

201123002B

**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 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 岡部信彦

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

- 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

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 29
2. わが国における麻しん排除計画中間評価の実施および麻しん排除計画の進展
に資する啓発媒体の研究
砂川富正、他 36
3. 麻しんの実験室診断、麻しんワクチンの品質管理および流行株の抗原性や病原
性変化に関する基礎的研究
竹田 誠、他 41

II. 風疹

4. 先天性風疹症候群および妊娠にむけた予防接種等で抑制可能な感染症に関する
研究
平原史樹、他 45

III. 流行性耳下腺炎、水痘

5. ムンプス・水痘の臨床像ならびに今後の対策についての検討
庵原俊昭、他 53
6. 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、および東アジアで流
行するムンプスウイルスの分子系統学的解析に関する研究
木所 稔、他 63
7. 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 77
8. VZV 再活性化制御に関する解析ならびにロタウイルス感染症の重症例発生状況
の把握

吉川哲史、他	79
--------	----

IV. 日本脳炎

9. 国の施策変更に伴う乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種の動向:福岡市の経験 宮崎千明	87
10. 乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種の有効性安全性に関する検討 多屋馨子、他	94
11. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)第2期接種における 安全性、有効性に関する臨床研究 岡田 賢司、他	112

V. 百日咳

12. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験 — (DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討— 岡田賢司、他	127
13. 百日咳の実験室診断 中山 哲夫、他	139
14. 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	145
15. 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	149

VI. Hib感染症 肺炎球菌感染症 細菌性髄膜炎

15. 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	163
16. Hibワクチン・肺炎球菌ワクチンと特異抗体価に関する研究 石和田 稔彦、他	170
17. 全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌	

	の分子疫学解析に関する研究	
	生方 公子、他	172
18.	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	
	和田昭仁、常 彬、他	183
19.	「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」、「高齢者における 23 価肺炎球菌ワクチンの免疫原性と血清オプソニン 活性測定の意義」	
	大石和徳、他	189
VII.	ヒトパピローマウイルス(HPV)	
20.	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	199
VIII.	ロタウイルス	
21.	ヒトロタウイルスの経年的変異に関する研究	
	堤 裕幸、他	209
22.	腸重積症の疫学に関する研究とモニタリング	
	神谷 元、他	213
23.	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	219
IX.	インフルエンザ	
24.	国内初の pandemic(H1N1)2009 患者の診療に従事した神戸市の医療従事者 における A/H1N1pdm ウイルスに対する血清疫学調査(2009 年 5 月)	
	豊川貴生、他	221
25.	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	228
X.	ポリオ	

26. 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	233
X I. 医療経済	
27. 予防接種の費用対効果分析 大日康史、他	239
X II. 品質管理に関する試験方法	
28. ワクチン等の試験の代替法・改良に関する研究、アジュバントの品質管理・安全性に関する研究、生物学的製剤の品質管理用統計解析ソフトウェア開発 花田賢太郎、他	251
X III. 予防接種率、感染症相談	
29. 予防接種管理ソフトの改良 大日康史	287
30. 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	463
31. 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	470
32. 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	474
33. 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	480
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	487

平成 21-23 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
総合研究報告書

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な研究、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。Elimination に近づいてきた場合には検査診断が重要になるが、本研究 1 年目である平成 21 (2009) 年には追加研究として、地方衛生研究所の協力による実験室診断の体制固めの基礎的な研究を行い、これは独立した厚生科学研究班となった(竹田班)。風疹も減少傾向は明らかで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、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。なお日本脳炎ワクチン（ベロ細胞由来）の導入にあたって、旧日本脳炎ワクチン（マウス脳由来）で接種を受けたものにベロ細胞由来ワクチンで 2 期接種を行った場合の安全性と効果については早急に確認する必要があり、平成 21 (2009) 年度追加研究費の交付を受けて本研究班でこれを行った

4) 一方、多くのワクチンが導入・実用化される前提には、個々のワクチンの評価としてそれらの品質が確保されていることが大前提となる。そこで、最新の科学的知見、国際動向、動物福祉などの観点から、ワクチン等生物学的製剤の品質管理に関する各種試験方法を改良するための基盤的整備を行うことを目的とした研究を緊急課題として行うことを提案したところ、平成 22 (2010) 年度に研究費の追加が認められた。これによって本研究班は平成 22

年度研究として、ワクチンの国家検定法を改良・強化するための基盤的研究を実施した。

5) 先に述べた4) 5) のほか、パンデミック H1N1 2009 の流行時の血清疫学調査（平成 21 年度）、東日本大震災時のインフルエンザ調査（平成 22 年度）、個人輸入による不活化ポリオワクチン接種の実態調査（平成 23 年度）、ロタウイルスワクチン導入に伴う腸重積症調査の準備（平成 23 年度）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）

- ・浅野喜造 藤田学園保健衛生大学小児科教授（平成 21 年度）
- ・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so 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
- ・齋藤昭彦 新潟大学医学部小児科学教授
- ・竹田 誠 国立感染症研究所ウイルス 3 部部長（平成 21 年度のみ）
- ・多屋馨子 国立感染症研究所感染症情報センター室長
- ・常 彬国立感染症研究所細菌 1 部主任研究官（感染研和田室長に代わり平成 23 年度途中より）
- ・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so 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
- ・細矢光亮 福島県立医科大学小児科学講

座教授（平成 23 年度追加研究担当として参加）

- ・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 藤田学園保健衛生大学小児科教授（藤田学園浅野教授に代わり平成 22 年度より）
- ・和田昭仁 国立感染症研究所細菌 1 部室長（平成 23 年度途中まで）

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 (GRS) 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。肺炎球菌ワクチンにはついては、高齢者や慢性閉塞性肺疾患患者における 23 価ワクチンについても評価を行う。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、带状疱疹、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、実施方法などに関しても検討を行うものである。

一方、多くのワクチンが導入・実用化される前提には、個々のワクチンの評価としてそれらの品質が確保されていることが大前提となる。そこで、最新の科学的知見、国際動向、動物福祉などの観点から、ワクチン等生物学的製剤の品質管理に関する各種試験方法を改良するための基盤的整備を行うこと平成 22 年度研究の目的として加え、ワクチンの国家検定法を改良・強化するための基盤的研究を実施した。

またパンデミック H1N1 2009 の流行時の血清疫学調査は初年度の臨時的研究として行い、平成 22 年度には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について緊急開始を行ったが、その調査は年度をまたがり、研究結果のまとめは平成 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兵垂聖 23 年度に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、3 年間のべ臨床グループ 13 名、疫学グループ 3 名、基礎医学グループ 8 名、計 24 名（研究代表者 1 および研究分担者 23）、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一初年度は研究分担者として参加）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らが参加した。

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 21-23 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

1. 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）

2007 年 12 月 28 日に告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」に基づき、2012 年度までに国内から麻疹を排除し、またその状態を維持することを目的に、様々な啓発活動や研究を実施した。

初年度は、麻疹・風疹ワクチン接種率向上と、機運の盛り上げに資するため、都内を走る JR 電車内モニターおよび JR 新宿・渋谷各駅構内にて、Kiroro による麻疹予防接種啓発 TV-CM を放映し、その後、当該 CM の認知と麻疹に関する意識調査を実施した。

次に、2008 年 1 月から麻疹と風疹の全数報告が開始されたが、当初は検査診断例が少なく、IgM 抗体は偽陰性・偽陽性の問題があることから、麻疹と臨床診断したら、麻疹ウイルスの直接検出を実施するために、血液（EDTA 血）、尿、咽頭ぬぐい液の 3 点セットを、医療機関から保健所を通じて地方衛生研究所に搬入し、麻疹ウイルスあるいはウイルス遺伝子を検出することを啓発した。この情

