

201123002A

**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 23 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 岡部信彦**

**平成 24 年 (2012) 3 月**

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- ワクチン戦略による麻疹及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

### II. 分担研究報告

#### I. 麻疹

1. 2012 年麻疹排除にむけた取り組みと進捗状況  
多屋 馨子、他…………… 15

#### II. 風疹

2. 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  
平原史樹、他…………… 19

#### III. 流行性耳下腺炎、水痘

3. 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  
庵原俊昭、他…………… 25

4. ムンプスウイルスの中枢神経病原性遺伝子に関する研究、および国内流行株の分子系統学的解析に関する研究  
木所 稔、他…………… 31

5. 水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫応答の測定  
森 康子、他…………… 41

6. サイクリングプローブ法による VZV 野生株、ワクチン株の迅速判別法の確立ならびにロタウイルスによる脳炎例・死亡例の全国調査  
吉川哲史、他…………… 43

#### IV. 日本脳炎

7. 国の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動向第 2 報:福岡市における平成 23 年度の動き  
宮崎千明…………… 47

8. 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期接種における安全性、有効性に関する臨床研究 岡田 賢司、他	52
<b>V. 百日咳</b>	
9. 「百日咳データベース、および Hib データベースの運用」 大日康史、他	65
10. 百日咳の実験室診断-パラ百日咳の血清診断- 中山 哲夫、他	78
11. 大学における百日咳流行の予防・制御に関する研究 蒲地 一成、他	82
<b>VI. Hib 感染症 肺炎球菌感染症 細菌性髄膜炎</b>	
12. 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 富樫武弘、他	85
13. 肺炎球菌ワクチンと肺炎球菌血清型特異抗体価に関する研究 石和田 稔彦、他	89
14. 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(2011年)に関する研究 生方 公子、他	91
15. 肺炎球菌コンジュゲートワクチン導入による血清型および DNA シークエンスタイプの変化に関する研究 常 彬、他	96
16. 慢性閉塞性肺疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫原性に関する研究 大石和徳、他	101
<b>VII. ヒトパピローマウイルス(HPV)</b>	
17. 子宮頸癌及び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	

	今野 良、他	107
<b>VIII.</b>	<b>ロタウイルス</b>	
	18. ヒトロタウイルス G2P[4]株 VP7 遺伝子の経年的変異解析	
	堤 裕幸、他	113
	19. 腸重積症の疫学に関する研究とモニタリング	
	神谷 元、他	116
	20. 新潟県における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施	
	齋藤 昭彦、他	122
	21. ロタウイルスワクチンの費用対効果分析	
	大日康史、他	123
<b>IX.</b>	<b>インフルエンザ</b>	
	22. 東日本大震災後の避難所でのインフルエンザ流行状況に関する研究	
	押谷 仁	129
<b>X.</b>	<b>予防接種率、感染症相談</b>	
	23. 全国 BCG, DPT3種混合, MR ワクチン1期累積接種率:2011 年調査報告	
	高山 直秀、他	133
	24. 就学前, 麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン2期接種の全国累積接種率調査: 2011 年度調査結果	
	高山 直秀、他	140
	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: 2011 年度調査報告	
	高山 直秀、他	144
	26. 「予防接種管理ソフトの改良」	
	大日康史	150
	27. 医療および行政機関を対象としたインフルエンザを含むワクチンで 防げる感染症 (VPD) など感染症全般に係る電話相談窓口	

山寺静子、他	163
<b>X I. ポリオ</b>	
28. 不活化ポリオワクチンの個人輸入の実態調査	
細矢 光亮、他	171
<b>資料 I. 予防接種で予防可能な疾患の年齢群階級別報告数 2011 年 感染症発生動向調査 2012 年 3 月 3 日現在</b>	
国立感染症研究所 感染症情報センター	177
<b>資料 II.</b>	
麻しん排除にむけた積極的疫学調査ガイドライン(第三版)	
医師による麻しん届出ガイドライン(第三版)	
医療機関での麻疹対応ガイドライン(第三版)	
2011 年度 9 月末、12 月末麻しん風しんワクチン接種率調査	
麻疹の検査診断の考え方	
国立感染症研究所感染症情報センター麻疹対策技術支援チーム	181
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	253
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	265

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 本研究班においては 1) 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。 2) 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。 3) 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、などを大きな目的としている。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などに関する検討等である、これらについて基礎、臨床、疫学、医療経済学の観点から検討するものである。

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。

研究成果の総括： 1) 疫学研究、臨床研究により、発生動向の詳細な解析、重症化例の解析、予防接種副反応例、累積予防接種率、定期予防接種への導入による疾病構造の変化などについて、検討を行った。基礎研究としては、分子生物学的手法を用いたワクチンウイルス、新遺伝子型ウイルスの解析、ワクチンの安全性に関する検討、新たな検査法などの研究開発を進めた。

2) 麻疹排除(elimination)に関しては、2000 年には推計 20-30 万人の麻疹は 2010 年には 455 例、2011 年は 434 例となり、国内流行株である D5 は分離されなくなっており、elimination 状態に近づいてきている。先天性風疹症候群もこのところゼロが続いていたが、2011 年には成人での小規模発生があり、CRS1 例が登録されている

3) 本研究班で行った研究により細胞培養日本脳炎ワクチンの定期勧奨接種が再開された。麻疹、風疹、Hib, 肺炎球菌, HPV, 水痘、ムンプス、百日咳、ポリオなどのワクチンに関する有効性、安全性、副反応などに関する本研究班における・疫学・臨床・基礎・経済学的データを、国の審議会・委員会等に参考資料として多数提出した

4) 東日本大震災時のインフルエンザ調査、不活化ポリオワクチン実態調査、ロタウイルスワクチン導入に伴う腸重積症調査の準備など、本研究班発足当初の計画にないテーマでも、行政ニーズも踏まえた研究として年度途中でスタートさせたものも多く、それぞれの成果を国に提出した。

#### 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
- 年度途中より、常 彬（国立感染症研究所細菌1部主任研究官に変更）
- ・細矢光亮 福島県立医科大学小児科学講座教授（年度途中より追加研究担当として参加）

#### 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。

また東日本大震災時の避難所におけるインフルエンザ発生調査とそのリスク分析を昨年度(平成22年度)末に緊急開始を行ったが、その調査は年度をまたがり、また調査のまとめは今年度(平成23年度)に行った。

