

表1 MRワクチン追加接種による麻疹HI, PA, 中和抗体価および風疹HI抗体価の上昇

上昇度	麻疹HI抗体価	麻疹PA抗体価	麻疹中和抗体価	風疹HI抗体価
上昇なし(名)	3	0	2	10
2倍上昇(名)	18	7	13	15
4倍上昇(名)	9	13	9	5
8倍以上上昇(名)	7	17	12	7
合計(名)	37	37	36	37

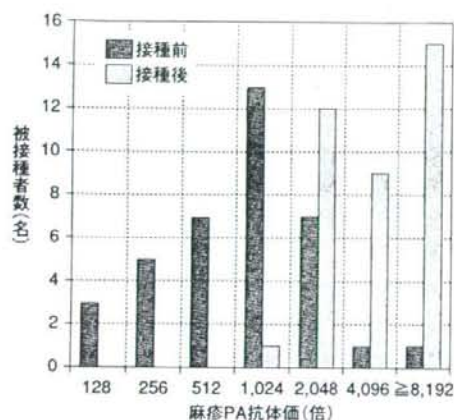


図2 MRワクチン追加接種前後の麻疹PA抗体価

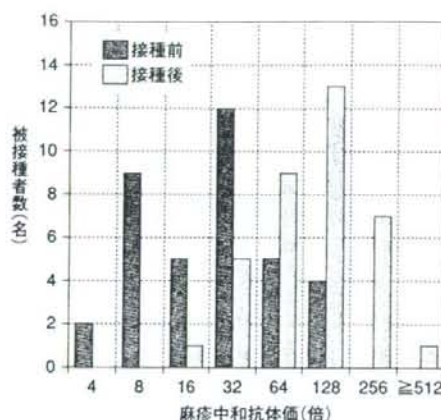


図3 MRワクチン追加接種前後の麻疹中和抗体価

の麻疹PA抗体価の幾何平均値は $2^{12.03=0.93}$ 倍であり、接種前の幾何平均値 $2^{9.62=1.38}$ 倍よりも有意に高かった($p<0.01\%$)。

4. MRワクチン追加接種前後の麻疹中和抗体価

MRワクチン追加接種前の麻疹中和抗体価分布は、中和抗体陰性者はなく、4倍が2名、8倍が9名、16倍が5名、32倍が12名、64倍が5名、128倍が4名であった。一方、接種後の中和抗体価分布は、8倍以下はならず、16倍が1名、32倍が5名、64倍が9名、128倍が13名、256倍が7名、1,024倍が1名であった(図3)。残る1名は血清量が不足して接種後の中和抗体価を測定できなかった。追加接種前後の中和抗体価を比較して、接種後に中和抗体価の上昇がみられなかった小児が2名、2倍に上昇した者が13名、4倍の上昇が9名、中和抗体価が8倍以上上昇した小児が12名みられた(表1)。接種前の中和抗体価が16倍以下の群と32倍以上の群に分けてみると、接種前中和抗体価が16倍以下であった15名中、2倍の上昇が1名、4倍の上昇が4名、8倍以上の上昇が10名であったが、接種前の中和抗体価が32倍以上であった21名では、抗体価の上昇が

みられなかった者が2名、2倍の上昇が12名、4倍の上昇が5名、8倍以上の上昇は2名であった。MRワクチン接種後の麻疹中和抗体価の幾何平均値は $2^{6.67=1.20}$ 倍であり、接種前の幾何平均値 $2^{4.57=1.42}$ 倍よりも有意に高かった($p<0.01\%$)。

5. MRワクチン追加接種前後の風疹HI抗体価

MRワクチン追加接種前の風疹HI抗体価分布は、8倍未満が1名、8倍が4名、16倍が3名、32倍が5名、64倍が15名、128倍と256倍が各4名、512倍が1名であった。一方、接種後のHI抗体価分布は、16倍以下は0名、32倍が3名、64倍が8名、128倍が15名、256倍が10名、512倍が1名であった(図4)。接種前後の風疹HI抗体価を比較すると、接種前HI抗体価に比較して、抗体上昇がみられなかった者が10名、2倍上昇が15名、4倍の上昇が5名、8倍以上の上昇が7名であった(表1)。接種前の風疹HI抗体価が16倍以下であった8名では、2倍上昇が2名、4倍上昇が1名、8倍以上の上昇が5名であったが、接種前風疹HI抗体が64倍であった15名中3名で、128倍であった4名中2名で、256倍以上であった5名中5名では、接種後の風疹HI

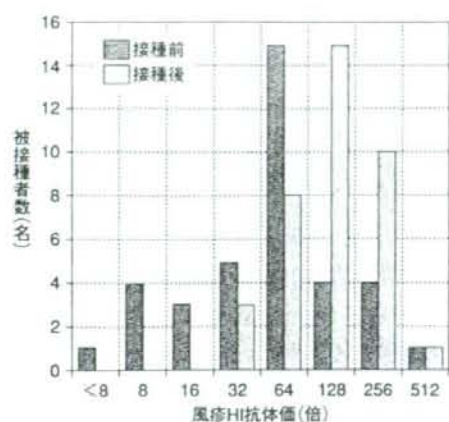


図4 MRワクチン追加接種前後の風疹HI抗体価

抗体価の上昇がみられなかった。接種前風疹HI抗体価の幾何平均値は $2^{5.78 \pm 1.51}$ 倍であったが、接種後HI抗体価の幾何平均値は $2^{6.95 \pm 0.97}$ 倍であり、有意に上昇していた($p < 0.01\%$)。

6. MRワクチン追加接種の安全性

MRワクチンを接種した37名全例から健康記録表が回収できた。

ワクチン接種後に $37.5 \sim 38.4^\circ\text{C}$ の発熱があった被接種者は4名(10.8%)で、発熱の持続期間は1日が2名、2日が2名であった。 38.5°C 以上の発熱をみた者は2名(5.4%)で、発熱期間は2日が1名、 38.5°C 以上が1日と $37.5 \sim 38.4^\circ\text{C}$ が3日続いた者が1名であった。発熱者数に発熱期間を加味すると、被接種者37名と観察期間28日(37×28名・日)のうち、 $37.5 \sim 38.4^\circ\text{C}$ の発熱は9名・日(0.9%)に、 38.5°C 以上の発熱は3名・日(0.3%)にみられた。

接種後に発疹が出現した被接種者は3名(8.1%)おり、発疹の出現時期は接種日を0日として、2日、4日、10日で、持続期間はそれぞれ8日、10日、1日であり、発疹例の数と発疹持続期間を加味すると、19名・日(1.8%)であった。

ワクチン接種部位に発赤・腫脹をみた被接種者は3名いた。発赤径が5 cm未満の者、10 cm未満の者、10 cm以上の者が各1名であり、持続期間は、発赤径が10 cm以上であった1名では5日間であったが、他の2名では1日ないし2日であった。

ワクチン接種後に鼻汁がみられた被験者は17名であった。程度は軽度の者が11名と多数を占めたが、日常生活が妨げられる程度の小児も1名いた。残る5名

は中等度であった。接種後に咳嗽があった被験者は13名あり、軽度の者が8名であった。日常生活が妨げられる程度の小児も3名いた。残る2名は中等度であった。他に下痢・嘔吐があった小児が1名、嘔吐と咽頭痛が各2名、頭痛、関節炎、便秘が各1名ずつみられた。これらの症状はMRワクチン接種との因果関係が明らかでなく、他の疾患による紛れ込み症状の可能性が考えられた。

考 察

生後12カ月から23カ月の間に単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種を個別に受けた就学1年前の小児におけるMRワクチン接種前の麻疹HI抗体価が8倍未満で陰性と判定された小児が37名中10名いたが、麻疹PA抗体価、麻疹中和抗体価で判定すると、麻疹PA抗体価128倍以下、麻疹中和抗体価4倍以下の抗体弱陽性者がそれぞれ3名、2名みられたが、抗体陰性者はいなかった。また、風疹HI抗体が8倍未満で陰性と判定された小児は1名のみで、1歳ときのワクチン接種の効果は比較的良好と思われた。

