

201225053A

**厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業**

**ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の  
科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究**

**平成24年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 大石和徳**

**平成25年(2013) 3月**

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立  
及び対策の向上に関する研究…………… 3  
大石 和徳

### II. 分担研究報告書

#### 1. 麻疹・風疹

- 1) 麻疹排除に向けた取り組みに関する研究  
～全国市区町村における麻疹対策と予防接種率の関連～…………… 21  
多屋 馨子 他
- 2) 妊婦の風疹罹患および先天性風疹症候群の発生抑制等、  
胎児期の罹患予防に関する研究…………… 28  
平原 史樹 他
- (緊急提言)  
妊娠初期の風しん抗体検査をEIA法で行う場合の  
取り扱いについて …………… 33

#### 2. 水痘・ムンプス

- 3) 水痘・おたふくかぜの流行解析法の確立…………… 43  
庵原 俊昭 他
- 4) わが国のムンプスウイルスの流行解析基盤の構築…………… 48  
竹田 誠 他
- 5) 水痘ワクチンウイルスの効果判定に関する研究…………… 55  
森 康子 他
- 6) 水痘の流行解析のための血清学・免疫学検査法の改良と  
ワクチン製剤の分析…………… 57  
井上 直樹
- 7) 本邦における水痘ワクチン二回接種の適切なスケジュールに関する  
検討…………… 61  
吉川 哲史 他

#### 3. 日本脳炎

- 8) - 1 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンとマウス脳由来ワクチンの  
副反応に関する研究  
～厚生労働省予防接種後健康状況調査H8-H23より～ …… 67  
宮崎 千明
- 8) - 2 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの接種動向  
(福岡市：平成22～24年度)に関する研究 …………… 72  
宮崎 千明

4. ポリオ	
9) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン(DTaP-sIPV)接種後の抗体価推移と追加接種の必要性の検討	79
岡田 賢司 他	
10) 不活化ポリオワクチン導入後のポリオウイルスサーベイランスに関する研究	82
吉田 弘 他	
5. ロタウイルス	
11) 我が国における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施	91
砂川 富正 他	
12) 新潟県における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施	99
齋藤 昭彦 他	
6. Hib・肺炎球菌	
13) 全国規模で収集された化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌(Hib)と肺炎球菌の分子疫学解析(2012年)に関する研究	103
生方 公子 他	
14) 小児呼吸器感染症罹患児より分離された肺炎球菌の細菌学的解析	109
常 彬 他	
15) 免疫グロブリン製剤および健康日本人における肺炎球菌血清型特異抗体価に関する研究	112
石和田 稔彦 他	
16) トシリズマブ治療中の関節リウマチ患者における23価肺炎球菌ワクチンの免疫原性に関する研究	114
森 俊輔(研究協力者) 他	
17) 北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向	116
富樫 武弘 他	
7. 百日咳	
18) 2008~2010年に発生した百日咳流行の細菌学的解析に関する研究	123
蒲地 一成 他	
19) 百日咳の血清診断法の確立	128
中山 哲夫 他	

8. VPDのサーベイランス構築	
20) 福島県におけるVPD等による小児入院患者の 前方視的全数調査計画……………	135
細矢 光亮	
9. 累積予防接種率調査・国際会議情報	
21) - 1 日本脳炎ワクチン I 期 1、2 回目及び追加接種の 全国累積接種率調査：2012年度調査報告 ……	139
高山 直秀 (研究協力者) 他	
21) - 2 就学前、麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン 2 期接種の 全国累積接種率調査：2012年度調査結果 ……	144
高山 直秀 (研究協力者) 他	
21) - 3 全国BCG、DPT 3 種混合、MRワクチン 1 期累積接種率： 2012年調査報告 ……	148
高山 直秀 (研究協力者) 他	
22) WHO西太平洋地域における予防接種および ワクチンで予防可能疾患に関するTAG会議および WHOワクチンに関するSAGE会議への出席 ……	153
岡部 信彦	
10. 予防接種管理ソフトの開発と評価	
23) 予防接種管理ソフト利用自治体アンケート……………	213
大日 康史 他	
11. 副反応のリスクコミュニケーション	
24) ワクチンに関するリスクコミュニケーションに関する研究……………	217
吉川 肇子・牧野 友彦 (研究協力者) 他	
資料 1 予防接種で予防可能な疾患の年齢群階級別報告数 2012年……………	221
資料 2 都道府県における麻しん対策会議等に関するガイドライン……………	229
麻しん発生時対応ガイドライン (第一版) ……	248
医師による麻しん届出ガイドライン (第四版) ……	280
医療機関での麻疹対応ガイドライン (第四版) ……	297
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	317
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷……………	325

# I . 総括研究報告書

## ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び 対策の向上に関する研究 総括研究報告書

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症情報センター長）

**研究要旨** わが国の麻疹の発生動向は2008年の11,012人と比較すると、2009年は732人、2010年は455人、2011年は434人、2012年は293人（人口100万人対2.32人）と減少の一途をたどっている。2008年度と2011年度で麻疹含有ワクチンの接種率を比較すると、第1期は市区町村間の差が大きかったのに対し、第2期は両年度ともに接種率が高く市区町村間の差は小さかった。第3期、第4期は4年間の接種率に大きな変化が見られず、2008年度に低い自治体は4年後も低く、高い自治体は4年後も継続して高かった。

2012年には風疹患者数が2,353例と急増し、20～40歳の成人男性がその流行の主体であった。とりわけ、東京都内での流行が顕著であった。2012年度には先天性風疹症候群（CRS）患者数が6例報告された。国際基準に合わせて抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくことも今後の重要な検討事項である。また、風疹罹患疑い妊婦の正しいリスク評価と症例把握、および風疹以外の胎児感染症の発生抑制のために、二次相談窓口の機能向上がなお一層求められている。

水痘ワクチン接種後の抗体陽転率の低下が近年疑われているが、その要因として製剤の物理化学的特性が変化している可能性はないことを示した。また、水痘生ワクチンOka株（vOka株）にムンプスウイルスのHN（MuV-HN）抗原の遺伝子を組み込み、このワクチンを免疫したモルモットの血清中に異なった遺伝子型のムンプスウイルスに対する中和抗体を確認した。

