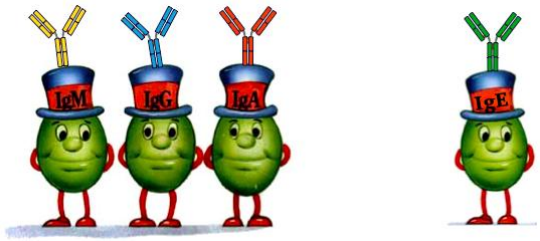
予防接種のための免疫学

No. 3：予防接種に関わるＱ＆Ａ



金沢大学医薬保健研究域医学系
小児科　谷内江昭宏

石川県保険医協会　Sept.12, 2017

ある新聞のコラムに掲載された記事より

・ワクチン接種率の向上は、はしかの流行を減らし、結果として若者の免疫を弱めてしまった。　ワクチン接種は抵抗力を低下させたか？

・予防のワクチン接種が、巡り巡ってはしか流行の呼び水になってしまった。　ワクチン接種は流行を引き起こしたか？

・成長の途上でおもわぬつまずきや、よからぬ誘惑を経験して痛い目に遭い、それを一つの肥やしにする。はしかは必要悪。昔の人は賢かった。
本当にはしかは必要悪か？

・予防接種はかつて副作用が心配された。今度は二回接種が大切、と専門家は言う。親は戸惑うに違いない。　ワクチンは何をしてくれるのか？

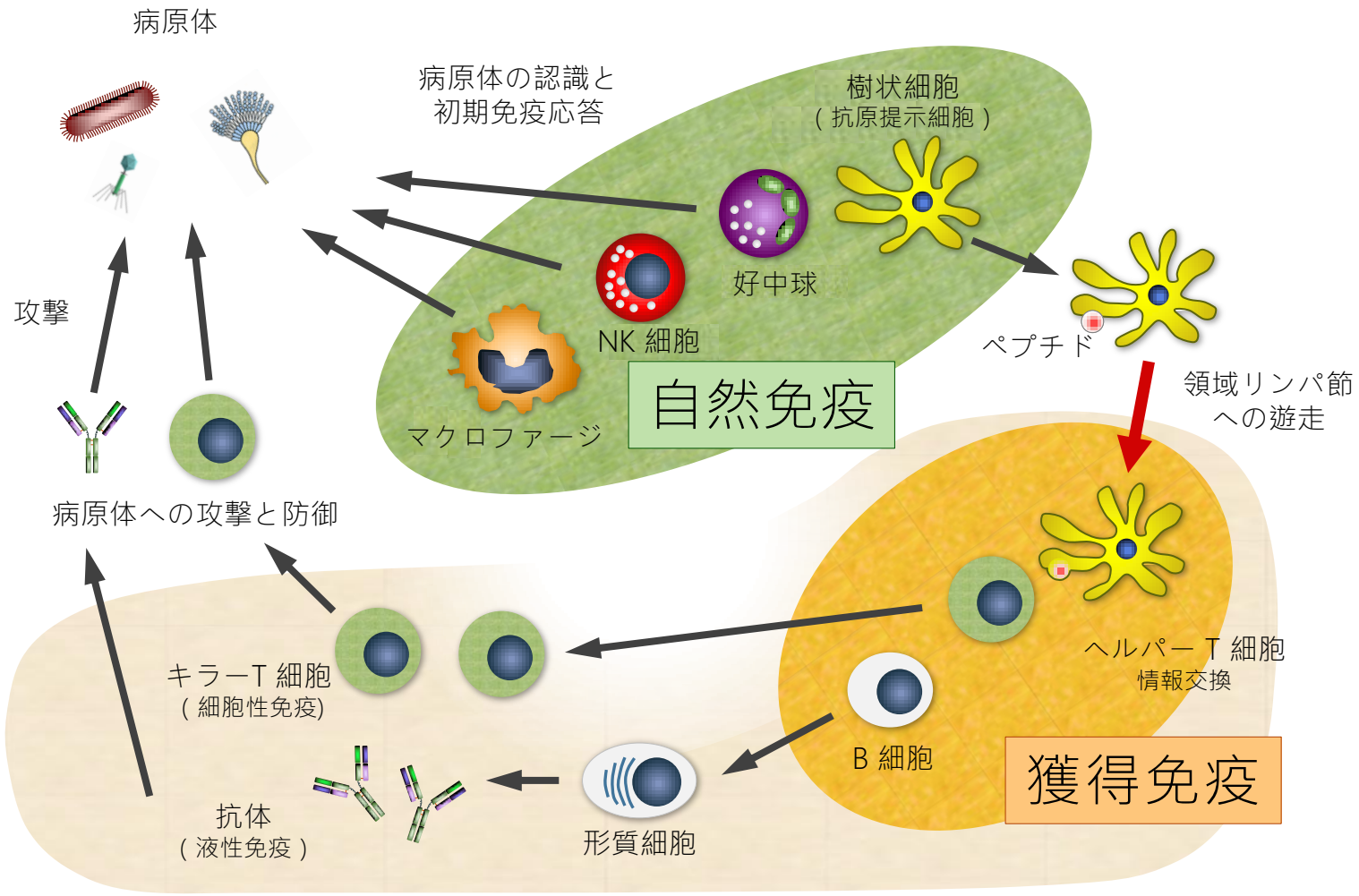
・確かなことは「無菌室」での子育てなど、望み得ないということ。悩みの中で子を成長させよ、とウイルスが教えているような騒ぎである。
無菌室の子育てとワクチン接種の違いはなにか？

