

Yusuke Shibata⁹⁾, Shizuko Saika¹⁰⁾, Sadato Ichinohe¹¹⁾ and Tatsuo Kato¹²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

²⁾ Miwa Pediatric Clinic

³⁾ Hosobe Pediatric Clinic

⁴⁾ Ukima Pediatric Clinic

⁵⁾ Eijudo Clinic

⁶⁾ Matoba Clinic

⁷⁾ Mori Pediatric Clinic

⁸⁾ Takahashi Pediatric Clinic

⁹⁾ Shibata Pediatric Clinic

¹⁰⁾ Chiba Prefectural Institute of Public Health

¹¹⁾ Ichihara Health and Welfare Center

¹²⁾ National Center for Health and Development

調査報告

就学前、麻疹・風疹混合（MR）ワクチン2期接種の
全国累積接種率：2008年の調査結果

高山直秀*¹ 崎山 弘**² 加藤達夫*³ 梅本 哲**⁴

はじめに

麻疹は、中耳炎、肺炎、脳炎などを合併する急性熱性ウイルス性疾患であり、伝播力が強い。麻疹ワクチン導入以前には典型的な子どもの病気でされていた。1978年に麻疹ワクチンが定期接種に導入されてからも、ワクチン接種率が低迷していたため、麻疹の流行を阻止することができず、日本各地で局地的な流行の発生が続いていた¹⁾。

この事態を改善すべく、全国的に麻疹ワクチン早期接種運動が展開され、麻疹ワクチン累積接種率が向上するにつれて、麻疹患者数は次第に減少し、2003年には全国約3,000か所の小児科定点医療機関からの報告数が8,286例に²⁾、2005年には545例となった³⁾、2007年には再び麻疹の流行が発生したが、流行の中心は20歳前後の若者であり、以前のように1歳児から多くの患者が発生することはなかった⁴⁾。

現在の日本は、WHOが提唱する麻疹根絶の3段階中⁵⁾、最初の制圧期から第2段階の集団発生子防期へ移行した段階と考えられる。さらに第3段階の麻疹排除期に移行するためには、麻疹流行の源となる麻疹感受性者の集積を阻止

する必要がある。すでに米国では1989年から麻疹ワクチンを含む麻疹・おたふくかぜ・風疹3種混合（MMR）ワクチンを1歳代と就学前の2回接種することにより、1999年以降の麻疹患者数は100例以下になった⁶⁾。日本でも2006年度から麻疹・風疹2種混合（MR）ワクチンを1歳代（1期）と就学前（2期）の2回接種する方式が導入された。しかし、麻疹の流行を阻止するためには1期接種も2期接種も、その接種率が十分に高いことが必要である。1期の全国麻疹ワクチン累積接種率は、すでに生後36か月までに95%に達しているが⁶⁾、2007年の調査では、2期接種の全国累積接種率は80.3%にすぎなかった⁷⁾。2期接種の動向を知るため2008年も同様の調査を実施した。

I. 対象と方法

就学前の全国MRワクチン累積接種率調査は、すでに述べた方法により⁶⁾、2007年4月1日までに満6歳に達した小児5,000人を全国から無作為に抽出し、抽出された6歳児が居住する市区町村1,208か所に調査協力依頼書、調査票、調査手順書を6月に郵送して実施した。当該市区町村の予防接種担当者に、標本として選出された小児がMRワクチン接種を受けた年月日の調査を依頼した。回収した調査票を基にMRワクチン被接種者数を各月の上、中、下旬ごとに集計して、旬日別累積接種率を算定した。

