

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、 $31.3 \pm 5.6$  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。

$$\begin{aligned} \cdot \text{血中 } \gamma \text{ グロブリン量} &= 1.0 \sim 1.5 \text{ g/dl} \\ &= 10 \sim 15 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

$$\cdot \text{循環血漿量} = 40 \text{ ml/kg}$$

$$\cdot \text{体重 } 1 \text{ kg あたりの } \gamma \text{ グロブリン濃度} \\ = 400 \sim 600 \text{ mg/kg (500 mg/kg)}$$

$$\cdot \text{投与 } \gamma \text{ グロブリン量} = 2000 \text{ mg/kg}$$

$$\cdot \text{血中 } \gamma \text{ グロブリン} : \text{投与 } \gamma \text{ グロブリン} \\ = 500 : 2000 = 1 : 4$$

$$\cdot \gamma \text{ グロブリン } 2000 \text{ mg/kg 投与後の血清抗体価} = \gamma \text{ グロブリン中の抗体価} \times 4/5$$

以上の結果から、投与された IVIG2000mg/kg に含まれる  $\gamma$  グロブリン量は、循環血液中の  $\gamma$  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、

$$\begin{aligned} \text{推定される IVIG 投与後の麻疹抗体価} \\ = \gamma \text{ グロブリン中の抗体価} \times \text{投与量} \div \text{循環血漿量} \end{aligned}$$

$$= 31 \text{ IU/150mg} \times 2000 \text{ mg/kg} \div 40 \text{ ml/kg} \\ \doteq 10 \text{ IU/ml (10,000 mIU)}$$

以上の結果から、スルフォ化 IVIG2000mg/kg 投与後の麻疹抗体価は、10,000mIU 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、 $28.13 \pm 0.34$  であり、mNT 抗体価  $2^8$  (256 倍) が 10,000mIU 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 <sup>n</sup> 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 <sup>n</sup> 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

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba A, Ahmed N, Campagnoli RH, van der Avoort H, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, Pallansch M, Kew O. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol.* 77(15):8366-77, 2003
2. Shimizu H, Yoshida H, Utama A, Nakayama T, Saito T, Watanabe K, Iizuka S, Noda S, Yoneyama T, Miyamura T. Surveillance of Poliovirus-Isolates in Japan, 2002. *Jpn. J. Infect. Dis.* 56(5-6): 218-219, 2003
3. 高山直秀  
当院における 22 年間の麻疹入院患者年齢分布の変遷  
*感染症学雑誌* 77(7) : 488-492, 2003
4. 高山直秀、菅沼明彦  
成人麻疹入院患者の臨床的検討 小児麻疹入院患者と比較して  
*感染症学雑誌* 77(10) : 815-821, 2003
5. 崎山弘、梅本哲、高山直秀  
全国調査によって求めたわが国の麻疹ワクチン累積接種率  
*日本医事新報* 4150 : 26-29, 2003
6. 寺田喜平、新妻隆広、荻田聡子、片岡直樹  
約 20 年間における地域の麻疹流行動向及びワクチン接種状況と今後の麻疹制圧対策  
*感染症学雑誌* 76(3) : 180-184, 2002
7. 寺田喜平  
我が国における麻疹対策 麻疹接種率向上のための試み  
*臨床とウイルス* 31(1):37-42, 2003 (解説)
8. 中村礼子、谷村睦美、中村辰美、川島ひろ子 忍び寄る麻疹ブレイク  
保健所における成人麻疹集団発生の経験  
*公衆衛生* 67(12) : 955-959, 2003
9. Huang QS, Greening G, Baker MG, Grimwood K, Hewitt J, Hulston D, van Duin L, Fitzsimons A, Garrett N, Graham D, Lennon D, Shimizu H, Miyamura T, Pallansch MA. Persistence of oral polio vaccine virus after its removal from the immunisation schedule in New Zealand. *Lancet* 366(9483):394-396, 2005

10. Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzuki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T.  
Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys.  
*J Gen Virol.* 86(Pt 5):1391-401, 2005
11. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, Utama A, Tano Y, Arita M, Yoshida H, Yoneyama T, Bebegas A, Roesel S, Pallansch M, Kew O, Miyamura T.  
Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001.  
*J Virol.* 78(24):13512-21, 2004
12. 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(Pt 7):1933-44, 2004
13. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA.  
Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge.  
*Bull World Health Organ.* 82(1):16-23, 2004
14. 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.* 56(4):181-183, 2003
15. Pelletier I, Ouzilou L, Arita M, Nomoto A, Colbere-Grappin F.  
Characterization of the poliovirus 147S particle: new insights into poliovirus uncoating.  
*Virology.* 305(1):55-65, 2003
16. 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* 79(1):7-12, 2005
17. 高山直秀、松永貞一、三輪操子、崎山弘  
受診者における麻疹ワクチン累積接種率調査の有用性  
*日本小児科学会雑誌* 108(12):1458-60, 2004
18. 高山直秀、崎山弘  
各市区町村における麻疹ワクチン累積接種率調査結果  
*小児科臨床* 58(2):215-220, 2005

19. Arita N, Zhu SL, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Shimizu H.  
A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region.  
J Virol. 79(20):12650-7, 2005
20. Yang CF, Chen HY, Jorba J, Sun HC, Yang SJ, Lee HC, Huang YC, Lin TY, Chen PJ, Shimizu H, Nishimura Y, Utama A, Pallansch M, Miyamura T, Kew O, Yang JY.  
Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient.  
J Virol. 79(20):12623-34, 2005
21. 清水博之、吉田弘、宮村達男  
野生株ポリオウイルスの実験室封じ込めに関する WHO 世界的行動計画 (第 2 版)  
ウイルス 55(1):161-178, 2005
22. 清水博之、武田直和、宮村達男  
新しいワクチンの動向 不活化ポリオワクチン  
総合臨床 53(6):1860-85, 2004 (解説)
23. 岩井雅恵、松浦久美子、長谷川澄代、小原真弓、堀元栄詞、永井美之、田中有易知、吉田弘、清水博之  
ポリオ流行予測調査感染源調査においてワクチン由来ポリオウイルスが検出された一例について  
富山県衛生研究所年報 28:80-84, 2005
24. 清水博之、武田直和、宮村達男  
定期接種対象疾患 ポリオワクチン  
臨床と微生物 32(5):441-444, 2005 (解説)
25. 加藤達夫  
マウスに用いた沈降精製 DPT ワクチンの局部反応に関する研究—病理組織の経時的変化  
厚生労働省科学研究医薬品医療機器等レギュラリーサイエンス総合研究事業 76, 2005.3