

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）
分担研究報告書

近年導入されたワクチンと定期接種化を検討中のワクチンの有効性に関する研究

研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科学）
共同研究者：田中 敏博（JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科）
共同研究者：笠井 正志（長野県立こども病院総合小児科）
共同研究者：福島 慎二（東京医科大学病院感染制御部）
共同研究者：山本 裕子（吉備医師会）
共同研究者：三宅 真砂子（吉備医師会）
共同研究者：上田 美子（吉備医師会）
共同研究者：高杉 尚志（吉備医師会）
共同研究者：田中 孝明（川崎医科大学小児科学）

研究要旨

本分担研究では、近年導入されたワクチンや定期接種化を検討中のワクチンの有効性について検討した。インフルエンザ菌 b 型（Hib）と小児用肺炎球菌ワクチンについては、多施設共同・前向き症例対照研究を計画し準備が整ったが、緊急接種促進事業による全国的なワクチン費用の公費助成が 2011 年から始まり、接種率が上昇するにともなって、Hib と肺炎球菌による侵襲性感染症の発生は大幅に減少した。両ワクチンの素晴らしい予防効果を実証するものではあったが、症例対照研究には症例の登録ができなかった。水痘とムンプスのワクチンは現状では任意接種であるが、2013 年 4 月から公費助成が始まった岡山県総社市において、公費助成前後の患者発生動向を調査し、接種率の向上によりどの程度流行が制御されるかの観察研究を計画した。公費助成開始前 8 年間のデータを解析した結果、水痘は毎年 300 人前後の患者数が受診していたが、ムンプスは流行の年較差があった。水痘は免疫不全宿主が罹患すると重症化し、その症状経過はしばしば非定型的であり、早期の診断や治療が難しい場合は多い。免疫不全宿主には生ワクチンが接種できないことも相まって、社会防衛、健康弱者保護の観点からも、定期接種として広くワクチンを普及させることの重要性が再確認された。乳幼児期に頻度の高い疾患であるロタウイルス胃腸炎については、静岡県においてインターネットを介した症例登録システムを構築した。入院症例の情報を解析することにより、ワクチンの有効性を検討する。

A. 研究目的

わが国で 2008 年に承認されたインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチン、2010 年に承認された小児用肺炎球菌ワクチンは、緊急接種促進事業（2010 年）により 2011 年から両ワクチンとも全国的な公費助成が始まった。それにともなって接種が普及し、これらのワクチンで予防できる髄膜炎をはじめとした侵襲性細菌感染症の発生は減少することが予想された。また、従来から国内で任意接種として使われていた水痘ワクチン・ムンプスワクチン、2011 年以降接種が可能となったロタウイルスワクチンについても、2013 年 3 月に衆議院・参議院から発出された「予防接種法の一部を改正する法律案に対する附帯決議」の内容を踏まえて、定期接種化についての評価・検討が行われている。2013 年 4

月に予防接種法の一部改正され、予防接種に関する新たな評価・検討組織である厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会が発足し、予防接種に関する様々な事項が精力的に検討される状況の中で、近年導入されたワクチンや定期接種化を検討中のワクチンの有効性について検証することは重要であり、その結果を予防接種行政への提言として活かすことを目的とした。

B. 研究方法

（1）Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

両ワクチンの有効性およびその他の罹患に関連する因子について検討するため、全国の医療機関を対象とした多施設共同・症例対照研究を計画した。対象症例は、インフルエンザ菌また

は肺炎球菌による侵襲性感染症（血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起原菌が分離された感染症）により調査医療機関に入院した5歳未満の小児とする。各対象症例に対し、性・年齢が対応する小児2人を対照として登録する。症例の原因菌、莢膜血清型、診断病名、発症日、病状経過を調査し、また症例・対照のワクチン接種状況、出生状況、基礎疾患、生活環境、栄養方法などを情報収集する。多変量解析の手法を用い、背景特性を調整した侵襲性感染症罹患に対するワクチン接種のオッズ比（OR）を算出し、ワクチン有効率（ $[1-OR] \times 100\%$ ）を推定する。また、ワクチン以外の関連因子について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科での承認を得た。