MRワクチンの追加接種後には麻疹HI抗体陰性者はみられず、麻疹PA抗体価は全員が1,024倍以上、麻疹中和抗体価は全員が16倍以上と十分な抗体価の上昇がみられた。風疹HI抗体価も、全員が32倍以上に上昇した。さらに、麻疹抗体価も風疹抗体価も接種前の抗体が比較的低かった小児で追加接種後の抗体上昇が大きい傾向がみられた。MRワクチン追加接種後の麻疹HI抗体価、麻疹中和抗体価、風疹HI抗体価の幾何平均値は、それぞれ $2^{4.81 \pm 1.22}$ 、 $2^{6.67 \pm 1.20}$ 、 $2^{6.95 \pm 0.97}$ であり、いずれもMRワクチン初回接種後の麻疹HI抗体価、麻疹中和抗体価、風疹HI抗体価の幾何平均値、それぞれ $2^{4.3 \pm 1.1}$ 、 $2^{6.1 \pm 1.3}$ 、 $2^{5.0 \pm 1.5}$ (6.7)と同等以上であった。したがって、1歳で単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンを受けた就学前小児においてMRワクチンの追加接種は有効であると判断できる。

MRワクチンの追加接種を受けた小児のうち6名(16.2%)で発熱が、3名(8.1%)で発疹が、接種部位の発赤や腫脹が3名にみられたが、重大な副反応の報告はなかった。発熱率は、1歳で単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンを受けた5～6歳児に単抗原の麻疹ワクチンを追加接種したときの発熱率(21%)⁵⁾よりも軽度であった。また、MRワクチンの初回接種を受けた小児での発熱率(27.3%)^{6,7)}よりも低く、MRワクチンを

追加接種しても発熱率が上昇することはなかった。同様に、発疹出現率もMRワクチン初回接種後(12.2%)^{6,7)}よりも低かった。したがって、MRワクチンは生後1歳で単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンの接種を個別に済ませた小児にも有効かつ安全に接種できるといえる。

予防接種法施行令の一部を改正する政令の一部を改正する政令(平成18年政令第210号)および予防接種法施行規則および予防接種実施規則の一部を改正する省令(平成18年厚生労働省令第128号)が2006年6月2日に公布され、同日から1歳以降に単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンを定期接種として受けた小児も就学前の1年間にMRワクチンによる追加接種を定期接種として受けられることとなった¹⁾。しかし、既に単抗原麻疹および風疹ワクチン接種を受けた小児におけるMRワクチン追加接種の効果と安全性を十分に確認するためには、今後さらに多くの就学前児童においてMRワクチンの追加接種による抗体価の推移と副反応の有無や程度を確認する必要がある。

本研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業によ

る研究費補助を受けた。

文 献

- 1) 多屋馨子：麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)、麻疹ワクチン、風疹ワクチンに関する定期予防接種スケジュールの改正。臨床と微生物 2006; 33: 400-401.
- 2) 中島一敏：麻疹—2012年排除(elimination)に向けて—。小児科 2006; 47: 429-436.
- 3) 栄 賢司, 森下高行, 三宅恭司ほか：ゼラチン粒子凝集(PA)法による麻疹抗体価の測定。臨床とウイルス 1992; 20: 35-40.
- 4) 小船富美夫, 片山未来, 佐藤直子ほか：麻疹ウイルス(MV)中和試験の改良と標準化。臨床とウイルス 2000; 28: 31-34.
- 5) 高山直秀, 松永貞一, 三輪操子ほか：6歳児および12歳児における麻疹および風疹ワクチン追加接種の効果と安全性。Prog Med 2006; 26: 1713-1718.
- 6) 上田重晴：MRワクチン—弱毒麻疹風しん混合ワクチン—。総合臨床 2004; 53: 1856-1859.
- 7) 上田重晴：ミールビック治験実施医師団 ミールビック(乾燥弱毒麻疹風しん混合ワクチン)。化学療法の領域 2005; 21: 1823-1828.

研究報告

妊婦における麻疹ワクチン接種歴および麻疹罹患歴と麻疹中和抗体価

Shoda Akiko

庄田亜紀子¹⁾

Saika Shizuko

齊加志津子³⁾

Okazaki Takayuki

岡崎 隆行¹⁾

Inaba Noriyuki

稲葉 憲之¹⁾

Takayama Naohide

高山 直秀²⁾

Kato Tatsuo

加藤 達夫⁴⁾

Ichinohe Sadato

一戸 貞人³⁾

要 旨

問診により麻疹ワクチンの接種歴があると回答した妊婦のうち、約10%は麻疹中和抗体が陰性ないし弱陽性で麻疹罹患の危険があった。一方、麻疹ワクチン接種歴がない、または接種歴不明と回答した妊婦の90%近くが8倍以上の麻疹中和抗体価を保有し、麻疹発症の危険はないものと推定された。また、麻疹に罹患したと回答した妊婦のうち、約6%が麻疹中和抗体が陰性ないし弱陽性であり、罹患歴なしあるいは不明と回答した妊婦の85%前後が発病阻止レベル以上の中和抗体価を有していた。これにより、問診による妊婦の麻疹ワクチン接種歴や麻疹罹患歴から、麻疹罹患の危険性を予測できないことが判明した。麻疹罹患の危険性予知には、麻疹抗体価の測定が不可欠であり、検診時に麻疹抗体価を測定し、その結果、麻疹抗体が陰性ないし弱陽性と判定された妊婦には、出産後早期に麻疹ワクチン接種を受けるように指導する必要がある。

序 文

近年、麻疹の流行形態が変化し、かつては代表的な子どもの病気であった麻疹の発生が成人で相対的に増加し^{1,2)}、これに伴い妊婦麻疹³⁾、先天性麻疹⁴⁾、新生児麻疹^{5,6)}の発生もみられ、さらには麻疹を発病した妊婦からの院内感染も報告されている⁶⁾。妊婦や新生児の麻疹罹患を予防するためにも、麻疹の院内発生および院内感染を防止するためにも、妊婦の麻疹ワクチン接種歴および麻疹罹患歴の聴取は必須である。しかし、妊婦におけるワクチン接種歴および罹患歴の信頼性に関しては未だ十分に検討されていない。われわれは、問診により聴取した妊婦の麻疹ワクチン接種歴および麻疹罹患歴の信頼性を評価するために、本人の同意を得た上で麻疹中和抗体価を測定してワクチン接種歴お

び罹患歴との関連を検討した。

対象と方法

2004年6月1日から10月31日まで獨協医科大学産婦人科を受診した妊婦に、麻疹ワクチン接種の有無および麻疹罹患の有無を問診し、さらに麻疹抗体検査に関する意義について十分な説明を行い、同意が得られた者から採血を行い、麻疹中和抗体を測定した。麻疹中和抗体価はB95a細胞を用い、Edmonston株をチャレンジウイルスとして、CPE法によって測定した⁷⁾。中和抗体価は2倍以上を陽性とするが、麻疹ウイルスの抗原性に変化がみられ、最近流行している麻疹ウイルス株の中には血清中の中和抗体価が4倍では増殖を抑えきれない株があると報告されているため⁸⁾、中和抗体価2倍および4倍は弱陽性として、中和抗体価8倍以上の抗体陽性群と区別して集計・検討を行った。

1) 獨協医科大学産婦人科 2) 東京都立駒込病院小児科
3) 千葉県衛生研究所感染症学部 4) 聖マリアンナ医科大学
小児科(現国立成育医療センター)

表1 麻疹ワクチン接種歴と麻疹罹患歴との関係

	接種歴あり	接種歴なし	接種歴不明	合計
罹患歴あり	45名(34.4%)	52名(83.9%)	79名(32.4%)	176名
罹患歴なし	54名(41.2%)	9名(14.5%)	27名(11.1%)	90名
罹患歴不明	32名(24.4%)	1名(1.6%)	138名(56.5%)	171名
合計	131名	62名	244名	437名

麻疹ワクチン接種歴あり群中、麻疹罹患年齢を回答した妊婦は9名、接種歴なし群中、麻疹罹患年齢を回答した者は35名、接種歴不明群で麻疹罹患年齢を回答した者は30名であった。

