

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

おたふくかぜワクチンを接種した小児における抗体保有状況

研究分担者 森川佐依子 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 中田 恵子 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 廣井 聡 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 加瀬 哲男 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

研究要旨

大阪府内において2019年、2020年度に流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、2017年1月以降に生まれ、おたふくかぜワクチンを1回接種し、接種から1か月以上経過した小児23名分の血清を用いて、ムンプスウイルスに対する抗体価を測定した。対象者の性別は男性11名、女性12名、年齢の中央値は1歳7か月であった。抗体価の測定には中和法とIgG測定法を用いた。中和法ではワクチン株であるムンプスウイルス遺伝子型B型（星野株）と野生株である遺伝子型G型の双方を用い、各株に対する中和抗体価を測定した。また、ムンプスウイルスに対するIgG抗体測定には、市販のムンプスウイルスIgG価測定用キットを用い、EIA価を測定した。23名中、中和抗体を保有していたのは1名のみで、抗体価はワクチン株に対しては8倍、流行株に対しては4倍であった。また、IgG抗体のEIA価では、陽性レベルである4以上であった対象者は9名と半数に満たなかった。なお、中和抗体価を有していた1名のEIA価は2.4と判定保留域であった。おたふくかぜワクチンは1回接種では抗体価の上昇は限定的で、中和抗体価とIgG抗体価には乖離があった。

A. 研究目的

おたふくかぜワクチンは現在、定期接種化が検討されている。疾病負荷の程度や副反応としての無菌性髄膜炎の発生頻度が主な議論となっているが、ワクチンの有効性については既存のデータにより高いとされている。しかし、直近の2015-2016年度のムンプス流行期に感染症法に基づく感染症発生动向調査事業で収集された流行性耳下腺炎あるいは無菌性髄膜炎の患者でムンプスウイルスが検出された78名中18名（23%）が、おたふくかぜワクチンを1回以上接種していた。ムンプスウイルスの血清型は1つとされているが、近年、中和抗体エピトープが集積する領域は遺伝子型による多様性が高い領域と重複することが明らかになってきた。そのため、ワクチン接種者での発症は、ワクチン株が遺伝子型B型であるのに対し、現在の流行株が遺伝子型G型であることでワクチンの効果が減弱する可能性が理由の一つとして考えられる。そこで、2015-2016年度の流行時に野生株に暴露を受けていない小児で、ワクチン接種を受けた対象者におけるワクチン株と野生株に対する中和抗体の保有状況の差異を調査する。

B. 研究方法

抗体価測定

①中和法

対象者血清を56°C 30分で非働化した後、ウイルス培養液（イーグルMEM培地）で2倍から256倍まで2倍階段希釈列を作製した。ムンプスウイルスワクチン株（遺伝子型B型；星野株）および野生株（遺伝子型G型）を100TCID₅₀に希釈し、各希釈列の血清と37°Cで1時間中和反応させたのち、VeroE6細胞に播種した。37°Cで1週間培養し、CPE（細胞変性効果）を指標として、中和抗体価を評価した。

②EIA法

ウイルス抗体価EIA「生研」ムンプスIgGキット（デンカ株式会社）を用い添付書類に従って測定した。定量の値は、コントロールムンプスIgG「生研」（デンカ株式会社）を用いて検量線から計算した。

（倫理面への配慮）

本研に用いた対象者血清は、予防接種法に基づく

流行予測調査事業で収集された血清検体のうち包括同意が得られた検体のみを使用した。検体使用に当たっては、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所倫理審査委員会により承認番号1807-01-3で承認を受けている。

C. 研究結果

中和抗体価測定の結果、23名中中和抗体を有していた対象は1名のみであった。また、抗体価はワクチン株に対しては8倍、流行株に対しては4倍であった。IgG抗体のEIA価は、陽性レベルである4以上であった対象者は9名(39%)で、中央値は7.2であった。なお、中和抗体価を有していた対象者のEIA価は2.4でキットの判定保留域であった。

D. 考察

今回の調査では、中和抗体を有した対象者が1名のみであり、またワクチン株と野生株に対する抗体価の差異が1管と誤差範囲であった。ワクチン株で免疫された対象者の抗体が野生株をどの程度中和できるかを評価するため、野生株に暴露を受けていないと考えられる直近の流行(2015-2016年度)以降に生まれた小児を対象にした。そのことにより、対象者は全員ワクチン1回接種者であったことから、抗体上昇が十分ではなかった可能性が考えられる。また、ムンプスウイルスに対する抗体価は、IgG抗体価を測定する方法が一般的である。国内のワクチンに用いられている星野株および鳥居株のいずれにおいてもワクチン接種による抗体陽転率は90%を超える(ワクチン添付文書より)とされているが、今回の結果では39%と非常に低かった。これは、1回接種であることに加えて接種後に暴露を受けずに、時間が経過した(最長の対象者で18か月)ことで抗体価が低下した可能性がある。しかし、中和抗体を有していた対象者のIgG抗体価が低値であったことは、IgG抗体と中和抗体がムンプスウイルスに対して異なる反応を示している可能性があり、双方の抗体価の示す意味が異なるということを示唆しているかもしれない。いずれにしても、中和抗体価を有する対象者が少なかったために、さらなる調査が必要であると考えられる。引き続き、ワクチン2回接種者を対象に同様の調査を実施する。

E. 結論

おたふくかぜワクチンは1回接種では抗体価の上昇が限定的であった。今回の調査では、中和抗体を有する対象者のIgG抗体価が低値であり、結果に乖離があったが、中和抗体価を有する対象者が少なく、ワクチン株と野生株に対する抗体価の差異を評価できなかった。次年度以降、ワクチン2回接種者を対象に調査を継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

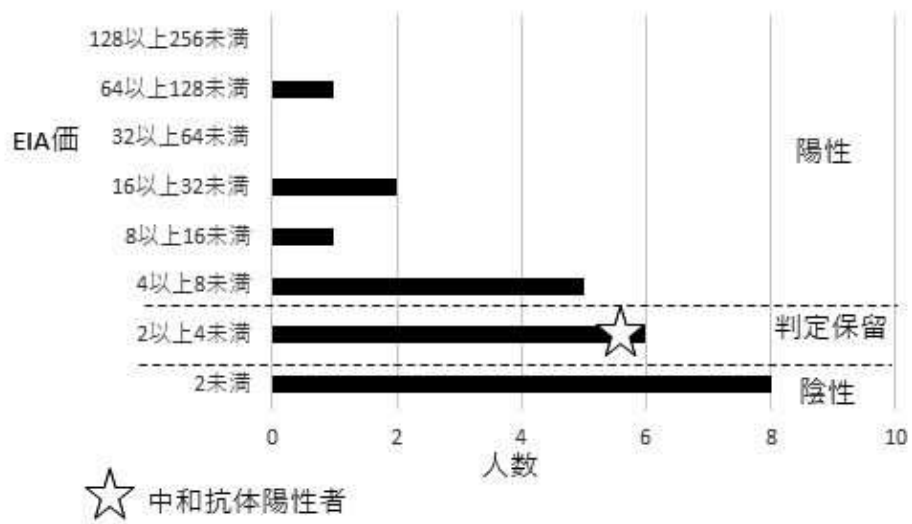


図 1. 対象者の EIA 値の分布