

インフルエンザワクチンは吸入か皮下注射か、いずれがベターか

減少し始め、感染 11 日目までに気道から完全に排除される。感染 5 日目ごろから NALT 中にインフルエンザウイルス特異的な抗体産生細胞 (AFC) が出現し始め、7 日目にピークに達する。これに呼応するように感染 5 日目ごろから、鼻洗浄液中に特異 IgA 抗体が増加し始め、10 日目ごろにピークに達する。鼻洗浄液中の特異 IgA 抗体の増加がインフルエンザウイルスの気道からの排除に関与していることを示唆している。

インフルエンザウイルスに再感染した場合、初感染によって気道に誘導された IgA および IgG 抗体 (特に IgA 抗体) は、気道で変異ウイルスの排除に迅速に働く。さらに、既存抗体によって排除できなかったウイルスに対しては、記憶担当細胞によって加速度的に産生される IgA および IgG 抗体がウイルス排除・中和に働く。また、初感染時に誘導された細胞溶解性 T 細胞 (CTL) のメモリー T 細胞が、再感染時に加速度的に CTL を出現させウイルス感染細胞を攻撃し、排除する。

Ⅲ. インフルエンザワクチン

現在世界で使用されている不活化ワクチンには、全粒子、split-product、サブユニット (表面抗原) ワクチンの 3 種類がある。日本では、1972 年以降、エーテル処理されてウイルスの脂質が除去された split-vaccine (主要な防御抗原である HA が多くを占めるため HA ワクチンとも呼ばれる) が用いられている。このワクチンは、HA に対する IgG 抗体応答を高めることを目指して皮下接種される。ワクチン株と流行ウイルス株が一致するときは 70% 前後の予防効果を示すが、合致度が低いときは予防効果が減少すると考えられている。インフルエンザウイルスの流行株予測を的確にできれば、予防効果が期待できる。

インフルエンザウイルスに自然感染したヒトの場合、その後数年間は小さな変異を起こしたインフルエンザウイルスに対して抵抗性があることが疫学的に知られている⁴⁾。前記のように、自然感染では全身の IgG 抗体産生だけでなく、気道局所の IgA 抗体や感染細胞を攻撃しウイルス伝播を阻止する CTL, DTH (遅延型

過敏症) を媒介する T 細胞なども防御機構に関与している。その中でも同一亜型内や B 型の変異ウイルスの流行に対する抵抗性には、気道の IgA 抗体が大きな役割を果たしていることが示唆されている⁵⁾。分泌型 IgA 抗体を誘導し、変異ウイルスに対しても予防効果が期待できるワクチンが望ましい。粘膜ワクチンの意義がここにある。

粘膜ワクチン開発には、生ワクチンを用いるものと不活化ワクチンを用いるものがある。経鼻投与型の生ワクチンに関しては、旧ソ連で 1977 年から、米国でも 2002 年末、低温馴化生ウイルスワクチンの使用が認可されている。

1) 低温馴化生ワクチン

低温馴化生ウイルスワクチンは、低温馴化親株 (臨床分離ウイルス株を培養温度を低下させながら培養細胞あるいは発育鶏卵で継代し 25 °C で増殖する株) をワクチン親株とするワクチンで、1967 年の Maassab が開発した A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) に始まり 40 年以上の歴史がある⁶⁾。

このワクチンは、低温馴化親株と自然流行株を混合培養し、遺伝子の再集合 (reassortment) により、HA と NA 遺伝子が野生流行株で、それ以外が低温馴化親株由来のウイルスをワクチン株として用いて製造され、経鼻噴霧される。生ワクチンのため、気道への自然感染によって誘導される免疫応答すべてを動員することができる利点がある。抗体を保有していない小児における免疫誘導に特に有効である。問題点として、低温馴化親株の弱毒のメカニズムが明らかでなく、毒性復帰の可能性を否定できない。

また、初回免疫は成立するが、追加免疫が成立し難い。弱毒されているが生ワクチンのため、副反応として感染に伴う軽度のかぜ症状 (鼻症状、発熱など) が認められる。インフルエンザに罹ると重症化しやすいハイリスク群 (高齢者を含む) には使用できない。

2) 経鼻噴霧接種と皮下接種の比較試験

経鼻噴霧の弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) と注射による 3 価不活化インフルエンザワクチン

HA (ヘマグルチニン)	NA (ノイラミニダーゼ)	IgA (免疫グロブリンA)
NALT (nasopharyngeal-associated lymphoid tissue : 鼻咽頭関連リンパ組織)		IgG (免疫グロブリンG)
AFC (抗体産生細胞)	CTL (細胞溶解性T細胞)	DTH (遅延型過敏症)

表1 成人への LAIV または TIV 接種後、野生株インフルエンザ曝露試験での有効性比較

ワクチン	ワクチン接種および曝露試験の症例数	インフルエンザ発症者数 (%)	有効率 (%)
弱毒生ワクチン (LAIV)	29	2 (7)	85
不活化ワクチン (TIV)	32	4 (13)	71
プラセボ	31	14 (45)	-

*野生株 H1N1, H3N2, B の曝露試験の結果をまとめた。

LAIV と TIV に含まれているワクチン株の抗原性は同じ。LAIV は、A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1)-like, B/Panama/45/90 低温馴化ウイルス。TIV は 1994/95 シーズンに使われたワクチン (Fluvirin, Evans Medeva)。曝露ウイルスは、A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1)-like, B/Panama/45/90 と同じ。

(文献7より)

(TIV) の両者とも、小児および成人に有効であることが証明されているが³、これらワクチンの有効性を直接比較したデータは少ない。LAIV と TIV の効果を比較する研究は、様々な対象や多くの異なる結果指標を用いて実施されてきた。

18～41歳の健康成人92人を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、ワクチン株と抗原性が類似した野生株を実験的に感染させてその有効性を評価している⁷⁾。LAIV と TIV 接種前に、予め被験者が実験的に曝露を受けるウイルス株に免疫がないことを確認した上で、ワクチン接種を行った。28日後に事前に免疫のないことが確認されているインフルエンザウイルスが投与され、ワクチンの予防効果が評価された。検査で確定したインフルエンザ感染に対する有効率は、A・B型のすべてのウイルス株を合わせると、LAIVで85%、TIVで71%であった(表1)。他に類を見ないこの研究では、2つのワクチンの有効率に有意差が認められなかった。

2004/05シーズンに若年成人を対象として行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、当該シーズンに流行したA/H3N2ウイルスのほとんどがワクチン株と比べて抗原変異を示していたにもかかわらず、ウイルス分離陽性インフルエンザに対する有効率は、LAIVが57%、TIVが77%であった。この有効率の差は統計学的に有意ではなかった⁸⁾。同様の研究が2005/06シーズンにも実施されているが、ワクチ

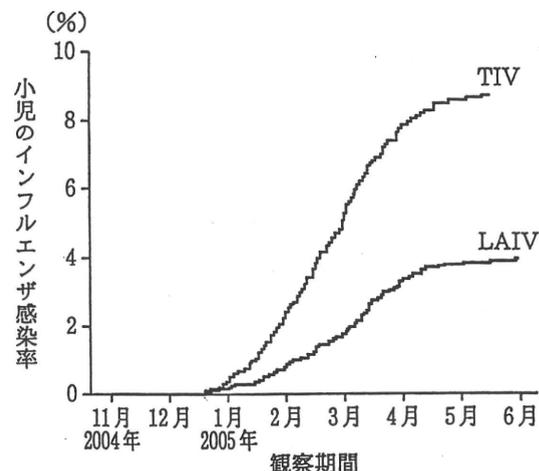


図1 LAIV および TIV 接種群におけるインフルエンザウイルス培養陽性までの期間 (カプランマイヤー曲線)

LAIV および TIV 接種群における野生株によるインフルエンザ感染をウイルス分離にて確定されている。LAIV 3,936人中338人、TIV 3,916人中153人が野生株ウイルスの感染を受けていた。

(文献10より)

ン有効率に有意差を認めていない⁹⁾。

2004/05シーズンに6～59カ月の小児を対象として行われた無作為化比較対照試験では、LAIVはTIVと比較して、培養陽性のインフルエンザ感染を55%減少させた(感染率はLAIV 3.9% : TIV 8.6%) (図1)。このシーズンは、A/H1N1およびB型は流行株と

TIV (3価不活化インフルエンザワクチン)

LAIV (弱毒生インフルエンザワクチン)

