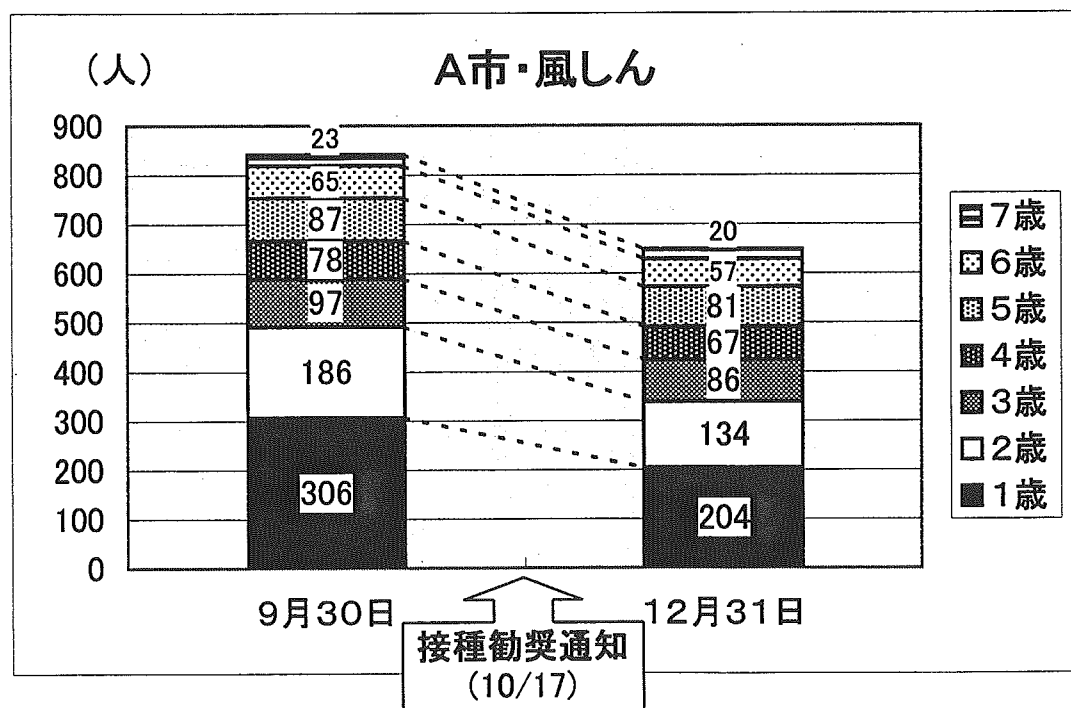
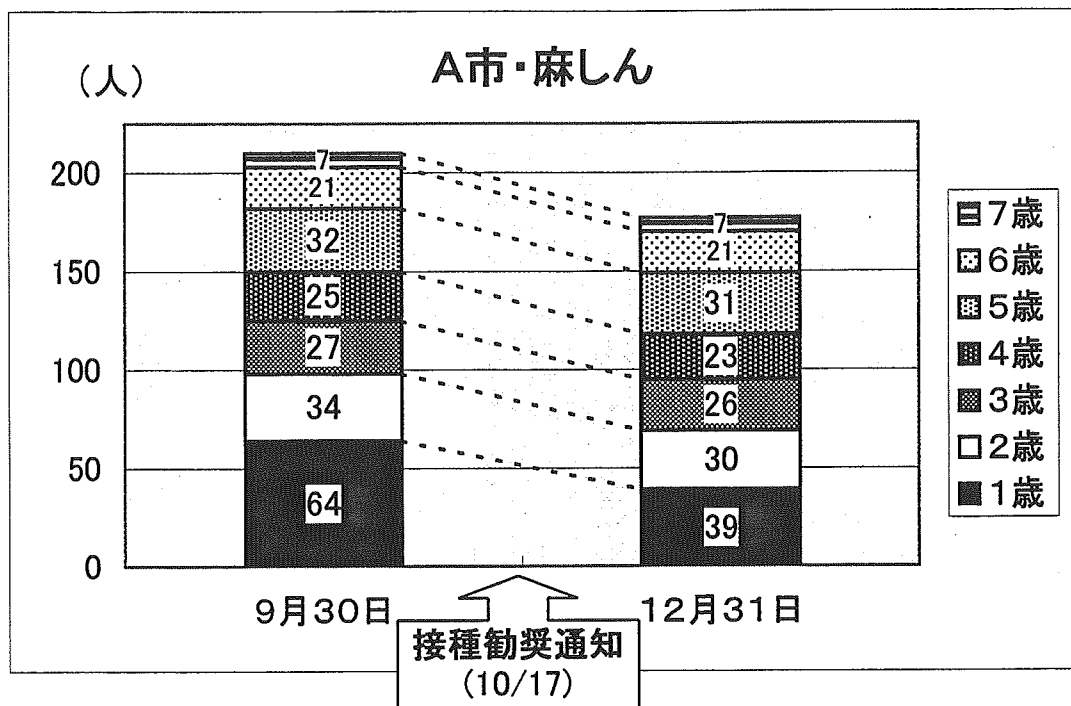


