

『2000～2001年用インフルエンザワクチンのHI抗体反応』

橋本 博之、白砂 ゆき、野元 和子（千葉県血清研究所 品質管理部）
渡辺 邦子、堀内 清（研究開発部）
丸山 典彦（管理部）

「はじめに」

2000～2001年用インフルエンザワクチンは、生物学的製剤基準の改正と接種回数が単回接種を認めるなど、不確定要素の下に製造されそして接種された。ワクチン製造側にとって未知の経験であり、有効性と安全性が気になるところであった。幸い当所職員の内、例年ワクチンの接種を受けている有志から1回接種前後のペア血清を提供された。また、都内の某鍼灸専門学校の生徒で協力が得られた有志に2週間隔で2回接種した前後のペア血清の提供を受けた。さらに都内の高齢者施設で昨年2回接種を受けている人を対象に1回接種を行い、了承が得られた方から接種前後のペア血清が得られ、3施設から得られた血清についてインフルエンザのHI抗体を測定することができた。以下に成績を述べ、若干の考察を加えた。

「調査目的」

本年度の新生学的製剤基準に従い製造されたインフルエンザワクチンの抗体産生をprimingされていない成人に2回接種し、primingされている成人及び高齢者を対象に1回接種前後のHI抗体を測定し、HI抗体の動向を調査する。さらに、当所の職員については、昨年のワクチン株に対するHI抗体を測定し、交差免疫応答の有無を調べ、ワクチン株を毎年変更している現状について検討した。

「研究対象」

調査対象は医家に記す3施設に属し、本調査に同意を得られた113名である。

施設1. 千葉県血清研究所職員の厚生事業として行っているインフルエンザワクチン接種において、昨年1回接種を受けている者の内で了承がえられた55名

施設2. 東京都内にある某鍼灸専門学校の生徒で2週間隔2回接種の了承がえられた33名（ワクチン歴無し）

施設3. 東京都内の高齢者専門の施設において、昨年2回の接種を受けており今年度1回接種を受け、調査に同意を得た25名

「使用ワクチン」

当所製HA不活化インフルエンザワクチンLot. C-194-1(10月2日合格)
A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Yamanashi/166/99のHA蛋白を各々30μg/ml以上を含有する。

「調査方法」

(施設1)においては、平成1m2年12月11日および12日の両日に2回に分け132名に1回接種をおこなった。この内協力が得られた56名（後日1名は新採用者でワク

表8 平成12年1月に流行したA型インフルエンザ(H3N2)に対する
インフルエンザワクチン接種の発熱期間に与える影響(S棟)

発熱期間	ワクチン接種		計
	(+)	(-)	
6日以上	1(6.0)	5(6.6)	6
5日以内	5(4.6)	12(3.5)	17
発熱なし	7	3	10
計	13	20	33
発熱率(%)	46.2	85.0	69.7

1) 表中の数字は例数。()内の数字は平均発熱期間(日)

2) ワクチン接種発熱群の中で発熱が6日以上の占める割合($1/6$)= 16.7%

" " 5日以内の占める割合($5/6$)= 83.3%

ワクチン非接種発熱群の中で発熱が6日以上の占める割合($5/17$)= 29.4%

" " 5日以内の占める割合($12/17$)= 70.6%

国分寺市における最近5年間の麻疹発生状況

山本 光興（国分寺市医師会）

国分寺市医師会では国分寺市全医療機関の協力を得て昭和59年10月より麻疹のサーベイランスを行ってきた。図1は国分寺市各医療機関より報告された麻疹患者数と1歳6か月児健診時に調査した麻疹予防接種率の推移を示したものである。平成5年までは定期麻疹予防接種開始時期が生後18か月であった。平成3年 131名、5年73名と麻疹の小流行があり、主として1歳児が罹患、特に生後12～18か月がピークであったことを報告し、生後12か月になったらなるべく早期に麻疹予防接種を開始する必要性を強調した。平成6年より定期麻疹予防接種開始時期が生後12か月に引き下げられ、1歳6か月児の麻疹予防接種率は次第に上昇し現在では約80%を維持している。1歳6か月児の麻疹予防接種率の上昇に伴い、麻疹患者は減少し、1年間に数例のみの報告となった。しかし、今年（平成12年）は久々に33名もの発生届があったので、最近5年間の発生状況（64名）をまとめ、従来の発生状況と比較検討した。

〔調査方法〕 毎月保険請求提出日に各医療機関より診療した麻疹患者数の報告を受け、麻疹患者を診療した医療機関には麻疹患者調査票に記入してもらい、回収して整理した。

〔調査結果〕 図2は月別にみた麻疹患者発生状況を示したものである。左側は平成7年までのもの、右側は最近5年間のもので、今年の分は特に濃く表している。従来の発生時期は4月 100名と春先に多かったのに対し、最近では7月13名と夏にずれ込んでいることがわかる。性別では男36名（56%）、女28名（44%）と僅かに男が多くみられたのは前回の報告男53%、女47%とほぼ同様である。

図3は麻疹患者の年齢分布である。従来は1歳児、特に12～18か月児に多くみられたが、麻疹予防接種を生後12か月に開始するようになったため1歳児の山は消え、特に今年は成人、年長児に多い傾向が見られた。麻疹ワクチン接種歴のある者が7名いたが、ほとんどが麻疹ワクチン未接種者であった。病状は通常の麻疹が多く、ワクチン接種者では比較的軽症であった。推定感染源は、不明の者が多く、推定できた者では家族、保育園・学校、医療機関がほとんどであった。

図4はワクチン接種より発症までの期間を示したものである。緊急接種不成功例が一部含まれてはいるが、国分寺市医師会が麻疹サーベイランスを始めた昭和59年10月より現在まで麻疹ワクチン接種歴のある麻疹患者が40名もてており、接種後1年以内に発症した者から21年後に発症した者までいる。

〔考案及び結語〕 国分寺市の3歳児健診時に調査した最近の麻疹予防接種率は90%以上の高接種率を示している。それにもかかわらず、今年麻疹の小流行をみたこと、成人・年長児に多かったこと、その中には麻疹ワクチン接種歴のある者がいることなどを考えると、欧米諸外国で行われているように小学校入学前又は中学校入学前など適当な時期に追加接種を行うことが必要と思われる。以上、国分寺市における最近5年間の麻疹発生状況を報告し、従来の発生状況と比較検討した。麻疹撲滅対策としては第一に生後12か月になったらなるべく早期に麻疹予防接種を受けること、第二にある時期に追加接種を行うことが重要と考える。

