

201028020A

**厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業**

**ワクチン戦略による  
麻疹および先天性風疹症候群の排除、  
およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びに  
ワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究**

**平成 22 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 岡部信彦**

**平成 23 年 (2011) 3 月**

# 目 次

## 1. 総括研究報告書

- ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究…………… 1  
岡部信彦

## 2. 分担研究報告

### I. 麻疹

1. わが国における麻疹排除計画中間評価の実施および麻疹排除計画の進展に資する啓発媒体の研究…………… 25  
砂川富正、他  
(資料) 麻疹排除計画\*中間評価(2010年8月時点\*\*)
2. 麻疹の全数サーベイランス体制の改善と検査診断の啓発に関する研究…………… 70  
多屋馨子、他
3. 麻疹および先天性風疹症候群の排除にむけた取組みに関する研究～特に学校との連携強化に関する検討～…………… 79  
多屋馨子、他

### II. 風疹

4. 先天性風疹症候群および妊娠にむけた予防接種等で抑制可能な感染症に関する研究…………… 89  
平原史樹、他

### III. 流行性耳下腺炎、水痘

5. ムンプス・水痘の臨床像ならびに今後の対策についての検討…………… 95  
庵原俊昭、他
6. 東アジアで流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析に関する研究…………… 100  
木所 稔、他
7. 水痘ウイルスに対する細胞性免疫応答の測定…………… 109  
森 康子、他
8. 小児リウマチ疾患患児における水痘感染制御方法の確立ならびにサイクリングブロープ法による水痘野生株とワクチン株の鑑別法開発…………… 110  
吉川哲史、他

### IV. 日本脳炎

9. 接種施策変更に伴う乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種の動向:福岡市の経験… 113  
宮崎千明
10. 乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種の有効性安全性に関する検討…………… 118  
多屋馨子、他

11. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)第2期接種における有効性、安全性に関する臨床研究	136
岡田賢司、他	
V. 百日咳	
12. 大学における百日咳流行の予防・制御に関する研究	139
蒲地一成、他	
13. 百日咳の実験室診断－遺伝子診断とワクチン免疫と自然感染との血清学的鑑別－	142
中山哲夫、他	
14. 百日咳データベース、および Hib データベースの運用	146
大日康史、他	
VI. Hib 感染症、肺炎球菌感染症、細菌性髄膜炎	
15. 全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌 (Hib) と肺炎球菌の分子疫学解析 (2010 年) に関する研究	157
生方公子、他	
16. 北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績	163
富樫武弘、他	
17. Hib ワクチンと抗 PRP 抗体に関する研究	168
石和田稔彦	
18. 血清型 6C 肺炎球菌による小児侵襲性感染の疫学的解析	170
和田昭仁、他	
19. 高齢者における 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫原性と血清オプソニン活性測定の意義	173
大石和徳、他	
20. Hib ワクチン接種後健康状況調査の統計学的解析 (二報)	177
大日康史、他	
VII. ヒトパピローマウイルス (HPV)	
21. 子宮頸癌および HPV 関連疾患予防における HPV ワクチンの有用性に関する研究	185
今野 良	
VIII. ロタウイルス	
22. 札幌市におけるヒトロタウイルス G1P [8] 株 NSP4 遺伝子の経年的変異に関する研究	189
堤 裕幸、他	
IX. 予防接種率・副反応	
23. 予防接種管理ソフトの Hib, PCV7, HPV ワクチンへの対応	195
大日康史、他	
24. 全国 BCG, DPT3 種混合, MR ワクチン 1 期累積接種率: 2010 年度調査報告	201
高山直秀、他	

25. 日本脳炎ワクチンⅠ期 1, 2回目及び追加接種の全国累積接種率調査:2010 年度調査報告.....	208
高山直秀、他	
X. 品質管理に関する試験方法	
26. ワクチン等生物学的製剤の品質管理に関する各種試験方法等を改良するための 基盤的整備.....	213
花田賢太郎	
1) おたふくかぜ生ワクチンの品質管理に関する研究.....	214
加藤 篤	
2) トキソイド製剤の精度管理された抗原定量法の開発.....	219
山本 明彦	
3) ポリサッカライド含量試験における精度向上のための試験法改良.....	223
和田昭仁	
4) 人免疫グロブリン麻しん抗体価測定法の改良に関する研究.....	226
駒瀬勝啓	
5) インフルエンザ HA ワクチンの小分製品に対する分画試験法の改良.....	231
板村繁之	
6) 新規ワクチンアジュバントの品質管理・安全性に関する研究.....	235
浜口 功	
7) B型肝炎ワクチン力価試験の <i>in vitro</i> 代替法の検討.....	239
石井孝司	
8) 風しん生ワクチンの動物使用試験の代替法に関する研究.....	241
森 嘉生	
9) 経口生ポリオウイルスワクチン検定方法の改変.....	243
片山和彦	
10) 生物学的製剤の品質管理用統計解析ソフトウェア開発に関する研究.....	245
落合雅樹	
3. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	249
4. 研究成果の刊行物・別刷.....	257

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金  
(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)

ワクチン戦略による麻疹及び先天性風疹症候群の排除、及びワクチンで予防可能疾患の  
疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的、臨床的研究  
総括報告書

研究代表者 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター・センター長

---

研究要旨 本研究班は 2012 年の国内麻疹排除 elimination に向け、効果的な対策の立案ならびにその評価を行い、WHO アジア西太平洋地域の麻疹排除に向けた取り組みを実施する。また、風疹についても、麻疹同様に対策を強化し、両疾患の国内からの排除を目指す。また、国内の予防接種の制度を見直し、国民を予防接種で予防可能疾患から守れるよう効果的な対策方法を立案することを目的とする。特に検討が必要な内容としては、年長児に対する百日咳ワクチン、インフルエンザ菌 b 型（以下 Hib）ワクチン・肺炎球菌ワクチン（高齢者及び小児）に関する検討と細菌性髄膜炎の感染症発生動向調査に関する研究、水痘・帯状疱疹、ムンプスといったこれまで長期にわたって任意接種として実施されてきたワクチンの定期接種化に必要となる研究、細胞培養日本脳炎ワクチンの接種方法に関する検討、ヒトパピローマ（以下 HPV）ワクチン・ロタウイルスワクチンに関する検討等を、基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から引き続き検討することを目的とする。

