

ワクチンの補足的接種が開始される。麻疹の集団免疫率は90～95%であり⁵⁾、麻疹排除を目指すならば、13歳児、18歳児も95%以上の接種率が目標である。

風疹の集団免疫率は80～85%である。麻疹排除を目指して95%以上の接種率でMRワクチン接種を続けていけば、風疹の排除は可能である。なお、風疹排除が達成されるまでは、次の妊娠時に先天性風疹症候群(CRS)児出生リスクを回避するため、妊娠時の抗体測定で風疹HI抗体が16倍以下の褥婦への風疹ワクチン接種が勧奨されている。

III. 百日咳対策

2007年香川県と高知県の大学で百日咳の流行が認められた。成人の百日咳流行は、無細胞性百日咳ワクチンを含むDPTワクチン接種が行われている欧米でも認められている。日本の百日咳ワクチンの接種戦略は、罹患すると重症化する乳幼児の重症化予防であるが、近年アメリカでは乳幼児の重症化予防から百日咳排除を目指す予防接種スケジュールに切り替えられた。5～6歳児にDTaP(ジフテリア・破傷風・無細胞性百日咳ワクチン)5回目を接種し、11～12歳児にTdap(成人型破傷風・ジフテリア・無細胞性百日咳ワクチン)を接種している。日本でも11～12歳児へのDTワクチンをDPTワクチンに切り替える案が提唱されている。

IV. 日本脳炎対策

日本脳炎ワクチン3期接種後に重症の急性散在性脳炎(ADEM)発症例を認めたため、2005年に「日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控え」が通知され、また、その直前に「日本脳炎ワクチン3期接種中止」が通知されていたため、日本脳炎ワクチンの接種現場と製造現場に大きな混乱を引き起こした。そ

の後「中止ではなく差し控え」であるとの通知が出されたが、すべてのワクチンメーカーはマウス脳由来日本脳炎ワクチンの新規製造を中止してしまっており、現在は2005年の通知前に製造されたバルクから日本脳炎ワクチンが製造されている。なお、現行の日本脳炎ワクチンはよく精製されており、マウス脳由来タンパクは検出されないが、理論上混在していると推察されるマウス脳由来タンパクが、ADEM発症に関与していると考えられている。

現在、Vero細胞を用いた日本脳炎ワクチンの開発が進んでおり、フェーズ3の段階である。マウス脳由来日本脳炎ワクチンよりも免疫原性は優れている。マウス脳由来ワクチンの在庫がひっ迫しており、早期の治験の推進と承認が期待されている。

V. 結核対策

「BCGの追加接種は無効」という世界保健機関(WHO)の指導、本邦乳幼児の結核発症率の低下などにより、2004年からBCGの接種方式が大きく改定された。現行のBCGは、結核菌感染を予防することはできないが、乳幼児における粟粒結核や結核性髄膜炎などの重症感染を予防するワクチンである(重症化予防ワクチン)。現在結核菌感染が予防できるワクチンの開発が行われている。なお、BCGを受けていても、結核菌感染が疑われる場合は、イソニアジド(INH)による化学予防が必要である。日本では6カ月間、米国では9カ月間の投与が勧められている。

VI. 新しいワクチンの承認と治験

2007年に新しく承認されたワクチンは、Hibワクチンと新型インフルエンザ(H5N1)ワクチンである。日本の乳幼児が罹患する細菌性髄膜炎の起炎菌の70%はHibであり、

抗生剤が効きにくい耐性菌が増加してきている。Hib は莢膜を有する細菌である。出生から4歳ごろまでは莢膜多糖体に対する抗体 (IgG 2分画) 産生能が低く、罹患すると重症化するリスクが高い感染症である。Hib ワクチンは、T 細胞の免疫を誘導し抗体産生能を高めるため、莢膜多糖体にキャリアータンパクをつけた結合型ワクチンである。アベンティス社で製造されたワクチンを輸入し、2008年から市販される予定である。

新型インフルエンザワクチンは、季節性インフルエンザワクチンと同様に孵化鶏卵で増殖したウイルスを用いるが、その後の製造ステップは季節性インフルエンザワクチンと異なっている。免疫の初期化効率を高めるため、インフルエンザウイルス全粒子を精製不活化し、水酸化アルミをアジュバントとして加え製造されている。筋注または皮下注で使用される。成人では効果的に中和抗体が誘導される。今後小児への投与試験が計画されている。

2007年に治験が開始されたワクチンは、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン2種類と、PCV 2種類である。HPV ワクチンは子宮頸がんの発症に関与している HPV16型、18型の構造タンパクを含むワクチンで、グラクソ・スミスクライン (GSK) 社の2価ワクチンと、尖形コンジローマを引き起こす HPV 6型、11型の構造タンパクも含むメルク社の4価ワクチンの治験が日本で行われている。HPV ワクチンは米国では定期接種化されており、11~12歳に3回接種されている (表2)。

現在日本で治験を行っている PCV は、7種類の血清型の肺炎球菌由来莢膜多糖体を含む7価 PCV と、13種類の血清型の肺炎球菌由来莢膜多糖体を含む13価 PCV である。一方、現在本邦で市販されている肺炎球菌多糖体ワクチン (PPV) は、23種類の血清型の

表3 高齢者へのワクチン接種勧告 (米国)

ワクチン	接種方法
インフルエンザ	毎年1回
PPV	65歳以上：5年ごと
帯状疱疹ワクチン*	60歳以上：1回

*米国で市販されている水痘ワクチンより高力価のVZVを含む

PPV：肺炎球菌ポリサッカライドワクチン

肺炎球菌由来莢膜多糖体 (ポリサッカライド) を含む23価ワクチンである。PPV 接種では T 細胞の免疫記憶が誘導されず、B 細胞直接刺激による抗体産生しか認めないため、5年間しか抗体が持続しない欠点がある。肺炎球菌の莢膜多糖体にキャリアータンパクをつけて開発されたのが PCV である。乳児に接種しても効果的な免疫が誘導される。米国では定期接種になっている。なお、米国では高齢者には5年ごとの PPV 接種を勧めている (表3)。