図2 月別にみた麻疹患者発生状況

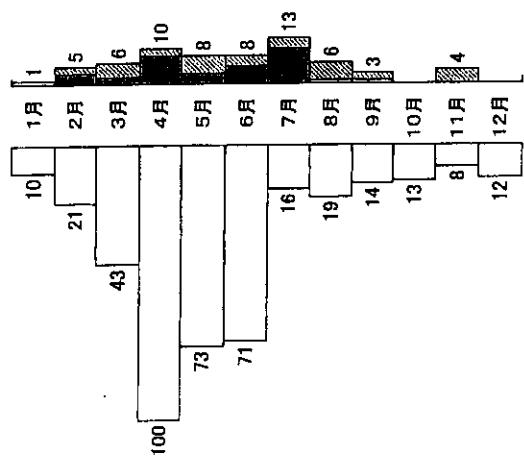


図1

国分寺市における麻疹患者と予防接種率の推移

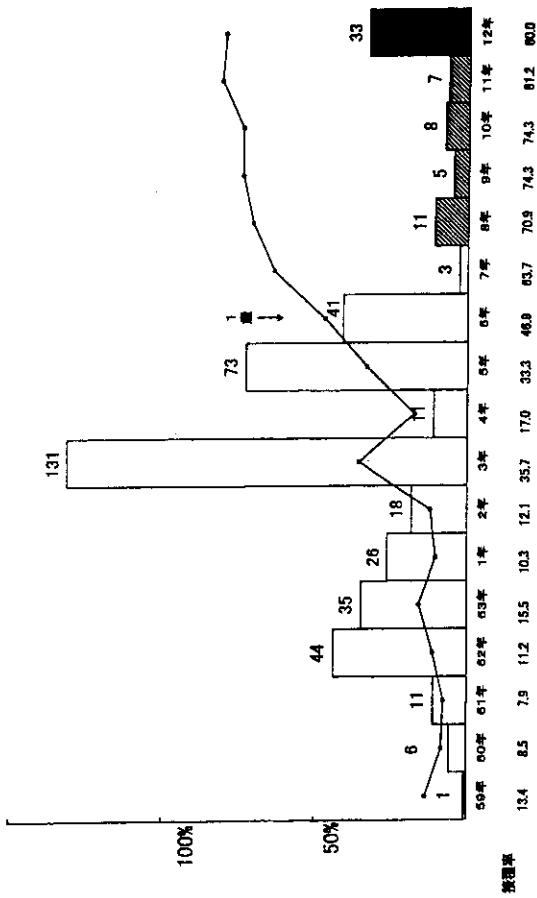


図3 麻疹患者の年令分布

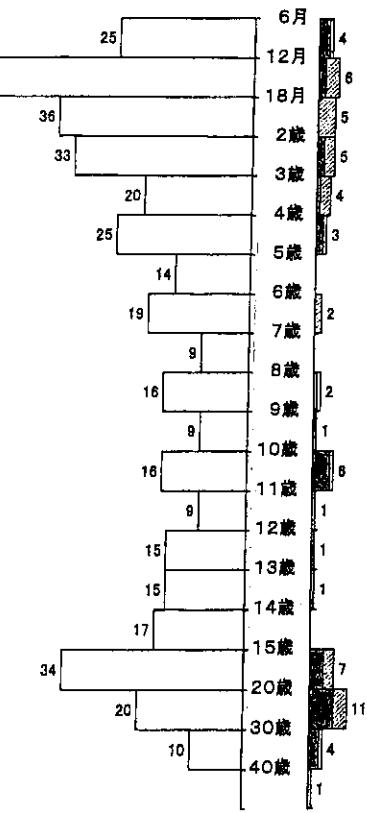
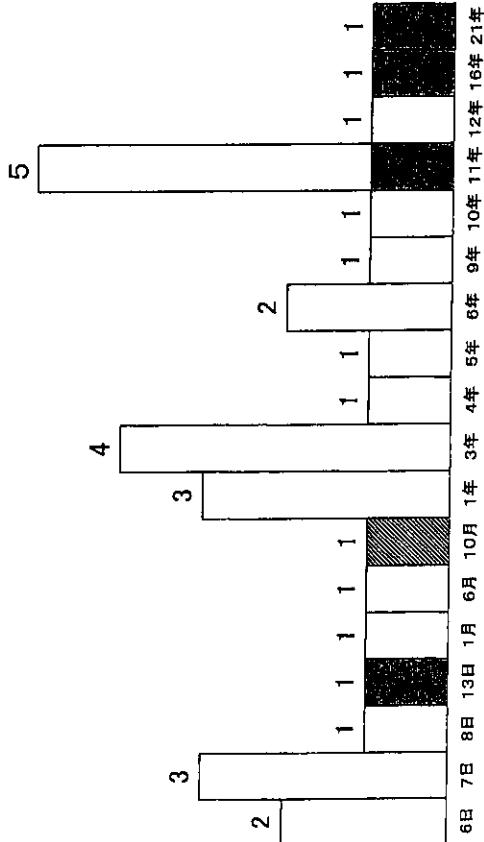


図4 ワクチン接種より発症までの期間



小学校におけるインフルエンザの罹患調査

木村 慶子（慶應義塾大学 保健管理センター）

中山 哲夫（北里研究所 ウイルス1室）

1997/98(H3N2)、1998/99(H3N2, B)、99/2000(H3N2, H1N1)年と3年度にわたってインフルエンザ A/H3N2 (シドニー) の流行が認められた。社会のインフルエンザ流行を増幅する場所は学校であり、社会全体のインフルエンザをコントロールする目的で学童を対象にインフルエンザワクチンが接種されてきた。その効果に疑問が提起されインフルエンザワクチン接種に際し副反応を回避するために個人の意志を反映する通達が出された。以来接種率は低下し、1994年の予防接種法の改正により、任意接種のワクチンとなりその存在が危ぶまれたが、一方、高齢者のワクチンとして見直されてきた。最近3年間の学校での流行状況、ワクチン接種の現状を知るために97/98, 98/99, 99/2000年の流行に際し、都内小学校の学童を対象にアンケート調査を行い、また、過去にさかのぼりワクチン接種状況と欠席状況を調査した。

<対象と方法>

対象は都内小学校に在籍する学童を97/98年度、98/99、99/2000年度を対象に罹患調査、ワクチン接種歴をアンケートによりおこなった。アンケート調査は流行が終わった直後3月に実施し、インフルエンザ様疾患の定義は38.5°C以上の発熱と頭痛、咽頭痛、筋肉痛、咳嗽、腹痛、消化器症状を認めたものをインフルエンザ様疾患とした。過去のインフルエンザワクチン接種率は接種台帳から算出し、学級閉鎖、欠席者数を出席簿から調査し欠席者は流行のピーク1週間の調査を行った。

<結果>

最近3年間の学級閉鎖

97/98年、98/99年、99/2000年の流行時の各週毎の学年欠席者数を図1に示した。■は学級閉鎖を示した。両流行年ともに第4週から欠席者が目立つようになり、97/98年の流行では1、3、4年生で1クラスずつ、5年生は3クラスの学級閉鎖を第5～6週におこなった。98/99年の流行に際しては4週から欠席者がみられ目立ち始めたのは7～9週で97年入学の2年生は6回、94年入学の5年生で4回の学級閉鎖を行った。97/98年流行時に欠席者の多かった95年入学生、93年入学生では98/99年流行時の欠席者は少なかった。99/2000年は1年生で学級閉鎖が2クラスあった。