*たかやま・なおひで：東京都立駒込病院小児科部長。昭和43年千葉大学医学部卒業。主研究領域／小児感染症。

さきやま・ひろし：崎山小児科医院院長。*かとう・たつお：国立成育医療センター総長。うめもと・さとし：医療産業研究所所長。

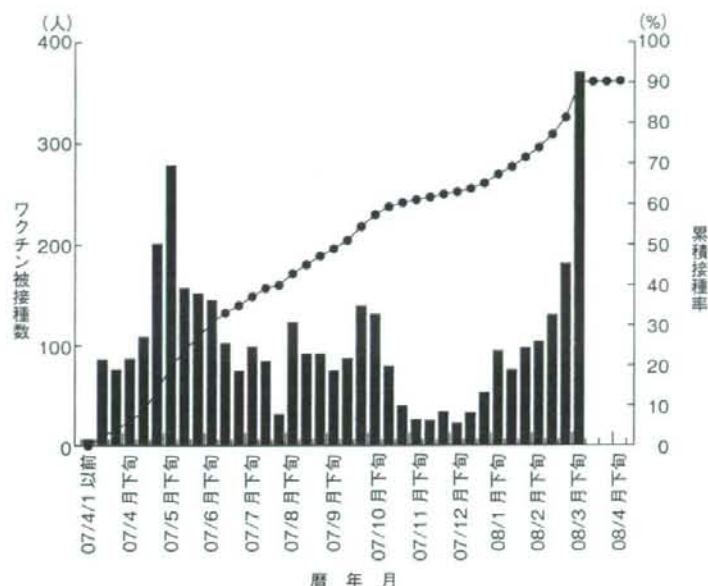


図1 就学前1年以内の小児における旬日別麻疹・風疹(MR)ワクチン2期被接種者数および累積接種率：2008年の調査結果

II. 結果

1. 回収率

2008年6月に、全国から無作為抽出した5,000人の6歳児が居住する1,208か所の市区町村に調査依頼状を発送した。そのうち、2008年8月15日現在で、1,061か所の自治体から回答が寄せられたので、市区町村数から算出した回収率は87.8%となった。無作為抽出した6歳児は5,000名(標本数)であったが、うち4,368名分の記録が返送されたので、標本数から算出した回収率は87.4%となった。回収された記録のうち、MRワクチンによる2期接種を受けたとの回答が3,848件、MRワクチンを接種せずとの回答が384件、ワクチンに関する記載がないもの(無記入)が23件、接種済みだが接種日が不明と記されたもの(不明)が113件あった。単抗原の麻疹ワクチンによる2期接種を受けたとの回答は9件あった。

無記入と不明の136件を除外し、MRワクチンによる2期接種済みとの回答3,848件、MRワクチン未接種との回答384件(単抗原麻疹ワクチンを接種した9件を含む)、合計4,232件(全標本数の84.6%)の記録を集計の対象とした。なお、個人情報保護などの理由で調査に協力できないと書かれた回答はなかった。

2. 旬日・月別MRワクチン被接種者数

2007年4月1日以前にMRワクチンの接種を受けたとの回答が6件あったが、4月上旬には87件に急増し、5月下旬に280件に達した後は、6月に140~150件台と減少しはじめ、8月中旬には32件にまで減った。8月下旬からは再び増加し、11月中旬までは70~140件の間を上下していたが、11月下旬から2008年1月上旬までは26~48件と低い水準で経過した。その後、1月中旬に54件となり、1月下旬から2月下旬は77~106件まで回復し、3月上旬には132件、中旬には183件となり、さらに

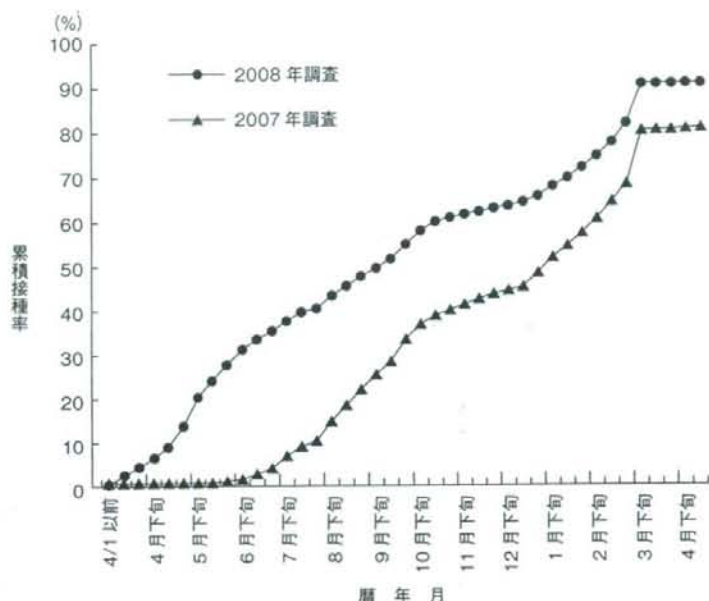


図2 2007年と2008年調査時のMRワクチン累積接種率曲線の比較
 2006年度累積接種率は、2007年4月1日までに6歳に達した小児を対象として2007年6月に調査し、2007年度累積接種率は、2008年4月1日までに6歳に達した小児を対象として2008年6月に調査を実施した。

