

FIG. 1. Epitope mapping of gH by competitive immunostaining. Infected cells were first blocked by Fab-pp and then challenged by Fab-Avi-tag for visualization of the reaction of gH and Fab-Avi-tag. When PBS was used as the blocking agent, the challenging Fab-Avi-tag recognized the gH epitope, resulting in positive staining of infected cells, as shown in the top lane. When an Fab-pp successfully blocked the reaction with Fab-Avi-tag, the staining was blocked, as marked by dotted red circles around cultures with the homologous antibody combinations. When the Fab-pp and Fab-Avi-tag recognized different epitopes, infected cells were stained. Clones 10, 120, 192, and 431 showed identical reaction profiles, indicating that they belonged to the same epitope group. TI-57 blocking allowed staining by all kinds of Fab-Avi-tag, indicating that TI-57 recognized different epitopes than the other Fab-pp.

Avi-tag antibody, and all the infected cells were positively stained (Fig. 1). Blocking with a homologous Fab-pp blocked the immunostaining with Avi-tag antibody, as shown by the red circles. The Fab-pp of clones 11, 24, 36, 60, and 94 failed to block binding by the clone 10 Avi-tag antibody, and the Fab-pp of clones 120, 192, and 431 blocked binding by the clone 10 Avi-tag antibody, indicating that the epitope of clone 10 was similar to those of clones 120, 192, and 431 but different from those of clones 11, 24, 36, 60, and 94. The Fab-pp of clones 24, 36, 60, and 94 blocked only homologous combinations with each Avi-tag antibody and failed to block binding with the other Avi-tag antibodies. Altogether, epitope mapping of clones indicated the presence of six epitope groups, 10, 120, 192, and 431; 11; 24; 36; 60; and 94, in the neutralization domain of gH.

TI-57 antibody did not block any reaction of Avi-tag antibodies with clones 10, 120, 192, 431, 11, 24, 36, 60, or 94, even when used at 20 $\mu\text{g/ml}$ to block the epitope of gH. This suggested that the epitope recognized by TI-57 was different from those recognized by the nine clones. TI-57 is not produced any more, and the amount of TI-57 was not sufficient to perform further work with TI-57. The target epitopes of gH for neu-

tralization were defined by the 7 groups of gH antibodies, 10, 120, 192, and 431; 11; 24; 36; 60; 94; and TI-57.

ConA presents as a tetramer with a molecular mass of approximately 108,000 Da, while the molecular masses of Fab-pp and gH are 50,000 and 120,000 Da, respectively. Tetrameric ConA efficiently inactivates viral infectivity (8) and may interfere with the interaction between Fab-pp and the epitope because of its spatial bulkiness when it reacts with the glycomoiety near the target epitope (20). Figure 2 shows the specificity of immunofluorescence and a comparison of the immunofluorescent staining by each antibody clone with and without ConA treatment. The intensity of staining by zoster serum was reduced by ConA treatment, possibly due to blocking of the interaction of the antibody with viral glycoproteins. Staining of infected cells by clone 36 with and without ConA and the contrast between infected and uninfected cells were not affected by ConA treatment, while those parameters in the other clones were reduced slightly or greatly by ConA treatment. Six epitopes were located near the glycomoiety of gH and not in the glycomoiety itself, and the epitope recognized by clone 36 was remote enough to evade spatial blocking by the tetrameric ConA bound to the glycomoiety. This indicated that the epitopes rec-

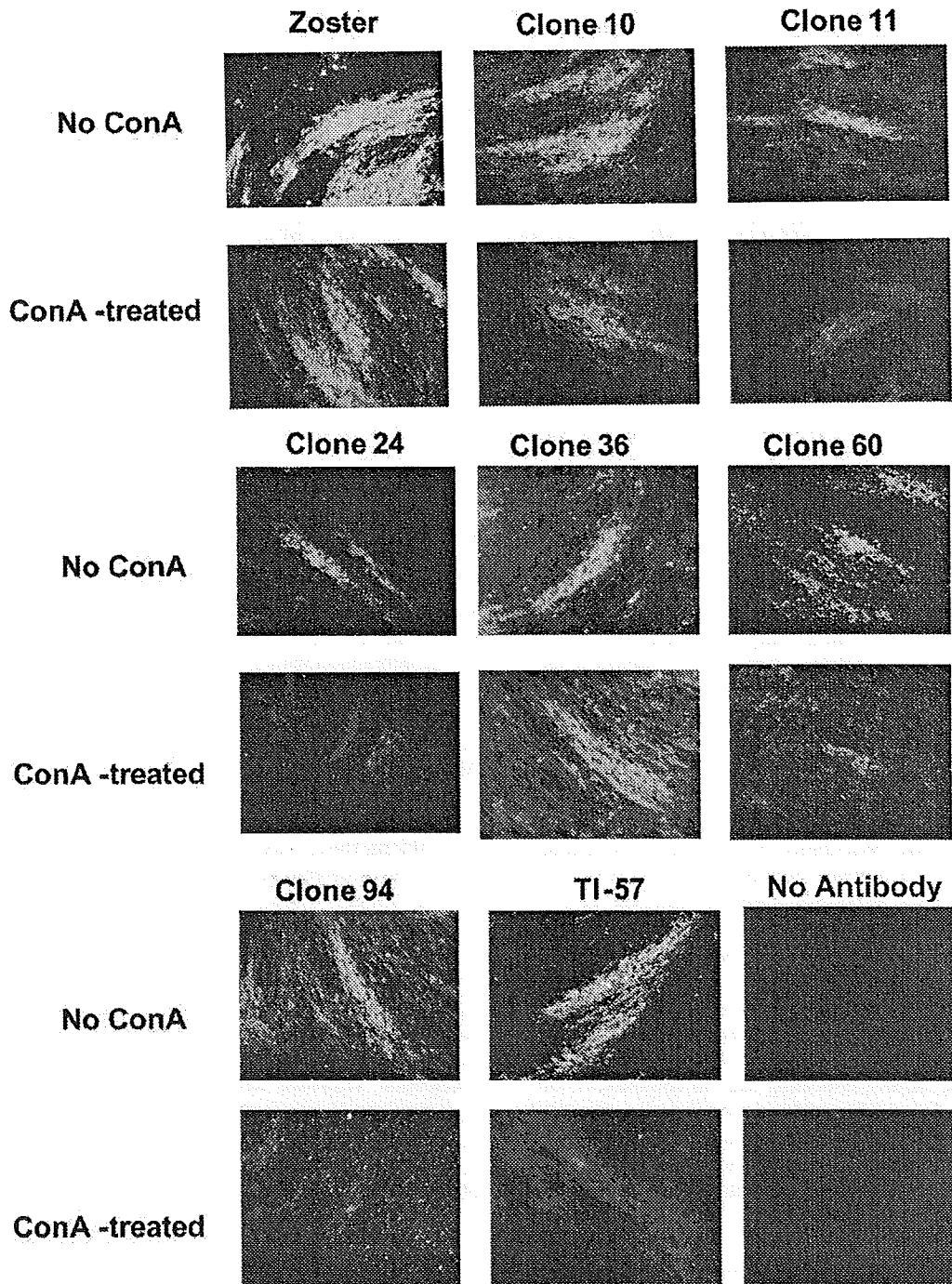


FIG. 2. Interference with epitope recognition by binding of ConA to gH glycoconjugates. The cells on eight-chamber glass slides were treated with 0.5 ml/well of 200 µg/ml ConA or PBS and then with Fab-pp, followed by staining with FITC-labeled anti-human IgG (H+L) rabbit serum. "No Antibody" indicates that infected cells were directly stained with FITC-labeled anti-human IgG (H+L) rabbit serum to determine the specificity of anti-gH MAb. The FITC staining of infected cells without and with ConA treatment is shown. The specificity of FITC staining of infected cells among surrounding uninfected cells and the FITC staining contrast with and without ConA treatment illustrate the effects of ConA treatment on the interaction of anti-gH MAb with infected cells.

ognized by anti-gH neutralizing MAbs were protein portions or at least not glycoconjugates of gH that interact with ConA.

Figure 3 shows the successful inhibition of plaque formation by the six clones representing six epitope groups. The infected culture without antibody showed extensive cytopathology, but

the typical cytopathology did not develop in the infected cultures treated with each Fab-pp.