ムンプスワクチンの2回目の接種時期は、唾液からムンプスウイルスが分離されたムンプス罹患例の発症年齢から、MRワクチンと同様の小学校入学前1年以内が適切と判断された。思春期集団では水痘、ムンプスともに既往あり群では抗体陽性との一致率が極めて高く、既往歴がない者および既往が不明な者に血清抗体測定対象者を絞り込むことで、効率よく検査できると判断される。また、国内で流行を続けているムンプスウイルスは遺伝子型Gに分類され、さらに二つのクレードに分類されることが明らかとなった。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの再開により、年間接種数は大幅に増加し、1期接種では平成16年度レベルを大幅に上回っており、接種差し控え者の接種が進みつつあることが示された。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは1期初回1回目の発熱率がマウス脳由来日本脳炎ワクチンより若干高い傾向にあるが、2回目以降の接種では発熱頻度にほとんど差がなかった。局所反応率は前者が低い傾向を示した。

世界に先駆けて開発したDTaP-sIPVの接種をわが国において開始した。また、我が国でも患者届出、発生動向調査事業に下水調査を加えることで、高感度なポリオウイルスサーベイランスの構築が可能であると考えられた。

2007～2011年において、9道県で1,654例の腸重積症症例が検出され、ロタウイルス感染症を含む多様な原因が考えられた。人口ベースでの腸重積の発症率は65.2/100,000（年・1歳未満）で、1歳未満の発症率が最も高かった。

平成24年4月から11月末日までに実施した「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」において、

化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌は14株、敗血症由来は12株で、激減していた。Hib髄膜炎の減少と敗血症例の減少は、Hibワクチン導入の効果と結論される。侵袭性肺炎球菌感染症（IPD）例は2011年とほぼ同数で105例であった。肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン（PCV7）のカバー率は、公的助成前の2010年の73%に比べ、助成後の2011年は51.6%、2012年は15.2%と低下した。

健康日本人血清と日本人献血由来免疫グロブリン製剤中の13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）に含まれる肺炎球菌血清型別IgG抗体価及びオプソニン活性を測定した。ワクチン未接種の日本人では特に2歳未満で特異抗体価は低く、年齢と共に上昇していた。免疫グロブリン製剤の400mg/kg単回投与により、ほぼ全ての血清型に対する特異抗体価を0.35  $\mu$ g/ml以上に上昇させ得ると予想された。

関節リウマチに対する治療薬であるトシリズマブは抗体産生に必須と考えられているinterleukin-6を阻害するためワクチン効果の減弱が予想された。しかしながら、本剤は23価肺炎球菌ワクチンによる免疫応答を妨げないことが明らかになった。

2008～10年の成人患者を中心とした大規模な百日咳流行において、百日咳菌の繊毛*fim3B*アレルの一時的な増加が認められ、流行との関連が指摘された。また、成人百日咳患者において、血清中のPT、Fim2、Fim3の抗体にブースター効果が見られた。また、Fim2、Fim3の組み合わせは診断的価値が高いと考えられた。

2009～2011年に続き、2012年も6歳児を対象として日本脳炎ワクチンI期1、2回目及び追加接種の累積接種率調査を実施し、I期1回目、2回目の累積接種率は、生後62ヵ月以降急上昇し、生後76ヵ月における累積接種率は、それぞれに70.2%、67.5%に達した。追加接種の生後76ヵ月における累積接種率は、2011年の19.1%より大幅に上昇して、38.9%に達した。2007～2011年に続き、2012年も6歳児を対象として麻疹・風疹混合（MR）ワクチンの累積接種率調査を実施し、3月末日には93.5%に達したが、2011年調査時の95.5%よりやや低かった。2009～2011年に続き、2012年も2歳児を対象としてBCGワクチン、DPT3種混合ワクチン（DPT）1～4回目、麻疹・風疹混合（MR）ワクチン1期の累積接種率調査を実施した。生後5ヵ月におけるBCGの累積接種率は97.7%、生後24ヵ月におけるDPT1、2、3回目の累積接種率はそれぞれ98.4%、97.7%、96.6%、MRワクチン第1期は96.3%と、いずれのワクチンも最終的累積接種率は良好であった。

予防接種の重要性が十分に理解されていなかったり、副反応に対する不安があるために、国民の予防接種への受け入れは十分とは言えない現状にある。行動科学の観点から、親が十分に納得した上で、児に予防接種を打たせる際に鍵となる情報や意思決定プロセスを解明し、ワクチンに関する適切なリスクコミュニケーションのあり方につき検討した。

自治体の86%が現在も予防接種管理ソフトを使用しており、利用内容としては未接種者への勧奨が71%と多かった。

## 研究分担者(アイウエオ順)

- 石和田稔彦 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部講師
- 井上直樹 国立感染症研究所ウイルス第一部室長
- 庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長
- 生方公子 北里大学北里生命科学研究所特任教授

- 大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
- 岡田賢司 国立病院機構福岡病院総括診療部長
- 岡部信彦 川崎市衛生研究所所長
- 蒲池一成 国立感染症研究所細菌第二部室長
- 齋藤昭彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野教授
- 砂川富正 国立感染症研究所感染症情報セン

ター第一室主任研究官

- 竹田 誠 国立感染症研究所ウイルス第三部長
- 多屋馨子 国立感染症研究所感染症情報センター室長
- 常 彬 国立感染症研究所細菌第一部主任研究官
- 富樫武弘 札幌市立大学特任教授
- 中山哲夫 北里大学生命科学研究所ウイルス感染制御部教授
- 平原史樹 横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学講座（産婦人科学）教授
- 細矢光亮 福島県立医科大学小児科教授
- 宮崎千明 福岡市立西部療育センター長
- 森 康子 神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野教授
- 吉川哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科教授
- 吉田 弘 国立感染症研究所ウイルス第二部主任研究官

## A. 研究目的

本研究の目的として以下の内容が挙げられる。

- (1)2012年の国内麻疹排除eliminationに向け、効果的な対策の立案ならびにその評価を行い、WHOアジア西太平洋地域の排除に向けた取り組みを実施する。また、先天性風疹症候群の有効な発生予防策の考案、妊婦の風疹罹患時の相談体制の整備とその検証を可能にする。
- (2)水痘ワクチンの2回目接種時期を明らかにし、またムンプスワクチンの有効性を評価する。
- (3)ムンプスウイルスの国内流行状況、流行の変遷を明らかにする。
- (4)ロタウイルスワクチン導入後の腸重積の罹患率の変化を明らかにする。
- (5)環境中のポリオウイルスの侵入を早期探知する。
- (6)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの市販後の安全性に関する調査と、接種勧奨再開後の接種動向を明らかにする。
- (7)HiBワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの公費助成開始後の侵襲性感染症原因菌の動向を明らかにする。
- (8)百日咳の血清診断法を確立する事により成人百日咳の実態を明らかにし、国内臨床分離株の遺伝子型ならびに病原因子発現の解析をする。
- (9)自治体での予防接種管理業務を効率化し、正確な接種率の把握、未接種者に対する勧奨等に

