

ポリオ及び麻疹の現状とその予防接種の効果  
に関する研究 (H15-新興-21)

平成 16 年度報告書

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

主任研究者 加藤達夫 聖マリアンナ医科大学

分担研究者 宮村達男 国立感染症研究所

高山直秀 都立駒込病院

主任研究者

加藤 達夫 (聖マリアンナ医科大学)

分担研究者

宮村 達男 (国立感染症研究所)

高山 直秀 (都立駒込病院)

研究協力者

岡田 賢司 (国立病院機構福岡病院)

庵原 俊昭 (国立病院機構三重病院)

一戸 貞人 (千葉県衛生研究所)

稲葉 憲之 (獨協医科大学産婦人科)

内海 裕美 (吉村小児科)

岡本 則彦 (岡本小児科医院)

川島ひろ子 (石川中央保健福祉センター)

越田 理恵 (金沢市元町福祉保健センター)

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)

高橋菜穂子 (小児科高橋医院)

寺田 喜平 (川崎医科大学小児科第1講座)

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)

山田 正興 (山田医院)

## 厚生労働科学研究費補助金

### 新興・再興感染症研究事業

#### 研究課題名：ポリオ及び麻疹の現状とその予防接種の効果に関する研究（H15-新興-21） 16年度報告書

主任研究者 加藤 達夫（聖マリアンナ医科大学小児科教授）

##### 研究趣旨

1. 疾患は排除されたもののワクチンの継続は国際的に必要な代表的疾患はポリオである。現在の我が国でのポリオワクチンの接種率は高いと推定されるが各年齢群での接種率を把握しておく必要がある。又、偶発的に分離されるポリオウイルスは野生株でないことを確認しておくことは極めて重要である。
2. 麻しんは先進国においては排除された疾患であるにもかかわらず我が国での年間発生数は10万人を越えると推定されている。この原因を探る為には一定年齢児におけるワクチン接種率を把握しておくことが先ず必要である。その上で、接種率の向上、高年齢児、更には成人麻しんの撲滅、0歳未満児の麻疹発生阻止等を実施するために、2回接種法も考慮に入れ、よりよい麻しんワクチン接種実施計画を検討すべきである。

##### 1. ポリオワクチン

我が国においてポリオは1980年に1例発生したのを最後にその発生は見られない。また2000年には我が国を含むWHO西太平洋地域ではポリオは根絶宣言がなされた。しかし我が国では1960年5,600人を越える流行があり多くの麻疹患者が発生した。しかし、1961年経口生ワクチンが導入され患者は激減し、3年後には100人を下回った。生ワクチンの効果が絶大であったことが判る。このようにしてポリオは根絶されたが我が国では依然として生ワクチンを接種している。生ワクチンの接種は約440万人に1人の割合でワクチン由来の麻痺が起こることが知られ又、被接種者からの2次的な感染により580万人に1人の割合で麻痺が起こることが知られている。したが

ってポリオのワクチン接種は不要との考えも成り立つ。しかし世界を見るとWHOが当初目標としていた2000年にも、また再度設定した2002年にも又更に目標とした2005年においても世界レベルでの根絶はなされていない。逆に2004年には報告患者数がアフリカ諸国で急増したことなどからその後計画しているWHOでの全世界におけるポリオワクチン接種廃止時期についての目処は立っていない。もし我が国でポリオワクチンの接種率が低下すると、2001年海外でみられたようにポリオが輸入され再び流行が起きないとはいえない。

① ポリオワクチンの不活化ワクチンへの変更について

2000年8月の公衆衛生審議会感染症分科会

ポリオ予防接種検討小委員会では、近い将来、ポリオ根絶がなされ、その後、ポリオの予防接種が廃止されることを前提に、わが国では、当面、生ワクチンを継続し、不活化ワクチン導入については検討事項とすることを提言している。世界的な根絶が遅れ、今後ポリオの予防接種を中止する期日が明確化されていない現在、ポリオの予防接種を中止することはできない。しかし、ポリオ生ワクチンを使用し続けることは、すでにポリオが根絶された我が国においては、頻度が非常に低いとはいえ、ワクチン由来のポリオ麻痺の発生する可能性が続くこととなる。わが国において、ポリオワクチン接種の継続は必要であり、生ポリオワクチン由来による麻痺を防止する方策として、不活化ワクチンの導入が必至である。

- ② そこで、近い将来、我が国におけるポリオの予防接種を生ワクチンから不活化ワクチンに変更することを前提とし、円滑な移行が行われるように具体的な準備を早急に始めるべきであることを提案する。

しかしながら、未だ我が国で認可されている不活化ポリオワクチンは存在しないため、安全性、有効性が高い不活化ワクチンの早期の導入と安定供給体制がとられるよう関係者は努力する必要がある。

## 2. 麻 疹

我が国では約50年前には数千人が麻疹によって死亡していた。これに比較すると現在は年間約20人ほどの死亡であり減少していることは確かである。しかし未だに麻疹罹患者数は8-10万人と推定されており先進国では考えられないことである。何故我が国で麻疹のコントロールが出来ないかを考える必要がある。

## わが国における今後の方策

選択できる接種方法としては、①定期接種1回法（現行の方策）②定期接種2回法（先進国型）③定期接種1回法+補足的予防接種（発展途上国型）が考えられるが、現在の日本に早急に必要なのは定期接種1回法の徹底であり、この中で1歳児（12～15ヶ月）の接種率の向上を目指すことが最優先される方策であると考えられる。

また、併せて、麻疹感受性者を減じるために、1歳児以外の麻しんの定期予防接種を受けるべき者に対しても、積極的に麻しんの予防接種を受けることを推奨する必要がある。

## 今後しなければならない研究・調査課題

- 1) 今後、上記施策を推進する一方、その成果を確認し、必要な施策の変更、改善について継続して検討する必要がある。そのために、低年齢層を含めた麻しんの罹患者状況、正確な接種状況を把握し、短期戦略による成果（罹患者の減少状況）の評価を行っていかねばならない。

また、1歳未満の乳児への予防接種を行う是非についても、効果・副反応を調査・研究することで、検討していく必要がある。

- 2) 低年齢層での罹患者を減少させ、国内における流行の発生を防ぐことが現在の目的ではあるが、その成果があがるほど、麻しんによる予防接種被接種者への追加免疫効果が弱まり、予防接種によって付与した免疫力が低下することが米国の経験から予測される。また、ワクチン効果が100%ではないことから、接種したにも拘わらず、免疫が獲得されない者が数%づつ累積される。

