

医薬系学生における麻疹抗体価の推移と今後の課題

富山大学保健管理センター杉谷支所

松井 祥子、四間丁 千枝、桑守 美千代、酒井 渉、谷野 幸子、舟田 久

Shoko Matsui, Chie Shikencho, Michiyo Kuwamori, Wataru Sakai, Yukiko Tanino, Hisashi Funada:

Recent Trends of Serum Antibody Titers against Measles in Medical Students

キーワード

麻疹抗体価、医薬系学部生、感染予防

要旨

麻疹の感染予防対策を目的として、医薬系学生1,500名を対象に、2003年から2007年までの5年間、罹患歴と予防接種歴のアンケート調査を行い、麻疹抗体価を測定した。その結果、5年間の平均抗体陰性率はHI法にて29.7%であった。検査開始当初の2003年の陰性率は13.3%であったが、2007年には45.5%と3倍以上に上昇し、特に1987年、1988年生まれの学生の陰性率が高かった。入学時アンケート調査によれば、麻疹ワクチンの接種率は64.6%であったが、罹患歴は若年になるにつれて減少傾向がみられた。自然感染の機会の減少に伴い、感染者によるブースター効果をえないまま、成人を迎える世代が急増したために、2007年春の成人麻疹にみるoutbreakが起こったと考えられる。今後のMRワクチン2回接種の効果に期待するが、感染予防に対する知識の普及も重要な課題と考えられた。

はじめに

麻疹は、感染力がきわめて強い疾患である。我が国においては1978年に麻疹ワクチンが定期接種となってからは、麻疹の発症が減少し、またワクチンの1回接種でほとんどの者が一生罹患しないものと考えられてきた。しかし、1990年代になっ

て若年層を中心とした成人麻疹の流行が数年ごとに繰り返されるようになり、2007年春にはこれまでにない規模で、高校生や大学生を中心とした成人麻疹のoutbreakが発生した^{1) 2)}。この背景には、厚生労働省調査での麻疹予防接種率が80%程度にしか達していないために、成人での初感染が起こり得ることや、予防接種による麻疹流行の減少の結果として野生株によるブースターを得る機会がなくなってきたことなどがあげられている³⁾。

我々は医薬系学部の大学生への感染予防対策として、2003年から大学入学時に小児ウイルス感染症(麻疹、風疹、ムンプス、水痘)の既往やワクチン接種についてのアンケート調査を行うとともに、それら感染症に対する血清抗体価測定と抗体陰性者に対するワクチン接種の勧奨を行ってきた。その中で2007年度に全国規模で流行した麻疹抗体陰性者の現状を把握し、今後の課題を検討したので、ここに報告する。

対象と方法

富山大学医薬系キャンパス(旧 富山医科薬科大学)の医学部(医学科、看護学科)、薬学部学生計1,500名(男性726名、女性774名)を対象に、2003年から2007年の5年間、麻疹感染症に関する罹患歴・接種歴のアンケート調査を行い、そ

の血清抗体価を測定した。測定法は、赤血球凝集阻止反応法（HI法）を用い、一部の検体には酵素免疫測定法（EIA法：IgG測定）を用いた再検査を行った。抗体陰性者の判定基準はHI法で8倍未満、EIA法では2.0未満とした。

アンケート調査の方法は、入学時に提出する書類一式として保護者に送付し、母子手帳等による確認の後、ワクチン接種歴や罹患歴を記入するように依頼した。入学後に上記4種のウイルス感染症に関する抗体価測定検査の申込書とともに、アンケート用紙を回収した。

結果

1. 麻疹に対する抗体陰性率の推移

2003年から2007年における、麻疹抗体の陰性率の平均は29.7%であった。これを検査年度別で見ると、2003年は13.3%であった陰性率が、2006年は35.2%、2007年は45.5%、と最近2年間で急激な上昇を認めた。（図1）。これを出生年別で検討すると（図2）、1987年および1988年生まれの学生に、有意な陰性率の上昇を認めた（分散分析 $p < 0.01$ ）。男女別の検討では、特に性差は認めなかった。

2. 抗体価測定法の比較（HI法、EIA法）

麻疹のHI法はEIA法に比して感度の低いことが報告されているため^{4) 5)}、2006年および2007

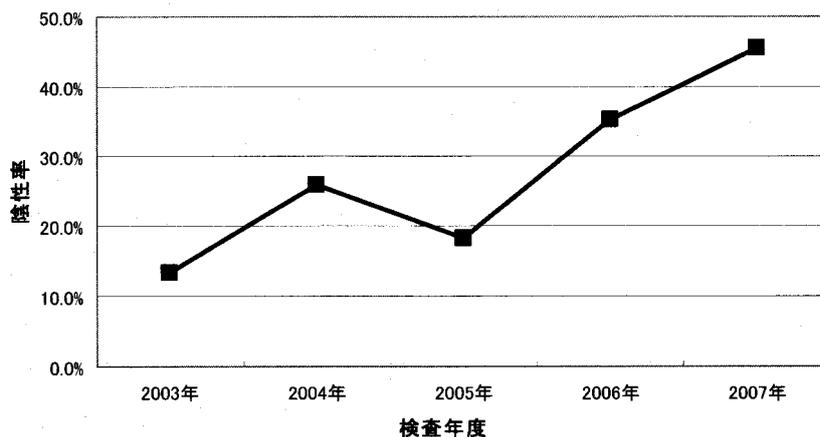


図1 検査年別抗体陰性率の推移

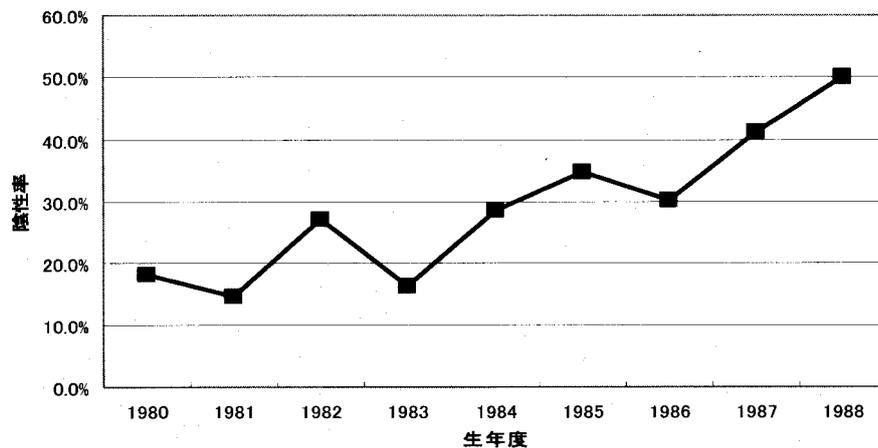


図2 生年別抗体陰性率の推移

表1 麻疹抗体 HI 法と EIA 法の比較

		E I A			計
		-	±	+	
HI	8倍>	13	24	95	132
	8倍	0	0	11	11
	16倍	0	0	34	34
	32倍	0	0	2	2
	64倍	0	0	1	1

EIA 2.0未満：-， 2.0 - 3.9：±， 4.0以上：+

年の検査において抗体陰性と判定された132検体を無作為抽出し、EIA-IgG法にて再検査を行った。その結果、EIA法にて2.0未満の抗体陰性者は13/132名(9.8%)、2.0以上4.0未満の判定保留者は24/132(18.2%)であり、HI法陰性者に占めるEIA法陰性者の割合は37/132名(28.0%)であった(表1)。

ちなみに、HI法で8倍以上を示した陽性者48名をEIA法についても検討したところ、全例が陽性であった。陽性検体のEIA-IgG抗体価とHI

抗体価には相関が認められ、相関係数は0.5309 ($p < 0.0001$)であった(図3)。

3. アンケートの調査結果と感度

入学時のアンケート調査にて、「ワクチン接種歴あり」と答えたものは、平均64.6%であり、「罹患歴あり」と答えたものは12.5%であった。また、これらの内訳を生年別に示したものを図4に示した。生年別において、ワクチン接種歴は60-70%と大きな差はみられなかったが、「麻疹罹患歴なし」の回答が若年になるにつれて増加する傾向があった。