貢献する。

## B. 研究方法

本研究班は研究代表者1名と臨床および基礎から各9名の研究者および疫学研究者3名、合計22名の研究分担者から構成されており、「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究」について広汎かつ多角的な研究を実施している。また、本研究班では倉田 毅先生（国際医療福祉大学）に顧問として参加いただき、適宜助言、指導を受けている。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人が特定されるような情報は原則として含まないが、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれていたとしても、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って、研究成果の公表に当たって個人情報が含まれることはない。万が一、個人情報本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。なお、アンケート調査、血清採取を伴う調査、ワクチンの安全性と効果に関する研究については、その内容によっては国立感染症研究所に設置された医学研究審査委員会あるいは研究分担の機関で設置された医学研究倫理委員会などでのクリアランスを得るようにしている。また、動物実験を実施する場合は、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の使用及び補完に関する基準」に基づき、各施設の動物実験指針に基づいた研究を実施している。

## C. 研究結果

〈麻疹・風疹〉

(1) 研究分担者：多屋馨子 他

2007年12月28日に告示された「麻疹に関する特定感染症予防指針」に基づき、2012年度を麻疹排除目標年として国を挙げた対策が実施された。わが国の麻疹の発生動向は2008年の11,012人と比較すると、2009年は732人、2010年は455人、2011年は434人、2012年は293人（人口100万人対2.32人）で、2011年の3分の2に減少した。検査診断例は216例（修飾麻疹75を含む）。臨床診断例は77であった（2013年1月8日現在報告書）。



2008年度と2011年度で麻疹含有ワクチンの接種率を比較すると、第1期は市区町村間の差が大きかったのに対し、第2期は両年度ともに接種率が高く市区町村間の差は小さかった。第3期、第4期は4年間の接種率に大きな変化が見られず、2008年度に低い自治体は4年後も低く、高い自治体は4年後も継続して高かった。第3期、第4期の接種率の高低に影響していたのは、台帳の電子化、個別および未接種者への接種勧奨、学校における接種状況の把握、「集団の場」を用いた接種や別の市区町村における麻疹発生状況の速やかな把握であった。

#### (2) 研究分担者：平原史樹 他

麻疹も麻疹同様に2008年より全数報告となり、2010年までは患者数が年々減少していたが、2011年371例、2012年には急増し暫定2,353例であった。さらに2013年は第4週までですでに254例の麻疹患者報告がある。報告された患者の男女比は3：1と男性に多く、年齢は男性が20～40代、女性は20代に多い。30～40代男性の麻疹抗体陰性者の割合は20%以上で、他の世代および女性に比べ明らかに抗体保有率が低い。

2012年の麻疹流行に伴い先天性麻疹症候群(CRS)患者数が2012年に5例、2013年に入り1例が報告された。子育て世代の20～40代男性および20代女性の患者数が多く、緊急に発生抑制を推進する必要がある。また、国際基準に合わせて抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくことも今後の重要な検討事項である。麻疹罹患疑い妊婦の正しいリスク評価と症例把握、および麻疹以外の胎児感染症の発生抑制のために、二次相談窓口の機能向上がなお一層求められている。

#### 〈水痘・ムンプス〉

##### (3) 研究分担者：庵原俊昭 他

水痘・ムンプスはワクチン予防可能疾患であるが、本邦ではワクチン接種率が低いと繰り返し流行を認めている。流行をコントロールするために2種の検討を行った。唾液からムンプスウイルスが分離されたムンプス罹患例の発症年齢から、ムンプスワクチンの2回目の接種時期は、MRワクチンと同様の小学校入学前1年以内が適切と判

断された。また、今回調査した思春期群245人の水痘抗体陽性率は95.1%と高かったが、ムンプス抗体陽性率は78.0%と水痘と比べ有意に低率であった(P<0.0001)。しかし、思春期集団では水痘、ムンプスともに既往あり群では抗体陽性との一致率が極めて高く、既往歴が信頼できると判断されるので、ワクチン歴に関わらず、既往歴がない者および既往が不明な者に血清抗体測定対象者を絞り込むことで、効率よく検査できると判断された。

##### (4) 研究分担者：竹田 誠 他

日本国内で流行するムンプスウイルスの情報を集積することは、国内での流行動態を把握し、ワクチン対策に反映させるために必要不可欠である。我々は2012年に三重県および岡山県内で分離されたムンプスウイルス36株について分子系統学的解析を行った。その結果、全てのウイルスは2000年来国内で流行を続けている遺伝子型Gに分類され、さらに二つのクレードに分類されることが明らかとなった。その中の1株を除くほとんどの株は、これまで主に西日本で流行してきたクレードに属し、2000年以降現在までこのクレードのG型が西日本での流行の主流占めることが明らかとなった。1株は主に首都圏で流行するクレードであった。

##### (5) 研究分担者：森 康子 他

水痘生ワクチンOka株(vOka株)に、ムンプスウイルスのHN(MuV-HN)抗原の遺伝子を組み込み、MuV-HNを発現させた組換え水痘ウイルスを作製した。HN遺伝子を発現する水痘ワクチンウイルスを免疫したモルモットの血清中には異なった遺伝子型のムンプスウイルスに対する中和抗体も存在した。本水痘ワクチンウイルスは、異なった遺伝子型のムンプスウイルスにも対処できるワクチンと成り得る可能性があると考えられる。

##### (6) 研究分担者：井上直樹

弱毒生水痘ワクチン(岡株)は安全性・有効性に優れたワクチンであり、定期接種化が期待されている。懸念事項として、水痘ワクチン接種後の抗体陽転率の低下が近年疑われているが、その要因として製剤の物理化学的特性が変化している可能性はないことを示した。また、ワクチン接種者

における水痘（breakthrough水痘）発生に対して、水痘の感染防御の詳細な理解が必要であるため、VZV特異的細胞性免疫の標的となる抗原の検索を行い、ORF61、ORF63などに対し多くの成人ボランティアが反応することを見出した。

