

上である検体を陽性とした。

7名に実施され陽性は5名(71.4%)であった。gp-ELISA法でワクチン接種後も抗体陽転がなかった5名のうち、3名にELISPOTアッセイが実施され、そのうち2名でVZV抗原による細胞性免疫の獲得を認めた。

4. 同時接種後の副反応

水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種群(n=58)で副反応について調査した結果、重篤な副反応は認めず、主だった副反応は発熱、発疹、咳嗽、鼻汁、接種部発赤や腫脹であった。またMR単独接種群(n=50)と比較しても発熱(水痘・MR: 25.9%v.s. MR: 28.0%, $p=0.97$)、発疹(12.1%v.s.12.0%, $p=0.78$)、咳嗽(12.1%v.s.12.0%, $p=0.78$)、鼻汁(20.7%v.s.20.0%, $p=0.88$)、接種部発赤(3.4%v.s.6.0%, $p=0.86$)、接種部腫脹(1.7%v.s.2.0%, $p=0.54$)と両群間に有意差は認めなかった。

5. 同時接種後1年間における breakthrough varicella (BV) の発生状況:

往復はがきによる調査において30名から返信があり、水痘罹患者(BV)は3例(10%)であった。罹患時期は全例接種7カ月以降であり、発熱はなく、発疹数100個未満と軽症であった。感染元は兄弟2例、保育所1例であった。

6. 水痘ワクチンの追加接種成績

水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種者の中で希望者に1回目接種から1年経過時に2回目の水痘ワクチンを接種し抗体反応を評価した。5名に対し実施し、現段階で3名の結果が得られた。IAHA法ではワクチン接種1か月後に3例中2例で陽性であった抗体は、1年後には陰性化し3例全例陰性を示した。

Case1では接種後抗体価が32倍と高値であったが、1年後には陰性化していた。追加接種後平均抗体価は64倍($2^n=6.0\pm 1.0$)と1回接種後平均抗体価に比べ著しい上昇を認めた。一方、gp-ELISA法では1年後でも抗体価は比較的保たれていた。Case2では、水痘発症歴はないが2回目接種前検査で抗体が陽転化していた。3例とも追加接種で高値のgp-ELISA値を示し、接種後平均抗体価は $3.3\pm 1.4 (10^n)$ であった。

水痘ワクチン追加接種後4週間にわたり副反応調査を行った。症例数が少ないものの全例とも特に副反応を示さなかった。

D. 考察

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。麻疹は全例で抗体価の有意上昇が確認されたが、風疹は1名で抗体価上昇が認められず、抗体陽転率は98.2%であった。また、接種後麻疹、風疹平均抗体価は両群間で有意な差はみられなかった。

水痘については、gp-ELISA法では7名抗体価上昇が認められず、抗体陽転率は86.0%であった。IAHA法では抗体陽転率は80.0%であった。ともに水痘単独接種群と比較し接種後平均抗体価に有意差はなかった。今回のMRと水痘同時接種者58名では、特に問題となる副反応はなかった。接種後1年間でbreakthrough varicellaは30例中3例(10%)にみられた。いずれも軽症水痘であった。これは以前報告されている水痘単独接種のbreakthrough varicella成績と同等と考えられた。

以上から、MRワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、安全かつ有効なことが示唆された。また、3例の水痘ワクチン追加接種例の結果が得られ、1回目接種における1年後のIAHA抗体価は著しく低下するものの、

gp-ELISA 法では低下率がわずかであった。追加接種により著しい抗体上昇を示したが、研究対象数をさらに増やす必要があると考えられた。また、症例数は少ないが副反応は認めず、MR ワクチンとの同時接種であった初回接種より安全に接種可能な印象を受けた。今後適切な追加接種時期を決定するためにも水痘ワクチン単独接種後の水痘ワクチン追加接種成績にも興味をもたれる。

E. 結論

MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、安全に実施可能で、かつ十分な抗体反応が得られることが示唆された。しかしながら対象数が少なく、今後症例の蓄積が必要と思われた。MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種後の水痘ワクチン追加接種は安全で有効な手段であると考えられた。追加接種時期についてはさらに症例数を増やし検討する必要がある

と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 第 42 回日本小児感染症学会 11 月 27、28 日 2010 年 仙台
- 2) 第 52 回日本臨床ウイルス学会 6 月 11、12 日 2011 年 津
- 3) 第 15 回日本ワクチン学会 12 月 10、11 日 2011 年 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

図 1

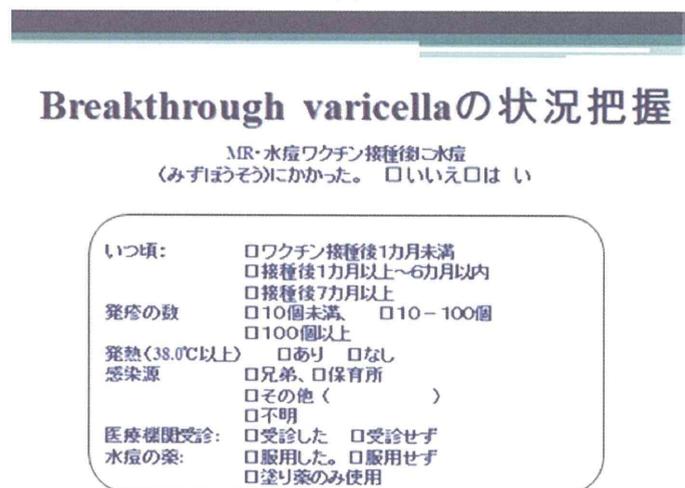


表 1 麻疹・風疹抗体価

抗体の種類	抗体測定法	接種前抗体陰性者	抗体陽転率 (%)	接種後平均抗体価 2 ⁿ *	接種前抗体陰性者	抗体陽転率 (%)	接種後平均抗体価 2 ⁿ *	p 値
		MR + VZV			MR			
麻疹	中和法	50	100.0	5.3±1.4	51	100.0	5.3±1.3	0.58
風疹	HI 法	56	98.2	5.8±1.7	51	96.1	5.7±1.7	0.59

* (平均値±標準偏差)

表2 水痘抗体価

接種方法	検査方法	接種後平均抗体価 (平均値±標準偏差)	陽転率	p 値 (Mann-Whitney U-test)
VZV 単独	gp-ELISA 法	2.3±0.5*	36/ 42 (85.7%)	p=0.51
VZV・MR		2.3±0.5*	43/ 58 (86.0%)	
VZV 単独	IAHA 法	3.4±2.4**	31/ 43 (72.1%)	p=0.58
VZV・MR		3.6±2.2**	44/ 55 (80.0%)	

* 2ⁿを表記、** 10ⁿを表記

表3 水痘 ELISPOT アッセイ

No.	接種前				接種4週間後			
	gp-ELISA	ELISPOT			gp-ELISA	ELISPOT		
		VZV Ag	PHA	Control		VZV Ag	PHA	Control
1	<50	5.0	168.0	2.5	466	42.0	200.0	4
2	<50	1.0	103.0	0.5	317	n.d.	n.d.	n.d.
3	<50	18.0	200.0	20	310	0.0	124.0	1
4	<50	3.5	107.0	1	147	13.0	200.0	2
5	<50	0.0	170.0	2	114	n.d.	n.d.	n.d.
6	<50	0.7	200.0	0.5	93	n.d.	n.d.	n.d.
7	<50	1.0	92.0	3	<50	2.5	72.0	0.5
8	<50	n.d.	n.d.	n.d.	<50	9.7	200.0	3
9	<50	3.0	194.0	4	<50	0.5	200.0	1
10	56	3.0	200.0	1.5	355	10.0	200.0	2
陽性率					70% (7/10)	71.4% (5/7)		