（2）定期接種化を検討中のワクチンに関する研究

水痘ワクチン・ムンプスワクチンは数十年にわたって、ロタウイルスワクチンは2011年11月以降、ともに任意接種としてわが国で使用されている。ワクチンギャップの解消を目指す昨今の世論の中で、これらワクチンの接種率は上昇しており、現時点での疾病負担を明らかにしておくことが、定期接種として広く普及した場合に有効性を検証するための基礎データとして用いることができる。

2013年4月から、5歳未満児に対して水痘ワクチン（4,000円）とムンプスワクチン（3,000円）の公費助成が開始された人口約67,749人（2013年8月末時点）の岡山県総社市において、公費助成導入前の水痘とムンプスの疾患発生動向を解析した。総社市に居住する乳幼児の約7割が受診すると推定される4つの小児科標榜クリニックにおいて、2005年度から2012年度まで過去8年間にわたっての両疾患による受診患者全数を調査した。また、今後も同様の方法で患者数の調査を継続する。

水痘は免疫不全宿主、特に細胞性免疫が低下した者が罹患した場合は重症化の頻度が高く、しばしば致命的であることがよく知られている。一方、免疫不全宿主は水痘の免疫を有さないことがわかっているにもかかわらず、生ワクチンである水痘ワクチンは接種できない場合も多い。予防接種を広く普及させることによって社会での当該疾患流行を阻止し、ワクチンを接種できない健康弱者を守ることができる。その観点から、免疫不

全宿主における水痘の病像について文献的考察を加えた。

ロタウイルスについては、静岡県における調査を計画した。医療機関から、後方視的および前方視的に経年的にロタウイルス胃腸炎による入院症例を登録する。インターネットを介したシステムを構築し、各医療機関の担当者が入力を行う。調査項目としては、年齢、性別、ワクチン接種歴、合併症、転帰などである。ロタウイルスワクチン導入前後、そして今後の患者データについて解析する予定である。

（倫理面への配慮）

現状では受診患者数のみの調査や文献的考察、サーベイランスシステム構築の計画段階であるが、研究実施に伴い必要に応じて倫理委員会での承認を得る。

C. 研究結果

（1）Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

緊急接種促進事業により2011年から国内大多数の地域で公費助成が行われ接種率は上昇し、Hib・肺炎球菌ともすでに患者数は大幅に減少したことが判明した。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究（研究代表者：庵原俊昭）」では、全国10道県で小児期細菌性侵襲性感染症の全数調査が行われており、本研究報告による2011年の全国の年間発症総数推計値はHib 髄膜炎177例・肺炎球菌髄膜炎111例、2012年の推計値はHib 髄膜炎31例・肺炎球菌髄膜炎40例であった。緊急促進事業が始まる前は、毎年Hib 髄膜炎四百数十例、肺炎球菌髄膜炎150例以上が報告されていたのと比較すると大幅な減少であった。小児の細菌性髄膜炎の入院治療を行う医療機関は、県の人口規模にもよるが、各県に10数施設以上はあることを考えると、個々の医療機関では年間患者数が零のところが多くなってしまい、実質的に症例登録はできなかった。

