

1

ワクチンを接種すると
病気にかからない？

ポイント

- ① ワクチン接種では 100% 免疫が獲得できない。
- ② ワクチン接種で免疫が獲得できた場合も、年月の経過とともに抗体は減衰する。
- ③ 抗体価が低くなり、自然感染を受けると発病することがある。

a ワクチン接種と PVF

- ワクチンを接種すれば、接種した多くの人がその疾患に対する免疫(抗体)を獲得する。ただ、どのワクチンも接種したすべての人に免疫ができるとは限らない。
- ワクチンによって得られる抗体の陽転(抗体のない状態から抗体を獲得する)率は、ワクチンの種類によっても異なる。抗体を得られなかった人は、ワクチン接種後もその病気にかかる可能性がある。
- ワクチン接種したにもかかわらず抗体が得られなかった場合を、一次性ワクチン効果不全(primary vaccine failure : PVF)という。麻疹ワクチン接種による抗体陽転率は95%以上で、接種を受けた児のほとんどが抗体を獲得するが、数%は抗体ができないことがある。このような場合を PVF という。

b 免疫持続に必要な条件

- これまで生ワクチンを1回接種しておくで、終生免疫が獲得されると考えられてきた。
- 麻疹を例にとると、発病を阻止できる抗体レベル(発症防止レベル)が生涯持続されるのは、ワクチンを接種した後も時々麻疹の流行があり、その際に野生の麻疹ウイルスの曝露を受け免疫のブースター効果がかかり、低下していた抗体レベルが上昇する。麻疹の流行が抑制できていない状況下では、このような不顕性感染を繰り返し、免疫が生涯続いてきたと考えられている。

c 麻疹流行減少の影響

- 近年、麻疹の流行が以前に比較して減少してきた。このため、自然感染を受け野生株ウイルスに接触する機会が少なくなり、幼児期のワクチン接種により獲得した免疫が次第に低

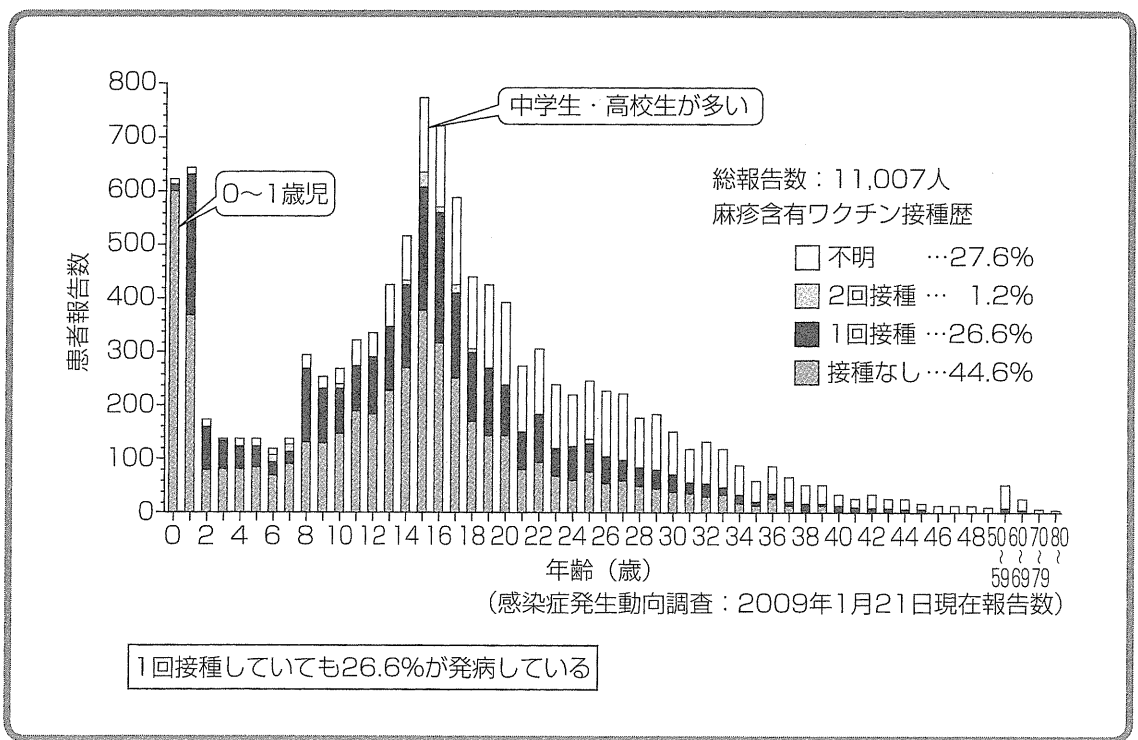


図1 麻疹患者のワクチン接種歴別年齢分布 (2008年)

[病原微生物検出情報月報 (IASR) 30 : 29-30, 2009 より引用]

下し、再び麻疹にかかってしまう例 [二次性ワクチン効果不全 (secondary vaccine failure : SVF)] が報告されるようになった。

- 図1に2008年の全国の麻疹患者のワクチン接種歴別年齢分布を示す。15歳をピークに中高生が多く、ワクチン1回接種群から26.6%が発病している。この場合、典型的な麻疹の症状より軽症の、いわゆる修飾麻疹の病態 (麻疹特異的IgM抗体の検出あるいは、麻疹ウイルスの分離、麻疹ウイルス遺伝子の検出等) をとる場合が多く、乳幼児への感染源となり注意が必要となる。

d SVFを防ぐために


- 今後、さらに自然麻疹が減少すればSVFの発生増加が懸念されるため、2006年6月2日以降は、麻疹・風疹混合ワクチン(MR)の2回目の接種が定期接種として可能となっている。
- 2回目の接種率は95%以上となることが求められているが、特に中学1年生の3期、高校3年生の4期の接種率が低迷している。



ここが落とし穴！

2 012年までの麻疹排除をめざして迅速で確実な診断が求められている。麻疹特異的IgM抗体を検査されることが多いが、まれにIgM抗体が偽陽性的こともある。そのため、麻疹の確定診断にはウイルスを検出することが基本となり、日本の標準法としてはRT-PCR法が採用されている。また医療機関・保健所・地方衛生研究所・国立感染症研究所を結んだネットワークが構築され、検査診断体制の強化がなされている。これにより疑わしい症例の場合、血液・咽頭ぬぐい液・尿検体を採取し、保健所と連絡をとり、各地の地方衛生研究所へ検体を届けるシステムが利用できる。

2回目の接種率が95%以上になるように多くの関係者の努力が続いているが、中学1年生の3期、高校3年生の4期の接種率が低迷している。新年度の4~6月には忘れないうように勧奨をお願いしたい。



麻疹排除をめざして
接種率を上げないと……

2

生ワクチンの効果は一生続くの？
不活化ワクチンの効果は？

ポイント

- ① ワクチン接種率が低く、当該感染症が流行している状況では、自然感染による追加免疫を得ることができるため、効果は一生続くと考えられていた。
- ② ワクチン接種率が高まり流行がほぼ抑制された状態では、追加免疫の機会が少なくなり、時間がたてば感受性者となり得る。ワクチンの効果は一生続くことはない。
- ③ ワクチン接種率が高い社会では、ワクチン接種を完了した小児でも、思春期や成人になってから追加のワクチン接種を考慮する必要がある。

a 麻疹・風疹混合(MR)ワクチン接種前後の麻疹中和抗体の変化

- 生ワクチンである MR ワクチンの臨床試験での 1 回目, 2 回目接種前後の麻疹中和抗体価の推移を図 1 に示す。1 期の臨床試験に参加した幼児の中から 2 期接種前後での検査に同意を得た 75 例を対象とした同一個人を追跡した結果である¹⁾。
- 1 回目接種前, 全例抗体価は陰性であり, 1 回接種後抗体価は $2^{6.1 \pm 1.3}$ と上昇した。約 5 年後の 2 期接種前には $2^{5.5 \pm 1.2}$ とやや低下した。
- 時間経過とともにワクチンにより獲得した中和抗体価が減少してくる。

b secondary vaccine failure (SVF) について

- 2007 年 5 月~6 月, 国内で大学を中心とした麻疹流行は, 大きくマスメディアで取り上げられた。麻疹を発症した学生の中には, 小児期に麻疹ワクチンを接種していた者 (SVF) も存在し, ワクチン接種で獲得した免疫の低下が原因であると推定されている。
- 海外では, 1990 年ボストン大学の寄宿舍で起こった麻疹流行で, 偶然, 同時期の献血で収集された検体が残っており, 麻疹発症と曝露前抗体価の関係が検討された²⁾。調査に同意が得られた学生 80 人中麻疹発症者は 8 人, 非発症者は 72 人であった。発症者の中で曝露前の中和抗体価の最高値は 120 倍であった。中和抗体価 120 倍をカットオフ値と仮定すると, 120 倍以下の抗体保有者で発症者は 9 人中 8 人, 120 倍以上の抗体保有者の発症者は, 71 人中 0 人であった ($p < 0.0001$)。小児期から成人までに麻疹ワクチン接種者は 80 人中 68 人で, 残り 12 人は未接種または不明であった。発症者 8 人のうち, 比較的低い抗体価の 6 人は, 麻疹ワクチンを未接種または 1 回のみ接種