本研究班の成果は、国内麻疹ならびに風疹排除に向けた取り組みと、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献できることが期待される。

我が国における予防接種実施あるいは導入などをめぐる環境はここ 1～2 年間で急速に変化している。厚労省厚生科学審議会の中に予防接種部会が新たに設置され、部会の下には日本脳炎に関する小委員会、ワクチン評価に関する小委員会なども設置され、今後の予防接種に関する諸問題が討議されている。また平成 22 年度の臨時特例交付金によって、HPV ワクチン・Hib ワクチン・7 価肺炎球菌ワクチンなどについて公費助成が行われることになった（子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金）。これらの審議会・委員会などにおいては、本研究班のこれまでの成果が資料として多く利用されている。

一方、多くのワクチンが導入・実用化される前提には、個々のワクチンの評価としてそれらの品質が確保されていることが大前提となる。そこで、最新の科学的知見、国際動向、動物福祉などの観点から、ワクチン等生物学的製剤の品質管理に関する各種試験方法等を改良するための基盤的整備を行うことを目的とした研究を緊急課題として行うことを提案したところ研究費の追加が認められた。これによって本研究班は平成 22 年度研究として、ワクチンの国家検定法を改良・強化するための基盤的研究を実施した。

研究分担者（アイウエオ順）

石和田稔彦 千葉大学医学部小児科  
講師

庵原俊昭 独立行政法人国立病院機  
構三重病院院長

生方公子 北里大学北里生命科学研  
究所感染情報学研究室教授

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  
感染症研究部門呼吸器感染症学教授

大日康史 国立感染症研究所感染症  
情報センター主任研究官

岡田賢司 国立病院機構福岡病院  
総括診療部長

蒲地一成 国立感染症研究所細菌 2  
部主任研究官

木所 稔 国立感染症研究所ウイ  
ルス第三部主任研究員

今野 良 自治医科大学医学部  
産婦人科学教授

多屋馨子 国立感染症研究所感染症  
情報センター室長

堤 裕幸 札幌医科大学医学部小児  
科教授

富樫武弘 札幌市立大学看護学部  
客員教授

中山哲夫 北里大学生命科学研究  
所ウイルス感染制御部教授

平原史樹 横浜市立大学大学院医学  
研究科生殖生育病態医学教授

宮崎千明 福岡市立西部療育センタ  
ーセンター長

森 康子 神戸大学医学部大学院医  
学研究科微生物感染症学教授

吉川哲史 藤田保健衛生大学小児  
科教授

和田昭仁 国立感染症研究所細菌 1  
部室長

## A. 研究目的

本研究班の目的は、以下のように  
あげられる。

2012 年の麻疹排除に向けた取り組み  
を推進し、国内現状を評価すると共  
に予防接種の効果的な実施方法を検  
討するとともに、サーベイランスの  
強化ならびに発生時の対応に関する  
助言並びに支援を行う。併せて先天  
性風疹症候群(CRS)の elimination を  
目指す。成人百日咳の増加にともし  
ない、効果的な予防接種戦略を構築し、  
感染症発生動向調査を強化する。細  
菌性髄膜炎の国内外の発生動向を調  
査し、Hib ワクチン導入による効果、  
結合型肺炎球菌ワクチン導入の必要  
性について検討する。細胞培養日本  
脳炎ワクチンの導入がなされた場合  
は効果的な予防接種の実施方法の検  
討や国内のサーベイランスを強化す  
る。全数報告になっていない予防接  
種で予防可能疾患（百日咳、水痘、  
帯状疱疹、ムンプスなど）の実態を  
把握し、任意接種の枠組みで接種が  
行われているワクチンの定期接種化  
に妥当性があるかなどにむけた検討  
を行う。新たに国内で導入されたヒ  
トパピローマウイルスワクチン、あ  
るいは導入が目指されているロタウ  
イルスワクチンにおいても、その疾  
病負担、実施方法などについても検  
討を行う。

一方、多くのワクチンが導入・実用  
化されるためには、個々のワクチン  
の評価としてそれらの品質が確保さ  
れていることが大前提となる。そこ  
で、最新の科学的知見、国際動向、

動物福祉などの観点から、ワクチン等生物学的製剤の品質管理に関する各種試験方法等を改良するための基盤的整備を行うことも、本年度の研究目的とした。

本研究班の成果は、予防接種で予防可能疾患の国内現状を明らかにするとともに、今後の予防接種政策ならびに公衆衛生行政に貢献し、国民の健康に寄与することが期待される。

## B. 研究方法

本研究班はこれらの解明のため、臨床グループ9名、疫学グループ3名、基礎医学グループ7名、計19名（研究代表者1および研究分担者18）、及びそれぞれの分担研究者のもとに構成された多くの協力研究者により、「ワクチン戦略による麻疹及び先天性風疹症候群の排除、及びワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的、臨床的研究」に関し、広範な研究を行っている。分担研究者及び研究協力者は、臨床現場、公衆衛生行政現場、医学部、研究機関等の分野から、幅広く構成されている。今年度のワクチン等生物学的製剤の品質管理に関する各種試験方法等を改良するための基盤的整備に関する研究は、国立感染症研究所におけるワクチン検定担当者の方々に、研究代表者(岡部)の研究協力者として参加を求めて実施した。また本研究班には、わが国を代表する2名の専門家(倉田 毅・富山県衛生研究所所長、神谷 齊・国立病院機構三重病院名誉院長、浅野喜造・北海道大学人獣共通感染症リ

