

- 析. 第61回日本ウイルス学会総会, 神戸, 2013年11月
- 9) 田中敏博, 木所 稔, 渡辺正博, 庵原俊昭: 授乳婦におけるムンプスワクチン接種の安全性. 第17回日本ワクチン学会総会, 津, 2013年11月
- 10) 木所 稔, 齋加志津子, 網 康至, 須崎百合子, 加藤 篤, 竹田 誠: リバースジェネティクスによって作製したムンプスウイルスの病原性復帰と遺伝的多様性との関連性に関する研究. 第60回日本ウイルス学会総会, 大阪, 2012年11月
- 11) 新妻隆広, 木所 稔: 授乳婦に対するムンプスワクチン接種: 接種後の母乳におけるワクチンウイルス検出. 第16回日本ワクチン学会総会, 横浜, 2012年11月
- 12) 加藤 篤, 永田志保, 前寺知弥, 木所 稔, 永田典代, 竹内 薫, 竹田 誠: おたふくかぜ生ワクチン(ミヤハラ株)とその親株の比較. 第16回日本ワクチン学会総会, 横浜, 2012年11月
- 13) 田原舞乃, 駒瀬勝啓, 柳 雄介, 前仲勝実, Paul A. Rota, 竹田 誠: 麻疹ウイルスの単一血清型を説明するHタンパク質上のエピトープについて. First Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2012年1月, 長崎
- 14) 竹田 誠 (基調講演): 2012年麻しんの現状と実験室の役割. 第53回日本臨床ウイルス学会, 堺, 2012年6月16-17日
- 15) 岡本貴世子, 大槻紀之, 坂田真史, 森 嘉生, 竹田 誠: 風疹ウイルスワクチン株の温度感受性とモルモットにおける抗体誘導能の関連性. 第60回日本ウイルス学会, 大阪, 2012年11月13-15日
- 16) 田原舞乃, Melinda A. Brindley, 福原秀雄, 酒井宏治, 大野真治, 駒瀬勝啓, Paul A. Rota, Richard K. Plemper, 前仲勝実, 竹田 誠: 麻疹ウイルス単一血清型決定の分子基盤. 第60回日本ウイルス学会, 大阪, 2012年11月13-15日
- 17) 田原舞乃, 駒瀬勝啓, 竹田 誠: 麻疹ウイルスHタンパク質全エピトープの詳細な解析. 第16回日本ワクチン学会, Voyage and Challenge in Vaccine Development from Japan to the World, 横浜, 2012年11月17-18日
- 18) Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Ma XM, He JL, Xu ST, Fukuhara H, Sakai K, Ohno S, Komase K, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. (2012 September 11-14. Awaji Island, Hyogo, Japan) A structural and biochemical basis for the single serotype nature of measles virus. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity.
- 19) Takeda M, Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Fukuhara H, Komase K, Yanagi Y, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K. (2012 October 16-19. Sapporo, Hokkaido) Structural and Functional Constraints on the Measles Virus Hemagglutinin Protein Prevent Escape from Neutralization. The 34th Naito Conference: Infection, Immunity and their Control for Health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

- 1) 中村貴史, 木所 稔, 志田壽利 他: 「マイクロRNA制御組換えワクシニアウイルス及びその使用」. 出願番号: PCT/JP2011/056693, 2014年11月28日登録
- 2) 木所 稔, 加藤大志: 「ムンプスウイルスの弱毒化方法, ムンプスウイルス, 及び, 生ワクチン」. 出願番号: 特願2014-244999号, 2014年12月出願
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

# 3. 日本脳炎

## 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

研究分担者：宮崎 千明（福岡市立心身障がい福祉センター長）

**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。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。

### A. 研究目的

マウス脳由来日本脳炎ワクチンは、平成17年5月に接種後の重篤な急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の健康被害認定直後に積極的勧奨が差し控えられた。

当時開発中であった乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、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月以降、積極的勧奨を再開し、毎年勧奨年齢を拡大してきた。また、接種勧奨差し控え中に機会を逸した特定年齢層（平成7年4月2日～平成19年4月1日生まれの者）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。

平成25年度は7～8歳の1期初回と9～10歳の1期追加、および18歳での第2期接種が勧奨された。

平成26年度は8～9歳の第1期接種と、18歳の第2期接種が勧奨された。

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、対象者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人と比較的变化は少なかった。

また、福岡市立西部療育センターを平成25年4月～平成26年1月までに初めて受診した0～6歳の児259名における各定期接種ワクチンの接種を母子手帳を元に調査した。平成26年度には、福岡市立東部療育センターを平成26年4月から平成26年11月までに初めて受診した0～6歳の児167名における各定期接種ワクチンの接種を母子手帳を元に調査した。

（倫理面への配慮）

市のデータは、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。

療育センターでの接種歴の調査は、個人が特定できないよう、月年齢とワクチン接種歴のみの情報を抽出して解析した。

### C. 研究結果

図1に、福岡市における平成16年度から平成25年度末までの日本脳炎ワクチンの期別年間接種数の推移を示した。

細胞培養ワクチンの使用が始まった平成21年度

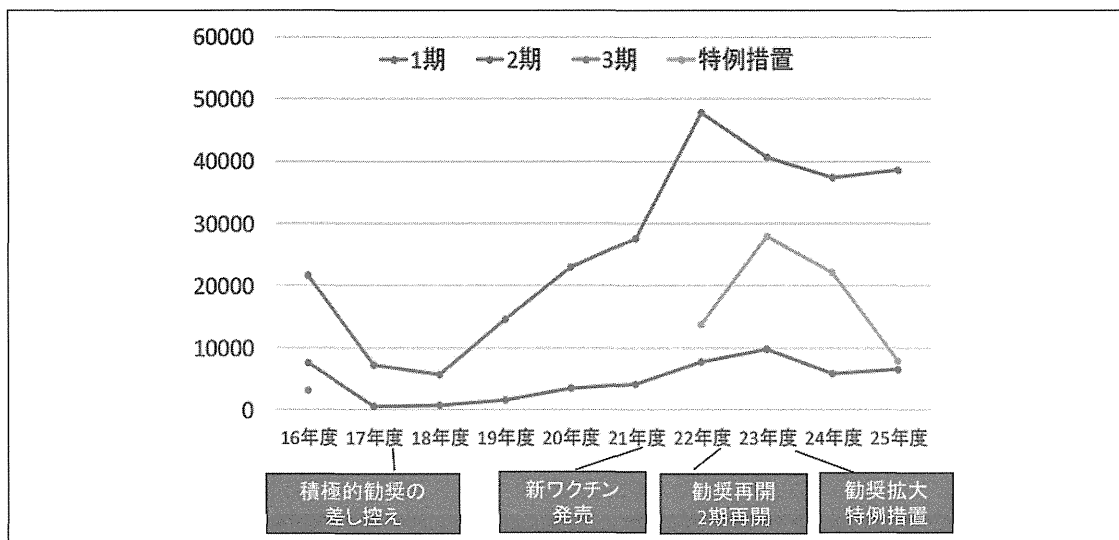


図1 福岡市における日本脳炎ワクチンの接種実数施策変更との関連 (平成16～25年度)

