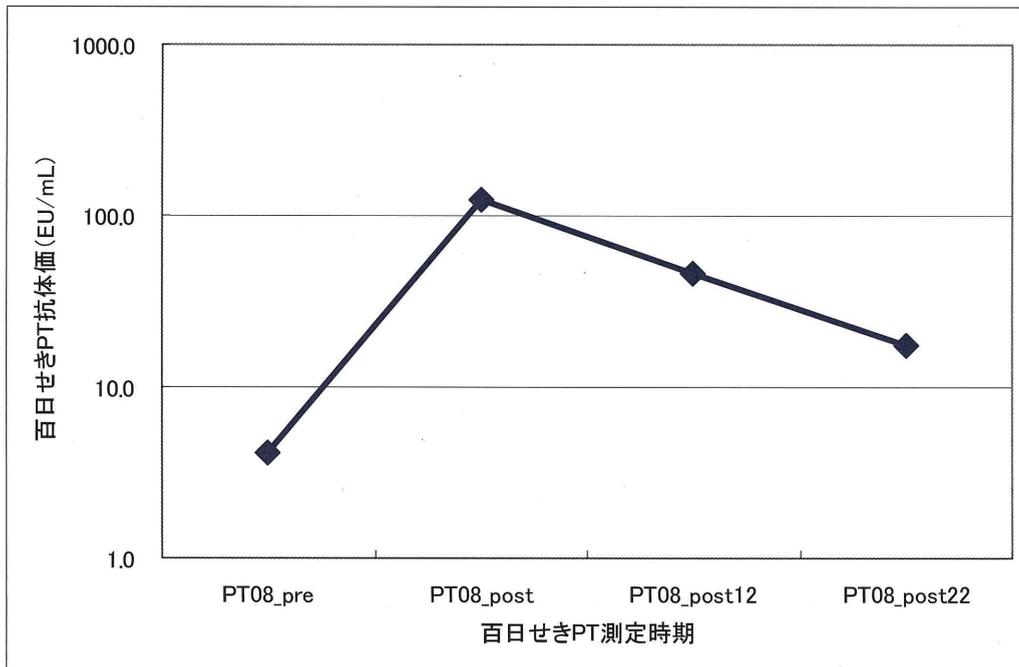


表 6 DTaP ワクチン接種後の抗体価

項目	接種前	1カ月後	12カ月後	22カ月後	1カ月後 vs接種前	12カ月後 vs接種前	22カ月後 vs接種前
対象者数	63	63	63	62			
抗PT抗体(EU/mL)							
抗体陽性率(%) ^a (95%CI)	18(28.6) (17.9-41.3)	63(100.0) (94.3-100.0)	54(85.7) (74.6-93.3)	44(71.0)			
GMT ^b (95%CI)	4.17 (2.98-5.85)	122.33 (95.10-157.36)	45.87 (34.38-61.21)	17.58 (13.14-23.52)	29.31 (22.09-38.90)	10.99 (8.43-14.34)	4.16 (3.24-5.36)
抗FHA抗体(EU/mL)							
抗体陽性率(%) ^c (95%CI)	38(60.3) (47.2-72.4)	63(100.0) (94.3-100.0)	59(93.7) (84.5-98.2)	61(98.4)			
GMT (95%CI)	12.43 (9.02-17.14)	314.56 (251.64-393.20)	80.44 (59.87-108.08)	83.61 (66.84-104.53)	25.31 (19.08-33.56)	6.47 (5.08-8.24)	6.57 (5.24-8.25)
凝集素価(倍)							
抗体陽性率(%) ^d (95%CI)	13(20.6) (11.5-32.7)	17(27.0) (16.6-39.7)	11(17.5) (9.1-29.1)	10(16.1)			
平均値(5×2 ⁿ) (95%CI)	0.29 (0.13-0.45)	0.37 (0.20-0.54)	0.25 (0.10-0.41)	0.24 (0.85-0.40)	1.06 (1.00-1.12)	0.98 (0.95-1.01)	
抗D抗体(IU/mL)							
抗体陽性率(%) ^e (95%CI)	43(68.3) (55.3-79.4)	62(98.4) (91.5-100.0)	62(98.4) (91.5-100.0)	61(98.4)			
GMT (95%CI)	0.14 (0.10-0.19)	6.43 (4.58-9.03)	1.85 (1.33-2.57)	1.18 (0.86-1.63)	47.06 (35.02-63.22)	13.55 (10.51-17.46)	8.65 (6.81-11.09)
抗T抗体(IU/mL)							
抗体陽性率(%) ^f (95%CI)	63(100.0) (94.3-100.0)	63(100.0) (94.3-100.0)	63(100.0) (94.3-100.0)	63(100.0)			
GMT (95%CI)	0.25 (0.18-0.35)	3.4 (2.85-4.05)	0.82 (0.65-1.02)	0.61 (0.49-0.77)	13.39 (9.66-18.54)	3.21 (2.45-4.20)	2.42 (1.85-3.16)
a) 抗PT抗体≥10 EU/mLを陽性とした。							
b) GMT:geometric mean titer							
c) 抗FHA抗体≥10 EU/mLを陽性とした。							
d) 凝集素価≥10 倍を陽性とした。							
e) 抗D抗体≥0.1 IU/mLを陽性とした。							
f) 抗T抗体≥0.01 IU/mLを陽性とした。							



PT08_pre : DTaP 接種前、PT08_post : DTaP 接種 1 カ月後、PT08_post12 : DTaP 接種 12 カ月後、PT08_post22 : DTaP 接種 22 カ月後

