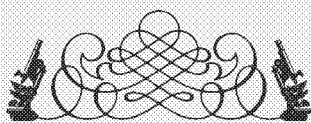


遠山椿吉賞

遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞

授賞式：平成28年2月4日

- プログラム
- 授賞式
- 受賞コメント・受賞記念講演録



Tinkii Toyama Memorial Award
for Preventive Medicine in Healthcare

遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞

授賞式・受賞記念講演会・レセプション
プログラム

平成28年2月4日(木)
於 バイサイドホテル アジュール竹芝

一般財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団 ころとからだの元気プラザ

遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞
授賞式 式次第

平成28年2月4日(木)
ベイサイドホテル アジュール竹芝



◎ 授賞式 (13階 飛鳥東)

午後6時

- 開 式 一般財団法人 東京顕微鏡院 副理事長、公益事業担当理事
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 理事 高橋 利之
- 選考委員長講評・
受賞者紹介 選考委員長 東京医科歯科大学 名誉教授 宮坂 信之
- 表 彰
- 祝 辞 一般財団法人 東京顕微鏡院 および
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 理事長 山田 匡通
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 名誉所長 高築 勝義
- 来賓祝辞 国立がん研究センター
社会と健康研究センター センター長 津金 昌一郎
公益社団法人日本小児科学会 会長 五十嵐 隆
- 受賞者挨拶 野田 光彦
(埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授)
国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長(応募当時)
- 石和田 稔彦
(千葉大学 真菌医学研究センター(感染症制御分野) 准教授)
- 閉 式

◎ 受賞記念講演会 (13階 飛鳥東)

午後6時50分

- 開 会
- 講 演 野田 光彦
石和田 稔彦
- 閉 会

◎ 受賞記念レセプション (13階 飛鳥西)

午後7時50分

- 開 会
- 選考委員紹介
- 来賓祝辞 国立国際医療研究センター病院 病院長 中村 利孝
千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授 下条 直樹
- 挨拶・乾杯 医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 統括所長 及川 孝光
(懇 親)
- 閉 会 (午後8時50分)

ごあいさつ

みなさま、一般財団法人東京顕微鏡院および医療法人社団こころとからだの元氣プラザ、両法人を代表し、遠山椿吉賞受賞に際して、お祝いのご挨拶を申し上げます。

このたび、大規模地域住民コホート調査を通して糖尿病の予防や実態把握と政策指針確立に貢献したご功績が高く評価され、野田光彦先生が『遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞』を受賞されました。また、わが国への小児細菌性髄膜炎予防ワクチンの導入と普及に関する研究で、小児の感染症をご専門とする石和田稔彦先生が、新たに設けられた「山田和江賞」を受賞されました。こころより、お祝い申し上げます。

さて、伝染病が最大の脅威とされていた明治時代、遠山椿吉は公衆衛生の研究者として人が着目しなかった飲料水の水質に着目して行政にも強く関わり、「水道水質試験方法」の統一を主唱して「上水試験方法統一のための協議会」を開催したのが今日の日本水道協会の始まりです。また、白米中心の食生活であった当時、毎年約1万人以上もの死者を出す「脚気」は社会的な疾患の一つでした。国内の殆どの研究者が脚気の伝染病説を支持し、脚気菌探しに精力が注がれていたなか、遠山椿吉は広範な疫学調査や動物実験による栄養試験成績など、長年の研究からこの考えを勇気を持って否定し、脚気の原因を「米糠中の特主成分の欠乏」と提唱して米糠から治療薬「うりひん」を抽出し、その薬を治療へと応用しました。

このたびの「第4回 健康予防医療賞」は、一世紀以上のときを経て尚、健康ないのちを目指して邁進する、今日の研究者の方々、その優れた功績に光をあてたものと思います。

遠山椿吉賞は、当財団創業者で医学博士、遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念し、その生誕150年、没後80年である平成20年度に創設した顕彰制度です。その生き方を尊重し、『公衆衛生向上をはかる創造性』、臨床現場での『予防医療の実践』、『これからの人の育成』につながることを、本賞における本質的なポイントと考えており、日本の公衆衛生において、人びとの危険を除き、いのちを守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげた個人または研究グループを顕彰するものと位置づけています。なお、「遠山椿吉記念 山田和江賞」は、50歳未満の応募者を対象として、平成26年に亡くなられた故山田和江名誉理事長・医師の50余年の功績を記念して本年度創設されたものです。

本賞の趣旨をご理解いただき、その厳正なる審査に、真摯に情熱をもってお力添えいただきました選考委員の先生方に、改めて心から感謝を申し上げます。

平成28年4月、創立125周年を迎える当法人は、今後とも医事衛生の進歩をはかり、公衆衛生の向上に資するよう取り組んでまいる所存です。このたびの授賞にあたり、野田光彦先生、石和田稔彦先生のますますのご活躍と、わが国の公衆衛生、予防医療分野の発展と、皆様のご健康、お幸せを心より祈念し、結びの言葉とさせていただきます。

平成28年 2月4日

一般財団法人東京顕微鏡院
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ
理事長 山田 匡通

遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞



受賞者

野田 光彦 (のだ みつひこ)

(埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授)

(国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長(応募当時))

テーマ名

「地域住民コホートにおける糖尿病の大規模疫学研究
—糖尿病の実態把握とリスクアセスメントによる
予防指針確立のための調査・解析—」

■ 背景

2012年の国民健康・栄養調査によれば、わが国の20歳以上の国民のうち「糖尿病が強く疑われる人」(HbA1c \geq 6.5%または糖尿病を治療中の者)は約950万人であり、2007年の約890万人に比較しても依然増加している。糖尿病はQOL(生活の質)や医療経済の面でも、国家的な糖尿病対策が急務である。

このような状況の中で、受賞者は、住民調査、職域健診、住民健診のコホートにおいて、糖尿病の予防と政策指針に資するエビデンスを精力的に提出し続けているが、とりわけ、多目的コホート研究(代表 津金昌一郎 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター長; 英語名 JPHC (Japan Public Health Center-based prospective) Study)の糖尿病調査(住民調査+HbA1cの測定+健診データの取得)に、1998年度から長年にわたって携わり、主導している。

■ 調査・研究のねらい

上述の状況下において、糖尿病の実態を正しく把握し、またそのリスク要因を科学的に把握することは、それらに立脚した適切な政策立案や対策に必須であり、公衆衛生分野における焦眉の急であり続けている。受賞者は、住民コホート調査や健診データを用いて糖尿病の実態を具体的に把握するとともに、糖尿病の発症リスクを明確化し、論文として公表することにより、糖尿病予防施策や予防指針の基礎資料としてそれらを広く供している。

具体的には、1998～2000年と2003～2005年に12万人規模のJPHCコホートにおいて、糖尿病調査(約3万人)を行い、その後のイベント集積を待って、別添の業績一覧に示す成果を積み重ねている。

■ 調査・研究の成果

1) 糖尿病の実態把握

糖尿病の有病率を精細に明らかにし、この論文の成績は国際糖尿病連合(International Diabetes Federation)の第7次Diabetes Atlas(本年発刊予定)に、日本からのデータとして初めて取り入れられる予定である。また、空腹時血糖値と糖尿病発症率との関係を明瞭に明らかにしており、本データは受賞者が日本糖尿病学会「糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会」の委員であった際、資料として提出し、空腹時血糖の正常高値(100～109 mg/dl)の領域決定のための重要な根拠資料となった。

2) 曝露因子としての糖尿病の実態把握

糖尿病やインスリン抵抗性とがん、死亡、HbA1cと心血管病との関係を明確化している。とくに最後者は、わが国の大規模コホート研究でHbA1cと心血管病との関係を初めて明らかにしたものである。

3) 糖尿病のリスク要因解析

糖尿病発症と個々の生活習慣などとの関係を解析し、とくに、わが国で初めて巨人児出産と糖尿病との関係を明らかにしている。また、HbA1cで定義される糖尿病のリスク要因を包括的に分析している。

◇ 授賞対象業績の概要説明

特に独創性、将来性、有効性、経済性、貢献度等について

本研究は、既存の大規模地域住民コホートにおいて、その当時は希少であったHbA1cによる調査を、日本糖尿病学会の標準検体を用いたきわめて正確な測定に基づいて実施した点が特徴的かつ独創的である。現在も上記2)の曝露因子としてのHbA1cとがん発症との関係を投稿中であるなど、今後も広範に成果が創出され続けるものと期待される。また現在ゲノム解析にも着手しており、その結果も待たれる。日本糖尿病学会と日本癌学会による糖尿病と癌との関係を調査した「合同委員会報告」にも、応募する研究からいくつかの文献が取り上げられており、この面でも貢献は大きい。

また、上述3)の発表業績は多く日本糖尿病学会の「科学的根拠による糖尿病診療ガイドライン」の「糖尿病の一次予防」の章に引用されており、この章の全66件の引用文献のうち日本からの文献は22件であるなかで、6件が今回応募する研究内容からのものであり、このことから、わが国の糖尿病の予防指針の確立に多大な貢献をなしていることが窺える。

上述1)の空腹時高血の正常高値域は、特定健康診査(特定健診)における空腹時血糖の基準値の根拠を成し、特定健診のシステムにバックボーンを与えている。特定健診の有用性に鑑みるとき、本研究の有効性と、ひいては医療経済全体に与える経済性を特筆できる。

