

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08860

研究課題名(和文)より効率的な麻疹、風疹、ムンプス、水痘ワクチンの接種基準について

研究課題名(英文) More efficient vaccination criteria for measles, rubella, mumps and varicella.

研究代表者

和田 義之(WADA, Yoshiyuki)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：80246496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：日本大学医学部新入生および4年生全員を対象として、ワクチン接種前後における麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対するIgG抗体価およびIgG抗体avidity、IgM抗体価を測定した。研究対象者は、麻疹34名(1年生24名、4年生14名)、風疹24名(1年生15名、4年生9名)、水痘11名(1年生7名、4年生4名)、ムンプス26名(1年生18名、4年生8名)であった。ワクチン接種後にIgM抗体が有意に増加する学生が多く、IgM抗体が増加しない学生が少なかった。現時点では、どのレベルのIgG抗体のavidityであれば感染予防を期待できるか検討することができなかった。

研究成果の概要(英文)：IgG antibody titers, IgG antibody avidity and IgM antibody titers against relevant virus before and after vaccination against measles, rubella, varicella, mumps were measured for Nihon University School of Medicine faculty freshmen and all 4th graders. The subjects were 34 measles (24 first-grade students, 14 4th grade students), 24 rubella (15 grade 1, 4 grade students), 11 varicella (7 first grade students, 4 grade 4 students) Mumps was 26 (18 first grade students and 8 grade 4 students). There were many students who had significantly increased IgM antibodies after vaccination, and few students did not increase IgM antibodies. At this time, it was not possible to investigate at which level of IgG antibody avidity it could be expected to prevent infection.

研究分野：生理学

キーワード：ワクチン 抗体価

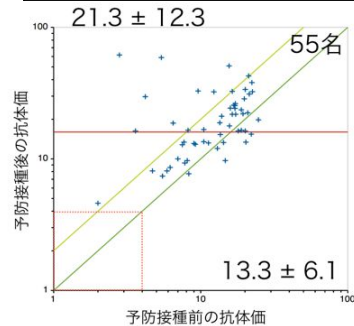
1. 研究開始当初の背景

麻疹、風疹、ムンプス、水痘はワクチン接種により予防可能なウイルス感染症であるが、近年、限局的ながら流行の事例が増えている。これまで、これらの感染症では自然感染や弱毒生ワクチン接種により終生免疫を得られると考えられてきた。終生免疫の機構は未だ解明されていないが、感染を防御できる免疫能が維持されるのは、断続的に野生株ウイルスに暴露されるためと考えられるようになってきている。従って、予防接種率が高くなり、野生株ウイルスへの暴露機会が少ない状況では、免疫能が減衰し予防効果が低下することが危惧されている。このようなことから近年、流行性ウイルス感染症に対しても院内感染対策の強化が求められており、厚生労働省内に設置された院内感染対策有識者会議は、2003年に「今後の院内感染対策のあり方について」報告書をまとめ、その中で院内感染対策としての予防接種の必要性を明記している。日本環境感染学会では、2009年に医療機関において院内感染対策の一環として行う医療関係者への予防接種についてのガイドライン「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を発表しており、医学生や看護学生も医療従事者に準じた扱いとすべきであると考える。しかしながら、わが国では幼少時に麻疹、風疹、水痘、ムンプスと診断された多くが臨床診断のみであるため既往ですら確実ではなく、母子手帳の保存も不十分であるため予防接種の記録も参考とならないことも多い。そのため、多くの医療系大学等では学生全員に抗体検査が実施されており、抗体価によってワクチン接種を決定している。抗体陰性者に対して接種を勧奨することは問題ないが、どの程度低い抗体価者までを接種対象とすべきか混乱が生じている。このような対策を実施している医療機関は多いとは言えない現状である。一般的に臨床現場では、ウイルス感染症に対する免疫の程度を知るための簡便かつ測定感度の良い方法として、酵素抗体(EIA)法による EIA-IgG 抗体価が用いられることが多い。日本大学医学部では、2004年度から入学時に全員の麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対する EIA-IgG 抗体価検査を実施し、2004年度から麻疹、風疹、水痘、ムンプスの抗体陰性者に対して接種を勧奨し、EIA-IgG 抗体価の追跡調査を行ってきた。この調査結果は、EIA-IgG 抗体価を基にした感染予防ガイドラインでは、感染予防可能な免疫能を十分に評価できないことを示唆していた。