(7) 研究分担者：吉川哲史 他

水痘ワクチンの追加接種における有効性、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受診した健康小児を対象に、水痘ワクチンの2回接種を実施した。接種間隔は3～6ヵ月で、各対象者について水痘抗体価測定、水痘皮内抗原検査と副反応調査を行った。追加接種後抗体は、IAHA法、gp-ELISA法ともに全例陽転であった。また追加接種後抗体価は初回接種後抗体価に比較し高い抗体価（ブースター効果）を示した。特に問題となる副反応はなかった。水痘特異的細胞性免疫能の評価は、6名について実施され、5例（83.3%）で陽性を示した。追加接種において特に問題となる副反応は認めなかった。

〈日本脳炎〉

(8) 研究分担者：宮崎千明

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの接種勧奨の再開により、年間接種数は大幅に増加し、1期接種では平成16年度レベルを大幅に上回っており、接種差し控え者の接種が進みつつあることが示された。1期初回と追加接種は伸びてきたが、接種勧奨が再開されていない2期接種は伸び悩んでいた。実際の接種率は5歳児で1期72%であり、接種勧奨と啓発が必要である。

また、2種類の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応をマウス脳由来日本脳炎ワクチンと比較検討した。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは1期初回1回目の発熱率がマウス脳由来日本脳炎ワクチンより若干高い傾向にあるが、2回目以降の接種では発熱率にほとんど差がなかった。局所反応率は前者が低い傾向を示した。

〈ポリオ〉

(9) 研究分担者：岡田賢司 他

わが国は、世界に先駆け開発したDTaP-sIPVの接種を開始した。DTaP-sIPV 4回接種後の百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する抗体価の推移を検討し、追加接種の必要性を評価できることは、予防接種施策上での寄与は大きいと考えられる。

(10) 研究分担者：吉田 弘 他

不活化ポリオワクチン（IPV）を導入している欧州等におけるポリオ発生対策は、患者届出と疾患サーベイランスに加え、環境サーベイランス（下水調査）を導入している国々もある。我が国でも患者届出、発生動向調査事業に下水調査を加えることで、高感度なポリオウイルスサーベイランスを構築可能であると考えられる。ただしウイルス検出時の行政対応を検討する上で、下水道網を利用する自治体間の連携体制について考慮する必要性が認められた。今年度、4箇所の下水定点でウイルス検索を行ったところ、発生動向調査事業によるワクチン株検出時期より長くウイルス検出可能であることが示されたが、下水網利用エリア外は検出困難であり、既存の発生動向調査と組み合わせることが必要不可欠であることがみとめられたと考えられる。

〈ロタウイルス〉

(11) 研究分担者：砂川富正 他

我が国における腸重積症の発生頻度に関して、後ろ向き調査を実施しベースライン調査を行うとともに、ロタウイルスワクチン導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、ロタウイルスワクチン導入により腸重積症の発症に変化がないか監視することを目的に調査を開始した。これまでに、10道県より情報が得られた過去5年間における5歳未満腸重積症の疫学情報について、症例数が極端に少ない自治体を除く9道県における情報として2007～2011年について後方視的にまとめた。1,654例の腸重積症に関する情報が得られ、ロタウイルス感染症に留まらない多様な原因が考えられた。1歳未満の発症率が最も高く、人口ベースでの発症率は65.2/100,000（年・1歳未満）と、

従来知られていた海外の情報にやや近づいた。前向き調査については、本報告時点で入力数が少なく、今後の調査の継続が必要と考えられた。以上の情報を包括的に分析することで、ロタウイルス導入後の我が国の腸重積症の疫学の変化などの状況が把握出来ることが期待される。

(12) 研究分担者：齋藤昭彦 他

我が国で導入されたロタウイルスワクチンにおいて、過去に腸重積症の副反応が懸念されたため、ロタウイルスワクチン導入前後における腸重積症の疫学調査をなした。5年間の報告数は計300症例であり、年間60例、罹患率は小児人口10万人当たり年間19.5であった。また、各年ごとに、その罹患率は異なり、15.6-22.9と幅があった。

〈Hib・肺炎球菌〉

(13) 研究分担者：生方公子 他

平成24年4月から11月末日までに、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」によって全国から収集された侵襲性感染症由来インフルエンザ菌と肺炎球菌について、莢膜型別、耐性遺伝子解析による耐性化動向を解析した。化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌は14株、敗血症由来は12株で、激減していた。化膿性髄膜炎由来の大多数はHib株であったが、発症例のほとんどはワクチン未接種者であった。Hib髄膜炎の減少と敗血症例の減少は、Hibワクチン導入の効果と結論される。侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）例は2011年とほぼ同数で105例であった。肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン（PCV7）のカバー率は、公的助成前の2010年の73%に比べ、助成後の2011年は51.6%、2012年は15.2%と低下した。世界的にこれほどまでに急速に変化した報告はなく、この状態が今後も続くのか否か、継続的疫学解析が必要であると結論された。

(14) 研究分担者：常 彬 他

肺炎球菌7価コンジュゲートワクチン（PCV7）の導入によりその後の肺炎球菌における動向を把握するため、新潟県のある地域の小児呼吸器感染症由来肺炎球菌をPCV7導入の前（2008年）と後（2011年）に分け、その性状の比較解析を行った。

その結果、PCV7が導入される前の2008年の肺炎球菌に比べ、PCV7カバー率は53.6%から39.1%に減少した。また、ペニシリンGに感受性を示した肺炎球菌の割合は40.3%から導入後は49.3%に増加したことも明らかになった。

(15) 研究分担者：石和田稔彦 他

健康日本人と日本人献血由来免疫グロブリン製剤中の13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）に含まれる肺炎球菌血清型別IgG抗体濃度及びオプソニン活性を測定した。肺炎球菌結合型ワクチン未接種の日本人では特に2歳未満で特異抗体濃度は低く、年齢と共に上昇していた。日本人献血由来免疫グロブリン製剤では、血清型4、7F、9Vに対する抗体濃度は、比較的low値であった。免疫グロブリン製剤中の血清型6B、19Aに対するオプソニン活性は高値であったが、製剤間で特異抗体濃度とオプソニン活性に相違がみられた。また、両者に相関は認められなかった。免疫グロブリン製剤を400mg/kg単回投与により、ほぼ全ての血清型に対する特異抗体濃度を0.35  $\mu$ g/ml以上に上昇させ得ると予想された。

(16) 研究協力者：森 俊輔

研究代表者：大石和徳

関節リウマチに対してIL-6阻害作用を有するトシリズマブ治療は有用である。トシリズマブは抗体産生に必須と考えられているinterleukin-6を阻害するためワクチン接種効果の減弱が予想されたが、本剤は23価肺炎球菌ワクチンによる免疫原性効果を妨げないことが明らかになった。

