

交換を行う一方、第四班（分担研究者・富樫武弘博士）と連携し、より正確な予防接種率の把握方式などについて、関係班員・研究協力者による検討会を開催し検討を行った。年度末には全員の出席を求める各班合同の総会を開催し、報告と討議を行った。当分担班は、ワクチン改良の必要性に関する臨床疫学的研究についてそれぞれの報告を行い、予防接種率に関する研究は第四班で行った。従って本報告書も予防接種率に関しては、重複を避ける意味で割愛している。

研究期間中は随時、あるいは検討会、総会などにおいては、ワクチンや予防接種に関する最新の知見を各地域の臨床・疫学者・保健行政担当者に積極的に伝えるようにし、さらに現在直面している諸問題を解決に導くための方策を継続して研究調査してもらえよう依頼をした。

倫理面への配慮:本研究には、アンケート調査、個別症例検討が含まれるが、個人が特定されるような情報は原則として含まず、また仮にその様な情報が含まれていたとしても、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1. 麻疹ワクチン

麻疹ワクチン効果はよく知られているところであるが、年齢の推移とともに、現状では抗体価が減衰していることが明らかとなっている。Primary vaccine failure の集積か、secondary vaccine failure の増加か不明ではあるが、我が国の現状は、徹底した麻疹対策のためには効果的な追加接種の時期の検討にはいるべきことが示された。重症心身障害者

などでもその傾向は同様であることが示されたが、一方これらへ麻疹ワクチンを接種した場合、臨床反応としては特に問題がないものの末梢血リンパ球数が有為に低下しその回復に時間がかかる例のあることなどが示され、その安全性に関する検討を続けることの必要性が発表された。

2. 風疹ワクチン

風疹についてはこのところ自然感染例が少なくなったが、一方ワクチン接種率が低いまま中学生年齢での定期接種に関する経過措置が終了し、抗体陰性者が多いこともこれまで指摘されているとおりである。また大学生での風疹の認知度の低さ、成人男性での抗体保有率の減少などから、風疹流行再燃の可能性とそれに伴い先天性風疹症候群発生の危険性を危惧する発表がみられた。事実2003-2004年には限定的ではあるが風疹の流行がみられている地域数は増加し、またその様な地域では先天性風疹症候群が発生しており、風疹対策は重要かつ緊急事項である。

3. ポリオワクチン

経口生ポリオワクチンの2回接種後の抗体保有状況は、これまで継続して行われている。1、2型の保有状況はほぼ100%近いが、3型については1年以上を経過すると減少傾向にあり、年を減るに従ってその傾向は強いというこれまで同様の状況であった。

4. 水痘ワクチン

水痘ワクチン接種者における水痘罹患は、10-20%というのがこれまでのデータであるが、この状況はゼラチンフリーとなっても変わりはなく、ゼラチン除去によるワクチン効果への影響はないと報告された。また水痘ワクチンに関する前方視的全国調査が開始された。しかし長期経過をアンケートで行うと、10年間で半数近くが転居などで経過を追えないことも判明した。本調査は今後の継続が必要であるが、本研究班は平成15年度で終了す

るため、今後の継続は他の研究班(厚生科学研究・岡部班)で行う可能性などが検討された。

5. ムンプスワクチン

ムンプスワクチンは、MMR ワクチン導入当時の接種率は 80%以上であったが、近年は予防接種などに関し比較的意識の高いと思われる集団であっても接種状況は低下している。ムンプスの家族内暴露時におけるムンプスワクチンの有効率は 76.3%、発症率の高い 6 歳以上では 83.9%と高いことが報告された。

6. DPT、DT ワクチン

1 期 3 回接種法での抗体上昇はいずれもよいこと、ゼラチンフリー後発赤・腫脹・硬結などの頻度が減ってきていることなどの発表があった。DT における局所反応の発生は、DTacellularP 接種によりワクチン中のヒスタミン増感活性(百日毒素活性)と相関すると考えられるデータが報告された。成人層の調査では、ジフテリアは 40 代後半から、破傷風では 20 代後半から、抗体保有が低いことが示され、成人へのワクチン接種の必要性が提起された。

7. Hib ワクチン

Hib による急性髄膜炎における抗体測定(ELISA による抗 PRP 抗体)では、抗体の優位のな上昇が認められた。ガンマグロブリン使用例については症例によりばらつきがありまだ一定の見解が得られる状況ではないが、ワクチンによる予防効果が期待される場所である。

8. インフルエンザワクチン

卵アレルギーを有する小児へ皮内テスト・ブリックテストなどを行い安全性の調査検討が行われ、その重要性の意義が報告されたが、卵アレルギーの有無と接種の安全性に関してはさらに調査研究が必要であるとされた。

9. 免疫異常者へのワクチン接種

生体肝移植後の患者に対する予防接種に関し、

一定の基準を定め 4 例に対して 15 接種が安全に行われたこと、部分的 DiGeorge 症候群 3 例、乳児一過性低ガンマグロブリン血症 2 例へのワクチン接種経験が安全に行われた抗体の上昇がみられたことなどが報告されたが、長期的有効性については更なる調査研究が必要であるとされた。

またステロイド治療中の潰瘍性大腸炎患者における致死的重症例の紹介、LAMP 法の迅速診断の有用性などが報告された。

10. Acute Neurological Disorders: AND 調査

地域別および全国集計(17 地域)が報告された。麻疹脳炎の減少傾向、風疹脳炎ゼロ報告の一方、インフルエンザ脳症、ムンプス、エコー13 による無菌性髄膜炎の増加が報告された。細菌性髄膜炎は特に変化はなかった。本調査は予防接種を受けるのに適切な年齢層における神経疾患の発生状況の調査であり、今後の安全な予防接種を行う上で貴重な背景を知ることになり、今後何らかの形で継続が強く望まれるところである。

D. 結果と考察

本研究班では、ワクチン改良が求められる問題点を解析し、それにより、より安全な予防接種が実施され、我が国における感染症対策に資するための研究を行っている。研究の遂行にあたっては全国の臨床医、疫学者、ワクチン関連保健行政担当者などの協力を得て、多くの情報を収集した。総会では、全国規模の調査を含む 25 題の発表、質疑応答が行われた。そのそれぞれについては報告書の各論に記されている。

麻疹については、最近強化された 12-15 カ月での接種の勧奨は一定の効果がみられてきているが、麻疹の elimination という目標に対し、また現実の年長者での麻疹発生などの対して、2 回接種導入に関する具体的な検討を始めるときが来ていると言える。

風疹については自然感染例が少なくなったが、一方現状は風疹流行再燃の可能性を秘めており、それに伴い先天性風疹症候群発生の危険性が危惧される。事実 2003-2004 年には限定的ではあるが風疹の流行がみられている地域数は増加し、またその様な地域では先天性風疹症候群が発生しており、風疹対策は重要かつ緊急事項であるといえる。

