

Table 1 Period after vaccination in tested cases.

Period after vaccination	Number of cases
0-1 mo	8
2-3 mo	5
4-5 mo	6
6-7 mo	7
8-9 mo	7
10-11 mo	6
1 y	22
2 y	17
3 y	4
4 y	5
5 y	6
6 y	10
7 y	6
8 y	7
9 y	5
10 y	3
Total	124

たため、PA 抗体と HI 抗体の推移の違いがどの時期に現れ、その後の経過はどうなるのかについては明らかにできなかった。

そこで、本報告では麻疹ワクチン接種3週後から10年後までの血清を用いて PA 抗体、HI 抗体、中和(NT)抗体に加えて IgG-avidity の時間経過を明らかにし、それぞれの抗体に与える avidity の影響について検討した。また、麻疹自然感染後の血清を用いて IgM 抗体と IgG 抗体に対する PA 抗体、NT 抗体の反応性について検討した。

材料と方法

1. 血清検体

2003 年から 2004 年にかけて、麻疹ワクチン（武田薬品工業）の接種を受けた1歳から12歳の小児124人及びワクチン未接種で麻疹に罹患した小児5人から採血した血清を用いた。ワクチン接種歴は問診及び母子手帳で確認した。また、麻疹診断基準は咳、発熱、発疹等の麻疹に特徴的な臨床症状を呈したものとした。なお、対象小児の保護者には事前に本試験の内容を説明し、医療目的で採血した血清の残りを本試験に使用することの同意を得た。

2. 抗体測定

PA 抗体はセロディア麻疹（富士レビオ）を用いてキット添付の方法に従って測定し16倍以上を陽性とした。

HI 抗体価は血清をカオリン及びアフリカミドリザル赤血球で処理し、マイクロプレートを用いた常法によって測定し、8倍以上を陽性とした¹¹⁾。

NT 抗体は小船らの方法に従って試験した¹⁵⁾。被検血清は56℃30分非働化後2倍階段希釈し、各希釈血

清25μLに100TCID₅₀/25μLのEdmonston麻疹ウイルス液を25μL加えて37℃90分中和した。中和後、B95a細胞を細胞数 5×10^5 /mLに調整し中和済み希釈血清のウェルにそれぞれ0.1mLずつ分注した。37℃、5%炭酸ガス培養器中で培養し、5日後細胞変性を観察した。細胞変性を完全に阻止した最終血清希釈倍数を中和抗体価とし、2倍以上を陽性とした。なお、細胞増殖用培養液及び血清希釈液にはPRMI1640培地に牛胎児血清を8%加えたものを用いた。

ELISA 抗体はエンザイグノスト麻疹IgGまたはIgM（Dade Behring）を用いてキット添付の方法に従って測定した。

3. 麻疹特異 IgG, IgM avidity の測定

Avidity の測定には前述の IgG, IgM 抗体を測定するのと同じ ELISA キットを用いた。検体を2組用意し一方はキット添付の方法に従って操作し吸光度を測定した。もう一方は抗原固相プレートに血清検体を反応させた後に、添付の洗浄液に尿素を8Mになるように加えたものをウェル宛150μL加え5分間反応させた。このステップを追加した以外は、キット添付の方法で操作し吸光度を測定した。後者の前者に対する吸光度の比、すなわち8M尿素処理によってもプレートの抗原に結合したまま残っている抗体の割合(%)を avidity index (AI) とした⁵⁾。

4. 免疫グロブリンの分画

血清を0.05M Tris-HCl (pH 7.2) 緩衝液で5倍に希釈し、その0.5mLを15%~40%蔗糖密度勾配液4.5mL上に重層し、35,000rpm、20時間遠心した(Hitachi P55ST2ローター)。遠心後遠心管底に針で穴をあけ一定滴数(約200μL)ずつ分画しPBSで透析後、各分画のNT抗体、PA抗体、ELISA抗体(IgG, IgM)を測定した。なお、この時、NT抗体は1倍希釈から、PA抗体は2倍希釈から測定した。また、IgM ELISA抗体は10倍希釈、IgG ELISA抗体は100倍希釈で測定した。

5. 統計処理

PA抗体価、NT抗体価、HI抗体価それぞれの組み合わせの平均値の差の検定を対応のあるt検定で、相関係数の有意性の検定をt検定で行った。有意水準は5%とした。なお、NT抗体2'以下は2⁰、HI抗体2³以下は2²として統計処理を行った。またPA抗体陰性例はなかった。

6. 本研究は千葉県衛生研究所疫学倫理審査会で研究計画の審理を受け承認されている。

結 果

1. 麻疹ワクチン接種後 PA, NT, HI 抗体価及び麻疹特異 IgG-AI の推移

対象小児124人のワクチン接種後期間の範囲は3週

Fig. 1 Geometric measles antibody mean after vaccination, tested by PA, NT, and HI assays. Vertical lines represent 95% confidential intervals.

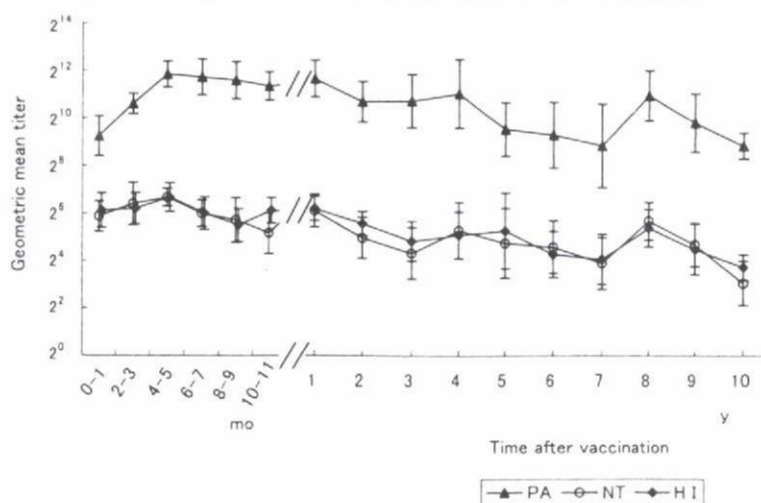
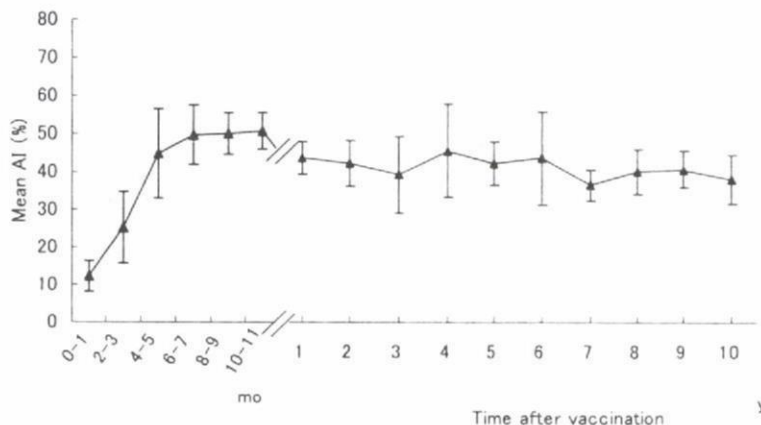


Fig. 2 Mean measles-specific IgG avidity after vaccination. Vertical lines represent 95% confidential intervals.



から10年であった。その内訳をTable 1に示した。また、ワクチン接種時の年齢は1歳代88人、2歳代29人、3歳代4人、4歳代3人であった。抗体陰性者数はPA抗体では0例、NT抗体では1例（ワクチン接種後7年）、HI抗体では2例（ワクチン接種後6、7年後各1例）であった。それぞれの平均抗体価の推移をFig. 1に示した。ワクチン接種後4～5カ月後にPA、NT、HI抗体はともにピークに達したが、その時の平均抗体価はそれぞれ、 $2^{11.8}$ 、 $2^{6.7}$ 、 $2^{6.7}$ であり、PA抗体はNT、HI抗体よりもともに34倍高い値を示した。また、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倍であった。ピークに達して以降はPA、NT、HI抗体ともに漸減したが8年後に再上昇のピークがみられた。全期間をとってNT抗体とHI抗体はよく一致して推移していた。また、PA抗体はピークに達した4～5カ月後以降はNT、HI抗体価とはほぼ同調して推移して

おり、この期間におけるそれぞれの抗体価の差は、PA抗体はNT抗体の42.1倍（95%信頼区間：35.9～49.3）、HI抗体の39.1倍（95%信頼区間：34.0～44.9）で、ともに有意に高い値を示した（どちらも $p=0.001$ 以下）。また、HI抗体はNT抗体の1.1倍（95%信頼区間：0.9～1.2）で有意差は認められなかった（ $p=0.290$ ）。平均AIの推移はFig. 2に示したとおりで、4～5カ月後に45%とほぼピークに達し、その後10年間40～50%とほぼ同レベルを維持していた。

2. PA、NT、HI抗体価間の相関

AIがほぼ均一となった6～7カ月以降の血清105検体についての相関係数は、PA vs. NT=0.831（ $p<0.001$ ）、PA vs. HI=0.852（ $p<0.001$ ）、NT vs. HI=0.785（ $p<0.001$ ）でどの組み合わせも高い相関関係がみられた（Fig. 3）。また、ワクチン接種後4～5カ月以前のIgG抗体が未成熟な時期に得られた19検体についての相関係数はPA vs. NT=0.727（ $p<0.001$ ）、PA vs. HI=0.420（ $p=0.073$ ）、NT vs. HI=0.467（ $p=0.044$ ）

Fig. 3 Correlation between measles antibodies (PA, NT, and HI) in sera collected from cases at 6 months to 10 years after vaccination (n = 105).

