

図2 各 HBs 抗原検出キットによる測定結果のまとめ
各測定値の平均値を、それぞれの genotype 別に ARCHITECT HBsAg QT での測定値(平均値)で除し標準化した。そして ARCHITECT HBsAg QT で測定した genotype A, B, C 各検体測定値(平均値)を基準(1.0)にして、それ以外のキットにおいて genotype B および genotype C の値を比(Ratio)で表した。したがって、genotype A での値は各キットにおいてすべて 1.0 であり、genotype B および C においては、この値が 1.0 に近いほど genotype 間での測定感度差が少ないことになり、逆に 1.0 からかけ離れるほど genotype 間での測定感度差が大きくなる。

■ 材料および方法

1. genotype 別 HBs 抗原検体

genotype B および C の検体は、北海道赤十字血液センターより供与された国内献血液(HBs 抗原陽性)の HBV genotype を塩基配列から決定して選択したものを用い、genotype A の検体は国際試薬(株)より購入した検体の HBV genotype を決定して選択したものを用いた。さらにそれぞれの genotype について、HBV 遺伝子導入して得られた recombinant HBs 抗原も検体に加えた。これらの 30 検体(genotype A : 7 検体, genotype B : 13 検体, genotype C : 10 検体)を、現在唯一「HBs 抗原定量キット」として承認されているアーキテクト・HBsAg QT(アボットジャパン(株))を用いて測定し、それぞれの検体を 10 IU(International Unit)/ml の濃度に調整した。なお、希釈には米国 BBI 社より購入した Multi marker negative matrix(Accurun 810)を用いた。そして、各検体を 1.0 IU/ml, 0.2 IU/ml, 0.04 IU/ml の 3 段階に希釈して検査に供した。

2. HBs 抗原検出キット

今回の HBs 抗原検出に使用したキットは、表 1 に

示した 10 種類である。

■ 結果

今回使用したすべてのキット(表 1)において、予備実験の結果から HBs 抗原濃度が 0.04 IU/ml から 1.0 IU/ml までの範囲においては、抗原濃度と測定値の間に良好な直線関係が得られた。そこで、欧米諸国で求めている HBs 抗原最小検出感度の基準を鑑み、0.2 IU/ml の抗原濃度における測定値を用いて図 1 に示すような、それぞれのキットによる各 genotype 別検体測定値のプロットを作成した。なお、各パネルで括弧内に示しているのは、各キットが検体を陽性と判断する基準の数値(カットオフ値)である。図 2 では、各キットでの genotype 別検体測定値を、ARCHITECT HBsAg QT で測定した各 genotype の検体測定値を基準(1.0 とした)にした比率で表現した。これらの数値が 1.0 に近いほど、genotype 間での測定値に差が少ないことを意味する。

■ 考察

今回の検討に用いた 10 種類の HBs 抗原検出キットにおいては、いずれの genotype の HBs 抗原検体

(0.2 IU/ml)も陽性と判定することができた(図1)。しかしながら、一部のキット(No.7)においては、genotype B由来の検体に対する反応性が他のgenotype(A, C)由来の検体に比較して明らかに低いことが示された。またNo.5, 6, 7においてはgenotype C由来のHBs抗原に対する反応性が、genotype A, B由来のHBs抗原に対する反応性よりも高いことが示された(図1, 2)。なお、No.5, 6, 7, 8, 9においては他のキットに比較してgenotype C検体の測定値に顕著なばらつきがみられた。これについては現在のところ原因は明らかになっていない。

以上のように、使用したキットによっては、genotypeが異なるHBs抗原に対する反応性に若干の差異がみられた。その原因として考えられるのは、キットに用いられているHBs抗原に対する抗体の違いが挙げられるだろう。抗原捕捉(capture)と抗原検出(detection)のどちらか一方にポリクローナル抗体を用いている場合、No.6のキットを除き、genotype間での感度差は少ないようである。しかし、両方にモノクローナル抗体を用いている場合では、No.5, 7にみられるように、genotype間での感度差が比較的大きいものと、No.9, 10のように差が少ないものとに区別された。これらの違いをより詳細に検討すると、No.9, 10のキットで用いられているモノクローナル抗体はHBs抗原の主要抗原である“a”抗原に存在する、S-S結合により構成される2つのloop(loop 1: a. a. 124-137, loop 2: a. a. 139-147)のそれぞれに対するモノクローナル抗体を使用していることが判明した。“a”抗原の中で、genotypeの違いにより変異する部位と各genotype間で保存されている部位とがあるが、特に変異の頻度が高いloop 2に対するモノクローナル抗体を用いた場合には、genotypeの違いにより検出感度に差が生じることが考えられ、おそらくNo.5, 7のキットがそれに該当することが予想される(しかし、モノクローナル抗体の認識するepitopeについての詳細な解析データは得られていない)。

以上の結果は、現在までに報告されていた「ミュータント(変異)HBs抗原」に対する種々のHBs抗原検出キットで知られている抗原検出感度の違いと類似している。やはり、モノクローナル抗体のみを使用しているキットでは、ある種の変異HBs抗原を検出できないことが報告されている⁵⁾。このような変異HBs抗原の出現頻度は決して高いものではないが、すべてのHBs抗原はある特定のgenotypeをもつHBVによってコードされていることから、その違いによって検出感度に差が生じるのであれば、正確な診断に支障をきたす懸念がある。今後はHBV genotype別のHBs抗原標準品パネルを確立し、genotypeの違いによるキットの検出感度差を管理する必要があるだろう。このような流れは国際的にもすでに議論されており、WHOにおいては現在のHBs抗原国際標準品(genotype A)に加えて、今後は他のHBV genotypeについてもHBs抗原国際標準品を整備する方向性が示されている(WHO Working Group on International Reference Preparations for testing Diagnostic Kits used for the detection of HBsAg and anti-HCV antibodies. Oct. 6-7, 2003)。

文 献

- 1) Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson B, et al: Genotype H; a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 83: 2059-2073, 2002
- 2) Chu CJ, Lok ASF: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 35: 1274-1276, 2002
- 3) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al: Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 33: 998-1002, 2000
- 4) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al: Clinical feature of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterology* 38: 656-662, 2003
- 5) Coleman PF, Chen YCJ, Mushahwar IK: Immunoassay Detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol* 59: 19-24, 1999
(受稿 2005.3.21, 受理 2005.5.22)

風 疹

海野 幸子 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査部
(元国立感染症研究所 ウイルス第3部)

1. はじめに

風疹は、発疹を伴う主として小児の罹る全身性のウイルス感染症である。三日はしかとよばれるように、小児においては麻疹に比べ症状が軽い。しかし、妊娠初期に感染すると、出生児に先天性の異常がもたらされることがある。この先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome : CRS) が、風疹において最も深刻な問題である。風疹と CRS の関連は1941年の Gregg の指摘にさかのぼり、原因である風疹ウイルスはその21年後の1962年に米国で初めて分離された。

1962～1965年の世界的な風疹大流行時に、米国では1,250万人が風疹に罹り2万例の CRS が発生したため、予防接種政策の必要性が強く促された。短期間の開発により1969～1970年には HPV-77 と Cendhill ワクチンが認可され、続いて1979年には、始め欧州で認可された RA27/3 ワクチンが米国に導入された。我が国では、1964～1965年に当時米国の統治下にあった沖縄で大流行があり、408人の CRS 児が生まれた。我が国でもワクチンの開発が1970年から開始され、1975年には弱毒生風疹ワクチンの製造が認可されて、1977年から定期接種に組み入れられた。その後30年あまりが経過した現在、我が国の風疹ワクチンとその予防接種の足跡を振り返ってみる。

2. 風疹と先天性風疹

風疹は、春先から初夏に流行し、1～9歳の

感染者が多い。風疹は飛沫により伝播するが、その感染力は麻疹よりも弱い。2～3週間の潜伏期間の後に、軽い発熱や倦怠感、耳介後部のリンパ節腫脹と発疹が出現するが、不顕性感染も多い。小児よりも成人の臨床症状が顕著となるが、一般に予後は良好である。成人に一過性の関節痛や関節炎が生じることがある。まれな合併症として、血小板減少や脳炎がある。発疹の前後1週間は上気道からウイルスが排出され、感染源となる。

CRS は風疹の胎内感染によって必ず発生する訳ではなく、妊娠期間中の母親の感染時期により、その発生頻度、重症度が大きく異なる。発生頻度は報告によって異なるが、妊娠の初めの3ヶ月までは、33～90%に白内障や心疾患、難聴の3症状が複合的に現れる。次の3ヶ月では難聴が11～24%に、20週を越えるとたとえ感染があっても症状は見られなくなる¹⁾。通常、CRS の発生は風疹の初感染に多く、再感染では極めて少ない。風疹の診断と感染時期の特定は、その後の不必要な中絶を避けるために重要である。

