

種痘廃止して28年目の痘瘡抗体保有状況

武内 安恵^{1,2)}: 原 勝²⁾: 青山 好作³⁾

はじめに

天然痘（痘瘡）は人から人に咳などで飛沫感染し、伝染力が非常に強く致死率の高い疾病である。しかも人類は有史以来、世界各地でたびたび流行を繰り返し苦しめられてきた。英国の開業医ジェンナーによる種痘開始（1796年）から数えて約180年を経て、1977年ソマリアでの患者を最後に地球上から消えた。それから3年後の1980年5月にWHO総会で根絶宣言が出された。我が国では1956年以降、患者の発生はなく、1976年を最後に痘瘡ワクチンの定期接種（種痘）が廃止されて30年近く経っている（表1）。

I. 天然痘ウイルスの処分

根絶宣言と前後してWHOは世界各地で研究用として保管されていた天然痘ウイルスの廃棄に取りかかった。米露以外の国で持っていたウイルスは1980年頃までに廃棄し、残余は米国とロシアの2つの研究所に送られた。WHOの廃棄処分決議にも拘らず、米露2カ国は「生物テロ対策」研究用として処分反対し、その後2カ国が独占保有して現在に至っている。衝撃的なことは旧ソ連の崩壊によってロシア共和国に保管されていた大量の天然痘ウイルスが80年代後半から90年代初めにかけて科学者と共に他国に散逸し、テロ国家の手に渡っている可能

表1 天然痘（痘瘡）ワクチン経緯

1796（寛政8年）	ジェンナーによる牛痘接種
1849（嘉永2年）	種痘伝来、佐賀藩に始まり各藩に種痘所設立
1877（明治9年）	天然痘予防規則制定
1909（明治42年）	種痘法公布 種痘に関する法体系の完備
1946（昭和21年）	天然痘の大流行 戦後引き揚げ者を中心に約18,000人罹患 約3,000人死亡
1956（昭和31年）	天然痘の国内発生終焉
1958（昭和33年）	WHO天然痘根絶計画採択
1970（昭和45年）	「種痘禍」種痘後脳炎等副反応が社会問題となる
1975（昭和50年）	旧千葉県血清研究所により細胞培養弱毒痘瘡ワクチン「LC16・チバ」の製造承認取得
1976（昭和51年）	定期種痘廃止
1980（昭和55年）	WHO天然痘根絶宣言
1999（平成11年）	NYタイムズ紙、「ロシア国内の天然痘ウイルスが危険国に流出」と報道
2001（平成13年）	米国、テロ対策としては従来の牛皮型ワクチン4,000万人分確保 日本、ワクチン製造の復活、「LC16・チバ」ワクチン250万人分の国内備蓄開始
2005（平成17年）	厚生労働省はワクチン5,600万人分の国家備蓄を検討

1) 元国立予防衛生研究所

2) 若草医院（世田谷医師会）

〒154-0001 東京都世田谷区池尻4-12-1

3) 国際鍼灸柔整専門学校

〒125-0062 東京都葛飾区青戸2-1-20

性が出てきたことである¹⁾。

Ⅱ. 痘瘡ワクチンについて

1798年 E. Jenner が牛痘種痘法の有効性を記載した論文を発表してから種痘は世界に普及し天然痘根絶の主力となった。1960年代、当時普及した Lister 株（主にヨーロッパ）、NYBH 株（主に米国）、池田株（日本）等 6 種類程の牛皮型ワクチン株が使用されていた。これらのワクチンは副反応が強く特に神経合併症による種痘後脳炎が社会問題として起きた。日本は 1972 年から Lister 株に変更されたが年度別の脳炎・脳症発生率は 100 万人の初種痘当たり 20 人前後、死亡率は年度により差があるが平均すると 6 人程度と報告されている²⁾。

1975 年に千葉県血清研究所のグループはワクチンである Lister 株を初代仔ウサギ腎臓（RK）細胞に低温（30℃）継代培養することによって高温（40.5℃）では増殖しない安全性に優れた乾燥細胞培養弱毒痘瘡ワクチン「LC16・チバ」を開発した³⁾。これまでの牛皮型ワクチンはサル脳内増殖性が極端に低く、神経病原性が低下している⁴⁾。既に、10 万人以上の子供に接種され、有効性と安全性において従来の痘瘡ワクチンより優れており将来の非常用備蓄ワクチンとして最も有力であると提言している⁵⁾。

Ⅲ. 痘瘡ウイルス抗体の保有状況について

1. 調査の方法

筆者らは 2002 年から 2003 年にかけてインフルエンザワクチン効果の調査目的で採血された保存血清について、種痘が廃止されて 28 年目にあたる 2004 年に痘瘡抗体を測定する機会が得られた。

