

麻疹中和抗体価の経胎盤移行とその後の減衰の検討

庵原 俊昭、中野 貴司、神谷 齊 (国立療養所三重病院小児科)

二井 立恵、伊佐地真知子、二井 栄 (白子クリニック)

【はじめに】

本邦では、麻疹ワクチン接種率が70%~80%のため数年毎に麻疹流行がみられている。流行時の発症者の年齢構成をみると、1歳以下の乳幼児と中学生から若年成人の占める割合が高いことが指摘されている。乳児が罹患する要因を明らかにし、今後の対応策を提唱するために、麻疹ワクチン野生株およびワクチン株に対する中和抗体の経胎盤移行と出生後の減衰について検討を行った。

【対象および方法】

2002年に満期出産した母体血と臍帯血21組(母親年齢;15~34歳、中央値26歳)と、麻疹既往のない1歳未満の乳児48人から採血した。麻疹中和抗体の測定は、小船等の方法にしたがいマイクロプレート法にて行った。麻疹ウイルスをシードする細胞にはB95a細胞を、チャレンジウイルスには2001年当院にて分離した米川株(D5群)、麻疹ワクチンCAM株(A群)、AIKC株(A群)を用いた。100%細胞変性効果(CPE)を抑制する最大血清希釈倍数の逆数を中和抗体価と表示した。

統計学的検討はStudent's t検定を用いて行った。

【結果】

(1) 麻疹中和抗体の経胎盤移行(表1)

今回検討した母親21人全員は麻疹中和抗体が陽性であり、米川株に対する抗体価は 2^1 ~ 2^8 に分布していた。米川株、CAM株、AIKC株に対する平均中和抗体価では、母体血、臍帯血とも米川株に対する抗体価が一番低値であった。母体血と臍帯血の中和抗体価を比較すると、いずれに株においても約1.8倍に濃縮されて母親から児へ移行していた。

(表1) 麻疹中和抗体の経胎盤移行

株	例数	平均麻疹中和抗体価 (2°)		濃縮率*
		母体血	臍帯血	
米川株	21	5.71 ± 1.71	6.57 ± 1.96	1.82倍
CAM株	21	6.04 ± 1.80	6.81 ± 1.94	1.71倍
AIKC株	21	6.38 ± 1.62	7.33 ± 1.83	1.92倍

*: 臍帯血平均中和抗体価 ÷ 母体血平均中和抗体価

(2) 母親の年齢による麻疹中和抗体価の比較(表2)

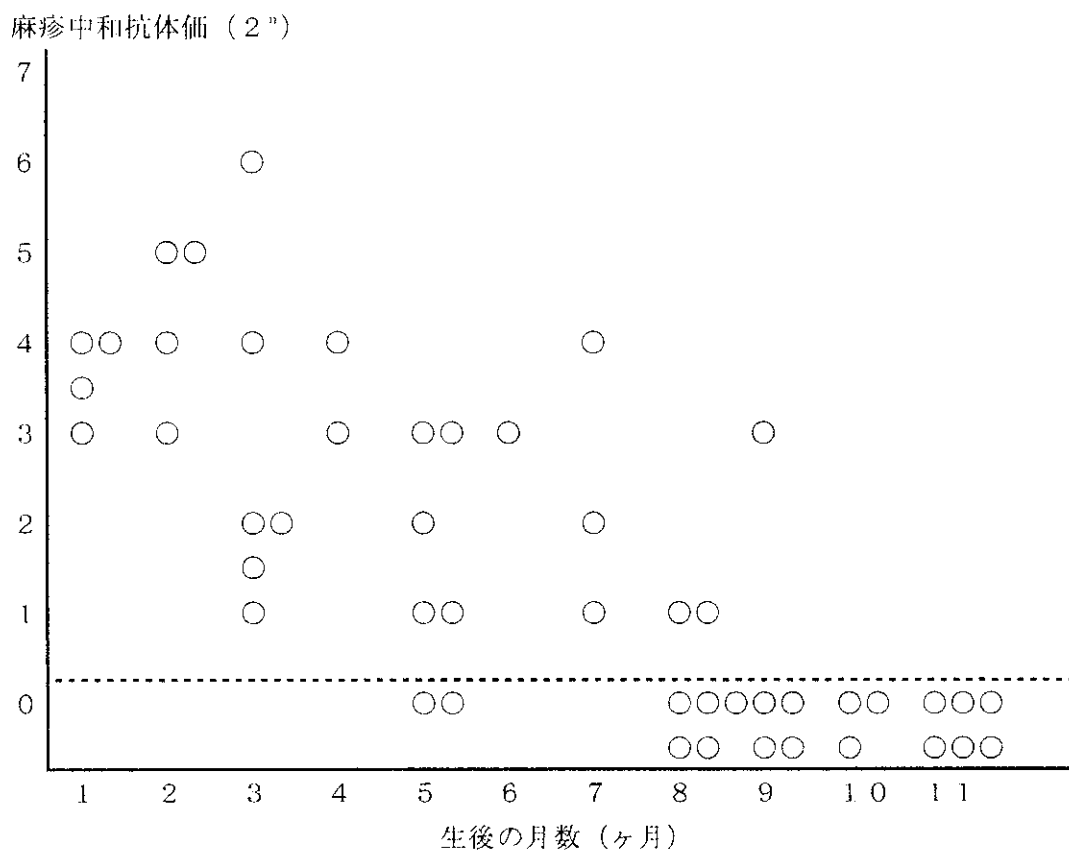
年齢群別に母親の麻疹中和抗体価を比較すると、25歳以下の群は26歳以上の群に比べ3株とも有意に低値を示していた。また、移行抗体も25歳以下の母親から出生した児の方が有意に低値であった。

(表2) 年齢群別の母体血と臍帯血の平均麻疹中和抗体価

株		≤ 2 5 歳		≥ 2 6 歳		P value
		例数	m-NT (2 ⁿ)	例数	m-NT (2 ⁿ)	
米川	母体血	9	4.67 ± 1.80	12	6.50 ± 1.17	0.01081
	臍帯血	9	5.44 ± 2.30	12	7.42 ± 1.16	0.03937
CAM	母体血	9	5.11 ± 2.09	12	6.76 ± 1.22	0.03525
	臍帯血	9	6.00 ± 2.40	12	7.42 ± 1.72	0.12991
AIKC	母体血	9	5.67 ± 1.94	12	7.00 ± 1.21	0.06014
	臍帯血	9	6.22 ± 2.04	12	8.17 ± 1.11	0.01102