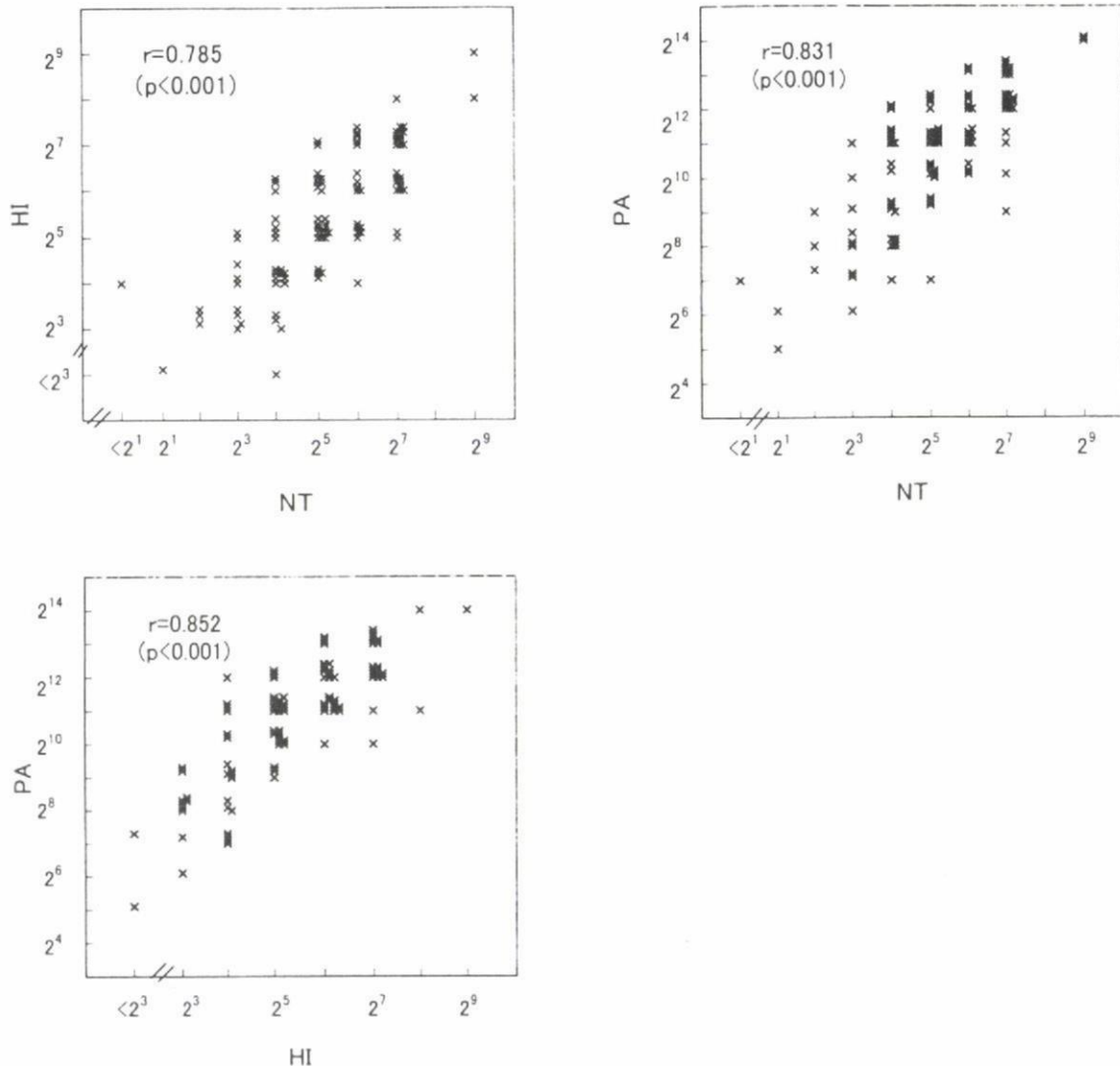


Table 2 Measles antibody titers from measles patient sera.

Case	Age	Time after rash onset	NT (log ₂)	PA (log ₂)	IgM (OD)	IgG (OD)	IgM AI (%)	IgG AI (%)
1	1 y	8 d	5	9	1.221	0.014	0.4	ND*
2	10 mo	14 d	8	10	1.238	0.554	0.1	11.7
3	8 y	41 d	8	11	0.109	1.306	ND	32.3
4	1 y	80 d	7	13	0.007	1.668	ND	52.9
5	8 y	5 y	6	13	ND	1.68	ND	55.0

*ND: not done.

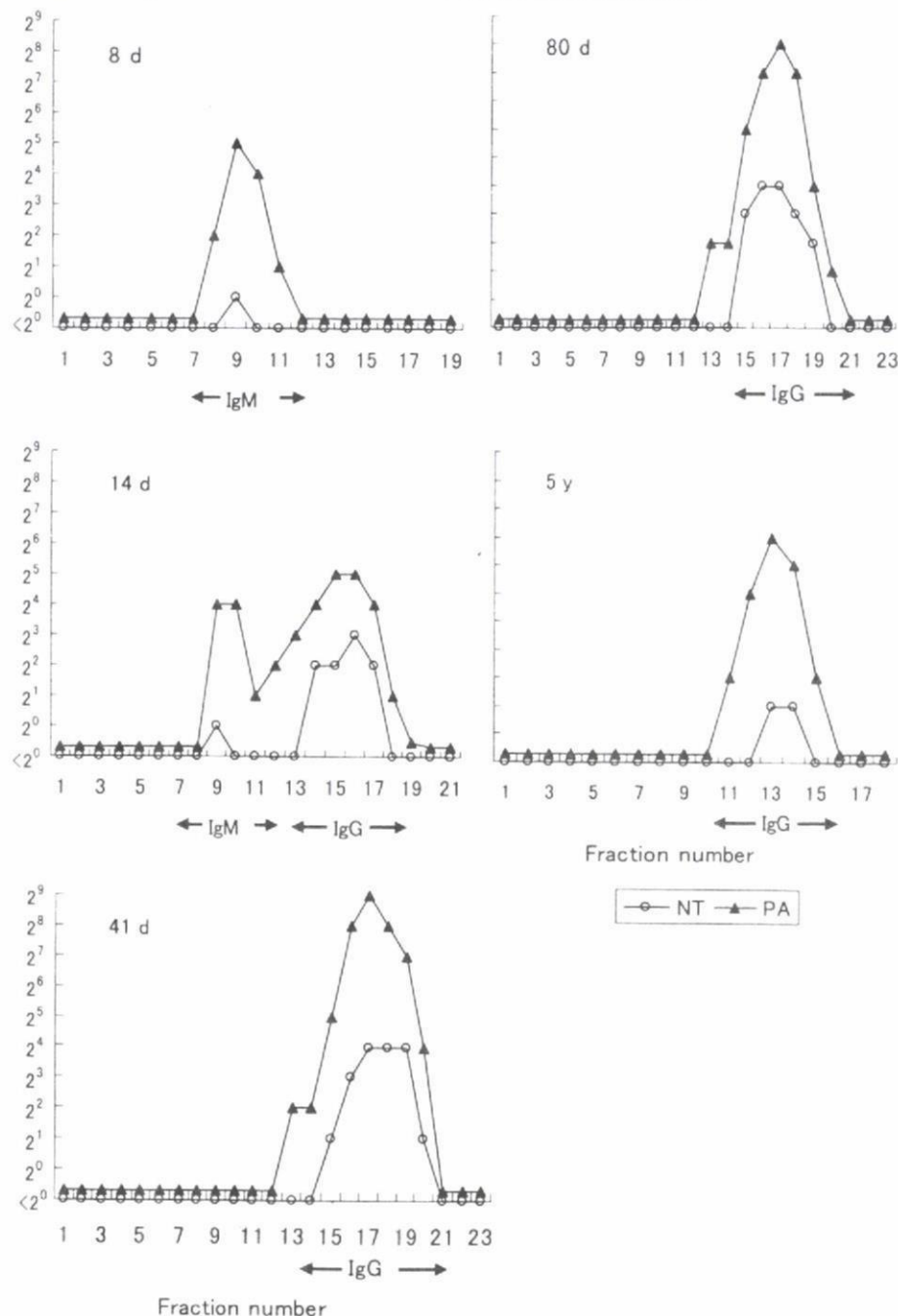
であり、全ての組み合わせについて6~7カ月以降の検体から得られた相関係数よりも低かった。

3. 麻疹罹患者の IgG, IgM 抗体価

麻疹発症後8, 14, 41, 80日後及び5年後の血清の抗体価及び avidity を Table 2 に示した。これら5検体の IgG avidity は発症14日後11.7%で、以降時間経過とともに増加し5年後55.0%であった。また、

IgM 抗体の avidity は試験した2検体とも8M尿素処理で殆ど解離してしまう低さであった。これら血清の蔗糖密度勾配遠心による各分画の IgG, IgM 抗体と PA, NT 抗体を Fig. 4 に示した。発症8日後血清は IgM 分画のみ、14日後は IgM と IgG 分画、40日後以降は IgG 分画のみが認められた。発症8日後及び14日後血清の IgM 分画において PA 抗体は NT 抗体の

Fig. 4 PA and NT antibodies in IgG and IgM fractions from measles patient sera. Sera from measles patients (Table 2) were centrifuged on a sucrose density gradient. The tube bottom was pierced with a needle, and fractions were collected based on a constant number of drops. Measles antibodies in each fraction were measured. The starting dilution of PA antibodies was 1:2 and of NT antibodies 1:1. IgM and IgG antibodies were measured by ELISA, and positive fractions are indicated by arrows below the fraction.



