

を接種した者

3. 第1期初回で乾燥細胞培養ワクチン（ジェービックV®）用）を接種した者

【目標症例数】

各群約50例、計約150例

【使用ワクチン】

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）：市販品を使用する。

【観察期間】

ワクチン接種後4～6週間

【観察・検査スケジュール】

表1のとおり

【有効性の評価】

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）接種前及び接種4～6週後に採血した血清について、中和法により抗体価を測定し統計学的に検討する。

抗体検査は、個人が特定できる個人情報を削除した検体を一般財団法人化学及血清療法研究所の臨床検査センターに送付し実施する。

なお、測定後の残血清は、研究終了までは、再検査が可能となるよう適切に冷凍保管する。研究終了後は廃棄し、本研究以外の目的には使用しない。

【安全性の評価】

接種7日後までは毎日体温測定及び身体状況を観察し、健康調査日誌に記録する。以後、事後受診までは発熱があった時、あるいは症状が認められたときに記録し、回復するまで追跡調査する。保護者は事後検査時に健康調査日誌を担当医師に提出し、担当医師は健康調査日誌をもとに副反応調査票を作成する。

【研究期間】

倫理委員会で承認が得られ次第、可及的速やかに開始し、平成24年3月31日

までを研究期間とする。

【研究の流れ】

図1のとおり

（倫理面の配慮）

本研究では、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、それは接種医療機関のみで管理され、研究の結果として含むようなことはしない。すなわち、血液検体は血液提供医療機関（ワクチン接種医療機関）においてのみ特定可能な匿名化である。血液検体提供者の個人情報は各診療医療機関において削除され、血液検体には被接種者識別コードが付けられる。抗体測定実施機関には、被接種者識別コードが付けられた検体とイニシャル、採血時期（ワクチン接種前・接種後の別）、検体採取日のみが送付される。個人を特定するための対応表は各医療機関で保管することになっているため、結果について集計・解析する機関において個人を特定することはできない。

従って、研究結果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。また、本研究は、国立病院機構福岡病院、あるいは日本赤十字社医療センター、市立堺病院等、各医療機関の倫理委員会に申請し、承認が得られている。

C. 研究結果

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の開発治験に参加した児を中心に、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）または、マウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種した児で第2期接種の対象年齢に

該当する児を調査対象者として各群 50 名を予定していたが、最終的には、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用) 群 22 名、マウス脳由来ワクチン群 35 名について集計解析した。また、第 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®) を接種している児で第 2 期接種の年齢に達している児については、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) 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ず、症例確保は困難を極めたが、当該治験参加者の中から 3 名が本研究に参加し、この 3 名を調査対象として集計解析した。

1)有効性調査

接種前後の中和抗体価の測定が完了した 60 名のうち、接種後の採血時期がプロトコールで規定した 4~6 週間を逸脱した 2 名 (第 1 期接種でエンセバック®皮下注用を接種した者が 1 名、マウス脳由来ワクチンを使用した者が 1 名)を除いた 58 名について、結果を表 2 にまとめた。

第 1 期初回接種で使用されたワクチンの種類別の人数と年齢並びに接種前後の幾何平均抗体価を記載した。

第 1 期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) を接種した者が 21 名 (年齢中央値 10 歳)、マウス脳由来ワクチンを接種した者が 34 名 (年齢中央値 10 歳)、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V®) を接種した者が 3 名 (年齢中央値 12 歳)であった。

第 2 期接種前後の抗体価の推移につ

いて、第 1 期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) を接種した群を図 2 に、マウス脳由来ワクチンを接種した群を図 3 に、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) を接種した群を図 4 に示す。

第 1 期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) を接種した群 21 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ 、真数変換値 476.5 であり、第 2 期接種 4~6 週後の幾何平均抗体価は $10^{3.84}$ 、真数変換値 6906.8 であった。

第 1 期にマウス脳由来ワクチンを接種した群 34 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.37}$ 、真数変換値 236.0 であり、第 2 期接種 4~6 週後の幾何平均抗体価は $10^{3.65}$ 、真数変換値 4495.5 であった。

第 1 期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) を接種した群 3 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ 、真数変換値 1219.3 であり、第 2 期接種 4~6 週後の幾何平均抗体価は $10^{3.66}$ 、真数変換値 4560.6 であった。

以上、各群の幾何平均抗体価の推移を見ると、いずれも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 期接種後に良好な抗体価の上昇を認め、第 1 期接種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) を接種した群の抗体価が最も高い値 ($10^{3.84}$ 、真数変換値 6906.8) を示した (図 5)。

2)安全性調査

第2期接種後4～6週間の健康状況調査をもとに記載された副反応調査票60例が回収された。有害事象は28例で57件、副反応は22例で41件報告されたが、重篤なものはなかった(表3)。

副反応の種類別件数を表4に示す。第1期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)を接種した群では、第2期接種後に22例中9例14件の副反応が認められた。主な副反応は、接種部位の発赤8件、腫脹3件であった。第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した群の35例中13例27件の副反応が認められた。主な副反応は、接種部位の発赤10件、腫脹6件、疼痛4件、そう痒感3件であった。

局所反応で報告の多かった注射部位の発赤、腫脹の程度を表5にまとめた。発赤は直径5cm未満のものが15件、直径5cm以上が2件、不明が1件であった。腫脹は直径5cm未満のものが7件、直径5cm以上、不明が各1件であった。

ワクチンとの関連が否定された有害事象は16件であった(表6)。

D. 考察

日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が、平成22年4月より3歳児に限定され再開されたが、ワクチンの供給量の観点から、現状では全年齢への接種を奨めることは困難な状況である。

このような状況下で、平成23年1月に新しく乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック[®]皮下注用)が承認されたが、治験は第1期接種のみで行わ

れ、第2期接種については検討されていない。

本研究班では、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])の第2期接種における有効性及び安全性を評価し、平成22年8月27日からの第2期接種の再開に資した経緯もあることから、平成23年度より新たに導入され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)について、第2期接種の安全性及び有効性を評価し、本ワクチンの第2期接種での有用性を確認した。

有効性(中和抗体価の上昇で判断)については、第1期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック[®]皮下注用)を接種した群、マウス脳由来ワクチンを接種した群、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])を接種した群のいずれにおいても、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期接種により良好な免疫増強効果が認められた。

