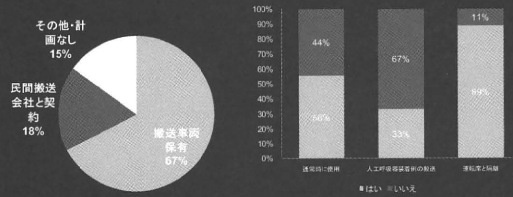


## 都道府県における搬送手段の確保の状況

第一種感染症指定医療機関に対するアンケート調査より  
N=40



第一種感染症指定医療機関がある都道府県の搬送車両保有率 74%  
第一種感染症指定医療機関がない都道府県の搬送車両保有率 59%

## 我が国における一類感染症の患者発生時の臨床的対応まとめ

- ヨーロッパ(中央集約型)等の対応の比較から日本の現状に合わせた対応を検討した
- 診断 } マニュアル、治療アルゴリズムを作成した
- 治療 }
- 治療施設・・・第一種感染症指定医療機関及び短期間の診療を可能とする一般病院の体制の整備、隣接県との連携
- 患者の搬送・・・車両、経路、介助者の確保
- 情報の共有交換・・・感染症指定医療機関同士及び検疫所(成田、東京・羽田、関空)との連携、医学TV会議ネットワークなどを使用した迅速な情報交換、

## 今後の課題

- 第一種感染症指定医療機関間の情報の共有化の強化
- 作成マニュアルの普及・拡大
- 広域モデルの更なる検討
- 搬送についての徹底化

## 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：インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究

課題番号：H20-新興-一般-002

予定期間：H20年度からH22年度まで

研究代表者：廣田 良夫

所属研究機関：大阪市立大学

所属部局：医学研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 56,000,000円 2年目 75,837,000円 3年目 78,000,000円 計 209,837,000円

### I. 研究の意義 ( ) は厚労省指示による緊急追加研究)

- (1) 新型インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性は不明.
- (2) インフルエンザワクチンの有効性は対象者の特性(ハイリスク状態)によって異なる.
- (3) 交絡因子や修飾因子を考慮した研究が少なく、インフルエンザワクチンの有効性が不明確.
- (4) 百日咳ワクチンの有効性に関し、接種回数、基礎疾患、暴露機会などの影響は不明.
- (5) 肺炎は基礎疾患の影響を受け易いため、肺炎球菌ワクチンの有効性が不安定.

### II. 研究の目的、期待される成果 ( ) は厚労省指示による緊急追加研究)

- (1) 特定集団で、新型ワクチンの免疫原性や有効性などを調査. 適切な接種回数を提示.
- (2) 主要ハイリスク集団について、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性などを提示.
- (3) 多施設共同・症例対照研究により、百日咳ワクチンの有効性や関連因子を検討.
- (4) 多施設共同・症例対照研究により、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性や関連因子を検討.
- (5) (3)及び(4)により、種々のワクチンの有効性を、継続的にモニタリングできる手法を確立.

### III. 3年間の研究成果

#### ○ 研究代表者

厚労省指示による緊急追加研究を主導、プロジェクト研究分科会を統括指導.

#### ○ 研究分担者

#### (1) 厚労省指示による緊急追加研究(廣田、大藤、入江、井手、伊藤、原、)

- ・ 新型インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性等を特定集団で調査(14集団、1,500人).
- ・ 中高生：1回接種後の sero-conversion rate(SC)は78%、sero-protection rate(SP)は91%、上昇倍数(FR)は12.8。「中高生の接種回数は1回でよい」と結論された.
- ・ 妊婦：1回接種後のSCは91%、SPは89%、2回接種による更なる上昇なし.
- ・ 慢性肝炎・肝硬変患者：1回接種後のSCは72%、SPは71%。季節性ワクチンの既接種者は抗体応答が低くなる。高齢、罹病期間が長い、INF・SNMC治療なし、で抗体応答が悪い.
- ・ 施設入所高齢者：1回接種後のSCは62%、SPは75%、FRは5.4.
- ・ 筋ジストロフィー患者：1回接種後のSCは68%、SPは73%、FRは9.7.
- ・ 身体障害者：1回接種後のSCは54%、SPは56%。2回接種による上昇なし.

- ・維持透析患者：1回接種後のSPは53%、2回接種後SPは56%。2回接種による上昇なし。
- ・血液悪性腫瘍患者：1回接種後のSPは30%、2回接種後のSPは48%。2回接種すべき。
- ・免疫抑制療法中のリウマチ性患者：2回接種後でも、SPは62歳以上で45%、インフリキシマブ投与で48%。抗体応答が悪い。
- ・0-3歳児：接種前の幾何平均抗体価(GMT)は<1:10、2回接種後で1:35~1:75。
- ・妊婦におけるコホート研究で、「呼吸器症状による医療機関受診」に対し、antibody efficacyは41~60%、ワクチン有効率は36~53%と示唆された。
- ・1~5歳小児における症例対照研究で、ワクチン有効率は25%と示唆された。
- ・何れの集団でも特記すべき副反応は認めず。免疫原性・有効性・副反応データを詳細解析中。

## (2) インフルエンザ(季節性ワクチン)分科会(小笹、鷺尾、森、井手、原)

- ・神経筋疾患患者(630人)におけるワクチン接種のOR：インフルエンザ様疾患(ILI)に対して0.41、医療機関診断インフルエンザに対して0.34。
- ・維持透析患者(175人)におけるワクチン接種のOR：迅速診断陽性例に対して0.42。
- ・小学生(2,551人)におけるワクチン接種のOR：迅速診断A陽性例に対して0.60。
- ・65歳以上の地域高齢者(1,644人)におけるワクチン接種のOR：ILIに対して0.10。
- ・ILIに対するワクチン有効率：小学生2,600人(40~68%)、小学生17,600人(19%)、中学生(22%)。
- ・米国ACIP勧告を毎年翻訳し(財)日本公衆衛生協会より出版。

## (3) 百日咳分科会(岡田、中野、吉田、大藤、原、伊藤)

- ・多施設共同・症例対照研究(対照はBest-friend methodにより選択)：症例36、対照32の解析で、DPT接種のORは0.26(P=0.322)、4回接種のORは0.27(P=0.326)。
- ・S大学集団発生事例におけるワクチン4回接種のORは、コホート研究では0.45~0.68、症例対照研究では0.09~0.19。
- ・K大学集団発生事例でワクチン有効性を調査(有効率64~81%)。

## (4) 高齢者肺炎分科会(鈴木、鷺尾、小島原、池松)

- ・多施設共同・症例対照研究(対照は呼吸器科と呼吸器科以外の診療科から選択)：症例25、対照42の解析で、季節性・新型両ワクチン接種のORは0.17。肺炎球菌ワクチンの有効性は認めるに到っていない。