表4 水痘ワクチン追加接種成績

Case	1 回目接種				2 回目接種				1-2 回目 接種間隔
	接種前		接種後		接種前		接種後		
	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	
1	<2	<50	32	218	<2	211	128	30954	1y3m
2	<2	<50	<2	<50	<2	250	32	3182	1y2m
3	<2	<50	8	204	<2	198	64	5012	1y4m

3. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：
中島夏樹、勝田友博は、
「全国の保育所における水痘発生の実態と職
員の水痘および水痘ワクチンに対する意識に
関する研究」を行った。

研究要旨

全国の保育所で水痘アンケート調査を行っ
た。水痘の集団発生を数年以内に経験してい
る園が 72%にのぼり、水痘に対する認識は、
絶対に罹患を避けるべきが 6%、可能な限り
避けるべきが 48%であったが、子供のうちに
罹患すべきとの意見も 41%あった。水痘ワク
チンの接種率が上がらない理由としては、接
種費用が高いとの意見が多数を占め、定期接
種すべきとの意見が 42%、任意接種のまま費
用を援助すべきとの意見も 50%あった。

A. 研究目的

水痘は、有効なワクチンが開発された現在
でも、わが国では接種率が低く、乳幼児が集
団生活を送る保育施設などでは毎年のように
流行をくり返している。そこで保育現場での
水痘流行の実態、水痘および水痘ワクチンに
対する意識を調査し、水痘流行の実態および
水痘ワクチン接種率低迷の原因を調査する。

B. 研究方法

全国の保育園に対し、

- 1) 水痘の発生数
- 2) 流行状況
- 3) 集団発生の有無
- 4) 水痘に対する意識
- 5) 水痘ワクチンに対する意識
- 6) 水痘ワクチン定期接種化に対する意見
- 7) 医療情報の入手法
- 8) 水痘発生時の対応

についてアンケート調査を行った。

C. 研究結果

全国 643 施設から回答を得た。その結果、

- 1) 保育園における水痘患者の約 8 割が 3 歳
以下だった。
- 2) 保育者の 41%が、水痘は子供のうちに自
然罹患しておくべきと考えている。
- 3) ワクチン低接種率の原因は費用である。
- 4) 70%の保育園で 5 年以内に水痘の集団発
生を経験している。
- 5) ワクチンの必要性にはある程度理解があ
るが、定期接種化を求める意見は 42%に
留まっている。

D. 考察

全国の保育園において、水痘は毎年流行を
くり返し、患児のみならず、保育者、保護者
の大きな負担となっている。水痘ワクチンの
接種率が低迷している原因は任意接種のため
接種費用が大きな負担となっているためと思
われ、一刻も早く水痘ワクチンの定期接種化
が必要と思われるが、保育者の中にさえ、水
痘を自然罹患すべきとの意見があり、啓発が
必要と思われた。

MR・水痘ワクチン

1. 研究分担者：庵原俊昭、研究協力者：菅 秀、浅田和豊、長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、加藤孝、落合仁、渡辺正博、松田正、川崎肇、竹内宏一、馬場宏一は、「MR ワクチン有用性の評価および今後の麻疹・風疹・水痘対策の検討と各種ワクチン同時接種の安全性の検討」を行った。

研究要旨

MR ワクチン 2 回の定期接種は効果的な麻疹・風疹対策である。移行抗体の検討から初回接種は 1 歳早期がよく、2 回目接種時の抗体価および免疫原性の検討から、2 回目は小学校就学前が効果的な接種時期と判断された。水痘ワクチンは 1 回接種による免疫原性から 2 回接種が必要である。移行抗体の検討から初回接種は 1 歳早期がよく、初回接種後の抗体価、その後の抗体価の減衰、2 回目接種時の免疫原性から、2 回目の接種時期は初回接種 1 年後頃が適切と判断された。

BCG、インフルエンザ菌 b 型(Hib)、肺炎球菌ワクチン(PCV)、DPT ワクチン、経口ポリオワクチン(OPV)等の同時接種の検討では、同時に接種したワクチンの組み合わせに関わらず PCV を含めた接種時の発熱率は高く、PCV 接種部位での局所反応出現率も高かった。しかし、PCV を含めた同時接種時の発熱率や局所反応出現率は、PCV 単独接種時と有意な差は認められなかった。以上の結果から、今までのところ、いずれの組み合わせでも同時接種により安全性が低下することはないと判断された。

A. 研究目的

(1) 今後の麻疹・風疹対策の検討

わが国は MR ワクチン 2 回の定期接種によ

り麻疹と風疹の流行はよくコントロールされ、結果としてわが国から土着の野生株は消失し、近年は外国由来の株による散発的な流行が見られる状況になっている。MR ワクチン 3 期および 4 期接種は平成 24 年度で終了することになっており、今後の麻疹・風疹対策が検討課題になっている。今回、2 期、3 期、4 期接種時の免疫原性の検討から、MR ワクチンの 2 期接種時期および 3 回目接種の必要性について検討した。

(2) 今後の水痘対策の検討

水痘はワクチン予防可能疾患であるが任意接種のため接種率が低く、毎年各地で流行している。水痘流行を抑制するためには 2 回接種による水痘ワクチンの定期接種が必要である。定期接種をするにあたっては、1 回目および 2 回目の接種時期の検討が必要である。今回水痘ワクチンの免疫原性の面から水痘ワクチンの接種時期について検討を行った。

(3) 同時接種安全性の検討

近年わが国で接種できるワクチンの種類が増加している。ワクチン接種の目的は、当該疾患が流行するまでに、副作用が少ない時期に、また公的補助で接種できる時期に、安全にワクチン接種を受け、ワクチン予防可能疾患の発症予防、重症化予防を図ることである。このような観点に立つと、生後 6 ヶ月までに、BCG を 1 回、OPV を 1 回、DPT ワクチンを 3 回、Hib ワクチンを 3 回、PCV を 3 回接種する必要がある。これらのワクチンを単独接種で接種すると生後 6 ヶ月までに接種を完了させることが困難なため、わが国でも先進国にならって同時接種を進める意見がある。しかし、わが国では他の先進国では行われていない BCG と OPV が定期接種に含まれており、これらのワクチンを含めた同時接種の安全性については十分に検討されていない。今回、BCG および OPV を含め、各種ワクチン同時

接種の安全性について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 今後の麻疹・風疹対策の検討

1-1) 麻疹・風疹・水痘移行抗体の検討

対象は本人の同意を得た後に、臍帯血および産褥期の母体血が採取できた妊婦 80 例(年齢: 30.4 ± 5.2 歳: 中央値 31 歳、範囲 19~41 歳)である。なお、麻疹移行抗体の半減期は約 45 日(1.5 ヶ月)であり、この半減期を用い、臍帯血の抗体価から各移行抗体の消失時期を検討した。

1-2) MR ワクチン 2 期、3 期、4 期接種時の免疫原性と安全性の検討

対象は MR ワクチン 2 期接種者 47 例、3 期接種者 109 例、4 期接種者 66 例であり、保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。なお接種後の血清が採取できたのは、2 期 47 例、3 期 103 例、4 期 61 例であった。

1-3) MR ワクチン接種時期による麻疹・風疹抗体有意上昇閾値の検討

MR ワクチン 2 期接種者 25 例、3 期接種者 19 例、4 期接種者 18 例を対象に、接種前の抗体価と MR ワクチン接種による抗体上昇率(接種後抗体価÷接種前抗体価)の相関について、接種前抗体価と抗体上昇率を、2 を底とする対数に変換後、単回帰分析を用いて検討した。なお、接種前の抗体価から 2 倍以上上昇した場合を有意上昇と定義し、回帰直線から 2 倍上昇する抗体価を算出し、得られた値を有意上昇閾値とした。

(2) 今後の水痘対策

2-1) 水痘ワクチンと MR ワクチン同時初回接種の免疫原性と安全性の検討

対象は MR ワクチン 1 期の時期に、MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行った 60 例と、MR ワクチン接種後に水痘ワクチンの単独接種を行った 3 例である。保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。安全性の検討は観察記録用紙を渡し、接種後 4 週間観察した。

2-2) MR ワクチン 2 期接種時における水痘ワクチン同時接種の免疫原性と安全性の検討

対象は MR ワクチン 2 期接種時に水痘ワクチンを同時に接種した 42 例、MR ワクチンだけを接種した 5 例である。保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。安全性の検討は観察記録用紙を渡し、接種後 4 週間観察した。

2-3) 水痘ワクチン 2 回目接種時の免疫原性と安全性の検討

対象は水痘ワクチン接種歴があり、水痘発症の既往がなく、2 回目の水痘ワクチン接種を行った 86 例(平均 3.6 ± 2.1 歳、中央値 4.5 歳、範囲 1~10 歳)であり、初回接種から 2 回目接種までの期間は、平均 28.0 ± 23.7 ヶ月(中央値 22 ヶ月、範囲 1~104 ヶ月)である。保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。安全性の検討は観察記録用紙を渡し、接種後 4 週間観察した。

(3) 同時接種安全性の検討

対象は、平成 23 年 1 月から 6 月までの 6 ヶ月間に、BCG、OPV、DPT ワクチン、Hib ワクチン、PCV、日本脳炎ワクチンなどの同時接種または単独接種の安全性の調査に同意を得た保護者 1219 人である。接種後 1 週間は観察記録用紙で症状を記録し、その後 28 日までは症状が出現したときに記録を依頼した。

(4) 抗体測定方法

麻疹、風疹、水痘抗体価はEIA法（デンカ生研）を用い、添付マニュアルにしたがい測定した。また、血清抗体価は対数に変換すると正規分布するため、ワクチン接種前後の抗体価は、2を底とする対数に変換後平均抗体価（ 2^n ）を算出し、統計学的検討をおこなった。

(5) 統計学的検討

統計学的検討は、ウイルコクソン検定、単回帰分析、関連するt検定、Student's t検定、カイ2乗検定、多重ロジスティック回帰解析を用いて行った。

C. 研究結果

(1) 今後の麻疹・風疹対策の検討

1-1) 麻疹、風疹、水痘移行抗体の検討

麻疹、風疹および水痘 EIA 抗体の陽性を4.0EIA 価以上としたとき、抗体陽性率は、麻疹では母親 92.5%、臍帯血 96.3%、風疹では母親 93.8%、臍帯血 93.8%、水痘では母親 98.8%、臍帯血 98.8%と、多くの母親は、麻疹、風疹、水痘に対する抗体を保有していた。また、平均抗体価（実数）は、麻疹では母親 29.6 ± 29.1 に対し臍帯血 41.2 ± 40.0 、風疹では母親 27.8 ± 33.1 に対し臍帯血 41.8 ± 45.4 、水痘では母親 24.2 ± 18.4 に対し臍帯血 36.6 ± 27.4 と、いずれも臍帯血の抗体価は有意に高値であった（ウイルコクソン検定、表1）。

麻疹移行抗体の半減期は1.5ヶ月であり、この数値を用い移行抗体の分布から推定される抗体陽性率（抗体陽性 ≥ 4.0 EIA 価）は、生後6ヶ月では麻疹 18.8%、風疹 21.3%、水痘 17.5%であり、生後9ヶ月時点では麻疹、風疹、水痘ともに全例抗体陰性になると予測された（表2）。

1-2) MR ワクチン2期、3期、4期接種時の免疫原性と安全性の検討（表3）

いずれの接種時期でもMRワクチン接種により、麻疹、風疹ともに抗体価の有意上昇が認められた。接種前の平均抗体価を比較すると、麻疹、風疹ともに2期が有意に一番高く（麻疹 3.63 ± 1.19 、風疹 3.25 ± 1.34 (2^n)、麻疹では4期接種前、3期接種前の順であり、風疹では接種時の年齢が高くなるほど平均抗体価の低下が認められた。接種後の平均抗体価では、麻疹、風疹ともに接種前と同様に2期が有意に一番高く（麻疹 5.53 ± 0.78 、風疹 4.49 ± 1.03 (2^n)、次いで3期接種後、4期接種後の順であった。なお、安全性の検討ではワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

1-3) MR ワクチン接種時期による麻疹・風疹抗体有意上昇閾値の検討

MR ワクチン2期接種時の相関係数(R)は麻疹 $R=0.7765$ ($P=0.0001$)、風疹 $R=0.60908$ ($P=0.0012$)、3期接種時の相関係数は麻疹 $R=0.8555$ ($P<0.0001$)、風疹 $R=0.64638$ ($P=0.0028$)、4期接種時の相関係数は麻疹 $R=0.82938$ ($P<0.0001$)、風疹 $R=0.76276$ ($P=0.0002$)と、いずれも接種前抗体価と抗体上昇率との間に有意な相関が認められ、接種前の抗体価が低いほど抗体上昇率が高い結果であった。（表4）

各接種時期の相関直線から求められる有意上昇を示す閾値は、麻疹では2期 44.9 EIA 価、3期 38.1 EIA 価、4期 19.1 EIA 価であり、風疹では2期 21.9 EIA 価、3期 8.6 EIA 価、4期 4.9 EIA 価と、麻疹、風疹ともに年齢が高くなるにつれ抗体価が有意上昇する閾値の低下が認められた。

(2) 今後の水痘対策の検討

2-1) 水痘ワクチンとMRワクチン同時初回接種の免疫原性と安全性の検討

MRワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行った60例の接種前の抗体保有状況は、麻疹では陰性54例(90%)、判定保留6例(10%)、風疹では全例陰性、水痘では陰性58例(96.7%)、判定保留2例(3.3%)と、多くの例は移行抗体が消失していた。また、水痘ワクチン単独接種を行った3例も接種前の抗体価は陰性であった。

MRワクチン、水痘ワクチン1期接種前後の平均抗体価を表5に示した。麻疹、風疹、水痘ともに有意に上昇していた。水痘ワクチン接種後の抗体価をみると、MRワクチンとの同時接種群と水痘ワクチン単独接種群との間には有意な差は認められなかった。また、水痘ワクチン1回接種後の最大抗体価は14.24(23.83)EIA価であった。安全性の検討ではワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

2-2) MRワクチン2期接種時における水痘ワクチン同時接種の免疫原性と安全性の検討

2期にMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行った群と、MRワクチン単独接種を行った群の接種前後の平均抗体価を表6に示した。同時接種を行った群では麻疹、風疹、水痘ともに抗体価の有意上昇を認めた。また、接種後の麻疹および風疹抗体価では、同時接種群とMRワクチン群との間には有意な差を認めなかった。なお、安全性の検討ではワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

