

成人麻疹の診断と対策

解説 庵原 俊昭 国立病院機構 三重病院 院長 (小児科)

1. はじめに

江戸時代麻疹は輸入感染症であり、20～40年ごとに流行したため成人の病気であった。当時は成人の死亡率が高く、「命定め」の病気と恐れられていた。明治時代になり、都市に人口が集中した結果麻疹ウイルスは日本に土着し、1～2年ごとに流行を認めるようになった。1978年麻疹ワクチンが定期接種となり、小児の麻疹ワクチン接種率が向上した結果、感受性者が蓄積する5年ごとへと麻疹流行間隔が延長した。分子疫学的には、2001年に流行した麻疹ウイルスは、中国から韓国を通して日本に輸入された遺伝子型H1、2007年に流行した麻疹ウイルスは遺伝子型D5バンコクタイプと、日本土着の麻疹ウイルスと異なっており、現在では日本は麻疹の輸入国であると同時に、カナダや米国への輸出国にもなっている。本稿では、成人麻疹発症の要因、診断、対策について概説する。

2. 麻疹の集団免疫率と2007年成人麻疹流行の要因

麻疹は極めて感染力が強いウイルス感染症で、20分間同じ部屋にいと感染が成立する。一人の感染者が免疫のない人に感染する数(基本再生産数)は12～18であり、流行を阻止するための集団免疫率は90～95%である¹⁾。このため、麻疹流行を排除するためには、麻疹ウイルスを含むワクチンを95%以上の高い接種率で2回接種する必要がある。80%程度の中途半端な接種率だと、麻疹流行間隔は延長するが、流行時に成人が罹患する割合やワクチン後の麻疹罹患患者(vaccine failure, VF)の割合が増加する(表1)。

麻疹ワクチン後の抗体価の半減期は30～36か月である²⁻⁴⁾。ワクチン後に長い間麻疹流行の曝露を受ける機会がないと、ワクチンで獲得した免疫が減衰する。発症予防閾値以下に免疫が低下したときに麻疹流行の曝露を受けると、ワクチンを受けていた一部の人は軽症の麻疹を発症する(修飾麻疹)。ワクチンで誘導されていた免疫記憶が感染早期に反応し、感染した野生株の増殖を抑制するためである(図1)。なお、曝露時の免疫力が適度にあると、感染により抗体は十分に賦活されるため発症は阻止される。

2007年に成人麻疹が流行した要因は、ワクチンを受けずに成人になった人(10%)、ワクチンを受けたが免疫が誘導されなかった人(PVF、2～3%)、ワクチンを受けたが免疫が減衰し発症予防閾値に低下した人(SVF、10%)が大学に集まり、そこに麻疹ウイルスが持ち込まれたためである⁵⁾。さらに大学生は行動力が盛んな世代であり、日本各地の大学に麻疹流行が拡大したと考えられている。なお、麻疹の周囲への感染時期は、カタル期症状出現1～2



*麻疹曝露時、免疫がない場合は典型的な経過を示し、免疫が低い場合は発症するが軽症に経過すると同時に免疫は賦活され(SVF)、免疫が適度にある場合(抗体価 ≥ 125 IU/mL)は、感染により早期に賦活された免疫により発症が抑制され、免疫が高い場合は感染も阻止される。曝露時の免疫レベルに応じてSVFの臨床像は様々である。

図1 曝露時の免疫レベルと麻疹発症および免疫強化

表1 麻疹ワクチン接種率と麻疹発症年齢

接種率	麻疹流行間隔	野生株ウイルス量	小児の感受性者数	成人の感受性者数
0%～低率	1～2年毎	++++	++++	+
部分接種* <90%	数年～10年毎	++	++	+++
全般接種 $\geq 90%$	なし 輸入例と関連 [†]	+	+	+

*中途半端な接種率のとき流行間隔は延長するが、発症者に占める成人、ワクチン接種歴のある児(者)、1歳未満児の割合が高くなる。
[†]輸入症例の発症があっても、それに続く集団発生は小さい規模で終わる(例数<100例、流行期間<3か月間)

日前から発疹出現後数日間であり、発疹が出現してから学校を休んでも周囲に感染を広げてしまった後である。

3. 麻疹の診断

18歳以上の成人であって、①全身の発疹、②38.5℃以上の発熱、③咳嗽、鼻水、結膜充血などのカタル症状、の三つの麻疹診断基準を満たしたとき成人麻疹と診断する。Koplik 斑は早期診断に有用であり、発疹は顔面や頸部から出現し下方に拡大する。成人は小児よりもホストの免疫反応が強いため、ワクチン歴がない初感染者では間質性肺炎を合併する頻度が高くなる。

麻疹流行が小さくなった現在、成人麻疹を含め麻疹の診断には実験室診断が必要である。①血清IgM抗体の検出、②血清中和 (NT) 抗体、赤血球凝集抑制 (HI) 抗体などの血清抗体有意上昇、③末梢血単核球 (PBMC)、咽頭拭い液からのウイルス分離、またはPCR法またはLAMP法によるウイルス遺伝子の検出、のいずれか一つを満たすと麻疹と実験室診断する。なお、初感染時の麻疹発症2日以内のIgM抗体陽性率は80%程度であり⁴⁾、経過から麻疹が強く疑われるときは再検査が必要である。

ワクチン接種歴がある人では、PBMCや咽頭拭い液からのウイルス分離やウイルス遺伝子の検出が麻疹診断に有用である。IgM抗体は時に陽性化するが、急性期IgG抗体は多くの例で高値である。急性期IgM抗体陰性、IgG抗体低値でもSVFを疑うときは、1～2週後にIgG抗体を再検し、IgG抗体の急上昇を確認することが大切である。

4. 抗体測定方法と発症予防閾値 (表2)

成人の麻疹対策で大切なことは、発症予防閾値以下の抗体陽性者に麻疹ワクチン接種を勧奨することである。麻疹の発症予防には、液性免疫だけではなく、細胞性免疫や粘膜免疫も働くため、クリアカットに液性免疫の発症予防閾値を引くことは困難であるが、多くの人の麻疹発症予防閾値は125mIU/mLであり、感染予防閾値は500～1000mIU/mLである⁷⁻⁹⁾。なお、麻疹NT抗体4倍は200mIU/mLに相当する (表2)。現在の測定方法による麻疹抗体では、EIA抗体2.0EIA価、PA抗体128倍がNT抗体2倍に相当する¹⁰⁾。なお、麻疹HI抗体はNT抗体やEIA抗体よりも20%ほど感度が低く、HI抗体陽性者はすべてNT抗体陽性である⁴⁾。

表2 麻疹mNT・EIA抗体価と発症防御および感染防御レベル

NT (2 ⁿ)	mIU/mL	EIA 価*	mIU/mL	麻疹曝露後
8				感染なし
7	6,400			感染なし
6	3,200	64	2,944	感染なし
5	1,600	32	1,472	感染なし
				750mIU/mL†
4	800	16	736	ブースター
3	400	8	368	ブースター
2	200	4	184	ブースター
				125mIU/mL‡
1	100	2	92	再感染 (SVF)
<1	<100	<2	<92	普通感染

* EIA 価×46 = mIU/mL (デンカ生研社内資料)

† 感染防御レベル、‡ 発症予防レベル

5. まとめ

成人麻疹の臨床上的特徴と診断方法、および今後の成人麻疹対策について言及した。2012年までに日本から麻疹を排除するためには、麻疹ウイルスを含むワクチンを1回しか受けていない成人には、2回目の麻疹ウイルスを含むワクチン接種を勧奨することが大切である。

参考文献

1. 藤原俊昭: 人から人に感染する感染症の流行対策: 現在の麻疹流行を考える。小児保健研究 66:720-722, 2007.
2. Lee M, Chien L, Yueh Y, et al: Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titres in Taiwan, 1995-1997. *Vaccine* 19:4644-4651, 2001.
3. Davidkin I, Valle M: Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 16:2052-2057, 1998.
4. 藤原俊昭: 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。医療 60:483-488, 2006.
5. 岡部信彦: 麻疹ウイルス-最近の我が国における麻疹の疫学状況、今後の対策。ウイルス 57:171-180, 2007.
6. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, et al: Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: The optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 175:195-199, 1997.
7. Orenstein WA, Strebel PM, Hinman AR: Building an immunity fence against measles. *J Infect Dis* 196:1433-1435, 2007.
8. Samb G, Aaby P, Whittle HC, et al: Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 14:203-209, 1995.
9. Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, et al: Protective titers of measles neutralizing antibody. *J Med Virol* 62:511-517, 2000.
10. 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 他: 妊婦における麻疹中和抗体価, HI抗体価, PA抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル。感染症学雑誌 81:675-680, 2007.

