

最近の予防接種事情

後藤憲志

久留米大学医学部

感染制御学講座 小児科学講座

小郡三井医師会

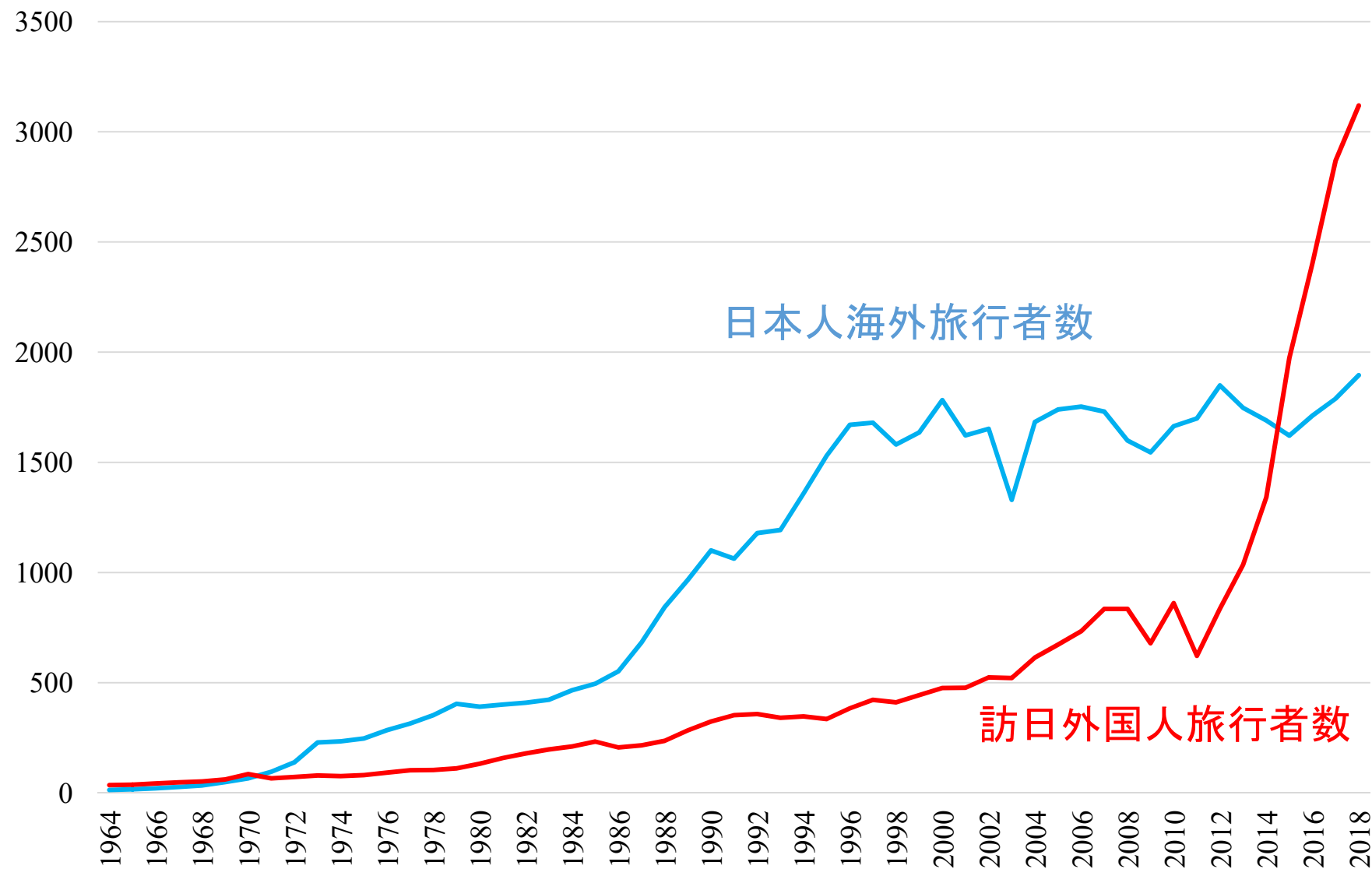
Sep.18.2019



今年、来年は、、。

海外旅行者数の推移

(万人)



(出典：日本政府観光局)

Mass gathering

- 一定期間，限定された地域において，同一目的で集合した**多人数の集団**
- 集団災害発生の危険性や救急患者数の増加
- 国際的なイベントにおいては**多人数の集団**が様々な**国の人々**になる
- 感染症の集団発生

感染症の集団発生例

- 2015年 第23回世界スカウトジャンボリー
 - ✓ 山口市で行われた大会
 - ✓ スコットランド隊とスウェーデン隊で髄膜炎菌感染症を計6人が発症
- 2016年 関西国際空港での麻しん集団感染
 - ✓ 7月末に関西国際空港で感染
 - ✓ 8月に感染者が千葉でのコンサートに参加

[Media centre](#)

[News releases](#)

[Features](#)

[Fact sheets](#)

[Multimedia](#)

[Contact](#)

Brunei Darussalam, Cambodia, Japan verified as achieving measles elimination

Western Pacific Region achieves progress towards measles elimination, but challenges remain

News release

MACAO SAR (CHINA), 27 MARCH 2015 - Brunei Darussalam, Cambodia and Japan have been verified as having achieved measles elimination by the Measles Regional Verification Commission. The three countries join Australia, Macao SAR (China), Mongolia and the Republic of Korea as countries and areas in the Western Pacific Region that have successfully eliminated measles.



WHO/B. Bayutas

The Region has made substantial progress, with measles deaths dropping to 1500 in 2013 from 10 400 in 2000. Measles cases also dropped dramatically to 31 706 cases in 2013 from 177 052 cases in 2000.

"Measles elimination is achievable in the Western Pacific Region. Increased commitment, funding and advocacy are all urgently required to immunize all children against measles, especially the most vulnerable in the hardest to reach communities," said Dr Shin Young-soo, World Health Organization (WHO) Regional Director for the Western Pacific. "Recent progress is impressive, but we must do more to ensure that immunization programmes reach everyone and measles elimination continues to be a priority."

 Share

 Print

Related links

[Health topic: Measles](#) 

[Global Vaccine Action Plan 2011-2020](#) 

 [Q&A: Measles verification](#)
 pdf, 100kb

麻しん脳炎

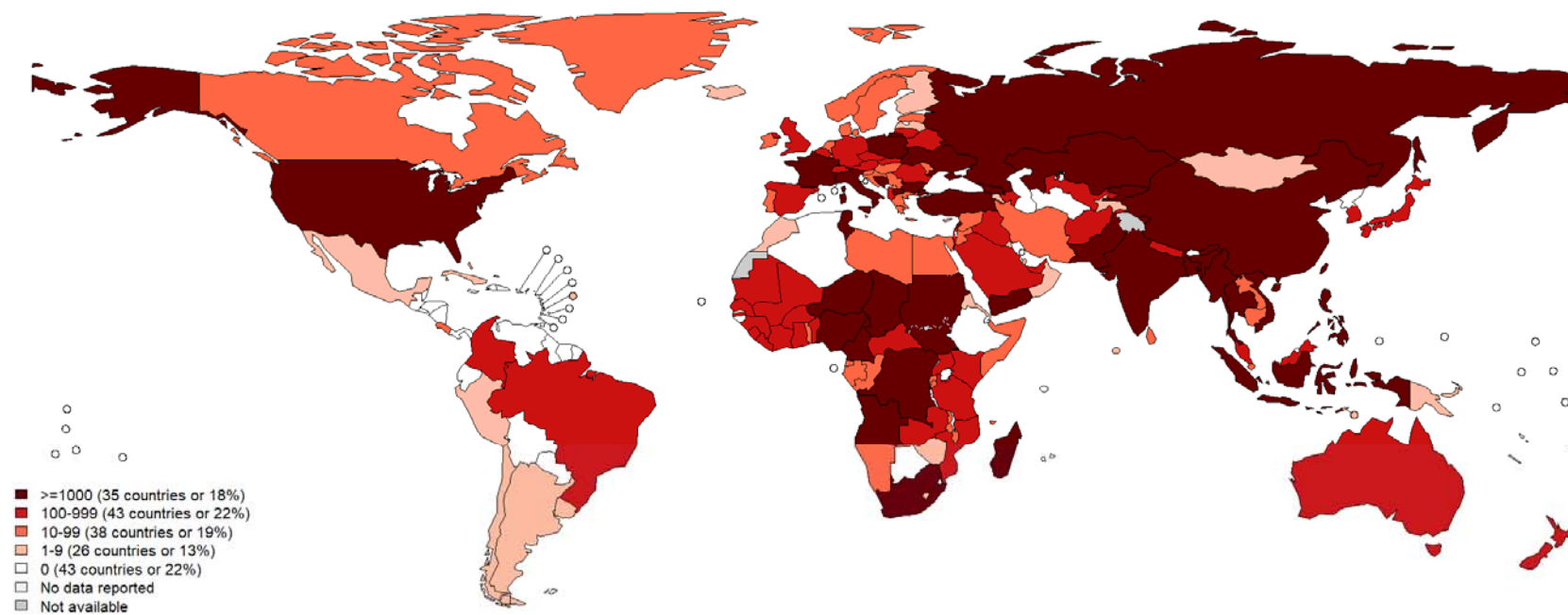
- 36歳男性
- 2016年8月中旬よりインドネシア、ジャカルタに出張で滞在
- 渡航前にA型肝炎，B型肝炎，日本脳炎のワクチンを接種
- 9月上旬に麻しんを発症
 - 意識障害、痙攣をみとめシンガポールへ移送
- 発症26日後に嚥下障害等の後遺症を残して日本へ帰国

検疫所でも海外渡航者にMRワクチンを勧めています

地域及び滞在期間		黄熱	ポリオ	麻しん及び 風しん※1	日本脳炎	A型肝炎	B型肝炎	狂犬病	破傷風
東アジア	短期			◎		○			
	長期			◎	○	◎	○	○	◎
東南アジア	短期			◎		○			
	長期			◎	○	◎	○	○	◎
南アジア	短期			◎		○			
	長期		○	◎	○	◎	○	○	◎
中近東	短期			◎		○			
	長期		○	◎		◎	○	○	◎
太平洋地域	短期			◎		○			
	長期			◎		○	○	○	◎
オセアニア	短期			◎					
	長期			◎					◎
北アフリカ	短期			◎		○			
	長期		○	◎		◎	○	○	◎

<http://www.forth.go.jp>

Number of Reported Measles Cases(6 month period)



