

平成 14 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  
研究協力者 中込とよ子・渡辺倫子 秋田大学医学部微生物学講座  
研究協力者 岡田晴恵・斉藤義弘・田代真人 国立感染症研究所

研究要旨: 成人麻疹の報告数が増加している現状に鑑み, 若年成人の標本および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を提供すべく, 医学生 of 麻疹抗体保有状況からわが国の若年成人集団の麻疹に対する **vulnerability** を推測すること, また, 麻疹ウイルスに対する抗体価の低い医学生に対してワクチンを接種し, 接種前後の抗体価の推移を検討することの二点を目的として研究を行った。秋田大学医学部第 3 学年に在籍する学生 100 名のうち 98% が麻疹ウイルスに対する抗体を保有していた。Edmonston 株に対する中和抗体が 4 倍未満である 3 名はワクチン接種を受けず, また, 自然感染をも受けなかったものではなかった。このことは, 現在のわが国のような状況下でも, ワクチンにより抗体を獲得せず, また, 自然感染による病後免疫をも獲得せず, 成人に達するのが困難なことを示している。抗体価が低かった 13 名の希望者にワクチン接種を行った。Toyoshima 株に対する中和抗体価が 4 倍未満だった 8 名は, ワクチン接種後に一人を除き, 全員が中和抗体を獲得した。ワクチン接種後にも中和抗体価が検出されなかった 1 名は, ワクチン接種前には中和抗体も PA 抗体も検出できなかった学生であるが, ワクチン接種後に PA 抗体価が有意の上昇を示した。一方, 中和抗体価が 4 倍以上ある 5 名の学生は, 中和抗体価に有意の変動を示さなかった。すなわち, 4 倍の中和抗体はワクチン株の攻撃を防御したと考えられた。なお, 麻疹罹患歴のあった 2 名は, ワクチン接種前後で, 中和抗体価にも PA 抗体価にも全く変動が見られなかった。以上のことから, わが国の若年成人層は抗体保有率が 95% 以上の高度免疫保有集団であると考えられるが, 麻疹ウイルスの強い伝播力を考慮すれば, 中和抗体価が 4 倍未満のものは過去のワクチン接種歴にかかわらず, 野生株の感染攻撃を防御できず発症にいたると結論できよう。一方, 中和抗体価が 4 倍あればワクチン株の攻撃は防御しているので, 野生株の感染に際して, 少なくとも速やかな **secondary immune response** を発動できるものと思われる。

## A. 研究目的

若年成人の標本として、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、医学生麻疹抗体保有状況を調査し、2年間の調査結果に基づき現在のわが国での20歳代若年成人集団の麻疹に対する **vulnerability** を推測することを目的とした。

また、この集団構成員から麻疹ワクチン接種希望者を募り、麻疹ワクチン接種前後の抗体価の推移を検討することを目的とした。

## 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学生から採血を行い、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ゼラチン粒子凝集反応法(PA法)(富士レボオ・セロディアー麻疹)および Vero 細胞と Edmonston 株(国立感染症研究所)または Toyoshima 株(SRL)を用いた CPE 抑制観察による中和試験によった。

麻疹ウイルスに対する抗体の **avidity** はデンカ生研の ELISA キットを使用し、尿素を含む洗浄液で処理した後の残存抗体の割合で測定(国立感染症研究所で測定)し、残存抗体すなわち **avidity** の高い抗体の残存率が 10%未満の場合 **primary infection**, 20%以上の場合を **secondary infection** とし、10～15%(20%)の場合を境界領域とした。

## C. 研究結果

### (1) 医学生の麻疹抗体保有状況

対象100人全員から採血協力の同意が得

られた。被検者の85%が20～25歳の若年成人であった(図1)。これら被検者100人の麻疹 PA 抗体価の分布を表1に示した。抗体価の平均値は  $2^{9.03}$  (523倍)であり、98%が16倍以上の抗体価を保有していた。また、同一血清の中和抗体価の分布を表2に示した。抗体価の平均値は  $2^{6.44}$  (87倍)であり、97%が4倍以上の抗体価を保有していた。

アンケート調査には一人を除く全員が回答し、この結果を表3に示した。アンケート調査により、多くの例で麻疹の罹患歴や麻疹ワクチン接種歴の既往が判明した。なお、麻疹ワクチン接種歴は可能な限り母子手帳に基づいて回答するよう指導したところ、昨年度65名いたワクチン接種歴不明者は13名に減少した。なお、このワクチン接種歴不明者をワクチン接種を受けていないと仮定した場合の、ワクチン接種率は76%であった。1978年に麻疹ワクチンが定期接種として接種されるようになったので、1977以前に出生した者と1978年以降に出生した者とに分けて接種率を見たところ、前者の群では53.6%(15/28)であったのに対し、後者の群では81.6%(62/72)であり、後者の群での接種率が有意に高かった( $\chi^2$  二乗検定,  $p<0.001$ )。

麻疹ウイルス Edmonston 株に対する血清中の中和抗体が4倍未満の者、すなわち、麻疹ウイルスに対する感染防御抗体を保有していないと判定された3名の学生は、アンケート調査の結果とあわせてみると、ワクチン接種歴がなく、かつ麻疹の自然感染をうけなかった者ではなく、3名ともワクチン接種を受けていたことがわかった。また、ワクチン接種を受けているにもかかわらず、麻疹に罹患したものが4名(4%)いた。これら4名の学生は、アンケート調査の結果とあわせてみると、ワクチン接種後直

後から3年3ヶ月までの間に麻疹に自然感染していることから **primary vaccine failure** であったと判断された。このことから、中和抗体が4倍未満で麻疹ウイルスに対する感染防御抗体を保有していない3名も **primary vaccine failure** である可能性が高いと考えられる。

麻疹 PA 抗体価と麻疹ウイルス Edmonston 株に対する中和抗体価の関係を図2に示した。これら2つの抗体価の間には当然のことながら相関が認められるが、一定の PA 抗体価に対し、中和抗体価が最大32倍から64倍の範囲に分布する一方、一定の中和抗体価に対し、PA 抗体価も最大32倍から64倍の範囲に分布していた。したがって、PA 抗体価を中和抗体価を予測する **surrogate** として用いる事は困難であると思われる。しかし、中和抗体価が4倍または4倍未満で感染防御抗体を保有していないと判断された3例の PA 抗体価は、PA 法の検出限界である16倍または16倍未満であることから、PA 抗体価が16倍以下であるものは感染防御抗体を保有していないと推定するのが現実的であろう。

