

somal iron stores in hepatocytes.¹⁰ The remarkable reduction in the serum levels of ALT activity by phlebotomy suggests that iron-induced oxidative stress is involved in the pathogenesis of CHC. Over the last few years, evidence has accumulated indicating that free radicals and subsequent lipid peroxidation play an important role in CHC.¹¹⁻¹⁴ Individuals infected with HCV may be sensitive to iron-induced oxidative stress, which is regulated qualitatively by the ferrous ion. Since a report from Japan,¹⁵ trials have been performed in Europe and the United States to test whether iron reduction therapy enhances the IFN effects on viral clearance.¹⁶⁻²⁰ It is generally agreed that iron reduction improves the biochemical parameters of CHC, but there is some controversy as to whether IFN treatment following iron reduction therapy enhances viral clearance. Unfortunately, phlebotomy for CHC is not authorized in Japan because of the lack of control studies on Japanese patients. Therefore, this multicenter, prospective, randomized, controlled trial was performed on Japanese patients nationwide.

Materials and methods

Laboratory tests

Laboratory tests included serum ALT activities, albumin concentration, and complete blood counts, including hemoglobin, using standard automated analyzers. The serum ferritin levels were measured by enzyme immunoassay. Quantitative detection of HCV-RNA was performed by Amplicor monitor HCV assay (Roche Diagnostic Systems, Basel, Switzerland). Blood tests were performed monthly in the control group and biweekly in the phlebotomy group. Blood for tests was drawn just before phlebotomy was performed each time.

Patients

All patients were positive for circulating HCV-RNA and had abnormal serum ALT activities at entry. Exclusion criteria at entry were (1) previous antiviral or immunosuppression therapy within 6 months; (2) decompensated liver cirrhosis; (3) laboratory values below the following: (a) hemoglobin concentration 13.0 g/dl for males and 11.0 g/dl for females, (b) platelet count 70000/mm³, (c) serum albumin 3.7 g/dl; (4) severe complications such as renal, cardiac, pulmonary, or hematological disease; and (5) pregnancy. From October 2000 to March 2002, 67 patients (44 males and 23 females) who consented to the phlebotomy protocol entered the study. They were randomized into phlebotomy and control groups.

Iron reduction protocol

In the phlebotomy group, 22 patients underwent treatment by standard methods, i.e., ursodeoxycholic acid (UDCA) and/or Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) for more than 3 months before entry, 10 by UDCA, 4 by SNMC, and 8 by both. Similarly, in the control group, 19 patients underwent treatment by these methods for more than 3 months, 10 by UDCA, 1 by SNMC, and 8 by both. These treatments were continued during the study period with the same doses and intervals as during the prestudy period. The patients in the treatment group received 3-month iron reduction therapy by phlebotomy, while those in the control group were followed up for 3 months with monthly blood tests. Phlebotomy of 200 ml in volume for the female patients less than 50 kg in body weight or 400 ml for other patients was repeated biweekly until the serum ferritin level reached the endpoint of 10 ng/ml, which is recognized as the level indicating a subclinical iron-deficient state. When the hemoglobin level fell below 10 g/dl, phlebotomy was discontinued until recovery of the anemia via erythropoiesis.

Ethics

This study was approved by the ethics committees of each institute and all patients provided written informed consent to participate.

Statistics

Data are expressed as means \pm SD. Statistical analyses were performed using StatView 4.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA). $P < 0.05$ was taken to indicate significance. Continuous variables were analyzed using the unpaired or paired two-tailed *t* test. Binary variables were analyzed using the χ^2 test and Fisher's exact test.

Results

Effects

Thirty-three patients completed the 3-month treatment, while 29 patients underwent the complete follow-up for 3 months. There were no differences in patient background between the treatment and control groups (Table 1). The blood volume drawn from the treated patients over 3 months was 1780 ± 680 ml. The serum ALT levels were reduced from 118 ± 79 to 73 ± 39 IU/l in the treatment group, but did not change in the control group (106 ± 45 versus 107 ± 48 IU/l). Post-treatment enzyme activity was decreased significantly from the baseline (paired *t* test, $P < 0.01$). Furthermore, it was lower than the 3-month control level (unpaired *t*

test, $P < 0.01$). HCV-RNA levels did not change in either group (557 ± 413 versus 608 ± 443 , treatment group; 434 ± 314 versus 471 ± 336 , control group).

The endpoint of a serum ferritin level of 10 ng/ml, which is recognized as a level indicating a subclinical iron-deficient state, was reached within 3 months in 8 of the 33 treated patients. A comparison between the 8 patients who achieved iron reduction to the subclinical iron-deficient state and the 25 patients who did not is summarized in Table 2. Low serum ferritin concentration was the only predictor of achieving iron depletion in 3 months. The pretreatment serum ferritin levels of patients who achieved iron reduction were lower than those of patients who did not achieve iron reduction (129 ± 78 versus 309 ± 173 ng/ml, unpaired t test, $P < 0.01$). Similar to the posttreatment serum ferritin levels, the posttreatment serum ALT activity and hemoglobin concentration and the blood volume removed differed between the two groups (51 ± 17 versus 81 ± 41 IU/l for ALT, $P < 0.01$; 11.4 ± 1.5 versus 13.3 ± 1.3 g/dl for hemoglobin, $P < 0.05$; 1300 ± 500 versus 1900 ± 700 ml for blood, $P < 0.05$).

Table 1. Clinical parameters in the phlebotomy and control groups

	Phlebotomy	Control	<i>P</i> value
Number of patients	33	29	
Age (years)	56 ± 11	57 ± 12	0.50
Gender (M/F)	21/12	20/9	0.66
Hb (g/dl)	14.7 ± 1.2	14.4 ± 1.2	0.55
ALT (IU/l)	116 ± 79	106 ± 45	0.61
Ferritin (ng/ml)	256 ± 173	290 ± 214	0.35
HCV-RNA (KIU/ml)	557 ± 413	434 ± 314	0.43

There were no differences between the two groups for any parameter ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus

Table 2. Comparisons between the groups of treated patients that achieved or did not achieve iron reduction

	Achieved	Did not achieve	<i>P</i> value
Number of patients	8	25	
Age (years)	56 ± 12	57 ± 11	0.83
Gender (M/F)	4/4	17/8	0.36
Pretreatment			
Hemoglobin (g/dl)	14.0 ± 1.2	14.9 ± 1.1	0.13
ALT (IU/l)	97 ± 79	122 ± 79	0.45
Ferritin (ng/ml)	129 ± 78	309 ± 173	0.009
After 3 months of treatment			
Hemoglobin (g/dl)	11.4 ± 1.5	13.3 ± 1.3	0.003
ALT (IU/l)	51 ± 17	81 ± 41	0.049
Ferritin (ng/ml)	8.0 ± 1.7	53 ± 51	0.019
Blood removed (ml)	1300 ± 500	1900 ± 700	0.043

Side effects

Five patients withdrew from the study, three in the treatment group (all males; 37, 61, and 72 years old) and two in the control group (both females, 51 and 78 years old), because of the patient's noncompliance, namely, failure to regularly visit the hospital. None of them was affected by any side effect of repeated phlebotomy that required them to discontinue the study. One patient experienced vagal reflex with transient faintness, bradycardia, and systolic blood pressure of 80 mmHg that responded promptly to a drip infusion of saline.

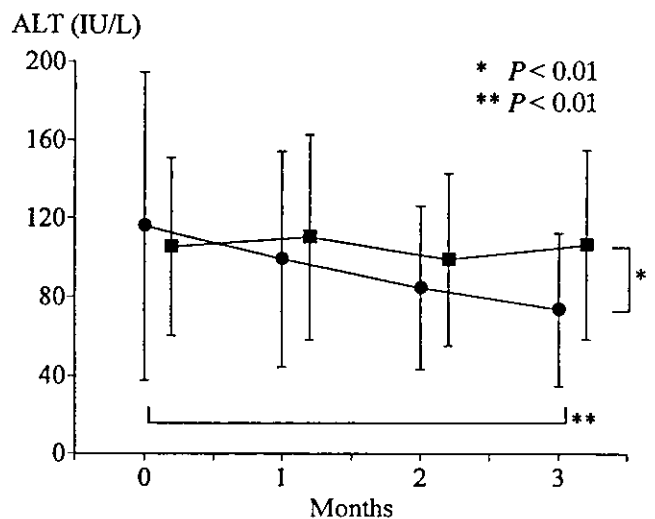


Fig. 1. Changes in serum alanine aminotransferase (ALT) levels in the 3-month treatment. The serum levels of ALT were reduced significantly by the 3-month iron reduction therapy (●—●; 118 ± 79 to 73 ± 39 IU/l), but did not change throughout the observation period of 3 months (■—■; 106 ± 45 vs. 107 ± 48 IU/l). The post-treatment level differed not only from the baseline level (*, paired t test, $P < 0.01$), but also from the post-3-month level of the control group (**, unpaired t test, $P < 0.01$)

Discussion

This multicenter, prospective, controlled trial in Japanese patients confirmed the results of pilot studies showing that body iron removal by phlebotomy induces an improvement in the serum ALT activity in CHC.^{9,10} In this study, many patients had preexisting treatments, i.e., UDCA and/or SNMC. The proportion of such patients was not different in the two groups, and the treatments were continued during the study period with the same doses and intervals as during the prestudy period in both groups. The likelihood that these treatments modified the serum ALT levels in the phlebotomy group was very low because the treatments were also continued in the control group, in which ALT levels did not change.