経口生ポリオワクチン(OPV)から不活化ポリオワクチン(IPV)への移行がいよいよ現実になってきた一方、個人輸入によるIPVを求める保護者、またそれを実施する医療機関が増加してきたためその実態調査を緊急追加研究として行った。

さらにロタウイルスワクチンの新規導入にあたり、副反応として注意を払うべき腸重積症についてのサーベイランスが国内では実施されていないところから、本研究の一環と

して腸重積サーベイランス開始の準備を行った。

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10名、疫学グループ3名、基礎医学グループ7名、計20名（研究代表者1および研究分担者19）、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、大学医学部、研究機関等の分野から、幅広く構成されている。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・国際医療福祉大学、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。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などのために、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

2012年麻疹排除にむけた取り組みと進捗状況（研究分担者：多屋馨子・大日康史ほか）麻疹排除(elimination)に関しては、2000年には推計20-30万人であった麻疹はその後の取り組みにより2010年には455例、2011年は434例となり、国内流行株であるD5は分離されなくなっており、elimination状態に近づいてきている。本研究班では、目標2012年の国内麻疹排除に向けて、さらに取り組みを強化した。麻疹排除に向けた取り組みとしては、「1例発生したらすぐ対応！」「2回の予防接種率をそれぞれ95%以上に！」「麻疹と診断したら麻疹ウイルス直接検出による検査診断を！」が重要な柱と考えているが、各種ガイドラインの改定を実施し、それぞれ第3版として国立感染症研究所感染症情報センターのホームページに掲載した。接種率に関しては、2011年9月末、12月末の接種率について、中間報告としてまとめ厚生労働省に報告した。麻疹の発生状況を考慮すると、2011年わが国は麻疹輸出国から麻疹輸入国に転じたと考えている。今後は、全例の検査診断をより徹底し、海外渡航前の予防接種や、海外からの輸入例からの感染拡大防止に向けた取り組みを一層強化することが必要である。これを目的に、麻疹検査診断の考え方をまとめ、国の麻疹対策会議に提出した。

### 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、多屋馨子ほか）

風疹は、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2回接種法の導入がなされ、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。さらに麻疹と同様、3期4期接種も行われている。風疹および麻疹が2008年より全数報告となり、2010年までは患者数が年々減少していたが、2011年には風疹患者数が増加し2008年を上回った。

海外で罹患し帰国後に家族が感染した例の報告や、流行ウイルス株の遺伝子型検索から、海外からの輸入感染症としてのリスクが明らかになった。子育て世代の30～40代男性は他の世代に比べ明らかに風疹感受性者が多く、この世代の男性が海外渡航する際にはMRワクチン接種を勧奨する必要がある。

抗体価別の風疹ワクチン接種効果の検討では、抗体陰性者は高い抗体獲得率を示すが、接種前のHI抗体価の上昇に従って有意な抗体上昇率が低下する傾向にあり、長期的には接種対象者は抗体陰性者でよいと考えられる。しかし再流行が危惧される現状では、対応策を緩和すべきではない。風疹罹患疑い妊婦の正しいリスク評価と症例把握のために、二次相談窓口の機能向上が必要である。

### 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、水痘はワクチンで予防が可能な疾患であるが、国内では接種率が低いため繰り返し流行が認められている。今年度は二つの方法でムンプスワクチン・水痘ワクチンの有効性の調査を行った。まず、専門学校生84人（平均年齢18.5±2.3歳）を対象にムンプスと水痘のワクチン歴と既往歴を調査した。各ワクチンの有効率は、ムンプスワクチン71.3%（ $P=0.00089$ ）、水痘ワクチン73.9%（ $P=0.00021$ ）であった。ムンプス抗体陰性者、同等者21人にムンプスワクチンを接種したところ、有意上昇を認める抗体価は4.37 EIA 価以下であった。次に、水痘流行を認めた保育園において水痘ワクチン有効性の調査を行った。有効率は、2008年の流行では52.4%（ $P=0.00208$ ）、2010/11年の流行では55.7%（ $P=0.00247$ ）と、統計学的に有意な効果が認められた。ワクチン歴がある児の水痘罹患率は、2008年の調査45.5%、2011年の調査54.7%と高率であった。以上の結果から、ム

ンプスワクチン、水痘ワクチンともに有効なワクチンであるが、水痘ワクチンでは接種後の水痘罹患率が高く、水痘ワクチンによって流行抑制を図るならば、初回接種後早期（1年以内）に2回目の接種が必要と思われた。

Ⅲ-2：ムンプスウイルスの中枢神経病原性遺伝子に関する研究、および国内流行株の分子系統学的解析に関する研究（分担研究者 木所 稔、庵原俊昭ほか）

ムンプスウイルスの中枢神経病原性に関わる遺伝子を特定することはムンプスウイルスの病原性発現機構を解明する上でも、新ワクチンの開発や品質管理においても重要である。本研究では、リバーシジェネティクス法を確立し、強毒株Y213から組換えウイルスrY213を作成した。しかし、rY213は高度に弱毒化しており原株の性状を反映していなかった。その原因はrY213の遺伝的多様性の低下によるものと推定された。そこでr213の遺伝的多様性を変異原処理によって増加させたところr213の病原性が原株と同程度に回復した。この病原復帰ウイルスのより詳細なゲノム解析から、病原復帰ウイルスにはP遺伝子とL遺伝子内に2ヶ所のアミノ酸置換が存在し、これらの変異をrY213に導入した組換えウイルスはいずれも病原性が復帰した。従って、この2ヶ所の変異がムンプスウイルスの病原性復帰に関わることが明らかとなった。

日本国内で流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析は、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。本研究では1993年から2011年にかけて三重県内で分離されたムンプスウイルスについて分子疫学的解析を行い、流行株の経年変化について解析した。その結果、1990年代は遺伝子型BとJが主に流行していたが、1999年に突然G型とL型に取って代わられ、2000年以降現在までG型が流行の主流占めることが明らかとなった。

Ⅲ-3：水痘帯状疱疹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。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。

