

II ウイルス感染症にどう対処するか

Q11 麻疹

回答：国立感染症研究所
感染症情報センター 多屋馨子 た や け い こ

point

- 麻疹は極めて感染力の強い重症のウイルス感染症であり、免疫がなければ小児も成人も罹患するが、2回の予防接種の効果は極めて高い。
- わが国を含めたWHOアジア西太平洋地域は、2012年を麻疹排除の目標年としている。2回の予防接種率がそれぞれ95%以上にならなければ排除達成は困難とされているが、わが国の接種率は95%を達成できていない。
- 発症後1ヵ月程度は免疫機能が低下した状態になり、肺炎や中耳炎の合併頻度が高い。肺炎と脳炎が麻疹の2大死因である。麻疹患者10万人に一人程度で罹患後数年以上経ってから発症する亜急性硬化性全脳炎は、極めて重篤である。
- 2008年以降、医師は麻疹と診断したら全例、1週間以内に（できれば24時間以内に）保健所への届出が義務づけられている。なお、風疹も同時期から全数届出が義務づけられている。
- 麻疹と臨床診断したら、急性期の血液、咽頭拭い液、尿の3点セット（できれば2点以上）を保健所を通して地方衛生研究所に送付し、麻疹ウイルスの直接検出法による検査診断が求められている。

Q

麻疹の臨床経過について教えてください

A

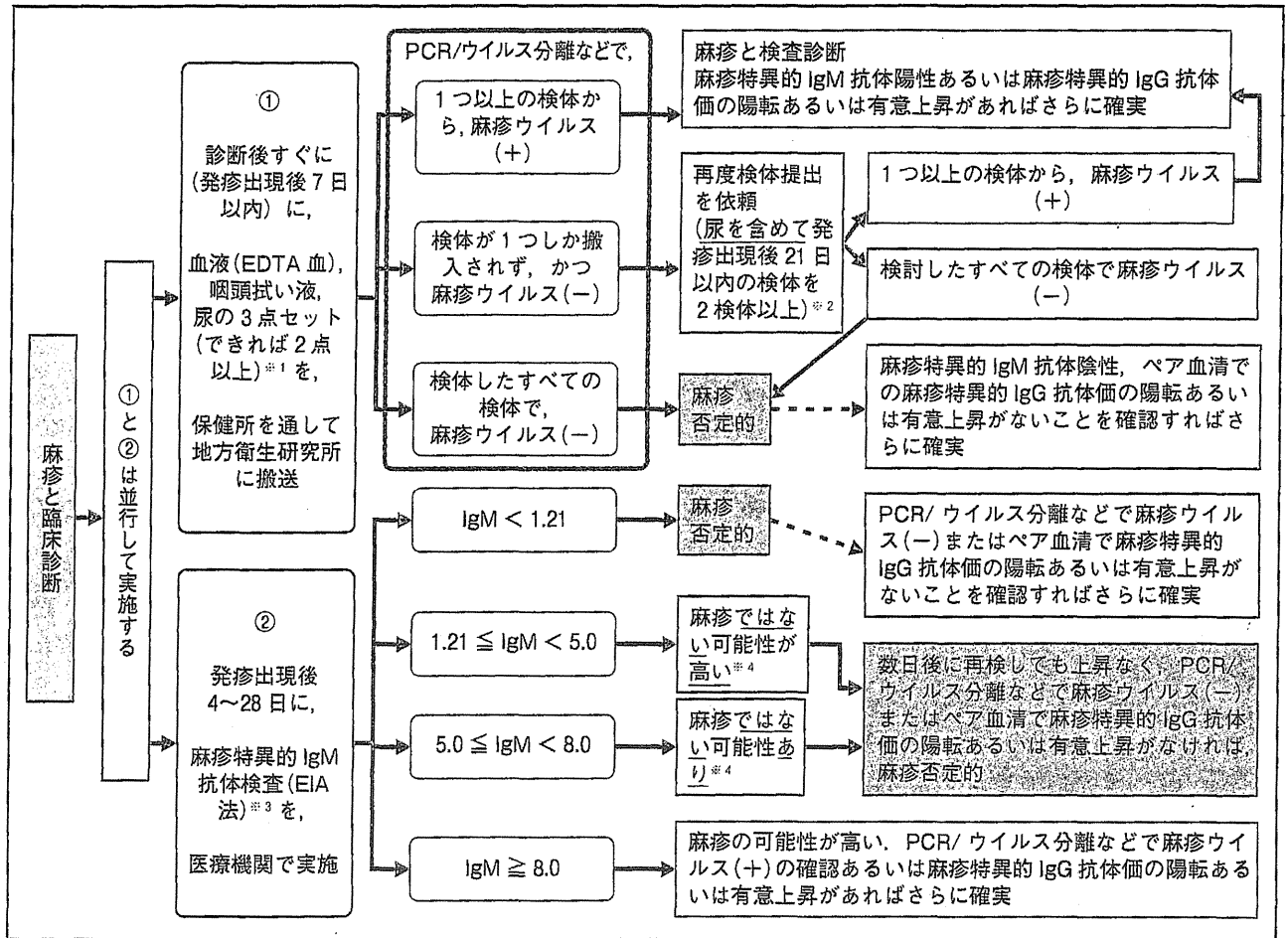
感染経路は、空気感染、飛沫感染、接触感染いずれの経路でも感染し、一人の患者が周りにいる感受性者何人に麻疹を発症させるかを示した基本再生産数（ R_0 ）は、12～18と極めて感染力の強いウイルス感染症です。

麻疹ウイルスに感染後、約10～12日間の潜伏期を経て、発熱、咳、鼻汁、眼球結膜の充血、眼脂などの症状で発症します。この頃は麻疹に特異的な症状が少ないため、麻疹で

あることに気づかず行動し、感染を拡げてしまう可能性があります。この時期をカタル期と呼び数日間続きますが、麻疹の経過の中でも最も感染力の強い時期とされています。

カタル期の終わりに、麻疹に特徴的とされるコプリック（Koplik）斑が頬粘膜に出現します。コプリック斑は、周りが赤みを帯びた白い粘膜疹で臼歯の対面に出現することが多く、これがみられると翌日頃より発疹が出現し始めます。いったん下がるかのように見え

II ウイルス感染症にどう対処するか



^{*1} 麻疹と臨床診断したら 24 時間以内を目途に保健所に麻疹発生届を提出し、それと同時に保健所を通して地方衛生研究所に検体を搬送する。取り扱う検体は自治体によって異なるため、保健所に確認する。

^{*2} 発疹出現後 8 日以上経っている場合でも、麻疹ウイルス遺伝子は比較的長期に検出されるとの報告あり。麻疹に限ったことではないが、ウイルス感染症を疑った場合、その原因が明らかになるまでは、ペア血清での診断を可能にするため、急性期の血清の冷凍保管は、極めて重要である。

^{*3} 1.21 以上を「陽性」と判定している国内の検査キット (デンカ生研) での基準。麻疹含有ワクチン接種から 8~56 日の場合、麻疹特異的 IgM 抗体が陽性になる場合がある。地方衛生研究所に検体が搬入されていれば、検出される麻疹ウイルスの遺伝子型により、ワクチンによる反応か、麻疹の発症かを識別可能となる。ワクチンの場合には遺伝子型 A であり、A が検出された場合は、麻疹発生届は削除となる。

^{*4} パルボウイルス B19 による伝染性紅斑、HHV-6・HHV-7 による突発性発疹、 Dengue 熱の急性期に麻疹 IgM 抗体が陽性になる場合がある。

た発熱は 39~40℃ 台の高熱となり、さらに数日間持続します (二峰性発熱)。コプリック斑は数日で消えてしまいますが、発疹は耳後部より顔面、軀幹に拡がり、さらに四肢へと拡がって全身に及びます。発疹は一部健康皮膚面を残しますが、融合傾向を認める鮮紅色の小斑状丘疹で、その後は色素沈着を残して回復期に入ります。

合併症を認めなくても 7~10 日間程度発熱が持続し、カタル症状は強く、免疫機能低下状態が数週間にわたって持続することから、極めて重症のウイルス感染症といえます。血液検査では白血球数の減少、血小板数の減少、肝逸脱酵素の上昇、LDH の高値などがみられます。



麻疹の合併症にはどのようなものがありますか？



合併症発症の頻度は約30%で、5歳未満と20歳以上でその頻度は高いといわれています。肺炎の合併頻度が最も高く、ウイルス性と細菌性の二次感染による肺炎があります。クループ症候群を合併することもあります。下痢、中耳炎も比較的頻度の高い合併症で、痙攣は0.6～0.7%程度にみられます。

麻疹の回復期に発症する脳炎は、麻疹患者の約0.1%に合併しますが、致死率は約15%で、死亡を免れても20～50%程度の人に後遺症が残るとされる、極めて重篤な予後不良の脳炎です。

麻疹全体の致死率は先進国でも約0.1%と

されていますが、途上国では約1～5%、栄養状態不良や、医療機関へのアクセスが困難である場合には、25%にも達する場合がありますとされています。肺炎と脳炎が、麻疹による2大死因とされています。

また、発症から6～10年程度してから発症する亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は、麻疹患者10万人あたり1人程度に発症するとされる極めて予後不良の脳炎です。