サーチセンター特任教授)に顧問として参画いただき、適宜指導助言を受けている。なお神谷顧問におかれては年度末近くにご逝去されたが、それまでに多くのご指導を研究班として頂いたことを付け加えておきたい。

また海外における予防接種の現状、将来への考え方、導入プロセス、実施、安全性の確保およびモニタリング、そして海外への日本の貢献等について学び、日本の状況を説明するため、WHO 或いは米国等における予防接種専門家会議等へ、本研究班の援助を得て研究分担者が参加した。

倫理面への配慮：本研究では、個人が特定されるような情報は原則として含まないが、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしてもそれを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。なおアンケート調査、血清採取を伴う疫学調査、ワクチンの安全性と効果を伴う研究については、その内容によっては国立感染症研究所に設置された医学研究倫理審査委員会あるいは研究分担者の機関で設置された医学研究倫理審査委員会などでのクリアランスを得るようにしている。また動物実験を実施する場合は、「動物の愛護及び管理に関する法律」「実験動



物の使用及び保管等に関する基準」に基づき、各施設の動物実験指針に基づいた研究を実施している。

#### C. 研究結果およびD. 各研究の結論

平成 22 年度の研究結果についての詳細は研究分担者それぞれの報告にあるが、その概要は以下の通りである。

##### I. 麻疹

I-1：わが国における麻しん排除計画中間評価の実施および麻しん排除計画の進展に資する啓発媒体の研究(研究協力者:砂川富正ほか)

わが国の「麻しん排除計画中間評価」を、ODA 等プロジェクト評価の手法を用いて、客観的な立場から行った。わが国の麻しん排除計画は、法的な基盤としては、平成 19 年 12 月に公布された「麻しんに関する特定感染症予防指針」に基づいているものの、指標や達成目標など、国の事業であるにも関わらず、プロジェクトとしての枠組みが明らかではなかったことが判明した。幾つかの指標を設定したところ、接種率は上昇しつつあり、国全体の第 1 期・第 2 期で 90% 台に到達しているものの、95% を超えるレベルには到達していなかった。2008 年の全数サーベイランスの開始は有効な施策であり、患者数は計画開始時に比べると約 95% 減の 450 人(2010 年)にまで減少した。しかし、発生時対応については評価出来る情報がなかった。接種・検査診断・調査対応など、法的根拠の整備や、啓発媒体を用いたキャン

ペーン等、国レベルで行うべき幾つかの課題が認められた。自治体任せの対応が続いており、その結果が、自治体間の差となって表れている。今後、2012 年の排除目標年に向かって、中間評価で明らかとなった問題点の解決を急ぎ行う必要があるだろう。

啓発媒体の制作については、ポスター制作が、幸いにもテレビ会社の協力も得て無償のデザインを用いて行われたが、これだけでは麻疹排除の機運を盛り上げるには明らかに不十分であり、今後行われる有効な啓発媒体の在り方などについての調査結果と共に、根本的な改善と対策を行っていく必要がある。

I-2：麻疹の全数サーベイランス体制の改善と検査診断の啓発に関する研究(研究分担者:多屋馨子ほか)

麻疹排除の達成には、優れたサーベイランスが不可欠である。2010 年第 1~52 週に届出された麻しん患者は 450 人(2011 年 2 月 4 日現在報告数)であり、2009 年第 1~53 週の 739 人、2008 年の 11,015 人から大きく減少した。目標は、輸入例を除いて 1 年間に人口 100 万人あたり 1 人未満になることであるが、2010 年は人口 100 万人あたり 3.5 人であり、目標まであと少しである。2010 年の報告例 450 人のうち、検査診断例は 322 人(うち、修飾麻疹 163 人)であり、全体の約 70% である。予防接種が普及し患者数が大きく減少すると、相対的に予防接種歴ありの修飾麻疹の割合が増加するが、修飾麻疹は臨床症状

のみでの診断は困難であり、検査診断の重要性が増している。また、伝染性紅斑、突発性発疹、デング熱等のウイルス性発疹症の急性期に麻疹 IgM 抗体が陽性になる場合があること（偽陽性）、麻疹のカタル期あるいは発疹期の初期には麻疹 IgM 抗体が陰性の場合があること（偽陰性）があり、結果の解釈に注意が必要である。

そこで、日本は世界の麻疹風疹実験室ネットワークに参画し、PCR と抗体測定による検査診断体制を整備しており、分析のための検体は保健所を通じて地方衛生研究所（又は国立感染症研究所）へ送付される経路での受け入れ体制を構築している。これらのことから、麻疹と臨床診断した場合には、検査センターで実施されている麻疹 IgM 抗体ならびに IgG 抗体の測定に加えて、地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所感染症で麻疹ウイルスの検出を実施するために、血液（EDTA 血）、尿、咽頭ぬぐい液（ウイルス搬送用培地）のうち2点以上（できれば3点セット）を、医療機関から保健所を通じて地方衛生研究所に搬入し、麻疹ウイルスを検出することを目的に、昨年度の研究で麻疹検査診断のためのリーフレットを作成し、全国の保健所に配布したが、行政的な介入の実施はあまり行われなかった。

そのため、「麻しんに関する特定感染症予防指針（2007年12月28日厚生労働省告示）」では、患者数が一定数以下になった場合、原則としてすべての患者について、検査診断す

ることとしていることから、2010年11月11日に厚生労働省健康局結核感染症課長は、「地方衛生研究所及び保健所等が連携して、麻疹患者の発症早期の検体（咽頭ぬぐい液、血液、尿）を可能な限り確保し、遺伝子検査を実施するとともに管内の医療機関に感染症法に基づく麻疹患者の発生の届出と併せて、患者の検体の提出を依頼するようお願いいたします。」という通知を発出したことをうけ、昨年のリーフレットを改訂し、全国の保健所、地方衛生研究所、都道府県庁、政令指定都市役所、特別区役所に送付し、検査診断に対する考え方を示したアルゴリズムを国立感染症研究所感染症情報センターのHPに掲載した。