Table 1 shows the genetic characterization of the H chains of each clone. The variable H chain (VH) gene sequences from framework region 1 to framework region 3 of the seven anti-

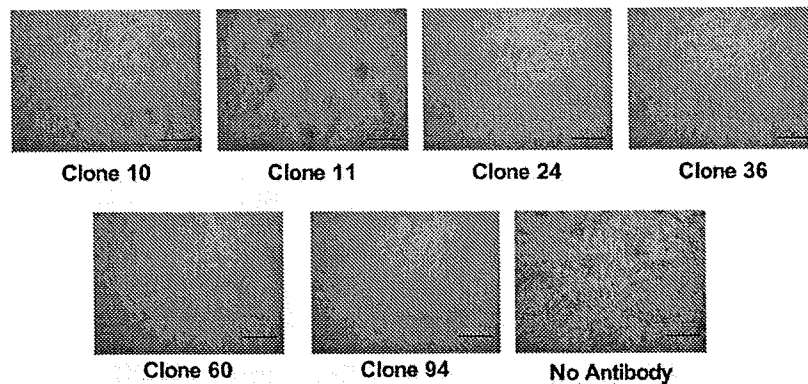


FIG. 3. Inhibition of cell-to-cell spread of infection and plaque formation by Fab-pp treatment. The cells were infected and incubated for 1 h without antibody and then treated with 500 $\mu\text{g/ml}$ of Fab-pp of clone 10, 11, 24, 36, 60, or 94 for 4 days. The cells were fixed with formalin and stained with methylene blue. Plaques with extensive cytopathology were observed in infected cultures without antibody treatment, while treatment with 500 $\mu\text{g/ml}$ of Fab-pp inhibited the spread of cytopathology. Bars indicate 1 mm.

body clones were compared with the germ line sequences listed in VBASE (VBASE Directory of Human V Gene Sequences; <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>). The original germ lines for clones 10 and 431, which recognize one epitope, were DP51 and DP50, respectively, and their complementarity-determining region 3 sequences were different in size and amino acids (19). Tyrosine-tyrosine in clone 10 and phenylalanine-tyrosine in clone 431 may form a hydrophobic core and recognize the same antigenic structure. Antibody clone 11, with no mutation in its VH gene, showed low neutralizing activity (50% inhibitory concentration, 8,000 nM), indicating a naïve antibody. The other clones had 18 to 29 nucleotide mutations in the VH genes, which may have contributed to efficient neutralizing activity by reacting with different epitopes.

Because these clones recognized multiple epitopes, we examined the combinational neutralizing activity of different Fab-pp forms by using a plaque reduction assay (14, 15, 19, 23). Eight kinds of Fab-pp clones were mixed in all possible combinations of two different clones, 36 in total, and the mean neutralizing efficacy was determined seven times. No combination of two clones reduced the number of plaques more than expected (data not shown), indicating that no combination of two clones had synergism. In a different virus system, the addition of MAbs to different functional domains, the V2, V3, or CD4 binding site of human immunodeficiency virus glycoprotein gp120, produced synergistic neutralization (21, 22). In

contrast, the multiple neutralizing epitopes of gH might have recognized one functional domain, resulting in no synergism.

Murine MAb 206 to gH neutralizes VZV and inhibits cell-to-cell fusion in gH+gL-transfected cells (2, 3). Prior reports indicate that gH can endocytose on its own, without gE (10), and that interaction with gE may lead to *trans*-Golgi network targeting. gE can increase endocytosis of gH lacking a YNKI endocytosis motif (11). The inhibitory mechanism of gH in the virus-to-cell or cell-to-cell interaction by neutralizing anti-gH MAbs is not clear. Some combinations of our MAbs that recognized six epitopes might be antagonistic, and further analysis of the relationship between neutralization and cell-to-cell infection among these MAbs might elucidate the gE-gH interaction in the virus-cell interaction and cell-to-cell infection.

All the anti-gH MAbs that had neutralizing activity against VZV blocked entry and egress of the viruses (19), suggesting that both infection by viruses and syncytium formation after infection would be mediated by the same single functional domain on the gH molecule (3-5, 7, 9, 11, 12, 15, 18). In conclusion, the neutralizing domain comprises at least seven independent protein portions of gH.

Nucleotide sequence accession numbers. The accession numbers of the H and L chains for clones 10, 24, 36, 60, 94, 120, 192, and 431 are AB063700 and AB064076, AB063703 and AB064219, AB063705 and AB064116, AB063707 and AB063990, AB063708 and AB064045, AB063700 and

TABLE 1. Genetic characterization of the variable H chains compared with germ line sequences in VBASE^a

Clone	Germ line	No. of mutated nt/total no. of nt ^b	No. of mutated nt in:					Neutralization titer ^c (IC ₅₀ nM)
			FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	
010	DP-51	24/291	9	6	2	1	6	40
011	DP-10	0/296	0	0	0	0	0	8,000
024	DP-35	29/296	3	5	4	9	8	3.0
036	DP-67	27/294	9	2	2	6	8	400
060	DP-49	28/294	3	3	4	11	7	25
094	DP-46	21/294	2	2	1	8	8	0.12
431	DP-50	18/296	1	2	1	10	4	200

^a nt, nucleotides; FR, framework region; CDR, complementarity-determining region.

^b The regions covered by the primers used for PCR were excluded.

^c Neutralization titers are from Suzuki et al. (19). IC₅₀, 50% inhibitory concentration.

AB063929, AB063700 and AB063932, and AB355876 and AB355875, respectively.

We thank Katherine Ono for editing the manuscript.

This study was supported in part by a grant for Research on Pharmaceutical and Medical Safety from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, a grant for Research Promotion of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (H18-Shinko-013) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and a Grant-in-Aid (no. 135508094) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

REFERENCES

- Cole, N. L., and C. Grose. 2003. Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus. *Rev. Med. Virol.* **13**: 207–222.
- Drew, P. D., M. T. Moss, T. J. Pasička, C. Grose, W. J. Harris, and A. J. Porter. 2001. Multimeric humanized varicella-zoster virus antibody fragments to gH neutralize virus while monomeric fragments do not. *J. Gen. Virol.* **82**:1959–1963.
- Duus, K. M., C. Hatfield, and C. Grose. 1995. Cell surface expression and fusion by the varicella-zoster virus gH:gL glycoprotein complex: analysis by laser scanning confocal microscopy. *Virology* **210**:429–440.
- Forghani, B., L. Ni, and C. Grose. 1994. Neutralization epitope of the varicella-zoster virus gH:gL glycoprotein complex. *Virology* **199**:458–462.
- Grose, C., D. P. Edwards, W. E. Friedrichs, K. A. Weigle, and W. L. McGuire. 1983. Monoclonal antibodies against three major glycoproteins of varicella-zoster virus. *Infect. Immun.* **40**:381–388.
- Higo-Moriguchi, K., Y. Akahori, Y. Iba, Y. Kurosawa, and K. Taniguchi. 2004. Isolation of human monoclonal antibodies that neutralize human rotavirus. *J. Virol.* **78**:3325–3332.
- Keller, P. M., B. J. Neff, and R. W. Ellis. 1984. Three major glycoprotein genes of varicella-zoster virus whose products have neutralization epitopes. *J. Virol.* **52**:293–297.
- Matsui, S., T. Okuno, and K. Shiraki. 1994. Functional roles of terminal glycomieties in varicella-zoster virus infection. *Virology* **198**:50–58.
- Montalvo, E. A., and C. Grose. 1986. Neutralization epitope of varicella zoster virus on native viral glycoprotein gp118 (VZV glycoprotein gpIII). *Virology* **149**:230–241.
- Pasička, T. J., L. Maresova, and C. Grose. 2003. A functional YNKL motif in the short cytoplasmic tail of varicella-zoster virus glycoprotein gH mediates clathrin-dependent and antibody-independent endocytosis. *J. Virol.* **77**: 4191–4204.
- Pasička, T. J., L. Maresova, K. Shiraki, and C. Grose. 2004. Regulation of varicella-zoster virus-induced cell-to-cell fusion by the endocytosis-competent glycoproteins gH and gE. *J. Virol.* **78**:2884–2896.
- Rodriguez, J. E., T. Moninger, and C. Grose. 1993. Entry and egress of varicella virus blocked by same anti-gH monoclonal antibody. *Virology* **196**: 840–844.
- Shiraki, K., Y. Hayakawa, H. Mori, J. Namazue, A. Takamizawa, I. Yoshida, K. Yamanishi, and M. Takahashi. 1991. Development of immunogenic recombinant Oka varicella vaccine expressing hepatitis B virus surface antigen. *J. Gen. Virol.* **72**:1393–1399.
- Shiraki, K., T. Okuno, K. Yamanishi, and M. Takahashi. 1982. Polypeptides of varicella-zoster virus (VZV) and immunological relationship of VZV and herpes simplex virus (HSV). *J. Gen. Virol.* **61**:255–269.
- Shiraki, K., H. Sato, J. Yamamura, Z. H. Li, T. Yokoyama, T. Hasegawa, T. Okuno, M. Kurokawa, and S. Kageyama. 1997. Functions of purified gB, gE:gI, and gH:gL, and their sialyl residues in varicella-zoster virus infection. *Arch. Virol.* **142**:2295–2301.
- Shiraki, K., and M. Takahashi. 1982. Virus particles and glycoprotein excreted from cultured cells infected with varicella-zoster virus (VZV). *J. Gen. Virol.* **61**:271–275.
- Shiraki, K., Y. Yoshida, Y. Asano, K. Yamanishi, and M. Takahashi. 2003. Pathogenetic tropism of varicella-zoster virus to primary human hepatocytes and attenuating tropism of Oka varicella vaccine strain to neonatal dermal fibroblasts. *J. Infect. Dis.* **188**:1875–1877.
- Sugano, T., T. Tomiyama, Y. Matsumoto, S. Sasaki, T. Kimura, B. Forghani, and Y. Masuho. 1991. A human monoclonal antibody against varicella-zoster virus glycoprotein III. *J. Gen. Virol.* **72**:2065–2073.
- Suzuki, K., Y. Akahori, Y. Asano, Y. Kurosawa, and K. Shiraki. 2007. Isolation of therapeutic human monoclonal antibodies for varicella-zoster virus and the effect of light chains on the neutralizing activity. *J. Med. Virol.* **79**:852–862.
- Taketa, K., K. Kamakura, S. Satomura, and H. Taga. 1998. Lectin-dependent modulation of interaction between human alpha-fetoprotein and its monoclonal antibodies. Epitope mapping. *Tumour Biol.* **19**:318–328.
- Tilley, S. A., W. J. Honnen, M. E. Racho, T. C. Chou, and A. Pinter. 1992. Synergistic neutralization of HIV-1 by human monoclonal antibodies against the V3 loop and the CD4-binding site of gp120. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **8**:461–467.
- Vijh-Warrier, S., A. Pinter, W. J. Honnen, and S. A. Tilley. 1996. Synergistic neutralization of human immunodeficiency virus type 1 by a chimpanzee monoclonal antibody against the V2 domain of gp120 in combination with monoclonal antibodies against the V3 loop and the CD4-binding site. *J. Virol.* **70**:4466–4473.
- Yokoyama, T., S. Ayabe, H. Miyagi, T. Sugano, A. Otsu, H. Sato, S. Kageyama, T. Fujii, and K. Shiraki. 2001. Varicella-zoster virus gH:gL contains a structure reactive with the anti-human gamma chain of IgG near the glycosylation site. *J. Gen. Virol.* **82**:331–334.

