

Morbidity and Mortality Weekly Report

The *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* Series is prepared by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and is available free of charge in electronic format. To receive an electronic copy each week, visit *MMWR*'s free subscription page at <http://www.cdc.gov/mmwr/mmwrsubscribe.html>. Paper copy subscriptions are available through the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402; telephone 202-512-1800.

Data presented by the Notifiable Disease Data Team and 122 Cities Mortality Data Team in the weekly *MMWR* are provisional, based on weekly reports to CDC by state health departments. Address all inquiries about the *MMWR* Series, including material to be considered for publication, to Editor, *MMWR* Series, Mailstop E-90, CDC, 1600 Clifton Rd., N.E., Atlanta, GA 30333 or to mmwrq@cdc.gov.

All material in the *MMWR* Series is in the public domain and may be used and reprinted without permission; citation as to source, however, is appreciated.

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.

References to non-CDC sites on the Internet are provided as a service to *MMWR* readers and do not constitute or imply endorsement of these organizations or their programs by CDC or the U.S. Department of Health and Human Services. CDC is not responsible for the content of these sites. URL addresses listed in *MMWR* were current as of the date of publication.

U.S. Government Printing Office: 2013-623-030/01010 Region IV ISSN: 0149-2195

渡航歴のない麻疹集団発生からの B3 型麻疹ウイルス検出—愛知県

(IASR Vol. 34 p. 345-346: 2013 年 11 月号)

2013 年 8 月 23 日～9 月 12 日の期間に愛知県内で麻疹と診断された患者のうち、愛知県衛生研究所にて行った麻疹ウイルス遺伝子検査陽性を示した 13 例について、ウイルス検査の概要を報告する。このうち遺伝子型別のできなかった 1 例を除く 12 例の遺伝子型は B3 型であった。保健所による疫学調査では、13 例とも患者および同居者に患者発症前 1 か月間の渡航歴はない。なお患者番号は NESID 届け出 ID 順に付番した。

1) 8 月上旬に同一医療機関来院歴のある者 7 名

患者 2: 9 歳男児、麻疹含有ワクチン(MCV)接種歴なし、8 月 16 日発熱。患者 1: 9 カ月女児、MCV 接種歴なし、8 月 18 日発熱。患者 12: 26 歳女、MCV 接種 2 回、8 月 18 日発熱。患者 8: 6 歳女児、MCV 接種 1 回、8 月 20 日発熱。患者 3: 1 歳男児、MCV 接種歴なし、8 月 21 日発熱。患者 4: 2 か月女児、MCV 接種歴なし、8 月 29 日発熱・発疹、患者 12 の家族。患者 5: 11 歳女児、MCV 接種歴不明、8 月 28 日発熱。

2) 来院者の同居家族 4 名

患者 9: 1 歳男児、MCV 接種歴なし、母が受診、8 月 30 日発熱。患者 7: 1 歳男児、MCV 接種歴なし、患者 8 の家族、8 月 31 日発熱。患者 6: 35 歳男、MCV 接種歴不明、患者 1 の家族、9 月 2 日発熱。患者 10: 3 か月男児、MCV 接種歴なし、患者 12 の家族、9 月 7 日発熱。

3) 上記医療圏を通勤し、患者との接触歴のない患者 2 名

患者 11: 39 歳男、MCV 接種歴なし、8 月 31 日発熱。患者 13: 19 歳男、MCV 接種歴不明、9 月 6 日発熱。

患者 1～13 より採取された血液(全血もしくは血清)、尿、咽頭ぬぐい液を検体として、RT-nested PCR 法および Vero/hSLAM 細胞を用いたウイルス分離による実験室診断を試みた。PCR の結果、患者 12 を除く 12 例については、提供された 1 検体以上より麻疹ウイルス N および H 遺伝子(1st primer の product)が増幅され、N 遺伝子の増幅産物について塩基配列を決定した。患者由来 N 遺伝子の部分塩基配列(456bp)はすべて同一で、系統樹解析の結果、B3 型麻疹ウイルスに分類された(図)。この部分塩基配列は 2013 年福岡市がタイからの帰国者より検出を報告した配列および同年尼崎市から報

告された配列と100%の相同性を示した(図、文献1)。H 遺伝子 nested primer による product が生成されなかった(文献1)点も福岡市の事例と同じである。なお患者 12 については第 4 病日に採取後冷蔵されていた血清を 18 日後に検査したところ、H 遺伝子のみが増幅された。また、患者 5 名(1, 3, 4, 6, 10)由来検体より麻疹ウイルスが分離された。

愛知県では、2010 年以降毎年輸入麻疹関連症例への対応がなされており、適切な時期に採取された検体が増えて遺伝子検出やウイルス分離率が向上している。2013 年は、2 月と 3 月に中国からの輸入各 1 例より遺伝子型 H1 を、3 月と 4 月には渡航歴のない患者各 1 例より遺伝子型 D9 を検出しており、異なる遺伝子型の麻疹流入が繰り返し検知されている。今回の集団発生は、医療機関以外に接点のない患者 5 名が 8 月 16~21 日の期間に集中して発症しており、感染源は共通と考えられる。また、患者 13 名中 MCV 接種歴のあった者は 6 歳(1 回)および 26 歳(2 回) 2 名のみ、残り 11 名(うち 0 歳児 3 名)の MCV 接種歴はなしまたは不明であり、ひとたび麻疹が発生すると MCV 未接種者間で速やかな感染拡大がみられる²⁻⁴⁾ことが改めて認識された。日本における 2006~2008 年のアウトブレイクの主たる原因ウイルスであり、常在型ウイルスとされている遺伝子型 D5 の麻疹ウイルスの検出は 2010 年 5 月を最後に報告がない。輸入麻疹との関連や感染経路の特定に有用な分子疫学的解析の重要性が、今後ますます高まると思われる。