2010年末から、海外で感染して日本に帰国してから麻疹を発症する輸入例と輸入例を発端とした麻疹の集団発生が相次いでいる。麻疹の流行状況は3年前と比較すると様相は変化してきている。排除の目標年は2012年である。2回の接種率をそれぞれ95%以上にして、感受性者の蓄積を解消しなければ、輸入例から再び国内流行が始まるのが危惧される。更に、全例の検査診断による質の高いサーベイランス体制の構築、患者発生時の迅速な対応の3本柱が2012年の麻疹排除達成には不可欠となっている。麻疹の検査診断が全国的に確実に行われるように努めるとともに、学校との連携を一層強化して予防接種率の向上につとめ、2012年の麻疹排除達成のための一助としたい。

I-3：麻疹および先天性風疹症候群の排除にむけた取組みに関する研究～特に学校との連携強化に関する検討～（研究分担者：多屋馨子ほか）平成20年度から始まった中学1年生（第3期）、高校3年生相当年齢の者（第4期）に対する麻疹風疹混合ワクチンの定期接種は、10代の患者数減少という一定の成果をあげているものの、平成22年度は12月末現在で第3期68.9%、第4期58.8%と低く、昨年同期（平成21年12月末現在）の第3期の65.8%、第4期の56.6%と比べるとそれぞれ7.8ポイント、9.5ポイント上昇したものの、接種率の目標である95%以上には到達していない。この結果を受けて、今後3月31日までの接種勧奨の強化が求められている。

本研究班では、平成22年度の最終結果である第1期94.3%、第2期91.8%、第3期85.1%、第4期77.3%を受けて、特に第4期の接種率が伸び悩んでいることから、高校生への接種勧奨の強化を目的として、高等学校の養護教諭との連携を強化することとした。その一環として、養護教諭を対象とした予防接種感染症フォーラムを夏季休暇中に2回開催し、全国の養護教諭と意見交換を行った。

予防接種感染症フォーラムには2日間で392名の参加者があり、参加者からの紹介で当日資料の希望も11名あった。これらの対象者に対して、意識調査を行った結果、フォーラム参加者360名、資料希望者11名の371名から回答が得られた（回収率92.1%）。フォーラム参加者に対し

て、本フォーラムが学校における感染症対策において有用であったかについて調査したところ、146名（40.6%）が非常に有用であったと回答し、有用であったと回答した189名（52.5%）を加えると、93.1%が今回のようなフォーラムを学校における感染症対策に有用と考えていた。第4期の接種率向上にこれまで有効と考えられてきた7項目の対策について、学校での実施の有無を調査し、当該学校の第4期接種率と比較したところ、お知らせやリーフレットの配布に関しては、接種率の高低に関わらず90%以上の学校で配布されていたが、「接種率の高い学校」では、「接種率の低い学校」あるいは「接種率を把握していない学校」に比べてDVDの視聴率、集団での接種勧奨実施率、未接種者の把握率、未接種者への個別勧奨実施率、接種済み証の提出率、前年度からの接種勧奨率実施率が高かった。ロジスティック回帰分析の結果、「未接種者への個別勧奨」について、統計学的に有意であった。

以上の結果から、学校での対策の実施は第4期の接種率の向上に貢献していることが明らかとなり、養護教諭との連携は感染症対策に有効であることが示された。今後も継続してこのようなフォーラムを開催し、学校関係者との連携を強化していくことで、麻疹風疹対策のみならず、学校での感染症対策全般に寄与できることが示唆された。

## II. 風疹

---

先天性風疹症候群 (CRS) および妊娠にむけた予防接種等で抑制可能な感染症に関する研究風疹に関する予防対策、今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究 (研究分担者: 平原史樹ほか)

我が国では未だ風疹および麻疹流行を完全に抑制できていない。2004年に CRS が年間 10 例にまで急増し対策が講じられた結果、麻疹・風疹混合ワクチン (MR ワクチン) の認可、2 回接種の導入がなされ、妊婦の相談窓口設置や産褥風疹ワクチン接種勧奨がおこなわれている。風疹および麻疹が 2008 年より全数報告となり、患者数が年々減少しているが排除 (elimination) 段階には至っていない。風疹および CRS の elimination を目指し、二次相談窓口の事例、成人女性における風疹抗体保有状況や産褥早期風疹ワクチン接種効果について検討をおこなった。

妊娠する年齢の女性における抗体保有率に明らかな変化はみられないが、高校生での接種を受けた学生における麻疹抗体保有率は上昇している。また抗体陰性者へのワクチン接種効果は高いが、低抗体価の者へのワクチン接種では抗体価が上昇しない例が存在することが指摘された。風疹ワクチン接種対象者の再検討が必要である。

IgM 抗体については複数の側面から検討をおこなったが、風疹の流行がなく患者接触もない状況では CRS の可能性は低く、二次相談施設への相談症例も CRS はなく、現在の流行状況においては、血清学的所見だけで

は胎児診断の必要性は低いと考えられる。

### III. ムンプス・水痘

III-1: ムンプスの臨床像ならびに今後の対策についての (分担研究者: 庵原俊昭ほか)

ムンプスの臨床経過と一致させるために、改良されたムンプス IgM 抗体検出試薬が 2010 年に市販された。改良品では既存品で弱陽性を示した検体がすべて陰性となるため、ワクチン未接種群、ワクチン後早期腫脹群の診断には大きな影響はないと予測されたが、ワクチン後後期腫脹群では 1 例を除き全例で IgM 抗体が検出されなくなった。この結果から、ワクチン後のムンプス診断やムンプス再感染の診断には唾液からのウイルス分離やムンプス IgG 抗体の同時測定が必要と思われた。