下旬には372件と急増した(図1)。なお、2008年4月の被接種者数は4名であった。

3. MRワクチン全国累積接種率

MRワクチンの累積接種率曲線は2007年4月上旬から立ち上がり、11月上旬までは緩やかに上昇を続けたものの、11月中旬から2008年1月中旬にかけては上昇が鈍くなった。1月下旬から再び10月以前と同様の程度で上昇し、3月下旬に急上昇したが、2008年4月にはほとんど上昇がみられなくなった(図1)。2007年6月下旬での累積接種率は30.9% [95%信頼区間 [confidence interval (CI): 29.5~32.3%], 8月下旬では43.1% (95%CI: 41.6~44.6%), 10月下旬では57.8% (95%CI: 56.3~59.3%), 12月下旬では63.4% (95%CI: 61.9~64.8%), 2008年3月中旬では81.8% (CI: 80.6~83.0%), 3月末日までではMRワクチン

被接種者数は3,848名で、累積接種率は90.6% (95%CI: 89.7~91.5%)であった。

4. 2007年調査と2008年調査の結果比較

2007年の調査では、調査対象となった2006年度でのMRワクチン接種開始時期が6月であったため、累積接種率曲線は6月上旬から立ち上がりはじめていたが、2008年の調査では、調査対象が改正法実施2年目のMRワクチン接種対象者であったため、累積接種率曲線は4月上旬から立ち上がり、6月上旬から12月中旬までは前年の調査時よりも約20~30%高く経過していた。11月以降は累積接種率の伸びが鈍ったものの、最終的には90.6%となり、2007年の調査よりも約10%高い累積接種率に達していた(図2)。

III. 考 察

2007年の調査では、調査対象となった2006年度が改正予防接種法の実施初年度であり、MRワクチンによる2期接種の開始が6月2日からであったこと⁸⁾、短期間に制度改正が繰り返されたため、予防接種現場での混乱、準備不足があったことなどから、2006年度にMRワクチン2期接種の対象となった就学前1年以内の小児におけるMRワクチン累積接種率は最終的に80.3%にすぎなかった⁷⁾。

2008年の調査では、調査対象が改正実施2年目であったため、累積接種率曲線は4月上旬から立ち上がり、最終的に累積接種率は90.6%に達した。しかし、2007年の調査でみられたように⁷⁾、2008年の調査でも11月から翌年1月までのインフルエンザワクチン接種時期にはMRワクチン被接種者数の減少がみられ、累積接種率曲線の伸びが鈍化した。最終的には、いわゆる「駆け込み」被接種者数の増加により、累積接種率は90%台に達したが、「駆け込み」接種によらず、最終的に95%の累積接種率を達成するためには、インフルエンザワクチン接種時期以前にMRワクチン接種を済ませるように、保護者への接種勧告を続ける必要があると考えられる。

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の補助を受けた。

文 献

- 1) 中島夏樹, 加藤達夫: なぜ今, さらなる麻疹対策が必要か. 小児科 2007; 48: 257-262.
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター: 麻疹 2001~2003年. IASR (病原微生物検出情報) 2004; 25: 60-61.
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター: 麻疹・風疹 2006年3月現在. IASR (病原微生物検出情報) 2006; 27: 85-86.
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター: 麻疹 2006~2007年. IASR (病原微生物検出情報) 2007; 28: 239-240.
- 5) CDC: Measles-United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 557-560.
- 6) 高山直秀, 崎山 弘, 宮村達男他: 麻疹ワクチン及びポリオ生ワクチン累積接種率全国調査結果. 感染症誌 2005; 79: 7-12.
- 7) 高山直秀, 崎山 弘, 加藤達夫他: 就学前麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の全国累積接種率調査結果. 小児臨 2008; 61: 773-776.
- 8) 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; 12, 173.

受付日 平成20年11月4日

連絡先 〒113-8677 東京都文京区本駒込2-18-22
東京都立駒込病院小児科
高山直秀

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

国立病院機構三重病院 院長 庵原俊昭

要旨

麻疹・風疹・ムンプス・水痘は、ワクチン接種により集団免疫率を高めると、流行の排除が可能な感染症である。個人の免疫状態を評価するには、酵素免疫法（EIA）が優れており、麻疹では中和法（NT）、風疹では赤血球凝集抑制法（HI）、水痘では免疫付着赤血球凝集法（IAHA）がEIAと同じ感度をもっている。麻疹・風疹・ムンプス・水痘抗体価には、抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルがあり、発症予防レベル未満の人にはワクチン接種が勧められる。EIA法の発症予防レベルは、いずれの感染症でも4.0EIA価と推定されている。

成人の麻疹・風疹・ムンプス・水痘発症時には確定診断が大切である。ワクチン後の自然罹患や再感染が疑われるときは、IgM抗体、IgG抗体の測定およびウイルス分離を行なうべきである。再感染時の免疫状態に応じて、再感染時でも急性期のIgM抗体は検出され、IgG抗体も必ずしも高値を示さないときがある。なお、再感染者の臨床症状は軽症なことが多く、臨床経過に応じて登校停止期間を判定すべきである。

はじめに

麻疹・風疹・ムンプス（流行性耳下腺炎）・水痘は小児の4大ウイルス感染症と呼ばれ、いずれも有効な生ワクチンが市販されている。定

期接種となっている麻疹や風疹では、小児の流行規模は小さくなっているが、任意接種であるムンプスや水痘では接種率が30%程度であり、小児での流行が持続している。人から人に感染するワクチン予防可能疾患では、小児の接種率が中途半端に上昇すると、流行間隔は延長し、流行時の発症者にしめる思春期の人や成人の割合が増加する¹⁾。2007年の高校生や大学生の麻疹流行は、このような状況下で起こった流行である。本稿では、抗体測定を中心に麻疹・風疹・ムンプス・水痘（MRMV）感染対策について解説する。

MRMV 感染予防対策

MRMVのように人から人に感染する感染症では、集団の免疫率を高めて流行をコントロールする集団レベルの感染対策と、個人個人の免疫力を評価し、その免疫力に応じて対策を図る個人レベルの感染対策とがある。

A. 集団レベルの感染対策

MRMVとも自然宿主は人のみであり、高い接種率で2回ワクチンを接種すると、流行の排除が可能な疾患である。MRMVワクチンで期待される高い接種率とは、流行を阻止するための集団免疫率を越える接種率である。MRMVの集団免疫率を表1に示した^{1, 2)}。麻疹の集団免疫率を越える接種率で麻疹・風疹混合（MR）ワクチンを接種すると、麻疹だけではなく風疹

(表1) 麻疹・風疹・ムンプス・水痘の疫学と感染対策

	麻 疹	風 疹	ムンプス	水 痘
集団免疫率 (%)	90~95	80~85	85~90	90
流行間隔 (年) *	2	6~9	3~4	毎年
潜伏期間 (日) 通常	8~12	16~18	16~18	14~16
最大	~18	~23	~25	~21
感染期間 (日)	-5~4	-5~7	-2~5	-2~5
感染対策				
曝露前	ワクチン	ワクチン	ワクチン	ワクチン
曝露後: ワクチン	有効†	有効‡	無効¶	有効†
γグロブリン	0.25ml/kg	0.55ml/kg	無効	IGIV

IGIV: 静注用 γグロブリン

* ワクチンが広く使用される前

† 曝露後72時間以内に接種

‡ 理論上有効

¶ 発症予防効果は劣るが、流行を早期に終息させる効果はある

の流行排除も可能である。

中途半端な接種率とはMRMVの集団免疫率を少し下回る接種率である。人から人に感染する感染症では、感受性者が蓄積すると流行が再燃する。ワクチンが広く行なわれていないときの流行間隔を表1に示した。ワクチンにより免疫を獲得する人の割合が増加すると流行間隔が延長し、結果としてワクチンを受けていない人、ワクチンを受けたがワクチンによる免疫を獲得していない人(一次性ワクチン不全, PVF)、ワクチンにより獲得した免疫が発症予防閾値以下に低下した人(二次性ワクチン不全, SVF)が思春期や成人に蓄積し、一度感染が高校や大学に持ち込まれると流行が拡大する。麻疹ワクチン接種率から推定される、PVFおよびSVFを含めた大学生の麻疹感受性者率は10~20%である。

麻疹ワクチンの接種率が高い米国での流行調査では、成人発症者の多くはワクチン未接種者であり、2回ワクチン接種者の発症率は極めてまれである³⁾。また、ムンプス流行時の調査でも、ムンプスウイルスを含むワクチンの2回接種者の発症率は、1回接種者の発症率よりも有意に低率である⁴⁾。

B. 個人レベルの感染対策

既往歴やワクチン歴から免疫状態を推定するとき、水痘の既往歴は信頼がおけるが、流行が

小さくなった麻疹、類似した臨床症状がある風疹やムンプスの既往歴には注意が必要である。地域や園、学校での流行時に罹患した麻疹、風疹、ムンプスは本物である可能性が高いが、流行がないときの罹患の多くは他の疾患によるものである。1歳未満の風疹は、多くは突発性発疹の誤解である。

ワクチン歴に関しても母子手帳の記録は信用できるが、記録がないワクチン歴の報告は、原則ワクチン歴不明と判断し、未接種者として取り扱う。MRMVの既往歴・ワクチン歴を覚えていたのは学生の約半数である⁵⁾。

流行時の発症歴がある者、MRMVワクチン歴が1回でもある者は、免疫があると判断する。既往歴やワクチン歴が不明な者、ワクチン後の抗体持続に不安を感じる者は、抗体測定を行なう必要がある。

抗体測定の基本は、生物学的活性を持った抗体を測定する中和(NT)法である⁶⁾。しかし、NT法は測定に用いる細胞とウイルスの組み合わせにより、抗体価が低く検出される危険性や、手間と時間がかかる欠点がある。麻疹や風疹などは、ウイルスが細胞に感染するときヘマアグルチニンが重要な役割を果たしている。このタンパクの働きを抑制する抗体を測定している赤血球凝集抑制(HI)法も、生物学的活性を持った抗体を測定する方法である。HI法は

(表2) MRMV の免疫状態を調べる時の抗体測定方法

測定方法	麻疹	風疹	ムンプス	水痘
mNT	◎	○*	○	○*
EIA	◎	◎	◎	◎
HI	△	◎	×	-†
IAHA	-	-	-	◎
CF	×	×	×	×

mNT: マイクロ中和法, EIA: 酵素抗体法, HI 赤血球凝集抑制法, IAHA: 免疫付着赤血球凝集法,

CF: 補体結合法

◎: 適切な方法, ○: 手間がかかるが適切な方法, △: 感度が劣る方法, ×: 不適切な方法

* コマーシャルラボでは測定していない

† 当該ウイルスに対する測定系がない

(表3) MRMV の発症予防と感染予防レベル

測定方法	抗体価*			
	陽性	発症予防	感染予防	
麻疹	mNT	≧ 2 倍	≧ 4 倍	≧ 32 倍
	EIA-IgG	≧ 2.0	≧ 4.0	≧ 16.0
風疹	HI	≧ 8 倍	≧ 8 倍†	≧ 64 倍
	EIA-IgG	≧ 2.0	≧ 4.0	≧ 16.0
ムンプス	EIA-IgG	≧ 2.0	≧ 4.0	≧ 16.0
水痘	IAHA	≧ 2 倍	≧ 4 倍‡	≧ 32 倍‡
	EIA-IgG	≧ 2.0	≧ 4.0	≧ 16.0

* 多くの人で推定される抗体レベル

† 風疹 HI8 倍 (15IU) では、時に非特異凝集がある

‡ 麻疹 mNT 抗体の結果から推定されるレベル

ウイルスの種類により感度が低くなる欠点がある。

MRMV に対する免疫の有無を調べるには、感度よく多量の検体を短時間に測定できる酵素免疫法 (EIA) が優れている (表2)。EIA 法は抗原と結合する抗体のタンパク量を測定しており、生物学的抗体量とは必ずしも一致しない問題点や、高い抗体価が低めに測定される欠点がある。しかし、抗体の陽性閾値は NT 法と一致するように設定されており、抗体陰性や低い陽性レベルの抗体価は NT 法とよく一致している。なお、補体結合 (CF) 抗体は感染後比較的早期に消失するため、CF 法を免疫の確認に用いるのは不適切である。