## (5) 費用対効果分科会(星、廣田)

- ・63自治体で肺炎球菌ワクチン接種の実態調査。1救命年あたりの増分費用は、対象年齢を65歳以上、自己負担額を0円としたプログラムが最も効率的。

## (6) 微生物検索・病原診断分科会(加瀬、岡田、小島原)

- ・ライノウイルス、RSウイルス等、呼吸器ウイルスを鑑別検出するためのRT-PCR法を検討。

## (7) 指針等作成分科会(入江、小島原、星、鷺尾)

- ・研究結果と先行研究のレビューなどを通じ、指針等作成。新型インフルエンザの流行で作業は遅滞したが、最終年度報告書に掲載予定。

## IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 新型ワクチンの免疫原性を、同一手法で解析し、ハイリスク集団間で比較する。
- (2) 2010年以降のワクチンについて、特にA(H1N1)pdm株に関する免疫原性の変化を検討する。
- (3) 季節性インフルエンザワクチンにつき、ハイリスク集団別のデータを蓄積する。
- (4) 百日咳・高齢者肺炎の症例対照研究では、症例・対照セットを更に増やして総合解析し結論を

得るとともに、本手法の長所・短所を総括する。

- (5) (4)を参考にして、ワクチン有効性を恒常的にモニタリングするモデル手法を検討する。

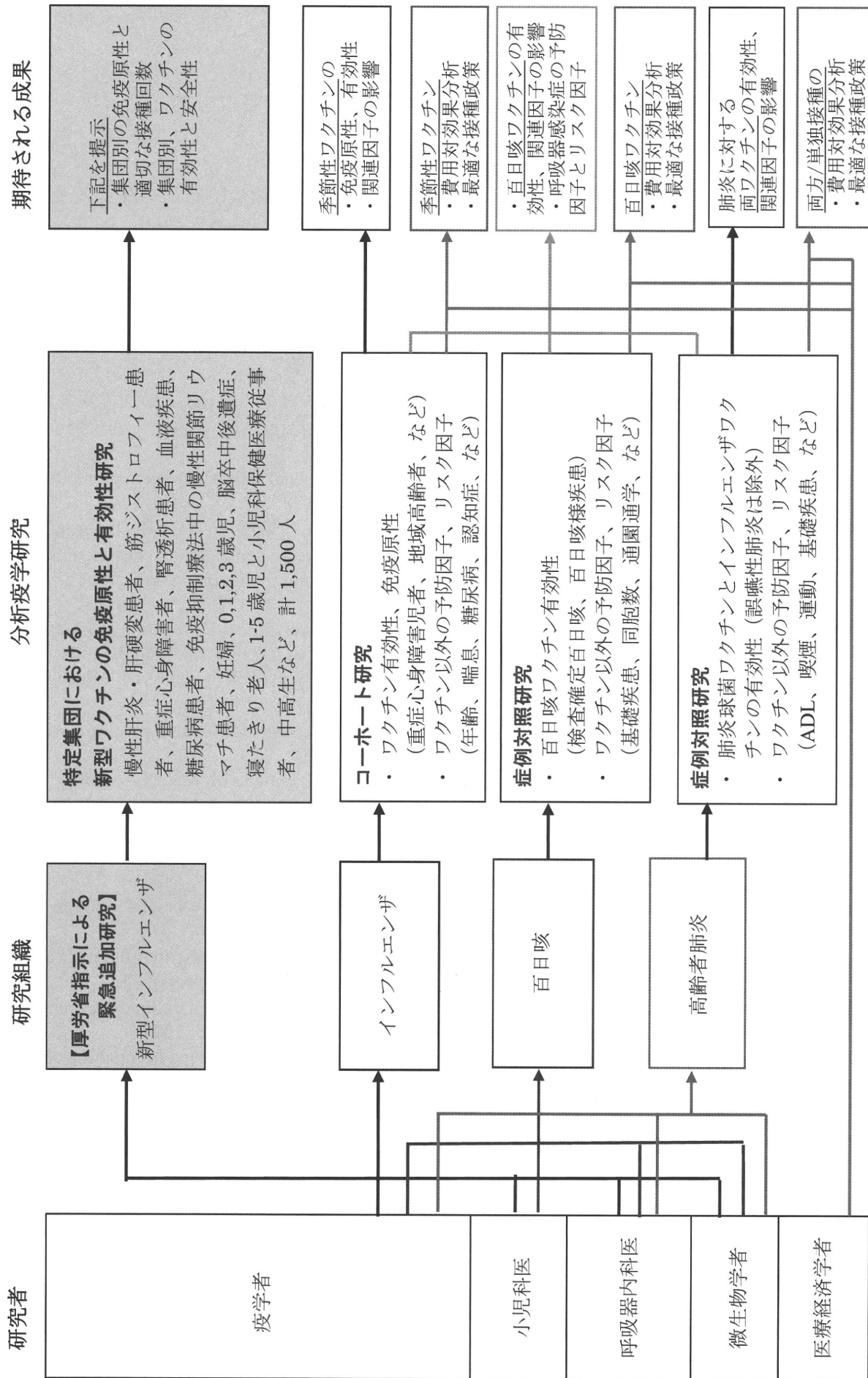
## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 中高生における新型インフルエンザワクチンの接種回数決定の根拠を提示した。
- (2) 種々のハイリスク集団におけるインフルエンザワクチンの適切な接種回数、有効性の程度を提示することにより、接種推進に根拠を与える。
- (3) DPT の有効性、接種漏れの影響、更なる booster dose の必要性有無の根拠を提示する。
- (4) 高齢者に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性、同時接種の必要性の判断根拠を提供する。
- (5) 本研究班で実施した多施設共同・症例対照研究は、今後予防接種法に位置づけられる可能性があるワクチンについて、有効性を継続的に評価する手法の参考になる。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

1. 廣田良夫・葛西健(監)、小笹晃太郎・鷲尾昌一・福島若葉・大藤さとこ(編)：米国疾病管理センター(CDC) 予防接種諮問委員会(ACIP)勧告「インフルエンザの予防と対策」、(財)日本公衆衛生協会、東京、2009。
  2. 同上、2008。
  3. Hara M, Tanaka K, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized in Japan. *Vaccine* 28: 5664-8, 2010.
  4. Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; for the Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan-With special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 27: 7031-5, 2009.
  5. Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.: Essential tools for assessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: A Japanese perspective. *Vaccine* 26: 6455-6458, 2008.
  6. Mori M, Oura A, Ohnishi H, Washio M: Confounding in Evaluating the Effectiveness of Influenza Vaccine 26: 6459-61, 2008.
  7. Ozasa K; The effect of misclassification on evaluating the effectiveness of influenza vaccines. *Vaccine* 26: 6462-5, 2008.
  8. Fukushima W, Hayashi Y, Mizuno Y, Suzuki K, Kase T, Ohfuji S, Fujieda M, Maeda A, Hirota Y. Selection bias in evaluating of influenza vaccine effectiveness: A lesson from an observational study of elderly nursing home residents. *Vaccine* 26: 6466-9, 2008.
  9. Washio M, Oura A, Mori M: Ecological studies on influenza infection and the effect of vaccination : Their advantages and limitations. *Vaccine* 26: 6470-2, 2008.
  10. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K: Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003-2004 season. *Vaccine* 26: 6477-80, 2008.
  11. Sagawa M, Kojimahara N, Otsuka N, Kimura N, Yamaguchi N. Immune response to influenza vaccine in the elderly: association with nutritional and physical status. *Gerontology* 2010 (In press).
  12. Sugimura T, Ito Y, Tananari Y, Ozaki Y, Maeno Y, Yamada T, Kudo Y: Improved antibody responses in infants less than 1 year old using intradermal influenza vaccination. *Vaccine* 26: 2700-2705, 2008.
  13. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, et al: Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiology and Infection* 137: 124-130, 2009.
  14. Sunagawa T: Global Alert and Response Against Emerging and Reemerging Infectious Diseases - an Overview-. *Global Environmental Research* 12: 63-67, 2008.
  15. Kase T, Morikawa S, Baba K: Does Influenza Viral Population Change in a Patient Infected with Influenza? Options for the control of influenza VI • Proceedings Book, Ed. Katz JM, International Medical Press, London, 2008. 623-624.
  16. Kondo M, Hoshi SL, Okubo I. Does subsidy work? Price elasticity of demand for influenza vaccination among the elderly in Japan.. *Health Policy* 91: 269-76, 2009.
- 他、欧文 24 編、和文 59 編。