図 1 百日咳 PT 抗体価 (GMT 値) の推移

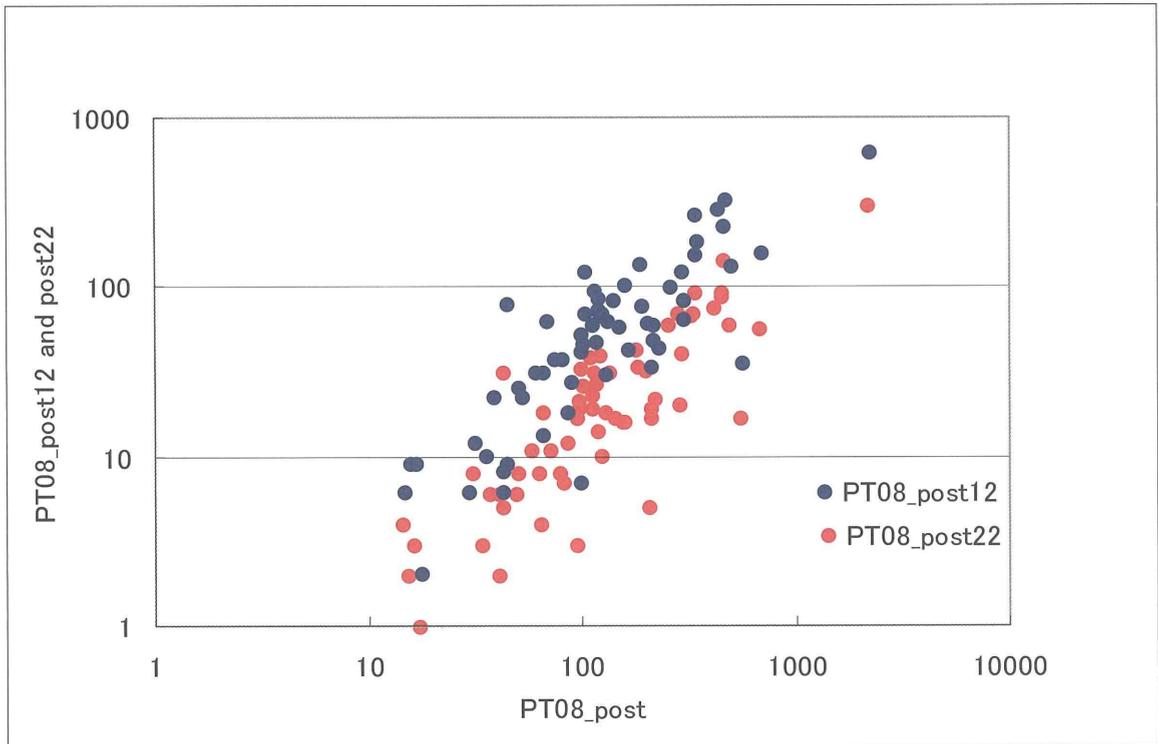


図2 ワクチン接種後と12カ月・22カ月後の百日咳PT抗体価の分布

3. 研究分担者：柴山恵吾、研究協力者：大塚菜緒、蒲地一成、中村幸嗣、荒川宜親、新庄正宜、権平文夫は、「成人百日咳患者を対象とする新規血清診断法の開発に関する研究」を行った。

研究要旨

成人百日咳患者の新規血清診断法の開発を目的に、成人患者における百日咳菌保菌量を解析した。その結果、成人患者の百日咳菌量は乳幼児の 1/250 であることが判明し、成人患者には高感度な血清診断法の必要性が指摘された。そこで、成人百日咳患者に適した高感度血清診断法として、ビオチン-アビジンシステムを用いた capture-IgM ELISA 法を開発した。遺伝子検査により確定診断された百日咳患者 (n=21) のうち、抗百日咳毒素抗体を指標とする従来法では 50% が陽性と判定されたのに対し、capture-IgM ELISA 法では 76% が陽性と判定された。本法は感染早期の血清診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

百日咳はワクチン予防可能疾患の一つであり、主にワクチン接種前の乳児またはワクチン未接種の小児が感染する。わが国では 2002 年以降成人患者の報告数が増加し、近年では報告数の約半数が成人患者となっている。これはワクチン効果の減弱によるものと考えられており、多くの先進国で認められている現象である。青年・成人患者の臨床症状の多くが非典型的であり、長引く咳をのみを主訴とすることから臨床診断は困難である。百日咳菌の保菌者は新生児や乳児の感染源となるため、患者の早期診断と治療が必要とされている。

百日咳の病原診断には、菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査が用いることができる。

ただし、培養検査の陽性率は最大でも 60% 程度とされ、特にワクチン既接種者である成人患者では菌分離は期待できない。実験室診断で最も高感度なものは遺伝子検査であるが、感染後期（回復期）の患者を診断できないという欠点がある。血清診断は、わが国では菌凝集素価法と百日咳菌抗体価測定法が利用可能である。ただし、凝集素価法は簡便であるものの特異度が低いという欠点を有し、ワクチン抗原である百日咳毒素と繊維状赤血球凝集素に対する IgG を測定する百日咳菌抗体価測定法はワクチン接種の影響を受けるという欠点を持つ。そのため、現行の血清診断法では百日せきワクチン既接種者、特に青年・成人の診断が困難な状況にある。

以上の背景を踏まえ、本研究では百日咳菌保菌量から成人患者の血清診断に必要な感度を推定し、成人患者に適した新規血清診断法の開発を行った。

B. 研究方法

鼻腔スワブ：百日咳 LAMP 法により確定診断された成人患者 19 名（平均年齢 43.3 才）、乳児患者 14 名（平均年齢 2.9 ヶ月）、小児患者 26 名（平均年齢 9.2 才）の鼻腔スワブ DNA を供試した。陰性対照には LAMP 陰性者 24 名（成人 6 名、小児 18 名）の鼻腔スワブ DNA を用いた。なお、鼻腔スワブ DNA は QIAamp DNA Microkit により抽出し、25 μ l の AE buffer を用いてカラムから溶出した。

Real-time PCR：IS481 real-time PCR は既報に従い TaqMan probe を用いて実施した。測定には 2 μ l の鼻腔スワブ DNA を供試し、ABI 7500 Fast リアルタイム PCR システムにより解析した。検量線には百日咳菌東浜株 DNA（4.2 fg DNA/genomic copy）を使用し、その cycle threshold 値 (C_T) から検体中の菌量を算出した。

組換え protein X 抗原： protein X をコードする遺伝子 (202~1998 bp) を pMAL-c2x に挿入し、大腸菌 BL21 を用いてマルトース結合タンパク質 (MBP) との融合タンパク質として protein X-MBP を発現させた。protein X-MBP を含むタンパク画分は尿素で一度可溶化させた後、25 mM Tris-HCl (pH 7.5) に透析し、アミロースレジンカラムおよびイオン交換カラムを用いて protein X-MBP を精製した。

百日咳患者血清および健常人血清：菌分離陽性者 6 名の患者血清 (入院からの経時的血清)、百日咳 LAMP 陽性の患者血清 21 検体、健常成人血清 80 検体を供試した。

protein X を用いた IgM-capture ELISA 法：抗ヒト IgM 抗体固相プレートに、緩衝液で 100 倍希釈した血清を 100 μ l/well で添加し、25°C で 1 時間静置した。洗浄後、組換え抗原である protein X-malotose binding protein を 100 ng/100 μ l/well の条件で添加し、25°C で 1 時間静置した。洗浄後、ビオチン化抗 MBP IgG 抗体 (20,000 倍希釈、Vector laboratories) を添加し、25°C に静置した。1 時間後、プレートを洗浄し、ストレプトアビジン-HRP (40,000 倍希釈、Thermo scientific) を各 100 μ l/well で添加した。反応 30 分後にプレートを洗浄し、3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) により 30 分間発色させた。0.3 mol/L 硫酸で反応を停止した後、450 nm の吸光度を測定した。図 1 に protein X を用いた IgM-capture 法の原理を示した。

抗 PT IgG 抗体価測定：市販の百日せき抗体 EIA 「生研」により、抗 PT IgG 抗体価を測定した。抗体価のユニット (EU) 換算は、百日せき抗体コントロール PT 「生研」を用いて行った。陽性のカットオフ値は 100 EU/mL とした。

(倫理面への配慮)