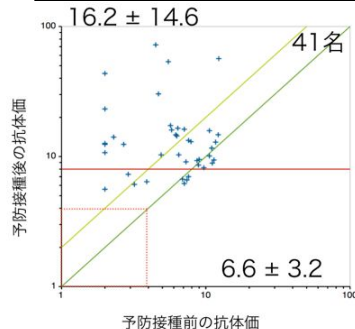
本研究は、ワクチン接種適応を決定するなどの免疫状態を正しく評価するためには、通常使われている IgG 抗体価ではなく、抗体の質を表す新しいパラメータを用いるべきであろうと考えたことが端緒となっている。抗体の質を表す指標としては、IgG 抗体の抗原に対する avidity は、IgG 抗体の抗原との吸着力の強さを表しており、特定の感染症に

対する抗体の質、免疫能の程度の評価に利用できる」と期待されている。

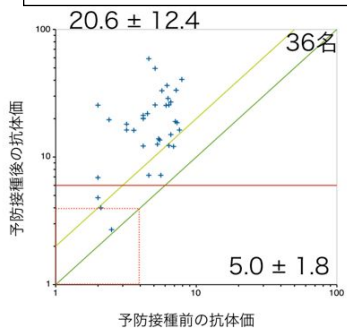
麻疹抗体価の予防接種前後の比較



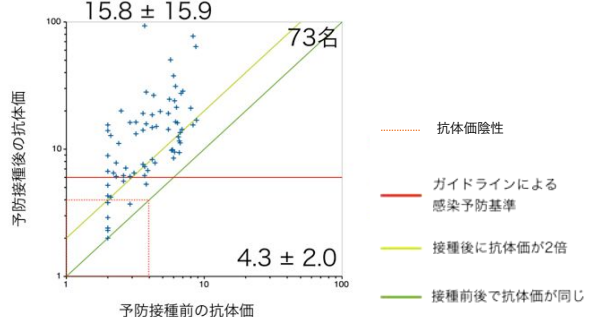
風疹抗体価の予防接種前後の比較



水痘抗体価の予防接種前後の比較



ムンプス抗体価の予防接種前後の比較

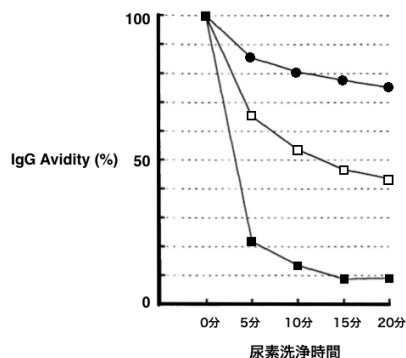


2. 研究の目的

ほぼ全ての医学生、看護学生を含めた医療従事者への感染予防のためのワクチンガイドラインを確立することを将来の目標としている。麻疹、風疹、ムンプス、水痘に対する感

染および発症予防基準として IgG 抗体 avidity を用いるための基礎的なデータを収集する。具体的には、ワクチン接種前ほどのレベルの IgG 抗体 avidity を保有していれば、ワクチン接種後に IgM 抗体価上昇などの免疫反応が起こらないかを明らかにする。

