

風疹 16 倍以下 (HI 法)、水痘、ムンプスを陰性者 (EIA) の症例をワクチン接種対象者とした場合、MR ワクチン接種の対象者が多いことが明らかとなった。

先天性風疹症候群の予防、2012 年の麻疹排除を目標とした麻疹感染症の予防を推進するために、新たな定期接種スケジュールに適應しない成人年齢層 (現在の妊娠可能年齢層) の抗体保有率の調査と麻疹・風疹ワクチン接種とその評価は重要である。

施設により妊娠を前提として必要な抗体価が異なり、また地域差はあると思われるが、国立成育医療研究センターでの調査では麻疹・風疹抗体の妊娠を前提として必要な抗体価の保有率は十分とは言えず、出産後のワクチン接種対象者は 4-5 人に 1 人という割合であった。これらの産褥婦さんへ対してのワクチン接種の推奨はもとより、この割合は他の成人にもあてはまる可能性はあり、今後成人を対象とした調査と、保有率が不十分であれば成人層へのワクチン接種の推奨も必要となることを示唆している。

2012 年の麻疹排除を目標とした麻疹感染症の予防を推進するためには新たな、定期接種スケジュールに適應しない成人年齢層における MR ワクチン接種の啓発は重要であると考えられた。

E. 結論

周産期管理において、麻疹、風疹、水痘、ムンプスの抗体価について検査することが望ましく、抗体陰性症例を含む抗体低値症例では感染予防、出産後のワクチン接種について啓発することが重要である。

これにより疫学的に十分な免疫の獲得 (抗体陽性率の向上) を達成し感染防御を行い行政施策へ貢献したい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

現在論文作成中。

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。

図 1

	麻疹	風疹	水痘	ムンプス
検査項目名称	麻疹ウイルス	風疹ウイルス	水痘・帯状ヘルペスウイルス IgG	ムンプス
検査方法	NT 法 (中和反応)	HI 法 (赤血球凝集抑制反応)	EIA 法	EIA 法
保険点数	80 点	80 点	230 点	230 点
キット名称	SRL	「デンカ生研」 HA 抗原	「デンカ生研」 水痘 IgG	「デンカ生研」 ムンプス IgG

図 2

麻疹ウイルス抗体		
NT 法	n	%
4 倍未満 (抗体陰性者)	923	10.2
4 倍	1579	17.4
8 倍	2427	26.8
16 倍	2081	23
32 倍	1239	13.7
64 倍	618	6.8
128 倍	177	2
256 倍	16	0.2
512 倍	4	0.04
1024 倍	2	0.02
total	9066	100

図 3

風疹ウイルス抗体		
H I 法	n	%
8倍未満 (抗体陰性者)	377	3.6
8倍	342	3.2
16倍	982	9.3
32倍	1877	17.8
64倍	2536	24
128倍	2288	21.6
256倍	1382	13.1
512倍	627	5.9
1024倍	162	1.5
total	10573	100

図 4

水痘帯状疱疹ウイルス抗体		
E I A 法	n	%
抗体陰性 (<2.0)	108	1.2
プラスマイナス (2.0 - <4.0)	246	2.7
抗体陽性 (>4.0)	8698	96.1
total	9052	100

図 5

ムンプスウイルス抗体		
E I A 法	n	%
抗体陰性 (<2.0)	396	6.5
プラスマイナス (2.0 - <4.0)	1061	17.3
抗体陽性 (>4.0)	4665	76.2
total	6122	100

2. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：久野道、山口晃史は、「産褥期のMRワクチン接種に関する研究」を行った。

研究要旨

産褥期の麻疹・風疹混合（MR）ワクチン接種による免疫応答の評価をおこない、この時期のMRワクチンの免疫原性を評価した。妊娠初期検診で麻疹（4倍以下、NT法）、風疹（16倍以下、HI法）の患者に対し、産褥期にMRワクチンを接種した場合、麻疹に関しては85.8%が、風疹に関しては83.3%が妊娠を前提として必要とされる抗体価を得た。従って、産褥期のMRワクチン接種は妊娠初期検診で対象者の選択が可能であることや産褥期に接種の機会があるという点で、成人期のMRワクチン接種のひとつの方法として有用であると考えられた。

A. 研究目的

産褥期でのMRワクチン接種後の免疫原性を評価することにより、推奨できる接種時期、接種回数を明確にする事が出来、成人における麻疹・風疹の抗体保有率の向上を産褥期の有効なMRワクチン接種により遂行することを目的とする。また、これらの情報をもとに成人期のワクチン接種プロトコルの作成に寄与する。

B. 研究方法

2009年5月より現在まで、国立成育医療研究センターで出産し、妊娠初期検診で麻疹（4倍以下、NT法）、風疹（16倍以下、HI法）の低抗体価により産褥期にMRワクチンを接種した産褥婦116人を対象にワクチン接種後の抗体価測定を行った。

① 研究対象

妊娠初期検診で麻疹もしくは風疹に対する抗体価が低値でワクチン接種が必要であると判断された患者のうち、ワクチン接種希望者でかつ当研究に対する同意が得られた者を対象とした。

② 研究方法

MRワクチン接種時（産褥期）、接種後1ヶ月で血清の採取を行い、麻疹抗体価（EIA、HI、NT法）、風疹抗体価（EIA、HI法）を測定し、産褥期がワクチン接種時期として適切であるか否かの評価、ならびにそれぞれの抗体測定法での結果について考察する。

（倫理面への配慮）

成育医療センター倫理委員会承認

（2009年；受付番号344）

C. 研究結果

① 麻疹に関しては、接種前の抗体価がNT法で4倍以下であった症例は85例おり、接種後に妊娠を前提として必要とされる抗体価である8倍以上となった症例は85.8%であった（図1）。一方、EIA法では1例を除いて接種前後で抗体価の上昇を認めた。MRワクチン接種後にもNT法で十分な免疫が得られなかった症例に対して再度ワクチン接種を行った。5症例で接種後の抗体価を測定させていただいたが、うち3例では再接種後も抗体価は上昇しなかった。