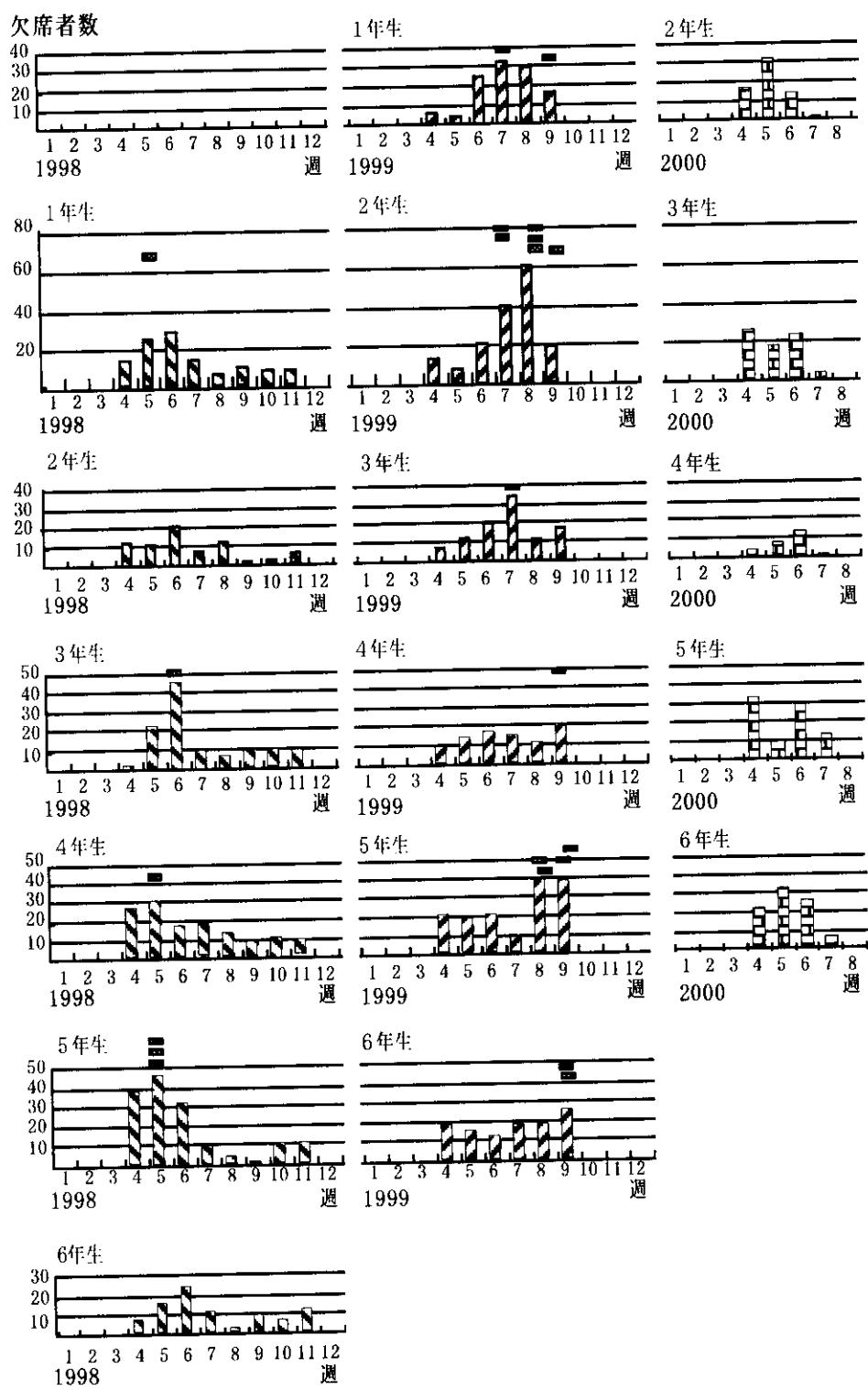


図1 1998-2000年の欠席者数と学級閉鎖 (■)

98/99 年度のアンケート回収率は 716/792(90%)で、インフルエンザ様疾患のエピソードは合計 229/716(32%)に認められ、1 回 195 例、2 回以上は 34 例に認められた。716 名のアンケート回収例のうちワクチン接種者は 86/716(11.2%)で、ワクチン接種者、非接種者で罹患率を比較し表 1 に示した。ワクチン接種者 86 例中 21 例 (24%) にインフルエンザ様疾患のエピソードが認められ、一方ワクチンを受けていなかった 630 例中 208 例(33%) にインフルエンザ様疾患を認めた。流行の大きかった 97 年入学の 2 年生はワクチン接種者 18 例中 7 例(39%) にインフルエンザ様疾患を認めた。

表 1 ワクチン接種者と非接種者のインフルエンザ様疾患の罹患率の差

	罹患者数/対象者数	
	ワクチン非接種	ワクチン接種
1 年生	34/105(32%)	9/25(36%)
2 年生	54/101(53%)	7/18(39%)
3 年生	32/102(31%)	4/20(20%)
4 年生	8/98(8%)	0/16(0%)
5 年生	42/121(35%)	1/4(25%)
6 年生	38/103(37%)	0/3(0%)
全学年	208/630(33%)	21/86(24%)

血清疫学調査

当学園では児童の健康管理のため両親から同意の得られた 1 年生、4 年生を対象に感染症の血清疫学調査を行っており、95 年入学児は、95 年入学時と 97/98 の H3N2 の流行を 1 度経験した 98 年 4 年生時の血清、99 年 5 年生の 3 ポイントの血清の調査を行った。H3N2 シドニーの流行を 1 回経験した 98 年の血清ではに対して 82/119 (69%) に抗体反応を認め、1 回目の流行で 70% 近くの子供達が感染し、次の 98/99 の流行の終わった 99 年 5 年生の血清と 4 年生の血清では 3 名のみ(2.6%) が抗体反応を示した 3 例ともワクチンは受けてなく自然感染と考えられた。H1N1 に対しては 10/115(8.7%) が抗体反応を示したがワクチン接種者で、H1N1 の流行はなく、B 型に対しても抗体反応は認めなかった。

ワクチン接種率の推移と欠席者数

チン歴無と判明脱落例とした)について、接種前と接種後3週で採血をおこなった。得られた血清は-25℃に保存し、平成13年2月6、7の両日に本年度用ワクチン株A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Yamanashi/166/99、を抗原にH1試験を施行した。さらに2月7日に昨年のワクチン株A/Beijing/262/95(H1N1), およびA/Sydney/5/97(H3N2), B/Shangdong/7/97、を抗原にH1試験を施行した。

(施設2)においては、平成11年11月1日および15日の2回接種し、11日と12月13日に採血した。血清は-25℃に保存し、平成13年2月8日に接種ワクチンの製造株を抗原にH1試験をおこなった。

(施設3)においては、平成12年11月17日に1回接種し、接種時と12月11日に採血し、血清を-25℃に保存し、接種ワクチンの製造用株を抗原として平成13年2月8日H1試験をおこなった。H1試験は国立感染症研究所法を用い、血清の希釈はWHOの基準に従い10倍段階でおこない、10倍以下を抗体陰性とした。