現在、CRS は、感染症法の新5類感染症として全例報告の対象疾患である。また、風疹も同類の定点把握疾患として全国3,000の小児科定点による報告が感染症発生動向調査として集約されている。

風疹に罹ってから CRS を防ぐ方法はなく、妊娠期間中に風疹ウイルスに感染しないこと以外の対策はない。あらかじめワクチン接種によって抗体を付与することで、妊婦を感染か

Rubella

Yukiko UMINO, Office of Biologics, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

ら守ることが風疹ワクチンの第一義の目的である。

3. 風疹ワクチンの開発と製造

我が国で現在用いられている弱毒生ワクチンは To-336(武田薬品工業株式会社), 松浦(阪大微生物病研究会), 高橋(北里研究所), 松葉(化学及血清療法研究所)の各株で製造された4種である(表1)。1970年のワクチン開発当時, 我が国で流行していた風疹ウイルスは米国のウイルスよりも CRS の発生が低いと考えられていたために, 1966~1969年に日本の風疹患者から分離された風疹ウイルスを元に, ワクチン株の開発が行われた²⁾。また, 病原性の弱毒化が胎児に対する催奇形性の減弱に直接相関するかどうか調べる事が出来ないために, ワクチン被接種者からワクチンウイルスが風疹抗体を持たない接触者へ伝播しないことが CRS を防ぐために使われるワクチンとしての必須条件とされた。前者の性質については, 後に植田らの注意深い疫学研究により我が国に流行した風疹ウイルスの CRS 発生率 (0.1~6.1症例/年毎の

10万人出生)は, 米国の風疹ウイルスと差がないことが明らかにされた³⁾。分離ウイルスをそれぞれ種々の細胞に低温 (29~34℃) で継代することにより, ワクチン株の策出に成功した。この弱毒化の過程で, 人への病原性の低下がヒトと同じウイルス量を接種したウサギやモルモットでの抗体誘導能の低下に平行していた。そのため, 接種された動物の80%以上は抗体を産生しないことが弱毒マーカーとなり, ワクチン株としてのもう一つの条件となった。松葉株は, このマーカーに適合せず, 更なる弱毒化を加える必要があったため, 認可が他の3株よりも数年遅れた。最終的にこれらの要件を満たし, 且つ人への免疫原性と安全性が確認された先のワクチンが認可された。同時に, 風疹ワクチンの生物学的製剤基準として, 実際のワクチンは認可ワクチンから5代の細胞継代の範囲で製造されなくてはならないこと, また, 基本的製造方法と各行程における安全性を確認する試験, および有効性の指標としての力価(感染性ウイルス量)試験の実施が定められた。以降のワクチン製造はこの基準を遵守し, 認可ワクチンと

表1 風疹ワクチン (文献4より改変)

ウイルス株名	分離場所・年	継代歴*	弱毒化過程の培養温度 (℃)	ワクチン製造細胞*	製造機関
松浦	大阪・1966	GMK ₁₄ E ₆₅ Q ₁₁	32~35	Q	阪大微生物病研究会
To-336	富山・1967	GMK ₇ GPK ₂₀ RK ₃	29~32	RK	武田薬品工業株式会社
高橋	松江・1968	GMK ₄ RT ₃₆ RK ₁	30	RK	北里研究所
松葉	熊本・1969	GMK ₃ SK ₆₀ RK ₁₁	29~34	RK	化学及血清療法研究所
RA27/3	米国・1965	WI-38 ₂₅	30~35	HDCS	Merk, SmithKline-RIT, Aventis, Serum Institute of India など

* GMK: ミドリザル腎細胞, E: 孵化鶏卵羊膜腔, Q: ウズラ胚細胞
GPK: モルモット腎細胞, RK: ウサギ腎細胞, RT: ウサギ辜丸細胞
SK: ブタ腎細胞, WI-38: ヒト二倍体細胞, HDCS: ヒト二倍体細胞株
数値は継代数

同じ培養条件で行われねばならない。マーカー試験もこの生物学的製剤基準に盛り込まれた。後に、ワクチンウイルスが元の株に比べ温度感受性であることが明らかにされ、動物において免疫原性が低下するのは、それらの体温（39℃以上）ではワクチンウイルスの増殖が著しく抑制されるためと考えられた⁴⁾。日本のワクチン株は、当然、全てマーカー試験の基準を満たし、株間に若干違いがあるものの、39℃の細胞培養でのウイルス増殖は37℃に比べ約1/1,000～1/10,000に低下した。現在、日本と中国を除く世界で汎用されているRA27/3は、マーカー試験に適合せず²⁾、39℃の細胞培養での増殖抑制の程度は1/30と野外ウイルスよりも高いが日本のワクチン株に比べ低かった（海野、個人情報）。この性質の違いは、開発当時外国の風疹ワクチンは被接種者からのウイルス伝播が完全にはなくなっていなかったため、マーカー試験を指標にしてRA27/3より弱毒化したウイルスを得ようとした結果と考えられた。RA27/3の作出過程でも低温培養が行われたが、ヒト二倍体細胞だけを用い継代数が少ないことが日本の株と異なった⁵⁾。他のワクチンの例からも温度感受性がヒトへの病原性低下と関連していると考えられるが、風疹ワクチン株としての病原性弱毒の閾値は、マーカー試験を満たすほどに温度感受性である必要はないのかもしれない。

一般に生ワクチン製造の際のウイルスの感染効率は低く、ウイルスを収穫するまでの培養期間に複数回の増殖サイクルを経ている。そのため変異が蓄積される可能性があり、生ワクチンは全く均一なウイルス集団ではないと考えられている。その意味で、マーカー試験はワクチンに含まれる主たる割合を占めるワクチンウイルスの性質が製造ロット毎に変化していないことを確認する役割も果たしている。

製造が承認されたワクチンと同じ性質のワクチンを恒常的に製造するためには、よく性質が調べられている均一で大量の種ウイルスを連続的に出発材料とする製造方法、すなわちシードロットシステムによる製造が基本である。目下、厚生労働省科学研究班で、各製造所の実情に立ったシードロットシステムの具体案が議論されているが、その導入が急がれる。また、製

造承認株からの細胞による継代幅は、継代によるワクチンの免疫原性への影響が確認されて定められた訳ではない。ヒトへの有効性はワクチンの力価だけでは把握しがたい。今後、これまでよりも継代を進めたワクチンが製造される場合は、市販後の有効性についての調査が重要となる。

ウシ海綿状脳症の発生以来、ワクチン製造に用いられるウシ血清や細胞（動物）およびトリプシンなどの生物由来原料の品質および安全性確保のために基準が定められ、病原体の混入がないことが厳しく規制されている。例えば、ウシ血清はBSE非発生国産を用い、培養された細胞はウイルス感染後に洗浄されて血清を含まない培地で培養されることで、ワクチンに含有される異種血清アルブミンは50ng未満に抑えられている。しかし、可能な限り動物由来原料を使用しない製造法を模索することも将来の課題である。

4. ワクチン株の性状

開発時の野外接種試験において、ワクチンを接種して6週間後のHI抗体による4株の抗体陽転率（HI抗体8倍以上）は91～100%と高く、獲得されるHI抗体価は、 $2^{5.7-7.4}$ を示した。To-336と松葉の抗体の持続期間は、それぞれ10、20数年と報告されている^{6,7)}。4株とも小児では発熱、発疹、リンパ節腫脹の臨床反応はほとんど見られず、青年女子では発熱（0～2%）、発疹（0～4%）、リンパ節腫脹（0～3.8%）、特に関節痛（0.2～5%）などが認められた。4株の中でTo-336がやや臨床反応が強かった。被接種者の約1/3からウイルスの排出が認められたが、接触者へ伝播することはなかった。

厚生労働省による平成8年度から14年度の37,918人を対象とする予防接種後副反応の調査結果によれば4株の副反応に大差は見られなかった。副反応として、38.5℃以上の発熱；6.5%、発疹；2.7%、リンパ節腫脹；0.9%、関節痛；0.6%が発生した。局所反応は、To-336株と松葉株で1.5%と1.2%であるのに対し、高橋株では7.4%、次いで松浦株で3.8%とワクチンによる違いが見られた。発熱の報告が

開発当時より多かったが、他は開発時の結果と変わらなかった。

他方、成人への接種においてRA27/3と比較されたTo-336の抗体陽転率は97%で100%のRA27/3に比べやや低いが、RA27/3よりも僅かに高い抗体を誘導することが報告された⁸⁾。また、To-336は発疹、リンパ節腫脹、関節症状のいずれの臨床反応も明らかにRA27/3より弱かった。両者の被接種者からウイルス排出はあるが、伝播は認められなかった。ワクチン接種後6～8年の抗体陽性率はRA27/3が100%であるのに対しTo-336のそれは93%だった⁹⁾。