ポリオについては、不活化ワクチンの早期導入に関する議論が引き続き行われた。

水痘・ムンプスについては、ワクチンには一定の効果があり、麻疹・ポリオなどとは同列に論じられないが、小児に対して予防することでそのメリットが高い疾患としての定期接種化などが議論された。

DTP については、特に成人での予防接種の考え方導入の必要性、百日咳における新生児の危険性から早期接種の必要性などが議論された。

免疫異常者に対するワクチン接種はその必要性は十分感じられるものの広範な調査は出来ないため、一例一例慎重に検討し実施し、その結果を積み重ねて行くことが重要であるといえる。

AND 調査は引き続き行われ、小児の神経系疾患の発生動向を知るといふ、貴重なデータが本年度も提供された。

本調査で理解されることは、単年度、短期間の研究調査で仕上がるものではなく、その継続性、連続性、集積性が重要である。感染症対策に重要な手段である予防接種を、より安全に推進していくための貴重な背景となるこれらの研究調査が、何らかのかたちで引き継がれることを強く望むものである。

E. 健康危険情報

我が国における予防接種実施に伴い、本研究によるこれらの報告は公衆衛生上極めて重要である。そしてその原因追及と対策を継続して行うこと

が必要である。

F. 研究発表

1. 岡部信彦 新世紀の感染症学 グローバル時代の感染症-本邦の現状- 日本臨床 61 巻増刊号 2 9-15, 2003.
2. 岡部信彦 感染症週報 (IDWR) からみる日本の感染症の動向 現代医療 35(1):42-52, 2003.
3. 岡部信彦 予防接種・ワクチン 総合臨床 52 (増):676-681, 2003.
4. 岡部信彦 海外渡航者に同行する小児の予防接種 小児の治療指針 第 13 版 P.513-515 編集・大関武彦、古川 漸、横田俊一郎 医学書院 2003.3.
5. 岡部信彦 国内外における麻疹の状況 小児感染免疫 15(1):69-77, 2003.
6. 岡部信彦 定期予防接種 内科 91(6):1239, 2003.
7. 岡部信彦・平山宗弘 予防接種 少年写真新聞社 2003.9. (改訂)
8. 岡部信彦 新型インフルエンザ出現の可能性とその予防対策 日本臨床 61(11):1904-1908, 2003.
8. 岡部信彦 学校における感染症対策 平成 15 年度学校保健の動向 編・日本学校保健会 P.1-7 日本学校保健会 2003.11.
9. 岡部信彦 感染症対策・予防接種の知識調剤と情報 9(12):1678-1683, 2003.
10. 岡部信彦 感染症の現状、感染症サーベイランス、感染症ワクチンの現状 分子予防環境医学 P.139-149 編集・分子予防環境医学研究会 本の泉社 2003.12.
11. 岡部信彦 麻疹 感染と消毒 10(1)3-7, 2003.
12. Takashashi H, Suzumura S, Shirakizawa F,

Wada N, Tanbaka-Taya K, Arai S, Okabe N, Ichikawa H and Sato T. An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis* 56(3):114-117, 2003.

13. 木村幹男、岡部信彦 感染症 公衆衛生学 p.130-141 編・伊達ちぐさ、松村康弘 建はく社 2003.5.

14. 多屋馨子、岡部信彦 ワクチンで予防可能な呼吸器感染症 分子呼吸器病 7(5):401-410, 2003.

第2期DT予防接種副反応調査報告 －基準改正後のDPTワクチンに対して－

岩間 義彦、山崎 昭、手嶋 力男

阿部 恒保、瀬端 秀宜、高梨 邦彦（浦和市医師会）

基準改正後のDPTワクチン

沈降DTワクチン

副反応（発赤）

まえがき

DPTワクチンの有効性はすでに認められたものであるが、11歳以上13歳未満児に行われるDTワクチンに対しては、時として強い局所反応が認められることが問題なる。そこで更なる安全性の向上をめざし、1991年に基準が改正され新しいDPTワクチン接種が乳幼児期に開始された。今回我々は基準改正後のDPTワクチン接種者に対しDTワクチンを接種し、その副反応につき1990年以前のDPTワクチン接種者のものと比較検討を行ったのでここに報告する。

調査対象

さいたま市内の1991年以降の基準改正後のDPTワクチンを接種された11歳以上13歳未満児を対象とした。

調査方法

医療機関を受診した対象児に対し、沈降DTワクチン（Lot. No. 化血研22）0.1mlを皮下接種後、帰宅時に反応調査票を家族に渡し、24時間後の発赤の長径、短径、発熱（37.5℃以上）の有無を記載した調査票を郵送にて回収し集計した。

ワクチンの接種は平成15年10月より平成16年1月に実施した。

1990年以前のDPTワクチン接種者に対するDTワクチンの局所反応のデータは、浦和医師会手嶋らの報告^{1) 2)}とを比較検討した。

調査結果

発赤では2cm未満は97例（89.8%）、2～5cm未満は8例（7.4%）、5cm以上は3例（2.8%）であった。（表1）

発熱は3例（2.8%）にみられた。（表2）

まとめ

現在わが国では乳幼児期に1期のDPTワクチンを接種し、その後2期として、11歳以上13歳未満児にDTワクチン接種を行っているが、この際問題となるのが局所の副反応である。堀内ら³⁾は、初回接種時のDPTワクチン中の残存PT活性は、2期でのジフテリアトキソイドによる局所反応に対して感作能があることを指摘している。1991年以降のDPTワクチンではPT活性の毒性復帰を制御するため、加温検体のヒスタミン増感試験が導入されており、こうした感作能は消失している。したがって1期の免疫が1990年までのワクチンか、1991年以降のワクチンかで2期DTワクチンに対する局所反応に差があるかどうかは注目されるところである。

今回の結果を手嶋らの報告^{1) 2)}と比較すると、1990年以前のワクチンとの間に有意な差は認められなかった。(表3)

しかし、今回の調査に当たっては1期DPTワクチンのロットナンバーの不統一、前回とは異なる追加DTワクチンの使用、各医師の注射手技の差、局所反応判定者が家族であることなど問題点は多く、今後さらに多くの検討が必要と思われる。

参考文献

- 1) 手嶋力男ほか：小学校6年生DT副反応調査報告，
厚生省予防接種研究班平成5年度報告書：291
- 2) 手嶋力男ほか：小学校6年生DT副反応調査報告（第2報），
厚生省予防接種研究班平成6年度報告書：222
- 3) 堀内善信ほか：マウスモデルを用いた沈降精製DPTワクチンおよびDT混合トキソイド追加接種時の局所反応原性の検討，
厚生省予防接種研究班平成14年度報告書：25

表1 D T 副反応調査結果（発赤）

	%	例数
2 cm未満	89.8	97
2 ~ 5 cm	7.4	8
5 cm以上	2.8	3
計	100	108

表2 D T 副反応調査結果（発熱）

	%	例数
有	2.8	3
無	97.2	105
計	100	108

表3 D T 副反応比較

発赤	手嶋1報		手嶋2報		今回	
	%	例数	%	例数	%	例数
2 cm未満	94.9	56	90.8	89	89.8	97
2 ~ 5 cm	5.1	3	8.2	8	7.4	8
5 cm以上	0	0	1.0	1	2.8	3
計	100	59	100	98	100	108

