

・研究分担者(岡田賢司)

(1) 女子大生に DTaP ワクチンを 0.5ml 接種。ELISA 法による PT 抗体価は接種後 100% の抗体を獲得した。

・研究分担者(庵原俊昭)

(1) 妊婦・臍帯血の麻しん、風しん、水痘の抗体価を EIA 法で測定。MR1 期、2 期時水痘ワクチンを接種し、前後の抗体価を測定した。いずれも良好な抗体価の上昇がみられた。

#### **IV. 23 年度の課題**

(1) 成人百日せきの精度の高い血清学的診断、成人百日せきの臨床症状指針作成

(2) 1 期、2 期 MR ワクチン接種時の水痘ワクチン同時接種

(3) 成人における MR ワクチンの有効性検討

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

(1) 水痘ワクチンの定期接種化

(2) DT II 期接種時の DTaP への変更

(3) MR ワクチン接種もれ者の行政的対応

#### **VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

加藤達夫

(1) 中島夏樹、勝田友博、鶴岡純一郎、中村幸嗣、立山悟志、徳竹忠臣、加藤達夫: 全国の保育所における水痘発生の実態と職員の水痘および水痘ワクチンに対する意識: 小児保健研究 70 卷 1 号 2011 (in press)

(2) Nakamura Y, Kamachi K, Toyoizumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. 2010. Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. Clin. Microbiol. Infect. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03255.x (in press).

(3) 高山直秀、崎山弘、梅本哲、加藤達夫: 麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン 3 期および 4 期接種の全国累積接種率—初年度の調査結果. 日本医師会雑誌. 2010. 1. 第 138 卷第 10 号 2093-2097

(4) 高山直秀、外川玲子、三輪操子、伊藤隆一、高橋菜穂子、細部千晴、松永貞一、森蘭子、斎加志津子、一戸貞人、加藤達夫: 中学 1 年生への麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン追加接種の効果と安全性-2008 年度の調査結果-. 小児科臨床別冊. 2010. 6. Vol. 63. No. 6, 1135-1141

(5) Kato T : Vaccination 2010, Association of Biological Manufacturers of Japan. 2010, 1-21

(6) 加藤達夫 : 予防接種ガイドライン 2010 年度版. 財団法人予防接種リサーチセンター. 2010, 1-85

(7) 加藤達夫 : 予防接種と子どもの健康 2010 年度版. 財団法人予防接種リサーチセンター. 2010, 2-31

荒川宜親（研究分担者）蒲地一成，中村幸嗣，大塚菜緒（研究分担者）荒川宜親の研究協力者）

- (1) Nakamura Y, Kamachi K, Toyoizumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. 2010. Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. Clin. Microbiol. Infect. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03255.x (in press).

吉川哲史（研究分担者）

- (1) Higashimoto Y, Ihira M, Ohta A, Inoue S, Usui C, Asano Y, Yoshikawa T. Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild type strains by loop-mediated isothermal amplification. J Clin Microbiol 2008 ;46:2665-70.
- (2) Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Wutzler P, Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Plotkin SA. Varicella vaccination in Japan, South Korea, and Europe. J Infect Dis 197:S185-S190, 2008.
- (3) Sadaoka K, Okamoto S, Gomi Y, Tanimoto T, Yoshikawa T, Asano Y, Yamanishi K, Mori Y. Measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity -comparison of VZV-skin test and interferon- $\gamma$  ELISPOT assay. J Infect Dis 2008 ;198:1327-33.

庵原俊昭（研究分担者）

- (1) 庵原俊昭：小児の発疹の診かた－水痘、帯状疱疹. 小児内科 42:167-170, 2010
- (2) 庵原俊昭：麻疹. 小児科 51:544-545, 2010
- (3) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策. 日本小児科医会会報 39:120-123, 2010
- (4) Akiyoshi K, Suga T, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito M, Ihara T: Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. Jpn J Infect Dis 63:225-228, 2010

中島夏樹（研究代表者 加藤達夫の研究協力者）

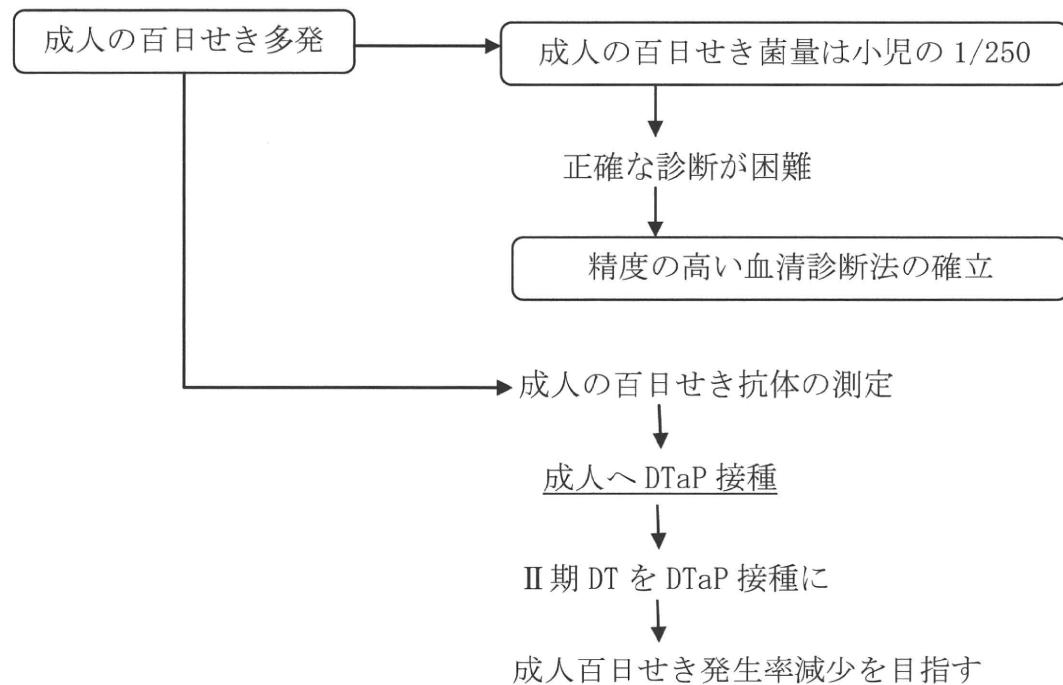
- (1) 中島夏樹、勝田友博、鶴岡純一郎、中村幸嗣、立山悟志、徳竹忠臣、加藤達夫：全国の保育所における水痘発生の実態と職員の水痘および水痘ワクチンに対する意識. 小児保健研究 第70巻 1号 2011年 掲載予定

勝田友博（研究代表者 加藤達夫の研究協力者）

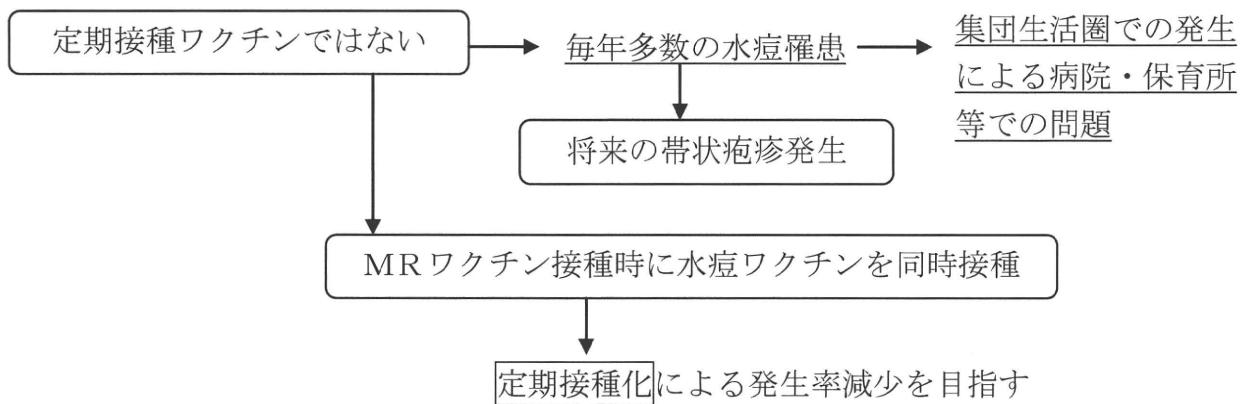
- (1) 勝田友博、中村幸嗣、鶴岡純一郎、中島夏樹、齋藤昭彦、吉川哲史、浅野喜造、加藤達夫：大規模小児医療施設における院内水痘発症状況 日本小児科学会 投稿中

## VII. III(2年間の研究成果)の概要図等

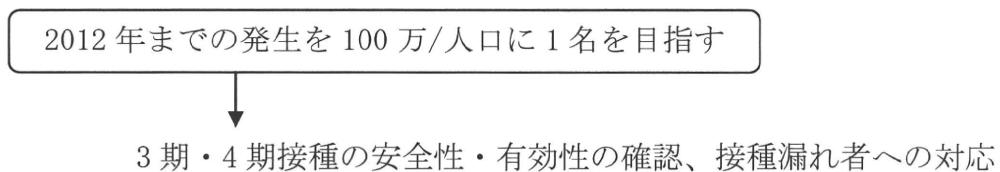
### 1. 百日せき



### 2. 水痘



### 3. MR



## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1973年～1985年 慶應義塾大学医学部  
1981年～2008年 聖マリアンナ医科大学