麻疹、風疹、ムンプス ワクチンの現状

Clinical and epidemiological aspects of measles, rubella, and mumps vaccine

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院 小児科



庵原 俊昭 (いはら としあき)
1974年三重県立大学医学部卒業、同大学小児科。81～83年フィラデルフィア小児病院留学。88年国立療養所三重病院小児科医長。92年同病院副院長。2004年国立療養所三重病院から国立病院機構三重病院に病院名変更。05年国立病院機構三重病院院長。研究テーマ：ワクチン予防可能疾患の病態の究明（特にムンプス、麻疹、水痘、風疹）

Key Words: measles vaccine, rubella vaccine, mumps vaccine, MR vaccine, MMR vaccine

■ Abstract ■

麻疹、風疹、ムンプスは、いずれも人から人に感染する感染症であり、ワクチンにより集団免疫率が維持されるならば流行の排除が可能な疾患である。2012年の麻疹排除を目指し、2006年からMRワクチンの2回接種が始まり、更に2008年度からは5年間の時限措置で、中学校1年生に相当する年齢の者（3期）、高校3年生に相当する年齢の者（4期）へのMRワクチン定期接種が開始された。MRワクチンの使用により風疹排除も期待される。一方、ムンプスワクチンは任意接種のため、接種率は30%と低率であり、流行排除にほど遠い状態である。1994年の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの男女小児への接種開始以降、麻疹風疹の流行規模は縮小し、免疫賦活の機会が減少している。麻疹風疹の流行排除を目指すためには、少なくとも高い接種率（ $\geq 95\%$ ）で2回MRワクチンを接種することが大切である。

■ はじめに

人から人に感染する感染症では、多くの人が免疫を持つと流行排除が可能である。この流行を排除することができる免疫率が集団免疫率であり、麻疹では90-95%、風疹では80-85%、ムンプスでは85-90%である（表1）¹⁾。集団免疫率が高い感染症ほど、一人の人が周囲の免疫のない人に感染させる数（基本再生産数）が高く、流行周期も短期間である。集団免疫率を人為的に維持する方法がワクチン接種であり、移行抗体の消失後早期に接

種しないと、集団免疫率の維持は困難である。

多くの子どもの麻疹、風疹、ムンプスの移行抗体消失時期は1歳であり²⁾、このため1歳早期に麻疹・風疹混合(MR)ワクチン接種が勧められている。本稿では、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、ムンプスワクチンの日本の現状を紹介する。

■ 麻疹ワクチンの現状

日本では1969年に麻疹弱毒生ワクチンが開発された。最初は任意接種としてスタートし、1978年になり定期接種に加えられた。1989年からは麻疹ムンプス風疹(MMR)ワクチンが、定期接種として麻疹ワクチンと併用されたが、ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎の発症率が高かったため、1993年にMMRワクチンの実施が見合わされた。1994年から麻疹ワクチンと風疹ワクチンがそれぞれ単独で1歳以上の小児に男女とも接種されるようになり、その後2005年7月からは麻疹ワクチン、風疹ワクチンに加え麻疹風疹混合(MR)ワクチンの接種が可能となった。

本邦は、世界保健機関(WHO)西太平洋地域(WPR)の方針にしたがい、2012年までに麻疹を排除する計画を立てている。そのためには、①麻疹

■ Toshiaki Ihara

National Hospital Organization Mie National Hospital

表1 麻疹・風疹・ムンプスの流行抑制のための集団免疫率

感染症	流行周期* (年)	基本再生産数 (R_0)	集団免疫率 (%)
麻疹	2	1.6~2.1	90~95
風疹	5~10	7~9	80~85
ムンプス	4	1.1~1.4	85~90

集団免疫率 = $(1-1/R_0) \times 100$
*ワクチン接種率が低いとき

表2 風疹の流行と日本の風疹ワクチン接種方式

1956~1958	風疹流行
1964~1965	沖縄で風疹流行
1966	風疹流行
1976~1977	風疹流行
1977	・中学生女子に集団接種開始 (定期接種)
1981~1982	風疹流行
1987~1988	風疹流行
1989	・小児の麻疹接種時にMMR接種開始
1992~1993	風疹流行
1993	・MMR接種の中止
1994	・男女小児 (12~90ヶ月) に定期接種開始 ・男女中学生に定期接種開始 (2003.9.30まで)
2001	・中学生定期接種の年齢枠拡大 (2003.9.30まで)*
2002~2004	地域 (岡山、鹿児島、大分、埼玉、群馬など) で風疹流行†

*: 1979.4.2~1987.10.1に生まれた者を中心に陰性者に接種
†風疹が流行するとCRS児が出生する

ウイルスを含むワクチン(measles virus containing vaccine, MCV)を高い接種率 (集団免疫率を越える接種率; $\geq 95\%$) で2回接種, ②麻疹サーベイランスの全数把握, ③麻疹アウトブレイク時の積極的接触者調査と感受性者へのMCV接種, ④定期接種外年齢層のリスクグループ (医療関係者, 保育関係者, 教育関係者など) への任意接種の勧奨, が大切である。

麻疹排除を目標に2006年からMRワクチンの2回接種が始まった。本邦の接種対象年齢は, 1期: 生後12月から24月に至るまでの間にある者, 2期: 5歳以上7歳未満の者であって小学校就学1年前の間にある者, である。2期の接種時期に関しては欧米各国で異なっている。二次性ワクチン不全 (SVF) 対策としては小学校卒業前1年間が適切であるが, 1期初回接種もれ者対策, 一次性ワクチン不

全 (PVF) 対策を考えると小学校就学前が適切である。1期のMRワクチン接種率が95%を越えている国では2期接種時期は遅い方がいいが, 本邦のMRワクチン1期接種率は90%程度であり, 小学校での麻疹流行を排除するためには小学校就学前が2期接種時期として適切である。

2006年からMRワクチン2期接種が開始されたが, 2006年, 2007年と高校生, 大学生を中心に麻疹が流行した。この結果を受け, 早期の麻疹流行排除を目指し, MCV2回接種を受けた人の層を厚くするために, 2008年度から5年間の時限措置として, 中学校1年生相当年齢の者 (3期) と高校3年生相当年齢の者 (4期) へのMRワクチン接種が開始された。1期, 2期, 3期, 4期とも, 麻疹単独ワクチン接種よりもMRワクチンを接種することが勧められている。麻疹罹患児を含め麻疹抗体を有する者に,

表3 自然ムンプスとムンプスワクチンの副反応

症状	自然感染	ワクチン
耳下腺炎	70%	3%
髄膜炎 細胞増多	50%	不明
症候性	3%~10%	1/1,000~10,000
脳炎	0.02%~0.3%	4/1,000,000
難聴	1/400~1,000	ほとんどなし*
精巣炎	25%**	ほとんどなし
両側腫脹	10%**	ほとんどなし
乳腺炎	15%~30%**	ほとんどなし
卵巣炎	5%**	ほとんどなし
肺炎	4%**	ほとんどなし

* : 詳細な頻度は不明

** : 思春期以降の頻度、精巣炎発症後に睾丸癌を発症するリスクは1.5%

第一三半期の妊婦に感染すると、1/3が流産するが特異的な奇形はない

MRワクチンを接種しても特に副反応の増加は示されていない³⁾。

本邦では、3種類の弱毒麻疹生ワクチンと2種類のMRワクチンが市販されている。麻疹の感染防御、感染からの治療機転には、液性免疫だけではなく細胞性免疫も重要な働きをしている。両方の免疫を誘導するためには生ワクチン接種が必須である。

■風疹ワクチンの現状

風疹対策には、先天性風疹症候群(CRS)児出生を予防するために中学生女性だけに接種する方式(通称:イギリス方式)と、風疹流行自体をコントロールし、結果としてCRS児の出生を予防する方式(通称:アメリカ方式)とがある。本邦では1977年から中学生女子を対象に風疹ワクチンの定期接種が開始されたが、その後も5年ごとに風疹の流行があり⁴⁾、風疹が流行すると流行時期にあわせてCRS児の出生が認められていた(表2)。

風疹の流行排除を目指し、1989年にMMRワクチンを導入し、MMRワクチン実施見合わせ後の1994年から、12ヶ月から90ヶ月までの男女小児に風疹ワクチン接種が開始された。男女小児への接種が開始された結果、本邦の風疹流行間隔は、それまでの5年ごとから10年ごとへと延長したが、2002年~2004年にかけて成人を中心に日本各地で散発的

に風疹流行が認められた。

単独ワクチン接種時日本各地で麻疹排除運動がおこり、麻疹ワクチンの接種率は上昇したが、風疹ワクチン接種率は麻疹ワクチンよりも低率であった。しかし2005年からMRワクチンが導入され、2006年からMRワクチンの2期接種が始まり、2008年度からは5年間の時限措置であるが、MRワクチンの3期、4期接種が始まった。風疹の集団免疫率は80-85%と麻疹よりも低率であり、MRワクチン接種率向上により麻疹排除が達成されると、同時に風疹およびCRSの排除も達成される。

風疹の発症予防閾値は10IU/ml (HI抗体8倍に相当)、再感染予防閾値は15IU/ml (HI抗体16倍に相当)である^{5,6)}。風疹流行時に一部の妊婦で風疹不顕性感染により、CRS児の出生が認められている⁷⁾。現在本邦では妊娠中に風疹抗体を測定し、HI抗体16倍以下の妊娠可能年齢の人には産褥期に風疹ウイルスを含むワクチンの接種が勧められている。

3期、4期の定期接種時および妊娠可能年齢の人への風疹ウイルスを含むワクチンを接種するときは、妊娠していないことを確認してから接種し、接種後は2ヶ月間の避妊が勧められている。しかし、このように配慮しても、極めてまれに風疹ワクチン接種後妊娠に気づく時がある。現在までの

ところ、誤って妊婦に接種しても風疹ワクチンによるCRS児の出生はなく、また先天性奇形を持って出生する児の増加がないため（一般の妊娠でも2-3%の奇形合併率がある）、アメリカでは妊婦に誤って風疹ワクチンを接種しても人工妊娠中絶を勧めていない⁹⁾。

■ムンプスワクチンの現状

ムンプスウイルスは神経親和性が強いウイルスであり、また、培養細胞で継代すると容易に弱毒化するウイルスである。ワクチンを開発するにあたっては、免疫原性を保ちながら神経親和性を低下させる必要がある。世界で広く使用されているJeryl-Lynn株の無菌性髄膜炎発症率は100万接種に1であるが、ムンプス流行時の有効性はUrabe株よりも劣っている⁹⁾。しかし、Jeryl-Lynn株をはじめ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、ムンプス患者数は99%減少しており、ムンプスワクチンの有効性は示されている。

