

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年間の適切な接種, 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
脾炎	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¹⁾。

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、感染からの治癒機転には、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活発になり、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: 麻疹. *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/>



就学前1年以内の小児における麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン追加接種の効果と安全性：2005～2007年度の調査結果

たかやまなおひで
高山直秀^{※1}みわみさおこ
三輪操子^{※2}ほそべちはる
細部千晴^{※3}とがわいこ
外川玲子^{※4}まつながていいち
松永貞一^{※5}いとりのり
伊藤隆一^{※6}もり むんこ
森 蘭子^{※7}たかはしなおこ
高橋菜穂子^{※8}しばたゆうすけ
柴田雄介^{※9}さいか しずこ
齊加志津子^{※10}いちのへきだ
一戸貞人^{※11}かとうたつお
加藤達夫^{※12}

要 旨

2006年5月より麻疹ワクチン2回接種方式が実施され、生後1歳と就学前1年で麻疹・風疹2種混合 (MR) ワクチンが接種されている。しかし、1歳代で単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンを接種した就学前1年の小児に MR ワクチンを接種した場合の効果と安全性に関しては、2005年度に小規模な検討が行われたに過ぎないため、その効果と安全性を2006、2007年度にも調査した。MR ワクチン接種前には麻疹 HI、PA、中和抗体陰性者も風疹 HI 抗体陰性者もみられたが、接種後には、麻疹 HI 抗体価が陽転しなかった2名を除いて、いずれの抗体陰性者もいなくなった。就学前の小児に MR ワクチンを接種した場合、接種部位の発赤が1歳児よりも高頻度にみられたが、発熱や発疹の発現頻度は低く、また重大な副反応はなかった。したがって、MR ワクチンはすでに単抗原の麻疹、風疹ワクチン接種を済ませた小児にも有効かつ安全に接種できると考えてよい。

[小児科臨床 62:00,2009]



KEY WORDS

MR ワクチン、追加接種、効果、安全性

目 的

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り、伝染力が強い

ため、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。麻疹に対してはすでに有効な生ワクチンが実用化されており、麻疹ワクチンを的確に接種す

※1：東京都立駒込病院小児科 (〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22)

※2：三輪小児科医院

※3：細部小児科医院

※4：浮間小児科クリニック

※5：永寿堂医院

※6：の場医院

※7：森こどもクリニック

※8：小児科高橋医院

※9：柴田小児科医院

※10：千葉県衛生研究所

※11：市原健康福祉センター

※12：国立成育医療センター

ることによって麻疹の流行を阻止することが可能である。実際に、米国では麻疹ワクチンの接種率を高率に維持し、1歳と4～6歳の2回接種することにより、2000年以前に年間麻疹患者発生数を100名未満に減少させることに成功している¹⁾。

国内においても、2000年以降全国の小児科医を中心にして麻疹ワクチン早期接種運動が展開され、1歳児での麻疹ワクチン接種率が上昇するにつれて²⁾、全国定点から報告される小児麻疹患者数は激減している^{3,4)}。一方、近年中学校・高校・大学などの教育施設における麻疹の集団発生、さらに、若年成人を中心にして成人麻疹患者数の相対的増加傾向がみられる^{4,5)}。教育施設における麻疹集団発生は、麻疹ワクチン未接種者のみでなく、麻疹ワクチン接種済み者も巻き込んで発生しており、その原因としては、幼児期の麻疹ワクチン接種によって抗体産生がみられなかった1次性ワクチン効果不全(primary vaccine failure)、およびワクチン接種によって産生された抗体が時間の経過とともに発症防御レベル以下に減弱して発病した2次性ワクチン効果不全(secondary vaccine failure)が考えられている。

この状況を打開するために麻疹ワクチンを生後1歳代と5～6歳に接種する2回接種方式の導入が望まれていた。2006年4月より生後1歳と就学前1年での麻疹ワクチン2回接種方式が、麻疹・風疹2種混合ワクチン(MRワクチン)を用いて定期接種に導入されることが決定された⁶⁾。しかし、すでに単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を済ませた小児へのMRワクチンによる定期接種としての追加接種は予定されていなかった。その理由として、すで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が確認されていないことがあげられた。我々は、1歳代で単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの接種を受けた小児が就学前1年間にMRワクチンによる追加接種を受けた場合のMRワクチンの効果と安全性に関して、2005年度に検討を始め⁷⁾、2006～2007年度には調査対象者として単抗原麻疹ワクチンまたは風疹ワクチンの接種を2歳以降に

受けた小児をも含めて、さらにMRワクチンによる追加接種の効果と安全性を確認するための調査を行った。

対象と方法

接種対象者：生後1歳時に単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を済ませたことが母子手帳で確認できた就学前1年の小児(A群)および1歳時に麻疹ワクチンを接種し、2歳以降に風疹ワクチン接種を受けた、またはその逆の順序で接種を受けた小児(B群)を対象とした。これらの就学前1年以内の小児の保護者にMRワクチン追加接種の意義や予想される副反応について説明し、同意を得た後、MRワクチンを追加接種した。また、上記の小児における抗体調査は、保護者に検査の意義を説明し、書面による同意を得たうえで、接種前および接種約4週後に採血して麻疹および風疹抗体価を測定した。

使用ワクチン：阪大微生物病研究会製造のMRワクチン(商品名ミールピック)、ロット：MR001-010, MR019-025, 027, および武田製薬製造のMRワクチン(商品名タケダ麻疹・風疹2種混合ワクチン)、ロット：Y003-004, Y006, Y014-016, Y018-019, Y022を使用した。

抗体測定：麻疹HI抗体および風疹HI抗体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、麻疹中和抗体は、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。

健康調査：接種後の健康調査は、発熱、発疹、接種部位の発赤・腫脹の有無について、その程度を28日間記入できる調査票を保護者に配布して記入を依頼し、回収した調査票に基づいて実施した。

倫理面への配慮：本研究を実施するに当たっては、東京都立駒込病院に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し、その了承を得た。また、調査結果および血液検査の結果を集計するに当たってはすべての個人情報を排除して行った。

結果

1. 接種対象者

2005年度には、2006年1月7日から2月8日の間に38例（A群は37例、B群は1例）の就学前1年以内の小児にMRワクチンを接種した。2006年度には、2006年7月1日から10月10日の間に、A群67名、B群18名、合計85名にMRワクチンを接種した。また、B群のうち4名は乳児期に麻疹ワクチン接種を受けていた。2007年度には、2007年5月1日から8月28日の間に、A群55名、B群21名、合計76名にMRワクチンを接種した。B群のうち3名は乳児期にも麻疹ワクチン接種を受けていた。3年間の合計で、A群は159名、B群は40名、総計199名となった。

2. 接種前後の麻疹 HI 抗体価

MRワクチン追加接種前に麻疹 HI 抗体価を測定できた199名での抗体価分布は、8倍が74名で最も多く、8倍未満のHI抗体陰性者が45名、16倍が44名と続き、32倍が24名、64倍が9名、128倍、512倍、1,024倍が各1名であった（図1）。接種後測定できた198名のHI抗体価分布は、32倍が75名で最も多く、64倍が47名、16倍が44名、8倍が16名、128倍が10名、256倍が3名、8倍未満が2名、1,024倍が1名であった。

接種前麻疹 HI 抗体価8倍以上の154名の幾何平均抗体価は $2^{3.88 \pm 1.15}$ であったが、接種後HI抗体価8倍以上の196例の幾何平均抗体価は $2^{5.03 \pm 1.13}$ であり、有意に上昇していた（ $P < 0.01$ ）。

