

表1 年代群別のMRMV平均抗体価

方法	平均抗体価 (2 <sup>n</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

## 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・ワーリス検定），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・ワーリス検定）。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 <sup>n</sup> )	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・ワーリス検定）（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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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

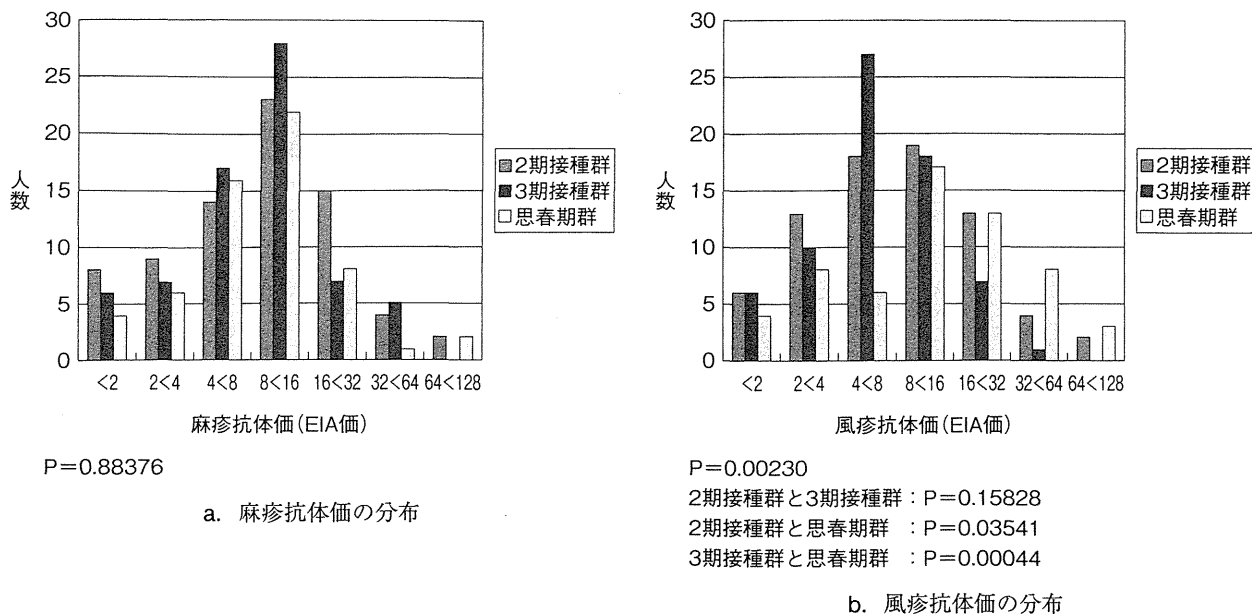


図1 年齢群による麻疹抗体価および風疹抗体価の分布

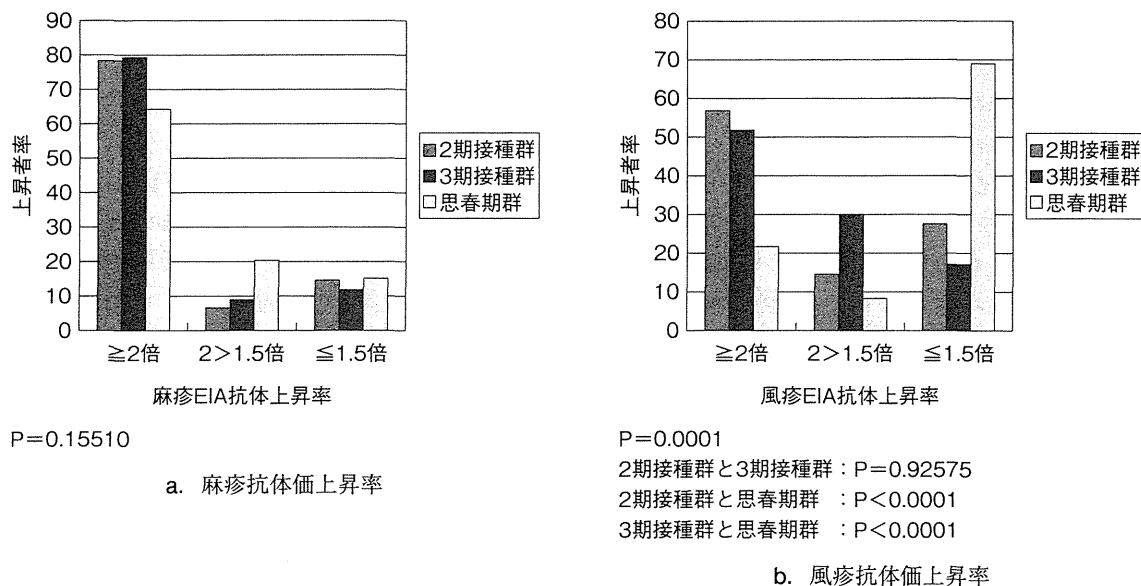


図2 年齢群ごとのMRワクチン接種による抗体上昇者率

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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相当者は、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相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<sup>+</sup>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<sup>1), 2)</sup>。

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)<sup>2)</sup>。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2mg/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相当である(表3)。しかし、2mg/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<sup>1)</sup>。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- $\gamma$  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	不相当†	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いく。