Since the initial report from Japan,¹⁵ there have been many other reports demonstrating that iron removal from patients with CHC as a premedication before IFN treatment provides biochemical benefits.¹⁶⁻²⁰ Most of the studies, however, were on Caucasian patients, who have different genetic and nutritional factors than Asian patients. For example, 5%–10% of Caucasian individuals are heterozygous for C282Y, a major mutation of HFE, the primary hemochromatosis gene.²¹ In contrast, the mutation is very rare in Asian populations, including Japanese.²²⁻²⁴ Furthermore, in studies in which the effect of IFN alone was compared with that of postiron reduction IFN, the first phase of iron reduction before IFN was not controlled sufficiently. Considering the fact that most patients with CHC have fatty metamorphosis²⁵ and are highly predisposed to diabetes mellitus,^{26,27} a prospectively designed controlled study may be required to evaluate iron reduction therapy. In fact, dietary iron restriction alone or combined nutritional therapy with a low-calorie diet improves the biochemical parameters of CHC patients.²⁸⁻³⁰ The present, prospective, controlled trial definitively showed that iron reduction therapy per se may have significant potential to improve the biochemical parameters of CHC patients, regardless of the genetic background of iron overload disorders or calorie intake.

This study also demonstrated that the treatment period is critical for obtaining the maximum effect of iron reduction therapy. An endpoint of 10ng/ml of serum ferritin induces mild iron deficiency anemia in most patients with CHC, in whom high iron bioavailability is highly required for stimulated erythropoiesis, resulting in effective elimination of the available precursor element for free radical generation. Higher posttreatment levels of serum ALT were found in the subgroup of patients with higher ferritin levels and higher hemoglobin concentrations. We designated these patients as a group that did not achieve iron reduction: they did not suffer intolerable side effects, but could not attain an

iron-deficient state due to the short-term treatment period and a larger amount of iron accumulation in the liver before the treatment period. We expect that a longer treatment period for this group would result in a similar effect to that in the group that achieved iron reduction.

A 5-years iron-reduction treatment induced an apparent slowdown in the histological progression of 14 patients with CHC.³¹ Another long-term combination therapy consisting of iron reduction and a low-iron diet not only suppressed the histological progression but also normalized the hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels, which might be related to suppression of the malignant change to hepatocellular carcinoma in treated patients.²⁹ In these long-term studies of iron reduction therapy there were no major side effects requiring special medical attention. Long-term phlebotomy in elderly patients without disorders of other organs is generally considered to be safe based on these results and the experience with therapies for hemochromatosis.

The repeated phlebotomy applied here for CHC has been a standard treatment for hemochromatosis.³² In hemochromatosis, a large amount of iron can be removed safely by phlebotomy through the removal of iron-rich hemoglobin, provided that the procedure is performed postprandially in a supine position. This posture avoids either faintness in a vagotonic individual or peripheral circulation collapse. Almost all our patients tolerated the iron reduction therapy as well as hemochromatosis patients. Although not noted in similarly treated of hemochromatosis patients, iron depletion in CHC patients induced a remarkable reduction in the serum ALT levels. Therefore, when a patient is found to have an active form of CHC, iron reduction therapy should be recommended as an alternative to antiviral agents.³³ Once iron reduction therapy for CHC is authorized in Japan, great benefit might be provided for patients who need adjuvant therapy other than IFN.

During this study, a nurse was accidentally pricked with a needle while drawing HCV-RNA-positive blood. Six months follow-up failed to detect any biochemical abnormality suggesting the onset of acute hepatitis. HCV-positive blood is infectious, and caution is required during all medical procedures. Medical staff should be fully aware of the potential risks.

References

1. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):2S-10S.
2. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19:57-65.

3. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (400kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
4. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
5. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
6. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
9. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 1994;89:986-8.
10. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M. Serum aminotransferase levels as an indicator of the effectiveness of venesection for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;22:268-71.
11. Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E, et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:449-56.
12. Kageyama F, Kobayashi Y, Kawasaki T, Toyokuni S, Uchida K, Nakamura H. Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1041-50.
13. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, et al. Serum thioredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2000;33:616-22.
14. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, et al. Serum thioredoxin elucidates the significance of serum ferritin as a marker of oxidative stress in chronic liver diseases. *Liver* 2001;21:295-9.
15. Yano M, Kakumu S, Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N. Phlebotomy followed by alpha interferon therapy in patients with chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology* 1995;22:474A.
16. Piperno A, Sampietro M, D'Alba R, Roffi L, Fargion S, Parma S, et al. Iron stores, response to alpha-interferon therapy and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver* 1996;16:248-54.
17. Fong TL, Han SH, Tsai NC, Morgan TR, Mizokami M, Qian D, et al. A pilot randomized, controlled trial of the effect of iron depletion on long-term response to alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:369-74.
18. Herrera JL. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3571-5.
19. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000;31:730-6.
20. Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, Flamm S, Reddy RK, Grace N, et al. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who previously not responded to interferon: a multicenter, prospective randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000;32:135-8.
21. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle J, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000;4:183-98.
22. Sohda T, Yanai J, Soejima H, Tamura K. Frequencies in the Japanese populations of the HFE gene. *Biochem Genet* 1999;37:63-8.
23. Sohda T, Okubo R, Kamimura S, Ohkawa T. Hemochromatosis with HFE mutation in a Japanese patient. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2487-8.
24. Shiono Y, Ikeda R, Hayashi H, Wakusawa S, Sanae F, Takikawa T, et al. C282Y and H63D mutations in the HFE gene have no effect on iron overload disorders in Japan. *Inter Med* 2001;40:852-6.
25. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992;15:572-7.
26. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-33.
27. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
28. Matsumoto M, Imanuma S, Sato H, Takamasu M, Okanoue T, Kashima K. Dietary iron reduction on patients with chronic hepatitis C (in Japanese with English abstract). *Acta Hepatol Jpn* 1999;40:436-44.
29. Kato J, Kobune M, Nakamura T, Kuroiwa G, Takada K, Takimoto R, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 2001;61:8697-702.
30. Iwasa M, Kaito M, Ikoma J, Kobayashi Y, Tanaka Y, Highchu K, et al. Dietary iron restriction improves aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients. *Hepato-Gastroenterology* 2002;49:537-9.
31. Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, Sanae F, Takikawa T, Shiono Y, et al. Long term effect of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:133-7.
32. Vautier G, Murray M, Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: detection and management. *Med J Aust* 2001;175:418-21.
33. Bonkovsky HL. Therapy of hepatitis: other options. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):143S-51S.

IV. 予防接種の方法

望ましい接種時期と接種方法

いほら としあき
庵原 俊昭 国立病院機構三重病院小児科

要旨

予防接種の接種時期や接種方法は、用いるワクチンの抗原量や安全性、ワクチンを受ける人の免疫状態、感染症の流行疫学などにより時代とともに変化する。予防接種の目的は個人の発症予防、および集団での流行阻止であり、この目的を達成するためには、適切な免疫状態のときに、適切な抗原量を用いて、適切な接種間隔で安全に接種する必要がある。また、流行時には接種時期や接種方法を変更して対応すべきである。

Key Words

不活化ワクチン
生ワクチン
免疫初期化
免疫ブースター
麻疹対策

はじめに

予防接種の目的には、個人レベルの目的と集団レベルの目的とがある。個人レベルの目的とは、ワクチン接種により病気の発症を予防する、または発症したとしても軽症で経過することを期待するものであり、集団レベルの目的とは、多くの人々がワクチンを受けることにより免疫をもち、その結果感染症の流行阻止を期待するものである¹⁾²⁾。わが国では、個人レベルと集団レベルの両者の目的達成が期待されるワクチンを定期接種一類に、個人の重症化予防を目的とした高齢者のインフルエンザワクチンを定期接種二類に含めている。なお、日本脳炎ワクチンと破傷風ワクチンは、個人レベルの目的に用いられているワクチンであるが、発症すると重症化し、発症時のよい治療方法がなく、発症予防に優れたワクチンがあるなどの理由で一類に含めている。