VII. 期待される混合ワクチンの開発導入

経口ポリオワクチン (OPV) は生ワクチンで安価なため世界中で広く使用され、多くの国や地域でのポリオ排除に多大な貢献を果たしてきた。しかし、OPV は生ワクチンのため、副反応として100万接種に1回の割合で急性弛緩性麻痺を発症させるリスクがある。このリスクを回避するために、先進国では OPV から IPV に切り替えており、本邦でも IPV の導入が期待されている⁹⁾。

本邦では IPV の導入にあたり、接種する回数の負担や経済的負担を軽減させるため、DPT-IPV の開発を目指している。現在欧米で使用されている IPV は、3種類の野生株由来のポリオウイルスから作成されたワクチンであり、日本で開発を目指しているのは、OPV のワクチン株である3種類のセーピン

株由来の IPV である。外国で作成された IPV を用いて DPT-IPV を開発するメーカーと、日本で開発された IPV を用いて DPT-IPV を開発するメーカーが、ワクチンを開発中である。

米国では MMR ワクチンに水痘ワクチンを加えた MMRV ワクチンが開発され、臨床の場で使用されている。本邦でも MR ワクチンに水痘ワクチンを加えた MRV ワクチン開発が計画されている。水痘ワクチンが定期接種になると、コンプライアンスの面から開発が期待されるワクチンである。

1980年代後半本邦でも国内で開発された MMR ワクチンが使用されていたが、ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎の発症頻度が高かったため使用が中止された。欧米で使用されている、無菌性髄膜炎の発症頻度が低い Jeryl-Lynn 株を含む MMR ワクチンの導入が一時計画されていたが、諸般の事情で導入計画が中断されている。

VIII. 期待される接種方式の変更

1. 各種ワクチンの定期接種化

B 型肝炎ウイルス (HB) ワクチンは、日本では HBs 抗原陽性の母親から生まれた児への母児感染予防に使用されているが、WHO では将来の急性肝炎や肝癌発症予防に備え、出生児全員にワクチン接種を勧めている (universal vaccination)。米国でも勧奨接種となっており、就学に当たって 3 回接種が義務付けられるようになってきている。本邦では HB ウイルス対策は終了したと思われていたが、最近では成人の初感染でも慢性化しやすい遺伝子型 A が国内でも検出され、新たな対策がせまられるようになってきている。

水痘ワクチンは本邦で開発されたワクチンであるが、米国では 2 回接種が定期化され、ヨーロッパでも定期接種化が検討されている。本邦でも一時定期接種化の動きがあった

が、現在は動きがスローダウンしている。費用対効果を考えれば、定期接種化が望まれるワクチンである。水痘ワクチンは高齢者の带状疱疹発症予防にも有効であり、米国では 60 歳以上の高齢者に带状疱疹ワクチン接種が勧められている。なお、米国で高齢者に勧められているワクチンを表 3 に示した。

先進国でムンプスワクチンの定期接種を行っていない国は日本だけであり、欧米の多くの国ではムンプスウイルスによる難聴、脳炎発症予防のため、MMR ワクチンの 2 回接種を行っている⁷⁾。1 回定期接種を導入している国ではムンプス患者数が 90% 減少し、2 回定期接種を導入している国では、患者数が 99% 減少している。本邦でムンプスワクチンの定期接種化が進まないのは、1980年代後半に使用された MMR ワクチンによる無菌性髄膜炎の発症頻度が高かったため、現在も医療関係者の間でトラウマとして残っている。しかし、ムンプス難聴は 400~700 人に 1 人と頻度が高いうえに予後不良であり、またムンプス脳炎もムンプス髄膜炎と異なり、予後不良の合併症である。現在のムンプスワクチンの任意接種体制を続けていては、麻疹が排除された 2012 年には、日本は麻疹の輸出国からムンプスの輸出国という新たな汚名を先進国から突きつけられる危険性がある。

Hib ワクチンの定期接種を行っていない先進国も日本だけである。任意接種で安全性が確かめられてから定期接種に移る道筋が計画されている。

2. 成人適応ワクチンの小児への適応拡大

米国では 1 歳以上小児への A 型肝炎ウイルス (HA) ワクチン 2 回接種 (6 カ月以上あけて) が勧奨されている。一方本邦では HA ワクチンは成人しか適応がなく、途上国に長期滞在する小児に対しては、保護者の同意を得て、一部の医療機関で接種されている。グローバル化社会を考えると、小児への適応拡

大が期待されるワクチンである。

IX. トラベルワクチンの国内での接種

髄膜炎ベルト地帯に位置する国に赴任するときに受けておきたい髄膜炎菌ワクチン、インド亜大陸を含む途上国に赴任するときに受けておきたい腸チフスワクチンは、本邦では認可を受けていないため、直接輸入している医療機関を除いては、国内での接種が不可能なワクチンである。オーファンドラッグの扱いでの導入が期待されている。

狂犬病ワクチンもトラベルワクチンのひとつである。狂犬病は発症すると100%死亡する疾患であり、曝露後接種が必須のワクチンである。2006年にフィリピンに住んでいる日本人2人が帰国後狂犬病を発症してから接種希望者が急増し、その後狂犬病ワクチンの品薄状態が続いている。一般にワクチンは過去の販売実績から毎年の生産量が決められている。またワクチンを製造し、国家検定を受け、販売するまでに半年以上の期間が必要なため、需要が急増しても生産が追いつかないのが実情である。本邦で生産量が少ないワクチンに関しては、無駄なワクチン接種が行わ

れないよう、日頃からの啓発活動が大切である。また、危機管理に備えた海外からの輸入体制も考慮すべき課題である。

まとめ

本邦のワクチンおよびワクチン予防可能疾患についてアラカルト風に話題提供した。本邦では予防よりも治療に医療費を投入する傾向が強く、各種ワクチンの導入、定期接種化が進みにくい状況であった。しかし、近年予防接種スケジュールが毎年変更され、国民のために接種しやすくなってきている。このため接種医や地方自治体の予防接種関係者は日頃から情報に精通し、接種スケジュールの変更に機敏に対応できる柔軟性が必要となってきている。

文 献

- 1) CDC: MMWR 57(1): Q1~Q4, 2008
- 2) 庵原俊昭: 日本医事新報 4335: 67~71, 2007
- 3) 田中政宏, 岡部信彦: 小児科診療 67: 1819~1827, 2004
- 4) 岡田賢司: 日本医事新報 4316: 66~72, 2007
- 5) 庵原俊昭: 小児保健研究 66: 720~722, 2007
- 6) 庵原俊昭: 小児内科 39: 1644~1647, 2007
- 7) WHO: Weekly Epidemiol Record 48: 418~424, 2005

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

特 集 〈大学における感染症〉
麻疹・風疹・ムンプス（流行性耳下腺炎）
・水痘感染対策：抗体測定とその評価

〈「CAMPUS HEALTH」45（2）別刷・平成20年3月発行〉

庵 原 俊 昭

国立病院機構三重病院

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おこった流行である。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る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ときの抗体測定方法

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、保検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¹⁹⁾、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（顔と顔を合わせては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.

