

ワクチンの安全性と有効性に
関する臨床医学的研究

分担研究者

神 谷 齊

ワクチンの安全生と有効性に関する臨床医学的研究 (分担研究報告書)

分担研究者 神谷 齊 (国立病院機構三重病院)
研究協力者 前川 喜平 (神奈川県立保健福祉大学)
粟屋 豊 (聖母会聖母病院)
岡田 賢司 (国立病院機構福岡病院)

研究要旨

本年の研究は分担及び共同研究者が中心に研究した移行抗体レベルから見た麻疹、風疹、水痘、おたふくかぜワクチンの接種時期、百日せきワクチンの長期効果に関する検討、神経系ハイリスク者すなわち重症心身障害児(者)や痙攣性疾患に対するワクチン接種に関する検討を中心として水痘ワクチンの有効性と副反応、その他のワクチン接種後の副反応の考え方、日本脳炎ワクチンの国による積極的勧奨中止に関わる問題の基となった副反応症例の報告、インフルエンザワクチンの効果やアレルギー反応に関する問題等につき報告と討論を行った。これらの報告は今後のワクチン政策の策定と運用上参考になるものと確信する。

A. 研究目的

ワクチンの接種率の向上が進むにつれて、その効果に関する意識も向上してきている。ワクチン接種をすればどの程度の抗体価の上昇が得られそれがいつまで続くかも重要な検討事項となってきている。特にワクチン接種が進み自然感染が減少してくると接種後の追加免疫がかかりにくくなっていくので、小児期1回の接種では一生涯の長期免疫が得られない可能性も出てきており、その点についてもワクチンの信頼を維持する上で検討せねばならない。又麻疹、インフルエンザ等種々のワクチン接種後の副反応(健康被害)は絶えず監視してゆかなければならない問題である。肺炎球菌感染やヘモフィルスインフルエンザ菌による疾患の予防も耐性菌の増加してきた現在要求されている。しかし導入には使用している米国産牛血清の使用によるBSEの感染可能性の問題等新しい問題が出現しており、これらの解決に向けて班員による臨床データは大変貴重である。又DPTのように安定して接種しているワクチンでも長期間の持続効果に疑問も出てきており、その対策の検討もする必要がある。

その他けいれん等の合併が多い重症心身障害児(者)の感染予防に対するワクチンの使用方法、使用量等についても専門的検討が進められており、その成果が期待される。以上のような多岐にわたる問題ふまえて、この分担研究グループでは多面的に研究してゆくことを目的とした。

B. 研究方法

研究の骨子となる部分については主として分担研究者及びその研究協力者で行ったが、この研究班の運営方法として全国の予防接種に関心を持つ多くの臨床医にも事前に依頼し年度末にその研究成果の提出をいただいている。従って各研究者による研究方法は統一されていないが、それぞれ独自の方法で研究し年度末に実施される研究班会議において全員が報告し討議を行った。本報告はそのまとめである。

倫理面の配慮：本研究はアンケート調査、個別の症例研究等が含まれるが、報告に際しては個人が特定されないような配慮してある。又調査等に際しては個人からのデータをまとめて報告する場合は事前に承諾を得ており問題となる事はない。

C. 研究成果

1. 予防接種を必要とする抗体価の検討

ウイルス検査で用いられる IgG(EIA),HI,NT,CF 等の方法があるが、それぞれの測定法に特徴がある。例えばCF抗体価は早期に消失するので長期間保持している抗体を測定するには使用できない。それぞれの抗体価がどれだけあれば将来起こりうるウイルス感染を防ぎうるかどうかを予測する事は困難である。しかしワクチン接種の目安となる抗体価の測定は必要である。IgG(EIA)は感度が高く安定した結果が得られることから、目安となる値が見いだせればワクチン接種のために有用な検査になると思われることが報告された。

移行抗体レベルから見た麻疹、風疹、ムンプス、水痘 の接種時期の検討がされた。詳細は本文を参照していただきたいが、移行抗体レベルから推測すると、麻疹、風疹、ムンプス、水痘の各生ワクチンは、生後12ヶ月以降に接種すると、多くの小児に効果的な免疫誘導が期待できると報告された。

2. DPTワクチンの問題点

我が国の百日せき患者はDPTワクチンの接種によって総数では著名に減少しているが、少ないながらも2～5年の周期が見られ、さらにその罹患数は10歳以下の小児の比率が一番大きい。しかし1980年頃から年間患者数が我が国でも、米国でも微増しておりしかもその中心は青年・成人の罹患数の増加である。百日せきワクチンは今まで学童以後の年齢での追加接種は世界的になかったが、最近の現象から米国では11～12歳児を対象にTdからTDaPワクチン接種に変更した。我が国ではまだこの必要性の議論は少ないが、今後の感染傾向をよく見て、Ⅱ期として接種しているDTの代わりにDTaPを接種した報告もあり、接種の必要性について慎重に検討が必要という報告があった。

又本ワクチンは局所反応が見られるが、その臨床反応の評価モデル(動物)が報告された。マウス、ウサギを使用した報告で組織所見では国産DTaPワクチンと外国産DTa

Pワクチンとの間で、組織所見において明らかな差があることが報告された。今後発売が予定されているDPT+IPVの副反応の状況を現行ワクチンまたは外国の4種混合ワクチンを比較評価するうえにおいて *in vitro* で評価出来る手法として注目された。

上記とは別であるが、海外渡航者等にDTワクチンを接種する際の接種量の検討がなされた。ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドの含有量から計算するとDPTに近くなるのはDT0.25mLが相当するため0.1mLではなく0.25mLで接種した。その結果局所反応はDPT程度で強くなく計算上この方が理論的と判断したという報告があった。

3. 水痘ワクチンの検討

水痘ワクチンは日本で発売後20年が経過しその効果についても評価されてきているがまだ任意接種扱いである。そのためワクチン接種率は30%に至らず水痘の流行疫学に変化はない。松本市の幼稚園での流行実態報告があったが、それによると水痘は感染すると顕性罹患率が高いことを証明している。この調査では接種後の罹患率は20～28%であったがその罹患者では94.7%が軽症であったとしている。集団感染予防の場合にはこのような事実を話し接種するようにすすめることが必要のようである。ELISA法での抗体価測定ではSVFの場合は抗体上昇が顕著であったが、その他にもPVF例も見られたと報告されている。しかし自然感染によって追加免疫はかかるので接種しておく意義はあるとまとめられている。

水痘入院例及び重症水痘例の報告があった。成人の入院が目立つということであった。又CGDに合併した内臓播種性感染症、皮膚に水痘を伴う消化管穿孔を起こした症例の報告があった。そのほかにも水痘帯状疱疹ウイルス感染治癒後に合併した神経線維腫症の大脳血管炎が報告された。神経線維腫症1型(NF1)の水痘感染例はNF1症例に対する水痘ワクチン接種の重要性を示唆するものとの指摘があった。もう1例めずらしい症例として皮疹が非定形的な経過を示す *chronic verrucous varicella zoster virus skinresions* の1例が報告された。これらの症例は水痘ワクチン接種のあり方に参考となるものである。

4. ワクチン接種後の副反応調査

100%有効で安全なワクチンは異なった個体に接種する以上ありえないということとは理解されているが、因果関係のはっきりしない重篤な副反応がマスコミにあたかも真実のように取り上げられて誤解の根源になっている場合もあり、接種率はなかなか上がらない。ワクチンの真の実態は数百万例に使用されて初めて評価しうるものと思われるので、慎重さが必要である。この報告は1製造会社によって製造されたワクチンの経過報告であるが、ワクチン後の副反応のように見えても詳細に検討すると自然感染の紛れ込みもたくさんあることがこの研究で報告されている。

