

中国の小児のロタウイルス VP4 遺伝子型と VP7 血清型

牛島廣治 (東京大学大学院医学系研究科発達医科学)

Adhikary AK (東京大学大学院医学系研究科発達医科学・眼科)

Fang ZY (中国病毒研究所腸管ウイルス室)

「目的」ロタウイルス、特にA群は5歳以下の小児の非細菌性胃腸炎の最も大きな原因ウイルスである。VP4とVP7は外層の構成蛋白であり中和抗体と反応し、病因として重要である。ヒトと動物を含めると14のVP7血清型(G型)と20のVP4遺伝子型が存在する。その中でヒトと関係するのは9つのG型と8つのP型が知られている。G型の多くは、型特異的モノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により鑑別できるが、臨床材料からの我々の経験では70%位が型別できる。一方、P型は幾つかの血清別のモノクローナル抗体はあるもののVP4の抗原量がVP7と比較したら少ないためにモノクローナル抗体の作成が難しくP型はもっぱら型特異的なプライマーを用いたRT-PCR法かもしくは遺伝子解析で行われている。P遺伝子型とG血清型の相関はEstesの総説に見られるように:P[3]が[G3](RO1845、HCR3)と;P[4]がG2(RV-5、DS-1、S2)、G12[L26]と;P[6]がG1(M37)、G2(1076)、G3(RV-3、McN13)およびG4(ST3)と、P[8]がG1(Wa、KU、D)、G3(P、YO、MO)、G4(VA70、Hochi、Hosokawa)、G9(WI61、F45)と;P[9]がG1(K8)、G3(AU-1)、G6(PA151)と;P[10]はG8(69M)と;P[11]はG9(116E)やG10(I132)と;P[13]はG3(PA169)、G6(PA169)、G8(HAL1166)、G10(Mc35)と;P[14]はG3(PA169)、G8(HAL1166)やG10(Mc35)が知られている。

中国は新しいウイルス出現の重要な地であるために、我々は中国の検体に於いてG血清型とP遺伝子型の関係を調べた。

材料と方法

2歳以下の中国(Qing Hang Dao, 1990-1992)の子ども146の下痢便検体を採取した。ロタウイルスを酵素抗体法あるいはラテックス法でスクリーニングした後にセロテック社の血清型用酵素抗体試薬を用いてG1、G2、G3およびG4の血清型を決めた。G型が決められない検体に関してはG1、G2、G3、G4、G8、G9特異的プライマーを用いたRT-PCRで決定した。P型は遺伝子型用のプライマーを用いRT-PCRで鑑別した。

結果

146検体のうち102検体が酵素抗体法で陽性をしめした。その102検体の中で78検体がモノクローナル抗体を用いてG型が決定された。残りの24検体は決定出来ずRT-PCRで行い21検体が決められた。また102検体はRT-PCRでP型を行った。最終的には99検体(97%)でG型が、また86検体(84%)でP型が決められた(表1)。P[8]G1型が71(69.6%)に、P[4]G2が8(7.8%)に見いだされた。混合感染が3検体で見いだされた。1検体を除いてP[8]のすべてはG

[4]にはG2のみならずG1, G3が見られた。非常に稀なP[8]G2とP[10]G1が各々1検体で見られた。

考察

この結果は Estesらが総説で述べているG型とP型の組み合わせ(緒言に述べている)に多くで一致するが、P[4]G1, P[4]G3, P[8]G2、P[10]G1が新たに認められた。Wuらは、中国に於いてP[8]G1, P[4]G2, P[8]G3を一般に認められるものの、非常に稀にP[4]G1とP[4]G3の存在を報告している。われわれの1990年から1993年までの東京での以前の報告では、P[4]G1が1株認められた。これらの結果は異なったリアソータントのロタウイルスの存在を示している。今後われわれのリアソータントがヒト株間のことなのか、もしくはヒトと動物間の事なのか調べて行く必要がある。またP型およびG型がしばしば決められない事がある。G1, G2, G3, G4, G8, G9、P[4]、P[6]、P[8]、P[9]、P[10]のみならず他の型について酵素抗体法やRT-PCRで行う必要がある。結論として様々なP型、G型のリアソータントが中国に存在することがわかった。ロタウイルスワクチンの開発に関しても我々の成績を考慮しておく必要がある。

文献

- 1) Estes MK. Rotavirus and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996; 1625-55.
- 2) Hasegawa A, Ushijima H et al. Serotyping of human rotavirus by enzyme immunoassay with monoclonal antibodies. Jpn J Med Sci Biol 1993; 45:221-6.
- 3) Gentsch J et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992; 39:1365-73.
- 4) Wu H, Urasawa S et al. Serological and genomic characterization of human rotavirus detected in China. J Med Virol 1998; 55:168-76.
- 5) Ushijima H et al. Serotyping of human rotaviruses in the Tokyo area (1990-93) by enzyme immunoassay with monoclonal antibodies and reverse transcription and polymerase chain reaction amplification. J Med Virol 1994; 44:162-5.

表1 中国の小児102例のロタウイルスのG血清型とP遺伝子型

P type	P [4]	P [6]	P [8]	P [9]	P [10]	P [4+8]	P [6+8]	ND	Total
G1	1	0	71	0	1	0	0	13	86
G2	8	0	1	0	0	0	0	0	9
G3	1	0	0	0	0	0	0	0	1
G4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G1+G2	0	0	0	0	0	2	0	0	2
G1+G3	0	0	0	0	0	0	1	0	1
ND	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Total	10	0	72	0	1	2	1	16	102

NDは血清型が決定できなかったことを示す。

Ⅱ. 予防接種の効果と感染症の 発生状況に関する調査研究

分担研究報告書

予防接種の効果と感染症の発生状況に関する研究

分担研究者 千葉 峻三 札幌医科大学附属病院長
研究協力者 富樫 武弘 札幌市立札幌病院理事

研究要旨

予防接種の効果と感染症の発生状況に関する調査研究として麻疹、インフルエンザを主に取り上げた。いずれもその発生状況を明らかにするとともに、それに即したワクチン戦術について検討を加えた。