LETTER TO THE EDITOR

Antimicrobial therapy and shedding time of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*

SADATO ICHINOHE¹, NAKO ICHINOHE² & FUMIAKO SAKUMA²

From the ¹Chiba Prefectural Institute of Public Health, Chiba, and ²Funabashi Public Health Center, Funabashi, Japan

To the Editor

Dear Sir

Jensen et al. [1] reported the empiric study of antimicrobial therapy of persons who experienced serious social problems due to prolonged, asymptomatic carriage of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and concluded that eradication of STEC was successful without complications. This study also revived interest in whether antimicrobial therapy can decrease shedding time of STEC, but did not expound on this particular issue.

We have carried out a preliminary investigation of antimicrobial therapy and shedding time of STEC using the records of STEC patients reported to Funabashi Public Health Center during 2004 and 2005. We defined shedding time as the interval between the onset of diarrhea and the first 2 serially negative stool cultures. According to the Infectious Prevention Law in Japan, the 2 serial cultures are collected at an interval of greater than 24 h. Additionally, if antimicrobial therapy is used, at least 1 negative sample is collected 48 h after completion of antimicrobial therapy.

The reported cases consist of 18 males and 10 females. The mean age was 19 y (range 2–72 y). The isolated serogroups STEC included 20 of O157, 6 of O26, 1 of O111, and 1 of O121. Toxin types included 15 of Shiga-toxin (STX)1&2, 9 of STX2, and 4 of STX1. Two cases (patients' ages 2 and 3 y old) were complicated by hemolytic-uremic syndrome (HUS). 24 cases (11 of 11 children <16 y old and 13 of

17 adults ≥ 16 y old) received antimicrobial therapy. The antibiotics used included fosfomycin (13 patients), norfloxacin (5 patients), cephalosporins (5 patients), and tetracycline (1 patient). 22 of the 24 cases received antimicrobial therapy within 7 d after onset of diarrhea, while the 2 HUS patients received antibiotics at a later time. In the 22 patients, shedding time in children (9 cases, mean 11.0 d, range 8–26 d) was longer than that in adults (12 cases, mean 9.0 d, range 6–14 d) but the difference was not statistically significant (Mann-Whitney *U*-test, $p=0.116$).

Previous studies have not reported shedding time during or after administration of antimicrobial therapy but several different average shedding times without antimicrobial therapy have been reported as 17 d (range 2–62 d) [2], 13 d (range 2–62 d) [3], 29 d (range 11–57 d) [4], and more recently of 25 d (range 11–41 d) [5]. In addition, it has been previously mentioned in the literature that shedding time in children is longer than in adults [6]. Our results showed median duration was 11 d in children, which was similar to that in adults and shorter than has been reported in previous studies without antimicrobial therapy. Taking into account that newer, more sensitive culture methods tend to overestimate shedding time, it is suspected that antimicrobial therapy can decrease shedding time of STEC.

Currently, antimicrobial therapy for STEC infection is not generally recommended, because it has been thought to increase incidence of HUS, a severe

Correspondence: S. Ichinohe, Welfare & Public Health Center, Chiba Prefectural Government, Goi 1309, Ichihara, Japan. Tel: +81 43 266 7996. Fax: +81 43 265 5544. E-mail: s.ichnh@ma.pref.chiba.lg.jp

(Received 7 July 2008; accepted 9 July 2008)

ISSN 0036-5548 print/ISSN 1651-1980 online © 2008 Informa UK Ltd. (Informa Healthcare, Taylor & Francis As)
DOI: 10.1080/00365540802337059

complication. A recent meta-analysis study, however, did not find an increased risk of HUS in STEC infection [7]. Moreover, in Japan, the incidence of HUS in persons with STEC infection seems not to be higher than in other countries [8], although antimicrobial therapy for STEC infection is common according to the recommendation of the 1997 guideline for medical treatment of STEC O157 infection issued by the Ministry of Health and Welfare in Japan. It seems that the question of whether antimicrobial therapy for STEC infection is effective or harmful is still under debate. Therefore further studies are needed to address the subjects of prolonged, asymptomatic carriage and shedding time of STEC.

Statement

The data we used in this study were reported to the Public Health Center according to the Infectious Prevention Law in Japan, and each patient received their medical management according to their own informed consent. Therefore this study meets the ethical guidelines to research. The study was not supported by or influenced by any institutes or companies.

References

- [1] Jensen C, Schiellerup P, Olsen K, Scheutz F, Petersen E, Gerner-Smidt P, et al. Antimicrobial treatment of asymptomatic carriers of verocytotoxin-producing *Escherichia coli*: an empiric study. *Scand J Infect Dis* 2005;37:61-3.
- [2] Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, Braun JE, MacDonald KL. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA* 1993;269:883-8.
- [3] Karch H, Russman H, Schmidt H, Schwarzkopf A, Heesmann J. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in diarrheal disease. *J Clin Microbiol* 1995;33:1602-65.
- [4] Shah S, Hoffman R, Shillam P, Wilson B. Prolonged feces shedding of *Escherichia coli* O157:H7 during an outbreak at a day-care center. *Clin Infect Dis* 1996;23:835-86.
- [5] Galanis E, Longmore K, Hasselback P, Swann D, Ellis A, Panaro L. Investigation of an *E. coli* O157:H7 outbreak in Brooks, Alberta, June-July 2002: the role of occult cases in the spread of infection within a day-care setting. *Can Commun Dis Rep* 2003;29:21-8.
- [6] Oai C H, Ahmed N, Lior H, Johnson WM, Sims HV, Wood DE. Epidemiology of sporadic diarrhea due to vancomycin-producing *Escherichia coli*; a 2-y prospective study. *J Infect Dis* 1988;157:1054-7.
- [7] Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic therapy of *Escherichia coli* STEC:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:996-1001.
- [8] Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection in Japan as of April. *IASR* 2007;28:131-2.

Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan

Shinichi Kobayashi · Shizuko Murayama ·
Sayaka Takanashi · Kumiko Takahashi ·
Sachiko Miyatsuka · Tomoko Fujita · Sadato Ichinohe ·
Yuichi Koike · Toshitaka Kohagizawa ·
Hirosumi Mori · Yasushi Deguchi · Kaoru Higuchi ·
Hiroaki Wakasugi · Tatsuya Sato · Yasuyuki Wada ·
Masato Nagata · Nobuhiko Okabe · Osamu Tatsuzawa

Received: 10 October 2007 / Accepted: 24 January 2008 / Published online: 12 March 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract In this paper, we examined the details of severe infections, treatment efficacies, and the prognoses of 23 Japanese patients with chronic granulomatous disease (CGD). We described the mean ages at diagnosis and follow-up, which were 2.8 years (range, 0.7–10 years) and 14.9 years (range, 0.2–28.4 years), respectively. There were three deaths, two from *Aspergillus pneumonia* and one from liver abscess. Eighteen of the 23 patients (78%) had a complete loss of gp91phox, and three had p22-phox and one had p67phox deficiencies. *Aspergillus* species were found in 45% of 174 severe infections. The mean height and weight of the 20 surviving patients were $-0.8 \pm 1.3SD$ and $-1.9 \pm 1.9SD$ below the means for age, respectively. Short stature and underweight (below the 10th percentile of the means) for age were seen in 22% and 17% of the patients, respectively. This growth retardation reflects the severity of the disease. At 20 years of age, there was 87% survival. Ongoing prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) or antifungal drugs was given in 16 and 11 patients, respectively. Interferon-gamma (IFN-gamma) was given once a week to 14 patients. Four patients underwent hematopoietic stem cell transplantation

(HSCT) and are currently well. There were infections observed in three of 21 identified related carriers of X-linked CGD. A carrier with a liver abscess had 5% normal neutrophils during the acute phase of infection, which returned to 40% normal neutrophils after recovery. The high survival rate in this hospital results from regular follow-up and prophylaxis with TMP-SMX and anti-fungal drugs beginning at the time of diagnosis, along with treatment with weekly IFN-gamma.

Keywords Survival rate · Severe infection · Antifungal prophylaxis · Interferon-gamma · Colitis · Hematopoietic stem cell transplantation

Abbreviations

CGD	chronic granulomatous disease
DHR	dihydrorhodamine123
TMP-SMX	trimethoprim-sulfamethoxazole
IFN-gamma	interferon-gamma
SD	standard deviation
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation

Introduction

Chronic granulomatous disease (CGD) is a congenital immunodeficiency in which phagocytes (neutrophils, monocytes, and eosinophils) are unable to kill many catalase-positive bacteria and fungi [2–4]. The defect results in recurrent, serious infections, organ damage, and

S. Kobayashi (✉) · S. Murayama · S. Takanashi · K. Takahashi ·
S. Miyatsuka · T. Fujita · S. Ichinohe · Y. Koike · T. Kohagizawa ·
H. Mori · Y. Deguchi · K. Higuchi · H. Wakasugi · T. Sato ·
Y. Wada · M. Nagata · N. Okabe · O. Tatsuzawa
National Center for Child Health and Development,
Division of Rheumatology and Infectious Diseases,
2-10-1, Ookura, Setagaya-ku Tokyo, Japan
e-mail: kobayashi-s@ncchd.go.jp

obstructive lesions in gastric and urinary outlets with the formation of granulomas [1, 5, 9, 18]. The underlying defects are due to an abnormal nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase complex, which consists of several subunits: gp91phox and p22-phox in the cell membrane, and p47phox, p67phox, and rac1/2 in the cytoplasm. CGD is classified by inheritance pattern and the specific subunit defect. There is a X-linked form (gp91phox) and several autosomal recessive forms (p22-phox, p47phox, p67phox).

Patients

We identified 30 patients with CGD who were followed at the National Center for Child Health and Development (originally called the National Children's Hospital) between 1986 and 2006. Twenty-three Japanese patients with CGD who were seen regularly and whose medical records were accessible were included in the study group.

Materials and methods

Granulocyte function tests were performed on isolated granulocytes using the nitroblue tetrazolium (NBT) test and/or a chemiluminescent dihydrorhodamine123 (DHR) assay measured by flow cytometry. Cytochrome b558, comprised of the subunits gp91phox and p22-phox, was detected in granulocytes by sodium dithionite-induced difference spectrum, flow cytometry using the 7D5 monoclonal antibody, and Western blot analysis. CGD was classified by Western blots and genetic analyses. Causative microorganisms were identified by cultures, pathological examinations, and, in cases of mycoplasma, by elevated antibody titers.

Results

Patient characteristics

Of the 23 patients with CGD (21 males and 2 females), 20 were alive at the time of analysis, with a mean age of 19.6 years (range, 4.4 to 42 years). The survival rate was 87% (Fig. 1). The age distribution was as follows: five patients less than 10 years, five between 11 to 20 years, eight between 21 to 30 years, one between 31 to 40 years, and one more than 41 years. There were 18 of 23 (78%) patients with X-linked CGD characterized by a complete loss of membrane-associated gp91phox, three patients with an autosomal recessive p22-phox deficiency, and one with a p67phox deficiency. There were no patients with p47phox