本年はBCG接種後の副反応がたくさん報告された。最初は接種時の事故例で被接種児を抱いて抑制していた人の指にBCG液を調整したときに使用した注射針が刺さった例であった。被接種児は怖さのあまり突然暴れ出すこともあるので、十分注意すべき教訓として大切な症例であった。次は左脛骨に発症したBCG骨髓炎であるがその原因としてインターフェロン γ Rの遺伝子解析でアミノ酸置換が発見されており、これが炎症拡大の原因でありそうなためさらに検討中ということであった。このほかにもIFN γ /IL-12経路障害による免疫不全32例の報告があった。これらは接種液の問題でなく個体の問題であり今後のさらなる検討特に事前発見への道が検討される必要がある。次に接種局所副反応の2乳児例の報告があった。極小未熟児や超未熟児の場合には3~6ヶ月の間の接種では皮膚が弱く局所反応が強くなる可能性を指摘し、12ヶ月までの接種期間延長の必要性を指摘したものである。そのほかBCG直接接種の開始によるコッホ現象の評価と取り扱いにつて、特に接種後に出現する発赤程度の反応の取り扱いにつての意見が寄せられた。臨床的治験を重ねて来年度も報告をお願いしたい。

5. 日本脳炎ワクチン問題

今回日本脳炎ワクチンが国による積極的勧奨中止の原因になったADEMの症例が報告された。問題になったワクチンは武田薬品工業 Lot NoP025Aであった。このLotは出荷本数42,130中全身蕁麻疹1例のみでADEMの報告はないとのことである。本症例は15歳女性で原因となる感染症及び使用薬剤との関係を積極的に示唆する所見は認められないとの事であった。本症例はワクチン接種後約11日後の発症で期間的矛盾はないとのことであった。第三期接種以後の発症例が比較的多いことや、接種率も50%程度ということで中止になったのはやむをえないであろうが、1期、2期とも勧奨を止めてしまったことは心配である。細胞培養ワクチンは今後早くても2年かかりそうであるので、特に感染例の調査はしっかりやる必要がある。特に無菌性髄膜炎が注目される。

6. インフルエンザワクチン関連

1) 卵アレルギー児へのインフルエンザワクチン接種

CAP-RASTが陽性で、IgE値で卵アレルギーと確定した18症例の内プリックテストで卵白陽性でもワクチン原液に対する反応が陰性であればワクチンを安全に接種できるという報告があった。

2) インフルエンザの発熱とワクチンの関係

2002/3~2004/5シーズンの期間でのワクチンの影響について調査した成績の報告があった。最高体温についてはA型・B型ともワクチン接種の有無で差はなかった。タミフル投与後の平熱化期間においてもワクチンの有無によって差はなかったということであった。

7. その他

1) コンジュゲイトワクチンによる細菌感染予防

薬剤耐性菌による感染症は治療に難渋する。小児においてはH i bと肺炎球菌は相当の頻度で原因菌であり経験例から見ても耐性菌の増加は著しく、ワクチンの早期導入が必要になってきている事が強調された。

2) そのほか単独でポリオワクチン接種後の副反応、タミフル服用前に異常行動を呈した症例呈示、大学病院における基礎疾患のある症例への定期予防接種の実施の報告、サイトメガロウイルスワクチンが開発されたときのためのワクチンプログラムの策定の為の基礎研究にろ紙を用いたスクリーニングの試み等についての報告があった。詳しくは本文を参照していただきたい。

8. 神経系のハイリスク児・者（てんかん、重症心身障害児・者）への接種について

てんかんグループでは

1) 我々の班で作成した「てんかんをもつ小児への予防接種基準案」（「予防接種ガイドライン」にも採用されている）が難治てんかん患者にも適切なものか、多施設共同前方視的アンケート調査を昨年引き続き行った。「難治てんかん患者でも、その発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期にすべての予防接種をして差し支えない。」という基準は妥当と判断された。この「適切な時期」についても専門家の意見をとりまとめた。

てんかんと診断確定に至らぬまま麻疹ワクチン接種時期を迎える乳児期無熱性けいれん既往児がかなりいるが、このような例にも麻疹ワクチンによる発作の誘発や明らかな脳波への影響は認められず、安全に施行しえた。

2) 免疫抑制剤（ACTH）使用中のワクチン接種基準作成の一環として、乳幼児期の難治てんかんの筆頭のウエスト症候群に頻用される ACTH 療法で、昨年に続き免疫能の前方視的検討をした。ACTH 少量投与でも CD4、CD4/8 の低下がみられた。ACTH 治療後、安全でかつ十分な抗体獲得の得られる接種時期につき、更に検討中である。

3) 高知県での大規模乳幼児健康診査時に、保護者のもつ予防接種の神経学的リスクに対する意識調査を実施した。けいれんがあれば接種は心配と感じる保護者が一部みられた一方、実際にけいれんの既往を持つ児の保護者は接種に肯定的な回答が多かった。しかしけいれん後に予防接種に関する医療者側の説明不足がみられ、保護者への情報提供がハイリスク児への予防接種の推進のために重要と思われた。

4) 我々が作成した「熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準」が小児神経学会の推薦をうけ、また予防接種ガイドラインに掲載されている。この基準の補足説明として具体的なQ&Aも作成し利用されているが、ジアゼパムの使用法などいくつかの点で加筆した改訂案を今回作成した。

重障児グループでは

1. 重障児・者施設におけるインフルエンザワクチン接種前後のてんかん発作および脳波変化について1施設で検討された。発作のごく軽度の増加と脳波上突発波頻度の増加がみられたが、一過性でかつ局在関連てんかんに多くみられた。

2. 重症心身障害児・者の免疫能の検討や、重症心身障害児施設での抗麻疹NT、HI、IgG-E I Aの同時比較調査が続行された。さらに重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン接種量の検討の結果、体重20kg未満0.3ml、20-30kg 0.4ml、30kg以上0.5mlが提案された。

3. 在宅の重症心身障害児の予防接種状況について、福岡市と北海道で検討された。共にわれわれの数年前の全国調査の接種率より高率であり、保護者への十分な説明により、重障児でも一般児の接種率まで引き上げる事は可能と思われた。

研究発表：

- 1) 雉本忠市：結核予防法改正後の小児結核への対処法、愛知県小児科医会会報、82：49-53、2005
- 2) 日比野聡、阿部祥英、北村耐、板橋稼頭央：小児におけるチメロサル無添加インフルエンザワクチンの安全性に関する検討、小児感染免疫、18(2)、印刷中、2006
- 3) 田辺卓也、粟谷豊、松石豊次郎 他：乳児重症ミオクロニーてんかん症例のワクチン接種状況調査、脳と発達、36：318-323、2004
- 4) 粟谷豊、山本克哉、他：ワクチン接種・熱性けいれん 1000例の前方視的研究と麻疹ワクチン前後脳波の検討、脳と発達、37：S188、2005
- 5) 栗原まな、他：重症心身障害児（者）における麻疹予防接種の検討、日本小児科学会誌、108：1372-1378、2004
- 6) 岡田賢司：DPTワクチン、我が国における現行ワクチンの今後の課題、臨床検査、48(4)、2004
- 7) 神谷 元、齋藤昭彦：アメリカが直面している新たなる問題点—増加する百日咳—、小児感染免疫、18(2)、印刷中、2006

その他、本年度の研究成果は来年度に発表予定

健常人における麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、水痘・帯状ヘルペスウイルスの検査方法別抗体分布および検査結果の比較（1993年、2005年調査結果から）

飯田 慶治、若林久美江、持田 嘉之、鳥海 一浩（株式会社エスアールエル感染免疫部）

【目的】

ウイルス抗体検査で一般的に用いられるIgG(EIA)、HI、NT、CFはそれぞれの特性上、早期に低下、消失する抗体や長期に渡り検出される抗体を検出するなど様々である。今回、弊社において1993年および2005年に測定した各ウイルス抗体分布の比較および2005年に実施した検査方法別の結果からワクチン接種の目安となる値の考察を目的とした。

【対象と方法】

1993年(対象年齢18~54歳、平均年齢32歳、男女50:50)および2005年(対象年齢23~53歳、平均年齢32歳、男女46:54)に弊社100名のボランティアを対象に採血した。