## (2) 若年成人における麻疹ワクチン接種前後の抗体価の推移

医学部学生(3年生)に各自の麻疹 PA 抗体価を通知した後で、希望者13名に麻疹ワクチンの接種を行い、その前後の麻疹 PA 抗体価と麻疹ウイルス Toyoshima 株に対する中和抗体価を測定した。なお、麻疹ワクチンの接種を希望する者は、各自が一般の診療所を受診し、麻疹ワクチンの接種を受けた。接種されたワクチンは武田製薬の Edmonston 株ワクチンが9名、阪大微研会の CAM ワクチンが4名であった。希望者は表4に示す様に、接種前の麻疹抗体価が低い人が多く、(学生全体の

Edmonston 株に対する中和抗体価と PA 抗体価の平均はそれぞれ87倍と523倍であるのに対し接種希望者の平均は16倍と54倍)、また、男4名女9名であり女性の方がより関心が高かった。これら13名の学生中、11名は幼時期のワクチン接種歴があり、残る2名には麻疹罹患歴があった。

麻疹ワクチン接種前後の抗体価の推移を図3に示した。ワクチン接種前の Toyoshima 株に対する中和抗体価が4倍未満で中和抗体を保有していないと判定された者が8名(うち3名が Edmonston 株に対する中和抗体を保有していないと判定された)であり、Toyoshima 株に対する中和抗体価が4倍以上あり、中和抗体を保有していると判定された者が5名であった。なお、これらの中和抗体価はワクチン接種後に、接種後28日または33日の血清と同時に測定したものである。Toyoshima 株に対する中和抗体価が4倍未満だった8名は、ワクチン接種後に一人を除き、全員が中和抗体を獲得した。すなわち、Toyoshima 株に対する中和抗体価が16倍に上昇した者が1名、8倍に上昇した者が1名、4倍に上昇した者が5名であった。ワクチン接種後にも中和抗体価が検出されなかった1名は、ワクチン接種前には Edmonston 株に対してもまた Toyoshima 株に対しても、中和抗体も PA 抗体も検出できなかった学生であるが、ワクチン接種後に PA 抗体価は(16倍未満から)512倍へと有意の上昇を示した。この学生が麻疹ウイルスに対する感染防御抗体を獲得したかどうかはなお不明であるが、麻疹ワクチンウイルス株に対して免疫応答を示したことは確実であり、麻疹ウイルスに対し先天的に免疫不応答などになっている者ではないと思われる。

一方、Toyoshima 株に対する中和抗体価

が 4 倍以上あり、中和抗体を保有していると判定された 5 名の学生は、全員がワクチン接種によっても中和抗体価に 4 倍以上の有意の変動を示さなかった。すなわち、抗体価が 4 倍の中和抗体はワクチン株の攻撃を防御したと考えられた。なお、中和抗体価が 4 倍であった 1 名の学生は、ワクチン接種後 PA 抗体価のみ 512 倍から 2048 倍へと有意に上昇した。なお、麻疹罹患歴のあった 2 名は、ワクチン接種前後で、中和抗体価にも PA 抗体価にも全く変動が見られなかった。

これらの血清について、さらに麻疹ウイルス抗体の avidity を測定することにより、詳細な解析を行ったところ、Edmonston 株に対する中和抗体を保有していなかった 2 名のみが、ワクチン接種により primary immune response を示したと解釈された。この他は 1 名の判定困難な学生がいたが、みな secondary immune response を示したと解釈された。

#### D. 考察

麻疹ウイルスは、その高い伝染性のゆえに、ワクチン導入以前の時代のような麻疹が高度に endemic な状況であれば、多くのものが幼児期に麻疹ウイルスの感染を受け、ほぼ長期間持続する病後免疫が獲得される。麻疹ウイルスの感染を成人に達するまでまぬかれることはなく、麻疹ウイルスをその人口集団内に維持することができない islands のような例外を別とすれば、成人期の麻疹罹患が公衆衛生上の問題となることはない。麻疹ワクチンはきわめて有効なワクチンであり、接種率の高い米国などでは、endogenous な麻疹ウイルスによる患者発生はなくなっている。したがって、近年問題化しているわが国の成人期の麻疹罹患は、わが国における麻疹ウイルスの流行が幼

児期の不完全な麻疹ワクチン接種により、中途半端な状態で抑制されていることに起因している。また、麻疹ウイルスに対する十分な防御抗体をもたない状態で成人に達したものが医師や看護師など医療従事者の中にも散見され、病院内での麻疹患者発生に際し、自ら罹患し重篤な症状となることがあるのみならず、院内感染の感染源となりうるという状況も生じている。

若年成人および若年層に属する医師や看護師など医療従事者の標本として、秋田大学医学部第 3 学年に在籍する学生 100 名の麻疹ウイルスに対する抗体保有状況を調査してみたところ、98%が抗体保有者であることがわかった。一般に、抗体保有率が 95%以上の高度免疫保有集団では麻疹の流行は起こらないとされているので、病院内で麻疹患者の発生があったとしても医療従事者の間で大きな集団発生が起こるような状況にはないと考えられる。しかし、麻疹ウイルスの強い伝播力や医療の現場における密接なコンタクトの現状を考えると、また、過去に院内で医療従事者に麻疹感染が起こった事例を参考にとすると、いったん院内での麻疹患者の発生があれば、抗体を保有していない個人が感染をまぬかれることは困難であると思われる。すなわち、感染あるいは発病の防止に十分な抗体のレベルはどの程度かという問題については別途論じることにして、少なくとも中和抗体が測定限界以下である(4 倍未満)者は、麻疹ウイルスに暴露された場合、その感染をまぬかれることはできないと仮定することは妥当であろう。

そこで、このような中和抗体が 4 倍未満である 3 名のアンケート調査の結果を見てみると、ワクチン接種を受けず、また、自然感染をも受けなかったものではなく、おそらく一般に 5%ほ

ど存在するといわれる **primary vaccine failure** であろうと推定した。このことは、現在のわが国のような状況下でも、ワクチンにより抗体を獲得せず、また、自然感染による病後免疫をも獲得せず、成人に達するのが予想外に困難である可能性を示している。このような若年成人がどの程度存在するのか、より正確に把握することが成人麻疹に対する政策決定上必要であると思われる。

さて、感染あるいは発病の防止に十分な抗体のレベルはどの程度かという問題について、本研究で麻疹ワクチン接種前後の抗体価の推移を調べた結果とあわせて考察する。ワクチンによる感染攻撃を防御するレベルの中和抗体価が、そのまま、より強毒な野生株の感染攻撃を防御しうるレベルの中和抗体価かどうかは疑問であるが、ワクチンによる感染攻撃を防御できないレベルの中和抗体価であれば、野生株の感染攻撃を防御できず発症にいたる可能性が高いという仮定は妥当であろう。このような観点からみると、中和抗体価が 4 倍未満のものは過去のワクチン接種歴にかかわらず、ワクチン株接種により抗体上昇が見られることから、野生株の感染攻撃を防御できず発症にいたると結論してよいであろう。一方、中和抗体価が 4 倍あればワクチン株の攻撃は防御しているので、野生株の感染に際して、少なくとも速やかな **secondary immune response** を発動できるものと思われる。

なお、個々の事例について PA 抗体価を指標に十分な感染防御抗体があるかどうか判断することは困難であるが、PA 抗体価と中和抗体価の間にはよい正の相関があるので、はるかに測定が簡単な PA 法による集団の免疫保有状況、すなわち、集団免疫(**herd immunity**)の推定は可能であると言える。

## E. 結論

わが国の若年成人層は抗体保有率が 95% 以上の高度免疫保有集団であると考えられるが、麻疹ウイルスの強い伝播力を考慮すれば、中和抗体価が 4 倍未満のものは過去のワクチン接種歴にかかわらず、野生株の感染攻撃を防御できず発症にいたると結論できよう。一方、中和抗体価が 4 倍あればワクチン株の攻撃は防御しているので、野生株の感染に際して、少なくとも速やかな **secondary immune response** を発動できるものと思われる。

## F. 研究発表

なし

## G. 知的所有権の取得状況

なし

表1. 麻疹 PA 抗体価の分布

抗体価(底2の 対数表示)	male	female	total
<4	1	1	2
4	1	0	1
5	1	0	1
6	2	3	5
7	8	8	16
8	9	4	13
9	7	9	16
10	10	12	22
11	13	1	14
12	4	3	7
13	2	0	2
>13	0	1	1
total	58	42	100

表2. 麻疹中和抗体価の分布

抗体価(底2の 対数表示)	male	female	total
<2	2	1	3
2	3	1	4
3	2	0	2
4	1	1	2
5	8	8	16
6	11	8	19
7	13	11	24
8	11	10	21
9	1	1	2
>9	6	1	7
total	58	42	100

表3. 麻疹罹患歴と麻疹ワクチン接種歴に関するアンケート調査結果

麻疹罹患歴	No	No	No	Yes	Yes	Yes	不明	不明	不明	Total
ワクチン接種歴	No	Yes	不明	No	Yes	不明	No	Yes	不明	
Male	0	32	3	7	2	3	0	4	6	57
Female	0	31	1	3	2	0	0	5	0	42
Total	0	63	4	10	4	3	0	9	6	99

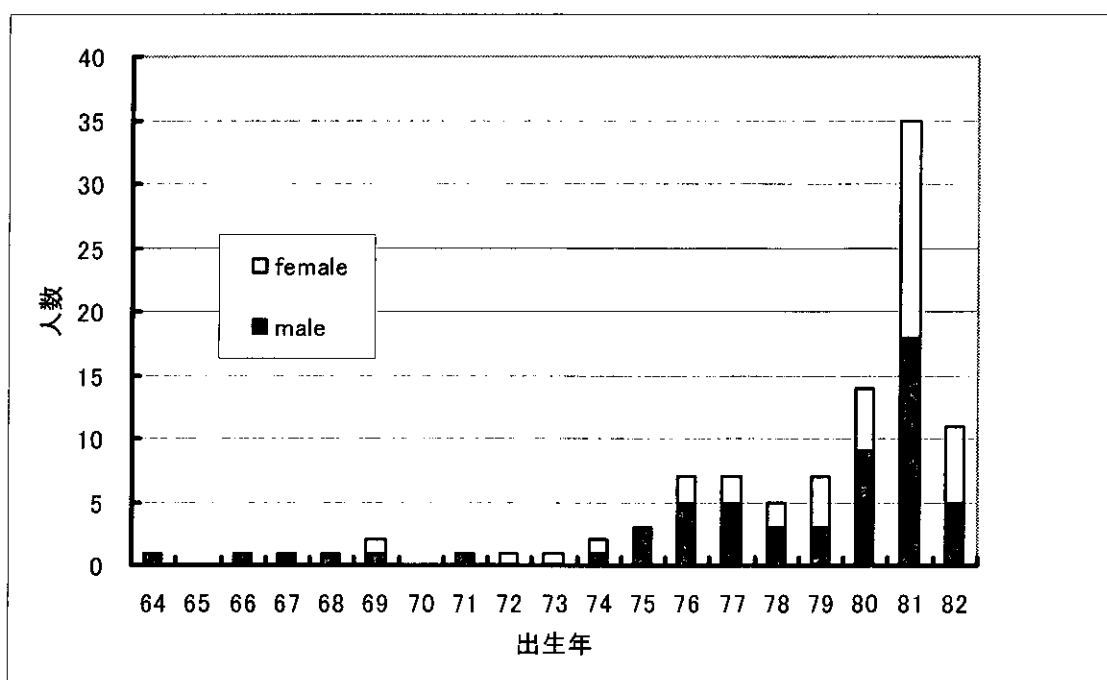


図1: 出生年別に見た学生数

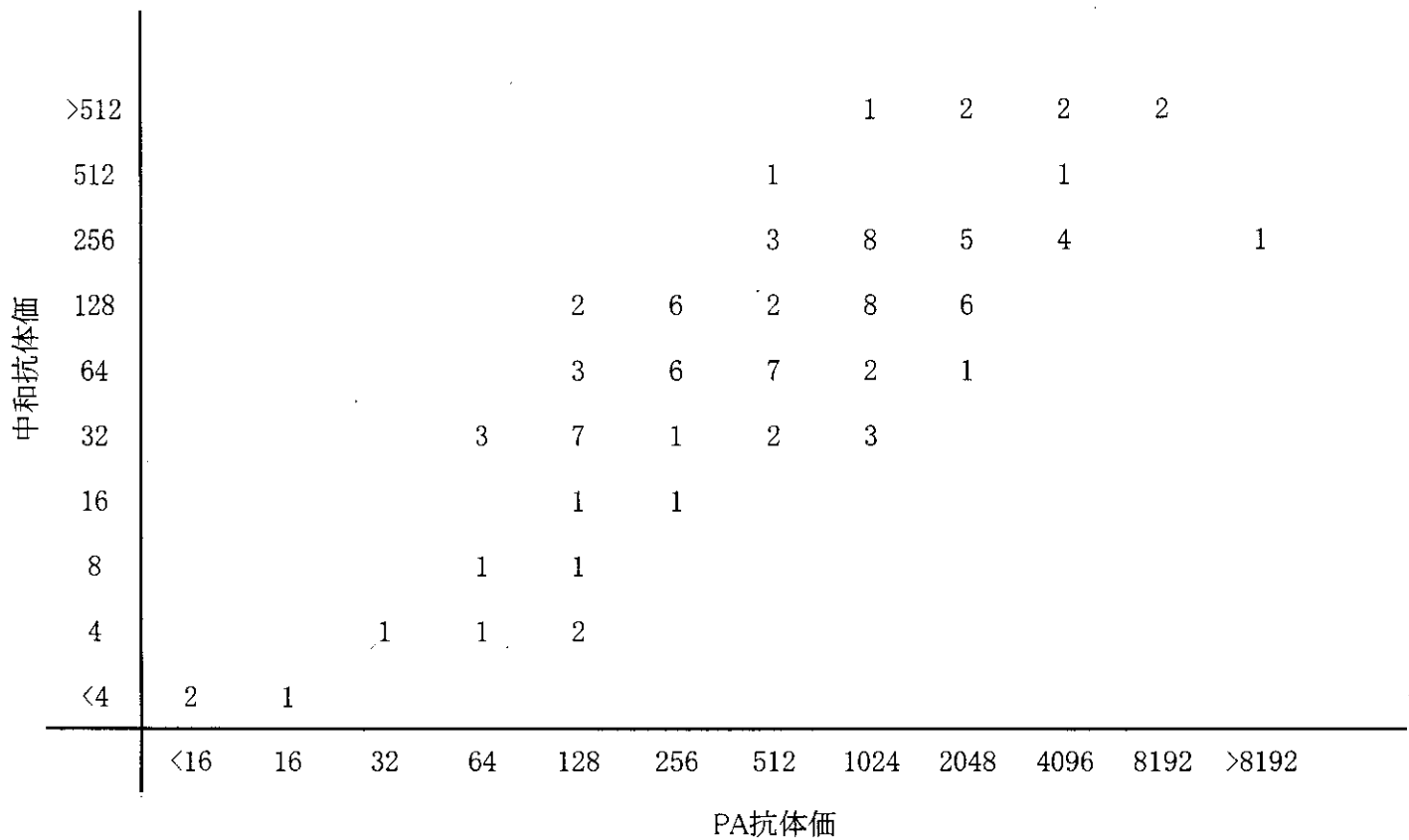


図2.Edmonston株に対する中和抗体価とPA抗体価の関係

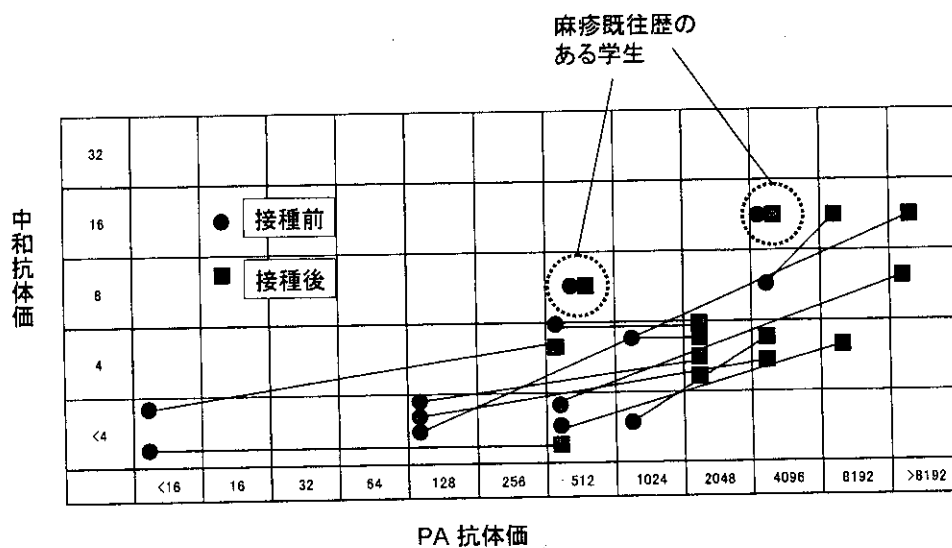


図3: 麻疹ワクチン接種前後の中和抗体価およびPA 抗体価の変動



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

東京都内の一診療所受診者における年齢別麻疹 PA 抗体価

主任研究者 高山直秀 東京都立駒込病院小児科医長  
研究協力者 松永貞一 永寿堂医院院長

研究要旨：これまで全国規模など広い地域を調査対象とした年齢別麻疹抗体保有率調査はなされていたが、ごく限られた地域での年齢別抗体保有率は調査されることがなかった。今回東京都内のある診療所受診者だけを調査対象として年齢別麻疹抗体保有状況の調査を実施した。診療所受診者における麻疹 PA 抗体は、10 代、20 代では 2,048 倍以上の高い抗体保有者の割合は他の年齢層に比較して少なかったものの、0 歳児を除いた各年齢層で 90 %以上が 32 倍以上であった。このように受診者の麻疹抗体保有率が高い医療機関では、麻疹の院内感染が発生する可能性は低いと考えられる。

#### A. 研究目的

これまで全国規模など広い地域を調査対象とした年齢別麻疹抗体保有率調査はなされていたが、ごく限られた地域での年齢別抗体保有率は調査されることがなかった。またワクチン接種日ないし麻疹罹患日が明らかな被験者での麻疹抗体価調査報告も少ない。今回東京都内のある診療所受診者だけを調査対象として年齢別麻疹抗体保有状況の調査を実施した。また、検査対象者について麻疹ワクチン接種歴を調べ、接種日が明らかな例についてはワクチン接種後の期間と抗体価の検討を行った。

#### B. 研究方法

東京都葛飾区内に開設された E 医院を平成 13 年 11 月から平成 14 年 9 月までに受診した者のうち、検査の意義を説明し、採血と検査に本人または保護者が同意した、生後 5 ヶ月から 89 歳までの受診者 249 名を調査の対象とした。麻疹ワクチン接種

歴は診療録から調べ、診療録に記録がない例については電話調査を行った。麻疹ゼラチン粒子受身凝集（PA）抗体は測定キット（セロディア麻疹，富士レビオ社製）を用いて測定した。また、麻疹ワクチン接種日ないし麻疹罹患日が明らかな例の一部については麻疹受身血球凝集（PHA）抗体を測定キット（麻疹-PHA「生研」デンカ生研社製）を用いて測定した。

#### （倫理面への配慮）

血液採取は何らかの疾患の診断・治療を受けるため上記医院を受診した際に診断検査用血液の一部を保存して麻疹抗体検査を行うことの了解を得ており、結果の集計に際しては個人を特定できる項目なしに実施したので、特段倫理面での問題はない。

#### C. 研究結果

年齢別麻疹 PA 抗体価の分布は表 1 に示した。PA 抗体価が 128 倍以上の者が 249

名中 225 名おり、全体の 90.4 %を占め、95 %は 64 倍以上の PA 抗体価を保有していた。一方、PA 抗体価が 16 倍未満の者は、0 歳児で 11 名中 7 名、1 歳児で 12 名中 1 名、20-29 歳で 21 名中 2 名、合計 10 名 (4.0 %) みられた。例数が少なかったが、10 代、20 代では高い PA 抗体を有する者が少ない傾向がみられた (表 1、図 1)。