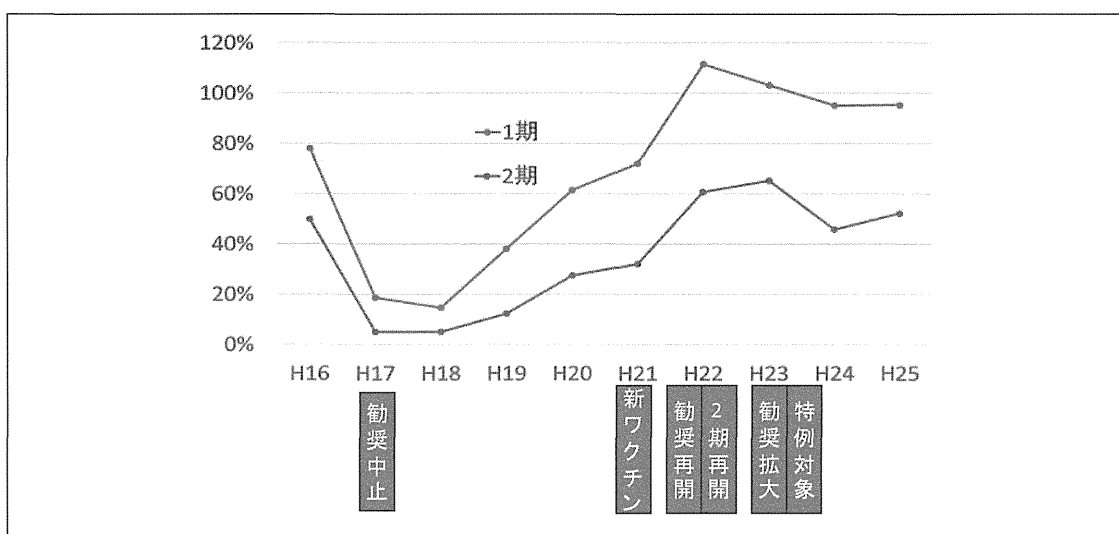


図2 福岡市における日本脳炎ワクチン実施率 (平成16～25年度)

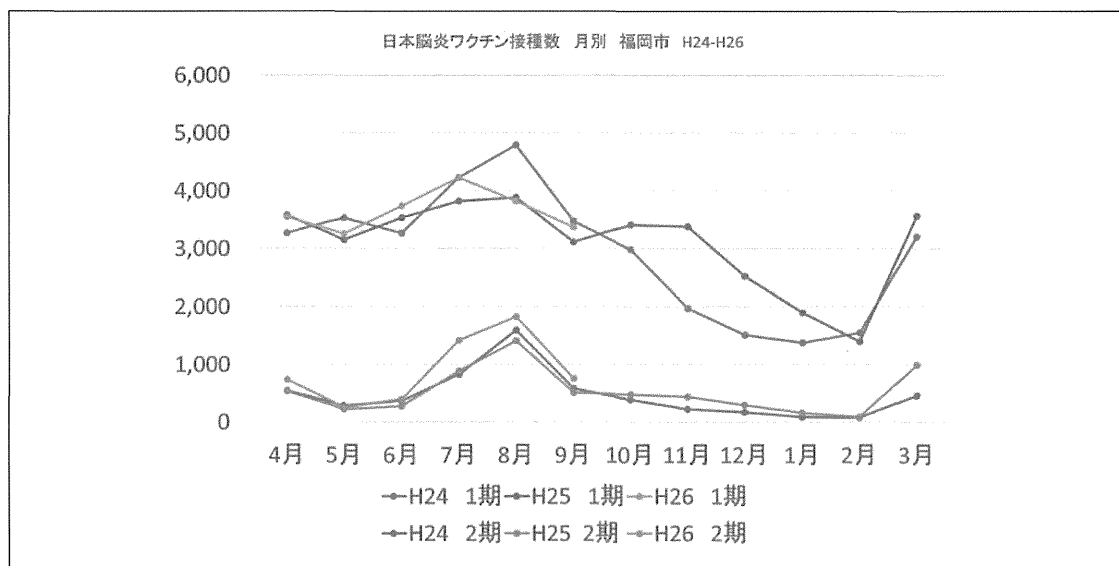


図3 福岡市における日本脳炎ワクチン1期・2期 月別接種数 (平成24～26年度)

～22年度に接種数が急増したが、平成23年度以降はほぼ横ばいになった。2期接種数は緩やかに回復していたが、平成22年8月に2期の接種勧奨が再開されたことを受け、平成22年度、23年度と接種数が増加したが、平成24年度、25年度はやや低下し、接種勧奨差し控え前の平成16年度レベルよりやや低い水準に落ちた。

特例対象者の接種は平成23年度を頂点として、平成24年度以降低下してきた。

図2に実施率（接種対象数に対する接種数の割合）を示した。細胞培養ワクチンの発売後、平成22年からの積極的勧奨の再開に応じて実施率が急上昇し、見かけ上100%を越え、平成23年度以降も90%を超える水準を保っていた。

平成24～26年度の月別接種数をみると、4月～10月、特に6月～8月にかけて接種数がピークを

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3）。

第2期接種は8月にピークを作り、第1期より短い期間に集中する傾向があった。

図4に、特例対象者（平成7年4月2日～平成19年4月1日生まれの者）に対する接種を示した。全体的に接種数が少ないこと、8月に接種が集中することが判明した。

現在の日本脳炎ワクチンの接種は、接種漏れ者に対するキャッチアップ的接種が含まれるため、実際の接種動向を把握できない。そこで、平成25年度（福岡市立西部療育センター）と平成26年度（福岡市立東部療育センター）初めて受診した新患児（0～6歳）の予防接種歴を調査し、図5に示した。日本脳炎ワクチンは3歳未満での接種は非常に少なく、3歳で約50%、4歳で約60%、5歳以