参考文献

- 1) IASR 34: 201-202, 2013
- 2) IASR 31: 271-272, 2010
- 3) IASR 32: 45-46, 2011
- 4) IASR 33: 66, 2012

愛知県衛生研究所

安井善宏 伊藤 雅 安達啓一 尾内彩乃 中村範子 小林慎一 山下照夫 皆川洋子

愛知県衣浦東部保健所

氏木里依子 山下敬介 伴友輪 鈴木英子 福永令奈 飯田 篤 吉兼美智枝 成瀬善己
服部 悟

岡崎市保健所

土屋啓三 深瀬文昭 望月真吾 片岡 泉 大島雄二 片岡博喜

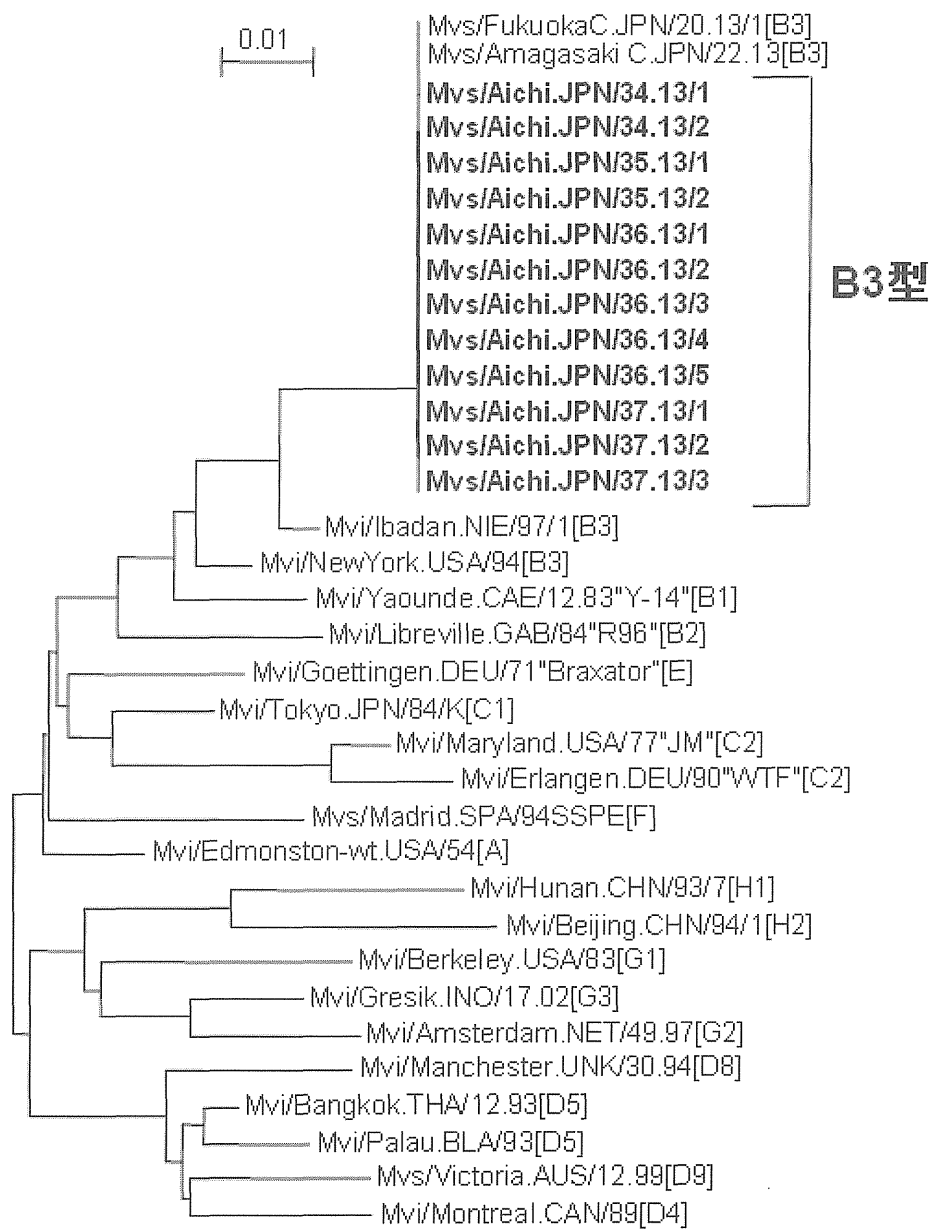


図. 麻疹ウイルスN遺伝子増幅産物(456塩基)の配列に基づく分子系統樹

Late Onset of Vaccine-associated Measles in an Adult with Severe Clinical Symptoms: A Case Report

To the Editor:

Measles is a highly contagious disease causing an estimated 2.6 million deaths per year before a vaccine was developed.¹ However, the attenuated measles vaccine has brought the disease under control.¹ Vaccine-associated measles can occur in children and immunocompromised individuals.²⁻⁴ Little is known about the occurrence of vaccine-associated measles in healthy adults because preschool children usually are vaccinated. We describe an adult who presented with vaccine-associated measles and severe clinical symptoms after an atypical incubation period.

A 23-year-old healthy man was given a measles vaccine, not rubella or mumps vaccine at the same time, on March 27, 2013, as part of an occupational health protocol; however, he presented with a high fever (40°C) at 18 days post-vaccination. At 20 days post-vaccination, a rash appeared on his trunk, legs, and arms. Koplik's spots, a runny nose, and red eyes also were noted. Two days after disease onset, blood samples, a throat swab, and a urine sample were collected and tested for measles virus by reverse transcription-polymerase chain reaction. A sequence corresponding to the measles N protein (533 bp) was amplified from the serum, peripheral blood mononuclear cells, and throat swab, and was identical to that of the genotype A virus (DQ345721). The subject had no history of travel before the vaccination or contact with patients with measles. Before vaccination, he tested negative for serum antibodies against the measles virus. Thus, he was diagnosed with vaccine-associated measles.

According to the National Infectious Disease Surveillance Center of Japan, genotype A measles virus was detected in 71 individuals who showed adverse effects after measles vaccination between May 2006 and May 2013 (~0.0004% of vaccinations at most). The age range of the patients was 1 to 14 years (median, 1 year). No adult cases

were reported. The most frequently reported clinical signs were fever (91.6%; temperature range, 37-41°C; median, 39.1°C) and a rash (81.7%). Less common clinical signs included upper respiratory tract inflammation (29.6%), lymphadenopathy (15.5%), and lower respiratory tract inflammation (14.1%). The most common symptoms (fever and rash) were observed in the current adult case reported.

The US Centers for Disease Control and Prevention reports that complications after measles infection are more common among children aged less than 5 years and adults aged more than 20 years, consistent with this case.⁵ Analyses of 57 of these cases revealed that the average time of disease onset was 8.8 days post-vaccination (median, 9 days; range, 0-18 days). The majority (94.7%) developed clinical signs within 2 weeks post-vaccination. The case reported developed symptoms at 18 days post-vaccination, which is exceptionally long among these cases.

Side effects of measles vaccine, including vaccine-associated measles, are rarely reported in adults because they are usually not vaccinated. The case reported is notable because some adults may be given the measles vaccine during regional outbreaks of mumps, rubella, or measles.^{6,7} Clinicians should be aware of the possibility of vaccine-associated measles in both children and adults.

Takako Kurata, PhD^a

Daiki Kanbayashi^a

Hitomi Kinoshita, PhD^b

Satoru Arai, PhD^b

Yoko Matsui^c

Kazumi Fukumura^c

Haruko Matsumoto^c

Fumito Odaira, MD^c

Ayako Murata^d

Maki Konishi^d

Kiyoko Yamamoto^d

Reira Nakano, MD^d

Toshitake Ohara, MD^d

Eishi Otsuru, MD^c

Jun Komano, MD, PhD^a

Tetsuo Kase, PhD^a

Kazuo Takahashi, MD, PhD^a

^aOsaka Prefectural Institute of Public Health
Osaka, Japan

^bThe National Institute of Infectious Diseases
Infectious Disease Surveillance Center
Tokyo, Japan

^cOsaka Prefectural Government Department of Health and
Medical Care
Osaka, Japan

Funding: This work was supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare.

Conflict of Interest: None.

Authorship: All authors had access to the data and played a role in writing this manuscript.

Requests for reprints should be addressed to Jun Komano, Osaka Prefectural Institute of Public Health, 3-69, Nakamachi, 1-chome, Higashinari-ku, Osaka 537-0025.

E-mail address: komano@iph.pref.osaka.jp

^d*Izumi Healthcare Center*
Osaka, Japan
^e*Ueda Clinic*
Osaka, Japan

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.10.015>

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Diane Griffin (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) for critical reading of the manuscript.


References

1. Strebel PM, Papania MJ, Dayan GH, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:353-398.
2. Angel JB, Walpita P, Lerch RA, et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann Intern Med*. 1998;129:104-106.
3. Berggren KL, Tharp M, Boyer KM. Vaccine-associated "wild-type" measles. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:130-132.
4. Hau M, Schwartz KL, Frenette C, et al. Local public health response to vaccine-associated measles: case report. *BMC Public Health*. 2013;13:269.
5. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. *Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mumps outbreak on a university campus—California. 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:986-989.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Two measles outbreaks after importation—Utah, March-June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:222-225.

ワクチンによる医療従事者の 麻疹・風疹・ムンプス・水痘・インフルエンザ感染予防対策

庵原 俊昭[†]第65回国立病院総合医学会
(平成23年10月8日 於岡山)

IRYO Vol. 67 No. 5 (206-209) 2013

 医療従事者は感染を受けやすい集団であり、また感染を周囲に拡大させるリスクが高い集団であるため、日頃からの感染対策が大切である。麻疹・風疹・ムンプス・水痘は小児期の代表的なワクチン予防可能疾患であるが、近年成人発症例を経験することがある。医療従事者においては、これらの感染症が医療現場で流行したときに行う曝露後対策よりも、採用時に抗体価を測定し、接種が必要な医療従事者にワクチン接種を行う曝露前対策の方が効率的である。国立病院機構三重病院では平成2年から採用者や転勤者の抗体測定を行い、発症予防抗体価よりも低い人にワクチン接種を行っているが、ワクチン接種者、非接種者ともに麻疹・ムンプス・水痘患者との接触機会があっても1例も発症者を認めていない。なお、環境感染学会のワクチン接種基準は感染予防に重きをおいており、当院の接種基準の抗体価よりも高い基準が示されている。

インフルエンザは局所性感染症であり、発症予防のためには高い抗体価が必要である。インフルエンザワクチン後の抗体価は接種後半年を経過すると1/2に低下するため、2シーズン続けて同じワクチン株がワクチンに使用されたとしても、毎年のワクチン接種が必要である。また、インフルエンザワクチンでは集団免疫効果が認められており、施設でのインフルエンザ流行を予防するためには、医療従事者の高い接種率が必要である。

