

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
分担研究者名 : 蜂矢正彦
キーワード : 麻疹、風疹、数理モデル、ワクチン安定性試験、温度監視モニター
研究成果 :

ラオスの麻疹風疹 IgG 抗体血清疫学、数理モデル解析、ワクチン安定性試験をまとめ、論文発表した。
Hachiya M, Miyano S, Mori Y, Vynnycky E, et al. (2018) Evaluation of nationwide supplementary immunization in Lao People's Democratic Republic: Population-based seroprevalence survey of anti-measles and anti-rubella IgG in children and adults, mathematical modelling and a stability testing of the vaccine.

PLoS ONE 13(3): e0194931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194931>

ラオスにおいてワクチンの温度管理が不備であるため、麻疹成分が失活し、そのため免疫を賦与することが出来ず、麻疹の流行を引き起こしている可能性が強く疑われる(蜂矢分担班および森分担班の成果)。麻疹排除は世界的な公衆衛生課題であることから、本研究班で追加研究を計画した。具体的には以下のとおり。

1) ラオスにおけるワクチン温度管理を観察する

首都から 2 県 10 郡 10 ヘルスセンターに温度監視モニターを配布し、2°C~8°C に保管すべきワクチンが実際には何度になっているか、温度変化を調べた。その結果、気温の低い北部サヤブリ県の 5 郡 5 ヘルスセンターでは、首都からヘルスセンターに到着するまでの時間帯のうち 15%(11-19%)で 0°C を下回った。一方気温の高い南部サラワン県の 5 郡 5 ヘルスセンターでは、41%(37-45%)の時間帯で 8°C を上回っていた。以上より、温度管理は不良である可能性があり、全国調査が必要と考えられた。

Kitamura T, Bouakhasith V, Phounphenghack K, Pathammavong C, Xeuatvongsa A, Norizuki M, Okabayashi H, Mori Y, Machida M, Hachiya M. Assessment of temperatures in the vaccine cold chain in two provinces in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional pilot study. BMC Res Notes (投稿中)

2) 麻疹以外のワクチンが失活していないか、ワクチン被接種者の抗体陽性率を観察する

→残検体を用いて B 型肝炎ワクチン被接種者の HBs 抗体を測定する(蜂矢分担班)

3) 2011 年一斉接種対象者における抗風疹 IgG 抗体陽性率の変化を他疾患 IgG 陽性率と比較する

→抗ムンプス(ワクチン未導入で基本再生産数が風疹に近い)IgG 抗体(岡林分担班)

4) ラオス以外の国でも同様の現象が観察されるか確認する

→ミャンマーで血清疫学調査を計画(野崎分担班)

→ベトナムで血清疫学調査を計画(蜂矢分担班)

3 年度目に上記 2)~4)の成果が得られるよう、研究活動を継続する。

なお、研究成果を以下の機会に政策提言する。

第 27 回 WHO 西太平洋地域ワクチン予防可能感染症の専門家諮問会議(2018 年 6 月、マニラ)