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

吉川哲史、荒川宜親、蒲地一成、庵原俊昭、岡田賢司、中島夏樹、新庄正宜、齋藤昭彦、山口晃史、勝田友博、高山直秀、菅沼明彦、多屋馨子

### ・主な研究課題

- ・ジブテリア・破傷風・百日咳・ワクチンに関する研究
- ・百日せきワクチンの接種経路と免疫応答
- ・ポリオ及び麻疹の現状と予防接種の効果
- ・麻疹・風疹混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究
- ・ポリオ撲滅に関する研究
- ・インフルエンザをはじめとした、各種予防接種の政策評価に関する研究

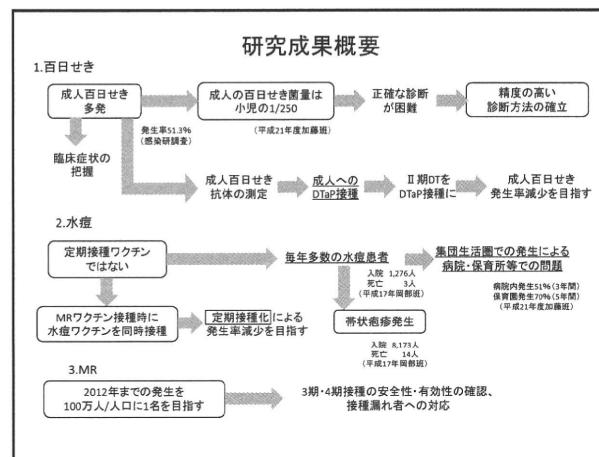
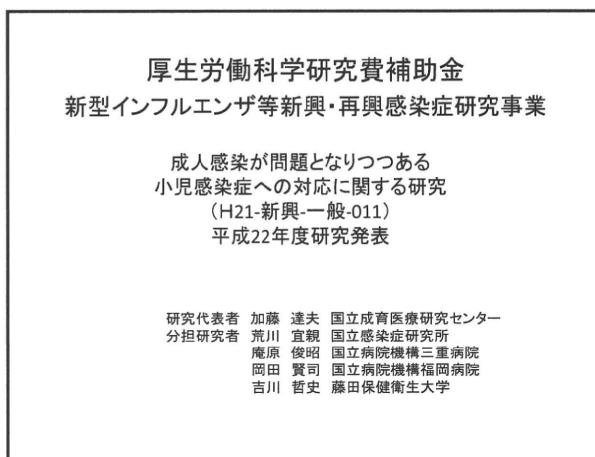
### ・これまでの研究実績

- (1) 中島夏樹、勝田友博、鶴岡純一郎、中村幸嗣、立山悟志、徳竹忠臣、加藤達夫:全国の保育所における水痘発生の実態と職員の水痘および水痘ワクチンに対する意識:小児保健研究 70巻1号 2011 (in press)
- (2) 勝田友博、中村幸嗣、鶴岡純一郎、中島夏樹、齋藤昭彦、吉川哲史、浅野喜造、加藤達夫:大規模小児医療施設における院内水痘発症状況 日本小児科学会 投稿中
- (3) Nakamura Y, Kamachi K, Toyoizumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. 2010. Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. *Clin. Microbiol. Infect.*. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03255.x (in press).
- (4) 山口晃史、久野道、荒田尚子、入江聖子、勝田友博、村島 温子、加藤達夫:妊婦におけるインフルエンザワクチンの有用性. メディカルレビュー社 インフルエンザ 公衆衛生. 2010. 1, vol. 11. No. 1, 69-74
- (5) 高山直秀、崎山弘、梅本哲、加藤達夫:麻疹・風疹混合(MR)ワクチン3期および4期接種の全国累積接種率-初年度の調査結果. 日本医師会雑誌. 2010. 1. 第 138巻第 10号 2093-2097
- (6) 高山直秀、外川玲子、三輪操子、伊藤隆一、高橋菜穂子、細部千晴、松永貞一、森蘭子、斎加志津子、一戸貞人、加藤達夫:中学1年生への麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性-2008年度の調査結果-. 小児科臨床別冊. 2010. 6. Vol. 63. No. 6, 1135-1141

- (7) 山口晃史、久野道、堀谷まどか、渡邊典芳、久保隆彦、加藤達夫、村島温子：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性。感染症学雑誌。2010.7. 第84卷4号 449-453
- (8) 加藤達夫、山口晃史、菅原美絵、石井由美子、栗山猛、中村秀文、齋藤昭彦：新型インフルエンザワクチン 10mlバイアル使用時における死腔の少ない新型シリンジの有用性。日本医師会雑誌。2010.12. 第139卷9号。1904-1906
- (9) TAKAYAMA N, SAKIYAMA H, KATO T, UMEMOTO S: Cumulative Vaccination Coverage of the Second Dose of Measles-Rubella Vaccine in Preschool Children: Results of the 2008 Nationwide Survey in Japan. JMAJ, 2010.4. Vol. 53. No. 2. 101-105
- (10) 加藤達夫：予防接種について。ディクイックブックPART1. 水島裕監修、鈴木康夫編集。金原出版。2010. 834-846
- (11) 加藤達夫：5 予防接種用薬。今日の治療薬 2010-解説と便覧-，南江堂，2010.2，第32版。138-151
- (12) 加藤達夫：受けましょう！子どもの予防接種-感染症から子どもを守ろう-。社会保険出版社，2010. 2-13
- (13) 加藤達夫：ナースのための小児感染症 予防と対策 4章 予防接種の基礎知識。中山書店，2010.7. 152-154
- (14) 勝田友博、加藤達夫：猩紅熱。家庭医学大全科 六訂版（法研），2010.10, 2484-2485
- (15) 加藤達夫：予防接種。母子保健マニュアル 改訂7版，2010.12, 169-176
- (16) 加藤達夫：よぼうせっしゅのはなし。社団法人 細菌製剤協会，2010.9, 1-21
- (17) Kato T : Vaccination 2010, Association of Biological Manufacturers of Japan. 2010, 1-21
- (18) 加藤達夫、岡田賢司：インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2010 年度版。財団法人 予防接種リサーチセンター。2010, 2-13
- (19) 加藤達夫：予防接種ガイドライン 2010 年度版。財団法人 予防接種リサーチセンター。2010, 1-85
- (20) 加藤達夫：予防接種と子どもの健康 2010 年度版。財団法人 予防接種リサーチセンター。2010, 2-31
- (21) 加藤達夫、勝田友博：予防接種を受けることの意義。健康教室，東山書房。2010.2, 第711集。8-10
- (22) 加藤達夫、岡田賢司、庵原俊昭、宇加江進、古賀伸子、住友眞佐美、多屋馨子、馬場宏一、三田村敬子：新型インフルエンザ拡大防止対策－大阪府が断行した「学校臨時休業」に学ぶ－。小児保健研究，2010.1, Vol. 69, No. 1, 132-134
- (23) 加藤達夫：シリーズ 成育医療と感染症・予防接種 5回シリーズ。医療の広場，2010.2, 第50卷。第2号.4
- (24) 加藤達夫：新規ワクチン。総合臨床，2010.3, Vol. 59, No. 3. 382-386
- (25) 衛藤隆、加藤達夫、庵原俊昭、岡田賢司、古賀伸子、三田村敬子、住友眞佐美、多屋馨子、馬場宏一、山口晃史、齋藤昭彦、蘭部友良、中島夏樹：正しい知識で予防接種を。小児保健研究，2010.3, Vol. 69, No. 2, 148-172
- (26) 加藤達夫：成人の麻疹予防接種。ドクターサロン，2010.5, 第54号, 第5巻, 27-31

