

は、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：水痘ワクチンおよび水痘皮内抗原は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。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皮内検査を実施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、説明文書に従い保護者へ説明を行い、自由意志に基づく同意が得られた上で行う。
- 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

15名の被験者に水痘ワクチンを接種し、そのうち8名に追加接種が完了した。現段階で抗体価測定結果が得られた5名についての結果を示す。

1. 水痘抗体価

初回接種後IAHA法では5例中4例（80%）、gp-ELISA法では全例で抗体陽転した。しかし追加接種前（初回接種から3～4ヵ月後）抗体価はIAHA法では陽転化した4例中2例（50%）で既に陰性化していたが、gp-ELISA法では全例陽性で抗体が維持されていた。追加接種後は、測定し得た4例全例でIAHA法、gp-ELISA法ともに陽性でかつ著明な抗体価上昇を認めた。なおIAHA法における抗体価 ≥ 2 を陽性、 < 2 を陰性、gp-ELISA法では抗体価 ≥ 50 で陽性、 < 50 で陰性とした。

case	vaccine	接種前		接種後		接種間隔(月)
		IAHA	gp-E LISA	IAHA	gp-E LISA	
1	初回	< 2	< 50	8	198	3
1	追加	32	126	64	4140	
2	初回	< 2	< 50	16	280	3
2	追加	< 2	97	8	709	
3	初回	< 2	< 50	16	116	3
3	追加	< 2	81	測定中	測定中	
4	初回	< 2	< 50	32	909	3
4	追加	32	369	64	6125	
5	初回	< 2	< 50	< 2	116	4
5	追加	< 2	56	32	2687	

2. 水痘皮内抗原検査

水痘ワクチン追加接種4週間後に水痘皮内抗原検査を実施した。水痘抗原「ビケン」を使用して実施し、追加接種の間隔は3ヵ月4例、4ヵ月1例、6ヵ月1例であった。抗原検査判定は添付文書にしたがい、接種後発赤長径が5mm未満は（-）陰性、5～9mmは（+）陽性、10mm以上は（++）中等度陽性とした。尚、水痘抗体価における表中のcase番号と皮内抗原検査におけるcase番号は同じ被験者を示す。

case	皮内抗原検査		判定
	24時間後	48時間後	
1	15 x 22	15 x 22	(++)
2	10 x 11	10 x 11	(++)
3	10 x 13	10 x 15	(++)
4	7 x 8	7 x 8	(+)
5	2 x 3	2 x 4	(-)
6	12 x 12	10 x 15	(++)

6例中5例（83.3%）で陽性を示した。陰性を示した1例においても追加接種後の水痘ウイルス抗体価はIAHA法32倍、gp-ELISA法2687と高値を示していた。

3. 同時接種後の副反応

水痘ワクチン追加接種が終了した8名において、特に問題となる副作用は認められなかった。

D. 考察

対象数は少ないが、水痘ワクチンを3～4ヵ月間隔で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。

VZV特異的細胞性免疫反応を評価する水痘皮内抗原検査では、2回接種後1例を除いた83.3%で陽性を示した。しかし、本児には液性免疫であるウイルス抗体価はIAHA、gp-ELISA法とも陽性であった。今後症例数を増すことにより、液性免疫と細胞性免疫誘導の関連性を解析することができると思われる。

今後は、さらに研究参加者を募り、検査対象数を増やすことを課題とする。また、今回は接種間隔が比較的短期（3～4ヵ月）の成績であったが、6ヵ月以上の間隔での接種者の解析を進めてゆきたい。

E. 結論

水痘ワクチンの追加接種は、安全に実施可能であり、かつ十分な抗体反応や細胞性免疫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。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

3. 日本脳炎

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～

研究分担者：宮崎 千明（福岡市立西部療育センター長）

研究要旨 厚生労働省の予防接種後健康状況調査報告を基に、2種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。細胞培養ワクチンは1期初回1回目の発熱率がマウス脳由来ワクチンに比して若干高い傾向にあったが、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。

A. 研究目的

平成17年5月末にマウス脳由来日本脳炎ワクチン（以下、マウス脳由来ワクチンと略す）の積極的勧奨が差し控えられ、同ワクチンは平成21年度末で使用が終了した。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（以下、細胞培養ワクチンと略す）は平成21年6月に阪大微研会（B社）からジェービックVが発売され、同時に定期接種1期に使用が開始された。また平成23年4月に化学及血清療法研究所（K社）からエンセバック皮下注が発売された。

平成24年10月には日本脳炎ワクチン接種後の死亡例や重篤な副反応が報道され、検討会で議論された結果、死亡例とワクチンの直接的因果関係は薄いことやADEMの発症頻度、日本脳炎の疫学とワクチンの重要性等の総合的見地から接種は継続された。

B社のワクチンについては平成8年度から平成22年度までの厚生労働省予防接種後健康状況調査のデータを利用して、平成23年度の防接種リサーチセンター研究班において細胞培養ワクチンとマウス脳由来ワクチンの副反応を比較検討し、1期初回のみ新ワクチンの方が若干発熱率が高い傾向があり、2回目以降の接種に差がないことを示した。今回は接種後健康状況調査の平成23年度データが公表されたので、K社のワクチンも含めて比較検討を行った

B. 研究方法

厚生労働省が公表している予防接種後健康状況調査より、B社のワクチンについては、マウス脳由来日本脳炎ワクチンの副反応は平成8年度～20年度までの累積データ、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成22年度と23年度を利用した。K社のワクチンについては、マウス脳由来日本脳炎ワクチンは平成8年度～平成22年度まで累計データ、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成23年度のデータを利用した。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの調査母数はマウス脳由来日本脳炎ワクチンの調査母数よりはるかに少ないので、統計学的な差異検定を今回は行わなかった。

C. 研究結果

平成23年度におけるB社製、K社製を合わせた細胞培養ワクチンの1期初回1回目後の副反応（発熱と局所反応）を図1に、マウス脳由来ワクチンのみが使用されていた平成8年～20年度の累積データを図2に示した。図1と図2を比較すると、発熱に関しては1期初回1回目で細胞培養ワクチンの方が発熱率がやや高く、局所反応は低かった。発熱は38.5℃以上も見られた。局所反応率は細胞培養ワクチンの方が低かった。

平成23年度の接種後健康状況調査における1期初回1回目と2回目（図3）、および1期追加と2期（図4）での各接種期別の発熱（37.5℃以上）

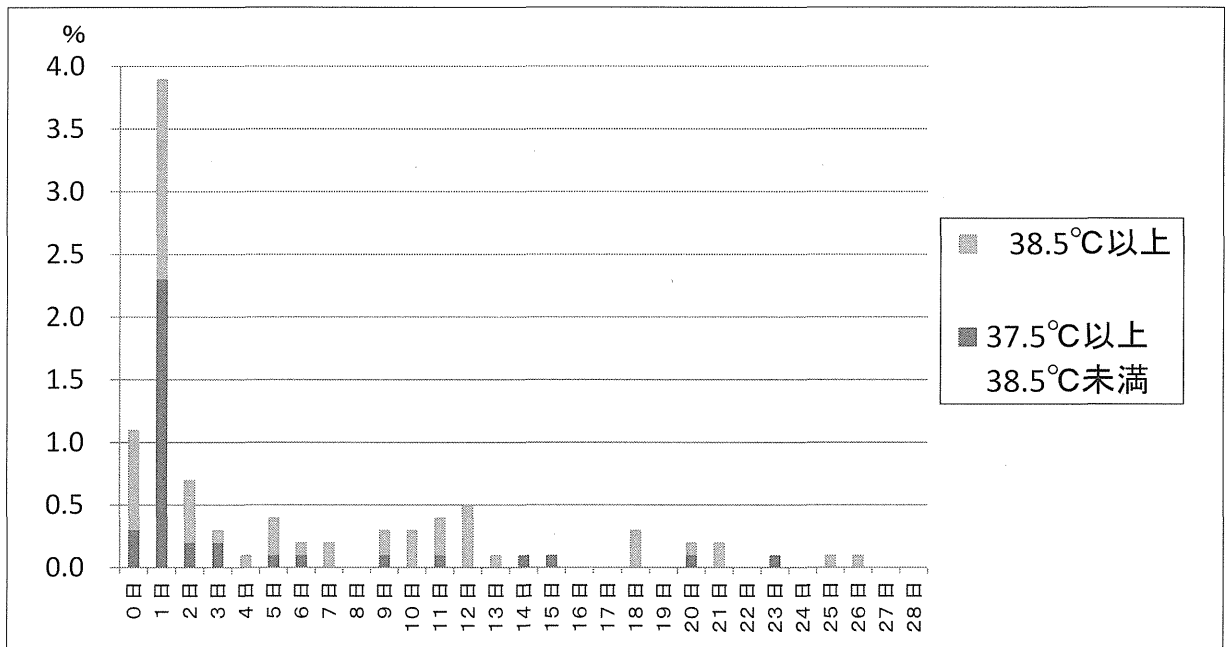


図1 細胞培養日本脳炎ワクチン1期初回1回目接種後副反応 (H23年度予防接種後健康状況調査：n=881)