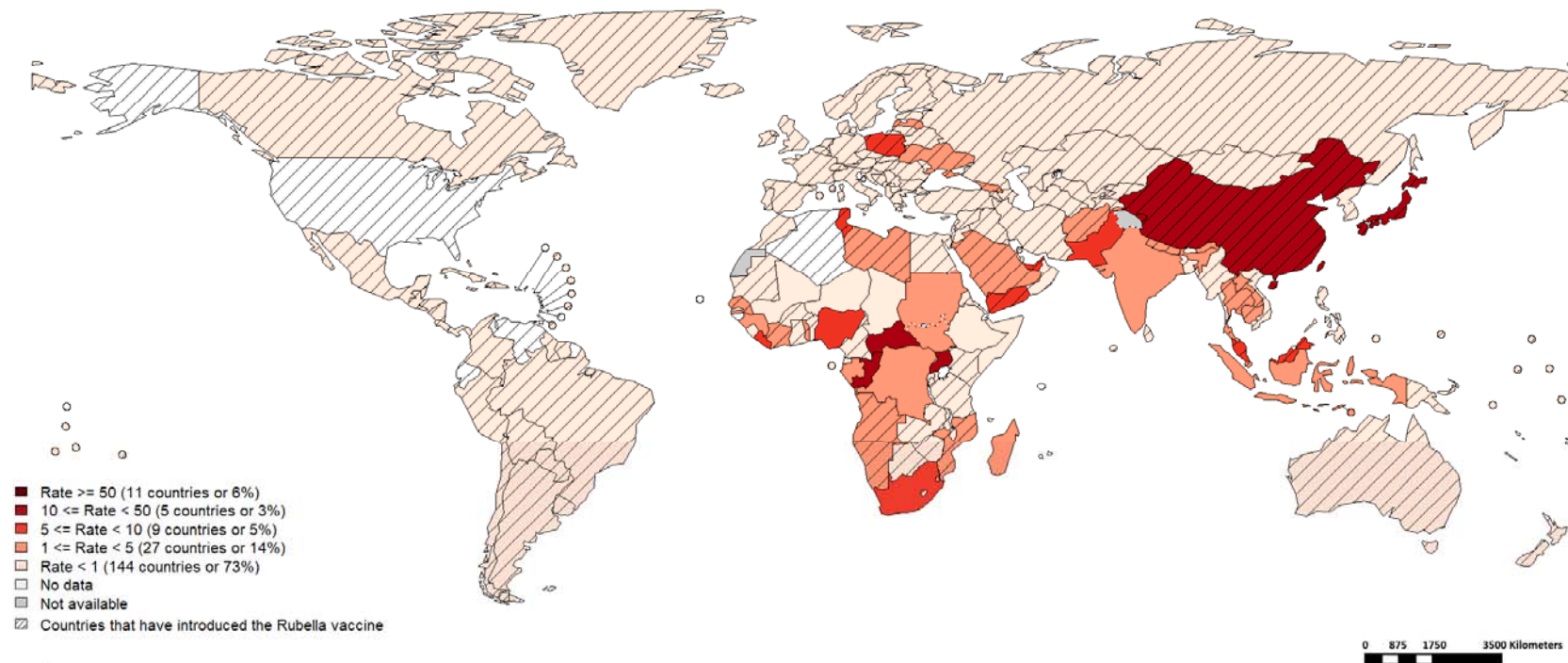
Map production: World Health Organization, WHO, 2019. All rights reserved
Data source: IVB Database

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

WHO homepageより

Rubella Reported Cases per Million



Map production: World Health Organization, WHO, 2019. All rights reserved
Data source: IVB Database

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

WHO homepageより

CDC reports

What countries are having measles outbreaks?

Measles remains a common disease in many parts of the world, including Europe, the Middle East, Asia, the Americas, and Africa. Each year, an estimated 10 million people get measles, and about 110,000 of them die from it. Currently, many countries are experiencing measles outbreaks; this includes many popular travel destinations like Israel, Thailand, Vietnam, **Japan**, Ukraine, the Philippines, and more.

CDC has issued a [Global Travel Notice](#): Watch (Level 1) for these outbreaks. Before your next trip, check your [destination](#).

Rubella in Japan



Warning - Level 3: Avoid Nonessential Travel

Alert - Level 2: Practice Enhanced Precautions

Watch - Level 1: Practice Usual Precautions

Key Points

- There is an outbreak of rubella in Japan.
- Travelers to [Japan](#) should make sure they are vaccinated against rubella with the MMR (measles, mumps, and rubella) vaccine before travel.
- Rubella is very dangerous for a pregnant woman and her developing baby. Pregnant women who are not protected against rubella through either vaccination or previous rubella infection should not travel to Japan during this outbreak.

風しんワクチン 五期

検査の結果、十分な量の抗体がない方は、定期接種の対象となります。

Overview

- 予防接種事故事例の検討
- おたふく風邪ワクチンについて
- ロタウイルスワクチンについて

Overview

- 予防接種事故事例の検討
- おたふく風邪ワクチンについて
- ロタウイルスワクチンについて

福岡県の予防接種事故

- 1 位：接種間隔の間違い(38.3%)
 - Hib, PCV13, B型肝炎
- 2 位：対象年齢外に接種(36.0%)
 - DPT-IPV, 日本脳炎
- 3 位：ワクチン接種回数間違い(20.6%)
 - 日本脳炎、成人用肺炎球菌、不活化ポリオ
- 4 位：接種量間違い (1.1%)
 - B型肝炎、日本脳炎、DT(1.0ml製剤)

溶解液で必ず溶解して接種する

- 溶解液のみ接種している症例がある.
- 麻しんはMRワクチンを2回接種している場合、
顕性麻しんは発症しない.
- **MRワクチンを2回接種しているのに麻しんを発症した症例がある.**
 - ✓ロットを確認で溶解液のみ接種したことが判明

BCG接種

- 中国やアジアから日本に移住してきた方のBCG接種についての相談
- 管針の接種はアジアでは日本のみ
- 以前は小学生にもBCG接種を行っていましたが、BCGの肺結核予防効果が低いために、乳児期の接種のみとなっている。



BCG接種部位

- 上部、三角筋部位はケロイド発生率が高いので避ける。

Overview

- 予防接種事故事例の検討
- おたふく風邪ワクチンについて
- ロタウイルスワクチンについて



おたふくかぜ (Mumps)

おたふくかぜ(Mumps)

合併症

- 1~10% : ウイルス性髄膜炎
- 0.1~1% : 感音性難聴
(不可逆的が多い)
- 0.02~0.03% : 脳炎
- 睪炎、精巢上体炎、小脳失調、心筋炎etc



Mumps難聴の子の親の叫び

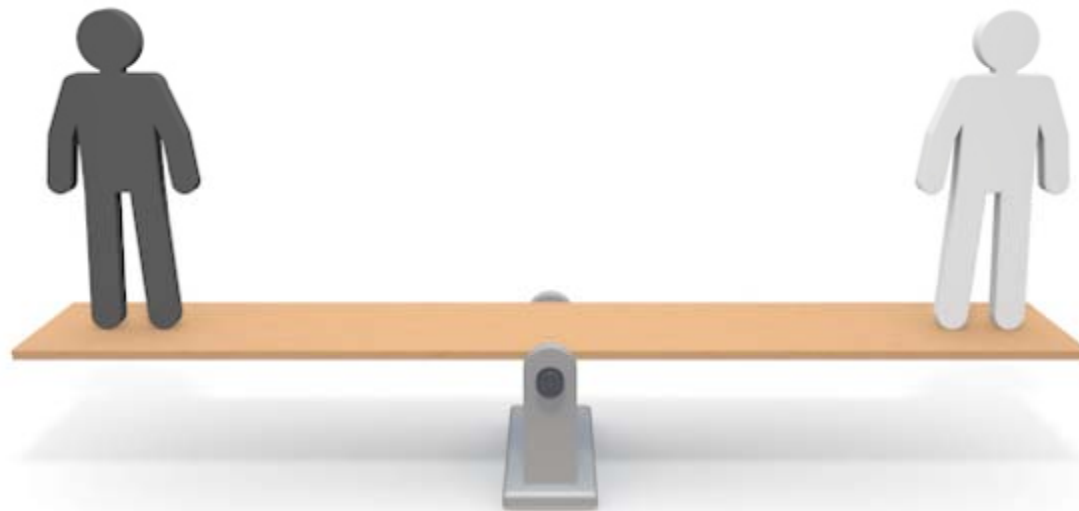
-
- ・おたふくで難聴になるなんて知りませんでした。知っていたら予防接種は絶対に打たせようと思ったと思う。
 - ・片方が難聴になっていれたら、その医師の言

**自然罹患は避けたい！
有効性の高いワクチンで防ぎたい！**

- ・おたふくはなんともない病気だと思ってました。自分の子どもの耳が聞こえなくなるまでは。
 - ・耳が聞こえなくなってからでは遅いのです。おたふくかぜワクチンを受けてください。子どもからのお願いです。
-

ワクチンに求められること

「有効性」と「安全性」



Mumpsワクチンの有効性



主なMumpsワクチン

海外株

国内株

Jeryl Lynn

Genotype **A**



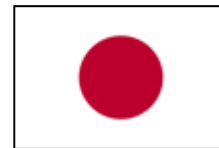
RIT4385
(JL由来)