そこで、低年齢層での麻疹の予防接種率が向上し、罹患者が減少したときを想定して、

現在の米国等先進諸国およびその他の国々と同様に、複数回接種を導入することについて今から、検討しておく必要がある。

その際、接種回数およびワクチン費用を減じるために、海外では既に広く利用されてい

るMMRワクチンあるいは現在開発中のMR（Measles-Rubella：麻疹風疹混合）ワクチンを活用することについても検討する必要がある。

ポリオワクチン

# ポリオの現状と予防接種効果

分担研究者 宮村達男 国立感染症研究所ウイルス第二部 部長

## 研究要旨

昨年にひき続き満3歳に達した小児のポリオ生ワクチン累積接種率を月齢別に全国レベルで調査し、極めて高い接種率が保たれていることを確認した。さらに年齢別の健康人における1型および2型ポリオウイルス中和抗体保有率はワクチン接種直後の年齢群（2～3歳）で、それぞれ98%および99%と高く、高いワクチン接種率を反映していると考えられた。3型に対する2～3歳での中和抗体保有率（77%）は、1型および2型に比較すると低く、以前の感受性調査と同様の結果であった。一方わが国で偶発的に分離されるポリオウイルスは、すべてワクチン株であった。野生株ポリオウイルスフリーの状態は、高いワクチン接種により保たれている。

## A. 研究目的

世界のポリオ根絶計画を見据え、将来的にはワクチンの廃止を視野に入れた、ワクチンによるわが国のポリオコントロール体制を確立する。予防接種の効果を判断する為に、社会レベルの免疫状態を知ると共に、ポリオウイルスの動態を知る。

## B. 研究方法

- (1) 平成15年度調査を担当したのは北海道、宮城県、山形県、富山県、愛知県、山口県、愛媛県の7道県である。0～1歳、2～3歳、4～6歳、7～9歳、10～14歳、15～19歳、20～24歳、25～29歳、30～39歳、40歳以上の10区分より各20名ずつ合計200人程度を目安として検体を採取した。2003年5月から12月までの間実施した。上記調査対象者から採血を行い、血清中のポリオウイルス型別中和抗体価を測定した。検査方法は、「感染症流行予測調査事業検査術式（平成14年6月）、厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症流行予測調査事業委員会」に準じたマイクロ法によった。平成16

年度も同じ道県で調査が進行中である。

- (2) 平成16年度に満3歳に達した小児のポリオ生ワクチン累積接種率を月齢別に全国レベルで調査する。月齢別累積接種率は「調査対象となる月齢人口」を分母とし、分子は「調査対象の月齢に達したときまでにワクチン接種を済ませている者の数」で求める。本年度は麻疹ワクチン及び風疹ワクチンについて同時に調査する。
- (3) ポリオ擬似例患者ならびに偶発的にヒトから分離されたポリオウイルス、環境中から分離されたウイルスの性状や遺伝子を解析し、ポリオウイルスの動態を調べる。

### （倫理面への配慮）

感染症研究所の研究倫理審査委員会に研究の目的、趣旨を示し、審査をうける。抗体測定のための血清提供者（健常人）に対する人権の配慮、個人情報の確保保全には万全を期す。

## C. 研究結果

- (1) 2003年度 年齢別中和抗体保有状況：各血

清型に対する年齢別ポリオ中和抗体保有状況については、<図1>に結果をまとめた。これまでの感受性調査の結果と同様、1型および2型に対する中和抗体保有率は、OPV接種直後の年齢群（2～3歳）で、それぞれ98%および99%と高く、高いワクチン接種率を反映していると考えられた。3型に対する2～3歳での中和抗体保有率（77%）は、1型および2型に比較すると低く、以前の感受性調査と同様の結果であった。

次にポリオ中和抗体保有状況を年次別に比較した（図2）。かねてから1型に対する抗体保有率が低い点が問題とされていた世代（昭和50～52年生まれ、2003年時点で27歳前後）の1型中和抗体保有率を本年度の調査結果により再検討すると、年齢別で見ると27歳における1型抗体保有率（12/18）が他の年齢より低い傾向が認められた。しかし、年齢群別に見ると25～29歳の年齢群の1型抗体保有率（71/84）は、他の年齢群と大きな違いは認められなかった。更に予防接種歴別に血清型別の中和抗体保有状況をまとめた（図3）。ワクチン2回接種により、80%に3型全てに対し、96%が1型、2型に対し中和抗体を獲得していた。検査数は少ないが（21例）ワクチン未接種者にも半数が3型全てに抗体誘導がみられた。

2004年度の調査については現在集計中である。

- (2) 回収率：1601ヵ所の市区町村に調査依頼状を発送し、うち1310ヵ所の自治体から回答が得られた（回収率81.9%）。また、無作為抽出した3歳児の数は5000名でそのうち4093名分の記録が返送された（回収率81.9%）。しかし回収された記録のうち、記載が不完全な記録があったのでこれらを除外して、3982名分の記

録を集計の対象とした。

ポリオ生ワクチン累積接種率：平成16年度に満3歳に達した小児におけるポリオ生ワクチン1回目接種の累積接種率曲線を図4に、同2回目の累積接種率曲線を図5に示す。ポリオ生ワクチン1回目の累積接種率曲線は生後3ヵ月から立ち上がり生後6ヵ月、7ヵ月で急速に上昇する。生後8ヵ月から11ヵ月では上昇は緩やかになっている。生後12ヵ月～13ヵ月で上昇が再び急になりそれ以降はゆっくりと上昇している。生後6ヵ月までには44.3%（上限45.88%、下限42.77%）、12ヵ月までは84.9%（上限86.03%、下限83.78%）、24ヵ月までは94.1%（上限94.83%、下限93.35%）、36ヵ月までは95.4%（上限96.06%、下限93.35%）の小児が少なくとも一回のOPVを受けていた。この数字は昨年度よりやや高い。（図4-1）

一方ポリオ生ワクチン2回目の累積接種率曲線は生後6ヵ月から立ち上がり、生後11ヵ月から13ヵ月で急速に上昇する。生後13ヵ月から17ヵ月では上昇は緩やかになっているが、生後17ヵ月から19ヵ月で上昇が再び急になり、それ以降は、生後23ヵ月から25ヵ月までがやや急になるものの、その後ゆっくりと上昇する。生後12ヵ月までの2回累積接種率は12ヵ月までは42.5%（上限44.04%、下限40.95%）、18ヵ月までは71.4%（上限72.85%、下限70.02%）、24ヵ月までは86.0%（上限87.08%、下限84.90%）、36ヵ月までは91.1%（上限91.93%、下限90.13%）であった。この数字も昨年度よりやや高い。OPVは極めて高い接種率が保たれている。（図4-2）