A. 研究目的

麻疹は予防接種がある程度普及し、流行、発生患者数の減少という効果を挙げているものの、予防接種率が70%台である事から依然として散發的な流行を見ている。その背景として、麻疹流行の減少に伴い、ブースター効果がなくなる事で抗体価の減衰が早まり、secondary vaccine failure (SVF)が増加する可能性、また、児へ賦与される麻疹移行抗体価も低下し、1歳以前の早期に枯渇してしまう事による乳児麻疹の増加などが考えられる。そのような観点から調査研究を行った。

インフルエンザについては近年、幼少児の重篤な脳炎・脳症の発生が多く報告され、その実態の把握、発生機序、病態の解明が待たれるが、また、現在任意の予防接種として、接種率が1%以下となっているインフルエンザワクチンについて、その効果の評価、接種率の向上を目指すための裏付けとなる研究も必要である。これらに関する報告を以下にまとめる。

更にその他、水痘、百日咳、ポリオなどいくつかの感染症に関する報告についても付記する。

B. 研究方法

全国の班員に対し①血清疫学と感染症発生状況の相関調査、②予防接種の効果判定に役立つ指標の開発、③感染症サーベイランス成績活用方法の策定などの研究テーマについて参加を求め希望する研究内容について共同研究を行った。千葉は麻疹の実態調査について、また、富樫研究協力者、森島研究協力者は主としてインフルエンザウイルスによる脳炎・脳症の実態の把握について主にアンケート調査を用いて集計、解析を行った。

C. 研究結果

1) 麻疹に関する研究

過去3年間に渡る北海道内の麻疹流行の実態について後方視的に解析した。全道にわたる17施設より生後2週から、15歳以上にわたる551例の麻疹症例が報告された。乳児麻疹は99例(18.0%)で増加傾向が認められた。SVFと考えられたのは20例(3.6%)であった。ワクチン接種が可能となる1歳以降の麻疹患者452例のうちワクチンの接種者は22例に過ぎなかった。また、やはり川崎市における麻疹の罹患調査でも、乳児が22.3%と増加傾向が報告された。これ

に加えて、高知県における臍帯血中の麻疹移行抗体の近年における減少も報告された。

2) インフルエンザに関する研究

インフルエンザについては、A 型による重篤な脳炎・脳症例のまとめとして、北海道と徳島県、及び 8 都道府県における報告がなされた。いずれも 4 歳以下の乳幼児が多数を占める事が示されていた。8 都道府県のまとめでは昨シーズン 34 名の死亡例が報告された。また、病態として①Reye 症候群が 13%、②Hemorrhagic Shock and Encephalopathy(HSE)が 33%、③広義の急性脳炎・脳症が 47%、④急性壊死性脳炎が 7%と報告された。続いて、HSE により死亡した 2 歳女児の剖検例が報告された。大脳、小脳を含め全身臓器より nested-PCR 法によりインフルエンザウイルス HA 遺伝子が検出されるとともに小脳プルキンエ細胞、脳幹ニューロンに免疫組織染色でウイルス抗原が検出されたという。その他、気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患がインフルエンザにより憎悪する事、重症心身障害児施設におけるインフルエンザ様疾患の院内流行例などが報告された。

インフルエンザワクチンに関しては 2 歳以下の乳幼児に対しても有用であるとする報告、また、成人においては 1 回のワクチン接種で有効な抗体反応が得られるとする報告がなされた。また、大阪における保護者に対するアンケート調査では、現行インフルエンザワクチンの有用性が評価されているものの、その接種が公費で実施されることを強く希望しているという実態が示された。

3) その他

百日咳については罹患調査集計の平成 10 年次報告がなされた。今年度は 26 例(昨年度は 36 例、一昨年度は 154 例)と報告数の減少が明らかであったが、そのすべての症例に関して、ワクチン歴、臨床像、抗体価、治療経過などが詳細に報告された。

平成 3 年から継続されている水痘ワクチン後前方視的調査全国集計の第 8 報が報告された。今回は接種後 5-7 年目にあたる 1142 例について解析された。そのうち 403 例(35.3%)に水痘罹患が認められたという。ワクチン後前方視的アンケート調査が更に二施設より報告された。約 10 年間における水痘の累積発生率は、21%と 34.7%であったが、概ね軽症に経過したという。

不活化ワクチンの導入が考慮されているポリオに関しては、新しい国産不活化ポリオワクチンの第一相試験として、健康成人男性に接種し、臨床試験として安全性と有効性が確認された事が報告された。

東京都内の小学 1 年から高校 1 年までの日本脳炎の抗体保有状況からワクチン未接種者にも抗体陽性者が存在し、その陽性率が年とともに上昇する事から、顕性発生に無いものの不顕性感染が明らかに成立している事が示された。その他、風疹ウイルスに対する免疫能の検討、暴露後狂犬病ワクチン接種者の検討(第 7 報)などの検討がなされた。

D. 考察

乳児麻疹の割合の増加、SVF 例の増加などに対処するため、米国のような麻疹ワクチン 2 回接種法が考えられるが、その導入の是非を考える上で、primary vaccine

failure(PVF)を防ぐため、乳児の麻疹中和抗体(移行抗体)の消長、つまり、乳児が麻疹感受性となる月齢について詳細に検討する必要がある。一方、実際の乳児麻疹の割合、実数が増加しているのか、あるいはSVF例が増加しているのかなど、現在の麻疹流行の実態を全国的なレベルで把握する必要がある。過去3年間に渡る北海道内の麻疹流行の解析では乳児麻疹は全体の18.0%で若干の増加傾向が認められた。乳児麻疹全体の中で9ヶ月以降の児が占める割合が66.7%と高くなっており、この時期の乳児における麻疹感受性者の増加が推察された。このことから、接種開始時期を9-10ヶ月と下げることが一案として考えられるが、この検討ためには多くの乳児における麻疹中和抗体(移行抗体)の消長を明らかにしていく必要がある。しかし、ワクチン接種が可能となる1歳以降の麻疹患者452例のうちワクチン未接種者が430例(95.1%)と大部分を占めていたことから、現行の制度化では、まず接種率向上が個人防衛、更に流行の阻止の面から急務である事が再認識された。また、やはり川崎市における乳児麻疹の罹患調査で、22.3%と増加傾向が報告された。これに加えて、高知県における臍帯血中の麻疹移行抗体の近年における減少も報告された。

