

2014-20012A

**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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)**

**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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成27年(2015) 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……………	1
大石 和徳	

II. 分担研究報告書

1. 麻疹・風疹

1) 麻疹、風疹、先天性風疹症候群の発生動向と麻疹・ 風疹排除に向けた研究……………	17
多屋 馨子 他	
2) CRSの短期予測……………	28
大日 康史 他	
3) 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……………	31
平原 史樹 他	
4) CRSのサーベイランス強化および適切なフォローアップに 関する研究……………	36
砂川 富正 他	

2. 水痘・ムンプス

5) 水痘・おたふくかぜの流行解析法の確立……………	45
庵原 俊昭 他	
6) 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……………	50
吉川 哲史 他	
7) 水痘ワクチン製剤の遺伝子レベルの解析……………	54
井上 直樹	
8) 水痘ワクチンの力価測定に関する研究……………	58
森 康子 他	
9) ムンプスウイルスの流行解析ならびに病原性発現の 分子機構解析……………	60
木所 稔 他	

3. 日本脳炎

10) 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの接種動向に関する研究： 第3報（福岡市：平成26年度）……………	67
宮崎 千明	

4. ポリオ	
11) 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	73
岡田 賢司 他	
12) 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	76
吉田 弘 他	
5. ロタウイルス	
13) 腸重積サーベイランス経過報告	83
砂川 富正 他	
14) 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	90
齋藤 昭彦	
6. Hib・肺炎球菌	
15) 肺炎球菌ワクチン（PPSV23、PCV7、PCV13）及び インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンの免疫原性と その評価法に関する研究	93
明田 幸宏 他	
16) 肺炎球菌の分子疫学解析とCapsular Switchingに関する研究	96
生方 公子 他	
17) 結合型ワクチン普及後のインフルエンザ菌・肺炎球菌の 細菌学的研究	100
石和田 稔彦	
18) 北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向	102
富樫 武弘 他	
19) 川崎市内における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の サーベイランス状況及び肺炎球菌の血清型分布状況	105
岡部 信彦 他	
7. 百日咳	
20) 定着因子パータクチンを欠損する百日咳流行株に 関する研究	109
蒲地 一成 他	
21) 百日咳の実験室診断法の確立 Loop mediated isothermal amplification（LAMP）法と血清診断法 平成26年度3年間の 研究成果	113
中山 哲夫 他	

8. ワクチンにより予防可能な疾患 (VPD) のサーベイランスの構築	
22) 福島県内における小児重症感染症等の前方視的発生動向調査に関する研究	117
細矢 光亮	
9. ワクチンのリスクコミュニケーション	
23) 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	119
吉川 肇子 他	
24) 「メディアを活用した新たな予防接種啓発活動の試み」に関する研究	121
岡部 信彦 他	
10. 国際会議情報・累積予防接種率調査	
25) 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な疾患に関するTAG会議および米国ACIPへの出席	127
岡部 信彦	
26) BCGワクチン、3種混合ワクチン (DPT)、4種混合ワクチン (DPT-IPV)、ヒブワクチン (Hib)、小児用結合型肺炎球菌ワクチン (PCV)、麻疹・風疹混合ワクチン (MR) 1期接種の全国累積接種率調査：2014年度調査報告	133
崎山 弘 他	
27) 日本脳炎ワクチン1期、麻疹・風疹混合ワクチン (MR) 2期接種の全国累積接種率調査：2014年度調査報告	142
崎山 弘 他	
資料1 自治体における風しん発生時対応ガイドライン	147
資料2 都道府県における麻しん風しん対策会議等に関するガイドライン	175
資料3 予防接種で予防可能な疾患の年齢群階級別報告数 2014年	191
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	195
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	203

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

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター長）

研究要旨

<麻疹・風疹>

研究分担者：多屋馨子

- 2014年にアジア諸国（主にフィリピン）からの輸入例を発端として、麻疹の地域流行が発生した（患者報告数463名（暫定値））。小児と成人が半々で、予防接種歴無しが約半数を占めた。しかし、全国の保健所・医療機関・地方衛生研究所等の関係部署が連携した「1名発生したらすぐ対応」の実践と、予防接種率の向上により2007～08年頃に見られた年間1万人を越える大規模流行には至らずに終息した。今後は海外での麻疹の流行状況を監視し、流行国に渡航する前にワクチン歴を確認し、1歳以上で未接種あるいは1回接種の場合は接種後に渡航するなど、海外での感染予防と輸入されても広がらないように予防接種率を高く維持することが重要である。一方、風疹については、2013年に見られた14,000人を越える大規模な流行は終息し、2014年の患者報告数は321名（暫定値）であった。しかし、2012～2013年の風疹流行の影響で、2014年第40週までに45名が先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome: CRS）と診断された。先天性風疹感染（congenital rubella infection: CRI）や流産に至った場合は報告対象ではないこと、生後しばらくしてから症状が現れた場合、CRSと診断されていない場合があること等から更に多くの胎児が影響をうけたことが想定される。CRS児の母親の予防接種歴は8割が無し、あるいは不明であったが、2割は1回の予防接種歴があったことから、女性は幼児期の接種を含めて、妊娠前に2回の風疹含有ワクチン（麻疹風疹混合ワクチンを推奨）の接種を受けておくことが推奨された（職場における風しん対策ガイドライン）。2013年3月28日に風疹に関する特定感染症予防指針が告示（同年4月1日に施行）されたが、早期にCRSの発生をなくすとともに、2020年度までに風疹の排除を達成することが目標に掲げられた。抗体保有状況調査（予防接種法に基づく調査）では、成人男性に多数の感受性者が蓄積されたままである。今後、風疹の国内流行を起ささないためには、成人男性が免疫を獲得する仕組みを構築することが重要である。

研究分担者：大日康史

- 2012-2013年の風疹の流行を受けてその後の先天性風疹症候群（CRS）の発生が懸念された。その短期的な予測モデルが昨年度研究で提示されたのでその事後的な評価を行う。CRSのリスクは、1) 妊娠するであろう年齢での女性の風疹罹患率、2) その年齢での妊娠する比率、3) 妊娠週に応じたCRSのリスク、で構成される。妊娠週毎のCRS発症のリスクは、先行研究を引用する。評価は、2013年40週までのデータを用いて2013年41週以降及び2014年の発生数を予測することで行った。サンプル外での予測においても、実際の発生数と本手法での予測数は近似しており、本手法の精度は高いと判断された。

研究分担者：平原史樹

- 2014年における風疹流行に関しては本邦では近年にはみられない風疹症例が激増し顕著な流行が生じた昨年の2013年初頭からの状況に比して顕著な症例増加は見られず、いったん平定化した。しかしながら昨年、多くの先天性風疹症候群事例が発生した背景を考えると、いまだ本邦においては先天性風疹症候群の発生リスクは回避される状況にはいたっていない。2004年の先天性風疹