「成績」

①施設1の生データーを表1に示した。A/(H1N1)に関しては55例中25例(45.5%)が接種前にすでにA/New Caledonia/20/99(H1N1)に対する抗体を保有するpriming群で、特に8例(14.5%)は防御レベルの≥40倍の抗体を保有していた。前年のワクチン株A/Beijing(H1N1)に対する接種前抗体は半数以上の31例(66.4%)が陽性で、特に13例(23.3%)は≥40以上の抗体保有者で、320倍の抗体を示すものが4例あり、前年の感染により抗体を維持している事例が少なくとも10例は存在することが示唆された。またBeijing株に対するpriming群31例中25例(80.6%)はNew Caledonia株に対する抗体を共有し、さらにBeijing株の抗体価に比例するNew Caledoniaに対する抗体価保有例が認められた。つまり、New Caledoniaに対するpriming群は、主としてBeijing株との交差反応により産生された抗体を保有していると考えられる。こうした観点からデーターを見直すと、両株に対するnopriming24例全てがワクチン接種によってNew Caledonia株に対する抗体陽転が認められ、その内の20例(83.3%)は防御レベルの≥40倍の抗体価を獲得していた。同時にBeijing株に対し、全例が交差反応による抗体陽転が認められ、15例(62%)に≥40倍の抗体上昇が認められた。A/Panama/2007/99(H3N2)株に対するnopriming群は18例(32.7%)で、A/H1N1に比べ少なかった。またSydney株に対するnopriming例は僅か11例(20%)で、Sydney株の流行が2~3年間続いた影響を受けていると考えられる。両株共に抗体陰性例は僅か9例(16%)に過ぎなかった。A(H3N2)においてもA(H1N1)と同様に、Panama株とSydney株は近似の抗原性を有する株であることが示唆される。Panama株に対する抗体応答は、nopriming9例で抗体陽転は8(89%)例で同時にSydney株に対する抗体上昇が8例にみられ、2例はSydney株の抗体価がPanama株より1管高い抗体価を示していた。前者に対する平均抗体価は125倍、後者に対する平均抗体価は132.5倍で両者間に有意差は無かった。総じて言えることは10倍~20倍の抗体を保有するpriming群の抗体応答はA(H1N1), A(H3N2)共に良好で80%以上がワクチン株および昨年の流行株に対する抗体を獲得しており、成人群における1回接種の有用性が示されていた。一方B型はA型とは全く異なる成績であった。B/Yamanashi株に対する

noprimering 例は 45 例(82%) で、ワクチンによる抗体応答がみられたのは 23 例(51%) で、その中で防禦レベルの ≥ 40 倍の抗体を獲得したものは半数の 12 例に過ぎなかった。昨年のワクチン株 B/Shandon に対する priming 例は僅か 3 例(5.5%) で、noprimering 例で交差反応が観察されたものは 4 例で、有効な抗体価 ≥ 40 を保有するものは僅か 2 例に過ぎなかった。以上の成績から B 型に対するワクチン 1 回接種による抗体反応は 45.5% にみられるが、防御レベルに達する抗体の誘導は 21.4% にとどまっていた。当然ながら交差反応も期待できない結果であり、1 回接種によるワクチンの有用性は期待できない成績であった。

②施設 2 の生データーを表 2 に示した。対象者 33 名中 A/New Caledonia 株に対する nopriming 例は 19 例(57.6%) で、2 回のワクチン接種により 18 例(94.7%) が抗体を獲得し、 ≥ 40 倍を示すものは 14 例(77.8%) で、平均抗体価は 141 倍であった。14 例の priming 群では全例抗体上昇がみられ、 ≥ 40 倍を示すものは 13 例(92.9%) で平均抗体価は 46.3 倍を示し、追加免疫効果が明らかな差として示された。A/Panama 株に対する nopriming 群は 10 例(30.3%) で、2 回の接種により全例が抗体を獲得し、平均抗体価は 102 倍であった。23 例(69.7%) の priming 群は 2 回の接種により全例が抗体の上昇がみられたが、平均抗体価は 95.7 倍と nopriming 群よりも若干低く、 ≥ 40 倍を示すものは 19 例であったが、low responder と考えられる 4 例の影響を受けた結果と考えられる。

B/Yamanashi 株に対する nopriming 例は 23 例(69.7%) で、2 例を除く 21 例(91.3%) が抗体を獲得し、平均抗体価は 26.7 倍で ≥ 40 倍に達したものは僅か 7 例(33.3%) であった。priming 群 10 例(30.3%) で抗体が ≥ 40 倍に達したものは僅か 4 例(40%) に過ぎず、priming されているにもかかわらず 2 回接種をお行っても追加免疫効果が示されなかった。このデーターから B 型インフルエンザワクチンの有用性は早急に検討を要する問題であることを提起したい。

③施設 3 のデーターを表 3 に示した。A/New Caledonia 株に対し nopriming 群は 17 例(68%) で、1 回接種により全例が抗体を獲得した。平均抗体価は 215.3 倍で、 ≥ 40 倍に達したものは 13 例(76.5%) と高率であった。priming 群 8 例も全例で抗体上昇がみられ、平均抗体価 237.5 倍と追加免疫効果が示されており、 ≥ 40 倍を超えるものが 7 例(87.5%) に及んだ。A/Panama 株に対する nopriming 群は 12 例(48%) で全例が抗体を獲得しており、平均抗体価は 28.3 倍で ≥ 40 倍に達したものは 7 例(58.3%) であった。priming 群 13 例(52%) は 1 例(80 倍 - 80 倍) を除き全例抗体が上昇し平均抗体価は 196.9 倍と明らかな追加免疫効果がみられた。

B/Yamanashi 株に対する nopriming 例は 15 例(60%) で、接種後抗体の上昇がみられた 12 例(80%) の平均抗体価は 12.3 倍と極めて低く、 ≥ 40 倍に達したものは 3 例に過ぎなかった。priming 群 10 例(40%) で ≥ 40 倍を示したものは 3 例で、平均抗体価も 37 倍であった。

[考察]

インフルエンザワクチンが新たな基準で製造され、そして接種され 1 年が経過した。著者らは、様々な課題を抱えている現行のインフルエンザワクチンをより「安全で有効」なものとする為に、異なる 3 施設において、1 回および 2 回接種法を施行して問題点を明

らかにした。

1. 基本的に2000～01年用ワクチンの1回接種法は、A/New Caledonia/20/99(H1N1)株、A/Panama/2007/99(H3N2)株に対し免疫応答は十分であり、本法の有用性は証明された。同時にA/Beijing(H1N1)、A/Sydney(H3N2)に対する交差反応がワクチン株とほぼ同等に認められ、A型のワクチン株を変更したメリットは明らかではなかった。両ワクチン株に対する免疫原性は、成人および高齢者において有意差はみられなかった。
2. A/New Caledonia/20/99(H1N1)はA/Panama/2007/99(H3N2)株よりも交差免疫の頻度が低かったが、A/Sydney(H3N2)との株特異性が関係するか、A/Sydney(H3N2)の侵襲の頻度の高さによるpriming率の差によるものかは今後の課題であろう。しかしワクチンの製造株は「ヒト」の抗体応答を確認した上で選定する必要があることを示唆する成績であると考えている。
3. 成人に対する2回接種法は明らかに1回接種に比べ抗体反応からみた有用性は高い。ただしB型に関する限り2回接種の効果は1回接種と有意差なく有用性が期待できない結果であった。この事実は、HA不活化ワクチン（スプリットワクチン）の剤型ではB型に対する有用性は期待できないことを示している。現行のままで成人用ワクチンにB型が必要であろうか？現行の3型混合ワクチンの剤型を根本的に見直す時期にあるのではなかろうか。