- (27) 高山直秀, 三輪操子, 細部千晴, 外川玲子, 松永貞一, 伊藤隆一, 森蘭子, 高橋菜穂子, 柴田雄介, 斎加志津子, 一戸貞人, 加藤達夫: 就学前1年以内の小児における麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性-2005~2007年度の調査結果-. 小児科臨床. 2009. 3 Vol. 62. No. 3. 481-488.
- (28) Yamaguchi K, Hisano M, Irie S, Arata N, Watanabe N, Kubo T, Kato T, Murashima A: Relationship of Th1/Th2 Cell Balance With the Immune Response to Influenza Vaccine During Pregnancy. Journal of Medical Virology;2009. 7(81):1923-1928.
- (29) 加藤達夫: 予防接種の安全性と有効性. 今日の治療指針 TODAY'S THERAPY 2009 (医学書院). 2009. 1. 177-179.
- (30) 加藤達夫: 予防接種用薬. 今日の治療薬 2009 (南江堂). 2009. 2. 145-156.
- (31) 加藤達夫, 岡田賢司. インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2009 年度版. 財団法人 予防接種リサーチセンター. 2009. 2-16.
- (32) 加藤達夫. 受けましょう! 子どもの予防接種～感染症から子どもを守ろう～. 社会保険出版社. 2009. 2-13.
- (33) KATO T :Vaccination 2009. Association of Biological Manufacturers of Japan. 2009. 9. 1-20.
- (34) 加藤達夫: よぼうせっしゅのはなし. 社団法人 細菌製剤協会. 2009. 9. 1-20.
- (35) 加藤達夫: 特集 今すぐ実践! 家庭でできる かぜ・インフルエンザ対策. 笑顔. 2009. 1. 3-7.
- (36) 加藤達夫: ワクチン・予防接種について. メディクイックブック PART 1. 2009. 1. 804-814.
- (37) 加藤達夫: 医者と患者との関係について思うこと. 日本医事新報. 2009. 1. 1.
- (38) 加藤達夫: 日本脳炎の予防接種の継続について. INFECTION CONTROL. 2009. 3. 1.
- (39) 加藤達夫: 国立成育医療センターの使命とその医療内容. Animus. 2009 No. 57. 1-5.
- (40) 加藤達夫: 子どもの感染症は成人にもワクチンで発症予防を-. 化学療法の領域 (巻頭言). 2009. Vol. 25 No. 6 19.
- (41) 加藤達夫: 巷頭言 特集: 予防接種. 母子保健情報. 2009. 59号.
- (42) 加藤達夫: 日本脳炎ワクチンの再開に向けて. 公衆衛生. 2009. Vol. 73 No. 10 737-740.
- (43) 勝田友博、加藤達夫: 麻疹. 救急医学. 2009. 9. Vol. 33 No. 10 1460-1463.
- (44) 加藤達夫: ワクチン up to date. 小児科診療. 2009. Vol. 72 No. 12,
- (45) 加藤達夫、岡田賢司、庵原俊昭、宇加江進、古賀伸子、住友眞佐美、多屋馨子、馬場宏一、三田村敬子: 感染症・予防接種レター. 小児保健研究. 2008. 896-898
- (46) 加藤達夫: 「予防接種ガイドライン」主な改正点に関して. 小児科臨床. 2008. Vol. 61. No. 11. 2115-2117
- (47) 加藤達夫: インフルエンザ菌 b型ワクチン. 日本医事新報. 2008. 4370. 77-80
- (48) 高山直秀、崎山弘、清水博之、宮村達男、加藤達夫、梅本哲: 麻しんワクチン、風しんワクチン、ポリオ生ワクチン全国累積接種率 2007 年度調査報告. 日本医師会雑誌. 2008. 第 137 卷. 第 7 号. 1491-1496

- (49) 加藤達夫: 2012年 麻疹排除に向けて 麻疹排除に向けた取り組み 予防接種に関する検討会の役割. 臨床と微生物. 2008. Vol. 35. No. 1. 47-49
- (50) 高山直秀、三輪操子、細部千春、外川玲子、高橋菜穂子、伊藤隆一、森蘭子、松永貞一、斎加志津子、一戸貞人、加藤達夫: 中学1年生、高校3年生への麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性: 2007年度調査. Progress in Medicine. 2008. Vol. 28. No. 7. 165-169



**成人へのDTaPワクチン接種**

表1 対象者の背景

項目	被験者数 <sup>a</sup>
性別	68
男	0(0%)
女	68(100%)
接種部位	
右	21(30%)
左	30(44.1%)
不明	36(52.9%)
年齢	
19歳	8(11.8%)
20歳	56(82.4%)
その他	4(5.9%)
平均±SD	20±1.0
中央値	20
範囲(最小・最大)	(19-26)
接種前の抗体陽性率 <sup>b</sup>	
抗PT抗体(>10 EU/mL)	18/68(26.5%)
抗FHA抗体(>10 EU/mL)	42/68(61.8%)
凝集素価(>10倍)	14/68(20.6%)
抗C抗体(>0.1 IU/mL)	45/68(66.2%)
抗G抗体(>0.01 IU/mL)	68/68(100%)

a) 健康調査票に有害事象の観察がなされた者  
b) 抗体陽性率の分布は抗体価を評価可能な解析対象者数。

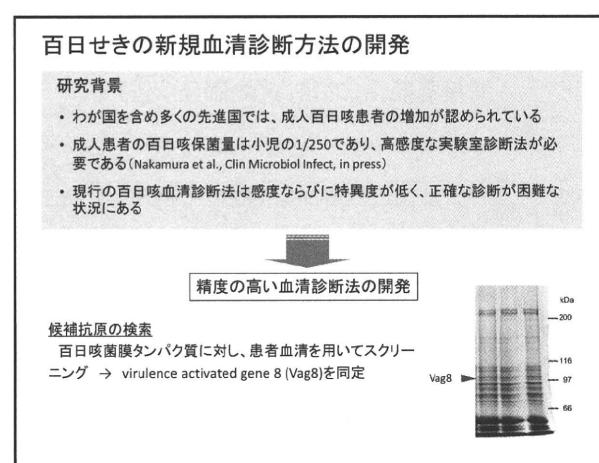
表2 DTaPワクチン接種前後の抗体価

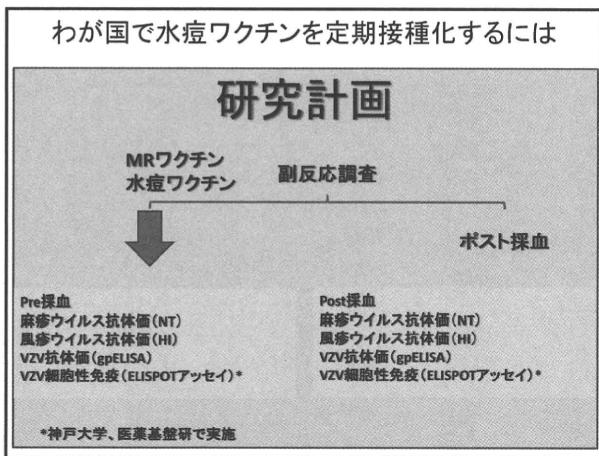
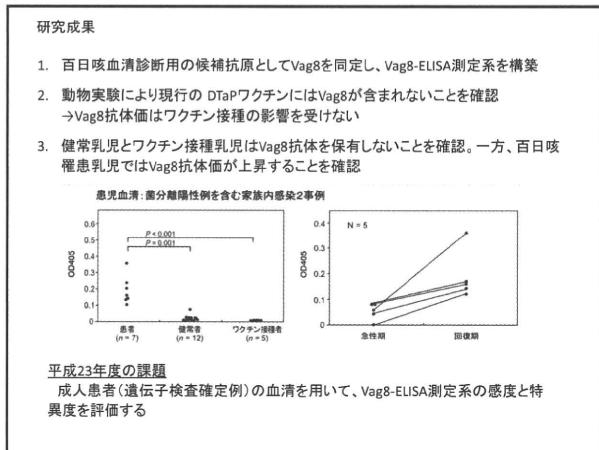
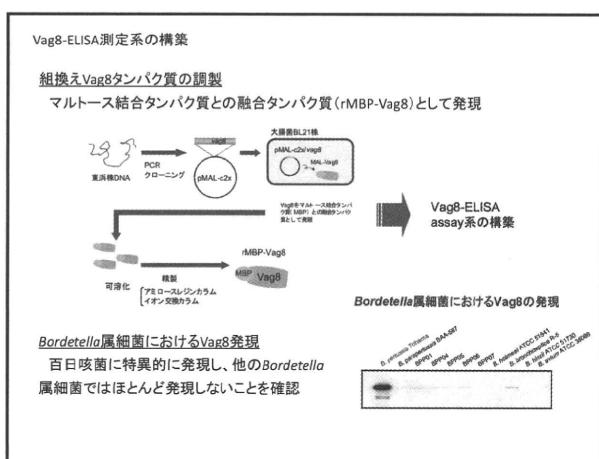
項目	接種前 N=68 <sup>a</sup>		接種4週後 N=68 <sup>a</sup>		接種前後比 (4倍以上)の発現上昇者 (GM <sup>c</sup> 接種後比/GM <sup>c</sup> 接種前)
	N	抗体陽性者 (%) <sup>b</sup>	N	抗体陽性者 (%) <sup>b</sup>	
抗PT抗体 (EU/mL)	18(26.5) (95%CI) GMT (95%CI)	68(100.0) (94.7-100.0) 25.83 (22.91-38.84)	68(100.0) (94.7-100.0) 25.83 (22.91-38.84)	68(100.0) (94.7-100.0) 25.83 (22.91-38.84)	65(95.6) (87.6-99.1)
抗FHA抗体 (EU/mL)	42(61.8) (95%CI) GMT (95%CI)	68(100.0) (94.7-100.0) 306.21 (18.97-32.17)	68(100.0) (94.7-100.0) 306.21 (18.97-32.17)	68(100.0) (94.7-100.0) 306.21 (18.97-32.17)	63(92.6) (83.7-97.6)
凝集素価 (倍)	14(20.5) (95%CI) 平均値 (5×2 <sup>n-1</sup> ) (95%CI)	20(29.4) (19.0-41.7) 0.38 (0.22-0.54)	20(29.4) (19.0-41.7) 0.38 (0.22-0.54)	20(29.4) (19.0-41.7) 0.38 (0.22-0.54)	1(1.5) (0.0-7.9)
抗D抗体 (IU/mL)	45(66.2) (95%CI) GMT (95%CI)	67(88.5) (92.1-100.0) 6.27 (4.52-8.70)	67(88.5) (92.1-100.0) 6.27 (4.52-8.70)	67(88.5) (92.1-100.0) 6.27 (4.52-8.70)	65(95.6) (87.6-99.1)
抗T抗体 (IU/mL)	68(100.0) (94.7-100.0) GMT (95%CI)	68(100.0) (94.7-100.0) 3.53 (2.96-4.20)	68(100.0) (94.7-100.0) 3.53 (2.96-4.20)	68(100.0) (94.7-100.0) 3.53 (2.96-4.20)	63(92.6) (83.7-97.6)

a) 健康調査票に有害事象の観察がなされた者  
b) 抗体陽性率の分布は抗体価を評価可能な解析対象者数。  
c) GMT: Geometric Mean Titre  
d) 平均値 (5×2<sup>n-1</sup>)  
e) 抗T抗体価(>0.1 IU/mL)