Ⅶ. Ⅲ (3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

昭和 48 (1973) 年 4 月	・久留米大学 助手 (医学部公衆衛生学教室)
51 (1976) 年 3 月	・ネパール王国保健省へ長期出張 (1978 年 2 月まで)
53 (1978) 年 3 月	・筑波大学 講師 (社会医学系)
56 (1981) 年 7 月	・厚生省 公衆衛生局難病対策課、結核難病課、環境衛生局水道環境部計画課、生活衛生局企画課、各課長補佐
62 (1987) 年 1 月	・九州大学 助教授 (医学部公衆衛生学講座)
平成 11 (1999) 年 7 月	・大阪市立大学 教授 (医学部公衆衛生学講座)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

山口誠也 (筑波大学名誉教授)、広畑富雄 (九州大学名誉教授)、加地正郎 (久留米大学名誉教授)

### ・主な研究課題

- ・呼吸器感染症、特にインフルエンザの疫学
- ・ウイルス肝炎及び肝がんの疫学、骨関節疾患の疫学

### ・これまでの研究実績

- \* 小林真之、武知茉莉亜、近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、前田章子、廣田良夫。不活化インフルエンザワクチンとギラン・バレー症候群についての文献的考察。日本公衛誌 57: 605-11, 2010.
- \* Yamaguchi S, Ohfuji S, Hirota Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *J Infect Chemother*. 2010 (In press).
- \* Hirota Y. Large-scale demonstration trials. In: Use of licensed H5N1 influenza vaccines in the interpandemic period. Report of the H5N1 SAGE Working Group to the April 2009 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts. World Health Organization, 2009, 17.
- \* 武知茉莉亜、小林真之、近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、前田章子、廣田良夫：米国におけるブタ (swine) インフルエンザ集団発生 (1976 年) から全国予防接種キャンペーン開始までの経緯。厚生指標 56: 20-7, 2009.
- \* Hirota Y and Kaji M.: History of influenza vaccination programs in Japan. *Vaccine* 26: 6451-6454, 2008.
- \* Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A.; *Essential tools for accessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: Japanese perspective. Vaccine* 26: 6455-6458, 2008.
- \* Hirota Y.: Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study. *Vaccine* 26: 6473-6476, 2008.
- \* Hirota Y, Ohfuji S. Absenteeism as measure of disease burden. In: *A practical guide for designing and conducting influenza disease burden studies. World Health Organization, 2008. 8-12.*
- \* Ohfuji S, Fukusima W, Irie S, Fujieda M, Ito K, Ishibashi M, Takamizawa A, Ishikawa T, Takasaki Y, Shindo S, Yokoyama T, Yamashita Y, Shibao K, Koyanagi H, Maeda A, Hirota Y.: Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine among children less than 4 years of age. In: Katz ed. "Options for the Control of Influenza VI" Atlanta: International Medical Press 2008. 377-379.
- \* 入江伸、藤枝恵、伊藤一弥、石橋元規、高見沢明久、石川豊数、高崎好生、進藤静生、横山隆、山下祐二、芝尾京子、小柳英樹、前田章子、廣田良夫：4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答。感染症誌。81(3): 284-290, 2007.
- \* Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, and Hirota Y.: Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*, 24: 957-963, 2006.
- \* Hara M, Tanaka K, Hirota Y.: Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 23: 1457-1463, 2005.

- \* Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, and Hirota Y: Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6-36 months. International Congress Series (ICS) 1263: 666-669, 2004. ed. Kawaoka K, Elsevier.
- \* 廣田良夫 : 疫学指標とインフルエンザワクチンの有効性. 小児科臨床. 55(12): 2231-2238, 2002.
- \* 廣田良夫 : インフルエンザワクチンの副反応. インフルエンザ. 2(4): 57-62, 2001.
- \* Ambrosh F, Fedson DS, Hirota Y, et al.: Influenza vaccination in 29 countries: an update to 1997. Pharmacoeconomics 16(suppl. 1): 47-54, 1999.
- \* Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwaru J, Kataoka K, Goto S, Oka T: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. Vaccine 15(9): 962-967, 1997.
- \* Hirota Y, Fedson DS, Kaji M: Japan lagging in influenza jabs. Nature 380(6569): 18, 1996.
- \* Hirota Y, Kaji M: Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. Lancet 344(8919): 408-409, 1994.

・ **平成23年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募状況**

申請課題名：予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究

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

### インフルエンザ及び近年流行が問題となっている 呼吸器感染症の分析疫学研究

(略称:インフルエンザの分析疫学研究班)

(H20 - 新興 - 一般 - 002)

研究代表者: 廣田良夫  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

国立感染症研究所 2011/01/31

### インフルエンザの分析疫学研究班 概要

研究班構成 115人

顧問2、研究代表者1、研究分担者19、研究協力者80、共同研究者13。

疫学49、臨床47(小26、内19、産2)、ウイルス6、臨床薬理6、行政・他7

研究内容

- ① 新型インフルエンザワクチン(厚労省指示による追加研究)  
(ハイリスクグループ: 14集団、1500人)
- ② 季節性インフルエンザワクチン
- ③ 百日咳ワクチン
- ④ 高齢者肺炎(肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン)
- ⑤ "費用対効果"、微生物検案"病原診断"、指針等作成

研究の方向性

- ① 疫学者、臨床家、微生物学者、臨床薬理学者などがタイアップ
- ② 感染症を研究する疫学者の裾野を広げる
- ③ 臨床家、微生物学者、臨床薬理学者などが疫学に馴染む

### 新型ワクチンの免疫原性

### 中高生、1回目

EMA:  
抗体保有率>70%  
抗体陽転率>40%  
上昇倍数>2.5

	N	抗体保有率	抗体陽転率	上昇倍数
全体	106	91	78	11.9
中学生	60	92	83	15.6
高校生	46	89	72	8.3
中学生 Pre-titer				
<1:10	30	87	87	25.9
1:10-1:20	21	95	95	13.6
≥1:40	9	100	44	4.0
高校生 Pre-titer				
<1:10	18	78	78	13.7
1:10-1:20	15	93	93	13.9
≥1:40	13	100	38	2.4