- (3) 2003年度には表1に示すポリオウイルスがAFP患者、非ポリオ患者から分離された。そのうち3株は、感染症発症動向調査事業による下



痢症等、他の疾患患者糞便に由来するポリオウイルスであった。OPV初回接種後両下肢麻痺を発症した8ヵ月の男児の糞便からは（2003年4月発症）、ポリオウイルス1型および2型が分離されており、ワクチン由来麻痺の可能性が高い。OPV初回接種後左下肢麻痺を呈した8ヵ月の男児は（2003年5月発症）、糞便からポリオウイルス3型が分離されており、髄液検体からコクサッキーウイルスA16が分離されているものの、ワクチン由来麻痺の可能性は完全には否定することができない。また、2003年11月に左下肢麻痺を発症した37歳成人男性糞便からは3型ポリオウイルスが分離され、同10月にOPV接種を受けた子供からの家族内感染によるワクチン由来麻痺であることが疑われる。一方2003年度は、他にも2例（兵庫県および島根県）のポリオ様麻痺症例が報告されたが、いずれもポリオウイルスは分離されておらず、2003年度調査ではポリオウイルス感染を裏付ける検査結果は得られていない。このように、2003年度は、OPV接種者2症例および接触者1症例、計3例について、ウイルス学的診断によるワクチン由来麻痺症例が示唆された。（表1）

#### D. 考 察

低年齢層における1型および2型ポリオウイルスに対する高い中和抗体保有率が維持されていることが血清疫学的に確認された。3型に対する中和抗体保有率は、以前の調査と同様に1型および2型と比較して低く、初回免疫による中和抗体誘導が十分でない点も以前から指摘されているとおりである。今回の調査では、現在20歳代後半の年齢群（昭和50～52年生まれ、27歳前後）における1型抗体保有率の低さは、以前の調査と比較すると顕著ではなかった。厚生省（当時）によ

る通知（健医感発第147号、平成8年11月28日）の周知により、追加接種が行われ抗体保有率が改善した可能性があるが、各年齢における調査検体数に限りがあるので、この点については、さらに継続して抗体価の推移を解析していく必要がある。

ポリオ生ワクチンはきわめて高い接種率が保たれている。一回目接種率が生後6～7ヵ月と生後12～13ヵ月で上昇が急になるのはポリオ生ワクチンが年2回の集団接種方式で行われている地域が多いためと考えられる。同様に2回目接種も生後11～13ヵ月と生後17～19ヵ月で上昇が急になっている。生ワクチンとしてポリオワクチンが生後最初に投与されるワクチンであるが、生後一年を機に麻疹をはじめ他のワクチンの接種が開始されるので2回目以降は他のワクチンとのバランスを考慮することの必要性を示している。不活化ワクチンに変換されればこの問題は解消される。

ポリオウイルスは健康人からもポリオに関係のない患者からも偶発的に分離される。今年度AFP患者から分離されたウイルスはいずれもワクチン株であったが、直接、間接のワクチン投与がなされているケース以外にも、ワクチン関連を完全に否定できないケースもあった。

世界の野生株根絶状況、ワクチン由来株の出現を考慮すると我が国でも不活化ワクチンの導入を急ぐべきである。

#### E. 結 論

ポリオ生ワクチンは現在、極めて高い接種率が保たれ、中和抗体保有率も高く維持されている。この高い接種率を保ちつつ、他の必要なウイルス生ワクチンの接種率を高め、かつポリオ根絶をはかるためには、我が国においても早急に不活化ポ

リオワクチンが採用されるべきであること、そして変換後も高いポリオワクチン接種率を保つことが必要である。そうすればポリオの真の根絶が達成されワクチンを廃止することができる。

#### F. 健康危険情報

感染予防法で規定されている2類感染症としての野生株ウイルスによるポリオの発生はなかった。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Huang S, Greening G, Baker M, Grimwood K, Hewitt J, Hulston D, Webber L, Fitzsimons A, Garrett N, Graham D, Lennon D, Shimizu H, Miyamura T, Pallansch M. No longterm oral polio vaccine virus persistence after its removal from the immunisation schedule in New Zealand. Lancet (in press)
- 2) Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzaki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T. Temperature sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. J. Gen. Virol. (in press)
- 3) Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, Utama A, Tano Y, Arita M, Yoshida H, Yoneyama T, Benegas A, Roesel S, Pallansch M, Kew O,

Miyamura T. Circulation of type 1 vaccine – derived poliovirus in the Philippines in 2001. J Virol. 2004; 78: 13512-21.

- 4) Arita M, Shimizu H, Miyamura T. Characterization of in vitro and in vivo phenotypes of poliovirus type 1 mutants with reduced viral protein synthesis activity. J Gen Virol. 85:1933-44, 2004
- 5) Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine – derived polioviruses: current state of knowledge. Bull WHO. 2004; 82: 16-23.
- 6) Chiba Y, Kobayashi M, Chosa T, Yamamoto T, Endo K, Shimizu H, Li L, Xu WB, Zhang LB, Molecular epidemiology of type 2 vaccine – associated paralytic poliomyelitis in China. Jpn J Infect Dis. 2003; 56: 181-3.
- 7) Pelletier I, Ouzilou L, Arita M, Nomoto A, Colbère – Garapin F. Characterization of the poliovirus 147S particle: new insights into poliovirus uncoating. Virology. 2003; 305: 55-65
- 8) 高山直秀、崎山 弘、宮村達男、加藤達夫、麻疹ワクチン及びポリオ生ワクチン累積接種率全国調査結果. 感染症学雑誌 2005; 79: 7-12.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況 なし

表1

2003年に我が国で分離されたポリオウイルスの性状

症例番号	地域	年齢	性別	直近のワクチン接種日	発症日	検便日	臨床診断名	ウイルス型	ポリオウイルスの型内鑑別
1	福島	5才	男	02年11月7日	03年2月4日	2月6日	インフルエンザ/痙攣	ポリオ3型	ワクチン株
2	大阪	8ヶ月	男	03年4月16日	03年5月9日	5月13日	AFP	ポリオ3型/CA16	ワクチン株
3	山口	8ヶ月	男	03年4月4日	03年4月21日	5月1日	AFP	ポリオ1型+2型	ワクチン株
4	新潟	5才	女	(-) *	03年4月17日	4月17日	痙攣	ポリオ2型	ワクチン株
5	福島	1才	男	(-) **	03年4月28日	5月2日	胃腸炎	ポリオ1型	ワクチン株
6	愛媛	37才	男	(-) ***	03年11月25日	12月10日	AFP	ポリオ3型	ワクチン株