② 風疹に関しては、風疹ワクチンがMRワクチンより安価であるため、風疹ワクチンのみの接種対象者は風疹ワクチン単独接種を行っていた。従って、麻疹ワクチン接種目的でMRワクチンを接種する症例が多く、接種前の風疹抗体価は高値である対象症例が多かった。接種前の抗体価がHI法で16倍以下であった症例は48例おり、産褥1

ヶ月のMRワクチン接種により83.3%が妊娠を前提として必要とされる抗体価を獲得した(図2)。一方、EIA法では全症例で接種前後で抗体価の上昇を認めた。

D. 考察

① 免疫獲得

妊娠を前提として必要とされる抗体価である麻疹NT法8倍以上、風疹HI法16倍以上として評価すると、両者ともに接種後には対象者の80%以上で十分な免疫獲得が得られた。一方、EIA法でみるとほぼ全例で接種前後の抗体価上昇が確認できた。

他のワクチン同様、接種前の抗体価が高い場合、免疫反応は鈍く、特に麻疹においてワクチン接種必要レベルの最も高いレベルであるNT法で4倍の対象者では抗体価の上昇が有意でなかった症例も多くみられた。この抗体反応(陽転率)は他のHI法で行った妊娠可能年齢での評価との比較検討が必要であると思われた。

② 検査方法

麻疹に関しては、NT法が免疫学的に実際の感染中和活性の評価という点では優れているが、その測定方法(細胞アッセイ系)の難しさから、同一施設内、さらには他施設での再現性の悪さを考慮に入れる必要があると思われた。これらの検査方法の比較検討は既に庵原らによって行われているが、今後、HI法もしくは中和活性の高い抗体をターゲットとしたEIA法との比較検討も必要であると思われた。

E. 結論

妊娠中に大きく変動した免疫が妊娠前の状態へ戻る時期であり、まだ免疫が安定していないと思われる産褥期のMRワクチン接種の免疫原性を評価した。この研究では、この時

期の免疫変動に関係なく、産褥期でも十分な免疫獲得が成立することを明らかとした。この免疫原性は他の生ワクチンの接種への参考にもなると考える。

妊娠初期検診では感染症の検査を行う為、ワクチン接種対象者の選択が容易であることや、産褥期に接種の機会があるという二つの点で、妊娠期から産褥期は検査からワクチン接種までの過程が存在する。現在推奨しているMRワクチン接種において、成人期のワクチン接種のひとつの方法として有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

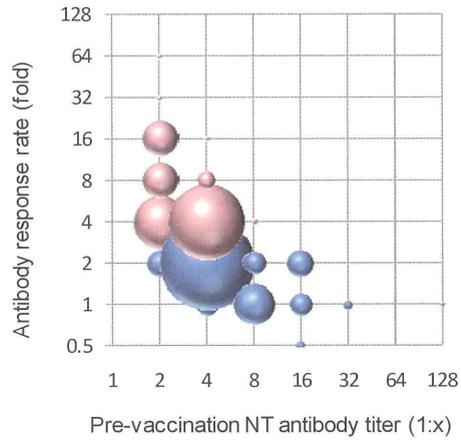
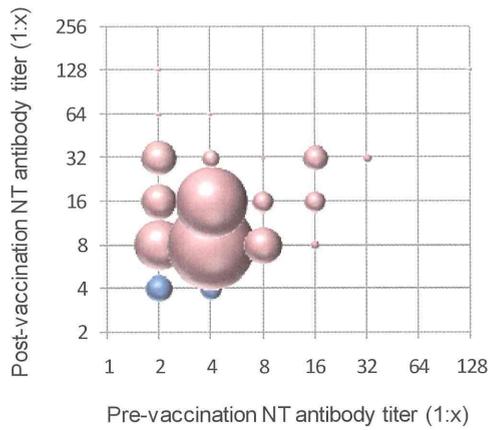
現在論文作成準備中。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

図 1

麻疹抗体価

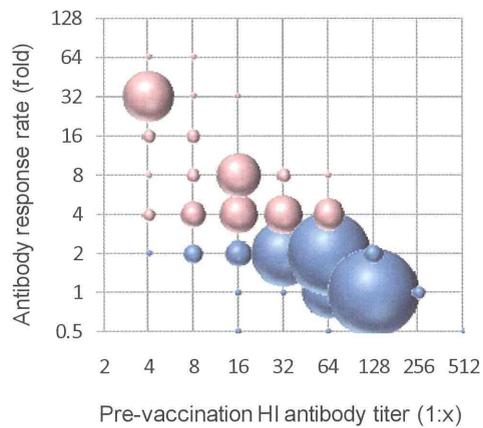
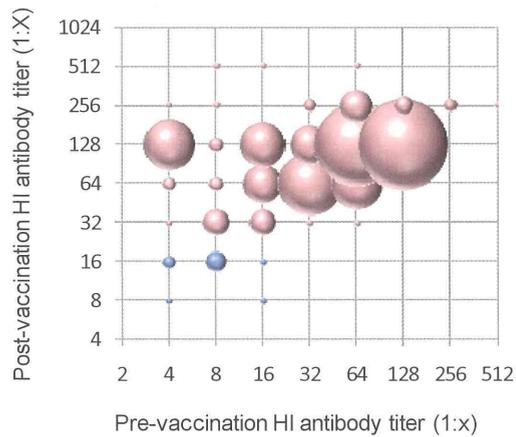


接種前NT抗体価 (1:x)	<4	4	8	16	32	64	128
Total (n=116)	37	48	15	13	2	0	1

参考) 4倍 発症予防レベル
32倍 感染予防レベル

図 2

風疹抗体価



接種前HI抗体価 (1:x)	<8	8	16	32	64	128	256	512
Total (n=116)	15	13	20	19	29	17	2	1

参考) 16倍 発症予防レベル
64倍 感染予防レベル

3. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：山口晃史は、「麻疹および風疹に対する細胞性免疫の評価に関する研究」を行った。

研究要旨

妊娠中に感染すると母体もしくは胎児へ大きな影響を与えてしまう可能性のある感染症でワクチンの存在する感染症に麻疹・風疹がある。多くの場合は妊娠初期に検査され、抗体価が低い場合は妊娠中に患者への接触を避ける努力をし、出産後はワクチンにより免疫を獲得する。感染に対する防御力の評価は行われているが、現在の検査は全て抗体に依存しており、細胞性免疫に関する指標は無い。従って、免疫的には応答能力はあっても持続抗体産生量が少ない場合に抗体保有をしていないと評価されてしまう可能性がある。逆に抗体価は高くとも中和抗体でない場合や免疫応答が弱い可能性もあり、これらの点を改善するために、細胞性免疫の情報を加え評価が行えるよう、新たな評価方法の確立と既存の方法と合わせた評価方法の確立を行う。

今年度は目的としたタンパク質に対する合成 DNA をクローニングした発現ベクターを細胞内へ導入し、導入された発現細胞の選択と導入により発現したタンパク質の精製を行った。

A. 研究背景

ウイルス感染による自然獲得免疫やワクチン接種に代表される人工獲得免疫に対する評価は成人において意図的になされることは少ない。一方、女性では妊娠時その弊害となりうるウイルス感染症に対する獲得免疫の評価がなされている。しかし、現在行われている評価方法は全て抗体検査に依存しており（液性免疫の評価）、中和抗体の測定結果を除き、

その他の抗体測定の結果からでは検査方法の違いやカットオフ値の設定の違いから相当するウイルスに対する正しい感染防御能力の評価が困難な場合が多い。これは既感染もしくはワクチン接種後の状態で、仮に免疫が獲得されていても、新たな抗原刺激（ウイルスへの暴露）が頻回に与えられないため、平常時の抗体産生量が少量に留まっている可能性があると考えられる。

ウイルス感染に対しての防御は細胞性免疫が主体であり、その記憶も主に T 細胞に担われているため、細胞性免疫による評価は液性免疫のそれに比し有用な免疫獲得の評価がなされると考えられるが、その方法は確立されていない。

B. 研究目的

本研究では *in vitro* で全血球成分をウイルス抗原で刺激する事により抗体産生能の再活性化の有無を測定するとともに細胞性免疫の側面からウイルスへ対する獲得免疫の評価を行い、免疫獲得の有無を明確にすることを目的とする。

C. 期待される成果

抗体検査で抗体価がカットオフ値付近に位置し、免疫獲得（感染防御能力の獲得）が明らかでない患者さんに対し、その有無を明確にすることで以下の成果が期待される。

- ① 妊婦さんの感染者への接触に対するバイオハザードレベルが明らかとなる。
- ② ワクチン接種の必要性が明らかとなると同時に不必要なワクチン接種が減らせる可能性がある。（現在、低抗体価の患者さんに対し産褥期にワクチン接種を勧めている。しかし、生ワクチンの場合、接種後に感染症状が現れる場合が少なくなく、児への感染性の危険性は無いと考えられているが、授

乳期での生ワクチンの接種に抵抗がある場合が多い。)

- ③ 刺激抗原の種類により現在流行のウイルス株に相当する免疫の獲得の有無を明らかにすることができ、そのウイルス株に免疫が獲得されていない場合、新たなワクチン接種の必要性を判断できる。

D. 研究方法

- ① 研究仮説：抗体検査結果において高抗体価を示した場合、そのウイルスに対する獲得免疫の存在が示唆されるが、低抗体価の場合はその判断は困難である。

免疫応答は液性免疫ならびに細胞性免疫の両者によって担われているため、我々はB細胞、T細胞ともに存在する全血球成分に対し各ウイルスの特異抗原蛋白、合成ペプチドもしくは不活性化ウイルス粒子を *in vitro* で反応し、B細胞から産生される抗体量、抗体産生細胞数などを測定するとともにT細胞から産生されるサイトカインを測定し、総合的に獲得免疫の評価を行う。これにより特異ウイルス抗原に対する免疫応答の情報を得る事ができ、血清中の抗体価のみの情報で判断が困難な場合の評価に有用であると考えられる。

- ② 研究方法：

麻疹および風疹に対する細胞性免疫獲得の評価に対する検査方法の確立を行い、既存の方法と当研究での方法のそれぞれの結果を比較検討する。

- ③ 実施方法：

1. 麻疹ウイルス蛋白のFタンパク質、Fタンパク質および風疹ウイルス蛋白のCタンパク質、E1タンパク質、E2タンパク質の遺伝子を人工遺伝子合成により作製した。遺伝子の合成は、発現細胞に合わせて配列を最適化し、両端に発現ベク