DPT 副反応調査報告

局所反応ロット別比較（第12報）

太田 耕造、山崎 昭、瀬端 秀宣
手嶋 力男、阿部 恒保（浦和市医師会）

キーワード；DPT、局所反応

浦和医師会では昭和54年よりDPTワクチン接種後の局所の副反応について、本研究班に報告してきた。

平成13年5月より浦和市、大宮市、与野市が三市合併し新たに、さいたま市として発足したが、今回の報告は旧浦和市地域において行われた調査結果である。

我々が調査の対象としている微研、北里、化血研、各社のワクチンの継続的調査ではここ数年ワクチンの改良により各社共に局所反応の減少が目立っている。

アンケート回収率は第10報以降個別接種となり、回収率も向上し、前回は平均63.8%に上昇したことを報告したが、ひきつづき本会員が調査対象者に対し調査の意味などを説明することによって高い回収率を維持することができた。

調査方法

今回の調査期間は平成13年10月から15年4月までで、使用ワクチンは前期を4月～9月、後期を10月～3月とした6ヶ月単位で同一ロットを全市で統一し使用した。浦和市では平成6年10月の予防接種法の改正にともない個別接種が行われており、協力医療機関27医療機関においてDPT接種時に個別にアンケート用紙を保護者に手渡し、記入後投函してもらい回収する方法をとった。配布枚数は1期1回目1,000枚、2回目500枚、3回目500枚、1期追加1,000枚、合計2,000枚用意したが、実際に配付されたのは北里 71-2,1期1回目762枚,1期2回目399枚、1期3回目378枚、1期追加711枚で各々の回収率は68.1%,68.4%,64.0%,50.1%、平均62.6%、微研 3AS023A,1期1回目763枚,1期2回目335枚、1期3回目410枚、1期追加712枚で各々の回収率は70.3%,79.1%,76.7%,51.9%、平均69.5%、化血研 16B,1期1回目756枚,1期2回目325枚、1期3回目402枚、1期追加689枚で各々の回収率は60.3%,78.1%,57.7%,53.5%、平均62.4%で、今回の3ロットの平均は64.8%であった。前回の報告ではアンケートの回収率の平均が63.8%であったことから今回さらに回収率の向上が認められた。

調査結果

表1,2,3,4に各接種時期による副反応発現の様子を示した。接種部位の発赤については、24時間後、7日間いずれも、++：直径5cm以上、+：直径5cm以下、±：少し赤い、-：発赤なしとした。接種部位の硬結は、+：はっきり触れる、±：少し硬くなっている、

-：硬結なし、とした。発赤、硬結24時間後に関しては当然の事ながら一期一回目は程度、頻度ともに少ないが、二期二回目、三回目では各ロットも両者に目立った差は認めなかった。硬結、発赤ともに二期追加で程度、頻度が高く、過去の報告と有為な差は認めなかった。発赤7日目に関しては一期一回目に各ロットとも+の割合が多く一期一回目に発赤が長く残る傾向にあった。今回の調査ではアンケートの回収率は平均で64.8%で前回の63.8%を上回った。一方で二期追加に関する回収率が平均51.8%と目立って低かった。

まとめ

浦和医師会（旧浦和市医師会）では、昭和54年春よりDPTワクチンの副反応についてハガキによるアンケート調査を実施、報告して来た。平成14年3月の第11報に引き続き継続調査したので報告する。前回は報告したが、平成6年頃のワクチンから、発赤、硬結共に局所反応が減少して来たが、今回も同様の結果が得られた。肘をこえて腫脹する例は一例も報告されなかった。発赤、腫脹、硬結はDPTの場合、接種回数を重ねると強くなるといわれてきたが、近年のワクチンでは接種回数を重ねてもそれが目立たなくなっている。

アンケートの回収率は徐々に上がってきているが、これは協力医療機関において医師が個別にアンケート調査の必要性和重要性を保護者に説明することによるもので、今後もいっそうの努力が不可欠である。一期一回目、二回目、三回目は保護者の感心も高く回収率が高い傾向にあるが、追加となるとややその感心も薄れるのか回収率が下がるので、二期追加のデータは局所反応データとして最も重要であり、今後その点にも注目しながら回収率の向上に一層努力したい。近年はほとんどすべてのワクチンにおいて、ゼラチン無添加となり副反応の大きな原因の一つが取り除かれ、現場でもここ数年特に副反応の減少が実感される。今後チメロサル等の添加物に対する改善が進み、各社の積極的な対応もなされており関係各位の御努力に感謝するとともに、現場のデータと研究開発部門の密な連携によるより安全なワクチン開発を期待する。

表1 発赤24時間後

表1

Lot.番号	一期一回目					二期二回目				
	++	+	±	-	例数	++	+	±	-	例数
	%	%	%	%		%	%	%	%	
北里 71-2	0.2	11.1	34.1	54.7	519	1.5	29.3	35.6	33.7	273
微研 3AS023A	0.0	1.7	21.2	77.1	537	10.9	41.1	21.1	26.8	265
化血研 16B	0.0	2.9	21.4	75.7	456	3.2	22.3	41.8	32.7	254
Lot.番号	一期三回目					一期追加				
	++	+	±	-	例数	++	+	±	-	例数
	%	%	%	%		%	%	%	%	
北里 71-2	2.5	22.4	36.5	38.6	242	11.5	40.5	27.8	20.7	356
微研 3AS023A	2.4	24.8	30.1	42.7	257	23.0	39.6	18.0	19.4	370
化血研 16B	3.1	20.9	42.2	33.8	232	10.4	38.2	27.7	23.6	369

表2 発赤7日間

表2

Lot.番号	一期一回目					二期二回目				
	++	+	±	-	例数	++	+	±	-	例数
	%	%	%	%		%	%	%	%	
北里 71-2	0.0	6.7	12.1	81.1	519	0.0	3.5	17.0	79.5	273
微研 3AS023A	1.1	21.2	12.4	65.3	537	1.6	6.3	20.4	71.8	265
化血研 16B	0.2	14.3	12.9	72.6	456	0.0	4.1	17.3	78.6	254
Lot.番号	一期三回目					一期追加				
	++	+	±	-	例数	++	+	±	-	例数
	%	%	%	%		%	%	%	%	
北里 71-2	0.0	2.6	9.9	87.5	242	0.9	5.2	17.1	76.8	356
微研 3AS023A	0.0	3.4	9.3	87.3	249	1.4	5.1	17.2	76.3	370
化血研 16B	0.5	2.3	13.0	84.2	232	1.1	4.8	15.6	78.5	369

表3 硬結24時間後

表3

Lot.番号	一期一回目				例数	二期二回目				
	+	±	-	+		±	-			
	%	%	%	%		%	%	%		
北里 71-2		4.3	27.9	67.8	519		10.7	40.4	48.9	273
微研 3AS023A		1.1	8.6	90.3	537		16.2	36.2	47.5	265
化血研 16B		1.1	10.3	88.6	456		10.8	40.6	48.6	254
Lot.番号	一期三回目				例数	一期追加				
	+	±	-	+		±	-			
	%	%	%	%		%	%	%		
北里 71-2		8.4	33.1	58.5	242		21.7	46.8	31.5	356
微研 3AS023A		8.2	37.0	54.7	249		29.4	40.9	29.7	370
化血研 16B		13.5	33.6	52.9	232		18.7	42.3	39.0	369

表4 硬結7日後

表4

Lot.番号	一期一回目				例数	二期二回目				
	+	±	-	+		±	-			
	%	%	%	%		%	%	%		
北里 71-2		6.2	18.7	75.1	519		8.8	25.0	66.2	273
微研 3AS023A		10.2	21.6	68.2	537		4.7	24.7	70.6	265
化血研 16B		7.9	18.0	74.1	456		7.8	22.2	70.0	254
Lot.番号	一期三回目				例数	一期追加				
	+	±	-	+		±	-			
	%	%	%	%		%	%	%		
北里 71-2		5.6	19.0	75.4	242		6.4	22.8	70.8	356
微研 3AS023A		1.7	16.1	82.2	249		3.9	20.8	75.3	370
化血研 16B		4.6	19.4	76.0	232		3.4	26.9	69.7	369

ジフテリア・破傷風(DT)トキソイド第2期予防接種副反応(第8報) —DT接種後の局所副反応とDTaPワクチン中の 百日咳毒素活性(ヒスタミン増感活性)との相関—

岡田 賢司、西間 三馨(国立療養所南福岡病院小児科)

山本 明彦、堀内 善信(国立感染症研究所)

津田文史朗、木村 嘉幸、田中 耕一、溝口 洋子(遠賀・中間医師会)

宮崎 千明(福岡市西部療育センター)

植田 浩司(西南女学院大学保健福祉学部)

【目的】

私たちは、1991年から第2期予防接種における副反応調査を行ってきた。本年度は、対象児が乳幼児期に接種を受けていたDTaPワクチン中の残存ヒスタミン増感(HS)活性とDTトキソイド接種後の局所反応の相関を検討したので報告する。

【対象と方法】

対象：平成4年～平成7年までの集団接種では、各年度の調査に承諾が得られた小学6年生児童2699名。平成7年からは一部で個別接種が開始され平成8年以降は全て個別接種となり、各年度調査に承諾が得られた小学6年生児童1415名。

副反応調査：集団接種では全身状態および局所の発赤、腫脹、疼痛、熱感について接種2日後、担当医が小学校で局所反応の測定、診察および問診を行った。個別接種移行後は、接種時に各主治医が調査目的を説明し、保護者に接種児の観察を同じ項目で依頼し郵送で回収した。

今年度の沈降DTトキソイド：Lot 22-23 HJ46B-47

【結果】

1992年(平成4年)ある小学校での集団接種の後、養護教諭がDT接種後の副反応多発に気づき報告を受けた。以後、同一地域でDT接種後の局所副反応発生率を調査してきた。その結果を図1に示す。1995年(平成7年度)から予防接種法改正に伴い、個別接種に移行した地域と集団接種の地域が見られ、1996年(平成8年度)以降調査対象地域は全て個別接種となった。

1992～1995年集団接種の時期では局所副反応が認められなかった児童の割合は平均30.4%(23.4～38.4%)、5cm未満の局所反応を認めた児童が平均48.2%(35～60%)、5cm以上の局所反応を認めた児童が平均22.2%(17.8～33%)であった。

1995年以降、局所反応を認めない児童が増加した。1995～2003年局所副反応が認められなかった児童の割合は平均64.2%(54.1～69.2%)、5cm未満の局所反応を認めた児童が平均28.6%(23.1～36.5%)、5cm以上の局所反応を認めた児童が平均7.2%(3.8～9.8%)であった。

図2に、1981年以降のDTaPワクチンに含まれる残存百日咳毒素活性とくにヒスタミン増感(Histamine sensitivity：HS)活性の年次別変化を示す。1983年から低下しはじめ、1994年が最

低値を示し、以後は漸増傾向にある。DT 局所反応に気がつかれた 1992 年の 11-12 歳児童は、幼児期の 1982-1983 年に残存 HS 活性の高い DTaP ワクチンが接種されていた。1985 年以降、乳幼児期に残存 HS 活性の低い DTaP ワクチンが接種されはじめ、10-12 年後に DT トキソイドが接種されている。DT 接種後の局所反応は 1995 年以降減少傾向にある。

DT 接種後の局所反応減少のワクチン側要因の一つとして、乳幼児期に接種された DTaP ワクチン中の残存 HS 活性の低下が考えられる。

【考察】

1991 年頃から、11-12 歳児童を対象とした 2 期接種の局所副反応が目立ってきた。最近は、ほとんど報告されなくなってきた。その要因をこれまで私たちが報告してきた DT 接種後の局所反応調査から考察する。

(1) トキソイド側因子：精製度の高い DT トキソイドの方が副反応発生率は低く、ワクチンメーカーの努力により、精製度の高い DT トキソイドが使用できるようになってきた。

