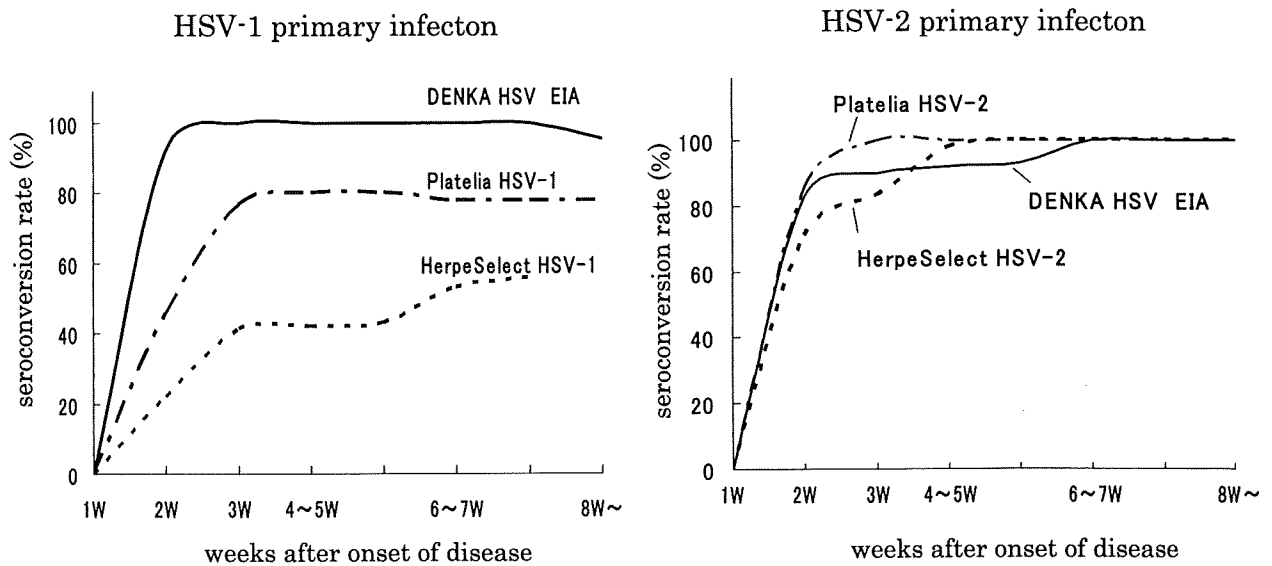


**Fig. 2** Correlation of type specific antibody titers, measured by Platelia and HerpeSelect in sera obtained from genital HSV-1 or HSV-2 infection



**Fig. 3** Comparison among Platelia, HerpeSelect and Denkaseiken kits in relation to seroconversion rate in patients with primary HSV-1 or HSV-2 infection

Platelia HSV-1 では第 3 週目に 77%、第 6~7 週目に 78%が陽性を示した。HerpeSelect HSV-1 では第 3 週目に 41%、第 6 週~7 週目に 56%が陽性を示した。ヘルペス IgG EIA「生研」は第 3 週目で 100%陽転した。HSV-2 初感染例の第 3 週目では、Platelia HSV-2 が 100%陽性を示したのに対して HerpeSelect HSV-2 では 83%、第 6 週~7 週目になって 100%となった。ヘル

ペス IgG EIA「生研」は第 3 週目で 89%、第 6 週~7 週目に 100%が陽性を示した。

**考 察**

単純ヘルペスウイルスの型特異抗体の測定において大切なことは型特異性と感度である。まず型特異性である

が、HerpeSelect および Platelia 共に高い抗 HSV-1 抗体を有する血清で抗 HSV-2 抗体は陰性であり、また高い抗 HSV-2 抗体を有する血清で抗 HSV-1 抗体は陰性であり、両キットに特異性はあると考えられた。ただ、HSV-1 分離症例から得た検体のうち HerpeSelect で HSV-1 抗体のみが検出された検体について、Platelia では 1 例が HSV-1 抗体とともに低値ではあったが HSV-2 抗体も検出した。しかしカットオフに極近い低値であった。見方を変えれば HerpeSelect が偽陰性であったとも考えられるがウエスタンブロットで確認はしていないので正確なところはわからない。Platelia の非特異反応の有無を確認するために、HSV 抗体陰性健康人から得た血清に対する反応性を調べたが Platelia HSV-1、Platelia HSV-2 とともにすべて陰性であった。これらのことから、型特異性については分離された HSV の型と一致した。次に両キットで得られた抗体値の相関性をみたところ、HSV-1 を分離した症例から得た検体では HerpeSelect HSV-1 と Platelia HSV-1 の値はよく相関したが HSV-2 を分離した症例から得た検体では HerpeSelect HSV-2 と Platelia HSV-2 の値は高い相関は得られなかった。これは HerpeSelect HSV-2 の値が低値で Platelia HSV-2 が高値を示した検体が 4 例あったのが原因であり、Platelia の非特異反応が懸念されたがウエスタンブロットと中和抗体法によって非特異反応ではなく Platelia の方が感度が良い可能性が示唆された。

ウイルス感染症の血清診断においては抗体の陽転時期が重要である。HSV-1 初感染例での陽転時期は Platelia HSV-1 の方が早く Platelia HSV-1 の感度は HerpeSelect HSV-1 と同等かより高いと思われた。HSV-2 初感染例での陽転時期でも Platelia HSV-2 の方が早く Platelia HSV-2 の方が感度が良いと思われた。感染後の陽転時期について非型特異キットと型特異キットによる違いをみると、HSV-1 初感染例では、ヘルペス IgG EIA「生研」、Platelia HSV-1、HerpeSelect HSV-1 の順に陽転時期が早かった。ヘルペス IgG EIA「生研」の陽転が早いのは早期に出現する gB、gD に対する抗体を検出していることによると考えられる。これに対して、gG-1 のみを検出する他の 2 キットが遅れるのはもともと gG-1 に対する IgG 抗体の産生に時間がかかることによるためと思われた<sup>11)</sup>。今回検討した Platelia HSV-1 は HerpeSelect HSV-1 の抗体の検出能の遅れを早めるこ

