

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価/
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 吉川 邦彦 大阪大学医学部皮膚科 教授
研究協力者 浅田 秀夫 大阪大学医学部皮膚科 講師

研究要旨

50歳から70歳の成人高齢者75名の Varicella-zoster virus (VZV) に対する特異的液性免疫と特異的細胞性免疫を調べた。IAHA 法による抗体測定では、75名中74名(1名は非特異凝集のため判定不能)、gpELISA 法では75名全員が抗体陽性であった。VZV 皮内抗原に対する反応は75名中11名(14.7%)が陰性であった。

A. 研究目的

市販水痘ワクチンを成人高齢者に接種しVZVに対する細胞性免疫を賦活化し帯状疱疹の発病特に神経痛の発症予防を目的とする。今回は成人高齢者のVZV免疫状態を把握し水痘ワクチンを接種した。

7%(11/75)は陰性であり、水痘ワクチンに対する同免疫の賦活の必要性を示している。

B. 研究方法

対象は50歳～70歳の75名うち男性56名女性19名、抗体測定用採血とVZV皮内テストを実施後水痘ワクチンを接種した。

E. 結論

成人高齢者ではVZVの液性免疫と細胞性免疫の乖離が認められ細胞性免疫の低下の比率はかなり高い水痘ワクチンを接種しVZV細胞性免疫を賦活し帯状疱疹を防止する考えには合理性がある。

C. 研究結果

IAHA法、gpELISA法測定者全員(14/74)が抗体陽性で抗体価は8倍から128倍に分布し大多数は16～64倍であった。gpELISAでも測定者全員(75/75)陽性で440～11000に分布していた。VZV皮内抗原に対する反応は75名中64名が陽性(+, ++, +++)で11名は陰性(経4mm以下)であった。

F. 健康危険情報

なし

D. 考察

今回の調査で IAHA 法 gpELISA 法とも100%に抗体が認められたことは、これが我が国では殆どが VZV 初感染を小児期に経験し、その後幾度も VZV の再感染を受け抗体が維持されていると考えられる。しかしながら VZV 細胞性免疫は14.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

検査成績報告書

	イニシャル	性	年齢	水痘抗体価				皮内反応 (mm)		備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定	ST 24h	ST 48h	
1	T.I	M	50	32	+	4400	+	21x23.8	19x18	
2	T.K	M	50	32	+	2400	+	26.5x23.5	15x9.7	
3	H.T	F	50	32	+	5200	+	13x14	10x10	
4	H.O	F	50	32	+	2500	+	9.5x9.5	9.6x9.5	
5	T.A	M	50	32	+	1700	+	20x18.5	13x10	
6	E.O	M	51	128	+	8300	+	15.5x13.5	13x10	
7	K.N	F	51	64	+	6300	+	4x4	22x20	
8	S.Y	M	52	32	+	1700	+	16.5x17.7	6x6	
9	H.N	M	52	64	+	6000	+	2x3	9x11	
10	T.O	M	52	64	+	9500	+	12x10	15x15	
11	N.M	M	52	32	+	2300	+	4x4	5x5	
12	S.T	M	52	64	+	3700	+	28.5x21.1	8x10	
13	S.Y	F	52	64	+	6600	+	8.9x9.3	1x1.2	
14	K.S	M	52	32	+	4100	+	4x4	0x0	
15	S.O	M	52	32	+	4300	+	3x3	3x3	
16	M.A	M	53	128	+	10000	+	12.7x14.1	13x15	
17	M.I	M	53	64	+	4000	+	27.6x22.5	44x33	
18	R.N	M	53	128	+	3600	+	19.2x15.8	20x18	
19	T.I	M	53	64	+	4900	+	20x18	25x20	9x10(72h)
20	O.S	M	53	16	+	1400	+	8x8.3	7.5x8	
21	E.I	M	53	64	+	6900	+	23.5x17.1	25x22	
22	Y.T	M	53	32	+	4000	+	11x9.5	20x15	
23	H.M	M	54	64	+	6500	+	15.8x17	15x17	
24	T.H	M	55	256	+	28000	+	30.6x25.4	28.3x26.5	
25	H.G	M	56	64	+	5500	+	12x9	13x9	
26	Y.I	M	56	128	+	6700	+	12x15	8x10	
27	S.F	M	56	32	+	2200	+			