(2) 接種医側因子：局所副反応発生率に学校差がみられ、その要因が接種医による差であったこと。

集団接種より個別接種が副反応発生率は低く、接種部位や接種角度および深さなど接種技術が関与していた。

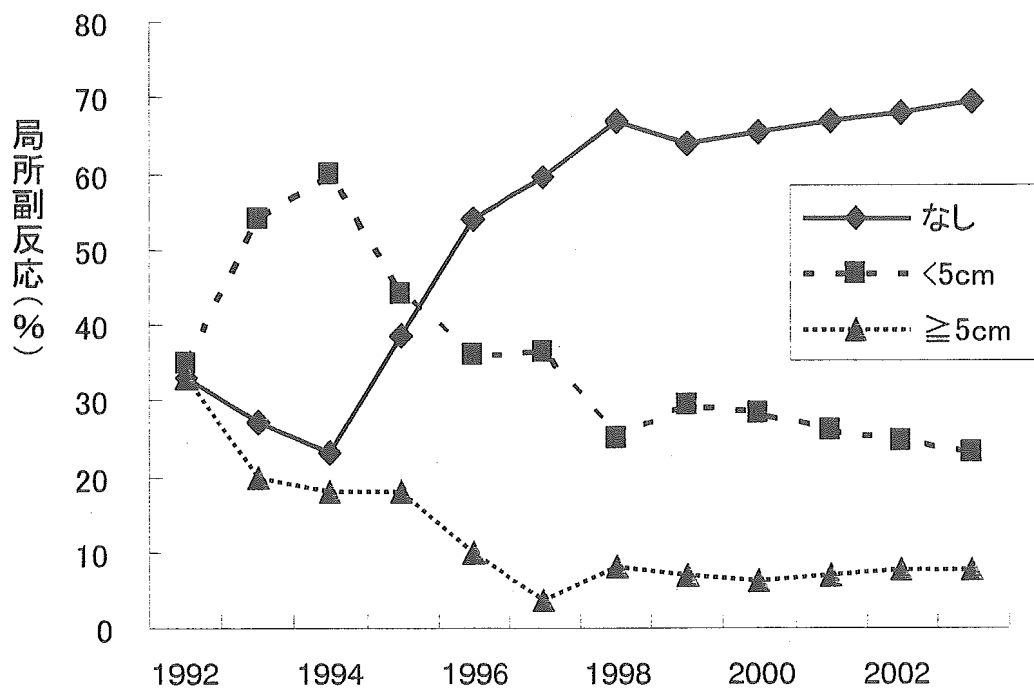
(3) 児童側因子：これまでは、破傷風抗毒素抗体価と局所副反応には相関を認めず、ジフテリア抗毒素抗体価と局所副反応との間にはわずかな相関を認めたのみであった。共同研究者の山本らは以下の実験条件で第Ⅱ期の DT トキソイド接種による局所反応のモデルを提案している。マウスの腿に1か月間隔で 2 回、0.1ml/mouse DTaP ワクチンで免疫、さらに2週後、ジフテリアトキソイド 50 μ l をマウス足蹠に接種し、その腫脹を測定。その結果、免疫に用いた DTaP ワクチン中残存 PT 活性の程度により足蹠腫脹の程度に違いがみられ、DTaP ワクチンの残存 HS 活性の強さがジフテリアトキソイドで惹起される足蹠腫脹反応の強さを規定している原因であることを報告している (Yamamoto A et al : Enhanced sensitization of mice with diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine to local swelling reaction to the booster immunization. Vaccine (20) 3088-3094, 2002)。

これまでの局所反応発生率の推移と DTaP ワクチン中残存 HS 活性の推移から、乳幼児期の DTaP ワクチン接種により、DT 追加接種時のジフテリアによる局所腫脹に対する感作が成立し、その感作の程度は DTaP ワクチン中残存百日咳毒素活性 (HS 活性として測定) と相関すると考えられる。

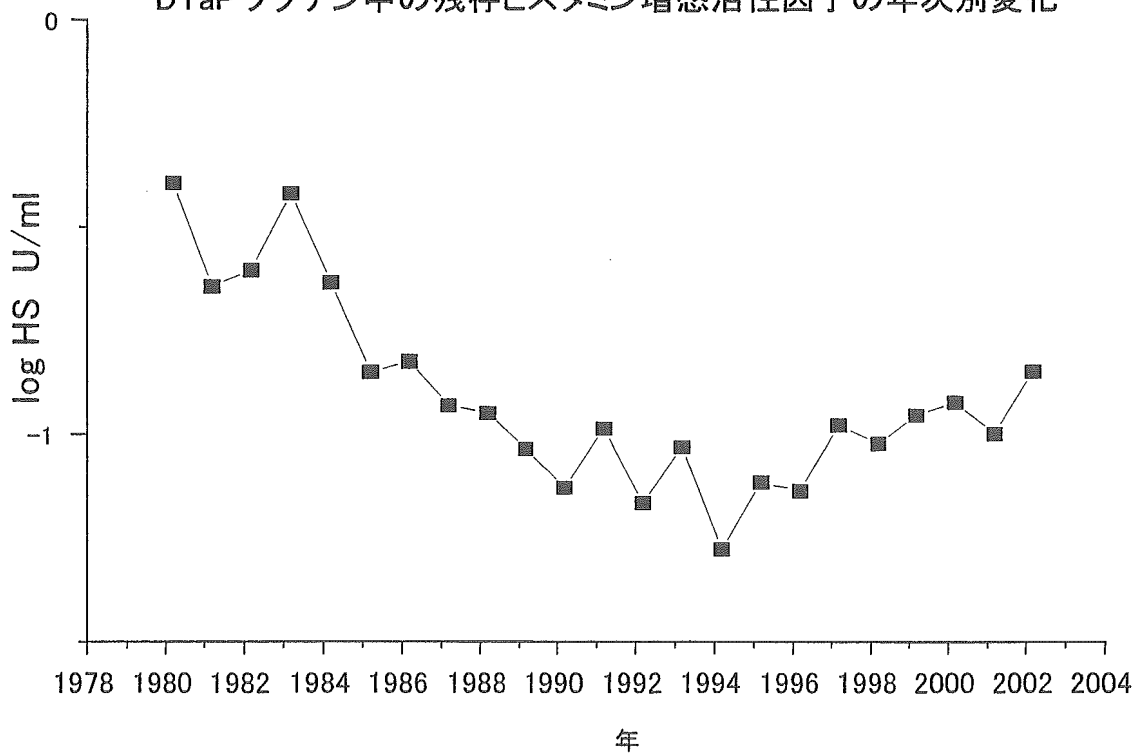
以上のように接種局所の副反応の原因は、多因子が絡んだものと考えられる。

今年度の報告は、世界に先駆け 1981 年から接種を開始された DTaP ワクチンの副反応の一つと考えられる。今後も継続した調査を行っていきたい。

第2期(DTトキソイド)接種後の年次別局所反応



DTaPワクチン中の残存ヒスタミン増感活性因子の年次別変化



DTaP ワクチン第 I 期 3 回接種法の接種成績

西村 直子、尾崎 隆男、武藤太一郎、河邊 慎司、
後藤 研誠、菅田 健（愛知県厚生連昭和病院小児科）
小宮 貴子、高橋 元秀（国立感染症研究所）
豊田 哲雄、秋山 正尊（阪大微生物病研究会）

【はじめに】沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合（DTaP）ワクチンの局所反応は、接種回数が増加につれて発現頻度が増すと考えられている。われわれはより少ない接種回数を希望する保護者から同意を得て、DTaP ワクチン第 I 期 3 回接種法を行い、抗体測定および副反応調査を行ってきた。また、その有効性を検討するための追跡調査を行ったので併せて報告する。

【対象と方法】平成 7 年～14 年の 8 年間に、DTaP ワクチン第 I 期 3 回接種法を希望した小児 87 名（初回接種時 3 ヶ月～9 歳 3 ヶ月）を対象とした。接種は初回 2 回と追加接種の計 3 回とし、それぞれの接種間隔は 4 週および 6 ヶ月とした。接種ワクチンは DTaP ワクチン「ビケン」Lot 038～3S023A を用いた。抗体価の測定は、1 回目接種前（Pre）、2 回目接種前（Post1）、3 回目接種前（Post2）および接種後 1 ヶ月（Post3）に行った。ELISA 法により百日咳抗 PT 抗体価（抗 PT）および抗 FHA 抗体価（抗 FHA）を、カラーチェンジ法によりジフテリア抗毒素抗体価（抗 D）、KPA 法により破傷風抗毒素抗体価（抗 T）を測定した。接種後 7 日間の全身反応および局所反応の有無を、保護者が調査票に記録した。平成 14 年 10 月に全例にアンケート用紙を送付し、接種後罹患調査を実施した。