成 績

1. 妊婦における麻疹ワクチン接種歴および麻疹罹患歴

調査の同意を得た437名の妊婦のうち、麻疹ワクチン接種歴ありと回答した者は131名(30.0%)、ワクチン接種歴なしとの回答が62名(14.2%)、ワクチンを接種したか否か不明との回答が244名(55.8%)であった。一方、麻疹に罹患したと回答した妊婦は176名(40.3%)、麻疹に罹患していないとの回答が90名(20.6%)、麻疹に罹ったか否か不明と回答した者が171名(39.1%)であった。また、麻疹ワクチン接種を受けた年齢まで回答した妊婦は40名で全体の9.2%、ワクチン接種歴あり群の30.5%であった。一方、麻疹に罹患した年齢を回答した妊婦は74名で全体の16.9%、麻疹罹患あり群の42.0%であった。

2. 麻疹ワクチン接種歴と麻疹罹患歴との関係

麻疹ワクチン接種歴と麻疹罹患歴との関係をみると(表1)、麻疹ワクチン接種歴あり群の131名中、麻疹に罹ったとの回答は45名(34.4%)、罹患せずが54名(41.2%)、罹ったか否か不明が32名(24.4%)であった。麻疹ワクチン接種歴なし群の62名では、麻疹に罹患したとの回答が52名(83.9%)と大多数を占め、罹患せずが9名(14.5%)、不明が1名(1.6%)であった。麻疹ワクチン接種歴不明群の244名では、麻疹に罹ったとの回答が79名(32.4%)、罹患せずが27名(11.1%)、罹患歴不明との回答が138名(56.5%)であった。麻疹ワクチン接種歴あり群では麻疹罹患歴不明者が罹患歴ありと罹患歴なしの者よりも有意に少なく($p=0.05$)、麻疹ワクチン接種歴なし群では麻疹罹患歴ありの妊婦が罹患歴なし、罹患歴不明の者よりも有意に多く($p=0.05$)、またワクチン接種歴不明群では麻疹罹患の有無不明の妊婦が罹患歴ありや罹患歴なしの者よりも有意に多かった($p=0.05$)。

3. 麻疹ワクチン接種歴と麻疹中和抗体価との関係

麻疹ワクチン接種歴あり群の妊婦における麻疹中和抗体価分布を、ワクチン接種歴なし群と接種歴不明群とで比較した。麻疹中和抗体価2倍未満の中和抗体陰性者と2~4倍の弱陽性者の合計は、接種歴あり群では131名中12名(9.2%)であり、接種歴なし群62名中8名(12.7%)、接種歴不明群244名中28名(11.5%)より低かったが、有意差はなかった。また、中和抗体価の分布型をみると、接種歴なし群の分布型が2峰性となっている点を除き、上記3群間に顕著な差はみられなかった(図1)。

4. 麻疹罹患歴と麻疹中和抗体価との関係

麻疹罹患歴あり群の妊婦における麻疹中和抗体価分布を、麻疹罹患歴なし群と罹患歴不明群とで比較した。麻疹中和抗体価2倍未満の中和抗体陰性者と2~4倍の弱陽性者の合計は、麻疹罹患歴あり群の176名では11名(6.3%)であり、麻疹罹患歴なし群90名中16名(17.8%)、麻疹罹患歴不明群171名中21名(12.3%)より低かったが、有意差はなかった。また、中和抗体価の分布型にも上記3群間に明らかな差はみられなかった(図2)。

5. 麻疹罹患年齢および麻疹ワクチン接種年齢申告者の麻疹中和抗体価

麻疹罹患時の年齢を申告できた妊婦の回答は、年齢を申告できなかった者の回答よりも信頼性が高いと推測でき、また麻疹ワクチン接種年齢に関しても接種年齢を申告できた者の方が、接種年齢を申告できなかった妊婦よりも回答の信頼性が高いと推測できたため、麻疹罹患時の年齢ないし麻疹ワクチン接種時の年齢を申告できた妊婦の麻疹中和抗体価の分布をみた。麻疹罹患年齢を申告できた妊婦でも約11%(8/74)は中和抗体価が陰性ないし弱陽性であり(図3左)、また麻疹ワクチン接種年齢を申告した妊婦でも10%(4/40)は中和抗体が陰性ないし弱陽性であり(図3右)、被験者全体の陰性ないし弱陽性者の割合と有意差がなかった。

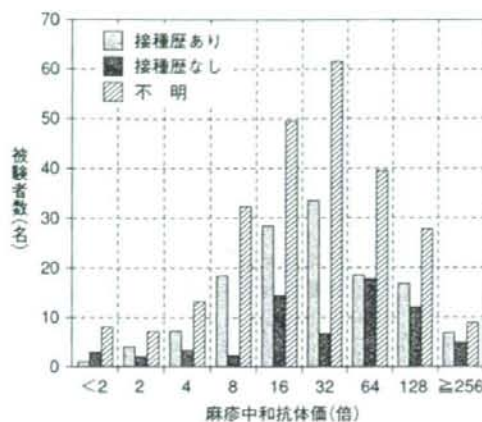


図1 妊婦における麻疹ワクチン接種歴別の麻疹中和抗体価分布

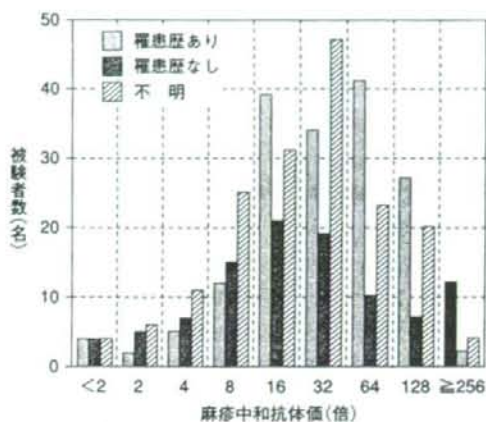


図2 妊婦における麻疹罹患歴別の麻疹中和抗体価分布

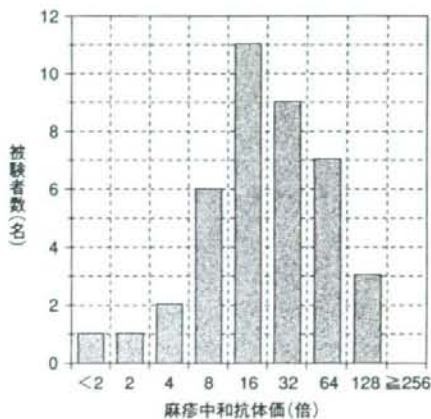
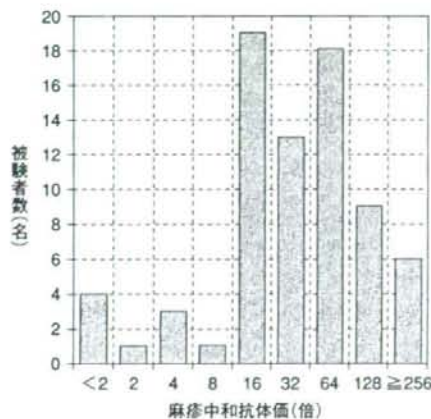


図3 麻疹罹患年齢を回答した妊婦における麻疹中和抗体価分布(左)と麻疹ワクチン接種年齢を回答した妊婦における麻疹中和抗体価分布(右)

考 察

問診により麻疹ワクチン接種を受けたと回答した妊婦のうち、約10%は麻疹中和抗体が陰性ないし2~4倍の弱陽性で、最近の麻疹ウイルス流行株の増殖を抑えきれないため⁸⁾、麻疹罹患の危険があると考えられた。一方、麻疹ワクチン接種歴がないまたは接種歴不明と回答した妊婦の90%近くが8倍以上の麻疹中和抗体価を保有し、麻疹発症の危険はないものと推定された。また、麻疹に罹患したと回答した妊婦のうち約6%が麻疹中和抗体が陰性ないし弱陽性であり、罹患歴なしあるいは罹患歴不明と回答した妊婦の85%前後が発病阻止に十分と考えられる中和抗体価を有してい

た。罹患年齢を申告でき、回答の信頼性が高いと推定できた妊婦でも約11%は中和抗体価が陰性ないし弱陽性、ワクチン接種年齢を申告した妊婦でも10%は中和抗体が陰性ないし弱陽性で、麻疹罹患の可能性が否定できなかった。麻疹罹患時の年齢を申告した者の中には他の疾患、特に「三日はしか」と呼ばれる風疹罹患と混同した者もあったと考えられる。また、麻疹ワクチン接種年齢を申告できたが、麻疹中和抗体価が低かった者の中には、ワクチン接種を受けたが抗体産生がみられなかった者(一次性ワクチン効果不全者)⁹⁾や、ワクチン接種により抗体が産生されたものの、時間の経過とともに抗体価が低下した者(二次性ワクチン効果不全者)⁹⁾が含まれているものと推定される。問診に