(3) 麻疹移行抗体の減衰

乳児における米川株に対する麻疹中和抗体価の分布を図1に示した。生後5ヶ月から2倍未満の児が出現し始め、8・9ヶ月児では75%が2倍未満であり、10・11ヶ月児では全例が2倍未満であった。CAM株、AIKC株に対する中和抗体価も米川株と同様の分布を示し、両株に対する8・9ヶ月児の陰性率は75%、10・11ヶ月児の陰性率は100%であった。



(図1) 乳児の米川株に対する麻疹中和抗体価の分布

(4) 麻疹移行抗体消失時期の推定 (表3)

臍帯血抗体価および乳児の麻疹抗体価から、移行抗体の減衰と消失時期を検討した。移行抗体の生物学的半減期は、3株の平均では1.5ヶ月(45日)であり、平均値の児の移行抗体が消失する時期(2⁰になる時期)は、理論上生後9.2~9.6ヶ月であった。なお、抗体価が4倍を下回ると軽症の麻疹(修飾麻疹)を発症する危険性が指摘されており、その時期は生後6.0~6.8ヶ月であった。

(表3) 麻疹移行抗体の減衰と消失時期

株	減衰直線	半減期 (月)	2 ² 時 (月)	2 ⁰ 時	
				(月)	95%CI (月)
米川株	$Y = -0.6317 X + 5.8010$	1.6	6.0	9.2	8.1 ~ 11.3
CAM株	$Y = -0.6487 X + 5.9663$	1.5	6.1	9.2	8.0 ~ 10.9
AIKC株	$Y = -0.7174 X + 6.8850$	1.4	6.8	9.6	8.5 ~ 11.1

【考察およびまとめ】

麻疹移行抗体は、フランスや米国などの開発国では1.4~1.9倍に濃縮されて移行し、途上国では濃縮されることなく母親の抗体とほぼ同じレベルで移行する。今回の検討では、本邦における麻疹移行抗体は、開発国の報告と同様に1.8倍に濃縮されて移行していることが示された。

年齢群別に母親の麻疹抗体レベルを比較すると、25歳以下群の平均中和抗体価は、26歳以上群に比較して有意に低値であった。1978年(昭和53年)から麻疹の定期接種が開始されており、定期接種開始後、麻疹の流行規模が小さくなり比較的大きな流行は約10年ごとになっている。25歳以下の母親は丁度流行規模が小さくなった頃に育っているので、麻疹流行に曝露される機会が少なく、その結果抗体価が低値になったと推察された。

麻疹移行抗体が減衰する早さは開発国も途上国もほぼ同じであり、その半減期は35~61日と報告されている。今回の検討では、チャレンジウイルスの種類により少し差はあるものの、半減期は約45日と他の国の報告と同じ長さであった。

今回の検討では、平均値の麻疹移行抗体が消失する時期は、野生株に対してもワクチン株に対してもほぼ同時期で、理論上9ヶ月(95%CI; 8ヶ月~11ヶ月)であった。この結果から、primary vaccine failure(PVF)をできるだけ少なくし、100%近い子どもに1回の接種で免疫を誘導させるためには、現行の生後12ヶ月時の接種が適切と推測された。

しかし、生後8ヶ月を越えると多くの乳児の移行抗体は感度以下に低下しており、流行時には野生株に感染するリスクが高くなっている。また、同じ生後8ヶ月頃からワクチン株に対する中和活性も多くの乳児で検出できなくなっている。この結果から、生後8ヶ月以降の乳児にワクチンを接種しても免疫を誘導できる確率が高いと推定できるので、流行時には野生株の感染を予防するために、生後8ヶ月以降の乳児に麻疹ワクチン接種を推進することが適切と思われた。

予防接種歴のある者における麻疹罹患に関する検討

中野 貴司、庵原 俊昭、神谷 齊（国立療養所三重病院）

岡田 晴恵、田代 真人（国立感染症研究所）

落合 仁（落合小児科） 渡辺 正博（すずかこどもクリニック）

【目的】麻疹は高熱が長期間持続し、肺炎や脳炎などの合併症を来し、時には死に至ることもある。子どもが罹る病気の中では最も重篤な疾病のひとつである。1978年に定期予防接種に組み込まれた麻疹ワクチンの接種率は、全国平均で80%程度であるが、地域差がありカバー率がきわめて低いところもある。麻疹は主にワクチン未接種者の間で流行するが、過去に接種歴のある思春期層や若年成人が罹患することがあり問題となっている。予防接種歴を有する者における麻疹罹患に関して、疫学、臨床的事項、ウイルス学的事項につき検討し、今後の麻疹対策に役立てることを目的とした。

【対象と方法】2002年に三重病院で診療した予防接種歴のある麻疹患者8名を対象とした。発熱や発疹を主訴に病院を受診した児以外に、共同生活施設での患者発生に際しては、その後の施設内における感染の伝播について前向き調査も実施した。血清抗体は、中和法（Vero細胞を用いEdmonston株を攻撃ウイルスとした）、PA法（富士レビオ（株）のキットを使用した）による測定と抗体のアビデイティに関する検討を国立感染症研究所ウイルス第3部で実施し、EIA法によるIgG抗体とIgM抗体をSRL（株）で測定した。ウイルス分離は、末梢血単核球、咽頭ぬぐい液を検体としてB95a細胞を使用した。

【結果】症例1は4歳4ヶ月女児で3年3ヶ月前に予防接種歴があった。発熱は4日間持続し、典型的な麻疹様発疹ではなく大きめの紅色疹で臨床経過は修飾麻疹であった。抗体価は発熱第3病日にすでに高値で、アビデイティの推移はSecondary Vaccine Failure (SVF)であった。有熱期（発熱第3病日）と解熱後2日を経過した時点の血液検体両方から麻疹ウイルスが分離された。症例2-4は、高校1-3年生の男子生徒98名が衣食住を共に生活する施設の患者であった。最初の患者（症例2）が発熱したそれぞれ17日後、19日後に2名（症例3,4）が発熱した。3名とも10年以上前に接種歴があった。症例2はほぼ通常の麻疹経過で、抗体アビデイティもPrimary Vaccine Failure (PVF)のパターンで推移した。症例3,4は軽症に経過した修飾麻疹で、アビデイティもSVF

