

- evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423(1):71-5
76. Okuno Y, Tanaka K, Baba K, Maeda A, Kunita N, Ueda S. Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system. *J Clin Microbiol.* 1990 Jun;28(6):1308-13.
77. 奥野英雄, 多屋馨子. 麻疹対策の実際と感染対策の問題点. *日本内科学会雑誌.* 104 巻 4 号 Page782-787(2015. 04)
78. 多屋馨子: Focus On 麻疹・風疹のワクチン 麻疹排除の維持と風疹排除に向けて. *内科.* 116 巻 5 号 Page865-872(2015. 11)
79. 奥野英雄, 多屋馨子: 感染制御の基礎 職業感染予防策 ワクチン接種. *救急医学.* 39 巻 10 号 Page1197-1202(2015. 09)
80. 奥野英雄, 多屋馨子: 肺炎球菌・Hib ワクチンの接種年齢と回数. *日本医事新報.* 4767 号 Page64-65(2015. 09)
81. 庵原俊昭, 岡田賢司, 乾幸治, 多屋馨子, 三田村敬子, 菅原美絵, 津川毅, 古賀伸子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会感染症・予防接種レター(第54号) 既に出てきた水痘ワクチン定期接種の効果. *小児保健研究.* 74 巻 4 号 Page595-596(2015. 07)
82. 多屋馨子: ウイルス感染症の現在 (各論 07) 水痘ワクチン定期接種で流行はどう変わる? *Visual Dermatology.* 14 巻 8 号 Page954-957(2015. 07)
83. 多屋馨子: 『医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版』 改訂のポイントと現場での活用法. *感染対策 ICT ジャーナル.* 10 巻 3 号 Page257-261(2015. 07)
84. 多屋馨子: 風疹 2015. *Derma.* 233 号 Page63-69(2015. 07)
85. 多屋馨子: 医療従事者のワクチン接種プログラム. *感染と消毒.* 22 巻 1 号 Page30-34(2015. 05)
86. 佐藤弘, 多屋馨子: 厚生労働省が毎年実施しているインフルエンザの抗体保有状況調査について教えてください. *インフルエンザ.* 16 巻 2 号 Page110-111(2015. 04)
87. 佐地勉, 多屋馨子, 宮入烈, 増谷聡: 先天性風疹症候群と心疾患. *Fetal & Neonatal Medicine.* 7 巻 1 号 Page8-16(2015. 04)
88. 佐地勉, 多屋馨子: 目で見る胎児・新生児の病態 先天性風疹症候群. *Fetal & Neonatal Medicine.* 7 巻 1 号 Page5-6(2015. 04)
89. 野口雄史, 草野泰造, 川島綾子, 野村滋, 橋本浩一, 多屋馨子: ホントに必要? おたふくかぜワクチン. *小児感染免疫.* 26 巻 4 号 Page509-516(2015. 02)
90. 多屋馨子: 予防接種と感染症. *小児感染免疫.* 26 巻 4 号 Page507-508(2015. 02)
91. 多屋馨子: 新たに導入された定期予防接種について学ぶ 水痘ワクチンとは. *保健師ジャーナル.* 71 巻 1 号 Page31-35(2015. 01)
92. 奥野英雄, 多屋馨子: ワクチンで予防可能な発疹性疾患. *皮膚病診療.* 36 巻 12 号 Page1099-1106(2014. 12)
93. 多屋馨子: 輸入感染症としての麻疹. *東京小児科医会報.* 33 巻 2 号 Page4-10(2014. 11)
94. 多屋馨子: 感染症 風疹、先天性風疹症候群. *小児内科.* 46 巻増刊 Page951-958(2014. 11)
95. 濱田篤郎, 大石和徳, 多屋馨子, 大曲貴夫, 小林謙一郎: デング熱診療ガイドライン(第1版). *徳島県医師会報.* 521 号 Page56-63(2014. 10)

96. 岡部 信彦, 荒川 創一, 岩田 敏, 庵原 俊昭, 白石 正, 多屋 馨子, 藤本 卓司, 三嶋 廣繁, 安岡 彰, 日本環境感染学会ワクチンに関するガイドライン改訂委員会: 一般社団法人日本環境感染学会 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版(第1版:院内感染対策としてのワクチンガイドライン). 日本環境感染学会誌. 29 巻 5 号 Pagep1-S13(2014. 09)
97. 多屋 馨子: 水痘の疫学 日本・世界. 小児科. 55 巻 10 号 Page1367-1375(2014. 09)
98. 多屋 馨子: 副反応に対する情報収集と迅速な対応. チャイルド ヘルス. 17 巻 9 号. Page611-614(2014. 09)
99. 多屋 馨子: 麻疹・風疹の臨床と予防接種. Medical Science Digest 40 巻 10 号 Page477-480(2014. 09)
100. 奥野英雄, 多屋 馨子: 【話題の感染症 2014】 風疹. 臨床検査. 58 巻 4 号 Page485-490(2014. 04)
101. 奥野 英雄, 多屋 馨子: 風疹. 臨床検査. 58 巻 4 号 Page485-490(2014. 04)
102. 多屋 馨子: 主なワクチンの現状と問題点 麻疹ワクチン・風疹ワクチン. 感染症内科 2 巻 3 号. Page235-249(2014. 03)
103. 多屋 馨子: 風疹・CRS の流行疫学と血清疫学. 臨床とウイルス. 42 巻 1 号 Page3-11(2014. 03)
104. 多屋 馨子: 副反応報告と救済制度. 公衆衛生. 78 巻 2 号 Page86-92(2014. 02)
105. 多屋 馨子: 予防接種のピットホール 風疹大流行などの問題. 感染症. 44 巻 1 号 Page19-23, 10-12(2014. 01)
106. 多屋 馨子: 風疹. メディカル朝日. 43 巻 1 号 Page21-23(2014. 01)
107. 多屋 馨子: 風疹の流行とワクチン. INFECTION CONTROL. 22 巻 12 号 Page1185-1192(2013. 12)
108. 多屋 馨子: 感染症トピックス ウイルス 風疹・先天性風疹症候群. Medical Technology. 41 巻 12 号 Page1290-1294(2013. 12)
109. 多屋 馨子: 【小児用ワクチン Revision up 2014】 予防接種各論 麻疹・風疹混合ワクチン 麻疹・風疹排除をめざして. 医学のあゆみ(0039-2359)別冊小児用ワクチン Revision up 2014 Page71-78(2013. 12)
110. 佐藤 弘, 多屋 馨子: 風疹 効果の持続 風疹ワクチンの効果はどのくらい持続するのでしょうか. 小児内科. 45 巻増刊 Page397-399(2013. 11)
111. 佐藤 弘, 多屋 馨子: 風疹 わが国の風疹の現状と問題点. 小児内科. 45 巻増刊 Page392-396(2013. 11)
112. 多屋 馨子: 麻疹 ワクチンの必要性 麻疹は怖い病気だと聞きましたが、医療の進んだ現在でも状況は同じでしょうか. 小児内科. 45 巻増刊 Page377-378(2013. 11)
113. 多屋 馨子: 麻疹 わが国の麻疹の現状と問題点. 小児内科(0385-6305)45 巻増刊 Page370-376(2013. 11)
114. 奥野 英雄, 多屋 馨子: 薬剤師が知っておくべき予防接種の知識: ワクチンの種類と知識 スケジュール. 調剤と情報 19(11): 1456-1462(2013. 10)
115. 多屋 馨子: 風しんの流行にいかに対応するか. 日本小児科医会会報. 46 号 Page109-115(2013. 10)
116. 石井 健, 多屋 馨子: 不活化ポリオワクチンの導入と未来へ 第16回日本ワクチン学会学術集会シンポジウムを経て. 感染・炎症・免疫. 43 巻 2 号 Page145-153(2013. 07)
117. 多屋 馨子: キャンパスにおける感染症の管理: 大学での麻疹・風疹・水痘・ムンプスの集団発生を予防するために必要な知識. CAMPUS HEALTH. 50(2): 3-8(2013. 05)