PA 抗体陽性であった乳児 3 名のうち、1 名は生後 9 ヶ月で麻疹に罹患していた。ほかの 2 名は生後 6 ヶ月と 7 ヶ月で麻疹ワクチン接種を受け、接種後 1 ヶ月を経過したときに採血を受けていた。PA 抗体価が 16 倍であった乳児には麻疹罹患歴はなく、麻疹ワクチン接種前であった。この検体は PHA 抗体が陰性であったので、PA 抗体は偽陽性と判断された。PA 抗体が 16 倍未満であった 1 歳児は麻疹ワクチン接種を受けていたが、採血は接種 6 日後であった。PA 抗体が 16 倍未満であった 22 歳と 23 歳の被験者では、麻疹罹患歴も麻疹ワクチン接種歴も不明であった。

麻疹ワクチン接種歴が明らかであった 41 例について PA 抗体価と接種後の期間を検討したところ、接種後 1 カ月以上 6 年まで経過した例で、1 例を除いて 256 倍以上の PA 抗体価を保持していた。ワクチン接種日が明らかな例の一部について PHA 抗体を測定した。PHA 抗体は PA 抗体価の 4 分の 1 程度の価となったが、ワクチン接種 18 日後の検体では PA 抗体価の 2 倍であった。

#### D. 考察

上記医院の受診者は PA 抗体価で判定する限り、麻疹抗体保有率が高く、また保有する抗体価も 1024 倍を中心としてほぼ正規分布しており、全体に高いと言える。また、麻疹ワクチン接種後 6 年までは PA 抗体が高く維持されていた。

一医院における採血同意者の PA 抗体価分布に地域の免疫状況がどの程度反映されているか否かは不明であるが、医院受診者の免疫状態は反映していると考えられる。また、これほどの高い麻疹抗体価と抗体保有率を有する受診者集団であれば、医院を受診したために麻疹に感染したという事態は回避できると思われる。

#### E. 結論

都内一診療所受診者における麻疹抗体調査では、10 代、20 代では 2,048 倍以上の高い抗体保有者の割合は他の年齢層に比較して少なかったものの、0 歳児を除いた各年齢層で 90 %以上が 32 倍以上の麻疹 PA 抗体価を有していた。このように受診者の麻疹抗体保有率が高い医療機関では、麻疹の院内感染が発生する可能性は低いと考えられる。

#### F. 研究発表

未発表

#### G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし。

表 1. 年齢別麻疹 PA 抗体価

	例数	<16	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192	>8192
0y	11	7	1				2	1					
1y	12	1			1	1	3	1	1	3	1		
2-3y	8						1	2	2	1		2	
4-5y	9						1	2	2	2	2		
6-9y	17							8	3	2	3	1	
10-14y	10					1	2	2	3	2			
15-19y	7					1	1	2	2	1			
20-29y	21	2			2		2	6	4	4		1	
30-39y	40				5	2	3	5	8	7	4	4	2
40-49y	25			1		1	2	4	4	5	4	1	3
50-59y	25				2	1	6	3	6	3	2	2	
60-69y	27					2	2	4	4	8	2	4	1
70-79y	25					2	3	4	7	5	2	2	
80-89y	12				2	1	1	1	1	2	2	1	1
合計	249	10	1		12	12	29	45	47	45	22	18	7

表 2. 麻疹ワクチン接種後の麻疹 PA 抗体価分布

接種後	<16	64	128	256	512	1,024	2,048	4,096	8,192
0-7日	2								
8-21日		1							
1-3カ月				3	1	1	1		
4-6カ月				1					
7-11カ月			1				1	1	
1-2年				1	1	2	2		2
3-4年				1	3	2	2	2	
5-6年					5	2	1	2	

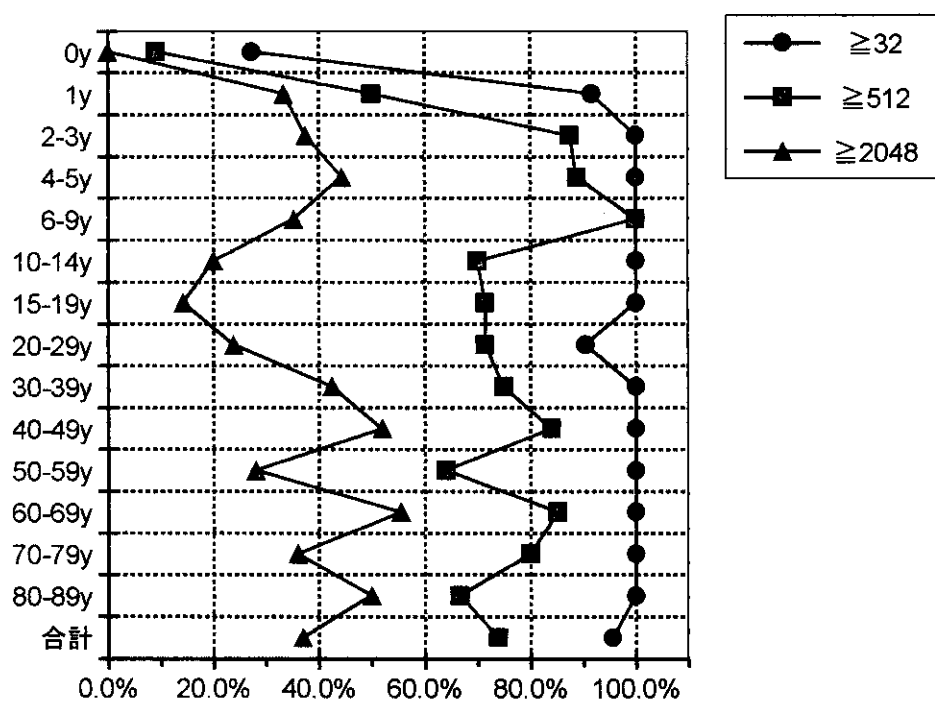


図 1. 年齢別麻疹 PA 抗体価分布

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

乳児における麻疹ワクチン接種の効果と生体反応

主任研究者 高山直秀 東京都立駒込病院小児科医長

分担研究者 田代真人 国立感染症研究所ウイルス3部部长

研究協力者 岡田晴恵（国立感染症研究所ウイルス3部）、内海裕美（吉村小児科）、

岡本則彦（岡本小児科医院）、柴田雄介（柴田小児科医院）、

菌部友良（日赤医療センター小児科部長）、高橋菜穂子（小児科高橋医院）、

細部千晴（細部医院）、松永貞一（永寿堂医院）、三輪操子（三輪小児科医院）

研究要旨：麻疹の根絶を図るうえで、麻疹ワクチンの接種率を上げることと並んで、麻疹ワクチンを早期に接種することの必要性が提言され、生後9ヶ月から麻疹ワクチンを接種するべきだとう意見がある。日本で生後9ヶ月からの麻疹ワクチン接種を広く進めて行くためには、日本製の麻疹ワクチンを接種した後で、抗体産生効果をはじめ、発疹や発熱など発現頻度、免疫機構に及ぼす影響などの生体反応の調査が必要である。これらを調査する目的で生後9ヵ月から11ヵ月の乳児を対象にして麻疹ワクチン接種試験を実施した結果、生後9ヵ月児での抗体陽転率は1歳以降の小児とほぼ同等であり、麻疹ワクチン接種後にリンパ球の減少がみられたものの、1ヵ月後には接種前の75%の水準に回復した。したがって、生後9ヵ月以降の小児にも麻疹ワクチンを接種してよいと考えられる。ただし、抗体価の持続については今後検討が必要である。

