

ンス成績では、15歳以上はそれぞれ1例、4例と少数であり、半数以上は5歳以下であった。

麻疹の出生年コホート別の各年齢における累積接種率は48ヶ月までS字状に急上昇し、満4歳で微上昇ないしはほぼプラトーに達した(図2)。この傾向はこれまでの北海道、宮城、大阪、広島等での、更には5年前の新潟県での研究結果とも一致し、全国的な傾向が示唆された。

更には、接種を推奨されている12-24ヶ月を示す終了する24ヶ月時での接種は後で述べる満4歳時90%を越える1994、95年頃に連動して同様に上昇していた。このことは、1歳代での接種率向上には、全体の接種率を向上する活動によっても解決しうることを示唆したものと思われる。

## 2) 市町村の予防接種状況アンケート調査

県内市町村の107/111(96.4%)中、何らかの形で接種台帳がコンピューター管理されているのは68/107市町村(63.6%)であった。

以上の二つの調査から、満4歳での既接種率をコンピューター処理計測しうることが強く示唆された。本邦では厚生労働省は接種率算出方法とし、接種対象人口は標準的な接種年齢期間の総人口を総務庁統計局推計人口から求め、これを12ヶ月相当人口に推計し、被接種者数は保健所運営報告の「定期の予防接種被接種者数」を計上したものをを用いている。実際上は接種対象人口として「出生数 $\times\alpha$ 」、「積み残し者加算方式」として概算することもあるとされ、これまでの幾つかの調査でも本邦での接種率調査の不正確性が論じられてきた。本調査から、制度化されている接種台帳の整備としてコンピューター化を加えれば、我々の提言は全国規模でも実現可能であり、早期実現が切に望まれる。

1歳半と3歳児健診受診率はそれぞれ94.1、94.5%と高率であり、この2回の健診は家族への接種推進啓蒙活動に良い機会であることが示唆された。また、この際の受診者からの予防接種傾向を中間的に検討しうることも示唆された。

## 2. GISによる新潟県の麻疹発生動向

過去20年間の麻疹患者発生と満4歳での既接種率の推移を比較検討し、既接種率が90%を越えた平成6年頃から、これまでの毎年の患者発生が明確に抑えられた(図3)。尚、既接種率は今回の調査と4年前の我々の調査からであり、麻疹患者数は14歳以下の人口10万人当たりの週毎の3週間の移動平均から算定した。図で示された接種率の上昇と患者の減少する成績は、海外でのと一致している。更には、毎年の流行が一時途絶え、1997-98年で再度現れるのは、接種率が上昇すれば感受性がある程度集積するまで、何年間かは流行が起こり難い事を意味する(ハネムーン期間)。

GISを用い、麻疹の地域的移動を検討した。新潟県から山形県への流行が波及したり、県内でも流行が一つの地域から周辺地域へと拡大していくが、一旦沈静化した地域も再び流行する傾向、交通手段の発達による患者伝播の広域化、ワクチン接種が低い地域での患者発生傾向等を明示できた。これらの情報は、流行はワクチン接種状況とも関連し、流行制御には近隣の県も巻き込んだ広域単位で考えるべきと思われた。しかも流行時での積極的な防御推進の必要性と、本GISは麻疹の流行解析に有効である事も示唆された。

## D 結論

1) 麻疹罹患年齢は、1歳が最大で、次いで2歳で22.8%、0歳で22.0%と2歳以下が大部分を占めた。

2) 麻疹の年齢別累積接種率は満4歳でほぼ

プラトーンに達し、市町村の 60%強ではコンピューター管理が導入され、満4歳時での既接種率がコンピューター計測より可能であることが強く示唆された。

3) 満4歳での既接種率が 90%を越え、これまでの毎年の患者発生が明確に抑えられる事が日本で初めて確認された。

以上のことから、既接種率の 90%以上への上昇が一番大切であることが明白となった。

## F 研究発表

### 1. 学会発表

T.Sakai, R.Saito, H.Suzuki. Geographic epidemiology of influenza and measles infections in Niigata, using a geographic information systems, GIS. Us-Japan Cooperative Medical Science Program. Acute Respiratory Infections (ARI) Panel. 6th Annual Meeting February 14-15, 2002, New Orleans, USA.

