

図4. 麻疹抗体価の相関(微研)

4-a. HI抗体価と中和抗体価 27症例

麻疹中和抗体価 豊島株	4094													
	2048													
	1024													
	512													
	256												4	
	128						2	3						
	64				2	3								
	32			4	3									
	16			5	1									
	8													
	4													
	2													
<2														
	<8	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048				
	麻疹HI抗体価													

4-b. 中和抗体価(豊島株)と中和抗体価(一ノ瀬) 27症例

麻疹中和抗体価 一ノ瀬株	4094													
	2048													
	1024													
	512													
	256												4	
	128											4		
	64								5	1				
	32					1	6							
	16					5	1							
	8													
	4													
	2													
<2														
	<2	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048		
	麻疹中和抗体価 豊島株													

4-c. 中和抗体価(豊島株)と中和抗体価(9301株) 27症例

麻疹中和抗体価 9301株	4094													
	2048													
	1024													
	512													
	256												3	
	128										4	1		
	64								5	1				
	32									5				
	16						6	2						
	8													
	4													
	2													
<2														
	<2	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048		
	麻疹中和抗体価 豊島株													

図5. 麻疹抗体価の相関(千葉)

5-a. HI抗体価と中和抗体価 12 症例

麻疹中和抗体価	4094													
	2048													
	1024													
	512													
	256													
	128											1		
	64						1	1						
	32			1	3									
	16			2	1									
	8	1												
	4													
	2													
<2	1													
	<8	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048				
	麻疹HI抗体価													

5-b. 中和抗体価(豊島株)と中和抗体価(一ノ瀬株) 12 症例

麻疹中和抗体価	4094													
	2048													
	1024													
	512													
	256													
	128											1		
	64										1			
	32								3	1				
	16							3	1					
	8					1								
	4													
	2													
<2	1													
	<2	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048		
	麻疹中和抗体価 豊島株													

5-c. 中和抗体価(豊島株)と中和抗体価(9301株) 12 症例

麻疹中和抗体価	4094													
	2048													
	1024													
	512													
	256													
	128											1		
	64										1			
	32								1	1				
	16								1	3				
	8								2					
	4								1					
	2													
<2	1													
	<2	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048		
	麻疹中和抗体価 豊島株													

麻疹ワクチン接種後の抗体持続に関する長期観察

——平成9年(1997年)次中間報告——

集計解析担当

塚 春美、木村三生夫(東海大学医学部)

小船富美夫、井上 栄(国立感染症研究所)

測定担当

野田 雅博、徳本 静代(広島県環境保健センター)

岡 徹也、船津 雅彦(化学及び血清療法研究所)

調査研究協力者

岡藤 輝夫(岡藤小児科医院)

竹内 宏一(竹内小児科医院)

布上 董(九州大学医療技術短期大学部)

【目的】

麻疹ワクチン接種後の抗体の長期持続について平成6年度より研究をしてきた。現在、わが国の麻疹ワクチンは4つの製造所で製造されている。ワクチン株は4つとも異なり、また安定剤の処方も全て異なる。北里の麻疹ワクチンはゼラチンのみを含み、1998年7月に市場に出たlot M19-1からは低アレルギー性ゼラチンであるプリオネクス^Rに変更している。武田の麻疹ワクチンはヒト血清アルブミンのみ、微研の麻疹ワクチンはゼラチンとヒト血清アルブミンの両方を安定剤として含んでいたが、1998年12月に市場に出たlot ME07からはヒト血清アルブミンのみに変更している。千葉の麻疹ワクチンはゼラチンもヒト血清アルブミンも含んでおらず、安定剤として高分子物質を使用していない。

昨年度は、麻疹ワクチン接種後の抗体持続について製造所別の解析を行うことを目的として、本研究会の組織された平成6年度以来のワクチン歴の明らかなすべての症例について抗体持続の検討を行っているので、今年度は1年分のみの集計を行った。

【方法】

平成9年本研究への研究協力者を募り、登録して下さった先生に検体の採取方法、送付方法および送付先について記載してある書類を配布した。

血清NT抗体価(豊島株使用)は広島県保健環境センターで行った。

血清HI抗体価(豊島株使用)は化学及び血清療法研究所で行った。

【結果】

表1に1998年度中に採取したワクチン接種歴別の接種後年数別の血清疫学調査対象症例

一覧を示す。

表1. ワクチン接種歴別の接種後年数別の症例数（血清検体）（1998）

担当医	ワクチン歴なし		ワクチン歴あり										ワクチン歴・罹患共不明	
	未罹患	罹患	北里 AIK-C 単味	AIK-C を含む MMR	武田 Schwarz FF8 単味	Schwarz FF8 を含む MMR	微研 CAM 単味	CAM を含む MMR	lot 不明 単味	lot 不明 MMR	千葉 TD 97 単味	Enders 単味		SVF
岡藤		13	142	30	2		3				10			
布上		26	1		1				48					
竹内*			1		10	4	14	18			2			
合計		39	144	30	13	4	17	18	48		12			

*昨年検体測定中と報告したもの

図1-aは麻疹自然罹患（ワクチン歴なしの自然麻疹）後の中和抗体価である。抗体持続は長期にわたった。中和陰性者は麻疹の臨床診断後2年を経過したもの1例であった。図1-bは同じ症例のHI抗体価である。臨床診断後2年の1例と罹患後17年を経過した症例の1例計2例（5.1%）がHI抗体価が8倍未満であった。

図2-aは北里AIK-C接種後の中和抗体価である。抗体持続は長期にわたり、中和陰性となったものはない。図2-bは同じ症例のHI抗体価である。接種後7年経過した1例と9年を経過した1例の計2例がHI抗体価が8倍未満（1.3%）であった。これは、上記自然麻疹後の5.1%より低い率である。

図3-aは武田SchwarzFF8接種後の中和抗体価である。抗体持続は長期にわたり、中和陰性となったものはない。図3-bは同じ症例のHI抗体価である。HI陰性になったものもない。

図4-aは微研CAM接種後の中和抗体価である。中和陰性となったものはない。図4-bは同じ症例のHI抗体価である。HI陰性になったものはない。図5-aは千葉TD97接種後の中和抗体価である。中和抗体価は北里、武田、微研ワクチンに比較すると低い傾向にある。但し中和陰性の1例は接種後1か月以内の採血である。図5-bは同じ症例のHI抗体価である。2例（16%）がHI抗体価が8倍未満であったがそのうちの1例は接種後1か月以内の採血である。

