

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

ジフテリア

分担研究者 高橋元秀 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

協力研究者 小宮貴子 国立感染症研究所  
中尾浩史 国立小児病院小児医療研究センター

研究要旨

現在、わが国においてはジフテリアは「希少感染症」の一つとみなされているが、数年前の旧ロシアや東欧地域における大流行と多数の死者の発生は記憶に新しい。従って、ジフテリアは世界的な動向の監視体制と予防ならびに緊急時対策を充実すべき細菌感染症の一つである。過去における国内の発生状況を調査・整理し、現在実施されている予防接種の効果を血清疫学的に分析し、将来におけるジフテリア症の制圧・撲滅を目指して国内戦略の方向性を研究する。さらに、国内の疾病解析をもとに、国際的な視野におけるジフテリアの制圧方法を検討する。

A. 研究目的

ジフテリアトキソイドの接種により国内のジフテリア患者は激減し、年間数例が散発的に報告されるだけである（図1）。従って、各医療機関ではジフテリア患者に遭遇する機会が少なくなり、また医師もジフテリア患者を診る機会が殆どなくなり、適切な診断を早期に行うことが困難となっている。さらに、患者発生に際して、細菌学や血清学的診断に必要な知識を持った技術者や選択培地が常備されている検査所がきわめて少なくなり、診断の遅れは医療現場で早期治療の障害となることもある。また、ジフテリア菌とともに連鎖球菌、ブドウ球菌との混合感染

もあり、菌分離・同定による確認をさらに困難にしている。これら診断に係わる情報をまとめること、治療に関する指針を作成し、情報提供するシステムを確立することを目的として調査研究を行う。

また、わが国のジフテリアトキソイドの標準的な予防接種は、沈降精製DPT混合ワクチン(DTaP)による4回の基礎免疫と、さらに11～12歳時点でのジフテリア破傷風混合トキソイド(DT)による追加免疫法が採用されている。しかし、近年、臨床家から「DTaPの基礎免疫は、3回接種でも十分な免疫が得られるのではないか」、また、「追加DT接種で局所反応が多

く見られるようになった」などの指摘がなされている。現行ワクチンの効果は患者発生が抑制されていることにより間接的に証明されているが、今後の予防接種計画に資するために、各年齢の抗毒素価を測定する。

また、国内のジフテリア流行は、1940年代に数多く報告されている。本研究では当時の診断、疫学情報をまとめることは現在の状況进行分析の上で重要であると考え、文献調査を行い整理した。さらに、数年来の旧ロシアおよび東欧地域でのジフテリアの大流行を教訓とし、現在、「感染症危機管理」の一環として、各地方衛生研究所などとの共同体制を確立するために、国内におけるジフテリアの検査・診断体制の確立と情報ネットワーク化を計画・立案する。

## B. 研究方法

### (1) 低年齢と高年齢の抗体保有調査

現行ワクチンの効果を判定するために、予防接種法の対象である幼児と免疫が持続している低年齢を中心に抗毒素を測定し、保有状況を調べる。また、ワクチン接種が行われていない時代に育った年代（現在50歳以上）の抗毒素保有状況を調べる。抗毒素の測定法は、国際的に用いられている培養細胞法により測定する。

### (2) 国内外のジフテリア流行の調査

ジフテリアは国内で忘れられた疾病になりつつあるが、ロシアでのジフテリア流行を契機に国際的に警告が発せられている昨今であり、我が国でも危機管理の一面から事前型対応をしておく必要がある。そのための資料として国内外における主なジ

フテリア流行事例を整理するために、予防、診断及び治療について情報の整理を行う。具体的には、国内ではジフテリアの流行は1940～1950年代に起こり、この時期の報告書を集め、診断（臨床と細菌学的）、治療及び疫学調査に関する情報を整理し、ジフテリア予防対策マニュアルを作成し、今後、ジフテリアが発生した場合の参考とする。