前述のように、ワクチン株によるCRS発生は実験的に否定された訳ではないので、妊婦には接種してはならない。接種前少なくとも1ヶ月間避妊し、接種後は2ヶ月の避妊が必要である。しかし、誤って妊娠中に接種しても、これまで出生児に異常が発生した報告はないので、妊娠継続を諦める必要はない¹⁰⁾。

5. ワクチン接種プログラムの変遷と風疹流行およびCRSの発生

既に、米国では風疹流行の主体である感受性小児に免疫を与えて流行そのものを阻止しようと小児を対象にワクチン接種が行われていたが、我が国では、CRSの発生を防ぐために妊婦の感染防止に重点をおいて、妊娠前の思春期の女性に接種を行う英国の方式にならって、1977年に中学生女子(12～15歳)を対象とする定期接種が開始された。その理由は、当時は大流行の直後で、1) 次の流行までに出来るだけ多数の妊婦に免疫を与えるという緊急性、2) 開発されたばかりで、ワクチンによる免疫の持続について不安があったため、なるべく妊娠年齢に近いところで接種する、また、3) ワクチン被接種者から周囲の妊婦に感染を起こす不安を少なくするため、中学生のいる家庭では妊婦のいることが少ないと言う点を配慮したことだった。その後1989～1992年には、麻疹ワクチンの定期接種の際に麻疹・おたふくかぜ・風疹混合(MMR)ワクチンが一部に使用された。次いで、1994年に予防接種法が改正され、風疹ワクチンの接種対象者は男女小児(生後12～90ヶ月未満(標準; 12～36ヶ月))に広げられた。

接種対象年齢が引き下げられたことによりワクチン接種の機会を失う男女(1979年4月2日～1987年10月1日生まれ)が中学生で接種を受けられるように2003年までの経過措置が施された。この時ワクチンの定期接種はそれまでの集団接種から個別接種と接種方式も変更され、このことが特に経過措置対象者の接種率の低下を招くことになった。

1982年から始められた感染症発生動向調査によると、風疹流行は5年ごとに全国的に繰り返され、それに伴って多くのCRSが発生していたが、1994年以降全国流行はほとんど見られなくなった^{11,12)}(図1)。1999年以降の減少は顕著で、2003年までの定点報告数は毎年約3,000に留まり、CRSの発生も各年1例にまで減少した。これは、MMRの使用に引き続いて、1994年からの小児への接種によって、風疹感受性の小児が大幅に減少したことによる。しかしながら、2004年に地域流行が起き、風疹報告数が4,239に増加し、10例のCRSが発生した。感染者の年齢はそれまでの1～5歳から10～14歳と20歳以上に上昇し、しかも男性が多い特徴を示した¹¹⁾。この現象は、Andersonらに指摘されているように、小児へのワクチン接種率が風疹流行を完全に阻止するほど充分に高くないために、ワクチン接種を受けず自然感染による抗体獲得もないままに成長した思春期層や青年層が感染して患者年齢を上昇させたと考えられた¹⁴⁾。幸い2004年の流行は2005年に持ち越されることなく、風疹の報告数は894例と過去最低値に、CRSは2例に留まった¹³⁾。次いで、2006年4月から定期接種にMRワクチンによる2回接種(12～24ヶ月と5～7歳未満で就学前1年)が導入された。これは、1回目のワクチン接種で免疫の獲得が不十分であった者や抗体が低下してしまった者に2回目の接種で免疫を付与或は強化するのが目的である。更に6月から風しん或は麻疹単味ワクチンによる2回接種も可能となった。

2004年の感染症流行予測調査の結果では、1～4歳のワクチン接種率は75%に過ぎなかった。5～9歳までに92%に達した接種率は10歳から少しずつ減少し、経過措置対象者だった16～25歳では71%に低下した(図2)。

年齢群別の抗体保有率は、20～24歳群まで

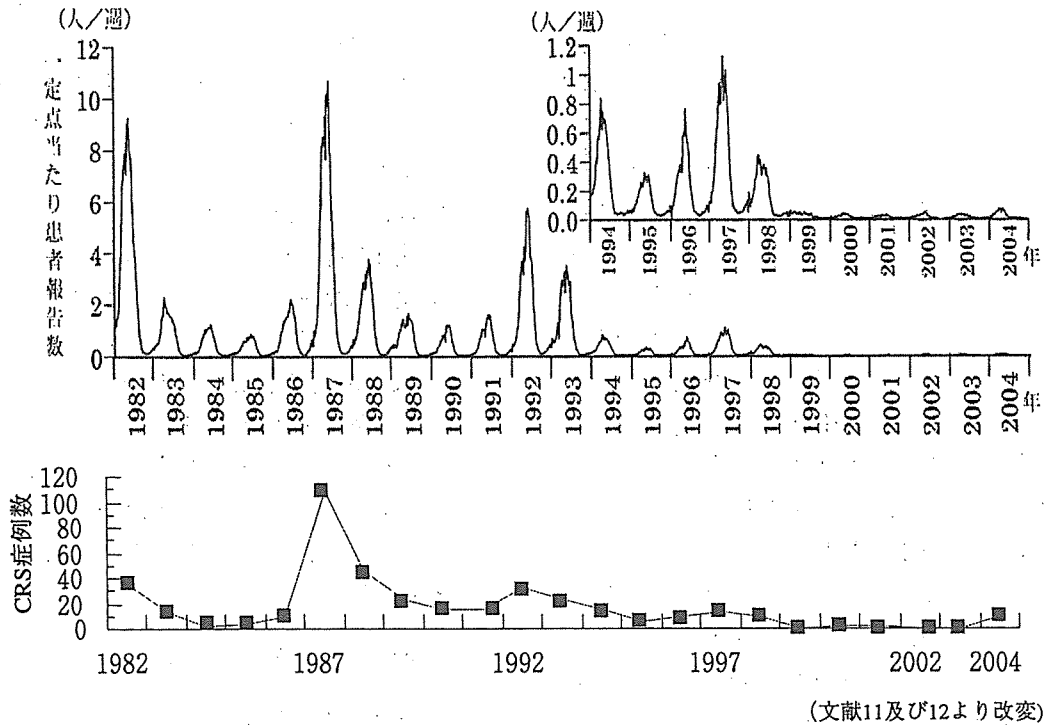


図1 風疹流行と CRS 発生

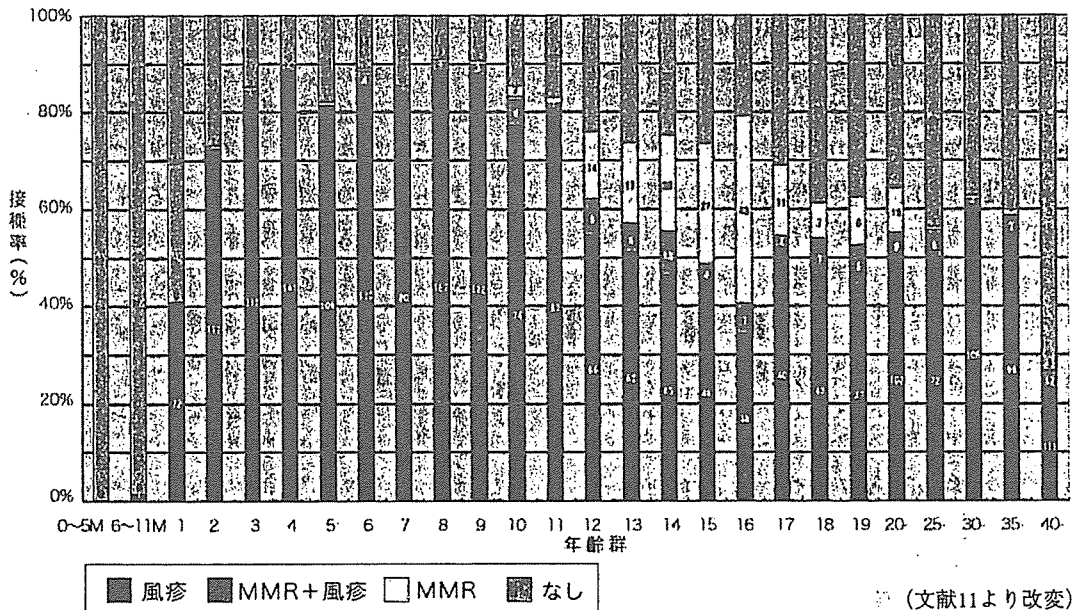


図2 風疹ワクチンと MMR ワクチン接種率

上昇して男性は89%に、女性は94%に達した。女性は更に年齢と共に上昇して35~39歳群では97%の高値を示したが、男性は25~29歳群で71%に落ち込み、そのまま35~39歳群まで75%を下回った(図3)。この男女における抗体保有率の大きな違いは、女性は中学生でワクチン