118. **多屋 馨子**：ワクチンによる小児感染症の予防 麻疹・風疹の排除に向けて、これからすべきこと. 小児科臨床. 67 巻 4 号 Page551-560 (2014. 04)
119. 越智 史博, 駿田 竹紫, 関 聡子, 徳武 翔子, 西村 聡, 山田 健太, 田中 敏博, 坂田 宏, **多屋 馨子**, 森内 浩幸, グループ E: 集団保育における感染対策 B 型肝炎、手足口病を中心に. 小児感染免疫. 25 巻 4 号 Page491-497 (2014. 02)
120. 坂田 宏, **多屋 馨子**：集団保育での感染症対策. 小児感染免疫. 25 巻 4 号 Page489-490 (2014. 02)
121. **多屋 馨子**：麻疹ワクチン. 化学療法の領域. 30 巻 3 号 Page453-461 (2014. 02)
122. **多屋 馨子**：ウイルス感染症の病態と予防 急性発疹症を中心に ウイルス感染症のサーベイランスとワクチンに関する最近の話題. 日本皮膚科学会雑誌. 123 巻 13 号 Page2992-2995 (2013. 12)
123. **多屋 馨子**：新しい変更点 予防接種欄の変更. チャイルド ヘルス. 16 巻 12 号 Page847-851 (2013. 12)
124. 細矢 光亮, 田島 剛, **多屋 馨子**：インフルエンザの診断と治療. Up-to-date 子どもの感染症. 1 巻 2 号 Page60-73 (2013. 12)
125. 奥野 英雄, **多屋 馨子**：思春期の感染症 最近の動向. 思春期学. 31 巻 4 号 Page343-349 (2013. 12)
126. **多屋 馨子**：副反応報告制度. 小児科. 54 巻 12 号 Page1615-1630 (2013. 11)
127. 三崎 貴子, 佐藤 弘, 大石 和徳, **多屋 馨子**：全国市区町村における麻疹対策と予防接種率の関連性. 日本小児科学会雑誌. 117 巻 11 号 Page1702-1708 (2013. 11)
128. **多屋 馨子**：ワクチンで予防できる感染症のわが国での発生状況. 日本医師会雑誌. 142 巻 8 号 Page1723-1728 (2013. 11)
129. 五十嵐 隆, 渡辺 博, 尾内 一信, **多屋 馨子**, 小森 貴：わが国の予防接種体制 現在と未来. 日本医師会雑誌. 142 巻 8 号 Page1705-1717 (2013. 11)
130. 佐藤 弘, **多屋 馨子**：最新の感染症疫学情報 わが国の風しん・先天性風しん症候群に関する疫学情報. ワクチンジャーナル. 1 巻 1 号 Page40-41 (2013. 11)
131. **多屋 馨子**：Advanced Communication 風しんの定期接種の制度が年代によって異なると聞きました。男女別の予防接種を受けた年齢(年代)と受けていない年齢(年代)を教えてください。ワクチンジャーナル. 1 巻 1 号 Page34-35 (2013. 11)
132. 尾内 一信, 池松 秀之, 岡田 賢司, **多屋 馨子**, 中野 貴司, 宮入 烈ワクチン新時代への対応 近年の感染症疫学の動向と予防接種法改正を中心に. ワクチンジャーナル (2188-1693) 1 巻 1 号 Page8-17 (2013. 11)
133. **多屋 馨子**：風疹の流行と先天性風疹症候群. 感染制御 9 巻 4 号 Page337-343 (2013. 10)
134. 奥野 英雄, **多屋 馨子**：ワクチンの種類と知識 スケジュール. 調剤と情報. 19 巻 11 号 Page1456-1462 (2013. 10)
135. **多屋 馨子**：予防接種-法改正で何が変わった?-：副反応・有害事象報告制度はどう変わったか. 小児科臨床. 66 (9)：1859-1869 (2013. 09)
136. **多屋 馨子**：副反応・有害事象報告制度はどう変わったか. 小児科臨床. 66 巻 9 号 Page1859-1869 (2013. 09)
137. **多屋 馨子**：ワクチン療法の最新事情：おたふくかぜワクチンの重要性. 医薬ジャーナル 49 (8)：1957-1963 (2013. 08)

138. 多屋 馨子：おたふくかぜワクチンの重要性. 医薬ジャーナル. 49 巻 8 号 Page1957-1963 (2013. 08)
139. 多屋馨子：話題の疾患と治療 最近の風疹の流行と対策：感染・炎症・免疫. 43(1)：81-90(2013. 04)
140. 多屋 馨子：話題の疾患と治療 最近の風疹の流行と対策. 感染・炎症・免疫. 43 巻 1 号 Page81-90(2013. 04)
141. 辻 麻理子, 奥野 英雄, 河村 吉紀, 時沢 亜佐子, 花木 良, 田中 敏博, 多屋馨子：ポリオワクチンの転換期を迎えて 予防接種をどう進める？ 同時接種はどう考える？. 小児感染免疫. 24(4)：486-492(2013. 02)
142. 多屋馨子：公衆衛生 Up-To-Date 麻疹(はしか)・風疹の流行と予防接種に関する話題. 公衆衛生. 77(2)：163-168(2013. 02)
143. 多屋馨子：ワクチン対策の現状と課題：麻疹ワクチン、MR ワクチン. 化学療法の領域. 29(2)：236-248(2013. 01)
144. 多屋馨子：小児用ワクチン Update：予防接種各論 麻疹・風疹混合ワクチン 麻疹・風疹排除をめざして. 医学のあゆみ. 244(1)：71-78(2013. 01)
145. 多屋馨子：急性発疹症 最新の動向と対応 最近の急性発疹症の動向 サーベイランスと予防接種. 日本皮膚科学会雑誌. 122(13)：3224-3227(2012. 12)
146. 佐藤 弘, 多屋馨子：インフルエンザをめぐる最近の進歩：インフルエンザワクチンの接種状況と抗体保有状況. 呼吸器内科. 22(6)：532-537(2012. 12)
147. 多屋馨子：わが国の予防接種体制の現状と課題：麻疹・風疹感染とワクチン. 保健の科学. 54(12)：802-807(2012. 12)
148. 多屋馨子：感染症制圧にむけて 内科医が知っておくべきワクチンに関する最新の知見. 日本内科学会雑誌. 101(11)：3168-3177(2012. 11)
149. 多屋馨子：風疹の今を考える：わが国の風疹の現状と課題. 小児科. 53(9)：1151-1163(2012. 08)
150. 多屋馨子：新しいワクチンについて 従来からのワクチンも大切に. 東京小児科医会報. 31 巻 1 号. Page51-55(2012. 07)
151. 多屋馨子：今だから知っておきたいワクチンの話題：各ワクチンの現状と話題 MR ワクチン 2012 年麻疹排除に向けて目指すべき目標. 小児科診療. 75(4)：631-638(2012. 04)
152. 多屋馨子：ワクチンの最新情報 麻しん風しん混合ワクチン 風しんワクチンを中心に. 小児科学レクチャー. 2 巻 2 号 Page351-359(2012. 03)
153. 多屋馨子：病態・治療 Q&A 予防できる感染症とワクチン 水痘予防の目的とワクチン導入により期待される効果についてお教えください. 臨床のあゆみ. 91：15-16(2012. 03)
154. 多屋馨子：ワクチン update. 小児感染免疫. 23 巻 4 号 Page445-449(2012. 02)
155. 多屋馨子：感染症 今月の話題 2012 年麻疹排除にむけて. 小児科臨床. 65(2)：335-346(2012. 02)
156. 多屋馨子：保健師に知ってもらいたい予防接種の最新情報：麻疹排除プロジェクトの総括と今後の課題. 保健師ジャーナル. 67(12)：1063-1070(2011. 12)
157. 多屋馨子：成人男性での風疹の流行と風疹ワクチン接種の啓発. 臨床と微生物. 38(6)：710-713(2011. 11)

