

B型肝炎ワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

国立感染症研究所

目次

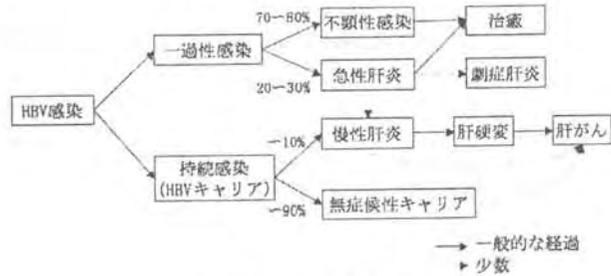
1. 対象疾患の基本的知見	3
(1) 疾患の特性	
① 臨床症状	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)	
(2) 我が国の疫学状況 (及び諸外国における状況、国内との比較)	6
<我が国の状況>	7
① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)	
② 重症者数、死亡者数等	
<諸外国における状況>	11
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	11
(2) 公共経済学的な観点	14
(3) 各国の状況	15
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況	15
(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等	16
① 特性	
② 安全性	
③ 副反応	
④ 有効性	
⑤ 抗体持続時間	
⑥ 接種スケジュール	
⑦ キャッチアップの必要性	
(3) 需要と供給の見込み	18

1 **1. 対象疾患の基本的知見**

2 B型肝炎はヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) に属するB型肝炎ウイルス
3 (hepatitis B virus, HBV)の感染によって引き起こされる¹⁾。世界中で20億
4 人のHBV感染者が存在し、そのうち3億5千万人が持続感染者で、年間50万
5 70万人がB型肝炎やB型肝炎に起因する疾病(肝硬変・肝がんなど)で死亡し
6 ていると推定されている。

7 HBVは、主として、HBV感染者の血液や精液などの体液を介して感染する。ま
8 た、出血などで体外に出た血液は乾燥してもすぐに感染性を失わず、体外で少
9 なくとも1週間は感染性を保つと考えられているため、適切な消毒処置が必要
10 である。

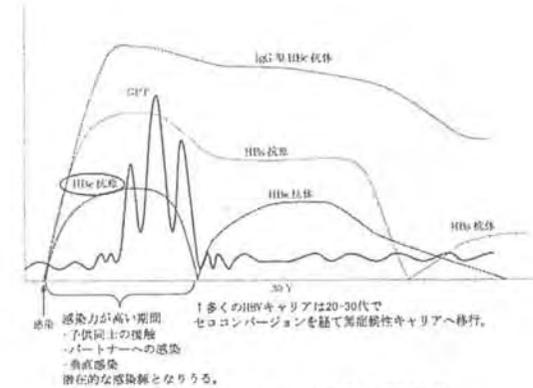
11 病態は一過性感染と持続感染がある¹⁻⁴⁾。持続感染から肝硬変・肝がんに行進
12 することもある(図1)。世界中の原発性肝がんの60~80%はHBVによると推計
13 されている¹⁾。一過性感染の主な感染経路は輸血などの医療処置、感染者とのカ
14 ミソリ等の共用、感染者との性行為など、持続感染はHBVに感染している母親
15 からの垂直感染、小児期の水平感染などが挙げられるが、我が国では現在、輸
16 血用血液のスクリーニングにより輸血による感染は激減している。



17 図1. HBV感染後の経過

18 成人での初感染の場合、多くは一過性感染で自覚症状がないまま治癒し、20
19 ~30%の感染者が急性肝炎を発症する^{2,3)}。まれに慢性化するが、一般に予後は
20 良好である。2003年11月の感染症法の改正に伴い、急性B型肝炎は、感染症発
21 生動向調査における全数把握の5類感染症である「ウイルス性肝炎(A型肝炎
22 及びE型肝炎を除く)」に分類された。診断した医師は、7日以内の届出が義務
23 付けられている。

24 HBVの持続感染の多くは出生時又は乳幼児期の感染によって成立する。持続感
25 染者の大部分はHBVを体内に保持しているけれども肝機能正常なHBe抗原陽性
26 の無症候性HBVキャリアとなり、その後免疫能が発達するに従い、顕性又は不
27 顕性の肝炎を発症する。そのうちの約90%はセロコンバージョン(HBe抗原の陰
28 性化、HBe抗体の陽性化)を経て再び無症候性キャリアへと移行する⁵⁾(図2)。
29 しかし、約10~15%の人は慢性肝炎患(慢性肝炎・肝硬変・肝がん)へ移行する。
30
31



1 図2. HBVキャリアの自然経過⁵⁾

2
3
4 現在、HBVは8種類の遺伝子型(A~H型)に分類されている⁶⁾。この遺伝子型
5 には地域特異性があること、慢性化率など臨床経過に違いがあることが知られ
6 ている。日本は遺伝子型C、Bの順に多く、この二つが日本のB型肝炎のほとん
7 どを占めている^{3,6)}。しかしながら、遺伝子型BやCに比べて慢性化しやすい遺
8 伝子型Aの感染者の割合が、新規献血者や急性肝炎症例で、近年我が国でも急
9 速に増加していることは注視すべき傾向である⁷⁾。

10 日本では、1972年から輸血・血液製剤用血液のB型肝炎スクリーニングが開
11 始された⁸⁾。1986年から母子感染防止事業が実施され、垂直感染によるHBV無
12 症候性キャリアの発生は減少した^{9,10)}。しかしながら、対象児童の10%で予防処
13 置の脱落または胎内感染による見られる無症候性キャリア化が報告されてい
14 る¹¹⁾。また、現在の日本の急性B型肝炎患者の年齢を見ると14歳以下の小児、
15 又は70歳以上の高齢層の報告数が少ない⁸⁾。これらのことにかんがみ、今後
16 のB型肝炎対策は母子感染予防処置の徹底と水平感染、特に性交感染対策の強
17 化が肝要であると思われる。

18
19 **(1) 疾患の特性¹⁻⁴⁾**

20 **① 臨床症状**

21 **<急性B型肝炎>**

22 潜伏期間：平均60~90日(30~180日)

23 感染経路：HBV感染者の血液、体液を介して感染する。輸血などの医療処置、
24 感染者とのカミソリ等の共用、感染者との性行為などによるが、我が国で
25 は現在、輸血用血液のスクリーニングにより輸血による感染は激減してい
26 る。

27 ハイリスク群：

- 28 ● 患者と濃厚接触がある者(家族、パートナー)
- 29 ● 医療従事者、養護施設従事者など職業上のリスクがある者
- 30 ● HBV常在地への旅行者
- 31 ● 透析患者

- 臓器移植者
 - 性感染の機会が多い者
 - 静脈注射による薬物使用者
- 主症状：黄疸、尿濃染、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、発熱、関節痛など。
- 重篤度：急性B型肝炎が劇症化するのはいずれである（0.4～1%）。
- 予後：一般に予後良好である。成人における急性肝炎からのHBVキャリア化率は欧米では10%と言われているが、従来日本ではまれであった。欧米と日本とのHBVキャリア化率の違いの理由として、欧米では遺伝子型Aが多いのに対し、日本は遺伝子型BあるいはCがほとんどであることが示唆されている。しかしながら、近年日本の急性肝炎における遺伝子型Aの割合は増加傾向にある³⁾。

<持続感染>

HBVに感染後、持続感染状態に移行する割合は感染年齢に影響される部分が多い。WHOの報告では、世界全体での感染者（肝炎非発症者も含む）の年齢による持続感染化の割合は、感染者が1歳以下の場合90%、1～5歳の場合は25～50%、それ以上の年齢になると1%以下である¹⁾。

HBVキャリア

HBVに持続感染した状態をHBVキャリアと呼ぶ。多くのHBVキャリアは出生時の母子感染によるが、感染時に免疫機能が未発達のためウイルスを異物として認識せず、肝炎を発症しないままウイルスを体内に保有し続けるHBVキャリアとなる^{3,9)}。もしHBV母子感染予防を行わないとすると、母親がHBVキャリアでHBe抗原陽性の場合、約90%の確率で出生児のHBVキャリア化が成立する。HBVキャリア母がHBe抗原陰性の場合には出生児のHBVキャリア化率は低くなる（10%程度）。また、幼少時の水平感染もHBVキャリア化する危険性が高い。

HBVキャリアの自然経過を図2に示した⁵⁾。多くのHBVキャリアはセロコンバージョンを経て肝機能が正常化されるが、10～15%は慢性肝炎に進行する。HBVキャリア状態では症状がないため、自覚が無いまま感染を広める危険性がある。

慢性肝疾患

慢性肝炎は、肝機能の悪化、再燃を繰り返すことにより、肝硬変、肝不全、肝がんに進行することがある（図1）。

慢性肝炎の成立：HBVキャリアの10～15%が慢性肝炎に進行する。
主症状：自覚症状はほとんどない。肝機能検査で初めて異常値が発見される程度である。

重篤度：自覚症状はないが、急性増悪による急性肝炎症状を示すこともある。

予後：慢性B型肝炎患者の10～15%は肝硬変、肝がんに進行する。
ハイリスク群：HBVキャリア母からの出生児、遺伝子型AのHBV感染者、免疫不全者等。

② 不顕性感染の割合

<急性B型肝炎>HBV感染者の70～80%は不顕性感染である²⁾。
<HBVキャリア・慢性B型肝炎>感染者の多くが自覚症状を持たない。

③ 鑑別を要する他の疾患

他のウイルス性肝炎、アルコールや薬物などによる肝炎、自己免疫性肝炎。急性B型肝炎と慢性B型肝炎の急性増悪の鑑別。

④ 検査法：血中ウイルスマーカー試験（表1）

表1. 血中マーカー¹⁾

血中マーカー	感染状態		
	急性肝炎	持続感染	既往歴
HBs Ag	+	+	-
HBe Ag	初期+, その後-	+/-	-
抗HBs抗体	-	-	+
抗HBe IgM抗体	+	-	-
抗HBe IgG抗体	+	+	+
抗HBc抗体	初期-, その後+	+/-	+
HBV DNA	初期+, その後-	+/-	-
ALT	高値	中～高値	正常値

⑤ 治療法^{2, 4)}

<急性B型肝炎>対症療法。
<慢性B型肝炎>抗ウイルス薬やインターフェロンによる治療が行われる。

⑥ 予防法^{1, 9, 11)}（ワクチン以外も含め）

- B型肝炎ワクチン：3回接種。目的（感染予防、母子感染防止処置）に応じて用法が異なる（詳細後述）。
- 抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）：能動免疫ではなく受動免疫であるためワクチンより予防効果は早く認められるが持続期間は短い。HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防、新生児のB型肝炎予防（原則として、B型肝炎ワクチンとの併用）に適用される。
- 啓発活動（感染リスク、ワクチン接種、血液の処置、血液の付着する危険性のあるカミソリ等の共有禁止など）
- 母子感染防止事業・対策：1986年より開始。1995年度からは健康保険の給付対象となる。予防処置の脱落等実態の把握が困難である。
- 輸血・血液製剤用血液のスクリーニング：1972年より開始。B型肝炎は感染から発症までの潜伏期が30～180日（平均60～90日）と長いいためウィンドウ・ピリオドのすり抜け対策が進められてきた¹²⁾。

⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）

HBV は感染後肝細胞で増殖し、その後宿主の免疫応答で肝細胞ごと排除される。この時、肝細胞が破壊されることによって肝炎症状を呈する⁴⁾。

近年は遺伝子型（A～H 型）で分類されるが、遺伝子型分類のほかに抗原性の違いに基づいた血清型分類（主要サブタイプ adr、adw、ayr、ayw）もある^{6、13)}。異なる血清型間で交差免疫が成立することがチンパンジーで観察された¹⁴⁾。遺伝子型と血清型の相関と各タイプの常在地域を表 2 に示した¹³⁾。

表 2. 遺伝子型、血清型の相関と常在地域¹³⁾

遺伝子型	血清型（サブタイプ）	常在地域
A	adr2, ayr1	北・西ヨーロッパ、米国、中央アフリカ、インド
B	adr2, ayr1	日本、台湾、インドネシア、中国
C	adr2, adra-, adra-, ayr, adr	東アジア、台湾、韓国、中国、日本、ボリネシア、ベトナム、オーストラリア、米国
D	ayr2, ayr3, ayr4	地中海沿岸、ロシア、インド、米国
E	ayr4	西アフリカ
F	adr6q-, adr2, ayr4	南米、ポリネシア
G	adr2	中央アメリカ、フランス、英国、独
H	adr4	中東米

HBV は血液と共存した状態であれば体外で少なくとも 1 週間は感染性を保つ¹⁾。不活化の条件は、次亜塩素酸処理（500mg 遊離塩素/ l）10 分、2% グルタルアルデヒド処理室温 5 分、98°C 2 分加熱、UV 滅菌、オートクレープ処理（121°C 20 分）、乾熱滅菌（160°C 1 時間）などである。

(2) 我が国の疫学状況（及び諸外国における状況、国内との比較）

WHO は 5 歳児の HBV キャリア率（実用的には HBs 抗原陽性率など）を B 型肝炎の疫学状況の指標とし、これが 2% 以下である場合、その地域の B 型肝炎はコントロールされているとみなしている¹⁾。

日本ではこれまで小児の HBs 抗原陽性率の調査は自治体単位で実施されている。1997 年の静岡県調査報告では、小学生の HBs 抗原陽性率が 1986 年の 0.2% から 1997 年の 0.05% に減少した¹⁰⁾。中学生、高校生でも減少が見られた。我が国は 1997 年の段階で WHO が提唱する B 型肝炎対策の目標「5 歳児の HBV キャリア率 2% 以下」を達成していることが推察される。また、岩手県において HBV 母子感染の予防事業実施前・後に出生した年齢集団（1978～1999 年度出生群）を対象にした解析を行ったところ、事業開始前に出生した集団における HBV キャリア率は 0.75% であったのに対し、事業開始後は 0.04% と極めて定率であることが判明した¹⁵⁾。

しかしながら、これらのデータは

- 母子感染防止事業がよく機能していた県において得られた成果である。
- 1995 年度から母子感染防止事業が、「公費負担による HBe 抗原陽性の

母親から出生する児（ハイリスク群）に重点を絞った事業」から「保険医療による HBs 抗原陽性のすべての母親から出生する児（ハイリスク群とローリスク群の両者）を対象とした医療」へと変更された。保険医療による予防は医師であればどこでも誰でも行うことができ、かつ届け出の必要も無いことなどから HBV 母子感染予防の実態把握が難しくなった¹⁶⁾。

などから、現在の HBV キャリア率を検討するには注意深く取り扱う必要がある。

16 歳以上の HBs 抗原陽性率は、日本赤十字社の初回献血者データが参考になる¹⁷⁾。初回献血者の生年別 HBs 抗原陽性率の推移を図 3 に示した。

年々初回献血者の HBs 抗原陽性率は減少している。2006 年 10 月から 2007 年 9 月にかけての初回献血者のうち、16～20 歳と全体（16～69 歳）の HBs 抗原陽性率はそれぞれ 0.042%、0.229% であった。

図 3. 生年別 HBs 抗原陽性率¹⁷⁾



妊婦の HBs 抗原陽性率が 0.3% という報告がある¹⁸⁾。妊婦の年齢層を 20～30 代と仮定した場合、これに対応する日赤の 20～30 代の初回献血者 HBs 抗原陽性率は 0.2% であり、妊婦のデータがやや高いが、ほぼ同様の陽性率と考えられる。献血者の場合、あらかじめ分かっている HBs 抗原陽性者や肝炎患者、手術や輸血歴がある者は献血対象者から外されるため、HBs 抗原率がやや低めとなっている可能性はあるが、初回献血者の HBs 抗原陽性率は各年齢層の HBs 抗原陽性率をほぼ反映していると考えられる。

<我が国の状況>

① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）

B 型肝炎は 1987 年に感染症サーベイランス事業の対象疾患に加えられ、全国約 500 カ所の病院定点から月単位の報告により、発生動向調査が開始された。その後 1999 年 4 月の感染症法施行により、4 類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに 2003 年 11 月 5 日の感染症の改正では 5 類感染症の「ウイルス性肝炎（A 型肝炎及び E 型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。医

1 師は、B型肝炎患者及び死亡者（ウイルス性肝炎の臨床的特徴を有し、血
2 清 IgM HBc 抗体が検出された者。明らかな無症候性キャリアの急性増悪例
3 は含まない。）を診断した場合には、7日以内に都道府県知事（実際には保
4 健所）に届け出ることとされている。しかし、実際には届け出例は少数に
5 とどまっており、日本における急性B型肝炎の実態把握は困難な状況であ
6 る。

7 感染症法の下で届け出られた急性B型肝炎の年間報告数は1999年（4～12
8 月）の510例から減少傾向にあり、2003～2006年は200～250例で推移してい
9 したが、2007年以降は200例を下回っている¹⁹⁾（表3）。

12 表3. 急性B型肝炎報告数（感染症発生動向調査）¹⁹⁾

年次	報告数	報告数	
		男性	女性
1999年(4-12月)	510	335	175
2000年	433	318	115
2001年	330	235	95
2002年	332	218	114
2003年	245	185	60
2004年	241	186	55
2005年	209	152	57
2006年	228	163	65
2007年	199	149	50
2008年	178	134	44
2009年	170	135	35

13 感染症発生動向調査2010年1月5日現在

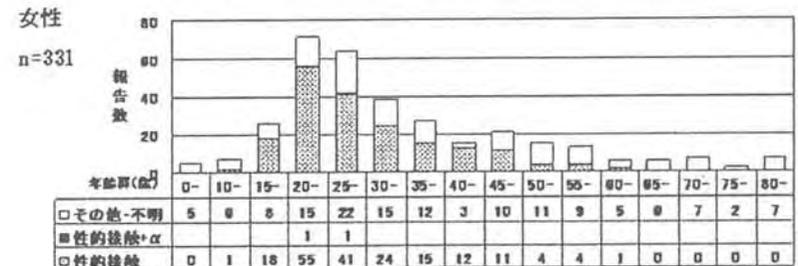
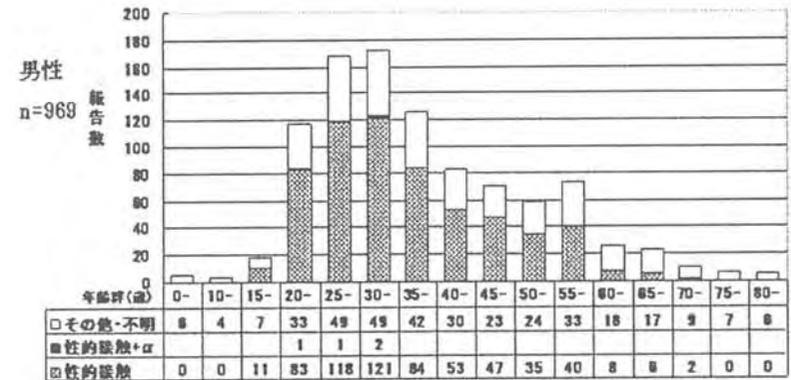
14 一方、国立病院急性肝炎共同研究班では1976年以降、参加施設に入院し
15 た急性ウイルス肝炎を全例登録しており、年次推移を推定するためには貴
16 重な情報源となっている。この報告によれば、最近10年間では急性B型肝炎
17 は増加傾向を示している（表4）²⁰⁾。このデータから試算すると、日本全
18 国で急性B型肝炎による新規の推定入院患者は1,800人程度と推測される。
19 この矛盾からも急性B型肝炎調査の難しさが伺える。

20 表4. 急性B型肝炎入院者数
21 (国立病院機構肝疾患ネットワーク参加30施設調査)²⁰⁾

年次	報告数
1999年	27
2000年	34
2001年	45
2002年	29
2003年	31
2004年	60
2005年	39
2006年	49
2007年	49
2008年	45
2009年	51

1 2003～2008年の6年間の発生動向調査報告数（1,300例）について見る
2 と、都道府県別では、報告の多い上位10位は、東京都（212例）、大阪府（145
3 例）、兵庫県（100例）、神奈川県（76例）、広島県（70例）、福岡県（62例）、
4 岡山県（53例）、愛知県（49例）、宮城県（44例）、京都府（34例）であり、
5 一方、福井県（1例）、鳥取県（2例）、香川県、熊本県、沖縄県（各3例）
6 などで非常に少ない。性別では男性が多い（男性/女性=2.9/1）が、10代後
7 半の年齢群では女性がやや多い（図4）。男女別に年齢分布をみると、男性
8 は20代後半及び30代前半をピークに、20代から50代まで分布する。一方
9 女性では20代にピークがあり、10代後半から50代まで分布する（図4）。

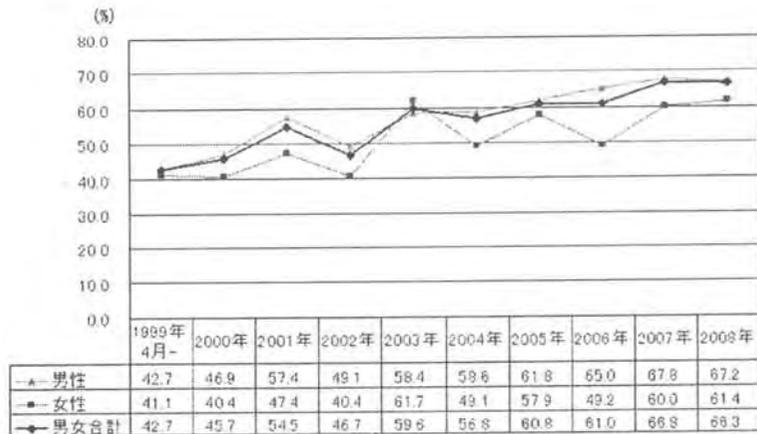
10 感染経路では、男女ともに性的接触が多く61%を占め、その他が6%、
11 不明33%であった（図4）。性的接触の占める割合は、1999年43%から、
12 2007年67%、2008年66%と増加が見られている（図5）。



14 感染症発生動向調査2010年1月5日現在

15 感染症発生動向調査2010年1月5日現在

16 図4. B型肝炎の性別・感染経路別年齢分布¹⁹⁾（2003～2008年 n=1300）



感染症発生動向調査2010年1月5日現在

図5. B型肝炎の性的接触を感染経路とするものの割合の年次推移¹⁹⁾
(1999年4月～2008年)

また、その他としては、家族や知人からの感染、輸血・血液製剤、血液透析、針治療、刺青などが推定又は確定として報告されている。2002年には佐賀県の保育所において25名の集団感染が報告された。HBV無症候性キャリアの職員からの感染などが疑われたが特定されなかった²¹⁾。また、2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→さらにその父親への感染事例が報告された。孫の発症を機にHBVキャリアと判明した祖父は2年前の検診ではHBVキャリアであることは指摘されていなかった²²⁾。

② 重症者数、死亡者数等

劇症肝炎の報告：感染症法上の届出は原則診断時に限られていることから、届出後の劇症化については捕捉できていない。劇症肝炎の全国調査は、厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究班」によって全国の主要600程度の医療施設を対象に継続的に行われている。これによれば、年間100例程度の劇症肝炎症例が集積されており、B型肝炎ウイルスによるものは40%以上を占め、最も多い原因となっている²³⁾。

人口動態統計によるB型肝炎を死因とする死亡数は、2000～2004年には年間800台であったが、2005年に700台となり、2006～2008年は600台となっている(2000～2008年の順に、885、823、829、856、836、786、689、686、641)。肝硬変による死亡者数は9,000人前後で推移している(2000～2008年の順に、9,840、9,538、9,220、9,220、9,150、9,387、9,064、8,954、8,928)。肝がんによる死亡者数は1959年～1975年には、年間1万人前後であったが、1976年～1995年の間に、3万台まで急増した。その後微増し、2006～2008年は33,000台となっている(2000～2008年の順に、33,981、

34,311、34,637、34,089、34,510、34,268、33,662、33,599、33,665)。B型肝炎と肝硬変・肝がんの関連を見ると、1999～2008年に報告された肝硬変のうち、B型肝炎が成因となったのは約13%²⁴⁾、2002～2003年の調査で、肝がん患者のHBs抗原陽性率は15.5%²⁵⁾であった。

<諸外国における状況>

現在、世界中で20億人のHBV感染者がいると推定されている¹⁾。そのうち持続感染者は約3億5千万人に上り、多くは出生時の母子感染によるHBVキャリア化が原因である。HBVキャリア率は世界各地で異なる。HBVキャリア率(実質的にはHBs抗原陽性率)8%以上の高頻度地域、2～8%の中頻度地域、2%以下の低頻度地域に分類される。ユニバーサルワクチネーション*導入以前の世界各地のHBs抗原陽性率を図6に示した²⁶⁾。図3、表4に示したように、現在の日本のHBs抗原陽性率は2%以下と推定される。しかしながら、WHOの2008年のデータ²⁷⁾では日本は中～高頻度国に位置づけられている。これはデータのアップデート等が不十分であることが原因であると推察される。
*すべての児にB型肝炎ワクチンを接種してHBVキャリア化防止を目的としたワクチン政策。



図6. 地域別HBs抗原陽性率(1998年)²⁶⁾

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

<急性肝炎対策>

- 個人防衛(医療従事者、流行地への旅行者、成人の水平感染など)

1 ● ハイリスク群のワクチネーション。ハイリスク集団の流行を抑えること
2 によって感受性者への感染拡大を予防する。

3 <HBV キャリア対策>

4 WHOは5歳児のHBV キャリア率2%以下を到達目標とし、その手段としてB
5 型肝炎ワクチン接種を勧奨している¹⁾。

6 ● ユニバーサルワクチネーション

7 多くの国や地域ですべての児（新生児、学童）にワクチンを接種するユニ
8 バーサルワクチネーションが導入されている。ワクチン接種によって抗体を
9 獲得し、HBV キャリア化しやすい小児期をHBV 抵抗性に保持することが目的で
10 ある。

11 ユニバーサルワクチネーションの効果は接種対象となる小児のHBV 感染を
12 防ぐだけでなく、小児から大人への感染を防ぐ効果も期待できる。アメリカ
13 ではユニバーサルワクチネーションを導入した結果、ユニバーサルワクチネ
14 ーション対象年齢以外の急性B型肝炎数も減少した²⁸⁾。

15



16 図7. ユニバーサルワクチネーション導入国²⁹⁾ (2008年)

17

18

19 ● セレクティブワクチネーション・母子感染防止事業

20 HBV キャリア母から生まれる児を対象とした感染防止プログラムである^{9, 11)}
21 ¹⁰⁾。妊婦検査、B型肝炎ワクチン及びHBIGを併用した処置を行う。日本では
22 母子感染防止事業として1986年から実施され、1995年度からは健康保険の
23 給付対象となっている。その結果、HBs抗原陽性率は減少した(表5, 6)。

24

1

2

3

表5. 母子感染防止事業の効果(静岡県)¹⁰⁾

静岡県	HBs抗原陽性率			抗HBs抗体陽性率		
	小学生	中学生	高校生	小学生	中学生	高校生
1986	0.20	0.53	0.99	0.96	1.74	2.48
母子感染防止事業開始						
1997	0.05	0.09	0.38	0.22	0.33	0.55