免疫の有無を調べるための MRMV の適切な抗体測定方法を表2に、MRMV ワクチン要接種者の判定基準を表3に示した。

免疫を確認する方法として、麻疹では NT 法と EIA 法が優れている。NT 法や EIA 法と比較

すると、麻疹 HI 法の感度は80%程度であり、陽性率は低下するが、HI 抗体陽性者は全例 NT 法および EIA 法で陽性である^{6,7)}。なお、保険適応は受けていないが、最近一部のコマーシャルラボで受身凝集 (PA) 法を用いて、麻疹抗体が測定されるようになった。PA 法の抗体陽性閾値は16倍であるが、麻疹 NT 抗体2倍に相当する PA 抗体価は128倍であり、発症予防閾値は256倍と推定されている¹⁸⁾。

風疹では HI 法と EIA 法が優れている。ムンプスでは HI 法の抗体陽性率は EIA 法と比較すると50%と低く、EIA 法が優れている⁸⁾。水痘では EIA 法と免疫付着赤血球凝集 (IAHA) 法が優れている。IAHA では時に非特異凝集のため判定困難な場合があり、このときは EIA 法で測定する。なお、適切な方法で測定したときの成人の抗体陽性率は、麻疹98%、風疹94%、ムンプス85%、水痘98%であり、ムンプスが一番低率である⁷⁾。

感染者と接触した場合、免疫のある人すべてにブースターがかかるのではなく、その人の免疫状態に応じて臨床反応や免疫反応が異なっている。接触時の臨床反応と抗体反応やワクチン接種後の抗体反応から、MRMVの抗体レベルには、通常の臨床症状が出現するレベル（抗体陰性）、発症するが軽症で経過し抗体価の上昇がおこるレベル（軽症発症レベル）、発症しないが抗体価の上昇がおこるレベル（発症予防抗体ブースターレベル）、発症もせず抗体価の上昇もおこらないレベル（感染予防レベル）の4段階が存在する¹⁻⁸⁾。MRMVの感染防御や発症防御には抗体だけではなく特異的細胞性免疫も関与しているため、厳密にこれらのレベルを線引きできないが、麻疹ではおよそその抗体レベルが示されている。麻疹の抗体陽性レベルは $\geq 75\text{mIU}$ （NT ≥ 2 倍、EIA $\geq 2.0\text{EIA}$ 価）、発症予防レベルは $\geq 120\text{mIU}$ （NT ≥ 4 倍、EIA $\geq 4.0\text{EIA}$ 価）、感染予防レベルは $\geq 800\text{mIU}$ （NT ≥ 32 倍、EIA $\geq 16.0\text{EIA}$ 価）であり、発症予防レベルは抗体陽性レベルの2倍となっている。なお、EIA抗体は必ずしも感染防御能を反映していないこと、麻疹EIA-IgG抗体4.0～5.3EIA 価の人が2年後に麻疹を発症したことなどから、麻疹EIA-IgG抗体8EIA 価未満にワクチンを接種するという意見もあるが⁹⁾、多くの人（98%）の発症が予防できる抗体価はNT抗体4倍であり、その値に相当するEIA-IgG抗体は4.0EIA 価である。

麻疹の抗体陽性レベル、発症予防レベルから推測されるRMVの発症予防レベルを表3に示した。陽性閾値の2倍が発症予防閾値であり、この値より低い人は曝露を受けると発症する危険性があるため、ワクチン接種が勧められる。なお、MRワクチンの追加接種の成績から推測される風疹の感染予防レベルは、HI ≥ 64 倍、EIA $\geq 16.0\text{EIA}$ 価である^{9, 10)}。

MRMV 感染時対策

MRMVの流行が高校や大学で始まったとき、パニックに陥らないよう集団レベルおよび個人

レベルの適切な対応が必要である。

A. 集団レベルの感染時対策

大学生のMRMV抗体陽性率は80%以上であり、MRMV患者発症時の適切な流行阻止対策は、発症者の登校停止と未罹患未接種者の登校停止および早期ワクチン接種の勧奨である¹¹⁾。MRMV発症者は少なくとも発症2日前から周囲に感染させており（表1）、感染拡大を防ぐには、発症リスクが高い未罹患未接種者の登校停止が大切である。未罹患未接種者の登校停止期間は、一般には通常の潜伏期間を越えるまでであるが、米国では最大の潜伏期間を越えるまでとしている¹²⁾。なお、学校内三次感染を予防するために行なう学級閉鎖や学校閉鎖の期間は、通常の潜伏期間を越えるまでが適切であり、発症者を認めてから数日間の閉鎖は無意味である。

