



Title	鼻腔内水痘生ワクチン再接種によって誘導される局所免疫と再感染防止機構に関する研究
Author(s)	大隈, よしこ
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37813
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	大隅 よしこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9800 号
学位授与の日付	平成 3 年 5 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文名	鼻腔内水痘生ワクチン再接種によって誘導される局所免疫と再感染防止機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 岡田伸太郎 (副査) 教授 高橋 理明 教授 上田 重晴

論文内容の要旨

〔目的〕

水痘は白血病をはじめ何らかの基礎疾患を有する小児においては、治療の妨げとなるばかりでなく、致命的となることもある。このような小児の重症水痘を予防する目的で水痘生ワクチンは開発された。ワクチン接種後の良好な抗体陽転率にもかかわらず、自然感染の機会に遭遇すると発症することがあり、予防効果をより高めるためには、ワクチンの再接種が必要と考えられ、一部で注射法による再接種が試みられている。しかし、鼻腔内噴霧法による再接種後の免疫効果について検討されたデータはない。本研究では、水痘生ワクチンの接種を受けた小児について免疫の持続状況および罹患の実態について調べ、それらの結果を参考に再接種基準を設けた。そして、この基準を満たす一部の者に再接種を行い、液性免疫、細胞性免疫について検討するとともに、鼻汁中の IgA 抗体を経時的に測定し、局所の免疫応答について検討し、再感染防止機構の解明を試みた。

〔方 法〕

1. 水痘皮内テストおよび抗体価の測定方法

- 1) 水痘皮内テストには水痘ウイルス感染細胞培養上清より調整したものを用い、前腕内側皮内に 0.1ml 接種し、48時間後に発赤の径を測定した。
- 2) 水痘抗体価の測定には IAHA (immune adherence hemagglutination) 法と FAMA (fluorescent antibody to membrane antigen) 法を用いた。

IAHA 法は、階段希釈した被検血清 25 μl と IAHA 抗原 25 μl を混和後、37°C 1 時間放置。補

体 $25\mu\text{l}$ を加え、 37°C 40 分間インキュベート。ditiothreitol $25\mu\text{l}$ を加えた直後に O 型赤血球溶液 $25\mu\text{l}$ を加え静置。数時間後凝集像を陽性と判定。血清の希釈倍数の逆数を抗体価とした。

FAMA 法は、階段希釈した血清、100倍濃縮鼻汁 $5\mu\text{l}$ に水痘ウイルス感染細胞浮遊液 $5\mu\text{l}$ を加え、 CO_2 incubator で 37°C 、1 時間反応。PBS にて洗浄後、FITC conjugated 抗ヒト IgG または IgA ウサギ血清 $5\mu\text{l}$ を加え、 CO_2 incubator で 37°C 、1 時間反応。再び PBS で洗浄後、落射式倒立顕微鏡で観察し、特異蛍光を認める最高希釈倍数をもってその血清、鼻汁の抗体価とした。

2. 再接種基準と再接種の方法

- 1) 1976～1988年に大阪大学小児科ワクチン外来に於て水痘生ワクチンの接種を受けた種々の基礎疾患を有する小児及び健康小児1753名を対象に、ワクチン接種後の臨床反応、抗体陽転率、罹患状況について調べ、再接種の基準を、初回接種後 6 カ月～5 年経過後の免疫応答が、IAHA $\leq 1 : 16$ かつ水痘皮内反応 (DCH : delayed cutaneous hypersensitivity) $\leq 4\text{ mm}$ 、または IAHA $\leq 1 : 8$ かつ DCH $\leq 9\text{ mm}$ 、または IAHA $\leq 1 : 4$ かつ DCH $\leq 14\text{ mm}$ 、または IAHA $\leq 1 : 2$ かつ DCH $\leq 19\text{ mm}$ とした。
- 2) 上記の再接種基準を満たす一部の者に皮下注射による方法と噴霧法を用いて再接種を行なった。噴霧法による再接種の方法は、水痘生ワクチン 2 バイアル／人を注射用蒸留水で溶解後、注射用生食水を加え、ネブライザーを用いて噴霧した。再接種の効果は、再接種前の免疫レベルに比して再接種後のレベルがどの程度上昇するかを比較することによって評価した。
- 3) 乳児施設に収容中の小児のうち、水痘生ワクチンの皮下接種をすでに受け、その後水痘に接触・罹患していない乳児に噴霧法を用いて接種し、接種前および接種後 1, 2, 3, 4, 8, 16, 32 週に血清および鼻汁を採取し、血清抗体価は IAHA 法および FAMA 法にて測定し、鼻汁 (100 倍濃縮) 中の IgA 抗体は FAMA 法にて測定した。