(3) ジフテリアの予防に関する今後の戦略を国内外の発生報告例を解析した後、将来に向けてのどのような手段が考えられるかを検討する。

## C. 結果

(1) ワクチン接種後1-20歳の低年齢層とワクチンが普及していない時代に育った50歳以上の高年齢層を比較した。調査の結果、抗毒素価は、基礎免疫後速やかに上昇し、血清1ml中の抗毒素価は生後4歳までの平均が2.17単位、5-8歳では1.07単位、9-12歳では0.45単位、13-16歳では0.71単位、17-20歳では0.37単位であることが明らかとなった。また、高年齢層では、測定した約70%が0.01単位以上の抗毒素価を保有していた。(Fig. 1)

一方、3種混合ワクチンの一つである破傷風トキソイドに対する抗毒素価を、同一血清について測定した。その結果、低年齢の抗毒素はジフテリア抗毒素とほぼ同様な保有状況であったが、40歳以上の年齢では破傷風トキソイドの接種歴（数年前の接種）があるものを除き、全例検出限界以下であった。(Fig. 2)

(2) ”ジフテリアの予防対策マニュアル”を作成した。主な内容を紹介す

ると、

1. 「ジフテリアの基礎知識」として、国立感染症研究所、高橋元秀が執筆し、ジフテリア症の病態、ジフテリア菌、細菌学的及び血清学的検査法、予防と疫学調査、治療及び関連検査項目について記載した。また、現在ジフテリア抗毒素価を依頼試験として測定できる機関、国有品であるジフテリア抗毒素を保管している場所及び治療に際してのジフテリア抗毒素の使用書を示した。さらに、文献・資料として、年次別ジフテリアの発生数、ジフテリアの電子顕微鏡写真、国内外の報告、情報例を掲載した。

2. 「秋田県で発生したジフテリアについて」「Polymerase Chain Reactionによるジフテリア毒素遺伝子の検出」として、秋田県衛生科学研究所 八柳先生らが執筆し、臨床分離ジフテリア菌、毒素原性試験（組織培養法とウサギ試験法）について紹介した。

3. 「大分県の事例と検査体制の問題点」として、大分県衛生環境センターが県内のジフテリア届け出患者数の推移、患者発生状況、予防注射実施状況等について紹介した。

4. 「目で見えるジフテリア」として、柳下徳雄先生が昭和47年に日本医師会に寄稿したジフテリアの臨床観察例を転載させていただいた。

5. 「咽・喉頭ジフテリアに対する予防と診療の手引き」として、大分県で耳鼻科を開業している調賢哉先生に、何人ものジフテリア患者の診断・治療の経験をご紹介いただいた。

6. 「ロシアにおけるジフテリアの再流行」として、国際小児医療センターの中尾浩史先生に、CDC 留学中に携わったロシアの調査内容について、

ロシアにおけるジフテリアの発生状況、毒素遺伝子（tox）と制御遺伝子（dtxR）に見られた多様性等についてご紹介いただいた。

（3）トキソイドの感染発症抑制効果と今後の予防接種体制について

トキソイドワクチンは菌の産生した毒素を精製後、フォルマリンで無毒化した製剤のため、免疫後の効果は菌が感染・増殖した後に産生する毒素を中和し発症を防止するもので、菌の感染防止に効果がないのではと一般的にいられている。しかし、以下の2点を考えるとき、トキソイドは感染防止に効果を有すると考えられる。

国内の患者発生数および死亡者数は1960年頃までは毎年1万人以上が確認されていたが、ジフテリアトキソイドの接種が本格的に開始されてからは、患者数は10年ごとに10分の1ずつ急激に減少した。また、1990年代の旧ソ連の流行はトキソイドワクチンの接種率の上昇によって、1994年に約40,000人が報告され1995年には約20万人の感染が予想されたが、トキソイド接種により流行は抑えられた事実は、感染抑圧効果は認められたと考える。

#### D. 考察

（1）低年齢層の抗体保有状況から、現行の接種回数で十分発症阻止効果は得られていると考えられる。基礎免疫の接種回数の3回への削減については、DTaPが基礎免疫の主体であるため、百日せきの抗体調査とともに接種回数、免疫時期および長期の抗体消長等についての詳細な検討が望まれる。また、DT追加接種前の今回の測定結果は、1981年以前に接種されていた