ワクチン予防可能疾患の疫学は各国で異なっており、いずれの国もその国独自の予防接種時期と接種方法を定めている。

本稿では、免疫学のおよび疫学的視点からみた予防接種の接種時期や、接種方法について概説する。

ワクチンと集団免疫

ヒトからヒトに感染する感染症では、多くの人がその病原体に罹患して免疫をもつと流行が終息し、しばらくは流行を認めなくなる。しかし、免疫をもたない感受性者が蓄積すると、その感染症は再度流行するようになる。感染症流行の再燃は人口の多い都会から始まり、周囲に広がっていく³⁾。ヒトからヒトに感染する感染症において、流行が終息したときの免疫率を集団免疫率 (herd immunity) と定義し¹⁾²⁾、この免疫率は感染症の種類により異なっている。代表的な感染症の集団免疫率を表1に示した。集団免疫率が高い感染症ほど、ヒトからヒトへの感染力が強く、流行が拡大するスピードも迅速である。

1人の感染者が周囲の免疫をもたないヒトに感染させる数が基本再生産数 (R_0) であり、 $R_0 = 100 \div (100 - \text{集団免疫率})$ で表される²⁾。集団免疫率が高い感染症ほど R_0 が高率である。

ヒトからヒトに感染する感染症の流行をおこさないためには、免疫をもたない人にワクチン接種を行い、集団免疫率よりも高い免疫率を維持する必要がある。このため、生後なるべく早期で、接種したワクチンに対して適切に免疫応答し、しかも副反応の出現が少ない時期がワクチン接種時期の基本となる。また、時間の経過

とともに低下する免疫力に対しては、適切な時期に再接種を行い、感染防御レベルを維持する必要がある。

ワクチンと免疫細胞

感染症の感染防御には、マクロファージや樹状細胞のようにワクチンに含まれる抗原をナイーブT細胞やナイーブB細胞に提示する抗原提示細胞群、抗原提示を受けてナイーブ細胞から分化し、提示された抗原を記憶しているヘルパーT細胞やB細胞などの免疫記憶細胞群、抗体を産生するプラズマ細胞や感染細胞の細胞傷害に働くサイトトキシクT細胞などの免疫実行細胞群が関与している (図1)。生ワクチンでは1回の接種で免疫実行細胞までの誘導は可能である。

一方、不活化ワクチンでは4~8週間隔で原則2回接種して、まず免疫記憶細胞を誘導し (免疫の初期化, priming)、おおむね1年後に1回追加接種して免疫実行細胞の数を増加させる必要がある (免疫の賦活化, booster)。不活化ワクチンによる免疫の初期化には、わが国のように原則4週ごとに接種する国と、米国のように8週ごとに接種する国がある。

免疫の初期化により誘導された感染防御力は、おおむね1年~1年半感染防御レベル以上を維

表1 おもな感染症の基本再生産数 (R_0) と集団免疫率 (H)

感染症	Nokes DJ et al. ¹⁾		Fine PEM ²⁾	
	R_0	H (%)	R_0	H (%)
麻疹	6~21	90~95	12~18	83~94
ムンプス	11~14	85~90	4~7	75~86
風疹	7~9	80~85	6~7	83~85
百日咳	16~21	90~95	12~17	92~94
ジフテリア			6~7	85
ポリオ			5~7	80~86
天然痘			5~7	80~85
水痘			8~10?	90?

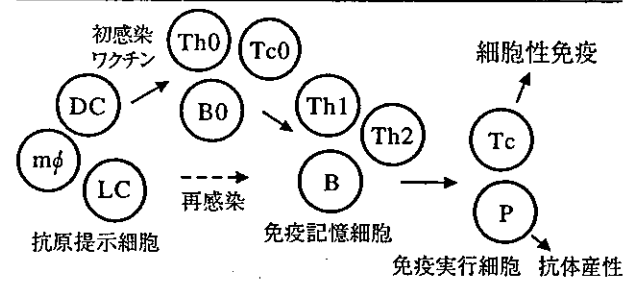


図1 獲得免疫 (免疫記憶細胞と実行細胞) の誘導
 $M\phi$: マクロファージ, DC: 樹状細胞, LC: ランゲルハンス細胞, Th0: ナイーブヘルパーT細胞, Tc0: ナイーブサイトトキシクT細胞, B0: ナイーブB細胞, Th1: 1型ヘルパーT細胞, Th2: 2型ヘルパーT細胞, B: B細胞, Tc: サイトトキシクT細胞, P: プラズマ細胞

持し、免疫の賦活化によって誘導された感染防御力は、おおむね10年間感染防御レベル以上を維持する。免疫の初期化により誘導された免疫記憶細胞は生涯消失しないので、免疫初期化後1年半以上経過して追加接種を行っても効率よく免疫の賦活化が行われる。

生ワクチン接種により誘導された免疫は、時間の経過とともに低下する。麻疹ワクチン1回接種後の抗体価は、流行がない状況においては約3年間で1/2に低下する⁴⁾。

通常時の予防接種時期と接種方法

予防接種の接種時期や接種方法は、ワクチンの剤形、ワクチンに含まれる抗原量、ワクチンの安全性、ワクチン予防可能疾患の流行疫学などにより時代とともに変化する。ワクチン予防可能疾患の流行がない場合は、その集団の免疫率を落とさずに、しかも投与したワクチンに対して多くの人々が確実に免疫を獲得できる時期を選ぶべきである。

1. 不活化ワクチン

現在、わが国で使用されている不活化ワクチンには、ジフテリア・百日咳・破傷風(DPT)ワクチン、DTワクチン、日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン、A型肝炎ウイルス(HAV)ワクチン、B型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン、狂犬病ワクチン、肺炎球菌ワクチンがある。肺炎球菌ワクチン以外の不活化ワクチンは、細菌やウイルス由来蛋白が抗原となっている。蛋白を抗原とする不活化ワクチンは、移行抗体が残存していても、必要な抗原量が接種されれば2回の接種で免疫初期化が可能である。

一方、肺炎球菌やインフルエンザ菌b型などのポリサッカライドワクチンでは、細菌莢膜を構成するポリサッカライドそのままを接種しても、小児とくに2歳以下の小児では免疫の初期化は困難である。小児に有効な免疫を誘導する

ために、破傷風トキソイドなどのキャリア蛋白と結合した結合型ポリサッカライドワクチンが、欧米では使用されている。

不活化ワクチンによる免疫の初期化は4~8週間隔で接種すべきである。日本脳炎ワクチンにおいて、初回の接種間隔が1~4週になっているのは、流行時に急いで接種するときのオプションを考慮に入れたものであり、流行がないときは4週間隔で接種する方が理論的である。インフルエンザワクチンにおいても、2回接種するときは1~4週間隔になっているが、この接種間隔もインフルエンザ流行時期の接種を考慮したものである。現行インフルエンザHAワクチンについては、免疫ブースター効果は認められているが、免疫初期化効果については不十分であるとの意見がある⁵⁾。

免疫初期化に3回接種する不活化ワクチンはDPTワクチンだけである。DPTワクチンに含まれているジフテリアトキソイドと、破傷風トキソイドの抗原量はDTワクチンの1/2~2/3であり、このため2回接種では有効な免疫初期化が困難と考えられている。しかし、2回の接種で3種類の感染症に対する有効な免疫が誘導できるとの成績もあり⁶⁾、予防接種ガイドラインでは1期初回としてDPTワクチンを2回接種し、3回目の接種が6か月間以上あいたときは、3回目の接種を1期追加とみなしている。

肺炎球菌ワクチンが高齢者において1回接種になっているのは、免疫のブースター効果を期待したものである。

2. 皮下接種する生ワクチン

麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンなどの皮下接種する生ワクチンでは、接種された人の体の中でワクチン株が増殖し、その結果免疫が誘導される。接種されたワクチン株の体内での増殖を抑制する因子として、乳幼児では母親の移行抗体、 γ -グロブリン療法を受けた人では γ -グロブリン中に含まれ

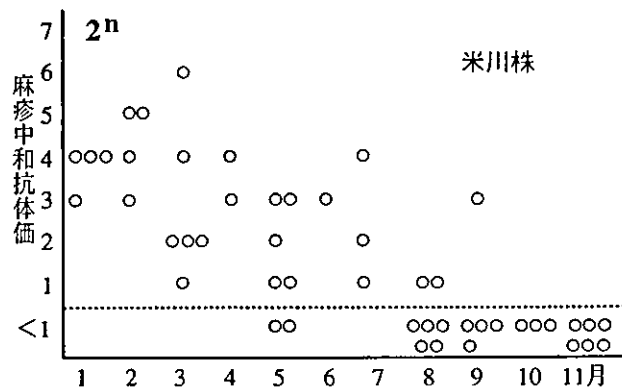


図2 1歳未満児の野生株に対する麻疹中和抗体価

る抗体がある。ワクチンを接種しようとする感染症の流行がないときは、できる限り多くの人に移行抗体や、 γ -グロブリン療法で注入された抗体が消失した時期に接種すべきである。1歳未満児の麻疹抗体価のレベルから、95%の子どもが麻疹抗体を消失する時期は1歳である(図2)⁹⁾。現在の日本の血清疫学から、効果的に抗体が誘導できる麻疹ワクチン接種時期は1歳以降である。

