

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）

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。耳下腺腫脹を主訴に医療機関を受診したとき、ワクチン歴の有無にかかわらず、地域の流行と白血球数 $<8000/\text{cmm}$ がムンプス診断に有用な因子であった。ムンプスのウイルス学的診断方法としてEIA法によりIgM抗体が測定されているが、ワクチン歴の有無にかかわらず、キャプチャー法の方が血清吸着除去法よりも判定保留(±)が少なく、唾液からのウイルス分離との一致率が高かった。また、血清吸着除去法の陽性基準を0.2から0.14に下げると判定保留例が減少し、キャプチャー法との一致率が上昇した。以上の結果から、ムンプスの診断には、ワクチン歴の有無にかかわらずムンプス流行の確認と白血球数の測定が有用であり、血清ムンプスIgM抗体の検出には、キャプチャー法の方が血清吸着除去法よりも臨床上的有用性が高いと判断された。

A.研究目的

ムンプスの自然宿主はヒトのみであり、ヒトからヒトに感染する感染症であるので、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1回定期接種している国ではムンプス患者数が90%減少し、2回定期接種している国ではムンプス患者数が99%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疾患があり、ムンプスとの誤診を減らすためには、ムンプス診断基準を明らかにする必要がある。今年度は、ムンプスワクチン歴の有無による、急性耳下腺腫脹を主訴に受診したときのムンプスの診断基準について検討し、また本邦で市販されている2種類のムンプスEIA-IgM抗体測定キットの臨床上の有用性についても検討を行った。

B.研究方法

(1)ムンプスの臨床診断に有用な因子についての検討（初診時）

対象は2003年6月から2006年12月までの間に急性耳下腺腫脹を主訴に受診した13歳未満の小児393人で、ムンプスワクチン歴あり95人、ワクチン歴なし298人である。初診時に地域の流行の有無を確認すると同時に、唾液からのウイルス分離、血清ムンプスIgM抗体の測定（キャプチャー法）、白血球数、CRP、血清アマラーゼの測定を行った。

(2)測定キットによるムンプス発症時のムンプスIgM抗体検出率の検討

ムンプス流行にかかわらず急性耳下腺腫脹を認めた119例（ワクチン歴あり39人、ワクチン歴なし80人）を対象に、唾液からのウイルス分離を行うと同時に、急性期血清ムンプスIgM抗体をキャプチャー法（A社）と血清吸着除去法（B社）の二方法で、添付文書にしたがい測定した。

C.研究結果

(1) ムンプスの臨床診断に有用な因子についての検討 (初診時)

ムンプスウイルス分離陽性または血清ムンプス IgM 抗体陽性のいずれかを満たし、ウイルス学的にムンプスと診断されたのは 393 人中 290 人(73.8%)であった。ワクチン歴なし群では 298 人中 240 人(80.5%)がムンプスと診断されたが、ワクチン歴あり群では 95 人中 50 人(52.6%)と、ムンプス診断率は有意に低率であった($P < 0.0001$)。

ワクチン歴の有無にかかわらずムンプスと診断した 290 人と非ムンプスであった 103 人を対象に、ムンプス診断に有用な因子について検討したところ、ムンプスの診断に有用であった因子は、流行(感染源)あり、白血球数正常($< 8000/\text{cmm}$)、CRP 低値であり、非ムンプスの診断に有用な因子は、ワクチン歴あり、耳下腺腫脹既往あり、であった(表 1)。血清アミラーゼ値はムンプス診断に有用な因子ではなかった。これらのデータを基にロジスティック回帰分析を行ったところ、ワクチン歴あり群でもなし群でも、流行(感染源)あり、白血球数 $< 8000/\text{cmm}$ の 2 因子が、ムンプス診断に有用な因子であった(表 2)。

(2) 測定キットによるムンプス発症時のムンプス IgM 抗体検出率の検討

ワクチン歴なし群 80 人を対象に A 社キットで IgM 抗体を測定すると、ウイルス分離陽性 47 人では、抗体陽性 45 人(95.7%)、判定保留(±: 同等) 2 人であった。また、ウイルス分離陰性 33 人では、IgM 抗体陽性 5 人、判定保留 1 人、陰性 27 人(81.8%)であった。全体として、ウイルス分離との一致率は 90%、判定保留率(同等サンプル率)は 3.8%であった(表 3)。一方、B 社キットで測定すると、ウイルス分離陽性 47 人では、IgM 抗体陽性 34 人(72.3%)、判定保留 11 人、陰性 2 人と、判定保留サンプルの割合が高率であった。また、ウイルス分離陰性 33 人では、IgM 抗体陽性 1 人、判定保留 4 人、陰性 28 人(84.8%)であった。全体として、ウイルス分離との一致率は 77.5%、判定保留率 18.8%と、A 社に比較し判定保留率が有意に高率であった($P = 0.0023$)。

ワクチン歴あり群 39 人を対象に A 社キットで測定すると、ウイルス分離陽性 17 人では、IgM 抗体陽性 8 人(47.1%)、判定保留 1 人、陰性 8 人(47.1%)であり、ウイルス分離陰性 22 人では、IgM 抗体陽性 3 人、判定保留 3 人、陰性 16 人(72.7%)であった。全体として、ウイルス分離との一致率は 61.5%、判定保留率は 10.3%であった(表 3)。一方、B 社キットで測定すると、ウイルス分離陽性 17 人では、IgM 抗体陽性 6 人(35.3%)、判定保留 5 人、陰性 6 人であり、ウイルス分離陰性 22 人では、IgM 抗体陽性 1 人、判定保留 4 人、陰性 17 人(77.3%)であった。全体として、ウイルス分離との一致率は 59.0%、判定保留率 23.1%と、A 社に比較し判定保留率は高率であったが、症例数が少ないため統計学的有意差は認められなかった。なお、A 社、B 社に関わらず、ワクチン歴と判定保留率との間には一定の傾向が認められなかった(A 社: $P = 0.158$ 、B 社: $P = 0.788$)。