接種前後のHI抗体価を比較すると、MRワクチンの追加接種後に抗体価の上昇がみられなかった者は27名、上昇が2倍であった者が82名、4倍

の上昇がみられた者が52名、8倍以上上昇した者が37名であった（表1）。

3. 接種前後の麻疹 PA 抗体価

MRワクチン追加接種前に麻疹 PA 抗体価を測定できた199名はすべてPA抗体陽性であった。その抗体価分布は、PA抗体価1,024倍が59名で最多であり、512倍が42名、2,048倍が32名、256倍が31名と続き、128倍が12名、4,096倍が9名、64倍が7名、と8,192倍以上が6名、16倍が1名であった（図2）。接種後測定できた197名でのPA抗体価分布は、2,048倍が78名で最も多く、4,096倍が44名、1,024倍が39名、8,192倍以上が32名、512倍が3名、128倍が1名であった。

接種前麻疹 PA 抗体価16倍以上の199名の幾何平均抗体価は $2^{9.47 \pm 1.57}$ であったが、接種後PA抗体価16倍以上の197例の幾何平均抗体価は

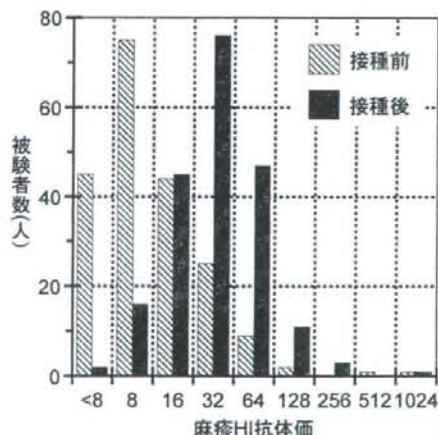


図1 MRワクチン追加接種前後の麻疹HI抗体価分布

表1 MRワクチン接種後にみられた各種抗体の上昇度

上昇度	麻疹 HI 抗体	麻疹 PA 抗体	麻疹中和抗体	風疹 HI 抗体
上昇なし	27 (13.5%)	28 (14.1%)	24 (12.2%)	56 (28.0%)
2倍	82 (41.0%)	59 (29.6%)	57 (28.9%)	80 (40.0%)
4倍	52 (26.0%)	50 (25.1%)	48 (24.4%)	27 (13.5%)
8倍以上	37 (18.5%)	60 (30.2%)	66 (33.5%)	35 (17.5%)
合計	198	197	195	198

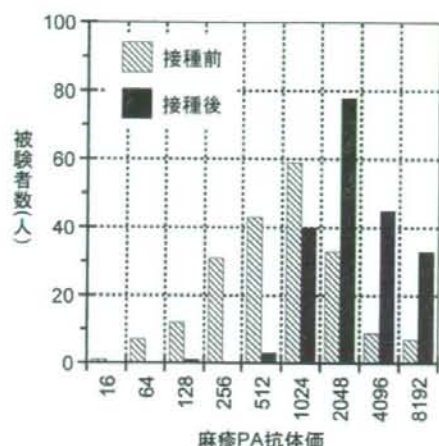


図2 MR ワクチン追加接種前後の麻疹 PA 抗体価分布

2^{11.30±1.06}であり、有意に上昇していた (P<0.01)。

接種前後の PA 抗体価を比較すると、MR ワクチンの追加接種後に抗体価の上昇がみられなかった者は28名、上昇が2倍であった者が59名、4倍の上昇した者が50名、8倍以上の上昇がみられ者が60名であった (表1)。

4. 接種前後の麻疹中和抗体価

MR ワクチン追加接種前に麻疹中和抗体価を測定できた199名での抗体価分布は、16倍が46名で最も多く、8倍が45名、32倍が42名と続き、4倍が19名、64倍が17名、2倍が13名、2倍未満の中和抗体陰性者が8名、128倍が7名、256倍が2名、512倍以上は0名であった (図3)。接種後に測定できた195名の中和抗体価分布は、64倍が59名で最多であり、32倍が43名、128倍が41名、16倍が26名、256倍が14名、8倍が8名、1,024倍が3名、512倍が1名で、4倍以下は0名であった。

接種前麻疹中和抗体価2倍以上の191名の幾何平均抗体価は2^{3.91±1.52}であったが、接種後中和抗体価2倍以上の195例の幾何平均抗体価は2^{3.91±1.28}であり、有意に上昇していた (P<0.01)。

接種前後の中和抗体価を比較すると、抗体価の上昇がみられなかった者は24名、上昇が2倍であった者が57名、4倍であった者が48名、8倍以上の上昇がみられた者が66名であった (表1)。

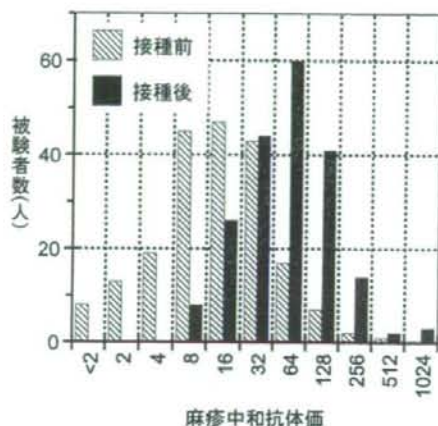


図3 MR ワクチン追加接種前後の麻疹中和抗体価分布

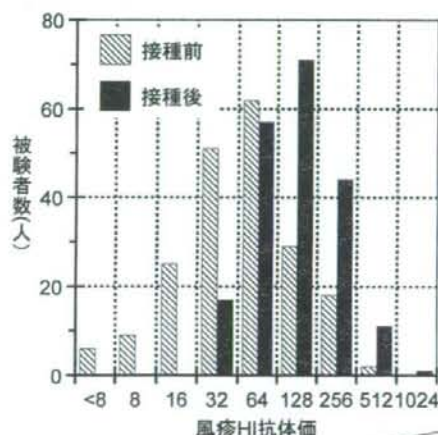


図4 MR ワクチン追加接種前後の麻疹 HI 抗体価分布

5. 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 抗体価を測定できた199名での抗体価分布は、64倍が61名で最も多く、32倍が51名でこれに次ぎ、128倍が27名、16倍が25名、256倍が18名、8倍が9名、512倍が2名で、8倍未満の HI 抗体陰性者は6名であった (図4)。一方、接種後に測定できた198名の抗体価は、128倍が70名で最も多く、64倍が57名、256倍が42名、32倍が17名、512倍が11名、

表2 MR ワクチン接種前抗体価別にみた接種後4倍以上の抗体上昇者の割合

麻疹HI抗体	4倍以上の上昇あり	麻疹PA抗体	4倍以上の上昇あり	麻疹NT抗体	4倍以上の上昇あり	風疹HI抗体	4倍以上の上昇あり
<8倍	32/45	16倍	1/1	<2倍	8/8	<8倍	5/5
8倍	41/73	64倍	6/7	2倍	13/13	8倍	9/9
16倍	15/44	128倍	12/12	4倍	16/18	16倍	17/25
32倍	2/24	256倍	30/31	8倍	33/45	32倍	22/51
64倍	0/9	512倍	31/41	16倍	27/44	64倍	7/61
128倍	0/1	1,024倍	23/59	32倍	15/41	128倍	2/27
256倍	0/0	2,048倍	7/31	64倍	1/17	256倍	1/18
512倍	0/1	4,096倍	1/9	128倍	0/7	512倍	0/2
1,024倍	0/1	8,192倍	0/4	256倍	1/2		
	1	>8,192倍	0/2				

1,024倍が1名で、16倍以下は0名であった。

接種前風疹 HI 抗体価が8倍以上の193名の幾何平均値は $2^{5.71 \pm 1.31}$ であったが、接種後 HI 抗体価が8倍以上の198名の幾何平均値は $2^{6.90 \pm 1.06}$ であり、有意に上昇していた ($P < 0.01\%$)。

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56名、上昇が2倍であった者が80名、4倍以上上昇した者が27名、8倍以上の上昇をみた者は35名であった(表1)。