インフルエンザワクチンは吸入か皮下注射か、いずれがベターか

表2 成人への LAIV または TIV のインフルエンザ型別の絶対および相対効果

ウイルス分離または PCR で確定された インフルエンザ*	累積インフルエンザ罹患率 (%)			相対リスク (95% CI)			相対的減少度 (%) (95% CI)**		
	LAIV (N=814)	TIV (N=813)	プラセボ (N=325)	LAIV vs プラセボ	TIV vs プラセボ	LAIV vs TIV	絶対評価 TIV vs プラセボ	絶対評価 LAIV vs プラセボ	相対評価 LAIV vs TIV
A型インフルエンザ	55 (6.8)	22 (2.7)	31 (9.5)	0.71 (0.45~1.14)	0.28 (0.16~0.51)	0.40 (0.23~0.67)	72 (49~84)	29 (-14~55)	60 (33~77)
B型インフルエンザ	1 (0.1)	6 (0.7)	4 (1.2)	0.10 (0.00~1.01)	0.60 (0.14~2.89)	6.01 (0.73~276.3)	40 (-189~86)	90 (-1~100)	-501

対象は、無作為にワクチンかプラセボを受けている成人 1,952 人 (18 ~ 49 歳)。LAIV は、Flumist (MedImmune)、TIV は Fluzone (Sanofi Pasteur) を接種。プラセボは、生理食塩水を筋注または噴霧。

*確定は、症候性インフルエンザ患者からウイルス分離 and/or リアルタイム PCR ウイルス分離は、細胞培養でウイルスを分離し、蛍光抗体法で同定。

**相対的減少度は、(1 - 相対リスク) × 100。

(文献 14 より)

表3 LAIV と TIV の比較

	LAIV	TIV
投与経路	噴霧	筋肉内注射 (日本では皮下注射)
ワクチンの種類	生ワクチン	不活化ワクチン
含有するウイルス株	3 (2 インフルエンザ A, 1 インフルエンザ B)	3 (2 インフルエンザ A, 1 インフルエンザ B)
ワクチン株の見直し	毎年	毎年
接種回数	毎年 1 回*	毎年 1 回*
接種年齢	2 ~ 49 歳 ¹	6 カ月以上
インフルエンザ感染に伴うハイリスク群への接種 ¹	No	Yes
喘息や過去 1 年以内に喘鳴の既往のある 2 ~ 4 歳の小児への接種 ¹	No	Yes
免疫不全状態患者の家族や濃厚接触者への接種	No	Yes
軽症から中等度の免疫不全状態患者の家族や濃厚接触者への接種	Yes	Yes
他のワクチンとの同時接種	Yes	Yes

*6 カ月 ~ 8 歳までは、これまで接種歴がなければ 4 週間以上あけて 2 回、最初の年に 1 回しか接種していない場合は翌年に 4 週間以上あけて 2 回接種。

¹インフルエンザ感染で合併症を起こしやすい基礎疾患を持つハイリスク群には、LAIV は投与すべきでない。ハイリスク群には、小児および成人の慢性呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病など代謝性疾患、腎疾患、血液疾患、免疫抑制状態、長期間アスピリン服用 (Reye 症候群のリスク)、その他の慢性疾患 (呼吸機能や気道分泌物の処理に問題が生ずる、あるいは誤嚥のリスクが増加する可能性がある認知障害、脊髄損傷、けいれん性疾患、神経筋疾患など)、妊婦、特別養護老人ホームやその他の慢性介護施設の居住者、基礎疾患患者を介護・看護する医療従事者が該当する。

²喘息や過去 1 年以内に喘鳴の既往のある 2 ~ 4 歳の小児は、LAIV は控える。医療従事者は、できればこの年齢の小児には医療記録から喘息など呼吸器疾患の情報を認識しておくことが望ましい。さらに、過去 1 年以内に喘息や喘鳴を指摘されたことがあるかどうか問診で聴取しておく必要がある。

(筆者作成)

PCR (polymerase chain reaction)

連載 吸入療法の新展開 (4)

ワクチン株との合致度は高かった (A/H1N1 に対して感染率は LAIV 0.1%, TIV 0.7% と有意に LAIV 群が低く有効率は 89.2%)。A/H3N2 のワクチン株と流行株との合致度は低かったが、感染率は LAIV 0.9%, TIV 4.5% となり、有意に LAIV 群が低く、減少率も 79.2% であった。流行株との合致度が低い場合でも、LAIV は有効とする報告と考えられる。

一方、B型は山形系とビクトリア系とに分かれていて、合致度が高い場合の有効率は 27%、低い場合は 6.3% であった¹⁰⁾。

A/H3N2 流行株とワクチン株との合致度が低いシーズンに実施された地域住民対象の非無作為化非盲検試験では、LAIV は当該シーズンの H3N2 変異株に有効であったが、TIV の有効性は認めなかった。この試験では、LAIV の接種を受けた 5~18 歳の小児においては、検査で確定したインフルエンザ感染に対する有効率は 37%、インフルエンザに伴う肺炎に対しては 50% と有意な予防効果を認めた¹¹⁾。

LAIV の接種は、インフルエンザ感染時の合併症を起こしやすいハイリスク患者には認可されていないが、このような集団で LAIV と TIV の有効性を比較した研究もある。喘息を有する 6 歳以上の小児および青少年を対象とした研究では、ウイルス分離陽性インフルエンザ感染に対する LAIV の予防効果は、TIV より 32% 高かった¹²⁾。また、呼吸器感染症を繰り返す 6~71 カ月児における LAIV の予防効果は TIV より 52% 高かったとする報告もある¹³⁾。

TIV が優れているという報告もある (表 2)。2007/08 シーズンの無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、ウイルス分離や PCR (polymerase chain reaction) でインフルエンザ感染を評価した。A 型および B 型インフルエンザ感染に対する絶対効果は、TIV が 68%、LAIV が 36% であった。相対効果でも、TIV 群では LAIV 群と比較して 50% インフルエンザ感染を減少させた。2007/08 シーズンの健常成人に対する TIV 接種は、症候性インフルエンザ (主に A/H3N2 型) の予防に有効であった。LAIV でもインフルエンザは予防されたが、その効果は TIV よりも低かった¹⁴⁾。

噴霧の LAIV と注射する TIV の比較を表 3 にまとめた。現時点では、特定の状況や集団において、どちら

のワクチンが明らかに有益であるかを判断するには、まだ十分なエビデンスが揃っていない。なお、国内には、LAIV は導入されていない。

文 献

- 1) Kuper CF et al : The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunol Today* 13 : 219-224, 1992
- 2) Asanuma H et al : Isolation and characterization of mouse nasal-associated lymphoid tissue. *J Immunol Meth* 302 : 123-131, 1997
- 3) Tamura S et al : Antibody-forming cells in the nasal-associated lymphoid tissue during primary influenza virus infection. *J. Gen. Virol* 79 : 291-299, 1998
- 4) Couch RB et al : Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 37 : 529-549, 1983
- 5) Liew FY et al : Cross-protection in mice infected with influenza A virus by the respiratory route is correlated with local IgA antibody rather than serum antibody or cytotoxic T cell activity. *Eur J Immunol* 14 : 350-356, 1984
- 6) Massab HF : Adaptation and growth characteristics of influenza virus at 25 °C. *Nature (London)* 213 : 612-614, 1967
- 7) Treanor JJ et al : Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccine in prevention of virus infection and illness following challenge of adult with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B virus. *Vaccine* 18 : 899-906, 2000
- 8) Ohmit SE et al : Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 355 : 2513-2522, 2006
- 9) Ohmit SE et al : Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 198 : 312-317, 2008
- 10) Belshe RB et al : Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infant and young children. *N Engl J Med* 356 : 685-696, 2007
- 11) Piedra PA et al : Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics* 120 : 553-564, 2007
- 12) Fleming DM et al : Comparison of the efficacy and

インフルエンザワクチンは吸入か皮下注射か、いずれがベターか

safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 25 : 860-869, 2006

13) Ashkenazi S et al : Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inacti-

vated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 25 : 870-879, 2009

14) Monto AS et al : Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med* 361 : 1260-1267, 2009