### 新型ワクチンの免疫原性

### 妊婦、1回目

EMA:  
保有>70%  
陽転>40%  
倍数>2.5

1 回目接種 150人、2 回目接種 142人、4 週後採血 137人

1 回目・2 回目接種とも、季節性ワクチンとの同時接種なし

	N	抗体保有率	抗体陽転率	上昇倍数
全体	149	89	91	17.1

### 季節性ワクチン接種との関連

対象	N	幾何平均抗体価(GMT)				抗体保有率		
		S1	S2	上昇倍数 (S1/S0)	上昇倍数 (S2/S0)	S1	S2	
なし	114	8	159	127	20.3	16.1	92	93
あり	35	9	90	74	9.8	8.4	77	82
20日以上	17	8	120	101	15.4	13.3	88	87
19日以内	17	10	68	52	6.8	5.0	65	77

### 新型ワクチンの免疫原性

### C型慢性肝疾患、1回接種

FDA:  
保有>70/60%  
陽転>40/30%  
倍数>2.0

80人、平均年齢 64.3 歳

3 週後採血 79人、季節性ワクチンとの同時接種なし

	N	抗体保有率	抗体陽転率	上昇倍数
全体	80	71 (61-81)	72 (62-82)	10.3
<65 歳	22	85 (73-97)	61 (47-75)	18.9
>65 歳	58	61 (47-75)	63 (49-77)	8.3

### 季節性ワクチン接種との関連

対象	N	上昇倍数 (S1/S0)	接種後抗体価	
			≥1:40	≥4倍
なし	49	20.7	81	85
あり	31	3.5	55	52
23日以上	16	4.8	69	63
22日以内	15	2.5	40	40

### C型慢性肝疾患: 抗体応答(各種背景因子との関連)

対象	N	上昇倍数 (S1/S0)	接種後抗体価	
			≥4倍	≥1:40
BMI < 20.2	26	7.0	62	65
20.2-22.6	29	7.4	68	61
22.7+	25	22.3	88	88
罹病期間 < 10	26	17.8	92	77
10-17	26	10.0	72	76
18+	26	6.0	50	58
Child-Pugh Score <5	51	9.1	70	66
5+	20	8.3	70	70
IFN治療 なし	49	7.1	65	63
あり	31	18.3	87	86
SNMC治療 なし	65	12.7	78	75
あり	15	4.2	47	53



**新型ワクチンの免疫原性** **筋ジストロフィー患者**

69人 (男 59人、35.0歳)、1回接種

	抗体保有率	抗体陽転率
患者	73	68
職員	73	68

EMEA: 保有>70% 陽転>40% 倍数>2.5

**高齢者**

73人 (80.0歳、男 14)、1回接種

	抗体保有率	抗体陽転率	上昇倍数
高齢者	75	62	5.4
従業員	76	65	6.5

EMEA: 保有>60% 陽転>30% 倍数>2.0

副反応 ↓ (vs. 従業員): 倦怠感、筋肉・関節痛、発赤、腫脹、硬結、掻痒感

**新型ワクチンの免疫原性** **維持透析患者**

179人 (62.6歳、男 115人)

	抗体保有率	抗体陽転率
1回目	52	60
2回目	56	69

EMEA: 保有>70% 陽転>40% 倍数>2.5

副反応: 高齢↓、女性↑

**血液悪性腫瘍患者**

50人 (58.5歳、男 20人)

	抗体保有率	抗体陽転率
1回目	30	32
2回目	48	54

免疫原性低下: 総蛋白↓、IgG↓、IgM ↓、リツキサン

**新型ワクチンの免疫原性** **リウマチ性疾患患者**

慢性リウマチ (126)・膠原病・類縁疾患 (19)、2回接種

	抗体保有率	抗体陽転率
1回目	53	37
2回目	62	43

EMEA: 保有>70% 陽転>40% 倍数>2.5

免疫原性低下: 年齢↑、インフリキシマブ

**重症心身障害者**

105人

	抗体保有率	抗体陽転率
1回目	56	54
2回目	58	56

**新型ワクチンの免疫原性** **乳幼児**

	N	GMT (0)	GMT (1)	GMT (2)	抗体陽転率
0歳	27	5	10	34	26
1	26	5.4	16	74	58
2	27	5.3	24	51	41
3	27	5	13	74	26

EMEA: 保有>70% 陽転>40% 倍数>2.5

**新型ワクチンの有効性**

**C型慢性肝疾患患者 409人 (前向きコホート研究)**

	Incidence rate (per 1,000 person-days)	調整HR*	95%CI
<b>呼吸器症状による医療機関受診</b>			
非接種	2.53	1	
接種	2.40	0.81	0.48 - 1.35
<b>検査診断インフルエンザ</b>			
非接種	0.33	1	
接種	0.18	0.50	0.08 - 3.14
<b>入院</b>			
非接種	1.08	1	
接種	0.54	0.44	0.17 - 1.17

\* 性、年齢、BMI、他の基礎疾患、過去6か月のステロイド投与、飲酒歴、家庭内人口密度、IFN治療、肝がん、血小板数、ALT値、アルブミン値で調整

**新型ワクチンの有効性**

**妊婦 150人 (前向きコホート研究)**

「呼吸器症状による医療機関受診」に対する Antibody efficacy

	調整OR	95%CI
全期間	0.40	0.10 - 1.79
期間 A (≥1人 / 定点)	0.59	0.10 - 4.11
期間 B (≥5人 / 定点)	0.47	0.05 - 4.32

達成率 (接種前 HI価 <1:40 の者で、接種後 ≥1:40 となった者の割合): 88%

ワクチン有効率 (%) は、  
 全期間 : 60 × 0.88 = 53%  
 期間 A : 41 × 0.88 = 36%  
 期間 B : 53 × 0.88 = 47%

**1~5歳小児 (症例対照研究)**

「RT-POR陽性 (vs. 陰性)」に対するワクチン有効性

	調整OR	95%CI	P value
症例6人、対照55人	0.75	0.10 - 5.79	0.780

### 季節性インフルエンザワクチン有効性

#### 小学生（土浦市）「自己申告迅速診断陽性」に対するワクチン有効性

	接種者	非接種者	OR	95%CI	有効率 VE(95%CI)
小学校 (4校)	2007/08 1414	1110	0.32	0.21 - 0.47	68 (53 - 79)
	2008/09 1477	1074	0.60	0.39 - 0.92	40 (8 - 61)

#### 小学生・中学生（久留米市）「自己申告インフル罹患」に対するワクチン有効性

	接種者	非接種者	RR	95%CI	有効率 VE(95%CI)
小学校 (46校)	2006/07 4928	9906	0.81	0.76 - 0.87	19 (13 - 24)
	2008/09 6705	6133	0.90	0.87 - 0.94	10 (6 - 13)
中学校 (17校)	2006/07 1180	4309	0.78	0.68 - 0.90	22 (10 - 32)
	2008/09 2016	3141	0.88	0.84 - 0.93	11 (7 - 16)

### 百日咳：多施設共同・症例対照研究（平成 21年 5月～）

症例：20歳未満の日本人で、「(1)臨床的百日咳 + (2)医師による百日咳診断」

- (1) 7日以上の咳に、「①発作性の咳き込み、②吸気性笛声 (whoop)、  
③咳き込み嘔吐」の、いずれか1つ以上を伴う  
(2) 「検査結果」あるいは「過去1か月以内の百日咳患者との接触歴」