4

5

6

7

表6. 母子感染防止事業の効果(岩手県)¹⁵⁾

	出生年度	検査数	HBs抗原		HBs抗体	
			陽性数	%	陽性数	%
治験開始前	1978~1980	10,437	78	0.75	159	1.52
治験実施期間	1981~1985	20,812	46	0.22	165	0.79
母子感染防止公 費負担対策事業	1986~1994	56,212	24	0.04	537	0.96
母子感染防止保 険診療	1995~1999	28,394	6	0.02	264	0.93
合計	1978~1999	115,855	154	0.13	1,125	0.97

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

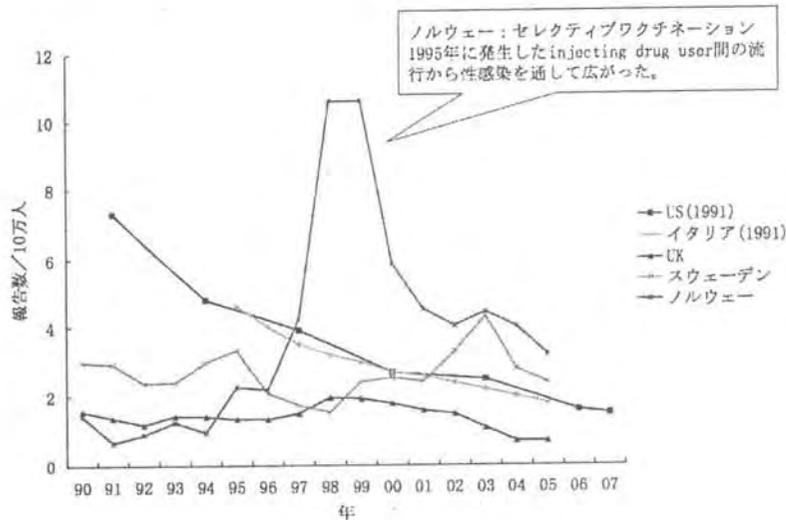
18

19

20

このプログラムを完全に実施できれば、94~97%の高率でキャリア化を防ぐ
ことができるが¹⁰⁾、胎内感染、妊婦検査の漏れ、処置の煩雑さや不徹底、産
婦人科と小児科の連携（新生児は産婦人科で診るがそれ以降は小児科に移る
ため、予防処置が引き継がれないことがある）などプログラムの不完全実施、
さらに家族内の水平感染、など難しい面もある^{11, 16)}。また、対象児は感染を
免れHBV 抵抗性となるが、その他の児はHBV 感受性のままである。

図8に国別急性B型肝炎報告数の年次推移を示した^{28, 30)}。患者が多かった
米国、イタリアはユニバーサルワクチネーション導入後、急性患者数が減少
している。一方、もともと患者数が少なかった国はセレクティブワクチネ
ーションを選択する傾向があるが、ノルウェーのように、ハイリスク集団から
HBV 感受性者に性感染を通して流行が広がるケースもある。



() 内はユニバーサルワクチネーションを開始した年。
 その他はセレクトティブワクチネーション実施国

図8. 国別急性B型肝炎報告数^{28, 30)}

日本は急性B型肝炎の把握が十分に行われておらず、ワクチン政策導入後の効果判定が難しいと予想される。現状把握の疫学調査やワクチン接種者の意識調査、ワクチン政策の効果判定方法・指標の確立が望ましい。

(2) 公共経済学的な観点

公共経済学的な観点からB型肝炎ワクチンを論じた報告は少ないが、各国により事情は異なると考えられる。HBVのキャリア率、HBV感染によって引き起こされる疾患、特に肝硬変や肝がんによる死亡数、ワクチンのコストなどが重要な要素となる。米国の場合、80万人から140万人のHBVキャリアが存在すると推定され、年間2,000から3,000人がHBV感染に関連する原因で死亡している³¹⁾。1982年からハイリスク群に対するワクチン接種とキャリアの妊婦からの垂直感染予防が実施され、1991年より全出生児に対してワクチン接種開始、1995年から11~12歳児に接種開始、1999年から19歳以下に全員接種開始、2005年からは出生後24時間以内に全員接種開始、2006年からハイリスク群の成人も全員接種が開始された。ハイリスク群以外の20歳以上の成人についてはワクチン接種が自己負担である。その効果として図8のように急性肝炎症例数が減少しているが、経済的な効果についてはまだ報告されていない。

日本と同じくセレクトティブワクチネーションが行われているアイルランドの成績では人口10万対8.4人の急性肝炎があり、HBVを含む6種類の混合ワクチンを用いるとすれば、ユニバーサルワクチネーションのほうが、差し引

き費用が少ないと結論している³²⁾。

日本の本格的な費用対効果分析のためには適切なデータが必要であり、今後の調査が望ましい。

(3) 各国の状況

地域別ユニバーサルワクチネーション導入の状況(2008年)を図7に示した³³⁾。WHO加盟地域の92%がB型肝炎ワクチンを定期接種に組み込み、3回接種実施率は71%に達する。セレクトティブワクチネーションは、日本、イギリス、北欧などの数カ国にとどまる。特に西太平洋地域においては出生後24時間以内接種及び3回接種を2008年において加盟37の国及び地域中26カ国が達成した。西太平洋地域における5歳児のHBs抗原陽性率はワクチン接種実施前の約9.2%から2007年には1.7%まで減少したと推定されている³¹⁾。

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況

組換え沈降B型肝炎ワクチンは20年以上前に認可され、世界中で使用されている(表7)。効果も安全性も高いワクチンである¹⁾。

現在、日本では酵母由来の組換え沈降B型肝炎ワクチン2種類(化学及血清療法研究所「ビームゲン」、万有製薬(製造元;米国メルク社)「ヘプタバックスII」)が販売されている(表8)^{9, 33)}。母子感染予防、医療従事者、高頻度国への渡航者などハイリスク群対策が主な使用目的の日本では混合ワクチンの開発は行われていない。

海外では小児期の接種回数を減らすために、単味ワクチンに加えて各種の混合ワクチンが使用されている。

表7. 多様なB型肝炎ワクチン

製品名	製造所	国	タイプ
ビームゲン	化血研	日本	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)
ヘプタバックスII	MSD	米国	"
		日本輸入元: 万有製薬	
Hepavax B-Gene	KGC	韓国	"
Euvax B	LG	韓国	"
Recombivax HB Vac II	MSD	米国	"
Engerix B	GSK	ベルギー	"
Genhevac B	PMC	フランス	組換え沈降B型肝炎ワクチン(細胞由来)
Hepavax B	KGS	韓国	沈降B型肝炎ワクチン(血漿由来)
Twinrix	SKB	ベルギー	B型肝炎+A型肝炎ワクチン
Comvax	MSD	米国	B型肝炎+Hibワクチン
Tritanrix-HB	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP
Infarix	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP
Infarix-Hexa	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP+IPV+Hibワクチン

化血研、化学及血清療法研究所; MSD, Merck Sharp & Dohme; KGC, Korean Green Cross; LG, LG chemical; PMC, Pasteur Mérieux Connaught; SKB, SmithKline Beecham

表 8. 日本で使用されている B 型肝炎ワクチン^{9, 33)}

製品名	製造所	血清型	遺伝子型
ビームゲン	化学及血清療法研究所	adr	C
ヘプタバックスII	Merck Sharp & Dohme 日本輸入元：万有製薬	adw	A

(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール（国外のケース）、キャッチアップの必要性等

① 特性

遺伝子組み換え技術を応用して酵母で産生した HBs 抗原をアジュバント（アルミニウム塩）に吸着させた沈降不活化ワクチンである。海外では酵母由来製剤に加えて細胞由来製剤や他の製剤と組み合わせた混合ワクチンも認可されている。

② 安全性

長く世界中で使われているが、安全性の問題が起こったことはない。ワクチン接種による HBV エスケープミュータント（中和抵抗性変異ウイルス株）の発生が危惧されているが、エスケープミュータントは HBV 自然感染下でも発生する。これについては現在も研究が進められている¹⁾。現在の標準的な見解では、「ユニバーサルワクチネーション実施下では、HBV エスケープミュータントが一定の割合で検出されるが、そのような変異株が広がる兆候はみられない。」とされている³⁴⁾。

③ 副反応

5%以下の確率で、発熱、発疹、局所の疼痛、かゆみ、腫脹、硬結、発赤、吐き気、下痢、食欲不振、頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、手の脱力感などが見られる⁹⁾。いずれも数日で回復する。

ワクチン成分（酵母）に対するアレルギー反応がある人は HBIG を選択するが、予防効果は短期間である。

多発性硬化症などいくつかの副作用の疑いが報告されてきたがいずれも科学的な根拠は否定されている^{1, 35)}。

④ 有効性

若いほど抗体獲得率が高い傾向にある。40歳までの抗体獲得率は95%、40～60歳で90%、60歳以上になると65～70%に落ちる¹⁾。

HBV 曝露後には早期（7～14日後まで）に HBIG の筋肉内接種に加えて B 型肝炎ワクチンを接種すれば感染予防効果が期待される^{1, 35)}。

また、HBV キャリア化予防効果については、台湾で1,200人の児童を対象にして、ワクチン接種時の7歳から7年後の14歳まで経過観察を行ったデータがある。これによると、対象者のうち、経過観察期間中に11人が HBV 感染していたことが判明した（HBc 抗体陽転）が、HBV キャリア化した児童はいなかった³⁶⁾。

B 型肝炎ワクチンは全接種者の 10%前後の non responder、low

responder が見られる^{37, 38)}。この場合は追加接種、高用量接種、接種方法変更（皮内接種）などで対応する。

遺伝子型が異なるウイルスに対するワクチンの有効性は今のところ不明である。遺伝子型が異なっても血清型が重複し、血清型間の交差反応が認められていることからある程度の有効性は期待できる。また、自然感染において異なる遺伝子型ウイルスの重複感染が大きな社会問題となったことはない。しかしながら、遺伝子型が異なるウイルスの抗原エピトープの立体構造がワクチン株と異なる場合、ワクチンによる感染防御能が弱くなる可能性があるという研究結果もある³³⁾。前述のエスケープミュータントの問題も含めて、今後の検討が必要である。

⑤ 抗体持続時間

ワクチン3回接種後の防御効果は20年以上続くと考えられている。抗体持続期間は個人差が大きい。3回接種完了後の抗体価が高い方が持続期間も長い傾向がある³⁹⁾。

⑥ 接種スケジュール

B 型肝炎ワクチンは3回接種で完了する（HepB3）。一般的な接種スケジュールは0、1、6ヶ月に筋肉内又は皮下接種する。免疫不全、血液透析患者等は4回接種スケジュールや高用量ワクチンを検討する。

日本のワクチンの場合、以下の投与方法が推奨されている⁹⁾。いずれも3回接種後に HBs 抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

(ア) B 型肝炎の予防

通常、0.5ml ずつを4週間隔で2回、更に20～24週を経過した後に1回0.5ml を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

(イ) B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（HBIG との併用）

通常0.25ml を1回、生後2～3ヶ月に皮下に注射する。更に0.25ml ずつを初回注射の1ヶ月後及び3ヶ月後の2回、同様の用法で注射する（図9）。

(ウ) HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防（HBIG との併用）

通常、0.5ml を1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に0.5ml ずつを初回注射の1ヶ月後及び3～6ヶ月後の2回、同様の方法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

特に小児の投与方法について、WHO 推奨スケジュール¹⁾、米国スケジュール³⁶⁾と日本の母子感染防止処置⁹⁾を図9に示した。

個別接種スケジュール
 出生後24時間以内にHBs抗原検査。その後、他のルーチンワクチン(DTP/DTaP)と同タイミングで接種する。これ以外にも各種接種の現況に即した最適可能なスケジュール(2005年のワクチンの名称など)を選択するように特約している。

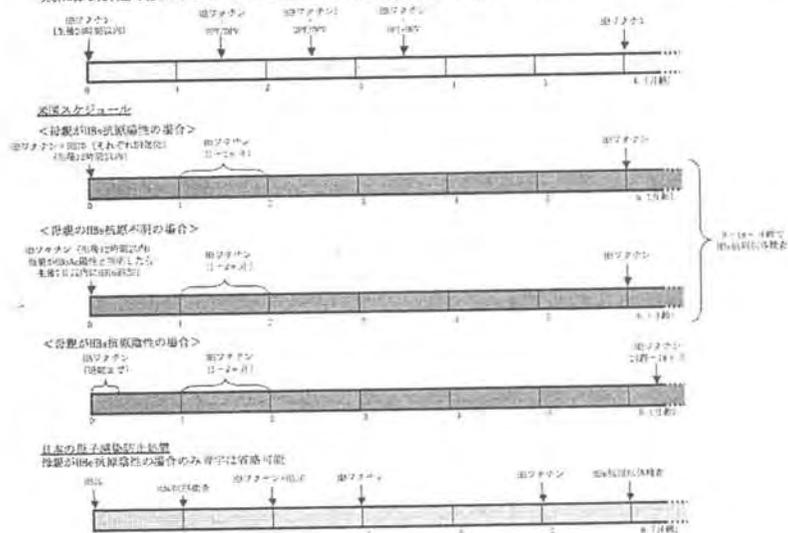


図9. ワクチン接種スケジュール (1, 9, 36)

⑦ キャッチアップの必要性

ハイリスク群や、ユニバーサルワクチネーションを導入している場合は導入前に生まれたワクチン未接種の児童へのワクチネーション(キャッチアップ)はB型肝炎コントロールの手段として効果的である。

- 米国では11~12歳児のワクチン接種履歴の確認とワクチン接種の完了、身近な医療機関でB型肝炎ワクチン接種を受けられる環境の整備、州による就学時のワクチン接種完了要請などを推奨している³⁶⁾。
- フランスでは1995~2004年の間に20歳以下の接種率を上げる目的で、0~2歳のユニバーサルワクチネーションと11歳のキャッチアップを導入した。しかしながら、1998~2002年の間、副作用の疑いからキャッチアップをやめて任意接種にしたところ、この期間中に11歳の接種を受けるはずだった児童のワクチン接種率(HepB3)がそれまでキャッチアップ対象だった児童の46.2%から半分の23.3%に低下した⁴⁰⁾。

(6) 需要と供給の見込み

① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度84.2万本(実績)、2010年度約72万本(見込み)である。

② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

参考文献

1. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2). <http://www.who.int/emc>, 2002
2. 平松憲, 茶山一彰. 急性B型肝炎. ウイルス肝炎 update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp 3-6, 2005
3. 八橋弘. 感染症: 最近の世界の現状「B型肝炎」. 臨床と微生物: 33(4): 367-372, 2006.
4. 矢野右人. B型肝炎・D型肝炎. 肝臓病学, 戸田剛太郎他編, 医学書院: pp 306-316, 1998
5. 柘植雅貴, 茶山一彰. HBc抗体(IgM・HBc抗体・IgA・HBc抗体を含む). 日本臨床: 62: 129-133, 2004
6. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology; 34(3): 590-594, 2001
7. 厚生労働省国立感染症研究所感染症情報センター. B型肝炎 2006年7月現在. IASR 2006; 27(9) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/319/inx319-j.html>
8. 鈴木哲朗. 感染症の話「B型肝炎」, 感染症発生動向調査週報. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04_15/k04_15.html, 2004
9. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. B型肝炎. 予防接種の手引き(第11版), 近代出版: pp 302-303, 2006
10. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス無症候性キャリアの動向. 肝がん白書(平成11年度). 社団法人日本肝臓学会: pp23-32, 1999
11. 田尻仁. 任意接種対象疾患「B型肝炎ワクチン」. 臨床と微生物: 32(5): 489-491, 2005
12. ハリソン内科学 第2版, 日本語版監修: 福井次矢, 黒川 清. メディカル・サイエンス・インターナショナル
13. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. Rev Med Virol; 14: 3-16, 2004
14. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM et al., eds. Fields Virology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: pp 2971-3036, 2001
15. 小山富子, 佐々木純子, 内田茂治. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について -出生年コホート別にみた解析-. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎状況・長期子後の疫学に関する研究」; 班研究報告書・平成21年度分担研究報告書: 179-197, 2010
16. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス(HBVとHCV)の母子感染と対策. 肝胆膵: 55(2): 237-244, 2007
17. Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et. al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. Transfusion Medicine; 19: 172-179, 2009

18. 田中憲一, 芹川武大, 水落利明. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 9-34, 2010

19. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B 型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010

20. 八橋 弘, 石橋大海, 矢野公士他. 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究. 国立病院機構共同臨床研究; 平成 18 年度研究報告書: 1-8, 2006

21. 佐賀県健康増進課: 保育所における B 型肝炎集団発生調査報告書について <http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkoku160805.htm>

22. 乾あやの, 小松陽樹, 菅原秀典他. B 型肝炎の家族内感染例. 病原微生物検出情報 (IASR) Vol. 31: p21-22: 2010

23. 坪内博仁, 桶谷真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007年). 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 20 年度研究報告書: 83-93, 2008

24. 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎他. 本邦の肝硬変の成因と現状 第 44 回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ. 肝硬変の成因別実態 2008. 監修, 恩地森一, 中外医学書: pp 1-10, 2008

25. 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫他. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓; 48(3): 117-140. 2007

26. Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008

27. World Health Organization, http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_ITHRiskMap.png

28. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis --- United States, 2007. MMWR Surveillance Summaries; 58 (SS03): 1-27, 2009

29. World Health Organization, http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html

30. Rentala M, van de Laar, MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. Euro Surveill. 2008; 13(21): pii=18880. Available online, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>

31. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008; Meeting Report, 2009

32. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. : Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an

economic evaluation. Eur J Public Health. 2008 Jun;18(3):275-82.

33. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, et al. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. Hepatol Res; 37(9): 731-739, 2007

34. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, Chen PJ. : No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. J Infect Dis. 2010 Apr 15;201(8):1192-200.

35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Recommendations and Reports; 54(RR16), 2005

36. Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long-Term Immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. JID; 187: 134-138, 2003

37. Mineta M, Tanimura M, Tana T, et al. Contribution of HLA class I and class II alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans. Int Immunol; 8(4): 525-531, 1995

38. 袖山健, 小林正和. HBV 感染予防効果と安全性. 日本臨床; 62(増刊号 8): 216-221, 2004

39. Nommensen FE, Go ST, Maclaren DM. Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: an aid to timing of booster vaccination. The Lancet; 847-849, 1989

40. Denis F, Levy-Bruhl D. Mass vaccination against hepatitis B: The French example. In: Plotkin SA ed. Mass vaccination: Global aspects - progress and obstacles. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, CTMI304: pp 115-129, 2006

<作成>

国立感染症研究所

ウイルス第 2 部

脇田隆字 (部長)

石井孝司 (室長・とりまとめ)

清原知子 (主任研究官)

感染症情報センター

多田有希 (室長)

<協力>

予防接種推進専門協議会

浜松医科大学

広島大学

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

鈴木哲朗 (教授)

田中純子 (教授)

溝上雅史 (センター長)

おたふくかぜワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
(2) 我が国の疫学状況	5
① 患者数報告	
② 重症者数、死亡者数	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	6
(2) 公共経済学的な観点	6
(3) 諸外国等の状況	7
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) おたふくかぜワクチンの種類等	8
① わが国の主なおたふくかぜワクチン	
② 諸外国のおたふくかぜワクチン開発の歴史	
③ わが国のおたふくかぜワクチン開発の歴史	
④ わが国における新規おたふくかぜワクチン開発の動きについて	
(2) おたふくかぜワクチンの特性	9
① 諸外国のワクチンの有効性	
② わが国のワクチンの有効性	
③ ワクチンの剤型および接種回数	
(3) おたふくかぜワクチンの副反応	11
① 諸外国のワクチンの副反応	
② わが国のワクチンの副反応	
(4) 国産おたふくかぜワクチンの問題点	12
(5) 海外おたふくかぜワクチンの問題点	13
① ワクチンの免疫持続期間について	
② 海外おたふくかぜワクチンの輸入と問題点	
(6) 需要と供給の見込み	15
① 供給について	
② 需要について	

1 1. 対象疾患の基本的知見

2 (1) 対象疾患の特性

3 ① 臨床症状等

4 おたふくかぜ(流行性耳下腺炎、ムンプス)はムンプスウイルスによる感
5 染症である。基本的な感染経路は唾液を介した飛沫によるヒト-ヒト間の感
6 染である。耳下腺腫脹の6日前~9日後までの間に唾液中へのウイルスの排
7 泄があり、感染源となる。尿中にもウイルスは排泄されるので、感染源と
8 なりうる¹⁾。感染から発症までの潜伏期間は12~24日、ピークは17~18日
9 である。ウイルスは上気道粘膜や頸部の局所リンパ節で増殖後、一次ウイル
10 ス血症を経て唾液腺、髄膜、脾臓、睾丸、卵巣、甲状腺、腎臓、中枢神経
11 組織などに到達し、そこで増殖して全身的な二次感染を起こし、臨床症状
12 や合併症をひきおこす(表1)。

13 主に発熱と耳下腺の腫脹と疼痛をもって発症するのでおたふくかぜ、流
14 行性耳下腺炎と呼ばれている。耳下腺腫脹は発症後1~3日でピークとなり、
15 その後3~7日かけて消退する(図1)。腫脹部位に疼痛があり、唾液分泌によ
16 り疼痛が増強する。発熱は1~6日間続く。頭痛、倦怠感、食欲低下、筋肉
17 痛、頸部痛を伴う事がある²⁾。

18 思春期以降になって初めてムンプスウイルスに感染すると睾丸炎
19 (20~40%)や卵巣炎(5%)の合併頻度が高くなる。睾丸炎を合併した患者には
20 様々な程度の睾丸萎縮を伴い、精子数は減少するが、不妊症の原因となるの
21 はまれである。合併症としての無菌性髄膜炎(1~10%)は一般に予後良好であ
22 るが、ムンプス脳炎(0.3~0.02%)やムンプス難聴(0.5~0.01%)の場合は予後不
23 良である²⁾。ムンプス難聴は片側性の場合が多いが、時に両側難聴となり、
24 人工内耳埋込術等が必要となる場合もある。ムンプス難聴の発生頻度は従来
25 ムンプス脳炎と同程度とされていたが、それよりも高く数百人に1人の割合

図1 おたふくかぜの臨床症状

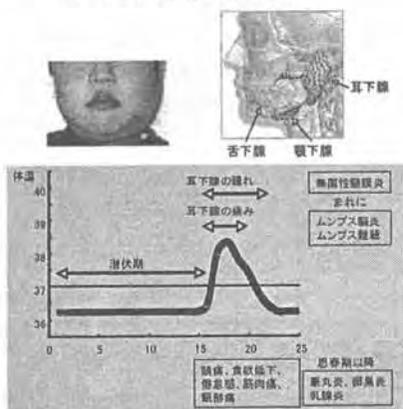


表1 自然感染の症状とワクチンの合併症³⁾

臨床症状	自然感染(%)	ワクチン(%)
腺組織		
耳下腺腫脹	60-70	3
顎下腺腫脹	10	0.5
睾丸炎	20-40	ほとんどなし
卵巣炎	5	ほとんどなし
肺炎	4	ほとんどなし
神経組織		
髄液細胞増多症	50	不明
無菌性髄膜炎	1-10	0.1-0.01
ムンプス脳炎	0.02-0.3	0.0004
ムンプス難聴	0.01-0.5	不明
その他		
腎機能低下	30	不明
心電図異常	5-15	不明

1 とも言われている^{4,5,6,7)}。無菌性髄膜炎及びムンプス脳炎の発生頻度は女性
2 より男性の方が高い。妊娠3ヶ月期(第一三半期)までの妊婦が感染すると流
3 産の危険率が高くなるが、胎児への催奇形性は報告されていない。

4 ② 不顕性感染

5 各症状(表1)は必発症状ではなく、無菌性髄膜炎(1~10%)、睾丸炎、肺炎
6 などを主徴とする場合もある。2歳以下の顕性感染の場合、約20%は発熱が
7 なく、耳下腺等の腫脹のみで経過する。全年齢を平均化した不顕性感染率
8 は約30%であるが、乳児に多く、年齢と共に不顕性感染率が低下し、腫脹期
9 間が長くなる傾向がある¹⁾。不顕性感染例も唾液中にウイルスを排泄してお
10 り感染源になる⁸⁾。

11 ③ 鑑別を要する他の疾患

12 おたふくかぜ流行時に片側もしくは両側の耳下腺腫脹を呈するような典
13 型例の場合には、臨床診断が容易であるが、非流行時の急性耳下腺腫脹で
14 は反復性耳下腺炎、急性化膿性耳下腺炎、頸部リンパ節炎、唾石症、また
15 は、コクサッキーウイルス、パラインフルエンザウイルス1型、3型、EB
16 ウイルス(伝染性単核症)などの感染による場合もあり、診断は容易ではない。
17 また、耳下腺腫脹を伴わない無菌性髄膜炎、睾丸炎、卵巣炎、甲状腺炎、
18 腎炎、感音性難聴などの病因として周囲の流行状況からムンプスウイルス
19 感染が疑われる場合もある⁸⁾。

20 ④ 検査法

21 (ア) 血清学的検査法

表2. ムンプスウイルス血清学的検査法

診断方法	機材	手技	感度
補体結合(CF)試験	補体	やや煩雑	低い
赤血球凝集抑制(HI)試験	感作赤血球 ムンプスウイルス	容易	やや低い
ウイルス中和(NT)試験	モルモット赤血球 ムンプスウイルス	煩雑	高い
ELISA 試験	培養細胞 市販キット	容易	高い
	読取り装置		

22 補体結合(CF)試験法、赤血球凝集抑制(HI)試験法、ウイルス中和試験
23 (NT)法、酵素抗体(ELISA)法等の方法があり、それぞれ長所短所を持つ(表
24 2)。ウイルス中和試験(NT)法は、感度、特異性ともに最も優れた方法であ
25 る⁹⁾。しかし、細胞培養を必要とし、煩雑で時間を要することから、大量
26 に検査する場合には有用ではない。過去の感染歴を判断する上では、血
27 清抗体価がHI法で8倍以上、CF、NT法で4倍以上であればムンプスウイル
28 スの感染既往があると判断できる。ただし、これらの方法で抗体陰性で
29
30
31
32
33

あっても感染既往が無いとは言えない。感染既往があるかどうかの判断には、HI法やCF法よりも次に述べるELISA法が有用である。急性期の血清と2-4週間程度の間隔をあけて採取した回復期の血清(ペア血清)でHI、CF、NT抗体価を測定するとき、4倍(2管)以上の上昇があればムンプスウイルスの感染を受けたと判断できる⁸⁾。ELISA法は、IgM抗体とIgG抗体を測定するキットが複数市販されている。陰性・陽性を決めるカットオフ値の設定に曖昧な点があること、異なるキット間での測定数値の比較ができないことなどの問題点はあるものの、準備に手間を取られず、手技の容易さから近年は汎用されている。一般的に急性期のIgM抗体を検出するか、ペア血清でIgG抗体価の2倍以上の上昇をもっておたふくかぜと診断される¹⁾。

