

今後の課題. 保健師ジャーナル. 67(12).  
1063-1070、2011

28. 多屋馨子：第3期、第4期の麻疹・風しん予防接種について. 学校保健. 293:11-12, 2012

## 2. 学会発表

1. 多屋馨子：新しいワクチンの導入と今後のわが国のワクチン戦略を考える. 日本公衆衛生学会総会. 2010年10月(東京)
2. 多屋馨子：小児科領域の感染症とワクチン 麻疹・風疹対策の現状と課題. 日本化学療法学会. 2010年6月(東京)
3. 多屋馨子：ワクチン up to date. 日本臨床皮膚科医会. 2010年4月(東京)
1. 多屋馨子：検査診断に基づいた麻疹排除の達成をめざして現状と課題 麻疹の流行状況について. 日本臨床ウイルス学会. (2011.06)
2. 多屋馨子：ワクチンと VPD(vaccine preventable disease)に関する最近の話題. 日本小児感染症学会. (2011.11)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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）

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

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

総合報告書（平成 21～23 年度）

研究テーマ：麻疹排除計画の効果的な進展について

## わが国における麻疹排除計画中間評価の実施 および麻疹排除計画の進展に資する啓発媒体の研究

研究協力者： 砂川 富正 国立感染症研究所感染症情報センター

山本 久美 国立感染症研究所感染症情報センター

島田 智恵 国立感染症研究所感染症情報センター

中島 一敏 国立感染症研究所感染症情報センター

吉武 桃子 アイ・シー・ネット株式会社

### 研究要旨

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。

- A. 研究目的
- 平成 19 年 12 月 28 日に公布された「麻疹に関する特定感染症予防指針」に基づき、麻疹排除を進めるにあたり、予防接種の推進、サーベイランスの強化、発生時対応の強化に加え、啓発についての

キャンペーンの重要性が強調されてきた。平成 22 (2010) 年は、その目標年までの中間年にあたることから、これまでの排除活動全体について、各種活動の中間時点でのプロジェクトとしての評価を行い、活動の後半時期に向けての提言を行っていくことの必要性が議論され、合意された(課題①)。これに加えて、活動の大きな柱の一つである予防接種推進のための啓発については、平成 20 (2008) 年の「Kiroro」の無償の協力による麻疹排除啓発ポスターの制作に引き続き、平成 22 (2010) 年度、本研究班を母体とした新たな麻疹排除計画における啓発媒体(ポスター)作成と評価を実施することとした(課題②)。

## B. 研究方法

課題①：麻疹排除計画中間評価作業

### 1) 調査団概要および範囲

国立感染症研究所感染症情報センタースタッフ等からなる感染症あるいは疫学を中心とする調査団に加え、保健衛生を含む各種プロジェクトにおいて「プロジェクト評価分析」の経験を複数回持つ者を、専門家に依頼する。今回、ODA等プロジェクト評価を実施してきた者(吉武)を業務従事専門技術者として配置した。

### 2) 活動内容

- a) 調査方法、評価の枠組み、評価基準の検討と関係者への説明
- b) 関連資料(サーベイランスデータ、接種率データ、血清疫学データ、都道府県チェックリスト結果等)の収集と分析
- c) 麻疹排除計画の枠組みの整理
- d) 活動実績の検証
- e) 中間評価のための指標設定

### f) 関連機関担当者への聞き取り

(厚生労働省\*、国立感染症研究所、文部科学省、地方自治体5か所、を計画。\*厚生労働省については調整付かず行えず)。g) a)からf)の調査結果をもとに、今後の課題と教訓、効果発現の促進要因、阻害要因の抽出。

### h) 各担当部分執筆。

課題②：麻疹排除啓発媒体の研究

### 1) デザインの制作

TBS テレビ (<http://www.tbs.co.jp/>)にて平成 23 (2011) 年 4 月より放送予定のドラマとのタイアップについて、全面的な無償協力を得られることになった。

### 2) 媒体の印刷・関係機関への配送

本活動では印刷後の媒体(ポスター)を厚生労働省・文部科学省・日本医師会までの配送とし、それ以降末端レベルへは各機関による全国配布となった。

### 3) 媒体(ポスター)の印刷・配送

(計 254,000 枚)

#### a) 厚生労働省配送分

(各都道府県・市区町村) 59,000 枚

#### b) 文部科学省配送分(中学、高校)

24,000 枚

#### c) 日本医師会配送分(会員) 170,000 枚

#### d) 国立感染症研究所配送分 1,000 枚

## 倫理に関する事項:

課題①および課題②のそれぞれについて、患者に関するような情報は含まれず、個人情報収集されない。また、

## C. 研究結果

課題①：麻疹排除計画中間評価

要点のみを記す。

計画の三本柱である 1) 予防接種の徹底、2) サーベイランス強化、3) 発生時対応強化、における麻疹排除計画開始後の実績を、「実施・評価・意識向上」の 3 項目を中心にまとめる。