本研究では、水痘ワクチン接種者においてウイルス特異的な細胞性免疫応答を測定し、さらにはワクチン効果と細胞性免疫応答の相関性を解析する予定である。また、免疫抑制者においてウイルス特異的な細胞性免疫能を測定し、帯状疱疹発症の相関性を解析したいと考える。細胞性免疫応答は、IFN $\gamma$ -ELISPOT法を用いて行う。今回は、MRワクチン水痘ワクチン同時接種群と水痘ワクチンまたはMRワクチン単独接種群間で、VZV特異的な免疫能を評価した。免疫反応を評価するため、被検児の末梢血単核球(PBMCs)を用いてELISPOTアッセイを実施した。今回、接種4週後の検体で細胞性免疫能を測定しているが、細胞性免疫獲得の時期の検討も必要であるかもしれない。今後は、単核球の分離や輸送条件の検討も必要であると考えられる。

Ⅲ-4：サイクリングプローブ法によるVZV野生株、ワクチン株の迅速判別法の確立ならびにロタウイルスによる脳炎例・死亡例の全国調査(研究分担者 吉川哲史ほか)  
サイクリングプローブ法を用いたリアルタイムPCR法によるVZV野生株・ワクチン株の迅速な鑑別法を開発した。ワクチン株、野生株共に特異的にかつ効率良くウイルス遺伝子を増幅することが確認できた。サイクリングプローブ法によるVZV野生株・ワクチン株鑑別法は、ワクチン株、野生株共に特異的にかつ効率良くウイルス遺伝子を増幅することが確認できた。今後、臨床検体を用いた検討を加え現場での有用性について検討を進める予定となった。

#### IV. 日本脳炎

IV-1：国の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：福岡市における平成23年度の動き(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22年度に引き続き、平成23年4月から勧奨年齢

の拡大が図られ、5月に特例対象者への接種も認められた。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。新ワクチンの登場と接種勧奨の再開により、年間接種数は大幅に増加し、平成16年度レベルを大幅に上回っていた。1期初回の接種数は順調に回復したが、1期追加接種、2期接種、接種遅れ者への接種ははまたそれに及ばなかった。幼児の免疫ギャップはなお残存しており、さらなる接種勧奨の追加と啓発が期待される。

IV-2：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期接種における安全性、有効性に関する臨床研究(研究分担者：岡田賢司ほか)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)の第2期接種における安全性及び有効性を検討することを目的に、薬事法承認並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協力を得て、今回の研究に参加可能な10医療機関と本研究を実施した。

平成23年11月5日までに60名の接種を完了し、副反応調査票の回収と中和抗体価の測定を終了した。なお、接種前後の抗体価が測定された60名のうち、接種後の採血時期がプロトコルの規定を逸脱(ワクチン接種後6週間を超過し採血)した2名については、有効性の検討から除外し、58名について集計解析した。

安全性はワクチンを接種した全員の60名について集計解析した。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)の第2期接種の安全性に特段の問題は認められず、また、接種後の抗体価の上昇は良好であった

#### V. 百日咳

V-1：百日咳データベース、およびHibデータベースの運用(研究分担者：大日康史、多屋馨子ほか)

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、感染症法に基づいた発生動向調査では得ることができない。そこで、2011年においても、継続的に詳細なデータを収集した。

方法は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、百日咳は、年齢別、月別、都道府県別、予防接種有無別、検査別、転帰とし、Hib は年齢別、月別、検査別、転帰、などの情報とした。

「百日咳データベース」では 2008 年 5 月 8 日～2011 年 12 月 27 日報告で、報告百日咳症例数 1,095 例であった。「Hib データベース」2008 年 8 月～2011 年 12 月 27 日報告で、報告症例数 343 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が、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、サマリーを定期的に報告する。

V-2：百日咳の実験室診断 -パラ百日咳の血清診断- (研究分担者：中山哲夫ほか)  
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。百日咳の症状は B. pertussis 以外にも B. parapertussis の感染でも同じ症状を示すことが知られているが、パラ百日咳の症状は百日咳と比較すると一般に軽症とされているものの、百日咳の症状は不顕性感染を含め軽症例も多く臨床像から診断は困難で実験室診断に依存することになる。パラ百日咳の実験室診断は分離に頼ることになるが、分離率は低く血清診断法は確立されていない。百日咳の実態を明らかにするためにはパラ百日咳の実験室診断法を確立する必要がある。

2010 年から東京都で地域的な百日咳の流行を認め 43 例が臨床的に百日咳と診断され百日咳菌は 3 例から分離され LAMP 法で 24 例から B. pertussis 遺伝子が検出され B. parapertussis も 3 例分離された。パラ百日咳菌の分離された患者血清のプロテオーム解析の結果、パラ百日咳外膜タンパク (p150)、線毛抗原 (p26)、低分子タンパク (p21)、ペプチドグリカン結合タンパク (p18) が陽性反応を示した。p18 はコントロール血清と差がなく診断価値は低く臨床的に百日咳と診断された血清では p150 と p21 抗体が有意な相関関係を示した。百日咳 PT 抗体と重複する

ことは少なくパラ百日咳の診断が可能と考えられた。

V-3：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、昨年 (平成 22 年度) 度に引き続き医学部生を対象とする百日咳保菌調査を実施した (第 3 回調査)。調査は百日咳の流行シーズンである 5 月に実施し、2 大学の医学部生 100 名について遺伝子検査を行った。その結果、昨年度の第 1 回、第 2 回調査と同様に百日咳菌の陽性者は 0 名であり、保菌者は認められなかった。これまでの調査結果から、平常時に医学部生が百日咳保菌者となる可能性は低く、大学等で発生する集団感染は百日咳菌の施設侵入により引き起こされることが指摘された。なお、第 3 回調査では百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* の遺伝子検査を同時に実施し、1 名から同菌の遺伝子を検出した。

VI. Hib 感染症・細菌性髄膜炎・肺炎球菌感染症

VI-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 (富樫武弘、堤 裕幸、生方公子ほか)