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<sup>3)</sup>。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）<sup>4)</sup>。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プ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<sup>3)</sup>。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≧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<sup>5)</sup>。国産 IGIV に含まれる麻疹 NT 抗体価は256 (2<sup>8</sup>) 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 (2<sup>2</sup>) 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<sup>6)</sup>。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適当であり、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ていない<sup>1)</sup>。

妊婦への不活化ワクチン接種に当たっては、流産を起しやすく、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<sup>7), 8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

### 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 (Th<sub>0</sub>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、Th<sub>1</sub>細胞、Th<sub>2</sub>細胞よりなる) に成熟する<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。種痘も接触後接種の効果が、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

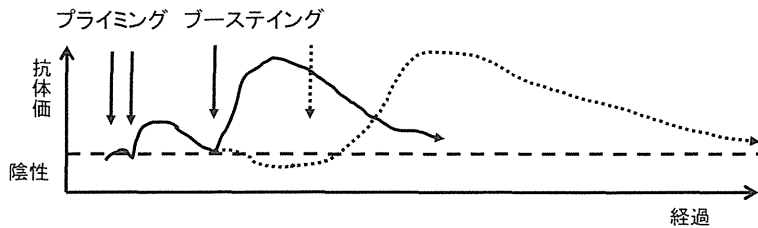
\*開発国(野生株の消滅)では生ワクチンから不活化ワクチン(DPT-IPV)へ切り替えている。

†日本ではOPVは2回投与

‡OPVは周囲に伝播する

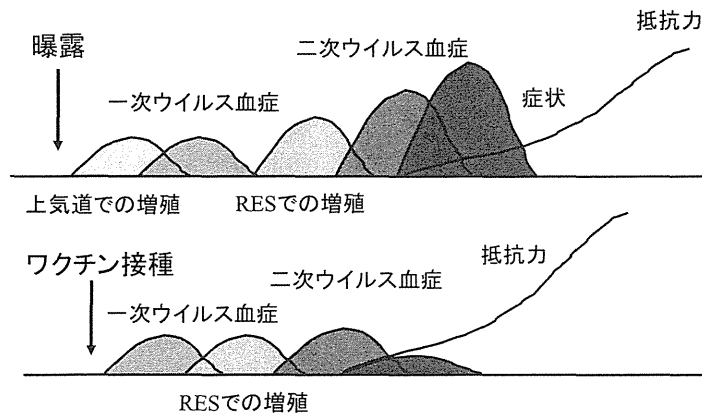
(注)IPVの流行予防効果は弱いですが、ポリオ麻痺発症予防効果は良好。

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)<sup>13)</sup>。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

(表7) 流行抑制のための集団免疫率

感染症	潜伏期間(日)	基本再生産数( $R_0$ )	集団免疫率(%)
麻疹	7~16	16~21	90~95
ムンプス	8~32	11~14	85~90
風疹	7~28	7~9	80~85
ポリオ	2~45	5~7	80~86
天然痘	9~45	5~7	80~85
百日咳	5~35	16~21	90~95
ジフテリア	2~30	6~7	85
インフルエンザ	1~10	2~3	67*
水痘	10~21	8~10	90?

$$\text{集団免疫率} = (1 - 1/R_0) \times 100$$

\*小学生の集団

る人、消極的に接種する人、積極的に拒否する人（宗教的理由または思想信条による）の三群にわかれる。積極的に接種する人は約30%、積極的に拒否する人は約1%であり、接種率を高めるためには、消極的に接種する人にアプローチすることが大切である。

#### まとめ

現場でワクチンを接種する際に問題となるのは、ホスト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。臨床の現場でよく遭遇する事例をもとに、ワクチン接種の考え方をレビューした。

#### 文 献

- 1) AAP: Immunization in special clinical circumstances. Red Book 28<sup>th</sup> eds, edited by AAP committee on infectious diseases 2007-2009, AAP, Elk Grove Village, IL, 68-104, 2009
- 2) CDC: General recommendations on immunization. MMWR 55, RR-15, 1-47, 2006
- 3) Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JSA, et al: Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. Brit Med J 339:912-915, 2009
- 4) 庵原俊昭：ムンプス（流行性耳下腺炎）ワクチン

ン。日本ワクチン学会編，ワクチンの辞典，朝倉書店，東京，119-131，2004

- 5) 庵原俊昭，一見良司，中野貴司，他：年による献血スルフォ化 IVIG に含まれる麻疹抗体価と IVIG 投与後の麻疹抗体価の検討。第40回日本小児感染症学会学術集会抄録集129，2008
- 6) AAP: Measles, Red Book 28<sup>th</sup> eds, edited by AAP committee on infectious diseases 2007-2009, AAP, Elk Grove Village, IL, 444-455, 2009
- 7) Bosley ARJ, Speirs G, Markham NI: Provocation poliomyelitis: vaccine associated paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. J Infect 47:82-84, 2003
- 8) Sterebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al: Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine- a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. N Engl J Med 332:500-506, 1995
- 9) Izurieta HS, Sutter RW, Baughman AL, et al: Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the United States: no evidence of elevated risk after simultaneous intramuscular injections of vaccine. Pediatr Infect Dis J 14:840-846, 1995
- 10) 庵原俊昭：ポリオの現状と問題点。小児内科 39: 1644-1647, 2007
- 11) Siegrist C: Vaccine immunology. In Vaccine 5<sup>th</sup> eds. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA,

- and Offit PA, p17-36, Saunders, Philadelphia, 2008
- 12) 庵原俊昭：ムンプス (mumps). 臨床とウイルス30:28-32, 2002
  - 13) 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

## Vaccination to the individuals in special clinical circumstances

Toshiaki Ihara, MD &amp; PhD

*National Hospital Organization Mie National Hospital*

## Abstract

Excess limitation could be adapted on vaccination, since several clinicians might be afraid of adverse events after vaccination. The factors, which clinicians should consider on vaccination, are the immunological status of vaccinees and the type of vaccine, such as live vaccine or inactivated vaccine. Infants and children, pregnant women, the elderly, and individuals with chronic diseases are immune-altered and could be administered with live and inactivated vaccines, except pregnant women, who could not be administered with live vaccine. Only the immunocompromised individuals are contraindicated with live vaccines. Since influenza vaccine produced in Japan is well purified, anaphylaxis could not be induced in children with egg-allergy theoretically. In inactivated vaccines, priming with two or three doses via three to eight weeks interval is important for induction of specific immunity. The best way that protects immunocompromised individuals, who could not be administered with live vaccines, is elimination of vaccine preventable diseases by high vaccination rate, which overwhelms the herd-immunity.