共同研究者

新潟大学医学部公衆衛生学

坂井貴胤、齋藤玲子、関奈緒

新潟大学医学部小児科

内山聖

新潟県福祉保健部

山崎理、大矢肇

山形県衛生研究所

溝口二郎

今回のアンケート調査に御協力戴いた新潟県下の小児科医院、病院小児科の諸先生方、市町村の諸子に深謝申し上げます。

図1 麻疹罹患既往児一罹患年齢分布

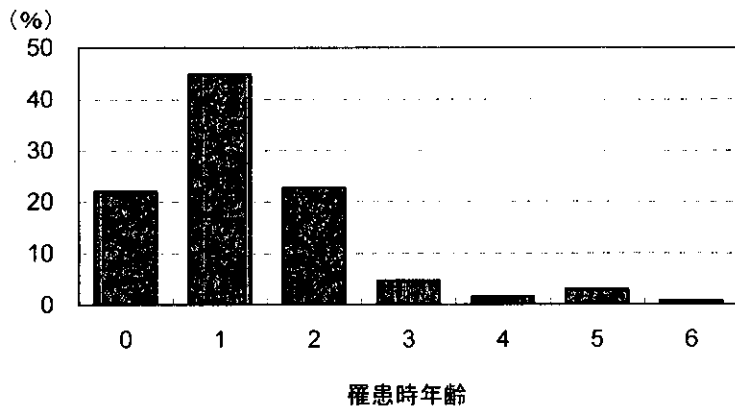


図2 出生コホート別累積接種率

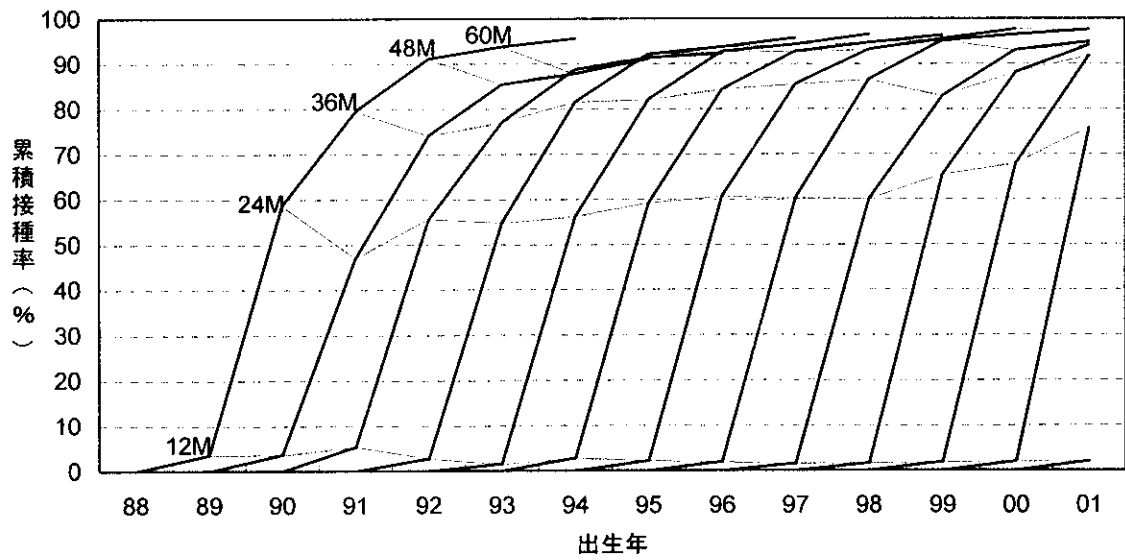
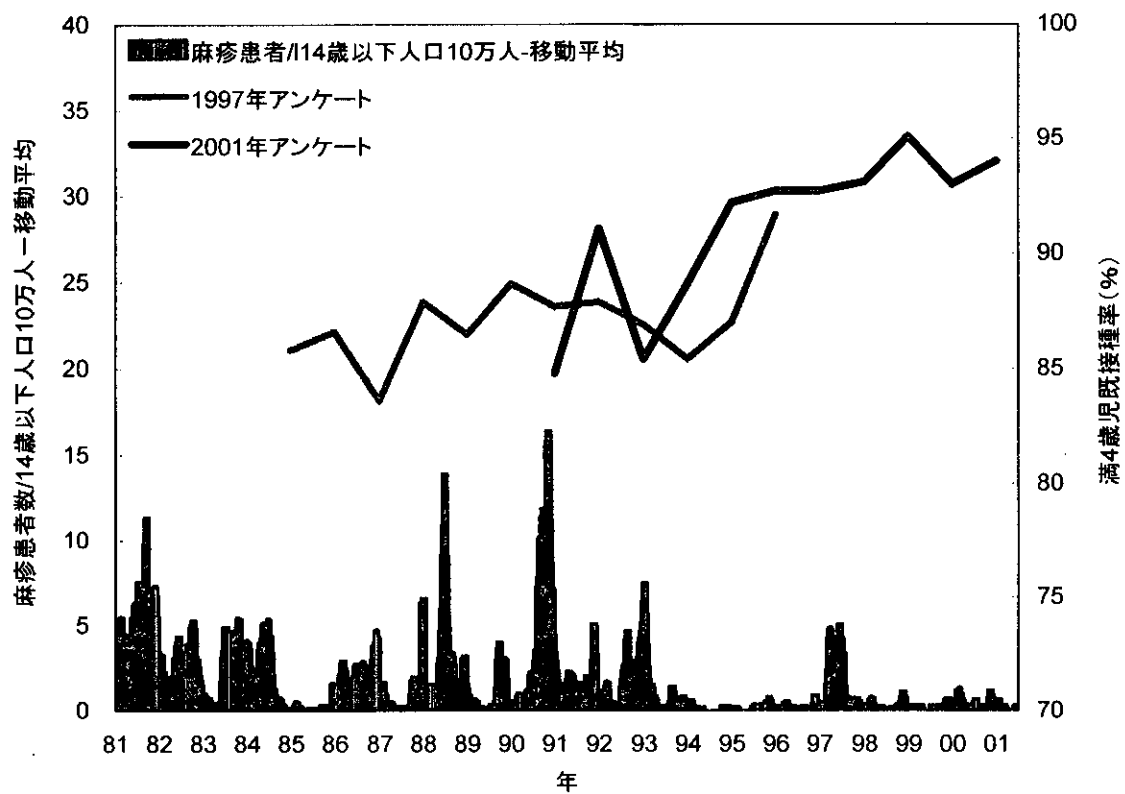


図3 新潟県内における満4歳児既接種率と麻疹患者数の推移



厚生科学研究費補助金分担研究者  
成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究班

1歳未満児および成人に対する麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性および小児麻疹患者の免疫・生体応答における男女差の検討

分担研究者	国立感染症研究所ウイルス製剤部	田代真人
協力研究者	国立感染症研究所ウイルス製剤部	岡田晴恵
	同感染症情報センター	岡部信彦
	都立駒込病院小児科	高山直秀
	川崎市立川崎病院小児科	武内可尚

研究要旨：乳児麻疹や成人麻疹が多発している状況下において、現行予防接種法で規定されている麻疹ワクチンの定期予防接種年齢である12-90ヶ月を見直して、1歳未満児への接種時期の前倒しと、青少年・成人へのワクチン追加接種の必要性が議論されている。ワクチン接種の議論にはその有効性ととも安全性の確認が最重要課題となる。特に、麻疹においては、血清抗麻疹抗体の誘導が有効性の指標として、また免疫抑制の有無がその安全性の指標として重要である。しかしながら、1歳未満児、および成人、思春期での麻疹生ワクチン接種に関するこれらの成績はほとんど得られていない。そこで今回我々は、成人および1歳未満児に対する麻疹ワクチン接種後の生体反応について、血清抗体の誘導と免疫抑制の有無の解明を目標として、抗体価の上昇とリンパ球の動向、サイトカイン変動、ウイルスゲノムコピー数の消長をを毎日ごとに解析し、臨床データと併せて解析した。その結果、生後6ヶ月以降の1歳未満児にワクチンを接種した場合には、血清抗体価の上昇が認められて有効性が示唆されたが、これらの接種乳児では1-2歳の幼児に比較して、中程度のリンパ球減少が起こって100日以上持続しており、免疫機能の成熟に重要な時期に、長期にわたり免疫抑制が起こっていることが推定された。一方、成人へのワクチン再接種は、ブースター効果を示す場合と接種ウイルスが排除されて無効な場合があり、免疫減衰状態の解明と接種時期の検討が必要であると考えられた。

1. 1歳未満児に対する麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性について

2.

A. 研究目的

現在の麻疹ワクチンの接種年齢は12-90ヶ月とされているが、我が国では未だ麻疹が制圧されず、乳児の罹患例が多いことから、移行抗体消失以後の早い時期（生後9-10ヶ月）にワクチンを接種すべきであるとの議論がある。しかし、1-2歳の幼児麻疹患者に比較して、乳児の麻疹患者では強いリンパ球減少症が長期間持続すること、生ワクチン接種幼児においても一過性ではあるが軽度のリンパ球減少が認められるというこれまでの成績から、生ワクチン接種も1歳未満児にはより強い免疫抑制を引き起こすことが危惧される。そこで、ワクチン接種

年齢を引き下げることの妥当性の検証を目的として、1歳未満児のワクチン接種児における宿主の免疫抑制病態と抗体価の推移を月例別に比較検討した。

B. 研究方法

麻疹ワクチン接種後から経時的に観察できた乳児のうち、115日から264日を経過した児（42人）からインフォームド・コンセントの下に採取した末梢血について、リンパ球絶対数、麻疹ウイルスコピー数、各種サイトカイン、抗体価を測定した。

C. 研究結果

1) 生後6-11ヶ月の乳児でも麻疹生ワクチン接種後のPA抗体価は1-2歳児と同程度に上

昇した。

2) ワクチン接種を受けた1-2歳児ではリンパ球の減少はほとんど認められないのに対して、生後5-11ヶ月の乳児にワクチンを接種すると、約半数に中程度のリンパ球減少が起こり、これが3ヶ月以上に亘り長期間続く傾向にあった。

3) 1歳未満でワクチン接種を受けた乳児のうちで、接種後115日から264日を経過した小児では、全リンパ球、CD4陽性Tリンパ球の絶対数はほぼ全例で回復していた。しかしCD8陽性Tリンパ球については、完全に回復しない例もあった。

#### D. 結論

1歳未満児に対する麻疹生ワクチンの接種では、血清抗体価の上昇より有効性は認められた。これらの接種乳児では1-2歳の幼児に比較して、中程度のリンパ球減少がおこり、100日以上持続した。しかし、その後回復傾向が認められた。今後は実際に免疫抑制が起こっているのか否か、1歳以後における、麻疹ワクチン追加接種の必要性とその時期、また他のワクチン接種プログラムとの組み合わせ検討する必要がある。

### 2. 成人に対する麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性について

#### A. 研究目的

我々は麻疹における免疫抑制病態について、非感染リンパ球のアポトーシスと骨髄でのリンパ球増殖・成熟の抑制によるリンパ球の減少、細胞障害や増殖に関わるサイトカインの変動、リンパ球回復とサイトカイン正常化の年齢依存性を報告してきた。小児に比べて成人麻疹では重症例が多いが、成人患者ではリンパ球数やサイトカインの回復・正常化が遅れ、免疫抑制状態が遷延する。一方、成人における麻疹免疫の減衰や成人麻疹の増加に伴い、成人に対するワクチン(再)接種の必要性が議論されている。そこで、成人への麻疹ワクチン接種の安全性と有効性を検証するために、接種後のリンパ球数、血漿サイトカイン、ウイルス遺伝子コピー数、抗体応答の経時的変化を、1-2歳のワクチン接種児と比較検討した。

#### B. 研究方法

成人麻疹患者46名(平均24歳)と麻疹ワクチン接種者47名(平均32歳)よりインフォームドコンセントを得て1<sup>~</sup>数回採血し、サブセット別リンパ球数をFlowcytometryで、各種サイトカ

インをELISAで、抗体価を中和法とPA法で、ウイルス遺伝子コピー数をTaqmanで解析した。

#### C. 研究結果

成人麻疹でも第1病日に強いリンパ球減少、IL18、IL10、IFN- $\gamma$ 増加とIL12減少が認められた。小児ではこれらの変動は7-10日で回復し、ウイルス遺伝子も検出不能となるのに対して、成人患者では異常値が2ヶ月以上続き、ウイルス遺伝子の長期検出例もあった。1-2歳のワクチン接種児では極く軽度のリンパ球減少やサイトカイン変動、ウイルス遺伝子が認められたが、全て10日以内に正常化した。

抗体陰性の成人ワクチン接種者では、成人患者に比べて軽度ではあるが、リンパ球減少とサイトカイン変動が2ヶ月以上続いた。予め極めて低い抗体を持つ成人接種者では、これらの生体応答と共にIgM、IgG抗体が上昇してブースター効果が認められる場合と、全く無反応の場合があった。

#### D. 結論

成人麻疹患者およびワクチン接種者では小児に比べて免疫抑制病態が遷延するので、小児期でのワクチン接種の徹底が望まれる。成人へのワクチン再接種は、ブースター効果を示す場合と接種ウイルスが排除されて無効な場合があり、今後、免疫減衰状態の解明と接種時期の検討が必要である。

### 3. 小児麻疹患者の免疫・生体応答における男女差の検討

#### A. 研究目的

我々はこれまで麻疹患者における免疫抑制機序を解析し、麻疹急性期における非感染細胞のアポトーシスと骨髄リンパ球の増殖・成熟抑制による強いリンパ球減少、および関連する血漿サイトカインの変動、1-2歳の幼児患者に比べて、乳児ではこれらの回復・正常化が大幅に遅延するため、免疫抑制が遷延する可能性を報告してきた。一方、嘗て海外で、移行抗体が残存する乳児に対して高力価の麻疹生ワクチン(Edmonston-Zagreb株)が接種されたが、2歳以上での死亡が増加し、免疫異常や死亡率は女兒に高かったと報告されている。また、SSPEは乳児期の麻疹罹患例に多い。そこで、乳児期の麻疹患者について、上記の免疫・生体応答に性差があるのか否かを知るために、末梢血におけるリンパ球数、サイトカイン、血清抗体価、

麻疹ウイルス量などの経時的変動を、男女別に解析し、1-2歳の麻疹患者の成績と比較検討した。

## B. 研究方法

生後5-24ヶ月の乳・幼児麻疹患者151名(男81,女70名)より、インフォームドコンセントを得て1-数回採血した。末梢血のサブセット別リンパ球数をFlowcytometryで、血漿の各種サイトカイン濃度をELISAで、血清抗体価をPA法で、血漿中のウイルス遺伝子コピー数をTaqmanで測定し、それらの経時的変動を罹患時の月齢別、男女別に解析した。

## C. 研究結果

月齢と関係なく1歳未満の乳児麻疹患者では、強いリンパ球減少と血漿サイトカイン(IFN $\gamma$ , IL10, IL12, IL18)の変動が起こり、回復・正常化には2ヶ月以上を要した。発症後62日迄の観察期間では、リンパ球数、サイトカイン濃度、抗体価、麻疹ウイルス遺伝子コピー数等に、量的、時間的に明らかな男女差は認められなかった。12-24月齢の幼児患者では、これらの変動は発症後1-2週間で回復・正常化した。103日迄の観察期間では、明らかな男女差は認められなかった。

## D. 結論

乳児への高力価ワクチン接種後に起きた女児死亡増加の原因として、ワクチンに対する生体反応と免疫抑制に性差があると推測されている。乳児麻疹患者では、1-2歳児に比べて、リンパ球減少やサイトカイン変動からの回復・正常化が大幅に遅延するが、観察期間内では男女差は認められなかった。免疫機能成熟期に長期間にわたり免疫抑制病態が続く乳児患者については、晩発性の影響など長期的な観察が必要であろう。

## F. 健康危険情報

無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Okada H, Sato TA, Katayama A, Higuchi K, Shichijo K, Tsuchiya T, Takayama N, Takeuchi Y, Abe T, Okabe N, Tashiro M (2001) Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with

live attenuated measles vaccines. Arch Virol 2001; 146; 859-874.

### 2. 学会発表

(1) 岡田晴恵, 佐藤威, 齋藤義弘, 田代真人, 岡部信彦, 土屋喬義, 高山直秀, 安部隆, 竹内可尚, 知念正雄。1歳児と1歳未満児の麻疹患者における免疫抑制病態の比較。第5回日本ワクチン学会, 熊本, 平成13年9月。

(2) 岡田晴恵, 佐藤威, 加藤篤, 田代真人, 岡部信彦, 土屋喬義, 島和生, 高山直秀, 安部隆, 武内可尚。成人麻疹患者における宿主免疫応答の解析。第49回日本ウイルス学会, 大阪, 平成13年11月。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

厚生科学研究費補助金分担研究者  
「成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究」班  
長崎市の高校生における麻疹集団感染の背景とその感染予防対策に関する研究

分担研究者 国立感染症研究所ウイルス製剤部 田代真人  
協力研究者 長崎大学熱帯医学研究所 大石和徳  
国立感染症研究所ウイルス製剤部 岡田晴恵

研究要旨：平成 13 年 6-7 月の長崎市内の高校にける麻疹集団感染において、最近の麻疹感染歴の無い 608 名の学生を対象として、血清麻疹 IgG EIA 抗体価を測定した。調査対象の高校生の 9.4%が小児期のワクチン未接種もしくは接種後の secondary vaccine failure のために血清中麻疹 EIA IgG 価は 4.0 以下であり、麻疹感染のリスクがあった。また、血清中 EIA IgG 価 4.0 以下でのみ新たな発症者が認められたことから、この EIA IgG 価 4.0 以上が発症阻止抗体濃度であることが示唆された。血清中麻疹 EIA IgG 価が 4.0 以下の高校生には麻疹ワクチン接種が必要と考えられた。

#### A 研究目的

近年、全国的な成人、青少年期の麻疹の流行がみられている。その原因として小児期のワクチン接種率の低下のみならずワクチン接種後の secondary vaccine failure (SVF)が指摘されている。また、本邦における高校生の年代の麻疹抗体価の疫学的調査はほとんど無い。本研究では麻疹集団流行に暴露された高校生における麻疹抗体の保有状況を明らかにし、抗体陰性者にはワクチン接種による感染予防をはかることを目的とした。

#### B. 研究方法

平成 13 年 6-7 月に長崎市内 A 男子高校（全校生徒約 1200 名）において麻疹の集団感染（計 43 名）が認められた。そこで、平成 13 年 7 月 12 日に、最近の麻疹感染の無い 608 名の学生を対象として、麻疹 IgG EIA 抗体価を測定した。さらに、抗体価陰性者では希望者を対象にワクチン接種を平成 13 年 9 月 26 日の施行し、その 4 週後の麻疹抗体価の推移を検討した。

#### C. 研究結果

(1) 608 名中抗体陰性者（EIA IgG 価 2.0

以下）は 20 名（3.3%）、疑陽性者（EIA IgG 価 2.0-4.0）は 37 名（6.1%）であった。陽性者では EIA IgG 価 10-20 が最多で 157 名（25.8%）、続いて EIA IgG 価 128 以上が 80 名（13.0%）と二峰性のピークを示した。また、抗体・疑陽性者 57 名のうち 41 名（71.9%）に小児期のワクチン接種歴があった。一方、調査期間（7-8 月）中に抗体陰性・疑陽性者 57 名の中から新たに計 11 名の麻疹罹患者が認められた。11 名中 8 名（72.7%）が抗体陰性者で、3 名が疑陽性者であり、4 名に小児期のワクチン接種歴があった。(2) 抗体・疑陽性者 57 名のうちワクチン接種希望者は計 37 名のうち 36 名（97.3%）が陽転化したが、1 名のみがワクチン接種後も低応答であった。

#### D. 結論

調査対象の高校生の 9.4%が小児期のワクチン未接種もしくは接種後の SVF のために血清中麻疹 EIA IgG 価は 4.0 以下であり、麻疹感染のリスクがあった。また、血清中 EIA IgG 価 4.0 以下でのみ新たな発症者が認められたことから、この EIA IgG 価 4.0 以上が発症阻止抗体濃度であることが示唆された。血清中麻疹 EIA IgG 価が

4.0 以下の高校生には麻疹ワクチン接種が必要である。

F.健康危険情報

無し。

G.研究発表

1.学会発表

栗田伸一、黒木麗喜、大石和徳、永武 毅、野口英太郎、岡田晴恵、佐藤威、田代真人。長崎市内の高校で流行した麻疹患者の臨床的検討。第71回日本感染症学会西日本地方会総会、岡山、平成13年11月。

H.知的財産権の出願・登録状況

無し。



平成 13 年度厚生科学研究 新興・再興感染症研究事業（公募課題番号：13100501）  
成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究（主任研究者：高山 直秀）  
分担研究報告書

「若年成人における麻疹抗体保有状況の調査」  
分担研究者 中込 治 秋田大学医学部微生物学講座教授

A. 研究目的

若年成人のサンプルとして、また、医療従事者が院内感染における潜在的感染源となる可能性についての基礎資料として、医学生の子麻疹抗体保有状況を調査する。

B. 研究方法

秋田大学医学部に在学中（3 年生）の学生に採血協力を依頼し、説明後に同意が得られた 94 人から採血を行い、抗体価測定に使用する血清検体を得た。採血協力者には同時に麻疹ワクチン接種歴・麻疹罹患歴に関するアンケートに協力を求めた。麻疹抗体価の測定は国立感染症研究所に依頼した。また、現代の若年成人の普遍的感染症に対する免疫状況を把握するコントロールとして、ロタウイルスに対する抗体保有状況を ELISA 法で測定し、陰性血清については中和抗体価を測定した。

C. 研究結果

採血協力者 94 人（男：64 人，女：30 人）の年齢分布は図 1 に示すとおりである。全体の 41.5 % が 1980 年 4 月-1981 年 3 月に出生しており、平均年齢は 2002 年 4 月 1 日時点で 22.8 歳である。出身地は秋田県と北海道が特に多く、全体的に東日本に偏っていた。94 人中 93 人からアンケートの回答があり、その結果では、麻疹ワクチン接種歴有り 25 人，無し 3 人，接種歴不明 65 人で、麻疹罹患歴有り 9 人，無し 30 人，麻疹罹患歴不明 54 人であった。

国立感染症研究所での麻疹抗体価測定の

結果、PA 法では 94 人全てが 32 倍以上の抗体価を保有していた（図 2）。94 人中 60 人（63.8%）が 256-1024 倍の抗体価を保有していたが、12 人（12.8%）は 64 倍以下であった。

麻疹罹患歴がある 9 人の抗体価は 128-2048 倍で、1024 倍が 3 人で最も多かった（図 3）。ワクチン接種歴がある 25 人に関しては、1024 倍が 9 人（36%）で最も多く、64 倍-8192 倍の間に分布していた（図 4）。

国立感染症研究所において同血清検体の麻疹ウイルスエドモントン株に対する中和抗体価も測定中であるが、現在までに 94 人中 75 人（男 52 人，女 23 人）の中和抗体価が測定済みである（図 5）。75 人全員が 4 倍以上の中和抗体価を保有しており、46 人（61.3%）が 16-64 倍の中和抗体価を保有していた。また PA 抗体価とは正の相関を示した（図 6）。

同じ血清検体を用いてロタウイルスに対する抗体保有状況を血清希釈倍率 200 倍で ELISA 法によりスクリーニング的に検討した結果、94 人中 6 人（6.4 %）が陰性（中和抗体も陰性）であった。陰性 6 人中 2 人は麻疹抗体価が 64 倍（PA 法）であった（図 7）。

D. 考察と提言

麻疹発症予防に十分な抗体価の値を決定した上で、その値に達していないものについては院内感染の感染源となる可能性を排

除する目的で、ワクチンの追加接種が必要であると考え。麻疹罹患歴のあるものとワクチン接種者の麻疹抗体が発症予防という点で質的に同じであるかという検討も必要であるが、例えば、麻疹罹患歴のある学生は最低 128 倍の PA 抗体価を保有している (図 3)。そこで、128 倍が麻疹発症予防に十分な抗体価であるとみなしてよいなら、128 倍に達していないものにはワクチ

ン接種を勧奨することなどが考えられる。

また、ロタウイルスは 5 歳までに約 95 %が感染し、成人に達するまでに事実上すべての人間が感染し抗体を持つようになるといわれているが、今回の結果から現代の若年成人において普遍的感染症に対する免疫保有率が低下してきている可能性も示唆される。