対照：性、年齢（学年）が対応する友人 2人（Best Friend Method）

症例36、対照32	調整OR*	95%CI	P value
DPTワクチン接種 / 未接種	0.12	0.01 - 2.13	0.150
接種回数			
0回	1		
3回以下	0.01	0.00 - 1.21	0.061
4回以上	0.12	0.01 - 2.12	0.147
アトピー性皮膚炎あり / なし	11.3	1.37 - 92.9	0.024
周囲の咳患者あり / なし	11.6	1.60 - 84.4	0.015

\* 性、年齢、アトピー性皮膚炎既往、歯磨き頻度、空気の入替頻度、母親の学歴、周囲の咳患者の有無、で調整

### 高齢者肺炎：多施設共同・症例対照研究

症例：65歳以上の肺炎患者

対照：性、年齢（5歳階級）、外来受診日が対応する患者 2人  
（呼吸器科 1人、呼吸器科以外の診療科 1人）

症例 48、対照 86	調整OR*	95% CI	P value
肺炎球菌ワクチン			
非接種	1		
接種	1.58	0.63 - 4.01	0.333
インフルエンザワクチン			
A：季節性・新型共に非接種	1		
B：季節性のみ接種	0.54	0.09 - 3.42	0.513
C：新型のみ接種	0.85	0.04 - 16.6	0.914
D：季節性・新型共に接種	0.17	0.03 - 1.03	0.055

\* 呼吸器系の基礎疾患で調整

## 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：我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究課題番号：H20-新興-一般-003予定期間：H20 年度から H22 年度まで研究代表者：高崎 智彦所属研究機関：国立感染症研究所所属部局：ウイルス第一部職名：室長

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 28,000,000 円 2 年目 25,000,000 円 3 年目 22,680,000 円 計 75,680,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 日本脳炎ウイルスのブタにおける蔓延状況と日本脳炎患者発生との関連性が明らかでない。
- (2) 現在日本国内で流行しているウイルス株の病原性が明らかでなく、もしウイルスが弱毒化しているとすればそのメカニズムが明らかでない。
- (3) ワクチン接種による抗体保有と自然感染による抗体保有の状況が明らかでなく、患者発生状況の関連性が明らかでない。また、ヒトの日本脳炎ウイルス自然感染状況を明らかにする必要がある。
- (4) 2005 年の日本脳炎（日脳）ワクチン積極的勧奨の差し控えによる予防接種状況の変遷と抗体保有状況の把握が今後の予防接種政策の決定に重要である。
- (5) 野生動物や愛玩動物における日脳ウイルスの感染状況が明らかではない。特に、ヒトの住環境で生活するイヌやネコなどの愛玩動物における抗体調査は重要である。
- (6) 日本脳炎ウイルスの越冬の状況は依然解明および証明されていない。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 日脳不活化ワクチン接種者の日脳ウイルス感染を確認するための NS1 抗体 ELISA キットの開発、その結果、大量の検体の非構造蛋白である NS1 抗体測定が可能となる。
- (2) 不活化ワクチンでは誘導されない非構造蛋白 NS1 抗体 ELISA キットを用いた抗体調査およびワクチン未接種者の中和抗体価陽性率から、日脳ウイルスの年間自然感染率を算出する。
- (3) 病原体の特定されない無菌性髄膜炎、急性脳炎症例の髄液から、日脳ウイルス遺伝子および日本脳炎ウイルス特異的 IgM 抗体を検出し、日脳ウイルス感染による無菌性髄膜炎、急性脳炎の実態を把握する。
- (4) 原因不明の急性脳炎に対して、日脳抗体陽性のガンマグロブリン製剤を投与された症例を検討し、血清抗体価への影響を検討する。
- (5) ブタやイノシシから日脳ウイルスを分離し、その性状を解析し、ワクチン行政に貢献する。
- (6) ヒトの住環境で生活するイヌやネコなどの愛玩動物における JEV 感染状況を調査し、ヒトの感

染リスクを明らかにする。

(7) 日本脳炎ワクチン接種年齢以下、1 歳児の日本脳炎が発生したので、標準的接種年齢が 3 歳以降でよいのか検討を必要とする。

### Ⅲ. 3 年間の研究成果

#### ・研究代表者（高崎智彦）

- (1) 兵庫県のイノシシの日脳抗体保有率の調査およびイノシシから日脳ウイルスを分離した。この分離ウイルスは、現行日脳ワクチンによって誘導された抗体により感染防御された。
- (2) 原因不明の無菌性髄膜炎症例の日脳抗体を測定し、日脳ウイルス感染例を H21 年 2 例確認した。また、H23 年には日本脳炎疑いの脳炎症例が、日本脳炎ウイルス遺伝子、抗体が陰性であることを確認し、エンテロウイルス 71 型による脳炎であることを確定した。
- (3) 国内産のガンマグロブリン製剤は日脳抗体を陽性であることを確認した。
- (4) 抗日本脳炎 IgM 抗体捕捉 ELISA 法を標準化し、地方衛生研究所に in house キットの配布を開始した。

#### ・研究分担者（小西英二）

- (1) 抗 JEV NS1 抗体測定法を従来の蛍光抗体法、酵素抗体法から、ELISA 法に改良した。
- (2) NS1 抗体 ELISA キットを用いた抗体調査および中和抗体価陽性率から、2004 年～2008 年における熊本県および 2004 年～2006 年における東京都での年間自然感染率は、両県とも平均 2～3%であった。
- (3) JEV NS1 抗体 ELISA 法の一地方衛生研究所に対して技術移転を実施し、問題点を解析し今後の技術移転方法に関して検討した。

#### ・研究分担者（倉根一郎）

- (1) 日脳ウイルス遺伝子 1 型、3 型鑑別のための高感度遺伝子検出法を開発・実用化した。
- (2) 近年本邦で分離された日脳ウイルスの病原性を感染性クローンを用いてその責任部位に関して解析した。

#### ・研究分担者（前田 健）

- (1) イヌの日脳抗体について都市部、住宅地、農村部で飼育されているイヌの抗体保有率を比較した結果、都市部でも全国平均 23.9%の陽性率であった。室内飼育犬では全国平均で 8.1%の陽性があった。沖縄県の飼育犬調査を地域に分けて実施した結果、南部では 5.9%であったのに対し、北部では 72%が陽性であり、地域で異なることが示された。地域別調査は重要であることが確認された。
- (2) 犬での実験感染により、犬も日本脳炎に感染するが、病気およびウイルス血症は認められず、人への感染源にはなりえないことを証明した。これは、犬が日本脳炎の都市部での流行を知る“おとり動物”として優れていることを示した。
- (3) 馬に致死を起こした日本脳炎ウイルスの全塩基配列の決定とマウスでの神経病原性から現在日本で流行している遺伝子型が、依然として高い神経病原性を保有していることを示した。

(4) 野生動物の調査により、イノシシ・コウモリを含む多くの動物が日本脳炎に感染しており、特にシカが高い抗体保有率を有していた。そのため、同じ偶蹄類である牛の抗体保有率を 10 年にわたり調べた結果、年度毎に日本脳炎の流行に趨勢変化があることが示された。

・研究分担者(脇口 宏)

(1) 急性脳炎発症後、ガンマグロブリン製剤を投与された症例の日脳抗体価を検討した結果、中和抗体価が陰性から、40 倍まで上昇した。病初期の日脳抗体陰性症例では誤判定の可能性があると明らかとなった。

