



ワクチン接種とウイルス抗体検査の評価

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院院長

Key words

ワクチン、発症予防、感染予防、ウイルス抗体、EIA法

1. はじめに

ウイルス感染症には、感染した部位でウイルスが増殖して症状が出現する局所性ウイルス感染症と、感染した部位でウイルスが増殖後、ウイルス血症により親和性臓器に散布され、そこで増殖して症状が出現する全身性ウイルス感染症とがある¹⁾。

局所性ウイルス感染症を引き起こすウイルスには、インフルエンザウイルス、RSウイルス、ライノウイルスなどの呼吸器症状を引き起こすウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスなどの消化器症状を引き起こすウイルスが含まれる。一方、全身性ウイルス感染症を引き起こすウイルスとして、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、バルボウイルス B19 などがある。

本稿では、麻疹、風疹などワクチンが開発されている全身性ウイルス感染症の予防における抗体の役割について解説する。

2. ウイルス感染症の病態と免疫

ウイルス感染症の特異免疫には、液性免疫(主としてIgG抗体)、細胞性免疫(主としてT細胞)、粘膜免疫(主

としてIgA抗体)があり、これらの免疫が複合して感染からの回復や発症予防にはたっている。局所性ウイルス感染症では、IgA抗体を含む粘膜免疫が重要な役割を果たしている。血中から滲み出すIgG抗体も感染防御に関係しているが、発症防御のためには高い抗体価が必要である。インフルエンザでは、赤血球凝集抑制(HI)抗体価40倍での発症予防効果は50%、160倍だと発症予防効果は90%である。

一方、全身性ウイルス感染症では、血中IgG抗体と細胞性免疫が発症予防に重要な役割を果たしている。このタイプは潜伏期間が長いので、曝露時の免疫レベルが低くても、多くは感染したウイルスの増殖による症状出現までに免疫が先に賦活(ブースター)されるため発症が阻止されるが、時に免疫の賦活が追いつかない場合は発症し、軽症に経過する(修飾感染)。

3. ウイルス感染と抗体

ウイルスに対する免疫力を調べる方法として、一般に抗体が測定されている。それぞれのウイルスに対し数種の抗体測定方法が開発されているが、抗体の生物学的活性(ウイルス増殖を抑制する免疫能力)を測る中和(NT)法が抗体測定の基本である。HI法も抗体の生物学的活性を測定している。いずれの方法も専門的な手技が必要な手間のかかる検査方法である。一方、酵素免疫(EIA)法、受身凝集法(PA)、ラテックス凝集(LA)法は抗体の蛋白量を測定しており、必ずしも生物学的活性を反映していない欠点はあるが、比較的手技は容易である。

ウイルス抗体価は2を底とする対数に変換すると正規分布する。各抗体価を2を底とする対数に変換後に、抗体の生物学的活性を測定している測定方法と抗体の蛋白量を測定しているEIA-IgG法を比較すると、麻疹では、

PROFILE

庵原 俊昭



1974年に三重県立大学医学部卒業後、同年三重大学小児科に入局。2年間の小児科臨床研修の後、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の病態についての研究を開始する。その後、VZV、麻疹、ムンプス、インフルエンザなどワクチン予防可能疾患の病態を中心に研究を行っている。専門分野は小児科学、ウイルス学、感染免疫学である。

NT抗体64 (2^6) 倍までは中和抗体とEIA抗体はよく相関し ($r=0.9626$, $p<0.0001$)、相関直線の傾きは0.91であるが、NT抗体64倍を越えると、相関直線の傾きは0.40となり、EIA抗体はNT抗体に対して低く表示される(図1)。一方、風疹では、HI抗体価が高くなってもHI抗体とEIA抗体は一本の相関直線に乗って上昇し、きわめて高い相関を示している(図2, $r=0.9551$, $p<0.0001$)。以上の結果は、EIA-IgG法で測定される抗体も、NT法やHI法と同様に定量性があることを示している。

4. 抗体の国際表示

世界保健機関(WHO)はウイルス抗体価の国際単位

(IU/mL)表示を目指しており、B型肝炎ウイルス(HB)抗体のIU表示は日本でも採用されている。WHOは麻疹、風疹、水痘、パルボウイルスも標準血清を用意してIU表示を勧めており、日本でも採用が検討されている。麻疹では(EIA価 $\times 46$)によりmIU/mLに、風疹では(EIA価 $\times 2.4$)によりIU/mLに換算される²⁾。また麻疹NT抗体4 (2^2) 倍は200mIU/mLに相当する。なお麻疹では、EIA抗体2.0EIA価およびPA抗体128倍がNT抗体2倍に²⁾、風疹では、EIA抗体4.0EIA価がHI抗体8倍にほぼ一致する。