表3. 接種後日数別の有害事象

有害事象	ワクチン接種後日数						
	0日後	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	6日後
発熱	解析対象数 57 発現数(%) 0(0.0)	66 0(0.0)	68 0(0.0)	68 0(0.0)	67 1(1.5)	68 0(0.0)	67 0(0.0)
局所症状	発現数(%) 5(7.4)	19(27.9)	20(29.4)	14(20.6)	10(14.7)	7(10.3)	4(5.9)
発赤	1(1.5)	5(7.4)	6(8.8)	6(8.8)	4(5.9)	2(2.9)	1(1.5)
腫脹	1(1.5)	4(5.9)	5(7.4)	3(4.4)	3(4.4)	2(2.9)	1(1.5)
疼痛	4(5.9)	15(22.1)	14(20.6)	9(13.2)	6(8.8)	4(5.9)	2(2.9)
熱感	1(1.5)	4(5.9)	4(5.9)	0(0.0)	1(1.5)	2(2.9)	1(1.5)
かゆみ	2(2.9)	6(8.8)	7(10.3)	4(5.9)	5(7.4)	4(5.9)	2(2.9)
その他	0(0.0)	2(2.9)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

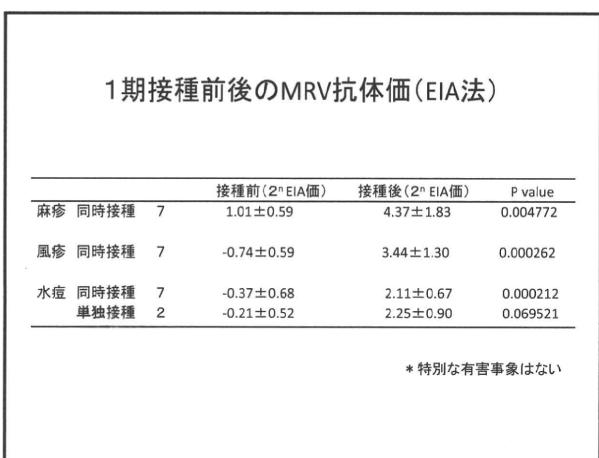




水痘の抗体反応

検査方法	接種後抗体値	陽転率	有意差
VZV単独接種群	gp-ELISA法 <50~843	18/20 (90.0%)	$p=0.623$
VZV+MR同時接種群	gp-ELISA法 <50~466	21/26 (80.8%)	

gp-ELISA法における両群間の獲得免疫に有意差は認めなかった



2期接種前後のMRV抗体値(EIA法)

	接種前(2 <sup>n</sup> EIA値)	接種後(2 <sup>n</sup> EIA値)	P value
麻疹 同時接種	17 3.69±1.08	5.54±0.54	<0.0001
MR接種	8 5.06±0.84		
風疹 同時接種	17 3.38±1.30	4.26±0.82	0.000316
MR接種	8 3.97±0.52		
水痘 同時接種	17 2.41±2.10	4.89±1.53	<0.0001
MR接種	10 5.41±1.41		0.005122

\* 特別な有害事象はない

## MRワクチン接種前後のEIA抗体価(H21年度)

時期	ウイルス	例数	接種前平均抗体価	接種後平均抗体価	P value
3期	麻疹	75	2.30±1.54*	4.73±1.01	<0.0001
	風疹	75	2.04±1.32	3.32±1.11	<0.0001
4期	麻疹	37	2.92±1.41	4.30±1.15	<0.0001
	風疹	37	2.12±1.54	2.92±1.10	0.01281

\*EIA抗体価(EIA価)を対数変換後、平均抗体価を算出(2<sup>n</sup> EIA価)。

\*特別な有害事象なし

\*今年度も3期、4期の免疫原性を検討中

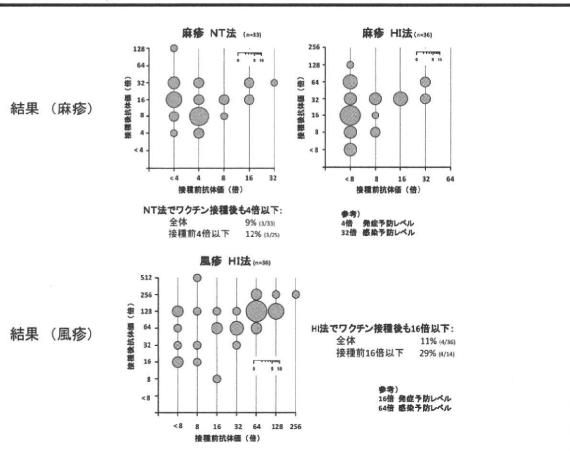
## 成人へのMRワクチン接種

### 対象

2009年5月より現在まで、国立成育医療研究センターで出産し、妊娠初期検診で麻疹(4倍以下)、風疹(16倍以下)の低抗体価により産褥期にMRワクチンを接種した産褥婦36人

### 方法

- 妊娠初期検診で麻疹・風疹ワクチン接種対象者となった妊婦に対し、出産後入院中に研究の説明を行い、同意書を得た産褥婦を対象として1ヶ月検診時から研究を開始(成育医療研究センター倫理審査承認 受付番号334)
- 接種前および接種後にそれぞれの抗体価を測定  
麻疹抗体価(EIA、HI、NT法)  
風疹抗体価(EIA、HI法)
- 産褥期のワクチン接種による免疫獲得率の評価
- 抗体測定方法の検討



## 考察

### 麻疹

- 90%近くが発症予防に十分な抗体価を得、産褥期のワクチン接種は有効であることが示唆された。  
(4倍以上を発症予防レベルとすれば100%が免疫を獲得している)
- ワクチン接種後にも感染防御に十分な抗体価が上昇しない症例があり、3人中2人は再度接種を行ったが、2人とも抗体価は上昇しなかった。  
⇒免疫学的な検討を行う。
- 検査方法の評価に関しては検討中である。

### 風疹

- 麻疹ワクチン接種目的でMRワクチンを接種する症例が多く、接種前の抗体価は高値である症例が多かった。
- 風疹ワクチンがMRワクチンより安価であるため、風疹ワクチンのみの接種対象者は風疹ワクチン単独接種を行っている。
- 約70%が発症予防に十分な抗体価を得た。この抗体獲得率はHI法で行った妊娠可能年齢での評価との比較検討が必要。  
(16倍を発症予防レベルとするとほぼ100%が免疫を獲得している)

(※なお麻疹・風疹に対する細胞免疫獲得の測定については検討中)

## 今後の課題

- ◆ 成人百日咳
  - 1. 臨床症状の解析
  - 2. 確定診断の得られた患者血清を用いてVag8-ELISA測定系の感度、特異性を評価
  - 3. 成人へのDTaP接種の安全性・有効性の確認
    - 政策提言  
DTaP接種時にDTaPを導入
- ◆ 水痘
  - I期・II期MR接種時に水痘ワクチンを接種  
安全性・有効性を調査
    - 集団生活における水痘発生の社会的問題の解決  
水痘ワクチンの定期接種化
- ◆ MRワクチン
  - 3期・4期定期接種の啓発  
2012年の麻疹排除へ

(今後の研究:子宮頸がん等のワクチン同時接種における安全性・有効性に関する研究)

## 平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題: 国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能および我が国の感染症サーベイランスシステムの改善・強化に関する研究

課題番号 : H21-新興-一般-012

予定期間 : H21 年度から H23 年度まで

研究代表者 : 谷口清州

所属研究機関 : 国立感染症研究所

所属部局 : 感染症情報センター

職名 : 第一室長

年次別研究費(交付決定額): 1年目 49,000,000 円 2年目 44,100,000 円

### I. 研究の意義

- (1)現状の国の発生動向調査は明確な目的と戦略が存在せず、サーベイランスの機能を果たしていない。
- (2)国際的な情報収集体制が不十分で、健康危機時の医療従事者が必要な情報共有体制が存在しない。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1)個々の疾患に対するサーベイランスの目的と戦略を明確にし、サーベイランスの各プレイヤーが共有することによって、サーベイランス体制とガイドラインを作成。
- (2)国際的な情報共有体制と健康危機時の専門的情報共有体制について、系統的なシステムを作成。