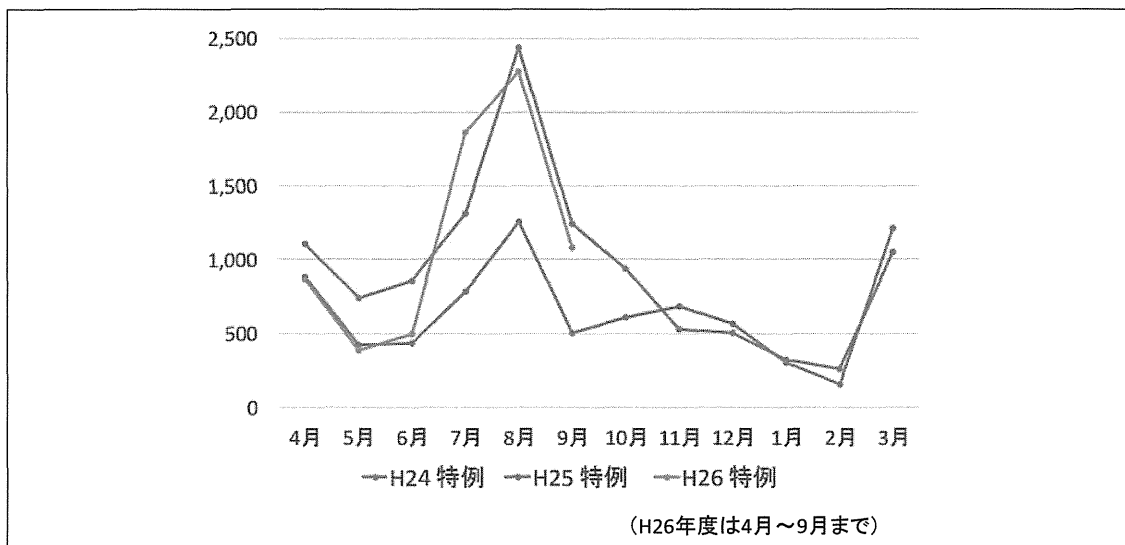


図4 福岡市における日本脳炎ワクチン特例対象者月別接種数（平成24～26年度）

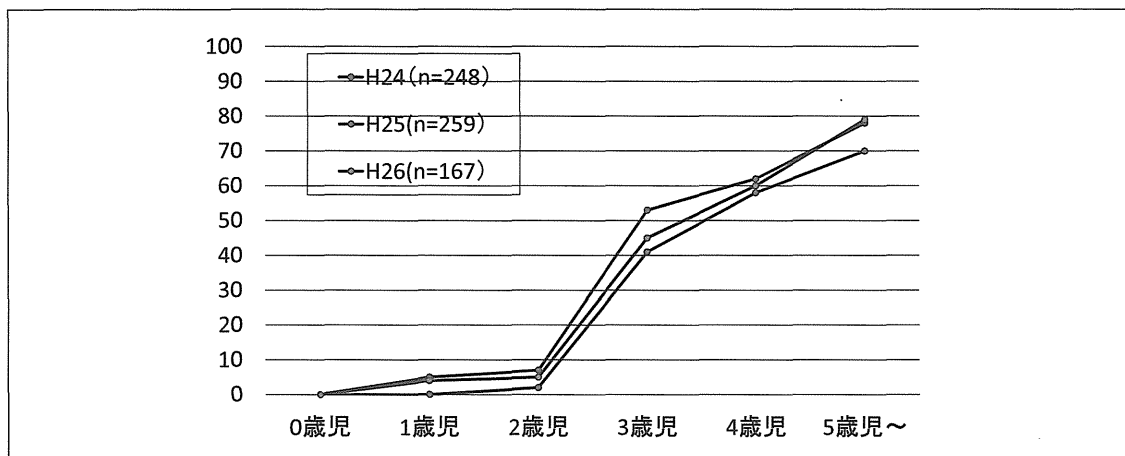


図5 福岡市内の療育センターの初診児（0～6歳）における日本脳炎ワクチン接種率 (%) : (平成24～26年度)

上で約80%の接種率であり、第1期の接種の立ち上がりが遅く、接種率は80%にとどまっていた。

#### D. 考察

表1に、平成17年5月のマウス脳由来日本脳炎ワクチンの積極的勧奨差し控え以降の国の施策の変遷をもとめた。

勧奨差し控え後、9シーズンが過ぎ、その間、平成25年12月までに6例の小児日本脳炎患者が発生した。

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歳の第1期初回に

積極的勧奨を再開、2期にも定期接種が可能になった。

また、積極的勧奨を差し控えの間に接種できなかった児に、1期の接種回数の残り回数を1期、または2期の定期接種年齢の間に定期接種できる施策がとられた。

平成23年度に、4歳と、9～10歳の年齢に勧奨、同年5月20日には特例対象者（平成7年4月1日～19年4月1日生まれ）に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。

その後も国は順次年齢をずらしながら積極的勧奨を拡大した。

また、表2に示すように、日本脳炎ワクチン（お

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
H25年4月	7～8歳の第1期初回と9歳の第1期追加接種、18歳の第2期接種を勧奨
H26年4月	接種間隔上限の緩和 8～9歳の第1期追加および18歳の第2期接種を勧奨

表2 日本脳炎ワクチンの接種間隔 (2014年3月24日付厚労省令改正と局長通知)

	改正前	改正後
実施規則	第1期予防接種の初回接種: 6日から28日までの間隔をおいて2回	初回接種: 6日以上の間隔をあけて2回
	追加接種: 初回接種終了後おおむね1年を経過した時期に1回	追加接種: 初回接種終了後6か月以上の間隔をおいて1回
実施要領	第1期予防接種の初回接種: 6日から28日までの間隔をおいて2回	初回接種: 6日以上の間隔をあけて2回
	追加接種: 初回接種終了後おおむね1年を経過した時期に1回	追加接種: 初回接種終了後6か月以上、標準的にはおおむね1年を経過した時期に1回

よび他のワクチンも含め)の接種間隔の上限を緩和する措置が取られ、接種現場として非常に接種がしやすくなった。

そのような背景の中で接種数、実施率、接種率の推移を観察すると、1期初回の接種数は回復しつつあり、キャッチアップ接種も落ち着いてきている。しかし、1期追加接種はやや回復が遅く、2期接種の回復はさらに遅く、接種差し替え者の接種は期待通りには進んでいないことを示している。平成26年度は前年度に比べて特例対象者への接種数が低下しており、文書上の積極的勧奨以外にキャンペーンが必要である。

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、平成25年度および平成26年度の初診児の年齢別接種率を見てもわかるように、第1期の実質的な接種率は、4歳で約60%、5歳で約80%と、接種開始年齢が遅く、かつ接種率も80%前後にとどまっており、より積極的な勧奨が必要と思われる。

平成24年秋に細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応報道による接種数の低下が心配されたが、委員会は勧奨継続を決定し、接種率の低下はおこらなかった。

## E. 結論

表3にまとめを示した。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。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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(原著、総説)