それぞれ 32 倍, 16 倍の値を示した。一方, IgG 分画においては, 発症 14 日後の検体では PA 抗体は NT 抗体の 4 倍であったが, 時間経過とともに PA 抗体が NT 抗体よりも高い値を示し, 発症 80 日及び 195 日後の検体の PA 抗体は NT 抗体のそれぞれ 32 倍, 64 倍高い値を示した。

考 察

ワクチン接種 3 週後から 10 年後までの血清中 PA 抗体, NT 抗体, HI 抗体の推移を調べたところ, NT 抗体と HI 抗体は全期間をとおしてほぼ同レベルの抗体価で推移していた。一方, PA 抗体は全期間をとおして NT, HI 抗体よりも高い価を示し, その差はワクチン接種後からピークに達する 4~5 カ月後の間に

大きく広がっていた。ワクチン接種直後から4~5ヵ月後のこの時期にはAIも大きく上昇しており、最もIgG抗体の成熟が進む時期であった。凝集反応を測定原理とするPA抗体にはこのAIの増加が抗体量の増加に加味されたため¹⁾、NT抗体、HI抗体よりも大きな上昇率がみられたと考えられた。ピークに達して以降はNT、HI、PA抗体全てが漸減したが、8年後には自然感染による追加免疫効果と考えられる抗体の再上昇が認められ、その後減少した。一方、この間AIは40~50%とはほぼ一定の値を示していた。また、この間のPA抗体価はNT、HI抗体よりもそれぞれ42、39倍高いもののほぼ平行に推移しており、NT抗体、HI抗体と高い相関を示した(それぞれの相関係数は0.831, 0.852)。一方、IgG抗体が成熟過程にありAIが不均一な時期の血清は19検体と少なかったが、これらについての相関係数はNT抗体に対して0.727、HI抗体に対して0.420と低い値であった。前報²⁾で著者らが観察したように、急性期のAIの低い検体と回復期のAIの高い検体が混在している場合には、PA抗体とHI抗体との相関は低くなるという結果と一致していた。また、前報で、ワクチン接種後6週後と3.5年後の抗体を比較した時、HI抗体は低下していたのに対しPA抗体は上昇しており、HI抗体がピークに達した後もPA抗体は上昇しているのではないかと考えられたが、今回の成績からPA、NT、HI抗体価がピークに達する時期は一致しており、かつIgGが成熟に達する時期とも一致していることが明らかとなった。そして6週後というのはまだ抗体産生が増加している時期であり、PA抗体はAIの増加を受けてこの後4~5ヵ月後まで大きく増加したのに対して、HI抗体の増加は少なかったため、3.5年後の抗体価と比較した時その動きが逆転する結果となったと考えられた。また、麻疹罹患者血清についてクラス別抗体をみた結果においても、発症後時間が経過するに伴いIgG分画におけるPA抗体とNT抗体の差が大きくなっており、PA抗体にavidityが関与していることを示していた。

IgM抗体は急性期の早い時期に出現し成熟することなく消失するので、avidityは低い。しかしながら5価の分子であるため分子全体の抗原に対する親和性(affinity)は強く、凝集反応での感度が高いといわれているが³⁾、今回の成績においてもIgM分画におけるPA抗体はNT抗体に比べ32~64倍高い値を示し、IgG抗体が成熟した時期におけるPA抗体と同程度の高い反応性を示した。

以上示したようにPA抗体はavidityの影響を受けるため、抗原刺激をうけIgG抗体が成熟する時期にNT、HI抗体よりも抗体価が大きく上昇するという特

性がある。しかしながらavidityが一定に達して以降はNT、HI抗体と高い相関を示し、かつIgM抗体に対して高い反応性を示す。さらにPA法はNT、HI法に比べて簡便であり、添付の抗体既知陽性血清を参照することにより測定者間あるいは測定回毎の標準化が可能である。PA法は従来から多く用いられてきたNT、HI法と異なる特性があるものの、有用な麻疹抗体測定方法であると考えられる。

謝辞: 本研究を行うにあたり検体の収集にご協力いただいた東京都いづか小児科・飯塚信子院長に深謝いたします。

参考文献

- 1) Abbas A, Lichtman A, Pillai S: Cellular and molecular immunology. . 6th edition. Sanders Elsevier, Philadelphia, 2007: p. 91-5.
- 2) Lehtonen OP, Meurman OH: An ELISA for the estimation of high-avidity and total specific IgG and IgM antibodies to rubella virus. J Virol Methods 1982; 5: 1-10.
- 3) Inoue S, Hasegawa A, Matsuno S, Katow S: Changes in antibody avidity after virus infections: Detection by an immunosorbent assay in which a mild protein-denaturing agent is employed. J Clin Microbiol 1984; 20 (3): 525-9.
- 4) Tuokko H: Detection of acute measles infections by indirect and mu-capture enzyme immunoassays for immunoglobulin M antibodies and measles immunoglobulin G antibody avidity enzyme immunoassay. J Med Virol 1995; 45 (3): 306-11.
- 5) Narita M, Yamada S, Matsuzono Y, Itakura O, Togashi T, Kikuta H: Immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid for analysis of measles virus infection. Clin Diagn Immunol 1996; 3 (2): 211-5.
- 6) Pannuti CS, Morello RJ, Moraes JC, Curti SP, Afonso AM, Camargo MC, et al.: Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 Sao Paulo epidemic. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11 (1): 119-22.
- 7) Levett PN, Sonnenberg K, Sidaway F, Shead S, Niedrig M, Steinhagen K: Use of immunoglobulin G avidity assays for differentiation of primary from previous infections with West Nile virus. J Clin Microbiol 2005; 43 (12): 5873-5.
- 8) Matheus S, Deparis X, Labeau B, Lelarge J, Morvan J, Dussart P: Discrimination between primary and secondary dengue virus infection by an immunoglobulin G avidity test using a single acute-phase serum sample. J Clin Microbiol 2005; 43 (6): 2793-7.
- 9) Bachmann MF, Kalinke U, Althage A, Freer G, Burkhardt C, Roost H, et al.: The role of anti-

- body concentration and avidity in antiviral protection. *Science* 1997 ; 276 : 2024-7.
- 10) Olszewska W, Obeid OE, Steward NW : Protection against measles virus-induced encephalitis by anti-mimotope antibodies: the role of antibody affinity. *Virology* 2000 ; 272 : 98-105.
 - 11) Olszewska W, Erume J, Ripley J, Steward MW, Partidos CD : Immune responses and protection induced by mucosal and systemic immunisation with recombinant measles nucleoprotein in a mouse model of measles virus-induced encephalitis. *Arch Virol* 2001 ; 146 (2) : 293-302.
 - 12) Song MK, Vindurampulle CJ, Capozzo AV, Ulmer J, Polo JM, Pasetti MF, *et al.* : Characterization of immune responses induced by intramuscular vaccination with DNA vaccines encoding measles virus hemagglutinin and/or fusion proteins. *J Virol* 2005 ; 179 : 9854-61.
 - 13) 齊加志津子, 鈴木一義, 一戸貞人 : 麻疹ワクチン接種後抗体の推移—ゼラチン粒子凝集抗体, 血球凝集抗体及び IgG-avidity の推移の比較. *感染症誌* 2003 ; 77 (10) : 809-14.
 - 14) 野田雅博, 徳本静代, 吉川ひろみ : 麻疹ウイルスの抗体測定法. *臨床とウイルス* 1997 ; 25 (3) : 154-8.
 - 15) 小船富美夫, 佐藤 威, 野田雅博, 鈴木一義, 李富男, 和山行正, 他 : 麻疹ウイルス (MV) 中和試験の改良と標準化. *臨床とウイルス* 2000 ; 28 (1) : 31-4.
 - 16) Inoue S, Satoh K, Tajima T : Single-serum diagnosis of rubella by combined use of the hemagglutination inhibition and passive hemagglutination tests. *J Clin Microbiol* 1986 ; 23 : 388-91.
 - 17) Sakata H, Sugiura A : Passive hemagglutination test for measles immunity and serodiagnosis. *J Clin Microbiol* 1988 ; 26 (4) : 636-40.