よって得られた麻疹罹患歴および麻疹ワクチン接種歴と麻疹抗体保有状況には相関がみられず、それによって受診者の麻疹罹患の危険性を予測することはできない。麻疹罹患の危険性を予測するためには、麻疹抗体価の測定が不可欠であり、検診時に麻疹抗体価測定などとともに麻疹抗体価を測定するべきである。麻疹抗体測定は必ずしも中和法である必要はなく、一般に広く用いられているHI抗体法や近年普及しつつあるPA抗体法でよい¹⁰⁾。妊娠可能年齢女性への麻疹ワクチン接種の有効性は既に確認されているが¹⁰⁾、妊娠中の者は麻疹ワクチン接種の不適切者に該当するため、検査の結果で麻疹HI抗体が8倍以下あるいはPA抗体が256倍以下¹⁰⁾と判定された妊婦については、極力麻疹患者との接触を避け、出産後早期に麻疹ワクチン接種を受けるように指導する必要がある。

当研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業による研究補助金を受けた。



献

1) 高山直秀：麻疹の臨床：概観。臨床とウイルス

- 2006；34：15-20.
- 2) 高山直秀, 菅沼明彦：成人麻疹入院患者の臨床的検討：小児麻疹入院患者と比較して。感染症学雑誌 2003；77：815-821.
 - 3) 富尾 淳, 大西健児：麻疹。臨床と微生物 2003；30：137-140.
 - 4) 松浦 聡, 若本裕之, 中野直子ほか：愛媛県東伊予地区での麻疹の小流行期にみられた先天性麻疹の2例。小児科臨床 2004；57：1937-1944.
 - 5) 川村真智子, 賀来秀文, 高山直秀ほか：当院における生後6カ月以下の乳児麻疹患者の臨床的検討。小児科臨床 2004；57：393-398.
 - 6) 岡田昌彦, 本間信夫, 野呂瑞佳ほか：院内感染により発症した周産期麻疹の3症例。小児科臨床 2004；57：439-443.
 - 7) 小船富美夫, 片山未来, 佐藤直子ほか：麻疹ウイルス(MV)中和試験の改良と標準化。臨床とウイルス 2000；28：31-34.
 - 8) 中山哲夫：麻疹ウイルスの変異とワクチンの効果。小児感染免疫 2003；15：79-82.
 - 9) 川上勝朗：麻疹ワクチンのsecondary failure。臨床とウイルス 1994；22：251-259.
 - 10) 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行ほか：妊娠可能年齢の女性に対する麻疹ワクチン接種の効果。Prog Med 2006；26：1719-1721.

研究報告

妊婦における麻疹抗体保有状況

Shoda Akiko

庄田亜紀子¹⁾

Saika Shizuko

斉加志津子³⁾

Okazaki Takayuki

岡崎 隆行¹⁾

Inaba Noriyuki

稲葉 憲之¹⁾

Takayama Naohide

高山 直秀²⁾

Kato Tatsuo

加藤 達夫⁴⁾

Ichinohe Sadato

一戸 貞人³⁾

要 旨

近年、日本では麻疹を発症する成人が相対的に増加し、これとともに妊娠中や出産直後に麻疹を発症する女性や新生児麻疹の報告もみられる。これは、妊娠可能年齢の女性における麻疹抗体保有率および保有抗体価の低下に起因するものと推測されたため、妊婦における麻疹抗体価を測定した。麻疹HI抗体が陰性ないしHI抗体価8倍の妊婦は55.2% (254名/460名)を占めた。感度が高いといわれる麻疹PA抗体検査でも、PA抗体が陰性ないし抗体価128倍以下の妊婦が9.8% (45名/460名)みられ、また麻疹ウイルスに対する感染防御能を的確に知り得るとされる麻疹中和抗体検査でも、中和抗体が陰性ないし抗体価2~4倍の妊婦は全体の10.9% (50名/460名)であった。これら約10%の妊婦は麻疹に罹患する危険性があるばかりでなく、新生児に感染防御に十分な移行抗体を付与できないため、生まれた児が新生児期や乳児期に麻疹に罹患する可能性もある。妊娠可能年齢にある女性は、麻疹抗体検査だけでなく、麻疹抗体検査も受け、抗体価が低い場合には、麻疹ワクチン接種を受けるべきである。

序 文

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされ、高熱と発疹を伴う感染性疾患である。伝染力が強いので、麻疹ワクチンが導入される以前には、ほとんどの小児が罹患する典型的な子どもの病気であった。しかし、幼児への麻疹ワクチン接種率が上昇するにつれて、乳幼児の麻疹患者は減少している¹⁾。一方、近年若年成人を中心に麻疹患者数の増加傾向がみられ²⁾、さらに成人麻疹の増加に伴い、妊婦麻疹³⁾、新生児麻疹^{4,5)}や先天性麻疹^{6,7)}の報告もみられる。成人麻疹の増加は、麻疹対策が進んで小児における麻疹感受性者数および感受性者密度が減少した結果、小児期に麻疹ワクチン接種を受けなくとも、麻疹に罹患せず成人年齢に達す

者の数が増加したことと起因していると考えられている^{1,2)}。われわれは、乳児麻疹、新生児麻疹、先天性麻疹患者の発生は、母親となる妊娠可能年齢にある女性での麻疹抗体レベルが低いことが原因であろうと推測して、妊婦における麻疹抗体を、本人の同意を得た上で調査した。

対象と方法

2004年6月1日から10月31日まで獨協医科大学産婦人科を受診した妊婦に、麻疹抗体検査に関する意義について十分な説明を行い、同意が得られた460名について麻疹罹患歴と麻疹ワクチン接種歴を聴取し、麻疹血球凝集抑制(HI)抗体、麻疹ゼラチン粒子凝集(PA)抗体、麻疹中和抗体を測定した。麻疹HI抗体価は株式会社エスアールエルに測定を依頼した。また、麻疹PA抗体価は測定キット(セロディア麻疹、富士レビオ)を用いて測定し⁸⁾、麻疹中和抗体価はB95a細胞を用い、

1) 獨協医科大学産婦人科 2) 東京都立駒込病院小児科
3) 千葉県衛生研究所感染症学部 4) 聖マリアンナ医科大学小児科(現国立成育医療センター)

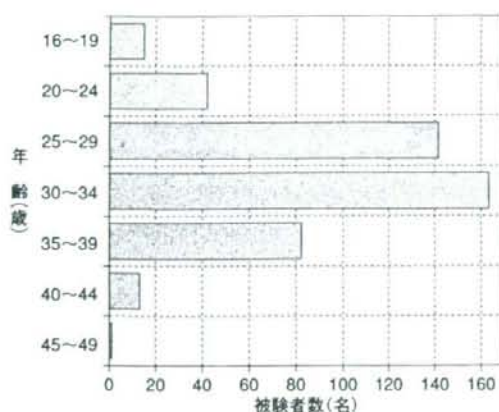


図1 被験者の年齢分布

Edmonston株をチャレンジウイルスとして、CPE法によって測定した⁹⁾。

HI抗体は、麻疹ウイルスの感染に関与する重要な膜蛋白質の1つである赤血球凝集蛋白に対する抗体である¹⁰⁾。HI抗体は、抗体価8倍以上が陽性であるが、8倍は弱陽性として抗体価16倍以上と区別した。PA抗体価は16倍以上あれば陽性であるが、PA抗体価64倍以下では必ずしも発病阻止できず、256倍以上のPA抗体価があれば、中和活性もみられるとされているので¹¹⁾、PA抗体価16~128倍を弱陽性として、256倍以上と区別した。同様に、中和抗体価2倍以上は陽性であるが、麻疹ウイルスの抗原性に変化がみられ、最近流行している麻疹ウイルス株の中には中和抗体価4倍では*in vitro*で増殖を抑えきれない株があると報告されているため¹²⁾、中和抗体価2倍および4倍は弱陽性として、中和抗体価8倍以上の中和抗体陽性群と区別して集計・検討を行った。