医療従事者とワクチン予防可能疾患

感染リスク・問題点と対策②

医療従事者と風疹

宮崎千明

福岡市立西部療育センター長(小児科)

はじめに

風疹ウイルスによって起こる疾患には、風疹(rubella)と先天性風疹症候群(congenital rubella syndrome; CRS)の2つがある。現在わが国の風疹流行は沈静しており、風疹やCRSを診たことがない医師や看護師も少なからずおられると思うが、本稿では、風疹と医療従事者との関連、院内感染予防について述べる。

風疹

風疹ウイルスは経気道的に飛沫感染し、潜伏期は14～21日(平均16～18日)。淡紅色の発疹は発熱とともに出現し、3日前後で解熱とともに消退する。後頸部や耳介後部などのリンパ節腫脹、軽度の眼球結膜充血、咽頭痛、倦怠感などがみられる(図1)。一般に軽症で経過するが、成人では発疹が出血性になったり、膝、足、肘、手首、指などの関節炎(腫脹と痛み)がしばしばみられる。また

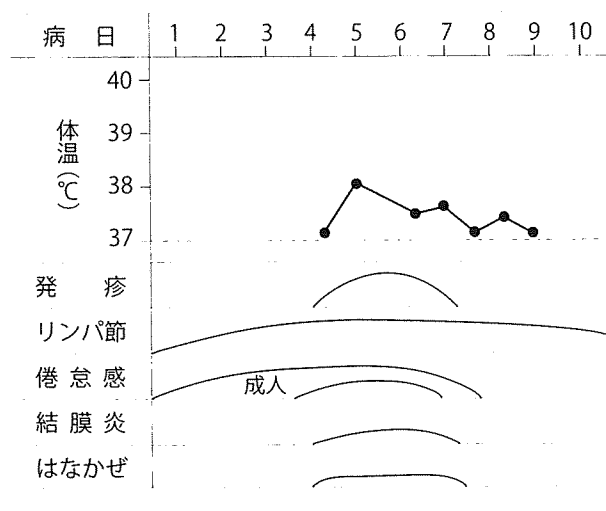


図1 風疹の臨床像

(文献1より)

合併症として血小板減少性紫斑病が 3,000 例中 1 例, 脳炎が 6,000 例中 1 例に起こる。不顕性感染や非典型例が 30%程度ある。

風疹の診断は, 急性期(発疹出現後 3 日以内)と回復期(第 1 回採血から 7 ~ 14 日目)のペア血清で風疹赤血球凝集抑制(HI)抗体価を測定して, 陰性(8 倍未満)からの陽転, または 4 倍以上の抗体価の上昇を確認する。風疹特異 IgM 抗体(ELISA 法)の上昇もよい指標になる¹⁾。

先天性風疹症候群(CRS)

風疹に免疫のない妊婦が在胎 20 週までに風疹ウイルスの「初感染」を受けると胎児の持続感染が起こり, 新生児に一過性の症状(低出生体重, 肝脾腫, 肝炎, 紫斑など)や, 白内障, 風疹網膜症(疾患特異的だが視機能には影響がない), 心疾患(動脈管開存, 末梢性肺動脈狭窄など), 高度感音難聴などの先天異常がみられることがある。妊娠初期ほど異常の出現率が高く, 症状も重くなる。20 週以降の感染では永続的な障害を残さない¹⁾。

母体の再感染では基本的には CRS は出ないといわれているが, 極めてまれには, ワクチン接種既往があり, 妊娠前風疹抗体弱陽性の母体が妊娠中に風疹ウイルスの曝露を受けて CRS 児が出生することがある²⁾。

風疹流行とワクチン対策

1964-66 年に本土復帰前の沖縄では風疹大流行に伴い 400 人を超える CRS 難聴児が出生した。わが国では 1960-70 年代には 10 年おき, その後は約 5 年おきに春から初夏にかけて 3-10 歳を中心に流行していた。

1977 年に中学生女子への風疹ワクチン接種が始まり, 1989 年 4 月から 1993 年 4 月まで麻疹・ムンプス・風疹混合生(MMR)ワ

クチンの幼児接種がなされたが頓挫した。

1994 年に予防接種法が改正され, 風疹ワクチン単独で 12-90 ヶ月未満の男女小児に 1 回定期接種する(標準的な接種時期は 12-36 ヶ月)に接種する方法が 1995 年より始まった。経過措置として中学校の未接種男女にも接種をすることにしたが, 接種率は低迷した。

風疹生ワクチン, 麻疹風疹混合(MR)ワクチン接種後の風疹抗体陽転率はいずれも 95%以上で, 効果は一般に長期に持続する。しかし 1 回目の接種を受けていない者も残存し, 受けた者も流行の沈静化に伴い自然追加免疫がかからずに抗体が徐々に低下するので, 麻疹排除計画に伴い, 中学 1 年生と高校生 3 年生にも MR ワクチンの接種が 2008 年 4 月から開始され, 麻疹, 風疹ともに日本でも計 2 回接種になった。

定期接種について現状を以下にまとめる。

- ①子どもが生後 12 ヶ月になったらすぐに MR ワクチンを接種する。
- ②保育園や幼稚園の年長児は就学前に 2 回目の MR ワクチンを接種する。
- ③3 期(中学 1 年生)または 4 期(高校 3 年生)で MR ワクチン接種する。

現在, 明らかな風疹流行はみられていないが, 以上のような歴史的背景から, 表 1 に示す年齢別風疹抗体陰性率のように, 広い年齢層の男性成人と 10 代男女を中心に 3 百万人以上の感受性者が残存している³⁾。

医療従事者とワクチン接種

風疹や CRS はワクチンで予防できる。問診による風疹罹患歴は信頼性が低いので, 風疹の診断や感染の既往の診断には血清学的検査が不可欠である。寺田らによれば, 全国 31 大学入学時の風疹未罹患, 未接種者が 10%, 不明者が 11%であり⁴⁾, 岡山県内の大学生の

表1 男女別・年齢群別 風疹 HI 抗体陰性率：HI 抗体価 1：8 未満

	男性 (%)	女性 (%)
0-5 ヲ月*	64	23
6-11 ヲ月**	97	90
1-4 歳**	18	18
5-8 歳	9	7
9-12 歳	17	15
13-16 歳	16	14
17-19 歳	9	8
20-24 歳	4	4
25-29 歳	17	4
30-39 歳	26	3
40-49 歳	23	6
50- 歳	8	6