### III. 2年間の研究成果

#### ・研究代表者

- (1)パンデミック(H1N1)2009 に際するサーベイランスシステムについて班全体の意見をまとめた。
- (2)次期 NESID 更改のために保健所長会から意見をいただき、班に意見をまとめ必要な仕様を提言。
- (3)サーベイランスガイドライン作成のため、病原体専門家からヒアリングし、意見をまとめ、ひな形を作成した。
- (4)研究協力者とともに地域によるネットワーク、定点サーベイランスの定点配置の人口カバー率を評価した。

#### ・研究分担者(永井正規)

- (1)新型インフルエンザの流行について疫学的に観察・分析し、季節性の特性との相違を評価した。
- (2)サーベイランスの定点配置について現状を点検し、流行シナリオと行政ニードに応じた必要数を設計した。

#### ・研究分担者(鈴木 宏)

- (1)インフルエンザ患者全数登録事業を行い、季節性と新型インフルエンザの疫学解析
- (2)新潟市内の小学校における新型インフルエンザによる休業措置と効果の検討、有効と判定し得なかった。

#### ・研究分担者(中瀬克己、堀成美)

- (1)感染症発生動向調査システム改修に際して、HIV 感染症を含む性感染症に関する提言を取り纏めた。
- (2)性感染症サーベイランスの結果活用に関するガイドライン(案)と HIV 感染症に関するパートナー健診の手順案を作成した。

#### ・研究分担者(神谷信行)

(1)感染症サーベイランスシステム(NESID)の再構築に向け、地方感染症情報センター担当者会議やアンケート調査を通して本システムの課題を抽出し、改善点の検討を行った。特に感染症発生動向調査システム、病原体検出情報システム、結核登録者情報システム等各サブシステムとの連携のあり方について検討した。

(2)基幹定点医療機関に対しアンケート調査を実施し、サーベイランスの現状の把握と課題の抽出を行った。

・研究分担者(多田有希、安井良則)

(1)感染症発生動向調査におけるデータの質の管理を目的に、地方感染症情報センター向けガイドライン(案)を作成し、全国の地方感染症情報センターに配布した。

・研究分担者(山本英二)

(1)CDC 疫学ソフト EpiInfo 日本語版のヘルプ文書の日本語化をおこない、感染症・食中毒疫学調査並びにEpiInfo 使用の解説論文をシリーズで21回連載した。

・研究分担者(池松秀之)

(1)前年度に確立したH1N1pdmの診断のためのPCRの系を用いて迅速診断キットの感度、特異度を検討し、従来の季節性インフルエンザの迅速診断キットはH1N1pdmの診断に有用であることが示唆された。

・研究分担者(中野貴司)

(1)パンデミック発生初期に入院した患者の臨床像についてまとめ、病初期から下気道でのウイルス増殖を示唆する呼吸器症状を示す者が目立つことを報告、適切なプライマリケアを行えば、大多数の予後は良好。

・研究分担者(西藤成雄)

(1)インターネットリアルタイムサーベイランスシステム(Web-DB)の構築と運営を通して、インフルエンザの質的情報、重症例の割合や臨床的特徴もリアルタイムに情報を還元。

・研究分担者(堀野敦子)

(1)地方衛生研究所6カ所と協力し、M. pneumoniaeでも乾燥状態での輸送で核酸検出法による検出可能。

・研究分担者(倉田毅)

(1)インフルエンザウイルスサーベイランスガイドラインのひな形を作成した。

(2)レジオネラサーベイランスで尿中抗原キットで検出されないL. feeleiiもみつかり、分離培養の重要性確認。

・研究分担者(森兼啓太)

(1)2009年H1N1の実際の流行の中で可能な範囲で臨床情報を共有した。

(2)同流行に関する諸外国における臨床情報収集システムの詳細について調査した。

・研究分担者(藤本嗣人)

(1)アデノウイルス、エンテロウイルスについてウイルス分離に要する日数を臨床検体中のウイルスコピー数で予測できることを示した。

(2)近年に日本において新型アデノウイルス53および54型による流行性角結膜炎が流行していることを、開発したLAMPシステムで明らかにした。

・研究分担者(大西真)

(1)レトロスペクティブに薬剤耐性度の推移を解析した結果、单一定点あたり年間50株程度の解析を行うことで、薬剤耐性動向を把握することが出来ると考えられた。

(2)薬剤耐性淋菌サーベイランスのため、検体採取ならびに輸送法に関する検討を行い簡便な方法を確立。

・研究分担者(重松美加)

(1)国際サーベイランスシステムにおいて日本語フィルターの開発

・研究分担者(山下和予)

(1)現状の病原体サーベイランスについて問題点を検討した。

・研究分担者(小渕正次)

(1)重症患者および死者から分離した新型インフルエンザウイルスの性状解析を行い、これらウイルスが強毒化していないこと、耐性ウイルスの発生がほとんどないことを明らかにした。

・研究分担者(蒲地一成)

(1)百日咳サーベイランス戦略として、6 地方衛生研究所の協力を得て百日咳流行調査。これまでの検査陽性率は4.6% (17/368)、平成22年度は東京都において陽性数の増加を認め、複数の流行株の存在を確認。

・研究分担者(野崎慎仁郎)

(1) GHSAGにおいて戦略的な情報提供に関する会議を行い、情報共有体制の検討を行った。

・研究分担者(砂川富正)

(1)パンデミックインパクト評価のために、沖縄にて地域サーベイランスを行い、罹患率、重症化率、血清疫学調査を行う、多くの無症候性感染を認めた。

・研究分担者(平川幸子)

(1)国際的な感染症情報収集における民間企業との連携について民間企業からのアンケート調査を行った。

#### IV. 23年度の課題

(1)国のNESIDのシステム更改に関する持続的に技術的な支援を行っていく。

(2)これまでの結果から、レジオネラ、マイコプラズマ、インフルエンザ、百日咳、今後の百日咳サーベイランスのあり方について考察を行い、サーベイランスシステムの改善と強化に繋げるとともに、サーベイランス全般の目的や戦略を明確にしたガイドラインを作成する。

(2)HIV 感染症を含む性感染症サーベイランスの結果活用を自治体で進めるためのガイドライン作成、HIV 感染症および性感染症に関する特定感染症防指針改定に際し、サーベイランスに関する提言の取り纏め。

(3)NESIDの各サブシステムの連携が有効に機能するためには地方感染症情報センターの機能強化が不可欠である。情報解析を中心に機能の強化の方策について検討する。

(4)パイロットサーベイランスのモチベーションの維持・向上、利用環境の整備、更なる改善を行うとともに、インフルエンザウイルスの迅速診断キットの有用性について継続的に検討を行う。

(5)感染症国際情報ネットワーク活用のための体制整備にかかる提案の策定

(6)地方自治体レベルの患者数推計を含め今後の必要な機能・性能に応じた流行把握方法を開発・評価。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1)国の発生動向調査システムであるNESID更改にむけて仕様書、要件定義書に研究成果を反映。

(2)各疾患の病原体サーベイランスを強化し、その疾患毎のスタンダードとなるガイドラインを作成することにより、自治体における効果的な感染症施策の推進に貢献。

- (3)特定感染症予防指針への研究結果の反映。
- (4)本研究班において、地域や医療機関におけるサーベイランスを行うことは、二次・三次救急機能や地域診療ネットワークと連携し、診療機能の充実に活用することも可能である。
- (5)各国の行政機関で使われる国際的な標準疫学ソフト CDC:EpiInfo の国内利用環境の整備を行い、各国の国際情報ネットワークへの対応を参考に体制整備にかかる提案を策定するところ、早期の行政施策への応用が期待される。
- (6)RS ウィルスの genotype がここ数年これまでにない変化を示し、流行との関係、今後のワクチンなどを考える際の重要な資料となることが期待される。また、季節性インフルエンザはパンデミックウィルスも取り込み、パンデミック発生後の疫学研究は将来のパンデミック発生時の検証となることが期待できる。
- (7)現在、淋菌の高度耐性化が国内において著しく進んでおり、薬剤耐性淋菌サーベイランスを整備し、そこから得られる情報を速やかに還元することで効果的対策に結びすく可能性がある。
- (8)警報・注意報の発生や罹患数の推計などの流行把握方法については、過去の研究成果が今回の新型インフルエンザ流行の有用な情報提供につながり、また、現在の研究成果が今後の疫学的な情報提供の詳細・迅速化に資するものと考えられる。