5. 抗体の感染予防レベルと発症予防レベル

局所性ウイルス感染症では、抗体の感染予防レベルと

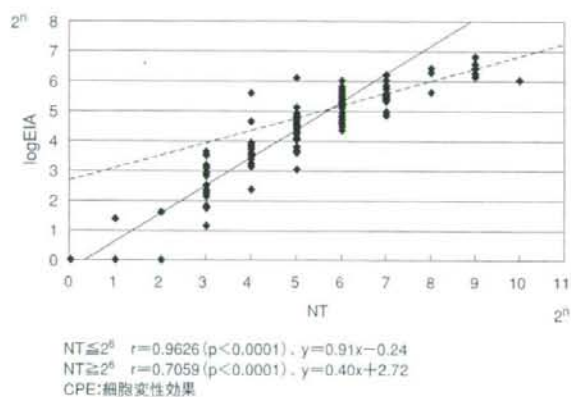


図1 麻疹 mNT(マイクロ中和)抗体(100% CPE抑制)とEIA-IgG抗体との関係

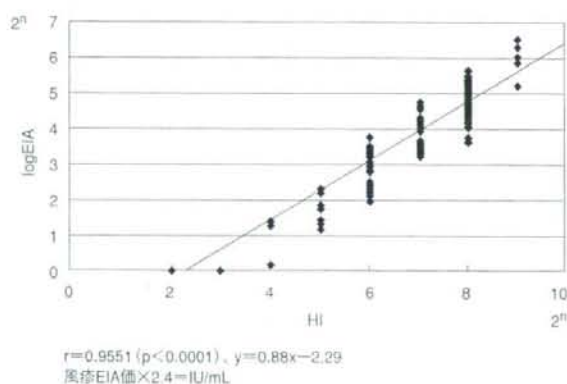


図2 風疹 HI抗体と風疹EIA-IgG抗体との関係

発症予防レベルは近似するが、全身性ウイルス感染症では、感染後の免疫賦活により発症が阻止されるため、発症予防レベルと感染予防レベルは異なり、発症予防レベルは感染予防レベルよりも低値である。全身性ウイルス感染症では発症予防に抗体だけではなく他の免疫もはたらくため、クリアカットに発症予防レベルは線引きできないが、おおよそのレベルが提唱されている。麻疹では、98%の発症予防レベルは125mIU/mL、100%の発症予防レベルは200mIU/mLであり、感染予防レベルは500~1,000mIU/mLである⁴⁴⁾。また、風疹の発症予防レベルは10IU/mLであり、感染予防レベルは16IUとの報告はあるが、いまだ確立されていない⁷³⁾。

これらの国際単位をなじみのある抗体表示で示したのが表1である。ムンプスと水痘の発症予防レベルと感染予防レベルは報告されていないため、麻疹のNT抗体の抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルから推測される抗体価を表示している。なお、表1に示した抗体測定方法が、ワクチン後の免疫状態や感染既往を調べるための適切な測定方法である。以前よく使われた麻疹HI法の抗体陽性率は、NT法やEIA法よりも20%ほど低率である¹⁹⁾。またCF抗体は感染後早期に消失するため、免疫力を調べるときにCF法を用いるべきではない。

6. まとめ

本稿ではウイルス抗体の特徴と測定結果の意味付けについて解説した。ワクチン後の免疫状態を調べるためには適切な抗体測定方法を用いるべきであり、抗体レベルに応じてワクチン再接種などの適切な対応策が必要である。

参考文献

- 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2006; 25: 93-96
- 2) デンカ生研社内資料.
- 3) 高山直秀, 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2007; 81: 675-680.
- 4) Chen RT, et al. Measles antibody: Reevaluation of protective titers. J Infect Dis 1990; 162: 1036-1042.
- 5) Samb B, et al. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 203-209.
- 6) Lee M, et al. Protective titers of measles neutralizing antibody. J Med Virol 2000; 62: 511-517.
- 7) Tischer A, et al. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. Vaccine 2000; 18: 1382-1392.
- 8) 玉置尚司, 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2005; 109: 1102-1105.
- 9) Skendzel L. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. Am J Clin Pathol 1996; 106: 170-174.
- 10) 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2006; 60: 483-488.

表1 MRMVの発症予防と感染予防レベル

	測定方法	陽性	抗体価	
			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
	PA	≧16倍	≧256倍	
風疹	HI	≧8倍	≧8倍 [†]	≧64倍 [†]
	EIA-IgG	≧2.0	≧4.0	≧16.0 [†]
	LA	≧6IU/mL	≧10IU/mL	≧16IU/mL
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(98%)で推定される抗体レベル

[†] 麻疹HI8倍では時に非特異凝集がある

[†] 麻疹mNT抗体、EIA-IgG抗体の結果から推定されるレベル

mNT: マイクロ中和法

国産狂犬病ワクチンを用いた WHO 方式による 狂犬病曝露前免疫の検討

¹⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ²⁾ 同 小児科

柳澤 如樹¹⁾ 高山 直秀²⁾ 菅沼 明彦¹⁾

(平成 19 年 11 月 7 日受付)

(平成 20 年 6 月 12 日受理)

Key words: rabies, pre-exposure immunization, vaccine

要 旨

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0mL を 4 週間隔で 2 回、その後 6~12 カ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である。この方式では、多くの渡航者にとって、時間的な制約から 3 回の基礎免疫を完了することは極めて困難である。WHO では曝露前免疫を行う方法として、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に狂犬病ワクチンを接種することを推奨している (WHO 方式)。WHO 方式を用いれば、1 カ月で基礎免疫を完了することが可能であるが、国産の組織培養不活化狂犬病ワクチンを用いて、WHO 方式による曝露前免疫の有効性や安全性は、これまで検討されていない。