対象は若草医院受診者 38 名（年齢 32～90 歳）、専門学校生徒、職員 63 名（年齢 18～54 歳）およびその他 18 名（年齢 25～64 歳）の計 120 名で、血清について測定まで -20℃ に保存されたものを使用した。抗体測定は千葉県衛生研究所において中和試験法を用い RK13 細胞に被検血清と痘瘡ウイルス（Lister 株）を中和して 50% ブラック（図 1）抑制率で測定した⁶⁾。

なお、本調査の研究成果公表については調査対象本人より同意を得たものである。

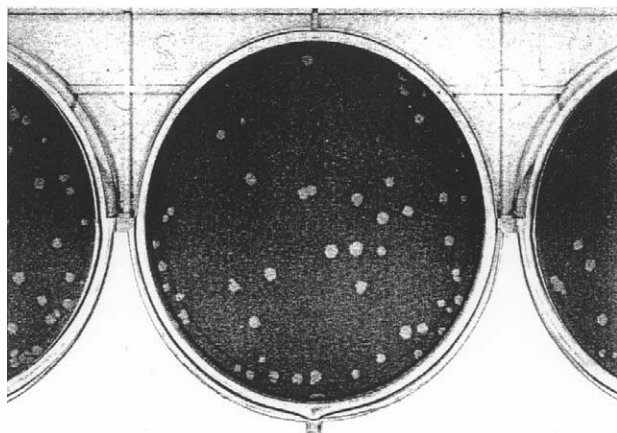


図 1 痘瘡ウイルス（Lister 株）の RK13 細胞上でのブラック

2. 痘瘡ウイルス抗体の保有状況について

最少年齢 18 歳から最高年齢 90 歳まで 120 名の中和抗体価を年齢別にプロットした（図 2）。中和抗体価 4 倍以上を抗体陽性とする、種痘中止後世代の 27 歳以下（未種痘）の人達は抗体価 4 倍以下で全く抗体が認められなかった。一方、28 歳以上（1～3 回接種）ではほとんどの人達に抗体の保有が認められたが抗体価については個体差のバラツキが大きかった。このことにより過去の種痘の接種回数および接種後の時間的経過、性別などによる差異がないことが分かった。

28 歳以上 83 名中 16 名（19.3%）が抗体陰性であった。また、67 名（80.7%）に抗体が認められその中の 22 名（26.5%）が 32 倍以上の抗体価を保有していた。

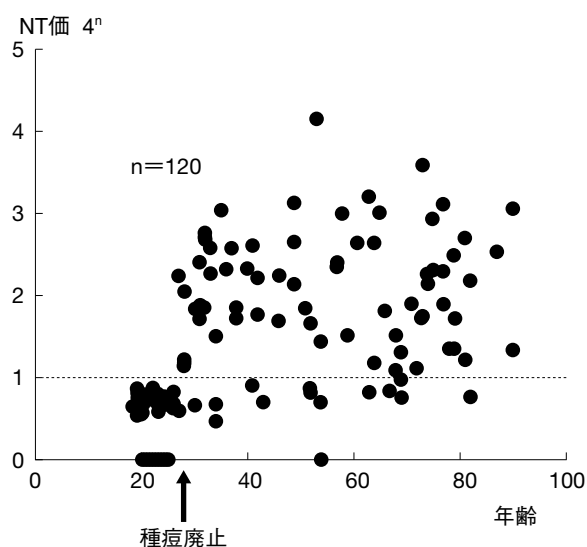


図 2 痘瘡（ワクシニア）ウイルス抗体保有状況

表2 年齢層別抗体保有状況

年齢	種痘回数 ⁷⁾	人数	抗体価(倍) ^{*1}	平均 ^{*2}	4倍以上保有率	32倍以上保有率
27以下	0	37	0 ~ 3.4	2.4	0 (0%)	0 (0%)
28以上	1~3	83	0 ~ 329	13.8	67 (81%)	22 (26.5%)
28~34	1	19	1.9 ~ 47.2	11.2	15 (79%)	4 (21%)
35~44	2~3	11	2.7 ~ 69.6	16.5	9 (82%)	3 (27%)
45~54	3	13	0 ~ 329	12.3	9 (69%)	3 (23%)
55~64	3	9	3.2 ~ 86.8	21.4	8 (89%)	4 (44%)
65~74	3	15	2.9 ~ 149.1	11.0	12 (80%)	2 (13%)
75~90	3	16	2.9 ~ 82.1	16.9	14 (88%)	6 (38%)