	イニシャル	性	年齢	水痘抗体価				皮内反応 (mm)		備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定	ST 24h	ST 48h	
28	H.O	M	56	64	+	4300	+	18x16	24x23	
29	I.O	M	56	64	+	4100	+	19.5x21.5	15x10	
30	K.O	M	57	64	+	4300	+	14.2x13.6	11x8	
31	O.T	M	57	64	+	6800	+	16x13	15x13	
32	K.G	M	57	64	+	5500	+	12x12	12x12	
33	M.S	M	56	32	+	2500	+	11x12	10x10	
34	S.O	M	58	32	+	2800	+	11.7x10.6	12x11	
35	F.S	M	58	16	+	2100	+	10.1x9	10x10	
36	K.T	M	58	64	+	5200	+	20x28.5	30.7x20.1	
37	K.I	M	64	*	/	7700	+	5x5	5x5	非特異凝集反応のため、判定不可
38	M.I	M	64	64	+	7000	+	10.5x9.5	6x7	
39	H.A	F	51	8	+	750	+	13x19.7	24.6x18.1	
40	M.K	F	51	32	+	5800	+	2.4x2.5	11x9	
41	E.O	F	51	64	+	4800	+	18.5x20	28x30	
42	H.M	F	51	16	+	1000	+	8x7	15.8x19.2	
43	I.K	F	51	32	+	4500	+	16x13	29.5x34.4	
44	Y.M	F	52	32	+	2500	+	0.8x1.2	19.1x21.5	
45	M.F	F	53	8	+	440	+	18.8x17.6	28x25	
46	H.H	F	54	128	+	9300	+	9.5x10	10x12	
47	M.G	F	56	64	+	3400	+	11.2x14.2	17x21	
48	F.O	F	57	64	+	2500	+	8.5x10	1x1.5	
49	A.T	F	58	8	+	550	+	0x0	1.4x1.0	
50	Y.S	F	59	16	+	600	+	13x16	2.6x2.9	
51	Y.S	F	60	64	+	4100	+	11.4x14.4	1.1x1	
52	H.S	M	54	64	+	5600	+	4x4	4x5	
53	T.Y	M	54	32	+	2200	+	8.2x8.3	8x8.2	
54	T.M	M	54	128	+	4000	+	12.4x15	5x5	
55	T.S	M	54	64	+	4000	+	8.5x8.3	7x7	
56	C.K	M	54	32	+	2800	+	17.2x13.6	13.2x13	

	イニシャル	性	年齢	水痘抗体価				皮内反応 (mm)		備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定	ST 24h	ST 48h	
57	T.I	M	56	32	+	3600	+	0x0	0x0	
58	A.T	M	58	64	+	3800	+	20x25	22x26	
59	T.U	M	56	32	+	2600	+	13.5x16	9x14	
60	N.T	M	57	16	+	700	+	0x0	0x0	
61	N.I	M	57	64	+	8200	+	22x22	15x15	
62	S.I	M	57	64	+	4200	+	/	23x32	
63	K.K	M	58	128	+	11000	+	2.5x4.5	0x0	
64	T.I	M	58	32	+	2000	+	16.3x17	12x16	
65	F.S	M	58	32	+	2500	+	13x11	12x12	
66	M.F	M	58	64	+	4200	+	11.6x12.6	5x5	
67	H.K	M	58	16	+	3000	+	4x4	3x3	
68	N.O	M	58	64	+	2600	+	21.8x18.6	16x15	
69	K.O	M	58	32	+	2100	+	37x27	44x32	
70	M.Y	M	59	64	+	5600	+	15x13	15x13	
71	M.S	F	56	128	+	13000	+	1x1	備考参照	48h後針の跡くらの点
72	F.M	F	57	64	+	7400	+	5.2x5.3	5.2x5.3	
73	S.M	M	62	64	+	5200	+	13.3x12	10x9	
74	I.A	M	63	64	+	4600	+	7x6	7x6	
75	N.M	M	70	128	+	4900	+	8.4x8	8.5x8.3	

厚生省厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究班
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者： 村木 良一 国立霞ヶ浦病院 皮膚科医長

研究要旨

50 代～70 代の成人 11 名に対し水痘皮内抗原をもちいて皮内反応を行い、水痘带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus) に対する細胞性免疫能を調べた。また、同時に血清中の抗体価を測定し、液性免疫能についても調べた。

水痘皮内反応は 11 例中 7 例で陰性、4 例で陽性（うち 1 例は中等度陽性）であり、高齢者の水痘带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫能の低下が認められた。

A. 研究目的

高齢者では带状疱疹に罹患するとしばしば神経痛が持続し、治療に難渋することも少なくない。高齢者に水痘ワクチンを接種する事で、免疫能、特に細胞性免疫能を増強させ、带状疱疹を予防、軽症化しうる。今回、高齢者の水痘带状疱疹ウイルスに対する免疫能を皮内反応および抗体価によって評価し、免疫能低下例、ワクチン接種の適応例につき検討する。