- 1) 古藤雄大, 宮崎千明, 前田由美, 稲垣二郎, 伊与田邦昭, 山岸義晃, 田辺卓也, 永井利三郎: 小児保健研究, 72(2): 282-288, 2013
- 2) Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, Hirose M, Iribe K, Yokote H, Ishikawa Y, Togashi T, and Ueda K: Phase III clinical trials comparing the immunogenicity and safety of Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine ENCEVAC<sup>®</sup> with those of mouse brain-derived vaccine using the Beijing-1 strain. Clinical Vaccine Immunology Vol.21(2): 188-195, 2014
- 3) 古藤雄大, 岡部里香, 宮崎千明, 稲垣次郎, 山岸義晃, 田辺拓也, 永井利三郎: 特別支援学校に在籍する小児の予防接種実施状況に関する調査(第2報) - 予防接種に関する養育者の要望 - . 小児保健研究, 73(5): 721-727, 2014
- 4) 宮崎千明: 生ワクチンと不活化ワクチン(小児の予防接種Q&A). 小児科レクチャー2(2): 247-251, 2012
- 5) 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
- 6) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン-積極的勧奨の差し控えから新しい細胞培養ワクチンへ-. 日本小児臨床薬理学会雑誌, 24(1): 33-39, 2012
- 7) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン宮崎千明: 化学療法の領域, 29(2): 250-257, 2013

表3 まとめ

- 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは積極的勧奨再開され、キャッチアップ接種も進み、実際の接種動向を福岡市で継続的に調査した。
- 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23年度を頂点にして、平成24年度、25年度でやや低下した。

- 8) 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の再開。医学のあゆみ, 244(1): 79-85, 2013
- 9) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン。日本医師会雑誌, 142(8) 宮崎千明：1759-1761, 2013
- 10) 宮崎千明：日本脳炎－勧奨中止による未接種者への対応。小児内科45増刊号予防接種Q & A: 65-66, 2013
- 11) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン－乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開。別冊医学のあゆみ: 79-85, 2013
- 12) 宮崎千明：予防接種の最新情報。小児保健研究, 73(2): 193-197, 2014
- 13) 宮崎千明：先天性風疹症候群の臨床。臨床と微生物, 41: 53-258, 2014
- 14) 宮崎千明：予防接種の現状と今後の展望。臨床と研究, 92(11): 103-108, 2014
- 15) 宮崎千明：小児疾患臨床のための病態生理 1 (第5版) 日本脳炎。小児内科46増刊号: 1027-1030, 2014
- (共著書)
- 16) 宮崎千明：日本脳炎ワクチンの接種方法。小児科ピクシス4全面改定版予防接種。五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p210-211
- 17) 宮崎千明：日本脳炎ワクチンの副反応。小児科ピクシス4全面改定版予防接種。五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p212-213
- 18) 宮崎千明：日本脳炎の流行状況。小児科ピクシス4全面改定版予防接種。五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p214-215
- 19) 宮崎千明：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの効果。小児科ピクシス4全面改定版 予防接種。五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p216-217
- 20) 宮崎千明：日本脳炎ワクチン未接種者への対応。小児科ピクシス4全面改定版予防接種。五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p218-219
- 21) 宮崎千明：日本脳炎の流行状況。小児科ピクシス4全面改定版予防接種。五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p214-215.
- 22) 宮崎千明：予防接種－副反応－。小児科研修ノート改訂第2版, 永井良三, 五十嵐隆他編集診断と治療社, 東京, 2014, p296-298

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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～

研究分担者：宮崎 千明（福岡市立心身障がい福祉センター長）

**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。

### 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（細胞培養ワクチン）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、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。

厚生労働省の予防接種後健康状況調査は現在、平成23年度接種分までが公表されている。平成8年度～平成20年度の接種は全てマウス脳由来ワクチンであり、B社ワクチンは平成22年度と23年度、K社ワクチンは平成23年度のみ、全て細胞培養ワクチンが使用されている。

### 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は表1に示すように、通常起こりうる副反応を定点観測で前向き、積極的に調査するもので、ワクチン別、製造所別データが各年半期毎に公表されている。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンについて、B社のワクチンには平成22年度と23年度を、K社のワクチンについては、平成23年度のデータを利用し、接種回数別、新旧ワクチン別、製造所

表1 日本脳炎ワクチン  
厚労省予防接種後健康状況調査

- 通常おこる副反応
- 定点観測
- 前向き調査
- H8年度～H23年度
- 製造所別データ
  
- 乾燥細胞培養ワクチンの接種回数別比較
- マウス脳由来ワクチンとの比較
- 乾燥細胞培養ワクチンの製品別比較

別に副反応を比較した。なお、K社に関しては単年度のデータのみであり、接種数も少ないので、結果は参考値である。

### C. 研究結果

平成22年度と23年度におけるB社製、および平成23年度のK社製を合わせた細胞培養ワクチンの1期初回1回目接種後3,807例と、1期初回2回目接種（3,083例）の発熱と局所反応を図1に示した。1期初回1回目の接種日翌日をピークとして発熱率がやや高く、局所反応は低かった。1期初回2回目の接種では発熱率は低下し、局所反応率