受賞者は、本研究通じて後藤 温 東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学第二 助教、大庭志野 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部 准教授、桐井恭子 茨城キリスト教大学生活科学部 准教授、加藤昌之 東京社会保健協会フィオーレ健診クリニック 医師、壁谷悠介 東海大学医学部八王子病院総合内科 講師といった公衆衛生・予防医学分野の後進を育成するとともに、「健康日本21(第二次)」の策定委員や平成19年国民健康・栄養調査企画解析検討会の構成員を務めるなど、本研究における成果の発表のみならず、本領域において重要な貢献を成している。また、得られた成果を、日々の臨床を通じて社会に還元するとともに、一般へも、講演・執筆などによって普及・啓発を行い、得られた成果の還元とわが国全体の健康意識の向上に日々努めている。

略 歴： 東京大学工学部電子工学科卒業('76年)、同大学大学院工学系研究科修士課程修了(電気工学)('78年)、東京大学医学部医学科卒業('84年)、医学博士('09年)、工学修士('78年)。自治医科大学総合医学第一講座・内分泌代謝学講座助手('89年)、コーネル大学薬理学部門VisitingProfessor('95-97年12月帰国)、東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科助手('00年)、朝日生命糖尿病研究所主任研究員('01年)、虎の門病院内分泌代謝科部長('04年)、国立国際医療センター病院部長(糖尿病・内分泌疾患担当)('05年)、国際協力医学研究振興財団糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部長兼務('06-13年6月)、国立国際医療センター糖尿病情報センターセンター長(併任)('08年)、国立国際医療研究センター(国立センターの法人化に伴い名称変更)病院部長、同研究所糖尿病研究部長・糖尿病情報センター長(いずれも併任)('10年)、2015年11月より現職。横浜市立大学医学部医学科非常勤講師、国立健康・栄養研究所客員研究員。主な著作物に「糖尿病学 基礎と臨床(西村書店)」「糖尿病 正しい治療がわかる本(法研)」など多数。

学会等：日本糖尿病学会(学術評議員、糖尿病診療ガイドライン策定委員会評価委員長)、日本内分泌学会(評議員)、日本疫学会(評議員；'16年1月まで)、日本病態栄養学会(評議員)、日本肥満学会(評議員)など。

遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞 山田和江賞



受賞者

石和田 稔彦 (いしわだ なるひこ)

(千葉大学 真菌医学研究センター(感染症制御分野) 准教授)

テーマ名

「本邦への小児細菌性髄膜炎予防ワクチンの
導入と普及に関する研究」

■ 背景

細菌性髄膜炎は、小児感染症の中で最も重篤な感染症の代表的な疾患である。髄膜炎に罹患すると死亡例や重篤な後遺症を残す例も多く、予後不良例が全体の30%程度認められている。日本における小児細菌性髄膜炎の原因菌は、インフルエンザ菌が最も多く、ついで肺炎球菌となっており、この2菌種で原因菌全体の75%を占める。細菌性髄膜炎に対しては、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが、肺炎球菌に対しては肺炎球菌結合型ワクチンが予防に有効であり、海外では1987年にHibワクチンが、2000年に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が導入され、劇的な効果が認められていたが、日本への導入は非常に遅れていた。

■ 調査・研究のねらい

本研究は、日本へのHibワクチン・肺炎球菌結合型ワクチン導入において必要な基礎的・疫学的データを明らかとし、日本への小児髄膜炎予防ワクチンの早期導入と定期接種化を目指す目的で行った。主な研究内容は、

1) 人口を基にした罹患率調査

インフルエンザ菌・肺炎球菌による細菌性髄膜炎の症例数に関しては、これまでアンケート調査が主体であった。そこで、千葉県の小児を対象に、人口を基にした継続的な罹患率調査をワクチン導入前(2003年)から実施した。この調査は、日本における両ワクチンの必要性を訴える上で極めて重要であり、かつ導入後のワクチン効果をみる上でも必須なものとなる。

2) 髄膜炎症例から分離された細菌の血清型調査

髄膜炎症例の血液や髄液から分離されたインフルエンザ菌・肺炎球菌の血清型調査を行い、日本で流行している血清型を明らかにした。ワクチンに含まれる血清型は限定されており、ワクチン導入前後の血清型解析は、導入の必要性と効果をはかる上で重要な情報を提供する。

3) Hib及び肺炎球菌特異抗体価の測定

日本の小児が、Hib及び肺炎球菌に対する免疫を有しているかどうかこれまで明らかでなかったため、特異抗体価測定法を確立し、ワクチン導入前の健康小児及び髄膜炎罹患小児の抗体価測定を行い、これらの細菌に対する免疫の有無を調査した。免疫を有していない場合には、ワクチン導入の必要性をより強く訴えることが可能となる。

■ 調査・研究の成果

千葉県在住小児の髄膜炎を含むインフルエンザ菌侵襲性感染症は、Hibワクチン導入前、5歳未満人口10万人あたり13.5という罹患率まで上昇していること、肺炎球菌侵襲性感染症については、人口10万人あたり、26.1という罹患率まで上昇していることを明らかにした。ワクチン導入前のインフルエンザ菌髄膜炎の血清型はHibが95%以上を占めており、肺炎球菌に関しても平均するとPCV7に含まれる血清型が70%程度を占めていた。

また、ワクチン導入前の日本人小児の大多数が、ワクチンに含まれている血清型の細菌に対する防御抗体を有しておらず、ワクチンを接種しなければ、感染症に罹患する危険性が高いことを明らかにした。ワクチンが導入され、全国的な公費助成制度導入後、インフルエンザ菌、肺炎球菌による髄膜炎は減少し、特にワクチンに含まれる血清型によるものが激減していることを明らかにした。

◇ 授賞対象業績の概要説明

特に独創性、将来性、有効性、経済性、貢献度等について

国内において、初めて県単位で罹患率調査を実施した点、細菌の血清型とヒトの免疫原性という両面からワクチンの必要性を解析した点が、独創性としてあげられる。また、ワクチン導入後、ワクチンに含まれない血清型のインフルエンザ菌、肺炎球菌が髄膜炎の主体となっており、本研究の継続は将来的に必要となるワクチンの研究開発につながる。受賞者の研究データは、日本におけるHibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンの定期接種化とその継続の必要性を訴える重要な根拠となった。髄膜炎の激減は、ワクチンの有効性を証明し、医療経済学的にも費用対効果が認められている。何よりも、日本の子どもたちが髄膜炎による死亡や後遺症から解放されたことが、本研究の一番の貢献である。

略歴：千葉大学医学部卒業（'90年）、医学博士（'98年）。同大学医学部附属病院小児科医員（研修医）（'90年）、千葉市立海浜病院小児科（'91年）、君津中央病院新生児センター（'93年）、千葉大学医学部小児科学講座研究生（'93年）、千葉市立病院小児科（'94年）、千葉県こども病院感染症科（'95年）、千葉大学医学部附属病院小児科（'97年）、ガーナ野口記念医学研究所感染症対策プロジェクト技術協力専門家兼チーフアドバイザー（国際協力事業団）（'99年）、千葉大学医学部附属病院小児科（'01年）、文部科学教官、同大学助手医学部附属病院（小児科）（'02年）、同大学助手大学院医学研究院（小児病態学）（'06年4月）、同大学講師医学部附属病院（小児科）（'06年10月）、同大学講師大学院医学研究院（小児病態学）（'11年）、同大学講師医学部附属病院（感染症管理治療部）を経て、2014年11月より現職。

免許および資格：日本小児科学会認定専門医、ICD（インフェクションコントロールドクター）、日本化学療法学会認定抗がん化学療法指導医、日本感染症学会認定専門医・指導医、日本性感染症学会認定医

委員等：小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会委員、日本国際小児保健医療研究会役員、日本抗生物質学術協議会雑誌編集委員、千葉県小児科医会理事、千葉県医師会新型インフルエンザ対策検討委員会委員など。

学会等：日本感染症学会（評議員、東日本地方会理事）、日本小児感染症学会（評議員）、日本化学療法学会（評議員）、日本臨床微生物学会（評議員）、日本小児呼吸器学会（運営委員）、日本小児科学会（予防接種・感染症対策委員会委員）など。

■東京顕微鏡院および、こころとからだの元氣プラザの歴史と公益事業■

3つの世紀にわたる歩み

1891(明治24)年に創立された東京顕微鏡院の歴史は、公衆衛生の向上によって命を救いたいと願う、遠山椿吉の熱い『人間愛』から始まりました。創業以来、東京顕微鏡院は政府などからの助成を一切受けることなく、自主的な経済活動によって公衆衛生の向上や学会誌発行、予防医療・健康診断など先見的な事業を展開すると同時に、伝染病予防に対する普及啓発など様々な形で社会に貢献してきました。1927(昭和2)年、財団設立を果たした翌年椿吉は他界しますが、脚気の無料巡回診療、小笠原健康な村づくり事業、先駆的なシンポジウム・セミナーの開催など、時代に則した公益事業活動は続き、その「スピリット」は、東京顕微鏡院の保健医療部門を統合・拡充し2003(平成15)年に設立された医療法人社団こころとからだの元氣プラザにおいても、時代を超えて今に受け継がれています。私たちの百二十余年の歩みは、「すべての人びとのいのちと環境のために」取り組んできた歴史であるといえます。