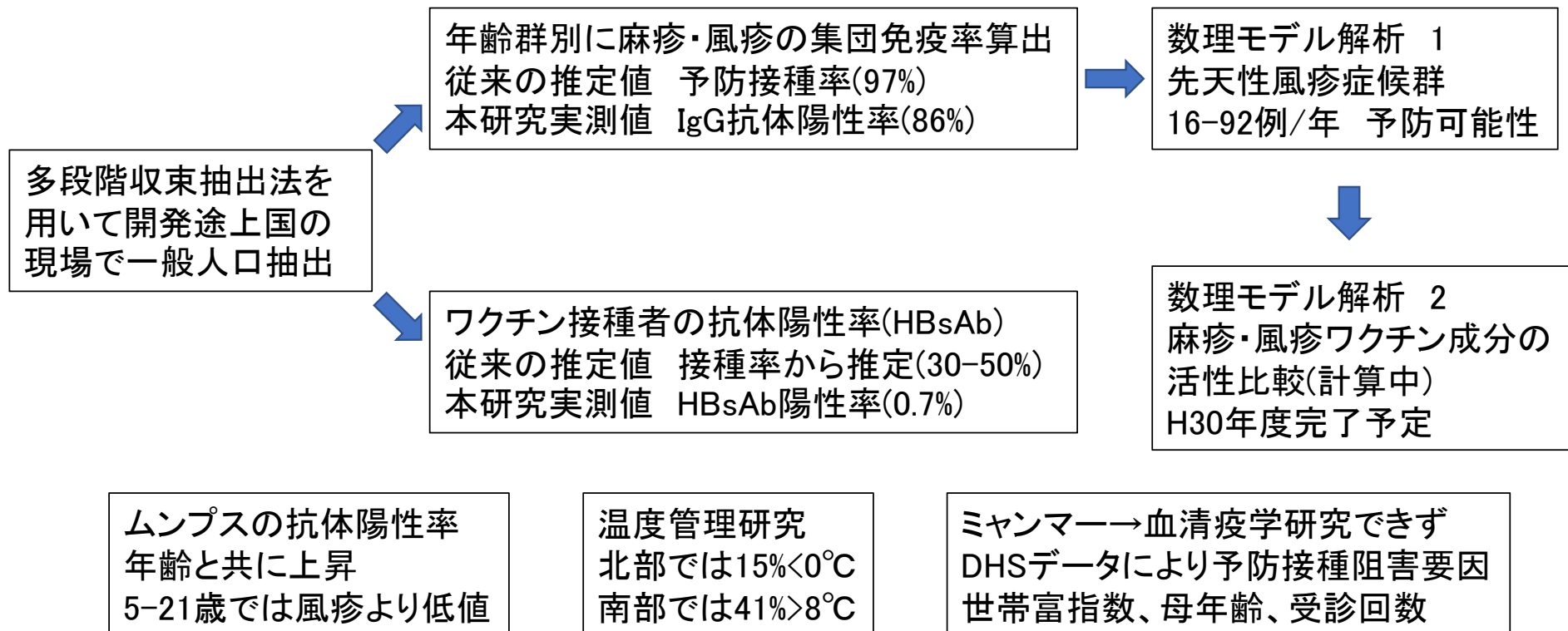
WHO 予防接種技術委員会(IPAC; Immunization Practices Advisory Committee)(2018 年 7 月、ジュネーブ)

Subject No. : 28-1
Title : Global health policy recommendation based on seroprevalence survey by multistage cluster sampling
Researchers : Masahiko Hachiya, Hironori Okabayashi, Yoshio Mori, Ikuma Nozaki
Key words : vaccine preventable disease, IgG ELISA, mathematical modelling, stability testing of vaccine, temperature monitoring
Abstract :

To evaluate immunization effectiveness of nationwide supplementary immunization activities (SIA) using measles and rubella containing vaccine in 2011, we measured anti-measles and anti-rubella IgG from randomly selected children and adults in Lao PDR. Probability proportionate to size sampling was applied in whole country, and 2,135 dried blood samples were collected from children and adults residing 52 villages. Anti-measles IgG and anti-rubella IgG antibody were examined 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 SIA (97% coverage), 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 SIA in Lao PDR. The results revealed that under 35 Celsius, 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 results were published (PLoS ONE 13(3): e0194931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194931>). Further research, including mumps IgG prevalence, temperature monitoring of the vaccine, and hepatitis B antibody testing are ongoing.

In Myanmar, 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, including wealth index, mother's education, and antenatal visits, might affect routine immunization.