（2）定期接種化を検討中のワクチンに関する研究

総社市での水痘とムンプスワクチンの公費助成導入前における、両疾患の発生動向は図1に示す通りであった。水痘は毎年300人前後の患

者が受診していた。ムンプスは 2006 年度と 2011 年度に流行があったが、水痘に比して、患者発生数に年較差があった。

免疫不全宿主における水痘の病像について、これまでの文献報告を検討した。白血病や悪性腫瘍、臓器移植後、ネフローゼ症候群、膠原病などの患者は、疾患やその治療の影響により免疫不全状態にある。そしてこれら免疫不全宿主では、水痘带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) 感染症が重症化しやすい。重症化の徴候として、新しい発疹の出現が長く続くこと、大型の水疱疹、出血性発疹、肺炎の合併などが知られているが、重症水痘の病型はそれだけではない。病初期には特徴的な皮疹が出現せず、水痘とは気付かれずに経過する症例が存在する。そのような症例で、しばしば認められる初発症状は激しい腹痛あるいは腰背部痛である。画像検査や消化管内視鏡検査を行っても原因を特定することができず、基礎疾患の病状悪化の可能性や鑑別疾患について精査をしているうちに日数が経過し、皮疹が出現して水痘を疑った時点ではすでに多臓器不全や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intra-vascular coagulation, DIC) を合併しており、抗ウイルス薬などによる治療を行っても病状の改善は認められずに致死的な経過をたどる場合も多い。教科書的には系統だった詳細な記載は見当たらないが、国内外で多くの論文報告が成されている。国内での報告症例を表 1 に、海外での関連論文を表 2 に示した。ただし、一覧表に含まれる症例の中には、免疫不全宿主という特性上、新たな感染か再活性化であるかは判定困難な場合も多かったので、初感染としての水痘のみならず、再活性化による播種性 VZV 感染症の初発症状が腹痛・腰背部痛と考えられる症例も存在した。激しい腹痛あるいは腰背部痛が初発症状で、その後発疹が出現するまでの日数は様々であるが、数日前後の場合が多かった。病期の進行とともに DIC や多臓器不全を合併したが、腹痛・腰背部痛が始まった初期には、末梢血中の血小板数やその他血液検査所見には異常を認めないこともしばしばであった。腹痛や腰背部痛で発症した時点では、発熱を伴っていない症例も多かった。少なくとも、病初期から高熱が主症状の病像ではなかった。数日の経過で、肝機能障害、DIC、肺炎などを呈した。意識障害やけいれん、視力低下を来した症例もあり、中枢神経症状の合併を認める頻度は比較的高かつ

た。予後については、致死的な経過をたどる場合の病状の増悪は速く、死亡例では 5 日以内に死に至る症例が多かった。発疹が出現する前に死亡した症例もあった。早期の抗ウイルス薬投与により病状経過を改善できた症例はあったが、本症では発疹が出現した時点ですでに合併症をきたしている場合が多く、抗ウイルス薬による治療開始のタイミングの見極めは容易ではなかった。

静岡県におけるロタウイルス胃腸炎入院症例のサーベイランス調査については、インターネットを介した症例登録システムを構築した。今後、各医療機関からの症例を集積し、データ解析を行う。

D. 考察

Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究では、これらのワクチンで予防できる髄膜炎など侵襲性細菌感染症が、緊急接種促進事業での公費助成の普及により接種率が向上することによって患者発生がほとんど見られない状況となり、症例の登録にいたれなかった。したがって、症例対照研究は実施できなかったが、「有効なワクチンが普及すれば疾患は制御される」ということは実証された。これらワクチンを定期接種化した海外諸国でも同様の事象が確認されており、子どもたちを細菌による侵襲性感染症から守ることのできるワクチンであるという評価は再確認された。

ワクチン普及の効果を評価する手法として、全数報告によるサーベイランス調査はもちろん有用であるが、サーベイランスの質が確保されていないと報告漏れが存在する可能性を否定できない。その点、今回実施を計画した症例対照研究は、一定の接種率の状況下ではワクチンによる予防効果の判定に有用であり、海外でも近年ロタウイルスワクチンなど多くの研究報告が成されている。今後同様の研究を実施するに際しての注意点としては、昨年度の本分担研究で報告した倫理的事項にも配慮した対照症例の登録方法、健康保険収載が無く一般の医療機関で通常は実施していない原因微生物のタイプの判定 (Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究では、原因菌の荚膜血清型の特異性) が必要なことなどについて考慮する必要がある。

ワクチンの公費助成導入前の患者発生状況については、総人口が 7 万人足らずの総社市で、

受診する子どもたちの約 7 割程度をカバーすると推測される全数調査を行った。水痘は毎年ほぼ一定数の受診患者数であったが、ムンプスは流行による年較差が認められた。2013 年 4 月に両ワクチンの公費助成が始まり、ワクチンの接種率は向上することが予想される。今後の両疾患による受診患者数の推移に注目したい。

免疫不全宿主では、原因不明の激しい腹痛・腰背部痛で発症する症例をはじめとして、早期に適切な治療を開始することが困難な症例は多い。また、抗ウイルス薬による治療を行ったとしても、十分な効果が期待できない重症例も数多く存在する。基礎疾患や治療薬の影響により免疫抑制状態にありながら、通常に近い日常生活を営む者の数は、医学の進歩にともない現代社会においては増加している。そして、免疫不全宿主自身に対しては水痘生ワクチンを接種することができない場合も多い。彼らを VZV 感染症の脅威から守るためには、集団免疫効果 (herd immunity) を高めて社会で VZV が流行しないようにすることが有効な対処策である。そのためには、水痘ワクチンの普及すなわち定期接種化が不可欠である。