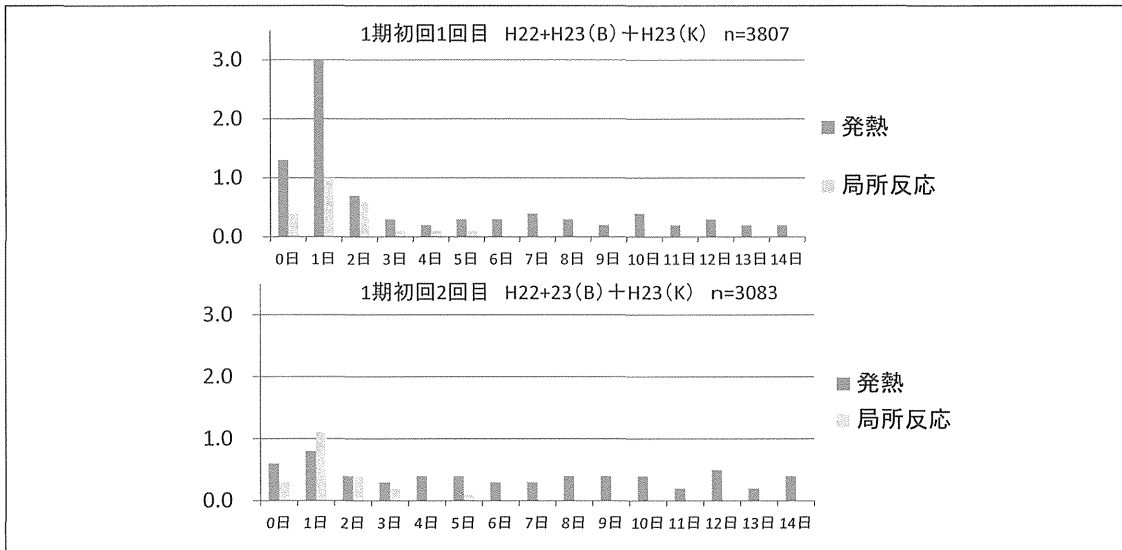


図1 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応

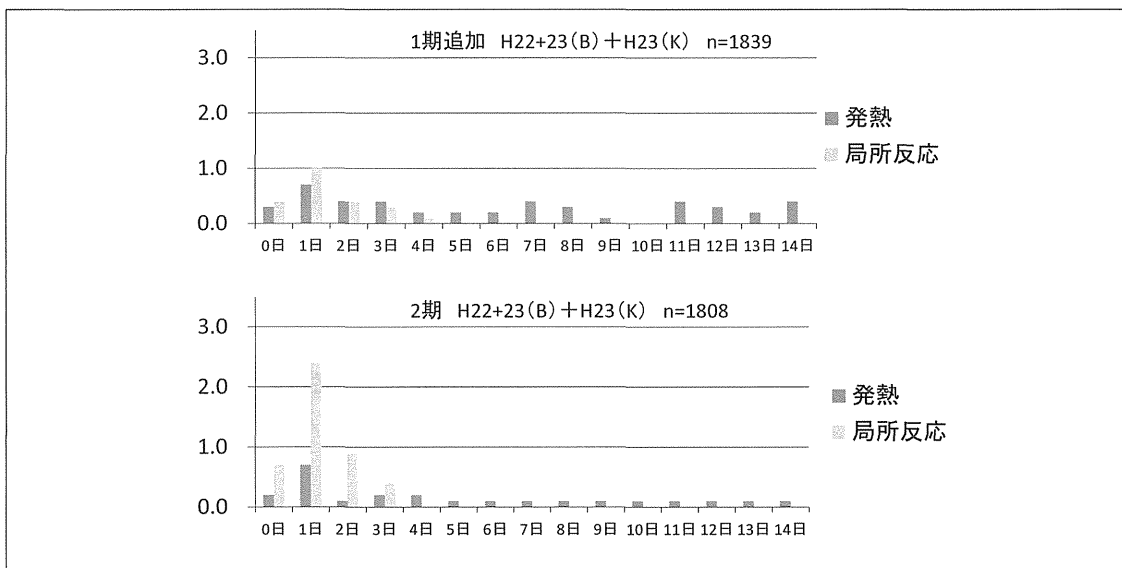


図2 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応

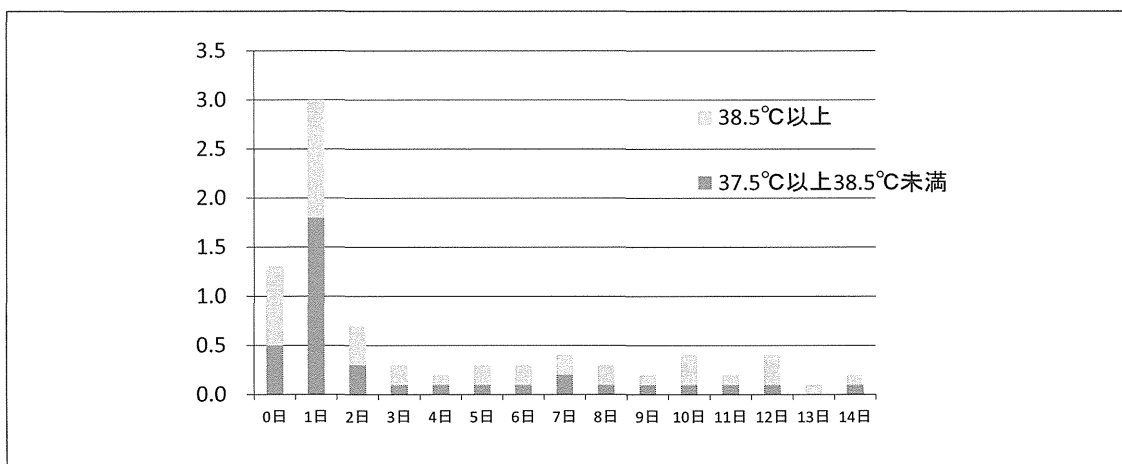


図3 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンH22+23 1期初回1回目 発熱の程度別頻度 n=3807

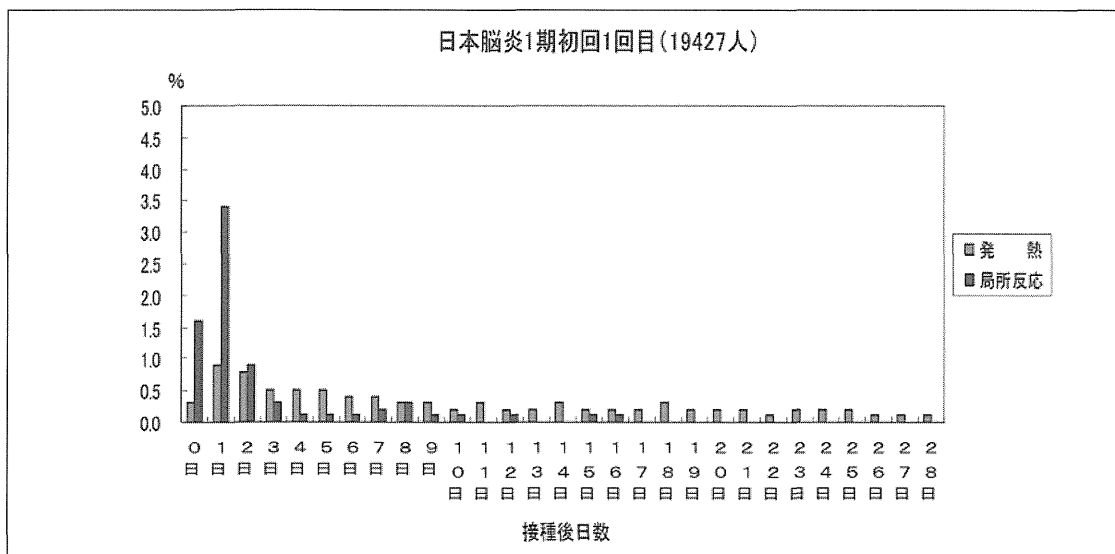


図4 マウス脳由来日本脳炎ワクチン1期初回1回目接種後副反応 (平成8-20年度予防接種後健康状況調査：n=19,427)