B. 研究方法：

2001 年 3 月の一ヶ月間に国立霞ヶ浦病院皮膚科に通院し、水痘ワクチン接種を希望する成人高齢者に対し、インフォームドコンセントを得て、水痘皮内抗原を接種し、24-48 時間後に判定した。また、同時に水痘ウイルスに対する血清抗体価についても測定した。

C. 研究結果

結果の概要を別表に示す。対象症例は 11 例で年齢は 50 代 2 例、60 代 4 例、70 代 5 例であった。带状疱疹が基礎にある一例は約 5 年前発症し、現在わずかに疼痛があり外来で経過観察中である。

水痘皮内テストは陰性が 7 例、陽性が 4 例（うち中等度陽性 1 例）であった。

水痘抗体価は IAHA 法、gpELISA 法とも全例で陽性であった。皮内テストと抗体価との関連では皮内テスト陰性例のうち 1 例では IAHA が 256 倍と高値を示し、陽性例では 1 例で 128 倍を示したが、他は 32-64 倍であった。また、皮内テストが中等度陽性の一例では抗体価は低値を示した。

D. 考察

自験例では、皮内テスト陰性例が 65% を占め、高齢者では水痘带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫能の低下例が少なくない事が予想された。このような症例では带状疱疹発症の可能性が高いと思われる。

水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗体価と水痘皮内テストの結果との間には明らかな相関性は認められなかったが、水痘皮内反応が中等度陽性を示した例で抗体価の上昇が見られなかった点、水痘に対する細胞性免疫能が必ずしも抗体産生に結びつかない事を示すものと考えられた。

また、帯状疱疹罹患例で疼痛持続例でも皮内テストは陰性であり、帯状疱疹後神経痛の発症と細胞性免疫能の低下の関連を考える上で興味深い所見であり、今後症例の集積を要するとおもわれた。

E. 結論

高齢者における水痘・帯状疱疹ウイルスに対する免疫能を水痘皮内テスト、および抗体価の測定により調べた。水痘皮内テストは約 65% で低下していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

イニシャル	性	年齢	生年月日	カルル子No.	受診日	基礎疾患	皮内テスト (24h)	皮内テスト (48h)	皮内テスト	水痘抗体価 IAHA	水痘抗体価 IgELISA	ワクチン接種	ワクチン後の副反応
OT	F	53	S22.11.29	15-0823-1	13.3.7	皮膚筋炎	4mm	4mm	陰性	256	6500	あり	気分不快ほばばばいたい感じ1週間
SM	F	68	S7.5.22	13-5720-8	13.3.7	高血圧、大腿骨頭壊死、	0mm	1mm	陰性	32	9100	あり	
OM	M	68	S8.2.10	14-5338-4	13.3.13	肺気腫、心内臓下梗塞、帯状疱疹	3mm	3mm	陰性	32	3800	あり	
OH	F	61	S13.4.21	06-7412-4	13.3.13	高血圧、OA	4mm	4mm	陰性	64	5700	あり	
KY	M	75	T13.3.30	07-3906-9	13.3.15	脳梗塞、白内障	3mm	測定せず	陰性	32	4300	あり	
TK	M	76	S10.2.2	17-1507-9	13.3.21	めまい	3mm	3mm	陰性	64	3100	あり	
TS	M	74	S2.2.25	13-3105-1	13.3.21	糖尿病、腎症	5mm	7mm	陽性	64	5500	あり	
SM	M	65	S8.7.15	06-7024-9	13.3.21	急性湿疹、肝障害	5mm	8mm	陽性	128	14000	あり	
TY	M	76	S.2.5.26	13-5754-3	13.3.21	胃潰瘍、肺気腫	3mm	3mm	陰性	32	5400	あり	
SK	M	77	T12.4.20	12-2251-3	13.3.26	急性湿疹、高血圧、白癬	4mm	7mm	陽性	64	3800	あり	
SA	F	56	S20.1.6	15-3821-8	13.3.26	無し	10mm	15mm	中等度陽性	4	460	なし	

検査成績報告書

検体名				水痘抗体価						備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定			
1	T.O	F	53	256	+	6500	+			
2	M.O	M		32	+	3800	+			
3	H.O	F	62	64	+	5700	+			
4	Y.K	M		32	+	4300	+			
5	K.Y	M		64	+	3100	+			
6	S.T	M	74	64	+	5500	+			
7	M.S	M	65	128	+	14000	+			
8	Y.T	M	76	32	+	5400	+			
9	K.S	M	77	64	+	3800	+			
10	S.S	F	56	4	+	460	+			
11	M.U	F		32	+	9100	+			