日本では、星野株、鳥居株、宮原株の3株が市販されている。本邦ムンプスワクチンの無菌性髄膜炎発症率は2000~6000接種に1である¹⁰⁾。ムンプスでは無菌性髄膜炎以外にも、脳炎、難聴、精巣炎などの合併症があるが、ムンプスワクチンによる難聴、精巣炎などの副作用は極めてまれである(表3)。

本邦では1989年から1993年にかけて使用されたMMRワクチンによる無菌性髄膜炎のトラウマがあるため、先進国の中で唯一ムンプスワクチンの定期接種を行っていない国であり、定期接種化については消極的である。少なくとも現行のムンプスワクチンと同等の免疫原性があり、しかも無菌性髄膜炎合併率が低いムンプスワクチン株が開発されるまでは定期接種化は困難である。

本邦のムンプスワクチン接種率は30%程度であり、集団免疫率からはほど遠いレベルである。現在のワクチン接種率ではムンプスの流行周期を延長させる力はなく、今後も4年ごとのムンプス流行は持続し、そのたびに無菌性髄膜炎を合併する児

や難聴を発症する児を認めることが予測される。

■おわりに

麻疹、風疹、ムンプスは人から人に感染する感染症であり、ワクチンによる集団免疫率が維持されるならば流行の排除が可能な疾患である。流行規模が小さくなると免疫の賦活を受ける機会が減少するため、麻疹、風疹、ムンプスの流行排除を目指すためには、少なくとも高い接種率で2回ワクチンを接種することが大切である。

文 献

- 1) Nokes DJ, Anderson RM: *Epidem Inf* 101: 1-20, 1988.
- 2) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊, 他: 平成17年度研究報告書, 72-74, 2006年3月.
- 3) 庵原俊昭, 岡田賢司, 中野貴司, 他: 平成18年度研究報告書, 25-31, 2007年3月.
- 4) 庵原俊昭: 風疹, 臨床と微生物29: 489-493, 2002.
- 5) Skendzel LP: Rubella immunity: *Amer J Clin Pathol* 106: 170-174, 1996.
- 6) Matter L, Kogelschatz K, Germann D: *J Infect Dis* 175: 749-755, 1997.
- 7) Hornstein L, Levy U, Fogel A: *N Engl J Med* 319: 1415-1416, 1988.
- 8) Plotkin SA, Reef S: Rubella vaccine. In *Vaccine*, eds by Plotkin SA, Orenstein WA. 4th edition, Saunders, Philadelphia, 707-743, 2004.
- 9) Plotkin SA: Mumps vaccine. In *Vaccine*, eds by Plotkin SA, Orenstein WA. 4th edition, Saunders, Philadelphia, 441-469, 2004.
- 10) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, et al: *Vaccine* 25: 2742-2747, 2007.

News (学会情報)

●第36回日本潰瘍学会

開催日 9月5日(金)~6日(土)
 [代表者] 浅香 正博(北海道大学教授)
 [会 場] 札幌市・ウェルシティ札幌(北海道厚生年金会館)
 [連絡先] 北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野:
 TEL (011) 716-1161(内5918)/FAX (011) 706-7867
 常設事務局URL=<http://www.jp-ulcer-research.org/>
 開催案内URL=<http://www.jsur2008.com/>

VII. 感染症-28

麻疹

Measles

庵原俊昭*

IHARA Toshiaki

① 基本病因・発症機序

麻疹はパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属するエンベロープをもつ麻疹ウイルスによる全身性ウイルス感染症である。麻疹ウイルスの自然宿主はヒトのみである。

麻疹ウイルスはエンベロープ上のH(hemagglutinin)蛋白により細胞に吸着し、F(fusion)蛋白の働きによりウイルス細胞融合が起こり、ウイルスは細胞内に侵入する。麻疹ウイルス野生株のレセプターはSLAM (signaling lymphocyte activation molecule, CD150)であり、ワクチン株やVero細胞馴化株のレセプターはSLAMと補体抑制因子(CD46)である。麻疹ウイルスは6種類の構造蛋白をもっており、麻疹ウイルス感染によりすべての構造蛋白に対する抗体が産生されるが、感染防御に主としてかかわっているのはH蛋白とF蛋白に対する抗体である。

麻疹ウイルスはA~Hのタイプに分類され、22種類の遺伝子型がある。Enders株由来のワクチン株(AIK-C株, シュワルツFFS株)、田辺株由来のワクチン株(CAM株)はともに遺伝子型Aである。

一方、日本における1980年代後半の流行株はD3、1990年代の流行株はD5パラオタイプ、2001~2002年の流行株はH1、2006~2007年の流行株は遺伝子型D5バンコックタイプと、ワクチン株と遺伝子型は異なっているが、中和抗原レベルでは大きな変異は認められていない¹⁾。

麻疹は主として接触感染、飛沫感染で感染し、ときに空気感染する。ヒトヒト感染するウイルス感染症のなかでもっとも感染力が強い感染症で、20分間同じ部屋にいと感染する。1人の感染者が周囲の免疫のないヒトに感染させる数(基本再生産数)は12~18で、流行を阻止するための集団免疫率は83~94%である²⁾。このため地域から流行を排除するためには、95%以上の高いワクチン接種率で2回接種することが期待されている。

② 基本病態(図1)

麻疹の潜伏期間は7~18日(通常は14日)、ヒトに感染させる期間は、発症出現3~6日前から発症出現数日後までである³⁾。

ヒトに感染した麻疹ウイルスは、上気道粘膜、結膜、局所リンパ節などで増殖後、リンパ流から

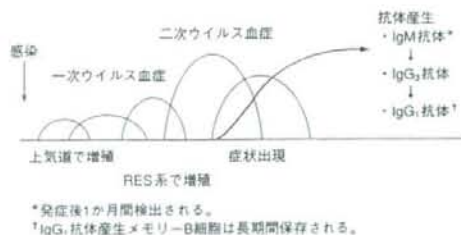


図1 麻疹感染の病態

* 国立病院機構三重病院小児科 [〒514-0125 津市大里産田町357]
TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5894 E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp

表1 曝露時の免疫状態とウイルス増殖・抗体反応

	免疫状態	体内での ウイルス増殖	臨床症状	急性期	
				IgM抗体	IgG抗体
初感染	-	++++	典型的	++~+++	-
再感染	+	+++	++*	±~+	++
	++	++	+*	-	+++
	+++	+	-†	-	+++
感染なし	++++	-	-	-	++

*軽症化(特異感染:感染時の免疫状態に応じて臨床後に違いがある)

†不顕性感染

血液に入り親和性のある臓器に運ばれる(一次ウイルス血症)、肝臓や脾臓の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(二次ウイルス血症)、そこで増殖して典型的な臨床症状を呈してくる。皮膚や粘膜に到達したウイルスの増殖とそれに対する免疫反応の結果、皮疹や Koplik 斑、発熱が出現する。

麻疹ウイルスに対する特異免疫には抗体、細胞性免疫、粘膜免疫があり、感染防御には主として血中抗体が、麻疹ウイルスからの回復には主として特異的細胞性免疫が関与している。T細胞系の免疫不全者では、麻疹ウイルス増殖を終了させることができないため致死的な経過を示すが、B細胞系の免疫不全者では通常の臨床経過が認められる。

③ 病態生理からみた臨床症候

麻疹ウイルス感染 10~12 日後に、38.5℃以上の発熱、咳嗽、鼻汁、結膜充血、眼瞼などの上気道炎および結膜炎症状が出現する(カタル期、前駆期)。発熱 3 日目頃から頬粘膜に Koplik 斑が出現する。Koplik 斑出現と同時に一時的に発熱は下降するが、12~24 時間後に再度発熱し、40℃以上の高熱が出現する。また再発熱時期に一致して発疹が出現する(発疹期)。この発疹出現時に麻疹ウイルスが感染している末梢血単核球数は最高に達している⁹⁾。

発疹は耳介後部・顔面から始まり、体幹、四肢へと拡大する。出現当初の発疹は斑丘疹で、次第に拡がって癒合するが健康皮膚面は残っている。Koplik 斑は出現 3 日後頃に消失し、皮膚の発疹も出現 4~5 日後頃から消退し始め、二峰性の発熱

が消失する頃には色素沈着を残して消失する(回復期)。また、発疹出現 7 日を過ぎると、末梢血単核球から麻疹ウイルスは分離されなくなるが、麻疹ウイルス遺伝子は感染後も比較的長い間末梢血単核球から検出される¹⁾。

母親からの移行抗体が残存しているとき、曝露後の麻疹発症予防のためにγグロブリンが投与されたとき、ワクチン後の免疫が残存しているときに麻疹を発症すると、一般に軽症に経過する(修飾麻疹)¹⁰⁾。麻疹感染時に保有している抗体により、体内での麻疹ウイルス増殖が抑制されるためである。カタル症状が軽く、多くの症例で Koplik 斑は認められない¹¹⁾。なお、移行抗体残存時に罹患した軽症の麻疹は、亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)発症のリスク因子である。