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



研究成果

1. Hachiya M, Miyano S, Mori Y, Vynnycky E, Keungsaneth P, Vongphrachanh P, Xeuatvongsa A, Sisouk T, Som-Oulay V, Khamphaphongphane B, Sengkeopaseuth B, Pathammavong C, Phounphenghak K, Kitamura T, Takeda M, Komase K. (2018)
Evaluation of nationwide supplementary immunization in Lao People's Democratic Republic: Population-based seroprevalence survey of anti-measles and anti-rubella IgG in children and adults, mathematical modelling and a stability testing of the vaccine.
PLoS ONE 13(3): e0194931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194931>
2. Kitamura T, Bouakhasith V, Phounphenghack K, Pathammavong C, Xeuatvongsa A, Norizuki M, Okabayashi H, Mori Y, Machida M, Hachiya M. Assessment of temperatures in the vaccine cold chain in two provinces in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional pilot study.
BMC Res Notes (投稿中)

- 科学的かつ途上国で実施可能な血清疫学調査法を確立
2017年9月 WHO IPAC会議にて議論予定
- 各国やWHOに向けて政策提言
2017年6月 第27回WHO西太平洋地域ワクチン予防可能感染症の専門家諮問会議で発表

課題番号 :28指1
研究課題名 :感染症血清疫学調査結果の数理モデル解析と政策提言
主任研究者名 :蜂矢正彦
分担研究者名 :蜂矢正彦
キーワード :ラオス、麻疹、風疹、先天性風疹症候群、ワクチン安定性試験
研究成果 :

麻疹を排除・根絶するためには、麻疹含有ワクチンを 95%以上の住民に接種することが推奨されている。しかし開発途上国では、ワクチンを 95%以上の住民に一斉接種しても 1~2 年後に麻疹流行が発生することがある。その原因として、人口統計の誤り(分母が不正確)、難民や遊牧民の流入、コールドチェーンの不良、ワクチン取り扱いの誤り、住民の文化的抵抗による不接種などが考えられるが、原因について詳しく調べた研究は少ない。ラオスは 2011 年に 9 ヶ月~19 歳の住民の 97%に麻疹風疹混合ワクチンを接種したが、2012 年以降毎年のように麻疹流行が発生している。そのため、2011 年に麻疹・風疹混合ワクチンの一斉接種を受けた世代から血液を採取し、抗体を保有している割合を調べることにした。

ラオス全国に居住する 1 歳~40 歳以上の 2,184 人を多段階収束抽出法により無作為に抽出、ろ紙に採血、乾燥後に国立感染症研究所ウイルス 3 部に搬送し、抗麻疹 IgG 抗体、抗風疹 IgG 抗体を測定した。その結果、2011 年に一斉接種を受けた世代の抗風疹 IgG 抗体陽性率は、自然感染にのみ暴露された若年成人より高かった (88.2% [84.5-91.8] vs. 74.6% [70.7-78.5]; $p<0.001$)。数理モデル解析の結果、1 年間で 16 例 [95%CI: 0-50]~92 例 [95%CI: 32-180]の先天性風疹症候群が予防されたと考えられた。一方同じ世代の抗麻疹 IgG 抗体陽性率は、自然感染と定期予防接種に暴露された若年成人と比較して低く (86.8% [95% CI: 83.0-90.6] vs. 99.0% [98.3-99.8]; $p<0.001$)、また年齢と共に上昇し 15-21 歳は 5-14 歳に比し有意に高値であった (80.6% [95%CI: 74.8-86.3] vs. 92.7% [95%CI: 88.8-96.6]; ($p<0.001$))。さらに 2011 年にラオスで使用された麻疹風疹混合ワクチンを用いて感染研で麻疹と風疹成分の安定性試験を実施したところ、低温(4℃、25 度)では差が無いものの高温(35℃)では風疹成分に比較して麻疹成分が有意に失活しやすかった。以上の結果をまとめ、出版した。

Hachiya M, Miyano S, Mori Y, Vynnycky E, Keungsaneth P, Vongphrachanh P, Xeuatvongsa A, Sisouk T, Som-Oulay V, Khamphaphongphane B, Sengkeopaseuth B, Pathammavong C, Phounphenghak K, Kitamura T, Takeda M, Komase K. (2018) Evaluation of nationwide supplementary immunization in Lao People's Democratic Republic: Population-based seroprevalence survey of anti-measles and anti-rubella IgG in children and adults, mathematical modelling and a stability testing of the vaccine. PLoS ONE 13(3): e0194931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194931>

