

201420012B

**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24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 大石和徳

平成27年(2015) 3月

目 次

I. 総合研究報告書

- 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
向けた取り組みに関する研究 21
多屋 馨子 他
- 2) 予防接種管理ソフト利用自治体アンケート、およびCRSの短期
予測 33
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 39
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 45
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 49
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 54
吉川 哲史 他
- 7) 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 58
井上 直樹
- 8) 水痘ワクチンウイルスの力価測定に関する研究 62
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 65
木所 稔、竹田 誠 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 ……………	75
宮崎 千明	
11) 乾燥細胞培養日本脳炎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等より～ ……………	81
宮崎 千明	
4. ポリオ	
12) 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 必要性に関する研究 ……………	89
岡田 賢司 他	
13) 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……………	92
吉田 弘 他	
5. ロタウイルス	
14) 腸重積サーベイランス経過報告 ……………	103
砂川 富正	
15) 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 ……………	107
齋藤 昭彦	
6. Hib・肺炎球菌	
16) 肺炎球菌ワクチン（PPV23、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 ……	109
明田 幸宏 他	
17) 肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンについての疫学解析による監視…	114
生方 公子 他	
18) 結合型ワクチン導入前後のインフルエンザ菌・肺炎球菌感染症に 関する研究……………	123
石和田 稔彦	
19) 北海道の小児期細菌性髄膜炎の発症動向 ……………	126
富樫 武弘 他	
7. 百日咳	
20) 百日咳流行株の解析とワクチン株の評価に関する研究 ……………	131
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 ……………	136
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	143
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	145
吉川 肇子 他	
10. 国際会議情報	
24) 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	151
岡部 信彦	
11. 累積予防接種率調査	
25) 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	163
高山 直秀 他	
26) 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	168
高山 直秀 他	
27) 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	172
高山 直秀 他	
28) 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	177
高山 直秀 他	
29) 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年調査結果	185
高山 直秀 他	
30) 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	189
高山 直秀 他	
31) 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	195
崎山 弘 他	
32) 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	204
崎山 弘 他	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	209
-------------------------	-----

I. 総合研究報告書

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

- 2012～2013年に風疹の大規模な流行が発生し、2008年以降で最大の報告数となった。風疹の3主徴がすべてそろった者は65.9%と低かった。流行のピークは2012年が7月、2013年は5月であり、首都圏と近畿地方からの報告が多かった。風疹脳炎が18名、血小板減少性紫斑病が77名報告された。男女比は3:1で男性に多く、全体の9割が20歳以上であった。男性は20～40代に多く、女性は20代が多かった。感染症流行予測調査によると、30～40代で抗体保有率の男女差が大きかったが、2012年度は20～49歳で約475万人（男性397万人、女性78万人）の感受性者が存在していた。感染原因・感染経路として記載された中では職場関連が最多で、家族・同居人、友人・知人、学校・保育所、通勤・電車、医療機関が続いた。男性については、職場関連が最多で、女性についても、職場関連が最多であったが、家族と職場関連はほぼ同率であった。家族では夫が最も多かった。小児は報告患者の約1割と少数であったが、感染源・感染経路としては0～12歳までは父親が最も多く、13～19歳は友人/知人が最多であった。医療関連感染を予防するために、医療機関における風疹対策ガイドライン、職場での感染を予防するために、職場における風しん対策ガイドラインを策定した。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。CRS児の母親の予防接種歴は8割が無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、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）。先天性風疹感染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に影響をうけたことが想定される。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こさないためには、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。

- 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。

研究分担者：大日康史

- 予防接種管理ソフトに関して、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。

- 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。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

- 2004年の緊急提言後いったん終息傾向を示していた先天性風疹症候群の発生に関しては、2012年から就労年代の男性を中心に風疹が散発的に流行し、やがて大都市を中心にして一気に2013年の顕著な流行を迎えるに至った。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