④ 病態生理からみた診断のための臨床検査

麻疹ウイルスが感染すると、発症早期にまず IgM 抗体が産生され、その後数日して IgG 抗体が産生されるが、感染早期に産生される IgG 抗体は、ウイルス抗原との結合力が弱い IgG₂ 成分に属する抗体である。その後 IgG 抗体はクラススイッチが起こり、ウイルス抗原との結合力が強い IgG₁ に属する抗体が産生される。麻疹回復後には IgG₁ 抗体を産生する B 細胞がメモリー B 細胞として保存され、再感染時にはメモリー B 細胞が早期に刺激を受けるため、IgG₁ 抗体が感染早期に急上昇する。なお、再感染時でもメモリー B 細胞の数が少なく抗体産生が遅れると、体内で増殖する麻疹ウイルス量が多くなり、IgM 抗体も産生されるが、遅れて大量に産生される IgG₁ 抗体により麻疹ウイルス

Ⅶ. 感染症

表2 麻疹の確定診断方法

1) 血清 IgM 抗体の検出 (EIA-IgM 法にて測定)
2) 血清 IgG 抗体の有意上昇 (2 週間以上あけて測定) ・ NT 法, HI 法, PA 法では 4 倍以上の上昇 ・ EIA-IgG 法では 2 倍以上の上昇
3) 末梢血単核球, 咽頭拭い液からのウイルス分離*, または RT-PCR 法や LAMP 法にてウイルス RNA 検出

*急性期には尿からも麻疹ウイルスは分離される。

増殖は抑制されるため、産生される IgM 抗体は初感染と比べ低値である(表1)。

麻疹の流行規模が縮小してきた現在、疫学的状況や臨床経過から麻疹が疑われるときは、検査室診断により確定診断することが大切である(表2)。確定診断する方法としては、①酵素免疫法(EIA)法にて IgM 抗体を検出する、②赤血球凝集抑制(HI)法、中和(NT)法、粒子凝集(PA)法、EIA-IgG 法にて血中抗体の有意上昇を確認する、③末梢血単核球または咽頭拭い液から麻疹ウイルスを分離する(または RT-PCR 法や LAMP 法でウイルス遺伝子を検出する)、などがある。なお、発疹出現 72 時間以内の IgM 抗体検出率は 70~80% 程度であり⁷⁾、臨床経過から麻疹が疑われるときは、発疹出現 5 日後頃に再検査が必要である。また、血中抗体の有意上昇とは測定誤差以上の上昇を意味しており、HI 法、NT 法、PA 法では 2 管(4 倍)以上の上昇、EIA-IgG 法では 2 倍以上の上昇である。

麻疹ワクチン歴があるヒトが自然麻疹を発症したとき、麻疹感染時に保有していた免疫レベルにより急性期の抗体パターンは異なっている(表1)。一般に麻疹ワクチン後の自然麻疹罹患時の急性期抗体パターンは、二次ウイルス血症の時期に対応して免疫二次応答が開始しているため、IgM 抗体陰性、IgG 抗体高値であり、この IgG 抗体は抗原との結合力が強い(avidity が強い)IgG₁ 分画に属する抗体である。

⑤ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

麻疹ウイルスに対する特異的な治療方法はなく、症状や合併症に応じた治療が行われている。発熱に対しては解熱剤を用い、咳嗽に対しては喀痰融

解剤や抗ヒスタミン剤を用いる。以前は症状を軽化するために γ グロブリンが投与されていたが、 γ グロブリンは血液製剤であり、最近ではあまり使用されなくなっている。

ビタミン A が欠乏している児には、ビタミン A 投与が肺炎や角膜潰瘍などの合併症予防に有効である⁸⁾。6 か月~1 歳未満児には 10 万 IU、1 歳以上の児には 20 万 IU を、麻疹と診断した日に投与する。角膜合併症を認めたときは、同量を診断日の翌日と 4 週後の 2 回追加投与する。なお、ビタミン A が欠乏していない先進国などでは、ビタミン A の投与は推奨されていない。

細菌の二次感染が疑われるときは抗生剤を投与する。合併症の発症にホストの免疫反応が関与しているタイプの肺炎や脳炎に対するステロイド投与に関しては検討中である。

⑥ よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

麻疹の代表的な合併症として、中耳炎、肺炎、脳炎、角膜軟化症・角膜潰瘍、細胞性免疫の一時的低下などがある。先進国における麻疹死亡率は 0.1~0.3% であるが、途上国では数%にまで上昇する。主たる死亡原因は肺炎や脳炎の合併である。

中耳炎の合併は 15% に認め、細菌の二次感染により発症する。抗生剤を投与する。麻疹患者の 6% に合併する肺炎には、①ウイルス増殖に対する免疫反応によるウイルス性肺炎、②主として T 細胞系の免疫不全宿主にみられるウイルスの直接増殖による巨細胞性肺炎、③細菌の二次感染による細菌性肺炎の 3 種類がある(表3)⁹⁾。ウイルス性肺炎はマクロファージの活性化による肺炎で、成人に合併するリスクが高く、ステロイドパルス療法が試みられているが、予後の悪い合併症である。血液ガス分析では肺動脈血管ブロック(AC ブロック)パターンを示し、肺間質の障害を示す KL-6 が上昇する。巨細胞性肺炎も予後不良の合併症で特異療法はなく保存的に治療する。細菌性肺炎に対しては抗生剤を投与する。

麻疹脳炎の合併頻度は 1,000 人に 1~2 人であり、発症者の 20% が死亡し、30% が後遺症を残す予後がきわめて悪い合併症である。麻疹脳炎にも、

表3 麻疹肺炎と脳炎の病型

病型	特徴	治療・予後
1. 肺炎		
・ウイルス性肺炎	免疫反応による間質性肺炎 AC ブロック, KL-6の上昇	成人では重症 パルス療法
・巨細胞性肺炎	主として免疫不全者に認める 麻疹ウイルスの直接浸潤	予後不良
・細菌性肺炎	細菌の二次感染による肺炎	抗生剤投与
2. 脳炎		
・麻疹後脳脊髄炎	自己免疫の機序による組織障害	ステロイド投与
・麻疹封入体脳炎	主として免疫不全者に認める 麻疹ウイルスの直接浸潤	予後不良
・SSPE	SSPE ウイルスによる直接浸潤 持続感染	予後不良

SSPE: 亜急性硬化性全脳炎

(麻疹⁹ 2006より引用一部改変)

①発症出現7~14日後に免疫学的機序により発症する麻疹後脳脊髄炎(急性散在性脳脊髄炎(ADEM)に類似), ②発症出現1か月後頃に麻疹ウイルスの直接浸潤により発症する麻疹封入体脳炎, ③発症出現8~10年後に麻疹ウイルスM蛋白が変異したSSPEウイルスの持続感染により発症するSSPEの3種類がある⁹⁾。

発症病態から麻疹後脳脊髄炎の治療にステロイドパルス療法が試みられているが, 治療成績は不明である。麻疹封入体脳炎はT細胞系の免疫不全宿主に認める合併症で, 予後不良である。SSPEの治療としてインシプラノベクスの経口投与, インターフェロン α の脳室内投与が行われるようになり, SSPEの進行は抑制されるようになったが, 生命予後の改善は認められていない。なお, 麻疹ワクチンの接種率向上により, SSPE発症者数は激減している⁹⁾。

角膜炎・角膜潰瘍は, 栄養状態が悪かった時代にはわが国でも認められた合併症であり, 現在はビタミンAが欠乏している途上国で多く認められている。細菌の二次感染を合併すると失明するリスクが高くなる。

細胞性免疫の一時的低下(約4週間)は, 麻疹ウイルスが感染した樹状細胞やリンパ球がアポトーシスをきたすために発症する。結核が蔓延していた時代には, 麻疹後に結核を合併する児を認めていたが, 麻疹と結核の流行が激減した現在では, 結核の合併は認められていなくなっている。

麻疹による合併症の発症を予防する最高手段

表4 麻疹抗体レベルと感染制御

免疫レベル	NT抗体価*	臨床症状	抗体反応
高い	≥ 32 倍	なし	なし
中等度	4~16倍	なし	上昇 [†]
低い	2倍	軽症発症 [‡]	上昇
陰性	<2倍	典型発症 [‡]	上昇

*大部分の人で認められる抗体レベル。

†不顕性感染により抗体のブースターを認める。

‡顕性感染(麻疹では感染予防よりも発症予防が大切)。

(注)EIA-IgG抗体価2.0EIA単位, PA抗体価128倍がNT抗体価2倍に相当する。

は, 麻疹ウイルスを含む生ワクチンを95%以上の接種率で2回接種し, 流行を排除することである¹⁰⁾。中途半端な接種率を続けては, 流行時に成人の麻疹発症リスクを高めるだけである¹¹⁾。

⑦ 症状経過, 検査所見からみた予後判定

T細胞系の免疫不全宿主では, 麻疹ウイルスの増殖が持続し, 巨細胞性肺炎や封入体脳炎を合併するため予後不良である。また, 成人が麻疹に罹患すると免疫応答が強いため, ウイルス性肺炎を合併するリスクが高く, 注意深い観察が必要である。

麻疹ウイルスに曝露されたとき, ホストが持っている免疫レベルにより, 臨床反応および免疫反応が異なっている(表4)。特異免疫が陰性の場合, 典型的な臨床像を呈するとともに抗体は陽転化する。免疫レベルが低い場合は軽症に経過すると同時に免疫は賦活され(clinical infection, 顕性感染), 免疫レベルが中等度の場合は臨床症状を呈

Ⅶ 感染症

しないか免疫は賦活され(subclinical infection, 不顕性感染), 免疫レベルが高い場合は感染が阻止されるため免疫も賦活されない。臨床症状の重さと周囲への感染力は関係しており, 修飾麻疹例の周囲への感染力は典型例と比べ軽減している。