ラオスにおいて麻疹含有ワクチンを 97%の住民に接種しても麻疹流行が発生する原因として、温度管理不備による麻疹成分の失活が強く疑われる。麻疹排除は世界的な公衆衛生課題であることから、上記研究結果を基に更に研究が必要である。具体的には以下のとおりである。

1) ラオスにおけるワクチン温度管理の実際を観察

→温度監視モニターを用いて観察(主任研究者報告書を参照)

2) 麻疹以外のワクチンが失活していないか、ワクチン被接種者の抗体陽性率を観察する

→2011 年の残血清を用い B 型肝炎ワクチン被接種者の HBs 抗体を測定する

3) 2011 年一斉接種対象者における抗風疹 IgG 抗体陽性率の変化を他疾患 IgG と比較する研究

→抗ムンプス(ワクチン未導入で基本再生産数が風疹に近い)IgG 抗体(岡林分担班)

4) ラオス以外の国でも同様の現象が観察されるか確認

→ミャンマーで血清疫学調査を計画(野崎分担班)

課題番号: 28 指 1

分担研究課題名: 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: 岡林 広哲

キーワード: 感染症 ワクチン予防可能疾患 血清疫学

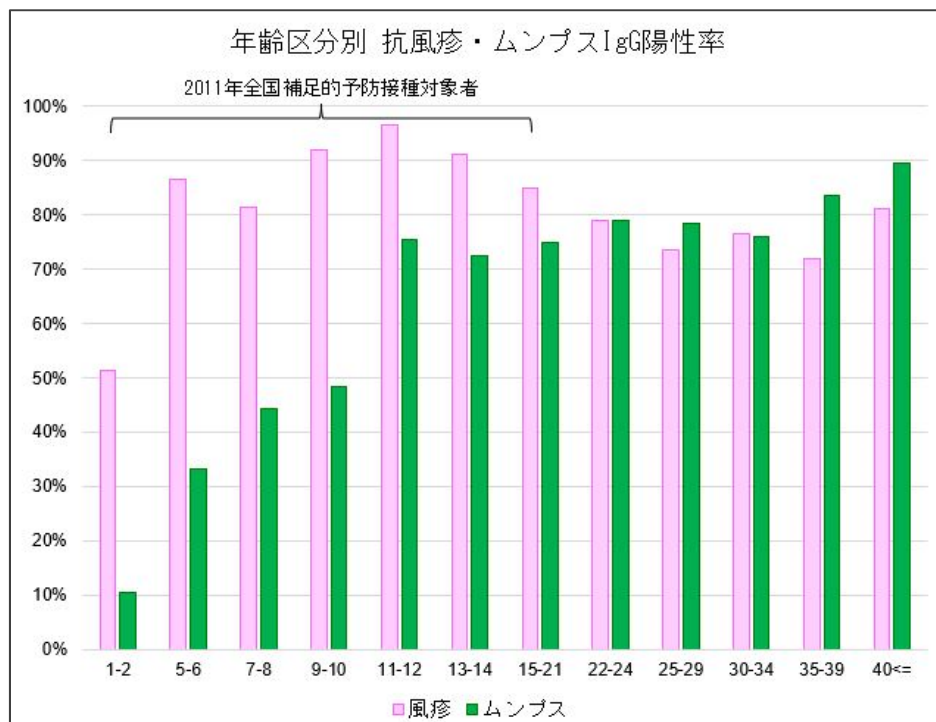
研究成果:

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、これまで 3 回の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。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。ムンプスワクチンについては、これまで定期予防接種、補足的予防接種のいずれも導入されていない。従って現在同国ではムンプスの IgG 抗体は自然感染でのみ獲得されていると考えられるが、全国の一般人口を対象とした血清疫学調査は行われたことはなく、不明である。世界的にもワクチン未導入国における全国一般人口の抗ムンプス IgG 抗体陽性率を調べた先行研究は少なく、本研究の意義は大きい。

