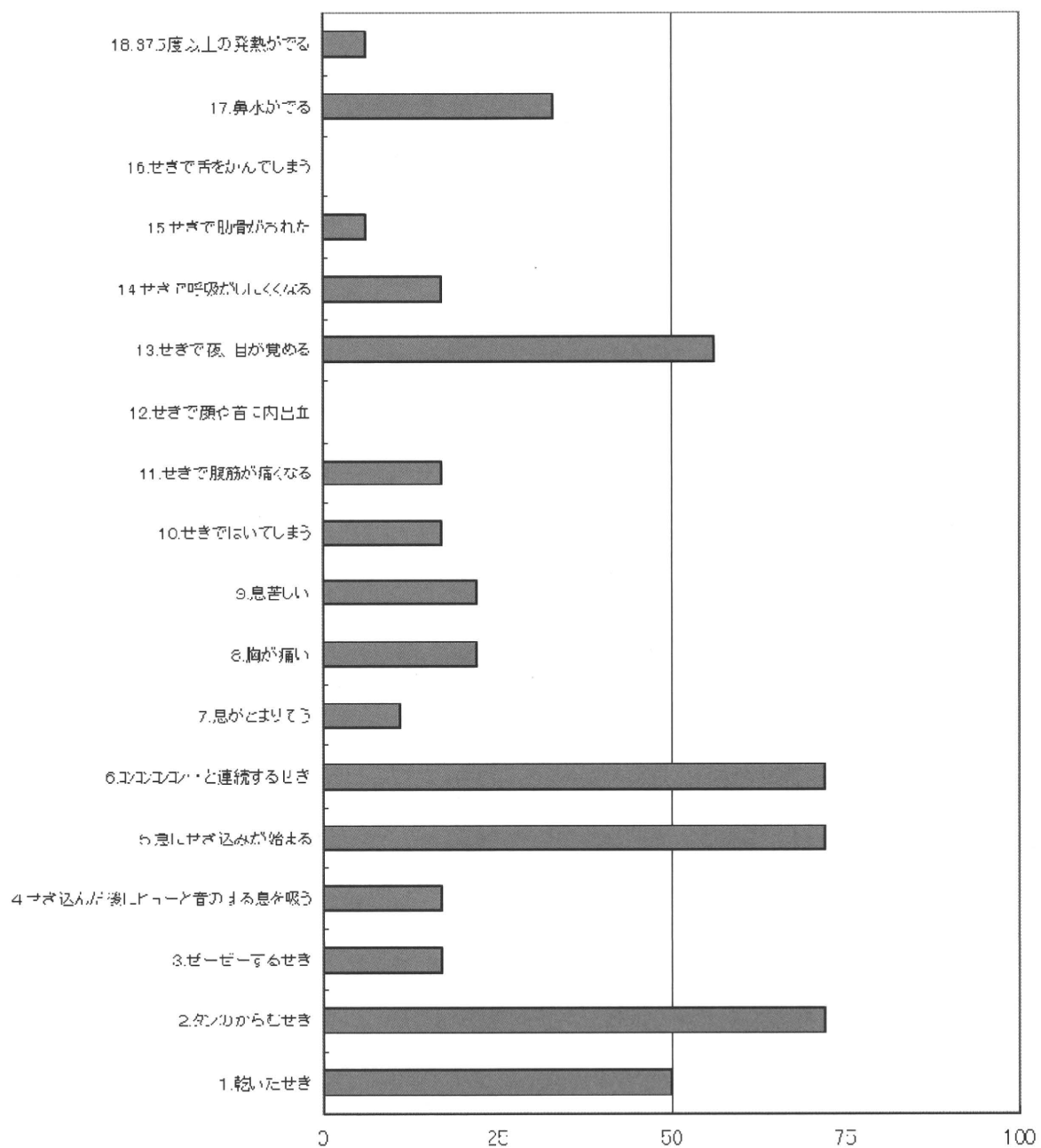


図1 成人百日咳の症状 (N=18、横軸は%)



以上

4 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：多屋馨子らは、

「成人の百日咳発症の実態に関する研究」を行った。

研究要旨

近年わが国でも、百日咳の患者年齢が乳幼児から年長児/成人にシフトしてきている。感染症法に基づく感染症発生動向調査では、全国約 3,000 箇所の小児科定点から毎週百日咳の患者報告を求めているが、小児科を主な診療科とする医療機関からの報告であるにも関わらず、2010 年第 24 週時点の報告患者の年齢は 20 歳以上が 51.3% を占める。2000 年の同調査では 20 歳以上は僅か 2.2% に過ぎず、46.7% が 0 歳児であった。この発生動向は日本のみではなく、海外でも同様の傾向が見られており、Tdap ワクチンを小児の予防接種スケジュールに導入するなど、思春期以降で百日咳を含むワクチンを推奨する対策が取られている先進国もある。成人では重症化率が低くても、乳児への感染源となり、乳児が発症すると生命に関わる場合もある。乳児の百日咳発症を予防するためには、感染源となっている成人の百日咳を減少させるとともに、乳児期早期の DPT ワクチンの接種を推奨するなど、迅速な対応が望まれる。

A. 研究目的

国内の百日咳患者の年齢分布を調査するとともに、海外の百日咳の発生動向ならびに予防接種スケジュールを文献的に調査し、わが国の百日咳対策に資することを目的とする。

B. 研究方法

感染症法に基づく感染症発生動向調査により全国約 3000 箇所の小児科定点から報告された百

日咳患者ならびに、国立感染症研究所感染症情報センター（大日康史主任研究官）で構築した百日咳患者発生 DB（データベース）から得られた年齢分布から、国内の発生動向を明らかにする。海外の百日咳発生動向と予防接種スケジュールについては、論文並びに HP など調査する。（倫理面への配慮）

本調査は、公開された情報をもとに国内外の状況を比較検討するものであり、情報には個人情報に含まれないため、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