インフルエンザA型による重篤な脳炎・脳症例のまとめとして、4歳児以下の乳幼児が多数を占める事が示された。8都道府県のまとめでは昨シーズン34名の死亡例が報告され、小児の人口比で考えると、昨シーズン、全国では約100例のインフルエンザに関連した脳炎・脳症による死亡例があったと推定されたが、この致命率は約

20%と推定され、従って死亡数から逆算した小児の急性脳炎・脳症の全体像がかなり多い者と考えられる。HSEにより死亡した2歳女児の剖検例が報告されたが、病態解明に向けた更なる進展が期待される。

インフルエンザワクチンに関しては2歳以下の乳幼児に対しても有用であるとする報告、また、成人においては1回のワクチン接種で有効とする報告がなされたことから、今後乳幼児のインフルエンザワクチン接種に対し、効果的で安全な接種方法についての更なる検討が必要と考えられる。

国産の不活化ポリオワクチンの開発は、当初は不活化ポリオワクチンと弱毒ポリオワクチンを併用し、いずれは不活化ポリオワクチンのみとしてポリオウイルス自体を根絶することを念頭としたものであり、今後の第2相臨床試験の成績が待たれる。

E. 結論

麻疹撲滅のためには、まず現行の予防接種率の向上が第一と考えられた。乳児麻疹を防ぐための接種開始年齢の引き下げ、2回接種法の導入などについては更に検討が必要である。インフルエンザ脳炎・脳症の発症機序、病態の解明が待たれるとともに、その発症阻止に向けたワクチン戦略の再検討が早急に必要と考えられる。

近年の麻疹罹患状況に関する調査

——麻疹ワクチンの2回接種の必要性の検討——

集計解析担当

千葉峻三、堤 裕幸、大崎雅也（札幌医科大学小児科）

麻疹流行状況調査協力機関

武内可尚（川崎市立川崎病院小児科）、森島恒雄（名古屋大学医学部保健学科）

青森県立病院小児科、旭川日赤病院、岩見沢市立病院、浦河日赤病院、NTT札幌病院、

小樽協会病院、釧路市立病院、札幌東徳州会病院、社会保険総合病院、砂川市立病院、

滝川市立病院、苫小牧市立病院、道立江差病院、室蘭市立病院、芽室町立病院、

函館市立病院、山中たつる小児科（札幌市）、留萌市立病院、わたや小児科（札幌市）

【研究の目的・背景】

昨年、我々は麻疹予防接種の普及に伴う麻疹流行の減少により、自然麻疹罹患歴のある母親においても、その後の自然麻疹曝露によるブースター効果の機会の減少により、児へ賦与される移行抗体に減衰が生じ、その結果、児の移行抗体が1歳以前の早期に枯渇してしまうことを報告した^{1,2}。さらにワクチンによって免疫を得た母親からの移行抗体が、自然麻疹に比較して低値であることが報告されているが、1978年に麻疹定期接種導入以来20年が経過し、ワクチン世代の女性が母親の中に散見されるようになってきている現在、1歳以下の乳児における麻疹感受性者の増加が懸念される^{3,4,5}。

今のところ、乳児麻疹の明らかな増加は観察されていないが、麻疹流行に1歳未満児が占める割合が23.2-50%との報告も最近見られるようになってきた^{6,7,8}。これに対する対策の一つとして1歳以前にワクチン接種を早め、一部に発生すると思われる移行抗体の干渉によるprimary vaccine failureの回避目的で後に再接種を加える2回接種法の導入が考えられる。その検討にあたっては近年の麻疹流行の実態を全国的な規模で把握する必要があるが、まとまった報告例は多くなく現時点ではその可否の判断が難しい⁹。

そこで我々は、2回接種法の導入の可否を検討するため、まずvaccine failure症例も含めた近年の麻疹流行の実態を明らかとすることを目的とした。

【調査表】

表1に示した調査票を用い、17施設に対しアンケート調査を施行した。今回の後方視的調査では、過去3年以内の麻疹症例についてカルテでの記載で分かる範囲とした。

表1 アンケート調査票

No.	ID	名前	発症年月日	年齢	母親の年齢	母親のワクチン接種	患児のワクチン接種	患児のワクチン株	ワクチン接種からの間隔	Koplik斑の有無	最高体温	合併症	抗体価	抗体価採取時期(発疹出現後日数)	備考
						有・無	有・無			有・無					

【結果】

麻疹患者報告機関数は12、報告例数は釧路市立病院125例、滝川市立病院113例、苫小牧市立病院66例、浦河日赤病院65例、山中たつる小児科（札幌市）48例、留萌市立病院42例、岩見沢市立病院33例、わたや小児科（札幌市）27例、小樽協会病院14例、八雲総合病院8例、川崎市立川崎病院6例、青森県立中央病院4例であり、合計551例の麻疹症例が報告された。

全体の罹患年齢・母親年齢・ワクチン接種の有無を表2に示す。

表2 麻疹患者数とワクチン接種者数（全体）

年齢	例数	母親年齢	ワクチン接種
2週間	1	32	
1カ月	2	20（判明1例）	
2カ月			
3カ月	4	22（判明1例）	乳児（12ヶ月未満）麻疹患者数
4カ月	2	31（判明2例）	
5カ月	2	25.5（判明3例）	99例（18.0%）
6カ月	2		1-4歳麻疹患者数 286例（51.9%）
7カ月	9	28.5（判明6例）	
8カ月	11	28.3（判明8例）	10歳以上麻疹患者数 79例（14.3%）
9カ月	19	30.5（判明11例）	
10カ月	14	31.5（判明6例）	
11カ月	33	29.2（判明12例）	
1歳	119	（母親年齢は 1歳以上略）	2
2歳	72		2
3歳	47		1
4歳	48		2
5歳	23		2
6歳	21		1
7歳	19		
8歳	10		
9歳	14		1
10歳	18		4
11歳	8		
12歳	8		1
13歳	21		3
14歳	13		1
15歳以上	11		
合計	551		20（3.6%）