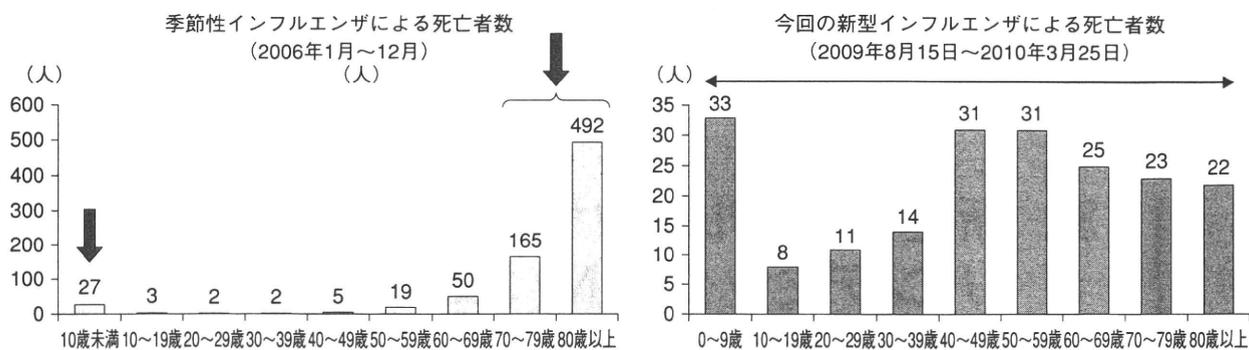


図1 季節性インフルエンザと新型インフルエンザ(A/H1N1)の年齢別死亡者数の比較

従来の季節性インフルエンザでは、小児と高齢者に二峰性のピークが存在する。一方、今回の新型インフルエンザでは、ほぼ全年齢にわたって死亡者が存在する。

(厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部, 2010年3月31日)

表1 緊急を要する重症化の徴候と脳症の早期症状

緊急を要する重症化の徴候	インフルエンザ脳症の早期症状
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸数の増加や呼吸困難 蒼白, チアノーゼ 水分摂取不良(脱水症状) 頻回の嘔吐 意識あるいは意思疎通不良 機嫌が悪く, 抱っこされることを嫌がる インフルエンザ様症状は治まったが, 再び発熱し, 咳が悪化 <p>(米国CDC: 2009年5月13日, ホームページより)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 「呼びかけに答えられない」など意識レベルの低下がみられる 痙攣重積および痙攣後の意識障害が持続する 意味不明の言動がみられる <p>(日本小児科学会2009年9月3日, ホームページより)</p>

ライン]による治療継続を実施するとされた。

表1に緊急を要する重症化の徴候とインフルエンザ脳症の早期症状を示す。

●●●小児の気管支喘息児は、ハイリスクとなるか

日本小児アレルギー学会は、今回の新型インフルエンザ感染の場合、喘息が重症化因子の1つになる可能性を認識し、緊急に対応する必要があると判断した。本格的な流行の始まる前の2009年8月、小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ(WG)が組織された(松井猛彦委員長)。当WGで、小児喘息児と基礎疾患のない児(健常児)との比較を行うために、全国調査を行った。2009年12月25日までに、61医療機関から862人の入院例が登録され、解析結果は同学会誌に報告している³⁾。

登録された862人のうち、喘息初発とされた6例を含め「喘息児」として登録されたのは390人、「基礎疾患なし」は472人で、そのうち基礎疾患が認められた35人

と、喘息初発発作と記載されていた11例を除外した426人が「基礎疾患なし」となった。

1. 年齢, 性差, 入院理由, 呼吸障害出現率, 入院病日

年齢は「基礎疾患なし」6.8±3.8歳(平均±標準偏差)、「喘息児」7.3±3.1歳で、有意に喘息児が高かった。有意に男児に多いが、両群間では有意差はなかった。入院理由は、「喘息児」は呼吸器症状が多数を占めていたが、「基礎疾患なし」は、けいれんなど神経症状が32.4%を占めていた(図2)。呼吸障害出現率は、「基礎疾患なし」76.4%、「喘息児」94.9%で有意に喘息児が多く、発熱からの呼吸困難までの時間も「基礎疾患なし」平均17.0時間、「喘息児」12.9時間で有意に喘息児が早かった。喘息児(281人)の呼吸困難は、発熱前24時間に6人(2.8%)、発熱と同時に57人(20.3%)と最も多く、発熱後12時間までに74.4%、24時間までに87.5%に出現しており、呼吸困難は発熱後、急速な経過で出現していた(図3)。発熱から入院までは、「基礎疾患なし」平均2.5日、「喘息児」2.2日で有意に喘息児が早かった。

2. 検査所見

SpO₂最低値の平均は「基礎疾患なし」92.6%、「喘息

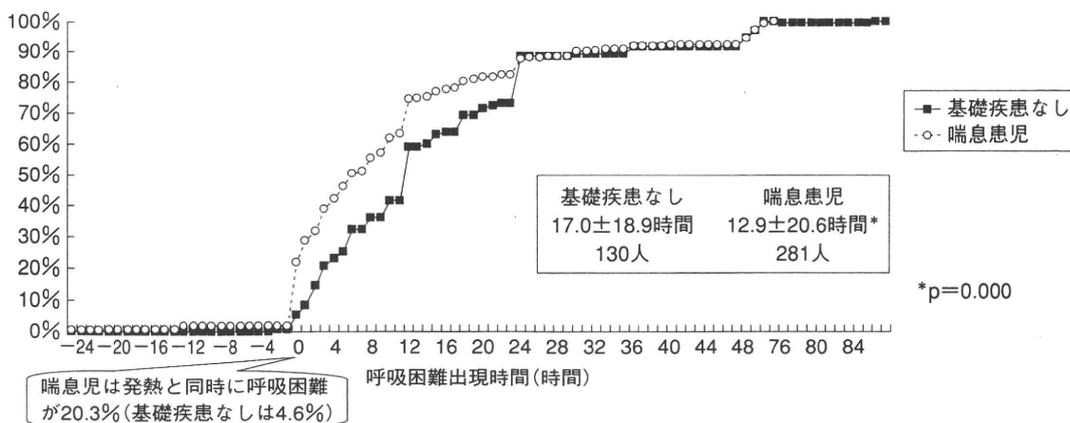


図3 発熱から呼吸困難出現までの時間

発熱から呼吸困難出現までの時間は、有意に喘息患児が基礎疾患なしの児より早かった。
(日本小児アレルギー学会・小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応WG)

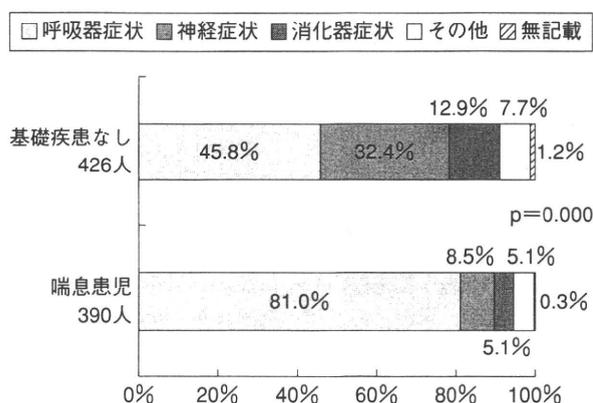


図2 入院理由

(日本小児アレルギー学会・小児喘息・アレルギー患者の
新型インフルエンザ対応WG)

児」90.8%で、有意に喘息患児が低かった。SpO₂ 90%以下も「喘息患児」が有意に多く、呼吸障害の程度も、より重症で緊急の処置を要する症例が多かったと推測された。白血球数やCRP値などは、両群間で有意差は認められなかったが、「ALT」「CK」値で喘息患児が有意に高かった。

胸部X線像では、過膨張(p=0.000)および無気肺(p=0.013)で、喘息患児が有意に多かった。

3. 治療

1) 抗ウイルス薬

発熱から抗インフルエンザ薬開始までの平均時間は、「基礎疾患なし」19.7時間、「喘息患児」16.2時間で、喘息患児が有意に短かった。Oseltamivir(タミフル®)が両群とも80%程度を占め、zanamivir(リレンザ®)は「基礎疾患なし」13.3%、「喘息患児」16.5%で、有意差はなかった。

2) ステロイド薬

ステロイド薬の使用は「基礎疾患なし」で58.3%、「喘息患児」での投与は76.5%で、有意に喘息患児が多かった。効果は有効以上が、それぞれ85%、92%で両群間に有意差はなかった。ステロイドパルス療法の効果は、両群とも症例数が少なかったが、著効、有効のみで、判定不能および無効例は報告されなかった。

3) イソプロテレノール持続吸入療法

イソプロテレノール持続吸入療法は、「基礎疾患なし」でも17.1%実施されていた。「喘息患児」は25.1%実施され、喘息患児が有意に多かった。効果は、有効以上がそれぞれ92.9% 93.5%で有意差はあるものの、「基礎疾患なし」でも90%以上に有効であったと評価されていた。