成績

1. 年齢分布

調査対象者の年齢分布をみると、16~19歳が15名、20~24歳が42名、25~29歳が142名、30~34歳が164名、35~39歳が83名、40~44歳が13名、45歳以上が1名で、30歳代前半の女性が最も多く(図1)、平均年齢は30.4±5.2歳であった。

2. 妊婦における麻疹抗体価分布

調査対象者における麻疹HI抗体価分布は、8倍未満でHI抗体陰性と判定された者が141名で最も多く、8倍が113名、16倍が88名、32倍が68名、64倍が27名、

128倍が18名、256倍以上が5名と、抗体価が上がるにつれて次第に人数が減少した(図2左)。HI抗体価が陰性の者が全体の30.7%、および8倍で弱陽性の者が全体の24.6%で、両群で過半数を占めた。

麻疹PA抗体価の分布は、2,048倍が89名で最も多く、512倍と1,024倍がともに83名でこれに次いだ。また、抗体価が16倍未満でPA抗体価陰性と判定された者は5名(1.1%)、16倍から128倍の弱陽性は40名(8.7%)であった(図3左)。

麻疹中和抗体価の分布は、32倍が104名で最も多く、16倍が95名、64倍が79名でこれに次いだ。中和抗体価2倍未満の中和抗体陰性は13名(2.8%)、2倍および4倍の弱陽性は37名(8.0%)であった(図4左)。

3. 妊婦における年齢別麻疹抗体価

妊婦の年齢によって麻疹抗体価分布に差があるか否かを知るために、麻疹HI抗体価は8倍未満、8倍、16倍、32倍以上の4段階に、麻疹PA抗体価は128倍以下、256~512倍、1,024~2,048倍、4,096倍以上の4段階に、麻疹中和抗体価は4倍以下、8~16倍、32~64倍、128倍以上の4段階に分け、年代を16~19歳(15名)、20~24歳(42名)、25~29歳(142名)、30~34歳(164名)、35~39歳(83名)、40歳以上(14名)の6群に分けて、年代別の抗体価分布を比較した。

被験者全体でみると、麻疹HI抗体価8倍未満は141名(30.7%)、8倍は113名(24.6%)、16倍は88名(19.1%)、32倍以上は118名(25.7%)であった。麻疹HI抗体8倍未満の妊婦は、16~19歳で53.3%と他の年齢群よりも高率であったが(図2右)、全体の割合との間に有意差はなかった(χ^2 検定、 $p=0.21$)。また、25~29歳群では24.6%と他の群より低率であったが、全体の割合との間に有意差はなかった($p=0.30$)。

麻疹PA抗体価の被験者全体での分布は、128倍以下が45名(9.8%)、256~512倍が138名(30.0%)、1,024~2,048倍が172名(37.4%)、4,096倍以上が105名(22.8%)であった。年代別にみると、16~19歳群では128倍以下の者が40%で(図3右)、他の年齢群より高率であり、全体の割合より有意に高かった($p=0.03$)。

麻疹中和抗体価の被験者全体での分布は、4倍以下が50名(10.9%)、8~16倍が152名(33.0%)、32~64倍が183名(39.8%)、128倍以上が75名(16.3%)であった。16~19歳群では麻疹中和抗体が4倍以下の者の割合が46.7%で、全体の割合より有意に高かった($p=0.001$) (図4右)。16~19歳群の麻疹PA抗体価と麻疹中和抗体価分布では、陰性ないし弱陽性者の比率が高かった

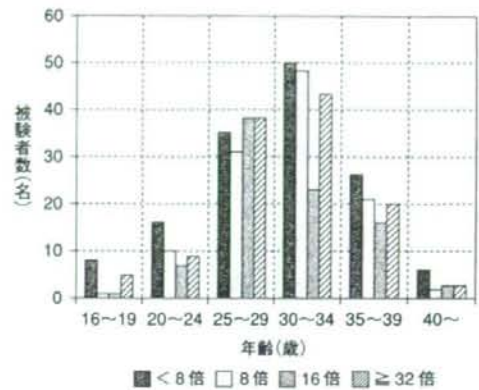
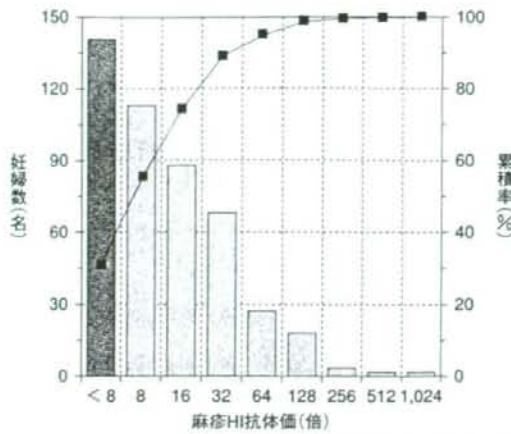


図2 妊婦における麻疹HI抗体値の分布(左)と年齢群別HI抗体値分布(右)

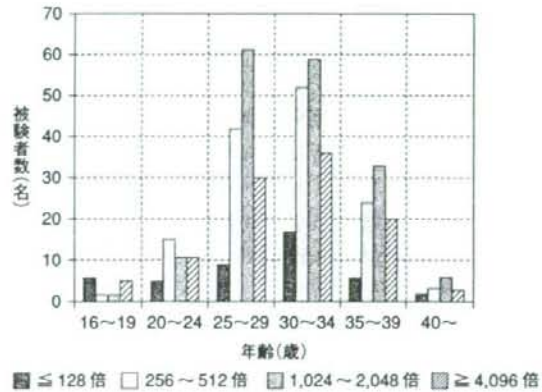
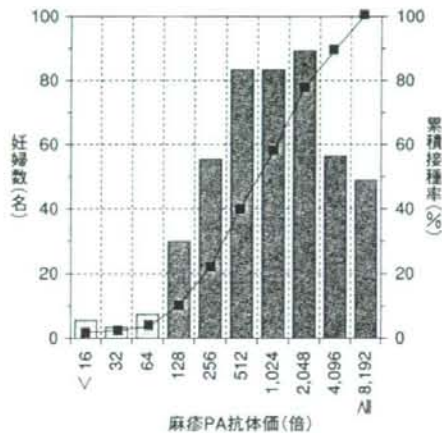


図3 妊婦における麻疹PA抗体値の分布(左)と年齢群別PA抗体値分布(右)

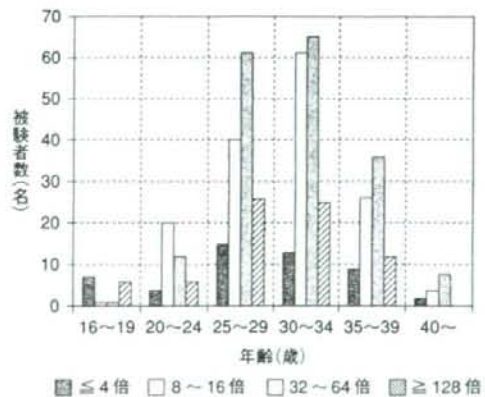
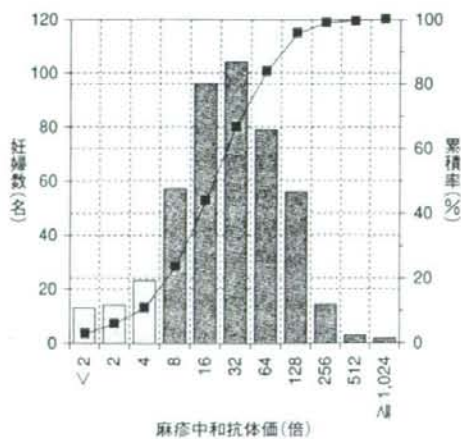


図4 妊婦における麻疹中和抗体値の分布(左)と年齢群別中和抗体値分布(右)

が、40歳以上群と同じく、被験者数が少ないため、被験者数が多い20-24歳、25-29歳、30-34歳、35-39歳の4群とは同等に評価できなかった。いずれの抗体検査法によっても、20歳から39歳までの4群の間では麻疹抗体価分布に有意差がみられなかった。

