痘ワクチン接種率は 73.3% と高率であった。

2005 年から 2007 年までの 3 年間の S 保健所管内の水痘患者報告数は 2439 人であり、うち O 小児科からの報告者数は 584 人 (23.9%) を占めていた。一方、2009 年 4 月からの 6 ヶ月間では、S 保健所管内水痘患者報告数は 408 人であったが、O 小児科からの報告者数は 62 人 (15.2%) と

有意に低下していた($P < 0.0001$)。今回の検討から求められる水痘患者の減少率($(1-OR) \times 100$)は、ORは0.569であったことから43.1%であった。

ワクチン接種率により患者発生数が影響を受ける水痘患者数のコントロールとして、ワクチンが開発されていない突発性発疹患者の報告数について検討を行った。2005年からの3年間の〇小児科からの報告数は、986人中224人(22.7%)であったのに対し、2009年4月からの半年間の〇小児科からの報告数は174人中35人(20.1%)と有意な差を認めなかった($P = 0.44714$)。

なお、2005年から3年間のS保健所管内の〇小児科からの水痘報告患者数と突発性発疹報告患者数の割合(それぞれ23.9%、22.7%)には、有意な差は認められなかった($P = 0.44101$)。

(3)天然痘バイオテロ時の種痘接種体制

天然痘ワクチンは国家備蓄しているワクチンであり、新型インフルエンザウイルスワクチンと同じ国家管理のワクチンであるが、新型インフルエンザワクチンと異なり、曝露後の接種により発症予防が可能なワクチンである。この結果、バイオテロを受けた地域に短期間に、集団接種で天然痘ワクチン接種を行えば、感染拡大の予防が期待できると推察された。

3. 医療施設内での2次感染拡大防止

「地域に発熱相談センターを設けるべきだ」は教育前後で100%、96%と、保健行政当局の担う役割に期待が高まっている。「病院建物の外に臨時の発熱外来を設置すべき」は、教育前後にかかわらず高く(83%、93%)、多くのものがトリアージ診療を導入すべきとしている。「建物内では発熱カウンターを設けるべき」については、それぞれ50%、59%と意見が別れたが、「各診療科の待合室で看護師による発熱のチェックだけでよい」とする意見にはそれぞれ25%、21%しか賛同する者がいなかった。

患者を収容する医療機関は、「感染症法に規定された感染症指定医療機関に限るべきだ」という意見が圧倒的に多かった(教育前:83.3%、教育後:79.2%)が、教育後に「陰圧個室管理できれば総合病院でも可能とすべきだ」が16.7%、「地域の実情に応じて医療機関を選定すべきだ」が4.2%で、「すべての医療機関で受け入れるべきだ」と答えた者はいなかった。

政府が備蓄している痘瘡ワクチンの接種対象者の範囲を、海外で天然痘テロが発生し国内では未発生の段階、国内で天然痘患者が確認された段階、に分けて質問した。教育では、リングワク

チネーションの概要、1972年2月のユーゴスラビアでの輸入天然痘事例での大規模ワクチンキャンペーンによる封じ込め、LC16m8 ワクチンの接種要領、高い有用性、効果発現までに要する期間、副反応の可能性(Lister株による)などについて説明した。

教育後の結果では、海外で発生するも国内では未発生の段階において「救急隊員等の初動対処要員に限る」と「医療従事者に優先接種」が、それぞれ16.7%、33.3%と合わせて半数を占めたが、国内発生時においては「医療従事者に優先接種」が54.2%、「患者との接触歴を有する者に対してリングワクチネーションを行う」が20.8%、「免疫を有さない年代に優先接種」と「全国民に接種対象を拡大すべき」が12.5%となった。

4. 痘瘡抗体価調査

対象は健常成人271名で、①痘瘡ワクチンを接種したと答えたものが24%、接種していないと答えたものが17%、不明と答えたものが59%であった。②痘瘡抗体の保有率は防御レベルで25%、保有レベルで69%であった。③年代別の痘瘡抗体の保有率は未接種世代の20歳代で0%、接種世代の30歳代で77%、40歳代で86%、50歳代で95%であった。ワクチン世代では抗体価が年代とともに上昇する傾向はこれまでも同様の報告があり、その理由は不明であるが接種率や自然感染の状況に加えて使用したワクチンやその回数の影響が考えられた。④接種歴別の保有レベル抗体の保有率は、接種したと答えたもので86%、接種していないと答えたものでも53%、また、不明と答えたものの67%であった。⑤年代別、接種歴別の保有レベルの抗体保有率は、20歳代では接種歴に係らず全員が抗体保有はなく、30歳代では接種歴によって抗体保有率に差があり、40歳代以上では接種歴による抗体保有率の差は見られなかった。従って、痘瘡ワクチンの接種歴は不確実で、接種世代でもELISA法による抗体陰性者が5~24%存在した。このため痘瘡ワクチン接種者を選択するには抗体検査等による免疫保有状態を考慮することが必要と考えられた。

