

第 37 回日本小児感染症学会イブニングセミナー

最近の予防接種の動向
—改正点のとりまとめと麻疹風疹排除に向けて—

平 山 宗 宏*

はじめに

第 37 回日本小児感染症学会のセミナーとして、機会を与えて下さった神谷 齊会長に感謝申し上げます。予防接種の最新の知見については、神谷 名誉院長の会長講演で尽くされていると存じますが、予防接種の実施方法等については昨今大きな変更が続いており、その医学的根拠についての厚生労働省の説明も十分とは言い難いため、担当される現場の先生方にも戸惑いや不満が多いと存じます。この機会に私の理解している範囲で、その経緯や理由について取りまとめて報告させていただきます。

I. わが国の結核対策の改変

1. 結核予防戦略の変更

かつて亡国病と言われたわが国の結核は最近めざましく改善されており、1951 年と 2000 年の 50 年間の状況の変化は以下のごとくであった。

1951 年→2000 年

- ・新規の患者登録数 590,662 → 39,384 名
- ・罹患率（人口 10 万対）698.4 → 31.0
- ・死亡数 93,307 → 2,650 名

平成 11 年には罹患状況に再上昇がみられたとして、厚生労働省は結核緊急事態宣言を出したが、幸い翌年には低下に転じた。この一時的な上昇は届出制度の変更によるものだったのかも知れない。しかしわが国の結核罹患率は先進国の中ではワースト 3 に入るので、なお制圧の努力は必要で

ある。

わが国の最近の結核の特徴は、罹患率の低下とともに、罹患者の中心が中高年齢層になり、糖尿病など基礎疾患のある者が増え、また健康管理に恵まれない人々（ホームレスや途上国からの出稼ぎ人など）に偏在してきており、薬剤耐性結核菌も増えている。

かつて結核が乳幼児から青年層に多かった時代には、小児での感染者を発見、予防するために、乳幼児や小中学校でのツ反と BCG、X 線検査、予防内服が熱心に行われ、地域や職場での集団検診も行われてきた。しかし患者が減ってくると、小児集団へのツ反による患者発見は能率が悪すぎる時代となり、BCG の効果と初感染によるツ反陽性の鑑別が困難なことから過剰な予防内服も問題になってきた。また感染源が限られてくると、広範な集団検診も能率が悪く、患者発見後の家族や周囲の者の検診が効果的となってきた。

これらの理由で、すでに小中学校でのツ反は中止され、代わって全学年毎年の健康診断に際してハイリスク者をアンケートで拾い出して検査する方法になった。また、患者が発見された時の周囲の者の検診（定期外検診）の励行が勧められている。

2. BCG の効果

わが国の結核制圧に BCG の果たした役割が大きいのは確かだが、比較的最近になって BCG の効果についての世界的評価が固まってきた。結論的には、乳幼児の重症型結核への効果は大きいが、

* 日本子ども家庭総合研究所/高崎健康福祉大学
〔〒106-8580 港区南麻布 5-6-8〕

再接種による成人型肺結核予防の効果は少ないことである。

スウェーデンでは、1975年にBCGの初回接種を中止したところ、0～6歳の結核罹患率が10万対0.9から6.5に増加してしまい、BCGの予防効果が85%と算出されたと報告されており、また多くの論文を検討したColditzらの報告では、BCGは結核性髄膜炎や粟粒結核の予防には65～80%の効果があったが、肺結核の発病や結核による死亡には50%の予防効果であった由である。マラウィでの再接種群とプラセボ群の比較では予防効果なしの結果であり、フィンランドでは再接種の中止による結核発病増加はなかったという。WHOでも再接種が有効である証拠はないので勧めない(1995年)としている¹⁾。

3. 結核予防法の改正によるBCG接種法の変更

こうした状況やデータに基づいて、わが国でもすでに小中学校でのツ反、BCGを廃止したが、さらに結核予防法の改正を行って2005年4月からは、生後6カ月までの乳児期早期に、ツ反せずにBCGを直接接種することになった。