同意を得た健康成人 26 名を対象に、国産の狂犬病ワクチンを WHO 方式に従って 0, 7, 28 日に接種し、血中抗狂犬病抗体価の測定を 2 回目接種直前 (7 日目)、2 回目接種 3 週間後 (28 日目)、および 3 回目接種後 2 週間 (42 日目) に施行した。28 日目の抗体価は、0.5EU/mL 以下であった 3 例を除いて、0.7~3.5EU/mL であった。42 日目には、全員の抗体価が 1.6EU/mL 以上であり、十分な抗体上昇が見られた。WHO 方式による曝露前免疫法は、本邦の標準法に劣らず効果的であった。また、発赤や疼痛など局所副反応は認めなかったが、全身副反応など重篤な有害事象は認めなかった。国産の組織培養不活化ワクチンを使用した WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性は、共に高いと考えられる。

[感染症誌 82 : 441~444, 2008]

序 文

世界保健機関 (WHO) は、狂犬病流行地において動物による咬傷を受けた場合、抗狂犬病免疫グロブリン (RIG) の投与と組織培養不活化ワクチン接種による曝露後発症予防を勧告している¹⁾。一方、曝露前免疫を受けていれば、RIG の投与は不要となる。RIG は世界的に不足しており、入手が容易でないうえ、日本では市販されていない。曝露後免疫の効果を確実にするうえで、狂犬病曝露前免疫を行っておくことは重要である。

本邦での狂犬病曝露前免疫は、組織培養不活化ワクチン 1 回量 1.0mL を 4 週間隔で 2 回、その後 6~12 カ月後に 1 回皮下注射する方式が標準である²⁾ (標準法)。しかし、多くの渡航者は海外渡航が決定してから、出国までの時間が 1~2 カ月程度であるため、本

邦の標準法では 3 回の基礎免疫を完了することは困難である。このため、狂犬病常在国への渡航者や長期滞在者の多くは、狂犬病ワクチン接種を 2 回だけ済ませ、出国している³⁾。

狂犬病曝露前免疫を行う方法として、WHO では初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日に力価が 2.5IU/mL 以上の組織培養不活化狂犬病ワクチンを三角筋上部へ筋注することとしている³⁾ (WHO 方式)。この方法では、1 カ月間で基礎免疫を完了することができる。世界的に標準的な方法であるが、国産の組織培養不活化ワクチンを用いて、その有効性や安全性を検討した報告はこれまでにない。

今回我々は、同意を得た健康成人に対して、国産の組織培養不活化ワクチンを用いて、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の有効性と安全性を調査した。

別刷請求先: (〒113-8677) 東京都文京区本駒込 3-18-22

東京都立駒込病院感染症科 柳澤 如樹

平成 20 年 9 月 20 日

対象と方法

1. 対象

これまで狂犬病ワクチンの接種歴がなく、接種を希望された海外派遣予定者 26 人を対象とした。本調査の目的、調査項目、接種ワクチンと予想される副反応について文書、および口頭で説明し、WHO 方式による狂犬病曝露前免疫を行うことの同意を得た。尚、本研究に先立って、当院の倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得た。

2. 接種ワクチン及び接種方法

化学及血清療法研究所（化血研）製組織培養不活化狂犬病ワクチンのロット RB02 (1, 2 回目接種の全て、3 回目の 18 例) と RB03 (3 回目の 8 例のみ) を用いた。狂犬病ワクチンは溶解液 1.0mL で溶解した後、利き腕とは反対側の上腕に全量を皮下注射した。狂犬病ワクチンは WHO 方式に従って、初回接種日を 0 日として、0, 7, 28 日の計 3 回接種した。

3. 局所および全身副反応

被接種者には発赤、腫脹、疼痛、掻痒感などの自覚症状の有無について観察して、次回接種時および採血時に報告するように依頼した。

4. 抗体検査

血中抗狂犬病抗体価は、2 回目接種直前 (7 日目)、2 回目接種 3 週間後 (28 日目)、および 3 回目接種後 2 週間 (42 日目) に測定した。1, 2 回目の抗体価測定日は、2 回目、3 回目のワクチン接種日に合わせた。3 回目の抗体価測定日に関しては、過去の報告ではワクチン接種 2~3 週間後に測定されており⁴⁾、本研究でもそれに倣い 3 回目接種後 2 週間とした。抗体価は、化血研臨床検査センターに依頼して、Platelia™ rabies kit (BIO-RAD Laboratories) を用いて、ELISA 法で測定した。

結 果

1. 対象者の年齢分布

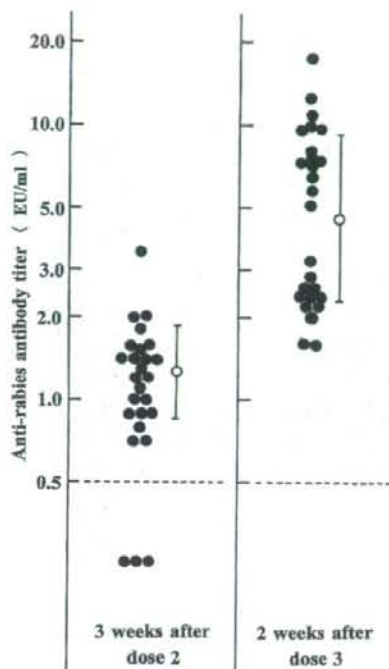
対象者は健康な男性 26 例であった。年齢分布は 25 歳から 55 歳で、20 歳代が 12 例、30 歳代が 12 例、40 歳代が 1 例、50 歳代が 1 例であり、平均年齢は 31.1 ± 6.5 歳であった。