(イ) ウイルス学的検査法

ムンプスウイルスは1本鎖マイナスRNAをゲノムとして持つパラミクソウイルス科ブラウウイルス属のウイルスである。Vero細胞などがムンプスウイルスに感受性を示し、感染により融合細胞が見られる。この様な細胞変性効果(CPE)は、ウイルスの株毎に異なるため、不明瞭な場合には0.4%モルモット赤血球を細胞表面に重層し、細胞の赤血球吸着(HAD)能を確かめる。CPE又はHAD陰性の場合、培養上清を再び別の細胞に接種し、3継代してもHAD陰性の場合、検体中にムンプスウイルスは含まれていないと判断する。

ムンプスウイルスの同定試験としてはRT-PCRによるウイルス遺伝子検出法¹⁰⁾、抗ムンプスウイルス血清を使用して中和指数を出す方法、あるいは組織免疫染色により感染細胞のウイルス抗原を検出する方法などあり、いずれかでも陽性の場合、検体中にムンプスウイルスが含まれていると判断する。

ムンプスウイルス遺伝子のうち最も小さいSH遺伝子(316塩基)は多型性に富んでおり¹⁰⁾、その塩基配列を元にして2010年現在でAからMまで13種類の遺伝子型が報告されている。

(ウ) 生化学検査法

血液と尿中には、S、PとSP型の三種類のアミラーゼアイソザイムが存在する。Sは唾液腺型、Pは膵臓型でSPはどちらにも共通の型である。ムンプスウイルス感染により唾液腺腫脹をきたすとS型アミラーゼが顕著に上昇し、正常値に戻るには2-3週間を要する。ムンプスウイルス感染により、まれに膵炎を併発することがあり、この場合にはP型アミラーゼも正常値より上昇する。血清中アミラーゼは、新生児ではほとんど認められないが、年齢とともに上昇し5-10歳でほぼ成人の値に達する。正常成人の血清中の総アミラーゼの基準値(IU/l)は60-200、尿中の総アミラーゼは160-960である。また、血清中に含まれるアミラーゼは、S型が35-79%、P型が21-65%、尿中に含まれるアミラーゼは、S型が12-59%、P型が41-88%である。これらの基準値及びS型の割合が増えたときには頸部リンパ節炎との識別が可能である¹¹⁾。

⑤ 治療法

おたふくかぜに特異的な治療法はなく、もっぱら発症後に解熱鎮痛剤などの対症療法が行われる。首やほかの腫脹箇所を冷やしたり温めたりすることで症状が軽減される場合もある。無菌性髄膜炎や睾丸炎等、合併症を併発した場合には入院加療を行う場合が多い。

⑥ 予防法

ムンプスには不顕性感染があり、発症者の隔離では流行を阻止することができない。ムンプスウイルスの曝露を受ける前に、発症予防効果のある生ワクチンの接種を受けて免疫を獲得しておくことが、唯一有効な手段である。多くの先進国では2回の定期接種が行われている。ムンプスはヒト以外に宿主がないため、ワクチンの徹底により撲滅可能な疾患である。

(2) わが国の疫学情報

① 患者報告数

1982年、1985年、1989年と3-4年周期で全国規模の流行が起きていたが、麻疹ワクチンの定期接種時にMMR(麻疹、おたふくかぜ、風疹)ワクチン(後述)を選択することが可能とな

った1989年より1993年の間は、3-4年周期の山が認められなかった。MMRワクチン見合わせ後の1993年後半から1994年、1996年から1998年には再び小さな流行が見られ、2001年から2002年にはMMRワクチンが定期接種利用される前に見られたのと同程度の流行が見られた。

おたふくかぜの年間推定患者数は、2002-2007年における全国年間罹患数の推計値 [95%信頼区間]

によると、患者報告数が多かった2005年で135.6万人 [127.2-144.0万人]、最も少なかった2007年は43.1万人 [35.5-50.8万人]と推定された¹²⁾。

かつてはおたふくかぜの流行は初めて集団生活に入る入園・入学後の春に多く、夏休みのある夏に少ない傾向があった。しかし、近年は季節性があまりなくなっている。患者の年齢は0歳では少なく、年齢とともに増加し、4歳、5歳でピークに達し、それ以降は減少する(図3)。3-6歳で全患者数の約60%を占める。

図2. 定点あたりの流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者報告数

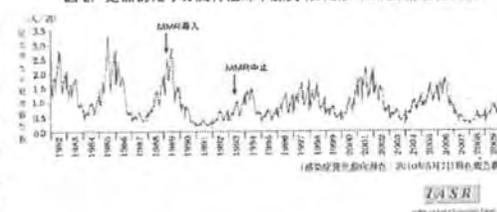
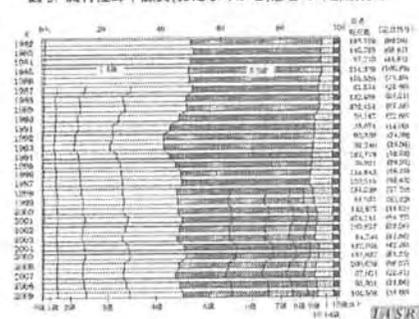


図3. 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者の年齢別分布



② 重症者数、死亡者数

おたふくかぜ患者が重症化、あるいは死に至ることはまれとされているが⁸⁾、全国約 20,000 の内科、泌尿器科、皮膚泌尿器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアンケート調査によると、2004 年 1 年間に、回収率 40.9% の時点で 1,624 人の入院例が報告された¹³⁾。

合併症併発した入院例はおたふくかぜ年齢別罹患率と一致して 5 歳をピークとしていた。診療科は 4 分の 3 を小児科が占めたが、次いで多かったのが泌尿器科で、内科、耳鼻咽喉科、産婦人科が続いた。合併症として最も多く報告されたのは髄膜炎で、次いで睾丸炎、熱性痙攣、難聴・内耳炎・内耳障害、経口摂取不良・脱水、肺炎、副睾丸炎、喉頭浮腫・呼吸困難、髄膜炎、脊髄炎等の重症の合併症例が報告された。同時におたふくかぜワクチンによる副反応で入院加療した症例も調査したが、報告数は 2004 年 1 年間に、回収率 40.9% の時点で 9 人であった¹³⁾。

2005 年も同じ医療機関に対して、同様の全国調査を実施したが、回収率 37.3% の時点で、4 歳をピークとして 2,069 人のおたふくかぜに関連した入院例が報告された。回収割合から全国でおよそ 5,000 の入院例があったと推察された。合併症の種類は、第 1 位が髄膜炎、2 位が睾丸炎、3 位熱性痙攣、4 位 難聴・内耳炎・内耳障害、5 位 肺炎であった。入院理由は、2004 年と 2005 年どちらも合併症併発が最も多かった。2 年間の調査で死亡例は報告されなかった¹³⁾。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

本疾病は 5 類感染症定点把握疾患に定められている。飛沫による気道感染のためヒト-ヒト間の伝播力は比較的強く(基本再生産数 11-14)、容易に家族内感染、施設内感染を起こす。発症者の多くが特異的な治療を施さなくても自然に治癒軽快することもあり、深刻な健康被害を被った症例の存在が一般に認知されていない。しかしながら、ムンプス脳炎やムンプス難聴などの重篤な合併症がまれならず存在する。ヒト以外にムンプスウイルスの自然宿主が存在せず、生ワクチンによる感染防御効果が高い感染症である。おたふくかぜワクチンは積極的に使用すべきとするのが世界の趨勢であり、WHO はおたふくかぜを撲滅可能な疾病としてリストしている^{14,15)}。ところが、わが国のワクチン接種率は 30% 程度であり、およそ 4 年に一度の全国規模の流行を今も繰り返している。

(2) 公共経済学的な観点

本疾病は学校保健安全法で第二種の感染症に属し、耳下腺腫脹が消失するまで学校への出席を停止とすることが定められている。なお、近年米国では唾液に含まれ不ウイルス量の検討から、学校への出席停止期間を腫脹 5 日後までとしている。そのため病気による経済的損失として治療費の他に、家族が看病等で仕事を休まざるを得ない事態も考慮しなければならない。弱毒生

ワクチンの接種費用を 1 としたときに、罹患した際に生じる損失を数字で表す benefit-cost (費用対効果) 比は、オーストリアでは 3.6、イスラエルでは 5.9、アメリカでは 6.7 と報告され、ワクチンの使用が経費節減に有効であることが示されている^{14,15)}。国内における大日らによる試算において、後遺症、死亡例の情報を検討に加えた上で、予防接種費用を 6,000 円とすると、定期接種化することによる費用対効果は 5.2 であり、諸外国と同様に高い¹⁶⁾。

(3) 諸外国等の状況

おたふくかぜは前世紀では世界中で見られる病気であった。米国では 1967 年からワクチンの使用が始まり、1977 年からは 1 歳以上の幼児の定期接種に組み入れられ、国内のおたふくかぜの発生件数は順調に減った。1986 年から 1987 年に起きた流行を契機として、ワクチンの 2 回接種が実施されるようになり、今世紀に入ってからの患者数は年間 300 例以下で、しかもヒトからヒトへの伝播はせいぜい 2-3 回で終息する程度の散発的なものに抑えこむ迄に成功した¹⁷⁾。1982 年から 14 年間 MMR ワクチンを使用したフィンランドでは 1996 年に国内発生件数 0 を達成した¹⁴⁾。

2009 年時点、世界 118 カ国で麻疹・風疹・おたふくかぜ混合(MMR)生ワクチンなどの定期接種が行なわれる様になり、ほとんどの国で 2 回接種が行われている(表 3)。それにともない世界的におたふくかぜの発生件数は激減しており、おたふくかぜの流行を繰り返しているのはエジプト、リビア以外のアフリカ諸国と日本を含む東アジア地域の一部の国だけに限られてきつつある(図 4)¹⁸⁾。

表 3. 世界のおたふくかぜワクチン定期接種回数

地域	国数	1 回接種	2 回接種	使用国
アフリカ	46	0	2	2 (4%)
南北アメリカ	35	4	31	35 (100%)
東地中海	21	1	12	13 (57%)
ヨーロッパ	53	1	52	53 (100%)
東南アジア	11	2	0	2 (20%)
西太平洋	27	3	10	13 (19%)
全体	193	11	107	118 (61%)

(WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2009 より)

図 4. おたふくかぜワクチン定期接種国



(WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2009 より)

表 4. わが国の主なおたふくかぜワクチン

ワクチン	武田薬品工業		北里研究所		阪大微生物病研究会		化学及血清療法研究所	
	単味	MMR	単味	MMR	単味	MMR	単味	M-M-R™ II
ムンプス	Torii	Torii	Hoshino-L32	Hoshino-L32	Urabe AM9	Urabe AM9	Miyahara	Jeryl-Lynn
麻疹	—	Edmonston Schwarz F18	—	Edmonston AIK-C	—	Tanabe	—	Edmonston Enders
風しん	—	To-336	—	Takahashi	—	Matsuura	—	Watar RA 273
備 考		1994年 10月17日 承認書返納		2003年 11月13日 承認書返納	中止中	中止中	休止中	Merck Sharp & Dohme 製品輸入申請中

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) おたふくかぜワクチンの種類等

① わが国の主なおたふくかぜワクチン

2010年現在、わが国で製造承認を受けているおたふくかぜワクチンには、武田薬品工業株式会社(以下、武田)、学校法人北里研究所(以下、北里)と財団法人化学及血清療法研究所(以下、化血研)の3製剤がある。それに加えて、化血研はMerck Sharp & Dohme社のMMRワクチン(M-M-R™ II)の輸入販売を申請中である(表4)。

国産MMRワクチンは武田、北里、財団法人阪大微生物病研究会(以下、微研会)が承認を得て1989年から利用された。しかし、副反応の項で説明する無菌性髄膜炎の発生頻度の問題から、1993年以降は利用が中止され、その後、武田と北里は承認書を返納した。微研会の単味及びMMRワクチンは後述する品質管理上の理由により製造が中止されている。そのため、現在はおたふくかぜ単味ワクチンのみが任意接種用ワクチンとして年間におよそ50万ドーズが出荷されているにすぎない。

② 諸外国のおたふくかぜワクチン開発の歴史

世界最初の生ワクチン株は、Hillemannらによって開発されたJeryl-Lynn株である(表5)。この株は1967年アメリカで承認され、世界でも広く用いられているワクチン株となっている。商業的にも成功したJeryl-Lynn株をさらにブラックローニングしたものRIT 4385株と呼

表 5. 世界のおたふくかぜ生ワクチン株

ワクチン株	遺伝子型	製造国	使用細胞
Jeryl-Lynn	A	米国、英国	ニワトリ胚
RIT-4385	A	米国、英国	ニワトリ胚
Rubini	A	スイス	MRC-5
Urabe-AM9	B	日本	ニワトリ胚
Torii	B	日本	ニワトリ胚
Hoshino-L32	B	日本	ニワトリ胚
Miyahara	B	日本	ニワトリ胚
NK M-46	B	日本	ニワトリ胚
Leningrad-3	D	ロシア	ニワトリ胚
L-Zagreb	D	クロアチア	ウズラ胚
Sofia-6	不明	ブルガリア	モルモット腎
S-12	H	イラン	MRC-5
BBM-18	H	スイス	MRC-5

ばれている。一方、旧ソ連邦では1974年にSmorodintevらによってLeningrad-3株が開発されている。クロアチア及び旧ユーゴスラビアではLeningrad-3株から派生したL-Zagreb株が1976年以降用いられている。これらの株は、おたふくかぜ患者から分離した株をニワトリあるいはウズラ初代胚細胞に継代して作られたものである。この他に、スイスではヒト二倍体細胞で分離後、ニワトリ初代胚細胞で継代し、再びヒト二倍体細胞に馴化したRubini株が1985年以降用いられた。また、1991年、イランではおたふくかぜ患者からアフリカミドリザルの腎細胞で分離した株をヒト二倍体細胞に馴化したS-12株が開発されている^{14,15)}。

③ わが国のおたふくかぜワクチン開発の歴史

わが国では1972年にムンプスワクチン研究会が発足し、いくつかの試作ワクチンが検討された¹⁹⁾。ヒト胎児腎細胞を用いて患者より分離後、アフリカミドリザル腎細胞で継代し、さらに発育鶏卵羊膜腔(Am)を経てニワトリ胚細胞に馴化させたのがUrabe-AM9株(表5)である。発育鶏卵羊膜腔で分離後、牛腎細胞に継代し、ニワトリ胚細胞に馴化させたのが²⁰⁾、発育鶏卵羊膜腔で分離後、低温のニワトリ胚細胞に馴化させたのが²¹⁾、Hoshino-L32株²¹⁾、アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離後、ニワトリ胚細胞に馴化させたのがMiyahara株²²⁾、アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離し、ニワトリ胚細胞とカニクイザル腎細胞で継代後、再びニワトリ胚細胞に馴化させたのがNK-M46株である²³⁾。

④ わが国における新規おたふくかぜワクチン開発の動きについて

1993年に国産MMRワクチンの定期接種が中止されて以降、新規おたふくかぜワクチン開発の試みもある。微研会はUrabe-AM9株から新たにウィルススクローニングを行い、承認申請段階から再スタートする動きを見せている。また、千葉県血清研究所(以下、千葉血)では新たに野外分離株から温度感受性を指標に弱毒株Y125株を作出し、動物実験レベルでは有望な結果を得ている²⁴⁾。

(2) おたふくかぜワクチンの特性

① 諸外国のワクチンの有効性

既に世界72ヶ国に供給され、4億ドーズ以上の接種実績をもっているJeryl-Lynn株を単味ワクチン一回接種した場合に有意な抗体上昇が期待できる割合(抗体陽転率)は、80~100%、一方、MMRワクチンとして接種した場合の抗体陽転率の平均値は、単味ワクチン接種より若干低下し73%になると報告されている。二回接種にした場合には平均抗体陽転率は、86%に上昇する。おたふくかぜワクチン接種後に、おたふくかぜを発生した患者(ワクチン不全:VF)の調査より、ワクチン接種による防御効果は75~91%と見積もられている^{14,18)}。

ロシアで用いられているLeningrad-3株の抗体陽転率は、89~98%であり、ワクチンの有効性は92~99%と見積もられている。クロアチア、スロベニア、

インドで用いられている L-Zagreb 株は、Leningrad-3 株とほぼ同等で抗体陽転率は、87~100%であり、ワクチンの有効性は 97~100%とされている²⁵⁾。

スイスで開発された Rubini 株は、抗体陽転率は 95%とされ、ヒト由来培養細胞を使う点で他のワクチンに比べて品質管理上の利点があるため多くの国々で使われた。しかし、ワクチン接種後におたふくかぜに罹患する例(VF)が多発し、その後の調査でワクチンの有効性が、6.3%あるいは 12.4%と報告されるに至った²⁵⁾。現在では過剰に弱毒化された株と考えられ、ワクチンとして用いられなくなった。

イランで開発されたヒト由来培養細胞(MRC-5)を使う S-12 株の抗体陽転率は、1~5 歳児及び大人のボランティアで 95%と報告されている²⁷⁾。S-12 株からスイスで作られた BBM-18 株は、Rubini 株と置き換えた MMR ワクチンとして試験利用された。12~24 ヶ月児に接種した場合の平均抗体陽転率は中和抗体価で 85%になり、Jeryl-Lynn 株と同等と報告された²⁸⁾。しかし、その後の試験で Jeryl-Lynn 株に対する優位性が乏しいとの理由で開発が中止された。

② わが国のワクチンの有効性

わが国で開発され承認された Urabe-AM9 株、Torii 株、Hoshino-L32 株、Miyahara 株、NK-M46 株は、いずれもほぼ同様の性状を示す^{20, 21, 22, 23, 29)}。抗体陽転率は、12~20 ヶ月児で 92~100%になる。英国とカナダで行われた調査結果では Urabe-AM9 株を MMR ワクチンとして接種した場合の平均抗体陽転率はそれぞれ 85%と 95%となり、Jeryl-Lynn 株を MMR ワクチンとして用いた場合の 81%と 85%よりもよい成績が得られている¹⁵⁾。

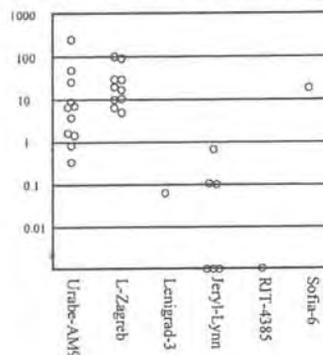
③ ワクチンの剤型および接種回数

おたふくかぜワクチンは、単味、MM(麻しん、おたふくかぜ混合)、MMR(麻しん、おたふくかぜ、風疹混合)ワクチンに加え、Merck Sharp & Dohme 社は MMR に微研会から輸入し、ライセンス生産した水痘ワクチンを加えた MMRV 4 種混合ワクチンを製品化し、欧米で用いられている^{30, 31, 32, 33, 34, 35)}。

WHO は MMR ワクチンによるおたふくかぜの予防効果は 1 回接種では十分ではなく、2 回接種を奨励している¹⁵⁾。MMR ワクチンを小児の定期接種用に導入している国々のほとんどは 2 回接種を導入している(表 3)。

近年、MMR ワクチンの 2 回目接種率が 90%を上回る地域においても青年層におたふくかぜの発生があり、欧米の一部では 3 回接種を奨励している地域もある³⁶⁾。3 回接種を実施したオランダの事例では、再感染が少ないことが報告されている³⁷⁾。3 回接種を採用した時の費用対効果比の解析はまだ無い。

図 5. 10 万人あたりの無菌性髄膜炎発生



(3) おたふくかぜワクチンの副反応

① 諸外国のワクチンの副反応

おたふくかぜワクチンの軽度な副反応として、接種後 24 時間以内の接種部位の痛みがある。これらのほとんどは一過性で何も処置をしなくても消失する。また、接種後 10~14 日後に微熱あるいは軽度の耳下腺腫脹を呈する可能性があるが(1~2%)、特に治療を必要とすることはない²³⁾。この他に、頻度は高くないが、発疹、痒みあるいは紫斑が現れることもある(1%以下)。感音性難聴、睾丸炎、急性筋炎が起こることもあるが、きわめてまれである^{3, 38)}。

一方、入院加療が必要なおたふくかぜワクチンの副反応として、無菌性髄膜炎が起こり得る(表 1)。ワクチン接種後 2~3 週間目に髄液中の細胞数の増多が認められ、それに伴い発熱、頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状が出現する。無菌性髄膜炎の重症度は自然感染例とワクチン接種例で変わらない。無菌性髄膜炎の治療方法は自然感染時と同様である。一般に予後はどちらも良好である。

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は、調査方法、地域によっても差があるが、概ね接種されたワクチン株によって決まっている(図 5)²⁵⁾。Jeryl-Lynn 株は 10 万人あたり 0~1 件程度(接種者 370 万人)、RIT 4385 株は 10 万人あたり 0 件(接種者 150 万人)、Leningrad-3 株では 10 万人あたり 0.06 件(接種者 5000 万人)となっている。一方、Leningrad-3 株から派生したにもかかわらず L-Zagreb 株は 10 万人あたり 5~100 件(接種者 370 万人)に達する。いずれのワクチンも自然感染時の発生頻度が 1~10%であるのに比べてワクチン接種時の頻度は 0.001 以下~0.3%と低い(図 5)³⁸⁾。

表 6. おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎発生頻度

MMR ワクチンウイルス株	統一株	武田自社株	北里自社株	微研会自社株
	Urabe-AM9 AIK-C To336	Torii Schwarz To336	Hoshino-L32 AIK-C Takahashi	Urabe-AM9 CAM-70 Matsuura
対象数	104,652	87,236	208,970	74,745
無菌性髄膜炎発生数	165	72	111	4
発生頻度	0.16 %	0.08 %	0.05 %	0.005 %

(MMR ワクチン接種後の無菌性髄膜炎研究班集計より)

ウイルス株	国産単味ワクチン			野生株
	武田 Torii	化血研 Miyahara	北里 Hoshino-L32	
対象数	7,850	6,758	6,847	1,051
無菌性髄膜炎発生数	5	2	3	13
発生頻度	0.06 %	0.03 %	0.04 %	1.24 %

(厚生労働科学研究 医薬品安全総合事業 永井らの報告 2004 より)³⁸⁾

② わが国のワクチンの副反応

わが国でおたふくかぜワクチンの副反応として無菌性髄膜炎が大きく問題とされたのは、欧米に習って1989年4月から国産MMRワクチンが定期接種に組み入れられた以降である^{39,40)}。1981年から国産おたふくかぜワクチンが使われていたが、接種数が少なかったこと、当時の技術では自然感染ウイルスとワクチン接種ウイルスの識別が技術的に困難であったことから、副反応としての無菌性髄膜炎が問題にされた形跡は無い。

1989年当時、わが国では、おたふくかぜワクチン5種に加えて、麻疹ワクチン4種、風疹ワクチン5種が認可されていた。そこで、国産MMRワクチンには実績のあるワクチン株として、おたふくかぜワクチンに微研会のUrabe-AM9株、麻疹ワクチンに北里AIK-C、風疹ワクチンに武田のTo336株を含んだMMRワクチン統一株で使用がはじまった。定期接種化とともに無菌性髄膜炎の発生が表面化し、その頻度は0.16%(接種者約10万人)に達した(表6)²⁹⁾。原因がワクチンウイルスであることを証明することも技術的に可能になっていた¹⁰⁾。MMRワクチンに含まれる麻疹ウイルス成分が免疫抑制を起こし、それがムンプスウイルスと混合されことによりムンプスウイルス成分の副反応が強くなる可能性が指摘され、統一株MMRワクチンの使用を中止し、ワクチン製造所独自の麻疹、おたふくかぜ、風疹ワクチンを混合した自社株MMRワクチンの使用が選択された。しかし、Hoshino-L32株使用によるMMRワクチン自社株(北里)の髄膜炎発生頻度は0.05%(接種者約21万人)、Torii株使用によるMMRワクチン自社株(武田)では、0.08%(接種者約9万人)となり、大きな改善は見られなかった(表6)⁴¹⁾。他の国産ワクチン株であるMiyahara株(化血研)、NK-M46株(千葉血)についても髄膜炎発生頻度に差異がなかった。1993年、定期接種開始後わずか4年で国産MMRワクチンの定期接種は中止された。この間のワクチン接種による健康被害者として死亡一時金受給者3名、障害児養育年金4名、医療費医療手当1,032名があった。

おたふくかぜワクチンはその後、単味の任意接種ワクチンとして利用されている。2004年、おたふくかぜワクチン単味接種後の副反応調査が厚生科学研究医薬品安全総合事業でおこなわれた⁴²⁾。無菌性髄膜炎の発生頻度は0.03~0.06%であり、どの国産単味ワクチンもMMRワクチン時と大差がなかったことから、無菌性髄膜炎の発生は、他のワクチン株成分と混合した結果生じたものではなく、おたふくかぜワクチンそれ自身によって起こることが確認された(表5)⁴³⁾。

(4) 国産おたふくかぜワクチンの問題点

わが国のおたふくかぜワクチンは、ムンプスワクチン研究班が組織され、先行するJeryl-Lynn株に追いつく意気込みで開発が進められた^{39,41)}。しかし、おたふくかぜワクチンとしてUrabe-AM9株を含む国産MMRワクチン統一株の無菌性髄膜炎頻度は0.16%で、ムンプスウイルス自然感染(1%以上)に比べて低いものの、麻疹単味ワクチンには無い副反応であったため混乱が生じ、国産MMRワクチンを麻疹の定期接種ワクチンとして使う事は中止された。

ところで、Urabe-AM9株を含む国産MMRワクチン自社株(微研会)が使われたところ、無菌性髄膜炎の発生頻度は0.005%(接種者約7万人)と激減し、副反応の少ないワクチンであることが示された(表5)。微研会のMMRワクチン自社株は安全性の点で優れていたが、このことが逆に混合された他の麻疹、風疹ワクチン成分との相性で片付けられないワクチンの品質管理上の問題を生んだ⁴¹⁾。なぜワクチン品質上の差が生じたのかの理由が明らかでないため、微研会のUrabe-AM9株を含むおたふくかぜワクチンの製造・販売は中止されている。

(5) 海外おたふくかぜワクチンの問題点

① ワクチンの免疫持続期間について

米国は既に述べた様にMMRワクチンの2回接種により順調におたふくかぜ患者が減少していたが、2005年12月からアイオワ州を中心におたふくかぜが発生し、総患者数は6,584名に達した(図6)。アイオワ州の調査によると罹患者の51%はワクチンの2回接種者で、12%は1回接種者であった。ワクチンの有効性に疑問を抱かせる結果であるが、(1)感染の広がりが状況を調査するとワクチンを2回接種している人は1回接種の人より、また、1回接種をしている人はまったく接種を受けていない人より罹患者率が低い事、更に(2)ワクチン接種者の罹患者年齢層は18~24歳が最も多く、乳幼児にはほとんど罹患者が出なかったことから、CDCはJeryl-Lynn株は未だにワクチンとして有効であるが、接種後長期間経過し抗体価が低下したために発生したと結論し、ワクチン未接種者及び接種後長期間経過者に対してワクチン接種を行う対策を実施してこの時の流行は終息へと向かった¹⁷⁾。