D. 考察

1. シミュレーション開発

追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、

一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。

本来であれば 100 回以上の試行を行い、その信頼区間で議論すべきであるが、計算能力上今回は実施できておらず今後の課題である。

2. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

市の接種料金補助制度により水痘ワクチン接種率が高まったとき、水痘流行に及ぼす効果について検討した。K 市という狭い地域ではあるが、水痘ワクチン接種に対する補助料金制度を導入すると、水痘ワクチン接種率が高まり、O 小児科からの水痘報告患者数が減少したが、突発性発疹患者数の報告は減少せず、水痘患者報告数の減少は、受診する水痘患者数の減少と考えられた。

以上の結果から、帯状疱疹患者から感受性がある小児への VZV 感染により水痘発症の危険性はあるが、水痘においても集団免疫率により流行抑制が可能であることを示している。なお、水痘の集団免疫率は 90%であり、高い接種率を期待するには、定期接種の導入が必要と思われる。

最後に、新型インフルエンザウイルスワクチンの接種体制の構築は、天然痘バイオテロ発生時の接種体制の構築方法を示唆すると思われる。天然痘とインフルエンザの病態の違い、各ワクチンの違いから接種体制について検討した。天然痘は新型インフルエンザウイルスと異なり、曝露後接種により発症抑制が可能であり、臨床症状が典型的で発症者の隔離が可能であり、隔離入院患者をケアするスタッフには種痘を行うことで、感染予防が期待される疾患である。しかし、備蓄されているワクチン量に限りがあり、新たなワクチン製造には時間がかかるため、備蓄しているワクチンを有効に使う必要がある。これらのことを考えると、バイオテロ発生地域に患者発生を封入する対策(封入対策)が必要であり、このためには短期間の集団接種が効果的と思われる。

3. 医療施設内での 2 次感染拡大防止

天然痘テロの被害者は、広域集団発生(Diffuse Outbreak)となることを考慮すると、現行法での対応には限界があることを保健行政当局へ訴えていく必要があるだろう。リングワクチネーションは天然痘根絶計画の中で行われた手法であ

って、感染爆発の封じ込めに必要な医療及び保健行政当局の人的能力を考慮すると、その効果が限定的となる可能性があることについて理解を深めさせなければならないと考えられた。

4. 痘瘡抗体価調査

痘瘡ワクチンの接種歴に関する情報は不確実で、ワクチン世代でも痘瘡抗体の陰性者がおり、緊急ワクチン接種者の選択には免疫保有状況の評価が必要と考えられた。

E. 結論

1. シミュレーション開発

当然のことであるが、曝露の日時、場所、人数によって追跡接種を取るべきか集団接種を取るべきかの判断は変わる。したがって、本研究の一環として検討した「曝露状況の推定アルゴリズム開発」をシステム化し、さらにそれに基づいたシミュレーションを高速化した上で連結し、実際の発災状況に応じた予測、あるいは効果評価を行うシステム開発が必要である。そのためには「曝露状況の推定アルゴリズム開発」をシステム化ももちろんのことながら、シミュレーションの高速化といったまだまだ手つかずの分野も多く一層の基礎的な研究が不可欠である。また同時に、そうしたシステムを管理維持できる安定的な体制づくりも不可欠となる。

2. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

米国では水痘ワクチンの 2 回の定期接種により、水痘患者数は激減しているが、本邦では水痘ワクチンが任意接種のため、水痘流行が持続している。本邦水痘ワクチンの有効率は米国水痘ワクチンと同等であり、水痘ワクチンを定期接種とし、接種率を高めることで水痘流行の抑制が期待されることを示した。また、水痘 VF の診断には IgM 抗体と IgG 抗体の同時測定が必要であることも示した。なお、2009 年度の新型インフルエンザウイルス対策から、天然痘バイオテロ発生時のワクチン接種体制は、地域を限った、短期間の集団接種が効果的と推察された。

3. 医療施設内での 2 次感染拡大防止

医療の現場における混乱を最小限にとどめる

必要がある。そのためには、冷静な対応がとれるための感染制御の基本手技等に加え、生物テロ(天然痘テロ)に関する継続した教育が重要となるであろう。様々な感染症に関する情報収集は、マスメディアによるところが大きいために、マスコミ関係者に対する質の高い教育の機会を増やすことも重要であり、リスクコミュニケーションの一環として取り組む必要があるだろう。

4. 痘瘡抗体価調査

天然痘バイオテロ対策における地方衛生研究所の役割では、天然痘の鑑別診断およびワクチン緊急接種の対象者の選択において免疫保有状態を評価することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

論文

1. Y. Ohkusa, T. Sugawara., Simulation Model of Pandemic Flu in the Whole of Japan, JJID, 62(2):98-106, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

