

図-5. 化膿性髄膜炎由来株の莢膜血清型

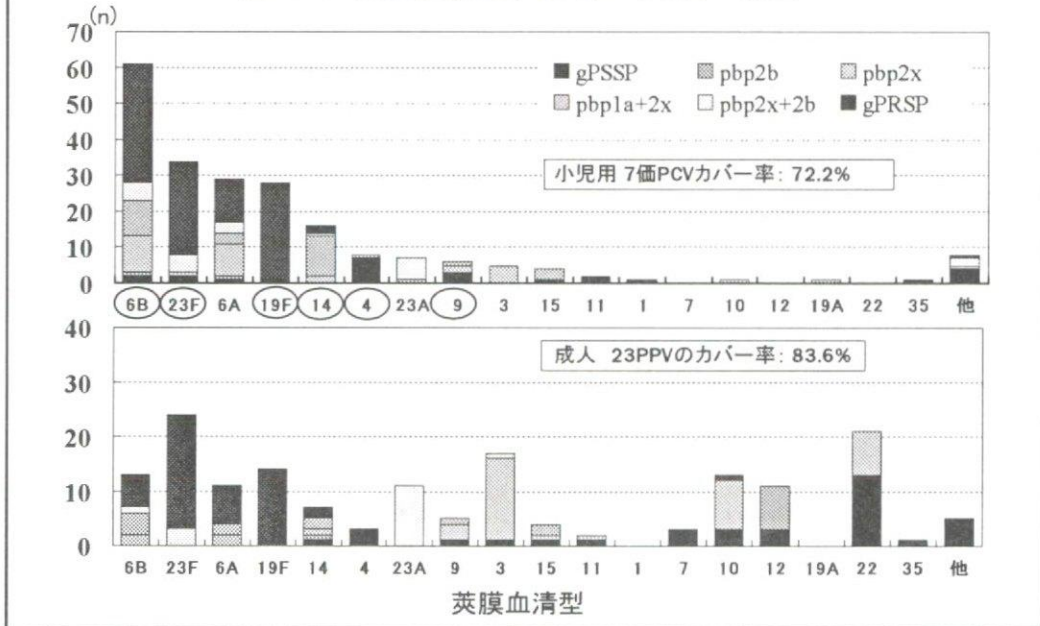


図-6. インフルエンザ菌性髄膜炎: 年齢別の耐性化状況 (n=942)

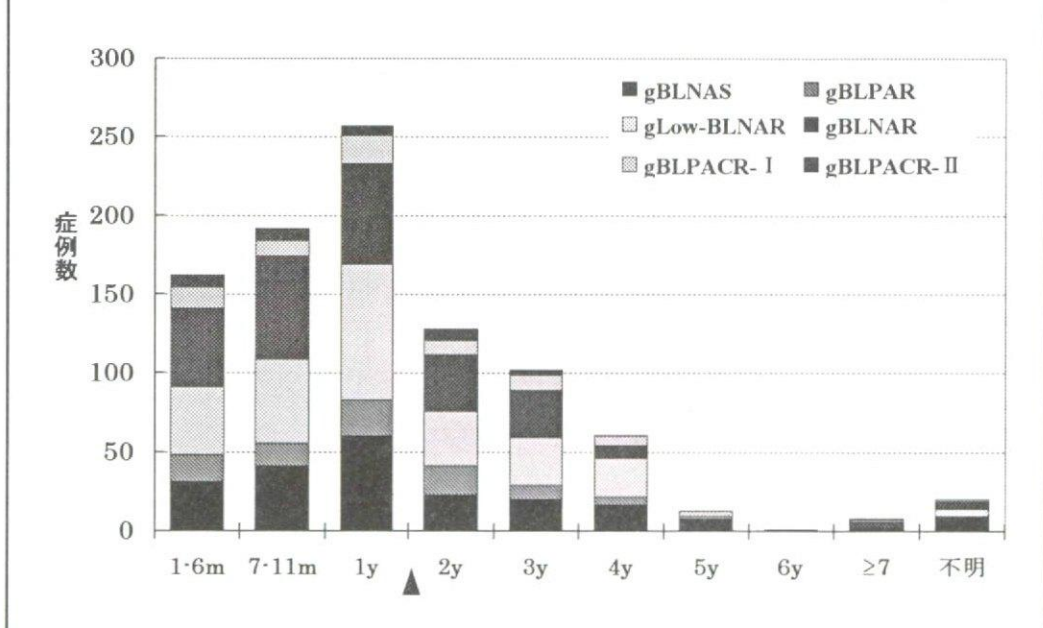


図-7. インフルエンザ菌の年次的耐性化動向

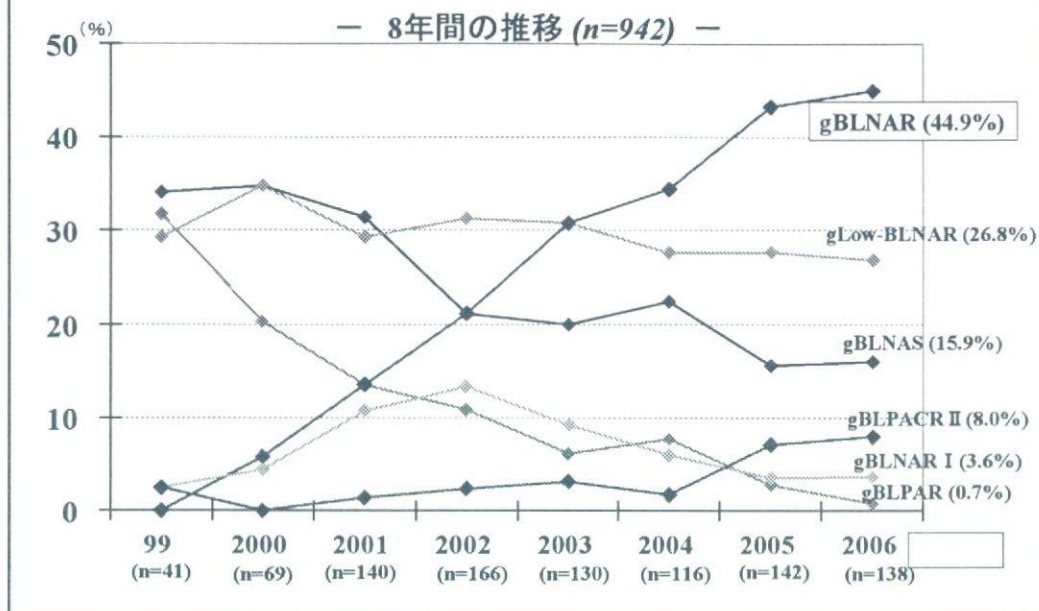
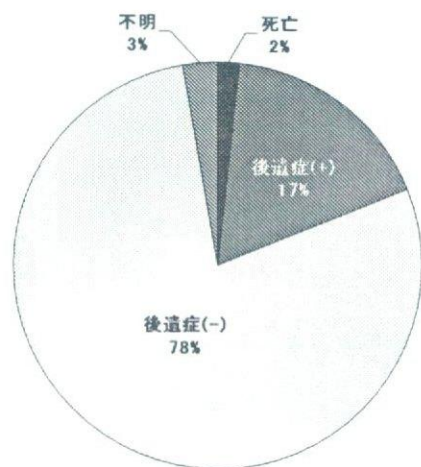