を裏付けていた。症例 2 は血液、咽頭双方からウイルスが分離された。症例 4 は血液のみウイルス分離陽性、症例 3 からウイルスは分離されなかった。残る 4 症例は、別の施設で生活する子どもたちであった。この施設には幼児から高校生まで 60 名（男 34、女 26）が居住していた。4 月 22 日に入所後間もないワクチン未接種の 8 歳男児が発熱し麻疹であった。前向き調査により、その 8-10 日後に 4 名の発熱者（症例 5-8）が確認された。4 名とも予防接種歴があり、接種時期が母子手帳で確認された 3 名は最近の接種（1-4 年前）であった。2 名の臨床経過は修飾麻疹で、他の 2 名は 1 日の発熱を認めたのみで他に症状は無かった。修飾麻疹 2 例と発熱のみの児 1 例では有熱時の血液から麻疹ウイルスが分離された。ペア血清による抗体価は 4 例とも急性期に陽性、回復期にはさらに上昇し、アビデイテイの推移は SVF であった。

【考察】症例 1 は接種後 3 年 3 ヶ月で修飾麻疹に罹患した。血清抗体価の推移は免疫学的記憶のある宿主における二次反応であった。本児が、感染時の免疫レベルが低かったのか、感染ウイルス量が多かった（当時、地域では麻疹の流行があった）のかは断定できないが、予防接種後短期間での罹患であり、興味深い点である。解熱後も血液からウイルスが分離されたのは意外であった。症例 3, 4 は、症例 2 からの施設内感染で修飾麻疹である。修飾麻疹の潜伏期は通常麻疹より長めのことが多いと報告されており合致する。症例 2 は臨床経過、抗体反応とも麻疹初感染の経過であり、ウイルス排泄も顕著であった。かつて獲得された免疫が消失したのか、もともと抗体獲得出来ていなかったのかはわからない。症例 5-8 は、もうひとつの施設内における感染の伝播である。症状の程度は様々であり、1 日の発熱のみで他には全く無症状であった児の血液からも麻疹ウイルスが分離されたのは驚きであった。血清抗体の推移も、免疫を有する個体に対する麻疹ウイルスの侵襲による反応を裏付けていた。患者、発熱者が全員男児なのは、接触が濃厚であったためと考える。共同生活施設では生活空間が同一であり、感染症が伝播しやすい。今回患者発生があった 2 施設の予防医学に対する認識は高く、入所時に罹患歴とワクチン歴を確認し、免疫がなければ早期の接種を日頃から心がけていた。麻疹ウイルスは非常に感染力の強いウイルスであるが、入所者にしっかりワクチンが接種してあったからこそ、2 施設とも数名の軽症患者のみで収束し、麻疹の集団発生にならずに済んだのであろう。ワクチン開発当初は、麻疹生ワクチンにより得られる免疫は生涯持続する終生免疫と考えられていた。ところが最近の報告では、一旦獲得さ

れた免疫も、その後の抗原刺激すなわちブースターがないと次第に減衰し個体に記憶された抵抗力が弱くなるようである。麻疹患者がある程度減少し、接触する機会が少なくなった現代はその状況にあるといえる。個体にどの程度の免疫があれば麻疹ウイルスの侵襲に抵抗できるのかは、今後明らかにしたい課題である。最も簡便に測定できる免疫能の指標は抗体価であろうが、どのような測定法でどれだけの抗体が血清中に存在すれば麻疹罹患を予防できるのかが明示出来ると良い。さらには、予防接種をしたにもかかわらず麻疹に罹患する頻度はどれくらいあるのか、接種後何年経るとその可能性があるのか、症状や検査所見と診断法は、他人への感染源となる可能性は、などを明らかにする必要がある。本調査研究のためには確実な予防接種記録の把握が必要である。ヒトの記憶というものは曖昧な部分が多く、現行の日本で最も信頼できる予防接種記録は母子手帳であろう。しかし年長児や成人では母子手帳がすぐに見つからない場合も多く、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。生涯にわたって被接種者の情報を伝えることのできる接種記録法の検討が必要である。

【結語】

1. 接種後数年以内でも修飾麻疹に罹患することがある。私たちが今回経験した症例では、最短で接種後1年6ヶ月であった。
2. 過去に接種歴があり免疫を有する者に対しても、麻疹ウイルスの侵襲（感染）は高頻度に起こっており、呈する症状は様々である。的確な診断のためには、ウイルス学的検討が不可欠である。私たちの症例では、1日の発熱のみで他には症状を認めなかった児の血中から麻疹ウイルスが分離され、抗体も有意に上昇した。
3. 衣食住を共にする施設においては、接触が濃厚であるため感染の伝播が起こりやすい。麻疹患者が発生した際には、詳細な疫学的検討を心がけたい。

MMR ワクチン 2 回接種後の麻疹 secondary vaccine failure 症例

秋元 史帆、大橋 正博、吉川 哲史、須賀 定雄、浅野 喜造（藤田保健衛生大学小児科）

【はじめに】

麻疹ワクチンの定期接種導入後、全国レベルでの麻疹の流行はみられなくなってきた。しかしながら、麻疹ワクチンの接種率が 80% 台にとどまっていることから、いまだに一部の地域では散発的な流行があり、この中には麻疹ワクチン接種にもかかわらず発症する secondary vaccine failure (SVF) 症例がある。麻疹の流行がない地域に、突然、麻疹ウイルスが侵入し、散発的な流行が見られるような地域の麻疹ワクチン既接種者は、長期にわたりブースター効果が得られないため麻疹ウイルスに対する免疫能が減弱し、ウイルス感染により軽症の麻疹を発症する。このような問題を解決するために、欧米各国では麻疹ワクチンの二回接種が進められ、最終的に外国からの持ち込みによる患者が見られるのみとなっている。このことから、我が国でも最近の SVF の増加に伴い、麻疹ワクチンの二回接種導入の必要性が論議されている。

今回、Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) の勧告に従い、MMR ワクチンを 2 回接種していたにもかかわらず、中学校での麻疹流行時期に麻疹に罹患し、その後、MMR ワクチン接種歴のある妹も麻疹に罹患した姉妹例を経験した。今後のわが国の麻疹排除計画を考える上で興味深いケースと思われたので報告する。

【症例】

症例 1: 12 歳女児。

既往歴: 双胎第一子として出生。1 歳時に日本で統一株 MMR ワクチン接種 (麻疹ワクチン株は AIK-C 株) 後、4 歳時 (kindergarten 入学前) に米国で 2 回目の MMR ワクチン接種 (麻疹ウイルスは Schwarz 株) を受けた。