B 社キットにおいて判定保留と判定された 24 人を対象に、A 社キットの結果と比較すると、ワクチン歴なし群 15 人においては、A 社キット陽性 14 人、判定保留 1 人であり、ワクチン歴あり群 9 人では A 社キット陽性 3 人、陰性 6 人であった。これら 24 人について、ワクチン歴の有無により、A 社の IgM 抗体価を比較すると、ワクチン歴なし群 4.57 ± 3.97 抗体指数、ワクチン歴あり群 1.46 ± 1.42 抗体指数と、ワクチン歴なし群の方が有意に高値であった($P = 0.007$ 、マンホイットニ検定)。そこで、B 社の陽性カットオフ値を 0.2 から 0.14 に変更したところ、24 人中 15 人(62.5%)が陽性と判定され(表 4)、判定保留率が減少し、A 社の測定結果との一致率が向上した。

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・ザグレブ株が用いられており、定期接種を行なうことでムンプス流行が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

ムンプスワクチン定期接種化に向けてのハードルの一つは、ムンプス以外にも急性耳下腺腫脹を来たす疾患があり、またムンプスの診断基準が統一されていないため、ムンプスワクチンの有効性が低く評価されていることである。

今回の検討では、急性耳下腺腫脹を主訴に受診したとき、ウイルス学的検査を行わずにムンプスと診断する因子について先ず検討した。結果として、ワクチン歴がない場合は、①地域の流行や感染源との接触歴、②白血球数 8000/cmm 未満、の両者が診断に有用であることが示された。また、ワクチン歴がある場合も、オッズ比は低下するもののこの両者が診断に有用であり、感染源との接触がない急性耳下腺腫脹はムンプスでない可能性が高いことが示された。

また、今回の検討でワクチン歴があると、急性耳下腺腫脹を認めてもムンプスと診断される割合は低率であった(RR=0.65)。この原因として、ムンプスワクチンを受けていると、体内や耳下腺で増殖するウイルス量が少なく、ワクチン歴なし群に比して IgM 抗体の検出率や唾液からのウイルス分離率が低下するためと推察された。

次にムンプスのウイルス学的診断基準について検討した。前年度の研究で、古典的なウイルス診断基準はムンプスには当てはまらず、ムンプス初感染例では、急性期血清 IgM 抗体は 2.5 抗体指数以上、IgG 抗体は 25.8EIA 価未満を示し、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 価以上を示すことを明らかにし、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 の診断は可能であることを示した。

今年度は本邦でよく使用されている 2 社の IgM 抗体測定キットの有用性について検討した。今回の検討では、ワクチン歴なし群では、A 社キットの方が B 社キットよりも判定保留率が低く、ウイルス分離との一致率も高く、A 社キットで IgM 抗体を測定する方が、ウイルス学的診断に有用と思われた。しかし、ワクチン歴あり群では A 社のキッ

トを使用しても、ウイルス分離との一致率は 47.1%であり、ワクチン歴あり群のムンプス診断には、IgM 抗体測定だけでは不十分で、唾液からのウイルス分離を同時に行うべきと思われた。

B 社キットの判定保留率を減らすために、B 社キットで判定保留と判定されたサンプルの A 社キットの測定結果を検討した。ワクチン歴なし群の IgM 抗体価は、ワクチン歴あり群に比べ有意に高い結果であった。この結果を受け、IgM 抗体陽性閾値を 0.20 から 0.14 に変更したところ、B 社で判定保留であった 24 人中 15 人が陽性となり、この陽性者はすべて A 社の測定結果でも陽性であった(表 4)。以上の結果から、B 社の IgM 抗体判定保留範囲を 0.10~0.14 に、陽性閾値を ≥ 0.14 に設定すると、A 社の測定結果との一致率が上昇し、臨床上診断に困惑する率が減少すると思われた。

E. 結論

ムンプスの診断には、ワクチン歴の有無にかかわらずムンプス流行の確認と白血球数測定が大切であり、血清ムンプス IgM 抗体の検出には、キャプチャー法の方が血清吸着除去法よりも臨床上の有用性が高いと判断された。なお、血清吸着除去法の IgM 抗体陽性基準を 0.2 から 0.14 に下げると判定保留率が減少し、臨床上有益と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・落合 仁、庵原俊昭、他：小学校流行時におけるムンプスワクチン有効性の検討. 小児科臨床 60,489-494,2007
- ・落合 仁、庵原俊昭、他：ワクチン歴によるムンプス発症時の IgM 抗体・IgG 抗体の比較検討. 小児科臨床 60,501-506,2007
- ・庵原俊昭：ムンプス感染対策：診断・登校登園停止期間・ムンプスワクチン. 小児科臨床 60,2215-2221,2007

2. 学会発表

- ・渡辺正博、伊藤正寛、庵原俊昭：ムンプスの臨床診断に有用な因子についての検討. 第 48 回日本臨床ウイルス学会 2007.6.2-3

・庵原俊昭、他：測定キットによるムンプス
発症時のムンプス IgM 抗体検出率の検討。
第 55 回日本ウイルス学会 2007.10.21-23

H.知的財産権の出願・登録状況
特記することなし。

(表 1) ムンプス診断に有用な因子の検討

因子	ムンプス	非ムンプス	P value
流行 (感染源) あり	80.3%	25.2%	<0.001
ワクチン歴あり	29.5%	49.5%	<0.001
耳下腺腫脹既往あり	4.8%	19.4%	<0.001
白血球数(/cmm)	6462±2185	10167±3897	<0.001
CRP(mg/dl)	0.3±0.5	0.5±0.8	0.031
血清アミラーゼ(IU/L)	495±431	462±495	n.s.

