

麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向

庵原 俊 昭

IRYO Vol. 60 No. 8 (483-488) 2006

要 旨

近年、小児期の感染症と考えられてきた麻疹、風疹、水痘、ムンプスに成人が罹患する例が注目されている。院内感染を制御するためには、適切な方法で職員の抗体検査を実施し、抗体陰性者および疑陽性者にワクチンを接種することが大切である。これらの感染症に対する感度の高い抗体検査法は酵素抗体（EIA）法であり、麻疹ではマイクロ中和法、風疹では赤血球凝集抑制（HI）法、水痘では免疫付着赤血球凝集（IAHA）法は、EIA法と同程度の感度である。地域におけるこれらの感染症に対する感染制御の基本はワクチン接種であり、移行抗体レベルから推定すると1歳早期に接種すると効果的な免疫が誘導でき、集団免疫率の達成が期待される。

キーワード 麻疹、風疹、水痘、ムンプス、感染制御

はじめに

麻疹、風疹、水痘、ムンプスは小児の4大ウイルス感染症と呼ばれ、以前は小児期に罹患する感染症であった。しかし、予防接種の普及などによる血清疫学の変化により、最近ではこれら感染症に成人になって罹患する例が増加し、施設職員や実習学生による院内感染例が報告されている¹⁾²⁾。麻疹、風疹、水痘、ムンプスはいずれもヒトからヒトに感染する感染症であり、自然界のホストはヒトだけである。これらのウイルス感染症では多くの人が免疫を持つと流行が終息する。流行が終息したときの免疫率が維持されると、流行の再燃が認められない。流行を

阻止する免疫率を集団免疫率 herd immunity と呼び、麻疹90-95%、風疹80-85%、水痘90%、ムンプス85-90%である³⁾⁴⁾。

麻疹、風疹、水痘、ムンプスともワクチンにより予防可能なウイルス感染症であり、本邦ではいずれもよいワクチンが市販されている。これら感染症の院内感染を制御するためには、地域での流行制御を図ると同時に職員の血清抗体を測定し、陰性者には積極的なワクチン接種が勧められる。血清疫学を調査するときの抗体測定方法、院内感染制御対策、地域での流行制御対策について考察する。

血清抗体測定方法

血清抗体測定方法には種々の方法がある。感染防御に重要な役割を担っている抗体は、ウイルス増殖を生物学的に直接抑制する抗体（中和抗体、NT 抗

国立病院機構三重病院 院長
別刷請求先：庵原俊昭 国立病院機構三重病院
〒514-0125 津市大里窪田町357
(平成17年9月26日受付、平成18年4月21日受理)

Recent Trends in Infection Control Measures against Measles, Rubella, Varicella,
and Mumps in the Hospital and the Community

Toshiaki Ihara

Key Words : measles, rubella, varicella, mumps, infection control

体)であり, NT 抗体の測定 (NT 法) がウイルス抗体測定の基本である. しかし NT 法は手技に手間がかかるため, 多くのサンプルを短時間に測定するときは, HI 法や IAHA 法が用いられ, 最近では EIA 法が頻用されるようになってきている. EIA 法は NT 法, HI 法, IAHA 法に比べ高額である. なお, 補体結合 (CF) 抗体は感染後早期に消失するため, 感染後の免疫状態を検査する方法としては不適切である⁵⁾⁶⁾.

小児の入院が多い国立病院機構三重病院では, 平成元年から職員採用時に麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスの血清抗体価を測定し, 陰性者および疑陽性者には同意を得てワクチンを接種し, 感染制御に努めてきた. 血清抗体測定方法は年度ごとに異なっているが, 麻疹では EIA 法, HI 法, マイクロ中和 (mNT) 法, 風疹では EIA 法と HI 法, 水痘では EIA 法と IAHA 法, ムンプスでは EIA 法を用いてきた.

平成 8 年から平成 16 年までの 9 年間の抗体陽性率

を比較すると, 麻疹では抗体陽性率 63.3–100% と, 年度ごとの抗体陽性率に有意の差を認めた ($P=0.0011$, 一元配置 ANOVA 検定) が, 風疹, 水痘, ムンプスでは年度ごとの抗体陽性率に有意の差を認めなかった (Table 1). 何故麻疹では年度ごとの抗体陽性率に有意差を認めたか, その原因を明らかにするために, 2004 年の採用者 26 人を対象に HI 法と mNT 法で血清抗体価を測定した. HI 法での抗体陽性者は 20 人 (76.9%) であったのに対して, mNT 法で測定すると 26 人全員が陽性であり (Table 1), HI 法は mNT 法よりも感度が低いという結果であった.