(17) 研究分担者：富樫武弘 他

2007年（平成19年）～2011年（平成23年）に引き続き2012年（平成24年）も北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向を調査した。わが国では平成20年12月からHibワクチン、平成22年2月から7価肺炎球菌結合型ワクチンが市販されたが、任意接種ワクチンであったため接種率が低かった。しかし平成23年度から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進」事業によるHibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンに対する公費助成によって接種率が急速に上昇して、平成23年12月には90%を超えた

(1歳未満児)。このため北海道では平成24年1～12月までの1年間インフルエンザ菌による髄膜炎の発症は0、肺炎球菌による髄膜炎は1例(ワクチン未接種の9ヵ月女児、血清型6B)と減少した。

### 〈百日咳〉

(18) 研究分担者：蒲地一成 他

ワクチン接種率の高い先進国では青年・成人層での百日咳罹患者が増加し、わが国では2008～10年に成人患者を中心とした大規模な百日咳流行が発生した。本研究では流行の発生原因を考察することを目的に、2002～12年に国内で臨床分離された百日咳菌134株について細菌学的解析(遺伝子アレル、病原因子、遺伝子型)を実施した。その結果、流行時に絨毛*fim3B*アレルの一時的な増加が認められ、流行との関連が指摘された。一方、その他のアレル(*ptxP*、*ptxA*、*prn*)には経年的な変化を認めたものの、流行との相関を認めなかった。同様に病原因子PrnとFim2/3の発現にも相関を認めなかった。これまでに*fim3B*株は高い自己凝集能を持つことが判明しており、流行と自己凝集能の関係について継続的な研究が必要である。

(19) 研究分担者：中山哲夫 他

百日咳はwhoopingを伴う咳込み等の典型的な症状から診断されるが、成人百日咳は典型的な症状を認めないため2週間以上持続する咳、夜間の発作性の咳、咳込み嘔吐などの症状から診断されている。成人百日咳は受診まで日数を要し抗菌剤の服用、残存するワクチン免疫により菌分離、遺伝子検出が困難で血清反応に依存する事になる。2007年から東京都西部の立川市でも百日咳の流行を認め外来で百日咳と診断されLAMP陽性例が増加し小児科医院のスタッフの中でも咳嗽を認めるようになった。百日咳抗体の推移を観察するために小児科医院のスタッフを対象に2009年4、10月、2010年5月、2011年5、11月、2012年5月と経時的に百日咳PT、FHA、Fim2、Fim3、catACT、cFHA抗体を測定した。Fim3、catACT、cFHAはワクチンに含まれていない抗原でPT、FHA、Fim2がワクチン抗原である。2011年夏から再度流行が認められ2011年3月と11

月の間にPT、Fim2、Fim3の抗体にブースター効果が認められた。特に、Fim2、Fim3の抗体に対する反応が顕著であった。PT抗体の測定系よりは感度が高くFim2、Fim3の組み合わせは診断的価値が高いと思われる。

### 〈ワクチンにより予防可能な疾患 (VPD) のサーベイランス構築〉

(20) 研究分担者：細矢光亮

VPD等の感染症の福島県全域における発生者数を明らかにするため、前方視的全数調査を計画した。簡便な登録・集計・報告システムが確立すれば、調査は可能と考えられた。

### 〈累積予防接種率調査・国際会議情報〉

(21) 研究協力者：高山直秀 他

研究分担者：岡部信彦

1. 日本脳炎ワクチンI期1、2回目及び追加接種の全国累積接種率調査：2012年度調査報告  
2009～2011年に続き、2012年も6歳児を対象として日本脳炎ワクチンI期1、2回目及び追加接種の累積接種率調査を実施した。I期1回目、2回目の累積接種率は、生後62ヵ月以降急上昇し、生後76ヵ月における累積接種率は、それぞれ2011年調査時の60.5%、57.9%より高くなり、それぞれに70.2%、67.5%に達したが、追加接種の生後76ヵ月における累積接種率は、2011年の19.1%より大幅に上昇して、38.9%に達した。また、累積接種率曲線の立ち上がりは、2009～2011年よりも早まっていた。I期1回目、2回目における累積接種率の上昇は組織培養由来ワクチンが市販されて3年以上が経過し、新ワクチン接種の勧奨が次第に保護者たちに浸透してきたためと考えられる。I期追加接種の累積接種率が、I期1回目、2回目累積接種率に比較して全体に低く、生後76ヵ月でも約39%に留まった理由は、長期間積極的勧奨を控える状態が続いたため接種率の回復が緩やかで、I期1回目、2回目接種を完了した小児がまだ十分な数でないためと推測される。

## 2. 就学前、麻疹・風疹混合（MR）ワクチン2期接種の全国累積接種率調査：2012年度調査結果

2007～2011年に続き、2012年も6歳児を対象として麻疹・風疹混合（MR）ワクチンの累積接種率調査を実施した。MRワクチン接種件数は、5月中旬から8月上旬までは178～102件、8月下旬から10月下旬までも、10月上旬を除いて、100件以上であった。しかし、11月上旬から急激に接種件数が減少し、11月上旬から2011年1月上旬までは76～18件と低い水準で経過した。その後、3月下旬には300件に急増した。すなわち、2012年調査でも、これまでと同様にインフルエンザワクチン接種時期に接種件数の減少がみられた。累積接種率は、2010年6月下旬で32.2%（2011年調査では34.1%）、10月下旬では64.5%（同65.4%）、2011年3月中旬では86.4%（同86.6%）、3月末日には93.5%に達したが、2011年調査時の95.5%よりやや低かった。年明け前に95%の累積接種率を達成するためには、今後もインフルエンザワクチン接種時期以前にMRワクチン2期接種を済ませるように、保護者への接種勧告を続ける必要があると考えられる。

## 3. 全国BCG、DPT3種混合、MRワクチン1期累積接種率：2012年調査報告

2009～2011年に続き、2012年も2歳児を対象としてBCGワクチン、DPT3種混合ワクチン（DPT）1～4回目、麻疹・風疹混合（MR）ワクチン1期の累積接種率調査を実施した。生後5ヵ月におけるBCGの累積接種率は97.7%、生後24ヵ月におけるDPT1、2、3回目の累積接種率はそれぞれ98.4%、97.7%、96.6%、MRワクチン第1期は96.3%と、いずれのワクチンも最終的累積接種率は良好であった。累積接種率曲線の経過から多くの小児が最初にBCGワクチン接種を受け、次いでDPT1～3回目を受けていることが推測された。今後、BCGワクチンやDPTと接種時期が競合するロタウイルスワクチン、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンの影響かがどのように出るか観察するために、継続して累積接種率を調査する必要がある。

