

原著

MR ワクチン 2 回接種後（第 2 期，第 3 期）の
血清抗体持続に関する検討

根 来 麻奈美¹⁾ 中 村 晴 奈^{1,2)} 長 尾 みづほ^{1,2)}
谷 口 清 州^{1,2)} 菅 秀^{1,2)} 藤 澤 隆 夫^{1,2)}

要旨 2006 年 4 月から麻しん・風しん混合（MR）ワクチン 2 回目の接種が就学前に定期接種として導入され，時限措置として，2008 年 4 月からの 5 年間は中高生を対象に第 3 期，第 4 期接種も実施された．MR ワクチン 2 回目接種後における長期的な免疫原性に関する報告は少ないため，第 2 期と第 3 期での接種 6 年後の血清抗体価を検討した．対象は，第 3 期で 2 回目接種の時期に相当した 18 歳，19 歳（第 3 期群）と，第 2 期で接種している小学 6 年生（第 2 期群）とし，EIA 法で麻疹，風疹抗体価を測定した．両群とも麻疹・風疹の平均抗体価は 8 EIA 価以上であり，第 3 期群と第 2 期群で有意差は認められなかった．抗体陽性率は，麻疹で第 3 期群が 93.1%，第 2 期群が 86.8%，風疹では第 3 期群が 92.0%，第 2 期群が 77.4% となり，麻疹では有意差がなかったが，風疹では有意差が認められた．風疹は流行が完全に阻止されてはいないため，ブースター効果が否定できないが，第 3 期では MR ワクチン 2 回目接種により得られた 6 年後の抗体は良好に維持されていると考えられた．第 2 期では今後流行の減少に伴い抗体価が低下する可能性もあり，長期的な観察が必要と思われた．

はじめに

麻疹・風疹は，ワクチン接種により高い集団免疫率を維持することで，流行の抑制が可能な疾患である．わが国では，麻しんワクチンは 1978 年から生後 12 カ月以上 72 カ月未満を対象に麻しん単抗原ワクチンの定期接種が開始され，1989～1993 年まで麻しん・おたふくかぜ・風しん混合（MMR）ワクチンが併用されたが，MMR ワクチン中止後は単独接種が続けられてきた．風しんワクチンは 1977 年に中学生女子を対象に定期接種が開始され，1995 年からは生後 12 カ月から生後 90 カ月未

満の男女と中学生男女に変更された．2006 年から麻しん・風しん混合（MR）ワクチンが導入されるとともに 2 回接種法となり，1～2 歳未満児を対象に第 1 期接種が，小学校入学前 1 年間の小児を対象に第 2 期接種が開始された．2008 年 4 月からは，5 年間の時限措置で中学 1 年生相当年齢の者を対象に第 3 期接種が，高校 3 年生相当年齢の者を対象に第 4 期接種が行われた．MR ワクチン 2 回接種が高い接種率で実施されるに依り麻疹流行は少なくなり，2015 年 3 月に世界保健機関（WHO）は日本が麻疹排除状態にあると認定した．今後も麻疹排除状態を維持し，輸入麻疹に対

Key words : MR ワクチン，麻疹抗体，風疹抗体，接種時期，抗体維持

1) 国立病院機構三重病院臨床研究部

2) 同 小児科

〔〒 514-0125 津市大里窪田町 357〕

応するための対策が示され¹⁾、風疹においては先天性風疹症候群 (CRS) の発症予防と 2020 年度までに風疹の排除を目標とする指針が示された²⁾。麻疹、風疹の流行をなくし、排除状態を維持するためには、集団において発症予防レベル以上の抗体価を維持する必要がある。以前に庵原らは、ワクチン接種により免疫を獲得した世代は、自然罹患した世代より麻疹・風疹の抗体価が低いことを示した³⁾。自然感染によるブースター効果がない状況では、ワクチンにより獲得された抗体価が減衰し、集団免疫効果が長期間維持されない危険性がある。しかしながら、わが国において MR ワクチン 2 回接種を行った後の長期間の抗体持続についての報告はまだ少ない。今回われわれは、MR ワクチン 2 期および 3 期接種 6 年後における血清疫学調査を行ったので報告する。

I. 対象と方法

対象は、第 3 期の MR ワクチン接種を受けてから 6 年後に相当する集団として、2014 年および 2015 年に M 専門学校に入学時 18 歳であった 149 名 (男 12 名, 女 137 名), と第 2 期に MR ワクチンを接種して 6 年後に相当する小学 6 年生の児童 53 名 (男 32 名, 女 21 名) とした。接種歴と既往歴を調査し、血清麻疹風疹抗体価を酵素免疫法 (EIA 法) で測定した。血清抗体価はデンカ生研のウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgG (Cat#322685) およびルベラ IgG (Cat#323378) を用いて添付文書に従い測定した。判定は 2.0 EIA 価未満を陰性、2.0 EIA 価以上 4.0 EIA 価未満を判定保留、4.0 EIA 価以上を陽性とした。麻疹、風疹の既往歴は、保護者を対象としたアンケート調査により確認を行い、ワクチン歴は母子健康手帳の予防接種記録に基づき確認した。

統計学的検討は、1 EIA 価未満の抗体価は 0.5 EIA 価とし、各群の平均抗体価は幾何平均で算出し、群間比較は Unpaired t-test で行った。陽性率の群間比較は Fisher's exact test により行った。統計ソフトは GraphPad Prism 6 for Windows Ver 6.01 を使用した。

本調査は、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認を受け実施した (承認番号 25-05)。

表 1 2014・2015 年 M 専門学校入学時 18 歳群の麻疹・風疹血清疫学

疾患	対象人数	陰性率 n (%)	判定 保留率 n (%)	陽性率 n (%)	平均 抗体価±SD (EIA 価)
麻疹	149	2 (1.3)	10 (6.7)	137 (91.9)	11.0±2.1
風疹	149	6 (4.0)	15 (10.1)	128 (85.9)	8.6±2.4

II. 結果

18 歳の集団である 149 名における麻疹の平均抗体価±標準偏差は 11.0±2.1 (EIA 価)、抗体陰性率は 1.3%、判定保留率は 6.7%、陽性率は 91.9% であり、風疹の平均抗体価±標準偏差は 8.6±2.4 (EIA 価)、抗体陰性率は 4.0%、判定保留率は 10.1%、陽性率は 85.9% であった (表 1)。

既往歴を有する例、MR ワクチン 1 回のみ接種を受けていた例、既往歴およびワクチン歴が不明であった例は麻疹で、既往歴ありが 1 名、MR ワクチン 1 回接種が 7 名、MR ワクチン 3 回接種が 5 名、3 期以外で 2 回目接種が 5 名、不明が 44 名の計 62 名存在し、風疹では、既往歴ありが 4 名、MR ワクチン 1 回接種が 12 名、MR ワクチン 3 回接種が 1 名、3 期以外で 2 回目接種が 7 名、不明が 38 名の合計 62 名存在したため、以後の解析からは除外して 2 回の MR ワクチン接種が確実にされており、既往歴がない、それぞれ 87 名で検討を行い第 3 期群とした (図 1)。第 3 期群における麻疹の平均抗体価±標準偏差は 10.4±2.0 (EIA 価)、抗体陰性率は 1.1%、判定保留率は 5.7%、陽性率は 93.1% であり、風疹の平均抗体価±標準偏差は 8.6±2.0 (EIA 価)、抗体陰性率は 1.1%、判定保留率は 6.9%、陽性率は 92.0% であり (表 2)、既往歴とワクチン歴を考慮しない 18 歳の集団全例を対象とした場合の麻疹陽性率 91.9% と風疹陽性率 85.9% より、第 3 期群のみを対象としたほうが麻疹、風疹ともに陽性率が高い結果となった。