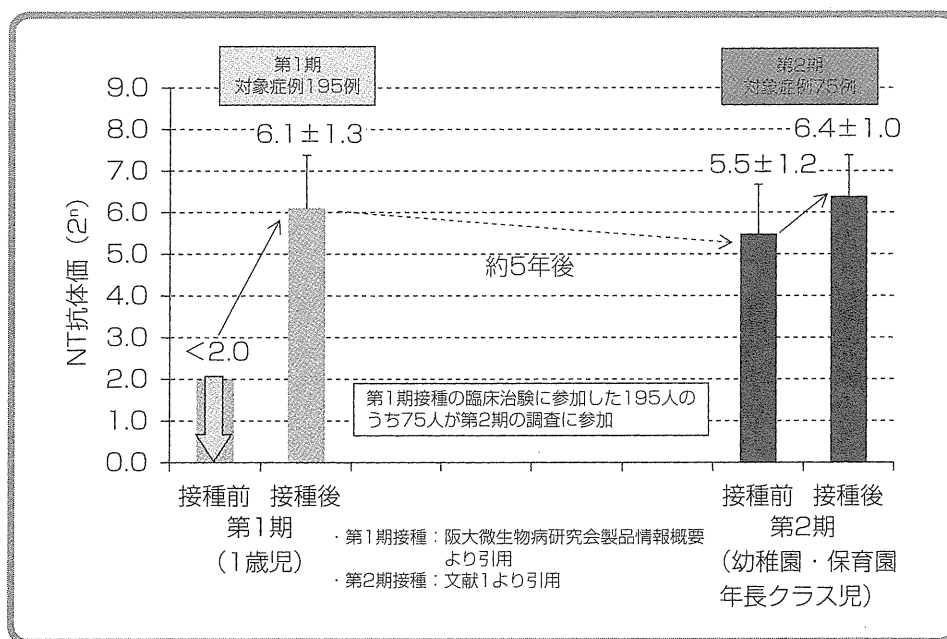


図1 2回のMRワクチン接種前後の抗体価推移. 同一個人における麻疹NT抗体価の変化

種であった。非発症者で曝露後採血が可能であった18人の多くの学生は10歳前後で2回目の接種をしていた。

- 曝露前の抗体価が低い場合は、発症しやすく、無症状の者でも抗体価が中程度の者には不顕性感染でブースター効果が認められ、抗体価が高い場合は追加免疫効果が認められなかった。曝露前抗体価の高さにより、追加免疫効果に違いが認められた。発症しなかった者の多くは、10歳前後で麻疹ワクチンの追加接種を受け、高い抗体価を維持していたことから、発症防御には追加免疫が寄与していたことが考えられる。

C 不活化ワクチンの効果は

- 不活化ワクチンの場合、接種された微生物は生体内で増殖しないため、複数回接種が必要である。獲得された抗体は、生ワクチン同様、自然感染を受けることがなければ時間経過とともに低下していく。
- 日本脳炎ワクチン接種後の抗体持続の検討を紹介する^{3,4)}。線形混合モデルの1つであるランダム係数モデルを用いて、日本脳炎ワクチン追加接種後の個人毎の抗体持続を推定し、経時的に陰性率を予測した。Abeらは、国内の日本脳炎ワクチンの定期予防接種スケジュールで接種を受け、第II期接種の約2ヵ月後(小学4年生時)および第III期接種(当時)の約2年前(中学1年生時)のペア血清が得られた17人の児童について中和抗体価を測定し、第III期接種を行わなかった場合の中和抗体の推移および中和抗体陰性率を計算した(図2)。ランダム係数モデルにより推定された第II期接種後5, 10, 15および20年後の中和抗体価陰性率は、第III期接種を行わなかった場合、各々18%(3/17人)、47%(8/17人)、82%(14/17人)および100%(17/17人)であった(表1)。

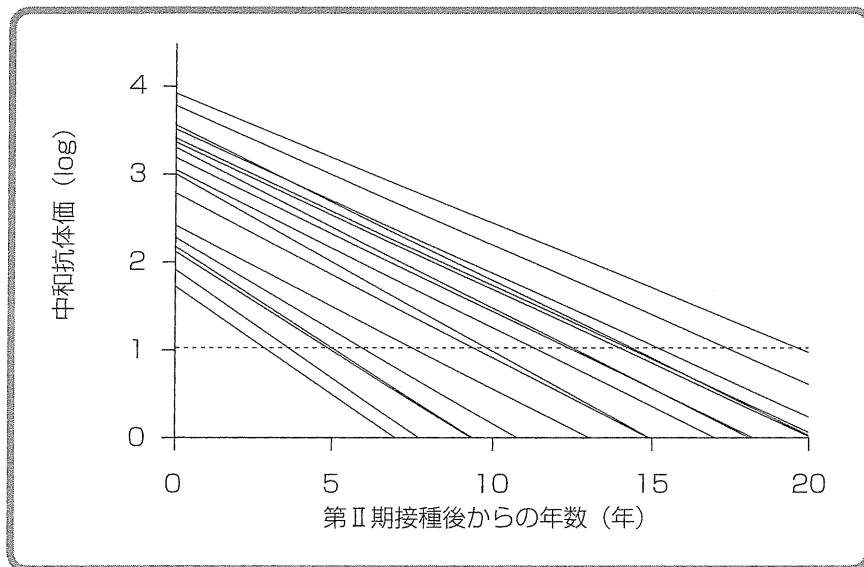


図2 ランダム係数モデルを用いた日本脳炎ワクチン接種後の中和抗体の減衰 (文献3より一部改変)

表1 第3期追加接種を行わなかった場合の抗体価陰性率の推定

第Ⅱ期接種後	陰性率
5年後 (14~15歳)	18% (3/17)
10年後 (19~20歳)	47% (8/17)
15年後 (24~25歳)	82% (14/17)
20年後 (29~30歳)	100% (17/17)

(文献4より引用)



ここが落とし穴!

かつては、1回の生ワクチン接種で獲得した抗体は、生涯続くものと考えられていた。これが落とし穴だった。それは、感染症が流行していた時代であり、不顕性感染を繰り返すことにより、抗体が維持されていたためと考えられる。ワクチン接種率が向上し、感染症の流行が抑え込まれてくれば、自然感染で受けていた追加免疫効果を受けることがなく、時間経過とともに抗体価は低下してくる。自然感染の代わりにワクチン接種による追加免疫が必要な時代となった。今後、日本でも思春期・成人への追加のワクチン接種を検討すべきと思われる。

文献

- 1) 寺田 喜平ほか：感染症誌 82：414-418, 2008
- 2) Chen RT et al：J Infect Dis 162：1036-1042, 1990
- 3) Abe M et al：Microbiol Immunol 51：609-616, 2007
- 4) 松尾富士男, 岡田賢司：日臨 66：1944-1948, 2008

小児科診療 ガイドライン

—最新の診療指針—

第2版

編集：五十嵐 隆 東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座教授



総合医学社

3 感染症

髄膜炎 (細菌性, 非細菌性)

おかだけんじ
岡田賢司
国立病院機構福岡病院

ガイドラインの現況

日本神経治療学会, 日本神経学会, および日本神経感染症学会の三学会合同による「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」が2007年に刊行されている¹⁾。小児および成人に分け, エビデンスレベルに基づき, 細菌性髄膜炎の臨床的特性を踏まえて推奨度も組み込まれた, 細菌性髄膜炎の診断と治療ガイドラインとなっている。本稿では, このガイドラインを基本として, 小児の細菌性髄膜炎の診断と治療を概説した。

細菌性髄膜炎

どういう疾患・病態か

細菌性髄膜炎に特徴的な症状や徴候はないため, 本症を常に念頭におき, 診療にあたる必要がある。低年齢ほど症状が非特異的で, 三徴である「発熱」, 「項部硬直」, 「意識障害」が揃うことは少ない。診断されるまで数日間, 発熱, 不活発, 易刺激性, 嘔吐などが先行する例が多い。発症後12~24時間以内

に急速に状態が悪化することもある。

1 発熱

発熱が唯一の症状のこともあり, 頻度は高い(85~99%)。一方, 年長児では44%が診断時に無熱であったとの報告もあり, 発熱がないことが本症を否定する根拠にはならない。

2 頭痛, 嘔吐

嘔吐は50~70%にみられる。発病初日に57%に認められ, 初期症状として重要であるが, 特異的な症状ではない。

3 髄膜刺激徴候

炎症による知覚神経刺激で, 特定の筋肉が反射性に屈曲することで生じる。項部硬直, Kernig 徴候, Brudzinski 徴候がある。知覚過敏や羞明を伴うこともある。インフルエンザ菌b型(Hib)および肺炎球菌による髄膜炎での項部硬直の出現頻度は60~80%である。髄膜刺激徴候も全例に認められる所見ではない。これらが認められなくても, 髄膜炎を否定できない。

4 大泉門膨隆

大泉門が開存している乳児では, 頭蓋内圧上昇を示す重要な所見であるが, 感度, 特異度ともに高くない。ウイルス性を含めた髄膜炎患児の20%で認められるが, 突発性発疹症などで髄液所見が正常児でも13%にみられたとの報告もある。

5 痙攣

痙攣の頻度は10~30%で, 発熱を伴うことが多く, 熱性痙攣との鑑別が問題となる。小児の痙攣管理に関するガイドライン²⁾では, 発熱と痙攣を呈した小児に以下のいずれかがみられる場合には, 除外診断がなされるまで髄膜炎として取扱うとされている。

①痙攣前の傾眠傾向, ②項部硬直, ③出血性発疹, ④大泉門膨隆, ⑤痙攣後1時間以上経過した時点における意識レベルが改訂

Glasgow Coma Scale で 15 未満。



治療に必要な検査と診断

1966 年以降の本邦における小児細菌性髄膜炎の起炎菌調査では、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群連鎖球菌（GBS）、大腸菌の検出頻度が高い。年齢により起炎菌の頻度が異なり、GBS や大腸菌は新生児期から生後 4 ヶ月未満、インフルエンザ菌は生後から 5 歳未満、肺炎球菌は生後 3 ヶ月以降の小児期全年齢層を通じ検出されている。

細菌性髄膜炎を疑った場合の血液検査は強く勧められる。ただ、特有の異常はなく、白血球増多と核の左方移動、赤沈の亢進、CRP 上昇が認められる。髄液中の糖値との比較のために血糖値も忘れずに検査しておく。血液培養の陽性率は、未治療では 70～80%、抗菌薬治療群では 50% 以下といわれている¹⁾。血液培養の陽性度は、採取回数が多いほど上昇するため、最低 2 セット行う。

髄液検査は必須であるが、一側・または両眼の瞳孔固定・散大、固定した眼球偏位など脳ヘルニアが疑われた場合には、腰椎穿刺は行わずに速やかに抗菌薬治療を開始する。髄液細胞数の正常範囲は年齢により異なる。新生児の正常上限は 22/mm³、生後 0～8 週の乳児は 30/mm³、生後 8 週以上は 5/mm³とされている。髄液糖 / 血糖比が 0.4 以下の場合には細菌性髄膜炎が強く疑われる。髄液蛋白量の上昇は非特異的所見である。可能であれば勧められる検査として、細菌抗原の検査および遺伝子検査（PCR）、施行が考慮される検査は、ウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎の鑑別に有用な髄液中の CRP、サイトカイン（TNF、IL-1）、乳酸値測定などがある¹⁾。

髄液細菌検査には迅速性が要求される。まず、グラム染色を実施する。球菌か桿菌か、

グラム陽性か陰性かを鑑別する。グラム染色の結果と年齢により、起炎菌の想定が可能であり、抗菌薬の選択に役立つ。4 ヶ月未満でグラム陽性球菌なら GBS、グラム陰性桿菌なら大腸菌の可能性が高い。4 ヶ月以降で、グラム陽性球菌なら肺炎球菌、グラム陰性桿菌ならインフルエンザ菌の可能性が高い。頻度は低いですが、グラム陽性桿菌ならリステリア菌、グラム陰性球菌の場合は髄膜炎菌を疑う。細菌を抗原としたラテックス凝集反応を利用して、インフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、GBS の頻度の高い 4 菌種の鑑別が可能になっている。



治療の実際

細菌性髄膜炎は未治療では予後不良であるため、菌の培養結果を待たずに、治療を早急に開始する。初期の抗菌薬は、起炎菌が同定され抗菌薬の感受性結果が得られた場合、その結果に基づき変更する。

1 主要起炎菌と薬剤耐性化

インフルエンザ菌では 1997 年以降耐性菌が増加傾向にあり、2001 年には耐性菌が半分以上となっている。肺炎球菌でも同様に、インフルエンザ菌の 53.7% がアンピシリン（ABPC）耐性で、肺炎球菌の 67.7% がペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）と判定されている¹⁾。

2 抗菌薬の選択

薬剤耐性インフルエンザ菌（BLNAR、BLPAR、BLPACR）を含むすべてのインフルエンザ菌に対して抗菌力が期待できる薬剤としては、セフォタキシム（CTX）、セフトリアキソン（CTRX）、メロベネム（MEPM）が挙げられる。肺炎球菌では PRSP にも効果が期待できるのはパニペネム・ベタミプロン合剤（PAPM/BP）と MEPM、および抗

ワクチンギャップとこれからの対応

神谷 齊

はじめに

21世紀の医学は、治療から予防中心の医学への転換が求められている。ワクチンはその中核的存在であって、ワクチンを利用した免疫力の高揚が求められている。ワクチンは生物製剤で病原体を不活化、または弱毒化したものに安定剤を加えたものである。本来雑種であるヒトにとってワクチンは異物であるし、自己の免疫系を利用して抗体産生をするわけであるから、頻度こそ少ないものの、予想し得ない副反応が起こることも想定の中である。したがってこのワクチンの性質を正しく理解した取り扱いが必要である。

また、“予防接種によって予防できるすべての疾患(Vaccine Preventable Disease: VPD)は予防しましょう”というの、予防接種法第2条の精神であるはずであり、それを守れば、ワクチンギャップは本来発生しないはずである¹⁾。

日本にあるワクチンギャップ

ワクチンギャップと称しているのは、欧米の諸国ではスタンダードに接種されているワクチンが、わが国には導入されていないということである。すなわち欧米の先進国のみならず、開発途上国でも多くの国が接種すべきワクチンプログラムに位置づけている予防接種が、わが国では任意接種になっていて、接種率が低いことを指している。どうしてこのような事態になったかは、単純

ではないが、主たる理由を挙げれば、第一に、わが国の予防接種は予防接種法²⁾によって、定期接種と任意接種に分類されていることに起因する。定期接種にはポリオ、麻しん、風しん、ジフテリア、百日咳、破傷風、日本脳炎、BCGの8種類のみが入っている。そして国民には努力義務が課せられており、国が勧奨をしている。接種に際しては国と実施主体の市町村がワクチン代と接種料を負担するので、実質的には無料である。一方、任意接種は国の予防接種法の枠外の接種と位置づけており、予算的措置はない。国民にも希望者が接種するワクチンとして、努力義務も課していない。したがって接種料金も原則自己負担である。一部財政の裕福な市町村や公衆衛生意識の高い為政者を持つ市町村では、独自の制度を設けて、全額または一部負担を市町村がしているところもあるが、この年齢の子どもを持っている親はまだ年齢が若く収入も多くはないので、子どもに接種してあげたくても出来ない家庭もあるのである。したがって接種率も低く、親の収入の格差が、子どもの運命も決めているのである。具体的なワクチンとしては表1に示した。

第二には、わが国はワクチンの導入が世界の国々に比較してかなり遅れてしまっている事実がある。表2に1985～2010年までのワクチン導入の実態について、日本、米国の比較を示した。わが国は1988年まではWHO(世界保健機関)の要請やわが国独自の開発能力で、世界の国々と足並