図3: 年齢別未接種者数の推移(A市)



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
平成17年度報告書

主任研究者 加藤達夫

福岡県における麻疹患者報告数および年齢から見たと予防接種の目標

研究協力者 岡田賢司（国立病院機構福岡病院小児科）
小野塚大介（福岡県保健環境研究所）
福岡県医師会
福岡県保健福祉部健康対策課

I 研究の目的

1982年から行われている感染症発生動向調査で報告される定点当たりの麻疹患者報告数と福岡県内の市町村が算出してきた麻疹予防接種率の関連を解析することで、今後の麻疹排除に向けたわが国の予防接種政策の基礎資料となる。

II 研究方法

福岡県感染症発生動向調査における定点当たりの麻疹患者報告数・年齢、および県内の予防接種率の推移を福岡県および福岡県保健環境研究所に集積された資料を解析した。

III 研究成果

県内の麻疹は、1981年の発生動向調査開始以降、4-5年毎の小流行を繰り返してきた。1997年以降の定点当たりの麻疹患者数と県内の麻疹ワクチン接種率の推移を図1に示す。2001年の流行で感受性者が減少したことおよび接種率が90%前後まで上昇してきたため、2002年以降患者報告数

は著明に減少した。麻疹排除に向けての最も有効な手段は、麻疹ワクチン接種であり接種率を少なくとも90%以上に高め、維持していくことと考えられる。図2に、麻疹患者の年齢別割合を示す。1歳児は22.2%～32.6%を占め、どの調査年でも最も多かった。5歳～9歳も多く、平成18年4月から変更となるMRワクチンの対象年齢となる1期（12～24か月）と2期（就学前1年間）の年齢に相当した。

IV 今後考えられる新たな課題

- (1) 麻疹排除に向けた新しい取り組みとして、2006年4月から麻疹・風疹混合ワクチン（MRワクチン）接種が開始される。2回目のMRワクチン接種の有効性と安全性の評価が求められている。
- (2) 国際的には、85%以上の国々が麻疹・おたふくかぜ・風疹混合ワクチン（MMRワクチン）の2回接種法が導入されている。MMRワクチンの2回接種での有効性と安全性は評

価されているが、MR ワクチン 2 回接種での評価は見当たらない。

わが国で今後この評価を行う必要性にせまられている。

- (3) 今年度、1 歳代に麻しんおよび風しんワクチンを接種した就学前 1 年未満の幼児に MR ワクチン接種を 20 名に行った。重篤な副反応は認められていない。

次年度に向けて、症例数の集積が必要である。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 平成 18 年 4 月から施行される新しい方式での麻しん患者の継続的な調査

は、次回の改正にむけた資料となる。

VI. 発表論文

- (1) 岡田賢司：福岡県における麻疹予防接種率向上のための行動計画とその検証 日本小児科医会麻疹制圧運動報告書 PART 2 . 40－43, 2006

VII. 参考文献

- (1) Kohler KA, Suleiman AJM, Robertson SE et al : Immunogenicity of measles and rubella vaccines in Oman : A prospective clinical trial JID 2003 187 S177-S185