158. 多屋馨子: VPD を制御するためのわが国の課題: ワクチンプログラム. 総合臨床. 60(11): 2176-2183(2011. 11)
159. 多屋馨子: 大きく変わってきた! ワクチンを用いた日本の感染症対策: わが国のワクチンへの取り組み ここが足りてて、ここが足りない. チャイルドヘルス. 14(10): 1604-1611(2011. 10)
160. 多屋馨子: 「海外渡航者への麻疹ワクチン接種の必要性」 第20回トラベラーズワクチンフォーラム(TVF)研修会より. バムサジャーナル. 23(3): 141-148(2011. 08)
161. 多屋馨子: ワクチン入門: 今日のワクチン事情 MR ワクチン 2012年麻疹排除へ向けた現状は?. 薬局. 62(8): 3018-3026(2011. 07)
162. 加來 浩器, 大山 卓昭, 多屋馨子, 岡部 信彦: 茨城県北茨城市のある中学校を発端とした麻疹アウトブレイク事例での実地疫学調査について. 感染症学雑誌. 85(3): 256-262(2011. 05)
163. 多屋馨子: ウイルス感染症にどう対処するか 麻疹. 小児科学レクチャー. 1巻2号 Page285-294(2011. 07)
164. 多屋馨子: ワクチンと行政. INFECTION CONTROL. 20巻6号 Page609-613(2011. 06)
165. 多屋馨子: よくみる子どもの感染症 Q&A: ウイルス感染症にどう対処するか 麻疹. 小児科学レクチャー. 1(2): 285-294(2011. 07)
166. 多屋馨子: 職員と患者の安全を守る! 抗体検査とワクチンプログラム: ワクチンと行政. INFECTION CONTROL. 20(6): 609-613(2011. 06)
167. 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 菅原 美絵, 多屋 馨子, 宇加江 進, 馬場 宏一, 古賀 伸子, 三田村 敬子, 住友 眞佐美, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会: 感染症・予防接種レター(第53号) 予防接種推進専門協議会設立の経緯と要望書・声明文. 小児保健研究. 70(1): 76-77(2011. 01)
168. 徳田浩一, 五十嵐正巳, 山本久美, 多屋馨子, 中島一敏, 中西好子, 島史子, 寺西新, 谷口清州, 岡部信彦: 関東地方のある高校における麻疹集団発生事例 感染拡大防止策とワクチン効果に関する疫学的検討. 感染症学雑誌. 84巻6号 Page714-720(2010. 11)
169. 山本久美, 多屋馨子: MR ワクチン. 医薬ジャーナル. 47巻2号 Page769-774(2011. 02)
170. 庵原 俊昭, 岡田 賢司, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, 菅原 美絵, 多屋 馨子, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会: 感染症・予防接種レター(第52号) ワクチンと免疫. 69(6): 830-832(2010. 11)
171. 多屋馨子: ワクチン行政とサーベイランス. 臨床検査 54巻11号 Page1263-1271(2010. 10)
172. 森岡 一朗, 野々山 恵章, 多屋 馨子, 庵原 俊昭, 細矢 光亮, 植田 育也, 熊谷 卓司, 岡田 賢司, 岡部 信彦, 森島 恒雄: オセルタミビル治療を受けた生後3ヵ月未満の乳児・新生児のパンデミックインフルエンザ A(H1N1)2009 症例の調査解析. 日本小児科学会雑誌. 114(8): 1294-1297(2010. 08)
173. 多屋馨子: わが国の麻疹排除計画とその実践 2012年の排除を目指して. ウイルス. 60(1): 59-68(2010. 06)
174. 多屋馨子: 子どもの予防接種 新しい予防接種を中心に MR や Hib など. こども医療センター一医学誌. 39(2): 61-65(2010. 04)
175. 山本 久美, 多屋 馨子: わが国の麻疹排除計画とその実践 2012年の排除をめざして. 医学のあゆみ. 234(2): 164-166(2010. 07)

176. 佐藤弘、多屋馨子：小児領域での感染対策の特徴 日本におけるワクチン接種の現状. 小児看護. 33 (8) : 983-986 (2010. 07)
177. 菅原 民枝, 大日 康史, 多屋 馨子, 山本 久美, 佐藤 弘, 安井 良則, 岡部 信彦 : 百日咳のデータベース構築と運用の検討. 小児科. 51 (7) : 929-934 (2010. 06)
178. 多屋馨子 : 疾患 REVIEW 風疹 先天性風疹症候群(CRS)の予防に向けて. SRL 宝函. 31 (1) : 23-33 (2010. 05)
179. 五十嵐 隆, 多屋 馨子, 神谷 齊, 和田 紀之, 飯沼 雅朗 : 小児用肺炎球菌ワクチン接種の意義 (No. 3) (座談会) . 日本医師会雑誌. 139 (2) : PN-17-PN-24 (2010. 05)
180. 衛藤 隆, 加藤 達夫, 庵原 俊昭, 岡田 賢司, 古賀 伸子, 三田村 敬子, 住友 眞佐美, 多屋 馨子, 馬場 宏一, 山口 晃史, 齋藤 昭彦, 菌部 友良, 中島 夏樹 : 正しい知識で予防接種を(座談会). 小児保健研究. 69 (2) : 148-172 (2010. 03)
181. 多屋馨子 : 日本における予防接種の現状と課題 効果と副反応を正しく理解して、自分と周りの人を感染症から守りたい. 日本小児科医会会報. 37号 Page73-76 (2009. 04)
182. 多屋馨子 : 【定期接種以外にも子どもに大切なワクチンがあります】 日本で接種できる任意接種のワクチン 水痘(水ぼうそう)ワクチン. チャイルドヘルス. 13 (1) : 15-18 (2010. 01)
183. 馬場 宏一, 加藤 達夫, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, 多屋 馨子, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会 : 感染症・予防接種レター(第51号) 新型インフルエンザ拡大防止対策 大阪府が断行した「学校臨時休業」に学ぶ. 小児保健研究. 69 (1) : 132-134 (2010. 01)
184. 山本 久美, 多屋 馨子 : 【周産期相談 318 お母さんへの回答マニュアル】 新生児・乳児編 行動、その他 乳児期 インフルエンザにかかったのですがタミフルは服用してもよいですか?(Q&A/特集) . 周産期医学. 39 巻増刊 Page : 781-783 (2009. 11)
185. 佐藤弘、多屋馨子 : 【周産期相談 318 お母さんへの回答マニュアル】 新生児・乳児編 行動、その他 乳児期 インフルエンザの予防接種はどうすればよいですか?(Q&A/特集) . 周産期医学. 39 巻増刊 Page : 778-780 (2009. 11)
186. 多屋馨子 : 【周産期相談 318 お母さんへの回答マニュアル】 新生児・乳児編 行動、その他 乳児期 未熟児ですが予防接種はどのくらい遅らせて始めたらよいですか?(Q&A/特集) . 周産期医学. 39 巻増刊 Page : 771-774 (2009. 11)
187. 多屋馨子 : 新生児医療の最前線 新型インフルエンザと周産期感染対策. Neonatal Care. 22 (12) : 1221-1226 (2009. 12)
188. 加藤 達夫, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, 多屋 馨子, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会 : 感染症・予防接種レター(第50号) 市民から寄せられた予防接種に関する疑問に答える 特に Haemophilus influenzae type b (Hib) : b 型インフルエンザ菌(ヒブ)に関して. 小児保健研究. 68 (6) : 725-728 (2009. 11)
189. 多屋馨子 : 予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査. 小児科診療. 12 (21) : 2241-2250, 2009
190. 佐藤 弘、多屋馨子 : 【医療・福祉施設における感染制御と臨床検査】 各論 感染制御に必要な予防接種の知識. 臨床検査. 53 (11) : 1496-1499 (2009. 10)