免疫機能が低下することから、ツベルクリン反応(ツ反)の陰転化、ツ反自然陽転児の結核の発病や、静止状態にあった結核の再燃がみられることもあります。



麻疹の治療法にはどのようなものがありますか？ また、隔離は必要ですか？



発症すると、麻疹に特異的な治療法はなく、対症療法のみとなります。そのため、予防が最も重要であり、2回の予防接種を受けることが求められています。細菌の二次感染を合併した場合には、抗菌薬を使用します。途上国では、ビタミンAの補給がなされます。

麻疹患者と接触後3日以内に麻疹含有ワクチンを受ければ、麻疹の発症を予防できる可能性があるといわれていますが、間に合わずに発症する場合も多く、曝露前の予防が重要です。また、6日以内にγグロブリン製剤の

筋注により、発症の予防あるいは軽症化の可能性がありますが、γグロブリン製剤は血液製剤であり、接種量が多く疼痛を伴うことに加えて、間に合わず発症したり、潜伏期が延びて発症する場合があるので、注意が必要です。

感染力が強く、さらに空気感染する感染症であるため、感受性者とは厳重に隔離する必要があります。学校保健安全法では、第二種学校感染症に指定され、解熱後3日を経過するまでは出席停止の疾患です。



なぜ、2回のワクチン接種が必要なのでしょう？



1. 麻疹ワクチンの導入と1900年代後半の麻疹の流行状況

現在わが国で使用されている弱毒生麻疹ワクチンは、1960年代に国内で開発されました。当時は、任意接種として希望者に接種が行われてきましたが、1978年に予防接種法に基づく定期接種に導入され、生後12～72ヵ月未満の幼児期に1回受けることが義務づけられていました。

1989年には麻疹ワクチンの定期接種時に麻疹風疹おたふくかぜ混合ワクチン(MMRワクチン)を選択することが可能となりましたが、おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎の多発により、1993年にMMRワクチンの接種は中止されました。

その後1994年の予防接種法改正により、麻疹ワクチンの定期接種は生後12ヵ月以上90ヵ月未満の幼児期に1回と変更され、接種体制も集団接種からかかりつけ医による個別接種に、義務接種は努力義務接種(保護者が子どもに受けさせるよう努める義務があ

る)に変更されました¹⁾。しかし、接種率は低く数年ごとに大規模な全国流行を続けてきました。

2. 2000年代の麻疹流行と対策(予防接種)

2000年頃から始まった麻疹の流行により、全国各地で多くの乳幼児が麻疹で死亡しました。2001年には1歳児を中心とした大規模な全国流行に発展し、全国で1年間に約28万人の麻疹患者が発生したと推計されています^{2, 3)}。

そこで筆者らは、厚生労働省の事業として毎年全国の都道府県と地方衛生研究所、国立感染症研究所が協力して行っている感染症流行予測調査に着目しました。2000年度の結果から、1歳児の予防接種率を調べたところ50%に満たないことが判明しました^{1, 3, 4)}。

また、同年度の調査結果から、麻疹ゼラチン粒子凝集抗体(麻疹PA抗体)保有率は、定期接種対象の1歳児であっても約50%、2歳児でも80%に満たないことに気づきました(図1)^{1, 3, 4)}。

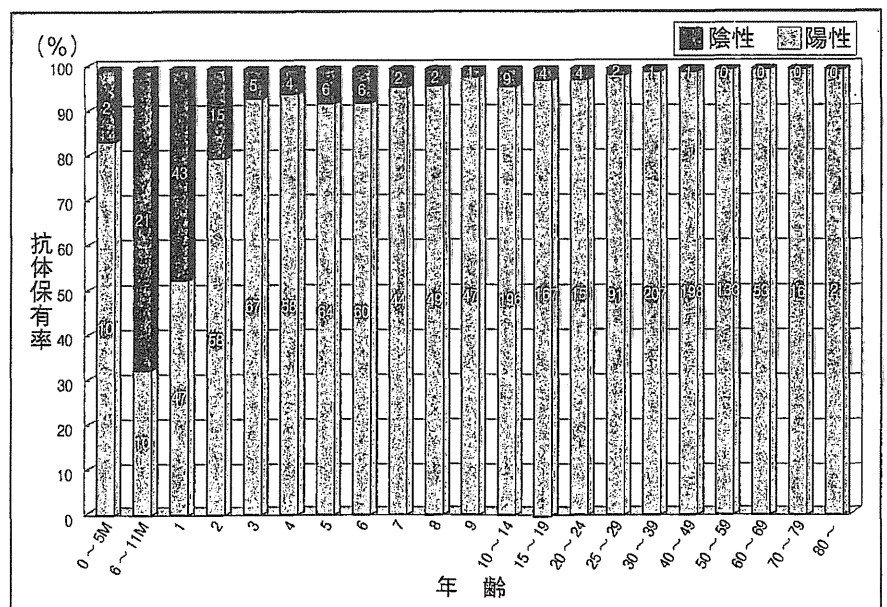


図1 2000年度年齢別麻疹抗体保有者数・保有率
グラフ内は人数。

そこで、生後12ヵ月になったらすぐに麻疹ワクチンを受けていれば、当時発生していた多くの患者を救えたと考え、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページに「麻疹ワクチンを1歳のお誕生日のプレゼントにしましょう！」というキャッチフレーズを公表し、1歳になったらすぐの予防接種を勧奨しました¹⁾。この動きは全国に拡がり現在に至っています。

その後、麻疹ワクチン接種率の上昇に伴って、麻疹患者数は着実に減少傾向を示しました。2006年度から麻疹風疹混合ワクチン(MRワクチン)が定期接種に導入されたのに加えて、1回接種ではprimary vaccine failureのために免疫を獲得できていない者が5%未満いること、1回接種後の年数経過により麻疹の抗体価が減衰してくる場合があり、その時に麻疹ウイルスの曝露を受けると軽症傾向は認められるものの修飾麻疹を発症し、周りの感受性者への感染源となるsecondary vaccine failureの問題から、2006年6月2日から1歳児(第1期)と小学校入学前1年間の幼児(6歳になる年度の1年間:第2期)にそれぞれ1回ずつ、2回のワクチンが定期接種に導入されることになりました¹⁾。

3. 成人麻疹の流行と修飾麻疹

しかし、2006年春に茨城県南部と千葉県を中心とした麻疹の地域流行が発生しました。当時の麻疹患者は2001年の流行時とは様相を異にし、予防接種未接種の1歳児と予防接種未接種あるいは1回接種を受けた10~20代の年齢に患者の多発がみられました。1回の接種歴がある小児では、症状が非典型的、全身に発疹が拡がらない、発熱も数日で高熱にならないなど、修飾麻疹といわれる軽症の麻疹患者も多くみられ、そこからワクチン未接種の感受性者に拡がり、その後は大規模な流行となりました^{2, 3)}。

この頃から、麻疹は臨床診断のみでは診断が困難であることが指摘されるようになりました。県を挙げて麻疹対策を強化した茨城県では、2006年7月には終息宣言がなされましたが、1名の患者が発生したらすぐに周りにいる感受性者対策をとらなければ大規模な流行につながると訴えても、「たかが、はしか」という言葉に代表されるように、筆者らの危機感は多くの人々に理解されませんでした。

その結果、2007年には、首都圏から始まり、5月の連休後には全国に拡がる大規模な流行となり、予防接種未接種あるいは1回接種の中学生、高校生、大学生が多数麻疹を発症し、都内の大学が相次いで麻疹による休校になるなど、社会的な問題にまで発展しました^{2, 3)}。これを受けて、麻疹ワクチンの接種希望者が急増し、医療機関に殺到したことから麻疹ワクチンが不足しました。また、麻疹に対する抗体保有の有無を知りたい人が同じく医療機関に殺到し、抗体測定用の検査キットも不足するなど、これまでにみられなかったような新たな問題が次々と発生しました。

4. 特定感染症予防指針の告示

そこで2007年12月28日、厚生労働省は「麻疹に関する特定感染症予防指針」を告示し、2012年度までに国内から麻疹を排除(elimination)し、またその状態を維持することを目標に掲げました⁵⁾。この指針により、麻疹は風疹とともに2008年1月1日から感染症法に基づく定点把握疾患から全数把握疾患に変更となり、麻疹と診断したすべての医師に対して、診断後7日以内に(迅速な行政対応に資するため24時間以内を目途に)最寄りの保健所に届け出ることが義務づけられました。また、届出後であっても、可能な限り検査診断を実施し、最寄りの保健所に報告することが求められました。届出票は、その後修正を重ね、現在は図2に示す様式になっ

1. 麻疹については、診断を行った医師は7日以内に届出をしていただくこととなっておりますが、麻疹に対するより迅速な行政対応に資するため、麻疹を診断した医師は24時間以内を目処に最寄りの保健所への届出を行っていただくようお願いします。
2. 臨床診断例については、届出後であっても可能な限り検査診断を実施し、その結果について最寄りの保健所に報告していただくようお願いします。

別記様式5-14-3

麻疹発生届

都道府県知事（保健所設置市・特別区長） 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第8項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

医師の氏名 _____ 報告年月日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

（署名又は記名押印のこと）

従事する病院・診療所の名称 _____

上記病院・診療所の所在地（※） _____

電話番号（※） _____

（※病院・診療所に従事していない医師にあつては、その住所・電話番号を記載）

1 診断（検査）した者（死体）の類型 ・患者（確定例） ・感染症死亡者の死体	2 性別 男 ・ 女	3 診断時の年齢（0歳は月齢） 歳（ ） か月
---	---------------	----------------------------