なお、接種後風疹 HI 抗体が上昇しなかった57名のうち、麻疹 HI、PA、中和抗体のいずれもが上昇しなかった小児は2名のみで、これら2名の接種前風疹 HI 抗体はともに64倍で陽性、麻疹 HI、PA、中和抗体も、それぞれ64倍、2,048倍、64倍と8、1,024倍、32倍で、いずれも陽性であった。

6. 接種前抗体価と追加免疫効果

MR ワクチン接種後に抗体価の上昇がみられた小児の割合を接種前の抗体価別に調べた。接種前麻疹 HI 抗体価が8倍未満の45名のうち32名(77.1%)では接種後 HI 抗体価が16倍以上に上昇した。接種前 HI 抗体価が8倍の群では41/73(56.2%)、16倍群では14/44(31.2%)、32倍群では2/24(8.3%)で接種後に4倍以上の HI 抗体価の上昇がみられた(表2)。一方、接種前 HI 抗体価が64倍以上であった12名では接種後に

4倍以上の HI 抗体価上昇がみられた者はいなかった。

接種前に麻疹 PA 抗体価が128倍以下であった小児20名中19名(95%)で、接種後4倍以上の PA 抗体価の上昇がみられたが、接種前 PA 抗体1,024倍の群と2,048倍群での4倍以上の PA 抗体価上昇者は、それぞれ22/59(37.3%)、7/31(22.6%)であり、4倍以上の PA 抗体価上昇者の割合が減少した。

MR ワクチン接種前の中和抗体価が2倍以下であった21名は全員接種後に中和抗体価が4倍以上上昇したが、接種前中和抗体価が4倍群、8倍群、16倍群では、4倍以上の抗体上昇者の割合が、それぞれ16/18(88.9%)、33/45(73.3%)、27/44(61.4%)と次第に減少し、64倍群では1/17(5.9%)にすぎなかった。

MR ワクチン接種前の風疹 HI 抗体が8倍以下であった14名は全員が接種後に風疹 HI 抗体価が4倍以上上昇した。接種前風疹 HI 抗体価が16倍、32倍、64倍であった小児では、4倍以上の抗体価上昇者の割合が、それぞれ17/25(68.0%)、22/51(43.1%)、7/61(11.5%)と接種前抗体価の上昇とともに減少し、接種前抗体価128倍以上の47名では3名を除き、4倍以上の抗体価上昇はみられなかった。

7. MR ワクチン追加接種の安全性

MR ワクチン接種後4週間での発熱者数は32

表3 MR ワクチン接種後週別の全身および接種局所症状報告数

調査項目	程度	接種後 0～6日				7～13日				14～20日				21～28日				合計
		2005	2006	2007	小計	2005	2006	2007	小計	2005	2006	2007	小計	2005	2006	2007	小計	
発熱	1	3	1	3	7	0	3	4	7	1	2	2	5	0	2	2	3	22
	2	0	1	1	2	1	2	0	3	1	1	0	2	0	2	0	3	10
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1	2	1	1	4	1	2	0	3	0	0	2	2	0	0	0	0	9
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	1*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節 腫脹	1	0	0	2	2	0	1	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0	6
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
局所の 発赤	1	1	2	3	15	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	18
	2	1	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
局所の 腫脹	1	1	8	3	12	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	13
	2	1	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

症状が長く続き、2週にまたがる場合は、発現日を基準にして集計した。例えば、接種3日後に発疹が出現し、接種10日後まで持続した場合は、接種後0～6日に1例とした。

発熱の程度 1:37.5～38.4℃, 2:38.5～38.9℃, 3:39.0℃～

発疹の程度 1:バラバラ程度, 2:全身にあり, 3:全身に密集

リンパ節腫脹の程度 1:正常範囲かもしれない程度, 2:さわってわかる程度, 3:みてわかる程度

注射部位の発赤, 腫脹の程度 1:直径1～5cm, 2:直径5～10cm, 3:直径10cm以上

名で、発熱率は16.3% (32/196) であった。しかし、発熱した期間を接種後7～13日に限定すると、この間の発熱者は10名のみであり、発熱率は5.1% (10/196) であった。

ワクチン接種後の4週間に発疹がみられた者は10名 (5.1%) おり、程度は軽度の者が9名であった。接種後7～13日に発疹がみられた者は、水痘によると思われる1名を除くと3名であり、発現率は1.5% (3/196) であった。

接種後4週間にリンパ節腫脹を報告した者は6名 (3.1%) おり、全員が軽度であった。接種後7～13日に発疹がみられた者は3名で、発現率は1.5% (3/196) であった。

接種部位に発赤や腫脹がみられた者は、それぞれ24名、18名いたが、接種後0～6日の発現が、発赤では91.3% (21/23)、腫脹では94.4% (17/18) と大多数を占めた。発赤や腫脹の程度は、日

常生活に支障を来す程度の者も少数みられたが、軽い者がそれぞれ69.2% (18/26)、66.7% (12/18) と多かった (表3)。

考 察

2005～2007年度に、生後12カ月以降に単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種を受けた199名の就学1年前の小児にMRワクチンを追加接種した。ワクチン接種後には、麻疹HI抗体陰性者2名を除いて、麻疹HI、PA、中和抗体いずれの抗体陰性者も抗体陽性となった。麻疹HI抗体では45%が、麻疹PA抗体では56%が、麻疹中和抗体では58%が4倍以上の抗体価上昇を示した。一方、接種前風疹HI抗体が8倍未満であった小児が6名いたが、接種後にはいずれも風疹HI抗体が陽性となり、31%が4倍以上の抗体上昇を示した。MRワクチンの追加接種によって

抗体価が上昇する小児の割合は、さらに調査対象者数を増した場合には相違する可能性があるが、麻疹 PA 抗体、麻疹中和抗体、風疹 HI 抗体に関しては、陰性者がいなくなったことから、追加接種の効果は十分と言えよう。

1 歳児に MR ワクチンを接種した調査では、発熱が約 22.3~27% に、発疹が 8.6~12% に、注射部位の発赤が約 7% にみられたと報告されている⁸⁾⁹⁾。また、1~2 歳で単抗原の麻疹および風疹ワクチン接種を受けた 6 歳児に、単抗原の麻疹ワクチン単独接種または麻疹ワクチンと風疹ワクチンを少数例に同時接種した調査では、接種を受けた 6 歳児での発熱率は 20.8% (10/48) と 1 歳児の場合とほぼ同じであった¹⁰⁾。しかし、3 年間の MR ワクチン追加接種調査では、発熱率は 16.3% であり、発疹、接種部位の発赤と腫脹の発現率は、それぞれ 5.1%、13.3%、9.7% であった。接種部位の発赤、腫脹の発生頻度は、1 歳児に接種した報告よりも高頻度に見られたものの、発熱や発疹の発現頻度は低く、また重大な副反応はみられなかった。したがって、MR ワクチンはすでに単抗原の麻疹、風疹ワクチン接種を済ませた就学前 1 年の小児にも有効かつ安全に接種できると考えられる。

麻疹の流行を阻止するためには、生後 24 か月での麻疹ワクチン累積接種率を 95% 以上に維持することはもとより、就学前児童における麻疹ワクチン追加接種の接種率も高くして、麻疹感受性者数を極力減少させる必要がある。MR ワクチンを用いた麻疹ワクチン 2 期定期接種実施の初年度となった 2007 年度の全国 MR ワクチン累積接種率は最終的に 80% に留まった¹¹⁾。今後は MR ワクチンを就学前に追加接種することの意義と、その