国内の百日咳報告患者の年齢分布：

1) 感染症発生動向調査より

図 1 に示したように、百日咳患者の報告年齢は年長児ならびに成人にシフトしており、2000 年当時は乳幼児が中心であったが、10 年経過した 2010 年の調査では、小児科定点からの報告であるにもかかわらず、成人が 50% 以上を占める状況となっている。

2) 百日咳発生 DB より

感染症発生動向調査で百日咳を報告する定点医療機関は小児科が主な標榜科であり、成人における発生状況については、情報が限られている。2007 年には、10 代後半から 20 代を中心とする集団発生があったことから、百日咳患者の迅速な把握と情報の共有を目的として、国立感染症研究所感染症情報センターで、百日咳患者発生 DB を作成し、2008 年 5 月 8 日に HP に公開し、医師の自発的な登録により運用を行っている。2010 年 7 月 30 日時点のまとめによると、報告症例数は 852 例、年齢は 0 歳 1 か月～94 歳（年齢中央値 24 歳）であり、2008 年に最も多く報告された。年齢別には、図 3 に示すように成人

に多く、予防接種歴は 81.3% が不明であった。百日咳の診断に検査が実施されていた割合は 70.0%、百日咳菌の直接検出による方法で診断されていた例は少なく、大半が菌凝集素価シングル血清での診断であった。転帰（複数回答有り）は、718 名（84.3%）が外来治療で回復、死亡が 1 名（0.1%）、合併症が 7 名（0.8%）、入院治療で回復した者が 28 名（3.3%）であった。

海外の状況：

PubMed で、[adult][pertussis][vaccine] で検索すると 1019 件の論文がヒットした。Davis SF らが MMWR に発表した論文 Pertussis surveillance--United States, 1989-1991. MMWR CDC Surveill Summ. 1992;41(8):11-9. によると、1990 年前後の米国では患者の中心は 1 歳未満児であった。しかし、1997 年の *Pediatr Infect Dis J* に掲載された Black S の論文 Epidemiology of pertussis によると、1993 年に米国で百日咳の再興があり、5 歳以下の小児の vaccine preventable diseases (VPD) の中では百日咳が最多となり、成人の感受性者が米国の百日咳の再興に関与していること、持続的に咳をしている思春期あるいは成人の原因として百日咳が重要であると述べている。Christie CD らが、*N Engl J Med.* 1994;331(1):16-21. に発表した The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children. によると、DTwP ワクチンを適切に接種された小児でも百日咳は発生しており、DTwP ワクチンが完全に百日咳を予防できていないことを明らかにした。また、1992 年～1993 年に発生した米国での百日咳の流行により 23 人の小児が死亡し、その内 87% は 0 歳児であり、78% はワクチン未接種であったこ

とが述べられている (Wortis N, ら. *Pediatrics.* 1996 ;97(5):607-12. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993.)。1993 年当時の流行は米国のみならず、隣国のカナダでも、Resurgence of pertussis in Montérégie, Quebec--1990-1994. として、*Can Commun Dis Rep.* 1995 ;21(5):40-4. に発表されている。Nenning ME らが、*JAMA.* 1996; 275(21):1672-4. に Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population として発表しているが、成人百日咳は公衆衛生上の大きな脅威であり、7 歳以降の年齢で acellular 百日咳ワクチンの追加接種が感染伝播を最小限に留めるのに効果的であると述べている。

成人での百日咳の再興を受けて、2006 年に米国 ACIP が MMWR に発症した Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006 ;55(RR-3):1-34. によると、2005 年春に米国で承認された Tdap ワクチンについて、ACIP は思春期年齢の 11-18 歳に接種を推奨する声明を出した。米国の百日咳患者数は Pink book 11th edition に記載されているが (図 5)、2003～2005 年の流行後 11 歳未満の患者数も 18 歳以上の患者数も両方減少している。

WHO は 2010 年 10 月 1 日号の WER (Weekly epidemiological record) に Pertussis vaccines: WHO position paper を発表しているが、乳児期の基礎免疫ならびに追加接種に加えて、乳児の死亡を予防する付加的な方法として、思春期および成人でのワクチンの追加接種、妊娠中の百日咳含有ワクチンの接種、乳児の家族へのワクチン接種、医療従事者へのワクチン接

種を上げている。日本でも、第2期（11-12歳）のDTトキソイドをDPTワクチンに変更する研究が実施されている。思春期から成人層への追加接種が乳児の重症百日咳に対してどのようなインパクトを持っているかについてのエビデンスはまだ十分ではないが、思春期および成人層への追加接種を導入している国は、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、米国などがあり、ジフテリア、破傷風トキソイドとの混合 acellular 百日咳ワクチンが使われている。

D. 考察

日本だけの現象ではなく海外でも思春期から成人層での百日咳患者の報告割合は増加しており、百日咳含有ワクチンの年長児への追加接種を実施している国々もある。

成人百日咳の重症度は乳児に比べると低いものの、罹患すると重症化の可能性の高い乳児への感染源として重要であり、乳児への感染源の多くは両親であるとの報告もある。成人百日咳対策はわが国の感染症対策上、極めて重要である。国内では Tdap ワクチンの製造は行われていないが、国産の DPT ワクチンの量を検討することで、米国等で接種が行われている Tdap ワクチンと同等の免疫を賦与することが可能と考えられ、既に国内での研究も進んでおり、実用が待たれるところである。乳児期の DPT ワクチンの接種率を十分に高めるとともに、効果が減弱してくる時期での追加接種が望まれる。

E. 結論

わが国の百日咳の患者報告数は 2007 年以降増加しており、2008 年、2010 年は過去十年間では 1、2 位の年間患者報告数となった。年齢分布はこの 10 年間で成人を中心とする発生にシフトしてきている。この現象は日本に特有のものではなく、海外の国々でも既に経験され、それに

対応して予防接種のスケジュールが変更された国々もある。日本でも重症乳児例の発生抑制対策に加えて、成人百日咳対策が求められている。

F. 健康危険情報

成人層の百日咳患者報告数が増加しており、速やかな対策が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 多屋馨子：わが国の予防接種で予防可能な疾患（VPD）の現状とワクチン戦略を考える
～1 人でも多くの子どもたちを VPD から守りたい～. 第 42 回日本小児感染症学会学術集会（仙台）. 平成 22 年 11 月 27 日