191. **多屋馨子**：麻疹排除と麻疹風疹混合(MR)ワクチン追加接種の取り組み. 公衆衛生. 73 (10) : 726-731 (2009. 10)
192. **多屋馨子**, 加藤 達夫, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会：わが国の麻疹排除に向けた取り組み. 小児保健研究 68 (5) : 590-594 (2009. 09)
193. 加藤 達夫, 住友 眞佐美, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, **多屋馨子**, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会. 感染症・予防接種レター 子どもたちを結核から守ろう! 小児保健研究 68 (4) : 493-497 (2009. 07)
194. **多屋馨子**：Watch Patients 百日咳. Credentials. 2 (7) : 48-51 (2009. 07)
195. **多屋馨子**：【世界標準にはるかに及ばないわが国の予防接種体制】麻疹・風疹混合(MR)ワクチン. 日本医師会雑誌. 138 (4) : 681-685 (2009. 07)
196. **多屋馨子**：【麻しんの排除へ向けて 香川における現状と対策】2012 年麻しん排除に向けて. 香川県小児科医会会誌. 30 : 10-14 (2009. 06)
197. **多屋馨子**：【見直してみよう!麻疹・風疹・水痘・ムンプス】 ウイルス抗体価からみた感染予防. 小児内科 41 (7) : 1037-1043 (2009. 07)
198. 大日 康史, 山口 亮, 杉浦 弘明, 菅原 民枝, 吉田 眞紀子, 島田 智恵, 堀 成美, 杉下 由行, 安井 良則, 砂川 富正, 松井 珠乃, 谷口 清州, 多田 有希, **多屋馨子**, 今村 知明, 岡部 信彦：北海道洞爺湖サミットにおける症候群サーベイランスの実施. 感染症学雑誌. 83 (3) : 236-244 (2009. 05)
199. 大石 和徳, 岡田 賢司, **多屋馨子**, 永井 英明：呼吸器感染症とワクチン(座談会). 呼吸. 28 (6) : 585-594 (2009. 06)
200. 岡部 信彦, 山本 久美[上野], 安井 良則, **多屋馨子**, 多田 有希：わが国における急性脳炎・脳症の疫学 感染症発生動向調査より. NEUROINFECTION. 13 (1) : 7-11 (2008. 09)
201. **多屋馨子**：予防接種後副反応・健康状況調査. 母子保健情報. 59 : 42-48, 2009.
202. 岡部 信彦, 荒川 創一, 岩田 敏, 白石 正, **多屋馨子**, 藤本 卓司, 三嶋 廣繁, 安岡 彰, 日本環境感染学会ワクチン接種プログラム作成委員会：日本環境感染学会院内感染対策としてのワクチンガイドライン 第1版(解説). 日本環境感染学会誌. 24 (3) : np1-S11 (2009. 05)
203. 加藤 達夫, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, **多屋馨子**, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会：感染症・予防接種レター 腸管出血性大腸菌感染症を予防しよう 予防の基本は正しい知識と手洗い. 小児保健研究. 68 (3) : 402-403 (2009. 05)
204. **多屋馨子**：麻疹と百日咳 今、子どもの感染症が大人にも. SRL 感染症フォーラム講演集. 13 : 6-11 (2009. 04)
205. **多屋馨子**：【小児感染症のすべて】 小児感染症の感染予防について考える ワクチンによる感染予防の実際 ウイルス感染症. 化学療法の領域. 25 巻増刊 : 1161-1171 (2009. 04)
140. **多屋馨子**：麻疹・風疹予防接種に関する話題. 小児科臨床. 62 (6) : 1175-1181 (2009. 06)
207. **多屋馨子**：感染症内科学 麻疹 大人もかかる重症の感染症. 医学のあゆみ. 229 (7) : 558-559 (2009. 05)

208. 加藤 達夫, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, 多屋 馨子, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会: 感染・予防接種レター いよいよ始まった Hib ワクチン. 小児保健研究. 68 (2) : 298-300 (2009. 03)
209. 多屋 馨子: 2012 年までに麻疹(はしか)をゼロに! 地域、学校における麻疹対策について. 小児保健研究. 68 (2) : 212-218 (2009. 03)
210. 岡部 信彦, 山本 久美[上野], 多屋 馨子: 保育と保健最新情報 麻疹(はしか)・風疹ワクチンの接種状況. 保育と保健. 15 (1) : 122-125 (2009. 01)
211. 加藤 達夫, 岡田 賢司, 庵原 俊昭, 宇加江 進, 古賀 伸子, 住友 眞佐美, 多屋 馨子, 馬場 宏一, 三田村 敬子, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会: 感染症・予防接種レター ムンプス最近の話題. 小児保健研究. 68 (1) : 125-126 (2009. 01)
212. 佐藤 弘, 多屋 馨子, 岡部 信彦: ワクチンで予防可能な疾患の病原診断とその読み方】 麻疹. 小児科. 50 (1) : 3-8 (2009. 01)
213. 佐藤 弘, 多屋 馨子: 【新薬展望 2009】 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 ワクチン. 医薬ジャーナル. 45 巻増刊 : 335-339 (2009. 01)

平成27年度 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
日本脳炎ならびに予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態・病因解明に関する研究
(H25-新興政策-指定-006: 研究代表者 多屋啓子)

研究代表者・分担者	研究協力者	分担した研究項目	所属研究機関	職名
多屋啓子	奥野英雄 新井 智 佐藤 弘 藤野静香子 吉良順太郎, 他	予防接種後を含む急性脳炎・脳症・急性弛緩性麻痺の原因究明ならびに実態に関する研究	国立感染症研究所・感染症疫学センター 福岡市立こども病院・小児神経科	室長 研究員 主任研究官 科長
倉根一郎	高崎哲彦 田島 茂 池田真紀子 谷ノ崎和英	日本脳炎ならびに急性脳炎の実態に関する研究	国立感染症研究所	所長 研究員
森嶋恒雄	八代将登	小児の不明脳炎症例における原因究明に関する研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科	特命教授 助教
亀井 聡		成人の不明脳炎症例における原因究明に関する研究	日本大学医学部・神経内科	教授
高崎哲彦	田島 茂 中山健雄 モイメンリン 小嶋 徹	不明脳炎症例における抗日本脳炎IgM抗体の検索	国立感染症研究所・ウイルス第一部	室長 主任研究官
片野明雄	福本 龍 藤 宗太郎 保科しほ 高橋健太 佐藤由子, 他	不明脳炎症例におけるウイルスの網羅的検索	国立感染症研究所・感染疫学センター	室長 協力研究員
黒田 誠	関塚剛史	不明脳炎症例における網羅配列解析・病原体データベースの作成	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター	センター長 室長

NID Infectious Disease Surveillance Center

背景

- 2012年に日本脳炎ワクチン接種後に2名の死亡例の報告があった。
- 日本脳炎ウイルスは現在でも脅威である。
- 予防接種後副反応報告に他疾患が紛れ込んでいる可能性がある。
- ADEMの報告頻度が国際的に報告されている頻度と比較して異常と言えない。

⇒ 直ちに日本脳炎ワクチンの接種を中止する必要はない、との結論が出された。

- しかし、日本脳炎の予後の調査、原因不明の急性脳炎・脳症の中に日本脳炎が紛れ込んでいる可能性があること、原因不明の急性脳炎・脳症、予防接種後脳炎・脳症・ADEMの原因検索の重要性などが指摘され、指定研究として本研究班が発足した。

IDSC

急性脳炎(脳症)の届出基準

DPT,IPV	MR	日本脳炎	HPV	インフルエンザ	その他の反応
---------	----	------	-----	---------	--------

DPT,IPV,DPT-IPV,MR,日本脳炎、インフルエンザワクチン接種後28日以内に脳炎・脳症が発症した場合、MR、HPV、インフルエンザワクチン接種28日以内に、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)が発症した場合、医師は因果関係の有無に関わらず、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)に届け出ることが義務づけられています。

NID Infectious Disease Surveillance Center

急性脳炎(脳症)の届出基準：5類感染症全数把握疾患

a) 意識障害を伴って死亡した者、あるいは意識障害を伴って24時間以上入院した者

かつ

b) 下記の3つの症状のうち少なくとも1つ

- ① 38度以上の高熱
- ② 何らかの中樞神経症状
- ③ 先行感染症状

熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する

IDSC

NID Infectious Disease Surveillance Center

急性脳炎(脳症)を診断した医師はすべての症例について、7日以内に最寄りの保健所に届出することが義務づけられています。

IDSC

NID Infectious Disease Surveillance Center

厚生労働省健康政策研究推進機構

日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態解明について

報告書

平成26年11月22日

報告者: 多屋啓子 (室長) 藤野静香子 (研究員)

1. 調査経緯に基き、急性脳炎から発症した急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取するための検体を実施された。なお、地方衛生研究所における検体の採取については、当該地方衛生研究所長との協議の上、実施することとした。

2. 上記1の検体を基に、病歴が不明な急性弛緩性麻痺のうち、地方衛生研究所等での検査が困難と判断された症例については、詳細については詳細な報告を行うこととした。

3. 予防接種法に基づき予防接種後の副反応として厚生労働省に届出された脳炎・脳症及び急性弛緩性麻痺等 (ADEM) 症例については、厚生労働省より提供された症例について、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

4. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

5. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

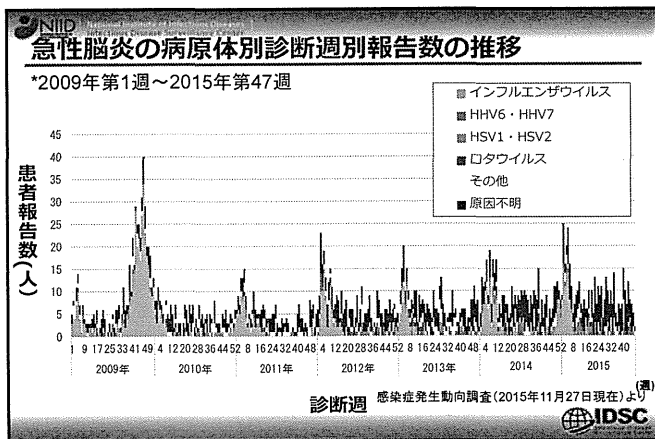
6. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

7. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

8. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

9. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。

10. 研究経緯: 日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態、病歴不明な急性弛緩性麻痺のうち、急性弛緩性麻痺のうち、病歴不明とされた症例については、可能な限り、地方衛生研究所において検体を採取することとした。



NIID 急性脳炎(脳症)の年別病原体別の報告症例数と届出時死亡

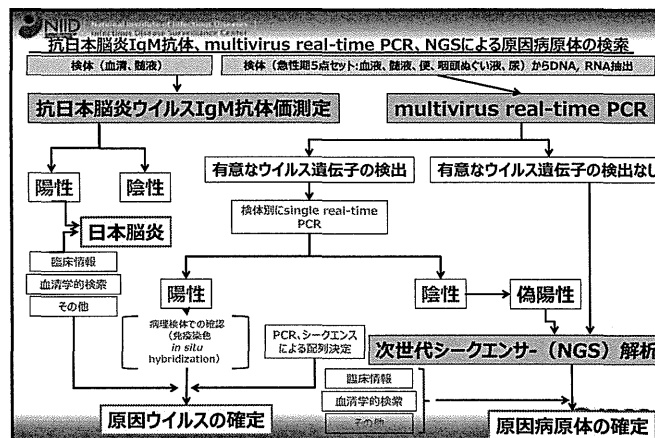
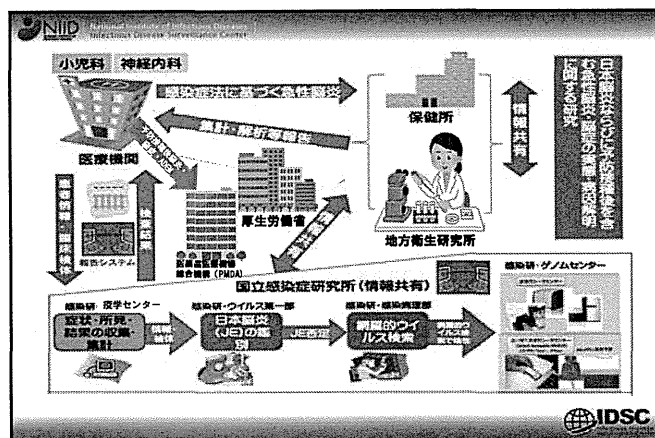
*全年齢、2007年～2015年第47週

年	総数	届出時死亡		インフルエンザウイルス		HHV6/HHV7 (検出率不明)		HSV1/HSV2		ロタウイルス		エンテロウイルス属		ヘルペスウイルス		アデノウイルス	
		総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡
2007	228	11	47	3	12	0	17	0	4	0	1	0	3	0	2	0	
2008	152	14	33	7	10	1	10	0	8	1	4	0	1	0	1	0	
2009	526	27	347	15	16	1	10	1	5	0	6	0	1	0	4	0	
2010	242	10	40	3	12	0	17	0	5	1	9	0	8	0	4	1	
2011	258	15	75	7	4	0	9	0	12	1	3	0	7	0	4	0	
2012	371	14	89	5	22	0	23	0	12	1	6	0	2	0	3	0	
2013	369	14	63	7	26	0	11	0	21	1	19	3	8	0	7	0	
2014	459	20	115	15	23	0	26	0	12	2	3	0	4	0	10	0	
2015*	443	18	83	6	26	1	24	1	11	1	9	1	1	0	2	0	
合計	3088	143	827	68	151	3	147	2	90	8	60	4	35	0	37	1	

年	RSウイルス		VZV		ムンプスウイルス		麻疹ウイルス		マイコプラズマ		ノロウイルス		腺ウイルス		パルコウイルス		病原体不明	
	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡	総数	死亡
2007	4	1	0	0	3	0	9	0	1	0	2	0	0	0	0	0	115	7
2008	1	0	2	0	1	0	6	0	2	0	1	0	1	0	0	0	108	5
2009	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	169	12
2010	5	0	2	0	1	0	1	0	3	0	2	0	0	0	3	0	123	4
2011	4	0	3	0	7	0	1	0	5	0	1	0	0	0	0	0	119	7
2012	4	1	5	0	5	0	1	0	2	0	5	0	0	0	0	0	185	7
2013	4	0	5	0	2	0	0	0	2	0	2	0	7	0	0	0	186	2
2014	6	0	7	0	3	0	2	0	0	1	0	0	0	5	0	5	240	3
2015*	6	0	1	0	2	0	0	0	3	0	1	0	0	4	0	4	80	3
合計	28	3	27	0	25	0	20	0	16	0	16	0	8	0	12	0	1325	50

感染症発生動向調査(2015年11月27日現在) (※)

IDSC



NIID Multivirus real time PCR ver. 3 で検出できるウイルス一覧

BNAウイルス	RNAウイルス	フラクウイルス
ポリオウイルス群	フルロウイルス	チクウイルス群
コクササキウイルス	エンテロウイルス	チクウイルス1,2
EV71	マルブルグウイルス	日本脳炎ウイルス
EV68	メーレンシュタインウイルス	メーレンシュタインウイルス
EV91	カリミア・コグ出虫熱ウイルス	ウエストナイルウイルス
EV101	新直腸炎出血熱ウイルス	カシワザウイルス
EV102	ハンタウイルス(プーマラ, ソウル)	ダニ媒介性脳炎ウイルス群
EV103	リフト Valley 熱ウイルス	黄熱ウイルス
EV104	ハンタウイルス(新直腸炎出血熱ウイルス/Sin/Rhombal)	オーストラリアウイルス
EV105	重直腸炎出血熱ウイルス	チクウイルス群
EV106	アレンウイルス	チクウイルス1,2
EV107	南米出血熱ウイルス	チクウイルス1,2
EV108	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV109	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV110	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV111	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV112	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV113	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV114	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV115	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV116	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV117	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV118	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV119	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV120	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV121	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV122	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV123	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV124	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV125	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV126	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV127	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV128	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV129	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV130	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV131	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV132	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV133	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV134	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV135	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV136	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV137	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV138	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV139	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV140	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV141	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV142	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV143	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV144	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV145	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV146	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV147	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV148	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV149	チクウイルス	チクウイルス1,2
EV150	チクウイルス	チクウイルス1,2

IDSC

NIID 既存の核酸診断法

血液、髄液、尿、鼻咽喉ぬぐい液

ターゲット-ウイルスDNA/RNA (e.g. 10 kb)

- PCR
- RT-PCR
- Nested-PCR
- LAMP

~100 bp

NGS検査法

- DNA-seq
- RNA-seq
- 16S-rDNA

ランダムライブラリー化

ライブラリー100万本(10⁶乗)を解読して、ウイルス配列を何本検出した?