本日の講演内容

- これまでの復習
- ワクチンによって出来ること
- ワクチン Q&A

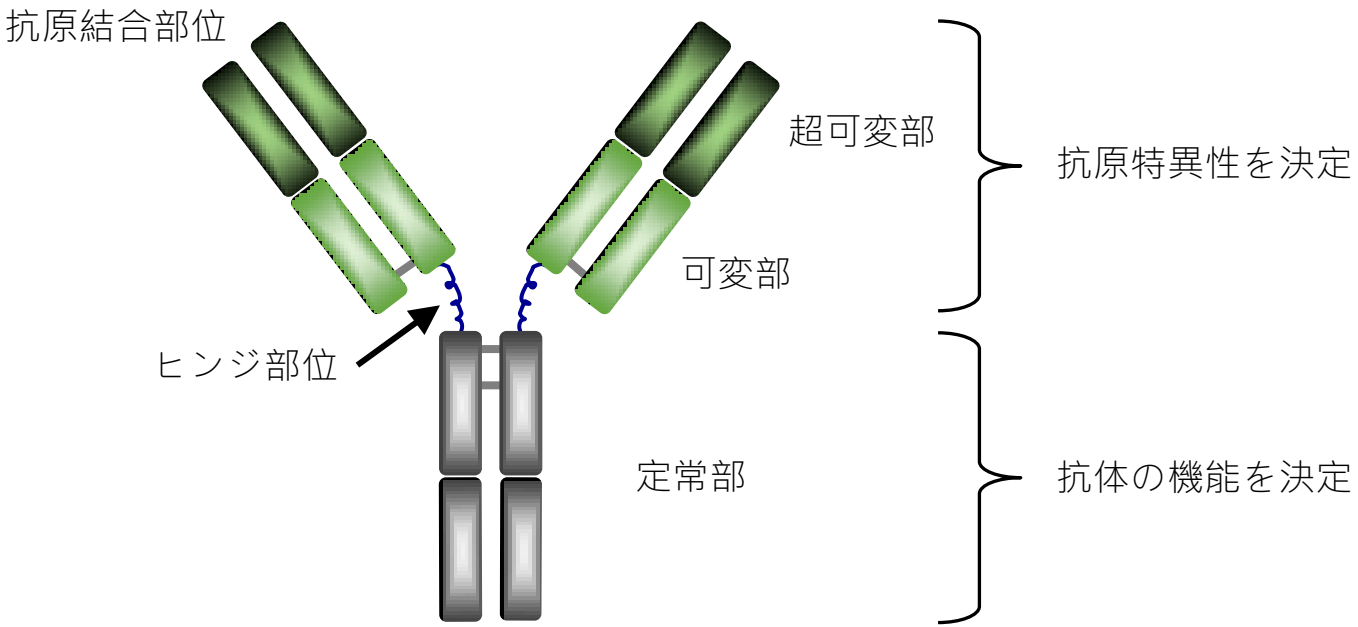
これまでの復習

自然免疫と獲得免疫



modified from Akira S, Osaka University

免疫グロブリンの構造

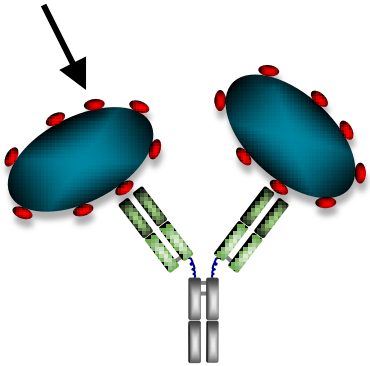


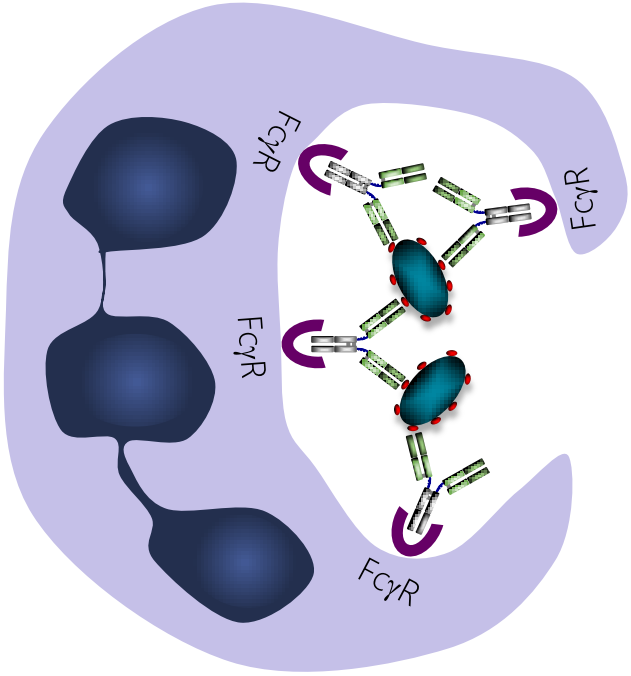
免疫グロブリンの機能

中和

オプソニン化 ☞ 貪食

抗原決定基（エピトープ）

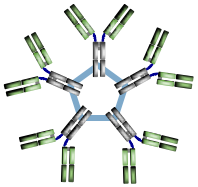




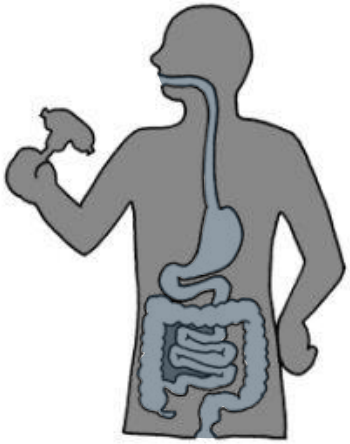
免疫グロブリンの役割分担

初期免疫

IgM

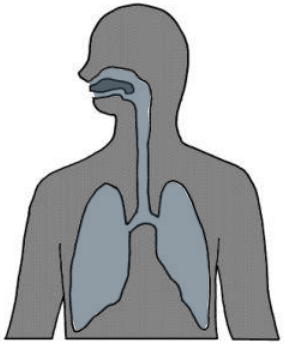


消化管



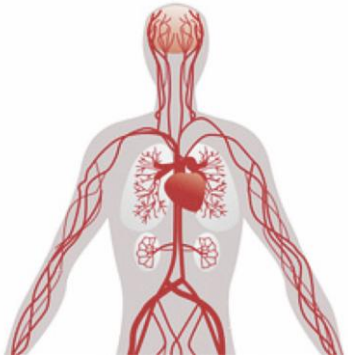
IgA

気道



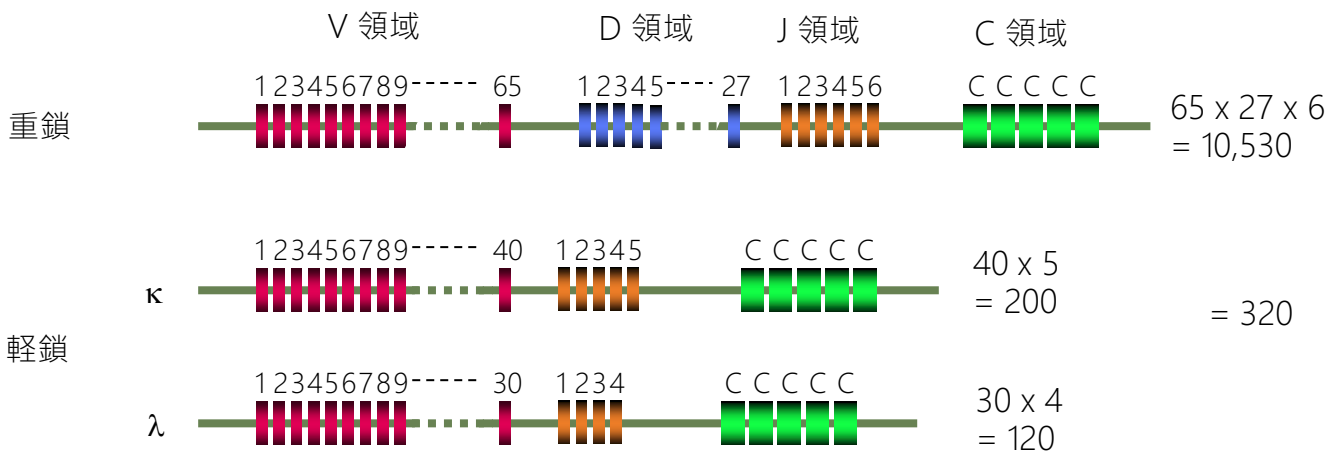
IgA

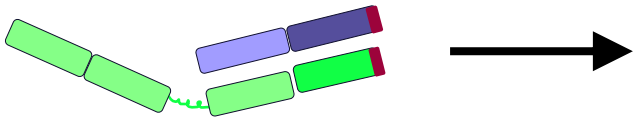
全身



IgG

組み合わせによる多様性の形成

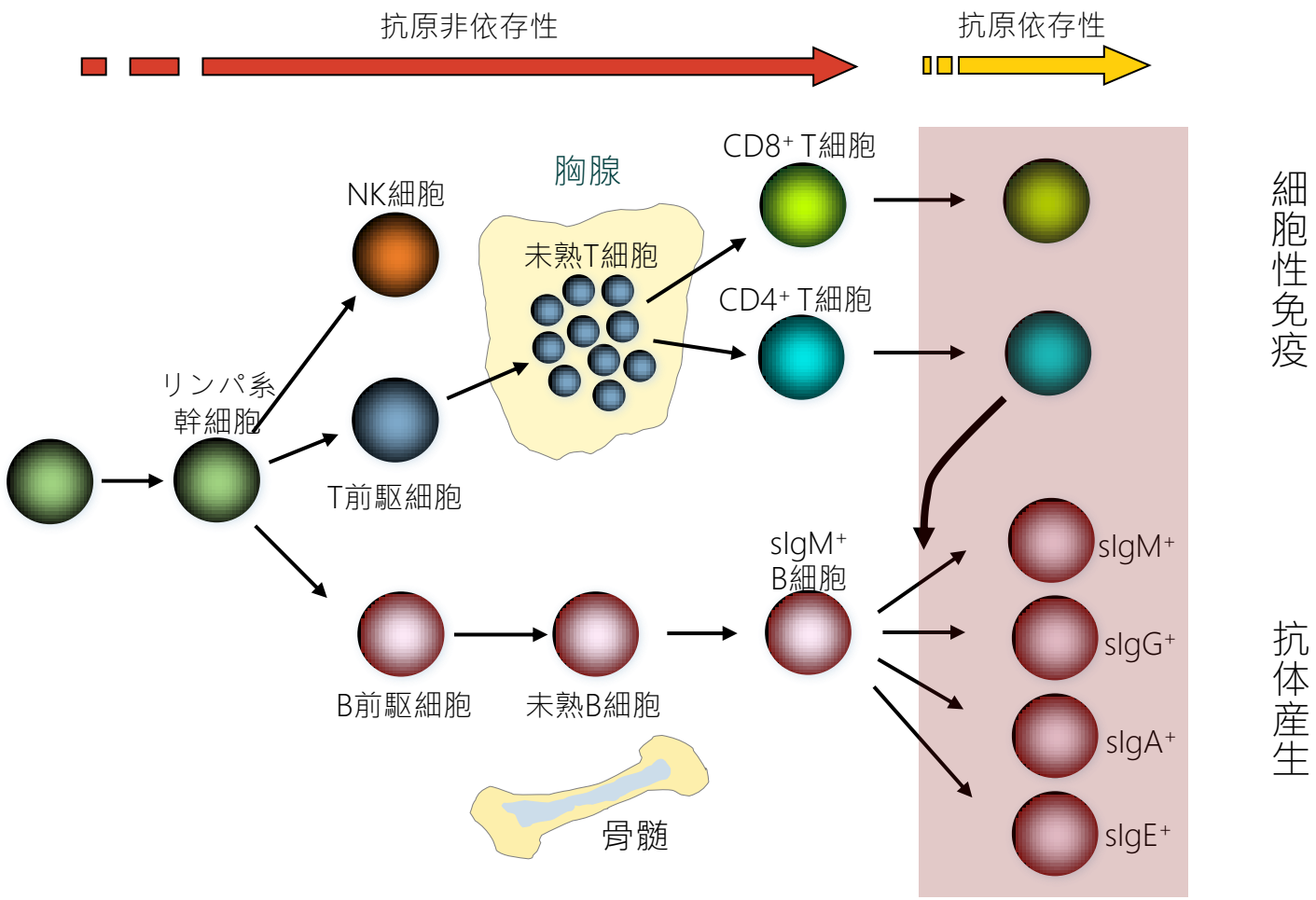




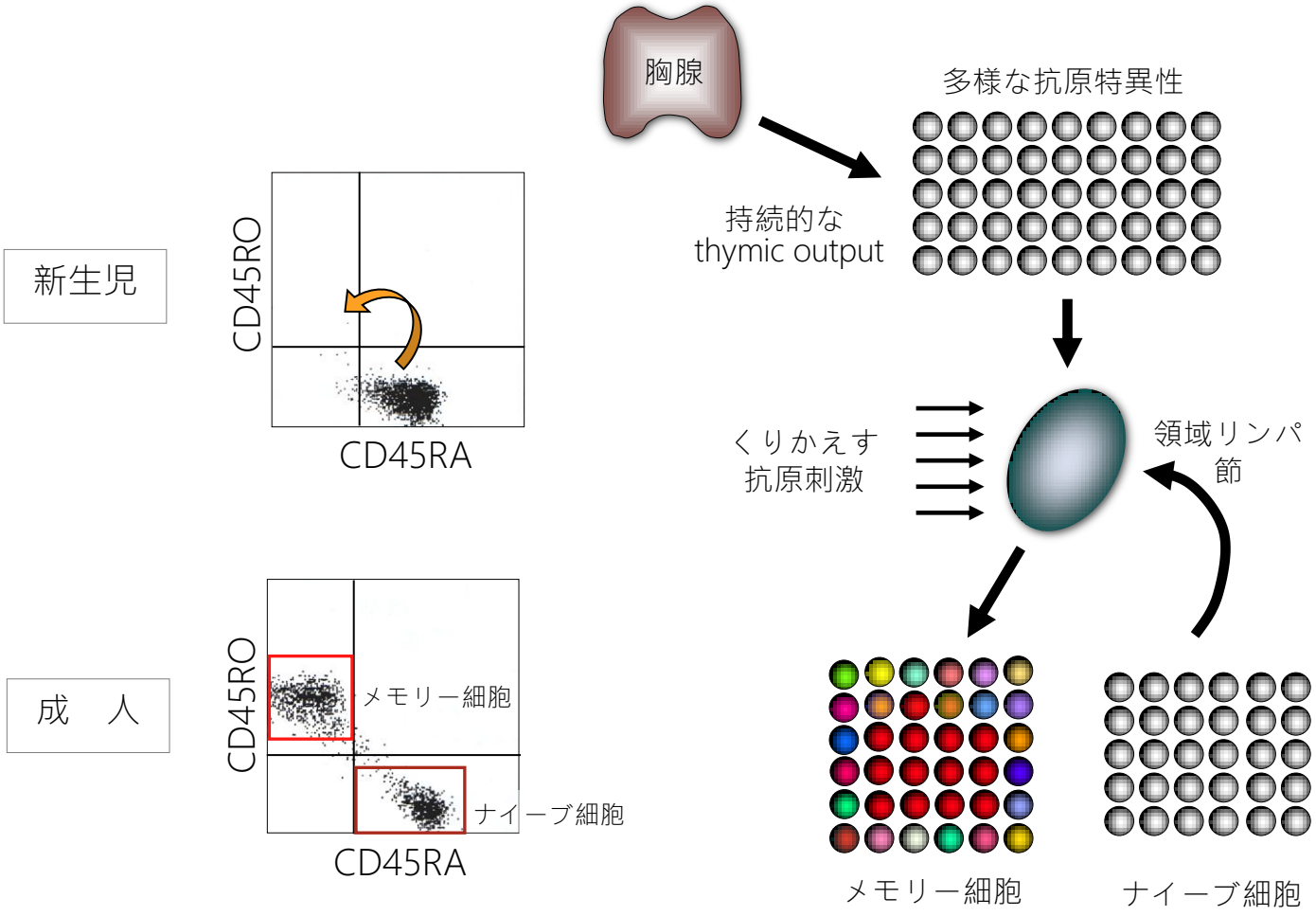
重鎖 + 軽鎖 (κ or λ) の組み合わせ

$10{,}530 \times 320 = 3.37 \times 10^6$

リンパ球の分化


抗原非依存性
抗原依存性
胸腺
NK細胞
未熟T細胞
CD8⁺ T細胞
CD4⁺ T細胞
リンパ系
幹細胞
T前駆細胞
sIgM⁺
B細胞
B前駆細胞
未熟B細胞
骨髄
sIgM⁺
sIgG⁺
sIgA⁺
sIgE⁺
細胞性免疫
抗体産生

メモリーＴ細胞の形成


胸腺
多様な抗原特異性
持続的な
thymic output
新生児
CD45RO
CD45RA
くりかえす
抗原刺激
領域リンパ
節
成　人
CD45RO
メモリー細胞
ナイーブ細胞
CD45RA
メモリー細胞
ナイーブ細胞

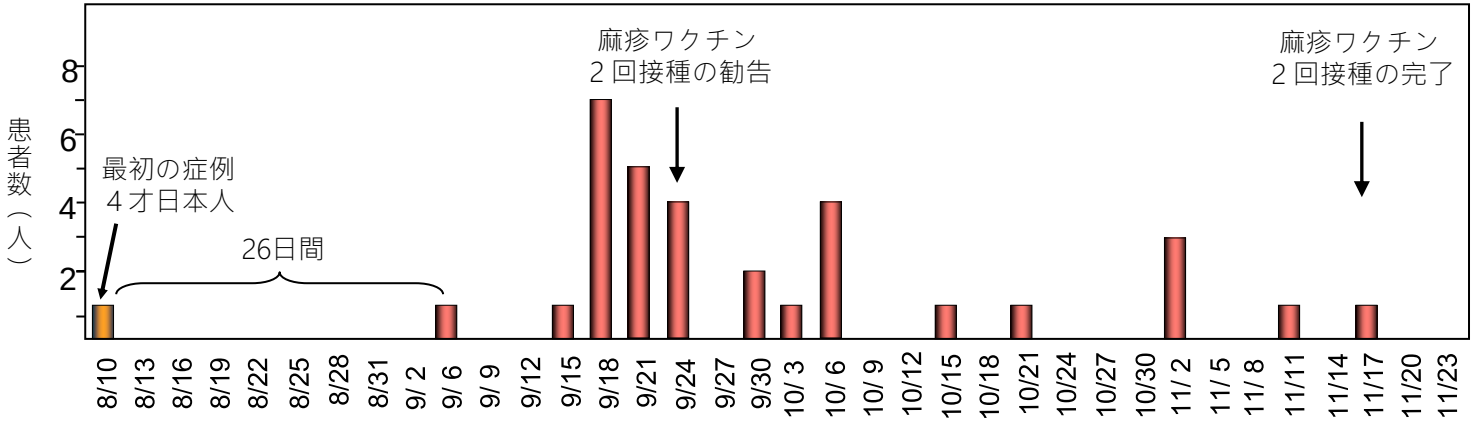
ワクチンによって出来ること

成人麻疹による死亡

【症　例】28歳の女性で専業主婦。
【家　族】子供２人(５歳・２歳)は、近医で麻疹の予防接種は実施済み。
【予防接種歴】患者本人には麻疹の予防接種歴も罹患歴もなかった。

【現病歴】発症前、子供の感冒のためにＡ医院に頻回に通院していた。
　４月７日に37.5℃の発熱と咳があり、翌８日にＡ医院で抗菌薬の処方を受けたが、その後顔面に発疹が出現。９日の夜間より38 ～ 39℃の高熱が出現した。10日に近くのＢ内科医院を受診し、急性気管支炎として抗菌薬の点滴を受けるが改善傾向はなく、発疹が全身に拡大した。
　11日にＣ総合病院の救急外来を受診し、コプリック斑を認め麻疹と診断され、皮膚科に入院。入院時検査所見では、白血球数 2,900/μl、血小板数 12.1×10^4/μl、CRP 3.3mg/dl。麻疹に対する血清抗体検査で、IgG EIA値 5.3（正常2.0未満）、IgM 抗体指数13.39（正常0.80未満）。