乳児へのBCG接種の時期としては、途上国では接種率を上げる目的で新生児期に実施しているが、わが国では家族に患者がいない限り、生後3～5カ月で行いたい。その理由としては、まれながら存在する先天性免疫不全症例に重症副反応を起こすおそれのあること、2カ月未満ではリンパ節腫脹が多いとの報告もあること、新生児は腕が細く、管針で2カ所は押しにくいことなどがあげられる。

ツ反省略によるリスクについては、WHOもコッホ現象が起こっても心配はないとしており、わが国では乳児期での既感染者はごくまれであり、2000年の報告でも6カ月未満患児は2名、1歳でも0.05%程度にすぎない。コッホ現象はむしろ既感染者の発見に利用できると考え、その場合には感染源の発見と早期治療に努めればよい。

II. 日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えの経緯

平成17年5月30日付で、厚生労働省健康局結

核感染症課長から「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて(勧告)」が出された。時期的に日本脳炎の予防接種を始める季節であり、突然でもあったので、予防接種の現場ではかなりの混乱があったようである。経緯は次の通りであった。

厚生労働省の予防接種による健康被害認定の委員会では、日本脳炎ワクチン接種と重症の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)との因果関係を否定できない論拠がある旨の答申が出され、5月26日付で厚生労働大臣による認定が行われた。ADEMは自然のウイルス疾患罹患後などに発症するまれな疾患だが、予防接種後にも平成3年度以降日本脳炎ワクチン後の症例が13例(他のワクチンでは2例)、健康被害として認定されていた。今回新たに認定された例はADEMとしては重症例であった。

ADEMの病因は不明だが、病理学的所見から脳脊髄のアレルギー性反応が疑われており、一方、現行ワクチンは高度に精製されているとはいえ感染マウス脳を使用しているため、微量の神経細胞由来物質の混入が原因となる可能性が否定できないということになる。マウス脳を使わずに細胞培養を用いたワクチンの開発と試験接種は、2社(化血研と阪大微研)で終了しており、製造認可申請が出されている。

新ワクチンはVero細胞を用いており、ウイルスは北京株で、製造工程はウイルス増殖系以外は従来とほぼ同じであり、保存剤を含まない凍結乾燥ワクチンである。これらが認可されれば、新ワクチンは近い将来に使用可能になる。幸い現在日本脳炎流行の兆しはないので、新ワクチンが使えるようになるまで、日本脳炎の予防接種の積極的勧奨は行わない、としたものである。

日本脳炎ウイルスそのものは、現在でも夏にはわが国内に広く存在していることがブタによるサーベイランス事業で確認されている。ヒトの患者が少なく済んでいるのは、予防接種の効果のほかに、ブタの飼育場が町中になく住宅地と離れていること、媒介するカが減っていることによる場所が大きいと考えられるが、さらなる研究が必要である。

この措置に引き続いて、第3期の定期接種(中

学生期)が廃止された。これは、第3期の接種率は50%程度に止まっているが青年期の日本脳炎抗体保有率が高いこと、10歳代後半の患者発生がほとんどないこと(22年間で1名)によっている。接種回数を減らせばいわゆる紛れ込み事故も減らせることになる。しかし今後もこれで大丈夫か、という点については経過を追う必要がある。

III. 麻しんと風しんのワクチンを2回接種にする理由

1. 麻しんと風しんの現状

麻しんは申すまでもなく現在でも被害の大きい感染症である。麻しん脳炎の合併率は、約1,000人に2人(2001年度大阪感染症流行予測調査会報告書)、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発症は約5万人に1人と報告されている(1970~78年に麻しんに罹患した症例について調査した1993年の報告で100万人に21人と報告されている)。また、麻しんウイルスの感染により免疫機能低下をきたすために易感染性となり、肺炎(二次感染)や中耳炎を合併しやすく、かつては結核の増悪が知られていた。