考 察

われわれが行った妊婦の麻疹抗体検査では、診療現場で通常測定されている麻疹HI抗体価が8倍以下の妊婦は全体の55.2% (254名/460名)と高率であった。感度が高いといわれる麻疹PA抗体検査でもPA抗体価128倍以下の妊婦が9.8% (45/460)みられ、麻疹の発病阻止に最も関係が深いとされる麻疹中和抗体が陰性ないし抗体価4倍以下の妊婦は全体の10.9% (50/460)を占めた。最近の麻疹ウイルス流行株の中には、中和抗体が4倍の血清であっても*in vitro*で増殖を抑えきれない株があると報告されているため¹⁰⁾、中和抗体が陰性ないし弱陽性の妊婦は妊娠中に麻疹に罹患し、感染時期によっては流産を来すおそれがあると推測される³⁾。また、無事に出産しても、出生児が先天性麻疹を発症したり、新生児に十分な移行抗体を付与できないため、生まれた児が新生児期や乳児期に麻疹に罹患する可能性もある。

麻疹ワクチンが定期接種に導入されたのは1978年であり、導入以前に生まれた人々の中には、幼児期に麻疹ワクチンを接種していない者もあろう。また、定期接種導入後に生まれた人でも、幼児期に麻疹ワクチンを1回接種しただけでは、妊娠可能年齢まで発症阻止に十分なレベルの麻疹抗体を維持することは期待できない。また、麻疹の流行が全国的にみられなくなっているため、自然麻疹の不顕性感染による追加免疫を受ける機会も減少し、麻疹抗体陰性ないし弱陽性の成人が増加すると予測される¹³⁾。このため、妊娠可能年齢にある女性は、風疹抗体検査だけでなく、麻疹抗体検査も受ける必要があると考えられる。さらに、既に指

摘されているように¹⁴⁾、抗体価が低いことが判明した妊娠可能年齢の女性には、麻疹抗体価を高めるために、麻疹ワクチンの追加接種を行うべきである。

当研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業による研究補助金を受けた。

文 献

- 1) 高山直秀：麻疹の臨床：概観。臨床とウイルス 2006；34：15-20.
- 2) 高山直秀，菅沼明彦：成人麻疹入院患者の臨床的検討：小児麻疹入院患者と比較して。感染症学雑誌 2003；77：815-821.
- 3) 富尾 淳，大西健児：麻疹。臨床と微生物 2003；30：137-140.
- 4) 川村眞智子，賀来秀文，高山直秀ほか：当院における生後6カ月以下の乳児麻疹患者の臨床的検討。小児科臨床 2004；57：393-398.
- 5) 岡田昌彦，本間信夫，野呂瑞佳ほか：院内感染により発症した周産期麻疹の3症例。小児科臨床 2004；57：439-443.
- 6) 鈴木研史，山崎俊夫，美濃和茂ほか：先天性麻疹の1例。小児科臨床 2004；57：434-438.
- 7) 松浦 聡，若本裕之，中野直子ほか：愛媛県東伊予地区での麻疹の小流行期にみられた先天性麻疹の2例。小児科臨床 2004；57：1937-1944.
- 8) 栄 賢司，森下高行，三宅恭司ほか：ゼラチン粒子凝集(PA)法による麻疹抗体価の測定。臨床とウイルス 1992；20：35-40.
- 9) 小船富美夫，片山未来，佐藤直子ほか：麻疹ウイルス(MV)中和試験の改良と標準化。臨床とウイルス 2000；28：31-34.
- 10) 佐藤 威：麻疹ウイルス。日本臨床 1999；753：316-319.
- 11) 木村三生夫，平山宗宏，堺 春美：予防接種の手びき第11版。近代出版，東京，2006：171-185.
- 12) 中山哲夫：麻疹ウイルスの変異とワクチンの効果。小児感染免疫 2003；15：79-82.
- 13) 新里 敬：成人麻疹。臨床とウイルス 2006；34：21-25.
- 14) 高山直秀，庄田亜紀子，岡崎隆行ほか：妊娠可能年齢の女性に対する麻疹ワクチン接種の効果。Prog Med 2006；26：1719-1721.

予防接種の留意点

庵原 俊昭¹⁾

1) いはら としあき/国立病院機構三重病院 院長

- ◇ ワクチンを安全かつ有効に接種するためには、ワクチンを受ける児の免疫状態やワクチン成分に対する反応性、接種するワクチンの接種後の体内動態や免疫誘導方法を知った上で接種すべきである。
- ◇ ワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがあり、投与ルートも皮下接種と経口接種とがある。
- ◇ 生ワクチンと不活化ワクチンでは、副反応を誘発するメカニズムが異なっている。
- ◇ 免疫不全者に生ワクチンを接種すると、接種したワクチン株増殖による臨床反応増強のリスクがあり、不活化ワクチン接種を接種すると、効果的な免疫が誘導されないリスクがある。

KeyWords

生ワクチン
不活化ワクチン
接種不相当者
接種要注意者
免疫不全

【連絡先】

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357
国立病院機構三重病院

予防接種は、健康な人にワクチンを接種して効果的な特異的免疫を誘導し、当該病原体の感染・発症から免れることを目的としている。ワクチンを接種する際には、副作用が少なく安全に接種されることが有効な免疫が誘導されることが期待されている。この目的を達成するために、本邦では予防接種ガイドラインが策定され広く用いられている¹⁾。

免疫の誘導

特異的免疫が誘導されていない状態では、T細胞、B細胞ともナイーブな状態(ナイーブ細胞; T₀細胞、B₀細胞)にある。抗原提示細胞から抗原提示を受けると、ナイーブ細胞は免疫記憶細胞(CD4⁺T細胞、B細胞)に分化し、さらに抗原刺激を受けると免疫記憶細胞は免疫実行細胞を誘導する(プラズマ細胞、CD8⁺T細胞)。誘導された免疫記憶細胞は消失しないが、免疫実行細胞は抗原刺激を受けないと細胞数が減少し、特異的免疫力は低下する。免疫記憶細胞が誘導されていると、特異抗体が感染防御レベル以下に低下しても、ワクチンの追加接種や自然感染により免疫力が増強される。

接種不相当者

接種不相当者の定義は国により異なっている。本邦の接種不相当者²⁾を下記に挙げ、世界保健機関(WHO)が提唱する誤った禁忌例³⁾を表1に示した。

1. 明らかに発熱を呈している者

本邦では明らかな発熱を37.5℃以上と定義し、WHOでは接種禁忌の急性感染症の症状として、

表1 誤った予防接種の禁忌例(WHO)(文献2より引用)

<ul style="list-style-type: none"> ・発熱を伴わない上気道炎症状や軽い下痢症 ・喘息やアトピー症状 ・痲瘰の家歴 ・てんかん児 ・抗生物質の投与や外用ステロイドの投与 ・湿疹や局所の皮膚感染症 ・慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患 ・ダウン症などの染色体異常症 ・未熟児や子宮内発育遅延(IUGR)児 ・低栄養状態の児 ・母乳を飲んでいる児 ・母親が妊娠しているとき ・百日咳、麻疹、風疹、ムンプスの既往歴 ・病気の潜伏期間

38.5℃以上の発熱を挙げている。咳や鼻水などの上気道炎症状があっても、発熱がなければ接種は可能である。

2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかかな者

接種不適当者はあくまでも重篤な急性疾患患者であり、その急性疾患とは急性腎不全、急性心不全、発熱を伴う川崎病などである。

3. 当該疾患にかかわる予防接種の成分によって、アナフィラキシーを呈したことが明らかかな者

この項目は世界共通の接種不適当者事項である。卵だけではなく、ワクチンに含まれる抗生物質やその他の成分に対しても接種後にアナフィラキシーを起こすリスクがある。

卵を食べてアナフィラキシーを起こす人に対しては、鶏卵で作成されるインフルエンザワクチンや黄熱ワクチンの接種を行うべきではないが、卵の不完全除去者にはインフルエンザワクチンの接種は可能である。ニワトリ胎児細胞で作成される麻疹ワクチンやムンプスワクチンに含まれるオボアルブミン量は1ng/mL以下と極めて少ないので、卵を食べてアナフィラキシーを起こす人に対しても接種可能である³⁾。