報を医療機関に伝えることを目的に、麻疹検査診断のためのリーフレットを作成し、全国の保健所に管内の推定医療機関数配布した。

2 年目は、初年度に作成したリーフレットを改訂し、全国の保健所、地方衛生研究所、都道府県庁、政令指定都市役所、特別区役所に送付し、検査診断の考え方を示したアルゴリズムを作成した、また、2 回の接種率をそれぞれ 95%以上にするを目的に学校との連携を強化した。特に接種率が伸び悩んでいる第 4 期の対象者に対する啓発を目的に、高等学校の養護教諭を対象とした予防接種感染症フォーラムを夏季休暇中に開催し、全国の養護教諭と意見交換を行うとともに、意識調査を行った。

3 年目は、積極的疫学調査ガイドライン、医師の届出ガイドライン、医療機関での麻疹対応ガイドラインの改定を実施し、それぞれ第 3 版を作成した。接種率に関しては、2008 年度以降毎年度、中間評価、最終評価共に、国立感染症研究所感染症情報センターで集計し、厚生労働省に報告した。

わが国の麻疹患者報告数は対策の成果により 2008 年の 11,012 人から 2011 年の 434 人に 96%減少した。しかし、2010 年以降、これまで流行の中心であったアジア、アフリカ諸国に加えて、ヨーロッパ諸国でも麻疹が大規模な流行をしていることから、海外で感染して国内で発症する輸入例が後を絶たない。今後は、輸入麻疹への対策（渡航前に予防接種を！）とともに、感受性者の蓄積をなくすために、2 回の接種率をそれぞれ 95%以上にする平常時の取り組みが必要である。そのためには、予防接種率が伸び悩んでいる原因の究明とその結果に基づいた対策を考える必要がある。また、成人に残存する感受性者対策の強化も必要になると考える（2 回の予防接種率をそれぞれ 95%以上に！）。

また、臨床診断あるいはIgM抗体の測定のみでは麻疹の診断が困難になっていることから、ウイルスの直接検出法による検査診断を全例に実施し、質の高い全数サーベイランスを行うと共に（ウイルス直接検出による全例の検査診断を！）、1人発生した場合の積極的疫学調査と迅速な感染拡大防止策が必要である（1人発生したらすぐ対応！）。そのためには、保健所を含む行政機関・医療機関・福祉保健機関・教育機関・研究所がそれぞれ連携を強化し、2012年の麻疹排除に向けて一層の努力が必要である。

2. 我が国における麻疹排除経過中間評価の実施および麻疹排除計画の進展に資する啓発媒体の研究（研究代表者：岡部信彦、研究協力者：砂川富正）

平成22（2010）年度に、わが国の「麻疹排除計画中間評価」を、ODA等プロジェクト評価の手法を用いて、客観的な立場から行った。わが国の麻疹排除計画は、法的な基盤としては、平成19年12月に公布された「麻疹に関する特定感染症予防指針」に基づいているものの、指標や達成目標など、国の事業であるにも関わらず、プロジェクトとしての枠組みが明らかではなかったことが判明した。幾つかの指標を設定したところ、接種率は上昇しつつあり、国全体の第1期・第2期で90%台に到達しているものの、95%を超えるレベルには到達していなかった。2008年の全数サーベイランスの開始は有効な施策であり、患者数は計画開始時に比べると約95%減の450人（2010年）にまで減少した。しかし、発生時対応については評価出来る情報がなかった。接種・検査診断・調査対応など、法的根拠の整備や、啓発媒体を用いたキャンペーン等、国レベルで行うべき幾つかの課題が認められた。自治体任せの対応が続い

ており、その結果が、自治体間の差となって表れている。

平成22（2010）年度、啓発媒体の制作については、ポスター制作が、幸いにもテレビ会社の協力も得て無償のデザインを用いて行われたが、これだけでは麻疹排除の機運を盛り上げるには明らかに不十分であり、今後行われる有効な啓発媒体の在り方などについての調査結果と共に、根本的な改善と対策を行っていく必要がある。