2. 血中抗狂犬病抗体価

2 回目接種直前 (7 日目) の血中抗狂犬病抗体価は、全例が 0.5EU/mL 未満で陰性であった。2 回目接種 3 週間後 (28 日目) の抗体価は、0.5EU/mL 以下であった 3 例を除いて、0.7~3.5EU/mL であり、抗体陽性者の幾何平均値は 1.3EU/mL であった。3 回目接種後 2 週間 (42 日目) には、28 日目の検査で 0.5EU/mL 以下であった 3 例も含めて、全例の抗体価が陽性となった。抗体価は 1.6~17.2EU/mL で、幾何平均値は 4.6EU/mL であった。42 日目の抗体価は上昇が大き

Fig. 1 Anti-rabies antibody titers examined 3 weeks after dose 2 and 2 weeks after dose 3.

Japanese rabies vaccine was injected subcutaneously on days 0, 7, and 28 and blood samples were taken on days 7, 28, and 42. Solid circles : anti-rabies antibody titers for each subject examined (left column - titers examined 3 weeks after dose 2; right column - titers examined 2 weeks after dose 3). Open circles : geometric mean titers among subjects with positive titers, with solid vertical lines indicating \pm SD. Dotted horizontal line : protective level against overt rabies reported by the World Health Organization.



い群 (A 群) と、比較的小さい群 (B 群) に分かれていた (Fig. 1)。A 群は 14 例からなり、幾何平均抗体価は 8.4EU/mL であった。B 群は 12 例からなり、幾何平均抗体価は 2.3EU/mL であった。

3. 接種後の局所および全身症状

3 回のワクチン接種期間中に、ワクチン接種部位に発赤を認めた例は 2 例、腫脹を認めた例は 4 例、疼痛を認めた例は 2 例、掻痒感を認めた例は 1 例であった。発熱、頭痛、全身倦怠感などの全身症状を報告した例はなかった。

考 察

本邦での標準法を用いて、海外渡航前に3回のワクチン接種を行い、基礎免疫を完了することは多くの渡航者にとって困難である。しかしWHO方式による狂犬病曝露前免疫では、1カ月で基礎免疫を完了することが可能である。狂犬病は発症すれば、ほぼ100%死に至る疾患であり、ワクチン接種が唯一の狂犬病予防死を免れる手段であることを考えれば、出国までの時間が限られた渡航予定者にとって、1カ月で基礎免疫が完了できることの利点は極めて大きい。

本調査において、ワクチン2回目接種3週間後(28日目)に測定した抗体価は、3例の陰性例を除いて、良好な抗体上昇が見られた。3回目のワクチン接種終了後2週間(42日目)で測定した血中抗狂犬病抗体価は、全例1.6EU/mL以上となり、幾何平均値は4.6EU/mLであった。これはWHOが定める発症防御レベル(0.5IU/mL)を大きく超えるものである。2回目接種後の抗体価が陰性であった3例も、ワクチン3回接種2週間後(42日目)の抗体価は、それぞれ2.2EU/mL、2.4EU/mL、5.1EU/mLと上昇が認められ、本法の有効性は十分高いと考えられた。基礎免疫完了後の抗体価が上下2群に分かれ、免疫応答が良い群とそれほどではない群が存在することが示唆された。3回目ワクチン接種の際に、ロットRB03を8例(31%)に使用したが、それぞれ上下の2群に分散しており、抗体価がロットの違いによるものではないと考えられた。抗体価が2群に分かれた明らかな理由は不明であり、今後の検討が必要である。接種部位の発赤や腫脹は見られたものの、全身副反応など重大な有害事象は認められなかった。

標準法を用いた狂犬病曝露前免疫の効果に関しては、皮内・皮下併用群と標準法を用いた群のワクチン投与後の抗体価の推移について検討した高山らの報告に見られる⁹⁾。標準法を用いた群において、2回目接種6カ月後の幾何平均中和抗体価は0.4IU/mL以下であったが、ワクチン接種4週間後で測定した幾何平均中和抗体価は2.7IU/mLであった。今回の接種試験では採血時期をはじめ、その対象群の年齢、性別、人数や抗体測定法などに違いがあるため、厳密な比較は不可能である。また、抗体価測定は42日目終了とし、抗体価の持続性についても検討は行っていない。しかし、上述の報告から明らかであるように、時間とともに狂犬病抗体価は減衰するものの、ワクチン接種後にすみやかに良好な抗体上昇がみられることから、1カ月間で2回のワクチン接種のみでも十分ブライミング

効果があると考えられる。WHO方式は1カ月間でワクチン接種を3回行うため、本方式による曝露前免疫は標準法と比較しても、少なくとも同等以上の効果が期待できると考えられる。

2006年11月、国内で36年ぶりに相次いで輸入狂犬病患者が発生した⁶⁾⁷⁾。交通手段の発達により、日本から数時間で狂犬病常在地に渡航できることを考えると、今後も輸入狂犬病患者が発生する可能性は十分認識しておく必要がある。今後新たな狂犬病患者を出さないためにも、海外渡航者への情報提供、注意喚起を行うとともに、ワクチンが接種できる医療側の体制を早急に整備する必要がある。また、本邦でRIGの入手が困難である以上、曝露後免疫をより確実にし、狂犬病犠牲者をなくすためには、狂犬病曝露前免疫を行うことが重要である。WHO方式による狂犬病曝露前免疫は、短時間で基礎免疫を完了することができる有用な接種方式であり、今回の調査により国産の狂犬病ワクチンを用いても、その効果や安全性は高いことが明らかになった。出国までに時間が限られた狂犬病常在地への渡航者には、WHO方式による曝露前免疫を勧めてよいと考える。