図1. 採血協力者の年齢分布

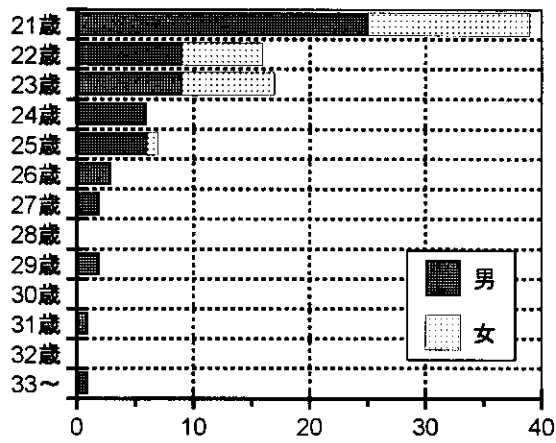


図2. 秋田大医学部生の麻疹PA抗体価

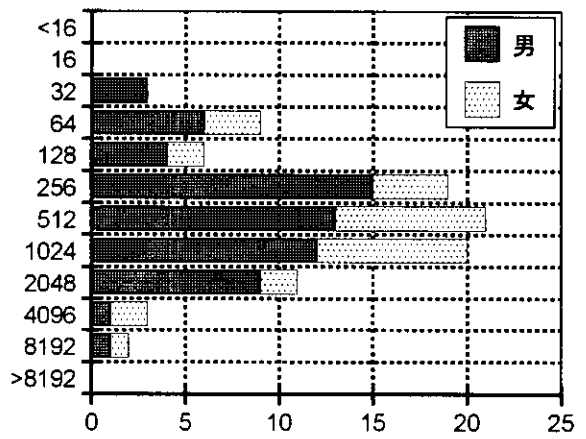


図3. 麻疹罹患歴がある学生の麻疹PA抗体価

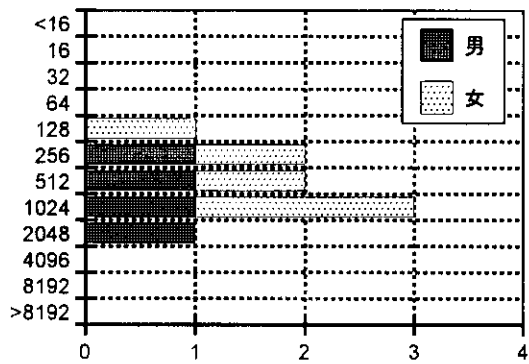


図4. ワクチン接種歴がある学生の麻疹PA抗体価

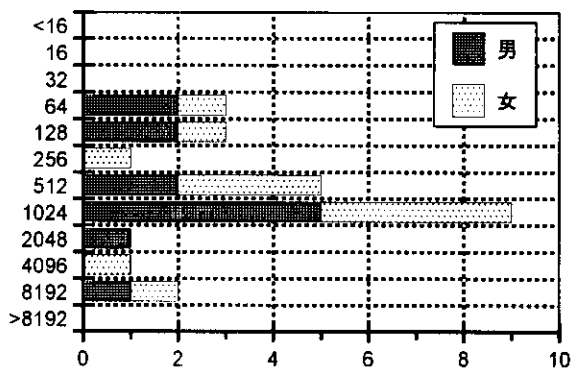


図5 中和抗体価

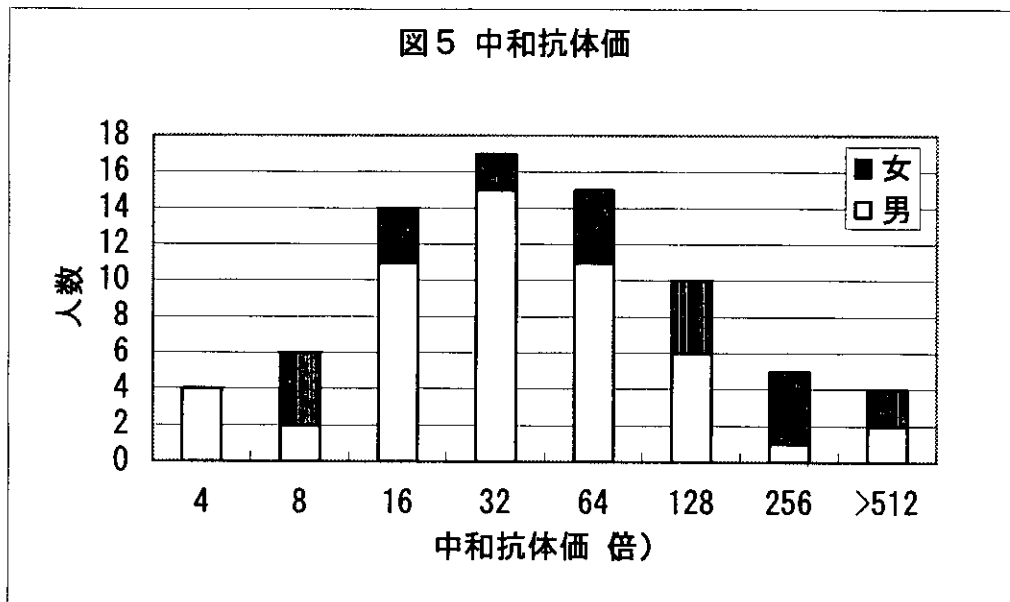


図6 中和抗体価とPA抗体価

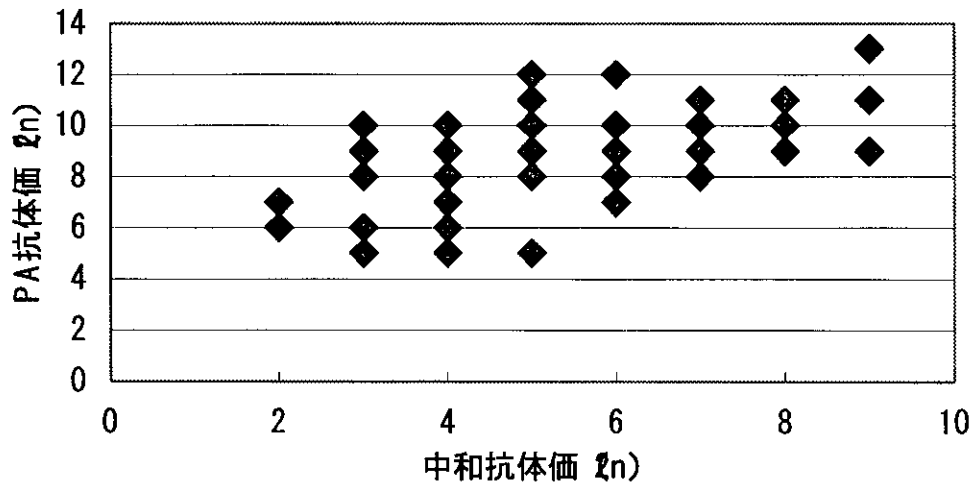
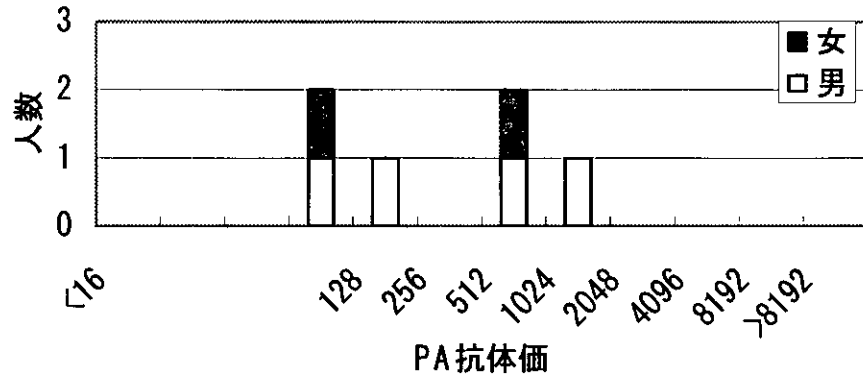


図7 ロタウイルス抗体陰性者6人の麻疹抗体価



平成 13 年度厚生科学研究 新興・再興感染症研究事業（公募課題番号：13100501）  
成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究（主任研究者：高山 直秀）

### 分担研究報告書

『確率的接触モデル』（Computer Simulation）に基づく麻疹ウイルス伝播モデルによる地域  
疫学・病院疫学（院内感染）への適用」

分担研究者 中込 治 秋田大学医学部微生物学講座教授

#### A. 目的

麻疹ウイルス伝播に関しては古くから伝染病の疫学のモデルとされ、数学的モデルによる Simulation に関する論文も多い。現在の我が国がおかれている状況は、中途半端なワクチン接種に起因する自然感染の局地的流行や若年成人における麻疹の多発、さらには新生児麻疹の懸念など、かつて人類が経験したことのない状況である。このような状況に対する公衆衛生政策を補完する手段のひとつとして、「確率的接触モデル」を基礎にした Computer Simulation を行い、地域疫学・病院疫学（院内感染）への適用を目指すことを目的とした。

#### B. 方法の概略

感染から治癒までの幾つかの「時定数」を考慮した「確率的接触モデル」による Simulation を出発とする。すなわち、ウイルス感染症に特有の「時定数」（潜伏期間；発病期間；免疫期間；潜期；感染期間の 5 つの時定数）に加え、感染確率、初期感染者数、単位時間あたり（1 日）の平均接触回数、標本となる集団の人数、模擬実験期間を指定して「均質な標本集団」を仮定して「病態」の変化を再現することを試みる。

#### C. 結果と考察

上記の基本的考えを踏襲し、出発点となる

簡単な計算機模擬実験モデルを作成し、現在検証を試みている。

最終的には、以下の「感染」に関する諸点を考慮した計算機模擬実験を試みる予定である。

##### ア. 「感染経路」

接触感染：血液、体液、粘膜、皮膚

飛沫感染：

空気感染：

の 3 点に関する情報を取り入れる

イ. 実際の気象情報（温度、湿度、風向・風速、日照等）を感染源との関係で考慮する

ウ. 感受性宿主に関しても同様の気象情報との関連を考慮する

エ. 模擬実験の対象となる標本が居住する「地理的情報」を「Map」上の座標に個々の模擬的標本集団の要素を対応させることにより考慮する。

オ. 外界からの感染源の移動も含め、1 日の模擬的標本集団の「移動情報」を考慮する。

作成した模擬実験は、上記の「ア」から「オ」に関する考慮をおおよそ順次組み入れ、最終的に全てを考慮した模擬実験を完成させる。これにより特定の地域を対象とした計算機模擬実験を行う。

個々に、組み入れて行く過程は「Web Page」

で行い、password を配布された共同研究者（感染症の専門家）が検証を行える環境を準備する。この専門家による検証を含め、計算結果が「合理的な予測」や「これまでの事実」との整合性をもつか検証する。

平成 13 年度厚生科学研究費補助金  
(新興、再興感染症研究事業：公募課題番号 13100501)  
分担研究報告書

「成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究

(主任研究者：高山直秀)」

分担研究課題「小児及び母親における麻疹抗体保有状況の調査」

分担研究者：中野貴司（国立療養所三重病院小児科医長）

## 研究要旨

当院において 30 名の患者を診療した三重県津市周辺で発生した最近の麻疹流行について、感染伝播様式、患者背景、予防接種歴などを分析した。本流行では、麻疹は主にワクチン未接種の小児の間で強力な伝染力により伝播していた。ワクチン未接種の理由を分析した結果、医療従事者と親に対する啓発活動により接種率を改善できると考えられた。成人麻疹の現状分析と今後の対策のため、小児以外に各世代の麻疹に対する免疫力（各種抗体保有の有無）を、個体の既往歴、予防接種歴と併せて分析、検討した。