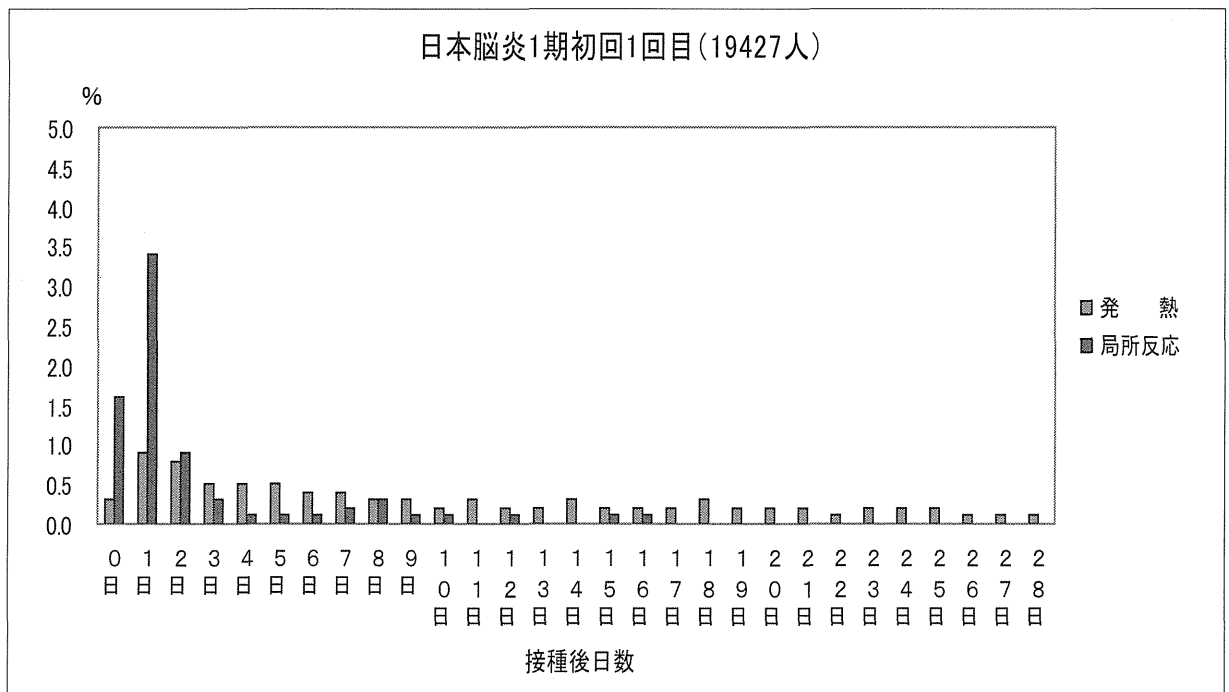


図2 マウス脳由来日本脳炎ワクチン1期初回1回目接種後副反応 (平成8-20年度予防接種後健康状況調査：n=19,427)

と局所反応を見ると、発熱は1期初回1回目のみ接種後1日にピークを作り、1期初回2回目以降は発熱率が下がり、ほとんどピークを形成しなかった。2期も発熱はほとんどみられなかったが、局所反応のみが接種後0, 1日にピークを示した。

K社の細胞培養ワクチンが平成23年4月に発売されたので、発熱率についてはその前年度まで(マウス脳由来ワクチンは平成21年度末で市場から撤

退したので、実質的には平成21年度まで)のデータと比較した。マウス脳由来ワクチンに比べ発熱を1期初回1回目接種と比較すると、細胞培養ワクチンの方が発熱率が高い傾向を示した(図5)。

図6にB社の1期初回1回目における乾燥細胞培養ワクチン(平成22年度)とマウス脳由来ワクチン(平成8-20年度)とを比較したが、やや発熱率が高かった。

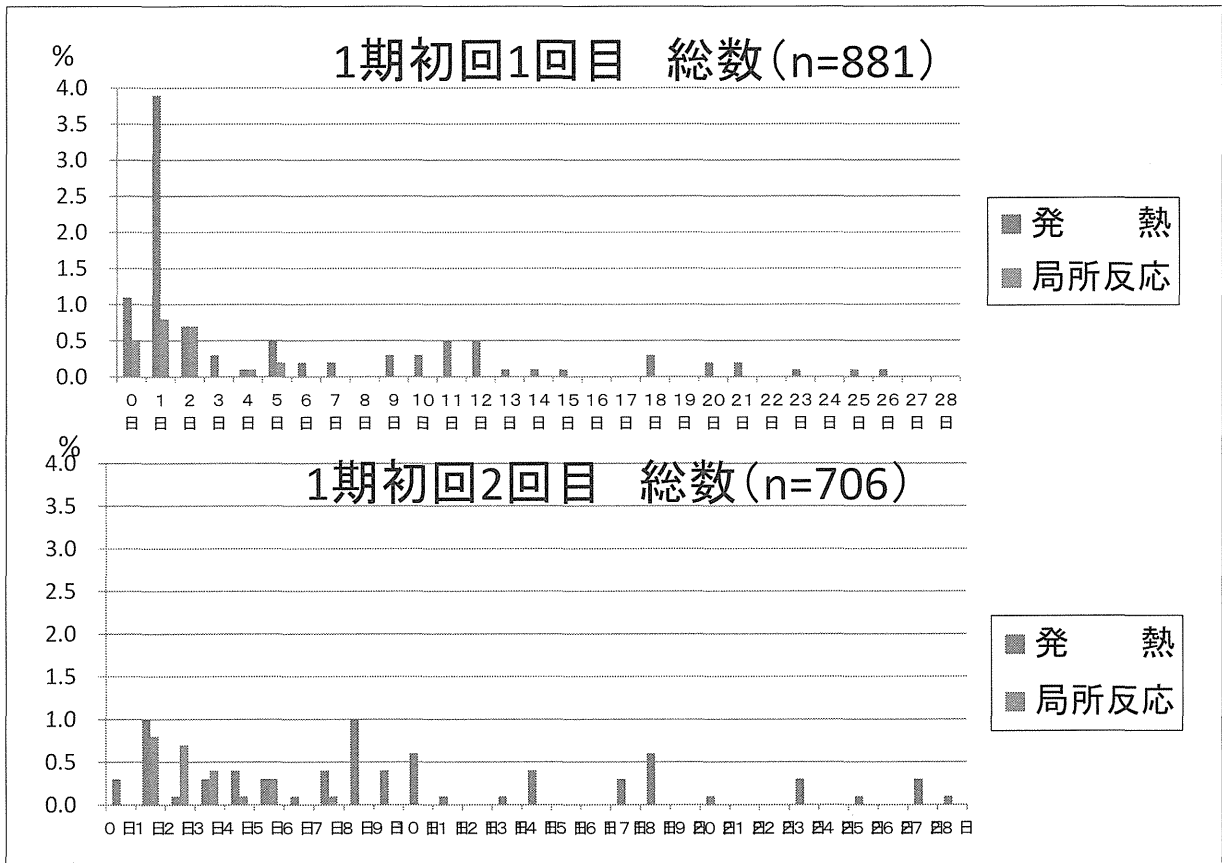


図3 平成23年度乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後健康状況調査 (1)