図6-a、6-bは統一株および北里自社株（いずれもAIK-Cを含む）MMRワクチン接種後の中和抗体価およびHI抗体価である。接種後の抗体持続は良い。図8は微研自社株MMRワクチン接種後の抗体価である。

表2に図1から図8までのまとめを示す。昨年度の報告に近似した価を得ている。

【考察】

北里、武田、微研の3社の麻疹ワクチンについて解析した結果、麻疹ワクチン接種後に長期にわたり抗体は持続した。千葉の麻疹ワクチンについては今後症例を増やしてさらに検討を続ける必要がある。

麻疹ワクチン接種後の抗体持続の研究は麻疹ワクチン2回接種法の可否を決定する重要な研究である。抗体価に影響をあたえる要因には

1. ワクチンの免疫原性
2. ワクチンの取扱い

温度管理が不十分であると力価の低下を招く可能性がある。

3. 抗体測定精度

がある。1が検討されるべきものであるが、2と3の要因がその障害となる可能性がある。本研究では研究協力医師が予防接種の専門家ばかりであることから、2の要因について

の懸念はない。また、3については、コマーシャルラボの測定結果がかなり低いことが指摘され、予防接種研究班基礎班の中で別に検討されている。麻疹抗体測定法に関するデファクトスタンダード（事実上のスタンダード）を作る必要があり、その方向で小船らが検討を始めた。図1から図8までと表2に示されている結果は広島県保健環境センターで中和抗体価を、化学及び血清療法研究所でHI抗体価を一括して測定したものである。いずれの研究室もこの分野でトップレベルであり、それぞれで使用している測定法が今後の麻疹抗体測定法の標準法となるべきものである。したがって、ここに示した結果はきわめて信頼できるものとする。

【結語】

麻疹ワクチン接種後の抗体持続について平成6年度より研究を続けているが、本研究会の結果はワクチン接種後の抗体持続はきわめて長期にわたり、麻疹ワクチン2回接種法は正当化されないことを示している。

図 1-a 自然麻疹(ワクチン歴なし)罹患後中和抗体価 13症例

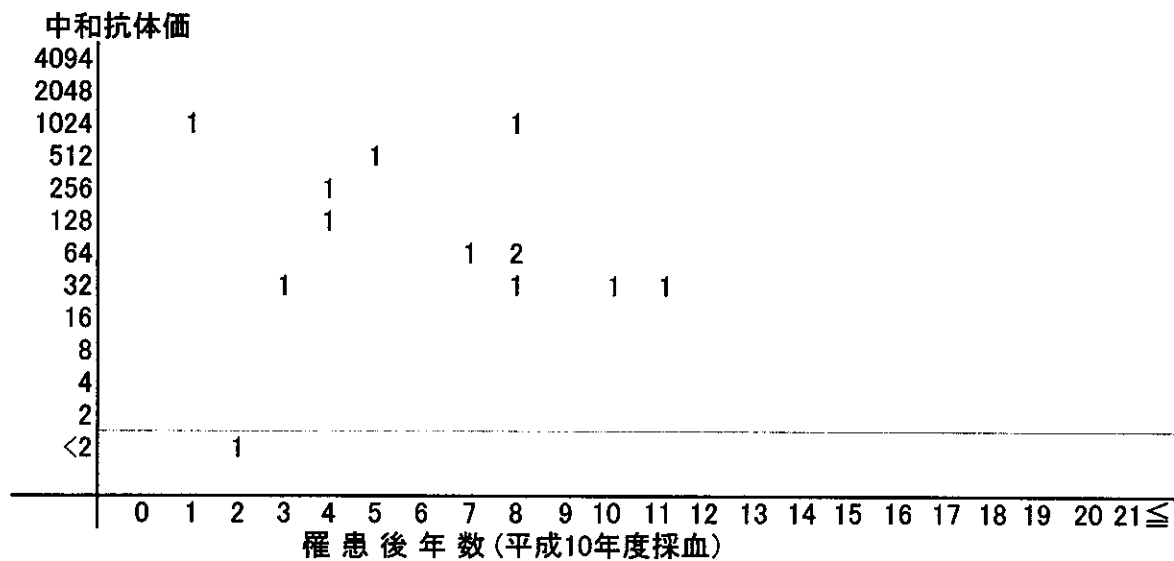


図 1-b 自然麻疹(ワクチン歴なし)罹患後HI抗体価 39 症例

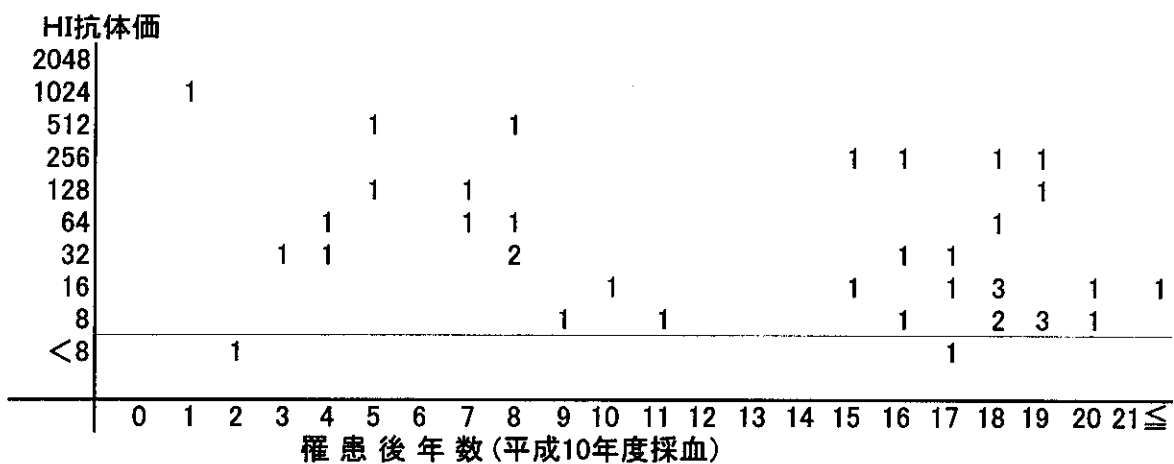


図 2-a 麻疹ワクチン接種後中和抗体価(北里) 143症例

中和抗体価	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 \leq	
4094																							
2048																							
1024																							
512																							
256			1				1			1	1												
128	8	6	4	5	2	1	1		1		1												
64	4	4	8	7	5	3	2	2	1	1	3												
32	4	2	7	3	8	4	2		1	6	3	1	2	1									
16		2	3	3	1	3	2	3	1	3	1												
8																							1
4								1															
2																							
<2																							