### A. 研究目的

麻疹は小児期における代表的なウイルス感染症である。その感染力は極めて強く、しばしば重篤な合併症を来し死に至る場合も稀ではない。開発途上国を含めた全世界で、現在でも年間 100 万人が麻疹により死亡していると推計されている。わが国においてもワクチンが開発される以前は、誰もが一度は罹患しなければならない疾患として恐れられていた。予防のための弱毒生ワクチンが実用化され患者数は大いに減少したが、国内において麻疹流行を完全に制御するまでには至っていない。また、近年 20 代前後の成人麻疹患者の増加が問題となっている。これは予防接種の普及により小児期の患者が減少し、感受性者であるに

もかかわらず小児期に麻疹に罹患せずに成人となった者が罹患するためと考えられる。感受性者の多くはワクチン未接種者と推測されるが、小児期に麻疹予防接種を受けたにもかかわらず 10 代後半から 20 代になって麻疹を発症した例も報告されている。本研究では、成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策に役立てることを目的として、①三重県津市周辺で経験した麻疹流行に対する疫学的解析。②各世代の小児、成人を対象とした麻疹に対する免疫力（各種抗体保有の有無）の既往歴、予防接種歴と併せた分析、検討。を実施した。

### B. 研究方法

平成 12 年は三重県で麻疹が流行した。感

感染症サーベイランスのデータによると平成11年三重県全体の報告数は14例であったが、平成12年には241例と著増した。国立療養所三重病院のある津保健所管内では62例が報告され、県内9保健所管内の中で最多であった。患者発生は特に4-9月に集中していた。この時期に三重病院で診療した麻疹患者数は30名であり、この30例の臨床情報、患者背景、予防接種歴を分析し疫学的に検討した。

血清疫学調査については、各年齢の小児とその母親、一部は20代を中心とした母親以外の成人から採血(EDTA2cc)を行い、ゼラチン粒子凝集(PA)法、中和(NT)法による血清抗体価を国立感染症研究所ウイルス製剤部にて測定頂いた。

末梢血単核球からの麻疹ウイルス分離はB95a細胞(国立感染症研究所、小船博士より分与されたもの)を用いて行い、血清IgG&IgM抗体は(株)エスアールエルにて測定した。麻疹ワクチン接種歴は母子手帳の記録を確認した。

既往歴(麻疹に罹ったか、罹っていないか)についてはカルテなど医療記録の記載、母子手帳の記録などがあれば最も望ましいとしたが、大部分はインタビューによった。予防接種歴については、①接種年月日 ②接種ワクチンのメーカーとロット番号を母子手帳で調査した。

倫理面への配慮に関しては、麻疹患者の個人情報特定されないように十分注意した。血清疫学調査の検体は、文書による同意を得た上で採取した。同意書には個人名は一切公表しないこと、本研究目的以外には血清を使用しないことを明記した。

## C.研究結果

### 1.麻疹流行に対する疫学的解析

①患者の年齢は3ヶ月から18歳に分布(0-5ヶ月:2名、6-11ヶ月:4名、1歳:2名、2-4歳:4名、5-9歳:8名、10-14歳:5名、15歳:3名、17歳:1名、18歳:1名)し中央値6歳で、女児17例/男児13例であった。末梢血からの麻疹ウイルス分離は13例で実施され、全例において分離された。血清麻疹IgM抗体は、検査を行った22例全例で陽性であった。6例は臨床症状のみから麻疹と診断した。

②患者30例中26例には麻疹予防接種歴が無く、過去の接種が確認されたのは1例のみ(15年9ヶ月前に接種)であった。3例は母子手帳を紛失しており、過去の予防接種歴が確認できなかった。未接種理由としては、「うっかり忘れていた/接種したと思い込んでいた」が9例で最多であった。「何度か中耳炎をおこした(先天性免疫不全症候群ではなかった)」、「両親は接種を希望したにもかかわらず痲癩の既往があった」などの理由で接種を見送られていた児も存在した。

③小児科外来を4月17日に受診した発端者からの2次感染者3名(4/17の小児科外来受診児2名、小児外科外来受診児1名)が、第一クラスターであった。

④5月1日にも麻疹患者が小児科外来を受診した。この患者からの2次感染者4名(5/1の小児科外来受診児1名、耳鼻科外来受診児2名、小児科と耳鼻科の両科受診児1名)、3次感染者3名(2次感染者からの感染)が第二クラスターであった。

⑤院内にある小児慢性疾患病棟でも流行があり、腎炎などの患児が長期入院する病棟



で43名中4名が罹患した。発端者は18歳3ヶ月の男児で、1年半前に骨髄移植をうけていた。本児の感染源は同定できなかった。病棟での流行に際しては、過去に明らかな予防接種歴あるいは罹患歴を有する児からの発症は1例もなかった。

## 2.血清疫学調査

①初年度は小児27例（1歳未満4例、1歳5例、2-4歳1例、5-9歳7例、10-14歳8例、15-17歳2例）、母親17例（20歳代5例、30歳代8例、40歳代4例）、母親以外の成人21例（22歳3例、23歳8例、24歳4例、25歳2例、26歳1例、27歳2例、32歳1例）の検体を解析し、一部は再検査による確認も実施中である。麻疹接種歴あるいは既往歴が明らかな者で、NT抗体価陰性者は現状では1例も無かった。

②既往歴、接種歴共にない1歳未満乳児4例（7ヶ月2例、8ヶ月1例、9ヶ月1例）ではPA抗体価は陽性（16-64倍）、NT抗体価は4倍未満という結果であった。小児、母親、母親以外の成人の中にもPA抗体価が乳児と同程度に低値（16-64倍）の者が3名存在（予防接種歴2回：1名、予防接種歴がなく麻疹患者との接触後にガンマグロブリン投与を受けた既往があるらしいもの：1名、予防接種歴がなく罹患したらしい者：1名）したが、彼らの中和抗体価は全例陽性（4倍、4倍、8倍）であった。

## 3.過去の接種歴

成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性を検討するためには、予防接種によりどのくらいの期間にわたって、どの程度の割合で麻疹感染を免れるための防御力が

維持されるのかを明らかにすることが必要である。わが国において過去の接種歴に関する最も正確な情報源は母子手帳である。今回の調査において判明した母子手帳に関する事実は次の通りである。対象とした児においては、母子手帳はしっかりと親により保管されており、ロット番号まで含めた詳細な予防接種歴の記載があった。母親以外の成人については、母子手帳の保管があったのは21例中17例（81.0%）であったが、接種日のみの記載のものが目立った。母親では、母子手帳がすぐには見つからない場合が多かった。