4) 抗菌薬

抗菌薬は、「基礎疾患なし」76.8%、「喘息患児」71.9%で投与され、有意差はなかった。

5) 有熱期間、入院日数、ICU入室率、人工呼吸器使用率

有熱期間はともに2~3日が多く、有意差はなかった。入院日数の平均は「基礎疾患なし」5.9日、「喘息患児」6.6日で、喘息患児が有意に長かった。ICU入室率はそれぞれ、4.8%、11.8%で有意に喘息患児が多かったが、人工呼吸器の使用率には差がなかった。

4. 転 帰

「基礎疾患なし」の96.9%、「喘息患児」の97.4%は軽快し、転院はそれぞれ、3.1%、2.3%で有意差はなく、今回報告された症例の中に死亡例はなかった。

5. 呼吸器症状を理由に入院した喘息患児(図4)

見かけの喘息重症度は、寛解(14.2%)と間欠型(57.3%)でほぼ70%を占めていた。症状に治療ステッ

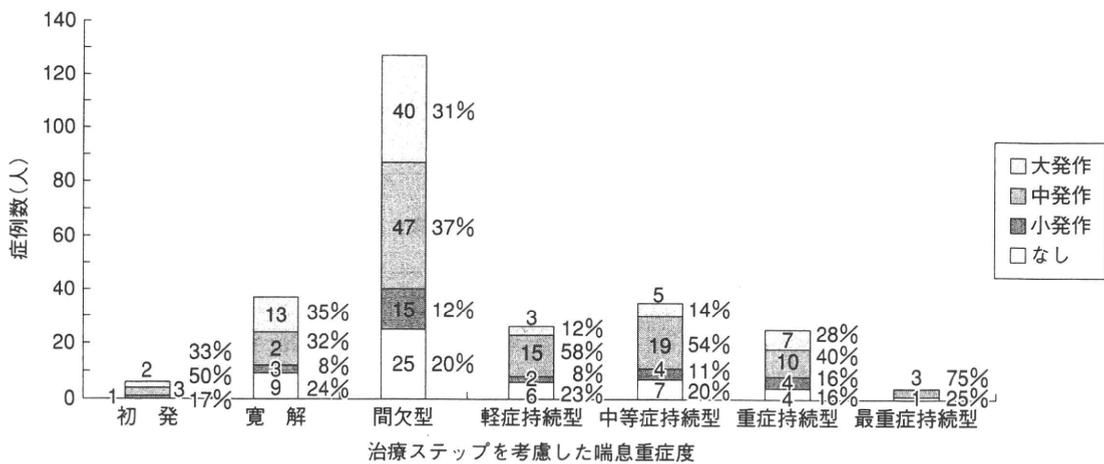


図4 治療ステップを考慮した喘息重症度と入院時発作程度
(日本小児アレルギー学会・小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応WG)

ブを加味した重症度別では、初発(2.2%)、寛解(13.9%)、間欠型(49.8%)ではほぼ66%を占めていた。入院した喘息発作の強度は、中発作(37.1%)と大発作(23.9%)であった。治療ステップを考慮した喘息重症度と入院喘息児の関係を見ると、中発作、大発作を呈したのも間欠型が多かった。寛解でも大発作、中発作の占める割合は高かった。喘息重症度と発作強度の相関は認められなかった。

喘息が寛解状態、あるいは軽症であっても重症例と同程度に大発作を起こすリスクがあり、喘息児は新型インフルエンザ感染では、ハイリスクとなることが推

察された。

文 献

- 1) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部：新型インフルエンザの発生動向Ver. 3, 2010年4月23日.
- 2) 日本小児科学会：新型インフルエンザ対策室 (<http://www.jpeds.or.jp/influenza-j.html>).
- 3) 松井猛彦, 岩田 力, 勝沼俊雄ほか：新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告：基礎疾患のない症例との比較—呼吸器症状を呈した症例を中心に. 日小ア誌 2010; 24: 155-166.

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

三重県小児科医会

庵原 俊昭^{*1}・中野 貴司^{*1}・落合 仁^{*2}・渡辺正博^{*3}・二井 立恵^{*4}・伊佐地真知子^{*4}

抄 録

1歳時に麻疹ワクチン・風疹ワクチンを受けた世代は、自然感染世代よりも麻疹抗体価および風疹抗体価が低値である。麻疹ウイルス野生株・風疹ウイルス野生株の排除を目指すならば、ワクチン世代に麻疹風疹混合（MR）ワクチン追加接種が必要であり、ワクチン接種時の抗体価に応じて効果的な免疫応答が認められる。なお、麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種率向上により、麻疹・風疹の血清疫学は変化しており、変化に応じた麻疹および風疹対策の構築が必要である。

キーワード：麻疹，風疹，血清疫学，MRワクチン，麻疹排除

はじめに

麻疹，風疹ともに多くの人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。現在，フィンランドや米国では麻疹ウイルスと風疹ウイルス野生株が排除されている^{1,2)}。世界保健機関（WHO）はパンアメリカ地域に続いて，2010年までにヨーロッパ地域と地中海地域で，2012年までに日本が属する西太平洋地域で麻疹ウイルス野生株の排除を目指している³⁾。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^{4,5)}。

わが国では，1978年から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1994年まで麻疹ムンプス風疹（MMR）混合ワクチンが定期接種として併用され，1994年から1歳児を対象に風疹ワクチン定期接種が開始された。この結果，2008年12月末の時点で，わが国の30歳未満は麻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とMRワクチン接種による抗体反応について検討を行った。

対象および方法

1. 成人の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の血清疫学の検討

対象は平成19年度，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（IAHA）法で測定した。なお，血清抗体価は2を底とする対数に変換すると正規分布するため，2を底とする対数に変換後平均抗体価を比較検討した。

2. 2期接種対象者，3期接種対象者および思春期（19～23歳）の麻疹，風疹抗体価とMRワクチン接種による抗体反応の検討

対象は2期接種対象者75人，3期接種対象者69人，思春期59人である。保護者または本人の同意後に，MRワクチン（ミールピック[®]）接種前および接種4週後に血清を採取し，EIA法にて血清抗体価を測定した。

統計学的検討は，ANOVA検定，t検定，クラスカル・ワリス検定，マン・ホイットニ検定を用いて行った。

Toshiaki Ihara（^{*1}国立病院機構三重病院小児科）
〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

^{*2}落合小児科，^{*3}すずかこどもクリニック，^{*4}白子クリニック小児科

表1 年代群別のMRMV平均抗体価

	方法	平均抗体価 (2 ⁿ)			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

結 果

1. 成人の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の血清疫学 の検討

年代群別の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の平均抗体価を表1に示した。麻疹においては，20歳代の平均抗体価は40歳代の平均抗体価と比べると約3管（8倍）低く，30歳代の平均抗体価と比べると約1.6管（3倍）低い結果であった（ $P<0.0001$ ，ANOVA検定）。一方，風疹，ムンプス，水痘においては年代群別の平均抗体価に有意な差は認められなかった。

麻疹において年代群別の平均抗体価に差が認められた要因を明らかにするために，麻疹ワクチン歴および既往歴が明らかな22人を対象に平均抗体価を比較検討したところ，ワクチン歴群の平均抗体価は既往歴群の平均抗体価と比べ有意に低値であった（表2； $P=0.0042$ ，t検定）。

2. 2期接種対象者，3期接種対象者および思春期 (19～23歳)の麻疹，風疹抗体価とMRワクチン 接種による抗体反応の検討

MRワクチン接種前の年齢群別麻疹抗体価には有意な差を認めなかったが（ $P=0.88376$ ，クラスカル・ウォリス検定），風疹抗体価では有意な差が認められた（図1； $P=0.00230$ ，クラスカル・ウォリス検定）。風疹抗体価を年齢群別に比較すると，2期接種群と3期接種群には有意な差はなかったが（ $P=0.15828$ ，マン・ホイットニ検定），2期接種群，3期接種群ともに思春期群と比べ有意に低値であった（それぞれ $P=0.03541$ ， $P=0.00044$ ）。

MRワクチン接種による麻疹および風疹抗体価の上昇率を，2倍以上，1.5倍～2倍，1.5倍以下の3群に分けて比較した。麻疹における2倍以上の上昇率，1.5倍～2倍上昇率は，2期接種群ではそれぞれ59人（78.7%），5人（6.7%），3期接種群ではそれぞれ54人