かみや ひとし：国立病院機構三重病院名誉院長 連絡先：☎514-0125 三重県津市大里窪田町357

表1 わが国における予防接種

	定期接種			任意接種	
一類 疾病	BCG		生ワクチン	水痘	生ワクチン
	ポリオ		生ワクチン・経口接種	ムンプス	生ワクチン
	DPT(ジフテリア, 百日咳, 破傷風三種混合)	I期 I期追加	不活化ワクチン	B型肝炎	不活化ワクチン
	日本脳炎ワクチン	I期 II期	不活化ワクチン	インフルエンザ	不活化ワクチン
	MR ワクチン(麻しん・風しん混合ワクチン)	I期 II期	生ワクチン	ヘモフィルスインフルエンザ菌(Hib)	不活化ワクチン
	DT(ジフテリア, 破傷風2種混合)	II期	不活化ワクチン	肺炎球菌(PPV)	不活化ワクチン
二類	高齢者インフルエンザ		不活化ワクチン	結合型肺炎球菌(PCV)	不活化ワクチン
				子宮頸癌	不活化ワクチン
				狂犬病	不活化ワクチン
				A型肝炎	不活化ワクチン
				ウイルス病	不活化ワクチン
				黄熱病	生ワクチン

表2 主なワクチンの承認時期の日米比較

	日本	米国
1984年	B型肝炎ワクチン(米国は1982年)	
1986年	水痘生ワクチン	遺伝子組換えB型肝炎ワクチン
1987年		Hib ワクチン(結合ワクチン), 不活化ポリオワクチン(IPV)
1988年	肺炎球菌ワクチン(米国は1977年) 遺伝子組換えB型肝炎ワクチン MMR ワクチン(米国は1971年)	
1991年		DTaP ワクチン[aP(無細胞百日せき)ワクチンは日本から導入, 日本は1981年]
1992年		日本脳炎ワクチン(日本から導入, 日本は1954年)
1993年		DTaP-Hib
1994年	不活化A型肝炎ワクチン	
1995年		水痘生ワクチン(日本から技術導入)
1996年		不活化A型肝炎ワクチン Hib-HB(B型肝炎)ワクチン
2000年		小児用肺炎球菌ワクチン(PCV, 7価)
2001年		A型-B型肝炎ワクチン
2002年		DTaP-IPV-HB(B型肝炎)ワクチン
2003年		経鼻インフルエンザ生ワクチン, DT ワクチン(成人用)
2005年	MR ワクチン	MMR-V(水痘)ワクチン, DTaP ワクチン(成人用)
2006年		髄膜炎菌ワクチン(結合ワクチン) ロタウイルス生ワクチン HRV ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン, 4価), 帯状疱疹生ワクチン
2007年	Hib ワクチン(インフルエンザ菌b型ワクチン) 沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)	プレパンデミックインフルエンザワクチン(H5N1株)
2008年		DTaP-IPV-Hib ワクチン, DTaP-IPV ワクチン
2009年	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン HPV ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン, 2価)	HPV ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン, 2価) 細胞培養日本脳炎ワクチン
2010年	小児用肺炎球菌ワクチン(7価)	小児用肺炎球菌ワクチン(13価)

「ワクチン産業ビジョン」(平成19年3月)表を改変

みをそろえてきた。ところが1988～2005年までの17年間は、1995年のA型肝炎ワクチンの新規導入があったのみで、新しいワクチンの導入は1つもなかったのである。その理由としては、国産のMRM [おたふくかぜ(流行性耳下腺炎)・風疹・麻疹の三種混合] ワクチン統一株の開発時にある。わが国のワクチン製造会社の3社は、それぞれ自社開発のMRMワクチンを開発していたが、国内にそれぞれ異なったMRMワクチンは不必要だとして、国立感染症研究所の指導のもとに研究班が組織され、統一株によるMRMワクチンが開発され、製造が承認され、麻疹ワクチンの代わりに定期接種のワクチンとして使用することが認められた。しかし開始してみると、ムンプスワクチン(おたふくかぜ生ワクチン)によると思われる無菌性髄膜炎が1,000接種あたり3名程度発生し、社会問題となったため、国は接種を一時中止せざるを得ない状況になった。このことに加え、ちょうどこの頃生物製剤による血友病患者さんに使う凝固因子の生物製剤がHIVに感染することがわかり、ワクチンを含む生物製剤に関する不安感を国民に持たせる事態に発展した。これら一連のことが、生物製剤の承認の遅れに関連した一因と考えられる³⁾。

一方、この間米国では、1987年からはインフルエンザ菌b型ワクチン(Hib)の導入、不活化ポリオワクチン(IPV)の導入、日本の開発した百日咳無細胞ワクチンの導入と、毎年のように新しいワクチンが加わり、さらに2000年には肺炎球菌結合型ワクチンも開発導入した。またこの他、表2に見るようにDTaP-IPV-HB, Hib-HB, MMR-Vといったような多種類混合ワクチンの導入にも積極的で、新しいものが加わった²⁾。わが国が水痘ワクチン(VZV)のような国産で世界に通用しているワクチンでさえも、定期接種に導入できない程度のワクチン政策であることを見ると、わが国でワクチンギャップが起こるのは当然であろう。

第三に、日本特有の素地があることも挙げておくべきである。わが国は従来より、「予防」よりも「治療」に重点をおく国の政策があったこと、

ワクチンには避けられない副反応が存在するが、メリットも多いためそのバランスで導入しているわけであるが、このようなワクチンの使用を敬遠する国民性があること、承認体制が貧弱で審査体制に外国との差があること、日本の審査基準と外国との間に違いがあるため輸入も輸出も簡単ではないこと、等が挙げられる。

これらのことが総合されて、今日の日本のワクチンに外国での使用状況との間にギャップが生じてきてしまったのである。最近になって米国に20年遅れてやっとHibワクチンが製造承認されたこと、2009年にヒトパピローマウイルスワクチン(HPV)、7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が同じく導入された。現状で見ると、表1に示したごとく、日本で使えるワクチンは先進国と比較して差があまりない。しかし接種率を見ても、明らかに任意にされているワクチンとは差が生じている。この根源は、定期接種のワクチン以外はお勧めをしないという政府のワクチン政策に原因があることは、おわかりいただけることと思われる。

財政的にも英国は国が進めるワクチンは、国が買い上げ全額無料である。米国は保険制度が中心であるが、親の経済状態で加入額が変わるため、カバーされるワクチンの種類も変わる。そのため親が保険料を支払えない場合は、Vaccine for Children(VFC)という法律によって、子どもは全員接種が補償されている。現在の日本では、親の経済状態が子どもに影響を及ぼしていることが、ワクチンギャップの一現象として問題視されている。最初にも述べたように、ワクチンは感染症に対する国防の一環である。国は防衛費と同じように、予防医学にもお金を使うべきである。

しかし国民にも反省点はある。定期接種は原則、市区町村がカバーして無料である。しかし定期の予防接種率でも100%ではない。基本的に予防接種に反対の主義の方もるので、それはそれで何らかの別な理由があるので、主張は認めるべきであるが、自分の主義を集団の中で通すには自己責任を持たなくてはいけない。万一感染症にか

かったときは、人に迷惑をかけないで親または自己責任で解決する信念を持ってもらわないと、この場合は通用しないという世論も盛り上げるべきであろう。

第四に、厚生行政に10年先を見据えた継続的なワクチンビジョンが残念ながらなかったこと、国としての感染症対策の中でワクチンは軽視されてきたこと、感染症サーベイランスシステムが不十分で感染症の動向がしっかり把握できていなかったこと、危機管理としてのワクチンの役割の軽視による予算不足、疾患教育の失敗による国民の認識不足、マスコミ等による過去のワクチン効果の不平等な報道、ワクチン接種後の疾患動向調査が行われていなかったこと、ワクチン研究は世界レベルで行われているにもかかわらず基礎研究、疫学研究、臨床研究のつながりが今ひとつ不十分であったこと(この問題はワクチン学会や独立行政法人基盤研究所の発足で改善の方向に向かっているが)、研究をワクチン開発に当てる資金の不足、つまり感染症防衛費として国策としての取り組みが必要であること、その他ワクチンの使用数が国内のみを当てにするのではなく、広く世界に使用可能なワクチンの開発がなかったこと、等が挙げられる。これらの改善を目指すことが、ワクチンギャップの改善につながると思われる³⁾。