キーワード 医療従事者, 院内感染予防, ワクチン, インフルエンザ, 麻疹

はじめに

病院は感染のリスクが高い事業所であり、職員が院内感染を受けない、院内感染を媒介しないことが大切である。院内感染予防対策として手指の衛生を含めた標準予防策が基本であるが、ワクチンで予防

できる感染症はワクチンで予防するのが原則である¹⁾。ワクチンの効果には個人を予防するだけでなく、ヒトからヒトに感染する感染症では、多くの人がワクチンを受けることで流行を抑制する効果がある。この流行を抑制する免疫率が集団免疫率であり、集団免疫率が高い感染症ほど一人の感染者が免

国立病院機構三重病院 小児科 †医師

(平成24年1月30日受付, 平成25年3月8日受理)

Measles, Rubella, Mumps, Varicella, and Influenza Vaccines : Control Measures for Health-care Workers

Toshiaki Ihara, NHO Mie National Hospital

Key Words : health-care personnels, prevention of nosocomial infections, vaccine, influenza, measles

表1 代表的な感染症の基本再生産数と集団免疫率

感染症	基本再生産数 (R_0)	集団免疫率 (%)	感染時間 (同室内)
麻疹	16-21	90-95	≥ 20 分間
風疹	7-9	80-85	
ムンプス	11-14	85-90	
ポリオ	5-7	80-86	
天然痘	5-7	80-85	
百日咳	16-21	90-95	
ジフテリア	6-7	85	
インフルエンザ	1.4-2.4	50*	≥ 24 時間†
水痘	8-10	90?	≥ 60 分間†

R_0 : 基本再生産数, 集団免疫率 = $(1-1/R_0) \times 100$

*小学校における集団免疫率

†飛沫が届く範囲 (1~1.5m) ならば, インフルエンザでは4時間以上の, 水痘では5分以上の接触で感染する。

疫のないヒトに感染させる数 (基本再生産数) が多く, 短い接触時間でヒトに感染させることが示されている (表1)²⁾。また, この集団免疫率が社会で必要とされるワクチン接種率の指標となっている。集団免疫率が一番高い感染症が麻疹と百日咳である。

本稿ではワクチン予防可能疾患のうち, 麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘, インフルエンザに対する医療従事者の感染予防対策を概説する。

ウイルス感染症の病態と発症予防・感染予防

ウイルス感染症には, ウイルスが感染した局所で増殖して症状が出現する局所性感染症と, 感染したウイルスがウイルス血症により全身の親和性臓器に広がり, そこで増殖して症状が出現する全身性感染症とがある。局所性感染症は潜伏期間が短く, 発症予防のためには比較的高い血中抗体価が必要である。発症予防の抗体価と感染予防の抗体価はほぼ同じレベルである。局所性ウイルス感染症の発症予防には粘膜免疫が重要な役割を担っているが, RS ウイルス (RSV) の F タンパクに対する中和抗体製剤であるパリビズマブが RSV 感染の重症化予防に効果があるように, 血中抗体も粘膜に滲み出ること感染防御に働いている。

全身性ウイルス感染症は潜伏期間が長い感染症で, ウイルスが生体に感染したとしても早期に二次免疫応答が働き, 賦活された免疫により感染したウイル

スの増殖が抑制され, 結果として発症は予防される。全身性ウイルス感染症では, 感染予防レベルの抗体価 (抗体ブースタがかからない), 感染するが発症は予防される抗体価 (抗体ブースタがかかる), 発症したとしても軽症に経過する抗体価, 発症し通常の経過を示す抗体価に分類される。麻疹における感染予防抗体価は750mIU/ml (中和抗体価32倍), 発症予防抗体価は120mIU/ml (中和抗体価4倍) であり, 中和抗体 < 2 倍が抗体陰性である³⁾⁴⁾。風疹では発症予防抗体価は10IU/ml であり, 酵素免疫抗体 (EIA) 価5.0EIA 価に相当し, HI 抗体価では8倍と16倍の間に相当する。ムンプス, 水痘の発症予防抗体価は確立されていない。

麻疹・風疹・ムンプス・水痘対策

麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘は小児期の代表的なウイルス感染症であるが, 近年成人の感染例を経験することがある。医療従事者における麻疹・風疹・ムンプス・水痘対策には, 前もって抗体測定を行い, 基準値よりも抗体価が低い人にワクチンを接種する曝露前対策と, 感染者と接触したときに既往歴やワクチン歴からワクチンを接種する曝露後対策とがある。曝露前対策の方が効率的である¹⁾。

国立病院機構三重病院では, 平成2年から新規採用者および転勤者のうち抗体検査を希望する職員を対象に, 麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘の抗体測定を

表2 医療従事者における麻疹・風疹・ムンプス・水痘ワクチンの接種基準

	測定法	抗体陽性基準	環境感染学会*	三重病院*
麻疹	NT	≥ 2 倍	≤ 4 倍	≤ 2 倍
	PA	≥ 16 倍	≤ 128 倍	≤ 32 倍
	EIA	≥ 4 EIA 価	< 16 EIA 価	< 4 EIA 価
風疹	HI	≥ 8 倍	≤ 16 倍	≤ 8 倍
	EIA	≥ 4 EIA 価	< 8 EIA 価	< 4 EIA 価
水痘	IAHA	≥ 2 倍	≤ 4 倍	≤ 2 倍
	EIA	≥ 4 EIA 価	< 4 EIA 価	< 4 EIA 価
ムンプス	EIA	≥ 4 EIA 価	< 4 EIA 価	< 4 EIA 価

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，IAHA：免疫付着赤血球凝集法

*環境感染学会の基準(とくに麻疹と風疹)は感染予防の基準を用いており，三重病院の基準は95%以上の人の発症予防基準を用いている。全身性ウイルス感染症では，免疫記憶細胞や免疫実行細胞が誘導されていると，ウイルスが感染しても早期に二次免疫応答がおこり，結果として感染したウイルスの増殖が抑制されるため発症が予防される。発症予防抗体価は感染予防抗体価よりも低値である。³⁾

行い，一定の基準を設けてワクチン接種を行ってきた³⁾。本院が行っている接種基準を表2に示した。平成23年度までの22年間この基準で接種を行っているが，ワクチン接種者もワクチン非接種者も，全員麻疹，風疹，ムンプス，水痘の発症が予防されている。本院ではワクチン接種後の抗体測定は行っていないが，今までの疫学的経験から，ワクチン接種後の抗体測定は不要と考えている。なお，表2に示した日本環境感染学会のワクチン接種基準は，日本からの麻疹・風疹排除を目指し，麻疹および風疹ワクチンの2回接種を目標としているため，発症予防を目的としている本院の接種基準よりも高い抗体価が提唱されている。

麻疹・風疹・ムンプス・水痘接触時の対策には，免疫健常者を対象とするワクチン接種と免疫不全者や妊婦を対象とするガンマグロブリン投与とがある。ワクチン緊急接種による予防効果は，ワクチン接種により誘導された免疫により野生株の増殖を抑制するものであり，ワクチン接種による免疫誘導が，自然感染の潜伏期間よりも早い感染症で効果が期待される(表3)。麻疹・水痘では接触後72時間以内にワクチンを接種すると発症予防が，120時間以内ならば軽症化が期待され，風疹では米国小児科学会は理論上緊急接種が有効としている。ムンプスではワクチン後の免疫誘導時期が他の感染症よりも遅いため，緊急接種をしても発症予防効果は期待しにくい

が軽症化は期待される。

ガンマグロブリンの投与は，ガンマグロブリン中に含まれる各ウイルスに対する中和抗体により感染したウイルス増殖を抑制するものである。麻疹ではガンマグロブリンの効果は確認されているが，他の感染症においては，効果は十分に確認されていない。

インフルエンザ対策

医療従事者はインフルエンザウイルスの曝露を受け，仕事を休まざるをえない機会が多いため，ワクチン接種が勧められる集団である。また，医療従事者のインフルエンザワクチン接種率が高い高齢者施設や介護施設では，入所している高齢者や要介護者のインフルエンザ発症や肺炎発症が低下するなど，インフルエンザワクチンには集団免疫効果が認められている⁵⁾。