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 23 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 8 例、女 8 例) であった。起因菌はインフルエンザ菌 9 例 (56.3% うち 8 例が b 型、1 例は血清型不明)、肺炎球菌 5 例 (31.3%)、大腸菌 1 例 (6.3%)、GBS 1 例 (6.3%) であった。発症年齢は 0～4 ヶ月 3 例 (Hib 1 例、大腸菌 1 例、GBS 1 例)、4 ヶ月～1 歳未満 4 例 (Hib 3 例、肺炎球菌 1 例、GBS 1 例)、1～5 歳未満 9 例 (Hib 4 例、Hi 1 例、肺炎球菌 4 例) であった。Hib 8 株をアンピシリン感受性で分類すると gBLNAR が 5 株、gLowBLNAR 2 株、不明 1 株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性は 6C (gPISP、7 価肺炎球菌ワクチン非含有) 2 株と 6B (gPRSP、7 価肺炎

球菌ワクチン含有型) 1 株、23F (gPRSP、7 価肺炎球菌ワクチン含有) 1 株であった。予後では肺炎球菌による 0 歳 8 ヶ月女児が難聴・硬膜下血腫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 4.4 例/年、肺炎球菌が 2.7 例/年の発症頻度であった。平成 23 年 12 月までの北海道における Hib ワクチン (アクトヒブ®) のカバー率は、大略 40%、PCV7 のそれも大略 40%であった。Hib ワクチンや 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの広範な接種により、Hib 髄膜炎や侵襲型肺炎球菌の発症が抑えられることが予想される。両者のワクチンの定期接種化が喫緊の課題であり、さらに 13 価肺炎球菌ワクチンの早期の導入が待たれる。

VI-2 : 肺炎球菌ワクチンと肺炎球菌血清型特異抗体価に関する研究 (研究分担者: 石和田稔彦ほか)

若年成人と日本人献血由来免疫グロブリン製剤中の 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に含まれる肺炎球菌血清型別 IgG 抗体価を測定した。日本人若年成人、日本人献血由来免疫グロブリン製剤では、血清型 6B、14、19A に対する抗体価は、血清型 4 に対する抗体価と比較し数倍高かった。免疫グロブリン中の肺炎球菌特異抗体価の保有状況は、米国の報告とは異なる結果であった。このことから自然歴で得られる抗体価は、社会環境により異なることが示唆された。免疫グロブリン製剤中には、肺炎球菌血清型別特異抗体は十分に含まれており、免疫グロブリン製剤投与により、重症肺炎球菌感染症に対する治療効果が期待できると考えられた。

VI-3 : 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 (2011 年) に関する研究 (分担研究者: 生方公子ほか)

平成 23 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インフルエンザ菌 (Hib) と肺炎球菌について、莢膜型別、耐性遺伝子解析による耐性化動向を解析した。インフルエンザ菌は総計 44 株の送付を受けた。大多数は莢膜型 b (Hib) 株であったが、11.4%は無莢膜型で前年に比しその増加傾向を認めた。発症年齢は 6 ヶ月以下が最も多く、

これに対し 1 歳以上の Hib 化膿性髄膜炎例は明らかに減少していた。Hib 髄膜炎の減少は Hib ワクチン導入の影響と推定される。遺伝子変異を伴う  $\beta$ -ラクタム系薬耐性の gBLNAR 株は 68%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 12.6%に認められた。髄膜炎由来の肺炎球菌は小児 39 株、成人 27 株が収集された。gPRSP は 46.3%、成人由来株で 40%と耐性菌の増加が認められた。肺炎球菌に対する小児の 7 価 PCV カバー率は 70%台であった。成人に対する 23PPV のそれは 78%であった。小児への Hib ワクチン導入によって発症例は確実に減少しているが、PCV7 の効果はさらなる疫学解析が必要であると結論された。

VI-4 : 肺炎球菌コンジュゲートワクチン導入による血清型および DNA シークエンスタイプの変化に関する研究 (研究分担者 常 彬ほか)

日本国内の小児侵襲性感染由来 6C 型肺炎球菌 14 株、健常小児の上咽頭由来血清型 6C 肺炎球菌 45 株および 6D 肺炎球菌 2 株の薬剤感受性および DNA シークエンスタイプの比較解析を行った。

その結果、すべての 6C と 6D のペニシリン G の MIC は 0.25  $\cdot$  g/mL 以下を示した。DNA シークエンスタイプの解析では、侵襲性感染由来 6C 肺炎球菌 14 株中 7 株は ST5241 型であった。

一方、上咽頭由来肺炎球菌は ST2923 型 (18 株)、ST2924 (14 株) を主とする 8 種類の遺伝子型に分けられ、ST5241 型は 2 株が分離された。6D 肺炎球菌 2 株とも ST2924 であった。

今後、PCV7 接種率の上昇にともない、非ワクチンタイプの菌の分離率増加が懸念されることから、引き続きこれらの菌に対する監視が必要であると考えられた。

VI-5 : 慢性閉塞性肺疾患患者における 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 (研究分担者: 大石和徳ほか)

23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPV23) 未接種の COPD 患者 49 例を対象に、二重盲検試験として PPV23 群 (24 例) と生食群 (25 例) に割り付け、PPV23 (もしくは生食)

を接種後に、主要血清型 14, 19F, 23F に対する血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer を測定した。血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer は接種前値に対して有意に上昇し、少なくとも 2 年間は接種前のレベル以上を維持した。一方、生食群では血清中特異 IgG および OPA titer は低値のままであり、接種 2 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後、2 年後のいずれの時点でも血清中特異 IgG 抗体および血清 OPA titer レベルに両群間に有意な差を認められた。

COPD 患者における PPV23 接種による接種後 2 年間の特異抗体とりわけ血清オプソニン活性の増強効果は、本症における感染増悪や肺炎に対する予防効果を示唆している。

VI - 6 : 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、多屋馨子ほか)

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

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、感染症法に基づいた発生動向調査では得ることができない。そこで、2011 年においても、継続的に詳細なデータを収集した。

方法は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、百日咳は、年齢別、月別、都道府県別、予防接種有無別、検査別、転帰とし、Hib は年齢別、月別、検査別、転帰、などの情報とした。

「百日咳データベース」では 2008 年 5 月 8 日～2011 年 12 月 27 日報告で、報告百日咳症例数 1,095 例であった。「Hib データベース」2008 年 8 月～2011 年 12 月 27 日報告で、報告症例数 343 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が、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、サマリーを定期的に報告する

## VII. HPV

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(研

究分担者 : 今野 良ほか)