臨床検体の取り扱いについては、国立感染症研究所医学研究倫理審査会の承認を得た。また、検体情報は匿名化し個人が特定されないよう配慮した。

C. 研究結果

成人と小児患者における百日咳保菌量を解析した結果、患者鼻腔から採取される百日咳菌量は、乳児で平均 1.1×10^6 個 (95% CI, $1.2 \times 10^5 \sim 8.9 \times 10^6$)、小児で 2.1×10^4 個 ($5.3 \times 10^3 \sim 8.3 \times 10^4$)、成人で 320 個 (120~910) と算出され、成人患者は小児に比較して有意に保菌量が低いことが判明した (表 1)。成人患者の保菌量は乳幼児の 1/250 を示し、乳児と小児に分けた場合、その保菌量はそれぞれ 1/65、1/340 と算出された。

百日咳患児血清を用いた抗原スクリーニングにおいて protein X が新たに診断用抗原として同定された。protein X は *Bordetella* 属細菌の中で百日咳菌に特異的であること、さらに国内製造所 4 社の DTaP ワクチンには protein X が含まれないことを確認した (図 2)。そこで、protein X capture-IgM ELISA を構築し、百日咳菌分離患者における抗 protein X IgM の変動を測定した。その結果、抗 protein X IgG 抗体のピークが第 40 病日以降に認められるのに対し、IgM 抗体は第 10 病日前後にピークが認められた (図 3)。

百日咳 LAMP 法により百日咳陽性と診断された患者血清 (n = 21) および健常成人血清 (n = 20) を用いて、protein IgM 抗体価を測定した (図 4)。健常成人血清の平均 IgM 抗体価+2SD をカットオフ値 (A450 = 0.36) とした場合、LAMP 陽性患者の 76% (16/21) が陽性と判定された (p < 0.01)。また、抗 protein X IgM 抗体と抗 PT IgG 抗体の相関を検討したところ、抗 PT 抗体価で陰性と判断された

患者のうち 50% (8/16) が抗 protein X IgM-capture 法で陽性と判定された (図 5)。

D. 考察

成人患者の百日咳菌保菌量は乳幼児に比較して著しく低いことが判明し、成人の非典型的な臨床像は低い保菌量に起因するものと推察された。成人患者には高感度な血清診断法が必要と考えられ、百日咳菌に特異的な protein X を抗原とする capture-IgM ELISA 法を新たに構築した。開発した ELISA 測定系を実際の患者血清を用いて評価したところ、百日咳患者血清は健常成人血清に比較して有意に高い分布を示した。また、健常成人抗体価の平均+2SD をカットオフ値とした場合、百日咳 LAMP 陽性患者の 76% が陽性と診断可能であった。なお、抗 PT IgG 抗体価を指標とした場合、その診断率は 50% であった。

本研究において、健常成人でも高い protein X IgG 抗体価を有することが判明した。これらの健常成人血清はイムノブロット解析においても protein X 抗原に強く反応したことから、高い IgG 抗体価を保有する健常成人は過去に百日咳菌に不顕性感染したものと推察された。事実、健常者でも高い百日咳菌凝集素価を示す現象が認められており、市中では百日咳菌の不顕性感染がある一定の頻度で起こっているものと考えられた。

本研究では百日咳菌分離患者における抗 protein X 抗体の挙動を経時的に測定した。その結果、protein X に対する IgM 抗体は IgG 抗体に比較して感染早期に誘導されることが判明した。抗 protein X IgM 抗体価を測定することで、感染初期の百日咳患者を精度良く診断できるものと考えられた。

E. 結論

百日咳新規血清診断法として高感度な

capture-IgM ELISA 測定系を開発し、その有用性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuka N, Han HJ, Toyozumi-Ajisaka H, Nakamura Y, Arakawa Y, Shibayama K, Kamachi K. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. PLoS ONE, in press
- 2) Han H-J, Kuwae A, Abe A, Arakawa Y, Kamachi K. Differential expression of type III effector BteA protein due to IS481 insertion in *Bordetella pertussis*. PLoS ONE, 2011; 6(3): e17797.
- 3) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. 2011. Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. Clin Microbiol Infect, 2011; 17:365-370.
- 4) 齋藤良一、蒲地一成：百日咳菌 広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査(第七版)、日本臨牀、2010.
- 5) 蒲地一成：感染症動向 2010 百日咳、メディカル朝日、1: 42-44, 2010.
- 6) 蒲地一成：百日咳毒素と分泌機構、化学療法領域、25: 21-27, 2009.

2. 学会発表

- 1) 大塚菜緒、柴山恵吾、蒲地一成. 百日咳菌に認められる自己凝集能の解析. 第 95 回日本細菌学会総会、平成 24 年 3 月、長崎

- (予定)
- 2) 大塚菜緒、吉野修司、河野喜美子、豊泉(鰺坂) 裕美、柴山恵吾、蒲地一成、LAMP法を用いた百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* 検出系の開発. 第94回日本細菌学会関東支部総会、平成23年10月、東京
 - 3) 大塚菜緒、蒲地一成、豊泉裕美、中村幸嗣、荒川宜親. 百日咳菌における定着因子 Prn 欠損株の細菌学的特性. 第93回日本細菌学会関東支部総会、平成22年10月、東京
 - 4) Otsuka N, Kamachi K, Nakamura Y, Han HJ, Arakawa Y. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. 9th International Bordetella symposium. Sept. 2010, Baltimore, USA.
 - 5) Nakamura Y, Kamachi K, Toyoizumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. 9th International

Bordetella symposium. Sept. 2010, Baltimore, USA.

- 6) 大塚菜緒、蒲地一成、豊泉裕美、中村幸嗣、齋藤良一、荒川宜親. 百日咳菌における定着因子 Prn の欠損機構. 第83回日本細菌学会総会、平成22年3月、横浜(予定)
- 7) 中村幸嗣、蒲地一成、豊泉裕美、齋藤良一、鶴岡純一郎、勝田友博、立山悟志、徳竹忠臣、中島夏樹、岡田賢司、加藤達夫、荒川宜親. 成人と小児における百日咳保菌量の差異について. 第84回日本感染症学会総会、平成22年4月、京都(予定)
- 8) 蒲地一成、豊泉裕美、中村敦、中島夏樹、石川隆、多屋馨子、荒川宜親、岡部信彦、岡田賢司. 咳嗽成人患者を対象とした百日咳保菌率調査. 第83回日本感染症学会総会、平成21年4月、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 出願予定
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 乳児、小児、成人百日咳患者の百日咳保菌量比較

患者	患者数	平均年齢(年齢範囲)	<i>B. pertussis</i> cells/swab (95%CI) ^a
乳児	14	2.9ヶ月(1-6ヶ月)	1.1×10^6 (1.2×10^5 - 8.9×10^6)
小児	26	9.2歳(2-15歳)	2.1×10^4 (5.3×10^3 - 8.3×10^4)
成人	19	43.3歳(22-83歳)	320 (120-910)