2) 多屋馨子：新しいワクチンの導入と今後のわが国のワクチン戦略を考える. 第 69 回日本公衆衛生学会総会（東京）. 平成 22 年 10 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 年別週別定点あたり百日咳患者報告数
(2001~2011年第2週:感染症発生動向調査)
定点あたり報告数(人)

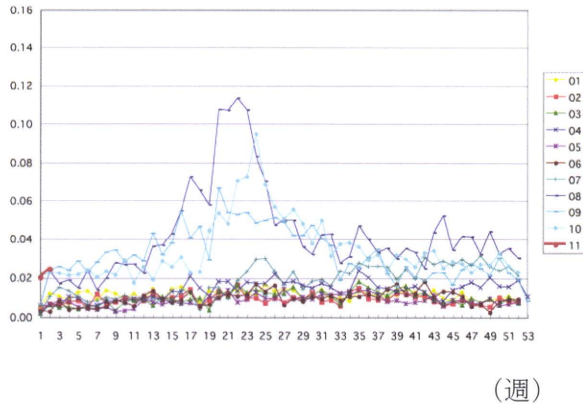
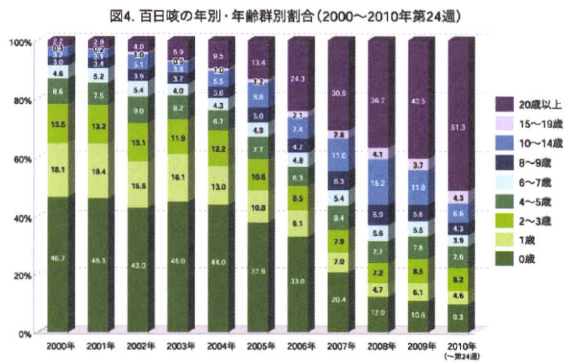


図2 百日咳の年別・年齢群別割合(2000-2010
年第24週:感染症発生動向調査より)



(出展:感染症週報2010年第24号)

図3 年齢別予防接種歴別報告数分布(2008
年5月~2010年7月:百日咳発生DBより)

年齢別予防接種歴別報告数分布:2008年5月8日~2010年7月30日報告

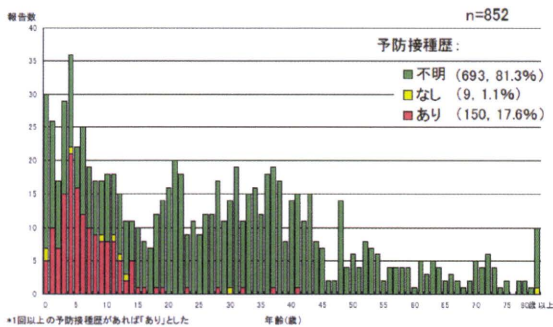
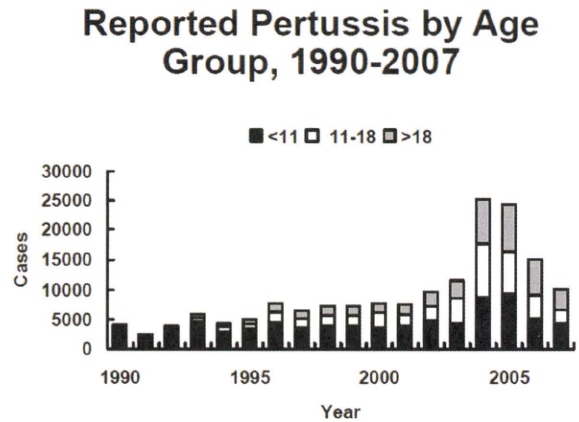


図4 検査診断の有無とその内容(2008年5
月~2010年7月:百日咳発生DBより)

検査診断の有無とその内容:2008年5月8日~2010年7月30日報告
検査依頼あり:あり596(70.0%) なし256(30.0%)

		実施件数	陽性/検出件数
菌分離		121	6
菌凝集素価	ペア血清	43	36
	シングル血清	437	402
抗PT抗体・ 抗FHA抗体	ペア血清	3	3
	シングル血清	117	104
遺伝子検査(PCR, LAMP)		106	87
その他(詳細不明)		6	6

図5 米国における年齢群別百日咳患者報告
数(1990~2007年) The Pink Book: Slide Sets
Epidemiology and Prevention of Vaccine
Preventable Diseases UPDATED 11th Edition,
(May 2009) より



水痘

① 研究分担者：吉川哲史、研究協力者：大橋正博、森 康子らは、「MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性に関する検討」を行った。

研究要旨

MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の有効性、安全性を評価することを目的として、本学ならびに豊川市民病院の予防接種外来を受診した 27 名の被験者に、1 期 MR ワクチン接種時に同時に水痘ワクチンを接種した。抗体価の有意上昇が確認された例は麻疹 100%、風疹 95.2%、水痘 80.8%であった。特に問題となる副反応はなかった。水痘特異的細胞性免疫能の評価は、7 名について実施され、71.4%に細胞性免疫が獲得されていた。

A. 研究目的

我が国の小児予防接種を欧米先進国レベルに引き上げるため、現行の定期接種ワクチンに加え任意接種ワクチンを定期接種化し、より多くの接種可能なワクチンを効率的に投与してゆく必要がある。そのような状況下では、複数ワクチンの同時接種は極めて有用な手段である。欧米ではワクチン同時接種が一般的に実施されているが、我が国ではなじみが薄く、その効果、安全性に関する基礎的なデータが求められている。そこで本研究では、現時点で最も実現の可能性が高く、かつ臨床現場でのニーズが高いと考えられる MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種について、その効果、安全性を評価することを目的とした。MR ワクチン水痘ワクチン同時接種群と水痘ワクチン単独接種群間で、抗体反応、副反応について比較した。さら