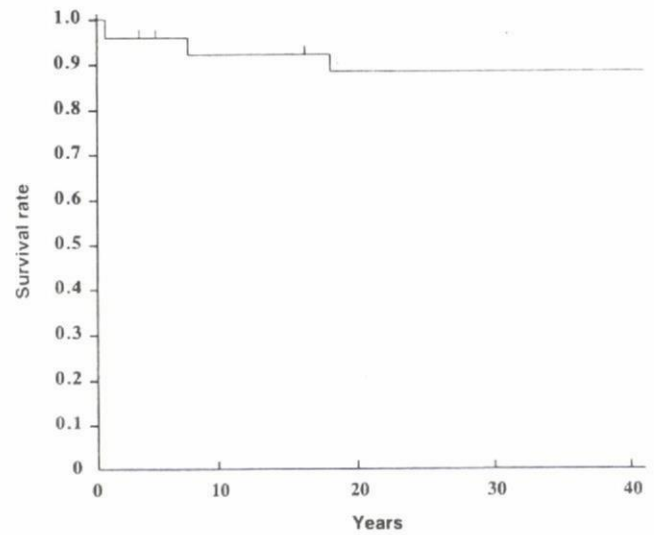


Fig. 1 Survival rate for 23 patients with chronic granulomatous disease (CGD) followed by our hospital. The survival rate was 87% at 20 years of age and there was a survival plateau after 20 years of age

deficiency. The mean age at diagnosis was 2.8 years (range, 0.7 to 10.0 years) and the total observation time was 343.3 patient-years. The mean duration of follow-up per patient was 14.9 years (range, 0.2 to 28.4 years). Causes of death were *Aspergillus* pneumonia in two patients and liver abscess complicated by septicemia in one patient. Hemodialysis was required in two patients because of renal failure from chronic antibiotic administration.

Severe infections

Severe infections, defined as infections requiring hospitalization and intravenous antibiotic treatment, occurred 174 times and included 203 infection sites in this cohort. The mean number of hospitalizations was 8.2 per patient, and the mean number of admissions was 7.6 per patient. There was one severe infection every 2.0 years and 4.2 severe infections per 100 patient-months. Lung infections occurred in 20 of 23 patients. The diagnosis of a specific microorganism was possible in 47 of 203 (23%) severe infection sites, and included *Aspergillus* species found in 21 (45%) and filamentous fungi found in 12 (25%) sites. The distributions of patient ages and the sites of severe infections are shown in Table 1.

CGD X-linked carriers were identified in 21 female relatives, which included 19 mothers and two sisters of the probands. Severe infections were found in three carriers (five episodes). The mean age at the first severe infection was 25 years (range, 7 to 35 years). There were also three abscesses (two liver and one skin), one enterocolitis, and one lymphadenitis found in the carriers. A 34-year-old carrier, who previously had had no severe infections, developed a liver abscess with methicillin-resistant *Staph-*

Table 1 Localization and frequency of 174 severe infections occurring in 203 sites in 23 Japanese patients with chronic granulomatous disease (CGD) followed by our hospital

	Total no. (%)	Age distribution (years)				
		<1	1–7	7–13	13–18	≥18
Lung infections (pneumonia, bronchitis, pleuritis)	81 (39.9)	5 (29.4)	21 (33.9)	25 (53.2)	10 (41.7)	20 (37.7)
Abscess						
Liver	8 (3.9)	1 (5.9)	5 (8.1)	1 (2.1)	1 (4.2)	0 (0)
Subcutaneous, brain	6 (3.0)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	1 (4.2)	4 (7.5)
Lymphadenitis	31 (15.3)	2 (11.8)	16 (25.8)	6 (12.8)	3 (12.5)	4 (7.5)
Osteomyelitis	14 (6.9)	0 (0)	5 (8.1)	3 (6.4)	2 (8.3)	4 (7.5)
Gastrointestinal tract infections						
Colitis	9 (4.4)	0 (0)	2 (3.2)	2 (4.3)	1 (4.2)	4 (7.5)
Perianal abscess	11 (5.4)	4 (23.5)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	5 (9.4)
Others	9 (4.4)	0 (0)	2 (3.2)	2 (4.3)	1 (4.2)	4 (7.5)
Urinary tract infections	11 (5.4)	0 (0)	2 (3.2)	5 (10.6)	1 (4.2)	3 (5.7)
Septicemia	3 (1.5)	1 (5.9)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)
Pericarditis	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
Others	19 (9.4)	4 (23.5)	7 (11.3)	3 (6.4)	1 (4.2)	4 (7.5)
Total	203 (100)	17 (100)	62 (100)	47 (100)	24 (100)	53 (100)

Staphylococcus aureus. She was treated with vancomycin, partial left lobe liver resection, and drainage. There were 5% normal neutrophils at the time of severe infection, which returned to 40% after recovery.

Prophylaxis

Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) was given for prophylaxis against bacterial infections in all 18 CGD patients, except for three who died and in four post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients. Side effects were not observed. Antifungal prophylaxis with itraconazole was given to 11 patients. There were five patients with active fungal pneumonia, who were being treated with intravenous antifungal drugs at the time that this manuscript was written.

Interferon-gamma (IFN-gamma) was given subcutaneously to 14 patients. For patients with a body surface area $\geq 0.5 \text{ m}^2$, the dose was $3.75 \times 10^5 \text{ mg/m}^2$; for those with a body surface area $< 0.5 \text{ m}^2$, the dose was $1.5 \times 10^4 \text{ mg/kg}$ with one injection per week. IFN-gamma was discontinued in seven patients. The reasons for discontinuing were as follows: HSCT in three patients, no effect in two, and local reactions in two. The mean IFN-gamma treatment duration was $1,615 \pm 1,203$ days in seven patients who were receiving ongoing treatment at the time of analysis and $1,521 \pm 834$ days in four patients who stopped treatment. The mean starting age for IFN-gamma administration was 10.0 ± 6.9 years, and there were six patients who were under 7 years at the time of first administration. Side effects

included general malaise in eight patients (41%), fever in six (32%), appetite loss and headache in two (11%), and arthralgias in one (5%).

The effectiveness of weekly interferon prophylaxis was examined by a crossover comparison of the numbers and days of hospitalizations before and after prophylaxis. Hospitalization numbers and days decreased from 24 to 11 and 2,134 to 1,521 days, respectively, in seven patients followed for 5 years before and 5 years after the start of treatment. In two patients followed for 3 years before and 3 years after the start of treatment, the number of hospitalizations decreased from three to two; however, the number of days in the hospital increased from 87 to 187 days. In four patients followed for 1 year before and 1 year after the start of treatment, the numbers and days of hospitalizations decreased from four to two and from 486 to 348, respectively. In total, the number of hospitalizations decreased from 31 to 15, and the days in the hospital decreased from 2,707 to 2,056; however, the differences were not statistically significant.