MiSeq

100 / 10,000 bp = 1%の特異領域のみ
プライマー・ミスマッチで陰性になることも
遺伝型毎に特徴的なTaqManプローブが必要

ウイルス全長配列を対象
プライマー・ミスマッチは無関係
解読配列で遺伝型も判定可
重複感染も検出可

IDSC

多屋班検体における病原体検索結果 (有意なもののみ)

平成25-26年度 N=49 (2013.10.24-2015.3.31)

患者No	検体の種類	臨床的事項			結果		
		性別	診断時年齢	感染研究日	日本脳炎	Multivirus PCR	次世代シーケンサー (NGS)
P1	髄液、血清	男	42歳	2013/10/24	陰性	有意なウイルスは無し。	coxsackievirus B4 検読リード2本陽性
P2	髄液、血清	男	0.1歳	2013/10/25	陰性	有意なウイルスは無し。	coxsackievirus B4 検読リード146本陽性
P5	血清、尿器 (尿、尿器は無し。)	男	10日	2013/10/31	陰性	CoxB3	未検
P12	髄液、血清	女	4歳11か月	2014/2/26	陰性	HHV-6 (633 copy per ul)	未検
P24	髄液、全血	女	4歳10か月	2014/7/25	陰性	IgM抗体陽性	JEVの検出 (1read)
P29	5点	女	4歳10か月	2014/7/30	陰性	Parechovirus 3 (312 copy per ul)	未検
P35	髄液、血清	女	65歳	2014/9/9	陰性	EBV (1.6x10E1 copy per ul)	未検
P42	5点	男	4歳	2014/11/26	陰性	norovirus 2 (3.62x10E6)	未検
P45	5点	男	22日	2015/1/14	未検	Enterovirus 71 (1.96x10E6 (検))	未検
P48	5点	男	2歳	2015/3/31	未検	norovirus 2 (7.79x10E6) BKV(2.6x10E4) Adv-B(1.9x10E2)	未検

(他)NGSで微生物が検出された症例あり。ただし、病態との関連が不明であるため本表には未記載。Multivirus PCRで検出された場合は、NGSによる解析は未実施。

平成25-26年度: Multivirus PCRでの判明率 7/49=14.3%、NGS+JEVでの判明率 3/49=6.1%
平成27年度: Multivirus PCRでの判明率 7/38=18.4%、NGS+JEVでの判明率 1/38=2.6%

平成25-27年度3年間 (N=87) (2013.10.24-2015.12.25) 18/87=20.7%
原因不明脳炎: 脳症の内、約20%の病原体が判明

多屋班検体における病原体検索結果 (有意なもののみ)

平成27年度 N=38 (2015.4.1-2015.12.25)

患者No	検体の種類	臨床的事項			結果		
		性別	診断時年齢	感染研究日	日本脳炎	Multivirus PCR	次世代シーケンサー (NGS)
P54	5点	男	4歳	2015/6/5	未検	human bocavirus 20copy/ul	Human astrovirus MLB-1 69本
P64	5点	女	0歳	2015/8/28	陰性	Parechovirus 3 (209 copy per ul)	未検
P66	5点	女	0歳	2015/9/8	陰性	Parvovirus B19 (220 copy per ul)	未検
P69	5点	男	7歳	2015/10/21	陰性	Cox A10 (6.15E+06)	未検
P74	髄液、血清、尿	男	8歳	2015/9/29	陰性	Parvovirus B19 (48198 copy per ul)	未検
P76	血清、便	男	1歳	2015/10/2	陰性	Cox A6 (7.77x10E4)	未検
P81	5点	男	0歳	2015/10/9	陰性	Parechovirus 3 (177copy)	未検
P84	5点	女	1歳	2015/12/15	未検	HHV-6B (163.4copy/ul; 髄液、812.5copy/ul;血清)	未検

(他)NGSで微生物が検出された症例あり。ただし、病態との関連が不明であるため本表には未記載。Multivirus PCRで検出された場合は、NGSによる解析は未実施。

平成25-26年度: Multivirus PCRでの判明率 7/49=14.3%、NGS+JEVでの判明率 3/49=6.1%
平成27年度: Multivirus PCRでの判明率 7/38=18.4%、NGS+JEVでの判明率 1/38=2.6%

平成25-27年度3年間 (N=87) (2013.10.24-2015.12.25) 18/87=20.7%
原因不明脳炎: 脳症の内、約20%の病原体が判明

原因不明疾患の急性期の検体の確保の重要性

- 原因不明疾患に遭遇したら、急性期の臨床検体を小分けで冷凍保管することが重要
- できれば採取後すぐに-70℃以下に冷凍保管。あるいは凍結せずに、保冷状態ですぐに検査(研究)機関に送付。
- いずれも無理な場合は、とにかく冷凍保管。
- 凍結融解を繰り返すは×。家庭用の冷蔵庫の冷凍室は霜取り装置があり×。冷蔵・室温保存×⇒病原体検索が困難になる。
- 臨床検体の5点セット+ベア血清
 - 血液、髄液、呼吸器由来検体(咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液あるいは鼻腔吸引液、喀痰、挿管されていたら気管吸引液)、便、尿
- 病原体が判明して、検出率の高い部位がわかってきたら、その情報に基づいて絞り込みが可能。わからない間は、まずは5点セット

検体採取、保管、搬送のガイドライン作成

急性弛緩性麻痺 (AFP) 症例の探知

- 8月下旬、A保健所から、2例の原因不明の急性脳炎(脳症)の原因検索依頼が、本研究班に届けられる。1例は、軽度の意識障害と左上肢の脱力。検体の搬送準備中に依頼患者が4例に増加。うち3例は、上肢脱力、下肢の筋力低下(歩行不能)など、急性脳脊髄炎と診断。1例は症状がポリオ様麻痺?
- 異常事態と考え、保健所に同様の症例がないかを確認。近隣地域内では、当時上記3例のみ。
- 小児神経科の医師のMLで情報提供され、全国から多数の患者情報が寄せられた。

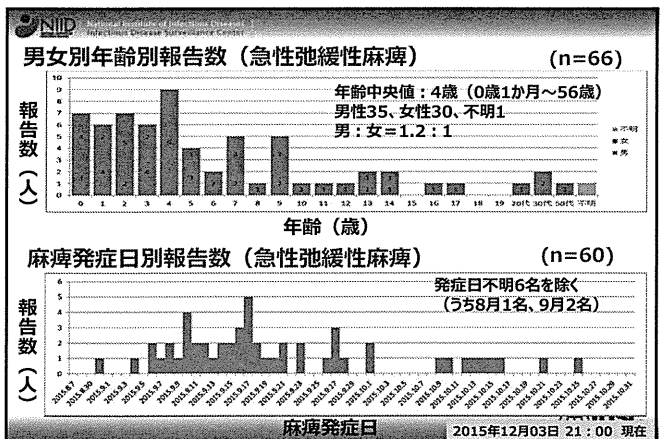
感染症法に基づく積極的疫学調査

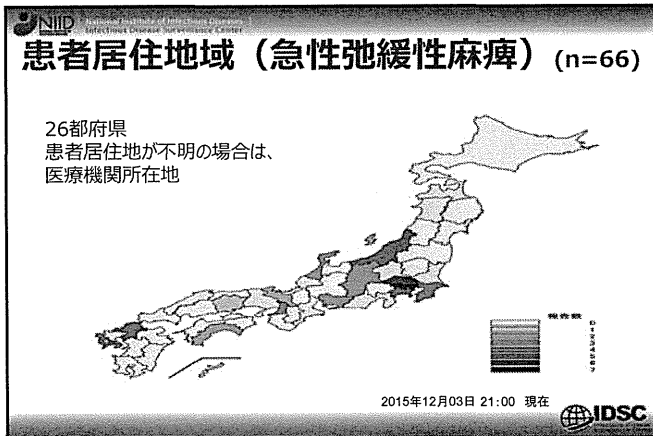
- 本年夏季1日付、定期調査(注記1)に該当する急性弛緩性麻痺を認め症例について疫学調査から報告があった場合には、別添様式へ記入事項とともに、可能な限り、発生地発生調査員に対して、発生地発生調査員による疫学調査のための検査を実施されたい。なお、発生地発生調査員における疫学調査については、発生地発生調査員が実施される。
- 上記1の検査を実施し、報告が確認された場合には、発生地発生調査員等での検査が困難と判断された場合には、発生地発生調査員に対して、発生地発生調査員による疫学調査を行うこと。以下の条件を要する。

倫理承認を得て実施する二次調査

- 本調査により報告された症例については、発生地発生調査員等による疫学調査が実施され、検体の送付を依頼し、原因究明のための疫学調査を行う場合がある。可能な限り、報告の存在による検体の保存に努めたい。

国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理委員会承認 (平成27年12月24日; 受付番号655)