図-8. インフルエンザ菌性髄膜炎と後遺症

担当医へのアンケート集計結果: n=389



後遺症と関連する項目

- 1) 耐性菌 (BLNAR) であること
- 2) 1歳未満であること
- 3) 発症時に合併症 (DIC, Sepsis) があること

後遺症の内訳

死亡	7
水頭症	5
脳梗塞	4
脳萎縮	10
硬膜下膿瘍	15
癲癇	6
運動機能障害	18
聴力障害	6
その他	14
計	85

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

ムンプス・水痘・肺炎球菌感染症の臨床像と今後の対策

分担研究者 庵原俊昭（国立病院機構三重病院小児科）

研究協力者 中野貴司、神谷 齊（国立病院機構三重病院小児科）

落合 仁（落合小児科）

渡辺正博（すずかこどもクリニック）

二井立恵、伊佐地真知子（白子クリニック小児科）

研究要旨 ムンプス以外にも急性耳下腺腫脹を来たす疾患がある。ムンプスの血清学的診断基準を検討したところ、ムンプスワクチン歴がないムンプス初感染例では、IgM抗体は2.5抗体指数以上、IgG抗体は25.8EIA単位未満を示し、ムンプス二次性ワクチン不全（SVF）例では、IgM抗体は2.5抗体指数未満、IgG抗体は25.8EIA単位以上を示した。この結果から、IgM抗体とIgG抗体レベルを組み合わせることでムンプス初感染とSVFの診断は可能と思われた。また、星野株接種例と鳥居株接種例のVF例を比較検討したが、鳥居株接種群のほうが唾液からのウイルス分離率が高く、耳下腺腫脹期間も長かった。この結果から接種を受けた株により、VF例の臨床像が異なることが示唆された。

#### A. 研究目的

ムンプスはヒトからヒトに感染する感染症であり、自然宿主はヒトのみであるので、良いワクチンを用いれば、流行の抑制が可能な疾患である。実際、ムンプスウイルスを含むワクチンを2回定期接種している国では、年間ムンプス患者数が99%以上減少している。先進27ヶ国中ムンプスワクチンの定期接種を行っていない国は日本だけである。ムンプスワクチンを広く普及させるためには、ムンプスワクチンの有効性および安全性を明らかにする必要がある。

ムンプスは急性耳下腺腫脹を臨床的特徴とするが、ムンプス以外にも化膿性耳下腺炎、反復性耳下腺炎など、他の原因で急性耳下腺腫脹を来たすことがある。今年度は、ムンプスワクチン歴の有無による、急性耳下腺腫脹時のムンプスの診断基準を検討し

た。また、ワクチン後に急性耳下腺腫脹を認めた症例の病態についても検討を行った。

#### B. 研究方法

(1) ワクチン接種歴による急性耳下腺腫脹時のムンプスIgM抗体・IgG抗体の比較検討  
ムンプス流行時に、急性耳下腺腫脹を認めた106例（ワクチン歴あり16例、ワクチン歴なし90例）を対象に、唾液からのウイルス分離と、酵素免疫法（EIA：デンカ）による急性期ムンプスIgM抗体、IgG抗体測定を行った。なお、唾液からのウイルス分離陽性または血清IgM抗体陽性のいずれかを満たした場合、ウイルス学的ムンプスと診断した。

(2) ワクチン後の自然ムンプス罹患例における株ごとの特徴

ムンプスワクチン歴があり、ムンプス流

行時に急性耳下腺腫脹を認めた小児を対象に、ワクチン株ごとに、ウイルス学的特徴（唾液からのウイルス分離、IgM・IgG抗体測定）、臨床的特徴（発熱、耳下腺腫脹の程度）の相違について検討した。なお、接種から耳下腺腫脹までの期間は、星野株接種群 $52.9 \pm 30.2$ ヶ月、鳥居株接種群 $49.9 \pm 24.3$ ヶ月であった。

### C. 研究結果

(1) ワクチン接種歴による急性耳下腺腫脹時のムンプスIgM抗体・IgG抗体の比較検討

ワクチン歴なし群90例中ウイルス学的にムンプスと診断できたのは85例であった。この85例中ウイルス分離陽性は77例(90.6%)、IgM抗体陽性は84例(98.8%)、IgG抗体陽性は78例(91.8%)であった。一方、ワクチン歴あり群16例中ウイルス学的に診断できたのは10例であり、この10例中ウイルス分離陽性は7例(70%)、IgM抗体陽性4例(40%)、IgG抗体陽性9例(90%)であった。

ムンプスと診断できた症例のIgM抗体・IgG抗体をワクチン歴により比較すると、IgM抗体では、ワクチン歴なし群 $11.6 \pm 5.7$ 抗体指数、ワクチン歴あり群 $6.5 \pm 9.5$ 抗体指数と、ワクチン歴なし群のほうが有意に高く( $P=0.0309$ 、マンホイットニ検定)、IgG抗体では、ワクチン歴なし群 $13.8 \pm 12.0$ EIA単位、ワクチン歴あり群 $39.1 \pm 23.8$ EIA単位と、ワクチン歴あり群のほうが有意に高値であった( $P=0.0005$ )。

ムンプスワクチン歴あり群のIgM抗体をみると、10例中7例は2.5抗体指数未満であり、3例は10.0抗体指数であった。また、IgM抗体が2.5抗体指数未満7例のIgG抗体は、すべて25.8EIA単位以上であった。なお、

ムンプスと診断されたワクチン歴なし群85例中、IgM抗体が2.5抗体指数未満は5例(5.9%)、IgG抗体25.8EIA単位以上は7例(8.2%)であった。

(2) ワクチン後の自然ムンプス罹患例における株ごとの特徴

ムンプス流行時に急性耳下腺腫脹を認めた症例を対象に唾液からのウイルス分離を行ったところ、星野株接種群では44例中21例(47.7%)が分離陽性であり、一方、鳥居株接種群では31例中25例(80.6%)分離陽性と、鳥居株接種群のほうが、有意に分離率が高かった( $P=0.00359$ )。また、IgM抗体陽性率は星野株接種群41例中11例(26.8%)、鳥居株接種群13例中6例(46.2%)であったが、IgM抗体レベルから推定されるSVFの割合は、星野株接種群30例中28例(93.3%)、鳥居株接種群8例中7例(87.5%)と、有意な差を認めなかった。

臨床症状では、発熱率は星野株接種群41例中12例(29.3%)、鳥居株接種群13例中8例(61.5%)と鳥居株群のほうが有意に高く( $P=0.03975$ )、耳下腺腫脹期間では星野株接種群 $4.17 \pm 2.26$ 日、鳥居株接種群 $5.69 \pm 2.56$ 日と鳥居株接種群のほうが有意に長かった( $P=0.04535$ )。なお、ウイルス学的にムンプスと診断された星野株接種群24例の耳下腺腫脹期間は $4.67 \pm 1.88$ 日であり、鳥居株接種群と同等であった( $P=0.17254$ )。

### D. 考察

欧米ではムンプスワクチン株として、Jeryl-Lynn (JL)株やレニングラード・ザグレブ株用いられており、定期接種を行なうことでムンプス流行はよくコントロールされている。一方、本邦ではムンプスワクチ

ンは任意接種のため接種率は20～30%と低く、ムンプス流行は持続している。本邦においてムンプスワクチンを定期接種化するためには、本邦ワクチン株の有効性および安全性について明らかにする必要がある。

ムンプス以外にも急性耳下腺腫脹を来たす疾患があり、ムンプスワクチンの有効性を明らかにするためには、ムンプスの診断基準を明らかにする必要がある。古典的な全身性ウイルス感染症の診断基準として、初感染急性期ではIgM抗体陽性、IgG抗体陰性であり、ワクチン後の感染急性期や再感染急性期では、IgM抗体陰性または同等(±)、IgG抗体高値と言われている。

今回の検討では、ムンプス初感染例では90%以上の児がムンプスIgG抗体陽性であり、古典的な急性期抗体パターンを示さないことが明らかとなった。そこで、ワクチン後の自然ムンプス罹患例とIgM抗体とIgG抗体レベルを比較検討したところ、ムンプス初感染例の多くは、IgM抗体は2.5抗体指数以上を示し、IgG抗体は25.8EIA単位未満を示していた。この抗体価を用いて、ウイルス学的に診断できたムンプス既往歴がないムンプス85例を検討すると、80例は初感染パターンを、2例は再感染パターンを示し、3例は初感染とも再感染とも判定は困難であった。

一方、ワクチン歴があるムンプス診断例10例のウイルス学的診断方法を比較すると、唾液からのウイルス分離陽性7例に対して、IgM抗体陽性で診断ができたのは4例にすぎず、ムンプスワクチン歴がある症例の自然ムンプス診断には唾液からのウイルス分離が重要な役割を果たしていた。なお、この10例のIgM抗体およびIgG抗体パターンから、