ワクチン接種者はワクチン接種後経過期間が3週間以内のワクチンが間に合わなかったと考えられる10例を除く。

12ヶ月未満の乳児麻疹の割合は、全体で99例（18.0%）であったが、釧路で25.6%（32/125）、札幌（山中たつる小児科）で22.9%（11/48）、小樽21.4%（3/14）と20%を越える施設が存在した。乳児麻疹のうち9カ月以降の麻疹が66例（66.7%）と過半数を占めていた。乳児麻疹の母親の年齢は一部しか判明しなかったが月齢による差はなかった。母親のワクチン歴についての確認はほとんどできなかった。

年齢構成では、1歳台が最も多く119例（21.6%）を占めた。また、ほとんどの地区で流行に4歳未満の乳幼児が占める割合が高く、全体で52.1%を占めた。一方、10歳以上の占める割合が、岩見沢で45.5%（15/33）、小樽で21.4%（3/14）、滝川で18.6%（21/113）と高い地域も存在した。最も患者数の多かった1歳台の月齢毎の例数を示す（表3）。1歳0カ月児が22例と最も多かったが、他のすべての月齢においてはある程度の発生は見られており一定の傾向はなかった。

麻疹患者におけるワクチン接種者の総数は30例であった。臨床経過等が明らかとなった項目のみ表4に示す。ワクチン接種からの経過期間が3週間以内であったものが10例含まれている。これらワクチンが間に合わなかったと考えられる10例を除けば、vaccine failureの総数は20例（3.6%）であった。滝川市ではvaccine failureの占める割合が、接種後経過期間の短かった3例を除き、12例（10.6%）と多かったが、その他の地域は4%以下であった。ワクチン接種からの経過期間・ワクチン株・臨床症状・抗体反応などの詳細な検討は出来なかった。

表3 1歳麻疹患者月齢分布

月例	例数	ワクチン接種
1歳0カ月	22	
1カ月	7	
2カ月	10	
3カ月	8	
4カ月	7	
5カ月	10	
6カ月	8	
7カ月	16	
8カ月	8	
9カ月	12	2
10カ月	7	
11カ月	4	
	119	2

表4 ワクチン接種者の臨床症状

滝川市立病院

No.	Age	接種後経過期間	臨床症状		採血（発疹出現後日数）	麻疹抗体		患児のワクチン株
			最高体温	コプリック斑		IgG (ELISA)	IgM (ELISA)	
1	1y7m	7日	39.4	+				
2	1y8m	17日	39.4	-	5	52.8	7.65	
3	1y9m	6カ月	38	-	4	128	6.31	
4	1y9m	3カ月		+				チバ1-15
5	2	1年7カ月	39.5	-	5	128	7.71	
6	2	2カ月	36.7	-	1	128	9.1	
7	3	18日	38.4	+				
8	4	3年	39.6	+	6	2.0<	5.71	
9	5	2年以上	38.5	+	2	2.0<	3.96	
10	6		39.6	+				
11	10		39.9	+				
12	10			+				
13	13	6年以上	39.5	+	4	2.0<	6.47	
14	13	2年以上	38.8	+	4	12.2	-	
15	14	10年以上	39.6	+	3	3.1	4.73	

釧路市立病院

No.	Age	接種後 経過期間	臨床症状		採血（発疹 出現後日数）	麻疹抗体		患児の ワクチン 株
			最高 体温	コプリ ック斑		IgG (ELISA)	IgM (ELISA)	
1	2y0m	7日間	38.0	-				
2	3Y5m		40					
3	5y3m		39.5	+				
4	10y4m		40	+				
5	12y5m		39.2					

山中たつる小児科

1	2y7m	7日間	39	+				
2	4y6m		39	-		11.3	11.4	MMR

岩見沢市立病院

1	10y3m		37.8	-				
---	-------	--	------	---	--	--	--	--

苫小牧市立病院

1	9y8m		39.2	+				
2	13y0m	12年	39.7					

留萌市立病院

1	1y2m	9日間	40	+				
2	1y7m	12日間	39					

浦河日赤病院

								患児のワクチン株
1	1y4m	7日間	40.4	-				シュワルツタケダ
2	4y4m	2日間	39	+				シュワルツタケダ
3	1Y10m	10日間	39.8	+				シュワルツタケダ

【考 察】

今回施行した麻疹流行状況の後方視的調査では乳児麻疹が全体で18%を占めていた。これは麻疹ワクチンが定期接種となった1978年当時の乳児麻疹の割合が5.6%であったのに比較して著しく多い¹⁰。1980年代の始めの全国統計ですでに乳児麻疹の割合が12%台と増加しているが、この原因として定期接種の導入による麻疹流行の減少による母親から児へ賦与される移行抗体が減少していることが考えられる^{1,2,11}。平成10年度43週現在の感染症サーベイランス情報では12カ月未満の乳児麻疹の割合が14.8%（1287/8723）であったが、1990年代に入ってよりは一流行における乳児麻疹の割合が20%を越える報告が散見されている。今回の調査でも乳児麻疹の割合が18.0%であり、そろそろ現行のスケジュールの変更を見直す時期にきていると考えられた。今回の調査では、乳児麻疹で、死亡例や脳炎などの合併症はなかったが、6カ月以降の乳児の死亡率・合併症の率が高いことが報告されていることから、この乳児麻疹の対策は重要な課題と考えられる^{12,13}。その対策として、まず現行の麻疹定期接種開始を、1歳以下に引き下げることが考えられる。今回の調査において、乳児麻疹全体の中で9ヶ月以降の児が占める割合が66.7%と高くなっており、この時期の乳児における麻疹感受性者の増加が推察されるが、このことは、昨年の本研究会で我々が示したデータ、つまり、10-12ヶ月児の麻疹中和