遠山椿吉の功績: 遠山椿吉は、ロベルト・コッホ博士がツベルクリンを発表した翌1891(明治24)年、顕微鏡による肺病早期診断の必要性を痛感し、1台の顕微鏡から東京顕微鏡院を立ち上げました。椿吉は臨床検査、飲料水の検査、顕微鏡技術者養成、顕微鏡検定、学会誌発行など事業を展開するとともに、当時最大の脅威であった伝染病予防のため一般大衆への啓発活動に努めたのです。また、1903(明治36)年東京市衛生試験所初代所長を兼任し、細菌学者として行政に深くかかわり、東京にいち早く安全な水道水の供給を実現して、日本の公衆衛生の発展に寄与しました。当時、全国レベルの「水道水質試験方法統一」を主張していた遠山椿吉(東京市衛生試験所所長)が、翌1904(明治37)年「上水試験方法統一のための協議会」を開催したのが、現在の社団法人日本水道協会の始まりです。さらに、欧州先進国の予防医療の概念を紹介して1907(明治40)年には健康診査を提唱、実践し、研究者としては、当時毎年数千名を超える死者もあった脚気病原因の研究と治療薬開発を遂げました。36年間かけて事業基盤を築いた後、東京顕微鏡院を財団法人と成した翌年他界しますが、その創業の精神は今日に受け継がれています。



遠山 椿吉(とやま ちんきち) 1857.10.1~1928.10.1 医学博士・細菌学者

遠山椿吉は、1857(安政4)年山形県に生まれ、東京大学において別業医学を修め、山形県医学校で教頭を務めた後、再び上京し、東京医科大学漢科で衛生学と細菌学を研究し、帝国医科大学国家医学科を卒業しました。1891(明治24)年東京顕微鏡院を設立し、二千余名に及ぶ医療技術者の養成、医学検査の実践普及、細菌学や脚気の研究、学会誌発行、健康診査、衛生思想普及活動などを推進。そのかわり、東京慈恵医院医学校講師、東京市衛生試験所所長などの職を兼ね、公衆衛生の発展に寄与しました。医事衛生分野における多数の著書がありますが、最晩年には、「さちのために」「人生の意義と道德の淵源」など思想書を著し、華道や朝顔作りなど多彩な趣味を持ち、和歌に数多くの作を遺しています。

◆ 遠山椿吉賞について

本賞は、創業者遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念し、一般財団法人東京顕微鏡院および医療法人社団こころとからだの元氣プラザが、日本の公衆衛生において、人びとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげた個人または研究グループに対し、賞状、記念品および副賞として100万円を贈呈するものです。創業者生誕150年没後80年を記念して、平成20年度に創設されました。賞は、「遠山椿吉記念 食と環境の科学賞」と、「遠山椿吉記念 健康予防医療賞」の2部門あり、隔年で選考顕彰いたします。

◆ 遠山椿吉記念 山田和江賞について

50歳未満の応募者(年齢は応募時点)を対象として、平成26年に亡くなられた故山田和江名誉理事長・医師の50余年の功績を記念し平成27年度に創設されました。この賞は、優秀な研究成果をあげており、これからの可能性が期待できる個人または研究グループに対し、研究の更なる発展を奨励することを目的として、賞状、記念品および副賞として50万円を贈呈するものです。本賞は、「健康予防医療賞」「食と環境の科学賞」2部門で選考顕彰いたします。

◆ 遠山椿吉記念 健康予防医療賞

予防医療の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげた個人または研究グループを表彰します。平成27年度は、将来の予防医療のテーマに先見的に着手したものを重点課題としました。たとえば、「近い将来の健康診査の方法論を変えるようなもの」、「健康診査の受診の機会を高め、医療経済面での効果がみられ、健康診査の精度向上に資するもの」、「超高齢化社会構造における予防医療に関するもの」、「公衆衛生の発展、疫学研究に資するもの」、「こころの健康づくりにおける研究」、「性差医療に関するもの」などです。

病を早期に見出し、発見したものを治療へつなげるという予防医療の基本目標について、地道に社公への貢献を追求する研究者を顕彰する賞と位置づけています。

◎「遠山椿吉記念 第5回 健康予防医療賞」の応募期間は、平成29年4月1日より6月30日です。奮ってご応募ください。

◆ 遠山椿吉記念 食と環境の科学賞

公衆衛生の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげた個人または研究グループを表彰します。平成20年度より募集を行い、隔年で選考顕彰いたします。

平成26年度「遠山椿吉記念 第4回 食と環境の科学賞」は、食品の安全と感染症、生活環境衛生を重点課題としました。食品の安全:たとえば、食品やヒト媒介微生物、残留化学物質、天然有毒・有害物質、食品添加物、食物アレルギー、器具・容器包装に関する調査研究やこれらの分析法の開発、食品中の放射能汚染など、食品の安全に関わるものです。生活環境衛生:たとえば、シックハウス、アスベストやダニ、カビなど室内環境、大気汚染、ビル衛生、飲料水の安全性、水と感染症の問題などです。

◎「遠山椿吉記念 第5回 食と環境の科学賞」の応募期間は、平成28年4月1日より6月30日です。

* 遠山椿吉賞に関する詳細は、当法人ホームページをご覧ください。 <http://www.kenko-kenbi.or.jp/>

〈問い合わせ先〉 〒102-8288 東京都千代田区九段南4-8-32

一般財団法人東京顕微鏡院 公益事業室 「遠山椿吉賞運営事務局」宛

Tel.03-5210-6651 Fax.03-5210-6671

授賞式

「遠山椿吉記念 第4回 健康予防医療賞」の授賞式・記念講演会、レセプションは、2016年（平成28年）2月4日（木）にベイサイドホテル・アジュール竹芝（東京都港区）にて開催されました。授賞式には、選考委員の先生方を始め、研究者、報道関係者ほか当法人関係者など、およそ100名の参列者が祝福に集まりました。



主催者を代表して当医療法人の高築勝義名誉所長が登壇し、「まず、この顕彰制度が、遠山博士から連綿と続くわが両法人の生き方でございます」と述べ、125年に及ぶ創業以来の一貫した姿勢を示しました。

続いて、野田氏のご研究について、「日本の国民病ともいわれる糖尿病のコホート研究を一貫して続けられ、一人でも糖尿病患者を少なく、合併症を少なくということで、日本の医療経済において、また、予防医学に非常に重要な仕事をなされた」とその功績を称えました。石和田氏のご研究については、インフルエンザ菌b型（Hib）と肺炎球菌は、こどもの細菌性髄膜炎の原因になることから世界でワクチンによる予防が行われているが、日本が遅れをとっていたことにふれ、予防接種でカバーできる対策を向上させてこられたことに深い敬意を表しました。そして、「両先生方のご業績は非常に有意義で素晴らしい仕事であり、今後ますますのご活躍を祈念いたします」と結び、選考の労をいただいた宮坂信之選考委員長をはじめ、6名の選考委員の先生方に心から敬意を捧げました。



当法人の高橋利之副理事より野田光彦氏（左）に遠山椿吉賞を授与



石和田稔彦氏（左）に山田和江賞を授与

野田光彦先生 受賞コメント

思い起こしますと約20年前、糖尿病に関する疫学研究が始まるということでお話を頂戴したことが、今回受賞させていただいた研究に入るきっかけとなっております。(中略)これが、その当時、インスリン分泌機構の研究を主とした私の研究歴を、大きく変える契機となりました。(中略)研究の開始から、厚生科学研究・厚生労働科学研究が都合3度、合わせて9年間にわたり研究事務局を仰せつかり、さらにその後の3年間、厚生労働科学研究の研究代表者も務めさせていただきました。(中略)疫学研究の先達の先生方は快く私をご指導くださり、私も、日本の糖尿病の疫学研究の礎になる研究であるという使命感のもと、(中略)現場での調査に、また、解析や論文発表にと、力を尽くしてまいったところでございます。とりわけ、国立がん研究センターの津金昌一郎先生には、今回、賞を賜りました研究フィールドでありますJPHCコホートの研究をその当時より長く引っ張ってこられましたお立場から、私を時に厳しく、あるいは時に温かくご指導くださっております。

(中略)2002年にLancet誌にコーヒー摂取と2型糖尿病発症に関する論文が発表されました折には、五十川陽洋先生が、その当時高橋義彦先生のアイデアで持ち併せていたデータからcorrespondenceの作成に当たってください、掲載されましたことなどは懐かしい思い出です。

私の主務が臨床でありますことから、共同研究者の先生方に叱咤激励を受けることも多々あった訳ですが、(中略)ずいぶんと進捗いたしましたことはこの上ない慶びであり、心より感謝申し上げます。



*平成27年度「健康予防医療賞」授賞式について、詳細は、当法人ホームページをご覧ください。

地域住民コホートにおける糖尿病の大規模疫学研究 —糖尿病の実態把握とリスクアセスメントによる予防指針 確立のための調査・解析—

野田 光彦

現・埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授
前・国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長（応募当時）

大規模疫学研究であるJPHC研究

わが国において、糖尿病を有する人とその予備群は年々増加傾向にあります。「平成9年糖尿病実態調査」では糖尿病が強く疑われる人690万人、予備群あわせて1,370万人でしたが、「平成24年国民健康・栄養調査」では、糖尿病が強く疑われる人950万人、予備群あわせて2,050万人になっています（図1）。国際糖尿病連合（IDF）によれば、2015年11月現在、日本の成人における有糖尿病患者は約720万人と世界第9位になっています。