SVFは7例、一次性ワクチン不全(PVF)は3例であった。

昨年度の検討で、本邦で使用されているムンプスワクチン三株の有効率を比較したが、星野株、鳥居株、宮原株間には有意な差を認めなかったこと、しかし、ムンプスワクチン接種歴があり、ムンプス流行時に急性耳下腺腫脹を認めた児の唾液からウイルス分離を試みたところ、鳥居株接種群の方が、星野株接種群よりも唾液からのウイルス分離率が有意に高率であったことを示した。

今年度は星野株接種群と鳥居株接種群の自然ムンプス罹患時の臨床像の違いについて検討した。星野株接種群と鳥居株接種群のワクチンを受けてから発症までの期間に差はなく、またIgM抗体レベルから推定されるSVFの割合にも差を認めなかった。しかし、鳥居株接種群のほうが、発熱率が高く、耳下腺腫脹期間も長かった。以上の結果から、ワクチン後に自然ムンプスに罹患したとき、鳥居株接種群のほうが星野株接種群よりも体内で増殖するウイルス量が多く、結果として唾液からのウイルス分離率が高く、臨床症状もより典型的になったと推察された。

## E. 結論

ムンプスの血清学的診断基準を検討したところ、ムンプスワクチン歴がないムンプス初感染例では、IgM抗体は2.5抗体指数以上、IgG抗体は25.8EIA単位未満を示し、ムンプス二次性ワクチン不全(SVF)例では、IgM抗体は2.5抗体指数未満、IgG抗体は25.8EIA単位以上を示した。この結果から、IgM抗体とIgG抗体レベルを組み合わせること

でムンプス初感染とSVFの診断は可能と思われた。また、星野株接種例と鳥居株接種例のVF例を比較検討したが、鳥居株接種群のほうが唾液からのウイルス分離率が高く、耳下腺腫脹期間も長かった。この結果から接種を受けた株により、VF例の臨床像が異なることが示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・庵原俊昭：母子感染各論－水痘帯状疱疹ウイルス．産婦人科の実際55：413-421，2006

・庵原俊昭：ムンプスワクチン．加藤達夫編集：予防接種のすべて2006．日本小児医事出版社2006、99-103

・庵原俊昭：ムンプスウイルス．日本小児感染症学会編集．小児感染症マニュアル2007．東京医学社2006、271-278

##### 2. 学会発表

・庵原俊昭、他：ワクチン接種歴によるムンプス発症時のIgM抗体・IgG抗体の比較検討．第47回日本臨床ウイルス学会2006.6.3-4

・庵原俊昭、他：ワクチン後の自然ムンプス罹患例における株ごとのウイルス学および臨床的特徴．第54回日本ウイルス学会2006.11.19-21

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
平成18年度分担研究報告書

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究  
～小児期H i b 感染症入院例に関する臨床的検討

分担研究者：庵原俊昭（国立病院機構三重病院 院長）

研究協力者：中野貴司、坂田佳子、松下理恵、一見良司、神谷齊  
（国立病院機構三重病院）

研究要旨

国立病院機構三重病院で過去10年間に入院治療を行った小児期インフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) 感染症例について検討した。化膿性髄膜炎32例のうち、20例(62.5%)はHibが起病菌であった。死亡例はなかったが、4例に後遺症を残した。患者年齢分布は、これまでの報告同様乳児や低年齢児が大多数であった。急性喉頭蓋炎は3例あり、全例Hibが原因であった。化膿性関節炎・骨髄炎9例のうち、2例の原因はHibであった。病院を受診する背景人口から計算した5歳未満人口10万人当りの年間罹患率は、Hib髄膜炎22.5、喉頭蓋炎3.75、化膿性関節炎・骨髄炎2.5となり、決して稀な疾患ではないという結果であった。βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(β-lactamase negative ampicillin resistant strain, BLNAR)が6割以上を占めた。回復期の血清抗Hib抗体価の上昇は、特に低年齢児で良好ではなかった。以上より、制御策としてわが国でも乳児期早期からの結合型Hibワクチン接種を早急に普及させることが必要と考えた。

A. 研究目的

インフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) は、化膿性髄膜炎をはじめ小児期重症感染症の起病菌としてよく知られている。諸外国では、乳児に対する結合型Hibワクチンの定期予防接種導入により同菌による疾患は激減した。しかしわが国では、2007年1月ようやく結合型Hibワクチンが認可されたばかりである。今回、小児におけるHib重症感染症の実態を把握するために、当院で入院治療を行った化膿性髄膜炎、急性喉頭蓋炎、化膿性関

節炎・骨髄炎の症例について検討した。

B. 研究方法

1996年1月から2005年12月までの10年間に、当院で入院治療を行った15歳未満小児を対象として、患者の年齢、性別、臨床症状、検査所見、治療について検討した。一部の症例については、分離されたHibの抗菌薬感受性、血清抗Hib抗体価の経時的推移についても検討した。

髄液検体に対する細菌迅速診断キットは、スライデックスメニンギート-5R（日本ビ

オメリュー株式会社、東京)を使用した。Hibに対する血清抗体価は、BINDAZYME Human Anti *Haemophilus Influenzae* Enzyme Immunoassay Kit R (The binding Site Ltd., Birmingham, UK)を用いて抗PRP (poly ribosyl-ribitol phosphate) 抗体価を測定した。抗菌薬感受性については、各薬剤の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を、日本化学療法学会標準法に基づいた微量液体希釈法により測定した。βラクタマーゼ産生能はNitrocefin法を用いた。PCR法による耐性遺伝子に関する検査は、TEM型βラクタマーゼ産生遺伝子の有無と細胞壁合成酵素 (Penicillin binding protein, pbp) 遺伝子の変異 (*pbp 3-1*, *pbp 3-2*) について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で扱うすべての情報については、個人情報保護法に基づき管理する。研究成果は匿名化のうえ学会発表や論文などで発表されることがあるが、対象が特定されたり個人情報第三者に漏洩されることはない。

### C. 研究結果

10年間の小児科病棟入院患者総数は15,906例であった。化膿性髄膜炎症例が32例あり、Hibが起因菌であったものは20例(化膿性髄膜炎症例の62.5%)であった。急性喉頭蓋炎は3例で、全例Hibが起因菌であった。化膿性関節炎・骨髄炎は9例あり、うち2例の原因はHib(化膿性関節炎・骨髄炎症例の22.2%)であった。

#### (1) Hibによる化膿性髄膜炎

発症時年齢は生後3か月から5歳1か月(平均22.8か月)に分布し、1歳未満児が8例(40%)、1歳以上2歳未満児が4例(20%)

%)で、2歳までの小児が全体の60%を占めた。全例で発熱を認め、次いで多かった症状は嘔吐(12例、60%)であった。けいれん、意識障害、髄膜刺激徴候、大泉門膨隆など中枢神経系異常を疑わせる特異的な所見を認めた症例は、いずれも半数に満たなかった。化膿性髄膜炎と確定診断され、十分量の抗菌薬の経静脈的全身投与が開始されるまでの日数は、発症後1.47日±1.43日であった(発症日を病日0とした)。死亡例はなかったが、4例(20%)で後遺症を認めた。後遺症の内訳とその患者が髄膜炎を発症した年齢は、てんかん(3ヶ月)、発達障害・左上肢麻痺(5ヶ月)、高度難聴(1歳1ヶ月)、発達障害・てんかん・水頭症・四肢麻痺(1歳6ヶ月)であった。後遺症群は非後遺症群に比して、髄膜炎発症が低年齢で、発症してから抗菌薬の全身投与を開始されるまでの日数が長く(非後遺症群; 1.33±1.23日、中央値1日 // 後遺症群; 2.4±2.4日、中央値2日)、治療開始時の髄液糖濃度が低い(非後遺症群; 41.7±34.2mg/dl、中央値38.0mg/dl // 後遺症群; 12.0±20.5mg/dl、中央値3.0mg/dl)という結果であったが、統計学的有意差は認めなかった。入院期間は17日～51日(平均27.7日)であった。

#### (2) Hibによる急性喉頭蓋炎

患者平均月齢は29.7ヵ月で、Hib髄膜炎より発症年齢が高かった。全例が発症当日に呼吸困難を主訴に入院していたが、初診医により急性喉頭蓋炎と診断されていた症例は無かった。症状進行の速さと救命処置優先のため、抗菌薬開始前に適切な血液培養検体が採取されたのは1例のみであったが、本例からHibが分離された。残る2例は、抗体価の推移よりHibによる急性喉頭蓋炎と診断した。全例に対して十分量の抗菌薬