DTwP（百日せき菌の全菌体成分を含むワクチン）の報告に比べ、約 10 倍高い抗毒素価が得られており、局所反応との因果関係等については、今後さらに解析を進める必要がある。一方、高年齢層ではワクチン接種歴が無いにもかかわらず、多数の人が高い抗体価を保有している事実は、ジフテリアの不顕性市中感染症の存在を示唆し、このことは、欧米で検討されているように、成人へのワクチン接種の必要性に関する論議において、重要な論点を提供するものと考えられる。

（2）国内外の流行の調査等は”ジフテリアの予防対策マニュアル”に集約して記載したため、マニュアルについて考察を行う。

検査システムの確立を目指したときに、地方衛生研究所の協力なしには体制を整えることは困難と考える。従って、国立感染症研究所と衛生研究所の技術的交流組織である衛生微生物協議会の協力を得て作成した。検査の現場からの要望を取り入れ、目でみる情報を多く取り入れ、ジフテリアの臨床像（柳下徳雄先生より写真提供、調賢哉先生より寄稿）、ロシアにおけるジフテリア流行の際の対応（中尾浩史先生寄稿）は、貴重な情報が得られ提供できた。しかしながら、時間的制限の関係で十分な検討ができず、今後さらに以下の課題について検討し、追加資料を加える形で補う予定である。

診断のためのフローチャート、標準的な診断、治療法等を充実させる。この理由は、具体的な培地を掲載しようにも供給体制が整っていないことが判明した。各研究所ごとに培地

を調整することは、作製した培地のロットによる差が検査の精度に影響するため避けた（DSS 培地は日本製薬の厚意により、差し当たって困らない量を作製し提供いただいた）。さらに、検査をどのような組織、体制で行うか、たとえば各衛生研究所で対応するか、各ブロックごとにするかは今後の課題である。

平成 11 年 4 月より「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が施行され、ジフテリアは、第 2 類感染症に位置づけられた。従って、ジフテリア疑似患者がでた場合は、適切な診断をすることが不可欠となっている。現在、細菌やウイルス性疾患を診断するために、国内の検査システムの構築が進められている。検査システムの整理に、ジフテリアの診断も加えられることが予想されるため、これら組織の進め方と併せて協議していく予定である。

上記検査機関が決定次第、試験毒素、標準抗毒素及び標準菌株等は国立感染症研究所から配布する予定である。診断法は、材料の採取方法、使用培地等について、より具体的な細菌学的、分子学的検査方法を検討し、標準手順書を作成、追加配布し、さらに、国内外の情報も折に触れ配布する予定である。

（3）トキシイドワクチンの感染防御効果は、国内および旧ソ連の流行抑圧を考えると効果が認められたと推察する。集中的なトキシイドの接種による社会免疫は以下の効果が期待できる。

1. 患部で産生した毒素は菌の全般的な侵襲性を高める
2. 発症患者は発咳等により菌を環境に拡散・排泄する

しかし、菌の eradication 等を考えるとき、国内の大分県で感染報告が多いこと（ただし特定の医者により報告）、米国のインディアン部落で30年後に同一株での流行したこと等は、現行トキソイドによる限界を知らされるものである。持続的な社会免疫による流行の抑制を可能にするトキソイドでも、菌を淘汰する目的では不十分と考える。ジフテリア菌の感染、病原性は、菌の毒素産生能だけに依存するわけではないが、毒素産生性フェージは他の *Corynebacterium* に転換することも知られている。国内のジフテリア患者の発生が年間数名報告される理由は、トキソイド接種による社会免疫が成功しているためである。一方、ワクチン未接種者または不完全免疫者が、過去に起こった感染菌株が環境に存在している地域で感染・発症し、国内では散发例が報告されるものと考えられる。今後、国内外の発生事例を解析することにより、ジフテリア制圧の戦略を立案する。

## E. 結論

(1) 1994-1995年に採血した国内の低年齢と高年齢について、ジフテリア抗毒素価を測定した結果、低年齢層はワクチンによる抗毒素を充分保有していた。しかし、高年齢層でもワクチン効果と見られる抗毒素価の約 1/10 低い値を検出した。高年齢

層は 1940年代のジフテリアの既往歴があるにしても抗菌抗体でなく、抗毒素価が高い成績がえられたことは現在の環境に毒素産生株が存在し、弱い感染や不顕性による毒素の刺激が続いていることも予想された。今後、細菌学的調査も必要である。

(2) ジフテリアの予防対策マニュアルを作成し、主要な検査・試験研究機関に配布した。これにより、ジフテリアの疑わしい患者発生に際して、診断、治療等について迅速な対応が期待できる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) TAKAHASHI, M., KOMIYA, T., Fukuda, T., Nagaoka, Y., Ishii, R., Goshima, F., Arimoto, H., Kaku, H., Nakajima, N., Goshima, T. and Katoh, T.