II 分担研究報告

国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史

国立感染症研究所感染症情報センター 菅原民枝

要 約

【目的】 バイオテロ発生時に取るべきワクチン政策について、散布方法やその規模毎に検討する。

【方法】 首都圏において交通ハブ、屋内大規模集客施設、空中散布の 3 種類を想定した。対応は、ワクチン接種は 10 日目から行われることとした。ワクチンの接種方法としては、集団接種と追跡接種の 2 種類を検討した。

【結果】 シミュレーションから交通ハブの場合には 700 人が曝露・発症すると推測された。屋内大規模集客施設では 52226 人が、空中散布では 38185 人が曝露・発症すると推測された。最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで 1732 人、集団接種で 1387 人、追跡接種で 1522 人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで 108210 人、集団接種で 100412 人、追跡接種で 108125 人となった。空中散布では接種なしで 68399 人、集団接種で 64162 人、追跡接種で 68079 人となった。必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に 1692.9 万人であるが、追跡接種では交通ハブの場合には 6 万人分、屋内大規模集客施設の場合には 423 万人分、空中散布の場合には 254 万人分であった。

【考察】 追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。

【結論】 対応を最速と考えられる曝露後 10 日目にしても相当数の感染者が出るのは防げない。早期探知が重要であることが改めて明らかにされた。

A. 研究目的

バイオテロ発生時に取るべきワクチン政策には主に集団接種と追跡接種があるがそのどちらを選択すべきかについては、多くの研究がなされているが一概には結論付けられていない¹⁻⁴⁾。そこで本研究では、首都圏の人口構成や実際の移動パターンを考慮して散布方法やその規模毎に検討する。

B. 研究方法

首都圏における天然痘におけるバイオテロの被害のシミュレーションを行った。散布状況のシナリオとしては、交通ハブ、屋内大規模集客施設、空中散布の 3 種類を想定した。交通ハブは、地下鉄丸の内新宿駅で 8 時から 1 時間散布されたとした。屋内大規模集

客施設では東京ドームでのコンサートを想定し、観客全員が 30 歳未満と想定した。空中散布は 2008 年 12 月 12 日 13 時 25 分、都庁付近高さ 1m から風速 1m の北風で散布され 3 時間汚染されるとした。感染拡大は主に家族内や院内感染として R_0 は 3 と想定した。家族内及び院内感染以外の感染力は、家族内及び院内感染の $1/10$ とする。自然史⁵⁻⁸⁾および潜伏期間の分布はそれぞれ図 1, 2 とした。

対応としては、ワクチン接種は 10 日目から行われることとした。ワクチンの接種方法としては、集団接種と追跡接種の 2 種類を検討した。集団接種の場合には、年齢のみに基づいて実施されるとし、表 1 の種痘をほぼ受けていない 40 歳未満に限定して実施されるとする。平成 20 年度の首都圏(総人口 3647.0 万人)

の人口分布に基づくと、1692.9 万人になる。これに対して1日当たり55万人、計31日間で接種を完了するというシナリオとした。また、平均的な接触者は50名で、接触者調査・接種は1日当たり20名に対応できるがそれ以上は後日に積み残されるとする。

◆倫理的配慮

数理モデルの開発に関してはすべて仮想的なデータを用いるために倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

交通ハブの場合には700人が曝露・発症すると推測された(図3)。屋内大規模集客施設では52226人が、空中散布では38185人が曝露・発症すると推測された。

最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで1732人、集団接種で1387人、追跡接種で1522人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで108210人、集団接種で100412人、追跡接種で108125人となった。空中散布では接種なしで68399人、集団接種で64162人、追跡接種で68079人となった。それぞれの流行曲線が図3, 4, 5に示されている。

必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に1692.9万人分であるが、追跡接種では交通ハブの場合には6万人分、屋内大規模集客施設の場合には423万人分、空中散布の場合には254万人分であった。

D. 考察

追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。

本来であれば100回以上の試行を行い、その信頼区間で議論すべきであるが、計算能力上今回は実施できておらず今後の課題である。

また、探知の遅れやR0の幅を持った検討、同時多発の検討、さらには地域的には首都圏に限定せず他の大都市圏も考慮することで首都圏以外への飛び

火や首都圏以外での発生時のシミュレーションも不可欠であり今後の課題である。

さらには同様の手法を天然痘以外のバイオテロでの使用が想定される病原体についても実施しなければならない。

E. 結論

対応を考える最速である曝露後10日目にしても相当数の感染者が出るのは防げない。その意味で早期探知が重要であることが改めて明らかにされた。そのためには、洞爺湖サミット⁹⁾やオバマ大統領訪日時¹⁰⁾に行われた強化サーベイランスが常時運用されることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Y. Ohkusa, T. Sugawara., Simulation Model of Pandemic Flu in the Whole of Japan, JJID, 62(2):98-106, 2009..