調査対象者は、第1期の初回接種を平成14年または平成15年に行い、全員が平成16年に追加接種を完了していることから、第2期接種前の抗体価は第1期3回接種後概ね7年経過した時点の抗体保有状況を示している。

第1期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)を接種した群の第2期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ と脳炎の発症を予防できるとされる10以上の中和抗体価は維持されており、第2期接種後は更に免疫増強効果が得られ $10^{3.84}$ に上昇した。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接

種した群の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]皮下注用）で接種した群より低値ではあったが、 $10^{2.37}$ と抗体の保有状況は良好で、第 2 期接種後は更に免疫増強効果が得られ $10^{3.65}$ に上昇した。

第 1 期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V[®]）を接種した群 3 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ であったが、第 2 期接種後は更に免疫増強効果が得られ、幾何平均抗体価は $10^{3.66}$ に上昇した。

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 期接種後に重篤な有害事象はなかった。報告された副反応の多くは接種部位の発赤、腫脹などの局所反応であった。なお、発赤、腫脹は直径 1cm～5cm 未満のものがほとんどで、転帰はいずれも回復または軽快であった。

E. 結論

Vero 細胞を用いて製造される新たな乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]皮下注用）が平成 23 年 1 月に承認され市場への供給も今後本格化することから、本ワクチンの第 2 期接種に

おける安全性及び有効性の評価を実施した。

第 1 期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）を接種した群、マウス脳由来ワクチンを接種した群、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V[®]）を接種した群のいずれにおいても、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]皮下注用）による第 2 期接種後に、良好な抗体価の上昇が認められた。

また、第 2 期接種後に重篤な有害事象は認められなかった。

平成 23 年 1 月に新規承認され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）は、既に平成 23 年度から第 1 期及び第 2 期接種において広く使用されているが、本臨床研究においても第 2 期接種での良好な安全性及び有効性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）：なし
2. 学会発表；なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 観察・検査スケジュール

項目	ワクチン接種		観察		検査
	接種前	接種後	接種日から 接種後7日間	接種後8日目から 事後検査前日	接種後4~6週間 (接種後29~43日目)
来院日	当日				
診察	○	○	—	—	○
体温測定	○	○	○ 毎日測定・記録	発熱があった時に 測定・記録	○
症状	○	○	○ 毎日記録	症状を認めた時に 記録	○
採血	○	—	—	—	○

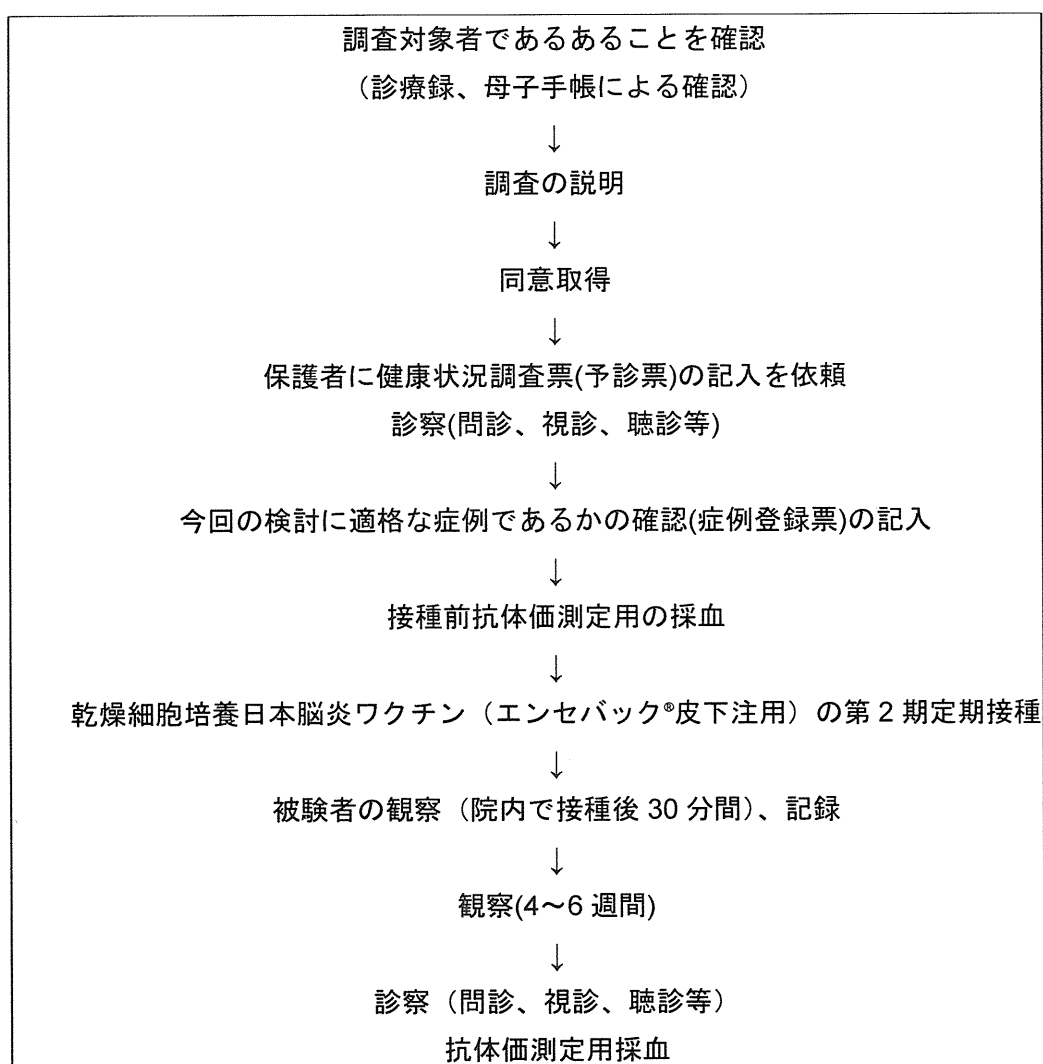


図1 研究の流れ

表2 第1期で使用されたワクチンの種類別の2期接種後の抗体価

	第1期で使用したワクチン		
	エンセバック® 皮下注用	マウス脳由来 ワクチン	ジェービックV®
人数(名) *1	21	34	3
年齢(年齢中央値)	9~12歳(10歳)	9~12歳(10歳)	11~12歳(12歳)
第2期接種前幾何平均抗体価n (10 ⁿ)	2.68±0.38	2.37±0.42	3.09±0.37
第2期接種前幾何平均抗体価n (真数変換値)	476.5	236.0	1219.3
第2期接種後幾何平均抗体価n (10 ⁿ)	3.84±0.34	3.65±0.23	3.66±0.03
第2期接種後幾何平均抗体価n (真数変換値)	6906.8	4495.5	4560.6