症候群ゼロを目指した厚生労働研究班の緊急提言で実現に至った事案は認められるものの、接種の推進だけは該当した世代の認識、自覚、さらにはその支援システムもあわせワクチン接種を推進しない限り効果は期待できない。2014年においては産婦人科に設けられた風疹罹患妊婦の2次相談窓口では真正の風しん感染症例はほとんど見られず、むしろ妊娠中のワクチン接種例の相談が散発しいずれも適切に対応された。妊娠中の風疹罹患も含めて2020年に風疹排除を目標に掲げた国の指針が示された。何よりも風疹の排除が目指されるべき重要な目標といえよう。

研究分担者：砂川富正

- 2012年から2013年にかけての風疹流行に伴い出生しつつある先天性風疹症候群（Congenital Rubella Syndrome、以下CRSと略す）児について、標準的かつ後ろ向き・前向きな情報収集（フォローアップ）を疫学的・ウイルス学的な視点から実施することが必要と見なされた。2014年末までに計45例のCRS児が感染症発生動向調査に届けられたことから、これらの児を中心に、自治体が把握する先天性風疹感染（Congenital Rubella Infection、以下CRIと略す）も広義のCRSと見なして情報収集に含め、現在、自治体を通して、あるいは間接的に自治体の賛同を得て、協力医療機関からの情報収集が行われている。CRSは主に重度の心疾患に偏って届け出られており、事例全体の重症度のより正確な把握、ならびに難聴など初期には症状が分かりにくい児の療育支援の早期開始につなげるためには、積極的な早期検出を行うほかしかない。45例のうち情報の得られた33例について、うち8例がカリニ肺炎やRSウイルス感染症などで既に死亡していることが判明しており、情報収集の体制確立は急務である。今後、関係自治体、日本未熟児新生児学会感染対策予防接種推進室、協力医療機関、患者会との連携や協議のもとで、ウイルス学的検査を含む詳細なデータを収集し、長期的にフォローアップしていくことを予定している。

<水痘・ムンプス>

研究分担者：庵原俊昭

- 水痘はワクチン予防可能疾患である。水痘ワクチン1回接種の効果进行调查するために、平成20年（2008年）から公費助成によって水痘ワクチン接種を行ったK市における水痘疫学を調査した。公費助成により、1歳児の水痘ワクチン接種率は80%程度に上昇したが、水痘ワクチン1回接種では水痘患者数が著明に減少するまでに7年間必要であった。水痘ワクチン接種率が高くなると、水痘患者に占めるワクチン接種者の割合が増加したが、水疱からのウイルス分離率は低下し、水痘との診断が困難な紛れ込み例が増加していることが示唆された。また、保育園での水痘流行規模は小さくなり、水痘流行時でも水痘ワクチン非接種者14人中11人（78.6%）が水痘を発症しないことを経験した本邦では平成26年（2014年）10月から、1歳児の2回接種による水痘ワクチンの定期接種が開始された。今後は定期接種の効果进行调查を疫学的、ウイルス学的に評価することが大切であると思われた。

研究分担者：吉川哲史

- 水痘ワクチンの追加接種の適切な接種間隔を明らかにするため、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回接種を実施し接種間隔と免疫反応の関連について解析した。接種間隔は3～13カ月で、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法ともに全例陽転した。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。ただし、接種間隔が3～4カ月と短い群が、8～13カ月群と比較して追加接種後のgp-ELISA抗体価が低い傾向が見られた。細胞性免疫能については皮内テストで評価したが、接種間隔による皮内抗原検査結果（発赤径の大きさ、陽性率）に両群間で差は認めなかった。また全例で、初回接種、追加接種ともに特に問題となる副反応はなかった。

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、本年度から定期接種となった。定期接種化に伴い、接種直後や一定期間後に発症した水痘・帯状疱疹がワクチン株由来であるのかを明確にすることや、本ワクチンが元来mix populationであるために特定の配列セッ

トを有する株が接種後水痘などの副反応に関連するかなど、ワクチンの有効性と安全性という観点からの基礎的知見の蓄積が求められる。本年度は、遺伝子レベルでの製剤に関する解析を行い、1) 承認されて以降現在まで、水痘ワクチンのmix populationの遺伝子構成に変化がみられないこと、2) 海外のライセンス及び非ライセンス製剤とは差があること、3) ワクチン製剤を出発材料として長期継代培養した場合に起こる遺伝子構成の変化は、少なくとも培養細胞レベルではランダムな現象と思われることを明らかにした。

研究分担者：森 康子

- 組換え水痘ウイルスの性状解析において、ルシフェラーゼ活性を指標とした増殖能の評価方法を確立した。

研究分担者：木所 稔

- 日本国内におけるムンプスウイルスの流行状況を把握するため、20ヶ所の衛生研究所の協力のもと、情報の収集と解析を行った。その結果、今年度は27件のウイルス検出情報を集約できた。解析の結果、2014年の流行の主体は従来同様に遺伝子型Gであったが、昨年度までとは異なり、いわゆる西日本型 (Gw) のみが全国的に流行していた。昨年度見出されたワクチン株による水平感染例由来株の中枢神経病原性について、元のワクチン株との違いをラット感染モデルで評価した。その結果、星野株由来株においては明確な有意差は得られなかったが、鳥居株由来株においては、元株に比べて病原性が統計学的に有意に昂進していた。また、水平感染が起こる原因を特定するため、ワクチン中に含まれるバリエーションウイルスの解析を次世代シーケンスを用いて行ったが、ワクチンからは水平感染例株特有のL遺伝子内の変異は検出されなかった。

<日本脳炎>

研究分担者：宮崎千明

- 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。施策変更に伴うワクチン接種動向を、福岡市において継続的に調査を行ってきた。平成24年度と25年度の第1期、2期の接種数や接種時期に大きな変化はみられなかった。1期初回の接種率は勧奨差し控え前にはほぼ戻ったが、2期の接種率が十分でなかった。特例対象者への接種は平成24年度に比して25年度で低下した。急性散在性脳脊髄膜炎 (ADEM) の報告頻度は117万回接種に1回以下であった。

<ポリオ>

研究分担者：岡田賢司

- 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した。本年度は、対象児が4歳時点での各疾患に対する抗体陽性率を示した。

研究分担者：吉田 弘

- 2013年 (H25年度) より感染症流行予測調査事業ポリオ感染源調査として流入下水を対象とする環境水サーベイランスを導入した。これは輸入が想定されるポリオウイルスを効率よく監視体制の構築を目的。わが国では2012年10月以降、ポリオウイルスは患者、環境水とも検出されなかった。しかし2014年10月採水時の検査で2年ぶりに環境水より3型ワクチン株が検出され、本法の有用性が確認された。なお、環境水サーベイランスは下水処理場を用いる人口を対象としており、発生動向調査は自治体全域である。両者の違いに留意しつつ、両者を組み合わせることで感度の高いポリオウイルスの監視体制を維持してゆく必要がある。