- 初年度は、ムンプスワクチン2回目の接種時期の検討を行い、ムンプスワクチン後のムンプス発症者の年齢から、2回目の接種時期は小学校就学前が適切と判断した。また、思春期の水痘・おたふくかぜの血清疫学調査を行い、既往あり群の抗体陽性率は極めて高く、既往なし群では抗体陽性率が有意に低値であることを示した。2年目は各種水痘抗体測定方法の互換性について検討し、各抗体測定方法の発症予防が期待される抗体価を示すとともに、血清疫学調査にはデンカ生研EIA法が優れていることを示した。最終年度は水痘ワクチン1回接種の効果を検査するために、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、水痘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。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。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の比較では、発赤径の大きさ、陽性率とも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

- 水痘ワクチン(Oka株)は安全性・有効性に優れたワクチンであり、26年度秋から定期接種となった。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、製剤の物理化学的特性や遺伝子レベルで変化していないことを示した。また、小分け製品を出発材料に長期に培養細胞で継代するとワクチンの遺伝子構成が変化することから、海外と本邦の製品の遺伝子構成差が製造過程でのウイルス培養条件による可能性を示唆した。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、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)特異的細胞性免疫の標的となる抗原を検索した結果、ORF61、ORF63などに対し多くの成人ボランティア末梢血で反応が見られた。血清学検査にはVZV感染細胞ライセートが用いられているが、VZVがコードする糖蛋白E(gE)とgB発現細胞のライセートを用いる検査で同等の感度があった。

研究分担者：森 康子

- 組換え水痘ウイルスの性状解析を行うために、水痘ウイルスのORF13に対する抗体を作製した。また、ルシフェラーゼ活性を指標にした、組換え水痘ウイルスの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、サーベイランスネットワークの構築をめざし、6ヶ所の医療機関、および20ヶ所の衛生研究所の協力を得て、1986年から2014年までに分離された508例(内ワクチン副反応例由来が38例)の検体、および配列と検体に関する情報を収集した。これらの配列情報を解析した結果、国内でのムンプスウイルスの流行はほぼ10年間隔で大きく変化しており、80年代の遺伝子型Bのみの流行から90年代はBとJの並行流行に変わり、2000年前後からは遺伝子型Gの寡占的流行に入れ替わっていた。また、G型には2系統が併存しており、いわゆる西日本型(Gw)の流行から始まり、後から東日本型(Ge)の流行が重なるという傾向が認められた。また、近年ではGw系統の流行が寡占的であることが明らかとなった。
- これら一連の研究の過程で3例のワクチン株による水平感染例由来株を検出した。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。また、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。水平感染が起こる原因を特定するため、次世代シーケンスを用いて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行ったが、ワクチン中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した。平成21～22年度に接種漏れ者接種により実施率が上昇したが、23～26年度は安定的になった。1期接種は以前の水準にほぼ戻ったが、2期接種、特定対象者接種（接種漏れ者）の接種率は伸び悩んでいた。小児科外来患者における実際の1期の接種率は5歳児で約80%であり、より積極的な接種勧奨と啓発が必要と思われた。
- 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期別に比較検討した。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はほとんどなく、局所反応率はマウス脳由来ワクチンより低い傾向を示した。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。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、ジフテリアおよび破傷風に対する抗毒素抗体価は持続できていることが確認された。一方、百日咳に対しては感染防御レベル以下に低下している児も認められ、今後も詳細な観察が必要である。

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。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

- 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ワクチン、肺炎球菌莢膜結合型ワクチン（PCV7、13）、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（PPV23）の様々なグループにおける免疫原性とその評価法について検討を行った。その結果、我々の免疫原性評価法によって測定された特異抗体量及び補体依存性殺菌能から、上記ワクチンによる免疫誘導能評価、感染防御免疫誘導の指標となるサロゲートマーカー候補等に関する以下のような知見を明らかにした。①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接種（PPV23、PCV13-PPV23）の免疫原性を検討し、PPV23では、接種前と比較して有意な特異抗体量、補体依存性殺菌能の上昇が接種後1年まで持続することが明らかとなった。②80歳以上の高齢者群における肺炎球菌ワクチン（PCV7、PPV23）接種の免疫原性を検討し、いずれのワクチンにおいても接種前と比較して有意な特異抗体量、補体依存性殺菌能の上昇傾向を確認した。③Hibワクチンの免疫原性評価法として、Hib PRPを用いたELISA法を確立し、その特異抗体量と血清依存的殺菌能の相関について特異抗体の avidity が重要であることを明らかにした。