(2) 無菌性髄膜炎症例の日脳抗体検索の結果、2009 年に 1 歳 9 ヶ月児の日本脳炎（無菌性髄膜炎）症例を確認した。

(3) 2010 年 4 月に保護者に対する大規模質問紙法調査を行い、結果は以下の通りであった。

① 本脳炎の病像や感染経路に対する理解は比較的正確であった。

② 新しい細胞培養ワクチンの存在については 73%が知らず、公費で受けられることも広く知られていなかった。

③ 子どもにワクチンを受けさせると答えた親も 1/3 にとどまっていた。

今後、積極的な広報活動がなければ、2005 年以來の日本脳炎感受性者増加にはストップがかけられないことが示唆された。ワクチン不足への懸念から PR を控えた影響が調査時点では根強く残っており、啓発が不十分なことが関連していることは明らかと思われる（2010 年度報告書）。

・研究分担者(原田誠也)

(1) 熊本県における日脳自然感染率を把握するため、感染症流行予測調査事業のインフルエンザ感受性調査で 2005 年に採取し、保存されていたヒト血清 225 検体と 2009 年に採取したヒト血清 276 検体について、50%プラーク減少法で JEV 中和抗体の測定を行った。2004 年度～2008 年度間に年代別に採取したヒト血清 1226 検体および 2009 年分 276 検体に関して小西らの開発した NS1 抗体 ELISA 法を用いて測定し、自然感染率を検討した。

(2) 2008-09 年の夏季のブタ血清各 180 検体からウイルス分離を行った結果、2008 年は 1 株、2009 年は 5 株 JEV を分離した。

(3) 2009 年 8 月の無菌性髄膜炎日脳症例（未届）が熊本県下に存在することを確認した。

・研究分担者（田部井由紀子）

(1) 2004 年～2006 年に採取された都民の血清を用いて、NS1 抗体価および中和抗体価を測定し、日脳ウイルスの自然感染率を明らかにした。

(2) 2004 年～2006 年に都内病院において脳炎・脳症、髄膜炎および脊髄炎と診断された患者の髄液を調査対象として、日脳ウイルス感染の有無を調査した結果、調査した髄液全てで日脳ウイルス遺伝子は検出されなかった。

・研究分担者(寺田喜平)

(1) 豚飼育数の多い岡山県北地区にある病院と都市部にある倉敷地区の病院において残血清を収

集する。ワクチン接種歴と抗体検査から 2 群における不顕性感染率を比較し日脳ウイルスに感染するリスクについて調査した。また、2009 年はワクチン接種者に関して NS1 抗体 ELISA キットを用いて不顕性感染率を算出した。

(2) ワクチン未接種である生後 12~36 か月における抗体を調べると、HI 抗体ではすべて陰性であったが、県北部では 92%、県南部では 75%であった。特に高知県で 1 歳の日本応援患者の発生があったことから、今後とも 3 歳以降を標準的な接種年齢としていいのかが問題と思われた。

・ 研究分担者 (竹上 勉)

(1) 石川県下の野外蚊を採集し、JEV 分離を行った。2008 年及び 2009 年に採集されたコガタアカイエカは 990 匹及び 1,366 匹であった。RT-PCR による解析で陽性あるいは擬陽性となったサンプルは 12 サンプルであったが、ウイルスは分離されていない。

(2) JEV 分離株 (遺伝子タイプ 1 型および 3 型) を用いて感染細胞における宿主遺伝子の発現を DNA マイクロアレイによって網羅的に解析したところ、IFN 経路遺伝子発現に細胞間の特性、ウイルス株間での差異がみられることを明らかにした。

・ 研究分担者 (森田公一)

(1) 長崎県下のイノシシの日脳ウイルス感染状況を調査し、ウイルス分離を試みた。

(2) 分子疫学的手法を用いて東南アジアと日本の分離株の遺伝子配列を比較検討し、日本脳炎ウイルスの東南アジアからの移動の可能性を見出した。

・ 分担研究者 (前田 健)

(1) 犬での疫学調査により、都市部でも人への日本脳炎の感染の可能性が存在することを示した。

(2) 犬での実験感染により、犬も日本脳炎に感染するが、病気およびウイルス血症は認められず、人への感染源になりえないことを証明した。これは、犬が日本脳炎の都市部での流行を知る“おとり動物”として優れていることを示した。

(3) 馬に致死を起こした日本脳炎ウイルスの全塩基配列の決定とマウスでの神経病原性から現在日本で流行している遺伝子型が、依然として高い神経病原性を保有していることを示した。

(4) 野生動物の調査により、イノシシ・コウモリを含む多くの動物が日本脳炎に感染しており、特にシカが高い抗体保有率を有していた。そのため、同じ偶蹄類である牛の抗体保有率を 10 年にわたり調べた結果、年度毎に日本脳炎の流行に趨勢変化があることが示された。

・ 研究分担者 (多屋馨子)

(1) 1999 年 4 月の感染症法改正以降、2009 年 12 月までの日脳患者は全国で 61 例の発生がみられ、中国・四国・九州地方での発生は約 8 割 (47 例) を占めている。感染症流行予測調査事業で実施している日脳ウイルス抗体保有状況調査の結果を用いて、5 年ごとに抗体保有状況を調査したところ、近年の抗体保有状況は過去 30 年間でも極めて低い状況であり、2005 年の日脳ワクチン積極的勧奨の差し控えによる予防接種未接種者の蓄積がその一番の要因と考えられるが、一方で自然感染

の減少を示していることが推察された。

(2)家畜で用いられている弱毒生ワクチン株に共通のアミノ酸変異を明らかにした。同様の株を用いた過去の結果といくつか相違点が認められているため、更なる解析が必要であることも明らかになった。また、島根県および北海道のブタ、大阪府、千葉県、長崎県、ベトナムの蚊から分離された合計 32 株の日本脳炎ウイルス全長配列を決定し、GenotypeI は約 490 年前、GenotypeIII は約 670 年前に出現してきたと予想された。

(3)日本脳炎ウイルスを媒介する蚊のミトコンドリア遺伝子、COI 遺伝子の決定に成功し日本のコガタアカイエカと海外のコガタアカイエカに大きな違いを発見した。

・研究分担者(田部井由紀子 東京都健康安全研究センター)

(1) 東京都における日本脳炎ウイルスの自然感染率(不顕性感染率)を把握するため、日本脳炎ウイルスに対する中和抗体が陽性であった都民の血清を用いて、日本脳炎ウイルス NS1 抗体を測定した。その結果、2004 年から 2006 年の中和抗体陽性者における NS1 抗体の陽性率は 6.4%であり、各年の内訳は 2004 年が 9.0%、2005 年が 4.8%及び 2006 年が 5.1%であり、日本脳炎ウイルスの自然感染率を明らかにした。

(2) 東京都内における日本脳炎ウイルス(JEV)感染症の発生動向を把握するため、2004 年から 2009 年の 6 月から 11 月の期間に東京都内の病院において採取された脳炎・脳症および髄膜炎等患者の髄液 681 件を調査対象として、リアルタイム PCR 法による JEV 遺伝子検査を行った。その結果、髄液 681 件は全て JEV 遺伝子検査陰性であり、2004 年から 2009 年の東京都においては、日本脳炎の患者発生のみならず、JEV 感染症の患者発生も無かったことが推察された。

(3) 日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が差し控えられた期間における日本脳炎ウイルスの動向を把握するため、ブタにおける日本脳炎ウイルス感染状況についての調査を行った。2005 年度から 2009 年度に都内で飼育されたブタを調査対象として、日本脳炎ウイルスに対する HI 抗体検査、ウイルス分離試験及び遺伝子検査を行った結果、2005 年の東京都のブタにおける日本脳炎ウイルス感染状況については、それ以前の 10 数年間に例をみない最大で 74%と高い抗体保有率を示し、日本脳炎ウイルスの感染が高い割合で起こっていたことが示されたものの、2006 年度から 2009 年度までの期間については、各年度全てにおいて、低い抗体保有率であり、ウイルス分離試験及び遺伝子検査においてもウイルスは検出されず、東京都のブタにおける日本脳炎ウイルスの感染状況は低い侵淫度であったことが示された。

・研究分担者(原田誠也)

(1) ブタの飼育農家の減少、飼育頭数の多頭化及び飼育地域の郊外部移動等で、ブタ血清の HI 抗体保有時期・保有率は飼育地域により差が見られた。また、現行の日本脳炎注意報発令基準では患者発生に間に合わなかった年が、過去 6 年間に 3 年認められた。

(2) ブタ血清から日本脳炎ウイルス(JEV)の分離を行ったところ、2008 年:1 株、2009 年:5 株、2010 年:5 株が分離された。遺伝子型は全て 1 型で、現在、熊本県の流行遺伝子型は I 型が主流であることが判明した。これらは、3'NCR の特徴で数種に分類され、年が異なっても同一型に分類されたことから、越冬ウイルスの存在が示唆された。

- (3) ヒトの J E V 自然感染率の究明するため、2004 年～2010 年に採取したヒト血清約 1500 検体について、中和抗体と NS 1 抗体保有状況を調査した。その結果、ワクチン未接種者の中和抗体保有率から、年間自然感染率は約 2.5%、NS1 抗体では約 1.5%と算定された。
- (4) 熊本県では、2004 年からほぼ毎年患者が発生し、入手できた 3 人の患者検体から I 型の JEV 遺伝子を検出した。また、患者の中にはワクチン未接種の 3 歳児と 7 歳児が含まれていた。3 歳児は回復したものの、後遺症が残り、7 歳児は脳炎に至らずに回復した。
- (5) 脳炎まで至らずに回復した患者が見られたことから、過去に搬入された原因不明髄膜炎・脳炎の保存髄液 225 検体から、リアルタイム PCR 法による JEV 遺伝子及び IgM capture ELISA 法による及び IgM 抗体検査を行った。その結果、JEV 遺伝子は検出されなかったものの、4 検体から IgM 抗体が検出された。

・研究分担者(玉那覇康二)

(1) 1985～2009 年の沖縄県の日本脳炎ウイルス流行予測感染源調査結果および県内のブタ飼養状況等から、近年、沖縄本島の日本脳炎ウイルス活動状況は地域により異なるようになったと考えられた。2009～2010 年に沖縄本島中南部の 7 市町 26 農家から日本脳炎ワクチン未接種の繁殖豚の血液 190 検体を採集し、日本脳炎抗体保有状況を調査したところ、抗体保有率は市町により 56.0～85.7%と差がみられた。

(2) 2005～2007 年に採集した沖縄県宮古島、石垣島、久米島、与那国島の 5～10 ヶ月齢のブタ血液中の日本脳炎ウイルス抗体保有率を調査した結果、宮古島 0%(0/125)、石垣島 4.5%(5/112)、久米島 0%(0/42)、与那国島 0%(0/54)を示し、これらの島の日本脳炎ウイルス活動は、沖縄本島に比べて極めて低いと考えられた。

(3) 2005 年に石垣島で採集したブタ血清から検出された日本脳炎ウイルス遺伝子は、近年、国内では分離されなくなった遺伝子型 3 型で、2006～2008 年に台湾で分離された日本脳炎ウイルスに最も近縁であったことから、この日本脳炎ウイルスは台湾から侵入してきた可能性が示唆された。

(4) ブタが飼育されていない西表島において、2008～2010 年に採集したイノシシ血液中の日本脳炎ウイルス抗体保有率 60.7%(34/56)は、2000～2005 年の同調査で示された保有率 3.7%(1/27)から有意に増加しており、また、2009～2010 年には 2-ME 感受性抗体(IgM 抗体)が検出されたことから、イノシシが日本脳炎ウイルス感染環を形成した可能性や、島外から日本脳炎ウイルスが侵入した可能性が示唆された。

(5) 沖縄本島において 1972～1976 年に分離され、凍結乾燥保存されていた日本脳炎ウイルスの E 領域の塩基配列を解析し、既報告株との系統解析を行ったところ、1968～1992 年の沖縄本島の日本脳炎ウイルスは遺伝子型 3 型であるが、1979～1983 年の間に異なる系統に変わっており、いずれも台湾や中国などのアジア、東南アジアに由来する株であることが示唆された。

・研究分担者(砂川富正)

沖縄県における媒介蚊調査および原因不明急性脳炎中の日本脳炎の紛れこみ調査を実施した。



#### IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 感染研製抗日本脳炎 IgM 捕捉 ELISA キットを地方衛生研究所アルボウイルスセンターに配布し、急性脳炎サーベイランスを充実させる。今回明らかとなった日本脳炎ウイルス自然感染率の調査については、国内の自然感染率を明らかとするために、調査対象とする地域及び調査年度をさらに拡大して調査を行う必要があるとおもわれる。
- (2) 2005年以降の日本脳炎ワクチン積極的勧奨差し控え以降、日本脳炎感受性者が蓄積している現状があり、小児日本脳炎患者の発生が目立つ傾向にあり、本邦におけるとくに小児日本脳炎患者発生の動向を継続的に監視することが重要である。高知県で1歳の日本応援患者の発生があったことから、今後とも3歳以降を標準的な接種年齢としていいのかが問題と思われた。
- (3) 新しい(細胞培養)日本脳炎ワクチンは認知度、接種への動機づけともに低いことが明らかになったことから、今後積極的にワクチン接種を推進するべく広く啓発することが必要である。
- (4) 日本脳炎ウイルス自然感染状況を把握するために、全国規模でNS1抗体の測定を行うための実験室マニュアル作成
- (5) ウエストナイルウイルスなどの新たなフラビウイルスの侵入に備えて、国内での野生動物・生産動物・伴侶動物を含む監視を継続する。また、ヒトの住環境における日本脳炎ウイルスの増幅動物の調査をする。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 日本脳炎ウイルス自然感染率というワクチン行政に重要な疫学情報因子を提供した。
- (2) 厚生労働省感染症流行予測事業のJEV感染源調査を有効に機能させるためには、調査期間の地域による見直し、検体採取地域の選定と注意報発令基準の見直しが必要である。
- (3) 新しい(細胞培養)日本脳炎ワクチンは認知度、接種への動機づけともに低いことが明らかになった。今後積極的にワクチン接種を推進するべく広く啓発することの必要性を考慮すべきである。
- (4) 日本の最南端に位置する沖縄県での日本脳炎ウイルスのサーベイランスは、国外から侵入する株の検出等により、国内全体の感染症サーベイランスにとっても重要な知見となる。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者(高崎智彦)