このような状況の中で、日本人の様々な生活習慣とがんや循環器疾患、糖尿病などとの関連を明らかにするために、国立がん研究センターの津金昌一郎

先生が中心となって、現在の「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究（JPHC研究）」が1990年から開始、遂行されました。10万人を超える地域住民を対象に、生活習慣や健康に関するアンケート調査が行われ、長きにわたり追跡調査が継続されています。

多目的コホートにおける糖尿病研究 —JPHC Diabetes Study—

1. 研究の概要

上述のJPHC研究の中において糖尿病調査を実施したわけですが、1998年から2007年までは分担研究者・事務局として「厚生労働省多目的コホート班と

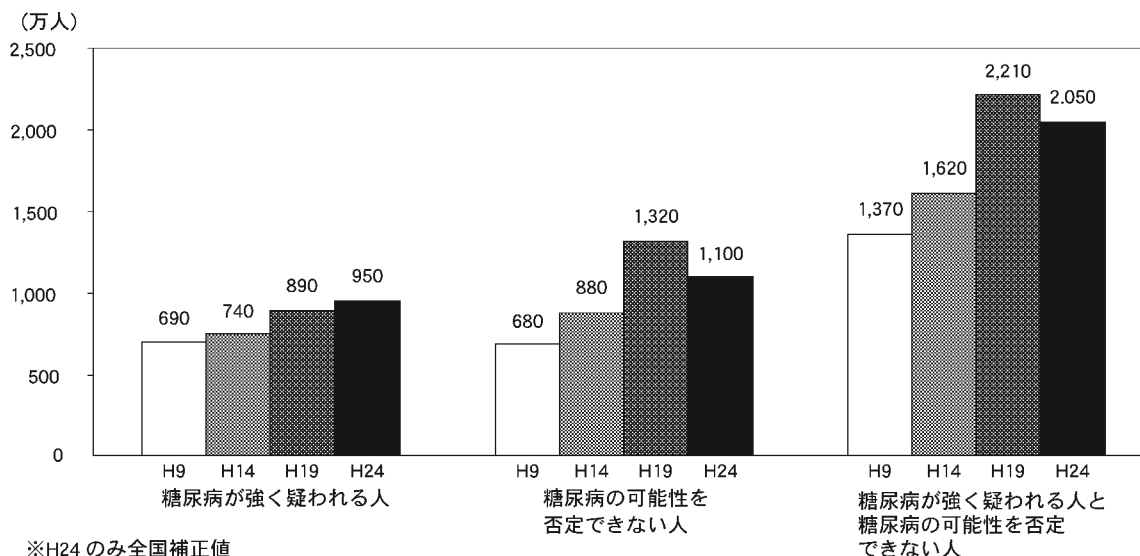


図1 「糖尿病が強く疑われる人」「糖尿病の可能性を否定できない人」の推計人数の年次推移（20歳以上、男女計）

の共同による糖尿病実態及び発症要因の研究」に、2007年から2010年までは研究代表者として「多目的コホート(JPHCコホート)」における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と実態分析に関する研究」に携わってきました。1998年からの研究では門脇 孝先生が研究代表者でした。津金先生、門脇先生からお声掛けいただき、この糖尿病研究に参画させていただいたことを非常に感謝しております。

上記の2つの研究は、1998年から2000年までのHbA1cと健診データ、さらに質問票への回答を完備した28,400人、および2003年から2005年までの同じく20,500人を対象にした、糖尿病に関する調査研究(JPHC Diabetes Study)です。JPHC研究に含まれますが、非常に正確なHbA1cのデータを有している点が特徴です。

具体的には、HbA1cと血糖値の測定、および糖尿病に関する質問票による調査を行い、①わが国における糖尿病有病率と発症率を解析し、②心血管疾患やがんなど各種疾患の発症とそれによる死亡を追跡調査して糖尿病との関係を分析し、さらには③JPHC研究における質問票による調査結果ともあわせて糖尿病発症と生活習慣などとの関係を明らかにしました。

対象のうち①空腹時血糖値が126mg/dL以上、または随時血糖値が200mg/dL以上、②HbA1c(NGSP値)[†]が6.5%以上、③医師または検査によりすでに糖尿病と診断されている、のいずれかに合致するものを糖尿病としました。

2. 空腹時血糖正常高値域のエビデンス

わが国の55歳以上、75歳未満における年齢調整後

[†] HbA1c(NGSP)値：国際標準値。日本糖尿病学会が2012年より導入した。従来のはHbA1c(JDS)値と表記される。JDS値に比べ約0.4%高い。

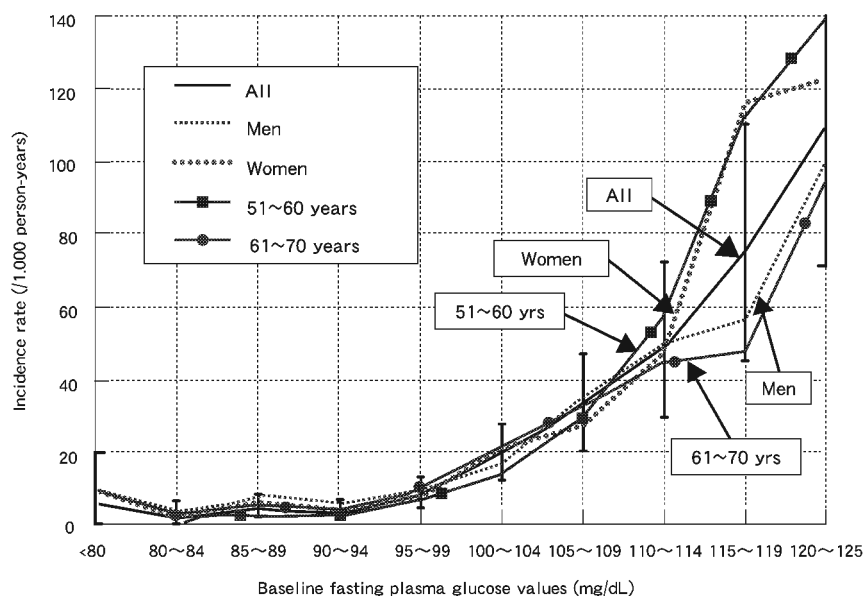


図2 空腹時血糖値と糖尿病発症率との関係*2

の糖尿病有病率は、調査開始時8.2%、5年後では10.6%でした*1。図2は、空腹時血糖値を横軸に、縦軸に糖尿病の発症率をみたもので、空腹時血糖値110~125mg/dLの範囲内は境界型、126mg/dL以上が糖尿病型です。正常型であっても、空腹時血糖値100mg/dLからすでに糖尿病の発症率が増加していることから、空腹時血糖値100~109mg/dLの範囲では糖尿病型により移行しやすいことが明らかになりました*2。そこで、このデータを日本糖尿病学会「糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会」に参考資料として提出しました。そして、日本糖尿病学会は2008年にこの領域を正常高値と定義し、多様な集団であることから経口ブドウ糖負荷試験を行うよう推奨しています*3。

*1 Y. Kabeya, M. Kato, A. Isogawa, Y. Takahashi, Y. Matsushita, A. Goto, H. Iso, M. Inoue, T. Mizoue, S. Tsugane, T. Kadowaki, M. Noda (2014) Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC diabetes study. J. Epidemiol. 24: 460-468.

*2 M. Noda, M. Kato, Y. Takahashi, Y. Matsushita, T. Mizoue, M. Inoue, S. Tsugane, T. Kadowaki (2010) Fasting plasma glucose and 5-year incidence of diabetes in the JPHC diabetes study - suggestion for the threshold for impaired fasting glucose among Japanese. Endocr. J. 57: 629-637.

*3 「糖尿病 51: 281-283, 2008. 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告—空腹時血糖値の正常域に関する新区分—」日本糖尿病学会 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会」

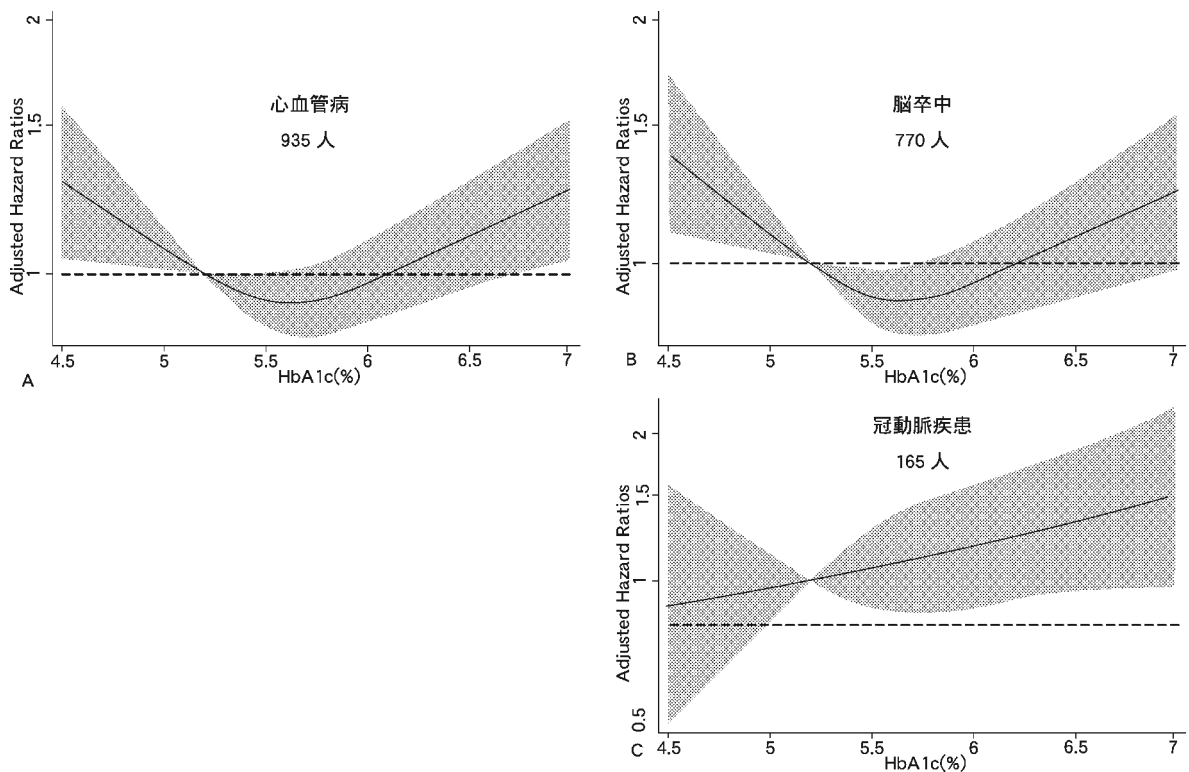


図3 JPHC研究におけるHbA1c値と心血管病発症リスクとの関係（観察期間9.4年（中間値））*4

3. 血糖高値は心血管病、がん発症のリスクとなる

糖尿病やHbA1cの高値が、心血管病やがんなど各種疾患の発症とどのように関係しているかを解析しました。心血管病を発症した935人を含む解析では、HbA1c高値は冠動脈疾患および脳卒中のリスクであり、また、HbA1cが低値であっても脳卒中の発症リスクは高まることわかりました（図3）*4。

また、がんの発症と糖尿病との関係について解析したところ、HbA1c 6.0%以上では全がんの発症リスクが増加しました。部位別にみると、大腸がんはHbA1c値依存的に、肝臓がんではHbA1c 5.0~5.5%未満を境に二次曲線的に、発症リスクが増加していました。肝臓がんのデータを除くと、おおむねHbA1c値依存的に、がん発症リスク

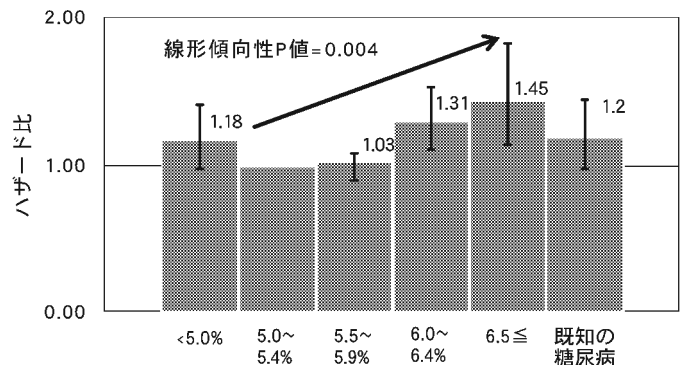


図4 HbA1c値と全がん（肝臓を除く）リスクとの関係*5

が増加することがわかります（図4）*5。

HbA1c値によるのではなく、「糖尿病と診断されたことがある」などの自己申告に基づく解析も行っています。がんや心血管疾患の既往がない97,771人に対して、様々な生活習慣のほか、主要な疾患の既往歴について、自記式質問票を用いたアンケート調

*4 A. Goto, M. Noda, Y. Matsushita, M. Goto, M. Kato, A. Isogawa, Y. Takahashi, K. Kurotani, S. Oba, A. Nanri, T. Mizoue, K. Yamagishi, H. Yatsuya, I. Saito, Y. Kokubo, N. Sawada, M. Inoue, H. Iso, T. Kadowaki, S. Tsugane; JPHC Study Group (2015) Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 94 : e785.

*5 A. Goto, M. Noda, N. Sawada, M. Kato, A. Hidaka, T. Mizoue, T. Shimazu, T. Yamaji, M. Iwasaki, S. Sasazuki, M. Inoue, T. Kadowaki, S. Tsugane; JPHC Study Group (2016) High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int. J. Cancer* 138 : 1741-1753.

査も行いました。すでに医師に糖尿病と診断されている、あるいは糖尿病治療薬を服用していると回答した人を“糖尿病既往（自己申告）あり”群としました。平均10.7年の追跡調査を行った結果、がんが6,462人に認められました。“糖尿病既往(自己申告)あり”群では男女ともに、“糖尿病既往（自己申告）なし”群と比較して、肝臓がんの罹患リスクが増加していました。加えて、男性では腎臓がん、膵臓が

ん、結腸がんの、女性では胃がんの罹患リスクも増加していました(図5)*6。これは当時、現在は東京大学特任教授の井上真奈美先生が解析され、世界に先駆けて発表されたデータです。

また、“糖尿病既往（自己申告）あり”群の死亡リスクをみると、“糖尿病既往（自己申告）なし”群と比較して、男性では虚血性心疾患、脳血管疾患や肝臓がん、膵臓がんなどの、女性でも虚血性心疾患や

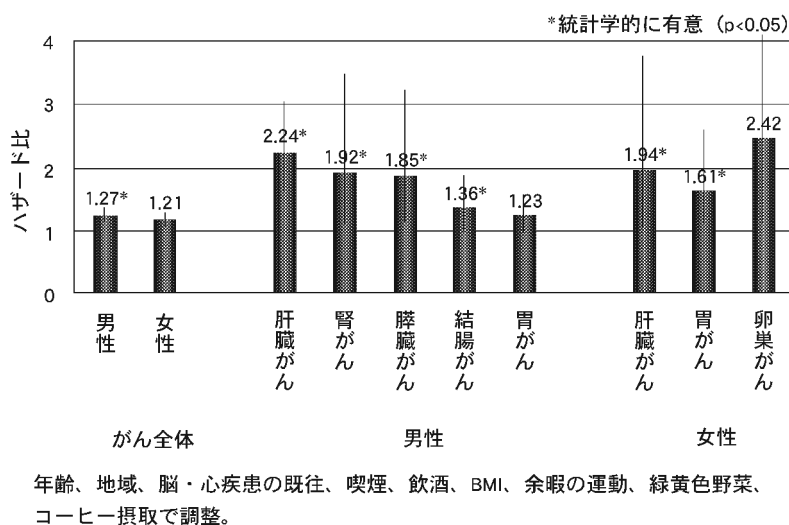


図5 糖尿病とその後のがんとの関連（糖尿病既往なしの人を1としたときの「あり」の人のリスク、抜粋）*6

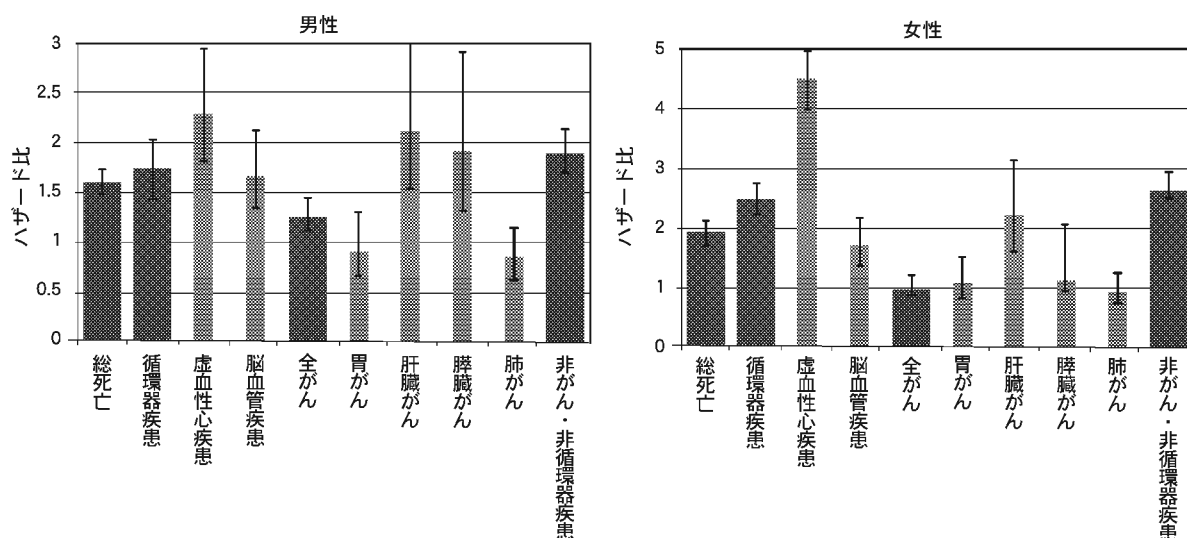


図6 糖尿病（自己申告）と死亡リスクとの関連（糖尿病でない人を1とした場合）*7

*6 M. Inoue, M. Iwasaki, T. Otani, S. Sasazuki, M. Noda, S. Tsugane (2006) Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch. Intern. Med. 166 : 1871-1877.