静岡県で実施するインターネットを介した症例登録システムによるロタウイルス胃腸炎入院症例のサーベイランス調査については、ワクチン接種歴の有無による入院数や重症度の差異について検討する予定である。

E. 結論

症例対照研究による検証を行うことはできなかったが、Hib ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの接種率が向上し、両細菌による侵襲性感染症は著明に減少した。小児が多く罹患する水痘・ムンプス・ロタウイルスについては、定期予防接種化に向けて議論が行われており、ワクチンの有効性について研究をさらに進めたい。水痘は、免疫不全宿主では非定型的な経過で急激に病状が増悪し死に至る場合がある。生ワクチンを接種することができない免疫不全宿主は医学の進歩とともに増加しており、彼らを疾病から守るためにも、ワクチンの普及は意義が大きい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中野貴司 . ポリオワクチン . 化学療法の領域、2013;29(2):219-227 .
- 2) 中野貴司 . 新しく国内に導入された不活化ポリオワクチン . 医薬ジャーナル、2013;49(8):1925-1934 .
- 3) 中野貴司 . 免疫不全宿主の重症水痘 ~ 原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意 . 病原微生物検出情報 (月報) Infectious Agents Surveillance Report (IASR)、2013; 34(10)(No.404): 290-292 .
- 4) 中野貴司 . インフルエンザワクチンの有効性、副反応 . 菅谷憲夫 編、インフルエンザ診療ガイド 2013-2014 2013; 123 -131 .