接種を受け、男性は非接種対象であったため、予防接種による効果が明らかだった。また、HI抗体32倍以上を陽性とする、10~14歳群の男女および女性の25~44歳までに陽性率の低下が見られ、これらの層の保有抗体価が低いことが示唆された。前者はMMRワクチンが使用

された世代に相当した¹¹⁾。

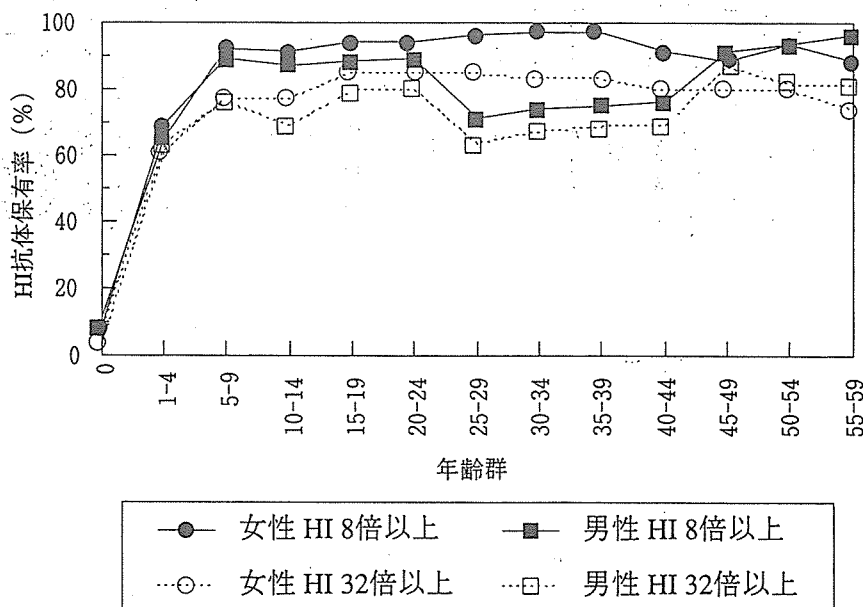
ワクチンによって獲得した抗体は自然感染に比べて低い。その結果その抗体の減衰は自然感染よりも早いことが予想される。加えて、風疹の流行が抑制されたためワクチン接種後に自然感染によって免疫が強化されることは期待できない。今後、多くがワクチンを接種した世代となるため、妊娠可能年齢まで抗体が持続するかどうか、女性の抗体保有率と抗体価の把握が益々重要となる。ある臨床検査施設において2003年に風疹に対するHI抗体が測定された約2万人の妊婦と推定される女性の年齢のピークは29~30歳だった¹⁵⁾。ワクチン接種後、出産まで20数年はCRSを防御出来るだけの抗体が保持されていなくてはならない。ワクチンを接種したにも拘らず風疹に感染しCRS児を出産した例は少ないながら報告されている。それら妊婦は、妊娠中の風疹感染以前にHI抗体価16~32倍の抗体を保有していた¹⁶⁾。人口統計によれば20~39歳の女性は約1,720万人いる。この層のHI抗体32倍以上の抗体保有率は平均84%だったことから、HI抗体16倍以下の女性は275万人と算出された。このように妊娠可能年齢層の女性に多くの低抗体保有者を残す状況では、世界保健機構(WHO)が忠告しているように小児への80%以上の高い接種率を実現すること

と同時に、妊婦を風疹感染から守る対策が採られる必要がある。

他方、異なるワクチン接種戦略で出発した英国と米国でも、風疹流行を抑制しCRSを防止するためにプログラムの変更がなされた。英国では、風疹流行を抑制することが出来ず、妊娠可能年齢層の女性への接種と平行して最終的に小児へMMRワクチンによる2回接種が導入された¹⁷⁾。一方米国では、徹底的な小児への接種で風疹流行の抑制とCRSの減少に成功したが、青年層の風疹流行を経験し、この層の女性への接種キャンペーンを行った。現在は小児へのMMRワクチンの2回接種が行われており、2004年には自国の風疹ウイルスの伝播はないと発表した¹⁸⁾。

6. 流行ウイルスとワクチン株

風疹ウイルスはトガウイルス科のルビウイルス属に分類される。1本のプラス鎖RNAを内包するコア(C蛋白)をエンベロープが取り囲む、直径60~70nmの球形のウイルスである。エンベロープには2つの糖蛋白質(E1およびE2)がスパイクを形成している。E1上に、細胞への感染および赤血球凝集を担う抗原部位が存在し、E1は感染防御抗原と考えられている^{19,20)}。感染により3つの蛋白質に対する抗体が産生される



(文献11より改変)

図3 年齢群別風疹HI抗体保有状況(2004年)

が、長期に持続するのはE1抗体である。E2はエンベロープ上でE1とヘテロダイマーを形成していると考えられているが、その生物学的性質はよくわかっていない。血清型は1種であるが、ブランクの形態や温度感受性の異なるウイルスが存在する。40年前の分離株を元に開発されたワクチン株と現在流行しているウイルスとの間に抗原性の乖離が起きているかどうかは、ワクチンの効果を評価する上で重要である。4つのワクチン株のE1遺伝子の塩基配列は互いに98~99%相同であり、中でも高橋と松葉は同じ配列を示した²¹⁾。ワクチン株と2001~2003年の流行ウイルスのE1遺伝子の塩基配列は96~98%の相同性を示した²²⁾。推定されるアミノ酸配列の相同性は98~99%と高く、E1の生物活性を担う抗原部位のアミノ酸配列も株間で0~3個の変化しかなかった。それらもワクチン株或は流行ウイルスに共通するような特定の変化を示すものではなかった。E2のアミノ酸配列の相同性も97~99%と高く、流行ウイルスのE1およびE2遺伝子に大きな変異は認められなかった。又、ワクチン接種者の血清中和抗体価はワクチンウイルスと流行ウイルスのどちらのウイルスに対しても同等な価を示し、ワクチン株と流行ウイルスの間に抗原性の大きな乖離は起きていないと推測された。

WHOは、2004年に風疹ウイルスのE1遺伝子の一部の塩基配列を用いた系統樹解析によってウイルスを分類する方法を定めた²³⁾。それにより風疹ウイルスは2つの遺伝子型(1および2)に分類され、更に1型は1B, 1C, 1D, 1E, 1Fに、2型は2A, 2Bに分類された。1型は欧米および日本を含むアジアに広く分布し、2型は中国、インド、イタリアなどアジアと欧州の一部で分離されている。中国で用いられているワクチン株は遺伝子型2に、日本のワクチン株およびRA27/3は、目下分類を再検討されている1aに分類されている。我が国の流行ウイルスは1aから1Dに変化してきたと考えられているが、2001年以降の流行ウイルスはそれ以前の流行株から枝分かれする傾向を示した²⁴⁾。流行ウイルスの遺伝子型の解析は米国のように国産風疹ウイルスの流行が無い国には、風疹が発生したときの伝播経路を特定できるという点で有用

である。我が国にとっては、目下のところ風疹輸出国であるかどうかはわかる。

7. 終わりに

RA27/3と直接比較されたのはTo-336だけであるが、我が国の風疹ワクチンの性能はRA27/3に勝るとも劣らない。これまでに、ワクチン接種は風疹流行を抑制しCRSを大幅に減少させる成果をあげた。今後、2回接種による風疹抑制への効果が大きいと期待される。しかし、一旦成人に風疹の流行が入り込めば、妊娠女性の感染の危険は避けられない。現在、次の出産に向けて抗体を獲得するよう産褥ワクチン接種の取り組みが行われている¹³⁾。更に、初めての出産を控える女性を対象としたより広範なワクチン接種の取り組みも、小児への高いワクチン接種率の確保と同時に進められることが望まれる。そのための方策を英国や米国の経験に学ぶところは大きい。

一方、世界ではWHOによる麻疹排除計画が推進される中、90ヶ国以上で麻疹・おたふくかぜ・風疹(MMR)ワクチンが使用されたことにより、発展国では麻疹のみならず風疹およびCRSの減少が著しい。更に、WHOによる麻疹・風疹の研究ネットワークによるサーベイランスが強化され、2010年までに世界のCRS発生率を1/100,000(出生人口)以下とする目標が掲げられている。我が国では実験室確定診断に基づいた風疹の全例と先天性風疹感染(CRI)を含めたCRSの把握が急務である。そして我が国の優れた風疹ワクチンおよびその製造と品質管理技術は、風疹対策の立ち遅れているアジアを援助する新たな光となるに違いない。

参考文献

- 1) Miller E, Craduck-Watson JE, Pollock TM : Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* ii : 781-784, 1982
- 2) Shishido A, Ohtawara M : Development of attenuated rubella virus vaccines in Japan. *Jpn J Med Sci Biol* 29 : 227-253, 1976
- 3) Ueda K, Tokugawa K, Nishida Y, Kimura M : Incidence of congenital rubella syndrome in Japan