に、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染制御に重要な役割を果たすと考えられている、VZV 特異的細胞性免疫反応を評価するため、被検児の末梢血単核球 (PBMCs) を用いて ELISPOT アッセイを実施した。

B. 研究方法

1. 対象

大学病院および豊川市民病院小児科へ MR ワクチン接種 (第 1 期) を希望して来院した患児の中で、水痘ワクチン同時接種に同意した 27 名。接種前、接種後 (1 か月後) にヘパリン加血 5ml と血清 1ml を採取。副反応については、記録用紙を保護者へ渡し 1 ヶ月間記録。

2. 方法

- ① 血清中 VZV 抗体価測定
- ② 血清中麻疹ウイルス、風疹ウイルス抗体価測定
- ③ 末梢血単核球 (PBMCs) を用いて ELISPOT アッセイ実施 (医薬基盤研)
*PBMCs は採取後セルバンカーに浮遊し液体窒素素保存。まとめてドライアイス詰めて、医薬基盤研へ輸送。コントロール用の健康成人 PBMC も同様に採取し同時発送。
- ④ 副反応調査：記録用紙を保護者へ渡し、接種後 1 か月間観察。ポスト採血時に回収。
調査項目：体温測定、発疹の有無など。
(倫理面の配慮)

以下のような対策を講じ、本学倫理審査委員会で本研究計画は承認された (No.09-070)。

- ① プライバシー保護：登録された患者の個人情報、名前が特定される形では公表されない。連結可能匿名化により個人情報を保護する。対照表は暗号化した上で、パスワードにて管理されたエクセルファイルに

て管理する（分担研究者吉川哲史教授室内で施錠管理されたコンピューター：管理責任者：吉川哲史教授）。検体輸送に際し、検体ラベルにはコード番号のみを記載し、別に保管した対照表を基に主任研究者のみ連結化が可能となるような形をとる。

- ② 予想される利益と不利益：被験患児に対する利益としては、VZV に対する免疫の付与がある。不利益及び危険性：MR ワクチン、水痘ワクチンとも実際に臨床現場で使用されているものであり、危険性はない。また、欧米では両ワクチン同時接種の実績もあるため、これらワクチンの同時接種についても危険性はないと予測される。不利益としては、接種前後に抗体反応、細胞性免疫能評価のため採血されることがあげられる。
- ③ 利益相反：本研究において利益相反はない。使用する水痘ワクチンは研究費で購入し被験者へ無償供与される。研究費は厚生労働科学研究費を使用する。
- ④ 説明と同意：本研究の実施に際しては、別紙のような保護者への説明文書に従い説明を行い、自由意志に基づく同意が得られた上で行なう。
- ⑤ 検体の再利用：本研究以外に検体の使用はしない。研究終了後廃棄する。

C. 研究結果

27 名の被験者に、1 期 MR ワクチン接種時に同時に水痘ワクチンを接種した。抗体価の有意上昇が確認された例は麻疹 100%、風疹 95.2%、水痘 80.8%であった。水痘特異的細胞性免疫能の評価は、7 名について実施され、71.4%に細胞性免疫が獲得されていた。特に問題となる副反応はなかった。

D. 考察

27 名の被験者に、1 期 MR ワクチン接種時に同時に水痘ワクチンを接種した。麻疹は全例で抗体価の有意上昇が確認されたが、風疹は 1 名で抗体価上昇が認められず、抗体陽転率は 95.5%であった。これは MR ワクチン単独の成績（ミールビック添付文書より）に比べほぼ同等の陽転率であった。また、麻疹抗体価については、MR 単独接種成績に比べやや低い結果となった。この点については MR 単独接種群を自施設または関連施設で実施し比較検討する必要があると考えられた。

水痘では、5 名抗体価上昇が認められず、抗体陽転率は 81.5%であった。水痘単独接種者 20 名との比較では抗体陽転率に有意差はなかった。水痘の感染防御には水痘特異的細胞性免疫能が重要であるが、今回その点を評価するために医薬基盤研究所が開発した ELISPOT アッセイでの評価を目指した。我々はその基礎検討のために、既に本学で採取した様々な患者 PBMCs を医薬基盤研究所へ送り興味ある知見を報告している（Sadaoka K, et al. *J Infect Dis.* 2008;198:1327-33.）。その結果、7 名のうち 5 名（71.4%）に細胞性免疫が獲得されていると考えられた。さらに今回抗体陽転を認めなかった 5 名のうち 3 名で ELISPOT アッセイが実施しされ 2 名で陽性となり、細胞性免疫の獲得が認められた。

今回の MR と水痘同時接種者 27 名では、特に問題となる副反応はなかった。以上から、MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、安全かつ有効なことが示唆された。しかしながら、水痘の細胞性免疫能評価については採取リンパ球数やその取り扱い方法を含めさらに詳細な検討が必要である。また、今後より正確な結果を得るために研究対象数を増す必要があると考

えられた。

E. 結論

MR ワクチンと水痘ワクチン脳同時接種は、安全に実施可能で、かつ十分な抗体反応が得られることが示唆された。しかしながら対象数が少なく、今後症例の蓄積が必要と思われた。

G. 研究発表

1.論文発表

該当なし

2.学会発表

第 42 回日本小児感染症学会 11 月 27、28 日
2010 年 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

1. 麻疹・風疹抗体価

抗体の種類	抗体測定法	接種前 抗体陰性者	抗体 陽転率 (%)	接種後平均 抗体価 2^n *	接種前 抗体陰性者	抗体 陽転率 (%)	接種後平均 抗体価 2^n *
		MR+VZV			MR#		
麻疹	中和法	22	100	4.9 ± 1.6	195	100.0	6.1 ± 1.3
風疹	HI法	22	95.5	5.7 ± 1.9	204	98.0	5.0 ± 1.5

* (平均値±標準偏差)