- (1) Tajima S, Nerome R, Nukui Y, Kato F, Takasaki T, Kurane I. A single mutation in the Japanese encephalitis virus E protein (S123R) increases its growth rate in mouse neuroblastoma cells and its pathogenicity in mice. *Virology*. 396:298-304. 2009
- (2) 高崎智彦. 細胞培養日本脳炎不活化ワクチン—純国産ワクチンの今後の展望. *医学のあゆみ*. 234:209-212. 2010
- (3) 高崎智彦、小滝徹、倉根一郎、澤辺京子、林利彦、小林睦生. 冬期に捕獲されたイノシシからの日本脳炎ウイルスの分離. *病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report)* 30(6):156-157. 2009

- (4) Nidaira M, Taira K, Itokazu K, Okano S, Kudaka J, Nakamura M, Ohno A, Takasaki T. Detection of Japanese encephalitis virus genome in Ryukyu wild boars (*Sus scrofa riukiuanus*) in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61(2):164-165. 2008

分担研究者 (小西英二)

- (1) Konishi E, Kitai Y, Nishimura K, Harada S. Antibodies to bovine serum albumin in human sera: problems and solutions with casein-based ELISA in the detection of natural Japanese encephalitis virus infections. *Jpn J Infect Dis.* 63, 296-298, 2010.
- (2) Konishi E, Kitai Y, Tabei Y, Nishimura K, Harada S. Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program. *Vaccine.* 28, 2664-2670, 2010.
- (3) Konishi E. : Status of natural infection with Japanese encephalitis virus in Japan: prevalence of antibodies to the nonstructural 1 protein among humans and horses. *Vaccine.* 27, 7129-7130, 2009.
- (4) Konishi E, Kitai Y. : Detection by ELISA of antibodies to Japanese encephalitis virus nonstructural 1 protein induced in subclinically infected humans. *Vaccine.* 27, 7053-7058, 2009.
- (5) Teiichi Matsunaga, Mizue Shoda, Eiji Konishi: Japanese encephalitis remains common in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal* 27, 769-770, 2008.
- (6) 小西英二、北井陽子. 日本脳炎ウイルス NS1 抗体の ELISA による測定: ヒト血清を対象とした基礎的条件の確立. 病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 30(6):155-156. 2009

・分担研究者 (森田公一)

- (1) Nabeshima T, Loan HT, Inoue S, Sumiyoshi M, Haruta Y, Nga PT, Huong VT, del Carmen Parquet M, Hasebe F, Morita K. Evidence of frequent introductions of Japanese encephalitis virus from south-east Asia and continental east Asia to Japan. *J Gen Virol.* 90:827-32. 2009

・分担研究者 (脇口 宏)

- (3) 前田明彦、脇口 宏: 特集 新時代のワクチン戦略について考える  
各論 1. 勧奨接種のワクチン—現行ワクチンの問題点と将来に向けて 2) 日本脳炎. *臨床検査* 54: 1882-1367, 2010

・分担研究者 (寺田喜平)

- (1) 荻田聡子、寺田喜平、片岡直樹、高崎智彦、倉根 一郎、梶俊作、桑門克治、御牧信義、中島英和、高山裕規. 岡山県における日本脳炎のリスク調査. *小児科臨床* 61: 795-799, 2008

## ・ 分担研究者(前田 健)

- (1) Shimoda H, Ohno Y, Mochizuki M, Okuda M, Iwata H, Maeda K\*. Dogs as sentinels for human infection with Japanese encephalitis virus. *Emerg. Infect. Diseases*. 16(7):1137-1139. 2010
- (2) Ohno Y, Sato H, Suzuki K, Yokoyama M, Uni S, Shibasaki T, Sashika M, Inokuma H, Kai K, Maeda K\*. Detection of antibodies against Japanese encephalitis virus in raccoons, raccoon dogs and wild boars in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 71(8):1035-1039. 2009
- (3) 前田 健「イヌジステンパーウイルスおよび日本脳炎の抗体保有状況と課題」兵庫県におけるアライグマの現状(兵庫県森林動物研究センター研究部編集)第6章 p55-65, 2009
- (4) 前田 健:野生動物、伴侶動物、生産動物、昆虫、人が関与する日本脳炎ウイルス. *Journal of Veterinary Medicine* (獣医畜産新報)(文永堂) 2010

## 分担研究者(田部井由紀子)

- (1) 田部井由紀子、岩崎則子、岡崎輝江、長谷川道弥、保坂三継、甲斐明美、小西英二. 病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 30(6):154-155. 2009
- (2) Eiji Konishi, Yoko Kitai, Yukiko Tabei, Kouichi Nishimura, Seiya Harada: Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program. *Vaccine*, 28, 2664-2670, 2010
- (3) 田部井由紀子, 長谷川道弥, 岡崎輝江, 岩崎則子, 菅野このみ, 細矢博子, 岩越一之, 林志直, 甲斐明美: 都内のブタにおける日本脳炎ウイルスの感染状況. 東京都健康安全研究センター研究年報, 61, 2010.

## 分担研究者(原田誠也)

- (1) Eiji Konishi, Yoko Kitai, Yukiko Tabei, Koichi Nishimura, Seiya Harada. Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program: *Vaccine*, 28, 2664-2670, 2010
- (2) Eiji Konishi, Yoko Kitai, Koichi Nishimura, and Seiya Harada. Antibodies to bovine serum albumin in human sera: problems and solutions with casein-based ELISA in the detection of natural Japanese encephalitis virus infections: *Jpn. J. Infect. Dis.*, 63, 296-298, 2010
- (3) 原田誠也、西村浩一. 熊本県における日本脳炎ウイルスの活動状況. 病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 30(6):153-154. 2009

## 分担研究者(玉那覇康二)

- (1) Minoru Nidaira, Katsuya Taira, Shou Okano, Takenori Shinzato, Takashi Morikawa, Mitsuo Tokumine, Yuko Asato, Yukihiro Tada, Kunitarou Miyagi, Seiko Matsuda, Kiyomasa Itokazu, Jun Kudaka, Masaji Nakamura, Kouji Tamanaha. Survey of Japanese Encephalitis Virus in Pigs on Miyako, Ishigaki, Kume, and Yonaguni Islands in Okinawa, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2009年
- (2) 仁平稔、平良勝也、岡野祥、松田聖子、糸数清正、久高潤、中村正治、玉那覇康二、宮城国太郎、多田雪宏. 沖縄県石垣島のブタからの日本脳炎ウイルス抗体および遺伝子型Ⅲ型の日本脳炎ウイルス遺伝子の検出.

病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 30(6):155-156. 2009

分担研究者 (倉根一郎)

(1)Tajima S, Nerome R, Nukui Y, Kato F, Takasaki T, Kurane I. A single mutation in the Japanese encephalitis virus E protein (S123R) increases its growth rate in mouse neuroblastoma cells and its pathogenicity in mice. *Virology*. 396:298-304. 2009