\* 地域におけるワクチン接種施行02年10月10日

\*\* 地域におけるワクチン接種施行03年4月9日

\*\*\* 同一家族内の児のワクチン接種03年10月30日

図 1

年齢別ポリオ中和抗体保有状況，2003年

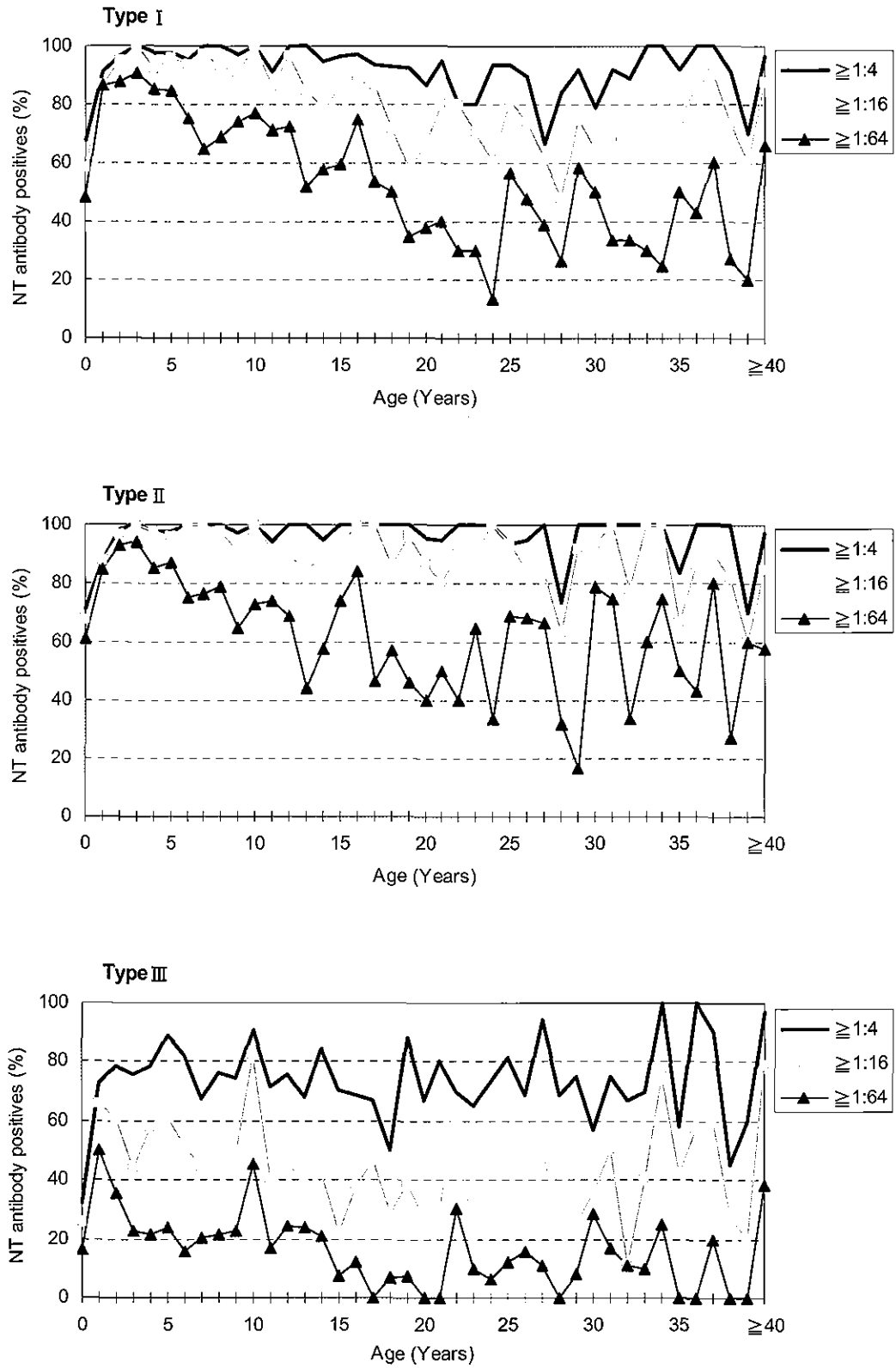


図4-1

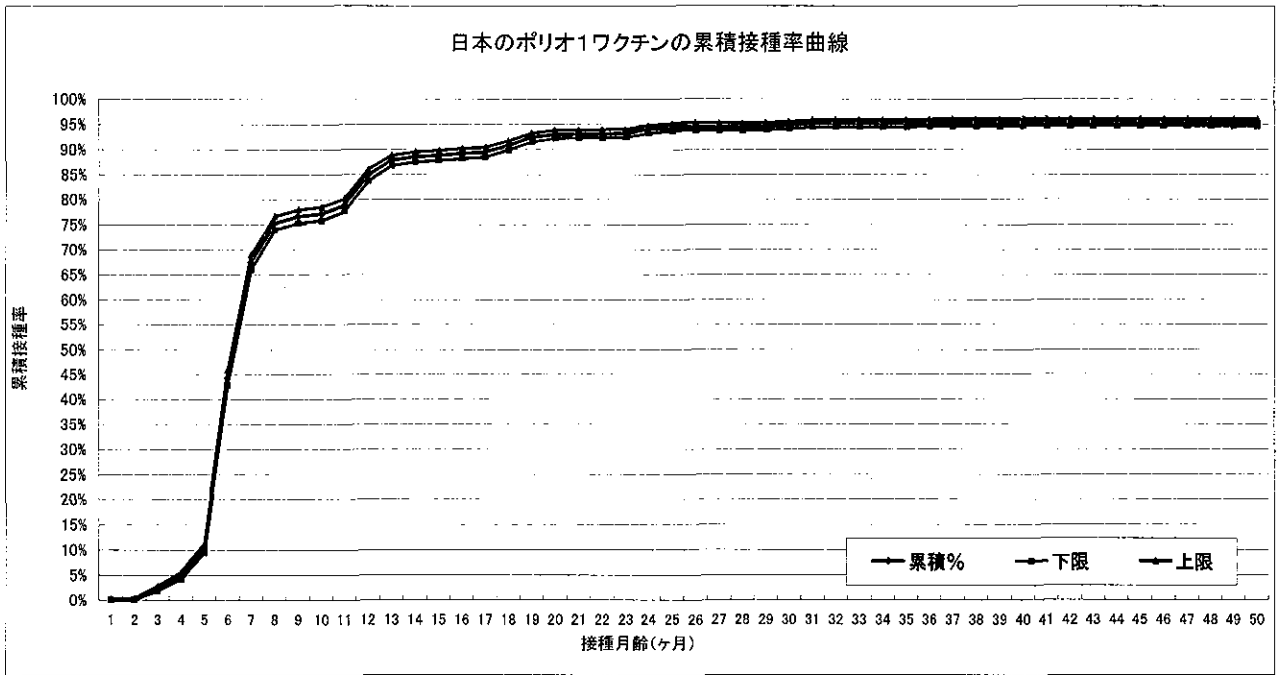
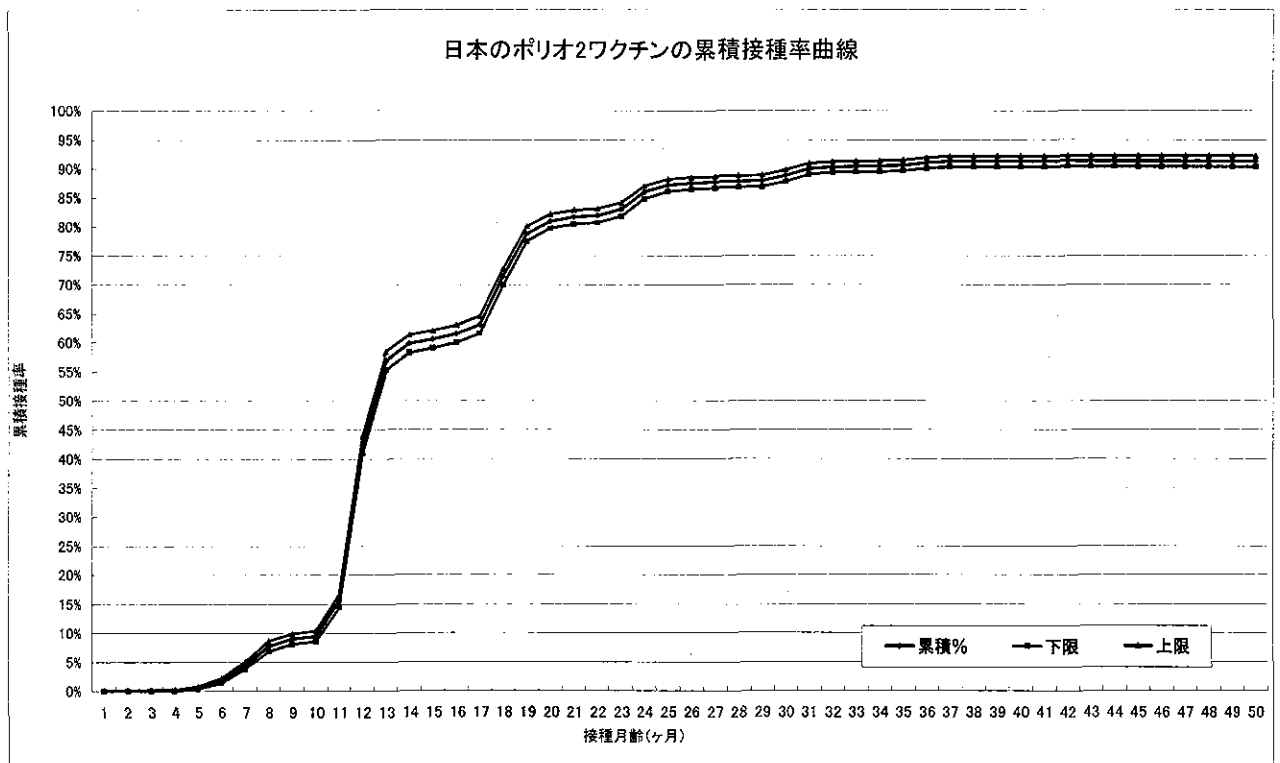


図4-2



麻

疹

# 麻疹の現状とその予防接種の効果に関する研究

分担研究者 高山直秀 東京都立駒込病院小児科部長

## 研究要旨

1978年に麻疹ワクチンが定期接種に導入されて以来、日本における麻疹患者発生数は減少しているが、未だに1歳児を中心に若年成人をも巻き込んだ麻疹流行が地域的に発生している。また中学校・高校・大学などの教育施設での麻疹集団発生も報告されている。麻疹の現状を把握し、麻疹に対する予防接種の効果を検討する目的で下記のような調査研究を行った。

(1) 全国から、5,000人の3歳児を無作為抽出し、その麻疹ワクチン接種歴および接種月齢を各市区町村に依頼して調査した結果、日本全国の麻疹ワクチン年齢別累積接種率は生後15ヵ月で $60.7 \pm 1.6\%$ 、生後18ヵ月では $76.9 \pm 1.3\%$ 、24ヵ月では $88.5 \pm 1.0\%$ 、36ヵ月では $92.5 \pm 0.8\%$ であり、平成14および15年度調査より改善がみられた。これは全国で展開されている麻疹ワクチン早期接種運動の成果と考えられる。