1) 接種率について、麻疹排除計画開始時の 2008 年度と 2009 年度で比較すると、第 1 期、第 2 期は、それぞれ 90% 台前半の接種率であり、第 3 期、第 4 期については、接種率がそれぞれ 80% 台、70% 台である。免疫保有率については、感染症流行予測調査事業のデータが利用可能であり、ゼラチン粒子凝集 (PA) 法で 1:16 以上を陽性とした場合に、2009 年の結果として (カッコ内は 2008 年からの比較)、1 歳代 73% (+7 ポイント)、7-9 歳代 97% (+0 ポイント)、10-14 歳代 97% (+3 ポイント)、15-19 歳代 97% (+2 ポイント) と各年代において微増傾向にあり、今後も継続的にモニタリングが可能である。評価の実施については、接種率に関する国レベルの情報収集は計画後半も活動の継続が見込まれる。意識向上については、国レベルの啓発媒体として、国レベルでの啓発活動が必要不可欠という声が多く聞かれる。

2) サーベイランス強化について、2008 年から、麻疹は感染症法上、5 類の全数把握疾患へ変更になり、発生動向および報告症例の全貌を把握できるようになった。2008 年には 11,015 例の患者報告があったが、2009 年は 739 例となり、前年と比較して、93.3% と著明に減少している。これまで 5 回実施された国の麻疹対策推進会議、厚生労働省と国立感染症研究所が共同発行している週報や月報などを通じて、麻疹に関する疫学情報の発信が行なわれている。全

数報告に移行されたことにより、WHO に対する発生動向等の疫学情報の報告が可能となり、2008 年から毎月 1 回、麻疹に関する疫学情報の国際的な情報発信を開始、現在も継続している。サーベイランス強化に対する評価は未実施である。意識向上の指標である都道府県レベルの病型誤分類の推移について、2008 年と 2010 年 (第 25 週時点のデータ) とを比較すると、届出基準を満たさない症例や、検査結果未記載のものとも、その割合は減少しており、都道府県レベルの麻疹の発生動向調査に対する正確な届出に関する知識や意欲は向上してきていると考えられる。

サーベイランス強化のうち検査については、「麻疹に関する特定感染症予防指針」では、患者が一定数以下になった場合、原則としてすべての患者について検査診断とすることが明記されている。麻疹の届け出のうち検査確定例の割合は、2008 年の 38.2% から、2010 年は、71.6% まで上昇している。しかしながら、検査診断例においては、保険診療上認められている検査会社による麻疹特異的 IgM 抗体 (偽陽性の場合がある) の検出のみによるものが多く、衛生研究所が主体となって実施しているウイルスの直接的検出によるものが少ない。国立感染症研究所と地方衛生研究所による検査診断法の標準化とともに、検査診断の実施における支援体制が構築・確立されつつあるものの、全麻疹報告例に対して PCR による検査診断を実施している自治体から、検査体制が整っていない自治体まで、その取り組みにはかなりの開きがある。

3) 麻疹排除計画の発生時対応としては、積極的疫学調査や早期対応を徹底している

自治体もある一方、予防接種業務に大部分の時間を割いて、発生時対応強化に関する業務を十分に行っていない自治体も多い。現時点では達成度を確認できる段階に至っていない。発生時対応強化は、予防接種やサーベイランス強化に較べると、優先度、関係者の意識もまだ低いと考えられた。

4) 全体の結論として、予防接種の徹底・サーベイランス強化・発生時対応強化の三本柱のいずれも、自治体による取り組みの違いや差が年々大きくなってきている。

#### 課題②：麻疹排除啓発媒体の研究

啓発媒体（ポスター）としては、以下のデザインとなり、印刷・配送の作業が行われた。



図. ポスターデザイン原図

#### D. 考察

##### 課題①：麻疹排除計画中間評価

以下の提言をまとめている（要点のみ）。

厚生労働省—我が国における麻疹排除の定義の明確化と関係者との合意。接種率など麻疹排除計画の定期的な進捗状況のモニタリングとそれに対する臨機応変な計画の修正。全国麻しん対策ブロック会議などの開催による国—自治体、自治体関係者間の情報共有強化のための機会の提供。麻疹排除に対する啓発媒体の開発など国レベルのキャンペーン戦略の策定と実施。発生時対応強化に対する体制構築への積極的な支援。全例検査診断化へのサーベイランス届出定義の変更や積極的疫学調査、予防接種を徹底するための法的根拠の検討 と今後の方針の決定。

文部科学省—学校入学時の接種証明書提出の導入の積極的な検討。教育関係者の意識向上。

国立感染症研究所—定義の明確化が必要な「麻疹排除」における専門的観点からの助言とできるだけ早期の関係者間合意に向けた支援の実施。麻疹排除計画の進捗モニタリングに対する技術支援を実施・継続。発生時対応における意識向上、体制構築に対する技術的支援の実施