麻疹に対する感染防御には, 抗体だけではなく細胞性免疫や粘膜免疫も働いていること, ヒトはヘテロな集団であることなどから, 抗体の顕性感染予防レベル, 不顕性感染予防レベルをクリアに引き下げることは困難であり, 報告者によってもその値は異なっている。現在のところ, 大部分のヒトの顕性感染を予防できる抗体レベルは, 120~200mIU/mL, 不顕性感染を予防できる抗体レベルは, 500~1,000mIU/mLとされている¹¹⁻¹³⁾。この国際単位を麻疹 NT 抗体に当てはめると, 顕性感染を予防する抗体レベルは 2³(4 倍)に相当し, 不顕性感染を予防するレベルは 2⁵(32 倍)に相当する(表 4)¹⁴⁾。EIA-IgG 抗体は, EIA 価を 22.2 で除した値が国際単位 (IU/mL) に近似¹⁵⁾, 120mIU/mL は 2.66EIA 価, 200mIU/mL は 4.44EIA 価に相当する。

現在, わが国で麻疹の免疫状態を調べるために用いる麻疹抗体測定方法として優れているのは, NT 法と EIA 法であり, 2007 年の 6 月から一部のコマニシャルラボで測定が可能となった PA 法も免疫状態を調べるのに優れた方法である。EIA 法と PA 法は麻疹抗原に結合する抗体の蛋白質量を測定しているため, 感染防御にかかわる抗体を直接測定していない問題点はあるが, NT 法 4 倍にほぼ相当する抗体価は, EIA 法では 4.0EIA 価, PA 法では 256 倍である¹⁶⁾。

2007 年における成人での麻疹流行後, 医療関係者・教育保育関係者や医療・教育・保育の実習にかかわる学生の麻疹抗体を測定し, 感染のリスクがある人に麻疹ワクチン接種が勧められるようになった。麻疹ワクチン接種を勧める抗体価の基準に関しては, 安全を期して高い抗体価(8.0EIA 価: 360mIU/mL)を設定し, 発症リスクの高いヒトすべてにワクチン接種を勧める考え方¹²⁾, 抗体測定とワクチン接種のコストを考え, 大部分のヒトの発症を予防できるレベル(120~200mIU/mL 未満)でワクチン接種を勧める考え方がある^{11,13,14)}。麻

疹 NT 抗体 4 倍未満, EIA-IgG 抗体 4.0EIA 価未満, PA 抗体 256 倍未満の後者の麻疹ワクチン接種の適応となる抗体レベルである。

文献

- 1) Okafuji T, Okafuji T, Fujino M, et al: Current status of measles in Japan: molecular and seroepidemiological studies. *J Infect Chemother* 12: 343-348, 2006
- 2) 庵原俊昭: 人から人に感染する感染症の流行対策: 現在の麻疹流行を考える。小児保健研究 66: 720-722, 2007
- 3) AAP: Measles. Red Book 2006, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, pp441-452, 2006
- 4) 庵原俊昭, 落合 仁, 中野貴司, 他: 種々の麻疹患者におけるウイルス感染末梢血単核球数の検討。第 48 回日本ウイルス学会抄録集, p254, 2000
- 5) Sonoda S, Nakayama T: Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. *J Med Virol* 65: 381-387, 2001
- 6) 中山哲夫, 森 孝之, 山口真也, 他: 麻疹生ワクチンでは Koplik 斑を示さない。小児感染免疫 7: 33-37, 1994
- 7) Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, et al: Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 175: 195-199, 1997
- 8) 庵原俊昭: 麻疹ウイルス。日本小児感染症学会編: 小児感染症マニュアル 2007, 東京医学社, 東京, pp247-254, 2006
- 9) 小倉英郎: 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)。日本小児感染症学会編: 小児感染症マニュアル 2007, 東京医学社, 東京, pp255-262, 2006
- 10) 岡部信彦: 麻疹ウイルス—最近の我が国における麻疹の疫学状況, 今後の対策。ウイルス 57: 171-180, 2007
- 11) Orenstein WA, Strebel PM, Hinman AR: Building an immunity fence against measles. *J Infect Dis* 196: 1433-1435, 2007
- 12) Samb G, Aaby P, Whittle HC, et al: Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 14: 203-209, 1995
- 13) Lee MS, Nokes DJ, Hau HM, et al: Protective titers of measles neutralizing antibody. *J Med Virol* 62: 511-517, 2000
- 14) 庵原俊昭: 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。医療 60: 483-488, 2006
- 15) 玉置尚司, 田村英一郎, 小林正久, 他: 医学部学生の麻疹抗体保有状況とその問題点。日小児会誌 109: 1102-1105, 2005
- 16) 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 他: 妊婦における麻疹中和抗体価, HI 抗体価, PA 抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル。感染症誌 81: 675-680, 2007

EL16—2 小児急性発疹症の臨床

ウイルス感染症診断に必要な検査とその読み方

庵原 俊昭

1. はじめに

ウイルスがホストに感染すると、ウイルスの直接侵襲とそれに対するホストの免疫応答により臨床症状が出現する¹⁾。ウイルス感染により臨床症状が出現したのがウイルス感染症であり、臨床症状の出現や症状の軽重に、生来免疫から獲得免疫までの総合的な免疫力が関与している。本稿では、ウイルス感染症診断時にウイルス学的診断が必要な場合や診断方法について解説する。

2. ウイルス検査が必要なとき (表1)

ウイルス検査が必要なときを表1に示した²⁾。麻疹や風疹のように、ワクチンの接種率向上により流行が小さくなった疾患を診断するときや、新型インフルエンザ出現時の早期診断をするときなど、疫学的視点からウイルス学的確定診断が必要な機会が増加している。昨年度の麻疹流行時、県別の定点当たりの麻疹報告数と風疹報告数は有意の正の相関を示しており³⁾、麻疹ワクチン接種後の軽症麻疹を風疹と誤って診断した可能性が示唆されている。なお、2008年1月から麻疹と風疹は全数報告となり、診断にあたっての実験室診断の必要性が示されている。

3. ウイルス学的診断方法

ウイルス学的診断方法には、病原体検査により診断する方法と血清抗体検査により診断する方法がある。目的に応じて両者の併用や使い分けが大切である。

1) 病原体検査

病原体検査のゴールドスタンダードは、病巣からのウイルス分離である⁴⁾。ウイルス分離にあたっては、適切な部位から適切な方法でサンプルを採取し、適切な方法で輸送することが大切である。病巣からウイルスが分離されず、病巣以外の部位からウイルスが分離されたときは、他のウイルス学的検査結果や臨床像などから総合的に診断する必要がある。なお、目的とするウイルスによりウイルス分離に用いる細胞が異なっ

おり、コマーシャルラボにウイルス分離を依頼するときは、目的ウイルスを連絡することが大切である。

ベッドサイドで簡単にできるウイルス検査法として、抗原迅速検査がある。ウイルスの種類にかかわらず、多くの迅速検査では、 10^3 /ml以上のウイルス量があると陽性と判定される。

近代的ウイルス病原体検査法として、PCR法やLAMP法などウイルス遺伝子を検出する方法が開発され、更に感染したウイルス量を定量するreal time PCR法やreal time LAMP法が開発された。逆転写酵素(RT)でウイルスRNAをDNAに転換させてからウイルス核酸の増幅を図るRNAウイルスよりも、サンプルから抽出したウイルス核酸をそのまま増幅するDNAウイルスの方が、検出感度が良好である。また、増幅されるウイルス量とウイルス感染症の病像とは関連しており、ウイルス量が多いほど一般に重症である⁵⁾。

2) 血清抗体検査

血清抗体の測定方法には種々の方法がある⁶⁾。ウイルス感染の感染防御に働く抗体を直接測定しているのが中和(NT)法であり、赤血球凝集抑制(HI)法も感染防御に関わる抗体を測定している。一方、酵素免疫(EIA)法や粒子凝集(PA)法は抗体の総蛋白量を測定しており、必ずしも感染防御に働く抗体を直接測定していない欠点がある。しかし、風疹HI抗体とEIA抗体はよく相関し(図1)、麻疹NT抗体(100%細胞変性効果抑制にて判定)とEIA抗体の間においても、NT抗体64倍までは0.91の傾きでよく相関し、128倍を越えるとNT抗体と比較するとEIA抗体は低く表示されるが、両者は有意に相関している(図2)。以上の結果は、風疹や麻疹のEIA法は、NT法やHI法と同様に定量性があることを示している。

血清IgM抗体の測定は、全身性ウイルス感染症の初感染の診断に有用である。しかし、麻疹では発疹出現0-2日では、IgM抗体の陽性率は70-80%程度であり⁶⁾、臨床経過から麻疹が強く疑われるときは、5病日以降に再検することが大切である。

全身性ウイルス感染症再感染時の急性期では、IgM

国立病院機構三重病院院長 (小児科)