#ミールビック添付文書を参照

2. 水痘抗体価

	検査方法	接種後 抗体価	陽転率	<i>p</i> 値
VZV 単独接 種群	gp-ELISA 法	<50~843	18/20 (90.0%)	0.553
VZV・MR 同 時接種群	gp-ELISA 法	<50~466	22/27 (81.5%)	—

gp-ELISA 法による水痘抗体価に両群間で有意差は認めなかった。

3. 水痘 ELISPOT アッセイ

No.	接種前								接種 4 週間後							
	gp-ELISA	ELISPOT			gp-ELISA	ELISPOT										
		VZV Ag	PHA	Control		VZV Ag	PHA	Control								
1	<50	5.0	168.0	2.5	466	42.0	200.0	4								
2	<50	1.0	103.0	0.5	317	n.d.	n.d.	n.d.								
3	<50	18.0	200.0	20	310	0.0	124.0	1								
4	<50	3.5	107.0	1	147	13.0	200.0	2								
5	<50	0.0	170.0	2	114	n.d.	n.d.	n.d.								
6	<50	0.7	200.0	0.5	93	n.d.	n.d.	n.d.								
7	<50	1.0	92.0	3	<50	2.5	72.0	0.5								
8	<50	n.d.	n.d.	n.d.	<50	9.7	200.0	3								
9	<50	3.0	194.0	4	<50	0.5	200.0	1								
10	56	3.0	200.0	1.5	355	10.0	200.0	2								
陽性率					70%	71.4%										
					(7/10)	(5/7)										

VZV 抗原刺激による反応がコントロールに対し 2 倍をこえる検体を陽性とした。

gp-ELISA 法でワクチン接種後抗体が陽転しなかった 5 名のうち、3 名に ELISPOT アッセイが実施され、そのうち 2 名で VZV 抗原による細胞性免疫の獲得を認めた。

2 研究分担者：庵原俊昭、研究協力者：菅 秀、浅田和豊、二井立恵、伊佐地真知子、加藤 孝、落合 仁、渡辺正博らは、「MR ワクチンの有用性と今後の麻疹・風疹・水痘対策」を行った

研究要旨

麻疹、風疹の流行疫学から MR ワクチン 2 回接種は効果的な麻疹、風疹対策である。麻疹、風疹に加えて水痘対策を効果的に行うために、MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種について検討を行った。移行抗体の抗体分布から麻疹、風疹、水痘ともに 9 ヶ月頃には移行抗体が陰性になること、1 歳児への同時接種では良好な抗体反応が認められることなどから、1 期は 1 歳早期の接種が適切な接種時期と判断された。また、1 期接種時の水痘抗体反応の結果から水痘ワクチンも 2 回接種が必要であること、現行通り就学 1 年前に行った同時接種の抗体反応が良好であったことなどから、2 期の接種時期は就学 1 年前が適切な接種時期と判断された。なお、安全性に関しては特記するような事項は発生しなかった。

A. 研究目的

本邦は世界保健機関(WHO)の西太平洋地域(WPR)に属しており、WPR は 2012 年までに麻疹排除を目指している。本邦が WPR の方針にしたがって、2012 年までに麻疹排除を達成するためには麻疹の集団免疫率である 90~95% を上回る高い接種率で麻疹ウイルスを含むワクチン(本邦では麻疹風疹混合(MR)ワクチン)を 2 回接種する必要がある。本邦では 2006 年に MR ワクチンを 1 歳時(1 期)と小学校就学 1 年前(2 期)の 2 回接種する方式を施行し、更に 2008 年の高校生や大学生の麻疹流行を受け、

2009 年から 5 年間は中学校 1 年生(3 期)と高校 3 年生世代(4 期)に MR ワクチンの捕捉接種が行われている。MR ワクチンの 2 回接種により 2010 年度の本邦の麻疹および風疹患者は急激に減少し、MR ワクチン 2 回接種の有効性が疫学的に示されている。

最近、水痘ワクチンやおたふくかぜワクチンの定期接種を目指す動きがあり、水痘ワクチンを定期接種にするときには接種者のコンプライアンスを考え、MR ワクチンとの同時接種が考えられている。実際、米国では MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種が行われているが、麻疹、ムンプス、風疹、水痘ともに効果的な抗体誘導が認められ、特別な副反応は認められていない。

今回、MR ワクチンおよび水痘ワクチンの接種時期を検討するために、麻疹、風疹、水痘の移行抗体について検討した。また 1 歳時および就学前に MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行い免疫原性と安全性について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 麻疹、風疹、水痘移行抗体の検討

対象は本人の同意を得た後に、臍帯血および産褥期の母体血が採取できた妊婦 80 人(年齢: 30.4 ± 5.2 歳: 中央値 31 歳、範囲 19~41 歳)である。麻疹、風疹、水痘抗体価は、各 IgG 抗体検査試薬(デンカ生研)を用い、添付マニュアルにしたがって酵素免疫法(EIA)で測定した。なお、麻疹移行抗体の半減期は約 45 日(1.5 ヶ月)であり、臍帯血の抗体価から各移行抗体の消失時期を検討した。

(2) MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の検討

MR ワクチン 1 期接種時に水痘ワクチン

との同時接種を行ったのは7人、水痘ワクチンの単独接種を行ったのは2人であり、保護者の同意を得て接種前、接種4週後に血清を採取した。

1歳時にMRワクチン接種と水痘ワクチンの接種を受け、小学校就学前の2期接種時期にMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行ったのは17人、MRワクチンだけの接種を行ったのは8人、水痘ワクチン単独接種を行ったのは10人である。保護者の同意を得て接種前、接種4週後に血清を採取した。

麻疹、風疹、水痘抗体価はEIA法（デンカ生研）で測定した。また、血清抗体価は対数に変換すると正規分布するので、ワクチン接種前後の抗体価は、2を底とする対数に変換後平均抗体価（ 2^m ）を算出し、統計学的検討をおこなった。