n.s. : 有意差なし

(表 2) ムンプス診断に対する因子分析

因子	OR	95%CI	P value
1) ワクチン歴なし			
流行 (感染源) あり	12.494	4.822-32.371	<0.001
WBC<8000(/cmm)	8.819	3.637-21.381	<0.001
2) ワクチン歴あり			
流行 (感染源) あり	3.859	1.574-9.465	0.003
WBC<8000(/cmm)	3.837	1.566-9.402	0.003

(ロジスティック回帰分析)

OR : オッズ比、CI : 信頼区間

(表 3) ウイルス分離と A 社・B 社の IgM 抗体測定結果との関係

	ワクチン歴なし (80 人)			ワクチン歴あり (39 人)		
	A 社	B 社	P value	A 社	B 社	P value
感度(%)	95.7	72.3	0.002	47.1	35.3	0.486
特異度(%)	81.8	84.8	0.741	72.7	77.3	0.728
一致率(%)	90.0	77.5	0.032	61.5	59.0	0.817
判定保留率(%)	3.8	18.8	0.002	10.3	23.1	0.112

判定保留率 = (判定保留サンプル数 ÷ 全サンプル数) × 100

(表 4) B 社 IgM 抗体判定保留サンプルの A 社 IgM 抗体判定

B 社判定値*	A 社		
	陰性	判定保留	陽性
判定保留 0.10~0.14	6	1	2
陽性 0.14~	0	0	15

$P < 0.0001$ (マンホイットニ検定)

*現行の判定保留範囲は 0.10~0.20

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）

水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に
必要な予防接種に関する研究

ムンプスウイルスの中枢神経病原性遺伝子に関する研究

分担研究者 田代真人（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、久保田耐（国立感染症研究所・ウイルス第三部）

齋加志津子（千葉県衛生研究所・感染疫学研究室）

永田典代（国立感染症研究所・感染病理部）

研究要旨 ムンプスウイルスの中枢神経病原性に関わる遺伝子を特定することはムンプスウイルスの病原性発現機構を解明できるだけでなく、ワクチンの開発や品質管理上でも重要な意味を持つ。そこで我々はムンプスウイルスの病原性解明のためのツールとして、マーモセットの感染モデル系とムンプスウイルスのリバースジェネティクス法の確立を試みた。マーモセットの感染実験では MRI 撮像によって経時的に脳室の拡張を観察できた。また、ムンプスウイルスのゲノム cDNA から感染性ウイルスを回収することができた。

A. 研究目的

他の先進諸国においては MMR ワクチンの普及によっておたふくかぜの流行が激減している一方で、日本においてはワクチンの普及が進まず、おたふくかぜの流行を制御できていない。こうした状況を打開するためには安全性の高い新規ワクチンの開発が必要であるが、ワクチンの安全性を評価できるモデル系が無いことが大きな障害で

あった。我々はマーモセットの発症モデル系によってムンプスウイルスのヒトにおける中枢神経病原性を評価できることを見だし、同時に温度感受性を指標にして中枢神経病原性の異なるワクチン候補株 Y125 と Y213 を分離した。Y125 株はマーモセットとほ乳ラットに全く病原性を示さないのに対し、Y213 株は高い病原性を示した。そこで我々はムンプスウイルスのリバースジ

エネティクス法を確立することによってこれら2株のゲノム配列の違いを基に中枢神経病原性遺伝子を同定することを試みた。また、マーモセットによるおたふくかぜワクチンの安全性評価の方法をより厳密なものとするため、現行のワクチン株と野外株をマーモセットに脳内接種し、病原性の評価を行った。

B. 研究方法

(1) リバースジェネティクス法の確立とキメラウイルスの作成

T7 プロモーターの直下に Y125 株と Y213 株由来の全長ゲノム cDNA を連結したプラスミドを構築した (図 1)。併せて、のキメラウイルスを作製するため、Y125 と Y213 とゲノム cDNA を BssH II、XbaI、SwaI で切断し、相互に入れ換えた 6 種類のキメラ cDNA を作成した (図 2)。これらの全長ゲノム cDNA を、NP、P、L の各遺伝子を発現する 3 種類のヘルパープラスミドと共に BHK/T7 細胞にトランスフェクトした (図 3)。翌日 vero 細胞をオーバーレイして培養を続け、CPE が極期に達したところでハーベストした。

(2) マーモセット脳内接種試験

20 頭のマーモセットを用い、国内外の現行おたふくかぜワクチンの脳内接種試験を行った。通常のウイルス学的検索と病理学的検索に加え、実験動物用小型 MRI によって非侵襲的、且つ経時的に観察を行った。ワクチン株として Jeryl Lynn 株、星野株、

鳥居株、宮原株、占部株 (統一株 MMR 用) を用いた。野外株としては 02-49 株と大館株を用いた。1 群 3 頭 (大館株は 1 頭)、左右の脳内に各ウイルス液を 10^3 PFU/匹で接種し、接種後 3、7、9 日目に麻酔下で MRI による頭部の撮像を行った。撮像モードは 2D マルチスライスモードの他に、組織の硬さの違いを強調するために T2 強調モードでの撮像も試みた。動物は接種後 10 日目に安楽殺させ、病理解剖に供した。

(倫理面への配慮)

動物実験は全て国立感染症研究所動物実験委員会の審査を受け、動物に対する苦痛低減措置、および使用個体数が適切であるという承認を得たので、国立感染症研究所動物実験委員会実施規程に基づき実施した。

C. 結果

(1) リバースジェネティクス法の確立

トランスフェクト後 1 週間ほどで Y213 株由来 cDNA とキメラ cDNA を導入した細胞にムンプスウイルス特有の CPE が出現し、感染性ウイルスを回収できた (図 4)。現在、回収できたウイルスの生物学的性状を *in vitro* と *in vivo* で評価中である。