アンカレッジへの麻疹輸出（1998年）



アラスカ州発行広報 1999年第2号「1998年アンカレッジにおける麻疹流行」をもとに作成。

日本からアラスカに旅行に訪れた４歳小児が最初の症例。
26日後に同一の高校生徒、教師の間で流行が始まる。
1998年に日本で流行したと同じ株が同定された。

日本は「麻疹輸出国」として、不名誉な刻印を押されることとなった。

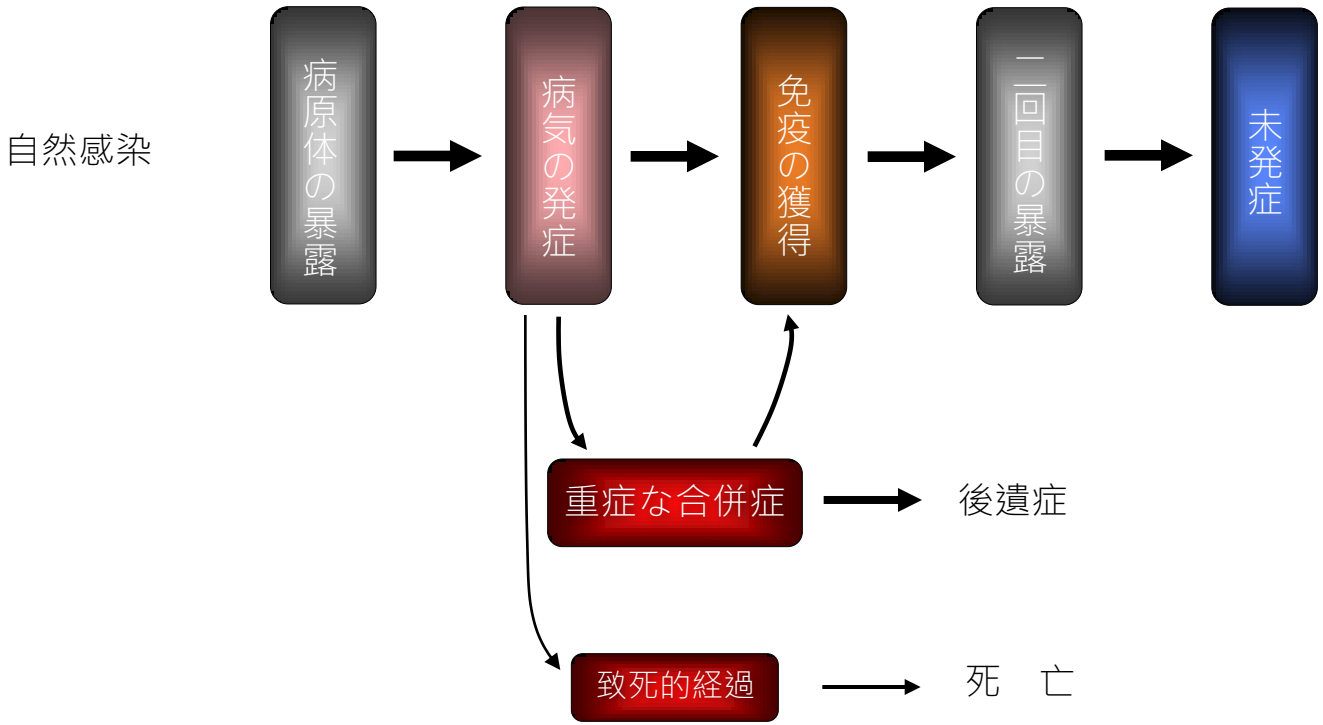
ワクチンによって出来ること

牛の乳搾りの女性たちは、一度牛痘（牛の天然痘）に罹ると、本物の天然痘が流行しても病気にならない

武田薬品工業 HPより

ジェンナーはその話を伝え聞いて、牛痘のエキスを「ワクチン」として用いることを思いついたとされる

ワクチンによって出来ること



CDC; Parents’Guide to Childhood Immunizations より引用、一部改変

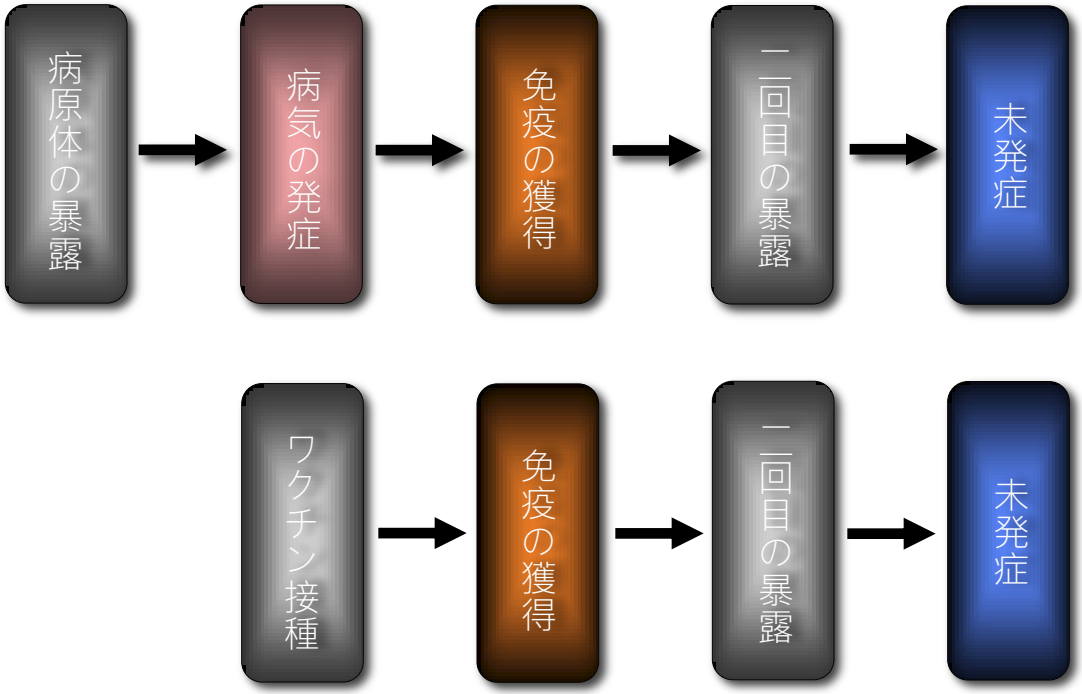
自然感染では、病原体の増殖と生体の防御反応が起こる。幸いほとんどの感染症は、重篤な合併症を示すことなく治癒し、免疫が獲得される。その一方で、後遺症を残したり、まれに致死的な経過をたどる場合がある。

ワクチンによって出来ること

自然感染

科学技術振興機構 HPより

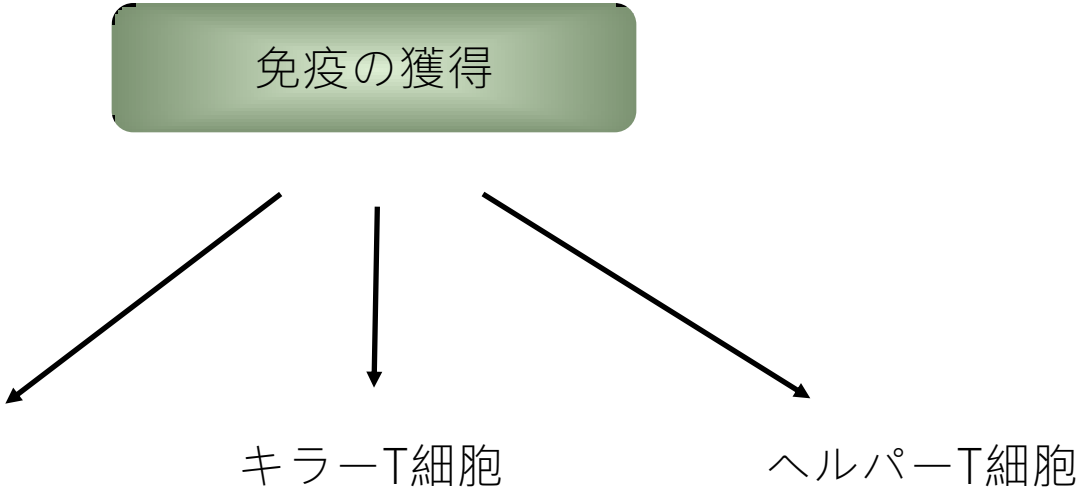
予防接種



CDC; Parents' Guide to Childhood Immunizations より引用、一部改変

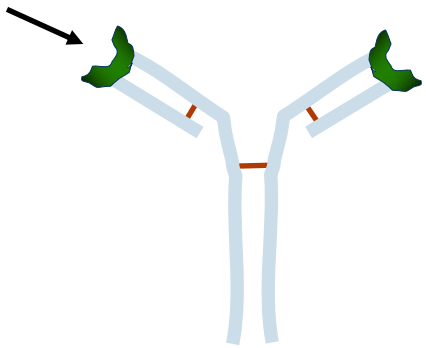
ワクチンは特定の病原体に対する免疫を獲得させ、病気の発症を防ぐことを目的する。いかにして効率良く免疫を獲得させるかが課題となる。

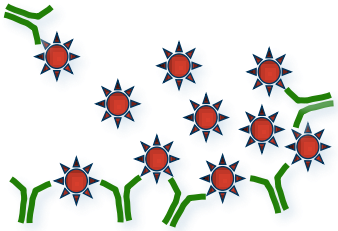
ワクチンによって出来ること



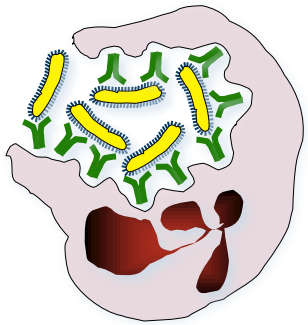
病原体の暴露により獲得される「免疫」は３つの要素からなる。
「抗体」、「キラーT細胞」ならびに「ヘルパーT細胞」である。

ワクチンによって出来ること





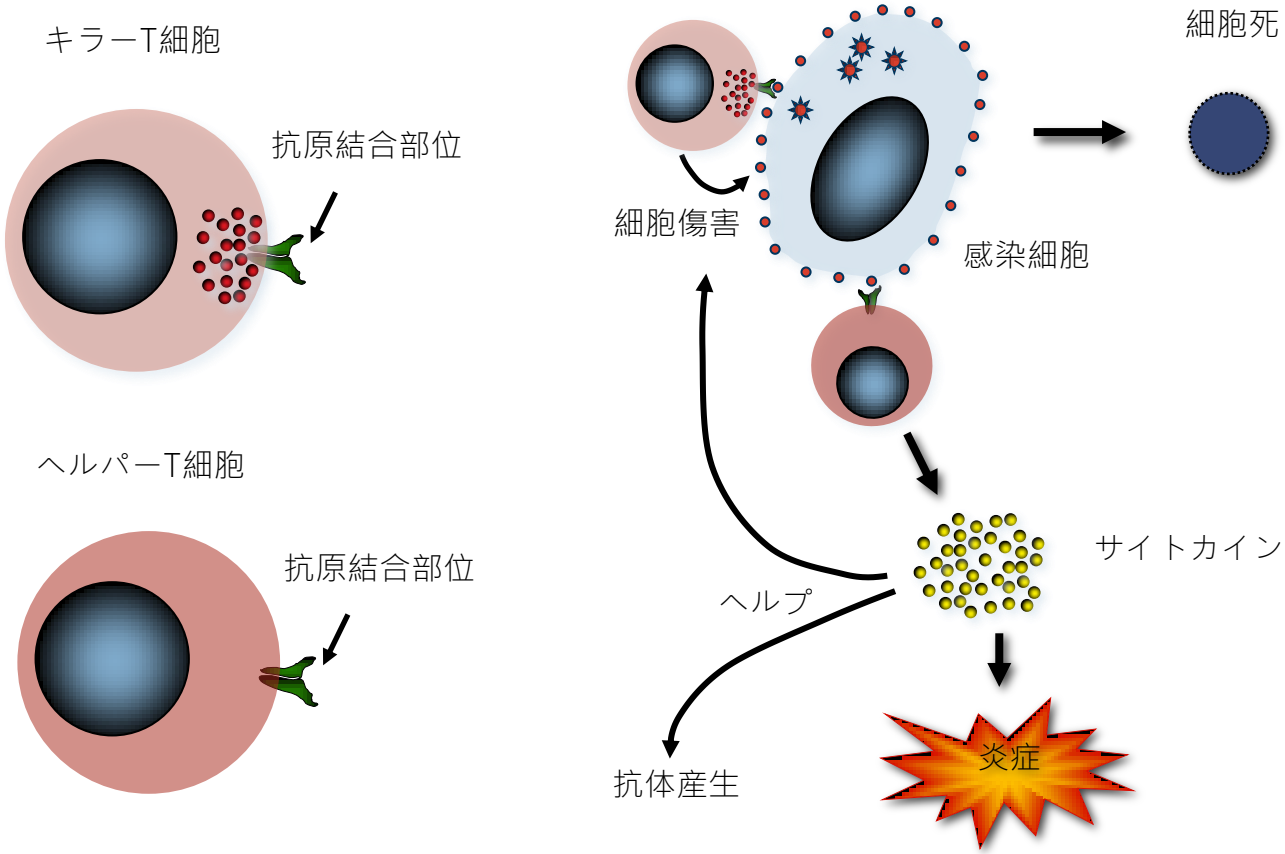
中　和



オプソニン化

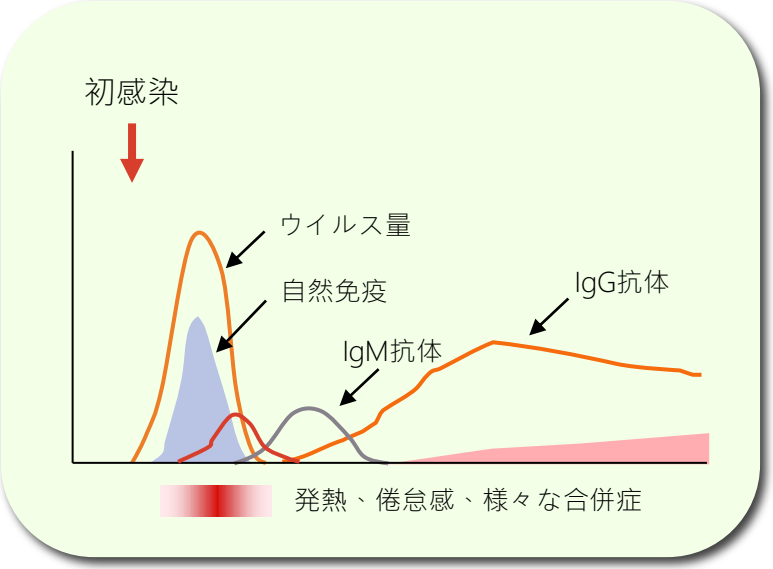
　このうち抗体は、二つの抗原結合部位を持つ特殊な構造をした蛋白である。ウイルス抗原や細菌毒素に結合してこれを「中和」することと、細菌に結合して白血球の貪食を促す「オプソニン化」が抗体の主要な働きである。

