

## 第 48 回日本小児感染症学会教育講演

生ワクチンと細胞性免疫  
—SVF のメカニズム—寺田 喜平<sup>1)</sup>

## はじめに

免疫の有無(罹患しないか)を知る方法として、現在一般に血清抗体の有無で判断されることが多い。しかし、抗体陽性でも低抗体価であると罹患する人がいることから、一部の感染症について抗体価によるワクチン接種基準値は高く設定されている。そのため、非常に多くの人が接種対象となっている。また生ワクチンの有効性は抗体陽転率に比較して低く、大きなギャップのあることがわかっている。抗体だけでなく細胞性免疫 (cell-mediated immunity: CMI) を加えると、より正確な判断ができると考えられている。さらにワクチン接種後の breakthrough や secondary vaccine failure (SVF) の理解にも CMI を加えると理解しやすくなる。

従来 CMI 測定は、リンパ球の短期培養で放射性同位元素チミジン取り込みを測定していたが、最近では ELISpot, interferon  $\gamma$  release assay や flow cytometry を利用した測定方法が開発されている。今回、われわれは interferon  $\gamma$  release assay による測定系 (抗原刺激後に主にメモリー T 細胞 (CD4+) が分泌する interferon  $\gamma$  量を測定) を開発・実施してきたので、水痘および風疹に対する CMI について解説する。

## —獲得免疫における—

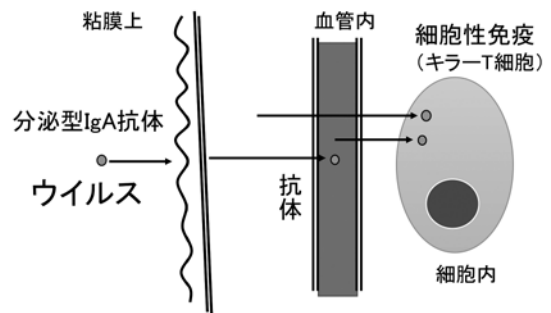


図 1 主な感染防御の仕組み

## I. 罹患防止機構

免疫には自然免疫と獲得免疫があるが、主に獲得免疫によって感染防御されている。ほとんどのウイルスは粘膜から宿主に侵入するので、図 1 に示すように、罹患防止には first line として粘膜上の分泌型 IgA 抗体、血中に侵入すると中和抗体、細胞に感染するとキラー T 細胞などと、多くの免疫が総合的に関与している。また再感染時の免疫誘導は、ウイルスが侵入すると抗原認識細胞が免疫記憶細胞を刺激し、免疫実行細胞を通じて抗体産生やキラー T 細胞を誘導する。すなわち、メモリー T 細胞 (CMI) が中心となって感染防御をコントロールしている。しかし、現在一般に免疫の有無 (罹患しないか) を知る方法として、血清抗

Live vaccines and cell-mediated immunity: Mechanism of secondary vaccine failure

Key words: 水痘, 風疹, 細胞性免疫, 抗体, ワクチン効果

1) 川崎医科大学小児科

〔〒 701-0192 倉敷市松島 577〕

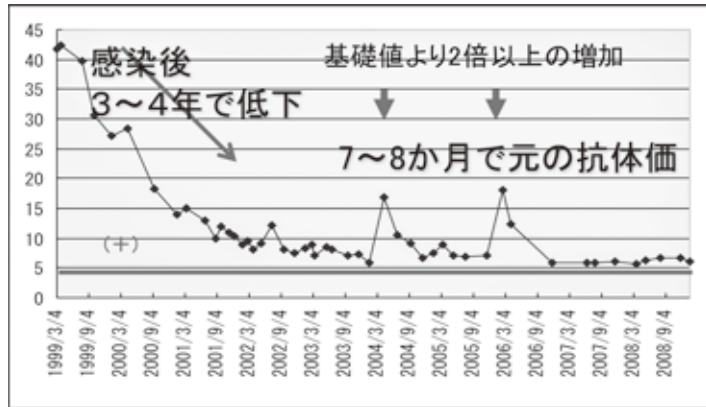


図2 水痘感染後10年間のIgG抗体変動

(文献9より引用)