抗体陽性者が14.7%に過ぎなかった事と符号している。これらより、接種開始時期を9-10ヶ月とすることが一案として考えられるが、適当な時期の設定に際しては、さらに多くの乳児における麻疹中和抗体（移行抗体）の消長を詳細に検討する必要がある。

しかし今回で調査で明らかとなった最大の問題は、ワクチン可能な1歳以上452例の麻疹患者のうちワクチン未接種者が430例（95.1%）と大部分を占めていたことである。よって当面は以前より指摘されてきたワクチン接種率の向上、つまり現行の制度で麻疹ワクチン接種が可能となる1歳過ぎには速やかに麻疹ワクチンを受けるよう指導・啓蒙することが、個人防衛、更に流行阻止の面からも急務であると考えられた。

2回接種法の導入に関しては、接種を早めた場合、その一部に発生すると思われる残存する移行抗体の干渉によるprimary vaccine failureの回避目的で後に再接種を加える方法、あるいはsecondary vaccine failureの対策として数歳以降の児に追加接種を行う方法などがあるが、いずれにしても接種率が向上した後の問題と思われた。

しかし現時点における2回接種の導入は、接種の啓蒙および接種もれの防止となり、日本の低い予防接種率を欧米の接種率に近づける効果はあると考えられる。

【文 献】

1. 千葉峻三、堤 裕幸、大崎雅也、国谷良紀、阿部敏明、中山哲夫、武内可尚、出口雅経. 麻疹流行減少の移行抗体に及ぼす影響について. 予防接種研究班報告書, 平成10年3月(1998), pg82-86.
2. Ohsaki M, Tsutsumi H, Takeuchi R, Kuniya Y, Chiba S. Reduced passive measles immunity in infants of mothers who have not passed measles outbreaks. *Scand J Inf. Dis.* 1999 (in press).
3. Lennon JL, Black FL. Maternally derived measles immunity in era of vaccine-protected mothers. *J Pediatr* 1986; 108: 671-676.
4. Pabst HF, Spady DW, Marusyk RG, Carson MM, Chui LW, Joffres MR, Grimsrud KM. Reduced measles immunity in infants in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 525-9.
5. Maldonado YA, Lawrence EC, DeHovitz R, Hartzell H, Albrecht P. Early loss of passive measles antibody in infants of measles with vaccine-induced immunity. *Pediatr* 1995 ; 3 : 447-450.
6. 野田雅博、徳本静代、妹尾正登、高尾信一、岡崎富男. 麻疹ウイルスの血清疫学的研究. *臨床とウイルス*22 : 284-288, 1994.
7. 小川説子、梅津征夫、綿谷靖彦、鎌田 誠、千葉峻三. 乳幼児の麻疹ワクチン接種率と麻疹罹患年齢. *小児科臨床*12 : 2459-2464, 1993.
8. 鳥谷部真一、内山 聖. 平成9年に新潟市内でみられた麻疹の流行について. 予防接種研究班報告書, 平成10年3月(1998), pg91-94.
9. Centers for Disease Control. Measles Prevention : recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 38:11-14,1989.
10. 平山宗宏他. 麻疹罹患に関する実態調査成績-麻疹ワクチン接種適齢時期を考えるために-. *臨床とウイルス*1978;6:12-17.
11. 浦野 隆、中山哲夫、中川正治、佐々木繁子. 1984年の麻疹流行と疫学. *臨床とウイルス*1985;13:306-311.
12. Barkin RM. Measles Mortality : A retrospective look at a the vaccine era. *Am J Epidemiol* 102:341-349,1975.
13. Atkinson WL, Markowitz LE. Measles and Measles Vaccine. *Sem Pediatr Infect Dis* 2:100-107,1991.

愛知県における麻疹と麻疹ワクチンに関する調査

愛知県医師会、名古屋大学医学部、
愛知県衛生部、名古屋市衛生局
(報告者：磯村思无)

【目的】

最近の麻疹の罹患状況と現行麻疹ワクチンの臨床的有効性評価。

【対象と方法】

最近13年間に愛知県下25病院を受診した麻疹患者1,861名とその同居同胞を調査対象とした。診療記録と家族による家調内統発状況の記載を元に必要に応じて電話などによる確認調査を実施できるよう設定した。統発例は同居者で発端者発病後1週～1ヵ月に発病したものとし医師が麻疹と確認するよう努めた。

【結果と考察】

最近の麻疹罹患状況を平成9年度(表1)と、昭和60年～平成8年度(表2)で比較。ワクチンの有効性については平成9年度の結果を表3に、昭和60年～平成8年度を表4に示した。①麻疹罹患年齢は1歳前後と比較的年長児に集中。②高熱、下痢、脱水による入院が年少児で目立つが、年長児でも要入院例が多い。③感染源として医療機関における患者との接触によるものが多い(表5)。④これらの患者の家族内接触者で生後6ヵ月以上の児を対象に調査した結果ワクチンの有効率は非常に高かった。以上、いずれも前回報告までの状況と変化はなかった。

表1。麻疹罹患年齢とワクチン接種歴、重症度-(1)平成9年度

年 齢*	-11月	1歳	2歳	3-5歳	≥6歳	合計
患者数	58	91	42	42	49	282
(全患者に対する%)	(21%)	(32%)	(15%)	(15%)	(17%)	(100%)
うちワクチン歴あり	0	0	2	2	9	13
うち重症・入院	14	51	19	15	27	126
(入院/各年齢患者数)	(24%)	(56%)	(45%)	(36%)	(55%)	(45%)