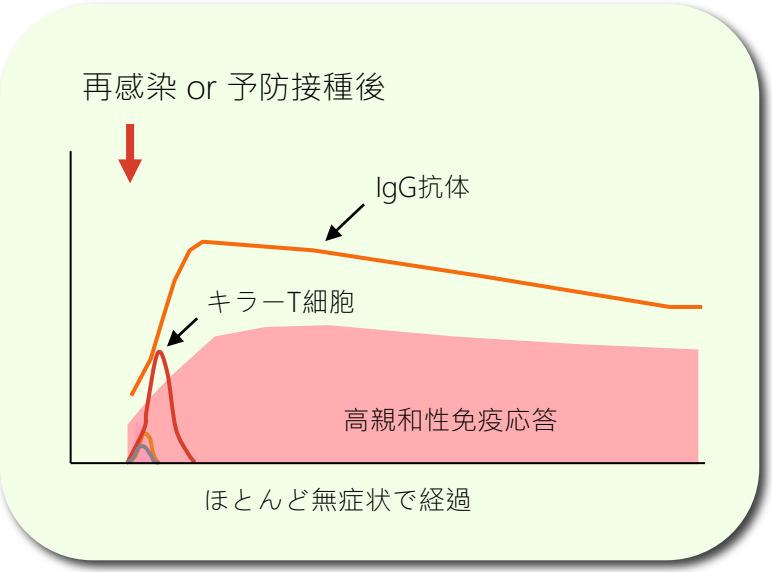
ワクチンによって出来ること



キラーT細胞はウイルス感染細胞に細胞死をもたらす。ヘルパーT細胞は「サイトカイン」産生によりこれらの細胞を助け、周囲に炎症を起こす。

ワクチンによって出来ること





予防接種では、非病原性のワクチン抗原を用いることにより、あらかじめ IgG 抗体やキラーT細胞を誘導し、「免疫の記憶」として蓄える。これにより、初感染の際に起こる強い生体反応や合併症を回避することができ、再感染の時と同じようにほとんど無症状で感染は経過する。

Q & A

Questions

Question 1：ＤＰＴ１期は何故何回もくりかえして接種する必要があるのか？

Question ２：生ワクチンの後は４Ｗ、不活化ワクチンの後は１Ｗ 他の予防接種をしてはいけない理由は？

Question 3：ワクチンを接種後すぐに他の感染症を発症した場合、うったワクチンは無効になるのか？

Question 4：細菌感染症（結核、百日咳、破傷風、ジフテリア）に対するワクチンとウィルス感染症に対するワクチンのちがいは何か？　又、接種後体内で生ずる変化にちがいはあるのか？

Question 5：自然感染した場合とワクチンを接種の場合、体内での変化にどんなちがいが、起きているのか？

Question 6：自然感染による免疫は生涯持続するというが、ブースターが全くかからなくても本当に生涯持続するのか？

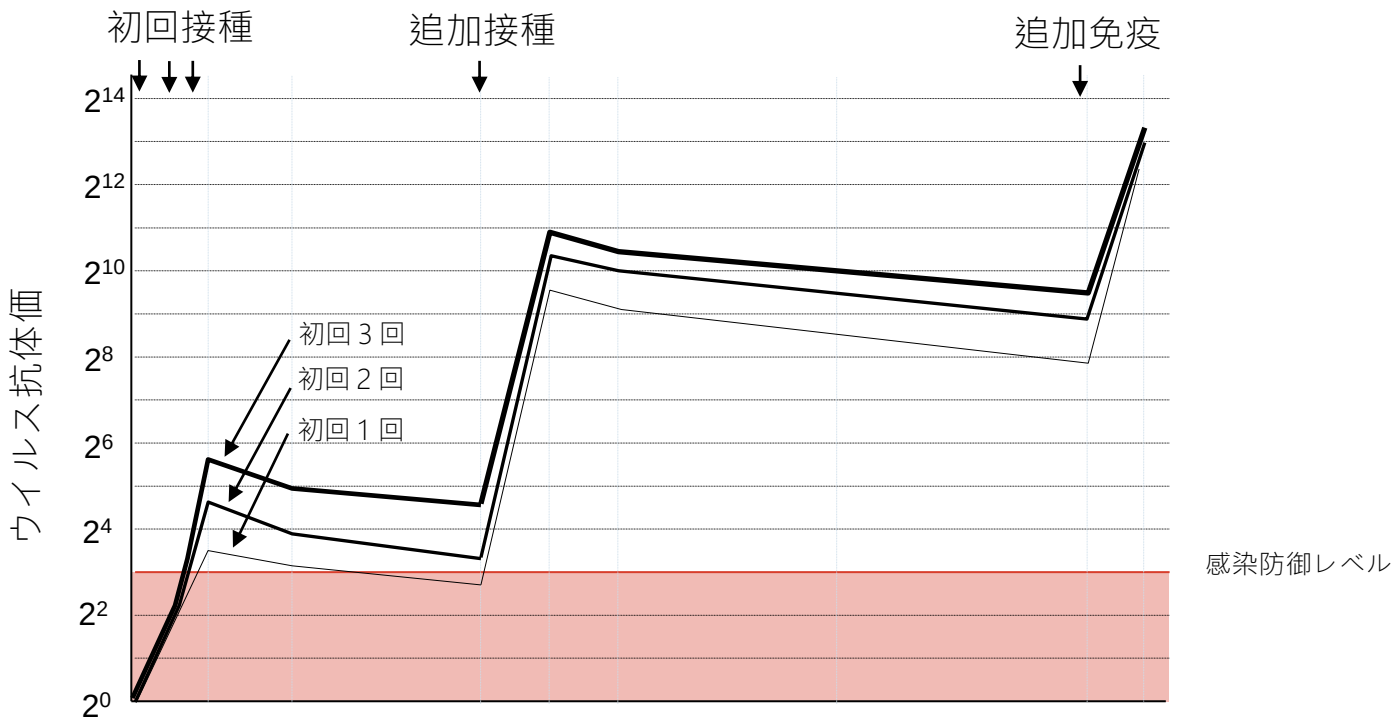
Question 7：麻疹が２回接種になったが、これからの時代（ブースターが望めない）死ぬまで一定期間ごとに接種し続ける必要があるのでは？

Question ８：母親から子どもへの抗体の移行の有無と接種開始年齢の早い遅いとは関係があるのか？

Question 1：DPT 1 期は何故何回もくりかえして接種する必要があるのか？

　初回接種をくりかえすことにより、短期間で抗体価を感染防御レベルにまで上昇させることが可能です。その後は抗体価を維持し、抗体価の質（親和性）を高めるために、追加接種や追加免疫が行われます。