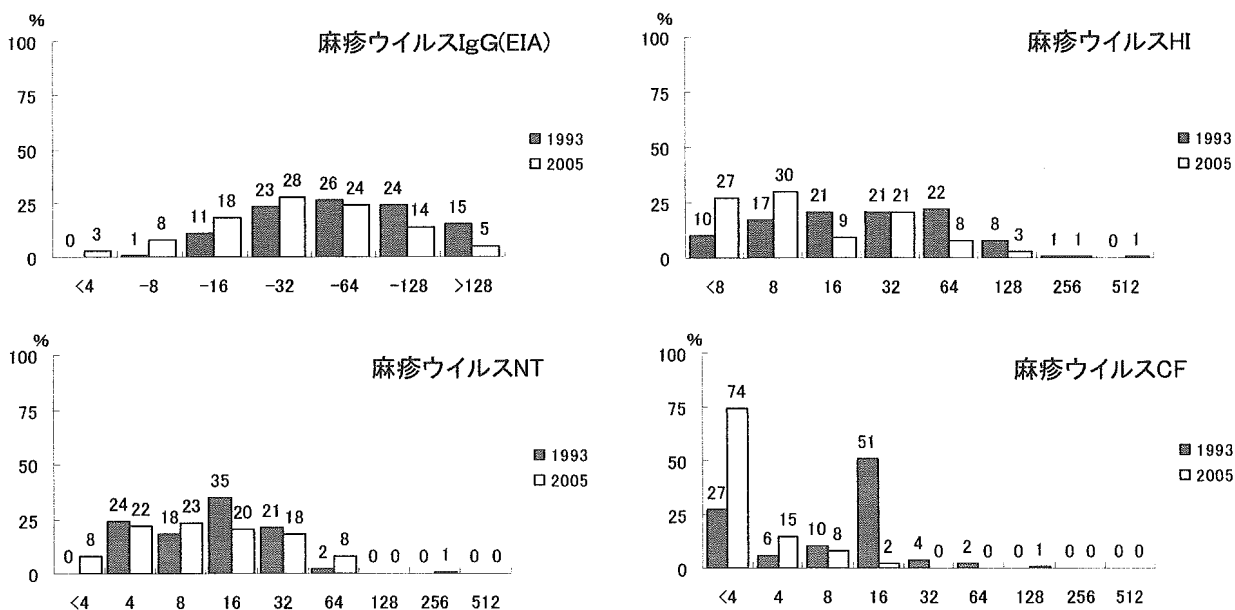
検査項目として麻疹ウイルスおよびムンプスウイルスについてはIgG(EIA)、HI、CF、NTを、風疹ウイルスについてはIgG(EIA)、HIを、水痘・帯状ヘルペスウイルスについてはIgG(EIA)、IAHA(2005年のみ実施)、CFを測定した。尚、ボランティアの各ウイルスに対するワクチン接種歴、罹患歴については不明である。

IgG(EIA)の測定にはデンカ生研社の各キットを用いた。得られた結果はEIA価。

【結果および考察】

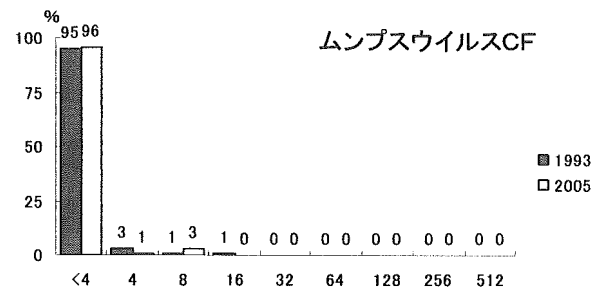
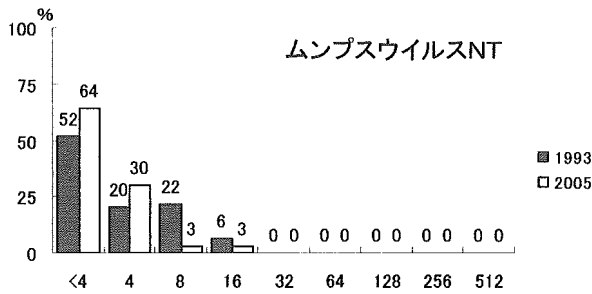
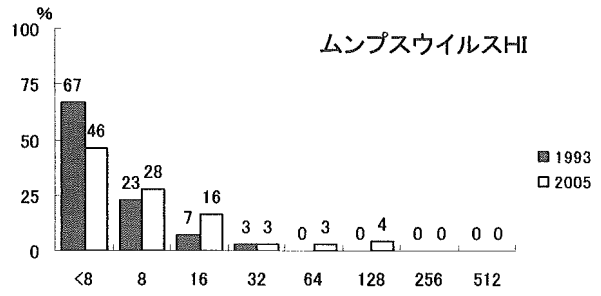
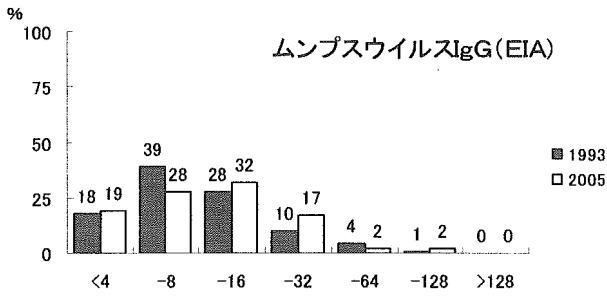
1) 1993年および2005年に実施した抗体分布

① 麻疹ウイルス



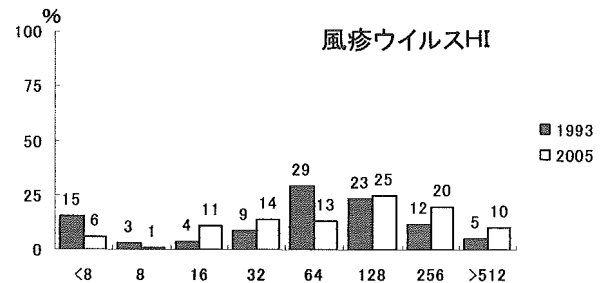
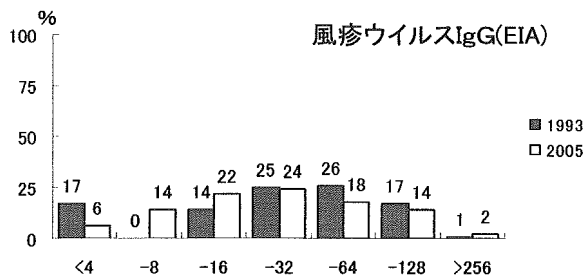
全測定法において2005年は1993年に比べ抗体分布が低値傾向を示した。これは1993年にくらべ2005年では母集団は異なるものの社内における麻疹の感受性者が増加傾向にあることを示唆している。また、CFの4倍未満の割合が1993年の27%に対し2005年では74%と大きな上昇が認められている。感染後に比較的短期間で抗体価の低下や、消失が見られるというCFの特徴からこの大きな上昇は長期間に渡り麻疹ウイルスの暴露が無かったことが要因かと思われた。

② ムンプスウイルス

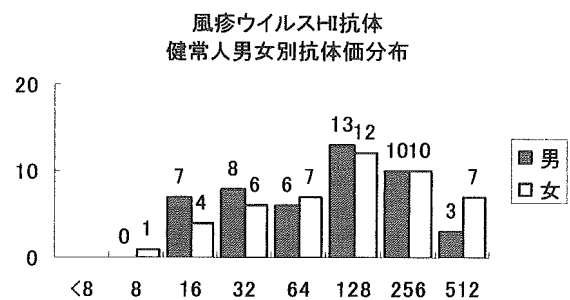
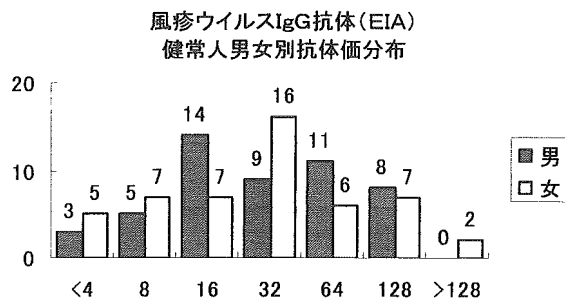


1993年、2005年に大きな変動は認められなかった。IgG(EIA)、HI、NT、CF間の乖離が目立った。特にCF4倍以上を示す者が1993年は5%、2005年は4%と少ない。これと比較しIgG(EIA)が4.0以上を示す者は1993、2005年ともに約80%以上と多い。この陽性者数の乖離は長期間に渡りムンプスウイルスの暴露がなかったことが要因と考えられた。