小学 6 年生の群は全例既往歴がなく、第 2 期で MR ワクチン 2 回目接種が行われていたため第 2 期群とし、同様の解析を実施した。麻疹の平均抗体価±標準偏差は 10.7±2.2 (EIA 価)、抗体陰性率は 0%、判定保留率は 13.2%、陽性率 86.8% で

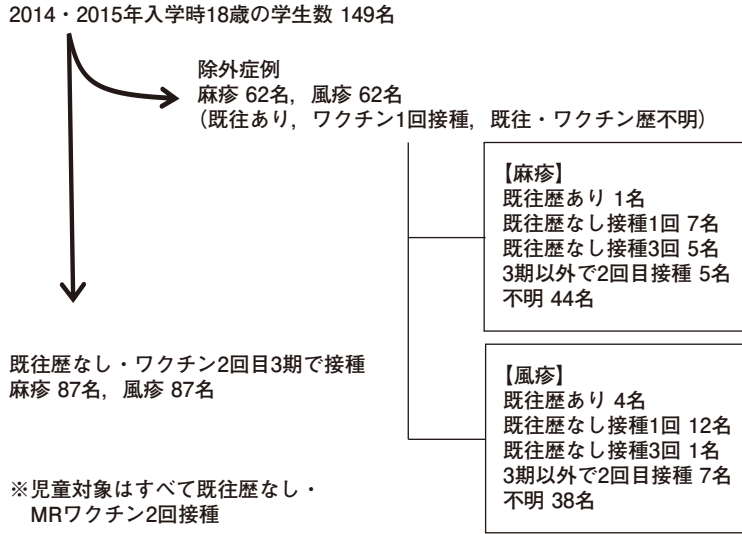


図 1 M 専門学校対象者のデータフロー

表 2 MR ワクチン 2 回目接種 6 年後 第 2 期群と第 3 期群の麻疹抗体価・風疹抗体価の麻疹・風疹血清疫学

	疾患	対象人数	陰性率 n (%)	判定 保留率 n (%)	陽性率 n (%)	平均 抗体価±SD (EIA 価)
第 2 期群	麻疹	53	0 (0.0)	7 (13.2)	46 (86.8)	10.7±2.2
	風疹	53	3 (5.7)	9 (17.0)	41 (77.4)	8.5±2.4
第 3 期群	麻疹	87	1 (1.1)	5 (5.7)	81 (93.1)	10.4±2.0
	風疹	87	1 (1.1)	6 (6.9)	80 (92.0)	8.6±2.0

あり (表 2), 第 3 期群と比較して平均抗体価に有意差はなく ($p=0.8153$) (図 2), 抗体陽性率も有意差はなかった ($p=0.2395$). また, 風疹の平均抗体価±標準偏差は 8.5 ± 2.4 (EIA 価), 抗体陰性率は 5.7%, 判定保留率は 17.0%, 陽性率 77.4% であり (表 2), 第 3 期接種群と平均抗体価に有意差はみられなかったが ($p=0.9027$) (図 2), 抗体陽性率は第 3 期接種群が有意に高値であった ($p=0.0211$) (図 3).

III. 考 察

今回, MR ワクチンの 2 期と 3 期接種の 6 年後の血清抗体価について検討を行ったところ, 平均抗体価は麻疹, 風疹ともに 8 EIA 価以上であった. 抗体陽性率は麻疹で第 3 期群が 93.1%, 第 2 期群

が 86.8%, 風疹では第 3 期群が 92.0%, 第 2 期群が 77.4% と麻疹, 風疹ともに第 2 期群が低い傾向となった.