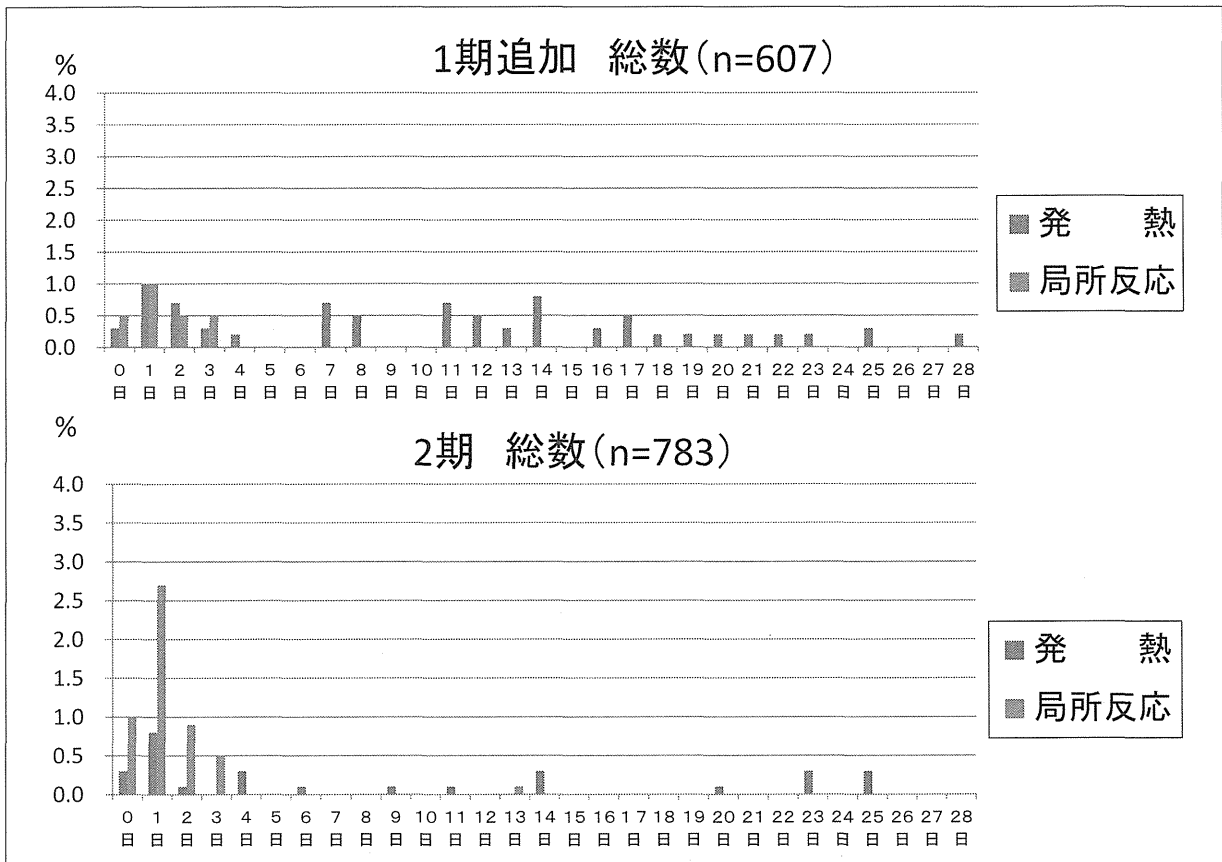


図4 平成23年度乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後健康状況調査 (2)

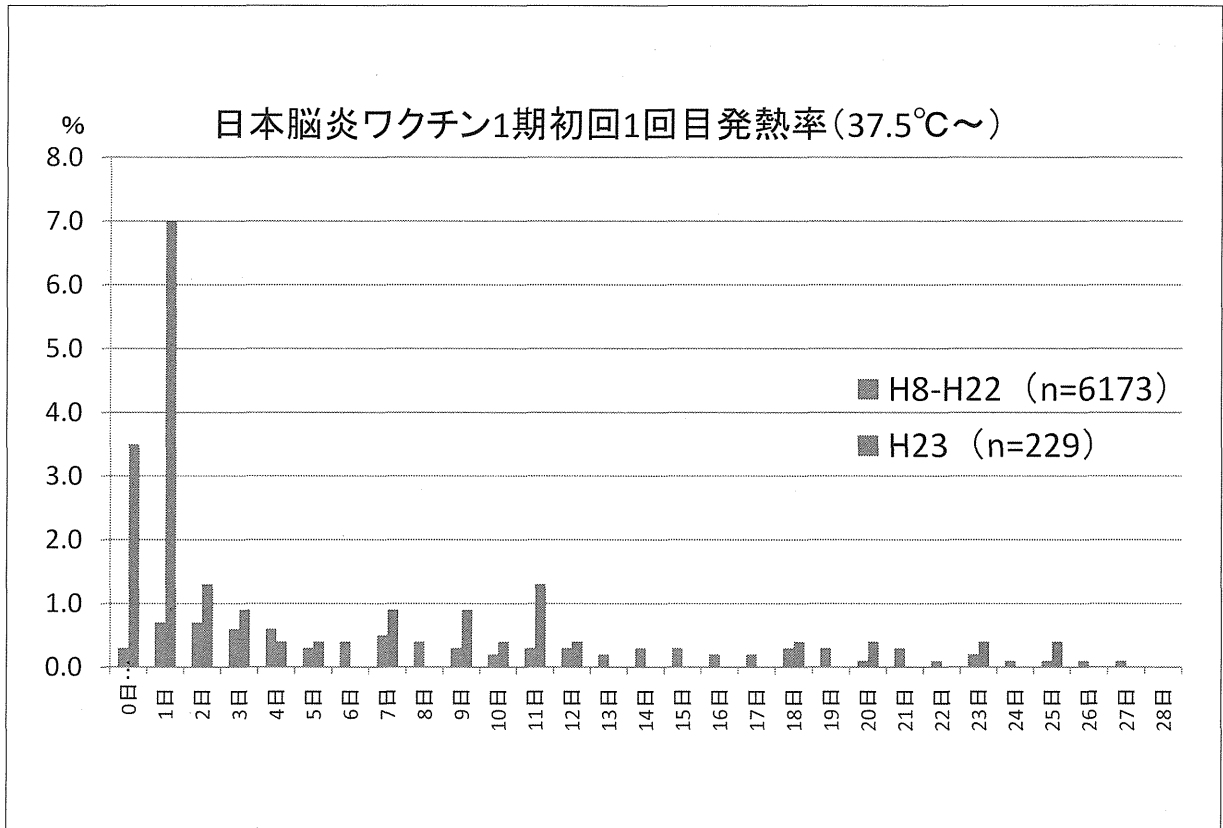


図5 K社のマウス脳由来日本脳炎ワクチン (H8-22) と細胞培養日本脳炎ワクチン (H23) の比較 (予防接種後健康状況調査より)