ター構築用に BamHI および XhoI サイトを付加して合成した。

2. 合成した人工遺伝子を制限酵素処理し、発現ベクター pcDNA3.1 HisC vector (Invitrogen) の BamHI/XhoI サイトへクローニングを行った。
3. 発現用細胞の HEK293 細胞は、10%FBS を含む DMEM (SIGMA) にて 37°C、5% CO₂ 存在下にて培養した。
4. 構築した発現ベクター 2 μg と遺伝子導入試薬 FuGeneHD (Roche) 5 μl を Opti-MEM I Reduced Serum Medium (Invitrogen) 中で混合し、室温で 15 分間反応させた。各反応液を培養中の HEK293 細胞へ滴下し、遺伝子導入を行った。遺伝子導入から 24 時間後に細胞を希釈培養し、遺伝子導入から 48 時間後に培地を 800 μg/ml の G-418 (GIBCO) 含有培地に置き換え、選択培養を行った。
5. 樹立した発現細胞を回収し、RIPA Buffer (PIERCE) を用いてタンパクを抽出した。抽出液には、Halt Protease Inhibitor Cocktail EDTA-Free (PIERCE) を添加した。遠心分離を行い、細胞残渣を除いた。回収した上清を、平衡化した Co²⁺カラム (タカラバイオ) を用いて精製を行い、発現タンパクを得た。
6. 哺乳動物細胞では発現の見られなかった風疹ウイルス蛋白の E1 タンパク質、E2 タンパク質については、小麦胚芽ライセートを用いた無細胞発現系にて発現を試みた。合成した人工遺伝子を制限酵素処理し、発現ベクター pIVEX 1.3 WG ベクターへクローニングを行った。構築した発現ベクターはエンドトキシンフリーグレードにて調整し、発現に用いた。発現ベクター 4 μg と、無細胞発現反応液を混合し、25°C にて 24 時間発現を行った。

7. 発現後の反応液をウエスタンブロッティングにて発現の確認を行った。
8. 検査方法の確立：B細胞、T細胞ともに存在する全血球成分に対し各ウイルスの特異抗原蛋白、合成ペプチドもしくは不活性化ウイルス粒子を *in vitro* で反応し、B細胞から産生される抗体量、抗体産生細胞数などを測定するとともにT細胞から産生されるサイトカイン（INF- γ ）を測定し、総合的に獲得免疫の評価の確立を行う。
9. 既存の検査方法による結果との比較

（妊婦初期検診）

既存の方法（NT、HI、EIA、FA、CF）の抗体価測定時に加えて当研究方法による測定を行う。

（出産後）

検診時の抗体価が低値であった場合、ワクチンの接種。

（接種後2ヶ月）

抗体測定および当研究方法による測定を行い、必要があれば追加接種と同検査を2ヶ月おきに繰り返す。

（考察）

初回検査時、抗体価低値の割合の解析（ワクチン既往、感染既往、両既往なし）。既存の方法と当研究の方法を比較検討。新たなワクチン接種に対する免疫獲得の状況を検討。

（倫理面への配慮）

遺伝子組み換え実験指針に則り適切に実験を行った。

成育医療センター倫理委員会承認（2009年；受付番号344）

E. 研究結果

現在、特異抗原としてのウイルス蛋白の選

択を遺伝子上で行い、ウイルス蛋白合成のための遺伝子は人工遺伝子合成により取得、その遺伝子をもとにヒト由来のHEK293細胞を用い蛋白合成を行った結果、麻疹ウイルス蛋白のFタンパク質、Fタンパク質および風疹ウイルス蛋白のCタンパク質について発現がみられた。発現のみられなかったE1タンパク質、E2タンパク質については、無細胞発現系を構築し、発現を行っている。

F. 考察

本研究では、麻疹・風疹ウイルスに感染した際に引き起こされる細胞性免疫を誘発する物質として有効なタンパク質の合成とそのタンパク抗原用いた細胞性免疫検査方法の確立を目指している。

遺伝子の取得は人工遺伝子合成により取得した。ウイルスゲノムDNAからPCRにて取得する方法と比べて、配列を自由に合成できる利点がある。ウイルス蛋白を哺乳動物細胞にて発現させる場合、コドンの使用頻度の問題等により発現に影響を及ぼす可能性があるが、この問題を解消するために配列を最適化した。

発現系としては、大腸菌発現系、昆虫細胞発現系、哺乳動物細胞発現系等があるが大腸菌及び昆虫細胞発現系ではヒト由来以外の成分の混入により、非特異的な免疫応答を誘発してしまう可能性が高いと思われる。一方、哺乳動物細胞発現系では、ヒト由来のHEK293細胞を用いる事で、非特異的な免疫応答が誘発されにくくなると期待できる。また、目的タンパク質を発現する細胞株として樹立する事で安定して供給する事が期待できることから、この研究ではHEK293細胞を用いた哺乳動物細胞発現系でのタンパク発現を行った。

哺乳動物細胞発現系で発現の見られなかつ

たタンパク質については、無細胞発現系により発現を試みている。哺乳動物細胞発現系では、宿主細胞との相性により発現が困難なタンパク質もあるが、無細胞発現系により *in vitro* での発現を行う事でこの問題も解消できると考えている。今後、作製したタンパク質を用いて、特異的な細胞性免疫応答を評価し、新たな麻疹、風疹に対する細胞性免疫の評価方法の確立を行う予定である。

麻疹、風疹の免疫獲得を評価する上で既存の抗体の関与する検査方法に加え、細胞性免疫獲得の検査方法が加わりより詳細な情報を得る事が可能となる。これにより特異ウイルス抗原に対する免疫応答の情報を得る事ができ、血清中の抗体価のみの情報で判断が困難な場合の評価に有用であるばかりでなく、この方法により現在流行しているウイルス株に相当する免疫獲得の評価も行える可能性がある。

これらの免疫学的、血清学的研究結果から根拠ある有効なワクチン接種が可能となり、確実な感染予防に貢献できる。

G. 結論

先天性風疹症候群の予防、2012年の麻疹排除を目標とした麻疹感染症の予防を推進するために、新たな定期接種スケジュールに適応しない年齢層への麻疹・風疹混合ワクチン（MR ワクチン）接種と免疫の獲得は重要な課題である。妊婦においては検診にてこれらの感染症に対する抗体価の測定は通常行われており、低値の場合は出産後にワクチン接種を勧めているが、明確な接種の必要性に関する抗体価の定義は無い。当測定方法は細胞性免疫の側から見た免疫獲得の確認方法で、ウイルス性疾患の評価において初めて試みられるものであり、この評価方法の確立と臨床検体の評価と考察結果は、麻疹、風疹に限らず