2-3) 水痘ワクチン2回目接種時の免疫原性と安全性の検討

初回接種時の年齢および初回接種から2回目接種までの期間に関わらず、2回目の水痘ワクチンを接種した86例では、接種前の平均抗体価が 2.09 ± 1.73 (2^n)であったが、接種後は 4.42 ± 1.51 (2^n)に有意に上昇していた($P < 0.0001$)。

水痘ワクチン1回接種後の最大抗体価は14.24(23.83)EIA価であったことから、水痘ワクチン2回目接種前の抗体価が16EIA価以上を示した場合、自然ブースタによる血清抗体価上昇と定義した。2回目接種前の抗体価が16EIA価以上を示した割合は、接種後1~11ヶ月では27例中0例、12~23ヶ月では18例中2例(11.1%)、24~35ヶ月では5例中0例、36~47ヶ月では11例中2例(18.2%)、48~59ヶ月では21例中7例(33.3%)と、接種後の年数が経過するにつれ自然ブースタがかかる割合が増加していた。

1期を1歳時に接種し、かつ自然ブースタがかかっていない56例を対象に、1回目の接種後の期間ごとに2回目の接種後の平均抗体価を比較検討した(表7)。初回接種1ヶ月後(平均抗体価 3.34 ± 1.14 (2^n))と初回接種48~59ヶ月後(平均抗体価 3.53 ± 1.36 (2^n))に2回目を接種する群は低く、初回接種12~23ヶ月後に接種する群(平均抗体価 5.64 ± 0.94 (2^n))が一番高値であった。

安全性の検討では、ワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 同時接種による安全性の検討

接種ワクチンの組み合わせごとに認めた全身症状を表8に、局所症状を表9に示した。発熱に関与する因子を検討したところ、1歳以上(有意確率(P)=0.005、オッズ比=1.893(95%信頼区間:1.210~2.962))、男性(有意確率(P)=0.002、オッズ比1.996(95%信頼区間1.289~3.096))、PCV接種(有意確

率(P)=0.002、オッズ比=2.641(95%信頼区間:1.430~4.878)が有意な因子として抽出された。同時接種がPCV接種による発熱率に影響を及ぼしているかを検討するために、単独接種群と同時接種群の発熱率を比較したところ、単独接種群77例中8例(10.4%)、2種以上の同時接種群790例中88例(11.1%)と、両群の間には有意な差を認めなかった(P=0.841)。

接種部位の異常は、DPTワクチン接種部位487例中36例(7.4%)、Hibワクチン接種部位1024例中99例(9.7%)、PCV接種部位867例中114例(13.2%)と、PCV接種部位の異常が有意に高率であった(DPTに対してP=0.0012、Hibワクチンに対してP=0.01705)。同時接種がPCV接種部位の異常に影響を及ぼしているかを検討するために、単独接種群と同時接種群の接種部位の異常を比較したところ、単独接種群77例中9例(11.7%)、2種以上の同時接種群790例中105例(13.3%)と、両群の間には有意な差は認めなかった(P=0.6912)。

D. 考察

(1) 今後の麻疹・風疹対策の検討

3期、4期を含めたMRワクチン2回の定期接種により、わが国の麻疹および風疹患者数は激減し、わが国由来の野生株は消失した。現在行われている3期、4期接種は平成24年度で終了することになっている。今後の麻疹・風疹対策を考える上で問題となるのは、2回目のMRワクチン接種時期と、3回以上のMRワクチン接種の必要性である。

成人の麻疹抗体価をみると、ワクチン世代の平均抗体価は自然感染世代の1/8であり、ワクチン世代が増加するにつれ、児に移行する抗体価が低下する事が予測される。今回検討した児の移行抗体および1歳早期のMRワクチン接種前の抗体価から、1歳時には多く

の小児は麻疹および風疹抗体価は陰性であり、1歳早期がMRワクチン初回接種の適切な時期であると判断された。

2回目の接種時期に関しては、現行の2期接種時期が3期接種時期や4期接種時期よりも接種前および接種後の抗体価が高く、免疫原性の面からは現行の2期接種時期が2回目の接種時期として適切と思われる。また今回の検討から、麻疹、風疹ともにMRワクチン接種前の抗体価と抗体上昇率との間には有意の負の相関が認められ、接種時期による抗体が有意上昇する接種前抗体価の閾値を検討したが、年齢が高くなるにつれ、有意上昇する抗体価の閾値の低下が認められた。以上の結果から、接種後に高い抗体価を誘導するためには、2回目の接種時期は就学前1年間で効果的と考えられた。

次の問題は、3回目のMRワクチン接種の必要性である。欧米の多くの国はMMRワクチンの2回接種を行っているが、2回接種を受けた人の中では麻疹や風疹の流行が認められないこと、自然感染やワクチンにより誘導された抗体価は、接種後の数年間に1/2~1/4に漸減するが、その後はほぼプラトーとなること、麻疹、風疹抗体ともに、1期のMRワクチン接種後の平均抗体価よりも2期接種後の平均抗体価の方が高値であり、比較的高い抗体価でプラトーになると予測されることなどから、現在のところ3回目のMRワクチン接種は不要と考えられた。

(2) 今後の水痘対策の検討

近年、わが国では任意接種である水痘ワクチンおよびムンプスワクチンの定期接種化を進める動きがある。水痘ワクチンを定期接種にしている米国やドイツでは2回接種をしているが、2回目の接種時期は、米国ではMRワクチンの2回目と同じ時期の4~6歳であり、

ドイツでは初回接種後 4～12 ヶ月と異なっている。水痘ワクチンを定期接種にするに当たっては、①移行抗体の消失時期から見た初回接種時期、②MR ワクチンとの同時接種による免疫原性と安全性、③初回接種による免疫原性から見た 2 回目接種時期の検討が必要である。

今回の検討で 1 歳時に MR ワクチンと同時接種を行った 60 例では、接種前の水痘抗体価は全例陰性か判定保留であり、陽性例は 1 例も認めなかった。また、判定保留 2 例も水痘ワクチン接種により抗体の陽転化を認めた。以上の結果から、水痘ワクチンは MR ワクチンと同様に 1 歳早期に接種しても効果的な免疫が誘導できると判断された。

水痘ワクチンの 1 期接種においては、接種を受ける子どもや家族の利便性を考えると、MR ワクチンとの同時接種が有用である。米国やドイツでは水痘ワクチン 1 期は MMR ワクチンと同時接種を行っている。今回の検討では MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種により、麻疹、風疹、水痘ともに有意な抗体上昇が認められ、特別な有害事象は認められなかった。以上の結果から MR ワクチンと水痘ワクチン 1 期同時接種は有用な接種方式と考えられた。

水痘ワクチン 2 回目の接種時期に関しては、今回の検討で、水痘ワクチン接種による抗体反応は麻疹や風疹よりも低いこと（表 5）、接種 36 ヶ月以降に自然ブースタ例が増加していること、保育園で水痘が流行したとき、水痘ワクチン接種 1～2 年後の園児でも比較的高い頻度で顕性感染が認められたという報告があること等から、水痘流行が続いている状況下で水痘ワクチンを定期接種にしたときの 2 回目の接種時期を、現行の MR ワクチン 2 期接種時まで待つと、ワクチン不全例が多数出現する危険性が推察された。また、今回の

検討では、1 回目接種後 12～23 ヶ月群での 2 回目接種後の平均抗体価が高いことが示されており、水痘流行が認められているうちは、初回接種 1 年後頃に 2 回目を接種するのが適切と考えられた。