3. 麻疹の実験室診断、麻疹ワクチンの品質管理および流行株の抗原性や病原性変化に関する基礎的検討（研究分担者：竹田 誠）

「麻疹排除」を実現させるためには、質の高いサーベイランスに加えて、高い技術を持った優れた実験室診断網が必要である。また、「麻疹排除」の状態を長期に維持してゆくためには、麻疹ウイルス流行株の抗原性や性質の変化に注目して、麻疹ワクチンの効果を維持し続けるための研究を実施していく必要がある。抗原性を決定する麻疹ウイルス粒子表面のエピトープや、細胞性免疫の標的となるウイルス内部蛋白質のアミノ酸領域は、緩やかにではあるが年々変化が蓄積してきている。

そこで、本分担研究では、実験室診断網間の検体輸送に関する研究、診断法やウイルス分離法に関する研究、ウイルスの抗原性及びワクチンの効果や安全性に関する研究を実施した。

Eliminationに近づいてきた場合には検査診断が重要になるが、本研究は、研究班1年目である平成21（2009）年の追加研究として行ったものであるが、地方衛生研究所の協力による実験室診断の体制固めの基礎的な研究となり、平成22年度より独立した厚生科

学研究班（竹田班）となった。

II. 風疹

4. 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）

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、本研究の前身班である風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班が発足し、「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」を発し、風疹予防接種の勧奨、風疹罹患（疑いを含む）妊娠女性への対応、流行地域における疫学調査の強化を提言した。

その後、麻疹・風疹混合ワクチン（MRワクチン）2回接種の導入がなされるとともに、

妊婦の相談窓口での相談事業や産褥風疹ワクチン接種勧奨がおこなわれている。風疹感染は2009年～2011年の間、患者数が年々減少していたものの、2011年には風疹患者数が増加し2008年を上回った。とりわけこの数年、海外で罹患し帰国後に家族が感染した例の報告があいつぎ、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。相談事業は症例を重ねて214例の対応が行われたが、相談事例から先天性風疹症候群の症例の発生はみられなかった。また、心奇形単独発症などの先天性風疹症候群の事例は現在サーベイランスシステムでは把握は困難であり、今後さらなる相談施設、産科施設でのサーベイランスシステムの強化が望まれる。

III. 流行性耳下腺炎・水痘

5. ムンプス・水痘の臨床像ならびに今後の対策についての検討（分担研究者：庵原俊昭）

ムンプス、水痘はワクチン予防可能疾患であるが、接種率が低いため繰り返し流行が認められている。初年度は、ムンプスIgM抗体測定結果と臨床経過を一致させるために、ムンプスEIA-IgM抗体測定試薬の見直しを行い、ムンプス二度罹り例の病態を検討した。

次年度は、ムンプスワクチンの接種時期を検討し、1歳時に接種すると耳下腺腫脹の合併率が一番低いことを示した。

最終年度は、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。専門学校生84人（平均年齢18.5±2.3歳）を対象とした既往歴、ワクチン歴の調査では、ムンプスワクチンおよび水痘ワクチンの有効率は、それぞれ71.3% (P=0.00089)、73.9% (P=0.00021)であった。

水痘流行を認めた保育園での調査では、水痘ワクチンの有効率は、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。水痘ワクチンを受けた児の水痘罹患率は、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、ムンプス再感染の診断には、血清抗体の測定が大切なこと、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こと、ムンプスワクチンを安全に接種するならば1歳時が適切なこと、水痘ワクチンによって流行抑制を図るならば、初回は1歳早期に、2回目は初回接種後1年以内の接種が必要なことが示された。

5. 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、および東アジアで流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析に関する研究（分担研究者：木所 稔）

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。そこで本研究では、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。

本研究グループでは、モンゴル国で流行するムンプスウイルスについて分子疫学的解析を行うと共に、その抗原性と中枢神経病原性について解析した。その結果、モンゴル由来株は遺伝子型 H に分類されたが、既存の H 型からは系統学的に大きく異なり新規の亜型 (H3) に分類される事が明らかになった。加えて、一連の解析結果から従来の遺伝子型分類の基準は見直しが必要であることが示された。その抗原性は他の遺伝子型に比べて遺伝子型 A から最も乖離していた。従来、遺伝子型 H のウイルスは中枢神経病原性との関連性が高いという報告があるが、この分離株の病原性は通常の国内分離株と同程度に低かった。