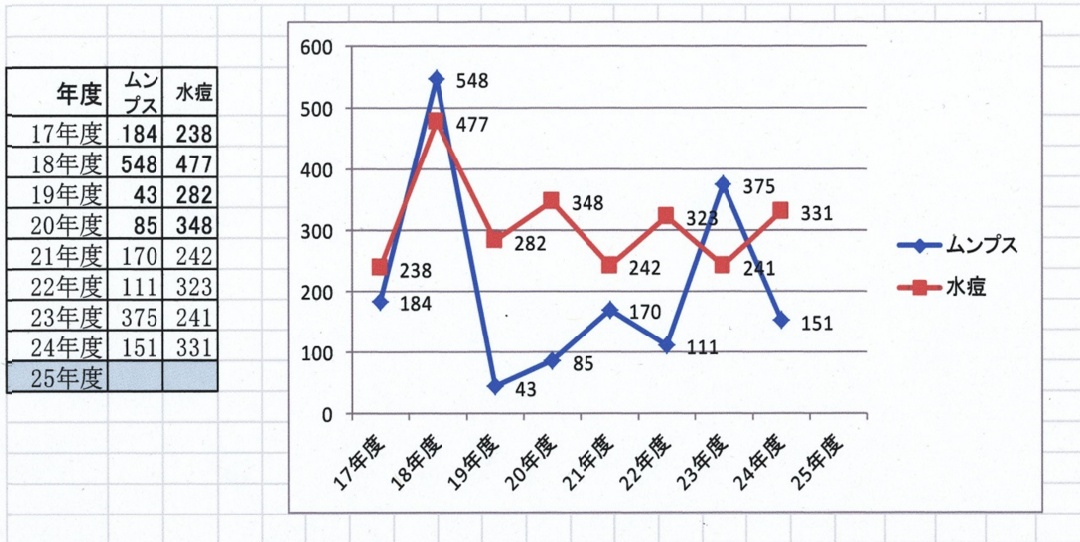
2. 学会発表

- 1) 中野貴司 . 第 28 回日本環境感染学会総会 . シンポジウム 13 “ウイルス感染症とワクチン” 「インフルエンザワクチン」. 2013 年 3 月 1 日、横浜 .
- 2) 中野貴司 . 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会 合同学会 . シンポジウム 9 “予防接種 世界標準を目指して” 「成人に接種するワクチン (医療関係者を含む)」. 2013 年 6 月 5 日、横浜 .
- 3) 中野貴司 . 第 28 回日本国際保健医療学会学術大会 . フォーラム “グローバルヘルスにおける母子保健 ~ 変わってきた課題 ~ Life Stage 別の視点 ~” 「予防接種の役割と課題」. 2012 年 11 月 2 日、名護 .
- 4) 中野貴司、田中孝明、尾内一信 . 第 26 回岡山市医師会医学会 . 岡山県予防接種センター ~ 開設して 2 年間の活動報告 . 2013 年 11 月 16 日、岡山 .
- 5) 福島慎二、中野貴司、清水博之、水野泰孝、濱田篤郎 . 第 17 回日本ワクチン学会学術集会 . 日本人成人に対する不活化ポリオワクチン追加接種の免疫原性 . 2013 年 12 月 1 日、津 .
- 6) 田中孝明、中野貴司、寺田喜平、尾内一信 . 第 17 回日本ワクチン学会学術集会 . 岡山県予防接種センターの活動状況 . 2013 年 12 月 1 日、津 .

H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

図1. ムンプス・水痘患者の年度別受診者数



(2005年4月～2013年3月 市内4小児科クリニックによる集計)