Gelatin Particle Agglutination (PA) Antibody : Comparison to Neutralizing Antibody (NT) and Hemagglutination Inhibition (HI) Antibody, and Relationship to IgG Avidity

Shizuko SAIKA¹⁾, Teiichi MATSUNAGA²⁾, Tomoko OGAWA¹⁾ & Sadato ICHINOHE³⁾

¹⁾Chiba Prefectural Institute of Public Health, ²⁾Matsunaga Clinic,

³⁾Chiba Prefectural Institute of Public Health, Present Affiliation : Ichihara Welfare & Public Health Center Chiba Prefectural Government

Changes in gelatin particle agglutination (PA), hemagglutination inhibition (HI), and neutralization (NT) antibodies were compared using sera from 124 individuals collected between 3 weeks and 10 years after measles vaccination, and the relationship between these changes and IgG avidity was studied. PA, HI, and NT antibodies peaked 4-5 months after vaccination. The rate of increase in mean antibody titer from 0-1 months after vaccination to peak levels was 1.7-fold for NT, 1.5-fold for HI, and 7.4-fold for PA antibodies. Peak mean antibody titer was $2^{11.8}$ for PA, $2^{6.7}$ for NT and $2^{6.7}$ for HI antibodies. After peaking PA antibodies changed in parallel with NT and HI antibody titers, and correlated strongly with both antibodies ($r=0.801$ and 0.840). In contrast, NT and HI antibodies were consistent throughout the period. IgG avidity increased for 4-5 months following vaccination, peaking at 45%, and remaining constant at 40-50% for the next 10 years.

PA antibody is strongly influenced by IgG avidity, unlike NT and HI antibodies. Due to the effects of IgG avidity, PA antibodies increase more significantly than NT and HI antibodies as IgG antibodies mature following vaccination, resulting in a weak correlation between PA and NT or HI antibodies. Following the increase in IgG avidity to maturation, PA antibodies correlated strongly with NT and HI antibodies. PA assay detected IgM antibodies against measles virus more efficiently than the NT test. The PA assay thus differs from conventional, commonly used NT and HI assays. PA assay is simple and rapid, making it very useful for detecting measles antibodies provided that its unique features are taken into accounts.

原 著

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⁵⁻⁸⁾、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しん混合ワクチン「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

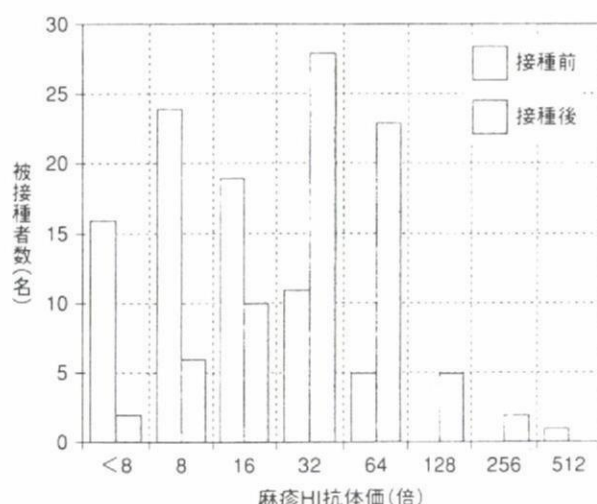


図1 MRワクチン追加接種前後の麻疹HI抗体価分布

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。

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

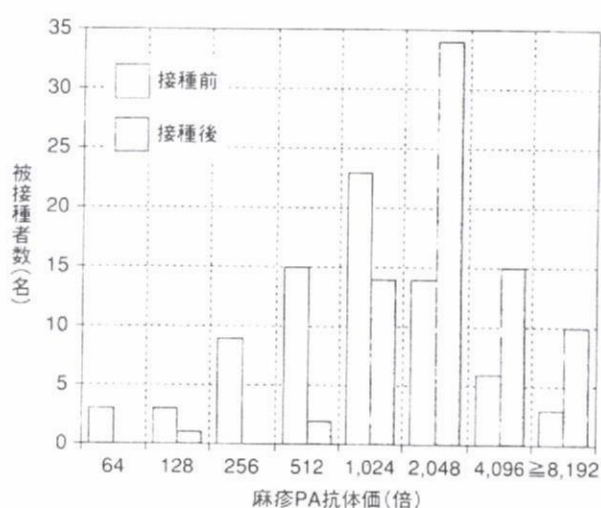


図2 MRワクチン追加接種前後の麻疹PA抗体価分布

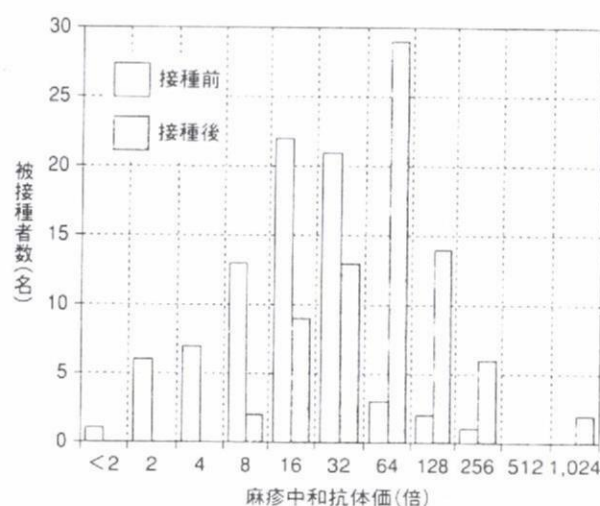


図3 MRワクチン追加接種前後の麻疹中和抗体価分布

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 $2^{3.17 \pm 1.10}$ 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 $2^{3.83 \pm 1.45}$ 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 $2^{5.96 \pm 1.36}$ 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

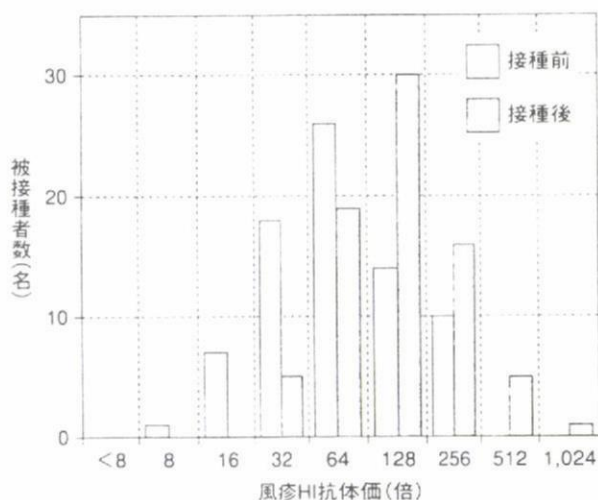


図4 MRワクチン追加接種前後の風疹HI抗体価分布

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。接種前風疹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はほぼ同等であった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—, 総合臨牀 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.

病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>

HIV 感染症と梅毒の重複感染 4, 妊婦の梅毒検査は 2 回必要 5, 増加が懸念される先天梅毒 7, 無症候梅毒の罹患年齢分布の変化 8, 抗菌薬耐性淋菌 9, クラミジア・トラコマティスの変異株と薬剤耐性 10, ヒトパピローマウイルスワクチン 12, 性感染症サーベイランスによる病原体検査成績: 東京都 14, 昨秋以降のエンテロウイルス検出状況: 鳥根県 15, 夏季に大学で発生した AH3 亜型インフルエンザウイルス集発: 岡山県 15, 7 月にみられた小学校における B 型インフルエンザ集発: 千葉県 16, 6 ~ 7 月のパレコウイルス 3 型の急増: 広島市 17, 修学旅行において EHEC O26 に感染したと思われる事例: 藤沢市 18, リジン脱炭酸性 EHEC O111 集団感染事例: 愛知県 18, *S. suis* による髄膜炎の一例 19, Tdap ワクチンによる高校での百日咳集発のコントロール: 米国 20, 日本の HIV 感染者・AIDS 患者の状況 (2008 年第 2 四半期) 21, チフス菌・パラチフス A 菌ファージ型別成績 28

Vol.29 No.9 (No.343)

2008 年 9 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症情報センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

E-mail iasr-c@nih.go.jp

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所、感染性腸炎研究会。

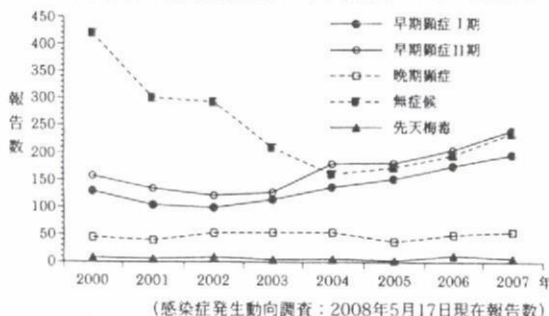
＜特集＞ 性感染症 2007 年現在

わが国の性感染症 (STD) サーベイランスは、性病予防法に加え、1987 年以降感染症発生動向調査事業により実施されてきた (3 ページ資料 1 および IASR 19: 198-199, 1998)。1999 年 4 月の感染症法施行後は法に基づく感染症発生動向調査において、梅毒の全数届出が医師に義務付けられ、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症が STD 定点から毎月報告されている (届出基準は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou1/01.html>)。後天性免疫不全症候群、アメーバ赤痢、B 型肝炎、C 型肝炎なども性的接触が感染経路として重要であるが、本特集では、感染症法施行以降の梅毒と定点把握 4 疾病の動向について述べる。

梅毒: 年間報告数は 2003 年まで減少していたが、2004 年に増加に転じ、特に 2006 年、2007 年はそれぞれ前年から約 100 例増加した (3 ページ表 1)。これを病期別にみると、早期顕症は I 期、II 期ともに 2003 年以降、無症候は 2005 年以降増加傾向がみられた (図 1)。無症候の届出では 2003 年以前には届出基準に合致しない症例が含まれていたが、2003 年 4 月から検査値基準の徹底を図ったため、高齢者の数が減少した (図 2 および本号 8 ページ)。晩期顕症と先天梅毒はほぼ横ばいであった。しかし、先天梅毒の小児例は、これまで 2006 年の 10 例が最多であったが、2008 年は 8 月 27 日現在 7 例の報告があり、増加が懸念される (本号 5 & 7 ページ)。

2004 ~ 2007 年に報告された 2,452 例を病期・性・年齢

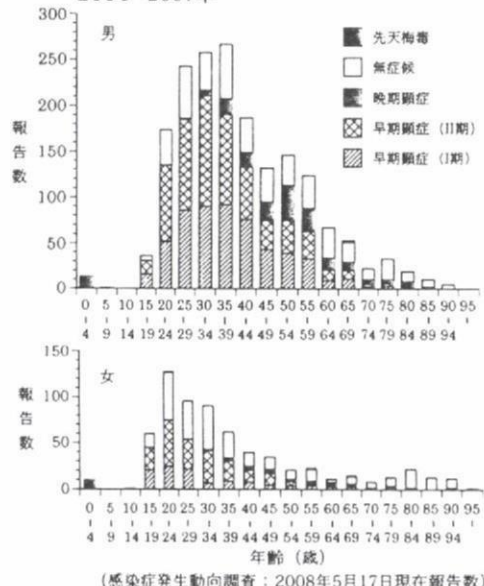
図 1. 梅毒患者の病期別報告数の年次推移, 2000 ~ 2007 年



年齢別にみると (図 2), 早期顕症は、男性では 10 代後半からみられ、30 代前半をピークとして 20 ~ 40 代前半に多く、女性では 1 例ではあるが 10 代前半からみられ、20 代前半をピークとして 10 代後半 ~ 30 代に多かった。また、I 期と II 期の比率をみると、男性では 1:1.1 であるのに対し、女性では 1:1.9 と、II 期での診断がより多かった。これは初期硬結などの I 期症状は女性では自覚されにくく、ばら疹など II 期症状の出現により受診することの影響が考えられる。無症候は、男女ともに 10 代後半 ~ 90 代前半で報告されたが、無症候の割合は、男性 26% に対し、女性では 46% と大きく、特に 20 代 ~ 30 代前半に多かった (図 2)。無症候の診断は、他の性感染症診断時、献血、手術前、施設入所前などの検査によると考えられる。女性で無症候が多いのは、さらに妊婦健診、風俗店従業員の検診など検査の機会が多いことの影響が考えられる。

2004 ~ 2007 年の報告例の感染経路は、男性では性的接触 (複数の経路が記載されたものを除く) が 1,415 例 (うち 75% が異性間)、女性では性的接触が 578 例

図 2. 梅毒患者の病期・性・年齢群別報告数, 2004 ~ 2007 年



(2 ページにつづく)

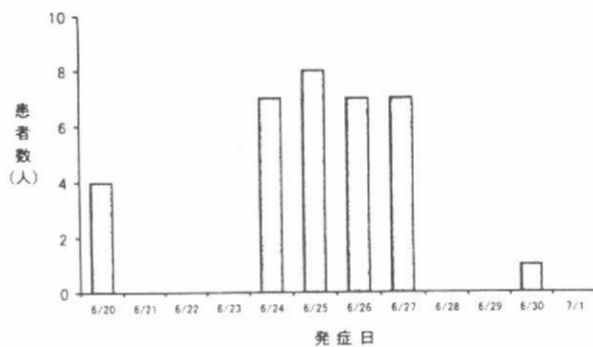


図0. 患者発生状況(岡山県)

対し、近隣にあるA大学(学生数2,940名)の学生に、迅速キットでA型インフルエンザと診断されるケースが多く認められるとの通報があった。調査の結果、6月20日～30日にかけて計34名の学生がインフルエンザ様症状を訴えており、そのうち20日発症の1名については入院加療を要したことが明らかになった。患者発生状況は図に示すように、6月20日に4名の患者が確認された後、24日～27日にかけて患者が続発した。その後7月1日以降に新たな患者は認められず、流行は終息した。患者34名のうち初発患者4名を含む24名(71%)が7学部中2学部に所属する2年生で占められており、これらの学生を中心に流行が広まったことがうかがわれた。なお、患者の海外渡航歴等については特に認められなかった。

6月25～26日に発症した患者のうち、迅速キットでA型インフルエンザ陽性であった5名(2年生4名、1年生1名で、そのうち2年生の1名はワクチン接種済み)の咽頭ぬぐい液について、MDCK細胞を用いてウイルス分離を行ったところ、全員からモルモット赤血球に凝集能を有するウイルスが分離された。そこで、分離株について国立感染症研究所より配布された2007/08シーズン用インフルエンザウイルス同定キットを用いて、赤血球凝集抑制(HI)試験により型別を実施した。その結果、分離株5株のうち抗A/Hiroshima(広島)/52/2005(H3N2)血清(ホモ価1,280)に対し

HI価640が3株、320および40がそれぞれ1株ずつであった。その一方、抗A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)血清(ホモ価640)、抗B/Shanghai(上海)/361/2002血清(ホモ価1,280)、および抗B/Malaysia/2506/2004血清(ホモ価1,280)に対しては、いずれもHI価<10であり、分離株すべてがAH3亜型であることが明らかになった。

2007/08シーズンに岡山県で分離されたインフルエンザウイルスは、そのほとんどがAH1亜型であり、AH3亜型は3月下旬に県南部の定点医療機関において1株が分離されたのみであった。本事例の感染源は明らかではないが、分離株の抗原性がA/Hiroshima(広島)/52/2005類似のもの(HI価で4倍以内の差)と、異なるもの(HI価で32倍の差)が認められたことから、複数の感染源の存在が示唆された。県内において夏季にAH3亜型インフルエンザウイルスの集団発生例が確認されたのは今回が初めてのことであり、原因ウイルスの今後の流行動向が注目される。

岡山県環境保健センターウイルス科

葛谷光隆 濱野雅子 藤井理津志 小倉 肇
岡山県高梁保健所

坪井朋子 川上貴裕 後藤俊一 高田八重子
阿部ゆり子

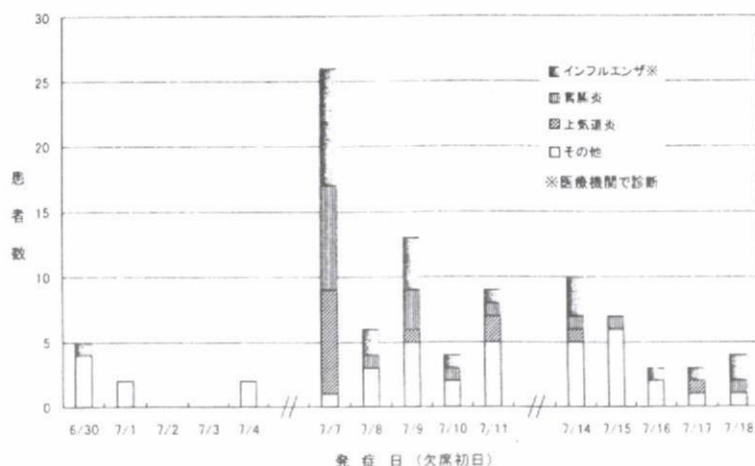
<速報>

2008年7月にみられた小学校におけるB型インフルエンザの集団発生——千葉県

2008年7月、インフルエンザ非流行期に、県南西部にある健康福祉センター管内の小学校で発熱を主症状とする集団発生があり、当所においてウイルス検査を実施した。その結果、B型インフルエンザウイルスが検出されたので、その概要について報告する。

患者の発生は、生徒の欠席初日を発症日とすると、6月30日からみられ、7月7日の26名がピークとなり、7月18日まで続いた(図1)。主な症状は発熱(79%)、

図1. 患者発生状況(千葉県)



消化器症状 (33%), 呼吸器症状 (15%) であった。総欠席者数は94名で、胃腸炎、咽頭結膜熱と診断されたものもあったが、迅速診断キット陽性例を含む25名が医療機関でインフルエンザと診断された。