多くの者が免疫を有していると、一人が発症したとしても周囲へ感染は拡大しないので、MRMV発症を認めたとき、未罹患未接種者にワクチン接種を勧めることは、流行の拡大防止および早期終結に有用な方法である。緊急にワクチンを接種した者は登校を許可する。

B. 個人レベルの感染時対策

1. MRMVの血清診断

成人のMRMV発症にあたっては、ウイルス学的に診断を確認することが大切である。ウイルス学的な確定診断の方法は、①IgM抗体の検出（EIA法）、②抗体の有意上昇（HI、NT、IAHAでは2管（4倍）以上の上昇、EIAでは2倍以上の上昇）、③末梢血単核球、咽頭（ムンプスでは唾液、水痘では水泡）などからのウイルス分離である⁶⁾。早期診断にはIgM抗体の検出が適している（表4）。同じ全身性ウイルス感染症でも、麻疹、風疹、水痘とムンプスでは病態が異なっている。ムンプスではほとんどの初感染者はIgM抗体が検出されるが、麻疹では初感染者でも発症早期のIgM抗体陽性率は80%程度であり、臨床的に否定できないときは数日後に再検査する必要がある^{13, 14)}。

ワクチン接種後の自然罹患や自然感染の再感

(表4) MRMV 感染急性期の抗体反応

感染症	感 染	IgM 抗体	IgG 抗体
麻疹・風疹・ 水痘	初感染	- ~ + + *	-
	ワクチン後感染または再感染		
	低い免疫状態†	+	+
	やや低い状態	-	+++
ムンプス	初感染	+ + ~ + + +	+
	ワクチン後感染または再感染		
	低い免疫状態	+	+++
	やや低い免疫状態	-	+++

* 麻疹の急性期 IgM 抗体陽性率は70%

† 再感染時の免疫状態

(表5) 麻疹・風疹・ムンプス・水痘の登校停止期間

	日 本	米 国
麻疹	解熱後3日を経過するまで*	発疹出現後4日間
風疹	紅斑性発疹が消失するまで	発疹出現後7日間
ムンプス	耳下腺腫脹が消失するまで*	耳下腺腫脹後9日間
水痘	すべての発疹が痂皮化するまで*	発疹出現後5日間または発疹が痂皮化するまで

* 症状により伝染のおそれがないと認められたときはこの限りではない

染を疑うときは、IgM 抗体測定に加え、IgG 抗体測定とウイルス分離を同時に行う方が好ましい。SVF や再感染の場合、感染時に有している免疫状態に応じて、臨床反応や抗体反応に色々なパターンが認められる。抗体価が陰性レベルに近いときは、体内で増殖するウイルス量が多くなり、臨床症状も通常経過に近く、発症時 IgM 抗体が低いながらも検出されるが、IgG 抗体は陽性であり、数日後には急上昇している¹⁵⁾。一方、抗体価が発症予防レベルに近いときは、体内で増殖するウイルス量も少なく、臨床症状も軽症であり、発症時の抗体反応は IgM 抗体陰性で IgG 抗体は上昇している。

2. 発症後および曝露後の対応 (表1)

本邦と米国の感染発症後の登校停止期間を表5に示した。本邦における停止期間は、もっぱら周囲へ伝染させるリスクが高い期間である。ワクチン後の自然感染例では軽症化するので、主治医が症状により伝染のおそれがないと認め

たときは登校が許可される。

麻疹では20分間、水痘では60分間（顔と顔を会わせては5分間）同じ部屋にいと感染する¹⁶⁾。伝染力から推測される風疹とムンプスの伝染期間は、水痘よりも長い60分間以上であり、仲の良い人から感染する。麻疹と水痘では曝露後72時間以内にワクチンを接種すれば発症が予防される。風疹でも理論上72時間以内に接種すれば発症予防すると考えられている。ムンプスでは、曝露当日に接種しても発症予防効果は57%であるが、発症したとしても軽症化が期待される¹⁷⁾。