インフルエンザは局所性感染症であり，発症予防のためには高い抗体価が必要である。成人ではHI抗体40倍では50%，HI抗体160倍では90%が発症予防される⁴⁾。インフルエンザワクチン後の抗体価は接種後6カ月を過ぎれば約半分に低下するため，毎年のワクチン接種が勧められる。2010/2011年シーズンと2011/2012年シーズンのインフルエンザワクチンには，3種類ともに同じワクチン株が使用されたが，このような場合でも高い抗体価を誘導するた

表3 生ワクチンの曝露後接種の効果

項目	麻疹	水痘	風疹	ムンプス
潜伏期間 (日)	10-14	14-16	16-18	16-18
症状出現前のウイルス排泄	あり	あり	あり	あり
ウイルス血症のピーク (主症状出現との関係)	出現時	出現時	出現時	出現前?
ワクチン後の反応				
副反応出現 (日)	7-10	14-	7-14	18-21
CMI 出現 (日)	7-10	5-13	10-14	14-
曝露後接種*	有効	有効	理論上有効	無効
接種までの期間	72時間以内	72時間以内	72時間以内	当日†

CMI: cell mediated immunity (細胞性免疫)

* 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し、発症を予防する。

麻疹や水痘では72時間以内ならば発症予防が、120時間以内ならば発症したとしても軽症化が期待される。米国小児科学会は風疹ワクチンも曝露後接種は理論上有効としている。

† 家族内曝露当日の有効率は57%。発症したとしても軽症化する。

めに毎年のワクチン接種が必要である。

ま と め

医療従事者は感染を受けやすい集団であり、また感染を周囲に拡大させるリスクが高い集団であるため、日頃からの感染対策が大切である。麻疹・風疹・ムンプス・水痘では、採用時に抗体価を測定し、ワクチン接種が必要な医療従事者に接種を行う曝露前対策が効率的である。インフルエンザワクチンは集団免疫効果も認められており、医療従事者には毎年のインフルエンザワクチン接種が勧められる。

〈本論文は第65回国立病院総合医学会シンポジウム「職業感染対策」において「ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘・インフルエンザ感染予防対策」として発表した内容に加筆したものである。〉

[文献]

- 1) CDC. Immunization of health-care personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60 (RR7): 1-45.
- 2) 庵原俊昭. ワクチンプログラム. 総合臨 2010; 59: 349-53.
- 3) 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 2006; 60: 483-8.
- 4) Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010; 17: 1055-65.
- 5) CDC. Prevention and control of influenza with vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59 (RR-8): 1-62.

原 著

MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性

藤田保健衛生大学医学部小児科¹⁾, 豊川市民病院小児科²⁾, 江南厚生病院こども医療センター小児科³⁾,
国立病院機構三重病院小児科⁴⁾, 医療法人落合小児科医院⁵⁾, 医療法人竹内小児科医院⁶⁾,
医療法人宏知会馬場小児科⁷⁾, 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター⁸⁾

大橋 正博¹⁾ 河村 吉紀¹⁾ 浅野 喜造¹⁾⁸⁾ 松本 祐嗣²⁾
加藤 伴親²⁾ 西村 直子³⁾ 尾崎 隆男³⁾
菅 秀⁴⁾ 庵原 俊昭⁴⁾ 落合 仁⁵⁾
竹内 宏一⁶⁾ 馬場 宏一⁷⁾ 吉川 哲史¹⁾

要 旨

【目的】MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種の効果と安全性を評価する。

【対象と方法】MR ワクチンの第1期接種時に水痘ワクチンの同時接種に同意した82名と、年齢、性別をそろえた水痘ワクチン単独接種43名、およびMR ワクチン単独接種51名を対象とした。ワクチン接種前後の水痘、麻疹、風疹の各ウイルス抗体価を測定し、副反応を調査し、同時接種者には水痘抗原に対するELISPOTアッセイを実施した。さらに接種1年後に水痘罹患状況を調査し、未罹患者に水痘ワクチンを追加接種し評価した。また1歳時にMR ワクチンと、水痘ワクチンが接種された28名を対象に、MR ワクチンの第2期接種時に水痘ワクチンの同時接種を実施し、同様にウイルス抗体価を評価した。

【結果】水痘抗体陽転率、平均抗体価ともに単独接種群と同時接種群間で有意差はなかった。麻疹、風疹も同様に抗体陽転率、接種後平均抗体価に両群間で有意差はなかった。水痘特異的細胞性免疫能の評価では71.4%に細胞性免疫の獲得が示唆された。また、特に問題となる副反応はなかった。ワクチン接種後1年間の水痘罹患は11%であった。接種1年後に水痘ワクチンの追加接種を実施し、明確なブースター効果が確認された。MR ワクチン第2期接種時の水痘ワクチン追加接種においても接種前に比べ水痘抗体価の有意な上昇を示した。

【考察】MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、安全かつ有効であり、また水痘ワクチンの追加接種の有効性が示された。

キーワード：水痘ワクチン、MR ワクチン、ワクチンの同時接種、定期接種

はじめに

我が国の小児予防接種を欧米先進国レベルに引き上げるため、現行の定期接種ワクチンに加え任意接種ワクチンを定期接種化し、より多くのワクチンを効率的に接種してゆく必要があり、複数ワクチンの同時接種は極めて有用な手段である。欧米ではワクチン同時接種が一般的に実施されているが、我が国ではその歴史がなく、その効果、安全性に関する基礎的なデータが求められている。

水痘ワクチンは、Takahashiら¹⁾により開発、実用化された唯一のヒトヘルペスウイルスワクチンである。開発当初、わが国で安全性、有効性についての数多く

の知見が蓄積され²⁾³⁾、それを基盤として1995年米国食品医薬局の承認を受け、翌年から米国でuniversal vaccinationが開始された⁴⁾⁶⁾。その目覚ましい効果については既に数多くの報告があり、水痘の季節流行パターンが消失しつつあることも明らかになっている⁷⁾。しかしながら、ワクチン開発国であるわが国では未だ任意接種のため、接種率は約40%程度にとどまっており、毎年春の流行期には数多くの患者が発生し、中には重篤な合併症を来す症例がみられる。特に免疫不全宿主では極めて重症化し、中には致死的な経過をたどる例がある⁸⁾。費用対効果分析の結果から、定期接種化のメリットが明らかになっており⁹⁾¹⁰⁾、わが国においても早急に定期接種化がなされるべき重要なワクチンである。

そこで本研究では、水痘ワクチン定期接種化に際し、現時点で問題となる麻疹風疹混合(MR)ワクチンとの同時接種について、その効果と安全性を評価すること

(平成24年10月2日受付)(平成25年4月13日受理)

別刷請求先：(〒470-1192) 豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98

藤田保健衛生大学医学部小児科 大橋 正博

E-mail: mohashi@fujita-hu.ac.jp

室温放置し、洗浄後ストレプトアピシン標識ペルオキシダーゼ添加、45分間室温放置したのち、テトラメチルベンジンを添加して3分間静置後にスポット数測定に使用した。スポットの検出はES ELISPOT system (Carl Zeiss) で行った。

4. 副反応調査

調査項目(37.5°C以上の発熱、発疹、咳嗽、鼻汁、接種部腫脹発赤)が記された調査票に被検児の保護者が記載する方法でワクチン接種日から接種後28日間までの症状を前方視的に調査した。

5. 水痘ワクチン接種後罹患に関する調査

第1期MRワクチンと水痘ワクチン同時接種例82名のうち藤田保健衛生大学病院ならびに豊川市民病院で接種を受けた50名を対象として、ワクチン接種後罹患のアンケート調査を行った。平成23年12月に往復ハガキによる調査を行った。調査項目は水痘罹患の有無、罹患した場合は罹患時期、発疹数、発熱の有無、感染源、抗ウイルス剤治療の有無について確認した。

6. 水痘ワクチン追加接種

上記アンケート調査の中で、水痘未罹患の場合には希望者に水痘ワクチン追加接種することを記載し、水痘ワクチン追加接種の希望者を募集した。応募者9名に水痘ワクチンを接種し、ワクチン接種前と接種後1か月の2回血清を採取し、水痘抗体価を測定した。

7. 統計学的解析

統計解析には「Microsoft エクセル統計 2008 (SSRI, Tokyo, Japan)」を使用した。ウイルス抗体価の比較はMann Whitney U-testを用い、対象者の年齢、性別、副反応発生頻度の比較は χ^2 検定およびt検定で解析した。

