

課題番号 :28指1
研究課題名 :多段階収束抽出法を用いた感染症血清疫学に基づく国際保健医療課題への政策提言
主任研究者名 :蜂矢 正彦
キーワード :ワクチン予防可能疾患、IgG ELISA、数理モデル、安定性試験、HIV
研究成果 :

ラオスでは麻疹・風疹対策を強化するために、2011年に9ヵ月～19歳を対象に麻疹・風疹混合ワクチンを用いて補足的予防接種を実施した(接種率97%)が、実際に何%されたのか、対象者が免疫を獲得したかは不明である。そこで、多段階収束抽出法を用いて一般人口 2,135名から採取した血液検体の抗麻疹 IgG 抗体、抗風疹 IgG 抗体を ELISA 法により測定し、サンプリング・デザインとサンプリング・ウェイトを勘案した上で、年齢群別陽性率を求めた。その結果、抗体陽性率は2011年の補足的予防接種率(97%)より低く、麻疹と風疹とを比較すると、全体として麻疹の抗体陽性率は風疹のそれより高かった(麻疹 83.9% (95% CI: 83.8–84.0) vs. 風疹 75.4% (95% CI: 75.3–75.5), $p < 0.001$)。さらに、2011年の補足的接種を受けた年齢群において、麻疹抗体陽性率は年齢とともに上昇していたが、風疹抗体陽性率にはそのような傾向はみられなかった。

風疹とほぼ同等の基本再生産数を有し、ラオスにおいてまだ予防接種スケジュールに導入されていないムプスの IgG 抗体測定を開始した。2016年度中に約 15%の測定を終了したが、平均抗体陽性率は約 70%、1-2歳児で約 10%、5歳以上で 80%超であった。2017年度半ばに測定を終了する予定である。

なお、麻疹・風疹の血清 IgG データからデザイン効果を年齢群別に計算したところ、0.8～2.9の間に分布した。5歳以上ではおおむね 1.6程度に収まったことから、代表性のあるサンプリングが行われたと考えられる。

麻疹と風疹の年齢群別 IgG 陽性率のパターンに違いがあることから、SII社のワクチンを用い、実験室内で乾燥凍結状態にあるワクチンに対し安定性試験を実施した。その結果、摂氏 35度では麻疹成分が風疹成分より早く失活することが分かった。両抗原の安定性の違いがワクチン接種群における抗体陽性パターンの差の原因となっている可能性がある。

なお、数理モデル解析の結果、2011年の補足的予防接種により、2013年には 16 [95%CI: 0–50] ～ 92 [95%CI: 32–180]例の先天性風疹症候群が予防されたと推定された。

以上より、2011年の麻疹・風疹混合ワクチンを使用した補足的予防接種は、先天性風疹症候群を効果的に予防できたと考えられるが、麻疹発生をどれだ

け予防できたか不明である。実際に保健省のサーベイランス・データによれば 2012年～2013年にも各地で小流行が発生している。両疾患に対する混合ワクチンの効果の違いは温度安定性の違いによるものである可能性がある。

血清疫学調査、安定性試験、数理モデル解析なしにはこのような考察はできず、予防接種事業の評価における血清疫学の役割について検討が必要である。

ミャンマー国では長く国際社会から隔離されていたことから、信頼に足る疫学データが得られないことが多く、効果的な政策実施の課題となっている。

保健省公衆衛生局とワクチン予防可能疾患について協議し、多段階収束抽出法を用いて一般人口をサンプリングし、血液検査により年齢群別に麻疹・風疹の抗体陽性率や B 型肝炎有病率(HBsAg 陽性率)等を算出し、感染症の流行状況や予防接種による集団免疫を把握し、効果的な感染症対策に資することを目的とすることで合意した。

2016年度は5月と8月の2回、日本から調査チームを招聘し、調査デザインや調査方法、検体の取り扱いなど、細部を詰めてきた。また、保健施設の視察や、WHOやUNICEFの予防接種担当官との協議を行い、現地の状況について情報収集を行った。さらには、母子保健プログラムとの連携の状況などを調べるため、現地で活動する NGO である JOICEF からも母子手帳などの情報収集を行った。

こうして作成した研究プロトコールに基づき、国内では国立国際医療研究センターの倫理委員会に倫理審査を申請し、承認を得た。

さらに、ミャンマーで初めてとなる人口統計保健調査(Demographic and Health Survey)が実施されたとの情報を得たことから、この予防接種モジュールに関するデータセットを入手し、予防接種の阻害要因について二次データ分析することを、計画に加えることを検討している。

Subject No. : 28-1
Title : Global health policy recommendation based on seroprevalence survey by multistage cluster sampling
Researchers : Masahiko Hachiya, Tomoo Ito, Yoshio Mori, Ikuma Nozaki
Key words : vaccine preventable disease, IgG ELISA, mathematical modelling, stability testing, human immunodeficiency virus, hepatitis B
Abstract :