体を測定している。この理由は唾液中のウイルス特異的な分泌型IgA抗体やリンパ球のメモリーT細胞(CMI)を測定するのは困難で、血清抗体が簡単にまた商業的にも測定できるためである。

## II. 抗体陽転率によるワクチンの評価

ワクチン接種後の抗体陽転率とワクチン有効率の比較では、例えば水痘ワクチン接種後の抗体陽転率は90%以上あるにもかかわらず、1回接種のワクチン有効率は73~83%<sup>1)</sup>、2回接種で90~95%である<sup>2)</sup>。またムンプスワクチンでも90%以上の抗体陽転率があるが、ワクチン有効率は1回接種で64%、2回接種で88%と、これらの間に差を認める<sup>3,4)</sup>。そのため、生ワクチンであっても現在2回接種が基本となっている。

これらの生ワクチンは皮下注射で接種されるので、その感染様式は自然感染と異なる。例えば、水痘の自然感染ではVZV(vericella zoster virus; 水痘帯状疱疹ウイルス)が鼻咽頭粘膜から侵入し、鼻咽頭関連リンパ様組織(nasopharyngeal associated lymphoid tissue: NALT)を含む所属リンパ節で増殖し、分泌型IgA抗体を誘導する。またウイルス血症から網内系で増殖して2次ウイルス血症を通じて全身に拡大する。しかし、ワクチン接種では皮下接種後のウイルス血症から網内系へいくが、鼻咽頭から侵入しないのでNALTへ到達する抗原量は少ないと推定される。すなわち、ワクチン接種の弱点の一つはfirst lineである粘膜上

の分泌型IgA抗体が少ないと考えられる。実際、われわれが自然感染群とワクチン接種群の唾液中におけるVZV特異分泌型IgA抗体を比較すると、ワクチン接種群では自然感染群より有意に低いことが判明した<sup>5)</sup>。

## III. 免疫の有無(罹患防止)における抗体価の評価

環境感染学会のワクチン接種ガイドラインでは2回接種が基本となっているが、麻疹と風疹のワクチン接種基準値は陽性のカットオフ値より高く設定されている<sup>6)</sup>。これは抗体陽性でも低抗体価だと罹患する人がいるからである。しかし、この基準を大学新生に当てはめると、麻疹では49%が基準値以下となり半数が接種対象となる。さらにワクチン接種直後もその被接種者の25%が基準値以下であった<sup>7)</sup>。また風疹でも18%が基準値以下で、接種直後も被接種者の11%が基準値以下であった。さらに、その接種2年後は再び被接種者の43%が基準値以下となっており<sup>8)</sup>、抗体価のみで免疫の有無や接種基準を判断することは困難であることがわかる。

水痘感染直後から同一小児を10年間にわたって観察<sup>9)</sup>すると、図2のように感染後3~4年で基礎値(陽性であるが低抗体価で維持)となった。その後の経過中2倍以上の有意な抗体価増加が2回あり、外因性ブースターと推定された。しかし、そのブースター後も7~8か月で基礎値に戻っていた。ブースター後も、年余にわたって長期間抗

表1 Plasma cell (PC) の分類

	CBDPC	Short lived PC	Long lived PC
由来	循環性 B 細胞	濾胞性 B 細胞	濾胞性 B 細胞
存在部位	末梢血	リンパ濾胞	骨髄
T 細胞依存性			
分化	非依存性	依存性	依存性
抗体産生	非依存性	依存性	非依存性
抗体産生期間(半減期)	短期間	数年	100 年

体価が高く維持されないと推定された。

#### IV. 長期間の抗体維持メカニズム

表1は抗体を産生する形質細胞(plasma cells: PC)の分類である。3種類のPCがあり、半減期が最も短い循環性B細胞由来PC(CBDPC)や半減期が100年のlong lived PCは、抗体産生についてCMI非依存性である<sup>10)</sup>。