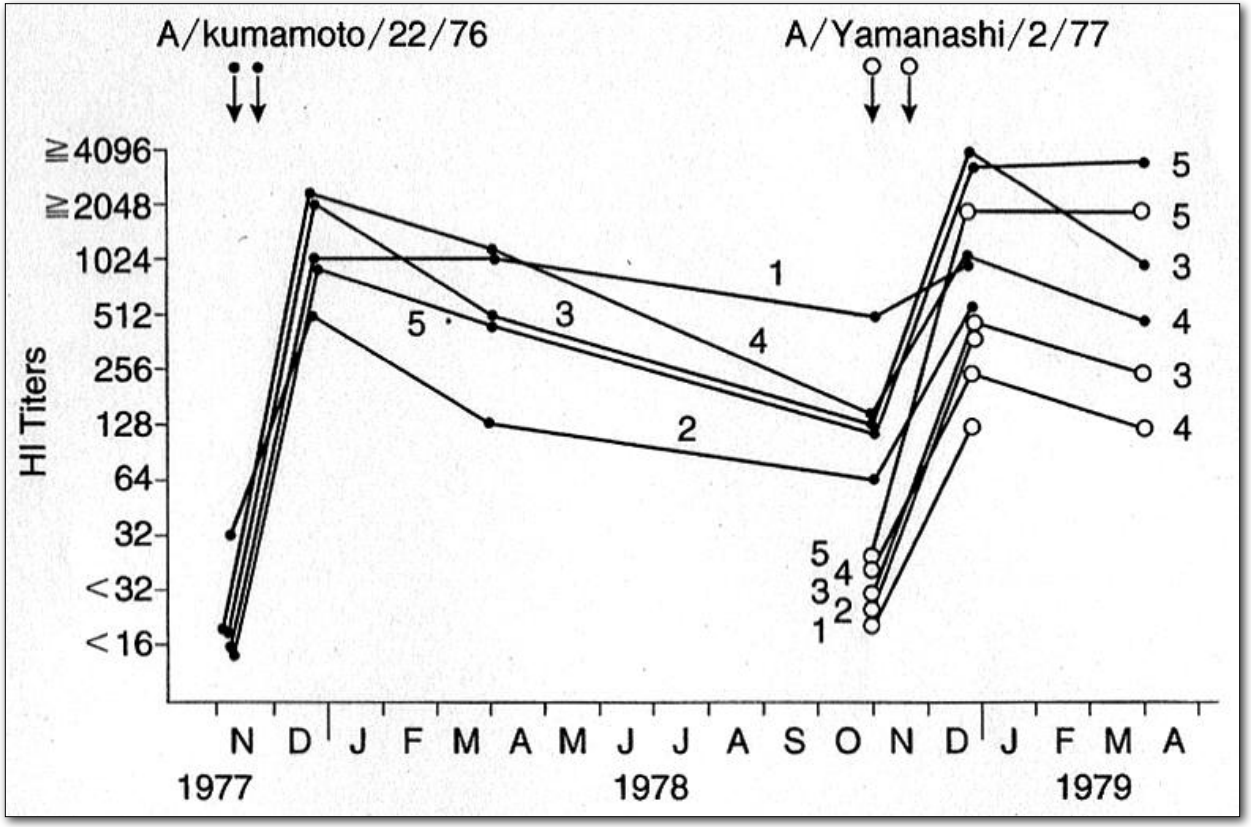
複数回接種の意味



モデル図；脇口　宏「予防接種Q&A」より引用、一部改変

　初回接種をくり返すことにより、感染防御レベルまで抗体価を高める。追加接種は抗体価を上昇させ、抗体の親和性（avidity）を高める。

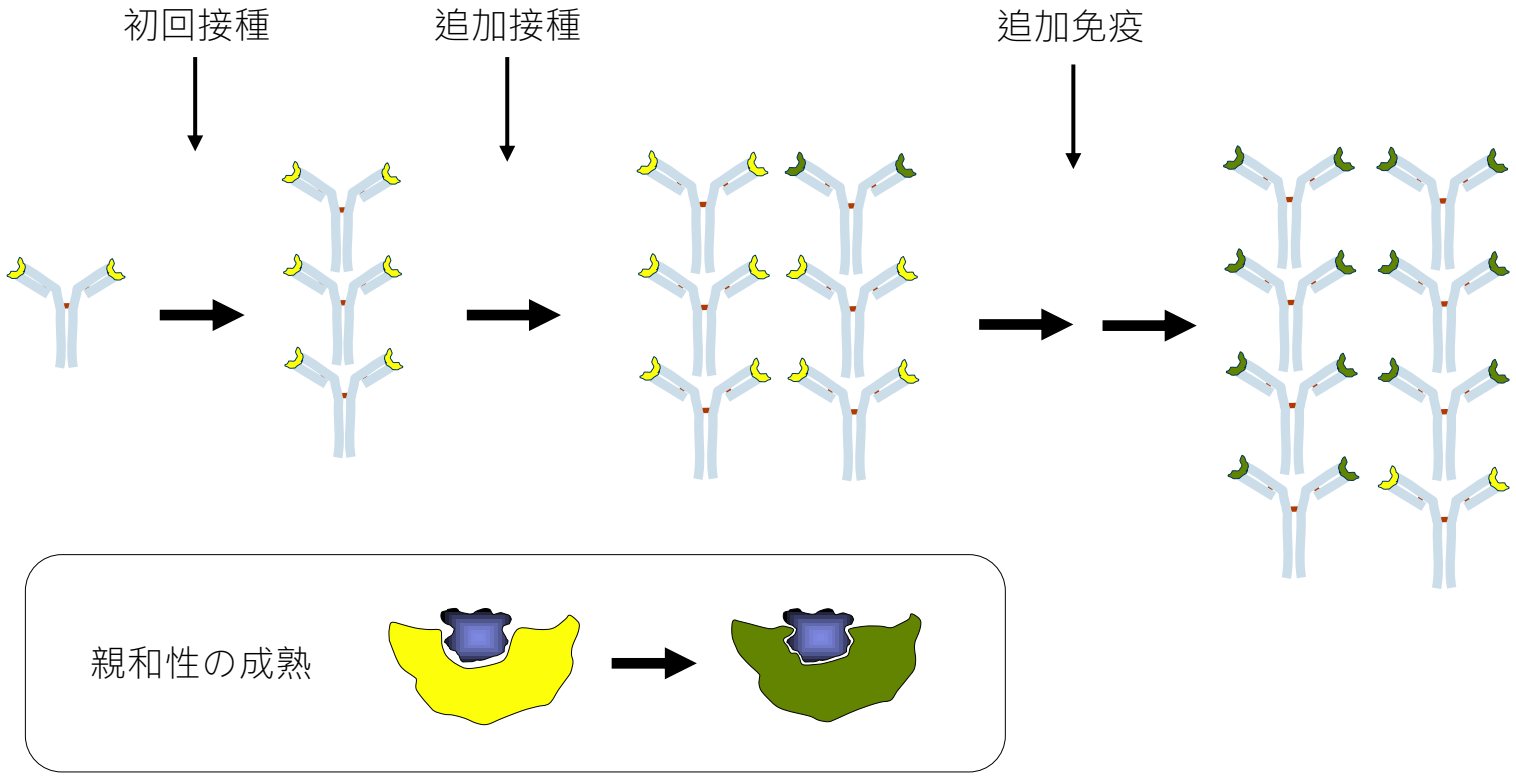
複数回接種の意味



モデル図；武内　可尚「予防接種Q&A」より引用、一部改変

　インフルエンザウイルスは毎年微妙に抗原性を変化させる。このため、前年のワクチンの効果が必ずしも持続しない。

複数回接種の意味



初回接種をくり返すことにより、特異抗体の産生は増加する。追加接種、追加免疫は抗体の構造を変化させ、病原体に対する親和性を成熟させる。

Question 2：生ワクの後は４W、不活化ワクの後は１W他の予防接種をしてはいけない理由は？

ワクチン接種後１週間は、そのワクチンによる直接の副反応を見極める必要があります。また生ワクチン接種の場合は、弱毒ウイルス感染により抗ウイルス蛋白の産生や免疫能の低下が誘導され、次のワクチン接種の効果が低減する可能性があります。

Question 3：ワクチンを接種後すぐに他の感染症を発症した場合、うったワクチンは無効になるのか？

接種直後に発熱などの全身状態を発症した場合には、接種時にすでにウイルス血症とそれに伴う免疫応答が始まっていたと考えられます。接種効果は低減する可能性があり、ワクチンの種類によっては再接種を考慮する必要があります。ただし、発熱を伴わない鼻汁、咳嗽や下痢程度なら、全く影響がないとされています。

ワクチンと接種間隔

生ワクチン → ４週間

ウイルス感染症 → ２～４週間

不活化ワクチン → １週間

ガンマグロブリン製剤 → ３～６ヶ月

　ワクチンの接種間隔を決めるには、前回のワクチン接種、感染症、ガンマグロブリン製剤などによりどのような免疫学的な変化が起こるかを理解する必要がある

ワクチンと接種間隔

MMR ワクチン接種

ワクチン接種対象者；386名

上気道炎症状；128名（33%）
中耳炎；41名（11%）
下痢；13名（3%）
上記のいずれか；157名
健康小児；229名

麻疹抗体陽転率

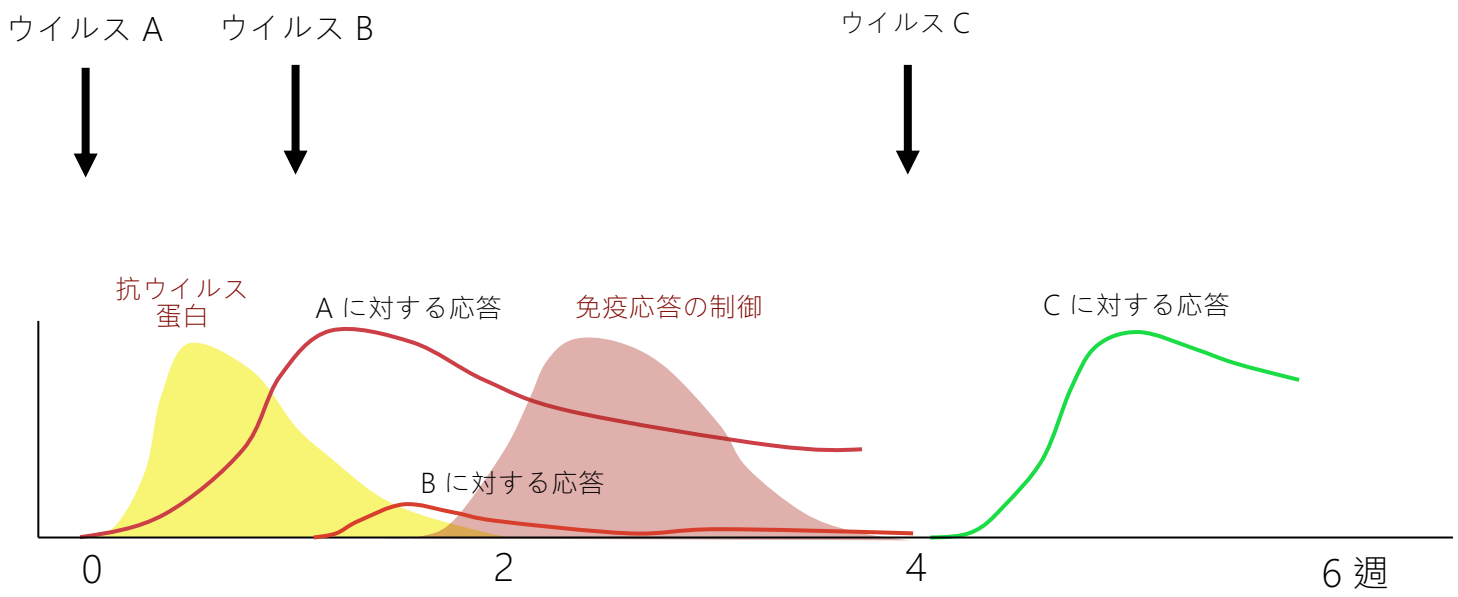
上気道症状；99%
軽度発熱；98%
中耳炎；98%
下痢；100%
上記のいずれか；99%
健康小児；97%

抗体価も有意差なし

King GE et al. JAMA 1996; 275: 704-707

ワクチンと接種間隔

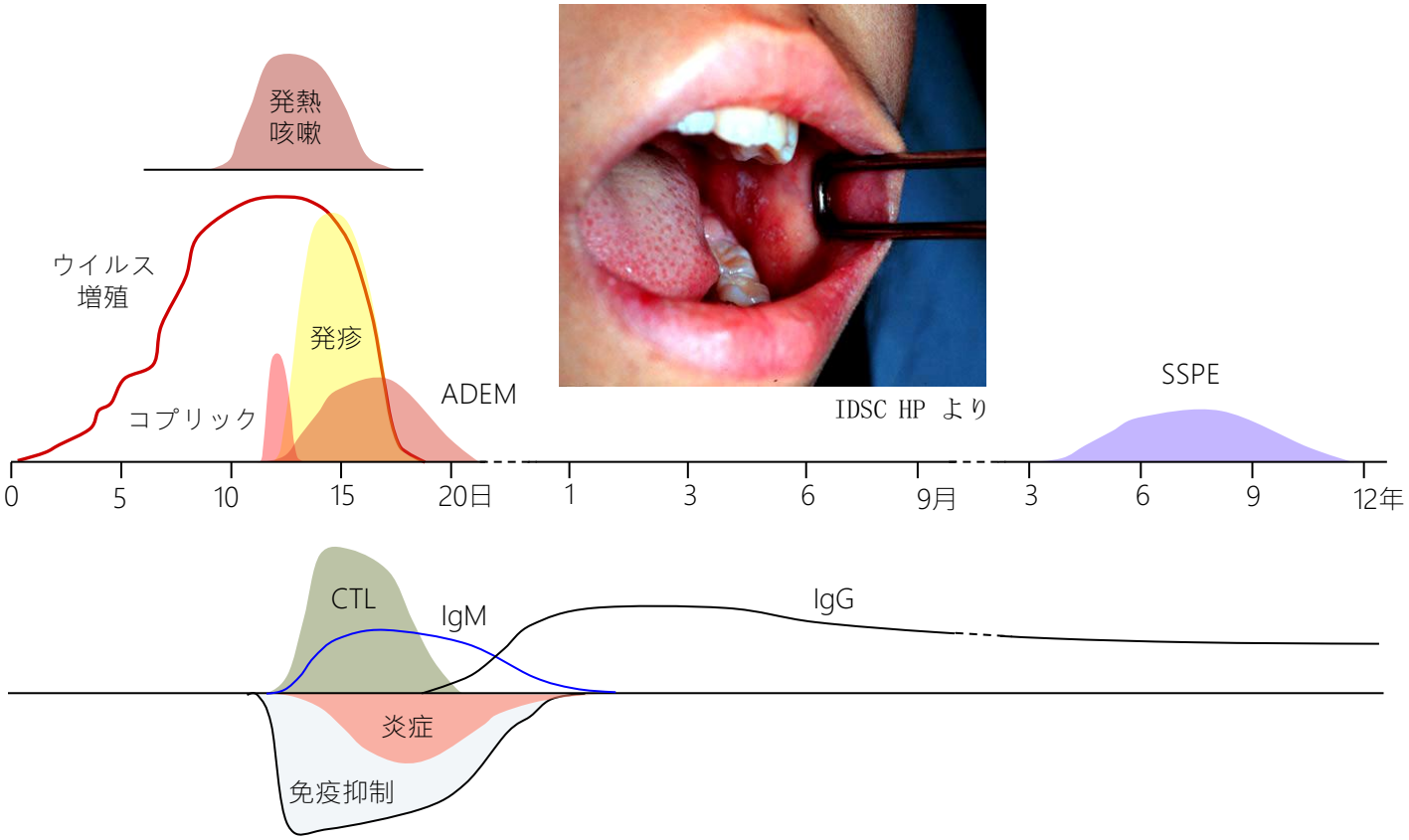
生ワクチン接種と干渉



生ワクチン接種では、インターフェロン-αなどの抗ウイルス蛋白の産生や免疫担当細胞の活性化が誘導される。さらに、強い免疫応答が誘導された後はしばらく免疫応答が制御されることがわかってきた。