研究分担者：生方公子

- 平成24年4月から平成27年1月末日までに、全国・医療機関から送付を受け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。インフルエンザ菌による侵襲性感染症例は、平成22年末から始まったHib結合型ワクチンの導入により、Hibによる化膿性髄膜炎発症例はみられなくなった。一方、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）は、小児でその効果が著明で化膿性髄膜炎例が70%減少、敗血症例も半減した。重症肺炎例はPCV7導入後激減したが、近年再びワクチンでカバーできない莢膜型菌（非莢膜型：NVT）による例が増加しつつある。成人のIPD例は高齢化社会の到来とともに再び増加しつつあるが、小児へのPCV7ワクチンの効果の影響で成人においてもそれらに含まれる莢膜型菌によるIPDは半減している。しかし、小児と同様に非ワクチンタイプによるIPDが明らかに増えつつある。PRSPはワクチンの導入によって55%から20%以下へと有意に減少したが、マクロライド薬耐性は90%に達し、もはや抗菌薬としての有用性はないと結論された。また、NVT中にPRSPが出現しており、将来再び問題化することが懸念される。

研究分担者：石和田稔彦

- インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの日本への導入効果と細菌学的変化について、検討を行った。ワクチン普及後、ワクチン含有血清型の髄膜炎等の侵襲性感染症は減少した。また、5歳未満の肺炎球菌性肺炎も減少した。保育園の調査ではワクチン含有血清型の保菌率も減少した。血清型は、導入後、ワクチン非含有型が相対的に増加しており、今後、そ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）に引き続き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。

<百日咳>

研究分担者：蒲地一成

- 2002～2012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）を実施し、現行ワクチン株の再評価を行った。国内流行株のアレルは *ptxP1* から *ptxP3*、*ptxA2* から *ptxA1*、*prn1* から *prn2* へのシフトが確認され、わが国の流行株は2000年以降欧米型の流行株（*ptxP3-ptxA1-prn2*）に変化していることが判明した。また、定着因子であるパータクチンの欠損株が出現し、わが国でも欧米と同様な現象が生じていることが確認された。さらに、国内流行株の多くは定着因子である線毛3のみを発現し、線毛2を発現しないことが示された。ワクチン株である東浜株は線毛2のみを発現することから、現行の精製百日せきワクチンはワクチン抗原として線毛3を含有しない。国内流行株の解析から、新たなワクチン抗原として線毛3の必要性が指摘された。

研究分担者：中山哲夫

- 百日咳の実験室診断として、菌分離、Loop mediated isothermal amplification (LAMP) 法による遺伝子診断、血清診断法としてワクチンに含まれていない野生流行株のFim3抗原、ワクチン株のFim2抗原を用いて蛍光EIA法を検討し以下の研究成果を得ることができた。1) 2010年の流行時期の総合病院小児科で43例の百日咳疑いの小児から百日咳菌が3例、パラ百日咳菌3例が分離され、24例からLAMP法で百日咳遺伝子が検出された。臨床的に診断された百日咳の10%弱にパラ百日咳が混入する。2) 小児科開業のクリニックで208例の百日咳疑いの患者の内訳は7-12歳を中心とした小児とその保護者の30-50歳と二極化していた。208例中LAMP陽性は23例で成人での陽性率が低かった。血清診断基準となるPT>100 EUを示した例は34例で百日咳と診断された。現在の流行野生株はFim3に代わっておりFim3抗体は115例が陽性であった。3) 流行時期には再感染を起こし抗体反応だけを示す不顕性感染例から長引く咳発作による肋骨骨折まで多彩な症状を示す。4) 百日咳の社会での侵淫状況を知るために小学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。DPT 3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ることからその間百日咳の侵淫が認められ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。