日本人女性における HPV (Human papillomavirus) HPV 感染状況を調査した結果、概ね海外先進国と同様であった。日本における保護者、女子中学生および女子大生における子宮頸がんおよび HPV ワクチンの認知・受容度調査などによれば、ワクチン接種の最も大きな障碍は費用であり、公費負担による無料接種が望まれた。子宮頸がんや HPV ワクチン、検診に対する家庭、学校、地域での啓発とワクチン全般に対する不安を取り除くことの重要性が明らかになった。個別接種および集団接種において高い接種率を得るための方法は、①接種費用の公費助成、②広い接種機会の創出、③HPV ワクチンと子宮頸がんに対する理解と啓発がポイントである。訪問調査を行ったオーストラリアでは、NHVPR (National HPA Vaccination Program Register) によって、国全体の HPV ワクチンレジストリが行われている。また、検診レジストリとがん登録も行われ、これらがリンクすることにより包括的な子宮頸がん予防の対策が評価されている。日本にも同様のレジストリがぜひとも必要である。

HPV ワクチンは、2010 年度の子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金によって公費助成が開始された。今後は、継続的なワクチンの実施普及とがん検診の受診率向上という二つの公衆衛生の柱を包括的に推進することによって子宮頸がん征圧をめざすべきである。

## VIII. ロタウイルス

VIII-1 : ヒトロタウイルス G2P[4]株 VP7 遺伝子の経年的変異解析 (研究分担者 : 堤 裕幸ほか)

ロタウイルスワクチン導入前の札幌市において、ロタウイルスの血清型 G2P[4]株の VP7 遺伝子が、どのような変異を起こしてきたかを解析した。1987 年～2010 年の 23 年間に、札幌市で検出された G2P[4]株を系統樹解析したところ、G2P[4]株はすべて同じ系統に属し、かなりの変異が認められた G1P[8]株と比べて安定した株である事が示唆された。今後、1 価、そして 5 価のロタウイルスワクチンが本邦に導入された際に G2P[4]株がどのような変異を示すかが興味深い。日本でも今後ワクチン導入後にロタウイルス G2P[4]株

が台頭することも考えられることから、継続的に遺伝子の変遷を把握する事が重要と考えられた。今回のデータはその基礎資料となると考えられる

VIII-2：腸重積症の疫学に関する研究とモニタリング（研究責任者：岡部信彦、研究協力者：神谷 元、研究分担者 多屋馨子・大日康史ほか）

2つのロタウイルスワクチンが我が国でも承認され、今後国内でのロタウイルスワクチン接種者の増加が予想される。すでにワクチンを導入している諸外国では、ロタウイルスワクチンによる重症急性胃腸炎の減少が報告されている一方で、ワクチン接種と関係があると考えられる腸重積症の発症も報告されている。しかし、ワクチン導入前に我が国の腸重積症のベースライン調査はナショナルデータとして行われておらず、今後ワクチンが導入された後、腸重積症が実際に増加したのか、判断するベースラインデータは存在していない。また、これらのワクチンの我が国における治験はそれぞれ200人前後であり、ワクチン接種者数が増加することで腸重積症の日本人におけるリスクが判明する可能性もあるが、これらをモニターするシステムも存在しない。そこで、全国13の道県及び地域において、過去5年間の腸重積症による入院患者後ろ向き調査を実施し腸重積症のベースライン調査を行うとともに、同地域でロタウイルスワクチン導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、ロタウイルスワクチン導入により腸重積症の発症に変化がないか監視することを目的として、腸重積症サーベイランスを立ち上げることとした。

方法は、協力医療機関に特定のIDとパスワードを割り当て、専用のウェブサイトから腸重積症患者の情報を入力してもらう。なお、症例定義は日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」に基づいて定義した。後ろ向きの調査（2007年から2011年）より、わが国の腸重積症の発生頻度、好発年齢、季節性などの疫学やトレンドが明らかになる。また、協力医療機関、地域代表者、国立感染症研究所感染症情報センターは適宜報告された患者の状況を把握でき、ワクチン接種と関連のある腸

重積症集積の早期探知、対応が可能となる。本サーベイランスが運営されることにより、腸重積症の理解が深まるとともに、ロタウイルスワクチンの安全な接種への寄与が期待できる。

VIII-3：新潟県における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施（研究分担者：齋藤 昭彦）

昨年我が国において使用可能となったロタウイルスワクチンにおいて、過去に腸重積症の副反応が懸念されたため、ロタウイルスワクチン導入前後における腸重積症の疫学調査を行う。

新潟県内には41の医療機関があり、密な連携をとっているため全数調査が可能である。そして、過去の報告（秋田県）から推測すると、新潟県において1年間でおおよそ70人の5歳未満の腸重積患者が入院することが予想される。新潟県内において、常時、腸重積を調査することで、ロタウイルスワクチンにおける副反応に対する有効なモニタリングを行える。

VIII-4：ロタウイルスワクチンの費用対効果分析（研究分担者：大日康史ほか）

ロタウイルスワクチンの費用対効果分析を行い、他の任意接種のワクチンと同じ基準で比較することを目的とした。

文献的な検討は近年の先進国のみに限定し、ワクチン価格の効果を排除するために15000円で統一した検討も行った。

先行研究ではアイルランド、オランダ、イングランド・ウェールズ、フランスでは費用対効果的ではなく、日本、ベルギー、フィンランド、オランダで費用対効果的であった。任意接種のワクチンと比較すると、ロタウイルスワクチンは水痘、おたふく風邪、HPVより劣るが、Hibとほぼ同程度の可能性があり、また小児肺炎球菌ワクチンより優れていた。

VIII-5：サイクリングプローブ法によるVZV野生株、ワクチン株の迅速判別法の確立ならびにロタウイルスによる脳炎例・死亡例の全国調査（研究分担者 吉川哲史ほか）

ムンプス・水痘・帯状疱疹の項目ですすでに同様のタイトルを示しているが、ここではロタウイルスの部分についてのみ述べる。

ロタウイルス感染に伴う重症例の疫学調査について、調査期間を、平成 21 年 9 月 1 日～平成 22 年 8 月 31 日（平成 21-22 年シーズン）と平成 22 年 9 月 1 日～平成 23 年 8 月 31 日（平成 22 年-23 年シーズン）に分けて調査した。対象症例は、ロタウイルス関連の脳炎/脳症と来院時心肺停止症例とした。アンケート送付先は、全国の小児の入院設備のある施設、1365 施設。