図1. 福岡県における麻しんの定点あたり患者報告数と予防接種率の推移

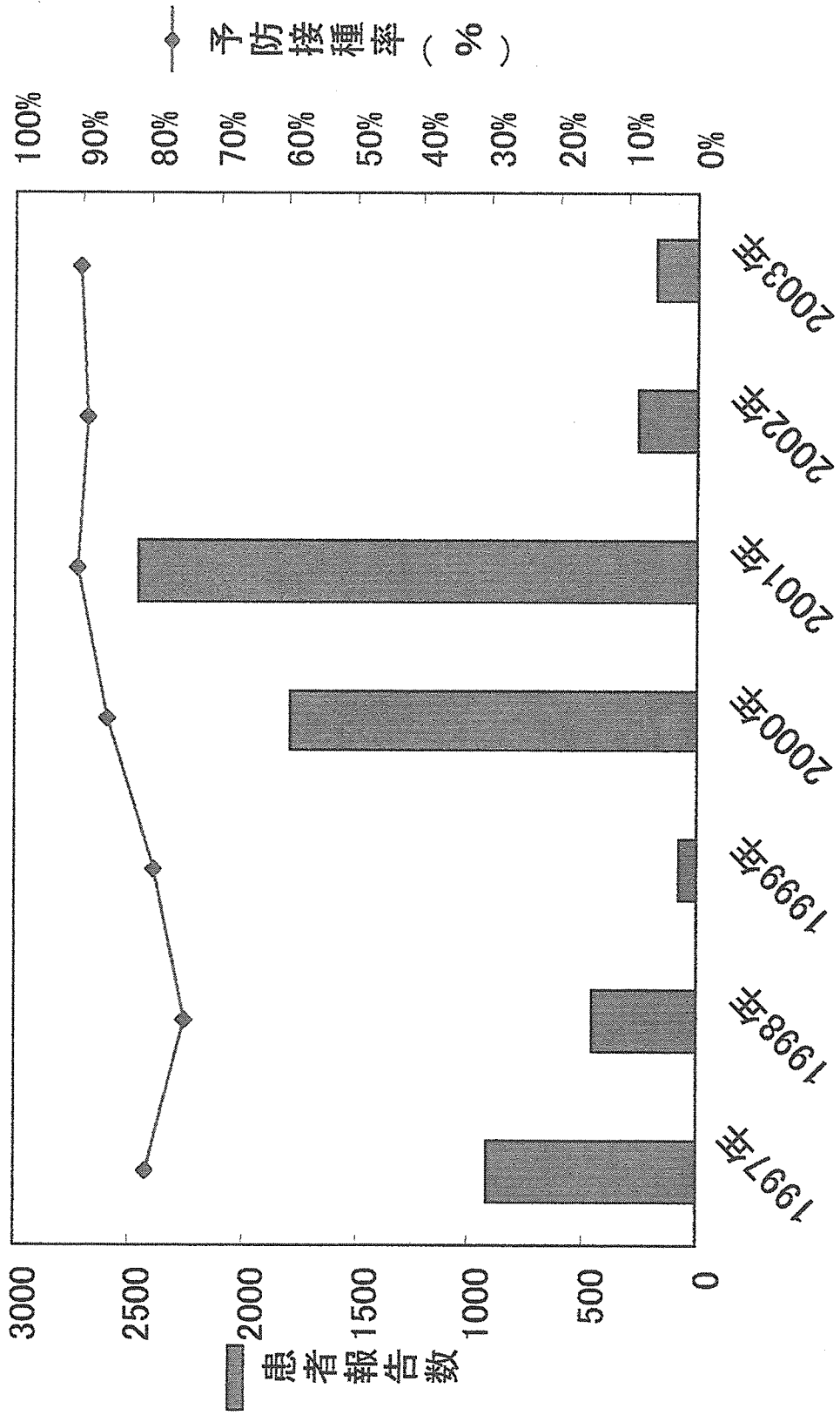
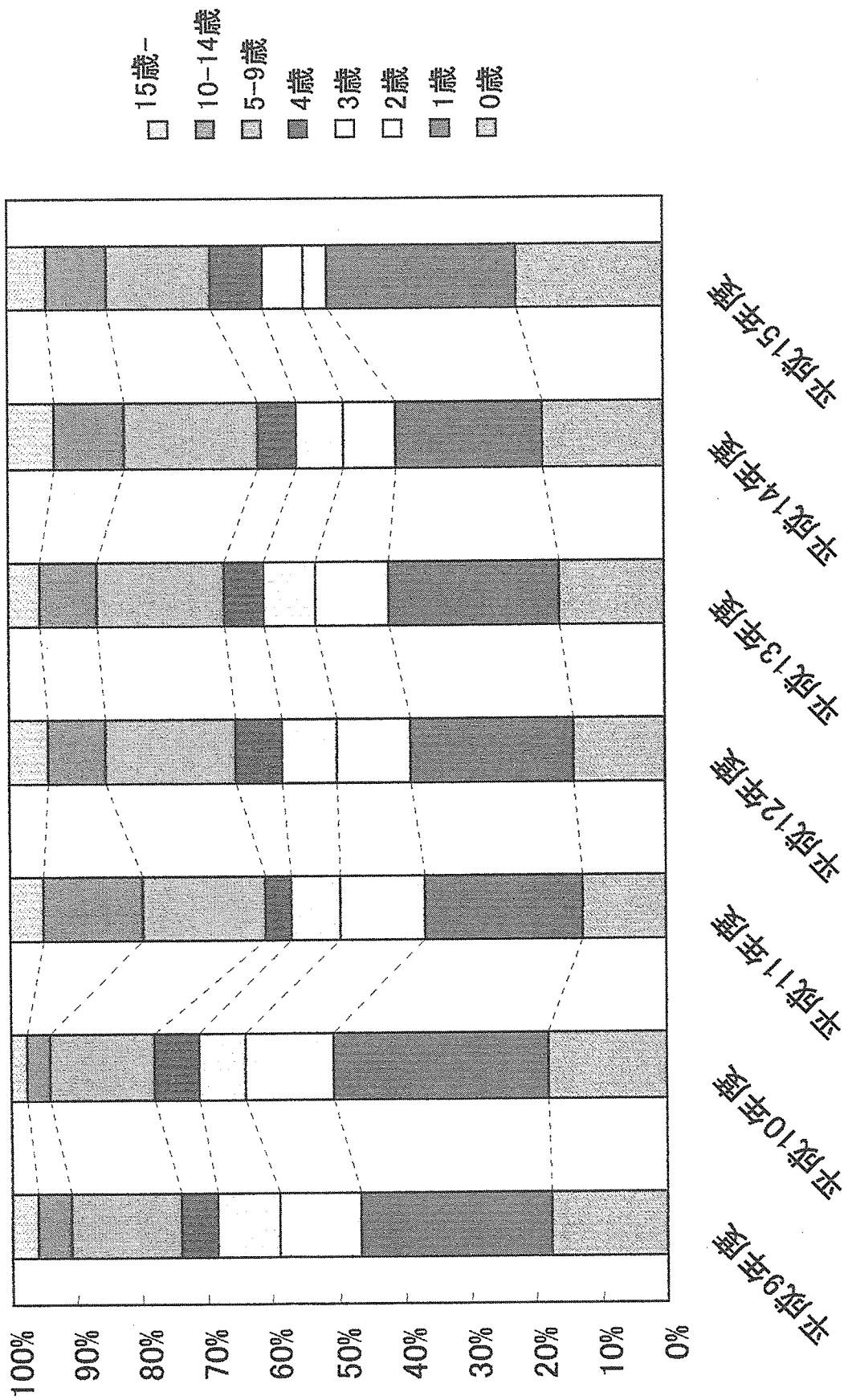


図2. 年齢階級別にみた麻しん患者構成割合の推移(福岡県)



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

麻疹発症を予防する抗体レベルおよび抗体のブースター効果を認める

抗体レベルの検討

研究協力者 庵原俊昭、中野貴司（国立病院機構三重病院小児科）

二井立恵、伊佐地真知子（白子クリニック小児科）

落合 仁（落合小児科）、渡辺正博（すずか子どもクリニック）

研究要旨 麻疹の発症予防抗体価については諸外国から国際単位表示で報告されている。しかし、本邦では麻疹抗体価が国際単位で表示されていないため、本邦で行なわれている麻疹抗体測定方法による抗体価の発症予防閾値、およびブースターがかかる閾値については不明な部分が残されている。麻疹抗体価が国際単位で表示されているスルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の麻疹マイクロ中和(mNT)抗体価の測定結果から、mNT 抗体価²は 10,000mIU に相当すると推定された。成人の自然ブースターの検討および成人への麻疹ワクチン接種前後の抗体価の検討から、ブースターがかかる mNT 抗体価の閾値は 2⁴（約 625mIU）以下であり、この値は国際単位表示で報告されているブースターがかかるレベル 800mIU 以下とほぼ一致していた。また、発症予防閾値とされる 120mIU は mNT 法では 2^{1.6} に相当し、mNT 法による発症予防閾値は 2² と推定された。更に、麻疹ワクチン接種後の平均抗体価、麻疹ワクチン後の抗体の半減期および今回検討されたブースターがかかる抗体レベルなどから算出される 2 回目の麻疹ワクチン接種時期は、初回接種後 5~6 年後と推定された。なお、1 歳時に麻疹ワクチンと風疹ワクチンの接種を受けた就学 1 年前の子ども 150 人に MR ワクチンを接種したが、今までのところ重篤な副作用を認めていない。