③ 風疹ウイルス

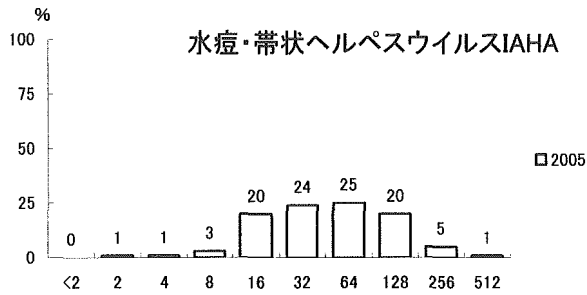
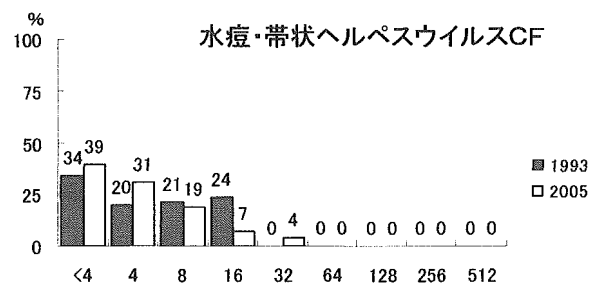
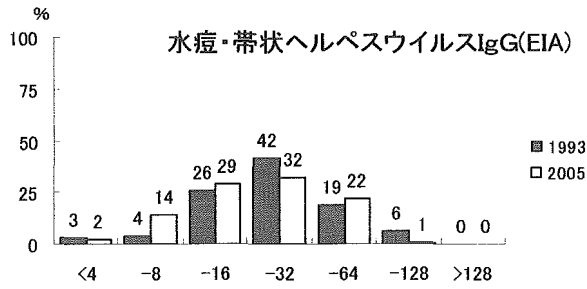


1993年と比べ2005年の抗体保有者は増加傾向にあった。2004年頃から一部地域で風疹の流行が確認されている。このことから風疹の罹患、不顕性感染、ブースター効果により抗体保有者数が上昇したものと考えられた。

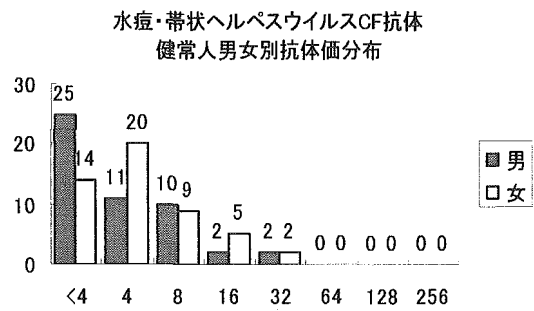
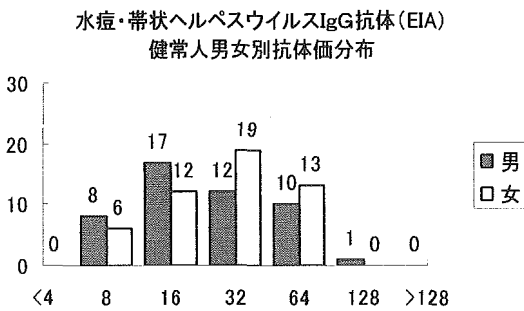


男女別では全国的に抗体保有者は女性に高く、男性に低いとされているが弊社ではそのような傾向は認められなかった。

④ 水痘・帯状ヘルペスウイルス



1993年、2005年に大きな変動は認められなかった。2005年に測定したIAHAはIgG(EIA)の陽性率とほぼ同等であった。



2005年の水痘・帯状ヘルペスウイルス抗体分布を男女別に比較すると女性に高く、男性で低い傾向が認められた。

2) 2005 年に実施した麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、水痘・帯状ヘルペスウイルスの検査方法別抗体価比較とワクチン接種の目安となる値

① 麻疹ウイルス

IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT
2.0	8	<4	11.5	8	4	21.7	16	16	33.4	32	8	60.8	64	32
2.2	<8	<4	12.2	8	8	23.2	16	8	33.5	8	16	64.4	32	64
4.0	<8	<4	12.3	8	4	23.5	32	8	33.9	8	16	65.0	32	32
4.2	<8	<4	12.7	8	8	23.7	16	16	34.3	8	8	73.7	32	32
4.8	<8	4	13.0	<8	4	24.1	32	16	34.6	32	8	74.6	64	32
5.9	<8	4	13.0	8	16	24.5	<8	8	34.7	8	32	79.6	32	32
6.0	<8	<4	14.8	8	4	26.0	16	16	35.7	32	16	81.4	128	32
6.4	<8	8	15.0	8	4	26.4	8	8	35.8	16	8	84.4	32	32
6.6	<8	4	15.6	<8	<4	27.0	<8	4	40.4	8	8	84.7	64	64
7.8	<8	4	16.1	8	16	28.0	8	16	41.4	8	16	89.8	32	64
8.5	<8	4	17.0	8	8	28.2	32	8	41.6	32	4	94.0	32	32
8.8	8	4	17.6	<8	8	28.3	8	8	41.7	32	32	99.0	64	32
9.6	<8	4	18.6	8	8	28.9	8	32	41.9	<8	16	112.0	64	16
9.8	<8	4	19.4	<8	4	29.1	8	8	45.8	32	16	119.0	32	32
10.1	<8	4	19.4	<8	4	29.2	64	32	51.8	32	64	124.0	64	64
10.1	<8	4	19.5	8	4	29.8	16	8	52.7	32	16	128.0	64	64
10.2	8	8	20.6	8	16	29.8	32	16	53.3	8	32	128.0	128	64
10.6	<8	4	20.9	8	8	32.1	16	16	55.9	16	32	128.0	128	32
11.0	<8	4	20.9	<8	<4	32.2	8	32	59.3	32	16	128.0	256	64
11.4	8	<4	21.2	8	8	32.2	<8	8	59.4	16	16	128.0	1024	256

IgG(EIA)で 2.0 未満、判定保留(2.0~3.9)を示した各 1 例についてHIは 8 倍未満、NTは 4 倍未満であった。IgG(EIA)で 4.0 以上、HIで 8 倍未満を示した例は 25 例であった。IgG(EIA)で 4.0 以上、NTで 4 倍未満を示した例は 6 例であった。IgG(EIA)で 4.0 以上、HIで 8 倍未満、NTで 4 倍未満を示した例は 5 例であった。これら 5 例のIgG(EIA)は 4.0、4.2、6.0、15.6、20.9 を示した。

② ムンプスウイルス

IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT	IgG (EIA)	HI	NT
<2.0	<8	<4	4.2	<8	<4	6.5	<8	<4	11.2	8	4	17.3	<8	<4
<2.0	<8	<4	4.3	8	<4	6.8	8	4	11.3	16	4	17.3	8	<4
<2.0	<8	<4	4.6	<8	<4	6.8	8	<4	11.4	16	<4	17.7	<8	<4
<2.0	<8	<4	4.6	<8	<4	6.9	<8	<4	11.6	16	4	19.7	8	<4
2.4	8	<4	4.7	<8	<4	7.0	<8	<4	11.9	8	4	20.4	8	<4
2.6	<8	<4	4.7	<8	<4	7.6	16	4	11.9	<8	<4	21.0	8	4
2.8	8	<4	4.9	<8	<4	8.0	<8	<4	12.0	16	4	25.0	16	<4
2.8	<8	<4	4.9	<8	<4	8.2	16	4	12.0	8	4	25.7	<8	<4
3.0	<8	<4	4.9	<8	<4	8.2	16	4	12.6	<8	<4	25.9	128	4
3.1	8	<4	5.1	8	<4	8.2	<8	<4	13.7	16	4	26.8	<8	<4
3.3	<8	<4	5.1	<8	<4	8.7	16	4	13.7	8	<4	27.0	16	4
3.3	8	<4	5.3	<8	<4	8.8	<8	<4	14.0	16	4	29.1	128	16
3.4	<8	<4	5.4	8	<4	9.1	<8	<4	14.4	<8	<4	29.3	16	4
3.5	<8	<4	5.4	<8	<4	9.2	8	4	14.5	<8	4	31.7	32	16
3.7	8	<4	5.5	<8	<4	9.9	<8	<4	14.6	8	4	31.9	8	4
3.7	<8	<4	5.7	8	<4	10.1	8	4	15.5	16	8	32.0	128	8
3.8	8	<4	5.8	<8	<4	10.4	16	<4	15.5	<8	<4	36.9	64	4
3.9	<8	<4	5.9	8	4	10.7	16	4	15.5	8	<4	46.8	64	8
3.9	<8	<4	6.1	32	<4	10.8	<8	<4	16.0	8	4	64.4	128	4
4.1	<8	<4	6.4	8	4	11.1	32	4	16.9	8	4	94.1	64	16