表1. 腰痛・腰背部痛が初発症状であった重症水痘の国内報告例

症例	年齢/性	初発症状	合併症	基礎疾患	転帰	参考文献
1	3/M	腰痛	DIC	ALL治療中	死亡(5日)	石川順一, 他, 臨床小児医学 28: 385-390, 1980
2	8/F	腰痛	DIC	AML発現時	死亡(2日)	
3	4/F	腰痛	DIC	ネフローゼ治療中	生存	
4	5/M	腰痛、腹痛	けいれん、肝不全、DIC	ネフローゼ治療中	死亡(5日)	川西紀昭, 他, 北里医学 20: 463-466, 1990
5	37/M	腰背部痛、発疹	肝機能障害、DIC、腎機能障害	腎移植後	生存	荒木俊江, 他, 重井医報 14: 29-32, 1992
6	26/M	腰痛	視力障害、意識障害、脳の出血性梗塞、肝機能障害	再生不良性貧血、骨髄移植後	生存	濱西 徹, 他, 臨床血液 39: 53-58, 1998
7	6/F	腰痛	肺炎	ALL治療中	生存	加藤亜紀子, 他, 小児科臨床 52: 1799-1803, 1999
8	30/M	上腹部痛、背部痛、発疹	腎不全	CML、骨髄移植後	死亡(3日)	Yagi T, et al., Bone Marrow Transplantation 25: 1003-1005, 2000
9	32/M	上腹部痛	血小板減少、消化管出血	ALL、骨髄移植後	生存	
10	49/M	心窩部痛、発熱	DIC、肝機能障害	MDS、骨髄移植後	生存	小林 光, Herpes Management 5: 7, 2001
11	19/M	腰部痛	DIC、肝炎	潰瘍性大腸炎治療中	生存	畑 泰子, 他, 近畿大学医学部雑誌 26: 345-348, 2001
12	17/M	上腹部痛、背部痛	肝機能不全	再生不良性貧血、骨髄移植後	生存	
13	40/M	上腹部痛	食道潰瘍、胃潰瘍	AML、骨髄移植後	生存	Itoh M, et al., Tohoku J Exp Med 195: 61-63, 2001
14	9/M	背部痛	肝機能障害、出血性水疱	パーキッリンパ腫治療中	生存	岩井朝幸, 他, 日本小児血液学会雑誌 16: 27-30, 2002
15	8/M	腰痛	肝機能障害、DIC	ネフローゼ治療中	死亡(3日)	清水真樹, 他, 日本小児科学会雑誌 106: 707, 2002(学会抄録)
16	7/F	腰背部痛	肝炎、DIC	アレルギー性紫斑病、副腎皮質ステロイド薬投与中	生存	磯島 豪, 他, 神奈川医学会雑誌 30: 197, 2003(学会抄録)
17	13/F	腰痛、紅斑	血球貪食症候群、多臓器不全	SLE治療中	死亡(1月)	稲葉慎一郎, 他, 第47回日本リウマチ学会総会, 2003(学会抄録)
18	24/M	胸痛、上腹部痛	肝機能障害、血小板減少	腎移植後	生存	大森多恵, 他, 日本小児腎不全学会雑誌 24: 248-249, 2004
19	46/M	上腹部痛、発熱	食道粘膜病変、胃潰瘍	骨髄増殖性疾患、骨髄移植後	生存	Takatoku M, et al., Internal Medicine 43: 861-864, 2004
20	7/M	腰痛、腹痛	肝機能障害、DIC、肺炎、肺炎、急性腎不全、ARDS	ネフローゼ治療中	死亡(3月)	中林洋介, 他, 小児感染症 17: 309-313, 2005
21	20/M	背部痛、発疹	肝機能障害、DIC	慢性肉芽腫症、クローン病治療中	死亡(4日)	田中香織, 他, 臨床とウイルス 33: 67, 2005(学会抄録)
22	32/F	腰背部痛、発熱、発疹	DIC	腎移植後	生存	松田浩明, 他, 移植 40: 474-476, 2005
23	5/F	上腹部痛	DIC、肝炎	ALL	死亡(3日)	Matsuzaki A, Pediatr Hematol Oncol 25: 237-242, 2008
24	43/M	腰痛、発熱	肝機能障害、肝炎、DIC	腎移植後	生存	岩井友明, 他, 今日の移植 22: 357-359, 2009
25	54/M	上腹部痛	腸閉塞、消化管粘膜の発赤やびらん、腹腔・上腸間膜動脈根付近の脂肪濃度上昇	多発性骨髄腫、自家末梢血幹細胞移植後	生存	山田聡志, 他, 日本消化器病学会雑誌 107: 1947-1955, 2010
26	18/F	腰痛	肝機能障害、血小板減少	SLE治療中	生存	斉藤理恵, 他, 福島医学雑誌 61: 18-23, 2011
27	40/M	腰痛、発熱、発疹	急性肝炎、DIC	潰瘍性大腸炎治療中	死亡(4日)	小川浩平, 他, 皮膚の科学 10: 71-75, 2011
28	13/M	上腹部痛	ウイルス性食道炎、脳炎	ALL、骨髄移植後	生存	金澤 崇, 他, 日本小児血液学会雑誌 15: 202-205, 2001
29	36/M	上腹部痛	肝壊死、DIC、ARDS	CML、骨髄移植後	死亡(3日)	葉師神芳洋, 他, 感染症学雑誌 78: 64-69, 2004
30	15/M	右上腹部痛	多臓器不全	AML、臍帯血移植・骨髄移植後	死亡(5日)	西倉紀子, 他, 日本小児血液学会雑誌 20: 596-599, 2006
31	67/M	上腹部痛	胃粘膜の潰瘍性病変と十二指腸球部びらん	MDS、骨髄非破壊的臍帯血移植後	生存	小沼祐一, 他, 旭川赤十字病院医学雑誌 23/24: 65-69, 2010
32	48/M	腰痛、便秘	偽性腸閉塞	AML、骨髄移植後	生存	谷田恵美子, 他, 日本消化器病学会雑誌 110: 839-845, 2013

DIC: 播種性血管内凝固症候群, ARDS: 急性呼吸窮迫症候群, ALL: 急性リンパ性白血病, AML: 急性骨髄性白血病, CML: 慢性骨髄性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群, SLE: 全身性エリテマトーデス

表2. 海外関連論文一覧

著者	雑誌名	巻・頁・年
Doki N, et al	Transpl Infect Dis	15: 314-8, 2013.
Robert E, et al	N Engl J Med	318: 1669-79, 1988.
Muñoz L, et al	Med Clin (Barc)	111: 19-22, 1998.
Kim SH, et al	Pediatr Dermatol	16: 208-10, 1999.
Szabó F, et al	Bone Marrow Transplant	26: 231-3, 2000.
McIlwaine LM, et al	Clin Lab Haematol	23: 253-4, 2001.
de Jong MD, et al	Lancet	357: 2101-2, 2001.
Hyland JM, et al	Anesth Analg	97: 1117-8, 2003.
Leena M, et al	Scand J Gastroenterol	41: 242-4, 2006.
Rau R, et al	Pediatr Infect Dis J	27: 265-8, 2008.
Balkis MM, et al	Int J Infect Dis	13: e93-5, 2009.