都道府県—毎年1回以上の麻疹対策会議の定期的な開催の継続と、関係者との積極的な情報共有。都道府県レベルの今後の麻疹排除計画の作成と進捗のモニタリング。定期的な研修等の開催による関係者の意識・知識向上に向けた情報発信・共有、および市町村間の競争を促すべく工夫した情報還元の実施

市町村特別区—第1期から第4期の接種率95%以上に向けたさらなる取り組みの強化。具体的には、接種対象者への個別通知

を積極的に行い、未接種者の把握と未接種者にターゲットをしばった個別勧奨を徹底する。都道府県、教育部門、他の市町村との連携強化による麻疹排除の最新情報や他の都道府県、市町村特別区の取り組みに関わる情報の入手と業務への有効活用。

#### 課題②：麻疹排除啓発媒体の研究

効果的な麻疹排除啓発媒体の作成について、テレビ会社、関係機関の協力を得ながらポスター制作に漕ぎ着けた。しかしながら、実際の啓発として考えた場合、媒体制作にかけた金額は微々たるものであり、これでは国の本気度を測ることは出来ない。根本的な啓発強化が必須である。

#### E. 結論

麻疹排除計画中間評価では、麻疹排除計画が、国の事業であるにも関わらず、プロジェクトのデザインにはなっていなかった。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%以上のレベルには到達していなかった。全数サーベイランスの実施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施策が認められた。

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。今後、中間評価時点で明らかとなった問題点の解決を急ぎ行う必要がある。

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など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、根本的な改善と対策を行っていく必要がある。

#### F. 研究発表

特になし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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）  
分担研究報告書

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

研究分担者 氏名 竹田 誠 (所属) 国立感染症研究所  
ウイルス第3部

### 研究要旨

「麻しん排除」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、「麻しん排除」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。

#### A. 研究目的

(1) 実験室診断技術の向上のため、麻疹ウイルスの分子生物学的性質を明らかにする (2) 麻疹ウイルスの分離法の改良のため、上皮細胞への感染機構を解析する (3) 野生株の抗原性の変化を明らかにする (4) 臨床検体の最適な輸送法について検討する

#### B. 研究方法

(1) リバースジェネティクス法（ウイルス遺伝子操作法）を用いて、ウイルス蛋白質に変異を導入して、機能ドメインの場所と機能を明らかにする。(2) 転写因子や siRNA などの導入によって性質を変化させた様々な上皮系培養細胞に麻疹ウイルスを感染させることによって、上皮細胞への感染メカニズムを明らかにする。(3) 受容体結合タンパク質に対する多種多様なモノクローナル抗体を用意し、遺伝子型のことなる野生株の中和能を解析する。(4) 咽頭拭い液などの臨床検体を室温で（検体中のウイルスを失活させずに）輸送できる市販キットを入手して、その能力を解析する。

#### C. 研究結果

(1) 麻疹ウイルスの N 蛋白質と M 蛋白質の相互作用ドメインが明らかになった。その相互作用がウイルスの粒子形成に非常に重要であることが明らかになった。(2) 麻疹ウイルスの上皮への感染には、密着結合に関連した分子の存在が重要であることが分かった。上皮細胞中では、RIG-I、MDA-5 の両センサー分子が機能して、麻疹ウイルスの増殖を抑えていることが明らかになった。(3) モノクローナル抗体で解析する限り、最近流行している野生株の抗原性が、ワクチン株と大きく変化してきていると考えられた。(4) 咽頭拭い液などの臨床検体を室温で（検体中のウイルスを失活させずに）輸送できる市販キットの性能については現在解析中である。

#### D. 考察

麻疹ウイルスの増殖のメカニズムが詳しく分かってきた。これらの知識によって、ウイルスの分離法や、診断法の改良が進むと考えられる。将来的には、より優れたワクチンの開発や、治療剤の開発に繋がられる可能性がある。重要なことは、すくなくともモノクローナル抗体で解析するレベル

において、野生株の抗原性が、（50年以上前の株に由来する）ワクチン株のものと変化してきていることである。世界および国内の麻疹対策は、麻疹ウイルスの抗原性が大幅には変化しないであろうという（科学的根拠の無い）仮定が前提となっており、将来的なワクチンの改良も視野に入れた研究の推進が重要である。