(2) マーモセット脳内接種試験

MRI の結果では野外株接種個体、ワクチン接種個体の一部に脳室の拡張が認められ、接種後 9 日目に最も大きくなる傾向が認められた (図 5)。しかし、株による明確な差は認められず、生理食塩水接種個体においても拡張が認められた。T2 強調モードでの撮像においても特段の明確な組織上の変化

をとらえることは出来なかった。一方、占部株、大館株、星野株接種個体で脳室拡張が認められた3個体では接種後1週間を過ぎた頃から軽い振戦や動作が鈍くなる傾向が認められ、剖検所見においても顎下リンパ節の腫脹、顎下腺の萎縮、精巣上体の腫大などの変化が認められた。また、野外株02-49接種個体においても顎下リンパ節の腫脹が認められた。現在、組織、咽頭スワブ、尿などの材料についてウイルス学的な検索と病理学的検索を行っているところである。

D. 考察

全長ゲノム cDNA から感染性ウイルスが回収され、ムンプスウイルスのリバーシジェネティクス法を確立することができた。回収されたウイルスの生物学的性状の検討は現在進行中である。しかし、現時点における cDNA から感染性ウイルスの回収効率はずしも高くないため、さらなる条件の最適化が必要である。

マーモセットにおける脳内接種後の脳室拡張を MRI 撮像によって経時的、被侵襲的に観察したが、脳室拡張の程度は株による明確な傾向は認められず、生理食塩水接種個体においても拡張が認められたことから、必ずしも病原性との関連性は強くないと考えられた。しかしながら、MRI による撮像には動物の麻酔条件を含め数多くのパラメータが影響するため、我々が望むような画像情報を得るためにはさらなる詳細な条件検討が必要であることが判明した。ま

た今後は従来の病理学的な診断と MRI 画像との関連づけを行っていくことが重要である。一方で、野外株である大館株や 02-49 株あるいは病原性が強いとされる占部株接種個体では顎下リンパ節の腫脹や顎下腺の萎縮、精巣上体の腫大など、他のワクチン株には認められない剖検上の変化が認められたことから、マーモセットの感染モデル系はおたふくかぜワクチンの安全性評価に有効である可能性が示唆された。今後の病理学およびウイルス学的検索によって更に詳細な解析を行っていきたい。

E. 結論

1. ムンプスウイルスのリバーシジェネティクス法を確立できた。
2. マーモセットにおける脳内接種後の脳室拡張は必ずしも接種ウイルスの病原性を反映しなかったが、野外株、および副反応の強いワクチン株を接種した個体においては剖検上の変化が認められたことから、マーモセットの感染モデル系はおたふくかぜワクチンの安全性評価に有効であることが示唆された。

F. 健康危害情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitabatake M, Inoue S, Yasui F, Yokochi S, Arai M, Morita K, Shida H, Kidokoro M, Murai F, Le MQ, Mizuno

K, Matsushima K, Kohara M., SARS-CoV spike protein-expressing recombinant vaccinia virus efficiently induces neutralizing antibodies in rabbits pre-immunized with vaccinia virus., *Vaccine*. 2007; 25: 630-637.

2. Kato A, Kiyotani K, Kubota T, Yoshida T, Tashiro M, Nagai Y., Importance of the anti-interferon capacity of Sendai virus C protein for pathogenicity in mice. *J Virol*. 2007; 81:3264-3271.

2. 学会発表

1. 齊加志津子、一戸貞人：ムンプスウイ

ルスのラット脳内接種におけるサイトカイン発現、第48回日本臨床ウイルス学会、富山、2007年6月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：流行性耳下腺炎ワクチン

出願番号：特願 2006-097980

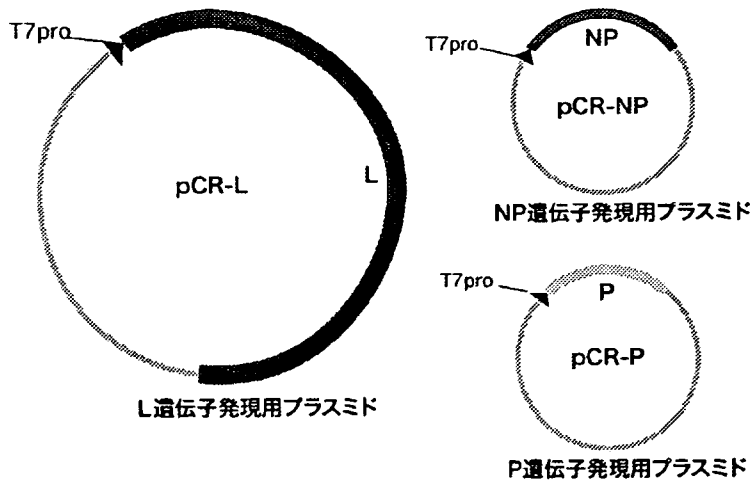
2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