世界的状況では、途上国を中心に多くの子どもの生命が「予防接種によって予防可能な感染症」によって奪われていることから、WHOによる予防接種拡大計画(EPI)が遂行されているが、中でも麻しんはポリオに次いで世界からの根絶の目標になっている。しかし日本では、近年に至っても麻しんの流行が阻止されていないとして、米国あたりからは非難が寄せられており、われわれも肩身の狭い思いをしてきた。

わが国でも1977年以降、麻しんワクチンは定期接種として行われてきたが、麻しん患者数は減少してきたものの、各地での小流行は続いており、2001年には1991年の流行に次ぐ流行があり、届出数が3万名を超えた。麻しん制圧のためには予防接種率を95%以上に上げる必要があるとされている。

現行の麻しん生ワクチン接種による免疫獲得率(take率)は90~95%であり、ワクチンがつき損ねる率(primary vaccine failure: PVF)は10%以下であるが、その獲得抗体価(中和抗体)は弱

毒株を用いるために自然罹患に比して低い。世の中に麻しんの小流行が続いている場合には、ワクチン接種者も麻しん患者に接する機会が多く、その都度不顕性の感染を受けて追加免疫となっていた。しかし流行が減り、自然の追加免疫を受ける機会が減ってくると、いったん獲得した免疫は次第に下がる一方になり、その抗体が発病を阻止できないレベルにまで低下してしまうことが判明してきた(secondary vaccine failure: SVF)。

わが国でも厚生労働省の研究補助金によるワクチンの有効性と安全性に関する研究班の調査で、中学生や高校生での麻しん流行に際し、SVFによる発病者が少なからず発見されるようになってきた(東京世田谷区・井手²⁾、福島県・鈴木、他³⁾。高校生までのSVFによる発病者は比較的軽症で済んでいるが、成人になってからのケースでは初感染の場合と同じとの報告(北茨城市・岡田、他⁴⁾)もある。また、高校・大学生年代の麻しん中和抗体価を調査した成績では、ワクチン接種群56例の44.6%が16×以下であったが、自然感染群17例では全員が32×以上であって、ワクチン群は明らかに低かった(広島・小林、他⁵⁾)。こうした状況から、麻しん制圧のためにはPVFを救済しSVFをなくす必要があるとして、ワクチンの2回接種が強く要望されるようになってきた。

一方、風しんは先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome: CRS)の予防を主目的として予防接種が行われてきた。このワクチン採用当初は、妊婦の罹患予防のために中学生女子を対象に行われてきたが、それでは風しんの流行そのものは制圧できないので、幼児期に男女とも接種に変更された。しかし、その接種率が麻しんに比べてやや低く、経過措置期間における中学生の接種率が低かったことなどから、20歳代女性の抗体保有率が不十分であることが指摘されていた。2004年は数年ぶりの流行となり、報告患者数の中で15歳以上の罹患が15%に達し、CRSの出生も2000年から2003年までは年に1例であったのが、2004年には全国で10例の報告があり、危機感が大きくなっている。このため風しんワクチンについても2回接種が求められてきていた。

2. 平成18年4月からの麻しん、風しんの予防接種

平成17年7月末の予防接種法施行令の改正により、平成18年4月からは、定期接種としての麻しん、風しんの予防接種は2回接種となり、第1期は生後12カ月から24カ月に至るまでの間にある者、第2期は5歳以上7歳未満の者で小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者と定められた。そして同時に、定期接種には麻しん(M)風しん(R)混合ワクチンを使用することも定められた。

定期接種として、MR混合ワクチンに限って使用することにした理由は、接種回数を2回で済むようにして子どもの負担を軽くするとともに、接種の手数と費用を軽減することがあげられている。接種回数を増やすことは、予防接種の副反応として取り上げられることの多い偶発疾患（紛れ込み事故）も増すことにもなるので避けたいのであり、費用の点では、ワクチン代はそれぞれの単味ワクチン代の合計とほぼ同等だが、注射代や通知等の行政負担費用は2回分で済むことになる。