効果と安全性を広く説明することをはじめとして、MR ワクチン 2 期の接種率を向上させるための取り組みを進めなければならない。

本研究は厚生労働省新興・再興感染症研究事業による研究補助を受けた。

文 献

- 1) CDC Measles-United States, 1999. MMWR 49: 557~560, 2000
- 2) 高山直秀, 崎山 弘, 清水博之他: 麻疹ワクチン, 風疹ワクチン, ポリオ生ワクチン全国累積接種率 2006 年度調査結果 小児科臨床 60: 1811~1818, 2007
- 3) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課: 麻疹 2001~2003 年 病原微生物検出情報 25: 60~62, 2004
- 4) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課: 麻疹・風疹 2006 年 3 月現在 病原微生物検出情報 27: 85~86, 2006
- 5) 高山直秀: 麻疹の臨床: 概観臨床とウイルス 34: 15~20, 2006
- 6) 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 33: 400~401, 2006
- 7) 高山直秀, 柴田雄介, 高橋菜穂子他: 1 歳で単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を受けた小児への麻疹・風疹 2 種混合 (MR) ワクチン追加接種の効果と安全性 Progress in Medicine 26: 2583~2587, 2006
- 8) 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 53: 1856~1859, 2004
- 9) 木村三生夫, 平山宏宗, 堺 春美: 麻疹風疹混合ワクチン予防接種の手引き 第 11 版 p197~202, 近代出版 2006
- 10) 高山直秀, 松永貞一, 三輪操子他: 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 Progress in Medicine 26: 1713~1718, 2006
- 11) 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 小児科臨床 61: 773~776, 2008

Efficacy and safety of the booster injection with measles-rubella combined vaccine among preschool children within one year until entering to primary school: Result of the examination in fiscal years 2005-2007

Naohide Takayama¹⁾, Misaoko Miwa²⁾, Chiharu Hosobe³⁾, Reiko Togawa⁴⁾,
Teiichi Matsunaga⁵⁾, Ryuichi Ito⁶⁾, Ranko Mori⁷⁾, Naoko Takahashi⁸⁾,
Yusuke Shibata⁹⁾, Shizuko Saika¹⁰⁾, Sadato Ichinohe¹¹⁾ and Tatsuo Kato¹²⁾

就学前1年以内の小児における 麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の 効果と安全性：2007年度調査

Takayama Naohide

高山 直秀¹⁾

Takahashi Naoko

高橋菜穂子⁵⁾

Saika Shizuko

斉加志津子⁹⁾

Miwa Misako

三輪 操子²⁾

Ito Ryuichi

伊藤 隆一⁶⁾

Ichinohe Sadato

一戸 貞人⁹⁾

Hosobe Chiharu

細部 千晴³⁾

Mori Ranko

森 蘭子⁷⁾

Kato Tatsuo

加藤 達夫¹⁰⁾

Togawa Reiko

外川 玲子⁴⁾

Matsunaga Teiichi

松永 貞一⁸⁾

要 旨

2006年5月より、生後1歳と就学前1年での麻疹ワクチン2回接種方式が、麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンを用いて定期接種として実施されている。しかし、1歳代で単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの接種を受けた小児が就学前1年間にMRワクチンによる追加接種を受けた場合の有効性と安全性に関しては、まだ十分な検討が行われていないため、MRワクチンによる追加接種の効果と安全性を確認するための調査を2005年度、2006年度に引き続き行った。MRワクチン接種前には麻疹HI、PA、中和抗体の陰性者も風疹HI抗体の陰性者もみられたが、接種後には、麻疹HI抗体陰性者2名を除いて、いずれの抗体陰性者も抗体陽性となった。この点から、MRワクチン追加接種の効果は十分といえよう。就学前の小児にMRワクチンを接種した場合、接種部位の発赤が1歳児に接種したときよりも高頻度にもみられたものの、発熱や発疹の発現頻度は低く、また重大な副反応はみられなかった。したがって、MRワクチンは既に単抗原の麻疹、風疹ワクチン接種を済ませた小児にも有効かつ安全に接種できるといえる。

結 言

わが国では、2000年以降、全国の小児科医を中心にして展開された麻疹ワクチン早期接種運動が実を結び、1歳児での麻疹ワクチン接種率が年々上昇し、2006年度には生後24カ月での累積接種率が90%に達した¹⁾。これに伴い、全国定点から報告される小児麻疹患者数は激減している。一方、高校生、大学生、若年成人における麻疹の局地的流行がみられ、20歳代の麻疹患者数の相対的増加傾向がみられる²⁾。成人麻疹の相対的増加は、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

齢に達する者の数が増加したこと、すなわち成人における麻疹感受性者の蓄積に起因している。

上記年齢層における麻疹患者の中には、麻疹ワクチン未接種者のみでなく、麻疹ワクチン接種済み者も含まれている。その原因としては、幼児期の麻疹ワクチン接種によって抗体産生がみられなかった一次性ワクチン効果不全(primary vaccine failure)、およびワクチン接種によって産生された抗体が時間の経過とともに発症防御レベル以下に減弱して発病した二次性ワクチン効果不全(secondary vaccine failure)が考えられている³⁾。この状況を打開するためには、麻疹ワクチン2回接種方式の導入が不可欠と考えられ、2006年5月2日より麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンによる麻疹

1) 東京都立駒込病院小児科 2) 三輪小児科病院 3) 細部小児科クリニック 4) 浮間小児科クリニック 5) 小児科高橋医院 6) 的場医院 7) 森こどもクリニック 8) 永寿堂医院 9) 千葉衛生研究所感染症疫学部 10) 国立成育医療センター

ワクチン2回接種が定期接種に導入された⁴⁾。これにより、初回麻疹ワクチン接種もれ者および一次や二次ワクチン効果不全者への対策が実施できるものと期待されている。

しかしながら、1歳代で単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの接種を受けた小児が就学前1年間にMRワクチンによる追加接種を受けた場合のMRワクチンの効果と安全性に関しては、数件の報告はあるが⁵⁻⁶⁾、検討は未だ十分とはいえない。このため、MRワクチンによる追加接種の効果と安全性を確認するための調査を前年度に引き続き行った。

対象と方法

1. 接種対象者

生後1歳時に単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を済ませたことが母子手帳で確認できた就学前1年の小児(A群)、および1歳代に麻疹ワクチンを接種し、2歳以降に風疹ワクチン接種を受けた、またはその逆の順序で接種を受けた小児(B群)を対象とした。これらの就学前1年以内の小児の保護者にMRワクチン追加接種の意義や予想される副反応について説明し、同意を得た後、MRワクチンを追加接種した。また、上記の小児におけるワクチン接種効果の調査は、保護者に検査の意義を説明し、書面による同意を得た上で、接種前および接種約4週後に採血をして麻疹および風疹抗体価を測定した。

2. 使用ワクチン

阪大微生物病研究会製造のMRワクチン(商品名ミールビック)、ロット:MR019~025, MR027, および武田薬品工業株式会社製造のMRワクチン(商品名乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン「タケダ」)、ロット:Y014~016, Y018~019, Y022を使用した。

3. 抗体測定

麻疹HI抗体、風疹HI抗体は、株式会社エスアールエルに測定を依頼した。また、麻疹PA抗体は測定キット(セロディア麻疹、富士レビオ株式会社)を用いて測定し、麻疹中和抗体は、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。

4. 健康調査

接種後の健康調査は、発熱、発疹、接種部位の発赤・腫脹、鼻汁、咳嗽の有無について、その程度を28日間記入する調査票を保護者に配付して記入を依頼し、回

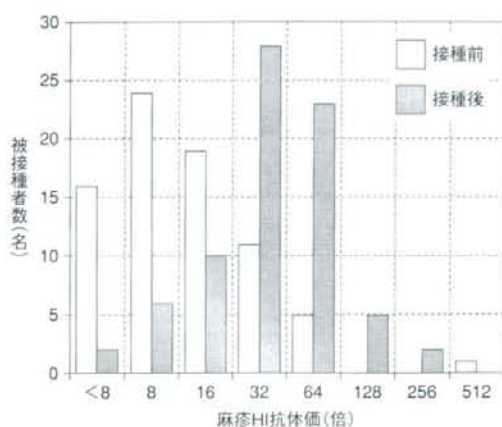


図1 MRワクチン追加接種前後の麻疹HI抗体価分布

取した調査票に基づいて実施した。

5. 統計的解析

抗体価の比較は統計ソフトSTATISTICA (StatSoft社)を用い、t検定で行った。

6. 倫理面への配慮

本研究を実施するに当たっては、東京都立駒込病院に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し、その了承を得た。また、調査結果および血液検査の結果を集計するに当たっては、すべての個人情報排除して行った。