【結果および考察】1) 抗体調査：抗 PT および抗 FHA の接種前抗体陽性率はそれぞれ 28%、47%であった。経胎盤移行抗体の他に、その後の抗体価の推移から百日咳菌感染による獲得抗体も考えられた。Post1、Post2、Post3 での抗体陽性率は抗 PT 81%、94%、100%、抗 FHA 79%、98%、100%であり、3 回接種後には全例が抗 PT および抗 FHA 陽性となった（表 1）。抗 D は 3 回接種後、抗 T は 1 回接種後に陽性率が 100%となった。抗 PT 平均抗体価は Pre、Post1、Post2、Post3 それぞれ 7.2、26.8、39.5、129.4 (U/ml)、抗 FHA は 11.0、27.9、40.4、124.0 (U/ml)、抗 D は 0.05、0.03、0.60、7.65 (U/ml)、抗 T は 0.04、0.24、0.43、4.60 (U/ml) であった（図）。3 回接種後には、すべての抗体が高い価を示した。2) 副反応：接種後 37.5℃以上の発熱が 1 回目 1%、2 回目 4%、3 回目 1%に認められたが、38.5℃以上の発熱はなかった。けいれんなど重篤な全身反応はなかった（表 2）。接種後の局所反応は、5cm 以上の発赤を 1 回目 4%、2 回目 31%、3 回目 46%、5cm 以上の腫脹を 1 回目 8%、2 回目 24%、3 回目 35%に認め、接種回数を増す毎に発現頻度が増加した（表 3）。硬結は接種回数に関係なく、1 回目 20%、2 回目 20%、3 回目 28%に認めた。これらの局所反応は、1 回目は接種後 7 日、2 回目以降は接種後 1～2 日に多く発現した（表 4）。3) 接種後罹患調査：アンケートの回答が 53 名から得られ（回収率 61%）、初回接種から回答までの期間は 1 年 2 ヶ月～7 年 3 ヶ月であった。この期間に百日咳、ジフテリア、破傷風に罹患したものはなかった。

【まとめ】DTaP ワクチン第 I 期 3 回接種法により、百日咳、ジフテリア、破傷風に対する十分な抗体産生が確認された。抗体調査から、百日咳と認識されない自然感染のあったことが示唆された。ワクチン接種後の全身反応は極めて少なかった。局所反応は接種回数とともに増加し、発現頻度は通常の接種法と同等と思われた。

表1 抗体陽性*率 (%)

測定抗体	Pre	Post1	Post2	Post3
抗PT	27.9	81.4	94.3	100.0
抗FHA	46.5	79.1	97.7	100.0
抗D	7.6	41.7	98.8	100.0
抗T	13.3	100.0	100.0	100.0

*抗PT \geq 10U/ml, 抗FHA \geq 10U/ml, 抗D \geq 0.01U/ml, 抗T \geq 0.01U/ml

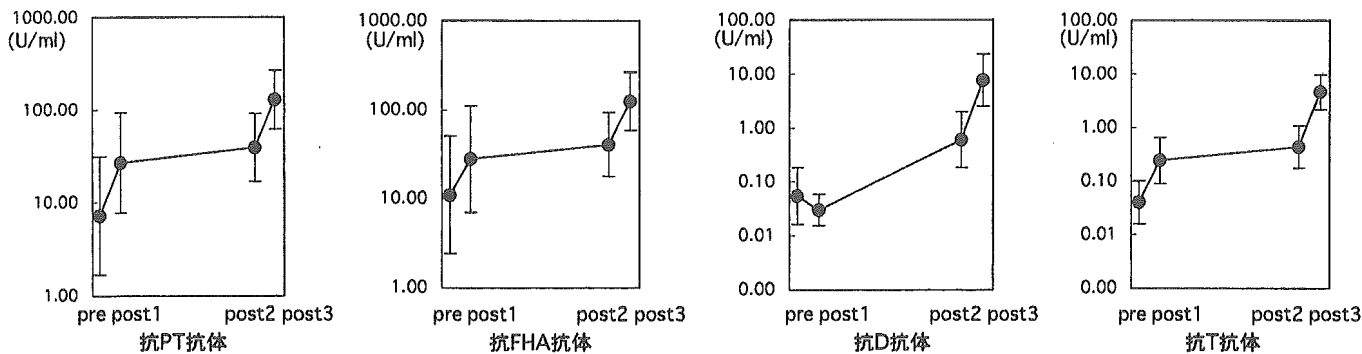


図 抗体価の推移

表2 全身反応発現率 (%)

	1回目	2回目	追加接種
発熱 \geq 37.5 $^{\circ}$ C	1.3	4.1	1.2
\geq 38.5 $^{\circ}$ C	0.0	0.0	0.0
\geq 39.5 $^{\circ}$ C	0.0	0.0	0.0
むずがり	13.0	13.5	20.7
うとうと眠る	2.6	9.5	8.5
食欲不振	6.5	8.1	7.3
泣き続ける	11.7	9.5	1.2
嘔吐	0.0	5.4	2.4
ひきつけ	0.0	0.0	0.0

表3 局所反応発現率 (%)

	1回目	2回目	追加接種
発赤			
なし	59.7	31.5	15.2
5cm以下	36.4	37.4	38.4
5cm以上	3.9	31.1	46.4
腫脹			
なし	62.3	29.8	19.6
5cm以下	29.9	45.9	45.1
5cm以上	7.8	24.3	35.3
硬結			
なし	54.5	37.8	36.6
少し触れる	26.0	41.9	35.4
はっきり触れる	19.5	20.3	28.0

表4 局所反応の経時的発現率 (%)

		6hr	24hr	2日	3日	4日	5日	6日	7日	
発赤	1回目	5cm以下	5.2	6.5	6.5	3.9	6.5	7.8	11.7	20.8
		5~10cm	1.3	1.3	2.6	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		10cm以上	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	2回目	5cm以下	32.4	50.0	45.9	43.2	32.4	17.6	13.5	6.8
		5~10cm	5.4	21.6	21.6	6.8	2.7	1.4	0.0	0.0
		10cm以上	2.7	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	追加接種	5cm以下	28.0	41.5	40.2	36.6	25.6	22.0	13.4	11.0
		5~10cm	9.8	32.9	25.6	14.6	7.3	2.4	1.2	0.0
		10cm以上	1.2	1.2	7.3	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0
腫脹	1回目	5cm以下	7.8	7.8	9.1	10.4	9.1	9.1	9.1	16.9
		5~10cm	1.3	2.6	3.9	1.3	1.3	0.0	1.3	1.3
		10cm以上	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	2回目	5cm以下	24.3	41.9	40.5	29.7	20.3	10.8	8.1	17.6
		5~10cm	4.1	17.6	17.6	6.8	5.4	1.4	0.0	1.4
		10cm以上	1.4	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	追加接種	5cm以下	28.0	46.3	41.5	32.9	19.5	19.5	13.4	4.9
		5~10cm	7.3	26.8	18.3	13.4	7.3	1.2	0.0	0.0
		10cm以上	1.2	0.0	6.1	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0
硬結	1回目	はっきり触れる	6.5	6.5	3.9	7.8	6.5	10.4	15.6	18.2
		すこし触れる	1.3	1.3	5.2	3.9	3.9	5.2	3.9	6.5
	2回目	はっきり触れる	18.9	28.4	33.8	36.5	33.8	24.3	25.7	25.7
		すこし触れる	5.4	17.6	10.8	6.8	5.4	4.1	2.7	2.7
	追加接種	はっきり触れる	13.4	34.1	42.7	34.1	28.0	20.7	14.6	13.4
		すこし触れる	6.1	19.5	15.9	8.5	4.9	3.7	2.4	1.2