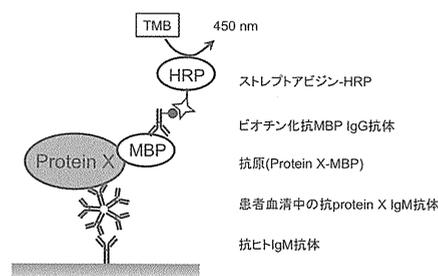


図1. Protein X capture-IgM ELISA 法の測定原理

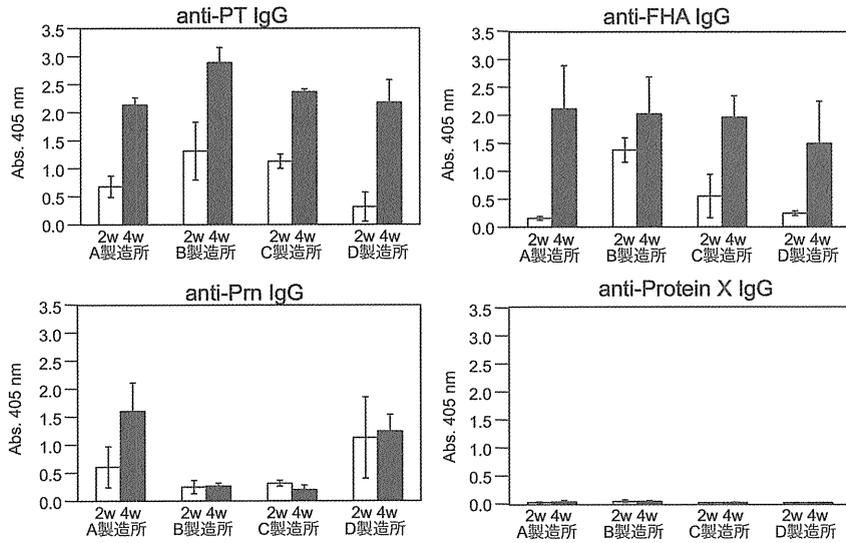


図 2. DTaP ワクチン接種マウスにおける抗 protein X 抗体価
国内 4 製造所の DTaP ワクチンをマウスに接種し、14 日と 28 日後に抗 protein X IgG 抗体価とワクチン抗原である PT、Prn、FHA に対する IgG 抗体価を測定した。

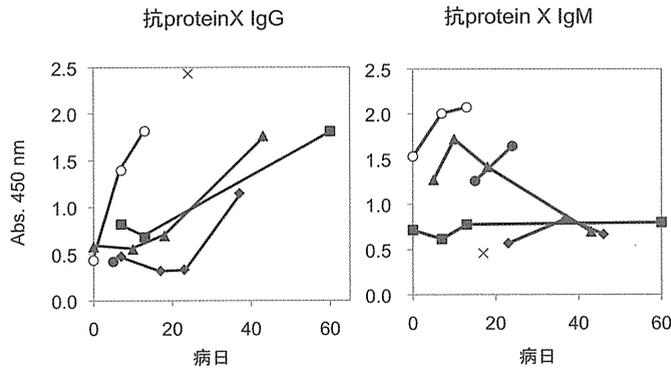


図 3. 百日咳患児血清の抗 protein X 抗体価の経時変化
百日咳菌が分離された乳児患者 6 名の血清検体を用いて測定した。抗 protein X IgG 抗体価測定は直接 ELISA 法、抗 protein X IgM 抗体価は IgM-capture ELISA 法により測定した。

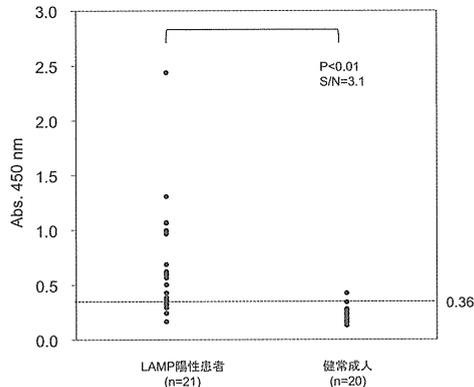


図 4. 百日咳 LAMP 陽性患者血清と健常成人血清の抗 protein X IgM 抗体価の分布
健常成人血清平均抗体価+2SD (Abs. 450 nm = 0.36) の吸光度をカットオフ値とした。

水痘

1. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：勝田友博、齋藤昭彦は、「大規模小児医療機関における院内水痘発生状況に関する研究」を行った。

研究要旨

初年度（平成 21 年）には、本邦の主要 71 小児医療施設における院内水痘発生状況調査を施行し、その結果を参考に、次年度（平成 22 年）、施設を 14 施設に限定し、院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置いた再調査を行った。その結果、抗ウイルス薬、IVIG の使用、緊急ワクチン接種の適応や方法など、施設毎に独自の対応がなされていることが明らかとなった。今後、エビデンスに基づいた院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

A. 研究目的

小児医療施設には、水痘罹患時に重症化が懸念される免疫抑制患者などが多数入院している機会が多いが、実際の院内水痘発生状況は十分把握されておらず、また発生時の統一したプロトコールも存在しない。本研究は国内主要小児医療施設における院内水痘発生状況を把握し、施設毎の緊急対応策とその効果を検討することにより、最終的に、最も効果的かつ効果的な対策を立案することを目的としている。

B. 研究方法

初年度（平成 21 年）においては、本邦の主要小児科施設における近年の院内水痘発生状況、発生時対応、発生予防策などをアンケート調査した。（以下、調査 A）具体的には、大規模小児入院施設を有する本邦の小児専門病院及び大学付属病院 123 施設を調査対象に、

郵送による自己記入型選択式アンケート調査を行い、71 施設（58%）から有効回答を得た。調査内容は、施設の概要を確認した上で、平成 18 年 8 月～平成 21 年 7 月の過去 3 年間の院内水痘発症状況、院内発症患者の水痘ワクチン接種状況、患者特性別の発症時対応策の選択などを調査した。

初年度の調査結果を踏まえ、次年度（平成 22 年度）には、対象施設を 27 施設に限定し、各施設における院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置き、初年度と同様の郵送による自己記入型選択式アンケート調査を施行した。

（以下、調査 B）実際の調査内容は、平成 19 年 10 月 1 日～平成 22 年 9 月 30 日における、院内水痘発生状況、及び患者の年齢、免疫状態、ワクチン接種状況など、患者特性別の発生時対応を調査した。

これらの結果を基に、最終年度（平成 23 年）に調査内容を解析した。

C. 研究結果

1) 調査 A

有効回答が得られた調査対象 71 施設の概要を表 1 に示す。

調査期間である 3 年間で、対象 71 施設のうち 36 施設（51%）において計 108 例の院内水痘発症が確認された。実際の院内水痘発症者のうち 90 例（83%）は水痘ワクチン未接種者であり、接種歴不明者を除くと事前の接種歴を認めたのは 11 例（10%）に留まった（図 1）。

年齢、免疫機能、ワクチン接種歴別の院内水痘発症時対応を図 2 に示す。1 歳未満に対しては、免疫正常患者に対しても Acyclovir の内服による対応が 70% の施設で導入されており、また 1 歳未満であっても必要に応じて緊急水痘ワクチンを導入している施設が 11% 認められた（図 2-a）。1 歳以上の免疫正常患者で水痘ワクチン未接種の場合は、緊急水痘