A.研究目的

麻疹ワクチン接種により獲得した麻疹抗体は、麻疹流行による麻疹ウイルスの曝露がなければ時間とともに減衰し、その抗体価の半減期は約 30 ヶ月である。また、ワクチン接種後の時間の経過とともに抗体価が低下すると、麻疹流行時に抗体のブースター効果が認められることや、一部の例では軽症ながらも発症する（二次性ワクチン不全、SVF）ことが知られている。麻疹流行時の経験から、麻疹抗体のブースター効果を認める流行前麻疹抗体価 (preexisting measles antibody titers) は 800mIU であり、麻疹発症を予防する流行前麻疹抗体価は

120mIU である。

報告されている麻疹抗体価は、WHO スタンダード血清を用いた国際単位の表示方法である。しかし、本邦においては麻疹抗体価の表示に国際単位を用いておらず、本邦で用いられている抗体測定方法（マイクロ中和(mNT)法、赤血球凝集抑制(HI)法、酵素抗体(EIA)法、粒子凝集(PA)法など）により得られた抗体価が、国際単位のどのくらいのレベルに相当するかについては十分に検討されていない。

今回、麻疹抗体価が国際単位で表示されている静注用γグロブリン製剤（スルフォ化 IVIG、帝人）投与後の麻疹抗体価を mNT

法で測定し、理論上推定される mNT 抗体価の国際単位換算を試みた。また、得られた結果から、麻疹抗体のブースターがかかる抗体レベルと、発症を予防できる抗体レベルを mNT 法による抗体価で表示する試みを行った。さらに理論上得られた結果が、実際の臨床で得られた結果と一致するかについても検討を行った。

B. 研究方法

(1) スルフォ化 IVIG の麻疹抗体価

スルフォ化 IVIG の麻疹抗体価は、販売メーカー（帝人）に依頼しロット毎の抗体価を入手した。

(2) スルフォ化 IVIG 投与後の麻疹中和抗体価の測定

スルフォ化 IVIG2000mg/kg の治療を受けた川崎病患儿から、投与 24~48 時間以内に血清を採取した。麻疹 mNT 抗体の測定は、細胞には B95a 細胞を、チャレンジウイルスとして米川株(遺伝子型 D5)を用い、マイクロプレートを用いて測定した。

(3) 麻疹流行の曝露を受けた成人における麻疹抗体価の測定

麻疹流行を受ける前に麻疹抗体を測定していた成人 3 人を対象に、麻疹流行後に血清を採取し、麻疹 mNT 抗体価を測定した。

(4) 成人に対する麻疹ワクチン接種による安全性・有効性の検討

麻疹流行時に接種を希望した成人 6 人に麻疹ワクチン(阪大微研 CAM)を接種し、接種後の臨床経過を観察するとともに、接種前後の麻疹抗体価を mNT 法で測定した。

C. 研究結果

(1) スルフォ化 IVIG の麻疹抗体価

国内献血から製造されたスルフォ化 IVIG20 ロットに含まれる麻疹抗体価は、 31.3 ± 5.6 IU/150mg であった。

(2) スルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の推定麻疹抗体価

以下の条件を用いてスルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の推定麻疹抗体価(国際表示)を算出した。

- ・ 血中 γ グロブリン量 = $1.0 \sim 1.5$ g/dl
= $10 \sim 15$ mg/ml
- ・ 循環血漿量 = 40 ml/kg
- ・ 体重 1kg あたりの γ グロブリン濃度 = $400 \sim 600$ mg/kg (500 mg/kg)
- ・ 投与 γ グロブリン量 = 2000 mg/kg
- ・ 血中 γ グロブリン : 投与 γ グロブリン = $500 : 2000 = 1 : 4$
- ・ γ グロブリン 2000 mg/kg 投与後の血清抗体価 = γ グロブリン中の抗体価 $\times 4/5$