現病歴: 平成 14 年 5 月 12 日から発熱を認め、5 月 14 日に顔面から発疹が出現し、コプリック斑を認めたため麻疹と診断した。カタル症状はなく、発疹は虫刺され様で顔面、四肢、やや遅れて体幹に広がった。発症 4 日目の 5 月 16 日に解熱し、色素沈着は残さなかった。

検査所見: 経過中の主な血液検査所見と、ウイルス学的検査所見の推移を表 1 に示す。発症 2 日目の 5 月 14 日の白血球は $2900/\mu\text{l}$ 、CRP 0.5mg/dl 、AST 99IU/l 、ALT 108IU/l で軽度の肝機能障害を認めたが、発症 5 日目の 5 月 17 日には AST 31IU/l 、

ALT63IU/lと改善した。急性期に既に16倍のHI抗体価を認め、回復期に4096倍と異常高値を示し、典型的な2次応答パターンを示していた。また、5月14日の末梢血から麻疹ウイルスが分離された。

症例2:7歳女児(症例1の妹)。

既往歴:1歳時に日本にてMMRワクチン接種(麻疹ワクチン株はSchwarz株)。

現病歴:症例1の発症17日後の平成14年5月29日に発熱し、その翌日に症例1と類似した発疹が出現したが、コプリック斑は認めなかった。5月31日に解熱したが、色素沈着は残さなかった。

検査所見:経過中のウイルス学的検査結果を表2に示す。5月31日の麻疹ウイルス抗体価はHI法で128倍。6月12日の抗体価は16384倍であった。症例1と同様に典型的な2次応答パターンを示した。5月31日の患児末梢血単核球から麻疹ウイルス分離を試みたがウイルスは分離されなかった。

考察

南北アメリカ、ヨーロッパ諸国においては、麻疹ワクチンによる予防対策が奏効し、多くの国々がWHO分類の麻疹排除期に至っている。一方、我が国ではいまだワクチン接種率は80%程度であり、地域的な麻疹の流行が散発している状況で、WHO分類では中国、インドその他の発展途上国とともに制圧期にあるとされている。現在我が国では、ワクチン未接種の乳幼児を中心とした患者発生と、年長児あるいは成人の麻疹患者の増加が問題となっている。年長児の患者増加の背景には、麻疹ワクチン接種後に長期間麻疹ウイルスに暴露されないことにより免疫反応が減弱し、その後のウイルス感染により軽症の麻疹を発症するSVF症例の増加がある。このような問題を克服するために、我が国でも麻疹ワクチンの二回接種導入の必要性が論議されている。

今回の二症例は、いずれも急性期から麻疹HI抗体価が認められた上、回復期のHI抗体価は異常高値で典型的な二次応答パターンを示していた。また臨床症状についても、カタル症状がほとんど見られず、有熱期間も短く、症例2においてはコプリック斑も認められなかったことから、2例ともSVFと考えられる。また症例2は症例1の発症後17日目に発症しているが、一般にSVFの場合潜伏期間が延長するとされている。後の調査で同時期には症例2の小学校では麻疹患者の発生はなかったことが確認されており、症例2は症例1からの家族内感染によるものと考えられる。症例1の中学校では麻疹が流行し、早期診断できた症例2の小学校では流行がなかった。また、今回我々は症例1の血中から麻疹ウイルスを分離したが、咽頭からのウイルス分離は実施していない。しかしながら、SVF症例の咽頭からの麻疹ウイルス排泄は既

に証明されており、感染源として十分に注意する必要があると思われる。

また症例1は、1歳時に日本で統一株 MMR ワクチン接種を受け、4歳時に ACIP の勧告に従い米国で二度目の MMR ワクチン接種を受けているにもかかわらず、中学校の麻疹流行時期に麻疹に罹患した。麻疹ワクチン二回接種は、欧米諸国における麻疹コントロールの経過中、今回のような年長児や成人での SVF 症例増加に対する手段として実施されて効果を発揮した経緯がある。しかしながら、ACIP の勧告通り MMR ワクチンを二回接種していても、今回の症例のように SVF となる場合があることが明らかとなった。さらに、症状が軽いゆえに麻疹と診断されず、隔離が確実に実施されないことにより麻疹感染源となる危険性も高い。今回の症例では、家族内に SVF 発症があったため早期診断され、隔離により学校内流行することはなかった。今後このような麻疹流行をなくすためには、麻疹ワクチン未接種の児童、生徒の保護者に対しワクチン接種の重要性を喚起し、ワクチン接種率向上に努めることが重要と考えられる。また、麻疹ワクチン接種済みの児童、生徒においても、周辺で麻疹が流行すれば感染、発症(症状は軽い)することがあること、そしてその子供が感染源になりえることも広く知らしめる必要がある。

麻疹ワクチン接種率の向上のためには、二回接種導入によるワクチン接種もれ症例の減少、小学校入学時のワクチン接種証明の義務化などの手段が挙げられるが、いずれも実施のめどが立っていない。我が国の麻疹対策は先進国の中では異例に立ち遅れているのが現状であり、そのような状況を鑑み早急な対策が望まれる。

表1 症例1の検査所見

	5月14日	5月17日	5月30日
WBC	2900 / μ l	6400 / μ l	n.d.
CRP	0.5 mg/dl	n.d.	n.d.
AST	99 IU/l	31 IU/l	20 IU/l
ALT	108 IU/l	63 IU/l	20 IU/l
LDH	227 IU/l	259 IU/l	n.d.
麻疹ウイルス分離*	(+)	(-)	n.d.
麻疹 (HI)	16 倍	4096 倍	4096 倍