ワクチン接種が 39%の施設で行われており、Acyclovir 内服も 66%の施設で導入されていた (図 2-b)。1 歳以上で水痘ワクチン接種歴がある免疫正常患者への対応は41%の施設が経過観察のみで対応していたが、一方 Acyclovir 内服を採用している施設も 46%認めた (図 2-c)。年齢に関わらず免疫抑制患者に対してはグロブリン製剤と Acyclovir 静注が多用されていた。また、Acyclovir 内服に比べて Bioavailability が優れるとされている Valacyclovir 内服の導入がされている施設は 1/4 程度に留まっていた。

調査 A の詳細は、日本小児科学会雑誌に投稿した。¹⁾

2) 調査 B

有効回答が得られた調査対象 14 施設の概要を表 2 に示す。

3 年間の調査期間中、有効回答が得られた 14 施設、全てにおいて、計 43 例の院内水痘発症が確認された (表 3)。また、後述する 2 次感染対策を施行した結果、2 次発症は 2 例 (4.65%) に認めた。院内水痘発症 43 例のうち、事前に水痘ワクチンが接種されていた症例は 12 例 (27.9%) であり、残りの 31 例は未接種、または接種歴不明であった。

患者特性別の発生時対応を図 3~7 に示した。

発端者に対しては、治療介入する場合は Acyclovir の静注が 25%程度使用されていたが、8~9 割以上の例で、他の抗ウイルス薬投与方法は使用されていなかった。また発端者に対しても免疫グロブリン (IVIG) を使用した例が 10%認められた。

一方、免疫能が正常と判断された症例に関しては、抗ウイルス薬、IVIG を使用せずに経過観察のみを行うことが多く、その傾向は年齢が 1 歳以上でワクチン接種歴を認める場合

に更に顕著であった。

また、現在、我が国で使用可能な経口投与方法が可能な薬剤は Acyclovir と Valacyclovir があるが、調査 A と同様、依然として Acyclovir を導入している傾向を示した。

D. 考察

調査 A において、院内水痘発症患者の 9 割が水痘ワクチン未接種または接種歴不明であったことから、入院中の水痘ハイリスク患者に対する安全性の確保のためには、国内における水痘ワクチン接種率の向上が早急に必要であることが示唆された。水痘ワクチンの定期接種化は、ワクチン接種率向上に多大な効果を示すものと考えられる。

また、調査 A の結果より、本邦の主要小児病院においては、院内で水痘が発生した場合、二次発症予防策として、輸血製剤や、抗ウイルス薬、入院中の緊急ワクチン接種などが曝露患者に対して使用されていたが、現時点では、統一したプロトコールが存在しないこともあり、院内水痘発生時対応は、統一されていないことが明らかとなった。

調査 B においては、院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置いたアンケートを再調査したが、水痘院内発症は、有効回答が得られた 14 施設、全てにおいて認めており、院内水痘発生が本邦において大きな課題であることが改めて明確となった。

調査 B の結果から、抗ウイルス薬に限らず、IVIG の使用や緊急ワクチン接種の適応や方法など、統一したガイドラインがないことから、施設毎に独自の対応がなされていることも改めて明らかとなった。特に、抗ウイルス薬の使用に関しては、Acyclovir のみで対応している施設と、Valacyclovir を導入している施設を認めた。一般的に Acyclovir の内服は消化

管吸収率が低く、bioavailability が改善された Valacyclovir の使用が可能も可能であるが、本邦では十分普及していない。その原因として、Acyclovir は Red book などに予防投与の期間や投与量が記載されている一方で、Valacyclovir に関しては、明確なガイドラインがないことが原因として推定される。現在、Valacyclovir の適正な予防投与量に関する検討を別途、施行中である。

また、調査 B において、2 次発症は 1 例 (2.3%) に留まっているが、IVIG や抗ウイルス薬が過剰に使用される可能性なども否定はできない。医療資源の過剰な使用を避けつつ、更なる 2 次発症率低下を導くためには、エビデンスに基づいた、院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

E. 結論

水痘ワクチン接種率の上昇が水痘発症予防の基本である。今後、医療資源の過剰な使用を避けつつ、2 次発症率低下を導くためには、エビデンスに基づいた院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大規模小児医療施設における院内水痘発症状況 日本小児科学会雑誌; 115(3); 647-652, 2011

2. 学会発表

- 1) The 8th east asian conference on infection control and prevention (EACIC) Bed Control Simulation for Varicella Based on Patient's

Immune Status and Past Medical History -
Preparing for Varicella Outbreak in a
Pediatric Tertiary Care Hospital in Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 勝田友博、中村幸嗣、鶴岡純一郎、et al. 大規模小児医療施設における院内水痘発症状況. 日本小児科学会雑誌 2011; 115: 647-52.

表 1. 調査 A における施設の概要

施設数	71
年間入院数	施設数 (%)
～500 人未満	9 (13)
500 人以上～1000 人未満	28 (39)
1000 人以上～1500 人未満	18 (26)
1500 人以上～2000 人未満	6 (8)
2000 人以上～2500 人未満	2 (3)
2500 人以上	8 (11)
小児科病床数	施設数 (%)
～50 床未満	40 (56)
50 床以上～100 床未満	15 (21)
100 床以上～200 床未満	7 (10)
200 床以上～300 床未満	2 (3)
300 床以上～400 床未満	2 (3)
400 床以上	5 (7)
小児科病棟数 (NICU を除く)	施設数 (%)
1 病棟	43 (61)
2 病棟	9 (13)
3 病棟	9 (13)
4 病棟	3 (4)
5 病棟	3 (4)
8 病棟	1 (1)
9 病棟	2 (3)
不明	1 (1)
陰圧個室	施設数 (%)
ある	39 (55)
ない	32 (45)
免疫抑制患者/全入院患者	施設数 (%)
～1 割未満	26 (37)
1 割以上～2 割未満	10 (14)
2 割以上～3 割未満	15 (21)
3 割以上～4 割未満	9 (13)
4 割以上～5 割未満	4 (5)
5 割以上	7 (10)
予定入院患者/全入院患者	施設数 (%)
～1 割未満	16 (23)
1 割以上～2 割未満	12 (17)
2 割以上～3 割未満	9 (13)
3 割以上～4 割未満	8 (11)
4 割以上～5 割未満	8 (11)
5 割以上	18 (25)