3. MR混合ワクチンを用い、2回接種に際しての暫定措置

定期接種としてはMR混合ワクチンを用いることが決まったが、そのMR混合ワクチンは、接種試験を終えて製造認可の出た阪大微研と武田薬品（認可順）の2社の品が平成18年初頭までに出荷されるので問題はない。しかし、麻しんと風しんの予防接種を初めて受ける子については問題ないものの、いずれか、または両方を受けた子に追加の接種をすることについては法制上の問題が残っていた。

MRワクチン認可のための接種試験は、当然両ワクチンの未接種児を対象に行われたので、それぞれの単味ワクチンを受けたことのある子にMRワクチン接種を行ったり、MRワクチンを2回接種して、効果や安全性を確認する試験は、まだ行われていない。実際には欧米各国ですでに2回接種をルーチンにしており、わが国でも1歳未満児に麻しんワクチンを任意接種した場合には、1歳になってから定期接種として再接種するように勧めていた実績もあるので、問題のあるはずはない

表1 MRワクチン（タケダ）第Ⅲ相試験におけるHI抗体獲得状況

	抗体陽転率	平均抗体価 (log ₂)
麻しん	99.7% (325/326例)	6.8
風しん	100% (327/327例)	7.6

(承認申請データより作成)

のだが、行政手続き上は困るということである。このため、これらのテストを行う研究も計画されている。

そこで、2期の年齢に達して麻しんワクチンも風しんワクチンも受けていないでいた者には、MRワクチンを用いて2期の定期接種を行ってよいが、それ以外の者には定期接種としての2期が行えない（任意接種であれば自由）ことになっている。このため、上述の追加研究の結果が出てから、全員に対して定期接種としての2期が行われることになる。

4. MR混合ワクチンの安全性と有効性

MR混合ワクチンの安全性と有効性について、ここでは「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン・タケダ」について概要を述べる。

このワクチンの製法は、従来からの単味の麻しんワクチンと風しんワクチンをそれぞれ製造し、その原液を希釈・混合・調整して混合ワクチンの最終バルクとし、バイアルに分注、凍結乾燥するものであり、ワクチンの成分および含量はそれぞれの単味ワクチンと変わらない。

このワクチンの第Ⅲ相試験は、生後12カ月以上90カ月未満で、麻しん、風しんのワクチン接種歴も既往歴もない健康小児327例（男児171例、女児156例）を対象として、2003年4月～12月に型のごとく行われている。

麻しん、風しんの抗体測定はいずれもHI法で行い、表1のごとき成績であった。

抗体陽転率も獲得抗体価も、麻しん、風しんそれぞれの単味ワクチンと同等であり、両ワクチンの混合による抗体獲得状況の差はない（干渉作用はない）と判断された。

第Ⅲ相試験における発熱と発疹の発現率、程度などを、麻しん、風しんの単味ワクチンと比較した成績は表2のごとくであった。それ以外の問題

表 2 MR ワクチン (タケダ) 第III相試験における副反応 (発熱・発疹) 発現状況—麻しん, 風しん単味ワクチン (タケダ) との比較成績

	MR ワクチン	麻しん単味	風しん単味
解析対象例数	327	166	434
発熱 (37.5°C以上)	73 (22.3%)	39 (23.5%)	—
最高体温平均値	38.1°C	38.3°C	—
発疹 (軽~中等度)	28 (8.6%)	23 (13.9%)	—

(承認申請データより作成)

になりうる副反応は観察されなかった。

いずれも単味ワクチンが認可された時の成績と差はなく、混合による副反応の増加、増強はないと判断された。また同時に、現行市販ワクチンが認可時と変わっていないことは、ワクチン製品の品質が均一に保たれていることを示していると判断された。

阪大微研の MR ワクチンも、それぞれの単味ワクチンと同等であり、効果、安全性とも問題はない。同社のワクチンは「ミールビック」の市販名で発売される。

IV. すでに該当疾患に罹患した者への予防接種

予防接種の目的の感染症にすでに罹患したことが明らかであれば、接種の対象にならないことは、予防接種施行令に示されており、これは当然必要がないからである。しかし実施規則の一部改正の折に、DPT 1期では DPT 三混ワクチン、2期では DT 二混ワクチンでなければ定期接種として認められないことが明示された。