図 2-b 麻疹ワクチン接種後HI抗体価(北里) 144症例

HI抗体価	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 \leq	
2048																							
1024																							
512																							
256											1												
128	2		3	1			1																
64	9	6	6	4	1	3	2		2	1	2	1										1	
32	2	5	5	9	10	3	1	1	1	2	3			1									
16	3	2	6	1	4	4	3	3		6	2												
8		1	3	3	1	1	1	1	1	1	1			2	3								
<8								1		1													

図 3-a 麻疹ワクチン接種後中和抗体価(武田) 12 症例

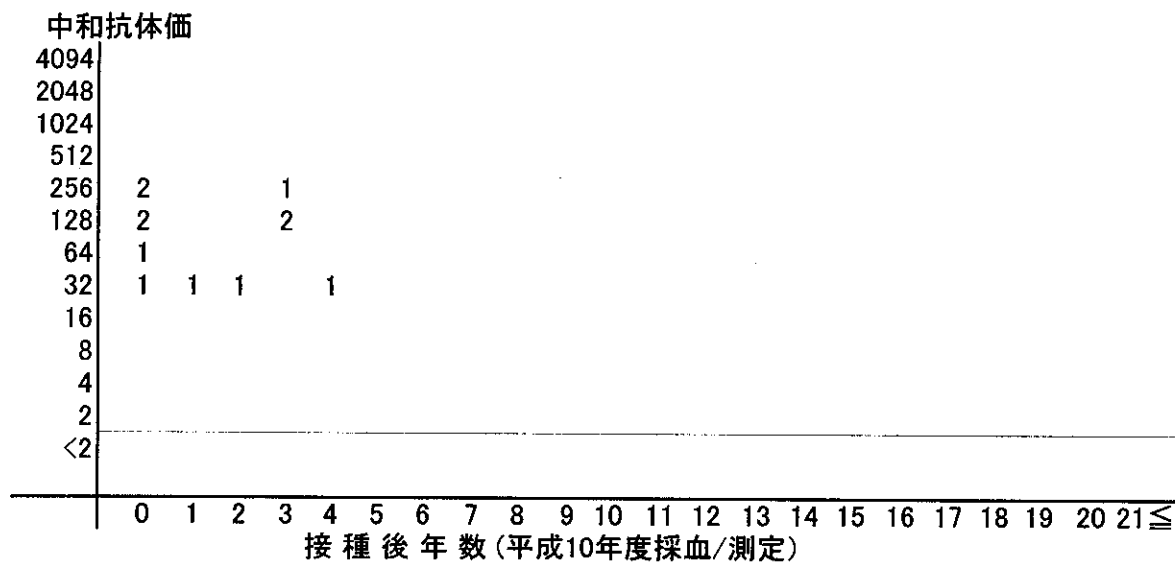


図 3-b 麻疹ワクチン接種後HI抗体価(武田) 13症例

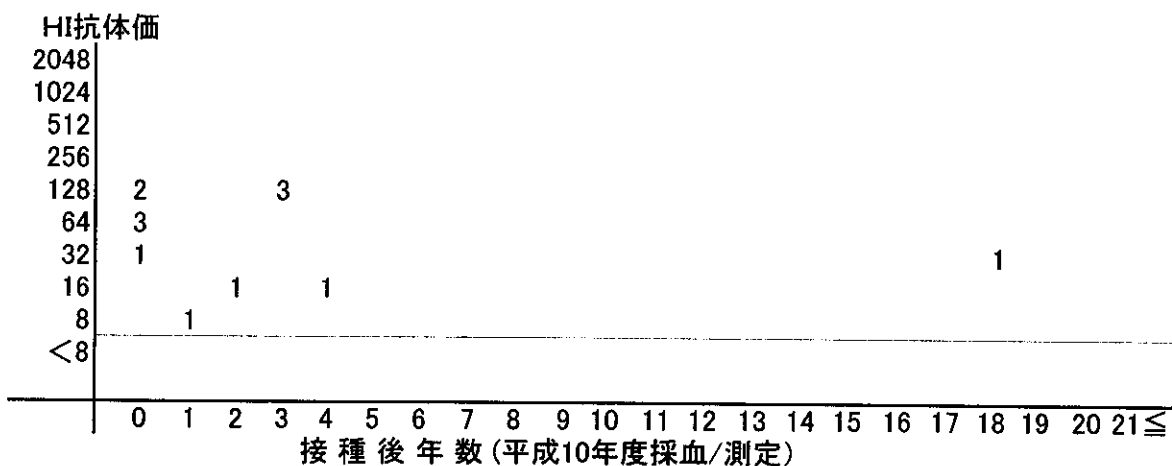


図 4-a 麻疹ワクチン接種後中和抗体価(微研) 17 症例

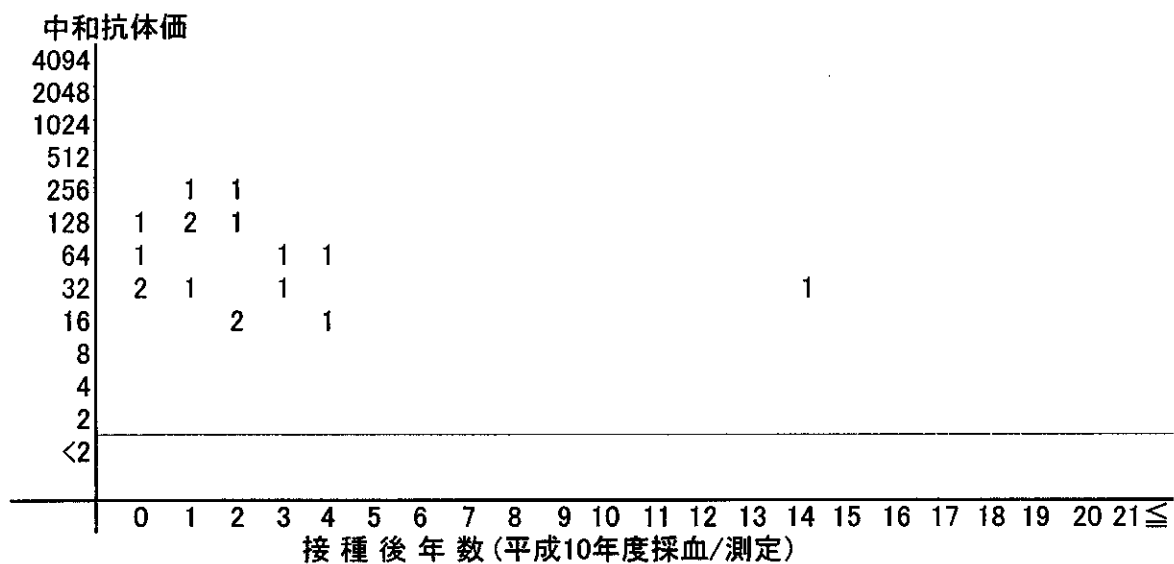


図 4-b 麻疹ワクチン接種後HI抗体価(微研) 17 症例

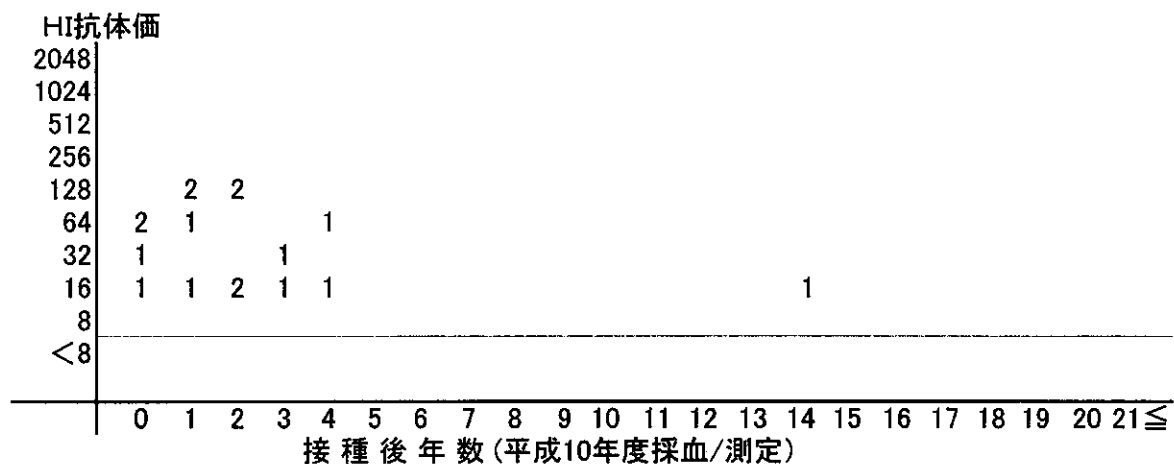