昨年度(1 年目)は文献レビュー、ラオス保健省と協議、抗ムンプス IgG 抗体測定キットの購入などの準備作業を行った。

今年度(2 年目)は、2014 年の全国血清疫学調査時の残検体を使用して抗ムンプス IgG 抗体を測定し、測定結果から、ラオス国一般人口における年齢区分別抗ムンプス IgG 抗体陽性率を算出した。ムンプス IgG 抗体陽性率は年齢とともにゆるやかに上昇し、15 歳以上では 80%程度だった。他方、別研究(蜂矢分担班)において、風疹の IgG 抗体陽性率は、補足的予防接種の対象である 5 歳以上の年齢区分ですでに 80%程度であることがわかっている。両疾患の基本再生産数は同程度であり、同じ年齢区分における IgG 抗体陽性率の差は、風疹の予防接種の効果を反映していると考えられた。これらの結果について、ラオス保健省と協議し、論文作成を開始した。

最終年度(3 年目)は、研究の最終結果について、ラオス保健省に報告し、協議を行うとともに、関連学会等で結果発表、論文作成・投稿を行う予定である。



課題番号 : 28指1
 研究課題名 : 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
 主任研究者名 : 蜂矢 正彦
 分担研究者名 : 野崎 威功真

キーワード : 感染症、血清疫学、ワクチン予防可能疾患、多段階収束抽出法
 研究成果 :

ミャンマー国は、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。分担研究者は、2013年より、JICAの技術協力専門家としてミャンマーに赴任しており、保健省からの依頼に基づき、多段階収束抽出法を用いたワクチン予防可能疾患の血清疫学調査を実施することとなった。

初年度である2016年度は、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検討し、研究プロトコルを策定し、国内では国立国際医療研究センターの倫理委員会の承認を得た。また、緬国保健省からは、保健省医学研究局の倫理審査を要する但し書き付きの大臣名の承認を2017年1月に取得した。しかし、保健省から指定された研究のカウンターパートである公衆衛生局疫学部が、その後、健康危機管理の担当となり、多忙を極めたことから、進捗が遅れが生じた。現在、倫理審査申請の準備を進めているが、これまでの経験から、医学研究局の倫理審査は手続きに時間がかかることが知られており、鋭意進めている。

他方、ミャンマーで初めてとなる人口統計保健調査(Demographic Health Survey)が実施されたことから、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、計画に加えた。取得した個標データからStata14®を用いて全国の12・23ヶ月児のデータを抽出し、予防接種の完遂を従属変数とし、居住地域、世帯富指標、前児の死亡の有無、過去1年での医療機関受診、母親の年齢、教育、識字、職業、産前検診受診回数、出産場所、母の破傷風予防接種歴、児の性別、児の数などを独立変数として、ロジスティック回帰分析を行った。また、Backward step-wise法を用いて変数を選択し、多変量ロジスティック解析を行った。

カテゴリーごとの予防接種完遂率と単変量ロジスティック回帰分析の結果を以下の表に示す。また、多変量ロジスティック解析の結果では、世帯富指

標、母親の年齢、産前検診受診回数、母親の破傷風予防接種歴などが有意であった。

	Weighted number of respondents	Full vaccination % (95% CI)	Crude OR (95% CI)
Area of residence			
Urban		67.8 (60.4-75.2)	REF
Rural		50.9 (45.2-56.6)	0.49 (0.33-0.74)
Wealth index			
Poor		41.4 (34.9-47.8)	REF
Middle and rich		69.2 (63.9-74.5)	3.18 (2.26-4.47)
Mother's age group			
15-24		42.1 (34.0-50.2)	REF
25-34		57.2 (51.4-63.0)	1.83 (1.23-2.71)
35+		63.9 (55.3-72.6)	2.50 (1.52-4.11)
Mother's education			
No education/primary		51.2(45.0-57.5)	REF
Secondary or higher		61.4(56.0-66.9)	1.52 (1.10-2.09)
Mother's literacy			
Not whole sentence		45.1 (35.8-54.4)	REF
Read whole sentence		58.9 (54.4-63.3)	1.68 (1.14-2.49)
ANC attendance			
0-3 times		37.7 (30.2-45.1)	REF
4+ times		65.4 (60.6-70.3)	3.01 (2.09-4.34)
Tetanus vaccination			
No injection		25.9 (14.8-37.1)	REF
Once or more		58.7 (54.3-63.1)	3.68 (1.99-6.81)
Place of delivery			
Home delivery		62.0 (56.3-67.6)	REF
Facility delivery		49.4 (42.9-55.9)	0.60 (0.43-0.84)
Postnatal check			
Not within 2 month		53.0(47.3-58.7)	REF
Yes		57.8(51.6-63.9)	1.20 (0.88-1.65)
Child sex			
Male		58.2 (52.3-64.2)	REF
Female		51.7 (45.6-57.8)	0.76 (0.55-1.06)
Number of child			
One		57.5 (51.5-63.6)	REF
Two or more		52.0 (46.0-58.0)	0.80 (0.58-1.11)
Prior child death			
Never		57.0 (52.2-61.8)	REF
Ever		43.4 (29.6-57.2)	0.57 (0.34-0.94)
Decision on child health			
Mother alone can		57.9 (52.2-63.5)	REF
Need others		51.9 (45.8-58.1)	0.79 (0.58-1.07)
Health facility visit			
Not in last 12 month		49.0 (42.4-55.7)	REF
Visit in last 12 month		60.5 (54.8-66.2)	1.59 (1.13-2.24)
Father's education			
No education/primary		47.2 (41.0-53.5)	REF
Secondary or higher		65.3 (59.5-71.2)	2.10 (1.49-2.97)
Father's occupation			
Unskilled employee		50.8 (45.2-56.5)	REF
Skilled employee		62.6 (55.2-70.0)	1.60 (1.10-2.32)

これら分析結果から、必要とされる高い接種率を維持するためには、こうした因子に配慮したプログラムが求められることを、第32回国際保健医療学会にて報告したところ、ベストロ演賞に選出された。現在、論文に取りまとめ、投稿の準備を進めている。

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から2015年までにすべて濾紙からの抽出がされて、以降-80℃で保管されていた血液検体を用いた。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判定を行った。昨年度までに一部の検体（322検体）の測定が終了していたが、今年度は使用可能な検体全て（合計2137検体）について測定を終了した。検体の内訳は、5~11ヶ月齢の幼児12名および1-2歳の幼児415名、その父親410名ならびに母親370名、5-14歳312名、15-19歳311名、40歳以上307名であった。全体の抗体陽性率は63.5%、判定保留率8.5%および陰性率28.0%であった年齢別の抗体保有率を見ると、1-2歳幼児群が最も低く10.4%（判定保留を含めて13.7%）、5-14歳小児群で54.2%（判定保留を含めて65.1%）15-19歳群で74.0%（判定保留を含めて82.3%）、幼児の父親79.3%（判定保留を含めて89.5%）、母親80.8%（判定保留を含めて92.7%）、40歳以上群90.6%（判定保留を含めて97.7%）であった。低年齢層で抗体保有率の低さが顕著で、年齢が上昇するにつれて抗体保有率が徐々に上昇することが判明した。これはムンプスワクチンが定期接種として導入されておらず、流行が制御できていない日本の状況と類似していた（IASR Vol. 37 p.199-201: 2016年10月号）。このことはムンプスがラオス国で制御できていないことを強く示唆しており、ワクチンによる制御が求められる。

今回、乾燥濾紙血液を用いて抗体測定が十分にできたことから、本法は抽出に手間がかかるものの、インフラの整備が遅れている地域での血液の保存、輸送方法として有用であることが再度明らかとなった。

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
Evaluation of nationwide supplementary immunization in Lao People's Democratic Republic: Population-based seroprevalence survey of anti-measles and anti-rubella IgG in children and adults, mathematical modelling and a stability testing of the vaccine.	Hachiya M, Miyano S, Mori Y, Vynnycky E, Keungsaneth P, Vongphrachanh P, Xeuatvongsa A, Sisouk T, Som-Oulay V, Khamphaphong phane B, Sengkeopaseuth B, Pathammavong C, Phounphenghak K, Kitamura T, Takeda M, Komase K	PLoS ONE	13(3): e0194931	2018

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

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
該当なし				

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
該当なし				

※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