麻疹の根絶を図るうえで、麻疹ワクチンの接種率を上げることと並んで、麻疹ワクチンを早期に接種することの必要性が提言されている。現在日本では麻疹ワクチンは生後12ヵ月から90ヵ月の間の小児に勧奨接種として実施されているが、麻疹の流行を防ぐためには生後9ヶ月から麻疹ワクチンを接種するべきだという意見がある。また、流行が迫っている場合にはさらに接種時期を早めて、生後6ヶ月からの麻疹ワクチン接種を勧める意見もある。しかし、乳児への麻疹ワクチン接種試験は日本では実施されておらず、乳児期での接種を勧め

る意見は、日本と種類の異なる麻疹ワクチンを用いた外国での試験結果に基づいている。日本で生後9ヶ月からの麻疹ワクチン接種を広く進めて行くためには、日本製の麻疹ワクチンを接種した後で、抗体産生効果をはじめ、発疹や発熱などの発現頻度、免疫機構に及ぼす影響などの生体反応の調査が不可欠である。これらを調査する目的で生後9ヵ月から11ヵ月の乳児を対象にして麻疹ワクチン接種試験を実施した。

対象と方法

生後9ヵ月から11ヵ月の乳児の保護者に

検査の意義を説明して文書による同意を得たうえで、麻疹ワクチンを接種してその効果と生体反応を調査した。麻疹ワクチンとしては、北里研究所製および武田製薬製の麻疹ワクチンを用いた。麻疹ワクチン接種前、接種後 7-10 日、接種後 21-28 日の 2 回ないし 3 回血液を採取して国立感染症研究所に郵送し、リンパ球数、麻疹 PA 抗体価、麻疹中和抗体価を測定した。麻疹 PA 抗体はゼラチン粒子 (PA) 抗体測定キット (富士レビオ社製) を用いて測定し、中和抗体は VERO 細胞を用いた 50 % CPE 抑制法で行い、攻撃用ウイルスとして Edmonston 株を使用した。

結果：

#### 1) PA 抗体価

麻疹ワクチン接種を行った乳児のうち、接種前または接種 1 週後に PA 抗体が 16 倍以下で、接種 4 週後にも検体採取できた例を集計対象とした (表 1)。被験者全体での抗体陽転率は 91.5 % (54/59) であった。月齢別の抗体陽転率は、生後 9 カ月で麻疹ワクチンを接種した群 (9 カ月群) では 96.6 %、生後 10 カ月で接種した群 (10 カ月群) では 87.0 %、生後 11 カ月で接種した群 (11 カ月群) では 85.7 % であった。10 カ月群と 11 カ月群での抗体陽転率が 9 カ月群に比較して低かったが、いずれも有意差はなかった ( $P=0.80, 0.85$ )。

#### 2) 中和抗体価

月齢別の抗体陽転率は、生後 9 カ月と 11 カ月群ではともに検査できた全例が陽転し、10 カ月群でも 1 例を除いて陽転した。

#### 3) リンパ球数および顆粒球数の変化

被験者全体において、リンパ球数、CD4 リンパ球数、CD8 リンパ球数、顆粒球数の変化を麻疹ワクチン接種前後で比較する

と、接種前を 100 % として、接種 1 週後では 61-69 % 程度に減少し、4 週後にリンパ球系は 75-80 % に、顆粒球数はほぼ接種前の水準に回復していた (表 5, 図 1)。B リンパ球の動きもほぼ同様であった。月齢別にみても、細胞数の変化は同様の傾向を示し、麻疹ワクチン接種前、接種 1 週後、4 週後のいずれの時期にも 3 群間に有意差はなかった。

#### 4) 副反応

麻疹ワクチン接種後の健康調査は温度表による体温記録に加えて、発疹、リンパ節腫脹などを調査した。調査対象者数は 9 カ月児が 44 名、10 カ月児が 24 名、11 カ月児が 7 名であった。11 カ月児は母数が少ないため判定から除外し、9 カ月児と 10 カ月児での副反応の発現率を調査した。報告された事象は 37.5 °C 以上の発熱と発疹であった。いずれも調査数の少ない 10 カ月児で発現率が高かった。9 カ月児の発熱率が 5 % を超えたのは、接種後 2-7 日、9 日、14 日、21 日であり (図 2)、ワクチン以外の原因が考えられた。一方、発疹出現率が 5 % を超えたのは、接種後 2-15 日、21-28 日であり (図 3)、一部はワクチンによる反応を否定できなかった。

#### 考察

生後 9 カ月以降の乳児への麻疹ワクチン接種試験では、接種後の PA 抗体陽転率でみると、陽転率が全体で 91.5 % と期待される値より低かったが、月齢別にみると 9 カ月群では 96.6 % と 1 歳以降の陽転率とほぼ同等であったので、10 カ月群および 11 カ月群では例数が少ないため陽転率に非陽転者数の影響が強く出て、低率となった可能性がある (表 1)。一方、中和抗体の陽転率でみると、全体で 98.3 % であり、9 カ月群と 11 カ月群では陽転率が

100 %，10 ヲ月群でも 95.5 %と良好であった（表 3）。また平均抗体価をみると，PA 抗体価で比べても，中和抗体価で比較しても 3 群の間に有意差は見られなかった（表 2，3）。

麻疹ワクチン接種後に，リンパ球数も顆粒球数も一過性に減少したが，接種 4 週後にはリンパ球系では接種前の 75 %以上の水準に回復し，顆粒球はほぼ接種前の水準に回復していたので，生後 9 ヲ月以降の乳児への麻疹ワクチン接種がリンパ球数および顆粒球数減少させ，その結果生体防御機能に悪影響を及ぼすとは推測し難かった。したがって，麻疹罹患の危険が高い場合には生後 9 ヲ月以降の小児にも麻疹ワクチンを接種してよいと考えられる。ただし，抗体価の持続については今後検討が必要である。