図1 リバースジェネティクスに用いるプラスミド



全長ゲノムcDNAプラスミド

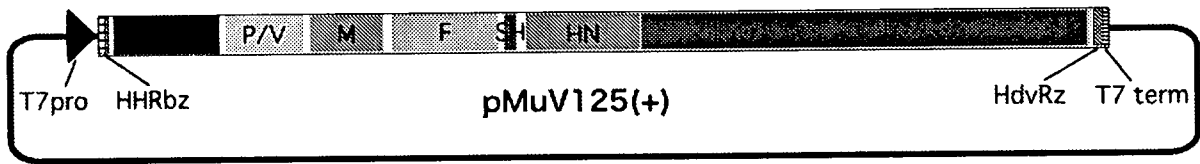


図2 キメラウイルスの作製

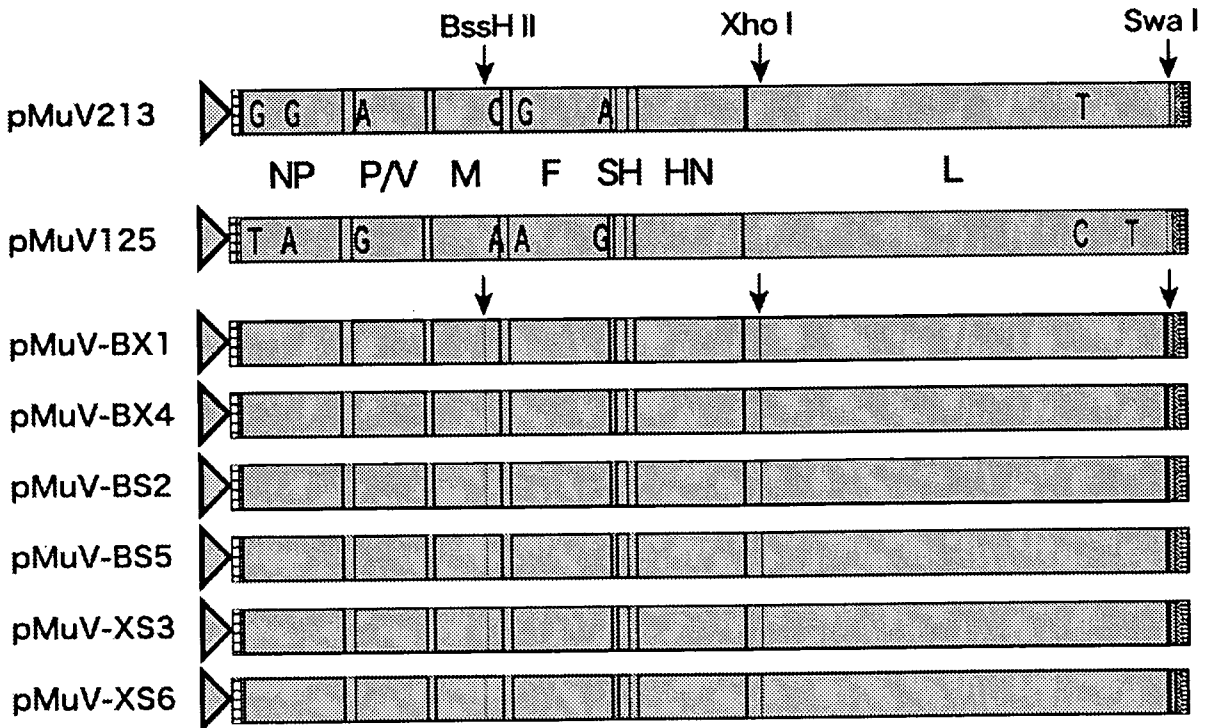


図3 ムンプスウイルスのリバースジェネティクス

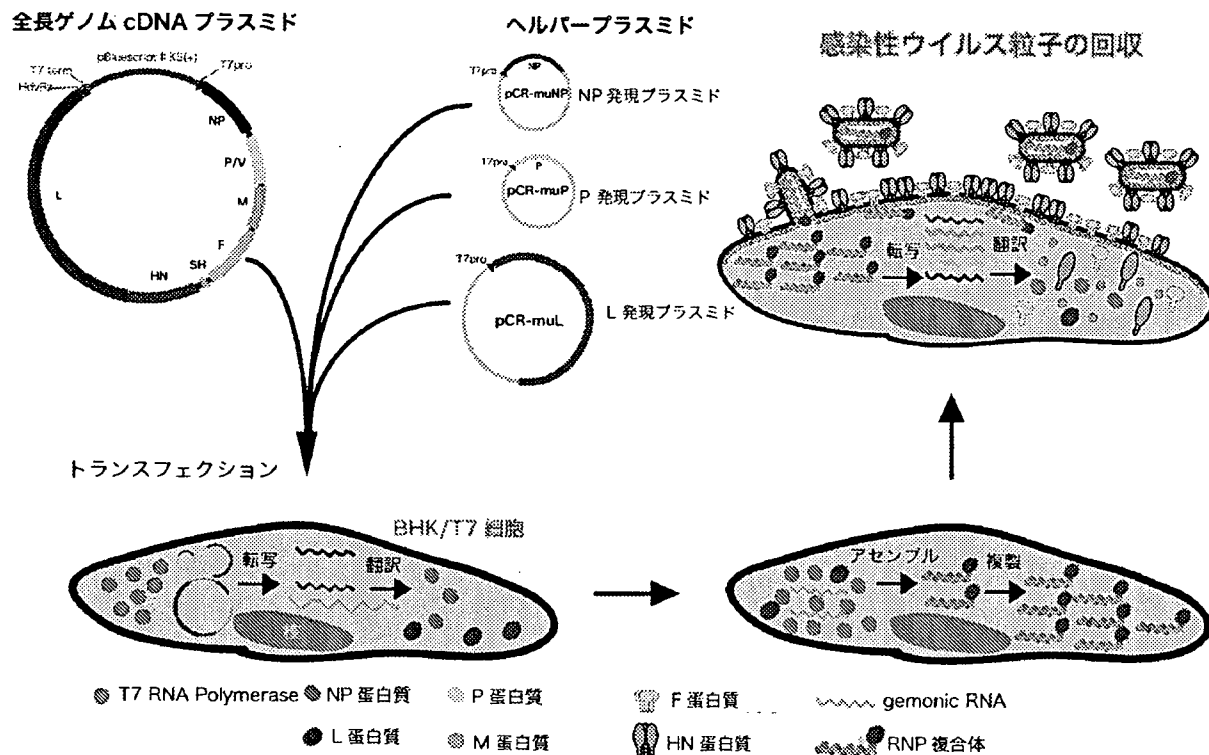
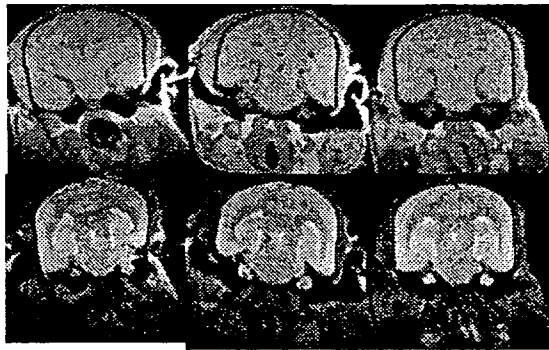