図 1. 病棟内水痘発症患者 108 例の事前ワクチン接種歴

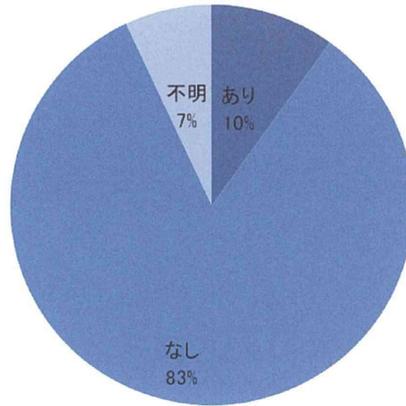
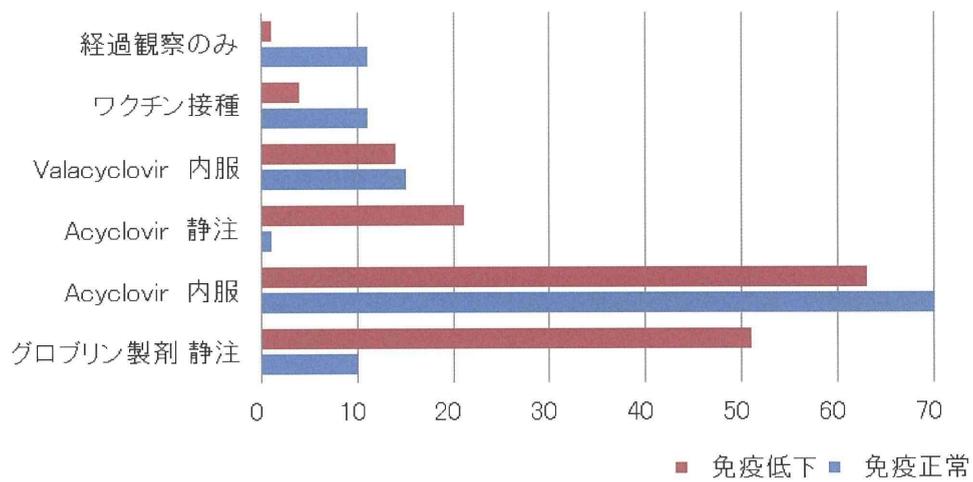
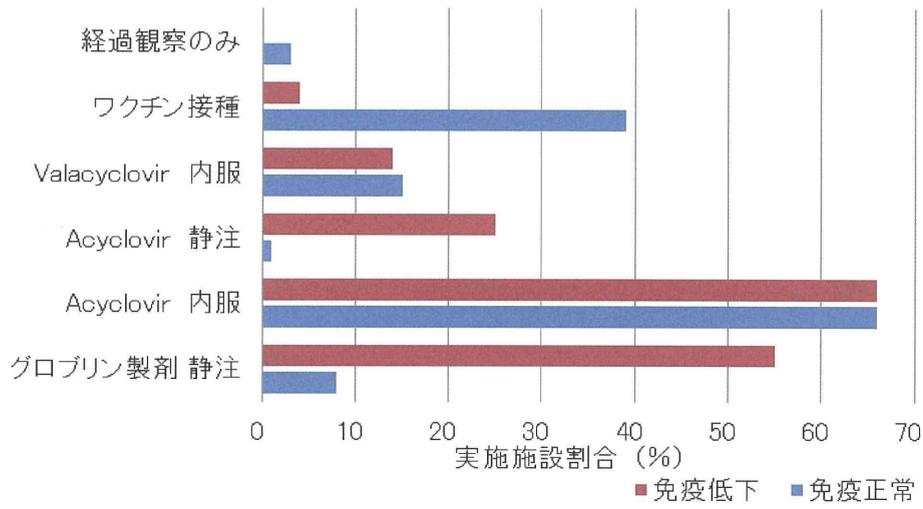


図 2. 院内で水痘患者と接触した場合の対応

a) 1 歳未満で水痘ワクチン接種歴のない入院患者



b) 1歳以上で水痘ワクチン接種歴のない入院患者



c) 1歳以上で水痘ワクチン接種歴のある入院患者

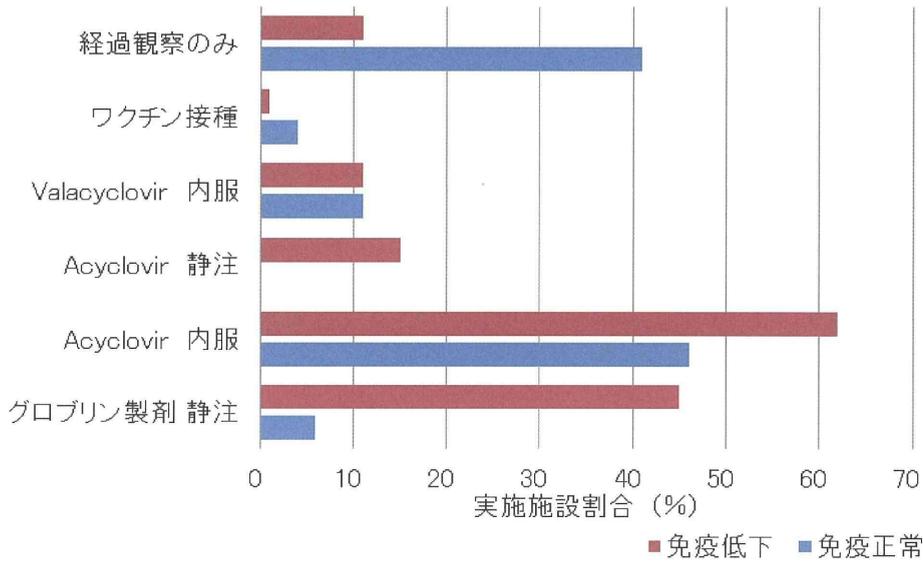


表 2. 調査Bにおける施設の概要

施設数		14
病床数	床 (%)	
	～50 床未満	1(7.15)
	50～100 床未満	3(21.4)
	100～200 床未満	4(28.6)
	200～300 床未満	3(21.4)
	300～400 床未満	1(7.15)
	400 床以上	2(14.3)
陰圧個室	施設 (%)	
	あり	10(71.5)
	なし	4(28.5)
陰圧個室数	中央値 (range)	3 (1-22)
病棟数	中央値 (range)	4 (1-22)
年間入院件数	施設 (%)	
	～500 人未満	0(0)
	500 人以上～1000 人未満	1(7.1)
	1000 人以上～1500 人未満	1(7.1)
	1500 人～2000 人未満	2(14.3)
	2000 人～2500 人未満	3(21.5)
	2500 人以上	7(50)
過去 3 年の院内水痘発症	施設 (%)	
	あり	14 (100)
	なし	0(0)
	発生件数の平均値 (range)	3.3 (1-13)

表 3. 水痘院内発生状況

院内発症例		43
発端者	人 (%)	
	入院患者	38 (88.4)
	医療従事者	1 (2.3)
	看護学生	1 (2.3)
	二次発症	1 (2.3)
	その他	2 (4.7)
発端者における事前水痘ワクチン接種歴	人(%)	
	あり	12 (27.9)
	なし	21 (48.9)
	不明	10 (23.2)
病棟閉鎖	施設(%)	
	あり	15 (34.9)
	なし	27 (62.8)
	不明	1 (2.3)
発端者からの 2 次水痘発生	例(%)	
	なし	39 (90.7)
	あり	2(4.65)
	不明	2(4.65)