ワクチン接種年齢を生後 9 ヲ月以降に早めた場合に，紛れ込み事故が増加する可能性が指摘されているが，乳児期後半群と 1

歳群で急性神経系疾患の発生報告数を比較検討した宮崎の報告によれば，てんかんや原因不明の急死を除いて，乳児期後半に多い傾向はみられず，生後 9 ヲ月以降の乳児期でまぎれこみ事故が増加する可能性は示唆されなかった。

#### E. 結論

我々の調査からは，生後 9 ヲ月以降の乳児への麻疹ワクチン接種は有効で副反応の点でも特に問題はないといえる。ただし，ワクチン接種で得られた免疫の持続に関しては今後の検討が必要である。

#### F. 研究発表

未発表

#### G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし。

表 1. 月齡別 PA 抗体陽転者

	生後 9 カ月群	生後 10 カ月群	生後 11 カ月群
被験者数	3 0	2 4	8
集計対象者数	2 9	2 3	7
抗体陽転者数	2 8	2 0	6
抗体陽転率	96.6 %	87.0 %	85.7 %

表 2. 月齡別 PA 抗体価

PA 抗体価	生後 9 カ月群	生後 10 カ月群	生後 11 カ月群
1024 倍	3	2	0
512 倍	1	2	2
256 倍	8	8	0
128 倍	1 1	5	2
64 倍	4	3	2
32 倍	1	0	0
≤ 16 倍	1	3	1
平均抗体価 (log2)	7.46 ± 1.24	7.75 ± 1.16	7.33 ± 1.37

表 3. 月齡別中和抗体陽転者

	生後 9 カ月群	生後 10 カ月群	生後 11 カ月群
被験者数	3 0	2 4	8
集計対象者数	2 9	2 2	7
抗体陽転者数	2 9	2 1	7
抗体陽転率	100 %	95.5 %	100 %

表 4. 月齡別中和抗体価

中和抗体価	生後 9 カ月群	生後 10 カ月群	生後 11 カ月群
512 倍	0	2	1
256 倍	5	2	1
128 倍	7	4	1
64 倍	8	9	1
32 倍	4	2	1
16 倍	5	2	1
8 倍	0	0	1
≤ 4 倍	0	1	0
平均抗体価 (log2)	6.10 ± 1.34	6.14 ± 1.65	6.00 ± 2.16



表5. リンパ球数の平均値

	全リンパ球数	CD4細胞数	CD8細胞数	顆粒球数	例数
接種前	4,800	2,559	1,033	2,334	57
後1回目	3,164	1,748	637	1,607	57
後2回目	3,771	2,064	777	2,308	53

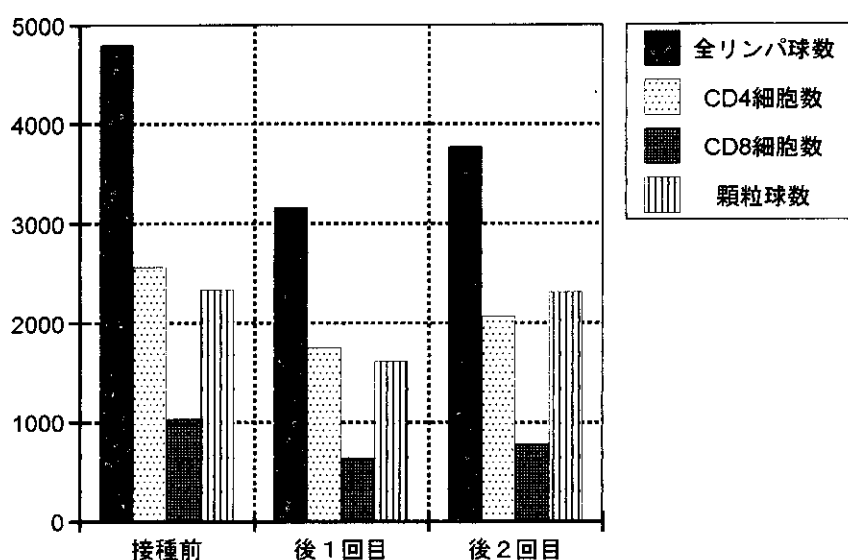


図1

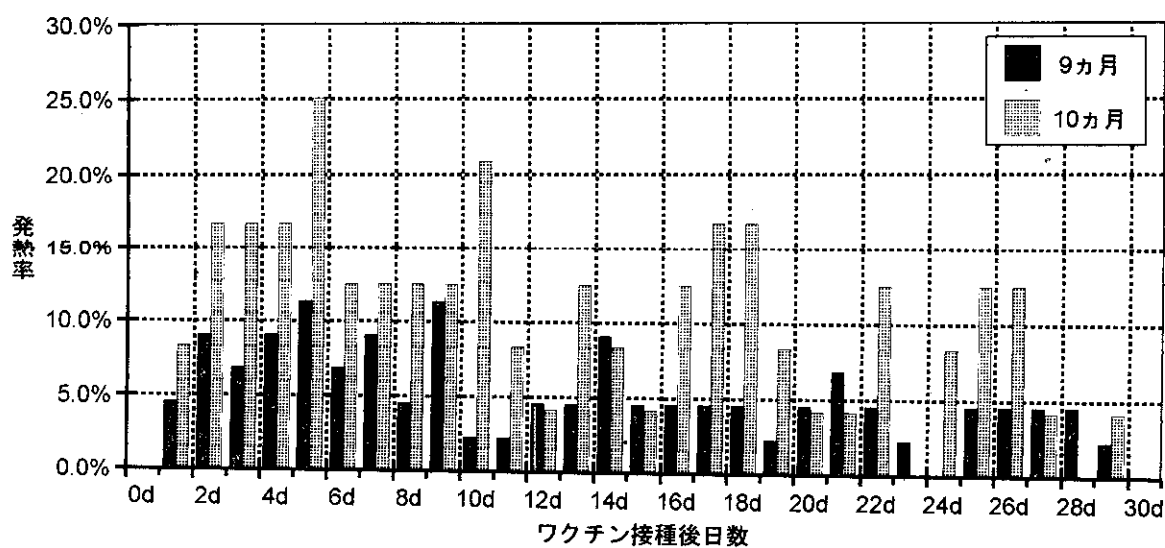


図2. 月齢別ワクチン接種後発熱報告被接種者の割合 (%)