当所では、患者6名の咽頭ぬぐい液、または鼻咽頭ぬぐい液について、MDCK細胞およびHeLa細胞を用いたウイルス分離を実施し、MDCK細胞において6名すべての検体からインフルエンザウイルスが分離された。分離ウイルスは、国立感染症研究所から配布された2007/08シーズンインフルエンザ同定キットを用いて、赤血球凝集抑制 (HI) 試験 (0.75%のモルモット赤血球使用) で同定した。分離株の6株は、抗A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) (ホモ価640)、抗A/Hiroshima (広島)/52/2005 (H3N2) (同1,280)、抗B/Shanghai (上海)/361/2002 (同640) に対して、いずれもHI価<10であり、抗B/Malaysia/2506/2004 (同640) に対して、すべてがHI価160を示した。分離株はVictoria系統のB型であった。

千葉県における2007/08シーズンは、2008年2月まで、主にインフルエンザウイルスAH1亜型が検出され、3月以降はAH3亜型の検出が増加した。B型は2月と3月に1株ずつ検出され、いずれも山形系統であったが、今回の集団発生は、Victoria系統であった。また、同時期に近隣の医療機関を受診した小児からVictoria系統のB型が3株分離され、さらに、成人からAH3亜型も1株分離された。今回の流行は、次シーズンの発生動向の重要なデータとなりうるので、非流行期の発生に注意を要すると考える。

千葉県衛生研究所ウイルス研究室
丸ひろみ 小川知子 芦澤英一
福岡得忍 篠崎邦子
千葉県市原健康福祉センター
関谷希望 石川俊樹 一戸貞人

<速報>

2008年6～7月のパレコウイルス3型の急増について——広島市

全国においてパレコウイルス3型は2006年39例、2007年10月に1例報告されて以降、検出されていなかったが、今回、感染症発生動向調査として搬入された検体より、2008年6月13人、7月1人と、パレコウイルス3型の分離が急増しているので報告する。

ウイルス分離は4種類の細胞 (HE, HEP-2, RD-18S, Vero) を使用した。Vero細胞においてパレコウイルス様の細胞変性効果 (CPE) を現したもののについて、パレコウイルスを特異的に増幅する real-time PCR 法¹⁾によりパレコウイルス遺伝子の確認を行った。パレコウイルス遺伝子が確認されたもののについて、VP1領域を増幅する RT-PCR²⁾を行い、ダイレクトシーケンスにより塩基配列の決定を行った。GenBank に登録されている既知²⁾のパレコウイルス1型～6型と相同性を比較し、血清型/遺伝子型を決定した。

検出された患者情報は表のとおりで、7月30日現在で、3病院14人からパレコウイルス3型が検出された。年齢はすべて0歳児であった。主症状は発熱 (38.0℃～40.0℃) で、上気道炎、気管支炎、胃腸炎症状、髄膜炎、熱性痙攣を呈している患者もいた。ウイルスは咽頭ぬぐい液、鼻汁、髄液、糞便から検出された。

今後も引き続き動向に注意する必要があると思われる。

参考文献

- 1) Corless CE, *et al.*, J Med Virol 67: 555-562, 2002
- 2) 伊藤 雅, 他, 愛知県衛生研究所年報 58: 1-8, 2008

広島市衛生研究所

山本美和子 阿部勝彦 国寄勝也
国井悦子 伊藤文明 笠間良雄

表. パレコウイルス3型検出事例

検体採取日	検査定点	性別	年齢	月齢	依頼診断名	最高体温	症状	検体名
08/06/05	A病院	男	0	1	不明熱		発熱、嘔吐	鼻汁
08/06/12	B病院	男	0	1	細菌性髄膜炎		発熱、熱性痙攣	髄液
08/06/11	B病院	男	0	1	細菌性髄膜炎	40.0℃	発熱、髄膜炎	糞便
08/06/20	A病院	男	0	2	急性上気道炎	39.4℃	発熱、上気道炎	糞便、鼻汁
08/06/20	A病院	女	0	1	ウイルス感染疑い	39.7℃	発熱	糞便
08/06/23	A病院	男	0	6	不明熱		発熱、上気道炎	鼻汁
08/06/23	A病院	女	0	1	急性上気道炎	40.0℃	発熱、上気道炎	鼻汁
08/06/26	C病院	女	0	11	喘息様気管支炎	38.0℃	発熱、気管支炎	咽頭ぬぐい液
08/06/25	B病院	男	0	4	咽頭結膜熱	38.0℃	発熱、気管支炎	糞便
08/06/25	A病院	女	0	2	不明熱	39.0℃	発熱、食欲不振、不機嫌	鼻汁、糞便
08/06/27	B病院	男	0	3	感染性胃腸炎	40.0℃	発熱、嘔吐、下痢	咽頭ぬぐい液
08/06/27	A病院	男	0	2	不明熱	39.1℃	発熱、哺乳不良	糞便
08/06/29	A病院	男	0	11	上気道炎	39.0℃	発熱、肝障害	鼻汁
08/07/06	B病院	不明	0	0	ヘルパンギーナ	39.0℃	発熱	咽頭ぬぐい液、糞便

病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>

Vol.30 No.2 (No.348)

2009年2月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症情報センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

E-mail iasr-c@nih.go.jp

(禁) 無断転載

0歳児麻疹発生状況と免疫保有状況3, 柔道大会に起因した麻疹集発: 千葉県4, 2008年麻疹発生状況: 沖縄県6, 他県移入例が発端の麻疹集団感染: 沖縄県8, 麻疹排除国への海外研修・修学旅行8, D4型麻疹ウイルス輸入症例: 大阪府11, 2008年度麻疹感染症流行予測調査速報12, MR定期予防接種第2・3・4期接種率全国調査15, MR第3・4期予防接種率向上への取り組み: 浜松市18, 麻疹検査診断体制・検査診断法17, 麻疹検査診断体制の整備 (事務連絡): 厚労省19, 2008/09シーズンA/H1N1型インフルエンザウイルス分離速報: 仙台市19, 滋賀県21, 2008/09シーズンA/H1N1型インフルエンザウイルス分離速報 (第1報) 21, 点滴を原因とするセラチア菌院内感染25, 麻疹制圧の進展と死亡数の減少: 世界26, 慢性インフルエンザB型疾患の動向: オーストラリア26

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所, 感染性腸炎研究会。

<特集> 麻疹 2008年

WHOの推定によると、世界の麻疹による死亡者数は2000年の75万人から2007年には19.7万人に減少した。また、同期間に患者報告数も3分の1に減少した (本号26ページ)。日本を含むWHO西太平洋地域では2012年を麻疹排除の目標年としている。

日本における定期予防接種としての麻疹ワクチン接種は、従来生後12~90カ月に1回であったが、2006年度に第1期を1歳児、第2期を小学校就学前1年間と変更して麻しん風しん混合ワクチンによる2回接種を開始した (IASR 27: 85-86, 2006)。しかし、2007年に10代~20代を中心とする流行が起こったため (IASR 28: 239-240, 2007), 2008~2012年度の5年間の経過措置として、予防接種法に基づく定期接種に第3期 (中学1年相当年齢の者) と第4期 (高校3年相当年齢の者) の2回目接種を追加した。また、感染症法に基づく麻疹患者サーベイランスを、2008年1月から全数報告に変更した (IASR 29: 179-181 & 189-190, 2008)。従来の定点報告は臨床診断による届出であったが、1回ワクチン接種者などで典型的な症状を示さない修飾麻疹がみられることから、修飾麻疹についても検査診断による届出が求められている (http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/guideline/doctor_ver2.pdf)。

感染症発生動向調査: 2008年第1~52週に届出された麻疹患者は検査診断例4,200人 (うち、修飾麻疹1,024人)、臨床診断例6,807人、計11,007人 (2009年1月21日現在報告数) であった。週別報告数は (図1)、第5週に大きく増加し、第7週 (567人) と第17週 (543人) をピークに減少し、第32週以降は50人以下となったが、毎週10人以上の患者発生が続いている。

患者は男6,426人、女4,581人と男性が多く、年齢分布は (図2)、0~1歳と15~16歳に2つのピークがあり、0~1歳と8~27歳で各年齢200人以上の報告があった。ワクチン接種歴は、未接種4,910人、1回接種2,933人、2回接種131人、不明3,033人であった。0歳児はほとんど未接種者であった (本号3ページ)。