約 70%の回収率で、平成 21-22 年、22-23 年シーズンで脳炎/脳症が 19 例、32 例発生、心肺停止症例が 3 例、4 例ずつ発生していた。よって、わが国でも年間 30～40 例のロタウイルス関連脳炎/脳症が発生し、4～5 例の心肺停止例が発生していると予測される。

#### IX. Pandemic Influenza H1N1

東日本大震災後の避難所でのインフルエンザ流行状況に関する研究（研究代表者：岡部信彦 研究協力者：押谷 仁）

東日本大震災後に宮城県内の被災地でインフルエンザの流行状況についての調査を行った。特に宮城県南部の被災地の避難所でインフルエンザの流行が確認されたところが存在した。インフルエンザウイルスの伝播についての解析も合わせて行った・

大規模な自然災害後には感染症流行の危険性がメディアなどを通して誇張されて伝えられることが多い。これは大規模な自然災害後には被災地の衛生状態が悪化し被災者の不安が増大することなどから、感染症のリスクが実際のリスクよりも強調されて伝えられるためである。自然災害後の感染症対策を考えるためには、それぞれの状況に応じた感染症のリスクを正しく評価する必要がある。2011 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災後にも、当初感染症流行の発生が危惧され、実際にインフルエンザやノロウイルスの流行が起きた避難所も認められたが、大きな被害をもたらすような流行はほとんど認められなかった。

宮城県南部の被災地、特に山元町で東日本大震災後にインフルエンザの流行を認めた。その流行調査委の結果、成人男性から感染が避難所内で広がっていったことが明らかになった。このような状況では、ハイリスクグループである高齢者などに感染を広げないようにするためには、外部からのウイルスの持

ち込みをいかにして防ぐかが大きな課題であるということが明らかになった。

本研究は、東日本大震災発生直後の年度（平成 22 年度）末に緊急開始を行ったが、その調査は年度をまたがり、また調査のまとめを今年度（平成 23 年度）に行ったものである。

#### X：ワクチン接種率・感染症相談

X-1：全国 BCG, DPT 3 種混合, MR ワクチン 1 期累積接種率：2011 年調査報告（研究代表者：岡部信彦、研究協力者：高山直秀ほか）  
2010 年に続き、2011 年も 2 歳児を対象として BCG ワクチン, DPT 3 種混合ワクチン（DPT）1～4 回目, 麻疹・風疹混合（MR）ワクチン 1 期の累積接種率調査を実施した。生後 5 ヶ月における BCG の累積接種率は 97.7%, 生後 24 ヶ月における DPT1, 2, 3 回目の累積接種率はそれぞれ 98.4%, 97.7%, 96.6%, MR ワクチン第 1 期は 96.3%と、いずれのワクチンも最終的累積接種率は良好であった。累積接種率曲線の経過から多くの小児が最初に BCG ワクチン接種を受け、次いで DPT 1～3 回目を受けていることが推測された。今後、BCG ワクチンや DPT と接種時期が競合するヒブワクチンや結合型肺炎球菌ワクチンの影響がどのように出るか観察するために、継続して累積接種率を調査する必要がある。

X-2：就学前, 麻疹・風疹混合（MR）ワクチン 2 期接種の全国累積接種率調査：2011 年度調査結果（研究代表者：岡部信彦、研究協力者：高山直秀ほか）

2007～2010 年に続き、2011 年も 6 歳児を対象として麻疹・風疹混合（MR）ワクチンの累積接種率調査を実施した。MR ワクチン接種件数は、5 月中旬から 7 月上旬までは 193～123 件、7～9 月は、それぞれの中旬を除き、100～149 例であった。しかし、10 月下旬から急激に接種件数が減少し、11 月上旬から 2011 年 1 月上旬までは 27～54 件と低い水準で経過した。その後、3 月中旬に 103 件まで回復し、3 月下旬には 251 件と急増したが、これまで同様にインフルエンザワクチン接種時期に接種件数の減少がみられた。累積接種率は、2010 年 6 月下旬で 34.1%, 10 月下旬では 65.4%, 2011 年 3 月中旬では 86.6%, 3 月末日には 2010 年調査と同等の 92.7%に達した。最終的に 95%の累積接種率を達成するためには、

今後もインフルエンザワクチン接種時期以前にMRワクチン2期接種を済ませるように、保護者への接種勧告を続ける必要があると考えられる。

X-3：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：2011年度調査報告（研究代表者：岡部信彦、研究協力者：高山直秀ほか）

2009，2010年に続き，2011年も6歳児を対象として日本脳炎ワクチンI期1，2回目及び追加接種の累積接種率調査を実施した。I期1回目，2回目の累積接種率は，生後62ヵ月以降急上昇し，生後76ヵ月における累積接種率は，それぞれ2010年調査時の約2倍となる60.5%，57.9%に達したが，追加接種の生後76ヵ月における累積接種率は，19.1%であった。I期1回目，2回目における累積接種率の上昇は組織培養由来ワクチンが市販され，新ワクチン接種の勧奨を待ち望んでいた保護者たちが子どもたちに接種を受けさせ始めたためと考えられる。I期追加接種の累積接種率が，I期1回目，2回目累積接種率に比較して全体に低く，生後76ヵ月でも19%台に留まった理由は，長期間積極的勧奨を控える状態が続き，I期1回目，2回目接種を完了した小児が少数であったためと推測される。

X-4：予防接種管理ソフトの改良（研究分担者：大日康史）

日本脳炎の定期予防接種実施法の一部が変更になったために従来より研究実施が行われていた予防接種管理ソフトについて、画面および帳票の範囲を変更し、またその他必要な改変を行った。

開発は2011年内に完了し、アップデートの希望を募り、希望される自治体に配布した。日本脳炎に関する制度変更に対して迅速に対応ができた。自治体にとってより使い勝手のいいシステムへと改編する作業は今後とも必要である。

X-5：医療および行政機関を対象としたインフルエンザを含むワクチンで防げる感染症（VPD）など感染症全般に係る電話相談窓口（研究代表者：岡部信彦 研究協力者：山寺静子ほか）