図 5-a 麻疹ワクチン接種後中和抗体価(千葉) 12 症例

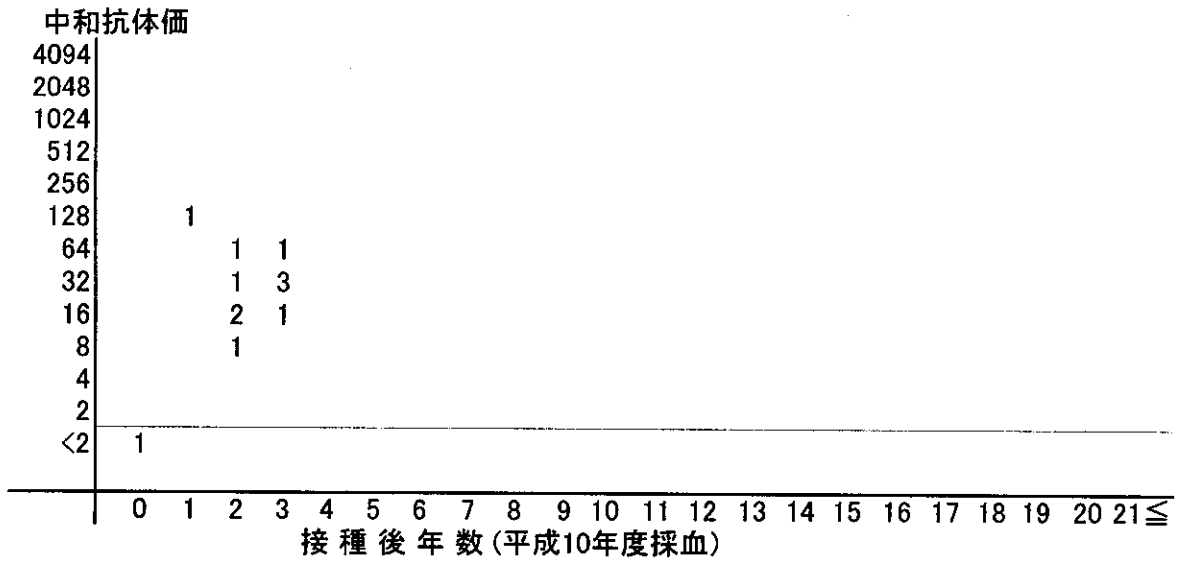


図 5-b 麻疹ワクチン接種後HI抗体価(千葉) 12 症例

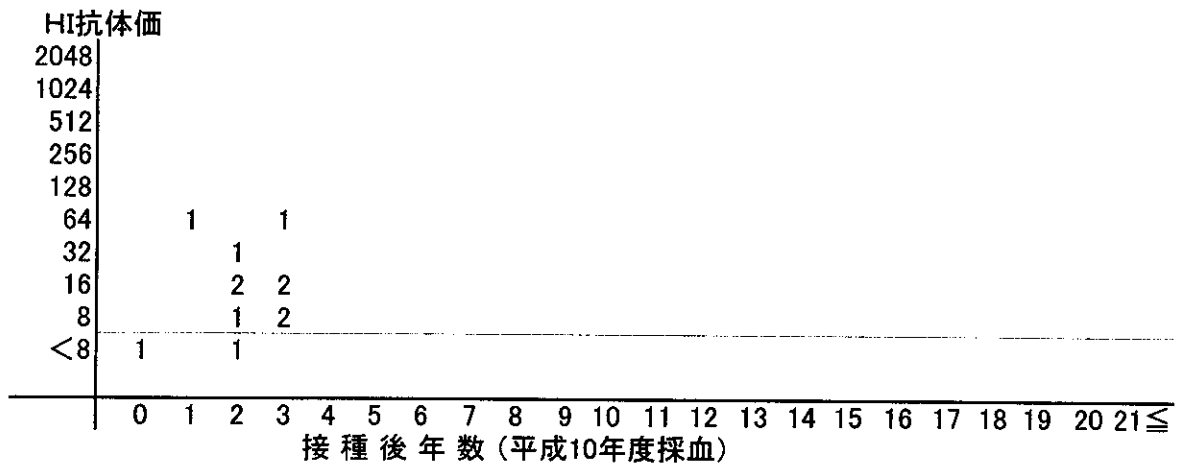


図 6-a MMRワクチン(統一株および北里自社株)接種後麻疹中和抗体価 42症例

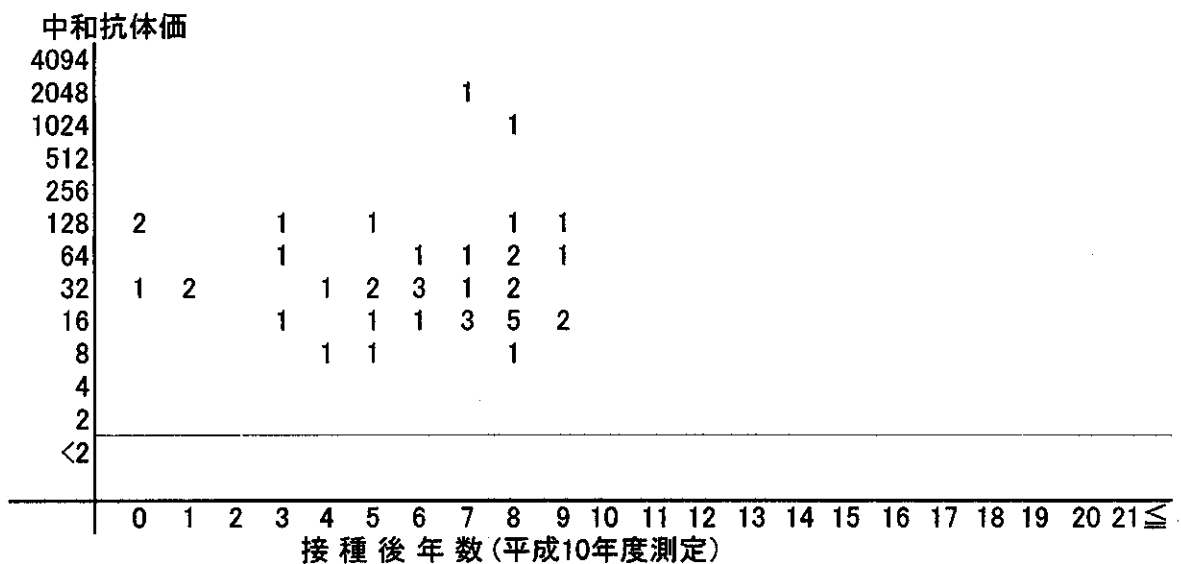


図 6-b MMRワクチン(統一株および北里自社株)接種後麻疹HI抗体価 42症例

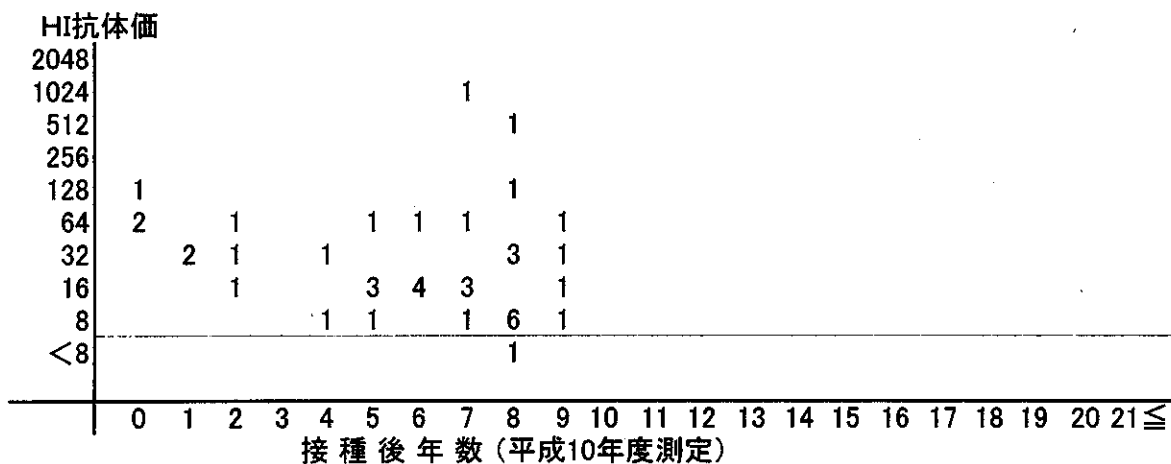


図 7-a MMRワクチン(武田自社株、治験も含む)接種後麻疹中和抗体価 0症例

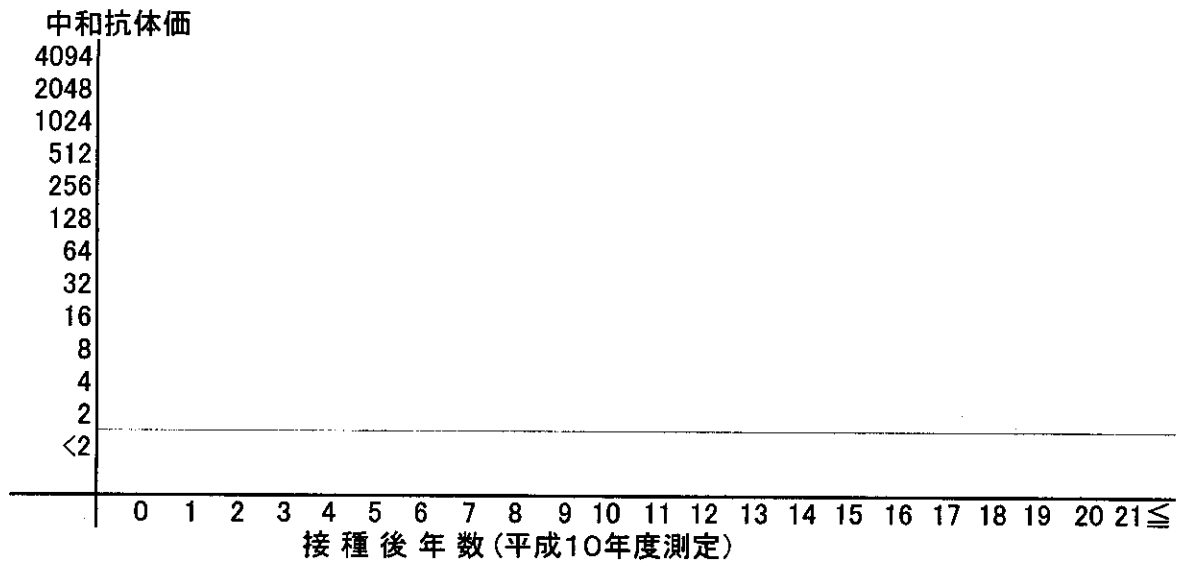


図 7-b MMRワクチン(武田自社株、治験も含む)接種後麻疹HI抗体価 0症例

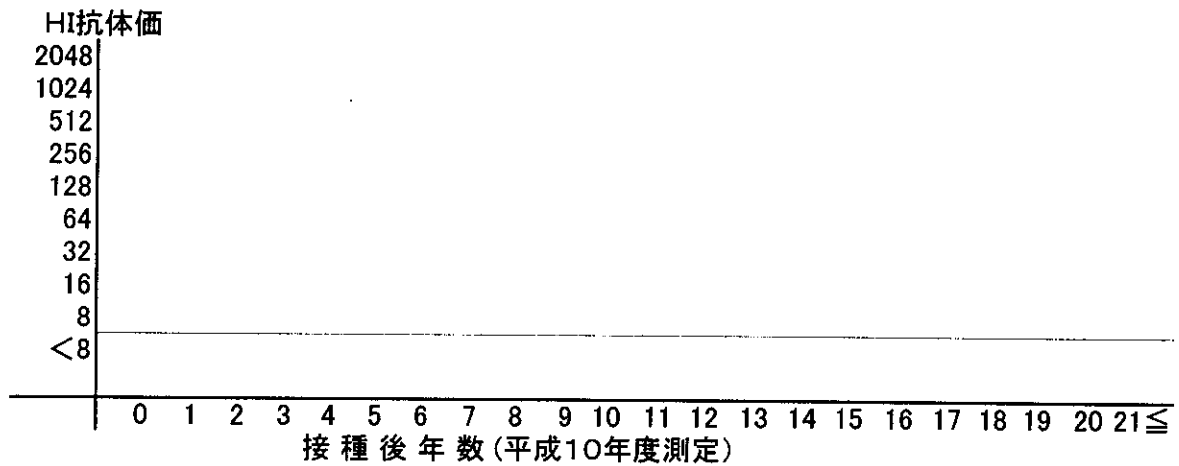


図 8-a MMRワクチン(微研自社株、治験も含む)接種後麻疹中和抗体価 10症例

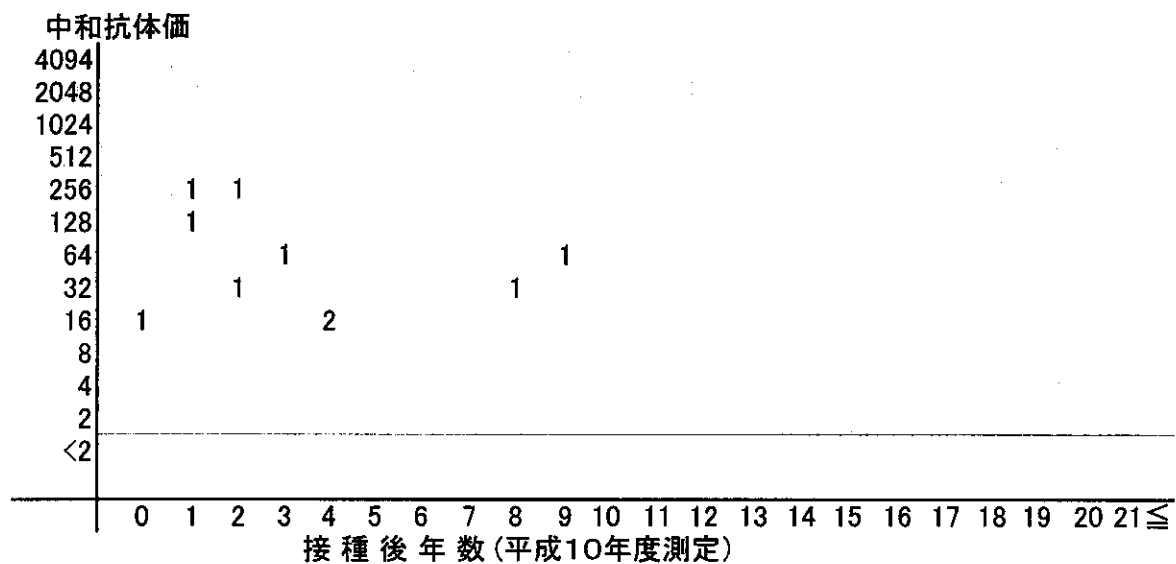


図 8-b MMRワクチン(微研自社株、治験も含む)接種後麻疹HI抗体価 10症例

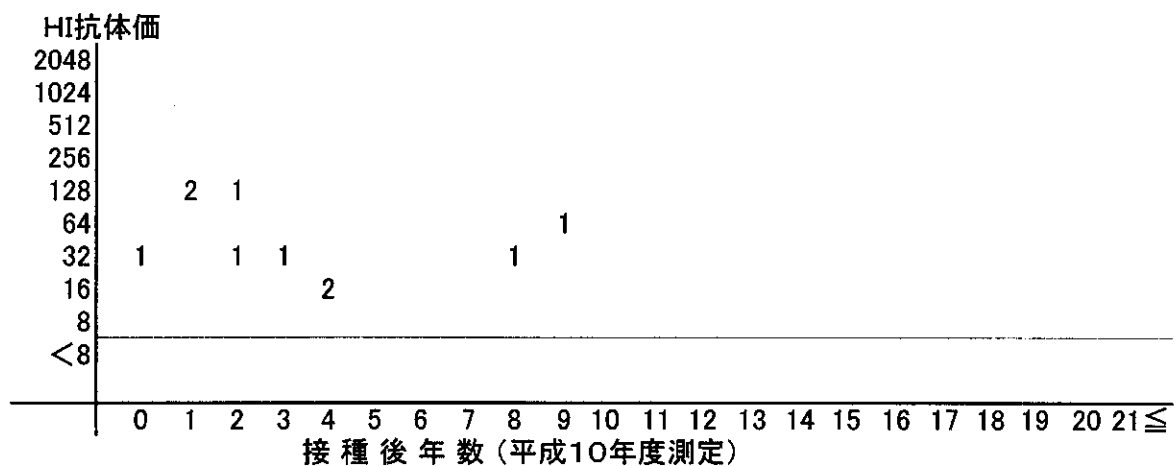


表2. 自然麻疹および麻疹単味ワクチン、MMRワクチン接種後の抗体価の長期観察

項目	中和抗体価				HI抗体価			
	例数	平均抗体価 2 ⁿ	2倍未満例数	%	例数	平均抗体価 2 ⁿ	8倍未満例数	%
自然麻疹	13	6.3	1	7.6	39	4.9	2	5.1
単味	北里AIK-C	143	5.5	0	144	4.8	2	1.3
	武田SchwarzFF8	12	3.0	0	13	5.6	0	
	微研CAM	17	5.8	0	17	5.2	0	
	千葉TD97	12	2.5	1	8.3	12	3.8	2
MMR	MMR(AIK-C)	42	5.2	0	42	4.5	1	2.3
	MMR(SchwarzFF8)	0			0			
	MMR(CAM)	10	5.7	0	10	5.5	0	

注1 中和<2はn=0として平均中和抗体価を算定

注2 HI<8はn=0として平均HI抗体価を算定

注3 小数点2桁以下は切り捨て

注4 千葉TD97の1例は1か月以内の採血であったので、平均抗体価の算定から除外

麻疹患者調査集計報告

——平成 10 年（1998 年）次（2 年目）中間報告——

集計解析担当

堺 春美、木村三生夫（東海大学医学部）

小船富美夫、井上 栄（国立感染症研究所）

麻疹罹患調査協力機関 担当者（順不同）

坂本三千代（山形市立済生館）

岡藤 輝夫（岡藤小児科医院）

鳥谷部真一、内山 聖（新潟大学小児科）

永井 崇雄（永井小児科医院）

山本 光興（山本小児科医院）

広瀬 瑞夫（広瀬小児科医院）

横山 宏（山梨県立中央病院／富士温泉病院）

【目的】