Key words : immune-altered, immunocompromised, egg allergy, pregnancy, prime and boost

## 感染症・予防接種レター(第52号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

委員長 庵原 俊昭 副委員長 岡田 賢司 宇加江 進 古賀 伸子 住友真佐美  
菅原 美絵 多屋 馨子 馬場 宏一 三田村敬子

## ワクチンと免疫

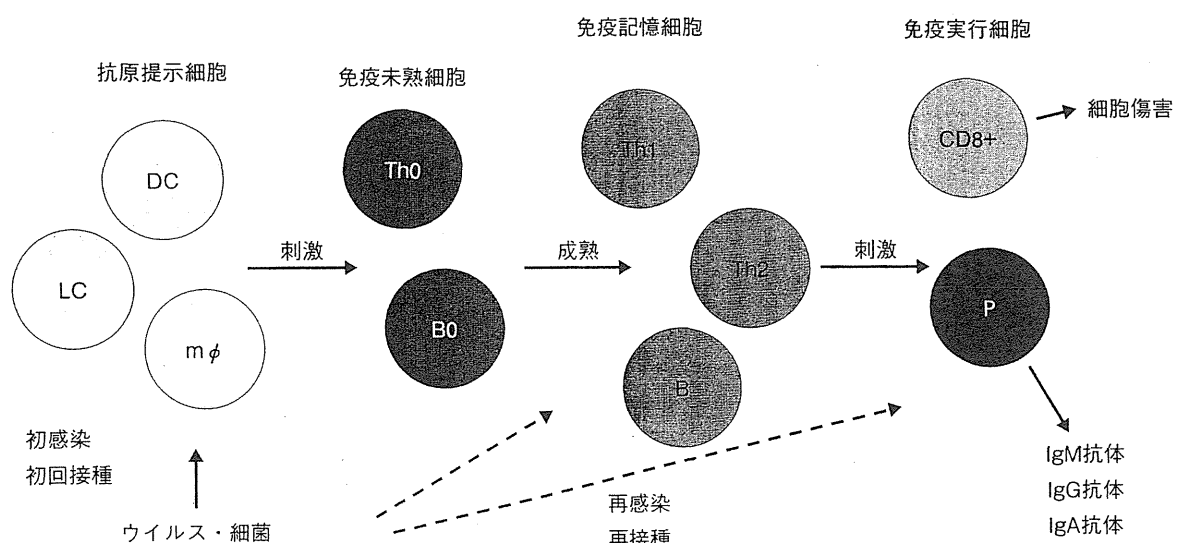
## はじめに

適切な抗原で作成されたワクチンを接種すると、まず各種サイトカインの誘導を含めた自然免疫が働き、同時に特異的細胞性免疫や抗体などの獲得免疫が誘導される。スケジュールから外れたとき、基礎疾患を有する者にワクチンを接種するときなどは、免疫の知識が必要になる。本稿ではワクチンと免疫について解説する。

## 1. 免疫プライミングとブースティング

免疫に関係する細胞群には、抗原提示細胞、免疫未熟細胞、免疫記憶細胞、免疫実行細胞が

ある。抗原提示細胞は、接種されたワクチン抗原を認識すると同時に免疫未熟細胞に刺激を与え、免疫未熟細胞を免疫記憶細胞に成熟させる働きがある(図1)<sup>1,2)</sup>。成熟した免疫記憶細胞は免疫実行細胞を刺激し、抗体を産生させ、特異的細胞性免疫を誘導する。免疫未熟細胞を成熟させ免疫記憶細胞を誘導し、免疫実行細胞により抗体を産生させる段階が免疫プライミングであり、誘導された免疫記憶細胞を刺激し、免疫実行細胞の数を増加させ、抗体を更に高める段階がブースティングである。免疫実行細胞は刺激がないと数は減少するが、一度誘導された免疫記憶細胞は喪失しないため、DPT ワクチ