3. 研究の方法



日本大学医学部新生および4年生全員を対象として、麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対する IgG 抗体価を測定した。麻疹 IgG 抗体価 16.0 未満、風疹 IgG 抗体価 8.0 未満、水痘 IgG 抗体価 4.0 未満、ムンプス IgG 抗体価 2.0 未満をワクチン接種基準とし、各ワクチンを接種することを対象者に勧奨した。ワクチン接種対象者のうち、接種を確認した学生に対して研究協力を依頼し、文書により同意を得られた学生を研究対象とした。ワクチン接種後 6~8 週で採血を行った。ワクチン接種前の血清と接種後の血清を用い、接種したワクチンのウイルスに対する IgG および IgM 抗体価、IgG 抗体の avidity を測定した。

IgM 抗体測定方法；

血清をウイルス IgM 抗体 EIA 測定キット（デンカ生研）を用いて添付の説明書に従い IgM 抗体測定し判定した。

IgG 抗体測定方法；

ウイルス IgG 抗体 EIA 測定キット（デンカ生研）を用いて添付の説明書に従い IgG 抗体測定し判定した。

IgG 抗体 avidity 測定方法；

ウイルス IgG 抗体 EIA 測定キット（デンカ生研）を用い、同一の検体を 1 ペア用意し、一方は通常の方法で 405nm の吸光度を測定し、他方は 8 M 尿素を添加した洗浄液で 5 分間 3 回洗浄した後の 405nm の吸光度を測定した。IgG 抗体 avidity は、通常の洗浄液を使用した吸光度に対する尿素添加洗浄液を使用した吸光度の比率 (%) で表示した。

4. 研究成果

全身性ウイルス感染症では、ウイルスの再感染やワクチンの再接種を受けたとき、ホストが保有している抗体を含めた免疫能に応じて、① 感染を防御する（IgM 抗体は増加せず、免疫ブースターは認めにくい）、② 感染はするが発症を防止する（IgM 抗体が増加し、免疫ブースターを認める）、③ 感染して発症するが軽症化する（IgM 抗体が増加し、免疫ブースターも認める）、の三段階の免疫応答が認められる。この免疫応答の違いを利用すれば、感染を防御可能な免疫能、発症を防止可能な免疫能を判別できる。つまり、ワクチン接種後に IgM 抗体の増加が認められずに免疫応答が認められない免疫能を有していれば、当該ウイルス感染症に感染しないと推測できる。

どのレベルの IgG 抗体の avidity が、特定の感染症に対する免疫感染予防可能な免疫能、発症予防可能な免疫能を有することの指標となるかを推定するには、上記の①②③それぞれの免疫応答が観察される被験者が統計学的な意味を持つ人数認められなければならない。

予期していなかった問題点

日本環境感染学会は 2009 年に医療機関において院内感染対策の一環として行う医療関係者への予防接種についてのガイドライン

「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を発表した。そのため、多くの医療系大学等では学生全員に抗体検査が実施されるようになり、抗体価によってワクチン接種を決定するようになった。一方で、抗体陰性者に対して接種を勧奨することは問題ないが、どの程度低い抗体価者までを接種対象とすべきか混乱が生じることになった。

2014 年 9 月に「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」が改定され、ワクチンガイドライン第 2 版「医療関係者のためのワクチンガイドライン」として日本環境感染学会から公表された。原則としてワクチン接種は 2 回までで良いこと、ワクチン接種後の抗体価検査が不要であることが明記され、事務手続はわかりやすく簡略化された。しかし、医療機関における予防接種のガイドラインは、個人個人への厳格な予防(individual protection)を目的として定めたものではなく、医療機関という集団での免疫度を高める(mass protection)ことが基本的な概念となっており、ワクチン接種基準を IgG 抗体価で判断して良いかどうか、などの根本的な問題点を先送りした内容となった。

本申請時点までは、EIA-IgG 抗体価が、麻疹 25.0 未満、風疹 13.0 未満、水痘 8.0 未満、ムンプス 9.0 未満であった学生にワクチン接種を勧奨する感染症対策を行っていた。このカットオフ値は、各感染症に感染報告がある EIA-IgG 抗体価を、過去の文献から調査し、さらに IgG 抗体価の減衰を考慮したものとしており、感染リスクをかなり低