表2 ワクチン歴による麻疹抗体価の比較

ワクチン歴	例数	平均抗体価 (2 ⁿ)	P value
あり	18	3.56±1.65	
なし	4	6.50±0.58	0.0042

（79.4%），6人（8.8%），思春期群ではそれぞれ38人（64.4%），12人（20.3%）と，年齢群別の上昇率割合に差を認めなかった（ $P=0.15510$ ，クラスカル・ウォリス検定）（図2）。一方，風疹では2倍以上の上昇率，1.5倍～2倍上昇率は，2期接種群ではそれぞれ43人（57.3%），11人（14.7%），3期接種群ではそれぞれ36人（52.2%），21人（30.4%）であったのに対し，思春期群ではそれぞれ13人（22.0%），5人（8.5%）と，2期接種群および3期接種群に比べ有意に低率であった（それぞれ $P<0.0001$ ， $P<0.0001$ ，マン・ホイットニ検定）。

考 察

国立病院機構三重病院では，平成2年から同意が得られた採用者および転勤者の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の抗体価を測定し，感受性者にワクチン接種を行っている⁶⁾。平成19年度・20年度の測定者において，麻疹では年代群別の平均抗体価に有意の差が認められたが，定期接種が行われていないムンプス，水痘，1994年以前は中学生女子にワクチン接種を行っていた風疹ではこのような傾向は認められなかった⁷⁾。今回成人の麻疹，風疹血清抗体測定は，それぞれmNT法とHI法を用い，2期接種群，3期接種群および思春期の麻疹，風疹血清抗体測定はEIA法と，測定方法は異なるものの，麻疹においては2期接種群，3期接種群，思春期および20歳代群の抗体価は，30歳代群，40

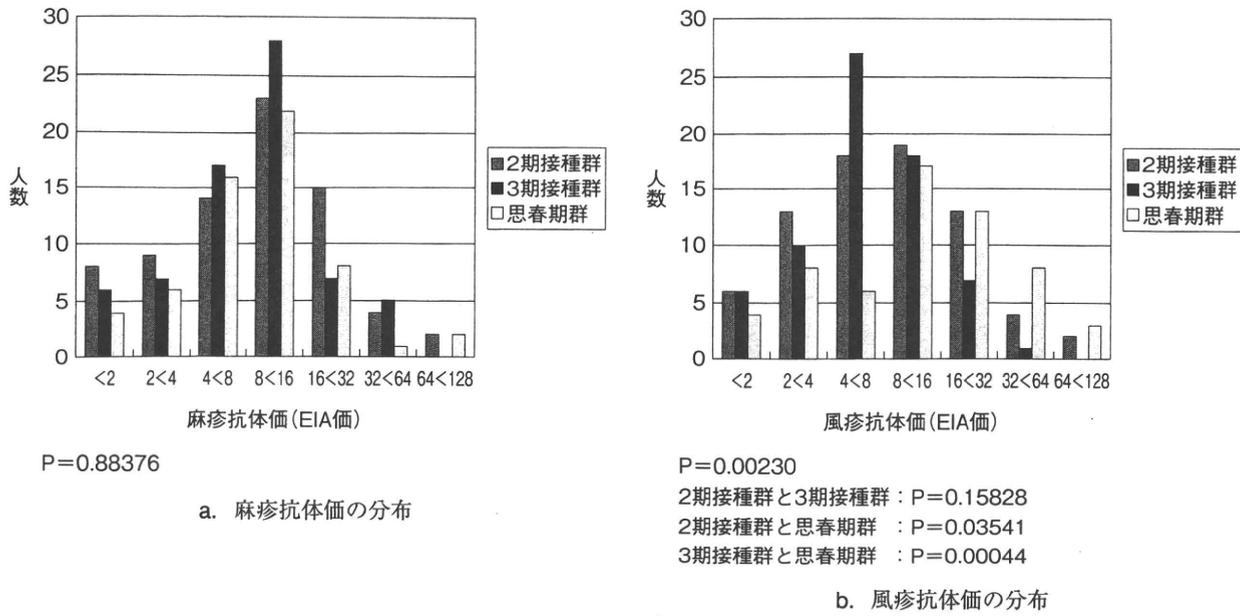


図1 年齢群による麻疹抗体価および風疹抗体価の分布

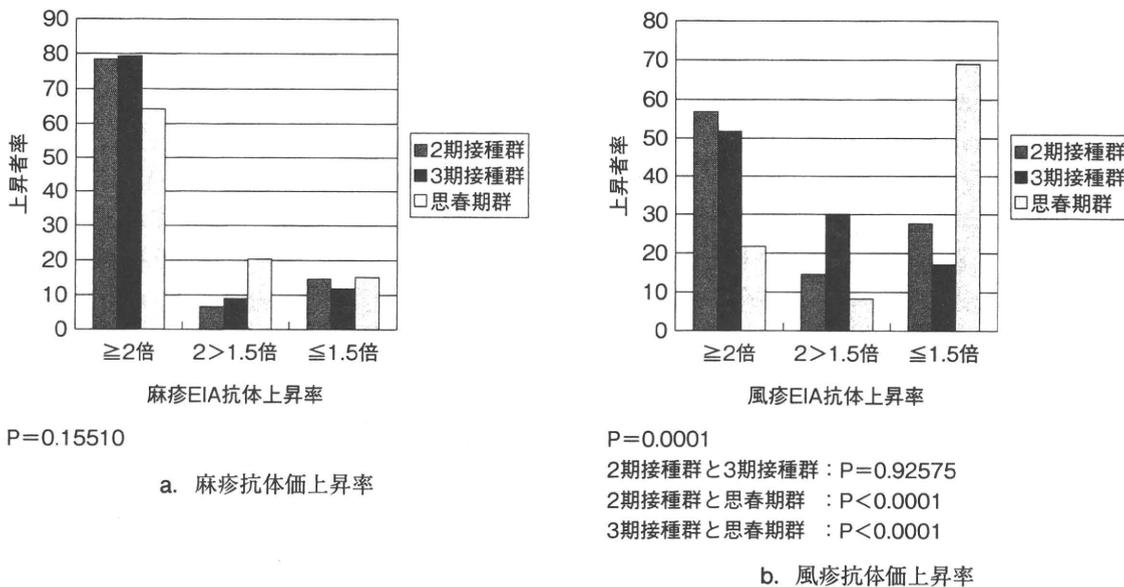


図2 年齢群ごとのMRワクチン接種による抗体上昇率

歳代群の抗体価より低く、風疹においては2期接種群、3期接種群の抗体価は、思春期、20歳代群、30歳代群、40歳代群の抗体価よりも低値であった。

一般にワクチン接種により誘導される抗体価は、自然感染により誘導される抗体価よりも低値である⁸⁾。20歳代の平均麻疹中和抗体価が低い要因を明らかにするために、麻疹ワクチン歴による抗体価を比較したところ、麻疹ワクチン歴群の平均中和抗体価は、自然感染群の1/8であり、麻疹ワクチン歴が20歳代群以下の

年齢層の平均麻疹中和抗体価低値に関与していると推察された。

MRワクチン接種による抗体反応をみても、麻疹においては、2期接種群、3期接種群、思春期ともに80%以上の方が1.5倍以上の抗体上昇を認めたのに対し、風疹においては1.5倍以上の抗体上昇を認めたのは、2期接種群72.0%、3期接種群82.6%、思春期群30.5%と、思春期群は有意に低率であった。この結果は、麻疹においては思春期以下の年齢層すべてが、風疹に

においては2期接種群と3期接種群が、MRワクチン接種により抗体反応を認める低い抗体レベルの人の割合が高いことを示していると推察された。

わが国の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン定期接種導入時期から考えると、2008年12月末時点における30歳未満は1歳時に麻疹ワクチンを受けた世代であり、18歳未満は1歳時に風疹ワクチンを受けた世代である。今回の結果から、定期接種導入が麻疹および風疹血清疫学に大きな影響を及ぼし、また、麻疹ワクチン、風疹ワクチンの定期接種導入により、三重県では麻疹および風疹の大きな流行がなく、流行によるブースターを受けていないことが示された。

2008年から5年間の時限措置で、18歳以下の年齢層を対象にMRワクチン3期、4期接種が行われている。今回の検討で、30歳未満の麻疹ワクチン接種世代が保有する抗体価は、30歳以上群に比較して有意に低値であった。わが国が麻疹ウイルス野生株排除を目指すならば、麻疹抗体価が低い30歳未満の人にも麻疹ワクチン追加接種が勧められ、麻疹ウイルス野生株の排除と同時に風疹ウイルス野生株の排除を目指すならば、MRワクチン接種の方がより実際的と思われた。