大学入学時のアンケート調査につき、アンケートがどの程度正確に麻疹の免疫状態を反映しているか、を検討した。すなわちアンケート調査にて、「罹患歴あり」もしくは「ワクチン接種歴あり」を「麻疹非感受性者」、「罹患歴なし」もしくは「ワクチン接種歴なし」を「感受性者」、その他を「不明者」として分類し、それぞれの麻疹抗体の有無を表2に示した。非感受性者中の抗体陽性者は786/1106名(71.1%)であり、罹患歴や接種歴があっても明らかに抗体陽性と判断できるものは

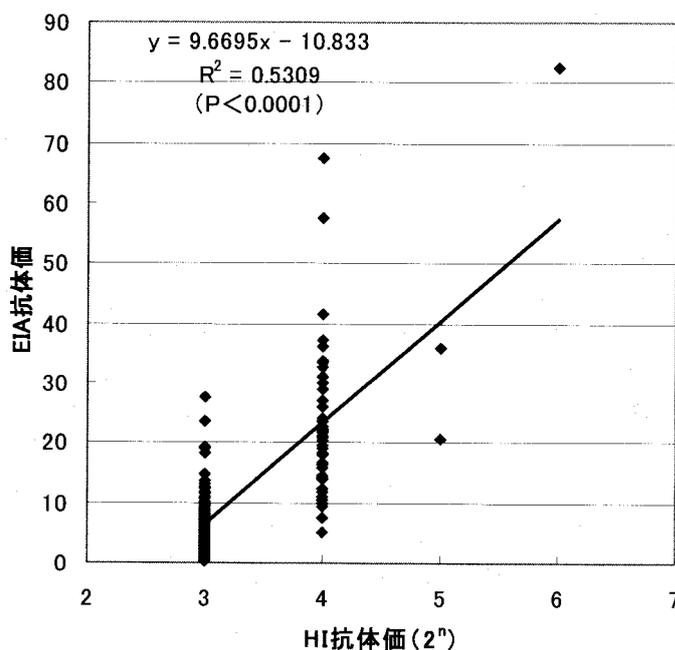


図3 麻疹抗体陽性者におけるHI法とEIA法の比較

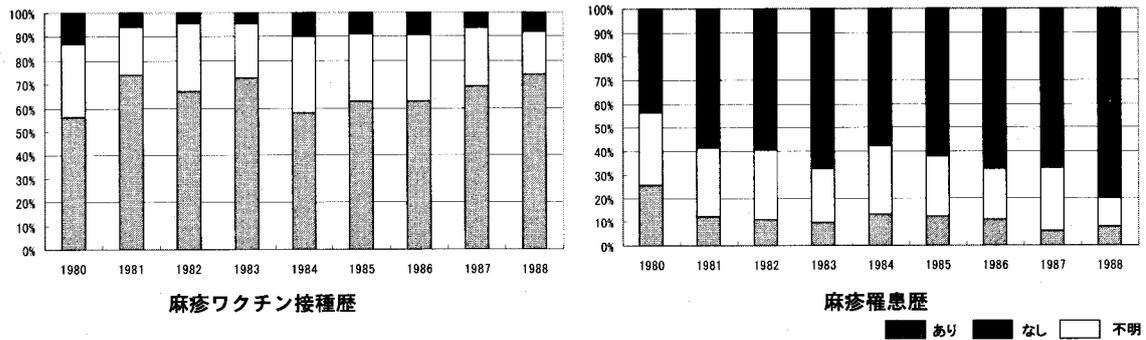


図4 生年度別麻疹ワクチン接種歴と罹患歴

表2 アンケート調査結果と抗体の比較

		アンケート調査						計	
		非感受性者		感受性者		不明者			
抗体	+	786	52.4%	17	1.1%	251	16.7%	1054	70.3%
	-	320	21.3%	16	1.1%	110	7.3%	446	29.7%
計		1106	73.7%	33	2.2%	361	24.1%	1500	100%

約7割であり、これは測定法の感度によるか、もしくは抗体価の減衰に起因する可能性が考えられた。逆に、罹患歴や接種歴がないと回答した感受性者は16/33名(48.5%)であり、感受性者の半数は自然感染で抗体が獲得された可能性が示唆された。