#### E. 結論

麻疹の現在の、そして将来の対策に繋がる研究成果を得ることができた。研究成果の中から、麻疹対策の根幹にかかわるかもしれない問題点が浮き彫りになってきた。麻疹は、インフルエンザ以上の伝染力と致死率をもつ病気である。ますますの研究の推進が不可欠であろう。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kato, S., Ohgimoto, S., Sharma, L. B., Kurazono, S., Ayata, M., Komase, K., Takeda, M., Takeuchi, K., Ihara, T., and Ogura, H. (2009) Reduced ability of hemagglutinin of the CAM-70 measles virus vaccine strain to use receptors CD46 and SLAM. *Vaccine*. 27. 3838-3848.
2. Nakatsu, Y., Takeda, M., Iwasaki, M., Yanagi, Y. (2009) A highly attenuated measles virus vaccine strain encodes a fully functional C protein. *J Virol*. 83. 11996-12001.
3. Yasukawa, K., Oshiumi, H., Takeda, M., Ishihara, N., Yanagi, Y., Seya, T., Kawabata, S., Koshiba, T. (2009) Mitofusin 2 inhibits mitochondrial antiviral signaling. *Sci Signal*. 2. ra47.
4. Iwasaki, M., Takeda, M., Shirogane, Y., Nakatsu, Y., Nakamura, T., Yanagi, Y. (2009) The matrix protein of measles virus regulates viral RNA synthesis and assembly by interacting with the nucleocapsid protein. *J Virol*. 83. 10374-10383.
5. Yanagi, Y., Takeda, M., Ohno, S., Hashiguchi, T. (2009) Measles virus receptors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 329. 13-30.
6. Kegame, S., Takeda, M., Ohno, S., Nakatsu, Y., Nakanishi, Y., Yanagi, Y. (2010) RIG-I and MDA5 RNA Helicases Both Contribute to the Induction of Interferon- $\alpha$ / $\beta$  in Measles Virus-Infected Human Cells. *J Virol*. 84. 372-329.
7. 竹田誠、柳雄介 (2009) 麻疹ウイルスの増殖戦略、木下タロウ、熊之郷淳、竹田潔、松浦善治、川端重忠 (編) 感染現象 その理解の深化から疾患制御への展望、共同出版、908-912。
8. 竹田誠、柳雄介 (2009) 麻疹ウイルスの受容体とトロピズム、光山正雄、北潔、野本明男 (編) 感染症-ウイルス・細菌・寄生虫の感染戦略、羊土社、128-134。
9. 竹田誠、柳雄介 (2009) パラミクソウイルス科、高田賢蔵 (編) 医科ウイルス学 (改訂3版) 南江堂、342-352。

##### 2. 学会発表

1. 安川開、押海裕之、竹田誠、石原直忠、柳雄介、瀬谷司、川畑俊一郎、小柴琢己、Mitofusin 2 はミトコンドリアにおける抗ウイルス応答の調節因子として機能する、第32回 日本分子生物学会、2009年12月、横浜
2. 綾田稔、竹内薫、竹田誠、扇本真治、加藤誠、Luna Bhatta Sharma、石田博、田中美有、桑村充、小倉壽、SSPE大阪2株のM、F、H遺伝子をもつ麻疹ウイルスの作成とその性状、第62回 日本細菌学会関西支部総会、2009年11月、大阪
3. 竹田誠、岡村晃資、白銀勇太、池亀聡、柳雄介、ワクシニアウイルスフリーの高効率麻疹ウイルス回収系、第57回 日本ウイルス学会、2009年10月、東



- 京
4. 関文緒、染谷健二、山田健太郎、竹田誠、駒瀬勝啓、亜急性硬化性全脳炎患者に由来する組換え麻疹ウイルス SI 株の H タンパク質機能および感受性の変化、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  5. 岩崎正治、竹田誠、白銀勇太、中津祐一郎、中村崇規、柳雄介、麻疹ウイルス M タンパク質と N タンパク質の相互作用が粒子形成に果たす役割、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  6. 中津祐一郎、竹田誠、岩崎正治、柳雄介、新規「C 遺伝子」をもつ組換え麻疹ウイルス：C タンパク質の差異は Edmonston 株の弱毒化に関与しない、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  7. 池亀聡、竹田誠、大野真治、中津祐一郎、柳雄介、麻疹ウイルス感染認識における MDA5 の果たす役割、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  8. 橋口隆生、尾瀬農之、上敷領淳、竹田誠、前仲勝実、柳雄介、麻疹ウイルス H タンパク質と受容体 SLAM の複合体の結晶構造と麻疹ウイルスの細胞侵入機構、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  9. 白銀勇太、竹田誠、橋口隆生、田原舞乃、中村崇規、柳雄介、上皮間葉転換の誘導によって極性上皮細胞の麻疹ウイルスに対する感受性がなくなる、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  10. 竹田誠、柳雄介、麻疹ウイルス：病原性発現の分子基盤、第 57 回 日本ウイルス学会、2009 年 10 月、東京
  11. 竹田誠、麻疹ウイルスの病原性発現の分子機構、第 5 回 肝免疫・フロンティア、金沢、2009 年 4 月 18 日
  12. 竹田誠、中津祐一郎、白銀勇太、池亀聡、大野真治、柳雄介、麻疹ウイルス C タンパク質の役割、第 74 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会、2009 年 6 月 26 日、京都
  13. Takeda, M. (2009 November. Mita Kaigisyo, Tokyo, Japan) Current progress towards measles elimination in Japan. The Third Japan-China-Korea Forum on Communicable Disease Control and Prevention.
- H. 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

## II. 風疹

平成 21 年度 - 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基礎的臨床的研究（岡部班）

分担研究報告書

『分担研究課題 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』

研究代表者：岡部信彦（国立感染症研究所感染情報センター長）

分担研究者：平原史樹 横浜市立大学大学院医学研究科  
生殖生育病態医学講座（産婦人科学）教授

研究協力者

種村光代 名古屋市立大学大学院遺伝医学非常勤講師（産婦人科学）

寺田喜平 川崎医科大学小児科第 1 講座教授

川名 尚 帝京平成短期大学副学長帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科教授

多屋馨子 国立感染症研究所感染情報センター室長 第 3 室（予防接種室）

駒瀬勝啓 国立感染症研究所 室長 ウイルス第 3 部・第 2 室

小島俊行 三井記念病院産婦人科

奥田美加 横浜市立大学附属市民総合医療センター准教授（産婦人科）

研究要旨

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。

見出し語；風疹，先天性風疹症候群（CRS），妊娠，MR ワクチン，定期予防接種

## 緒言・研究目的

風疹および麻疹は、米国では根絶宣言がなされているが、我が国では未だ流行を完全に抑制するには至っていない。妊婦の風疹初感染により胎児に引き起こされる先天性風疹症候群（CRS）は、風疹を根絶すれば発生することのない疾患であるにも関わらず、2003年末から2004年にかけての風疹流行により、それまで年間1～2例にまで抑えられてきたCRSが年間10例にまで急増した。増加傾向がみられた時点でただちに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、風疹予防接種に関しては風疹単抗原ワクチンから麻疹・風疹混合ワクチン（MRワクチン）の認可、2回接種の導入がなされ幼児においては接種率が向上している。妊婦については風疹関連の妊婦相談2次窓口（表1）を設け、各地区、ブロックでの相談事例の対応を行ってきた。また産褥風疹ワクチン接種を勧奨し、各地の産婦人科施設で広くおこなわれるようになった。疫学調査は風疹の全数報告化により流行発生の迅速な把握が期待される。

本研究では前期に引き続き、2009年以降の全国の妊婦の風疹罹患状況を調査把握し、本邦に妊婦における先天性風疹症候群児の発症リスクの評価、検討を行い

以って、風疹およびCRSの完全根絶を目指し、調査、検討、分析をおこなうこととした。

## 研究方法

本研究では風疹撲滅に関するメーリングリストによる専門家間の情報交換を継続して行うとともに2004年に発信された「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」の対応措置の実施状況、効果の検証を行い、その後の取り組みの検討、成人女性へのワクチン接種に関する実態と取り組みの分析、妊婦の風疹罹患妊婦の相談事業の実態の調査分析、事例検討をおこなった。

## 研究結果および考察

2004年に発信された「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」への対応措置に従って日本産科婦人科学会では産科ガイドラインを策定し産科診療ガイドライン2008年版で本緊急提言を採用した指針を設定した。その結果、妊娠女性はできるだけ早期に風疹HI抗体価を調べ、16倍以下の者に対しては風疹罹患への注意を促すとともに妊娠終了後の風疹ワクチン接種が勧奨されている。実際には接種対象者は妊婦のおおよそ20%で、接種後約4週後でのHI抗体価の調査では、83.3%において4倍以上上昇した。しかし臨床現場からは、HI16倍の者にワクチン接種をしても、次回妊娠の際に再度HIを測定すると再び16倍である例が多いとの声が上がっていた。そこで、産褥早期風疹ワクチンを受け再び

妊娠した 44 例について、接種前および今回の HI 抗体価について検討した。44 例中 16 例 (36.4%) において、ワクチン接種を勧奨されている低抗体レベル (16 倍以下) であり、接種前の抗体価が 8 倍・16 倍の者に限れば、26 例中 15 例 (57.7%) が 16 倍以下であった。またワクチン株によっても抗体価上昇率が異なる結果が示された。HI と中和とが必ずしも一致しない点や、細胞性免疫が高く抗体が低い者では何度接種しても抗体価が上昇しない可能性が指摘された。生涯 2 回の接種を受けていることが重要であり、現在妊娠する年齢の女性は 2 回接種を受けていない世代であるので、風疹が根絶されるまでは低抗体価の者を引き続き接種対象としても、抗体価に応じて延々と接種を続ける根拠は薄いと考えられた。

