

Table 3. Associations between six clinical factors and neurologic sequelae or fatal clinical course

Factors (n)	Neurological Sequelae (Yes/No)	P Value
Sex (60)		
Male	16/14	0.6023
Female	18/12	
Age (60)		
Infant	24/15	0.2994
Older than 12 months	10/11	
Onset of neurologic signs (49)		
Febrile period	21/16	0.1584
Exanthematous period	4/8	
HHV-6 DNA in CSF (39)		
Positive	9/12	0.0652
Negative	13/5	
Abnormal findings in CT (54)		
Yes	17/4	0.0097
No	15/18	
Abnormal findings in MRI (52)		
Yes	24/12	0.1201
No	7/9	

Abbreviations:
 CSF = Cerebrospinal fluid
 CT = Computed tomography
 HHV-6 = Human herpesvirus-6
 MRI = Magnetic resonance imaging

sequelae, although no statistical association was observed ($P = 0.0652$). Meanwhile, 17 (81.0%) of 21 patients with abnormal computed tomography findings manifested neurologic sequelae, whereas 15 (45.5%) of 33 patients without abnormal findings manifested sequelae, and the frequency of neurologic sequelae was significantly higher in patients with abnormal computed tomography findings than in those without abnormal findings ($P = 0.0097$). No statistical association was observed between abnormal electroencephalogram ($P = 0.1893$) or magnetic resonance imaging ($P = 0.1201$) finding and neurologic sequelae.

Discussion

After sending questionnaires to 3300 hospitals with pediatric wards, 2293 (69.5%) hospitals responded, and 86 patients with exanthem subitum-associated encephalitis were found during the 2-year observation period. Thus, the annual number of cases of this disease is estimated at 61.9 patients/year, under the assumption that the response from hospitals was independent of the frequency of patients. Because the response rate of the questionnaire was 70%, the assumption needs to be validated. Hashimoto et al. [24] compared the mean numbers of patients with intractable disease who were financially subsidized for treatment from responding departments with those from nonresponding departments. The ratio of the former to the latter was 1.0:1.1. This value suggests that the assumption might be sufficiently valid for nationwide epidemiologic surveys of intractable diseases in Japan.

Although this survey was designed to identify patients based on a clinical diagnosis of exanthem subitum, almost 90% of patients were diagnosed via virologic examinations, including seven patients (12.5%) with an atypical clinical course of exanthem subitum (without skin rash). It is possible that other etiologic agents such as human herpesvirus-7 [25,26] or enterovirus, which are considered agents for exanthem subitum-like illnesses, may have been involved in the 10% of patients without virologic examinations. Therefore, the annual number of patients with exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy estimated in this survey may be slightly different from the annual number of patients with human herpesvirus-6 encephalitis/encephalopathy. To elucidate the precise frequency of the disease, future nationwide surveys for human herpesvirus-6 encephalitis/encephalopathy should be based on virologic examinations. In contrast to influenza virus infection, the annual number of patients with exanthem subitum is stable every year. Therefore, we think that almost 60 new cases of exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy occur every year in Japan. At present, annual birthrate is almost 1,100,000/year in Japan. Moreover, according to the results of our epidemiologic study [27], most children are susceptible to human herpesvirus-6 infection. Therefore, if we hypothesize that most infants (approximately 1,100,000) contract human herpesvirus-6 infection every year, the incidence of exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy would be estimated at 5.5 cases/100,000 exanthem subitum cases.

The most important finding in this survey is that the disease prognosis was unexpectedly poor. Nearly half of the patients manifested neurologic sequelae after exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy. Furthermore, many patients manifested severe neurologic sequelae (Table 2), and an additional two cases were fatal. One patient with exanthem subitum-associated encephalitis [28] and a patient with human herpesvirus-6 encephalitis [29] manifested hemiplegia as neurologic sequelae. In addition to hemiplegia, several patients with spastic quadriplegia were also reported in our survey. Thus, paralysis is likely to be among the common and severe neurologic sequelae of exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy. Although fatal cases of human herpesvirus-6 encephalitis were reported mainly in immunocompromised adult patients [30-33], three fatal cases of human herpesvirus-6 encephalitis in immunocompetent children have been reported to date [4,8,16]. Details on the two fatal cases reported in this survey are not clear. To clarify the pathogenesis of fatal cases, and therefore improve disease prognosis, a more in-depth analysis of patients with fatal exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy is needed.

Predicting patient prognoses is important for clinicians. Neither patients' sex nor age was associated with the occurrence of neurologic sequelae. Insofar as it was demonstrated that human herpesvirus-6 viremia occurs during the febrile period of exanthem subitum, and that the virus isolation rate rapidly decreases after fever subsides [34],

the pathogenesis of human herpesvirus-6 encephalitis/encephalopathy may be different between patients with febrile-period onset and those with exanthematous-period onset. However, the onset of neurologic signs did not correlate with the occurrence of sequelae. The frequency of neurologic sequelae was higher in patients with abnormal computed tomography findings than in those with normal findings ($P = 0.0097$), suggesting that computed tomography is a useful procedure for predicting patients' prognoses. Magnetic resonance imaging is considered more sensitive than computed tomography for the detection of abnormal radiologic findings. However, magnetic resonance imaging did not predict the occurrence of neurologic sequelae, and abnormal findings were evident in 12 of 21 patients without neurologic sequelae, probably because of excess sensitivity.

Although specific findings of exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy could be useful for patient management, no characteristic findings have been demonstrated to date. Examination of cerebrospinal fluid is useful in diagnosing central nervous system infections. In contrast to herpes simplex encephalitis, most patients exhibited normal cerebrospinal fluid in this survey. Detecting viral DNA in cerebrospinal fluid is important for determining the etiologic agent of the disease, and human herpesvirus-6 DNA was detected in 53.8% of patients in this survey. However, because polymerase chain reaction protocols and sensitivities are not standardized, further studies using a standardized polymerase chain reaction protocol are necessary to determine the detection rate of human herpesvirus-6 DNA in these patients. Recently, it was demonstrated that diffusion-weighted magnetic resonance imaging (without the corresponding apparent diffusion coefficient result) or fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging is useful in the early detection of abnormal findings in encephalitis patients [35]. In this survey, abnormal findings in diffusion-weighted magnetic resonance imaging were reported for many patients, but these observations varied, without any specific findings. Furthermore, the mean time for performing magnetic resonance imaging was 8.7 days after onset of illness, which suggests that magnetic resonance imaging may be difficult to perform in the acute phase of the disease. To evaluate the reliability of radiologic examinations for detecting the characteristic findings of the disease, it is necessary to define a protocol for radiologic examinations, and to analyze a large number of cases prospectively. Moreover, details of radiologic findings should be examined in future surveys, to identify the characteristics of exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy.

Although this study provides important information about exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy (in particular, the unexpectedly high incidence of severe neurologic sequelae), it has several limitations because it was a questionnaire-based epidemiologic study. Although a severe case of encephalitis is easy to diagnose in exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopa-

thy, it may be difficult to distinguish between mild encephalitis/encephalopathy and atypical febrile seizures in a case with mild signs. Therefore, different thresholds for the diagnosis of mild exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy among pediatricians might affect case reports. Moreover, the possibility of bias at the responding hospitals cannot be completely ruled out. To solve these problems, a future prospective study following exanthem subitum-associated encephalitis/encephalopathy within a small area (e.g., Aichi Prefecture) is necessary.

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for the 21st Century Centers of Excellence Program of Medicine and by the Open Research Center, both at Fujita Health University, and by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan. The authors have no commercial or other associations that might pose a conflict of interest.