現在、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンは1歳以降から接種することになっている。これはワクチン開発時の接種対象者を1歳以降としたためであり、1歳未満児に接種したときの効果は不明である。

わが国における川崎病 γ -グロブリン投与後の麻疹ワクチン接種時期は、200 mg/kgを5日間投与(合計1,000 mg/kg)したときのデータから得られた結果である⁹⁾。現在、川崎病治療の主流は倍量の γ -グロブリン2,000 mg/kgである。 γ -グロブリンが2倍量投与されると、投与直後の血清抗体価は理論上1,000 mg/kg投与後の抗体価よりも2倍(1管)上昇する(表2)。静注用 γ -グロブリンの半減期は約28日であるので、2,000 mg/kg投与した症例においては、 γ -グロブリン投与後から麻疹ワクチン接種までの期間は、6カ月以上ではなく7カ月以上経過してから接種するほうが望ましい抗体反応が期待できる。

表2 IVIG 2,000 mg/kg 投与による血中抗体価への影響

- 血中 γ -グロブリン濃度：1.0～1.5 g/dl = 10～15 mg/ml
- 循環血漿量：40 ml/kg
- 体重1 kgあたりの γ -グロブリン濃度
= (10～15) × 40 = 400～600 mg/kg (500 mg/kg)
- 投与 γ -グロブリン量：2,000 mg/kg
- ◆ 血中 γ -グロブリン：投与 γ -グロブリン = 1:4
- ◆ γ -グロブリン2,000 mg/kg 投与後の血清抗体価
= γ -グロブリン中の抗体価 × 4/5*

*：30 IU/150 mgのIVIG 2,000 mg/kg 投与後の血清麻疹抗体価(予測値) $\approx 1 \times 10^4$ IU/ml (NT抗体価(マイクロ中和法) 2^4 に相当)

3. その他の生ワクチン

免疫応答にT細胞が関与しているBCGや、接種後腸管で増殖する経口ポリオ生ワクチン(OPV)は、移行抗体の影響を受けずに免疫の誘導が可能である。結核は、乳幼児とくに1歳未満児が罹患すると結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症結核を発症するリスクが高いため、世界保健機関は流行国では生後早期の接種をすすめている。わが国でも、BCGは生後から接種可能であり、予防接種ガイドラインでは1歳未満に接種をすすめている。

OPVには弱毒化されたポリオウイルスI型、II型、III型の3種類のワクチン株が含まれている。エンテロウイルス科のウイルスは、1種類のウイルスが増殖すると、他のエンテロウイルスの増殖を抑制する作用がある(干渉現象)。OPVを初回投与すると、増殖力の強さからまずII型とI型が増殖する。投与されたワクチン株は腸管で6週間増殖するので、2回目の接種は初回投与後6週間以上あけて投与する。2回目の接種時にIII型が増殖し、2回の接種で3種類のポリオウイルスに対する免疫が完成する。

ポリオウイルスワクチン株は腸管で増殖した後排泄され、その後地域を循環する中で強毒化する危険性がある。このため、わが国では主として春と秋に、接種する地域では1カ月以内に接種を終了することがすすめられている。しか

し、欧米各国では、季節を限らずに個別接種で、途上国では季節を限らずに集団接種で接種している。最近、イスパニオラ島、フィリピンなどでワクチン由来強毒株の流行が報告されたが¹⁰⁾、流行した地域はワクチン接種率が低かった地域であり、接種率が高い国では、通年接種で行っていてもワクチン由来強毒株の流行は認められていない。ポリオワクチン野生株が日本から消滅した現在、世界のポリオ情報を参考に、接種季節と接種期間を限った現行の接種方法にこだわらず、全体のワクチン接種計画を立てやすいポリオワクチン通年個別接種への移行を考慮すべきであろう。

流行時の接種方法

ワクチン予防可能疾患が流行すると、ワクチン接種を希望する人が増加する。流行を早期に終息させる最善の手段は、すべての感受性者にワクチン接種を行い、集団免疫率を早期に高めることである。個人レベルでは、時に潜伏期に接種して発症することもあるが、発症者の周囲の人々が免疫をもっておれば、流行は拡大することがない。また、接種歴や既往歴がわからない人に対してもワクチン接種を行い、確実に免疫を誘導しておくことが大切である。免疫がある人にワクチン接種を行っても副反応が増加することはない。

2000年から2001年にかけて、わが国では麻疹が流行し、このとき麻疹ワクチンの定期接種年齢に達していない1歳未満児が数多く発症した¹¹⁾。移行抗体が残存している乳児が麻疹を発症すると軽症化するが（修飾麻疹）、移行抗体が消失している乳児では通常の麻疹経過を示す。麻疹抗体は生後8カ月を過ぎると、70%以上の子どもが陰性化している（図2）、麻疹罹患時の重篤度を考えると、生後8カ月を過ぎると、流行時には親の了解のもとに任意接種として麻

疹ワクチン接種を考慮すべきである⁹⁾。しかし、1歳未満で麻疹に罹患した児において、亜急性硬化性全脳炎（以下、SSPEと略す）の発症リスクが高いこと、1歳未満で麻疹ワクチンを接種したときのSSPE発症リスクが不明であること、1歳未満児の10～20%では有効な免疫を誘導できないことなどから、麻疹流行がないときにはあえて1歳未満児に麻疹ワクチン接種を行うべきではない¹²⁾。

曝露時の接種方法

曝露を受けた場合は、曝露を受けた感染症や接種歴により対応が異なっている。

1. 不活化ワクチン

原則として、免疫初期化が行われておれば、曝露時に1回追加接種を行う。HBVワクチンにおいては、追加接種後の抗体獲得が確認されておれば、感染曝露により免疫力の賦活化がおこり、高められた免疫力により感染したHBVの増殖抑制がおこるので、曝露後の追加接種は不要である¹³⁾。

DPTワクチンによる免疫初期化が行われておらず、百日咳に曝露されたときはエリスロマイシン40mg/kgを14日間投与する。破傷風菌曝露が疑われるときは、破傷風トキソイドを含むワクチンを4週間隔で2回接種する。

2. 皮下接種する生ワクチン

麻疹ワクチンは曝露後72時間以内に、水痘ワクチンは曝露後3日以内に接種すれば、発症予防効果が期待できる。風疹ワクチンも理論上曝露後接種の効果が期待されているが、効果は不明である。ムンプスワクチンの発症予防効果は、麻疹ワクチンや水痘ワクチンほど著明ではない。その理由として、ムンプスワクチン株の接種後の増殖スピードが、他のワクチン株の増殖スピードよりも遅いことが指摘されている¹⁴⁾。

3. BCG

BCG歴がない乳幼児が結核の家族内曝露を受けたときは、ツベルクリン反応検査（ツ反）、胸部X線検査、可能ならば胸部CT検査を行う。結核を発症しているときは結核の治療を行い、結核感染しているが発症していないときは、イソニアチド（INH）の化学予防を6カ月間行う。ツ反が陰性時には、ただちにBCG接種を行わずにINHの化学予防を2カ月間行い、その後再度ツ反を行う。ツ反が陽性時には、INHの化学予防を継続し、陰性時には、その時点でBCG接種を行う。

再接種の必要性

不活化ワクチン追加接種後、感染防御レベル以上の抗体価は10年間持続する。欧米では、10年ごとにDTの追加接種を成人に行うことをすすめている¹⁵⁾。米国では百日咳の流行をコントロールするために、成人への百日咳ワクチン再接種の必要性が指摘されている。しかし、現行の無細胞性百日咳ワクチン（aP）の接種成績は6歳までで、成人への接種成績がないため今後の検討課題となっている¹⁶⁾。

欧米の多くの国では、麻疹・風疹・ムンプスワクチン（MMRワクチン）の2回接種により麻疹、風疹、ムンプスの流行がよくコントロールされている¹⁷⁾¹⁸⁾。わが国でも、麻疹の流行をコントロールするための2回接種の必要性が指摘されている。二次性ワクチン不全（SVF）の発症を予防するためには、ブースターがかかるレベルまでに抗体価が低下する、初回ワクチン接種の約10年後に接種するのが適切である¹⁹⁾。なお、麻疹流行をコントロールするためには、2回とも90%以上の接種率が必要である。

まとめ

ワクチン接種により有効な免疫誘導を行うためには、適切な免疫状態のときに、適切な抗原量で、適切な接種間隔で安全に接種する必要がある。用いるワクチンの抗原量や安全性、ワクチンを受ける人の免疫状態、感染症の流行疫学などにより、時代時代にあった接種時期や接種方法で予防接種を行うべきである。

●文 献

- 1) Nokes DJ, Anderson RM: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 101:1-20, 1988
- 2) Fine PEM: Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiologic Reviews* 15:265-302, 1993
- 3) Grenfell BT, Bjornstad ON, Kappey J: Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature* 414:716-723, 2001
- 4) Güris D, McCreedy J, Watson J et al.: Measles vaccine effectiveness and duration of vaccine-induced immunity in the absence of boosting from exposure to measles virus. *Pediatr Infect Dis J* 15:1082-1086, 1996
- 5) 庵原俊昭: インフルエンザワクチン. *小児科* 43: 562-568, 2002
- 6) Kumagai T, Nagai K, Okui T et al.: Poor immune responses to influenza vaccination in infants. *Vaccine*, (in press)
- 7) 加藤達夫, 松吉秀治, 五島敏郎・他: ジフテリア, 百日咳, 破傷風3種混合ワクチン第2期接種が遅れた子どもたちのその後の対策. *小児保健研究* 43:521-524, 1984
- 8) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊・他: 麻疹中和抗体価の経胎盤移行とその後の減衰の検討. 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究, 平成14年度報告書, 99-101, 2003
- 9) 菌部友良: 大量ガンマグロブリン療法と予防接種. *小児内科* 26:149-153, 1994
- 10) 山本悌司: ポリオ. *総合臨床* 52:s552-s560, 2003
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター: 麻疹の現状と今後の麻疹対策について. 1-61, 2002

- 12) Hutchins SS, Dezayas A, Le Blond K et al.: Evaluation of an early two-dose measles vaccination schedule. Am J Epidemiol 154:1064-1071, 2001
- 13) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 365:561-565, 2000
- 14) 庵原俊昭: ムンプス. 臨床とウイルス 30:28-32, 2002
- 15) CDC: Recommended adult immunization schedule-United States, 2003-2004. MMWR 40:965-969, 2003
- 16) Vitek CR, Pascual F, Baughman AL et al.: Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. Pediatr Infect Dis J 22:628-634, 2003
- 17) Spike JS, Wassilak S, Pebody R et al.: Measles and rubella in the World Health Organization european region: Diversity Creates Challenges. J Infect Dis 187 (Suppl. 1) : S191-197, 2003
- 18) Galazka AM, Robertson S, Kraigher: Mumps and mumps vaccine; A global review. Bull WHO 77:3-14, 1999
- 19) Lee M, Nokes J: Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. Bull WHO 79:615-624, 2001

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357
 国立病院機構三重病院小児科
 庵原俊昭



わかりやすい予防接種 (改訂第2版)

宮内庁東宮侍医 東京大学医学部小児科講師 渡辺 博 著

●A5判・126頁・定価(本体1,500円+税) ISBN4-7878-1363-3

●予防接種制度やワクチン製剤の成分の変更などの最新の情報や外国の予防接種の現状をこれから予防接種に携わる若い医師, 保健師, 看護師向けに平易な文章で解説.

 診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F
 電話 03(3580)2770(営業) FAX 03(3580)2776
<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

©2003. 8. 1.

小児科診療・2004年・11号(259) | 2011



三重県の麻疹疫学からみた麻疹ワクチン接種率向上対策

三重県小児科医会

庵原 俊昭*1・井上 正和*2・柴田 丈夫*3

キーワード：麻疹，麻疹ワクチン，ポリオワクチン，ワクチン接種率，1歳半健診

はじめに

麻疹は感染力が極めて強い感染症であり，流行を阻止するための集団免疫率は90～95%である¹⁾²⁾。麻疹流行をコントロールするためには，集団免疫率が90%以上になるよう1歳早期に麻疹ワクチンを接種することが肝要である。しかし，本邦では麻疹ワクチン接種率が低いため周期的に麻疹流行を認めている³⁾。今回，三重県下三病院の麻疹入院患者数とこれら三病院が位置する地域の麻疹ワクチン接種率との関係，麻疹ワクチン接種率に影響を及ぼす因子について検討を行ったので報告する。

1. 対象および方法

1) 県下三病院の麻疹入院患者数と地域麻疹ワクチン接種率

平成14年および15年の2年間に県下のK医療センター（北勢地区），M病院（中勢地区），Y病院（南勢志摩地区）の各小児科に入院した小児麻疹患者数を調査した。三病院が位置する地域の1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率は，三重県健康福

祉部子ども家庭チーム発行の平成14年度母子保健報告（平成13年度集計結果）を用いた。

2) ポリオワクチン接種方式と麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種率との関係

平成13年度のポリオワクチン接種方式は，三重県医師会予防接種委員会から情報を収集し，1歳半健診時のポリオワクチン，麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種率は平成14年度母子保健報告を用いた。13年度の三重県全体の1歳半健診受診率は93%であった。

2. 結果

1) 県下三病院の小児麻疹入院患者数と地域麻疹ワクチン接種率

地域の麻疹ワクチン接種率が90.5%のK医療センターでは，2年間の麻疹入院患者数は1名と，2年間とも地域での大きな麻疹流行を認めなかった（表1）。地域の麻疹ワクチン接種率が83.5%のM病院では，14年度の入院患者数は7名であったが15年度は2名であり，15年度には地域での大きな流行を認めなかった。一方，地域の麻疹ワクチン接種率が70.2%のY病院では，14年度8名，15年度14名の入院患者数があり，2年続けて麻疹流行を認めた。

三病院の小児麻疹入院患者数と地域の麻疹ワク

Toshiaki Ihara (*1国立病院機構三重病院小児科)

〒514-0125 津市大里窪田町357

*2山田赤十字病院小児科

*3県立総合医療センター小児科

表1 小児麻疹入院患者数と麻疹ワクチン接種率

医療機関	麻疹患者数			接種率(%)*
	14年	15年	合計	
／保健所管内				13年
K医療センター	1	0	1	90.5
／Y管内				
M病院	7	2	9	83.5
／T管内				
Y病院	8	14	22	70.2
／N管内				

*1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率

表2 ポリオ・麻疹・風疹ワクチン接種率（1歳半健診）

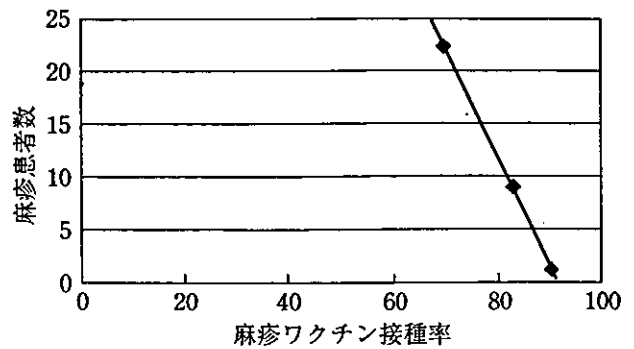
ワクチン	接種率(%)			P value*
	ポリオワクチン接種方式			
	通年	個別春秋	集団春秋	
ポリオ	77.3±11.2	82.0±5.9	80.4±13.0	0.77340
麻疹	87.5±5.0	80.9±5.5	64.8±9.7	0.00106
風疹	66.0±13.2	54.6±10.5	39.8±8.4	0.01028

*one-factor ANOVA 検定

接種率との関係を見ると、相関係数 $R = 0.9992$ ($P = 0.0239$, 単回帰分析), 相関直線 $Y = -1.027X + 94.263$ ($P = 0.0231$) と有意の負の相関が認められた (図1)。求められた相関直線から2年間の小児麻疹入院患者数を0にするためには、1歳半健診において91.8%の麻疹ワクチン接種率が必要であり、麻疹ワクチン接種率が0%であるならば、2年間に94名の小児が各病院に入院すると推定された。

2) ポリオワクチン接種方式と麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種率との関係

三重県下には15地区医師会があり、各地区医師会は関係する市町村と各種定期予防接種の接種方



$R = 0.9992$ ($P = 0.0259$)
 $Y = -1.027X + 94.263$ (患者数0の時の接種率 = 91.8%, $P = 0.0231$)