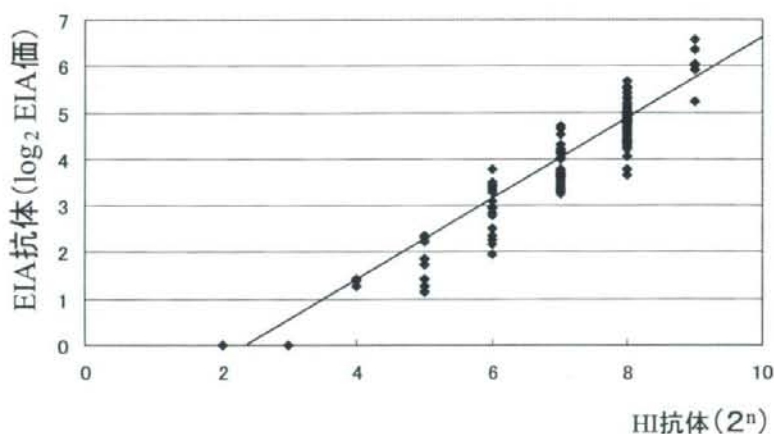
著者連絡先: (〒514-0125) 津市大里窪田町357 国立

病院機構三重病院小児科 庵原 俊昭

表1 ウイルス検査を必要とするとき

①疫学的視点から検査を必要とするとき
・ワクチンなどにより流行規模が小さくなった感染症を確定診断するとき
・地域流行しているウイルス感染症を診断するとき
・患者を早期に発見し、防疫上の措置を行う必要があるとき
・特定のウイルスに対する変異や薬剤感受性を調べるとき(例:インフルエンザ)
・院内感染防止のためワクチン予防可能疾患に対する免疫状態を調べるとき
②患者の予後を推定し、治療方針を決定する必要があるとき
・類似した病像を呈する感染症の鑑別診断を行うとき(例:肝炎)
・治療が可能なウイルス感染症を診断するとき(特に診断が困難なとき)
・免疫不全者(児)におけるウイルス感染症を診断するとき
・ワクチン後のウイルス再感染を診断するとき
③献血や手術時などにおいて他者への感染防止を図るとき(HBV, HCV, HIV)
④予防接種後に生じた臨床反応の原因を明らかにするとき

(文献2, 一部改変)



$$R=0.9551(R<0.0001), Y=0.88X-2.29$$

図1 風疹 HI 抗体価 (2^n) と EIA 抗体価 (\log_2 EIA 価) との関係

抗体陰性、IgG 抗体高値、IgG 抗体の avidity は強い、
 が一般的である。しかし、再感染時でも IgM 抗体は検
 出される時があり、このような症例は IgM 抗体が検出
 されない症例よりも、臨床症状がより典型的である²⁾。
 再感染時のホストの免疫力に応じてウイルスが増殖
 し、増殖したウイルス量が多いと、IgM 抗体産生細胞
 が反応して IgM 抗体が産生されると考えられている。
 なお、ウイルス感染初感染時には、抗原との結合力
 が弱い IgG3 分画に属する抗体が先ず出現し、その後
 IgG1 分画に属する抗体が出現するが、再感染時には、

抗原との結合力が強い(avidity が強い)、中和活性が高
 い IgG1 分画に属する抗体が発症早期から上昇する¹⁾。

麻疹、風疹、ムンプス、水痘では、ワクチン後の免
 疫力の評価や感染既往の評価に血清抗体が測定され
 る。免疫力の評価に適した抗体測定方法を表2に示し
 た²⁾。麻疹では PA 法、風疹では LA 法も免疫力の評価
 に適した方法である。これらの感染症では、抗体陽性
 レベル、発症予防レベル、感染予防レベルの抗体価が
 それぞれ異なっている³⁾。多くの人の発症予防レベル、
 感染予防レベルの抗体価を表2に示した。発症予防レ

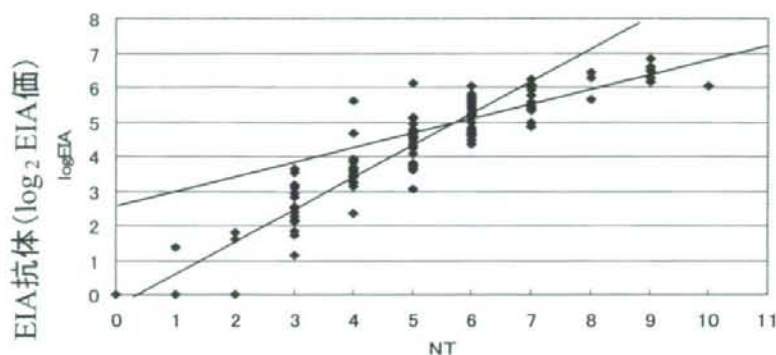
NT抗体 (2^n) $NT \leq 2^6: R=0.9263(P<0.0001), Y=0.91X-0.24$ $NT \geq 2^6: R=0.7059(P<0.0001), Y=0.40x+2.72$ 図2 麻疹NT抗体価 (2^n) とEIA抗体価 (\log_2 EIA値) との関係

表2 MMRV抗体の発症予防レベルと感染予防レベル*

感染症	測定方法	陽性閾値	発症予防L*	感染予防L*
麻疹	mNT	2倍	≥ 4 倍	≥ 32 倍
	EIA	2.0	≥ 4.0	≥ 16.0
風疹	HI	8倍	≥ 16 倍	≥ 64 倍
	EIA	2.0	≥ 4.0	≥ 16.0
水痘	IAHA	2倍	≥ 4 倍†	≥ 32 倍†
	EIA	2.0	≥ 4.0 †	≥ 16.0 †
ムンプス	EIA	2.0	≥ 4.0 †	≥ 16.0 †

*多くの人(vast majority:98%)の発症予防レベルおよび感染予防レベル

†:麻疹、風疹の結果から推定されるレベル

(注)麻疹mNT陽性者の20%程度はHI法では陰性になるが、麻疹HI陽性者全員はmNT法、EIA法で陽性

レベル以下の抗体価の人に対しては、ワクチンの追加接種が必要である。なお、発症予防レベル以上であっても、ワクチンの追加接種を希望する場合はワクチンを接種すべきである。多くの例でワクチン接種により免疫の賦活が期待される。

4. まとめ

ウイルス検査法とその読み方について解説した。対象とするウイルス感染症によりウイルス検査法は異なっている。目的に応じた適切な検査方法やサンプル採取方法を選択すべきである。

文 献

- 1) 庵原俊昭: 小児感染症の基本的考え方, 日本小児皮膚科学会雑誌, 25:93-96, 2006.
- 2) 庵原俊昭: ウイルス感染症の診断, 小児科診療, 68:1992-1999, 2005.
- 3) 庵原俊昭: 人から人に感染する感染症の流行対策: 現在の麻疹流行を考える, 小児保健研究, 66:720-722, 2007.
- 4) 庵原俊昭, 豊田美香, 中野貴司ほか: アメリカ微生物学会(ASM)のウイルス分離用採取ガイドラインからみたわが国コマーシャルラボの採取方法の

- 検討, 小児感染免疫, **11**: 103-107, 1999.
- 5) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, et al: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol*, **43**: 1625-1631, 2005.
 - 6) Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, et al: Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: The optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis*, **175**: 195-199, 1997.
 - 7) 庵原俊昭: おたふくかぜの再感染と Vaccine Failure の臨床, 臨床とウイルス, **36**: 50-54, 2008.
 - 8) 庵原俊昭: 麻疹・風疹・ムンプス (流行性耳下腺炎)・水痘感染対策: 抗体測定とその評価, *CAMPUS HEALTH*, **45**: 9-14, 2008.
-

Dermal testing of vaccines for children at high risk of allergies

Kazuko Sugai^{a,*}, Ayako Shiga^a, Kenji Okada^b, Tsutomu Iwata^c,
Hideo Ogura^d, Kihei Maekawa^e, Shumpei Yokota^a

^a Department of Pediatrics, Yokohama City University, Fukuura 3-9, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 239-0004, Japan

^b Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital, Yakatabaru 4-39-1, Minami-ku, Fukuoka 811-1394, Japan

^c Department of Child Health and Development, Tokyo Kasei University, Kaga 1-18-1, Itabashi-ku, Tokyo 173-8602, Japan

^d National Hospital Organization Kochi National Hospital, Asakura-nishi-cho 1-2-25, Kochi 780-8077, Japan

^e Kanagawa University of Human Services Faculty of Health and Social Work, Heisei-cho 1-10-1, Yokosuka, Kanagawa 238-8522, Japan

Received 11 May 2006; received in revised form 3 December 2006; accepted 20 December 2006

Available online 11 January 2007

Abstract

Vaccinations for children with allergic diseases often need to be postponed or terminated because of the presumed risk of an immediate-type allergic reaction such as anaphylaxis. A new skin test protocol for predicting allergic reactions using the vaccine itself and the following stepwise vaccination method were developed and tested. Intradermal tests using 1:10 and 1:100 diluted measles vaccine indicated that the former was superior to the latter because a positive reaction against 1:10 diluted vaccine was found in 28.6% of 49 patients with severe allergic diseases including bronchial asthma, atopic dermatitis, food allergies and allergies to two or more allergens with high levels of IgE, as compared with the reaction against 1:100 diluted vaccine in 10.2% of the patients. Patients negative for 1:10 skin tests were safe from the following full-dose vaccine shots. Three patients showed very strong local reactions against measles vaccine, and avoided receiving the following full-dose shot. Positive reactions to skin tests of 1:10 diluted vaccine were found in 11 patients, who were given stepwise vaccinations. Three patients had adverse reactions, and two of them had been negative for 1:100 skin tests. In the case of influenza vaccine, skin tests were again more sensitive to 1:10 than to 1:100 diluted vaccine, because 3 out of 14 patients with positive reactions showed immediate-type adverse reactions against the following stepwise vaccinations, and 1 of them was negative for the 1:100 skin test. Moreover, the results of the skin prick test (undiluted vaccine) and the intradermal skin test (1:10 diluted vaccine) indicated that the latter was more useful in both cases of measles (54 patients) and influenza vaccine (69 patients). Overall, the skin test using 1:10 diluted vaccine was the more suitable for predicting an immediate-type reaction to measles and influenza vaccinations. Patients having negative 1:10 skin tests can be expected to show no adverse reactions to the remaining injections and even the positive subjects will complete the course of vaccine doses by the stepwise method.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Dermal test; Allergic children; Vaccination

1. Introduction

Vaccinations should be readily available for children in order to safeguard their health. However, since vaccinations are artificial injections of antigens into the body and can elicit strong allergic reactions in some children, they are often postponed or completely avoided in children with

allergic diseases, for fear of liability falling later upon the doctor.