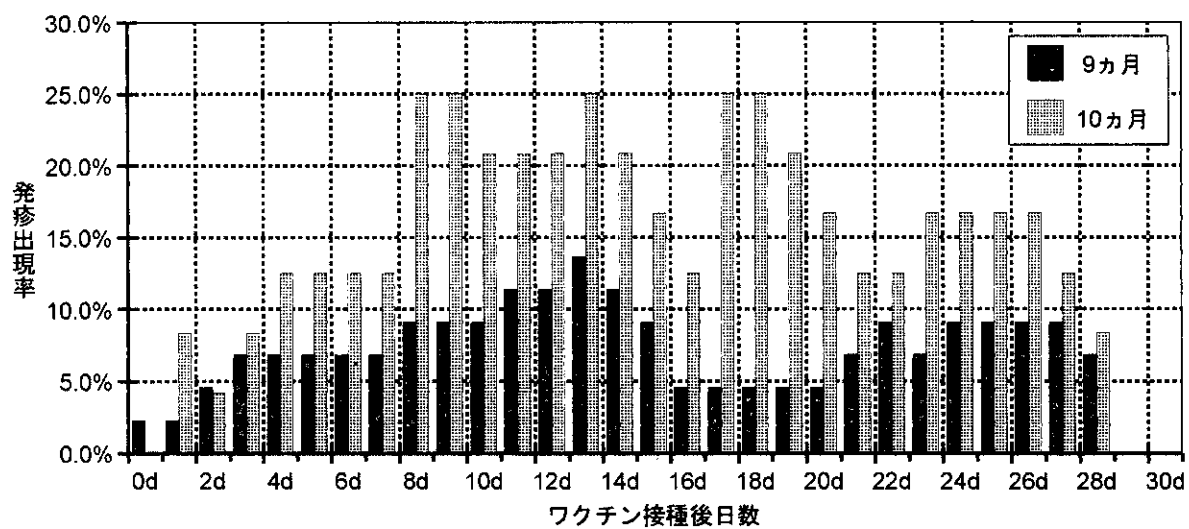


図3. 月齢別ワクチン接種後発疹報告被接種者の割合 (%)

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

乳児に対する麻疹ワクチン接種の有効性と安全性の検討

分担研究者 田代真人 国立感染症研究所ウイルス第3部部長  
協力研究者 岡田晴恵 国立感染症研究所ウイルス第3部

[研究要旨] 今回、当研究班で行われた9ヶ月から11ヶ月児に対するワクチン接種の研究に際して、接種前後の血液検体の麻疹抗体の陽転率及びリンパ球数の動向、ウイルスゲノムの消長を個人毎に解析し、その有効性、安全性の検証につき解析した。抗体陽転率は、1歳以上と同等であり、有効性が示唆された。しかし、接種後7～10日目には、ワクチン接種児で中～高程度のリンパ球減少が生じた。乳児62名中接種後1ヶ月までにリンパ球絶対数が回復しなかった者は30名であり、回復が確認された者は12名である。30名の内で、接種前のリンパ球数の80%未満にとどまった者が22名で、60%未満の者が11名を占めた。1名のワクチン接種者では、接種前の25%のリンパ球数のままであった。今後、ウイルスゲノムの消長、サイトカイン値などの解析を加えるが、現段階としては、乳児に対する麻疹ワクチン接種の安全性については、リンパ球減少や想定される免疫抑制についても十分に調査検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

1歳未満の乳児における麻疹患者数は依然多く、また重症であることから、麻疹ワクチンの接種年齢を生後9～10ヶ月に前倒しすべきとの議論がでている。これは、ワクチン接種世代が母親となる時代を迎えて、移行抗体が早期に減衰減弱する傾向が報告されている折から、重要な問題となっている。しかし、乳児へのワクチン接種における有効性と安全性は確認されていない。そこで、今回生後9ヶ月から11ヶ月児に対して、麻疹ワクチン接種後の抗体産生と、免疫機構に及

ぼす生体反応を解析することとした。

B. 対象と方法

本研究班の高山直秀班長の下で、内村裕美先生、岡本則彦先生、柴田雄介先生、藺部友良先生、高橋菜穂子先生、細部千晴先生、松永貞一先生、三輪操子先生の各小児科医院より、インフォームド・コンセントを作られた62名の乳児（9ヶ月～11ヶ月児）について、ワクチン接種前後の血液が送付された。麻疹ワクチン接種前、接種後7～10日（接種後1回目）および21～28日目（接種後2回目）の血液について解析した。抗体測定はPA法、

中和法 (Vero 細胞、Edmonston 株を使用) を行った。総リンパ球数およびサブセット別リンパ球絶対数をフローサイトメトリーで定量し、これらのデータを比較検討した。

### C. 研究結果

ワクチン接種児における血清抗体価の推移 (PA 法、中和抗体法) およびリンパ球絶対数の一覧を示す (表)。抗体価の推移 (図 1)、および総リンパ球、各サブセット別のリンパ球の絶対数の変動 (図 2) を各個人毎に線で結び、経日的に示した。抗体陽転率 (PA 法、中和法いずれにおいても) は、1 歳以上と同等に上昇しており、抗体応答に関する限り乳児でもワクチンの有効性は認められた (図 3)。しかし、全接種者において、接種後 7 ~ 10 日目に中 ~ 高程度のリンパ球減少が出現した。リンパ球減少は、乳児個々のデータの解析により、全数 62 名中で、接種後 1 ヶ月までにリンパ球絶対数が接種前の値にまで回復しなかった者は 30 名であり、回復が確認できた者は 12 名である。30 名の内で、接種前の値の 80 % 未満にとどまった者が 22 名、そのうち 60 % 未満の者が 11 名であった。1 名は接種前の値の 25 % で、高度のリンパ球減少のままであった。

### D. 考察

1 ~ 2 歳の小児に対してワクチン接種をした場合には、一過性のリンパ球減少は認められるものの、正常下限

域内にとどまり、14 日目までには完全に回復する。これに対して、1 歳未満児では、中 ~ 高程度のリンパ球減少が起こり、約半数では 1 ヶ月後も回復してこなかった。今後、ウイルスゲノムの消長、サイトカイン値などの解析を加えるが、現段階としては、安全性については疑問が残り、副反応も含め厳密に調査検討する必要があると考えられる。セネガルにおける生後 6 ~ 9 ヶ月児に対する高力価ワクチン接種後の死亡率の増加や、パプアニューギニアにおける野生株ウイルスに由来する SSPE の報告である。これらを総合的に考えると、乳児へのワクチン接種は、現段階では安全性の結論は出せないものと考えられる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 岡田晴恵：「麻疹の病態とワクチン接種」 臨床とウイルス 印刷中
- 2) 岡田晴恵：「成人麻疹」, 総合臨床 2003 増刊号「感染症診療・投薬ガイド」

永井書店。印刷中

- 3) 岡田晴恵：「麻疹があぶない — はしかの流行と愛知大学 —」, バイオテクノロジーと現代。印刷中

#### 2. 学会発表

- 1) 栗田伸一、黒木麗喜、大石和徳、岡田晴恵、田代真人、野口英太郎、永武毅：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 日本感染症学会、2002 年 6 月。

- 2) 岡田晴恵：麻疹の病態とワクチン