とができるキットであり臨床的な意義は高い。一方 HSV-2 初感染例における感染後の陽転率については、HerpeSelect HSV-2 と Platelia HSV-2 両者とも優れていた。ヘルペス IgG EIA「生研」が若干劣るのは HSV-1 感染細胞を抗原として用いて作られているために、HSV-2 抗体を検出しにくいのではないかと推察された<sup>12)</sup>。

本邦の性感染症の最近の動向をみると、性器クラミジア感染症や淋菌感染症は 2002 年をピークとして減少傾向にあるが性器ヘルペスは漸増の傾向にある<sup>13)</sup>。性器ヘルペスの 6~8 割は HSV-2 によるものであり、さらに HSV-2 の感染経路は主として性行為感染であるので、HSV-2 の蔓延度を血清疫学的に正確に調べることは性器ヘルペスの動向を見る際の重要な指標となる。最近性器ヘルペスの診断において HSV-2 型特異抗体の検出の意義が強調されており<sup>14)</sup>本邦でも型特異抗体の測定が早急に可能になることが望まれる。今回検討した Platelia は HSV の型特異抗体の優れた検出キットであり臨床的にも疫学的にも有用であると思われた。

## 文 献

- 1) Whitley, RJ: Herpes Simplex viruses. in Fields Virology Vol. 2 (Fields, BN, et al. ed), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. p.2297-2342.
- 2) Kawana, T, Kawaguchi, T, Sakamoto, S: Clinical and virological studies on genital herpes. the Lancet. 1976; Oct 30: 964.
- 3) Nahmias, AJ, Dowdle, WR: Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. Prog Med Virol. 1968; 10: 110-159.
- 4) Aurelius, E, Forsgren, M, Gille, E, Skoldenberg, B: Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. Scand J Infect Dis. 2002; 34: 278-283.
- 5) Fleming, DT, McQuillan, GM, Johnson, RE, et al.: Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med. 1997 Oct 16; 337(16): 1105-1111.
- 6) 川名 尚, 橋戸 円: 微量中和法による型別抗単純ヘルペスウイルス抗体測定法の評価. 臨床とウイルス, 1991; 19: 347-351.

- 7) Lee, FK, Coleman, RM, Peririra, L : Detection of herpes simplex virus type-2 specific antibody with glycoprotein G. J Clin Microbiol. 1985 ; 4 : 641-644.
- 8) Ashley, RL : Performance and use of HSV type-specific serology test kits. Herpes. 2002 ; 9(2) : 38-45.
- 9) Golden, MR, Ashley-Morrow, R, Swenson, P, et al. : Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Western blot confirmatory testing among men testing positive for HSV-2 using the focus enzyme-linked immunosorbent assay in a sexually transmitted disease clinic. Sex Transm Disease. 2005 ; 32 : 771-777.
- 10) 西澤美香, 川名 尚, 村田照夫, 西井 修 : 女性性器ヘルペス初感染例における型特異的血清診断に関する研究. 日性感染症会誌, 2005 ; 16(1) : 97-103.
- 11) Ashley-Morrow, R, Krantz, E, Wald, A : Time course of Seroconversion by HerpeSelect ELISA After Acquisition of Genital Herpes Simplex Type 1 (HSV-1) or HSV-2. Sex Transm. Dis. 2003 ; 30 : 310-314.
- 12) 相馬春江, 村田照夫, 川名 尚, 単純ヘルペスウイルス 1 型を抗原として用いた ELISA キットの問題点. 日性感染症会誌, 2001 ; 12(1) : 165-169.
- 13) 国立感染症研究所感染症情報センター : 感染症発生動向調査 2006 年性器ヘルペス感染症.
- 14) CDC : Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2006 ; 55 (No. RR-11).

## 特 集 産婦人科領域における感染症のリスクマネジメント

## 外陰の感染症—その診断と治療

川名 尚 西井 修\*

KAWANA Takashi

NISHI Osamu

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 客員教授 \*教授

外陰には、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫など多くの病原体が感染し、多彩な症状を呈する。主な症状は掻痒感、疼痛であるが、その原因となる病原体を特定して治療することが大切である。

## Key Words

外陰感染症, ウイルス, 細菌, 真菌, 寄生虫

## はじめに

外陰の感染症には多くの病原体が関連する。一般に外陰疾患の診断と治療が難しいのは、異なった病因であるにもかかわらず掻痒感とか発赤とか同じ症状を呈する一方で、同じ病因であっても多彩な症状を呈するからである。つまり、病因と症状が一对一の対応をしないのである。たとえば、性器ヘルペスの鑑別すべきものとして13疾患を、尖圭コンジローマと鑑別すべきものとして11疾患が挙げられている<sup>1)</sup>。したがって、感染症の診断に際しても鑑別診断として感染症でない疾患も常に頭においておく必要がある。そのためには臨床検査として病原診断や血清診断が必要となってくる。

まず、外陰疾患の診断に際しては、その症状がいつからあるのか、疼痛、掻痒感、性交痛の有無などをきいておく。外陰の所見は、病変の位置、形状、色調、辺縁の状況を見るときともに両側性か

片側性か、または対称性かなども確認する。ソケイリンパ節の腫脹・圧痛の有無をみておく。臨床所見から大凡の見当はつけるが、それを確定するうえで検査を行う。外陰の感染症の原因となる病原体はウイルス、クラミジア、細菌、真菌、原虫、寄生虫など多岐にわたる。

## ケジラミ症

ケジラミが陰毛部の皮膚に寄生して発症し、掻痒感と刺咬部位の点状紅斑が特徴的である。ケジラミの主な感染経路は、性行為などによる陰毛の直接接触による感染であるが、濃厚な接触による母子間感染や毛布・タオルなどを介する間接的感染経路もある。掻痒を自覚するのは感染後1~2カ月頃が多い<sup>2)</sup>。診断には、肉眼やルーペで毛幹基部に付着する虫卵、抜け殻、成虫を検出して行う。肌着にケジラミの排泄する血糞による異色点状の染みが付くのも参考になる。治療は、一般市販薬である0.4%フェノトリンパウダー(スミスリ

ンパウダー<sup>®</sup>)またはシャンプー(スミスリンL<sup>®</sup>)を用いる。これらの薬剤は卵には効果が弱いので、卵の孵化期間が1週間前後であることから3~4日ごとに3~4回治療をくり返す。陰毛に限られていれば剃毛による機械的除去も行われる。