4. 急性灰白髄炎(ポリオ)、麻疹および風疹にかかわる予防接種の対象者にあっては、妊娠していることが明らかかな者

妊婦に対する生ワクチン接種は、いずれの国においても胎児への影響を考慮して接種不適当である。一方、不活化ワクチン接種は国により対応が

異なっている。本邦では、妊婦への不活化ワクチン接種は安全性が確立されていないとし、接種を勧めていない。

欧米では、流産するリスクが高い妊娠第一三半期を避ければ、妊娠第二三半期以降の不活化ワクチン接種は禁忌としていない。WHOは、途上国における新生児破傷風予防のために妊婦への破傷風トキソイド接種を勧めている。また、妊娠第三三半期の妊婦がインフルエンザに罹患すると、肺炎合併などにより重症化するリスクが高いため、欧米では妊婦にインフルエンザワクチン接種を勧めている⁴⁾。

生ワクチン接種後の避妊期間は2か月間である。誤って妊婦に風疹ワクチンや水痘ワクチンを接種すると、理論上先天奇形を持った児が出生するリスクはあるものの、ウイルス学的に証明された例はなく、欧米では誤ってこれらのワクチンを接種しても人工流産をする必要はないとしている⁵⁾。

5. その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

接種医が個別の症例ごとに判断するもので、多くは種々の原因により免疫不全状態にある者である。障害されている免疫システムにより、副反応が増強する生ワクチンの種類は異なっている。

麻疹ワクチンや水痘ワクチンなど注射で接種する生ワクチンは、T細胞系免疫不全者への接種は不適当である。経口ポリオワクチン(OPV)をB細胞系免疫不全者に接種すると、投与されたワクチン株は腸管で長期間増殖し、増殖を繰り返す間にワクチン株が強毒化し、ポリオ麻痺を発症させるリスクがある。T細胞系免疫不全者、マクロファージを活性化させるIL-12・IFN γ 系免疫不全者、先天性肉芽腫症などの細胞内殺菌系免疫不全者にBCGを接種すると、全身播種や骨髄炎などの臨床反応が認められる。

免疫不全者に不活化ワクチンを接種する際の問題点は、免疫不全の程度により有効な免疫が誘導されない危険性である。

なお、OPVは服用したワクチン株が家族内感染を起こすため、家族内に免疫不全者がいる場合は接種を避けるべきである。

表2 予防接種要注者(文献1より改変して引用)

- ・心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患および発育障害などの基礎疾患を有することが明らかなる者
- ・前回の予防接種で2日以内に発熱の見られた者、または全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- ・過去に痙攣の既往のある者
- ・過去に免疫不全の診断がなされている者
- ・接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈する恐れのある者
- ・BCGについては、過去に結核患者との長期的接触がある者、その他の結核感染の疑いのある者

接種要注者(表2)¹⁾

接種要注者に接種する場合は、接種を受ける児の免疫状態、基礎疾患の状態、接種するワクチンの種類、ワクチンによる副反応の種類や頻度、周囲の流行状況などを考慮して接種時期を検討する¹⁾。比較的頻度の多い接種要注者を紹介する。

1. 痙攣既往のある者

単純性熱性痙攣の場合は、最終発作から2~3か月間観察期間を置けば接種可能である。複雑性熱性痙攣の場合は脳波や頭部CT検査などを行い、安定な状態であることを確認してから接種する。なお、発熱のリスクが高いワクチンを接種する際には、発熱時にジアゼパム座剤(0.4~0.5mg/kg)を予防的に投与するよう指導する。

抗痙攣薬でよくコントロールされているてんかん児の場合は、すべてのワクチンの接種が可能である。また痙攣コントロールが困難でも、その発作状況がよく確認され、病状と体調が安定していれば接種は可能である。

2. 重症身体障害児(者)

重症身体障害児(者)は発育障害や痙攣を合併する割合が高く、以前は予防接種を受けていない者が多かったが、現在では感染症罹患時のリスクを考え積極的に接種する方向に向かっている。全身状態が落ち着いており、痙攣発作の状況が安定していれば接種は可能である。

3. ステロイド投与を受けている者

プレドニゾロン換算2mg/kg/日のステロイド投与を1週間以上受けている児では細胞性免疫の低下があり、免疫抑制状態が回復するまで生ワクチン接種を延期する²⁾。なお、喘息治療のために用いる

吸入ステロイドや外用ステロイドの使用では細胞性免疫は低下しないので、生ワクチンを含めたすべてのワクチン接種は可能である。

4. 免疫抑制状態にある者(悪性腫瘍、白血病、臓器移植など)

抗がん剤やステロイドの投与を受けている間は免疫抑制状態にある。基礎疾患の寛解後細胞性免疫が回復すると、麻疹や水痘などの生ワクチン接種は可能である。細胞性免疫回復の指標として、末梢血リンパ球数 $>500/\text{mm}^3$ 、 $\text{CD4}/\text{CD8} > 1$ 、PHAなどの非特異抗原刺激によるリンパ球幼弱化反応正常などがある³⁾。

骨髄移植を受けた者では、移植後2年以上経過し、血液学的に寛解状態にあり、細胞性免疫反応が回復していれば、欧米では生ワクチン接種を行っている。

腎臓や肝臓を移植するときは、移植前に生ワクチン接種が勧められている。臓器移植後の生ワクチン接種時期については一定の見解がない。臓器移植後でも不活化ワクチン接種は可能であるが、誘導される免疫が不十分なことがあり、抗体反応を見ながら繰り返し接種する。

5. 心臓血管系疾患を有する者

原則的には積極的なワクチン接種が勧められている。しかし、重篤な心不全状態にある者や低酸素発作を起こす危険性がある者は、接種前後の十分な観察が大切である。

6. 接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈する恐れのある者

接種医や接種を受ける児の保護者が接種後のアナフィラキシー反応を懸念している場合、事前に接種ワクチンによる皮膚テストを行うことがある。10倍希釈したワクチン液0.02mLによる皮内反応が予防接種ガイドラインに示されている¹⁾。

その他

1. 移行抗体

麻疹移行抗体の半減期は約45日(1.5か月)であり、95%以上の子どもが麻疹移行抗体を消失する時期は生後12か月である⁴⁾。風疹移行抗体の消失時期も麻疹移行抗体と同じ時期である。従って、1回の接

種で多くの子どもに効率よく麻疹と風疹の免疫が誘導できる時期は、両ワクチンとも誕生過ぎである。

一方、DTPなどの不活化ワクチン、BCG、OPVは、特異免疫を誘導するに当たって移行抗体の影響を受けないので、生後早期からワクチン接種が開始される。

2. γ グロブリン投与後

γ グロブリン中にはウイルスを中和する抗体が含まれており、免疫誘導に体内での増殖が必要な生ワクチン(麻疹、風疹、ムンプス、水痘)を接種するときは、接種時期に注意する。 γ グロブリン投与後の麻疹抗体の半減期は、 γ グロブリンの消費が更新しているときは短く、消費の亢進がなくなれば約30日である。川崎病患児での生ワクチン接種までの猶予期間は、 γ グロブリン1,000mg/kg投与後では6か月間、2,000mg/kg投与後では7か月間である。なお、移行抗体残存時と同様に、DTPなどの不活化ワクチン、BCG、OPVは γ グロブリン投与後に接種しても効果的な免疫誘導が期待できる。

3. 全身感染症の罹患後

麻疹罹患後には細胞性免疫は低下し、水痘や風疹でも免疫の低下が推察されている。罹患時の症状の程度にもよるが、標準的には麻疹では治癒後4週間程度、水痘、風疹、ムンプスでは治癒後2～4週間程度、突発性発疹、手足口病、伝染性紅斑な

どでは治癒後1～2週間程度の間隔を空けて接種する。

まとめ

感染症の流行規模が小さくなってきた現在、ワクチンは安全に接種されることが要望されるようになった。ワクチンを安全かつ有効に接種するためには、ワクチンを受ける人の免疫状態や接種するワクチンの性状を知った上で接種すべきである。

文 献

- 1) 予防接種ガイドライン(編集:予防接種ガイドライン等検討委員会), 財団法人予防接種リサーチセンター, 2005.
- 2) Contraindications for vaccines used in EPI. WHO Wkly Epidem Rec, 37: 2-4, 1988.
- 3) 庵原俊昭:ムンプス(流行性耳下腺炎)ワクチン. ワクチンの辞典(編集:日本ワクチン学会), 朝倉書店, 東京, p119-131, 2004.
- 4) 米国小児科学会:インフルエンザ. R-Book 2003;小児感染症の手引き, 日本小児医事出版社, 東京, p382-391, 2004.
- 5) 米国小児科学会:風疹. R-Book 2003;小児感染症の手引き, 日本小児医事出版社, 東京, p536-541, 2004.
- 6) 伊藤正寛:基礎疾患のある児への対応;悪性腫瘍・免疫不全・その他. 新しい予防接種(編集:神谷 齊), 日本小児医事出版社, 東京, p223-233, 1998.
- 7) 庵原俊昭, 他:母体血および臍帯血の麻疹中和抗体価3年間の比較検討. 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16年度報告書, p356-358, 2005.