Height and weight

The height of the 20 surviving patients was $-0.8 \pm 1.3\text{SD}$ below the mean for age, and the weight of these patients was $-1.9 \pm 1.9\text{SD}$ below the mean for age. Short stature and underweight were defined as values $\leq 1.6\text{SD}$ ($< 10\text{th}$ percentile) of the mean for age, and were seen in 22% and 17% of the patients, respectively. The heights and weights of the 1- to 6-year-olds were $-1.9 \pm 0.4\text{SD}$ and

$-0.3 \pm 1.3SD$, respectively; of 7- to 17-year-olds, $-0.2 \pm 1.1SD$ and $-0.6 \pm 0.2SD$, respectively; and in ≥ 18 -year-olds, $-1.1 \pm 1.5SD$ and $-1.9 \pm 1.5SD$, respectively. The heights and weights of patients who had many severe infections, defined as more than one severe infection per 2 years, were compared with those of patients who had fewer severe infections, defined as less than one severe infection per 2 years. The heights and weights for the group having many severe infections were $-1.0 \pm 1.2SD$ and $-0.8 \pm 0.8SD$, respectively, and for patients who had fewer infections were $-0.9 \pm 1.1SD$ and $-1.2 \pm 1.0SD$, respectively. The heights and weights of patients who had >30 hospitalization days/year were compared to those who had <30 days/year. The heights and weights for the patients with >30 hospitalization days/year were $-1.0 \pm 1.0SD$ and $-0.9 \pm 0.0SD$, respectively, and for the patients having <30 admission days/year were $-1.1 \pm 1.8SD$ and $-1.6 \pm 1.6SD$, respectively. The heights and weights of four patients with colitis were compared to those of 14 patients without colitis. The heights and weights for the four patients with colitis were $-1.0 \pm 0.8SD$ and $-0.8 \pm 0.3SD$, respectively, and for the 14 patients without colitis were $0.6 \pm 5.9SD$ and $-0.8 \pm 1.2SD$, respectively. The heights and weights before and after HSCT were compared in four patients. Although the stature did not improve, remaining unchanged at $-0.6 \pm 1.0SD$, the weights improved from $-0.7 \pm 0.5SD$ to $-0.4 \pm 0.3SD$.

Colitis

There were six patients having seven episodes of colitis; five episodes were treated with corticosteroids. The age distribution of these five episodes was from 0.9 to 7.4 years, and the duration of hospitalization was from 38 to 1,002 days. Diarrhea was observed in five (100%), fever in four (80%), and abdominal pain in three (60%). Elevation of C-reactive protein was observed in four (80%), anemia in three (60%), leukocytosis in two (40%), and decreased serum albumin in one (20%). Colonic granuloma formation was seen in three cases. Lymphocytic infiltrations were found by histological examination in all five cases; however, bacteria and fungi were not seen, and cultures of tissue biopsies were negative in all cases.

Hematopoietic stem cell transplantation

Four patients underwent HSCT. The age range at diagnosis was 0 to 3.3 years. Three patients had gp91phox deficiency and one male had p22-phox deficiency. The age range at the time of HSCT was 3 to 16 years. All patients had had repeated severe infections. Three of these patients had pneumonia, two of which were fungal. Perianal abscesses were seen in three patients. A 16-year-old patient had many severe infections, including osteomyelitis, cellulitis, and

brain abscess. Colitis was seen in one patient. The incidence of severe infections in patients treated with HSCT was 5.8 per 100 patient-months and one severe infection every 1.4 years. The rates in patients not undergoing HSCT were 4.1 per 100 patient-months and one severe infection every 2.0 years. The complications at HSCT included pulmonary granuloma in three patients and renal dysfunction in one patient (serum creatinine increase of 0.6 to 1.0 mg/dL, 24 h Ccr 70 mL/min/1.73 m²). One case of pulmonary granuloma was treated with micafungin just before HSCT. Donor and recipient human leukocyte antigen (HLA) matching was confirmed by serologic and molecular typing of HLA class 1 and 2 loci. Two patients received transplants from a sibling carrier, one with an HLA-identical genotype and one with a phenotypic 1 locus mismatch. The conditioning regimen for the four patients was busulfan 4 mg/kg/day from day -9 to day -6 and cyclophosphamide 40–50 mg/kg/day from day -5 to day -2. Side effects attributable to the conditioning regimen were seen in two patients. One patient developed the syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH) associated with cyclophosphamide administration. The second patient developed a drug allergy with fever and exanthema. This allergy was thought to be associated with valproate, which was given as seizure prophylaxis for busulfan. Cyclosporine was administered to one patient and tacrolimus plus short-term methotrexate to three patients for the prophylaxis of graft versus host disease (GVHD). The time-to-engraftment of neutrophils (0.5×10^9 cells/L) and platelets (50×10^9 platelets/L) was 15 to 37 days (mean=22) and 19 to 36 days (mean=23), respectively. The percentage of normal neutrophils by NBT test was $>10\%$ by days 13 to 29. By 6 months after HSCT, the percentage of normal neutrophils detected by NBT and flow cytometry was $>95\%$ in all cases. Three patients developed acute GVHD, one with intestinal involvement and two with skin involvement. One patient developed chronic GVHD with protein-losing enteropathy. Other post-transplant complications included pleurisy and renal dysfunction in one patient, and perianal abscess and renal dysfunction in one patient. All four patients who underwent HSCT were alive and well at the time of analysis.

Discussion

The best estimate of the incidence of CGD is between 1/200,000–250,000 live births in the USA [20]. Hasui [7] reported that the annual incidence of CGD in Japan was 1/287,709 live births. In a genetic subtype analysis of 158 Japanese patients with CGD, Mizukami and Nunoi [14] reported that 118 patients (75%) had gp91phox deficiency, 17 (11%) had p22-phox deficiency, 11 (7%) had p47phox

deficiency, and 12 (7.5%) had p67phox deficiency (see Table 2 [14]).

The survival rate for the 23 patients in this study was 87% at 20 years of age, and there was a survival plateau after 20 years of age. This survival rate of 87% is similar to the data from a report by Liese et al. [11]. The postulated reasons for this high survival rate appear to be similar to the reasons given in the report by Pasic et al. [16], and are attributed to early prophylaxis (at diagnosis) with TMP-SMX [13] and anti-fungal drugs [15], and regular follow-ups, including blood chemistries, serological tests, and X-ray examinations.