（3）統計学的検討

統計学的検討は、関連するt検定、Student's t検定、ウイルコクソン検定を用いて行った。

C. 研究結果

（1）麻疹、風疹、水痘移行抗体の検討

麻疹、風疹および水痘EIA抗体の陽性を4.0EIA価以上としたとき、麻疹の抗体陽性率は母親92.5%、臍帯血96.3%、風疹の抗体陽性率は母親93.8%、臍帯血93.8%、水痘の抗体陽性率は母親98.8%、臍帯血98.8%と、多くの母親は、麻疹、風疹、水痘に対する抗体を保有していた。また、平均抗体価（実数）は、麻疹では母親 29.6 ± 29.1 に対し臍帯血 41.2 ± 40.0 、風疹では母親 27.8 ± 33.1 に対し臍帯血 41.8 ± 45.4 、水痘 24.2 ± 18.4 に対し臍帯血 36.6 ± 27.4 と、いずれも臍帯血の抗体価は有意に高値であった（ウイルコクソン検定、表1）。

麻疹移行抗体の半減期は1.5ヶ月であり、この数値を用い移行抗体の分布から推定される抗体陽性率（抗体陽性 ≥ 4.0 EIA価）は、生後6ヶ月では麻疹18.8%、風疹21.3%、水痘17.5%であり、生後9ヶ月時点では麻疹、風疹、水痘ともに全例抗体陰性になると予測された（表2）。

（2）MRワクチンと水痘ワクチン同時接種の検討

1期接種時のMRワクチンおよび水痘ワクチン同時接種による抗体反応は、接種後の麻疹および風疹平均抗体価（EIA価）は、それぞれ $2^{4.37}$ 、 $2^{3.44}$ と良好であり、水痘抗体価（EIA価）は $2^{2.11}$ と麻疹抗体価、風疹抗体価と比較すると低値であったが、水痘ワクチン単独接種群の平均抗体価（ $2^{2.25}$ EIA価）と同等の抗体価であった（表3）。また、安全性に関しては特別な問題を認めなかった。

2期接種時のMRワクチンおよび水痘ワクチン同時接種による抗体反応は、麻疹、風疹、水痘の3者ともに良好であり、有意上昇が認められた（表4）。また、MRワクチンと水痘ワクチン同時接種後の麻疹抗体価、風疹抗体価および水痘抗体価は、MRワクチン接種単独接種後の麻疹抗体価、風疹抗体価と同等であり、水痘ワクチン単独接種後の水痘抗体価とも同等であった。また、副反応は同時接種群では17人中接種局所の発赤を2人に、腫脹を2人に認め、水痘ワクチン単独接種群でも10人中接種局所の発赤を2人に、腫脹を2人に認め、特に同時接種による副反応の増強は認められなかった。

D. 考察

MRワクチン2回接種により、本邦の麻疹患者数は激減し、本邦で感染して発症した先天性風疹症候群児は消失している。また、ここ最近

任意接種である水痘ワクチンおよびムンプスワクチンの定期接種化を勧める動きがあり、接種を受ける子どもや家族の利便性を考えると、MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種が考えられている。

MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を考えるにあたり解決すべき問題点は、①麻疹、風疹、水痘移行抗体の消失時期、②1 期を同時接種したときの免疫原性と安全性、③2 期を同時接種したときの免疫原性と安全性である。これらの問題点を解決するために今回検討を行った。

臍帯血の麻疹、風疹、水痘抗体価の陽性率は、それぞれ 96.3%、93.8%、98.8%といずれも高かったが、臍帯血の抗体分布および移行抗体の半減期から推定される各抗体陽性率は、生後 6 ヶ月時でいずれも約 20%であり、生後 9 ヶ月になると全員が陰性になると推定された。この結果から、各感染症の流行がないときは 1 歳時に接種し、各感染症の流行が認められたときは、9 ヶ月時から接種するのが適切な接種時期と思われた。

1 期を同時接種したときの免疫原性の検討では、麻疹、風疹の抗体反応は良好であったが、水痘の抗体反応は、麻疹、風疹と比べると低値であった。しかし、2 人と症例数は少ないものの水痘ワクチン単独接種群でも接種後の抗体価は低値であり、同時接種後の水痘抗体価の低値は、MR ワクチンと同時接種をした影響ではなく、水痘ワクチンの免疫原性によるものと考えられた。今後、症例を増して検討する必要がある。なお、安全性には特に問題は認められていない。

次に 1 歳時に MR ワクチンと水痘ワクチンの接種を別々に受けた児に対し、2 期を同時接種したときの免疫原性では、麻疹、風疹、水痘とも良好な抗体反応が認められた。また同時接種

後の麻疹、風疹、水痘抗体価は、MR ワクチン単独接種後の麻疹、風疹抗体価と比較しても、水痘ワクチン単独接種群の抗体価と比較しても有意な差を認めなかった。また、安全性にも特に問題点は認められなかった。以上の結果から、2 期における MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、効果的な麻疹、風疹、水痘対策と思われた。

今回の検討では、水痘ワクチン 1 期接種後の抗体反応が低値であることが認められた。本邦の水痘ワクチンは、白血病などの免疫不全者にも安全に接種できることを目標として開発されたワクチンであり、少し弱毒化が進んでいる可能性がある。弱毒化したワクチンを用いて効果的に感染対策を行うためには、少なくとも 2 回のワクチン接種が必要である。今回の検討結果から、水痘ワクチンを定期接種に加えるならば、MR ワクチンと同様に 2 回の接種が必要と思われた。

E. 結論

本邦の麻疹、風疹、水痘対策を効果的に行うためには、MR ワクチンと水痘ワクチンの 2 回の同時接種が勧められ、移行抗体の検討から 1 期は 1 歳早期に、抗体反応の結果から 2 期は現行通り就学 1 年前に行うのが適切な接種時期と判断された。

F. 健康危険情報

特記することなし。水痘ワクチン定期接種化にあたっては 2 回接種が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 庵原俊昭：小児の発疹の診かた：水痘・帯状疱疹。小児内科 42:167-170, 2010

2)庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策. 日本小児科医会会報 39:120-123, 2010

3)庵原俊昭：麻疹. 小児内科 42:s311-314, 2010

4)庵原俊昭：ワクチンと免疫. 小児保健研究 69:830-832, 2010

2. 学会発表

1)庵原俊昭、中野貴司、神谷 齊、二井立恵、伊佐地真知子：年代群別による妊婦の麻疹風疹

抗体保有状況と移行抗体. 第 113 回日本小児科学会（盛岡、4月）

2)庵原俊昭：保育園での感染症対策とワクチン. 第 16 回日本保育園保健学会（吹田、10月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし。