Genotype **A**



Hoshino

Genotype **B**



Torii

Genotype **B**

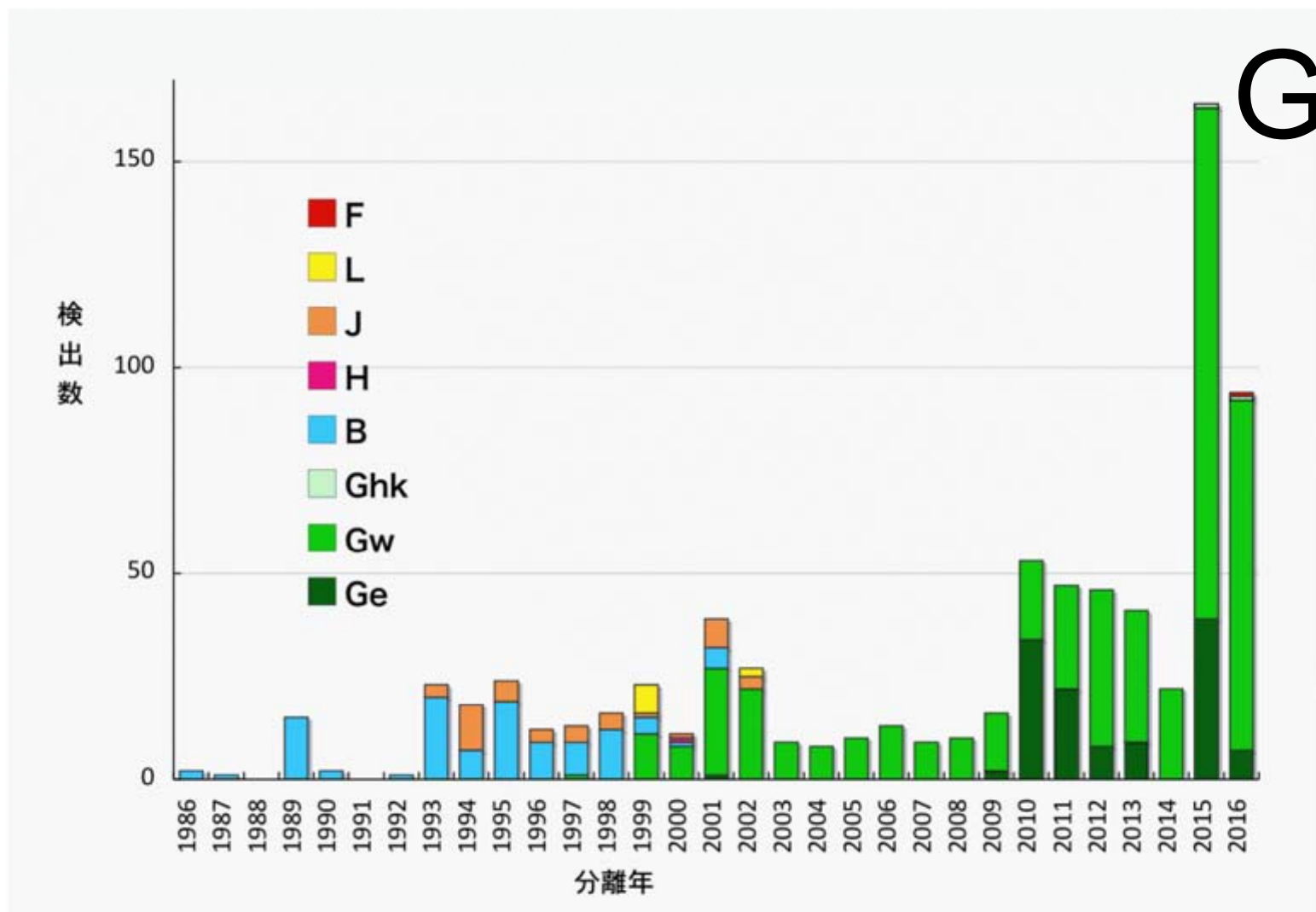


A

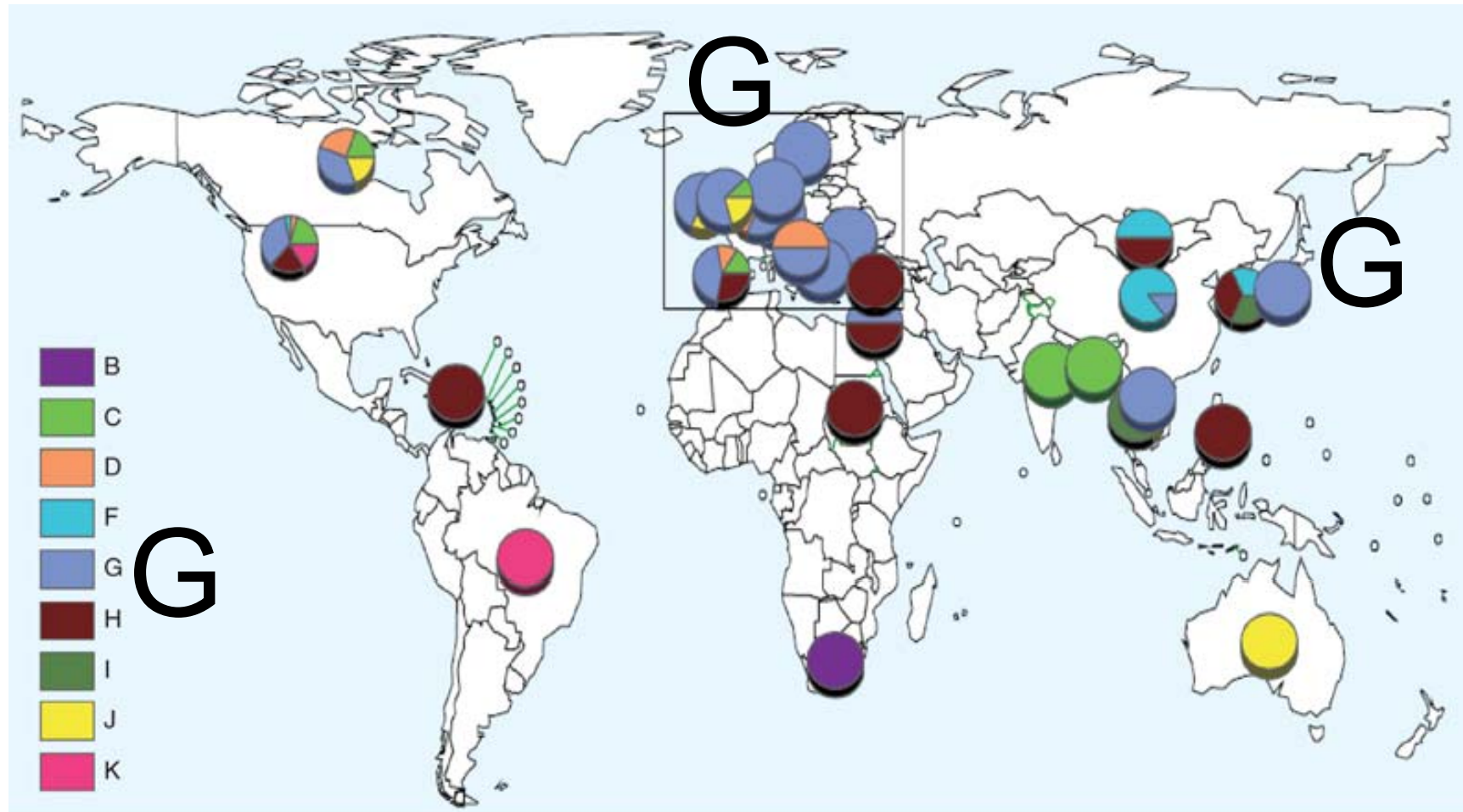


B

国内で流行するGenotype



Distribution of reported mumps genotypes, 2005–2016.

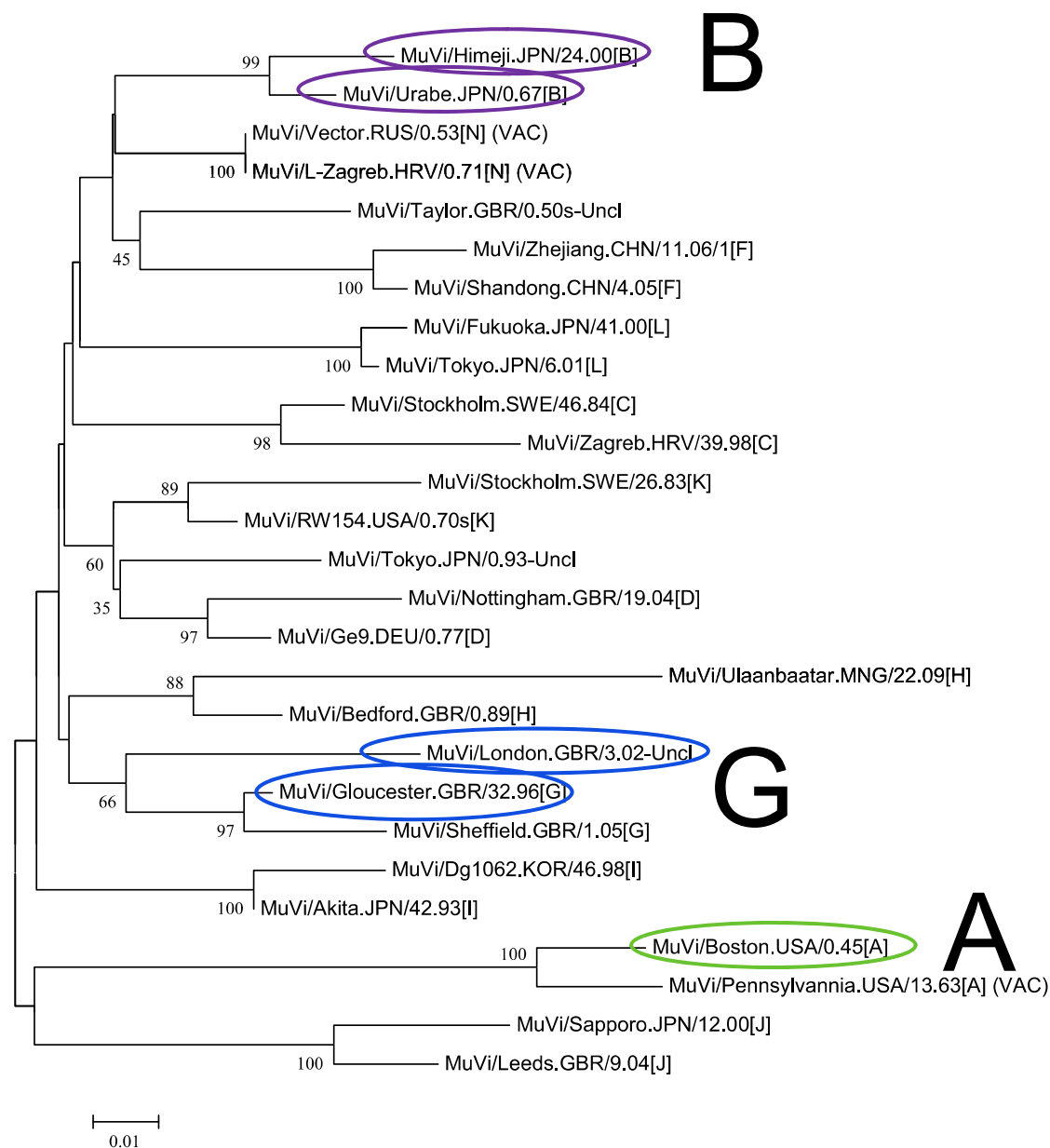


Source: D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition.
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

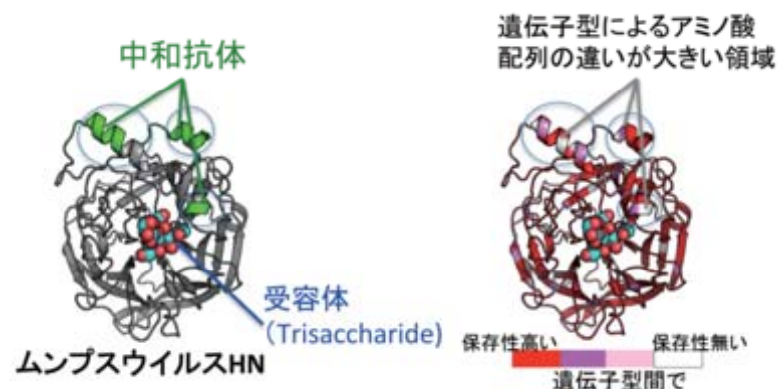
Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo

Genotype Aは、
Genotype BやGから
離れている

Phylogenetic trees of MuV genotypes



ウイルス中和抗体認識部位の 蛋白構造の違い



Genotype		6	8	9	12	21	25	44	46	56	72	80	81	113	119	121	122	123	135	212	218	265	279	287	295	336	356	372	375	399	403	442	444	464	473	474	490	533	577
A	Jeryl-Lynn HN	L	I	M	N	V	G	I	I	I	T	A	V	S	C	N	R	N	I	V	A	T	I	I	S	L	E	S	V	N	L	Y	Q	H	I	V	R	T	A
A	RIT4385 HN	L	I	M	N	V	G	I	I	I	T	A	V	S	C	N	R	N	I	V	A	T	I	I	S	L	E	S	V	N	L	Y	Q	H	I	V	R	T	A
B	Hoshino HN	L	T	M	N	V	D	T	I	V	A	T	M	S	R	G	K	K	V	I	V	T	T	V	T	S	D	N	V	N	L	S	Q	N	T	A	S	N	T
G	GenotypeG	F	T	I	S	S	D	T	V	V	T	T	M	A	C	S	Q	K	V	V	V	I	T	V	S	S	D	N	I	S	M	S	P	N	T	A	S	T	T

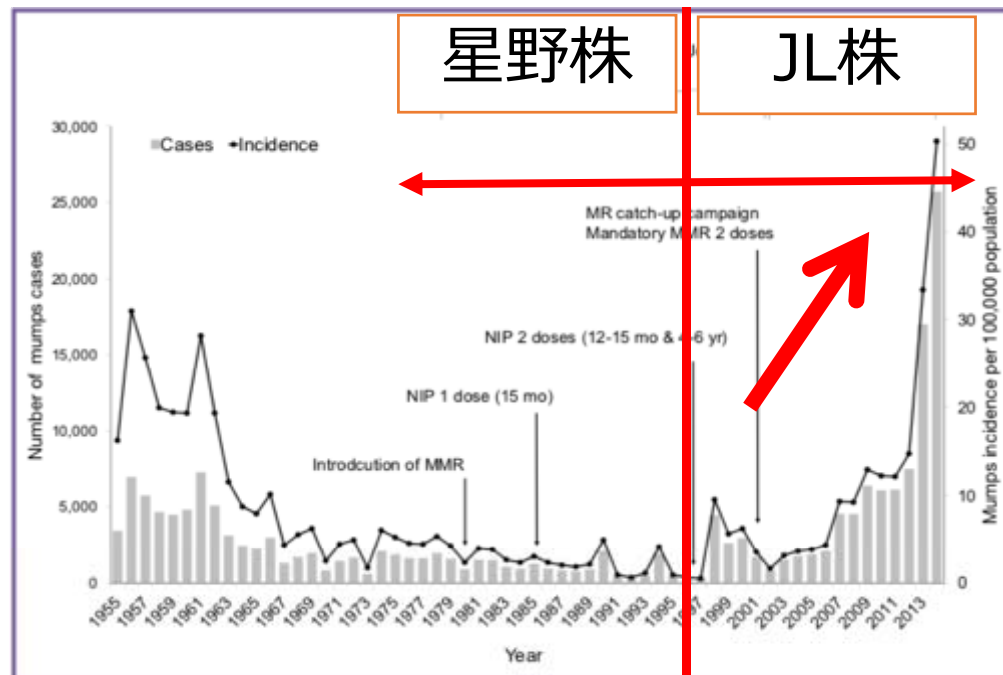
JL/RIT4385 (Genotype A) より
Hoshino(Genotype B)の方が
流行株 (GenotypeG) とHN蛋白の構造が似ている

Genotype の差は免疫原性に関わる

- 95%以上のJL株2回接種歴接種集団でも
genotypeGでのoutbreak例@米国

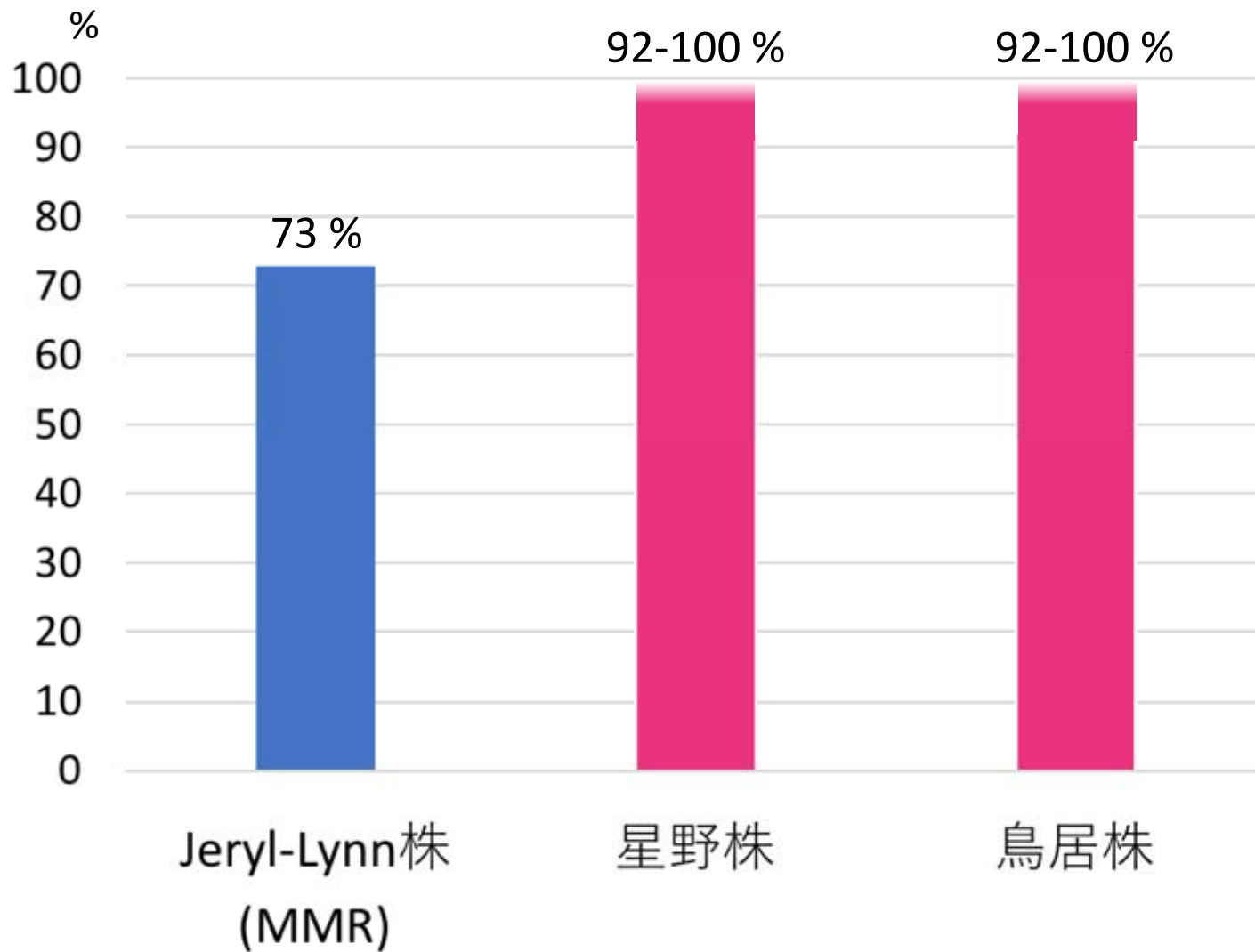
Dayan,GH.et al. CID 2008.

- 星野株からJL株に変更して患者急増@韓国



Park SH.Infect Chemother .2015

抗体陽転率



臨床とウイルス 8(3).319-326,1980

WHO (2001). Mumps virus vaccines,76 (45), 346 - 355.

有効性のまとめ

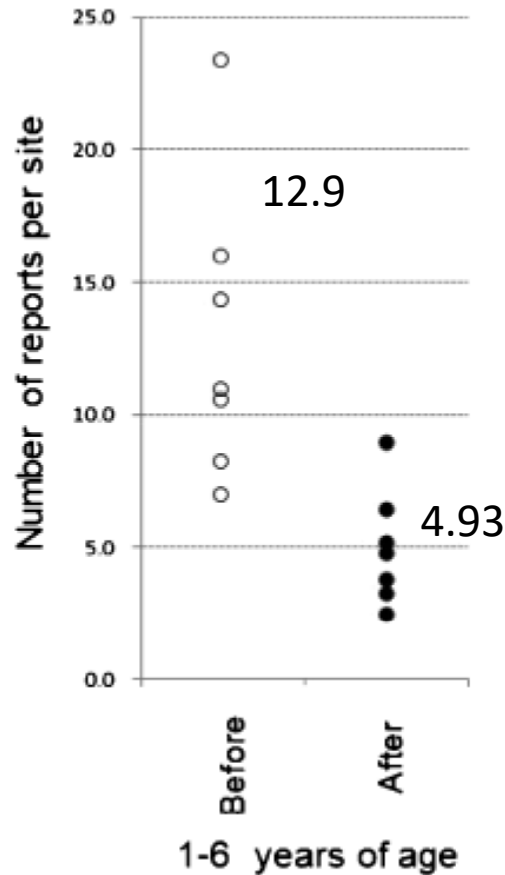
- 国内株の方が国内流行株に対応
 - 世界の最近の流行にも
- 抗体陽転化率も国内株 > 海外株