表1 1999年に1回接種を受けた職員55名の2000年1回接種前後のH I抗体反応

株名	A (H1N1)				A (H3N2)				B			
	New Caledonia		#Beijing		Panama		#Sydney		Yamanashi		#Shangdong	
亜型	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1K *	—	—	—	—	—	—	10	10	—	40	—	—
2K	—	20	—	—	—	80	20	160	—	80	—	—
3M	—	40	—	80	10	160	20	320	—	10	—	—
40	—	320	—	160	—	—	—	—	—	10	—	—
500	—	80	—	160	20	160	10	80	—	40	—	—
6S	20	80	40	160	80	80	80	80	—	—	10	—
7K	—	10	—	20	40	40	40	40	—	—	—	—
8H	10	20	20	40	10	40	20	40	—	—	—	—
97	40	320	80	640	20	40	—	—	—	—	—	10
10S	40	640	10	640	10	160	10	160	—	160	—	—
11D	20	160	20	80	—	40	10	80	10	20	—	—
12K	—	320	—	320	10	320	20	640	—	20	—	—
13S	160	160	320	320	40	40	80	80	—	—	—	—
14N	—	320	—	640	—	320	—	320	—	40	—	—
15M	—	40	—	20	—	20	—	20	—	10	—	—
16C	40	160	40	160	20	40	20	40	—	10	—	—
17M	10	80	10	20	10	10	20	20	—	10	—	—
18N	10	160	20	80	10	40	20	40	—	10	—	—
19I	20	160	10	80	—	10	160	160	10	40	—	20
20Y	—	80	—	80	10	160	—	10	—	40	—	40
21Y	—	1280	—	1280	—	80	—	80	—	10	—	—
22M	—	80	—	40	—	40	10	40	—	10	—	—
22I	—	10	10	20	—	20	10	20	—	—	—	—
23M	20	160	40	160	160	160	320	320	—	—	—	—
24K	—	10	—	10	—	320	—	320	—	10	—	—
25K	40	40	80	80	20	80	40	80	20	40	10	20
26T	40	80	80	160	10	20	10	20	—	—	—	—
27I	—	40	—	40	20	40	20	80	—	10	—	—
28M	40	80	80	160	20	20	40	40	10	20	—	20
30K	10	320	10	320	10	320	20	320	—	—	—	—
31S	10	40	20	40	—	20	40	80	—	—	—	—
32I	10	160	20	160	80	160	160	160	—	—	—	—
33T	40	40	320	320	20	20	20	40	—	—	—	—
34K	—	40	20	80	10	40	20	40	—	—	—	—
35I	—	160	10	320	20	160	40	160	20	40	—	10
36K	—	40	10	40	80	160	160	160	—	10	—	—
37W	—	10	—	20	40	40	80	80	—	—	—	—
38H	—	640	—	320	80	160	80	160	—	—	—	—
39K	—	160	—	160	—	160	—	160	—	80	—	—
40S	—	160	—	160	40	160	40	160	—	—	—	—
41T	—	80	—	40	—	40	—	80	—	80	—	80
42I	—	20	—	20	20	40	20	40	—	—	—	—
43T	10	80	20	80	—	20	—	40	10	20	—	—
44T	—	80	—	160	20	40	20	80	80	80	—	—
45H	—	80	20	320	20	40	80	80	—	20	—	—
46A	20	40	80	160	40	80	40	80	20	20	—	—
47T	40	160	10	160	10	20	10	20	—	—	—	—
48O	20	160	320	640	80	80	160	160	—	10	—	—
49I	10	20	40	40	—	10	10	20	—	—	—	—
50Y	—	40	10	80	10	40	20	40	—	—	—	—
51O	—	160	—	160	—	20	10	40	—	—	—	—
52T	—	160	—	160	10	160	20	320	—	10	—	—
53H	20	40	20	80	—	40	—	40	—	10	—	—
54W	—	10	—	20	—	80	10	80	—	20	—	—
55O	—	80	—	80	20	320	80	640	10	40	10	20
56O	80	80	160	160	10	10	20	20	10	20	—	10
抗体陽性率	25/55	54/55	31/55	54/55	38/55	55/55	46/55	54/55	10/55	34/55	3/55	9/55
%	45.5%	98.2%	66.4%	98.2%	69.1%	100%	83.6%	98.2%	18.2%	61.8%	5.5%	16.4%
平均抗体値	31.2	184.3	135.3	160.6	92.2	103.7	46.5	120.0	20.0	28.2	10.0	26.6%

抗体陽性(≥10)、 平均抗体値(陽性例の幾何平均値)、 (--) : ≤10 * =初回接種者 # : 1999年のワクチン株

表2 ワクチン歴の無い某専門学校生33名における2回接種前後のH I抗体反応

検体 株名	A/Newcal		A/Panama		B/Yamanashi	
	pre	post	pre	post	pre	post
2-1 i	1 0	3 2 0	1 0	1 6 0	1 0	4 0
2-2 u	-	3 2 0	1 0	4 0	-	4 0
2-3 e	4 0	3 2 0	4 0	4 0	1 0	4 0
2-4 s	1 0	4 0	1 0	1 0	-	1 0
2-5 s	2 0	4 0	2 0	4 0	1 0	2 0
2-6 t	1 0	8 0	-	1 6 0	-	2 0
2-7 n	2 0	1 2 8 0	2 0	1 6 0	2 0	2 0
2-8 n	1 0	6 4 0	4 0	8 0	1 0	2 0
2-9 n	-	8 0	1 0	4 0	-	2 0
2-10y	-	3 2 0	2 0	8 0	-	2 0
2-11s	1 0	8 0	4 0	8 0	1 0	2 0
2-12n	-	8 0	-	4 0	1 0	2 0
2-13i	-	2 0	1 0	1 6 0	-	2 0
2-14i	-	4 0	-	2 0	-	2 0
2-15o	-	1 6 0	-	2 0	-	2 0
2-16o	-	1 6 0	1 0	1 6 0	-	2 0
2-17o	-	1 6 0	4 0	8 0	-	1 0
m 2-18k	2 0	1 6 0	2 0	8 0	-	1 0
2-19k	-	1 6 0	-	8 0	-	2 0
2-20k	-	-	2 0	1 6 0	-	4 0
2-21k	-	8 0	2 0	8 0	-	1 0
2-22k	-	1 0	2 0	8 0	-	1 0
2-23s	4 0	8 0	-	1 0	-	2 0
2-24s	-	4 0	-	1 0	-	4 0
2-25y	8 0	3 2 0	1 0	2 0	4 0	4 0
2-26t	-	8 0	-	3 2 0	-	-
2-27n	-	1 0	-	3 4 0	-	-
2-28h	1 0	8 0	8 0	1 6 0	-	1 0
2-29m	1 0	2 0	1 0	1 0	1 0	1 0
2-30u	-	8 0	1 0	8 0	-	4 0
2-31m	4 0	2 5 6 0	-	3 2 0	2 0	4 0
2-32i	-	6 4 0	-	8 0	-	2 0
2-33e	-	8 0	4 0	3 2 0	-	1 6 0
陽性率	14/33	32 /33	22/33	33/33	10/33	31/33
%	47.41%	96.9%	166.7%	100.0%	30.3%	93.3%
平均抗体価	9.3	266.6	23.2	97.0	15.0	27.1

(-) : ≤ 1 0, 陽性例 HI ≥ 1 0

年齢21才～61才(平均27.6才)

表3 1999年に2回接種を受けた高齢者の2000年1回接種前後のH I 抗体反応

検体 株	A/New Caledonia		A/Panama		B/Yamanashi	
	pre	post	pre	post	pre	post
3-1 88m	10	40	—	40	—	10
3-2 79f	—	160	—	40	—	—
3-3 63f	—	80	—	20	—	10
3-4 85f	—	40	10	40	—	10
3-5 78f	—	640	10	80	—	20
3-6 71f	—	10	—	20	—	10
3-7 65f	10	40	10	20	10	20
3-8 60f	—	160	10	320	—	40
3-9 94m	40	80	20	160	—	10
3-10 79m	—	640	40	80	10	10
3-11 65f	—	80	—	10	—	—
3-12 85f	—	10	—	10	10	10
3-13 71f	—	640	—	80	10	160
3-14 69f	—	40	—	80	10	20
3-15 66m	—	20	—	40	—	—
3-16 77m	—	20	20	80	20	20
3-17 88m	20	320	—	40	20	20
3-18 79f	10	640	20	1280	—	40
3-19 70f	—	320	40	80	—	10
3-20 60f	—	80	10	320	—	20
3-21 56f	—	80	10	20	20	20
3-22 60f	—	640	—	40	—	40
3-23 73m	10	640	80	80	10	80
3-24 88f	10	80	20	40	10	10
3-25 67m	10	20	—	20	—	10
抗体陽性率	8/25	25/25	13/25	25/25	10/25	22/25
%	32.0%	100%	52.%	100%	40%	88%
平均抗体価	15	220.8	30.8	121.6	13	27.3

H I 価 ≥ 10、(−) HI 価 ≤ 10

松本市における 2000～2001 年度のインフルエンザ流行状況と OIA インフルエンザ迅速診断法の評価について

松岡伊津夫、松岡 明子（松本市・松岡小児科医院）

松岡 高史（信州大学医療技術短期大学部）

今シーズンの本院におけるインフルエンザ様疾患（以下「イ」と略す）の週別発生数は、前シーズンのそれと比較して図1に示す。

例年より相当遅れて 2001 年 3 月に入り、即ち 9 週頃から発生した「イ」は徐々に増加、10 週は前週の倍増、その数は少ないが、11 週目（III/12～III/18）でピークに達し、12 週はやや減少、13 週は更に減り、14 週に終息へと向かった。

市内小中学校からの「かぜ患者発生動向報告」によると 7 週（II/12～）に市内東部の一小学校に集団かぜが発生、8 週には軽度ながら数校に出現、9 週～10 週には 23 校中 15 校に波及したが、学校（地域）により隔差は大きかった。一方中学校では 10 週に入って漸く 15 校中 3 校に流行が見られるに過ぎなかった。総じて今シーズンは小規模と判断された。

本院における病因ウィルスの調査結果（表1）をみると、2 月中旬 A ソ連型が 3 株分離された後、下旬に入って間もなく、A 香港型 2 株、B 型が 7 株検出されたが、3 月以降は B 型主流になり、A ソ連型、A 香港型が散発する状況であった。A 型は一部の地域に偏在していた。分離ウィルスの抗原性は長野県衛生公害研究所で目下調査中である。

次に A/B 型インフルエンザ迅速診断キット OIA（製造：BioStar 社、販売：第一化学薬品）が市販されていたので、この機会に「イ」患者の鼻咽頭ぬぐい液を採取した検体について、迅速診断法と培養分離を同時にを行い、その結果を比較検討して、この検査法の有用性を調査することとした。

対象は 2000 年 12 月上旬から翌年 3 月下旬まで「イ」と診断された者の中から無作為に抽出した。「イ」の診断は臨床症状（急激な高熱、頭痛、体幹痛、倦怠感など）と身近な流行状況（家族・園・学校など）を参考にした。

検体は発症後 0～2 日に採取し、迅速診断は直ちに本院で行い、培養分離は県衛公研へ依頼した。前者は全例、鼻腔ぬぐい液を、後者は咽頭ぬぐい液としたが、後鼻腔からも丁寧に取るよう努めた。

1) 迅速反応陽性者の行方（表2）

迅速陽性者 36 名中 33 名は培養分離も同じく陽性で一致し、型別では A ソ連型 7 例、A 香港型 3 例、B 型 23 例であった。一方、迅速陽性にも拘わらず培養陰性者は 3 例みられた。その臨床所欠は表 3 に示したが、2 例は事後診断で急性咽頭炎と思われた。

2) 迅速反応陰性者の行方（表4）

迅速試験が明らかに陰性であった 18 例の事後診断は表 4 の下記に記載した。インフルエンザ様疾患と診断した 10 名中 4 名から A ソ連型、A 香港型各 1 例、B 型 2 例が分離された。

考 察

松本市及びその周辺における今シーズンのインフルエンザは例年より大変遅れ、3月に入り漸く流行が始まった。気候は温暖、小中学校の長い学年末休暇、またB型主流による緩やかな拡大のためか、結局は小規模に終わった。これらのことは全国及び長野県の流行推移とほぼ一致し、分離株の型別発生数も類似していた。従って一地方都市の丁寧な疫学的及び病因的調査の必要性が改めて痛感された。

OIA試験が陽性を示した36名中33名、91.7%は培養分離も陽性で、その型別はAソ連型7名、A香港型3名、B型23名であり、その有用性はA型イ迅速診断キット（A抗原検出用、Directigen FluA）と同様、極めて高いと思われる。

OIAは自然光、蛍光灯などの光のもとで、反応面に光源を反射させて結果を判定するがコントロールスポットが見えない程、紫～青色の反応円の色調が濃い場合を強陽性とした。一方反応面の中心に青色スポットとその回りに紫～青色の反応面が認められた場合は陽性とされるが、単にスポットのみ認められる陰性の場合との間に濃淡種々な程度差があり、実際上、陽性と陰性との間に鑑別困難な場合即ち疑陽性と思われる例が時々あった。

表2で示したようにOIA強陽性者19名はすべて培養も陽性であったが、陽性者17名中培養陰性者が3名あり、後者の場合、OIA陽性と培養との一致率は82.4%であった。また、OIA陰性者18名中4名からインフルエンザウィルス培養陽性者（Aソ連型とA香港型が各1名、B型2名）が見られた。従ってこれらを併せ考えると今後の課題として検体採取、検体処理、輸送方法の検討を行うとともに、症例を重ねて陰陽判定の目を養う事が必要であろう。

近年、インフルエンザの治療法が急速に進歩し、診断を確かにすることが要求されている。従って罹患者の臨床症状、周囲情況の把握と共にOIAなど迅速試験の必要性が強調される。今回OIA検査と培養検査と同時にを行い、1割程度の違いはあったが臨床上許容される範囲と思われる。

まとめ

2001年1～3月にかけて松本市及びその周辺におけるインフルエンザの流行概況を述べた。今シーズンの流行は例年より相当遅れ、3月に入って流行が始まり、3月中旬をピークとする小規模流行であった。B型主流によるAソ連型、A香港型の混合流行と判断される。

その際、OIA試験と培養検査を同時にを行い、OIA迅速診断の有用性について調査したが、短時間で高い感受性、特異性を持ち、検査法が比較的簡単なことから、インフルエンザの補助診断として極めて高く評価された。

図1 1999年／2001年における「イ」様患者の推移（松岡）

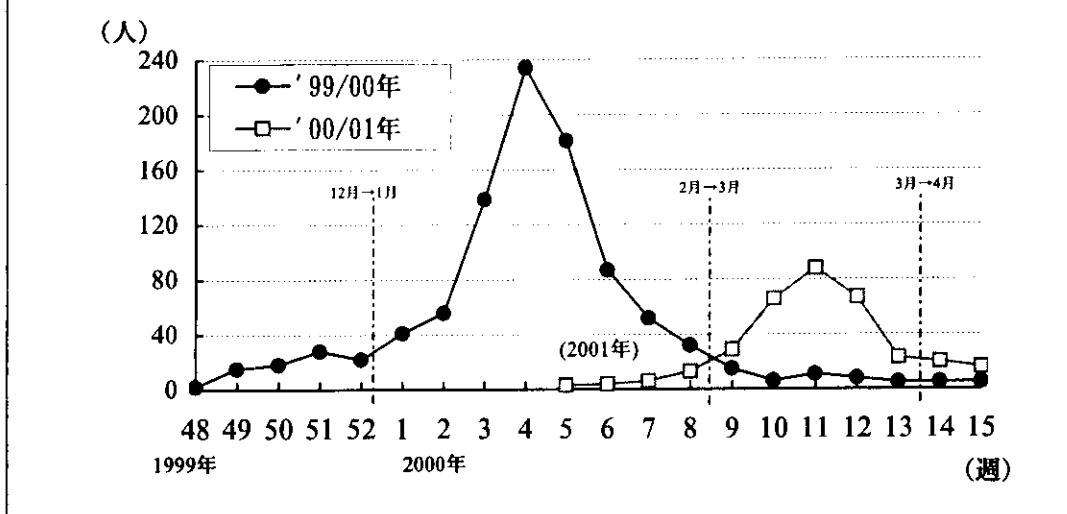


表1 2000／2001年「イ」様患者からの分離株（松岡）

株年度	検体数	AH1N1型	AH3N2型	B株	分離数	その他
2000年 上旬	5					PARA I(2)
	2 } 7	0	0	0	0	AD III(1)
	0					
2001年 上旬	2					AD III(2)
	3 } 5	0	0	0	0	AD IV(1)
	0					
2月	3	0	0	0		AD III(1)
	4 } 17	a 3 } 3	b 2 } 2	c 0 } 7	12	
	10	0	2	7		
3月	10	3	1	6		
	10 } 27	1 } 5	1 } 2	7 } 18	25	
	7	1	0	5		
合計	56	8	4	25	37	7

(a : 2月16日初分離 b : 2月21日初分離 c : 2月22日初分離)

表2 OIA迅速試験陽性者に対する咽頭培養結果

迅速試験 結果	陽性者	陽性			陰性
		Aソ連型	A香港型	B型	
強陽性	19	4	3	12	0
	陽性	3	0	11	3
合計	36	7	3	23	3

表3 OIA迅速試験が陽性で、培養分離は陰性者の検討

症例番号	氏名	年齢(歳)	採取までの日数	発病年月日	感染源の有無	発熱状態	臨床診断	備考
12	H・K	4	1	'00.12/14	不明	40.0℃・4日	急性咽頭炎	咽頭発赤強い OIA (+)
50	R・K	8	1	'01. 3/16	小学校 クラス4人欠	39.1℃・3日	インフルエンザ様 疾患	OIA (+)
62	S・K	10	0	'01. 3/28	不明	39.2℃・2日	急性咽頭炎	倦怠、咽頭開 OIA (±)

表4 OIA迅速試験陰性者に対する咽頭培養結果

迅速試験	培養	
	陰性	陽性
陰性者 18	14	Aソ連型 1 A香港型 1 B型 2

(註) 迅速診断陰性者における臨床診断は下記の通りである。

●インフルエンザ様疾患 10名中

インフルエンザウィルスを4名、PARA I型2名、

ADⅢ型2名、ADⅣ型1名を分離

●急性咽頭炎 8名中

ADⅢ型2名を分離

山間部における中学生の麻疹と風疹ウイルス抗体価保有状況

岡 成寛（長野県立阿南病院小児科）

平山 宗宏（日本子ども家庭総合研究所）

【要旨】

山間部の一中学校生徒の麻疹と風疹ウイルス抗体価を測定した。麻疹抗体価陽性率は96.7%、ワクチン接種率は97.7%であり、ワクチン未接種者と既接種者に罹患既往者がいた。風疹は中学の集団接種では抗体獲得率が良好であったが、個別接種では、ワクチン既接種者や既往者にも抗体価陰性がみられた。先天性風疹症候群予防のため風疹は中学でのワクチン接種率を高く保つ事と、麻疹と風疹ワクチンは、2回接種が必要である。

【はじめに】

麻疹はワクチン接種により患者数の低下がみられているが、いまだ完全制圧には至っていない。ワクチン接種後ウイルスに対する抗体価を獲得しなかった *primary vaccine failure* (以下 PVF と略す) と、ワクチン接種後一度抗体を獲得したが、その後免疫力の低下をきたした *secondary vaccine failure* (以下 SVF と略す) があり、最近でも麻疹流行時にワクチンの SVF で麻疹に罹患した症例が報告されている^{1,2)}。また、風疹ワクチン既接種者の母親から、先天性風疹症候群児の出生報告がある³⁾。著者らは、山間部の僻地の中学校で集団健康診断の際、麻疹と風疹のウイルス抗体価を測定する機会を得、また同時にアンケート調査でワクチン接種時期・罹患の調査を実施したので、その結果を報告する。

【I. 対象および方法】

1. 調査地域・中学校の概要

調査は長野県最南部で東を天龍川の渓谷に接し、他の三方を山々に囲まれた山間部の一中学校でおこなった。当該中学校学区の総人口は4761人である。(2000年4月1日現在)。調査中学校の2000年度総在籍生徒数は、128人である。