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) Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans. Geneva: World Health Organization. 2002. http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf.
- 2) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 予防接種の手引き第11版. 近代出版, 東京, 2006; p. 327-31.
- 3) 高山直秀: 狂犬病. 化学療法領域 2006; 22: 1090-4.
- 4) 柳澤如樹, 高山直秀, 菅沼明彦: 国産狂犬病ワクチンの皮内接種によるヒトへの狂犬病曝露前免疫の検討. *Progress in Medicine* 2007; 27: 2937-9.
- 5) 高山直秀, 万年和明, 井戸田一朗, 加藤康幸: ヒトへの皮内および皮下接種併用法による狂犬病曝露前免疫の検討. *臨床とウイルス* 2001; 29(5): 395-7.
- 6) 山本舜悟, 岩崎千尋, 大野博司, 二宮 清: 本邦36年ぶりの狂犬病輸入症例の報告—京都の事例. *病原微生物検出情報* 2007; 28: 63-4.
- 7) 高橋華子, 相楽裕子, 藤田せつ子, 林 宏之, 吉田幸子, 井上 智, 他: 36年ぶりに国内で発症した狂犬病の臨床経過と感染予防策. *病原微生物検出情報* 2007; 28: 64-5.

WHO Recommended Pre-exposure Prophylaxis for Rabies Using Japanese Rabies Vaccine

Naoki YANAGISAWA¹⁾, Naohide TAKAYAMA²⁾ & Akihiko SUGANUMA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases and ²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

After severe exposure to suspected rabid animal, WHO recommends a complete vaccine series using a potent effective vaccine that meets WHO criteria, and administration of rabies immunoglobulin (RIG). RIG is not available globally, and is not marketed in Japan. If pre-exposure prophylaxis for rabies is given, RIG is unnecessary even after severe exposure. It is thus important to give pre-exposure prophylaxis for rabies to people who plan to go to rabies-endemic areas.

In Japan, pre-exposure prophylaxis for rabies consists of 3 doses of cell-culture rabies vaccine. The first two doses are given 4 weeks apart, and the third dose is given 6-12 months after the first dose, all of which are injected subcutaneously (standard regimen). People who plan to travel abroad to rabies-endemic areas may know of their destinations only 1 or 2 months in advance at best. Therefore, it is virtually impossible to complete the 3 dose regimen for rabies in Japan.

Pre-exposure prophylaxis recommended by WHO consists of 3 doses given intramuscularly on days 0, 7, and 28, making it possible to complete pre-exposure prophylaxis in one month. This WHO recommended pre-exposure prophylaxis using Japanese cell-cultured rabies vaccine (PCEC-K) has not been studied, so we elected to fill the gap using PCEC-K, administered based on the WHO recommendation and examined its efficacy and safety.

Subjects were 26 healthy volunteers with no previous rabies vaccination giving oral and written consent. Vaccine was administered on days 0, 7, and 28, and rabies antibody levels were tested on days 7, 28, and 42. On day 7, every antibody level was negative. On day 28, antibody levels were between 0.7-3.5EU/mL, with the exception of 3 cases still negative. On day 42, all cases, including the 3 negative cases, exceeded 1.6EU/mL, providing sufficient protection against rabies. This result was not inferior compared to the standard regimen. Local adverse effects such as erythema and pain were noted, but none were serious.

In conclusion, WHO recommended pre-exposure prophylaxis for rabies using PCEC-K is considered effective and safe.

調査報告

改正結核予防法施行後の全国 BCG ワクチン等 累積接種率：2008 年度調査結果

高山直秀*¹ 崎山 弘*² 岡部信彦*³ 梅本 哲*⁴

はじめに

2004 年 6 月に結核予防法が一部改正され、これに伴い結核予防法施行令、結核予防法施行規則の一部も改正された^{1,2)}。これにより、2005 年 4 月より BCG ワクチン (BCG) の接種対象年齢が、改正前の「生後 4 歳に達するまで」(標準的接種期間は生後 3 か月から 1 歳まで) から「生下時から生後 6 か月に達するまで」に引き下げられた²⁾。この改正には移行期間が設けられていなかったことなどから、急激な接種期間の短縮に各自治体に対応しきれずに、BCG の接種率が低下し、接種漏れ者が増加することが懸念された²⁾。

この点を検証するため、筆者らは改正結核予防法の施行直前の 2005 年 2 月および施行後の 2006 年 6 月に全国 BCG 累積接種率調査を実施した。2005 年の調査は、全国から 2004 年 10 月までに 3 歳に達した小児、2006 年の調査は 2006 年 4 月までに 1 歳に達した小児、それぞれ 5,000 人を無作為抽出して行った^{3,4)}。2005 年の調査では、生後 5 か月での累積接種率は $52.2 \pm 1.6\%$ と低かったが³⁾、2006 年の調査では $97.4 \pm 0.5\%$ と飛躍的に上昇していた⁴⁾。