## D.考察

1. 私たちが経験した麻疹の流行を解析した結果、定期予防接種の対象年齢である1歳を越えた患者が全体の8割以上を占めたにもかかわらず、予防接種歴の無い児がほとんどであった。未接種理由から考察すると、保護者と医療関係者双方に対するワクチン普及のための啓発が不可欠である。接種する側、される側がともに麻疹ワクチン有効性を十分に理解し、「1歳になったらなるべく早期の接種」に努めれば、わが国における麻疹患者数は激減するであろう。
2. 麻疹患者は病初期から強い感染力を有するにもかかわらず、典型的な発疹が出現する以前は外見上はすぐに診断できない場合も多い。病院内における感染伝播はしばしば経験されることであり、麻疹は院内感染対策上も重要な疾患である。
3. ヒトの記憶というものは曖昧な部分が多く、予防接種をしたことがあると最初は話しても、詳細に聴取すると兄弟が麻疹

に罹患した際に何かの注射（ガンマグロブリンの可能性も高い）をしてその後接種はしていないとか、罹患したというが6ヶ月未満の時期で発熱期間も短かったとか、今となっては確認することが難しい情報も多かった。ワクチン接種後の抗体がどれだけ長期にわたって持続するのかななどを検討するためには正確な接種歴の確認が必要であるが、母子手帳が児の母親により管理保管されている現状では、成人においては確実な接種歴の確認が困難な場合も多いと考えられた。

4. 成人麻疹対策として麻疹ワクチンの追加接種が必要であるかどうかの検討も必要である。それに関しては、いつの時期に追加接種をすることが最も有効であるかも検討課題である。今年度は、麻疹既往歴、予防接種歴ともにはっきりしない者、PA抗体価低値あるいは陰性者（1歳以上）など7例（1歳1例、17歳1例、25歳2例、26歳1例、32歳1例、35歳1例）に対して、麻疹ワクチンの接種（一部は明らかに再あるいは再々接種）を行った。接種後の抗体価推移を今後解析する予定である。

#### E. 結論

1. 現在の麻疹流行の原因となっている感受性集団の大半は、接種可能年齢に達しているにもかかわらず未だワクチン接種を済ませていない未接種集団である。
2. 未接種理由を検討すると、保護者、医療従事者双方に対する啓発活動によりワクチンの普及に心がける必要がある。
3. 麻疹の感染力は強く、医療施設においては患者とスタッフ双方に対する感染対策

をこころがける必要がある。

4. ワクチン予防可能疾患の疫学調査、長期的な免疫の持続も含めた予防接種の効果判定のためには、接種歴に関する正確な情報が必要である。日本においては母子手帳がその役割を果たすもっとも相応しい存在であるが、児が成長し母離れすると母子手帳とも離れてしまうという問題点がある。
5. 接種歴のはっきりした者では、現状では中和抗体価は100%で陽性であった。麻疹予防のためにワクチンが有効であることは間違いのない事実であり、乳児健診、感冒などによる医療機関受診時、入学時や卒業時などにおける学校保健とのタイアップによる接種歴の確認と接種の勧奨など、日本国民が保健医療に接触する機会のたびごとに麻疹予防接種の大切さを啓発することが望ましい。
6. 麻疹罹患を予防するための個体の免疫能を判定できる標準法（最も適切な抗体価測定法と罹患予防のために必要な最低抗体価など）の確立が望まれる。
7. 成人麻疹対策、わが国におけるさらなる麻疹の制御を念頭においたワクチン複数回接種の必要性も論じられている昨今である。再接種を行った場合の免疫賦活効果を被接種者の免疫状態と併せて今後検討したい。

#### F. 健康危険情報

人類にとっての重大な疾病負担である麻疹を予防するためには、隅々までのワクチンの普及が最も大切である。

#### G. 研究発表

1. 論文発表

Measles outbreak among non-immunized children in a Japanese hospital. 投稿中。

2. 学会発表

中野貴司、庵原俊昭、神谷齊：「三重県津市周辺で流行した麻疹に関する疫学的考察」第42回日本臨床ウイルス学会。2001年6月，名古屋。

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
「成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究」  
分担研究報告書

地域における麻疹の血清疫学的解析に関する研究

分担研究者 野田雅博 広島県保健環境センター微生物第二部主任研究員

松田俊二 国立病院呉医療センター臨床研究部微生物室長

小林正夫 広島大学大学院教育学研究科心理学講座教授

上田一博 広島大学医学部小児科学教室教授

研究要旨

広島県における麻疹予防接種状況を把握するため予防接種法改正前後4ヶ年で比較した結果、法改正前2ヶ年の予防接種実施比は0.818および0.799、法改正後2ヶ年は1.071および0.969で予防接種推進が図られている。

10歳代後半から20歳代前半の年齢層の抗体保有状況を調査した結果、抗体保有率は97.3～100%および保有平均抗体価は $2^{4.53}$ ～ $2^{5.25}$ 倍でおおむね良好な免疫状況と思われる。30歳代以上の年齢層も同様の傾向を示した。

麻疹ウイルス実験室継代株と臨床ウイルス株では抗血清等に対する中和反応性に若干の差を認めた。学生群の平均保有抗体価は実験室継代株に対する価が臨床ウイルス株に対する価に比べ、約0.5～0.6log高い価を示した。

ゼラチン粒子凝集価と中和抗体価は良い相関関係を示し、ゼラチン粒子凝集価は中和抗体価に比べ、 $2^3$ ～ $2^4$ 倍高い価を示す傾向が認められた。

中和抗体価との相関関係を検討した。

A 研究目的

地域における麻疹、特に成人麻疹の動態を把握するため成人麻疹の発生状況を調査するとともに10歳後半から成人各年齢層を対象とした抗体保有状況調査を試みる。また、成人麻疹例の感染ウイルス株の分離、保存を試みる。

供試血清は高等学校生、看護専門学校生（1年生および3年生）、大学生〔医学部（医療従事者13例を含む）および教育学部〕および一般住民から提供を受けた計506例を用いた。採血に際し、未成年者では本人および保護者に対して、その他の者では本人に対して、それぞれ試験の目的を文書により説明し、同意を得た。

B 研究方法

抗体保有状況調査は既報（野田ら、臨床とウイルス、1994）に準じ中和抗体を測定し、中和抗体価 $2^1$ 倍以上を抗体陽性として集計した。

県内の麻疹予防接種状況は広島県地域保健対策協議会・小児保健部会調査成績および成人麻疹発生動向は広島県感染症発生動向調査（基幹定点病院）成績から抜粋した。

また、一部の血清について体外診断用医薬品（セロディア麻疹；富士レピオ社）を用いてゼラチン粒子凝集抗体を測定し、