*最年少の患児は生後1ヵ月であった。成人例が2例あった。

表2。麻疹罹患年齢とワクチン接種歴、重症度-(2)昭和60年～平成8年度

年 齢*	-11月	1歳	2歳	3-5歳	≥6歳	合計
患者数	258	719	218	260	224	1679
うちワクチン歴あり	0	4 ⁽⁴⁾	6 ⁽²⁾	13	27	50
うち重症・入院	50	125	36	29	32	277

*最年少の患児は生後4ヵ月であった。()：うち接種直後の発病人数。

表3。ワクチン有効性：平成9年度罹患者の同胞203名の家庭内接触後の罹患状況

年齢・既往歴	同居同胞の麻疹罹患後の		感染機会後の 発病率
	発病あり	発病なし	
生後6か月未満	0	3	0/3 (0%)
生後6か月以上			
麻疹罹患歴あり	0	23	0/23 (0%)
ワクチン歴あり	2	57	2/59 (3.4%)
未接種・未罹患	109	9	109/118 (92.4%)

$$\diamond \text{ワクチン有効率} = \left(1 - \frac{\text{接種者の発病率}}{\text{非接種者の発病率}}\right) \times 100 = 96.3\%$$

表4。昭和60～平成8年度発病者の同胞1,238名の家庭内接触後の罹患状況

年齢・既往歴	同居同胞の麻疹罹患後の		感染機会後の 発病率
	発病あり	発病なし	
生後6か月未満	0	38	0/38 (0%)
生後6か月以上			
麻疹罹患歴あり	0	116	0/116 (0%)
ワクチン歴あり	19	796	19/871 (2.2%)
未接種・未罹患	282	24	282/306 (92.2%)
未接種・γ-GI	4	5	4/9 (44.4%)

$$\diamond \text{ワクチン有効率} = \left(1 - \frac{\text{接種者の発病率}}{\text{非接種者の発病率}}\right) \times 100 = 97.6\%$$

表5。平成9年度愛知県麻疹調査：年齢別感染源

年齢	≤11月	1歳	2歳	3-5歳	≥6歳
例数	58名	91名	41名	40名	49名
兄弟	7%	7%	7%	10%	16%
室内の友人	0%	2%	2%	5%	2%
幼稚園保育園	2%	1%	5%	10%	0%
小学校	0%	0%	0%	0%	6%
近所で流行	7%	4%	10%	3%	6%
不明	64%	68%	54%	70%	49%
その他	21%	18%	22%	3%	20%

記載なし、の例をのぞく

乳児の麻疹

武内可尚、長 秀男、安倍 隆、山下行雄
中尾 歩、麻生泰二、中井千晶（川崎市立川崎病院小児科）
多田 有希（川崎市健康福祉局疾病対策課）
池田 宏（川崎市医師会保育園医部会）

はじめに

各種予防接種の個別接種化が定着する中で接種率の低下が改めて懸念されている（予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究、報告書、平成9年3月、390～391頁、武内可尚）。我々も平成8年度の川崎市の2保健所管内の1歳6ヶ月検診時の記録から、麻疹ワクチンの接種率を調べたが、約70%の接種率であった（第101回、日本小児科学会、中尾 歩発表。平成10年5月15～16日、鳥取）。

麻疹は、現在も昔もわが国では、1歳児が最も多く罹患する事には変わらない。したがって麻疹ワクチンの至適接種年齢は、1、2歳とされている。実際は、1歳の誕生日を迎えたら即接種する事が望ましい。1997年に千葉らが行ったわが国の乳児の麻疹ウイルスに対する中和抗体保有状況の調査によれば、生後6ヶ月で測定可能レベルの中和抗体を保有していたのはほぼ半数にすぎなかった。既にワクチン世代の母親女性になったこと、自然麻疹の減少によりブースターがかかり難くなったことから、経胎盤性に乳児に移行する中和抗体の絶対量が少なく乳児麻疹の増加および一層の低月齢かが進むのではないかと示唆される成績であった。

川崎市での調査

1) 川崎市における1997年、1998年の感染症サーベイランスによる麻疹の発生状況。

表1に示したように、川崎市では1998年後半から麻疹の流行が認められ、乳児が23%も罹患した。

2) 川崎市保育園児の麻疹罹患調査(1985年5月)。

表2に、1985年5月川崎市108の保育園に通う1万名の園児の保護者に対しアンケートした時の成績である。今から15年前でも既に生後8ヶ月から1歳児並みの麻疹罹患が認められていて、乳児麻疹の割合が22%と高率であった。

考按

アメリカでは麻疹ワクチンの徹底により、自然麻疹そのものが激減した。しかし免疫圧力からか未罹患患者やワクチン免疫の減衰によると思われる青年層やワクチン前の乳児の麻疹が目立つようになったといわれている。至適年齢での麻疹ワクチンの接種率を高める努力は一層強化されなければならないが、数年毎に繰り返される麻疹流行時の対策として乳児へのワクチン接種や、年長児への追加接種について、具体的に考慮すべき時に来ていると思われる。わが国でも麻疹の撲滅戦略を立てなければならない。

表1 川崎市麻疹様疾患サーベイランス集計

平成9年(1997)

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	合計	%
全体	1	1	3	18	5	3	1	1	2	1	1	2	39	100
0歳	0	0	1	5	1	0	0	0	0	0	0	0	7	18
1歳	1	1	2	10	1	1	0	0	1	0	1	0	18	46

平成10年(1998)

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	合計	%
全体	6	2	2	12	13	9	25	26	16	54	127	52	344	100
0歳	0	1	1	4	0	1	8	3	2	14	35	11	80	23
1歳	1	0	0	4	5	3	9	13	7	20	44	21	127	37

(川崎市健康福祉局疾病対策課の資料による)

表2 川崎市保育園児の麻疹罹患調査(1985年5月)

年齢	月齢	例数	合計	%		
0	3	3	272	22.3		
	4	3				
	5	10				
	6	18				
	7	27				
	8	50				
	9	53				
	10	52				
	11	56				
	1	571			571	46.9
	2	200			200	16.4
3	96	96	7.9			
4	45	45	3.7			
5	4	4	0.3			
6	0	0	0.0			
不明	30	30	2.5			
合計		1218	1218	100.0		