くすることができると考えられる EIA-IgG 抗体価のレベルであった。

この感染症対策の実施下で本研究を行って いれば、前述の免疫反応の①②③それぞれが認められたであろうと推測され、IgG 抗体の avidity と感染予防可能な免疫能、発症 予防可能な免疫能との相関関係を検討するこ とができたと思われる。

しかしながら、本学でも 2015 年度から日 本環境感染学会ワクチンガイドライン第 2 版 「医療関係者のためのワクチンガイドライ ン」に準拠した抗体価検査とワクチン接種ス ケジュールに変更された。麻疹 IgG 抗体価 16.0 未満、風疹 IgG 抗体価 8.0 未満、水痘 IgG 抗体価 4.0 未満、ムンプス IgG 抗体価 2.0 未満を対象にワクチン接種を行うこと になり、抗体を持たない、あるいは低い抗体価 を有する者が対象者となった。

対象者；

麻疹 34 名(1 年生 24 名、4 年生 14 名)、
風疹 24 名(1 年生 15 名、4 年生 9 名)、
水痘 11 名(1 年生 7 名、4 年生 4 名)、
ムンプス 26 名(1 年生 18 名、4 年生 8 名)

前述の免疫反応の②および③に相当するワク チン接種後に IgM 抗体が有意に増加する学 生が多くを占める結果となった(個々のデー タは論文投稿前であるため非開示)。感染あ るいは発症予防可能な免疫能を有する学生が ほとんど含まれなかったため、どのレベルの IgG 抗体の avidity であれば感染予防を期 待できるか検討することはできなかった。

今後の展望

免疫グロブリン G (IgG) 抗体価は容易に 測定できるため、一般には IgG 抗体測定に より免疫保有状態の検索が行われている。し かし、抗体測定による免疫保有状態の検索に は、感度と特異度が決して高くないため、感 度と特異度がより高い測定方法が必要であ る。IgG 抗体 avidity 測定では、特異抗原 との結合性の強い抗体価を検出することか ら、特定の感染症に対する免疫能と相関し、 臨床的、疫学的な意義を有すると予想され る。問題は、感染予防可能な免疫能、発症予 防可能な免疫能などの適切な指標となり得る かどうかである。

今後、前述の免疫反応の①に相当するワク チン接種後に IgM 抗体が増加しない学生を 集めることができれば、本研究の当初の目標 通りに、IgG 抗体の avidity が感染症に対す る免疫能の指標になることが明らかになれば、麻疹、風疹、ムンプス、水痘に対するワ クチンを接種すべき基準を明確にできると思 われる。

効率的かつ確実なワクチン接種基準を確立 できれば、無駄なワクチン接種を避けること ができるため、ワクチン接種による合併症リ スクを減らすことができ、様々な面での時間

と費用の削減にもつながる。

現状では、一般的にウイルス感染症に対す る免疫能の有無を抗体検査で確認する以外に 方法がない。しかしながら、実際には EIA-IgG 抗体価が高くても発症することがある一 方で、低くても発症しないこともあることが 知られており、検査としての感度と特異度は 決して高くない。また、経時的に免疫能が減 衰することにより同一ウイルス感染症の再感 染が起こることも知られている。酵素抗体法 による抗体価は感染防御に関与しない抗体も 含めて測定するため、EIA-IgG 抗体価の高低 は免疫能とは必ずしも相関しないと考えられ る。

厳格な感染管理である individual protection のためには免疫能を正確に評価す ることが必須であるが、現状ではそのための 方法が確立されていない。

このように現状の感染予防プログラムには 根本的な問題が残されたままである。本研究 の当初の目的である「麻疹、風疹、水痘、ム ンプスに感染しない IgG 抗体 avidity を明ら かにし、感染および発症予防基準としての IgG 抗体 avidity の有用性を検証すること」 を達成することは、現在でも有意義であると 考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に は下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

和田 義之 (WADA, Yoshiyuki)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：80246496

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者
加藤 めぐみ (KATO, Megumi)