1994~1995 年に 2 回目の MMR ワクチンを接種した児を追跡調査した米国の報告では, ワクチン 2 回目接種 6 カ月後の麻疹抗体価は 2 回目接種前抗体価と有意差がなく, また 2 回目の接種から 5 年後群と 10 年後群の比較では抗体価に有意差はなく, 両群とも抗体陰性者はなかった⁴⁾. 国内における MR ワクチン第 2 期接種後の抗体追跡調査においても, 麻疹風疹ともに MR ワクチン第 2 期接種前と 3~4 年後の平均抗体価に有意差は認められず, 陰転化した症例はなかったと報告されている⁵⁾. 以前われわれが報告した MR ワクチン 2 回目を第 4 期で接種した 1 年後の血清抗体価 (既

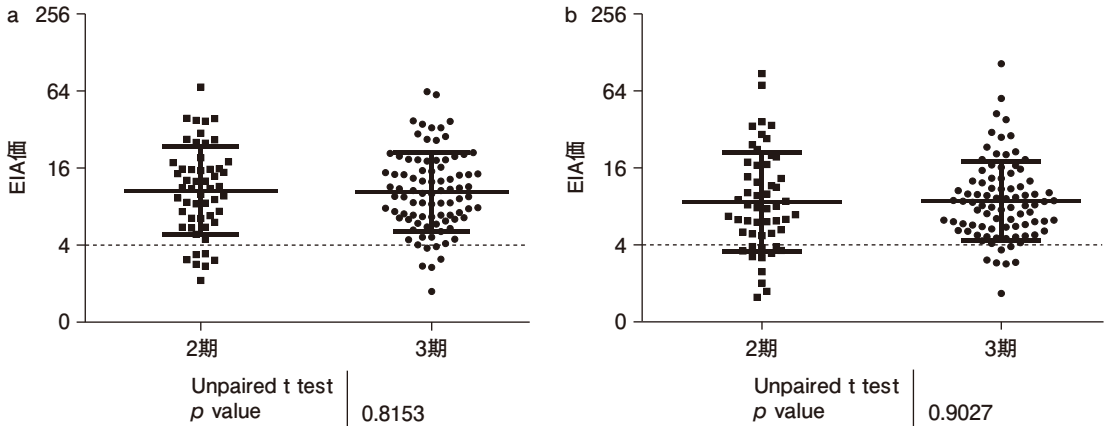


図 2 MR ワクチン 2 回目接種 6 年後 第 2 期群と第 3 期群の麻疹抗体価・風疹抗体価の比較

a : Measles b : Rubella

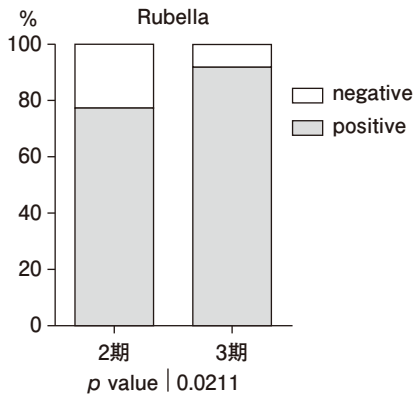


図 3 第 2 期群と第 3 期群の風疹陽性率の違い

往歴なし、MR ワクチン 2 回接種群⁶⁾と比較すると、今回調査した第 3 期接種 6 年後群と第 2 期接種 6 年後群の麻疹・風疹の平均抗体価は低かったが、いずれも 8 EIA 価以上であった。また、第 3 期接種 6 年後の抗体陰性率は麻疹、風疹ともに 1.1%、第 2 期接種 6 年後群では麻疹 0%、風疹 5.7%と、陰転化している症例はわずかであった。抗体を産生する T 細胞依存性の形質細胞 (plasma cells : PC) には、短命形質細胞 (short-lived plasma cells : SLPC) と長命形質細胞 (long-lived plasma cells : LLPC) とがあり、SLPC はアポトーシスによって数が減少し、抗体の半減期は数年間である。LLPC はアポトーシスを起こさず、長期