病 型	1 1 感染原因・感染経路・感染地域
1) 麻疹（検査診断例） 2) 麻疹（臨床診断例） 3) 修飾麻疹（検査診断例）	①感染原因・感染経路（確定・推定） 1 飛沫・飛沫核感染（感染源となった麻疹患者・状況： （ ） 2 接触感染（感染源となった麻疹患者・物の種類・状況： （ ） 3 その他（ ）
4 発熱（月 日出現） ・ 咳 ・ 鼻汁 ・ 結膜充血 ・ 咽痛 ・ コプリック斑 ・ 発疹（月 日出現） ・ 肺炎 ・ 中耳炎 ・ 髄膜炎 ・ クループ ・ 脳炎（急性脳炎の届出もお願いします） ・ その他（ ）	②感染地域（確定・推定） 1 日本国内（ 都道府県 市区町村） 2 国外（ 国 詳細地域 渡航期間 （ ）
5 随時結果を含め実施したもの全て記載して下さい。	③麻疹含有ワクチン接種歴 1 回目 有（ ） 無 ・ 不明 ワクチンの種類（麻疹単抗原・MR・MMR・不明） 接種年月日（S・H）年 月 日 ・ 不明 製造会社/L.O.番号（ / ） ・ 不明 2 回目 有（ ） 無 ・ 不明 ワクチンの種類（麻疹単抗原・MR・MMR・不明） 接種年月日（S・H）年 月 日 ・ 不明 製造会社/L.O.番号（ / ） ・ 不明
6 診断方法 (ア) 分離・同定による病原体の検出 検体：咽頭拭い液・血液・髄液・尿・その他（ ） 検体採取日（月 日） 結果（陽性・陰性） 遺伝子型：（ ） (イ) 検体から直接のPCR法による病原体遺伝子の検出 検体：咽頭拭い液・血液・髄液・尿・その他（ ） 検体採取日（月 日） 結果（陽性・陰性） 遺伝子型：（ ） (ウ) 血清IgM抗体の検出 検体採取日（月 日） 結果（陽性・陰性・判定保留） 抗体価：（ ） (エ) ペア血清での抗体の検出 検体採取日（1回目 月 日 2回目 月 日） 抗体価（1回目 2回目） 結果：抗体陽転・抗体価の有意上昇 検査方法：EIA・III・NT・PA・その他（ ） (オ) その他の検査方法（ ） 検体（ ） 検体採取日（月 日） 結果（ ） (カ) 臨床決定（ ）	6 初診年月日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 7 診断（検査）年月日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 8 発症したと推定される年月日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 9 発病年月日（*） 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 10 死亡年月日（※） 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

(1, 2, 4, 5, 11 欄は該当する符号等を○で囲み、3, 6から10欄は年齢、年月日を記入すること。
(※) 欄は、死亡者を検出した場合のみ記入すること。
(*) 欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。4, 5 欄は、該当するものすべてを記載すること。）

図2 感染症法に基づく感染症発生動向調査（麻疹発生届）

ています²⁾。予防接種歴を含む全数報告となったことにより、2008年の麻疹患者累積報告数は11,007人、予防接種歴なしあるいは1回接種歴のある10～20代の若者と、0～1歳児を中心とした流行であったことが明らかとなりました^{2, 3)}。

さらに、2008年度から5年間の経過措置として、中学1年生（13歳になる年度の1年間：第3期）と高校3年生（18歳になる年度の1年間：第4期）に相当する年齢の者を対象に、2回目の予防接種が定期接種に導入されました¹⁾。

5. 予防接種率95%を目指して

2009年度の予防接種率調査では、第1期と第2期の接種率は目標の95%に近づいているものの、第3期と第4期の接種率は70～80%台に留まり（図3）、さらなる接種の勧奨が必要と考えられます^{4, 5)}。この年齢の対象者にワクチンの接種を勧奨するには、学校での指導が極めて重要であり、特に未接種者に対する個別の接種勧奨が効を奏しているようで、マスコミにも学校の養護教諭の熱心な取組みが紹介されています。

一方、予防接種率は目標の95%には達し

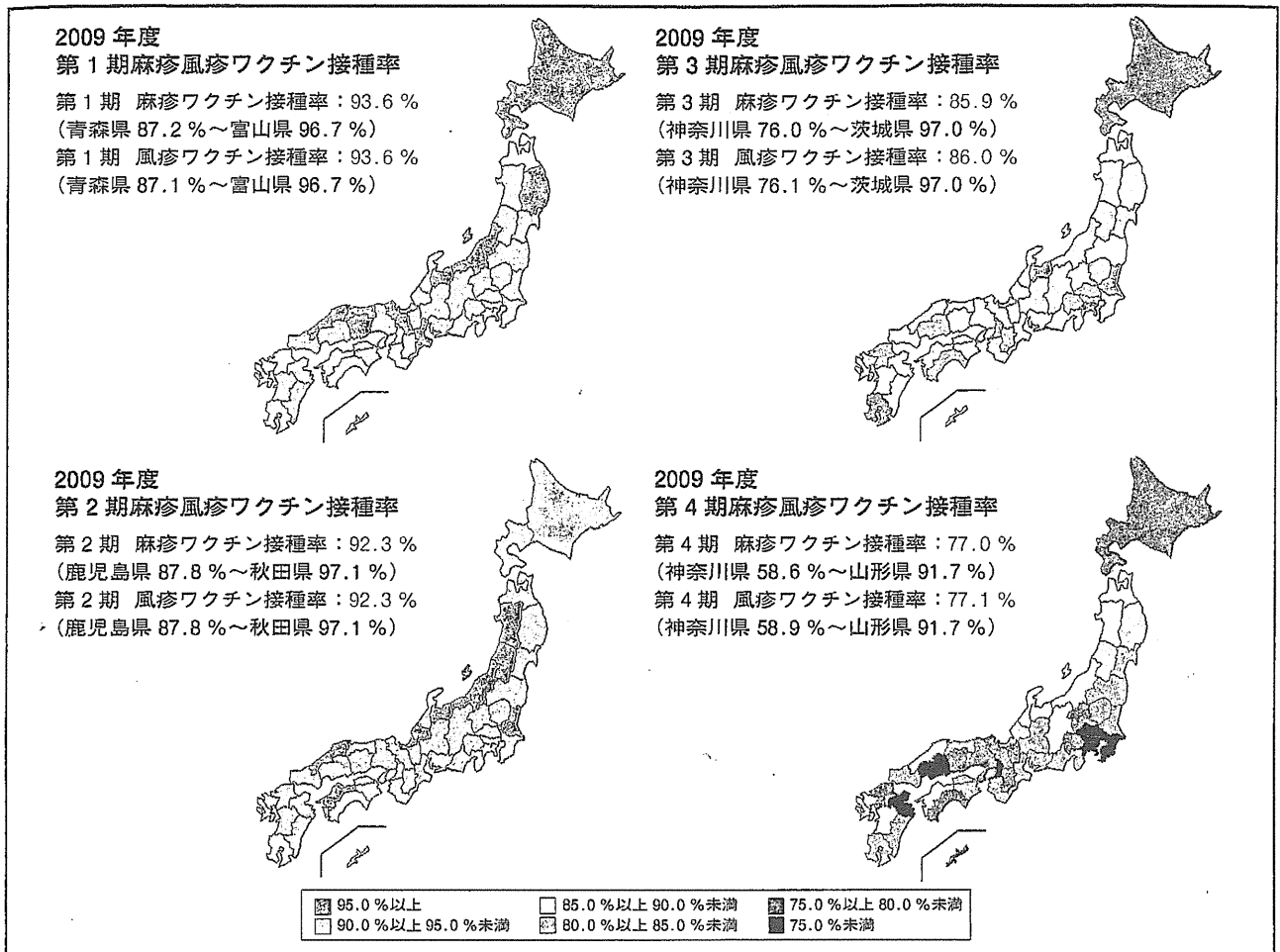


図3 2009年度第1～4期麻疹含有ワクチン接種率(厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症情報センター) 2009年4月1日～2010年3月31日接種状況。