<ロタウイルス>

研究分担者：砂川富正

- ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主要原因となっている。すべての小児が5歳までに罹患すると考えられているロタウイルス感染性胃腸炎に対し、諸外国では2種類のロタウイルスワクチン (Rotarix®, Rotateq®) が認可され、我が国でも2011年以降これらのワクチンが随時認可され接種可能となった。ロタウイルスワクチンは、以前に使用されていたロタウイ

ルスワクチン (Rotashield®) の経験から、副反応として腸重積症が知られている。現在使用されている2つのワクチンでは、日本より早くからワクチンを導入している国々から腸重積症の発症率の若干の上昇が報告され始めている。従って、今後本格的にロタウイルスワクチンが導入される我が国において、ワクチン導入前の腸重積症の発症率の把握は、ロタウイルスワクチンの効果評価、安全性のモニタリングを実施するに当たり大変重要な情報である。

今年度の研究では、11道県の小児科入院施設のある医療施設のご協力のもと、これまでに実施してきたワクチン導入前 (2007-2011年) の5歳未満の腸重積症入院例を後ろ向き調査に加え、2012年以降のワクチン導入後の腸重積症の前向き調査を実施し、患者数を把握し、population based surveillanceを実施した。

症例定義を満たした国内のロタウイルス導入前の後ろ向き調査では2,352例、前向き調査では1,072例の報告があった。ワクチン導入前後で性差 (男女比2:1)、最も多い患者年齢層 (1歳児) に差はなかったが、3か月児の報告例がワクチン導入後でやや多くなっている。転帰はほぼ同様であり、ワクチン導入前に3例あった死亡例もワクチン導入後には認められていない。ワクチン接種回数別にみると、初回接種後の発症例は接種後1週間に発症している事例が接種後1週間以内に7例認められ、ワクチン接種との関連性が疑われた。なお、現在ワクチン接種歴の追加調査を行っており、本報告書で示している数字が今後変更する可能性がある。

研究分担者：齋藤昭彦

- ロタウイルスワクチン導入前後における、新潟県の腸重積症例のモニタリングを行った。その結果、本年後の1歳未満の罹患率は、91.1症例/10万人 (1歳未満) であり、ワクチン導入前の91.1と比較して、有意な上昇はなかった (1.054(0.703-1.556):rate ratio) (95%CI)。今後、ワクチン接種率は更に上昇すると考えられ、継続的な監視が今後も必要である。

< Hib・肺炎球菌 >

研究分担者：明田幸宏

- 本邦において定期接種化された肺炎球菌結合型ワクチン (PCV)、インフルエンザ菌b型 (Hib) ワクチン、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) の様々な集団における免疫原性について検討することは、当該集団でのワクチン接種の有効性を確かめる上で重要である。本研究では、侵襲性肺炎球菌感染症の発症率・死亡率が高い同種造血幹細胞移植後患者における肺炎球菌ワクチン (PPSV23、PCV13-PPV23) 接種の免疫原性及びその安全性を検討した。その結果、PPSV23では、接種前と比較して、有意な特異抗体量及びOPAの上昇がワクチン接種後1年まで維持されることが明らかとなった。

研究分担者：生方公子

- 平成26年4月から12月末日までに、全国の医療機関に所属する小児科医から解析依頼を受けた侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 由来株 (n=144) について、莢膜型別、耐性遺伝子解析による耐性化動向を調べた。IPD例は1歳が最も多く次いで7-11か月児であった。PCV7に含まれる莢膜型菌による発症はわずか4例であり、3例はワクチン未接種児であった。PCV13に含まれる莢膜型菌による発症例も減少してきているが、19A型のみ明らかなワクチン効果は今のところ明確ではない。PCV13のカバー率は、H26年は27.8%であった。この反面、非ワクチンタイプの菌 (莢膜型24、15A、15Bなど) によるIPDが次第に増加しつつあった。マクロライド薬の耐性率は90%と高かったが、PRSPは有意に減少していた。また、今までPRSPの認められなかったムコイド3型菌にCapsular Switchingにより耐性を獲得した新たな菌が出現したことを明らかにした。

研究分担者：石和田稔彦

- インフルエンザ菌b型ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの普及により、ワクチンに含まれる血清型の侵襲性感染症は激減したが、ワクチンでカバーされない血清型の感染症が問題となってきた。インフルエンザ菌においては、f型ST124が髄膜炎症例から分離され、肺炎球菌においては、15A型、24F型など13価結合型ワクチン非含有血清型が多く分離されるようになってきた。今後これらの株の病原性解析が重要となる。

研究分担者：富樫武弘

- 2007年（平成19年）～2013年（平成25年）にひき続き2014年（平成26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（PCV7）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）。また平成25年4月から定期接種化され両ワクチンの接種率はさらに向上した。北海道では平成26年1～12月までの1年間B群溶連菌による髄膜炎が1例、インフルエンザ菌、肺炎球菌による髄膜炎の発症は0例であった。平成25年12月からは7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）は13価ワクチン（PCV13）に全国一斉に変更された。

研究分担者：岡部信彦

- 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の届出が義務化されたことを受け、川崎市におけるIPDの発生状況について調査した。小児での届出は20例の届出があり、19例にワクチン接種歴があり、髄膜炎例及び死亡例はなく、19例でワクチン接種歴があった。最も多く分離された血清型は19Aであった。7価肺炎球菌ワクチン（PCV7）接種にもかかわらず、ワクチンに含まれる血清型19Fが分離された事例があった。成人では42例の届出があり、髄膜炎例が2例、死亡例3例あり、ワクチン接種歴のある例はなかった。最も多く分離された血清型は3であった。血清型の判明した36例中24例でPPSV23に含まれる血清型であった。今後も13価肺炎球菌ワクチン（PCV13）の導入と23価肺炎球菌ワクチン（PPSV23）定期接種化後の肺炎球菌血清型分布状況の変化を注視する必要があると考える。

<百日咳>

研究分担者：蒲地一成

- 1990-2014年に国内で臨床分離された百日咳菌について、定着因子パータクチン（Prn）の欠損状況を調査した。Prn欠損株は1997年に出現し、2000年代に分離率の上昇が認められた。2011年の分離株は36%がPrn欠損株であったが、2012-13年にかけて分離率が低下し、2014年の分離株はすべてPrn発現株となった。Prn欠損株の分離月と患者年齢の分布はPrn発現株と差が認められず、その発生動向は従来の百日咳菌感染と等しいと考えられた。遺伝子型解析からは、Prn欠損株が近縁な遺伝子型に属することが判明した。