結 果

第1期MRワクチンとの同時接種 (study 1)

1. 水痘抗体価の推移

MRワクチンと水痘ワクチン同時接種群82例の接種前水痘抗体はIAHA法で判定不能であった1例を除き全例が陰性、接種後水痘平均抗体価は、IAHA法で 3.81 ± 2.17 (log₂で表記)、gp-ELISA法で 2.38 ± 0.40 (log₁₀で表記)であった(表1A)。各抗体の陽転者数はそれぞれ66例(81.5%)、74例(90.2%)であった。また、水痘ワクチン単独接種群42例の接種前水痘抗体も全例で陰性、接種後抗体価は 3.31 ± 2.38 (IAHA法)、 2.34 ± 0.46 (gp-ELISA法)であり、それぞれの抗体陽転例は30例(71.4%)と36例(85.7%)だった。同時接種群と単独接種群間の各抗体価を比較すると、IAHA ($p=0.33$)、gp-ELISA ($p=0.57$)とともに2群間で有意差はなかった。

2. 水痘 ELISPOT アッセイ

凍結保存細胞の解凍後にアッセイに必要なPBMCs数(4×10^6 cells/mlに調整した浮遊液を1.5ml)が得られた7名について水痘ワクチン接種前後のELISPOTアッセイの結果を解析した(表2)。水痘抗原刺激、PHA刺激および対象の数値は2回実施した平均値を記載した。VZV抗原刺激による反応が陰性コントロールに対し2倍以上の場合を陽性と定義すると、7名中5名(71.4%)が接種後陽性となった。ワクチン接種後もIAHA法とgp-ELISA法の両方法で抗体陽転を認めなかった5名の中で、3名でELISPOTアッセイを実施し、うち2名(No.7, 8)が陽性を示した。

3. 麻疹・風疹抗体価

MRワクチンと水痘ワクチンの同時接種群82名中2名が接種前麻疹抗体陽性であったため、接種前抗体陰性の80名について評価した(表1B)。その結果、接種後麻疹抗体価(log₂で表記)は 5.41 ± 1.57 (NT法)、風疹抗体価(log₂で表記)は 5.54 ± 1.74 (HI法)であった。麻疹NT抗体 ≥ 2 、風疹HI抗体 ≥ 8 を陽性と定義すると、各抗体のワクチン接種後陽転者はそれぞれ79例(98.8%)、77例(96.3%)であった。また、MRワクチン単独接種群51名の接種後抗体陽転者は、麻疹51例(100%)、風疹49例(96.1%)であった。接種後平均抗体価は、麻疹 5.34 ± 1.29 (NT法)、風疹 5.63 ± 1.62 (HI法)であり、それぞれMRワクチンと水痘ワクチン同時接種群との間に有意差はなかった(麻疹NT抗体; $p=0.40$ 、風疹HI抗体; $p=0.52$)。

4. 副反応

水痘ワクチン・MRワクチン(第1期)同時接種群(n=50)で副反応について調査した結果、重篤な副反応は認めず、今回の調査対象とした発熱、発疹、咳嗽、鼻汁、接種部発赤や腫脹のみであった。MR単独接種群(n=50)と比較した結果、発熱(同時接種群:26.0%、MR単独接種群:28.0%、 $p=0.82$)、発疹(同時接種群:10.0%、MR単独接種群:12.0%、 $p=0.75$)、咳嗽(同時接種群:12.0%、MR単独接種群:12.0%、 $p=1.00$)、鼻汁(同時接種群:16.0%、MR単独接種群:20.0%、 $p=0.60$)、接種部発赤(同時接種群:4.0%、MR単独接種群:6.0%、 $p=0.65$)、接種部腫脹(同時接種群:2.0%、MR単独接種群:2.0%、 $p=1.00$)と両群間に有意差は認めなかった。

5. 水痘ワクチン接種後1年間の水痘罹患状況

50名中36名(回収率72%)から返信があり、ワクチン接種後罹患者は4例(11.1%)であった。罹患時期は全例接種後7か月以降であり、いずれも発熱はなく、発疹数100個未満と軽症だった。感染源は同胞3例、保育所の友人1例であった。

表3 水痘ワクチン追加接種の効果

MR ワクチン第1期と水痘ワクチンの同時接種者への水痘ワクチン追加接種効果.

Case	初回接種				追加接種				接種間隔 (月)
	接種前		接種後		接種前		接種後		
	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	
1	<2	<50	32	218	<2	211	128	30,954	15
2	<2	<50	<2	<50	<2	250	32	3,182	14
3	<2	<50	8	204	<2	198	64	5,012	16
4	8	<50	32	180	<2	208	128	12,813	13
5	<2	<50	<2	<50	<2	150	32	2,102	17
6	<2	60	64	364	<2	334	128	7,654	15
7	<2	73	<2	414	2	388	≥256	20,948	15
8	<2	<50	64	770	64	5,496	≥256	12,694	15
9	<2	<50	32	148	4	371	128	15,348	15
陽性率 (%)			66.7	77.8	33.3	100	100	100	
平均抗体価 (Ave. ±SD)			3.3±2.6	2.3±0.4	1.0±2.0	2.5±0.5	6.9±1.4	4.0±0.4	15.0±1.1*

(平均抗体価は IAHA 法 : log2, gp-ELISA 法 : log10 で表記.)

*平均接種間隔を示す

第2期 MR ワクチンとの同時接種 (study 2)

1. 水痘抗体価の推移 (表 4A)

第2期 MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種では、接種前水痘平均抗体価および陽性率は IAHA 法で 2.96 ± 3.10 , 55.6%, gp-ELISA 法で 3.02 ± 0.92 , 89.3% であったが、ワクチン接種後は、IAHA 法で 6.07 ± 1.38 , 100%, gp-ELISA 法で 3.97 ± 0.56 , 100% であり、接種前後で平均抗体価の有意な上昇 (それぞれ $p=0.0017$, $p=0.0003$) が認められた。

2. 麻疹・風疹抗体価 (表 4B)

接種前麻疹平均抗体価および陽性率は NT 法で 5.71 ± 1.37 , 100% であったが、ワクチン接種後は、 6.66 ± 0.81 , 100% と抗体価の有意上昇を認めた。接種前に比較的低い抗体価を示したのは 2.5 (1名), 3.5 (1名), 4.0 (1名) であり、その他は 4.5 以上と比較的高い抗体価が維持されていた。接種後抗体価は 5.0 (1名) と 5.5 (2名) を除き、6.0 以上の抗体価を示した。また、風疹においても接種前平均風疹抗体価および陽性率は HI 法で 5.93 ± 1.30 , 100% であったが、ワクチン接種後は、 6.57 ± 0.88 , 100% と、抗体価の有意上昇を認めた。接種前最低抗体価は 8 倍が 2名, 16 倍が 2名であり比較的高い抗体価が維持されていたが、接種後抗体価は 32 倍 (3名) を除き、他は 64 倍以上の抗体価を示した。

3. 副反応

第2期の MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種において全身性の有害事象はなかった。17人中接種局

所の発赤を 2名に、腫脹を 2名に認めた程度で特に問題となる副反応はなかった。

考 察

水痘ワクチンの universal immunization の効果は、既に導入後 16 年が経過した米国からの種々の報告を見れば明らかである¹²⁾¹³⁾。さらに、わが国においての費用対効果研究においても、間接効果を考慮に入れることにより定期接種化が有益なことが示されていることから⁹⁾¹⁰⁾、一刻も早い水痘ワクチンの定期接種化が望まれている。実際に水痘ワクチンの定期接種化を導入する際、最も現実的なスケジュールは第1期 MR ワクチンとの同時接種と考えられる。今回の研究の結果、水痘ワクチン単独接種群と水痘ワクチンと MR ワクチン同時接種群間でワクチン接種後 VZV 抗体価に有意差は認められなかったため、水痘ワクチンと MR ワクチンの同時接種により、VZV に対する液性免疫誘導に支障のないことが裏付けられた。また、MR ワクチン単独接種群と水痘ワクチン、MR ワクチン同時接種群間でワクチン接種後の麻疹、風疹抗体価を比較したが、両群間で有意差がなかったことから、同時接種は麻疹ワクチン、風疹ワクチンの抗体誘導能に関しても影響がないことが示された。さらに 2期 MR ワクチンとの同時接種でも VZV 抗体価の上昇が確認でき、追加接種の有効性も示唆された。以上の結果から、水痘ワクチンと MR ワクチンの同時接種が、両ワクチンの効果に影響を与えないことが示された。これは、対象数は