*7 M. Kato, M. Noda, T. Mizoue, A. Goto, Y. Takahashi, Y. Matsushita, A. Nanri, H. Iso, M. Inoue, N. Sawada, S. Tsugane; JPHC Study Group (2015) Diagnosed diabetes and premature death among middle-aged Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). BMJ Open 5 : e007736.

脳血管疾患、肝臓がんによる死亡が多くみられました(図6)*7。

4. 生活習慣によっては糖尿病発症リスクが高まる

上記の自記式質問票で“糖尿病既往(自己申告あり)”とした人にはどのような背景があるでしょうか。病歴および生活習慣に関する追跡調査を1990年から開始し、1995年、2000年の時点で糖尿病の自己申告を調査した解析結果を示します。対象とした43,149人のうち、10年間追跡可能であった対象者は32,126人(74.5%)で、肝臓疾患、関節リウマチなど、疾患そのものや疾患の治療によって血糖値が変動しやすい疾患を有していた対象者を除外した28,893人を対象に、糖尿病への関与が考えられる背景について解析しました。糖尿病の自己申告の陽性反応的中率は82%で、カルテが閲覧不能であった、または糖尿病の診断に不十分なデータしか存在しなかった例を除けば94%でした。

男性12,913人の背景について多重ロジスティック解析を行った結果、年齢、BMI、糖尿病の家族歴、高血圧の既往が糖尿病の発症リスクになることが男女ともに示されました(表1;男性での結果)**。

また、喫煙に関しては、男性では、1日当たりタバコ20本以上を吸う喫煙者と過去に喫煙歴のある人では、これまで喫煙したことのない人に比べて糖尿病の発症リスクが上昇していました。飲酒に関しては、1日当たりエタノール23g(日本酒換算で1合相当)以上を摂取する人において、お酒を全く飲まない人に比べて糖尿病の発症リスクが増加していました。女性も喫煙に関して同様の傾向でした*8。また、男性における別の解析では、禁煙後5年未満では糖尿病の発症リスクが増加しており*9、留意する必要

表1 2型糖尿病の発症に関わる危険因子のリスク(男性12,913人、多重ロジスティック回帰)*8

	オッズ比(95% CI)
年齢(1歳当たり)	1.02 (1.01~1.04)
BMI(1kg/m ² 当たり)	1.17 (1.14~1.20)
家族歴(あり/なし)	2.00 (1.60~2.49)
運動習慣(あり/なし)	0.90 (0.73~1.12)
高血圧の既往(あり/なし)	1.34 (1.10~1.62)

があります。

このほか、糖尿病の自己申告を用いて、肉類、魚介類や米飯の摂取、ビタミンDやカルシウム、マグネシウムの摂取などといった食習慣と糖尿病発症との関係についても解析し、論文として公表しています。

謝辞

このたび本研究が、厚生労働省の「国民健康・栄養調査」と並んで、わが国の糖尿病実態の個別データとしてははじめて、「糖尿病アトラス第7版 2015」(International Diabetes Federation; 国際糖尿病連合)に引用されました。ご指導、ご参画いただきました共同研究者の先生方に篤く御礼申し上げ、結びの言葉とさせていただきます。

** K. Waki, M. Noda, S. Sasaki, Y. Matsumura, Y. Takahashi, A. Isogawa, Y. Ohashi, T. Kadowaki, S. Tsugane; JPHC Study Group (2005) Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. Diabet. Med. 22 : 323-331.

*9 S. Oba, M. Noda, K. Waki, A. Nanri, M. Kato, Y. Takahashi, K. Poudel-Tandukar, Y. Matsushita, M. Inoue, T. Mizoue, S. Tsugane; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group (2012) Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. PLoS. One. 7 : e17061.

石和田稔彦先生 受賞コメント

私が主治医として初めて受け持った細菌性髄膜炎の患者さんは、インフルエンザ菌b型（Hib）が原因の髄膜炎の乳児でした。幸い一命は取り留めたものの、両側の高度聴力障害を残しました。そのことがわかったときの、ご両親の落胆された姿が今でも脳裏に浮かびます。このときには、すでに海外ではHibワクチンが導入され、劇的な予防効果が認められ始めていました。

その後、本邦へのHibワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの普及により、現在、小児の細菌性髄膜炎は激減しました。そして、この髄膜炎予防ワクチンの導入と普及に関する研究に、私自身が関わられたことを大変誇りに思っています。この研究は、本日ご列席いただいている千葉大学小児科感染症グループの先輩方がその礎を築かれ、同僚や後輩たちと一緒に地道に継続して行ってきたことであります。本日のこの受賞の喜びを、一緒に研究を行ってきた仲間とわかちあいたいと思います。

また、この研究成果は、素晴らしいワクチンを開発してくださったメーカーの方々、行政機関の方々、全国で積極的に接種を行ってくださった医療機関の方々、また、子どもたちを医療機関に連れてきてくださった親御さんたちの協力なしではなし得ませんでした。そのことをお伝えしておきたいと思います。

これからも、未来ある子どもたちが、健康で元気に育っていける社会を作っていけるような研究を続けていきたいと考えております。

椿吉記念 第4回 健康予防医療賞



*詳細は、当法人ホームページをご覧ください。

本邦への小児細菌性髄膜炎予防ワクチンの導入と普及に関する研究

石和田稔彦

千葉大学 真菌医学研究センター（感染症制御分野）准教授

はじめに

私が感染症に関わるようになったきっかけは、学生時代にまでさかのぼります。医学部の2年時に、インドのとなり、バングラデシュの病院見学に参加し、下痢症の実態について学んできました。このとき師事した竹田美文先生（現・公益財団法人野口英世記念会副理事長）に「どんな形でも構わないから将来、感染症に関わる仕事に就きなさい」「優れたワクチンがあれば多くの子どもたちを救うことができる」と言われたことはいまでも憶えています。その後、東京大学医学研究所の竹田先生の研究室で、夏休みに研修させていただいたり、フィリピンのボホール島における下痢症の調査に参加したりして、学生時代を過ごしました。

医学部卒業後、千葉県下の小児科で研修をしていたところ、いまは亡き神谷 齊先生（国立病院機構三重病院名誉院長）から、日本国際協力機構（JICA）の野口記念医学研究所の感染症対策プロジェクトの一員としての参加についてお声掛けいただきました。1999年から2001年までガーナで医療協力活動に参加しました。そのときには、基礎医学研究所のプロジェクトリーダーという立場でしたが、国連機関や特定非営利活動組織（NPO）、現地保健省と連携して、病気で困っているガーナ国民の役に立てるような活動をしたと考え、行動しました。ガーナでの活動から、ひとつの技術をつなぐこと、人材を育成すること、基礎医学研究と臨床および公衆衛生活動をつなぐことが重要であることを実感しました。これは日本でもとても重要なことだと思います。

帰国後、2001年から千葉大学医学部附属病院小児

科に、2012年から感染症管理治療部に所属し、昨年2015年に真菌医学研究センターに異動しました。海外での経験を生かして、本邦への小児細菌性髄膜炎予防ワクチンの導入と普及に関する研究を続けてきましたので、以下に紹介します。

細菌性髄膜炎とは

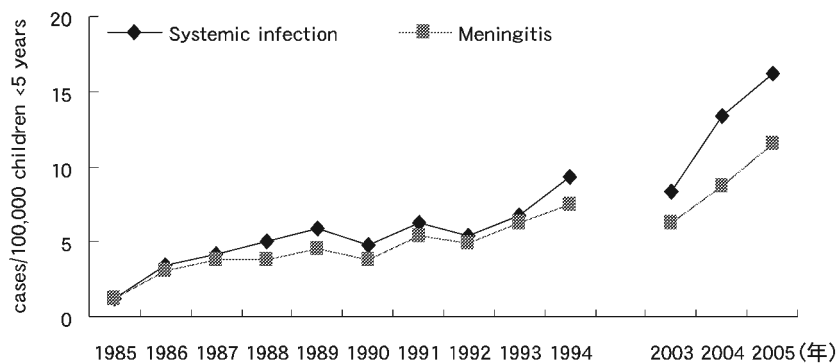
細菌性髄膜炎は、細菌が鼻腔粘膜などを介して血管内に侵入し、血液・脳脊髄液関門を突破して中枢神経系に炎症を起こす疾患です。初期症状は発熱や頭痛、悪心、嘔吐、項部硬直などで、症状が進行すると意識障害（傾眠、錯乱、昏睡）や痙攣がみられます。乳幼児では特異的な症状がみられないことも多く、早期診断が非常に難しいです。重症例が多いのも特徴のひとつです。

その原因菌は多くありますが、小児ではインフルエンザ菌、肺炎球菌が主体になっています。2007年1月から2008年12月までの全国112施設の小児細菌性髄膜炎例を対象としたアンケート調査では、インフルエンザ菌が全体の57%、次いで肺炎球菌が19%を占めていました（図1）^{*1}。

インフルエンザ菌による小児細菌性髄膜炎の罹患率については1996年2月から1997年1月まで8.6人（対5歳未満人口10万人）、引き続いて1997年2月から1998年1月までの調査では8.9人（同）とされ、そ