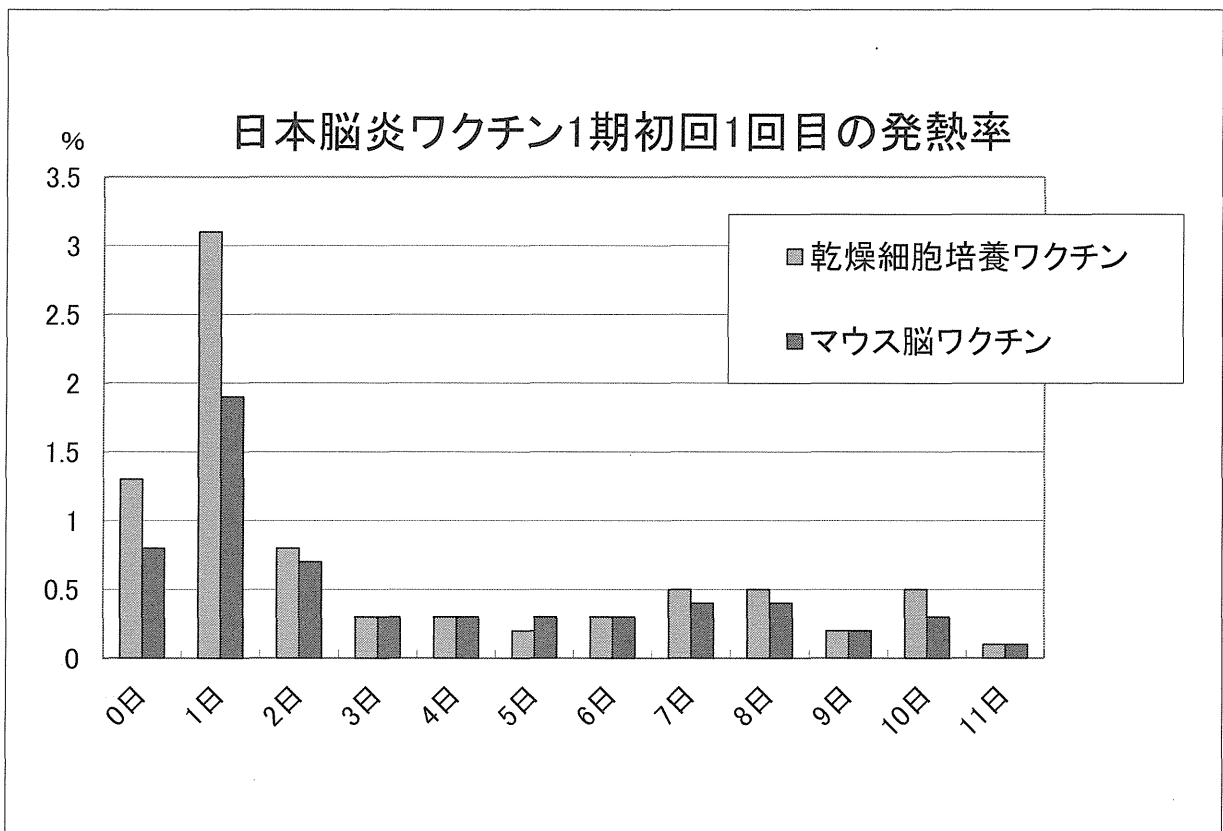


図6 B社のマウス脳由来日本脳炎ワクチン (H8-20) と細胞培養日本脳炎ワクチン (H22) の比較 (予防接種後健康状況調査より)

D. 考察

平成8年度から厚生労働省が実施している予防接種後健康状況調査は定点観測であるが、比較的高い頻度で通常起こりうる副反応を把握するため、前向き調査で有害事象をワクチン別、接種期別、製造所別に集計し公表されている。現在平成23年度データまで公表された。

今回の検討で、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。

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。しかし最近、ウイルスの完全粒子は自然免疫系を刺激しやすいとの研究もあり、そのことが初回のみ発熱率のやや高い理由かもしれないが、まだ例数も少ないので今後の検討が必要である。

予防接種後健康状況調査は前向き調査により有害事象を把握しており、しかも製造所別に解析することもできるので、予防接種後に通常起こりうる副反応を把握するための有用なシステムである。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成21年に阪大研会のジェービックVが発売され、平成23年4月には化血研のエンセバックが発売され、接種

勧奨の再開と拡大で比較的順調に接種が進みつつある。今後もより安全なワクチンを目指して、副反応の注意深い観察が必要なので、症例が蓄積されていく来年度以降も継続して検討していきたい。

F. 文献

厚生労働省の予防接種後健康状況調査報告書(平成8年度～平成23年度)を参照した。

G. 研究発表(日本脳炎関連分)

1. 論文発表(原著)

なし

2. 論文発表(総論)

- 1) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン-接種差し控え者への対応-. 小児科診療75(4): 639-643, 2012
- 2) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン-乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンと接種勧奨. 医学のあゆみ 244(1): 79-85, 2013
- 3) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン. 化学療法の領域29(2): 250-257, 2013

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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

研究分担者：宮崎 千明（福岡市立西部療育センター長）

研究要旨 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成22年4月から接種勧奨が一部再開され、その後も勧奨の拡大が図られた。ワクチン供給も2社で行われるようになった。これら施策変更やワクチン供給の変化に伴う接種動向を福岡市において調査した。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。

A. 研究目的

マウス脳由来ワクチンは平成17年5月に積極的勧奨が差し控えられ、乾燥細胞培養ワクチンは、平成21年6月から市販され、同時に1期の定期接種として用いられるようになった。平成22年4月には標準的接種年齢（3歳）で積極的勧奨を再開した。8月には2期の定期接種として接種が可能になり、同時に、国の積極的勧奨の差し控えにより接種が遅れていた1期接種の残り回数を、定期接種年齢内で定期接種として可能とする施策がとられた。

平成23年4月には4歳と9-10歳に接種勧奨を拡大した。5月に国の接種勧奨差し控え中に接種機会を逸した特定年齢層に対して20歳未満まで定期接種で行える政令改正がなされた。

平成24年4月には8-9歳の1期初回と10歳の1期追加接種の勧奨が再開された。また、新たに1社から乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが発売され、2社による供給が始まった。また同年10月には日本脳炎ワクチンの副反応が大きく報道され、検討会で議論された。これら国の施策や複数ワクチンの登場等によって、予防接種がどのように反応したか、福岡市で経年的に調査し検討したので報告する。

B. 研究方法

福岡市における乾燥細胞日本脳炎ワクチンの月別、期別、接種実数を市の保健福祉局より提供を受け、調査、解析した。調査期間における1期接種対象年齢の福岡市の年間出生数は約13,000～14,000人であった。

個人情報を取り扱わず、接種数のみをデータとして用いた（倫理面への配慮）

C. 研究結果

表1に平成17年5月以来の国の施策変更をまとめた。平成22年4月以来毎年接種勧奨対象年齢が拡大した。

図1に、福岡市における平成16年度から平成22

表1 日本脳炎ワクチン定期接種の経緯

H17年5月	積極的勧奨の差し控え⇒中止に近い状態に
H21年6月	細胞培養ワクチン(ジェービックV®; 阪大微研)発売 第1期のみ定期接種可
12月	予防接種部会 日本脳炎に関する小委員会設置
H22年3月	追加接種に関する岡部班中間報告
4月	積極的勧奨の一部再開(3歳)
8月	接種漏れ者対策・第2期にも定期接種可
H23年4月	接種勧奨の拡大(4歳、9-10歳) (エンセバック®; 化血研)発売
5月	政令改正:対象者の拡大(特例対象者:20歳未満)
H24年4月	8～9歳の第1期初回と10歳の第1期追加接種を勧奨
10月	副反応報道 小委員会で検討 勧奨継続