（3）同時接種安全性の検討

同時接種の安全性に関しては、米国では同時接種を行っても、各ワクチンの副反応出現率に応じて副反応は出現するが、同時接種によって副反応出現が増加することはないとしている。今回の検討でも、他のワクチンに比べて PCV の発熱率の高さと局所反応出現率の高さが示されたが、いずれも単独接種時と同じ割合であり、同時接種による副反応の増加は認められなかった。また、例数は少ないが、多くの先進国では使用されていない BCG や OPV と他のワクチンとの同時接種についても検討したが、BCG・Hib ワクチン・PCV（30 例）の同時接種、Hib ワクチン・PCV・OPV（55 例）の同時接種による副反応の増加は認められなかった。以上の結果から、BCG と OPV も含め、生ワクチンと不活化ワクチン、不活化ワクチン同士を同時に接種したとしても副反応が増加することはないと判断された。

E. 結論

本邦の麻疹、風疹対策を効果的に行うために免疫原性の面から検討した結果では、MR ワクチンの接種時期は、初回は 1 歳早期、2 回目は小学校就学 1 年前が適切と判断された。水痘対策においては、水痘ワクチンの 2 回接種が必要であり、初回は 1 歳早期の MR ワクチンとの同時接種、2 回目は小学校就学 1 年前ではなく、初回接種 1 年後の接種が適切と推察された。また、同時接種に関しては、PCV の発熱率、局所反応出現率の高さが認められたが、他のワクチンとの同時接種による副反

応出現率の増加は認められず、BCG と他のワクチン、OPV と他のワクチンとの同時接種においても副反応の増加は認められなかった。

F. 健康危険情報

特記することなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. J Med Virol 81:1094-1101, 2009
- 2) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 27:3234-3236, 2009
- 3) 庵原俊昭：麻疹風疹(MR)混合ワクチンー麻疹ウイルス野生株排除をめざしてー。小児科診療 72(12): 2281-2286, 2009
- 4) 庵原俊昭:乳幼児健診と予防接種の連携ー予防接種諸問題への対応ー。小児科臨床 62: 2563-2570, 2009
- 5) 庵原俊昭：小児の発疹の診かた：水痘・帯状疱疹。小児内科 42: 167-170, 2010
- 6) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策。日本小児科医会会報39: 120-123, 2010
- 7) 庵原俊昭：麻疹。小児内科 42: s311-314, 2010
- 8) 庵原俊昭：ワクチンと免疫。小児保健研究 69: 830-832, 2010
- 9) 庵原俊昭：ウイルス感染症と疫学・臨床像：麻疹。小児科臨床ピクシス 25: 76-81,

2011

- 10) 庵原俊昭：成人の麻疹対策。感染炎症免疫 41: 143-145, 2011
- 11) 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: s559-601, 2011

2. 学会発表

- 1) 庵原俊昭、中野貴司、神谷 齊：MR ワクチン接種成績からみた年齢群別の風疹再感染予防抗体価の検討。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京、2009.10）
- 2) 伊藤正寛、園府寺 美、庵原俊昭：麻しんの遺伝子検査診断法に関する検討。第 41 回日本小児感染症学会（福井、2009.11）
- 3) 庵原俊昭、中野貴司、神谷 齊、二井立恵、伊佐地真知子:年代群別による妊婦の麻疹風疹抗体保有状況と移行抗体。第 113 回日本小児科学会（盛岡、2010.4）
- 4) 庵原俊昭:保育園での感染症対策とワクチン。第 16 回日本保育園保健学会（吹田、2010.10）
- 5) 庵原俊昭、菅 秀、神谷 齊、二井立恵、伊佐地真知子:妊婦の麻疹風疹水痘抗体価と児への移行に関する検討。第 114 回日本小児科学会学術集会（東京、2011.8）
- 6) 庵原俊昭、二井立恵、伊佐地真知子、加藤孝、落合 仁：MR ワクチン 2 期・3 期・4 期接種時に MR 抗体価が有意上昇する閾値の検討。第 15 回日本ワクチン学会学術集会（東京、2010.12）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし

(表 1) 母親および臍帯血の麻疹、風疹、水痘抗体価

	母親			臍帯血			P value*
	人数	陽性率(%)	抗体価(EIA 価)	人数	陽性率(%)	抗体価(EIA 価)	
麻疹	80	92.5	29.6±29.1	80	96.3	41.2±40.0	<0.0001
風疹	80	93.8	27.8±33.1	80	93.8	41.8±45.4	<0.0001
水痘	80	98.8	24.2±18.4	80	98.8	36.6±27.4	<0.0001

*母親と臍帯血の抗体価の比較
抗体価は平均±SD (EIA 抗体価)

(表 2) 移行抗体から推定される出生後の麻疹、風疹、水痘抗体陽性率

年齢	推定抗体陽性率(%)*		
	麻疹	風疹	水痘
出生時	96.3	93.8	98.8
1.5 ヶ月	87.5	90.0	92.5
3 ヶ月	71.3	63.8	71.3
4.5 ヶ月	48.8	42.5	48.8
6 ヶ月	18.8	21.3	17.5
7.5 ヶ月	3.8	6.3	1.3
9 ヶ月	0.0	0.0	0.0

*抗体陽性 \geq 4.0 EIA 価

(表 3) MR ワクチン 2 期、3 期、4 期接種前後の麻疹・風疹抗体価

	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)							
	麻疹				風疹			
	接種前	P value*	接種後	P value	接種前	P value	接種後	P value
2 期	3.63±1.19		5.53±0.78		3.25±1.34		4.49±1.03	
3 期	2.55±1.38	<0.001	5.01±1.06	<0.05	2.21±1.26	<0.01	3.55±1.14	<0.001
4 期	3.21±1.24	<0.001	4.61±1.05	<0.01	2.04±1.33	<0.001	3.08±1.07	<0.001

接種前：2 期 47 例、3 期 109 例、4 期 66 例、接種後：2 期 47 例、3 期 103 例、4 期 61 例

*2 期接種群と比較したときの検討 (Student's t 検定)

(表4) MR ワクチン2期、3期、4期接種による抗体価有意上昇の閾値

	例数	疾患	相関係数	P value	回帰直線*	有意上昇閾値† (EIA 価)
2期	25	麻疹	0.7765	<0.0001	Y=-0.68X+4.73	44.9
		風疹	0.6091	0.0012	Y=-0.51X+3.27	21.9
3期	19	麻疹	0.8555	<0.0001	Y=-0.75X+4.99	38.1
		風疹	0.6464	0.0028	Y=-0.61X+2.89	8.6
4期	18	麻疹	0.8224	<0.0001	Y=-0.77X+4.27	19.1
		風疹	0.7628	0.0002	Y=-0.68X+2.56	4.9

*上昇率 (\log_2 接種後抗体価/接種前抗体価) = aX (\log_2 接種前抗体価) + b

†上昇率2倍 (Y=1) を示す抗体価 (2^x) を回帰直線から求め、実数に変換した値

(表5) 1期接種前後の麻疹風疹水痘抗体価

ウイルス	接種方法	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)		P value
			接種前	接種後	
麻疹	同時	60	0.22±0.44	4.78±1.29	<0.0001
風疹	同時	60	0.00±0.00	2.96±1.22	<0.0001
水痘	同時	60	0.18±0.33	2.27±0.77	<0.0001
	単独	3	0.95±0.23	2.00±0.78	0.0981