結果

1. 接種対象者

2007年5月1日から8月28日の間に76名の就学前1年以内の小児にMRワクチンを接種し、健康記録表への記入を依頼した。単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンをともに1歳代で接種した小児が55名(A群)、単抗原の麻疹ワクチン、風疹ワクチンのいずれかを1歳代で接種し、他方を2歳以降で接種した小児が21名(B群)いた。B群のうち3名は乳児期にも麻疹ワクチン接種を受けていた。

2. MRワクチン接種前後の麻疹抗体価の推移

1) 麻疹HI抗体価

MRワクチン追加接種前の麻疹HI抗体価分布は、8倍未満が16名、8倍が24名、16倍が19名、32倍が11名、64倍が5名、512倍が1名であり、接種後のHI抗体価分布は、8倍未満は2名、8倍が6名、16倍が10名、32倍が28名、64倍が23名、128倍が5名、256倍が2名で

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

上昇度	麻疹HI抗体価	PA抗体価	中和抗体価	風疹HI抗体価
上昇なし	11名(14.5%)	19名(25.0%)	9名(12.0%)	24名(31.6%)
2倍上昇	33名(43.4%)	27名(35.5%)	21名(28.0%)	34名(44.7%)
4倍上昇	23名(30.3%)	13名(17.1%)	18名(24.0%)	11名(14.5%)
8倍以上上昇	9名(11.8%)	17名(22.4%)	27名(36.0%)	7名(9.2%)
合計	76名	76名	75名	76名

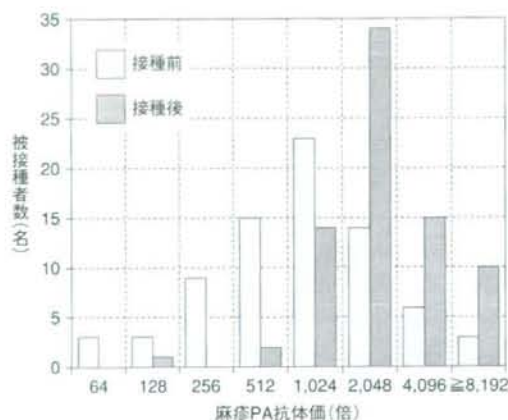


図2 MRワクチン追加接種前後の麻疹PA抗体価分布

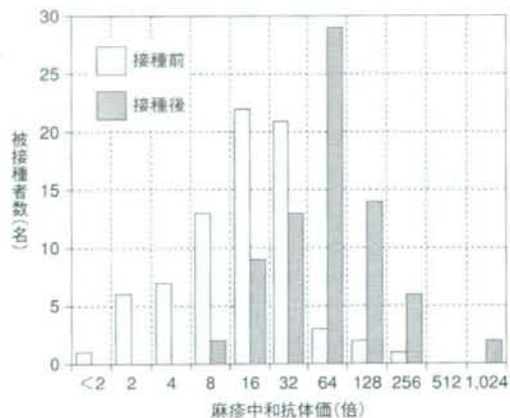


図3 MRワクチン追加接種前後の麻疹中和抗体価分布

あった(図1)。

接種前後のHI抗体価を比較すると、MRワクチンの追加接種後に抗体価の上昇がみられなかった者は11名、上昇が2倍であった者が33名、4倍以上の上昇がみられた者が32名であった(表1)。

接種前麻疹HI抗体価8倍以上の60名の幾何平均抗体価は $2^{4.03 \pm 1.16}$ であったが、接種後HI抗体価8倍以上の74名の幾何平均抗体価は $2^{5.23 \pm 1.12}$ であり、有意に上昇していた($p < 0.01$)。

2) 麻疹PA抗体価

MRワクチン追加接種前の麻疹PA抗体価分布では、PA抗体価が64倍の者が3名、128倍が3名、256倍が9名、512倍が15名、1,024倍が23名、2,048倍が14名、4,096倍が6名と8,192倍以上が3名であった。接種後のPA抗体価分布は、PA抗体価が64倍以下の者は0名、128倍が1名、256倍は0名、512倍が2名、1,024倍が14名、2,048倍が34名、4,096倍が15名、8,192倍以上の者が10名であった(図2)。

接種前後のPA抗体価を比較すると、MRワクチンの追加接種後に抗体価の上昇がみられなかった者は19名、

上昇が2倍であった者が27名、4倍以上の上昇がみられた者が30名であった(表1)。

76名の接種前麻疹PA抗体価の幾何平均抗体価は $2^{2.75 \pm 1.58}$ であったが、接種後PA抗体価の幾何平均抗体価は $2^{1.17 \pm 1.10}$ であり、有意に上昇していた($p < 0.01$)。

3) 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、2倍未満が1名、2倍が6名、4倍が7名、8倍が13名、16倍が22名、32倍が21名、64倍が3名、128倍が2名と256倍が1名であり、接種後の中和抗体価分布は、8倍未満は0名、8倍が2名、16倍が9名、32倍が13名、64倍が29名、128倍が14名、256倍が6名、1,024倍が2名であった(図3)。

接種前後の中和抗体価を比較すると、MRワクチンの追加接種後に抗体価の上昇がみられなかった者は9名、上昇が2倍であった者が21名、4倍以上の上昇がみられた者が45名であった(表1)。

接種前麻疹中和抗体価2倍以上の75名の幾何平均抗体価は $2^{3.85 \pm 1.45}$ であったが、接種後中和抗体価2倍以上の75名の幾何平均抗体価は $2^{5.06 \pm 1.36}$ であり、有意に上昇

表2 接種前抗体価別接種後抗体非上昇者の割合

麻疹HI抗体価	抗体価 上昇なし	麻疹PA 抗体価	抗体価 上昇なし	麻疹中和 抗体価	抗体価 上昇なし	風疹HI 抗体価	抗体価 上昇なし
< 8倍	2/16	≤128倍	0/6	< 2倍	0/1	< 8倍	0/0
8倍	2/24	256倍	0/9	2倍	0/6	8倍	0/1
16倍	0/19	512倍	1/15	4倍	0/7	16倍	0/7
32倍	2/11	1,024倍	4/23	8倍	0/13	32倍	2/18
64倍	4/5	2,048倍	9/14	16倍	3/21	64倍	8/26
128倍	0/0	4,096倍	2/6	32倍	4/21	128倍	6/14
256倍	0/0	8,192倍	2/2	64倍	1/3	256倍	8/10
512倍	1/1	>8,192倍	1/1	128倍	1/2	512倍	0/0
				256倍	0/1		
合計	11/76		19/76		9/75		24/76

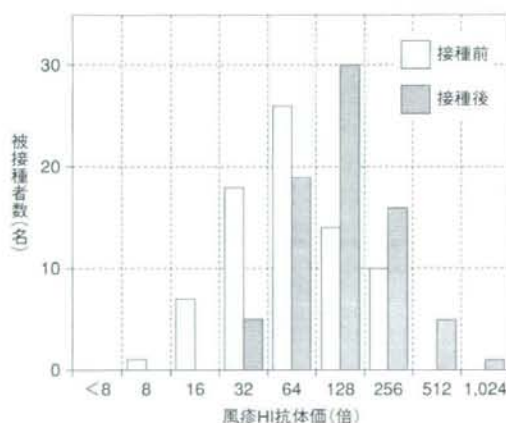


図4 MRワクチン追加接種前後の風疹HI抗体価分布

していた ($p < 0.01$).