(2) 全国レベルでの麻疹ワクチン累積接種率調査と平行して、各市区町村レベルでの麻疹ワクチン累積接種率調査をも実施した。市区町村レベルでの累積接種率調査では、生後15ヵ月で60%、18ヵ月で80%、24ヵ月で90%、36ヵ月で95%という研究班の目標値をすでに超えた自治体もあったが、生後15ヵ月での累積接種率が10%程度と累積接種率曲線の立ち上がりが遅い自治体もあり、累積接種率の差は生後15ヵ月、18ヵ月で大きかった。累積接種率の低さが接種医師不足のためである場合もみられた。(3) 新生児麻疹患者の発生は、母親年齢の女性における麻疹抗体レベルが低いことによるものと推測し、妊婦における麻疹抗体を某医科大学産婦人科を受診した妊婦を対象にして測定したところ、HI抗体価8倍以下の者が約56%を占めることを明らかにした。(4) 近い将来導入が望まれる麻疹ワクチン2回接種方式を麻疹・風疹2種混合ワクチンを用いて実施することを想定し、ワクチン接種歴が明らかな6歳児及び12歳児における麻疹および風疹抗体価を測定して、1~2歳で接種したワクチンの効果を調査し、さらに麻疹HI抗体価が16倍以下の者には麻疹ワクチンの追加接種を行い、追加接種の有効性と安全性を確認した。(5) 大学における麻疹集団発生を予防するため、麻疹未罹患かつ麻疹ワクチン未接種の大学生に麻疹ワクチン接種証明書の提出を求めることの有用性を検討した。その結果幼稚園や小学校と異なり、大学ではこの手法はあまり有効でないことが判明した。さらに、(6) 成人麻疹が相対的に増加している現在では、小児科定点医療機関からの届け出に基づく現行の感染症発生動向調査では麻疹発生の把握が困難であることを、麻疹患者全数把握事業実施地域における検出実績と比較して明らかにした。