多くのウイルス性疾患へ応用することができ、今後のウイルス感染症に対する免疫獲得評価において重要な検査方法となり、多くの医学的貢献ができるものと推測される。

H. 健康危険情報

なし。

I. 研究発表

なし。

J. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

4. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：

多屋馨子は、

「成人麻疹および成人風疹の実態に関する研究」を行った。

研究要旨

従来麻疹は小児の感染症と考えられてきたが、2007年に10～20代を中心とした大規模な国内流行が発生し、2012年の麻疹elimination達成とその状態の維持を目的として「麻疹に関する特定感染症予防指針」が厚生労働省から告示された。この告示に基づき、麻疹と風疹は感染症法に基づく全数報告疾患になるとともに、2008年度から5年間の時限措置で中学1年生（第3期）と高校3年生に相当する年齢（第4期）で2回目の麻疹風疹混合ワクチンの接種が定期接種に導入された。

2011年の麻疹患者報告数は434人（人口100万対3.58）で、年齢群別にみると、0～4歳27%、5～9歳9%、10代16%、20代18%、30代18%、40代9%、50歳以上3%で、成人が全体の48%を占めた。海外で感染して国内で発症した症例が目立つ。2012年も各地で小規模な集団発生が起こっているが、2月15日時点で47人の報告があり、その内、0～4歳21%、5～9歳13%、10代28%、20代23%、30代11%、40代4%で、成人は全体の38%を占めていた。抗体保有率は第2、3、4期の定期接種の効果がみられた。

一方、風疹は2011年に7年ぶりの地域流行が発生し、371人が報告された。2010年の報告数が87人でありその約4倍であった。2011年の風疹患者報告数を年齢別にみると、0～4歳7%、5～9歳3%、10代12%、20代30%、30代25%、40代15%、50代5%、60歳以上2%で、成人は全体の77%を占めていた。また、男女比は3:1で男性に多かった。この年齢群は、女子中学生にのみ風疹ワクチンが定

期接種として実施されており、成人男性の抗体保有率が低い。

A. 研究目的

国内の麻疹および風疹患者の年齢分布と抗体保有率を検討するとともに、わが国の麻疹・風疹対策に資することを目的とする。

B. 研究方法

感染症法に基づく感染症発生動向調査と、厚生労働省の予算事業である感染症流行予測調査事業により報告された麻疹および風疹患者の年齢分布および抗体保有状況から、国内の発生動向を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本調査は、公開された情報をもとに国内外の状況を比較検討するものであり、情報には個人情報含まれないため、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

1) 麻疹患者の年齢分布：感染症発生動向調査より

図1に示したように、2011年に報告された麻疹患者の年齢は48%が成人であった。2012年も第6週までの集計で33%が成人であった（図2）。

特に海外で感染して国内で発症する輸入例が目立っている。

2) 風疹患者の年齢分布：感染症発生動向調査より

風疹については、麻疹以上に成人の報告患者が多く、特に成人男性が多かった（図3）。成人の割合は全体の77%であった。

海外、特に途上国では風疹ワクチンが小児の予防接種スケジュールに含まれていない場

合が多く、出張時に感染し、国内で発症する輸入例と、輸入例からの集団発生が報告されている(病原微生物検出情報 2011 年 9 月特集 関連記事)。

3) 年齢/年齢群別麻疹 PA 抗体保有状況: 感染症流行予測調査より

麻疹 PA 抗体価 1:16 以上が陽性であるが、麻疹の発症を予防するには少なくとも 1:128 以上、できれば 1:256 以上の抗体価が必要とされている。図 4 に示したように、第 2、3、4 期の定期接種を待っている年齢群で抗体陰性者が蓄積しており、1:128 以上の抗体保有率も同年齢群で低かった。成人を含めてすべての年齢群で抗体陰性者が存在した。

4) 男女別年齢/年齢群別風疹 HI 抗体保有状況: 感染症流行予測調査より

図 5 に示したように、成人で男女差が大きく、特に育児世代である 30-40 代の男性の抗体保有率が低い。第 2、3、4 期の定期接種を待っている年齢群で低抗体価の者が蓄積していた。

D. 考察

麻疹に関する特定感染症予防指針により、10 代への免疫強化を目的に始まった第 3 期(13 歳になる年度)、第 4 期(18 歳になる年度)の者に対する 2 回目の麻疹風疹混合ワクチン(MR ワクチン)の効果が著明に認められ、まだ対象になっていない年齢群に抗体陰性者あるいは低抗体価の者が蓄積している。第 3、4 期の接種率を更に上げる必要がある。

1977 年~1994 年は、女子中学生のみに風疹ワクチンが定期接種として実施されていたが、当時中学生であった男性(現在 30~40 代)の抗体保有率が特に低く、この年齢群で 2011 年に風疹の地域流行が見られた。

麻疹、風疹ともに、輸入例を発端とした小規模な流行が継続しており、定期接種の啓発と、成人での感受性者対策が必要である。

海外で感染し、国内で発症する輸入例が増加していることから、渡航前の MR ワクチンの接種が求められる。

E. 結論

わが国の麻疹の患者報告数は 2008 年以降減少しているが、成人が報告全体の約半数を占める。2011 年は風疹が 7 年ぶりに地域流行し、成人が約 8 割を占め、特に成人男性に多かった。

抗体保有状況の調査からも、これらの年齢群での抗体保有率が低く、成人への対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