- (1965-1985). A nationwide survey of the number of deaf children with history of maternal rubella attending special schools for the deaf in Japan. *Am J Epidemiol* 124 : 807-815, 1986
- 4) Ohtawara M, Kobune F, Umino Y, Sugiura A : Inability of Japanese rubella vaccines to induce antibody response in rabbits is due to growth restriction at 39°C. *Arch Virol* 83 : 217-227, 1985
 - 5) Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F : Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 118(2) : 178-185, 1969
 - 6) Hoshino M, Oka Y, Deguchi M, Hirayama M, Kono R : The ten year follow-up of the persistence of humoral antibody to rubella virus acquired by vaccination with the Japanese To-336 vaccine. *J Biol Stand* 10 : 213-219, 1982
 - 7) Asahi T, Ueda K, Hidaka Y, Miyazaki C, Tanaka Y, Nishima S : Twenty-three-year follow-up study of rubella antibodies after immunization in a closed population, and serological response to revaccination. *Vaccine* 15 : 1791-1795, 1997
 - 8) Best JM, Banatvala JE, Bowen JM : New Japanese rubella vaccine : comparative trial. *Br Med J* 27 : 221-224, 1974
 - 9) O'Shea S, Best JM, Banatvala JE, Marshall WC, Dudgeon JA : Rubella vaccination : persistence of antibodies for up to 16 years. *Br Med J* 285 : 253-255, 1982
 - 10) Rubella vaccination during pregnancy-United States, 1971-1986 : *MMWR* 36 : 457-461, 1987
 - 11) 2004年度厚生労働省感染症流行予測調査, 風疹 : 115-149, 2005
 - 12) Katow S : Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978-2002 : effect of revision of the immunization law. *Vaccine* 22 : 4084-4091, 2004
 - 13) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課 : 特集, 麻疹・風疹 2006年3月現在, 病原微生物検出情報 27(4) : 85-105, 2006
 - 14) Anderson RM, Grenfell BT : Quantitative investigation of different vaccination policies for the control of congenital rubella syndrome(CRS) in U.K. *J Hyg Cam* 96 : 305-3033, 1986
 - 15) 斉藤正明, 海野幸子 : 抗体検査から見た2003年の風疹 第52回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2004年
 - 16) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課 : 特集, 麻疹・風疹 1995~1999年, 病原微生物検出情報 21(1) : 85-105, 2000
 - 17) Dudgeon JA : Selection immunization : protection of the individual. *Rev Infect Dis* 7(suppl) : S185-S190, 1985
 - 18) CDC : Achievements in public health : elimination of rubella and congenital rubella syndrome, United States, 1969~2004, *MMWR* 54 : 1-4, 2005
 - 19) Oker-Blom C, Kalkkinen N, Kaariainen L, Petterson RF : Rubella virus contains one capsid protein and three envelope glycoproteins, E1, E2a, E2b. *J Virol*, 46 : 964-973, 1983
 - 20) Waxham MN, Wolinsky JS : Immunochemical identification of rubella virus hemagglutinin. *Virology* 126 : 194-203, 1983
 - 21) Katow S, Minahara H, Ota T, Fukushima M : Identification of strain specific nucleotide sequences in E1 and NS4 genes of rubella virus vaccine strains in Japan. *Vaccine* 15(14) : 1579-1585, 1997
 - 22) 海野幸子, 加藤宏幸, 田代真人, 中島節子 : 風疹ワクチン株と現在流行している野生株の遺伝子配列及び抗原性の比較. 第51回日本ウイルス学会学術集会, 京都, 2003年
 - 23) WHO, Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. *WER* 80 : 125-132, 2005
 - 24) Umino Y, Kato H, Otsuki N, T-Taya K, Tada Y, Okabe N, Tashiro M : Current situation of rubella in Japan : assessment of vaccination program. Fourth World Congress of Vaccine and Immunization, Tsukuba, Japan, September 30, 2004

133

風疹, 先天性風疹症候群

rubella, congenital rubella syndrome

Key words: 風疹, 先天性風疹症候群, 風疹ウイルス, 風疹ワクチン, MR ワクチン

風疹

定義・概念 風疹は RNA ウイルスであるトガウイルス科ルビウイルス属に属する風疹ウイルスの感染症で, 上気道粘膜からの飛沫 (飛沫感染) および接触感染により感染する。临床上, 風疹ウイルスが感染するのはヒトだけである。発熱, 上気道炎症状, 頸部および耳介後部リンパ節腫脹に引き続き, サーモンピンク色の斑丘疹が出現する。

疫学 風疹は冬～春にかけて流行し, 好発年齢は 5～15 歳である。基本再生産数は 6～7 で, 流行を阻止するための集団免疫率は 80～85% である。不顕性感染率は 25～50% である。年少児ほど不顕性感染率が高く, 年齢が高くなるにつれ顕性感染率が上昇する。

わが国では, 中学生女子に風疹ワクチンの集団接種を開始する 1977 年までは約 10 年ごとに大流行があり, 集団接種開始後も約 5 年ごとに全国的な流行が認められた。1989～1993 年にかけて麻疹・おたふくがぜ・風疹 (MMR) ワクチンが接種され, さらに 1994 年から小児全員に風疹ワクチンを定期接種するようになり, 風疹の全国的な流行は認められなくなっている。2002～2004 年にかけて風疹ワクチン接種率が低い地域を中心に風疹の小流行を認めたが, 全国規模の流行には至らなかった。

風疹が流行すると, そのたびに先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome: CRS) 児が出生する。CRS 児出生を予防するためには風疹ワクチン接種により集団免疫率を高め, 風疹流行を阻止することが大切である。

病態生理 潜伏期間は 14～23 日, 通常 16～18 日である。風疹ウイルスは飛沫感染・接触感染により経気道的に感染する。感染したウイルスは上気道粘膜や局所リンパ節で増殖した後, リンパ流から血流に入り親和性のある臓器に運ばれる (1 次ウイルス血症)。網内系などで増殖したウイルスは再度血流に入り全身に運ばれ (2 次ウ

イルス血症), そこで感染して典型的な臨床症状を呈してくる。皮膚に到達したウイルスの増殖とそれに対する免疫反応との結果により皮疹が出現する。

周囲の人に感染させる期間は, 発疹出現数日前～発疹出現後 5～7 日間である。

臨床症状 顔面から始まる全身性の斑丘疹状発疹の出現, 37.5°C 以上の発熱, 全身のリンパ節腫脹 (とくに頸部と耳介後部に著明) が主症状である。発熱, 頭痛, 咽頭痛, 鼻汁, 咳嗽などの上気道炎症状の後, 発疹が出現する。成人では 38.5°C 以上の発熱が数日間持続する。発疹は小児では数日の経過で色素沈着を残さずに消退するが, 成人では色素沈着を残すことがある。リンパ節腫脹は小児でも成人でも数週間持続する。

思春期や成人例, とくに女性では関節炎を 5～30% に認める。膝関節痛を訴えることが多い。発疹出現後 2～3 日して関節痛が出現する。

発疹出現後数日して 1,600～6,000 人に 1 人の割合で脳炎を発症する。ウイルスの直接浸潤によるものではなく, 免疫学的機序により発症する。風疹脳炎の予後は良好である。きわめてまれに進行性風疹全脳炎 (progressive rubella panencephalitis: PRP) を合併する。PRP は麻疹の亜急性硬化性全脳炎に類似した病像を示し, 予後不良である。

血小板減少性紫斑病は 3,000 人に 1 人の割合で発症する合併症で, 免疫学的機序により発症する。予後は良好である。その他, 心筋炎, 肝炎, 溶血性貧血などもまれに合併する。

検査成績・診断 周囲の流行状況から風疹を疑い, ① 突然の全身性の斑丘疹状発疹の出現, ② 37.5°C 以上の発熱, ③ 頸部・耳介後部のリンパ節腫脹を認めたとき, 臨床的に風疹と診断する。

ウイルス学的には血中 IgM 抗体の検出 [酵素抗体 (EIA) 法], 血中抗体 [赤血球凝集抑制 (HI) 法] の有意上昇 (2～3 週間の間隔をあけて血清抗体価を測定し, 4 倍以上の抗体価上昇), または咽頭粘膜や血中からの風疹ウイルス分離陽性のいずれか 1 つを満たした場合, 風疹と診断する。風疹の流行規模が小さくなった現在, 臨床的に風疹を疑った場合はウイルス学的に確定診断する必要がある。

風疹に対する免疫状態を調べるために血清抗体を測定するときは, HI 法か EIA 法を用いる。補体結合 (CF)

庵原俊昭 Toshiaki Ihara

国立病院機構三重病院

〒514-0125 津市大里窪田町 357 TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994 E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp

表 先天性風疹症候群 (CRS) の診断 (CDC)