都道府県別報告数は (図3)、神奈川3,558人、北海

図1. 週別麻疹患者報告数の推移, 2008年第1~52週

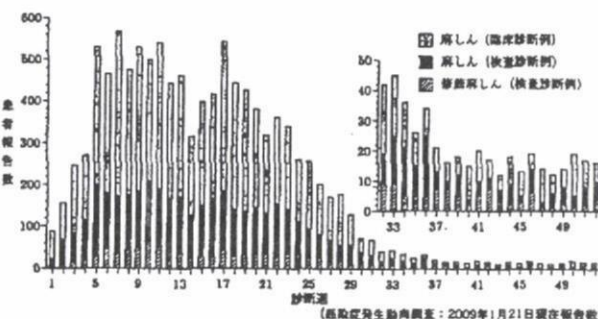


図2. 麻疹患者のワクチン接種歴別年齢分布, 2008年

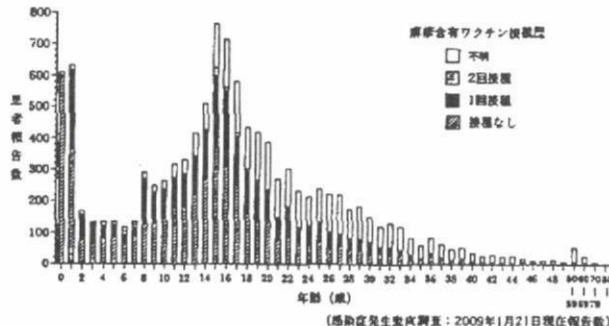
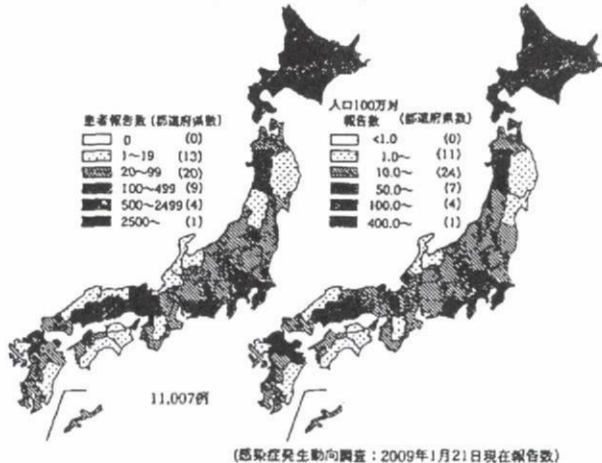
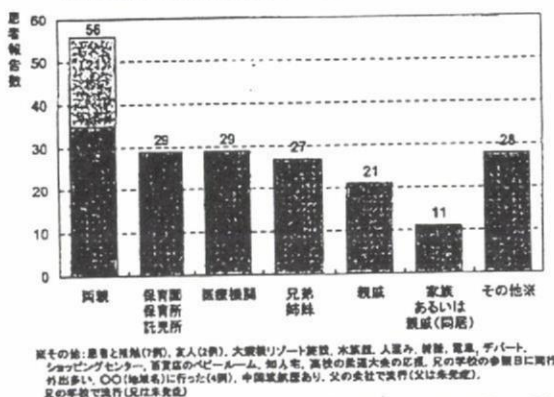


図3. 都道府県別麻疹患者発生状況, 2008年



道1,460人、東京1,174人、千葉1,071人が千人を超えており、神奈川、東京、千葉に埼玉 (388人) を合わせた (2ページにつづく)

図3. 0歳児の麻疹における感染源の内訳(2008年第1～52週)
※不明および未記載を除く201例のみ

0歳児の麻疹における合併症発生状況

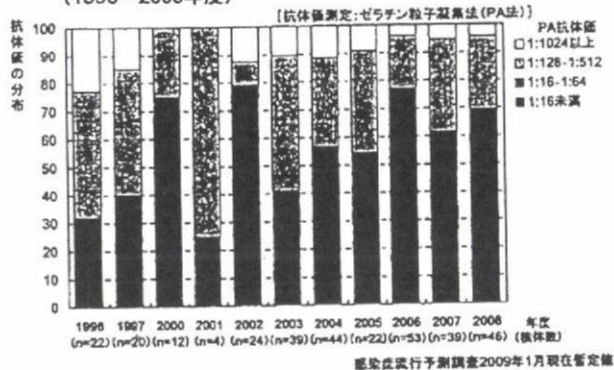
麻疹発生届に合併症の記載があったのは109例(17.9% : 0歳児麻疹患者610例中の割合、以下同じ)で、そのうち最も多かった合併症は肺炎の42例(6.9%)、次いで腸炎(下痢と記載された例も含む)の29例(4.8%)、中耳炎の24例(3.9%)であった。また、腸炎と中耳炎が6例(1.0%)、肺炎と中耳炎が5例(0.8%)と、複数の合併症が発生した例、およびクループの合併が3例(0.5%)あったが、脳炎の合併例はみられなかった。

0歳児の麻疹における感染源の内訳

麻疹発生届の感染源(推定あるいは確定)に記載があった201例における内訳を図3に示した。感染源としては、両親が56例(母35例、父21例)と最も多く、次いで保育園・保育所・託児所(29例)、医療機関(29例)、兄弟・姉妹(27例)、親戚(21例)、家族あるいは親戚(同居)(11例)の順であった。両親、兄弟・姉妹、家族あるいは親戚(同居)がすべて患者と同居しているとすると、記載のあった例のうち約半数(94例)は同居者を感染源とする患者であった。不明あるいは未記載例は全体の約2/3(409例)を占めていたが、流行中は感染源の特定が困難であることから、このような結果になったと考えられた。

移行抗体がすでに消失し、定期予防接種の対象年齢に満たない0歳児における麻疹の予防は、緊急避難的に実施される免疫グロブリン製剤の投与、あるいは生後6カ月齢以上のワクチンの任意接種以外に有効な方法はない。しかし、いずれも確実とはいえず、家族が発症した場合、これらの緊急予防策も間に合わないことが多い。また、予防接種1回世代の母親から生まれた児の増加により、移行抗体の残存期間は図4に示すように年々短縮傾向にあり、0歳児の麻疹を予防するのは、流行を抑制する以外に不可能であると考えられる。0歳児の麻疹患者は流行による被害者であり、2008年には生後1カ月で麻疹に罹患した児が3歳で亜急性硬化性全脳炎を発症した例も報告されているこ

図4. 0～5月齢児における麻疹PA抗体保有状況の年度推移(1996～2008年度)



とから(日暮憲道, 他, 日本小児科学会雑誌 112: 1831-1835, 2008), 国内における早期の麻疹排除達成が望まれる。そのためには定期予防接種の対象者におけるワクチン接種はもちろんのこと、0歳児と接触する可能性があり、麻疹に対する免疫が不十分な者についても予防接種により発症予防レベルの免疫を獲得しておくことが必要である。

また、0歳児の麻疹患者における検査診断例の割合(約42%)は、修飾麻疹例の割合が高いこともあり、全年齢での検査診断例の割合(約35%)と比較して高いものの、50%に満たない状況であることから、国立感染症研究所および地方衛生研究所では2008年度より麻疹の検査診断体制の強化を図っており、特に麻疹患者との接触歴が明らかでない第1例目は確実に検査診断を行うことが求められている(本号19ページ参照)。

国立感染症研究所感染症情報センター
佐藤 弘 島田智恵 多屋馨子
多田有希 岡部信彦

<特集関連情報>

2008年千葉県における高校柔道大会に起因した麻しん集団発生

2008年の千葉県全県下の麻しん患者の発生は感染症発生動向調査による全数報告で1,071例であった。報告は第1週から見られ、第5週～第12週にかけて、また、第21週～第29週にかけて2つのピークが見られた(次ページ図1)。第1のピークは県北西地域の小・中学校を中心としたものであったが、第2のピークは中・高等学校を中心としたもので県全域に及んだ。患者の年齢構成は、第2のピークを反映して、15～17歳の高校生相当が34.2%(366例)と多く、ワクチン接種歴を有する者は49.4%(529例、うち2回接種者46名)と、半数近くを占めていた(次ページ図2)。また、検出された麻しんウイルスの遺伝子型はD5型が45株、H1型が2株、A型が1株であった。