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- [1] Ohkusa Y., K. Taniguchi, et al. "Prediction of Outbreak in Smallpox and Evaluation of Control Measure Policy in Japan, by using Mathematical Model," Journal of Infection and Chemotherapy, vol.11 no.2, pp.71-80, 2005
- [2] 大日康史「individual based model を用いての公衆衛生的対応能力を明示的に考慮した天然痘対策の評価」医療と社会, vol.16, no.3, pp.275-284.
- [3] Eubank, S. et. al. (2004) Modeling disease outbreaks in realistic urban social networks. Nature, 429, 180-184.
- [4] Barrett CL, Eubank SG and Smith JP (2005) "If Smallpox Strikes

Portland..."Scientific American.
292(3):42-49.

- [5] Metzler,MI, Damon I,LeDuc JW, and Miller JD,
Modeling potential response to smallpox as a
bioterrorist weapon. Emerging of Infectious
Disease, 2001;7:959-969.
- [6] Gani R, Leach S. Transmission potential of
smallpox in contemporary population. Nature
2001;414:748-751.
- [7] Kaplan EH, Craft DL, Wein LM. Emergency
response to a smallpox attack: The case for mass
vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A.
2003;100(7):4346-4351.
- [8] Halloran ME, Longini IM, Jr. A.Nizam N, Yang Y.
Containing bioterrorist smallpox. Science
2002;298:1428-1432.
- [9] 大日康史、山口亮、杉浦弘明、菅原民枝、吉田
真紀子、島田智恵、堀成美、杉下由行、安井良
則、砂川富正、松井珠乃、谷口清州、多田有希、
多屋馨子、今村友明、岡部信彦:「北海道洞爺
湖サミットにおける症候群サーベイランスの実
施」。『感染症学雑誌』, 83(3):236-244, 2009.
- [10] 阿保満・大日康史・菅原民枝・増田和貴・灘岡
陽子・神谷信行・谷口清州・岡部信彦,「オバマ
大統領訪日におけるバイオテロ対策のための強
化サーベイランス」平成21年度厚生労働科学研
究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究
事業「地域での健康危機管理情報の早期探知、
行政機関も含めた情報共有システムの実証的
研究」分担研究報告書,2010.

図1：自然史

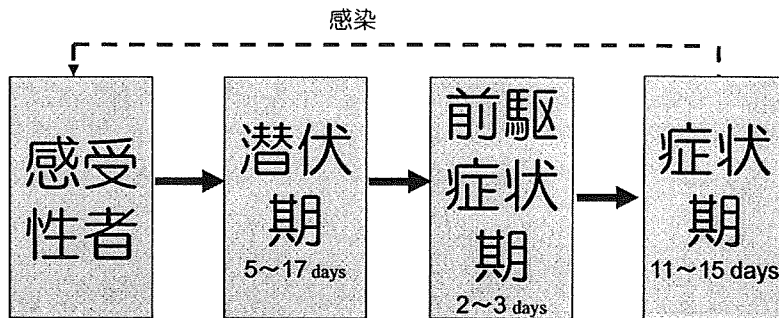


図2：潜伏期間の分布

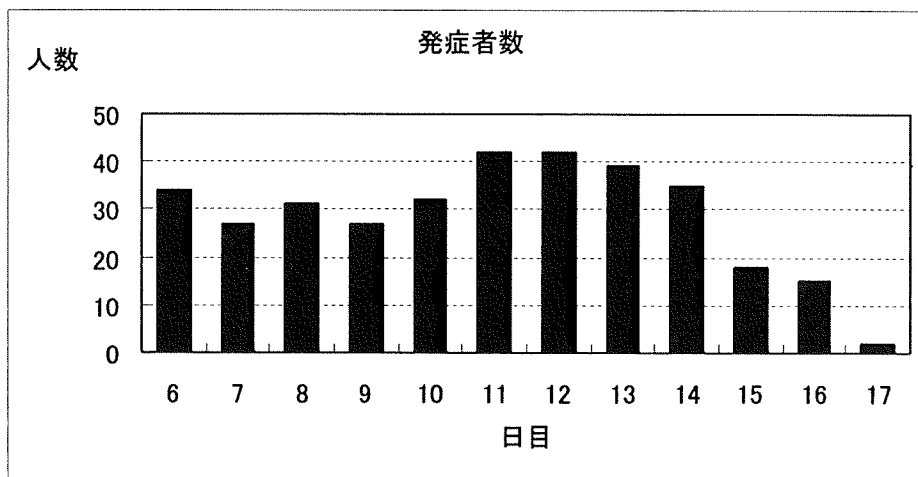


表1: 感受性者人口(万人)

Groups	Numbers	% of vaccination	Not vaccinated
A: born after 1976	3,740	0%	3,740
B: born between 1970-1975	1,330	61%	519
C: born between 1962-1969	1,142	69%	354
D: born before 1961	6,400	92%	512
Total	12,612		5,125