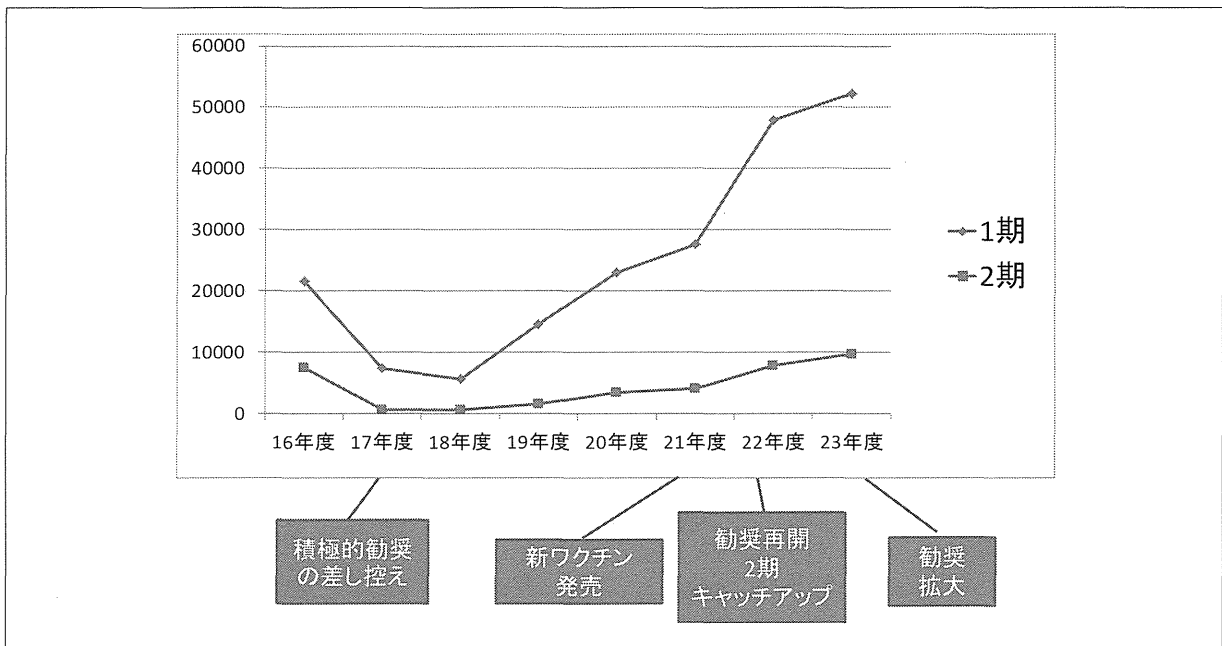


図1 日本脳炎ワクチンの施策変更と接種実数福岡市 平成22～24年度

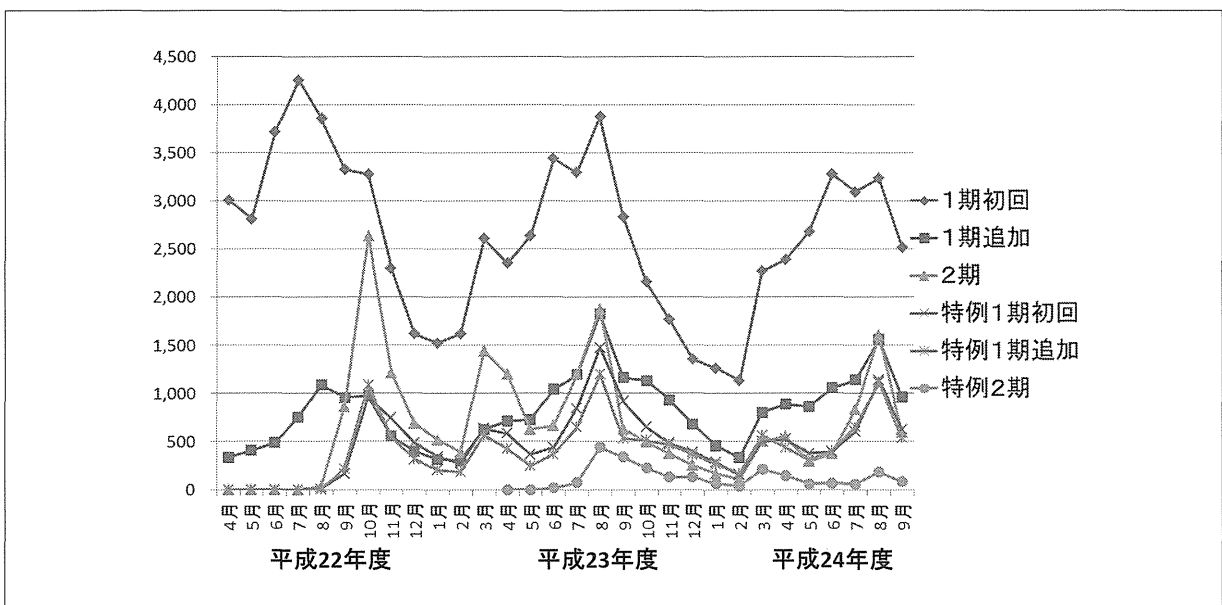


図2 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種数 福岡市 平成22～24年度

年度、および23年度末までの日本脳炎ワクチンの期別年间接種数の推移を示した。1期ののべ接種数は、平成19年度からマウス脳由来ワクチンによる接種が徐々に回復していたが、組織培養ワクチンの使用が始まった平成21年度にそれを越え、平成23年度には通常年の約2.5倍の接種数に達した。しかし2期接種数は極めて緩やかな回復で、22年度、23年度で従来の接種数と同等もしくは若干増加した。

月別接種数をみると、6月～9月にかけてピー

クを示し、秋から冬に接種数が減少するが、年度末の3月に接種が上昇する傾向がみられた。

図2に、平成22年度～24年度9月までの期別、対象者別、月別接種者数の推移を示した。特例接種（本来の予防接種法による接種時期を外れた対象者）も基本的には通常の各期別接種と同じ動向を示したが、その接種数は少なくキャッチアップ接種に限界がみられる。特に2期の特例対象者接種は少数にとどまっている。

図3に1期接種を合計して示した。1期初回接



図3 乾燥細胞日本脳炎ワクチン月別接種数 1期初回 福岡市 平成22-24年度

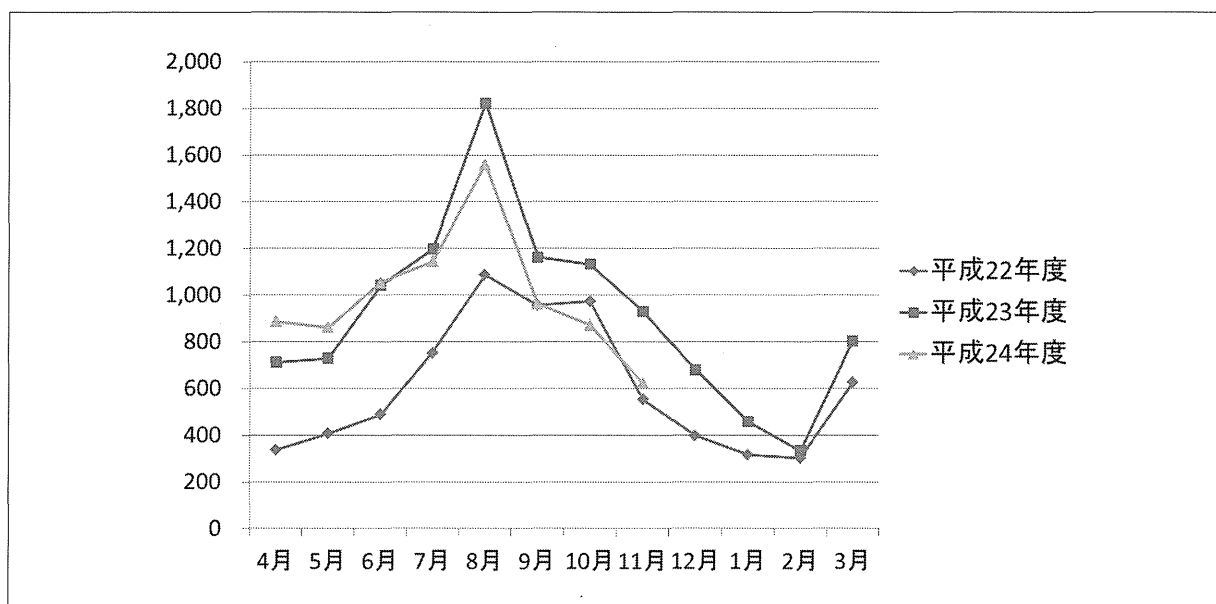


図4 乾燥細胞日本脳炎ワクチン月別接種数 1期追加 福岡市 平成22-24年度

種は平成22年度に最多の接種になり、23年度、24年度は若干減少している。

図4に1期追加接種数を示した。平成22年度に伸びた1期初回接種を受けた児が翌年の平成23年度に追加接種を受けたため、接種数が大きく増加し、平成24年度も全年同様の動きを示した。

図5に2期接種数を示した。平成22年8月末に2期接種に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが使用できるようになったため当該年は秋に接種のピークを迎えた。平成23年5月20日に定期接種年齢を越えた接種漏れ者（特例対象者）も対象に2期接種が可能になり、8月にピークを示したが、前年

度のピークには及ばず、平成24年度と比べて接種数は若干減少した。

現在の日本脳炎ワクチンの接種は標準的な接種年齢に加えて特例対象者を含む広い年齢層が接種をしている可能性があり、実際の接種動向をちかみにくい。そこで表2に福岡市立西部療育センターを平成24年4月から12月までに初めて受診した新患児の予防接種歴を調査し表2に示した。日本脳炎ワクチンは3歳未満での接種はほとんどなく、3歳以上で接種を受けているが、5歳でも72%なので、接種率はまだ回復し切れていない現状が明らかになった。