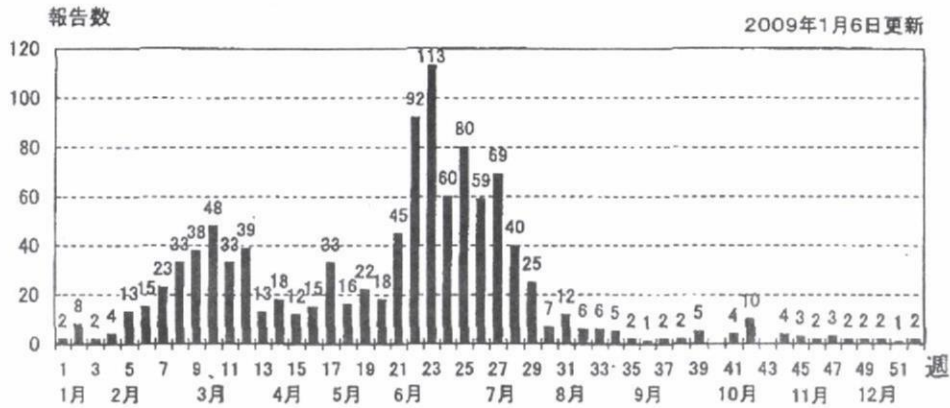


図1. 感染症発生動向調査麻しん週別報告数 2008年 千葉県

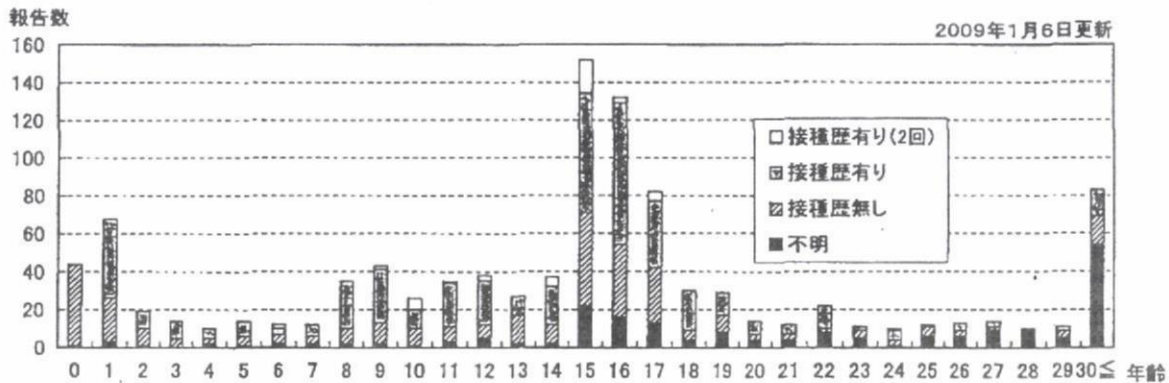


図2. 感染症発生動向調査麻しん年齢別報告数 2008年 千葉県

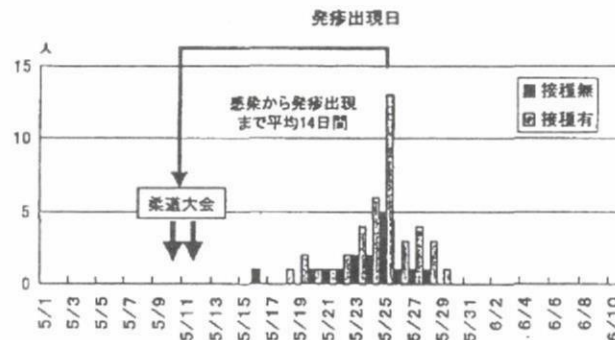


図3. 柔道大会参加者のワクチン接種の有無と発疹出現日

第2のピークは第21週（5月19～25日）から報告数の増加が見られ、千葉市で開催された「関東高等学校柔道大会千葉県予選大会（5月10、11日開催）」に関連しているとの情報が得られた。このため、通常の麻しん情報に加えて、週別・保健所別に匿名化した学校別の発生状況を、県庁、保健所、衛生研究所等関係者からなるメーリングリスト「健康危機事案発生情報共有システム」に発信した。

5月26日には県疾病対策課、県教育庁、県学事課は、事件の周知と感染拡大防止のための通知を全県の高校に対して行った。さらに、県教育庁は高校生の運動競技会参加への条件として、麻しんワクチンの2回接種あるいは抗体保有の確認を求めた。第21週～第29週

の麻しん報告総数は感染症発生動向調査で583例に、千葉県麻しん対応マニュアル（平成18年策定、20年3月一部改正）に基づく学校報告では649例（千葉市を含む）に及んだ。発生学校数は177校に達し、対策会議が139校で開催され、その30校で学校閉鎖等が実施された。その内訳は小学校11校、中学校5校、高校11校、その他3校であった。

そこで、今後の麻しん対策を検討することを目的として、高校柔道大会参加者全員に対してアンケート調査を行った（91校1,016名、回収1,006名、99%）※。調査では5月1日～30日までに発熱、発疹、結膜炎、カタル症状のいずれかの症状があり、医療機関を受診し、麻しんと診断されたと回答した45校86名（8.5%）を

麻疹患者とした。

これら麻疹患者の発症出現日のピークは、ワクチン接種歴の有無にかかわらず5月25日であったことから、曝露日は発症出現日のピークの14日（曝露から発症出現までの平均日数：CDC）前の5月10日前後と推定され、これは高校柔道大会当日に一致した（前ページ図3）。index case は不明であったが、行動調査から患者全員が10日の開会式に出席しており、特定の感染リスク要因となった場所は他に考えられないことから、感染経路はこの会場での空気感染によると推定された。

アンケート対象者の既罹患率は16.7%、ワクチン既接種（1回以上）率は79.8%、未接種・未罹患率は5.3%、不明率は6.6%であった。今回の麻疹発症率は、既罹患患者中の4.2%、ワクチン既接種者中の7.2%、未接種・未罹患患者中の28.3%であった。未接種・未罹患患者は麻疹に曝露された場合には100%発症するとすれば、その発症率28.3%がそのまま会場での曝露率となるので、このような集団でのワクチン既接種者の発症率は、25.4%〔既接種者の発症率（7.2%）/曝露率（28.3%）〕と推定された。

千葉県における2008年の発症動向調査および本事例のアンケート調査から、ワクチン接種率が低く、罹患歴が不確実な集団に麻疹が持ち込まれると、容易に集団発生を引き起こし、感染拡大することが改めて示された。

今後の対策には、ワクチン接種率向上は当然のこととして、感染症発生動向調査に加えて、発生リスクの高い学校情報も収集して、校内の麻疹対策を推進することが望まれる。

※2008年の千葉県高校柔道部大会に関連した麻疹集団発生の調査報告書（http://www.pref.chiba.lg.jp/syozoku/c_sippe/9kannsenssyau/judo.html）

千葉県衛生研究所

吉岡 康 齋加志津子 小倉 誠

岡田峰幸 篠崎邦子 小川知子

千葉縣市原健康福祉センター

一戸真人

＜特集関連情報＞

2008年の麻疹発生状況——沖縄県

沖縄県は、麻疹を排除するための対策の一つとして麻疹全数把握のためのサーベイランスシステムを独自で構築し、2003年1月より実施している（IASR 25: 64-66, 2004）。このサーベイランスシステムでは、麻疹の発生報告が「疑いの段階」で医療機関から報告され、すべての症例でPCR等による検査診断が行われるのが特徴である。これにより、感染拡大を防ぐための早期対応が可能となり、過去5年間の麻疹患者報告数は、2003年19例、2004年16例、2005年は発生なし（IASR 27: 87-88, 2006）、2006年18例（IASR 28: 145-147, 2007）、2007年22例（IASR 28: 245-247, 2007 & 本号8ページ）と推移し、長期的な流行はなく限局した発生に留まっている。また、2006～2007年に報告された麻疹患者は、すべてが県外からの移入例とそれと疫学的にリンクした症例であった。2008年においても、移入例を感染源とした麻疹発生が認められたので概要を報告する。

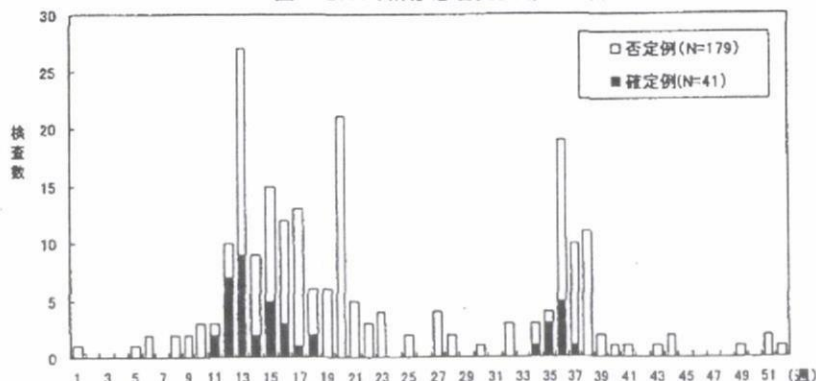
患者発生状況

2008年の麻疹疑い患者の報告数は220例で、2003年の全数把握開始以降最も多かった。検査診断は全症例で行われ、これにより麻疹が確定した症例は41例、否定された症例は179例であった。週別の麻疹患者発生状況は、まず第11週目に1例目が報告され、第18週までに計31例の患者が報告された。その後、第19週～33週まで麻疹発生はなかったが、第34～37週に再び10例の患者が報告された（図1）。

麻疹が確定した41例を年齢群別でみると、20～24歳19例（46.3%）、15～19歳10例（24.4%）、25～29歳5例（12.2%）、10～14歳5例（12.2%）、5～9歳2例（4.9%）の順であった。また、麻疹ワクチンの接種歴は、あり19例（46.3%）、なし6例（14.6%）、不明16例（39.0%）であった。

県外からの移入例は6例発生し、関東地方4例、北海道1例、関東、中部および関西地方のいずれか特定できないものが1例であった。また移入例を感染源と

図1. 2008年麻疹患者発生動向—沖縄県



(1) regular papers

Paper title: Simulation Model of Pandemic influenza in the Whole of Japan

Authors' names: Yasushi Ohkusa, Ph.D.¹⁾ Tamie Sugawara, Ph.D.¹⁾

Affiliation: ¹⁾Infectious Diseases Surveillance Center,

National Institute of Infectious Diseases, Japan

Full postal address: 1) 1-23-1, Toyama Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8640, Japan

Other Contact Information:

Yasushi Ohkusa

Tel: 81-3-5285-1111

Fax: 81-3-5285-1129

E-mail: ohkusa@nih.go.jp

Keywords: mathematical model, pandemic influenza, individual based model, transportation data, preparedness plans, simulation, long movement