大阪府民のジフテリア、破傷風、百日咳に対する抗体保有状況

勝川 千尋、宮川 広実、奥野 良信（大阪府立公衆衛生研究所感染症部）

[目的]

国の感染症流行予測調査事業において、ジフテリア、破傷風、百日咳の感受性調査を数年間隔で実施することになっている。平成 15 年度は実施年にあたり、この機会に大阪府住民のこれら疾患に対する抗体保有状況を調べた。

[方法と対象]

大阪府在住の府民より、年齢群別に被検血清を採取した。血清採取にあたり、所内の倫理委員会の承認を得、被検者にはインフォームドコンセントにより同意を得た。

血清は 2003 年 7 月より 12 月の間に採取した。その内訳は、B 小児科を受診した患者 40 名（年齢 0 歳から 16 歳）、F 病院を受診した患者 10 名（年齢 4 歳から 13 歳の小児）、某専門学校（年齢 18 歳から 25 歳）の学生 23 名（年齢 18 歳から 25 歳）、K 事業所職員 91 名（年齢 25 歳から 60 歳）、合計 164 名であった。

年齢分布は 0～4 歳：20 名、5～9 歳：20 名、10～19 歳：20 名、20～29 歳：20 名、30～39 歳：20 名、40～49 歳：22 名、50 歳以上：42 名であった。

予防接種歴は全例調査票記入方式で調査した。ワクチン接種歴と抗体価の相関は、29 歳以下の年齢群について調べた。30 歳以上の年齢群ではワクチン接種歴を不明としたものが多く、今回の調査からは除外した。

抗体価の測定方法は、以下の通りである。

1) ジフテリア

ジフテリア毒素に対する血清中の抗毒素価を Vero 細胞を用いた培養細胞法で行った。試験に用いた Vero 細胞、標準ジフテリア抗毒素 (Lot. 10 94IU/vial) およびジフテリア試験毒素 (Lot. M59 1.6×10^5 CD₅₀/vial) は国立感染症研究所細菌第二部第三室より分与を受けた。抗毒素価は標準抗毒素に対する相対力価 (国際単位 IU/ml) で求めた。

2) 破傷風

破傷風毒素に対する血清中の抗体価を破傷風抗体測定キット“化血研”を用いて測定した。本キットはポリアミノ酸を粒子化した人工合成粒子を担体として用い、これに破傷風トキシノイドを結合させた感作粒子を主剤とする間接凝集反応の原理に基づく試薬である。抗毒素価は標準抗毒素に対する相対力価 (IU/ml) で表現した。

3) 百日咳

血清中の抗百日咳毒素(PT)抗体および抗繊維状赤血球凝集素(FHA)抗体を百日咳菌抗体価測定試薬「タケダ」を用いて測定した。本キットは酵素免疫測定法の原理に基づくビーズを用いた測定試薬である。結果は標準抗血清に対する相対力価(ELISA-単位/ml、以下、単位と略)で表現した。

[結果]

1) ジフテリア

ジフテリアの感染防御レベルは 0.01 IU/ml 以上とされているが、ここでは 0.01 IU/ml 以上と 0.1 IU/ml 以上に区別し、年齢群別の抗体保有状況を調べた(図1)。44歳までの年齢層では抗毒素価陽性率も高く推移していたが、45歳以上の年齢層では急激な低下が見られた。55歳以上では抗毒素陽性者の割合は再び増加していた。45歳から54歳の年齢層では0.1 IU/ml 以上の高い抗毒素価を保有する率も低かった。

ワクチン接種歴の判明している29歳以下の69名について、ワクチン接種回数と抗毒素価の関連について解析した(表1)。0～4歳の年齢群においてワクチン未接種、1回、2回の接種では十分な抗毒素を獲得しているものはいなかった。1例のみ高値を示すものがあったが、この試料は破傷風抗毒素価および百日咳抗体価も高値を示し、ワクチン接種歴の錯誤と考えられた。3回以上の接種例ではすべて高値を示した。5歳以上の年齢群においては3回以上の接種歴があるにもかかわらず、(感染防御レベルは上回るが)抗毒素価の若干低いものが散見された。15～19歳の年齢群において、2期の接種を受けたもの(5回の接種歴のあるもの)は、1期のみ接種者に比べ高値を示した。

2) 破傷風

破傷風の感染防御レベルは 0.01 IU/ml 以上とされているが、ここでは 0.01 IU/ml 以上と 0.08 IU/ml 以上に区別し、年齢群別の抗体保有状況を調べた(図2)。20歳代前半までは0.08 IU/ml 以上の高い抗体を保有する割合が高かった。30歳を超えると抗体保有率は減少し、特に0.08 IU/ml 以上の高い抗体を保有する割合の減少が著しい。

ワクチン接種歴の判明している29歳以下の70名について、ワクチン接種回数と抗毒素価の関連について解析した(表2)。接種回数が少ない例でも抗毒素価が高値を示すものが多く、年齢の上昇による抗毒素価の低下も認められなかった。ジフテリアと同様に、2期の接種を受けたものは比較的高い抗毒素価を示した。

3) 百日咳

現在のところ抗PT抗体および抗FHA抗体の感染防御レベルは確定していないが、百日咳罹患児の回復期血清の抗体価最小下限から推測される10単位を目安とし、各年齢群における10単位以上の抗体保有率を図3-A(抗PT抗体)および図3-B(抗FHA抗体)に示した。

10 単位以上の抗体保有率について、抗 PT では 0～4 歳の 70%から 5～9 歳では 60%に低下し、さらに 10～14 歳では 22.2%に低下した。15～19 歳および 20～24 歳では高かったが、25～29 歳では低くなっている。それ以上の年齢群においても、群によるばらつきが見られ、35～39 歳および 55～60 歳の年齢群で若干高かった。抗 FHA では 5～9 歳および 10～14 歳の低下は見られなかったが、30 歳前後の年齢群で低下が見られた。