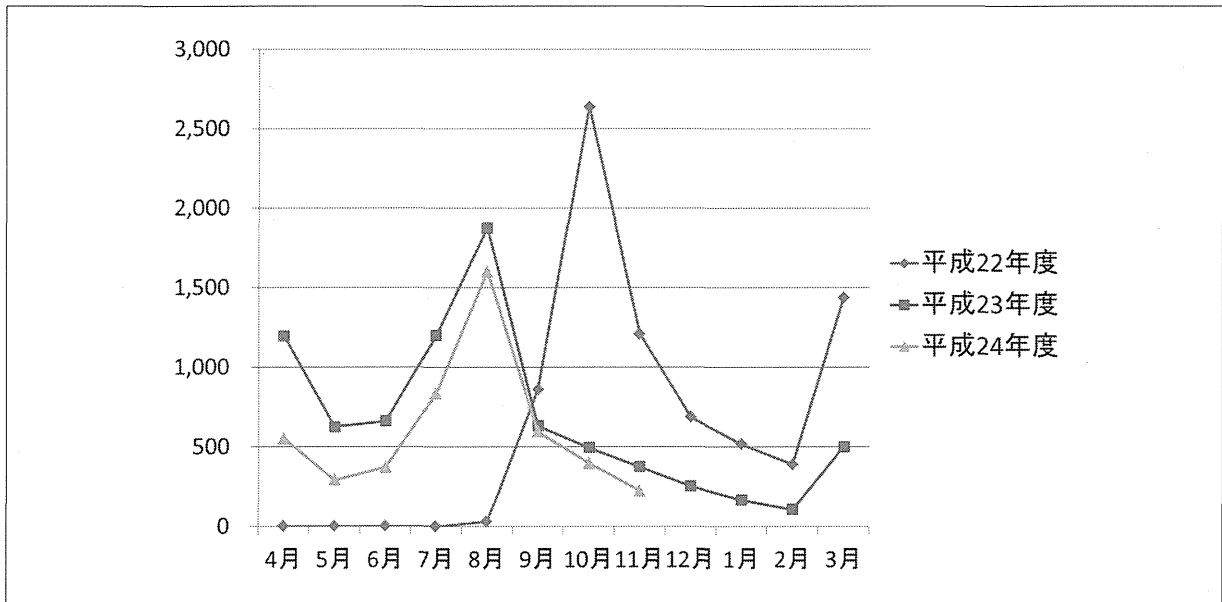


図5 乾燥細胞日本脳炎ワクチン月別接種数 2期 福岡市 平成22-24年度

表2 平成24年度福岡市立西部療育センター新患児
予防接種率 (n=233)

	0-11m	12-23m	24-35m	36-47m	48-60m	61m-71m	72m-
233(人)	12人	20人	54人	70人	38人	36人	15人
Hib(%)	83%	90%	30%	63%	53%	22%	13%
PCV(%)	83%	85%	33%	54%	42%	19%	20%
JE (%)	0	0	2%	39%	58%	72%	60%

- ・対象はH24年4月～12月初診児
- ・年齢は初診児年齢
- ・予防接種歴は母子手帳にて確認

D. 考察

2005年5月の日本脳炎ワクチンの積極的勧奨差し控え後7シーズンが過ぎ、平成24年12月までに6例の日本脳炎患小児例が発生した。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成21年6月から発売され、同時に1期接種のみに定期接種が認められた。平成22年4月に3歳で積極的勧奨が再開され、さらに2期接種に接種可能になり（添付文書改訂）、同年8月末には省令改正により2期の定期接種に新ワクチンが使用できるようになった。また、国が積極的勧奨を差し控えている間に接種が遅れていた児に対して、1期の接種回数に残り回数を1期の定期接種の年齢（6カ月～90カ月未満）、または2期の定期接種年齢（9歳～13歳未満）、の間に定期接種できる施策がとられた。

平成23年4月に、4歳と、9-10歳の年齢に勧奨を再開し、同年5月20日には特例対象者（平成7年6月1日～19年4月1日生まれ）には、20歳未満まで定期接種を可能とする政令改正が行われた。平成25年1月には平成7年4月2日～5月31日生まれの者も特例対象者に加えられた。

1期の接種数は順調に伸びており、キャッチアップ接種落ち着いてきている。しかし、2期接種では、総接種数が積極的勧奨の差し控え前の平成16年度レベルに回復したに過ぎないので、接種差し替え者の接種が進んでいないことを示している。平成25年4月からは2期（通常の2期接種年齢と特例対象者では18歳）に接種勧奨が再開されるので、回復を期待したい。

平成23年4月に国内2社目の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが発売されたので、供給量は潤沢になった。これを受けて、平成2年度の勧奨拡大が可能になり、予定通り残る5-8歳への勧奨が再開された。

接種を差し控えていた児の接種が進みつつあるので接種総数は勧奨差し控え前より多くなっているが、初診児の年齢別接種率を見てもわかるように、実質的な接種率は約70%にとどまっており、接種勧奨前には回復していないので、今後も伸びを期待したい。

上記のような接種状況下、平成24年10月に日本脳炎ワクチン接種後の死亡例や急性散在性脳脊髄

炎（ADEM）例の報告と検討がなされ、死亡例ではワクチンの直接的な因果関係がないとされ、またADEMも従来の報告の範囲内との判断で接種は継続されている。今後の詳細な検討を待ちたい。今回の調査は平成24年11月までのデータを解析したが若干副反応情報による接種数の低下がおこた可能性もあるので、さらに追跡していきたい。

E. 結論

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、平成平成22年度の施策に続き、平成23年度、平成24年度と接種勧奨を拡大した。特例対象者への接種も少数であるが進みつつある。総接種数は増加しているが、まだ接種率は回復し切れていない。特に2期接種はまだ低調に推移していた。さらなる勧奨が必要であろう（表3）。

F. 文献

厚生労働省の日本脳炎ワクチンに関する政令改正、省令改正、諸通知文書を適宜引用した。

G. 研究発表（日本脳炎関連分）

1. 論文発表（原著）

なし

表3 日脳ワクチン：施策変更と接種動向

- 接種実数は国の施策変更に反応していた。
- 細胞培養ワクチンの登場と接種勧奨の再開により、年間接種数は大幅に増加し、平成16年度レベルを上回っており、接種差し控え者の接種が進んでいる。
- 1期初回の接種数は順調に回復したが、年齢別接種率はまだ回復しきっていない
- 2期接種数と接種率の回復は緩やかである。
- 免疫ギャップはなお残存しており、さらなる接種勧奨の追加と啓発が期待される。

2. 論文発表（総論）

- 1) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン－接種差し控え者への対応－. 小児科診療75(4)：639-643, 2012
- 2) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン－乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンと接種勧奨. 医学のあゆみ244(1)：79-85, 2013
- 3) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン. 化学療法の領域29(2)：250-257, 2013