1994年4月改正予防接種法が施行されて以来、麻疹予防接種率は向上し、従来65%-75%を低迷していた接種率は1995年93%、1996年93.9%、1997年94.0%と高レベルを維持している。全国サーベイランスによる麻疹患者発生状況は図1のごとくで、1991年以来大きな流行を見ず、1998年の麻疹報告数は1981年に全国サーベイランスが開始されて以来の最低である。PAHOでは既に麻疹根絶の努力がなされている。1998年12月現在1998年のPAHOにおける麻疹発生は確実例9,598、疑い例（現在検討中）6,877と前年の一時的な増加から82%減少と報告されている。このように、世界的に麻疹根絶の趨勢にある中で、わが国においても麻疹患者もようやく減少の傾向に転じた。向後麻疹患者の掘り起こしが必要となる段階に備え、昨年度より麻疹患者調査を開始した。また、流行抑止に向けて本研究では感染源調査に全力をあげることにした。

【方法】

あらかじめ研究協力をしていただける先生を広く募り、調査票を配布して、症例報告をいただいた。

【結果】

麻疹患者報告機関数は6機関、報告例数は、山形市立済生館20症例、新潟大学小児科17症例、山本小児科医院9症例、山梨県立中央病院/富士温泉病院10症例、岡藤小児科医院なし、永井小児科医院なし、広瀬小児科医院1症例、計57症例であった。

男26例、女31例であった。

年齢は表1のごとくである。0歳と1歳で全体の52%（30/57）を占めている。

昨年は264症例中21例に麻疹ワクチン歴があった。本年は麻疹ワクチン歴のあったものは1例もない。

表1.麻疹患者年齢分布 1998年度