前橋市内にある中学校における麻疹風疹抗体の保有状況に関する調査報告

中田益允・大川秀明・嵯峨六雄・首村紀夫・戸所正雄
 藤永 隆・中嶋茂樹・栗林俊夫・八木秀明（前橋市医師会）

1995年から続けている調査の第4年目の結果について報告する。

【実施時期】平成10年10月

【対 象】前橋市立第七中学校2年生、男子89名、女子 105名、計 194名。

（毎年、同じ中学校の2年生を対象として、風疹定期接種前の抗体検査実施時に、保護者の同意を得て、風疹と同時に麻疹の抗体検査を実施した）

【方 法】(1)抗体検査は IgG-EIA法（デンカ生研）により、測定はSRL(株)に依頼した。(2)アンケートは、予防接種の有無、接種年月日、罹患の有無、罹患年月日、受診医療機関につき記入してもらった。

【抗体検査実施率とアンケート回収率】

抗体検査を受けた者（率）は、男子86名（96.6%）、女子 102名（97.1%）、計 188名（96.9%）、アンケートを提出した者（率）は、男子87名（97.8%）、女子 105名（100%）、計 192名（99.0%）であった。

抗体検査を受けかつアンケートを提出した者（率）は、男子85名（95.5%）、女子 102名（97.1%）、計 187名（96.4%）であった。

【抗体価判定結果】

抗体検査を受けかつアンケートを提出した者の抗体価判定結果を下表に示す。抗体価判定基準は、麻疹風疹ともに IgG-EIA価<2を陰性、2～<4を疑陽性、4<を陽性とした。

〔表1〕抗体価判定結果（%）

性 別	対象者 数	麻 疹			風 疹		
		陰 性	疑陽性	陽 性	陰 性	疑陽性	陽 性
男 子	85 (100)	7 (8.2)	10 (11.8)	68 (80.0)	22 (25.9)	1 (1.2)	62 (72.9)
女 子	102 (100)	2 (2.0)	6 (5.9)	94 (92.2)	22 (21.6)	0 (0)	80 (78.4)
計	187 (100)	9 (4.8)	16 (8.6)	162 (86.6)	44 (23.5)	1 (0.5)	142 (75.9)

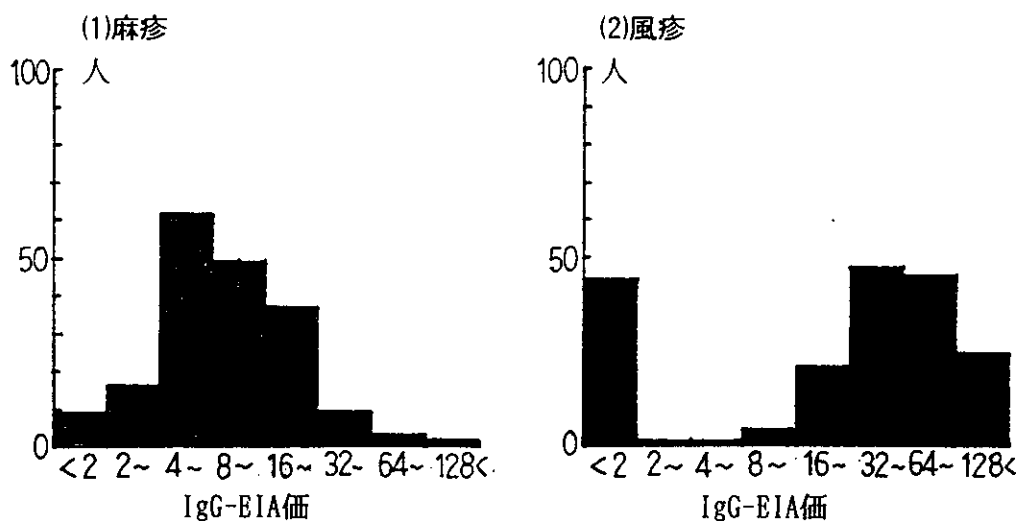
【抗体価分布】

〔表1〕の187名に関する抗体価の分布状況を次頁〔表2〕〔図1〕に示す。4年間を通じて、抗体価分布のパターンに大きな変化はなかった。

〔表 2〕 抗体価分布

抗体価	< 2	2~	4~	8~	16~	32~	64~	128<	計
麻疹	9	16	62	49	37	9	3	2	187 ^人
風疹	44	1	1	4	21	47	45	24	187 ^人

〔図 1〕 抗体価分布図



【抗体価判定とアンケート結果の関係】

抗体価判定結果とアンケートによる予防接種の有無・罹患の有無との関係を〔表 3〕〔表 4〕に示した。

〔表 3〕 麻疹抗体価判定とアンケート結果の関係

アンケート結果			抗体価判定			
			陰性	疑陽性	陽性	計
麻	接種済	罹患せず	7 (3.7)	16 (8.6)	155 (82.9)	178 (95.2)
		罹患した	0 (0)	0 (0)	5 (2.7)	5 (2.7)
疹	未接種	罹患した	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		罹患せず	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	4 (2.1)
計			9 (4.8)	16 (8.6)	162 (86.6)	187 (100)

〔表4〕風疹抗体価判定とアンケート結果の関係

アンケート結果			抗体価判定			
			陰性	疑陽性	陽性	計
風	接種済	罹患せず	2 (1.1)	1 (0.6)	11 (6.1)	14 (7.8)
		罹患した	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)
疹	未接種	罹患した	3 (1.7)	0 (0)	85 (47.2)	88 (48.9)
		罹患せず	38 (21.1)	0 (0)	39 (21.7)	77 (42.8)
計			43 (23.9)	1 (0.6)	136 (75.6)	180 (100)

〔注〕アンケートで接種・罹患の有無不明とした者は除いた。

【考察的事項】

(1)昨年度の当研究班総会資料と今回の調査資料をもとに、過去4年間の麻疹・風疹抗体陽性率の推移をみると〔表5〕のとおりである。

〔表5〕年度別麻疹・風疹抗体陽性率(%)