## ■ ■ ■ 疥 癬

ヒゼンダニが人の皮膚の角層内に寄生して起こる、きわめて掻痒感の強い動物性皮膚感染症で、家族内、施設内での感染が主だが、ときに性行為感染もある。診断は、夜間の激しい掻痒感、指間や陰部の小水疱、丘疹、小結節の発疹がみられ、疥癬トンネルといわれる線状の発疹が特徴的である。治療は、クロタミトン(オイラックス<sup>®</sup>)10%クリーム剤を入浴後塗布し、24時間後に洗い落とし、さらに同様に塗布する。通常は5日間続ければよいとされているが、10~14日間の塗布が必要である。2006年より疥癬に対して経口剤のイベルメクチン(ストロメクトール<sup>®</sup>)が保険適用になった。1回の経口投与量200 $\mu$ g/kgを用い、必要に応じ1週間後に同量を用いる。2回投薬の場合は1週間あける。毒性が高い薬なので、ダニの検出など確定診断のもとに服用する<sup>3)</sup>。5~10%の沈降硫黄軟膏も用いられる。毒性が低いので幼児、妊婦などに安心して使えるが臭気と刺激性がある。

## ■ ■ ■ 細菌感染

### 1. 膿 痂 疹

黄色ブドウ球菌の感染により発症し、多発性にみられる赤い病変がみられる。抗生物質の軟膏で治療する。

### 2. フルンケル

黄色ブドウ球菌により発症し、切開、排膿と抗生物質の内服と局所治療を行う。

### 3. バルトリン腺炎

バルトリン腺の炎症で、バルトリン腺に圧痛を証明する。バルトリン腺嚢腫に感染した場合、圧痛のある腫瘤として触れる。原因菌としては淋菌、クラミジア・トラコマチス、化膿菌などがある。膿を培養するか、クラミジア・トラコマチスは抗原検出法やPCR法を用いて検査する。急性期は原因菌を同定したうえで感受性のある抗生物質を投与する。バルトリン腺嚢腫のある場合は、炎症のおさまったところで開窓術を行い、再発を防止する。

### 4. 梅 毒

梅毒は *Treponema pallidum* (T.P.) による感染症で、外陰に病変を形成するのは第1期と第2期である。感染後3週間すると、T.P.の侵入部位である感染局所に小豆大から示指頭大までの軟骨様の硬度をもつ初期硬結が生じてくる。やがて、周囲の浸潤が強くなって硬く盛り上がり、中心に潰瘍を形成して硬性下疳となる。初期硬結、硬性下疳は一般に疼痛がない。好発部位は大小陰唇、子宮頸部である。初期硬結や硬性下疳の出現後、やや遅れて両側のソケイ部のリンパ節が周囲に癒着することなく無痛性に硬く腫脹してくる。これらの1期疹は放置していても2~3週間で消退する。確定診断は、局所病変からのT.P.の検出または梅毒血清反応による。抗体検査は、カルジオリピンを抗原とする梅毒血清反応(STS)とT.P.を抗原とするTPHAかFTA-ABS法を行う。しかし、感染後4週間は陽性にならないので、疑わしい場合は再検する。T.P.が血行性に全身に散布されて、皮膚・粘膜の発疹や臓器梅毒の症状がみられるものを第2期梅毒と呼ぶ。3カ月から3年にわたり多彩な臨床像を示すが、その一つに扁平コンジローマがある。肛門から外陰部に好発する淡紅色から灰白色の湿潤、浸軟した疣状ないしは扁平隆起性の腫瘤で、T.P.が多数存在し感染性が高い。

治療は、ペニシリン系薬剤を第一選択とする。経口合成ペニシリンを1日1,500mg(分3)を1

期では2～4週間、2期では4～8週間内服治療する。

なお、梅毒を診断したすべての医師は、1週間以内に保健所に届けることになっている。

## ■ 性器カンジダ症

真菌の中のカンジダ属の感染により発症する性器カンジダ症の原因としては *Candida albicans* が最も多く、次いで *Candida glabrata* が多い。その他のカンジダ属も少数例に見られる。本症は膣や外陰の環境の変化により、カンジダが増殖して発症することが多い。その背景としては、糖尿病、抗生物質投与、妊娠、性的接触による感染などがあり、治療に際してはこれらの背景因子の治療にも配慮が必要である。自覚症状としては掻痒感と帯下増量が主な症状で、ときには外陰や膣の灼熱感や痛み、性交痛なども訴える。帯下は酒粕状、粥状で、しばしば膣壁や子宮頸部に塊状に付着する。診断はカンジダの検出による。外陰皮膚の落屑に10%苛性カリ液を滴下し、カバーグラスをかけ皮膚を破碎するべくこねるようにすると偽菌糸が鮮明に浮き出てくる。また、膣内容物採取し生食や10%苛性カリ液をたらししたスライドグラスの上のせて検鏡する。分芽胞子や仮性菌糸を検出することにより診断できる。検鏡にて検出できなくても、疑わしい場合は培養を行うことが勧められる。標準的な培地はサブローブドウ糖寒天培地であるが、水野・高田培地™、CA-TG培地™などの簡易培地の使用が推奨される。2～3日で特徴的なコロニーが認められ、コロニーの性状で *C. albicans* と *C. glabrata* の区別がある程度可能である。ただ、カンジダが検出されても自・他覚的症状がなければ治療の必要はない。治療には抗真菌外用薬が用いられるが、膣カンジダ症を合併していることが多いため、膣錠も投与したほうがよい。外陰の掻痒感を訴える疾患には、カンジダ症のほかにウイルス感染症、接触皮膚炎や湿疹などの皮膚科的なものもあるが、長期にわたる強い掻痒感を訴えるものに硬化性苔癬や外陰

の悪性腫瘍もあるので生検も考慮する。硬化性苔癬はしばしばカンジダ症と誤診され、長期間抗真菌薬の塗布を受ける場合が少なくないので、特に注意を要する。

## ■ ウイルス感染症

外陰部のウイルスによる感染症には、単純ヘルペスウイルス1型または2型による性器ヘルペス、水痘帯状疱疹ウイルスによる外陰帯状疱疹、ヒト乳頭腫ウイルスによる尖圭コンジローマ、そして伝染性軟属腫ウイルスによる性器伝染性軟属腫などがある。

### 1. 外陰帯状疱疹

潜伏感染していた水痘帯状疱疹ウイルス (Varicell zoster virus ; VZV) の再活性化によって発症する。比較的まれな疾患であり、中年以降の女性に多い。臨床症状としては、神経領域に一致する片側性の紅暈を伴った小水疱または膿疱が特徴的な病変で、しばしば神経痛様の強い疼痛を伴う(写真1)。鑑別診断としては再発型の性器ヘルペスがある。性器ヘルペスでは浅い潰瘍性病変が多く、疱疹の数も少なく疼痛も軽く、再発をくり返すなどの点が帯状疱疹と異なる。病変部からのVZV感染細胞を検出する病原診断を行う。治療は性器ヘルペスに用いているアシクロビルやバラシクロビルが本疾患にも著効を示す。ただ、単純ヘルペスウイルスに比べると水痘帯状疱疹ウイルスに対しては感受性が5分の1であるため、量を増やす必要がある。バラシクロビル1日6錠、分3、7日間が標準的に用いられている。

### 2. 性器ヘルペス

単純ヘルペスウイルス (HSV と略す) 1型または2型の感染によって発症する代表的なウイルス性性感染症である。このウイルスは、性行為により皮膚や粘膜を介して初感染すると、知覚神経を伝って知覚神経節である仙髄神経節に潜伏感染する。潜伏感染しているウイルスは、何らかの刺激

により再活性化され、再び知覚神経を伝って下行し皮膚、粘膜に現れ、ここで増殖して病変を作る。しかし、免疫により増殖を抑えてしまえば発症しないことも多い。感染病理学的にみると、性器ヘルペスはHSVの初感染による場合と潜伏していたHSVの再活性化によって発症する場合に分けられる。

臨床的な病型分類としては初発と再発に分けられる。初発は初めて発症したものであるが、なかには既に感染して潜伏していたHSVが再活性化されて発症する場合もある。前者を初感染初発、後者を非初感染初発と呼んでいる<sup>4)</sup>。一般に初感染による症状は強く、急性型とも呼ばれている<sup>5)</sup>。急性型の特徴は、感染の機会があつてから2~7日の潜伏期を経て、比較的突然に外陰部に浅い潰瘍性病変、ときに水疱が多発し、患者は強い外陰痛を訴える(写真2)。排尿や歩行が困難になることも多い。左右対称のことが多くkissing ulcerといわれているが、ときに片側のこともあるので注意する。50~60%に発熱を伴う場合があり、両側のソケイ部のリンパ節は90%以上の症例で腫脹し圧痛がある。10~20%の症例で排尿・排便困難を訴える末梢神経麻痺(Elsberg症候群と呼ばれる)を伴う。子宮腔部にも約半数に病変がみられる。無治療でも、多くの場合10~14日間で自然治癒する。一方、初感染でも症状の軽い例もあるし、無症候のことも多い。非初感染初発は、症状が軽いことも重いこともある。本症は、潜伏していたHSVが何らかの原因により局所的、全身的な免疫の低下を契機に再活性化し増殖するためと考えられる。免疫抑制の強い場合は広汎に病変を形成する。再発型は、潜伏しているHSVの再活性化により発症する。病変は小さい水疱または潰瘍で集簇性に発症することが多い。疼痛も軽度であることが多いが、ときに中等度の病勢となることもある(写真3)。5~7日間で自然治癒する。症状は軽いが、くり返す再発は患者を身体的、精神的に苦しめる。

単純ヘルペスウイルスには1型と2型があるが、自験例698例についてその臨床型とHSVの型の

分布をみた(表1)。初感染初発では1型が60%、2型が40%であった。これに対し、再発では1型が14%、2型が86%、非初感染初発では1型が17%、2型が83%と2型が圧倒的に多かった。後2者は潜伏しているHSVの再活性化により発症するのであるが、2型が大部分であることは2型は1型よりも性器に潜伏感染しやすく再活性化されやすいことを示している。診断は、臨床症状と臨床検査によって行う。臨床検査としては、病原診断(HSVまたは抗原の検出)と血清診断がある。血清診断についてみると、初発では急性期に抗体は陰性で回復期になって初めて陽転するので、急性期には診断できない。また、再発では症状のある時と治癒した時とで抗体価の上昇はないが、あつても極く軽度なので血清診断はできないことが多い(図1)。したがって、外陰や陰の潰瘍性病変には単純ヘルペスウイルスの病原診断を行うことがすすめられる。陽性所見が得られれば診断が確定するが、陰性所見によって性器ヘルペスを否定することにも臨床的には意義がある。病原診断としてはウイルスの分離培養が最もよいが、時間と費用がかかる。病変部より感染細胞を擦過して採取し、これを無蛍光スライドに塗抹し、蛍光抗体法によって診断する方法は保険適用になっているが、感度が低く問題が多い。最近、遺伝子診断法でPCR法やLAMP法<sup>6)</sup>が開発されているが、まだ一般の臨床応用の段階に至っていないが近い将来可能となろう。これらは感染しているHSVの型も判る。感染しているHSVが2型と判ることは臨床的に次のような意義がある。2型による感染は1型よりも再発しやすく、パートナーの性器に感染源が求められる。2型はより神経向性が強く、髄膜炎、膀胱・直腸麻痺を伴うElsberg症候群になりやすい。

性器ヘルペスの治療は、HSVの増殖を特異的に抑制するバラシクロビルまたはアシクロビルが著効を示す。初発例では、バラシクロビル(500mg/錠)を1日2錠、分2、5日間(~10日間)、またはアシクロビル(200mg/錠)は1日5錠、分5、5日間(~10日間)の経口投与を行う。5

表1 臨床型とHSVの型

臨床型	HSVの型		
	1型(%)	2型(%)	計(%)
初感染初発	241(59.8)	162(40.2)	403(100)
再発	30(13.7)	189(86.3)	219(100)
非初感染初発	13(17.1)	63(82.9)	76(100)
合計	284(40.7)	414(59.3)	698(100)