若年女性の予防接種歴および風疹抗体保有状況について、短期大学生 832 例での調査では、母子手帳で接種歴を確認できたのは 68.5%、入学年度を追うごとに HI16 倍以下の者が増加する傾向にあり、2007 年入学生は中学校での接種を受けている人が少なく、予防接種歴のある人でも 8 倍以下が 3 割程度いた。妊婦では、妊娠初期検査 5,324 例 (2003 年 7 月～2009 年 6 月、横浜市) のうち 16 倍以下は 17.3%であった。また最近の感染でなくても IgM が±以上を示す例の存在が知られており、IgM-EIA ±以上 (0.80 以上) は 5,324 例中 153 例 (2.87%)、うち+以上 (1.21 以上) は 65 例 (1.22%) であった。本研究期間中も風疹罹患妊婦相談窓口の相談事業は継続され、医師が交代した施設は多数あったが、おおむね、各地区の

重要な期間相談窓口として機能していた (表 1)。相談事例は集計調査に応じた症例はすでに 214 例に達しており、これらの中で先天性風疹症候群の事例は発生しなかった (表 2, 3)。

また最近では、海外での風疹感染での相談事例も増えており、2010-2011 年に日本で検出された風疹ウイルスの遺伝子型を検査したところ、遺伝子型は、2B, 1E, 1j であった。これらの遺伝子型のウイルスは世界的にも流行しているウイルスである。同じ遺伝子型のウイルスでも 5-10 塩基の変異があり、起源が異なる可能性があった。したがって、風疹ウイルスは疫学的に海外からの輸入株、あるいは輸入関連株と推測された。現在妊娠する女性の夫となる 20～40 の男性をみると 30～40 代男性の風疹抗体陰性者の割合は 20%以上で、他の世代および女性に比べ明らかに低く、これらの輸入感染症としてのリスクを負っている世代であることが判明した (表 4)。

## E. 結論

「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」により

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適切におこなわれているものの、局地的流行が輸入感染症の様態で発生する事態にも至っており、今後もなお一層、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。

## G. 研究発表

1.Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano

- G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N: Breakpoint determination of X; autosomal balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet*, 2011; **56**(2): 156-160.
2. Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H: SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet*, 2011; **88**(1): 30-41.
3. 平原史樹, 奥田美加, 高橋恒男: 風疹・麻疹. *産婦人科の実際*, 2011; **60**(3): 343-350.
4. 平原史樹: ARTによる出生時の問題 1. 生後発育と先天異常. *臨床婦人科産科*, 2011; **65**(6): 764-769.
5. 平原史樹: 先天異常モニタリングの有用性と今後の展望. *公衆衛生*, 2011; **75**(7): 533-537.
6. 平原史樹: ヒト生殖におけるベースラインリスクーヒト先天異常の発生状況と発生リスク要因. *月刊薬事*, 2011; **53**(8): 25-30.
7. 平原史樹, 奥田美加, 高橋恒男: 周産期における小児発疹性疾患の院内感染症対策. *小児科*, 2011; **52**(9): 1303-1310.
8. 平原史樹: 日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」の改訂. *日本医師会雑誌*, 2011; **140**(8): 1706-1707.
9. 平原史樹: 着床後出生前診断. *産婦人科治療*, 2011; **102**: 165-169.
- 浜之上はるか, 平原史樹他 本邦において神経管閉鎖障害の発生状況に葉酸の効果は示されたか?  
第62回日本産科婦人科学会学術総会 (2010, 4)
- 浜之上はるか, 平原史樹他 神経管閉鎖障害に対する葉酸効果  
第50回日本先天異常学会学術集会 (2010, 7)
- 平原史樹 生殖補助医療の評価のあり方  
日本人類遺伝学会第55回大会シンポジウム (2010, 10)
- 平原史樹 出生前診断 日本人類遺伝学会第55回大会公開講座 (2010, 10)
- Botto LE, Hirahara F et al. How valid are the rates of Down syndrome internationally? Findings from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet A* 2010 152: 1670-80
- Fujii C, Hirahara F et al. Attitude to extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatr Int* 2010 52: 393-7.
- Botto LE, Hirahara F et al. How valid are the rates of Down syndrome internationally? Findings from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet A* 2010 152: 1670-80
- 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 母体感染症 up to date・風疹. *周産期医学* 41(2), 177-180, 2011.
- 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 知っておきたい周産期感染症の知識・周産期管理からみた麻疹・風疹感染対策. *産婦人科治療* 102(2), 181-190, 2011.