図 3. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対する免疫グロブリンの適応

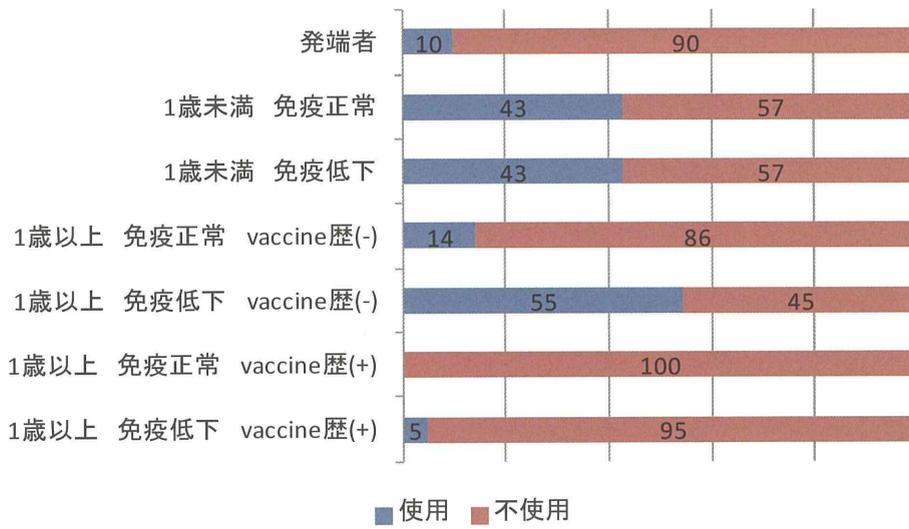


図 4. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対するアシクロビル静注の適応

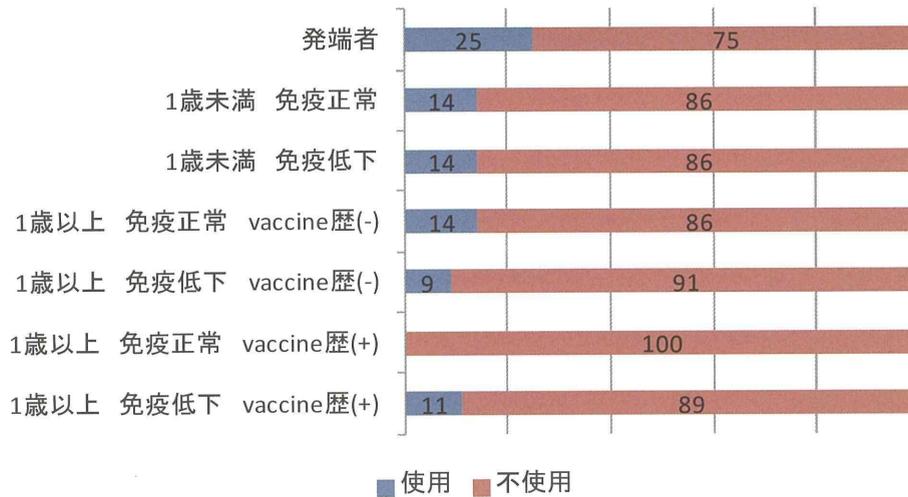


図 5. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対するアシクロビル内服の適応

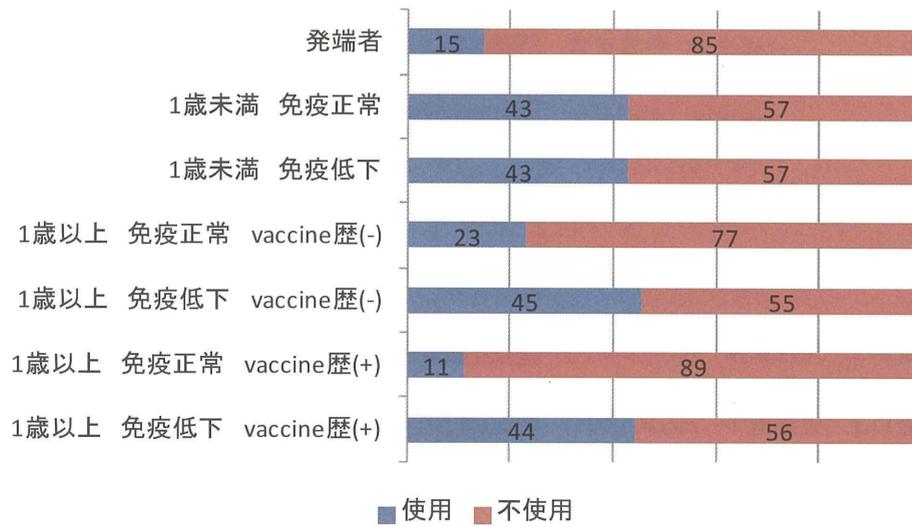


図 6. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対するバラシクロビル内服の適応

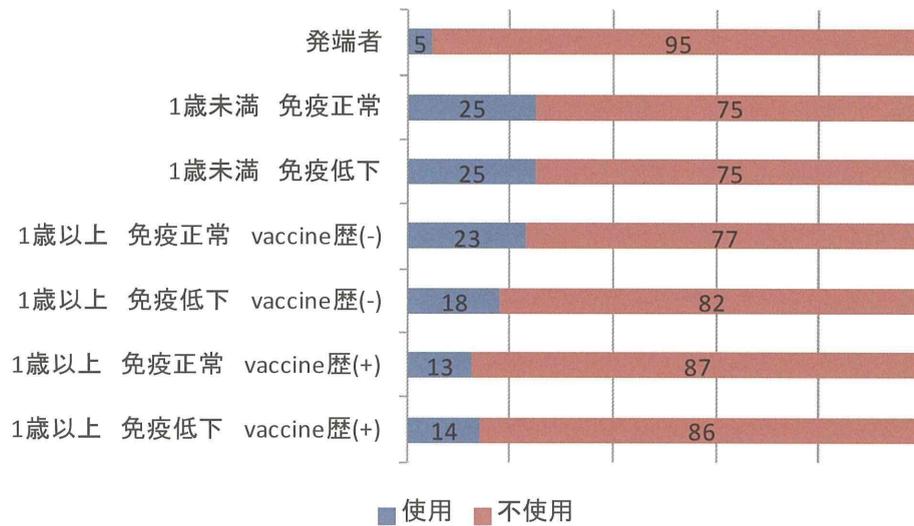
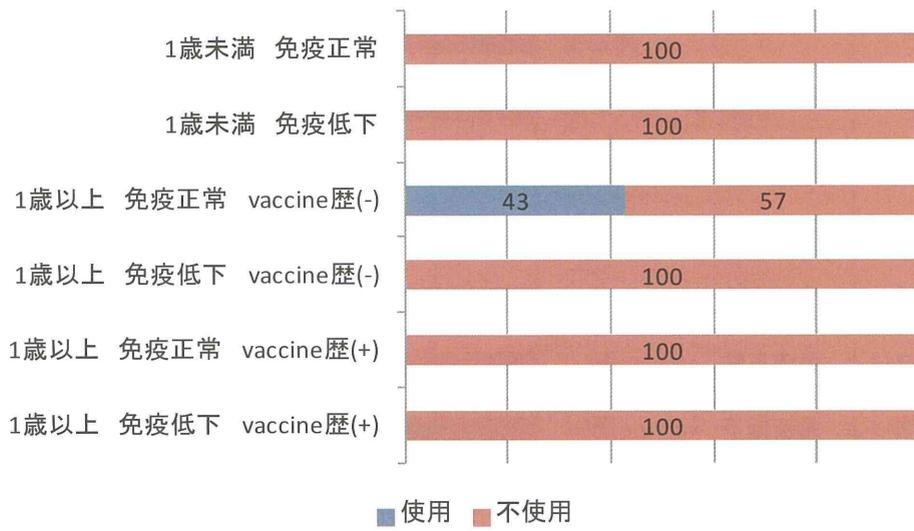