投与、2例では気管内挿管と人工呼吸管理を行った。気管内挿管を行った期間はいずれも2日間で、3例の平均入院日数は9.7日であった。3例とも後遺症無く回復した。

#### (3) Hibによる化膿性関節炎・骨髄炎

2例の平均月齢は15.5か月、発症から入院加療をうけるまでの日数は平均5.5日、平均入院期間は36日であった。2例とも抗菌薬療法により回復し、現状では運動機能障害は認めていないが、1例(化膿性股関節炎)では画像検査において大腿骨頭の成長障害が観察されている。

#### (4) 抗菌薬感受性

分離されたHib9株に対して、抗菌薬感受性を検討した(表1)。CTXのMICが最も良好な値であった。 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌は1株のみで、Nitrocefin法の結果とPCR法によるTEM型 $\beta$ ラクタマーゼ産生遺伝子解析の結果は一致していた。*pbp 3-1*、*pbp 3-2*の双方に変異を認めた株(g-BLNAR)が2株、*pbp 3-1*のみに変異を認めた株(g-Lo w-BLNAR)が4株であった。

#### (5) 抗PRP抗体価

治療のために免疫グロブリン製剤の投与を受けた例はすべて1歳未満の症例であったが、投与後は受動免疫により抗体価の上昇が認められた。抗体価上昇の程度は様々であったが、約1ヶ月後以降には下降した。免疫グロブリン製剤の投与を行わなかった例における抗体価推移は、2歳以上の児においては明らかな上昇を認めた例があったが、2歳未満児における回復期の抗PRP抗体価は十分に上昇してない例が大部分であった。

### D. 考察

三重病院は津市における唯一の小児二次医療担当機関である。隣接市町村の医療機

関に入院する津市在住患者はもちろん存在するが、逆に他市在住の児が当院へ入院する場合もある。それを相殺して、今回調査を行った10年間の津市における5歳未満小児の平均人口約8,000人で罹患率を計算すると、5歳未満人口10万人当りのHib髄膜炎年間罹患率は22.5となる。これは、わが国における過去の全国調査より高い頻度で、Hibワクチン導入前の欧米諸国の罹患率に近い値であった。同様に計算した他のHib疾患罹患率は、急性喉頭蓋炎3.75、化膿性関節炎・骨髄炎2.5であった。小児におけるHib重症感染症は決して稀な疾患ではないと考えられた。

また、小児Hib髄膜炎の最も一般的な症状は発熱と嘔吐であり、中枢神経系の異常を疑わせる特異的所見が認められるとは限らず、早期の診断は困難と考えられた。急性喉頭蓋炎や骨関節感染症も低年齢児に目立ち、早期の症状把握や確定診断が困難な年齢層であった。特に骨関節感染症では、黄色ブドウ球菌など他の起因菌による患者と比べて、Hibによる患者は低年齢の傾向があった。

分離菌にはBLNARを主体とした耐性菌が目立った。十分量の抗菌薬により治療を行っても、薬剤移行が不良な臓器の感染症である髄膜炎や関節炎においては、特に治療に難渋することが予想される。また、罹患後でさえも抗PRP抗体価の上昇は良好ではなく、自然感染による免疫獲得も期待し難いと考えられる。これらの点からも、予防に主眼をおくべきであることは明らかである。

### E. 結論

本研究により明らかとなったHib疾患の疾病負担、さらにはその重篤さ、入院や後

遺症による経済損失を考えると、今後のわが国における制御戦略では予防が何よりも大切である。結合型Hibワクチンの効果的な活用が望まれる。

## F. 健康危険情報

現状では、該当するもの無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1.) 中野貴司. 再興感染症としての百日咳. 小児科臨床. 第59巻、第7号. P1673-1680, 2006年7月. 日本小児医事出版社.
- (2) 中野貴司. ポリオワクチン. 日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会、日本小児科連絡協議会ワーキンググループ編集、加藤達夫監修「予防接種のすべて2006」P50-54. 2006年9月3日発行. 日本小児医事出版社、東京.
- (3) 中野貴司. 不活化ポリオワクチン. 日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会、日本小児科連絡協議会ワーキンググループ編集、加藤達夫監修「予防接種のすべて2006」P167-171. 2006年9月3日発行. 日本小児医事出版社、東京.
- (4) 中野貴司. ポリオ根絶とわが国のポリオワクチン. 加藤達夫、住友眞佐美編; 予防接種2006. P28-35. 2006年10月13日発行. 日本小児保健協会、東京.
- (5) 中野貴司、中根美幸. 妊婦および周産期の予防接種. 小児科. 第47巻、11号. P1627-1631, 2006年10月1日. 金原出版.
- (6) 中野貴司. 髄膜炎菌. 日本小児感染症学会編、改訂第2版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007」. P207-216. 2006年11月15日発行. 東京医学社、東京.

- (7) 中野貴司. 破傷風. 日本小児感染症学会編、改訂第2版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007」. P217-224. 2006年11月15日発行. 東京医学社、東京.
- (8) 中野貴司. ポリオ. 日本小児感染症学会編、改訂第2版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007」. P423-431. 2006年11月15日発行. 東京医学社、東京.
- (9) 中野貴司 (分担執筆). 第1章「百日咳菌」. 荒川宜親、渡辺治雄監修、佐々木次雄編著、図説「呼吸器系細菌感染症～疫学・診断・治療」. P1-28. 2006年11月17日発行. 株式会社じほう、東京.
- (10) 中野貴司. 海外の予防接種事情. チャイルドヘルス. 第9巻、12号. P890, 2006年12月1日. 診断と治療社.

### 2. 学会発表

- (1) 坂田佳子、中野貴司、一見良司、庵原俊昭、他. 第13回三重細菌真菌感染症研究会. 肺炎球菌による左膝関節炎の1歳女児例. 2006年3月11日. 津市.
- (2) 坂田佳子、中野貴司、天野敬史郎、一見良司、庵原俊昭. 第109回日本小児科学会学術集会. 当院で経験したb型インフルエンザ菌 (Hib) による化膿性髄膜炎19例の検討. 2006年4月21日-23日. 金沢.
- (3) 中野貴司. 第21回日本国際保健医療学会・第47回日本熱帯医学会. 自由集会7: 「MDGs 達成に向けての予防接種戦略」2006年10月13日. 長崎.
- (4) 中野貴司. 第54回日本ウイルス学会. セミナー「予防接種～グローバルプランと今後わが国で導入が期待されるワクチン」2006年11月20日. 名古屋.

## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1. 分離されたHibの抗菌薬感受性

	年齢	疾患	AEPIC (MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	CTX (MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MEPM (MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	<i>g</i> -L 産生能 (Nitrocefim法)	TEM型 <i>g</i> -L 産生遺伝子の有無	変異を認められた <i>pbp3</i> 遺伝子 (遺伝子による 劇性種別判定)
1	3ヶ月	髄膜炎	2	0.06	0.125	-	無	<i>pbp3-1</i> ( <i>g</i> -Low-RLHAR)
2	5ヶ月	髄膜炎	0.125	$\leq 0.015$	0.06	-	無	無 (感受性菌)
3	9ヶ月	髄膜炎	0.125	$\leq 0.015$	0.03	-	無	無 (感受性菌)
4	1歳1ヶ月	髄膜炎	1	0.06	0.125	-	無	<i>pbp3-1</i> ( <i>g</i> -Low-RLHAR)
5	1歳5ヶ月	髄膜炎	2	検査せず	検査せず	-	無	<i>pbp3-1</i> , <i>pbp3-2</i> ( <i>g</i> -RLHAR)
6	2歳3ヶ月	髄膜炎	0.25	$\leq 0.015$	0.03	-	無	無 (感受性菌)
7	2歳10ヶ月	髄膜炎	>32	0.06	2	産生	有り	<i>pbp3-1</i> ( <i>g</i> -Low-RLHAR)
8	3歳1ヶ月	髄膜炎	16	2	0.5	-	無	<i>pbp3-1</i> , <i>pbp3-2</i> ( <i>g</i> -RLHAR)
9	1歳7ヶ月	骨髄炎	1	検査せず	検査せず	-	無	<i>pbp3-1</i> ( <i>g</i> -Low-RLHAR)