表1 「風疹罹患の恐れのある妊娠女性」に対する2次相談施設

北海道	北海道大学病院産科
東北	東北公済病院産科・周産期センター 宮城県立こども病院産科
関東	三井記念病院産婦人科 帝京平成看護短期大学・帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 横浜市立大学附属病院産婦人科 国立成育医療研究センター周産期センター産科
東海	名古屋市立大学病院産科婦人科
北陸	石川県立中央病院産婦人科
近畿	国立循環器病研究センター病院周産期・婦人科 大阪府立母子保健総合医療センター産科
中国	川崎医科大学附属病院産婦人科
四国	国立病院機構香川小児病院産婦人科
九州	宮崎大学医学部附属病院産科婦人科 九州大学病院産科婦人科

表 2

## 二次施設登録症例 214例

接触あり	3例	全診あり	25例
接触なし	101例	全診なし	190例
接触不明	18例	全診不明	2例
既往歴あり	81例	ワクチンあり	50例
既往歴なし	60例	ワクチンなし	77例
既往歴不明	70例	ワクチン不明	88例

表 3

## 結 果

平成23年度には、二次施設（報告があったのは施設のみ）に14例が登録され、合計登録症例数は214例となった。追加調査未実施例が毎年増加している。九州から、症例のある県は感染が2例登録された。

症例の2症例はいずれも県外居住から帰郷していたが、1例は接触なし、1例は接触の有無が不明であった。接触の有無が不明の1例は、症例があったにも関わらず、抗体検査の追加が実施されており、1例抗体が判定されるまでには時間経過し、風疹特異的IgM抗体は陽性には過ぎなかった。

九州と中部地区でわずかな症例が認められる。

1日検印付判定は10例に実施されていたが特定の施設に限定されている。

妊娠前に抗体判定歴があって陽性だった再感染疑い例が0例存在した。初感染の旨定が確實に由来している。

風疹ワクチン接種なし、不明という症例が75例（→）を占めた。



表 4

CRSの発生状況

報告年	週	都道府県	地域流行	性別	予防接種歴	妊娠時の風疹罹患
2000	13	大阪	△	女	なし	なし
2001	4	宮崎	○	女	不明	不明
2002	49	岡山	○	男	不明	あり
2003	16	広島	×	女	なし	あり
2004	1	岡山	○	女	不明	あり
	6	東京	△	女	なし	あり
	10	東京	△	女	不明	あり
	14	岡山	○	女	あり	なし
	15	東京	△	男	なし	あり
	36	神奈川	△	男	あり(記憶)	なし
	39	鹿児島	○	女	あり(記憶)	なし
	40	熊本	×	男	なし	あり
	42	大分	○	女	不明	不明
43	長野	×	女	不明	あり	
2005	40	大阪	イント	男	不明	あり
	48	愛知	×	女	不明	あり
2009	36	長野	ハイリソ	男	?	?
	?	愛知	×	男	あり(詳細不明)	あり
2011	?	群馬	バトアム	女	なし	あり

### **III. 流行性耳下腺炎、水痘**

## 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（国立病院機構三重病院小児科）  
研究協力者 菅 秀、長尾みづほ（国立病院機構三重病院小児科）  
落合 仁（落合小児科）  
渡辺正博（すずかこどもクリニック）  
二井立恵、伊佐地真知子（白子クリニック小児科）

研究要旨 ムンプス、水痘はワクチン予防可能疾患であるが、接種率が低いと繰り返して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。

### A.研究目的

ムンプス、水痘ともにワクチン予防可能疾患であるが、わが国では任意接種のため接種率が 30%程度と低く、繰り返して流行を認めている。わが国は、これらワクチンの定期接種化を図っており、定期接種化するに当たっては、これら感染症の病態や疫学、これらワクチンの有効性、接種時期、接種回数について明確にすることが大切である。

ムンプスワクチンおよび水痘ワクチンは、経験上ワクチン接種後の自然感染が比較的多いと考えられている。しかし、ワクチン後の自然感染の病態や疫学は十分に検討されておらず、また、ムンプス二度罹りの病態も不明である。

わが国のムンプスワクチンの有効率は 78.1～90.0%と、欧米の成績と同等であり、今までのところ星野株と鳥居株との間には有効性には差が認められていない。一方、わが国水痘ワクチン後の抗体は、接種後比較的長期に持続するという報告がある一方、有効率は 55.5%との報告もあり、流行時の水痘ワクチンの効果については十分に検討されていない。

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、次年度は、ムンプスワクチンの安全な接種時期を検討した。最終年度は、思春期の集団や保育園でのムンプスワクチン・水痘ワクチンの有効性の調査を行った。

### B.研究方法

#### 1) ムンプス EIA-IgM 抗体測定試薬の検討

対象は、急性耳下腺腫脹を認め、保護者および本人に同意を得た後、急性期に唾液および血清を採取した 206 人（ムンプスワクチン歴なし 145 人、ワクチン後 30 日以内に耳下腺腫脹を認めた早期腫脹群 9 人、ワクチン後 1 ヶ月以上経過して耳下腺腫脹を認めた後期腫脹群 47 人）である。採取した唾液は Vero 細胞に接種し、ウイルス分離を行い、血清は現行ムンプス EIA-IgM 抗体測定試薬（現行品）および改良ムンプス EIA-IgM 抗体測定試薬（改良品）を用いてムンプス IgM 抗体を測定した。なお、改良品では二次反応に加えるムンプス抗原の濃度、