さらに、2009年7月、英国旅行から帰国した11歳男児を初発例として米国ニューヨーク州、ニュージャージー州及びカナダのケベック州で4,000人を越える大規模な集団発生がおこった^{36,45)}。現在、米国、カナダの一部の州では17~26歳の青年層を対象にMMRワクチンのCatch-Upあるいは3回目接種プログラムが実施されている。

2005~2006年及び2009年に米国で流行したムンプスウイルスは、すべて遺伝子型Gに属し、ヨーロッパで1990年代半ばごろから分離された比較的新しいウイルスである。G遺伝子型ウイルスは今や我が国でも分離されており世界的流行株となっている^{46,47)}。2005~2006年及び2009年の米国での流行は、ワクチン免疫の持続期間が新型株に対して短くなっている可能

図6. 米国の流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)発生患者数



性を示している。

2004~2005年にかけて英国でもG遺伝子型ムンプスウイルスの流行があり、米国を凌ぐ7万5千人の患者がでていた⁴⁸⁾。英国はMMRワクチン接種により自閉症が発症するという風評によりワクチン接種率が低く、罹患者の67%がワクチン非接種者であったため米国とは状況が異なる。しかし、ワクチン接種者でも15~24歳で罹患するという状況が見られ、その点では米国の場合と類似している⁴⁸⁾。

Jeryl-Lynn株の遺伝子型はAに、わが国のワクチン株はいずれもBに分類される(表5)。B遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体はB遺伝子型ウイルスと同程度にG遺伝子型ウイルスも中和できるが、A遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体はG遺伝子型ウイルスに対する中和能が若干落ちることが報告されている⁴⁹⁾。ムンプスウイルスの血清型は現状では1つであるが、麻疹ウイルスで指摘されている様にワクチンの遺伝子型がその有効性に影響している可能性は否定できない⁴⁷⁾。

② 海外おたふくかぜワクチンの輸入と問題点

Merck Sharp & Dohme社のM-M-RTM IIワクチンは化血研が製品輸入を指し、承認申請を行っている(表4)。M-M-RTM IIワクチンには安定剤として加水分解ゼラチン(2.9%)及びヒト血清アルブミン(0.06%)が含まれている。日本では、ゼラチンによるアナフィラキシーが1994年頃より問題となり、1996年にはDTaPワクチンからゼラチンが除かれた経緯がある。現在の国内ワクチンには、ゼラチン、加水分解ゼラチンのどちらも含まれていない。Merck Sharp & Dohme社はM-M-RTM IIワクチンが世界72ヶ国で4億ドース以上の接種実績があるにもかかわらず、特に2回目の接種でアナフィラキシーの頻度が上昇するという知見が得られていないので、ワクチン中に含まれる加水分解ゼラチンは日本国内で問題となった高分子ゼラチンと比べて免疫原性が低く、加水分解ゼラチンが原因でアナフィラキシーをおこす可能性は低いとしている。しかし、わが国では1989年から生後3~24ヶ月児に高分子ゼラチンを含むDTaPワクチンの接種が開始され、1996年にワクチンからゼラチンが除かれるまでの間にゼラチン感作世代を生み続けた事情がある。既に感作されている者に対して加水分解ゼラチンがアレルギー反応を惹起しないというデータは無い。

M-M-RTM IIワクチン接種後は通常発熱を伴うと添付書類に書かれている。米国で行われた試験では、39.0℃以上の発熱が6%に認められ⁵⁰⁾、わが国で行われた化血研による健康小児を対象に行ったM-M-RTM IIワクチンの臨床第II層試験では、37.5℃以上の発熱が56.4%程度、そのうち39.0℃以上の発熱は23.8%に認められた⁵¹⁾。発熱のピークは、麻疹ウイルスの潜伏期間と一致する接種後10日前後であることから、その原因が主にM-M-RTM IIワクチン中の麻疹ウイルスに由来すると考えられる。一方、国産の麻疹あるいはMRワクチン接種後の発熱は武田の添付書類によると接種後5~14日を中心に37.5℃以上が20%程度、39.0℃以上の発熱は3%程度と記載されている。また、厚生労働省が集計した予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分に

は2,708人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が8.4%(227例)⁵²⁾、同後期分には2,450人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が6.9%(169例)と報告され⁵³⁾、いずれの場合もM-M-RTM IIワクチンより低い。

わが国においては、一般に発熱率の高いワクチンに対しては、接種者、被接種者共に抵抗感があるとされている。そのため、国産麻疹ワクチンの開発も発熱率の低いワクチンを目指して行われた経緯がある。たとえば1960年代初めの麻疹Endersワクチン(Edmonston株)、伝研・松本ワクチン(杉山株)、微研・奥野ワクチン(豊島株)では、発熱率95%であった。1960年代後半のSchwarz、CAM、CAM-CEFワクチンでそれが50%台に下がり、現在のCAM-70、Schwarz FF8、AIK-Cワクチンに至りようやく社会的に受け入れられるようになったとされている。この点から言うとM-M-RTM IIワクチンに含まれる麻疹ワクチンは一世代前の日本のワクチンと同じである。

(6) 需要と供給の見込み

① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度約61.3万本(実績)、2010年度68万本(見込み)である。

② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

1 参考文献

2
3 1. 庵原俊昭：おたふくかぜワクチン、ワクチンの事典(日本ワクチン学会編集),
4 p119-131, 朝倉書店, 2004
5 2. 木村三木夫：ムンプスの臨床と予防接種。臨床とウイルス 8:258-270, 1980
6 3. 庵原俊昭 任意接種対象疾患 おたふくかぜワクチン、臨床と微生物
7 32:481-484, 2005
8 4. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H; Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group.
9 An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J.*
10 28:173-175, 2009
11 5. 青柳憲幸 他：ムンプス難聴、小児科 37(11)：1273-1279, 1996
12 6. 川島慶之 他：流行性耳下腺炎(ムンプス)と難聴、小児内科 37(1)：63-66,
13 2005
14 7. 橋本裕美：ご存知ですか?「ムンプス難聴」、チャイルドヘルス 9(7):524-528,
15 2006
16 8. 千葉峻三：〈4 類感染症〉定点把握 流行性耳下腺炎、日本医師会雑誌 臨時
17 増刊 122(10) :220-224, 1999
18 9. 菱山美智子 他：ムンプスウイルスの補体添加中和試験に関する研究、臨床
19 とウイルス 12:74-80, 1984
20 10. Takeuchi K. et al: Variations of nucleotide sequences and transcription of the SH
21 gene among mumps virus strains, *Virology* 18 1:364-366, 1991
22 11. 加藤 篤：広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査 ムンプスウイルス 日
23 本臨床(第7版)3、389-393, 2010
24 12. 永井正規 他、疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研
25 究報告書 (-その9-)、感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報お
26 よび全国年間罹患数の推計、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染
27 症研究事業)「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研
28 究(研究代表者:谷口清州)、平成20年度報告書:p70-71, 2009
29 13. 多屋馨子他、水痘・帯状疱疹、ムンプスに関する臨床疫学的研究、厚生労
30 働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、
31 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
32 (研究代表者:岡部信彦)」、平成 15 年度～平成 17 年度総合研究報告書:
33 p80-88, 2006.
34 14. "Mumps virus vaccines". WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*,
35 76:346-355, 2001
36 15. "Mumps virus vaccines". WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*,
37 82:50-59, 2007
38 16. 大日康史 他：ムンプスの疾病負担と定期接種化の費用対効果分析。厚生労
39 働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、
40 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
41 研究代表者:岡部信彦)」、平成15年度～平成17年度総合研究報告書:p144-154,
42 2006.
43 17. Anderson LJ: Mumps Outbreak, United States 2006. NVAC meeting, CDC, 2006

1 18. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A: Mumps and mumps vaccine: a global
2 review. *Bulletin of the World Health Organization*, 77:3-14, 1999
3 19. 宍戸亮、他：1972年度ムンプスワクチン開発に関する研究報告、ムンプスワ
4 クチン研究会、1973
5 20. 星野正雄、他：弱毒ムンプスウイルス鳥居株(武田)の開発に関する研究。I
6 ムンプスワクチン株(鳥居株)の開発とその生物学的性状の解析。臨床とウイ
7 ルス 9:323-330, 1981
8 21. Sasaki K, et al. Studies on the development of a live attenuated mumps virus
9 vaccine. I. Attenuation of the Hoshino 'wild' strain of mumps virus. *Kitasato Arch*
10 *Exp Med* 49(1-2):43-52, 1976.
11 22. 吉川ひとみ、他：弱毒おたふくかぜ宮原株ワクチン(化血研)の開発に関する
12 研究。I. 弱毒おたふくかぜ宮原株ワクチン(化血研)の生物学的性状。臨床と
13 ウイルス 12:200-206, 1984
14 23. 齊加志津子、他：弱毒おたふくかぜワクチン(千葉血清)の開発に関する研究。
15 I. NK-M46 株の開発とその生物学的性状。臨床とウイルス 13:367-375, 1985
16 24. Saika, S., M. Kidokoro, H. Kubonoya, K. Ito, T. Ohkawa, A. Aoki, N. Nagata, and
17 K. Suzuki. Development and biological properties of a new live attenuated mumps
18 vaccine. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 29:89-99, 2006
19 25. McLean, M: The relative clinical safety of different mumps vaccine strains: A
20 review for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety W.H.O. , 2003
21 26. Odisseev H, Gacheva N. Vaccinoprophylaxis of mumps using mumps vaccine,
22 strain Sofia 6, in Bulgaria: *Vaccine*. 12:1251-1254, 1994
23 27. Sassani A, Mirchamsy H, Shafiyi A, Ahourai P, Razavi J, Gholami MR,
24 Mohammadi A, Ezzi A, Rahmani M, Fateh G, Paravandi T: Development of a new
25 live attenuated mumps virus vaccine in human diploid cells. *Biologicals*.
26 19:203-211, 1999
27 28. Feiterna-Sperling C, Bronnimann R, Tischer A, Stettler P, Durrer P, Gaedicke G.
28 Open randomized trial comparing the immunogenicity and safety of a new
29 measles-mumps-rubella vaccine and a licensed vaccine in 12- to 24-month-old
30 children: *Pediatr Infect Dis J.* 24:1083-1088, 2005
31 29. 宍戸亮：ムンプスワクチン。臨床とウイルス 8:319-326, 1980
32 30. CDC. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization
33 Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine.
34 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:258-60, 2008.
35 31. Gillet, Y., G. C. Steri, U. Behre, J. P. Arsene, X. Lanse, K. Helm, S. Esposito, N.
36 Meister, M. G. Desole, M. Douha, and P. Willems. Immunogenicity and safety of
37 measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of
38 varicella vaccine in children aged 15 months-2 years or 2-6 years primed with
39 measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. *Vaccine* 27:446-53, 2009.
40 32. Goh, P., F. S. Lim, H. H. Han, and P. Willems. Safety and immunogenicity of early
41 vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella
42 (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection* 35:326-33,
43 2007.
44 33. Hammerschmidt, T., H. Bisanz, and P. Wutzler. Universal mass vaccination against
45 varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose
46 schedule: an economic analysis. *Vaccine* 25:7307-7312, 2007.

- 1 34. Nolan, T., P. McIntyre, D. Robertson, and D. Descamps. Reactogenicity and
2 immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-
3 (MMRV) vaccine. *Vaccine* 21:281-289, 2002.
- 4 35. Reuman, P. D., M. H. Sawyer, B. J. Kuter, and H. Matthews. Safety and
5 immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella
6 vaccine and PedvaxHIB vaccines in healthy children twelve to eighteen months old.
7 The MMRV Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 16:662-667, 1997.
- 8 36. CDC. Update: mumps outbreak - New York and New Jersey, June 2009-January
9 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:125-129, 2010.
- 10 37. J Whelan, R. v. B., K Greenland, E Fanoy, M Khargi, K Yap, H Boot, N Veltman,
11 C Swaan, A van der Bij, H de Melker, S Hahné. Ongoing mumps outbreak in a
12 student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010.
13 *Eurosurveillance* 15:4, 2010.
- 14 38. Clements C.J. ed: Adverse events following measles, mumps and rubella vaccines.
15 *In Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of*
16 *adverse events following immunization. Department of Vaccines and Biologicals*
17 *WHO, 2000*
- 18 39. 宍戸亮: おたふくかぜワクチンと開発の経緯. *臨床とウイルス* 3:249-257,
19 1980
- 20 40. 境春美、木村三木夫: MMRワクチン. *臨床とウイルス* 19:244-254, 1991
- 21 41. 木村三木夫、他: わが国における自社株および統一株MMRワクチンに関す
22 る研究. *臨床とウイルス* 23:314-340, 1995
- 23 42. 永井崇雄 他: ムンプスワクチンの副反応調査(最終報告)、厚生労働科学
24 研究医薬品等医療技術リスク評価研究事業 安全なワクチン確保とその接
25 種方法に関する総合的研究 平成15年度研究報告書 p306-316
- 26 43. Nagai, T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K,
27 Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, Ochiai H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S,
28 Igarashi M, Kase T, Okuno Y, Nakayama T., A comparative study of the
29 incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and
30 monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 25: 2742-2747, 2007
- 31 44. 宍戸亮、他: 1972年度ムンプスワクチン開発に関する研究報告、ムンプスワ
32 クチン研究会、1973
- 33 45. Mumps Outbreak -- New York, New Jersey, Quebec, 2009 CDC *MMWR* Vol 58
34 No 45 ;1270-1274 November 20, 2009
- 35 46. Jin L, Rima B, Brown D, Orvell C, Teclé T, Afzal M, Uchida K, Nakayama T,
36 Song JW, Kang C, Rota PA, Xu W, Featherstone D: Proposal for genetic
37 characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the
38 nomenclature. *Arch Virol*. 150:1903-1909, 2005
- 39 47. 木所 稔: おたふくかぜの再感染と vaccine failure の基礎、臨床とウイルス
40 36:39-49, 2008
- 41 48. "Mumps epidemic-United kingdom, 2004-2005". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*
42 55:173-175. CDC, 2006
- 43 49. Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T,
44 Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki
45 E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in
46 Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol*. 273:97-104, 2004

- 1 50. LeBaron WC, Bi D, Sullivan JB, Beck C, Gargiullo P, Evaluation of potentially
2 common adverse events associated with the first and second doses of
3 measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 118:1422-1430, 2006
- 4 51. 木村三生夫・平山宗宏・堺春美 編、予防接種の手引き第八版、pp177-pp187、
5 近代出版、2000
- 6 52. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分、
7 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-1.txt>
- 8 53. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成19年度後期分、
9 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-2.txt>

11 <作成>

12 国立感染症研究所

13 ウイルス第三部

14 加藤 篤 (室長)

15 木所 稔 (主任研究官)

16 久保田 耐 (主任研究官)

17 竹田 誠 (部長)

18 感染症情報センター

19 多屋馨子 (室長)

20 山下和予 (主任研究官)

21 大日康史 (主任研究官)

22 岡部信彦 (センター長)

24 <協力>

25 予防接種推進専門協議会

26
27

ポリオワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

目次

1. 対象疾患の基本的知見	2
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ 病原体の生態	
(2) 我が国の疫学状況	10
<我が国の状況>	
① 患者数	
② 重症者数、死亡者数等	
(3) 諸外国における状況	12
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	12
(2) 公共経済学的な観点	14
(3) 各国の状況	14
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類等	16
(2) ワクチンの特性	17
(3) 需要と供給の見込み	17

1 1. 対象疾患の基本的見聞

2 (1) 疾患の特性

3 ポリオワクチンは、急性灰白髄炎(ポリオ)予防のためのワクチンであり、2
4 種類のワクチン、経口生ポリオワクチン(Oral Poliovirus Vaccine; OPV)およ
5 び不活化ポリオワクチン(Inactivated Poliovirus Vaccine; IPV)が実用化さ
6 れている。しかし、わが国において国産 IPV は依然承認されていない。

7 ① 臨床症状等

8 急性灰白髄炎(ポリオ)は、ポリオウイルス(1型、2型、3型)の中樞
9 神経への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、一般的には、“
10 脊髄性小児麻痺”と呼ばれることも多い。典型的な麻痺型ポリオ症例では、
11 ポリオウイルス感染による下位運動神経細胞(脊髄前角細胞)の不可逆的障
12 害により急性弛緩性麻痺を呈する¹⁻³⁾。腰髄の侵される頻度が最も高いため、
13 臨床症状としては下肢の麻痺がよく知られている。初期症状として、全身倦
14 怠感、頭痛、吐き気、発熱、便秘、肩こり、手足の痛み、等が報告されてお
15 り、軽症例では軽い感冒症状または胃腸症状のみで回復する。髄膜炎症状の
16 みで麻痺を来さない場合もあるが、麻痺型ポリオ症例の多くは、数日間の高
17 熱に続いて、非対称性に四肢の弛緩性麻痺を呈する。罹患部位の腱反射は減
18 弱ないし消失し、知覚感覚異常は伴わない^{1,2,4)}。また、ポリオでは罹患部位
19 の筋萎縮が病初期から著明なことが特徴である。重篤な場合、呼吸筋麻痺や
20 球麻痺等により死亡する場合もある。発症後、筋力低下、筋緊張低下及び筋
21 肉萎縮が永続的な後遺症として残る。

22 ポリオウイルスは、感染初期には上気道からの飛沫を介して、より一般的
23 には、感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝
24 播する¹⁾。ポリオウイルスは、咽頭、扁桃、頸部リンパ節および小腸の細胞
25 に感染し、腸管感染成立後、ウイルス血症を経て、血液脳関門を介した侵入、
26 あるいは、神経軸索を介した伝達により中枢神経組織へ侵入する。ポリオウ
27 イルス感染から麻痺発症までの潜伏期間は、3日~1ヶ月強の期間、通常は
28 4~10日程度とされている¹⁾。

29 我が国では、ポリオは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関
30 する法律」(感染症法)による二類感染症に指定されており、診断した医師は
31 直ちに保健所に届け出る必要がある²⁾。経口生ポリオワクチン接種によるワ
32 クチン関連麻痺(vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP)による
33 ポリオも届け出の対象となる。ワクチン接種者からの二次感染による VAPP
34 についても留意する必要があるが、この場合、本人に経口生ポリオワクチンの
35 内服歴がなくても VAPP として届け出の対象となる⁵⁾。ポリオの典型的な臨
36 床症状である急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis; AFP)は、ポリオ
37 ウイルス感染以外の要因によっても発症する場合があるので、糞便検体から
38 のポリオウイルス分離・同定・遺伝子解析等による実験室診断がポリオ確定
39 診断のために重要である⁶⁾。世界保健機関(World Health Organization; WHO)
40 が、世界ポリオ根絶計画を開始した1988年当時、125カ国余において毎年
41 35万人程度のポリオ症例が発生していたと推定されているが(図1)、2009
42 年の野生株ポリオウイルスによるポリオ確定症例数は世界全体で1606症例

と報告されている(表1、2010年5月11日現在)⁷⁾

図1 ポリオ症例数の世界的な推移

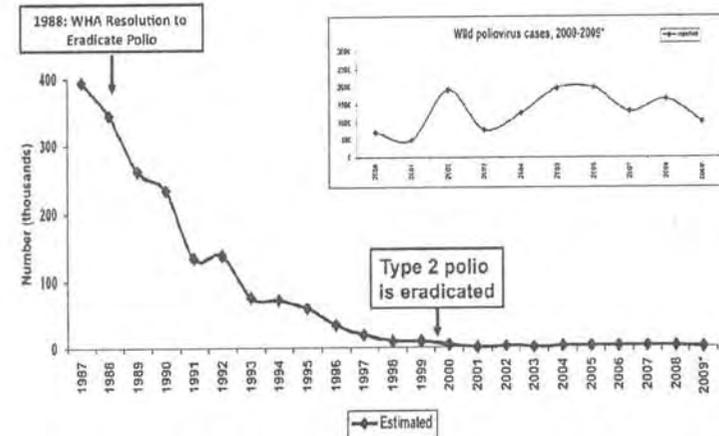


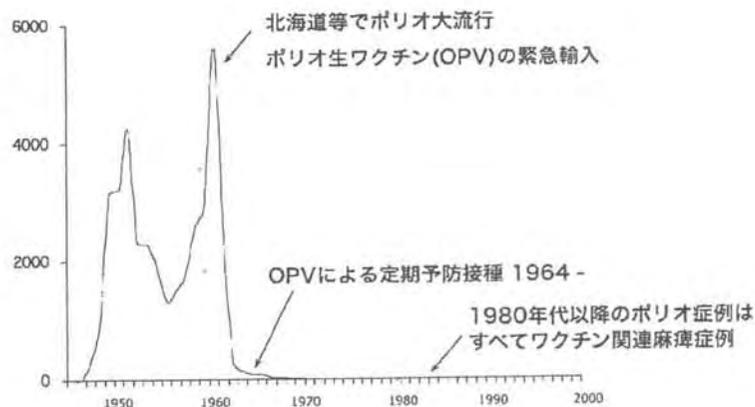
表1 2000-2010年における野生株ポリオ確定症例数(おもな流行国)

Country or territory	Wild virus confirmed cases										Date of most recent type 3	Date of most recent type 1		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009			2010	
Pakistan	159	119	50	103	53	28	40	32	117	80	10	18	18-Apr-10	24-Apr-10
India	265	268	1600	226	134	66	676	874	559	741	40	20	21-Apr-10	07-Feb-10
Nigeria	28	56	292	355	799	820	1129	245	793	268	243	3	19-Mar-10	18-Apr-10
Tajikistan*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15-Mar-10	15-Apr-10
Algeria†	27	11	10	6	4	9	31	17	31	36	7	8	09-Apr-10	06-Jan-10
Senegal†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	NA	07-Apr-10
Niger***	2	6	0	40	26	10	11	11	12	16	13	2	01-Apr-10	26-May-09
Angola**	65	1	0	0	0	10	2	8	29	29	4	2	17-Nov-08	22-Mar-10
Chad**	4	0	0	28	24	2	1	22	37	64	1	12	16-Mar-10	18-Nov-08
Mali	0	0	0	0	19	3	0	0	1	2	1	1	NA	06-Mar-10
Liberia*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	1	NA	03-Mar-10
Sierra Leone*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	4	NA	20-Feb-10
Neurontin®	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	20-Feb-10
Nepal**	4	0	0	0	0	4	5	5	6	0	0	1	18-Oct-08	19-Feb-10

現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がいまだに継続しているポリ
オ常在国は、パキスタン、アフガニスタン、インド、ナイジェリアの4ヶ国
となっている。しかし、残されたポリオ常在国は、それぞれ解決困難な地域
問題を有しており、近い将来にポリオフリーを達成できるか予断を許さない
8)。

1 日本では1960年代中頃までに、ポリオ流行はほぼ終息し、1981年以降、
 2 国内では野生株によるポリオ症例は報告されていない(図2)。そのため、近
 3 年確認されている国内のポリオ患者は、すべてOPVの副反応によるVAPP症
 4 例である(表2)^{9,10)}

図2 日本のポリオ症例数の推移 (1947年～)



7 ポリオウイルス持続感染症例が、先天性免疫不全患者等において報告され
 8 ているが、ポリオウイルスが持続感染することは、きわめてまれである^{3,11)}。
 9 ポリオ罹患者が、ポリオ発症から長期間ののち(通常数十年後)、筋力の低下
 10 や萎縮、手足のしびれ、筋肉痛等の症状を呈するポストポリオ症候群を発症
 11 することが知られている^{4,12)}。ポストポリオ症候群の発症率は症候群の定義
 12 等により異なるが、ポリオ罹患者のうち、28.5%から64%が発症すると報告
 13 されている¹³⁾。

表2 年次別定型ポリオウイルス患者数 (1962-2007)

YEAR	NO. OF CASES			NO. OF CASES WITH INDICATED SEROTYPES							
	Total	Attempted for Virus Isolation	Poliovirus Positive Cases								
				1	2	3	1,2	1,3	2,3	1,2,3	
1962	63	27	0	-	1	3	-	-	-	2	-
1963	20	19	3	-	-	3	-	-	-	-	-
1964	25	17	8	-	2	2	-	-	-	4	-
1965	27	18	8	1	1	2	-	-	1	3	-
1966	21	15	9	-	2	5	-	-	-	2	-
1967	16	16	8	-	2	3	-	-	-	3	-
1968	13	12	10	1*	6	2	-	-	-	1	-
1969	14	13	8	1	4	2	-	-	-	1	-
1970	5	5	3	-	2	1	-	-	-	-	-
1971	2	2	2	-	1	1*	-	-	-	-	-
1972	2	2	2	-	1	-	-	-	-	1	-
1973	6	6	5	-	4	1	-	-	-	-	-
1974	3	3	2	-	2	-	-	-	-	-	-
1975	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1
1976	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1977	2	2	2	-	2	-	-	-	-	-	-
1978	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
1979	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
1980	4	4	4	1*	1	-	-	-	-	2	-
1981	4	4	2	-	1	-	-	-	-	1	-
1982	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1983	2	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-
1984	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1985	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
1986	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
1987	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1988	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1989	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	25
1990	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1991	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
1992	2	2	2	-	-	2	-	-	-	-	-
1993	3	3	3	-	2	1	-	-	-	-	-
1994	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
1995	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1996	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1997	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
1998	2	2	2	1	-	1	-	-	-	-	-
1999	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
2000	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
2001	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	3	3	3	-	-	2	1	-	-	-	-
2004	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
2006	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	3	3	3	-	-	1	-	-	-	2	-

* NON-VACCINE-LIKE

平成19年度感染症流行予測調査報告書、ポリオ2010⁹⁾

② 不顕性感染

免疫を持たないヒトが野生株ポリオウイルスに感染した場合、無症状、軽度の症状、無菌性髄膜炎から麻痺を伴うポリオまで、さまざまな症状を呈する。他の多くのエンテロウイルス感染同様、すべてのポリオウイルス感染者が発症するわけではなく、感染者の多く(90%以上)は無症状で推移し、発症者の多く(4 - 8%程度)は軽い感冒症状または胃腸症状のみで回復する¹⁻⁴⁾。通常、感染者の1%以下が典型的な麻痺型ポリオを呈する^{3,11)}。自然感染やポリオワクチン接種によりポリオウイルスに対する免疫が誘導された個人あるいはヒト集団において、ウイルス排出効率や感染伝播効率の低下が認められるが、不顕性感染によるポリオウイルス感染伝播を完全に遮断するのは困難であると考えられている。

③ 鑑別を要する他の疾患

ポリオウイルス感染症の疾患サーベイランスの世界的標準手法として、AFP サーベイランスが、広く用いられている。AFP は、ポリオウイルス感染以外により発症する場合があるので、実験室診断によるポリオウイルス分離・同定に基づく確定診断が必須である⁶⁾。ポリオ以外によるAFP発症の原因として、ギランバレー症候群、急性非ポリオ性ウイルス性脊髄炎、横断性脊髄炎、急性ウイルス性筋炎・関節炎、等が知られている^{4,6)}。我が国では、ギランバレー症候群等、ポリオウイルス感染以外によるAFPの多くは、神経学的検査や臨床経過により鑑別されている。このため、しばしば実験室診断を実施すべき症例において適切な便検体採取の遅れにつながることもあり、ポリオ確定診断がなされていないAFP症例が認められる。VAPP 疑い症例の場合、発症前のワクチン接種歴が、麻痺発症との関連性の特定のために重要な情報となる。VAPP は通常、OPV 接種後1ヶ月以内に発症することが多いが、免疫不全患者等では、OPV 接種後長期間を経て発症する場合もある¹¹⁾。