図4 Y213 株 cDNA 由来組換えムンプスウイルスの CPE



図5 ムンプスウイルス脳内接種マーマーモセットのMRI 撮像

#4801(JL 接種)

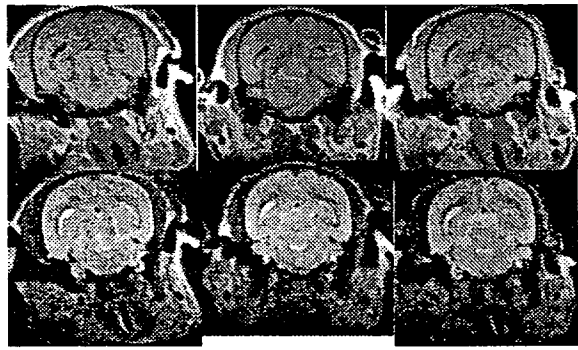


Day3

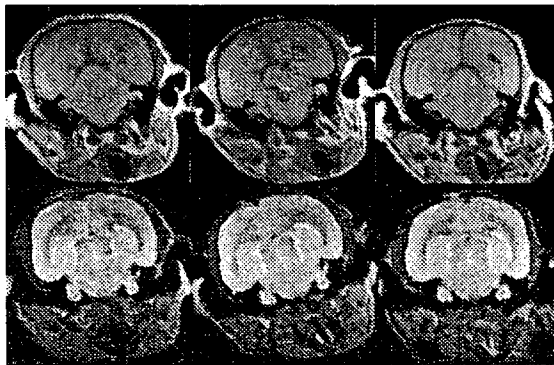
Day7

Day9

#4803 (Miyahara 接種)

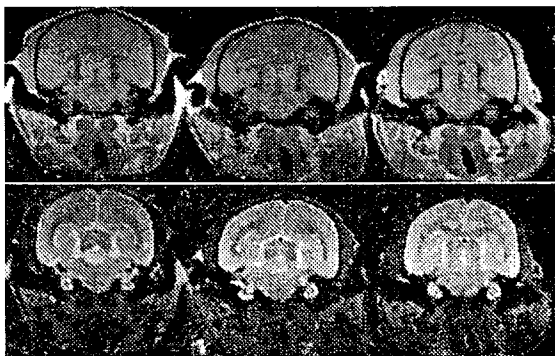


#4806 (UrabeM3 接種)

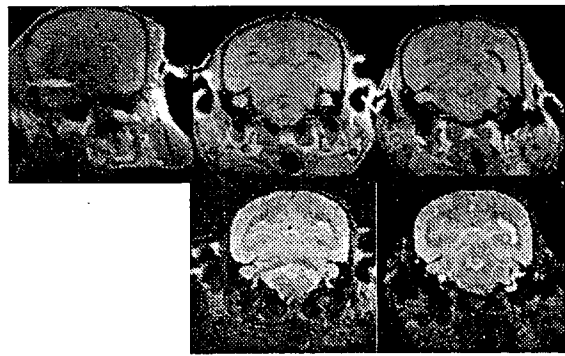


*下段は T2 強調画像

#4807(非接種)



#4808(Saline 接種)



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitabatake M, Inoue S, Yasui F, Yokochi S, Arai M, Morita K, Shida H, Kidokoro M, Murai F, Le MQ, Mizuno K, Matsushima K, Kohara M	SARS-CoV spike protein-expressing recombinant vaccinia virus efficiently induces neutralizing antibodies in rabbits pre-immunized with vaccinia virus.	Vaccine	25	630-637	2007
Kato A, Kiyotani K, Kubota T, Yoshida T, Tashiro M, Nagai Y	Importance of the anti-interferon capacity of Sendai virus C protein for pathogenicity in mice.	J Virol	81	3264-3271	2007

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

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（岡部班）

分担研究報告書

『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長）

分担研究者：平原史樹 横浜市立大学大学院医学研究科

生殖生育病態医学講座（産婦人科学）教授

研究協力者

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）

寺田喜平 川崎医科大学小児科第 1 講座助教授

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

奥田美加 横浜市立大学大学院医学研究科（産婦人科学）

要約：2004 年本テーマによる研究班により「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」が発せられ、妊娠女性における先天性風疹症候群（CRS）の撲滅を目指した取り組みがスタートし、本研究年度においては幸いに明らかな CRS の発症は見られなかった。本研究では、緊急提言によって策定された風疹り患の恐れのある妊娠女性の 2 次相談窓口対応症例を 150 例分析し、その多く（88%）が「風疹患者との接触なし」であり、発疹のみられた症例は 10%にも満たなかった。また、これらの妊婦の風疹ワクチン接種歴をみると、明確にワクチン歴ありとされたものはわずか 25.3%にすぎず、接種歴なしは 34%、接種が明確でないと「ワクチン歴なし」のカテゴリーに入れるべき症例を加えるとほぼ 75%に相当する症例が感受性者であったと推定された。また、これらの症例から人工妊娠中絶に至った症例はわずか 1.3%にすぎず、必ずしも、風疹の恐れがその理由であったとはいえず、本 2 次相談窓口での対応、カウンセリングの重要性が認識された。今後は風疹、MR ワクチンを通してその普及に努め、2 次相談窓口での対応を通じてリスクの適正な判断と、カウンセリングに努めることが肝要と考えられた。