「A comparison of young and aged populations for the diphtheria and tetanus antitoxin titers in Japan.」

Japan, J. Med. Sci. Biol., 50. 87- 95 (1997)

### 2. 学会発表

(1) 山本昭彦、落合雅樹、永田典代、小宮貴子、高橋元秀、近田俊文、堀内善信「沈降精製 DPT ワクチン残存百日咳毒素(PT)活性と局所反応原性」第 71 回日本細菌学会総会(1998.4.2-4.4) 日本細菌学雑誌 53.1.p232

(2) 福田 靖、小宮貴子、長岡芳昭、谷口清州、松永泰子、荒川宜親、五島文恵、有本寛、加久浩文、中島夏樹、五島敏郎、加藤達夫、高橋元秀

「成人への破傷風トキソイド接種の必

要性」－各年齢層の破傷風抗体測定結果より－

第 72 回日本感染症学会(1998 4 22-4 23)

#### G. 知的所有権の取得状況考察

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

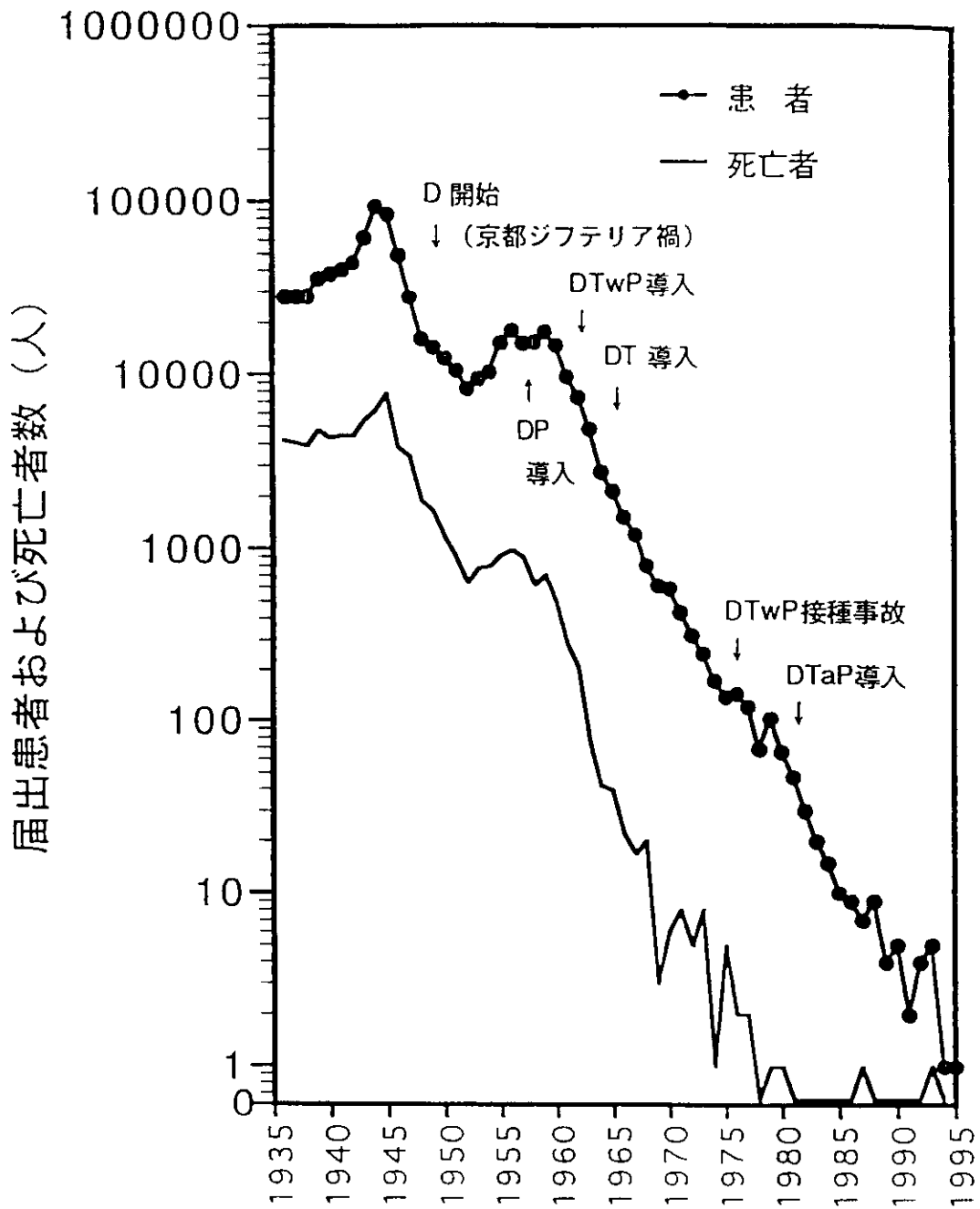


図1 ジフテリアの年次届出別患者および死亡者数

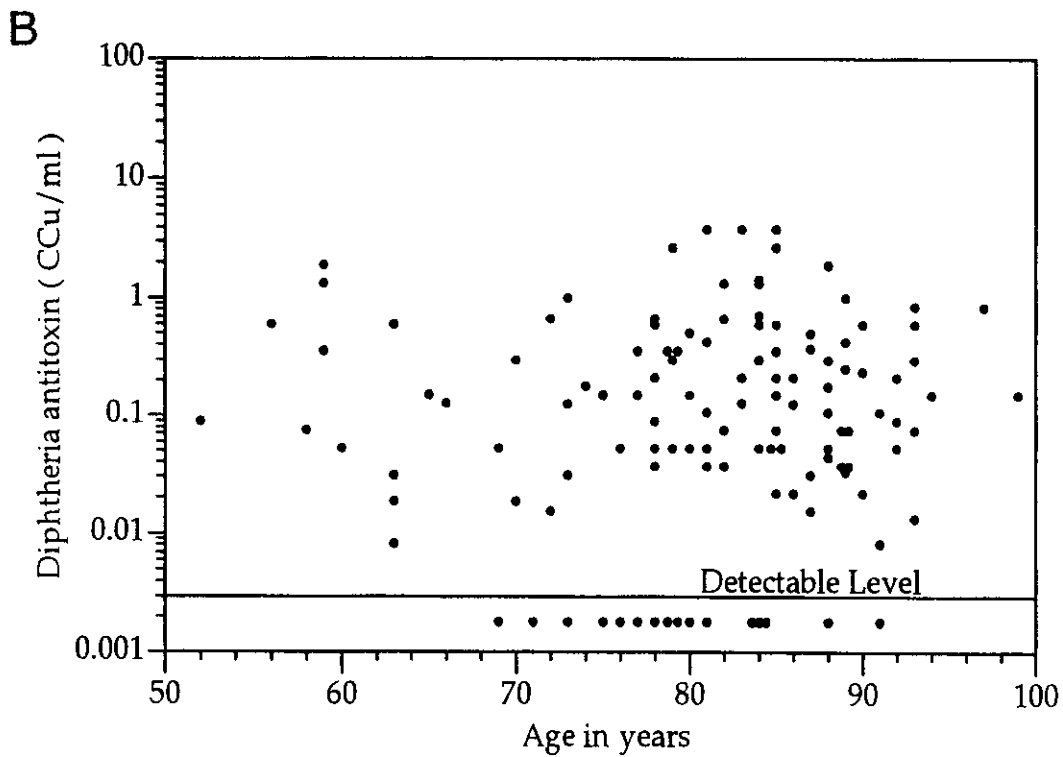
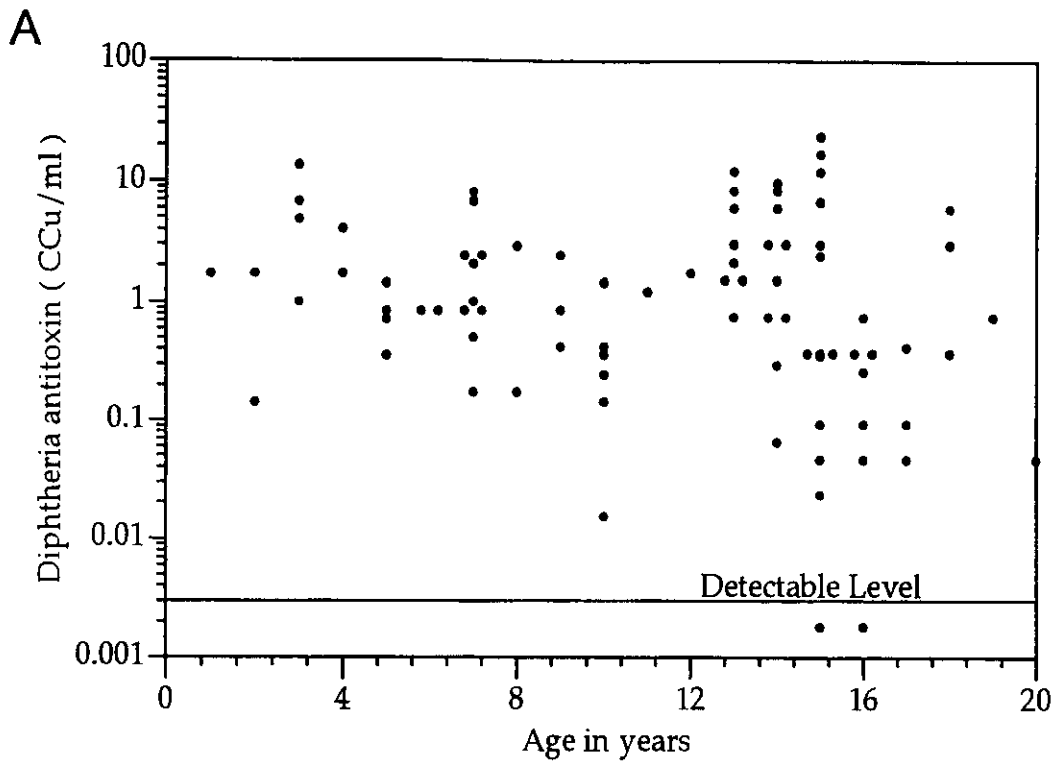