日本のワクチン最前線の動き

国民に安全な予防接種を提供する基本体制は、わが国は予防接種法の範囲でよく出来上がっているが、前項で述べたようなことがなぜ起きているのであろうか。いったんルールに乗れば、ワクチンの採用は進む体制にはなっているが、そのスピードが問題である。どこの国でもワクチンの新しい採用には厳しい審査はあるが、発展途上国等の一部では米国のFDA(食品医薬品局)が認可したものはそのまま採用する国もある。しかし、独立国として日本独自の採用基準を創って品質管理をしているわけであり、国として正しい行為である。最近になってようやく政府は重い腰を上げてガイドラインを作ったので、外資系の会社も日本

へのワクチン導入がやりやすくなってくるであろう。

もちろん外国のものがすべてよいわけではなく、わが国のほうがワクチンの品質はよいものもたくさんあり、日本の基準と比較して使えないものも出てくる。この点については、厚労省医薬食品局血液対策課がワクチンの導入について、内外のワクチン産業担当者が考える機会を提供している。2007年3月にワクチン産業ビジョンを策定し、この会は続いてワクチンビジョン推進委員会として発展的にスタートし、ビジョンに掲げられたアクションプランの推進や、関係者間で情報を共有することにより、世界で必要なワクチンについても意見交換が出来るようになった。企業からも臨床からも、またマスコミの方も入って、意見交換が出来るようになってきた。この面からの検討は今後も推進できるものと期待されているが、特にワクチンの製造を担当する内外の会社が、本気で取り組んでくださることが必要である⁴⁾。

最近になってわが国では、予防接種の具体的推進をはかるため、厚労省結核感染症課が中心になって従来の予防接種検討会を格上げし、厚生科学審議会の感染症部会と並列に、平成21年12月25日に予防接種部会を設置した。ここではまず、設置後最初に混乱した新型インフルエンザH1N1の今後の取り扱いと、接種が進んでいない日本脳炎ワクチンの今後の対応が緊急課題として取り扱われた。平成22年4月に入って本来の計画である①予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方、つまりインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン、水痘ワクチン(VZV)などの評価と位置づけ、②予防接種により健康被害が生じた場合の対応のあり方、つまり副反応による健康被害が生じた場合の補償(被害認定)のあり方等、国、ワクチンメーカー、医療機関(医師)等関係者の責任のあり方、③予防接種に関する情報提供のあり方、④接種費用の負担のあり方、⑤予防接種に関する評価・検討組織のあり方、すなわち予防接種の安全性・有効性等に関する情報を収集・評価する方法、制度を運

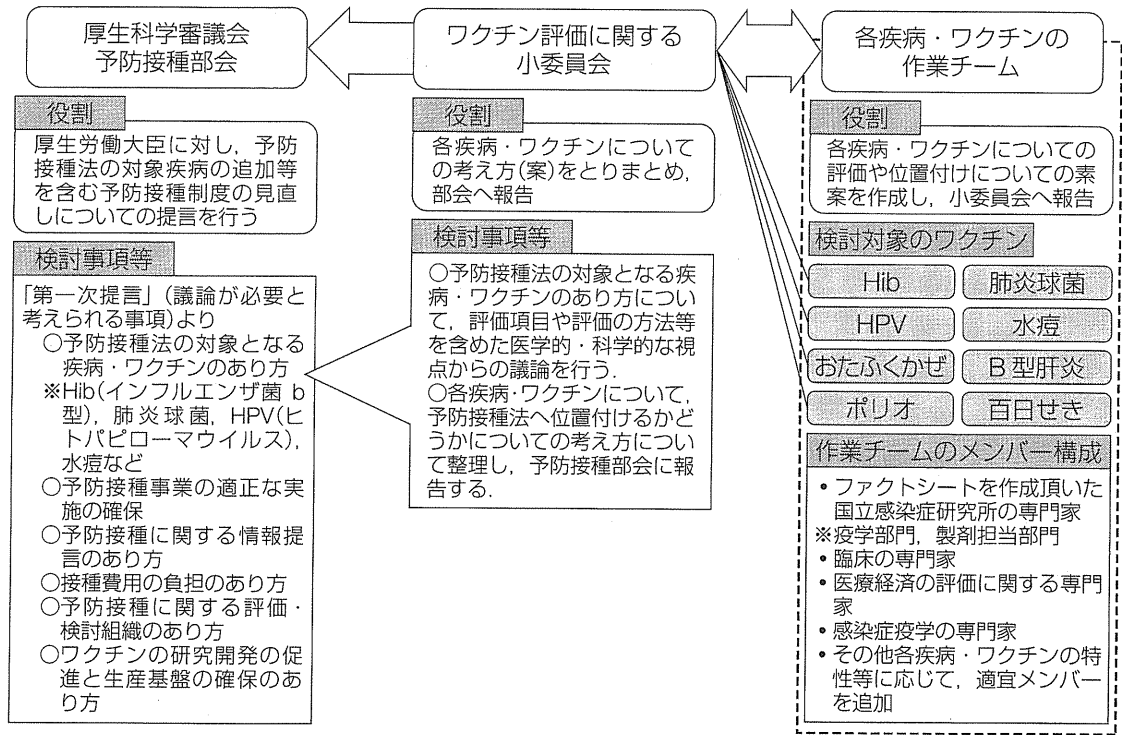


図 予防接種部会・小委員会・作業チームの役割について

(2010年8月27日開催, 第12回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料より)

営するための人員等の体制のあり方, ⑥ ワクチンの確保のあり方, すなわち研究開発の促進, 生産基盤の確保等の検討を目標に, 現在審議が厚労省の関係各課をあげて進んでおり, 今後の進展が期待される場所である。

もうしばらく審議の方向を見てみないとわからないが, 私たちは必ずしも期待ばかり持つわけではない。たとえば任意接種については, 以前からサーベイランスの結果から, 少なくとも国産で日本の基準も適合している水痘(VZV)やムンプスワクチン(M)は, 定期接種化することが望ましいという議論はされてきた。また両ワクチンの臨床的研究はたくさんあるが, 今までの検討会では専門家の意見を聞いただけで, ワーキンググループ等の委員会を作って具体的に討論している形跡はなかった。しかし, 今回は図のように, 予防接種部会の中に, 部会に属するワクチン専門の医師を選び, 専門家で討議出来る小委員会を形成し, さらに国立感染症研究所の基礎部門の専門家とワクチンに関連する医学界の中から選ばれた, 特にワクチンの臨床に詳しい方を集めて検討する作業部

会を作り, 個々のワクチン検討を開始し始めている。しかし後述するが, このルールが守られないで, 基本的討議なく, ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV), 小児用結合型7価肺炎球菌ワクチン(PCV), インフルエンザ菌 b 型ワクチン(Hib)の3つのワクチンが公費助成の候補に挙げられた理由が不透明であり, 今後の禍根を残す結果となっている。

臨床学会の動きと提案

厚労省の動きに対して, 予防接種専門家の間でも今までのように国に任せるだけでなく, 専門家集団である学会からも意見を言うべきだという考えが持ち上がった。過去は各学会がそれぞれの立場で意見をまとめ, 答申, 要望等を実施してきたが, 目覚ましい成果は上がっていなかった。今回予防接種に縁の深い日本小児科学会が, 厚生労働大臣に対し, ワクチンギャップの解消とインフルエンザで経験したワクチン行政の混乱を機に, 直接の連絡会を提案したが, 「単独学会でなく有識者である関連の学会をまとめた組織となら話し合

資料1 「予防接種推進専門協議会」について

「予防接種推進専門協議会」とは、以下の学会代表が集まって、我が国の予防接種について、共通の目的を持って協議する専門家集団である。

参加学会：日本小児科学会 日本小児科医会
日本小児保健協会、日本ウイルス学会
日本ワクチン学会、日本感染症学会
日本産科婦人科学会、日本保育園保健協議会
日本細菌学会、日本呼吸器学会、日本環境感染学会
日本耳鼻咽喉科学会、日本渡航医学会

目的：予防接種制度の見直しを行い、子どもたちに必要な予防接種、成人に必要な予防接種を国内で有効に接種できる体制整備に貢献する。特に米国 ACIP の様な専門家の協議を取り入れることができる組織の日本国内での構築を最終目的とする。

業務：上記の目的を達成するため、行政担当者、国会議員等に対し答申及び提言を行う。

- (1) 予防接種・感染対策の現状及び将来のあり方に関する調査及び分析
- (2) 具体的施策の答申及び提言
- (3) その他、前条の目的を達成するために必要な業務

我々は、現行の不備な予防接種体制を見直し、わが国の子どもたちに必要な予防接種、成人に必要な予防接種を、国内で手軽に接種できる体制整備の確立に、専門家集団として貢献するため、関連する国内学会がまとまった協議会である。平成22年4月19日に当時の長妻厚生労働大臣宛に、我が国の予防接種行政に関する要望書を提出した。

その骨子は

- (1) 予防接種は国民の健康保持に必要不可欠なものであり、国策として実施すべきものであることの方向性を示していただきたい。
- (2) VPD(Vaccine Preventable Disease)は、希望する全員が貧富の差なく接種出来る体制にしていきたい。
- (3) 予防接種は費用対効果が明確な対策であり、接種率を上げれば医療費削減が出来る。ワクチン接種の将来ビジョンを継続的に検討できる組織を構築していただきたい。(例：米国 ACIP のようなもの)
- (4) 古くなり時代に適合出来なくなった予防接種法の全面改訂をすべきである。
- (5) 今後も予防接種部会の進行状況を見ながら、協議会から意見を発信していく。

いをしていきたいと思います」という政府側の回答であった。これを契機に、小児科学会からの呼びかけで当初8つの学会と3つの専門組織が参加して基本的相談を実施し、予防接種制度の見直しを行い、子どもたちに必要な予防接種、成人に必要な予防接種を、国内で有効に行える体制整備に貢献することを目標に掲げて、「予防接種推進専門協議会」と名付けて発足した。この会は現状では学会間意見交換・連絡を行う組織であるので、各学会の窓口的存在である。もちろん決定事項は、各学会を尊重するため、委員は自分の母体の学会に報告するとともに、母体の会からも意見を頂き、協議会へ持ち帰って提案・協議する方式である。

この中の話し合いでは、厚生労働省で進んでいる予防接種法の見直しに関して意見を提案していく、米国 ACIP(予防接種の実施に関する諮問機関)のような日本の諮問機関作りに貢献したいと考えている。まず、そこへ到達するには、日本の現状をどのように変えるべきかを考えていこうとしている。われわれは厚生労働大臣に対して、予防接種部会での方向性について、平成22年4月19日付で以下のような第1回目の要望をした(要約が資料1後半にある)。

予防接種推進専門協議会参加全学会の総意として、予防接種部会発足前に厚生労働大臣に要望した。国の予防接種部会は、現状では現行予防接種法の中で出来ることを考えているが、私たちの要望は、まず国が VPD は日本国民に基本的に必要で接種すべきものであることを認識し、それを実行するために必要なこと、つまり予防接種法の根本的改正をしないと、21世紀の感染予防対策には追いつかないことを申し上げている。今後の動向を見ているが、ここが譲れない基本である。さらにそれを維持するためには、米国 ACIP 的組織、つまりワクチン施策を監視指導する諮問機関を作ることが必要であると提案している。

その後、先に述べた3つのワクチン接種体制の変更を、予防接種実施規則の一部改正を省令を発して行った。すなわち子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金の制定である。この中には多くの問題があり、これら3つのワクチンが定期になったわけではない。したがって市町村の補助額でワクチンの採用が決まることになるので、国民に平等に補助が出ることではない。しかも決定が不透明であった。そこでわれわれ予防接種推進専門協議会は、今回の問題について、再度声明を出して、厚生労働大臣に再考を要請した(資料2)。

まとめ

感染症予防の戦略武器として重要なものであるワクチンを、国としてどう位置づけ、よりよいワクチンをどのように製造し、過不足なく供給して

資料2 緊急声明(2010年11月17日)

声明文：2010.11.17

緊急声明

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

予防接種推進専門協議会
委員長 神谷 齊

参加学会：日本小児科学会，日本小児科医会
日本小児保健協会，日本ウイルス学会
日本ワクチン学会，日本感染症学会
日本産科婦人科学会，日本保育園保健協議会
日本細菌学会，日本呼吸器学会，
日本環境感染学会，日本耳鼻咽喉科学会，
日本渡航医学会

我々予防接種推進専門協議会は、予防接種によって予防できるすべての疾患(Vaccine Preventable Disease, VPD)に対する予防接種は国家の感染症対策の基本のひとつであり、21世紀医学の核と考えている。本協議会は、平成22年4月19日、厚生労働大臣に対して、別紙参考資料の内容の要望書をすでに提出した。またその後、日本医師会とも共同してVPDワクチンに対する公費助成を求める運動を展開している。

今回の予防接種部会および厚生労働省(厚労省)がヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン(PCV)の公費助成の導入をめざしている点は評価する。これが確実に実現されることを強く望むものである。

しかし、一連の経緯は、我々の基本的趣旨(VPDワクチンは国策として実施する)が十分反映されているとは思いがたく、改めて下記の点について要望する。

1. 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金(仮称)については、確実に実施されることを要望する。しかし、予防接種事業は単年度予算では効果が期待できず、単年度事業として対応できる性質のものではないことから、法制度に基づく恒久的な事業として実施されることを強く要望する。
2. 予防接種部会は初期の計画に沿って議論が行われているが、厚労省内の議論であり、予算的裏付けが明確になっていない。予防接種事業は国民の健康保持に必要な不可欠なものであり、国策として実施すべきものである。その位置づけと将来的な計画は基本的問題であり、まずこの点を明確にする必要がある。
国策となれば、政府全体が責任をもって討議に参加し、すべての国民がVPDワクチンの接種を無料で受けられる予算的裏付けが確保され、実際の接種について協議が行われるという、本来望まれる構図が確立されることから、国策としての実施を強く要望する。
3. 我が国の予防接種法では、ワクチンが定期接種と任意接種

に分けられている。

このことがワクチンギャップ(先進国ですべての人に接種を推奨しているワクチンが、我が国では採用されていなかったり、勧奨対象になっていない状況)を招いている大きな原因である。VPDワクチンはすべて必要なものであり、科学的根拠に基づいて、全ての国民が無料で予防接種を受けられるよう、現行予防接種法の改正を強く要望する。

4. 平成22年10月6日付で、予防接種部会長より厚生労働大臣に緊急要望書が提出された。その内容は「厚生労働省においては、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの接種促進を念頭に置いた情報収集、分析を目的とする予算事業を要求しているが、これに加え、他の疾病・ワクチンについても、適宜、予防接種法における想定した対応を検討すべきである」としている。また、その中で「特にHPVに加えて、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン(PCV)を定期接種に位置づける方向で急ぎ検討すべきである」としている。これらのことを当協議会は評価する。

一方、当協議会は厚労省の要請により、予防接種部会で定期化を検討している任意接種ワクチン6種類についてそれぞれ検討する作業チームに代表を送り、チームメンバーとして、同部会小委員会に提出する資料作成に努力してきた。この仕事の開始に際しては、作業チームで作成した資料に基づき、小委員会にて、それぞれのワクチンの重要性について検討し、部会に報告すると告げられ各作業チームは鋭意努力してきた。しかるに今回は作業チームが取りまとめた案を厚労省の事務局に提出する1日前に、HPV、Hib、PCVの3種類のワクチンにだけ公費助成を要求するという決定がなされ、厚生労働大臣に要望されたと聞いている。それが事実であれば、この選考過程は不透明であり、今回検討中のデータの解析が反映されたものではないと言わざるを得ない。このような専門家の意見を重視しない方式が今後も続けられるとすれば、我が国の予防接種行政は科学的・医学的な前進を望めない。

当協議会は、これら3種類のワクチンの必要性についてはもちろん肯定する立場であるが、各疾患の作業グループで検討した根拠を持って順次、公的に導入していくという道筋を根本から覆すようなやり方が二度と行われぬよう強く要望する。

5. 当協議会は、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会での議論が、今回の緊急提案の範囲で終了とすることなく、現在討議中の水痘、おたふくかぜ(流行性耳下腺炎)、B型肝炎、百日咳、ポリオ、成人肺炎球菌感染症の各ワクチンはもちろん、その他のVPDワクチンについても継続して審議し、計画的に導入をすすめて、全ての国民が費用の負担を考えるとなく安心して感染症の予防ができる体制整備を推進することを要望する。
6. これらのことが、医学的・科学的・定期的に議論できる公的な組織の設立について、再度要望する。

いくつか、課せられた問題である。ワクチンは接種率が高くないと効果は出ない。今日本の予防接種政策は、戦後予防接種法制定以来の岐路に立っている。ここで政策を誤ることなく世界の仲間入りをしていくことが、国民に対する為政者の務めである。この際は専門家の意見をよく聞いていただき、世界に評価され、予防接種法の改正を進めべき時である。

文献

- 1) 感染症法研究会(編)：感染症法令通知集一感染症法と予防接種法。pp 1079-1087, 中央法規出版, 2008
- 2) 神谷齊：日本のワクチンの現状と今後の戦略。感染・炎症・免疫 36(4)：311-325, 2006
- 3) 大谷明, 三瀬勝利：ワクチンと予防接種のすべて。pp 4-17, 金原出版, 2009
- 4) 厚生労働省血液対策課ワクチンビジョン推進委員会：報告集1. 2.