〔成 績〕

1. 水痘生ワクチンによると思われる臨床反応の出現は主に悪性腫瘍疾患群に限られていた。基礎疾患を有する小児全体の抗体陽転率は 94.4 % であったが、悪性腫瘍疾患群では 85.7 % と最も成績が悪かった。ワクチン接種後の罹患率は全体で 15.4 % であったが、悪性腫瘍疾患群では 27.3 % であった。また、罹患者の 80% は再接種基準の範囲内に含まれていた。
2. 再接種基準に従って再接種を実施すると、皮下接種法 (S/C) では、50 % の者しかこの基準をクリアしないのに対し、噴霧法 (I/N) では 94 % の者が基準をクリアした。再接種前後の IAHA 抗体価、DCH は S/C 群において、それぞれ $1 : 1.4 \rightarrow 1 : 8.4$, $7.2\text{ mm} \rightarrow 10.8\text{ mm}$ であったのに對し、I/N 群では、それぞれ $1 : 2.8 \rightarrow 1 : 50.2$, $7.4\text{ mm} \rightarrow 19.2\text{ mm}$ であり、I/N の方が液性免疫、細胞性免疫の両者において S/C より効果的であった。
3. 噴霧法による再接種者における鼻汁中 IgA-FAMA 抗体価は、再接種 1 週後より急上昇を示し、3 週後に最高値 ($1 : 18.4$) を示し、32 週後においても $1 : 2$ の抗体価を示す者がいた。血清 IgA -

FAMA 抗体価も同様の動きを示していたが、血清 IgG-FAMA 抗体価は、再接種 8 週後まで上昇を続けており、32 週後においても全員 1:2 以上であった。血清 IAHA 抗体価は、再接種後 2 ~ 3 週にかけて上昇し、4 週目以降徐々に低下を示した。

〔総括〕

水痘生ワクチン接種後の臨床反応は殆ど認められず、種々の基礎疾患有する小児においても殆ど問題なく、抗体陽転率も良好であった。しかし、自然感染の機会に遭遇すると発症することがあり、多くの場合軽症に経過していたが、悪性腫瘍疾患群においては、再感染する率が高く、症状も重かった。再罹患の率を下げるために、I / N と S / C を用いて再接種を行なったが、I / N においては S / C よりも、液性・細胞性免疫ともに応答が著明であった。また、I / N 後には鼻汁中に水痘特異的 IgA 抗体の産生が認められ、血清中の水痘特異的 IgA 抗体よりも高値を示す時期が認められた。このことより I / N による再接種においては、局所における免疫機構が自然感染の場合と同様に働いていると推察され、この局所における免疫刺激が記憶され、今後の水痘に対する感染防御に重要な役割を果たすものと推察された。

論文審査の結果の要旨

水痘生ワクチンの接種後数年以内に、10~15% に再罹患がみられ、特に悪性腫瘍疾患児において高率である。その再罹患者の長期免疫状態、特に気道局所の再感染防止機構についてはほとんど研究されていない。本研究では鼻腔内投与法を用いて再接種を行い、液性・細胞性免疫ともに皮下接種法に比して応答が著明であり、鼻汁中に水痘特異的 IgA 抗体の産生を認め、局所における免疫機構がより自然に近く、すぐれた接種法であることを見出した。

このことは、何らかの基礎疾患有する小児の重症水痘を予防する上で、水痘生ワクチンの効果をより高め、再感染防止に役立つと考えられ、学位授与に値するものと思われる。