NIID Infectious Disease Surveillance Center

2015年秋に発生したAFP症例の調査

• 現在の課題

- 詳細な臨床・疫学情報調査実施中
- 急性弛緩性麻痺を認めた場合、ポリオの鑑別がなされていない
- 急性脳炎（脳症）は全数届出疾患であるが、急性弛緩性麻痺は、感染症法に基づく対象疾患に含まれていないため、迅速な探知と全貌の把握が困難（AFPサーベイランスの必要性）
- 急性期の臨床検体が残されていない例が多い
- 病原体診断がなされていない例が多い
- 次に発生した場合の、診断、検査、効果的な治療法の検討が必要

IDSC

平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究

課題番号：H27-新興行政-指定-003

予定期間：H27 年度から H27 年度まで

研究代表者：池田 修一

所属研究機関・所属部局：国立大学法人信州大学・学術研究院医学系

職名：教授

交付額(含む間接経費):1 年目 4,500,000 円 合計 4,500,000 円

I. 研究の背景・意義

- (1) 子宮頸がんワクチン接種後、手足の難治性疼痛、振え、歩行障害等を訴える女兒が一定数おり、その一部は不登校に至っている。
- (2) その成因として“心身の反応”が強調されて、器質的障害はないとの見解が出されたが、医療従事者を含めて、国民を広く納得させることができていない。
- (3) 我々は本症状の発現には「起立性調節障害」、「複合性局所疼痛症候群 (CRPS)」に代表される末梢性交感神経機能障害が関与していることを先に報告した。
- (4) 最近になり学習障害、過剰睡眠などの高次脳機能障害を疑わせる症状を訴える女兒、本症状発現と子宮頸がんワクチン接種との因果関係が疑われている。

II. 研究の目的

- (1) 子宮頸がんワクチンの副反応の実態を神経内科的観点から解明する。
- (2) 同ワクチンの副反応の一貫として高次脳機能障害が疑わせる女兒の脳病変を明らかにする。
- (3) 同ワクチンの副反応に対する有効な治療法を確立する。

III. 1 年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。研究代表者(1)には厚生労働省より通知された「研究課題の評価結果について」の「評価委員会からのコメント」に関して対応した内容について記載してください。

・研究代表者

- (1) 2013 年 6 月から 2015 年 11 月までの期間に子宮頸がんワクチンの副反応として当施設を受診した患者は 106 名であった。この中で同ワクチン接種とは関連ないと診断された患者が 12 名いた。その内訳は全身性エリテマトーデス 2 名、統合失調症 2 名、麻疹ワクチン接種後小脳炎 1 名、片頭痛 1 名、てんかん 1 名、外傷後肋間神経痛・肩甲上腕神経痛 1 名、後頭神経痛 1 名、脊髄梗塞 1 名、Guillain-Barré 症候群 1 名、Ehlers-Danlos 症候群・家族性振戦 1 名であった。この中には緊急的治療を要する患者が 2 名含まれていた。

(2) 上記106名中高次脳機能障害が疑われた17名に対してWAIS-IIIとTMT試験を行い、脳機能画像としてSPECTを行った。脳症状としては記憶力低下7名(35%)、集中力低下5名(25%)、過剰睡眠4名(20%)であった。

高次脳機能検査では10名がTMT試験の遅延を、4名がWAIS-IIIの中の処理速度低下を示した。またSPECT画像では10名が局所血流の低下を示した。

(2) 子宮頸がんワクチンの副反応として高度な四肢麻痺を呈する患者の治療には難渋する。今年度同症状を呈する2名に対して、大脳磁気刺激療法を行った。両患者ではCT/MRI画像には異常がなく、脳SPECT画像で局所血流の低下がみられたため、その対側大脳皮質へ低頻度磁気刺激を加えた。その結果、四肢麻痺の改善が得られた。本法は副作用がなく、安全に施行できる新たな治療法と思われる。

・研究分担者(青木正志)

(1) 本ワクチン接種後の副反応が疑われる2名を診療した。両名とも症状は軽く、経過観察とした。

・研究分担者(桑原 聡)

(1) 本ワクチン接種後の副反応が疑われる2名を診療した。症状の内訳では下肢の疼痛が5名、易疲労感が3名、四肢脱力が2名であった。自律神経機能検査では3名に体位性起立性頻拍症候群(POTS)がみられ、高次脳機能検査を施行した3名では全例に処理速度の低下が、2名に作業記憶の低下がみられた。

(2) 上記3名に免疫調整治療(血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法)を行い、症状が軽快し、同時に脳SPECT画像にて脳血流の改善がみられた。

・研究分担者(楠 進)

(1) 本ワクチン接種後の副反応が疑われる8名を診療した。症状の内訳では体幹のしびれ・痛みが5名、頭痛が4名、全身倦怠感が2名であった。意識消失、四肢や頸部の痙攣用運動、不眠、強い眠気、一過性の四肢脱力がそれぞれ1名ずつみられた。

・研究分担者(神田 隆)

(1) 本ワクチン接種後の副反応が疑われる12名を診療した。11名で何らかの疼痛(頭痛7名、関節痛3名、腹痛1名)が、4名で全身倦怠感がみられ、8名で学校生活に支障があった。

(2) 全身の疼痛が高度で、歩行障害を呈している20歳女性に対して、ステロイドパルス療法とそれに続く免疫吸着を6クール施行した。本治療後症状は軽快して、VAS scoreが半分以下になった。

・研究分担者(高嶋 博)

(1) 本ワクチン接種後の副反応が疑われる26名を診療した。四肢の運動障害69%、高次脳機能障害54%、自律神経障害46%であった。

(2) 血清中の抗ガングリオシド抗体の出現率48%、同gACh抗体陽性率17%、皮膚生検組織における表皮内神経線維密度低下75%、脳SPECT画像での多発性の血流低下を71%に認めた。

(3) HLA typingでは21名中18名がDPB1*0501を有しており、その中の6名はホモ接合体であった。

(4) 治療ではステロイド治療を20名に行い8名で効果があったが、改善度は限定的であった。免疫吸着療

法を 17 名に施行して、15 名で著効を含む効果がみられた。症状が再燃した患者にはアザチオプリンを投与したが、副反応のため、十分量の投与ができず、効果は不明であった。

・研究分担者(平井利明)

- (1) 本ワクチン接種後の副反応が疑われる 35 名を診療した。ワクチン接種前に精神神経疾患がある患者を除外した 29 名に脳 SPECT を施行し、27 名に異常を認めた。血流低下部位は前部帯状回 19 名と最も多かった。脳波検査は 13 名中 5 名で、性ホルモン刺激試験では 10 名中 7 名に異常がみられた。

・研究分担者(西川典子)

- (1) 愛媛県内の医療機関からアンケート等でえられた結果から、本ワクチン接種後の副反応が疑われる 9 名の情報を入手した。四肢の疼痛、関節痛、頭痛、腹痛、易疲労感、起床困難、四肢脱力が高頻度にみられ、2 名に学力低下の訴えがあった。2 年以上の経過観察では上記症状が改善傾向を示した。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 子宮頸がんワクチン接種後副反応と診断された全国の患者のデータを一カ所に登録して集中管理するセンターの設立。
- (2) 上記患者の長期予後（5 年、10 年後の状態）の解析。

V. 行政施策への貢献

- (1) 一般医家に対して、子宮頸がんワクチン接種後副反応の診療ガイドラインを作成することができた。
- (2) 厚生労働省の検討部会において、子宮頸がんワクチン接種後副反応の多様性に関する資料として利用できる。

VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、

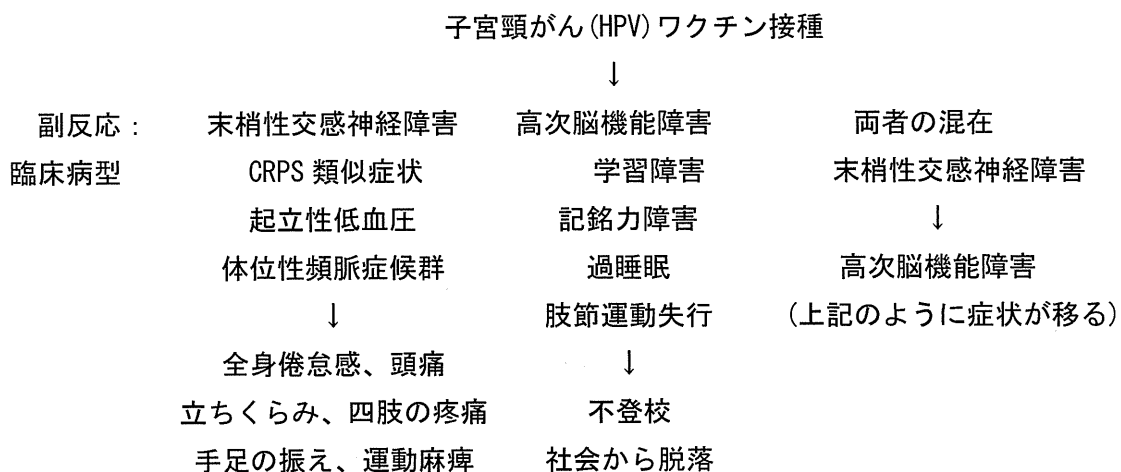
知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