一方、short lived PCの半減期は数年間であり、リンパ濾胞に存在して抗体産生はCMI依存性である。一般に自然感染や生ワクチン接種では3つのPCが誘導されるが、不活化ワクチン接種ではlong lived PCは誘導されず、約10年で陰性化することが多い。また長期間抗体を維持するためにはCMIが重要である。CMIが獲得されないとT細胞依存性のshort lived PCが数年で半減し、さらにlong lived PCの抗体産生レベルが低いと抗体陰性、すなわちSVFになってしまう。抗体を長期間維持するためにはB細胞メモリーに加えてT細胞メモリー(CMI)も必要である。

#### V. 水痘と細胞性免疫

IgG抗体とCMIとの関連を、少なくとも10年以上前にワクチン接種歴あるいは既往歴のある人を対象に検討した。CMI陽性率はIgG抗体陰性で1/27例(3.7%)とほぼCMI陰性であったが、抗体陽性は27/28例(96.4%)とほぼCMI陽性であった。一方、抗体(-)あるいは(±)の対象にワクチン接種直後(6~8週間)のCMI陽性率は、抗体陽性でCMI陽性は35/49例(71%)と低かった<sup>11)</sup>。すなわち10年間の経過中に抗体陽性のCMI陽性率は約26%も増加していた。この理

表2 Breakthrough varicellaの原因  
— CMIを加えてみると—

1) Primary vaccine failure (1次性ワクチン効果不全)
antibody (-) & CMI (-) _____ 普通の水痘
antibody (-) & CMI (+) _____ 軽症の水痘
2) Secondary vaccine failure (2次性ワクチン効果不全)
antibody (+) & CMI (-) _____ 軽症の水痘
↓
antibody (-) & CMI (-) _____ 普通の水痘

由は、ワクチン接種直後は抗体陽性でもCMI陰性が存在したが、その後10年の経過中にこのCMI陰性例ではshort lived PCが減少して、抗体が陰性化した可能性が推測された。

ワクチン接種後に水痘に罹患したものはbreakthrough varicellaと呼ばれ、その多くは軽症である。しかし、25~30%は軽症ではない普通の水痘である。breakthrough varicellaの原因を「抗体だけでvaccine failure」を考えると矛盾がある。Primary vaccine failure (PVF)は接種後抗体ができないので、当然普通の水痘が多くなるはずである。またSVFは接種後経過とともに抗体が徐々に減少するので、軽症の水痘が多くなるはずである。しかし、現実には逆で、接種後早期は軽症が多く、経過とともに普通の水痘が増加する。抗体にCMIを加えてPVFとSVFを考慮すると、表2に示すようにvaccine failureとbreakthroughの程度との関連が理解しやすくなる。PVFの多くはCMIができていないので軽症、またSVFでも抗体があれば軽症で、経過とともに両方なくなれば普通の水痘として発症する。さらに自然感染群の抗体(-)、あるいは(±)を対象に接種するとほ

とんどCMIができたが、ワクチン接種群に再接種しても約20%はCMIができず<sup>11)</sup>、2回接種後もbreakthroughする可能性を示唆していた。

## VI. 風疹と細胞性免疫

風疹は先天性風疹症候群が一番大きな問題である。風疹は再罹患の多いことがよく知られており、また再罹患によって先天性風疹症候群の発生が海外や国内でも多数報告されている。風疹における抗体とCMIとの関連は水痘と異なり、抗体陽性者でも約半数がCMI陰性で、抗体陰性者でも約半数がCMI陽性であり、相関がほとんどなかった。しかし、抗体陰性者の9/11例はワクチン接種歴があり、そのうちの6/9例がCMI陽性であった<sup>12)</sup>。ワクチン接種者の多くは抗体陰性でもCMI陽性であることが判明した。また風疹に関するCMIの文献的考察でも、4報告中3報告<sup>13-15)</sup>は若年成人を対象とし、抗体陽性でCMI陰性や抗体陰性でCMI陽性が多く存在し、われわれと同様な結果であった。小児を対象にflow cytometryで検討された1報告<sup>16)</sup>だけ抗体価とCMIに相関を認めた。