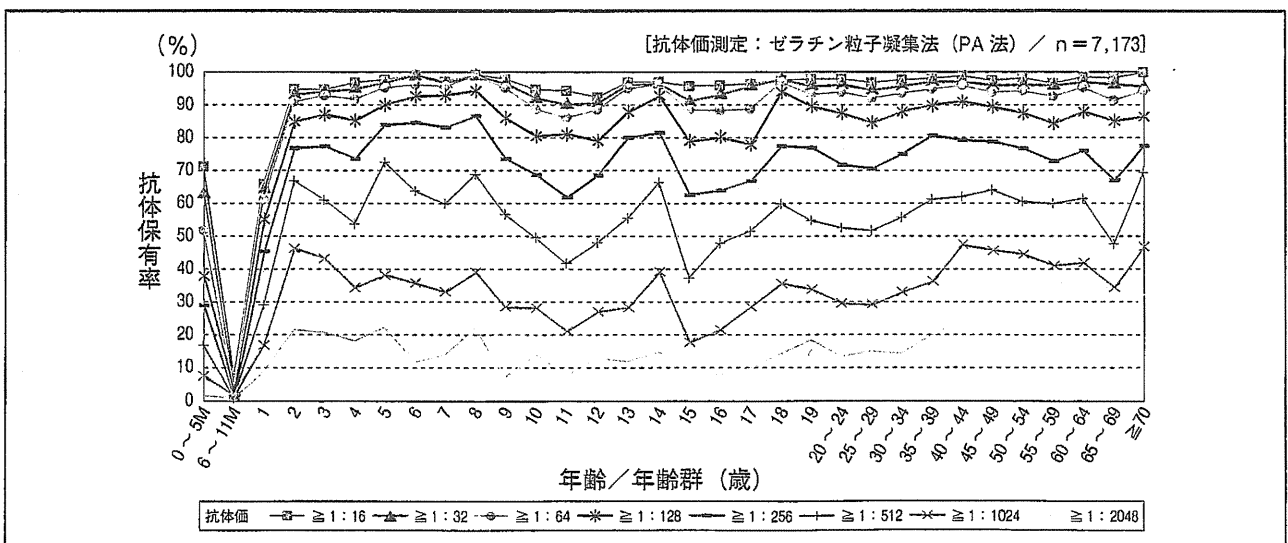


図4 年齢/年齢群別の麻疹抗体保有状況, 2010年 (2010年度感染症流行予測調査より) 主に2010年7～9月に採取された血清の測定結果 (2011年3月現在暫定値)。
 【2010年度麻疹感受性調査実施都道府県】北海道, 宮城県, 山形県, 福島県, 茨城県, 栃木県, 群馬県, 千葉県, 東京都, 新潟県, 石川県, 長野県, 静岡県, 愛知県, 三重県, 京都府, 大阪府, 山口県, 香川県, 高知県, 福岡県, 佐賀県, 宮崎県, 沖縄県。

ていないものの、図4に示すように、第3期・第4期の対象者の年齢での麻疹抗体保有率は導入前と比べて増加してきており、2回接種

の効果が認められています⁴⁾。また、患者数もこの年齢層の患者が着実に減少傾向を示しました^{2, 3)}。



最近の流行状況はどうか？



1. 麻疹輸出国から麻疹輸入国へ

2010年終わりから2011年初めにかけ、愛知県と広島県で、フィリピンからの輸入例を発端とした麻疹の地域流行が発生しました。予防接種歴なしの0～1歳児と、第2期・第3期・第4期の2回目の接種を待っている年齢層、さらには2回の予防接種が定期接種に導入されていなかった若年成人層に拡がり、地域流行となりました。各地での積極的疫学調査ならびに迅速な対応により、地域流行はいったん終息傾向にありましたが、2011年春、別のルートからの輸入例を発端として特に東京都と神奈川県で麻疹患者が急増しました^{2, 3, 5)}。

2. 麻疹検査診断の重要性

このようにルートが異なると判明したのは、2010年秋の厚生労働省の課長通知も効を奏して、全国の地方衛生研究所で、麻疹ウイルスの直接検出法（RT-PCR法）による麻疹の全数検査診断体制が構築されていたことによります^{3, 5)}。

全国の地方衛生研究所での検討により、現在流行している麻疹ウイルスの遺伝子型が次々と判明し、4月はフランスなどヨーロッパの国々で2011年以降流行している遺伝子型D4の麻疹ウイルスの検出が多いことが明らかになっています³⁾。また、5月になると

フィリピンなどアジアの国々で流行している遺伝子型D9の麻疹ウイルスの検出が続いており³⁾、わが国は以前、麻疹輸出国と非難されてきましたが、2011年は明らかに麻疹輸入国の状況となっています。2011年の流行の特徴は、予防接種歴不明あるいは2回接種を受けていない成人が約45%と多く、特にその中でも20～30代の若年成人が多く報告されています。また、未接種あるいは1回接種の0～5歳未満も28%を占めています^{2, 5)}。

3. 成人の予防接種

第1期～第4期の定期接種対象者はもちろんのこと、これらを受けそびれていた人、20～30代の成人で麻疹ワクチンを受けていないあるいは1回しか受けていない人、または接種歴が不明な人は、麻疹風疹混合ワクチン（MRワクチン）の接種を強くお勧めします。

4. 風疹も流行

2011年は、風疹の患者報告数が2010年同期の約3倍と急増しています²⁾。風疹も麻疹とともに、全数届け出の疾患であることを再度確認していただき、風疹と診断した場合も、最寄りの保健所に診断後7日以内に報告をお願いしたいと思います。風疹の届出票は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/pdf/01-05-14-02.pdf> からダウンロードして利用してください²⁾。



麻疹の検査診断は、どのようにすればよいのでしょうか？



国立感染症研究所麻疹対策技術支援チームでは、フローチャート (p286) に示した検査診断の考え方を国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ⁵⁾に公開しました。また、前述した厚生労働省健康局結核感染症課長通知により、麻疹と臨床診断した場合は速やかに (発疹出現後7日以内に) 保健所を通して全国の地方衛生研究所に血液 (EDTA 血)、咽頭拭い液、尿の3点セット (できれば2点以上) を送付し、麻疹

ウイルス遺伝子あるいはウイルスの直接検出法 (RT-PCR 法やウイルス分離など) による検査診断を求めています。

麻疹と臨床診断した場合は、麻疹ウイルスの直接検出による検査診断と、IgM 抗体の測定 (こちらは発疹出現後4~28日) を同時並行で行い、可能な限りペア血清による麻疹 IgG 抗体価の陽転あるいは有意上昇を確認することによって、確実な麻疹の診断を行ってほしいと考えています。



なぜ、麻疹は検査診断が必要なのでしょう？



1. 検査診断の重要性

麻疹はこれまで、経験の豊富な小児科医であれば臨床診断のみで診断できる疾患と考えられてきました。しかし、麻疹患者の減少に伴い、麻疹を診たことがない小児科医が増えていること、成人麻疹の増加により、これまで麻疹患者を診察する機会が少なかった内科を受診する麻疹患者が増えていることなどもあって、臨床症状のみでの麻疹の診断には慎重な対応が必要になってきています。

2. 麻疹とまちがえられやすい疾患

また、発疹が通常の経過より重症である突発性発疹や風疹が麻疹と臨床診断されていたり、麻疹の初期の症状が発熱、咳、鼻汁、眼球結膜の充血といった非特異的な症状で始まるため、病初期に服用した様々な薬剤による薬疹と臨床診断されている場合が多くみられています。

3. 麻疹 IgM 抗体の偽陽性

もう一つの問題としては、突発性発疹、伝染性紅斑、風疹、デング熱といったその他の

発疹性ウイルス感染症の急性期に、麻疹の IgM 抗体を測定すると、弱陽性になるという問題点が明らかとなり、麻疹の検査診断は麻疹ウイルスの直接証明による方法との併用が重要であることが明らかになってきました³⁾。

4. 麻疹 IgM 抗体の偽陰性

また、真の麻疹であっても発疹出現後3日以内の検体では麻疹 IgM 抗体が陽性にならない場合があるなど、麻疹の検査診断を1回のみで IgM 抗体で行うことは誤診につながる危険性が指摘されるようになりました。

5. なぜ検査診断が必要か

以上のことから、麻疹の検査診断を確実に行うことは、公衆衛生上麻疹対策に重要という意味に加えて、麻疹患者本人にとっても大きなメリットがあります。もし麻疹ではない疾患で麻疹と診断されると、その後、麻疹風疹混合ワクチン (MR ワクチン) の接種を受けそびれる可能性が高くなります。それは、すでに罹ったからワクチンは必要ないと思わ

れるからです。実際には麻疹ではなかった場合、麻疹の免疫は不十分となり、将来麻疹を発症してしまうリスクがあります。また、風疹のワクチンを同時に受けないことにつながる可能性も危惧され、風疹に対しても免疫が不十分となり、女性が妊娠出産年齢になってつらい思いをすることにつながる事が心配されています。

* * *

わが国のような先進国であっても、麻疹は死に至ることがある重症の感染症であるという認識をもっている人は、極めて少ないと思われれます。死に至らなくても、麻疹脳炎を発症し重度の後遺症に苦しむ場合があることを知っている人も極めて限られています。さらに、空気感染する感染症であることから、体育館のような広い場所であっても同じ部屋にいただけで感染してしまう極めて感染力の強い疾患であり、自分が罹って苦しむだけでなく、周りにいる多くの人々に麻疹をうつしてしまうこと、その中には、麻疹ワクチンを受けたくても受けられない基礎疾患をもつ

人々がいることを、伝えてあげる必要があると考えています。「はしかにならない、はしかにさせない」というキャッチフレーズは⁵⁾、そういう思いを同世代の人々にぜひ届けたいと、国立感染症研究所感染症情報センターに勤務していた20代の若者が考えました。

私たちは人々とともに暮らし、人々とともに成長しています。自分が罹ってつらいことは周りの多くの仲間にとってもつらいことです。自分を守るため、そして周りにいる多くの人々を麻疹から守るためにも、2回の予防接種を受けて欲しいと思います。

謝 辞

麻疹対策には、国立感染症研究所感染症情報センター・同ウイルス第三部・厚生労働省・文部科学省が国の麻疹対策技術支援チームとなって、全国の行政機関、研究機関、医療機関、教育機関、福祉機関とともに一丸となって取り組んでいます。

本項で紹介した内容は、上記機関とともに麻疹対策に取り組んでいる多くの関係者の皆様と一緒に作り上げてきたものですが、全員の方々のお名前をご紹介できないことを申し訳なく思います。