*1: 本剤接種後の採血期間を逸脱した2例を解析から除外した。

(第1期でエンセバック®皮下注用を接種した群: 1例、マウス脳由来ワクチンを接種した群: 1例)

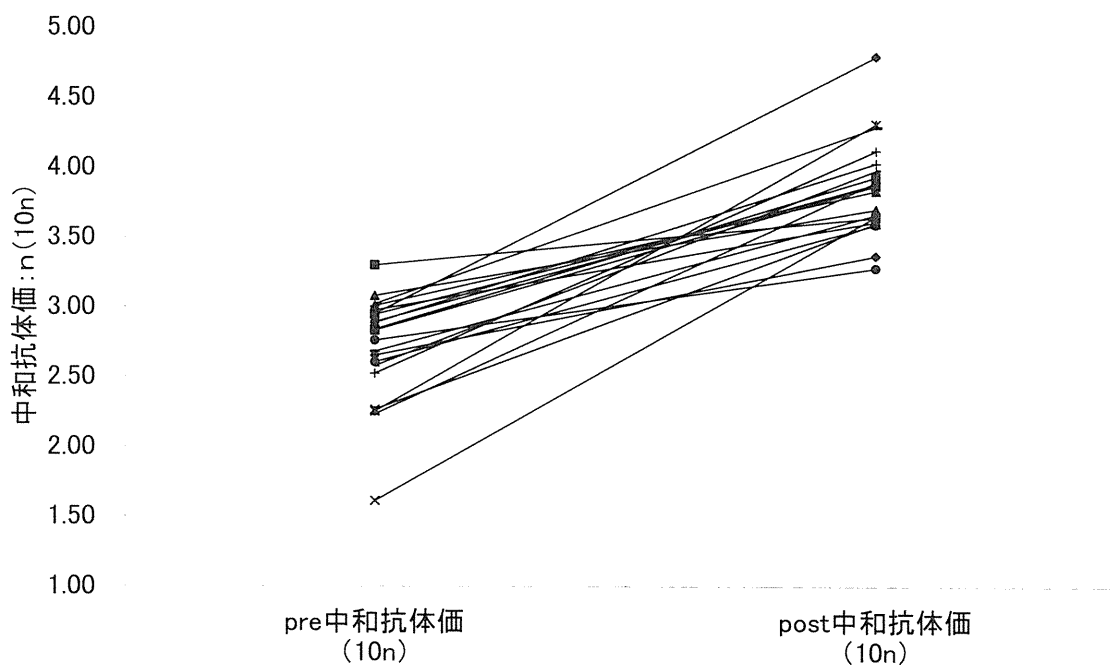


図2 第1期でエンセバック®皮下注用を接種した群の第2期接種前後における中和抗体価の推移 (n=21): 年齢中央値 10歳

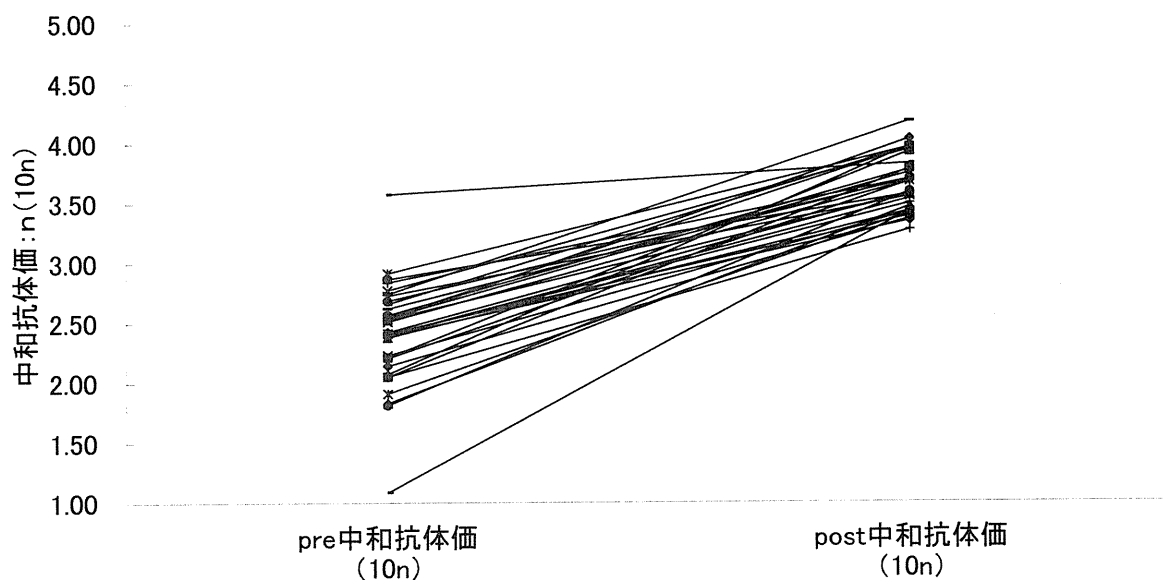


図3 第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した群の第2期接種前後における中和抗体価の推移(n=34)：年齢中央値10歳