④ 検査法

発症後できるだけ速やかに、24時間以上の間隔をあけて、少なくとも2回以上便検体を採取し、いずれかひとつの便検体でもポリオウイルスが検出された場合は確定例として届け出る^{2,5)}。直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液からポリオウイルスが検出された場合も、検査陽性として、ただちに届け出を行う⁵⁾。細胞培養によりウイルスを分離した後、ポリオウイルスの同定を行なう^{2,6)}。ポリオウイルスが分離された場合、弱毒化生ワクチンに由来するポリオウイルスなのか、野生株なのかを判別する。OPVの副反応によるポリオについても、臨床症状からポリオ様疾患が疑われる場合は、発症後できるだけ速やかに糞便検体を採取し、ウイルス分離同定により確定診断を行う必要がある²⁾。ポリオ生ワクチンの2次感染者(接触者におけるVAPP、ワクチン接種児の家族以外も対象)の可能性についても留意する⁵⁾。

ポリオウイルス実験室診断の世界的標準手法では、RD細胞およびL20B細胞の2種類の細胞を用いてウイルス分離を行い、中和法等によりポリオウイルス血清型の同定を行う⁶⁾。血清型を同定したポリオウイルス分離株につい

て、遺伝子あるいは抗原性の違いによりワクチン株と野生株ポリオウイルスを判別する型内鑑別試験を行う⁶⁾。型内鑑別試験で、非ワクチンポリオウイルス株と判別された場合、カプシドVP1全領域の塩基配列解析による確認試験を行う。親株であるOPV株と比較し1.0%以下の塩基置換であれば一般的なワクチンウイルス、1.0 - 15%であればワクチン由来ポリオウイルス(vaccine-derived poliovirus; VDPV)とされる^{3,6)}。VP1領域の塩基配列が15%以上OPV株と異なる場合は、野生株ポリオウイルスの可能性が高いので、疫学的背景を考慮の上、地域固有のポリオウイルスであるか輸入症例であるか、分子系統解析により検討する。適切に採取された残存麻痺患者の糞便検体等からポリオウイルスが分離された場合、ポリオ確定症例となり、分離されたポリオウイルスが通常のポリオワクチン株と同定された場合はVAPPの可能性を検討する。

⑤ 治療法

ポリオウイルスを含むエンテロウイルス治療のための抗ウイルス薬は実用化されておらず、入手可能なポリオの治療薬は存在しない。そのため、発症後のポリオ治療は対症療法のみとなる。重症例については気管切開・挿管・補助呼吸等が必要とされる場合がある。

⑥ 予防法

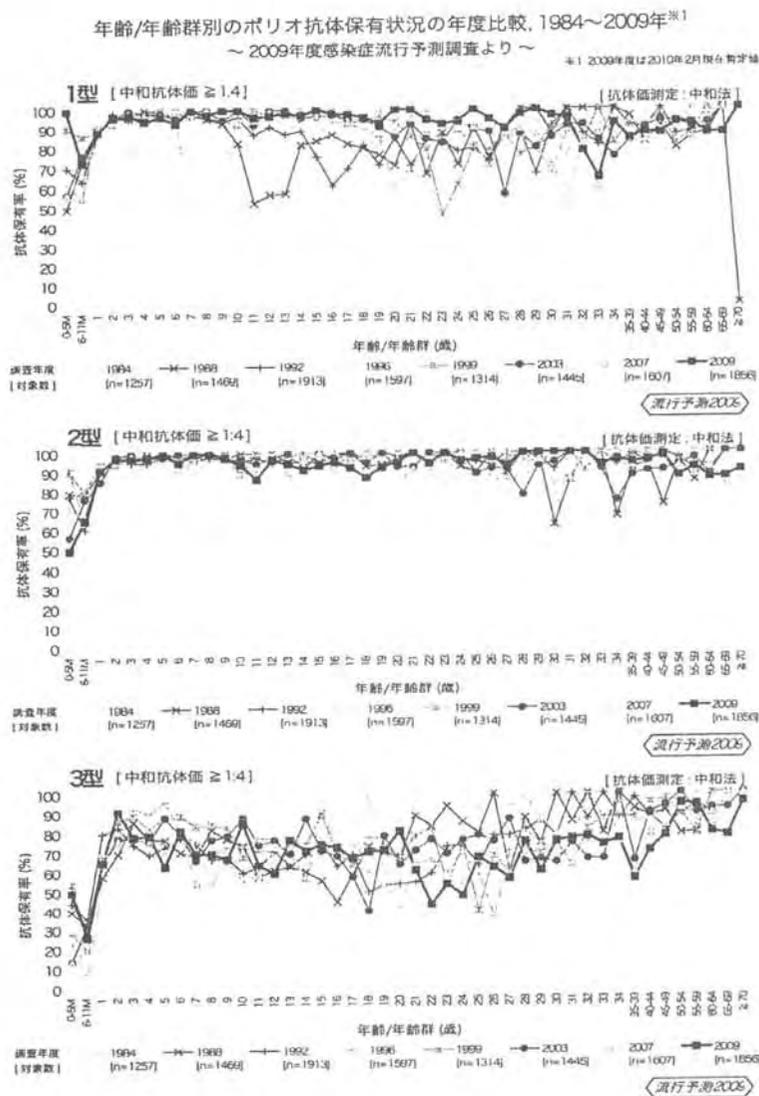
ポリオの治療薬は存在しないため、ポリオワクチンによる予防接種がポリオ発症予防および流行制御の基本戦略となっている。我が国で現在用いられている経口生ポリオワクチン[経口生ポリオワクチン(セービン)I・II・III型混合]は、3種類の血清型の弱毒化ポリオウイルスを混合したワクチンで、日本では、1960年代初頭より、ポリオの予防接種に用いられている^{9,10,12,14-16)}。OPVは、安全性および有効性に優れたワクチンとして、日本におけるポリオ流行の制圧に寄与し、また、世界ポリオ根絶計画の達成のために、現在も世界の多くの地域で用いられている。一方、IPVは、3種類の血清型のポリオウイルスをホルマリン処理した不活化ウイルス抗原を含有する。

OPVは、現在、予防接種法による一類疾病として定期予防接種に組み入れられており、生後3ヶ月以上90ヶ月未満に、41日以上の間隔をあけて2回接種する(標準的な接種時期は生後3ヶ月以上18ヶ月未満)。我が国の多くの地域では、春および秋の年2回、一斉投与の形式でOPV接種が実施されており、接種率は、一貫して高く維持されている。そのため、1980年代以降、野生株ポリオウイルスによるポリオ流行は報告されていない^{10,14,16)}。しかし、1975~1977年生まれの人、他の年齢層と比較して1型ポリオウイルスに対する抗体価が低い傾向がある(図3)¹⁷⁾。当該年齢層に対しては、任意での追加接種が推奨されているが、子供から親への二次感染によるVAPPに対する留意が必要とされる。

ポリオの発症予防には、血中中和抗体の存在が重要とされている。OPV接種後、弱毒化ポリオウイルスが腸管で一定期間増殖することにより、腸管免疫および血中中和抗体を誘導し、ポリオ発症を予防する。OPVは同時に、腸

1 管免疫の誘導により、糞便中へのポリオウイルス排出効率を低下させ、集団
 2 におけるポリオウイルス伝播効率を抑制する。

3 図3 血清型別ポリオ中和抗体保有率

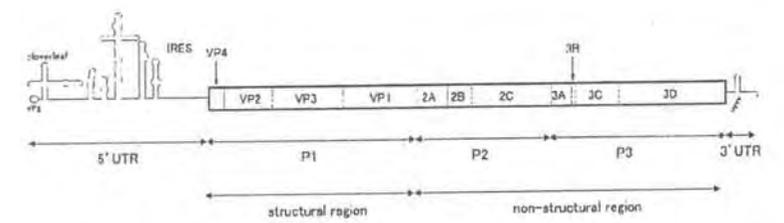


1 我が国では、OPV 二回接種の徹底により、効果的に集団免疫が維持されて
 2 いることが、血中中和抗体価をもとにした定期的な血清疫学調査により確認
 3 されている(図3)^{9,11,16)}。熱帯地域を含む途上国における IPV の有効性につい
 4 ての近年の調査により、接種率が適切に維持されれば、IPV は OPV と同様に
 5 それ以上の有効性を示すという研究結果が得られている¹⁸⁻²⁰⁾。

7 ⑦ 病原体の生態

8 ポリオウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属 (family
 9 Picornaviridae, genus Enterovirus) に属する、エンベロープを有しない
 10 positive sense の一本鎖 RNA ゲノムを持つ比較的小型(25-30nm)の RNA ウイ
 11 ルスである。約 7500 塩基のゲノム RNA を中心に、4 種類の capsid 蛋白質
 12 が規則的に配置された正二十面体のウイルス粒子構造を有する^{1,11,14)}。ポリ
 13 オウイルスゲノムは、5' 末端から順に、5' 非翻訳領域、構造蛋白質 (VP4 -
 14 VP2 - VP3 - VP1) 領域、非構造蛋白質 (2A^{pro} - 2B - 2C - 3A - 3B^{pro} - 3C^{pro} -
 15 3D^{pro}) 領域および 3' 非翻訳領域により構成されている(図4)。

16 図4 ポリオウイルスゲノムの模式図



17 多数の血清型を有するエンテロウイルスは、現在、分子系統学的解析によ
 18 り 4 種類の species (A-D) に分類されており、ポリオウイルスは、一部のコ
 19 クサッキー A ウイルスとともに C 群エンテロウイルスに分類される^{1,15)}。ポ
 20 リオウイルスは、他の C 群エンテロウイルスと異なる病原性を示し、宿主レ
 21 セプターの違いが、ポリオウイルスと他の C 群エンテロウイルスの病原性の
 22 違いを規定していると考えられている。すべてのポリオウイルスは、例外無
 23 く、capsid 蛋白質の抗原性の違いにより 3 種類の血清型 (1, 2 および 3 型)
 24 に分けられる。

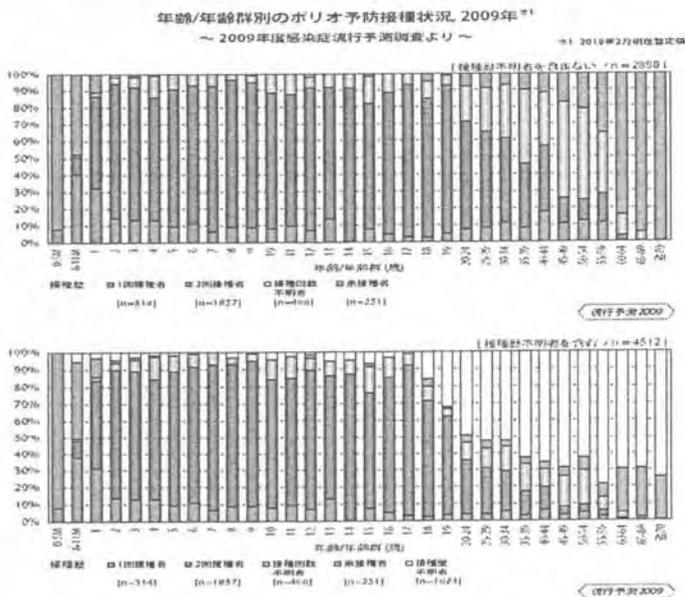
25 ポリオウイルスは、経口感染後、腸管や咽頭で増殖し、感染初期には上気
 26 道からの飛沫を介して、より一般的には、感染性を有する糞便材料を介した
 27 経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する¹⁾。宿主への感染成立後、ポリオ
 28 ウイルスは、無症状の感染者においても、咽頭に 1~2 週間、血液中に約 1
 29 週間、糞便中に 1~2 ヶ月程度の期間検出される³⁾。自然感染後あるいは OPV
 30 接種後、腸管でのウイルス増殖過程で、腸管免疫および血中中和抗体を効果
 31 的に誘導することによりポリオウイルスに対する免疫を付与し、ポリオ発症

を予防する。RNA ウイルスであるポリオウイルスは増殖過程で変異を蓄積しやすいう性質を持ち、腸管でのウイルス増殖の過程で病原性復帰変異株の割合が増加する。病原性復帰変異株による VAPP のリスクは、きわめて小さいが、OPV 接種を継続している限り、一定の頻度で VAPP 発症のリスクが存在する。OPV に含まれる 3 種類の血清型の弱毒化ポリオウイルスの弱毒化を規定するゲノム部位は、弱毒株と強毒株との塩基配列の比較、病原性復帰株における変異部位、および、それらの情報をもとにしたリバーシジェネティクスにより詳細に解析されている^{11,14)}。

(2) 我が国の疫学状況

日本では、1950 年代から 1960 年代初頭における大規模なポリオ流行に対応するため、開発されて間もない OPV がソ連(当時)およびカナダから緊急輸入され、1960 年代中頃までに、国内のポリオ流行は、ほぼ終息した(図 2)。1964 年から国産 OPV の製造が始まり、ポリオ定期予防接種により高いワクチン接種率が維持されている。1980 年に長野県で検出された 1 型ポリオウイルス野生株以降、ポリオ様麻痺患者から野生株ポリオウイルスは検出されておらず、その結果、我が国では、30 年近くにわたり野生株によるポリオ症例は報告されていない。厚生労働省によるワクチン接種状況調査においても、平成 12 年度を除くと、OPV 実施率は、1 回目 94%以上、2 回目 93%以上の高い実施率が報告されている²¹⁾。感染症流行予測調査によるワクチン接種状況調査においても、2 歳時点でのポリオワクチン接種率は、おおむね高く(90%以上)維持されている²²⁾(図 5)。

図 5 ポリオ予防接種状況



① 患者数

1981 年以降、ポリオウイルス分離により確認されたポリオ症例は、接触者を含む VAPP 症例であり、ポリオウイルス 3 型、2 型の順に分離頻度が最も高く、1 型ワクチン株による VAPP はまれである(表 2)^{9,10,14,16)}。経口生ポリオワクチン添付文書によると、1981~2006 年の間に免疫異常のない被接種者から麻痺患者が出た割合は約 486 万接種当たり 1 人、接触者の場合には約 789 万接種当たり 1 人とされているが²³⁾、約 200 万接種あたり 1 例という報告もある²⁴⁾。急性灰白髄炎(ポリオ)は感染症法に基づく二類感染症であり、全数の届出が義務づけられている疾患である。平成 18 年から、野生株由来のみならず、ワクチン株由来あるいは VDPV 株由来の弛緩性麻痺についても、届出対象となり、平成 19 年に 1 例、平成 20 年に 2 例が報告されているが、いずれもワクチン株による麻痺症例である。平成 13~19 年に、ポリオウイルス分離・同定により感染研で確定診断がなされた麻痺症例は計 7 例であり(表 2)、ポリオウイルス分離株はすべてワクチン株と同定されている⁹⁾。感染症流行予測調査報告等に用いられている VAPP 症例数はウイルス検査による確定診断例をもとにしており、検体未採取等による検査未実施症例やポリオウイルス分離陰性例は含まれていないため、実際の VAPP 発生頻度は上記報告より高い可能性がある。

ワクチン接種者における VAPP 症例の多くは、標準的なワクチン接種時期である生後 18 ヶ月未満の乳幼児であるが、接触者の場合、成人の VAPP 症例(ワクチン接種児の家族等)が認められる^{9,10,14,16)}。VAPP 症例の多くは男性であり、発症リスクに性差が認められる¹⁰⁾。免疫不全は、VAPP 発症およびポリオウイルス持続感染のリスク要因と考えられており¹¹⁾、また、OPV 接種後、ポリオウイルスが身体各部位で増殖すると考えられる 1 ヶ月間程度の期間に、頻回の筋肉注射や肛門周囲膿瘍の切除等の外科的処置を行うと、VAPP 発症のリスクを増加させる可能性が報告されている²⁵⁻²⁸⁾。

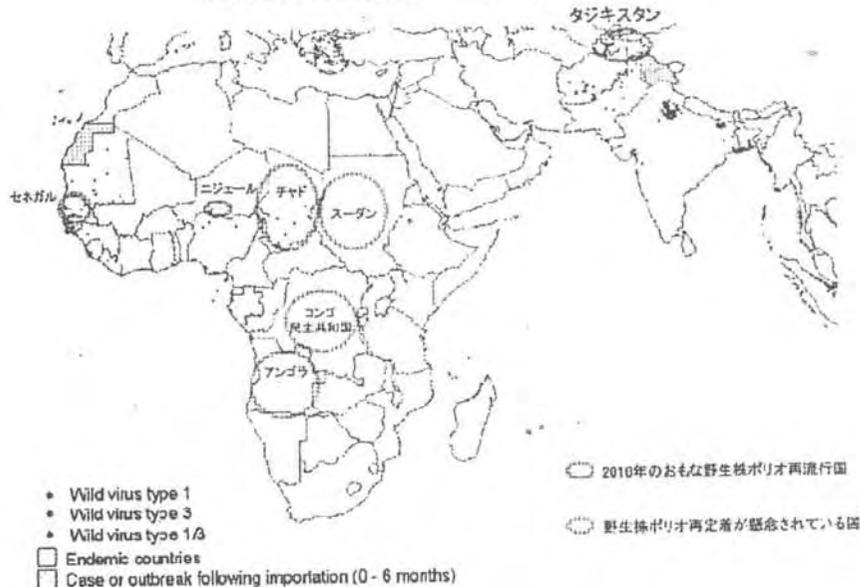
② 重症者数、死亡者数等

野生株ポリオウイルスによるポリオが根絶されているわが国では、ポリオ症例は VAPP 症例と考えられ、これらの症例の多くは、予防接種実施要領に基づいて実施されている予防接種後副反応としての報告がなされている。しかし、この報告書は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計したものであり、これらの症例の中には、予防接種によって引き起こされた反応だけでなく、予防接種との関連性が低い偶発事象等も含まれている²⁹⁾。最近 5 年間の予防接種後副反応報告の集計によると、ポリオワクチン接種後の麻痺例は、平成 20 年度は 7 例[平成 19 年度報告書に記載された暫定値(うち 1 例は回復)]、平成 19 年度は 4 例、平成 18 年度は 3 例(うち 1 例はその後回復)、平成 17 年度は 1 例(その後回復)、平成 16 年度は 3 例(うち 1 例は回復、1 例は接種 6 年後の報告、1 例は被接種者の家族例)、平成 15 年度は 2 例(うち 1 例は髄液からコクサッキーウイルスが分離)が報告されている。

1 (3) 諸外国における状況

2 WHO を中心として進められている世界ポリオ根絶計画は、これまでに大き
3 な成果を挙げおり、地域固有の野生株ポリオウイルス流行地域は、2010 年
4 現在、ナイジェリア、インド、パキスタン、アフガニスタンの4ヶ国に限ら
5 れている。しかし、これら野生株ポリオ常在国では、1型および3型野生株
6 ポリオウイルス伝播が、依然、継続しており、インドおよびナイジェリアか
7 らの野生株ポリオウイルス伝播によるポリオ再流行が近隣諸国のみならず
8 多くの国々で発生している(図6)。また、インドと並んで多くのポリオ症例
9 が発生しているナイジェリア北部では、1型および3型野生株ポリオウイル
10 ス伝播と平行して、2型ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行が発
11 生している^{7,8,30)}。

図6 現在のポリオ流行地域
(確定ポリオ症例の分布 2009年11月-2010年5月)



12 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

13 (1) 感染症対策としての観点

14 2種類のポリオワクチン、OPV および IPV は、1950-1960年代に導入されて
15 以来、世界中で長年使用されてきた、いずれも確固たる使用実績を有する優れ
16 たワクチンである。とくに、3種類の血清型の弱毒化ポリオワクチン株を含む
17

1 OPV は、ポリオ根絶計画に必要とされる多くのユニークな特性 (安い価格、集
2 団接種が容易であること、地域的なウイルス伝播の制御効果、等)を持つ、安
3 全性、有効性、および利便性に優れたワクチンである³¹⁾ (表3)。

表3 経口生ポリオワクチンと不活化ポリオワクチンの比較

		ポリオワクチンの種類	
		経口生ポリオワクチン (oral polio vaccine: OPV)	不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV)
主要な成分		弱毒化ポリオウイルス (Sabin I, II, III株)	ホルマリン不活化ポリオウイルス抗原(1, 2および3型野生株ポリオウイルス由来)
ワクチン 接種	接種方法	経口	皮下注射, 筋肉注射
	接種コスト	安価	比較的高価
	集団接種	一斉投与キャンペーンなど、集団接種 が容易	定期予防接種に適している
ワクチンの価格		安価	比較的高価
効果	接種者	腸管免疫および血中中和抗体の誘導	主として血中中和抗体の誘導
	接種地域	接種者およびコミュニティに伝播 することによる集団免疫の付与	ワクチン接種者のみ
	ウイルス伝播の制御	腸管免疫誘導によるウイルス伝播効率 の低下	ウイルス伝播効率の低下効果は低い
副反応	接種者・ 接種者 の副反応	重篤な 副反応 その他 の副反応	ごくまれにワクチン関連麻痺 下痢・発熱・嘔吐など 発赤・硬結・圧痛など(混合ワクチンの 種類による)
	地域	VDPV 伝播によるポリオ流行のリスク	伝播しない
	免疫不全患者	OPV 持続感染者におけるポリオ発症 および地域への伝播のリスク	持続感染しない
使用 地域	世界的	野生株ポリオ流行国を含むすべての 途上国	多くの欧米先進国
	西太平洋地域	日本、中国、ベトナムなど	ニュージーランド、韓国、オーストラリア、 香港など
その他の特徴		唯一の経口接種可能な生ウイルス ワクチン	他の抗原との混合が可能でありDTaPなど との混合ワクチンが海外で実用化
製 造	現在の製造施設	国産を含めた比較的小規模なメーカー を含む	国際的大規模ワクチンメーカー
	製造設備における 病原体管理	弱毒株なので比較的簡便な設備で製造 可能	強毒株を使用するため高度に管理された製 造施設が必要
日本での予防接種		現行の予防接種に使用	日本ではIPVは認可されておらず混合ワ クチンを現在開発中

6 清水博之、武田直和、日本臨牀 66, 1950-1955, 2008
7 (注) 経口生ウイルスワクチンとしてロタウイルスワクチンが海外で実用化されている
8
9

10 しかし、ポリオ根絶の最終段階および野生株ポリオ根絶達成後においては、
11 VAPP 発生およびVDPVに由来するポリオ流行のリスクを無視できない。OPVに
12 替わるポリオワクチンにより集団免疫を維持することなしにOPV接種停止を
13 行うのはリスクが大きいため、途上国も含めた世界全体へのIPV導入により、
14 ポリオウイルスに対する集団免疫を維持した上で、世界的OPV接種停止を実施
15 するシナリオが、もっともリスクの少ない選択枝であり、世界中の国・地域で、
16 IPV接種によりポリオウイルスに対する集団免疫を維持できるのであれば、ス
17 ムーズなOPV接種停止が可能となる³²⁻³⁴⁾。

18 わが国のポリオ予防接種は1960年代にOPV一斉投与として始まり、効果的

1 にポリオ流行を阻止し、1981 年以降、野生株ポリオウイルスによる麻痺症例
2 の報告はない。これは予防接種行政の素晴らしい成果であった。一方、OPV の
3 使用には常に VAPP の発生がつきまどってきた。ワクチン接種の現場では被接
4 種者の健康状態の把握、家族内感染の可能性などに細心の注意を払ってはいる
5 が、それにより VAPP 発生を予防することは不可能であり、実施関係者にとつ
6 ては常に重圧となっている。何よりも、麻痺患者には極めて深刻で、終生回復
7 することのない身体的ハンデキャップを負わせることになる。

8 近年、ポリオフリーを達成した欧米各国を始め、多くの国々が、この問題の
9 重要性に鑑み、IPV の使用に移行しており、WHO 西太平洋地域でも、中国を除
10 き、自前でワクチン調達の可能な国々はほぼ IPV に移行した(後述)。30 年近
11 くにわたり野生株によるポリオ症例が報告されていない我が国において、重篤
12 な VAPP が発生することは、きわめて重大な問題である^{10,34-37)}。国産 IPV の実
13 用化にはまだ数年の期間が必要とのことであるが、その間 VAPP は発生し続け
14 ることになる。一刻も早く IPV への移行を達成できるよう、関係機関、組織の
15 最善の努力が必要とされる。

17 (2) 公共経済学的な観点

18 OPV による VAPP および VDPV によるポリオ流行のリスクを考慮して、従来 OPV
19 を使用していた多くの国々で、OPV から IPV への変更が進められている。IPV
20 導入に関わる社会的コスト・ベネフィットは、ワクチン開発・製造・購入のコ
21 スト、ワクチン接種法・接種スケジュールの変更に関わるコスト、VAPP を含
22 む副反応症例の治療や救済のコスト、疾患・病原体サーベイランスのコスト等、
23 様々な要素を加味する必要があるが必ずしも単純ではない^{34,38)}。また、IPV 含有
24 混合ワクチン製剤そのものおよび予防接種に関わるコストは、実際に、どのよ
25 うな IPV 含有ワクチン製剤を予防接種に導入するかに大きく依存する。

26 世界的に用いられている現行の IPV は、ポリオウイルス強毒株をホルマリン
27 処理することにより製造されているが(conventional IPV; cIPV)、強毒株を使用
28 する社会的リスクおよび製造コストから、現在日本でも開発されている弱毒
29 化ポリオウイルスに由来する IPV (Sabin-IPV) の実用化が期待されている³⁹⁻⁴¹⁾。
30 現行の IPV 含有ワクチンは、大規模ワクチンメーカーが供給しているが、世界
31 的な IPV 導入を考慮した場合、現行の製造施設による cIPV バルク供給量は限
32 られている⁴²⁾。WHO や公衆衛生の専門家らは、現在、世界的野生株ポリオ根絶
33 後に想定されている将来的な OPV 接種停止を視野に入れ、中国等、インド、イ
34 ンドネシア等の国々の製造施設における IPV 製造のリスク・ベネフィットに関
35 する評価を進めている^{38,42)}。

37 (3) 各国の状況

38 OPV 接種による重篤な副反応である VAPP および VDPV によるポリオ流行の
39 リスクを考慮して、従来 OPV を使用していた多くの国々で、OPV から IPV への変
40 更が進められた。2008 年の報告によると、欧米諸国を中心に、30 ヶ国が IPV
41 のみ、ペラルーシヤやポーランド等 9 ヶ国が IPV と OPV の併用によるポリオ予
42 防接種を実施している(表 4)。WHO 西太平洋地域でも、ニュージーランド、オー

1 ストラリア、韓国、香港で、すでに IPV 含有ワクチンが導入されており、また、
2 シンガポールなどでは、国の予防接種の枠組み以外による IPV 含有ワクチンの
3 使用が一般化している^{34,43)}。

4 表 4 IPV および IPV/OPV スケジュールの導入国

Full IPV schedule	IPV/OPV sequential schedules
Andorra, Australia, Austria, Belgium	Belarus (1 IPV, 5 OPV)
Canada, Denmark, Finland, France	Bermuda (2 IPV, 4 OPV)
Germany, Greece, Hungary, Iceland	Croatia (1 IPV, 6 OPV)
Ireland, Israel, Italy, Luxembourg	Cyprus (2 IPV, 3 OPV)
Mexico, Monaco, Netherlands	Jordan (2 IPV, 4 OPV)
New Zealand, Norway, Portugal, Slovakia	Latvia (3 IPV, 3 OPV)
Slovenia, South Korea, Spain, Sweden	Lithuania (4 IPV, 2 OPV)
Switzerland, UK, US,	Poland (3 IPV, 1 OPV)
	Ukraine (2 IPV, 5 OPV)

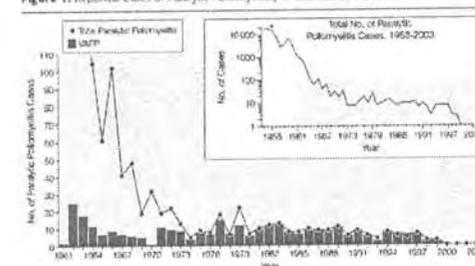
6 Bonnet MC, Dutta A: *Vaccine* 26:4978-4983, 2008.