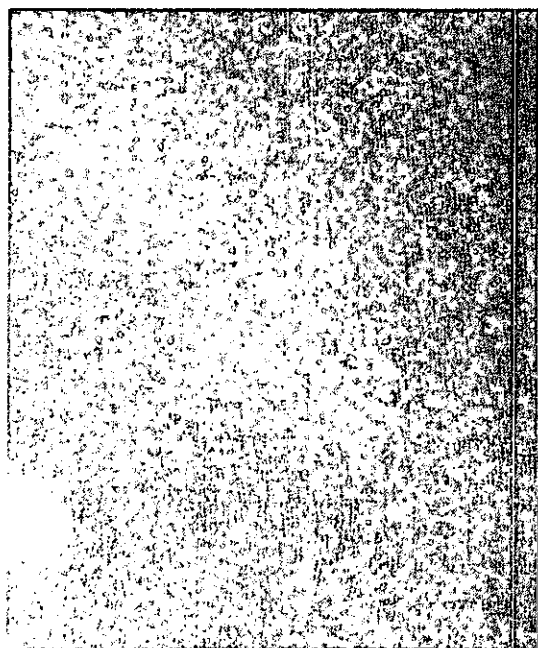
*末梢血単核球

表2 症例2の検査所見

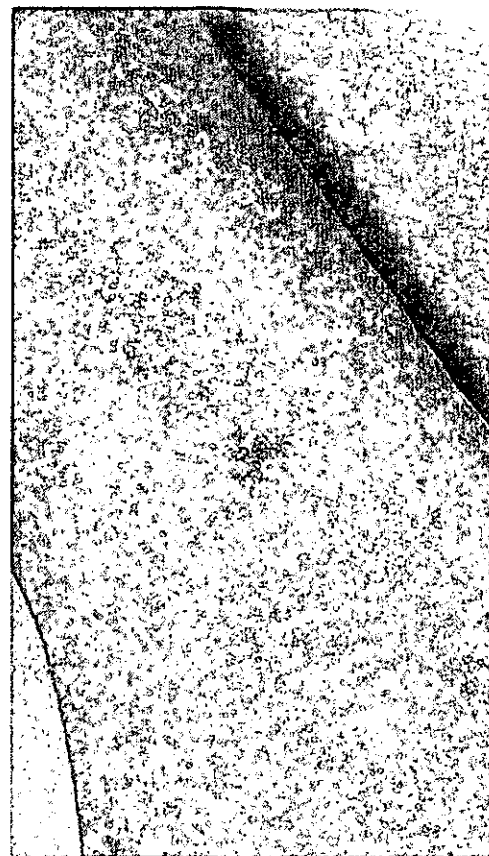
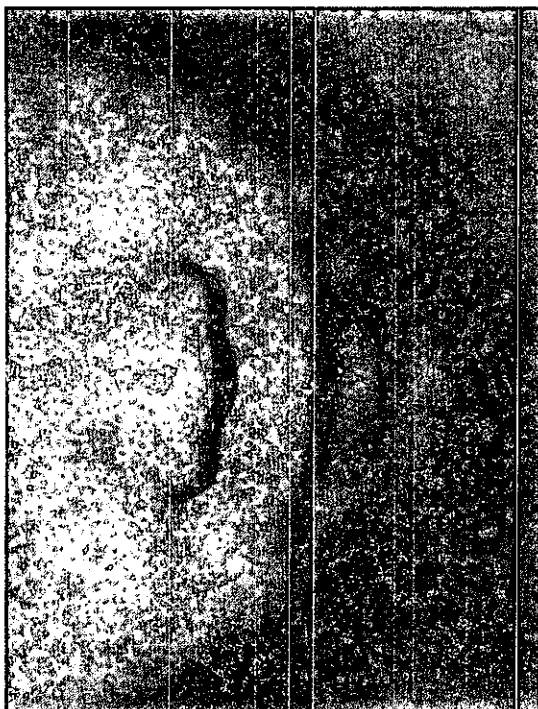
	5月31日	6月12日
麻疹ウイルス分離	(-)	n.d.
麻疹 IgM(ELISA)	0.89	n.d.
麻疹 IgG(ELISA)	126.0	n.d.
麻疹 (HI)	128 倍	16384 倍

発疹の性状

症例1



症例2



経過のまとめ

【症例 1】

発熱 

発疹 

コプリック斑 

肝機能障害 

麻疹抗体価(HI) 16倍

4096倍

4096倍

【症例 2】

発熱 

発疹 

麻疹抗体価(HI)

128倍

16384倍

5/12

14

17

29

31

6/12

麻疹ワクチン、風疹ワクチンを単独および 混合接種した場合の抗体産生の比較

友田 隆士（高知医科大学小児科）

（南病院小児科）

脇口 宏（高知医科大学小児科）

家保 英隆（高知県健康福祉部健康政策課）

【はじめに】

近年、成人の麻疹や風疹の抗体保有率が低下していることが問題となっている。2000-2001年にかけて生じた高知県の麻疹流行においては、大量の成人麻疹が発生し、死者も1名でていた。この流行の際、臨床実習の学生が潜伏期にNICUに入室して大きな問題となったこともあり、臨床実習開始前の学生から麻疹、風疹の予防接種を希望する声が多かった。実習開始までの期間がなかったこともあり、明らかに罹患あるいは予防接種を受けた者以外は、麻疹と風疹のワクチンを混合して1回接種した。混合ワクチン用に作られていない麻疹ワクチンと風疹ワクチンを混合接種し、それぞれを単独接種した場合と抗体産生の比較検討を行った。

【対象および方法】

2001年2002年に高知医大看護学科の学生で、予防接種を希望する者を対象とし、同意を得られた者に関して抗体検査を行った。麻疹・風疹の混合接種を受けた者は51名でその中、接種前後で抗体検査ができたのは麻疹43名、風疹32名であった。また麻疹単独は28名、風疹単独は21名であった。