人口は平成16年当時

図3 交通ハブでの散布における流行曲線

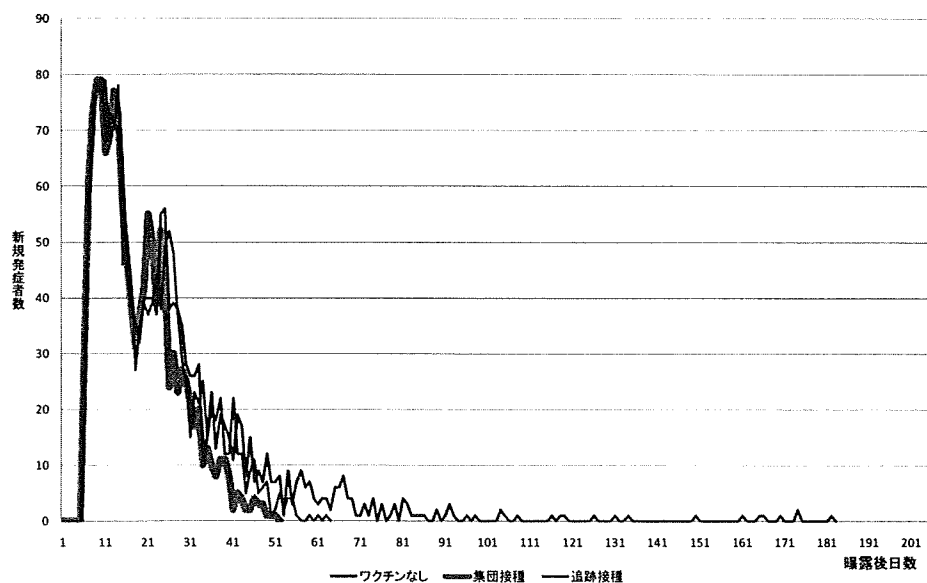


図4 屋内大規模集客施設での散布における流行曲線

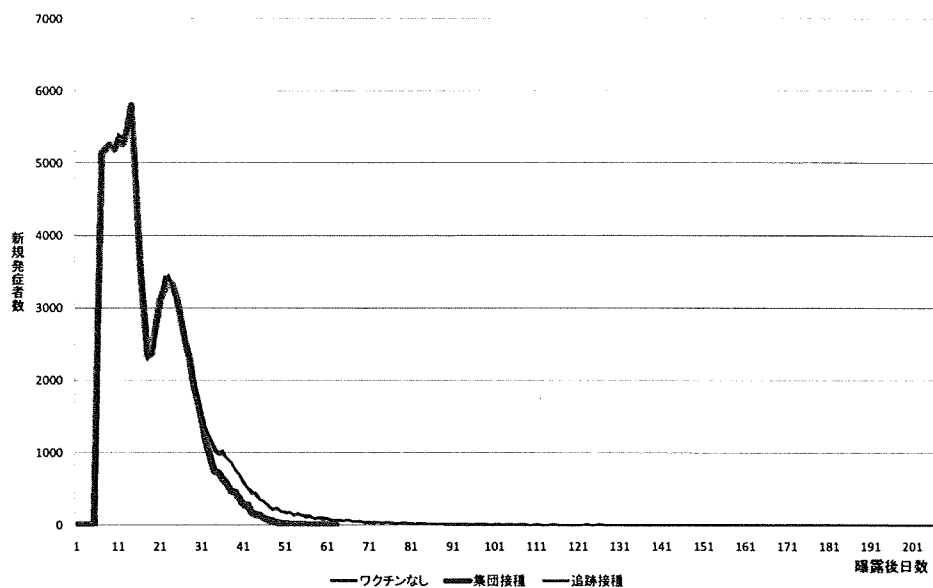
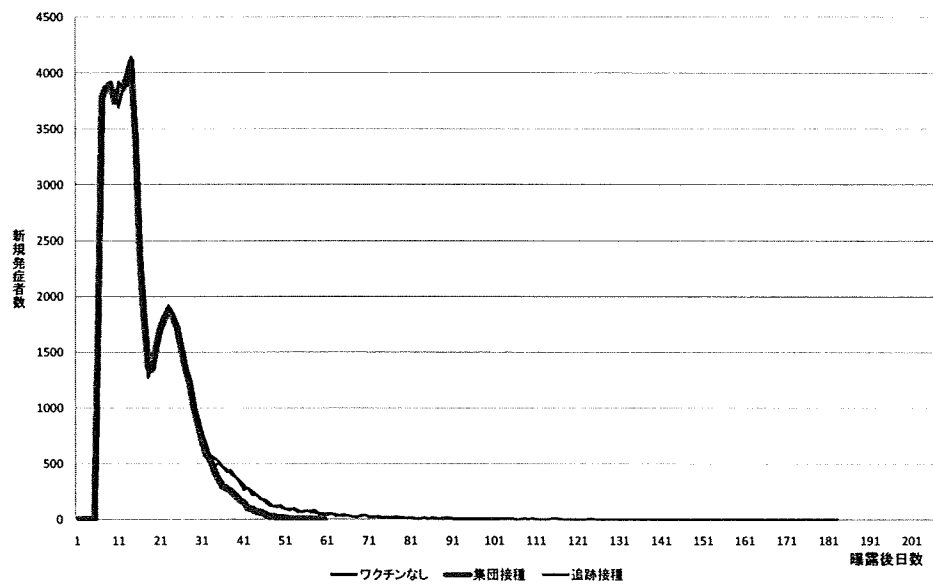