3. MRワクチン接種前後の風疹抗体価の推移

1) 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、風疹HI抗体価が8倍未満の者が0名、8倍が1名、16倍が7名、32倍が18名、64倍が26名、128倍が14名、256倍が10名、512倍以上は0名であった。一方、接種後の風疹HI抗体価は、16倍以下は0名、32倍が5名、64倍が19名、128倍が30名、256倍が16名、512倍が5名、1,024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は24名、上昇が2倍であった者が34名、4倍以上の上昇がみられた者が18名であった(表1)。

接種前風疹HI抗体価が8倍以上の76名の幾何平均値は $2^{5.99 \pm 1.21}$ であったが、接種後HI抗体価の幾何平均値

は $2^{7.00 \pm 1.06}$ であり、有意に上昇していた ($p < 0.01$)。

4. 接種前抗体価と追加免疫効果

MRワクチン接種後に抗体価の上昇がみられなかった小児の割合を接種前の抗体価別に調べた。接種前麻疹HI抗体価が8倍未満の16名中14名では接種後HI抗体価が上昇したが、接種前HI抗体価が64倍以上であった6名中5名では接種後にHI抗体価の上昇がなかった。接種前HI抗体価が8倍の群では2/24、16倍群では0/19、32倍群では2/11で接種後にHI抗体の上昇がみられなかった(表2)。

接種前に麻疹PA抗体価が512倍以下であった30名では、接種後1例を除いてPA抗体の上昇がみられたが、接種前PA抗体が1,024倍の群では4/23、2,048倍群では9/14、4,096倍以上群では5/9で接種後にPA抗体の上昇がみられなかった。

MRワクチン接種前の麻疹中和抗体価が8倍以下であった27名は全例で接種後に中和抗体価が上昇したが、接種前中和抗体価が16倍の群では3/21、32倍群では4/21、64倍群では1/3で接種後に中和抗体の上昇がなかった。接種前中和抗体が128倍と256倍であった3名では、1名で接種後に中和抗体価の上昇がみられなかった。

MRワクチン接種前の風疹HI抗体価が16倍以下であった8名は全員が接種後に風疹HI抗体価が上昇したが、接種前風疹HI抗体価が32倍の群では2/18、64倍群では8/26、128倍群では6/14、256倍群では8/10で接種後の抗体上昇がみられなかった。

なお、接種後風疹HI抗体価が上昇しなかった24名のうち、麻疹HI抗体価の上昇がみられなかった者は7名、麻疹PA抗体価上昇のなかった者が6名、麻疹中和抗体価が上昇しなかった者が4名あったが、麻疹HI、PA、

表3 MRワクチン接種後週別にみられた臨床症状とその程度

	程度	接種後			
		0～6日	7～13日	14～20日	21～28日
発熱	1	3	4	2	2
	2	1			
	3				
接種部位の発赤	1	6	1		
	2	1			
	3				
接種部位の腫脹	1	3			
	2	2			
	3				
発疹	1	1		2	
	2				
	3		1*		
リンパ節腫脹	1	2	2	1	
	2				
	3				

*：水痘によるものと思われる発疹

程度	発熱	接種部位の発赤, 腫脹	発疹	リンパ節腫脹
軽度 1	体温37.5～37.9℃	直径1～5 cm未満	バラバラ程度	正常範囲かもしれない程度
中等度 2	体温38.0～38.9℃	直径5～10 cm未満	全身に多数	さわってわかる程度
高度 3	体温39.0℃～	直径10 cm以上	全身に密集	見てわかる程度

中和抗体のいずれもが上昇しなかった小児は1名のみであった。

5. MRワクチン追加接種の安全性

MRワクチンを接種した76名中74名から健康記録表が回収できた。

ワクチン接種0～6日後, 7～13日後, 14～20日後, 21～28日後に37.5～37.9℃の発熱があった者は, それぞれ3, 4, 2, 2名, 38.0～38.9℃の発熱があった被験者はそれぞれ1, 0, 0, 0名, 39.0℃以上の発熱をみた者はいずれの時期にも0名であり(表3), 全期間を通じての発熱者は12名(16.2%)であった。

ワクチン接種後に接種部位に発赤が出現した小児は, 0～6日後に7名, 7～13日後に1名いたが, 中等度の1名を除き, いずれも軽度であった。接種部位が腫脹した者は, 0～6日後に5名おり, うち2名は中等度, 3名は軽度であり, 全期間を通じて局所に発赤・腫脹が現れた者は13名(17.6%)であった。

接種後に発疹が出現した被験者は, 0～6日後, 7～13日後に各1名, 14～20日後に2名いた。7～13日後に全身に発疹が出た例があったが, 発疹は臨床的に

水痘によるものと考えられた。残る3名の発疹は軽度であった。

ワクチン接種後にリンパ節腫脹がみられた者は, 0～6日後と7～13日後に各2名, 14～20日後に1名いたが, いずれも軽度であった。

ワクチン接種後に関節痛を訴えた小児や痙攣がみられた者はいなかった。

考 察

2005年度と2006年度に引き続き, 生後12カ月以降に単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチン接種を受けた76名の就学1年前の小児にMRワクチンを追加接種した。ワクチン接種後には, 麻疹HI抗体陰性者2名を除いて, 麻疹HI, PA, 中和抗体いずれの抗体陰性者も抗体陽性となった。麻疹HI抗体では86%が, 麻疹PA抗体では75%が, 麻疹中和抗体では88%が2倍以上の抗体価上昇を示した。それぞれの麻疹抗体が2倍以上上昇した小児の割合は, 2006年度の85名を対象とした調査とほぼ同等であった⁶⁾。風疹HI抗体価も68%で2倍以上の

上昇が認められ、その割合は昨年度の調査と同等であった⁶⁾。

1歳児にMRワクチンを接種した調査では、発熱が約22.3～27%に、発疹が8.6～12%に、注射部位の発赤が約7%にみられたと報告されている^{9,10)}。また、2006年度の調査では、MRワクチンの接種を受けた就学前小児での発熱は16.2%、発疹は3.5%、局所の発赤・腫脹は17.6%にみられた⁶⁾。今回の調査では、発熱が16.2%に、発疹が5.4%に、接種部位の発赤・腫脹が17.6%にみられ、昨年度と発熱、発赤・腫脹の頻度は同等であり、発疹の頻度もほぼ同等と考えられた。また、接種部位の発赤が1歳児に接種した報告よりも高頻度にみられたものの、発熱や発疹の発現頻度は低く、また重大な副反応はみられなかった。したがって、MRワクチンは既に単抗原の麻疹、風疹ワクチン接種を済ませた小児にも有効かつ安全に接種できるものと考えられる。接種対象者数が少なかったため、効果と安全性をメーカー別に検討することはできなかった。今後、さらに例数を増やしてメーカーごとにMRワクチン追加接種の効果と安全性を確認することが必要であろう。

本研究は厚生労働省新興・再興感染症研究事業の研究費補助を受けた。

文 献

1) 高山直秀, 崎山 弘, 清水博之ほか: 麻疹, 風疹, ポ

- リオ生ワクチン全国累積接種率2006年度調査結果, 小児科臨床 2007; 60: 1811-1818.
- 2) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課: 麻疹・風疹2006年3月現在, 病原微生物検出情報 2006; 27: 85-86.
- 3) 高山直秀: 成人麻疹の現状と対策, 化学療法の領域 2003; 19: 353-357.
- 4) 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.
- 5) 高山直秀, 柴田雄介, 高橋菜穂子ほか: 1歳で単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を受けた小児への麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性, Prog Med 2006; 26: 2583-2587.
- 6) 高山直秀, 外川玲子, 松永貞一ほか: 1歳時に単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を受けた小児への麻疹・風疹2種混合ワクチン接種の効果と安全性: 2006年度調査結果, Prog Med 2007; 27: 1703-1708.
- 7) 加藤達夫: 厚生労働省新興・再興感染症研究事業 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, 平成18年度総括・分担研究報告書
- 8) 加藤達夫: 厚生労働省新興・再興感染症研究事業 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, 平成19年度総括・分担研究報告書
- 9) 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.
- 10) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 麻疹風疹混合ワクチン 予防接種の手引き 第11版, 近代出版, 東京, 2006; pp. 197-202.