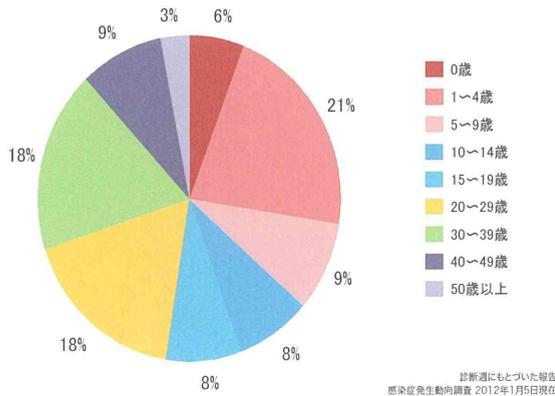
なし

3. その他

なし

図1 年齢群別麻疹累積報告数割合

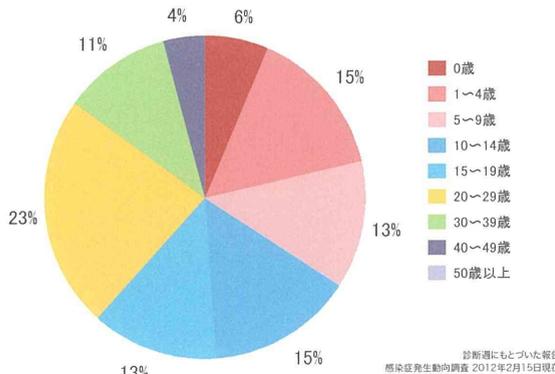
(2011年第1～52週：感染症発生動向調査より) n=434



(出展：感染症情報センター：麻しん)

図2 年齢群別麻疹累積報告数割合

(2012年第1～6週：感染症発生動向調査より) n=47



(出展：感染症情報センター：麻しん)

図3 男女別年齢群別風疹報告数分布

(2011年第1週～52週：感染症発生動向調査より) n=371

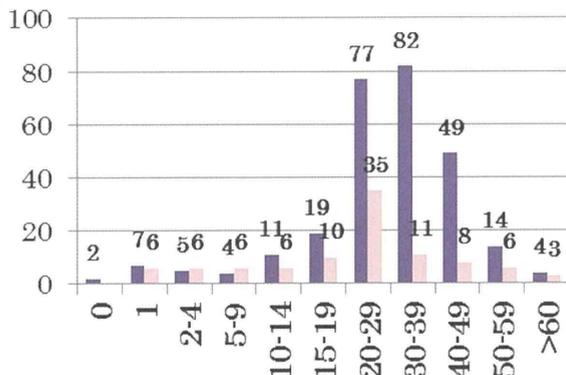


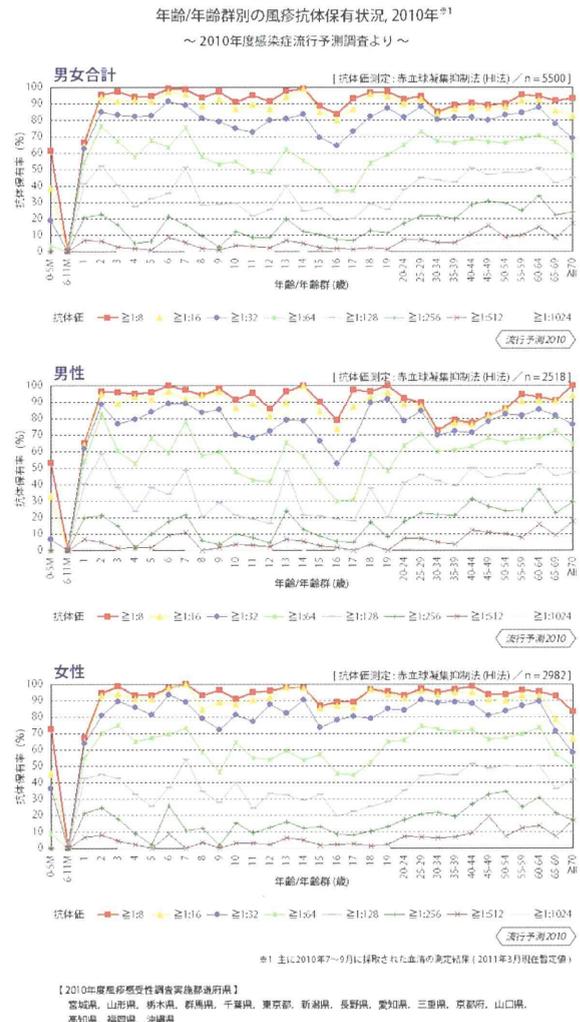
図4 年齢/年齢群別麻疹PA抗体保有状況

(2010年度感染症流行予測調査事業より)



図5 男女別年齢/年齢群別風疹HI抗体保有状況

(2010年度感染症流行予測調査事業より)



II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤 達夫	よぼうせつしゅのはなし	加藤 達夫	よぼうせつしゅのはなし	社団法人細菌製剤協会	東京	2011	1-26
加藤 達夫	受けましょう！ 子どもの予防接種 ～感染症から子どもを守ろう～	加藤 達夫	受けましょう！ 子どもの予防接種 ～感染症から子どもを守ろう～	社会保険出版社	東京	2011	2-15
勝田 友博 加藤 達夫	細菌感染症 6) ジフテリア	岡部 信彦	小児感染症学改訂 第2版	診断と治療社	東京	2011	226-231
岡田 賢司		小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011	協和企画	東京	2011	
岡田 賢司	百日咳	市川 光太郎	小児救急治療ガイドライン改訂第2版	診断と治療社	東京	2011	190-194
岡田 賢司	百日咳	ニューロペプチイド研究会	こどもの咳嗽診療ガイドブック	診断と治療社	東京	2011	44-48
岡田 賢司	百日咳	社団法人日本感染症学会	感染症専門医テキスト	南江堂	東京	2011	985-990
岡田 賢司	百日咳	細矢 光亮	よくみる子どもの感染症 Q&A	総合医学社	東京	2011	420-426
岡田 賢司	百日咳	岡部 信彦	小児感染症学	診断と治療社	東京	2011	220-225
岡田 賢司	予防接種	福岡地区小児科医会乳幼児保健委員会	乳幼児健診マニュアル第4版	医学書院	東京	2011	124-128
岡田 賢司	百日咳の流行状況と診断・治療法	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会	小児の診かた	医学書院	東京	2011	556-558