現在, 抗体の有無を調べるには EIA 法が適切とされている⁶⁾. EIA 法で測定したときの成人における麻疹, 風疹, 水痘の抗体陽性率は 90% 以上であり⁷⁾⁸⁾, 成人の抗体陽性率が 90% 以上を示す測定方法は, EIA 法と同等の感度を有する測定方法である⁹⁾. 当院の 9 年間の測定方法による抗体陽性率の比較を行

Table 1 Seroprevalence of newly employed individuals in each year

Year	No. of cases	measles		rubella		varicella		mumps	
		method	PR (%)	method	PR (%)	method	PR (%)	method	PR (%)
1998	8	EIA	100	EIA	100	EIA	100	EIA	100
1999	11	EIA	90.9	EIA	81.8	EIA	90.9	EIA	81.8
2000	30	HI	63.3	HI	100	IAHA	100	EIA	86.7
2001	16	HI	93.8	HI	92.6	IAHA	100	EIA	81.3
2002	16	EIA	100	EIA	100	EIA	100	EIA	87.5
2003	17	HI	88.2	HI	88.2	EIA	100	EIA	94.1
2004	26	HI	76.9	HI	84.6	EIA	96.2	EIA	100
		mNT	100						
2005	22	mNT	100	HI	90.9	IAHA	95.5	EIA	72.7
2006	22	mNT	95.5	HI	100	IAHA	95.5	EIA	81.8
P value			0.0011	0.1592		0.7198		0.2816	

PR: positive rate, EIA: enzyme-linked immunoassay, HI: hemagglutination inhibition test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test, mNT: microneutralization test

Table 2 Seroprevalence of measles, rubella, varicella, and mumps according to the tests

Disease	method	No. of cases	negative	plus/minus	positive (%)	P value*
measles	HI	89	20	0	69 (77.5)	0.0051
	EIA	35	0	1	34 (97.1)	
	mNT	70	1	0	69 (98.6)	
rubella	HI	35	1	1	33 (94.3)	0.6564
	EIA	133	9	1	123 (92.5)	
varicella	IAHA	90	2	0	88 (97.8)	0.9041
	EIA	78	0	2	76 (97.4)	
mumps	EIA	168	12	12	144 (85.7)	

*: Mann-Whitney's test, HI: hemagglutination inhibition test, EIA: enzyme-linked immunoassay, mNT: microneutralization test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test

うと、麻疹ではmNT法による陽性率98.6%, EIA法による陽性率97.1%であったのに対し, HI法による陽性率は77.5%と有意に低率であった (Table 2). 一方, 2種類の測定方法を用いた風疹および水痘では, いずれの方法でも抗体陽性率は90%以上であり, しかも測定方法による陽性率に有意な差を認められなかった. この検討では, 一部の血清を除いて同一血清を用いて抗体測定方法の感度を比較していないが, 麻疹ではmNT法とEIA法, 風疹ではHI法とEIA法, 水痘ではIAHA法とEIA法は同等の感度と判断された. また, 費用面を考慮すると, 麻疹ではmNT法が, 風疹ではHI法が, 水痘ではIAHA法が, EIA法の代用となる低コストの測定方法であると判断された.

職員抗体陽性率とワクチン接種

感度のよい方法を用いたときの各感染症の抗体陽性率は, 麻疹105人中103人 (98.1%), 風疹168人中156人 (92.9%), 水痘168人中164人 (97.6%), ムンプス168人中144人 (85.7%)であり, ムンプス抗体陽性率は麻疹, 水痘, 風疹の抗体陽性率に比べ有意に低率であった (それぞれP値; 0.00148 (麻疹), 0.000177 (水痘), 0.034294 (風疹), χ^2 検定). ムンプスではEIA法が免疫状態を調べるのに最も感度のよい方法とされているが, 本邦ではEIA法を用いても成人抗体陽性率は麻疹, 水痘, 風疹に比べ有意に低率であり⁷⁾⁸⁾, 実際に感染を受ける機会が少なかったために低率であったのか, ムンプスEIA法が他の3疾患のEIA法に比べて感度が低いためか, 今後の検討が必要である.

抗体陰性および疑陽性者全員にワクチン接種を勧め, 全員から同意を得てワクチン接種を行った. 9年間のワクチン接種者数は, 水痘ワクチンが一番少

なく4人 (2.4%), 次いで風疹12人 (7.1%), 麻疹16人 (9.5%), ムンプス24人 (14.3%)であり, のべ56人 (33.3%)に接種した. なお, ワクチンを受けた人すべてに特別な副反応を認めなかった.

麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスの移行抗体

母親が抗体を持っていると, 経胎盤的に児に抗体が移行する (移行抗体). IgGはIgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄の4分画からなり, ウイルスの中和に関する抗体はIgG₁に含まれ, 細菌莢膜抗原に対する抗体はIgG₂に含まれている. 移行する γ グロブリンの多くはIgG₁であり, 満期出生した児のIgG₁濃度は母親のレベルよりも1.6倍濃縮しているが, IgG₂濃度は母親のレベルの60%程度である¹⁰⁾.

人為的に集団免疫率を維持する方法がワクチン接種である. 移行抗体が残存していると, 生ワクチン接種により有効な免疫が誘導できないため, 麻疹や風疹などの生ワクチン接種により集団免疫率を維持するためには, 多くの子どもが移行抗体を消失した後, できる限り早期に接種することが大切である¹¹⁾.

本邦の成人女性では, 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスに対する抗体はいずれも濃縮して移行し, 濃縮率は麻疹1.29, 風疹1.33, 水痘1.77, ムンプス1.33である (Table 3)¹²⁾. 麻疹移行抗体の半減期は約1.5ヵ月であり¹³⁾¹⁴⁾, この値を用いて平均移行抗体の消失時期 (それぞれの抗体測定方法の陽性閾値より1管低くなる時期) を求めると, 麻疹8.8ヵ月 (1.5 $\times$ 5.86), 風疹7.7ヵ月 (1.5 $\times$ 5.15), 水痘9.6ヵ月 (1.5 $\times$ 6.40), ムンプス5.3ヵ月 (1.5 $\times$ 3.52)であり, 93%の児の抗体 (平均+1SD) が消失する時期は, 麻疹11.5ヵ月, 風疹10.2ヵ月, 水痘12.0ヵ月, ムンプス6.6ヵ月である.

この結果から, 多くの子どもが1回のワクチン接

Table 3 Mother-to-child transport of antibody to measles, rubella, varicella, and mumps

Disease	method	No. of cases	mean antibody titers (2 ³)		concentration ratio*
			mother's blood	cord blood	
measles	mNT	49	5.39 $\pm$ 1.59	5.86 $\pm$ 1.81	1.29
rubella	HI	46	6.74 $\pm$ 1.51	7.15 $\pm$ 1.62	1.33
varicella	IAHA	50	5.58 $\pm$ 1.28	6.40 $\pm$ 1.60	1.77
mumps	EIA	45	4.11 $\pm$ 0.95	4.52 $\pm$ 0.85	1.33

*: mean antibody titers of cord blood/mean antibody titers of mother's blood

Positive threshold: mNT $\geq$ 2¹ in measles, HI $\geq$ 2³ in rubella, IAHA $\geq$ 2¹ in varicella, EIA $\geq$ 2² in mumps, mNT: microneutralization test, HI: hemagglutination inhibition test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test, EIA: enzyme-linked immunoassay

Table 4 Mean microneutralizing antibody titers after measles vaccination in healthy children*

months after vaccination	No. of cases	mean neutralizing antibody titers (2 ⁿ)
≤12	13	5.8±1.3
13~36	21	5.8±1.5
37~60	22	5.0±1.1
61~78	7	3.7±1.6
≥79	8	6.3±1.0

*: Sera were obtained in October 2002. Measles was prevalent in the spring 2002.

種で効果的に免疫が誘導できる推定時期は、麻疹ワクチンでは1歳以降、風疹ワクチンでは11ヵ月以降である。現在、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンの接種時期は1歳以降となっており、この接種時期は移行抗体の消失時期から推測すると適切な接種時期である。

麻疹ワクチン接種後の抗体価の減衰とブースター

麻疹ワクチン接種後の抗体価は流行がないと減衰する。麻疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は30~36ヵ月である¹⁵⁾¹⁶⁾。また、ワクチン接種や自然感染により血清抗体のブースターが誘導されるレベルは800mIU (mNT抗体で約2^{4.4}倍相当)であり、臨床症状出現抑制レベルは120mIU (mNT抗体では約2^{1.6}倍相当)である^{17)~19)}。

2002年春に麻疹が流行した後の2002年秋に、1歳時に麻疹ワクチン接種歴がある健康小児を対象に麻疹 mNT 抗体価を測定した。麻疹ワクチン接種後78ヵ月までは平均 NT 抗体価は漸減していたが、ワクチン接種後79ヵ月以上経過した群の抗体価は、ワクチン接種後61~78ヵ月までの群よりも有意に上昇しており、流行によるブースター効果を受けたと推定された (Table 4)¹⁶⁾。この結果から、2回目の麻疹ワクチン接種により多くのワクチン接種歴がある児にブースター効果を期待するならば、初回接種後79ヵ月以降に接種するのが適切であると判断された。しかし、麻疹ワクチンの2回目接種の目的は、ブースター効果だけではなく、初回ワクチン接種にても抗体反応を認めなかったもの (一次性ワクチン不全 primary vaccine failure: PVF) への対応、初回接種漏れ者への対応も考慮する必要がある、目的とする視点により2回目の接種時期が決定される²⁰⁾²¹⁾。

抗体の感染防御レベルと発症予防レベル

麻疹、風疹、水痘、ムンプスなどの全身性ウイルス感染症では、ワクチン接種や自然感染により免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫実行細胞 (B細胞、キラー T細胞) の数が減少したときに感染を受けてもただちに免疫機構は二次応答し、抗体価が上昇するとともにキラー T細胞が増加 (免疫ブースター効果) し、発症が防御される⁵⁾⁶⁾。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レベルに応じて、感染を防御する (免疫ブースターは認めにくい)、感染はするが発症を防御する (免疫ブースターを認める)、感染して発症するが軽症化する (免疫ブースターも認める)、の三段階の免疫および臨床反応が認められる。症状の軽症化は、再感染時にホストが保有している免疫による効果である。

一般に、全身性ウイルス感染症では、抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルが異なっている。麻疹では、mNT法を用いたときの抗体陽性レベルは2倍、発症予防レベルは4倍 (2²)、感染予防レベルは32倍 (2⁵) である¹⁷⁾¹⁹⁾。風疹、水痘、ムンプスにおいては、発症予防閾値の明確な基準は報告されていないが、陽性閾値の抗体価の2倍が発症予防閾値と推定されている。なお、本邦のコマーシャルラボで広く使用されている、麻疹、風疹、水痘、ムンプス EIA キットはデンカ (株) のキットである。添付文書に記載されている陽性閾値は2.0 EIA 単位であるが、各コマーシャルラボが報告する陽性閾値は2.0 EIA 単位の2倍の4.0 EIA 単位となっており、2.0~4.0 EIA 単位は疑陽性 (±) と判定されている。理論上4.0 EIA 単位は発症予防閾値と考えられるが、今後の検討課題である。

採用時抗体陽性者および ワクチン接種者の抗体価のフォロー

本邦で市販されている麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンの抗体陽転率は95%以上であり、この抗体陽転率から判断すると、接種後の抗体測定は必要がないと考えられている。また、麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は30-36ヵ月である¹⁴⁾¹⁵⁾。麻疹流行がないと仮定したとき、麻疹ワクチン後の平均抗体価から予測される感染予防レベルに到達する時期はワクチン接種後72ヵ月頃、発症予防レベルに到達する時期はワクチン接種後148ヵ月頃である¹⁶⁾。

自然感染、ワクチン接種にかかわらず、一度免疫を獲得した宿主では、罹患者との接触により免疫の二次応答が認められ、発症予防レベル以上の抗体価が維持されている²²⁾²³⁾。現在のところ、一度抗体が陽性と確認された者やワクチンの接種を受けた者では、その後の定期的な抗体測定は不要と考えられている。なお、当院では平成元年から麻疹、風疹、水痘、ムンプス対策を行っているが、採用時にワクチン接種を行った職員において、ワクチン接種後これら感染症の発症を一例も認めていないし、採用時の抗体陽性者からも一例もこれら感染症の発症を認めていない。

ま と め

麻疹、風疹、水痘、ムンプスの院内感染制御対策、地域における感染制御対策、および抗体レベルと感染予防・発症予防の関係について解説した。麻疹、風疹、水痘、ムンプスともワクチン予防可能疾患であるので、院内感染予防対策としては職員採用時に適切な方法で抗体測定を行い、陰性者および疑陽性者にはワクチン接種を勧めるべきである。地域の麻疹および風疹感染制御のためには、1歳早期での高い接種率による初回接種が大切であり、また、初回接種を受けた人のブースター効果を期待するならば、2回目接種時期は初回接種後79ヵ月以降が適切である。

[文献]

1) 岡部信彦, 森 伸生, 砂川富作ほか: 麻疹の征圧は可能か—今, 現実に可能なこと, 早急に取り組むべきこと—. 日小医会報 24: 37-43, 2002

2) 根路銘安仁, 西順一郎, 藤山りか ほか: 病院職員における風疹アウトブレイクとその後の対策. 感染症誌 78: 967-974, 2004

3) Nokes DJ, Anderson RM: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect* 101: 1-20, 1988

4) Fine PEM: Community immunity. In: *Vaccines* 4th ED., Plotkin SA, Orenstein WA. Eds, Saunders, Philadelphia, p1443-1461, 2004

5) 斎藤義弘: ウイルス分離, PCR, ウイルス抗体価の利用法. 小児内科 37: 42-47, 2005

6) 庵原俊昭: ウイルス感染症の診断. 小児診療 68: 1992-1999, 2005

7) 寺田喜平, 新妻隆弘, 大門祐介ほか: 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスに対する抗体測定方法と陽性率の比較. 感染症誌 74: 670-674, 2000

8) 西村直子, 斎藤由美子, 武藤太一朗ほか: 各種ウイルスに対する臍帯血の抗体保有状況. 小児感染免疫 16: 167-172, 2004

9) 尾崎隆男: 医療従事者と予防接種. ヘルペス感染症研究会編. 第12回ヘルペス感染症フォーラム. 77-80, マッキン・ヘルスケア (東京)

10) Maler A, Sager R, Kuhn P et al: Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 36: 248-255, 1996

11) AAP: Active immunization. In: *Red Book* 26th ED., Committee on Infectious Diseases Eds, AAP, Elk Grove, p 7-53, 2003

12) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか: 移行抗体レベルからみた麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘各種生ワクチン接種時期の検討. ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 平成17年度研究報告書 (印刷中)

13) Cacerea VM, Strebel PM, Sutter RW: Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus through infancy: A review. *Clin Infect Dis* 31: 110-119, 2000

14) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか: 麻疹中和抗体価の経胎盤移行とその後の減衰の検討. 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 平成14年度研究報告書. p 99-101, 2003

15) Lee M, Chien L, Yueh Y et al: Measles seroepi-

- demiplggy and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995–1997. *Vaccine* 19 : 4644–4651, 2001
- 16) 庵原俊昭：麻疹ワクチン接種後の中和抗体価の減衰と麻疹流行の影響。ポリオ及び麻疹の現状とその予防接種の効果に関する研究 平成16年度報告書。p 46, 2005
 - 17) Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P et al: Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 162 : 1036–1042, 1990
 - 18) Ward BJ, Aouchiche S, Martel N et al: Measurement of measles virus-specific neutralizing antibodies: Evaluation of the syncytium inhibition assay in comparison with the plaque reduction neutralization test. *Virology* 33 : 147–152, 1999
 - 19) 庵原俊昭：予防接種の方法－望ましい接種時期と接種方法。小児診療 67 : 2005–2011, 2004
 - 20) Thomas A, Xu D, Wooten K et al: Timing and effectiveness of requirements for a second dose of measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 266–270, 1999
 - 21) Lee M, Nokes DJ: Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. *Bull WHO* 79 : 615–624, 2001
 - 22) Toyoda M, Ihara T, Nakano T et al: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD 45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17 : 2051–2058, 1999
 - 23) Toyoda M, Ihara T, Nakano T et al: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD 45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in rubella vaccinees. *Vaccine* 17 : 1369–1375, 1999

Recent Trends in Infection Control Measures against Measles, Rubella, Varicella, and Mumps in the Hospital and the Community

Toshiaki Ihara

Abstract Measles, rubella, varicella, and mumps are highly contagious diseases in childhood. However, recently several adolescents and adults have been suffered from these diseases in Japan. To protect nosocomial infection with these diseases, it is important that antibody titers to these diseases in health care workers should be tested with suitable methods, and seronegative and plus/minus individuals should be vaccinated. The sensitive method to detect antibody titers to these diseases is enzyme-linked immunoassay (EIA). Microneutralizing (mNT) method is as sensitive as EIA in measles, hemagglutination inhibition (HI) method is as sensitive as EIA in rubella, and immunoadherence hemmagglutination (IAHA) method is as sensitive as EIA in varicella. Vaccination is essential to protect community-acquired infection with these diseases. According to mother-to-child transport of antibody titers, vaccination at one year old is suitable to induce proper immunity and to achieve the satisfactory herd immunity.

Key Words : measles, rubella, varicella, mumps, infection control