年度	1995	1996	1997	1998
麻疹	86.1	88.3	82.2	86.6
風疹	85.2	83.2	76.5	75.9

平均陽性率は、麻疹は85.8%でほぼ一定であった。

風疹は80.2%であったが、1996年と97年を境にして平均陽性率は84.2%から76.2%へと8%低下した。原因としては、1983～85年生まれの小児は、1987年の比較的大きな風疹流行期にはまだ2～4歳であり、保育所幼稚園等の集団生活を営む率の少ない時期に相当していたからではないかと考えられる。

(2)麻疹・風疹ワクチン接種率と接種を受けた者の罹患率の推移は次頁〔表6〕のごとくである。

麻疹ワクチンの平均接種率は95.1%、接種を受けた者の平均罹患率は4.3%であった。

風疹ワクチンの接種率は上昇の傾向がみられたが、平均接種率は5.8%と低率であった。接種を受けた者の罹患率は0～45.5%と大きなばらつきがみられたが、接種者の例数も少ないし、また病気の性質上、この種のアンケートは必ずしも正しく実態を反映していないと考えられる。

〔表6〕 麻疹・風疹ワクチン接種率と接種を受けた者の罹患率（％）

麻疹 ワクチン	年度 (対象者数)	1995 (350)	1996 (253)	1997 (225)	1998 (187)
	接種率	91.4	94.0	92.9	97.9
	接種者罹患率	2.2	5.9	6.2	2.8

風疹 ワクチン	年度 (対象者数)	1995 (313)	1996 (250)	1997 (219)	1998 (180)
	接種率	4.1	4.4	6.4	8.4
	接種者罹患率	15.3	45.5	0	6.7

(3)今年1～2月、偶然、この中学校の3年生の隣接する3クラスで、男女合わせて8人の麻疹患者が発生した。初発患者は欠席開始日1月25日で7日間欠席した。二人目以降の患者の欠席開始日(欠席日数)は②2月4日(11日)、③10日(8日)、④⑤12日(9日と12日)、⑥15日(8日)、⑦16日(3日)、⑧17日(5日)であった。初発例は、昭和59年に予防接種を受けていたが前年度の抗体価は陰性、②例は予防接種歴無く抗体価陰性、⑥例はアンケートによれば既罹患者であったが抗体価陰性。その他の5例は、すべて昭和59～62年の間に予防接種を受けていたが、抗体価陰性者3名、疑陽性者2名であった。

以上の事実は、この中学校の麻疹免疫保有状況では麻疹の流行を阻止できないこと、また、抗体価疑陽性者(③⑦例)は感染を防げないことを示している。

最近、MMWR (January 8, 1999/ Vol. 47/ Nos 51 & 52, p. 1109-1111)にアラスカで発生した似たような流行事例の報告があった。流行ウイルスは、4歳の日本人小児によってもたらされた。高校生2186名のうち一度も麻疹予防接種を受けたことがない者は1名という高接種率集団で、49%を占める1回しか接種していない者の間で、17名の患者が連続伝播して発生したという。

麻疹ワクチン1回接種で麻疹絶滅は難しい。

(4)風疹ワクチンについては、前橋市では抗体検査実施後、陰性者・疑陽性者並びに抗体検査を受けなかった者に対してワクチン接種を行っている。

乳幼児期に風疹ワクチン接種を受けた小児が中学生年齢に達する2004年以降、風疹免疫保有状況がどうなるかに大きな関心を抱いているが、麻疹の場合よりも成績がよいとは考えにくい。MR二種混合ワクチン2回接種を希望する理由である。

第七中学校の保護者・職員、市教育委員会保健給食課、市役所保健予防課の皆さんのご協力に感謝します。

臍帯血中麻疹抗体価の時代別変化

友田 隆士、倉繁 隆信（高知医科大学小児科）

【目的】

昨年の本会議で、同年代（19才～23才）の成人の麻疹抗体保有率および、抗体価が時代毎に減少傾向にあることを報告した。

これは、ワクチンの普及により自然感染が減少し、自然の追加免疫が減少したためと考えられた。

出産適齢期の成人の保有抗体価の低下が、移行抗体の減少を招くことは容易に想像できる。

今回は、このことを確かめる目的で、時代別に臍帯血中の麻疹抗体価の比較検討を行った。

【方法】

高知県という限られた地域内で、1984-85年、1990-92年、1997-99年に採取し、-80℃で保存した臍帯血血清について血清HI抗体、麻疹ウイルスIgG（EIA法）を測定した。

【結果】

HI抗体価を、<8から128<の6段階に分けて、年代別に臍帯血中の麻疹抗体価を比較した。

図1に示すように約15年前（1984-85年）約8年前（1990-91年）に較べて、現在（1997-99年）の臍帯血中麻疹HI抗体価が8倍以下である割合が増加しており、逆に64倍以上の割合が減少していた。この結果は、昨年報告した時代別成人（19～23才）の抗体保有状況と良く相関していた。

抗体価の絶対量を麻疹IgG抗体価で比較したところ、15年前と8年前には有意差がなかったものの、15年前と現在、8年前と現在では有意に低値であった。

【考察】

抗原との接触がない状態では、抗体価は徐々に減衰していくと考えられる。昨年報告したように、同年代成人の保有する麻疹抗体価は時代とともに減少傾向にあり、社会における麻疹の流行の減少を反映していると考えられた。臍帯血清は当然出産適齢期の成人の抗体価と相関していると考えられるが、今回の結果はそれを証明するものであった。

麻疹ワクチンの普及は、麻疹の流行を抑制し、自然の追加免疫の機会を減少させると考えられ、それに伴い、成人の抗体価の減少ひいては移行抗体の減少をもたらし、1才以前に麻疹抗体が感染防御レベル以下になる危険も考えられる。

今回報告はしなかったが、風疹抗体は、15年前と有意な差は認めなかったがこれは中学女子にワクチン接種が行われていたためと考えられ、幼児期に