一方、BCG の接種時期がジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合ワクチン (DPT) および経口生ポリオワクチン (OPV) の 1 回目接種の時期と競合しているため、DPT や OPV の接種率に負の影響を与えている可能性も考えられた⁴⁾。このため、2007 年は、全国 BCG 累積接種率に加えて、OPV 1 回目および DPT 1 回目の全国累積接種率をも調査し、OPV 1 回目、DPT 1 回目共に累積接種率の低下がないことを確認した⁵⁾。さらに BCG、DPT 1 回目、OPV 1 回目の累積接種率を検証するため、2008 年も同様の調査を行った。

1. 対象および方法

全国の BCG 累積接種率調査は、すでに述べた方法により⁶⁾、2007 年 4 月までに満 1 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 1 歳児が居住する市区町村 1,163 か所に調査協力依頼書、調査票、調査手順書を郵送して実施した。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 BCG 接種を受けた月齢の調査を依頼した点は 2005、2006 年の調査と同様であるが、2007、2008 年は OPV 1 回目および DPT 1 回目の接種月齢についても調査協力を要請した。上記ワクチンの全国累積接種率は回収した調査票を基に算定した。

*¹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。

*²ささやま・ひろし：崎山小児科医院院長。*³おかべ・のぶひこ：国立感染症研究所感染症情報センターセンター長。*⁴うめもと・さとし：医療産業研究所所長。

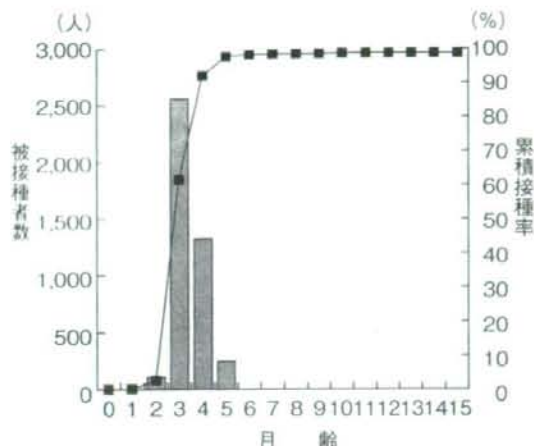


図1 2008年調査によるBCGワクチンの月齢別被接種者数と累積接種率

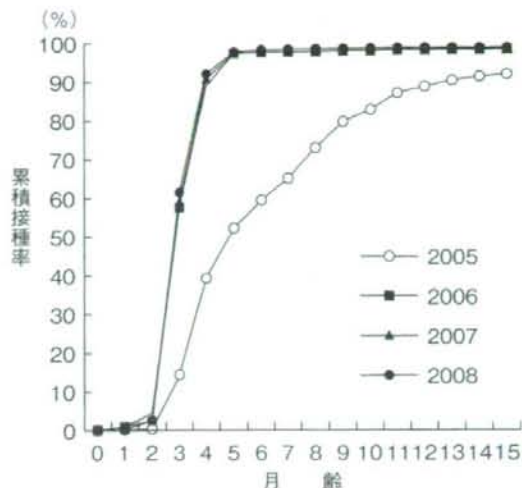


図2 BCGワクチンの全国累積接種率—2005～2008年調査結果の比較

2005年は改正結核予防法施行前、2006年は改正結核予防法施行初年度。

II. 結果

1. 回収率

2008年6月に全国から無作為抽出した1,163か所の市区町村に調査依頼状を発送した。2008年7月15日現在で、1,042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89.6%となった。無作為抽出した1歳児の数(標本数)は5,000名であり、うち4,491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89.8%となった。回収された記録のうち、BCGに関する記載がないもの(無記入)が91名分、接種済みだが接種日が不明と記されたもの(不明)が54名分あったため、これら145名分を除外し、BCG接種済みとの回答があった4,292名分、未接種との回答の54名分、合計4,346名分(全標本数の86.9%)の記録を集計した。

OPV1回目およびDPT1回目に関する回答についても無記入、非協力、不明の回答を除いて、それぞれ4,290名分(全標本数の85.8%)、4,298名分(全標本数の86.0%)を集計の対象とした。

2. 全国BCG累積接種率

2007年4月までに満1歳に達した小児におけるBCG累積接種率は、生後2か月では2.6%[95%信頼区間(95%CI):2.2~3.1%]であったが、生後3か月では61.5%(95%CI=60.0~63.0%)、生後4か月では92.0%(95%CI=91.1~92.8%)と急激に上昇し、生後5か月では、すなわち生後6か月に達するまでには97.7%(95%CI=97.2~98.1%)に達した(図1)。今回の調査結果は、2006、2007年の調査結果とほぼ同等であった(図2)。

3. 月齢別BCG被接種者数

BCGを接種したと記載された1歳児4,292名について月齢ごとの被接種者数をみると、生後0か月で接種を受けた者が1名、1か月が5名、2か月が107名、3か月が2,560名、4か月が1,324名、5か月が247名で(図1)、被接種者の96.2%(4,131/4,292)、集計対象の95.1%(4,131/4,346)が生後3~5か月の間に接種を受けていた。定期接種対象外となる生後6か月以降は、生後6か月で28名が接種を受けていたが、生後7~11か月では各月8名以下で、生