麻疹に関する日本の現状は未だにWHOが区分した麻疹の排除に向かう3段階のうちの第1段階、すなわち麻疹患者の発生数・死亡数の減少を目指す「制圧期」にある。現在予防接種関係者の努力により、麻疹ワクチン早期接種の普及と同時に接種率の向上が進んでいる。今

後は早期接種の勧奨に加えて接種もれ者対策を実施し、さらに麻疹ワクチン2回接種法を導入することにより、麻疹患者発生数を大幅に減少させることができ、近い将来に「集団発生予防期」に移行できるものと思われる。また、小児における麻疹患者の減少と成人麻疹患者の相対的増加に伴い、現行の小児科定点からの報告に基づく発生動向調査では麻疹患者発生数を正確に把握することは困難となっており、早期に全数把握に移行する必要がある。

#### 研究協力者（五十音順）

一戸貞人（千葉県衛生研究所） 稲葉憲之（獨協医科大学産婦人科） 内海裕美（吉村小児科）  
岡本則彦（岡本小児科医院） 川島ひろ子（石川中央保健福祉センター）  
越田理恵（金沢市元町福祉保健センター） 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） 高橋菜穂子（小児科高橋医院）  
寺田喜平（川崎医科大学小児科第1講座） 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） 山田正興（山田医院）

#### A. 研究目的

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされ、高熱と発疹を伴う感染性疾患であり、伝染力が強い。そのため、麻疹ワクチンが導入される以前には、ほとんどの小児が罹患する典型的な子どもの病気であった。また、麻疹罹患中には一時的に強い免疫抑制が起こるので、重い合併症が発生したり、死亡することもまれではなく、全世界では約80万人が麻疹のために死亡していると推定されている。麻疹に対してはすでに有効な生ワクチンが実用化されており、麻疹ワクチンを的確に接種することによって麻疹の流行を阻止することが可能である。実際に、米国では麻疹ワクチンの接種率を高率に維持し、1歳と4～6歳の2回接種することにより年間麻疹患者数を100名未満に減少させることに成功している。一方、国内においては、麻疹ワクチンが定期接種に導入された1978年以降、麻疹患者数はかなり減少してきたとはいえ、麻疹の流行を阻止することができず、毎年地域ごとの流行が発生し続けている。感染症発生動向調査の結果によれば、全国的に麻疹は1歳児で最も患者

数が多く、乳児での患者数がこれに次いでいる。近年中学校・高校・大学などの教育施設における麻疹の集団発生、さらに、若年成人を中心にして麻疹患者数の増加傾向がみられる。成人麻疹の増加に伴い、新生児麻疹や先天性麻疹の報告もみられる。

成人麻疹の増加は、麻疹対策が進んで小児における麻疹感受性者数および感受性者密度が減少した結果、小児期に麻疹ワクチン接種を受けなくとも、麻疹に罹患せず成人年齢に達する者の数が増加したことに起因している。成人麻疹の増加は日本だけでみられる現象ではなく、麻疹撲滅に成功した米国においてもかつて麻疹患者数が急激に減少した際に観察されている。したがって、成人麻疹の増加は麻疹患者が減少していく過程で一過性にみられる現象であると考えられる。

一方、教育施設における麻疹集団発生は、麻疹ワクチン未接種者のみでなく、麻疹ワクチン接種済み者も巻き込んで発生しており、その原因としては、幼児期の麻疹ワクチン接種によって抗体産生がみられなかった1次性ワクチン効果不全

(primary vaccine failure)、およびワクチン接種によって産生された抗体が時間の経過とともに感染防御レベル以下に減弱して発病した2次性ワクチン効果不全 (secondary vaccine failure) が考えられている。

上記のような麻疹を取り巻く状況に基づき、今後の麻疹対策について検討した。

## B. 研究方法

全国の麻疹ワクチン累積接種率調査は全国から5,000人の3歳児を無作為に抽出し、抽出された3歳児が居住する市区町村に麻疹ワクチンを接種した月齢の調査を依頼し、回収された調査票をもとに累積接種率を推定した。

全国レベルでの麻疹ワクチン累積接種率調査と平行して、各市区町村レベルにおける麻疹累積接種率の調査の実施が可能であるか否かを全国の保健所を対象にしてアンケート調査し、可能との回答を得た保健所に管内市区町村における麻疹ワクチン累積接種率の調査を依頼した。

近い将来に予定されている麻疹ワクチン2回接種法の定期接種導入に備えて、6歳児と12歳児において、麻疹および風疹抗体を測定し、抗体が不十分なレベルにあると判断された小児に麻疹ないし風疹ワクチンの追加接種を行い、追加接種の効果および健康への影響を調査した。6歳児および12歳児における抗体調査は、保護者に検査の意義を説明し、書面による同意を得たうえで血液を採取して抗体価を測定した。

乳児麻疹、新生児麻疹、先天性麻疹患者の発生は、母親となる妊娠可能年齢にある女性での麻疹抗体レベルが低いことが原因と推測して、妊婦における麻疹抗体を、本人の同意を得た上で調査した。

(倫理面への配慮)

調査結果及び血液検査の結果を集計するに当たっては、すべての個人情報情報を排除して行っているので、倫理面で特段の問題はないと考える。

## C. 研究結果

### 1. 全国の麻疹ワクチン累積接種率調査

#### 1-1 回収率

2002年、2003年に引き続き2004年秋に全国から無作為に抽出された1,601ヵ所の市区町村に調査依頼状を発送した。2005年1月21日現在で、1,310ヵ所の自治体から回答が寄せられたので、市区町村数から算出した回収率は81.9%となった。無作為抽出した3歳児の数(標本数)は、5,000名おり、うち3,982名分の記録が返送されたので、標本数から算出した回収率は79.6%となった。回収された記録のうち、麻疹ワクチンに関する記載が不完全なものが103名分、ポリオ生ワクチン1回目ないし2回目に関する記載が不完全な記録がそれぞれ113、111名分、風疹ワクチンに関する記載が不完全なものが170名分であったため、これらを除外し、麻疹ワクチンに関しては3,879名分を、ポリオ生ワクチン1回目に関しては3,869名分を、ポリオ生ワクチン2回目に関しては3,706名分を、風疹ワクチンに関しては3,812名分の記録を集計した。ただし、記載が不完全な記録も累積接種率を算定する場合には分母の数に含めた。

#### 1-2 麻疹ワクチン累積接種率

2004年度に満3歳に達した小児における麻疹ワクチン累積接種率曲線を図1に示した。生後15ヵ月での累積接種率は60.7±1.6%、生後18ヵ月では76.9±1.3%、24ヵ月では88.5±1.0%、36ヵ月では92.5