考察

世界保健機構(WHO)は、麻疹をワクチンによる予防可能な感染症として、2012年までに排除(麻疹の発症が1年間に人口100万人あたり1例未満であり、かつウイルスの伝播が継続しない状態のこと)することを目標としている。米国や韓国は2007年現在、すでに排除宣言を出している。しかしながら、我が国では1978年に麻疹の予防接種が定期化されたものの、実際の接種率は国立感染症研究所感染情報センターの統計では、80%を超えた程度と言われており^{2) 3)}、世界の目標と大きく乖離している。このように麻疹流行が中途半端に抑制された社会背景の中で、近年、未接種者や接種をしてもブースターを得る機会がなかった者を中心に、麻疹が各地で小規模流行を繰り返して

いた。小規模流行が各地で増加している報告を受けて、国は2006年からMRワクチンの2回接種の勧奨を決定したが、その直後の2007年春に、高校生、大学生を中心とした成人麻疹のoutbreakが発生した。麻疹は例年、春から夏にかけて流行がみられることが多いが、2007年はゴールデンウィーク期間にはじまり、またたく間に全国各地に流行が広がった。高校や大学の休校が相次いだだけでなく、マスコミ報道によって、多くの若者が医療機関を一時期に受診し、検査試薬やワクチンが不足するなどの社会問題も生じた。

国立感染症研究所感染情報センターでの2007年第25週までの麻疹報告例では10歳以上が約60%を占めていたが、我々の調査からみても、大学生のここ1~2年の麻疹感受性者の増加は著しいと推定される。我々が用いているHI法での抗体価測定は、感度が70%程度と低いため偽陰性者がでやすいが^{4) 5)}、同一測定法での5年間の継続調査での抗体陰性率は10%台から50%近くへと急増しており、primary / secondary vaccine failureが若年世代に急速に増加していることがうかがえる。

強力な感染力をもつ麻疹の対策に最も有効な対

策は、その発症の予防であるという観点から、国は麻疹に関する特定感染症予防指針を策定し、2008年1月1日に告示した。その中には、麻疹発症を全例報告することや、2008年4月より5年間の時限措置で中学1年生及び高校3年生に対して定期接種を行う内容が含まれている。そして、市町村行政を主体としたワクチン接種勧奨の推進が掲げられている。しかし、どのような基準で麻疹を届け出るのか、ワクチン接種を勧奨するのか、またその結果として生じた事象（ワクチンの副作用など）にどのような対策をとるのか、といった具体策の表記にまでは至っていない。また現時点では、どの測定法で抗体陽性であれば麻疹の発症を予防できるかといった明確な基準がない。2007年の outbreak の際に麻疹抗体価測定 EIA キットが国内に不足し、大問題となったが、EIA 陽性をもって麻疹の発症を予防できるかどうかは疑問の残るところである。国立感染症研究所では、従来 HI 法による抗体価測定を行っていたが、感度の問題から1996年から PA 法（ゼラチン粒子凝集法）に変更し調査を行っている。しかし、実地医家にはこの検査法は全く普及しておらず、保険点数の低い HI 法、NT 法、もしくは保険点数は高いが感度の良い EIA 法（IgM, IgG）を採用している検査機関が多い。当キャンパスは、将来医療従事者となる学生を教育する場であることから、ウイルス抗体が陽性であるだけでなく、感染予防レベルまでの抗体保有が望ましいため、HI 法による検査を採用している。我々の調査からみて、HI 法陰性者の約7割は EIA 法陽性者と推定されるが、HI 法陰性者の全例に接種勧奨を行い、ワクチン接種を行っている。ちなみに2006年にワクチン接種者を対象に接種後アンケート調査を実施したが、感冒様症状が1例あったのみで、大きな副作用は認められなかった。

成人麻疹の診断は、決して容易ではない。実際に、医療機関にて成人麻疹と診断されたの入院は稀であるとの報告がある⁶⁾。成人麻疹を診察する窓口は内科医であるが、小児科医のように発疹（コプリック斑や皮疹）などの病状経過からの臨

床診断には不慣れであるため、2007年の outbreak でも確定診断のための検査法の選択や検査値の解釈に悩んだ臨床家が多かったと思われる。検査法の選択、ワクチン接種対象者の基準、ワクチン副作用における救済措置など、一般臨床医の現場に即した基準の整備を行うことを、関係当局に強く要望したい。近年は MR ワクチン接種等を含めて、ワクチン接種関連法令が頻りに改正され、臨床現場は困惑している。内科医を含めた現場の臨床家に対して、全年齢層に対する各種ウイルス感染症の検査法やワクチン接種基準のガイドラインを整備し、十分に浸透させることは今後の重要な課題と思われる。

