

図 12

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 13

風疹ウイルス抗体		
HI 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 14

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 15

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

妊婦初期健診の結果から妊娠可能年齢層における麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン接種対象者の把握、その対象者に対する実際のワクチン接種率を比較することによりこの年齢層の MR ワクチン接種の実態を把握し、その対策についての検討、推奨を行う研究の一部として産褥期の 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。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ことを目的とした。

2009 年度は研究計画内容の立案と倫理申請およびその承認を得、2010 年度より研究を開始、2011 年度まで継続して研究を行った。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、風疹ともに 80%以上が追加ワクチン接種の必要性のない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

##### 1. 特許取得

なし。

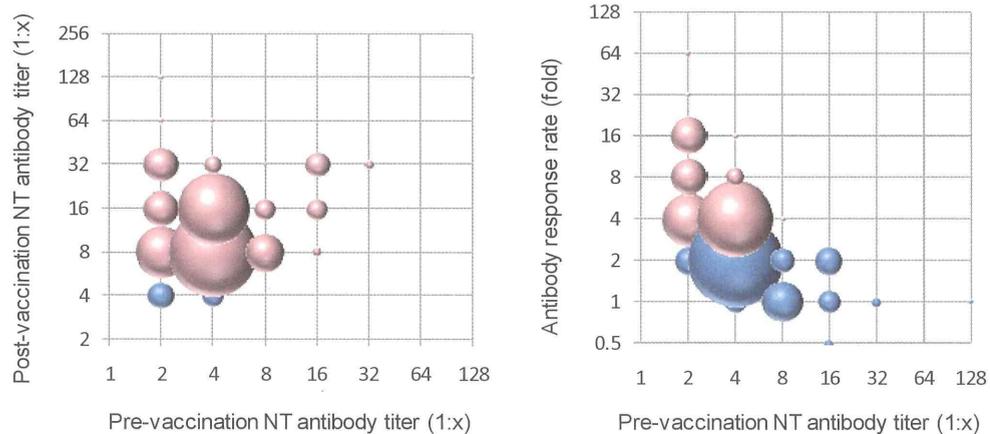
##### 2. 実用新案登録

なし。

3. その他  
なし。

図 1

### 麻疹抗体価



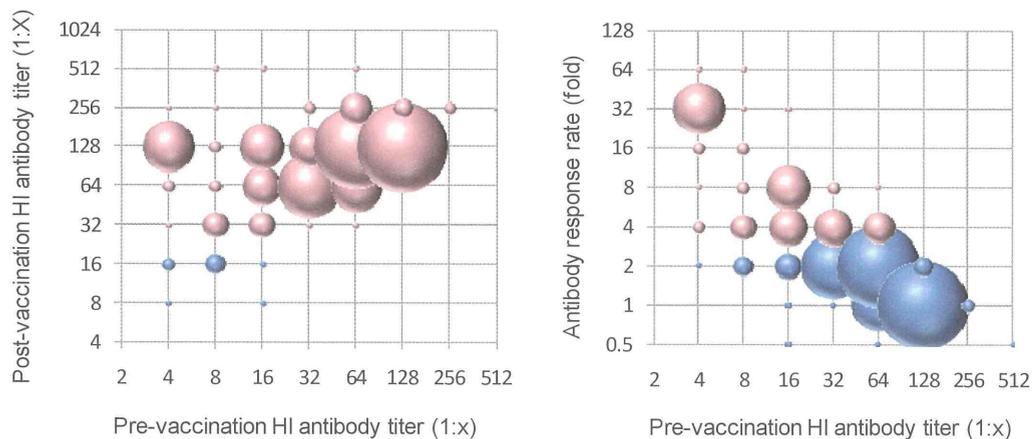
接種前NT抗体価 (1:x)	<4	4	8	16	32	64	128
Total (n=116)	37	48	15	13	2	0	1

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。2010年度より研究を開始し、2010年度は研究計画ならびに蛋白抗原のデザインと作成方法の検討、目的とする蛋白質に対する最適化したDNA合成を行い、発現ベクターへクローニングを、2011年は細胞内への遺伝子導入、遺伝子導入された発現細胞の選択、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%CO<sub>2</sub> 存在下にて培養した。
4. 構築した発現ベクター 2μg と遺伝子導入試薬 FuGeneHD (Roche) 5μl 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 800μg/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 Co<sup>2+</sup>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 $\mu$ g と、無細胞発現反応液を混合し、25 $^{\circ}$ 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- $\gamma$ ) 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。

2010年は主にウイルス蛋白を発現させるために遺伝子配列の最適化、哺乳動物細胞発現系で発現を行った。

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。

2011 年度は哺乳動物細胞発現系での発現の続きと哺乳動物細胞発現系で発現の見られなかっ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た。

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應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

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

4. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：多屋馨子は、「予防接種で予防可能疾患の成人発症の実態に関する研究」を行った。

## 研究要旨

近年わが国では、予防接種で予防可能な疾患 (vaccine preventable diseases:VPD) の成人発症が問題となっており、その代表として、百日咳、麻疹、風疹が挙げられる。従来、小児の病気と考えられてきたが、予防接種率の上昇に伴い小児患者が減少するとともに、接種からの年数経過に伴う免疫の減衰によって思春期以降成人での発症が目立つようになってきている。

これらの疾患はいずれも感染症法に基づく感染症発生動向調査でサーベイランスされているが、百日咳は全国約 3,000 箇所の小児科定点からの毎週報告、麻疹と風疹と先天性風疹症候群は全数報告疾患として予防接種歴も含めた患者サーベイランスが実施されている。百日咳は、小児科を主な診療科とする医療機関からの報告であるにも関わらず、報告患者の年齢は 20 歳以上が 50%以上を占める。海外でも同様の傾向が見られており、Tdap ワクチンを 10 代早期の予防接種スケジュールに導入するなど、思春期以降の対策が取られている先進国もある。成人の百日咳発症は重症化リスクの高い乳児への感染源となることから、成人の百日咳を減少させるとともに、乳児期早期の DPT ワクチン接種を勧奨するなどの対応が望まれる。米国では、妊娠中に百日咳を含むワクチンの接種を推奨し、移行抗体を高く維持することによって生後早期の百日咳を予防する対策が始まっている。

麻疹については、2012 年の麻疹 elimination 達成とその状態の維持を目的として国を挙げた対策が行われているが、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、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。抗体保有率は第 2, 3, 4 期の定期接種の効果がみられた (第 2 期: 6 歳になる年度、第 3 期: 13 歳になる年度、第 4 期: 18 歳になる年度)。

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。2011 年の風疹患者報告数を年齢別にみると、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。成人への対策が必要である。

## A. 研究目的

国内の百日咳、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、わが国の百日咳・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百日咳、麻疹および風疹患者の年齢分布および抗体保有状況、海外での発生動向を調査し、わが国の対策に資することを目的とする。

(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、情報には個人情報に含まれないため、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。

### 5) 百日咳患者の年齢分布：感染症発生動向調査より

図6に示したように、百日咳患者の報告年齢は年長児ならびに成人にシフトしており、2000年当時は乳幼児が中心であったが、10年経過した2010年の調査では、小児科定点からの報告であるにもかかわらず、成人が50%以上を占める状況となっている。

### 6) 百日咳発生 DB より

百日咳患者の迅速な把握と情報の共有を目的として、国立感染症研究所感染症情報センターで、百日咳患者発生 DB を作成し、2008年5月8日に HP に公開し、医師の自発的な登録により運用を行っている。2010年7月30日時点のまとめによると、報告症例数は852例、年齢は0歳1か月～94歳(年齢中央値24歳)であり、2008年に最も多く報告された。年齢別には、図7に示すように成人に多く、予防接種歴は81.3%が不明であった。