## (22) 研究分担者：岡部信彦

第21回WHO西太平洋地域事務局（WPRO）におけるTechnically Advisory Group（TAG）on Immunization and Vaccine Preventable DiseasesおよびWHO Strategic Advisory Group of Experts（SAGE）on Immunization両会議にオブザーバーとして出席し、情報収集を行い、討議に参加した。その結果は、研究班会議および厚労省厚生科学審議会予防接種部会および関連ワーキンググループ、厚労省麻疹対策会議、厚労省ポリオ対策会議およびその他の予防接種関連会議にて報告あるいは会議における討議に反映させた。

## 〈予防接種管理ソフトの開発と評価〉

### (23) 研究分担者：大日康史 他

2012年12月に予防接種管理ソフトを配布した354自治体に調査票をメールにて配布した。調査項目は、利用実態、利用内容、今後の対応で、サポート等への支払意思額も尋ねた。42通が回収された。約8割の自治体では現在も使用されていた。利用内容については、予防接種台帳の使用が86%、未接種者への勧奨が71%と多かった。今後の対応としては、予防接種管理ソフトの開発とサポート体制の維持を国に強く要望する、が57%で最多であった。

## 〈副反応のリスクコミュニケーション〉

### (24) 研究協力者：吉川肇子、牧野友彦

研究代表者 大石和徳

予防接種の重要性が十分に理解されていなかったり、副反応に対する不安があるために、国民の予防接種への受け入れは十分とは言えない現状にある。本研究では、行動科学の観点から、親が十分に納得した上で、児に予防接種を打たせる（受諾する）際に鍵となる情報や意思決定プロセスを解明し、ワクチンに関する適切なリスクコミュニケーションのあり方につき検討を行った。このような検討を進めることで、今後の予防接種推進政策に役立てる。

## D. 総括的結論と考察

### 〈麻疹・風疹〉

乳幼児期の麻疹含有ワクチンの接種率および接種状況の把握は良好で、台帳の電子化や接種勧奨などの取り組みが実施されていると考えられた。これに対し、学校における接種率を速やかに把握している市区町村は50%に満たず、今後は学校と市区町村との連携をさらに強化する必要があると考えられる。

2003～2004年の風疹流行以来、妊婦への対応は本研究の提言が産婦人科診療ガイドラインにも反映され、二次施設の存在が周知され全国的に統一された管理がなされている。とくに2011年から2012年の流行に対しては産婦人科診療、一般への情報提供に報道とも併わせて努め、啓発に努めたが、6例のCRSが発生した。妊婦の夫および家族へのワクチン接種を勧奨しているが、流行そのものをなくさない限り全ての妊婦を守りきることはできない。今後、妊婦周辺以外にも予防接種を勧奨し接種率を向上する方策をとるべきである。

抗体測定者（産褥早期を含む）の風疹ワクチン接種基準は欧米に比し広く設定されているが、抗体価だけでは感染防御力を断定できず、また多くの低抗体価者において接種後抗体価に変化がないことはすでに分かっている。流行が収束した後には接種対象を抗体陰性者に限定していくか、確実な2回接種歴を有する者は除外するなど現実に即した対象者の設定が今後必要である。抗体測定法をHI法からEIA法に移行していくには、基準値の策定以外にコスト面での問題があり、安価であったHI法からEIA法にせざるを得ないのであれば、妊産婦や産婦人科施設が負うことのないよう、妊婦健診の公費負担額の増額などを求める必要がある。

### 〈水痘・ムンプス〉

昨年度の保育園での水痘流行の調査から、水痘ワクチンは、1期は1歳過ぎに接種し、2回目は初回接種後4～12か月後に接種することを提唱した。今年度の検討において、ムンプスの平均罹患年齢は、ワクチン歴がない群では5.47歳、ワクチン歴がある群では6.31歳であった。この結果から、ムンプスワクチンの2回目の接種時期は、MRワ

クチンと同様の就学1年前が適切と判断された。思春期集団では水痘、ムンプスともに既往あり群ではほとんどが抗体陽性であり、抗体測定は不要と考えられた。一方、既往なし群では、ワクチン歴がある群では判定保留者の割合が高く、発症予防抗体価が確立されていない現在では、2回目のワクチン接種が勧められる。また、水痘ワクチンを3～4か月間隔で5例の小児に2回接種し、IAHA、gp-ELISA法ともに全例の抗体陽転を確認した。また追加接種後抗体価は、初回接種時比べ高い抗体価（ブースター効果）を示し、十分な免疫誘導に有効であると考えられた。

国産ムンプスワクチン株と同じ遺伝子型Bは日本固有の遺伝子型と考えられ、古くから長く流行株の主流を占めてきた。しかし、2000年代にはその主役の座を遺伝子型Gに取って代わられた。遺伝子型Gは1999年以降現在まで流行の主流を占め、これは全世界的な傾向でもある。しかしながら、日本国内で流行しているG型ウイルスと欧米各国でアウトブレイクを引き起こしているウイルスとは系統学的に異なっており、国内流行株の由来は不明である。

水痘抗体陽転率の低下が疑われているが、これが事実であったとして、製剤そのものの物理的変化に起因するものではないことが示された。また、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）の特異的細胞性免疫の標的となる抗原の検索を行い、75%以上の成人がORF8、ORF61、ORF62、ORF63、ORF66の各蛋白に強い細胞性免疫反応性を示した。さらに、ORF61の細胞性免疫エピトープを決定し、先行研究から同定されているORF63エピトープと同等程度の反応性を示すことを明らかにした。

新たに作成した水痘生ワクチンvOka-HNにG型MuV-HNの遺伝子を組み込んだワクチンは、モルモットにおいて、同じG型以外の遺伝子型であるB型、J型、L型に対しても中和抗体を誘導した。この結果から、本ワクチンが広域なムンプスウイルス型に効果を発揮することが示唆された。

### 〈日本脳炎〉

今回の検討で、乾燥細胞培養ワクチンは2種のワクチンとも、局所反応はマウス脳由来ワクチン

に比して軽減されていると思われるが、発熱に関しては1期初回1回目に限って、やや高い傾向が認められた。乾燥細胞培養ワクチンはマウス脳ワクチンに比べてより精製され、抗原蛋白量は減量され、凍結乾燥により安定性も上昇していると考えられた。