IgG(EIA)で 2.0 未満を示した 4 例についてHIは 8 倍未満、NTは 4 倍未満であった。判定保留(2.0~3.9)を示した 15 例についてHIは 10 例が 8 倍未満を、5 例が 8 倍を示した。IgG(EIA)で 4.0 以上を示した 81 例とHI、NTとの相関性は認められなかった。

③ 風疹ウイルス

IgG (EIA)	HI	IgG (EIA)	HI	IgG (EIA)	HI	IgG (EIA)	HI	IgG (EIA)	HI
<2.0	<8	8.3	16	15.6	64	27.0	128	56.6	256
<2.0	<8	8.6	16	16.0	128	28.3	64	58.4	256
<2.0	<8	8.7	64	16.4	128	28.9	64	59.0	256
<2.0	<8	9.4	32	16.6	64	29.1	64	64.0	256
<2.0	<8	9.6	16	17.4	128	29.1	128	65.4	256
<2.0	<8	11.8	32	18.2	64	29.1	256	67.0	512
3.8	16	12.1	16	18.6	128	33.0	128	67.3	256
3.9	8	12.1	16	18.7	128	33.7	128	70.4	128
4.6	32	12.5	32	18.9	128	34.7	512	71.5	512
5.0	32	13.1	64	20.4	128	35.7	128	73.0	512
5.0	32	13.1	128	21.2	128	36.8	512	76.0	128
5.5	32	13.2	64	22.2	256	37.9	128	80.3	256
5.7	32	13.9	16	23.0	64	41.0	128	81.0	256
5.7	32	14.0	64	23.2	128	41.6	256	83.1	512
5.7	64	14.1	32	23.4	256	41.8	128	86.1	256
6.5	16	14.3	32	23.5	128	43.0	256	89.5	512
6.5	16	14.6	32	23.6	256	43.8	128	101.0	512
7.4	32	14.6	128	24.6	256	49.8	256	109.0	256
7.8	16	15.2	16	25.8	128	50.0	256	128.1	512
7.8	32	15.4	64	26.3	128	55.7	256	129.0	512

IgG(EIA)で 2.0 未満を示した 6 例についてHIは全例 8 倍未満を示した。判定保留(2.0~3.9)となった 2 例についてHIは 1 例が 8 倍、もう 1 例が 16 倍を示した。IgG(EIA)で 4.0 以上を示した 92 例についてHIは全て 8 倍以上を示した。

④ 水痘・帯状ヘルペスウイルス

IgG (EIA)	IAHA	IgG (EIA)	IAHA	IgG (EIA)	IAHA	IgG (EIA)	IAHA	IgG (EIA)	IAHA
2.7	2	9.8	8	14.8	32	22.8	64	35.7	128
3.6	4	9.9	32	14.8	64	22.9	32	36.1	128
4.1	16	10.0	32	15.0	32	23.6	64	37.3	128
4.9	8	10.5	32	15.3	16	23.7	64	38.1	32
5.5	16	10.6	16	15.3	64	24.2	128	40.1	64
5.7	16	11.0	16	16.6	32	26.8	128	40.7	256
5.8	32	11.6	16	16.9	16	26.8	128	41.9	64
6.7	8	11.8	32	16.9	32	28.7	64	43.3	128
6.8	16	12.0	32	18.2	64	28.8	128	43.9	128
6.8	64	12.5	16	18.3	64	28.9	128	44.0	128
7.0	16	12.5	32	18.3	64	29.1	128	44.0	256
7.3	16	12.8	32	18.5	64	30.3	16	44.5	256
7.3	16	12.9	16	18.9	32	30.7	64	45.0	128
7.3	32	13.0	64	19.0	64	31.0	128	45.3	256
7.5	16	13.2	16	19.2	64	31.1	64	47.2	512
7.9	32	13.3	32	20.0	64	31.7	64	47.6	64
8.7	32	14.2	32	20.3	32	32.0	64	47.9	256
9.1	16	14.5	64	20.5	32	33.9	128	48.5	128
9.7	16	14.6	16	21.2	128	34.3	64	51.6	128
9.7	32	14.6	32	21.3	64	34.8	128	72.8	128

IgG(EIA)で判定保留(2.0~3.9)を示した2例についてIAHAは1例が2倍、もう1例が4倍を示した。IgG(EIA)で4.0以上を示した98例についてIAHAは全て8倍以上を示した。

麻疹ウイルス、ムンプスウイルス抗体検査法において IgG(EIA) が最も陽性率が高かった。IgG(EIA) は風疹ウイルスではHIと水痘・帯状ヘルペスウイルスではIAHAと感度はほぼ同等であった。

近年、感染防止の観点からワクチン接種が推奨されている。ワクチン接種の必要性は抗体検査により判断されることが多い。これら抗体検査に一般的に用いられるのがHI、IAHA、IgG(EIA)等である。

HI、IAHAは試薬に血球を使用するためにいくつかの問題点を取り上げられている。

麻疹HIについてはワシントン条約で輸入禁止とされるアフリカミドリザルの血球を使用するため検査実施数に限界があること。

風疹HIについてはガチョウ血球を使用するため輸入規制がかかることがあること。

水痘・帯状ヘルペスウイルスIAHAについてはヒト O 型血球を用いるため倫理的問題が上げられることである。また、これら検査に使用する血球には個体差があり、その個体差が抗体価に影響を与える事も少なくない。これらのことから試薬が安定して供給されるIgG(EIA)は今後の検査の主流となることが期待される。

・ワクチン接種の目安となる値について

風疹ウイルスではHI抗体 16 倍未満を対象にワクチン接種が推奨されているが、その他のウイルスにおける接種基準値は不明確なのが現状である。

そこで、2005 年の検査方法別抗体価の結果を比較することで、ワクチン接種の目安となる値を見いだすことができるかを考察した。

表1の麻疹ウイルスでは中和抗体4、8倍辺りをワクチン接種の目安の値とすると、IgG(EIA)ではおよそ6以上が相当すると思われた。HIはNT、IgG(EIA)との値の乖離が大きく麻疹ワクチン接種の目安とする検査には不適と思われた。

表2のムンプスウイルスについては各方法の値にばらつきがあり目安となる値の傾向がつかめなかった。ただし、NTは他方と比較し低値傾向を示すためムンプスウイルスワクチン接種の目安とする検査には不適と思われた。

表3の風疹ウイルスについてはワクチン接種の目安とされるHI16倍に相当するIgG(EIA)は5~8と思われた。

表4の水痘・帯状ヘルペスウイルスについてはワクチン接種の目安をIAHAで2~4倍辺りとすると、それに相当するIgG(EIA)は5~8と思われた。

【まとめ】

一般的にどの検査法においてもどの程度の抗体価を保持していれば将来起こりうるウイルス感染を防御できるのかを予測することは困難である。しかし、ワクチン接種の目安となる抗体価は必要である。検査法の選択においても感度の低い検査法では抗体陰性者が多くなり、ワクチン接種の対象者が増加する。IgG(EIA)は感度が高く安定した結果が得られることから、目安となる値が見いだせればワクチン接種のために有用な検査になると思われる。今回の結果考察からIgG(EIA)の5~8程度にワクチン接種の目安があると思われた。今後はデータをさらに蓄積しワクチン接種の目安となる値を明確にしたい。

移行抗体レベルからみた麻疹、風疹、ムンプス、水痘、 各種生ワクチン接種時期の検討

庵原 俊昭、中野 貴司、神谷 齊（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）

【目的】麻疹、風疹、ムンプス、水痘は小児期の代表的な感染症であり、いずれもヒトからヒトに感染する感染症である。ヒトからヒトに感染する感染症では、ワクチン接種により集団免疫率を高めると、その地域での流行がコントロールされ、流行する野生株が排除される（表1）。有効な集団免疫率を維持するためには、多くの小児が移行抗体を消失した時期早期に、生ワクチンを接種することが必要である。今回、移行抗体の濃縮率および移行抗体のレベルから、本邦におけるこれら疾患の移行抗体消失時期を推定した。

（表1）麻疹、風疹、ムンプス、水痘の集団免疫率

	感染時間*	顕性感染率	基本再生産数	集団免疫率
麻疹	20分	100%	16~21	90~95
風疹	不明	50~75%	7~9	80~85
ムンプス	不明	70%	11~14	85~90
水痘	60分	>90%	10?	90?