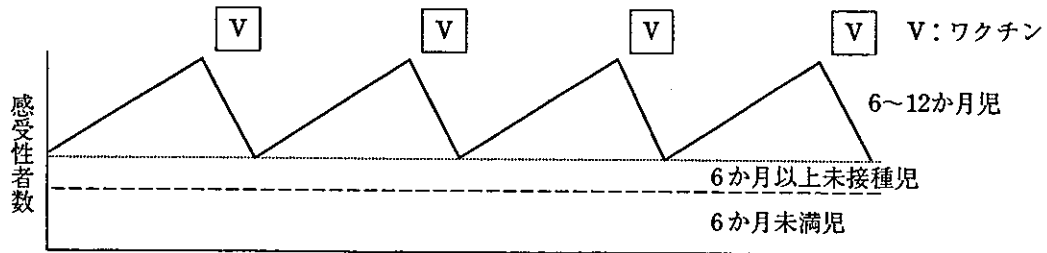
図1 小児麻疹入院患者数と麻疹ワクチン接種率

式を取り決めている。ポリオワクチンの接種方式は、個別通年接種3医師会、集団通年接種(7・8月を除く)1医師会、個別春秋接種6医師会(個別春秋群)、集団春秋接種5医師会(集団春秋群)であった。ポリオワクチンを通年接種している4医師会を一つのグループ(通年群)として、ポリオワクチン接種方式と1歳半健診時のポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチンそれぞれの接種率を比較した(表2)。ポリオワクチン接種率では3群の間に有意な差は認められなかったが、麻疹ワクチン接種率では、通年群87.5±5.0%、個別春秋群80.9±5.5%、集団春秋群64.8±9.7%と、通年群が一番接種率が高く、集団春秋群が一番低率であった($P = 0.00106$, one-factor ANOVA 検定)。また、風疹ワクチン接種率も通年群が66.0±13.2%と一番高率であり、個別春秋群54.6±10.5%、集団春秋群39.8±8.4%の順であった($P = 0.01028$, one-factor ANOVA 検定)。

3. 考 察

今回の検討において、1歳半健診での麻疹ワクチン接種率が高い地域(90.3%)では、2年間とも麻疹の大きな流行がなく、麻疹ワクチン接種率が83.5%の地域では、14年度だけ大きな流行を認め、麻疹ワクチン接種率が70.2%の地域では、14

1) 春秋接種



2) 通年接種

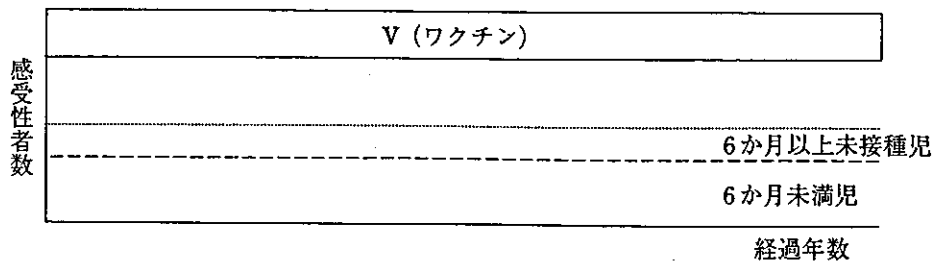


図2 ポリオワクチン接種方法とポリオ感受性者数

年度も15年度も比較的大きな麻疹流行を認めた。この結果から、1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率が地域の麻疹流行に大きな影響を及ぼしていることが推察された。

麻疹の集団免疫率は90～95%であり、麻疹流行をコントロールするためには、1歳早期に高い麻疹ワクチン接種率が必要とされている¹²⁾。しかし、麻疹流行をコントロールするために達成すべき1歳半健診での麻疹ワクチン接種率については十分に検討されていない。今回の検討では、地域での麻疹流行をコントロールし、地域基幹病院小児科への小児麻疹入院患者数を0にするためには、1歳半健診での麻疹ワクチン接種率が91.8%必要であった。この接種率は麻疹の集団免疫率と一致し、また国立感染症研究所感染症情報センターが示した麻疹流行をコントロールするための目標数字である1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率90%以上と一致していた³⁾。

今回の検討では、ポリオワクチン接種方式が三重県下各地域における麻疹ワクチン接種率や風疹ワクチン接種率に影響を及ぼしていた(表2)。三重県では麻疹ワクチンや風疹ワクチンは個別通

年接種しているが、ポリオワクチンは各地区医師会の方針により接種方式が異なっている。ポリオワクチン接種方式による麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種率を検討したところ、ポリオワクチンを通年接種している地区が1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率も風疹ワクチン接種率も一番高く、次いで個別春秋接種群、集団春秋接種群の順であった。この結果から、1歳半健診での麻疹ワクチン接種率を高めるためには、ポリオワクチンを個別通年接種し、かかりつけ医が予防接種スケジュールを立てやすくすることが大切であると考えられた。

ポリオワクチンは生ワクチンであり、投与されたワクチン株は腸管の中で増殖し、数週間にわたって大便中に排泄され、周りの人に感染し、地域を循環する中で強毒株が出現する危険性が指摘されている¹⁵⁾。このため、本邦では原則として集団接種を勧めており、個別接種する際には1か月以内で地域での接種が終了することを勧めている。また、ポリオワクチンは多人数用であり、このため期間を限って集団で接種している市町村もある。しかし、世界のポリオ生ワクチン接種方式

をみると、先進国では原則個別通年接種、途上国では原則集団通年接種が行われており、接種期間を限定しているのは本邦のみである。

月別の出生数が同じで6か月児から1回目のポリオワクチン接種を開始すると仮定し、年2回春秋1か月間で接種したとき（春秋接種方式）の感受性者数と、通年接種したときの感受性者の推移を比較した（図2）。通年接種方式では感受性者数は6か月未満児と6か月以上のポリオワクチン未接種児を足した数で一定している。一方、春秋接種方式では接種終了時の感受性者数は通年接種方式と同数であるが、接種後の5か月間に感受性者数が増加する。この結果は、通年接種方式よりも春秋接種方式の方が、ポリオウイルスが地域で循環するリスクが高まることを示している。なお、世界の疫学調査によると、接種率50%の地域で数年間ポリオウイルスワクチン株が循環すると、野生株に変化することが示されている⁵⁾。

ま と め

1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率が低い地域ほど小児麻疹入院患者数が多かった。世界のポリオ疫学からは、ポリオワクチン接種率が高ければ接種期間を限って接種する必要性はなく、1歳早期での麻疹ワクチン接種率を高めるためには、ポリオワクチン接種を個別通年接種方式へ変更し、全体の接種スケジュールを立てやすくすべきであると考えられた。

文 献

- 1) Fine PEM : Herd immunity ; history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 15 ; 265-302, 1993.
- 2) Nokes DJ and Anderson RM : The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 101 ; 1-20, 1988.
- 3) 岡部信彦他 : 麻疹の現状と今後の麻疹対策について。国立感染症研究所感染症情報センター 2002.
- 4) 予防接種ガイドライン等検討委員会 : 予防接種ガイドライン。予防接種リサーチセンター 2003.
- 5) 山本悌司 : ポリオ。総合臨床52;1202-1210, 2003.

世界からみた日本の予防接種

—予防接種ガイドラインの改訂を受けて—

Vaccination in Japan compared with world's system;
After revision of the immunization guideline

い はら とし あき
庵 原 俊 昭
Toshiaki IHARA

感染症対策には予防と治療がある。医療経済学的には予防のほうが優れており、中でも予防接種は費用対効果が極めて高い感染症対策である。予防接種の効果には、接種を受けた人が病気にかからないという個人面の効果と、多くの人が接種を受けることで流行が抑制されるという集団面の効果がある。予防接種により地球上の人類が得た最大の成果は天然痘の根絶である。その後世界保健機関 (WHO) は予防接種によりポリオの根絶、新生児破傷風のコントロール、麻疹の流行コントロール、先天性風疹症候群 (CRS) のコントロールなどを目指している。

WHO は感染症の流行状況や罹患したときの重症度、予防接種の有効性などから基本となる予防接種計画 (expanded program for immunization : EPI : 拡大予防接種計画) を示している (表 1)。一方、世界各国は自国でのワクチン予防可能疾患の流行状況、ワクチンにより得られる免疫の有効期間、ワクチン製造能力、経済力などに基づき、その国に応じた予防接種を行っており、各国の予防接種方式は千差万別である。本稿では世界の予防接種に対する考え方、特に米国の考え方と対比しながら日本の接種方式について概説する^{1, 2)}。

表 1 WHO の推奨する拡大予防接種計画 (EPI)

ワクチン	接種回数	備考
BCG	1回	出生時 直接接種, 0.1ml 皮内
DPT	4回	基礎: 4週ごとに3回 追加: 基礎終了1年後に1回
ポリオ	4回	DPT 基礎, 追加と同時に 生ワクチン, 経口投与
麻疹	1回	9~11カ月
B型肝炎	3回	出生時, 6週, 14週