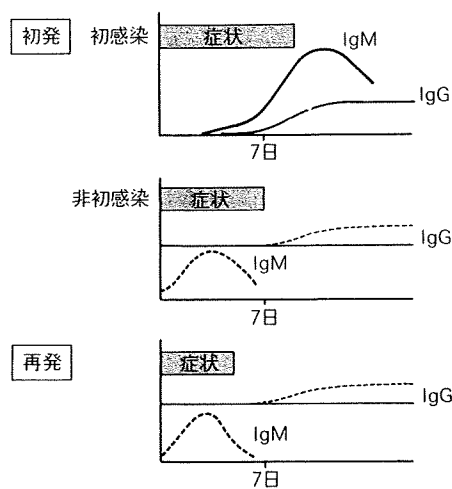


図1 感染病態と血清抗体推移

日間の投与が標準的であるが、経過によっては10日間まで投与可能である。筆者は、初発例では米国で行われているように、7~10日間投与して神経節での増殖を防ぐことが将来の再発の予防につながるのではないかと考えている。再発例に対しては、バラシクロビル(500mg錠1日2回)またはアシクロビル1日1g(200mg錠1日5回)を3~5日間投与する。抗ヘルペスウイルス剤の入った軟膏もあるが、局所保湿程度の意味しかなく、上記の抗ウイルス剤の経口投与がすすめられている。

性器ヘルペスの最大の課題が再発である。再発をくり返す患者は再発の度毎に身心のストレスとなり、QOLが著しく損なわれるだけでなく性行為もできないため、カップル間の不和にもなる。さらにパートナーに移すことも大きな心配事に

なっている。再発に対する対策として先制療法と抑制療法が行われている。先制療法は、あらかじめバラシクロビルまたはアシクロビルを患者に渡しておく、再発の前兆が感じられたら直ぐに服用することにより発症を予防する方法である。一方、抑制療法はバラシクロビルを継続的に服用する方法で、これによって70~80%の再発は抑えられるし、再発しても症状は軽くすんでしまう。バラシクロビルを継続的に服用することによりHSVの排泄も抑えられる結果、他人への感染も有意に抑えられることが報告されている<sup>7)</sup>。本邦では、バラシクロビル1日1錠(500mg/錠)を毎日継続的に服用する方法が保険適用となった。およそ年間6回以上(2カ月に1回以上)再発する性器ヘルペス患者を対象としている。副作用はほとんどなく長期間にわたって服用が可能である。服用中に再発した場合は、治療量である1日2錠に増量し、治癒した時点で1日1錠にもどす。

### 3. 尖圭コンジローマ

ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)6型または11型の感染症で、潜伏期が長く平均約3カ月(3週~8カ月)といわれている。性行為のパートナーの60~70%にも発症するが、20~30%に自然治癒することが知られており、何らかの免疫が誘導されることがうかがわれる。一般に自覚症状に乏しいが軽い搔痒感を訴えることもある。むしろ、患者自身が外性器を触って気付くことが多い。尖圭コンジローマは独特な形をした乳頭腫で比較的診断は容易だが、小さいものは5%酢酸で加工しながらコルポスコープを用いて観察するとよい(写真4)。大小陰唇、会陰、膣前庭、肛門などが好発部位であるが、しばしば膣や子宮腔部にも併発しているの、こちらのほうも観察する。診断は肉眼的所見で可能であるが、疑わしいときは生検により病理組織学的に診断することが勧められる。HPVを検出することも、ときに役立つ。ただし、HPVは不顕性感染していることも多いので、病変との病因論的な関連性を慎重に検討する必要がある。尖圭コンジローマの治療には局所の薬物治



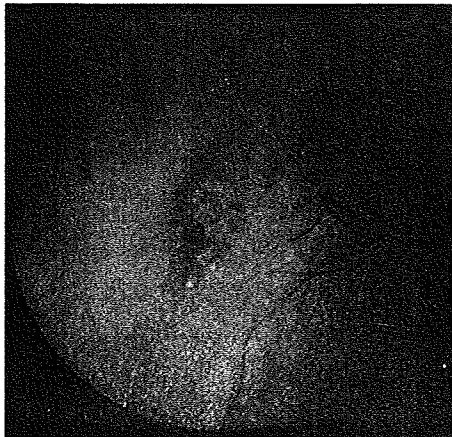


写真1 外陰帯状疱疹



写真2 HSV-1による初発性器ヘルペス

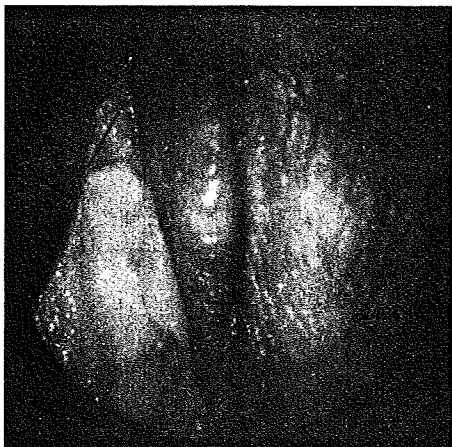


写真3 HSV-2による再発性器ヘルペス

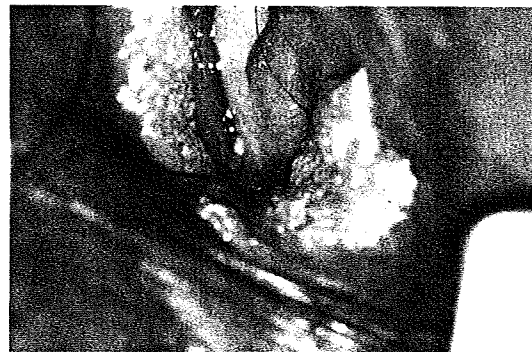


写真4 尖圭コンジローマ



写真5 陰前庭乳頭腫症



写真6 ボーエン様丘疹症

療と外科的療法がある。日本性感染症学会の2008年版ガイドラインでは、最近インターフェロンなどのサイトカインを誘発する5%イミキモドクリームが保険適用になったこともあり、ファーストラインの治療法として凍結療法、5%イミキモドクリーム、電気焼灼法、80~90%の三塩化酢酸を推奨している。セカンドラインとしてレーザー蒸散、インターフェロンの局注を推奨している<sup>1)</sup>。5%イミキモドクリームは、患者自身で自宅治療ができる点がメリットである。週3回、隔日に就寝時に病変部に塗布し、6~10時間後の起床時に石鹸で洗い流す。ただ、病変の消失までは比較的時間を要し16週まで継続する。諸外国では5~20%のポドフィリンアルコールが好んで用いられている。残念ながら本邦で医薬品としては入手できない。尖圭コンジローマは、患者と医師の忍耐が試される疾患といわれるほど再発しやすいが、その理由としては潜伏期が長いこと、小さい病変や子宮腔部の病変を見逃していること、パートナーが未治療などが考えられる。とくに難治性の場合にはHIV感染も念頭におく必要がある。鑑別診断としてmicropapillomatosis labialis(脛前庭乳頭腫症)がある(写真5)。