図7. 院内曝露者に対する緊急水痘ワクチン接種の適応



2. 研究分担者：吉川哲史、研究協力者：大橋正博、森康子、尾崎隆男、西村直子、加藤伴親は、

「MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性に関する検討」を行った。

研究要旨

MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の有効性、安全性を評価することを目的として、本学ならびに豊川市民病院の予防接種外来を1期MR ワクチン接種で受診した58名を対象に、MR ワクチンと水痘ワクチンを同時接種し抗体価測定と副反応調査を実施した。また、年齢性別をマッチさせたMR ワクチンまたは水痘ワクチン単独接種者に対して同様の検査と副反応調査を実施し比較した。接種後抗体価は、両群間で有意な差は認めず、同時接種群の抗体陽転率は麻疹100%、風疹98.2%、水痘86.0%であった。特に問題となる副反応もなかった。水痘特異的細胞性免疫能の評価は、7名について実施され、71.4%に細胞性免疫が獲得されていた。同時接種群の接種後1年間におけるbreakthrough varicellaは10%であった。水痘罹患がなかった同時接種者のうち3名に水痘ワクチン追加接種を実施し、副反応もなく安全に接種でき、有効な水痘抗体価の上昇も確認できた。

A. 研究目的

我が国の小児予防接種を欧米先進国レベルに引き上げるため、現行の定期接種ワクチンに加え任意接種ワクチンを定期接種化し、より多くの接種可能なワクチンを効率的に投与してゆく必要がある。そのような状況下では、複数ワクチンの同時接種は極めて有用な手段である。欧米ではワクチン同時接種が一般的に実施されているが、我が国ではなじみが薄く、その効果、安全性に関する基礎的なデー

タが求められている。そこで本研究では、現時点で最も実現の可能性が高く、かつ臨床現場でのニーズが高いと考えられるMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種について、その効果、安全性を評価することを目的とした。MR ワクチン水痘ワクチン同時接種群と水痘ワクチン単独接種群間で、抗体反応、副反応について比較し、さらに、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）感染制御に重要な役割を果たすと考えられている、VZV 特異的細胞性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。

水痘・MR ワクチン同時接種者には接種後1年経過した時点で水痘罹患状況調査を行い、未罹患者には水痘ワクチンの追加接種も実施し、接種前後の抗体反応を評価した。

B. 研究方法

1. 対象

大学病院および豊川市民病院小児科へMR ワクチン接種（第1期）を希望して来院した患児の中で、水痘ワクチン同時接種に同意した58名。接種前、接種後（1か月後）にヘパリン加血5mlと血清1mlを採取。副反応については、記録用紙を保護者へ渡し1ヶ月間記録。また対照群として水痘ワクチンまたはMR ワクチン単独接種者についてもウイルス抗体価と副反応を調査した。

2. 方法

- ① 血清中VZV抗体価測定
- ② 血清中麻疹ウイルス、風疹ウイルス抗体価測定
- ③ 末梢血単核球（PBMCs）を用いてELISPOT アッセイ実施（医薬基盤研）

*PBMCsは採取後セルバンカーに浮遊し液体窒素保存。まとめてドライアイス詰めて、

医薬基盤研へ輸送。コントロール用の健康成人 PBMC も同様に採取し同時発送。

- ④ 副反応調査：記録用紙を保護者へ渡し、接種後 1 か月間観察。ポスト採血時に回収。調査項目：体温測定、発疹の有無など。
- ⑤ 接種 1 年後水痘罹患調査：往復はがきによる調査（図 1）。調査項目：罹患時期、発疹数、発熱の有無、感染源、治療の有無。

（倫理面の配慮）

以下のような対策を講じ、本学倫理審査委員会で本研究計画は承認された（No.09-070）。

- ① プライバシー保護：登録された患者の個人情報、名前が特定される形では公表されない。連結可能匿名化により個人情報を保護する。対照表は暗号化した上で、パスワードにて管理されたエクセルファイルにて管理する（分担研究者吉川哲史教授室内で施錠管理されたコンピューター：管理責任者：吉川哲史教授）。検体輸送に際し、検体ラベルにはコード番号のみを記載し、別に保管した対照表を基に主任研究者のみ連結化が可能となるような形をとる。
- ② 予想される利益と不利益：被験患児に対する利益としては、VZV に対する免疫の付与がある。不利益及び危険性：MR ワクチン、水痘ワクチンとも実際に臨床現場で使用されているものであり、危険性はない。また、欧米では両ワクチン同時接種の実績もあるため、これらワクチンの同時接種についても危険性はないと予測される。不利益としては、接種前後に抗体反応、細胞性免疫能評価のため採血されることがあげられる。
- ③ 利益相反：本研究において利益相反はない。使用する水痘ワクチンは研究費で購入し被験者へ無償供与される。研究費は

厚生労働科学研究費を使用する。

- ④ 説明と同意：本研究の実施に際しては、別紙のような保護者への説明文書に従い説明を行い、自由意志に基づく同意が得られた上で行なう。
- ⑤ 検体の再利用：本研究以外に検体の使用はしない。研究終了後廃棄する。

C. 研究結果

58 名の被験者に、1 期 MR ワクチン接種時に同時に水痘ワクチンを接種した。抗体価の有意上昇が確認された例は麻疹 100%、風疹 98.2%、水痘 86.0%であった。水痘特異的細胞性免疫能の評価は、7 名について実施され、71.4%に細胞性免疫が獲得されていた。特に問題となる副反応はなかった。

1. 麻疹・風疹抗体価水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種群における接種後麻疹（中和法）、風疹（HI 法）平均抗体価 2^n （平均値±標準偏差）はそれぞれ 5.3 ± 1.4 、 5.8 ± 1.7 であり、MR 単独接種群と有意な差は認めなかった。抗体陽転率は麻疹 100%、風疹 98.2%であった。なお麻疹 NT 抗体価 ≥ 2 を陽性（+）、 < 2 を陰性（-）とし、風疹 HI 抗体価 ≥ 8 で陽性（+）、 < 8 で陰性（-）とした。

2. 水痘抗体価

gp-ELISA 法、IAHA 法によるワクチン接種後水痘平均抗体価で同時接種、単独接種群間で有意差は認めなかった。同時接種群の抗体陽転率は gp-ELISA 法で 86.0%、IAHA 法で 80.0%であった。

3. 水痘 ELISPOT アッセイ

水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種者の接種前後の PBMCs を用いて ELISPOT アッセイを実施した。表 3 に結果を示す。VZV 抗原刺激による反応がコントロールに対し 2 倍以