にわたって抗体を産生し続け、半減期は 100 年と極めて長い⁷⁾。このように長期的な抗体維持がなされているメカニズムとして、LLPC による抗体産生が提唱されている。今回の第 2 期および第 3 期接種 6 年後の抗体が、米国 2 回目接種 5 年後と 10 年後の抗体価に有意差がなかったという報告⁴⁾と同様にワクチン接種後プラトーになった抗体と考えると、これらの抗体は LLPC が誘導され抗体産生したものかもしれない。また今回の調査では、2 回目接種 6 年後の平均抗体価は、第 2 期接種群と第 3 期接種群の間で有意差は認められず、同レベルの LLPC が誘導されていた可能性も考えられる。ウイルス感染症の病態 (局所性感染症と全身性感染症) によって発症予防する抗体価と、感染予防する抗体価は異なる。麻疹、風疹のような全身性感染症の場合、感染予防抗体価 > 発症予防抗体価である⁸⁾。麻疹、風疹の発症予防抗体価とされる国際的単位は、それぞれ 120 mIU/ml と 10 IU/ml とされている。また、わが国での EIA 法との相関をみた研究では、4.0 EIA 価に相当すると示されている⁹⁾。しかし、麻疹において生体防御能を反映する中和抗体法で 4 倍以上が発症阻止レベルとされるが、低いレベルの EIA 陽性症例が中和抗体法陰性例のなかに含まれる。これは EIA 法がウイルス全粒子を抗原とし、中和にかかわらない抗体も検出する測定法だからである^{10,11)}。これらの報告を踏まえると、今回の研究対象である

2回目接種6年後の集団では、第3期群においては多くが発症を阻止できる抗体価を有していたと思われるが、比較的低抗体価の抗体陽性群における修飾麻疹罹患の可能性はある。またこの調査では、第4期接種数年後の調査は行っておらず、第4期接種で誘導された抗体価がその後どのくらいの期間持続するかは不明である。麻疹ワクチン、風しんワクチンの定期接種化により、自然感染世代からワクチン世代になるにつれ、麻疹・風疹抗体価の低下が認められる³⁾。また流行の規模が小さくなり、自然感染の減少に伴うブースター効果の減少も起こる。今回の結果でも、第3期接種6年後と第2期接種6年後の抗体陽性率に若干の違いがみられた。特に風疹の抗体陽性率では第2期接種6年後群が第3期接種6年後群より有意に低かったことは、小学6年生の集団では、18歳の集団よりも流行に遭遇する機会が少なかった可能性が考えられる。日本での風疹の流行は、1997年までは数年周期で流行がありその後は減少¹²⁾、2004年の推計患者数約4万人の流行時は、小児科を標榜する医療機関を受診した風疹患者の約3割は10歳代が占めた¹³⁾。1997年も2004年の流行も、1990年代前半までの流行に比べると小規模ではあるが、18歳の集団ではこれらの流行を経験する機会があり、ブースター効果を得た可能性も考えられる。

このような背景の変化に伴い麻疹・風疹血清疫学も変化しているため、変化に応じた麻疹および風疹対策の構築が必要と考えられる⁹⁾。そのためにもMRワクチン2回接種後の抗体価の長期フォローが必要と思われ¹⁴⁾、その時代に応じたワクチン対策を行うことが重要である。世界のMRワクチンスケジュールをみても、1回目は1歳頃に接種しているが、2回目接種時期はWHOのホームページを参照すると¹⁵⁾、1歳半～2歳頃に接種するドイツ・フランス・スイスなど、4～6歳頃に接種するアメリカ・カナダ（1歳半または4～6歳）・イタリア・イギリスなど、6～11歳頃に接種するスウェーデン・オランダ・ノルウェーなどと、国によって接種時期の違いがある。

麻疹排除状態の継続、2020年度までに風疹排除の目標に達するためには、MRワクチン1期接種

2期接種の目標接種率である95%の達成と、麻疹の一次ワクチン不全対策、接種機会を逃した未接種者への拾い上げを行うためにもMRワクチン2回接種をすることが肝要である^{9,12)}。今回の結果からは2回接種で十分と推察されるが、今後さらにMRワクチン接種後長期経過した抗体価を測定し3回接種の必要性、および現在の2回目接種時期の妥当性について検討していく必要があると思われる。