医療及び行政機関を主な対象としたインフルエンザを含むワクチンで防げる感染症

（VPD）など感染症全般に対する電話相談窓口を平成21年度（2009年）1月より国立感染症研究所（戸山庁舎）感染症情報センターに開設している。平成23年度（2011年3月から2011年12月）は985件の電話相談があった（相談内容件数は1,039件）。相談数は22年度（952件）に比べて増加している。原因として3月11日の東日本大震災以降のワクチン接種を含む感染症への関心の高まりが影響していると思われる。

相談内容は季節性インフルエンザに関するものが最も多く13.7%（143）、ついで麻疹8.7%（90）、日本脳炎、ポリオワクチンの順であった。昨年に比べて特徴的なことは破傷風および破傷風ワクチンに関する相談が28件（28/1039 2.7%）と、昨年度の13件（13/989 1.3%）を上回った。一方新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザについての相談は昨年度の58件から10件に減少した。電話相談対応には感染症に対する幅広い知識が要求される。

XI：ポリオ

不活化ポリオワクチンの個人輸入の実態調査（研究分担者：細矢光亮）

経口生ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPV）への移行いよいよ現実になってきた一方、個人輸入によるIPVを求める保護者、またそれを実施する医療機関が増加してきたためその実態調査を緊急追加研究として行った。

対象は全国の小児科を標榜する病院2700施設、および小児科を標榜する診療所3735施設とし「不活化ポリオワクチンの個人輸入の実態調査」（参考資料）を送付し、アンケート結果を集計した。

不活化ポリオワクチンの個人輸入の実施医療施設数は、診療所が76か所、病院が9か所と少数であった。しかし、個人輸入実施施設は平成23年1月頃から増加しており、不活化ポリオワクチン接種者数は平成23年7月までに累計17,000人を超えた。

不活化ポリオワクチンを個人輸入し接種を行っている施設が近年急速に増加しているが、まだ一部であり、多くの施設では実施の予定がなかった。しかし、不活化ポリオワ

チン接種者数は急速に増加しており、接種希望者は接種実施施設数に比してかなり多いものと推察された。

#### E. 総括的結論と考察

本研究班においては、予防接種・ワクチンに関し、多岐にわたって研究が行われているが、1) 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こと、2) 風疹についても麻疹同様に対策を強化しこと両疾患の国内からの排除を目指すこと 3) 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最大の目的としている。

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。厚生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、不活化ポリオワクチン導入のための小委員会などが設置され、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(子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金)、平成24年度も継続となった。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。

基礎研究としては、分子生物学的手法を用いたワクチンウイルス、新遺伝子型ウイルスの解析、ワクチンの安全性に関する検討、新たな検査法などの研究開発を進めている。

以下は主な項目についての考察である。

麻疹風疹対策：わが国の麻疹排除計画は、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。各方面の努力、協力によりワクチン接種率は上昇しつつあり、国全体の第1期・第2期では、95%を超えるレベルに到達

した。一方3期4期の接種率は、70~80%程度であり、目標値を下回っている。患者数は2000年には推計20~30万人の麻疹は2010年には455例、2011年は434例となり、国内流行株であるD5は分離されなくなっており、elimination状態に近づいてきている。elimination達成目標である2012年まであと1年となっており、さらなる努力を続けていくことが必要である。

風疹に関してはMRワクチンの普及によってCRSの発生は確実に減少してきた。また不要の人口流産も減少してきたことも本研究の中で明らかになっている。麻疹対策の充実が続けられるならMRワクチンの使用によってCRSDのeliminationは十分期待される場所であるが、2011年には風疹患者数が増加し2008年を上回った。

海外で罹患し帰国後に家族が感染した例の報告や、流行ウイルス株の遺伝子型検索から、海外からの輸入感染症としてのリスクが明らかになった。小児の風疹はかなりコントロールされてきているが、子育て世代の30~40代男性は他の世代に比べ明らかに風疹感受性者が多く、この世代の男性には機会をみつければMRワクチン接種を勧奨する必要がある。また麻疹とともに海外での感染そして国内への持ち込みの増加を考える時、海外渡航する際にはMRワクチンをトラベラーズワクチンとしてみなして奨めることも必要である

ムンプス、水痘-帯状疱疹：これまでの研究から、水痘ワクチンの定期接種化は、国民の利益につながるものであると結論付けており、またいくつかの自治体では、すでに公費負担制度を導入しているところも増加しつつある。さらに昨今バイオテロに関し、天然痘(痘瘡)の問題が大きく浮上している。天然痘の鑑別診断には水痘が必ず挙げられるが、水痘そのものが小数になれば、臨床医にとっても行政担当者にとっても、公安・治安当局にとっても、鑑別診断上の悩みは少なくなる。水痘対策はその疾患負担からも重要であることはいうまでもないが、公安・治安上の意味も大きい。

またわが国において世界で初めて製造実用化された水痘ワクチンが、海外で広く使われているにもかかわらず、わが国では予防接種

率 30%程度に留まっており、水痘の疫学状況はほぼ自然状態にあるといっても過言ではない。したがって、重症例が発生していること本研究からこれまでに明らかになっており、早急にこの問題を解決すべきである。

また水痘ワクチンは帯状疱疹への予防も期待が出てきておりこの方面への研究の進展が必要である。

ムンプスワクチンについては、WHOの公開資料などでも、ほとんどの高所得国においてムンプスはワクチンが導入されており、また導入しているほとんどの国はMMR混合ワクチンを使用していると記載されている。わが国におけるムンプスワクチンの導入の最大の問題点は、ワクチンの安全性の担保であるが、ムンプスワクチンの広範な使用が可能になるよう、引き続き研究の継続が行われている。

日本脳炎：平成 21 年度 6 月から組織培養日本脳炎ワクチンが接種されるようになったが、接種勧奨は中止されたままであった。本研究班の研究によって、追加接種あるいは 2 期接種における効果と安全性が確認され、現在では日本脳炎の勧奨接種が再開されている。今後は日本脳炎の流行状況の監視、そして長期にわたるワクチンの効果と安全性を確認していくことが必要である。

百日咳：これまでの小児に特有の疾患から年長者成人における発症が少なからずあることが疫学的にも明らかになってきたが、臨床現場での病原診断は困難がまだ多く、簡便な診断法が確立されることが必要である。一方、年長者百日咳対策は早急に取り組む必要がある。これまで 2 期における DT 0.1ml 接種方法から DPT 接種を行う妥当性が昨年度における本研究班で検討されたが、今後年長者へどのようなかたちで百日咳ワクチンを導入していくか、具体的な施策をについて検討することが求められる。