以上の結果から、投与された IVIG2000mg/kg に含まれる γ グロブリン量は、循環血液中の γ グロブリン濃度の 4 倍量であり、IVIG を投与された子どもの抗体価が低値であれば、投与された IVIG の抗体価が、投与後の子どもの血中抗体価にほぼ一致すると推定された。

(3) スルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の推定麻疹抗体価

上記の結果を基に、以下の条件で麻疹抗体価を算出した。即ち、

$$\begin{aligned} & \text{推定される IVIG 投与後の麻疹抗体価} \\ & = \gamma \text{ グロブリン中の抗体価} \times \text{投与量} \div \text{循環血漿量} \\ & = 31 \text{ IU}/150 \text{ mg} \times 2000 \text{ mg}/\text{kg} \div 40 \text{ ml}/\text{kg} \\ & \approx 10 \text{ IU}/\text{ml} \quad (10,000 \text{ mIU}) \end{aligned}$$

以上の結果から、スルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の麻疹抗体価は、10,000 mIU と推定された。

(4) スルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の麻疹 mNT 抗体価

測定した 16 人の平均麻疹 mNT 抗体価は、 $2.8.13 \pm 0.34$ であり、mNT 抗体価 2^8 (256 倍) が 10,000 mIU に相当すると推定された(16

例中 14 例の mNT 抗体価は 2^8 。この結果をもとに算出すると、800mIU は mNT 法では $2^{4.4}$ に相当し、120mIU は $2^{1.6}$ に相当した。

即ち、麻疹抗体を mNT 法で測定した場合、自然感染の曝露により免疫にブースターがかかるレベルは、mNT 抗体価 2^4 以下であり、また、発症が予防されるレベルは mNT 抗体価 2^2 以上であると推定された。

(5) 麻疹流行の曝露を受けた成人における麻疹抗体価の測定 (表 1)

今回検討した 3 例とも麻疹の発症を認めなかったが、流行前の mNT 抗体価が 2^4 であった 2 例ではブースター効果が認められ、一方、 2^6 の 1 例では、抗体価のブースター効果は認められなかった。

(6) 成人に対する麻疹ワクチン接種による安全性・有効性の検討 (表 2)

ワクチン接種前の mNT 抗体価が 2^3 の 1 例では、ワクチン接種によるブースター効果を認めたが、 2^6 以上の 5 例では、1 例もブースター効果を認めなかった。なお、6 例全員、ワクチン接種による副反応を認めなかった。

(7) 麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種児への MR ワクチン接種

1 歳時に麻疹ワクチンと風疹ワクチン(多くは麻疹ワクチン接種 4 週後に接種)の接種を受けた 150 人を登録し、MR ワクチン(阪大微研)を接種した。現在安全性および有効性のデータの解析中であるが、今までのところ重篤な副反応を認めていない。

D. 考察

医学における各種検査結果の表示方法は、国際的に統一される方向に進んでおり、多くの生化学検査の検査値は国際単位で表示されるようになってきている。WHO はウイルス抗体の表示も国際単位により表示するこ

とを進めており、現在までのところウイルス抗体検査のうち国際単位で表示されているのは、麻疹抗体価と風疹抗体価の 2 種類である。

一方、本邦では麻疹抗体価の国際単位表示は導入されておらず、測定方法により異なった抗体表示が行われている。このため、測定された抗体価が、他の測定方法で測定された抗体価と比較することが困難となっている。また、今まで報告されている麻疹発症予防レベルの抗体価やブースターがかかる抗体価レベルは、国際単位で報告されており、本邦の測定方法により表示される抗体価が、発症防御力があるのか、発症しないがブースターがかかるレベルにあるのか、またはブースターもかからない高いレベルにあるのかの判定は困難であった。

今回、麻疹抗体価が国際単位で表示されている IVIG を川崎病の治療に用いる機会があり、川崎病における IVIG 投与後の生ワクチン接種時期を明らかにする研究の一環として、IVIG 投与後の麻疹 mNT 抗体価を測定した。

今回の検討では、本邦で使用されている国内献血スルフォ化 IVIG の麻疹抗体価は、ロット間の差が少なく 31IU/150mg であった。この IVIG を添付文書のとおり溶解し、2000mg/kg 投与すると、循環血漿で希釈され、最終的に推定される麻疹抗体価は 10IU (10,000mIU) となった。