原 著

中学1年生，高校3年生への 麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と 安全性：2007年度調査

Takayama Naohide

高山 直秀¹⁾

Takahashi Naoko

高橋菜穂子⁵⁾

Saika Shizuko

斉加志津子⁹⁾

Miwa Misako

三輪 操子²⁾

Ito Ryuichi

伊藤 隆一⁶⁾

Ichinohe Sadato

一戸 真人⁹⁾

Hosobe Chiharu

細部 千晴³⁾

Mori Ranko

森 蘭子⁷⁾

Kato Tatsuo

加藤 達夫¹⁰⁾

Togawa Reiko

外川 玲子⁴⁾

Matsunaga Teiichi

松永 貞一⁸⁾

要 旨

わが国における麻疹根絶を目指して、2008年4月から中学1年生および高校3年生に相当する年齢の者へのMRワクチンによる追加接種が決定された。しかし、幼児期に単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの接種を受けた小児が中学1年生または高校3年生の時期にMRワクチンによる追加接種を受けた場合の有効性と安全性に関しては、未だ検討が行われていない。このため、両年代に対するMRワクチンによる追加接種の効果と安全性を確認するための調査を2007年度に行った。MRワクチン接種前には麻疹HI、PA、中和抗体陰性者も風疹HI抗体陰性者もみられたが、接種後には、麻疹HI抗体8倍未満の1例を除いて、いずれの抗体陰性者もいなくなった。この点から、MRワクチン追加接種の効果は十分といえよう。発熱や発疹などの副反応はみられなかった。したがって、MRワクチンは既に単抗原の麻疹、風疹ワクチン接種を済ませた中学1年生または高校3年生にも有効かつ安全に接種できるといえる。

結 言

わが国では、2000年以降、全国の小児科医を中心に展開された麻疹ワクチン早期接種運動が実を結び、1歳児での麻疹ワクチン接種率が上昇し、生後24カ月での累積接種率は年々上昇し、2006年度の調査では90%に達していた¹⁾。これに伴い、全国定点から報告される小児麻疹患者数は激減している。一方、高校生、大学生、若年成人における麻疹の局地的流行がみられ、20歳代の麻疹患者数の相対的増加傾向がみられる²⁾。成人麻疹の相対的増加は、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る者の数が増加したこと、

すなわち成人における麻疹感受性者数の蓄積に起因している。

わが国における麻疹根絶を目指して、2006年5月より生後1歳と就学前1年での麻疹ワクチン2回接種方式が、麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンを用いて定期接種として実施されている。さらに、10歳代、20歳代で発生した麻疹の流行を阻止するため、2008年4月から中学1年生および高校3年生に相当する年齢の者へのMRワクチンによる追加接種が実施されている。しかし、幼児期に単抗原の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンの接種を受けた小児が中学1年生または高校3年生の時期にMRワクチンによる追加接種を受けた場合の有効性と安全性に関しては、未だ検討が行われていない。このため、両年代に対するMRワクチンによる

1) 東京都立駒込病院小児科 2) 三輪小児科病院 3) 細部小児科クリニック 4) 浮間小児科クリニック 5) 小児科高橋医院 6) 的場医院 7) 森こどもクリニック 8) 永寿堂医院 9) 千葉衛生研究所感染症学部 10) 国立成育医療センター

追加接種の効果と安全性を確認するための調査を2007年度に行った。

対象と方法

1. 接種対象者

原則的に、幼児期に単抗原麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種を済ませたことが母子手帳で確認できた中学1年生または高校3年生を対象とした。高校3年生の一部には、ワクチン接種歴不明者や風疹罹患者がいた。これら調査対象者の保護者にMRワクチン追加接種の意義や予想される副反応について説明し、同意を得た後、MRワクチンを追加接種した。また、上記対象者におけるワクチン接種効果の調査は、保護者に検査の意義を説明し、書面による同意を得た上で、接種前および接種後約4週後に採血をして麻疹および風疹抗体価を測定して行った。

2. 使用ワクチン

阪大微生物病研究会製造のMRワクチン(商品名ミールピック)、ロット:MR024~025, MR027~028, MR031, および武田薬品工業株式会社製造のMRワクチン(商品名乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン「タケダ」)、ロット:Y018~022を使用した。

3. 抗体測定

麻疹HI抗体、風疹HI抗体の測定は株式会社エスアールエルに依頼した。また、麻疹PA抗体は測定キット(セロディア麻疹, 富士レジオ株式会社)を用いて測定し、麻疹中和抗体は、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。

4. 健康調査

接種後の健康調査は、発熱、発疹、接種部位の発赤・腫脹、鼻汁、咳嗽の有無について、その程度を28日間記入する調査票を保護者に配付して記入を依頼し、回収した調査票に基づいて実施した。

5. 統計的解析

抗体価の比較は統計ソフトSTATISTICA (StatSoft社)を用い、t検定で行った。

6. 倫理面への配慮

本研究を実施するに当たっては、東京都立駒込病院に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し、その了承を得た。また、調査結果および血液検査の結果を集計するに当たっては、すべての個人情報排除して行った。

中学1年生におけるMRワクチン追加接種の効果と安全性

1. 接種対象者

21名の中学1年生にMRワクチンを追加接種した。21名のうち、9名は麻疹ワクチンと風疹ワクチンの接種を生後1歳代で受けており、12名はいずれかのワクチンを2歳以降に接種していた。麻疹ないし風疹に罹患した者はいなかった。

2. MRワクチン接種前後の麻疹抗体価

21名の中学1年生でMRワクチン接種前の麻疹HI, PA, 中和抗体検査が実施できたが、接種後に麻疹HI, PA抗体測定ができた者は20名、麻疹中和抗体測定ができた者は18名であった。

接種前の麻疹HI抗体価が8倍未満で陰性であった者は7名いたが、いずれも接種後は8倍以上となった(図1)。接種前後で麻疹HI抗体の上昇がみられなかった者は4名、2倍の上昇があった者が7名、4倍以上上昇した者は9名であった。麻疹PA抗体価は検査できた21名全例が128倍以上の陽性であり、接種後は20名すべてが1,024倍以上となった(図2)。接種前後で麻疹PA抗体の上昇がみられなかった者は3名、2倍上昇が6名、4倍以上の上昇が11名であった。麻疹中和抗体価は、2倍未満の陰性者が2名、2倍が1名いたが、ワクチン接種後は全例が32倍以上になった(図3)。接種前後で麻疹中和抗体の上昇がみられなかった者は4名、2倍上昇が7名、4倍以上の上昇が7名であった。

風疹HI抗体価は、8倍未満の陰性、8倍が各1名、16倍の者が3名いたが、接種後は全例が32倍以上であった(図4)。接種前後で風疹HI抗体の上昇がみられなかった者は3名、2倍の上昇があった者が6名、4倍以上上昇した者は11名であった。