図5 空中散布での流行曲線



平成 21年度厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業
「バイオテロの曝露状況の推定、被害予測・公衆衛生的対応の効果評価のための数理モデル
を利用した天然痘ワクチンの備蓄及び使用計画に関する研究」

分担研究報告書

天然痘バイオテロの発生時の効率的な緊急ワクチン接種に関する研究（21年度報告書）

—第2報 天然痘（痘瘡）ワクチン接種歴と抗体評価—

研究代表者 一戸貞人 千葉県市原健康福祉センター センター長
研究協力者 小川知子 千葉県衛生研究所 主席研究員
齊加志津子 元千葉県衛生研究所 主席研究員

研究要旨

目的・方法： 天然痘バイオテロ発生時に緊急の痘瘡ワクチン接種者を選択するため、痘瘡ワクチンの接種歴および天然痘（痘瘡）に対する免疫保有状況を明らかにするためにアンケート調査、ELISA 抗体測定調査を行った。

結果： 対象は健常成人 271 名で、性別は女性 159 名、男性 112 名で、年代は 20 歳代 58 名、30 歳代 34 名、40 歳代 96 名、50 歳代 81 名、60 歳代 2 名であった。①痘瘡ワクチンを接種したと答えたものが 24%、接種していないと答えたものが 17%、不明と答えたものが 59%であった。②痘瘡抗体の保有率は防御レベルで 25%、保有レベルで 69%であった。③年代別の痘瘡抗体の保有率は 20 歳代で 0%、30 歳代で 77%、40 歳代で 86%、50 歳代で 95%であった。④接種歴別の保有レベル抗体の保有率は、接種したと答えたもので 86%、接種していないと答えたものでも 53%、また、不明と答えたものの 67%であった。⑤年代別、接種歴別の保有レベルの抗体保有率は、20 歳代では接種歴に係らず全員が抗体保有はなく、30 歳代では接種歴によって抗体保有率に差があり、40 歳代以上では接種歴による抗体保有率の差は見られなかった。

結論： 痘瘡ワクチンの接種歴は不確実で、痘瘡ワクチン世代でも ELISA 法による抗体陰性者が 5~24%存在した。このため痘瘡ワクチン接種者を選択するには抗体等による免疫保有状態を考慮することが必要と考えられた。

1. 背景と目的

厚生労働省は天然痘バイオテロを想定し 2002 年に「天然痘対策指針（2005 改定 5 版）」を策定している [1]。また、天然痘は感染症法では 1 類感染症に分類されており、もしバイオテロなどで患者が発生した場合、診断した医療機関は保健所へ発生を届け、自治体・国は患者隔離し接触者を調査し緊急の痘瘡ワクチン接種などの感染拡大防

止策を講じることになる。

地方衛生研究所は、天然痘対策指針で自治体に専門的な技術援助を行うこととなっており、天然痘の診断と痘瘡ワクチンの適切な接種に関することがその役割と考えられる。

診断に関しては、1 類感染症である天然痘の確定診断は国立感染症研究所で行われ、地方衛生研究所ではその前段階で水痘などとの鑑別のための

診断検査にかかわることとなる。天然痘検査体制についてはこれまでに厚労省の研究班で既に検討が行われている [2]。

また、ワクチン接種に関しては、緊急接種は接触者がその対象になるが、感染が広範囲に及んだときには地域の非接触者も対象となる可能性がある。この場合、接触者とは異なりワクチンの副作用等のリスクを考慮すれば接種者には免疫を有しないものを選択する必要がある。厚労省研究班ではこのような事態を想定してワクチン備蓄も検討しており、その備蓄量は免疫を有しないものとして 1976 年の痘瘡ワクチン接種中止以降の未接種者を 3800 万人に加えてこれ以前の未接種者は 1800 万の合計 5600 万人と想定している [3]。

しかし痘瘡ワクチンの接種歴の確認は記録が残っておらず接種痕等で判断することは困難と思われる。更に痘瘡ワクチンによる免疫効果は終生続くとする報告もあるが、その一方接種後時間の経過と共に減弱するという報告が多く、ワクチンを接種していたとしても免疫が保持されているかは不明と思われる。従って免疫を有しているかどうかの情報も確認した上でワクチン接種対象の決定することが望ましいと考えられる。