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・おたふくかぜ・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℃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℃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、②37.5℃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無い。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 (ELA 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。

感染症・予防接種レター (第29号)

日本小児保健協会予防接種委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種委員会委員長 加藤達夫

予防接種委員会

委員長 加藤 達夫	副委員長 岡田 賢司	庵原 俊昭	宇加江 進	古賀 伸子
住友眞佐美	多屋 馨子	馬場 宏一	三田村敬子	

麻しん、風しんの予防接種制度の改正

今回の改正は、麻しん対策を強化し、麻しん根絶を目指すこと、および風しん流行を抑制し先天性風しん症候群発生を予防することに重点が置かれている。

主な改正点は、平成18年4月1日より麻しんワクチン、風しんワクチンの接種方法、接種スケジュールの変更(2回接種法の導入、MR混合ワクチンの採用)となっている。

1. 接種方法の変更

麻しん、風しんの定期予防接種は、1期、2期の2回接種となり、いずれも麻しん風しん混合ワクチン(MRワクチン)のみの使用となる。1期は「生後12月から生後24月に至るまでの間にある者(1歳児)」、2期は「5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者(小学校入学前年度の1年間(4/1-3/31))」となる。

現時点では、2期のMRワクチン接種対象者は、1期でMRワクチンを受けた者(すなわち新制度下での1期接種を受けた者)であることが原則となっている。今後、麻しん単味ワクチン・風しん単味ワクチン接種者に対しても、2回目MRワクチン接種の安全性・有効性が確認されれば、2期でのMRワクチン接種の導入が予定されている。なお、それまでに「麻しんワクチン、風しんワクチンのどちらも未接種」かつ「麻しん、風しんのどちらも罹っていない」者は2期の対象年齢に1回目の接種として受けることができる。

2. 制度移行に伴う経過措置

「麻しんワクチンまたは風しんワクチンのどちらかを接種した者」は、定期接種として、他方のワクチンを受けることができない、との経過措置がとられている。

「麻しんまたは風しんにかかった者」は、定期接種として、他方のワクチンを受けることができないことも記載されている。これらは、今回の改正によるものではなく、予防接種法施行令第1条の2にすでに記載されている「当該疾病にかかっている者又はかかったことのある者(インフルエンザにあっては、インフルエンザにかかったことのある者を除く)」ことによるものである、と説明されている。

これらの対象者に対して、任意接種の形式ではあるが、自治体の公費負担で受けることができるよう自治体への要請(通知)が厚生労働省結核感染症課より出されている。この任意接種により、万一の健康被害が生じた場合は、医薬品医療機器総合機構法(市町村の保険も追加される場合もある)に基づき、被害救済がなされることになる。接種医は、故意または重大な過失がない限りその責任を問われるものではないとなっている。

3. 今年度内にどのように動議するか

これまでに「1歳のお誕生日をすぎたらなるべく早く麻しんワクチン接種を(生後12-15か月までに)、そして麻しんワクチンが終わったら風しんワクチン」とのキャンペーンが各方面で多くの関係者の努力で実施されている。その効果は、最近の麻しん患者報告数に著しい減少として現れている。麻しん・風しん対策の基本は、幼児期早期でのワクチン接種率を高めることであり、これによりこの年齢層の患者数を抑えることが重要であることには変わりない。したがって平成18年4月1日からの制度改正までは、これまで通り、対象者には、速やかに接種を勧めることが必要と考えられる。とくに、未接種者や、平成18年4月1日以降2歳以上になってしまう子どもたちには、平成18年3月31日までに麻しん、風しんの単味ワクチンをそれぞれ

れ接種することを強く勧奨することが必要である。

今年度内に単味ワクチン接種を受けると、2期のMRワクチンが定期接種として受けられなくなるため、4月まで接種を控えてはどうか、という考えもある。しかし、現時点で麻疹、風しんワクチン接種を控えることは、両疾患に対する感受性者が増加することであり、根絶をめざして制度改正が行われる目的にそぐわず、疾患予防の観点からも勧められない。ただし、3月になり4週間間隔の生ワクチンをそれぞれ2回接種する時間がなくなった時には、流行状況などをみながら4月のMR出現を待つのはやむを得ないことと考えられる。

現時点で心配になるのが、(1)：2期のMRワクチン接種を受けられるのは、1期でMRワクチンを受けた者（すなわち新制度下での1期接種を受けた者）が原則であること、(2)：麻疹ワクチンまたは風しんワクチンのどちらかを接種した者は、定期接種として他方のワクチンを受けることができない、との経過措置と

考えられる。これについては厚生労働省による研究班が立ちあがり、なるべく早く麻疹、風しん単味ワクチン接種者およびMRワクチン接種者への2回目のMRワクチン接種が問題ないことを確認しようとする計画が動いている。今後の観察で、この方式による効果と安全性が確認できれば、経過措置は速やかに外されることが厚生労働省結核感染症課より言明されている。平成18年3月末までにそれぞれのワクチン接種を受けた人が2期接種の対象年齢になった時にMRワクチン接種ができない可能性は極めて低く、将来の2期接種を考慮して現時点での単味ワクチン接種を控えることは得策ではないと思われる。

日本保健協会予防接種委員会では、麻疹および先天性風しん症候群の制圧（elimination）に向けて、多くの会員の皆様のご意見を取り入れ、今後も提言を続けて行きます。会員の皆様のご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

（文責：岡田賢司）

福岡県における麻疹予防接種率向上 のための行動計画とその検証

国立病院機構福岡病院小児科

岡田 賢司

はじめに

平成16年度厚生労働科学研究費事業「予防接種の実施率向上のための母子保健の現場における活動に関する研究」班で予防接種普及活動マニュアルが作成されている¹⁾。本稿では、この中の行動計画にそって、福岡県の麻疹対策を検証する。

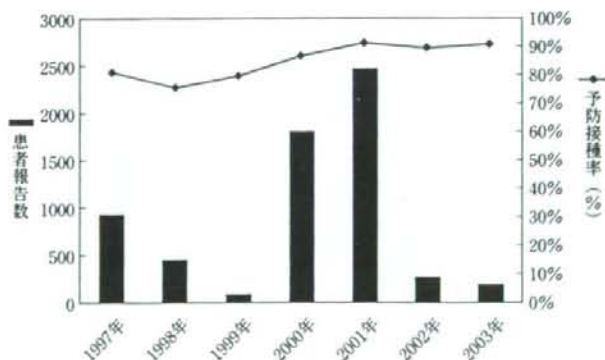
1. 福岡県の麻疹患者報告数と予防接種率の推移

県内の麻疹は、1981年の発生动向調査開始後4～5年ごとの小流行を繰り返してきた。1997年以降の定点あたりの麻疹患者数と県内の麻疹ワクチン接種率の推移を図1に示す。2001年の流行で感

受性者が減少したことおよび接種率が90%前後まで上昇してきたため、2002年以降流行は認められていない。流行を抑えるための最も有効な手段は、麻疹ワクチン接種であり接種率を95%以上に高め、維持していくことと考えられる。

2. 予防接種率向上のための行動計画とその検証

2004年7月マニラでのWHO西太平洋地域会議において、麻疹Elimination（排除）の目標年が2012年と設定された。わが国も2回接種法導入を宣言し、2006年4月から実施予定で、1期接種の対象は1歳～2歳までとなっている。



福岡県結核・感染症発生动向調査事業資料集

図1 福岡県における麻疹の定点あたり患者報告数と予防接種率の推移