A. CRS の臨床症状	
1)	白内障/先天性緑内障, 色素性網膜症, 先天性心疾患 (動脈管開存, 末梢性肺動脈狭窄が多い) 感音性聴覚障害*
2)	紫斑, 肝脾腫, 黄疸, 小頭症, 発達遅滞, 髄膜炎, 骨透亮像
B. 風疹ウイルス感染の診断	
1)	風疹 IgM 抗体陽性 (出生時に陰性ならば 1 か月後に再検査)
2)	風疹 IgG 抗体の持続陽性 (移行抗体ならば 1 か月当たり 1/2 の割合で低下する)
3)	風疹ウイルスの分離陽性 (咽頭拭い液, 鼻腔, 血液, 尿, 髄液) [†]
4)	ウイルス抗原の検出 (RT-PCR 法など)
C. CRS の臨床分類	
CRS 候補例: 1) の臨床症状を 2 項目満たす症例	
1) の臨床症状 1 項目に 2) の臨床症状を 1 項目満たす症例	
CRS 確定例: CRS の臨床症状があり, ウイルス学的に感染が証明された症例	
風疹感染 (CRI) 例: CRS の臨床症状がなく, ウイルス学的に感染が証明された症例	

RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction, CRS: congenital rubella syndrome,

CRI: congenital rubella infection

*: 聴覚障害のみの症例もある †: 長期間ウイルスが分離される

(CDC: MMWR50, RR-12, 2001 を一部改変)

法は不適切である。

治療・予防 風疹ウイルスに対する特異的な治療方法はない。発熱, 関節痛に対しては解熱薬や鎮痛薬を投与する。血小板減少性紫斑病合併時, 血小板数の回復が遅い場合はγグロブリンを投与する。

風疹の予防には風疹ワクチンを接種する。風疹ワクチンは副反応が少ないワクチンで, 小児ではときに発熱, 発疹, リンパ節腫脹を認める。成人女性に接種した場合, 6%に接種 1~2 週間後に関節炎を認める。

2006 年 4 月からは, 小児に対して麻疹・風疹 (MR) ワクチンの定期接種が開始された。麻疹の既往歴やワクチン歴がある場合は, 風疹ワクチンを使用する。

風疹ワクチンを成人や授乳婦に接種しても副反応の増加は認められない。成人女性に接種する場合は 2 か月間の避妊が必要である。誤って妊婦へ接種した場合, ウイルス学的に CRS 児の出生は証明されていないので, 積極的な流産は勧められていない。

風疹ワクチンの接触後緊急接種の効果については証明されていないが, 理論上接触後 72 時間以内に接種すると発症が予防されると考えられている。γグロブリンの発症予防効果は証明されていない。

先天性風疹症候群

病態生理 妊婦が妊娠 16 週間までに風疹に罹患する

と, 母体のウイルス血症により運ばれた風疹ウイルスが胎盤に感染する (胎盤炎)。胎盤で増殖した風疹ウイルスは血行性に胎児に感染し, 種々の臓器の細胞傷害や細胞分裂の停止を起こし, 結果として特異的な臨床症状を引き起こす (表)。CRS の発症頻度は, 妊娠 1 か月までは 50%, 妊娠 2 か月では 20~30%, 妊娠 3~4 か月では 5% である。妊娠 24 週以降に妊婦が風疹に罹患しても CRS は発症しない。

臨床症状 白内障・緑内障, 網膜症などの眼疾患, 先天性心疾患 (動脈管開存, 肺動脈狭窄が多い), 感音性難聴が 3 大症状である。典型例では低出生体重で出生し, 出生時に血小板減少による紫斑, 肝脾腫などを伴っている。妊娠早期に風疹に罹患した母親から生まれた児ほど症状は典型的であり, 妊娠 16~20 週に胎児が風疹ウイルスの感染を受けたときは, 感音性難聴のみを認める。

診断 CRS の診断基準を表に示した。臨床的に疑われる場合は, ウイルス学的に血中 IgM 抗体の検出 (EIA 法), 血中抗体 (HI 法) の持続陽性, 咽頭粘膜, 血液, 尿, 髄液からのウイルス分離陽性などから診断する。鑑別疾患として, 先天性トキソプラズマ症, 先天性サイトメガロウイルス感染症, 先天性単純ヘルペスウイルス感染症などがある。

医療

IRYO

国立医療学会誌
JAPANESE JOURNAL
OF
NATIONAL MEDICAL SERVICES

2006 VOL. 60 NO. 8

総説

麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向

国立病院機構三重病院 院長

庵原 俊昭

国立医療学会
JAPANESE SOCIETY OF NATIONAL MEDICAL SERVICES

麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向

庵原 俊 昭

IRYO Vol. 60 No. 8 (483-488) 2006

要 旨

近年、小児期の感染症と考えられてきた麻疹、風疹、水痘、ムンプスに成人が罹患する例が注目されている。院内感染を制御するためには、適切な方法で職員の抗体検査を実施し、抗体陰性者および疑陽性者にワクチンを接種することが大切である。これらの感染症に対する感度の高い抗体検査法は酵素抗体 (EIA) 法であり、麻疹ではマイクロ中和法、風疹では赤血球凝集抑制 (HI) 法、水痘では免疫付着赤血球凝集 (IAHA) 法は、EIA 法と同程度の感度である。地域におけるこれらの感染症に対する感染制御の基本はワクチン接種であり、移行抗体レベルから推定すると 1 歳早期に接種すると効果的な免疫が誘導でき、集団免疫率の達成が期待される。

キーワード 麻疹、風疹、水痘、ムンプス、感染制御

はじめに

麻疹、風疹、水痘、ムンプスは小児の 4 大ウイルス感染症と呼ばれ、以前は小児期に罹患する感染症であった。しかし、予防接種の普及などによる血清疫学の変化により、最近ではこれら感染症に成人になって罹患する例が増加し、施設職員や実習学生による院内感染例が報告されている¹⁾²⁾。麻疹、風疹、水痘、ムンプスはいずれもヒトからヒトに感染する感染症であり、自然界のホストはヒトだけである。これらのウイルス感染症では多くの人が免疫を持つと流行が終息する。流行が終息したときの免疫率が維持されると、流行の再燃が認められない。流行を

阻止する免疫率を集団免疫率 herd immunity と呼び、麻疹 90-95%、風疹 80-85%、水痘 90%、ムンプス 85-90% である³⁾⁴⁾。

麻疹、風疹、水痘、ムンプスともワクチンにより予防可能なウイルス感染症であり、本邦ではいずれもよいワクチンが市販されている。これら感染症の院内感染を制御するためには、地域での流行制御を図ると同時に職員の血清抗体を測定し、陰性者には積極的なワクチン接種が勧められる。血清疫学を調査するときの抗体測定方法、院内感染制御対策、地域での流行制御対策について考察する。

血清抗体測定方法

血清抗体測定方法には種々の方法がある。感染防御に重要な役割を担っている抗体は、ウイルス増殖を生物学的に直接抑制する抗体 (中和抗体、NT 抗

国立病院機構三重病院 院長
別刷請求先：庵原俊昭 国立病院機構三重病院
〒514-0125 津市大里窪田町357
(平成17年9月26日受付, 平成18年4月21日受理)

Recent Trends in Infection Control Measures against Measles, Rubella, Varicella,
and Mumps in the Hospital and the Community

Toshiaki Ihara

Key Words : measles, rubella, varicella, mumps, infection control

体)であり, NT抗体の測定(NT法)がウイルス抗体測定の基本である。しかしNT法は手技に手間がかかるため,多くのサンプルを短時間に測定するときは,HI法やIAHA法が用いられ,最近ではEIA法が頻用されるようになってきている。EIA法はNT法,HI法,IAHA法に比べ高額である。なお,補体結合(CF)抗体は感染後早期に消失するため,感染後の免疫状態を検査する方法としては不適切である⁵⁾⁶⁾。

小児の入院が多い国立病院機構三重病院では,平成元年から職員採用時に麻疹,風疹,水痘,ムンプスの血清抗体価を測定し,陰性者および疑陽性者には同意を得てワクチンを接種し,感染制御に努めてきた。血清抗体測定方法は年度ごとに異なっているが,麻疹ではEIA法,HI法,マイクロ中和(mNT)法,風疹ではEIA法とHI法,水痘ではEIA法とIAHA法,ムンプスではEIA法を用いてきた。

平成8年から平成16年までの9年間の抗体陽性率

を比較すると,麻疹では抗体陽性率63.3-100%と,年度ごとの抗体陽性率に有意の差を認めた(P=0.0011,一元配置ANOVA検定)が,風疹,水痘,ムンプスでは年度ごとの抗体陽性率に有意の差を認めなかった(Table 1)。何故麻疹では年度ごとの抗体陽性率に有意差を認めたか,その原因を明らかにするために,2004年の採用者26人を対象にHI法とmNT法で血清抗体価を測定した。HI法での抗体陽性者は20人(76.9%)であったのに対して,mNT法で測定すると26人全員が陽性であり(Table 1),HI法はmNT法よりも感度が低いという結果であった。