### 7) 海外での百日咳の状況：

2010年度は、論文検索により、海外での百日咳の発生状況を検討し報告した。米国 CDC によると、1990年前後の米国では患者の中心は1歳未満児であったが、1997年の論文 *Epidemiology of pertussis* によると、1993年に米国で百日咳の再興があり、5歳以下の小児の *vaccine preventable diseases (VPD)* の中では百日咳が最多となり、成人の感受性者が米国の百日咳の再興に関与していること、持続的に咳をしている思春期あるいは成人の原因として百日咳が重要であると述べられていた。1992年～1993年に発生した米国での百日咳の流行により23人の小児が死亡し、その内

87%は0歳児であり、78%はワクチン未接種であったことが述べられている (Wortis N,ら. Pediatrics. 1996 ;97(5): 607-12. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993.). 1993年当時の流行は米国のみならず、隣国のカナダでも、Resurgence of pertussis in Montérégie, Quebec--1990-1994.として、Can Commun Dis Rep. 1995; 21(5):40-4.に発表されている。Nenning MEらは、成人百日咳は公衆衛生上の大きな脅威であり、7歳以降の年齢で acellular 百日咳ワクチンの追加接種が感染伝播を最小限に留めるのに効果的であると述べている。

成人での百日咳の再興を受けて、2006年の米国 ACIP が MMWR に発表した MMWR Recomm Rep.2006; 55(RR-3): 1-34.によると、Tdap ワクチンを思春期年齢の11-18歳に接種を推奨する声明を出した。米国の百日咳患者数は2003~2005年の流行後11歳未満の患者数も18歳以上の患者数も両方減少している(図8)。

WHOは2010年に Pertussis vaccines:WHO position paper を発表しているが、乳児期の基礎免疫ならびに追加接種に加えて、乳児の死亡を予防する付加的な方法として、思春期および成人でのワクチンの追加接種、妊娠中の百日咳含有ワクチンの接種、乳児の家族へのワクチン接種、医療従事者へのワクチン接種を上げている。日本でも、第2期(11-12歳)のDTトキソイドをDPTワクチンに変更する研究が実施されている。思春期から成人層への追加接種が乳児の重症百日咳に対してどのようなインパクトを持っているかについてのエビデンスはまだ十分ではないが、思春期および成人層への追加接種を導入している国は、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、米国などがある。

## D. 考察

10代への麻疹に対する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ているが、まだ十分とは言えないため、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、現在30~40代の男性の風疹抗体保有率が低く、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。

日本および海外では、思春期から成人層での百日咳患者の報告割合は増加しており、百日咳含有ワクチンの年長児への追加接種を実施している国々もある。成人百日咳の重症度は乳児に比べると低いものの、罹患すると重症化の可能性の高い乳児への感染源として重要であり、成人百日咳対策はわが国の感染症対策上、極めて重要である。

国産のDPTワクチンの量を検討することで、米国等で接種が行われているTdapワクチンと同等の免疫を賦与することが可能と考えられ、乳児期のDPTワクチンの接種率を十分に高めるとともに、効果が減弱してくる時期での追加接種が望まれる。

## 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。わが国の百日咳の患者報告数は 2007 年以降増加しており、2008 年、2010 年は過去十年間では 1、2 位の年間患者報告数となった。年齢分布はこの 10 年間で成人を中心とする発生にシフトしてきている。この現象は日本に特有のものではなく、海外の国々でも既に経験され、それに対応して予防接種のスケジュールが変更された国々もある。日本でも重症乳児例の発生抑制対策に加えて、成人百日咳対策が求められている。