予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究

## ムンプスウイルス、ムンプスウイルスワクチンの神経病原性評価に関する研究

分担研究者 田代眞人（国立感染症研究所・ウイルス第三部・部長）  
研究協力者 木所 稔、加藤 篤（国立感染症研究所・ウイルス第三部）  
永田典代（国立感染症研究所・感染病理部）  
齋加志津子（千葉県衛生研究所）  
村木優子（阪大微生物病研究会・観音寺研究所）

**研究要旨** ムンプスウイルスの神経病原性を評価できる系を検討し、無菌性髄膜炎発生頻度の低いワクチンの開発、あるいは既存ワクチンの安全性評価に役立てることを目的とした。現在までに Rubin ら(米、FDA)による乳飲みラットの脳内接種モデル並びにマーモセットモデルの検証を行い、野外株とワクチン株を識別できる程度の感度を持つ事が確認できている。しかし、ワクチン間の優劣を決められるほど優れているかどうかは更に検証が必要である。今回、新たに Reyes-Leyva らによるヒト神経芽腫由来細胞 SH-SY5Y でのムンプスウイルスの増殖性を指標にした培養細胞レベル評価系が有用か否かを検討した。ラットでの神経病原性の異なる二つのムンプスウイルス Urabe 株(M3 と M5)を SH-SY5Y 細胞に接種し、ウイルスの増殖性を調べた。ラットでは高い病原性を示す Urabe M3 株と低い病原性を示す Urabe M5 株は SH-SY5Y 細胞での増殖性に有意な差は認められず、ヒトやラットでの神経病原性の程度と SH-SY5Y 細胞での増殖性の間に相関関係は認められなかった。

### A. 目的

わが国のおたふくかぜワクチンは 1981 年に初めて弱毒生ワクチンとして出荷され、1989 年 4 月からは麻疹、風疹ワクチンと混合した MMR ワクチンとして定期接種されるようになった。しかし、おたふくかぜワクチンに由来する副反応としての無菌性髄膜炎の発生頻度が無視できないレベル(約 1000 人に 1 人)であったため、1993 年に開始後わずか 4 年で MMR ワクチンの定期接種は中止された。現在、おたふくかぜワクチンは単味ワクチンとして任意接種され、麻疹と風疹ワクチンは混合された MR ワクチンとして二回接種されている状況である。このため、おたふくかぜワクチンの認知度は小児科医並びに子供を持つ親にも低い。接種率は 20%を切る状況が続き、わが国は今尚 4 年に 1 回程度の頻度で全国規模の流行を繰り返している。そこで、本研究ではムンプスウイルスの神経病原性を評価できる系を比較検討し、無菌性髄膜炎発生頻度の低いワクチンの開発、あるいは既存ワクチンの安全性評価に役立てることを目的とした。

現在までに、我々は Rubin ら(米、FDA)による乳飲みラットの脳内接種モデル(*J. Virol.*, 72:8037-8042, 1998, *ibid* 74:5382-5384, 2000)の検

証を行い、その結果を再現できた(表 1)。この系では、接種後 3-9 日目でのムンプスウイルスの脳内細胞での増殖率の差とその後の水頭症発症の程度がよく相関しており、神経細胞での増殖性を指標に培養細胞レベルでも評価できる可能性を示唆している。昨年、Reyes-Leyva らは、病原性の異なるムンプスウイルス Urabe 株 variant のヒト神経芽腫由来細胞 SH-SY5Y の増殖性が、ヒトでの神経病原性の程度と相関する(*Microbes Infect.* 8:332-339, 2006)ことを発表した。そこで、今年度はこの SH-SY5Y 細胞を使って、培養細胞レベルでムンプスウイルス株のヒト神経病原性の評価が可能かどうかを検証した。

### B. 材料と方法

#### 細胞及びウイルス

ATCC よりヒト神経芽腫由来細胞株 SH-SY5Y 細胞(CRL-2266)を購入し、MEM 培地に 10%牛胎児血清、1%アミノ酸強化液を加えて培養を行った。ムンプスウイルスとして野外株 Odate 株(秋田県衛生研究所より分与)と二つの Urabe 株を用いた。Urabe 株には、ヒトでの無菌性髄膜炎頻度の異なるロット M3 とロット M3A があることが知られている。M3 をおたふくかぜワクチン株成

分として含んだ MMR 統一株の無菌性髄膜炎の頻度は 10 万人あたり 158 件であり、M3A を含んだ MMR 自社株の発生頻度は 10 万人あたり 5.4 件と報告されている(木村ら、臨床とウイルス 23:314-340, 1995)。今回おたふくかぜワクチン原液ロット M3 を Vero 細胞で一回増殖させたウイルス液を Urabe M3 とし、一方 M3A と同じ系統のウイルス液を Urabe M5 として本研究に使った。

#### 乳飲みラット接種試験

SPF LEW/Crj (Lewis) 妊娠メスラットを日本チャールス・リバー株式会社より購入し、生まれて 24 時間以内の乳飲みラットを実験に使用した。ムンプスウイルス 100 pfu/匹を左視床に接種した。接種後、30 日目に脳を採取し、固定後の脳断面に於ける水頭症の発生頻度により評価した。

#### ウイルス感染

SH-SY5Y 細胞を 6 well plate に蒔き、細胞密度が 70% ( $1 \times 10^6$  cells/well) になったときに、1 well あたり  $1 \times 10^4$  pfu のムンプスウイルスを感染させた(0.01 pfu/cell)。1 時間の吸着の後、ウイルス液を除き、SFM(インビトロジェン)培地で 2 回洗った後に、1 ml の SFM 培地を加え 6 日間培養した。細胞とウイルスを 0、1、2、3、4、6 日後に回収し、遠心した上清液を用いてウイルス力価測定とウイルスゲノムの RT-PCR 検出及び copy 数測定に用いた。遠心した沈殿物を細胞成分として SDS-PAGE 後、抗ムンプスウイルス兔血清によりイムノブロット解析を行った。

#### 定量的 PCR

ウイルスゲノムの copy 数測定には TaqMan PCR 装置を使った。MuVN-350F: ATGCACGCGCCAATCTTAC、MuVN-418R: TTGGGAGGTCGTCTGC 及び、MuVN-371T: FAM-CCAATGAAATTGCTGCTATGCTTTGCT-TA<sup>MR</sup>A をもちいて、qPCR<sup>TM</sup> (和光純薬: 3130-80221) により反応を行った。

### C. 結果

#### ウイルスブラック

Urabe M3 株を Vero 細胞でブラックを作らせると、比較的サイズの大きな縁辺部の形状のはっきりとしたブラックを形成する(図 1)。しかしながら、野外株である Odate 株に比べるとブラックサイズは小さい。この条件下で Urabe M5 株は、非常にサイズの小さなブラックを形成し、同じ Urabe 株と名前を持つウイルスであるにもかかわらず、ブラック形成能の異なるウイルスであることがわかる。これは細胞障害性の程度、Vero 細胞での増殖性の二つの要素が両株で異なることに

起因すると思われる。

#### 乳飲みラットでの神経病原性

これらブラック形状の異なる 3 株を乳飲みラットの脳内に接種し、神経病原性の差を接種後 30 日目の水頭症の発症頻度で比較した。野外 Odate 株を接種した 4 匹のラットでは 3 匹の脳に水頭症の発症が認められた。一方、この条件で、Urabe M3 株では 8 匹中 3 匹に水頭症の発症が認められた。このとき Urabe M5 株では 10 匹に接種しても、一頭にも水頭症の発症が認められなかった。ヒトでの髄膜炎発生頻度と、ラットの水頭症発生頻度の間には、ある程度の相関があるように見えた(表 1)。