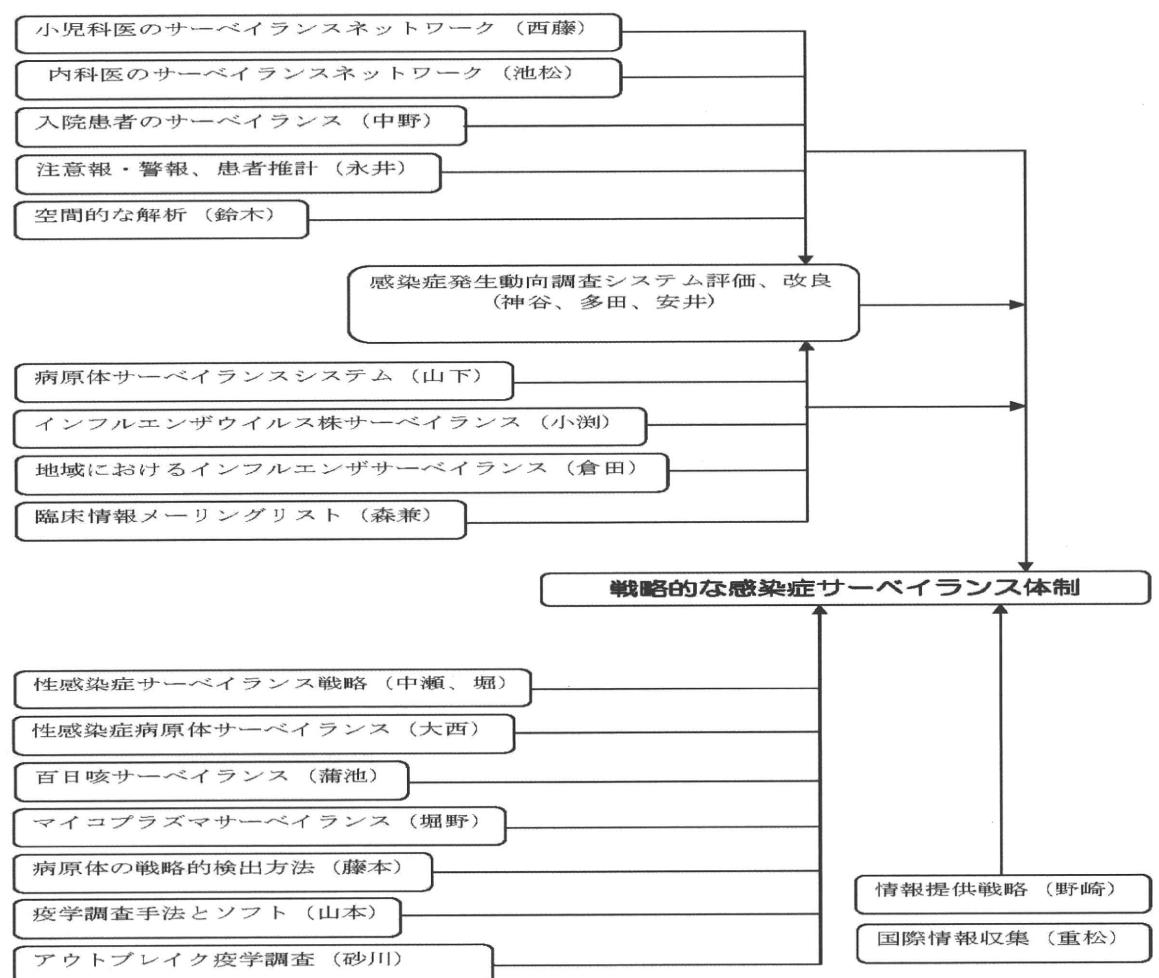
## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 中瀬克己、佐野貴子、今井光信、性感染症の検査体制の現状と課題—保健所等におけるHIV検査体制を中心に—、日本臨床 Vol67, No1, 30–36, 2009
- (2) 中瀬克己、加藤真吾、矢永由里子、青木眞、今村顕史、わが国におけるHIV検査戦略、日本エイズ学会誌、vol12, 89–93, 2010
- (3) 中瀬克己、地域の状況を踏まえた HIV 検査プログラムの可能性、日本エイズ学会誌。Vol12, 302, 2010
- (4) 中瀬克己、堀成美、尾本由美子、高橋裕明、川畑拓也、山岸拓也、中谷友樹、神谷信行、白井千香、性感染症サーベイランスの地方自治体における運用と課題、日本性感染症学会誌、vol21, 60, 2010
- (5) 高橋裕明、山内昭則、福田美和、松村義晴、大熊和行、中瀬克己、三重県性感染症 4 疾患全数把握調査 – 2007 年度と 2008 年度調査結果の比較 –、三重保環研年報 第 11 号(通巻第 54 号), 56– 61 頁 (2009)
- (6) Nakaya T, Nakase K, et al. 2010, "'Geomorphology' of population health in Japan: looking through the cartogram lens" Environment and Planning A 42(12) 2807 &#8211; 2808
- (7) Web 報告による新型インフルエンザの動向・小児科・11月号・Vol.51 No.12. 2010 p1607–1616
- (8) 西藤成雄. ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介・日本医師会雑誌・2008 年 3 月 Vol.136 No.12 p2439–2443
- (9) 西藤成雄.インターネットを利用したインフルエンザ流行情報の収集と還元・小児科診療・第 70 卷 12 号 p2187–2193, 2007 年
- (10) 西藤成雄. メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開 –ML インフルエンザ流行前線情報データベースの運用について –・小児科・11月号 Vol.47 No.12. 2006 p1928–1934
- (11) 西藤成雄. リアルタイムでインフルエンザを監視 メーリングリストを使った手作りの新しい試み・The Mainichi Medical Journal(MMJ)・Vol.2, No.2, p164–166, 2006

- (12) 西藤成雄. ML インフルエンザ流行前線情報データーベース 運用状況とインフルエンザ早期警戒システムの展望・Pharma Medica・Vol.24, No.1, p104-109,2006
- (13) 西藤成雄. 「臨床医の気概」を優しく束ねインフルエンザ警戒システムを実現・Nikkei Medical・2005年06月号 P155-158
- (14) 西藤成雄. メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の収集と公開・滋賀医学・27巻 2005.3 P77-81
- (15) 西藤成雄. メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開・東京小児科医会報・Vol.23, No.2,p64-70,2004
- (16) 山本、中瀬、槌田、溝口、津田、土橋、土居 (2009). 食中毒の疫学研修講座⑥疫学統計ソフト Epi InfoTM の使い方. 食品衛生研究59巻3号、35-43 頁,
- (17) 山本、中瀬、槌田、溝口、津田、土橋、土居 (2009). 食中毒の疫学研修講座⑤疫学統計ソフト Epi InfoTM 日本語版の紹介、インストールおよび基礎. 食品衛生研究59巻2号、17-26 頁.
- (18) Kamano H, Mori T, Taminato T, Ishida T, Kishimoto N, Katami T, Sato M, Kamachi K, Mochida Y. Analysis of Bordetella pertussis agglutinin titers during an outbreak of pertussis at a university in Japan. Jpn J Infect Dis, 63:108-12, 2010.
- (19) 伊東宏明、中野貴司、平山淳也、谷田寿志、田中孝明、一見良司、神谷齊、羽根田進、豊泉裕美、齋藤良一、蒲地一成、庵原俊昭：百日咳確定診断例の DPT ワクチン接種歴について. 外来小児科. 13:125-131, 2010.
- (20) Enomoto M, Fujimoto T, Konagaya M, Hanaoka N, Chikahira M, Taniguchi K, Okabe N.: Cultivation for 21 days should be considered to isolate respiratory adenoviruses from samples containing small numbers of adenoviral genomes. Jpn J Infect Dis. 2010 Sep; 63(5):338-341.
- (21) Fujimoto T, Izumi H, Okabe N, Enomoto M, Konagaya M, Chikahira M, Munemura T, Taniguchi K.: Usefulness of real-time reverse transcription-polymerase chain reaction for the diagnosis of echovirus aseptic meningitis using cerebrospinal fluid. Japanese journal of infectious diseases, 62, 455-457, 2009.
- (22) 中村雅子、平野映子、小和田和誠、石畠 史、望月典郎、藤本嗣人、花岡 希、谷口清州、岡部信彦、山岸善也：2004～2009 年の6年間における流行性角結膜炎患者 113 名からのアデノウイルス検索—福井県. 病原微生物検出情報, 31, 237-238, 2010.
- (23) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, Harada S, Gonzales G, Koyanagi K, Watanabe H, Suzutani T: Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol, in press.
- (24) Fujimoto T, Konagaya M, Enomoto M, Tsuboi K, Hashimoto K, Taniguchi K, Kodama T, Okabe N. Novel high-speed real-time PCR method (Hyper-PCR): results from its application to adenovirus diagnosis. Japanese journal of infectious diseases, 63, 31-35, 2010.
- (25) 藤本嗣人、榎本美貴、小長谷昌未、谷口清州. フロックドスワブのアデノウイルス検体採取での有用性. 感染症学雑誌、83(4): 398-400. 2009.