References

- [1] Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065-7.
- [2] Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 1994;93:104-8.
- [3] Ishiguro N, Yamada S, Takahashi T, et al. Meningo-encephalitis associated with HHV-6 related exanthem subitum. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:987-9.
- [4] Asano Y, Yoshikawa T, Kajita Y, et al. Fatal encephalitis/encephalopathy in primary human herpesvirus-6 infection. *Arch Dis Child* 1992;67:1484-5.
- [5] Yoshikawa T, Nakashima T, Suga S, et al. Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics* 1992;89:888-90.
- [6] Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 1993;33:597-603.
- [7] Oki J, Yoshida H, Tokumitsu A, et al. Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Brain Dev* 1995;17:356-9.
- [8] Ueda T, Miyake Y, Imoto K, et al. Distribution of human herpesvirus 6 and varicella-zoster virus in organs of a fatal case with exanthem subitum and varicella. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:590-5.
- [9] Webb DW, Bjornson BH, Sargent MA, Hukin J, Thomas EE. Basal ganglia infarction associated with HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 1997;76:362-4.
- [10] Yoshikawa T, Asano Y. Central nervous system complications in human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 2000;22:307-14.
- [11] Takanashi J, Barkovich AJ, Tada H, Takada N, Fujii K, Kohno Y. Cortical liquefaction in severe human herpesvirus 6 encephalopathy. *Neurology* 2006;66:452-3.
- [12] Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, Tanaka M, Eto Y. Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2007;36:13-6.
- [13] Nagasawa T, Kimura I, Abe Y, Oka A. HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007;36:61-3.
- [14] Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331:432-8.
- [15] Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 2000;82:62-6.
- [16] Ahitluto S, Mannonen L, Paetau A, et al. In situ hybridization detection of human herpesvirus 6 in brain tissue from fatal encephalitis. *Pediatrics* 2000;105:431-3.

- [17] Saito Y, Sharer LR, Dewhurst S, Blumberg BM, Hall CB, Epstein LG. Cellular localization of human herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. *J Neurovirol* 1995;1:30-9.
- [18] Ablashi DV, Lusso P, Hung CL, et al. Utilization of human hematopoietic cell lines for the propagation and characterization of HBLV. (human herpesvirus 6). *Int J Cancer* 1988;42:787-91.
- [19] Albright AV, Lavi E, Black JB, Goldberg S, O'Connor MJ, Gonzalez-Scarano F. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia. *J Neurovirol* 1998;4:486-94.
- [20] De Filippis L, Foglieni C, Silva S, Vescovi AL, Lusso P, Malnati MS. Differentiated human neural stem cells: A new ex vivo model to study HHV-6 infection of the central nervous system. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl. 1):S27-32.
- [21] He J, McCarthy M, Zhou Y, Chandran B, Wood C. Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6. *J Virol* 1996;70:1296-300.
- [22] Yoshikawa T, Asano Y, Akimoto S, et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol* 2002;66:497-505.
- [23] Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005;90:619-23.
- [24] Hashimoto S, Fukutomi K, Nagai M, et al. Response bias in the nationwide epidemiological survey of an intractable disease in Japan. *J Epidemiol* 1991;1:27-30.
- [25] Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: Another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994;125:1-5.
- [26] Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T, Uchikawa T. Clinical features and viral excretion in an infant with primary human herpesvirus 7 infection. *Pediatrics* 1995;95:187-90.
- [27] Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Yazaki T, Kodama H, Ozaki T. Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* 1989;84:675-7.
- [28] Friedman JH, Golomb J, Aronson L. Hemiplegia associated with roseola infantum (exanthem subitum). *NY State J Med* 1950;50:1749-50.
- [29] Yanagihara K, Tanaka-Taya K, Itagaki Y, et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis with sequelae. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:240-2.
- [30] Drobycki WR, Knox KK, Majewski D, Carrigan DR. Brief report: Fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med* 1994;330:1356-60.
- [31] Bosi A, Zazzi M, Amantini A, et al. Fatal herpesvirus 6 encephalitis after unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:285-8.
- [32] De Almeida Rodrigues G, Nagendra S, Lee CK, De Magalhaes-Silverman M. Human herpes virus 6 fatal encephalitis in a bone marrow recipient. *Scand J Infect Dis* 1999;31:313-5.
- [33] Singh N, Paterson DL. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: Relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation* 2000;69:2474-9.
- [34] Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 1989;114:535-9.
- [35] Baskin HJ, Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol* 2007;37:949-63.

月刊雑誌

2009年 Vol. 16

5月号

No. 5

アレルギー・免疫

Allergology & Immunology

- 4月15日発行 ● A 4変型判
- 定価 2,625円
(本体 2,500円+税5%)
- 年間購読料 31,500円
(本体 30,000円+税5%)

本誌定期購読者に限りバックナンバー(全文)のオンライン検索が可能です。
詳しくは ④ 医薬ジャーナル社ホームページで。 <http://www.iyaku-j.com/>

▶ 5月号内容

巻頭言 国立国際医療センター 国際疾病センター長 工藤宏一郎

●特集：制御性T細胞の基礎と病態における役割

序 ～制御性T細胞の理解と応用～

..... 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科准教授 上阪 等

I. 制御性T細胞による免疫制御機構

..... 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任助教 小野 昌弘

II. 制御性T細胞の分化制御 慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室教授 吉村 昭彦

III. 腸管恒常性維持における制御性T細胞

..... (独)産業技術総合研究所年齢軸生命工学研究センター免疫恒常性研究チーム主任研究員 辻 典子

IV. 膠原病における制御性T細胞

..... 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 川畑 仁人

V. アレルギー疾患における制御性T細胞

..... 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座生体防御医学准教授 加藤 琢磨

VI. 糖尿病における制御性T細胞

..... Section on Immunology and Immunogenetics, Joslin Diabetes Center 西尾 純子

VII. 皮膚免疫疾患における制御性T細胞 慶應義塾大学医学部皮膚科 横山 知明

VIII. 神経免疫疾患における制御性T細胞

..... 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 佐藤和貴郎

IX. 悪性腫瘍制御における制御性T細胞

..... 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 工藤 千恵

X. 臓器移植免疫寛容における制御性T細胞

..... 京都大学大学院医学研究科次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点特定准教授 小柴 貴明

XI. 感染症制御における制御性T細胞

..... 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特別研究准教授 小林 隆志

●連載●

・学会印象記(46)

[the 27th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum (CIA)]

..... 秋田大学医学部臨床検査医学教授 荻原 順一

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌/バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

特集 細菌タンパク毒素の新たな理解へ向けて

1. 百日咳毒素と分泌機構

蒲地 一成*

百日咳は細菌感染による呼吸器感染症であり、先進国では青年・成人層の感染が新たな問題となっている。本感染症のおもな原因菌は百日咳菌であり、主要病原因子として百日咳毒素を産生する。本毒素はADP（アデノシン二リン酸）リボシル基転移酵素活性を有するA-B毒素であり、毒素を構成するS1～S5サブユニットは菌体のペリプラズマにおいて会合後、タイプIV分泌装置を介して菌体外に分泌される。その後、百日咳毒素はエンドサイトーシスにより宿主細胞に取り込まれ、Gタンパク質をADPリボシル化することによりシグナル伝達物質であるサイクリックAMP（アデノシン一リン酸）の過剰生産を引き起こす。

Key Words : 百日咳菌 / 再興感染症 / 百日咳毒素 / タイプIV分泌装置

I はじめに

百日咳はワクチン予防可能疾患 (Vaccine Preventable Diseases: VPD) のひとつであり、おもにワクチン接種前の乳児または未接種の小児が感染する。わが国では1948年に百日せきワクチンが導入され、ワクチンの普及とともに百日咳患者は激減した。しかし、現行ワクチンの免疫持続期間は6～10年とされ、先進国ではワクチン効果が減弱した青年・成人層の感染が新たな問題となっている。わが国でも2002年以降、成人患者が急増傾向にあり、2008年の百日咳患者は過去10年間で最多の報告数を示した¹⁾。本稿では、世界の百日咳の現状を紹介するとともに、百日咳菌の主要病原因子である百日咳毒素についてその構造と分泌機構を概説する。

II 百日咳の現状

1. 世界の現状

WHO (世界保健機関) によると、2003年に世

界で発生した百日咳患者数は1,760万人、死亡数は27.9万人、その90%が発展途上国の乳幼児であると見積もられている。百日咳の流行はワクチン接種率の低い発展途上国で散発し、近年ではアフガニスタンとスーダンで大規模な流行が発生した。一方、先進国では1996年～1997年にオランダで流行が認められ、ワクチン既接種者も高い罹患率を示した²⁾。現在、先進国では大規模な流行を認めることはないが、米国、オランダ、オーストラリアなどでは百日咳患者が増加傾向にある(図1)。米国では1980年代から3～4年周期の流行を維持したまま徐々に増え続け、2004年には1964年以来最高の25,827人を記録した。これは、青年・成人層での罹患率増加がおもな原因とされ、2004年の成人患者は全患者の27%を占めた³⁾。米国では百日咳を再興感染症と位置付け、2005年に成人用百日せきワクチン (Tdap) の使用を認可した。

2. 日本の現状

わが国では、小児科定点把握の五類感染症とし

Pertussis toxin secretion and translocation by *Bordetella pertussis*

*国立感染症研究所・細菌第二部 室長 Kazunari Kamachi

(737) 21

特集●細菌タンパク毒素の新たな理解へ向けて

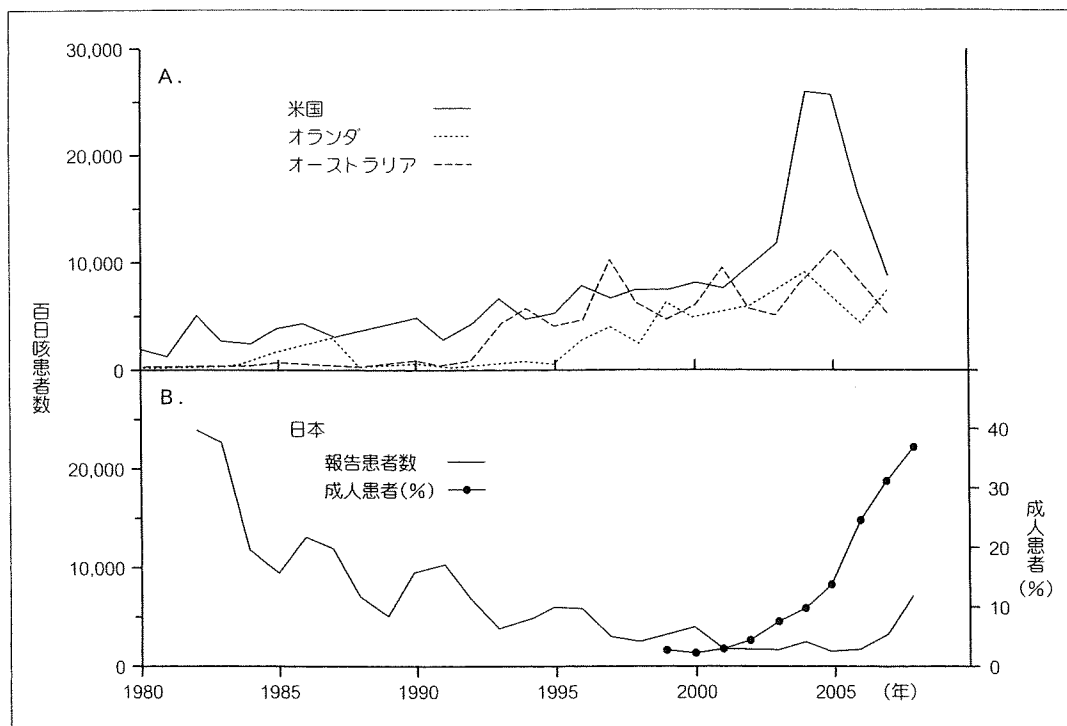


図1 世界における百日咳患者の発生動向

A: 米国, オランダ, オーストラリア (WHOのサーベイランスデータによる)

B: 日本 (厚生労働省感染症発生動向調査事業による)

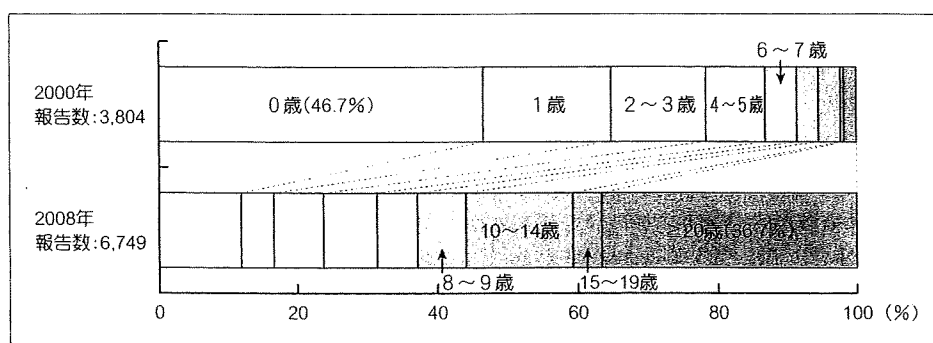


図2 わが国の2000年と2008年における百日咳報告患者の年齢分布

2000年の成人患者は全体の2.2%であったが、2008年では36.7%を占めた。

(厚生労働省感染症発生動向調査事業による)

VPD (Vaccine Preventable Diseases ; ワクチン予防可能疾患)

WHO (世界保健機関)

22 (738)

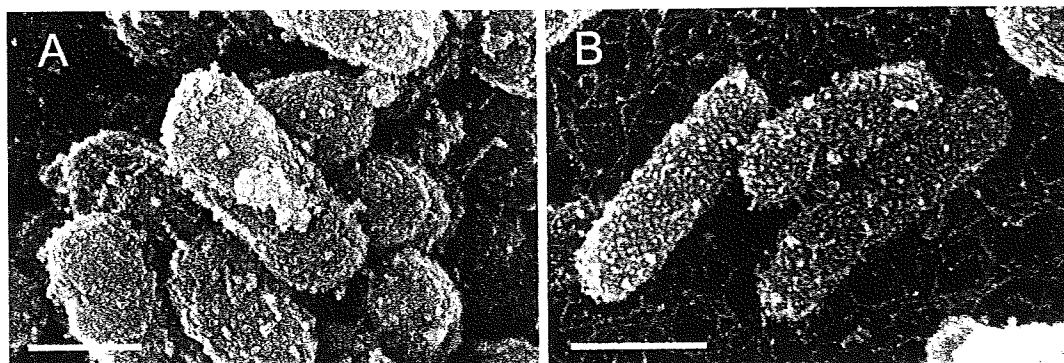


図3 百日咳菌とパラ百日咳菌の電子顕微鏡像

A : 百日咳菌東浜株 B : パラ百日咳臨床分離株 (Bar = 0.5 μ m)

百日咳の原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) とパラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*) であり、両菌ともに非運同性のグラム陰性短桿菌である。

て全国約 3,000 の医療機関から毎週患者数が報告されている。わが国の患者発生数を見ると、百日咳は 1995 年頃まで 4 年周期の流行をくり返していたが、その後流行は徐々に小さくなり、2000 年以降では流行の痕跡を認めるだけとなった (図 1)。しかし、2002 年以降成人患者の急増が認められ、2008 年には全報告数の約 4 割を占めた¹⁾。2000 年と 2008 年における患者年齢を比較すると、20 歳以上の患者は 2000 年で全体の 2.2% であったが、2008 年には 36.7% にまで増加した (図 2)。一方、0 歳児の患者は 2000 年に 46.7% を示したが、2008 年には 12.0% にまで減少した。わが国では乳幼児の患者数は減少傾向にあり、現行のワクチン接種プログラムは小児に対しては有効に働いているといえる。

III 病原体

百日咳の原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) とパラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*) であり、両菌ともに非運同性のグラム陰性短桿菌である (図 3)。百日咳菌とパラ百日咳菌は動物に感染する気管支敗血症菌 (*Bordetella bronchiseptica*) を共通の祖先とし、両者の遺伝的相同性は高い。百日咳菌は飛沫感染により伝播され、ヒトの気管支

および小気管支の粘膜上皮細胞または繊毛間で増殖する。その感染力は非常に強く、患者の上気道分泌物の飛沫や直接接触により経気道的に伝播される。尚、百日咳流行においてパラ百日咳菌はほとんど検出されないことから、流行はおもに百日咳菌に起因すると考えられている。また、パラ百日咳菌は百日咳菌に比較してその分離症例は少なく、本菌については不明な点が多く残されている。

百日咳菌は、百日咳毒素、アデニル酸シクラーゼ毒素、繊維状赤血球凝集素、線毛、パータクチンなどの病原因子を産生し、その多くは *Bordetella* 属細菌に共通して認められる。百日咳菌に特徴的な病原因子は百日咳毒素 (PT) であり、パラ百日咳菌を始めとする他の *Bordetella* 属細菌は PT を産生しない。本毒素は分子量 105-kDa のタンパク毒素であり、白血球増多作用、ヒスタミン感受性亢進作用、インスリン分泌促進といった多様な生物活性を示す。無毒化された PT トキソイドはすべての精製百日せきワクチンに含まれ、百日せきワクチンに必須な防御抗原である。百日咳菌とパラ百日咳菌の大きな違いは PT の産生能にあり、パラ百日咳菌は毒素遺伝子のプロモーターに変異があるため PT を産生することができない。PT

PT (百日咳毒素)

(739) 23

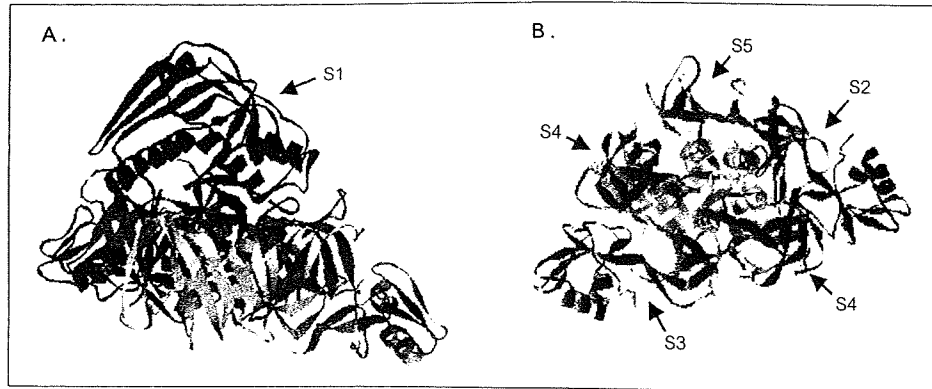


図4 百日咳毒素の立体構造

A: 暗色部分はS1サブユニット, 明色部分は宿主細胞への吸着を担うBオリゴマー
 B: Bオリゴマーを底部から見た図 (文献8より引用)

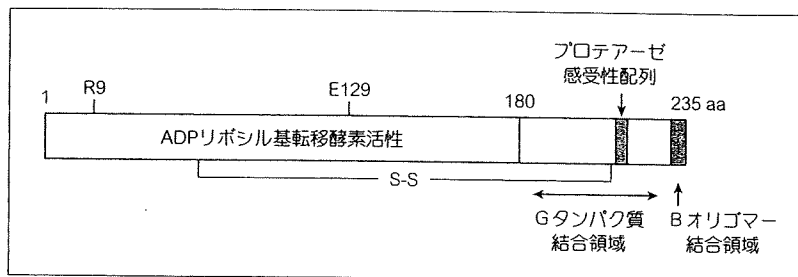


図5 百日咳毒素S1サブユニットの一次構造

R9 (9位アルギニン) と E129 (129位グルタミン酸) はADPリボシル基転移酵素活性に重要なアミノ酸残基。 (文献6, 7より引用)

産生能との関係は不明であるが, 一般にパラ百日咳菌の感染は百日咳菌感染よりも症状が軽いとされている。尚, その他の毒素としてタイプIII分泌装置により分泌される機能タンパク質 (エフェクター) が上げられ, 近年一部の百日咳菌で発現することが報告された⁴⁾。このエフェクターは菌体からニードル様の装置を介して直接宿主細胞に注入され, 宿主の免疫系を破壊することにより菌の定着を容易にすると考えられている。

IV 百日咳毒素の構造

PTはADP(アデノシンニリン酸)リボシル基転

移酵素活性を持つS1サブユニット (Aプロトマー) と, 宿主細胞への付着を担うBオリゴマーからなるA-B毒素である (図4)。S1サブユニットは宿主のGタンパク質 α サブユニット (G_i) にADPリボシル基を付加することにより, シグナル伝達物質である (サイクリックアデノシンニリン酸) cAMPの過剰生産をもたらす。S1サブユニットは235個のアミノ酸からなり, N末端から41位と201位のシステイン残基がジスルフィド結合 (SS結合) を形成する (図5)。このSS結合の解裂は *in vitro* での活性発現に必要とされるが, 宿主細胞内での必要性はまだ明らかとなっていない

ADP (アデノシンニリン酸)

cAMP (サイクリックアデノシンニリン酸)

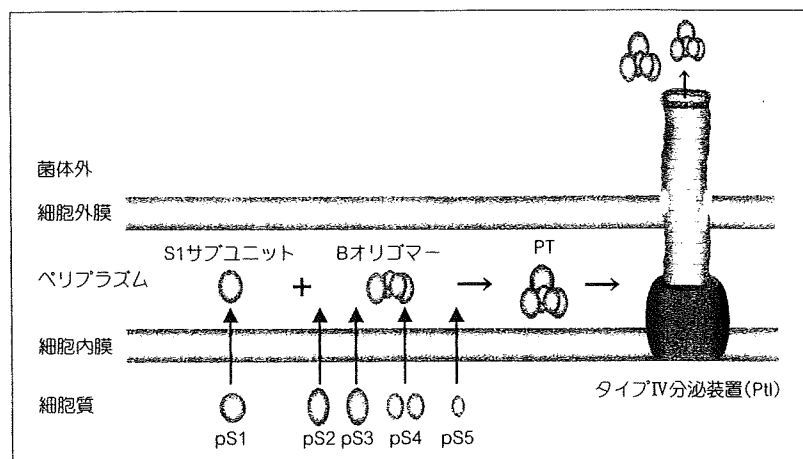


図6 百日咳毒素の分泌モデル

S1 から S5 サブユニットは細胞質でシグナルペプチドを持つ前駆体 (pS1 ~ pS5) として合成され、ペリプラズムに移行する。シグナルペプチドの切断後、ホロ毒素として会合し、タイプIV分泌装置である Ptl を介して菌体外に放出される。

(文献 10, 11 より引用)

い。S1 サブユニットの毒素活性ドメイン (C180) は N 末端から 180 アミノ酸残基までであり、C 末端側は B オリゴマーとの会合を担う。また、C 末端側は G タンパク質に対し親和性が認められ、S1 サブユニットと G タンパク質の接触の際に有利に働くと考えられている。ADP リボシル基転移酵素活性の発現に重要なアミノ酸は 9 位のアルギニン残基と 129 位のグルタミン酸残基であり、これらのアミノ酸を置換した変異毒素 (PT-9K/129G) は酵素活性ならびに生物活性を消失する⁶⁾。この PT-9K/129G は高い抗原性を有することから、過去には国外で安全性の高い百日せきワクチン抗原として用いられた時期があったが、現在では使用されていない。尚、毒素活性ドメインに変異を導入した C180-9K/129G は DNA ワクチンとしてマウスに投与した場合、単独で免疫防御活性を誘導することが可能である^{6) 7)}。

B オリゴマーは異なる 4 種のサブユニット (S2, S3, S4, S5) から構成され、リンパ球増殖促進作用、すなわちマイトジェン活性を有する。S2 ~ S5 サブユニットは非共有結合により S2-

S4-S3-S4-S5 の順で会合し、リング状の環状構造を示す⁸⁾ (図4)。S2 と S3 サブユニットのアミノ酸相同性は 70% と高く、その役割は宿主の細胞表面に存在するレセプターとの結合と考えられている。但し、S2 サブユニットを S3、また S3 サブユニットを S2 に入れ替えた変異毒素はその生物活性に違いが認められることから、両サブユニットはそれぞれ異なるレセプターを認識するものと考えられている⁹⁾。

V 百日咳毒素の分泌機構

PT を構成する S1 ~ S5 サブユニットは細胞質でタンパク質に翻訳後、細胞内膜と外膜のペリプラズム間隙に輸送される。細胞内膜を通過する際、各サブユニットのシグナルペプチドは切断され、成熟型となったサブユニットはペリプラズム中で会合する (図6)。その後、PT はタイプIV分泌装置である Ptl (pertussis toxin liberation) システムを介して、菌体外に放出される^{10) 11)}。このタイプIV分泌装置は 9 種類のポリペプチド (PtlA ~ PtlH) から構成され、*pil* 遺伝子は PT をコード

Ptl (pertussis toxin liberation)

(741) 25

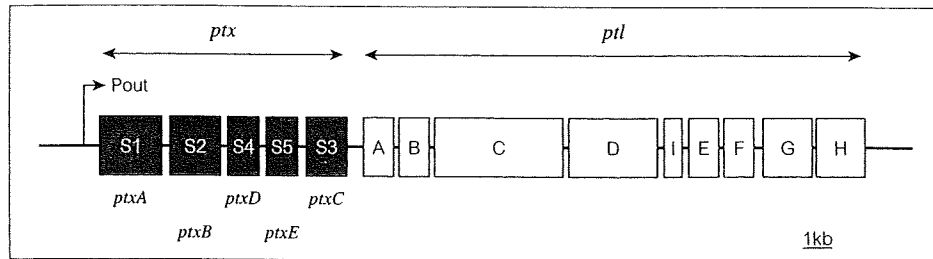


図7 百日咳毒素の遺伝子構造

百日咳毒素をコードする *ptx* の下流にはタイプIV分泌装置をコードする *ptl* が存在する。*ptx* と *ptl* はオペロンを形成し、*ptxA* の上流にある転写開始点 (Pout) を用いて転写される。

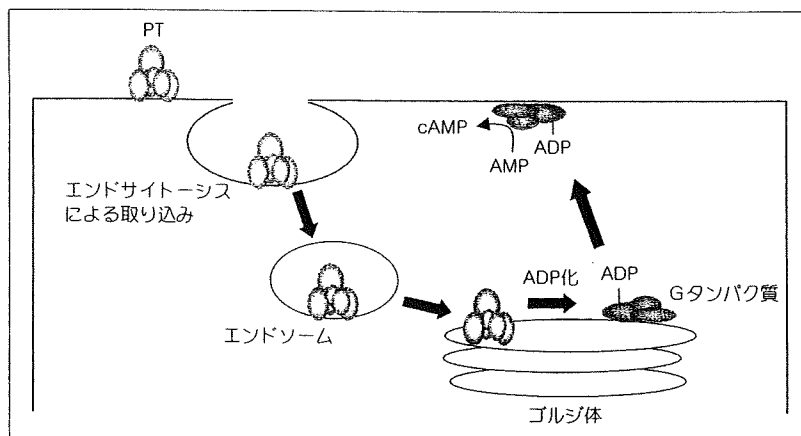


図8 宿主細胞における百日咳毒素のGタンパク質修飾モデル

S1 サブユニットはGタンパク質αサブユニットのシステイン残基をNAD⁺を用いてADPリボシル化する。
(文献 12, 13 より引用)

する *ptx* 遺伝子 (*ptxA* ~ *ptxC*) の下流に *ptx-ptl* オペロンとして存在している (図7)。百日咳菌ではタイプIV分泌装置に依存する病原因子はPT以外に見出されておらず、このPtlシステムはPTに専用の分泌装置と考えられる。ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) などではタイプIV分泌装置を介して直接毒素を宿主細胞に注入することが可能であるが、現在のところ百日咳菌のPtlシステムにその働きはないと考えられている。尚、プロモーター変異によりPTを産生できない *B. paraptussis* と *B. bronchiseptica* にも *ptl* 遺伝子が存在することが明らかとなっている。

菌体外に放出されたPTは宿主細胞のレセプターに結合後、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、エンドソームとゴルジ体を経由してGタンパク質に到達すると考えられている^{[2][13]} (図8)。PTの細胞内輸送に関しては不明な点が多いが、Gタンパク質αサブユニットのシステイン残基はPTによりNAD⁺ (酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) を用いてADPリボシル化される。尚、コレラ毒素を始めとする多くのA-B毒素ではその活性発現にプロテアーゼによるプロセッシングを必要とするが、S1サブユニットの活性化にプロセッシングは不要といわれている

NAD⁺ (酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)

26 (742)

る¹⁴⁾。また, S1 サブユニットにはユビキチンの標的となるリジン残基が存在しない。ユビキチンは細胞内で不要なタンパク質を細胞から除去するという重要な役割を担っており, リジン残基を持たない S1 サブユニットはプロテアソームによるタンパク分解系から免れるために有効と考えられている¹⁵⁾。

VI おわりに

遺伝子技術の進歩により, 百日咳菌が産生する多くの病原因子を分子レベルで理解することが可能となった。遺伝子ノックアウト技術は PT がタイプ IV 分泌装置を介して分泌されること, また X 線結晶解析は PT がコレラ毒素や志賀毒素と同様な高次構造を有することを明らかにした。現在までに PT の分子基盤はほとんど整備されたといえるが, その一方で, 百日咳感染症における PT の役割, たとえば PT と病態との関係は依然不明のままである。本稿でも解説したように, 先進国では百日咳の成人患者が増加しており, 「成人から子ども」への感染防止が急務となっている。今後は毒素研究により得られた知見を百日咳の感染制御, すなわち予防・診断・治療などの研究に役立てることが重要となる。

文 献

- 1) 百日咳 2008 年. 感染症発生動向調査週報 (IDWR), 2009 年 3 週号. <http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/IDWR0903.html>
- 2) de Melker HE, et al: Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of The Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 6 : 348-357, 2000
- 3) Guris D, et al: Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 28 : 1230-1237, 1999
- 4) Fennelly NK, et al: *Bordetella pertussis* expresses a functional type III secretion system that subverts protective innate and adaptive immune responses. *Infect Immun* 76 : 1257-1266, 2008
- 5) Pizza M, et al: Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. *Science* 246 : 497-500, 1989
- 6) Kamachi K, Arakawa Y: Expression of C terminally truncated form of pertussis toxin S1 subunit effectively induces protection against pertussis toxin following DNA-based immunization. *Infect Immun* 72 : 4293-4296, 2004
- 7) Kamachi K, Arakawa Y: Development of safer pertussis DNA vaccine expressing non-toxic C180 polypeptide of pertussis toxin S1 subunit. *Vaccine* 25 : 1000-1006, 2007
- 8) Stein PE, et al: The crystal structure of pertussis toxin. *Structure* 2 : 45-57, 1994
- 9) Raze D, et al: Genetic exchange of the S2 and S3 subunits in pertussis toxin. *Mol Microbiol* 60 : 1241-1250, 2006
- 10) Backert S, Meyer TF: Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 9 : 207-217, 2006
- 11) Shrivastava R, Miller JF: Virulence factor secretion and translocation by *Bordetella* species. *Curr Opin Microbiol* 12 : 88-93, 2009
- 12) Xu Y, Barbieri JT: Pertussis toxin-mediated ADP-ribosylation of target proteins in Chinese hamster ovary cells involves a vesicle trafficking mechanism. *Infect Immun* 63 : 825-832, 1995
- 13) Finck-Barbancon V, Barbieri JT: Preferential processing of the S1 subunit of pertussis toxin that is bound to eukaryotic cells. *Mol Microbiol* 22 : 87-95, 1996
- 14) Carbonetti NH, et al: Proteolytic cleavage of pertussis toxin S1 subunit is not essential for its activity in mammalian cells. *BMC Microbiol* 5 : 7, 2005
- 15) Worthington ZE, Carbonetti NH: Evading the proteasome: absence of lysine residues contributes to pertussis toxin activity by evasion of proteasome degradation. *Infect Immun* 75 : 2946-2953, 2007

百日咳

次の流行は2012年前後

蒲地一成

国立感染症研究所 細菌第二部 第五室長



百日咳とは？ 先進国で急増する青年・成人患者

百日咳は咳嗽を主訴とする急性呼吸器感染症であり、ワクチン予防可能疾患の一つに含まれる。現行の沈降精製ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン（DTaP）は1981年に世界に先駆けて国内に導入され、ワクチンの普及に伴い百日咳患者は着実に減少した。しかし、小児の罹患者は減少したものの、2002年以降、青年・成人層での罹患者が急増している。この現象は高いワクチン接種率を維持する先進国に共通して認められ、成人罹患者から乳幼児への感染を防止するために各国で感染予防策が講じられている。

百日咳の起原菌は百日咳菌とパラ百日咳菌であり、臨床症状から両菌を鑑別することは不可能である。08年の調査

によると、遷延性咳嗽患者を対象とした遺伝子検査では主に百日咳菌が検出されており、パラ百日咳菌はほとんど検出されていない。このことから、現在国内で発生している百日咳の多くが百日咳菌を起原菌としているものと考え

図1 百日咳患者報告数の年別推移

感染症発生動向調査 2009年は第48週までの報告数

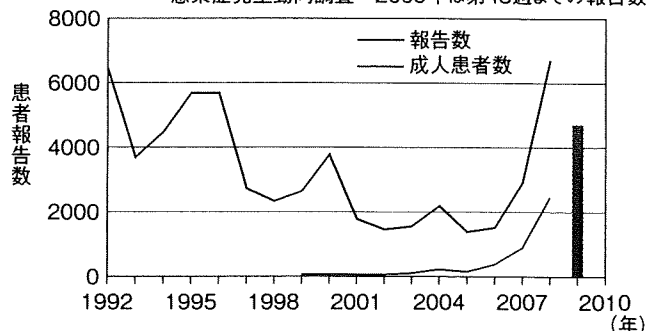
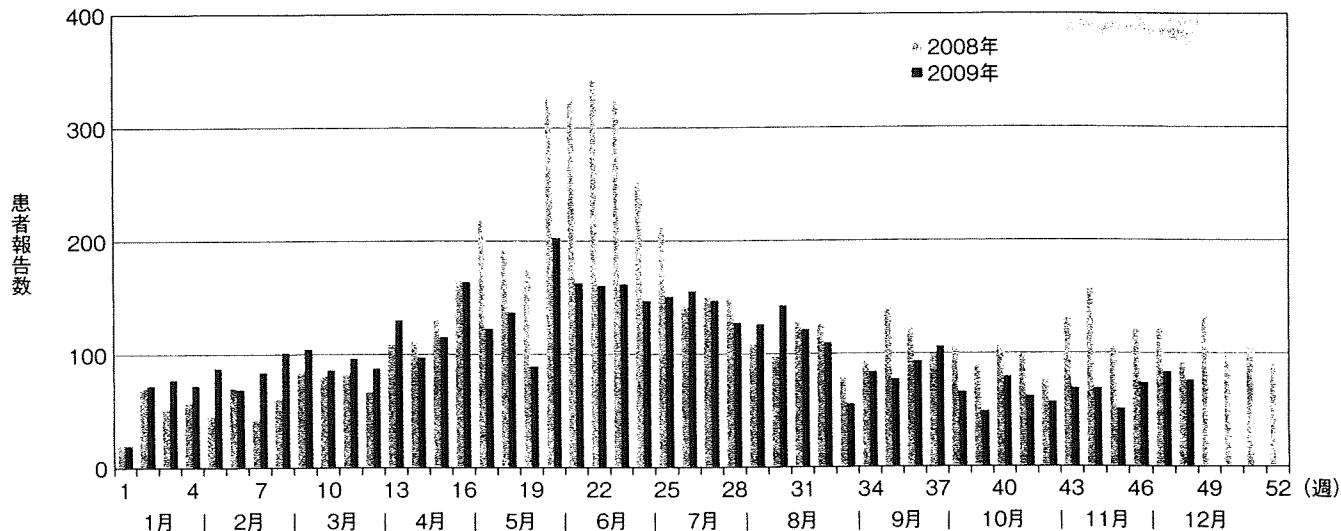


図2 2008～09年における週別百日咳報告数 感染症発生動向調査 2009年は第48週までの報告



られる。

百日咳菌の感染力は麻疹とならび非常に強く、基本再生産数 (R0:1人の患者が他者に感染させる人数) は16～21と見積もられている。狭い空間を長時間共有するような環境に百日咳菌が侵入すると、感染は容易に拡大し、家族内感染や院内感染を引き起こす。07年の大学で発生した百日咳集団感染事例は記憶に新しく、これらの感染事例はまさに百日咳菌の感染力の強さを再認識させるものであった。

**百日咳の患者発生動向
現行では難しい成人患者数把握**

百日咳は感染症発生動向調査における定点把握疾患であり、全国約3000の小児科定点から毎週患者数が報告されている。

百日咳はマイコプラズマ肺炎と同様に約4年毎の流行を繰り返すことが知られており、1992年以降では95～96年、2000年、04年に流行が認められた(図1)。また近年では、07～08年にかけて患者報告数の増加が認められている。

09年の第48週(11月29日)までの累計報告数は4884人であり、08年の同時期に比較して報告数は減少している。ただし、成人患者の報告数は02年以降増加傾向にあり、07年には全報告患者の30.9%、08年には36.7%を占めた。一方、0歳児の患者は年々減少傾向にあり、08年には全報告患者の12.0%にまで減少した。

百日咳患者は小児科定点から報告されているため、成人

百日咳の疫学を正確に把握することは難しい状況にある。そのため、国立感染症研究所では百日咳発生データベース(<http://idsc.nih.gov/jp/disease/pertussis/pertu-db.html>)を立ち上げ、国内の発生状況の把握に努めている。

この調査によると、08年5～11月の百日咳報告498例のうち332例(66.7%)が16歳以上の症例であった。このことは、現行の小児科定点では正確な成人患者数を把握できないこと、さらには百日咳が小児感染症のみならず成人の感染症であることを示唆している。

**成人百日咳の検査
遺伝子検査体制の普及が課題**

百日咳菌は白血球増多作用を持つ百日咳毒素を産生し、感染すると末梢血の白血球数を上昇させる。そのため、臨床現場では臨床症状に併せて白血球ならびにリンパ球の増加が診断の一つの目安とされている。ただし、青年・成人患者では白血球数の増加はほとんど認められず、その診断には病原診断が必要となる。

百日咳の病原診断には菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査を用いることができるが、ワクチン既接種者や成人患者では保菌量が少ないため菌培養検査は不適である。私たちの行った調査では、成人患者の鼻腔から綿棒で採取される百日咳菌量は平均320個、小児患者では平均 8.2×10^4 個という成績が得られており、成人の保菌量は小児に比べてかなり少ないことが指摘されている。

血清学的検査には菌凝集素価および抗百日咳毒素抗体価が測定されており、両検査とも体外診断薬として利用可能である。菌凝集素価法は簡便な方法として広く活用されているが、感度が低いためWHO（世界保健機関）では推奨していない。WHOは成人患者の診断にELISA法による抗百日咳毒素抗体価の測定を推奨しているが、ワクチン接種後3年を経過していることを条件としている。この理由は百日せきワクチンが百日咳毒素を主要抗原とするため、ワクチン接種後数年間は感染とワクチン効果との判別ができないことにある。

一方、百日咳の遺伝子検査にはLAMP法とリアルタイムPCR法を用いることができる。これらの検出感度は高く、成人百日咳の病原診断として有効である。しかし、遺伝子検査は国内外を含め、まだ研究室レベルで実施されているに過ぎず、病院検査室への普及が今後の課題である。国立感染症研究所では、地方衛生研究所と協力して百日咳検査の強化・拡充を図り、現在多くの地方衛生研究所で遺伝子検査が可能となってきている。

2010年の流行予測と今後の対策 集団感染や院内感染は流行年に関係なく要注意

前述したように、百日咳は約4年周期の流行を繰り返す感染症である。その流行時期は5～7月であり、08年の患

者報告数は6月にピークを示した（図2）。09年の同時期のピークは小さく、同年5～6月は08年の報告数をすべて下回った。このことから直近の流行は08年と判断され、次の流行年は2012年前後と予想することができる。

2010年の流行は09年よりも小さくなることが予想されるが、08年の流行が大きかったことから04年の流行時と同程度の患者報告数が見込まれる（図1）。なお、百日咳の集団感染や院内感染は流行年に関係なく発生するため、引き続き注意が必要である。

百日せきワクチンの免疫効果は5～10年で減弱するため、ワクチン既接種者の青年・成人も百日咳の感性者である。またワクチン接種後でも濃厚接触があれば感染は容易に成立し、家族内感染で兄弟全員が感染する事例はたびたび見受けられる。

百日咳は青年・成人が感染しても重篤になることはないが、ワクチン未接種児では重篤化しやすく、日本でも死亡事例はいまだに認められている。

成人百日咳の問題点は「大人から子ども」への感染であり、先進国では子どもへの感染防止を目的に青年・成人層へのワクチン接種が進められている。日本でもワクチン接種プログラムの見直しが進められており、現在青年層の免疫補強を目的に11～12歳児への追加接種に関する臨床試験が始まっている。

MM

小児科診療〔第72巻・第12号〕別刷

2009年12月1日発行

発行所 株式 診断と治療社
会社

特集 ワクチン up to date

II. 各論

麻疹風疹混合 (MR) ワクチン —麻疹ウイルス野生株排除をめざして—

い はら とし 昭 国立病院機構三重病院小児科

Key Words

麻疹
風疹
MR ワクチン
集団免疫率
麻疹野生株排除

要 旨

日本から麻疹および風疹ウイルス野生株を排除するためには、麻疹ウイルスと風疹ウイルスを含むワクチンを2回接種し、麻疹では90～95%、風疹では80～85%以上の人が、発症予防レベル以上の抗体価をもつことが必要である。

はじめに

麻疹、風疹ともにヒトからヒトに感染する感染症である。多くの人々がワクチン接種により免疫をもつと流行が抑制され、さらに、効果的なワクチン接種が5年以上続けられると野生株の排除が可能である。世界中で麻疹ウイルスおよび風疹ウイルス野生株が排除されているのはフィンランドと米国だけであり、フィンランドではムンプスウイルス野生株も排除されている¹⁾²⁾。

世界保健機関 (WHO) は、麻疹ウイルス野生株が排除されている南北米地域に続いて、2010年までにヨーロッパ地域と地中海地域において、そして2012年までに日本が属する西太平洋地域 (WPRO) において麻疹ウイルス野生株の排除をめざしている。わが国において麻疹ウイルス野生株を排除するためには、麻疹血清疫

学状況に応じた麻疹・風疹混合 (以下、MRと略す) ワクチンの効果的な接種が必須である。なお、流行を阻止するための集団免疫率は、麻疹90～95%、風疹80～85%であり³⁾、MRワクチンを用いると麻疹野生株排除と同時に風疹野生株の排除も期待される。

麻疹ワクチン・風疹ワクチンの歴史

わが国の麻疹ワクチン、風疹ワクチンの歴史を表1に示す。1歳児を対象に麻疹ワクチンの定期接種が始まったのは、1978年からである。1989年から一時、麻疹・ムンプス・風疹混合 (MMR) ワクチンが接種されたが、ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎発症者数が多かったため、1993年4月に中止され、麻疹ワクチンに戻された。2006年4月からはMRワクチンに切り替えられ、2006年6月には小学校入学前の小児を対象にMRワクチン2期接種が開始された。

2008年4月からは、5年間の時限措置で、中学校1年生世代を対象に3期接種が、高校3年生世代を対象に4期接種が開始された。

風疹ワクチンの定期接種が始まったのは麻疹ワクチンよりも1年早い1977年からであったが、当時の接種対象者は中学生女子だけであった。このため風疹流行を抑制することができず、数年ごとに風疹の流行が認められ、流行時期にあわせて先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome, 以下CRSと略す) 児の出生が認められていた。1994年10月から、風疹ワクチンの主たる接種対象者を1歳過ぎの男女に変更後、わが国の風疹流行規模はきわめて小さくなっているが、風疹ウイルス野生株は依然残存しており、

MRワクチン2期接種および補足接種 (3期接種, 4期接種) の効果が期待されている。

なお、MRワクチンは現在、大阪大学微生物病研究会 (麻疹ワクチン: 田辺株由来CAM株, 風疹ワクチン: 松浦株) と武田薬品工業 (麻疹ワクチン: Schwarz-FF8株, 風疹ワクチン: TO-336株) から市販されており、近々、北里研究所 (麻疹ワクチン: AIK-C株, 風疹ワクチン: 高橋株) から市販が予定されている。

麻疹風疹の血清疫学

一般に、ワクチン接種により誘導された免疫は、自然感染により得られた免疫よりも低値である⁴⁾⁵⁾。2008年12月時点で31歳以下の人は、1歳からの麻疹ワクチン定期接種が始まった世代であり、18歳以下の人は、1歳からの風疹ワクチン (MMRワクチンを含め) 定期接種を受けた世代である。

成人を対象にした麻疹血清疫学では、麻疹ワクチン接種世代である20歳代の平均中和抗体価は、30歳代や40歳代よりも有意に低値である (表2)⁶⁾。

一方、女性ではワクチン接種により、男性では自然感染により免疫を獲得している風疹や、現在でも多くの人が自然感染により免疫を獲得しているムンプスや水痘では、このような現象は認められていない。酵素免疫 (enzyme immunoassay, 以下EIAと略す) 法で調査を行った2期接種群, 3期接種群, 思春期群 (19

表1 麻疹・風疹ワクチンの歴史 (日本)

1966年	麻疹ワクチンKL法開始
1969年	麻疹弱毒生ワクチン (FL) 開始
1977年	風疹ワクチン定期接種開始 (中学生女子)
1978年	麻疹ワクチン定期接種開始 (1歳から個別接種)
1989年4月	MMRワクチン開始 (1歳から男女とも)
1993年4月	MMRワクチン実施見合せ
1994年10月	麻疹ワクチン・風疹ワクチン開始 (12~90カ月男女) 風疹ワクチン経過措置 (中学生男女, 2003年9月末まで)
2006年4月	MRワクチン1期接種 (1歳) 開始
2006年6月	MRワクチン2期接種 (小学校入学前) 開始
2008年4月	MRワクチン3期・4期補足的接種開始 (5年間)

表2 年代群別のMRMV平均抗体価 (文献6) より引用、一部改変)

	方法	平均抗体価 (2 nd)			P value
		20歳代 (37)	30歳代 (13)	40歳代 (15)	
麻疹	mNT	3.76 ± 1.94	5.38 ± 2.10	6.87 ± 1.55	< 0.0001
風疹	HI	5.92 ± 1.36	5.69 ± 2.02	6.53 ± 1.60	0.3208
ムンプス	EIA	2.85 ± 1.15	3.05 ± 0.90	3.03 ± 0.90	0.7584
水痘	IAHA	4.76 ± 2.05	4.69 ± 1.31	5.00 ± 1.13	0.8748

MRMV: 麻疹・風疹・ムンプス・水痘・mNT: マイクロ中和法, HI: 赤血球凝集抑制法, EIA: 酵素免疫法, IAHA: 免疫付着赤血球凝集法

表3 年齢群ごとのMRワクチン接種前の麻疹および風疹EIA抗体価

文献7)より引用,一部改変

●麻疹

	麻疹抗体価 (EIA 価)							合計
	<2	2<4	4<8	8<16	16<32	32<64	64<128	
2期接種群	8	9	14	23	15	4	2	75
3期接種群	6	7	17	28	7	5	0	68
思春期群	4	6	16	22	8	1	2	59

P=0.88376 (Kruskal-Wallis順位検定)

●風疹

	風疹抗体価 (EIA 価)							合計
	<2	2<4	4<8	8<16	16<32	32<64	64<128	
2期接種群	6	13	18	19	13	4	2	75
3期接種群	6	10	27	18	7	1	0	69
思春期群	4	8	6	17	13	8	3	59

P=0.00230 (Kruskal-Wallis順位検定)

2期接種群と3期接種群: P=0.15828 (Mann-Whitney順位検定)

2期接種群と思春期群19~23歳: P=0.03541 (Mann-Whitney順位検定)

3期接種群と思春期群19~23歳: P=0.00044 (Mann-Whitney順位検定)