謝辞：本研究にあたり、故 庵原俊昭先生に心よりお礼申し上げます。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）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（研究代表者；国立感染症研究所 森嘉生先生）の補助を受けて行ったものである。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 国立感染症研究所：〈特集〉麻疹 2015年3月現在。病原微生物検出情報 IASR 36：51-53, 2015
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課：風しんに関する特定感染症予防指針の策定について。病原微生物検出情報 IASR 36：133-134, 2015
- 3) 庵原俊昭，他：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合（MR）ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策。日小児科医会報 39：120-123, 2010
- 4) LeBaron CW, et al：Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. Arch Pediatr Adolesc Med 161：294-301, 2007
- 5) 西村直子，他：麻疹風しん混合ワクチン第2期接種後の抗体追跡調査。日小児会誌 117：596-600, 2013
- 6) 根来麻奈美，他：血清抗体価からみたMRワクチン第4期接種の評価。小児臨 67：1673-1678, 2014
- 7) Amanna IJ, et al：Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. Immunol Rev 236：125-138, 2010
- 8) 庵原俊昭：免疫学からみたワクチンの最前線。日

- 本産婦人科・新生児血液学会誌 22 : 13-24, 2013
- 9) 庵原俊昭：感染症 今月の話題 麻疹・風疹対策 ワクチン接種とその後の抗体持続. 小児臨 68 : 1101-1107, 2015
 - 10) 高山直秀, 他：麻疹中和抗体価, PA 抗体価, HI 抗体価との比較から推定した麻疹 EIA-IgG 抗体の麻疹発症予防レベル. 感染症誌 83 : 519-524, 2009
 - 11) 中山哲夫：VPD において, 発症予防のために推奨される抗体レベルとは. 臨検 56 : 417-421, 2012
 - 12) 中山哲夫：【話題の新興・再興感染症】風疹, 先天性風疹症候群. 臨と微生物 41 : 059-64, 2014
 - 13) 国立感染症研究所：2000～2005 年の風疹および先天性風疹症候群の発生動向とその関連性. 病原微生物検出情報 IASR 27 : 94-96, 2006
 - 14) 尾崎隆男, 他：MR ワクチン第 3 期および第 4 期接種の有用性. 感染症誌 88 : 711-712, 2014
 - 15) World Health Organization : WHO vaccine-preventable diseases : monitoring system. 2015 global summary. (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/)

Persistence of serum antibody after second MR vaccine at age 6 and 13

Manami NEGORO¹⁾, Haruna NAKAMURA^{1,2)}, Mizuho NAGAO^{1,2)},
Kiyosu TANIGUCHI^{1,2)}, Shigeru SUGA^{1,2)}, Takao FUJISAWA^{1,2)}

- 1) *Division of Clinical Research, Mie National Hospital*
- 2) *Department of Pediatrics, Mie National Hospital*

A two-dose schedule of Measles-Rubella (MR) vaccine was introduced in Japan in 2006 for children aged 12-24 months and one year before entrance to primary school (6 years-old). However, after the nationwide outbreak of measles occurred among teenagers in 2007, a 5-year catch-up campaign began in April 2008, targeting cohorts with MR vaccine aged 13 and 18 years-old. There have been few reports on the persistence of vaccine-induced immunity after a second dose at various ages, including 6, 13 and 18 years-old. Therefore, the enzyme immunoassay (EIA) was used to examine the serum antibody titer of measles and rubella, using two age groups 6 years after the second dose : i. e. 12 and 19 year-olds, who had received a second dose at 6 and 13 years-old, respectively.

The mean antibody titers of measles and rubella were over the value of 8 EIA in both groups. The antibody positive rates tended to be relatively lower in 12 years-olds for both measles and rubella with rubella having a statistically significant difference. The seropositivity level for measles and rubella was well maintained 6 years after the second dose when taken at 13 years-old, but it tended to be lower when taken at 6 years-old. With reduced community transmission of measles and rubella, longer term follow-up might be necessary.

(受付 : 2016 年 6 月 5 日, 受理 : 2016 年 12 月 8 日)

* * *