(表6) 2期接種前後の麻疹風疹水痘抗体価

ウイルス	接種方法	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)		P value
			接種前	接種後	
麻疹	同時	42	3.69±1.13	5.54±0.79	<0.0001
風疹	同時	42	3.30±1.31	4.55±1.02	<0.0001
水痘	同時	42	2.09±2.04	4.25±1.77	<0.0001
麻疹	MR	5	3.17±1.65	5.42±0.77	0.0291
風疹	MR	5	2.84±1.72	4.04±1.11	0.1739

(表 7) 初回接種後の月数による水痘ワクチン 2 回目接種前後の水痘抗体価*

接種後月数 (月)	例数	平均抗体価 (2 nd EIA 価)	
		接種前	接種後
1	21	1.90±0.90	3.34±1.14
3~11	5	1.47±1.27	4.15±1.12
12~23	8	1.47±0.87	5.64±0.94
24~35	3	1.38±0.71	4.29±0.99
36~47	5	1.16±1.20	4.83±1.36
48~59	14	0.80±0.64	3.53±1.31

*1 歳時に初回接種し、2 回目接種前の抗体価が 16 EIA 価未満の症例

(表 8) 接種ワクチン組み合わせ別副反応出現率 (全身症状)

接種ワクチン	合計	発熱(%)	嘔吐(%)	下痢(%)	咳鼻汁(%)	ひきつけ(%)
BCG・Hib・PCV	30	1(3.3)	0	1(3.3)	7(23.3)	0
DPT・Hib	259	10(3.9)	6(2.3)	9(3.5)	27(10.4)	0
DPT・Hib・PCV	118	12(10.2)	2(1.7)	7(5.9)	20(17.0)	0
DPT・Hib・PCV・OPV	16	1(6.3)	1(6.3)	2(12.5)	2(12.5)	0
DPT・PCV	94	7(7.5)	3(3.2)	4(4.3)	9(9.6)	0
HB・Hib	1	0	1(100)	0	0	0
HB・PCV	1	0	0	0	0	0
Hib	70	3(4.3)	2(2.9)	3(4.3)	6(8.6)	0
Hib・Flu	1	0	0	0	0	0
Hib・JE	7	2(28.6)	1(14.3)	0	2(28.6)	0
Hib・PCV	453	59(13.0)	16(3.5)	21(4.6)	47(10.4)	0
Hib・PCV・OPV	55	6(10.9)	2(3.6)	2(3.6)	6(10.9)	0
Hib・OPV	14	0	0	0	0	0
Flu・PCV	1	0	0	0	0	0
JE・PCV	8	1(12.5)	0	0	1(12.5)	0
PCV	77	8(10.4)	1(1.3)	3(3.9)	7(9.1)	0
PCV・OPV	14	1(7.1)	0	1(7.1)	3(21.4)	0
合計	1219	111(9.1)	35(2.9)	53(4.3)	137(11.2)	0

Hib : インフルエンザ菌 b 型ワクチン、PCV : 肺炎球菌結合型ワクチン、DPT : ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン、OPV : 経口ポリオ生ワクチン、HB : B 型肝炎ワクチン、Flu : インフルエンザワクチン、JE : 日本脳炎ワクチン

(表9) 接種ワクチン組み合わせ別副反応出現率 (接種部位の異常：発赤・腫脹)

接種ワクチン	合計	DPT	Hib	PCV	BCG	JE	HB	Flu
BCG・Hib・PCV	30		3	1	0			
DPT・Hib	259	14	14					
DPT・Hib・PCV	118	14	14	20				
DPT・Hib・PCV・OPV	16	1	1	4				
DPT・PCV	5			10				
HB・Hib	1		0				0	
HB・PCV	1			0			0	
Hib	70		4					
Hib・Flu	1		0					0
Hib・JE	7		0			0		
Hib・PCV	453		57	58				
Hib・PCV・OPV	55		6	8				
Hib・OPV	14		0					
Flu・PCV	1			0				0
JE・PCV	8			3		1		
PCV	77			9				
PCV・OPV	14			1				
合計	1219	36	99	114	0	1	0	0

Hib：インフルエンザ菌 b 型ワクチン、PCV：肺炎球菌結合型ワクチン、DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン、OPV：経口ポリオ生ワクチン、HB：B 型肝炎ワクチン、Flu：インフルエンザワクチン、JE：日本脳炎ワクチン、
接種部位の異常出現率：DPT=7.4% (36/487)、Hib=9.7% (99/1024)、PCV=13.2% (114/867)、JE=13.3% (1/15)

2. 分担研究者：岡田賢司、研究協力者：田原卓浩、松尾富士男、萱場潤、川村和久、崎山弘、宮田章子、森雅亮、藤岡雅司、谷村聡、吉田雄司、森田潤、村山恵子、今井秀人は、「小児へのワクチン単独接種と同時接種の安全性比較」を行った。

研究要旨

多施設におけるコホート研究を実施し、同時接種の安全性を単独接種と比較し検討した。各ワクチンの接種は添付文書に従い、同時接種のワクチンの組み合わせは事前に介入せず、各施設でこれまで行ってきた実施方法で接種を行った。観察対象者は全体 2227 名、その内訳は、単独接種 780 名、2 剤同時接種 896 名、3 剤同時接種 551 名だった。比較的接種数が多く収集された、PCV7、Hib、DPT、日本脳炎のそれぞれのワクチンを中心に有害事象頻度を評価した結果、PCV7 と日本脳炎ワクチンの組み合わせは、相互にそれぞれの単独接種における局所反応と発熱の発現頻度を増加させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

海外では一回の受診機会に複数のワクチンを接種する同時接種が一般的な医療行為として普及している。わが国ではこれまで医師が必要と認めた場合に同時接種が可能とされていたため、単独接種が多く行われてきた。また、2011 年 3 月の細菌性髄膜炎ワクチンの接種一時見合わせ以降、同時接種によるリスクを懸念する接種医や保護者が増え、接種するワクチンの増加に伴い接種現場での混乱がおきている。

今回われわれは、多施設におけるコホート研究を実施し、同時接種の安全性を単独接種と比較し検討したので報告する。

B. 研究方法

■対象と方法

対象：保護者がワクチン単独接種もしくはワクチン同時接種を希望し、接種医が予診に基づいて各ワクチンの接種を適当と判断した 2 カ月齢以上 5 歳未満の乳幼児。

研究デザイン：前向きコホート研究

対象ワクチン：DPT、BCG、ポリオ (OPV、IPV)、MR、日本脳炎、インフルエンザワクチン、Hib ワクチン、PCV7、水痘、おたふくかぜ、B 型肝炎ワクチン

接種方法：各ワクチンの接種は添付文書および予防接種ガイドラインに従った。上記ワクチンの組み合わせは、事前に規定せず、研究協力者と保護者の希望に応じて接種が行われた。

接種後の経過観察：体温、局所反応(発赤、腫脹/硬結、圧痛)、全身症状及びその他の有害事象について、接種当日から接種後 14 日目まで毎日観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」(平成 20 年 12 月 1 日改正)を遵守して実施した。本研究計画が上記の指針に適合しているかなどの必要事項を審査するため、横浜市立大学市民総合医療センター倫理審査委員会の審議に付した。

C. 研究結果

■観察対象者の背景

観察対象者は全体 2,227 名で、その内訳は、単独接種 780 名、2 剤同時接種 896 名、3 剤同時接種 551 名だった(表 1)。男女はほぼ同数で、年齢(月齢)は、単独接種と 2 剤同時接種はほぼ同様に分布していたが、3 剤同時接種は大部分が 0 歳(2-11 カ月)に分布していた。