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者のVZVに対する血清抗体価/
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 比嘉 和夫 福岡大学医学部麻酔科学教授

研究要旨

50歳以上の健康成人12名での水痘皮内抗原に対する皮内反応を検討した。12名の3名は水痘皮内抗原に対して陰性であった。残りの9名は5x5mm以上の反応を示した。12例全例が水痘ワクチンの接種を希望したので、水痘ワクチンを接種した。今後2年間にわたって、水痘・带状疱疹ウイルスに対する抗体価と水痘皮内抗原に対する反応を追跡調査する。

A. 研究目的

50歳以上の健康成人における水痘・带状疱疹ウイルスに対する抗体価と水痘皮内抗原に対する反応とを検討し、希望者には水痘ワクチンを接種し、水痘・带状疱疹ウイルスに対する抗体価の産生と水痘皮内抗原に対する反応の増強を追跡調査する。

抗原に対する反応が消失しており、加齢とともに水痘・带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫の障害が推測される。

B. 研究方法

50歳以上の健康成人で、水痘・带状疱疹ウイルスに対する抗体価と水痘皮内抗原に対する反応を調査し、希望者には水痘ワクチンを接種する。水痘ワクチン接種後の水痘・带状疱疹ウイルスに対する抗体の産生と水痘皮内抗原に対する反応を定期的に追跡調査する。

自発的な研究協力者だけであり、また研究協力者はいつでも今回の研究を拒否できることを確認している。また、個人のプライバシーは完全に保護され、個人が他の研究者に同定されることはない。

E. 結論

50歳以上の健康成人においては25%で水痘皮内抗原に対する反応が低下していた。

C. 研究結果

12名に水痘皮内抗原に対する反応を検討した。3名は水痘皮内抗原に対して陰性であった。残りの9名は5x5mm以上の反応を示した。12例全例が水痘ワクチンの接種を希望したので、水痘ワクチンを接種した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

D. 考察

50歳以上の研究成人において、25%は水痘皮内

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

性別	年齢	24時間	48時間
M	52	15 x 14	25 x 20
F	50	16 x 14	26 x 20
F	55	11 x 11	18 x 13
M	54	20 x 16	34 x 30
F	77	7 x 5	13 x 13
F	64	0 x 0	0 x 0
M	56	5 x 5	8 x 7
M	84	8 x 7	12 x 11
F	82	10 x 10	8 x 8
F	52	2 x 2	0 x 0
F	52	12 x 11	12 x 12
F	58	1 x 1	1 x 1

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 岩崎 寛 旭川医科大学麻酔・蘇生学講座 教授

研究要旨

成人高齢者を対象に、带状疱疹の血清抗体価および水痘皮内テストを希望者に施行し、带状疱疹に対する細胞性免疫が低下している高齢者のうち希望する者に対して水痘ワクチンを接種し带状疱疹の予防および細胞性免疫能を高める可能性について検討する

A. 研究目的

成人高齢者を対象に、希望者に対して水痘ウイルスに対する免疫能を水痘皮内テストおよび血清学的検査により調査する。水痘ウイルスに対する免疫能が低下していると判断された成人を対象に水痘ワクチンを接種し水痘ウイルスに対する免疫増強が起きるか否か、および带状疱疹に伴う神経痛の予防に対する有用性を検討することである。

B. 研究方法

対象は50歳以上で、研究の目的を理解し、自主的に参加し、免疫能が低下していない、アレルギーなどを有さない高齢者とする。水痘ウイルスに対する免疫能を評価するために、水痘皮内抗原(ビゲン)と血清学的検査により測定する。水痘皮内抗原(ビゲン)は 0.1ml を1回皮内注射し、注射後24時間、48時間に注射部位の発赤の径を測定する。一方、血清学的検査は、採血し阪大微研観音寺研究所にて血中抗体価を測定する。

皮内テストと血清抗体価により水痘ウイルスに対する免疫能が低下していると判断された高齢者は、希望すると水痘ワクチンの接種を受け、1年後および2年後に皮内テストと血清抗体価を行い、免疫増強がなされたか否かを評価する。