IVIG2000mg/kg 投与し、川崎病への効果が有効であった 16 例中 14 例の、IVIG 投与後の麻疹 mNT 抗体価は 2^8 であり、 2^8 が国際単位 10,000mIU に相当すると推定された。またこの結果から、800mIU は mNT 法では $2^{4.4}$ に相当し、120mIU は $2^{1.6}$ に相当すると算出された。

実際、成人例ではあるが、麻疹流行による自然ブースターを認めたのは、流行前の

mNT 抗体価が 2^4 以下の2例であり、 2^6 の1例はブースター効果を認めなかった。また、麻疹ワクチンの接種によりブースター効果を認めたのは、mNT 抗体価が 2^3 の1例のみであり、mNT 抗体価が 2^6 以上の5例では、1例もブースター効果を認めなかった。

以上の結果は、推定上求められた麻疹のブースターがかかるレベルの麻疹 mNT 抗体価の値と、臨床上のブースターがかかるレベルとが一致することを示している。また、スルフォ化 IVIG に含まれる麻疹抗体価から算出された、麻疹mNT 抗体価 2^8 は約 10,000mIU に相当するという推定を支持する結果と思われた。

昨年の研究で示したように、接種後の抗体価の動態から推定される本邦の麻疹ワクチン接種後の平均 mNT 抗体価は $2^{6.4}$ であり、また抗体価の半減期は30.8ヶ月であった。この値を用いてブースターがかかるレベル($2^{4.4}$)までの期間を推定すると、61.6ヶ月(約5年)となり、1歳になってすぐに麻疹ワクチンを接種すると、接種5年後の6歳になって2回目の麻疹ワクチンを接種すると、平均抗体価以下のレベルの抗体保有者では、効果的なブースター効果が得られると推測された。

最後に、現在1歳時に麻疹ワクチンと風疹ワクチンの接種を受けた就学前の子どもを対象に、MR ワクチン接種を行なっているが、重大な副作用は認めておらず、安全性には大きな問題はないと推測している。なお、一部の症例では麻疹抗体価の測定を開始しており、有効性についての結果が次年度中に報告できるよう計画している。なお、昨年報告した麻疹自然流行時における効果的なブースターを認めた時期は、麻疹ワクチン接種後6.5年後(78ヶ月)であった。

E.結論

本邦では麻疹抗体の表示については国際単位を導入しておらず、麻疹抗体測定方法による発症予防閾値、ブースターがかかる閾値については不明であった。今回の検討では、mNT 法で麻疹抗体を測定すると、ブースターがかかる閾値は 2^4 (約625mIU)以下であり、この値は国際単位で表示されて報告されているブースターがかかるレベル800mIU とほぼ一致していた。また、発症予防閾値とされる120mIU は mNT 法では $2^{1.6}$ に相当し、mNT 法による発症予防閾値の抗体価は 2^2 であると推定された。

なお、昨年報告した麻疹ワクチン後の抗体価の減衰と自然ブースターに係る検討結果を加味して考えると、平均抗体価の子どもに麻疹ワクチンを接種することにより抗体価のブースターがかかる時期は、初回接種5~6年後と推定された。

F.研究発表

1. 論文発表

庵原俊昭：ウイルス感染症の診断. 小児科診療 68:1992,2005

庵原俊昭：ウイルス感染と感染制御. 感染制御 1:331-3366,2005

2. 学会発表

庵原俊昭、他：職員採用時の麻疹・風疹・ムンプス・水痘抗体価9年間の比較検討. 第79回日本感染症学会 2005.4.14-15

庵原俊昭、他：移行抗体レベルからみた麻疹・ムンプス・風疹・水痘各種生ワクチン接種時期の検討. 第9回日本ワクチン学会 2005.10.15-16

H.知的財産権の出願・登録状況

特記することなし

(表1)麻疹患者曝露によるブースター効果

曝露状況	症例	年齢・性	中和抗体価(2 ⁿ 米川株)	
			前	後
あり	1	21F	4	7
	2	22F	4	9
	3	21F	6	6

(表2)麻疹ワクチンによるブースター効果

症例	年齢・性	中和抗体価(2 ⁿ 米川株)	
		前	後
1	26F	3	7
2	26F	6	7
3	33F	6	7
4	31F	7	7
5	31F	8	8
6	42M	8	8