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

4. ポリオ

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

研究分担者：岡田 賢司（国立病院機構福岡病院）

研究協力者：一般財団法人化学及血清療法研究所

一般財団法人阪大微生物病研究会

足立 尚登（足立・有馬小児科神経内科・院長）

池澤 滋（いけざわこどもクリニック・院長）

浦本 恭子（浦本医院・院長）

江上 経誼（えがみ小児科・名誉院長）

江藤 仁治（えとう小児科クリニック・院長）

北野 昭人（北野小児科医院・院長）

友枝 新一（こどもクリニック友枝・院長）

坂口 正実（さかぐち小児科医院・院長）

杉之原 佳子（さくらんぼこどもクリニック・院長）

杉野 茂人（杉野クリニック・院長）

瀬口 聖史（せぐち小児科クリニック・院長）

原口 洋吾（はらぐちこどもクリニック・院長）

水元 裕二（みずもとこどもクリニック・院長）

吉本 寿美（よしもと小児科・院長）

太田 和秀（国立病院機構金沢医療センター・小児科部長）

木戸 真二（トヨタ記念病院・小児科医長）

菅 秀（国立病院機構三重病院・感染症学・免疫学研究室長）

森 俊彦（札幌病院小児科・小児科部長）

森田 誠（名古屋記念病院・小児感染症科部長）

吉川 哲史（藤田保健衛生大学病院・小児科教授）

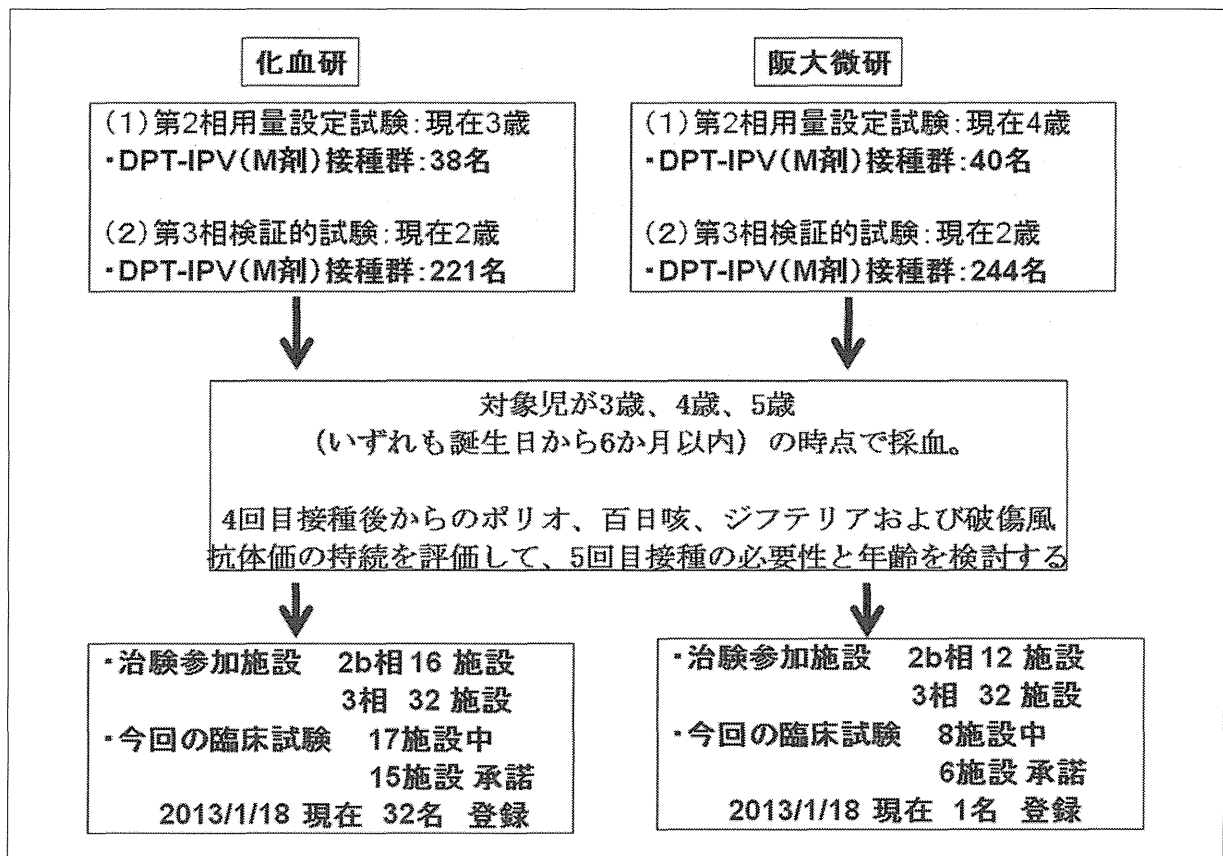
研究要旨 わが国は、世界に先駆け開発したDTaP-sIPVの接種を開始した。DTaP-sIPV 4回接種後の百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する抗体価の推移を検討し、追加接種の必要性を評価できることは、予防接種施策上での寄与は大きいと考えられる。

A. 研究の目的

弱毒ポリオウイルス（セービン株）を用いた不活化ポリオワクチン（sIPV）を含有する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）が平成24年7月に承認され、11月から接種が開始された。

海外で使用されている強毒ポリオウイルスを用

いた不活化ポリオワクチン（wIPV）あるいはwIPVを含む混合ワクチンは、ポリオに対する免疫を持続させるため、4～6歳時に追加接種を推奨している国々が多い。一方、sIPVを用いた混合ワクチンは世界的に例がないため、追加免疫後の各成分に対する免疫の持続及び更なる追加接種の必要性について、今後わが国で検討する必要がある。



ある。

本研究では、DTaP-sIPV接種で獲得した免疫の持続を評価し、DTaP-sIPV追加接種の必要性を検討する。

B. 研究方法

化学及血清療法研究所および阪大微生物病研究会が行ったDTaP-sIPVの開発治験に参加し、DTaP-sIPVの接種を受けた小児を対象とした。対象児が3歳、4歳、5歳、6歳(いずれも誕生日から6か月以内)の時点で、それぞれ3 mL採血し、百日せきPT、百日せきFHA、ジフテリア、破傷風、弱毒及び強毒ポリオウイルス1、2、3型に対する抗体価を測定する。併せて百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリの罹患状況も調査する。

目標症例数は、初回免疫でテトラビック®を接種した群50人、および初回免疫でクワトロバック®を接種した群50人とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施する。採血された血液検体は、研究終了後に廃棄する。また、本研究の目的以外に

血液検体を使用することはしない。本研究では、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たとしても、それは実施医療機関のみで管理され、研究の結果として公表される場合も個人情報はずべて削除される。本研究では、研究対象者の記載を被験者識別コードで特定するなど、個人情報保護について十分配慮している。

C. 研究結果

開発治験に参加いただいた施設の協力をいただき、対象者のうち3歳になった児がクワトロバック接種群32名、テトラビック接種群1名登録され採血が完了している。

D. 考察

わが国は世界に先駆け開発したDTaP-sIPVの接種を開始した。本研究で、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明らかにでき、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。

E. 結論

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する研究が開始できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Okada K, Miyazaki C, Kino Y et al : Phase II and III Clinical Studies of Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Vaccine Containing Inactivated Polio Vaccine Derived from Sabin Strains (DTaP-sIPV). J Infect Dis (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者：吉田 弘（国立感染症研究所）

研究協力者：滝澤 剛則（富山県衛生研究所）

世良 暢之（福岡県保健環境研究所）

山崎 謙治（大阪府立公衆衛生研究所）

中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）

高橋 雅輝（岩手県環境保健研究センター）

小川 知子（千葉県衛生研究所）

堀田 千恵美（千葉県衛生研究所）

山下 育孝（愛媛県立衛生環境研究所）

筒井 理華（青森県環境保健センター）

古川 紗耶香（青森県環境保健センター）

佐々木 顕（総合研究大学院大学）

田中 智之（堺市衛生研究所）

内野 清子（堺市衛生研究所）

宇宿 秀三（横浜市衛生研究所）

岩切 章（宮崎県衛生環境研究所）

神保 達也（浜松市保健環境研究所）

研究要旨 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。次年度以降下水定点を増やしウイルス監視を継続する予定。

A. 研究目的

我が国は2012年9月より生ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPV）に切り替えを行った。ポリオ感染のほとんどは不顕性であるため、ウイルスがヒト集団中に侵入した場合、効率よく早期探知する必要がある。環境サーベイランスは、環境水（下水、河川水）から、ヒト集団に循環する腸管系ウイルスを、顕性、不顕

性にかかわらず検出する高感度なサーベイランス手法である。本研究では以下を行う。

- (1) 全国レベルで下水定点を設定し流入下水中のポリオウイルス監視することを目的とする（3年間）。
- (2) 下水定点設置時の課題について整理する。
- (3) 既存のサーベイランスシステムと下水調査を比較検討し、ポリオウイルスが環境水より検

出された場合のレスポンス案の検討を検討すること。

(4) IPV切り替え後のポリオ発生リスク研究。

B. 研究方法

(1) 調査地点

既に先行研究で下水調査を開始している福岡県（2定点）、富山県（1定点）、大阪府（2定点）に加え、2012年10月より岩手県（1定点）の下水処理場定点にて流入下水採水を月1回実施。各地点の下水処理場は10-40万人をカバーしている。2012年度末までに青森県、横浜市、堺市、千葉県、宮崎県、浜松市、和歌山県でも開始すべく準備中である。