*同室内での接触時

【対象及び方法】対象は満期出産した母親50人とその児50人で、母体血と臍帯血をペアで採取した。抗体測定方法は、麻疹はマイクロ中和(mNT)法、風疹は赤血球凝集抑制(HI)法、ムンプスは酵素抗体(EIA)法、水痘は免疫付着赤血球凝集(IAHA)法で測定した。それぞれの測定方法の陽性閾値が異なるので、抗体分布の比較が可能になるように、表2に示す算式ですべての測定方法による陽性閾値が2倍になるよう換算した。

（表2）陽性閾値を2倍にそろえる換算方法

	測定方法	陽性閾値	比較表示*
麻疹	mNT	≥2倍	2 ⁿ
風疹	HI	≥8倍	2 ^{n·2}
ムンプス	EIA	≥200EIA価	2 ^(EIA価÷100)
水痘	IAHA	≥2倍	2 ⁿ

*陽性閾値の倍数に換算した倍数

【結果】

（1）母親の抗体陽性率と移行抗体の濃縮（表3）

母親の抗体陽性率は、麻疹98%、風疹94%、ムンプス90%、水痘100%と、いずれも陽性率は高率であった。母体血、臍帯血ともに陽性であった血清を対象に、臍帯血の抗体濃縮率を求めると、麻疹1.39倍、風疹1.33倍、ムンプス1.33倍、水痘1.77倍と、有意に

濃縮していた（表3）。また、臍帯血の平均抗体価は、それぞれ陽性閾値の麻疹 4.86 倍、風疹 4.15 倍、ムンプス 2.52 倍、水痘 5.40 倍であった。

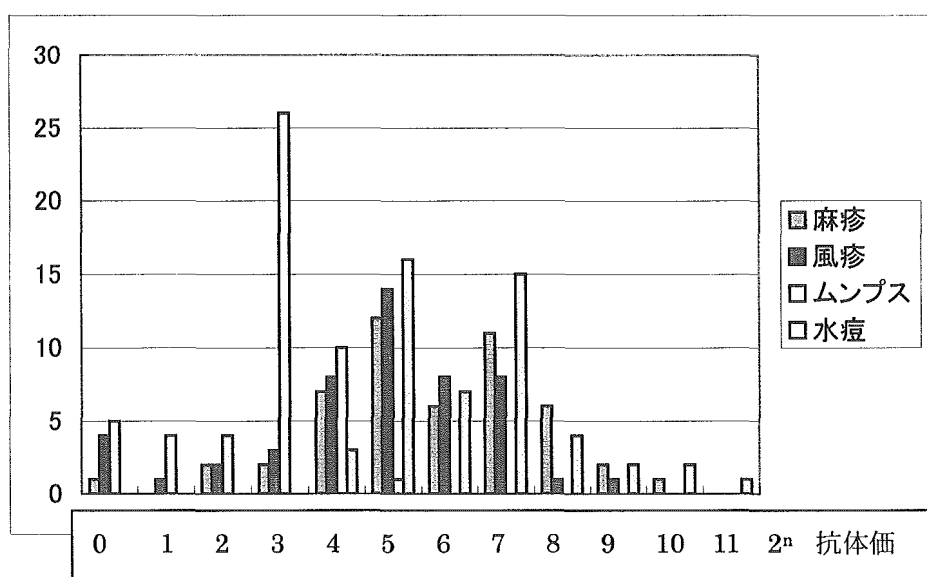
陽性閾値の抗体価をそろえた比較表示を用いて、臍帯血の各ウイルス抗体価の分布を図1に示した。ムンプスに対する抗体価が一番低いところに分布し、風疹と麻疹に対する抗体価はほぼ同じところに分布し、水痘に対する抗体価が一番高いところに分布した。

（表3）母体血と臍帯血の平均抗体価

	測定方法	例数	母体血	臍帯血	濃縮率
麻疹	mNT	49	5.39±1.59	5.86±1.81 4.86 †	1.39
風疹	HI	46	6.74±1.51	7.15±1.62 4.15 †	1.33
ムンプス	EIA*	45	3.11±0.95	3.52±0.85 2.52 †	1.33
水痘	IAHA	50	5.58±1.28	6.40±1.60 5.40 †	1.77

*log₂ (EIA 価÷100)、†陽性閾値の倍数

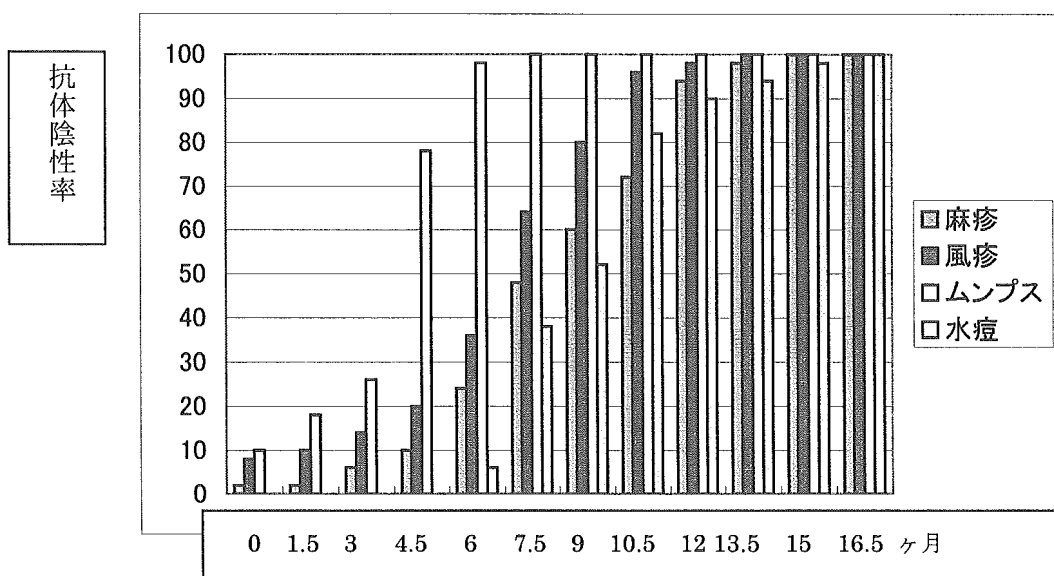
（図1）移行抗体価の分布（比較表示）



（2）推定される移行抗体の消失時期

麻疹移行抗体の半減期は約 45 日(1.5 ヶ月)である。各抗体価が陽性閾値より 1 管(2 倍)低いところを陰性値と仮定して計算すると、移行抗体のそれぞれの平均抗体価が陰性になる時期は、麻疹 8.8 ヶ月、風疹 7.7 ヶ月、ムンプス 5.0 ヶ月、水痘 9.6 ヶ月であった。また、移行抗体価の分布から、90%の子どもの子供の予測される移行抗体消失時期は、麻疹 11.5 ヶ月、風疹 9.9 ヶ月、ムンプス 5.4 ヶ月、水痘 12.0 ヶ月であった（図2）。