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
勝田 友博 加藤 達夫	ワクチン先進国へ歩みだしたわが国の現状	薬局	62(8)	13-19	2011
岡田 賢司	Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia	Pediatrics International	53	264-276	2011
岡田 賢司	Evaluation of ELISA Kit for detection of pertussis-associated IgG antibodies	Jpn J Med Pharm Sci	65(4)	531-536	2011
岡田 賢司	破傷風予防接種の免疫持続期間・追加接種の要ひ・致死率	Japan medical journal	No4538	61-62	2011
岡田 賢司	百日咳菌感染における百日咳関連抗体-IgG 検出 ELISA 試薬の評価-	医学と薬学	65(4)	531-536	2011
岡田 賢司	百日咳と DTP ワクチン	中学保健ニュース少年写真新聞	第 1495 号		2011
岡田 賢司	百日咳ー最近の話題：急性期と回復期で使い分けないといけない検査ー	Vita	28(3)	1-15	2011
岡田 賢司	百日咳ワクチンー成人百日咳への予防策と乳幼児へのインパクトは？ー	薬局	62(8)	142-145	2011
岡田 賢司	百日咳	小児科診療	74(9)	1397-1401	2011
岡田 賢司	DTP ワクチン	小児科臨床	64(12)	2629-2633	2011
庵原 俊昭	麻疹	小児科臨床ピクシス	25	76-81	2011
庵原 俊昭	成人の麻疹対策とワクチン	感染・炎症・免疫	41(2)	143-145	2011
庵原 俊昭	麻疹，風疹，水痘，ムンプスの患者に接触したときの感染予防措置はどうすればよいですか	小児内科	43	s559-s601	2011
Yoshikawa T Kato Y Ihira M Nishimura N Ozaki T Kumagai T Asano Y	Kinetics of the cytokines and chemokines in cases with primary HHV-6 infection.	J Clin Virol	50(1)	65-68	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamura Y Sugata K Ihira M Mihara T Mutoh T Asano Y <u>Yoshikawa T</u>	Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation.	J Clin Virol	51(1)	12-19	2011
Nakauchi M <u>Yoshikawa T</u> Nakai H Sugata K Yoshikawa A Asano Y Ihira M Tashiro M Kageyama T	Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus.	J Med Virol	83(1)	10-15	2011
Sugata K Taniguchi K Yui A Nakai H Asano Y Hashimoto S Ihira M Yagasaki H Takahashi Y Kojima S Matsumoto K Kato K <u>Yoshikawa T</u>	Analysis of rotavirus antigenemia in hematopoietic stem cell transplant recipients.	Transplant Infect Dis	14(1)	49-56	2012
Kawamura K et al.	A role of matrix metalloproteinase in pathogenesis of Rotavirus antigenemia.	J Med Virol			In press
Higashimoto Y et al.	Development of human herpesvirus 6 variant specific immunoblotting assay.	J Clin Microbiol			In press
Otsuka N Han HJ Toyoizumi-Ajisaka H Nakamura Y Arakawa Y <u>Shibayama K</u> Kamachi K	Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient Bordetella pertussis in Japan	PLoS ONE	7(2)	e31985	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

Japan Today

Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia

Suzuko Uehara,^{1,2} Keisuke Sunakawa,³ Hiroyuki Eguchi,⁴ Kazunobu Ouchi,⁵ Kenji Okada,⁶ Tomomichi Kurosaki,⁷ Hiroshi Suzuki,⁸ Hiroyuki Tsutsumi,⁹ Tsunekazu Haruta,¹⁰ Toshihiro Mitsuda¹¹ and Tsutomu Yamazaki²

¹Chiba University, Chiba, ²Department of Pediatrics, Saitama Medical University, Saitama, ³Kitasato University Kitasato Institute for Life Sciences, Tokyo, ⁴Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Chiba, ⁵Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, Okayama, ⁶Division of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital, Fukuoka, ⁷Department of Pediatrics, Chiba Municipal Kaihin Hospital, Chiba, ⁸Division of Public Health, Department of Infectious Control and International Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, ⁹Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine, Hokkaido, ¹⁰Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo and ¹¹Department of Infection Prevention and Control, Yokohama City University Hospital, Kanagawa, Japan

Abstract Members of the Japanese Society of Pediatric Pulmonology and the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases developed the *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children* with the objective of facilitating the appropriate diagnosis and treatment of childhood respiratory infections. To date, a first edition (2004) and a revised edition (2007) have been issued. Many problems complicate the diagnosis of the pathogens responsible for bronchopulmonary infections in children. The *Guidelines* were the first pediatric guidelines in the world to recommend treatment with antimicrobials suited to causative pathogens as identified from cultures of sputum and other clinical specimens collected from infection sites and satisfying assessment criteria. The major causative microorganisms for pneumonia in infants and children were revealed to be *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma pneumoniae*. This manuscript describes the *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, with a focus on pneumonia.

Key words appropriate use of antimicrobials, causative microorganism, children, guidelines, respiratory infections.

The *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children* were developed by members of the Japanese Society of Pediatric Pulmonology and the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases to facilitate proper management primarily for pneumonia and other childhood respiratory infections. The first edition¹ was issued in 2004, and a revised edition² was released in 2007.

The causative microorganisms of bronchopulmonary infections in children have not been sufficiently examined and assessed either in Japan or in other countries. The *Guidelines* were developed to recommend the appropriate use of antimicrobials for treating respiratory infections based on identification of the causative microorganisms. The *Guidelines* were the first pediatric guidelines in the world to utilize sputum cultures and other clinical specimens from infection sites to identify causative microorganisms. Clinical research has scrutinized the appropriateness of the recommendations in the *Guidelines*, and it is hoped

that such scrutiny can improve the appropriateness of the recommended use of antimicrobials in childhood respiratory infections. This manuscript focuses on pneumonia, which is addressed in the 150-page *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007* that is used in clinical practice in Japan.