これまで百日咳に罹患したと考えられる者には第1期に DT 二混を用いる医師が多く、また麻しんや風しんに罹った者にはそのワクチンを省略するのが通常であったが、DPT や MR 混合ワクチンのみが定期接種として認められるとなれば、どうすればよいかとの疑問が起こる。

これについて私見を言わせていただくならば、百日咳に似たしつこい咳を示す病原体はパラ百日咳菌をはじめ多数あるし、風しんに似た発疹を示すウイルス感染症も多数ある。診断が容易とされる麻しんでさえ、保護者の申告が誤りであることが経験される。したがってその疾患の既往を確認しようと思えば、採血して抗体を調べるしかない

が、予防接種の対象者全員を検査することなどできるはずもない。

一方、すでに免疫のある者にそのワクチンを接種した場合、現行の DPT や MR ワクチンについては、その部分のワクチンが無駄になることはあっても、副反応などのデメリットは考えられない⁶⁾。したがって、その疾患の罹患が医学的に確認できない場合は、定期接種として DPT や MR を使っていただいても差し支えないと考える。

V. 実用化が要望されながら未承認のワクチン

最後に、神谷会長の会長講演でも取り上げられ、多くの関係者から要望されながら未承認のワクチンについての現状に触れておきたい。

その一つはインフルエンザ b 菌ワクチンで、すでにわが国でもパスツール製の Hib ワクチンの III 相試験が済んでいるが、輸入実用の承認が出ていない。もう一つはポリオ不活化ワクチンで、その実用化のためには DPT と混合した DPTP 4 混ワクチンが要望されているが、国産についても輸入についても足踏み状態である。これらの理由については、輸入計画のワクチンは、Hib ワクチンもポリオ不活化ワクチンも製造途上で使用される薬品や培養液に米国産のウシ血清由来のものがあるためと考えられ、フランスのメーカーがそれらを抜いたワクチンを作ってくれるのに 2 年くらいかかる模様である。不活化ポリオワクチンの国産は、日本ポリオ研究所と他のワクチンメーカーとが組む形で準備が進められている。インドネシアなどでアフリカ由来のポリオ野生株による流行が起こったりしているので、ポリオ根絶は WHO の予定が遅れているが、わが国での対応を急いで欲しい。

おわりに

以上、最近変更された予防接種関係の問題について、その根拠や理由を、私の理解している限りにおいて報告申し上げた。本学会の先生方におかれては、今後とも各地域において、予防接種の実施と麻疹、風疹の根絶に向けてご指導を賜るようお願い申し上げます。この機会を与えて下さった神谷 齊会長と、本セミナーを後援された武田薬品工業株式会社に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 増山英則：どうする？ 結核予防と対策，第9回 SRL 感染症フォーラム記録集，30-43，エスアールエル，2004
- 2) 井手邦彦：世田谷区における中学生の麻疹罹患状況，厚生科学研究医薬安全総合研究，安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究，平成14年度研究報告書，281-284，2003
- 3) 鈴木 仁，細矢光亮，三友正紀：福島県内における一高等学校における麻疹の流行と麻疹ワクチン接種率に関する検討，厚生科学研究医薬安全総合研究，安全なワクチン確保とその摂取方法に関する総合的研究，平成15年度研究報告書，352-354，2004
- 4) 岡田晴恵，佐藤 威，田代真人，柏木玲一，他：二次性ワクチン効果不全（SVF）の病態解析，厚生科学研究医薬安全総合研究，安全なワクチン確保とその摂取方法に関する総合的研究，平成14年度研究報告書，2003
- 5) 小林正夫，上田一博，野田雅博：高校生・大学生の麻疹，風疹抗体保有状況，厚生科学研究医薬安全総合研究，安全なワクチン確保とその摂取方法に関する総合的研究，平成13年度報告書，363-365，2002
- 6) 平山宗宏，渡辺悌吉：予防接種・現場で役立つ Q & A，日本小児医事出版社，2005，43-44

*

*

*