※ 0- 5 ヲ月群は男性 11 名, 女性 13 名
6-11 ヲ月群は男性 35 名, 女性 31 名
と少人数における結果である。

これらの年齢層は前後の世代
と比べて抗体陰性率が高い。
(=抗体保有率が低い)

これらの年齢層における男性は
女性と比べて抗体陰性率が高い。
(=抗体保有率が低い)

(2006 年度感染症流行予測調査より：暫定値)

(国立感染症研究所感染症情報センター：感染症流行予測調査 2006 年 風疹 男女別・年齢群別 風疹 HI 抗体陰性率
http://idsc.nih.gov.jp/yosoku/Rubella/2006R/fig06_2.pdf より)

抗体陰性率は 16.5%と報告している⁵⁾。

風疹罹患が確実な者を除き、医療従事者は風疹ワクチン(または MR ワクチン)を最低 1 回(できれば 2 回)接種する。風疹抗体検査(赤血球凝集抑制反応：HI 法)を行う場合、

抗体陰性(8 倍未満)または弱陽性(8 倍または 16 倍)であれば風疹生ワクチンの接種を勧める。免疫のある人にワクチン接種しても害はないので、感染歴やワクチン歴が不明な場合、抗体検査なしでワクチンを接種するこ

表2 院内感染対策としての風疹ワクチン接種と検査

- 1 医療従事者および学生は、自分が風疹に対して免疫があることを確認する。
- 2 医療・看護系学校に入学する場合に、風疹ワクチン(またはそれを含む MR ワクチンや MMR ワクチン)の 2 回接種を求める。または風疹罹患や風疹免疫の血清学的な証明を求める。
- 3 入学後適当な時期や実習に出る前、または就職時に風疹 HI 抗体検査を行い、陽性であることを確認する。HI 抗体陰性者(8 倍未満)には追加接種し、弱陽性者(16 倍以下)は追加接種が望ましい。
- 4 入院患者の全てに対して入院時に風疹罹患歴と風疹ワクチン歴を聴取し、できれば母子手帳で確認する。未罹患、未接種者には病状をみながら、可能であれば適当な時期の接種を勧める。
- 5 入院患者に風疹疑い患者が発生した場合には、患者を隔離するとともに、HI 法と EIA-IgM で血清学的診断をする。修飾麻疹、パルボウイルスやエンテロウイルス、EB ウイルス感染などの鑑別を行う。

とも可能である。いずれの方法をとっても、最終的に医療従事者自身が、自分が風疹に対して免疫があることを確認しておく(表2)。

どの方法をとるかは、費用対効果も含めて各病院の事情によると思われるが、2008年から高校3年生のMRワクチンの予防接種法による追加接種が始まったので、医療看護系大学では、入学時に麻疹、風疹ワクチンを含むワクチンの2回(または罹患証明)を求め、実習前に抗体価を確認しておくのが実際的である。

また、風疹は身近な人からの感染が多いので、医療従事者の子どもや配偶者の予防接種も大切である。現在幼児のMRワクチンの定期接種率は1期で95%程度、2期で85%程度であるが、さらに接種率を上げる必要がある。3期と4期は低迷しているため、さらなる対策が必要である。

定期接種を過ぎて未感染、未接種の人は年齢、性別を問わず、任意(有料)でワクチン接種を受ける。特に妊娠・結婚を控えている思春期、若年成人女性は積極的に勧奨する。

風疹ワクチンの副反応は軽微であるが、成人女性の場合、接種後の関節腫脹がやや多いとされている。またMRワクチンの場合には麻疹ワクチンの副反応との和になるが、2回目の接種では副反応は軽減する。

院内感染予防

風疹疑い患者が院内で発生した場合、飛沫感染するので患者は個室に隔離し、ガウン、マスク、手洗いなどの標準予防策を、発疹出現後7日間行う。CRS児は長期(数ヵ月-1年間)に尿中等にウイルスを排泄するので母子隔離等を考慮し、他の妊婦との接触は特に注意する。しかし現在のように風疹流行がない状況下では、修飾麻疹、伝染性紅斑、伝染

性単核症、発疹を伴うエンテロウイルス感染症など、他のウイルス性発疹症との積極的な鑑別が必要である。

感染症法では、風疹と先天性風疹症候群は5類感染症で全数報告疾患であり、診断した医師は7日以内に保健所に届ける。

曝露後の γ グロブリンや風疹ワクチンでは発症を予防できないが、風疹に免疫のない者が曝露を疑われた場合に風疹ワクチンを接種することはかまわない。

付) 妊婦の抗体検査

風疹HI抗体が陰性または弱陽性(HI16倍以下)であれば、感染を受ける可能性があるため妊娠中(特に前期)風疹患者との接触を避けるよう指導し、出産後(褥婦も可)にワクチンを接種して次の妊娠に備える。

妊婦で問題になるのは、風疹HI抗体価が高い値(256倍以上)を示し、風疹特異IgM抗体が測定された場合である。IgMが陰性であれば過去の感染としてほぼ問題ないが、IgM陽性の場合でも、風疹HI抗体価は自然感染後長く高く持続すること、IgM抗体も数ヵ月間検出されること、検査上の偽陽性などの問題などがあるので正確な感染時期が特定しづらい。判断に迷う症例では血清を捨てずに凍結保存し、専門家の判断を仰ぐ。文献7に妊婦における風疹抗体検査のガイドライン案が示されているので参照していただきたい。

妊婦が風疹ウイルスに感染しても必ずしも胎児感染を起こすわけではなく、感染してもCRSを必ず発症するわけではない。最近では特定の検査機関ではPCR法を用いて胎児検体(羊水や胎盤絨毛など)からウイルス遺伝子を検出することも技術的には可能である。

おわりに

風疹と CRS はワクチンで予防可能な疾患であり、MR ワクチンの接種率を上昇させ 2012

年までに麻疹と風疹がわが国から排除されることを期待したい。それが究極の院内感染対策である。

Reference

- 1) 宮崎千明：日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007. 日本小児感染症学会編, 東京医学社, 東京, 2006, p263-270
- 2) 渡部晋一, 豊田直樹, 北 誠ほか：風疹ワクチン接種歴のある母親から出生した先天性風疹症候群の 1 女児例. 日児誌 110: 447-449, 2006
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター <http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Rmenu.html>
- 4) 寺田喜平, 雪吉孝子, 小坂康子ほか：全国一般 31 大学の入学時における麻疹, 風疹の既往歴および予防接種歴調査. 小児科臨床 60: 1807-1810, 2007
- 5) 寺田喜平, 小坂康子, 新妻隆広ほか：大学入学時における既往歴および接種歴調査と抗体検査の比較. 日児誌 110: 767-772, 2006
- 6) 国立感染症研究所：<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>
(上記 6 は国立感染症研究所感染症情報センターの HP であるが, 風疹と風疹ワクチンについて広汎で新しいデータが参照できるので, アクセスをお勧めする)
- 7) 国立感染症研究所：<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>

風 疹

宮崎千明*

はじめに

風疹ウイルス (rubella virus) は直径 70 nm, エンベロープを有する単一血清型のウイルスで, トガウイルス科 (Togaviridae family) のルビウイルス (Rubivirus) に属する。宿主はヒトのみである。風疹ウイルス感染症は, 後天性感染である風疹 (rubella) と, 先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) に分けられるが, 今回は風疹について述べる。

基本的病態

経気道的に飛沫感染する。感染力は麻疹や水痘, ムンプスより弱い。ウイルスは鼻咽腔や所属リン

パ節で増殖しウイルス血症を起こし, その後全身に播種される。感染後 10~17 日にウイルス血症, 10~24 日に鼻咽腔からの排泄がピークを示す。潜伏期は 14~21 日 (平均 16~18 日) で, 発疹出現数日前から出現後 7 日が最も他に感染しやすい。ウイルス血症の時期にはほとんど症状がなく, 抗体の出現とともに抗原抗体反応として発疹や関節炎が出現しウイルスは血中から排除されていく (図 1)。

臨床症状 (図 2)

小児では前駆症状はほとんどないが, 思春期, 成人では 1~5 日前から倦怠感や微熱を呈する者がある。小児の発症は発疹から始まることが多く, 径 5 ミリ程度の淡紅色 (pink-red) の癒合傾向の