(図2) 抗体価の減衰から推定される抗体陰性率



【考察】ヒトからヒトに感染する感染症に対する各種ワクチンは、接種を受けた人の疾病予防ないしは発症したとしても軽症化するという個人レベルの効果に加えて、免疫率を高めるとその疾患の流行の抑制、引いてはその地域から野生株を排除するという集団レベルの効果がある。WHO、UNICEF、CDC 等はワクチンの集団レベルの効果を高く評価し、ワクチン接種率を高めて、ワクチン予防可能疾患の地域からの排除を目指している。

本邦も2006年4月から、麻疹と先天性風疹(CRS)の排除を目標に麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)の2回接種が行なわれることになっている。MRワクチンを開発した2社からの報告をみると、MRワクチンの抗体獲得率は極めて良好である。今回の移行抗体レベルの検討からも、多くの子どもは1歳時に麻疹および風疹に対する移行抗体は消失しており、MRワクチンフェーズ3の報告を裏付ける結果であった。

また、今回の検討では、ムンプスおよび水痘も多くの子どもは、1歳の誕生時に移行抗体が消失しており、現行通り1歳を越えてムンプスワクチンおよび水痘ワクチンを接種すれば、効果的な免疫が誘導できると推測された。

なお、移行抗体レベルから推測される多くの子どもの移行抗体消失時期は、ムンプスが一番早く、次いで風疹、麻疹、水痘の順であった。母親の水痘抗体価が高いのは、毎年の流行があり高いレベルで抗体価が維持されているためと思われるが、4年毎に流行するムンプス抗体価が一番低い理由は不明である。抗体測定方法の感度の問題を含め、今後検討すべき課題と思われた。

【まとめ】移行抗体のレベルから推定すると、麻疹、風疹、ムンプス、水痘各生ワクチンは、生後12ヶ月以降に接種すると、多くの小児に効果的な免疫誘導が期待できると推測された。

11歳～12歳児へのDTPワクチン接種の有用性と副反応 (第2報)

岡田 賢司、西間 三馨 (国立病院機構福岡病院小児科)

宮崎 千明 (福岡市西部療育センター)

植田 浩司 (西南女学院大学保健福祉学部)

【目的】

百日せき患者報告数は着実に減少傾向にあるが、10～14歳、15歳以上の青少年は相対的に増加している。青少年、成人の百日せきは、非典型的なことが多く、乳幼児の感染源となっている。米国では、青少年の百日せき対策として11歳～12歳児を対象に従来のTdから新たにジフテリア抗原量を減量し百日咳ワクチンを調整した青年・成人用の三種混合ワクチン(Tdap)が2006年1月から開始された。

国内でも、青少年・成人対策が必要となっている。現行の2期接種の対象児(11-12歳)にDTトキソイドに替えて、抗原量を考慮して現行DTaPワクチンを1/5量(0.1ml)接種した。その抗体反応と副反応を報告する。

【対象と方法】

対象：2期対象年齢の11～12歳の健康児童で承諾が得られた28名

方法：接種前と接種後4週間後に抗体価測定。接種後の副反応調査の葉書に接種日を含めて3日間の全身状態および局所反応を保護者が観察し、回収した。

抗体価：百日咳毒素(pertussis toxin: PT)および線維状赤血球凝集素(filamentous hemagglutinin: FHA)に対する抗体価を常法のELISA法で測定した。ジフテリア抗毒素抗体価はVERO細胞を用いた細胞培養法、破傷風抗毒素抗体価は受身赤血球凝集法で測定した。PTおよびFHA抗体陽性は、それぞれの抗体価 ≥ 10 EU/mlとした。ジフテリア抗毒素抗体価および破傷風抗毒素抗体価の最小予防単位はともに0.01IU/mlとした。

ワクチン：今回のDTaP 0.1mlの抗原量をDT 0.1mlおよび米国で本年1月から米国で使用されている2種類のTdap 0.5mlの抗原量を示す

DTaP/DT/Tdap	PT(ug)	FHA(ug)	69KD	Fimbrie	D (Lf)	T (Lf)
DTaP 0.1ml (K)	2	8			3.3	0.5
DT 0.1ml					3.2	0.7
Tdap: Adacel #1	2.5	5	3		2	5
Tdap: Boostrix #2	8	8	2.5		2.5	5

#1 青少年/成人用:Canada(12-54歳) U.S.A. (11-64歳) S.P(2005/6/10).

#2 青少年/成人用:Austria (10歳以上) U.S.A. (11-18歳) GSK(2005/5/3)

【結果と考察】

DTaPワクチン0.1mlを28名に接種した。PT抗体価は、陽転17名(60.7%)、抗体価4倍以上の有意上昇10名(35.7%)、有意上昇なし1名(3.6%)であった(図1)。FHA抗体価は陽転7名(25.0%)有意上昇21名(75.0%)であった(図2)。ジフテリア抗毒素抗体価は、陽転2名(7.1%)、有意上昇26(92.9%)であった(図3)。破傷風抗毒素抗体価は陽転2名(7.1%)、有意上昇26(92.9%)であった(図4)。1cm以下の局所反応が10.7%認められたが、全身性副反応はなかった。

今回接種したDTaP0.1mlのPT抗原量は、海外で新しく調整されたTdap(Adacel)とほぼ同量、FHA抗原量はTdap(Boostrix)と同量であった。DTaP0.1mlのジフテリア抗原量は、現行DT0.1mlとほぼ同量、Tdapよりやや多かったが、特別な副反応は認められなかった。DTaP0.1mlの破傷風抗原量は、現行DT0.1mlとほぼ同量、Tdapの1/10であったが十分な抗体反応が認められた。今後は、抗原量や成分比が異なるDTaPワクチンでの抗体反応と副反応調査が必要となる。

図1. 11-12歳児へのDTPワクチン(0.1ml)接種によるPT抗体価の変化

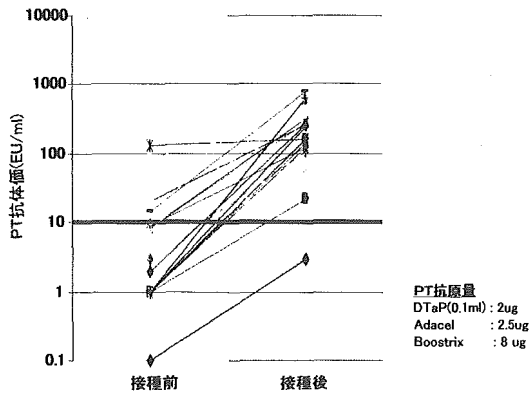


図2. 11-12歳児へのDTPワクチン(0.1ml)接種によるFHA抗体価の変化

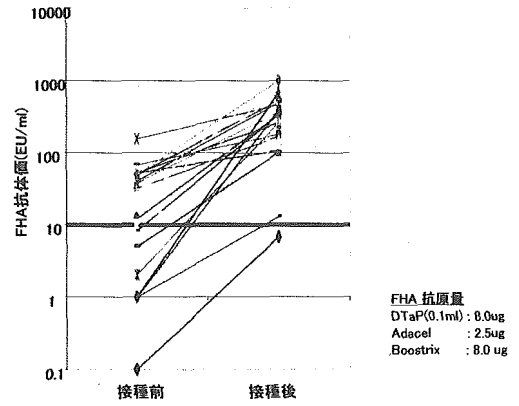


図3. 11-12歳児へのDTaPワクチン(0.1ml)接種によるジフテリア抗毒素抗体価の変化

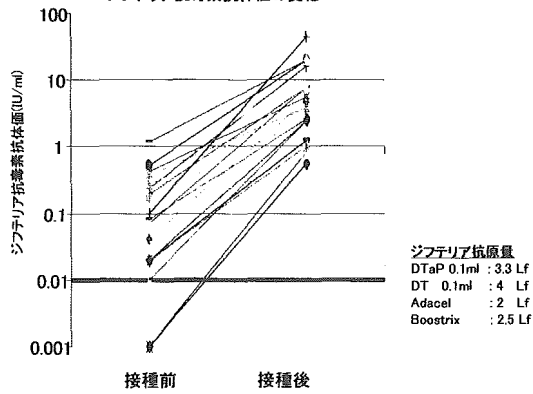
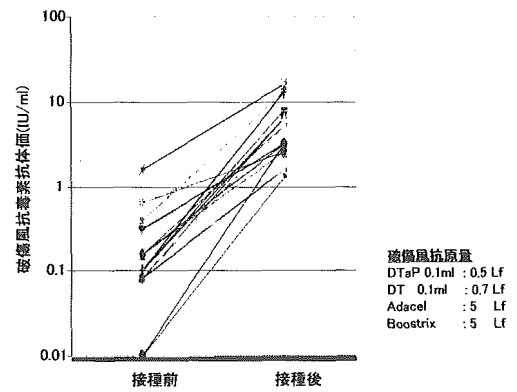


図4. 11-12歳児へのDTPワクチン(0.1ml)接種による破傷風抗毒素抗体価の変化



11-12歳児への1/5DTaPワクチン接種後の副反応(N=28)

異常なし	倦怠感	局所反応(発赤・腫脹)		
		<1cm	1-5cm	>5cm
25	0	3	0	0

#1 DPTワクチン接種量0.1ml: PT(2ug) FHA(8ug) D(3.3Lf) T(0.5Lf)
(DT0.1ml: D 3.2Lf T 0.7Lf)

(1999-2005)

予防接種要注意者の現状 —福岡県予防接種センター平成16・17年度報告—

岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科）
楠原 浩一（九州大学病院小児科）
青木 知信（福岡市立こども病院感染症センター感染症科）
津村 直幹（久留米大学医学部小児科）
松尾 勇作（麻生飯塚病院小児科）
宮川 隆之（産業医科大学小児科）
岡田象二郎（福岡県医師会）
香月 進、宮本 幸二、大石 明（福岡県保健福祉部健康対策課）

目的

平成7年予防接種法改正に伴い接種要注意者が定められたが、その対応や実態は不明な点が多い。福岡県では平成15年度から、かかりつけ医で接種できなかった接種要注意者は予防接種センターを紹介され、センターでワクチン接種を行っている。県民の利便性と医療機関の専門性を考慮し、県内4ブロック6病院に予防接種センター機能を付与している。

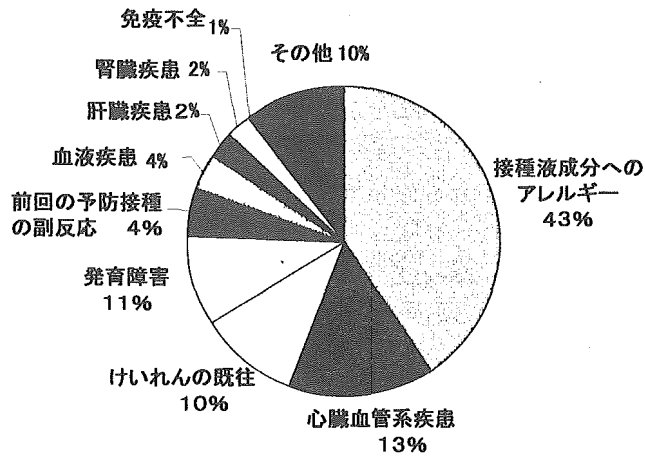
福岡県における接種要注意者の現状を平成16年度のまとめと平成17年度第3四半期までを報告する。

結果

平成16年4月～平成17年3月（平成16年度）に接種要注意者としてかかりつけでは接種できずに福岡県内予防接種センターに紹介された件数は1044件であった。これは、定期接種対象人口（平成17年1月の県内0～7歳半人口約35万人）の約0.3%にあたる。年齢は、0-1歳189件(18.1%)、1-2歳501件(48.0%)、2-3歳105件(10.1%)、3-4歳74件(7.3%)、4-5歳60件(5.9%)、5-6歳31件(3.1%)、6-7歳37件(3.7%)、7-7.5歳47件(4.6%)であった。平成15年度と年齢分布は変化がなかった。接種されたワクチンも、麻しんワクチンが最多で全体の34.6%、次いでDTPワクチンが33.7%と昨年度と差はなかった。紹介理由を図1に示す。接種液へのアレルギーが最多で43%、心臓血管系疾患が13%、けいれんの既往が10%、発育障害11%、と昨年度と比較して変化はなかった。

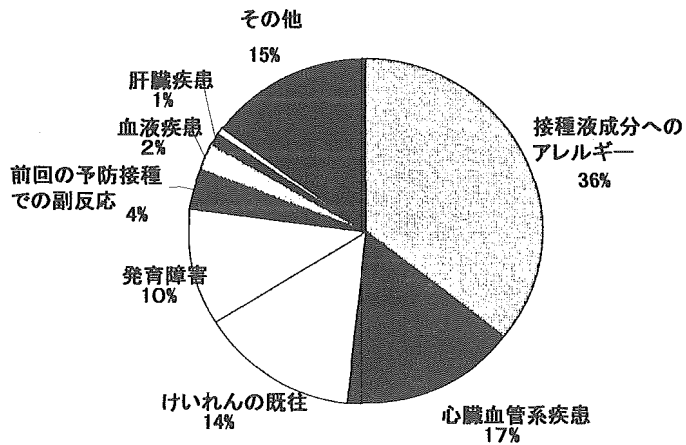
平成17年4月～12月までは885件紹介されている。年齢分布および接種されたワクチンの分布に平成16年度と比較して大きな変化は認められていない。かかりつけ医で接種できなかった理由にも大きな変化はなかった。接種液へのアレルギーが36%と前年度と比較してやや減少している。心臓血管系疾患が17%けいれんの既往が14%と相対的に増加している。

図1. 平成16年度予防接種センター受診理由 (N=1044件)



福岡県予防接種センター
2004年4月1日～2005年3月31日

図2. 平成17年度第3四半期までの
予防接種センター受診理由 (N=885件)



福岡県予防接種センター
2005年4月1日～2005年12月31日

松本市のM幼稚園に流行した水痘の疫学的調査と ワクチン接種の有効性

松岡伊津夫、松岡 明子（松本市松岡小児科医院）

2005年4月から7月にかけて、長野県松本市南部にあるM幼稚園で水痘の大きな流行があった。この機会に実態調査を行い、併せて水痘ワクチンの有効性を検討した結果、いささか知見を得たので報告する。

<調査の背景>

当園における年長、年中各5組、年少9組の在籍者数はそれぞれ161名、159名、174名、合計494名の大規模校である。流行がほぼ終息した7月下旬、各家庭に水痘罹患に関するアンケート調査を保護者の自己記入方式で行い、462名から回答を得た。回答率は93.5%と著しく高かった。

その内容は、①今回の流行期間中における水痘発症の有無と罹患月、②症状（発熱及び発疹状態によって3段階に分類）、③ワクチン接種歴、④ワクチン接種後罹患の場合は接種から発症までの期間（1ヶ月未満は除く）、⑤今回の流行以前の水痘罹患歴及びワクチン接種歴とした。

<流行の実態>

1) 月別発生数

4月中旬に第1例が発生し、7月中旬に終息するまでの月別患者数は4月16名、5月121名、6月29名、7月4名で全罹患患者数は170名であり、それぞれの比率は9.4、71.2、19.4、2.4%で5月が目立って多く、集団生活下における伝染力の強さを実感した。

2) 今回流行時の罹患患者

罹患患者数は170名でアンケート回答者の36.8%で、これを学年別にみると年長24名、年中61名、年少85名で、各学年の回答者に対する割合はそれぞれ15.6、41.2、53.1%であった。（図1、表1）

3) 今回の流行以前の罹患歴

流行以前の罹患患者は222名でアンケート回答者の48.1%を占めた。学年別にみると年長103名、年中67名、年少52名で、各学年の回答者に対する割合はそれぞれ66.9、45.2、32.5%であった。年長に多いのは一昨年当園で水痘の流行があったためと思われる。

<ワクチン接種の有無による罹患状況について>

1) ワクチン未接種者の罹患状況

ワクチン未接種者は398名でアンケート回答者の86.1%を占めた。罹患患者は363名で、罹患率は91.2%と極めて高かった。

2) ワクチン既接種者の罹患状況

ワクチン既接種者は64名でアンケート回答者の13.9%であった。接種後罹患患者は年長20名中8名（今回の流行では3名）、年中21名中7名（今回の流行では5名）、年少23名中14名（今回の流行では10名）、接