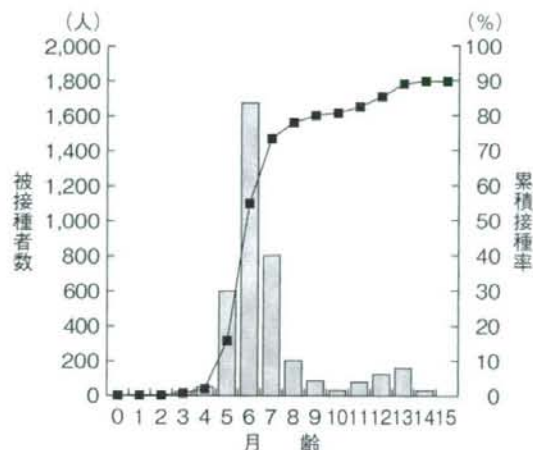


図3 2008年調査による経口生ポリオワクチン1回目の月齢別被接種者数と累積接種率

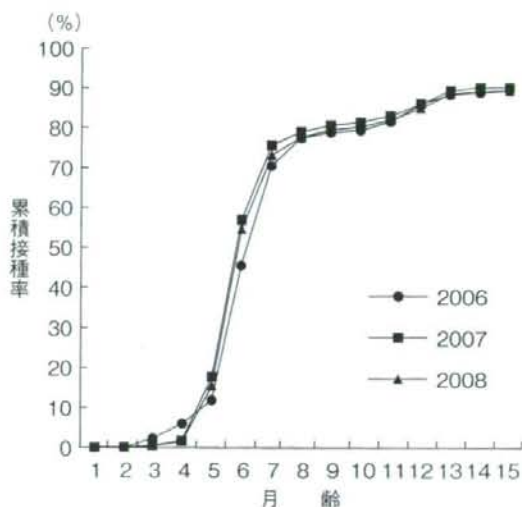


図4 経口生ポリオワクチン1回目の全国累積接種率—2006～2008年調査結果の比較

後12～15か月での接種者はいずれも0名であった。

4. OPV 1 回目の全国累積接種率

OPV 1 回目接種の累積接種率は生後4か月から立ち上がり、生後5～7か月で急速に上昇している。生後8～11か月では上昇は緩やかになっているが、生後12～13か月で上昇がやや急になり、それ以降はゆっくりと上昇している。生後5～7か月で累積接種率が急上昇し、生後12～13か月で上昇がやや急になるのは、OPVがこの月齢の小児を対象に年2回の集団接種で行われている地域が多いためと考えられる(図3)。生後6か月での累積接種率は54.8% (95%CI=53.3～56.3%)、生後12か月での累積接種率は85.3% (95%CI=84.2～86.4%)であった。

OPV 1 回目の被接種者数は、生後6か月が1,674名で最も多く、次いで生後7か月、5か月がそれぞれ797、599名であり、生後5～7か月の間にOPV 1 回目の接種を受けた者は全被接種者の79.7% (3,070/3,850)、集計対象の71.6% (3,070/4,290)を占めていた。

結核予防法改正前にBCGの接種時期を迎えた小児を対象に2006年に実施したOPV 1回

目接種の累積接種率調査結果と比較すると、2006年には生後3か月から立ち上がっていた累積接種率曲線が、改正後の2007、2008年調査時には、生後4か月からと1か月立ち上がりが遅れたが、生後5、6か月での累積接種率の上昇は2006年調査時より2007、2008年調査時のほうが大きかった(図4)。

5. DPT 1 回目の全国累積接種率

DPT 1 回目接種の累積接種率は生後3か月から立ち上がり、生後4～7か月で急速に上昇していた。生後8～11か月では上昇が次第に緩やかになり、生後12か月以降はほとんど上昇がみられない傾向(図5)は2007年の調査結果と同様であったが、全体に前年より累積接種率が上昇していた(図6)。生後5か月での累積接種率は61.9% (95%CI=60.4～63.3%)、7か月では82.2% (95%CI=81.0～83.3%)、12か月では95.4% (95%CI=94.7～96.0%)であった。

DPT 1 回目の被接種者数は、生後4か月が1,312名で最も多く、生後5か月、6か月がそれぞれ948、461名であり、生後4～6か月の間にDPT 1 回目の接種を受けた者は全被接種者