C. 研究結果

50歳以上の高齢者29人(男性10人、女性19人、51歳～90歳)を対象とした。このうち带状疱疹を既往とする成人は9人であった。皮内テストの結果は24時

間後で、陰性(22人:76%)、弱陽性(1人:3%)、陽性(4人:14%)、強陽性(0人、0%)、48時間後で陰性(20人:69%)、弱陽性(2人:7%)、陽性(5人:17%)、強陽性(1人、3%)であった。但し、今回の皮内テストでは皮下にも注射された可能性が高く、そのせいで結果が陰性となった例もあると思われる。同時に行われた水痘ウイルスに対する血清学的検査は現在実施中である。

D. 考察

带状疱疹の既往と水痘ウイルスに対する皮内テストの陽性率には相関関係は認められず、更なる血清学的診断の必要性が示唆された。

E. 結論

水痘ウイルスに対する皮内テスト検査のみでは、带状疱疹による免疫増強の評価は十分でないことが判明した。従って、高齢者の带状疱疹に対する予防的水痘ワクチン接種の評価法としては、皮内テストのみならず、血清抗体価の検索も含めた総合的評価が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

今後、症例を重ね検討したうえで発表する予定である。

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者のVZVに対する血清抗体価/
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡

分担研究者 大西 利夫 阪和第一泉北病院 名誉院長

研究要旨

高齢者において水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗体価は多くの例では低くはなかった。

A. 研究目的

帯状疱疹ウイルスと水痘ウイルスとは同じもので、高齢になると、子供の時に獲得した水痘ウイルスに対する抗体が減少し、体内に潜んでいた水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)が帯状疱疹を引き起こすことが明らかにされている。

そこで、高齢者で帯状疱疹に罹患していない人はVZVに対する抗体価が低いのかどうかを検討する。

さらに水痘ワクチン接種が抗体価、細胞性免疫にどのような効果を示すかについて検討する。

さらに水痘ワクチン接種が帯状疱疹の発生を予防するかどうかについても調べる。

B. 研究方法

- 1) 阪和第一泉北病院に入院中の高齢者 1000名につき VZV に対する抗体価を調べる。
- 2) 希望者について水痘ワクチンを接種し抗体価が上昇するかを調べると同時に、皮内反応で細胞性免疫状態も調べてワクチンによる免疫増強の効果を判定する。
- 3) ワクチン接種者が帯状疱疹の発病を免れるのかどうかを非接種者との比較において検討する。

C. 研究結果

これまでに測定を終えた94名(男17名、女77名)のVZVの抗体価(IAHA)の結果を図1に示した。抗体価が2以下の例が11名(11.7%)あったがその他の例は8以上であった。

帯状疱疹の既往のある2例の抗体価はいずれも128であったが、既往のない8例において抗体価が128以上であった。

D. 考察

少数例での検討であるが高齢者では必ずしもVZVに対する抗体価は低くなかった。むしろ帯状疱疹の既往が無い例にも高い抗体価が認められた。

一方、抗体価の低い例も 11.7%に認められ、このような例で細胞性免疫も低下していればワクチンの適応があると考えられる。

この研究はまだ始まったばかりであり、今後研究方法で計画したように進めていくことにより、ワクチンの適応や有効性を明らかにしたいと考えている。

E. 結論

高齢者ではVZVに対する抗体価は低いことを明らかにした。しかし11.7%では低くこのような例にはワクチンの適応がある可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

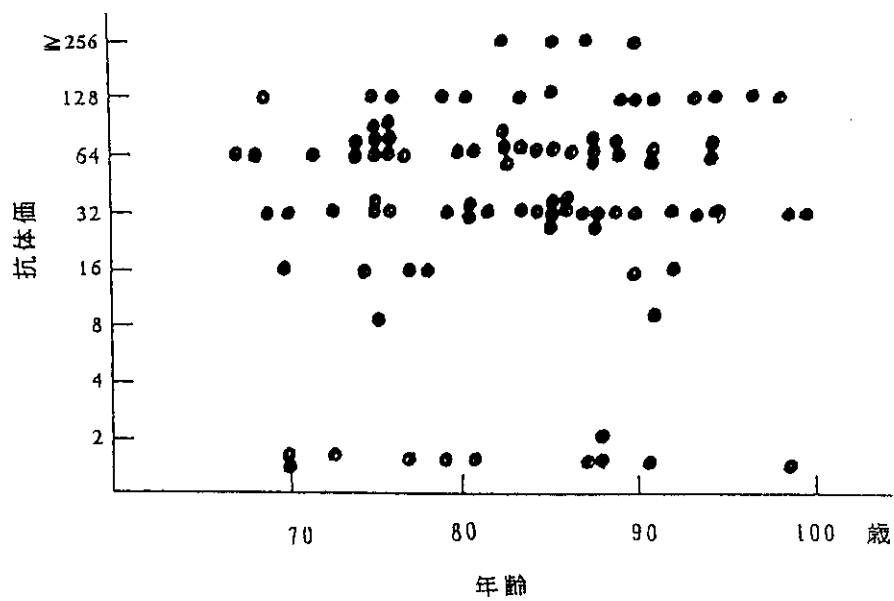
G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 高齢者における水痘ウイルス抗体価と年齢の関係



