

突合による感染源及び確定方法に関する分類と経年的推移分析: 検証した 2011 年以降で、流行株 D5 による麻疹症例は検出されていなかった(未提示)。2014 年にかけて、感染源不明確定例の頻度は大幅に減少した。また、2011 年以降、臨床診断例などの *irregular case* の頻度が着実に減少しており、疫学情報としての信頼性が増している。2012-2013 年は感染源不明確定例の増加が認められた。この理由としては、2013 年末まで用いられていたデンカ生研製品による血清麻疹 IgM 抗体検査 (8 以下) の偽陽性の多さが影響したことが考えられる。ひいては、当初麻疹が疑われたものの、実際には 2012-2013 年の 2 年間に流行した風疹による影響もあるものと考えられる。結論として、麻疹排除に関する疫学部分の検証として、2011 年以降、わが国は麻疹排除状態を達成している可能性が高いと考えられる。しかしながら、制約は少なくない。例えば、元より国内の届出基準は WHO の求める情報を考慮して作成されていないために、特に検査結果の未入力や疫学的リンクについては情報不足があった。今回の結果から導き出される提言は以下である

麻疹排除の観点からも感染源に関する情報(検査診断、疫学的リンク)が極めて重要であることから、臨床現場への周知と保健所等の協力が必要であり、周知を強化すべきである。また、麻疹排除を国として目指すならば、疫学情報の収集手段や症例の最終分類、サーベイランスの評価など、重要な枠組みについて必要な体制を構築すべきである。

研究②④: 考察は省略する。

研究③. 職場における麻疹風疹に関する血清学的調査、罹患やワクチン接種に関連した KAP スタディ(秋田県): 現時点でまで

に得られている情報に関して考察する。麻疹の抗体は 1 人を除き PA 抗体価 16 倍以上であったが、風疹 HI 抗体価は 32 倍以上が 74% であり、麻疹と比べ低い抗体保有率であった。風疹ワクチン接種の政策として、男性は対象となっていなかった年代が多く存在したことは明らかな要因の一つとして考えられた。

KAP 調査の結果からは、麻疹及び風疹ワクチン接種が病気より怖いと考えている者の割合が高く、今後の改善が必要であると考えられた。また、成人が MR ワクチンを受けやすくするために必要なこととして、「ワクチンの有効性・安全性についてもっと伝える」が最も多かったため、その点について普及させる必要があると考えられた。

麻疹ワクチン及び風疹のワクチンを予防のために接種するところたえた者は 15% 前後に留まった。同様に、ワクチン接種が周囲へ感染を広げないためであるとする者も 2 割程度であり、行動変容につながる情報なポイントであると考えられた。麻疹及び風疹抗体価と KAP に関する分析は途中であり、今後の結果が待たれる。

## E. 結論

本研究グループ全体では疫学データとラボデータの有効な連携という目標に沿い、麻疹排除について WHO の求める確定例の情報として、まず検査診断について複数の情報源よりまとめた。次に疫学的リンクについては、ID 番号同士のつながり等を整理して、広く感染経路の情報をカバーするように努めた。これらにより、日本が大きく麻疹排除の状態に近づいていることが明らかとなった。他に CRS に関する情報収集や KAP と血清抗体価に関する情報について

も分析が進んでいる。

国際学会

なし

F. 健康危険情報

国内学会

特記事項なし（研究①～④）

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

論文発表

特許取得

1. Takahashi T, Arima Y, Kinoshita H, Kanou K, Saitoh T, Sunagawa T, Ito, H, Kanayama A, Tabuchi A, Nakashima K, Yahata Y, Yamagishi T, Sugawara, T, Ohkusa Y, Matsui T, Arai S, Satoh H, Tanaka-Taya K, Komase K, Takeda M, Oishi K.

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

Ongoing increase in measles cases following importations, Japan, March 2014: times of challenge and opportunity. *Western Pac Surveill Response J.* 2014 May 16;5(2):31-3. doi: 10.5365/WPSAR.2014.5.2.001.

eCollection 2014 Apr.

2. 砂川富正. わが国の麻疹に関する疫学情報 (2014年3月末時点). *ワクチンジャーナル* 2(1): 38-39 2014
3. 砂川富正. 再びワクチンを用いた対応が重要になってきた麻疹・風疹の状況. *チャイルドヘルス* 17(9): 638-642, 2014.
4. 高橋琢理, 有馬雄三, 木下一美, 加納和彦, 齊藤剛仁, 伊東宏明, 中島一敏, 八幡裕一郎, 新井智, 佐藤弘, 多屋馨子, 大石和徳, 砂川富正. 2013~2014年の麻疹海外輸入例のまとめ. *IASR Vol. 35 p. 98-100: 2014年4月号*

学会発表

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）  
「麻疹ならびに風疹排除およびその維持を科学的にサポートするための  
実験室検査に関する研究」班  
分担研究報告書

## MR ワクチン効果の基盤的研究

研究分担者 庵原俊昭 国立病院機構三重病院小児科

研究協力者 根来麻奈美・長尾みづほ・中村晴奈・浅田和豊・菅 秀・谷口清州

国立病院機構三重病院臨床研究部

落合 仁 落合小児科、二井立恵 白子クリニック小児科

渡辺正博 すずかこどもクリニック

研究要旨 麻疹、風疹ともにワクチン予防可能疾患である。本邦ではMRワクチンの2回定期接種により、麻疹の排除と風疹および先天性風疹のコントロールを図っている。今回の検討結果から、1984年以降に出生した妊婦の麻疹及び風疹抗体陽性率は集団免疫率以下であり、風疹だけでは無く、妊婦の麻疹対策も重要であること、ワクチン世代の妊婦の増加に伴い、移行抗体は生後6ヶ月から多くの乳児では消失し、乳児の麻疹対策も重要であることが示された。一方、2期接種後、3期接種後の抗体価の推移から、2回目接種3～6年後に麻疹、風疹ともに抗体価はプラトーになること、プラトーになった抗体価から、多くの人は2回のMRワクチン接種を受けていると発症が免れると推察されること、が示された。

以上の結果から、本邦の麻疹、風疹排除のためには、1歳以上の年齢のものにはMRワクチンの2回接種が多大切であることが示唆された。

### A. 研究目的

麻疹・風疹ともにワクチン予防可能疾患である。麻疹は脳炎、肺炎、中耳炎などの合併症がある重篤な感染症であり、極めて感染力が強い感染症である（基本再生産数16～20、集団免疫率90～95%）。風疹は麻疹ほど重篤ではないが、第一三半期に妊婦が発症すると胎児に異常（先天性風疹症候群、CRS）をきたす、社会的インパクトが大きい感染症であり、感染力が比較的強い感染症である（基本再生産数7～9、集団免疫率80～85%）。

本邦は麻疹、風疹の排除を目指し、麻疹

風疹混合(MR)ワクチンの2回接種を行っている。小児での麻疹ワクチンや風疹ワクチン接種者が増加すると、血清疫学が変化し、成人の発症者が増加する。本邦のMRワクチン2回接種の効果を評価し、今後の麻疹、風疹対策を明らかにするためには、ワクチン接種者の血清疫学調査が大切である。今回、乳児および妊婦の血清疫学を調査するとともに、2期接種および3期接種後の抗体価の推移について検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 移行抗体の推移の検討

対象は、採取に同意が得られた臍帯血 117 人、および感染症やアレルギー疾患などで採血され、残血清の使用に同意が得られた生後 1-11 ヶ月の乳児 123 人である。

## 2. 妊婦の抗体保有状況の検討

対象は、血清の採取に同意が得られた 527 人である。本邦のワクチン施策、および麻疹、風疹の疫学から出生年を 4 群にわけ、麻疹、風疹の抗体保有状況について検討した。

## 3. MR ワクチン 2 期接種後および 3 期接種後の平均抗体価の推移

2 期接種 4 週後の抗体価は、就学前に MR ワクチン 2 期接種を受けた 40 人が対象である。次に、2 期接種後の抗体価の検討は、小学校 1 年生から中学校 2 年生までの 147 人を対象とした。3 期接種後の抗体価の検討は、高校 1 年生から 3 年生の 37 人、および麻疹ウイルスを含むワクチン(MCV)の 2 回接種歴(2 回目は 3 期接種)がある専門学校 1 年生 40 人である。保護者または本人の同意を得た後に血清を採取した。

## 4. 麻疹抗体、風疹抗体の測定

デンカ生研の麻疹 IgG 抗体測定試薬および風疹 IgG 抗体測定試薬を用い、添付文書にしたがって測定した。抗体の判定も添付文書にしたがい、 $<2$  EIA 価を陰性、 $2 < 4$  EIA 価を判定保留、 $\geq 4$  EIA 価を陽性とした。

## 5. 倫理的配慮

血清を採取するに当たっては、保護者または本人の同意を得、希望者に対しては結果を還元した。

## C. 研究結果

### 1. 移行抗体の推移の検討(表 1)

各年齢群の陽性率を表 1 に示した。麻疹では生後 6 ヶ月を過ぎると陽性率は 7.5% となり、風疹では 2.5% となった。臍帯血お

よび生後 4 ヶ月までの抗体価から、移行抗体の半減期は、麻疹 46 日、風疹 48 日と算出された。

## 2. 妊婦の抗体保有状況の検討

麻疹・風疹の予防接種の変遷や流行疫学から、妊婦の出生年から、麻疹ワクチンが定期接種となった 1978 年以前の出生群(自然感染群)、1979~1983 年出生群(移行期前半)、1984~1988 年出生群(移行期後半)、MMR ワクチンが開始され、風疹ワクチンも男女ともに 1 歳から接種されるようになった 1989 年以降出生群(ワクチン世代)の 4 群に分けて抗体陽性率、平均抗体価を検討した(表 2)。麻疹では、1979 年以降に出生した群では抗体陽性率が低く、1984 年以降に生まれた群では平均抗体価も有意に低値であった、なお、1984 年以降の抗体陽性率は、麻疹の集団免疫率(90~95%)以下であった。

風疹については、1984 年以降に生まれた群では、抗体陽性率および平均抗体価ともに有意に低値であった。風疹でも 1984 年以降に生まれた群の抗体陽性率は集団免疫率(80~85%)以下であった。

## 3. MR ワクチン 2 期接種後および 3 期接種後の平均抗体価の推移

MR ワクチン 2 期接種後の平均抗体価の推移を表 3 に示した。麻疹では接種 5 年後までは平均抗体価は漸減し、その後プラトーに達した。風疹においても、平均抗体価は、接種 6 年後までは漸減し、その後プラトーに達していた。

MR ワクチン 3 期後の抗体価の推移では、麻疹、風疹ともに接種 3 年後からプラトーに達していた。なお、3 期接種後 6 年群の抗体陽性率は、麻疹 95%、風疹 85%と、いずれも集団免疫率を上回っていた。

2 期後および 3 期後にプラトーに達した

抗体価は、麻疹、風疹ともに同等であった。

#### D. 考察

欧米では、麻疹ワクチン世代の増加とともに、移行抗体が生後6ヶ月を過ぎると、多くの乳児で検出されなくなっている。今回の三重県での検討でも、麻疹、風疹ともに生後6ヶ月を過ぎると、麻疹では92.5%、風疹では97.5%の乳児が抗体陰性または判定保留となっていた。麻疹では、移行抗体が残存しているときに罹患すると軽症化する（修飾麻疹）が、移行抗体が低下すると通常の麻疹を発症する。

乳児が通常の麻疹を発症すると重症化し、入院するリスクが高くなる。今回の検討から、近所で麻疹のoutbreakがあったときや、医療機関等で麻疹患者に曝露されたときは、生後6ヶ月を過ぎていないと、麻疹ウイルスを含むワクチン(measles containing vaccine, MCV)を接種し、発症を予防する方が好ましいと推察された。なお、風疹では、乳幼児では不顕性感染が多いため、風疹ウイルスを含むワクチン(rubella containing vaccine, RCV)の接種は不要と思われた。

妊婦の麻疹、風疹抗体については、1983年以前に出生した妊婦に比べ、1984年以降に出生した妊婦は、抗体陽性率および平均抗体価ともに有意に低値であった。しかも、1984年以降に出生した世代では、麻疹、風疹の抗体陽性率は、ともに流行を抑制する集団免疫率を下回っており、流行時に妊婦が麻疹、風疹に罹患する危険性があることが推察された。

今後、1984年以降に出生した年齢群が妊娠する可能性が増加する。現在、産科では妊婦の風疹対策が行われているが、今回の検討結果から、妊婦の麻疹対策も重要な課題である。妊娠時に、風疹だけでは無く、

麻疹の抗体もEIA法または中和法で測定し、必要な妊婦には産褥期にMCVの接種を推奨することを考慮すべきである。

MRワクチン後の抗体持続については十分に検討されていない。今回の検討では、MRワクチン2期接種5~6年後に麻疹、風疹抗体価ともにプラトーとなることが、3期接種後では接種3年後には麻疹、風疹ともに抗体価がプラトーになることが示された。生ワクチンや全粒子不活化ワクチンを接種すると、T細胞依存性に濾胞性B細胞が成熟して短命形質細胞 short-lived plasma cells, SLPC)になり、一部の濾胞性B細胞は骨髄ニッチェに行き、長命形質細胞(long-lived plasma cells, LLPC)に成熟する。SLPCはアポトーシスを起こして数は減少するが、LLPCは、数は減少すること無く一生抗体を産生し続ける。また、追加接種で主として増加するのはSLPCであり、LLPCも増加すると推察されている。

今回の検討の結果から、2期接種後5~6年間の抗体価の減少はSLPCによるものであり、6年後以降のプラトーに達したときの抗体価はLLPCが産生するものである。また、3期接種後3年後からプラトーに達した時の抗体はLLPCが産生するものである。今回の検討では、2期接種後および3期接種後にプラトーに達した時の抗体価は、麻疹、風疹ともに発症予防抗体価(麻疹 $\geq$ 4.0 EIA 価、風疹 $\geq$ 4.0 EIA 価)を上回っているため、集団としては3回目の接種は不要と判断された。

麻疹、風疹ともに、2期接種後、3期接種後にプラトーに達した時の抗体価は同等であった。この結果は、接種時の年齢に関わらず2回接種すれば、多くの人では発症予防抗体価が維持されることを示唆している。即ち、麻疹、風疹の発症を予防するために

は、2回接種することが推奨される。

E. 結論

今後1984年以降に出生した妊婦が増加する。妊婦の麻疹、風疹抗体陽性率から、風疹だけでは無く、麻疹対策も重要であること、ワクチン世代の妊婦の増加に伴い、乳児の麻疹対策も重要であることが示された。一方、2期接種後、3期接種後の抗体価の推移から、2回目接種3～6年後に麻疹、風疹ともに抗体価はプラトーになること、プラトーになった抗体価から、多くの人は2回MCVおよびRCVを受けていると発症が免れると推察されることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 根来麻奈美、長尾みづほ、菅 秀、庵原俊昭：血清抗体価からみたMRワクチン第4期接種の評価。小児科臨床 67:1673-1678, 2014
2. 庵原俊昭：ウイルス感染症の検査法。JOHNS 30:1545-1548, 2014
3. 庵原俊昭：わが国におけるワクチンの安全性評価について－現状と課題－。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45:630-637, 2014

学会発表

1. 国際学会  
該当なし。
2. 国内学会
  1. 中村晴奈、長尾みづほ、谷口清州、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭、落合 仁、二井立恵：乳児の麻疹・風疹移行抗体についての検討。第46回日本小児感染症学会 2014.10.18-19 東京
  2. 根来麻奈美、長尾みづほ、谷口清州、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：妊婦における麻疹/風疹の血清疫学調査。第68回国立病院総合医学会 2014.11.14-15 横浜
  3. 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、中村晴奈、長尾みづほ：思春期におけるMRワクチン接種による抗体反応の検討。第18回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし。

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

(表1) 月齢群別の麻疹・風疹抗体陽性率

年齢群	人数	麻疹			風疹		
		陰性(%)	保留(%)	陽性(%)	陰性(%)	保留(%)	陽性(%)
1～2ヶ月	12	0(0)	4(33.3)	8(66.7)	1(8.3)	2(16.7)	9(75.0)
3～5ヶ月	32	9(28.1)	14(47.8)	9(28.1)	17(53.1)	8(25.0)	7(21.9)
6～8ヶ月	40	25(62.5)	12(30.0)	3(7.5)	34(85.0)	5(12.5)	1(2.5)
9～11ヶ月	39	31(79.5)	5(12.8)	3(7.7)	36(92.3)	2(5.1)	1(2.6)

(表2) 妊婦の出生年群別の麻疹・風疹EIA抗体陽性率と平均抗体価(log<sub>2</sub>N)

疾患	出生年群	対象者 (人)	陽性者 (人)	陽性率 (%)	P値	平均抗体価 (log <sub>2</sub> N)	P値
麻疹	1984・1978	200	195	97.5	ref	4.11±1.24	ref
	1979・1983	171	159	93.0	<0.05	3.93±1.31	n.s
	1984・1988	123	106	86.2	<0.001	3.39±1.47	<0.001
	1989以降	33	27	81.8	<0.001	3.00±1.07	<0.001
風疹	1984・1978	200	185	92.5	ref	3.79±1.48	ref
	1979・1983	171	152	88.9	n.s	3.76±1.61	n.s
	1984・1988	123	92	74.8	<0.001	2.78±1.84	<0.001
	1989以降	33	19	57.6	<0.001	1.86±2.19	<0.001

n.s : 有意差無し

(表3) MRワクチン2期接種後の麻疹・風疹EIA平均抗体価(log<sub>2</sub>N)

接種後	人数	麻疹	風疹
直後	40	4.82±1.15	4.10±0.77
1年	14	3.04±0.86	3.47±0.96
2年	12	3.68±1.05	3.34±0.80
3年	14	3.62±1.03	3.30±0.85
4年	20	3.17±0.94	3.03±1.15
5年	18	3.18±1.19	2.83±0.84
6年	20	3.21±0.91	2.79±1.41
7年	22	3.11±0.91	2.59±0.78
8年	27	3.33±0.95	2.70±1.41

(表4) MRワクチン3期接種後の麻疹・風疹EIA平均抗体価(log<sub>2</sub>N)

接種後	人数	麻疹	風疹
3年	18	3.49±0.77	2.60±1.01
4年	14	3.74±0.75	2.73±1.01
5年	5	4.90±1.42	2.47±2.53
6年	40	3.37±1.02	2.99±1.20

## ウイルス感染症の検査法

庵原 俊昭\*

Toshiaki Ibara

● Key Words ● ウイルス分離, ウイルス抗原検査, 抗体 ●

## はじめに

ウイルス検査法には種々の方法がある。ウイルス感染症診断の gold standard は病変部位からのウイルス分離である<sup>1)</sup>。ウイルス分離が困難なときは、病変部位からの抗原検出やウイルス遺伝子の検出が行われる。血清抗体の測定は個体へのウイルス感染を証明する検査であるが、ウイルス感染症診断の補助手段であり、病気との関連性については臨床的に判断する必要がある。また、血清抗体は感染したウイルスに対するホストの免疫状態を反映しており、個人の感染症対策に用いられている<sup>2)</sup>。各検査法の特徴を表1に示した。本稿では、ウイルス検査法について解説する。

## ウイルス分離

効果的にウイルス分離を行うためには、適切な病変部位からの検査材料（検体）の採取と適切な輸送、保存が大切である<sup>1)</sup>。ウイルス分離を行ううえでの基本事項を表2にまとめた。上気道からのウイルス分離には、咽頭拭い液よりも後鼻腔液の方が優れている。

サンプルが乾燥するとウイルスが失活するため、病変部位から綿棒で採取したサンプルは、1～2 ml のウイルス輸送培地（ないときは生理食塩水や細胞培養液）に入れ、短期間ならば4℃で、長期間ならば-60℃以下で保存する。エンベロープを有するウイルスを-20℃で保存すると、融解時

表1 ウイルス感染症検査法の特徴

方法	長所	短所
ウイルス分離	・感染の直接証明 ・少ないウイルス量でも診断	・診断に時間がかかる ・保険がきかない
抗原迅速診断*	・迅速に診断ができる ・保険診療ができる	・診断に必要とするウイルス量が多い ・擬陰性がある
遺伝子検出	・感度が高い検査法 ・比較的迅速に診断ができる	・多くは専門医療機関で検査 ・多くは保険がきかない ・生きていないウイルスも検出
血清 IgM 抗体検出	・保険診療ができる	・診断に少し時間がかかる ・時に擬陰性がある ・必ずしも直接の証明ではない
血清抗体有意上昇	・1回は保険診療ができる	・2回の採血が必要 ・必ずしも直接の証明ではない

\* 抗原迅速診断が可能なウイルス感染症

- ・気道感染症：インフルエンザウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス
- ・消化器感染症：ロタウイルス、腸管アデノウイルス、ノロウイルス
- ・眼感染症：アデノウイルス
- ・水疱感染症（蛍光抗体法）：単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス

\* 国立病院機構三重病院小児科〔〒514-0125 三重県津市大里窪田町357〕



表 2 ウイルス分離用サンプル採取・サンプル輸送の原則 (文献1より一部改編)

1. 病変部位 (咽頭拭い液, 後鼻腔液, 時に便) から綿棒を用いてサンプルを採取する
2. 採取したサンプルは輸送培地 (ないときは生理食塩水) に入れ, 乾燥させないようにする
3. 木の綿棒でサンプルを採取した場合は, 綿棒を攪拌後サンプル液を絞り落とし, 綿棒を取り除いておく\*
4. 血液は EDTA を用いて採取する\*\*
5. 髄液・尿・糞便・気管支肺胞洗浄液・鼻腔吸引液はそのまま保存する
6. 細胞に接種するまでの期間が短期間 (1週間まで) の場合は, 4°C で保存する
7. 細胞に接種するまでの期間が長期間の場合は-80°C で保存する。-20°C では保存しない
8. 末梢血単核球 (PBMCs) を保存する場合は, EDTA 血をフィコール比重遠心法で分離後セルバンカーに再浮遊させ, -80°C 以下で保存する
9. 臨床症状および分離を目的とするウイルスを検査側に伝える

\*木材は抗ウイルス作用や殺菌作用がある, 木材以外は取り除かなくても可。

\*\*ヘパリンは PCR 法による核酸増幅を抑制する作用がある。近年はヘパリン血でも PCR を走らせる方法が開発されている。

- ・-20°C で保存すると, エンベロープを持つウイルスでは融解時エンベロープが破壊される。
- ・エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎を疑うときは, 髄液・便・咽頭拭い液を採取する。
- ・麻疹や風疹を疑うときは, 咽頭拭い液 (後鼻腔液)・EDTA 血・尿を採取する。
- ・エンテロウイルスの場合は便中に長期間ウイルスが排出され, 麻疹の場合は回復 4 週間後頃まで尿中にウイルス抗原が検出される。
- ・パルボウイルス B19 (血清中) やヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV6) (PBMC に感染) は回復後も検出される。

にウイルスが失活するリスクが高くなる。

目的とするウイルスにより分離に用いる細胞は異なっている<sup>1)</sup>。感受性の高い細胞を用いると少ないウイルス量でも分離が可能である。適切な分離用細胞を用いるためには, 採取した検査材料の患者情報, 目標とするウイルスなどを検査側に連絡することが大切である。ウイルス増殖は細胞変性効果で確認する。早いと翌日, 遅いと 3 週間以上必要である。

ウイルス分離は保険がきかない検査であるが, 大手の検査センターでは行っている。ウイルス感染症の流行が疑われるとき, 脳炎・脳症の原因ウイルスの検索を行うとき, 麻疹や風疹を疑うときは, 各県の衛生研究所に協力を依頼する。

### ウイルス抗原検査

近年ウイルスタンパクを迅速に診断する方法が開発され, 臨床応用されている。測定にはラテックス凝集法, 酵素免疫法, 免疫クロマト法などが用いられている。陽性になるためには  $10^4 \sim 10^5$  / ml 以上のウイルス量が必要である。陽性率を高めるためには, 的確な病日に的確にサンプル採取することが大切である。迅速診断ができるウイルスの種類は限られている (表 1)。ウイルス分離や

ウイルス遺伝子検出法よりも感度は劣るが, 迅速性に優れており, 臨床の現場では頻用されている。ウイルス抗原検査の種類により保険診療の制約があるので注意が必要である。

### ウイルス遺伝子検査

ウイルス感染症の診断や病態解明にウイルス遺伝子検査が用いられている。原則としてサンプルは病変部位から採取する。定性的な方法として, polymerase chain reaction (PCR) 法や loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法などがあり, 定量的な方法として real-time PCR 法や real-time LAMP 法がある。LAMP 法は PCR 法と比べて, コンタミが少なく安価である。RNA ウイルスでは reverse transcriptase (RT) を用いて, DNA に変換後 PCR や LAMP を行う必要がある。感度は  $10^1 \sim 10^2$  / ml のウイルス量である。

ウイルス遺伝子検査では, 増殖していないウイルスまで検出されるので, ウイルス分離よりも長い期間ウイルス遺伝子の検出が可能である。ウイルス遺伝子検査は感度が高い方法であるが, 対象とするウイルスによっては専門研究機関でしか検査できないこと, 生きていないウイルスを検出すること, 測定時に他のウイルス遺伝子がコンタミ

表 3 目的に応じて選択する代表的なウイルス抗体検査法 (文献 1 より一部改編)

感染症	免疫の有無・確認	感染症の診断	
		シングル血清	ペア血清 (有意上昇)
麻疹	NT, EIA-IgG, PA	EIA-IgM	EIA-IgG, NT, HI, PA
風疹	HI, LA, EIA-IgG	EIA-IgM	HI, LA, EIA-IgG
ムンプス	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG, HI, NT
VZV	IAHA, EIA-IgG	EIA-IgM	IAHA, EIA-IgG
CMV	EIA-IgG, FA-IgG	EIA-IgM, FA-IgM	EIA-IgG, FA-IgG
EBV	EBNA	VCA-IgM, EADR	VCA-IgG
B19	EIA-IgG	EIA-IgM	EIA-IgG
インフルエンザ	HI		HI
アデノウイルス	NT		NT, CF
RS ウイルス	NT		NT, CF
日本脳炎	NT		NT, HI
ポリオウイルス	NT		NT

VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス, CMV: サイトメガロウイルス, EBV: EB ウイルス, B19: パルボウイルス B19, NT: 中和法, EIA: 酵素免疫法, PA: 粒子凝集法, HI: 赤血球凝集抑制法, LA: ラテックス凝集比濁法, IAHA: 免疫付着赤血球凝集法, FA: 蛍光抗体法, CF: 補体結合法

- ・NT, HI, PA, CF 法での有意上昇は 4 倍以上, EIA-IgG, LA 法での有意上昇は 2 倍以上の抗体上昇
- ・EBV 感染では感染早期に EADR 抗体, VCA-IgM 抗体が検出され, 次いで VCA-IgG 抗体が検出され, 抗体陽転化すると EBNA 抗体が検出される。EBV 持続感染では EBNA 抗体は検出されない。

するリスクがあることなどの問題点がある (表 1)。

### ウイルス抗体検査

ウイルス抗体測定方法には, 血清を 2 倍段階希釈して測定する方法 (2 倍段階血清希釈法) と, 血清を一定濃度に希釈して測定する方法 (一定濃度血清希釈法) とがある<sup>1,2)</sup>。2 倍段階血清希釈法では高い抗体価まで直線上に測定できるが, 一定濃度希釈法では高い血清抗体価が低く測定される欠点がある。高い抗体価を測定するときは, 添付文書に記載されている方法よりも更に希釈して測定する必要がある。

ウイルス抗体測定方法のゴールドスタンダードは, 感染性ウイルスの増殖を抑制する中和 (neutralizing test: NT) 法である。各種抗体検査は, 原則 NT 法を基準として陽性閾値を設定している。ウイルスにより感度の高い抗体測定方法が異なっている。目的に応じて選択する代表的なウイルス抗体測定方法を表 3 に示した<sup>1)</sup>。2 倍段階血清希釈法で測定される抗体価は, 原則“倍”で表示され, 一定濃度血清希釈法で測定される抗体価は

“単位”で表示される。世界保健機関は抗体測定方法による抗体価表示の統一化を目指しており, 国際標準血清を作成し, 抗体価を国際単位 (IU/ml) で表示することを求めている。本邦でも B 型肝炎や A 型肝炎の抗体価は国際単位で表示されている。

ウイルス感染症の早期診断に用いられる IgM 抗体は, 発症早期には陰性のことがあり, 発症 3 日後以降に測定することが勧められている。IgG 抗体の有意上昇とは測定誤差以上の抗体上昇である。2 倍段階希釈で測定される方法では 2 管 (4 倍) 以上の上昇, 一点濃度血清希釈法で測定される方法では 2 倍以上の上昇である。

初感染と再感染の鑑別に, 抗体の抗原との結合力 (avidity) の違いを測定する方法が用いられている<sup>3)</sup>。初感染では抗原との結合力が弱い IgG<sub>3</sub> 画分に属する抗体がまず産生され, 遅れて抗原との結合力が強い IgG<sub>1</sub> 画分の抗体が産生されるが, ワクチン後の感染や再感染では二次免疫応答により, 発症早期から結合力が強い IgG<sub>1</sub> 画分に属する抗体が産生される。

表 4 代表的なウイルス感染症の発症予防抗体価 (文献 4, 5 より一部改編)

感染症	抗体検査方法	発症予防抗体価
A 型肝炎	ELISA	10 mIU/ml
B 型肝炎	ELISA	10 mIU/ml
ヒトパピローマウイルス	ELISA	未同定
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 (4 倍)
ムンプス	中和	未同定 (4 倍?)
ポリオ	中和	4~8 倍
狂犬病	中和	0.5 IU/ml
ロタウイルス	血清 IgA 抗体	未同定
風疹	免疫沈降法	10~15 mIU/ml
ワクチニア (天然痘)	中和	20 倍
水痘	中和	未同定 (4 倍?)
黄熱	中和	5 倍

麻疹では NT 4 倍は 4.0 EIA 価に相当する。

水痘では NT 4 倍は IAHA 4 倍, 4.0 EIA 価に相当する。

血清抗体はウイルス感染症の診断以外にも、個々の発症予防抗体価の評価にも用いられる<sup>4,5)</sup>。代表的なウイルス感染症の発症予防抗体価を表 4 に示した。

#### まとめ

ウイルス検査法には種々の方法がある。それぞれの検査法の特徴を知って、臨床現場の必要に応じて、的確に使用することが大切である。

#### 文 献

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症の診断。臨床とウイルス

39：649-655, 2012.

- 2) 庵原俊昭：抗体検査。目的・結果・次にすることは、小児感染免疫 23：89-95, 2011.  
 3) 庵原俊昭, 谷口清州, 神谷 齊, 他：ワクチン後のムンプス罹患例におけるムンプス IgG 抗体とその Avidity の検討。臨床とウイルス 24：389-393, 1996.  
 4) Plotkin SA：Correlates of protection induced by vaccination. Clin vaccine immunol 17：1055-1065, 2010.  
 5) 庵原俊昭：ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘/インフル感染予防対策。医療 67：206-209, 2013.

\* \* \*

## わが国におけるワクチンの安全性評価について —現状と課題—

庵原 俊昭\*

### Vaccine Safety in Japan — Present Condition and Problem —

Toshiaki IHARA\*

#### はじめに

ワクチン開発にあたり先ずターゲットとなった感染症は、天然痘、麻疹、ジフテリア、百日咳、インフルエンザなどの感染力が強く、顕性感染率も高く、しかも発症すると重篤化する感染症と、風疹、水痘、ムンプスなどの感染力は強く、顕性感染率は高いが死亡率が前群ほど高くない感染症である。次にターゲットになったのが、ポリオ、侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal infections, IPD)などの感染力は強いが、顕性感染率は低く、しかし発症すると重篤化する感染症であり、近年はヒトパピローマウイルス(human papilloma virus, HPV)16型、18型やB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)のように発癌に関係するウイルスに対するワクチンも開発されている<sup>1)</sup>。ワクチンは接種する対象者が健康人であるため、一般の医薬品よりも高い有効性と安全性が求められており、更に政府が勧奨するワクチンや義務接種するワクチンではより高い安全性と医療経済効果が求められている。

ワクチンの安全性評価には、臨床反応・健康被害のモニタリング、発症病態の解明、ワクチンの改良やワクチン接種方法の変更などの対応策の策定などが含まれている。本稿では臨床におけるワクチンの安全性評価について、具体例を含めて解説する。

#### 1. ワクチンの安全性評価方法

わが国ではワクチンの製造に当たっては、治験段階では自社検定が行われ、承認された段階では自社検定と国家検定が行われている。治験の現場や臨床の現場には、検定を通過したワクチンが供給されている。

承認前(治験)と承認後(市販後)では、安全性評価の評価項目が異なっている。治験にはフェーズⅠ～フェーズⅢの三段階がある。フェーズⅠは、健康成人を対象に20人程度の規模で行われる。目的は免疫原性とよくある予測される反応(solicited reactions)の評価である。予測される反応には、注射局所の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応と、発熱、全身倦怠感、不機嫌などの全身反応が含まれている。フェーズⅡは、接種対象年齢の子どもや成人を対象に50人～数100人規模で行われる。免疫原性と安全性を評価基準として、ワクチン接種量の決定が目的である。安全性の評価項目は、1%以上の頻度で出現すると予測される反応である。フェーズⅢは、数100人～数1,000人規模で、多くは二重盲検で行われる。安全性の評価項目は、1%～0.1%の頻度で出現する予測される反応と予測されない反応(unsolicited reactions)である。予測されない反応には、ワクチンとの関連性がある反応と関連性がない反応が含まれている。

ワクチン接種後の臨床反応を意味する言葉に健康被害と副反応とがある。健康被害とは、ワクチンとの関連性の

<sup>1)</sup> 国立病院機構三重病院 三重県津市大里窪田町 357 番地 (〒514-0125)  
National Hospital Organization Mie National Hospital, 357 Ozato-Kubota, Tsu, Mie 514-0125, Japan.

Table 1 各ワクチンの予防接種後副反応報告書報告基準

事象・症状	発症までの期間	Hib	PCV	DPT	IPV	BCG	MR	JE	HPV	flu
血管迷走神経反射 (失神)	30分								○	
アナフィラキシー	4時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
けいれん	7日	○	○	○	○			○		○
けいれん	21日						○			
血小板減少性紫斑病	28日	○	○	○	○		○	○	○	○
脳炎又は脳症	28日			○	○		○	○		○
急性散在性脳脊髄炎	28日						○	○	○	○
ギランバレー症候群	28日								○	○
化膿性リンパ節炎	4か月						○			
全身播種性 BCG 感染症	1年						○			
BCG 骨炎 (骨髄炎・骨膜炎)	2年						○			
皮膚結核性病変	3か月						○			
喘息発作	24時間									○
肝機能障害	28日									○
間質性肺炎	28日									○
血管炎	28日									○
ネフローゼ症候群	28日									○
皮膚粘膜症候群	28日									○
その他の症状	なし	○	○	○	○	○	○	○	○	○

その他の症状とは、「医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」

Hib：インフルエンザ菌 b 型、PCV：肺炎球菌結合型ワクチン、DPT：ジフテリア百日咳破傷風、IPV：不活化ポリオワクチン、BCG：結核ワクチン、MR：麻しん・風しんワクチン、JE：日本脳炎、HPV：ヒトパピローマウイルス、flu：インフルエンザ

有無に関わらず、ワクチン接種後の観察期間中に認められた全ての臨床症状であり、予測される反応と予測されない反応を含めている。全ての医薬品の治験時に用いられる用語である。一方、ワクチンにおける副反応とは、ワクチンと関連性のある反応の総称である。

1%の頻度で発症するワクチンと関連性がある反応を見つけるには、300人×2群=600人規模の治験が必要であり、0.1%の頻度で発症するワクチンと関連性がある反応を見つけるには、3000人×2群=6000人規模の治験が必要である。今まで行われた最大規模のワクチン治験は、ロタウイルスワクチンの治験である。ロタシールドで認められた10,000人に1人の規模で発症する腸重積を否定するために、60,000人以上の規模で治験が行われた。

ワクチン承認後の安全性評価として、本邦では2種類のシステムが動いている。一つは「予防接種後健康状況調査」である。各県で選出された医療機関においてワクチンを接種した子どもの保護者に手紙を渡し、臨床反応を収集する方法である。この方法でポリオ生ワクチンを接種した当日の夜に、数%で発熱や下痢を認めることが示された。また、日本脳炎ワクチンでは、1期初回接種時には接種した夜に数%で発熱を認めるが、1期2回目や2期の接種では発熱を認めないことも示されている。

二つ目のワクチン安全性評価制度は、「予防接種後副反

応報告」である。2013年4月からは、定期接種、任意接種にかかわらず、報告基準を満たした症例を診察した医療機関は全数報告することが義務付けられた。定期接種の報告基準を Table 1 に示した。任意接種では定期接種の報告基準に加え、ワクチン接種後に入院や死亡した例(例：ムンプスワクチン後の髄膜炎、精巣炎、難聴など)を報告することになっている。

## 2. ワクチン接種後の臨床反応発症メカニズム

効果的な獲得免疫を誘導するためには自然免疫が働く必要がある。自然免疫とは炎症であり、自然免疫が強く働くと高い獲得免疫が誘導される。今のところ、臨床反応がないワクチンの開発は理論上不可能である。ワクチンを推進するに当たっては、ワクチン接種後の臨床反応やその出現頻度と自然感染時の症状や発症頻度を比較(ワクチンの risk & benefit の比較)し、ワクチン接種後の臨床反応をどこまで容認するかにかかっている。なお、安全学の理論では、いくら費用をかけても100%の安全を確保することができないとされている。

ワクチン接種後のワクチンと関連がある反応には一定のパターンがある (Fig. 1)<sup>1)</sup>。接種直後に発症するのは血管迷走神経反射による顔面蒼白、意識喪失、血圧低下であ

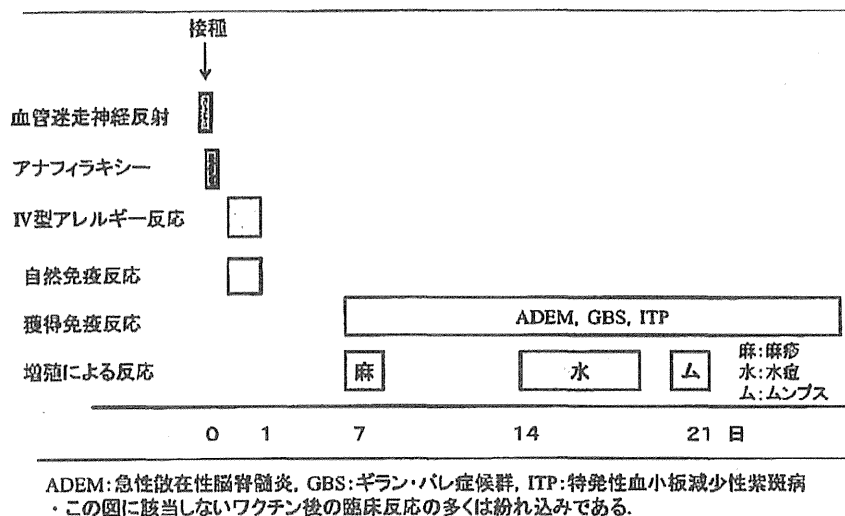


Fig.1 ワクチン後の反応の種類と出現時期

る。時にワクチンを接種する前から顔面蒼白を示す例がある。ワクチンに含まれる成分によるアナフィラキシーは、ワクチン接種30～60分後に発症する。突然に起こる、急速に進行する2系統以上の多臓器の症状が出現した場合、アナフィラキシーと診断する。多くは皮膚症状(蕁麻疹、発疹など)と呼吸器症状(咳、喘鳴など)が先に出現し、続いて循環器症状(血圧低下、顔面蒼白、ショックなど)が出現する。ワクチンに含まれる成分によるIV型アレルギーによる全身の皮膚症状は、接種24時間前後に認められる。これはゼラチンアレルギー時に話題となった。

ワクチンに含まれる成分に対する自然免疫の反応は、接種12～24時間後に認められる。全身症状として発熱、局所症状として局所の発赤・腫脹・硬結・疼痛が出現する。極めてまれであるが、接種7～28日後にワクチンで誘導された抗体がホストの組織を攻撃すること(自己免疫的機序)で、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、ギラン・バレ症候群、特発性血小板減少性紫斑病などが発症する。多くのワクチンとこれらの疾患との関連性は理論的である。1976年のブタインフルエンザワクチンとギラン・バレ症候群との関連性は、疫学的に証明されているが、季節性不活化インフルエンザワクチンとギラン・バレ症候群との間には、疫学的な関連性が認められていない。

生ワクチンでは、ワクチンに含まれている病原体の増殖により臨床症状が出現するが、各ウイルスや細菌により症状出現時期に一定のパターンがある。麻疹ワクチンでは接種7～10日後に発熱・発疹が、風疹ワクチンでは接種10～14日後に発熱・発疹・関節痛が、ムンプスワクチンでは接種20日後頃に耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎が、水痘ワ

クチンでは14～25日後に皮疹が、BCGでは接種1か月後頃に腋下リンパ節腫脹が出現する。

なお、Fig.1で示した以外の時間に認められた臨床症状は、ワクチンとの関連性がない症状である。

### 3. 稀なワクチン接種後の反応の評価

ワクチン接種後予測されない稀な反応が出現することがある。ワクチンとの関連性を評価するためには、出現した反応が医学的、時間的、空間的に因果関係があるか評価する必要がある。

医学的因果関係とは、その症状が同じ病態で説明され、一定の診断基準を満たすかである。時間的因果関係とは、ワクチン接種後ある一定期間にその臨床反応が集積しているかである(クラスター形成)。空間的因果関係とは、その反応がある地域に集積しているのではなく、日本でも諸外国でも同じ頻度で発症し、日本国内でも各県で同じ頻度で発症しているかである。医学的・時間的・空間的に一定のパターンを示した症例が3例以上集まると、統計学的に有意なワクチンと関連性がある反応と評価される(rule of three)。近年、市販後の調査で因果関係があると評価された反応として、第二世代ロタウイルスワクチン(ロタリックスとロタテック)初回接種7日以内に発症する腸重積がある。ロタウイルスワクチン100,000接種当たり1～2人発症する<sup>2)</sup>。

新しく、そして稀なワクチンによる反応出現時には、①反応の迅速な同定、②統一した診断基準での診断(プライトン委員会の診断基準を参照)、③臨床的、基礎的な研究による反応出現メカニズムの解明、④安全に接種できるワ

クチン接種方法の提示(特に再接種時の対策)、等の対応が大切である。

#### 4. わが国で話題となったワクチンの安全性評価と その後の対応

わが国で話題となったワクチンの安全性評価とその後の対応について紹介する。

##### 4.1 全菌体百日咳ワクチンと突然死

1974年と1975年に全菌体百日咳(whole cell pertussis, wP)ワクチンを含むジフテリア百日咳破傷風(DwPT)ワクチン接種により1名ずつの死亡例が報告され、1975年にDwPTワクチン接種が一時中止された。3か月後にDwPTワクチンは再開されたが、接種率が大きく低下したために日本各地で百日咳の流行が再燃し、1979年には20人以上の子どもが死亡した。

1981年からわが国で開発された安全性の高い無細胞性百日咳(acellular pertussis, aP)を含む三種混合(DaPT)ワクチンが導入され、接種率の向上とともに百日咳発症者数は減少した。しかし、近年、児童・生徒、成人における百日咳の増加が認められ、aPの長期予防効果が検討課題となっている。

##### 4.2 麻疹ムンプス風疹(measles-mumps-rubella, MMR)ワクチンと無菌性髄膜炎

1989年4月からわが国でMMRワクチンが開始された。MMRワクチン統一接種開始後、MMRワクチンに含まれているムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎が500接種に1人の割合で発症したため、1993年4月にMMRワクチンの接種見合わせが行われた。その後の調査で、承認時に認められた製造方法と異なる方法で製造されたムンプスワクチン株の混入が、無菌性髄膜炎の発症と関係していると推察されている。

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎の影響で、わが国ではムンプスワクチンの定期接種化が見送られている。現在市販されているムンプスワクチン株は、MMRワクチン統一接種に含まれていた株と異なっている。また、ムンプス耳下腺炎や髄膜炎は年齢が高くなるにつれ発症頻度が増加する<sup>3)</sup>。ムンプスワクチンによる耳下腺腫脹率は、1歳児が最も低率であり、2歳以上になると有意に発症率が増加する。以上のことから、ムンプスワクチンを1歳児に接種すると、無菌性髄膜炎の発症率が低下し、安全に接種できると推察される。現在この仮説を証明するために、三重県で調査を行っている。

##### 4.3 各種生ワクチンとゼラチンアレルギー

1994年頃MMRワクチンや水痘ワクチン接種後にアナフィラキシーを発症する症例や、接種12～24時間後に発疹を認める症例の報告が相次いだ。その後の調査で、DaPTワクチンに含まれていたゼラチンにより感作され、その後接種する各種生ワクチンに含まれているウイルスの安定剤であるゼラチンがアナフィラキシーや発疹を誘発していたことが証明された<sup>4,5)</sup>。DaPTワクチン、各種生ワクチンからゼラチンを除去することで、ゼラチンアナフィラキシーやワクチン後の発疹は認められなくなった。

現在、ウイルスの安定剤にはグルタミンソーダなどが使用されている。なお、黄熱ワクチンや狂犬病ワクチンにはゼラチンが含まれている。

##### 4.4 日本脳炎(Japanese encephalitis, JE)ワクチンと急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)

2005年JEワクチン3期接種後に重症のADEMを発症した症例が報告されたため、2005年5月にJEワクチンの積極的勧奨の差し控えが出され、事実上JEワクチンの定期接種が中止された。中止された理由は、当時のJEワクチンはマウス脳を用いて製造されており、マウス脳由来タンパクの量が微量であっても、混入しているマウス脳由来タンパクによるADEM発症が理論上否定されないためであった。

2009年2月に理論上ADEMを発症させないVero細胞を用いたJEワクチンが薬事承認され、2010年4月からJEワクチンの積極的勧奨による接種が再開されたが、131万接種に1人の割合でADEM発症を認めている。なお、マウス脳由来JEワクチンのADEM発症頻度は70～200万接種に1人であり、細胞培養JEワクチンに変更してもADEMの発症率の減少は認められていない。現在までのところ、JEワクチンとADEM発症との因果関係は不明である。

##### 4.5 Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(pneumococcal conjugated vaccine, PCV)同時接種と突然死

2010年11月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業が開始され、HibワクチンとPCVが公費助成で接種できるようになった。しかし、Hibワクチン、PCV及びDaPTワクチンの同時接種による死亡例が4例報告されたため、2011年3月4日にHibワクチンとPCVの「接種一時見合わせ」が通告され、3月8日の安全対策調査会で死亡原因等について検討された。そのときに問題になったのは、①時間的關係から因果關係は明確に否定できないが、

Table 2 PCV 接種後の発熱率

ワクチンの 組み合わせ	発熱		合計	OR	P value
	あり(%)	なし			
PCV 含まない接種	15 (3.3)	433	448	ref	
PCV 含む接種	96 (11.1)	771	867	2.8	0.0002
PCV 単独接種	8 (10.4)	69	77	ref	
PCV 同時接種	88 (11.1)	702	790	1.0	0.8414

PCV：肺炎球菌結合型ワクチン

医学的な因果関係は説明できるか、②諸外国と比べ死亡率は高いか、③なぜ2月・3月になり死亡例が増加したか、であった。

3月24日の安全性検討部会では、①死亡原因は乳幼児突然死症候群、ウイルス感染症、基礎疾患の悪化等であり、死亡原因がそれぞれ異なること、②わが国のHibワクチンの死亡率は0.2/10万接種、PCVの死亡率も0.2/10万接種であり、諸外国の死亡率(Hibワクチン0.02～1.0/10万接種、PCV0.1～1/10万接種)と同等であったこと、③公費助成により接種者数が増加したことが死亡者数の増加に関係していること、が明らかとなり、翌日からHibワクチン、PCVの接種が再開された。しかし、HibワクチンとPCVの同時接種に対する不安を払拭するには2年以上要している<sup>9)</sup>。

PCVは発熱率の高いワクチンである。しかし、単独接種でも、他のワクチンとの同時接種でも発熱率は同等であり、同時接種によりPCVの発熱率が増加しないことが示されている(Table 2)<sup>7)</sup>。なお、PCV接種により発熱を認めた児では、血清中にIL-1β、IL-6などの炎症性サイトカインの増加が認められており、PCV接種後の発熱には肺炎球菌ポリサッカライドによる自然免疫系の活性化の関与が示されている<sup>7)</sup>。

#### 4.6 2-フェノキシエタノール(2-phenoxyethanol, 2PE)入りインフルエンザワクチンとアナフィラキシー

わが国のインフルエンザワクチンに含まれるオポアルブミン濃度は1 ng/mL程度(接種量0.5 ng/dose)である。この濃度は、ワクチン接種によりアナフィラキシーを起こす濃度(600 ng/dose以上)の1/1200であり、わが国の3価不活化インフルエンザワクチン(trivalent inactivated influenza vaccine, TIV)は卵アレルギー児に接種してもアナフィラキシーを誘発しない<sup>9)</sup>。しかし、2011年10月から12月にかけて三重県でTIV接種後アナフィラキシーを来した2～4歳児例を3例経験した。いずれも2PEを含むTIVを接種していた。その後、2PE入りTIVを接種してアナフィラキシーを発症する小児例が各地から報告され

た。

小児のアナフィラキシー例の多くはブライトン分類のアナフィラキシーの定義を満たし、TIVに含まれる3種類のヘマグルチニン(hemagglutinine, HA, H1由来HA, H3由来HA, B由来HA)全てに対して高いIgE抗体を有していた<sup>9)</sup>。また、好塩基球はTIV刺激で活性化され、特に低濃度では2PE入りTIVの方が2PEを含まないTIVよりも強く活性化し、以上の結果から、2PEにより構造変化したHAが、抗インフルエンザウイルスHA IgE抗体が付着している好塩基球や肥満細胞の細胞表面で、IgE抗体の架橋形成(bridging)を促進し、結果として好塩基球や肥満細胞が活性化され、ヒスタミン等のケミカルメディエーターを分泌し、アナフィラキシーを誘発したと考察している。翌シーズンからTIVの安定剤を2PEからチメロサルに代えたところ、アナフィラキシーの頻度は他社と同等となっている。

その後の検討によると、乳幼児ではインフルエンザウイルスHAに対して高いIgE抗体価を有する割合が、6歳以上小児よりも高率であった。このことは、スプリット型インフルエンザワクチンは乳幼児においてインフルエンザウイルスHAに対するIgE抗体を誘導しやすいことを示している。インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー予防するためには、乳幼児に抗インフルエンザウイルスHA IgE抗体を誘導させにくいインフルエンザワクチンの開発が必要である。

#### 4.7 BCGと骨炎・骨髄炎

T細胞系免疫不全、慢性肉芽腫症などの好中球の殺菌能系免疫不全、T細胞を活性化させる機構であるIL-12-IFNγ系の免疫不全児にBCGを接種すると、接種1年後に骨炎や骨髄炎を発症する。世界保健機関(World Health Organization, WHO)は、結核高蔓延国では出生直後にBCG接種を勧めている。一方、先天性免疫不全児の出生数の方が乳幼児の結核患者数よりも多いわが国では、2013年から先天性免疫不全の診断がつく生後5か月以降にBCG接種を行うよう推奨している。

#### 4.8 ヒトパピローマウイルス(human papilloma virus, HPV)ワクチンと慢性疼痛

わが国では2013年4月からHPVワクチンが勧奨接種となった。勧奨接種開始後、HPVワクチン接種後に全身の痛みが持続する例が散見するようになり、平成25年5月に積極的勧奨の差し控えが出された。JEワクチンの積極的勧奨中止時は、原則定期接種として接種することも認められなかったが、HPVワクチンの積極的勧奨中止時は、定期接種として接種することは認められている。なお、



Table 3 HPV ワクチンによると推定される反応と諸外国の対応

失神	若年者によくある事象, HPV ワクチンでの増加はない(米国)
関節炎	因果関係は不十分(米国)
CRPS	因果関係を証明するにはデータが不十分(英国, 米国) HPV ワクチン後の CRPS には一定のパターンがない(米国)
肩関節周囲炎	ワクチン(薬剤)が原因ではない(米国)
自己免疫性疾患	因果関係を示す証拠はない(北欧)
SLE, JIA 等	
慢性疲労症候群	リスクが増加する根拠はない(英国)
MMF	フランスの 1 グループからの報告(WHO)
線維筋痛症	因果関係を明確に示す報告はない(WHO)

HPV: ヒトパピローマウイルス, CRPS: 複合性局所疼痛症候群, SLE: 全身性紅斑性狼瘡, JIA: 若年性特発性関節炎, MMF: マクロファージ性筋膜炎, WHO: 世界保健機関

HPV ワクチンでは色々な臨床反応の危険性がわが国では報告されているが, 欧米では全て否定されている (Table 3). HPV ワクチン接種後の急性疼痛が慢性疼痛に移行する因子として, 身体表現性障害の関与が推察されている.

#### 4.9 米国でのワクチン安全性評価の話題

近年, 米国では乳幼児への 2 種類のワクチン接種と熱性痙攣が話題となっている. 一つ目は, 1 歳児に麻疹ムンプス風疹水痘 (measles-mumps-rubella-varicella, MMRV) ワクチンを接種すると, MMR ワクチンと水痘ワクチンを同時接種するよりも熱性痙攣の頻度が高いことである<sup>10)</sup>. 米国小児科学会や米国疾病制御予防センター (Center for Disease Control and Prevention, CDC) は, 1 歳児の接種には, MMRV ワクチンを使用せずに, MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を推奨している. 一方, 4~6 歳

児の 2 期接種では熱性痙攣の増加を認めないため, MMRV ワクチン又は MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種のいずれの方法でも可としている.

二つ目は, TIV と 13 価 PCV (PCV13) 同時接種により発熱率が増加し (TIV の発熱率 7.5%, PCV13 の発熱率 9.5%, TIV と PCV13 の同時接種の発熱率 37.6%), 熱性痙攣が増加することである<sup>11)</sup>. CDC はワクチンのコンプライアンスを考えると同時接種の方が優れていると判断し, TIV と PCV13 を分けて別の日に接種するのではなく, 同時接種は可能だが接種後発熱や熱性けいれんのリスクを伝えるよう勧告している.

#### 4.10 話題となった安全性評価のまとめ

わが国や米国で経験した安全性評価, 臨床反応の病態, 及びその後の対応を Table 4, Table 5 にまとめた. わが国の対応の問題点は, 気になる安全性評価が出たとき直ちに積極的勧奨を中止することである. 欧米ではワクチン接種を続けながらデータを収集し, 医学的, 疫学的に関連性を評価している. わが国でもゆとりを持った対応が必要である.

### 5. ワクチンの接種方法 (皮下注射, 筋肉注射)

ワクチンの安全性評価については, ワクチン成分による反応が主として評価されているが, ワクチンを接種する手技によっても安全性の問題は生じている.

米国では皮下注射 (皮下注) や筋肉注射 (筋注) する接種部位や接種方法, 接種する年齢や体重に応じて接種する針の長さが決められている<sup>12)</sup>. 浅く筋注すると筋膜炎をおこし, 注射部位の痛みが長引く危険性があり, 浅く皮下注すると注射局所の反応が強くなる危険性がある. 筋注では接面に対して 90 度, 皮下注では 45 度の角度で皮下注する.

Table 4 ワクチンとわが国で話題となった稀な反応の病態

ワクチン	反応	病態
MMR	無菌性髄膜炎	製造方法が異なるムンプスワクチンの混入
MMRV/水痘	アナフィラキシー 発疹	ゼラチンに関連する I 型アレルギー ゼラチンに関連する IV 型アレルギー
マウス脳由来 JE	ADEM	疫学的増加なし, 病態未解明 (理論的な関連性のみ)
Hib	突然死	関連なし
PCV	突然死	関連なし
インフルエンザ	ギラン・バレ アナフィラキシー	ブタインフルエンザワクチンで疫学的増加, 病態は不明 抗インフルエンザウイルス HA IgE 抗体が関与
HPV	慢性疼痛	関連なし (身体表現性障害?)
BCG	骨炎・骨髄炎	先天性免疫不全 (T 細胞系, 好中球系, IFN $\gamma$ -IL12 系)

MMR: 麻疹ムンプス風疹, JE: 日本脳炎, ADEM: 急性散在性脳脊髄炎, Hib: インフルエンザ菌 b 型, PCV: 肺炎球菌結合型ワクチン, ギラン・バレ: ギラン・バレ症候群, HA: ヘマアグルチニン, HPV: ヒトパピローマウイルス, BCG: 結核ワクチン

Table 5 ワクチン後の稀な反応とその後の対応

ワクチン	反応	対応
日本 全粒子百日咳 DPT/MMR/水痘 ムンプス	発熱・突然死 アナフィラキシー・発疹 無菌性髄膜炎	無細胞性百日咳ワクチンの開発 ゼラチンの除去 1歳での接種を提唱 より安全なワクチンの開発・導入
マウス脳由来 JE 2PE 入りフル BCG	ADEM アナフィラキシー 骨炎・骨髄炎	Vero 細胞培養 JE ワクチンの開発 チメロサル入りインフルエンザワクチンに変更 標準的な接種期間を 5~7 か月 (PID 診断後) に 接種年齢の制限 (RV5 は生後 6 週~32 週に接種)
米国 ロタウイルス 1 期 MMRV フルと PCV13	腸重積 発熱・熱性けいれん 発熱・熱性けいれん	MMR ワクチンと V ワクチンの同時接種 注意して接種

DPT: ジフテリア百日咳破傷風, MMR: 麻疹ムンプス風疹, JE: 日本脳炎, ADEM: 急性散在性脳脊髄炎, 2PE: 2-フェノキシエタノール, フル: インフルエンザ, BCG: 結核ワクチン, PID: 原発性免疫不全, RV5: ロタテック, MMRV: 麻疹ムンプス風疹水痘, MMR: 麻疹ムンプス風疹, V: 水痘, PCV: 肺炎球菌結合型ワクチン

適切な長さの針を使用しているときは、筋注でも皮下注でも針全体を皮下に穿刺する。安全性を重視した接種方法を守ることが、ワクチンの安全性評価のために大切である。

## 6. ワクチンに対する流言 (rumor)

ワクチンは健康な人に接種するために、一般の医薬品よりもより高い安全性が求められている。しかし、ワクチンでは医学的、疫学的に関連性がない流言が巷に流れ、ワクチン接種率の低下を招いている。今まで話題になった、今でも話題になっているワクチンに関する流言を Table 6 にまとめた<sup>13)</sup>。

Table 6 ワクチンと根拠のない流言<sup>13)</sup>

- ワクチンは乳幼児突然死症候群 (SIDS) を発症させる
- ワクチンは狂牛病を発症させる (ウシ由来成分の使用)
- 経口ポリオワクチン (OPV) 開発が AIDS 発症に関係している
- ワクチンは癌をおこす (SV40 の関与)
- ワクチンは免疫系のバランスを崩して IDDM, 喘息などの慢性疾患を引き起こす
- 乳幼児は幼すぎてワクチンに対して適切な免疫応答ができない
- ワクチンは免疫系を弱くする (衛生仮説)
- ワクチンは自己免疫疾患を引き起こす
- ワクチンはアレルギーとなり喘息を引き起こす
- MMR ワクチンは炎症性腸疾患/自閉症を発症させる
- 不活化ワクチンに含まれる防腐剤のチメロサルは自閉症を発症させる
- ワクチンをたくさん接種すると自閉症を発症させる
- ワクチンに含まれるアルミニウムは有害である
- ワクチンに含まれるホルマリンは有害である (シックハウス症候群を引き起こす)
- ワクチンには流産した胎児の DNA が含まれている (WI38 細胞, MRC5 細胞)

AIDS: 後天性免疫不全症候群, IDDM: インスリン依存性糖尿病, MMR: 麻疹ムンプス風疹

この流言を否定するために、世界中のワクチン研究者は大規模な疫学調査や動物実験を行ってきた。これらの流言は現在学問的に否定されているにも関わらず、ワクチン反対派は往々にしてこの流言を持ち出し、まことしやかにワクチンの反対を唱えている。ワクチンの安全性評価は、流言防止のためにも大切なことである。

## 7. 安全性評価の今後の課題

ワクチンの安全性評価は、高いワクチン接種率を維持し、当該感染症の流行を抑制し、当該病原体を排除するために大切なことである。わが国におけるワクチンの安全性評価の今後の課題を Table 7 にまとめた。臨床反応診断基準の統一化は国際化時代にあっては大切なことである。また、

Table 7 ワクチンの安全性評価：今後の課題

- ①臨床反応診断基準のグローバル化・標準化：ブライントン委員会の診断基準の導入
- ②ワクチン臨床反応発生機序の病態解明と対策：専門施設、メーカー、衛生研究所
  - サンプル (特に病変部) の採取・検索・保存
  - 死亡例は剖検
  - 安全に接種できる方法の提唱 (特に再接種時)
- ③新しい臨床反応が見つかったも「積極的勧奨の一時見合わせ」を行わない
- ④重篤なワクチン後の反応例・健康被害例の医学的検討会
- ⑤臨床反応情報の一元化/医学的・疫学的評価/開示
- ⑥疫学者・医療統計学者の養成
- ⑦保険診療情報/NHO の DPC 情報からの情報収集 (まれな臨床反応の疾病背景)
  - 乳幼児突然死症候群 (SIDS), 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) など
- ⑧国民教育・マスコミ教育
- ⑨有効性が高く、安全性が高いワクチンの開発
- ⑩ワクチンの定期接種化には安全性・有効性・医療経済性を総合的に評価

新しいワクチンの臨床反応を認めたときは、医学的、疫学的な検討が必要であり、そのためには病変部位からのサンプル採取と保存が大切である。また、病態や疫学的な検討結果から適切な対応が導かれることが期待されている。

重篤な副反応が出現した場合、わが国は以前から安全性を重視し、ワクチンの安全性評価がでる前に定期接種ワクチンの接種を中止し、積極的勧奨を中止してきた。この措置は、国民にワクチンの安全性に対する不安をあおるだけで適切な対応ではない。欧米ではワクチンの接種を続けながら、安全性評価を行っている。わが国でも定期接種を続けながら、ワクチンの安全性評価を行うシステムの構築が必要である。

一般の人の誤解は、健康被害とワクチンの臨床反応が混同していることである。健康被害救済は、健康被害を受けた人を救済することを目的としており、医学的因果関係とは一致しないことが往々にある。健康被害が救済される基準は、①因果関係が確実(医学的に関連性がある)、②因果関係が否定しきれない(医学的に関連性があるかも知れない)、③因果関係を否定しきれない(医学的には関連性があると言い切れないが時間的関係がある)、の3段階である。健康被害は必ずしも医学的な因果関係とは一致していないことも、一般の人には伝えるべきである。

2013年から重篤なワクチン副反応の情報収集が始まった。このシステムにより新しい反応が見つかること、見つかった反応に対して適切な対応が行われることを期待したい。また、適切なワクチンの安全性評価をするためには、重篤な臨床反応例や健康被害例の定期的な医学的検討会も必要である。なお、わが国では集まった情報を分析する疫学者や統計学者の層が薄いのが問題である。疫学者や統計学者の養成も必須である。また、ワクチン接種者以外の人達のADEMやギラン・バレ症候群、乳幼児突然死症候群などの発症頻度の検索も、ワクチンの安全性評価のためには大切な資料である。保険診療(レセプト)の統計や国立病院機構の統計が、ワクチンの安全性評価に使用できることを期待したい。

ワクチンに対する国民教育は、今も今後も必要である。特に学校教育で広くワクチンの基礎知識を学び、保護者になってワクチンの安全性評価を学ぶシステムは、ワクチンの接種率維持・向上に大切である。また、マスコミは接種率を高めるのに役立つツールであり、時には接種率を低下させるツールにもなっている。誤った情報を国民に流し、接種率を低下させないためにも、マスコミ教育は大切である。

最後に、ワクチンの安全性評価により問題が見つかったワクチンでは、より安全性の高いワクチンの開発が必要である。しかし、新しいワクチンが開発されるまでには数年

～10年かかることがある。ロタウイルスワクチンやムンプスワクチンのように、新しいワクチンが開発されるまでの期間、現行のワクチンを安全に接種できる方法(接種年齢や接種間隔)を提唱することも大切である。

## まとめ

わが国のワクチンの安全性評価の現状と今後の課題について言及した。ワクチン接種により免疫を誘導するためには効率よく自然免疫を働かせる必要がある。このため臨床反応がないワクチンの開発は不可能である。ワクチンの臨床反応について国民に理解を求めるとともに、まれな臨床反応出現時には、臨床研究者、基礎研究者、疫学研究者が協力して、因果関係と病態を明確にすることが大切である。

## 文 献

- 1) 庵原俊昭. 乳幼児期の予防接種の重要性. 化学療法の領域. 2013, 30, p408-415.
- 2) Katherine, Yih, W.; Lieu, T.A.; Kulldorff, M., et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014, 370, p503-512.
- 3) 庵原俊昭. ムンプス. 小児科. 2013, 54, p1753-1760.
- 4) Kumagai, T.; Ozaki, T.; Kamada, M., et al. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine*. 2000, 18, p1555-1561.
- 5) Taniguchi, K.; Fujisawa, T.; Ihara T, et al. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaglycylactin-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1998, 102, p1028-1032.
- 6) 伊佐地真知子, 二井立恵, 長尾みづほ, 他. 「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の一時見合わせ」が保護者に与えた影響. 三重県小児科医会会報. 2013, 91, p22-27.
- 7) 庵原俊昭, 長尾みづほ, 菅 秀, 他. 乳幼児における各種ワクチン同時接種の安全性の検討. 三重県小児科医会会報. 2013, 92, p10-14.
- 8) 庵原俊昭. インフルエンザワクチンの効果. 化学療法の領域. 2011, 27, p2684-2693.
- 9) 長尾みづほ. インフルエンザワクチンとアナフィラキシー. 17回日本ワクチン学会学術集会抄録集. 2013, 56.
- 10) 7) Jacobsen, S.J.; Ackerson, B.K.; Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009, 27, p4050-4061.
- 11) Stockwel, M.S.; Broder, K.; LaRussa, P., et al. Risk of fever after pediatric trivalent inactivated influenza vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA Pediatr*. Doi:10.1001/jamapediatrics 2013;4469, published online January 6, 2014
- 12) CDC: General recommendations on immunization. *MMWR* 60 RR-2-1-61, 2011.
- 13) Ofit, P.A.; DeStefano, F. Vaccine safety. In *Vaccine* 6th eds. Edited by Plotkin SA, et al: pp 1464-1480, 2013. Saunders, PA.



# 血清抗体価からみたMRワクチン 第4期接種の評価

ねころまなみ  
根来麻奈美<sup>※1</sup>

ながお  
長尾みづほ<sup>※1,2</sup>

すが  
菅 秀<sup>※1,2</sup>

いはらとしあき  
庵原俊昭<sup>※1,2</sup>

## 要旨

MRワクチンは2006年より2回接種となり、2008年から5年間は第3期、第4期の接種が行われた。第4期接種による効果を血清抗体価から検討した。対象はM看護学校入学者245人で、麻疹と風疹の抗体価を酵素免疫法で測定した。接種歴は母子手帳より確認し、既往歴はアンケート調査を行った。麻疹ワクチン・風疹ワクチンを少なくとも1回接種をしている割合は、麻疹ワクチンで91.4%風疹ワクチンで89.8%と高率であった。接種回数と抗体価の関係では、麻疹ワクチンは1回接種より2回接種の方が抗体陽性率、平均抗体価ともに高値であったが、風疹ワクチンは2回接種で若干抗体陽性率は上がるが、平均抗体価の有意な高値はみられず、多くは1回接種で十分な免疫原性が得られていた。接種機会を増やすことで、麻疹ワクチンは vaccine failure の防止に風疹ワクチンは接種率上昇による流行の抑制を図るのに有用であったと考えられた。

[小児科臨床 67 : 1673, 2014]



## KEYWORDS

MRワクチン、4期接種、麻疹抗体、風疹抗体、接種回数

## はじめに

日本では、世界保健機関が定めた目標（2012年までに我が国を含めたアジア西太平洋地域における麻疹を排除すること）を達成するために2007年に麻疹排除計画がとりまとめられ、定期接種の充実、任意接種の推奨が積極的に取り組まれるようになった。風疹においても同様に、先天性風疹症候群の発症予防などからも風疹対策の強化が提言

されている。我が国の麻疹ワクチンの歴史は、1978年に1歳児を対象に麻疹ワクチンの定期接種が始まった。1989年から一時期、麻疹・ムンプス・風疹混合（MMR）ワクチンが接種されたが、ムンプスワクチン成分による無菌性髄膜炎発症者数の予測以上の増加のため1993年4月に中止された。以後は単独接種が続けられていたが、2006年4月からは麻疹・風疹混合（MR）ワクチンが導入され、同時に小学校入学前の小児を対象

※1：国立病院機構三重病院 臨床研究部（〒514-0125 三重県津市大里窪田357）

※2：同 小児科