第 42 回日本小児感染症学会ミート・ザ・エキスパート

抗体検査：目的・結果・次にすることは

庵原俊昭*

要旨 抗体検査法は、測定原理から血清を 2 倍階段希釈して測定する方法と一定の濃度に希釈後測定する方法の 2 種類がある。測定方法による互換性がわかるように WHO は抗体価を国際単位で表示することを勧めている。抗体検査は感染症の診断と各感染症の免疫保有状態の検索に用いられる。各感染症とも抗体陽性抗体価、発症予防抗体価、感染予防抗体価は異なっており、発症予防抗体価でワクチン予防可能疾患の感染対策が行われている。

はじめに

抗体検査は、感染症の診断、各感染症に対する免疫保有状態の検索、ワクチン開発における有効性の指標に広く用いられている。抗体検査を有効に利用するためには、抗体測定方法の原理を理解し、結果を感染症の病態に応じて弾力的に解釈することが大切である。抗体検査の原理および抗体検査の臨床応用について解説する。

I. 抗体測定方法の原理と測定方法 (表 1)

血清抗体測定方法は測定原理から大きく分けて 2 種類に分類される¹⁾。一つは「階段血清希釈法」と呼ぶ方法で、血清を 2 倍階段希釈後、ウイルスまたは抗原を添加し、所定の時間反応させたあと、反応結果である抗原抗体複合体を粒子の凝集〔粒子凝集法 (PA)：ウイルス抗原を付着させたラテックス粒子などを使用〕、反応後添加した蛍光標識させた二次抗体の蛍光〔間接蛍光抗体法 (IFA)〕、反応後添加したヒト O 型赤血球の凝集〔免疫付着赤血球凝集法 (IAHA)〕などで判定する方法と、反応後に残ったウイルスの増殖〔中和法

表 1 抗体測定の方法と測定方法

- | |
|----------------------------|
| 1. 階段血清希釈法 |
| 1) 抗原抗体反応を検出 |
| ・粒子凝集法 (PA) |
| ・間接蛍光抗体法 (IFA) |
| ・免疫付着赤血球凝集法 (IAHA) |
| 2) 反応せずに残ったウイルス、抗原または補体を検出 |
| ・中和法 (NT) |
| ・赤血球凝集抑制法 (HI) |
| ・補体結合法 (CF) |
| 2. 一定濃度血清希釈法 |
| 検量線から算出 |
| ・酵素免疫法 (EIA) |
| ・放射性免疫測定法 (RIA) |
| ・化学発光免疫測定法 (CLIA) |
| ・ラテックス凝集比濁法 (LA) |

階段血清希釈法は手作業で行われ、目視で判定される。抗体価は「倍」で表示される。一方、一定濃度血清希釈法は機械化が可能であり、多数の検体を測定するのに適している。抗体価は「単位」で表示される。

(NT)〕、残った赤血球凝集抗原を反応後添加した動物赤血球の凝集〔赤血球凝集抑制法 (HI)〕、抗原抗体反応時に添加した補体の残存による反応後

Key words : 抗体, IgM 抗体, 抗体有意上昇, 抗体陽性, 発症予防抗体価

* 国立病院機構三重病院小児科

〔〒 514-0125 津市大里窪田町 375〕

添加した赤血球の溶血〔補体結合法 (CF) : 溶血素で標識したヒツジ赤血球 (感作赤血球) を添加〕で判定する方法などがある。HI 抗体測定に用いる動物赤血球は、測定するウイルスによって異なっている。判定基準も、反応を 50% 認めた血清希釈倍数で表示する場合と、100% 認めた血清希釈倍数で表示する場合とがあり、判定基準により抗体価は異なってくる。測定の多くの部分は手作業で行われ、判定も目視で行われる。抗体価は通常「倍」で表示される。

もう一つの血清抗体測定方法は「一定濃度血清希釈法」と呼ぶ方法で、複数の標準血清の測定値から検量線を作製し、測定値から抗体価を求める方法である。血液生化学検査やホルモン検査などと同じ測定原理である。一定濃度に希釈した血清を一定濃度のウイルス抗原と反応させたあと、抗原に付着した抗体量を、発色色素で標識された二次抗体で測定する方法〔酵素免疫法 (EIA)〕、ラジオアイソトープで標識された二次抗体で測定する方法〔放射性免疫測定法 (RIA)〕、化学発光物質で標識された二次抗体で測定する方法〔化学発光免疫測定法 (CALI)〕、ラテックス粒子の濁度でみる方法〔ラテックス凝集比濁法 (LA)〕などがある。手作業で行われるときもあるが測定の機械化が可能であり、多数の検体を測定するのに適している。測定結果は連続した数字で表示される。なお、反応する抗原量が限定されているため、高い抗体価は低く表示される傾向があり、ときに測定限度以上になることがある。測定限度以上になった検体は、測定値が検量線にフィットするようさらに希釈して測定する。測定された抗体価は、通常「単位」で表示される。

II. 抗体価の分布と標準化

「倍」で表示された抗体価も「単位」で表示された抗体価も、集団における陽性抗体価は対数変換すると正規分布する。抗体価を群間比較するとき、「倍」で表示される抗体価は、習慣上 2 を底とする対数に変換後検定を行い、「単位」で表示される抗体価は、10 を底とする対数または 2 を底とする対数に変換後検定を行っている。

いろいろな測定方法で測定された抗体価を比較

するためには、統一された抗体価表示が必要である。世界保健機関 (WHO) は血清抗体価表示の統一化を目指し、値付けした標準血清を作製し、B 型肝炎ウイルス (HBV)、麻疹、風疹などの抗体価を国際単位 (IU) で表示することを求めている。わが国では HBs 抗体は国際単位が使用されており、風疹抗体価および麻疹抗体価も国際単位表示への動きがある。ちなみに、風疹 HI 抗体価 8 倍は 8 IU に、風疹 EIA 抗体価 4.0 EIA 価は 8 IU に相当し、麻疹 NT 抗体 256 倍は 10,000 mIU に相当する²⁾。

III. 抗体の有意上昇

抗体価の有意上昇とは、測定誤差以上の抗体価の上昇である。2 倍階段血清希釈法で測定された抗体価では、測定抗体価の上下 2 倍 (1 管の差) までの抗体価は誤差範囲であり、4 倍 (2 管) 以上の上昇が測定誤差以上の上昇である。一方、一定濃度血清希釈法で測定される抗体価では誤差範囲の幅は狭く、2 倍以上の抗体上昇は誤差範囲以上の上昇である。

IV. 抗体による感染症の診断

感染症診断の基本は、病巣からの病原体検出 (ウイルス分離、細菌培養同定) である³⁾。その他の診断方法として、ウイルス蛋白またはウイルス遺伝子の検出、血清 IgM 抗体の検出、血清抗体 (IgG 分画) の有意上昇がある。ウイルス血清抗体価は、体内で増殖したウイルス量に応じた免疫反応であり、時間の経過とともに IgG 抗体も IgM 抗体も上昇する。1 回の血清 IgM 抗体検査で感染症を診断するためには、発症 48 時間以降に測定することが望ましい。なお、血清 IgM 抗体はときに非特異陽性を示すことがあり、臨床経過からその感染症が否定的な場合は再検すべきである。非特異陽性の場合には、時間の経過による IgM 抗体の上昇が認められない。伝染性紅斑、突発性発疹、デング熱では麻疹 IgM 抗体が非特異陽性になる^{4,5)}。