- (26) 鈴木宏。新型インフルエンザ発生時の患者対応策への提案。日本医事新報。4422:45-48、2009。
- (27) 菖蒲川由郷、飯塚卓、齋藤玲子、滝浪真、金子孝之、工藤節、瓜生敏郎、生龜トヨ子、板橋ケイ子、大堀加寿江、高橋信江、鈴木かおる、山崎哲、鈴木宏。大学生の新型インフルエンザ H1N1 集団感染におけるSpO<sub>2</sub> 検査の重要性。日本医事新報。 4455:54-58、2009。
- (28)Zaraket H, Dbaibo G, Salam O, Saito R, Suzuki H. Influenza virus infections in Lebanese children in the 2007-2008 season. Jpn J Infect Dis. 62:137-8, 2009.
- (29)Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E., Takahashi C, Oya H, Kuroki T, Shimuta K, Okazaki N, Nakayama S, Watanabe H. Spreading of a chromosomal cefixime resistant penA gene among different Neisseria gonorrhoeae lineages. Antimicrob Agents Chemother, 54: 1060-7, 2010.
- (30)Ohnishi M, Ono E, Shimuta K, Watanabe H. Okamura N. Identification of TEM-135  $\beta$ -lactamase in penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae in Japan. Antimicrob Agents Chemother, 54: 3021-3023, 2010.
- (31)Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, Kitawaki J. Emerging ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae. Emerging Infectious Diseases (in press)
- (32)感染症発生動向調査におけるデータの質管理のための地方感染症情報センター向けガイドライン(案). 中央感染症情報センターの視点からの感染症サーベイランス改善チーム,2010.

## VII. III(2年間の研究成果)の概要図等



## ○研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

鹿児島市立病院小児科、静岡県立こども病院臨床病理科、三重大学医学部小児科学教室、Noguchi Memorial Institute for Medical Research, University of Ghana、国立三重病院、国立感染症研究所、その他

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

武 弘道(鹿児島市立病院小児科部長)、櫻井 実(三重大学医学部小児科学教室教授)、Fancis K.Nkrumah(Director, NMIMR, University of Ghana, Ghana.)、神谷 齊(国立三重病院長)、Keiji Fukuda (Chief, Epidemiology division, Influenza branch, NCID, CDC, US)、Michael J. Ryan (World Health Organization, CDS/CSR)、岡部信彦、進藤奈邦子、多田有希、砂川富正、中島一敏、重松美加、大日康史、神谷元(感染研)、大村昭人(帝京大)、その他

### ・主な研究課題

小児感染症の臨床研究、白血病／神経芽細胞種のDNA量と細胞周期、小児疾患の組織病理学、慢性下痢症と免疫能、ワクチン副作用としてのゼラチンアレルギーの研究、効果的なサーベイランス手法、インフルエンザ疫学、バイオテロ対策、国際保健規則、パンデミックインフルエンザ対策、その他

### ・これまでの研究実績

#### -論文

(1) F Odaira, H Takahashi, T Toyokawa, Y Tsuchihashi, T Kodama, Y Yahata, T Sunagawa, K Taniguchi, N Okabe. Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A(H1N1)v outbreak in Kobe, Japan, May–June 2009. Eurosurveillance

(2) K. Taniguchi, M. Yoshida, T. Sunagawa, Y. Tada, N. Okabe. Imported infectious diseases and surveillance in Japan. Travel Medicine and Infectious Disease (2008) 6, 349–354

(3) Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Nagai M. Overview of infectious disease surveillance system in Japan, 1999–2005. J Epidemiol 17(suppl)3–13, 2007.

(4) K.Taniguchi, T.Rikimaru, JE Yartey, et al.. Immunological background in children with persistent diarrhea in Ghana. Pediatrics International 1999;41:162–7.

(5) K Taniguchi, T Fujisawa, T Ihara, H Kamiya. Gelatin-induced T-cell activation in children with non-anaphylactic reactions to vaccines containing gelatin. J Allerg Clin Immunol. 1998;102:1028–32. その他

#### -政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)

(1) 厚生労働省新型インフルエンザの発生想定(本研究班の成果を提供した)

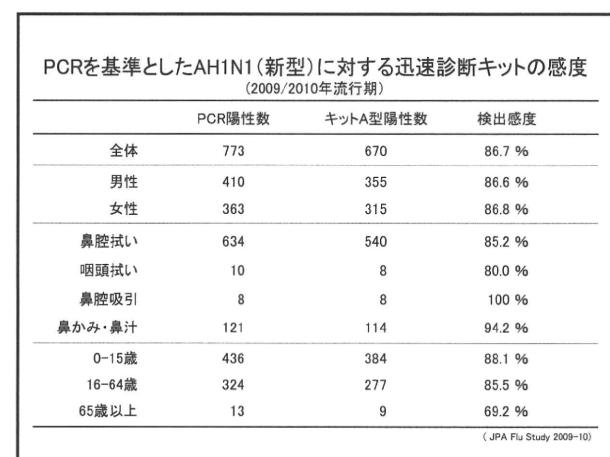
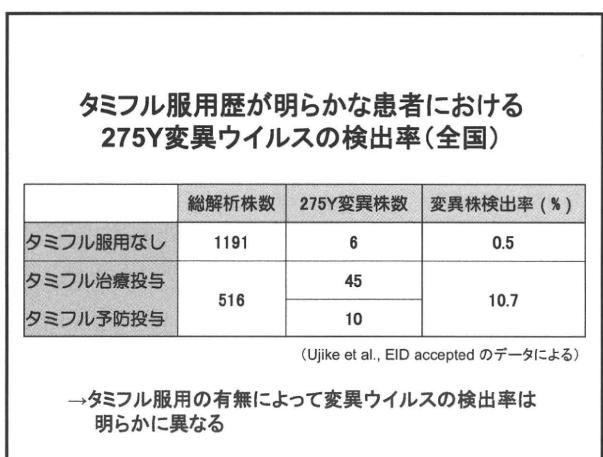
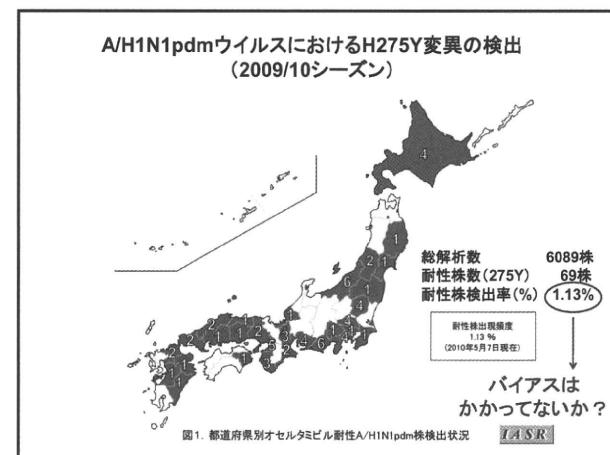
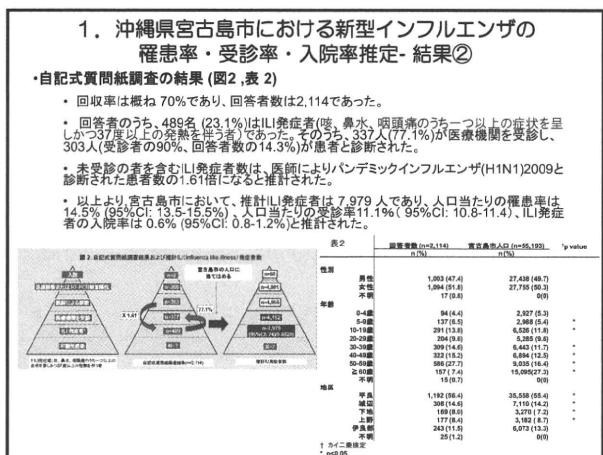
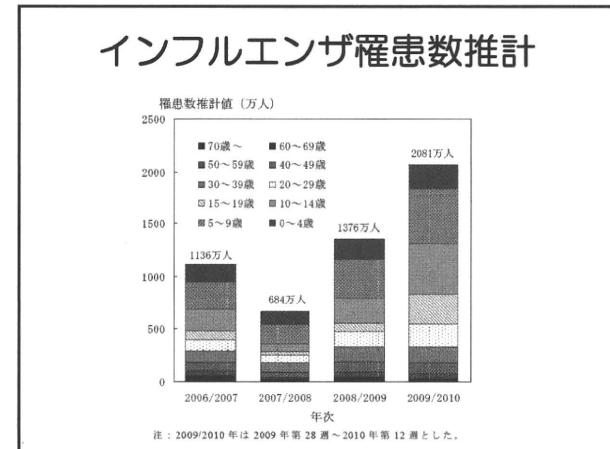
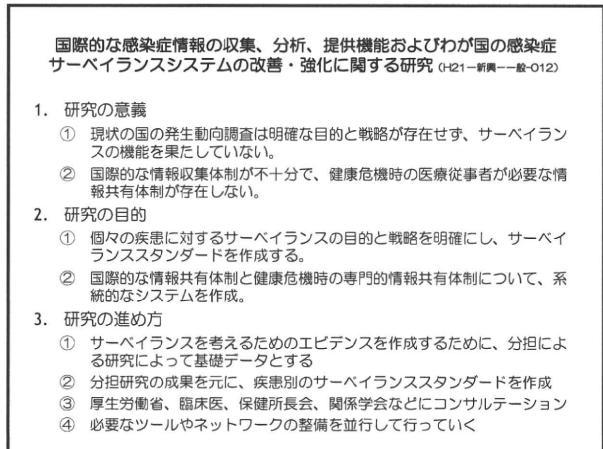
(2) International Health Regulations (2005) WHO CHECKLIST AND INDICATORS FOR MONITORING IHR CORE CAPACITIES IN STATES PARTIES(WHO informal consultation memberとして)