これは左右の小陰唇の内側に、縦に並ぶ小さい棍棒状の微小な乳頭腫が特徴的で、生理的な変化と考えられ治療の必要はない。しばしば尖圭コンジローマと誤診される。

#### 4. ボーエン様丘疹症(写真6)

これは、悪性型HPVである16型の感染によって起きるもので、比較的若い女性に多発性に褐色の丘疹として発症する。組織学的には上皮内癌と区別できない。自然退縮もしばしばみられる。外科的治療が行われている。難治性の尖圭コンジローマの中に本疾患が混入していることがあるので、生検やHPV検査を行って診断する。

### ■ ■ ■ ま と め

外陰の感染症の診断と治療にあたっては、第一に感染病態をスペクトラムという概念で捉え感染症のステージと拡がりをはっきりとすること、第二に病原診断を心がける一方で常に宿主にも注目すること、第三に感染症のみに気をとられないようにし、ときには皮膚科的なアプローチも取り入れることが大切である。

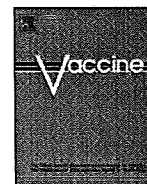
### 文 献

- 1) 性感染症 診断・治療 ガイドライン2008. 日性感染症学会誌 19(1)Suppl: 2008.
- 2) 性感染症 診断・治療 ガイドライン2008: ケジラミ症. 日性感染症学会誌 2008; 19(1)Suppl: 81-83, 2008.
- 3) 大滝倫子: 疥癬, ケジラミ, 性感染症 STD(田中正利編), p229-237, 南山堂, 東京, 2008.
- 4) 川名 尚: 初発性器ヘルペスの感染病理. 日本産科婦人科学会千葉地方部会誌 1(1): 10-12, 2008.
- 5) Kawana T, et al: Clinical and virologic studies on female genital herpes. Obstet Gynecol 60: 456-461, 1982.
- 6) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香ほか: Loop-mediated isothermal amplification(LAMP)法による性器ヘルペス迅速診断. 日本性感染症学会誌 17(1): 104-109, 2006.
- 7) CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006, MMWR Vol.55 No.RR-11, pp 16-20, 2006.



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

## The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles–rubella (MR) vaccine in Japan

Toshiaki Ihara\*

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Mie National Hospital, 357 Ohsato-Kubota, Tsu, Mie 514-0125, Japan

### ARTICLE INFO

Article history:  
Available online 5 March 2009

Keywords:  
Measles  
Rubella  
MR vaccine  
Supplement vaccination  
Elimination

### ABSTRACT

To eliminate the indigenous measles and rubella virus by 2012 in Japan, the strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles–rubella (MR) vaccine was proposed. Since the vast majority of 1-year old infants are susceptible to measles and rubella, the first MR vaccine should be administered at 1-year old to sustain the herd immunity. Since significant elevation of measles and rubella antibody titers was estimated in a half of children after the second dose, the second dose of MR vaccine within 1 year before elementary school entry is the effective maneuver. Moreover, supplement MR vaccination to the teenage group and 20–29 years' group might be necessary, because the mean measles antibody titers in this group were significantly lower compared with those in the older individuals' groups.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Measles is a highly contagious viral illness. The basic reproduction number ( $R_0$ ) is 12–18 and the herd immunity ( $H_0$ ) is 83–94% [1]. Measles had been prevalent every 2 years before 1978, when routine measles vaccine was implemented for children in Japan. However, measles prevalence has been noticed every 5 years, because measles vaccination coverage rate is below the herd immunity.

Rubella is also a contagious disease by rubella virus. The basic reproduction number is 6–7 and the herd immunity is 83–85% [1]. Rubella was prevalent every 5 years before starting routine vaccination in Japan. Though vaccine had been implemented for 15-year-old female since 1977, rubella prevalence was not controlled. In 1994 rubella vaccine was implemented for all 1-year-old children. However, rubella prevalence was noticed in 2004, since rubella vaccination coverage rate was also below the herd immunity.

In 2005, measles–rubella (MR) vaccine was licensed in Japan and two dose schedule of MR vaccine has been mandatory since 2006. The first dose is administered at 1-year-old and the second dose is within 1 year before elementary school entry. I reviewed the strategy for the prevention of measles and rubella prevalence with MR vaccine in Japan.

### 2. Protective antibody titers to symptomatic measles and rubella reinfection

Humoral immunity, cellular immunity and mucosal immunity are participated in the prevention of measles and rubella reinfection.

Protective antibody titers to symptomatic measles reinfection are ranging from 31.25 mIU/ml to 500 mIU/ml [2–4]. Samb et al. reported 98% individuals were protective whose antibody titers were greater than 125 mIU/ml, while Orenstein et al. proposed 200 mIU/ml was the protective level [3,5]. Subclinical reinfection is noticed in the vaccinated individuals during measles prevalence. The protective level to subclinical reinfection is also ranging from 500 mIU/ml to 1000 mIU/ml [4]. In rubella 10 IU/ml was proposed as the protective antibody level to symptomatic reinfection [6]. However, the protective antibody level to subclinical reinfection has not been estimated.

### 3. Decay of maternal antibodies and vaccine-induced antibodies

IgG antibodies are transferred from mother to fetus by an active transport mechanism. Cord blood measles antibody titers at term in the developed countries are 1.38–1.85-fold higher values compared with those in maternal blood, while those in developing countries are 0.92–1.3-fold higher values [7]. Transferred antibodies decayed during infancy. The half-life ranged from 40 to 64 days [7,8]. In Japan, cord blood mean neutralizing (NT) antibody titers to measles virus were  $2^{5.86 \pm 1.81}$ -fold (NT antibody titers of  $2^{5.86}$ -fold were approximately 2900 mIU/ml) and mean hemagglutination inhibition (HI) antibody titers to rubella virus were  $2^{7.15 \pm 1.62}$ -fold (HI antibody titers of  $2^{7.15}$ -fold was approximately 177 IU/ml) [9]. Since greater than 95% of infants are susceptible to measles and rubella at 1-year-old, the first MR vaccine should be administered at the first birthday to sustain the herd immunity.