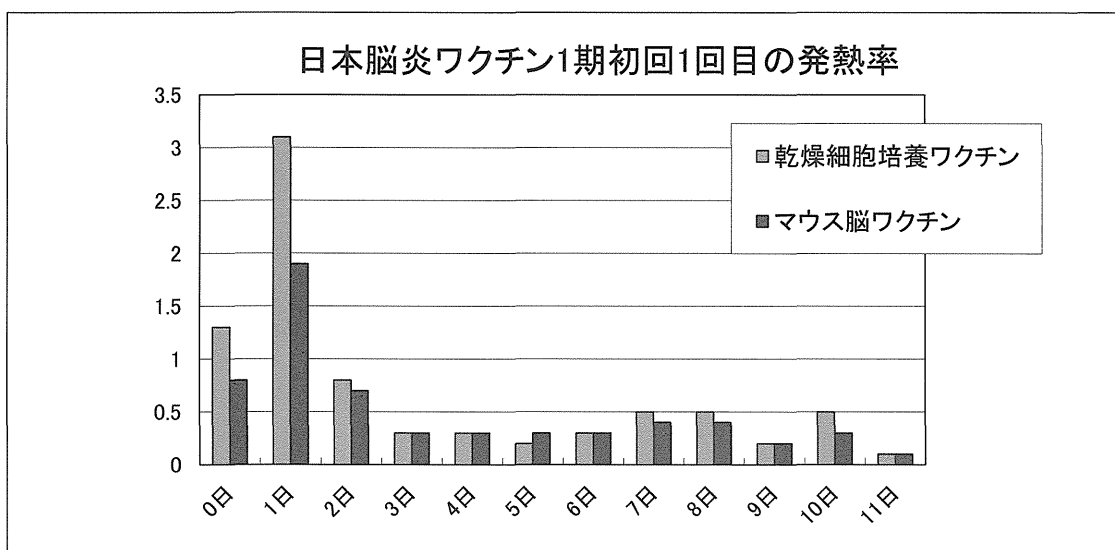


図5 B社における新旧日本脳炎ワクチンの副反応比較  
マウス脳 (H8-H20) VS 細胞培養 (H22)

も少なかった。

図2に、1期初回追加接種(1,839例)と2期接種(1,808例)の副反応を示した。1期初回2回目と同様、1期追加、2期接種では、接種後1日目の発熱率は、1%未満であった。

局所反応(接種部位の腫脹)は、1期初回接種から1期追加接種まで1%以下で、2期接種で接種後1日目に2%を超える程度であった。

図3に乾燥細胞培養ワクチンの1期初回1回目の発熱の程度を示した。38.5℃以上の例も2%強に見られた。

図4にマウス脳由来ワクチンの1期初回1回目

の発熱と局所反応(平成8年度～平成20年度)を示した。乾燥細胞培養ワクチンに比して、局所反応率がやや高く、発熱率は低い傾向にあった。図5と図6にB社の新旧ワクチンの発熱率を接種期ごとに直接比較した図を示した。1期初回のみ発熱率に若干の差がみられたが、1期初回2回目と1期追加接種では差がなかった。

B社ワクチン(平成22年度と23年度)およびK社ワクチン(平成23年度)の期別副反応(発熱と接種部位の腫脹)を比較したところ、1期初回1回目においてのみ、K社の発熱率がB社より高い傾向にあった(図7)。

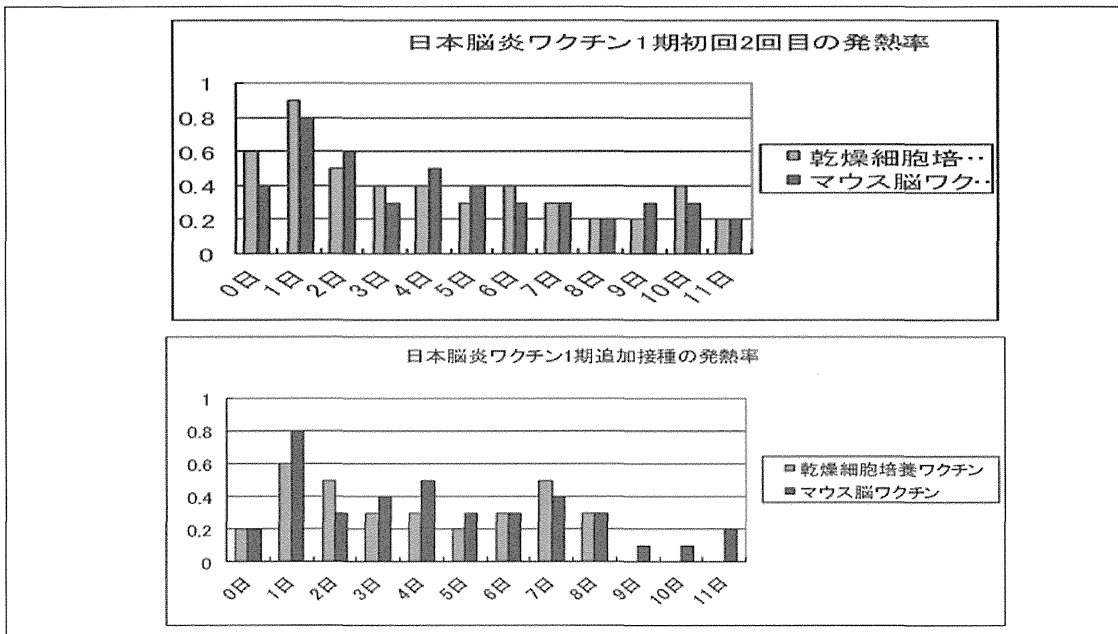


図6 B社新旧日本脳炎ワクチン接種後の副反応比較  
マウス脳 (H8-H20) VS 細胞培養 (H22)