Mumpsワクチンの安全性



安全性：国内株と海外株は同等



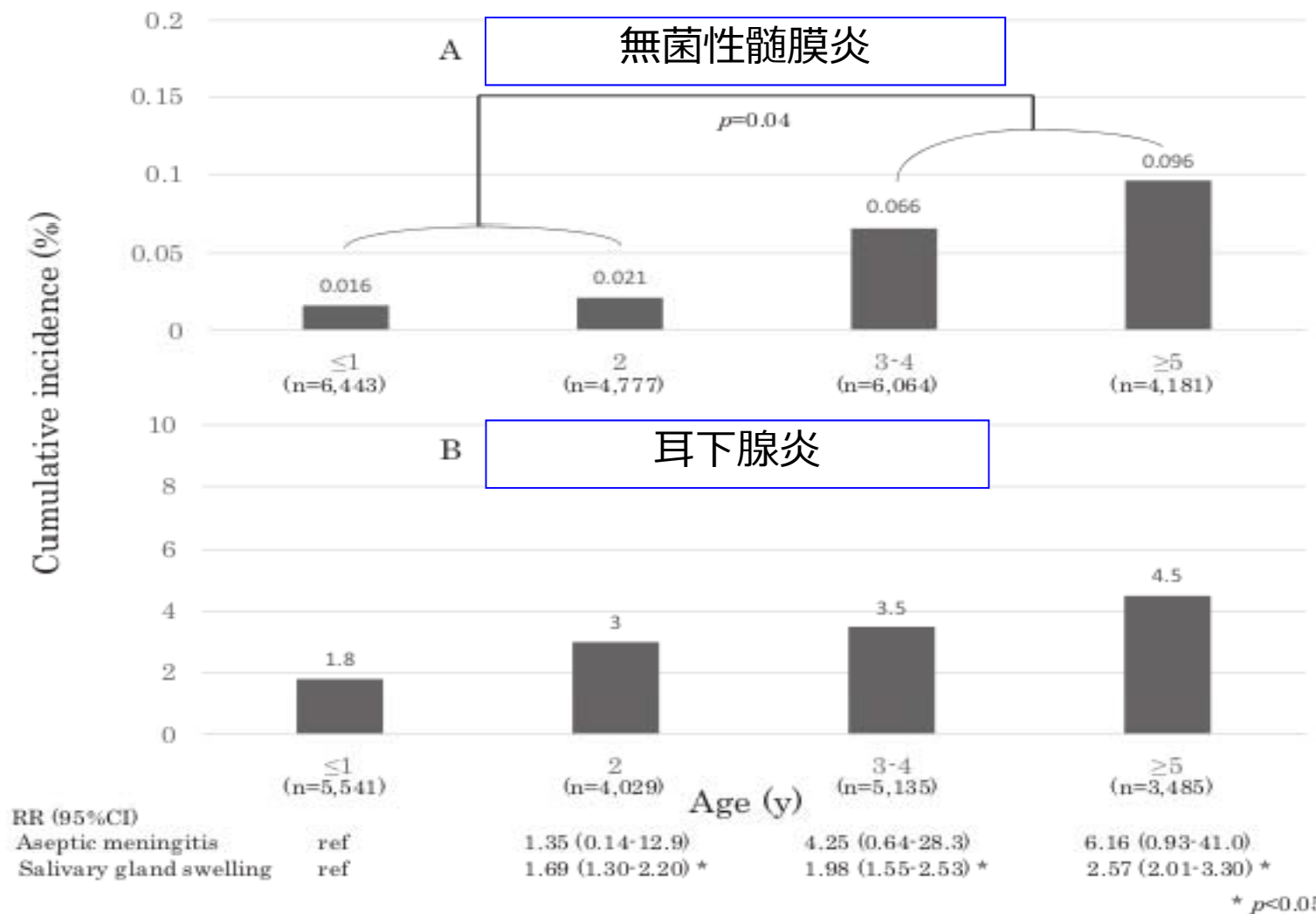
無菌性髄膜炎の報告は
0.7人/100,000 dose

約13万人に接種して1人だけ！

公費助成導入前7年間と導入後7年間の
Mumps報告数

Mumpsワクチン公費助成後によるデータ
名古屋市（星野株、鳥居株）

更なる工夫 低年齢接種で副反応を減少



安全性のまとめ

- 現在の国内株は海外株と同等の安全性
- 打ち方も工夫すればもっと安全



そのほか国内株のメリット

- 安定供給：生産コントロールしやすい
 - 国内に二種類も
 - 供給源を海外に頼ることの不安
 - 関税問題
 - 抗菌薬不足
- 日本企業からのワクチン
 - 目指せ第二の岡株



MADE IN
JAPAN

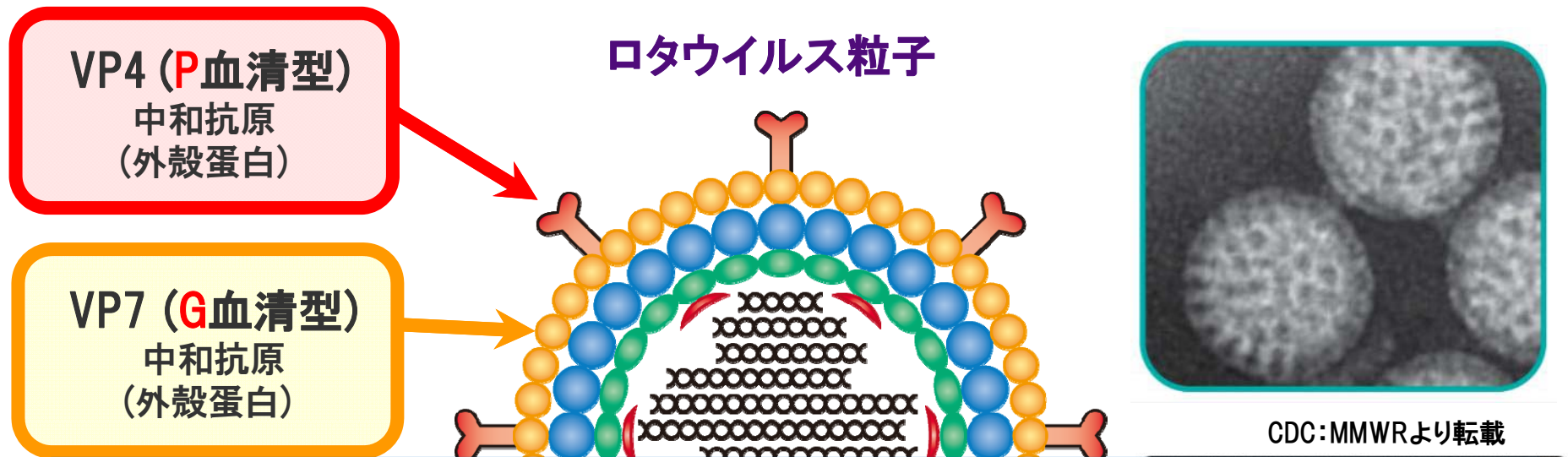
ムンプスワクチンも



Overview

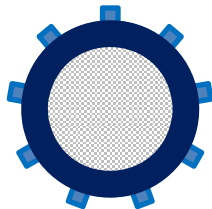
- 予防接種事故事例の検討
- おたふく風邪ワクチンについて
- ロタウイルスワクチンについて

ロタウイルスの構造と主要な中和抗原

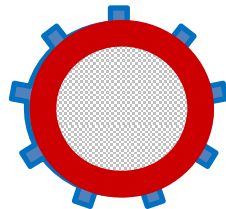


ロタウイルスの主要流行株における二つの遺伝子群^{1,2,3}

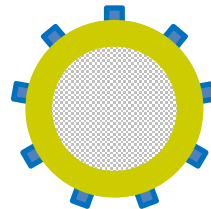
G1P[8]



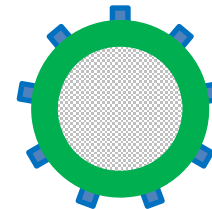
G3P[8]



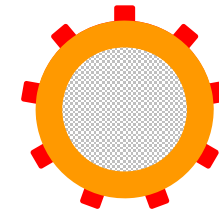
G4P[8]



G9P[8]



G2P[4]



Wa Genogroup

DS-1 Genogroup

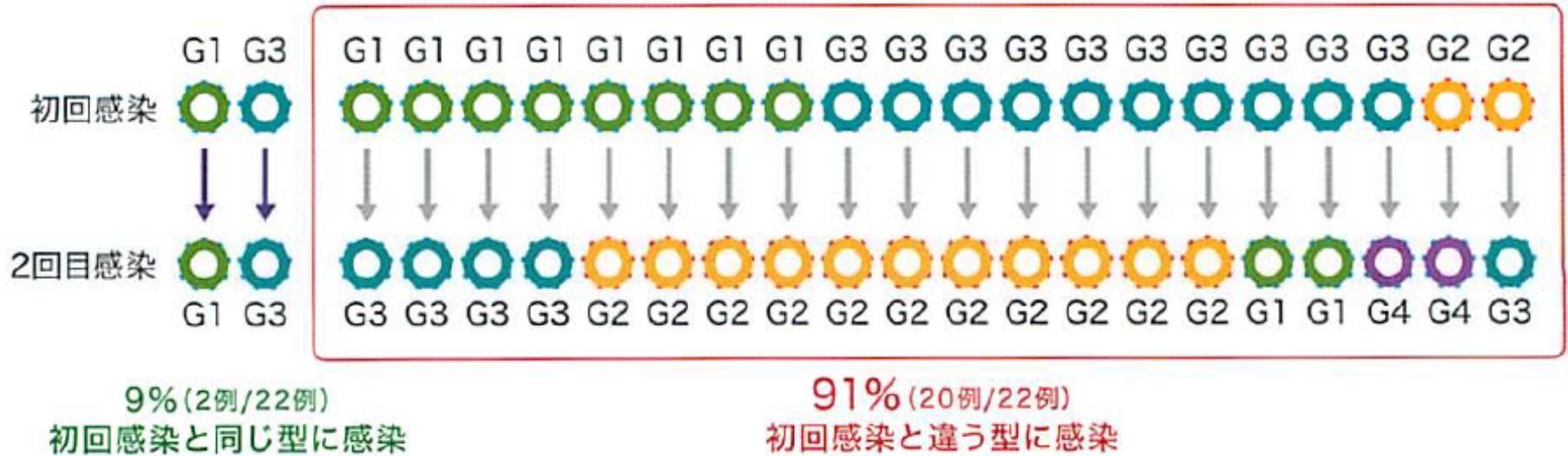
1. Santos N, Hoshino Y. *Rev Med Virol* 2005; 15: 29-56
2. Gentsch JR, et al. *J Infect Dis.* 2005; 192: S146-S159.
3. Bányai K, et al. *Vaccine.* 2012; 30(suppl 1): A122-A130.