研究分担者：中山哲夫

- 百日咳はwhoopingを伴う咳込み等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。百日咳の流行は2010/11年の流行以降患者報告例数は減少しているが、地域的に散発例が報告されている。社会全体での百日咳の侵淫を知るために小学1年、中学1年、専門学校1年生のPT抗体の分布を検討した。DPT3回以上接種している児童では小学1年生で128/243（53%）が陰性で、中学1年生では250/624（40%）、専門学校では20/78（26%）とその間ワクチン接種歴はないが陰性率が減少し陽性に転じていた。春の入学時に採血しているが、2014年10月に兄弟例で長引く咳と咳込み発作を認め臨床的に百日咳と診断され兄弟ともにPT<10から>160と上昇したことから百日咳と診断され百日咳の侵淫が続いているものと考えられた。

<福島県内における小児重症感染症などの前方視的発生動向調査に関する研究>

研究分担者：細矢光亮

- 定期接種されている麻疹・風疹・水痘の入院数、定期接種に組み込まれていない流行性耳下腺炎の入院数、髄膜炎、脳炎・脳症や重症肺炎などの重篤な感染症の入院数を全県的に把握することを目的とする。また福島県内の小児科入院施設を有する病院間で、県内における重症感染症入院患者情報を共有することにより、病院機関での注意喚起や患者さんへの情報提供に応用することが出来る。

<ワクチンのリスクコミュニケーション>

研究分担者：吉川肇子

- 予防接種の重要性への認識欠如や、副反応に対する不安により、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実験的に解明し、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うことで、今後の予防接種推進政策に役立てる。

研究分担者：岡部信彦

- 予防接種が感染症の制御に果たしてきた役割は大きいものの、安全性に対する不安感や不信感などが一定の割合で存在する。近年、わが国のワクチンギャップの解消に向けて予防接種行政は前進しつつある中、ワクチンの実施方法、有効性および副反応などについて、保護者あるいは被接種者など一般の人々に対して、分かりやすく伝えるためのリスクコミュニケーションがさらに求められているところである。本研究では、民間報道機関である広島テレビが携帯サイトを使って全国的な感染症・予防接種に対する普及啓発活動を行おうとする企画に対して、その内容の技術的支援およびその影響などについて調査するものである。

< 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 会議および米国 ACIP への出席 >

研究分担者：岡部信彦

- 第23回 WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) における Technical Advisory Group (TAG) on Immunization and Vaccine Preventable Diseases および米国 Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) に出席し、情報収集を行い、討議に参加した (ACIP については報告書作成時点で参加予定)。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・ワクチン分科会、関連部会及び小委員会等、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。

< 累積予防接種率 >

研究協力者：崎山 弘

1. BCG ワクチン、3 種混合ワクチン (DPT)、4 種混合ワクチン (DPT-IPV)、ヒブワクチン (Hib)、小児用結合型肺炎球菌ワクチン (PCV)、麻疹・風疹混合ワクチン (MR) 1 期接種の全国累積接種率調査

- 2007～2013年に続き、2014年も2歳児を対象としてBCG ワクチン、3 種混合ワクチン (DPT)、4 種混合ワクチン (DPT-IPV)、ヒブワクチン (Hib)、小児用結合型肺炎球菌ワクチン (PCV)、麻疹・風疹混合ワクチン (MR) 1 期の累積接種率調査を実施した。生後5ヶ月ならびに生後12ヶ月におけるBCGの累積接種率はそれぞれ97.5% (2013年調査では97.2%) と99.0%であり、これまで同様に最終的累積接種率は非常に良好であった。生後12ヶ月におけるDPT 1 回目相当とポリオ 1 回目相当の累積接種率はそれぞれ98.7% (2013年調査では98.5%) と97.2%、同じく生後12ヶ月におけるHib 1 回目とPCV 1 回目の累積接種率はそれぞれ95.4%と95.2%であり、いずれのワクチンも95%の累積接種率を達成した。しかしながら、生後24ヶ月におけるDPT 追加相当とポリオ追加相当の累積接種率はそれぞれ79.6% (2013年調査では77.9%) と76.5%に留まっており、追加接種もれが一定数存在することが示唆された。同じく生後24ヶ月におけるHib追加相当とPCV追加相当の累積接種率はそれぞれ91.0%と89.2%であり、これらは初回接種同様に高い水準を維持していた。生後24ヶ月におけるMR ワクチン第1期は97.5% (2013年調査では97.5%) と、昨年同様に最終的累積接種率は非常に良好であった。2012年に不活化ポリオワクチン (IPV) ならびに4 種混合ワクチン (DPT-IPV) が導入され、2013年には予防接種法改正によりBCGの接種対象月齢が変更となっただけでなく、HibとPCVが定期接種化され、今回調査対象となった2歳児は予防接種制度改革の過渡期に接種対象月齢を迎えたこととなる。乳幼児期に必要なワクチン接種の勧奨が確実に保護者達に浸透してきた結果、高い累積接種率を達成することができた

と考えられる。今後も高い接種率を維持するためには、接種について不安を抱える保護者へ十分な説明を行い、複雑な接種スケジュールを丁寧に明示することが重要であると考えられる。

2. 日本脳炎ワクチン1期、麻疹・風疹混合ワクチン(MR)2期接種の全国累積接種率調査

- 2007～2013年に続き、2014年も6歳児を対象として日本脳炎ワクチン1期と麻疹・風疹混合ワクチン(MR)2期の累積接種率調査を実施した。生後72ヶ月(満6歳)における日本脳炎ワクチン1期1回目の累積接種率は86.4%(2013年調査では81.3%)、2回目は84.1%(2013年調査では79.5%)、追加接種は70.0%(2013年調査では62.4%)であり、いずれも昨年を上回っていた。日本脳炎ワクチン1期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5年以上が経過し、新ワクチン接種の勧奨が確実に保護者たちに浸透してきたためと考えられる。追加接種の累積接種率が、1回目、2回目累積接種率と比較して低いのは、積極的勧奨が満3歳児に対して行われることが多いため、2回目接種終了した保護者が1年後の追加接種を忘れてしまったためと推測される。生後72ヶ月(満6歳)におけるMRワクチン2期の累積接種率は94.5%(2013年調査では95.0%)と、昨年同様に最終的累積接種率は非常に良好であった。今後も高い接種率を維持するためには、保護者への接種勧告を続ける必要があると考えられる。

研究分担者(アイウエオ順)

- 明田幸宏 大阪大学微生物病研究所 特任講師
- 石和田稔彦 千葉大学真菌医学研究センター 准教授
- 井上直樹 岐阜薬科大学感染制御学 教授
- 庵原俊昭 国立病院機構三重病院 院長
- 生方公子 慶應義塾大学医学部感染症学教室 非常勤講師
- 大日康史 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官
- 岡田賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 教授
- 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長
- 蒲池一成 国立感染症研究所細菌第二部 室長
- 吉川肇子 慶應義塾大学商学部 教授
- 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疫学センター 室長
- 多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター 室長
- 木所 稔 国立感染症研究所ウイルス第三部 室長
- 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科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 福岡市立心身障がい福祉センターセンター長
- 森 康子 神戸大学大学院医学研究科微生物感染症学 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)わが国は2012年の国内麻疹排除を国の目標に掲げ、2007～2008年頃の10代を中心とする患者発生の状況から約97%の減少を達成し、2015年の麻疹排除認定の取得を次の目標とする。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)環境中の環境中のポリオウイルスサーベイランスを確立する。(6)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの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)ワクチンの意義と価値、およびデメリットを含めてその情報を適切に伝えることができるよう、適切なリスクコミュニケーションを推進する。