Principles for the development of *Guidelines for the Management of Respiratory Infections in Children*

The *Guidelines* were created with the objectives of: (i) improving the quality of the management and treatment of childhood respiratory infections; and (ii) considering antimicrobial treatment that minimizes the advent of drug-resistant pathogens. The *Guidelines*, which cover childhood respiratory infections, were developed in consideration of age-specific and other characteristics of children.¹ The *Guidelines* are subject to revision when necessitated by trends associated with causative microorganisms, the emergence of resistant pathogens, the occurrence of adverse events, and the development of new drugs. The revised 2007 edition makes more information available about viral infections,

Correspondence: Suzuko Uehara, MD, PhD, Chiba University, 2-13-1 Kaname-cho, Toshima-ku, Tokyo 171-0043, Japan. Email: uehara@zd5.so-net.ne.jp

*Professor Emeritus.

Received 21 December 2010; accepted 27 December 2010.

Table 1 Table of contents from *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*

	Full color photographs and schematics of key findings
	Dosage recommendations for antimicrobials approved for the treatment of pediatric respiratory infections
Chapter 1	Principles for the development of guidelines for the management of respiratory infections in children
Chapter 2	Concept and classification of childhood respiratory infections
Chapter 3	Characteristics of childhood respiratory infections
Chapter 4	Pathogens of childhood respiratory infections and their detection: Bacteria, mycoplasma, chlamydia, viruses
Chapter 5	Upper respiratory infections: common cold (nasopharyngitis), pharyngitis/tonsillitis, croup syndrome (epiglottitis)
Chapter 6	Bronchitis: Acute bronchitis, protracted bronchitis
Chapter 7	Bronchiolitis: RSV and other viruses
Chapter 8	Pneumonia: Severity criteria, first-line antimicrobial treatment
Chapter 9	Pleurisy and pyothorax: Diagnosis and treatment
Chapter 10	Pneumonia with underlying disease: Blood diseases, immunodeficiency, neonates, heart diseases
Chapter 11	Nosocomial pneumonia: Fundamentals of infection control, infections from hospital environment/medical practice
Chapter 12	Diseases mainly controlled by vaccination: Influenza, measles, pertussis, diphtheria, tuberculosis
Chapter 13	Pathogenic resistance in community-acquired childhood respiratory infections: Pneumococcus; <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , Group A Streptococcus, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Appendix	Table 1: List of reagents for rapid diagnosis of pathogenic microorganisms
Appendix	Table 2: Contact details for organizations supporting the national stockpile of vaccines and antitoxins
Appendix	Chest X-rays of pneumonia

addresses pneumonia in children with underlying diseases and nosocomial pneumonia, and includes tuberculosis and measles in the scope of the *Guidelines*.

Classification of childhood respiratory infections and content of the *Guidelines* (Table 1)

Causative microorganisms of childhood respiratory infections and their detection

Bacteria³

1 The problem of identifying the causative pathogens of respiratory infections:^{1,2} Identifying the causative bacteria of respiratory infections is more difficult than for other infectious diseases. Deep respiratory infections do not allow non-invasive collection of specimens from the affected site; and bronchopulmonary secretions are unavoidably contami-

nated by upper respiratory tract and oral flora on expectoration. Thus, isolating bacteria from these clinical specimens is not a reliable method for identifying the causative microorganism(s).

- Upper respiratory tract flora: The detection of pharyngeal flora and percentage of bacterial colonies in healthy, symptom-free children differ in neonates, infants, preschool children, and school children. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are more frequently isolated and accounts for a greater percentage of colonies in infants and preschool children than in other age groups (Fig. 1).
- Causative bacteria of childhood respiratory infections by disease location: Table 2 lists causative pathogens based primarily on data from the Department of Pediatrics of Chiba University and associated medical institutions.

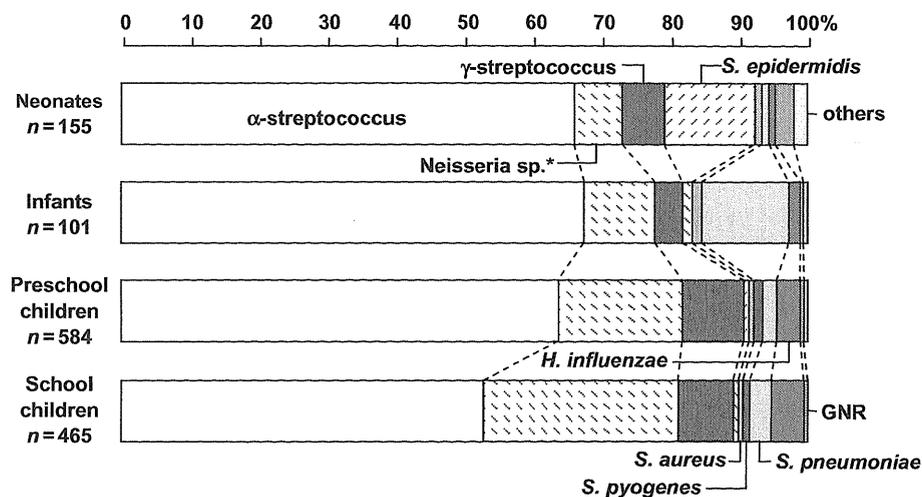


Fig. 1 Distribution of bacteria by age group in throat cultures from healthy children (average % of colonies). **M. catarrhalis* not classified. GNR, gram-negative rods. (Reproduced from *The Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, Uehara and Sunakawa [eds.]² with permission.)