そこで我々は天然痘バイオテロ時の緊急ワクチン接種者の選択について検討するため、天然痘の基礎知識および痘瘡ワクチン接種歴の認識状況、天然痘(痘瘡)抗体の保有状況についての調査を行い、平成 20 年度に「天然痘バイオテロの発生時の効率的な緊急ワクチン接種に関する研究 一第 1 報 天然痘及び天然痘(痘瘡)ワクチンに関する知識調査一」を報告したが、平成 21 年度は痘瘡ワクチン接種歴の認識状況と痘瘡抗体の保有状況について報告する。

2. 方法

平成 20 年度の健診時に、市原市の 20 歳代から 50 歳代の小・中学校教職員に対して、教育委員会の了解および本人の同意を得た上で、アンケート調査および血液検体の採取を行った。なお、本研究計画は千葉県衛生研究所の疫学倫理審査委員会

の承認を得ている。

1) アンケート調査

アンケートでは、痘瘡、麻疹ワクチンの接種歴、天然痘についての基本的な知識とその情報源について質問した(資料 1)。

2) 抗体測定

採取した血液を用いて伊藤らの方法 [4] により痘瘡ワクチン(乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16・チバ)に用いられているワクシニアウイルス株を抗原として ELISA 法により抗体を測定した。

3. 結果

1) 対象者数

アンケートの対象者は健常な成人 278 名で、性別は女性 164 名、男性 114 名で、年代は 20 歳代 62 名、30 歳代 35 名、40 歳代 98 名、50 歳代 81 名、60 歳代 2 名であった(表 1)。また、抗体測定の対象者はアンケート回答者のうち採血に同意した者 271 名で、性別は女性 159 名、男性 112 名で、年代は 20 歳代 58 名、30 歳代 34 名、40 歳代 96 名、50 歳代 81 名、60 歳代 2 名であった(表 2)。

2) アンケートの結果

全体では、痘瘡ワクチンを接種した(「はい」)と答えたものが 24%、接種していない(「いいえ」)と答えたものが 17%、不明(「わからない」)と答えたものが 59%で、不明が半数以上を占めた。

年代別では 20 歳代で接種したと答えたものはなく、不明が 74%と非常に多く、30、40 歳代では接種したが 30%程度、接種していないが 10%程度、不明が 60%程度で、50 歳以上では接種したが 34%、接種していないが 23%、不明が 44%で、50 歳代で接種していないが多かった(図 1)。

3) 抗体測定の結果

①年代と抗体価

伊藤らの報告 [4] の中和抗体との回帰直線より、ELISA 法による抗体価 0.18 (中和抗体価 4 倍) を抗体の保有レベル、抗体価 0.80 (中和抗体価 32 倍) を抗体の防御レベルとした [3, 4]。

また、痘瘡ワクチンは 1976 年に中止され、それまでの接種率は 70~80%で推移していることから、

今回の調査では 20 歳代はワクチン未接種世代とし、30 歳代以上はワクチン中止の境界時期である 30 歳代前半は 1 人だけであったのでこれらをワクチン接種世代とした。

全体の痘瘡抗体保有は防御レベル 25%、保有レベル 69%で (図 2 散布図)、抗体価の中央値は接種世代の 30 歳代以降でも年代とともに高くなる傾向が見られた (図 2 箱ひげ図)。抗体価が年代とともに上昇する傾向はこれまでも同様の報告があり、その理由は不明であるが接種率や自然感染の状況に加えて使用したワクチンやその回数の影響が考えられた。

抗体保有率も、全く接種を受けていない未接種世代の 20 歳代は 0%で全員抗体を保有しておらず、接種世代の防御レベル抗体の保有は 30 歳代 15%、40 歳代 30%、50 歳以上 42%、保有レベル抗体の保有は 30 歳代 77%、40 歳代 86%、50 歳以上 95%と年代とともに高くなる傾向が見られ、50 歳以上の抗体保有率は極めて高かった (図 3)。

②接種歴と抗体価

接種歴別では、防御レベル抗体の保有率は接種したと答えたものは 27%、接種してないと答えたものは 22%、不明と答えたものは 25%で、これらの間に差は見られなかったが、保有レベル抗体の保有率は接種したと答えたものは 86%、接種してないと答えたものは 53%、不明と答えたものは 67%で、接種したと答えたもので高かった (図 4)。

年代別の接種歴では、20 歳代は接種歴にかかわらず全員に保有レベル抗体の保有はなく、30 歳代では防御レベル抗体の保有率は接種したと答えたものは 10%で、接種してないと答えたものは 33%で逆の結果であった。また、40 歳代以上では接種についての回答とは関係なく防御レベル抗体の保有率 30%程度、保有レベル抗体の保有率は 50~60%程度でこれらに差は見られなかった (図 5)。