#### 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

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

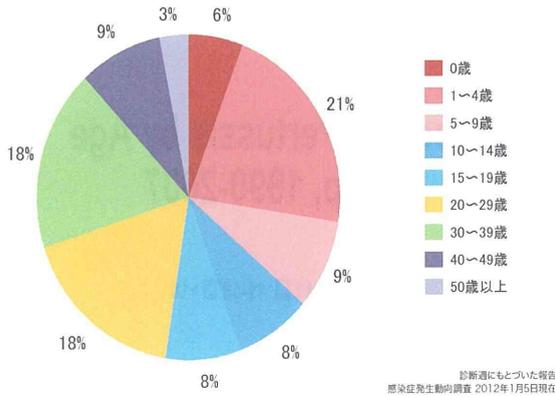
なし

##### 3. その他

なし

図1 年齢群別麻疹累積報告数割合

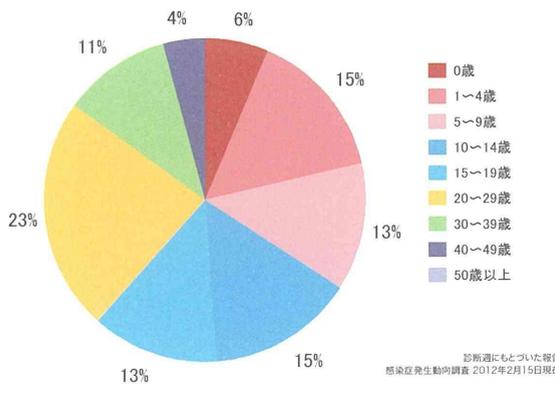
(2011年第1～52週：感染症発生動向調査より) n=434



(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

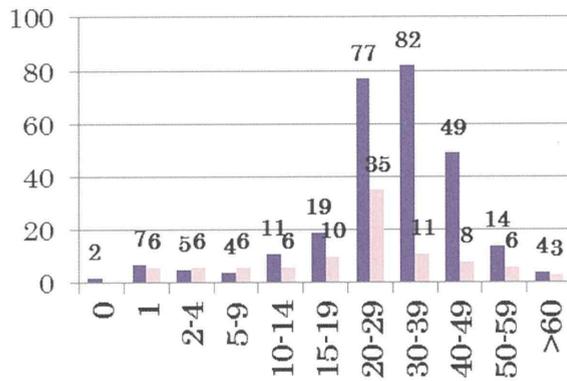


図4 年齢／年齢群別麻疹 PA 抗体保有状況

(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)

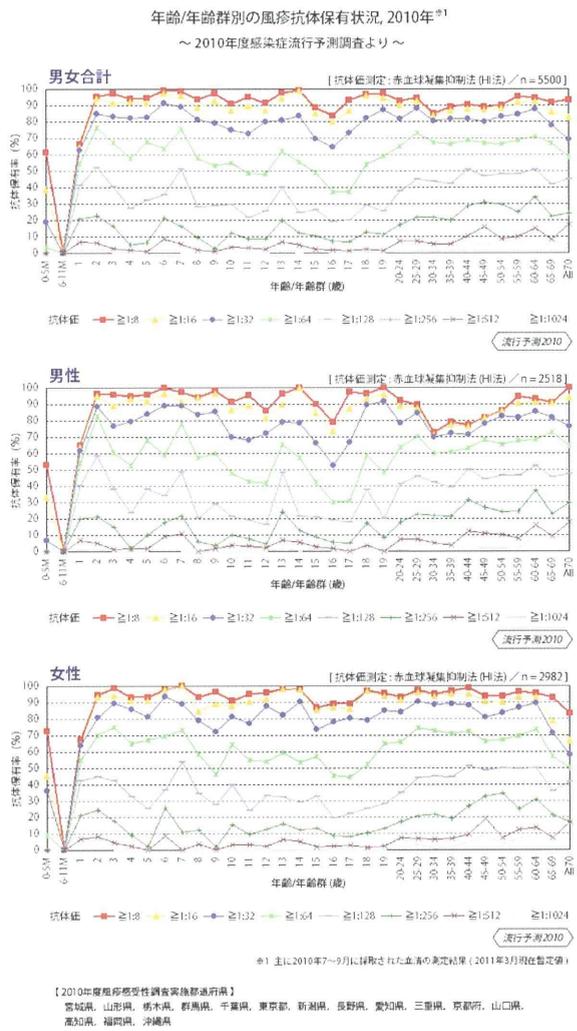
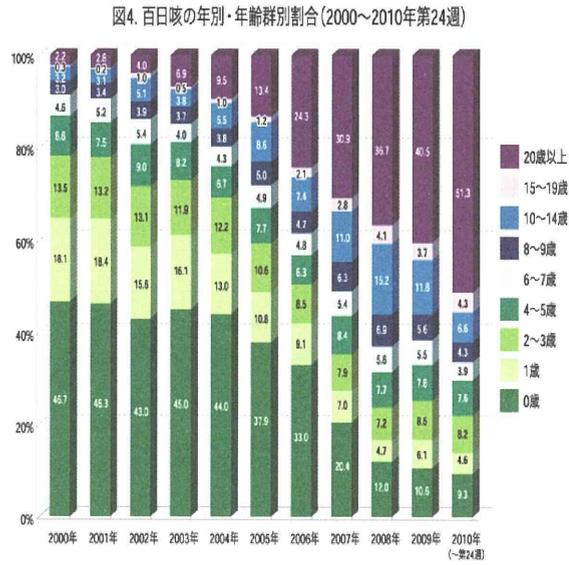