B. 研究方法

本研究班は研究代表者1名と臨床から9名、基礎から9名の研究者および疫学研究者4名、合計23名の分担研究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

2014年の報告例463名のうち、検査診断例は91.8%にまで増加しており、臨床診断例については、検査診断で麻疹と確定されれば検査診断例に

変更され、麻疹でなかった場合は、取り下げられる。「1人発生したらすぐ対応」が全国の自治体、医療機関、地方衛生研究所等で実施されたことから、以前の様に海外からの輸入例があっても大規模な流行には発展していない。2012～13年の風疹流行の影響で、2014年第40週までに45名が先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome: CRS）と診断された。

(2) 研究分担者 大日康史

CRSのリスクは、1) 妊娠可能年齢での女性の風疹罹患率、2) その年齢での妊娠する比率、3) 妊娠週に応じたCRSのリスク、で構成される。サンプル内での予測は、英国あるいは米国の研究に基づく予測は一致しており、また実際の累積でのCRS状況とよく適合している。最終的には6例ほどの過大推定になったが、良好な結果である。

(3) 研究分担者：平原史樹

2013年の風疹大流行は結果的に妊娠初期に罹患した妊婦からその後、6-8か月を経た分娩時期にはたして多くの先天性風疹症児の誕生を見るに至った

(4) 研究分担者：砂川富正

CRS児の転帰に関して、本研究に関連する感染症発生動向調査、日本未熟児新生児学会感染対策予防接種推進室、患者会より一部の情報が集まりつつある（45例のうち33例）。うち8例が既に死亡していることが分かっている（8/33: CFR 24%）。

<水痘・ムンプス>

(5) 研究分担者：庵原俊昭

1回の水痘ワクチン接種では、水痘患者数が減少するまでに7年かかった。水痘患者に占める水痘ワクチン接種者の割合は、平成20年、21年は50%程度であったが、その後漸増し、平成25年、26年には80%程度に増加した。

(6) 研究分担者：吉川哲史

初回水痘ワクチン接種後IAHA法では31例中21例（67.7%）、gp-ELISA法では32例中24例（75.0%）

で抗体陽転した。追加接種前には7例でIAHA法、gp-ELISA法の両方で検出感度以下であった。さらに、追加接種により全例がIAHA、gp-ELISA法ともに抗体陽性となった。接種間隔毎のブースター効果を比較した結果、A群3-4ヵ月間隔、B群5-7ヵ月間隔、C群8-13ヵ月のいずれにおいてもIAHA法では、3群間に有意な抗体価の差は認めなかった。一方、gp-ELISA法では、C群の平均値がA群に比べ有意に高値となった。

(7) 研究分担者：井上直樹

承認されて以降現在まで、水痘ワクチンのmix populationの遺伝子構成に変化がみられないこと、海外のライセンス及び非ライセンス製剤とは差があること、ワクチン製剤を出発材料として長期継代培養した場合に起こる遺伝子構成の変化は、少なくとも培養細胞レベルではランダムな現象と思われることを明らかにした。

(8) 研究分担者：森 康子

作製したrvOka-LucゲノムをMRC-5細胞に導入したところ、ウイルスの再構築が起り、水痘特異的CPE（細胞変性効果）が観察された。さらに、同じ部位で、ウイルスゲノム内のBAC配列に含まれるGFPの蛍光が観察されたため、これらの細胞からrvOka-Lucを回収した。rvOka-Luc感染6日後から、増殖曲線はほぼ横ばいであり、感染10日目までウイルス力価はほぼ一定であった。

(9) 研究分担者：木所 稔

日本国内におけるムンプスウイルスの流行状況を把握するためのサーベイランスネットワークの構築をめざし、全国の地方衛生研究所に協力を求めたところ、20ヶ所の衛生研究所の協力が得られた。その結果、95件のウイルス検出情報を集積できた。解析の結果、2013年の流行の主体は相変わらず遺伝子型Gであったが、従来の西日本型(Gw)と東日本型(Ge)とが全国的に混在して流行しており、Gwが流行の69%を占めていた。

また、昨年度解析した分離株の中にワクチン株による2次感染が疑われる分離株3株が含まれていた。それらのゲノムを解析したところ、いずれ

の株においてもL遺伝子にのみアミノ酸変異が認められた。これらの変異は、通常のワクチン副反応例から分離されたウイルスでは認められなかった。

<日本脳炎>

(10) 研究分担者：宮崎千明

福岡市において平成25年と平成26年上半期の接種動向をみると、平成24年度と25年度の第1期、2期の接種数や接種時期に大きな変化はみられなかった。1期初回の接種率は勧奨差し控え前にはほぼ戻ったが、2期の接種率が十分でなかった。特例対象者への接種は平成24年度に比して25年度で低下した。キャッチアップ接種が一段落して落ち着いてきている。

<ポリオ>

(11) 研究分担者：岡田賢司 他

今年度は、A製造所製DTaP-sIPVワクチン接種群(A群)44人、B製造所製DTaP-sIPVワクチン接種群(B群)34人の4歳時点での百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオウイルスに対する抗体保有率を示す。4歳時点でのPT抗体陽性率はA群で47%、B群85%、FHA抗体陽性率はA群88%、B群94%であった。ジフテリアに対する抗毒素抗体陽性率は、A群97.7%、B群97.0%であった。破傷風に対する抗毒素抗体陽性率は、A群、B群とも100%であった。弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率は、1型・2型・3型とも、A群およびB群で100%であった。強毒型ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率は、A群では1型81.8%、2型100%、3型100%であった。B群では1型100%、2型100%、3型97.1%であった。

(12) 研究分担者：吉田 弘 他

2014年4月から2014年12月までの間、国内19ヶ所の下水処理場を定点とし、ポリオウイルス分離を行ったところ、2014年10月に3型ポリオワクチン株が1ヶ所で検出された。当該地域では11月、12月とも引き続きウイルスは検出されなかった。また発生动向調査により採取された臨床材料のうち陰性検体について過去2ヵ月分を再検査したが陰性であった。故に下水におけるウイルス検出は

一過性のものであると推察された。

<ロタウイルス>

(13) 研究分担者：砂川富正 他

2014年12月31日現在、本サーベイランスに報告された腸重積症症例数は3,858人（後ろ向き調査2,652人、前向き調査1,206人）、うち、症例定義を満たしたものは後ろ向き調査で2,352人（89%）、前向き調査1,072人（89%）であった。ワクチン導入前後での腸重積症の疫学は、今のところ大きな違いは認められない。ただし、ワクチン導入後の方が若干3か月の症例が増加していた。