DC: 樹状細胞, LC: ランゲルハンス細胞, mφ: マクロファージ, P: プラズマ細胞, Th0: 未熟ヘルパーT細胞, Th1: 1型ヘルパーT細胞, Th2: 2型ヘルパーT細胞, B0: 未熟B細胞, B: B細胞, CD8+: CD8+T細胞

1) 一度免疫記憶細胞が誘導されると、抗体価が陰転化しても1回の接種で二次免疫応答が起こる

2) 記憶B細胞の誘導には4~6か月が必要なため、追加接種(ブースティング)は初回接種後4~6か月以降に行う

図1 感染・ワクチンと特異免疫の誘導

ン,日本脳炎ワクチンなどの不活化ワクチンで, 1期初回終了後の追加接種を忘れたときは, 数年後でも気がついたときに1回追加接種をすれば免疫ブースティングが誘導される。スケジュールから外れたとき, 不活化ワクチンでは必要な接種回数を接種することが基本である。

2. 生ワクチンとキラーT細胞 (CD8<sup>+</sup>細胞) の誘導

感染からの回復にCD8<sup>+</sup>細胞が必要な感染症である麻疹, 水痘, ムンプス, 風疹などでは, CD8<sup>+</sup>細胞が誘導できる生ワクチンの接種が必須である。生ワクチンを接種すると, MHCクラスIが関係する抗原提示細胞が働きCD8<sup>+</sup>細胞が誘導される。なお, 不活化ワクチンや結合型ポリサッカライドワクチンでは特異的細胞性免疫は誘導できるが, 誘導できるのはMHCクラスIIが関係するCD4<sup>+</sup>細胞だけである。

3. 抗体レベルとブースター

抗体を持っている人に生ワクチンを接種すると, 接種を受けた人の抗体価に応じて抗体のブースターがかかる人とかからない人がいる。生ワクチンを接種して抗体のブースターがかかるとは, 接種したワクチン株が増殖した結果である。低い抗体価だと, 接種されたウイルスが増殖して抗体のブースターが誘導され, 高い抗体価では接種したウイルスが増殖しないため抗体のブースターが誘導されない。麻疹と風疹では, 発症予防レベルやブースターがかからないレベル (感染予防レベル) は示されているが (表1)<sup>3)</sup>, 水痘やムンプスでは発症予防レベ

ルや感染予防レベルは未確定である。なお, 年齢が低いほど感染予防に必要な抗体価が高く (高い抗体価でもブースターがかかる), 成人は小児よりも低い抗体レベルで感染が予防される<sup>4)</sup>。

不活化ワクチンでも抗体価が低いと抗体のブースターがかかるが, 抗体価が高いとブースターがかかりにくい。また, インフルエンザ2009 (H1N1) pdm ウイルスワクチンの臨床研究結果から, 不活化ワクチンでは一度ブースターが誘導されると, 3週間後に追加接種しても抗体の更なる上昇は認められない<sup>1)</sup>。免疫寛容が働くためと考えられている。

4. 代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防レベル

感染防御には, 抗体で表わされる液性免疫だけではなく, 細胞性免疫や粘膜免疫も関与している。しかし, 細胞性免疫や粘膜免疫の測定は手間がかかるため, 測定が容易な抗体で感染防御力を示している (表2)<sup>5)</sup>。表2で示す抗体価は, 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ときは, 発症予防には高い抗体価が必要である。また, 全身感染症では, 感染を受けると同時に免疫の二次応答も始まるため, 相対的に低い抗体価で発症を予防できるが, 局所性感染症では, 感染による二次免疫応答が始まるまでに症状が出現するため, 発症予防のためには比較的高い抗体価が必要である。インフルエンザでHI抗体価40倍は50%の人の, 160倍は90%以上の人の発症を予防する抗体価である<sup>6)</sup>。また, 麻疹抗体120mIU/mlや風疹抗体4~15IU/mlは95%以上の人の発症予防レベルである。発症者と密接に接触する機会が多い医療従事者は, 曝露されるウイルス量が多い危険性があり, 発症予防のために表1で示す抗体価よりも高い抗体価が必要である。