現在ムンプスワクチンの定期接種化が検討されている。ムンプスワクチンの適切な接種年齢を検討するために、年齢別のムンプスワクチン後の耳下腺腫脹率を検討したところ、野生株以外が原因と考えられる耳下腺腫脹率は、1 歳群が 0.73% と一番低く、年齢が高くなるにつれ耳下腺腫脹率が上昇し、7-10 歳群では 2.58% であった。この結果から、現在日本で市販されているムンプスワクチンを用いるならば、ムンプスワクチン後の髄膜炎を含めた副反応を予防するためには、1 歳時の接種が適切な接種時期と思われた。

III-2: 東アジアで流行するムンプ

スウイルスの分子系統学的解析に関する研究(分担研究者:木所 稔ほか) 近隣諸国で流行するムンプスウイルスの解析は、国内での流行動態を理解する上でも、ワクチン対策においても重要である。そこで我々はモンゴル国内で流行するムンプスウイルスについて分子疫学的解析を行うと共に、その抗原性と中枢神経病原性についても解析した。その結果、モンゴル由来株は遺伝子型 H に分類されたが、既存の H 型からは系統学的に大きく異なり、1990 年代末に埼玉県や韓国で分離された株と共に新規の亜型 (H3) に分類される事が明らかになった。また、一連の解析結果から従来の遺伝子型分類の基準は見直しが必要であることが示された。加えて、これまで西半球に主に分布すると考えられていた遺伝子型 H のウイルスにも、東アジア由来の一群があることが示唆された。その抗原性は他の遺伝子型に比べて遺伝子型 A から最も乖離しており、この株の流行が Jeryl-Lynn 株のワクチン効果を減じる可能性が示唆された。従来、遺伝子型 H のウイルスは中枢神経病原性との関連性が高いという報告があるが、この分離株の病原性は通常の国内分離株と同程度に低かった。

Ⅲ - 3 : 水痘ウイルスに対する細胞性免疫応答の測定 (研究分担者: 森康子ほか)

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の初感染によって発症し、そのウイルスは初感染後宿主の知覚神経節に潜伏感染する。免疫抑制状態

でウイルスが再活性化すると帯状疱疹を発症させる。帯状疱疹の発症予防には液性免疫に加え、細胞性免疫応答が関与していることが示唆されている。我々は、VZV 特異的な細胞性免疫応答を IFN $\gamma$ -ELISPOT 法をもちいて測定し、細胞性免疫応答と病態についての関連性を解析することとした。

そして今回は、コントロール血液を用いて IFN $\gamma$ -ELISPOT 法測定法を確立した。

Ⅲ - 4 : 小児リウマチ疾患患児における水痘感染制御方法の確立ならびにサイクリングプローブ法による水痘野生株とワクチン株の鑑別法開発 (研究分担者: 吉川哲史ほか)

小児リウマチ疾患患児については、様々な免疫抑制療法を受けるため水痘の重症化ならびに帯状疱疹発症のリスク上昇が懸念される。そこで、我々はあいち小児医療センターと共同で、若年性特発性関節炎 (JIA) 患児に対し治療開始前に水痘ワクチンを接種、治療経過中の水痘特異的液性免疫と細胞性免疫について解析することを計画した。

また、今後水痘ワクチンの定期接種化が進むにつれ、ワクチン接種者における水疱性皮膚疾患の際に水痘野生株とワクチン株の鑑別が重要となる。我々はこれまで LAMP 法による水痘野生株とワクチン株の鑑別法を報告したが、今回サイクリングプローブ法という新しい技術を応用して、水痘野生株とワクチン株の鑑別方法を開発した。基礎検討の結果、野生

株、ワクチン株各々の DNA を特異的に増幅可能なことが明らかとなった。また、Multiplex の系についても検討したが、同様に標的 DNA を特異的に増幅することが証明された。

#### IV. 日本脳炎

IV-1：接種施策変更に伴う乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種の動向：福岡市の経験

(研究分担者：宮崎千明)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成 21 年 6 月に発売され、平成 22 年 4 月から積極的勧奨が再開された。同年 8 月末に積極的勧奨の差控えによる接種遅れ者への対応と 2 期の定期接種に使用可能になった。それらの施策変更前後の接種状況を福岡市において調査した。

福岡市では新ワクチンの 1 期初回の接種数は順調に伸びたが、1 期追加、2 期接種、接種遅れ者への接種は伸び悩んでいた。今後、積極的勧奨の拡大と年齢超過者への救済措置が課題である。

IV-2：乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種に関する検討(研究分担者：多屋馨子ほか)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンによる 2 回目以降の追加接種(2 期接種に相当)および予防接種法に基づいて実施された 1 期追加接種の有効性安全性を検討することを目的に本研究を実施した。

ワクチンの接種場所ならびに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V<sup>®</sup>)の薬事法承認

ならびに製造販売承認のために、臨床治験を実施した医療機関のうち、今回の研究に参加可能な 18 医療機関および、日本外来小児科学会に所属する小児科医(代表：日本外来小児科学会予防接種委員会委員長：永井崇雄)のうち、今回の研究に参加可能な 17 医療機関の計 35 医療機関とした。

昨年度の本研究班の中間報告結果を元に、2010 年 5 月にワクチンの添付文書が改定され、2010 年 8 月 27 日から 2 期接種が本ワクチンによって再開され、積極的勧奨の差し控えにより 1 期接種を受けそびれた小児については、2 期接種の年齢(9 歳以上 13 歳未満)で本ワクチンを定期接種として接種することが可能となった。

今年度の報告が、本検討の最終報告である。2010 年 3 月 27 日までに 297 名の接種が完了し、2010 年 7 月 30 日までに 295 名の接種前後の中和抗体価の測定と副反応調査票の回収が終了した。なお、接種前後の抗体価が測定されたものの内 4 名は 1 期で 3 回乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック<sup>®</sup>)を接種されていることが判明した。また、別の 3 名は 2 期の対象年齢であるが、1 期を 2 回しか接種していなかったため本検討からは除外した。以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V<sup>®</sup>)の追加接種を受けた 288 名(1 期追加(1 期初回で 2 回マウス脳由来ワクチン接種)81 名、2 期相当(1 期で 3 回ジェービック V<sup>®</sup>接種)46 名、2 期相当(1 期で 3 回マウス脳由来ワクチン接種)161 名)につい