#### ヒト神経芽腫細胞

Brown ら(カナダ、オタワ大)はカナダで使われた SKB 社製の Urabe 株ワクチンのヒトでの副反応解析結果から HN 遺伝子の配列の違いにより、神経病原性の比較的高い 1081 番目の塩基が A (HN-A<sub>1081</sub>) のものと、低い G (HN-G<sub>1081</sub>) のものがあることを示している (*J. Infect Dis.* 174:619-622, 1996, *Virology* 287:234-241, 2001)。昨年、Reyes-Leyva らは、ヒト神経芽腫細胞 SH-SY5Y で Urabe HN-A<sub>1081</sub> 株は、Urabe HN-G<sub>1081</sub> 株よりも蛋白質発現、ウイルス複製、ウイルス産生において勝っており、神経病原性を培養細胞で評価できる可能性を示唆した論文を発表した (*Microbes Infect.* 8:332-339, 2006)。そこで、SH-SY5Y 細胞を準備し、Urabe M3 と Urabe M5 を使って神経病原性が評価可能かどうか検証することにした(図 2)。

培養された SH-SY5Y 細胞は突起状のものを周囲に伸ばしており、神経細胞としての特徴をもっていた。ムンプスウイルス Urabe M3 株と Urabe M5 株を細胞あたりの感染価 0.01 で感染させて 6 日間培養した。採取し培養上清中にウイルスが存在するか否かをムンプスウイルス SH 遺伝子部分を RT-PCR で増幅した(図 3)。その結果、両ウイルス株とも感染後 24 時間から増幅バンドが検出され、SH-SY5Y 細胞でのウイルス増殖が確認された。一方、感染細胞溶解液を SDS-PAGE に供し、抗ムンプスウイルス兔血清でイムノブロットしたところ、こちらは 2 日目からどちらのウイルス感染細胞にも N 蛋白質のバンドが検出された(図 4)。3 日目、4 日目の N 蛋白質のバンドの濃さは、Urabe M5 株の方が Urabe M3 株よりも濃く、ウイルスの増殖性に差があることが疑われた。

#### ヒト神経芽腫細胞でのムンプスウイルス増殖性

培養上清中のウイルスゲノムの copy 数をそれぞれ測定した(図 5)。感染 2-3 日目は Urabe M3 株の増殖性が Urabe M5 株よりも優れており早くピーク量に達するが、遅れて 4 日目には Urabe M5

株も同レベルにまで到達した。

#### D. 考察

現在、国産のおたふくかぜ生ワクチンとしてトリイ株、ホシノ株、ミヤハラ株の3株が出荷されており、いずれも B 遺伝子型に属している。これらの副反応としての無菌性髄膜炎の発生頻度は、およそ 10 万に 50 人程度(永井ら、平成 15 年度厚生労働省科学研究報告書「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」pp306-316)であり、世界で最もよく使われている Jeryl-Lynn 株に比べてかなり高い。そのためワクチンはおたふくかぜの予防に有効であるものの任意接種扱いになっており接種率が低く、未だに 4 年毎の全国規模の流行を繰り返している。前回の 2000 年～2002 年の流行並びに、2005 年から始まった今回の流行では今の所 G 遺伝子型の野外株が主体であり、2004 年～2005 年にかけての英国、2006 年の米国の流行株と遺伝子型が同じである。国産ワクチンが B 遺伝子型に属しているのに対して、国際的によく使われている Jeryl-Lynn 株(メルク社)あるいは RIT-4385 株(SKB 社)は A 遺伝子型に属している。

英国の流行では 7 万 5 千人の患者が、米国の流行では約 4300 人の患者がでており、この中には Jeryl-Lynn 株を含むムンプスウイルスワクチンを接種しているにもかかわらずおたふくかぜに罹患した 15～24 才の患者が含まれていた。Jeryl-Lynn 株、RIT-4385 株による免疫では、G 遺伝子型の新型株に対してはもはや従来ほど有効期間が長くないと理解され、今後も有効なワクチンとし使い続けられるかどうか慎重に考えなければならない時期に来ている。安全性が高く、新型株に長期間有効性を保持したおたふくかぜ生ワクチンが求められる土壌はあるが、その病原性を評価する系が確立されていないことが開発にあたっての大きなリスクとなっている。

そのため我々は、阪大微研会の Urabe M5 並びに旧千葉県血清研究所で野外分離株 Y7 株から温度感受性を指標に分離された Y125 株がワクチン候補株になることを期待して、神経病原性の評価方法を含めて今まで検討してきた。神経病原性試験としては、ワクチンの安全性を評価する品質管理試験の一つとして既にカニクイサルを用いた神経病原性試験が行われているが、神経病原性を定量的に検出できるほど鋭敏ではなく、ワクチン製造中に異常に病原性が向上した変異ウイルスが含まれていないことを示す程度の意味合いとして使われているにすぎない。今後、新しいワクチンを開発するためにも、現行ワクチンの安全性確認のためにも、ヒトでの神経病原性を鋭敏に検知する実験系が必要である。

ハムスターあるいはマウスを用いた脳内接種

試験(McCarthy ら、*J. Med. Virol.*, 5:1-15, 1980)があるが、ハムスターの脳内接種試験成績を基に開発された国産ワクチンのヒトでの副反応発生率をみる限り、ヒトの神経病原性とハムスターの相関は低いと言わざるを得ない。その他、乳飲みラット(Rubin ら、*J. Virol.*, 72:8037-8042, 1998, *ibid*, 74:5382-5384, 2000)とマーモセット(Saika ら、*J. Med. Virol.*, 66:115-122, 2002)を用いた試験があり、ある程度まではヒトとの相関性が認められる。既に我々は Urabe M5 株並びに Y125 株は、明らかに乳飲みラットでもマーモセット試験でも野外株より病原性が低いことを確認した。しかし、乳飲みラット試験においては表 1 に示した様におおまかにはヒトでの無菌性髄膜炎の発症頻度とラットの水頭症発生頻度の間に相関が認められるが、定量的に病原性を解釈するまでには至っていない。マーモセット試験においても、まだ試験数が限られており、Jeryl-Lynn 株や RIT-4385 株と同等それ以上に安全性が高いか否かについては結論できない。結論を下すには、まずこれらの神経病原性評価方法が何処までヒトでの神経病原性と相関するのかを詳しく検証する必要があると考えている。

本来ヒトのみを自然宿主とするウイルスを他動物で病原性を評価することには、それ自身矛盾を含んでおり、ヒトでの反応を完全に再現することは困難である。一方、神経病原性は脳内の細胞での個々のウイルス株の増えやすさが決めているという仮説は魅力的であり、ヒト培養細胞を使える利点を考えると検証すべき価値がある。今回、我々は Reyes-Leyva ら (*Microbes Infect.* 8:332-339, 2006)の報告を契機として、ヒト神経芽腫細胞 SH-SY5Y を用いて Urabe M3 株と Urabe M5 株の増殖性を評価した。しかし、それぞれの親ウイルスを含む MMR 統一株と MMR 自社株のヒトでの無菌性髄膜炎の頻度並びに、乳飲みラットの水頭症発生頻度と SH-SY5Y 細胞でのウイルス増殖性の間には、なんら相関関係を見いだす事はできなかった。他のヒト細胞株での実験も必要だろうが、少なくとも本 SH-SY5Y 細胞では神経病原性の評価はできないと結論された。

一般的に細胞傷害性の程度とウイルス増殖量の間には必ずしも相関がなく、細胞傷害性が強くてもウイルスの増えが悪い場合、逆に細胞変性がほとんど起きていないのにウイルスがよく増えている場合もある。ムンプスウイルスの神経病原性については未知の部分が多く、脳内でのウイルス増殖量とは必ずしも相関しないかもしれない。たとえば、炎症性病巣形成に直接関与する炎症性サイトカインの誘導量が株により異なり、その産生量に依存して病変度が高い可能性もある。今後これらを検証する必要があると考えている。

#### E. 結語

おたふくかぜ生ワクチンを普及させるためには、ワクチンの安全性と有効性をきちんとモニターしていく必要がある。なかでも神経病原性を鋭敏に測定できる優れた実験系を開発し、新しいワクチンの開発あるいは現行ワクチンの品質管理に応用することが強く求められている。

#### F. 健康危害情報

無し

#### G. 研究発表

論文発表

(欧文)

1. Saika S., M. Kidokoro, H. Kubonoya, K. Ito, T. Ohkawa, A. Aoki, N. Nagata, and K. Suzuki., Development and biological properties of a new live attenuated mumps vaccine. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 29:89-99, 2006.
2. Nakatsu Y., M. Takeda, M. Kidokoro, M. Kohara, and Y. Yanagi. Rescue system for measles virus from cloned cDNA driven by vaccinia virus Lister vaccine strain. *J Virol Methods.* 137:152-155, 2006.
3. Kitabatake M., S. Inoue, F. Yasui, S. Yokochi, M. Arai, K. Morita, H. Shida, M. Kidokoro, F. Murai, M.Q. Le, K. Mizuno, K. Matsushima, and M. Kohara. SARS-CoV spike protein-expressing recombinant vaccinia virus efficiently induces neutralizing antibodies in rabbits pre-immunized with vaccinia virus. *Vaccine.* 25:630-637, 2007.