接種ワクチン別の観察対象者の背景は、いずれのワクチン、接種組み合わせでも男女の比に差は見られなかった(表 2)。年齢は単独接種と同時接種の組み合わせによって、その構成に違いが見られ、組み合わせる定期接種ワクチンに依存する傾向が認められた。対象者数が比較的多いワクチンの中で、PCV7 単独接種では広い年齢層で接種が行われていたが、定期接種である DPT との組み合わせでは 2-23 カ月に、MR との組み合わせでは 12-23 カ月に、日本脳炎ワクチンとの組み合わせでは 24-59 カ月に、それぞれほとんどの接種者が含まれていた。Hib でも定期接種ワクチンとの組み合わせで同様の傾向が認められた。

以上から、有害事象評価では、同時接種に定期接種ワクチンが含まれる場合は、単独接種との接種年齢分布が異なることが示唆されたため、評価の際は年齢層内(2-11 カ月、12-23 カ月、24-59 カ月)での比較も考慮した。また、接種されたワクチンの収集数はワクチンやワクチンの組み合わせによって様々であるため、比較的接種数が多く収集された、PCV7、Hib、DPT、日本脳炎のそれぞれのワクチンを中心に有害事象頻度を評価した。

■局所反応の評価

局所反応は、接種されたワクチン毎に接種部位が特定できるため、該当するワクチンが接種された部位の局所反応(発赤、腫脹、疼痛)の発現率を用いて、単独接種と同時接種の組み合わせを比較した(表 1)。また、接種時の年齢別に 3 つの年齢層に区分し、それぞれ全例と同様の集計を行った(表 4-6)。

1. 小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)

他のワクチンとの同時接種組み合わせのほとんどで、PCV7 単独接種に比べ局所反応の頻度の増加は認められず、年齢層で区分した部分集団内においても同様であった(表 3)。

しかし、「PCV7+Hib+日本脳炎ワクチン」の組み合わせの腫脹において 72.6% (53/73) と PCV7 単独接種の 48.8% (186/381) に比べ頻度が高かった。日本脳炎ワクチンの接種者数が多い年齢層である 24-59 カ月内で比較した場合も、PCV7 単独接種の腫脹は 54.1%(86/159)であったのに対し、「PCV7+日本脳炎ワクチン」では 72.2%(26/36)、「PCV7+Hib+日本脳炎ワクチン」では 72.6%(53/73)、と同時接種の方が腫脹の発現頻度が高かった(表 6)。

2. Hib ワクチン

「Hib+PCV7」と「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせで、すべての局所反応発現頻度が Hib 単独接種に比べ増加する傾向が認められた(表 3)。ただし、Hib 単独の接種者数が多い年齢層である 2-11 カ月内では、いずれの組み合わせでも Hib 単独接種に比べ局所反応発現頻度の増加傾向は認められなかった(表 4)。他の年齢層では Hib 単独接種の収集数が少なく、同時接種との比較は出来なかった。

3. DPT ワクチン

「PCV7+DPT」の組み合わせでは、DPT 単独接種に比べ局所反応発現頻度の増加が認められたが、Hib を加えた「PCV7+Hib+DPT」では同様の増加は認められなかった(表 3)。これらの傾向は、DPT 接種者数が比較的多い 2-11 カ月と 12-23 カ月の年齢層内でも同様であった(表 4,5)。

4. 日本脳炎ワクチン

「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせの発赤が 42.5%(31/73)で、日本脳炎単独接種の 20.6%(14/68)に比べ発現頻度の増加が認められた(表 3)。日本脳炎ワクチン接種者数が比較的多い 24-59 カ月の年齢層内でも同様であった(表 6)。

■発熱・全身反応の評価

発熱・全身反応については、同時接種群があるため、ワクチン個別の評価はできない。個々の有害事象毎に、同時接種による発現頻度増加を評価した(表7)。また、局所反応の集計と同様に、接種時の年齢別に3つの年齢層に区分し、それぞれ全例と同様の集計を行った(表8-10)。

1. 発熱

収集数は少ないが、「PCV7+Hib+MR」の組み合わせによる発熱(37.5℃以上)は62.5%(15/24)であった。それぞれのワクチン単独接種時の発熱(37.5℃以上)はPCV7 29.1%(111/381)、Hib 22.1%(17/77)、MR 32.1%(18/56)に認められた。個々のワクチンの単独接種時の発熱発現頻度に比べ、「PCV7+Hib+MR」の組み合わせでは増加傾向が認められた(表7)。これらの傾向は、MRワクチンの収集数が比較的多い12-23カ月の年齢層内でも同様であった(表9)。

また、「PCV7+日本脳炎」と「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせによる発熱(37.5℃以上)はそれぞれ44.4%(16/36)、48.5%(32/66)であり、PCV7の29.1%(111/381)、日本脳炎の14.7%(10/68)、Hibの22.1%(17/77)に見られた個々のワクチンの発熱発現頻度に比べ増加傾向が認められた(表7)。これらの傾向は、日本脳炎ワクチンの収集数が比較的多い24-59カ月の年齢層内でも同様であった(表10)。

2. 全身反応

全身反応については、同時接種による明確な増加傾向が認められたワクチンの組み合わせは見られなかった(表7-10)。

D. 考察

小児におけるワクチンの同時接種に関する大規模な疫学調査は、国内外を併せてこれま

で報告されていない。今回の調査の結果、現在国内で接種されているワクチンで、同時接種を行うことで有害事象の頻度が増加する可能性がある組み合わせとその有害事象の種類の一部が明らかとなった。

『PCV7 接種部位の腫脹の発現頻度が、「PCV7+日本脳炎ワクチン」または「PCV7+Hib+日本脳炎ワクチン」の組み合わせにおいて増加した』。この結果に関しては、24-59カ月の年齢層における「PCV7とHib」の組み合わせの腫脹が62.0%(145/234)で、PCV7単独接種と大きな差異はなかったことから、PCV7と日本脳炎ワクチンの組み合わせによってPCV7の腫脹発現率が増加した可能性が示唆された。

『Hibワクチン接種部位の局所反応発現頻度が、「Hib+PCV7」と「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせで、Hib単独接種に比べ増加する傾向が認められた結果』については、接種年齢層を考慮すると「Hib+PCV7」と「PCV7+Hib+日本脳炎」は2-11カ月の年齢層よりも12-23カ月、24-59カ月の年齢層の局所反応発現頻度が高かったことが明らかになっている。2-11カ月の年齢層では同時接種による局所反応発現頻度の増加がなかったことを考慮すると、全例を対象とした「Hib+PCV7」と「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせでみられた局所反応の増加は、接種年齢が交絡したものと考えられた。

『DPTワクチン接種部位の局所反応発現頻度が、「PCV7+DPT」の組み合わせにおいて、DPT単独接種よりも増加した』結果については、さらにHibを組み合わせた場合とは異なる結果がとまっていることから、ワクチンの組み合わせ以外の要因が関係している可能性が考えられた。

『日本脳炎ワクチン接種部位の発赤が、「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせにおい

て、日本脳炎ワクチン単独接種よりも増加した』結果については、「PCV7+日本脳炎」の発赤発現率が30.6%(11/36)と微増であったことから、PCV7と日本脳炎ワクチンの組み合わせ、または3種類のワクチンの組み合わせによる可能性が考えられた。ただ「Hib+日本脳炎」の収集数が少なく発赤発生頻度が不明であることから、さらなる今後の調査が必要と考えられた。