て集計解析した。

1 期追加接種(1 期初回で 2 回マウス脳由来ワクチン接種)81 名の接種前後の幾何平均抗体価は  $10^{2.01 \pm 0.49}$  から  $10^{3.75 \pm 0.45}$  に上昇し、統計学的に有意差( $p < 0.01$ )を認めた。2 期相当(1 期で 3 回ジェービック V<sup>®</sup>接種)の 46 名の幾何平均抗体価は  $10^{3.07 \pm 0.40}$  から  $10^{3.85 \pm 0.29}$  に上昇し、これも統計学的に有意差( $p < 0.01$ )を認めた。2 期相当(1 期で 3 回マウス脳由来ワクチン接種)の 161 名の幾何平均抗体価も、 $10^{2.63 \pm 0.50}$  から  $10^{3.69 \pm 0.33}$  に上昇し、統計学的に有意差( $p < 0.01$ )を認めた。

また、2 期追加接種(1 期初回で 3 回マウス脳由来ワクチン接種)前の抗体価は 1 期追加接種前の抗体価より統計学的に有意に高く( $p < 0.01$ )、2 期追加接種(1 期で 3 回ジェービック V<sup>®</sup>接種)前の抗体価は、2 期追加接種(1 期で 3 回マウス脳由来ワクチン接種)前の抗体価より統計学的に有意に高かった( $p < 0.01$ )。

288 名の副反応調査票から、重篤と報告された有害事象は、接種から 27 日目の授業でボールが手首にあたって骨折した 1 件のみであり、本剤との関連性は無しと報告された。本剤接種と明らかに関連ありと報告された副反応は 28 件、おそらく関連ありは 12 件、関連があるかもしれないは 20 件報告されたが、18 件報告された発熱の内、関連があるかもしれないとされたのは、接種当日、2 日目、19 日目の 3 件のみで、その他は関連無しと報告された。他に、発疹 1 件、身体の痒み 1 件、下痢 2 件、

咳 3 件、鼻汁 4 件、咽頭痛 1 件、嘔吐 1 件、頭痛 1 件、リンパ節の腫れ 1 件、目のかすみ 1 件、肩こり 1 件、倦怠感 1 件が報告されたが、多くは接種部位の反応(発赤、腫脹、疼痛、掻痒)であった。

以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V<sup>®</sup>)の追加接種の安全性に問題は認められておらず、接種後の抗体価の上昇は良好であった。

IV - 3 : 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック<sup>®</sup>皮下注用)第 2 期接種における有効性、安全性に関する臨床研究(研究分担者: 岡田賢司ほか)

乾燥細胞日本脳炎ワクチン「エンセバック<sup>®</sup>皮下注用」の第 2 期接種における有効性および安全性の検討することを目的に本年はプロトコールを作成した。

開発治験で、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック皮下注用)を接種した児(A 群)の中で、2 期接種の対象者は 50 名。1 期接種で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V 皮下注用)を接種している児で 2 期接種の年齢に達している児は、ジェービック V 皮下注用の開発治験に参加した児から探索する以外に方法が見いだせなかった。現時点では 20 名となっている。

V. 百日咳

V - 1 : 大学における百日咳流行の予防・制御に関する研究(分担研究者: 蒲地一成ほか)

大学、特に医学部における百日咳流行の実態を明らかにすることを目的に、わが国の医学部生 206 名を対象に百日咳保菌調査を実施した。2 大学の医学部生（2 年生および 5 年生）を対象に百日咳遺伝子検査を実施した結果、第 1 回調査（2010 年 5 月、流行シーズン、検査対象者 105 名）、第 2 回調査（2010 年 11 月、非流行シーズン、検査対象者 101 名）ともに陽性者は 0 名であった。大学医学部生における百日咳流行は集団施設への百日咳菌侵入が原因となる可能性が指摘され、平成 23 年度も引き続き同調査を実施する（2011 年 5 月実施予定）。

V-2：百日咳の実験室診断（遺伝子診断とワクチン免疫と自然感染との血清学的鑑別）（研究分担者：中山哲夫ほか）

乳幼児の百日咳は whooping を伴う咳込み等典型的な症状から診断されるが、成人百日咳は典型的な症状を認めないため 2 週間以上持続する咳、夜間の発作性の咳、咳込み嘔吐などの症状から診断されている。百日咳患者報告例数が増加しているが、同様の症状は他の呼吸器感染症でも認められるために、百日咳の実態を把握するためには信頼性の高い実験室診断法の開発が望まれている。臨床的に百日咳が疑われた症例で従来の凝集素価、PT、FHA 抗体と共に、ワクチンに含まれていない catACT, cFHA, Fim3 抗原に対する抗体を測定した。感染時期より 1 年から 1 年半で抗体は低下し Fim3 抗体がダイナミックに

変動していた。新たに臨床的に百日咳が疑われた 34 例中百日咳菌が 3 例から分離され百日咳遺伝子が 16 例から検出された。パラ百日咳菌は 3 例分離され、パラ百日咳の遺伝子診断を確立し臨床的に百日咳と診断される中にパラ百日咳も考慮すべきである。

V-3：百日咳データベース、および Hib データベースの運用（研究分担者：大日康史）

百日咳の成人層の増加の実態や Hib 感染症の発生動向をみるためには、発生動向調査では得ることができない。そこで、詳細なデータを収集し、今後の対策の参考にすることを目的とした。感染症情報センターの WEB サイトで、医師による自発的な報告システムとし、サマリーは、年齢別、月別、都道府県別、予防接種有無別、検査別、転帰とした。