I. 予防接種と免疫

感染症に対する特異免疫は2段階で誘導される。最初の段階は、ランゲルハンス細胞、樹状細胞、マクロファージなどの抗原提示細胞により提示された抗原刺激により、ナイーブT細胞やナイーブB細胞がメモリーT細胞 (CD4⁺T細胞)、メモリーB細胞に分化する過程であり (免疫の初期化)、次の段階は、CD4⁺T細胞の働きにより、メモリーB細胞からプラズマ細胞への分化およびCD8⁺T細胞を誘導する過程である (免疫の賦活化)。プラズマ細胞は抗体産生に、CD8⁺T細胞は感染細胞の細胞融解に働き、感染防御や感染からの回復に直接関わっている。抗原刺激が続かなくても一度獲得したメモリーT細胞やメモリーB細胞の記憶は喪失されないが、特異抗体産生プラズマ細胞数や特異的CD8⁺T細胞数は、抗原刺激が続かなければ時間とともに減少する³⁾。

生ワクチンと不活化ワクチンでは免疫の誘導様式が異なっている (図 1)。生ワクチンでは1回の接

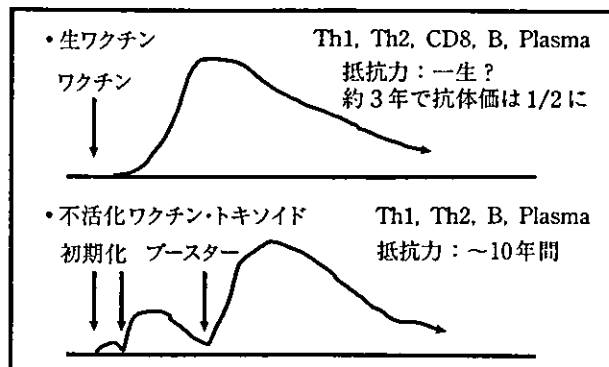


図 1 ワクチン後の免疫応答

種で免疫の初期化から賦活化まで進み、誘導された免疫は比較的長期間持続する。流行がない状況での麻疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は約3年である⁴⁾。一方、不活化ワクチンでは4～8週間隔で2～3回接種することにより免疫が初期化される。免疫の初期化約1年後に1回追加接種することにより免疫が賦活化され、賦活化された抗体は約10年間感染防御レベル以上を持続する。流行がない状況で感染防御レベル以上の免疫を維持するためには、10年ごとの接種が必要である。

II. BCG (表2)

WHOはEPIの中にBCGを含めており、途上国では出生直後にツベルクリン検査を行わずにBCGを接種している(直接接種)。一方、結核の発症頻度が低い多くの欧米諸国ではBCG接種を行っていない。本邦は先進国の中でも結核の発症頻度が高い国であり、平成14年度までは0～4歳、小学校1年生時、中学校1年生時の3回BCGの接種機会を設けていた。しかし、乳幼児や児童生徒の結核発症

率が1/100,000に低下したこと、BCG再接種の効果がないこと(WHO見解)、乳幼児の重症結核(粟粒結核や結核性髄膜炎)に対するBCGの有効率は80%と高いが、思春期や成人の結核に対する有効率は50%と低率なこと、乳幼児のツベルクリン陽性者の多くは擬陽性者であることなどの理由で、平成15年度からはBCG接種は乳幼児1回となり、平成17年度からは直接接種に変更される。

本邦では管針法によりBCGを接種しているが、WHOの接種方式はBCG液0.1ml皮内接種である。本邦のBCGの力価は管針法向けにWHO標準よりも160倍濃い濃度になっており、本邦のBCGをWHO方式で接種することは禁忌である⁵⁾。本邦のツベルクリン液の抗原量はWHO標準の1/2の濃さであり、判定基準もWHOは硬結径を用いているが、本邦では発赤径で判定している。

III. DPT/DT (表2)

ジフテリア(D)はジフテリア菌が、百日咳(P)は百日咳菌がヒトからヒトに感染する感染症であ

表2 日本と米国の予防接種方法の比較(定期接種一類)

ワクチン	日本	米国
BCG	<ul style="list-style-type: none"> ・1回 ・出生時～4歳* ・ツベルクリン検査陰性者(2005年度から直接接種) ・管針法 	<ul style="list-style-type: none"> ・定期接種に含まれない
DPT	<ul style="list-style-type: none"> ・4回接種(3～90カ月) ・3～8週ごとに3回 ・おおむね1年後に4回目 	<ul style="list-style-type: none"> ・5回接種 ・2カ月、4カ月、6カ月 ・15～18カ月に4回目 ・4～6歳に5回目
DT	<ul style="list-style-type: none"> ・11～12歳に1回 	<ul style="list-style-type: none"> ・11～12歳に1回 ・10年ごとに接種
ポリオ	<ul style="list-style-type: none"> ・生ワクチン2回 ・3～90カ月 ・原則集団接種 ・季節限定接種(通常春と秋) 	<ul style="list-style-type: none"> ・不活化ワクチン4回 ・2カ月、4カ月、6～18カ月、4～6歳 ・個別接種 ・通年接種
麻疹	<ul style="list-style-type: none"> ・1回接種 ・12～90カ月 	<ul style="list-style-type: none"> ・MMRワクチン2回 ・12～15カ月、4～6歳
風疹	<ul style="list-style-type: none"> ・1回接種 ・12～90カ月 	<ul style="list-style-type: none"> ・MMRワクチン2回 ・12～15カ月、4～6歳
日本脳炎	<ul style="list-style-type: none"> ・5回接種 ・6～90カ月に3回、9～12歳、14・15歳 	<ul style="list-style-type: none"> ・東南アジアに赴任する兵士に接種 ・東南アジアへの旅行者に接種

DPT:ジフテリア, 百日咳, 破傷風ワクチン DT:ジフテリア, 破傷風ワクチン

MMR:麻疹, ムンプス, 風疹ワクチン

*2005年度から6カ月に達するまでの乳児

り、破傷風 (T) は地中の破傷風菌がヒトに感染する感染症である。途上国では新生児破傷風予防対策として妊婦に破傷風ワクチンを接種している。

百日咳は新生児も罹患する。乳幼児が罹患すると無呼吸、脳症、肺炎などを合併して重症化するが、成人が罹患すると2週間以上咳が長引くだけで、脳症や肺炎の合併症は認められない。乳幼児の百日咳発症を予防するために、好ましい免疫応答が得られ、しかも副反応が少ない時期からDPTワクチン接種が開始されており、米国のように生後2カ月から接種する国と、本邦のように生後3カ月から接種する国とがある。多くの先進国は、本邦で開発された副反応の少ない無細胞性百日咳ワクチン (aP) を含むDaPTワクチンを用いているが、途上国では経済的な理由などで、接種後の発熱頻度が高い全菌体百日咳ワクチン (wP) を含むDwPTワクチンを用いている。

DPTワクチンの接種率が高い先進国でも百日咳の流行があり、成人から新生児や乳児に感染させることが問題になっている^{6, 7)}。米国などでは百日咳流行をコントロールして乳幼児の発症予防を図るために、4～6歳でのDaPT5回目接種を行っている。オーストラリアでは成人の百日咳流行を抑制するために、11～12歳で行っているDTをDaPTに代える計画を持っている。なお、本邦でも百日咳の流行を経験するが、DaPTの接種方式を変更する計画は今のところ持っていない。

IV. ポリオ (表2)

ポリオ麻痺を発症させるポリオウイルスには、1型、2型、3型の3種類がある。アフリカやアジアから分離される野生株は1型がいちばん多く、次いで3型である。生ワクチン (OPV) も不活化ワクチン (IPV) もこれら3種類のポリオウイルスを含んだ3価ワクチンである。

1950年ころ本邦でポリオが大流行したとき、ロシアやカナダから緊急輸入したOPVを子どもに2回接種し、ポリオの流行が消失した。それ以降本邦ではOPVを2回接種しているが、土着のポリオ野生株は消滅している。OPVは接種を受けた100万人に1人の割合でポリオ麻痺患者が発症するため、ポリオ野生株が消滅した国ではOPVからIPVに切

り替え始めている。IPVはOPVと比べて高価なため、WHOは途上国ではOPVの3～4回接種を、経済力がある国ではIPVの4回接種を勧めている。

OPVは腸管で増殖して便中に排泄され、その後地域で循環して強毒株が出現する危険性があるため、本邦では原則集団接種を、個別接種するに当たっては1カ月間程度で地域での接種が終了するよう勧めている²⁾。この結果多くの地区では春と秋に期間を限定して集団接種を行っている。一方、世界でOPV接種を行っている国は、いずれの国も時期を限らずに接種年齢になったらOPVを接種している (通年接種) が、接種率の高い国ではポリオ麻痺患者の増加は認めていない。本邦のOPV接種方式は世界からみると特異な接種方式である。