ワクチンと接種間隔

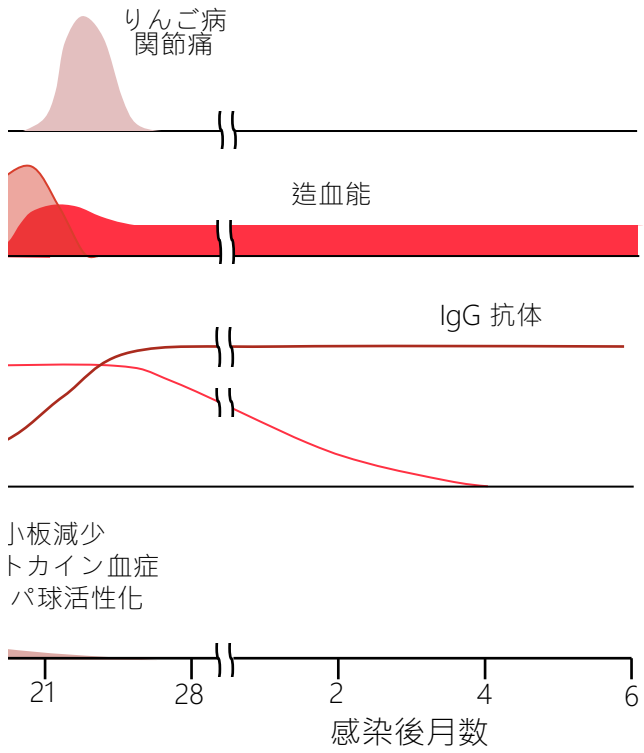
麻疹感染による免疫抑制



麻疹では強い全身炎症と同時に、長期間にわたり免疫抑制が誘導される。

ワクチンと接種間隔

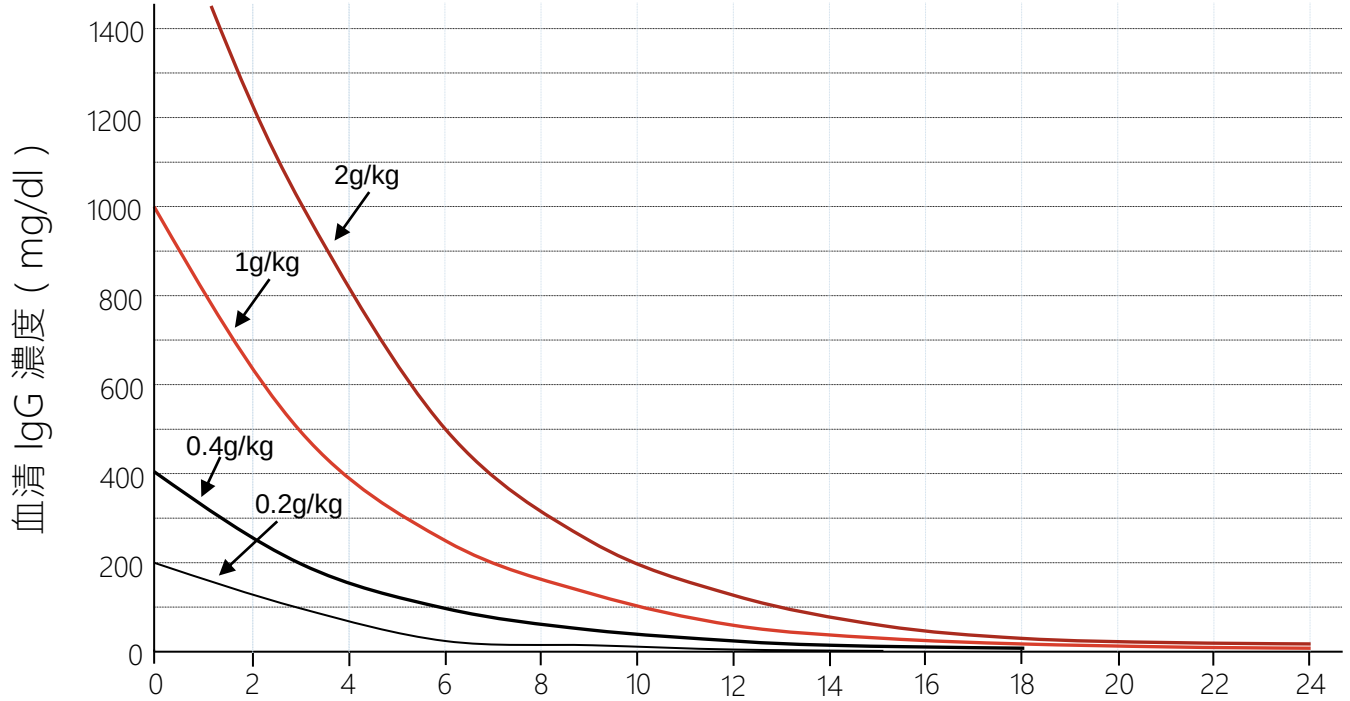
伝染性紅斑



伝染性紅斑はパルボウイルス感染の回復期に見られる病態である。急性期には麻疹同様の強い炎症と、リンパ球活性化、骨髄抑制が観察される。

ワクチンと接種間隔

ガンマグロブリンによる干渉



含有特異抗体価	1	1/4	1/16	1/64	1/256

製剤中に含まれる特異抗体濃度は約 3 週間の半減期で低下する。大量ガンマグロブリン投与の場合、非特異的に免疫抑制が起こる可能性がある。

ワクチンと接種間隔

生ワクチン → ４週間

ウイルス感染症 → ２～４週間

不活化ワクチン → １週間

ガンマグロブリン製剤 → ３～６ヶ月

・ワクチンによる直接の副反応
・抗ウイルス蛋白の影響
・免疫制御 / 免疫抑制
・特異抗体による干渉

標準として示される接種間隔は「目安」であって、必ずしも「接種禁忌期間」ではない。個々の症例により上記の項目を考慮しながら決定する。

Question 4：細菌感染症（結核、百日咳、破傷風、ジフテリア）に対するワクチンとウィルス感染症に対するワクチンのちがいは何か？
　又、接種後体内で生ずる変化にちがいはあるのか？

　多くの細菌感染症に対するワクチンは不活化ワクチンか、トキソイドを用いています。一方、ウイルス感染症に対するワクチンの多くは生ワクチンであり、弱毒ウイルスを抗原として用いています。これは、それぞれの感染症における防御反応で重要な役割を果たす免疫の「要素」が異なることを反映しています。細菌感染症では「抗体」の産生が、ウイルス感染症では「キラーT細胞」の誘導が最も大切な免疫応答となります。結核は他の細菌感染症と異なり、T細胞の役割が重要とされています。

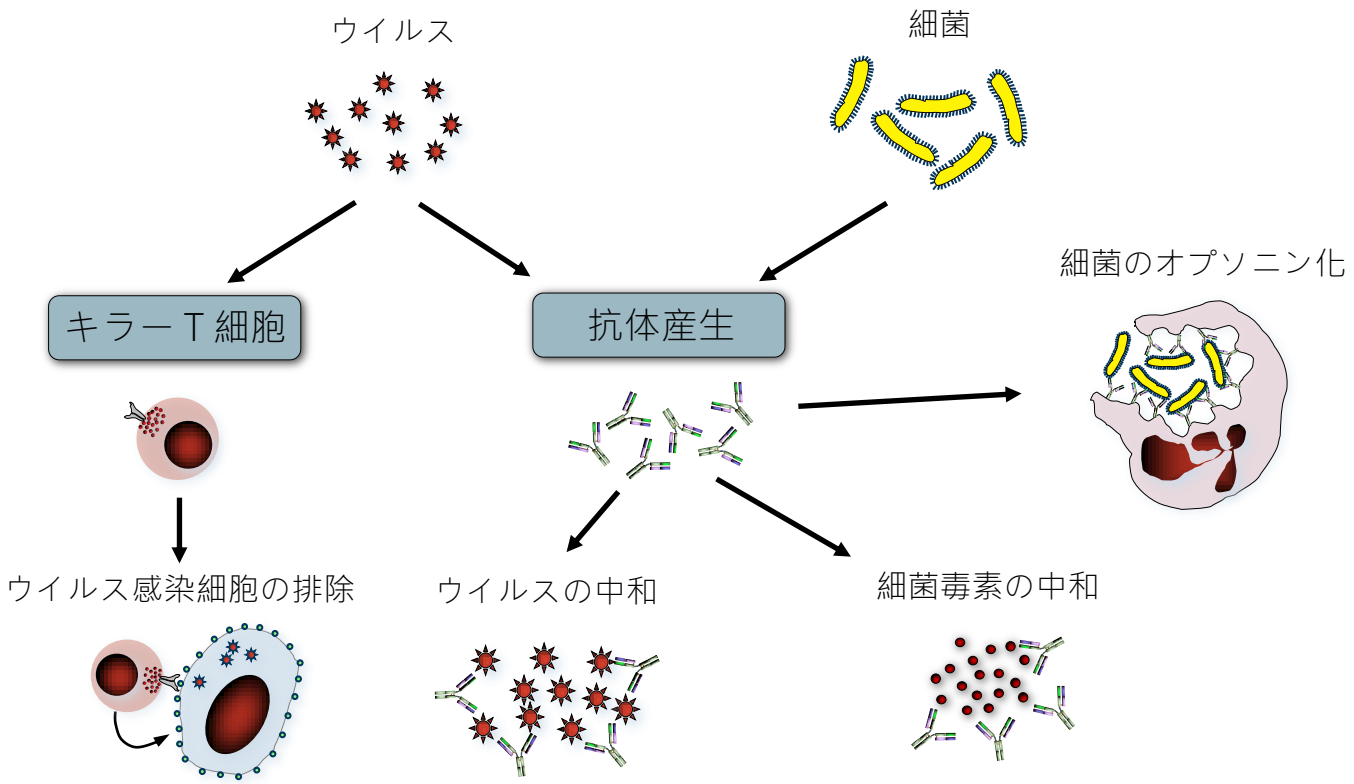
Question 5：自然感染した場合とワクチン接種の場合、体内での変化にどんなちがいが、起きているのか？

自然感染では、病原体に対する特異的な免疫応答が起こる前に、自然免疫による発熱や炎症などの強い生体反応が惹起され、これが感染症の症状の一部となります。

生ワクチン接種の場合は、自然感染とほぼ「同質」の変化が起こると考えられます。しかし、弱毒ウイルスなどを抗原として用いますから、発熱や倦怠感などの生体反応は軽減され、主として「特異抗体」産生や「T細胞」の誘導のみが効果的に惹起されます。

一方、不活化ワクチン接種の場合には、「キラーT細胞」の活性化は誘導されません。また、「抗体産生」の誘導も弱いため接種をくり返し、十分な抗体価を獲得する必要があります。

細菌感染症とウイルス感染症



ウイルス感染症ではキラーT細胞の活性化と抗体産生が同時に誘導される。
細菌感染症では抗体産生の誘導が主体である。

細菌感染症とウイルス感染症

防御機構	細菌感染症	ウイルス感染症
予防	中和抗体	中和抗体
制限	中和抗体	中和抗体
排除	中和抗体	キラーＴ細胞

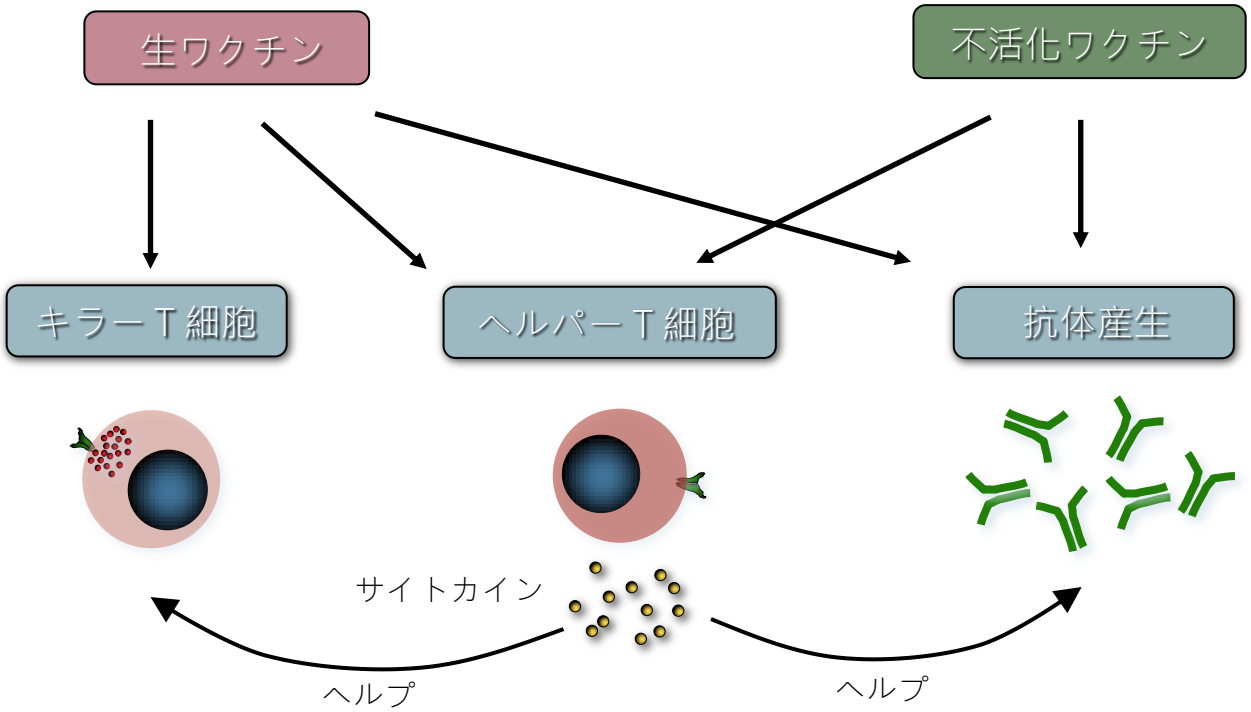
→　予防接種の本質は、中和抗体とキラーT細胞の誘導である

細菌感染症とウイルス感染症

	生ワクチン	不活化ワクチン
特異抗体産生を誘導	+++	+++
ヘルパーＴ細胞活性化	+++	+++
キラーＴ細胞活性化	+++	-
全抗原成分を有する	通常 Yes	通常は No
獲得免疫能の持続性	数ヶ月 / 数年	数ヶ月
多数株の交差反応性	+++	+
野生株感染の重症化	高濃度麻疹？	RSV, 麻疹
ウイルス感染症発症	+	-