The vaccine-induced antibodies are also decayed in the absence of natural booster infections. The half-life after the first dose of

\* Tel.: +81 59 232 2531; fax: +81 59 232 5994.  
E-mail address: [ihara@mie-m.hosp.go.jp](mailto:ihara@mie-m.hosp.go.jp).

**Table 1**  
Changes of measles mNT antibody after MR vaccination.

NT antibody titers (fold) before vaccination	No change	2-fold elevation	≥4-fold elevation	Total
<2			5	5
2			6	6
4			7	7
8		2	30	32
16		14	33	47
32	11	40	18	69
64	18	16	4	38
128	5	4	1	10
256	1	1		2
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>77</b>	<b>104</b>	<b>216</b>

mNT: microneutralizing method.

**Table 2**  
Changes of rubella HI antibody after MR vaccination.

HI antibody titers (fold) before vaccination	No change	2-fold elevation	≥4-fold elevation	Total
<8			8	8
8			10	10
16		1	12	13
32	1	11	29	41
64	11	30	16	57
128	34	19	1	54
256	19	6		25
512	9			9
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>67</b>	<b>76</b>	<b>217</b>

HI: hemagglutination inhibition method.

measles vaccine ranged from 27 to 42 months and that after the second dose was 61 months [7,10,11]. Meanwhile, Amanna et al. reported the half-life of measles and rubella antibody was 369 years and 85 years, respectively [12]. Since mild measles is observed in some previously vaccinated individuals during prevalence, two doses of measles virus containing vaccine are necessary for measles elimination [13,14].

#### 4. Changes of measles and rubella antibody titers after second MR vaccination within 1 year before elementary school entry

Two-hundred and seventeen children, who had been administered measles vaccine and rubella vaccine separately, were injected MR vaccine (Mearubik®) within 1 year before school entry. In measles, significant elevation of NT antibody titers was estimated in 104 (48.1%) of 216 children and 2-fold elevation was in 77 (35.6%) (Table 1). Significant elevation of antibody titers was observed in 81 (83.5%) of 87 children whose NT antibody titers at the pre-vaccination were less than 16-fold, while significant elevation was noticed in 23 of 119 (19.3%) whose NT antibody titers were greater than 32-fold ( $P < 0.0001$ , chi-square test).

In rubella, significant elevation of HI antibody titers was detected in 76 (35.0%) of 217 children and 2-fold elevation was 67 (30.9%) (Table 2). Significant elevation of antibody titers was observed in 59 (81.9%) of 72 children whose HI antibody titers at the pre-vaccination were less than 32-fold, while significant elevation was noticed in 17 of 145 (11.7%) whose HI antibody titers were greater than 64-fold ( $P < 0.0001$ , chi-square test). These results suggested a preexisting high antibody prevented a booster antibody rise and the protective antibody level to subclinical reinfection in the majority might be over 16-fold NT antibody (>800 mIU/ml)

**Table 3**  
The mean measles and rubella antibody titers tested in 2007.

	Method	20–29 years (16) <sup>a</sup>	30–39 years (5)	40–49 years (8)	P-Value
Measles	mNT	3.56 ± 1.30 <sup>b</sup>	6.80 ± 1.30	7.25 ± 0.46	0.0001
Rubella	HI	5.75 ± 1.18 <sup>b</sup>	6.00 ± 1.14	6.63 ± 1.77	0.4741

mNT: microneutralizing method, HI: hemagglutination inhibition method.

<sup>a</sup> Number of tested sera.

<sup>b</sup> log<sub>2</sub> N.

in measles and over 32-fold HI antibody (>40 IU/ml) in rubella.

#### 5. Measles and rubella antibody titers in the adult

The mean measles antibody titers in 20–29 years' group were significantly lower compared with those in 30–39 years' group and 40–49 years' group ( $P = 0.0001$ , ANOVA), while the mean rubella antibody titers were not different in three groups (Table 3). Routine measles immunization has been implemented for 30 years in Japan. In general, the measles antibody levels in the immunized individuals are lower compared with those in the naturally infected individuals [15,16]. These results suggest that supplement measles vaccination to the teenage group and 20–29 years' group might be necessary to prevent measles prevalence in Japan.

#### 6. Conclusion

The transferred maternal measles and rubella antibody are decayed during infants, and the vast majority of 1-year-old infants are susceptible to measles and rubella in Japan. Thus, the first MR vaccine should be administered at 1-year-old to sustain the herd immunity. Since significant elevation of measles and rubella antibody titers was estimated in half of children after the second dose, the second dose of MR vaccine within 1 year before elementary school entry is the effective maneuver. Moreover, supplement MR vaccination to the teenage group and 20–29 years' group might be necessary to eliminate the indigenous measles and rubella virus by 2012.

#### References

- [1] Fine PEM. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993;15:265–302.
- [2] Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennett J, Simondon F. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in west Africa. *Lancet* 1999;353:98–102.
- [3] Samb G, Aaby P, Whittle HC, Seck AMC, Rahman S, Bennett J, et al. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:203–9.
- [4] Lee M, Nokes DJ, Hsu H, Lu C. Protective titers of measles neutralizing antibody. *J Med Virol* 2000;62:511–7.
- [5] Orenstein WA, Strebel PM, Hinman AR. Building an immunity fence against measles. *J Infect Dis* 2007;196:1433–5.
- [6] Skendzel LP. Rubella immunity: defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 1996;106:170–4.
- [7] Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review. *Clin Infect Dis* 2000;31:110–9.
- [8] Hartter HK, Oyedele OI, Dietz K, Kreis S, Hoffman JP, Muller CP. Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:635–41.
- [9] Ihara T, Nakano T, Kamiya H, Nii R, Isaji M. The timing of measles, rubella, mumps, and varicella vaccination according to the antibody titers in the cord blood. The survey on study group of vaccination; 2005. p. 72–4 (in Japanese).
- [10] Davidkin I, Valle M. Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 1998;16:2052–7.
- [11] Lee M, Chien L, Yueh Y, Lu C. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995–1997. *Vaccine* 2001;19:4644–51.
- [12] Amanna IJ, Carlson NE, Slika MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007;357:1903–15.

- [13] Vitek CR, Aduddell M, Brinton MJ, Hoffman RE, Redd SC. Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles–mumps–rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:620–3.
- [14] Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2004. p. 389–440.
- [15] Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. *Pediatrics* 1996;97:53–8.
- [16] Kacica MA, Venezia RA, Miller J, Hughes PA, Lepow ML. Measles antibodies in women and infants in the vaccine era. *J Med Virol* 1995;45:227–9.

## 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—

庵原 俊 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<sup>1)2)</sup>。

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<sup>3)</sup>、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<sup>4)5)</sup>。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)<sup>6)</sup>。

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 <sup>9</sup> )			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<sup>7)</sup>。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である。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<sup>8)~10)</sup>。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<sup>11) 12)</sup>。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<sup>19)</sup>。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)<sup>19)</sup>。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)<sup>7)</sup>。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)<sup>10)</sup>。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32IU/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、多くの人が不顕性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是不顕性再感染する。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<sup>15)</sup>。

### 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

- 告書, 120-122, 2009
- 7) 庵原俊昭, 中野貴司, 落合 仁・他: 各種接種時期における麻疹風疹混合 (MR) ワクチンの安全性および接種効果に関する研究. 麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究班, 平成18年度~平成20年度総合研究報告書, 29-33, 2009
  - 8) Whittle HC, Aaby P, Samb B et al.: Effect of sub-clinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in west Africa. *Lancet* 353:98-102, 1999
  - 9) Lee M, Nokes DJ, Hsu H et al.: Protective titers of measles neutralizing antibody. *J Med Virol* 62:511-517, 2000
  - 10) Orenstein WA, Strebel PM, Sutter RW: Building an immunity fence against measles. *J Infect Dis* 196: 1433-1435, 2007
  - 11) Skendzel LP: Rubella immunity; defining the level of protective antibody. *Amer J Clin Pathol* 106: 170-174, 1996
  - 12) Matter L, Kogelschatz K, Germann D: Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. *J Infect Dis* 175: 7409-7455, 1997
  - 13) 庵原俊昭: ウイルス検査法とその評価. SRI.宝函28 (別冊): s4-s16, 2007
  - 14) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27:3234-3236, 2009
  - 15) Glass K, Grenfell BT: Waning immunity and sub-clinical measles infection in England. *Vaccine* 22: 4110-4116, 2004

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357  
国立病院機構三重病院小児科  
庵原俊昭

## 学 術

最近の麻疹・風疹血清疫学の特徴と麻疹・  
風疹混合 (MR) ワクチンによる抗体反応

国立病院機構三重病院小児科 庵原 俊昭、中野 貴司  
 落合小児科 落合 仁  
 すずかこどもクリニック 渡辺 正博  
 白子クリニック小児科 二井 立恵、伊佐地真知子

## はじめに

麻疹、風疹ともに人から人に感染する感染症で、多くの人々が免疫を持つと流行の抑制、さらには野生株の排除が可能な感染症である。実際、フィンランドや米国では麻疹ウイルスと風疹ウイルスの野生株が排除されている<sup>1,2)</sup>。世界保健機関 (WHO) は、パンアメリカ地域 (PAHO) に続いて、2010までにヨーロッパ地域及び地中海地域での麻疹ウイルス野生株の排除を目指し、2012年までに日本が属する西太平洋地域 (WPRO) での麻疹ウイルス野生株の排除を目指している<sup>3)</sup>。

麻疹ウイルス野生株の排除を達成するためには、麻疹の集団免疫率である90~95%を越える高い接種率で麻疹ウイルスを含むワクチン (MCV) を2回接種する必要がある、また実験室診断に基づく麻疹症例の全数把握が必須となっている<sup>4,5)</sup>。なお、風疹の集団免疫率は80~85%であり、麻疹風疹混合 (MR) ワクチンを、麻疹排除を目指して接種すれば、同時に風疹ウイルス野生株の排除も期待される。

わが国では、1978年から主として1歳児を対象に麻疹ワクチン定期接種が開始され、1989年から1歳児を対象として麻疹ムンプス風疹 (MMR) 混合ワクチンの定期接種が一時的に行われ、1994年から主として1歳児を対象として風疹ワクチン定期接種が開始された (表1)。この結果、2008年12月末の時点で、わが国の30歳未満は麻

(表1) 日本の麻疹・風疹ワクチン

1966	麻疹ワクチンKL法開始
1969	麻疹弱毒性ワクチン (FL) 開始
1977	風疹ワクチン定期接種開始 (中学生女子)
1978	麻疹ワクチン定期接種開始 (1歳から、個別接種)
1989.4	MMRワクチン開始 (1歳から男女とも)
1993.4	MMRワクチン実施見合わせ
1994.10	麻疹ワクチン・風疹ワクチン開始 (12-50ヵ月男女) 風疹ワクチン経過措置 (中学生男女、2003.9末まで)
2006.4	MRワクチン1期接種 (1歳) 開始
2006.6	MRワクチン2期接種 (小学校入学前) 開始
2008.4	MRワクチン3期・4期満足の接種開始 (5年間)

疹ワクチン接種世代であり、18歳未満は風疹ワクチン接種世代である。今回、MRワクチン2回接種の必要性を明らかにするために、麻疹および風疹の血清疫学について検討を行った。

## (対象および方法)

## 1) 成人麻疹、風疹、ムンプス、水痘の血清疫学の検討

対象は平成19年度および20年度の国立病院機構三重病院の採用者および転勤者のうち、麻疹、風疹、ムンプス、水痘の抗体価測定に同意が得られた65人 (19年度29人、20年度36人) である。血清抗体は、麻疹はマイクロ中和 (mNT: 判定基準は100%細胞変性効果抑制) 法、風疹は赤血球凝集抑制 (HI) 法、ムンプスは酵素免疫法 (EIA)、水痘は免疫付着赤血球凝集 (LAHA) 法で測定した。なお、