検査成績報告書

検体名				水痘抗体価						備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定			
1	Y.C	F	M45.6.27	32	+	4500	+			
2	K.M	F	T5.10.24	32	+	2200	+			
3	Y.K	F	T13.11.20	64	+	4000	+			
4	M.Y	F	T14.9.30	64	+	14000	+			
5	T.H	F	M39.9.19	128	+	12000	+			
6	T.Y	F	S8.10.20	64	+	6100	+			
7	E.I	F	S6.6.1	64	+	8100	+			
8	T.K	F	T5.11.4	32	+	4400	+			
9	K.K	F	M45.4.2	32	+	3700	+			
10	K.K	F	T14.5.28	64	+	11000	+			
11	S.N	F	T12.7.6	<2	-	4600	+			
12	Y.Y	F	S2.4.27	32	+	4600	+			
13	F.T	F	T2.3.2	64	+	5800	+			
14	O.S	F	M39.12.1	64	+	9800	+			
15	C.A	F	M44.12.11	128	+	11000	+			
16	A.A	F	T15.1.11	32	+	5600	+			
17	S.S	F	S5.10.29	<2	-	3300	+			
18	K.U	F	T3.8.24	64	+	7000	+			
19	M.N	F	M41.9.18	32	+	4600	+			
20	H.T	F	T9.3.27	64	+	7600	+			
21	Y.S	F	M39.6.20	128	+	25000	+			
22	T.S	M	T1.9.25	<2	-	2000	+			
23	T.S	M	M45.4.1	32	+	4900	+			
24	A.H	M	S2.1.7	64	+	10000	+			
25	I.Y	M	M44.5.12	64	+	6700	+			

検体名				水痘抗体価						備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定			
26	T.I	M		32	+	5000	+			
27	R.M	M	T15.7.20	64	+	6000	+			
28	I.F	F	T11.3.5	16	+	2100	+			
29	H.Y	F	M43.3.27	128	+	16000	+			
30	Y.H	F	T4.2.10	64	+	9200	+			
31	K.M	F	T4.5.6	32	+	7000	+			
32	K.N	F	M35.4.25	32	+	2900	+			
33	T.I	F	T14.2.18	8	+	1400	+			
34	S.K	F	M42.8.20	<2	-	8900	+			
35	K.K	F	T3.10.13	512	+	32000	+			
36	S.Y	F	M44.6.20	64	+	6200	+			
37	Y.N	F	T2.9.22	64	+	5400	+			
38	M.U	M	S17.2.23	64	+	6800	+			
39	S.O	M	T2.12.4	64	+	4400	+			
40	K.F	F	S2.11.15	<2	-	29000	+			
41	M.N	F	T9.8.27	32	+	3100	+			
42	M.M	F	M39.9.15	128	+	12000	+			
43	K.M	F	M42.7.7	64	+	8200	+			
44	H.W	F	M45.3.20	<2	-	6200	+			
45	T.M	F	M39.3.31	64	+	19000	+			
46	T.M	F	T3.3.20	32	+	4600	+			
47	K.M	F	T12.11.27	64	+	6700	+			
48	Y.I	F	M43.7.25	64	+	6700	+			
49	Y.M	F	T1.9.4	2	+	1900	+			
50	A.N	F	M42.10.3	64	+	9800	+			
51	H.K	F	M41.11.8	16	+	1700	+			
52	M.Y	F	T9.1.26	<2	-	600	+			