(14) 研究分担者：齋藤昭彦 他

1歳未満の10万人当たり年間の腸重積症例（罹患率）を計算すると、2012年90.0、2013年108.3（平均99.1）であった。ワクチン接種開始月齢の4か月未満の発症例はなく、ロタワクチン接種歴のある症例は2例で、いずれも因果関係は不明であった。

<Hib・肺炎球菌>

(15) 研究分担者：明田幸宏 他

30例の造血幹細胞移植後患者において、PPSV23接種前後血清検体を用いた免疫原性評価をおこなった。各血清型における、1ポイント以上の有効抗体価（OPA/IgG）を獲得した割合の平均は80%/56%であり、PPV23の免疫原性上昇における有効性が示された。各抗体価の幾何平均は接種1か月後に有意な上昇を認め6、12ヶ月後にかけて減衰したが、OPAは接種1年後も接種前より有意な抗体価上昇を維持していた。

(16) 研究分担者：生方公子 他

IPD例は1歳が最も多く次いで7-11か月児であった。PCV7に含まれる莢膜型菌による発症はわずか4例であり、3例はワクチン未接種児であった。PCV13に含まれる莢膜型菌による発症例も減少してきている。ムコイド3型菌にCapsular Switchingにより耐性を獲得した株が認められた。

(17) 研究分担者：石和田稔彦 他

Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの定期

接種化後、侵襲性感染症由来株の主体はワクチン非含有株が主体となっている。インフルエンザ菌においては、Hibワクチン接種後の髄膜炎症例から、f型株が分離されており、MLST解析したところST124型という欧米で侵襲性Hif感染症の主体となっているST型であった。また、肺炎球菌に関しては、血清型15A、24Fといった13価結合型ワクチン（PCV13）に含まれない血清型が主体となってきている。

(18) 研究分担者：富樫武弘 他

北海道の5歳未満児10万人あたりの細菌性髄膜炎の発症数はインフルエンザ菌で5.7/年（平成19-23年）が26年は0/年、肺炎球菌で1.7/年（平成19-23年）が26年は0/年であった。

(19) 研究分担者：岡部信彦 他

侵襲性肺炎球菌感染症の届出は65例であった。15歳以下の小児は23例であり、5例が肺炎を、4例が中耳炎を発症していた。髄膜炎の発症例はなく、死亡例はなかった。ワクチン接種歴があった19例はPCV7を3回以上接種しており、うち4例はPCV7を3回接種後、PCV13を1回接種していた。22例で血清型が判明し、19Aが最も多く8例であった。19Fの1例以外、分離された血清型はいずれもPCV7に含まれていなかった。19Fによる1例は、PCV7を4回接種したにもかかわらず、肺炎、中耳炎を伴うIPDを発症した。

成人は42例であり、21例が肺炎、2例が髄膜炎を発症し、3例が死亡した。成人ではPPV23を接種した例はなかった。36例で血清型が判明し、3が最も多く9例であった。血清型が判明した36例中24例がPPV23に含まれる血清型であった。

<百日咳>

(20) 研究分担者：蒲地一成 他

わが国では1997年に初めてPrn欠損株が出現し、その後Prn欠損株の分離率は微増傾向を示した。2011年には分離株の36%がPrn欠損株となったが、2012～13年にかけて分離率の低下が認められ、2014年にはPrn欠損株は不検出となった。

(21) 研究分担者：中山哲夫 他

小学1年、中学1年、専門学校1年生のPT抗体の分布を検討した。DPT3回以上接種している児童では小学1年生で128/243 (53%)が陰性で、中学1年生では250/624 (40%)、専門学校では20/78 (26%)とその間ワクチン接種歴はないが陰性率が減少し陽性に転じていた。

<福島県内における小児重症感染症等の前方視的発生動向調査に関する研究>

(22) 研究分担者：細矢光亮

入院したRSウイルス感染症の患者は約80%が2歳未満であり、酸素使用例は約30%で酸素使用例の80%が2歳未満であった。平成25年49週から平成26年42週まで、麻疹及び風疹の入院は1名ずつであったが、水痘と流行性耳下腺炎の入院はそれぞれ16人、51人と多かった。酸素投与が必要な重症下気道炎はRSウイルス感染症やインフルエンザの流行に関係なく、一定数発症しているが、若年ほどRSウイルスによる入院の割合が高かった。

<ワクチンのリスクコミュニケーション>

(23) 研究分担者：吉川肇子 他

説明への理解度、ワクチンの有用性への期待度、副反応への不安のいずれの従属変数においても、説明の順序及びカレンダーに接種予定日を記入することによる差は見られなかった。肺炎球菌ワクチンの接種意図については、説明の順序とカレンダー記入の有無の交互作用に傾向があった($F(1,67)=3.79, .05 < p < .10$)。

現在のところ、有意な差が見られているのは、ワクチンを打たずに後悔をする程度を予測させたところである。結果として2要因の交互作用が有意であった($F(1, 66)=4.91, p < .05$)。すなわち、カレンダーで接種予定日を記入するという作業をしない場合には、説明の順序によって、後悔の程度に差はないが、カレンダーに予定日を記入するという作業をした場合においては、効果を先に説明した条件で後悔が大きく、効果をあとに説明した条件で後悔が小さくなった。

<メディアを活用した新たな予防接種啓発活動の試みに関する研究>

(24) 研究分担者：岡部信彦 他

広島テレビの携帯サイトの1か月間のページビュー数は117,085、平均ページ滞在時間は1分11秒、アクセスは圧倒的に若い母親年代であり、東京・神奈川・福岡・愛知などの首都圏からのアクセスが多かった。新たに定期接種として導入された水痘ワクチンの解説などをまとめたが、それへの関心が高いことなどが窺われた。

<国際会議情報・累積予防接種率調査>

(25) 研究分担者：岡部信彦 他

TAG会議では今回もポリオ根絶の最終ステージに関する議論は最大の議題のひとつであり、ことに2014.5に宣言した、2009パンデミックに続いて2回目のPublic Health Emergency of International Concern (PHEIC) をポリオの国際的拡大の危惧に関して発したことについて、状況の報告などがあった。WHO本部が提示しているGlobal Vaccine Action Plan (GVAP) を受けて、WPROにおける目標として、polio free状態の維持、麻疹eliminationの達成、HBコントロールの向上、母児感染による破傷風のコントロールの達成、風疹のelimination、日本脳炎対策、エビデンスに基づいた新たなワクチン導入のための検討、などがあげられた。

麻疹の排除については、オーストラリア、韓国、マカオ、モンゴルが排除状況に認定を受けたが、日本についてはブルネイ、香港、シンガポールと同様に、排除をほぼ達成と考えられるがさらなる情報が必要である、とされたことが麻疹排除地域認定委員会の結論として報告された。