2008 年 5 月 8 日～2011 年 1 月 7 日報告で、報告百日咳症例数 940 例であった。

データベースは、発生動向調査では得ることのできない詳細な情報を得ることができ有用である。しかしこれらは医師の自発的報告に任せられているので全数調査ではなく、報告できていない症例も多くあると思われる。今後も、協力を呼びかけていく予定であり、結果を定期的に報告する。

VI. Hib 感染症・肺炎球菌感染症・細菌性髄膜炎

VI-1：全国規模で収集された化膿



性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の分子疫学解析(2010年)に関する研究(分担研究者:生方公子ほか)

平成22年1月から12月末日までの1年間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から収集された肺炎球菌とインフルエンザ菌(Hib)について、莢膜型別と耐性遺伝子解析による薬剤耐性化動向について解析を行った。インフルエンザ菌は総計92株の送付を受けたが大多数は莢膜型b(Hib)株であった。発症年齢は1歳以下が83%近くを占めた。遺伝子変異を伴うβ-ラクタム系薬剤耐性のgBLNAR株は61.3%と前年度とほぼ同率で横ばい状態であった。死亡あるいは重篤な後遺症を残した例が14.5%に認められた。化膿性髄膜炎由来の肺炎球菌は小児92株、成人32株が収集された。gPRSPは45.5%、成人で耐性菌の増加傾向が認められた。

肺炎球菌に対する小児の7価PCVカバー率は72%であった。成人に対する23PPVのそれは80.6%であった。両菌種において耐性菌が著しいことや低年齢で発症していることから医療経済的にも小児に対するHibワクチンとPCV7の定期接種は必要であると結論された。

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—(岡田他)  
百日咳成分を含んだワクチン接種は

1~2歳時のDPTワクチン1期追加接種以降接種機会がない。DT接種時期にDTaPを接種し、免疫原性を検討した。全国29の医療施設において555例を対象に臨床試験を行った。この内、免疫原性の評価には過去にDPT接種を3回以上受けてDT接種を受けていない児を対象にDT0.1ml群29例、DTaP0.2ml群119例、DTaP0.5ml群118例で行った。ジフテリア・破傷風抗毒素抗体、百日咳PT、FHA抗体を測定し感染防御レベル以上の抗体獲得率と接種後平均抗体価を検討した。ジフテリア抗毒素抗体陽性率は接種前61%から3群とも接種後100%、破傷風抗毒素抗体陽性率も91%から100%、百日咳抗体のうち、PT抗体陽性率は接種前54%から接種後95%、FHA抗体も同様に82%から98-100%と良好な抗体反応を示した。PTおよびFHA抗体の接種後の平均抗体価には3群間で有意差を認めなかった。ジフテリア抗毒素抗体価も3群で差は認めなかった。破傷風抗毒素抗体価はDTaP0.5ml接種群はDTaP0.2ml接種群より高い抗体価を示したがDTaP0.2ml接種群はDT0.1ml接種群と同等であった。DT接種時期にDT0.1ml接種をDTaP0.2ml接種に変更することで、百日咳に対して有効な免疫原性と共に過剰免疫とはならないことから百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

## VII. Hib感染症、細菌性髄膜炎

VII-1:北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績(富樫、

堤、生方他)

この研究は医療圏が独立している北海道を調査対象として、ワクチン登場前後の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を比較することによってワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

平成19年、20年に引き続き北海道内で小児科医が常駐しかつ入院施設を擁する病院(59病院)の小児科医長に目的を説明して協力を依頼した。細菌学検査の詳細はすべて北里大学(生方)で行った。

平成21年1月1日から12月31日までの1年間に北海道で小児期(0~15歳)に発症した細菌性髄膜炎は14例(男9例、女5例)であった。起原菌はHib 10例(71.4%)肺炎球菌2例(14.3%)、B群溶連菌1例(7.1%)、大腸菌1例(7.1%)であった。発症年齢は2ヵ月齢2例(GBS 1例、大腸菌1例)、3ヵ月齢~1歳未満6例(Hib 5例、肺炎球菌1例)、1~5歳未満6例(Hib 5例、肺炎球菌1例)であった。Hib 10株をアンピシリン感受性で分類するとgBLNARが7株、gBLPACR-Iが2株、gBLPACR-IIが1株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性は6B(gPRSP) 19F(gPRSP)でありいずれも7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)含有型であった。B群溶連菌の血清型はIVであった。予後はB群溶連菌による2ヵ月男児が精神運動遅延とてんかんの後遺症を遺し、Hibによる3ヵ月男児と4歳男児が聴力障害を遺したが死亡例はなかった。北海道の5歳未満人口10万人あたり

Hib]で4.7例/年、肺炎球菌が0.9例/年の発症頻度であった。

VII-2: 百日咳及び Hib データーベースの運用(大日他)

百日咳の項目ですでに同様のタイトルを示しているが、Hibについてここで述べる。

現在、感染症法に基づく Hib 感染症の発生動向調査は、基幹病院定点から報告される細菌性髄膜炎の中の Hib として行われているが、全国約500か所の基幹定点からのみの報告であることから、実際の国内患者発生状況については、ごく限られた情報しか得られていないのが現状である。

2008年12月19日から、国内でも Hib ワクチンが接種可能となつたが、Hib ワクチンの予防接種の効果を検討をするためにもサーベイランスは必要である。そこで、Hib 感染症患者の迅速な把握と各関係方面における情報の共有を目的とし、2009年5月から Hib DBを稼働させた。対象として小児科入院施設を有する全病院に依頼状送付し報告を依頼した。病原体の特定のための検査が必要な場合は北里大学生方に依頼した。

2009年5月から2010年1月までの間に183例が登録された。年齢は0歳から15歳までであるが、0歳と1歳で63%、0-2歳で81%を占める。0歳の月齢は、7か月以上がおおよそ2/3をしめた。