検体名				水痘抗体価						備考
				LAHA	判定	gpELISA	判定			
53	T.S	F	M44.1.23	256	+	37000	+			
54	E.N	F	T15.9.3	16	+	2200	+			
55	Y.S	F	T6.12.16	256	+	20000	+			
56	K.T	F	T10.6.14	<2	-	3600	+			
57	T.Y	F	M35.10.15	<2	-	2700	+			
58	H.S	F	T6.3.17	32	+	4800	+			
59	W.M	F	M42.5.30	128	+	11000	+			
60	F.K	F	T14.1.7	64	+	6800	+			
61	M.H	F	T3.2.16	32	+	4400	+			
62	T.Y	F	S2.9.26	64	+	7100	+			
63	H.S	F	T12.1.7	16	+	2900	+			
64	F.M	F	T10.11.18	32	+	3400	+			
65	T.I	F	M39.3.25	32	+	5500	+			
66	M.A	F	T4.6.1	32	+	4200	+			
67	F.G	F	T10.4.4	128	+	20000	+			
68	K.A	F	M44.12.9	16	+	2200	+			
69	H.M	F	T13.9.4	64	+	5000	+			
70	M.Y	F	T6.10.24	64	+	6600	+			
71	N.S	F	M34.9.22	32	+	12000	+			
72	T.I	F	T9.1.27	32	+	12000	+			
73	M.I	F	T13.10.1	128	+	18000	+			
74	K.M	F	T4.9.18	128	+	13000	+			
75	Y.U	F	M44.1.1	32	+	3600	+			
76	H.U	F	T2.11.18	256	+	22000	+			
77	K.Y	F	S6.3.13	16	+	1900	+			
78	S.N	F	S4.1.4	64	+	11000	+			
79	M.N	M	M37.1.1	128	+	16000	+			

検体名				水痘抗体価						備考
				LAHA	判定	gpELISA	判定			
80	M.U	F	T6.2.4	64	+	13000	+			
81	M.N	F	T4.1.26	64	+	7400	+			
82	S.N	M	S5.8.1	64	+	14000	+			
83	M.K	M	T3.7.13	128	+	5600	+			
84	Y.K	M	S7.10.6	128	+	9100	+			
85	T.K	M	T8.6.19	128	+	4100	+			
86	K.T	M	S2.1.12	128	+	8600	+			
87	K.M	F	T3.3.25	32	+	5100	+			
88	F.T	F	T1.10.23	256	+	20000	+			
89	Y.M	M	S5.3.20	<2	-	190	+			
90	S.T	M	T13.11.1	32	+	2500	+			
91	K.N	M	S6.7.15	32	+	2100	+			
92	M.K	M	T7.6.16	64	+	10000	+			
93	N.N	M	S6.1.2	32	+	5200	+			
94	K.T	F	M40.2.20	32	+	3100	+			
95	S.O	F	M41.5.8	8	+	2600	+			
96	F.T	F	T6.2.1	128	+	12000	+			
97	K.N	F	T6.3.28	64	+	5800	+			
98	K.K	F	T7.3.16	32	+	4000	+			

ワクチン及び皮内抗原品質管理とVZVの弱毒マーカーの研究

分担研究者 柳 壹夫 国立感染症研究所ウイルス第一部ヘルペスウイルス室長

研究要旨

乾燥弱毒生水痘ワクチン(以下水痘ワクチン)は、ヒトのヘルペスウイルス全てを通じて唯一つ、実用化に成功しかつ有効性と安全性の両面で非常に優れた画期的ワクチンである。そのワクチン製造株は、我が国の高橋理明大阪大学微生物病研究所教授(本研究事業代表者)によって開発された弱毒Okaワクチン株である。既に世界的に採用され、かつその接種対象が開発当初のハイリスク小児より広く拡張されつつある。さらに、水痘予防ワクチンとしての高い評価に加えて、帯状疱疹予防ワクチンとしての有用性への期待が高まりつつある。したがって、生産規模が今後飛躍的に増大すると予想される。また、継代馴化弱毒化法で得られたこの弱毒Oka株水痘ワクチンは、製造承認時(1986年)から一貫してシードロットシステムで生産されており、我が国のワクチン品質管理史上も先駆的な意義を有している生ワクチンである。さらに、水痘ワクチンの実施上必要とされる皮内注射試験用水痘抗原も高橋理明博士によって開発され、生産が1992年に開始された。その水痘抗原の皮内接種試験での優れた有用性は国内の研究によって認められている。本分担研究の初年度として、今年度は、(1)水痘ワクチン接種実施に伴って開発された水痘皮内抗原の力価測定法、(2)水痘ワクチンの品質管理上重要な項目であるワクチン力価決定のためのウイルス感染価の滴定法、の一層の改良のための検討を開始した。

A. 研究目的

(1) 水痘皮内抗原力価測定法の検討

皮内抗原の品質管理のための力価測定は、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で行われている。しかし、水痘皮内抗原標品のELISA値が総じて低かったので、我々は、品質管理(自家試験と国家検定)の面から見て、レファレンスカ ELISA法あるいはその両方の改良のための検討と研究の必要性があると考え、そのために努力してきた。その過程で、ELISA値が非常に低い水痘抗原標品は皮内試験における抗原性も充分でない例があり抗原力価について一層慎重に考慮することが望ましい、という判断が数年前に関係者の間でなされた。その結論に基づいて、1-2年前に最初のレファレンス標品より抗原力価の高い標品を新たにレファレンスと設定したので、水痘抗原の品質管理のためのレファレンスについては既に改良できている。一方、水痘抗原の力価測定のためのELISA法は原理的に高感度で客観的な分析法として優れているものの、今後の品質管理の精度をさらに高めるた