7
8 1963 年以來、ポリオ予防接種に OPV を使用してきた米国では、年間平均 9
9 症例(1~25 症例)の VAPP 症例が報告されていた。そのため、VAPP 発生のリ
10 スクを低下させることを目的として、Advisory Committee on Immunization
11 Practices の勧告により、IPV2 回接種後 OPV2 回接種という IPV と OPV を併用
12 する接種スケジュールを、1996 年に導入した³⁵⁾。その後、2000 年からは、す
13 べて IPV 接種に切り替えて現在にいたっている(図 7)。

14 米国での予防接種スケジュールの変更期(1996~1999 年)には、VAPP 症例が
15 報告されているが、調査の結果、OPV のみ接種による VAPP 症例であり、IPV/OPV
16 併用による VAPP は報告されていない³⁵⁾。また、2000 年の IPV 単独接種導入以
17 降 VAPP の発生は報告されていない³⁵⁾(図 7)。

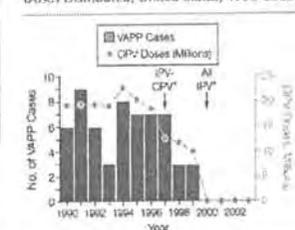
18 図 7 米国におけるポリオ症例数(Fig. 1)と VAPP 症例数(Fig. 2)の推移

19 Figure 1. Reported Cases of Paralytic Poliomyelitis, United States, 1953-2003



Shaded region in the inset is represented in the larger graph, which shows both total number of cases of paralytic poliomyelitis and number of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) from 1961 (first reported VAPP case) through 2003. Asterisk in the inset graph indicates data for 1955 do not include VAPP cases associated with inactivated poliovirus vaccine.

Figure 2. Number of VAPP Cases and OPV Doses Distributed, United States, 1990-2003



Asterisk indicates revised polio immunization schedule; IPV, inactivated poliovirus vaccine; OPV, oral poliovirus vaccine; and VAPP, vaccine-associated paralytic poliomyelitis.

Alexander LN, et al. *JAMA* 292: 1696-1701, 2004.

1 IPV を導入した国々で用いられている IPV 製剤の種類は、その国・地域の予
2 防接種政策により異なるが、多くの国では、国際的大規模ワクチンメーカー（サ
3 ノフィ・パスツール、GSK 等）により開発された、IPV と沈降精製百日せきジフ
4 テリア破傷風 (DTaP) 抗原 (DTaP-IPV) を含み、インフルエンザ菌 b 型抗原、B 型
5 肝炎ウイルス抗原等を組み合わせた様々な混合ワクチン製剤を導入している
6 ^{34, 43, 44)}。そのため、IPV 含有ワクチン製剤の有効性と安全性は、混合ワクチン
7 製剤の種類 (不活化抗原の種類・量、アジュバントの有無・種類)、ワクチン接
8 種スケジュール、接種対象者、接種方法により異なる可能性を考慮して評価す
9 る必要がある。一般的には、諸外国で実用化されている DTaP-IPV 含有ワクチ
10 ンの場合、接種部位における局所反応等、比較的軽度な副反応は高い頻度で認
11 められる ^{19, 44-47)}。IPV 含有ワクチンによる重篤な副反応の頻度は低いとされて
12 いるが ^{19, 44-46)}、混合ワクチン製剤の種類・接種スケジュール・接種方法を勘案
13 した上で、個々の IPV 含有ワクチン製剤について比較する必要がある。中和抗
14 体誘導能等を指標にした有効性も IPV 含有ワクチン製剤ごとに異なる可能性
15 があるが、複数回 (3~4 回) の IPV 含有ワクチン接種により、各血清型のポリ
16 オウイルスに対して、十分な中和抗体誘導効果があることが報告されている
17 ^{45, 47)}。国内で開発中の IPV 含有ワクチン (DTaP-IPV) については、現在、臨床試
18 験中であり、ヒトにおける有効性と安全性に関するデータは報告されていない。
19 そのため、海外で実用化されている IPV 含有ワクチンとの有効性および安全性
20 の比較は、現時点では困難である。

21 現在海外で実用化されている IPV 抗原は、ポリオウイルス強毒株をホルマリ
22 ン処理で不活化することにより製造されている。野生株ポリオ根絶後の OPV
23 接種停止を想定した場合、ポリオワクチン製造施設における病原体管理の厳格
24 化 (BSL3 以上) が必要とされている。そのため、強毒株を使用する社会的リス
25 クおよびワクチン製造施設に関わるコストから、弱毒化ポリオウイルスに由来
26 する Sabin-IPV 製造技術の確立が期待されている ^{39, 40)}。

3. ワクチン製剤の現状と安全性

30 我が国でも、かねてより、VAPP 発生のリスクから IPV 早期導入が望まれて
31 いる ^{10, 37)}。日本ポリオ研究所が、Sabin-IPV 単抗原ワクチンの臨床治験を 1990
32 年代後半に実施し、2001 年に製造承認申請が行われたが、2005 年 10 月に、IPV
33 単抗原ワクチンの製造承認申請は取り下げられた。そのため、現在、DTaP-IPV
34 抗原を含む 4 種混合ワクチン製剤について、ワクチンメーカー数社による臨
35 床開発が進められている。今後、各メーカーにより、製造承認申請が行われる
36 ことになるが、製造承認までには、スムーズに進んでも、あと数年を要する。

(1) ワクチンの種類等

38 前述のとおり、IPV を導入した国々で用いられている IPV 製剤の種類は、
39 その国・地域の予防接種政策により異なるが、多くの欧米諸国および西太平
40 洋地域の一部の国では、国際的大規模ワクチンメーカーにより開発された、
41 DTaP-IPV 抗原と他の不活化抗原を組み合わせた、様々な混合ワクチン製剤
42 が、すでに実用化されている ³⁴⁾。我が国では、製造承認を受けた IPV 含有ワ

1 クチン製剤は存在せず、現在、ワクチンメーカー数社により DTaP-IPV 抗原
2 を含む混合ワクチン製剤の臨床開発が進められている。

(2) ワクチンの特性

5 世界的に用いられている現行の IPV 製剤は、1950 年代に開発された Salk
6 ワクチンから製造法等は改良されているが、Salk ワクチンと同じ、培養細
7 胞由来ポリオウイルス強毒株を不活化した cIPV 抗原を含有する。cIPV 抗原
8 を含むワクチン製剤は、欧米諸国等における使用経験により、安全性と有効
9 性について、すでに多くの実績を有する。世界ポリオ根絶およびその後の
10 OPV 接種停止のリスクを考慮して、将来的には、現在 OPV を使用している熱
11 帯地域を含む途上国への IPV の導入が検討されている。熱帯地域における
12 IPV の有効性についての近年の調査により、接種率が適切に維持されれば、
13 IPV は OPV と同様にそれ以上の有効性を示すという研究結果が得られている
14 ¹⁸⁻²⁰⁾。

15 Sabin IPV は、現在 OPV に用いられている弱毒化ポリオウイルス (Sabin 株)
16 をホルマリン不活化したウイルス抗原を含有する新たな不活化ポリオワク
17 チンである。とくに、将来的な野生株ポリオウイルス封じ込めの観点から、
18 強毒株ではなく弱毒化ポリオウイルスを用いる Sabin IPV 製造施設における
19 バイオセーフティ上のリスク低減が期待されている ^{39, 42)}。従来より、我が
20 国の日本ポリオ研究所やオランダの Netherlands Vaccine Institute で
21 Sabin IPV の研究開発が進められてきたが、Sabin IPV 製剤は、世界的に、
22 いまだ実用化されていない。将来的な Sabin IPV 導入の可能性を視野に入れ、
23 現在、インド、中国等で Sabin IPV 製剤の開発が進められている ⁴²⁾。

24 Sabin IPV は、従来の cIPV と異なる不活化ポリオウイルス抗原を含有す
25 る新たなポリオワクチンであり、抗原性および免疫原性が、従来の cIPV と
26 異なることが、以前より報告されている。これまでの前臨床試験の結果から、
27 同じ抗原量を用いた場合、2 型 Sabin IPV の免疫原性が cIPV と比較して低
28 い点があるが、Sabin IPV 開発にあたっての技術的課題のひとつとされてきた ⁴⁰⁻⁴²⁾。
29 そのため、現在日本で開発されている Sabin IPV 製剤は、2 型および 3 型の
30 抗原を、cIPV と比較して多く配合することにより免疫原性を維持する方向
31 で開発が進められている ^{40, 49)}。現在開発中の DTaP-IPV 製剤は、前臨床試験
32 における有効性および安全性において大きな問題点は認められていないが
33 ⁴⁹⁾、今後、ヒトに対する安全性・有効性に関する臨床データの評価が必要と
34 される。また、Sabin IPV 含有混合ワクチン製剤における Sabin IPV 抗原量
35 の至適化、また、抗原性、抗原量、免疫原性の測定法の国際的標準化が、今
36 後、重要な課題である ^{39-44, 49)}。

(3) 需要と供給の見込み

38 国内で開発されている DTaP-IPV 製剤は、現在臨床開発中であり、ワクチ
39 ンの需要と供給に関する具体的見込みは不明である。将来的に、現在開発中
40 の DTaP-IPV 製剤が製造承認を受け、国民の理解のもと定期予防接種に組み
41 入れられる場合、現行 DTaP 製剤と同程度の需要 (年間約 4 5 0 万ドース)

が見込まれる。

IPV 含有ワクチン導入の際には、OPV からの移行期における予防接種スケジュールについて慎重に検討し、ポリオ集団免疫の維持に配慮する必要がある。具体的には、OPV から IPV 含有ワクチン製剤への完全移行を図るのか、OPV/IPV 併用期間を設けるのかについての早急な検討が必要となる。海外で実用化されている不活化 IPV のみを含む IPV 製剤は、我が国では、いまのところ開発されていない。そのため、OPV 接種を完全に停止する場合には、DTaP 接種済ポリオワクチン未接種児への接種ワクチンについての検討が必要となる。また、IPV 導入後における OPV ストックパイルの必要性の有無についても検討する必要がある⁵⁰⁾。同時に、OPV から IPV への移行期には、ポリオフリーを確認するための疾患・病原体サーベイランスの維持が重要となる^{43, 48, 50)}。

参考文献

1. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses. Fields Virology 5th edition, 840-893 [Clinical features, Poliomyelitis, 863-867], 2007.
2. 厚生労働省. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等について、二類感染症、急性灰白髄炎 (2008 改正版).
(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-01.html>)
3. WHO. WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses (Second edition). 2004.
(<http://www.polioeradication.org/content/publications/WHO-VB-03-729.pdf>)
4. 山本悌司, 本間真理, 清水さおり, 千葉靖男, 米山徹夫, 宮村達男. ポリオ臨床診断マニュアル. 臨床とウイルス 28: 116-128, 2000.
5. ポリオ生ワクチン接種後の二次感染対策及び「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等の一部改正について: 厚生労働省健康局結核感染症課長通知 (健感発0311第1号) 平成22年3月11日.
6. WHO. Polio laboratory manual, 4th edition, 2004.
(<http://www.who.int/vaccines/en/poliolab/WHO-Polio-Manual-9.pdf>)
7. Global Polio Eradication Initiative. Wild Poliovirus Weekly Update, 12 May 2010 (Data as at 11 May 2010)
(<http://www.polioeradication.org/casecount.asp>)
8. Progress toward interruption of wild poliovirus transmission--worldwide, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58: 308-312, 2009.
9. 厚生労働省結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター. 平成19年度感染症流行予測調査報告書、ポリオ: 8-56, 2010.
10. 木村三生夫, 平山宗宏 堀春美. ポリオ、予防接種の手びき<第12版>: 205-215, 2008.
11. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol 59: 587-635, 2005.
12. 清水博之. ポリオの疫学. J Clin Rehabilitation 16: 114-120, 2007.
13. Jubelt B, Agre JC. Characteristics and management of postpolio syndrome. JAMA 284: 412-414, 2000.
14. 清水博之. ポリオワクチン. VIRUS REPORT 5: 56-64, 2008.
15. 清水博之. エンテロウイルス感染症. 感染症 37: 117-126, 2007.
16. 多屋馨子, 佐藤 弘, 岡部信彦 清水博之. ポリオ中和抗体保有状況ならびにポリオワクチン接種状況. 病原微生物検出情報 30: 178-180, 2009.
17. 当面のポリオ予防対策について: 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課 (健医感発第14号) 平成8年11月28日.

- 1 18. Dayan GH, Thorley M, Yamamura Y, et al: Serologic response to inactivated
2 poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination
3 schedules in Puerto Rico. *J Infect Dis* 195:12-20, 2007.
- 4 19. Asturias EJ, Dueger EL, Omer SB, et al: Randomized trial of inactivated and
5 live polio vaccine schedules in Guatemalan infants. *J Infect Dis* 196:692-698,
6 2007.
- 7 20. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in
8 Cuba. *N Engl J Med* 356:1536-1544, 2007.
- 9 21. 厚生労働省、定期の予防接種実施者数(平成7年度～平成20年度)、予防接種対策に
10 関する情報 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>)
- 11 22. 厚生労働省結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター。感染症流行予
12 測調査、予防接種状況、ポリオ、2009年(2010年2月現在暫定値、
13 <http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Polio/Vac-P2009.html>)
- 14 23. (財)日本ポリオ研究所。経口生ポリオワクチン(セービン) I・II・III型混合
15 (添付文書、第6版)。2009年9月改訂。
- 16 24. Hao L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Poisson-Model Analysis of the Risk of
17 Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis in Japan between 1971 and 2000.
18 *Jpn J Infect Dis* 61: 100-103, 2008.
- 19 25. Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR,
20 Strebel PM, Cono J, Wharton M, Orenstein WA, Sutter RW. Vaccine policy changes
21 and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA* 292: 1696-1701,
22 2004.
- 23 26. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, Sutter RW, Cochi SL. Intramuscular
24 injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine--a
25 risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 332:
26 500-506, 1995.
- 27 27. Bosley AR, Speirs G, Markham NI. Provocation poliomyelitis: vaccine associated
28 paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. *J Infect*
29 47: 82-84, 2003.
- 30 28. 清水博之。ポリオワクチン接種後のワクチン関連麻痺。日本医事新報 4375: 114,
31 2008.
- 32 29. Higashigawa M, Maegawa K, Honma H, Yoshino A, Onozato K, Nashida Y, Fujiwara
33 T, Inoue M. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in an infant with
34 perianal abscesses. *J Infect Chemother* 2010.
- 35 30. 厚生労働省健康局。予防接種後副反応・健康状況調査検討会、審議会議事録等、
36 予防接種後副反応報告書集計報告書
37 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#kenkou>)
- 38 31. Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, January 2008-June 2009.
39 *Wkly Epidemiol Rec* 84: 390-396, 2009.
- 40 32. 清水博之、武田直和：不活化ポリオワクチン導入の必要性と問題点。日本臨床
41 66: 1950-1955, 2008.
- 1 33. World Health Organization: Cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use
2 after global polio eradication - Framework for National Policy Makers in
3 OPV-Using Countries, 1-10, 2005.
- 4 34. Chumakov K, Ehrenfeld E, Wimmer E and Agol VI: Vaccination against polio
5 should not be stopped. *Nat Rev Microbiol* 5: 952-958, 2007.
- 6 35. Bonnet MC, Dutta A: Worldwide experience with inactivated poliovirus vaccine.
7 *Vaccine* 26:4978-4983, 2008.
- 8 36. 厚生省公衆衛生審議会感染症部会ポリオ予防接種検討小委員会。ポリオワクチン
9 接種後の健康障害報告への対応マニュアル。2000。
- 10 37. 厚生省公衆衛生審議会感染症部会ポリオ予防接種検討小委員会。ポリオワクチン
11 を巡る最近の状況と我が国の将来。2000。
- 12 38. Khan MM: Economics of polio vaccination in the post-eradication era: Should
13 OPV-using countries adopt IPV? *Vaccine* 26:2034-2040, 2008.
- 14 39. Kreeftenberg H, van der Velden T, Kersten G, et al.: Technology transfer of
15 Sabin-IPV to new developing country markets. *Biologicals* 34:155-158, 2006.
- 16 40. Simizu B, Abe S, Yamamoto H, et al.: Development of inactivated poliovirus
17 vaccine derived from Sabin strains. *Biologicals* 34:151-154, 2006.
- 18 41. Tano Y, Shimizu H, Martin J, et al.: Antigenic characterization of a
19 formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from live-attenuated Sabin
20 strains. *Vaccine* 25:7041-7046, 2007.
- 21 42. Commissioned by the Bill & Melinda Gates Foundation, and prepared by Oliver
22 Wyman Inc.: Global Post-eradication IPV Supply and Demand Assessment.
23 (<http://www.polioeradication.org/content/general/March%202009%20W%20IPV%20Effort%20Report.pdf>). 2009.
- 24 43. 清水博之。不活化ポリオワクチン開発の現状。臨床と微生物 36: 35-40, 2009.
- 25 44. Duchene M. Production, testing and perspectives of IPV and IPV combination
26 vaccines: GSK biologicals' view. *Biologicals* 34: 163-166, 2006.
- 27 45. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, Curry ES, Howe BJ. Safety
28 and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis,
29 hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*
30 20: 973-980, 2001.
- 31 46. Weston WM, Klein NP. Kinrix: a new combination DTaP-IPV vaccine for children
32 aged 4-6 years. *Expert Rev Vaccines* 7: 1309-1320, 2008.
- 33 47. Halperin SA, Tapiero B, Diaz-Mitoma F, Law BJ, Hoffenbach A, Zappacosta PS,
34 Radley D, McCarson BJ, Martin JC, Brackett LE, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan
35 PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of a hexavalent
36 diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus
37 influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of
38 age. *Vaccine* 27: 2540-2547, 2009.
- 39 48. Dowdle WR, Wolff C: Post-eradication poliovirus facility-associated
40 community risks. *Biologicals* 34:127-132, 2006.
- 41

- 1 49. 厚生労働科学研究費補助金、医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研
2 究事業、混合ワクチンの品質確保に関する研究、総合研究報告書, 2005.
3 50. Heymann DL, Sutter RW Aylward RB. A vision of a world without polio: the OPV
4 cessation strategy. Biologicals 34: 75-79, 2006.

5
6

7 <作成>

8	国立感染症研究所	ウイルス第二部	清水博之	室長
9	国立感染症研究所	ウイルス第二部	脇田隆宇	部長
10	国立感染症研究所	感染症情報センター	多屋馨子	室長
11	国立病院機構	三重病院 国際保健医療研究室	中野貴司	室長

12
13

13 <協力>

14 予防接種推進専門協議会

15

百日せきワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

目次

1. 対象疾患の基本的知見	2
(1) 疾患の特性	
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他	
(2) わが国の疫学状況	7
① 患者数(感染者数)	7
② 成人サーベイランスの強化ならびに重症者数、死亡者数	13
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	15
(1) 感染症対策としての観点	15
(2) 医療経済学的な観点	16
(3) 諸外国等の状況	17
3. ワクチン製剤の現状と安全性	18
(1) ワクチンの種類等	18
(2) ワクチンの特性	20
(3) 需要と供給の見込み	20

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 疾患の特性

百日咳はワクチン予防可能疾患 (Vaccine Preventable Diseases, VPD) の一つであり、主にワクチン接種前の乳児または未接種の小児が感染する。近年ではワクチン効果が減弱した青年・成人層の感染が新たな問題となっており、青年・成人保菌者が乳幼児の感染源となることが指摘されている¹³⁾。わが国では1948年に百日せきワクチンが導入され、ワクチンの普及とともに百日咳患者は激減した。しかし、現行ワクチンの免疫持続期間は4~12年とされ、多くの先進国で青年・成人患者の増加が認められている(図1)^{4,7)}。わが国でも2002年以降小児科定点から報告される成人患者数¹²⁾が急増しており、2007年には複数の大学で大規模な集団感染事例が発生した⁸⁻¹¹⁾。

注) 小児科定点には内科などを併設する医療機関が含まれており、そこから成人患者が多数報告されているものと推察されている。

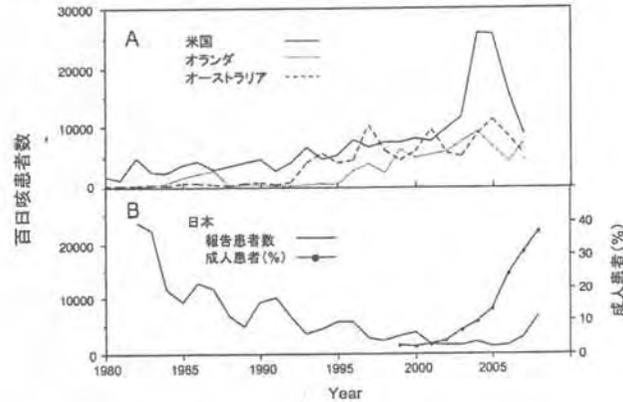


図1. 世界における百日咳患者の発生動向 (A)米国、オランダ、オーストラリア。WHOのサーベイランスデータによる。(B)日本。厚生労働省感染症発生動向調査事業。

百日咳の主な原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) であり、ヒトの気道上皮に感染することにより乾性咳嗽や発作性の咳を引き起こす(図2)。百日咳菌以外にヒトに感染する *Bordetella* 属細菌には、パラ百日咳菌 (*B. parapertussis*)、*B. holmesii* などがある。百日咳疑い患者に占めるパラ百日咳菌と *Bordetella holmesii* の感染割合は2%以下とされ¹²⁻¹⁴⁾、パラ百日咳菌についてはわが国でも同様な調査結果が得られている¹⁵⁾。百日咳菌とパラ百日咳菌の大きな違いは百日咳毒素の産生能にあり、百日咳毒素を産生しないパラ百日咳菌は感染時の症状が軽いとされている。

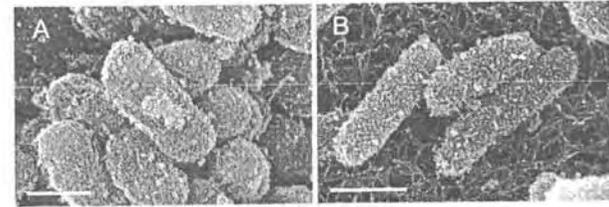


図2. 百日咳菌(A)とパラ百日咳菌(B)の電子顕微鏡像 (A)百日咳菌東浜株。(B)パラ百日咳菌臨床分離株。Bar=0.5µm

① 臨床症状等

小児における百日咳菌の潜伏期間は6~20日であり、通常7~10日である。発症から回復までに数週間以上を必要とし、病期によりカタル期(感冒症状、1~2週間)、瘰癧期(乾性咳嗽と発作性の咳、3~6週間)、回復期(6週間以降)に分けられる。なお、排菌はカタル期に多い。乳幼児では2週間以上の咳以外に特徴的な吸気性笛声(whooping)や咳き込みによる嘔吐(vomiting)、相対的リンパ球増多が認められる。一方、青年・成人の臨床症状は非典型的とされ、主に2週間以上の長引く咳と発作性の咳だけのことが多い(表1)。厚生労働省研究班の調査では、成人患者の1~5割に吸気性笛声、約5割に周囲の咳(家族歴など)が認められている^{16,17)}。

表1. 成人百日咳患者の臨床症状

咳の症状	有症率%*	平均有症率%*	報告者
長期の咳(21日以上)	79-97	85	Postal-Multani et al, 1995 de Serres et al, 2000 Gilberg et al, 2002
発作性の咳	70-99	88	Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Gilberg et al, 2002
夜間の咳	65-87	77	Postels-Multani et al, 1995 Sentilet et al, 2001 Gilberg et al, 2002
吸気性笛声(whooping)	8-82	38	Trofors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Gilberg et al, 2002
咳による嘔吐(vomiting)	17-65	41	Trofors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Sentilet et al, 2001 Strebel et al, 2001 Gilberg et al, 2002

* 文献の有症率について上限と下限値を示した

* 文献の有症率について平均値を示した

百日咳はワクチン未接種の乳幼児が感染すると重篤化し易く、わが国では約半数の乳児が呼吸管理のため入院加療となっている。一方、成人が罹患した場合、その症状は軽く、脳症や死亡例といった重篤症例はきわめて稀である(0.1%以下)。ただし、失神、不眠、失禁、肺炎といった合併症、ならびに激しい咳による肋骨骨折が認められることがある¹⁸⁾。

百日咳菌は患者の上気道分泌物の飛沫や直接接触により感染し、経気道的に伝播される。初期段階として菌はまず上部気道に感染し、次いで気管支および小気管支の粘膜上皮または繊毛間で増殖する。百日咳菌の感染力は麻疹ウイルスと同様に強く、免疫のない家族内接触者、特にワクチン未接種児では90%以上が感染するとされている¹⁹⁾。その基本再生産数(R_0 、一人の患者が他者に感染させる人数)は16~21と見積もられており、百日咳菌が狭い空間を長時間共有するような環境に侵入すると感染は容易に拡大し、家族内感染や院内感染を引き起こす。感染は呼吸器系に限局すると考えられているが、血液中から百日咳菌が分離された症例が国外で数例報告されている²⁰⁻²²⁾。

② 不顕性感染

百日咳は家族内感染を引き起こす疾患として知られ、小児が感染するとその母親ならびに兄弟は容易に感染する。家族内の感染率は約5割程度とされ、そのうち14~49%が不顕性感染者と見積もられている^{23,24)}。ワクチン既接種者の小児では、有症者の保菌量を1とするすると不顕性感染者の保菌量は0.14とされ、保菌量が症状の強さに影響する可能性が指摘されている²⁵⁾。一方、健康成人における不顕性感染の割合は不明である。