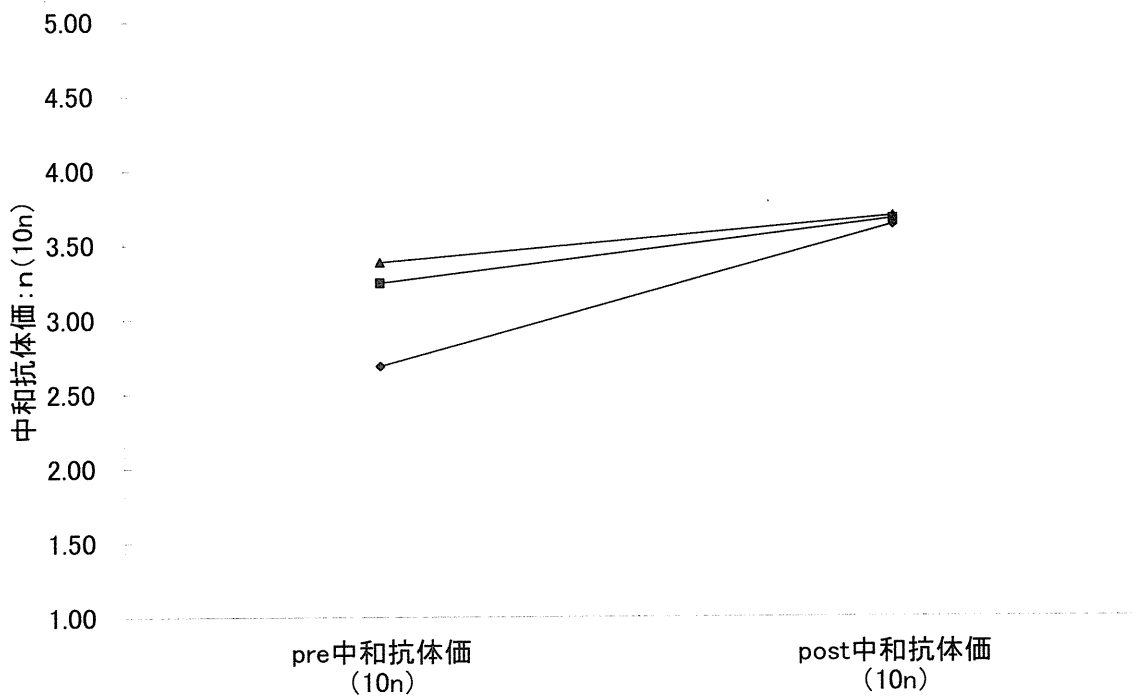


図4 第1期でジェービックV®を接種した群の第2期接種前後における中和抗体価の推移(n=3)：年齢中央値12歳

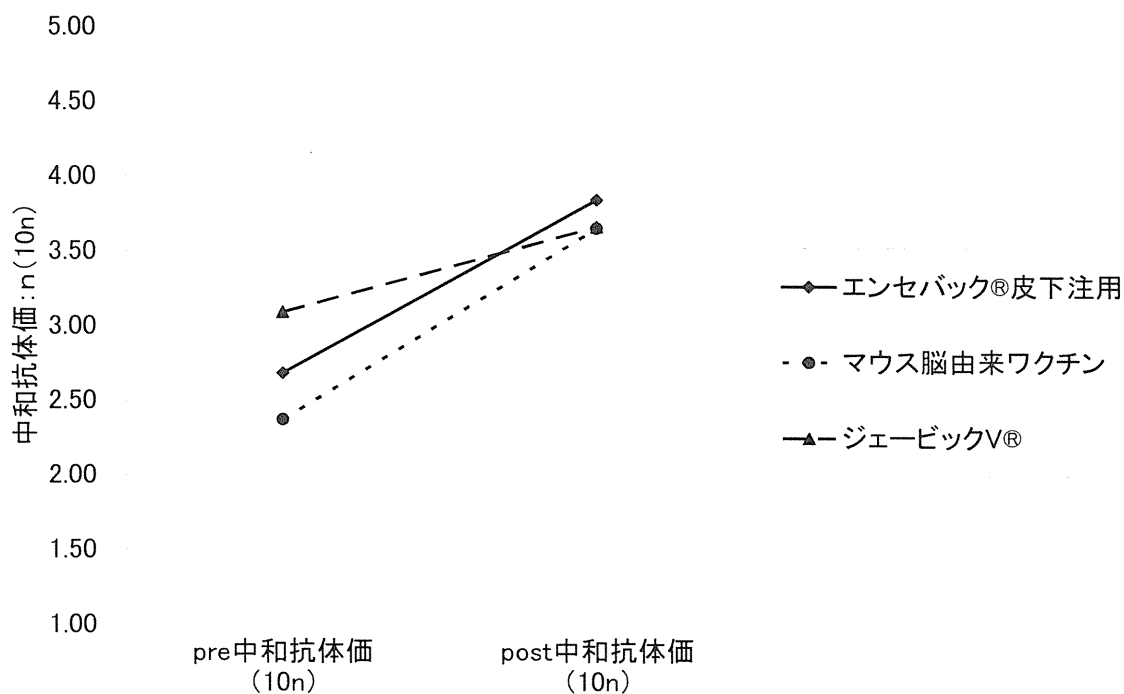


図5 第2期接種前後の第1期で使用されたワクチンの種類別の幾何平均抗体価の推移

表3 第1期追加接種後から第2期接種後までの抗体価の推移

	第1期で使用したワクチン	
	エンセバック®皮下注用	マウス脳由来ワクチン
人数(名)*	21	24
年齢(年齢中央値)	9~12歳(10歳)	9~12歳(10歳)
第1期追加接種後幾何平均抗体価 _n (10 ⁿ)	3.91 ± 0.26	3.75 ± 0.41
第1期追加接種後幾何平均抗体価 _n 真数変換値	8209.9	5571.5
第2期接種前幾何平均抗体価 _n (10 ⁿ)	2.68 ± 0.38	2.30 ± 0.41
第2期接種前幾何平均抗体価 _n 真数変換値	476.5	199.6
第2期接種後幾何平均抗体価 _n (10 ⁿ)	3.84 ± 0.34	3.67 ± 0.24
第2期接種後幾何平均抗体価 _n 真数変換値	6906.8	4694.6