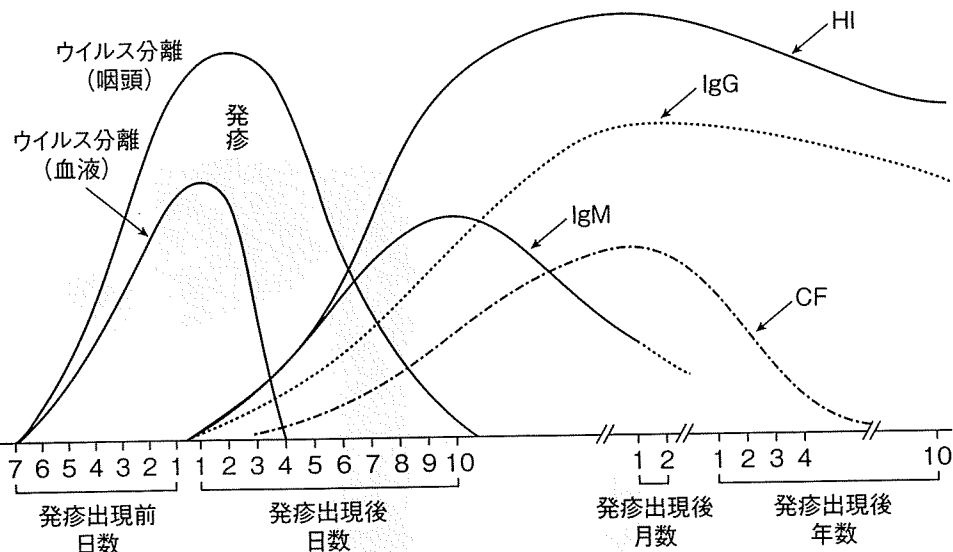


図 1 後天性風疹感染患者からのウイルス分離と抗体反応 (Gershon ら²⁾ 2003 より改変)

Miyazaki Chiaki

* 福岡市立西部療育センター小児科 [〒819-0005 福岡市西区内浜 1-5-54]

TEL 092-883-7161 FAX 092-883-7163 E-mail: fseiburc-miya@jcom.home.ne.jp

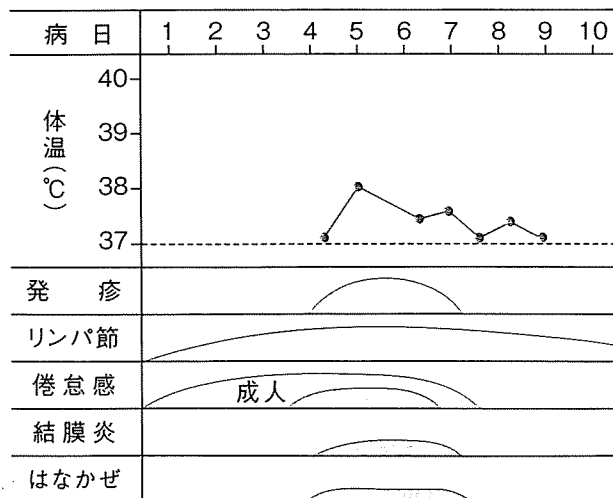


図 2 風疹の臨床像 (Gershon ら²⁾, 2003)

少ない斑丘疹が顔面から始まり、約 1 日で頸部、頭部、軀幹、四肢へと広がる (図 3~5)。第 2 病日には顔から消褪し始め、約 3 日間程度持続する。抗原抗体反応による血管拡張が主体なので、発疹は基本的に色素沈着や落屑なく消失するが、成人ではときに出血性になる。発疹と相前後して 40~60% に発熱が出現する。発疹に先行して耳介後部、後頭部、頸部に圧痛のあるリンパ節腫脹がみられ、数週間持続する。発熱は微熱から高熱までさまざま、発疹の消褪とともに解熱する。そのほか、悪寒や倦怠感、眼球結膜の軽度充血、軟口蓋の点状出血粘膜疹、軽度の咽頭発赤がみられる。約 25% は不顕性感染である。

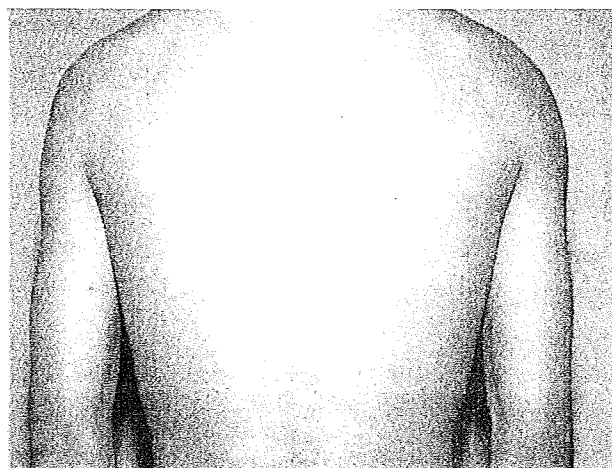


図 4 全身の淡紅色斑丘疹 (福岡市西部療育センター 宮崎千明)

III 合併症

年長児や成人で指、手首、膝などに有痛性の関節炎 (腫脹) がみられるが、1~2 週で自然治癒する。

風疹脳炎は約 4,000~6,000 人に 1 人とされ、発疹出現後 2~7 日に出現する。意識障害が主体で、けいれんを伴うこともあるが、人格変化や自分の名前が書けないなどの精神症状を呈することがある。予後は比較的良好である。きわめてまれに、麻疹の SSPE に類似した進行性風疹全脳炎が報告

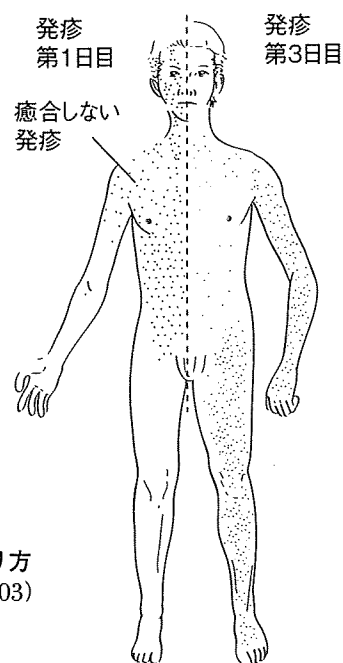


図 3 風疹の発疹の広がり方 (Gershon ら²⁾, 2003)

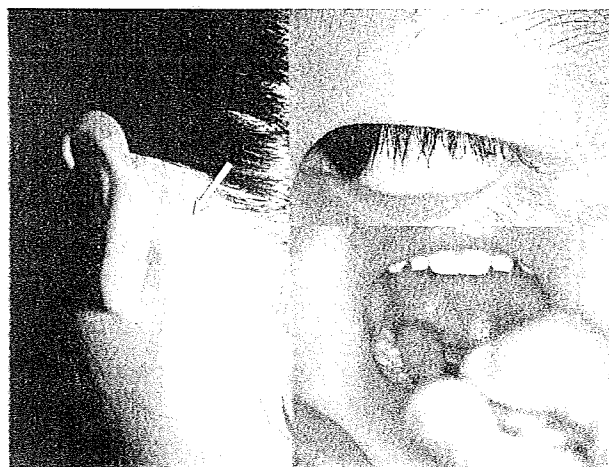


図 5 耳介後部リンパ節腫脹 (左)、眼球結膜充血と軟口蓋の軽度出血疹 (右)

されている。

発疹出現後 2~14 日に、血小板減少性紫斑病が 2,500~3,000 人に 1 人の割合で見られる。そのほか、溶血性貧血、肝機能障害、心筋炎などがみられる。合併症のない風疹は予後良好な疾患であり、抗ウイルス薬もないので、自然治癒を待つ。

Ⅳ 鑑別診断

ワクチン接種歴のある軽症修飾麻疹、伝染性紅斑（ヒトパルボウイルス B19 感染症）、伝染性単核症（EB ウイルス感染症）、各種のエンテロウイルス感染症、猩紅熱（溶連菌感染症）などとの鑑別が必要である。とくに、感染症発生動向調査では麻疹と風疹の報告数が相関する傾向にあり、周囲に流行がない場合には血清学的な確認が必要である。

Ⅴ 臨床検査

風疹に特異的な検査所見はない。末梢血の白血球減少と比較的リンパ球増多、異型リンパ球増多がみられる。ときに血小板減少や肝機能異常を示すことがある。確定診断には、初診時（発疹期）と回復期（初回採血から 7~10 日後）のペア血清で HI 抗体の陽転または 4 倍以上の有意上昇をみる。風疹特異 IgM 抗体（EIA 法）は初感染の急性

期から回復期に高値を示し、数か月間陽性が持続する（図 4）。

Ⅵ 予防

2006 年 4 月から麻疹・風疹混合（MR）ワクチンが 1 歳（12~23 か月）児（1 期）と就学前の 1 年間（幼・保育園の年長児）（2 期）を対象に 2 回の定期接種になった。また、2008 年 4 月からは中学 1 年生（3 期）と高校 3 年生相当する年齢（4 期）に MR ワクチン接種が始まった。