我が国では、予防接種ワクチン禍の歴史から、国民の中にはワクチンに対する根強い不信感が底流にあるため、米国のような義務接種ではなく勧奨接種が行われてきた。その結果、感染症の既往歴や接種歴を確認する機会がないまま成人になることが多い。我々のアンケートでも接種歴や罹患歴の不明の割合が25%程度にみられた。医薬系大学生の保護者を対象とした調査であるにもかかわらず、ワクチン接種歴や罹患歴がはっきりしない状況は、国民全体が小児ウイルス感染症に対して関心が低いことをうかがわせる。ある特定のウイルス感染症の感受性を予測するには、アンケート調査だけでは困難であり、抗体検査が必要であるとの報告^{7) 8)}が散見されており、我々の調査からも同様の印象を受けた。富山大学は、2007年度、2008年度において全キャンパスの学生を対象とした小児ウイルス感染症抗体検査を実施するという画期的な対策をうちだしたが、自主的にこのような対策をたてた学校は少数である。しかし、不確かな記憶は2007年春のような社会混乱を招く可能性があるため、進学や就職などの節目ごとの既往歴や接種歴の確認は大切なことと思われる。我々は、入学時のアンケート調査を、学生とその保護者への感染症に対する最初の啓発と考えている。

終生免疫と考えられていた小児ウイルス感染症が、実は年齢と共に抗体価が減衰し、必ずしも抗体価が維持できないことが、次第に明らかになっ

てきた⁹⁾。ワクチン接種の普及とともに自然感染の機会が減少し、ブースター効果を与えることが困難になってきたことが原因であり、その意味でMR ワクチン2回接種法の意義は非常に大きい。しかし今後も我が国において、ワクチン接種が義務ではなく勧奨接種である以上、進学の節目ごとの調査を徹底することは、きわめて重要であり、一般への感染症に対する啓発や教育活動につながっていく。2007年の outbreak を教訓にして、感染症の罹患歴やワクチン接種歴の確認を推進していくことは、今後の大学の保健管理を行う上での課題と考える。

結語

大学は、集団での教育を行う最後の場である。また、世界各地からの留学生も多い。医薬系のみならず、全学生に対して感染予防の知識を普及させることは重要な課題である。今後は有効な感染予防対策を行えるように、保健管理従事者と、学生、大学が機能的に連携をはかっていく必要がある。

参考文献

- 1) 大学での成人麻疹集団感染と緊急ワクチン接種による流行阻止. 越田理恵, 川島ひろ子, 中村英夫, 他. 日本小児科学会雑誌2005;109:351-358
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター: 「麻疹の現状と今後の麻疹対策について」. 「我が国の健常人における麻疹 PA 抗体保有率」. <http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/index.html>
- 3) 岡田晴恵. 成人麻疹. 総合臨床2003;52:234-239
- 4) 寺田喜平. ウイルス抗体価の診断基準と問題点 麻疹、風疹、ムンプス、水痘・带状疱疹ウイルス. Medical Technology 2005;33:563-567
- 5) 宮津光伸. 小児感染症の変遷と予防接種. 現代医学2006;54:343-350
- 6) 宮崎千明, 水野由美, 肘井孝之, 他. 北部九州における成人麻疹の実態: 病院ベースの調査. 「成人麻疹の実態把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究」斑 3:178-181:2002
- 6) 真砂州宏, 吉永正夫, 西順一郎, 他. 医療系学生における麻疹、水痘、風疹、ムンプス抗体陽性率と病院感染対策としてのアンケートの有用性. 環境感染2004;19:471-474
- 7) 寺田喜平, 小坂康子, 新妻隆広, 他. 大学入学時における既往歴および接種歴調査と抗体検査の比較. 日本小児科学会雑誌2006;110:767-772
- 8) 千葉昭典, 川瀬茂子. 麻疹抗体の各年齢層における低下をめぐって. 日本医事新報2004;4182:29-32
- 9) Kremer JR, Schneider F, Muller CP. Waning antibodies in measles and rubella vaccines-a longitudinal study. Vaccine 2006;24:2594-2601