Hib、肺炎球菌、HPV：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）。その効果、安全性などについては引き続きモ

ニターが必要であり、それらを評価できるサーベイランスシステムの構築が必要である。本研究班では、これまで、麻疹・百日咳で構築してきたシステムを利用し、Hib についても登録システムを構築したが、今後 Hib、肺炎球菌に限らず、予防接種で防ぎ得る感染症に関しては、感染症法に基づいた発生動向調査でその状況を把握していく必要がある。

なお本研究班での調査によれば、Hib、PCV7 の接種率の増加に従って、Hib 髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎の減少傾向がみられており、さらなる動向に注意するとともに、特に肺炎球菌などでは、PCV7 には含まれていない血清型による重症感染症の増加に注意をしていく必要がある。

ロタウイルスワクチン：2 つのロタウイルスワクチンが我が国でも承認され、今後国内でのロタウイルスワクチン接種者の増加が予想される。すでにワクチンを導入している諸外国では、ロタウイルスワクチンによる重症急性胃腸炎の減少が報告されている一方で、ワクチン接種と関係があると考えられる腸重積症の発症も報告されている。しかし、ワクチン導入前に我が国の腸重積症のベースライン調査はナショナルデータとして行われておらず、今後ワクチンが導入された後、腸重積症が実際に増加したのか、判断するベースラインデータは存在していない。また、これらのワクチンの我が国における治験はそれぞれ 200 人前後であり、ワクチン接種者数が増加することで腸重積症の日本人におけるリスクが判明する可能性もあるが、これらをモニターするシステムも存在しない。そこで、全国 13 の道県及び地域において、過去 5 年間の腸重積症による入院患者後ろ向き調査を実施し腸重積症のベースライン調査を行うこととしたが、本来ワクチン導入の際には、疾病の動向、副反応あるいはその関連疾患などのサーベイランスデータが得られるような体制作りを同時に進めるべきである。

ポリオ：経口生ポリオワクチン(OPV)から不活化ポリオワクチン(IPV)への移行がいよいよ現実になってきた一方、個人輸入による IPV を求める保護者、またそれを実施する医療機関が増加してきたためその実態調査を緊急

追加研究として行った。また国内全体でのポリオワクチン接種率は低下しており、定期接種としてのOPVを進めるとともに、一日も早いIPVへの切り替えが必要である

#### F. 健康危険情報

(1) 麻疹の総患者数は急速に減じてきており、それなりの成果がみられている。従って人々にとっての健康危険情報ではないが、2012年の麻疹排除の目標に向けてさらにpolitical willとしての強化、具体化、タイムラインの提示などを早急に明確にしていく必要がある。日本の麻しん対策は海外からも注目されているところであり、国際的にもその姿勢を明確に打ち出すことが必要である。

(2) 風疹もその数を急速に減じているが、子育て年齢における感染、CRSの発生は、風疹対策をさらに強化する必要性を示している

麻疹・風疹に共通であるが、海外での感染に注意し、その予防(ワクチン接種)を出来るだけ行うよう、広く呼びかけるべきである

(3) WHOからは、日本におけるムンプス、水痘の発生状況は他のいわゆる先進諸国に比して著しく多いことが指摘されているところであり、早急な解決策の検討が必要である。

(4) 本研究班の主なテーマではないが、ポリオワクチン接種率の低下は、中国における野生ポリオの流行的発生などを踏まえ、早急な対策が必要である

(5) ロタウイルスワクチンの導入に伴って、我が国における腸重積症のベースラインデータの構築、腸重積症のモニタリングシステムの構築は急務である

(以上の点は、本報告書作成時点ですでに審議会、委員会での資料提供、あるいは研究代表者・分担研究者らの委員としての発言として、厚生労働省結核感染症課等へ伝えてある)

#### G. 研究発表(各分担研究者については、それぞれの報告書に記載)

1. 岡部信彦: Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチン(PCV7)の一時停止と再開. 小児科 52(8):1191-1198, 2011.
2. 岡部信彦: 皮膚発疹症候群(麻

疹・風疹・水痘帯状疱疹・突発性発疹症・伝染性紅斑・エンテロウイルス発疹症・ウイルス性出血熱・天然痘) P.87-123 ウイルス感染症の検査・診断スタンダード 編集・田代真人、牛島廣治 羊土社 2011.7

3. 岡部信彦: 近年の予防接種の動向と今後の方向性. 保健師ジャーナル 67(12):1048-1053, 2011.

4. 岡部信彦: 予防接種の陰と陽—経口生ポリオワクチンと不活化ポリオワクチン. 小児 52(13):1955-1961, 2011

5. 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、清水博之、宮村達男、梅本 哲: BCG ワクチン、ジフテリア・百日咳・破傷風3種混合ワクチン、麻疹・風疹混合ワクチン1期の全国累積接種率調査から見た各ワクチンの接種順序. 小児科臨床 64(11):2389-2392, 2011.

6. 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、清水博之、宮村達男、梅本 哲: 全国 BCG ワクチン、DPT3種混合ワクチン、経口生ポリオワクチン累積接種率 -2010年の調査結果- 小児科臨床 64(11):2393-2400, 2011.

7. 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、梅本 哲: 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率: 2010年の調査結果. 日本医師会雑誌 140(4):829-832, 2011.

8. Takayana N, Sakiyama H, Okabe N, Umemoto S.: Cumulative vaccination coverage for the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and booster doses of stage 1 Japanese encephalitis vaccination in Japan: Results of year 2009 nationwide survey. Jap Med Assoc J 54(3):186-190, 2011.

9. 高山直秀、崎山 弘、岡部信彦、梅本 哲: 全国 MR ワクチン I 期および 2 期の累積接種率 - 2010 年の調査結果 - 日本医事新報 No.4558:82-86、2011.

10. Baba K, Okuno Y, Tanaka-Taya K, Okabe N.: Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan. Vaccine.29:3089-3092, 2011

11. 岡部信彦、多屋馨子: 予防接種に関する Q&A 2011. 細菌製剤協会 2011.9.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

# 1. 麻疹