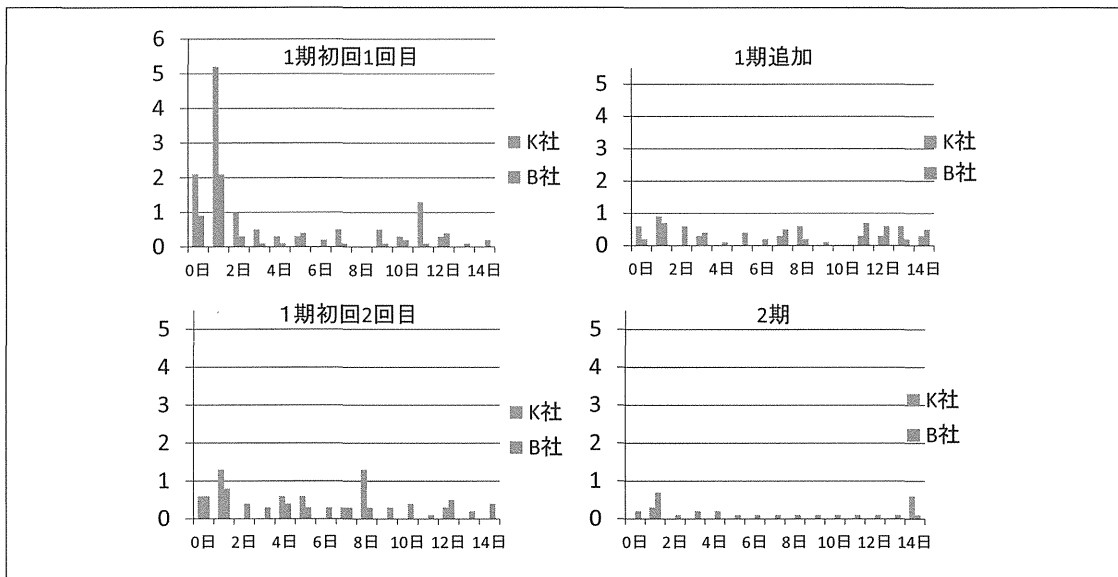


図7 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン副反応  
発熱：期別・社別比較

平成24年10月の厚労省の検討部会報告と、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会（平成26年12月等）に提出された複数の資料を表2にまとめた。乾燥細胞培養ワクチン接種後のADEMの報告頻度は、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。

#### D. 考察

平成21年6月にB社の乾燥細胞培養ワクチンが市販され、定期接種として使用され始めた。平成23年4月にはK者の乾燥細胞ワクチンも市販され、両ワクチンとも接種数が増加し国の接種勧奨の再開も順次行われていった。

平成24年10月に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、ADEMの発症頻度、日本脳炎の疫学と

表2 新ワクチンでのADEM報告頻度 副反応報告と薬事法に基づく報告の合計  
2009 (H21) 年6月～2014 (H26) 年9月末

	報告数	接種回数	報告頻度
2009 (H21)年度	0	152万6,771	0
2010 (H22) 年度	3	436万7,716	146万回接種に1例
2011 (H23) 年度	7	561万1,321(推定)	80万回接種に1例
2012 (H24) 年度 (9月末)	1	294万5,263(推定)	295万回接種に1例
2013 (H25) 年度 ～	6	547万7,097(推定)	92万回接種に1例
平成26年度(9月末)			
合計	17	1992万8,160(推定)	117万回接種に1例

備考

・副反応報告と薬事法に基づく報告を合わせた数  
・接種日を基準に分類・重複例、取り下げ例を除く  
・平成25年度と平成26年度症例は副反応検討部会資料を参照。うち2例は他のワクチンとの同時接種  
・平成21年度は旧ワクチンの実績(2か月分)を含む  
・平成23年度および平成24年度(9月末まで)は、平成22年度の出荷数と接種者数の比を用いて計算した数値  
・平成25年度以降は医療機関への納入数量を接種回数として計上

表3 まとめ

1) 厚労省の予防接種後健康状況調査(H8～H23年度)によれば、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンはマウス脳ワクチンと比較して、以下のものであった。

- ・1期初回1回目の接種で発熱率がやや高い傾向がある。
- ・2回目以降の接種では発熱率に差がない。
- ・局所反応は少ないが、2期接種ではやや増加する。

2) 厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会、副反応検討部会資料によれば、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の報告頻度は、年度によるばらつきが大きい、80万～295万接種に1回(平均で117万回接種に1回)で、マウス脳由来ワクチンと大差なかった。

ワクチンの重要性等の総合的見地から勧奨と接種は継続された。

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ている。

2つの乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンはともに、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。

2つの細胞培養ワクチンは精製度が上がり、凍結乾燥により安定性も上昇し、少ない抗原量でより高い免疫を誘導している。これはB社ワクチン

の海外での第3相臨床試験データとも一致する。

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。

また、マウス脳由来ワクチンの積極的勧奨の差し控えの原因になったADEMについては、マウス脳由来ワクチンであっても脳組織の残存は痕跡的であり、脳由来ワクチンであることが直接的にADEMの原因になるものではないであろうと筆者は考えてきた。別の研究班報告等で、マウス脳由来ワクチンの接触的勧奨の差し控え前後の小児のADEM頻度は変わらなかった。

ADEMは各種感染症罹患後、まれにワクチン

接種（日本脳炎ワクチンに限らず）後にみられる一過性の脳炎であり、細胞培養ワクチンであっても紛れ込みを含め接種後の一定期間にADEMが報告されることは今後も避けえないと思われる。また、副反応報告は正確には有害事象報告なので、真の因果関係の検討と息の長い疫学調査が必要である。

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であるが、今後も調査対象接種数が増加していくので、より精度の高い疫学データになっていくことを期待したい。

## E. まとめ

表3にまとめを示した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(原著、総説)

- 1) 古藤雄大, 宮崎千明, 前田由美, 稲垣二郎, 伊与田邦昭, 山岸義晃, 田辺卓也, 永井利三郎: 小児保健研究, 72(2): 282-288, 2013
- 2) Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, Hirose M, Iribe K, Yokote H, Ishikawa Y, Togashi T, and Ueda K: Phase III clinical trials comparing the immunogenicity and safety of Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine ENCEVAC<sup>®</sup> with those of mouse brain-derived vaccine using the Beijing-1 strain. *Clinical Vaccine Immunology* Vol.21(2): 188-195, 2014
- 3) 古藤雄大, 岡部里香, 宮崎千明, 稲垣次郎, 山岸義晃, 田辺拓也, 永井利三郎: 特別支援学校に在籍する小児の予防接種実施状況に関する調査(第2報) - 予防接種に関する養育者の要望 - . 小児保健研究. 73(5): 721-727, 2014
- 4) 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
- 5) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン - 積極的勧奨の差し控えから新しい細胞培養ワクチンへ - . 日本小児臨床薬理学会雑誌, 24(1): 33-39, 2012
- 6) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン - 宮崎千明: 化学療法の領域, 29(2): 250-257, 2013
- 7) 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の再開. 医学のあゆみ, 244(1): 79-85, 2013
- 8) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン. 日本医師会雑誌, 142(8): 宮崎千明: 1759-1761, 2013
- 9) 宮崎千明: 日本脳炎 - 勧奨中止による未接種者への対応. 小児内科45増刊号予防接種Q&A: 65-66, 2013
- 10) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン - 乾燥細胞培養ワクチンと接種勧奨の再開. 別冊医学のあゆみ: 79-85, 2013
- 11) 宮崎千明: 予防接種の最新情報. 小児保健研究, 73(2): 193-197, 2014
- 12) 宮崎千明: 小児疾患臨床のための病態生理1(第5版)日本脳炎. 小児内科46増刊号:1027-1030, 2014
- (共著書)
- 13) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチンの接種方法. 小児科ピクシス4全面改定版予防接種. 五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p210-211
- 14) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチンの副反応. 小児科ピクシス4全面改定版予防接種. 五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p212-213
- 15) 宮崎千明: 日本脳炎の流行状況. 小児科ピクシス4全面改定版予防接種. 五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p214-215
- 16) 宮崎千明: 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの効果. 小児科ピクシス4全面改定版 予防接種. 五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p216-217
- 17) 宮崎千明: 日本脳炎ワクチン未接種者への対応. 小児科ピクシス4全面改定版予防接種. 五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p218-219
- 18) 宮崎千明: 日本脳炎の流行状況. 小児科ピクシス4全面改定版予防接種. 五十嵐隆, 渡辺博編集, 中山書店, 東京, 2014, p214-215.
- 19) 宮崎千明: 予防接種 - 副反応 - . 小児科研修