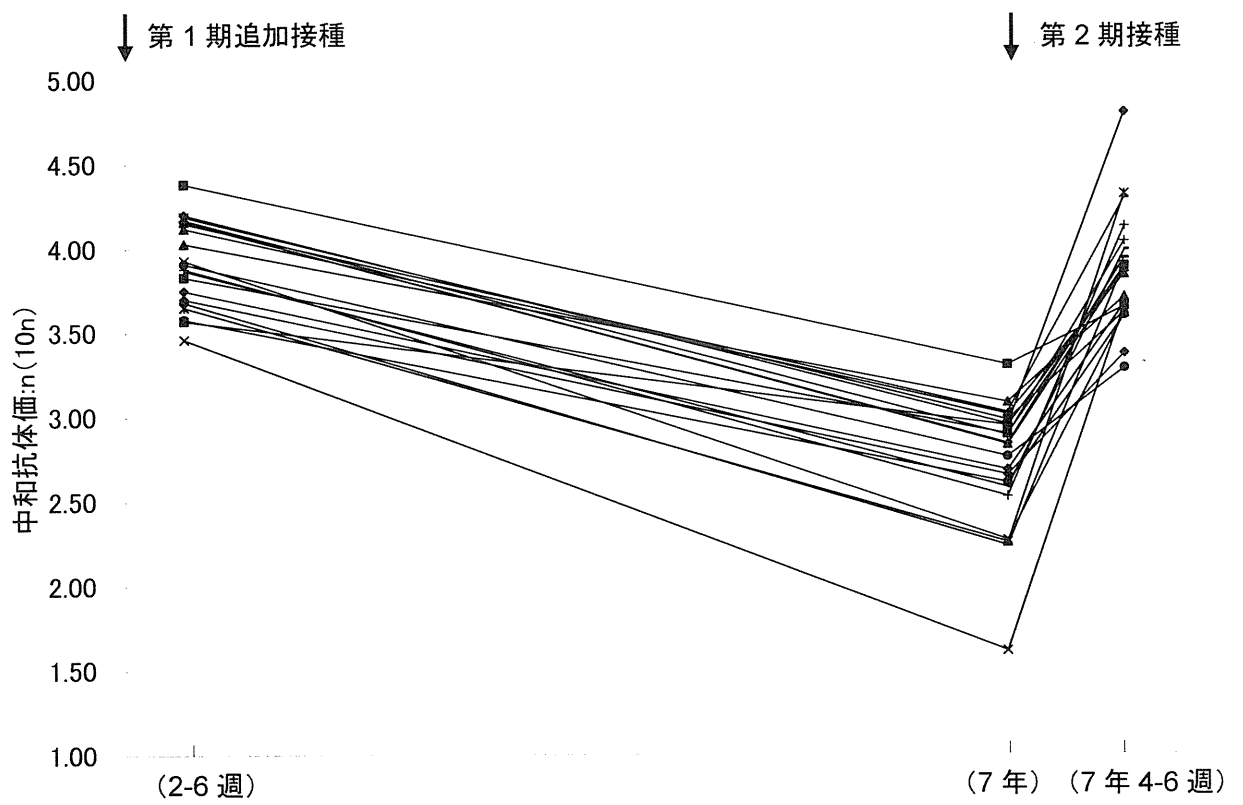


図6 第1期追加接種後のエンセバック®皮下注用 (n=21) の抗体価の推移

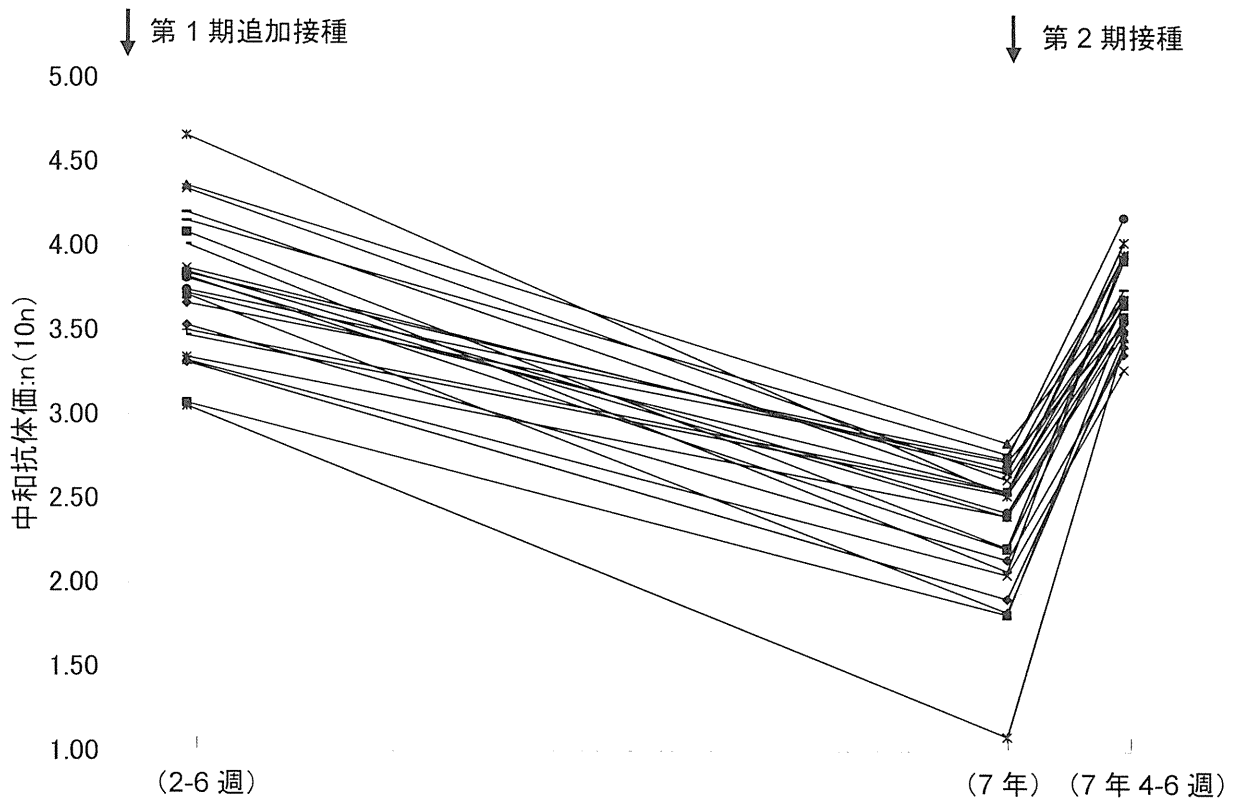


図7 第1期追加接種後のマウス脳由来ワクチン (n = 24) の抗体価の推移

表4 ワクチン接種後の有害事象 (n=60)

	有害事象 発現例数(件数)	副反応 発現例数(件数)
無し	32例	38例
有り	28例(57件)	22例(41件)

表5 有害事象の種類別件数 (n=60)