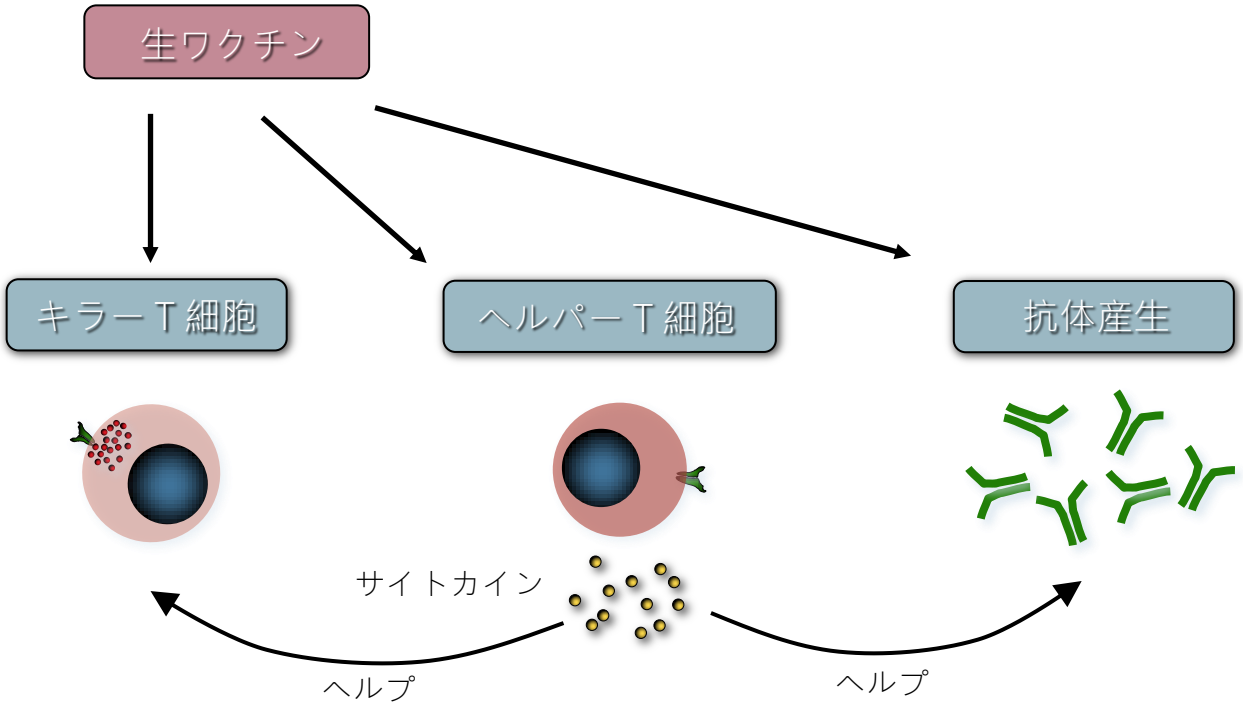
生ワクチンが不活化ワクチンと最も異なる点は、キラーT細胞の活性化を誘導することが可能なことである。

細菌感染症とウイルス感染症



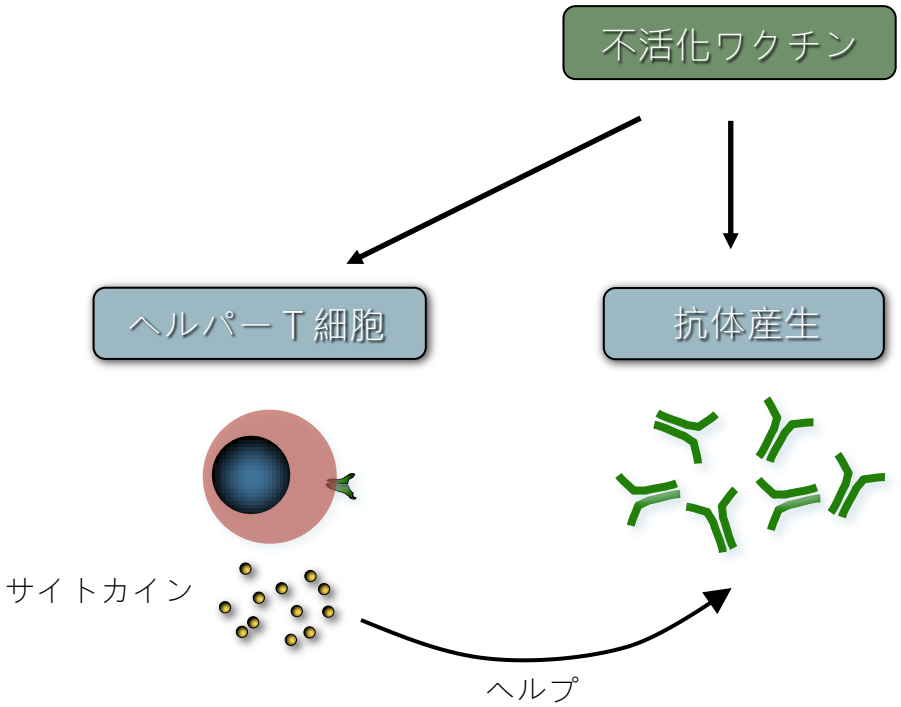
生ワクチンと不活化ワクチンでは、誘導される免疫の要素が異なる。

細菌感染症とウイルス感染症



生ワクチンでは、キラーT細胞、ヘルパーT細胞および特異抗体産生と、すべての要素が効果的に誘導される。

細菌感染症とウイルス感染症



一方、不活化ワクチンでは、ヘルパーT細胞および特異抗体産生のみが誘導される。したがって、ウイルス感染細胞を排除する働きは誘導されない。

Question 6：自然感染による免疫は生涯持続するというが、ブースターが全くかからなくても本当に生涯持続するのか？

水痘は持続感染であり、免疫は維持されます。一方、「キラーT細胞」機能の低下により再活性化が起こることが知られています。一般的なウイルスの免疫も長期間持続すると考えられていましたが、実際には再暴露をくり返すことによるブースター刺激が重要であるようです。流行が起こらなくなると、人類集団の中での免疫記憶が失われてい行く可能性はあります。

Question 7：麻疹が2回接種になったが、これからの時代（ブースターが望めない）死ぬまで一定期間ごとに接種し続ける必要があるのでは？

麻疹ワクチンの接種率が十分に高くなれば、流行そのものが根絶されるので、ブースター接種は必要ありません。しかし、根絶が中途半端な状況では、接種をくり返すことが必要でしょう。