初回感染後の免疫反応

22例の乳幼児

初回と2回目 に感染したロタウイルス血清型を特定

●感染の原因となったG血清型

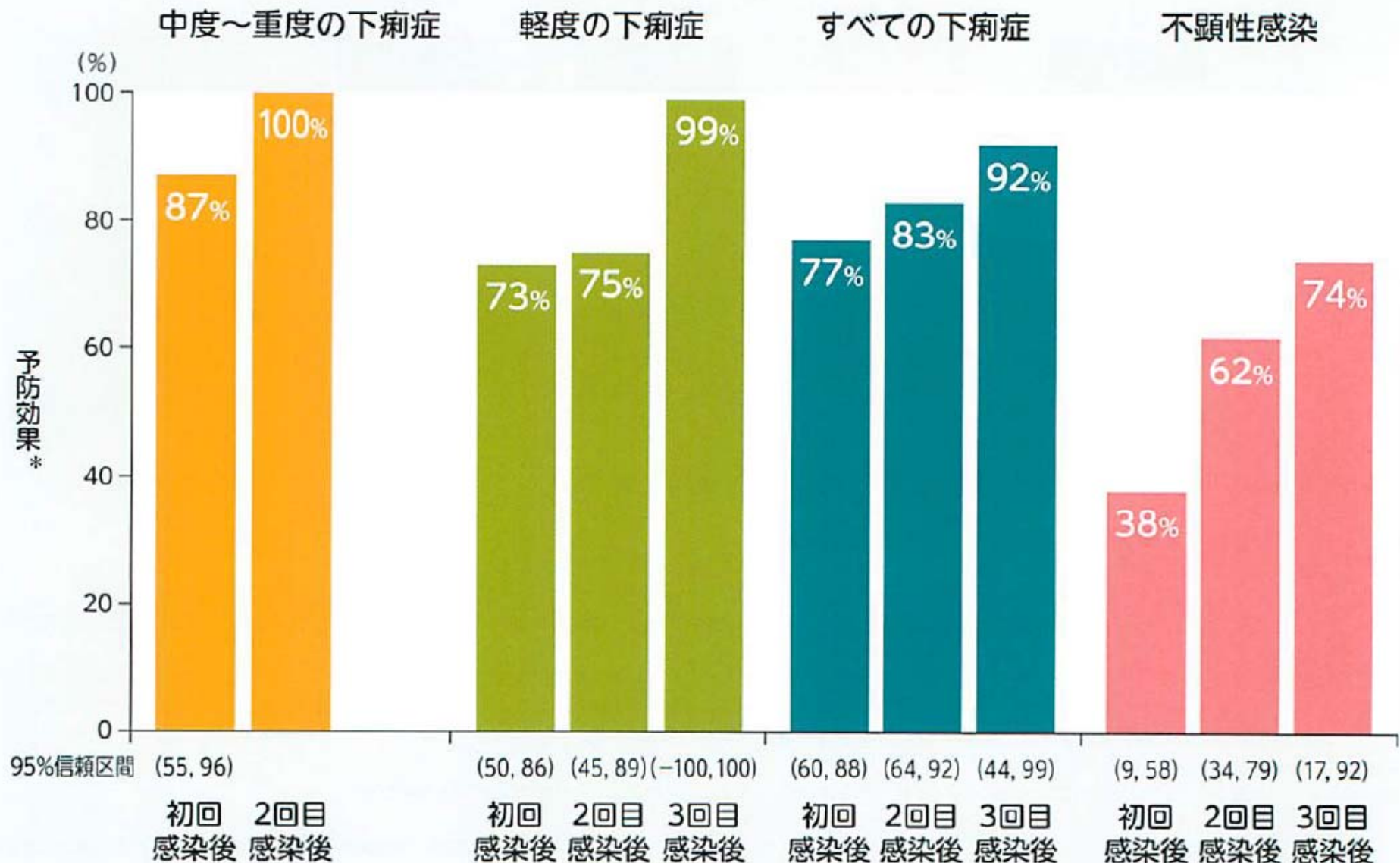


2回目の91%は初回と違う型に感染！！

(2回目の感染は50%がG2)

N Engl J Med. 1996; 335: 1022-28.より⁴¹⁾作図

ロタウイルス感染の自然歴

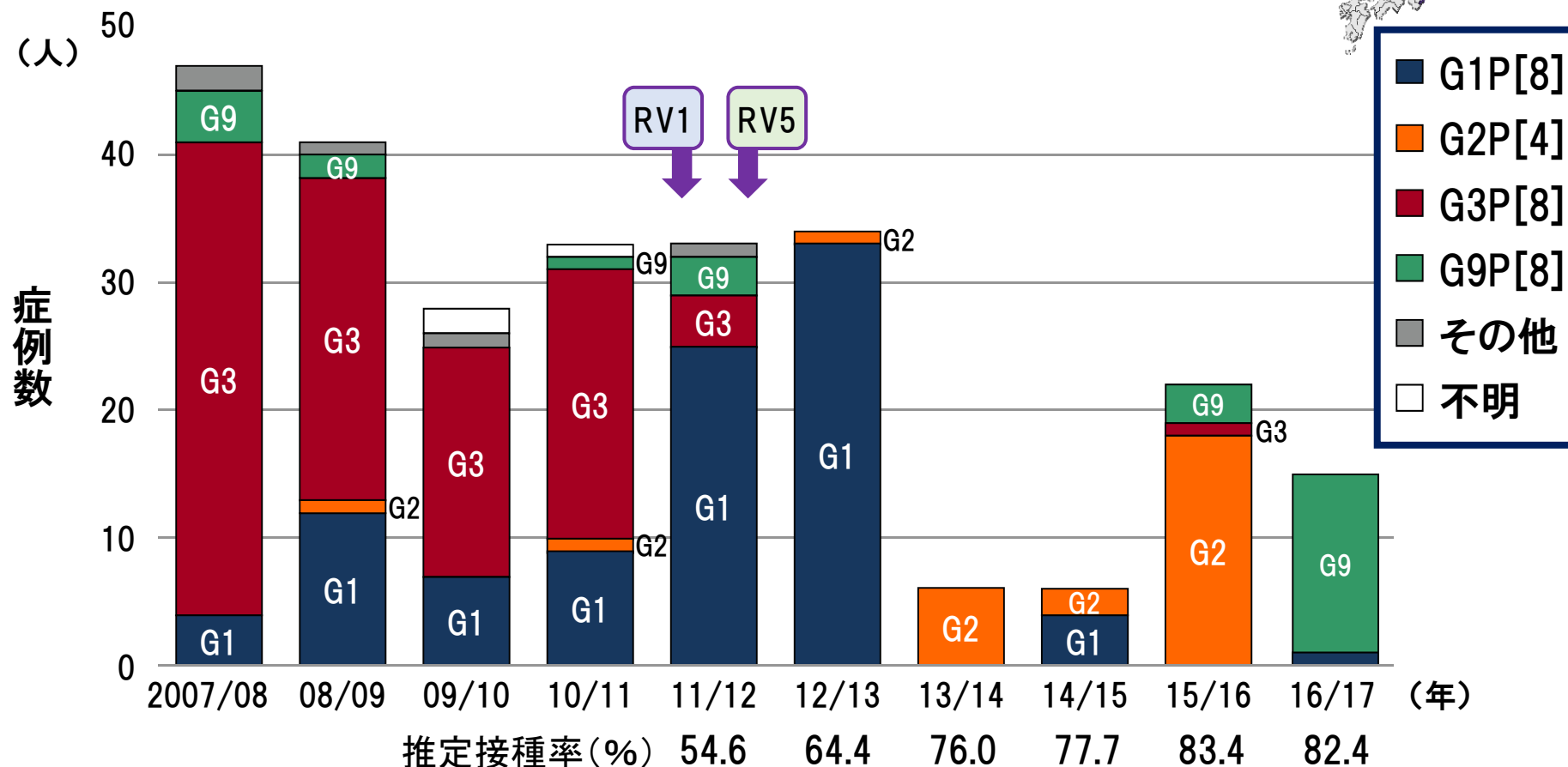


N Engl J Med. 1996; 335: 1022-28.より作図

シーズン別 A群RV遺伝子型検出報告数



ロタウイルス胃腸炎の遺伝子型－入院－ (三重県津市)



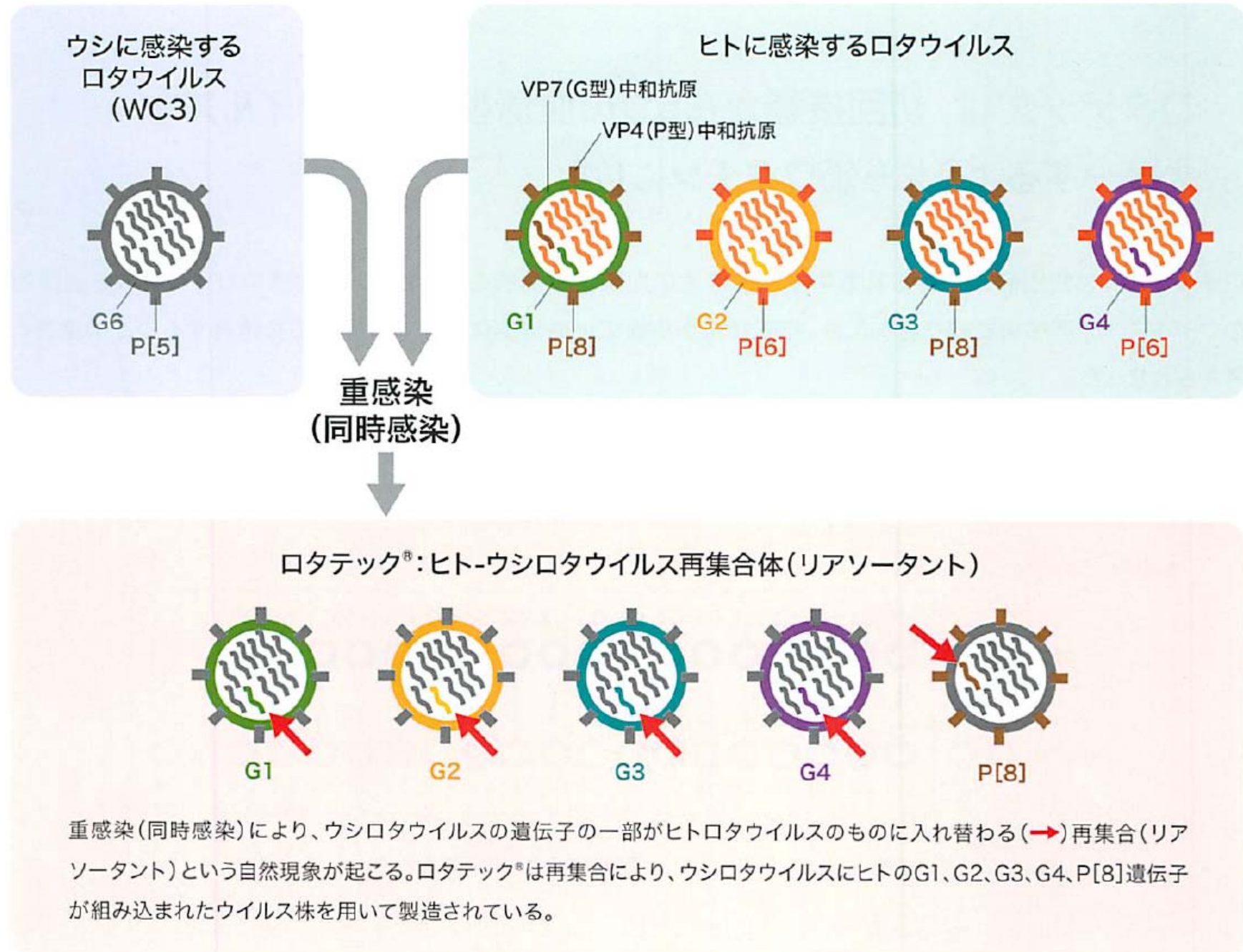
【試験】日本の5施設（三重県：3施設、岡山県：1施設、千葉県：1施設）での前方視的疫学研究 * シーズン：10月～翌年9月
 【対象】2007/2008年シーズンから2016/2017年シーズンに急性胃腸炎で受診した5歳未満の小児 計785
 【方法】迅速検査でロタウイルス陽性の患者の糞便検体を用い、RT-PCRでGおよびP遺伝子型を特定した

第厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等振興・再興感染症研究事業 分担研究
 9回厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会（2018年6月28日開催） 資料

4-4

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000213473.html>

■ヒト-ウシロタウイルス再集合体(リアソータント)の抗原構成【イメージ図】



A群ロタウイルスの遺伝子型

- ヒトロタウイルスは、Wa-like、DS-1-like遺伝子群の検出が多く、AU-1-like遺伝子群の検出はまれである
- G2P[4]はDS-1-like遺伝子群に属する
- 1価ロタウイルスワクチン(RV1)はWa-like遺伝子群に属する
- 5価ロタウイルスワクチン(RV5)はウシRVA-like遺伝子骨格を有するが、VP6、VP2、NSP2、NSP4は、DS-1-like遺伝子群によく類似する

	VP7	VP4	VP6	VP1	VP2	VP3	NSP1	NSP2	NSP3	NSP4	NSP5/6
Wa-like	G1/3/4	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
DS-1-like	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
All-1-like	G3	P[9]	I3	R3	C3	M3	A3	N3	T3	E3	H3
RV5	G1	P[5]	I2	R2	C2	M1	A3	N2	T6	E2	H3
	G2	P[5]	I2	R2	C2	M1	A3	N2	T6	E2	H3
	G3	P[5]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
	G4	P[5]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
	G6	P[8]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
RV1	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1



Wa-like



DS-1-like



AU-1-like



ウシRVA-like



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (Review)

Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 25;3:CD008521.