免疫不全者や妊娠している人には生ワクチン接種は禁忌であり、γグロブリン投与が勧められている。麻疹ではγグロブリンの効果が認められており、風疹や水痘でも効果が期待されている。水痘予防に対して水痘高単位γグロブリンが米国では使用されており、市販されていない本邦では静注用γグロブリン (IVIG) が代

用されている。水痘発症予防の投与量は確立されていないが、一般に200~400mg/kgが使用されている。なおムンプスに対してはγグロブリン、IVIGともに無効である。

まとめ

高校や大学における麻疹・風疹・ムンプス・水痘の感染予防対策について解説した。麻疹と風疹は、MRワクチンの補足的接種による2回接種により流行阻止が期待されている。また、ムンプスと水痘では、思春期になっても未罹患の人には、発症時の重篤度を考えワクチン接種が勧められる。

引用文献

- 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) Nokes DJ, Anderson RM: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 101: 1-20, 1988.
- 3) Parker AA, Staggs W, Dayan GH, et al: Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med* 355: 447-455, 2006.
- 4) CDC: Mumps outbreak at a summer camp-New York 2005. *MMWR* 55: 459-462, 2006.
- 5) 寺田喜平, 新妻隆広, 大門祐介, 他. 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスに対する抗体測定法と要請率の比較. *感染症学雑誌* 74: 670-674, 2000.
- 6) 庵原俊昭. ウイルス感染症の診断. *小児科診療* 68: 1992-1999, 2005.
- 7) 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.
- 8) 庵原俊昭. ウイルス検査法とその評価. 2007SRL宝函: s4-s16, 2007.
- 9) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊, 他. 麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究—種々な免疫状態児への接種と接種率向上対策—. 麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究報告書. p19-24, 2007.
- 10) 庵原俊昭, 岡田賢司, 中野貴司, 他. 麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種小児への麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチン追加接種の有効性および安全性の研究. 麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究報告書. p25-31, 2007.
- 11) AAP: School Health, Red Book 27th eds, p145-153, Elk Grove Village, 2007.
- 12) AAP: Mumps, Red Book 27th eds, p464-468, Elk Grove Village, 2007.
- 13) 落合 仁, 庵原俊昭, 中野貴司. 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.
- 14) 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.
- 15) 庵原俊昭. ムンプスワクチン接種後のムンプス罹患時における病態と臨床像の検討. *小児科* 42: 1144-1149, 2001.
- 16) AAP: Varicella-zoster infections, Red Book 27th eds, p711-725, Elk Grove Village, 2007.
- 17) 庵原俊昭. ムンプス. *臨床とウイルス* 30: 28-32, 2002.
- 18) 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. *感染症学誌* 81: 675-680, 2007.
- 19) 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. *日本小児科学会雑誌* 109: 1102-1105, 2005.

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⁾。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³⁾。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⁹⁾、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 x46 = 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, 住田亜紀子, 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 (集団免疫率を超える接種率; $\geq 95\%$) 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年間で適切であるが, 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⁸⁾。

■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3~5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

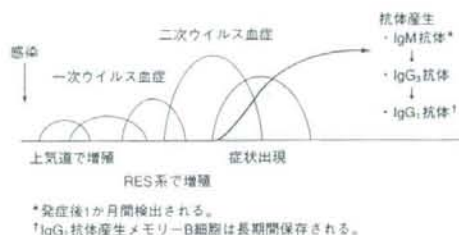


図1 麻疹感染の病態

* 国立病院機構三重病院小児科 [〒514-0125 津市大里窪田町357]
TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994 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	+	+++	++*	±~+	++
	++	++	+*	-	+++
	+++	+	-†	-	+++
	++++	-	-	-	++

*軽症化(修飾感染:感染時の免疫状態に応じて臨床像に違いがある)

†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、眼脂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⁴⁾。

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、次第に広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 日後頃には消失し、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⁵⁾。

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)²⁾。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⁶⁾。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 分画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

Ⅵ. 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 (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、咳嗽に対しては略痰

解剤や抗ヒスタミン剤を用いる。以前は症状を軽症化するために 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 投与が肺炎や角膜炎などの合併症予防に有効である²⁾。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。角膜炎合併症を認めるときは、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、角膜炎・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)⁸⁾。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圧高値 (AC ブロック) パターンを示し、肺動脈の障害を示す 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、