2012年の麻疹排除を目標に今後も一層の努力を続けて参りたいと考えておりますので、どうか引き続きご指導の程お願い申し上げます。

[文献・資料]

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：予防接種情報。
<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/vaccine-j.html> (2011年5月)
- 2) 厚生労働省、国立感染症研究所：感染症週報 (IDWR)。
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/pdf-j.html> (2011年5月)
- 3) 厚生労働省、国立感染症研究所：病原微生物検出情報 (IASR)。
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-cj.html> (2011年5月)
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター、厚生労働省健康局結核感染症課：感染症流行予測調査。
<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/index.html> (2011年5月)
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター：麻疹 Measles。
<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/index.html> (2011年5月)

●はじめに

妊娠中に罹患すると妊婦本人が重症になる感染症や、胎児に影響を及ぼす感染症、あるいはその両者が認められる感染症があり、それぞれの感染症の特徴をよく理解して、妊娠中にできる限り感染症を発症しないように予防策を講じておくことは、非常に重要である。

感染源・感染経路を絶つことにより妊娠中の感染・発症を予防することはもちろんのこと、最も重要な対策の一つに予防接種が挙げられる。予防接種で予防可能な感染症については、できれば予防接種を受けて、妊娠中の発症あるいは重症化を予防することが大切である。

しかし、妊娠中は生ワクチンの接種を受けることができない。一方、不活化ワクチンについては、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種することとなっており、主治医と接種時期について相談し、体調を勘案しながら接種を受けることで、重症化を予防したい感染症もある。

本項では、妊娠中には受けることができないために、妊娠前に受けておくことが勧められる予防接種と、妊娠中であっても受けることが可能な予防接種について概説する。

I. 日本で接種可能なワクチンの種類

2010年12月現在、日本で接種可能なワクチンの種類を表1に示す。生ワクチンが8種類あるが、黄熱ワクチンは通常の医療機関では接種できず、検疫所などでのみ接種が可能である。不活化ワクチンは16種類あるが、このうち、沈降新型インフルエンザワクチン

(H5N1株)は通常の医療機関では接種できず、国家備蓄のワクチンである。

2009年10月に製造販売承認された小児用肺炎球菌ワクチン(7価結合型)と組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)は、それぞれ2010年2月、2009年10月から国内での接種が始まっている。また、現在、国内臨床試験が継続中あるいは終了したワクチンもいくつかあり、今後の承認が待たれる。

II. 妊娠する前の接種が勧められるワクチン

国内の予防接種状況は上記の通りであるが、妊娠していることが明らかな場合、生ワクチンを接種することはできない。添付文書上、「接種してはならない」と記載されている。いわゆる、接種不相当者に該当する。

しかし、妊娠中に麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘に罹患すると、妊婦本人が重症になる可能性があるだけでなく、胎児に影響を及ぼす可能性がある(詳細は各論のそれぞれの疾患の項を参照)。

そのため、医学的な理由で予防接種を受けられない場合を除き、これらの4疾患に罹ったことがない女性は、妊娠する前に予防接種を受けて、免疫を獲得しておくことが望まれる。罹ったかどうかの記憶は曖昧な場合が多く、抗体検査で確認するという方法もあるが、検査を受けずに予防接種を受けても医学的には問題はない。不確かな場合は妊娠する前に、むしろ受けておいたほうが望ましい。

その場合、あらかじめ約1カ月間避妊した

表1 日本で接種が可能なワクチンの種類 (2010年12月現在)

生ワクチン
乾燥 BCG ワクチン
経口生ポリオワクチン
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン (MR)
乾燥弱毒生麻しんワクチン
乾燥弱毒生風しんワクチン
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
乾燥弱毒生水痘ワクチン
黄熱ワクチン
不活化ワクチン
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DPT)
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド (DT)
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
インフルエンザ HA ワクチン
A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) : A 型インフルエンザ (H1N1) 2009 に対するワクチン
沈降新型インフルエンザワクチン (H5N1 株) : (国家備蓄)
組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)
乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン
沈降破傷風トキソイド
成人用沈降ジフテリアトキソイド
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
肺炎球菌ワクチン (23 価多糖体, 7 価結合型)
インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン
組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子 (HPV) ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)
ワイル病秋やみ混合ワクチン

※医師が個人輸入して接種しているワクチンは除く

後、予防接種を受け、接種後約2カ月間は妊娠を避けるように注意する必要がある。もし、不妊治療を考えている場合は、治療開始前にこれら4つの感染症に対する免疫をもっていることを確認しておくことが必要である。免疫がない場合は、予防接種を受けて免疫の獲得を確認してから治療を開始すると安心である。

麻疹と風疹は定期予防接種（以下、定期接種）の制度が変更となり、2006年6月から2回接種制度が始まった。また、2007年に発生した思春期から若年成人を中心とする大規模な国内麻疹流行を受けて、2008年4月から5年間の時限措置で、中学1年生と高校3年生相当年齢のものに2回目の接種が定期接種として実施されている。すなわち、平成2年4月2日以降に生まれたものは、2回接種の機会が法律に基づいて与えられたことになる。しかし、受けていない人も多く、妊娠して初めて免疫がないことに気付く場合も少なくな

い。予防接種を受けて、あらかじめ妊娠中の発症を予防しておくことは非常に重要である。

一方、水痘と流行性耳下腺炎は定期接種に導入されていないため、予防接種を受けている人は少なく、むしろ罹患済みの人のほうが多いという特徴がある。水痘は感染力も強いことから、小児期に罹患済みのことが多いが、未罹患の場合もある。流行性耳下腺炎は成人になるまで罹らずに過ごしている人も多く、また、定期接種に導入されていないことから接種率が低く、毎年子どもたちの間で大規模な流行を繰り返しているのが現状である。すなわち、いつどこで感染してもおかしくない状況にあるといえる。妊娠前に予防接種を受けて、免疫を獲得しておいてほしい感染症である。

妊娠中は、生ワクチンの接種が受けられないので、妊娠してから免疫がないことが判明した場合は、出産まで心配な日々を過ごすこ

とになる。このような状況を回避するのは、日本での流行を阻止する以外方法はない。「herd immunity」という言葉があるが、予防接種率が高くなって、周りの多くが免疫をもっていると、たとえその病原体が侵入してきても、大規模な流行は抑制されるといういわゆる集団免疫の考え方である。麻疹、風疹の2回目の接種率が目標の95%以上に達していないことはすでに報告されている¹⁾。水痘、流行性耳下腺炎の予防接種率は20~30%程度と推定されている。妊娠中にこれらの感染症に罹らないよう、女性自らが自分自身と胎児の健康を守ること、そして、家族や職場の同僚が、また、国民一人ひとりがまわりにいる予防接種を受けたくても受けられない人を自分が罹らないことで守ってあげることも必要であると考えられる。

もし、妊娠していることに気付かずにこれらのワクチンを受けてしまった場合、風疹を例に挙げると、ワクチンウイルスによる先天性風疹症候群（congenital rubella syndrome；CRS）の出生は報告されていない。万が一妊娠していることに気付かず、これらのいずれかのワクチンを受けてしまった場合であっても、そのことのみを理由に妊娠を中断する必要はないが、理論上のリスクを回避するために、妊婦はこれらのワクチンの接種不適合者であることに変わりはない。

ただし、生ワクチンの中で、ワクチン添付文書上、接種不適合者に含まれていないワクチンが2つある。BCG ワクチンと黄熱ワクチンである。BCG ワクチンは通常、乳児（一部、幼児）に接種されるワクチンであるため、妊娠中の接種が考慮されることはないと考えられるが、黄熱ワクチンは受けていないと入国が許されない国があることから、検討が必要になる場合が想定される。

黄熱ワクチンの添付文書には、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には接種しない

ことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること（妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。また、17D ワクチンウイルスは経胎盤感染する可能性が示唆されている）」と記載されている。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合というのは、黄熱流行地域への渡航を中止あるいは延期できず、媒介蚊であるネッタイシマカに対する十分な対策が取れない場合のみと考えられるが、妊娠しているため接種が受けられないという医師の証明書を得れば、検疫官が確認してくれる場合もある。あらかじめ旅行会社や検疫所でよく確かめ、できれば妊娠中の黄熱流行国への入国は避けるほうが無難と考えられる。ただし、以前接種を受けたことがある場合は10年間有効とされている。

Ⅲ. 妊娠中に接種可能な予防接種

妊婦は、不活化ワクチンの接種不適合者には該当しない。生ワクチンとは異なり、基本的には妊娠中でも接種できる。ただし、添付文書上は、「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること」と記載されている。

しかし、妊娠中、特に第3三半期にインフルエンザに罹患すると重症化のリスクが高くなることから²⁾、2009年のA型インフルエンザ（H1N1）2009の世界的な流行を受けて、国はインフルエンザによる重症化予防の観点から、妊婦をA型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）の優先接種対象者に位置付けた³⁾。世界保健機関（WHO）も、副反応については注視していくべきであるとしているものの、妊婦をA型インフルエンザHAワクチ

ン (H1N1 株) の優先接種対象の一つに位置付けることを推奨した。

また、A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) の添付文書には、「小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある」との記載もなされている。さらに、チメロサルなどの保存剤が含まれていないワクチンも製造されているため、妊婦で希望する人には接種が可能となっている。

日本産科婦人科学会も、医療関係者対象 Q & A で、「季節性インフルエンザワクチンに関しては安全性と有効性が証明されている⁶⁾。季節性インフルエンザワクチンの安全性に関しては以下を参照して頂きたい (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)」と述べている。新型インフルエンザワクチンの安全性については、WHO (2009 年 10 月 30 日) が以下「 」内声明を発表した。「新型インフルエンザワクチンの副作用について専門家が検討したが、特に季節性インフルエンザワクチンの副作用と異なった点はなく、たいへん良好な結果であった。初期段階での結果は安心すべきものであったが、今後とも副作用については注視していくべきである」と記載している。

国内外での成人を対象とした検討結果から、1 回接種で国際的な評価基準を上回る十分な抗体価の上昇がみられたこと、抗体価の上昇について 1 回接種と 2 回接種に差がみられなかったことなどから、健康成人についての接種は 1 回接種となった。また、妊婦についても、健康成人を対象とした臨床試験の結果やこれまでの季節性インフルエンザでの知見、米国の妊婦に対する新型インフルエンザワクチンの臨床試験で健康成人と同様の反応が得られているとの情報などを踏まえて、健康成人と同様、1 回接種となった⁴⁾。また妊婦は、インフルエンザワクチンの優先接種対

象となった。季節性インフルエンザワクチンの接種についても、医師が必要と認めた場合、それぞれのワクチンを別の部位 (例えば右上腕と左上腕など) に同時接種をすることが可能である。

インフルエンザ以外では、破傷風の予防を目的とした破傷風トキソイドの接種が挙げられる。新生児破傷風の予防のために、妊娠中の予防接種を行っている国もある。日本では、小児期に DPT ワクチンと DT トキソイドの接種が定期接種として接種されているために、妊娠出産年齢の女性の多くは破傷風抗毒素抗体を保有している。しかし、小児期の定期予防接種スケジュールに破傷風が導入されていなかった 40 代以上の女性では抗体保有率は低く、2008 年度感染症流行予測調査事業によると、20~30 代の女性の抗体保有率は 85% 以上に維持されているが、40 代前半では約 50%、40 代後半では 25% 程度となっている⁵⁾。ワクチンの添付文書上、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人で、破傷風に感染するおそれがあり、本剤の接種による有益性が危険性を上回ると判断される場合は接種することができる。なお、新生児破傷風の予防のために接種を行う場合、予診等を慎重に行い妊娠 20~36 週頃に、0.5 mL ずつ 2 回 3~8 週間の間隔で皮下又は筋肉内に注射することが望ましい」とされている。

また、妊娠中の接種ではないが、B 型肝炎ウイルス母子感染予防として、HBs 抗原陽性の母親から産まれた児は、抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用で、通常、生後 2, 3, 5 カ月に B 型肝炎ワクチンの接種をすることが求められている。これらは、いずれも健康保険で接種可能である。これらの接種を受けない場合、児のキャリア率が高いことから、HBs 抗原陽性の妊婦には、妊娠中から出生後の児への予防接種について指導をしておく必要がある。

●おわりに

2009年はA型インフルエンザ(H1N1)2009の流行で、周産期医療は多忙を極めたが、日本では海外に比べて妊婦の重症化例は少なく、平成22年3月30日時点で、妊婦死亡例の報告はなかった。学会や国が海外での妊婦の重症化を受けて、国内での流行開始前から妊婦および医療機関に対して、度重なる情報提供と注意喚起を行い、妊婦に対する治療方針の早期決定や、これまでほとんど接種されていなかった妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の方針が定められたこと、妊婦自身も感染予防に努めていることなどが功を奏しているものと考えられる。これを機に、妊娠と予防接種に関する情報が充実し、予防接種で予防可能疾患に対するいっそうの注目と対策の充実が期待される。

(多屋 馨子)



- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：2012年麻疹排除(elimination)にむけて.2010年12月現在. URL：<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/index.html>
- 2) 日本産科婦人科学会：妊娠している婦人もしくは授乳中の婦人に地位しての新型インフルエンザ(H1N1)感染に対するQ&A(一般の方対象).平成21年11月9日.2010年12月現在. URL：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/02-03-01.pdf>
- 3) 厚生労働省：妊娠、基礎疾患等をお持ちの方へ.平成22年12月時点. URL：http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/infu_ninpu.html
- 4) 厚生労働省：新型インフルエンザワクチンの接種回数の見直しについて.平成21年11月11日.2010年12月時点. URL：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/infu091111-01.pdf>
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター：感染症流行予測調査.抗体保有状況：破傷風.2010年12月時点. URL：<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/index.html>
- 6) 日本産科婦人科学会：妊婦もしくは褥婦に対しての新型インフルエンザ感染(H1N1)に対する対応Q&A(医療関係者対象).平成21年11月9日.2010年12月時点. URL：http://www.jsog.or.jp/news/html/announce_20091109b.html



Short communication

Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan

Koichi Baba^a, Yoshinobu Okuno^b, Keiko Tanaka-Taya^c, Nobuhiko Okabe^{c,*}

^a NPO-OSS VPD-Control Council in BABA Pediatric Clinic, 43-38, Honmachi, Kadoma-city, Osaka 571-0046, Japan

^b The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Kanonji Institute, 9-41, Yahata-cho 2, Kanonji, Kagawa 768-0061, Japan

^c Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 June 2008

Received in revised form 23 May 2010

Accepted 28 June 2010

Available online 24 September 2010

Keywords:

Control of vaccine-preventable diseases

Routine vaccination

Voluntary vaccination

Vaccination rates

Natural infection rates

ABSTRACT

We performed questionnaire survey in 2005, just before the introduction of the MR vaccine, concerning child vaccination and/or infection history for measles, mumps, rubella, varicella, influenza, diphtheria–pertussis–tetanus (DPT), BCG, and Japanese encephalitis. The vaccination rate against measles and rubella did not exceed 95% at any age levels. As a result, children who had contracted measles and/or rubella were observed at all age levels. The vaccination rate was 95% or higher only for BCG and DPT. The vaccination rates for influenza, mumps, and varicella, although vaccination against which diseases was being performed voluntarily, were low, and outbreaks of these diseases were expected to persist. The vaccination rates at a low level for these infectious diseases might be one of the most possible risk factors to the high prevalence of the diseases in nursery schools (daycare centers), kindergartens, and elementary schools all over Japan.

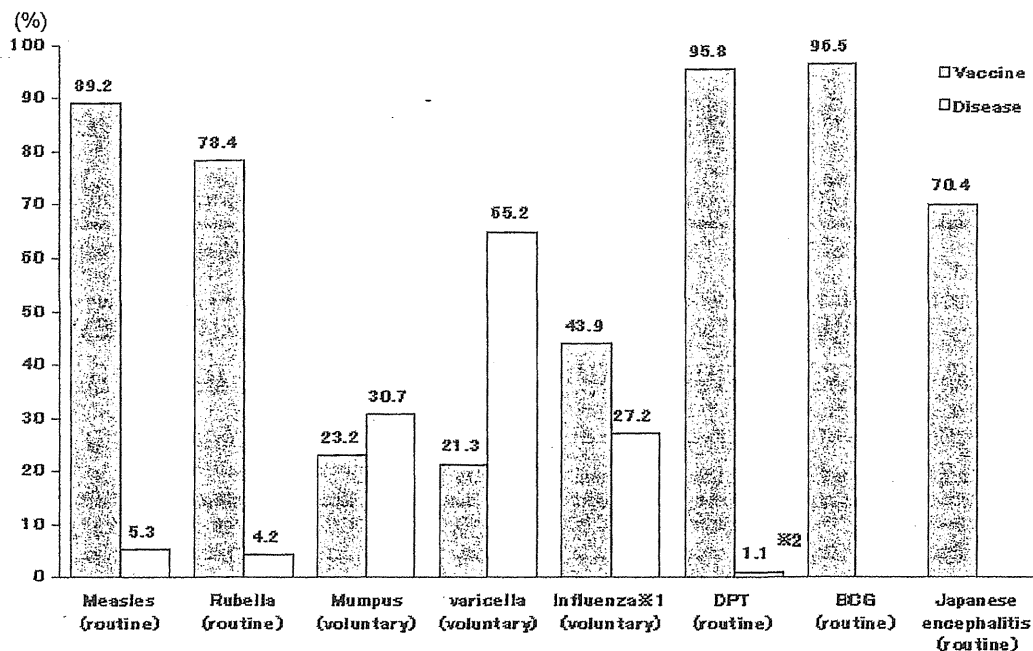
© 2011 Published by Elsevier Ltd.

