

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

40歳以上の医療関係者におけるワクチン予防可能疾患に対する抗体保有状況

研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学小児科
共同研究者	田中 孝明	川崎医科大学小児科
研究協力者	田口 剛士	川崎医科大学総合医療センター
研究協力者	松田 真哉	川崎医科大学総合医療センター
研究協力者	羽井佐 実	川崎医科大学総合医療センター
研究協力者	鎌田 智有	川崎医科大学総合医療センター
研究協力者	片山 浩	川崎医科大学総合医療センター

研究要旨

近年の風疹や麻疹の流行が示すように、かつては小児特有の疾患であった感染症の好発年齢が成人へシフトしている。ワクチンの開発以前は、これら感染症には大多数の者が罹患した後に成人した。しかし昨今は、周囲に大きな流行がないために、自らは未罹患・ワクチン未接種であっても感受性者のまま成人する者が集積していくことが懸念される。ワクチンによる疾患の予防は個人を守るのみでなく、社会の集団免疫率を高めて疾患の流行を阻止し、自らはワクチンを接種できない健康弱者も守ることにある。その観点から、患者と日常的に接触する医療関係者は、ワクチン予防可能疾患に対しては、事前の予防接種により防御免疫を保持しておくべきである。院内感染予防目的で2018年10～12月に測定した40歳以上の医療関係者における麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する血清抗体価を、後方視的に検討した。抗体価陰性者が最も多かったのは風疹、次いでムンプスであった。麻疹については、抗体価陽性者であっても、日本環境感染学会による医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版で呈示された「基準を満たさない抗体価」を有する者の占める割合が高かった。水痘は基準を満たす抗体価陽性者の占める割合が高かったが、感染伝播力の強い病原体で、今回の対象者がワクチン開発以前の世代のためと考えられた。医療関係者に対する予防接種指針とともに、国内の成人への感染症対策として、ワクチン追加接種やキャッチアップ接種を含めた方策を検討する必要がある。

A. 研究目的

日本では2012年に引き続き、2018年以降も成人で風疹が流行した。流行の中心となったのは、これまで定期接種の対象でなかった、あるいは予防接種制度変遷の中で接種率が低かった30代から50代の男性であった。風疹流行による一番の問題点は、患者やウイルス排出者から、たまたま妊娠初期の妊婦に風疹ウイルスが感染すると、非常に高い頻度で胎児に先天性風疹症候群を引き起こすことである。ワクチンによる疾患の予防は個人を守るのみでなく、社会の集団免疫率を高めて疾患の流行を阻止し、自らはワクチンを接種できない健康弱者も守ることにある。その観点から、健康弱者である患者と日常的

に接触する医療関係者は、院内感染予防目的でワクチンの接種が推奨される。ワクチンの開発以前は、小児期に頻度の高い感染症には大多数の者が罹患して成人した。したがって、当施設ではこれまで入職時40歳未満の職員のみ風疹・麻疹・水痘・ムンプスの抗体価を測定し、基準値未満の者に接種を勧奨していたが、40歳以上の者の抗体価は未測定であった。しかし、今回の風疹流行時の患者年齢を考慮すると、働き盛りの者がワクチン開発後の世代となり、周囲に大きな流行がなかったために、自らは未罹患・未接種であっても感受性者のまま成人した者が集積していることが懸念された。そこで、風疹対策と併せて、麻疹・水痘・ムンプスの院内感染予防も目的

として、これら4種類の生ワクチンで予防できる疾患に対する血清抗体価を40歳以上の職員に対して測定し、基準値未満の者には接種を勧奨した。今回測定した4疾患に対する抗体価を後方視的に検討し、今後の感染症対策に活用することが目的である。

B. 研究方法

2018年の風疹流行を受けて、川崎医科大学総合医療センターでは院内感染対策の強化に取り組んだ。具体的には、これまで防御免疫の目安となる血清抗体価を測定していなかった40歳以上の職員に対して、2018年10～12月に風疹・麻疹・水痘・ムンプスについての血清抗体価測定を行うと同時に、各個人の風疹罹患歴・予防接種歴についても調査した。抗体価は、風疹：HI法、麻疹：EIA法によるIgG抗体、水痘：EIA法によるIgG抗体、ムンプス：EIA法によるIgG抗体を用いて評価した。対象者は266名であり、得られたデータを後方視的に解析した。統計解析に関して、抗体価の年齢群別の比較については、対応のないノンパラメトリックな連続変数の2群比較と考え、U検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013年）の精神に基づき、厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成27年4月1日施行）および研究実施計画書を遵守して実施する。なお、本研究は川崎医科大学の倫理委員会において承認済み（承認番号：3464、2019年4月8日承認）である。

C. 研究結果

各疾患の罹患歴については、既往があったとしてもすでに年数を経ており正確な情報を把握できない場合が多かった。予防接種歴については、母子手帳を継続して保管できている者はほとんど居らず、情報の収集は困難であった。したがって、疾患別・年齢群別の血清抗体価の結果についてのみ解析した。

対象者266名の基本属性を図1に示した。40歳以上の職員266名の性別は、男性106名（39.8%）、女性160名（60.2%）であった。年齢は40～73歳に分布し、40～44歳：19名、45～49歳：42名、50～54歳：81名、55～59歳：62名、60～64歳：49名、65～69歳：11名、70～73歳：2名で、範

囲は54.3±6.3歳（平均年齢±SD）であった。

疾患別の抗体保有状況を表1に示した。風疹HI抗体価が8倍未満の陰性者は31名（11.7%）で、抗体価（±）の境界域抗体価保有者と日本環境感染学会の「医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版」による「抗体価陽性だが基準を満たさない」32倍未満の者の小計が52名（19.5%）であった。すなわち風疹HI抗体価については83名（31.2%）が抗体陰性者か学会基準値以下の抗体価であった。

麻疹EIA-IgG抗体価については、陰性者は1名（0.4%）で、（±）と基準を満たさない陽性者が84名（31.6%）であった。すなわち、85名（32.0%）が抗体陰性者か学会基準値以下の抗体価であった。

水痘EIA-IgG抗体価については、陰性者は1名（0.4%）で、（±）と基準を満たさない陽性者が4名（1.5%）であった。すなわち、5名（1.9%）が抗体陰性者か学会基準値以下の抗体価であった。

ムンプスEIA-IgG抗体価については、陰性者は10名（3.8%）で、（±）と基準を満たさない陽性者が109名（41.0%）であった。すなわち、119名（44.7%）が抗体陰性者か学会基準値以下の抗体価であった。

麻疹・風疹・水痘・ムンプスの4疾患それぞれについて、40代から10歳ごとに区分して年齢群別の抗体価を図2～5に示した。70代は対象者数が2名だったため統計解析からは除外した。麻疹EIA-IgG抗体価において、40代と60代の間で統計学的有意差（ $P=0.0116$ ）を認め、60代の抗体価の方が高値であった（図2）。その他の年齢層や疾患では、統計学的有意差は認めなかった。

D. 考察

抗体価陰性者が最も多かったのは風疹、次いでムンプスであった（表1）。今回の風疹抗体価の結果を参照すると、1962年4月2日～1979年4月1日生まれの成人男性に対する第5期の風疹定期接種が2019年から開始されたことは適切な施策であり、病院職員への院内感染対策としても大切なワクチンと考えられた。麻疹と水痘の抗体価陰性者は、それぞれ1名のみであり、これは麻疹と水痘の感染伝播力の強さを物語ると考えられた。また、麻疹については40代では1回の定期接種でカバーされた者が一定数存在することも影響していると推察した。

麻疹抗体価については、抗体価陽性者であっても、日本環境感染学会による医療関係者のためのワクチ

ンガイドライン第2版で呈示された「基準を満たさない抗体価」を有する者の占める割合が高かった。このことより、第5期の風疹定期接種としてMRワクチンを用いること、院内感染対策としてMRワクチンを用いることは適切と考えられた。

ムンプスは、抗体価陰性者、基準を満たさない抗体価を有する者とも占める割合が高かった。風疹は一部の世代や女性に定期接種が実施され、社会での流行がある程度制御されていたかもしれない。一方ムンプスは、MMRワクチンが用いられた数年間を除いて任意接種であり、接種率も低迷していたので、感受性者の病原体への曝露の機会は風疹より多かったはずである。現行のムンプス抗体価の判定基準やカットオフ値設定に改善の余地はないのか、免疫を有するにもかかわらず現行のEIA-IgG抗体価測定法で低値あるいは陰性と判定されている者が含まれる可能性は無いのかについて検討の余地があると考ええる。

罹患歴・接種歴別あるいは年代別の抗体保有状況を解析することにより、自然罹患後の抗体価は高く保たれ、ワクチンによって獲得された免疫の抗体価は低いのかを検討することは、今後の感染対策に有用と考えられる。ただし今回の研究では、罹患歴や接種歴の情報を確実に収集できなかったこと、年齢群別の対象者数が十分でなかったことにより、その検討はできなかった。

E. 結論

わが国の医療関係者において、ワクチン予防可能疾患に対する sustainable(持続可能) な院内感染対策を早急に検討する必要があると考える。今後、医療関係者の大多数がワクチン開発後の世代となり、ワクチン予防可能疾患に対する院内感染対策はより重要な課題となる。また、国内の成人への感染症対策として、ワクチン追加接種やキャッチアップ接種を含めた方策を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中野貴司. 成人への予防接種－欧米との比較を含めて. 臨床と微生物46(2): 99-104. 2019.

2. 学会発表

- 1) 中野貴司、田中孝明「40歳以上の医療関係者におけるワクチン予防可能疾患に対する抗体保有状況」第60回日本臨床ウイルス学会(2019年5月25～26日、名古屋市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1.対象者の基本属性

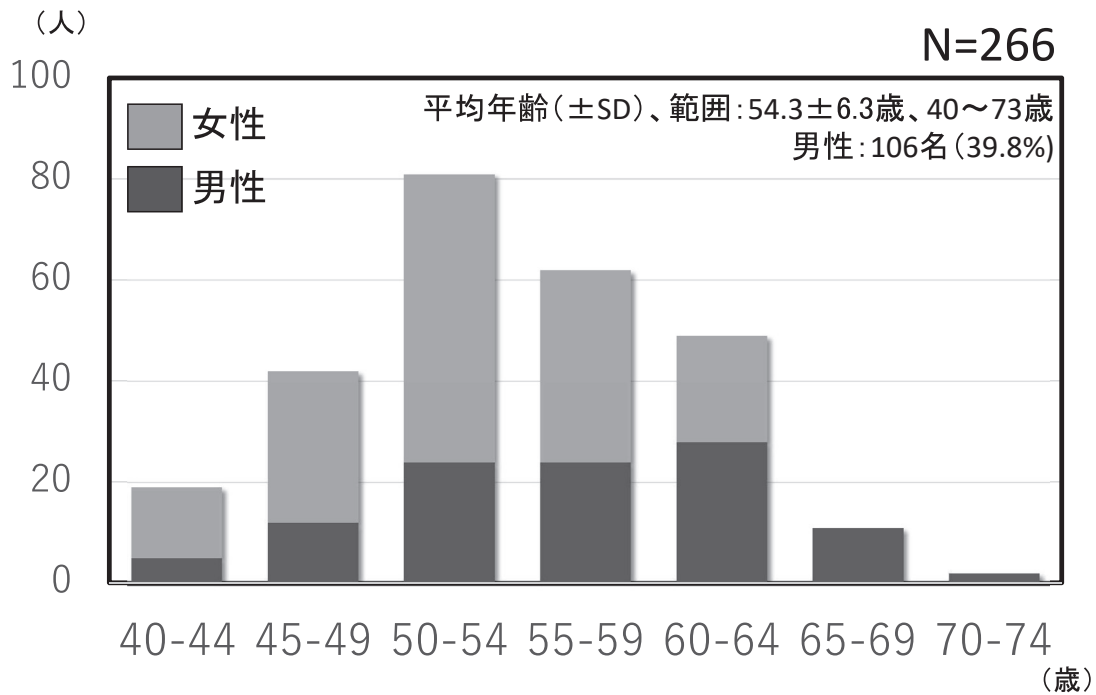


表1. ワクチン予防可能4疾患に対する抗体保有状況

	抗体価 (-) 陰性値	抗体価 (±) or 基準を満たさない陽性値	抗体価 (+) 基準を満たす陽性値
風疹	31名 (11.7%)	52名 (19.5%)	183名 (68.8%)
麻疹	1名 (0.4%)	84名 (31.6%)	181名 (68.0%)
水痘	1名 (0.4%)	4名 (1.5%)	261名 (98.1%)
ムンプス	10名 (3.8%)	109名 (41.0%)	147名 (55.3%)

* 抗体価陽性値で“基準を満たす”“基準を満たさない”の区分は、日本環境感染学会による「医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版」による基準値を用いた。

図2.年齢群別の麻疹抗体価(EIA-IgG)

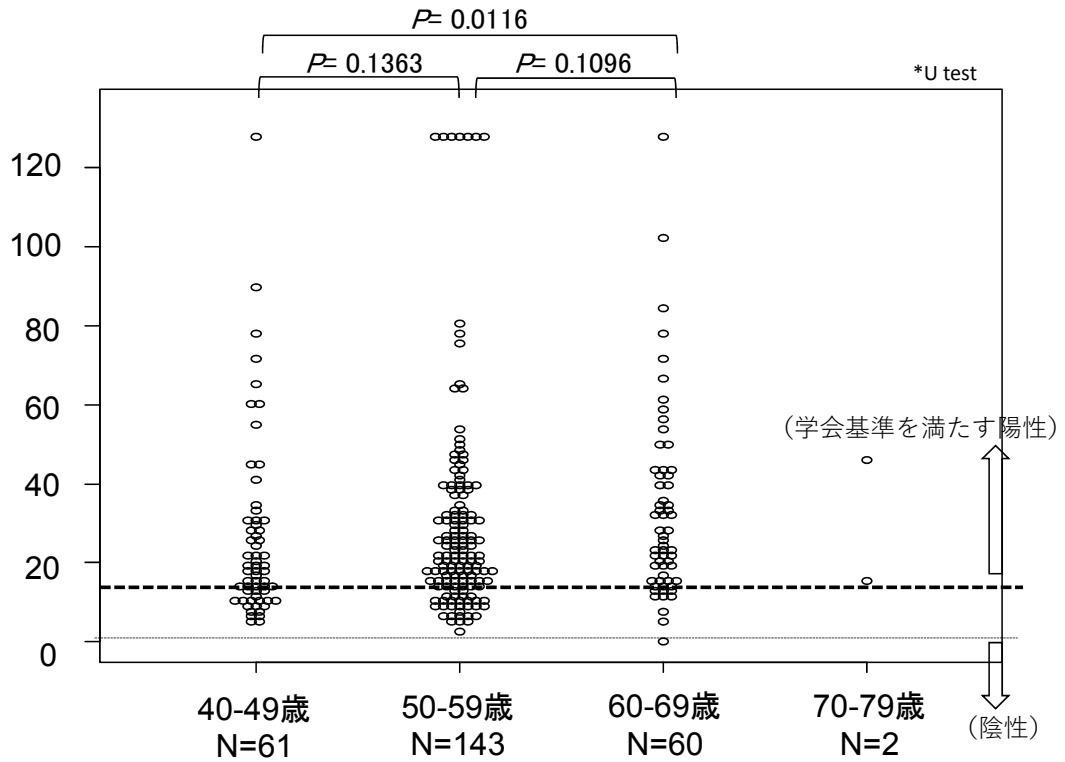


図3.年齢群別の風疹抗体価(HI)

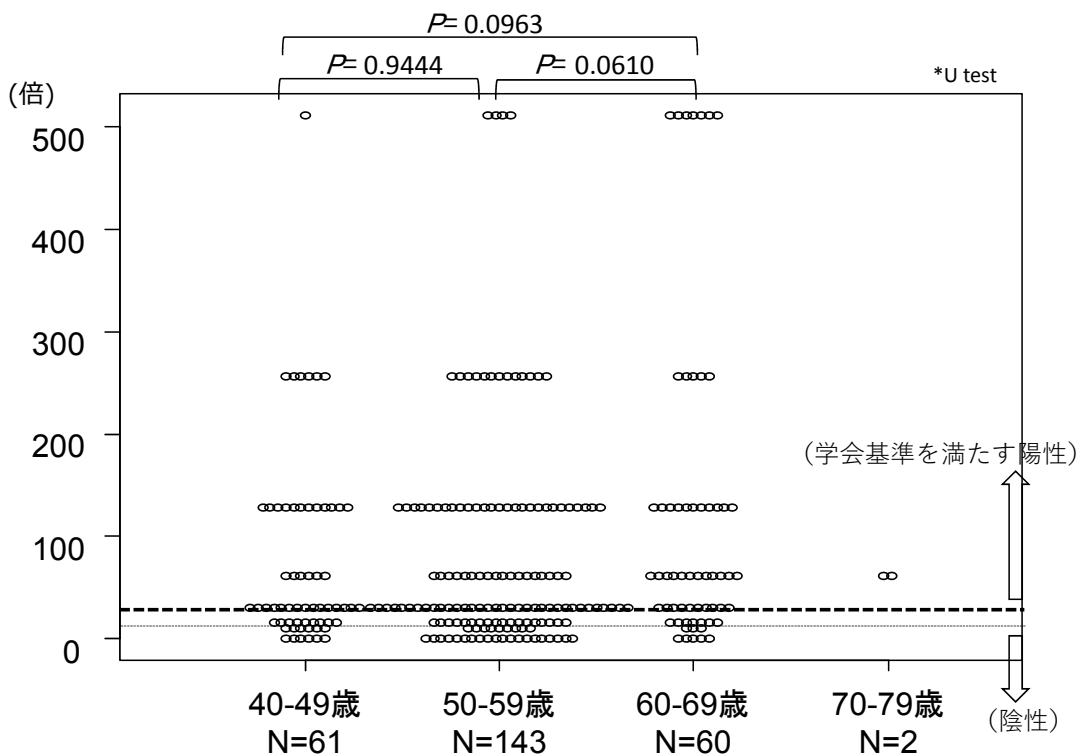


図4.年齢群別の水痘抗体価(EIA-IgG)

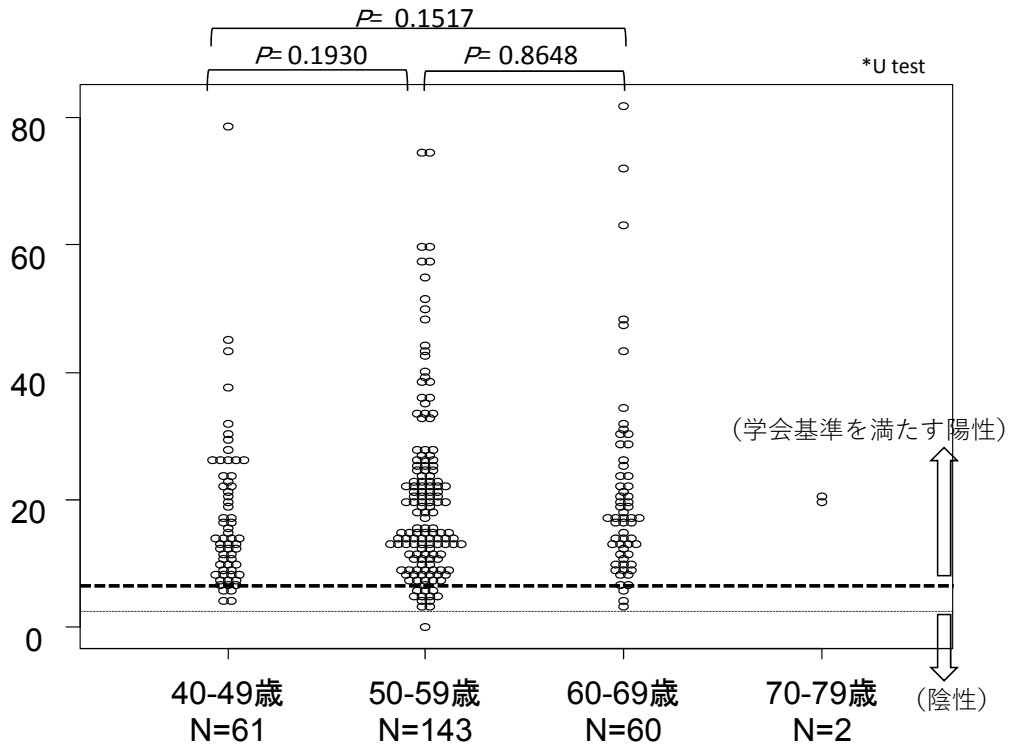


図5.年齢群別のムンプス抗体価(EIA-IgG)