③ 鑑別を要する他の疾患

百日咳と同様な急性呼吸器感染症を引き起こす細菌性疾患として、クラミジア肺炎(*Chlamydia pneumoniae*)、マイコプラズマ肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*)、その他に百日咳菌の近縁菌であるパラ百日咳菌と*B. holmesii*が挙げられる。急性呼吸器感染症を呈した小児(2~14歳)では、*M. pneumoniae*の遺伝子が百日咳菌と同程度に検出されることが報告されている¹³⁾。1994年にわが国の中学校で発生した百日咳疑いの集団感染事例では*C. pneumoniae*遺伝子が検出され、血清学的検査によりクラミジア肺炎と確定されている²⁶⁾。成人百日咳にもマイコプラズマ肺炎などの関与が指摘されるが、現在のところ他疾患の関与は不明である。

④ 検査法

百日咳の病原診断には菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査を用いることができる。WHOでは菌培養検査を“gold standard”とし、患者の年齢とワクチン接種歴により検査方法を使い分けることを推奨している²⁷⁾(表2)。ただし、培養検査の陽性率は最大でも60%程度とされ、ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はほとんど期待できない。

表2. WHOが推奨する百日咳の病原診断

	菌培養検査	遺伝子検査(PCR)	血清学的検査(ELISA)
乳児	○	○*	
小児	○	○*	○*
成人			○*

*菌培養検査が実施できない、または血清診断が不確定の場合

*ワクチン未接種の小児

*ワクチン接種後3年を経過した患者

わが国では、百日咳の血清診断は百日咳菌凝集素価法または百日咳菌抗原に対する抗体価を指標として行われている。血清診断は百日咳菌感染による抗体価上昇を証明するものであるが、正確な診断にはペーパー血清を用いた測定が必須である。ただし、これらの診断基準は明確にはされておらず、WHOでも診断基準の提示はしていない。また、抗体価上昇には最低でも7日程度を必要とするため、感染初期の患者を診断することは困難である。

百日咳の病原診断で最も高感度なものは遺伝子検査であり、百日咳菌の挿入配列IS481を標的としたリアルタイムPCRが世界的に用いられている(表3)^{28,29)}。近年では百日咳毒素のプロモーター領域を標的にしたLAMP法(loop-mediated isothermal amplification)も開発され、PCRよりも特異性に優れ、さらに簡便かつ迅速に診断することが可能となった³⁰⁾。通常、検査材料には患者の鼻腔分泌物が用いられ、乳幼児では抗菌薬投与3週間まではリアルタイムPCRにより検査陽性になると報告されている³¹⁾。現在、多くの先進国で遺伝子診断の導入が進められているが、わが国ではまだ確定診断の基準とはなっていない。また、遺伝子検査は限られた施設でしか実施できないという欠点がある。

表3. 百日咳の遺伝子検査法

検査対象	遺伝子検査	増幅遺伝子	長所	欠点
百日咳菌	IS481-PCR	IS481	通常のPCR装置で実施可能	電気泳動が必要 解析に時間がかかる(約半日) 特異性がやや劣る
	real-time PCR	IS481	約1.5時間で解析が終了 電気泳動を必要としない	特殊なPCR装置を必要とする ランニングコストが高い 特異性がやや劣る
	LAMP	PT promoter	感度と特異性が高い 特殊な装置を必要としない 1時間以内に解析が終了 目視判定が可能	DNA精製を必要とする 6種類のプライマーを必要とする
パラ百日咳菌	real-time PCR	IS1001	約1.5時間で解析が終了 電気泳動を必要としない	特殊なPCR装置を必要とする ランニングコストが高い

⑤ 治療法

治療はマクロライド系抗菌薬の投与が有効であり、治療開始後5日以内に菌培養検査は陰性となることが多い。乾性咳嗽が激しくなる痙咳期(3~6病週)になると咳の改善効果は期待できないが、他者への二次感染防止を目的に抗菌薬投与が行われる。米国ではエリスロマイシン耐性百日咳菌の分離症例が数例報告されているが、現在までに耐性菌の顕著な増加は認められていない(分離率、1%以下)³²⁾。一方、わが国では2000年以降キノロン系抗菌薬に低感受性を示す百日咳菌が分離されている³³⁾。キノロンの高度耐性化には少なくとも2種類の遺伝子変異(*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*)を必要とするが、低感受性株にはまだ1種類の変異(*gyrA*)しか認められていない。今後、キノロンに対する高度耐性化が進む可能性があるため、その分離状況には注意が必要である。

⑥ 予防法

百日咳はワクチンによる感染防御が最も効果的であり、現在わが国では生後3ヶ月からジフテリア・破傷風・百日せき三種混合ワクチン(DTaP)の接種が開始されている。現行の沈降精製百日せきワクチンは副反応を引き起こす菌体成分を除いた無細胞ワクチンであり、その主要抗原は無毒化した百日咳毒素と繊維状赤血球凝集素である。百日咳毒素(トキシノイド)は世界で接種されるすべての百日せきワクチンに含まれ、発症予防に関わる防御抗原として特に重要である。

DTaP ワクチンは終生免疫を付与できないため、ワクチン既接種者の青年・成人も百日咳に対する感受性者である。米国では「大人から子供」への感染防止を目的に、2005年に青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン(Tdap, 商品名ADACELTM, BOOSTRIX[®])の使用を認可した。Tdapは従来のDTaPに比較してジフテリア毒素抗原量および百日咳抗原量が減量されており、ADACEL(Sanofi Pasteur)とBOOSTRIX(GlaxoSmithKline Biologicals)の接種対象年齢はそれぞれ11~64歳と10~64歳である。米国予防接種諮問委員会(ACIP)は、11~12歳児にAdacelまたはBoostrixの単回接種、乳児と高頻度に接する成人にもTdapの接種を勧奨している³⁴⁾。ただし、破傷風抗原を含むワクチン接種から5年以上経過していることを条件としている。なお、Tdapの接種回数に関してはまだ規定はされていない。

ワクチン以外の予防法として、抗菌薬の予防投薬が挙げられる。国外では百日咳の院内感染防止にマクロライド系抗菌薬の予防投薬が積極的に行われ、感染の拡大防止に効果を発揮している³⁵⁻³⁷⁾。わが国では、2007年に大学で発生した百日咳集団感染事例において大規模な予防投薬が行われた³⁸⁾。

⑦ その他

厚生労働省研究班では遷延性咳嗽の成人患者を対象に百日咳保菌調査を実施し、咳嗽成人患者の3割から百日咳菌遺伝子を検出している¹⁶⁾。また、

同調査では成人と小児の流行時期(4~7月)が一致したことから、「大人から子供」または「子供から大人」への感染がある程度の頻度で起きている可能性を指摘している。なお、成人と小児における百日咳保菌量には有意差が認められ、成人患者の百日咳保菌量は小児患者の1/250程度と見積もられている³⁹⁾。成人百日咳の非典型的な臨床像ならびに低い診断率には、この低い保菌量が関与するものと考察されている。

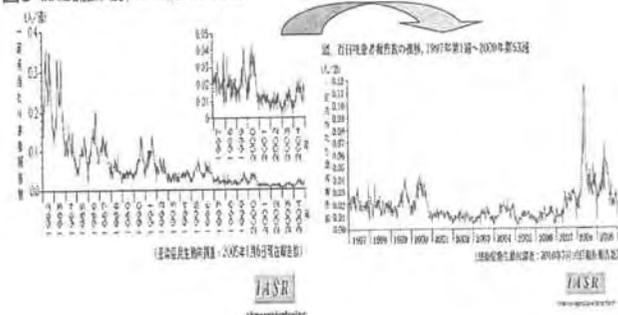
米国では1980年代後半から青年・成人層の罹患率が徐々に増加し、その原因として、1)ワクチンによる免疫効果の減弱、2)環境中の百日咳菌が減り自然感染によるブースター効果が減少、3)PCRなどの高感度な検査法の導入により成人患者が検出され易くなった、などが考察されている²³⁾。わが国では成人患者の増加は2002年以降に認められており、米国とは増加開始時期が異なる。そのため、他の要因についても考察する必要がある。特にわが国では1970年代後半に百日せきワクチンの接種率が一時低下し、ワクチン未接種の世代が存在することも考慮しなくてはならない。なお、成人患者の増加に菌側の要因、例えば抗原性や病原性の変化が関与する可能性が指摘されるが、いままでのところ成人と小児から分離された百日咳菌に細菌学的な差異は認められていない¹¹⁾。

(2) わが国の疫学情報

① 患者数(感染者数)

百日咳は1999年第14週以降、感染症法に基づく感染症発生動向調査の定点把握疾患として全国約3,000箇所の小児科定点から、毎週最寄りの保健所に年齢別・性別に患者数が報告されているが、それ以前は、感染症サーベイランスに基づく百日咳様疾患が週別に報告されていた。1982年以降の患者発生状況を図3左に示した。これまで百日咳は乳幼児を中心とした小児期の感染症とされてきたが、1981年に現行のDTaPワクチンが導入され、その後、1982~83年には4~5月と8~9月にピークが見られたが、その後は患者発生数の減少とともに明確なピークはなくなり、患者発生が比較的多かった1986、1990、1991年の8~9月に小さな山が見られたのみになった。

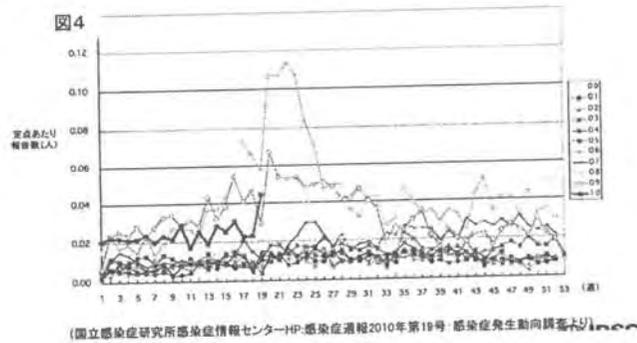
図3 百日咳患者報告数の推移、1982年第1週~2009年第53週



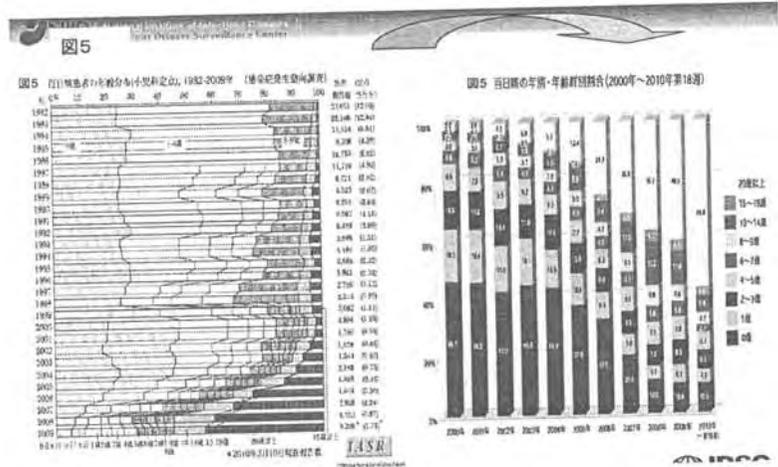
その後、年間の患者報告数は、徐々に減少しながら約4年毎に増加するというパターンを示したが、患者数は着実に減少し2001年以降は流行を示す明確なピークはなくなった。その後、2007年前半までは毎週の定点当たり報告数が0.03未満と、1982～1983年の約10分の1に減少していた(図3右)。

感染症サーベイランス情報をもとに全国で発生する百日咳患者数を推定すると、1990年後半の患者数は年間数万例と算出されている。また、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(新興再興感染症研究事業)による「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究(主任研究者:谷口清州):疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研究報告書 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その9—(グループ長:永井正規)」によると、2002～2006年の全国年間罹患数は、最も多かった2003年が推計1.4万人(95%信頼区間1.2～1.5万人)、最も少なかった2006年では1.0万人(95%信頼区間0.8～1.3万人)であったと報告されている。

このような中、2007年に大規模な集団感染事例が複数報告された。大学では感染者が200名を超える大規模な集団感染事例に発展し、その対策には抗菌薬の投与(予防投薬を含む)、休講などの措置がとられた。上記の厚生労働科学研究報告書(永井ら)によると、2007年の全国年間罹患数は推計2.4万人(95%信頼区間1.6～3.3万人)と報告された。集団感染を引き起こした百日咳流行株は各事例で異なることが判明し、各地域に潜在する百日咳菌が各々の地域で流行した可能性が指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。全国的には2007年後半から、患者報告数の増加が認められ、2008年は2000年以降では最多の報告数となった(図3右)。また、近年は患者報告数の減少と共に、季節性も見られなくなっていたが、2008年は第13週以降に報告数が大きく増加し、過去の流行時期と同様に第22週をピークとした明瞭な季節性が認められた(図4)。2009年の患者報告数は、2008年ほどは多くなかったが、2008年に次いで多く、2010年は第19週に急増した(図4)。



次に、報告患者の年齢分布を見ると、1980年代は患者の中心が乳幼児で、4歳以下が報告全体の約80%を占めていた。1990年代以降、5～9歳の年長児の割合が増加する傾向となったが、全体では4歳以下が約60～70%を占めた。1999年の感染症法施行以降、定点を小児科中心の医療機関に変更したことから、一時的に低年齢の報告割合が増加したが、2000年代の初期は0歳が約45%、5歳以下が全体の約85%を占めていた(図5左)。

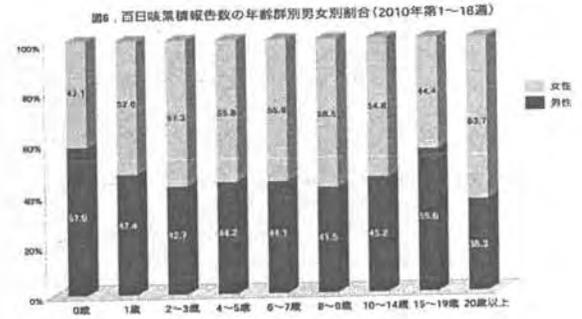


2002年ごろから小児科定点報告疾患であるにもかかわらず20歳以上の成人例の報告数が年々増加してくると共に、発生報告数そのものも増加に転じた(図5左)。1982～2009年までの年間の累積報告数の年齢群別割合をみると、0歳児、1歳児を中心とした乳幼児からの報告割合は年々低下がみられている一方で(図5右)、小児科定点からの報告ではあるものの、20歳以上の報告割合は年々増加しており、2010年第19週の感染症週報では、56.0%と全体の半数以上を占め、過去最多となった(図5右)。一方、これまで減少が続いていた0歳児の報告割合は、約10%と2008年から変化していない(図5右)。

この傾向はわが国に特有のものではなく、先進諸外国でも思春期以降の発症例が増加する傾向がみられ、高いワクチン接種率を維持する米国でも1980年代後半からワクチン効果が減弱した青年・成人層での罹患者が増加し、再興感染症として位置付けられており、2004年における成人患者は全体の27%となっている⁴¹⁾。海外での百日咳の再興原因は明らかとなっていないが、流行株の変異⁴²⁾や、米国では少数例ながらマクロライド耐性百日咳菌の出現が確認されている⁴³⁾。わが国の百日咳患者報告数に占める成人患者の割合は、2009年第19週時点では、2000年の約25倍となった(図5右)。ただし、わが国の百日咳患者は小児科定点より報告されているため、

1
2
3
4

報告されない成人患者はかなりの数に上るものと考えられる。累積報告数を男女別でみると、男性が約40%、女性約60%と女性の割合が高く、0歳児では男性の報告割合が高いものの、20歳以上では女性の報告割合が60%以上を占めている(図6)。



5
6

図7 米国の推奨予防接種スケジュール:7-18歳、2010年

Vaccine	Age	7-10 years	11-12 years	13-18 years
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ¹			Tdap	Tdap
Human Papillomavirus ²		HPV (2 doses)	HPV (3 doses)	HPV (single)
Meningococcal ³		MCV	MCV	MCV
Influenza ⁴			Influenza (trivalent)	
Pneumococcal ⁵			PPSV	
Hepatitis A ⁶			HepA Series	
Hepatitis B ⁷			Hep B Series	
Inactivated Poliovirus ⁸			IPV Series	
Mumps, Measles, Rubella ⁹			MMR Series	
Varicella ¹⁰			Varicella Series	

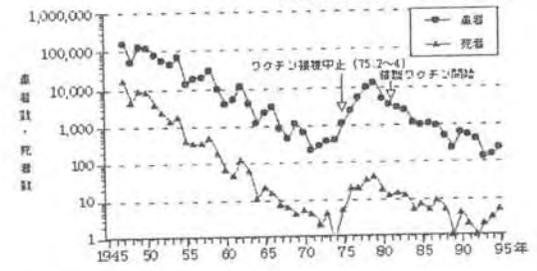
Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years — United States, 2010
MMWR, January 5, 2010; 58(3):1-4. A-9

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

米国では、既に思春期に接種していたDTトキソイドの追加接種をTdapワクチンに変更し、思春期から成人層への百日咳対策を講じている(図7)。わが国においても、研究班あるいは学会などを中心に予防接種法に基づく第2期のDTトキソイドの接種をDPTワクチンに変更する検討が進行中である(「2. 予防接種の目的と導入により期待される効果」を参照)。

百日咳含有ワクチンの重要性を示す事例として、以下が挙げられる。1974、75年の全菌型百日咳ワクチン(wP)を含むジフテリア・破傷風・百日咳混合(DTwP)ワクチン接種後死亡事故があったことから、当時の厚生省は1975年2~4月のワクチン接種を一時中止した。一時中止とその後のワクチン接種率の低下によって、1976~81年に全国的な百日咳の流行が発生し、死者数も増加した(図8)。

図8 百日咳届出患者数及び死者数の推移, 1947~1995年 (厚生省伝染病統計・人口動態統計)



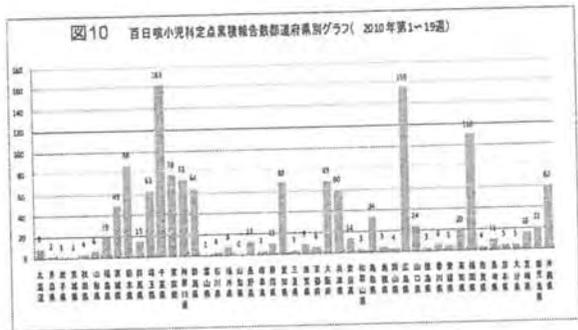
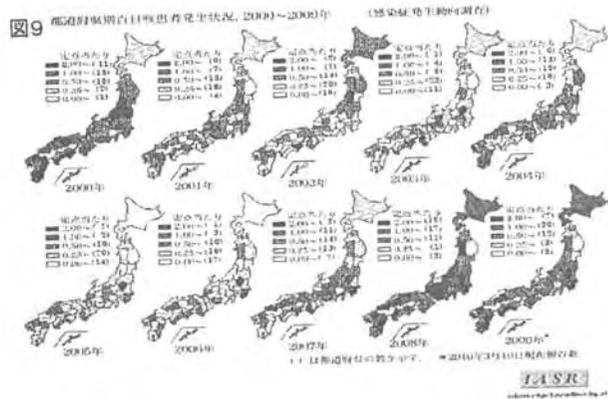
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

1981年に、無毒化したPT(百日咳毒素)とFHA(繊維状赤血球凝集素)抗原が主成分で副反応を軽減した改良百日咳ワクチン[沈降精製百日咳ワクチン、Acellular pertussis vaccine (aP)]を含むDTaPワクチンの接種が、DTwPワクチンに変わって開始され、ワクチン接種率が向上したこと⁴⁴⁾、1975年当時、DTwPワクチンの接種は集団接種で実施されており、接種開始年齢は現在より遅く2歳以上であったが、1988年12月に当時の厚生省は、百日咳の予防接種は個別接種を基本とし、集団接種においても生後3カ月から接種開始ができることを通知したこと、さらに1994年に予防接種法が改正され、DTaPワクチンの予防接種は集団義務接種から個別勧奨義務接種に大きく変更され、DTaPワクチンの標準的な接種年齢は生後3~12カ月となったことによって、百日咳届出患者数は再び減少していった(図8)。なお、2010年現在国内で使用されているDTPワクチンはDTaPワクチンである。

また、2002年以降、僅かながら0歳児の患者数は増加しているものの、0~3歳児における患者報告数に著しい増加は認められていないことは、生後3か月から開始されているDTaPワクチン接種による免疫効果と考えられる。

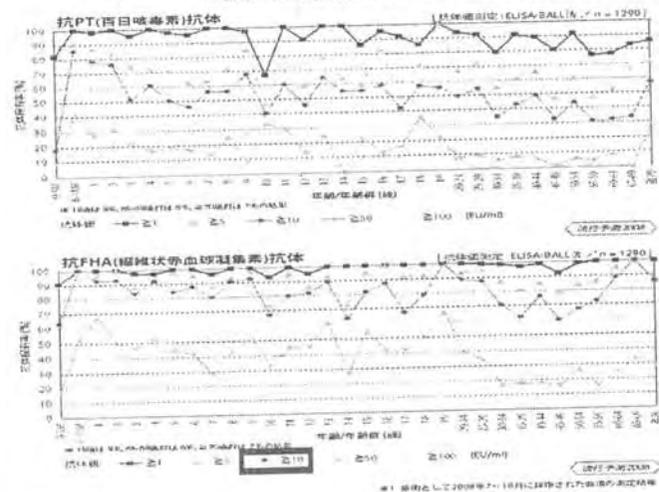
しかし、今後は小児科定点のみで百日咳を把握するのではなく、成人を含む患者発生動向を正確に知るためには、全数把握疾患への移行が必要である。なお、法律に基づいたサーベイランスに導入されるまでの間、麻疹で実績を積んできたように、臨床医の任意報告による「百日咳発生データベース」を構築し、国立感染症研究所感染症情報センターHP上で運用を開始している。これにより、感染症発生動向調査では得られない予防接種歴や成人層の把握、重症化例の把握も可能となってきた(次項に記載)。

次に、2000~09年の患者発生状況を都道府県別にみると、2007年頃から全国的に患者報告数が多くなり、2008~2009年は再び2000年と同様に、定数あたり報告数が1.0人を越える都道府県が20以上となった(図9)。2010年の状況を見ると、第1~19週までの累積報告数は1,395例であり、2000年以降の同時期までの累積報告数と比較しても、これまで最も多かった2008年の累積報告数を上回っており、都道府県別には図10に示すとおり関東地方からの報告が多い。



また、感染症流行予測調査では、5年ごとに国民の百日咳の防御抗原(PTおよびFHA)に対する血清中のELISA抗体保有状況を調査している。前回2003年度の調査から小児のみならず成人を含む全年令層での調査となっているが、直近の調査は、2008年度である。ワクチンの主成分であり抗原性の異なるPTとFHAに対する抗体が発症および感染防御に働くと考えられている。また、百日咳患児の回復期血清の抗体価下限値から抗体価10単位(EU/ml)が感染防御レベルと推定されていることから、ここではPTとFHAの抗体価10単位以上の保有率について考察を行う。2008年度調査で、抗PT抗体10EU/ml以上の保有率は、定期接種が生後3か月から開始されることから、乳児期後期で最も高く90%程度にまで上昇する。しかし、その後年数と共に漸減し、思春期から若年成人層で約50～60%、それ以上の成人では約30～50%に低下していた(図11)。一方、抗FHA抗体では10代と30～50代の年齢層でやや低いが、他の年齢群では高いレベルで抗体を保有していた。なお、30代後半～40代の年齢層はDTwPワクチンの接種時期に相当する。

図11 年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況, 2008年¹⁾ ～2008年度感染症流行予測調査より～



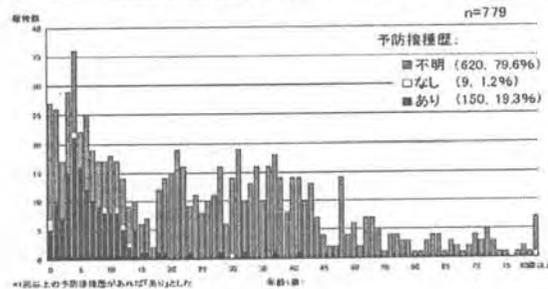
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

② 成人サーベイランスの強化ならびに重症者数、死亡者数

感染症発生動向調査では成人層の実態が把握困難であること、予防接種歴や重症化例・死亡例の把握が困難であることから、国立感染症研究所感染症情報センターでは、これらの実態をより明らかにすることを目的として、2008年5月から「百日咳DB：全国の百日咳発生状況」(<http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/pertu-db.html>)を立ち上げ、2008年5月8日から、感染症発生動向調査とは別に解析を行っている。本報告は、百日咳を診断した医師による自発的な登録とし、登録の基準は、臨床的特徴、症状・所見から百日咳が疑われ、かつ下記のア及びイを満たすものとした。
ア. 2週間以上持続する咳嗽、イ. 以下のいずれかの要件のうち少なくとも1つを満たすもの
① スタッカート及びブーブを伴う咳嗽発作
② 新生児や乳児で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐又は無呼吸発作
③ ア及びイの基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ病原体診断や血清学的診断などによって当該疾患と診断されたものとした
データベースへの登録内容は、診断日、発症日(カタル症状あるいは咳の出現日)、症例の性別と年齢、検査依頼の有無、検査方法と結果、ワクチン接種歴、報告基準、転帰等とした。
その結果、2008年5月8日から2010年3月12日までに781例(2008年以前8例、2008年665例、2009年100例、2010年8例)が発症したと登録

され、その後2例は百日咳を否定された。男性327例、女性452例で年齢は0歳1か月～92歳（年齢中央値22歳）であった（図12）。感染症発生動向調査より20代の割合が高く、把握できていない患者の動向や予防接種歴が明らかとなった。予防接種歴は、79.6%が不明、1回以上の予防接種歴があった者が19.3%、接種歴無しが1.2%であった。検査診断は68.4%で実施されており、そのほとんどが菌凝集素価による単一血清での抗体測定であった（表4）。この現状は、他項にも述べられるが、今後改善していく必要がある。また、転帰については、追跡調査ではなく医師の自発的な登録によるものであるが、成人層の報告が大半を占めることから、全体の転帰は軽症者が多い。外来で回復が83.6%、入院で回復が3.3%、合併症が0.5%、後遺症を残したり死亡した者は報告されなかった。しかし、乳児で発症した場合の重症度の高きから、まずは患者数を減少させる対策が必要であり、そのためには、検査診断体制の充実と成人層を含めたサーベイランスの強化と、成人の患者数を減少させるための予防接種施策が必要である。

図12 年齢別予防接種歴別報告数分布。2008年5月8日～2010年3月12日報告



「百日咳DB: 全国の百日咳発生状況」より

表4 検査診断の有無とその内容。2008年5月8日～2010年3月12日報告

検査依頼あり: あり533(68.4%)、なし246(31.6%)

区分	実施件数	陽性/検出件数
菌凝集素価	121	6
単一血清	34	27
シングル血清	390	355
検PT抗体・抗FHA抗体	2	2
単一血清	2	2
シングル血清	111	98
遺伝子検査(POR, LAMP)	101	82
その他(詳細不明)	6	6

「百日咳DB: 全国の百日咳発生状況」より

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

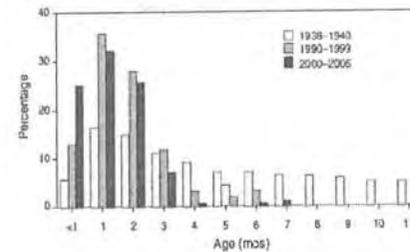
わが国で世界に先駆けて開発されたDTaPワクチンの乳幼児への接種効果⁴⁵⁾は確認されており、年長児や成人への接種により青年・成人層の感染防御が期待できる。年長児・成人の百日咳は、周囲の乳幼児への感染源となることが指摘されてきた⁴⁶⁾。表5にこれまでわが国で報告された重症百日咳を示した。多くは生後3か月未満の発症で、感染源は家族内が多い。わが国のDTaPワクチン接種は生後3か月から開始される。このような乳児期早期の重症化や死亡を防ぐには、周囲の同胞や両親、医療従事者などへのワクチン接種による感染防止対策が必要である。年長児・成人への接種が、致死率の高い生後3か月未満児への感染が抑制でき、集団効果(herd immunity)も期待できる。図13にはTdap導入前と導入後の米国での乳児死亡数の推移を示した⁴⁷⁾。

表5 国内の劇症型百日咳報告例

症例	月齢	入院時WBC数	MOF	肺炎血圧	休養管理	在院日数	感染経路	ワクチン	予後
1	1	85,700	+	+	-	28	家族	未	死亡
2	1	132,000	+	+	+	35	未	未	死亡
3	1	106,000	+	+	+	18	未	未	死亡
4	1	110,000	-	-	+	18	未	未	死亡
5	3	110,000	+	+	-	52	未	未	死亡
6	C2	95,300	+	+	-	168	家族	未	死亡
7	C2	89,000	+	+	-	9	家族	未	死亡
8	C2	83,000	-	-	-	10	家族	未	死亡
9	1	95,000	+	+	+	19	家族	未	生存
10	8	139,000	+	+	+	70	家族	未	生存(後遺症)
11	3	143,200	+	-	-	180以上	家族	未	生存(後遺症)

(空欄は記載なし)

図13 Proportion of reported infant pertussis deaths, by age—United States, 1938–1940,* 1990–1999,† and 2000–2006‡



* Source: Sako W, Treuting WL, With DB, Nicholm SJ. Early immunization against pertussis with alum-primed vaccine. JAMA 1945;127:379-84. N = 7,123 reported infant pertussis deaths.
† Source: Vitek CR, Paszual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:628-34. N = 93 reported infant pertussis deaths.
‡ Source: CDC, unpublished data, 2007. N = 145 reported infant pertussis deaths.