【結果】

1. 副反応

混合接種した群は1.0ml単独接種群は0.5mlと液量に差があったが、局所反応を含め両群ともに副反応は見られなかった。

2. 麻疹

未罹患、未接種と申告した者でもかなりの者が抗体を保有していた。HI抗体価の比較を見ると、いずれの群においても4倍以上上昇しない例が多く、接種後も

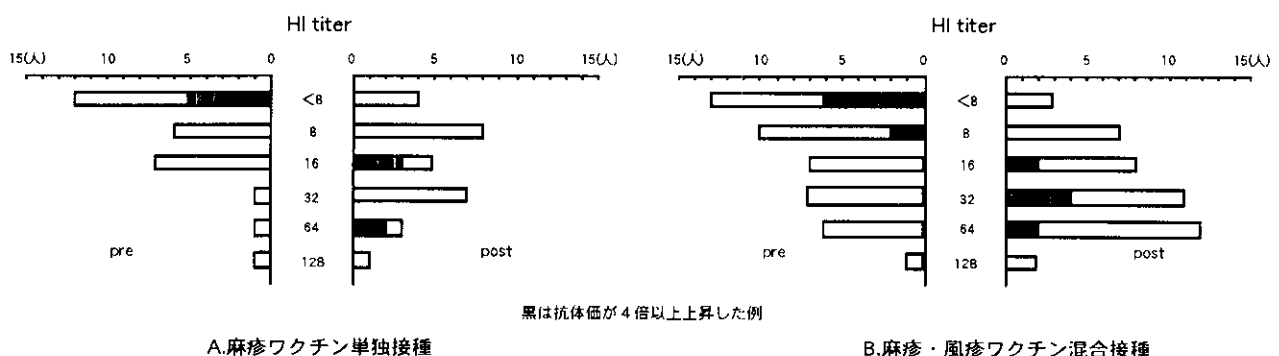
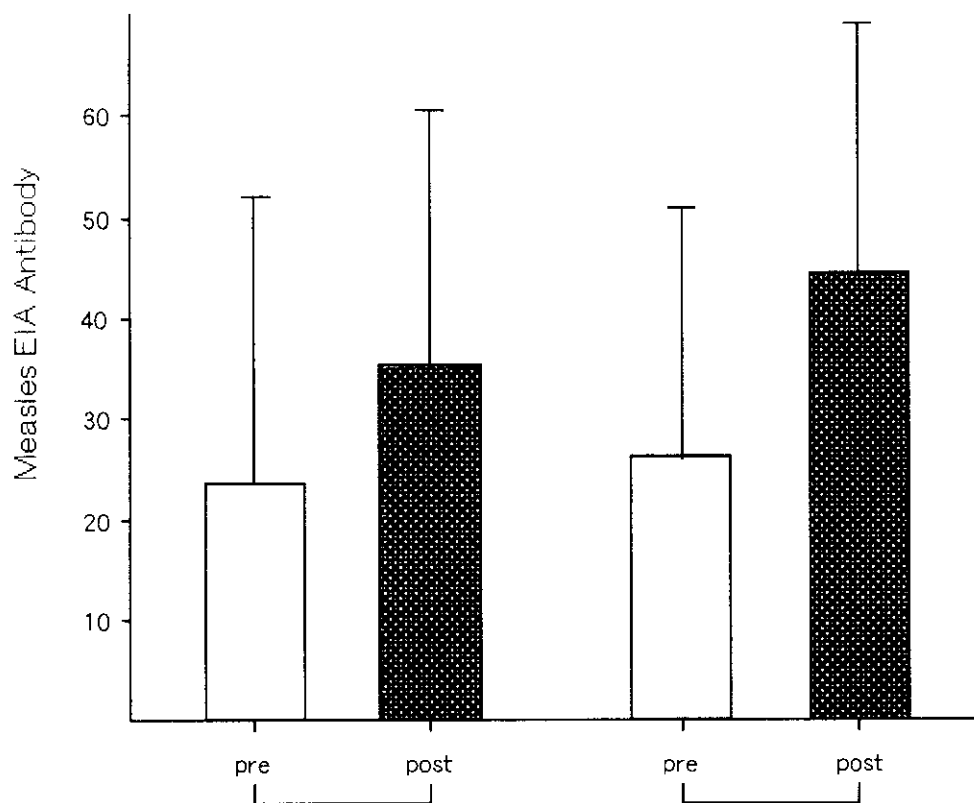


図1 麻疹ワクチン接種前後のHI抗体価の変化

8倍以下の例が多数みられたが、両群間で差はなかった。
 これら HI 抗体価 8 倍以下の例でも、多くは IgG 抗体は陽性であった。

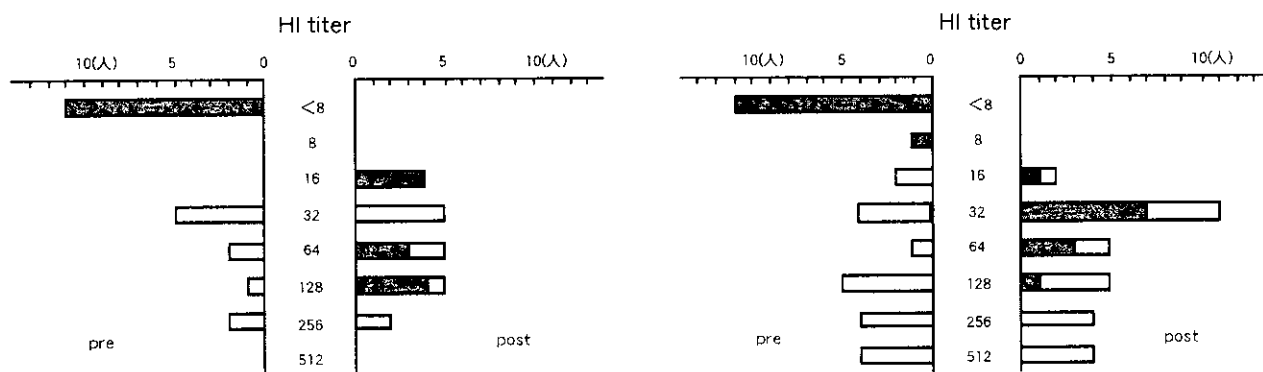


麻疹ワクチン単独接種群 麻疹・風疹ワクチン混合接種群
 図2 麻疹ワクチン接種前後の IgG 抗体価の変化

3. 風疹

風疹においても未罹患・未接種と申告した者でもかなりの者が抗体価を保有していた。

風疹では麻疹と異なり HI 抗体 8 倍以下の者はすべてワクチン接種により 4 倍以上の上昇をみた。



黒は抗体価が4倍以上上昇した例

A. 風疹ワクチン単独接種 B. 麻疹・風疹ワクチン混合接種
 図3 風疹ワクチン接種前後の HI 抗体価の変化

【考察】

麻疹あるいは風疹ワクチン単独接種した場合と、麻疹・風疹ワクチンを混合接種したとで、抗体産生には違いはみられないと考えられた。混合接種したワクチンは混合接種用に作られておらず、接種液量は倍になるが、特に副反応は見られなかった。麻疹ワクチン接種に対する HI 抗体産生が悪い結果であったが、HI 抗体 8 倍未満の例でも IgG 抗体はほとんどが陽性で、何らかの麻疹の曝露を受けていると考えられた。実際、ほとんどの例で麻疹ウイルスに対する幼若化反応が観察されている（未発表）。細胞性免疫を有する例では抗体反応が起こり難いことが予想された。一方、風疹では HI 抗体が 8 倍未満の例のほとんどは IgG 抗体も陰性でワクチン接種により良好な抗体反応が得られ、抗体保有と免疫状態が関連していると考えられた。

麻疹抗体の持続性

布上 董（中村学園大学）

松崎 彰信（九州大学医療技術短期大学部）

坂田 宏子（国立感染症研究所村山分室ウイルス第三部）

目的： 麻疹の予防接種は先進国や韓国で MMR として 2 回接種が行われている。わが国は定期接種に単味の 1 回のみで、2 回目を行うべきであるという議論が続いているが、いつ行うかべきか明らかにされていない。堺班の長い研究で、私たちは 20 歳ごろの学生の抗体価を HI（血清 8 倍希釈から）と（NT 血清 2 倍希釈から）で調べてきた。その結果、HI 陰性でも NT では抗体価が低くても陽性者が普通であった。まれに両抗体陰性の時は未感染者で、予防接種を行う前に罹患した例があった。その時クラスの学生は一人も発病しなかった。つまり中和抗体が血清希釈 2 倍でも陽性であれば、20 歳代でも罹患しないことを確かめてきた。しかし、一人一人中和抗体を調べることは現実的でない。この堺班の研究が終了したので、同様の検討を行うことにした。但し、HI 抗体測定は将来ミドリザルの赤血球が入手困難になるため、市販のキット（デンカ生研）PHA と HI および NT との関係を見ることに変えた。

方法： 対象は以前と同様、九大医療技術短期大学部看護学科の平成 14 年度 2 年生 78 名中同意を得られた 76 名である。夏休みに帰郷したとき保護者のインフォームドコンセントと、小児期の麻疹罹患歴と、予防接種歴を母子手帳で確かめて貰うことにしている。市販のキットを用いた PHA 抗体の測定は中村大で、HI と中和抗体の測定は国立感染症研で行われた。中和抗体測定の抗原ウイルスは豊島株と市の瀬株である。なお、血清希釈は NT、HI、PHA ともに 8 倍希釈から検査された。

結果： 一覧表に示す。内訳の特徴は以下の通りである。

1. 罹患歴のある 15 名中 9 名は 3 抗体とも保有していた。2 名は HI、NT 陽性、PHA 陰性、2 名は NT 8、PHA、HI 陰性、1 名は両抗体とも陰性であった。1 名は 3 歳頃予防接種をうけ、4 歳頃罹患したと返事に記載があるが、免疫異常の学生ではないので、3 抗体とも陰性で、検査結果からは、それぞれの点で、親の記憶が疑わしい。
2. 罹患歴が無く予防接種を受けた対象は 55 名である。この内 43 名は 3 抗体陽性であった。8 名は PHA のみ陰性、2 名は HI のみ陰性、1 名は NT のみ陽性、1 名はすべて陰性であった。罹患歴が無く、予防接種歴が無い 3 例のうち 1 名は 3 抗体陽性、1 名は NT のみ陽性、1 名は PHA のみ 陽性であった。罹患歴が無く、予防接種歴が不明の 2 例のうち 1 名は 3 抗体とも陽性、1 名は PHA のみ 陰性であった。罹患歴および予防接種歴ともに不明の 1 名は 3 抗体とも陽性であった。

従って、中和抗体が、2 倍、4 倍程度の例が有るかもしれないが、HI 抗体の結果が分かる前に、NT、PHA 両抗体陰性の学生には九大小児科で予防接種を行った。HI の結果が判明しても、この処置は正しかった。

2002年度麻疹抗体測定リスト

中村学園大学

No	学籍番号	氏名 年齢 イニシャル(採血時)	罹患歴	ワクチン 有無 接種年令 製品	PHA	HI	NT
01	1001	A H 19	1歳	無	8	16	256
02	1002	A Y 20	無	有 1.6歳 ?	8	128	>512
03	1003	I M 19	無	有 1.9歳 ?	64	64	>512
04	1004	I Y 19	1歳	無	16	64	256
05	1005	I M 20	4歳頃	有 3.9歳 ?	32	32	128
06	1006	I N 20	無	有 2.6歳 ?	64	64	≥512
07	1007	I R 22	4歳頃	有 3歳頃 ?	<8	<8	<8
08	1008	I I 19	無	有 1.6歳 ?	64	32	128
09	1009	I A 19	無	有 1.2歳 ?	<8	<8	8
10	1010	U J 19	無	有 1.8歳 579-10	64	16	256
11	1011	E Y 19	無	有 1.7歳 ?	128	32	256
12	1012	E Y 19	無	無	<8	<8	32
13	1013	O H 19	無	有 1.6歳 北里	64	32	128
14	1015	O A 19	無	有 2.1歳 ?	16	32	64
15	1017	O E 20	無	有 1.8歳 北里	32	16	64
16	1018	O M 19	無	有 2.8歳 ?	32	64	256
17	1019	O K 21	?	?	64	64	128
18	1020	K M 20	無	有 1.7歳 北里	64	64	128
19	1021	K Y 19	無	有 1.5歳 微研	<8	8	32
20	1022	K A 20	無	有 1.6歳 ?	16	16	64
21	1023	K Y 19	無	有 1.9歳 ?	16	32	64
22	1024	K M 19	11ヵ月	無	<8	16	16
23	1025	K J 29	1.10歳	無	8	再試	32
24	1026	K M 19	3歳	無	64	128	≥512
25	1027	S Y 20	9歳	無	256	≥512	>512
26	1028	S K 19	無	有 2.5歳 ?	128	128	≥512
27	1029	S R 19	1歳	無	<8	16	32
28	1030	S S 19	無	有 1.0歳 ?	32	64	256
29	1031	S N 19	無	有 1.7歳 ?	64	128	≥512
30	1032	S S 19	無	有 1.5歳 ?	16	32	128
31	1033	S T 19	無	有 1.4歳 ?	8	16	32
32	1034	S K 20	無	有 1.8歳 ?	32	32	256
33	1035	S M 20	無	有 2歳 H865	<8	<8	8
34	1036	T H 19	無	?	512	32	32
35	1037	T H 20	無	有 1.6歳 ?	16	32	64
36	1038	T K 19	無	有 2.2歳 ?	512	8	32
37	1039	N T 19	無	有 2.2歳 M10-6	32	32	64
38	1040	N Y 19	無	有 1.3歳 ?	64	16	128
39	1041	N Y 19	無	有 1.9歳 ?	32	8	32
40	1042	N Y 19	無	有 2.9歳 北里	128	64	32
41	1043	N Y 20	3歳	無	32	128	256
42	1044	N H 19	無	有 5.1歳 ?	32	64	128
43	1045	N T 19	4歳	無	128	256	256

44	1046	N E	19	無	有 1.7 歲 ?	256	32	<8/8TY*
45	1047	N M	20	無	有 5.6 歲 北里	<8	16	16
46	1048	N S	19	無	有 1.0 歲 ?	<8	8	32
47	1049	N Y	20	無	有 1.7 歲 ?	<8	64	≥512
48	1050	N K	19	無	有 2.4 歲 □-1003	<8	8	16
49	1052	H M	19	無	有 2.4 歲 ?	<8	16	32
50	1053	H K	19	無	有 2.5 歲 ?	512	64	>512
51	1054	H Y	19	無	有 1.10 歲 ?	<8	64	128
52	1055	F M	19	無	有 1.11 歲 H869	256	128	>512
53	1056	F R	19	1.8 歲	有 1.8 歲 ?	512	64	256
54	1057	F M	19	1.2 歲	無	128	16	32
55	1058	M E	19	無	有 1.8 歲 ?	256	32	64
56	1059	M A	19	無	有 2.3 歲 北里	64	16	32
57	1060	M T	19	無	有 1.7 歲 北里	512	64	256
58	1061	M E	20	無	有 1.0 歲 北里	128	256	>512
59	1062	M K	20	無	有 1.11 歲 H712	1024	128	>512
60	1063	M K	19	無	有 1.8 歲 ?	256	32	32
61	1064	M M	19	2 歲	無	256	<8	<8
62	1065	M K	19	無	有 2.2 歲 ?	256	64	128
63	1066	M M	19	無	無	32	<8	<8
64	1068	Y K	20	無	?	<8	32	128
65	1069	Y H	20	無	有 1.9 歲 558-14	128	16	32
66	1070	Y A	19	無	有 2.3 歲 ?	<8	16	64
67	1071	Y T	19	無	有 1.10 歲 ?	64	32	32
68	1072	Y R	20	無	有 1.4 歲 ?	32	128	256
69	1073	Y K	19	無	有 1.7 歲 ?	<8	<8	<8
70	1074	Y T	19	無	有 1.8 歲 ?	32	<8	16
71	1075	Y N	19	無	有 1.8 歲 579-17	32	<8	8
72	1076	Y Y	20	無	無	32	16	8
73	1077	Y T	19	2 歲	無	<8	<8	<8/8TY*
74	1078	Y U	19	無	有 1.11 歲 ?	128	16	128
75	1079	Y A	19	無	有 1.8 歲 ?	16	16	32
76	1080	Y H	19	無	有 1.2 歲 ?	16	64	256
77								
78								

* Note : TY = Toyosima strain

2000 年度感染症流行予測調査事業の結果を用いた、 小児における予防接種歴別日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況

新井 智、多屋 馨子、松永 泰子、岡部 信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

高崎 智彦、倉根 一郎（国立感染症研究所ウイルス第一部）

流行予測調査事業グループ（厚生労働省 宮城県、東京都、新潟県、大阪府、島根県、香川県、
熊本県、大分県、沖縄県及びその衛生研究所）

はじめに

日本脳炎は、日本脳炎ウイルスを保有したカ（コガタアカイエカ）によって媒介される疾患で、感染者 300-1000 人に一人が発病し、脳炎など重篤な経過をたどると言われる、日本においても未だ重要な疾病の一つである。感染症流行予測調査事業（以下、流行予測）の結果によると、プタにおける日本脳炎ウイルス侵淫状況は過去 20 年以上大きな変化は認められていない。

目的

2000 年のヒトにおける日本脳炎中和抗体保有状況及び予防接種歴から小児における日本脳炎ウイルス感染の実態を推定し、今後の日本脳炎ワクチンの必要性を検討することを目的とした。

対象と方法

解析には 2000 年度流行予測の結果を用いた。そのうち、宮城県(24 名)、東京都(60 名)、新潟県(16 名)、大阪府(14 名)、島根県(24 名)、香川県(22 名)、熊本県(20 名)、大分県(14 名)、沖縄県(20 名)に在住する 1~4 歳の健常児 214 名（平均 2.5 歳）を対象とした。方法は 2000 年度流行予測調査実施要領に基づき、予防接種歴の調査と日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価をそれぞれの都府県衛生研究所で測定した。

結果

1 歳から 4 歳のうち、日本脳炎ワクチンを少なくとも 1 回接種していた割合は不明を除く 27.2%(43/158)であり、通常ワクチン接種される 3 および 4 歳のワクチン接種率は、47.4%(36/76)であった。1 歳から 4 歳の日本脳炎ワクチン接種群の抗体保有率は 88.3%(38/43)であった。同じく 1 歳から 4 歳までの調査対象者全員（ワクチン接種、未接種および不明を含む）の都府県別中和抗体保有率（中和抗体価 10 以上）は、宮城県 58.3%(14/24:全例 4 歳)、東京都 45%(27/60)、新潟県 25%(4/16)、大阪府 21.4%(3/14)、島根県 25%(6/24)、香川県 50%(11/22)、熊本県 15%(3/20)、大分県 57.1%(8/14)、沖縄県 30%(6/20)であった。このうちワクチン未接種群の抗体保有率は、宮城県 0%(0/4)、東京都 37.5%(15/40)、新潟県 18.1%(2/11)、大阪府 33.3%(4/12)、島根県 5.9%(1/17)、香川県 23.1%(3/13)、熊本県 5.6%(1/18)であった。大分県と沖縄県では全員が予防接種歴不明であった。この結果を基にワクチン未接種群における中和抗体価別保有率を算出したところ、抗体価 10 以上は 22.6%であった。ワクチン接種歴別に抗体保有率を算出したところ、図 1 の様な結果となり、ワクチン未接種群においても年齢が上昇するにつれて徐々に抗体保有率が上昇することが明らかになった。

考察

今回の結果から、現在も日本脳炎ウイルスの自然感染が存在することが推測された。患者からの日本脳炎ウイルスの分離、抗原あるいは RNA 検出は、診断初期より日本脳炎ウイルス感染を考慮したサンプリングを行わないと非常に困難である。今後、夏期に発症した原因不明脳炎患者の日本脳炎ウイルスに対する特異的 IgM 抗体やウイルス RNA の検出、およびウイルス分離を行う必要性があり、血清および髄液の凍結保存(-70°C)が望まれる。今回の結果から、日本では現在もお日本脳炎ウイルス感染リスクが存在することが明らかになったため、今後もワクチン接種率を高く維持していくことが重要と考える。しかし、現在報告されている患者報告数と自然感染（ワクチン未接種群）による抗体保有率の間に大きな開きが存在するため、獲得した抗体が自然感染によるものかワクチン接種によるものかを鑑別する検査システムの構築が必要である。現在この点について検討を重ねている。

本研究は厚生労働省結核感染症課及び都道府県衛生部、地方衛生研究所との共同による。

图 1 予防接種歴別抗体保有状況