<累積予防接種率他>

研究分担者：岡部信彦

●平成24～26年度の3年間で、以下の研究を担当した。

1. 累積予防接種率による各種予防接種の接種率に関する研究
2. 海外における予防接種・ワクチンの動向の調査としてWPRO TAG、WHO SAGE、米国ACIP、などに参加
3. 川崎市におけるVPDに関する活動
 - 1) 風疹に関する副反応調査、2) 侵襲性肺炎球菌感染症の発生状況等研究協力者 三崎貴子、清水英明、淀谷雄亮ほか(川崎市健康安全研究所)
4. メディアを利用した新たな予防接種啓発活動の試み
研究協力者：安井良則(済生会中津病院)、益村泉月珠(広島テレビ)
5. 数理モデルによるVPDの流行予測とワクチン導入の評価
研究協力者：三崎貴子(川崎市健康安全研究所)、占部千由(東大生産技術研)ほか

<累積予防接種率>

研究協力者：崎山 弘、高山直秀

- 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DPT1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Hib1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。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%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。
- 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。

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
- 蒲地一成 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

しん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子防策の考案、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も含まれる場合には、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

2013年の国内風疹流行では男性の20～40代、女性の20代で患者報告数が多かったが、女性の30～40代、小児に患者報告数が少なかったのは、予防接種の効果と考えられた。

次に、2013年1月～12月に感染症発生動向調査に報告された風疹患者14,344名のうち、感染原因・感染経路の記載があった者について検討すると（一部重複を含む）、職場関連が最も多く48.0%、次いで家族/同居人26.3%、友人/知人8.1%、学校・保育所5.2%、医療機関1.2%であった。20～60歳の男性風疹患者の内、感染原因・感染経路に記載があった者では、職場関連が最も多く68.5%、このうち、同僚からの感染が40.1%、職場で風疹患者との接触があったのが19.6%、職場で流行があったのが10.5%であった。

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

予防接種管理ソフトのアンケートは、42通が回収された。利用実態、利用内容、今後の対応、の回答頻度が図1-3にまとめられ、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。接種率の計算は21%にとどまった。委託医への支払には使用されていなかった

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

各地区ブロックの風疹関連の妊婦相談2次窓口を設け、相談事例の対応を行ってきたところ、2012年～2013年の流行期には多数例の相談事例があったが、2014年においては羊水検査例は1例のみであり、風疹ワクチンの妊娠中の誤接種例の相談が5例見られ、本研究班から発信された方針によって適切に対応されたほか、持続性のIgM風疹抗体価の高値を懸念した症例相談が散見された。

(4) 研究分担者：砂川富正

感染症発生動向調査によると、2014年末現在、2012年には4例、2013年には32例、そして2014年は9例が届け出られた（計45例）。感染症発生動向調査において、CRS児45例のうち母親の妊娠中の風疹発症は、有り29名（64.5%）、無し6名（13.3%）、不明・不詳10名（22.2%）であった。風疹発症有り時の母の妊娠週数の中央値は妊娠第9週（範囲3～18週）であった。発症母親の予防接種歴について、2回接種歴有りは0名（0%）、1回接種歴有り（2回目は不明の4人を含む）は9名（20%）、確実に接種歴全く無しは16名（35.6%）、1回目も2回目も接種歴不明は20名（44.4%）であった。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

ムンプスワクチン歴なし群の発症年齢は 5.47 ± 2.43 歳であったのに対し、ムンプスワクチン群は 6.31 ± 2.08 歳と有意に高値であった。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こり、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

4歳時点での対象児数は、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人であった。3歳および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。PT抗体陽性率はA群で3歳(69%)4歳(47%)、B群で3歳(97%)4歳(85%)、FHA抗体陽性率はA群3歳(87%)、4歳(88%)、B群3歳(97%)4歳(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3歳(100%)4歳(97.7%)、B群3歳(100%)4歳(97%)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3歳(100%)4歳(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型に対してA群およびB群ともに3歳・4歳で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