見出し語；先天性風疹症候群（CRS）、妊娠、2 次相談施設

緒言・研究目的：

2003 年末より 2004 年初頭にかけて生じた本邦各地における風疹の局地的な流行により、例年は年間 1 名前後であった先天性風疹症候群 (CRS) 罹患児の報告が著明に増加する傾向を受け、2004 年本研究により、「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」が発せられた。引き続き冬季にも風疹の流行が危惧されたが幸い明らかな流行は見られず、最終的に CRS の報告は 2004 年の 10 名に対し本研究年度は明らかな CRS の発症は見られなかった。また一方で CRS のリスク評価は血清学的診断のみでは困難であり、誤ったリスク評価による無用な人工妊娠中絶が問題視されている。本研究班を中心に、表 1 に示した風疹関連の妊婦相談窓口を設け、各地区、ブロックでの相談事例の検討を行ってきた。本研究ではこうした状況のなかで本邦における風疹り患の恐れのある妊婦の相談窓口症例の検討を行った。

解決には本邦から風疹の流行を根絶する以外に方法はなく、そのために効果的な風疹ワクチン接種率の向上の方策を検討する。また妊娠女性や一般集団における風疹抗体価や妊娠分娩転帰を調査することにより、CRS リスクに関する適切な情報提供について検討する。

研究方法

本研究では昨年に引き続き、風疹撲滅に関するメーリングリストによる専門家間の情報交換を継続して行うとともに 2004

年に発信された「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」の検証をおこない、2004 年 9 月以降、2007 年までに登録された「風疹り患の恐れのある妊娠女性」に対する二次相談施設での解析結果を検討した。

研究結果と考察

図 1 に示したように 150 例の 2 次施設への相談事例が寄せられた。内訳は接触なしの症例が圧倒的に多く 88% を占めており、発疹のみられた症例は 10% にも満たなかった (14 例, 9.4%)。また、これらの妊婦の風疹ワクチン接種歴をみると、明確にワクチン歴ありとされたものは 25.3% にもおよび、接種歴なしは 34%、接種が明確でないと「ワクチン歴なし」のカテゴリーに入れるべき症例を加えるとほぼ 75% に相当する症例が感受性者であったと推定された。図 2 はこれらの症例の背景、予後を見たものであるが、CRS の発症例の報告はなく、いずれの症例も周囲に風疹の流行はみられず、特段問題とする症例ではなかったことが推察された。また、IgM 抗体は 45 例が陰性であった。さらに、2 例 (1.3%) は人工妊娠中絶に至っているが、風疹の恐れだけがその理由か否かは定かではなく、一般集団における人工妊娠中絶の推定頻度の約 15-20% に比し極めて低い数値を示した。

2004 年の風疹の小流行後、CRS の発症はいったん収まってはいるが、いまや、非小児患者の麻疹、風疹、その他の感染症の罹患が問題視されている。風疹ワク

チンは MR 混合接種へと移行し、長期的には、その実施努力によって撲滅は可能と考えられるが、現状では、これらはいずれも、生活範囲が広く、並びに活動性のある生殖年齢の女性に発症し、周産期管理における重大かつ深刻な問題を投げかけている。

今回の研究結果から、2 次施設には妊婦の風疹り患に関する様々な相談が寄せられていたことから、これらの施設での専門的アドバイス、カウンセリングが無用な不安をあおることなく、したがって、不要な妊娠中絶を阻止したと考えられ、有用なシステムであることが証明された。今後は症例の蓄積と分析をおこなうことで、なお一層のきめ細やかなガイドラインを策定できるものと考えられた。

業績

平原史樹： 妊娠とくすり。 女性外来

診療マニュアル。症状・症候から診断・治療へーⅡ。産科編ー。産婦人科治療, 94(Suppl.): 397-401, 2007.

平原史樹： 先天異常モニタリング：わが国と世界の取り組み。日本産科婦人科学会雑誌, 59 (9) : N-246-N250, 2007.

住吉好雄： 日本における妊婦、胎児の内分泌攪乱化学物質（ビスフェノール A）曝露状況。Endocrine Disrupter NEWS LETTER, 10 (2) : 3, 2007.

奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹： 母子感染とその対策 妊婦における風疹抗体価。産婦人科治療, 95 (7) : 55-60, 2007.

表1 「風疹り患の恐れのある妊娠女性」に対する2次相談施設

および対応担当医師

北海道	北海道大学附属病院産科 水上尚典
東北	東北公済病院産婦人科 上原茂樹 岩手医科大学周産期母子センター 室月淳
関東	三井記念病院産婦人科 小島俊行 帝京平成短期大学 川名尚 横浜市立大学附属病院産婦人科 平原史樹 国立成育医療センター周産期診療部 久保隆彦
東海	産科婦人科種村ウィメンズクリニック 種村光代
北陸	石川県立中央病院産婦人科 干場勉
近畿	国立循環器センター周産期科 池田智明 大阪府立母子センター産科 末原則幸
中国	川崎医科大学附属病院産婦人科 下屋浩一郎
四国	国立香川小児病院産婦人科 森根幹生
九州	宮崎大学附属病院産婦人科 金子政時 九州大学附属病院産婦人科 諸隈誠一

図 1

二次施設登録症例 150例

接触あり	3例	発疹あり	14例
接触なし	132例	発疹なし	134例
接触不明	15例	発疹不明	2例

既往歴あり	57例	ワクチンあり	38例
既往歴なし	45例	ワクチンなし	51例
既往歴不明	48例	ワクチン不明	61例

図 2

二次施設登録症例 150例

追跡調査あり	73例	IgM抗体陰性	45例
		IgM抗体未測定	22例
		人工妊娠中絶	2例
追跡調査なし	69例	CRSの報告例はない！	
分娩待ち	8例		