発熱の発現頻度は、「PCV7+Hib+MR」群がそれぞれの単独ワクチン接種に比べ増加したが、これは、個々のワクチンの発熱の発現時期の違いによるものと考えられ、相加効果の可能性が示唆された。一方、「PCV7+日本脳炎」と「PCV7+Hib+日本脳炎」の組み合わせに見られた発熱率の増加から、少なくともPCV7と日本脳炎ワクチンの同時接種によって生じた可能性が示唆された。

国外のワクチン同時接種に関する報告は、発熱の増加を報告したもの、局所反応の増加を報告したものがあるが、今回のわれわれの報告と類似する結果が得られている。ただし、日本脳炎ワクチンとPCV7との組み合わせによる有害事象増加に言及したものは認められていない。

本研究では、理論的に同時接種が可能なワクチンの組み合わせの一部が報告されている。本研究は観察研究であり、同時接種するワクチンの種類を研究者が対象者の保護者に推薦するなどの介入は行なっていない。したがって、同時接種されるワクチンの組み合わせは、最終的に保護者の選択によっており、その結果、定期接種と任意接種の組み合わせなど、いくつかの組み合わせに偏っている。今後収集する対象者数を増やすことで、比較的頻度の低いワクチンの組み合わせについても推定精度の向上が期待できる。

E. 結論

観察された同時接種のワクチン組み合わせの中で、PCV7と日本脳炎ワクチンの組み合わせは、相互にそれぞれの単独接種における局所反応と発熱の発現頻度を増加させる可能性が示唆された。その他のワクチンの組み合わせについては、現在までの収集数では、単独接種に比べ明確な有害事象増加は見られていない。

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

なし

表1 対象者背景（単独、同時接種別）

項目	全体 N=2227	単独接種 N=780	2剤同時接種 N=896	3剤同時接種 N=551
性別				
男	1109(49.8)	386(49.5)	447(49.9)	276(50.1)
女	1118(50.2)	394(50.5)	449(50.1)	275(49.9)
月齢				
2-11(0歳)	1140(49.9)	310(38.6)	406(44.2)	424(75.2)
12-23(1歳)	509(22.3)	241(30.0)	215(23.4)	53(9.4)
24-59(2-4歳)	637(27.9)	253(31.5)	297(32.4)	87(15.4)
平均(SD)	17.3(15.9)	19.0(15.0)	19.3(16.5)	11.6(14.9)
中央値	12.0	15.0	13.0	5.0
範囲(最小,最大)	(2,59)	(2,59)	(2,59)	(3,59)

表2 対象者背景（接種ワクチン別）

項目	対象数	性別		月齢(記述統計)					月齢(層)		
		男	女	平均	中央値	SD	最小	最大	2-11	12-23	24-59
PCV7	384	179(48.4)	191(51.6)	22.4	20.0	14.5	2	59	101(26.3)	123(32.0)	160(41.7)
Hib	80	40(50.6)	39(49.4)	12.0	6.0	14.2	2	57	58(72.5)	11(13.8)	11(13.8)
DPT	187	96(53.0)	85(47.0)	8.0	5.0	6.1	3	31	145(77.5)	40(21.4)	2(1.1)
BCG	6	2(33.3)	4(66.7)	4.5	4.5	0.5	4	5	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
MR	56	24(43.6)	31(56.4)	13.0	12.0	2.0	12	23	0(0.0)	56(100.0)	0(0.0)
日本脳炎	68	34(51.5)	32(48.5)	41.9	40.0	6.6	25	58	0(0.0)	0(0.0)	68(100.0)
おたふくかぜ	13	9(69.2)	4(30.8)	27.0	23.0	11.1	14	46	0(0.0)	7(53.8)	6(46.2)
水痘	10	2(20.0)	8(80.0)	26.5	25.5	8.2	15	41	0(0.0)	4(40.0)	6(60.0)
PCV7+Hib	675	324(49.2)	335(50.8)	19.4	11.0	17.3	2	59	347(51.4)	94(13.9)	234(34.7)
PCV7+DPT	81	40(51.3)	38(48.7)	11.4	7.0	7.6	3	39	47(58.0)	31(38.3)	3(3.7)
PCV7+ポリオ(OPV)	1	0(0.0)	1(100.0)	10.0	10.0	-	10	10	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
PCV7+MR	59	29(50.9)	28(49.1)	13.3	12.0	6.0	12	58	0(0.0)	58(98.3)	1(1.7)
PCV7+日本脳炎	36	20(55.6)	16(44.4)	42.3	39.0	6.9	36	59	0(0.0)	0(0.0)	36(100.0)
PCV7+おたふくかぜ	8	3(37.5)	5(62.5)	23.1	17.0	11.8	15	44	0(0.0)	6(75.0)	2(25.0)
PCV7+水痘	3	2(66.7)	1(33.3)	22.7	22.0	9.0	14	32	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)
PCV7+インフルエンザHAワクチン	28	14(51.9)	13(48.1)	24.5	24.0	9.2	10	50	1(3.6)	12(42.9)	15(53.6)
Hib+DPT	12	8(66.7)	4(33.3)	7.9	5.5	6.7	3	23	10(83.3)	2(16.7)	0(0.0)
Hib+日本脳炎	1	1(100.0)	0(0.0)	53.0	53.0	-	53	53	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
DPT+日本脳炎	1	1(100.0)	0(0.0)	37.0	37.0	-	37	37	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
MR+おたふくかぜ	1	1(100.0)	0(0.0)	14.0	14.0	-	14	14	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
日本脳炎+水痘	1	1(100.0)	0(0.0)	43.0	43.0	-	43	43	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
おたふくかぜ+水痘	11	3(27.3)	8(72.7)	21.0	15.0	14.1	13	54	0(0.0)	9(81.8)	2(18.2)
PCV7+Hib+DPT	438	213(50.0)	213(50.0)	5.4	4.0	4.8	3	46	415(94.7)	16(3.7)	7(1.6)
PCV7+Hib+BCG	4	3(75.0)	1(25.0)	3.0	3.0	0.0	3	3	4(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
PCV7+Hib+MR	24	13(54.2)	11(45.8)	13.2	12.0	1.9	12	18	0(0.0)	24(100.0)	0(0.0)
PCV7+Hib+日本脳炎	73	35(48.6)	37(51.4)	45.7	45.0	8.0	31	59	0(0.0)	0(0.0)	73(100.0)
PCV7+Hib+おたふくかぜ	5	1(20.0)	4(80.0)	30.0	21.0	17.1	16	54	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)
PCV7+Hib+水痘	2	1(50.0)	1(50.0)	37.5	37.5	2.1	36	39	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)
PCV7+Hib+インフルエンザHAワクチン	8	3(37.5)	5(62.5)	20.0	14.0	16.5	7	48	4(50.0)	2(25.0)	2(25.0)
PCV7+DPT+インフルエンザHAワクチン	1	1(100.0)	0(0.0)	6.0	6.0	-	6	6	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
PCV7+おたふくかぜ+水痘	7	5(71.4)	2(28.6)	13.9	13.0	2.8	12	20	0(0.0)	7(100.0)	0(0.0)
PCV7+水痘+インフルエンザHAワクチン	1	0(0.0)	1(100.0)	13.0	13.0	-	13	13	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
日本脳炎+おたふくかぜ+水痘	1	1(100.0)	0(0.0)	38.0	38.0	-	38	38	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)