*1: 中和抗体価(NT) *2: GM

平均抗体価別にみると27歳以下で2.4倍、28歳以上では13.8倍を示した。各年齢層別にみると28~34歳代で11.2倍、35~44歳代で16.5倍、45~54歳代で12.3倍、55~64歳代で21.4倍、65~74歳代で11.0倍、75~90歳代で16.9倍であり、年齢層による差異はみられなかった。また、32倍以上の抗体保有状況は55~64歳代で44%の高い値を示し、75~90歳代でも38%の高率を示している(表2)⁷⁾。

IV. 天然痘ウイルスの脅威

天然痘ウイルスはなぜバイオテロの手段として恐れられているのか、その理由としてこのウイルスの毒性が高いことと、空気感染力が強いことがあげられる。また熱安定性が高く、凍結乾燥したウイルスを撒布されればその感染力は計り知れない。仮に免疫のないものが天然痘ウイルスに接触すると罹患率は80%近くとなり、発症後の死亡率は40%を超えと言われている⁸⁾。さらに2001年9月に米国で発生した同時多発テロ、炭疽菌事件以後、生物科学兵器として天然痘ウイルスによるバイオテロが大きくクローズアップされている。米、欧、露の国々に限らず我が国においても危機管理意識を高め、対応手段を考える必要がある。この地球上から天然痘ウイルスを根絶し得た今日、人間のエゴによって世界中の人々の生命が危機に曝されているのは何とも皮肉なことと思える。

V. 天然痘に対する種痘の感染防御効果

Dixonの集計が有名であり、初種痘後の年数と推定防御効果は、1年で99.9%、3年で99.5%、10年で

87.5%、20年で50.0%、20年以上では推定不能とされている。これらの過去の疫学的所見に基づき、感染予防に必要な免疫は種痘善感者の示す中和抗体レベルが必要であると推定している⁹⁾。今回の調査から、過去に種痘を受けた世代の約80%に4倍以上の中和抗体が認められ、約1/4(22/83, 26.5%)に感染予防レベルの中和抗体価が保有されていることが判明したことは予想外の結果であった。種痘が廃止された1976年近くに生まれた28~34歳代の層は1回接種の可能性があるにも拘らず抗体保有率、抗体価とも他の年齢層と差異がなかった。また、種痘廃止後世代の27歳以下の人達においては当然のことながら全く抗体を保有していないことが確認できた。

おわりに

2001年に「LC16・チバ」の国内備蓄が策定され、26年ぶりに製造が再開された。事前にバイオハザードの観点から製造関係者に既存の「LC16・チバ」の接種が行われた。その結果、27歳以下の接種歴のない(初種痘)4名の接種後の平均抗体価は37.3倍となり、28歳以上の追加(再)接種者50名の平均抗体価は137.2倍を示した⁶⁾。これは例数が少ないが、先に述べた感染予防に必要な免疫レベルの獲得を裏付ける成績と思われる。

今回、種痘が廃止されて28年ぶりに痘瘡抗体を測定し貴重な結果が得られたことは、現在、日本国および米国が天然痘によるバイオテロ対策として、世界で最も安全であると言われている乾燥細胞培養弱毒ワクチン「LC16・チバ」の備蓄と感染の危険性が生じた時の国民への集団接種対応に参考となる根拠となろう。なお、厚生労働省研究班は国家備蓄に必要な天然痘ワクチンの量を5,600万人分と算出

し製造をすでに開始している。

謝 辞

本研究の中和抗体価測定および調査等にご尽力いただいた伊藤浩三氏、窪谷弘子氏（千葉県衛生研究所）、丸山典彦氏（千葉県赤十字血液センター）に深謝致します。

文 献

- 1) 北村 敬：痘瘡根絶と痘瘡ワクチンの今後、臨床とウイルス、**27**：378-384, 1999.
- 2) 山口正義 他：種痘研究班研究報告書、臨床とウイルス、**3**：269-278, 1975.
- 3) 橋爪 壯：新しい弱毒株 Lc16m8 株の基礎、臨床とウイルス、**3**：229-235, 1975.
- 4) 森田迪夫：ワクチニアウイルス視床内接種サルの中枢神経系病理像、臨床とウイルス、**2**：393-400, 1974.
- 5) Henderson, D.A., et al. : Smallpox as a Biological Weapon, Medical and Public Health Management. JAMA, **281** : 2127-2137, 1999.
- 6) 窪谷弘子 他：乾燥細胞培養弱毒ワクチン「LC16・チバ」成人接種の評価、千葉衛研報告、**28**：11-14, 2004.
- 7) 畠山修司 他：種痘廃止後26年以上が経過した現在における抗天然痘免疫の保有状況、感染症学会総会学術講演抄録 **78**：158, 2004.
- 8) 杉本政信 他：国産天然痘ワクチンの新たな役割、蛋白質 核酸 酵素、**48**：No12, 2003.
- 9) 北村 敬 他：種痘ワクチン（痘苗）、日本のワクチン（丸善）改訂1版、1-26, 1977.