5. ワクチンと Low Responder (低反応者)

ワクチンを接種しても一部の人では発症予防レベルの抗体価が誘導できないことがある。このような人はLow Responder (低反応者) と呼ばれ, 遺伝的因子が関係している。接種時の抗体価が表2に示した発症予防レベル以下で

表1 麻疹・風疹の発症予防レベル・感染予防レベル

測定方法	抗体価		
	陽性	発症予防	感染予防
<b>麻疹</b>			
文献 (IU/ml)		≥120~200	≥500~1,000
NT (倍)	2	≥4	≥32
PA (倍)	16	≥64	≥512
EIA (EIA 価)	2.0	≥4.0	≥16.0
HI (倍)	8	≥8	≥16
<b>風疹</b>			
文献 (IU/ml)	4	≥4~10	≥15~25
LA (IU/ml)	4	≥10	≥15~25
HI (倍)	8	≥16	≥32
EIA (EIA 価)	2.0	≥5.0	≥7.5~12.5

表2 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	0.01~0.1IU/ml
A型肝炎	EIA	10mIU/ml
B型肝炎	EIA	10mIU/ml
Hib 結合型	EIA	0.15 $\mu$ g/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	120mIU/ml
ムンプス		未確定
百日咳	EIA (PT)	5単位
肺炎球菌	EIA, opsonophagocytosis	0.20~0.35 $\mu$ g/ml (小児), 8倍
ポリオ	中和	4~8倍
狂犬病	中和	0.5IU/ml
ロタウイルス		未確定
風疹	免疫沈降	10~15IU/ml
破傷風	中和	0.1IU/ml
水痘	FAMA, gp ELISA	64倍, 5IU/ml*
黄熱	中和	5倍

Plotkin SA : Clin Vaccine Immunol 2010 ; 17 : 1055-1065.

\*参考値

あっても、麻疹ワクチンや風疹ワクチンを追加接種したとき抗体価が発症予防レベル以上に賦活されない場合がある。低い抗体価でも他の免疫機能が働き、接種されたウイルスが体内で増殖しなかったためと考えられ、理論上抗体価が発症予防レベル以下でも発症しない人である。

不活化ワクチンであるHBワクチンでもLow Responderは認められる。3回接種しても抗体が陽性にならない(HBs抗体<10mIU/ml)場合は、プライミングしたワクチンと異なる遺伝子型で製造されたワクチンで4回目を接種すると抗体価が上昇することがある。4回接種しても抗体価が上昇しない人は、HBウイルスが感染しにくい人である。

## まとめ

ワクチンと免疫について解説した。不活化ワクチンではプライミングとブースティングが大切である。また、発症予防は測定が容易な抗体で評価されているが、細胞性免疫や粘膜免疫も関与しており、抗体価が低くても発症が予防さ

れる人は存在する。

## 文 献

- 1) 庵原俊昭. 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後. ウイルス 2010 ; 60 : 69-78.
- 2) 中山哲夫. ワクチンと免疫. 小児科臨床ピクシス 2008 ; 4 : 14-17.
- 3) Ihara T. The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 2009 ; 27 : 3234-3236.
- 4) 庵原俊昭. 麻疹風疹混合 (MR) ワクチン—麻疹ウイルス野生株排除を目指して—. 小児科診療 2009 ; 72 : 2281-2286.
- 5) Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010 ; 17 : 1055-1065.
- 6) Plotkin SA. Correlates of vaccine-induced immunity. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : 401-409.



## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

## 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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。

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依

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<sup>2,6)</sup>、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<sup>7,8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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