三次反応に加えるペルオキシダーゼ標識抗ムンプスウイルス IgG モノクローナル抗体の濃度を現行品から変更している。

#### 2) ムンプス自然感染再感染例の検討

一度ウイルス学的にムンプスと診断されている症例において、ムンプス流行時に耳下腺部痛または急性耳下腺腫脹を認めた 2 例を対象に、ウイルス学的検討と臨床像の検討を行った。

#### 3) 年齢によるムンプスワクチン副反応出現率の検討

対象は 1998 年から 2009 年の間にムンプスワクチン星野株の接種を受けた、ムンプスワクチン歴および自然感染歴がない 3561 人である。接種時の年齢は 1 歳～40 歳、中央値は 2 歳である。ワクチン接種後 28 日以内に耳下腺腫脹を認めた場合、唾液を採取し Vero 細胞を用いてウイルス分離を行った。ウイルスが分離されたときは由来株の同定を行った。

#### 4) 思春期集団におけるムンプスワクチン、水痘ワクチンの有効性および血清疫学の検討

専門学校生 84 人（女性 75 人、男性 9 人、平均年齢 18.5±2.3 歳、中央値 18 歳）を対象に、ムンプスおよび水痘の既往歴、ワクチン歴を調査し、同時にムンプスおよび水痘に対する血清抗体価を酵素免疫(EIA)法で測定した。ムンプスおよび水痘抗体陰性者および同等者で、ワクチン接種を希望した人にはそれぞれのワクチンを接種し、接種 4 週後の血清抗体価を測定した。

#### 5) 2 度の水痘流行を経験した A 保育園における水痘ワクチンの効果の検討

2008 年と 2010/11 年の 2 回水痘流行を認めた保育園において、保護者（2008 年は 91 人、2010/11 年は 106 人）にアンケートを配布し、園児の水痘既往歴、水痘ワクチン歴、それぞれの流行時の水痘罹患について調査した。

### C. 研究結果

#### 1) ウイルス分離を基準としたときのムンプス IgM 抗体測定試薬の感度と特異度（表 1）

唾液からのウイルス分離陽性を基準に、判定保留を陰性に含めたときの、各群の現行品および改良品での感度、特異度、全体一致率を検討した。ワクチン未接種群では、現行品の感度は

91.1%(92/101)、特異度 81.8%(36/44)、全体一致率 88.3%(128/145)であったのに対し、改良品では感度 79.2%(80/101)、特異度 86.4%(38/44)、全体一致率 81.4%(118/145)であった。早期腫脹群では、現行品および改良品とも感度 100%(6/6)、特異度 33.3%(1/3)、全体一致率 77.8%(7/9)であり、後期腫脹群では、現行品の感度 28.6%(6/21)、特異度 92.3%(24/26)、全体一致率 63.8%(30/47)であったのに対し、改良品では感度 4.8%(1/21)、特異度 100%(26/26)、全体一致率 57.4%(27/47)であった。今回の改良により、早期腫脹群を除く他の群では、特異度が上昇し、感度は低下した。

#### 2) 病日による IgM 抗体検出率の検討（表 2）

ワクチン未接種群のムンプス IgM 抗体検出率は、現行品では 1 病日（耳下腺腫脹開始日）82.6%(38/46)、2 病日 97.8%(46/45)、3 病日 100%(7/7)であったのに対し、改良品では 1 病日 69.6%(32/46)、2 病日 84.8%(39/46)、3 病日 100%(7/7)と、1 病日および 2 病日の陽性率が低下したが、3 病日では全員が陽性となった。一方、ワクチン接種後後期腫脹群では改良により、病日にかかわらず、多くの例で IgM 抗体が検出されなくなった。

#### 3) ムンプス自然感染二度罹り例の検討（表 3）

ウイルス学的・疫学的にムンプス二度罹りを証明した 2 例の臨床像を検討した。第一例では、初回発症時には両側の耳下腺が腫脹し、耳下腺腫脹期間は 7 日間、発熱期間は 4 日間であったのに対し、2 回目は片側の耳下腺しか腫脹せず、耳下腺腫脹期間は 3 日間、発熱無し、と軽症であった。第二例でも、初回発症時の耳下腺腫脹は片側であったが腫脹期間は 5 日間、1 日の発熱であったのに対し、2 回目は、耳下腺腫脹期間は 2 日間で発熱無し、と軽症であった。

#### 4) 年齢によるムンプスワクチン後の耳下腺腫脹の検討

1 歳群ではワクチン接種後 1641 人中 16 人(0.98%)が腫脹し、野生株が 4 人、ワクチン株が 6 人から分離され、6 人からは分離されなかった（表 4）。2-3 歳群 1102 人では 24 人(2.18%)が腫脹し、野生株が 9 人、ワクチン株が 8 人から分離され、7 人は分離陰性であった。4-6 歳群 526 人では 20 人(3.80%)が腫脹し、野生株が 10