±0.8%であった。

2004年度の調査結果を2002、2003年度の結果と比較すると、2004年度に満3歳に達した小児群では2002、2003年度に満3歳になった小児群に比べて全体的に累積接種率が改善しており、特に1歳代での改善が大きかった。すなわち、生後15ヵ月での累積接種率は2002、2003年度の42.4%、55.9%から60.7%へ、18ヵ月では61.8%、71.9%から76.9%へ、24ヵ月では79.6%、86.0%から88.5%へと上昇している(図2)。

#### 1-3 風疹ワクチン累積接種率

2004年度に満3歳に達した小児における風疹ワクチン累積接種率曲線を、近い将来に予定されている麻疹・風疹2種混合ワクチンの定期接種導入に備えて、はじめて調査した。風疹ワクチン累積接種率曲線は立ち上がりが遅く、その後の伸びも鈍いものであった。風疹ワクチン累積接種率は、生後15ヵ月で17.1±1.2%、生後18ヵ月では39.0±1.5%、24ヵ月では65.1±1.5%、36ヵ月では81.4±1.2%であった(図3)。

#### 1-4 麻疹ワクチン累積接種率と風疹ワクチン累積接種率の比較

麻疹ワクチンと風疹ワクチンの累積接種率曲線を比較してみると、風疹ワクチン累積接種率曲線は麻疹ワクチン累積接種率曲線に比較して、立ち上がりも遅く、その後の伸びも鈍いことが明らかになった(図4)。特に生後15ヵ月では約44%、生後18ヵ月では約38%も累積接種率が低く、生後36ヵ月の時点でも約11%累積接種率が低かった。

#### 1-5 ポリオ生ワクチン接種と麻疹ワクチン接種との時間的關係

ポリオ生ワクチン接種と麻疹ワクチン接種との時間的關係を知るために、麻疹ワクチン、ポリオ生ワクチン1回目、同2回目の累積接種率曲線を同一のグラフに図示した(図5)。ポリオ生ワクチン1回目の累積接種率曲線は麻疹ワクチンの累積接種率曲線と重なることはなく、時間的に競合することはないと考えられたが、ポリオ生ワクチン2回目の累積接種率曲線は生後12ヵ月および18ヵ月前後で麻疹ワクチン累積接種率曲線と近づいており、ポリオ生ワクチン2回目接種と麻疹ワクチン接種が時期的に競合していることが推測された。

#### 1-6 ワクチン接種順に基づく3群における麻疹ワクチン累積接種率曲線の比較

ポリオ生ワクチン接種と麻疹ワクチン接種の順番で麻疹ワクチン接種時期に差があるか否かを知るために、全国調査で得られた回答により接種日が判明した3歳児を、ワクチン接種順序に基づいて、ア) ポリオ生ワクチン1回目、同2回目、麻疹ワクチンの順で接種を受けた群(A群)、イ) ポリオ生ワクチン1回目、麻疹ワクチン、ポリオ生ワクチン2回目の順で受けた群(B群)、麻疹ワクチン、ポリオ生ワクチン1回目、同2回目の順で受けた群(C群)に分けて、各群における麻疹ワクチン累積接種率を比較した。B群とC群の累積接種率は生後15ヵ月でそれぞれ78.9%、80.3%、18ヵ月で93.9%、93.4%、24ヵ月でともに99.0%とほとんど差がみられなかったが、A群は生後15ヵ月、18ヵ月24ヵ月の累積接種率がそれぞれ59.4%、79.0%、94.7%で、いずれもB群、C群より劣っており、特に生後15ヵ月、18ヵ月でその差が大きかつ

た。すなわち、ポリオ生ワクチン1回目の次に2回目の接種を受けた群では、ポリオ生ワクチン2回目と麻疹ワクチン接種の時期が異なることにより、麻疹ワクチン接種時期が遅れるものと推測される。

## 2. 各市区町村における麻疹ワクチン累積接種率

全国からの3歳児無作為抽出による調査では日本の平均的な麻疹ワクチン累積接種率のデータは得られる。しかし、各市区町村における累積接種率は個々の市区町村で調査しなければ明らかにならない。各市区町村レベルでの麻疹ワクチン累積接種率調査が可能か否かを全国の保健所を通じてアンケート調査し、調査に協力できるとの回答を得た保健所には調査手順書および調査用紙を郵送して管内における麻疹ワクチン累積接種率調査を依頼した。

### 2-1 調査対象地域の3歳児人口

全国184ヵ所の保健所から調査に協力できるとの回答を得た。これらの保健所に調査用紙などを郵送し、調査を依頼した。その結果、2005年2月22日までに397ヵ所の市区町村から麻疹ワクチン累積接種率調査の結果が返送された。返送されたデータのうち、2月22日までに処理が終了した213ヵ所の市区町村について集計した。

各自治体における3歳児人口は11,989名から6名までと大きな差があった。3歳児人口が1,000名を超えている市区町村は60ヵ所、100名以上1,000名未満が102ヵ所、100名未満の市区町村が51ヵ所であった。

### 2-2 調査対象地域の累積接種率

これからの自治体における麻疹ワクチン累積接種率は生後15ヵ月で4.2%から

93.6%と大きな差がみられ、平均は59.2%であり、生後18ヵ月では4.2%から96.4%とさらに差が開き、平均は74.1%であった。生後24ヵ月では累積接種率が41.7%から100%、生後36ヵ月では100%から69.1%と次第に差が小さくなり、平均も生後24ヵ月で86.6%、36ヵ月で91.2%と上昇した。これらの平均値は、無作為抽出による全国調査結果とほとんど差がない値であった。すなわち、麻疹ワクチンの早期接種が進んでいる地域では月齢が若い時期にすでに累積接種率が高率に達しているが(図7)、早期接種運動が実施されていない、あるいはワクチン接種医が不足している地域では、生後36ヵ月では累積接種率が高くなっても月齢が若い時期にはきわめて低い累積接種率にとどまっているものと推測される(図8)。

### 2-3 調査方法と3歳児人口及び累積接種率

累積接種率の調査方法として、研究班では、A法：無作為抽出した被験者の母子健康手帳から健診会場でデータを集める方法、B法：予防接種台帳を利用してデータを集める方法、C法：被験者を無作為抽出せず、健診受診者のみのデータを集める方法、D法：電話、郵送調査でデータを集める方法、E法：全対象者を調査する方法という5つの方法を提案した。213市区町村のうち、A法を採用した自治体は21ヵ所、B法は114ヵ所、C法が34ヵ所、Eが44ヵ所で、D法を採用した自治体はなかった。