Fig.1. Diphtheria antitoxin titers (A) in a Young age population and (B) in a High age population.  
 CCu : units determined by the cell culture method.  
 Each dot indicates 1 subject.



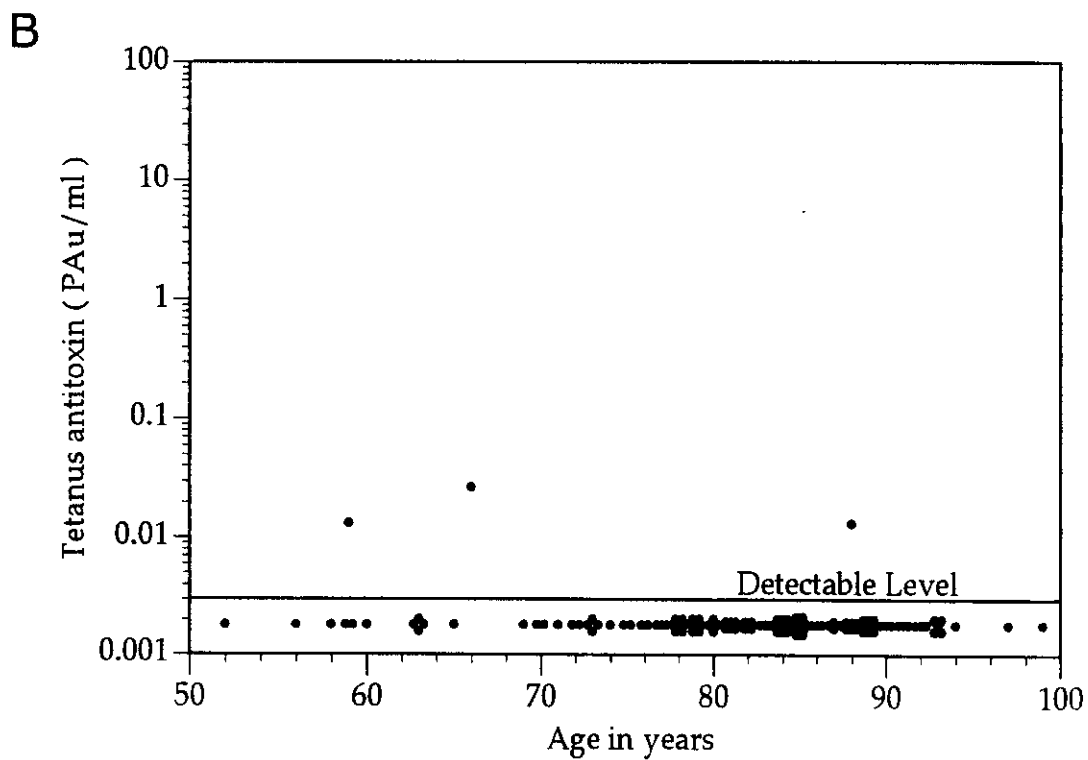
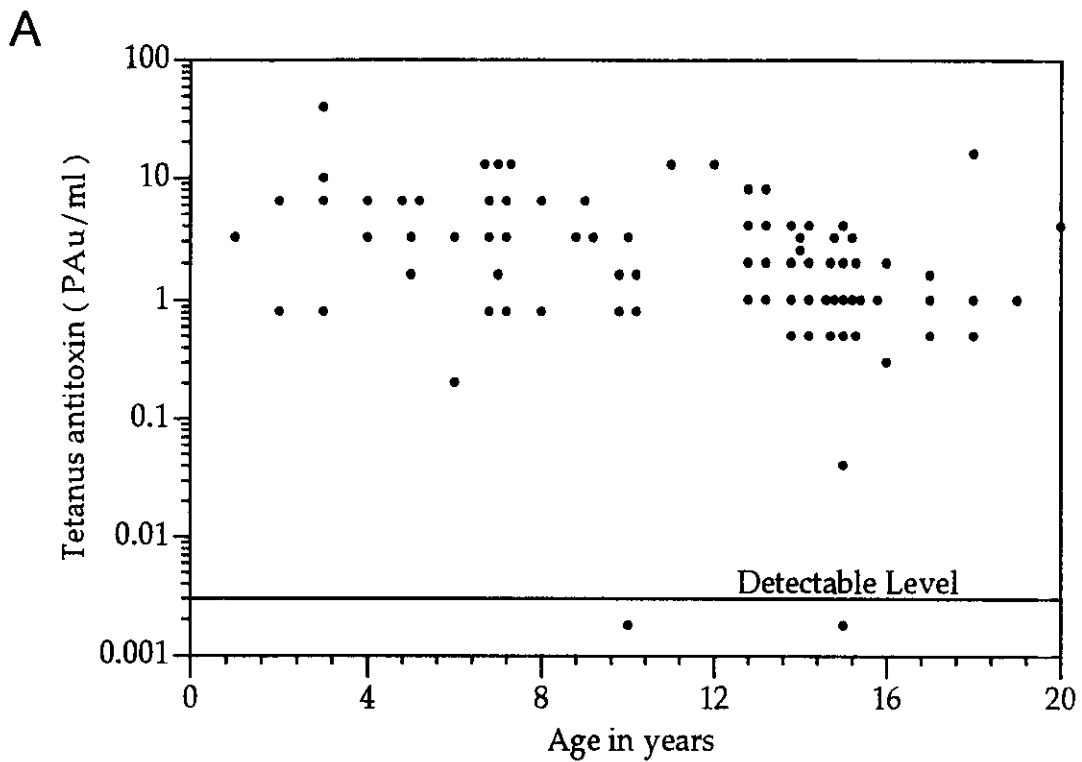


Fig.2. Tetanus antitoxin titers (A) in a Young age population and (B) in a High age population.  
 PAu : units determined by the particle agglutination method.  
 Each dot indicates 1 subject.