めには、現行ELISA法の一層の改良が望ましいと考えてきた。これまでの経緯から見て、その試みは容易ではないと予想されるが、この目的に沿って検討を行う。

(2) 水痘生ワクチンのウイルス感染価の滴定法の検討

ワクチンの品質管理において必須な分析項目であるVZVの感染価の測定は、自家試験と国家検定ともにヒト胎児肺由来の培養繊維芽細胞を用いたプラーク滴定法で行われている。しかし、通常VZVのプラークが小さくかつ分かりにくい形状であり、またプラーク形成の効率が用いる細胞の状態に依存することなどから、プラーク計数法による感染価が分析者(施設)間でかなりの差が生じると考えられている。本研究事業において、水痘ワクチンの品質管理の精度向上の観点から、プラーク滴定法による水痘ワクチン感染力価の研究室間比較を行い、使用細胞株など実験材料も含め関連事項について検討する。

B.研究方法

(1)水痘皮内抗原のELISA

現行のELISA法(国家検定施行に先だって国立予防衛生研究所ウイルス・リケツチア部ウイルス第1室(当時)が設定した)によって、水痘抗原標品の比較分析を行った。用いた血清は、回復期ヒト血清と陰性対照ヒト血清である。

(2)ウイルス感染価の測定

省略(来年度に行うこととした)。

C.研究結果

(1)水痘皮内抗原のELISAの検討。

最近5年間に市販された8つのロットのVZV抗原の力価について、2種類の抗VZV IgG抗体価が高いヒト回復期血清を用いて分析した。その結果を下に示す。

抗原ロット 力価¹⁾

	陽性血清A	陽性血清B
2000-2	8	4
2000-1	4	4
1999	16	4
1998-2	2	4
1998-1	8	8
1997	4	2
1996	4	ND ²⁾
1995	4	2

1) 抗原参照品のELISA値(陽性と判定した最高希釈倍数)を1とした相対値。

2) Not done.

D.考察、E.結論

水痘ワクチンの実施上必要とされる水痘抗原の製造承認(1990年6月)と生産開始(1992年)に対応して、国家検定が国立予防衛生研究所(当時)において開始された。この皮内抗原の力価の測定は、(旧)国立予防衛生研究所ウイルス・リケツチア部ウイルス第1室、(現)国立感染症研究所ウイルス第1部ヘルペスウイルス室)が開発したELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で行わ

れている。しかし、当初分析した水痘皮内抗原製品試料のなかで最初にレファレンスとして用いた抗原試料のELISA値が非常に低かったので、我々は品質管理(自家試験と国家検定)の面から見てレファレンスそのものまたは測定法の改良が必要であろう、という判断をした。その後、ELISA値が特に低いVZV抗原は皮内試験における抗原性も充分ではない場合がありそのような皮内試験例を軽視すべきではないという点で、関係者の意見の一致をみた。その結果に基づき、最初のレファレンスのおよそ2倍の抗原力価の標品を新たにレファレンスと設定したことで、水痘抗原標品の品質管理の仕方が向上している。

他方、品質管理に資する目的で、現行ELISA法の一層の改良も必要であると考えてきた。これまでの経緯から見て決して容易でないが、ELISAは一般に高感度で客観的な分析法として優れているので、本研究事業において現行ELISA法の一層の改良に資する目的で本研究を開始した。初年度研究報告としての現行ELISA法で最近5年間に市販された水痘抗原標品についての我々の分析結果のまとめが示すように(表1)、生物学的製剤基準から見た場合ほぼ満足すべき成績である。ELISAの測定値そのもの、すなわち分析に用いたヒト血清への反応が陽性と判定(反応液の光学的密度が0.2以上)される水痘抗原標品の最高希釈倍数、は10倍から160倍の範囲にあった。この範囲の数値は参照品の値よりも有意に高く、品質管理上の判定に疑問が生じることは全くなかった。ただし、水痘ワクチンと水痘抗原の生産規模が今後飛躍的に大きくなることが予想されている現在、水痘抗原の品質向上およびその管理の精度をさらに高めるためには、ELISAの感度をより高くすることが望ましい。そのための検討

が、現在進行中である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

なし