### 〈ポリオ〉

わが国において世界に先駆け開発したDTaP-sIPVの接種が開始され、DTaP-sIPV接種後の百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する抗体価の推移が評価可能になった。今後、追加接種の必要性を評価できると考えられた。また、欧州では環境サーベイランス（下水調査）を、患者届出、疾患サーベイランス（AFP/エンテロウイルス感染症）の補完的な位置づけとしており、わが国で環境サーベイランス（下水調査）を導入する場合、既存の患者届出、発生動向調査と組み合わせて、検討する必要がある。

### 〈ロタウイルス〉

過去5年間ににおける5歳未満の9道県における腸重積症の後方視的調査により、毎年の報告数に大きな変動は認めなかったが、5～8月の夏季にかけての報告が多い結果となった。今回報告された月別腸重積症患者数と、国立感染症研究所感染症情報センター病原体検出情報より得られたロタウイルス検出数とを重ねてみると、我が国の腸重積症の発生とロタウイルス感染症の流行とは必ずしも一致していないことが明らかであり、また、重症例および死亡例についての分析の中で、重症化した腸重積症の原因はロタウイルスに限らず、多様と考えられた。今回の限られた研究の中で、腸重積症の致命率を0.18%と推計した。この結果はわが国における腸重積症の疾病負荷が決して小さくないことが示唆している。

### 〈Hib・肺炎球菌〉

Hib感染症は年齢分布の上からも7ヶ月から2歳の発症例が激減、明らかなワクチン効果が得られていると結論された。今後もサーベイランスを継続し、その動向を把握する必要がある。

一方、肺炎球菌による化膿性髄膜炎を含む侵襲

性肺炎球菌感染症（IPD）対策として、PCV7の導入が期待されていた。しかし、PCV7は93種が知られる莢膜型の中で優位な7種のみが対象となっているため、ワクチン効果のサーベイランスと同時に、カバーできない型の動向を継続的に調べていく必要があった。2011年には発症数が半減したものの、2012年はPCV7でカバーできない非ワクチン型（NVT）に急速に変化し、PCV7のカバー率は15%台となっている。このように、標的としての莢膜型が93種も存在する肺炎球菌に対するPCV7の効果は限定的であろうということが専門家の間では予測されていたことである。しかし、これほど急速に変化することは予測されていなかったことであり、今後、ワクチン接種してもIPDを発症する可能性のあることを広く認識させる必要があると考える。

2012年に北海道で発症した小児細菌性髄膜炎の発症数は2例でワクチン未接種の9ヵ月女児1例（肺炎球菌血清型6B、死亡）とGBSによる9ヵ月男児（軽快）であった。2011年まで常に起因菌の第1位を占めていたインフルエンザ菌によるものは0であった。Hib、7価肺炎球菌結合型ワクチンの接種率向上（特に乳児期早期からの）の成果と考えられる。13価肺炎球菌結合型ワクチン承認の暁には早期の移行が必須である。

2011年に小児呼吸器感染症由来肺炎球菌の血清型別の結果、PCV7が導入される前の2008年の分離菌に比べ（JJID 64:341-344, 2011）、PCV7カバー率は53.6%から39.1%に減少した。また、PCV7および13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV13）に含まれていない6C型肺炎球菌の分離率が高くなった。今後も同じ地域の小児呼吸器感染症由来肺炎球菌の細菌学解析を行い、肺炎球菌の血清型および薬剤感受性の動向に注目した継続的な疫学研究が必要である。

年齢別の肺炎球菌特異抗体濃度は5歳未満、特に2歳未満で低値であり、侵襲性肺炎球菌感染症のリスクが高いと考えられた。免疫グロブリン製剤中には、肺炎球菌血清型別特異抗体は十分に含まれており、また、オプソニン活性も高値であったことより免疫グロブリン製剤投与により、重症肺炎球菌感染症に対する治療効果が期待できると考えられた。

関節リウマチ患者（RA）において、23価肺炎球菌ワクチンの接種により血清型6B、23Fに対するIgG濃度およびオプソニン活性は有意に増加し、関節リウマチ患者に対する治療薬であるトシリズマブ（TCZ）治療群の抗体応答率はRAコントロール群と同等であった。TCZは抗体産生に必須の分子と認識されているためIL-6シグナル伝達阻害によりT細胞を介した液性免疫反応が著しく抑制されることが予測されたがTCZ治療はインフルエンザワクチンだけでなくPPV23による免疫原性効果を阻害されないことが判明し、今後、TCZ治療患者ではPPV23の接種が推奨される。

### 〈百日咳〉

3年間の小児科外来スタッフの観察中に2回の百日咳に流行を経験し、LAMP法により遺伝子が検出された症例において現在ガイドラインで推奨されているPT抗体による血清診断よりFim2、Fim3抗体価がダイナミックに変動し、その診断的価値は高いことが判明した。また、これらの抗体価は発症から1カ月で上昇し早い場合には6カ月で低下することが明らかとなった。

2008～10年の百日咳流行期と流行前後の臨床分離株について細菌学的解析を実施し、流行時に*fim3B*株が一時的に増加し、流行との関連が指摘された。一方、*ptxP*、*ptxA*、*prn*の遺伝子変化は一定速度で進行しており、流行との相関を認めなかった。病原因子PrnおよびFim2/3の発現についても流行との直接的な関連は認められなかった。今後、*fim3B*と自己凝集能および病原性についての検討が必要と考えられた。

### 〈累積予防接種率〉

今回の調査で、組織培養由来日本脳炎（JEV）による定期接種の累積接種率が上昇しつつあることが確認できた。しかし、日本脳炎の感染経路は、感染ブタ→蚊→ヒトであるため、ヒト→ヒト感染する麻疹や風疹のように集団免疫効果は期待できず、感染から守られるのはJEV接種を受けた人である。従って、本ワクチンの場合、1期1回目、2回目の累積接種率だけでなく、追加接種の累積接種率が限りなく100%に近づくことが望ましいといえる。引き続き累積接種率調査を実施する必