フォローアップ期間 2 年

Efficacy % (RR (95%CI))

RV1

RV5

In low-mortality countries

severe
rotavirus
diarrhoea

82% (0.18 (0.14-0.23))
36,002 participants
9 trials
high-certainty evidence

82% (0.18 (0.08-0.39))
7318 participants
4 trials
moderate-certainty evidence

severe
all-cause
diarrhoea

37% (0.63 (0.56-0.71))
39,091 participants
2 trials
moderate-certainty evidence

No data

フォローアップ期間 2 年

Efficacy % (RR (95%CI))

RV1

RV5

In high-mortality countries

severe
rotavirus
diarrhoea

35% (0.65 (0.51-0.83))
13,768 participants
2 trials
high-certainty evidence

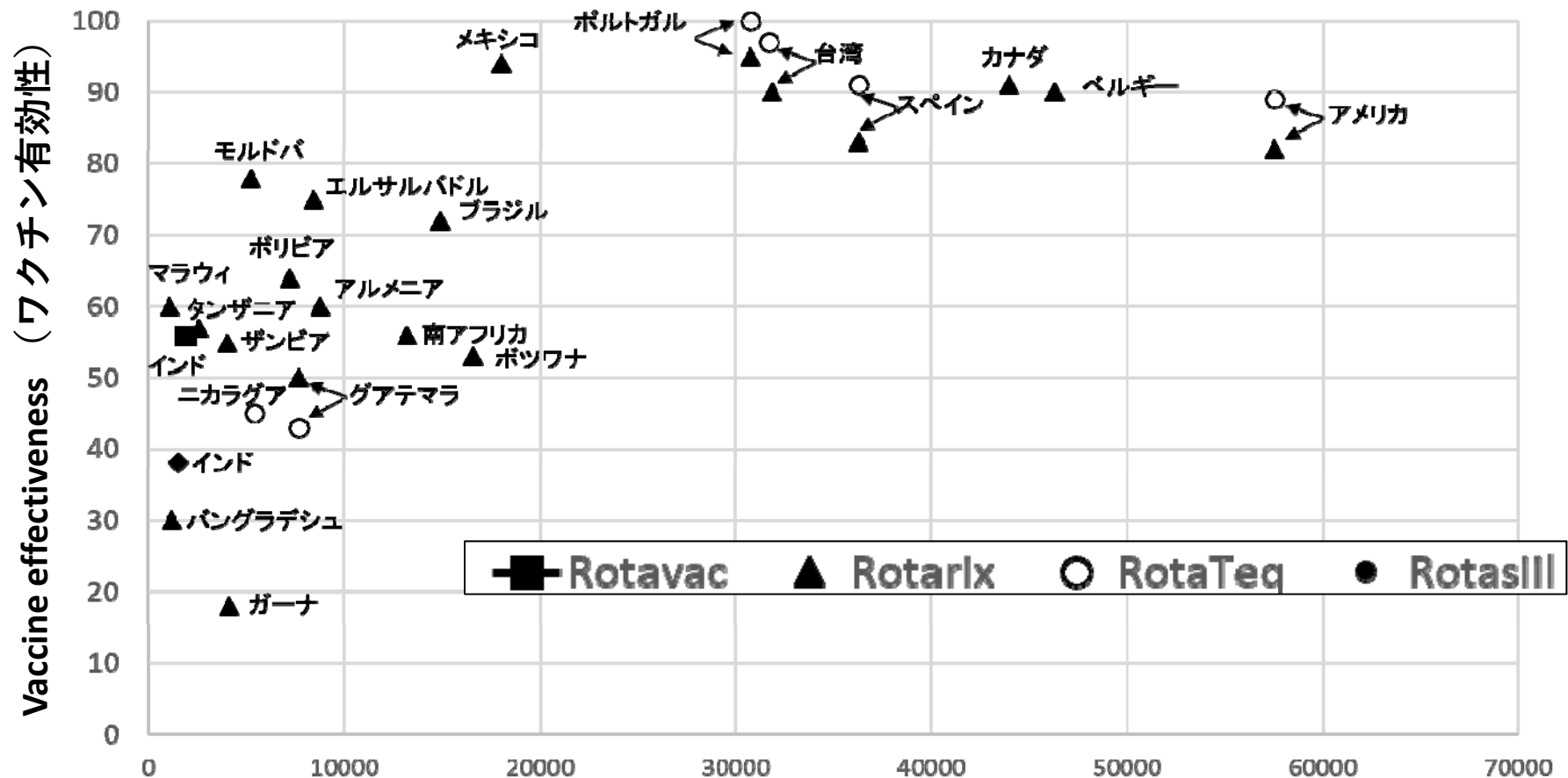
41% (0.59 (0.43-0.82))
5885 participants
2 trials
high-certainty evidence

severe
all-cause
diarrhoea

7% (0.83 (0.72-0.96))
2764 participants
1 trial
moderate-certainty evidence

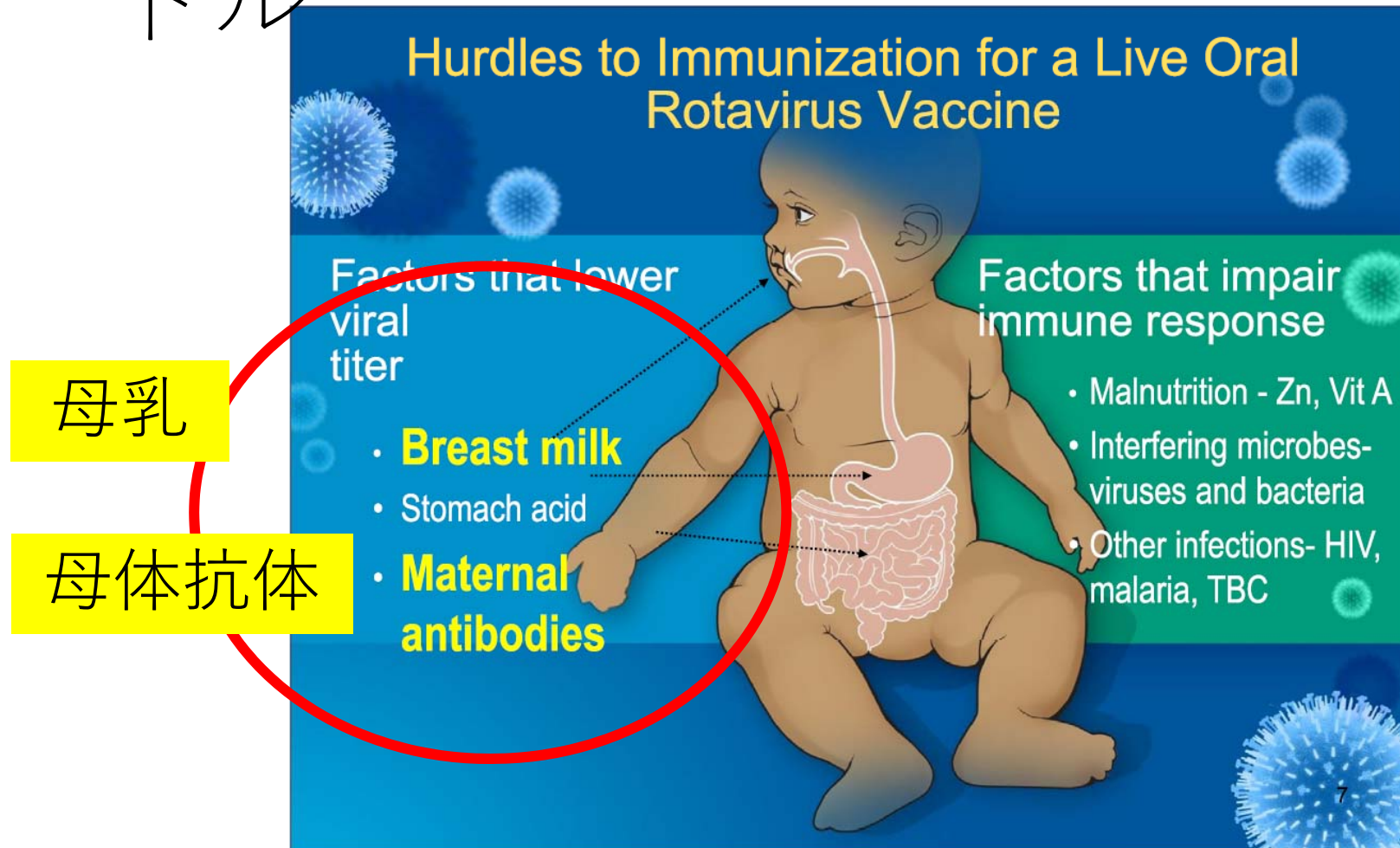
15% (0.85 (0.75-0.98))
5,977 participants
2 trials
high-certainty evidence

GDPが低い国々では RVワクチン効果が低い



2016年のひとりあたりの国内総生産 (GDP)