For infectious disease control by preventive vaccination, information on the vaccination rates and prevalence of infections in local populations is indispensable for the design of approaches for susceptible populations, along with accompanying information on infection sources and routes. We performed a questionnaire survey in 2005 concerning child vaccination history and infection history with the parents of nursery school (daycare center), kindergarten, and elementary school children with the cooperation of persons involved in local health care, welfare, and educational services. Measles, rubella, epidemic parotitis (mumps), varicella, influenza, pertussis (DPT), BCG, and Japanese encephalitis were selected as diseases (vaccines) of interest. The questionnaire consisted of questions concerning the children's histories of vaccination and infections (e.g., Did your child receive the vaccine within the last 1 year, or earlier? Did your child contract the disease within the last 1 year, or earlier?). These questions were designed to be answered by the children's parents, by selecting the correct responses from among the suggested answers and checking them off (✓). In addition, attention was given to the distinguishing whether the vaccinations were performed routinely (during the period stipulated by the law) or voluntarily, and to collecting the data without individual identification. A document explaining the objective of the questionnaire survey and a letter of request for cooperation were submitted to the welfare sections, health promotion sections

(preventive vaccination centers), child rearing support (child care) sections, boards of education (school hygiene, physical education, and school lunch sections), and nursery schools through the heads (general affairs sections) of cities, towns, and villages, requesting each to evaluate whether they would cooperate. To those sections that were willing to cooperate, copies of a letter of request to parents, copies of the questionnaire, and envelopes were sent in necessary numbers. The answers were then gathered by each section and mailed to us. Cooperation in the survey was requested from the local governments of the 43 cities, towns, and villages in Osaka Prefecture, and one local government in each of the 47 prefectures in Japan between April and June, 2005. As a result, during the survey period between June and November, 2005, a total of 20,000 responses were collected in 30 cities, towns, and villages (recovery rate, roughly selected 75%). Of those responses which were finally compiled, those obtained from 20 randomly selected cities, towns, and villages (17,816 responses) are analyzed in this report. The responses concerning the vaccination rates and incidence rates (cumulative, within 1 year) were classified according to the vaccines used, the diseases, and age (Figs. 1–3).

From the results shown in Fig. 1, the prevalence of diseases that can be prevented by vaccination appears to be inversely correlated with the corresponding vaccination rates, since outbreaks of measles, rubella, and pertussis are controlled by vaccination. However, the vaccination rates against mumps and varicella have not reached a level effective for the control of outbreaks. Regarding influenza, although a considerable percentage of children were vaccinated, outbreaks recurred annually, and the number of patients

* Corresponding author. Tel.: +81 3 5285 1111; fax: +81 3 5285 1129.
E-mail address: okabenob@nih.go.jp (N. Okabe).



*1 within 1 year before the survey
*2 pertussis

Fig. 1. Cumulative percentages of vaccination and natural infection (total number of 17,816 children aged 0–12 years in 20 cities, towns, and villages), in 2005 in Japan.

has not been reduced. The vaccination rate was 95% or higher only for BCG and DPT. The vaccination rates for other diseases, against which vaccination is performed routinely (Japanese encephalitis, measles, and rubella), were from 70 to 90%, although children will continue to contract these diseases given vaccination rates at this level. The vaccination rates for diseases against which vaccination is performed voluntarily (influenza, mumps, and varicella), are low, and outbreaks of these diseases are expected to persist at nursery schools (daycare centers), kindergartens, and elementary schools,

probably explaining the high prevalence of these 3 diseases. Routine vaccination should be urgently instituted.

Vaccination rates against measles, along with its prevalence, prior to the introduction of the mixed measles–rubella (MR) vaccine, are shown in Fig. 2. The vaccination rate (cumulative) against measles did not exceed 90% until after the age of 2 years, and did not exceed 95% at any age level. As a result, children who had contracted measles were observed at all age levels. A rather higher percentage (64.2%) of children aged 1 year were vaccinated against

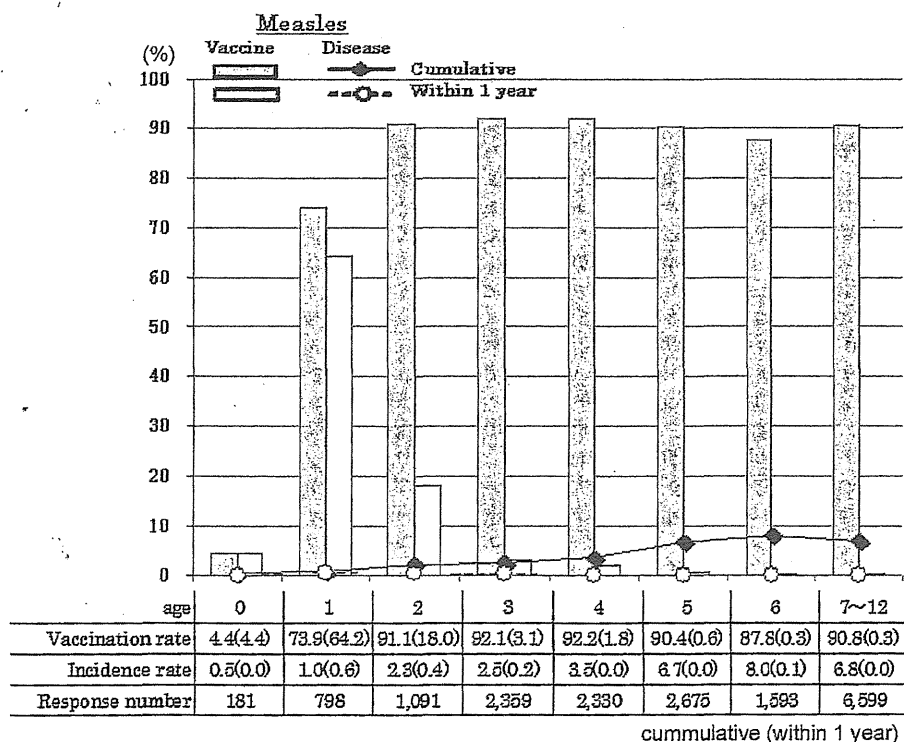


Fig. 2. Vaccination rates against measles and its prevalence according to age (17,626 children aged 0–12 years in 20 cities, towns, and villages), in 2005 in Japan.

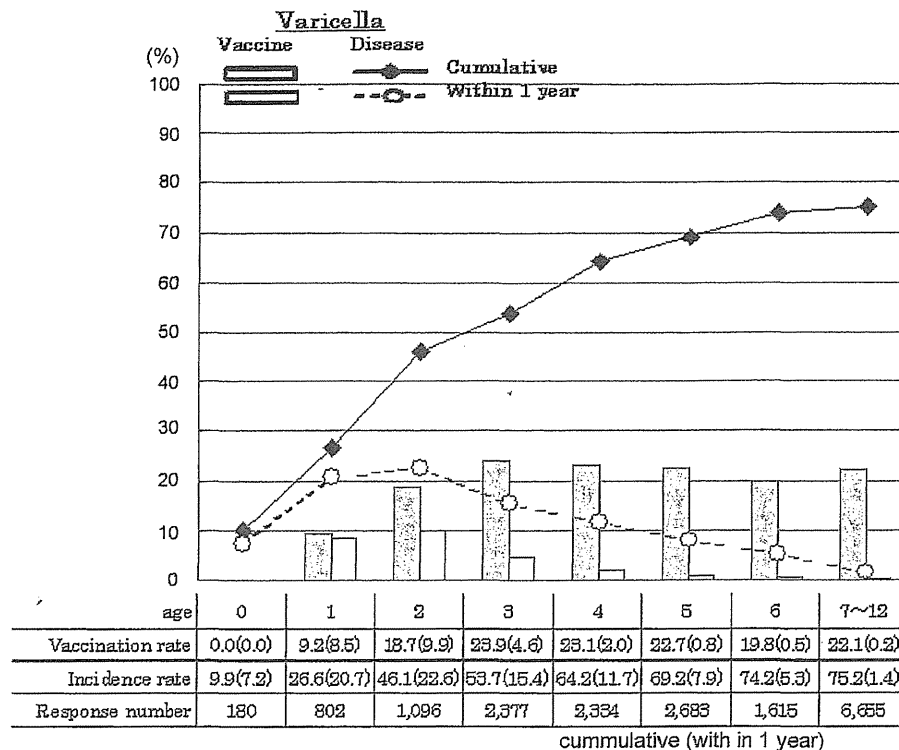


Fig. 3. Vaccination rates against varicella and its prevalence according to age (17,742 children aged 0–12 years in 20 cities, towns, and villages), in 2005 in Japan.

measles within 1 year before the survey, which means, however, that, more than 30% of children remained unvaccinated until they were 2–6 years old. It is important to strongly prompt parents to vaccinate their children with the MR vaccine as soon as they reach 1 year of age and to complete the vaccination before the age of two.

From the results on the vaccination rate against rubella and its prevalence, the vaccination rate (cumulative) against rubella did not exceed 80% until after 3 years of age, and remained at 85% or lower at all age levels. As a result, children who had contracted rubella were observed at all age levels. The percentage of children vaccinated against rubella within 1 year before the survey was highest, at 30.9% in 1-year-olds. Most children were vaccinated against this disease after the age of 2 years, and some were first vaccinated in elementary school. Parents should be strongly encouraged to vaccinate their children with the MR vaccine after the age of one, and before the age of 2 years.

From the results on the vaccination rate (cumulative) with routine DPT (1 time, 3 or more times) and the incidence rate (cumulative) of pertussis, the vaccination rate with DPT (1 time) was very high, reaching 95% or higher at the age of 2–3 years or above. The percentage of children who had received a DPT-3-or more times reached roughly 80% between the ages of 4–12 years. Consequently, the incidence rate of pertussis in these children, aged 4–12 years was lower (0.0–0.1%) than that (0.2–0.6%) in those aged 0–3 years, and was also lower than that (1.0–1.1%) in those aged 0–12 years who had received DPT one time only.