ワクチン接種歴の判明している 29 歳以下の 69 名について、ワクチン接種回数と抗体価の関連について表 3-A(抗 PT 抗体)および表 3-B(抗 FHA 抗体)に示した。0～4 歳の年齢群においてワクチン未接種および 1 回のみ接種では十分な抗体を獲得しているものはいなかった。1 例のみ高抗体価を示すものがいたが、この試料はジフテリア抗毒素価および破傷風抗毒素価も高値を示し、ワクチン接種歴の錯誤と考えられた。3 回以上の接種では抗 FHA 抗体価が若干低いものが見られたが、総じて高値を示した。5 歳以上の年齢群においては 3 回以上の接種歴があるにもかかわらず、抗体価の低い例があり、特に抗 PT 抗体価の低いものが多く見られた。

[考察]

1) ジフテリア

44 歳までの年齢層では大多数が感染防御に必要な抗毒素を保有しており、予防接種の効果が確認できた。0～4 歳の群で陽性率が低い(75.0%)のは未接種 4 名、I 期初回 1 回のみ 1 名が含まれていたことによる。平成 10 年度の伝染病流行予測調査報告書では I 期初回 1 回のみ接種群は未接種群と同様の抗毒素保有状況であったと記載されている。

5～9 歳の年齢群における抗毒素価の低下傾向は追加接種の必要性を示すものである(Ⅱ期の予防接種の重要性を示すもの)。25～29 歳の群で若干の落ち込みが見られる(75.0%)のは検査数が 8 件と少ないことが影響している可能性がある。

45 歳から 54 歳の年齢群における陽性率の低下が顕著である。この年齢群の出生年は 1949 年から 1959 年であり、この年代は液状ジフテリアトキソイドが使用されていた時代と一致する。また、1960 年以降はジフテリアの届け出患者数も激減しており、自然感染によるブースター効果がなかった可能性も高い。

2) 破傷風

24 歳までの年齢層では大多数が感染防御に必要な抗毒素を高力価で保有しており、予防接種の効果が確認できた。それ以上の年齢層では抗体価の低下が見られており、成人への破傷風ワクチンの投与の必要性を示唆する結果であった。

45 歳以上の年齢層は破傷風の予防接種の開始時期から推測すると、その多くが予防接種を受けていないと考えられる。また破傷風毒素はジフテリア毒素と異なり猛毒であり、抗

体産生に必要なだけの毒素タンパク量を生体に与えることは不可能とされている。これは破傷風に不顕性感染による自然免疫や病後免疫がないことの証明になっている。このことから45歳以上に見られる0.01 IU/ml以上、0.08 IU/ml未満の結果を示した検体の多くは非特異的な凝集による可能性が高い。

ポリアミノ酸人工担体を用いた間接凝集反応は簡便な方法であるが偽陽性、偽陰性の可能性も示唆されている。ワクチン接種後で高力価を示すことが多い年少児の抗体価を測定する時は問題がないと推測されるが、中高齢者の抗体価の測定を行う場合は、カットオフ値の再検討、原理の異なる他の方法との総合判断が必要であると考えられる。

3) 百日咳

百日咳は母親からの移行抗体もなく、乳児期早期から感染の危険がある。乳幼児が感染すると重症化しやすい。特に生後6ヶ月以下では死に至る危険性も高い。本疾病対策にはワクチン接種による予防がもっとも効果的であり、生後早期からの接種が必要である。

0～4歳の年齢群において接種回数の増加に伴う抗体価の上昇が認められ、また5～9歳の年齢群での抗体保有率も高いことから、ワクチン接種の効果が十分得られているものと推察できた。

予防接種により獲得した抗体に関して、抗PT抗体は抗FHA抗体に比べて抗体価の低下が早い可能性がある。年齢の高い群における抗体陽性者については不顕性感染、ワクチン接種後の不顕性感染または抗原感作のブースター効果などが指摘されているが、明らかにはされていない。

図1. 年齢群別ジフテリア抗毒素陽性率

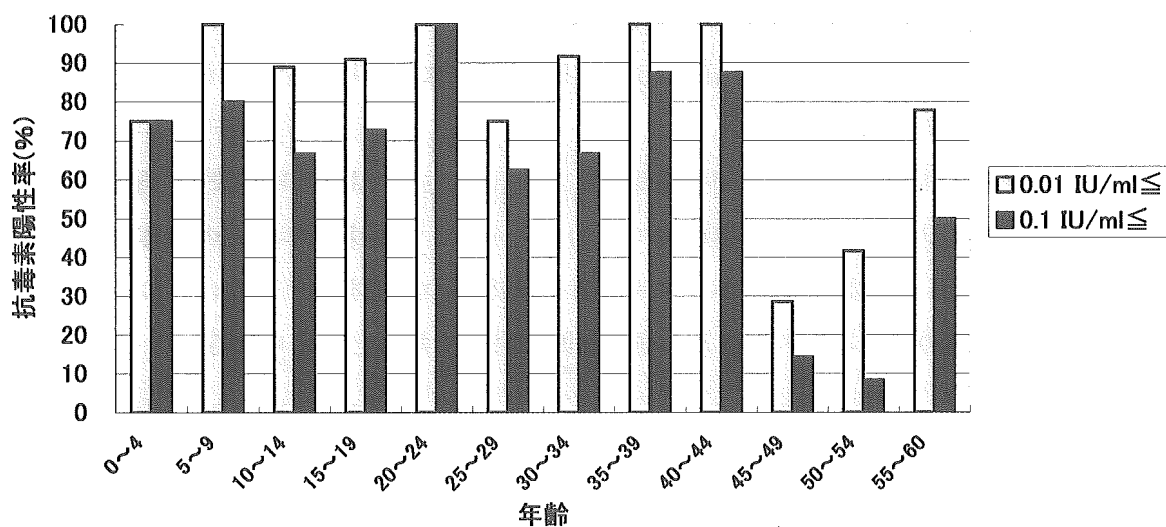


表1. ジフテリアワクチン接種歴と抗毒素価の相関

年齢	ワクチン接種歴	合計	0.005	0.0050	0.010	0.032	0.100	0.320	1.000	3.200	10.000
			未満	~ 0.0099	~ 0.031	~ 0.099	~ 0.319	~ 0.999	~ 3.199	~ 9.999	以上
		69	6	1	1	6	22	9	13	10	1
0~4	無し	4	2	1					1		
	1回	1	1								
	2回	1	1								
	3回	4					2	1			1
	4回	7						1	3		3
	有回数不明	3									2
5~9	2回	2									2
	3回	7			1	1		3	2		
	4回	6				1	4		1		
	有回数不明	3						2			1
10~14	4回	1				1					
	5回	1							1		
	有回数不明	4	1			1	2				
15~19	3回	1					1				
	4回	5				2	3				
	5回	4					1	2			1
20~24	1回	2					2				
	2回	1					1				
	3回	2					1		1		
	4回	5					2		3		
	5回	1							1		
	有回数不明	1					1				
25~29	3回	1					1				
	4回	2	1				1				