現在,抗体の有無を調べるにはEIA法が適切とされている⁶⁾。EIA法で測定したときの成人における麻疹,風疹,水痘の抗体陽性率は90%以上であり⁷⁾⁸⁾,成人の抗体陽性率が90%以上を示す測定方法は,EIA法と同等の感度を有する測定方法である⁹⁾。当院の9年間の測定方法による抗体陽性率の比較を行

Table 1 Seroprevalence of newly employed individuals in each year

Year	No. of cases	measles		rubella		varicella		mumps	
		method	PR(%)	method	PR(%)	method	PR(%)	method	PR(%)
1998	8	EIA	100	EIA	100	EIA	100	EIA	100
1999	11	EIA	90.9	EIA	81.8	EIA	90.9	EIA	81.8
2000	30	HI	63.3	HI	100	IAHA	100	EIA	86.7
2001	16	HI	93.8	HI	92.6	IAHA	100	EIA	81.3
2002	16	EIA	100	EIA	100	EIA	100	EIA	87.5
2003	17	HI	88.2	HI	88.2	EIA	100	EIA	94.1
2004	26	HI	76.9	HI	84.6	EIA	96.2	EIA	100
		mNT	100						
2005	22	mNT	100	HI	90.9	IAHA	95.5	EIA	72.7
2006	22	mNT	95.5	HI	100	IAHA	95.5	EIA	81.8
P value			0.0011		0.1592		0.7198		0.2816

PR: positive rate, EIA: enzyme-linked immunoassay, HI: hemagglutination inhibition test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test, mNT: microneutralization test

Table 2 Seroprevalence of measles, rubella, varicella, and mumps according to the tests

Disease	method	No. of cases	negative	plus/minus	positive(%)	P value*
measles	HI	89	20	0	69 (77.5)	0.0051
	EIA	35	0	1	34 (97.1)	
	mNT	70	1	0	69 (98.6)	
rubella	HI	35	1	1	33 (94.3)	0.6564
	EIA	133	9	1	123 (92.5)	
varicella	IAHA	90	2	0	88 (97.8)	0.9041
	EIA	78	0	2	76 (97.4)	
mumps	EIA	168	12	12	144 (85.7)	

*: Mann-Whitney's test, HI: hemagglutination inhibition test, EIA: enzyme-linked immunoassay, mNT: microneutralization test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test

うと、麻疹では mNT 法による陽性率98.6%、EIA 法による陽性率97.1%であったのに対し、HI 法による陽性率は77.5%と有意に低率であった (Table 2)。一方、2種類の測定方法を用いた風疹および水痘では、いずれの方法でも抗体陽性率は90%以上であり、しかも測定方法による陽性率に有意な差を認められなかった。この検討では、一部の血清を除いて同一血清を用いて抗体測定方法の感度を比較していないが、麻疹ではmNT法とEIA法、風疹ではHI法とEIA法、水痘ではIAHA法とEIA法は同等の感度と判断された。また、費用面を考慮すると、麻疹ではmNT法が、風疹ではHI法が、水痘ではIAHA法が、EIA法の代用となる低コストの測定方法であると判断された。

職員抗体陽性率とワクチン接種

感度のよい方法を用いたときの各感染症の抗体陽性率は、麻疹105人中103人 (98.1%)、風疹168人中156人 (92.9%)、水痘168人中164人 (97.6%)、ムンプス168人中144人 (85.7%) であり、ムンプス抗体陽性率は麻疹、水痘、風疹の抗体陽性率に比べ有意に低率であった (それぞれ P 値; 0.00148 (麻疹), 0.000177 (水痘), 0.034294 (風疹), χ^2 検定)。ムンプスではEIA法が免疫状態を調べるのに最も感度のよい方法とされているが、本邦ではEIA法を用いても成人抗体陽性率は麻疹、水痘、風疹に比べ有意に低率であり⁷⁾⁸⁾、実際に感染を受ける機会が少なかったために低率であったのか、ムンプスEIA法が他の3疾患のEIA法に比べて感度が低いためか、今後の検討が必要である。

抗体陰性および疑陽性者全員にワクチン接種を勧め、全員から同意を得てワクチン接種を行った。9年間のワクチン接種者数は、水痘ワクチンが一番少

なく4人 (2.4%)、次いで風疹12人 (7.1%)、麻疹16人 (9.5%)、ムンプス24人 (14.3%) であり、のべ56人 (33.3%) に接種した。なお、ワクチンを受けた人すべてに特別な副反応を認めなかった。

麻疹、風疹、水痘、ムンプスの移行抗体

母親が抗体を持っていると、経胎盤的に児に抗体が移行する (移行抗体)。IgG は IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ の4分画からなり、ウイルスの中和に関する抗体は IgG₁ に含まれ、細菌莢膜抗原に対する抗体は IgG₂ に含まれている。移行する γ グロブリンの多くは IgG₁ であり、満期出生した児の IgG₁ 濃度は母親のレベルよりも1.6倍濃縮しているが、IgG₂ 濃度は母親のレベルの60%程度である¹⁰⁾。

人為的に集団免疫率を維持する方法がワクチン接種である。移行抗体が残存していると、生ワクチン接種により有効な免疫が誘導できないため、麻疹や風疹などの生ワクチン接種により集団免疫率を維持するためには、多くの子どもが移行抗体を消失した後、できる限り早期に接種することが大切である¹¹⁾。

本邦の成人女性では、麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対する抗体はいずれも濃縮して移行し、濃縮率は麻疹1.29、風疹1.33、水痘1.77、ムンプス1.33である (Table 3)¹²⁾。麻疹移行抗体の半減期は約1.5ヵ月であり¹³⁾¹⁴⁾、この値を用いて平均移行抗体の消失時期 (それぞれの抗体測定方法の陽性閾値より1管低くなる時期) を求めると、麻疹8.8ヵ月 (1.5 × 5.86)、風疹7.7ヵ月 (1.5 × 5.15)、水痘9.6ヵ月 (1.5 × 6.40)、ムンプス5.3ヵ月 (1.5 × 3.52) であり、93%の児の抗体 (平均 + 1SD) が消失する時期は、麻疹11.5ヵ月、風疹10.2ヵ月、水痘12.0ヵ月、ムンプス6.6ヵ月である。

この結果から、多くの子どもが1回のワクチン接

Table 3 Mother-to-child transport of antibody to measles, rubella, varicella, and mumps

Disease	method	No. of cases	mean antibody titers(2 ⁿ)		concentration ratio*
			mother's blood	cord blood	
measles	mNT	49	5.39 ± 1.59	5.86 ± 1.81	1.29
rubella	HI	46	6.74 ± 1.51	7.15 ± 1.62	1.33
varicella	IAHA	50	5.58 ± 1.28	6.40 ± 1.60	1.77
mumps	EIA	45	4.11 ± 0.95	4.52 ± 0.85	1.33

*: mean antibody titers of cord blood/mean antibody titers of mother's blood

Positive threshold: mNT ≥ 2¹ in measles, HI ≥ 2³ in rubella, IAHA ≥ 2¹ in varicella, EIA ≥ 2² in mumps. mNT: microneutralization test, HI: hemagglutination inhibition test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test, EIA: enzyme-linked immunoassay

Table 4 Mean microneutralizing antibody titers after measles vaccination in healthy children*

months after vaccination	No. of cases	mean neutralizing antibody titers (2 ⁿ)
≤12	13	5.8±1.3
13~36	21	5.8±1.5
37~60	22	5.0±1.1
61~78	7	3.7±1.6
≥79	8	6.3±1.0

*: Sera were obtained in October 2002. Measles was prevalent in the spring 2002.