OPVを集団で接種期間限定で接種している地区では、OPVを通年で接種している地区と比べて1歳半健診時の麻疹ワクチン接種率ははるかに低率である⁹⁾。本邦において麻疹ワクチン接種率を早期に高めるためにも、ポリオワクチン接種方式を再考する時期にきている。

V. 麻 疹 (表2)

麻疹は世界で80万人の子どもが死亡している感染症であり、基本再生産数 (R_0) 12～18、流行を阻止するための集団免疫率 83～94%と、百日咳と並ぶ感染力が極めて強い感染症である⁹⁾。本邦では麻疹単独ワクチンの1回接種を行っているが、1歳早期での接種率が70%と低率のため、麻疹流行のコントロールは不十分である。世界の流れは、途上国では9～11カ月時での麻疹ワクチン1回接種、または、9～11カ月と1歳以降での2回接種であり、先進国ではMMR (麻疹・ムンプス・風疹) ワクチンの2回接種である。1回目の接種時期は1歳早期であり、2回目の接種時期は米国のように4～6歳に接種する国と、オーストラリアのように10～12歳に接種する国の2種類がある。2回MMRワクチン接種を受けていても、流行時に麻疹に罹患することはあるが、1回接種に比べて発症率は低率である。

麻疹ウイルスを含むワクチンの2回接種を行っても、2回とも接種率が90%に達しなければ麻疹の流行コントロールは困難である¹⁰⁾。本邦において麻疹流行をコントロールするためには、12～15カ

月での麻疹ワクチン接種率90%以上を達成し、次に初回接種後の免疫低下に対して2回目接種を考慮すべきである。

VI. 風 疹 (表2)

妊娠16週ころまでの妊婦が風疹に罹患すると、風疹ウイルスが胎児に感染して先天性心疾患、眼の異常(白内障、緑内障)、難聴などの先天奇形を持った児(CRS児)を出生するリスクが高くなる。CRS児発症を予防するために、イギリスや日本では妊娠時に風疹に罹患しないよう中学生女子を対象に風疹ワクチン(イギリス方式)、米国やフランスでは風疹の流行を阻止することにより妊娠時に風疹に罹患させないよう1歳の男女に風疹ワクチン(アメリカ方式)を接種していた。その後、イギリス方式では風疹流行のコントロールができず、風疹流行時にCRS児の出生を認めたため、イギリスはアメリカ方式に切り替え、本邦も1994年に12~90カ月に男女ともに接種する方式に切り替えた。しかし、切り替え時の混乱のため、適切に風疹ワクチンを受けずに成人になった人が増加し、一度風疹が流行するとCRS児が出生する危険性が指摘されていた。また、一部医療従事者の間で現行の風疹ワクチン接種方式に対する理解が乏しく、1歳早期に風疹ワクチンを積極的に勧めない風潮がある。2002年ころから本邦各地で風疹の再燃があり、CRS児の出生や人工流産を希望する妊婦の増加が危惧されている。

風疹の R_0 は6~7であり、集団免疫率は83~85%である⁹⁾。麻疹ワクチン接種4週後に続けて風疹ワクチンを接種すれば、麻疹と同時に風疹のコントロールも可能である。CRS児発症予防のためには、1歳早期に男女とも風疹ワクチンを接種することが大切である。

VII. 日本脳炎 (表2)

ブタとコガタアカイエカと人との生活サイクルが身近でなくなり、本邦での日本脳炎発症者は激減した。しかし、本邦のブタの間では日本脳炎の流行は残っており、また中国や東南アジアでは日本脳炎は流行している。米国では日本で作られた日本脳炎ワ

クチンが輸入され、東南アジアに赴任する人や旅行者に使用されている。日本脳炎は夏にはやるため、一部の人はこのワクチンを夏前に接種すべきと考えている。しかし、ワクチン接種により誘導された免疫は、数年間感染防御レベル以上を維持するので、接種季節にこだわらず通年接種しても問題はない。

北海道は日本脳炎の流行がない地域であり、日本脳炎の定期接種が行われていない。このため、小学生や中学生が本州以南に転居したとき、免疫の初期化から開始する必要がある。現行の予防接種法によると、90カ月を超えると免疫初期化にかかる費用が定期接種と見なされないため、被接種者が一部費用を負担しなければならない不都合が生じている。

VIII. ムンプス (表3)

本邦ではムンプスワクチンは任意接種であり、接種率は20~30%と低いため3~4年ごとにムンプスの流行を認めている。ムンプスウイルスを含むワクチンを1回定期接種している国では、ムンプスの発症率が90%低下し、2回定期接種している国では99%発症率が低下している¹¹⁾。本邦はムンプスウイルスを含むワクチンを定期接種にしていない数少ない先進国の1つである。

本邦でMMRワクチンを導入したとき、無菌性髄膜炎の発症頻度が高いことが問題となり、MMRワクチンが中止された。ムンプスウイルスは神経親和性の高いウイルスであり、本邦で用いられているムンプスワクチン株を含め、Jeryl-Lynn株以外の世界で用いられているムンプスワクチン株の髄膜炎合併率は1/2,000程度である。なお、Jeryl-Lynn株の髄膜炎合併率は1/1,800,000と極めて低率である。

IX. 水 痘 (表3)

本邦で開発された水痘ワクチンOka株は世界で使用されている唯一の水痘ワクチン株である。本邦では任意接種であるが、米国では定期接種に含めており、ヨーロッパの各国も定期接種に向けて動いている¹²⁾。米国では13歳以上の人に接種するときは、1回接種では抗体の陽転率が低いため、4週間以上の間隔をあけて2回接種することを勧めている。

X. B型肝炎 (HB) (表4)

WHOはHBワクチンをEPIに含めており、HBウイルスの浸淫度が高い国では、母親のHBウイルスに対する免疫状態にかかわらずHBワクチンを、出生時、6週、14週の3回接種することを勧めている。米国でもHBワクチンは定期接種となり、HBs抗原陽性の母親から出生したときは、HB高単位免疫グロブリン(HBIG)とHBワクチンを出生直後に接種し、その後1カ月時と6カ月時の2回接種し

ている。HBs抗原陰性の母親から出生した児では、出生時、1カ月時、6カ月時の3回接種している。

本邦ではHBワクチンはHBs抗原陽性の母親から生まれた児のみが対象であり、出生時にHBIGだけを筋注し、生後2カ月時にHBIGとHBワクチンを接種している。その後3カ月時、5カ月時の2回HBワクチンを追加接種している。HBs抗原陽性でHBe抗原陰性の母親から生まれた児では、2回目のHBIG投与を省略してもよいことになっている。

表3 日本と米国の予防接種方法の比較 (任意接種その他)

ワクチン	日本	米国
ムンプス	・任意接種 ・1歳以上	・MMRワクチン2回 ・12～15カ月、4～6歳
水痘	・任意接種 ・1歳以上	・定期接種(小児1回、13歳以上2回) ・12～23カ月 ・13歳以上は4週以上あけて2回
B型肝炎	・HBs抗原陽性の母親からの出生児(保険適応) ・3回接種 ・上記以外は任意接種	・定期接種(全出生児) ・3回接種 ・上記以外はcatch-up接種
A型肝炎	・16歳以上、任意接種 ・2～4週間隔で2回接種 初回接種6～24カ月後に1回	・州や地域により定期接種 ・6カ月間隔で2回接種
PPV	・任意接種1回 ・主として高齢者、摘脾者	・任意接種1回 ・主として高齢者、摘脾者
PCV	・市販されていない	・4回接種 ・2カ月、4カ月、6カ月、12～15カ月
Hib	・市販されていない	・4回接種(PRP-OMPは3回接種) ・2カ月、4カ月、6カ月、12～15カ月

MMR: 麻疹、ムンプス、風疹ワクチン PPV: 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
PCV: 肺炎球菌結合型ワクチン Hib: 結合型インフルエンザ菌b型ワクチン

表4 日本と米国のB型肝炎ウイルスワクチンの接種スケジュール

	HBs 抗原	HBe 抗原								
日本	陽性	陽性	↓		↓	↓			↓	HBIG HB ワクチン
		0	1	2	3	4	5	6	7 カ月	
	陽性	陰性	↓		(↓)	↓	↓		↓	HBIG HB ワクチン
		0	1	2	3	4	5	6	7 カ月	
米国	陽性		↓						↓	HBIG HB ワクチン
		0	1	2	3	4	5	6	7 カ月	
	陰性		↓	↓					↓	HBIG HB ワクチン
		0	1	2	3	4	5	6	7 カ月	

(↓): 省略してもよい

HBIG: HB高単位免疫グロブリン、1ml筋注