併せて 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 型に取って代われ、2000 年以降現在まで G 型が流行の主流を占めることが明らかとなった。

7. 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)

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、VZV 特異的免疫の測定法として IFN γ -ELISPOT 法を確立させ、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 IFN γ -ELISPOT 法を用いて行う。測定した。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 IFN γ -ELISPOT 法を用いて測定し、帯状疱疹発症の相関性を解析したいと考える。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。

6. VZV 再活性化抑制に関する解析ならびにロタウイルス感染症の重症例発生状況の把握 (研究分担者 吉川哲史)

水痘ワクチン定期接種導入を目指し費用対効果を算出するために、免疫不全宿主における水痘、帯状疱疹重症例のアンケート調査を行った。造血幹細胞移植後などの医原性免疫不全患児での重症例が報告された。水痘ワ

クチンを若年性特発性関節炎の治療開始前に接種した患者を対象として、免疫の維持について比較検討した。ELISPOT アッセイによる水痘特異的細胞性免疫能の解析はできなかった。細胞の保存条件等に問題があり、現在その点を改良している。一方、液性免疫については、水痘ワクチン接種群が水痘既往のある群に比べ抗体価は有意に低く、陽性率も低かった。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。

ロタウイルス重症例の全国調査を実施した。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。その結果、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た。

IV. 日本脳炎

9. 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：福岡市の経験
平成 21-23 年度（研究分担者：宮崎千明）

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成 21 年 6 月に発売され、平成 22 年 4 月から部分的に積極的勧奨が再開された。同年 8 月末に積極的勧奨の差控えによる接種遅れ者への対応と 2 期の定期接種に使用可能になった。平成 23 年 4 月から勧奨年齢の拡大が図られ、5 月には特例対象者への定期接種（20 歳未満まで）も認められた。これらの国の施策変更前後の接種状況の変化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

接種数は順調に伸びたが、1 期追加、2 期接種、接種遅れ者への接種は伸び悩んでいた。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。

6. 乾燥細胞日本脳炎ワクチン追加接種の有効性安全性に関する検討（分担研究者：多屋馨子、庵原俊昭、中山哲夫、宮崎千明、岡田賢司）

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

ワクチンの接種場所ならびに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V[®]）の薬事法承認ならびに製造販売承認のために、臨床治験を実施した医療機関のうち、今回の研究に参加可能な 18 医療機関および、日本外来小児科学会に所属する小児科医（代表：日本外来小児科学会予防接種委員会委員長：永井崇雄）のうち、今回の研究に参加可能な 17 医療機関の計 35 医療機関とした。

2009 年度の本研究班の中間報告結果を元に、2010 年 5 月にワクチンの添付文書が改定され、2010 年 8 月 27 日から 2 期接種が本ワクチンによって再開され、積極的勧奨の差し控えにより 1 期接種を受けそびれた小児については、2 期接種の年齢（9 歳以上 13 歳未満）で本ワクチンを定期接種として接種することが可能となった。

本研究は平成 21（2009）年度の追加交付を得て行った緊急調査研究であるが、22（2010）年度の報告が、本検討の最終報告である。2010 年 3 月 27 日までに 297 名の接種が完了し、2010 年 7 月 30 日までに 295 名の接種前後の中和抗体価の測定と副反応調査票の回収が最終的に終了した。なお、接種前後の抗体価

が測定されたものの内4名は1期で3回乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]）を接種されていることが判明した。また、別の3名は2期の対象年齢であるが、1期を2回しか接種していなかったため本検討からは除外した。以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービックV[®]）の追加接種を受けた288名（1期追加（1期初回で2回マウス脳由来ワクチン接種）81名、2期相当（1期で3回ジェービックV[®]接種）46名、2期相当（1期で3回マウス脳由来ワクチン接種）161名）について集計解析した。

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

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

288名の副反応調査票から、重篤と報告された有害事象は、接種から27日目の授業でボールが手首にあたって骨折した1件のみであり、本剤との関連性は無しと報告された。本剤接種と明らかに関連ありと報告された副反応は28件、おそらく関連ありは12件、関連があるかもしれないは20件報告された

が、18件報告された発熱の内、関連があるかもしれないとされたのは、接種当日、2日目、19日目の3件のみで、その他は関連無しと報告された。他に、発疹1件、身体の痒み1件、下痢2件、咳3件、鼻汁4件、咽頭痛1件、嘔吐1件、頭痛1件、リンパ節の腫れ1件、目のかすみ1件、肩こり1件、倦怠感1件が報告されたが、多くは接種部位の反応（発赤、腫脹、疼痛、搔痒）であった。

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

11. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]皮下注用）第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究（研究分担者：岡田賢司）

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本研究を実施した。ワクチンの接種場所並びに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]皮下注用）及び乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービックV[®]）の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で、今回の研究に参加可能な10医療機関とした。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。第1期で3回、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]

皮下注用) を接種した 21 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ であったが、エンセバック®皮下注用の第 2 期接種により $10^{3.84}$ に上昇した。

同様に、エンセバック®皮下注用の第 2 期接種により、第 1 期でマウス脳由来ワクチンを接種した 34 名の幾何平均抗体価は $10^{2.37}$ から $10^{3.65}$ に上昇し、また、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®) を接種した者 3 名の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ から $10^{3.66}$ に上昇した。

本研究において重篤な有害事象はなく、また、ワクチンとの関連が否定されなかった副反応は 22 例 41 件であった。主な副反応は接種部位の発赤、腫脹、疼痛、そう痒感などの局所反応であった。

以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (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

12. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン (DTaP) の追加接種臨床試験— (DT) 接種時期における DTaP 接種の安全性と免疫原性の検討— (分担研究者: 岡田賢司、中山哲夫)

百日咳成分を含んだワクチン接種は 1~2 歳時の DPT 追加接種以降接種機会がないため DT 接種時期に DTaP を接種することの抗体反応と安全性を検討した。全国 29 の医療施設において 555 例を対象に臨床試験を行った。内訳は DT 0.1ml (199 例)、DTaP 0.2ml (179 例)、DTaP 0.5ml (177 例) で過去に DPT 接種を 3 回以上受けて DT 接種を受けていない DT 0.1ml 群 197 例、DTaP 0.2ml 群 178 例、DTaP 0.5ml 群 176 例を対象に接種後 1 週以内に出現した有害事象の出現頻度を検討した。

現した有害事象の出現頻度を検討した。

全身症状として発熱は DT 0.1ml 群で 8/197 (4.1%)、DTaP 0.2ml 群で 7/178 (3.9%)、DTaP 0.5ml 群で 7/176 (4.0%) と各群で差は認めなかった。頭痛 25 例、倦怠感 11 例、鼻汁 10 例等を認め各群での出現頻度には差が認めなかった。アレルギー反応として蕁麻疹 3 例 (DT 0.1ml 群 1 例、DTaP 0.5ml 群 2 例)、全身発赤 (DTaP 0.5ml 群 1 例) を認めた以外には重症の有害事象は認めなかった。何らかの局所反応を認めた例は DT 0.1ml 群で 121/197 (61.4%)、DTaP 0.2ml 接種群で 123/178 (69.1%)、DTaP 0.5ml 接種群で 145/176 (82.4%) であった。DTaP 0.2ml 群は DT 0.1ml 接種群に比べて腫脹の出現率が 1.31 倍高くなるが、他の症状の出現率には差が認めなかった。一方、DTaP 0.5ml 接種群は DT 0.1ml 接種群に比べて発赤、腫脹の出現頻度は 1.33 倍、1.40 倍となり疼痛、熱感の出現頻度は 1.62 倍、1.59 倍に増加した。