However, skin tests to predict allergic reactions to vaccinations, such as the Herman et al. technique [1], the Ogura technique [2], and various methods devised by individual institutions specializing in allergology are used, but have not yet become widely adopted for reasons such as that the methods are too complicated. Moreover, they have not been subjected to strict controlled trials. Primary care physicians tend to be hesitant to prescribe vaccinations for allergic children,

* Corresponding author. Tel.: +81 45 787 2670; fax: +81 45 787 0461.
E-mail address: kazgoto@bc.mbn.or.jp (K. Sugai).

probably because no simple evidence-based method exists. We have therefore devised a protocol that will allow primary care physicians to make proper judgments of safety, and where the risk of an allergic reaction is predicted, to ensure vaccination safety with the cooperation of major local hospitals and specialized hospitals. The effectiveness of, and possible adverse reactions to, this protocol were studied.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

The subjects were children suffering from allergic diseases who were drawn from outpatients of the pediatrics departments of following four institutes: Yokohama Minami Kyosai Hospital, Fukuoka National Hospital, Tokyo University, and Kochi National Hospital. They were chosen according to the presence of the following seven characteristics, and were subjected to skin testing for vaccination: (1) severe bronchial asthma (according to the classification [3] of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology), (2) severe atopic dermatitis (according to the Japan Dermatological Association classification [4]), (3) food allergy undergoing dietetic treatment by eliminating certain foods, (4) history of anaphylaxis, (5) history of drug allergy, (6) the presence of IgE antibodies specific for two or more types of food antigens, and (7) a history of immediate-type reactions after vaccination.

The criterion for diagnosis of food allergies is at least one of the following: (1) a history of immediate-type or a distinct delayed reaction after consumption of allergenic food(s) and (2) a positive reaction in either a food elimination test or a food tolerance test. Subjects with positive reactions in skin prick tests for specific foods were included in the study.

A skin test involving a vaccine and its diluted form was performed on the above children.

2.2. Comparative study of intradermal tests using 1:10 and 1:100 dilutions of vaccine

2.2.1. Measles vaccine

Intradermal tests using 10× and 100× dilutions of measles vaccines were conducted on a total of 133 subjects (85 boys, 48 girls). Of the vaccines used, 66 were manufactured by Chiba Kessei Laboratories (Chiba, Japan), 41 by Takeda Pharmaceutical Company Limited (Tokyo, Japan), and 26 by the Kitasato Institute (Saitama, Japan). This last group all contained 0.2% (w/v) gelatin (Plionex). Of the 133 subjects, 36 (27.1%) had a history of immediate-type allergy reactions including anaphylaxis. Of these, 24 had a history of sensitivity to chicken eggs.

There were 98 infants (73.7%) under 2 years of age; 107 (80.5%) with atopic dermatitis; 80 (60.2%) with food allergies; 36 (27.1%) with bronchial asthma, including those with other allergic diseases.

Of the 116 cases in which the total serum IgE level was measured, 80 cases (69.0%) showed levels less than 500 IU/ml, but in 19 subjects (16.4%), the level exceeded 1000 IU/ml. In addition, of the 113 subjects tested, 76 (67.2%) had specific IgE radio allergosolvent test (RAST) scores of class 3 or above to egg white (Fig. 1a).

2.2.2. Influenza vaccine

Intradermal tests using 10× dilution and 100× dilution of influenza vaccine were conducted on 46 subjects (20 boys, 26 girls). Of the vaccines used, 23 were manufactured by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Osaka, Japan) and 23 by the Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute (Kumamoto, Japan). The influenza vaccines produced by these two manufacturers were already gelatin-free at the time of this study. Of the 46 subjects, 21 (45.7%) had histories of immediate-type allergic reactions including anaphylaxis, and of these, 19 had a history of hypersensitivity to eggs.

In terms of age group, 15 subjects (32.6%) were under 2 years of age, 21 (45.7%) were between 2 and 6 years old, and 10 (21.7%) were 6 years of age and above. As for disease background, 36 subjects (78.3%) had had atopic dermatitis, 30 (65.2%), food allergies, and 29 (63.0%), bronchial asthma.

In 26 cases, or 61.9% of the 42 cases where the total serum IgE level was measured, this level was less than 500 IU/ml, but 13 subjects (31.0%) had a total serum IgE level above 1000 IU/ml. In addition, of the 41 subjects tested, 20 (48.8%) had an egg white-specific IgE RAST score of class 3 or above (Fig. 1b).

2.2.3. Other vaccines

Intradermal tests on other vaccines were conducted on a small scale, using 10× and 100× dilutions. The tests were performed on the varicella vaccine in nine subjects (six boys, three girls), the mumps vaccine in eight subjects (five boys, three girls), the rubella vaccine in eight (seven boys, one girl), the Japanese encephalitis vaccine in four (two boys, two girls), and the diphtheria pertussis tetanus (DPT) vaccine in three boys.

Of the vaccines used, the varicella vaccine was manufactured in the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, the mumps vaccine (containing gelatin) by the Kitasato Laboratory, four samples of rubella vaccine by the Takeda Pharmaceutical Company Limited and four by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (all of which were gelatin-free), the Japanese encephalitis vaccine by the Takeda Pharmaceutical Company Limited, and the (gelatin-free) DPT vaccine by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University.

The intradermal test for varicella vaccine was conducted on subjects aged 1 year and 3 months to 5 years and 8 months, of which three showed immediate-type allergic reactions including anaphylaxis and scoring between 24.1 and 6953 IU/ml in total IgE levels.

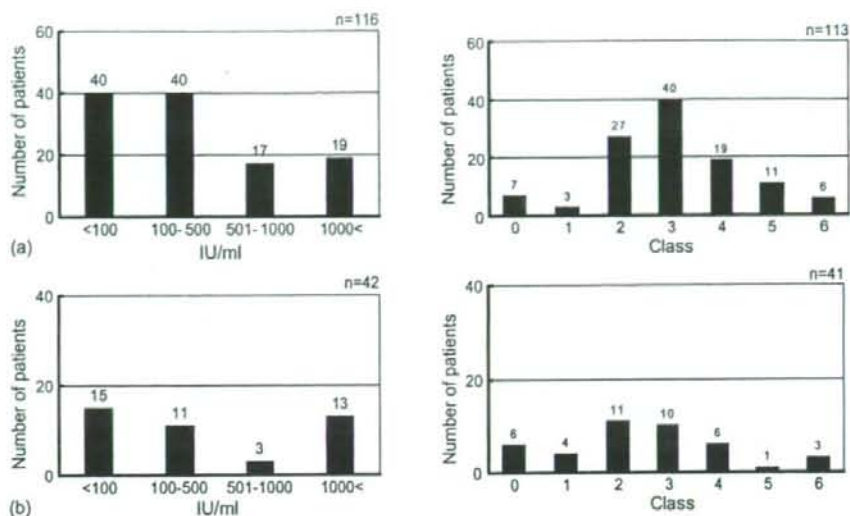


Fig. 1. Total serum IgE and IgE RAST scores of ovalbumin in patients tested in Protocol I. (a) Measles and (b) influenza.

The intradermal test for mumps vaccine involved subjects aged 1 year and 1 month to 9 years and 5 months, of which two showed immediate allergic reactions including anaphylaxis, with total IgE levels of 44.4 and 6953 IU/ml.

The age range of the subjects given the intradermal test for rubella vaccine was between 1 year and 4 months and 3 years and 6 months. Five of the children showed immediate-type allergic reactions including anaphylaxis, with total IgE levels ranging between 68 and 5654 IU/ml.

The intradermal test for Japanese encephalitis vaccine was performed using subjects aged 2 years and 2 months to 7 years and 1 month. Three of them showed immediate allergic reactions including anaphylaxis, with total IgE levels between 105 and 2478 IU/ml.

Subjects of the intradermal test for DPT vaccine aged between 9 months and 1 year and 2 months, and two showed immediate allergic reactions including anaphylaxis. The total IgE level was measured in only one subject, aged 1 year and 2 months, who showed a total IgE level of 1800 IU/ml.

2.3. Comparative study of undiluted vaccine prick tests and 1:10 dilution intradermal tests

2.3.1. Measles vaccine

Undiluted vaccine prick tests and intradermal tests with 1:10 diluted vaccine were conducted on 76 subjects (47 boys, 29 girls).

Of the vaccines used, 58 were manufactured by Chiba Kessei Laboratories and 18 by the Takeda Pharmaceuticals, and all were gelatin-free. Seventeen subjects (22.4%) had a history of immediate allergic reactions including anaphylaxis, 15 of which were egg hypersensitivities. There were 65 subjects (85.5%) who were 2 years old or less. The disease histories included atopic dermatitis in 63 subjects

(82.9%), food allergies in 68 (89.5%), and bronchial asthma in 18 (23.7%). Total blood serum IgE levels were less than 500 IU/ml in 35 of the 67 subjects (52.2%), and exceeded 1000 IU/ml in 22 (32.8%). Sixty-two of the 72 subjects (86.1%) tested for egg white-specific IgE RAST scores proved to be class 3 or above (Fig. 2a).

2.3.2. Influenza vaccine

Undiluted vaccine prick tests and intradermal tests using 1:10 diluted influenza vaccine were performed on 75 subjects (44 boys, 31 girls).