2. 麻疹と風疹のウイルス抗体価の測定

当中学校は、全学年貧血検査を春の健康診断の一環として毎年実施している。この貧血検査採血の際に、麻疹と風疹のウイルス抗体価測定用の採血をおこなった。採血・測定は、校長の了解を得たうえで、生徒と保護者に十分な説明をおこない(インフォームド・コンセント)、検査希望者に実施した。

ウイルス抗体価は、SRLに依頼して、IgG抗体を酵素免疫測定法(Enzyme Immunoassay(固相法)) (以下 EIA と略す)で測定した。測定値は麻疹・風疹共に、2.0未満が陰性、4.0以上が陽性であり、2.0~3.9はボーダーラインであり(±)で表記した。

3. ワクチン接種時期・罹患の調査

インフォームド・コンセントと同時にアンケート調査をおこなった。あわせて、同

地域内の保育所園児・小学校児童の保護者に、麻疹ワクチン接種時期・罹患のアンケート調査をおこなった。当地域では、麻疹ワクチン接種は、現保育所園児から個別接種となり、現小学校児童・中学校生徒は集団接種である。風疹ワクチン接種は、現中学2・3年生は中学1年生のとき集団接種を受け、現中学1年生は集団としては未接種である。

なお、アンケート調査は母子健康手帳を参照の上、回答してもらった。

【II. 結果】

1. 麻疹

中学全生徒128人中、調査協力を承諾した生徒は122人であり、当日欠席した2人を除いた120人の採血をおこない抗体価を測定した。その内ワクチン接種者は111人（麻疹ワクチン、99人・MMRワクチン、12人）、ワクチン未接種者は4人（その内麻疹既往者3人）、不明者は5人であった。抗体価陽性はワクチン接種者111人中108人、ワクチン未接種者中罹患既往者の3人と不明の5人である。抗体価の分布は図1のとおりである。抗体価低値を示したのは、ワクチン未接種者で罹患既往のない1人と、ワクチン既接種者3人の合計4人であった。PVF又はSVFの割合は、2.7%（111人中3人）である。

麻疹罹患既往者は、中学生に3人、小学生に8人いた（表1・3）。保育園児にはいなかった。この内、当学区内で発症した麻疹罹患既往者は3人であり、中学生が2人、小学生が1人であった。小学生の麻疹罹患者既往者の8人の内、当学区内での発病者は1人（現小学6年生）で、2歳3ヵ月にワクチン接種を受け4歳（1992年）の時発病している。3人は1歳1ヵ月・1歳9ヵ月・1歳9ヵ月に当学区外で発病していて、その後、3歳1ヵ月・2歳6ヵ月・2歳6ヵ月にワクチン接種を受けていた。2人はワクチン接種を受けており、かつ麻疹に罹患したが、アンケートでは発病がワクチン接種の前か後か不明であった。残りの2人はワクチン接種を受けていない。よって、ワクチン接種後麻疹に罹患したことが確実と考えられたのは1人であり、ワクチン接種と発病の間隔から考えてPVFの状態で罹患したものと思われる。

2. 風疹

中学1年生のワクチン接種者は11人、ワクチン未接種者は19人、不明は9人であった。抗体価の分布は図2のとおりである。中学1年生で、風疹罹患既往者4人中に抗体価低値が2人にみられた。また、ワクチンを受けていた11人中、風疹ワクチンは4人、MMRワクチンは7人であった。風疹ワクチン接種4人中4人とも、抗体価陰性であった。MMRワクチン接種7人中、6人が抗体価陽性であり1人が（±）であった。

中学2・3年生では81人全員がワクチン接種を受けていて、全員が抗体価陽性であった（図3）。中学1年の集団接種以前にワクチン接種を受けていたのは7人（風疹ワ

クチン 2 人、MMR ワクチン 5 人) いた (表 2)。81 人中 80 人は中学 1 年生のとき風疹ワクチン接種や既往の有無にかかわらず、集団接種としてワクチンを受けた。1 人 (番号 2215) は生後 35 カ月で MMR ワクチン接種をうけたが、5 歳時に風疹に罹患していたので、中学で風疹ワクチンを受けていなかった。この生徒の風疹 IgG・EIA 抗体価は 4.0 であった。

3. ワクチン接種月齢の時期

麻疹の集団接種での平均接種月齢は 25 カ月であり、1 歳前半での接種は少なかった。また、2 歳以後の接種者が多くみられた (図 4)。個別接種となってからは、生後 12 から 24 カ月までに接種されている (図 5)。

【III. 考察】

麻疹：麻疹ワクチンの普及と相まって、麻疹ワクチン接種後の SVF の存在が注目されている。最近麻疹の流行が報告されている地域の麻疹ワクチン接種率は沖縄県の 61%¹⁾、群馬県の流行地域で 57.8%²⁾ であった。麻疹流行阻止の抗体価保有率は 96% 以上といわれている⁴⁾。今回調査した小集団でのワクチン接種率はアンケート結果で、集団接種で 97.7%、個別接種で 96.4% であった。

調査した中学校では、ワクチン接種 9 年から 13 年後のワクチン接種者 111 人中抗体価の低値を示したのは 3 人であった。残りの 108 人は抗体価陽性であった。ワクチン接種後 9 年から 13 年でも十分抗体を維持していた。今回調査の中学生において、PVF または SVF の割合は 2.7% (111 人中 3 人) であった。集団接種のワクチン接種平均月齢は生後 25 カ月であり、2 歳以後の接種も多かった。集団としてのワクチン接種率が高いにも関わらず、当地域で表 3 のごとく麻疹患者が発病している。「平成 9 年度 長野県衛生年報」によると、長野県の麻疹患者は、1985 年に 3 人、1990 年に 3 人の届け出があり、それ以降は発病者の届け出がない。また、調査中学校学区も含まれている飯田保健所管内の麻疹ワクチン接種率は、飯田保健所資料では、1991 年度から 1998 年度までは 60.0% から 92.3% であり、平均接種率は 83.3% であった。しかし、感染症サーベイランス事業による飯田保健所管内の定点医療機関からの報告では、1991 年度以降 1999 年度まで毎年 1 人から 23 人の間で、麻疹患者の報告がある。(但し 1990 年度以前の週報は保存期間を過ぎたとの事で調査できなかった。) 孤立集団ではワクチン接種後抗体がしだいに低下していくとの報告がある^{5・6)}。当地域は僻地にあたり他の地域との活発な交流はない。しかし、周辺で麻疹患者が毎年報告されており、また当学区内発病での麻疹罹患がみられている。麻疹ワクチン接種は 1 歳をすぎて早いうちに接種するのが望ましいが、当地区での集団接種は 1 歳前半までの接種が少なく (図 4 参照) 発病に至ったものと思われる。麻疹ワクチン接種率が高いため流行にはいたっていない。ワクチン接種をした生徒に麻疹 IgG 抗体価の高値がみられるので、発病者がいたために、ワクチン接種者に対して野生ウイルスによるブースター効果を否定できない。