ノート改訂第2版, 永井良三, 五十嵐 隆他  
編集診断と治療社, 東京, 2014, p296-298

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

#### **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

#### **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。<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou.html?tid=128521>
- ・厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応報告部会資料を（平成26年）参照した。<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000069464.pdf>

## 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に関する研究

研究分担者：岡田 賢司（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野）

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・臨床研究部長）

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）

田中 敏博（静岡厚生病院・小児科診療部長）

**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。

### A. 研究目的

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。さらに、国内で開発された無細胞百日咳ワクチンは安全性は広く認められているが、接種後の抗体持続が全菌体百日咳ワクチンより短いとの懸念が出されている。

本研究では、DTaP-sIPV接種で獲得した各疾患に対する抗体持続を評価し、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）の時点で採血し、百日せきPT、百日せきFHA、ジフテリア、破傷風、弱毒および強毒ポリオウイルス1、2、3型に対する抗体価を測定した。

百日咳に対するEIA抗体価は、百日咳毒素 (PT) および繊維状赤血球凝集素 (FHA) とともに10EU/ml以上を陽性とした。ジフテリア抗毒素抗体価は0.1IU/ml以上、破傷風抗毒素抗体価は0.01IU/ml以上を陽性とした。弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体価は、1-3型ともに $2^3$ 以上を陽性とした。

(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

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。

## D. 考察

わが国は世界に先駆け開発したDTaP-sIPVワクチンの接種が開始された。本研究では、開発治験でDTaP-sIPV接種を1歳すぎで4回目の追加接種を受けて、3歳および4歳時点での各疾患に対する抗体保有率を世界で初めて解析できた。4歳時点では、百日咳に対する抗体価が低下しているが、それ以外のジフテリア、破傷風およびポリオに対する抗体価はほとんどの児で感染防御レベル以上に保たれていた。

欧米各国では、ポリオに対する追加接種は3～6歳で行われている。国内では4歳時点では追加接種の必要性はないが、5歳以降の検討も必要である。百日咳に対する追加接種も多くの国々で行われている。対象は4～9歳が多い。国内では7～10歳層の百日咳患者報告が増加傾向にある。4歳時点で抗体価が低下してきているため、ポリオと同様5歳も詳細な経過観察が必要と考えられる。

## E. 結論

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、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。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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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) *Journal of Infectious Diseases*: 208; 275-283, 2013
- 2) Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimano C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K: Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: An open randomized controlled trial in Japan. *Clinical and Vaccine Immunology*. 20(12): 1799-1804, 2013
- 3) 岡田賢司: 百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリオワクチン (DTaP-IPV, IPV, OPV) 小児看護. へるす出版, 434-444, 2013
- 4) 岡田賢司: 4価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) 導入先進国の現状. 小児内科増刊号, 東京医学社, 358-361, 2013
- 5) 岡田賢司: 4価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) の副反応. 小児内科増刊号, 東京医学社, 362-363, 2013
- 6) Ochiai M, Horiuchi Y, Yuen CT, Asokanathan C, Yamamoto A, Okada K, Kataoka M, Markey K, Corbel M, Xing D: Investigation in a murine model of possible mechanisms of enhanced local reactions to post-primary diphtheria-tetanus toxoid boosters in recipients of acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 10(7); 2074-2080, 2014.
- 7) 野上裕子, 岡田賢司, 本莊 哲, 蒲池一成, 岩永知秋: 成人百日咳の特徴と予後 - 臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較 -. *日本呼吸器学会誌*, 3(5): 665-670, 2014
- 8) 岡田賢司: 百日咳ワクチン. 化学療法の領域 医薬ジャーナル社, 40-50, 2014
- 9) 岡田賢司: 主なワクチンの現状と問題点: 百日咳ワクチン 感染症内科. 科学評論社, 280-285, 2014
- 10) 岡田賢司: 予防接種行政 臨床と微生物. 近代出版, 691-697, 2014
- 11) 岡田賢司: 成人の百日咳発症のメカニズム RESPIRATORY TRENDS. メディカルレビュー社, 12-15, 2014
- 12) 岡田賢司: 百日咳 小児科診療増刊号. 診断と治療社, 109-110, 2014
- 13) 岡田賢司: 百日咳 感染症診療Update 日本医師会雑誌第143巻・特別号. 日本医師会, 313-314, 2014
- 14) 岡田賢司: 百日咳とパラ百日咳 小児疾患診療のための病態生理 I - 改訂第5版 -. 東京医学社, 858-861, 2014

## G. 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）  
濱崎 光宏（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）  
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）  
内野 清子（堺市衛生研究所）  
岡山 文香（堺市衛生研究所）  
小澤 広規（横浜市衛生研究所）  
伊東 愛梨（宮崎県衛生環境研究所）  
神保 達也（浜松市保健環境研究所）  
下野 尚悦（和歌山県環境衛生研究センター）  
北川 和寛（福島県衛生研究所）  
葛口 剛（岐阜県保健環境研究所）  
伊藤 雅（愛知県衛生研究所）  
内山 友里恵（長野県環境保全研究所）  
中野 守（奈良県保健研究センター）  
安藤 克幸（佐賀県衛生薬業センター）  
佐々木 顕（総合研究大学院大学）

**研究要旨** わが国では不活化ポリオワクチンを2012年9月より導入した。そして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。これは不活化ポリオワクチン導入後、輸入が想定されるポリオウイルスを効率よく監視することを目的としている。

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、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いく必要がある。

### A. 研究目的

我が国は1960年初頭より約50年にわたり、定期

接種用として用いてきた経口弱毒生ポリオワクチン（OPV）に代わり、2012年9月より不活化ポリ