^{*1}「感染症誌 84, 33-41, 2010. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向（2007～2008）. 砂川慶介, 酒井文宣, 平尾百合子, 花木秀明, 野々山勝人, 岩田 敏, 秋田博伸, 佐藤吉壮」

^{*2}「小児感染免疫 10(3), 209-214, 1998. わが国におけるHib髄膜炎の発生状況—1996～1997年のプロスペクティブ調査結果—. 加藤達夫, 上原すゑ子, 神谷 齋, 白木和夫, 富樫武弘, 森島恒雄」



米国におけるHibワクチン前のHib髄膜炎罹患率：54
 ヨーロッパにおけるHibワクチン前のHib髄膜炎罹患率：11～40

図2 人口を基にした千葉県における小児侵襲性インフルエンザ菌感染症罹患率年次推移*4

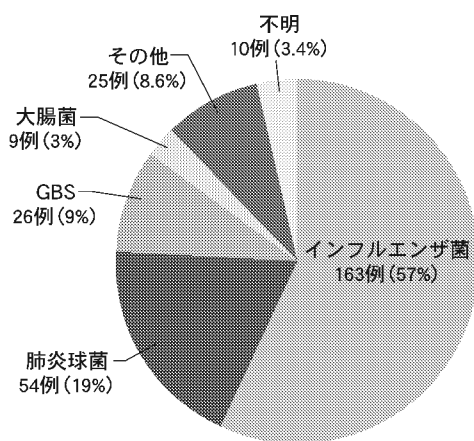


図1 小児細菌性髄膜炎の原因菌検出状況 (2007～2008年, N=287)*1

これから年間患者数は約600人と考えられました。そのうちおよそ3割が予後不良でした*2。

インフルエンザ菌による小児髄膜炎

インフルエンザ菌には莢膜を有する莢膜株 (a～f型) と無莢膜株があります。莢膜とは、細胞壁の外側に位置する被膜状の構造物で、菌種別、血清型などにより異なる抗原性を示します。莢膜株は侵襲

性の髄膜炎で、無莢膜株は非侵襲性の呼吸器感染症で多く認められます。莢膜株の中でもb型 (Hib) は特に強い病原性をもっています。培地上のコロニー形態からHibを見分けることは臨床医では難しく、通常は抗血清凝集反応、PCR法 (遺伝子解析)、迅速抗原検査 (Hibのみ鑑別可能) で鑑別しますが、一般的には行われていません。

われわれが、髄膜炎などの侵襲性感染症と診断された症例のインフルエンザ菌についてPCR法で解析した結果、侵襲性感染症の88.6%が、髄膜炎に限ると95.1%がHibによるものでした*3。

一方、千葉県下では1985年から小児細菌性髄膜炎の実態調査を開始しています。侵襲性インフルエンザ菌感染症の患者数は年々増加の傾向を示し、2003年から2005年の間でわれわれが調査した際には、患者数が急増していました (図2)。これらは6歳以下の小児が主体で、95例のうち基礎疾患があったのは3例のみで、昨日まで健康であった多くの小児が突然髄膜炎を発症し、容態が急変していると考えられました*4。以前は欧米ほどの罹患率ではないと考えられ、ワクチン導入に踏み切らないうちに、患者数が増加し欧米並みの罹患率になってしまいました。

*3 N. Ishiwada, L.D. Cao, Y. Kohno (2004) PCR-based capsular serotype determination of *Haemophilus influenzae* strains recovered from Japanese paediatric patients with invasive infection. Clin. Microbiol. Infect. 10 : 895-898.

*4 「日本小児科学会誌 111(12), 1568-1572, 2007. インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, 石川信泰, 金子堅一郎, 黒木春郎, 久保政勝, 鈴木宏, 中村明, 原木真名, 上原すま子, 河野陽一」

*5 H. Käyhty, H. Peltola, V. Karanko, P.H. Mäkelä (1983) The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J. Infect. Dis. 147 : 1100.

*6 N. Ishiwada, C. Fukasawa, Y. Inami, H. Hishiki, N. Takeda, K. Sugita, Y. Kohno (2007) Quantitative measurements of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. Pediatr. Int. 49 : 864-868.

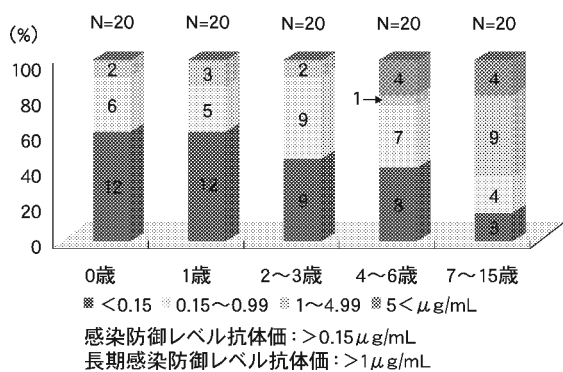


図3 Hib感染未罹患小児の年齢別抗PRP抗体価の比較 (Hibワクチン導入前)*6

Hibワクチンの開発

インフルエンザ菌の莢膜表層に存在する多糖体、ポリリポシルリビトールリン酸 (PRP) に対する抗体 (抗PRP抗体) は、インフルエンザ菌の感染防御として重要であることが知られています。Hib感染予防に必要な抗PRP抗体価 (感染防御レベル) は 0.15 µg/mL、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価 (長期感染防御レベル) は 1 µg/mL とされています*5。

Hibに感染していない本邦の小児100例の抗PRP抗体価を調査したところ、0~3歳児の大半でPRP抗体が感染防御レベル以下でした (図3)。大多数の乳幼児はHibに対する防御抗体を保有していませんでした*6。しかし、4歳児以降では、長期感染防御レベル以上の抗PRP抗体を保有する症例が多くありました。これは、年齢が上がるとともに小児の行動範囲が広がり、大腸菌、ブドウ球菌、肺炎球菌など、Hibと交差抗原性をもつ細菌と接触する機会が増えるためだと考えられます。このようなことから、乳児期早期からの予防が重要ということになります。

このPRPをベースに開発されたワクチンがHibワクチンです。日本に導入されたHibワクチンの主な成分は、Hib由来のPRPと破傷風トキソイド (T細胞依存性抗原) を結合したものです。キャリア蛋白のひとつである破傷風トキソイドを付加することで、

*7 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1996) Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1995. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 45 : 901-906.

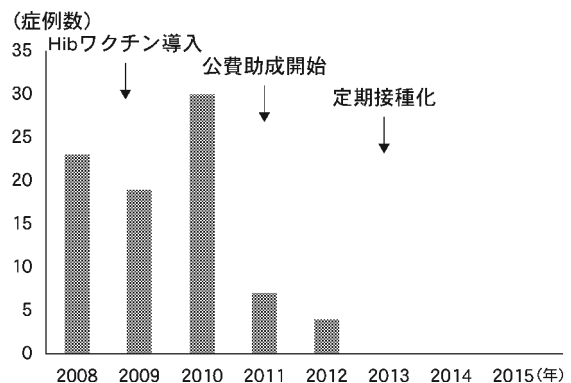


図4 千葉県内小児インフルエンザ菌髄膜炎の年次推移

免疫原性を高め、生後2カ月の乳児にも十分な免疫効果が期待できます。米国では1987年から使用され、導入後のHib感染症の罹患率は導入前に比べて1/100にまで激減しました*7。

本邦では、2007年にHibワクチン (商品名アクトヒブ®) が承認され、2008年12月から販売されています。通常は生後2カ月から3回接種、さらに初回7~13カ月後に1回追加接種することになっています。当初は任意接種とされていましたが、2013年には定期接種へと変更されました。

Hibワクチンによる小児髄膜炎の予防

Hibワクチン導入前後の、Hib感染症の罹患率について、千葉県のデータを紹介します。千葉県内、およびその周辺の小児入院医療施設に調査票を送り、千葉大学まで情報提供をお願いするとともに、菌株の提供もお願いしています。国立感染症研究所協力のもと、莢膜血清型を確認するとともに、提供元に結果の詳細を報告し、治療に役立てていただいております。

図4に示すように、実際に接種が開始された2009年から2010年までは任意接種だったためか、小児インフルエンザ菌髄膜炎患者は、予想に反して増加しました。しかし、2011年から医療費公費負担が受けられるようになると接種率が上昇し患者は激減し、定期接種変更後の2013年から2015年の現在まで、感染者は見当たりません。

全国規模でみても同様の傾向は示されています

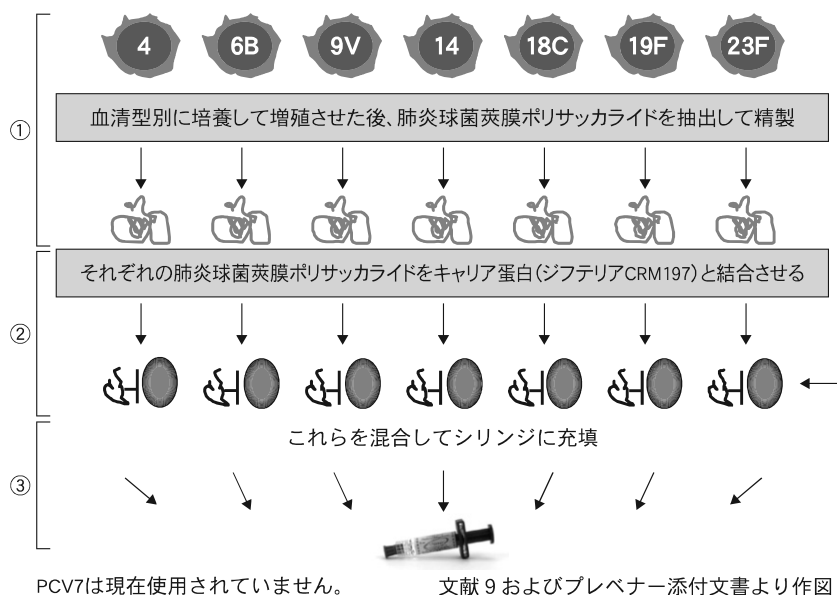


図5 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)