1 (2) 医療経済学的な観点

2 乳児期に加えての10歳以上での百日せきワクチン予防接種に関する費用対
3 効果分析は、日本では行われていないものの諸外国では行われている。アメ
4 リカでは接種対象者を10~19歳、20歳以上、1歳未満の子供のいる保護者、
5 20歳以上の医療従事者等の7グループで検討し、10~19歳での接種が最も費
6 用対効果的で、便益費用比⁴⁾はワクチン代を15ドルとすると2.46と推定され
7 る^{48,49)}。また別の研究では11歳での接種が費用対効果的であり便益費用比
8 で2.06と推定される⁴⁸⁾。他方で11~18歳での接種の費用対効果は乳幼児への
9 集団免疫の効果に強く依存するとする報告もある⁵⁰⁾。つまり、乳幼児への集
10 団免疫効果によって20%乳幼児罹患を抑制できれば費用対効果的で便益費用
11 比は1.81、35%抑制できれば便益費用比は4.67と非常に高い。反面5%しか
12 抑制できなければ乳幼児の感染、治療への医療費の削減額は、11~18歳での
13 接種にかかる費用を下回る。イギリスでもほぼ同様で15歳での接種による乳
14 幼児への集団免疫効果が40%以上(つまり、乳幼児の罹患が4割以上削減
15 される)であれば、費用対効果的であるとされているが、逆に集団免疫効果
16 が40%以下であれば費用対効果的ではないとしている。また4歳での接種の
17 方が15歳での接種より費用対効果的とされている⁵¹⁾。乳幼児への集団免疫効
18 果がどの程度であるかについてはまだ明らかにされていない。

19 これらの諸外国の結果をもって日本においても費用対効果が優れていると
20 いう結論は短絡的であり、ワクチン代や罹患率等、日本での状況に応じて行
21 う必要がある。特に百日咳の場合には乳幼児への集団免疫効果がどの程度で
22 あるかが非常に重要なパラメーターになるが、これは兄弟の人数や接触頻度
23 といった文化や習慣に強く依存すると予想される。アメリカやイギリスにお
24 いてもその推定すらなされていないのが現状であるが、日本においても検討
25 する必要がある。

26 ちなみに他の定期接種が検討されているワクチンでの便益費用比は、日本
27 では水痘が4以上、ムンプスが5.2、Hibが0.25~2.08、HPVが1.94、PCV7
28 が1.08とされている⁵²⁻⁵⁵⁾。したがって米国での10歳以上での百日せきワクチ
29 ン予防接種の便益費用比は、日本での水痘、ムンプスよりは劣り、HibやHPV
30 とほぼ同等、PCV7より優れている、という関係になる。日本のワクチンは欧
31 米のワクチンとは異なるため単純な比較はできないが、日本においても10歳
32 以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比が米国と同程度と仮定すれ
33 ば、この順番で定期接種化が費用対効果的に推奨される。日本のワクチンで
34 の有効性、安全性、疫学、特に乳幼児への集団免疫効果を検討し、日本にお
35 ける10歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比を検討する必要が
36 ある。

37 注：便益費用比とは、費用対効果分析における評価指標で、政策(今の場合予防接種の定
38 期接種化)実施にかかる費用に対する効果、つまり政策の収益率である。便益費用比が1
39 以上であればその政策にかかる費用以上に社会が豊かになっていることを意味し、政策的
40 に推奨される。一般に政策が複数ある場合には、一定の予算内で、便益費用比が高い政策
41 から実施することによって社会を最も豊かにすることができるので、便益費用比の高い政
42 策から順に実施が推奨される。
43

1 (3) 諸外国等の状況

2 欧米では、乳幼児用のDTaPワクチンからジフテリア、百日咳抗原量を減量
3 した思春期・成人用の三種混合ワクチン(Tdap)が開発され、欧米を中心に
4 導入されている。各国の接種プログラムを表6に示した。オーストラリアで
5 は、高校生の予防接種プログラムに組み込まれ、10歳代の百日咳罹患率は減
6 少し、有効率は78%と報告されている(図14)。米国での年齢別患者数を図
7 15に示した。米国では、わが国と同じく11~12歳児に百日咳抗原を含んで
8 いないDT二種混合ワクチンを接種していた。2005年からDTに替わり、百
9 日咳抗原を含んだTdapが導入された。接種率が上昇しはじめ、10歳代およ
10 び20歳以上の患者数減少(直接効果)だけでなく、1歳未満の患者数減少(間
11 接効果)が認められはじめている⁵⁶⁾。

表6 各国における乳児期の初回接種および
幼児期以降の追加接種スケジュール

	Primary series (age month)	Childhood/adolescent boosters (age years)
Australia	2, 4, 6か月 DTaP	4歳:DTaP, 15-17歳:dTap
Austria	2, 4, 6か月 DTaP	1-2歳:DTaP, 13-16歳:dTap
Canada	2, 3, 4か月 DTaP	1.5歳, 4-6歳:DTaP, 前思春期/思春期:dTap†
France	2, 4, 6か月 DTaP	15-18か月:DTaP, 11-13歳:DTaP, 16-18歳:dT
Germany	2, 4, 6か月 DTaP	11-14か月:DTaP, 5-8歳:pa, 9-17歳:dTap-IPV
Switzerland	2, 4, 6か月 DTaP	15-24か月および4-7歳:DTaP, 11-16歳:dTap‡
USA	2, 4, 6か月 DTaP	15-18か月および4-6歳:DTaP, 11-12歳:dTap§

⁴⁾ provided subjects have not previously received pa; If 4th and/or 5th DTaP dose missed;
⁵⁾ dTAP is also recommended for adolescents 13-18 years of age who have completed the recommended
childhood DTaP vaccination series, but who have missed the scheduled dTAP booster dose at 11-12
years of age;
^{†)} Provisional recommendation

L. Ferguson & Keating. *BullEpidemiol* 2006;35: 871-83

図14 思春期・成人用Tdapの有効性:Australia

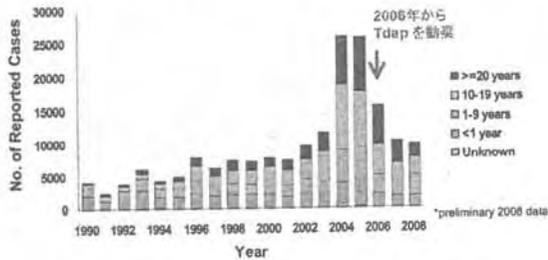
- 2004年 15-17歳を対象にdTpa (Boostrix™)を導入
- New South Wales (NSW) and Western Australia (WA):
高校生への予防接種プログラムに
Boostrix™ (11-18-year-olds)
- 百日咳(罹患率/100,000)の変化

State (age-group)	Pre-Boostrix™ (1999-2003)	Post-Boostrix™ (2005)
NSW + WA (10-19 years) ¹⁾	85.7	37.2
NSW (12-17 years) ²⁾	124	40.4

- dTpaの有効率(NSW): 78.0% (95% CI: 60.7-87.6)³⁾
- Preliminary evidence that pertussis boosters can
effectively control pertussis in adolescents²⁾

¹⁾ Quiren et al. *Commun Dis Intell* 2002;26: 209-13
²⁾ Virey et al. *NSW Public Health Bulletin* 2002;23:55-63
³⁾ Harkness et al. *Infect Dis Model* 2006;1:173

図15 米国における年齢別百日咳報告数 1990-2008*



Skoff T.H. et al. Where Has All the Pertussis Gone? Pertussis Trends from 1990-2006 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination. National Immunization Conference Dallas, TX April 1, 2009

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) ワクチンの種類等

欧米を中心に世界各国で接種されている Tdap には、適応年齢が異なる 2 種類のワクチンがある。Adacel は Sanofi pasteur 社から提供され、11~64 歳までの思春期・成人に接種できる。Boostrix は GlaxoSmithKline 社から提供され、10~64 歳までの思春期・成人へ接種できる。これら Tdap の抗原組成 (PT, FHA, 69 蛋白、Fimbriae) は異なり、特に PT 抗原量に大きな違いが認められる (表 7)。同様に、国内で製造されている DTaP ワクチンの抗原組成も製造所間で差が認められる (11~12 歳児への接種を想定し、接種量 0.2 mL に換算)。

表7 国内DTaP 0.2ml および海外のTdapの抗原量比較

	DPT/DT(製造所)	PT (μg)	FHA (μg)	69KD	Fimbriae	D(LI)	T(LI)	
国内(小児用)	DPT0.2mL(K)	3.2	12.8			6.6	1	
	DPT0.2mL(B)	9.4	9.4			≤6	≤1.0	
	DPT0.2mL(T)	1.2	13.8	0.6	0.4	6	1	
	DPT0.2mL(D)	3.6	12.8	1.2	0.4	6	1	
	DPT0.2mL(K)	2.4	20.6	0.4	0.4	6	1	
DT0.1mL							3.2	0.7
海外(成人用)	Adacel	2.5	5	3		2	5	
	Boostrix	8	8	2.5		2.5	5	

現在、わが国では厚生労働省研究班ならびに日本ワクチン学会の主導のもとに 11~12 歳児への DTaP ワクチン接種における免疫原性と安全性が検討されている。2008 年に実施された臨床研究では、国内で製造された DTaP を 11~12 歳児 (555 名) に接種し、免疫原性と安全性について解析が行われた⁵⁷⁾。臨床研究では、接種量として DT 0.1 mL、DTaP 0.2 mL、DTaP 0.5 mL の 3 群が検討され、DTaP 0.2 mL と DTaP 0.5 mL で十分な百日咳抗体価の上昇が認めら

れている (表 8)。表 7 で示したようにわが国の各製造メーカーで百日咳の抗原成分に差が認められ、接種後の平均抗体価は各抗原成分の差を反映して製造所毎に差は認められるが、どの製造所のワクチンでも感染防御レベル以上の抗体の陽転率には差が認められなかった。

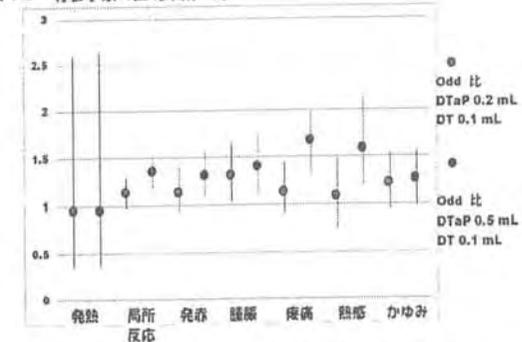
一方、安全性に関しては、発熱などの全身反応の出現率に接種量との相関は認められていない。ただし、疼痛、熱感などといった局所反応は 0.5 mL 接種で出現頻度が高くなる傾向 (1.6 倍) が認められている (図 16)。臨床試験の総括として、現行の 2 期定期接種 (DT 0.1 mL 接種) を DTaP (0.2 mL 接種) に変更しても、これまでと同等の安全性と百日咳に対する有効な免疫原性が得られるものと結論付けられている。

表8 接種前後の平均抗体価

	DT 0.1ml		DPT 0.2ml		DPT 0.5ml	
	接種前 OMT (95% CI)	接種後 OMT (95% CI)	接種前 OMT (95% CI)	接種後 OMT (95% CI)	接種前 OMT (95% CI)	接種後 OMT (95% CI)
PT抗体	10.8 (6.28-18.28)	13.93 (8.28-21.61)	12.11 (8.21-15.94)	89.05 (70.54-112.41)	18.88 (8.27-34.32)	102.74 (82.91-127.32)
FHA抗体	24.82 (16.24-38.88)	31.2 (22.42-42.42)	33.73 (27.32-41.64)	262.82 (214.28-288.27)	25.83 (20.67-32.28)	362.06 (284.2-368.92)
69蛋白(OD)	21.5 (17.98-55.41)	38.13 (21.88-65.69)	44.16 (32.88-69.32)	178.35 (131.37-248.85)	33.93 (25.22-45.66)	188.81 (138.16-269.61)
69蛋白(山口)	19 (7.13-14.92)	18.49 (7.45-14.76)	12.48 (6.85-15.49)	17.85 (14.12-22.65)	11.16 (8.38-13.45)	15.13 (12.58-20.85)
69蛋白	0.23 (0.11-0.47)	48.14 (28.28-55.86)	0.22 (0.17-0.38)	45.17 (35.69-67.32)	0.18 (0.12-0.24)	46.78 (35.73-61.24)
69蛋白	0.47 (0.28-0.81)	38.96 (13.37-32.84)	0.97 (0.76-1.09)	18.02 (14.90-21.88)	0.69 (0.44-0.79)	27.12 (22.79-32.27)

岡田賢明, 中山哲夫, 神谷賢治. 比較試験型百日咳ジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討(神谷賢, 岡田賢, 2009).

図16 有害事象の出現頻度の比



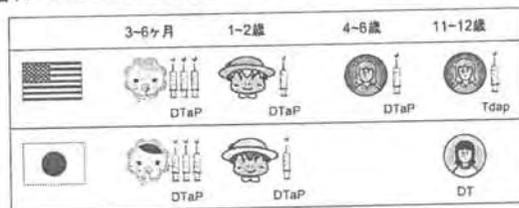
岡田賢明, 中山哲夫, 神谷賢治. 比較試験型百日咳ジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討(神谷賢, 岡田賢, 2009).

1 (2) ワクチンの特性

2 現在、わが国で用いられている百日せきワクチンは副反応を引き起こす菌
3 体成分(エンドトキシンなど)を除いた精製ワクチンであり、百日咳菌1相菌
4 東浜株の培養上清から分離精製されている⁵⁸⁾。精製百日せきワクチンは全菌
5 体ワクチンに比較して高い安全性が確認されており、ワクチン接種後の副反
6 応、特に発赤・発熱が著しく軽減された^{59,60)}。過去に実施された野外臨床試
7 験では、全菌体ワクチンによる発熱(≥38℃)が接種者の41%に認められたの
8 に対し、精製ワクチンでは4.3~7.2%にまで減少した。なお、わが国で開発さ
9 れた精製百日せきワクチンは1990年代後半から海外でも導入され、現在多く
10 の先進国でその接種が行われている。

11 米国では「大人から子ども」への感染防止を目的に、2005年に青年・成人
12 用ジフテリア・百日せき・破傷風三種混合ワクチン(Tdap)の使用を認可した。
13 Tdapの導入により、米国では12歳までにDTaPが5回、Tdapが1回接種
14 されることになった(図17)。一方、わが国では3歳までにDTaPが4回接
15 種されるのみであり、現在ワクチン接種プログラムの見直し、すなわち11~
16 12歳児へのDTaP追加接種が検討されている。

17 図17 米国と日本における百日せきワクチンの接種スケジュールの違い



17 (3) 需要と供給の見込み

18 多くの先進国で百日せきワクチンは成人までに5~6回接種されるのに対し、
19 日本では2歳までに4回接種されるのみである。そのため、わが国では11~
20 12歳児へのDTaPワクチンの2期追加接種が検討されている。現在11~12歳
21 児には定期接種としてDTワクチンが接種されており、DTワクチンをDTaP
22 ワクチンに置き換えるならば現行のDTワクチンと等しい需要と供給が見込
23 まれる。
24
25
26
27

1 参考文献

- 2
3 1. Birkebaek NH. *Bordetella pertussis* in the aetiology of chronic cough in adults.
4 Diagnostic methods and clinic. Dan Med Bull 2001;48:77-80.
5 2. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. N Engl J
6 Med 2005;352:1215-1222.
7 3. von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants.
8 Lancet Infect Dis 2002;2:744-750.
9 4. Andrews R, Herceg A, Roberts C. Pertussis notifications in Australia, 1991 to 1997.
10 Commun Dis Intell 1997;21:145-148.
11 5. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC,
12 Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated
13 population of the Netherlands: observations on surveillance data. Emerg Infect Dis
14 2000;6:348-357.
15 6. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. The epidemiology of pertussis in Germany:
16 past and present. BMC Infect Dis 2009;9:22.
17 7. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in
18 pertussis among infants in the United States, 1980-1999. JAMA
19 2003;290:2968-2975.
20 8. 病原微生物検出情報 IASR. 香川大学における百日咳集団感染事例.
21 2008;29(3):68-69.
22 9. 病原微生物検出情報 IASR. 高知大学医学部および附属病院における百日咳
23 集団発生事例. 2008;29(3):70-71.
24 10. 病原微生物検出情報 IASR. 青森県の消防署における百日咳集団感染事例に
25 ついて. 2008;29(3):71-73.
26 11. Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyozumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y.
27 Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and
28 children in Japan. Vaccine 2008;26:1530-1534.
29 12. Antila M, He Q, de Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in
30 nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. J
31 Med Microbiol 2006;55:1043-1051.
32 13. Geertsens R, Kaeppli F, Sterk-Kuzmanovic N, Andrasevic S, Anic-Milic T, Dobec
33 M. A multiplex PCR assay for the detection of respiratory bacteria in
34 nasopharyngeal smears from children with acute respiratory disease. Scand J Infect
35 Dis 2007;39:769-774.
36 14. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, Jamieson F, Drews SJ. Novel duplex real-time
37 PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with
38 Pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. J Clin Microbiol 2010;48:1435-1437.
39 15. 病原微生物検出情報 IASR. 2008年の百日咳流行におけるバラ百日咳菌と百
40 日咳菌の検出状況. 2009;30(4):100-101.
41 16. 岡部信彦. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 新興再興感染症研究事
42 業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する
43 研究」：わが国の咳嗽成人患者を対象とした百日咳保率率調査; 2009.
44 17. 病原微生物検出情報 IASR. 成人持続咳嗽(2週間以上)患者における LAMP
45 法による百日咳菌抗原遺伝子陽性率と臨床像. 2008;29(3):75-77.

1 18. 病原微生物検出情報 IASR. 成人の百日咳：乳幼児との違い. 2005;26(3):66-67.
2 19. National Center for Immunization and Respiratory Diseases DoBD. Infectious
3 Disease information: Pertussis
4 (http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/pertussis_thm).
5 20. CDC. Fatal case of unsuspected pertussis diagnosed from a blood
6 culture--Minnesota, 2003. In: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004/02/26 ed;
7 2004;131-132.
8 21. Janda WM, Santos E, Stevens J, Celig D, Terrile L, Schreckenberger PC.
9 Unexpected isolation of *Bordetella pertussis* from a blood culture. J Clin Microbiol
10 1994;32:2851-2853.
11 22. Troseid M, Jonassen TO, Steinbakk M. Isolation of *Bordetella pertussis* in blood
12 culture from a patient with multiple myeloma. J Infect 2006;52:e11-13.
13 23. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the
14 household: how to protect young infants. Clin Infect Dis 2010;50:1339-1345.
15 24. Raymond J, Armengaud JB, Cosnes-Lambe C, et al. Pertussis in young infants:
16 apnoea and intra-familial infection. Clin Microbiol Infect 2007;13:172-175.
17 25. He Q, Arvilommi H, Viljanen MK, Mertsola J. Outcomes of *Bordetella* infections in
18 vaccinated children: effects of bacterial number in the nasopharynx and patient age.
19 Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:534-536.
20 26. Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, Azuma M, Kobayashi K. An epidemic of a
21 pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J
22 1999;18:271-275.
23 27. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO: Laboratory manual for the
24 diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis/Bordetella*
25 *parapertussis* (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_0414_eng.pdf) 2004.
26 28. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for
27 detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine
28 laboratory conditions. J Med Microbiol 2004;53:749-754.
29 29. Fry NK, Duncan J, Wagner K, et al. Role of PCR in the diagnosis of pertussis
30 infection in infants: 5 years' experience of provision of a same-day real-time PCR
31 service in England and Wales from 2002 to 2007. J Med Microbiol
32 2009;58:1023-1029.
33 30. Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Toda K, et al. Development and evaluation of a
34 loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella*
35 *pertussis* infection. J Clin Microbiol 2006;44:1899-1902.
36 31. Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, et al. Real-time PCR measurement of
37 persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during
38 antibiotic treatment of young children with pertussis. J Clin Microbiol
39 2008;46:3636-3638.
40 32. Wilson KE, Cassidy PK, Popovic T, Sanden GN. *Bordetella pertussis* isolates with
41 a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. J Clin Microbiol
42 2002;40:2942-2944.
43 33. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shimizu K, et al. Emergence of quinolone-resistant
44 *Bordetella pertussis* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3147-3149.
45 34. CDC. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced
46 diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep
47 2009;58.

1 35. Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Abernane S, Housset B, Guiso N. Nosocomial
2 pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. Infect Control Hosp
3 Epidemiol 2004;25:995-997.
4 36. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV.
5 Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care
6 workers. Clin Infect Dis 2006;42:981-988.
7 37. CDC. Outbreaks of pertussis associated with hospitals--Kentucky, Pennsylvania, and
8 Oregon, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54.
9 38. 病原微生物検出情報 IASR. 2008;29(3):68-73.
10 39. Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka
11 J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. Marked difference in
12 *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and
13 children. Clin Microbiol Infect; in press.
14 40. 病原微生物検出情報 IASR. 百日咳集団発生事例. 2005;26(3):64-66.
15 41. 病原微生物検出情報 IASR. 2005;26(3):69-70.
16 42. 病原微生物検出情報 IASR. 日本における百日咳抗原変異株の出現状況.
17 2005;26(3):63-64.
18 43. 病原微生物検出情報 IASR. 各種抗菌薬に対する百日咳菌の感受性.
19 2005;26(3):68-69.
20 44. Kimura M. Japanese clinical experiences with acellular pertussis vaccines. Dev Biol
21 Stand 1991;73:5-9.
22 45. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an
23 acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a
24 matched case-control study. Epidemiol Infect 2009;137:124-130.
25 46. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the
26 source? Pediatr Infect Dis J 2004;23:985-989.
27 47. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and
28 diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants
29 recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
30 MMWR Recomm Rep 2008;57:1-51.
31 48. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in
32 adolescents and adults: should we vaccinate? Pediatrics 2005;115:1675-1684.
33 49. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of
34 acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. Clin
35 Infect Dis 2004;39:20-28.
36 50. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of
37 adolescents in the United States: an economic evaluation. Pediatr Infect Dis J
38 2005;24:S75-82.
39 51. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of
40 acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. Vaccine
41 2002;20:1316-1330.
42 52. 菅原民枝, 大日康史他. 「ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析」.
43 感染症学雑誌 2007;81:555-561.
44 53. 菅原民枝, 大日康史他. 「水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析」.
45 感染症学雑誌 2006;80:212-219.
46 54. 大日康史, 菅原民枝. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染

1 症研究事業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種
2 に関する研究」(研究代表者:岡部信彦):Hib ワクチン予防接種の費用対効
3 果分析;2008.
4 55. 大日康史. 「予防接種の費用対効果分析」. 臨床検査 2010;近刊.
5 56. Skoff TH, Brown K, Cohn A, et al. Where Has All the Pertussis Gone? Pertussis
6 Trends from 1990-2008 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination. .
7 National Immunization Conference, Dallas, TX, April 1 2009.
8 57. 岡田賢司、中山哲夫、神谷齊他. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチ
9 ン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種時期における DTaP 接種の安全性と
10 免疫原性の検討:厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・
11 再興感染症研究事業 「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の
12 排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関す
13 る基礎的臨床的研究」(研究代表者 岡部信彦):沈降精製百日せきジフテリ
14 ア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種時期における DTaP
15 接種の安全性と免疫原性の検討;2009.
16 58. Kamachi K, Fukuda T, Han HJ, et al. Genetic verification of *Bordetella pertussis*
17 seed strains used for production of Japanese acellular pertussis vaccines. *Biologicals*
18 2010;38:290-293.
19 59. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular
20 vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *Progetto Pertosse Working*
21 *Group. N Engl J Med* 1996;334:341-348.
22 60. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial
23 of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis
24 vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-355.

1 <作 成>
2 国立感染症研究所 細菌第二部
3 蒲地一成 室長
4 荒川宜親 部長
5
6 国立感染症研究所 感染症情報センター
7 多屋馨子 室長
8 大日康史 主任研究官
9 岡部信彦 センター長
10
11 国立病院機構福岡病院
12 岡田賢司 統括診療部長
13
14 <協 力>
15 国立感染症研究所 感染症情報センター
16 山下和予 主任研究官
17 安井良則 主任研究官
18 菅原民枝 研究員
19 佐藤 弘 研究員
20
21 予防接種推進専門協議会