定期接種もれ者、風疹抗体陰性の成人男性、妊婦の家族、医療・教育・福祉従業者、妊娠前や出産後の婦人（抗体陰性または弱陽性者）など、1 歳以上であればすべての年齢で接種可能であり、推奨される。MR ワクチンは 98% 以上の抗体陽転率を示し、副反応は M（麻疹）と R（風疹）の単抗原ワクチンの副反応の和である。

Ⅶ 届け出

感染症法 5 類疾患。CRS に加え、2008 年 1 月から風疹も全数報告である（表）。学校保健安全法（2009 年）では第 2 種学校感染症に指定されており、発疹が消失するまで登校停止とする。

表 風疹の届出基準

検査方法	検査材料
届出のために必要な要件	
ア. 検査診断例	
届出に必要な臨床症状の 1 つ以上を満たし、かつ、届出に必要な病原体診断のいずれかを満たすもの。	
イ. 臨床診断例	
届出に必要な臨床症状の 3 つすべてを満たすもの。	
届出に必要な臨床症状	
ア. 全身性の小紅斑や紅色丘疹	
イ. 発熱	
ウ. リンパ節腫脹	
届出に必要な病原体診断	
分離・同定による病原体の検出	咽頭拭い液、血液、髄液
検体から直接の PCR 法による病原体の遺伝子の検出	
抗体の検出 (IgM 抗体の検出、ペア血清での抗体陽転または抗体価の有意の上昇)	血清

Key Points

- ① 風疹様の発疹を示すウイルス性発疹症は少ない。
- ② 血清抗体検査で確定診断する。
- ③ 妊婦に注意しよう。

<追記>

先天性風疹症候群 妊娠 20 週までに母胎が風疹に罹患すると、経胎盤的に持続的な胎児感染が起こり、眼症状（白内障、緑内障、風疹網膜症）、心疾患（末梢性肺動脈狭窄、動脈管開存など）、聴力障害（両側高度感音性難聴）などの先天障害を惹起することがある。妊娠初期ほど CRS の頻度が高くなり、症状もそろしやすい。風疹網膜症（網膜の色素ムラ）は視力には影響を与えないが診断的な価値は高い。そのほか、精神遅滞などがみられることがある。新生児期の一過性症状とし

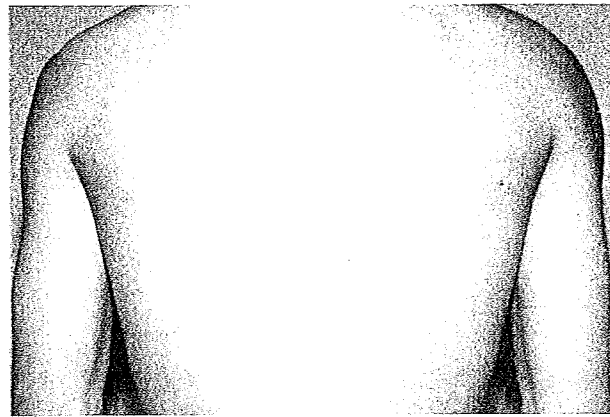
て低出生体重、出血斑、肝脾腫、黄疸などがみられる。

文 献

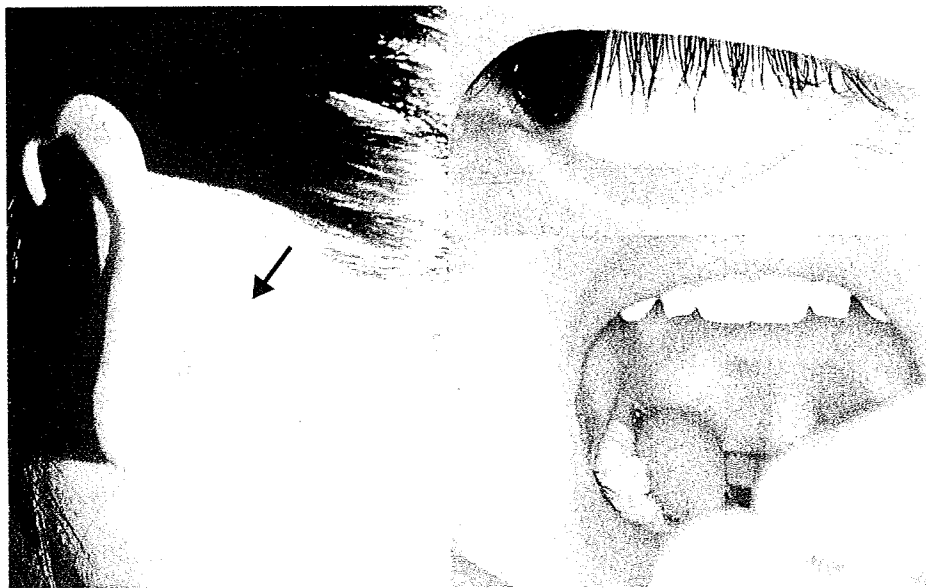
- 1) 植田浩司編著：小児感染症診療マニュアル，南江堂，東京，1993
- 2) Gershon AA, et al : Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, Mosby, St. Louis, Missouri, 2003
- 3) 米國小児科学会：R-Book 2006 日本版小児感染症の手引き，日本小児医事出版社，東京，2007
- 4) Feigin and Cherry : Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed, WB Saundeers, Philadelphia, 2004
- 5) 宮崎千明：風疹ウイルス．日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007，改訂 2 版，東京医学社，東京，pp263-270，2006
- 6) 寺田喜平：ウイルス感染症（2）風疹．岡部信彦編：小児感染症学，診断と治療社，東京，pp346-351，2007
- 7) 国立感染症研究所感染症情報センター：風疹 http://idsc.nih.gov.jp/idwr/kansen/k01_g2/k01_29/k01_29.html

* * *

■ 風疹 → p 154

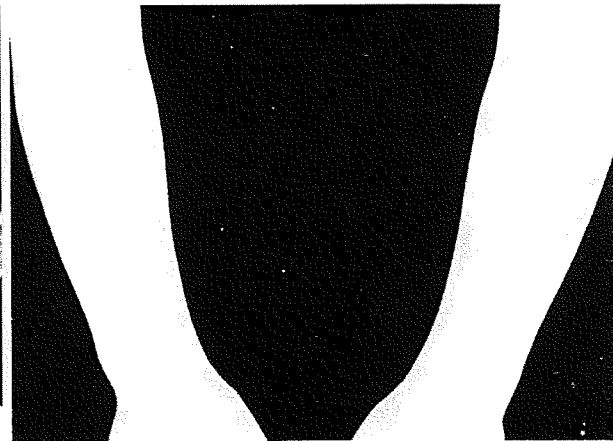


全身の淡紅色斑丘疹



左：耳介後部リンパ節腫，右上：眼球結膜充血，右下：軟口蓋の軽度出血疹

■ 伝染性紅斑 → p 159



左：顔面の平手打ち様紅斑 両頬部に境界明瞭な紅斑，右：前腕のレース状紅斑 両前腕の濃淡のある紅斑

特集 ワクチン up to date

II. 各論

日本脳炎ワクチン

みや 崎 千 明 福岡市立西部療育センター

Key Words

日本脳炎
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
急性散在性脳脊髄炎
Vero細胞
定期接種

要旨

2005年にマウス脳由来日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられたが、2009年6月2日に省令改正が行われ、1期の定期接種において旧ワクチンとともに新しい乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが使用可能になった。しかし、発売当初のワクチン供給量の問題と新ワクチンの使用経験不足から、ワクチン未接種の3～7歳児への優先的接種を国は要請し、2期は旧ワクチンのみ定期接種可能とした。年齢超過児救済は今後の課題として残された。

はじめに

マウス脳由来日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えから5シーズン目を目前にして、新しい乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービックV[®]）が2009年2月23日に製造承認され、同年6月2日に発売された。それに対応して省令改正が行われた。

本稿では、日本脳炎の現状と新ワクチンについて述べる。

日本脳炎の疫学

日本脳炎は、夕方以降に活動するコガタアカイエカが媒介する。1960年代に2,000名を超えた患者数は、1992年以降、毎年10名以下（図1）であるが、毎年夏から秋にかけて、西日本地域では多くの県で80%以上のブタ（ウイルスの増幅動物）が感染するので、ウイルスは確実に

に存在する¹⁾。患者数の減少には、小児へのワクチン接種の継続、水田やコガタアカイエカの減少、豚舎数の減少、網戸やエアコンの普及などが影響していると思われる。患者は関東から西に集中し、人口比では中・四国地方と九州地方がもっともリスクが高い。

国立感染症研究所の血清抗体調査²⁾によれば、2008年では乳幼児の多くに免疫がなく、また、中高年にも抗体陰性者が多く存在している（図2）。中年の抗体陰性率の高さは小児期に受けたワクチン免疫が数十年して低下してきた結果と推測される。

マウス脳由来ワクチン

1954年の開発以来、幾度も改良を重ねながら使用されてきた日本脳炎ワクチンは、ウイルス増殖基材としてマウスの脳を用い、不活化、精製されていた³⁾。しかし、マウス脳由来日本脳

炎ワクチン（以下、旧ワクチンとする）の3期接種を受けた中学生の重症急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephomyelitis, 以下ADEMと略す）例が2005年5月に予防接種健康被害認定を受けた直後に、国は旧ワクチン接種を積極的にすすめることを差し控え、同年の7月末に

は3期接種を廃止した。

その後も、保護者への十分な説明と承諾があれば1期、2期は定期接種できたが、実際は接種はほとんど進まず、ワクチンの供給量も激減し、全国の1期初回の定期接種率は80%から5%にまで低下した。その結果、前述のように多数の感

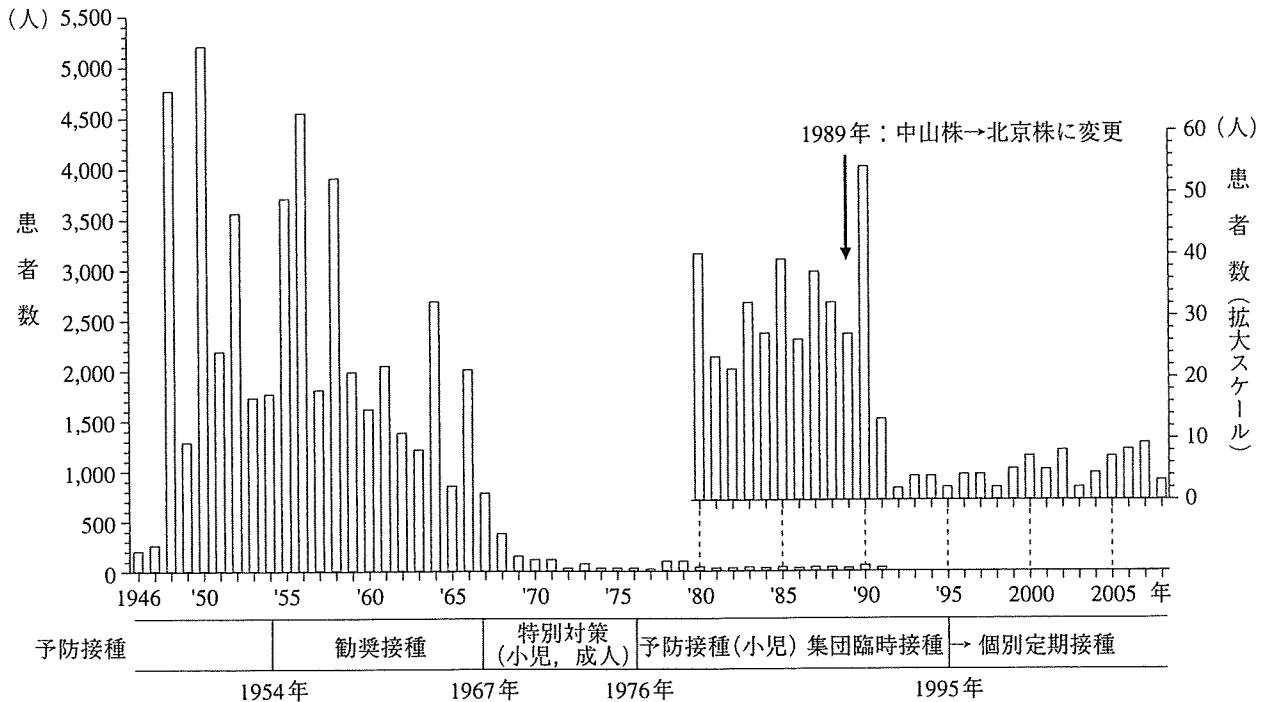


図1 日本脳炎患者発生状況の推移（1946～2008年）（文献1）より引用
1946～1964年伝染病統計，1965～1998年伝染病流行予測調査，1999～2008年感染症発生動向調査

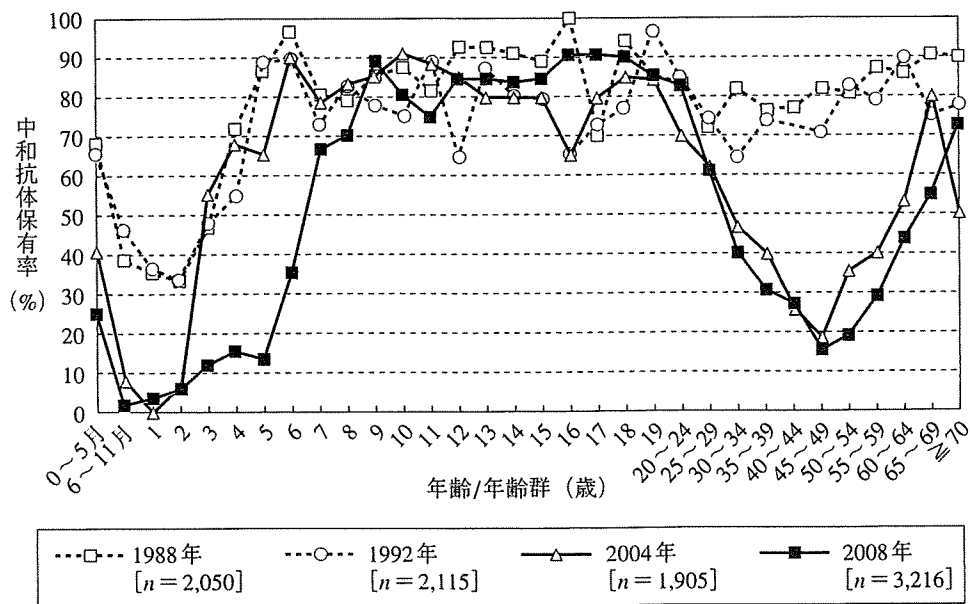


図2 年度別年齢/年齢群別日本脳炎中和抗体保有状況（文献1）より引用
感染症流行予測調査事業より，2008年度は速報値

受性小児が蓄積し、2006年には熊本で3歳児が日本脳炎を発症した。

ADEMと日本脳炎ワクチン

ADEMは種々の感染症の後や、まれに予防接種後などにもみられる。中枢神経系の神経線維の髄鞘が免疫反応で障害される、急性一過性の脳炎である。わが国の複数の小児ADEM調査では、少なくとも年間60～120例前後の発症があると考えられる。また、旧ワクチン接種勧奨差し控え前後でADEMの発症頻度に変化はなかった。発症年齢の平均は6～7歳で男児にやや多く、その約70%に発病前になんらかの先行感染がみられた。

旧ワクチンとADEMの因果関係は科学的には証明されておらず、厚生労働省の予防接種後副反応報告や予防接種健康被害認定例からの計算では、1期、2期の接種後のADEM危険率は数百万回接種に1例で、他のワクチンに比して高いとはいえない(表1)⁴⁾。

細胞培養ワクチン

高度に精製され脳成分が痕跡的にしか残存しない旧ワクチンがADEMをおこすという証拠はないが、ワクチンの製造において、動物愛護、未知の病原体の混入防止、安定的な供給という点から、Vero細胞を基材とした日本脳炎ワクチン(組織培養ワクチン/細胞培養ワクチン)が開

表1 マウス脳由来日本脳炎ワクチン接種後ADEM頻度(文献2)より引用、一部改変)

	期 間	1期 (3～7歳)	2期 (10歳)	3期 (14～15歳)	計
予防接種副反応報告	1994～2006年 (13年間)	14人 1/260万	1人 1/1000万	6人 1/120万	21人 1/260万
健康被害認定	1989～2006年 (18年間)	10人 1/500万	0人	6人 1/180万	16人 1/480万
年間平均接種数		280万	80万	60万	420万

表2 新旧日本脳炎ワクチンの比較

	マウス脳由来 ワクチン	組織培養ワクチン (ジェービックV®)
ワクチン株	北京株	同左
ウイルス増殖基材	幼若マウス脳	Vero細胞 (サル腎細胞由来の株化細胞)
蛋白含量	5 μ g/0.5 mL	2.5 μ g/0.5 mL
製品の性状	不活化・液状	不活化・凍結乾燥
2回接種後の陽転率と 中和抗体価	100% (NT \geq 20) 2.501 (log ₁₀)	99.2% (NT \geq 20) 100% (NT \geq 10) 2.420 (log ₁₀)
3回接種後の陽転率と 中和抗体価	100% (NT \geq 20) 3.904 (log ₁₀)	100% (NT \geq 20) 3.766 (log ₁₀)
接種方法	皮下・0.5 mL (3歳未満は半量)	同左
有効期限	1年	2年

発されていた³⁾。

国内二つのワクチン製造所が細胞培養ワクチンの臨床試験を終え、2005年に承認申請をした。これら新ワクチンの免疫原性（抗体上昇）はよかったが、局所反応などが旧ワクチンに比べて若干多かったので、抗原の量を減らして追加治験が行われた。その結果、大阪大学微生物病研究会が、当初の半分に薄めた抗原量で2007年9月に申請を出し、2009年2月23日に製造承認を得て、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービックV[®]：以下、新ワクチンとする）として、同年6月2日に発売した。表2に新旧ワクチンの比較を示す。

表3に、第3相追加臨床試験時の副反応を示す

が、咳嗽や鼻漏も副反応としてあげられているので、実際の発熱率は表3の値より低いことが予想される。接種開始後は、市販後調査や予防接種後健康状況調査、予防接種後副反応報告を用いて、迅速で正確な副反応の把握が予定されている。

新ワクチンは凍結乾燥品なので0.7 mLの溶解液で溶かし、3歳以上は0.5 mL、3歳未満は半量の0.25 mL接種する。凍結乾燥品なので有効期限は2年に延びた。価格は旧ワクチンに比して2倍強である。なお、他社も新ワクチンの第3相追加臨床試験接種を終了した。

表3 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応発現率

大阪大学微生物病研究会、第3相追加臨床試験より

症 状		副反応発現率		
		1回目接種後	2回目接種後	3回目接種後
局所症状	注射部位紅斑	4.1% (5/123例)	6.6% (8/122例)	1.6% (2/122例)
全身症状	発熱	9.8% (12/123例)	10.7% (13/122例)	4.9% (6/122例)
	咳嗽	6.5% (8/123例)	4.1% (5/122例)	2.5% (3/122例)
	鼻漏	4.1% (5/123例)	3.3% (4/122例)	2.5% (3/122例)

表4 定期接種に使用できるワクチン（2009年6月2日改正）

	対象者	標準的な接種期間	使用するワクチン
1期 初回 (2回)	生後6月から生後90月に至るまでの間にあるもの	3歳に達したときから 4歳に達するまでの 期間	乾燥細胞培養 日本脳炎ワクチン or マウス脳由来 日本脳炎ワクチン
1期 追加 (1回)	生後6月から生後90月に至るまでの間にあるもの (1期初回終了後おおむね1年おく)	4歳に達したときから 5歳に達するまでの 期間	
2期 (1回)	9歳以上13歳未満のもの	9歳に達したときから 10歳に達するまでの 期間	マウス脳由来 日本脳炎ワクチン

1) 2009年度は1期の未接種者を最優先して乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを使用する

2) 2期接種での乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの「有効性・安全性」は確認されていないので検証が必要がある

新ワクチンの使われかた

新ワクチンの供給量は国家検定が順調にいけば、2009年度は毎月約40万本、1年間で約400万～500万本の予定であり、当初、接種対象者数に比して不足が懸念される。

2009年6月2日の予防接種法に関連する省令の一部改正で、日本脳炎ワクチンの1期接種において、旧ワクチンと新ワクチンの両方を定期接種として認めた(表4)。ただし当初、接種対象者数に比べて新ワクチンの供給量が少ないので、ワクチンの積極的勧奨は再開されない。旧ワクチンで1期初回接種したのものに対する追加接種も、使用経験が少なく有効性と安全性が確認できていないという理由で、今年度に限っては日本脳炎ワクチン未接種の3～7歳の子どもたちを優先して接種するよう、国はQ&Aで述べている⁵⁾。

2期の接種(9歳から13歳未満)も、使用経験が乏しく有効性と安全性が確立していないとの理由で、新ワクチンは定期接種としてまだ認められていない。

旧ワクチンは1994年の定期接種化の後だけでも数千万ドースが接種されているが、新ワクチンの接種数は臨床試験段階での数百例にすぎない。新ワクチンも多数に接種されれば、偶発的な紛れ込みを含めてADEMや他のまれな副反応例の報告もあるかもしれないので、市販後の安全性調査がきっちりと行われる予定である。

接種勧奨が差し控えられている間に、1期の定期接種を待っている小児だけでも約400万人以上が蓄積し、定期接種年齢を超過した者も増えてきた。今後、ワクチン供給量の増加を見据えて、年齢超過による接種もれ群への救済策を

真剣に検討する必要がある。しばらくワクチン供給不足は避けられないが、日本脳炎ウイルスの感染率や発症率は現在、必ずしも高くないので、現場としては冷静に対応したい。

おわりに

少なくとも2回(+1回)の基礎免疫をつけておくことが日本脳炎の発症リスクを下げる。旧ワクチンの供給は2009年度で尽きるのので、新ワクチンが不可欠である。待望の新ワクチンが順調に接種されていくことを期待したい。また、東南アジアや中国、インドなどでは今なお、毎年数万人の患者発生がみられているので、海外渡航や駐在前には日本脳炎ワクチンの接種が望まれることを付け加えておく。

文 献

- 1) 国立感染症研究所：日本脳炎2003-2008. 病原微生物検出情報 30:147-148, 2009
<http://idsc.nih.gov/iasr/30/352/tpc352-j.html>
- 2) 国立感染症研究所：日本脳炎Q&A改訂版(平成21年6月4日一部修正)
<http://idsc.nih.gov/disease/JEncephalitis/QAJE.html>
- 3) 宮崎千明：日本脳炎ワクチンの副反応. 小児科臨床ピクシス4, 中山書店, 東京, 148-149, 2008
- 4) 宮崎千明：新旧日本脳炎ワクチンの違い. 小児科臨床ピクシス4, 中山書店, 東京, 152-153, 2008
- 5) 厚労省健康局結核感染症課：日本脳炎ワクチン接種に係るQ&A. 平成21年5月27日事務連絡

著者連絡先

〒819-0005 福岡市西区内浜1-5-54
福岡市立西部療育センター
宮崎千明

6. 結合型ワクチン

宮崎 千明*

2歳未満の乳幼児に対して免疫を惹起しにくい莢膜多糖体抗原に、担体としての異種タンパクを結合させ、有効な感染防御抗体を惹起させるワクチンを結合型ワクチン (conjugate vaccines) と言う。わが国では2008年12月に結合型 Hib (*Haemophilus influenzae* type b) ワクチンの任意接種が始まったが、供給量が不足している。7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)は2009年中に承認される可能性が高い。両ワクチンが導入された国では小児の細菌性髄膜炎等の侵襲性感染症が激減しており、WHO (世界保健機関) もルーチン接種を勧めている。

Key Words : 結合型ワクチン / Hib ワクチン / 肺炎球菌ワクチン / 細菌性髄膜炎 / 莢膜多糖体

I 莢膜多糖体と感染免疫

Hib (*Haemophilus influenzae* type b) 菌、肺炎球菌は多糖体である莢膜を有しており、宿主の貪食や殺菌に抵抗し、重症感染症を起こす。それらに対する感染免疫はIgG2 (免疫グロブリンG2) を主体とするが、IgG2値は生後2カ月から2歳まで低値を示す¹⁾。多糖体抗原はT細胞非依存性抗原であるため、2歳未満では免疫を惹起しにくく、免疫記憶が残らない。したがって、2歳未満児は全身性の重症感染を起こした後も抗体が上昇しにくく、感染予防には結合型ワクチンが必要になる。

結合型ワクチン (conjugate vaccines) は莢膜多糖体にキャリアータンパクを結合させることにより、乳幼児にも有効な感染防御抗体を惹起させる。以下、各論的に述べる。

II 結合型 Hib ワクチン

1. Hib 感染症

Haemophilus influenzae (Hi) は、1892年 Pfeiffer

によって発見されたグラム陰性短桿菌であり、当初、スペインかぜ(インフルエンザ)の原因と考えられたのでその名がある。莢膜を持つ株と持たない株があり、前者はさらに6種(a~f)のtypeに別れ、その中でもtype b (Hib) は、髄膜炎や喉頭蓋炎、敗血症などの侵襲性 Hi 感染の95%を占める重要な起炎菌であり、近年、抗菌薬耐性化が非常に進んでいる。

2. Hib ワクチン

感染防御抗体のターゲットになる Hib の莢膜多糖体 (polyribosylribitol phosphate : PRP) を抗原としたワクチンが1960年代に米国で開発され、1970年代に臨床応用されたが、T細胞非依存性抗原のため2歳未満の乳幼児に免疫原性がきわめて弱かった。

そこで、1980年代よりPRPに種々のキャリアータンパクを結合させたタンパク結合型 Hib ワクチン (以下、Hib ワクチン) が開発された (表1) (図1)。Hib ワクチンは2006年に世界120カ国以上で承認され、2004年には92カ国でルーチ

Conjugate vaccines

*福岡市立西部療育センター センター長 Chiaki Miyazaki