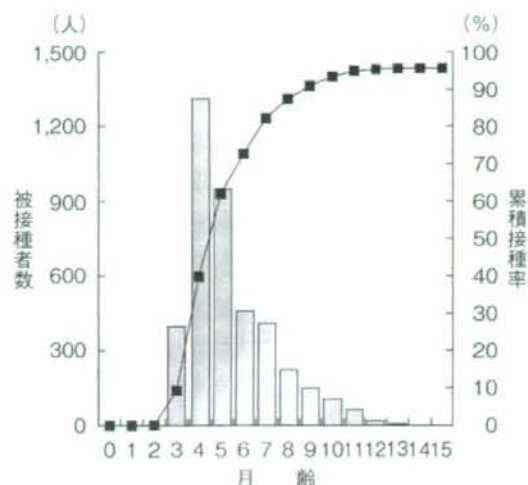


図5 2008年調査によるDPT3種混合ワクチン1回目の月齢別被接種者数と累積接種率

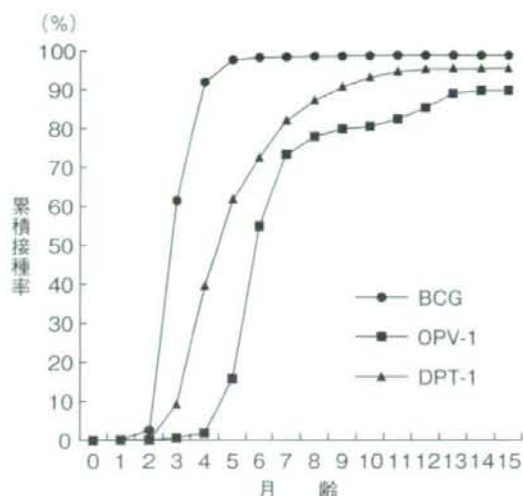


図7 2008年調査によるBCGワクチン、経口生ポリオワクチン1回目、DPT3種混合ワクチン1回目の累積接種率

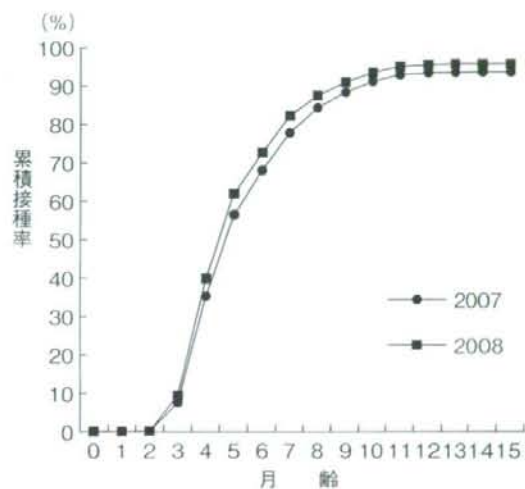


図6 DPT3種混合ワクチン1回目の全国累積接種率—2007, 2008年調査結果の比較

の66.2% (2,721/4,109)、接種対象の63.3% (2,721/4,298)であった。

6. BCG, OPV 1回目, DPT 1回目の時間的關係

BCG, OPV 1回目, DPT 1回目の時間的關係を知るためにそれぞれの累積接種率曲線を同一グラフに示した(図7)。3本の累積接種率曲線の時間的關係から、多くの乳児が、BCG, DPT 1回目, OPV 1回目の順に接種を受けていると判断された。

III. 考察

改正結核予防法実施後初の全国調査となった2006年調査時すでに、BCG累積接種率は生後6か月までに約97%に達しており、2007、2008年の全国調査でも、生後6か月に達するまでに97%以上の累積接種率が達成されていた。したがって、「乳児期早期のBCG接種率を高め乳児の結核免疫力を強化する」という法改正の目的は達成されているといえよう。

また、BCG接種を生後0~2か月で受けた乳児は、2006年調査時の189名から、2007年調査時は121名に、2008年の調査では113名に減少していた。これは、全身性BCG感染症の発生を避けるため、BCG接種は生後3~5か月の間にとりという日本小児科学会などの推奨が次第に周知されてきたものと考えられた。

改正結核予防法施行後、BCGの接種時期の早期化が、DPTやOPVの接種率にどのような影響を与えたかを検証する必要が生じた。このため、2007年にはOPV 1回目とDPT 1回目の累積接種率も併せて調査し、2008年も同様の調査を行った。改正結核予防法施行前にBCG接種

時期を迎えた3歳児を対象に実施した2006年の調査結果⁷⁾と比較すると、OPV1回目の累積接種率は生後3~4か月では改正結核予防法施行前より劣っていたが、生後5か月から急激に伸びて、施行前の累積接種率に追いついており、BCGの接種時期の早期化によるOPV1回目の累積接種率への負の影響はなかったものと考えられた。

DPT1回目接種に関しては、改正結核予防法施行前の全国累積接種率調査結果が存在しないため、累積接種率の変化を直接比較することはできなかった。しかし、2003年に2~6歳児900名を対象とした調査結果によれば、DPT1回目の月別接種率は生後6か月で最高となっていた⁸⁾。筆者らの調査では、生後4か月で接種者数が最多で、生後5か月が次いでいた。これより、BCGの接種時期の早期化によるDPT1回目の累積接種率への負の影響もなかったものと推測された。

改正結核予防法施行により、きわめて短い準備期間で、移行措置もなくBCGの接種時期が早まったにもかかわらず、OPVおよびDPT1回目の接種率に負の影響を与えることなく、生後6か月に達するまでに97%以上のBCG累積接種率を達成できたことは、各市区町村の予防接種関係者各位による多大な努力の賜と考えられた。今後もBCG、OPV1回目、DPT1回目の累

積接種率調査を継続するとともに、BCG接種漏れ者を早期に発見して接種を勧奨できる体制を整備する必要があると考える。

文 献

- 1) 神谷 齊：結核予防法の改正の要点。小児科 2005；46：319-323。
- 2) 高松 勇：これからのBCG接種体制の注意点と今後の問題点。小児科 2005；46：324-332。
- 3) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦他：結核予防法改正前の全国BCGワクチン累積接種率。日小児会誌 2006；110：14-16。
- 4) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦：改正結核予防法2005年施行後の全国BCGワクチン累積接種率調査。日小児会誌 2007；111：1042-1044。
- 5) 高山直秀，崎山 弘，岡部信彦他：改正結核予防法施行後の全国BCGワクチン累積接種率—2007年調査。医事新報 2008；4386：75-78。
- 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，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。小児臨 2007；60：1811-1818。
- 8) 加藤昌弘，川口美山紀，世古留美他：予防接種の接種月齢，接種順と接種完了率。日公衛誌 2006；53：105-111。

受付日 平成20年10月3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