- (1) 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害. Brain and Nerve 67: 835-843, 2015.
- (2) Kinoshita T, Ikeda S. Human papillomavirus (HPV) vaccination: just the facts. Intern Med 54: 1831, 2015.
- (3) Kinoshita T, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent girls following immunization with human papillomavirus vaccine. Intern Med 54: 1955, 2015.
- (4) Kinoshita T, Ikeda S. Human papillomavirus (HPV) vaccination safety assessment: the methods matter. Intern Med 54: 2533, 2015.
- (5) 五十嵐隆、池田修一、他 10 名. HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. 日本医師会/日本医学学会編集 pp. 1-10, 2015.

VII. (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



潜伏期間：1～17ヶ月、平均 4.7 ± 3.9ヶ月

脳病変の評価：高次脳機能検査（WAIS-III、TMT 試験）、脳機能画像（SPECT、PET）
30%前後で異常が出現する

↓

治療法：ステロイド投与、血液浄化療法（治療効果の客観的評価が必要）
新規治療法：大脳磁気刺激療法（今後患者数を増やして評価する必要あり）

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 53 年 6 月 信州大学医学部附属病院 (第三内科) 医員 (研修医)
昭和 56 年 4 月 信州大学医学部附属病院 (第三内科) 医員
昭和 57 年 4 月 信州大学医学部附属病院 (第三内科) 助手
昭和 61 年 7 月 カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部病理学教室
(National Alzheimer's Disease Brain Bank) 留学 (2 年 3 ヶ月間)
平成 4 年 1 月 信州大学医学部 (内科学第三講座) 講師
平成 10 年 4 月 信州大学医学部 (内科学第三講座) 教授
平成 26 年 6 月 信州大学医学部長
平成 27 年 10 月 信州大学副学長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

樋口京一 (信州大学大学院独立専攻疾患予防医学教授)

・主な研究課題

1. 全身性アミロイドーシスの病態解明と新規治療法開発
2. 脳アミロイドアンギオパチーの発生機序の解明
3. 遺伝性神経疾患の成因解明

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要 VI と重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

- 1) 池田修一. 子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害. *Brain and Nerve* 67: 835-843, 2015.
- 2) **Kinoshita T, Ikeda S.** Human papillomavirus (HPV) vaccination: just the facts. *Intern Med* 54: 1831, 2015.
- 3) **Kinoshita T, Ikeda S.** Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent girls following immunization with human papillomavirus vaccine. *Intern Med* 54: 1955, 2015.
- 4) **Kinoshita T, Ikeda S.** Human papillomavirus (HPV) vaccination safety assessment: the methods matter. *Intern Med* 54: 2533, 2015.
- 5) 五十嵐隆、池田修一、他 10 名. HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. 日本医師会/日本医学会編集 pp. 1-10, 2015.

- 6) Matsuda M, Katoh N, Ikeda S. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. *Intern Med* 53: 403-412, 2014.
- 7) Hineno A, Nakamura A, Shimojima Y, Yoshida K, Oyanagi K, Ikeda S. Distinctive clinicopathological features of 2 large families with amyotrophic lateral sclerosis having L106V mutation in SOD1 gene. *J Neurol Sci* 319:63-74, 2012.
- 8) Matsuda M, Gono T, Morita H, Ikeda S, et al: Peripheral nerve involvement in primary systemic amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 18: 604-610, 2011.
- 9) Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Ikeda S, et al.: Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 14: 563-570, 2008.
- 10) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al: Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantation. *Intern Med* 44: 1151-1156, 2005.
- 11) Oide T, Takahashi H, Yutani C, Ikeda S, et al. Relationship between lobar intracerebral hemorrhages and leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy: clinicopathological study of 64 Japanese patients. *Amyloid* 10:136-143, 2003.
- 12) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y et al : Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 58 : 1001-1007, 2002.

平成27年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究

研究課題:子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究

『成果概要』

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

池田修一



信濃毎日新聞
子宮頸がんワクチン接種中止
副作用

目的

1. 子宮頸がんワクチンの副反応の実態を神経内科的観点から解明する。
2. 同ワクチンの副反応が疑われる脳症状の病態解析。
3. 同ワクチンの副反応に対する有効な治療法の確立。

子宮頸がんワクチンの副反応疑いで診察した患者数
(平成27年6月～12月)

施設名	患者数
信州大学	38
東北大学	4
千葉大学	7
東京慈恵会医科大学(重複受診あり)	79
近畿大学	9
愛媛大学	5
山口大学	10
鹿児島大学(重複受診あり)	40
合計	192

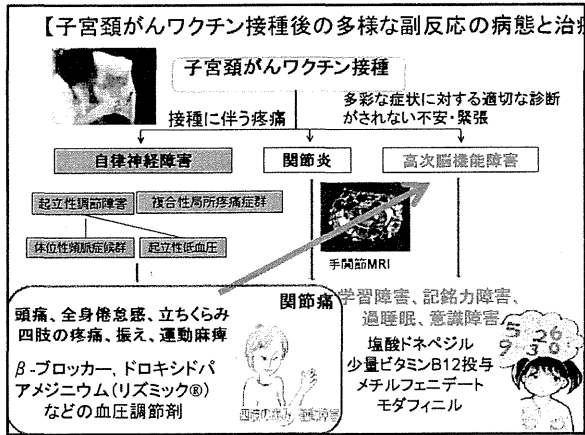
信州大学を受診した101例の要約
(2013年6月～2015年9月)

- ・年齢:13～19歳 (15.8 ± 1.7歳)
- ・初回接種年齢:13.8 ± 1.6歳
- ・接種ワクチン:サーバリックス®52例、ガーダシル®20例、不明1例
- ・初回接種から症状出現までの期間:5.25 ± 4.5ヶ月


ワクチンの関連ではない疾患と診断した例:14例
 全身性エリテマトーデス (SLE):2例
 麻疹ワクチン接種後小脳炎疑い:1例
 統合失調症疑い:1例、前兆を伴う片頭痛:1例、外傷後の肋間神経痛:1例

↓

子宮頸がんワクチンの副作用が否定できない90例で
症状の詳細を検討



両足の白蠟化



下腿の高度な皮膚温低下(25°C以下)

【皮膚温・指尖容積脈波の28例のまとめ】

症例番号	皮膚温(°C)		指尖容積脈波	
	示指	薬指趾	示指	薬指趾
2	30.8	28.5	normal	normal
3	27.5	28.5	↓	↓
5	30.6	28.4	↓	↓
8	27.2	24.2	↓	↓
10	32.8	35.8	normal	normal
11	30.8	27.6	normal	normal
13	27.2	23.9	↓	↓
14	28.4	22.2	↓	↓
16	31.0	28.8	normal	normal
17	33.6	23.8	normal	normal
18	33.2	24.1	↓	↓
19	31.1	21.5	normal	↓
21	30.9	28.0	n.e	n.e
22	33.1	33.5	normal	normal
23	32.4	29.3	normal	↓
24	31.4	31.2	normal	↓
25	28.7	25.0	↓	↓
26	25.0	31.6	normal	↓
27	25.5	21.5	↓	↓
28	31.5	27.9	normal	↓
29	30.0	24.4	↓	↓
31	33.9	25.1	normal	normal
32	34.2	31.7	normal	normal
33	28.6	24.5	↓	↓
34	33.1	24.7	↓	↓
36	31.2	32.0	↓	↓
37	28.5	23.0	normal	↓
40	29.5	24.5	↓	↓
平均	30.4 ± 2.6	27.1 ± 2.7	12例	18例

で低下