Regarding intra-abdominal abscesses, Liese et al. [11] reported an incidence of 14.9% in severe infections, and the number of liver abscesses in severe infections in our study was eight (3.9%), which demonstrates a difference in the rates of occurrence of liver abscesses between the German series [11] and our series. There were no differences in the times to initiation of regular antibiotic prophylaxis with TMP-SMX or the dosages given. We postulate that the sensitivity of *Staphylococcus aureus*, the primary causative agent of liver abscesses, to TMP-SMX is different between these countries. Differences in NADPH activity could be speculated to account for the different rates of liver abscess as well. However, except for one patient who had variant type p22-phox deficiency, all patients had complete absence of NADPH oxidase activity, as measured by the NBT test and flow cytometry with DHR.

Infections in carriers of the X-linked form of CGD have been rarely reported. It was previously assumed that if carriers of X-CGD have $\geq 10\%$ normal neutrophils, they would not have severe infections. However, Rösen-Wolff et al. [17] reported that a 45-year-old X-CGD carrier with 40% of normal neutrophils experienced a life-threatening pulmonary infection with *Aspergillus fumigatus* at the age of 21 years. After recovery, she was found to have only 6 to 8% of normal neutrophils. They concluded that, in X-CGD carriers, age-related acquired skewing of the lyonization ratio can result in an increased susceptibility to severe infections. In our case, the fraction of normal neutrophils returned to 40% after recovery. The reason why two carriers developed severe infections at younger ages is not clear, as a detailed analysis of neutrophil function was not performed at the time of infection. Taking into account these experiences and the fact that three of 21 carriers in our study had severe infections, we believe that these three carriers of CGD should now be followed and given drugs for infectious prophylaxis.

CGD patients followed by our hospital received IFN-gamma subcutaneously once per week. They did not receive this drug three times per week because the subcutaneous injection of this drug at home is not permitted under the present medical system in Japan. We feel that the effects of IFN-gamma given once per week were modest at

best, with a decrease in the frequency and the total number of days of hospitalization. Unlike other reports [8, 12], the most frequent side effect in our study was general malaise.

The average height and weight of the CGD patients was lower than that of age-matched controls, particularly in the over 18-year-old group. However, there were no differences seen between the patients who had >1 severe infection per 2 years and >30 admission days per year, and the patients who had fewer severe infections and admission days. We conclude that the height and weight of CGD patients depends on the frequency and grade of all infections, not just severe infections, although we did not analyze the frequency and grade of all infections. Patients with colitis had similar weights to patients without colitis, but patients with colitis had shorter statures than patients without colitis. Therefore, colitis did not appear to have an effect on weight development, but long-term corticosteroid therapy appeared to have an effect on height development.

As a therapeutic alternative to conventional treatment, HSCT is curative [10], especially in patients with no inflammatory or infectious lesions at transplant. However, HSCT carries a high risk of complications and death. In a report by Seger et al. [19], 25 of 27 patients received transplants from an HLA-identical sibling. Only two patients received an HLA-identical graft from unrelated donors. Twenty-three patients were given a busulfan-based myeloablative conditioning regimen and four patients were given a lower-intensity conditioning regimen. Full donor-derived hematopoietic chimerism was observed in 22 of 23 patients who were given an HLA-identical graft after myeloablative conditioning. Two of the patients who were given lower-intensity conditioning regimens were fully engrafted with donor cells. The overall survival was 23 of 27 patients. In Japan in 2006, the results of HSCT performed in 29 patients with CGD between 1992 and 2006 were reported by Mizukami et al. at the 16th Annual Meeting of the Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. Six of the 29 transplanted CGD patients died. Four surviving patients rejected their grafts. The most important problem for CGD patients undergoing HSCT is residual infection, particularly fungal infections. One reason why CGD has been cured in all four patients transplanted in our hospital is that they only had limited histories of fungal infections. Two transplanted patients actually had no history of fungal infection, one patient was cured from a pulmonary fungal infection, and one patient, who had a new, small pulmonary lesion just before HSCT, was effectively treated with micafungin.

Regarding HSCT as an option in CGD patients, Seger et al. [19] reported that HLA-geno-identical HSCT was a valid alternative to conventional treatment. In our experience, we believe that all CGD patients having two or more severe infections may be candidates for HSCT if there is a sibling or

an unrelated donor with HLA-identical or a one-locus mismatched phenotype and genotype (A, B, DR). The timing of HSCT for CGD patients is difficult to determine. If HSCT is delayed because of the absence of life-threatening infections, the possibility of a patient developing an invasive fungal infection with organ damage and granuloma formation increases. Therefore, we believe that it is desirable to perform HSCT in CGD patients before the onset or soon after the complete resolution of any invasive fungal infection or life-threatening infection.

In our hospital, all patients received a myeloablative conditioning regimen of busulfan plus cyclophosphamide. Full donor hematopoietic chimerism was obtained with this regimen; however, it has moderate to severe side effects compared with a low-intensity conditioning regimen using cyclophosphamide and fludarabine (CY+Flu) and/or antithymocyte globulin [6]. CGD is a disease of immunodeficiency, not malignancy; therefore, a low-intensity conditioning regimen for HSCT in CGD patients is preferable to a busulfan-based myeloablative regimen. However, the low-intensity conditioning regimens performed until the present day have shown an increased risk of incomplete engraftment with the donor hematopoietic cells or the need for donor-lymphocyte infusions (DLIs) for engraftment. In Japan, 12 CGD patients have been transplanted with the low-intensity conditioning regimen CY+Flu, and all of them are alive. However, half of the cases needed DLIs, and the degree of chimerism after HSCT is not explicitly known. If full chimerism can be maintained, and we can easily obtain DLIs from related or unrelated donors for post-transplanted CGD patients, a regimen using CY+Flu can be a reasonable approach to HSCT in CGD patients.