(和文発)

1. 加藤 篤 おたふくかぜワクチン、臨床とウイルス 34(4):261-270 (2006)
2. 加藤 篤、木所 稔 第十五改正日本薬局方解説書 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン 廣川書店 G:44-46 2006年6月20日発行
3. 加藤 篤 シンプル微生物学 改訂第4版 パラミクソウイルス 東匡伸、小熊 恵二 編集 pp269-272 南江堂 2006年5月1日発行

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

表1 ムンプスウイルス各株のヒトとLewisラットでの

	野外株	ワクチン株由来	
	Odate	Urabe M3	Urabe M5
ヒトでの無菌性髄膜炎発症頻度	73%(14/19) <sup>1)</sup>	0.158% <sup>2)</sup>	0.005% <sup>3)</sup>
Lewisラットでの	75%(3/4)	37.5%(3/8)	0%(0/11)

1)高橋義博ら、臨床とウイルス 24:305-310, 1996

2)木村三生夫ら、臨床とウイルス 23:314-340, 1995

3)正確にはM5はヒトに接種されたことはなく、上記文献のM3Aの結果を流用

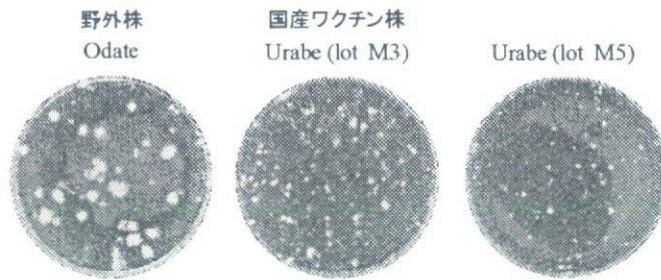


図1. ムンプスウイルスのプラック

Human Neuroblastoma SH-SY5Y細胞 (ATCC CRL-2266)

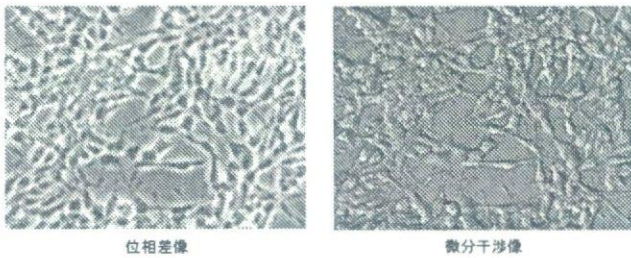


図2. SH-SY5Y細胞像

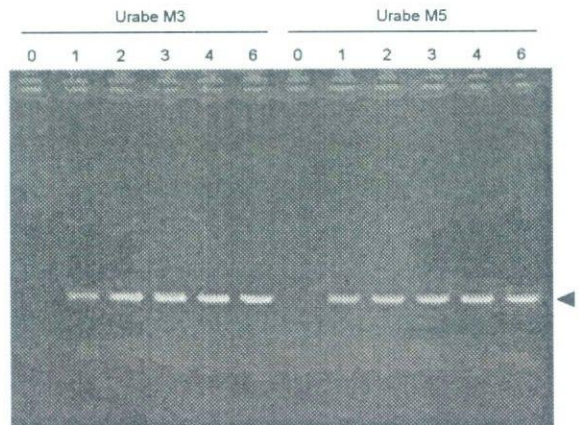


図3. SH-SY5Y細胞上清中のSH遺伝子を含む領域のRT-PCR反応像

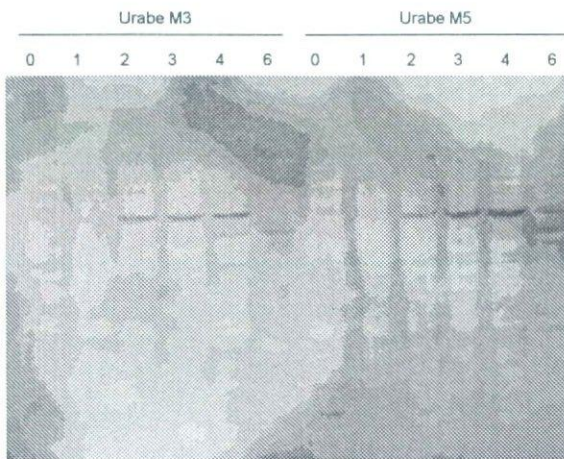


図4. SH-SY5Y細胞におけるムンプスウイルス蛋白質発現

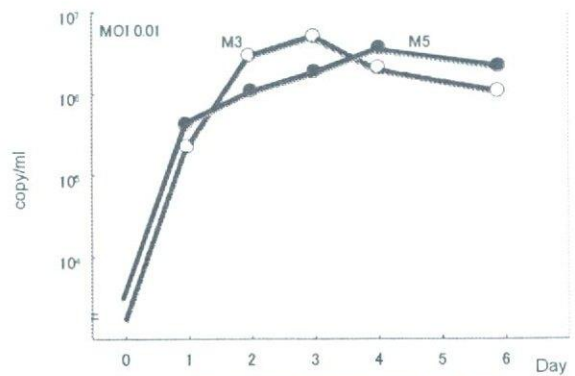


図5. SH-SY5Y細胞でのUrabe株の増殖性



平成18年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題 風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究

主任研究者：岡部信彦 国立感染症研究所感染情報センター

分担研究者 平原史樹 横浜市立大学大学院医学研究科教授生殖生育病態医学  
(産婦人科) 教授

研究協力者：

- 寺田喜平 川崎医科大学小児科第1講座助教授  
種村光代 名古屋市立大学大学院遺伝医学講師（産婦人科学）  
川名 尚 帝京平成短期大学副学長帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科教授  
藤原成悦 国立成育医療センター研究所部長 母児感染研究部  
多屋馨子 国立感染症研究所感染情報センター室長 第3室（予防接種室）  
駒瀬勝啓 国立感染症研究所室長 ウイルス第3部・第2室  
加藤茂孝 前米国CDC風疹ウイルス研究室室長CDC Rubella Virus Lab.  
久保 隆彦 国立成育医療センター産科医長周産期診療部医長  
及川 馨 島根県小児科医会会長，及川医院院長  
金子政時 宮崎大学医学部産婦人科助手  
干場 勉 石川県立中央病院診療部部長（産婦人科）  
林 純 九州大学大学院研究院教授 内科学講座感染環境医学  
横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科教授 発生成育小児医療学  
小島俊行 東京大学医学部産婦人科講師，三井記念病院産婦人科部長  
宮崎千明 福岡市立西部療育センター長  
奥田美加 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター助手（母子医療センター）  
水上尚典 北海道大学附属病院産科教授  
上原茂樹 東北公済病院産婦人科部長  
室月 淳 岩手医科大学産婦人科 助教授  
池田智明 国立循環器センター周産期科部長  
末原則幸 大阪府立母子センター産科部長  
中田高公 川崎医科大学附属病院産婦人科講師  
夫律子 国立香川小児病院産婦人科  
吉村宣純 九州大学附属病院産婦人科助手