年齢	例数
5月	0
6月-11月	8
1歳	22
2歳	3
3歳	2
4歳	4
5歳	4
6歳	3
7歳	1
8歳	2
9歳	1
10-14歳	3
15-19歳	3
20-29歳	1
30-39歳	0
合計	57

表2.麻疹感染源 1998年度

感染源	例数	小計
父親	0	5
母親	0	
兄弟	2	
弟妹	3	
叔父、叔母	0	
いところ	0	1
友達	1	
近隣の流行	0	3
小学校	0	
保育園・保育所	3	
幼稚園	0	1
乳児健診	1	
病院外来	2	2
耳鼻科医院	0	
病棟	0	
合計		12

感染源が明らかとなったのは12例、同居家族、保育園、医療機関などであった。

【考察】

1997年のサーベイランスでは、麻疹15682人、定点当たり6.50人（定点数2412）であったが、1998年では、麻疹9799人、定点当たり4.07まで減少した。

本年度の本研究班への報告の年齢分布を見ると、1歳が57例中22例を占めている。麻疹ワクチン接種年齢に達して、接種の機会をうかがっているうちに感染してしまったと考えられる。

麻疹ワクチン無効例が全く報告されてこないことはきわめて重要な所見である。現行麻疹ワクチンが現在のところきわめて有効であり、麻疹ワクチン2回接種の必要がないことを示唆している。

【結語】

伝染病予防法の改正により麻疹は第4類感染症となり、サーベイランス対象疾病として定点観測をするだけとなる。そのため、個々の症例の十分な情報が得られない。本研究班は、個別の症例の内容の詳細な検討、感染源調査を行い、麻疹流行抑止への資とすることを目標とする。