では十分な免疫誘導ができず接種後罹患を起こすことが問題となっている。したがって、現時点でのわが国での水痘ワクチン接種施策は、米国とは異なり、より早期の追加接種で全体の患者数削減を目指すことが重要と思われる。実際、一部のワクチン接種後水痘未罹患患者について1年後のVZV抗体価を調べた結果、IAHA法では9名中6名(67%)の対象者で検出限界以下であった。さらにこれらの患者に水痘ワクチンを追加接種することにより、明確なブースター効果が確認されたことから、今後は適切な追加接種時期を明らかにするために、水痘ワクチン2回接種時期について検討してゆく必要があると思われる。

謝辞 本研究にご協力していただいた医薬基盤研究所感染制御プロジェクト、森石永子先生、森 康子教授(現在、神戸大学医学部臨床ウイルス学)、阪大微生物研究会青木秀訓先生に深謝いたします。また、本研究は、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(研究代表者:国立成育医療研究センター 加藤達夫先生)の補助を受けて行ったものである。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Takahashi M, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974 ; 2 : 1288—1290.
- 2) Ozaki T, et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 2005 ; 23 : 1205—1208.
- 3) Seward JF, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002 ; 287 : 606—611.
- 4) From the Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of Varicella Virus Vaccine, Live. *JAMA* 1995 ; 273 : 1253.
- 5) DiNicola AF. Varicella vaccine guidelines. *Pediatrics* 1995 ; 96 (Pt 1) : 375—376.
- 6) Stein ND. Recommendations for varicella vaccine. *Pediatrics* 1995 ; 96 (Pt 1) : 545.
- 7) Perella D, et al. Validity of reported varicella history as a marker for varicella zoster virus immunity among unvaccinated children, adolescents, and young adults in the post-vaccine licensure era. *Pediatrics* 2009 ; 123 : e820—828.
- 8) 中井英剛, 他. 医原性免疫不全宿主に発症した水痘または帯状疱疹による重症化例の全国調査. *小児感染免疫* 2011 ; 23 : 29—34.
- 9) 須賀万智, 他. 水痘ワクチンの定期接種化に関する医療経済分析. *厚生の指標* 2011 ; 58 : 15—22.
- 10) 大日康史, 他. 水痘予防接種に対する公費補助制度の政策評価. *感染症学雑誌* 2010 ; 84 : 159—164.
- 11) Sadaoka K, et al. Measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity : comparison between VZV skin test and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 1327—1333.
- 12) Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States : a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008 ; 122 : e744—751.
- 13) Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program : a review. *J Infect Dis* 2008 ; 197 (Suppl 2) : S82—89.
- 14) Shinefield H, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 665—669.
- 15) Ozaki T, Nishimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects : 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 2000 ; 18 : 2375—2380.
- 16) 高山直秀. 水痘ワクチン接種後自然水痘発症例の臨床像. *小児科臨床* 1996 ; 49 : 927—932.
- 17) Gould PL, et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients—Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28 : 678—681.
- 18) Marin M, et al. Prevention of varicella : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007 ; 56 (RR-4) : 1—40.

抗風疹IgG国内標準血清の作製、 およびELISA法による IgG抗体価(国際単位)とHI抗体価の相関性の解析

岡本貴世子*, 森 嘉生*, 落合雅樹**, 庵原俊昭***, 大槻紀之*,
海野幸子*, 竹田 誠*, 駒瀬勝啓*

風疹罹患歴のある成人ボランティアの血清をプールし、抗風疹IgG国内標準血清候補(JPN'03)とした。民間検査施設等の協力を得てJPN'03の抗体価を抗風疹IgG抗体国際標準品(RUBI-1-94)とともに測定し、平行線定量法で国際標準品に対する相対抗体価を算出、統計処理し、JPN'03の相対抗体価を100国際単位(IU)/mLとした。また、ボランティアから収集したパネル血清候補の国際標準品に対する相対抗体価をELISA法で測定し、国際単位による値付けを行った。並行して風疹HI抗体価を測定し、国際単位に基づいた風疹IgG抗体価とHI抗体価の相関を解析した。IgG抗体価(IU/mL)とHI抗体価には有意な相関が認められ($R^2=0.897$)、HI抗体価16倍以上においては近似式[$\text{Log}_{10}(\text{IU}) \approx 0.26 \text{Log}_2(\text{HI}) + 0.084$]による換算が可能と考えられた。

Key words : 抗風疹血清, 抗風疹国内標準血清, ELISA, HI抗体価, 抗風疹IgGパネル

緒言

妊娠初期の女性が風疹に罹患すると出生児に先天性の障害(先天性風疹症候群: CRS)をもたらす可能性がある。CRSの予防には、妊娠前に抗風疹抗体価を測定し、必要に応じてワクチンを接種することが唯一の方法であり、抗風疹抗体価の標準化が求められている。

抗体価等の血清中の生物活性値を測定する場合、不特定の夾雑物が存在する等から、他の医薬品に適用されるような物理化学的な絶対定量による有効成分の含量測定は困難な場合が多く、標準物質に対する相対値として表すのが一般的である。WHOでは血清を含む様々な生物学的製剤の国際標準品を多施設の共同研究により¹⁾整備しており、現在の抗風疹IgG抗

体国際標準品、RUBI-1-94 (1,600 international units (IU)/vial) は1996年に作製、承認され、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, UK)により配布されている。しかし、国際標準品は潤沢ではないため、国際標準品を基準とした国内標準品等の二次標準品の作製、使用をWHOは推奨しているが²⁾、これまで我が国では抗風疹IgG抗体の国内標準品は整備されていなかった。

一方、我が国では抗風疹抗体測定法として主に抗風疹赤血球凝集阻止法(HI法)と酵素抗体法(ELISA法)が用いられているが、両法で表示されるHI抗体価と抗風疹IgG抗体価の相関、互換法についての情報が十分でないため、臨床現場において抗体価の評価においてしばしば混乱が生じている。

本研究では、WHO抗風疹IgG抗体国際標準品を基準として国内標準血清候補(JPN'03)の相対抗体価を決定し、国内標準抗風疹血清を作

* 国立感染症研究所ウイルス第3部

** 国立感染症研究所品質保証室

*** 国立病院機構三重病院

製した。さらに、ボランティアより提供されたパネル血清候補をELISA法とHI法で測定し、国際単位による抗体価とHI抗体価の相関を解析し、両者間の近似式による互換法を求めたので報告する。

1. 材料と方法

1.1 候補品の作製

国内標準血清候補JPN'03：風疹既往歴のある成人ボランティアから提供された血清をプールし候補品とした。それぞれの血清は事前に抗風疹IgM抗体が陰性であることを確認した。

パネル血清候補：成人ボランティア76人から提供された血清を候補品とした。

本研究は国立感染症研究所、および国立病院機構三重病院の倫理委員会の承認を受け、採血はボランティアからインフォームドコンセント

を得て実施した。

1.2 国際標準品

WHO国際標準品(RUBI-1-94, 1600 IU/vial)はNIBSC(UK)より提供を受けた。

1.3 参加施設

風疹抗体価測定を業務としている民間検査会社等7施設で抗体価を測定した。

1.4 測定方法

国際標準品や国内標準品などの二次標準品の抗体価決定で行われている共同研究による標準化^{1,2,5)}の定法に従い、参加施設が通常の業務で使用している試薬・機器を用い、通常行っている方法で抗体価を測定した。各施設で使用した試薬、機器を表1に示す。国際標準品(RUBI-1-94, 1600 IU / vial)はPBS(-)に溶解し800 IU/mLの溶液を調製後、凍結し各施設に配布した。JPN'03およびパネル血清候補は原液を各施設に配布した。JPN'03および国際標準品は、各