4. 考察

アンケートでは、痘瘡の接種歴については不明と答えたものが半数近くおり、また、接種歴と抗体保有状況の一致性は低かった。これらのことか

ら接種歴の確認は困難であることが再確認された。

抗体測定では、接種世代の 50 歳代は 5%、40 歳代は 14%、30 歳代は 24%の ELISA 法による痘瘡抗体の陰性者が存在した。これらは未接種者と同様に扱う必要があり、このため痘瘡ワクチン接種者を選択するには、未接種世代は問題が無いが接種世代においては抗体検査等の免疫保有状態の確認を考慮すべきと考えられた。

謝辞

本研究において学校との連絡・調整など多大なご協力をいただいた市原市教育委員会の山形紀美枝氏に深謝申し上げます。

学会発表

なし

参考文献

- 1) 厚生労働省「天然痘対応指針 (第 5 版)」 : <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/index.html>
- 2) 山中智之 : 健康危機発生時の地方衛生研究所における調査および検査体制の現状把握と検査等の制度管理体制に関する調査研究 (平成 19 年度厚生労働科学研究)
- 3) 武内安恵 他 : 種痘廃止して 28 年目の痘瘡抗体保有状況. モダンメディア. 52: 50-53, 2006
- 4) 伊藤浩三 他 : ELISA 法によるワクシニアウイルス抗体の測定について. 千葉衛研報告 29: 33-36, 2005.

資料 1 天然痘(てんねんとう)についてのアンケート

質問は(1)から(3)まであります。

当てはまるものには○をつけ、空所には記号を記入してください。

(1) あなたの性別、年代を教えてください：

性別(男、 女)

年代(20 歳代、 30 歳代、 40 歳代、 50 歳代)

(2) あなたは天然痘(痘瘡)ワクチンを接種したことがありますか： はい いいえ わからない
 あなたは麻しんワクチンを接種したことがありますか： はい いいえ わからない
 あなたは麻しんに罹患したことがありますか： はい いいえ わからない

(2) 1から 10 までについて知っている場合は○を、知らない場合は×を①欄に記入し、また、知っている場合は、それを何によって知ったか該当するものの記号(複数回答可)を②欄に記入してください。

A テレビ B 新聞 C 雑誌 D インターネット E 人の話 H パンフレット K その他

	天然痘について	①	②
1	WHO は 1980 年に天然痘の根絶を宣言した。		
2	天然痘は重篤な感染症で、発症すると 30%が死亡する。		
3	天然痘は飛沫感染し、その潜伏期は 7~17 日である。		
4	天然痘の主な症状は、発熱、頭痛、特有の発疹(水泡)などである。		
5	天然痘の発疹は、水痘(みずぼうそう)に似ている。		
6	天然痘は痘瘡ワクチンで予防できる。		
7	痘瘡ワクチン接種後、その免疫は年月とともに減衰する。		
8	日本では、1976 年以降、痘瘡ワクチンは中止されている。		
9	天然痘バイオテロ発生時には痘瘡ワクチンの緊急接種が必要である。		
10	痘瘡ワクチンは注射ではなく、針で皮膚をつついて接種する。		

質問は以上です。有り難うございました。

図表

表1 アンケート対象者の性、年代

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	総計
女	33	25	57	47	2	164
男	29	10	41	34	0	114
総計	62	35	98	81	2	278

表2 抗体測定対象者の性、年代

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	総計
女	30	24	56	47	2	159
男	28	10	40	34	0	112
総計	58	34	96	81	2	271

図1 痘瘡ワクチン接種歴

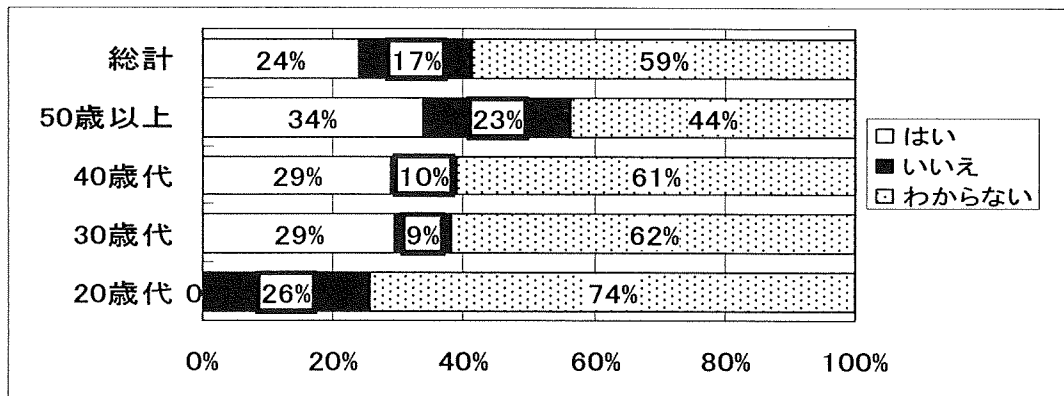


図2 痘瘡抗体の年齢別分布（散布図と箱ひげ図）