In Lao PDR, we applied probability proportionate to size sampling in whole country, and selected 2,135 children and adults from 52 villages to test anti-measles IgG antibody and anti-rubella IgG antibody using Enzygnost ELISA test kits. ELISA tests were conducted in the Department of Virology 3, National Institute of Infectious Diseases, Japan. Age specific IgG positive rates for both diseases were calculated after taking sampling design and sampling weight into account. In general, anti-measles IgG positive rates were higher than that of rubella (83.9% [95% CI: 83.8–84.0] vs. 75.4% [95% CI: 75.3–75.5], $p < 0.001$). Among target ages of 2011 (97% coverage) supplementary immunization activities, which used measles and rubella combination vaccines, anti-measles IgG positivity rates increased with age, while rubella did not show such tendency. To test the hypothesis that measles virus components are more heat sensitive than rubella components, we conducted stability testing for the same manufacture's vaccine used in 2011 supplementary immunization activities in Lao PDR. The results revealed that under 35 Celcius, freeze-dried measles components lost their potency measured by plaque forming units faster than that of rubella. By mathematical modelling, congenital rubella syndrome cases prevented in 2013 ranged from 16 [95% CI: 0-50] to 92 [95% CI: 32-180] if the force of infection had remained unchanged or had been reduced by 75%, respectively. The research team continues further analysis.

In Myanmar, research team had two meetings with the Ministry of Health, Myanmar, and agreed to conduct seroprevalence survey in the country targeting vaccine preventable diseases, such as measles, rubella, and hepatitis B, and human immunodeficiency virus. Research proposal was submitted and approved by both sides, while several technical issues pointed out from the institutional review board were still unfixed. The research team started to analyze the Demographic and Health Survey data to better understand the country's situation of vaccine preventable diseases. The sociodemographic factors affecting routine immunization will be analyzed.

課題番号 28指1

多段階収束抽出法を用いた感染症血清疫学に基づく 国際保健医療課題への政策提言

蜂矢正彦 (主任)

感染症血清疫学調査結果の数理モデル解析と政策提言

伊藤智朗

ラオスにおける麻疹・風疹・ムンプスの抗体保有推移と
予防接種率、抗体上昇に影響を与える要因調査

野崎威巧真

ミャンマー国における、効果的保健政策に資する感染症
血清疫学研究

森 嘉生 (国立感染症研究所 ウイルス3部 風疹室長)

開発途上国における麻疹、風疹および流行性耳下腺炎に
対する血清疫学調査

成果

科学的かつ途上国で実施可能な血清疫学調査による 国際感染症のモニタリング法を政策提言

方法

目的

背景

H28

国立感染症研究所または保健省にて
麻疹・風疹IgG抗体陽性率等を測定
接種率・サーベイランスによる推定と比較

H28

ラオス等で多段階収束抽出法により
一般人口から採血
フィールドで排除・根絶の障壁を同定

H28

麻疹・風疹の集団免疫率を測定し
直接的な指標で予防接種事業進捗を
モニタリングできないか検証

数理モデルによる一般化

H29

ミャンマー等で多段階収束抽出法により
一般人口から採血
フィールドで排除・根絶の障壁を同定

H29

B型肝炎の有病率等を測定し
直接的な指標で感染症制圧事業進捗を
モニタリングできないか検証

不正確な接種率やサーベイランスに依存すると感染症が排除・根絶できない。
集団免疫率や有病率を直接測定し、エビデンスに基づいた感染症対策を
実施する必要がある

課題番号 :28-3
 研究課題名 :ラオスにおける麻疹・風疹・ムンプスの抗体保有推移と予防接種率、抗体上昇に影響を与える要因調査
 主任研究者名 :蜂矢正彦
 分担研究者名 :伊藤智朗

キーワード :感染症 ワクチン予防可能疾患 血清疫学

研究成果 :

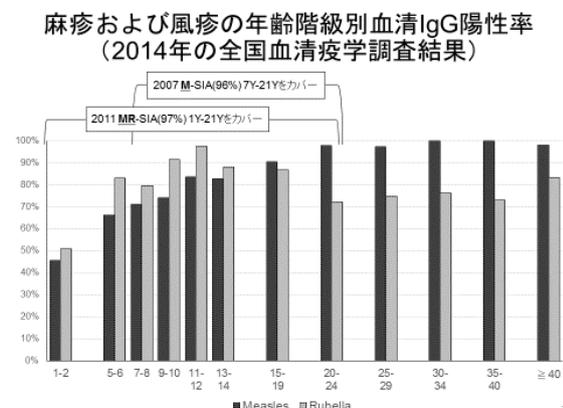
ラオス国において、麻疹ワクチンは1984年より定期接種が開始され、2001年、2007年、2011年には全国補足的予防接種が実施された。風疹については、2011年の麻疹の補足的予防接種の際に麻疹・風疹混合ワクチンとして初めてラオスに導入された(接種率97%)。2014年には全国血清疫学調査が行われ、一般人口の麻疹、風疹のIgG抗体陽性率が明らかになった。全年齢層のIgG陽性率は、麻疹83.9%(95%信頼区間: 83.8-84.0)、風疹75.4%(95%信頼区間: 75.3-75.5)と麻疹の方が高値であったが、2011年の接種対象年齢群における麻疹の抗体陽性率は若年成人のそれを下回っていた。