ウイルス抗体は、ワクチン後の感染および再感染の診断にも用いられる。このような症例では、症状出現時にすでに二次免疫応答が始まっており、IgG 抗体は上昇し、ウイルス増殖の程度に応

表 2 ムンプスウイルス分離陽性例の急性期 IgM・IgG 抗体価

症例	年齢	V 歴	病日	V 分離	IgM 抗体	IgG 抗体
1	9	-	1	+	3.71	2.1
2	6	-	1	+	11.99	14.0
3	9	-	1	+	0.16	2.5
4	5	-	1	+	3.26	7.5
5	9	-	3	+	12.55	8.5
6	4	-	3	+	14.82	16.3
7	4	-	3	+	13.05	12.1
8	5	+	1	+	0.55	26.6
9	6	+	1	+	1.26	41.9
10	5	+	1	+	0.74	29.1
11	6	+	2	+	0.44	35.7
12	6	+	2	+	0.40	2.2
13	5	+	3	+	1.43	31.4

じて IgM 抗体が検出される。表 2 にムンプス初感染時およびワクチン後のムンプス発症時の抗体パターンを示した。表 2 の症例 12 は一次性ワクチン不全 (primary vaccine failure : PVF) であり、他の 5 例は二次性ワクチン不全 (secondary vaccine failure : SVF) である。なお、デンカ生研のムンプス IgM 抗体検査試薬や麻疹 IgM 抗体検査試薬で測定された IgM 抗体価は定量性があり、14.0~15.0 抗体指数が測定限界である。この抗体価以上の抗体価を測定するときは、血清を希釈して再測定する必要がある。

ウイルス抗体の検査結果を読むときは、時間的経過を考慮することが大切である。また、地域での流行や園や学校での流行を確認することも大切である。

V. 抗体陽性抗体価, 発症予防抗体価, 感染予防抗体価

抗体測定方法により陽性閾値は異なっており、測定感度が高い抗体測定方法を用いると、少ない抗体量まで検出できる。同じ感度の測定方法を用いても抗体量が少ないと、ときに測定方法により結果が異なることがある。このような場合は陰性として対応する。抗体判定基準に (± : 同等, 判定保留) を含む測定方法では、(±) と判定された場合も多くは陰性として対応する。

表 3 抗体測定方法による麻疹・風疹各種抗体価

単位		陽性レベル	発症予防レベル	感染予防レベル
麻疹				
国際単位	mIU/ml		120~200	500~1,000
NT	倍	2	4	32
PA	倍	16	64	256
EIA	EIA 価	2.0	4.0	16.0
HI	倍	8	8	16
風疹				
国際単位	IU/ml	4	10	15~25
LA	IU/ml	4	10	15~25
HI	倍	8	16	32
EIA	EIA 価	2.0	5.0	12.5

NT : 中和法, PA : 粒子凝集法, EIA : 酵素免疫法
HI : 赤血球凝集抑制法, LA : ラテックス凝集法

ウイルスの 50% 細胞変性効果 (cytopathic effect : CPE) 抑制を判定基準として判定された NT 抗体 2 倍は抗体陽性であるが、発症予防抗体価ではない。また、ウイルス感染症には全身性ウイルス感染症と局所性ウイルス感染症がある。全身性ウイルス感染症では、ウイルスが感染後増殖して症状が出現するまでの間に、免疫記憶細胞が誘導されていると早期に二次免疫応答が始まり、結果として発症が予防される。感染予防抗体価とは、感染したウイルスの増殖を抑制する抗体価であり、病態的には二次免疫応答を誘導させない抗体価である。全身性ウイルス感染症では、感染予防抗体価のほうが発症予防抗体価よりも高値である。

一方、局所性ウイルス感染症では、ウイルス感染後二次免疫応答による症状発現抑制よりも先に症状が出現するため、発症予防には高い抗体価が必要である。発症予防抗体価と感染予防抗体価は一致する。

感染症ごとに、また抗体測定方法ごとに抗体陽性抗体価、発症予防抗体価、感染予防抗体価は異なっている。表 3 に麻疹および風疹の抗体測定方法による抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルの抗体価を示し^{2,6)}、表 4 に代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防抗体価を示した^{7,8)}。なお、この抗体価は多くの人の発症を予防する抗体価であり、曝露されたウイルス量が多い

表 4 代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防レベル

ワクチン	抗体測定方法	必要な抗体価
ジフテリア	中和	0.01~0.1 IU/ml
A 型肝炎	EIA	10 mIU/ml
B 型肝炎	EIA	10 mIU/ml
Hib 結合型	EIA	0.15 µg/ml
インフルエンザ	HI	40 倍
日本脳炎	中和	10 倍
麻疹	マイクロ中和	120 mIU/ml
ムンプス		not defined
百日咳	EIA (PT)	5 単位
肺炎球菌	EIA	0.20~0.35 µg/ml (小児)
	opsonophagocytosis	8 倍
ポリオ	中和	4~8 倍
狂犬病	中和	0.5 IU/ml
ロタウイルス		not defined
風疹	免疫沈降	10~15 IU/ml
破傷風	中和	0.1 IU/ml
水痘	FAMA	64 倍
	gp ELISA	5 IU/ml
黄熱	中和	5 倍

(文献 6) より引用、一部改変)

と、発症予防のためにはこの抗体価よりも高い抗体価が必要である。また、抗体価が高いほど発症予防効果は優れている。

感染予防には液性免疫だけではなく、粘膜免疫や細胞性免疫も働くため、発症予防抗体価よりも低い抗体価でも発症しないことがあり、抗体価だけで発症予防を判断することは困難である。しかし、抗体価は容易に測定できるため、一般には抗体測定により免疫保有状態の検索が行われている。なお、免疫保有状態の検索には、感受性の高い抗体測定方法を用いるべきである。費用を考えなければ EIA 法が優れており、CF 法は用いるべきではない。発症予防レベル以下の人にはワクチン接種が勧められる。

VI. Low responder (低抗体反応者)

発症予防レベル以下の抗体価の人にワクチンを接種しても、発症予防レベル以上の抗体価上昇が認められないときがある。生ワクチンの場合、細胞性免疫などでウイルス増殖が抑制される人

あり、発症が予防される人である。また B 型肝炎ワクチンなどの不活化ワクチンでも、規定通りのプライミングとブースティングを行っても抗体価が上昇しない人がいる。このような人は low responder と呼ばれ、遺伝的因子が関与している。Low responder は感染しても発症しない人と考えられている。

2 回麻疹ウイルスを含むワクチンを接種しても、発症予防レベル以上の抗体価に達しない人がいる。このような人への追加接種は理論上不要であるが、社会的要因によって 3 回目の接種が勧められる場合がある。

VII. 感染後・ワクチン後の免疫持続

1781 年に麻疹が流行し、その後麻疹流行がなかった Faroe 島で 1846 年に麻疹が流行したとき、1781 年の流行を経験した 65 歳以上の人たちは麻疹を発症しなかったが、64 歳以下の人たちは麻疹を発症した。この報告から麻疹は一度かかると生涯免疫が持続すると考えられていた。

一方、麻疹ワクチンを受けた一部の人が麻疹流行時に軽症の麻疹（修飾麻疹）を発症することがあり、すべての人が生涯発症予防レベル以上の抗体価を持続することがないことが示され、先進国では SVF 予防に麻疹ウイルスを含むワクチンの 2 回接種を行っている。しかし、2 回接種を受けた人でもまれに麻疹発症が認められている⁹⁾。なお、麻疹だけではなく水痘やムンプスにおいても、ワクチン後の自然罹患例の臨床経過は、ワクチンを受けていない自然罹患例と比べ軽症である。

SVF の病態を図に示した。感染予防レベルの抗体価がないためウイルスは感染し、感染したウイルス増殖と同時に初回ワクチン接種により誘導された免疫細胞が刺激され二次免疫応答は開始するが、二次免疫応答により産生される抗体などの特異免疫が不十分なため、発症抑制が間に合わず症状は出現する。しかし、症状出現後も免疫応答は働き、結果として症状が早期に消失し軽症化する。

全身性ウイルス感染症に対する生ワクチン接種後の抗体価の半減期は 3~4 年である。ワクチン後の抗体の持続は自然感染による免疫賦活（自然