1. 麻疹様疾患

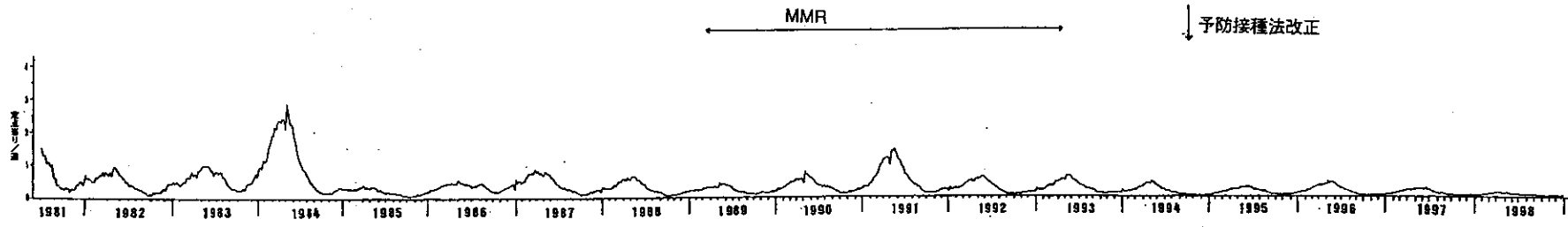


図1 全国サーベイランス 麻疹

ロタウイルス感染症の経済学

牛島 廣治（東京大学医学部発達医科学）

西村 修一（西村医院）

中谷 茂和、前川 尚三（舞鶴共済病院 小児科）

【研究目的】

米国においてロタウイルスワクチンが開発され世界的に経口投与がなされようとしている。わが国のロタウイルス感染症は死亡例は少ないものの乳幼児の感染は減少することはない。我々は、ワクチンをわが国で行う基礎成績としてロタウイルス感染症による経済面の検討を、舞鶴市の市立舞鶴市民病院でロタウイルス感染症と診断確定例の診療報酬明細書から医療費の検討を行い第30回小児感染症学会で報告したが、今回舞鶴共済病院の協力で、市立舞鶴市民病院と舞鶴共済病院でロタウイルス感染症と診断確定例の診療報酬明細書から医療費の再検討したので報告する。

舞鶴市は京都府北部に位置し日本海に面する人口約10万人の地方都市で、市内には国立舞鶴病院（ベット数593床）、舞鶴共済病院（ベット数320床）、舞鶴赤十字病院（ベット数180床）と市立舞鶴市民病院（ベット数236床）の4病院があり、京都府北部、福井県嶺南地方をカバーしている。

【方法】

市立舞鶴市民病院は1995年11月から1997年4月までの2冬期間（15ヵ月間）、舞鶴共済病院当院は1998年1月から1998年12月までの1年間にそれぞれの病院の小児科外来（診察時間内）および、救急外来（診察時間外）を受診した小児で、院内でロタレックス陽性ならば、東京大学発達医科学教室においてRT-PCRまたはEIAなどを用いた検査でロタウイルス陽性例のみを、ロタウイルス感染症（冬期乳児下痢症）と確定診断し、その診療報酬明細書から医療費を集計した。

【結果】

ロタウイルス感染症と診断された患児は、市立舞鶴市民病院で2冬期間で56名、うち外来診療のみで症状改善した患児は31名、入院を必要とした患児は25名であった。1冬期にすると外来診療のみは16名、入院を必要とした患児は13名となる。舞鶴共済病院は1998年1月から1998年12月までを1冬期と考える

と56名、うち外来診療のみで症状改善した患児は40名、入院を必要とした患児は16名であった。

医療費は、市立舞鶴市民病院では外来診療のみで症状改善した31名の診療点数の合計は46,916点（1点10円）、1例平均は15,130円となり、1冬期では16名で242,080円になる。入院加療となった25名の診療点数の合計は303,384点（1点10円）、1例平均は121,350円となり、1冬期では13名で1,577,550円になる。

外来診療では、外来受診回数は1～4回で平均2.3回、また投薬日数は3～12日で平均は6.3日。入院加療では、入院日数は2～10日平均は5.4日になった。（表1）

舞鶴共済病院では外来診療のみで症状改善した40名の診療点数の合計は39,496点（1点10円）で、1例平均は9,870円となり、入院加療となった16名の診療点数の合計は174,133点（1点10円）で、1例平均は102,430円になる。

外来診療では、外来受診回数は1～4回で平均1.9回、投薬日数は3～12日で平均は4.5日。入院加療では、入院日数は3～8日で平均は5.4日になった。（表2）

2病院での医療費は外来診療の場合で、1例平均は11,376円。入院加療となった場合で、1例平均は114,444円になる。この金額より、舞鶴市内の他の2病院（国立舞鶴病院・舞鶴赤十字病院）での1冬期のロタウイルス感染症の医療費を単純にベット数の比率で推定すると、他の2病院の外来診療のみは78名で891,880円、入院加療41名で4,692,200円になり、舞鶴市内4病院での1冬期間のロタウイルス感染症の医療費は、外来診療のみ1,528,920円、入院8,011,080円になる。

単純に舞鶴市の人口は約10万人、日本の人口を1億3000万として考えると日本全体でロタウイルス感染症による外来費は20億円、入院費は約105億円となり、外来医療費、入院医療費を含めた総医療費は125億円となる。（表3）

また、市立舞鶴市民病院と舞鶴共済病院それぞれの病院での患者数・医療費から別々に、舞鶴市4病院のベット数の比率で推定すると、市立舞鶴市民病院の場合では、舞鶴市の医療費は、外来診療のみ1,331,510円、入院7,827,120円になり、日本全体では、外来費は16億円、入院費は約101億円となり、総医療費は117億円となる。（表4）

舞鶴共済病院の場合では、舞鶴市の医療費は、外来診療のみ1,638,580円、

入院6,965,260 円になり、日本全体でロタウイルス感染症による外来費は21億5千万円、入院費は約91億円となり、総医療費は112 億5千万円となる。(表5)

【考察】

1 病院各々で医療費の推定を行うと117 億円、112 億円と2病院の平均から推定した125 億円より低くなったのは、市立舞鶴市民病院は外来診療より入院加療の割合がやや多く、舞鶴共済病院は逆に外来診療の方が多いためであった。このため、2病院の平均から推定したほうが病院の特徴に反映していると思われる。しかし、舞鶴市内でも自衛隊舞鶴病院を含め約25の病院・診療所・医院があり、ロタウイルス感染症に罹患した多くの患児は係りつけの病院・診療所・医院にて治療を受けて軽快していると思われ、外来診療のみの医療費が増えると思われる。

米国は人口が2億6000万でロタウイルス感染の医療費が520億円と言われている。わが国との人口比からすると約2倍の医療費がかかっていることになる。(表6)

米国ではロタウイルス感染症に対してワクチンが行われる方向で進められているが、わが国においても、医療費、病気の重症度、扶養者および自治体の負担を考慮して今後のワクチンの開発を考える必要があると思われる。

今回我々の、ロタウイルス感染症による経済面の検討は京都府の北部に位置する一地方都市にある病院のみからの推定であり、この推定の妥当性を図るために他の地域に於いても同様のモデルを作成し検討する予定である。また、係りつけの診療所・医院にて治療を受けて軽快している患児の医療費に関しても検討する予定である。

謝辞 今回、ロタウイルス感染症による医療費をまとめるにあたり、貴重な御助言をいただいた国立感染症研究所の山崎修道先生、井上 栄先生また厚生省保険医療局河西 建先生に深謝致します。