(表 1) 母親および臍帯血の麻疹、風疹、水痘抗体価

	母親			臍帯血			P value*
	人数	陽性率(%)	抗体価(EIA 価)	人数	陽性率(%)	抗体価(EIA 価)	
麻疹	80	92.5	29.6±29.1	80	96.3	41.2±40.0	<0.0001
風疹	80	93.8	27.8±33.1	80	93.8	41.8±45.4	<0.0001
水痘	80	98.8	24.2±18.4	80	98.8	36.6±27.4	<0.0001

*母親と臍帯血の抗体価の比較

抗体価は平均±SD (EIA 抗体価)

(表 2) 移行抗体から推定される出生後の麻疹、風疹、水痘抗体陽性率

年齢	推定抗体陽性率(%)*		
	麻疹	風疹	水痘
出生時	96.3	93.8	98.8
1.5ヶ月	87.5	90.0	92.5
3ヶ月	71.3	63.8	71.3
4.5ヶ月	48.8	42.5	48.8
6ヶ月	18.8	21.3	17.5
7.5ヶ月	3.8	6.3	1.3
9ヶ月	0.0	0.0	0.0

*抗体陽性≧4.0 EIA 価

(表3) 1期接種前後の麻疹風疹水痘抗体価

ウイルス	接種方法	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)		P value
			接種前	接種後	
麻疹	同時	7	1.01±0.59	4.37±1.83	0.004772
風疹	同時	7	-0.74±0.59	3.44±1.30	0.000262
水痘	同時	7	-0.37±0.68	2.11±0.67*	0.000212
	単独	2	-0.21±0.52	2.25±0.90*	0.069521

*同時接種群と単独接種群の接種後の水痘抗体価の比較：P=0.823393

(表4) 2期接種前後の麻疹風疹水痘抗体価

ウイルス	接種方法	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)		P value
			接種前	接種後	
麻疹	同時	17	3.69±1.08	5.54±0.54*	<0.0001
	単独	8		5.06±0.84*	
風疹	同時	17	3.38±0.30	4.26±0.82 †	0.000316
	単独	8		3.97±0.52 †	
水痘	同時	17	2.41±2.10 ‡	4.89±1.53 ¶	<0.0001
	単独	10	2.91±2.76 ‡	5.41±1.41 ¶	

*P=0.094221

†P=0.381888

‡P=0.604325

¶P=0.387103

*同時接種群と単独接種群の間に、接種後の抗体価には有意な差は認めない。

3 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：勝田友博、齋藤昭彦らは、「大規模小児医療機関における院内水痘発生状況に関する研究」を行った。

研究要旨

免疫抑制患者など、水痘罹患時に重症化が懸念される患者が入院している小児医療施設において水痘が発生した場合の対応とその効果を、本邦の大規模小児医療施設に対するアンケート調査を行った。その結果、抗ウイルス薬に限らず、IVIG の使用や緊急ワクチン接種の適応や方法など、施設毎に独自の対応がなされていることが明らかとなった。今後、エビデンスに基づいた院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

A. 研究目的

小児医療施設には、水痘罹患時に重症化が懸念される免疫抑制患者などが多数入院している機会が多い。既に、初年度の報告として本邦の主要小児科施設における近年の院内水痘発生状況、発生時対応、発生予防策などをアンケート調査し、現状を報告した。その結果によると、有効回答が得られた 71 施設の 51%において計 108 例の院内水痘発症が確認され、発症者の 90%は水痘ワクチン未接種または接種歴不明の児であり、二次感染予防策としてはグロブリン製剤や抗ウイルス薬の使用、緊急ワクチン接種などが行われていた。今回の研究は、初年度の調査結果を踏まえ、各施設における院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置いた再調査を行うことにより、その効果に関する検討を行い、最も効率的かつ効果的な対策を立案することを目的としている。

B. 研究方法

初年度において、本邦の主要小児科施設における近年の院内水痘発生状況、発生時対応、発生予防策などをアンケート調査し、結果を日本小児科学会雑誌へ投稿した。初年度の調査結果を踏まえ、今回は、対象施設を 25 施設に限定して各施設における院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置いた再調査を施行した。

具体的な調査内容として 2007 年 10 月 1 日～2010 年 9 月 30 日における、院内水痘発生状況、及び患者の年齢、免疫状態、ワクチン接種状況など、患者特性別の発生時対応を調査した。現在までに 10 施設から有効回答をいただいている状況である。

C. 研究結果

1) 施設の概要

調査を依頼した 25 施設中、現在までに 10 施設から有効回答が得られた。施設背景は表 1 の通りである。回答が得られた施設の 80%以上が小児病床を 100 床以上有し、90%以上が年間小児入院患者数 1500 例以上である大規模入院施設であり、70%の施設が陰圧個室も完備していた。

2) 水痘院内発生

院内発生状況を表 2 に示した。3 年間の調査期間中、有効回答が得られた 10 施設、全てにおいて、計 22 例の院内水痘発症が確認された。発症者の多く (86.9%) は入院患者であったが、医療従事者や看護学生による発症も認めた。また、後述する 2 次感染対策を施行した結果、2 次発症は 2 例 (9%) に認めた。2 例の 2 次発症例のうち 1 例は、今回の調査対象である 22 例に含まれるが、残り 1 例に関しては詳細不明のため、今回の調査には加えていない。

院内水痘発症 22 例のうち、事前に水痘ワクチンが接種されていた症例は 7 例 (32%) であり、

残りの 15 例は未接種、または接種歴不明であった。

ワクチン接種歴を認めるにもかかわらず、水痘を発症した 7 例の内訳は、免疫抑制患者 2 例のほか、医療従事者や看護学生、29 歳の小児科病棟入院患者などの成人発症が各 1 例ずつ、その他が 2 例であった。

3) 患者特性別の発生時対応

患者特性別の発生時対応を図 1～5 に示した。

発端者に対しては、治療介入する場合は Acyclovir の静注または内服が使用されることが多いが、半数以上の例で、抗ウイルス薬は使用されなかった。発端者に対しても免疫グロブリン (IVIG) を使用した例も 10% 認めた。

一方、免疫能が正常と判断された症例に関しては、抗ウイルス薬、IVIG を使用せずに経過観察のみを行うことが多く、その傾向は年齢が 1 歳以上でワクチン接種歴を認める場合に更に顕著であった。

また、現在、我が国で使用可能な経口投与が可能な薬剤は Acyclovir と Valacyclovir があるが、依然として Acyclovir を導入している施設が優位であった。

D. 考察

水痘院内発症は、有効回答が得られた 10 施設、全てにおいて認めており、院内水痘発症が本邦において大きな課題であることは明らかである。発端者の 86.9% が入院患者であったが、一方、医療従事者や看護学生など、成人の発症も認めていた。初年度の報告では、母親などの面会者における発症例も認めており、医療従事者における就業前の抗体保有検査など、成人における水痘発生の可能性も考慮する必要があると考えられる。

また、今回の院内発生症例のうち、15 例 (68%)

はワクチン接種歴を認めない症例であった。初年度の報告でも、発症者の 90% は水痘ワクチン未接種または接種歴不明の児であったことから、今後国民全体の水痘ワクチン接種率を上げることが急務である。また、ワクチン接種歴があったにも関わらず、院内水痘発症を認めた 7 例

(32%) のうち、2 例は免疫抑制患者であり、3 例が成人年齢患者であったことから、免疫状態や、ワクチン接種後数年を経過するに従い抗体が低下したために水痘に罹患する Secondary vaccine failure (SVF) の可能性にも注意が必要である。

以上より、院内発生に限らず、水痘ワクチン接種率の上昇が水痘発症予防の基本であることは明らかである。

本邦においては水痘高力価免疫グロブリン (VariZIG) の入手は不可能であり、やむを得ず IVIG が免疫低下者などのハイリスク患者を中心に使用されているが、その効果に関しては不明である。

抗ウイルス薬の使用に関しては、一般的に Acyclovir の内服は消化管吸収率が低く、bioavailability が改善された Valacyclovir の使用が可能も可能であるが、十分普及されていない。その原因として、Acyclovir は Red book などに予防投与の期間や投与量が記載されている一方で、Valacyclovir に関しては、明確なガイドラインがないことが原因として推定される。今回の調査から、抗ウイルス薬に限らず、IVIG の使用や緊急ワクチン接種の適応や方法など、統一したガイドラインがないことから、施設毎に独自の対応がなされていることが明らかとなった。その結果、2 次発症は 2 例 (9%) に留まっているが、IVIG や抗ウイルス薬が過剰に使用される可能性も否定はできない。医療資源の過剰な使用を避けつつ、更なる 2 次発症率低下を

導くためには、エビデンスに基づいた、院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

今回の調査で2次発症を認めた2例のうち、解析が可能であった1例を報告した施設は、2次発症対策として、免疫抑制患者にのみ Acyclovir 内服と IVIG を併用し、免疫正常者に対しては Acyclovir 内服のみを行っている施設であり、実際の2次発症者は免疫正常者であった。同様の対応は多くの施設で採用されており、今回の調査で2次発症が発生した誘因を考察することは困難であると考えられる。

現時点では全てのアンケート回収が終了しておらず母数が少ないため、十分な解析が完了していない。今後、全てのアンケートが回収された時点で、改めて追加解析を行う予定である。

E. 結論

水痘ワクチン接種率の上昇が水痘発症予防の基本である。今回の調査で2次発症が発生した誘因を考察することは困難であるが、今後、医療資源の過剰な使用を避けつつ、2次発症率低下を導くためには、エビデンスに基づいた院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

大規模小児医療施設における院内水痘発症状況
日本小児科学会 (in press)

2. 学会発表

The 8th east asian conference on infection
control and prevention(EACIC)

Bed Control Simulation for Varicella Based
on Patient's Immune Status and Past Medical
History · Preparing for Varicella Outbreak in

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 施設の概要

施設数		10
病床数	床 (%)	
	～50 床未満	1 (10)
	50～100 床未満	1 (10)
	100～200 床未満	4 (40)
	200～300 床未満	2 (20)
	300～400 床未満	0 (0)
	400 床以上	2 (20)
陰圧個室	施設 (%)	
	あり	7 (70)
	なし	3 (30)
陰圧個室数	中央値 (range)	7 (1-22)
病棟数	中央値 (range)	4.5 (1-22)
年間入院件数	施設 (%)	
	～500 人未満	0 (0)
	500 人以上～1000 人未満	1 (10)
	1000 人以上～1500 人未満	0 (0)
	1500 人～2000 人未満	1 (10)
	2000 人～2500 人未満	3 (30)
	2500 人以上	5 (50)
過去 3 年の院内水痘発症	施設 (%)	
	あり	10 (100)
	なし	0 (0)
	発生件数の中央値 (range)	2.2 (1-6)

表 2 水痘院内発生状況

院内発症例		22
発端者	人 (%)	
	入院患者	19 (86.5)
	医療従事者	1 (4.5)
	看護学生	1 (4.5)
	二次発症	1 (4.5)
発端者における事前水痘ワクチン接種歴	人 (%)	
	あり	7 (32)
	なし	11 (50)
	不明	4 (18)
病棟閉鎖	施設 (%)	
	あり	10 (45)
	なし	11 (50)
	不明	1 (5)
事前水痘ワクチン接種歴にある発症者	人 (%)	
	総数	7 (100)
	免疫抑制患者	2 (29)
	医療従事者	1 (14)
	29 歳の入院患者	1 (14)
	20 歳の看護学生	1 (14)
	その他	2 (29)
発端者からの 2 次水痘発生	例 (%)	
	なし	18 (82)
	あり	2 (9)
	不明	2 (9)