~23歳)の麻疹血清疫学では、いずれの年代群とも8~16 EIA 価に中央値があり(表3), 20歳代と同様に抗体価が低値である⁷⁾。麻疹ワクチンを受けた後、自然感染によるブースターを受ける機会が少ないことが示されている。

風疹の血清疫学では、2期接種群および3期接種群は思春期群よりも低いところに抗体価が分布しており(表3), 風疹においても、風疹ワクチンを1歳時に受けた人は、自然感染によるブースターを受ける機会が少ないことが示されている。

麻疹および風疹抗体価の発症予防および感染予防レベル

麻疹や風疹の再感染予防には、液性免疫(主として抗体), 細胞性免疫および粘膜免疫がかかわっており, 感染時に受ける曝露量が多いほど発症予防には高い免疫力が必要がある。しかし, 細胞性免疫や粘膜免疫の評価は困難なため, 発症予防レベルおよび感染予防レベルの指標には血清抗体が用いられている。

麻疹における98%以上の人の発症予防レベルは125~200 mIU/mL, 不顕性再感染予防レベルは500~1,000 mIU/mLである^{8)~10)}。150 mIU/mLは中和試験(neutralization test, 以下NTと略す)法では4倍, EIA法では4.0 EIA 価に相当する。また, 750 mIU/mLはNT法では16倍以上32倍未満に相当し, EIA法では16 EIA 価以上32 EIA 価未満に相当する。

風疹における発症予防レベルは10 IU/mLであり, 再感染予防レベルは15 IU/mLとされている^{11) 12)}。10 IU/mLは赤血球凝集抑制(hemagglutination inhibition, 以下HIと略す)法では8倍以上16倍未満, EIA法では5 EIA 価に相当し, 15 IU/mLはHI法では16倍, EIA法では8 EIA 価に相当する。

接種前の麻疹・風疹抗体価とMRワクチンによる抗体上昇

NT法やHI法などの2倍段階で血清を希釈する抗体測定方法においては, 抗体の有意上昇(測定誤差以上の上昇)は2管(4倍)以上の上昇で

あり、EIA法などの血清を希釈せずに連続で抗体価が表示される抗体測定方法においては、測定誤差以上の上昇は2倍である¹³⁾。2期MRワクチン接種により、各抗体レベルにおいて多くの人で麻疹抗体価が有意上昇するのは、NT法では

16倍以下であり、32倍で有意に上昇が認められるのは69人中18人(26.1%)のみである(表4)¹⁴⁾。EIA法においては、2期接種、3期接種ともに多くの人で抗体価の有意上昇を認めるのは16 EIA 価未満であり、16 EIA 価以上32 EIA 価未満で

表4 MRワクチン接種による麻疹(NT)および風疹(HI)抗体上昇者数(文献14)より引用、一部改変)

●麻疹					●風疹				
接種前NT抗体(倍)	不変	1管上昇	2管上昇	合計	接種前HI抗体(倍)	不変	1管上昇	2管上昇	合計
<2			5	5	<8			8	8
2			6	6	8			10	10
4			7	7	16		1	12	13
8		2	30	32	32	1	11	29	41
16		14	33	47	64	11	30	16	57
32	11	40	18	69	128	34	19	1	54
64	18	16	4	38	256	19	6		25
128	5	4	1	10	512	9			9
256	1	1		2					
合計	35	77	104	216	合計	74	67	76	217

表5 MRワクチン2期接種による麻疹および風疹のEIA抗体上昇者数(文献7)より引用、一部改変)

●麻疹					●風疹				
接種前抗体(倍)	≤1.5倍	>1.5倍	≥2倍	合計	接種前抗体(倍)	≤1.5倍	>1.5倍	≥2倍	合計
<2			8	8	<2			6	6
2<4			9	9	2<4			13	13
4<8			14	14	4<8	2	1	15	18
8<16		2	21	23	8<16	4	7	8	19
16<32	7	1	7	15	16<32	10	2	1	13
32<64	2	2		4	32<64	3	1		4
64<128	2			2	64<128	2			2
合計	11	5	59	75	合計	21	11	43	75

表6 MRワクチン3期接種による麻疹および風疹のEIA抗体上昇者数(文献7)より引用、一部改変)

●麻疹					●風疹				
接種前抗体(倍)	≤1.5倍	>1.5倍	≥2倍	合計	接種前抗体(倍)	≤1.5倍	>1.5倍	≥2倍	合計
<2			5	5	<2			6	6
2<4			7	7	2<4	1		9	10
4<8		1	16	17	4<8	3	9	15	27
8<16	2	4	21	27	8<16	1	11	6	18
16<32	3		4	7	16<32	6	1		7
32<64	3	1		4	32<64	1			1
合計	8	6	54	68	合計	12	21	36	69

は、有意上昇を認めたのは2期接種者、3期接種者あわせて22人中11人(50%)である(表5、表6)⁷⁾。MRワクチン接種により麻疹抗体が反応するレベルは、麻疹が不顕性で再感染する抗体レベルと一致している。

風疹においては、2期接種においてほとんどの人のHI抗体価が有意上昇するのは16倍であり、32倍では41人中29人(70.7%)に有意上昇を認めている(表4)¹⁴⁾。2期および3期接種者において、EIA抗体価が4EIA価以上8EIA価未満では45人中30人(66.7%)に有意上昇を認め、8EIA価以上16EIA価未満では37人中14人(37.8%)しか有意上昇を認めていない(表5、表6)。MRワクチン接種による風疹の抗体反応から推察すると、2期および3期接種世代において風疹の不顕性再感染を予防する抗体価は、HI法では32倍以上、EIA法では16EIA価(約32 IU/mL)以上であり、WHOが示す再感染予防レベルよりも高いと推察される。

3期接種・4期接種の必要性

MRワクチン2期接種・3期接種の成績から、多くの人が高価な再感染する抗体価は、麻疹ではNT抗体16倍以下、EIA抗体16EIA価未満、風疹ではHI抗体32倍未満、EIA抗体16EIA価未満である。この抗体レベルに該当するのは、2期接種者では麻疹75人中54人(72%)、風疹75人中56人(74.7%)で、3期接種者では麻疹68人中58人(85.3%)、風疹69人中61人(88.4%)であり(表3)、麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンを1歳過ぎに受けた人が2回目のMRワクチンを受けないと、麻疹および風疹が流行したときに多くの人が高価な再感染する。さらに、一部の顕性感染した人により、周囲へ感染が広がるリスクが高いことを示している。

2012年までにわが国は、MRワクチン2回接種により麻疹野生株とCRSの排除をめざしている。このためにも、2008年度から開始された中

学校1年生世代および高校3年生世代を対象としたMRワクチン3期接種および4期接種は、集団免疫率を上回る高い接種率で接種することが必須である。もし接種率が84%未満の低値にとどまると、麻疹および風疹の感受性者が蓄積する5年後には、20歳代を中心に麻疹および風疹の再燃が危惧されている¹⁵⁾。

おわりに

ワクチン接種により免疫が誘導された人の抗体価は、自然感染により誘導された抗体価よりも低値である。多くの人(麻疹 $\geq 90\sim 95\%$ 、風疹 $\geq 80\sim 85\%$)が発症予防レベル以上の抗体価をもつためには、麻疹ウイルスを含むワクチンと風疹ウイルスを含むワクチンの2回接種が必要である。

文献

- 1) Peltola H, Heinonen OP, Valle M et al.: The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 331:1397-1402, 1994
- 2) Plotkin SA, Reef SE: Rubella vaccine. *Vaccines*, 5th ed., Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P eds., Saunders, Philadelphia, 735-771, 2008
- 3) 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
- 4) van den Hof S, van Gageldonk-Lafeber A, van Binnendijk R et al.: Comparison of measles virus-specific antibody titers as measured by enzyme-linked immunosorbent assay and virus neutralizing assay. *Vaccine* 21:4210-4214, 2003
- 5) van den Hof S, Berbers GAM, de Melker HF et al.: Seroepidemiology of measles antibodies in The Netherlands. *Vaccine* 18:931-940, 1999
- 6) 庵原俊昭, 中野貴司, 今井可奈子: 成人における年代群別の麻疹・風疹・水痘・ムンプス抗体価の比較. ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究班, 平成20年度報