As shown in Fig. 3, the vaccination rate (cumulative) against varicella (voluntary) was very low, with only 1 of every 4–5 children having been vaccinated before entering elementary school. As a result, outbreaks of varicella recur every year at nursery schools (daycare centers), kindergartens, and elementary schools. Early implementation of free vaccination (routine) is recommended. A peak in prevalence of varicella within 1 year before the survey was observed at the age of 1–2 years. During this period, however, the vaccination rate (9.9% and 8.5% in 2-year-olds and 1-year-olds, respectively) was too low to prevent outbreaks of varicella. It is

important to guide parents in having their children vaccinated as early as possible after the age of 1 year, so as to immunize younger children prior to exposure to epidemic varicella.

From the results on the vaccination rate against mumps and its prevalence, the vaccination rate (cumulative) against mumps was low (<25% among children 3–5 years of age), and only 1 of every 4–5 children had been vaccinated upon admission to elementary school. For this reason, outbreaks of mumps recur every year at nursery schools (daycare centers), kindergartens, and elementary schools. Early implementation of routine vaccination is recommended. The vaccination rate within 1 year before the survey was highest in 2-year-olds, at 9.1%. Since a peak in prevalence is observed between the ages of 3–6 years, routine vaccination of children at the lower ages of 1–2 years old is desirable as a measure to control mumps outbreaks in nursery schools (daycare centers) and kindergartens.

From the results on the vaccination rate against influenza and its prevalence in 2005 (within 1 year), was not low (50% among children 3–6 years of age), compared with that (36.9%) among elementary school children aged 7–12 years old, even though vaccination was being performed voluntarily. However, the incidence rate was higher (31%) in the younger children than in elementary school children (25%). The development of effective vaccines is urgently anticipated.

Regarding the vaccination attitude against measles, rubella, mumps, varicella, and influenza during the past 1 year before the survey, the frequency order of diseases against which 1-year-old children had been vaccinated was, measles (64.2% in Fig. 2), rubella (30.9%), influenza (25.3%), varicella (8.5% in Fig. 3), and mumps (7.4%). Two-year-old children were vaccinated in the frequency order: influenza (47.8%), rubella (23.1%), measles (18.0% in Fig. 2), varicella (9.9% in Fig. 3), and mumps (9.1%). The order of diseases against which children aged 3–6 years were vaccinated was: influenza (45.9–53.6%), rubella (1.3–5.6%), mumps (1.2–5.6%), varicella (0.5–4.6% in Fig. 3), and measles (0.3–3.1% in Fig. 2). The age at which the highest percentage of children were vaccinated was 1 year for measles (64.2% in Fig. 2), and rubella (30.9%), 2 years for

varicella (9.9% in Fig. 3), and mumps (9.1%), and 3 years for influenza (53.6%). The prevalence of the diseases in children aged 0–12 years during the past 1 year ranged in the order of influenza (27.2%), varicella (8.2% in Fig. 3), and mumps (8.0%), but was low for measles (0.1% in Fig. 2), and rubella (0.1%).

In order to achieve prevention of infectious diseases via elevation of the vaccination rate, the (1) diseases that show repeated outbreaks, and high-risk age groups, (2) effectiveness and safety of vaccines against the diseases, and (3) vaccination attitude of the susceptible population should be analyzed, and the obtained results should be used for (1) reevaluation of the vaccination strategy and (2) improvement in cooperation between the local government and physicians who perform vaccinations. In routine vaccinations, people who wish to be vaccinated visit their family doctors during the period stipulated by the law. The MR vaccine was newly introduced on April 1, 2006 due to an amendment of the preventive vaccination law. This amendment requires efforts to vaccinate 1-year-old children before reaching 2 years old with the intention of eradicating measles and rubella, by having most children ($\geq 95\%$) vaccinated against these diseases while 1 year old. However in this questionnaire survey, the vaccination rate during the past 1 year was 64.2% for measles (Fig. 2) and 30.9% for rubella, both of which are low. In the campaign to elevate these vaccination rates to 95% or above by the introduction of the MR vaccine, there may be regional differences in the results depending on the promotional abilities of local governments, which are responsible for organizing vaccination activities. It is our wish that the valuable results of this survey, which could only be performed due to the understanding and voluntary cooperation of parents and local government officials, be used again for infectious disease control with the cooperation of physicians. Further attention to the vaccination rate of 1-year-old children with the MR vaccine in the years ahead is a focus of interest.

This report is an excerpt from the Report of the Preventive Vaccination Study Group, Ministry of Health, Labor and Welfare (March, 2006).

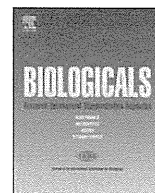
Acknowledgements

The authors wish to express their gratitude to K. Yamanishi for advice and helpful comments, and to C. Sato and P.L. Ogra for editorial review.

Appendix A. Web sites that contain information about vaccines and vaccine preventable diseases

1. National Immunization Program (NIP) (www.cdc.gov/nip)
2. National Vaccine Program Office (NVPO) (www.cdc.gov/od/nvpo)
3. Children's Vaccine Program at PATH (www.childrensvaccine.org)
4. WHO's Vaccine Preventable Diseases Monitoring System (www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm)
5. American Academy of Pediatrics (AAP) (www.cispimmunize.org)
6. National Foundation for Infectious Diseases (NFID) (www.nfid.org)
7. Varicella-Zoster Virus Research Foundation (VZVRF) (www.vzvrfoundation.org)
8. National Institute of Infectious Diseases (NIID) (www.nih.go.jp)
9. Osaka Prefectural Institute of Public Health (www.iph.pref.osaka.jp)
10. The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (www.biken.or.jp/about/outline.html)





A need for careful evaluation of endotoxin contents in acellular pertussis-based combination vaccines

Michiyo Kataoka, Masaki Ochiai*, Akihiko Yamamoto, Yoshinobu Horiuchi

Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama-shi, Tokyo 208-0011, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 July 2011

Received in revised form

20 December 2011

Accepted 20 December 2011

Keywords:

Endotoxin

Aluminium adjuvant

LAL test

Pertussis

ABSTRACT

Two batches each of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTaP) and that combined with inactivated polio vaccine purchased from foreign markets were tested by mouse body weight decreasing (BWD) toxicity test and *Limulus amaebocyte lysate* (LAL) test. Three out of the four imported vaccine batches showed the levels of BWD toxicity even comparable to that of DT-whole cell pertussis vaccine. BWD toxicity test is based on endotoxin dose-dependent weight loss of mice and has been used for controlling endotoxin in DTaP. Although of the strong BWD toxicity of the imported vaccines, there was no marked difference in LAL test results between the imported vaccines and Japanese DTaP. However, one imported DTaP batch showed very strong interference with LAL activity of spiked lipopolysaccharide (LPS). The batch interfered not only with LAL activity but also with pyrogenicity and prostaglandin E₂ induction activity. However, the pyrogenicity of the spiked LPS could be recovered from the precipitated fraction of the batch by treating with phosphate buffer to suggest the possibility of recovering *in vivo* toxicity. As an adequate *in vitro* test method could not be identified for controlling the safety of the interfering batch, an appropriate *in vivo* test would be required for testing such vaccines.

© 2011 The International Alliance for Biological Standardization. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Although diphtheria-tetanus-whole cell pertussis combination vaccine (DTwP) had been playing the role of effective prophylaxis against the diseases, immunization with DTwP was temporarily suspended in Japan after two cases of post vaccination death in the mid 1970s. To address the public concern over the safety of the vaccination, diphtheria-tetanus-acellular pertussis combination vaccine (DTaP) was developed and introduced for routine use in 1981 [1]. Development of Japanese DTaP targeted to reduce residual toxic activities detected in mice following immunization of DTwP to the level of less than one-tenth of average DTwP [2]. Quantitative laboratory test methods for assessing residual toxicities of acellular pertussis vaccine (aP) were developed [3] and implemented in Minimum Requirements for Biological Products of Japan (Minimum Requirements) in 1981 [4]. The mouse body weight decreasing (BWD) toxicity test is based on the linear dose–response relationship of mouse weight loss and log dose of whole cell pertussis vaccine (wP) or endotoxin [3]. Although the test could be affected by other constituents such as aluminium adjuvant, it was applied to effectively control endotoxin contents in DTaP batches. However,

limitation in utility of the test became obvious due to its limited sensitivity and decreased endotoxin contents in the recent batches of Japanese DTaP. Thus the endotoxin test using *Limulus amaebocyte lysate* (LAL) was implemented for testing DTaP in 2004 [5]. The endotoxin test (LAL test) is based on highly sensitive clotting of LAL in the presence of endotoxin [6]. The conventional LAL reagent was reported to react not only with endotoxin but also with a cell wall component of fungi, (1-3)- β -D-glucan and some filter membrane components [7]. Methods and lysate reagents for the test have been remarkably improved to allow its practical application to a wide range of pharmaceuticals [8–10]. In particular, the specificity of lysate reagents to detect endotoxin was improved by the removal or suppression of factor G [11,12] in lysate reagents, which eliminated the reactivity to (1-3)- β -D-glucan and other non-pyrogenic substances.

DTaPs of various formulations were developed and implemented in Europe and the USA since the late 1990s and, accordingly, the World Health Organization (WHO) issued its first guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines in 1996 (WHO guidelines) [13]. The LAL test was prescribed in the WHO guidelines for testing residual endotoxin in DTaPs. However, it was reported previously that there were DTaP batches that strongly interfered with LAL activity of endotoxin without affecting pyrogenicity in rabbits [14]

* Corresponding author. Tel.: +81 42 561 0771; fax: +81 42 565 3315.
E-mail address: masakio@nih.go.jp (M. Ochiai).