(26) 研究協力者：崎山 弘 他

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：2013年度調査報告

2009～2012年に続き、2013年も6歳児を対象として日本脳炎ワクチン(JEV)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。JEVI期1回目及び2回目接種の累積接種率曲線は、生後36ヵ月から速やかに上昇し、生後43ヵ月から上昇

が緩やかになり、生後54ヵ月頃からさらに上昇が緩やかになっていた。I期1回目、2回目の累積接種率は生後76ヵ月でそれぞれ82.1%、80.2%であった。I期追加接種の累積接種率は、生後48ヵ月以降に立ち上がり、次第に上昇が緩やかになりながら、生後76ヵ月では63.4%に達した。2013年の調査では累積接種率曲線の立ち上がり、これまでの調査結果と異なり、I期1回目、2回目、追加接種のいずれでも速やかになっていた。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4年以上が経過し、JEV定期接種の積極的勧奨も再開され、JEVは3歳から接種を受けるという標準的スケジュールが保護者たちの間に次第に浸透してきたためと考えられる。JEVの接種対策を進めるため、引き続き累積接種率調査を実施する必要がある。

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: 2013年度調査結果

2007～2012年に続き、2013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、4月上旬には176件あり、5月上旬までは106～193件で経過し、5月中旬から6月中旬までは200～230件、6月下旬から9月上旬までは、7月中旬と8月中旬を除いて109～172件と100件以上の旬日が続いた。9月中旬から10月下旬までは、10月中旬を除いて、72件～92件に減少し、11月上旬からさらに被接種者数が減少し、11月上旬から2013年1月上旬までは29～46件と低い水準で経過した。その後、2013年1月中旬から2月下旬まではやや増加して52～75件であったが、3月上旬から100件以上になり、3月下旬には305件に急増した。すなわち、2013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、2012年6月下旬で37.5%(2012年調査では32.2%)、10月下旬では68.4%(同64.5%)、2011年3月中旬では87.9%(同86.4%)、3月末日には95.0%(同93.5%)に達した。2013年の調査では2012年5月から10月までの累積接種率は2011年調査時よりも1～4%高くなっており、早期接種が少し進んでいるものと考えられた。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、DPT 3種混合、MR ワクチン1期累積接種率: 2013年調査報告

2009～2012年に続き、2013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97.2%、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99.2%、98.6%、97.8%、MRワクチン第1期は97.5%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。生後6ヵ月でのBCGの累積接種率は2007年～2012年とほぼ同等であったが、生後3ヵ月での累積接種率が、2011年よりも10%以上低下していた。年別のDPT1回目の累積接種率曲線を比較すると、曲線の立ち上がりが年を追って早くなっていたことから、DPT接種を早い月齢で受ける小児が増えているものと考えられた。2013年調査によるMRワクチン1期の最終累積接種率は2009年、2011年とほぼ同等であったが、生後12ヵ月からの累積接種率曲線の立ち上がり、2009年、2011年よりも早くなっていたので、MR1期接種も早い月齢で受ける小児が多くなっているものと推測された。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。

D. 総括的結論と考察

<麻疹・風疹>

1. 今後、国内での麻疹、風疹の流行を起ささないためには、「1名発生したらすぐ対応」を徹底し、定期接種の予防接種率を第1期も第2期も95%以上にすることが必要である。また、風疹については、特に成人男性が免疫を獲得することが重要である。職場における風しん対策ガイドラインを広く普及させるとともに、妊婦健診や小児科受診に同伴した男性には、その場で麻疹風疹混合ワクチン

の接種が受けられるような工夫も、受けやすい環境作りの一つではないかと考える。

2. 米国のパラメーターを使用した場合のCRSの事前予測の結果は良好である。

3. 2013年の風疹流行は職場感染が中心であり、多くの仕事に就労している多数を占める30-50歳を中心とした男性がその媒介者となっていることから、これらの世代への風疹接種の強力な推進が急務である。

4. 中長期的なCRSのフォローアップ調査を今後実施していくうえで、どのように体制を整えていくかについては、来年度以降の大きな検討課題である。

<ムンプス・水痘>

1. 水痘ワクチン接種率が高くなると、水痘患者に占めるワクチン接種者の割合が増加したが、水痘からのウイルス分離率は低下しており、紛れ込み例が増加していることが示唆された。

2. 水痘ワクチンの2回接種を実施した（接種間隔は3～13ヵ月）。追加接種後抗体は、IAHA法、gp-ELISA法ともに全例陽転した。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。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。

3. 水痘ワクチン製剤は、承認以降現在まで、mix populationの遺伝子構成に変化はない。

4. 組換え水痘ウイルスの性状解析において、ルシフェラーゼ活性の測定を用いることにより、増殖能の評価を行うことができた。

<日本脳炎>

1. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、接種勧奨の拡大に応じて接種数が増加しているが、第2期接種や特例対象者の接種はなお低迷している。さらなる勧奨が必要である。

<ポリオ>

1. 現在わが国で接種されている2つのDTaP-sIPVワクチン4回接種後、4歳時点で弱毒および強毒ポリオウイルスに対する中和抗体価は持続

できていることが確認された。

2. 2014年10月採水時の検査で2年ぶりに環境水より3型ワクチン株が検出され、本サーベイランスの有用性が確認された。

<ロタウイルス>

1. 現時点では発生率、年齢、性差、重症度に大きな差は認められていないが、1回目のワクチン接種後1週間以内に集積を認めており、ワクチン接種との関連性が示唆された。今後も継続してモニタリングを実施する。

2. 新潟県において、ロタウイルスワクチン導入後の調査では、ワクチン導入前と比べて腸重積症例の明らかな増加は見られなかった。

<Hib・肺炎球菌>

1. 造血幹細胞移植後患者におけるPPSV23接種後の免疫原性は、有意に上昇していることが明らかになった。特にオプソニン活性に関しては、接種後1年後の時点においても、いずれの血清型に対して有意な上昇を保っていた。本邦の造血幹細胞移植後患者におけるPPSV23接種は有用と考えられる。

2. 小児への肺炎球菌結合型ワクチンの導入に伴い、急速な莢膜型置換が生じている。小児ならびに成人の肺炎球菌感染症の動向について、今後とも精度の高い分子疫学解析が必要と結論される。

3. 小児への結合型ワクチン導入、普及により疫学状況は大きく変化している。今後侵襲性株の病原性解析が重要となる。

4. 北海道では平成23年まで常に起因菌の第1、2位を占めていたインフルエンザ菌、肺炎球菌によるものは0例であった。Hib、7価肺炎球菌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。