References

1. Aliabadi H, Gonzalez R, Quie PG (1989) Urinary tract disorders in patients with chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 321:706–708
2. Berendes H, Bridges RA, Good RA (1957) A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 40:309–312
3. Bridges RA, Berendes H, Good RAA (1959) A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *Am J Dis Child* 97:387–408
4. Curnutte JT (1993) Chronic granulomatous disease: the solving of a clinical riddle at the molecular level. *Clin Immunol Immunopath* 67:S2–S15
5. Dickerman JD, Colletti RB, Tampas JP (1986) Gastric outlet obstruction in chronic granulomatous disease of childhood. *Am J Dis Child* 140(6):567–570
6. Güngör T, Halter J, Klink A, Junge S, Stumpe KD, Seger R, Schanz U (2005) Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients. *Transplantation* 79:1596–1606
7. Hasui M; The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan (1999) Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. *Pediatr Int* 41:589–593
8. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group (1991) A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 324:509–516
9. Johnson FE, Humbert JR, Kuzela DC, Todd JK, Lilly JR (1975) Gastric outlet obstruction due to X-linked chronic granulomatous disease. *Surgery* 78(2):217–223
10. Kamani N, August CS, Douglas SD, Burkey E, Etzioni A, Lischner HW (1984) Bone marrow transplantation in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 105:42–46
11. Liese J, Kloos S, Jendrosseck V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, Gahr M, Belohradsky BH (2000) Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 137:687–693
12. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, Malech HL, Gallin JI, Holland SM (2004) Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 39:692–699
13. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI (1990) Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 162:723–726
14. Mizukami T, Nuno H (2004) Chronic granulomatous disease. Progress of basic science and clinical management (in Japanese). *Nihon Shouniketueki Gakkaishi* 18:69–78
15. Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron JC, Griscelli C, Fischer A (1994) Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 125:998–1003
16. Pasic S, Minic A, Minic P, Veljkovic D, Lilic D, Slavkovic B, Pejnovic N, Abinun M (2003) Long-term follow-up and prognosis of chronic granulomatous disease in Yugoslavia: is there a role for early bone marrow transplantation? *J Clin Immunol* 23(1):55–61
17. Rösen-Wolff A, Soldan W, Heyne K, Bickhardt J, Gahr M, Roestler J (2001) Increased susceptibility of a carrier of X-linked chronic granulomatous disease (CGD) to *Aspergillus fumigatus* infection associated with age-related skewing of lyonization. *Ann Hematol* 80:113–115
18. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM (2000) Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 79(3):170–200
19. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, Flood T, Landais P, Müller S, Ozsahin H, Passwell JH, Porta F, Slavin S, Wulffraat N, Zintl F, Nagler A, Cant A, Fischer A; European Group for Blood and Marrow Transplantation (2002) Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 100:4344–4350
20. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H (2000) Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 79:155–169

麻疹ゼラチン粒子凝集 (PA) 抗体の特性—中和 (NT) 抗体及び 血球凝集抑制 (HI) 抗体との比較並びに IgG avidity との関連

¹⁾千葉県衛生研究所, ²⁾松永医院, ³⁾千葉県衛生研究所 (現 市原健康福祉センター)

齊加志津子¹⁾ 松永 貞一²⁾ 小川 知子¹⁾ 一戸 貞人³⁾

(平成 19 年 11 月 15 日受付)

(平成 20 年 4 月 22 日受理)

Key words: measles, gelatin particle agglutination antibody, neutralizing antibody,
hemagglutination inhibition antibody, IgG avidity

要 旨

麻疹ワクチン接種 3 週間後から 10 年後までの 124 人の血清を用いてゼラチン粒子凝集 (PA) 抗体, 血球凝集抑制 (HI) 抗体, 中和 (NT) 抗体の時間経過について比較するとともに IgG avidity との関連について調べた。

PA, NT, HI 抗体はともにワクチン接種後 4~5 カ月後にピークに達したが, 0~1 カ月後からピークに達するまでの平均抗体価の上昇率は NT 抗体, HI 抗体がそれぞれ 1.7 倍, 1.5 倍であったのに対して, PA 抗体は 7.4 倍と大きく上昇し, ピーク時の PA, NT, HI 抗体の平均抗体価はそれぞれ, 2^{118} , 2^{67} , 2^{67} であった。しかしながら, ピーク以降においては, PA 抗体は NT, HI 抗体とはほぼ同調して推移し, NT 抗体, HI 抗体と高い相関を示した (それぞれ $r=0.831$, 0.852)。一方, NT 抗体と HI 抗体は全期間をとおしてよく一致して推移していた。また, IgG avidity はワクチン接種後から 4~5 カ月後にかけて大きく上昇し 45% に達し, その後 10 年間 40~50% とほぼ同レベルを維持していた。

PA 抗体は NT, HI 抗体と異なり IgG avidity の影響を強く受けたため, ワクチン接種後 IgG avidity が増加し成熟に達するまでの間, NT, HI 抗体よりも大きく上昇したと考えられた。そのため, この間の NT 抗体, HI 抗体との相関は低かったが, IgG 抗体が成熟し avidity がほぼ一定に達してからは NT 抗体, HI 抗体と高い相関を示したと考えられた。また, PA 法は NT 法よりも高い感度で IgM 抗体を検出できた。このように PA 法は従来から多く用いられてきた NT, HI 法と異なる特性を持っているが, その特性を理解した上で用いれば, PA 法は他の測定方法に比べて操作が簡便で短時間で結果が得られる有用な麻疹抗体測定方法であると考ええる。

[感染症誌 82: 310~316, 2008]

はじめに

抗原刺激を受けた当初, IgG 抗体の抗原に対する avidity は低い, 時間経過とともに抗体の V 領域に構造変化が生じ, 抗原との結合力の強い B 細胞クローンが選択されることで avidity が増加し成熟する¹⁾。抗原-抗体複合体の結合は非共有結合であるので蛋白質変性剤により解離する。そしてその解離の程度は avidity の強さに依存する。この性質を利用し ELISA 法で簡便にウイルス抗原に対する抗体の avidity が測定できるようになったことにより²⁾, 様々な感染症における

抗体の avidity の推移が明らかにされ, 初感染, 再感染の鑑別あるいは, vaccine failure が primary vaccine failure であるのか secondary vaccine failure であるのかなどの判断に利用されている^{3)~8)}。また, 抗体の成熟が感染防御に深く関わっていることも動物実験で報告されている^{9)~12)}。

著者らは前報で¹³⁾, 麻疹ワクチン接種後, 6 週後と 3.5 年後のベア-血清の血球凝集阻止 (HI) 抗体, ゼラチン粒子凝集 (PA) 抗体を比較し, HI 抗体は低下するのに対して PA 抗体は上昇すること, そして, PA 抗体の上昇に avidity の増加が関与していることを示した。しかしながら, 2 ポイントにおける比較であっ

別刷請求先: (〒272-0827) 千葉市中央区仁戸名町 666-2
千葉県衛生研究所 齊加志津子