要約：本研究は先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome：CRS）の根絶のために、風疹の発生状況の調査分析をはじめ、風疹に関する感染症学、ウイルス学、小児感染症学、内科感染症学、産科学（母児感染症学）等の専門家による現状の検証、解析検討をもって「CRS発生ゼロ」へむけた予防対策の構築を目標に研究が計画された。2003年から2004年にかけての風疹の局地的流行に起因したCRS児の発生は例年（ほぼゼロに近い症例数）の発生数に比し、著明に増加するにいたったが、平成18年度においては、同症の発生は認められなかった。しかしながら、本邦に於ける風疹の感受性者の状況、風疹ワクチンの実施状況などからはまだ決してCRSを抑制できる環境ではない。また2004年9月に本研究班の調査研究事業によりより作成された厚生労働省からのCRS予防に関する緊急提言が一般医家でも実施されているが、その対応には苦慮する症例もあり、とくにIgM風疹抗体陽性例に多いことが判明した。今後CRSのさらなる抑制のためには、まだ解決すべき課題が残されており、今後なお一層の検証とともに実効性のある健康政策が採られるよう検討を重ねる必要性が示された。

見出し語；先天性風しん（疹）症候群（CRS），妊娠時カウンセリング，遺伝子診断，予防接種

#### 緒言・研究目的：

2003年より2004年初頭に向け、本邦各地において局地的な風疹の流行が確認され、年間1名前後であった先天性風疹症候群罹患児の報告が10例と著明に増加するに至った。また、この背景に、昭和54年4月2日—62年10月1日の間に生まれた世代において、風しんワクチン接種時期の移動にともなう未接種者が多く発生したことも指摘されている。かかる現状のなかで本研究においては先天性風疹症候群の発生予防とともに、その背景因子除去のため、より有効な風疹流行の予防策の検討をおこなうこととし、すでに本研究班において緊急提言をすでに発するに到った。今般の研究においては、風しん罹患の疑いをもたれ、緊急提言に沿ったカウンセリングシステムのなかでの対応

症例の検討をおこなうこととした。

#### 研究方法

本邦における妊娠時における風疹罹患の現況を把握する一方、天性風疹症候群の発生状況の検討を行った。

本邦における風疹ワクチン接種の現状さらには、緊急提言に沿い、妊娠中の風疹罹患疑いをもたれ、2次相談施設において対応を行った症例の検討もあわせおこなった。

本邦における妊娠女性の妊娠中の風疹罹患の懸念を惹起する風疹IgM抗体価の状況を調査し、検討した。なお、本研究におけるIgM抗体価測定法はIgMルベラIgM EIA「生研」によった。

## 研究結果および考察

2003年から2004年にかけては各地で風疹の小流行が起こり、妊娠女性の風疹に対する相談事例が続出したが、平成18年度はこれらの懸念されるような、局地的な流行にともなう妊娠女性の相談事例は多発しなかった。

妊娠時の風疹罹患に関する相談施設への相談事例の多くはH I抗体価の高値を契機に精査し、さらに高I g M抗体価を呈したものが多くを占めていた。

これらのうち妊娠中平成18年度に風疹ウイルスの遺伝子診断が行われたケースは3例のみであり、いずれも陰性であることが証明され、人為的な妊娠中断は行われていなかった。

一方、妊娠女性に風疹抗体価測定をおこなったところ、表1に示すようにIgMが疑陽性以上の妊婦の頻度は1.39% (25/1800) にのぼった。しかしながら、これらのケースではいずれも先天性風疹症候群 (CRS) を疑わせる臨床症状を呈したケースは一例も認められなかった。

表1 (横浜市大母子医療センター調べ)

HI \ IgM	HI						合計
	1024	512	256	128 ~32	16 ~8	8 未満	
+	0	2	2	6	0	0	10
±	0	1	4	9	0	1	15
-	25	91	230	1086	224	119	1775
合計	25	94	236	1101	224	120	1800

したがって、2004年の先天性風疹症候群の集中した発生以降は目立った動向は認められなかった (表2)。

表2

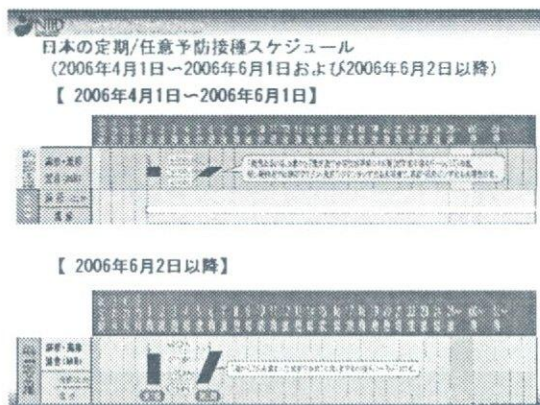
報告年	報告都道府県	性別	母の予病歴	母の妊娠中の風疹罹患
1999 4月	報告なし			
2000	大腸府	女	なし	なし
2001	宮崎県	女	不明	不明
2002	岡山県	男	不明	あり
2003	広島県	女	なし	あり
2004	岡山県	女	不明	あり
	東京都	女	不明	あり
	岡山県	女	あり(因子手帳に記録)	なし
	東京都	男	なし	あり
	東京都	女	なし	あり
	鹿児島県	女	あり(記録のみ)	なし
	神奈川県	男	あり(記録のみ)	なし
	熊本県	男	なし	あり
	長野県	女	不明	あり
	大分県	女	なし	不明
2005	大腸府 (8)	男	不明	あり
2006	愛知県	女	不明	あり
	報告なし			

しかしながら、依然、風疹抗体価の低い集団が存在することが今後の先天性風疹症候群の発生抑止に問題点を残している。一方、2006年4月1日から麻疹風疹混合ワクチン (MRワクチン) の定期接種が可能となり、さらに2006年6月1日からは2回接種 (1歳児、および5歳以上7歳未満) が導入された。しかしながら、こちらも、その後の動向を見るとその低迷した状況がうかがえ、同じく、風疹の発生抑止をすることによる、先天性風疹症候群の完全抑止にまではなおまだ問題が残っている。図1

本研究ではCRSの根絶を目標として、風疹の発生状況の検討をはじめ、さまざまな角度からCRS発生ゼロを目指した予防対策の構築を検討した。本邦における風疹に関する感染疫学、ウイルス

ス学，小児感染症学，内科感染症学，  
産科学（母

図 1

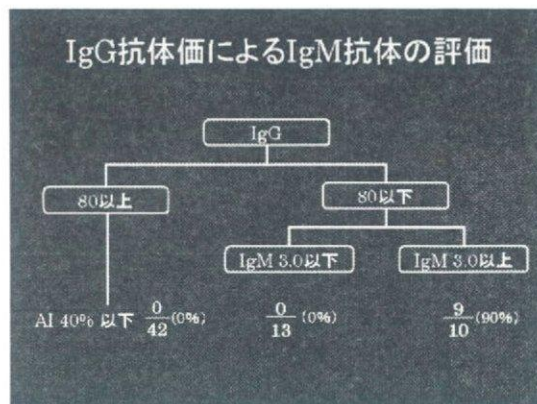


児感染症学)等の専門家により検討  
分析が行われているが、2003年から発  
生した小流行は今後しばらく継続する  
ことが懸念されており、より一層の対  
策の構築が必要である。

妊娠中の風疹罹患に関しては、各症例に対  
する具体的な対応（カウンセリング  
等）が問題として依然残されており、  
適切な対応の整備が急がれるところ  
である。

特に、妊娠中の検査値から感染力を推定  
するため、Avidity Index の検討をおこ  
なしたところ、IgG陽性でかつIgM  
の抗体価から図2のごとくのデータとな  
った。これらのデータをもとに、今後A  
Iの検討を更に重ね、詳細な分析とガイ  
ドラインとなるべく方向性の設定が重要  
な課題として残された。

図2



先天性風疹症候群発症児の発生抑制のため  
には、より一層の予防策の検討も必要  
であり、さらには、抗体価保有状況等  
も含めた感染状況に関する情報、モニ  
タリングのあり方、予防接種のあり方  
等に至るまで多くの課題が残されてい  
る。今後なお一層の検証・分析ととも  
に実効性のある健康政策が採られるよ  
うさらに検討する必要性が示された。

#### 2006年度業績

奥田美加，平原史樹： 風疹罹患の可能性  
をもつ妊娠女性への適切なる対応に関す  
る研究・産褥期風疹ワクチン接種に関す  
る検討. 病原微生物検出情報314号， 2  
7 (4) 96-97, 2006.