5. PCV7に続くPCV13導入（小児）とPPV23定期接種化およびPCV13の高齢者への使用承認後の肺炎球菌血清型分布状況の変化を継続して監視することが、肺炎球菌感染症対策の考えるうえで、医学的・公衆衛生学的に重要であると考ええる。

<百日咳>

1. 百日咳菌のPrn欠損株は2011年以降減少傾向

を示し、欧米と異なる分離状況にあることが判明した。さらにPrn欠損株の分離月と患者年齢の分布はPrn発現株と等しく、その発生動向は従来の百日咳菌感染と同じあると考察された。

2. 血清疫学調査では社会全体で百日咳の侵淫を示唆する結果であった。諸外国では小学入学前にDPTの追加接種が行われており、百日咳の抗体は減衰が早いことから小学入学前の追加接種のスケジュールを検討する必要がある。

<福島県内における小児重症感染症等の前方視的発生動向調査に関する研究>

1. RSVウイルスのワクチンは、乳児期早期に導入することにより、RSVの入院数を減らすことが出来る。

<ワクチンのリスクコミュニケーション>

1. 介入研究は、この分野での初めての本格的な心理学的研究であることの意義は高いと考えられる。手法の問題を改善すれば、さらに現実場面に活用可能な成果が得られるものと考えられる。特に、カレンダーに日程を記入するという共同作業を行うことが、人々の態度変化を起こす可能性があることが示された。

2. 広島テレビでの携帯サイトなどへのアクセスは多く、また実際に接種を受けようとする保護者特に母親年代からのアクセスは多く、情報提供の場として重要であることが明らかであるとともに、正しくかつわかりやすい内容であることの重要性が改めて示唆された。

<国際会議情報・累積予防接種率>

1. 日本の状況はかつてに比べて、その対策が功を奏しており、ワクチンギャップの解消も行われつつある。また厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会の設立および予防接種法改正により予防接種に関する行政システム変化が大きくみられているが、この中にはこれまでのWHO SAGE、WPRO TAG、US ACIPの状況が大きく参考になっている。引き続き情報収集を行い、我が国の予防接種行政の向上に資するものとし、またWPROを中心として海外への貢献の材料としたい。

2. 2013年の調査と比べると、生後5ヶ月におけるBCGの累積接種率は97.5%であり、これまで同様極めて良好な結果であった。2013年4月よりBCG定期接種の接種対象月齢が生後6ヶ月までから生後12ヶ月までと変更になり、今回の調査では生後12ヶ月における累積接種率が99.0%と、対象月齢を延長したことによる効果が明らかとなった。

3. 生後12ヶ月における3種混合ワクチン(DPT)1回目相当とポリオ1回目相当の累積接種率はそれぞれ98.7%と97.2%、同じく生後12ヶ月におけるヒブワクチン(Hib)1回目とPCV1回目の累積接種率はそれぞれ95.4%と95.2%であり、いずれのワクチンも95%の累積接種率を達成した。生後24ヶ月における麻疹・風疹混合ワクチン(MR)1期は97.5%(2013年調査では97.5%)と、昨年同様に最終的累積接種率は非常に良好であった。

F. 健康危険情報

成人男性に風疹の感受性者が蓄積したまま残っている。女性が妊娠前に2回の予防接種を受けることに加えて、成人男性が風疹に対する免疫を獲得する仕組みを国として構築しなければ、再び2012~2013年と同様の国内風疹流行が発生してしまう。抗体検査への費用助成だけでは感受性者の蓄積は解消されないことから、海外の風疹流行を監視するとともに、風疹の排除を達成するためには、成人男性への抜本的な対策を講じる必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi T, Arima Y, Kinoshita H, Kanou K, Saitoh T, Sunagawa T, Ito H, Kanayama A, Tabuchi A, Nakashima K, Yahata Y, Yamagishi T, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Arai S, Satoh H, Tanaka-Taya K, Komase K, Takeda M, Oishi K.: Ongoing increase in measles cases following importations, Japan, March 2014: times of challenge and opportunity. Western Pac Surveill Response J. 2014 May 16; 5(2): 31-3.

- 2) Ohkusa Y, Sugawara T, Arai S, Satoh H, Okuno H, Tanaka-Taya K, Oishi K. Short-term prediction of the incidence of congenital rubella syndrome. PLoS Curr (Published on-line at: <http://currents.plos.org/outbreaks?s=CRS>)
- 3) Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, Asami T, Yagi K, Kimizuka Y, Ishii M, Tasaka S, Suzuki Y, Iwata S, Betsuyaku T, Hasegawa N. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: An open-labeled randomized study. *Vaccine* 33(2): 327-32, 2015.
- 4) Takahashi Y, Ishiwada N, Hishiki H, Tanaka J, Akeda Y, Shimojo N, Oishi K, Kohno Y. IgG levels against 13-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in non pneumococcal conjugate vaccine immunized healthy Japanese and intravenous immunoglobulin preparations. *J Infect Chemother* 20(12): 794-8, 2014
- 5) Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, ^a Ken J, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K. Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. *Vaccine* 32: 5607-5613, 2014
- 6) Katsura H, Piao Z, Iwatsuki-Horimoto K, Akeda Y, Watanabe S, Horimoto D, Oishi K, Kawaoka Y. A bivalent vaccine based on a replication-incompetent influenza virus protects against *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus infection. *J Virol* 88: 13410-7, 2014
- 7) Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, Konnai M, Aihara Y, Chang B, Ariyoshi K, Oishi K, Ohnishi M, Morimoto K. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 pneumonia among extremely elderly people in a nursing home unit in Kanagawa, Japan, 2013. *J Am Geriatr Soc* 62: 1197-8, 2014
- 8) Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akedad Y, Oishi K. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 32: 1181-86, 2014
- 9) Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 32: 1444-1450, 2014
- 10) Nabae K, Satoh H, Nishiura H, Tanaka-Taya K, Okabe N, Oishi K, Matsumoto K, Hasegawa T. Estimating the Risk of Parvovirus B19 Infection in Blood Donors and Pregnant Women in Japan. *PLoS One* 9(3): E92519, 2014
- 11) 高山直秀, 崎山 弘, 大石和徳, 岡部信彦, 城青衣, 梅本 哲. 麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン1期および2期接種の全国累積接種率調査. *小児科臨床* 68(3) 391-395, 2015
- 12) 高山直秀, 崎山 弘, 大石和徳, 岡部信彦, 城青衣, 梅本 哲. 全国BCG, DPT 3種混合ワクチン累積接種率. *小児科臨床* 68(3) 397-401, 2015
- 13) 高山直秀, 崎山 弘, 大石和徳, 岡部信彦, 城青衣, 梅本 哲. 日本脳炎ワクチン第1期1, 2回目および追加接種の全国累積接種率調査: 2013年の調査結果. *日本医師会雑誌*. 142: 2689-2694, 2014
- 14) 大石和徳. 高齢者医療と予防ワクチン: 成人の肺炎球菌ワクチンとその現状. *日本内科学会雑誌* 103(9) 2247-2251, 2014
- 15) 大石和徳. 最近の新興感染症の動向~ MERS, 鳥インフルエンザA (H7N9). *日本内科学会*