今回、30歳未満群の麻疹抗体価が低いことを示したが、この結果は、麻疹移行抗体価が低下し、一旦麻疹が流行すると乳児が麻疹を発症するリスクが高いことを示している⁹⁾。今後麻疹ワクチン接種世代が出産する機会が増えるにつれ、麻疹流行時には乳児に麻疹ワクチンを接種するなど、血清疫学にあった麻疹対策を構築する必要がある。また、20歳代は献血する機会が多い世代である。この世代の麻疹抗体価を考えると、今後本邦で製造される γ グロブリン製剤の麻疹抗体価が以前のロットと比較して低下する可能性がある。麻疹予防における γ グロブリン使用方法についても再検討する必要があると推察された。

ま と め

1歳時に麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンを受けた世代は、自然感染世代よりも麻疹抗体価および風疹抗体価が低値である。麻疹ウイルス野生株および風疹ウイルス野生株の排除を目指すならば、この世代にも麻疹風疹混合(MR)ワクチンの追加接種が必要である。また、血清疫学の変化に応じた麻疹および風疹対策の構築が必要である。

文 献

- 1) Peltola H. 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. In *Vaccines*, eds by Plotkin SA, Orenstein WA, and Offit P. 5th eds. Saunders, Philadelphia, 735-771, 2008
- 3) 砂川富作 : WHOの麻疹排除計画. *小児科臨床ピクシス* 4 : 142-143, 2008
- 4) 庵原俊昭 : 麻疹, 風疹, ムンプスワクチンの現状. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 34 : 448-451, 2008
- 5) 中山哲夫 : ワクチンの現状と将来. 3. 麻疹. *ウイルス* 59 : 257-266, 2009
- 6) 庵原俊昭 : 麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向. *医療* 60 : 483-488, 2006
- 7) Ihara T : The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27 : 3234-3236, 2009
- 8) van den Hof S. 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
- 9) 佐藤 弘他 : 0歳児における麻疹の発生状況および免疫保有状況. *病原微生物検出情報* 30 : 31-32, 2009

総 説

基礎疾患をもつ人への予防接種

庵原俊昭

国立病院機構三重病院小児科

Key words : 免疫変異者, 免疫不全者, 卵アレルギー, 妊婦, prime and boost

和文抄録

ワクチン接種に関しては、安全性を心配するあまり、過剰な接種制限が現場で行われている。ワクチンを接種する際に考慮すべき因子は、接種を受ける人の免疫状態と、接種するワクチンが生ワクチンか不活化ワクチンかである。乳幼児、妊婦、高齢者、多くの慢性基礎疾患を持っている人は免疫変異者で、生ワクチン接種ができない妊婦を除き、原則不活化ワクチンも生ワクチンも接種可能である。生ワクチン接種ができない人は、極めて免疫機能が低下した人である。日本のインフルエンザワクチンは十分に精製されており、卵アレルギー児への接種は可能である。また、不活化ワクチンでは初回接種を確実にを行い、免疫を priming させておくことが大切である。医学的にワクチンの接種ができない人を守る手段は、多くの人が集団免疫率を上回る率でワクチン接種を受け、当該感染症を流行させないことである。

はじめに

予防接種ガイドラインによると予防接種の接種不適当者は、①37.5℃以上の発熱者、②重篤な急性疾患に罹患している者（急性腎不全、急性心不全、川崎病急性期、急性熱性疾患など）、③ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らかな者、④生ワクチン接種においては妊娠していることが明らかな者、⑤BCG接種においては外傷等によるケロイドがある者、⑥免疫不全が明らかな者、となっている。臨床の現場では接種不適当者にあてはまらない、気になる者に接種する機会を多々経験する。気になる者に接種するときの考え方の基本がマスターできれば、応用は可能である。本稿では、気になる者に接種するときの基本について解説する。

1. 免疫不全者への接種

免疫には自然免疫と獲得免疫があり、種々の機能

が含まれている。ヒトの免疫状態は、免疫健全者 (immunocompetent)、免疫変異者 (immune-altered)、免疫不全者 (immunocompromised) の三段階に分類される。広い意味の免疫不全者には、健康成人と比べ自然免疫または獲得免疫のいずれかの機能が低下している者が該当し、乳幼児や妊婦も広い意味での免疫不全者である。しかし、乳幼児、妊婦、高齢者、糖尿病患者、慢性呼吸器疾患患者などは、先天性免疫不全者と比べ免疫機能は比較的保たれているので、ワクチン接種時にはこれらの人達を免疫不全者に含めるのではなく、免疫変異者に含めると理解しやすい。

免疫変異者、免疫不全者に接種するときを考慮する因子は、免疫原性（抗体反応）と安全性（副反応）である。不活化ワクチンはいずれの免疫状態の人にも安全に接種できるが、ホストの免疫状態に応じて抗体反応が抑制され、接種しても免疫健全者と比べると期待される抗体価が誘導できない危険性がある（表1）。一方、生ワクチンは野生株と比べ病原性が減弱化 (attenuation, 弱毒化とも言う) されている

(表1) 基礎疾患のある人への予防接種時の注意点

免疫状態	不活化ワクチン		生ワクチン	
	抗体反応	副反応	抗体反応	副反応
健常 (immunocompetent)	良好	許容範囲	良好	許容範囲
変異または低下 (immune-altered)	良好～ やや低下	許容範囲	良好～ やや低下	許容範囲 ～やや増強*
不全 (immunocompromised)	低下	許容範囲	過剰～ 低下†	増強†

*免疫状態に応じて接種を考慮する。不活化ワクチン接種による免疫応答には、接種2週間以内の免疫状態が関係している。

†免疫抑制療法終了後3ヶ月～1年経過しておれば適切な免疫応答があり、副反応も許容範囲である。

ので、免疫変異者に接種しても安全に接種でき、効果的な抗体反応が期待される。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染小児では、CD4+ 細胞数が年齢正常値の15%以上 (9歳以上であれば $\geq 200/\text{cmm}$) あれば、水痘ワクチンや麻疹ムンプス風疹 (MMR) ワクチンの接種が勧められている^{1), 2)}。

生ワクチン接種時に注意が必要なのは、先天性免疫不全児、抗癌剤の治療を受けている白血病や悪性腫瘍患児、各種移植レシピエントなどである。なお、先天性免疫不全児でも障害されている機能により接種が可能な生ワクチンがある (表2)²⁾。近年食細胞系機能不全児へのBCG接種による骨髄炎や全身播種が問題となっている。経口ポリオワクチン

(OPV) やロタウイルス生ワクチンは、B細胞系機能不全児に接種すると、ワクチン株の感染が長期化するので接種は禁忌である。

2. 各種ステロイド剤使用児へのワクチン接種

ステロイド2 mg/kg/日以上または20mg/日以上を14日間以上投与すると、主として細胞性免疫が低下するため、投与期間中および投与後1ヶ月間は、生ワクチン接種は不適当である (表3)。しかし、2 mg/kg/日未満または20mg/日未満の毎日または隔日投与時は、生ワクチン接種は可能である¹⁾。なお、不活化ワクチンはステロイドの投与量にかかわ

(表2) 先天性免疫不全と生ワクチン接種

	B細胞不全*	T細胞不全†	補体不全‡	貪食能不全¶
BCG	○	X	○	×
麻疹	○	×	○	○
水痘	○	×	○	○
OPV	×	×	○	○
LAIV	×	×	○	○

不活化ワクチンは接種可能

OPV:経口ポリオワクチン、LAIV:インフルエンザ生ワクチン

*X-linked agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency

†SCID, DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, ataxia-teleangiectasia

‡Deficiency of early (C1, C2, C3 and C4) and late (C5-C9) components

¶CGD, leukocyte adhesion defect, myeloperoxidase deficiency, dysfunction of IFN- γ and IL-12 pathway

(表3) ステロイド投与とワクチン接種

投与ルート	投与量	投与方法	生ワクチン	不活化ワクチン
経口	<2mg/kg/日または <20mg/日*	毎日または隔日	接種可能	接種可能
経口	≥2mg/kg/日または ≥20mg/日	毎日または隔日	不适当†	接種可能
吸入‡		毎日	接種可能	接種可能
補充療法¶ (経口)		毎日	接種可能	接種可能

*体重10kg以上の子ども

†14日以上投与した場合は、治療終了後1ヶ月以上たてば生ワクチンの接種は可能

‡喘息児へのステロイド吸入療法では免疫能は抑制されない

¶副腎性器症候群への治療。生理的投与量を投与

らず接種は可能であるが、免疫誘導には注意が必要である。

現在、喘息児へのステロイド吸入療法が広く行われている。毎日のステロイド吸入によっても細胞性免疫は低下しないので、生ワクチン、不活化ワクチンとも接種は可能である。また、副腎性器症候群でステロイド補充療法を行っている児も細胞性免疫の低下はきたさないで、生ワクチン接種は可能である。なお、ワクチンの副作用により発熱を認めた場合は、コートリルの増量が必要である。