種で効果的に免疫が誘導できる推定時期は、麻疹ワクチンでは1歳以降、風疹ワクチンでは11ヵ月以降である。現在、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンの接種時期は1歳以降となっており、この接種時期は移行抗体の消失時期から推測すると適切な接種時期である。

麻疹ワクチン接種後の抗体価の減衰とブースター

麻疹ワクチン接種後の抗体価は流行がないと減衰する。麻疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は30-36ヵ月である¹⁵⁾¹⁶⁾。また、ワクチン接種や自然感染により血清抗体のブースターが誘導されるレベルは800mIU (mNT抗体で約2^{4.4}倍相当)であり、臨床症状出現抑制レベルは120mIU (mNT抗体では約2^{1.6}倍相当)である¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。

2002年春に麻疹が流行した後の2002年秋に、1歳時に麻疹ワクチン接種歴がある健康小児を対象に麻疹 mNT 抗体価を測定した。麻疹ワクチン接種後78ヵ月までは平均 NT 抗体価は漸減していたが、ワクチン接種後79ヵ月以上経過した群の抗体価は、ワクチン接種後61-78ヵ月までの群よりも有意に上昇しており、流行によるブースター効果を受けたと推定された (Table 4)¹⁶⁾。この結果から、2回目の麻疹ワクチン接種により多くのワクチン接種歴がある児にブースター効果を期待するならば、初回接種後79ヵ月以降に接種するのが適切であると判断された。しかし、麻疹ワクチンの2回目接種の目的は、ブースター効果だけではなく、初回ワクチン接種にても抗体反応を認めなかったもの (一次性ワクチン不全 primary vaccine failure: PVF) への対応、初回接種漏れ者への対応も考慮する必要があり、目的とする視点により2回目の接種時期が決定される²⁰⁾²¹⁾。

抗体の感染防御レベルと発症予防レベル

麻疹、風疹、水痘、ムンプスなどの全身性ウイルス感染症では、ワクチン接種や自然感染により免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫実行細胞 (B細胞、キラーT細胞) の数が減少したときに感染を受けてもただちに免疫機構は二次応答し、抗体価が上昇するとともにキラーT細胞が増加 (免疫ブースター効果) し、発症が防御される⁵⁾⁶⁾。全身性ウイルス感染症では、ウイルスの再感染やワクチンの再接種を受けたとき、ホストが保有している抗体を含めた免疫レベルに応じて、感染を防御する (免疫ブースターは認めにくい)、感染はするが発症を防御する (免疫ブースターを認める)、感染して発症するが軽症化する (免疫ブースターも認める)、の三段階の免疫および臨床反応が認められる。症状の軽症化は、再感染時にホストが保有している免疫による効果である。

一般に、全身性ウイルス感染症では、抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルが異なっている。麻疹では、mNT法を用いたときの抗体陽性レベルは2倍、発症予防レベルは4倍 (2²)、感染予防レベルは32倍 (2⁵) である¹⁷⁾¹⁹⁾。風疹、水痘、ムンプスにおいては、発症予防閾値の明確な基準は報告されていないが、陽性閾値の抗体価の2倍が発症予防閾値と推定されている。なお、本邦のコマーシャルラボで広く使用されている、麻疹、風疹、水痘、ムンプス EIA キットはデンカ (株) のキットである。添付文書に記載されている陽性閾値は2.0 EIA 単位であるが、各コマーシャルラボが報告する陽性閾値は2.0 EIA 単位の2倍の4.0 EIA 単位となっており、2.0-4.0 EIA 単位は疑陽性 (±) と判定されている。理論上4.0 EIA 単位は発症予防閾値と考えられるが、今後の検討課題である。

採用時抗体陽性者および
ワクチン接種者の抗体価のフォロー

本邦で市販されている麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンの抗体陽転率は95%以上であり、この抗体陽転率から判断すると、接種後の抗体測定は必要がないと考えられている。また、麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は30-36ヵ月である¹⁴⁾¹⁵⁾。麻疹流行がないと仮定したとき、麻疹ワクチン後の平均抗体価から予測される感染予防レベルに到達する時期はワクチン接種後72ヵ月頃、発症予防レベルに到達する時期はワクチン接種後148ヵ月頃である¹⁶⁾。

自然感染、ワクチン接種にかかわらず、一度免疫を獲得した宿主では、罹患者との接触により免疫の二次応答が認められ、発症予防レベル以上の抗体価が維持されている²²⁾²³⁾。現在のところ、一度抗体が陽性と確認された者やワクチンの接種を受けた者では、その後の定期的な抗体測定は不要と考えられている。なお、当院では平成元年から麻疹、風疹、水痘、ムンプス対策を行っているが、採用時にワクチン接種を行った職員において、ワクチン接種後これら感染症の発症を一例も認めていないし、採用時の抗体陽性者からも一例もこれら感染症の発症を認めていない。

ま と め

麻疹、風疹、水痘、ムンプスの院内感染制御対策、地域における感染制御対策、および抗体レベルと感染予防・発症予防の関係について解説した。麻疹、風疹、水痘、ムンプスともワクチン予防可能疾患であるので、院内感染予防対策としては職員採用時に適切な方法で抗体測定を行い、陰性者および疑陽性者にはワクチン接種を勧めるべきである。地域の麻疹および風疹感染制御のためには、1歳早期での高い接種率による初回接種が大切であり、また、初回接種を受けた人のブースター効果を期待するならば、2回目接種時期は初回接種後79ヵ月以降が適切である。

[文献]

1) 岡部信彦, 森 伸生, 砂川富作ほか: 麻疹の征圧は可能か—今, 現実に可能なこと, 早急に取り組むべきこと—. 日小医会報 24: 37-43, 2002

2) 根路銘安仁, 西順一郎, 藤山りか ほか: 病院職員における風疹アウトブレイクとその後の対策. 感染症誌 78: 967-974, 2004

3) Nokes DJ, Anderson RM: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect* 101: 1-20, 1988

4) Fine PEM: Community immunity. In: *Vaccines 4th ED.*, Plotkin SA, Orenstein WA. Eds, Saunders, Philadelphia, p1443-1461, 2004

5) 斎藤義弘: ウイルス分離, PCR, ウイルス抗体価の利用法. *小児内科* 37: 42-47, 2005

6) 庵原俊昭: ウイルス感染症の診断. *小児診療* 68: 1992-1999, 2005

7) 寺田喜平, 新妻隆弘, 大門祐介ほか: 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスに対する抗体測定方法と陽性率の比較. *感染症誌* 74: 670-674, 2000

8) 西村直子, 斎藤由美子, 武藤太一朗ほか: 各種ウイルスに対する臍帯血の抗体保有状況. *小児感染免疫* 16: 167-172, 2004

9) 尾崎隆男: 医療従事者と予防接種. *ヘルペス感染症研究会編. 第12回ヘルペス感染症フォーラム*. 77-80, マツキャン・ヘルスケア (東京)

10) Maler A, Sager R, Kuhn P et al: Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 36: 248-255, 1996

11) AAP: Active immunization. In: *Red Book 26th ED.*, Committee on Infectious Diseases Eds, AAP, Elk Grove, p 7-53, 2003

12) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか: 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. ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 平成17年度研究報告書 (印刷中)

13) Cacerea VM, Strebel PM, Sutter RW: Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus through infancy: A review. *Clin Infect Dis* 31: 110-119, 2000

14) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか: 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年度研究報告書. p 99-101, 2003

15) Lee M, Chien L, Yueh Y et al: Measles seroepi-

- demiplgy and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995–1997. *Vaccine* 19 : 4644–4651, 2001
- 16) 庵原俊昭：麻疹ワクチン接種後の中和抗体価の減衰と麻疹流行の影響。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16年度報告書。 p 46, 2005
- 17) Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P et al: Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 162 : 1036–1042, 1990
- 18) Ward BJ, Aouchiche S, Martel N et al: Measurement of measles virus-specific neutralizing antibodies: Evaluation of the syncytium inhibition assay in comparison with the plaque reduction neutralization test. *Virology* 33 : 147–152, 1999
- 19) 庵原俊昭：予防接種の方法－望ましい接種時期と接種方法。 *小児診療* 67 : 2005–2011, 2004
- 20) Thomas A, Xu D, Wooten K et al: Timing and effectiveness of requirements for a second dose of measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 266–270, 1999
- 21) Lee M, Nokes DJ: Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. *Bull WHO* 79 : 615–624, 2001
- 22) Toyoda M, Ihara T, Nakano T et al: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17 : 2051–2058, 1999
- 23) Toyoda M, Ihara T, Nakano T et al: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in rubella vaccinees. *Vaccine* 17 : 1369–1375, 1999

Recent Trends in Infection Control Measures against Measles, Rubella, Varicella, and Mumps in the Hospital and the Community

Toshiaki Ihara

Abstract Measles, rubella, varicella, and mumps are highly contagious diseases in childhood. However, recently several adolescents and adults have been suffered from these diseases in Japan. To protect nosocomial infection with these diseases, it is important that antibody titers to these diseases in health care workers should be tested with suitable methods, and seronegative and plus/minus individuals should be vaccinated. The sensitive method to detect antibody titers to these diseases is enzyme-linked immunosay (EIA). Microneutralizing (mNT) method is as sensitive as EIA in measles, hemagglutination inhibition (HI) method is as sensitive as EIA in rubella, and immunoadherence hemmagglutination (IAHA) method is as sensitive as EIA in varicella. Vaccination is essential to protect community-acquired infection with theses diseases. According to mother-to-child transport of antibody titers, vaccination at one year old is suitable to induce proper immunity and to achieve the satisfactory herd immunity.

Key Words : measles, rubella, varicella, mumps, infection control

母子感染に関する新しい流れ

川 名 尚

帝京平成看護短期大学紀要 第16号 抜 刷
平成 18 年 3 月