診断は、髄膜炎が最も多く、次いで菌血症、敗血症、肺炎、急性喉頭蓋炎、硬膜下膿瘍、蜂窩織炎、などで

あった。重度の後遺症（発達・知能・運動障害など）、死亡もみられている。

#### VII-3 : Hib ワクチン接種者の健康状況と副反応調査（富樫、大日他）

平成 20 年 12 月 19 日 Hib ワクチン（アクトヒブ®）が発売された。すでに導入されている諸外国ではその有効性と安全性に関して多数の報告があるがわが国にはまだ無い。そこでわが国の Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応状況を知ることを目的として平成 21 年 4 月 1 日から全国 750 カ所の医療機関に、各施設最大 10 例の Hib ワクチン（アクトヒブ®）被接種者の健康状況と副反応調査を依頼した。その結果平成 22 年 2 月 9 日現在 1,768 例の調査用紙が得られた。接種年齢分布は 1 歳未満が 1,088 例（61.5%）であり、1 歳以上が 678 例（38.3%）であった。接種回数別では 1 回目 1,065 例（60.2%）、2 回目 431（24.4%）、3 回目 272（15.4%）であった。他のワクチンと同時接種されたものは 519 例（29.4%）でその殆どが DPT（497 例）であり MR ワクチン（10 例）がこれに次いだ。副反応を全身反応と局所反応に分けた。全身反応なしが 1,269 例（71.8%）、咳・鼻汁 320（18.1%）、発熱 240（13.6%）、嘔吐・下痢 131（7.4%）、その他 34（1.9%）であった。発熱を接種 0-1 日に限ると 49（2.8%）であった。痙攣が 4 例（0.2%）にみられたがすべて発熱を伴い（熱性痙攣の診断）接種 5、7、11、16 日後の発症でありうち 2 例が

突発性発疹に伴っていた。局所反応なしが 1,192 例（67.4%）、発赤 194（11.0%）、腫脹 191（10.8%）、硬結が 166（9.4%）であった。このうち直径 11cm を超える発赤は 6 例（11-54cm）であった。

このデータについて DPT 一期との比較対象を行った（大日）。有意な差があったのは、Hib 1, 2, 3 回目と DPT1, 2, 3 回目の局所反応、Hib 1 回目と DPT1 回目の下痢、および Hib 3 回目における単独接種と同時接種における発熱とであった有意な場合では、Hib の方が DPT よりも副反応の頻度が少ないこと、同時接種の方が単独接種よりも発熱の頻度が少ないことが示された。

これまでのところ、全身反応、局所反応ともに同じ年齢層におこなわれる DPT ワクチンのそれらと同等の結果が得られた。

#### VII-4 : Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移と Hib ワクチン適応に関する研究（石和田他）

*Haemophilus influenzae* type b（Hib）の莢膜多糖体である polyribosylribitol phosphate（PRP）に対する抗体は、感染防御抗体である。Hib 全身感染症罹患児の抗 PRP 抗体の推移について検討したところ、発症年齢が 4 歳未満（特に 2 歳未満）の Hib 全身感染症罹患児は、抗 PRP 抗体の上昇が悪く、全身感染症を反復するリスクがあると思われた。このことから、低年齢の Hib 全身感染症罹患児は、快復後 Hib ワクチン接種の適応になると思われた。

Ⅶ-5：全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の分子疫学解析に関する研究(生方他)

平成21年1月から12月の1年間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から収集された肺炎球菌とインフルエンザ菌(Hib)について、莢膜型別と耐性遺伝子解析による薬剤耐性化動向について解析を行った。インフルエンザ菌は総計85株の送付を受けたが大多数は莢膜型b(Hib)株であった。発症年齢は1歳以下が70%近くを占めた。遺伝子変異を伴うβ-ラクタム系薬耐性のgBLNAR株は64.1%と増加していた。過去10年間における死亡例は1.5%であったが、重篤な後遺症を残した例が16.6%認められた。肺炎球菌は合計39株、遺伝子変異を有するgPRSPは34.6%であった。7価ワクチンと関連する莢膜型にgPRSPが多く、それらは6B、23F、19F、14等であった。肺炎球菌に対する7価PCVのカバー率は74%、13価PCVのそれは85%前後で過去10年間、ほとんど変動していなかった。

両菌種において、i)耐性菌が著しく多いこと、ii)低年齢で発症していること、iii)死亡例や予後不良例が多いことから、医療経済的にもすべての小児に対するHibワクチンとPCV7接種が必要であると結論された。

Ⅵ-2：北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績(分担研究者：富樫武弘ほか)

平成22年1月1日から12月31日までの1年間に北海道で小児期(0~15歳)に発症した細菌性髄膜炎は16例(男6例、女10例)であった。起因菌はインフルエンザ菌11例(66.8%うち10例がb型、1例は血清型不明)、肺炎球菌4例(25.0%)、大腸菌1例(6.3%)であった。発症年齢は4ヵ月齢~1歳未満7例(Hib4例、肺炎球菌2例、大腸菌1例)、1~5歳未満7例(Hib5例Hi1例、肺炎球菌1例)、5歳以上2例(Hib1例、肺炎球菌1例)であった。Hib10株をアンピシリン感受性で分類するとgBLNARが7株、gBLPACR-IIが2株、gLowBLNAR1株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性は14(gPISP、7価肺炎球菌ワクチン含有)2株と19A(gPISP、13価肺炎球菌ワクチン含有型)2株であった。予後ではHibによる1歳6ヵ月男児が重症な精神身体障害を遺したが死亡例はなかった。北海道の5歳未満人口10万人あたりHi]で4.5例/年、肺炎球菌が1.3例/年の発症頻度であった。平成22年12月までの北海道におけるHibワクチン(アクトヒブ<sup>®</sup>)のカバー率は大略20%、PCV7のそれは大略10%であった。

Ⅵ-3：Hibワクチンと抗PRP交代に関する研究(研究分担者：石和田稔彦ほか)

Hibワクチンの免疫原性を評価する目的で、健康小児、施設入所児、Hib全身罹患既往児のHibワクチン前後での抗PRP抗体を解析した。検討結果から、ワクチン接種前には多く