免疫原性の評価対象は DT 0.1ml 群 29 例、DTaP 0.2ml 群 119 例、DTaP 0.5ml 群 118 例であった。ジフテリア、破傷風トキソイド抗体、百日咳 PT、FHA 抗体を測定し感染防御レベル以上の抗体獲得率と接種後平均抗体価を検討した。ジフテリア抗体は接種前 61% から 3 群とも 100%、破傷風抗体は 91% から 100%、PT 抗体は 54% から 95%、FHA 抗体は 82% から 98-100% と良好な抗体反応を示した。PT、FHA 抗体の平均抗体価には有意差は認めず、ジフテリアトキソイド抗体にも 3 群で差は認めなかった。破傷風トキソイド抗体価は DTaP 0.5ml 接種群は DTaP 0.2ml 接種群より高い抗体価を示したが、DTaP 0.2ml 接種群は DT 0.1ml 接種群と同等であった。

有害事象の出現率、免疫原性の結果から DT 0.1ml 接種を DTaP 0.2ml に変更することは百日咳のコントロールに有効な手段と考えら

れた。

13. 百日咳の実験室診断(研究分担者：中山哲夫)

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。増加する成人百日咳に対処するためにはDT接種時期に百日咳の成分を追加接種する必要があり平成20年9月から平成21年8月まで臨床試験を実施しDPT 0.2 ml と減量接種することでDT 0.1 ml と同等の安全性を有し百日咳に対しても強い抗体応答を示しDPT 0.5 ml 接種と有意差は認めなかった(岡田との共同研究の実験部分担当)。

ワクチン接種だけでなく百日咳の診断も重要で臨床的に百日咳が疑われた症例で従来の凝集素価、PT, FHA 抗体と共に、ワクチンに含まれていない catACT, cFHA, Fim3 抗原に対する抗体測定系を確立 Fim3 抗体がダイナミックに変動していた。

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。p150 と p21 抗体が有意な相関関係を示し、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。臨床的に百日咳が疑われた場合には百日咳 PT, DPT に含まれない Fim3, パラ百日咳外膜タンパク(p150)の血清抗体測定を組み合わせることで診断精度を高めることが

14. 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)

大学、特に医学部における百日咳流行の実態を明らかにすることを目的に、わが国の医学部生を対象に百日咳保菌調査を実施した。2大学の医学部生(2年生および5年生)について遺伝子検査を実施した結果、第1回調査(検査対象者105名、2010年5月実施)、第2回調査(101名、2010年11月)、第3回調査(100名、2011年5月)ともに陽性者は0名であった。このことから、医学部におけ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、集団感染防止策として保菌者の施設立入り制限が有効と考えられた。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。

15. 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)

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、2008年より詳細なデータを収集し、今後の対策の参考にすることとした。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た。報告のサマリーは、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、転帰とした。

「百日咳データベース」2008年5月8日～2011年12月27日の報告で、報告百日咳症例数1,095例であった。「Hib データベース」の2008年8月～2011年12月27日報告では、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。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予定である。

VI. Hib 感染症・肺炎球菌感染症・細菌性髄膜炎

15. 北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学的調査成績（分担研究者：富樫武弘、堤 裕幸、生方公子）

平成19年1月1日から平成23年12月31日までの5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92例（男48例、女44例）であった。起因菌はインフルエンザ菌58例（63.0%、52例中51例がb型、1例は血清型不明）、肺炎球菌20例（21.7%）、B群溶連菌6例（6.5%）、大腸菌6例（6.5%）、髄膜炎菌1例（1.1%）、リステリア菌1例（1.1%）であった。発症年齢は0～3ヵ月13例（Hib2例、肺炎球菌1例、B群溶連菌6例、大腸菌4例）、4ヵ月齢～1歳未満30例（Hi20例、肺炎球菌8例、大腸菌2例）、1～5歳未満43例（Hi34例、肺炎球菌8例、リステリア菌1例）、5歳以上6例（Hib2例、肺炎球菌3例、髄膜炎菌1例）であった。