3. 二次性免疫不全児へのワクチン接種

神経芽腫などの固形腫瘍患児へのワクチン接種は、原則化学療法終了後3か月以上経過すれば生ワクチン接種は可能である。不活化ワクチンは化学療法中でも安全に接種はできるが、期待される抗体反応を得るためには、化学療法終了後3か月以上経過して接種することが望まれる。

血小板減少性紫斑病、外傷などの原因で脾臓摘出手術を受けた児は、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌感染のリスクが高まるので、T細胞の免疫記憶が誘導される結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の接種が勧められる。PCVは7価であるが、小児の肺炎球菌感染の約80%をカバーしている。PCVが承認される前に使用されていた肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV)は23価含まれているが、T細胞の免疫記憶を誘導する力はなく、B細胞のみを刺激して抗体を産生させるため、5年ごとの接種が

求められている。なお、摘脾者は全ての生ワクチン、不活化ワクチンの接種は可能である。

骨髄移植のレシピエントは、拒絶反応がなく順調に経過している場合は、不活化ワクチンは移植1年後以降に、MMRワクチンは移植後2年以上経過すれば接種は可能である。拒絶反応が続く場合は、必要に応じて細胞性免疫をチェックし、接種の適応を考慮する。生ワクチンを接種する場合は、治療剤がある水痘ワクチンを先ず接種し、その後MMRワクチンまたはMRワクチンを接種する方が好ましい。

臓器移植のレシピエントは拒絶反応を抑える薬剤を長期間使用するため、原則移植後の生ワクチン接種は禁忌であるが、不活化ワクチンは接種可能である。生ワクチンについては、移植1ヶ月前までに必要なワクチンの接種を済ませておくことが大切である。

近年若年性リウマチや悪性リンパ腫の治療にinfliximab, etanercept, rituximabなどの免疫能を低下させる生物学的製剤が用いられるようになってきている。これら生物学的製剤使用中のワクチン接種方式はいまだ確立されていないが、安全性の面から不活化ワクチンは接種可能である。

4. 卵アレルギー児へのワクチン接種

卵アレルギー児がワクチン接種によりアナフィラキシーを起こすオボアルブミン量は600ng/dose以上である³⁾。製造の過程から卵の成分が含まれてい

ると理論上推定されているワクチンは、麻疹ワクチン（MR ワクチン、MMR ワクチン）、ムンプスワクチン、インフルエンザワクチン、黄熱ワクチンである。これらのワクチンに含まれるオボアルブミン量は、ワクチンの種類や製造する国によって異なっている（表4）⁴⁾。本邦の麻疹ワクチン（MR ワクチン）、ムンプスワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は <1ng/ml、インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は <10ng/ml であり、理論上アナフィラキシーを起こさない濃度である。親の不安が強い場合を除き、国立病院機構三重病院ではブリックテストを行わずに、麻疹ワクチンやインフルエンザワクチン接種を行っているが、現在までのところアナフィラキシーを認めていない。

なお、欧米のインフルエンザワクチンは1,000ng/dose までオボアルブミンを含むことが許可されている³⁾。欧米のインフルエンザワクチンは、卵アレルギー児に接種するとアナフィラキシーをおこすリスクがあるので、欧米では卵を食べてアナフィラキシーを起こす人へのインフルエンザワクチン接種は禁忌になっているが、MMR ワクチンは検査をせずに接種可能である。

5. 静注用 γ グロブリン (immune globulin intravenous, IGIV) 投与後のワクチン接種

IGIV2000mg/kg を投与すると、投与された人が持っている γ グロブリンの4倍量が体内に入るの

(表4) ワクチンに含まれるオボアルブミン濃度

ワクチン	OVA濃度(ng/ml)
麻疹 A	<0.1
麻疹 B	0.1~0.52
ムンプス	0.18~0.29
インフルエンザ(最近)	<0.1~0.62
インフルエンザ(以前)	8.7~10.3
インフルエンザUSA	20~1200
インフルエンザEU	20~650

OVA: ovalbumin(オボアルブミン)

* アナフィラキシーを引き起こすOVA濃度>600ng/dose

(表5) IGIV 投与とウイルス抗体

- >IGIV2000mg/kgは、児が保有するガンマグロブリン量の4倍量であるので、投与された児の抗体価はIGIVに含まれる抗体価と一致する。
- >国産IGIV2000mg/kg投与を受けた児の麻疹中和抗体価は256倍になる。
- >麻疹抗体価が2倍以下になると、麻疹患者と接触があると発症する。
- >生ワクチンは、IGIVに含まれる中和抗体により増殖が抑制されるため、中和抗体価が発症予防レベル以下に低下するまで、流行がないときは接種を延期する。
- >IGIV2000mg/kg投与後の麻疹ワクチン接種時期は、IGIV投与7ヶ月後以降である。
- >IGIV1000mg/kg投与後の麻疹ワクチン接種時期は、IGIV投与6ヶ月後以降である。
- >IGIV投与後の抗体保有状態は、移行抗体を受けた乳児と同じ状態になっている。
- >不活化ワクチンはIGIVの影響を受けにくい。
- >BCGおよびOPVもIGIVの影響を受けにくい。
- >米国ではIGIV2000mg/kg投与後のMMRワクチン接種時期は、IGIV投与11ヶ月後以降である。
- >多くの人での血中ウイルス抗体価は、麻疹 \geq 水痘>風疹>ムンプスの順である。

IGIV: γ グロブリン静注、OPV: 経口ポリオワクチン、MMR: 麻疹・ムンプス・風疹

で、理論上 IGIV に含まれる抗体価がそのまま投与された人の抗体価となる⁵⁾。国産 IGIV に含まれる麻疹 NT 抗体価は256 (2⁸) 倍であり、実際 IGIV2000mg/kg 投与直後の麻疹 NT 抗体価は256倍である。投与されたγグロブリンの半減期は約1ヶ月、麻疹発症予防抗体価は4 (2²) 倍以上であることから、発症レベルである麻疹抗体価2倍になるのは、理論上 IGIV 投与7か月後である。以上のことから、IGIV2000mg/kg 投与時は IGIV 投与7ヶ月後以降に麻疹ワクチン接種が勧められる。なお、日本での川崎病治療後の麻疹ワクチン接種基準 (IGIV 投与6ヶ月後以降) は、IGIV を1,000mg/kg 投与後の HI 抗体価を基に提唱された基準である。また、米国の IGIV2000mg/kg 投与時の麻疹ワクチン接種基準は、投与11か月後以降である⁶⁾。麻疹流行を見ながら接種時期を考慮すべきである。

IGIV 投与後の免疫状態は、移行抗体残存時の乳児と同じ状態であり、免疫誘導に体内での増殖が必要な生ワクチン (麻疹ワクチン、水痘ワクチン、風疹ワクチン、ムンプスワクチン) 接種は、投与された抗体が消失するまで差し控えるべきである。一方、不活化ワクチン、BCG および OPV は、免疫誘導に血中抗体の影響を受けることが少ないので、IGIV 投与後7か月以内でも接種は可能である。なお、多くの成人血清に含まれる抗体価は、麻疹、水痘、風疹、ムンプスの順であるので、麻疹ワクチンに準じて他の生ワクチンを接種すれば免疫誘導が期待される。

6. 妊婦へのワクチン接種

妊婦への生ワクチン接種は接種不适当であり、妊娠可能年齢の女性に生ワクチンを接種する場合は、妊娠していないことの確認と接種後2ヶ月間の避妊が大切である。なお、現在までのところ妊婦に誤って風疹ワクチン、水痘ワクチンを接種しても、ウイルスと関連する先天奇形や流産の増加が認められていないので、米国では妊婦に誤って水痘ワクチンや風疹ワクチンを接種しても人工流産を勧めない¹⁾。

妊婦への不活化ワクチン接種に当たっては、流産を起こしやすく、理論上先天奇形と関連性が疑われる第一三半期は、避けることが勧められている。しかし、妊婦がインフルエンザに罹患すると、第二三

半期、第三三半期ともに重篤化するリスクが高いため、インフルエンザワクチンは妊娠時期に関わらず、流行する前に接種することが勧められている。

OPV 以外の生ワクチンは、周囲に感染するリスクが極めて低いので、家族に妊婦がいても児への接種は可能である。

7. 基礎疾患と OPV 接種

OPV は病原性を減弱させたポリオウイルス1型、2型、3型の3種類のウイルスを含む3価ワクチンである。ポリオウイルスは一種類のウイルスが増殖すると他の型の増殖を抑制する性質がある (干渉)。ワクチン株で増殖が良いのは2型であり、次いで1型、3型の順である。このため世界保健機関 (WHO) は3種類のポリオウイルスに対する抗体を誘導するために3回以上の OPV 接種を勧めている。一方、本邦では OPV 2回接種により、ポリオ野生株が排除されたため、2回接種を行っている。1回目の接種で2型と1型の、2回目の接種で1型と3型の抗体が誘導される。