ワクチンと自然感染；ブースター効果

予防接種により得られる効果

１）個人レベル；感染防御免疫の獲得

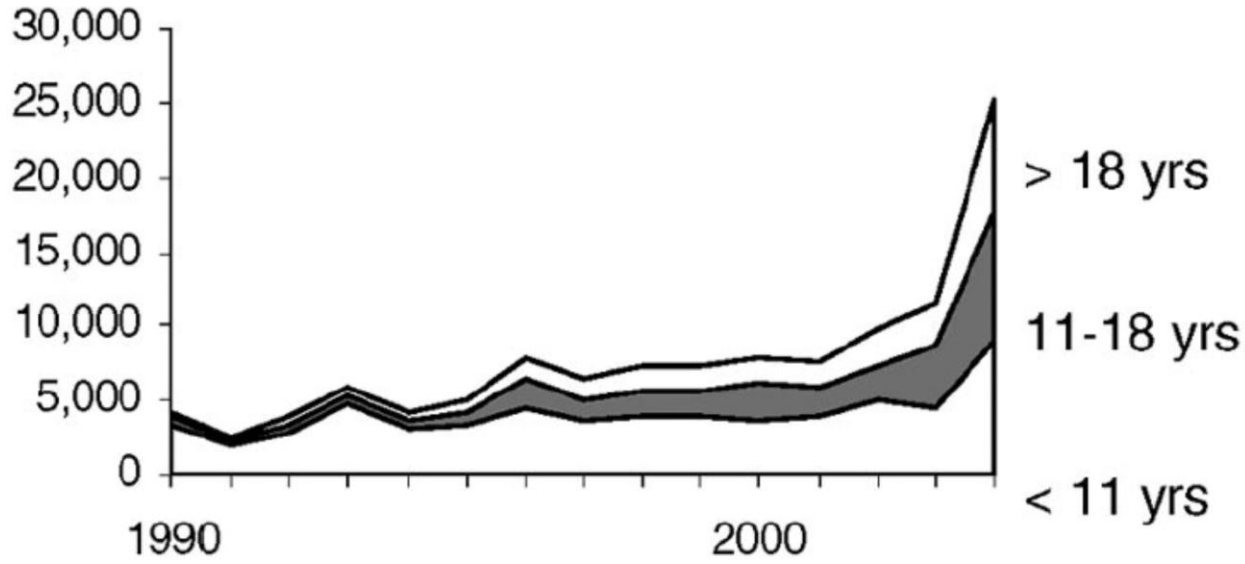
破傷風、日本脳炎

２）集団レベル；感染流行の減少

感染症が根絶されない場合、中途半端な予防接種は感染流行の減少により、成人における感受性者（未感染者）を増加させ、既感染者の獲得免疫能を次第に低下させる。

ワクチンと自然感染；ブースター効果

百日咳の増加

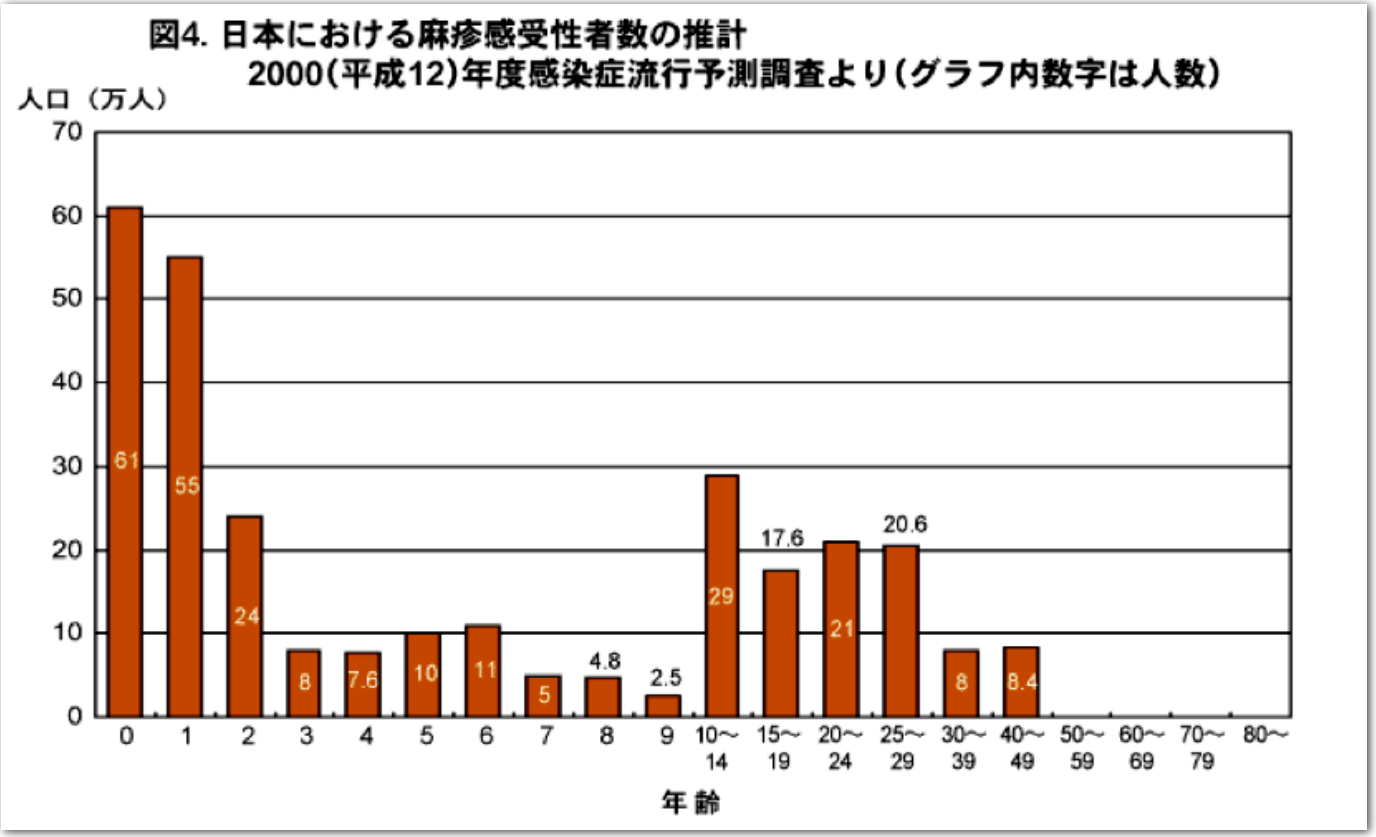


Pediatrics, Committee on Infectious Diseases 117:965, 2006

予防接種の普及に伴い、乳幼児期百日咳患者は激減した。その一方で、思春期以降に再び百日咳 / 百日咳様疾患に罹患する患者が増加している。

ワクチンと自然感染；ブースター効果

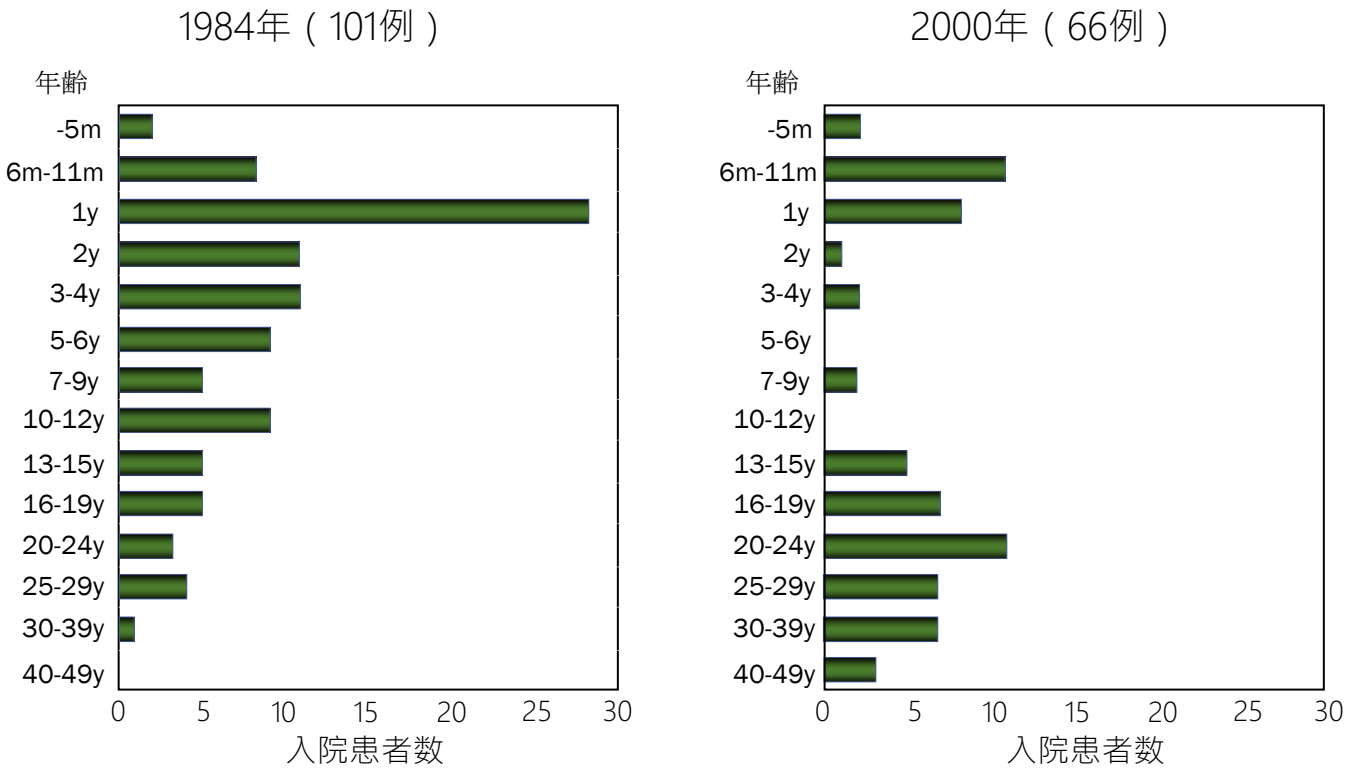
麻疹感受性者年齢分布



国立感染症研究所感染症情報センターHPより引用

ワクチンと自然感染；ブースター効果

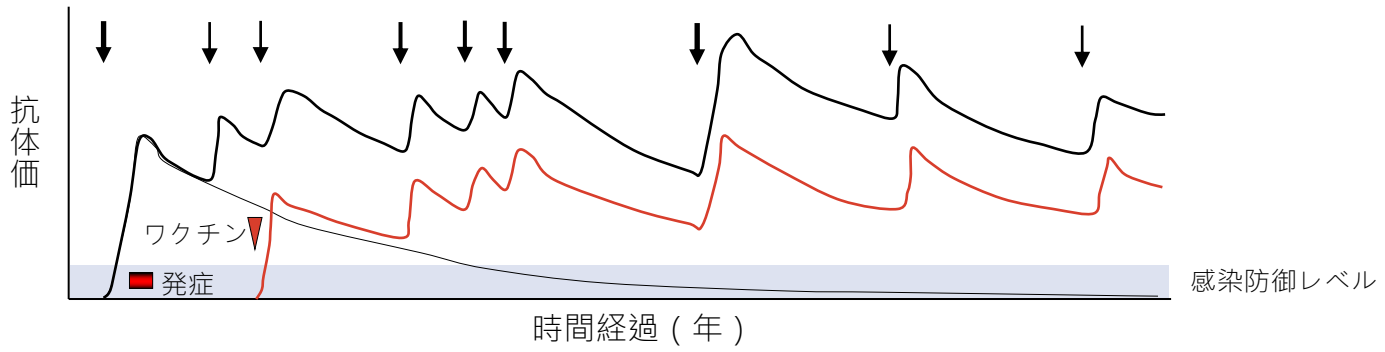
麻疹感受性者年齢分布



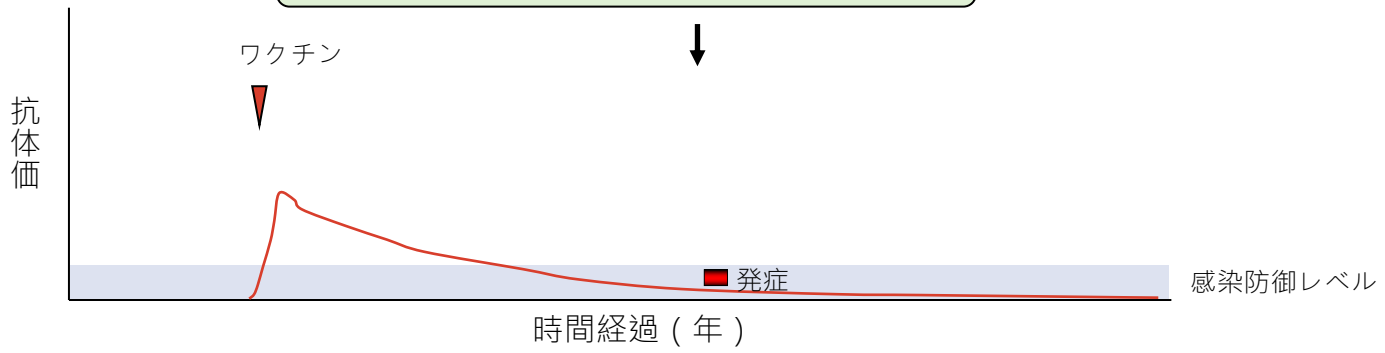
都立駒込病院麻疹入院患者年齢分布：厚生科学省「成人麻疹の実体把握と今後の麻疹対策の方向性に関する研究班」中間報告書より抜粋、一部改変

ワクチンと自然感染；ブースター効果

自然感染をくりかえす地域



根絶を達成していない予防接種地域



ワクチンと自然感染；ブースター効果

修飾麻疹

２歳８ヶ月男児　　１歳0ヶ月 麻疹ワクチン北里AIK-C株　接種済み　　斉藤　建二先生　ご提供

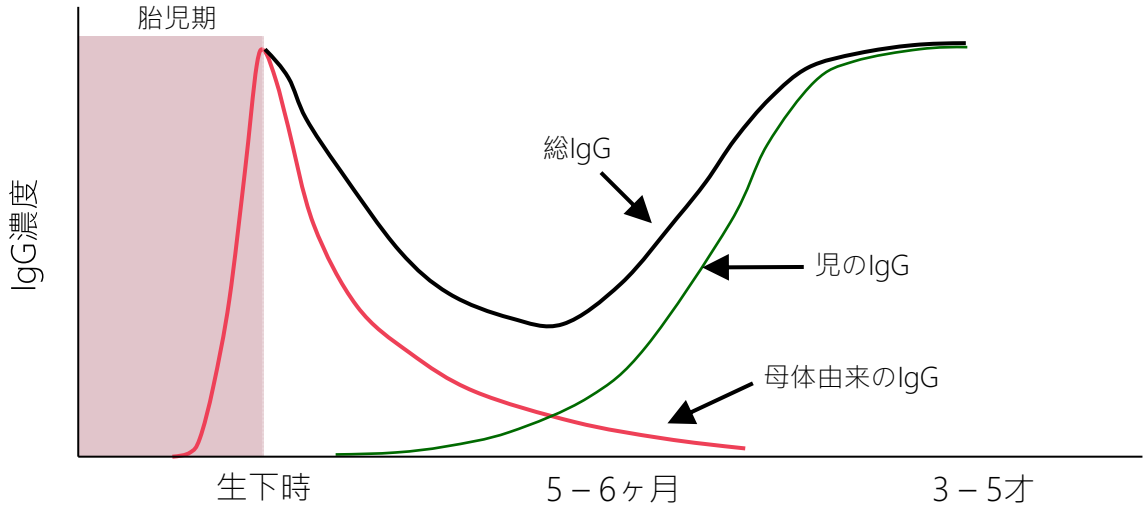
5月28日：鼻水（＋）、倦怠感（＋）、発熱（－）、咳嗽（－）
5月30日：元気だったが、発疹出現。Koplik 斑（－）
5月30日：発疹が増強、麻疹様となる（写真）
　　咽頭ぬぐい液 PCR 陽性、IgM 0.17（陰性）、IgG 28.9（陽性）
6月15日： IgM 0.24（陰性）、IgG 18.2（陽性）

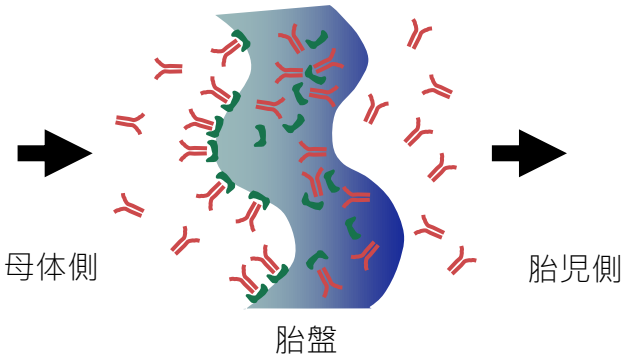
Question 8：母親から子どもへの抗体の移行の有無と接種開始年齢の早い遅いとは関係があるのか？

母体に十分な抗体価がある場合には、胎盤を介して児に移行した抗体が、ワクチンによる抗体産生を抑制する可能性が示唆されています。一般に、生後12ヶ月をすぎればこのような移行抗体の存在は考えなくても良いでしょう。一方、生後６ヶ月頃までは移行抗体の有無に関わらず麻疹ワクチンやムンプスワクチンに対する抗体産生が低いことが知られています。

母体からの免疫移行とワクチン接種

胎盤移行

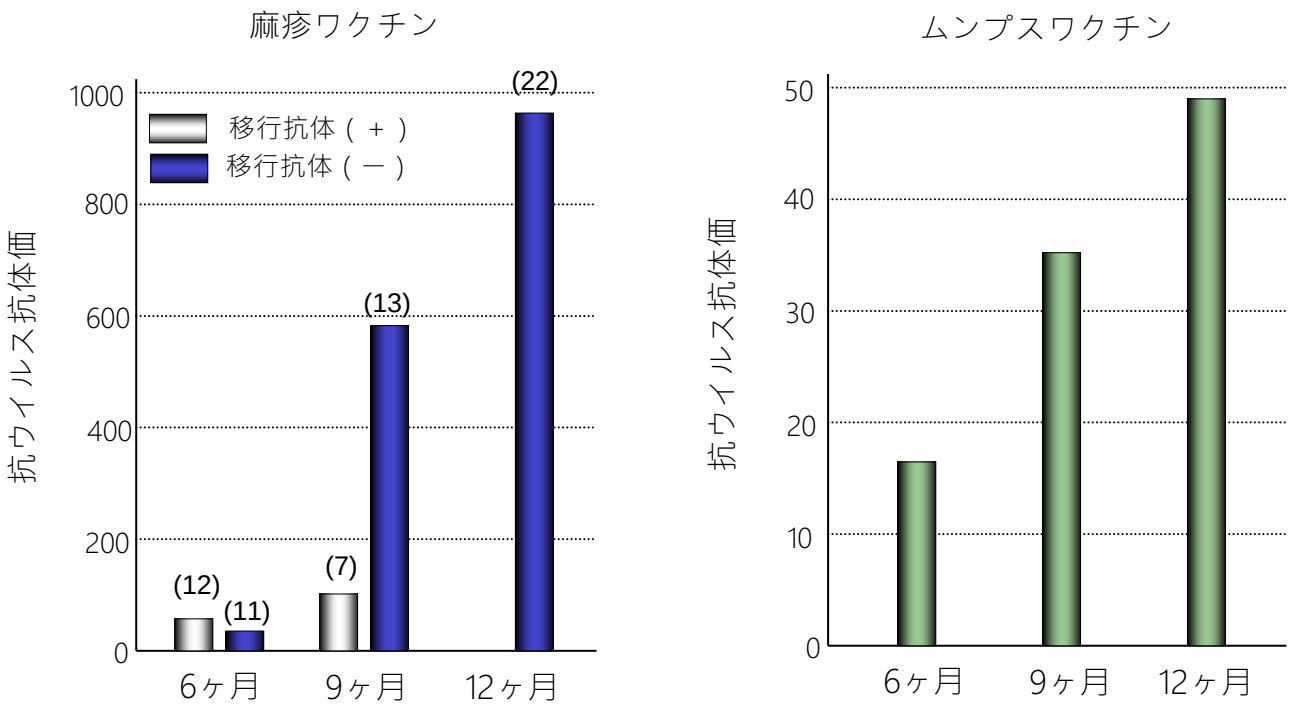




母体由来の免疫能が持続している生後数カ月の間に、驚くべきスピードで免疫の記憶が獲得されていく。

母体からの免疫移行とワクチン接種

胎盤移行抗体による特異抗体産生抑制



from HA Gans et al; JAMA 280: 527, 1998, HA Gans et al; Vaccine 21: 3398, 2003

移行抗体によりワクチン接種による特異抗体産生が抑制される。しかし、生後６ヶ月では移行抗体の有無に関わらず抗体産生は低値にとどまる。

まとめ

1）予防接種は特異抗体ならびにキラーT細胞、ヘルパーT細胞の獲得により、感染症の発症を予防するものである。

2）接種をくり返すことにより、獲得免疫のレベルは上昇し、質も向上する。

3）接種間隔はより良い効果を得るための最適期間を示したものであって、接種禁忌期間ではない。

4）EPIワクチンに関しては、根絶を目指し接種率を向上させなければ、感受性者における小流行がくり返される。

5）ハイリスク者については接種を回避するのではなく、専門医に相談する。工夫して接種率を上げることが重要。