副反応	第1期接種で使用されたワクチン			計
	エンセバック® 皮下注用	マウス脳由来 ワクチン	ジェービックV®	
調査症例数	22	35	3	60
副反応発現例数	9	13	0	22
副反応発現件数	14	27	0	41
局所(接種部位)				
発赤	8	10		18
腫脹	3	6		9
疼痛		4		4
そう痒感		3		3
出血	1			1
筋肉のこわばり		1		1
全身性				
鼻漏	2			2
口内炎		1		1
眼充血		1		1
眼そう痒症		1		1

表6 発赤、腫脹の重症度

	直径2cm未満	直径2cm～ 5cm未満	直径5cm以上	不明	計
発赤	5	10	2	1	18
腫脹	0	7	1	1	9

表7 ワクチンとの関連が否定された有害事象

有害事象名(件数)

鼻漏、頭痛、鼻出血、腹痛(各2件)
口腔咽頭痛、咳嗽、下痢、発疹、歯痛、嘔吐、倦怠感、発熱(各1件)

V. 百日咳

平成 23 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研究

分担報告書

「百日咳データベース、および Hib データベースの運用」

国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史

国立感染症研究所感染症情報センター 菅原民枝

国立感染症研究所感染症情報センター 多屋馨子

国立感染症研究所感染症情報センター 岡部信彦

要約

【目的】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、2011 年においても、継続的に詳細なデータを収集し、今後の対策の参考にする。

【方法】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する。サマリーは、百日咳は、年齢別、月別、都道府県別、予防接種有無別、検査別、転帰とする。Hib は年齢別、月別、検査別、転帰とする。

【結果】「百日咳データベース」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。

【考察】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。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。

A. 研究目的

百日咳データベースは、2007 年 10 代後半から 20 代を中心とする集団発生があり、2008 年に成人で増加したことを背景に開始している。現在感染症発生動向調査では、百日咳は、5 類定点把握で全国約 3000 箇所の定点医療機関からの報告で、定点医療機関は小児科のため、成人における発生状況については限られた情報であり、今後の対策を立案するためには、詳細な情報が必要である。かつ今後も集団発生した場合においては、迅速な対応を行うためには情報共有が不可欠である。そこでデータベースを構築し運用している。

Hib データベースは、2008 年末から国内でもワクチン接種が可能となり、ワクチンによる Hib 感染症発生動向の変化をみるためにも、患者の発生状況の情報は必要である。しかし感染症発生動向調査では細菌性髄膜炎についてのみ行われているため、詳細は把握できていない。

どちらも発生動向調査では得ることのできない詳細なデータを今後の参考にする。

B. 研究方法

感染症情報センターのホームページに、WEB サイトでの、医師による自発的な報告シ

ステムとする。

百日咳データベース

<http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/pertu-db.html>

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、転帰とする。

Hib データベース

サマリーは、年齢別、月別、検査別、薬剤使用状況、転帰とする。

<http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html>

倫理的配慮

患者の個人情報扱わない。

C. 研究結果

百日咳データベース

2008年5月8日～2011年12月27日報告で、報告症例数 1,097 例であった。そのうち後に「百日咳を否定」が2例で、報告百日咳症例数 1,095 例であった。性別は、男性 460 例、女性 635 例、年齢:0歳1ヶ月～98歳(中央値 27 歳)であった。

転帰は、追跡調査ではなく、医師の自発的登録によるもので(複数回答)、外来で回復 889(81.2%)、入院で回復 42(3.8%)、合併症 9(0.8%)、後遺症 0、死亡 1(0.1%)であった。

図1に発症週別報告数分布、図2に累積報告数の年齢別割合、図3に都道府県別報告数分布、図4に発症週別報告数分布、図5に年齢別予防接種歴別報告数分布、図6に検査診断の有無とその内容、図7に年齢別予防接種歴別報告数分布を示した。

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。否定例はなかった。

転帰は、外来のみ治療は3例、通院中は10例、入院(退院)は238例、入院中は73例であった。

軽度後遺症(脳波、CT、MRIなどで異常所見)は33例、聴覚障害は7例、てんかんは3例、中程度後遺症(日常生活に支障ない程度の障害)は6例、重度後遺症(発達・知能・運動障害など)7例であった。死亡例は5例であった。

図8に年齢別、図9に年齢別転帰別、図10に年齢別診断別、図11に発症月別、図12に発症月別転帰別、図13に入院例年齢別、図14に診断名、図15に診断名(複数回答)、図16に薬剤使用状況、図17に検査状況、図18に薬剤使用状況と効果、図19に髄膜炎、脳炎、脳腫瘍、硬膜下腫瘍、水頭症が診断名に含まれていた者の薬剤使用状況を示した。

D. 考察

百日咳データベース

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。百日咳は、発生動向調査は小児科定点であるにもかかわらず、成人の割合が年々増加傾向にあるものの、小児科定点であるため、成人層の実態は明らかにならない。一方で予防接種状況や検査状況、転帰の情報は一切ない。その点で百日咳データベースから得られる情報量は大きい。百日咳データベースによって20歳以上の罹患者が多いことが明らかになった。しかし検査状況から、1回の検査が多く、確定診断であるかどうかは判断が難しいとおもわれた。確定診断の陽性例のみでの年齢分布においても20歳以上が多いことが明らかになった。

Hib データベース

発生動向調査では得ることのできない、報告数が明らかになること、予防接種状況、検査状況、薬剤使用状況の情報が明らかになった。

平成23年2月14日に、厚生労働省健康局結核感染症課より、ワクチンの効果を正確に把握するためにも、研究事業における細菌性髄膜炎患者の情報の登録について、本データベースの活用について、「細菌性髄膜炎患者等の発生動向の把握について」という事務連絡が発出された。

これら2つのデータベース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ことで、周知を図り参加を促す。

E. 結論

詳細な情報としてデータベースは活用され、

サマリーを報告した。Hib データベースについては、厚生労働省健康局結核感染症課より事務連絡が発出された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1)論文発表

2)学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1)特許申請

2)実用新案登録

3)その他

特になし

図1 発症週別報告数分布(百日咳データベース)