Hibと判明している46株をアンピシリン感受性で分類するとgBLNARが31株、gLowBLNAR5株、gBLPACR-IIが5株、gBLPACR-I3株、gBLPAR1株、gBLNAS1株であった。肺炎球菌の血清型とペニシリン感受性の判明している17株は6B型4株（すべてgPRSP、PCV7含有）、23F型3株（すべてgPRSP、PCV7含有）、14型2株（すべてgPISP、PCV7含有）、19F型2株（PRSP1株、PCV7含有）、19A型2株（gPISP1株、gPSSP1株、PCV13含有）、6A型1株（gPISP、PCV13含有）、6C型2株（gPISP1株）、34型1株（gPSSP）であった。

予後を起因菌別にみるとインフルエンザ

菌では1例が死亡、1例が高度神経後遺症、3例が高度難聴を遺した。肺炎球菌では1例が高度神経後遺症を、1例が水頭症、2例が高度難聴を遺した。B群溶連菌では2例に高度神経後遺症（1例は尿崩症を合併）を遺した。

この5年間北海道の5歳未満人口10万人あたりHi]で5.3例/年、肺炎球菌が1.8例/年の発症頻度であった。平成23年12月の北海道におけるHibワクチン（アクトヒブ®）、PCV7（プレベナー®）のカバー率は概略40%であった。

16. Hib ワクチン・肺炎球菌ワクチンと特異抗体価に関する研究（研究分担者：石和田 稔彦）

Hib ワクチンの免疫原性を評価する目的で、全身感染症罹患既往児・早産児のワクチン接種前後での抗PRP(Hib)抗体を測定した。検討結果から、全身感染症罹患既往児においては、低年齢層においてワクチン接種前には多くの児が抗PRP抗体を有していなかったが、ワクチン接種後、十分な免疫原性を獲得させることが確認出来た。また、早産児は正期産児に比べてワクチン接種後の抗体陽性率が低かった。抗体陽性率に影響する因子として初回接種月齢と母体ステロイド投与の有無が考えられた。肺炎球菌ワクチンと特異抗体価について検討したところ、若年成人及び免疫グロブリン製剤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。

17. 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)

1999年1月から2011年12月末日までの13年間に、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から持続的に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1,486株の送付を受けた。わずかな菌株を除いてすべて莢膜型b(Hib)株であった。Hibワクチン導入前の発症年齢は1歳にピークを有し、年間120例以上を認めたが、2008年を境にHib髄膜炎例数は激減した。特に1歳児の発症例が明らかに減少しており、Hibワクチン導入の成果と推定される。遺伝子変異を伴うβ-ラクタム系薬耐性のgBLNARは、2009年より60%台でほぼプラトーに達していた。肺炎球菌による髄膜炎例は1歳以下の小児と50代以上の成人の2峰性分布で、小児由来株の46%、成人の30%がgPRSPであり、特に成人において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%台から次第に低下傾向にあった。成人に対する23PPVのそれは80%台であった。小児へのHibワクチン導入は効果が得られ始めているが、PCV7の効果はさらなる疫学解析が必要であると結論される。

18. 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シーケンスタイプの変化に関する研究(研究分担者：和田昭仁、常 彬)

2009年から2011年12月現在まで、日本全国の小児侵襲性感染490症例(うち髄膜炎62症例)から分離された肺炎球菌の血清型と遺伝子解析を行った。3年間を通じ、肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン(PCV7)に含まれる血清型の分離率は、6B：26.9%(132症

例)；14：18.2%(89症例)；23F：11.8%(58症例)；19F：9.2%(45症例)；4：2.7%(13症例)；9V：2.9%(14症例)；18C：0.8%(4症例)であった。PCV7に含まれない血清型で最も分離率が高かったのは19A型の肺炎球菌で49症例(10.0%)から分離された。2009、2010、2011年の年間症例数はそれぞれ122、216、152症例で、PCV7のカバー率は75.4%、78.2%、61.8%であった。

3年間の肺炎球菌のDNAシーケンスタイプには明らかな変化が見られなかった。

19. 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(研究分担者：大石和徳)

1) 23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPV23)未接種の慢性閉塞性肺疾患(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。

2) 本研究では、特別養護老人ホーム利用者に対し、23価肺炎球菌ワクチン(PPV23)接種前後の血清中特異IgG抗体濃度とOPK活性の相関について検討した。平均年85歳の高