一方、ムンプスについては、これまで定期予防接種、補足的予防接種のいずれも実施されていない。散発的なアウトブレイクは確認されているものの、サーベイランスは行われていないため全国における発生状況は不明である。全国の一般人口を対象とした血清疫学調査は実施されたことがなく、一般人口の抗体陽性率は不明である。ムンプスの年齢別IgGそのため陽性率を調べることで、基本再生産数が同等である風疹の予防接種効果が間接的に評価できる可能性がある。本研究では2014年度に採取した検体の残血清を使用しムンプスIgGの測定をおこなうこととした。残血清の使用に関しては2014年度の採取時に追加研究への使用の承諾も得ており、希望される場合いつでも撤回できる旨を説明済みである。

2016年度はラオス保健省と研究内容の詳細について検討し、関連の文献レビューをおこなった。また、NCGM倫理委員会に研究計画、必要書類を提出し、承認を得た。

ムンプス IgG 測定キット(エンザイグノスト B ムンプス/IgG)を購入し、測定は国立感染症研究所ウイルス3部でおこなうこととした。検査は2017年度中頃までに終了する見込みである。

ムンプスの自然状態の年齢別血清疫学を知ることは今後のラオスにおける予防接種政策を立案するにあたり重要な知見となると考えられる。ムンプスIgG陽性率と補足的予防接種実施後の麻疹・風疹IgG陽性率を比較することで、風疹の予防接種の効果を分析する予定である。



課題番号 : 28指1
研究課題名 : 開発途上国における麻疹、風疹および流行性耳下腺炎に対する血清疫学調査
主任研究者名 : 蜂矢正彦
分担研究者名 : 森 嘉生

キーワード : ラオス国、ムンプス、血清疫学調査

研究成果 :

流行性耳下腺炎（ムンプス）は公衆衛生学的に非常に重要な問題となる疾患であるが、有効なワクチンが存在することから、ワクチン接種による集団免疫の確立維持が集団における流行を防ぐための手段となっている。開発途上国においてはインフラ整備が不十分であることが多く、血清等の検体の管理および検査技術レベルに問題がある。そこで、本年度は、検体管理の不十分な環境でも対応可能な乾燥濾紙血液を用いて、研究対象国（ラオス）における抗ムンプスIgG抗体測定を行い、実際の集団免疫率を明らかにすることを目的とした。

2014年にラオス全国において多段階収束抽出法を用いて収集された乾燥濾紙血液を抽出し、検体として用いた。抗ムンプスIgG抗体は、エンザイグノストB ムンプスIgG EIAキット（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス）を用いて測定し、キットの判定基準に基づき陽性判定を行った。

現時点で測定が終了している9箇所フィールド（322検体）についての測定結果を集計した。全体の平均した抗体陽性率は約70%（69.6%、判定保留を含めると77.3%）であり、この結果はムンプスの流行がいまだ制御できていない日本国内とほぼ同じ結果である（IASR Vol. 37 p.199-201: 2016年10月号）。年齢別の抗体保有率を見ると、1-2歳幼児群が最も低く10.1%（保留を含めて14.5%）であるのに対し、5歳以上の年齢群ではいずれも80%を超えている。これも日本の状況と類似しており、低年齢でのワクチン接種が制度化されていないムンプス蔓延地域の特徴と思われる。

年齢ごとの抗体陽性検体における平均抗体価には有意差は認められず、抗体保有率の低かった1-2歳幼児群においても高い値を示している。これは小児期から自然感染の暴露を受け、その後も繰り返し暴露を受け続けるためと思われる。

今後、ひきつづき残りの検体についても測定を行い、更なる解析を進める予定である。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 28指1

研究課題名： 多段階収束抽出法を用いた感染症血清疫学に基づく国際保健医療課題への政策提言

主任研究者名： 蜂矢正彦

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
世界の麻疹流行状況と日本の貢献	蜂矢正彦、宮野真輔、木多村知美	第26回感染研シンポジウム	東京	2016年5月
ラオスにおける5-9歳児のB型肝炎ワクチン接種歴とHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体の陽性率の関連性についての検討	法月正太郎、駒田謙一、木多村知美、杉山昌也、溝上雅史、蜂矢正彦	第20回日本ワクチン学会	東京	2016年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと