

小児におけるムンプスウイルスに対する抗体保有状況の検討

中野貴司、大石智洋

(川崎医科大学 小児科学、臨床感染症学)

森川佐依子、中田恵子、前田和穂

(大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課)

【研究要旨】

おたふくかぜワクチンの定期接種化が検討中であり、ムンプスウイルスに対する小児の免疫保有状況を知ることは有用な情報となる。また、個体の防御免疫能を適切に反映する抗体価の測定方法は病原体によっても異なる。本研究では、おたふくかぜワクチンの最適な接種プログラム確立に活用することを目的として、2022年4月～2022年12月の期間にムンプスウイルス感染症以外の理由で入院した0～14歳小児の残血清83検体を用いて、ムンプスウイルスに対するEIA-IgG抗体と中和抗体(ワクチン株遺伝子型B型と野生株遺伝子型G型)を測定した。全体での中和抗体価とEIA-IgG抗体価の陽性率はそれぞれ25.3%(21/83)と38.6%(32/83)であった。ワクチン株と野生株のウイルスに対する中和抗体価の測定結果に不一致はなかった。月齢0～5か月群では中和抗体陽性率(0%)と、EIA-IgG抗体陽性率(36.4%)に大きな乖離を認めた。近年、おたふくかぜの大きな流行年がないことを反映して、ワクチン接種歴のない小児の中和抗体陽性率は3.4%(1/29)と低かった。1回のワクチン接種歴がある者の中和抗体価陽性率は45.0%であった。十分な防御免疫を有しないと考えられるわが国の小児に対して、ワクチン2回接種による免疫付与は必要なムンプス対策と考えられた。また、個体の防御免疫能を適切に反映する抗体価測定法の開発も課題である。

A. 研究目的

わが国ではおたふくかぜワクチンの定期接種化が検討されており、現時点での抗体保有状況を調べる血清疫学調査や、ワクチンの最適な接種プログラムの検討が必要である。2020年に始まったCOVID-19パンデミックへの対応策として行われた感染予防策の励行により、しばらくの間は各感染症の流行が抑制されていたこと、一方で、わが国においておたふくかぜワクチンは定期接種ではなく、ワクチン接種によって免疫を付与された者の占める割合は決して高くないことがあり、感受性者の集積による今後のおたふくかぜアウトブレイクに注意が必要である。本研究では、年齢やワクチン接種歴と併せて抗体保有状況を調査し、おたふくかぜワクチンの最適な接種プログラムを確立するための検討資料とすることが目的である。また、血清抗体価は複数の方法(EIA-IgG抗体、ワクチン株に対する中和抗体、野生株に対する中

和抗体)で測定し、ムンプスウイルスに対する適切な抗体価測定法についても検討する。

B. 研究方法

2022年4月～2022年12月の期間に、川崎医科大学附属病院小児科にムンプスウイルスによる感染症とは別の理由で入院し、検査目的の採血を実施した小児症例の残血清のうち、残血清の検体使用に同意を得られた血清83検体を対象とした。患者の性別や年齢は診療録から情報収集した。おたふくかぜワクチンの接種歴については、母子手帳に記載された記録から情報収集した。

酵素免疫測定(enzyme immunoassay, EIA)法によるIgG抗体価は、デンカ株式会社製ムンプスIgG「生研」を用いて、株式会社エスアールエルで測定した。なお本試薬は、EIA-IgG抗体価の測定値が中和抗体価と良好に相関し、かつ「判定保留」の比率を減少させるよう、全国的に2023年初頭頃より新試薬への切替えが行われた。本研究では、改良された新試薬を用いて測定した。試薬の添付文書に記載された測

定結果の判定法に基づいて、EIA-IgG 抗体価が 4.0 以上の場合を抗体陽性、2.0 未満の場合を抗体陰性と判定した。EIA-IgG 抗体価が 2.0 以上で 4.0 未満の場合は判定保留とした。

中和抗体価はムンプスウイルスワクチン星野株(遺伝子型 B 型)およびムンプスウイルス野生株(遺伝子型 G 型)のそれぞれに対する中和抗体価を測定した。中和抗体価については、測定値 4 倍以上を抗体陽性と判定した。

EIA-IgG 抗体価と中和抗体価について各血清の測定値を比較し、陽性/陰性の一致、不一致を評価した。データ解析は、R version 4.3.0 を使用して行い、 $P < 0.05$ を統計的有意性と設定した。

(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、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年 6 月 30 日施行)および研究実施計画書を遵守し、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会において承認され(No, 5370-04)、実施した。試料・情報の取り扱いについては、プライバシーの保護に配慮した。データ解析においては、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し、研究対象者識別コードを用いて厳重に管理した。

C. 研究結果

検討対象血清 83 検体の患者性別は男性 45 名(54.2%)、女性 38 名(45.8%)で、年齢中央値は 1 歳(範囲 0~14 歳)であった。おたふくかぜワクチン接種歴については、29 名(34.9%)は過去に接種歴が無く、20 名(24.1%)は 1 回の接種歴があり、2 名(2.4%)は 2 回の接種歴があった。32 名(38.6%)はワクチン接種歴に関する情報が得られなかった。

全体で、中和抗体価と EIA-IgG 抗体価の陽性率はそれぞれ 25.3% (21/83)と 38.6% (32/83)であった。中和抗体価の陽性率は EIA-IgG 抗体価の陽性率よりも低い傾向があったが、その差は統計的に有意ではなかった。中和抗体価の陽性/陰性の判定については、ワクチン株(遺伝子型 B 型)と野生株(遺伝子型 G 型)の測定結果で不一致はなかった。年齢別では、0~5 か月群では中和抗体陽性率が 0%に対して、EIA-IgG 抗体陽性率は 36.4%と大きな乖離を認めた。1~4 歳群でも、中和抗体陽性率が 31.8%に対して、EIA-IgG 抗体陽性率は 47.7%と、0~5 か月群ほどではないが不一致の頻度が高かった。

おたふくかぜワクチン接種歴に関する情報が得られた 51 名の抗体価については、接種歴のない 29 名の中で中和抗体価が陽性であったのは 1 名(3.4%)のみであった。1 回のワクチン接種歴がある者の中和抗体価陽性率は 45.0%であった。1 回のワクチン接種歴がある 1~4 歳児の中和抗体陽性率は 47.1%、5~9 歳児の中和抗体陽性率は 50.0%であった。2 名で 2 回のワクチン接種歴があったが、5~9 歳のグループ

に属する 1 名は中和抗体陽性で、1~4 歳のグループのもう 1 名は中和抗体陰性であった。

中和抗体価と EIA-IgG 抗体価の陽性/陰性判定に不一致を認めた者が 15 名あった。中和抗体陰性で EIA-IgG 抗体陽性が 9 名、中和抗体陽性で EIA-IgG 抗体陰性が 1 名であった。EIA-IgG 抗体判定保留が 5 名あり、3 名は中和抗体陰性、2 名は中和抗体陽性であった。

中和抗体陰性で EIA-IgG 抗体陽性の者は全員が 3 歳未満で、1 歳と 2 歳の児にはおたふくかぜワクチン接種歴があった。中和抗体陽性で EIA-IgG 抗体陰性の 1 名は、1 回の接種歴がある 5 歳児であった。

D. 考察

わが国においてはおたふくかぜワクチンが定期接種でなく、かつては 4~6 年周期で流行が反復されていた¹⁾。しかし近年、2017 年以降は大きな流行年が無く、感受性者が一定人数集積していることが推測される。流行時には 3 歳~10 歳頃の患者が多く報告され、小児における免疫保有状況を把握しておくことはアウトブレイク対策や今後の予防接種行政におけるワクチン政策を含めて喫緊の課題である。

ムンプスウイルスに対する個体の防御能を示す指標として、血清抗体価は重要な一つの surrogate marker である。抗体価測定法には複数の方法があるが、ムンプスウイルスに対する防御能を最も適切に反映する抗体価測定法はいまだ確立していない。しかしその中でも、中和抗体価は比較的信頼度の高い測定値とされている^{2,3)}。またさらには、中和抗体価に関しても、遺伝子型が異なるワクチン株ムンプスウイルスに対する中和抗体価と野生株ムンプスウイルスに対する中和抗体価の差異も議論されている⁴⁾。このように、ムンプスウイルスに対する免疫指標としての抗体価の評価に関する議論は、今後も続くと思定される。本研究では、少なくとも現状のわが国における実態を知る目的で各年齢層の小児 83 検体の中和抗体価と EIA-IgG 抗体価を測定した。0~5 か月群では中和抗体陽性率(0%)と、EIA-IgG 抗体陽性率(36.4%)の乖離が大きく、乳児期前半の血清抗体は母親からの移行抗体と考えられ、抗体の avidity など質的な差異によって、中和抗体価と EIA-IgG 抗体価の測定値が異なる結果となる可能性があり今後の検討課題である。

本研究においては、ワクチン株(遺伝子型 B 型)ムンプスウイルスと野生株(遺伝子型 G 型)ムンプスウイルスに対する中和抗体価の測定結果において、大きな不一致は認められなかった。しかし、ワクチン歴の有無にかかわらず全体において 25.3% (21/83)という中和抗体価の陽性率は高い数値とは言えない。また、1 回のワクチン接種歴がある者の中和抗体価陽性率は 45.0%で、こちらも十分に高い数値ではなかった。一方、接種歴のない 29 名の中で中和抗体価が陽性であったのは 1 名(3.4%)のみであり、近年の大きな流行がないことも影響して、おたふくかぜ好発年齢

において感受性者は集積していることが予想された。

抗体価の測定値が、個体の防御免疫能を示す surrogate marker として確立していないという課題があり確定的な結論には至れないが、ムンプスウイルス感染症の大きなアウトブレイクが起きないよう、ワクチン接種で免疫を付与することは重要と考えられた。加えて、諸外国の接種スケジュールも参考に考えると、National Vaccination Programme としての接種回数は、1 回ではなく 2 回以上の接種で対応することが望ましいと考えられた。

E. 結論

十分な防御免疫を有しないと考えられるわが国の小児に対して、ワクチンの 2 回接種による免疫付与は必要なムンプス対策である。また、個体の防御免疫能を適切に反映する抗体価測定法の開発も課題である。

参考文献

- 1) Morino S, et al. A seroepidemiological study across age groups before and after the 2010–2011 mumps epidemic in Japan. *J Med Virol* 94(11): 5385–5391, 2022.
- 2) Sowers SB, et al. Identifying a Level of Neutralizing Antibody That Correlates With Protection From Clinical Mumps Disease During a 2017 Mumps Outbreak Among Military Service Members. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Jun 17;11(7):ofae329. doi: 10.1093/ofid/ofae329.
- 3) Cortese MM, et al. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. *J Infect Dis* 204(9): 1413–22, 2011.
- 4) Rasheed MAU, et al. Decreased humoral immunity to mumps in young adults immunized with MMR vaccine in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(38): 19071–19076, 2019.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
現時点では無し(投稿準備中)
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし