〈原 著〉

医療従事者における流行性ウイルス感染症の抗体価測定とワクチン接種

武重 彩子^{1,3,*}・山口 正和^{1,†}・岩田 敏^{2,‡}・前澤佳代子³・木津 純子³*Determination of Antibody Titers and Vaccination Against Epidemic Viral Infections in Medical Professionals*Ayako TAKESHIGE^{1,3,*}, Masakazu YAMAGUCHI^{1,†}, Satoshi IWATA^{2,‡}, Kayoko MAEZAWA³ and Junko KIZU³¹Department of Pharmacy, ²Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center,³Department of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy,

(*Department of Pharmacy, National Hospital Organization Yokohama Medical Center),

(†Department of Pharmacy, National Hospital Organization Chiba Medical Center),

(‡Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine)

(2013年7月8日 受付・2013年11月18日 受理)

要 旨

同意が得られた医療従事者 838 名を対象とし、麻疹、風疹、ムンプス、水痘の罹患歴、予防接種歴について自己申告するとともに、各ウイルス抗体価を測定し、抗体保有状況を調査した。麻疹は PA 法(ワクチン接種対象者は 128 倍以下とした)および EIA 法(4.0 未満)、風疹は HI 法(8 倍以下)および EIA 法(4.0 未満)、ムンプスおよび水痘は EIA 法(4.0 未満)で測定し、抗体価の低い希望者にワクチンを接種した。いずれかの抗体価が低い医療従事者が 28.0%おり、ワクチン接種の対象となった割合は、麻疹 7.4%、風疹 8.4%、ムンプス 16.1%、水痘 0.8%であった。罹患率、予防接種歴の自己申告と抗体価との関連性は低かった。抗体獲得率は、麻疹 PA 法 86.3%、EIA 法 100.0%、風疹 HI 法 93.3%、EIA 法 98.3%、ムンプス 82.9%、水痘 100.0%であった。ワクチン接種による有害事象は麻疹・風疹混合ワクチン 44.7%、ムンプスワクチン 37.1%、水痘ワクチン 66.7%に発現したが、いずれも軽快し、直接ワクチン接種との因果関係が疑われる重篤な症状は認められなかった。本研究により、罹患歴、予防接種歴があると自己申告している者にも、ワクチン接種の対象者がおり、全職員の抗体価測定が有用であることが認められた。さらに、低抗体価の職員へのワクチン接種が有効であり、かつ安全であることが確認された。

Key words : 流行性ウイルス感染症, 抗体価, ワクチン, 有害事象

はじめに

医療施設には種々の感染症患者が受診、入院しており、患者の診察、検査や看護などを行う医療従事者は、日常的に感染の危険にさらされている。さらに、医療従事者が感染症を発症した際には、自らが感染源となり患者や他の医療従事者に感染を広げる可能性がある。とく

に、病院には免疫不全の患者もおり、免疫不全の患者が流行性ウイルス感染症に罹患すると重症化しやすい。また、ワクチン接種による免疫反応が期待できない可能性もあり、患者自身がワクチン接種により免疫をつけ感染を予防するのは困難な場合がある。麻疹や水痘は空気感染し、感染力も強く、また症状が出現する前から感染性があるため、判明した時点で多大な影響を及ぼしていることが多い。したがって、医療従事者が流行性ウイルス感染症を発症し、病院内に持ち込むことがないようにすることが大切となる¹⁾。

米国疾病予防管理センター(CDC)は、医療従事者に

独立行政法人国立病院機構東京医療センター ¹⁾薬剤科, ²⁾小児科, ³⁾慶應義塾大学薬学部実務薬学講座, (*現 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター薬剤科), (†現 独立行政法人国立病院機構千葉医療センター薬剤科), (‡現 慶應義塾大学医学部感染症学教室)

対して麻疹、風疹、流行性耳下腺炎(ムンプス)、水痘(以下、4ウイルス感染症)といったワクチン接種により防御可能な感染症についてはワクチン接種を推奨している²⁾。しかしながら、本邦においては各医療施設において入職前の抗体価の確認とワクチン接種など対策が十分にとられているとは言い難いのが現状である。独立行政法人国立病院機構東京医療センター(病床数 780 床; 以下、当院)においても、新規採用者に対し 5 月に病院で採血して抗体価を測定し、抗体価が低い人に対しては、自費でのワクチン接種を促すという対策にとどまっていた。

今回、当院に勤務する職員の 4 ウイルス感染症に対して、罹患歴、予防接種歴の自己申告と抗体保有状況について調査するとともに、ワクチンを接種した際の有効性、安全性について検討した。

対象と方法

1. 対 象

2008 年 12 月に当院に勤務する職員に対して、本研究の目的、得られた抗体価によるワクチン接種の可能性、ワクチン接種による有害事象の可能性とその対応などについて十分説明した後、本研究への同意が得られた職員とした。

2. 方 法

同意が得られた職員は、問診票に麻疹、風疹、ムンプスおよび水痘の罹患歴の有無(有の場合には罹患した年齢)、予防接種歴の有無(有の場合には、予防接種時の年齢、母子手帳や予防接種記録による証明の有無)を記載した。さらに、記載された罹患年齢あるいは予防接種を受けた最後の年齢から、その後の経過年数を算出した。問診票を回収後、約 7 mL の血液を採血し、各ウイルス抗体価検査を行った。なお、抗体検査は株式会社エスアールエルに依頼した。今回、ワクチン接種の対象となる職員は、麻疹はゼラチン粒子凝集(particle agglutination: PA)法で抗体価 128 倍以下あるいは酵素免疫測定(enzyme immunoassay: EIA)法で IgG が 4.0 未満、風疹は赤血球凝集抑制(hemagglutination inhibition: HI)法で 8 倍以下あるいは EIA 法で 4.0 未満、ムンプスと水痘は EIA 法で 4.0 未満とした。基準値については、日本環境感染学会の「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」³⁾が公表されていなかったことから、麻疹、風疹については、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「麻疹・風疹(MR)混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究」⁴⁾において、ブースターがかかるとされる値を用いた。ムンプスと水痘に関しては基準がなく、EIA 法で±となる 4.0 未満を独自に基準値とした。

ワクチン接種対象者には、ワクチン接種の日時の案内

や個人に対する連絡などを行い、できるだけ接種を促した。ワクチンは、麻疹あるいは風疹では乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン「タケダ」、ムンプスでは乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「北研」、水痘では乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」を接種した。ワクチン接種 30 日後の抗体価測定の結果、ワクチン接種を必要とした上記の基準値を超えた者を抗体獲得とした。ワクチン接種者は、接種日から 30 日間、健康観察日誌を記入した(例として 0 日、1-2 日後の日誌を表 1 に示した)。体温、発赤、腫脹は測定した値を記入し、接種部位の疼痛・熱感、全身症状については、表 2 の目安を基に程度(軽度、中等度、高度)を記入した。さらに、体温は 37.5℃ 以上 38.0℃ 未満を軽度、38.0℃ 以上 39.0℃ 未満を中等度、39.0℃ 以上を高度とし、発赤、腫脹は長径が 2 cm 未満を軽度、2.0~5.0 cm を中等度、5.0 cm を超えるものを高度と定義し、判定を行った。その他の症状については、具体的に症状や経過を記入してもらい、担当医がワクチンとの因果関係について判断した。接種後に、重大と考えられる症状がみられたときは速やかに研究担当医師へ連絡し、医師の診察を受ける体制を整えた。

本研究では、抗体価測定、ワクチンの費用は研究費で負担したため、職員個人の負担はない。

統計解析には、Wilcoxon の符号付順位検定を用い、有意水準 5% とした。

なお、本研究は院内倫理委員会において承認(R08-048)されている。

結 果

1. 対 象

職員 838 名(男性 254 名、女性 584 名)が抗体価を測定した。平均年齢は 33.3±9.9 歳(21-64 歳)で、20 歳代が 46.8%、看護師が 56.0% を占めた(表 3)。

2. 職員の抗体価測定結果(表 3)

4 種類全て基準値以上の抗体価を有していた職員は 838 名中 603 名(72.0%)であった。麻疹 PA 法では、512 倍以上が 670 名(80.0%)で、256 倍が 106 名(12.6%)、ワクチン接種の対象となる 128 倍以下は 62 名(7.4%)であり、そのうち 46 名が 128 倍であった。EIA 法では 16.0 以上が 618 名(73.7%)、4.0~16.0 未満が 216 名(25.8%)、ワクチン接種対象者の 4.0 未満は 4 名(0.5%)のみであり、この 4 名は PA 法でも全て対象者であった。

風疹 HI 法では、64 倍以上が 559 名(66.7%)、32 倍が 150 名(17.9%)、16 倍が 66 名(7.9%)、ワクチン接種対象の 8 倍以下は 63 名(7.5%)であった。EIA 法では 8.0 以上が 710 名(84.7%)、4.0~8.0 未満が 68 名(8.1%)、ワクチン接種対象の 4.0 未満が 60 名(7.2%)

表 1 健康観察日誌

①日付		0 日後(接種日)		1-2 日後	
		月 日		月 日	
②体温	ワクチン接種後は原則として、1 日に 1 回は体温を測定し記入してください。	℃		℃	℃
ワクチン 接種部位 の症状	③接種部位に変化がみられましたか?	☐ はい	☐ いいえ	☐ はい	☐ いいえ
	発赤(赤み)	(長径 cm)		(長径 cm)	
	腫脹(はれ)	(長径 cm)		(長径 cm)	
	疼痛(痛み)	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	熱感(熱い)	☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 中等度 ☐ 高度	
全身症状	④何か体調の変化が生じましたか?	☐ はい	☐ いいえ	☐ はい	☐ いいえ
	発疹(赤いぶつぶつ)	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	リンパ節が腫れた	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	唾液腺(耳下腺・顎下腺)が腫れた	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	頭痛	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	全身倦怠感(だるい)	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	咳(せきが出る)	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	
	鼻汁(はなみずが出る)	☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度		☐ 軽度 ☐ 中等度 ☐ 高度	

⑤上記以外に何か症状が出た場合には、下記に症状・経過を記入して下さい。症状の発症日・程度(裏表紙のその他の症状の程度参照)・軽快日などをお書き下さい。

症状名	経過
症状名	経過
症状名	経過

で、いずれかで対象者となったものは 70 名(8.4%)、そのうち両法で対象となった者は 53 名(6.3%)であった。

ムンプス(EIA 法)は、10.0 以上は 299 名(35.7%)、4.0～10.0 未満 404 名(48.2%)、ワクチン接種対象の 4.0 未満は 135 名(16.1%)であった。

水痘(EIA 法)は、10.0 以上は 660 名(78.8%)、4.0～10.0 未満 171 名(20.4%)、ワクチン接種対象の 4.0 未満は 7 名(0.8%)であった。

1 種類のみ抗体価が低かったのは 201 名(24.0%)で、2 種類低かったのは 29 名(3.5%)、3 種類低かったのは 5 名(0.6%)で、この 5 名はいずれも麻疹、風疹、ムンプスの抗体価が低かった。性別では、風疹は男性職員の 15.4%が対象者であったが、女性は 5.3%であった。麻疹、ムンプス、水痘では男女で差はみられなかった。年齢別では、風疹は年齢が高いほど対象者の割合が高く、職種別では医師、事務職の対象者の割合が高かった。

3. 全職員およびワクチン接種対象者の流行性ウィルス感染症罹患歴と予防接種歴の自己申告(表 4, 5)

麻疹の罹患歴ありと自己申告していた職員は 313 名

であったが、そのうち 22 名(7.0%)がワクチン接種対象者であった。一方、罹患歴なしと申告した 242 名中の接種対象者は 17 名(7.0%)、不明と申告した 283 名中 23 名(8.1%)であった。予防接種歴については、それぞれ 342 名中 28 名(8.2%)、106 名中 9 名(8.5%)、390 名中 25 名(6.4%)であり、罹患歴および予防接種歴の自己申告と低抗体価に関連性は認められなかった。風疹のワクチン接種者については、罹患歴あり 314 名中 9 名(2.9%)、なし 234 名中 24 名(10.3%)、不明 290 名中 37 名(12.8%)と罹患歴ありで低抗体価の割合が少なかったが、予防接種歴については、あり 296 名中 21 名(7.1%)、なし 117 名中 10 名(8.5%)、不明 425 名中 39 名(9.2%)と差がなかった。ムンプスのワクチン接種者については、罹患歴あり 364 名中 35 名(9.6%)、なし 233 名中 58 名(24.9%)、不明 241 名中 42 名(17.4%)と罹患歴ありで低抗体価の割合が少なかったが、予防接種歴については、あり 188 名中 33 名(17.6%)、なし 184 名中 33 名(17.9%)、不明 466 名中 69 名(14.8%)と差がなかった。水痘のワクチン接種者については、罹患歴あり 598 名中 3 名(0.5%)、なし 53 名中 2 名(3.8%)、

表2 有害事象の程度の目安

症 状	程 度 分 類		
	軽 度	中 等 度	高 度
疼痛(痛み)	痛みを感じるが、特に気にならない程度のも	痛みを感じるが、痛み止め等による薬剤の治療が必要だとは思わない程度のも	痛みを感じて、痛み止め等による薬剤の治療が必要だと思える程度のも
熱感(熱い)	——	熱をもっていると感じるが、薬剤(冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等)による治療が必要だとは思わない程度のも	熱をもっていると感じ、薬剤(冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等)による治療が必要だと思える程度のも
その他の局所反応の症状	いつもと様子が違うが、特に気にならない程度のも	薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	薬剤による治療が必要であり、日常生活(食事・着脱衣・排泄・移動など)に差しさわりのあるもの
発疹(赤いぶつぶつ)	ばらばら程度	全身に多数	全身に密集
リンパ節が腫れた	くび・股のつけね・脇の下などに気になる程度の腫れがある	くび・股のつけね・脇の下などに容易に分かる程度の腫れがある	くび・股のつけね・脇の下などに広範囲で持続的な腫れがある
唾液腺が腫れた	耳の下・顎の下に気になる程度の腫れがあるが、いつもと変わりなく生活できる程度のも	耳の下・顎の下に容易に分かる程度の腫れがあり、日常生活に一部差し障りがあるもの	耳の下・顎の下に広範囲で持続的な腫れがあり、日常生活全般に差し障りがあるもの
頭痛(頭が痛い)	頭痛を感じるが、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	頭痛を感じ、薬剤による治療を必要とし、日常生活に一部差し障りがあるもの	頭痛がひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
全身倦怠感(だるい)	だるさを感じるが、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	だるさを感じ、薬剤による治療を必要とし、日常生活に一部差し障りがあるもの	だるさがひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
咳(せきがでる)	咳があり、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	咳があり、薬剤による治療を必要とし、日常生活に一部差し障りがあるもの	咳がひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
鼻水(はなみず)	鼻水があり、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	鼻水があり、薬剤による治療を必要とし、日常生活に一部差し障りがあるもの	鼻水がひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
その他の症状(接種部位以外の症状)	いつもの様子と違うが、とくに気にならない程度のも	いつもと様子が違うが、いつもと大きく変わりなく生活できる程度	日常生活(食事、移動、就労など)がほとんどできなくなる程度

不明 187 名中 2 名(1.1%)、予防接種歴については、あり 122 名中 2 名(1.6%)、なし 248 名中 1 名(0.4%)、不明 468 名中 4 名(0.9%)であった(表 4)。

罹患後および予防接種後の経過年数については、把握していないとの回答が多かった。風疹およびムンプスでは、罹患 10-19 年経過後より抗体価が低い者がみられ、予防接種歴においては、10 年経過していない職員に抗体価が低い者がみられた(表 5)。

4. ワクチン接種の有効性(表 6)

麻疹に対するワクチン接種対象者 62 名のうち、今回ワクチンを接種したのは 58 名(93.5%)、30 日後に再度抗体価を測定した者は 51 名であった。PA 法(51 名)において、幾何平均抗体価は接種前の $2^{6.6 \pm 0.9}$ から $2^{9.3 \pm 1.7}$ と有意($p < 0.01$)に上昇したが、抗体を獲得した職員は

44 名(86.3%)であった。抗体が獲得できなかった 7 名の接種後の抗体価は 64 倍 1 名(接種前抗体価も 64 倍)、128 倍 6 名(接種前抗体価 64 倍 1 名、128 倍 5 名)であった。EIA 法(4 名)の抗体価は接種前 3.0 ± 1.4 から接種後 37.4 ± 28.7 に上昇し、全員が抗体を獲得した。

風疹(対象 70 名)はワクチン接種が 68 名(97.1%)で、再測定は 67 名であった。HI 法(60 名)における幾何平均抗体価は接種前の $2^{2.3 \pm 0.5}$ から接種後 $2^{5.5 \pm 1.3}$ に有意($p < 0.01$)に上昇したが、抗体を獲得したのは 56 名(93.3%)であった。抗体が獲得できなかった 4 名の抗体価は 8 倍であり、接種前の抗体価は 8 倍未満 2 名、8 倍 2 名であった。EIA 法(58 名)の抗体価は接種前 1.6 ± 1.0 から接種後 14.3 ± 6.7 に有意($p < 0.01$)に上昇し、57 名(98.3%)が抗体を獲得した。獲得できなかった 1 名の

表3 各抗体価が基準値以下のワクチン接種対象者(対象者)の人数とその割合

ウイルスの種類	麻 疹	風 疹	ムンプス	水 痘
ワクチン接種対象者 (対象者/抗体価測定者×100%) (抗体価測定者 838 名)	62(7.4%) [PA 法※1 : 62(7.4%) EIA 法※3 : 4(0.5%)]	70(8.4%) [HI 法※2 : 63(7.5%) EIA 法※3 : 60(7.2%)]	135(16.1%) [EIA 法※3]	7(0.8%) [EIA 法※3]
性別				
男性 254 名(対象者/男性×100%)	14(5.5%)	39(15.4%)	45(17.7%)	1(0.4%)
女性 584 名(対象者/女性×100%)	48(8.2%)	31(5.3%)	90(15.4%)	6(1.0%)
年齢別				
20-29 歳 392 名(対象者/20 歳代×100%)	29(7.4%)	16(4.1%)	51(13.0%)	4(1.0%)
30-39 歳 245 名(対象者/30 歳代×100%)	15(6.1%)	26(10.6%)	54(22.0%)	2(0.8%)
40-49 歳 128 名(対象者/40 歳代×100%)	10(7.8%)	16(12.5%)	18(14.1%)	1(0.8%)
50 歳以上 73 名(対象者/50 歳以上×100%)	8(11.0%)	12(16.4%)	12(16.4%)	0(0.0%)
職業別				
医師 178 名(対象者/医師×100%)	15(8.4%)	22(12.4%)	31(17.4%)	2(1.1%)
看護師※4 469 名(対象者/看護師×100%)	35(7.5%)	25(5.3%)	71(15.1%)	4(0.9%)
コメディカル※5 122 名 (対象者/コメディカル×100%)	8(6.6%)	14(11.5%)	17(13.9%)	0(0.0%)
事務職 69 名(対象者/事務職×100%)	4(5.8%)	9(13.0%)	16(23.2%)	1(1.4%)

※1 128 倍以下, ※2 8 倍以下, ※3 (IgG)4.0未満, ※4 看護学校教員含む

※5 コメディカル: 薬剤師, 臨床検査技師, 放射線技師, 作業・理学療法士, 栄養士

表4 全職員およびワクチン接種対象者(対象者)の流行性ウイルス感染症の罹患歴・予防接種歴の有無

ウイルスの種類	麻 疹	風 疹	ムンプス	水 痘				
	全職員 838 名 (全職員中の割合)	ワクチン接種 対象者 62 名 (対象者中の割合)	全職員 838 名 (全職員中の割合)	ワクチン接種 対象者 70 名 (対象者中の割合)	全職員 838 名 (全職員中の割合)	ワクチン接種 対象者 135 名 (対象者中の割合)	全職員 838 名 (全職員中の割合)	ワクチン接種 対象者 7 名 (対象者中の割合)
罹患歴								
あり	313(37.4%)	22(35.5%)	314(37.5%)	9(12.9%)	364(43.4%)	35(25.9%)	598(71.4%)	3(42.9%)
なし	242(28.9%)	17(27.4%)	234(27.9%)	24(34.3%)	233(27.8%)	58(43.0%)	53(6.3%)	2(28.6%)
不明	283(33.8%)	23(37.1%)	290(34.6%)	37(52.9%)	241(28.8%)	42(31.1%)	187(22.3%)	2(28.6%)
予防接種歴								
あり	342(40.8%)	28(45.2%)	296(35.3%)	21(30.0%)	188(22.4%)	33(24.4%)	122(14.6%)	2(28.6%)
なし	106(12.6%)	9(14.5%)	117(14.0%)	10(14.3%)	184(22.0%)	33(24.4%)	248(29.6%)	1(14.3%)
不明	390(46.5%)	25(40.3%)	425(50.7%)	39(55.7%)	466(55.6%)	69(51.1%)	468(55.8%)	4(57.1%)

表5 ワクチン接種対象者の罹患後および予防接種後の自己申告経過年数

ウイルスの種類	麻疹(n=62)		風疹(n=70)		ムンプス(n=135)		水痘(n=7)	
罹患歴・ 予防接種歴	罹患歴あり (n=22)	予防接種歴 あり(n=28)	罹患歴あり (n=9)	予防接種歴 あり(n=21)	罹患歴あり (n=35)	予防接種歴 あり(n=33)	罹患歴あり (n=3)	予防接種歴 あり(n=2)
0-9 年	0	3	0	1	0	7	0	0
10-19 年	0	0	1	2	1	0	0	0
20-29 年	2	2	1	4	5	1	1	0
30-39 年	2	1	1	0	3	0	0	0
40 年以上	5	1	0	0	3	0	0	0
把握していない	13	21	6	14	23	25	2	2

表6 ワクチン接種による抗体獲得率とワクチン接種前後の平均抗体価

種 類	麻 疹		風 疹		ムンプス	水 痘
抗体獲得率	44/51 (86.3%)		63/67 (94.0%)		102/123 (82.9%)	6/6 (100.0%)
	PA 法 44/51 (86.3%)	EIA 法 4/4 (100.0%)	HI 法 56/60 (93.3%)	EIA 法 57/58 (98.3%)		
平均抗体価						
接種前	2 ^{6.6} ±0.9	3.0±1.4	2 ^{2.3} ±0.5	1.6±1.0	2.5±1.1	2.9±1.0
接種後	2 ^{9.3} ±1.7**	37.4±28.7	2 ^{5.5} ±1.3**	14.3±6.7**	7.8±4.9**	37.8±28.6*

Wilcoxon の符号付順位検定 * p<0.05 ** p<0.01

抗体価は接種前 2.0～4.0 未満で、接種後も 2.0～4.0 未満であった。麻疹および風疹で抗体を獲得できなかった者は 35 歳以上であり、とくに 40～50 歳代の比較的年齢が高い者が 9 名と多かった。

ムンプス(対象 135 名)はワクチン接種が 125 名(92.6%)で、再測定は 123 名であった。EIA 法の抗体価は接種前 2.5±1.1 から接種後 7.8±4.9 に有意(p<0.01)に上昇したが、抗体を獲得したのは 102 名(82.9%)であった。抗体が獲得できなかった 21 名の抗体価は 2.0～4.0 未満 17 名(接種前 2.0 未満 10 名, 2.0～4.0 未満 7 名), 2.0 未満 4 名(接種前も 2.0 未満)であった。抗体を獲得できなかった者の年齢は 20～50 歳代で、そのうち 20～30 歳代が 15 名と、年齢には関係がなかった。

水痘(対象 7 名)はワクチン接種が 6 名で全員再測定を実施した。抗体価は 2.9±1.0 から 37.8±28.6 に有意(p<0.01)に上昇し、全員が抗体を獲得した。

5. ワクチン接種の安全性(表 7)

健康観察日誌より、麻疹・風疹混合ワクチン接種(対象 114 名)後、51 名(44.7%)に有害事象が発現したことが認められた。接種部位の症状は多くが 0～2 日後、一部 3～6 日後、7～14 日後に発現しており、発赤の 1 名が高度の症状であったが、他は軽度～中等度の症状であった。全身症状としては、リンパ節腫脹(2 名)は 7～14 日後に発現しており、そのうち 1 名は高度の症状であった。頭痛(16 名)、全身倦怠感(18 名)、咳(9 名)、鼻汁(15 名)はいずれも 0～15 日以降と幅広い時期に発現しており、高度の症状はそれぞれ 5 名、4 名、なし、1 名であった。

ムンプスワクチン接種(対象 124 名)後、46 名(37.1%)に有害事象が発現した。接種部位の症状は多くが 0～2 日後、一部 3～6 日後に発現し、高度の症状は認められなかった。全身症状としては、リンパ節腫脹(3 名)と唾液腺腫脹(7 名)が 0～2 日後に各 2 名、7～14 日後に各 1 名、15 日以降に唾液腺腫脹が 4 名に発現した。症状はいずれも軽度～中等度であった。頭痛(14 名)、全身倦怠感(19 名)、咳(10 名)、鼻汁(6 名)はいず

表7 ワクチン接種における有害事象

ワクチンの種類	麻疹・風疹 混合ワクチン (n=114)	ムンプス ワクチン (n=124)	水痘ワクチン (n=6)	
有害事象発生者数	51(44.7%)	46(37.1%)	4(66.7%)	
症 状	発熱 (37.5℃ 以上)	14(12.3%)	17(13.7%)	2(33.3%)
	接種部位	25(21.9%)	13(10.5%)	3(50.0%)
	発赤	12(10.5%)	5(4.0%)	3(50.0%)
	腫脹	5(4.4%)	3(2.4%)	2(33.3%)
	疼痛	19(16.7%)	10(8.1%)	3(50.0%)
	熱感	5(4.4%)	1(0.8%)	3(50.0%)
	全身症状	32(28.1%)	34(27.4%)	2(33.3%)
	発疹	0(0.0%)	1(0.8%)	0(0.0%)
	リンパ節 腫脹	2(1.8%)	3(2.4%)	0(0.0%)
	唾液腺腫脹	1(0.9%)	7(5.6%)	0(0.0%)
頭痛	16(14.0%)	14(11.3%)	1(16.7%)	
全身倦怠感	18(15.8%)	19(15.3%)	1(16.7%)	
咳	9(7.9%)	10(8.1%)	1(16.7%)	
鼻汁	15(13.2%)	6(4.8%)	1(16.7%)	

れも 0～15 日以降と幅広い時期に発現し、高度の症状はそれぞれ 1 名、2 名、なし、1 名であった。耳下腺腫脹のムンプス様症状が 2 名に認められたが軽快した。

水痘ワクチン接種(対象 6 名)後 4 名(66.7%)に有害事象が発現した。接種部位の症状は 0～2 日後に発現し、高度の症状は発赤の 1 名で、他は軽度～中等度であった。全身症状は 0～2 日後に中等度の頭痛を 1 名、軽度の全身倦怠感を 1 名が発現し、15 日以降に中等度の咳を 1 名、軽度の鼻汁を 1 名が発現した。

いずれの有害事象も軽快し、直接ワクチン接種との因果関係が疑われる重篤な症状は認められなかった。

考 察

麻疹、風疹、ムンプス、水痘は小児に好発する流行性ウイルス疾患で、ワクチンによって予防可能な感染症である。医療従事者は感染性病原体に曝露する機会が多く、同時に自らが感染源となり未感染で免疫のない小

児，免疫不全の患者などに感染を広げる可能性があることから，自らの感染症に対する免疫を確認することが重要である。

抗体価測定の結果，ムンプスの抗体価が低い者が最も多かった。ムンプスは任意接種であるため予防接種を受けたことがある者が少なく，また，水痘ほど感染力が強くないため，罹患歴がある者が少ないことも原因と考えられる⁵⁾。また，風疹に関しては女性より男性に抗体価が低い者が多く，女性の割合が高い看護師は抗体価が低い者が少なかった。これは風疹の予防接種が女子中学生に対する定期接種であり，男子は予防接種を受けていない者が多かったことによると考えられる⁶⁾。2007年に大学生に麻疹が流行したことから，麻疹は若い年代で抗体価が低い者が多い⁷⁾と推測されていたが，今回の調査より年齢による差は認められないことが示唆された。20～30歳代の者はワクチンの定期接種や任意接種が行われており，また，最近では，ワクチン接種を実施している医療系の大学や専門学校も増えていることから，若い年代で予防接種歴がある者が多くなり，抗体価が低い者が少なくなったと推察される。しかしながら，いまだどの年代にも抗体価が低い職員を認められることから，全年齢群に対策が必要であると考えられた。

2009年2月に日本環境感染学会から「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」³⁾が公表されたが，本研究とは麻疹，風疹の基準値が一部異なっている。麻疹について，PA法は同じ128倍以下であるが，EIA法では今回は4.0未満，ガイドラインでは16.0未満となっている。ガイドラインの基準値で今回得られた抗体価を判定すると，220名が対象者となり，そのうちPA法でも対象となった者は49名であった。PA法の128倍以下をワクチン接種の対象者と仮定すると，EIA法の基準が4.0未満では58名が検出できなくなる。一方，ガイドラインの16.0未満では171名を過大に対象とすることになる。麻疹の基準値については，今後さらなる検証を重ねていくことが望まれる。風疹については，HI法は今回8倍以下(対象63名)を対象としたが，ガイドラインの基準値は16倍以下で，対象は129名となる。また，EIA法についても今回は4.0未満(対象60名)を対象としたが，ガイドラインの基準値8.0未満とすると，対象は128名となる。厚生労働省研究班の「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」では，HI抗体価16倍以下にワクチン接種を勧めている⁸⁾。HI抗体価については16倍以下を基準値とするのが妥当であると考えられる。EIA法については，HI抗体価の16倍以下をワクチン接種の対象者と仮定すると，今回の4.0未満では69名が検出できなくなる。一方，8.0未満の128名のうちHI抗体価の基準も満たすものは107名で21名を過大に対象とすることになる。

風疹の基準値についても今後さらなる検証が望まれる。

今回，ワクチン接種対象者のうち，ワクチンを接種した者の割合はいずれも90%を越えており，転勤や妊娠中でワクチンを接種できない者を除くほとんどの対象者がワクチンを接種した。医療従事者のワクチン接種への関心の高さとともに，多くの職員に対するワクチン接種を推奨する継続的な啓発活動も高いワクチン接種率に繋がったと考えられる。医療関連感染対策として，ワクチンの接種率の向上は重要であり，本人の意思に任せるだけではなく，ワクチン接種を促す活動も重要であることが確認された。

ワクチン接種により，いずれも80%を超える高い抗体獲得率を示したが，抗体を獲得できない者も認められた。ワクチン接種後には再測定を行い，抗体価を確認することが望ましいと言われている⁹⁾。とくに，今回ムンプスの獲得率は82.9%と低く，再確認の必要性が高いと考えられる。麻疹および風疹に関しては，抗体獲得率の高いものの，40～50歳代で抗体を獲得できなかった者が多い傾向がみられたことから，特に40歳代以上の者には確認を勧めることが望ましいことが示唆された。これらワクチン接種においても抗体を獲得できなかった者に対する対応は今後の課題である。

有害事象については，麻疹・風疹混合ワクチン接種(114名接種)後に51名(44.7%)，ムンプスワクチン接種(124名接種)後に46名(37.1%)，水痘ワクチン接種(6名接種)後に4名(66.7%)に発現した。麻疹・風疹混合ワクチンおよびムンプスワクチンの添付文書^{10,11)}に記載されている小児の臨床成績と比較すると，ムンプスワクチンでの発熱の発現頻度が小児より10%程度高くなったが，それ以外は大きな差はなく，耳下腺腫脹に関しても小児では2.8%であり，今回の2名(1.6%)と差は認められなかった。今回，水痘ワクチンの接種は6名のみであり，成人における有害事象についてはさらに検証していく必要がある。いずれのワクチン接種後に発現した有害事象も軽快し，直接ワクチン接種との因果関係が疑われる重篤な症状は認められなかったことから，成人に対するワクチン接種の安全性は高いと考えられる。

今回の調査より，自己申告では3分の1の職員が罹患歴不明，半数の職員が予防接種歴不明と，記憶が曖昧になっていた。また，接種年齢を記載していても，なかには年齢46歳で3歳の時に麻疹ワクチンを接種したとの記載も認められた。麻疹ワクチンの定期接種の開始が1978年であることを考えるとこの記載の信憑性は薄い可能性が高く，自己申告の限界も認められた。さらに，風疹の罹患歴あり群と罹患歴なし群の低抗体価者は各々2.9%と10.3%，ムンプスでは9.6%と24.9%と，抗体保有率に差がみられたが，それ以外の罹患歴の自己申告と抗体保有率に関連性は認められなかった(表4)。寺本

らの報告¹²⁾においても、風疹は罹患歴あり群で有意に抗体保有率が高かったが、その他のウイルスでは相関は認められなかったとされている。流行性ウイルスの抗体保有については、罹患歴に関する自己申告のみでは判断できないことが確認された。また、ワクチン接種歴あり群となし群についても、いずれのウイルスにおいても抗体保有率との関連性は認められなかった(表4)。罹患歴、ワクチン接種歴の自己申告の曖昧さとともに不顕性感染から抗体を獲得している者が多い可能性も示唆された。

一方、近年になり、ワクチン接種をしても抗体が得られない一次性ワクチン不全 primary vaccine failure (PVF)と、接種後の年数経過と共に一度獲得した免疫が減衰し発症する二次性ワクチン不全 secondary vaccine failure (SVF)があることがわかってきている。それゆえ2006年度より、麻疹と風疹については予防接種法に基づく2回接種が導入された。また、2007年の麻疹の流行の中心が1回接種歴のある10~20代であったことから、10代への対策強化を目的に、2008年度から5年間の時限措置として、中学1年生と高校3年生相当年齢の者に2回目の定期接種が導入された^{3,13,14)}。今回の調査の対象者においても、PVFおよびSVFの可能性が示唆され、予防接種歴がある者に対しても抗体価測定の必要性が示された¹⁵⁾。すなわち、罹患歴、予防接種歴があると自己申告している者にも、ワクチン接種の対象者がおり、全職員の抗体価を測定することが有用であることが認められた。

今回、低抗体価の職員へのワクチン接種により、いずれも抗体獲得率は80%を超え、有害事象については麻疹・風疹混合ワクチン44.7%、ムンプスワクチン37.1%、水痘ワクチン66.7%に発現したが、いずれも軽快し、直接ワクチン接種との因果関係が疑われる重篤な症状は認められなかった。抗体価の低い成人へのワクチン接種が有効であり、かつ安全であることが確認された。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 窪田志穂：職業感染対策への取り組み。臨と微生物 2012; 39: 382-5.
- CDC MMWR Recommendations and Reports, Immunization of Health-Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), December 26, 1997/46 (RR-18), 1-42, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050577.htm>, : 2013 年 6 月 23 日現在.
- 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1版：
http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content_id=4 : 2013 年 6 月 23 日現在.
- 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「麻疹・風疹(MR)混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究(主任研究者：国立成育医療センター加藤達夫)」報告書.
- 吉田典子, 津村直幹, 豊増功次, 佐川公嬌：医療系大学・専門学校学生における麻疹・風疹・ムンプス・水痘の血清抗体価の検討。産衛誌 2007; 49: 21-6.
- 白石 正, 中川美貴子, 仲川義人, 富永真琴, 吉谷須磨子：医療従事者における麻疹, 風疹, ムンプスおよび水痘・带状疱疹ウイルスに対する血清抗体価の測定とその解析。感染症誌 2005; 79(5): 322-8.
- 吉澤裕義, 三好幸三, 原 敏博：当院職員を対象とした麻疹抗体価測定およびその年齢階層別分析。環境感染誌 2009; 24(6): 411-6.
- 風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言：<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf> : 2013 年 6 月 23 日現在.
- 真砂州宏, 三島真美：麻疹・水痘・風疹・ムンプスに対する病院感染対策。環境感染 2006; 21(1): 1-5.
- 武田薬品工業㈱：乾燥弱毒生麻疹しん風しん混合ワクチン「タケダ」(シュワルツ FF-8 株・TO-336 株)(医療用添付文書)。2009 年 12 月改訂(第7版)。
- 北里研究所：乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「北研」(星野株)(医療用添付文書)。2009 年 6 月改訂(第10版)。
- 寺本知史, 副田敦裕, 衛藤義勝：都立母子保健院に勤務する看護師の流行性耳下腺炎・麻疹・風疹・水痘の抗体保有状況に関する検討。小児保健研 2005; 64(3): 483-6.
- 多屋馨子：MR ワクチン 2012 年麻疹排除へ向けた現状は？ 薬局 2011; 62(8): 120-8.
- 多屋馨子：MR ワクチン—2012 年麻疹排除に向けて目指すべき目標(特集 今だから知っておきたいワクチンの話題Ⅱ。ワクチンの現状と話題)。小児診療 2012; 75(4): 631-8.
- 田代隆良, 浦田秀子, 岡田純也, 岩永喜久子, 富永瑞子, 松本 正：看護学生における風疹, 麻疹, 水痘, ムンプス感染防止対策—抗体価測定とワクチン接種—。感染症誌 2004; 78(5): 398-403.

〔連絡先：〒245-8575 神奈川県横浜市戸塚区原宿 3-60-2
独立行政法人国立病院機構横浜医療センター薬剤科
武重彩子 E-mail: takeshige-ayako@yokohamamc.jp〕

Determination of Antibody Titers and Vaccination Against Epidemic Viral Infections in Medical Professionals

Ayako TAKESHIGE^{1,3,*}, Masakazu YAMAGUCHI^{1,†}, Satoshi IWATA^{2,‡}, Kayoko MAEZAWA³⁾ and Junko KIZU³⁾

¹⁾*Department of Pharmacy, ²⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center,*

³⁾*Department of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy,*

*(*Department of Pharmacy, National Hospital Organization Yokohama Medical Center),*

(†Department of Pharmacy, National Hospital Organization Chiba Medical Center),

(‡Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine)

Abstract

This study included 838 medical professionals who had provided consent. We asked them to report on previous histories of infection by measles, rubella, mumps, and varicella viruses as well as vaccination, and surveyed whether they carried an antibody to each of these viruses by determining the antibody titers. The determination was based on a PA method (a subject was considered as a candidate for vaccination if his/her titer was 1 : 128 or below) and EIA (less than 4.0) for measles, HI (1 : 8 or below) and EIA (less than 4.0) for rubella, and EIA (less than 4.0) for mumps and varicella. The subjects with a lower titer received vaccination if they so desired. The antibody titer to any of the viruses was low in 28% of the subjects; the percentage of the subjects being a candidate for vaccination was 7.4% for measles, 8.4% for rubella, 16.1% for mumps, and 0.8% for varicella. The self-reported prevalence rates and vaccination histories were poorly associated with the antibody titers. The antibody acquisition rates were 86.3 and 100.0% for PA and EIA, respectively, in measles, 93.3 and 98.3 for HI and EIA, respectively, in rubella, 82.9 in mumps, and 100.0 in varicella. Adverse events occurred due to vaccination at an incidence of 44.7% for measles/rubella virus, 37.1 for mumps, and 66.7 for varicella; all events were resolved, without serious symptoms possibly directly related to the vaccination. These results demonstrated that vaccination is also applicable to some individuals who report a history of a target disease or previous vaccination, suggesting the appropriateness of measuring antibody titers in all staff members. Furthermore, in this study, the effectiveness and safety of vaccination for those with a low titer were confirmed.

Key words : epidemic viral infection, antibody titer, vaccine, adverse event