採用した調査法と3歳児人口の関係をみると、A法では平均1,552名、B法では平均958名、C法では平均2,148名、E法では平均60名であった。

調査方法別の累積接種率をみると、A法を採用した自治体では、月齢15ヵ月、18ヵ月、24ヵ月、36ヵ月でそれぞれ69.4%、80.9%、88.3%、90.9%であり、B法採用市区町村では、それぞれ59.0%、73.1%、86.0%、89.9%、C法採用自治体では、それぞれ71.6%、83.8%、93.4%、97.2%、E法を採用した町村では、それぞれ47.5%、69.5%、86.8%、94.4%であった。この中ではC法を実施した自治体における累積接種率が最も高くなっているが、C法では健診を受診しなかった3歳児のデータが欠けており、健診を受診しない保護者は予防接種に対する関心も薄いため、C法によって得た累積接種率は実際の率よりも高く推定される傾向がある。これらの自治体における健診受診率の平均は89.2%であったので、実際の累積接種率より数%高い率が得られた可能性がある。

### 3. 6歳児及び12歳児における麻疹及び風疹抗体価と追加接種の効果

#### 3-1 麻疹及び風疹HI抗体価

麻疹及び風疹ワクチン接種歴が明らかでない5-6歳児及び11-12歳児のうち、保護者の同意が得られた者について麻疹HI抗体と風疹HI抗体を測定した。麻疹HI抗体が16倍以下の者には麻疹ワクチンの、風疹HI抗体が16倍以下の者には風疹ワクチンの追加接種を行った。また、追加接種を受けた者については、接種後約1ヵ月を経過したときに採血を行い、麻疹HIまたは風疹HI抗体を測定した。麻疹HI及び風疹HI抗体がともに16倍以下であった者の一部については、麻疹ワクチンと風疹ワクチンを

同日に左右の腕に皮下接種した。

6歳児群における麻疹HI抗体価分布では8倍が65名中21名と最多で、32倍が14名、8倍未満が13名、16倍が12名と続き、最高値の128倍は1名であった。12歳児群では、8倍が45名中16名と最多で、8倍未満が12名、16倍が10名と続き、最高値は128倍で、1名であった(図9)。麻疹HI抗体16倍以下の者は6歳児群で70.8%(46/65)、12歳児群で84.4%(38/45)であったが、両群に有意差はなかった。

6歳児における風疹HI抗体価分布は8倍未満から、1,024倍まで正規分布に近い分布を示し、64倍が64名中19名と最多で、32倍が14名、128倍が13名と続いた。12歳児群でも、64倍が43名中15名と最多であったが、分布はやや左に偏り、32倍が10名、16倍が6名と続いた(図9)。風疹HI抗体が16倍以下の者は6歳児群では21.9%(14/64)、12歳児群では25.6%(11/43)であったが、両群に有意差はなかった。

#### 3-2 追加接種後の麻疹HI抗体価

麻疹HI抗体価が16倍以下の6歳児、12歳児に麻疹ワクチンを追加接種し、接種後の抗体価を検査した。追加接種後の抗体検査は6歳児群では34名で、12歳児群では33名で検査できた。

6歳児群では、接種前麻疹HI抗体が8倍未満であった11名のうち9名は接種後HI抗体価が16倍以上に、接種前抗体が8倍であった16名のうち12名が32倍以上に、接種前抗体が16倍であった7名のうち3名が64倍以上へと有意に上昇した。一方、接種前抗体が8倍未満の2名が接種後8倍、接種前抗体8倍の4名が接種後16倍、接種前抗

体16倍であった4名が接種後32倍であった(表1)。

12歳児群では、接種前麻疹HI抗体が8倍未満であった12名のうち全員が接種後HI抗体価が16倍以上に、接種前抗体が8倍であった14名のうち12名が32倍以上に、接種前抗体が16倍であった7名のうち5名が64倍以上へと有意に上昇した。一方、接種前抗体が8倍の2名が接種後16倍、接種前抗体16倍であった2名が接種後32倍であった(表2)。

麻疹ワクチンの追加接種を受けた6歳児34名中24名が、12歳児33名中29名で接種後有意の抗体上昇がみられた。両群に有意差はなかった。

### 3-3 追加接種後の風疹HI抗体価

風疹HI抗体価が16倍以下の6歳児、12歳児に風疹ワクチンを追加接種し、接種後の抗体価を検査した。

6歳児群では、接種前風疹HI抗体が8倍未満であった1名、8倍であった5名、16倍であった3名がそれぞれ16倍、32倍、64倍以上となり、有意の抗体上昇を示した(表3)。

12歳児群では、接種前風疹HI抗体が8倍未満であった2名、8倍であった1名、16倍であった4名がそれぞれ16倍、32倍、64倍以上となり、有意の抗体上昇を示したが、接種前HI抗体が16倍であった1名は接種後HI抗体が32倍であった(表4)。

## 4. 妊婦における麻疹抗体価

2004年6月1日から10月31日まで獨協医科大学産婦人科を受診した妊婦のうち、麻疹抗体検査に関する意義について十分説明を行い、同意

が得られた443名について麻疹罹患歴と麻疹ワクチン接種歴を聴取し、麻疹HI抗体、PA抗体、中和抗体を測定した。

### 4-1 問診結果

問診結果は妊婦自身の記憶によるところが大きく正確さに欠けるが、麻疹ワクチン接種歴が「ある」と答えた妊婦は139名で全体の31.3%、「ない」と答えた妊婦は63名で14.2%であった。麻疹罹患歴が「ある」と答えた妊婦は196名で全体の44.2%、「ない」と答えた妊婦は79名の17.8%であった。しかし麻疹ワクチン接種歴があると答えた妊婦で麻疹HI抗体価8未満の妊婦は34名(25%)、麻疹罹患歴があると答えた妊婦で麻疹HI抗体価8未満の妊婦は50名(25.5%)であった。

### 4-2 妊婦の年代別麻疹HI抗体価

麻疹HI抗体価が8倍以下の妊婦をみると15-19歳では9名(60%)、20-24歳で24名(60%)、25-29歳で66名(47.5%)、30-34歳で96名(61.5%)、35-39歳で46名(57.5%)、40歳以上では8名(61.5%)と、全体でも249名(56.2%)と過半数を占めた(図10)。

### 4-3 妊婦の年代別麻疹PA抗体価

妊婦401名の麻疹PA抗体価を図11に示した。麻疹PA抗体が16倍未満でPA抗体陰性の妊婦も4名(1%)認めしたが、PA抗体価が2,048以上と高い妊婦も約44%みられた。しかし、麻疹PA抗体は感染防御抗体と同一ではなく、PA抗体価と麻疹感染防御との相関は明らかでない。

### 4-4 妊婦の年代別麻疹中和抗体価

妊婦392名における麻疹中和抗体価の分布を図12に示した。麻疹中和抗体が2倍未