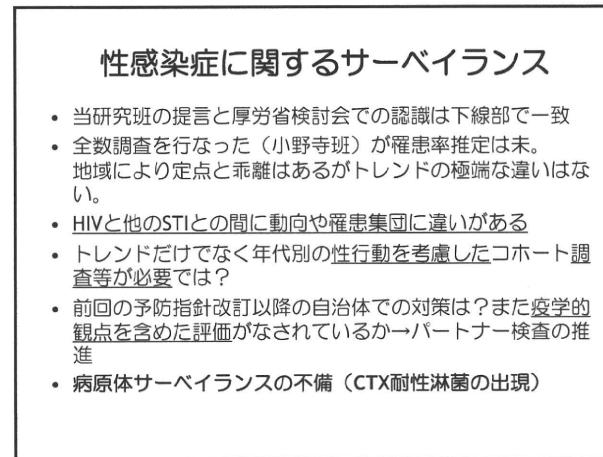
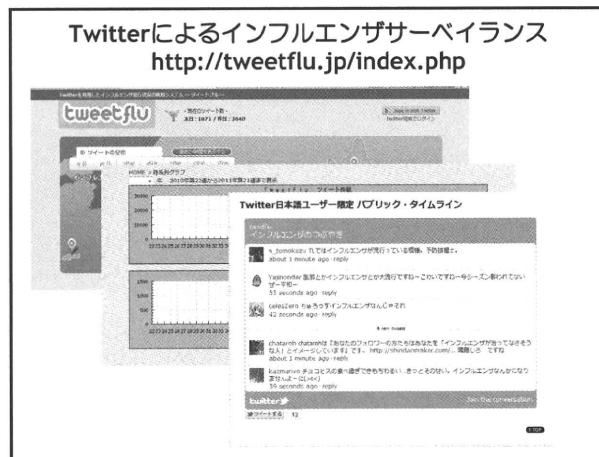
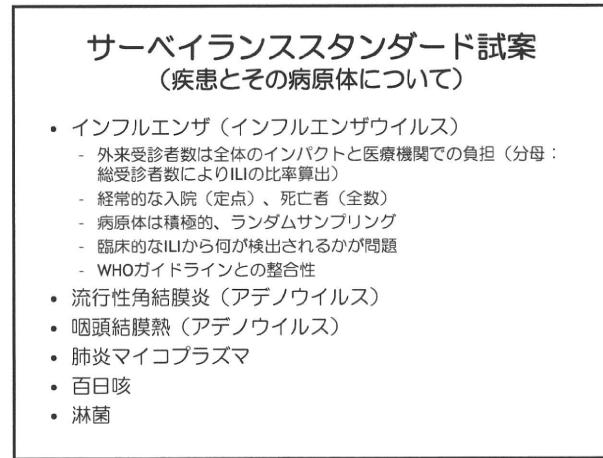
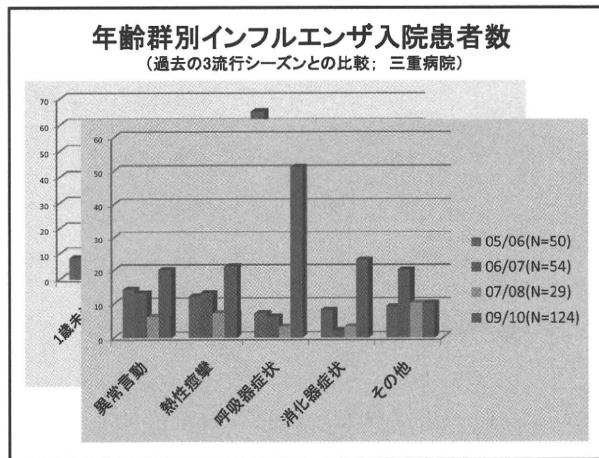
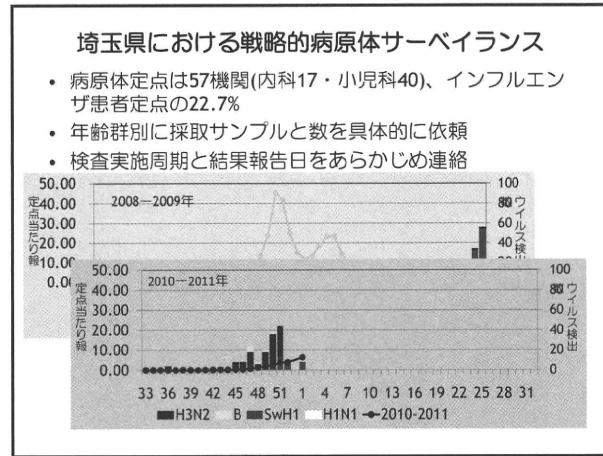
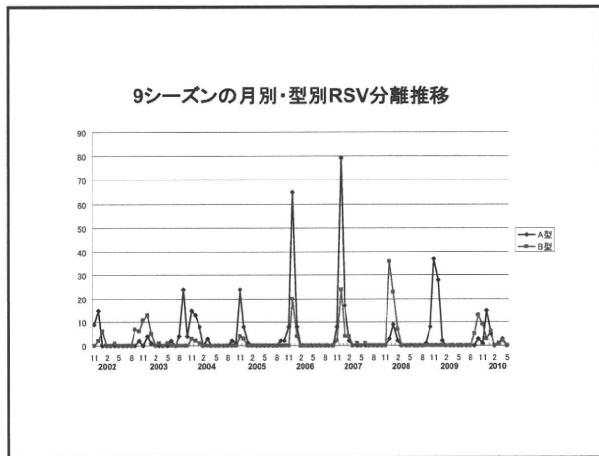
(3) 新型インフルエンザガイドライン(厚生労働省新型インフルエンザ対策専門家会議委員として)

(4) 発生動向調査システム開発事業評価委員会の提言(委員会委員長として)

(5) WHO pandemic surveillance guideline (Informal consultation memberとして)

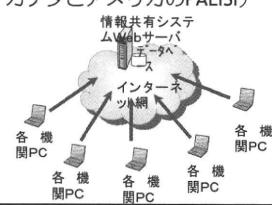
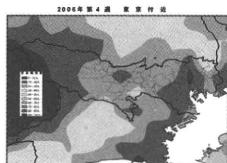
(6) WPRO event-based surveillance guideline (Informal consultation memberとして)、その他





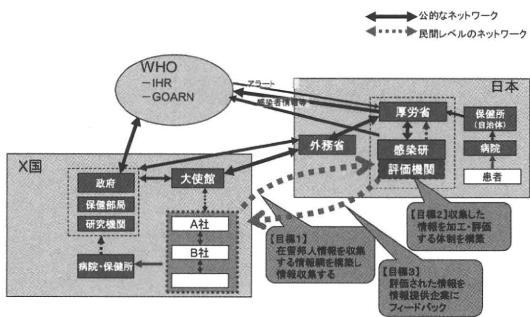
## 新しいツールとネットワーク

- ・サーベイランスデータの質の管理のためのガイドライン
- ・CDC/EpiInfoの完全日本語化とアップデート対応
- ・Geographic Information systemを使用した解析ツール
- ・海外情報の収集と地域の機関との情報共有システム
- ・イベントサーベイランスデータ管理ツール(ETS)開発
- ・基幹定点サーベイランスの評価
- ・国内での感染症専門家の研究的サーベイランスネットワーク(US NIHのARDSNet、カナダとアメリカのPALISI)

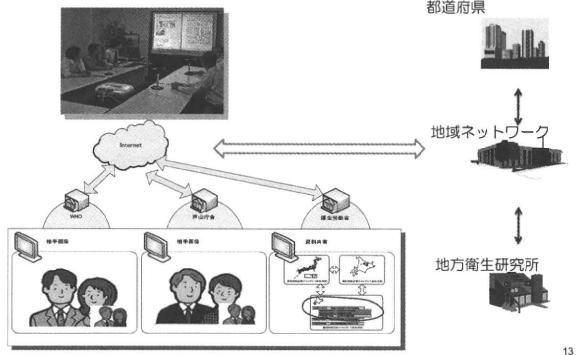


## 官民一体型の国際感染症情報の早期探知システム構築(イメージ)

- 民間ネットワークを活用した、効果的な海外の健康危機管理体制を検討



## Sensitive情報の国内共有体制



## 今後の計画

- ・疾患によって、サーベイランスとその病原体サーベイラントの目的は異なる
- ・すべての対象疾患のサーベイランスの目的を明確にしてスタンダードを作成
- ・厚生労働省、臨床医、関連学会、保健所長会へのコンサルテーション
- ・来年度中に今後のサーベイランスを考える材料として公開する

Sentinel system

代表性がない

Representative system

代表性がある

Quality Controlが可能 Quality Controlが不能