図6 百日咳の年別・年齢群別割合

(2000-2010年第24週：感染症発生動向調査より)



(出展：感染症週報 2010年第24号)

図8 米国における年齢群別百日咳患者報告数

(1990～2007年)The Pink Book: Slide Sets Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases UPDATED 11th Edition, (May 2009) より

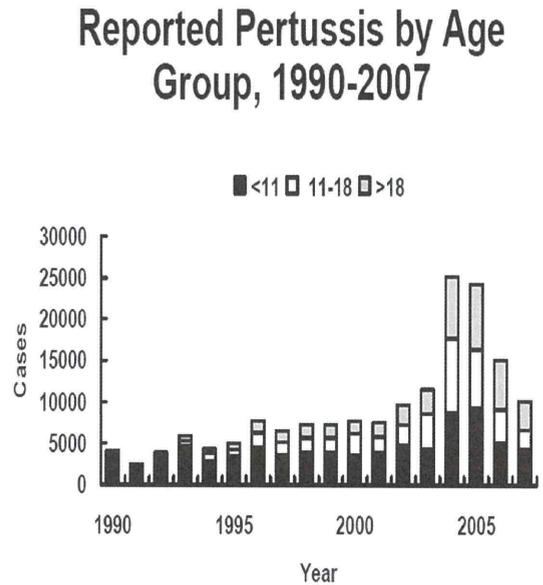
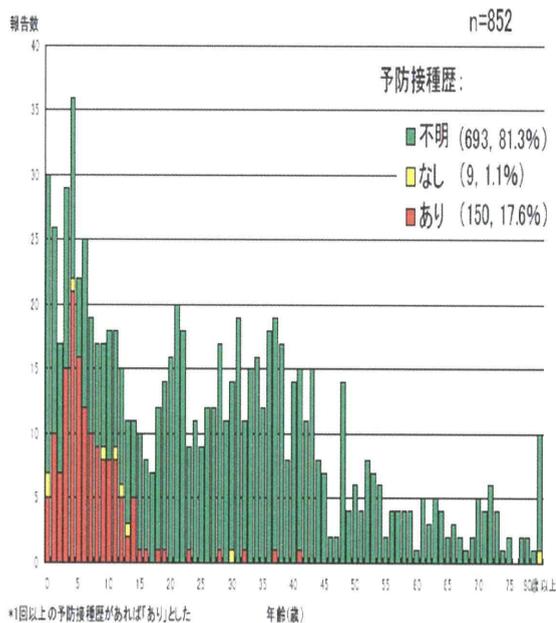


図7 年齢別予防接種歴別報告数分布

(2008年5月～2010年7月：百日咳発生DBより)