HI抗体16倍以下を対象にワクチン接種すると、接種直後抗体価は有意に増加した。しかし一方、IFN $\gamma$ 値(CMI)は有意に増加せず、ワクチンによってCMIのブースターがかかりにくいことが判明した。自然感染群(ワクチン未接種であるが抗体陽性)とワクチン接種群に分けると、どちらの群もワクチン接種によって抗体価は有意に増加した。また抗体価は自然感染群とワクチン接種群に有意差を認めなかったが、IFN $\gamma$ 値は自然感染群が有意に高く<sup>12)</sup>、自然感染群のほうがワクチン接種群よりCMIの高いことが判明した。

ワクチン接種歴のある抗体陰性者について、ワクチン再接種(2回)後の観察では4/7例がCMI陽性であるが、またその3/4例がワクチン2回接種後も抗体陰性のままであった<sup>12)</sup>。風疹ワクチンでは何度接種しても陽転しない方が存在するが、HLAタイプとの関連を検討しているミネソタのグループは抗体産生とHLAのタイプと関連のあることを報告している<sup>17)</sup>。

最後に、ワクチンの種類によって免疫応答が異なることがわかった。また抗体だけでなくCMIを

追加検査することで、ワクチンのより正確な有効性、SVFに関連した感染防御、自然感染後の再罹患などを正確に推定できると考えられた。しかし、課題は抗体がなくCMIだけの時に、本当に軽症で発症するか、あるいは罹患防止できるのか、それともどちらもありうるのか、今後の検討が必要と思われた。

## 文 献

- 1) Bayer O, et al : Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine* 25 : 6655-6660, 2007
- 2) Shapiro ED, et al : Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis* 203 : 312-315, 2011
- 3) Briss PA, et al : Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. *J Infect Dis* 169 : 77-82, 1994
- 4) Harling R, et al : The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine* 23 : 4070-4074, 2005
- 5) Terada K, et al : Low induction of varicella-zoster virus-specific secretory IgA antibody after vaccination. *J Med Virol* 62 : 46-51, 2000
- 6) 日本環境感染学会 : 院内感染対策としてのワクチンガイドライン第2版. 日本環境感染学会誌 29 (Suppl III) : 2014
- 7) 池田しのぶ, 他 : 医療従事者への麻疹・ムンプス・風疹・水痘ワクチン接種に関する職業感染予防における検討. 日本環境感染学会誌 31 : S287, 2016
- 8) 寺田喜平, 他 : 風疹 HI 抗体価別ワクチン接種ブースターの長期効果. 感染症学雑誌 88 : 110-116, 2014
- 9) Terada K, et al. Natural alteration of antibody titers in a patient with immunoglobulin A deficiency after chickenpox over a 10-year period. *Pediatrics Inter* 53 : 1075-1077, 2011
- 10) Amanna IJ, et al : Mechanism that determine plasma cell life span and the duration of humoral immunity. *Immunol Rev* 236 : 125-138, 2010

- 11) Terada K, et al : Varicella-zoster virus-specific cell mediated immunity with interferon-gamma release assay after vaccination of college students with no or intermediate IgG antibody response. *J Med Virol* 87 : 350-356, 2015
- 12) Terada K, et al : Rubella specific cell-mediated and humoral immunity following vaccination in college students with low antibody titers. *Vaccine* 33 : 6093-6098, 2015
- 13) Allmendinger J, et al : Determination of rubella virus-specific cell-mediated immunity using IFN gamma-ELISpot. *J Med Virol* 82 : 335-340, 2010
- 14) Tosh PK, et al : Correlation between rubella antibody levels and cytokine measures of cell-mediated immunity. *Viral Immunol* 22 : 451-456, 2009
- 15) Chaye HH, et al : Cellular and humoral immune responses to rubella virus structural proteins E1, E2, and C. *J Clin Microbiol* 30 : 2323-2329, 1992
- 16) Toyoda M, et al : Expression of interleukin-2 receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigen, compared with humoral immunity in rubella vaccines. *Vaccine* 17 : 2051-2058, 1999
- 17) Ovsyannikova IG, et al : Relationship between HLA polymorphisms and gamma interferon and interleukin-10 cytokine production in healthy individuals after rubella vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 14 : 115-122, 2007

\* \* \*