発症週別報告数分布:2008年5月8日~2011年12月27日報告

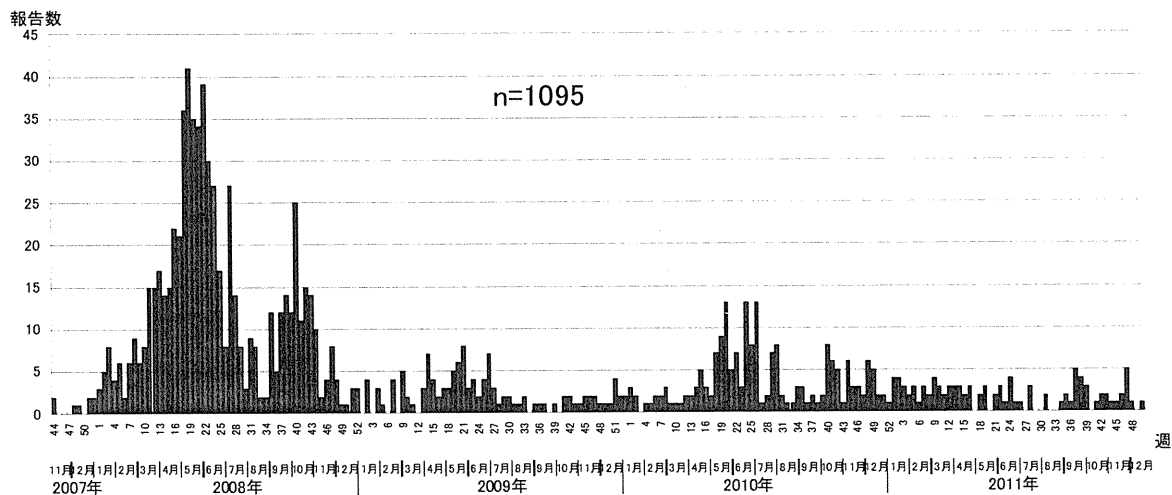


図2.累積報告数の年齢別割合(百日咳データベース)

累積報告数の年齢別割合:2008年5月8日~2011年12月27日報告

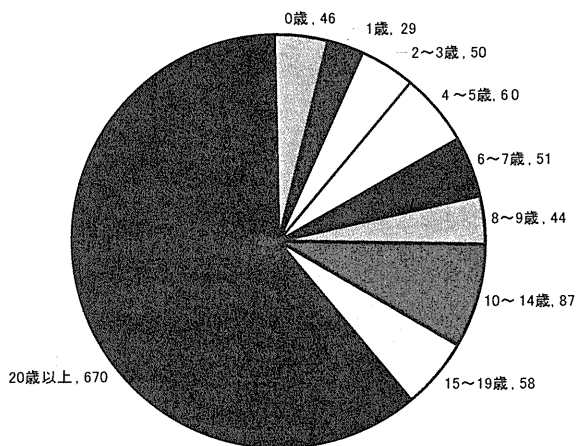


図 3.都道府県別報告数分布(百日咳データベース)

都道府県別報告数分布 : 2008年5月8日 ~ 2011年12月27日報告

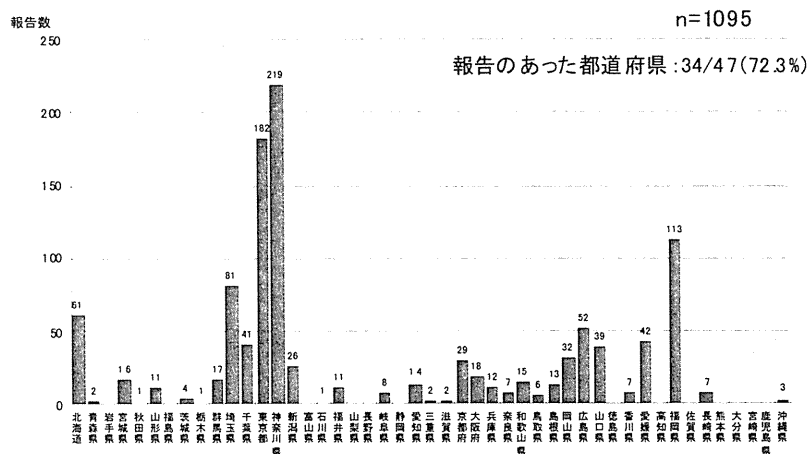


図 4.発症週別報告数分布(百日咳データベース)

発症週別報告数分布

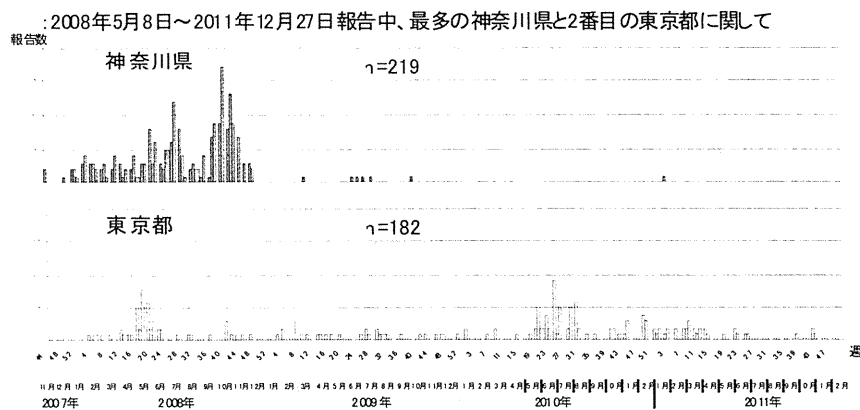


図 5.年齢別予防接種歴別報告数分布(百日咳データベース)

年齢別予防接種歴別報告数分布:2008年5月8日～2011年12月27日報告

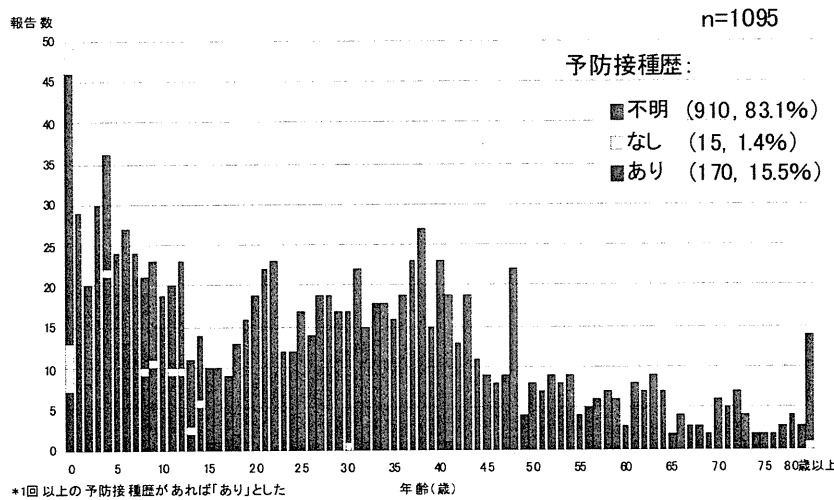


図 6.検査診断の有無とその内容(百日咳データベース)

検査診断の有無とその内容:2008年5月8日～2011年12月27日報告

検査依頼あり:あり1013(92.5%) なし82(7.5%)

		実施件数	陽性/検出件数
菌分離		134	9
菌凝集素価	ペア血清	82	66
	シングル血清	760	694
抗PT抗体・ 抗FHA抗体	ペア血清	9	8
	シングル血清	205	186
遺伝子検査(PCR, LAMP)		117	97
その他(詳細不明)		8	7

図 7. 年齢別予防接種歴別報告数分布(百日咳データベース)

遺伝子検査、抗PT(百日咳毒素)抗体・抗FHA(線維状赤血球凝集素)抗体(ペア血清)、
菌凝集素価(ペア血清)、菌分離

年齢別予防接種歴別報告数分布 : 2008年5月8日～2011年12月27日報告

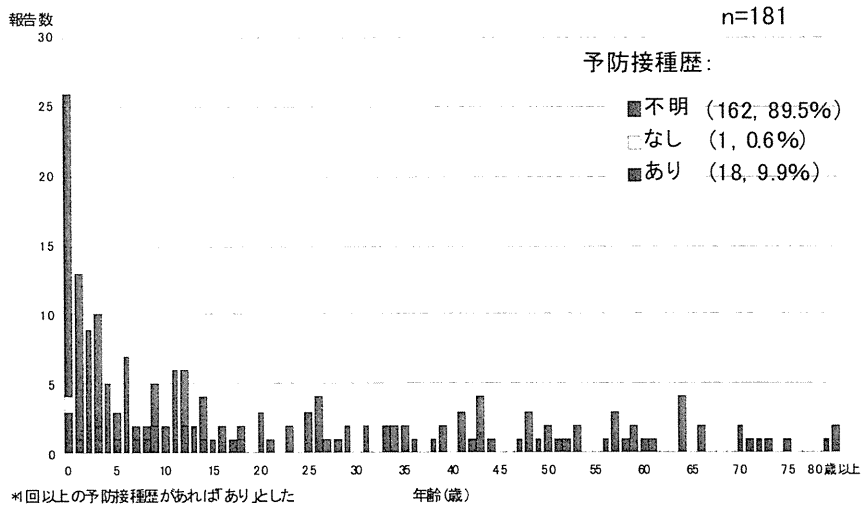


図 8. 年齢別(Hib 感染症データベース)

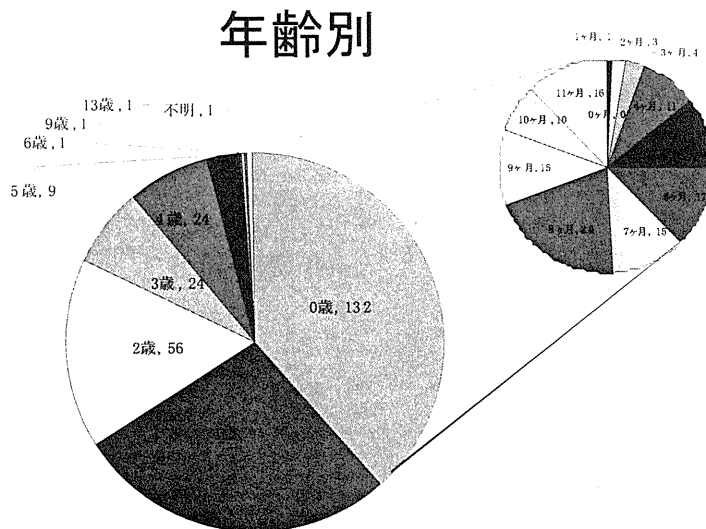


図 9.年齢別転帰別(Hib 感染症データベース)

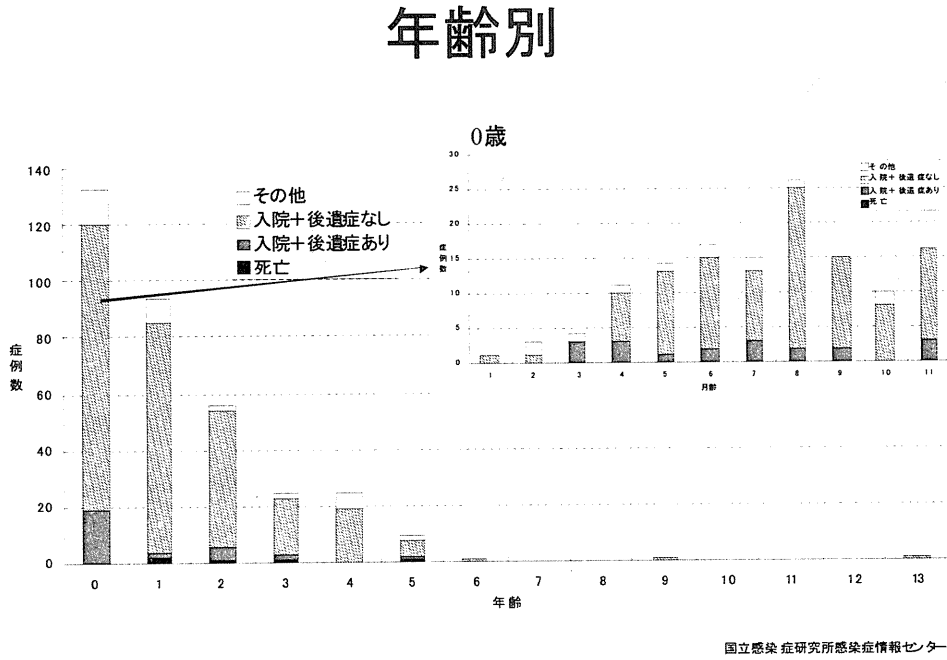


図 10.年齢別診断別(Hib 感染症データベース)