年齢別予防接種歴別報告数分布: 2008年5月8日～2010年7月30日報告



## 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（H21年度）

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
KATO T	Vaccination 2009	KATO T	Vaccination 2009	Association Of Biological Manufacturers of Japan	東京	2009	2-4 6-7 10 12
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	2009	2-4 6-7 10 12
加藤 達夫	インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2009年度版	加藤 達夫	インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2009年度版	(財) 予防接種リサーチセンター	東京	2009	2-20
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	2009	2-13
加藤 達夫	ワクチン	鈴木 康夫	メディクイックブック PART 1	金原出版	東京	2010	834-846
加藤 達夫	予防接種用薬	浦部 昌夫 島田 和幸 川合 眞一	今日の治療薬2010 －解説と便覧－	南江堂	東京	2010	138-151
岡田 賢司	百日咳	岩田 敏	小児感染症のすべて	医薬ジャーナル社	大阪	2009	84-91
岡田 賢司	百日咳	市川 光太郎	アルゴリズム	中山書店	東京	2009	32-33

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
加藤 達夫	子どもの感染症は成人にも ーワクチンで発症予防をー	化学療法の領域	Vol.25 No.6	19	2009
加藤 達夫	麻疹	救急医学	Vol.33 No.10	1460-1463	2009
加藤 達夫	ワクチン up to date	小児科診療	Vol.72 No.12	1	2009
<u>Yamaguchi K</u> Hisano M Irie S Arata N Watanabe N Kubo T <u>Kato T</u> Murashima A	Relationship of Th1/Th2 Cell Balance With the Immune Response to Influenza Vaccine During Pregnancy	Journal of Medical Virology	81	1923-1928	2009
山口 晃史 久野 道 荒田 尚子 入江 聖子 勝田 友博 村島 温子 加藤 達夫	妊婦におけるインフルエンザワクチ ンの有用性	インフルエンザ	Vol.11 No.1	69-74	2010
加藤 達夫 勝田 友博	予防接種を受けることの意義	健康教室	第711集	8-10	2010
高山 直秀 崎山 弘 梅本 哲 加藤 達夫	麻疹・風疹混合（MR）ワクチン3期 および4期接種の全国累積接種率ー 初年度の調査結果	日本医師会雑誌	第138巻 第10号	2093-2097	2010
Akahori Y Suzuki K Daikoku T Iwai M Yoshida Y <u>Asano Y</u> Kurosawa Y Shiraki K	Characterization of Neutralizing Epitopes of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein H	J Virol	Vol.83 No.4	2020-2024	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sjahlil R Isegawa Y Tanaka T Nakano K Yoshikawa T <u>Asano Y</u> Ohshima A Yamanishi K Sugimoto N	Relationship between U83 gene variation in human herpesvirus 6 and secretion of the U83 gene product	Arch Virol	154	273-283	2009
Nagai M Yi-Xin J Yoshida N Miyata A Fujino M <u>Ihara T</u> Yoshikawa T <u>Asano Y</u> Nakayama T	Modified Adult Measles in Outbreaks in Japan, 2007-2008	J Med Virol	81	1094-1101	2009
Ohta A Fujita A Murayama T Iba Y Kurosawa Y Yoshikawa T <u>Asano Y</u>	Recombinant human monoclonal antibodies to human cytomegalovirus glycoprotein B neutralize virus in a complement-dependent manner	Microbes and Infection	Vol.11 No.13	1029-1036	2009
Yoshikawa T Ohashi M Miyake F Fujita A Usui C Sugata K Hashimoto S <u>Asano Y</u>	Exanthem Subitum-Associated Encephalitis: Nationwide Survey in Japan	Pediatric Neurology	Vol.41 No.5	353-358	2009
蒲地 一成	百日咳毒素と分泌機構	化学療法の領域	25	21-27	2009
蒲地 一成	感染症動向2010 百日咳	メディカル朝日	1	42-44	2010
Ihara T	The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan	Vaccine	27	3234-3236	2009
庵原 俊昭	麻疹風疹混合 (MR) 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	2281-2286	2009