が、2013年に、Hibワクチン接種中にインフルエンザ菌髄膜炎を発症した2例が他県で報告されています。精査の結果、抗PRP抗体価は十分であり、Hibワクチンは効いていたものの、インフルエンザ菌f型(Hif株)に感染していたことがわかりました。

肺炎球菌ワクチンによる小児感染症の予防

1. 肺炎球菌ワクチン(PCV7)

冒頭でも述べたように、肺炎球菌も細菌性髄膜炎の主要な原因菌です。インフルエンザ菌と同様、莢膜型がありますが、血清学的に90種類以上のタイプに分かれ、抗血清を用いた顕微鏡上の膨化反応により判別します。

小児の肺炎球菌感染症に対するワクチンとして、2000年に米国で7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が導入されましたが*8、これが本邦で販売されたのは2010年です。本邦では最初任意接種ワクチンとされました。

*8 T. Pilishvili, C. Lexau, M.M. Farley, J. Hadler, L.H. Harrison, N.M. Bennett, A. Reingold, A. Thomas, W. Schaffner, A. S. Craig, P.J. Smith, B.W. Beall, C.G. Whitney, M.R. Moore; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network (2010) Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J. Infect. Dis. 201; 32-41.

*9 「小児科臨床 59(11), 2293-2299, 2006. ワクチンによる肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌感染症の予防. 神谷 齊」

チンとされました。

PCV7は主に小児で肺炎球菌感染症を起こしやすい7つの莢膜血清型をベースに(図5)、キャリア蛋白としてジフテリアCRM197を組み合わせて作られたワクチンです*9。本邦では生後2カ月以上、10歳未満の小児が対象で、PCV7に含まれる莢膜血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症予防に対して適応されました。Hibワクチンと同様、通常は生後2カ月から3回接種、さらに生後12~15カ月時に1回追加接種というスケジュールになっています。

本邦で販売直後、任意接種であった2010年のPCV7普及率は、大都市の東京都は30%程度、千葉県は22%、平均年収が低い沖縄県では5%にも満たない状況でした。しかし、医療費公費負担が受けられる

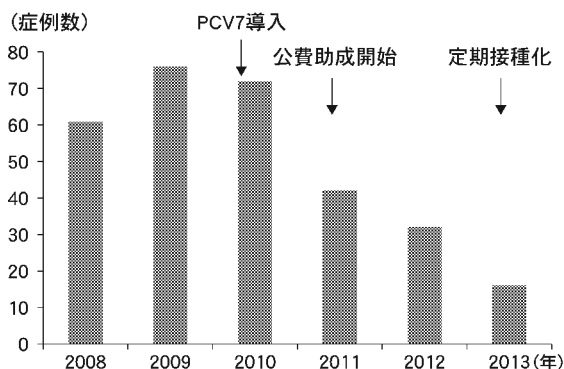


図6 千葉県内小児肺炎球菌侵襲性感染症の年次推移

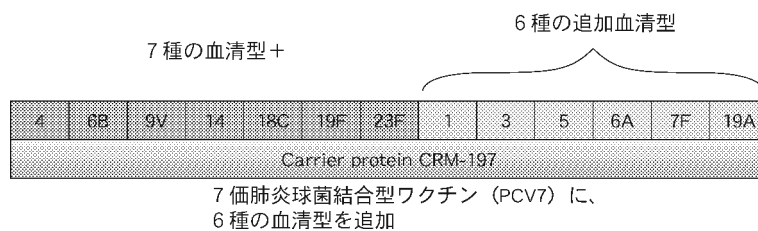


図7 13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13)

ようになった2011年には、反対に沖縄県は100%、千葉県は97.5%、一部自己負担とした東京都は80.4%の普及率でした。

PCV7導入後の、千葉県内の小児肺炎球菌侵襲性感染症について調査したところ、医療費公費負担が受けられるようになった2011年から患者数が半減し、定期接種となった2013年には、患者数は大きく減少しました (図6)。

2. 肺炎球菌ワクチン (PCV13)

PCV7接種で肺炎球菌感染を完全に予防できないのはなぜでしょうか？導入当初はPCV7内に含まれる7タイプの肺炎球菌が原因菌の主体でした。ワクチンの普及に伴ってこれら7タイプの肺炎球菌は激減しましたが、これらとは別のタイプの肺炎球菌がとって代わって感染の主体になったためと考えられます。実際、PCV7には含まれない新規の肺炎球菌タイプ19Aの感染症が世界中で問題となりました。

新たな対策として、2013年に導入された13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) は、既存のPCV7に、タイプ19Aを含む6つのタイプを組み合わせたワクチンで (図7)、侵襲性感染症をこれまでよりも広範囲に予防することが期待されます。千葉県内でも徐々に効果はみられています。2015年の調査において、いまだに小児肺炎球菌侵襲性感染症がある程度確認されており、今後の状況も含め、注意していく必要があります。

市中肺炎に対する予防効果

肺炎球菌は、その名前のお通り、肺炎の原因にもなります。肺炎患者数は髄膜炎のそれをはるかに上回っています。千葉市のPCV7導入前の調査では、5

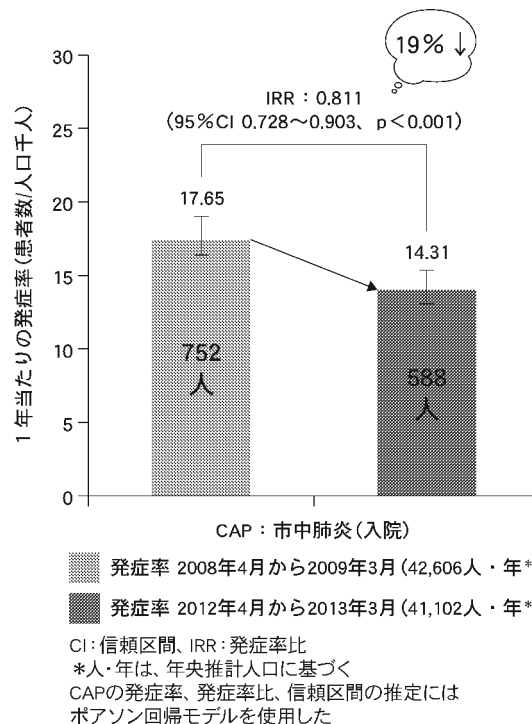


図8 小児市中肺炎 (入院例) 罹患率 肺炎球菌結合型ワクチン導入前後での比較 (PCV7導入前後の原因菌を問わない肺炎の発症率)*11

歳未満の小児肺炎罹患率は17.6人/1千人年*10でしたが、PCV7導入後、2012年から2013年までの市中肺炎の小児入院患者は14.3人/1千人年と19%減少していました (図8)*11。市中肺炎とは、医療機関などとはほとんど無縁の、通常の社会生活を送っている

*10 J. Tanaka, N. Ishiwada, A. Wada, B. Chang, H. Hishiki, T. Kurosaki, Y. Kohno (2012) Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol. Infect.* 140 : 1111-1121.

*11 S. Naito, J. Tanaka, K. Nagashima, B. Chang, H. Hishiki, Y. Takahashi, J. Oikawa, K. Nagasawa, N. Shimojo, H. Ishiwada (2016) The impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood community-acquired pneumonia and bacteriologically confirmed pneumococcal pneumonia in Japan. *Epidemiol. Infect.* 144 : 494-506.

発症する肺炎のことです。患者の喀痰中に肺炎球菌が含まれる割合は導入前15.1%でしたが、導入後8.6%まで減少しました。血清学的に解析してみると、PCV7導入後、PCV7に含まれる莢膜血清型による肺炎患者は激減し、PCV7に含まれない莢膜血清型による肺炎患者が増加していました*11。このことから肺炎球菌ワクチンは、小児市中肺炎に対しても予防効果があると考えられます。

おわりに

ワクチン導入後には、インフルエンザ菌および肺炎球菌による細菌性髄膜炎、重症感染症の患者数は激減しました。しかし、それに伴って重症感染症を惹起するインフルエンザ菌、肺炎球菌の莢膜血清型は多様に変化し、新たに病原性を獲得する可能性もあることから、今後も継続的な調査が必要です。

今回いただきました「遠山椿吉記念 山田和江賞」の「今後の可能性を期待する」という理念に応えるべく、本研究を引き続き行うとともに、まだこれらのワクチンの恩恵が受けられない国の子どもたちがありますので、世界中のすべての子どもたちが髄膜炎予防ワクチンを不自由なく接種できるような状況を作るための活動を行っていきたいと考えています。