流行背景

周囲での流行あり	0例
周囲での流行なし	136例
コンビニで会った	1例
友人の子供達に原因不明発疹	1例
子供幼稚園に患者一人、接触なし	1例

厚生労働省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

（分担）研究報告書

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

『2007年の北海道、青森県 24 施設における水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症による入院例の検討』

分担研究者 堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科教授）

研究要旨 道北地区を除く、ほぼ全道にまたがる小児の入院施設を有する 23 医療機関、および青森県立中央病院小児科における水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症などによる入院症例数について調査した。水痘による入院は 12 機関から報告され全 28 症例、帯状疱疹による入院は 1 機関からの報告のみで 5 症例、ムンプスによる入院は 7 機関から報告され合計 23 症例であった。肺炎球菌感染症については 15 施設から 117 例の報告があったが、化膿性髄膜炎は 3 例、乳様突起炎 1 例、急性中耳炎 12 例などが含まれた。以上より、**vaccine-preventable disease** である水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症の一般小児における重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

平成 16～18 年度は、ほぼ全道にまたがる 24 医療機関の病院小児科における、水痘、ムンプス、肺炎球菌感染症など、**vaccine-preventable disease** による、入院症例の実数に付いて調査した。その結果、全道において、これらの疾患が重症化し、少ないながらも入院する症例のあることを確認できた。この調査を継続し、信頼性の高いものとする。

B. 研究方法

表 1 に示す札幌医科大学付属病院小児科と、その関連病院である小児の入院設備を有する道内 22 医療機関、および青森県立中央病院小児科に、アンケート調査を依頼した。内容は 2007 年 1 年間の水痘、帯状疱疹、ムンプス、肺炎球菌感染症、による入院とその内容である。参考として、深在性

のインフルエンザ菌感染症に付いても問うた。各施設小児病棟における 1 年間の総入院数についても答えていただいた。

C. 研究結果

依頼した全医療機関から回答が寄せられた（回答率 100%）。各医療機関の上記疾患による入院数、および総入院数について表 1 にまとめて示す。小児科の総入院数に付いては、病院の規模、その性格によりかなりの開きがあり、1 年間の入院者数 18 名から 1,769 名に及んだが、合計では 16,187 名であった。20 機関から上記の疾患のうち何らかによる入院例有りとの回答があったが、水痘、帯状疱疹、ムンプスについては、1～10 名までの少ない入院数であった。水痘の入院数の合計は 28 名で、総入院数の 0.17%、帯状疱疹の入院数は合計 5 名で、総入院数の 0.03%、ムンプスの入院は合計

23名で総入院数の0.14%であった。

続いて水痘、帯状疱疹による入院の直接の入院理由について検討した(表2)。水痘入院患児28名のうち重症のためが12名と最多であり、次に熱性ケイレンを併発したことによる入院が5例みられた。帯状疱疹による入院は5例とも札幌医大病院における入院であるが、血液腫瘍疾患や血液幹細胞移植後などの基礎疾患を有する児に発生したものであった。

ムンプスによる小児科入院23名の入院理由を表3に示す。無菌性髄膜炎の併発による入院が10名、また、重症化のためが同じく10名であった。

肺炎球菌感染症による入院は15機関より合計117名が報告されたが、施設ごとの報告数は1~35名と幅が大きかった。化膿性髄膜炎の起因菌として同定されたのは3例、乳様突起炎が1例あり、他に、急性中耳炎12例が含まれた。(表4)。

同時に深在性のインフルエンザ桿菌感染症についても検討したが、化膿性髄膜炎が6例、膿胸が1例みられた(表5)。

D. 考察

今回も道北地区を除く、北海道のほぼ全域に存在する札幌医科大学小児科の関連病院にアンケート用紙を配布した。更に、昨年に引き続き、青森県立病院小児科にも依頼した。回答率100%で、総入院数は16,187名と、例年をやや下回った。

水痘による入院は28症例と昨年の30症例とほぼ同等であった。帯状疱疹による入院は5名と昨年と同数と同様少なく、更にその全ては大学病院における悪性の基礎疾患を有した児におけるものであり、一般小児科における帯状疱疹の重要度はそれ程高くないことが昨年同様に確認できた。

ムンプスによる入院は23症例と、昨年の69症例の3分の1に止まった。昨年大きな流行があり、今年はその結果、集団免疫ができ、流行が抑えられたことが窺えた。入院の直接の理由では無菌性髄膜炎がほぼ半数であったことは同様であった。睾丸炎や難聴の合併は報告されなかった。

肺炎球菌感染症については117例の報告があり、化膿性髄膜炎が3例、乳様突起炎が1例報告された。報告数については例年同様施設毎に大きな差が見られており、この入院数の多寡は総入院数とは相関しておらず、呼吸器感染症に対して気道材料からの細菌培養がほぼルーチンに行われている施設から多くの入院例が報告された可能性がある。よって肺炎、気管支炎などの報告があるものの、その起因菌としての評価には十分に注意を要すると考えられた。

参考として、深在性のインフルエンザ桿菌感染症についてもアンケート調査を行ったが、6例の可能性髄膜炎が報告された。これはほぼ例年並みと考えられた。

今回の調査の入院施設は道内の小児の全入院施設のほぼ3分の1に相当すると考えられ、小児科以外の入院も考慮すると、北海道全体におけるこれら疾患の入院数はこの数倍と概算できる。つまり、水痘による入院は年間150名前後、ムンプスによるものは、今年はかなり減って70名前後、肺炎球菌による髄膜炎、敗血症は10~15名と予測される。これらに、成人の重症水痘や、年長児や成人男性におけるムンプス睾丸炎の併発も考慮すると、定期ワクチンによりこれら疾患の集団防衛を図ることは重要と考えられる。

後1年同様の調査を続行し、流行の推移を見ることのできる5年間(平成16~20年)の調査としてまとめる予定である。