経口生RVワクチン免疫のハードル



RVワクチンは乳児期早期に接種；母体由来因子が免疫原性に影響

母乳中の母体由来因子は、
経口RVワクチンの
免疫原性を低下させる

母体由来因子が免疫原性に影響

- 母乳中にRVワクチン株の感染性を中和する抗体が存在する（インド、ベトナム、韓国、アメリカの褥婦の母乳）

Moon et al., 2010

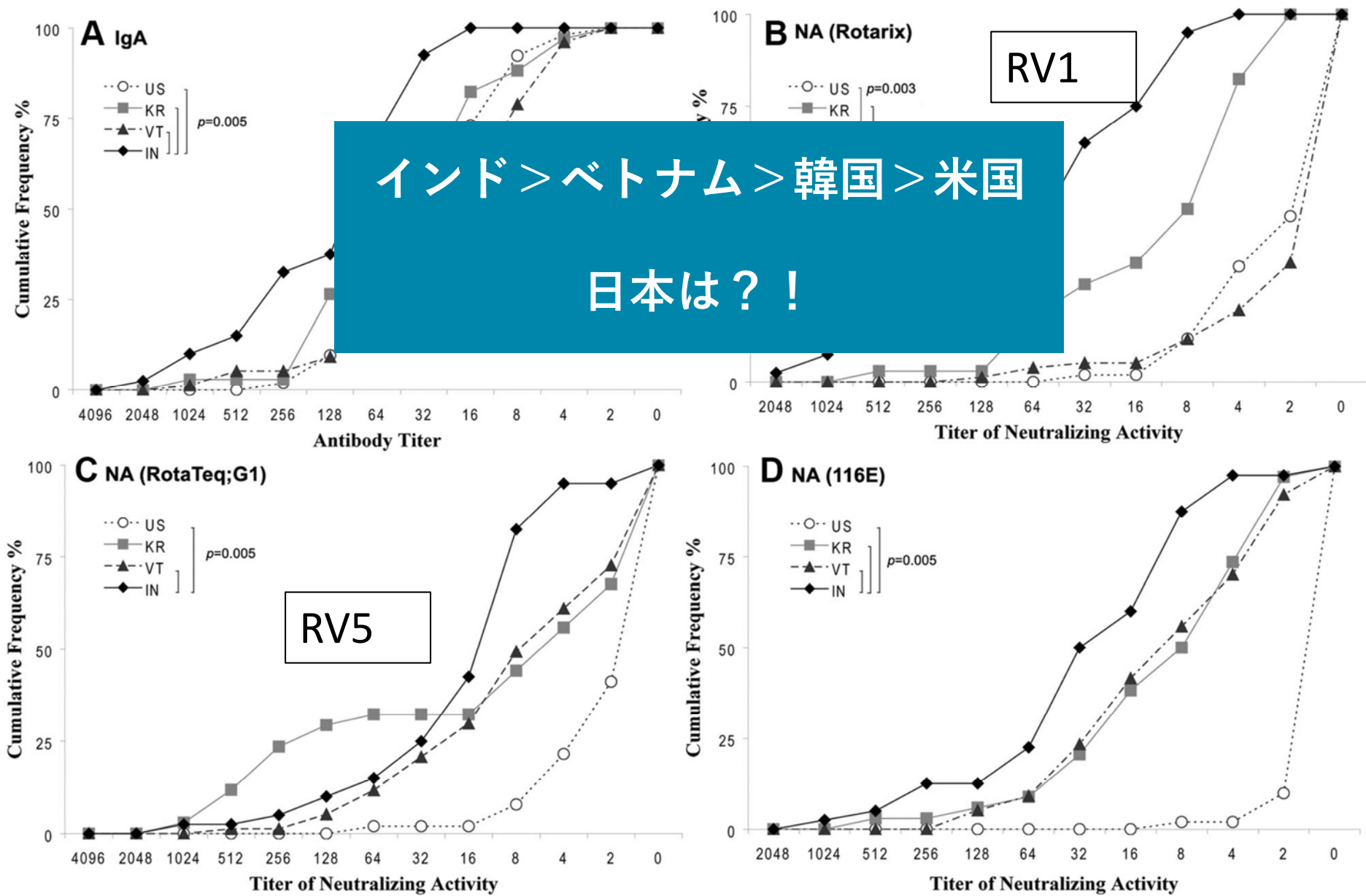
- 母乳中抗RV IgA が高いほど、児のRVワクチンに対するseroconversion rateが低い

Chilengi et al., 2016

- RVワクチン投与前の乳児の抗RV IgGは母の抗RV IgGと強く相関している

Moon et al., 2015

母乳（成乳）中抗RV中和抗体価とIgA



乳汁中IgAは経時的に減少する

表2 ヒト乳汁中の sIgA 濃度の推移³⁾

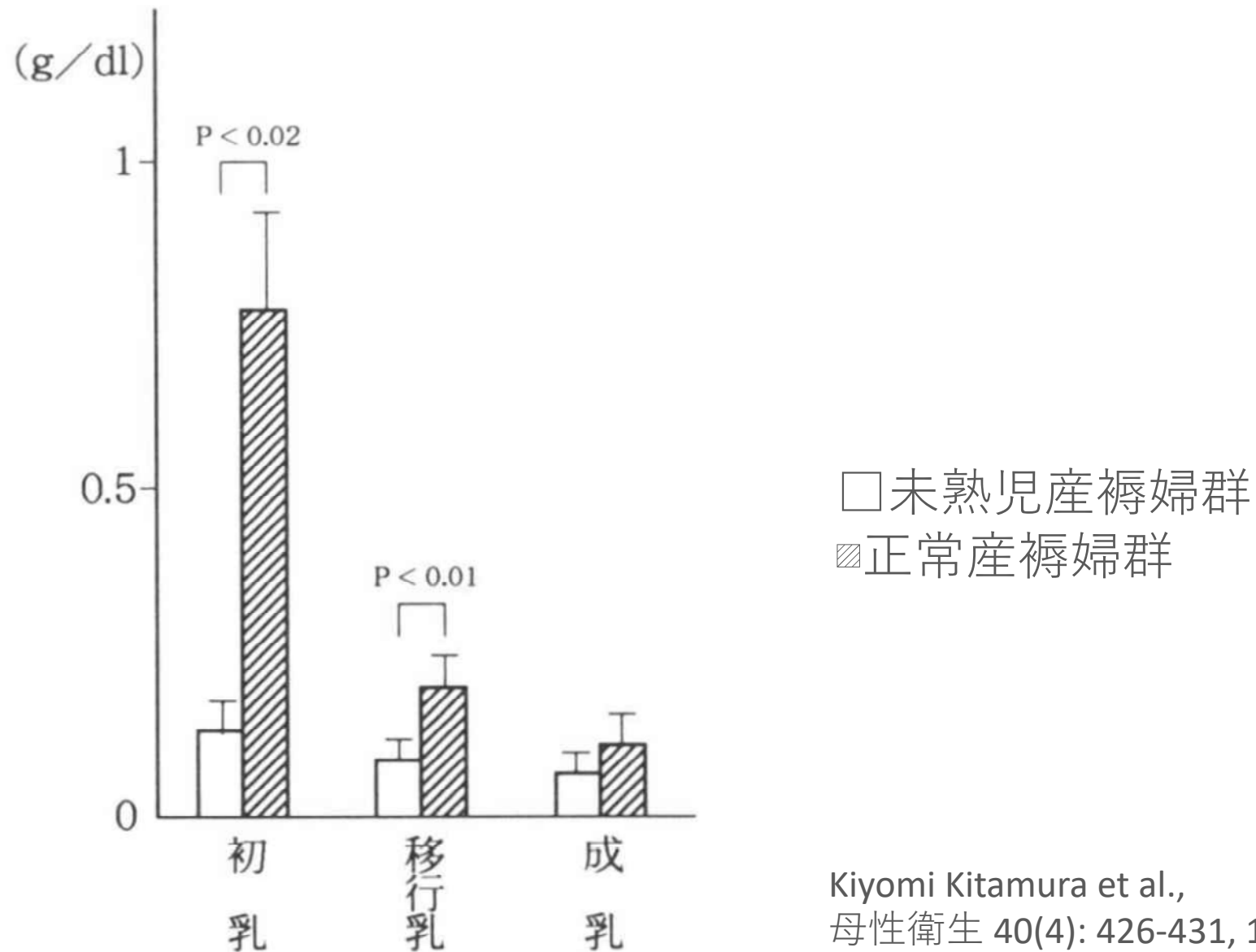
分娩後期間	sIgA(mg/dl)
1 日	6,270
3 日	2,086
5 日	489
7 日	360
3~4 週	205
10~12 週	181

甲村 弘子 産科と婦人科 60(suppl): 124-125, 1993.

RV5は32週まで接種できる！

母乳中免疫グロブリン濃度は 経時的に減少する

56



Kiyomi Kitamura et al.,
母性衛生 40(4): 426-431, 1999.

有害事象

RV1

RV5

serious adverse
events

RR 0.88 (0.83-0.93)
high-certainty evidence

RR 0.93 (0.86-1.01)
moderate to high-certainty evidence

Intussusception

RR 0.70 (0.46-1.05)
30/53,032 (RV1) vs 28/44,214 (placebo)
low-certainty evidence

RR 0.77 (0.41-1.45)
16/43,629 (RV5) vs 20/41,866 (placebo)
low-certainty evidence



Cochrane Database of Systematic Reviews

RR (95%CI)

RV5の方が水平伝播が少ない

- **RV1**

双子での水平伝播18% (15/80)

症状の有無は不明 (検査陽性のみ)

- **RV5**

Case reportのみ (症状あり)

しかも野生株とのリアソータント株

RV1ワクチン株による胃腸炎

- **急性胃腸炎：1,824人**

(2012-15年日本のサーベイランス)

- **ロタウイルス検出：372人**

ウイルス株：6人 (すべてRV1株)

全員が2-14日前にワクチン内服

RV1株のみ 4人

RV1株 + 野生株 2人

RV5株は検出なし

予防接種スケジュール

早く接種完了 VS 遅い時期に接種

ワクチン		種類	乳児期									
			生直後	6週	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9-11か月
インフルエンザ菌 b 型 (ヒブ)		不活化			①	②	③					
肺炎球菌 (PCV13) (注 2)		不活化			①	②	③					
B 型肝炎	ユニバーサル	不活化			①	②				③		
	母子感染予防		①	②				③				
ロタウイルス	1 価	生			①	②			(注 4)			
	5 価				①	②	③			(注 5)		
4 種混合 (DPT-IPV)		不活化				①	②	③				

RVワクチン あるある





飲み直しについて

- RV1は飲み直しが可能.
 - ✓過量投与のデータが存在するため接種可
- RV5は飲み直しが不要.
 - ✓過量投与のデータがない.
 - ✓飲み直しを行っていないが有効性に関しては十分なデータが出ている.

ワクチンの安定供給って大事！！

• 近年ワクチン供給に関するトラブル多し

麻しん単独

ほぼ消失

風しん単独

ほぼなし

MR

定期接種優先へ

B型肝炎

2社とも供給不安定

狂犬病

KMB販売終了、、、

ワクチンを「**1つ**」に限定して
よいことは**全く**ない