表1 各施設による国際標準品に対する国内標準品候補JPN'03の相対力価の測定結果

Lab	使用キット	製造会社	測定機種	Assay No	IU	95% LL ^{*1}	95% UL ^{*2}	Lab GM IU
1	ウイルス抗体EIA 「生研」ルベラ IgG	デンカ生研株式会社	自社オリジナル	1	100.0	97.7	102.4	96.8
				2	91.0	88.6	93.4	
				3	99.7	98.2	101.3	
2	ウイルス抗体EIA 「生研」ルベラ IgG	デンカ生研株式会社	シーメンス ベーリング ELISA プロセッサ-III	1	101.6	98.6	104.6	93.6
				2	86.0	83.6	88.5	
				3	93.7	91.9	95.6	
3	ウイルス抗体EIA 「生研」ルベラ IgG	デンカ生研株式会社	シーメンス ベーリング ELISA プロセッサ-III	1	93.9	90.5	97.3	92.9
				2	97.5	94.6	100.5	
				3	87.6	85.6	89.6	
4	ウイルス抗体EIA 「生研」ルベラ IgG	デンカ生研株式会社	協和メディックス株式会社 AP-960	1	86.9	80.9	93.3	90.3
				2	93.8	88.1	99.8	
5	ウイルス抗体EIA 「生研」ルベラ IgG	デンカ生研株式会社	協和メディックス株式会社 AP-960	1	70.8	68.1	73.7	69.4 ^{*3}
				2	59.6 ^{*3}	58.1	61.1	
				3	68.0	65.7	70.3	
6	エンザイグノスト 風疹IgG	シーメンスヘルスケア ダイアグノスティクス株式会社	シーメンス ベーリングELISA プロセッサ-III	1	122.2	117.4	127.2	135.6
				2	142.2	131.7	153.5	
				3	143.4	135.3	152.0	
7	ランピアラテックスルベラ	極東製薬工業株式会社	日立7170型自動分析装置	1	128.6	126.3	131.0	126.4
				2	128.4	126.7	130.2	
				3	122.2	119.6	124.8	
				GM	100.9 ^{*4}			98.6 ^{*5}

*1: LL: 95%信頼区間の下限値

*2: UL: 95%信頼区間の上限値

*3: Lab5の2回目の結果を解析から除外した

*4: 個々の測定値より算出した幾何平均値

*5: 施設ごとの測定値から算出した幾何平均値

施設においてPBS(-)を用いて2倍段階希釈を行い、国際標準品については8点、国内標準血清候補については7点の希釈列を作製しIgG抗体価の測定に用いた。パネル血清候補については原液を測定に用い、検量範囲を超えたものについてはPBS(-)にて適宜希釈を行って再測定した。検体の測定は、独立した希釈列を日を変えて3回作製し、それぞれの希釈列を、JPN'03では5重測定、パネル血清では3重測定した。一度融解した国際標準品等は再使用しなかった。

パネル血清候補の抗風疹抗体価は、参加施設のうち風疹HI抗体価の測定も業務としている5施設で、ELISA法とHI抗体測定法で測定された。HI抗体価測定は段階希釈した検体とウイルス抗原を反応後、ガチョウ赤血球を添加し、ウイルス抗原と赤血球の凝集反応が抑制される血清の希釈段階を測定する「感染症流行予測調査事業検査術式」³⁾に準じ、通常の業務に用いている方法で3回測定した。得られた結果の幾何平均をHI抗体価とした。

1.5 IgG抗体価算出

測定ごとの抗体価は試料の吸光度と濃度の対数変換値から、平行線定量法⁴⁾を用いて国際標準品に対する相対力価として算出した。

1.6 統計処理によるIgG抗体価の決定

候補品の抗体価は、各施設の独立3回の試験結果から国際標準品に対する相対力価としてそれぞれ算定した値の幾何平均値として求めた。

2. 結果

2.1 国内標準品候補JPN'03の

国際単位による抗体価

表1に各施設によるJPN'03の測定結果を示す。数値は独立した3回の測定により国際標準品に対する相対力価として得られたJPN'03の抗体価および95%信頼区間、および各施設、試験結果全体の抗体価の幾何平均値を示している。Lab 5の2回目の測定結果は試験結果全体の幾何平均 $\pm 2SD$ (標準偏差)を外れるため、解析から除外した。Lab 4は都合により3回目の測定ができなかったため、2回の測定結果を解析に用いた。候補品の抗体価を各測定結果の幾

何平均値として算出した場合は100.9 IU/mL、各施設の幾何平均値から算出した場合は98.6 IU/mLであった(表1)。国際標準品RUBI-1-94の抗体価表示が有効数字二桁であることも考慮し、JPN'03の抗体価を100 IU/mLと決定した。

2.2 パネル血清の国際単位による抗体価と

HI抗体価との相関

ELISA法による抗体価は各施設の独立した3回の測定により得られた国際標準品に対する相対力価の幾何平均値、HI抗体価は各施設の独立した3回の測定により得られたHI抗体価の幾何平均値を求めた。パネル血清候補の抗体価測定における施設内(intra-lab)の変動係数(Geometric coefficient of variation : GCV)はLab 1で4.1%、Lab 2, 3で6.5%、Lab 4で16.3%、およびLab 5で36.1%であり、再現性が低かったLab 5の結果は解析から除外した。Lab 1~4の施設間(inter-lab)の変動係数は10.3%であった。HI抗体価8倍の血清候補が含まれなかったため、8倍以下を除外したパネル血清候補のELISA法による抗体価とHI抗体価の対数変換値の相関を解析した。各施設(intra-Lab)の回帰分析の結果を表2に、施設毎に算出した抗体価とHI抗体価の幾何平均値の相関図を図1に示す。施設毎および全施設の分析結果においてともにELISA法による抗体価とHI抗体価の間には有意な相関が認められ(表2)、HI抗体価16倍以上において、 $[\text{Log}_{10}(\text{IU}) \div 0.26 \text{Log}_2(\text{HI}) + 0.084]$ の近似式が得られた。

3. 考察

WHOの標準品作製の標準的手法である多施設による共同研究により国内標準品候補JPN'03の値付けを行った。測定には7施設中、5施設がデンカ生研のキットを用いていた。測定結果を統計処理したところ、施設間に多少のばらつきはあったものの、おおむねどの施設の結果からも妥当と判断される抗体価が得られ、JPN'03の抗体価は100 IU/mLとした。国内抗風疹標準血清や風疹パネル血清は今後、キットの精度管理や新規診断キットの評価に用いられることが期待される。

表2 パネル血清候補のELISAによる抗体価とHI抗体価の回帰分析

Lab	傾き	y切片	決定係数 (R ²)	P値
1	0.264	0.174	0.798	< 0.001
2	0.218	0.294	0.838	< 0.001
3	0.300	-0.220	0.898	< 0.001
4	0.233	0.337	0.872	< 0.001
All*	0.263	0.084	0.897	< 0.001

*: 全施設の幾何平均値

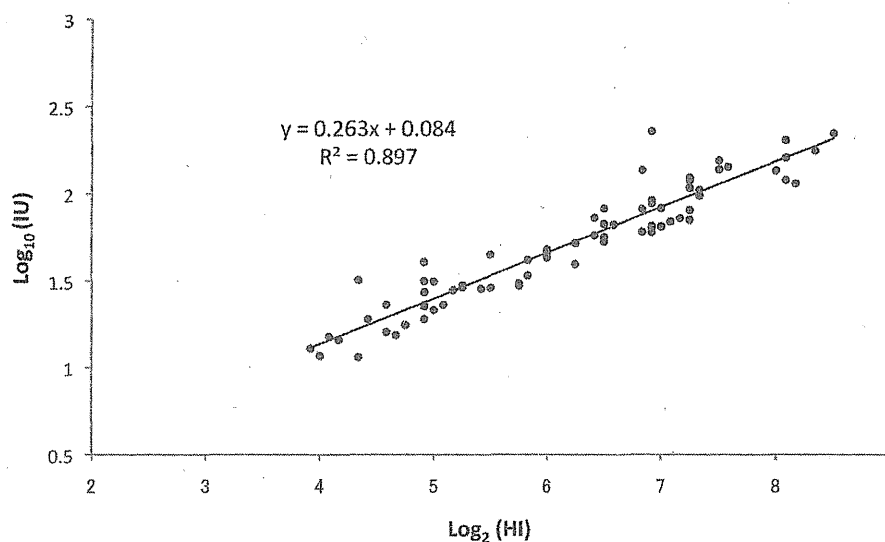


図1 パネル血清候補のELISAによる抗体価とHI抗体価の相関図

日本では長い間、HI法による風疹抗体価表示が行われているため、国際単位での表示が医療現場でわかりにくいという問題があった。今回、パネル血清をELISA法による国際単位に基づく測定とともに、HI抗体価を測定し、両者の相関性を解析したところ、HI抗体価16倍以上においてHI抗体価とELISA法によるIU値に高い正の相関($R^2=0.897$)が認められ、近似式 [$\text{Log}_{10}(\text{IU}) \approx 0.26 \text{Log}_2(\text{HI}) + 0.084$] による両者の換算が可能であると考えられた。近似式よりHI抗体価16倍は13.3 IU/mL、32倍は24.1 IU/mLに相当した。また、8倍の値を外挿してIU値を求めると計算上は7.5 IU/mLと算出された。

現在、日本では定期接種以外にHI抗体価16倍以下の妊娠可能年齢の女性に風疹ワクチン接種を勧めている^{6,7)}。一方、WHOは一般に感染防御に有効な抗体価を ≥ 10 IU/mLとしている^{8,9)}。今回得られた近似式から、HI抗体価16倍は約13.3 IU/mLとなり、日本では、WHOが一般

に有効とする抗体価(10 IU/mL)よりやや高い抗体価を保有する人にもワクチン接種を推奨していることになるが、HI法の抗体価表示の特性、およびCRS予防の重要性を考慮すれば妥当であると考えられた。今回作製した候補品は国内標準品および国内パネル血清として国立感染症研究所で管理、分与を行う予定である。

謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の助成によって行われた。

本研究を実施するにあたり測定にご協力いただきました株式会社エスアールエル、株式会社ビー・エム・エル、株式会社北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所、株式会社極東製薬工業、株式会社シーメンヘルスケア・ダイアグノスティクス、株式会社保健科学研究所、株式

会社三菱化学メディエンス、測定結果のとりまとめにご協力いただきましたウイルス検査技術連絡会、株式会社デンカ生研に深謝いたします。また、有益なご助言を賜りました国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター田代眞人センター長、ならびに国立感染症研究所ウイルス第3部、門澤和恵氏、阿保均氏、藤井薫氏に深謝いたします。

■文献

- 1) World Health Organization: WHO Expert Committee on Biological Standardization, World Health Organ Tech Rep Ser, **932**: v-vi, 1-137, 2006.
- 2) World Health Organization: WHO manual for establishment of national and other secondary standards for vaccines. 2011.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_IVB_11.03_eng.pdf
- 3) 厚生労働省健康及結核感染症課、国立感染症研究所流行予測調査事業委員会編：「感染症流行予測調査事業検査術式」、2002.
- 4) Finney DJ : Statistical Method in Biological Assay, 3rd ed, Charles Griffin and Company Ltd., High Wycombe, UK, 1987.
- 5) Kirschbaum N, Wood L, Lachenbruch P, Weinstein M, Daas A, Rautmann G, Spieser JM, et al.: Calibration of the Ph. Eur. BRP Batch 3/Mega 2 (US/FDA) Standard for Human Coagulation Factor VIII Concentrate for use in the Potency Assay. *Pharmeuropa Spec Issue Biol*, **2002**: 31-64, 2002.
- 6) 厚生労働省科学研究補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班「風疹流行にともなう母児感染の予防対策に構築に関する研究」：「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」、2004.
<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>
- 7) 日本環境感染学会ワクチン接種プログラム作成委員会編：「日本環境感染学会 院内感染対策としてのワクチンガイドライン 第1版」、環境感染誌, **24** suppl: S4-8, 2009.
- 8) World Health Organization: The Immunological Basis for Immunization Series. Module 11: Rubella, 2008.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848_eng.pdf
- 9) World Health Organization: Rubella vaccines; WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, **86**: 301-316, 2011.

受付日：2012年11月22日

受理日：2013年3月6日

別刷請求先

岡本貴世子、国立感染症研究所ウイルス第3部
〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1

Tel: 042-561-0771

Fax: 042-561-1960

E-mail : <mailto:k-okmt@nih.go.jp>

Establishment of the Japanese National standard for anti-rubella IgG human serum and analysis for correlation between HI titer and international units

Kiyoko Okamoto*, Yoshio Mori*,
Masaki Ochiai** , Toshiaki Ihara***,
Noriyuki Otsuki*, Yukiko Umino*,
Makoto Takeda*, Katsuhiko Komase*

* *National Institute of Infectious Diseases,
Department of Virology III*

** *National Institute of infectious Diseases,
Division of Quality Assurance*

*** *National Hospital Organization,
Mie National Hospital*

Summary

The reference standard is essential for quantification of biological substances. However, the Japanese National standard for anti-rubella immunoglobulin has not been established. In this study, the Japanese National standard for anti-rubella IgG human serum (JPN'03) was established with an assigned titer of 100 IU/mL by calibrating against WHO 1st international standard for anti-rubella immunoglobulin (RUBI-1-94), according to the standard method for development of International standards. In addition, antibody titers of rubella antiserum panel candidates were measured by both ELISA method calibrating by RUBI-1-94 and HI method. Their ELISA titers had good correlation with HI titers ($R^2=0.897$) above HI titer 16, and the regression equation, [$\text{Log}_{10}(\text{IU}) \doteq 0.26 \text{Log}_2(\text{HI}) + 0.084$] was obtained.

Key words

rubella anti-sera, Japanese National standard anti rubella serum, enzyme-linked immunoassay, hemagglutination inhibition test, antiserum panel

改良された抗麻疹 IgM 抗体検出 EIA 試薬の評価

庵原俊昭¹⁾・要藤裕孝²⁾
堤裕幸²⁾・吉川哲史³⁾

はじめに

麻疹ウイルス感染症は、厚生労働省を始めわが国の医療関係者が臨床・基礎の分野を問わず、一丸となり 2012 年の排除 (Elimination) に向け全力を挙げて活動してきた。その結果 2010 年以降、日本における常在性麻疹ウイルス (D5 型) は国内で検出されておらず、減少を続けてきた症例はすべて海外由来の麻疹ウイルスであることから、Elimination はほぼ達成されたものと考えられる¹⁾。このように、感染症症例が減少してくると、関連試薬の陽性的中率が減少することは避けられないが、診断学的および疫学的見地より考慮すると、感染症の流行状況にあった性能へと試薬の改良が求められる。

抗麻疹 IgM 抗体検出試薬においては、近年、他の発疹性疾患 (風疹²⁾、伝染性紅斑³⁾、突発性発疹⁴⁾、テング熱⁴⁾⁵⁾) 等においても、抗麻疹 IgM 抗体陽性例が報告され、one point IgM 抗体を用いた麻疹の確定診断に注意が払われるようになった。わが国では 2008 年より、風疹とともに麻疹が全数報告の対象となり、2010 年からは確定診断として 3 種類 (咽頭拭い液、血液、尿) の検体を用いた遺伝子検査 (PCR 検査) と

抗麻疹 IgM 抗体検出が推奨されている⁶⁾。これら実験室診断は、主治医からの依頼に基づき、各地方衛生研究所で実施されているが、抗麻疹 IgM 抗体の偽陽性の懸念から、検出試薬の改良についての要望は大きい。

デンカ生研株式会社 (以下デンカ生研と略す) は、この問題に対応するため、改良試薬の開発を行ってきたが、今回、現行抗麻疹 IgM 抗体検出試薬 (ウイルス抗体 EIA 「生研」麻疹 IgM) の改良型試作品 (コード No. DC-12-01, 以下試作品と略す) の臨床的有用性を評価する機会を得たので、その結果について報告する。

I. 材料と方法

1. 被験検体

1) 麻疹患者検体

日本国内で麻疹患者検体を収集することは不可能であったため、2009 年に麻疹流行地であるベトナムにおいて臨床的に麻疹と診断された患者より採集された、ベトナム国立公衆衛生疫学研究所 (National Institute of Hygiene and Epidemiology 以下 NIHE と略す) にて保存されていた 110 血清を使用した。

1) 国立病院機構三重病院 小児科 2) 札幌医科大学医学部 小児科学講座 3) 藤田保健衛生大学医学部 小児科学
Evaluation of an improved anti-measles virus IgM antibody-detection EIA kit

Toshiaki Ihara et al Department of Pediatrics, National Hospital Organization Mie National Hospital

Key words : 抗麻疹 IgM 抗体, 偽陽性, EIA, IgM capture 法