2014年4月から2014年12月までの間、国内19か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か所で検出された。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。また発生動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か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と推察された。

<ロタウイルス>

(13) 研究分担者：砂川富正

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

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

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

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に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

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

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

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

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。一方、Fim2とFim3の蛋白発現を解析したところ、2002～12年の4期間で大きな変動は認められず、全期間を通してFim3のみを発現するFim2(-)/Fim3(+)株が優勢であった。

(21) 研究分担者：中山哲夫

2010年の済生会中央病院で百日咳が疑われた43例中3例から百日咳菌が分離されLAMP陽性が24例で24例が百日咳と診断され、年齢別の陽性率を表1に示した。パラ百日咳は3例から分離されLAMP法でも3例から遺伝子が検出された。

<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

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

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

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、高山直秀

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

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。JEV I 期 1 回目及び 2 回目接種の累積接種率曲線は、生後 36 ヶ月から速やかに上昇し、生後 43 ヶ月から上昇が緩やかになり、生後 54 ヶ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 ヶ月でそれぞれ 82.1%、80.2% であった。I 期追加接種の累積接種率は、生後 48 ヶ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 ヶ月では 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に、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

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

2009～2012年に続き、2013年も2歳児を対象として BCG ワクチン、DPT 3 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 ヶ月における BCG の累積接種率は 97.2%、生後 24 ヶ月における DPT 1、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 ヶ月での 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 ヶ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 DPT 1 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 ヶ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、

MR 1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>

各市区町村とも麻疹含有ワクチンの接種率を速やかに把握しており、未接種者への個別勧奨や就学時での接種勧奨に努めているものの、学校における状況の把握や集団の場を用いた接種率は低かった。高い年齢層の更なるワクチン接種率向上のためには、学校との連携を強化した接種勧奨が必要であると考えられた。人口別/自治体の種類別・年齢別に、接種率と麻疹対策の実施状況を比較検討した結果はこれまでになく、予防接種率の向上を目指す必要がある感染症対策においては、自治体の特性、対象者の年齢にあわせたきめ細かな対策の立案が重要と考えられた。

予防接種管理ソフトに関しては、2013年度に予防指針が改定されるが、改訂された予防指針では、この点に関する国立感染症研究所の責務は継続されなかった。そのために、本ソフトの開発、サポートは2012年度をもって終了した。その後は、利用自治体で定期接種の追加、変更等が行えるように改良し、HPにて一般公開されダウンロードにて提供されている。CRSの短期予測に関しては、その事前予測の結果から、本手法の精度は高いと判断された。

2012-14年において感染症発生動向調査に届け出られた45例を中心としてCRS児の疫学、ウイルス学に関する情報を収集中である。心疾患などの重症度の高い合併症に偏って報告されていること、断片的な情報として、情報の得られた33例中8例が既に死亡していること、難聴のみの児が出生後1年以上経過して発見されていることなどの状況もあり、ラインリストの完成とフォローアップ体制の確立、難聴児の検出体制の強化が図られることが目標となる。

風疹の流行は2014年にはいったん消褪傾向を示した。しかしながら流行の潜在的リスクが残存す

る中、妊娠可能世代の女性のワクチン未接種者、また20-40代男性全員（特にリスク者）にワクチン接種をすべき事態は依然、残存しており、我が国において風疹排除が達成されない限り先天性風疹症候群のゼロは達成できないことを明記したうえで、最短かつ最も良い効率のなかでの達成が望まれる。

<ムンプス・水痘>

1. 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。

2. 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。

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。

2. 乾燥細胞培養ワクチン接種後のADEMの報告頻度は、知年度ごとにばらつきがあるが平均すると117万回（80万～295万回）接種に1回であり、マウス脳由来ワクチンの頻度と明らかな差は見られなかった。

<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、3歳児及び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。