要がある。

MRワクチン接種率は、2012年の調査でも、2009～2011年の調査と同様に、累積接種率曲線は4月上旬から立ち上がり、最終的に累積接種率は93.5%に達した。しかし、これまでの調査時と同様に2012年の調査でも11月から翌年1月までのインフルエンザワクチン接種時期にはMRワクチン被接種者数の減少がみられ、累積接種率曲線の伸びが鈍化した。今後もインフルエンザワクチン接種時期以前にMRワクチン2期接種を済ませるように、保護者への接種勧告を続ける必要があると考えられる。BCGワクチン接種を受けた満1歳児を対象に2006年に実施した調査では、BCGワクチンの累積接種率は生後6ヵ月に達するまでに97%を超えており、きわめて良好であった。BCGワクチンとDPTの累積接種率曲線から、多くの小児がBCGワクチン接種を最初に受け、その後3回のDPT接種を受けていることが推測された。すでに任意接種として接種が開始されているヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン、新たに市販されたロタウイルスワクチンなどの接種時期がBCGワクチンやDPTの接し時期と競合しているので、これらの新しく導入されたワクチンがBCGワクチン、DPT、さらにはMRワクチンの累積接種率に影響を与えるか否か、継続的に調査する必要がある。

### 〈海外会議情報〉

日本の予防接種行政の状況はかつてに比べて、その対策が功を奏している。さらにワクチンカバー率の増加、サーベイランスの強化・維持を行う必要がある。また、麻疹については積極的に海外の支援を行っていくことも必要であると思われた。

### 〈予防接種管理ソフトの開発と評価〉

最初の管理ソフト配布から既に5年近く経過しているために担当者の異動や担当部局の改編等によって、調査票を送付したメールが不達に終わることが非常に多かった。しかしながら回答が寄せられた自治体では少なくとも有効に活用されてきた実態が明らかになった。



## 〈副反応のリスクコミュニケーション〉

予防接種に関する教育について有効な研究方法を調べ、グループ討議などの介入方法に有効性が高いと考えられたため、これを検証する介入研究を次年度に提案する。研究計画案としては、予防接種に際して、接種のメリットとリスクについて見および対象者に対して説明をする表現枠組みによって、リスクの受容および接種への意思決定への影響を検証する。

## E. 健康危険情報

2012年には風疹の症例が急増し2,353例となり、20～40歳の成人男性が流行の主体であった。とりわけ、東京都内での流行が顕著である。また、2012年度には先天性風疹症候群（CRS）患者数が6例報告された。緊急にCRS症例の発生抑制対策を講じる必要がある。

## F. 研究発表

（各分担研究者については、それぞれの報告書に記載）

### 1. 論文発表

- 1) Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*, 30(22) : 3304-3310, 2012
- 2) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 31 : 845-849, 2013
- 3) Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 2006-10.
- 4) Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K.

Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* (in press)

- 5) 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著. 二木芳人、大石和徳、川上和義、谷口清州、渡辺彰、渡邊浩. 成人予防接種のガイドンス. *日本内科学会雑誌*. 101 : 3585-3597, 2012
- 6) 原田真菜、中村明日香、李翼、新妻隆広、木下恵司、大日方薫、大石和徳、和田昭仁、石和田稔彦、清水俊明. 7価肺炎球菌結合型ワクチン1回接種後に24F血清型肺炎球菌性髄膜炎を発症した1例. *小児感染免疫*. 24 : 253-257, 2012
- 7) 明田幸宏、大石和徳. 肺炎球菌ワクチン診断と治療. *100(3) : 455-458, 2012*
- 8) 田村和世、大石和徳. 話題の疾患と治療 肺炎球菌ワクチン. *感染炎症免疫*. 42(4) : 63-65, 2012

### 著書

- 1) 大石和徳. 二次細菌感染対策とは？. *インフルエンザの最新知識Q&A* 167-170, 2012 医薬ジャーナル社
  - 2) 朴 貞玉、大石和徳. マウス二次性肺炎球菌性肺炎に対するPspAワクチンの感染防御効果. 69-80, 2012. 医薬ジャーナル社.
- ### 2. 学会発表
- 1) 大石和徳. シンポジウム：抗インフルエンザ薬とインフルエンザワクチン. *インフルエンザ二次性細菌性肺炎の重症化とワクチンの展望*. 第86回日本感染症学会総会. (長崎)、2012.4
  - 2) 大石和徳. イブニングセミナー1. 結合型肺炎球菌ワクチンが拓く新時代. 第86回日本感染症学会総会. (長崎)、2012.4
  - 3) 明田幸宏、江副浩和、大石和徳. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に関与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第86回日本感染症学会総会. (長崎)、2012.4
  - 4) 明田幸宏、山本倫久、濱口重人、関雅文、朝野和典、大石和徳. *インフルエンザウイルス*

- の相違による二次性細菌性肺炎の病態比較. 第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会(福岡)、2012.11.
- 5) 佐藤 弘、多屋馨子、高崎智彦、大石和徳. 日本脳炎定期接種の変遷による抗体保有状況の推移. 第16回日本ワクチン学会学術集会. 横浜、2012.11.
- 6) 荒木和子、多屋馨子、佐藤宏志、岡部信彦、大石和徳. OPV接種後、糞便中に排出されたワクチンウイルスの血清型別経時的変化. 第16回日本ワクチン学会学術集会. 横浜、2012.11.
- 7) 明田幸宏、古泉ゆか、大石和徳. Hibワクチン免疫マウスにおける抗PRP IgG ELISA, 血清殺菌能測定法の確立. 第16回日本ワクチン学会学術集会. 横浜、2012.11.
- 8) 古泉ゆか、明田幸宏、大石和徳. ヒト血清中Hib PRP IgG ELISA法の確立とこれを用いた特異抗体Avidityの測定. 第16回日本ワクチン学会. 横浜. 11月17-18日, 2012年.
- 9) 朴 貞玉、明田幸宏、石井 健、朝野和典、大石和徳. Pneumococcal surface protein Aをベースとする肺炎球菌ワクチン. 第16回日本ワクチン学会. 横浜. 11月17-18日, 2012
- 10) 大石和徳、田村和世、明田幸宏、Chang Bin、庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症における感染血清型に対する血清抗体応答. 第16回日本ワクチン学会. 横浜. 11月17-18日, 2012
- 11) 大石和徳. 特別企画1 高齢者を中心とする呼吸器感染症ワクチンの新展開  
肺炎球菌ワクチンの定期接種化を見据えて. 第52回日本呼吸器学会. 神戸. 4月20日-22日、2012年
- 12) 大石和徳. 細菌ワクチンの臨床免疫学：今後の定期接種化を見据えて. 日本アレルギー学会春季大会. 大阪5月19日、2012年

#### G. 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

# Ⅱ. 分担研究報告書

# 1. 麻疹・風疹