Of the vaccines used, 48 were manufactured by the Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, 25 by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, and 2 by Chiba Kessei Laboratories, and all were gelatin-free. Twenty-three subjects (30.7%) had a history of immediate allergic reactions including anaphylaxis, 13 of which were egg hypersensitivities. There were 27 subjects (36%) who were 2 years of age or less, 39 (52%) between 2 and 6 years of age, and 9 (12%) over 6. The disease histories included atopic dermatitis in 53 subjects (70.7%), food allergies in 69 (92%), and bronchial asthma in 37 (49.3%). Total blood serum IgE levels were less than 500 IU/ml in 36 of the 71 subjects (50.7%), and exceeded 1000 IU/ml in 27 (38%). Forty-seven subjects (65.3%) of the 72 tested were found to have an egg white-specific IgE RAST score of class 3 or above (Fig. 2b).

2.3.3. Other vaccines (mumps vaccine, rubella vaccine)

Undiluted vaccine prick tests and 10× dilution intradermal tests were also conducted using mumps and rubella vaccines. The mumps vaccine test was conducted on five subjects (three boys, two girls), and the rubella vaccine test on two subjects (a boy aged 1 year 8 months, and a girl aged 1 year 7 months).

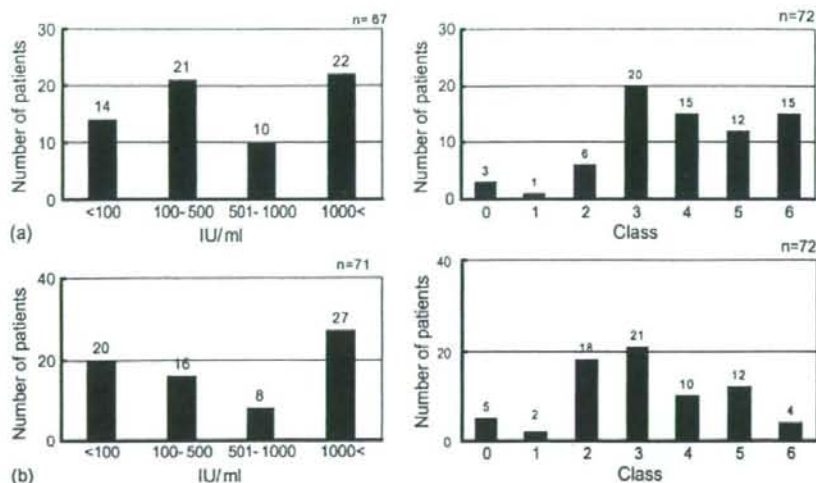


Fig. 2. Total serum IgE and IgE RAST scores of ovalbumin in patients tested in Protocol II. (a) Measles and (b) influenza.

The mumps vaccines used (containing gelatin) were manufactured by the Kitasato Institute and the rubella vaccines (gelatin-free), by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University.

The mumps vaccine test subjects were aged between 1 year 7 months and 6 years 4 months. Two subjects had had a history of immediate allergic reactions including anaphylaxis, and the total blood serum IgE levels ranged between 24.7 and 5654 IU/ml.

3. Methods

3.1. Intradermal test methods using 1:10 and 1:100 diluted vaccine

Intradermal tests using vaccine diluted 1:10 and 1:100 were performed according to the following methods (Protocol I; Fig. 3). Intradermal injections into the forearm of 0.02 ml each of 1:10 dilution, 1:100 dilution, and a control liquid (physiological saline used as vehicle) were simultaneously performed and assessed after 15 min. Assessment followed Torii's grading system [5]: wheals of 15 mm or more/redness of 40 mm or more in diameter indicating a strong positive response, wheals of 9 mm to less than 15 mm/redness of 20 mm to under 40 mm indicating a positive response, wheals of 5 mm to under 9 mm/redness of 11 mm to under 20 mm indicating a doubtful positive response, and a negative response being indicated by whealing/redness identical to that of the control. When the vaccines were administered, subjects with doubtful positive responses were added to the negative response group.

To subjects showing a negative response to the intradermal tests, the standard amount of vaccine was administered, and immediate-type allergic reactions were observed after

30 min. To those showing positive responses to the intradermal test, 0.1 ml of undiluted vaccine was administered, and if no immediate-type allergic reactions could be detected, either locally or generally after 30 min, the remaining undiluted vaccine was administered and reactions were observed after a further 30 min. If an allergic reaction was observed after the initial administration, the remaining administration was cancelled and tests for the respective virus antibody levels were conducted 6 weeks later. In subjects showing a strong positive response to the intradermal test, vaccine administration was aborted and virus antibody levels were measured 6 weeks later using the HI method or the EIA method. Virus antibody tests were conducted using the measles virus HI reagent or the measles virus IgG (EIA), both manufactured by Denka Seiken Company Limited (Tokyo, Japan). For the measurement of specific IgE antibody levels, CAP-RAST (the FEIA method) manufactured by Pharmacia Co. (NJ, USA) was used. The administration of antihistamines after the skin tests and before vaccination was left to the discretion of the vaccinating physician.

As statistical procedures, the Mann-Whitney *U*-test was used, with $P < 0.05$ indicating significant difference, in comparing total IgE levels and egg white-specific IgE RAST scores between subjects whose intradermal tests were positive and those testing negative, and among the former, between those to whom further administration could be conducted, and those for whom administration was terminated.

3.2. Methods for undiluted vaccine prick tests and intradermal tests with 1:10 diluted vaccine

The undiluted vaccine prick test and intradermal tests using 1:10 diluted vaccine were conducted according to the method shown in Protocol II (Fig. 4). The needles used for the prick tests were the standard needles regularly used in

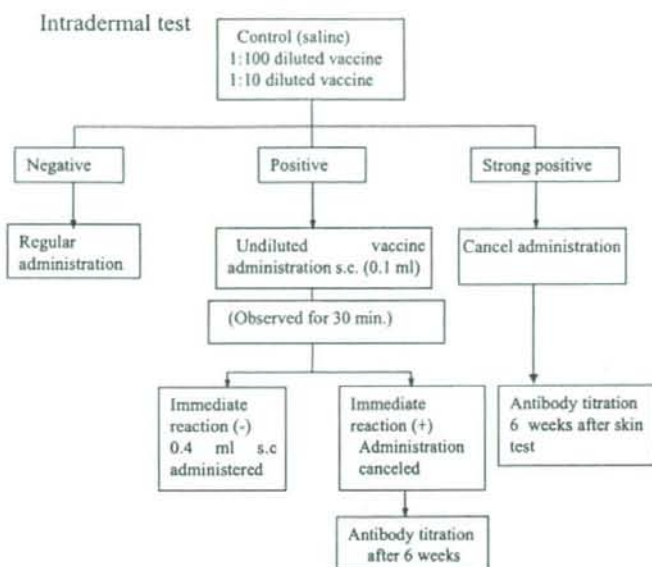


Fig. 3. Protocol of vaccine administration to high-risk allergic children (Protocol I). Intradermal test yielding the following results and assessments: wheals of 15 mm or more, or redness of 40 mm or more in diameter indicating a strong positive response; wheals of 9 mm to less than 15 mm, or redness of 20 mm to under 40 mm indicating a positive response; wheals of 5 mm to under 9 mm, or redness of 11 mm to under 20 mm indicating a doubtful positive response; a negative response being indicated by whealing, or redness identical to that of the control. When the vaccines were administered, subjects with doubtful positive responses were added to the negative response group.

the respective institutions, mainly bifurcated needles made by ALO Laboratories Inc. (OH, USA). Results were considered positive if the resulting wheal measured 3 mm or more in diameter, or was at least twice the size of the reaction to the control.

4. Results

4.1. Comparative study of intradermal tests using vaccines diluted 1:10 and 1:100

4.1.1. Measles vaccine

Fig. 5a compares the test results obtained from the 49 subjects on whom 1:10 and 1:100 diluted vaccine intradermal tests were simultaneously performed. The intradermal reactions were positive in 5 subjects (10.2%) in the 1:100 dilution test, and 14 subjects (28.6%) in the 1:10 dilution test. All of the subjects testing positive to the 1:100 dilution also tested positive to the 1:10 dilution.

Following the protocol, for all subjects with a strong positive reaction to the intradermal test using a 1:10 dilution (all of whom had also tested positive to the 1:100 dilution), further vaccine administration was aborted. In 11 subjects testing positive to the 1:10 dilution (including 1 subject with a negative response and 1 subject with a questionable positive response to the 1:100 dilution test), further administration was conducted in instalments. However, three subjects

showed strong local reactions at the 0.1 ml instalment stage (including one subject who had tested positive to the 1:100 dilution), and upon the requests of subjects' family members, administration at the standard dosage was not conducted. None of the subjects showed strong general secondary reactions. Table 1 presents the profiles of three subjects who had a strong positive response and three subjects to whom dose administration had to be discontinued. Of the latter, one subject tested positive to the 1:10 dilution but negative to the 1:100 dilution intradermal test. In the subjects to whom administration was discontinued, tests for measles virus antibody levels were conducted after the intradermal tests, but in all cases the antibody levels had risen (Table 1). Of these, one subject (number 3) in whom follow-up tests were conducted, scored a measles virus antibody HI level of 32 times the original level, 2 years after the intradermal tests had been conducted.

No secondary reactions were seen in the subjects who proceeded to be given the standard vaccine dosage after testing negative to intradermal tests.

In assessment of the total IgE levels and egg white-specific IgE RAST scores in those subjects testing positive to the measles vaccine intradermal test and those testing negative, the positive response group had an average total IgE level of 1538.0 ± 1985.9 (mean \pm S.D.) IU/ml, with an average egg white-specific IgE RAST score of class 3.7 ± 0.9 ; the negative response group had an average total IgE level of 364.4 ± 532.1 IU/ml and an egg white-specific IgE RAST