肛門周囲膿瘍の児に OPV を接種すると、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis, AFP) を発症するリスクがあり、OPV 投与後30日以内に筋注すると AFP を発症するリスクが高いことが示されている^{7), 8)}。現在本邦ではポリオ野生株は排除されており、野生株の輸入も報告されていない。また、肛門周囲膿瘍は1歳頃には治癒する疾患である。肛門周囲膿瘍のある児に OPV を接種する時は、このようなファクターを考慮して接種時期を判断する必要がある。国立病院機構三重病院では膿瘍治癒後に OPV 接種を行っている。

現在、未熟児や先天性心疾患児の RS ウイルス感染予防のためにシナジス筋注が行われている。シナジス筋注児に OPV を接種し、AFP が発症した事例はないが、シナジス筋注と OPV 後の AFP 発症との間には理論的リスクが存在する。一部の子どもを除き、シナジス筋注は1歳までであり、筋注時期も10月から翌年4月までの6ヶ月間である。この場合も、敢えてシナジス筋注中に OPV の接種を行う必要があるか考慮すべきである。なお、WHO の拡大予防接種計画によると、途上国では DPT ワクチン (筋注) と OPV の同時接種が行われており、また欧米各国では不活化ポリオワクチン (IPV) が導入

されるまでは、DPT ワクチン筋注と OPV の同時接種が行われていたが、AFP の増加は報告されていない⁹⁾。

現在日本も IPV の開発をすすめている。欧米と同様に DPT-IPV 混合ワクチンになる予定である。OPV と IPV の特徴を表 6 に示した。OPV の接種率が 50% 以下に低下すると、OPV 由来の強毒株による AFP が発症するため、OPV 由来の AFP 発症を防ぐには、OPV から IPV への切り替えが必須である¹⁰⁾。

8. 不活化ワクチンと Prime and Boost

免疫に関与する細胞には、免疫未熟細胞 (Th₀細胞)、免疫記憶細胞、免疫実行細胞がある。ワクチン接種による抗原刺激は、抗原提示細胞により免疫未熟細胞に提示され、免疫未熟細胞は免疫記憶細胞 (メモリー T 細胞、Th₁細胞、Th₂細胞よりなる) に成熟する¹¹⁾。成熟した免疫記憶細胞は免疫実行細胞を刺激し、抗体産生を促進させる。不活化ワクチンは抗体産生細胞しか誘導しないが、生ワクチンは CD8+ 細胞であるキラー T 細胞も誘導する。感染からの回復に特異的細胞性免疫が必要な麻疹や水痘では、効果的な感染防御を誘導するために生ワクチンが必須である。

一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないため、

初回接種から時間が経過し抗体が陰性になっても、その時点で 1 回接種すれば抗体の二次免疫応答 (ブースター) が認められる (図 1)。不活化ワクチンでは効果的な感染防御を誘導し維持するためには prime and boost が大切である。よく経験する事例として、乳児期に 3 回 DPT ワクチン接種を受け、追加接種を受けずにきた子が、就学前健診で 1 期追加接種の未接種に気づくことがある。この場合は、気づいたときに 1 回追加接種すればブースター反応が認められる。なお、不活化ワクチンは接種回数が多いため、不規則接種になるリスクが高いが、そのような場合接種回数をあわすことが原則である。

9. ワクチンの緊急接種

麻疹ワクチンや水痘ワクチンでは、接触後 72 時間以内に接種すれば発症を予防し、120 時間以内に接種すれば軽症化が期待される。これは、ワクチン接種により誘導された免疫により、先に感染した野生株の増殖を抑制するためである (図 2)。症状が出現しなくても免疫を誘導している点がメリットである。ワクチン接種後の免疫誘導時期が、野生株の潜伏期間よりも短い時に効果が認められる¹²⁾。種痘も接触後接種の効果があり、風疹ワクチンは理論上効果が期待され、ムンプスワクチンは効果が劣ることが示されている。

(表 6) ポリオ生ワクチンと不活化ワクチンの特徴

	生ワクチン(OPV)	不活化ワクチン(IPV)*
ウイルスの血清型	1, 2, 3	1, 2, 3
投与方法・回数	経口、3回以上†	注射、4回以上
腸管免疫の誘導	あり(強い)	なし
血中抗体の誘導	あり	あり(強い)
接種後の麻痺(VAPP)	1/1,000,000接種	なし
便中へのウイルス排泄‡	あり(<6週間)	なし
接触例の発症	1/6,400,000接種	なし
集団免疫効果	強い	弱い
コスト	安い	高い
接種手技	容易	手間がかかる

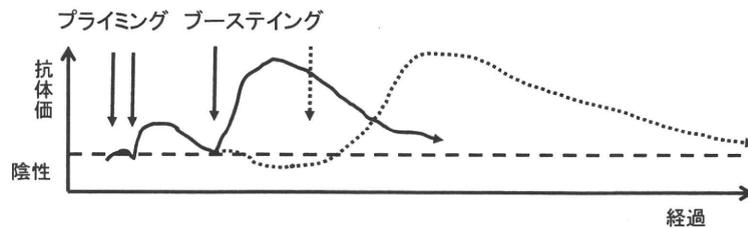
*開発国(野生株の消滅)では生ワクチンから不活化ワクチン(DPT-IPV)へ切り替えている。

†日本ではOPVは2回投与

‡OPVは周囲に伝播する

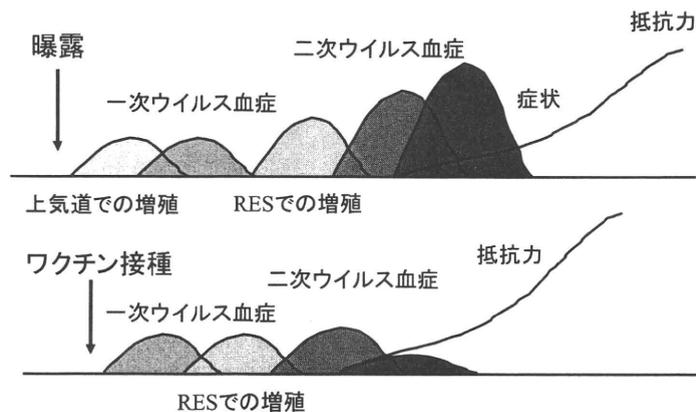
(注)IPVの流行予防効果は弱いですが、ポリオ麻痺発症予防効果は良好。

不活化ワクチン接種



(説明)
 ・不活化ワクチンでは初回に3～8週間隔で2回以上接種し、免疫記憶細胞および免疫実行細胞を誘導する(プライミング)
 ・一度免疫記憶細胞が誘導されると消失しないので、抗体が陰性になっても1回追加接種することでブースティングが認められる。
 ・不活化ワクチンでは長期間の免疫誘導するためには、prime and boostが大切である。

(図1) 不活化ワクチン後の免疫反応 (prime and boost)



(説明) ワクチン接種により誘導された免疫で野生株の増殖を抑制し、野生株による発症を予防する。発症しなくても免疫は誘導される。

(図2) 緊急接種時の病態 (麻疹, 水痘)

不活化ワクチンではワクチン接種による免疫誘導までに時間がかかるため、緊急接種の効果は原則認められていないが、狂犬病は潜伏期間が長いので、接触後接種の効果が認められている。

10. ワクチン接種率と集団免疫率

ワクチンは医療経済効果が高い感染症対策であり、ヒトからヒトに感染する感染症では集団免疫率を上回る接種率でワクチン接種を続けることで、当該感染症の流行を抑制するだけでなく、野生株の排除が達成される。集団免疫率とは、各病原体の流

行を抑制するためにその集団が必要とする抗体陽性率であり、各感染症により異なっている(表7)¹³⁾。地球上から根絶された天然痘の集団免疫率は80～85%、日本から野生株が排除されたポリオは80～86%である。日本が野生株の排除を目指している麻疹は90～95%、風疹は80～85%である。麻疹野生株を排除するためには、95%以上の接種率でMRワクチンを2回接種することが大切である。医学的にワクチン接種ができない人を守る手段は、多くの人々が集団免疫率を上回る率で接種を受け、当該感染症を流行させないことである。

ワクチンに対する市民の態度は、積極的に接種す