3. MRワクチン接種の安全性

MRワクチン追加接種を受けた中学1年生21名のうち、20名から健康記録表の回収ができた。ワクチン接種後に、発熱や局所の反応を訴えた者はいなかった。

高校3年生におけるMRワクチン追加接種の効果と安全性

1. 接種対象者

17名の高校3年生にMRワクチンを追加接種した。17名のうち、11名は麻疹ワクチンと風疹ワクチンの接

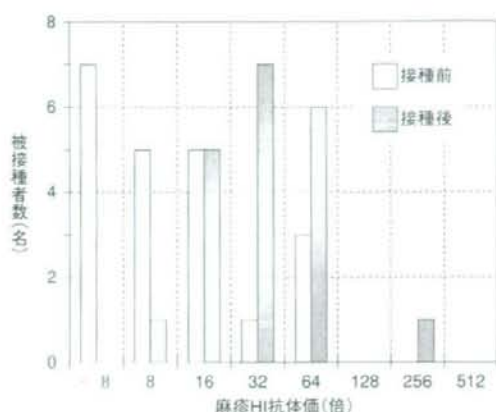


図1 中学1年生における麻疹HI抗体価分布

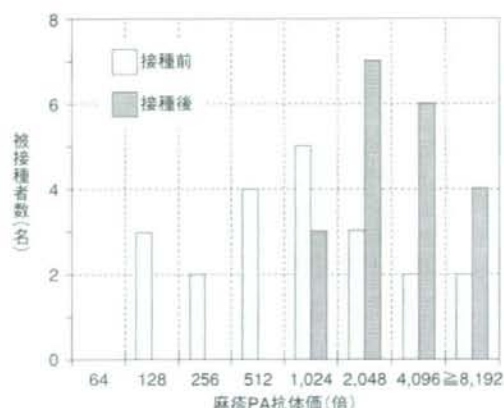


図2 中学1年生における麻疹PA抗体価分布

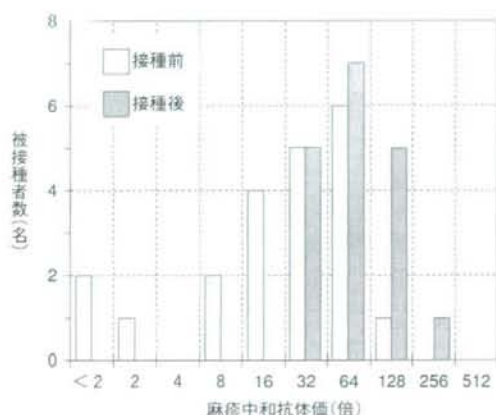


図3 中学1年生における麻疹中和抗体価分布

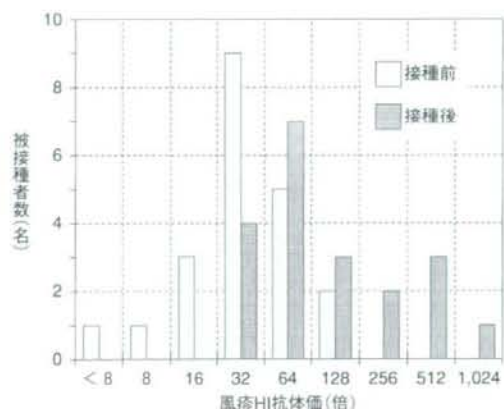


図4 中学1年生における麻疹HI抗体価分布

種を生後1歳代で麻疹・おたふくかぜ・風疹3種混合(MMR)ワクチンとして受けており、1名はMMRワクチン接種を2歳で受けていた、1名は麻疹に罹患し、麻疹ワクチン接種を2歳で受けていた、1名は単抗原の麻疹ワクチンと風疹ワクチンを7歳で接種していた、残る3名ではワクチン接種歴が不明であった。

2. MRワクチン接種前後の麻疹抗体価

17名の高校3年生でMRワクチン接種前後の麻疹HI、PA、中和抗体検査が実施できた。

接種前の麻疹HI抗体価が8倍未満で陰性であった者は6名いたが、1名を除いて接種後は8倍以上となった(表1)。接種前後で麻疹HI抗体の上昇がみられなかった者は7名、2倍の上昇があった者が2名、4倍以上上昇した者は8名であった。

麻疹PA抗体価では、64倍以下の者が3名、128倍が

1名いたが、接種後にはいずれも256倍以上であった(表2)。接種前後で麻疹PA抗体の上昇がみられなかった者は7名、2倍上昇が2名、4倍以上の上昇が8名であった。

麻疹中和抗体価は、2倍未満の陰性者が2名、2倍が1名いたが、ワクチン接種後は全例が16倍以上になった(表3)。接種前後で麻疹中和抗体の上昇がみられなかった者は1名、2倍上昇が4名、4倍以上の上昇が12名であった。

風疹HI抗体価は、8倍未満の陰性者は0名、8倍が2名、16倍が3名であったが、接種後はすべてが32倍以上であった(表4)。接種前後で風疹HI抗体の上昇がみられなかった者は6名、2倍の上昇があった者が6名、4倍以上上昇した者は5名であった。

なお、ワクチン接種歴不明の3名のうち1名は接種

表1 高校3年生における麻疹HI抗体価分布

麻疹HI	前	後
<8倍	6	1
8倍	4	2
16倍	2	4
32倍	2	6
64倍	2	2
128倍	1	1
256倍	0	1
512倍	0	0
合計	17	17

表2 高校3年生における麻疹PA抗体価分布

麻疹PA	前	後
≤64倍	3	0
128倍	1	0
256倍	2	1
512倍	1	1
1,024倍	4	4
2,048倍	2	2
4,096倍	1	5
≥8,192倍	3	4
合計	17	17

表3 高校3年生における麻疹中和抗体価分布

麻疹NT	前	後
<2倍	2	0
2倍	1	0
4倍	2	0
8倍	3	0
16倍	2	1
32倍	2	3
64倍	3	5
128倍	1	4
256倍	0	2
512倍	1	2
合計	17	17

表4 高校3年生における風疹HI抗体価分布

風疹HI	前	後
<8倍	0	0
8倍	2	0
16倍	3	0
32倍	4	4
64倍	4	3
128倍	2	6
256倍	2	3
512倍	0	0
1,024倍	0	1
合計	17	17

前麻疹中和抗体が2倍であったが、他の2名はそれぞれ256倍、512倍で麻疹罹患が推定された。また、風疹に罹患した1名は、接種前の風疹HI抗体価が256倍で、接種後も256倍であった。

3. MRワクチン接種の安全性

MRワクチン追加接種を受けた高校3年生17名全例で健康記録表の回収ができた。ワクチン接種後に、発熱や局所の反応を訴えた者はいなかった。

考 察

中学1年生、高校3年生にMRワクチンを追加接種して接種前後の麻疹、風疹抗体価測定および健康調査を行った。接種後に多くの例で麻疹HI、PA、中和抗体価および風疹HI抗体価の上昇が認められ、副反応は全くみられなかった。したがって、MRワクチンは既に単抗原の麻疹、風疹ワクチン、MMRワクチン接種を済ませた中学・高校生にも有効かつ安全に接種できると考えられる。今後、さらに調査例数を増やして効果と安全性を確認することが望まれる。

日本では、現在もお麻疹の流行が間欠的に発生し続けている。しかし、麻疹ワクチン早期接種運動の広がりとともに、小児科定点から報告される麻疹患者数は減少している。特に1～3歳児の麻疹患者が全患者に占める割合が減少しており、これは麻疹ワクチン早期接種運動の成果と考えられる。他方、最近では麻疹流行の中心は高校生、大学生の年代に移行している。わが国での麻疹根絶を目指して、2006年5月からは就学前1年の小児へのMRワクチン2期接種が開始され³⁾、さらに2008年4月からは中学1年生と高校3年生へのMRワクチン接種が行われている⁴⁾。しかし、2006年度における全国MRワクチン累積接種率は最終的に80%に留まった⁵⁾。ワクチン接種の機会は増加したが、これらの機会を麻疹根絶に結びつけるためには、これらの接種機会を十分に利用し、それぞれの接種率を90%以上に向上させる必要がある。MRワクチン1期の早期接種運動は継続しつつ、2期以降のMRワクチン接種率の調査を行い、その結果に基づいた接種率向上の取り組みが不可欠である。