(2) 下水流入水からのウイルス検出法

下水流入水（500ml-1L）を、4℃で3000rpm、30分間粗遠心後、上清に塩化マグネシウムを添加（最終濃度0.05M）、pH3.5に調整後、陰電荷膜を用いてろ過（ウイルス吸着）、吸着後、膜より3%ビーフエキストラクト存在下でウイルス誘出を行い100倍濃縮液を得た（図1）。大阪府は約

200mlの下水を用いポリビニルピロリドンによる濃縮を行った。

濃縮産物をウイルスに対する感受性の異なる3-6種類の培養細胞に0.05-0.1mずつ接種した。分離株は中和試験法、或いはPCR-ダイレクトシーケンスにより同定した。

(3) 発生動向調査事業病原体検出情報（IASR）との比較

IASRより得られたポリオウイルス分離・検出結果と下水調査結果を比較した。

(4) 流行予測調査事業ポリオ感染源調査との比較（岩手県）。

2012年10月末にポリオ感染源調査により健康児から採取した糞便検体（64検体）からのウイルス分離結果と、同時期の下水調査を比較した。

(5) 下水定点設置時の課題の整理。

WHOガイドラインによれば10-30万人を対象とする下水処理場からの採水を示している。日本で導入する場合の課題について、下水定点設置予定箇所の研究協力者よりヒアリングを行った。

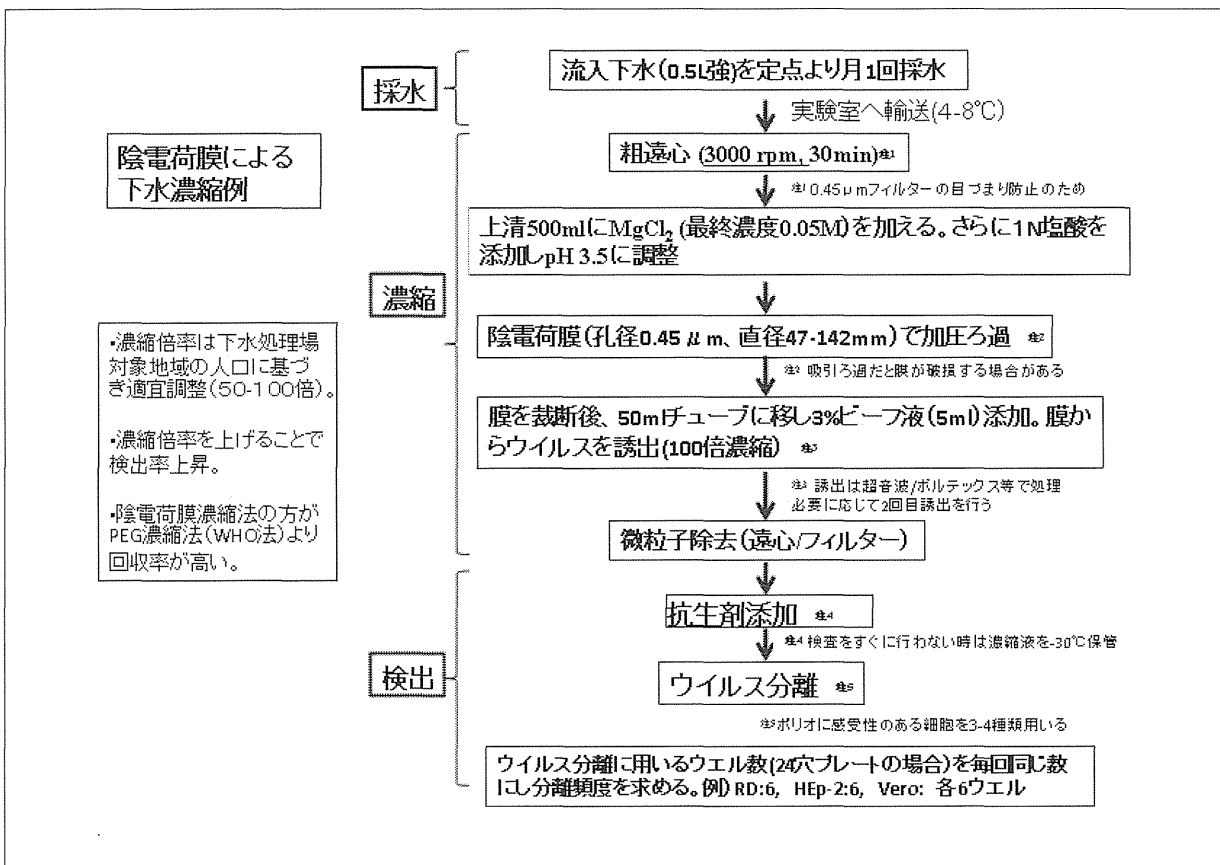


図1 下水流出水からのウイルス検出法

(6) IPV導入後のポリオ検出時の対応についてレビュー。

IPV導入国のポリオサーベイランスガイドラインをウェブ上、或いは直接関係者にコンタクトすることにより入手、レビューを行った。そして我が国の現行法と比較を行い、論点を整理しガイドライン作成を試みた。

(7) OPV停止後のワクチン由来株によるポリオ発生リスクに関する研究。

OPV停止後、OPV由来株による流行の可能性を各疫学パラメータに対して確率モデルにより検討した。

C. 研究結果

(1) 下水からのポリオワクチン株検出と発生動向調査との比較

国内4か所の下水処理場（富山、大阪、岩手、福岡県）を定点とし、ポリオ検出を行ったところ、2012年6月以降（2013年1月まで）流入下水からワクチン株の検出は見られない。発生動向調査によるポリオワクチン株検出と比較したところ、富山県、福岡県では下水から1カ月遅く検出された。他方、大阪府は下水が3月に対し発生動向では6月が最後の検出であった（表1）

なお発生動向調査事業によれば2012年9月末が我が国の最後のワクチン株検出であり、上記の定点以外の地域からの報告である（2013年1月31日現在）。

(2) 流行予測事業感染源調査との比較（岩手県）

岩手県で実施した糞便調査と下水調査の比較の結果、感染源調査（64糞便）よりCA9（3株）、流入下水（500ml、x100濃縮物を8ウエルに接種）

よりE6（2株）、E7（5株）が分離された。

(3) 下水定点設置時の課題の整理。

先行研究に加え下水定点を追加するにあたり、研究協力者から得た課題を整理した。

対象人口が10-30万人の流域下水道より採水する場合、様々な自治体（含む保健所設置政令市）で下水道網を利用する場合がある。ポリオウイルス検出時に、対策の必要性が生じる場合は、感染症法15条施行規則8条（積極的疫学調査）の適応が想定されるが、同法は患者発生を前提、かつ対策に関わる事務が政令市に委嘱されている。そのため下水調査主体が都道府県/政令市の別により、検出時の対策について流域自治体間の連携について、検討する必要性が認められた（図3）。

(4) IPV導入後のポリオ検出時の対応について

WHO/EURO,HQが作成したガイドライン（図2）、そしてフランス、スイス、フィンランド、イスラエル、オランダ、オーストラリアが作成しているガイドラインを参考にIPV使用国におけるポリオウイルス検出時の対応を表に取りまとめた。これらの国々では高い接種率（95%以上）と抗体保有率（90%以上）を背景に、ヒトから検出された場合は、接触者調査を行い、必要に応じてIPV接種勧奨するものとしている。

下水からVDPV/野生株が検出された時、広範なポリオ伝播を確定した場合も、原則IPV接種を検討するものとしている。なおワクチン株の場合は対応を行わないとしている（表2）。

なおいずれの国も患者届出、疾患サーベイランス（AFP：急性弛緩性麻痺、エンテロウイルス感染症）の補完的役割として環境サーベイランスを位置づけている。

表1 2012年に実施した環境サーベイランスによるポリオワクチン株検出時期

	採水地点	対象人口	ワクチン株ポリオの最後の検出時期(2012年)	
			下水調査	発生動向(不顕性)
福岡県	2か所	各約18万人	5月	4月
大阪府	2か所	約40万人と8万人	3月	6月
富山県	1か所	約20万人	6月	5月
岩手県	1か所	約27万人	2012年10月に開始。 ポリオ未検出	検出せず

参考: 9月1日以降のワクチン株ポリオ検出報告(いずれも不顕性例)=4例。うち3例は8月にOPV接種歴あり(出典: 2013.1.17現在、病原体検出報告システム)。