

表3 脳炎/脳症/ADEM/急性片麻痺/急性小脳失調症

年齢	疾患名	性別	原因	転帰	後遺症	1ヶ月以内の 予防接種
8M	(3)	女	HHV-6	生存	不明	なし
10M	(5)	女	不明(HHE)	生存	なし	なし
11M	(1)	女	HHV-6	生存	あり	なし
1Y	(3)	女	HHV-6	生存	なし	なし
1Y1M	(3)	男	不明	生存	不明	なし
2Y2M	(3)	女	不明	生存	なし	なし
4Y2M	(6)	男	不明	生存	なし	なし
5Y6M	(6)	女	手足口病	生存	なし	なし
6Y	(2)	男	不明(ADEM)	生存	なし	なし
6Y11M	(3)	男	FluA	生存	なし	なし
9Y4M	(3)	男	口夕腸炎	生存	てんかん	なし
10Y	(1)	男	不明	生存	てんかん	インフルエンザ*

表4 細菌性髄膜炎症例一覧

年齢	性別	発生日	起因菌	転帰	後遺症	1ヶ月以内の 予防接種既往
0M	女	2月	GBS	生存	不明	なし
1M	男	9月	不明	生存	なし	なし
1M	男	11月	Hib	生存	不明	なし
3M	男	11月	Hib	生存	不明	なし
4M	男	11月	Hib	生存	なし	なし
4M	男	11月	Hib	生存	不全麻痺	なし
5M	男	12月	不明	生存	なし	なし
6M	女	11月	GBS	生存	なし	なし
8M	女	11月	Hib	生存	なし	なし
1Y4M	女	11月	Hib	生存	なし	なし
2Y5M	男	11月	不明	生存	なし	なし
2Y10M	女	1月	Hib	生存	なし	なし

図 1

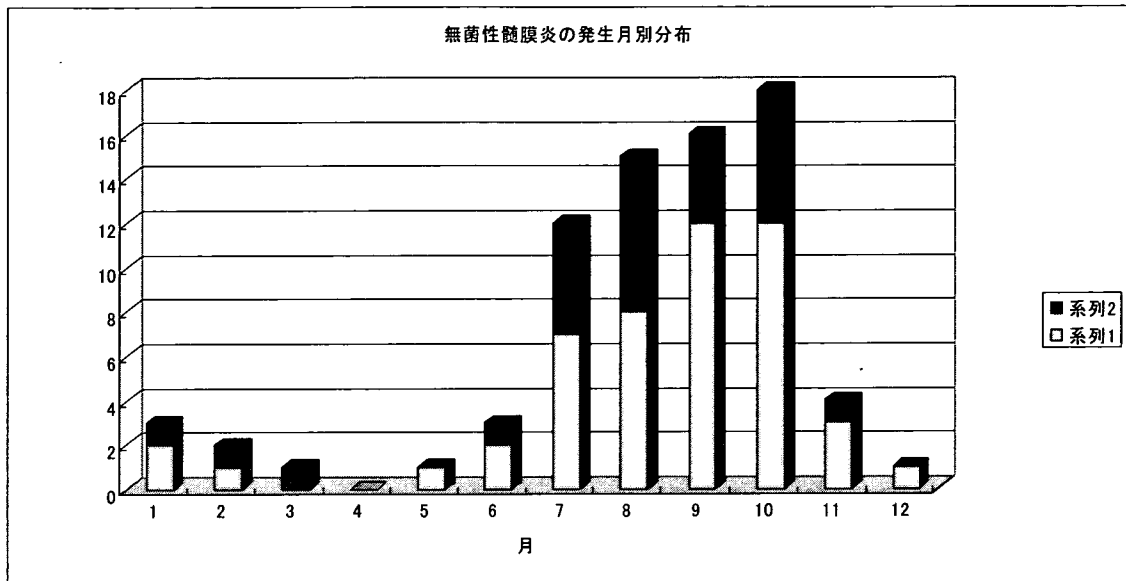


図 2

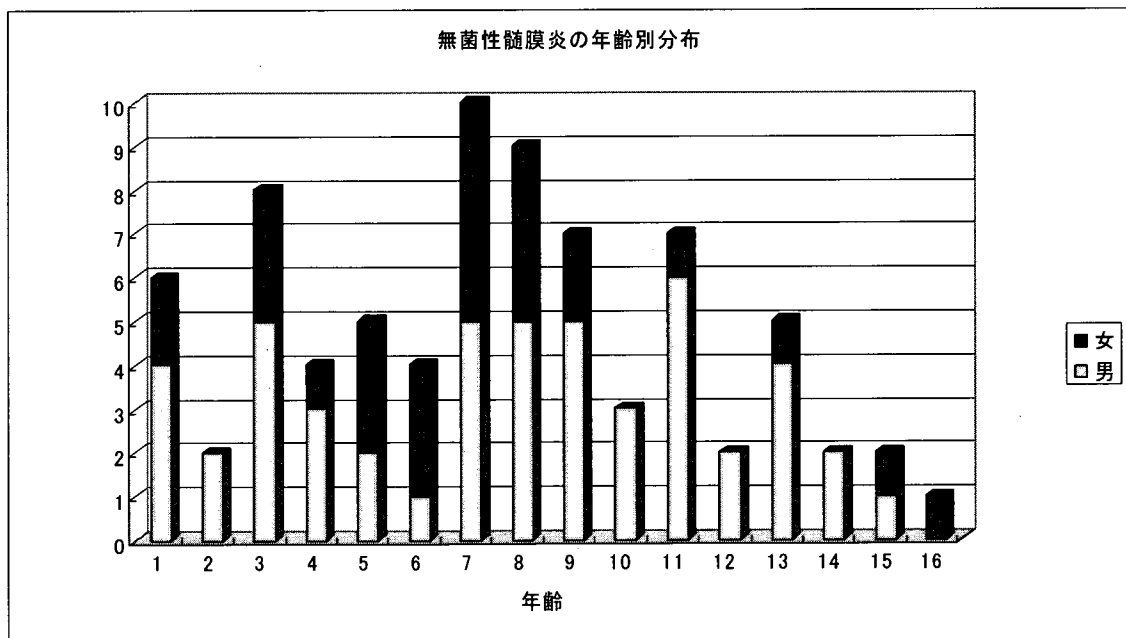


表5 予防接種後1カ月以内に発症した小児急性神経疾患症例

疾患名	年齢	性別	予防接種の種類	転帰	後遺症
ポリオ様麻痺	9M	男	ポリオ	生存	左下肢麻痺
てんかん	8M	女	DPT	生存	なし
その他けいれん	8M	男	DPT	生存	なし
脳炎	10Y	男	インフルエンザ	生存	てんかん
その他けいれん	3Y10M	男	インフルエンザ	生存	なし
無菌性髄膜炎	9Y5M	男	ムンプス	生存	なし

看護学生のジフテリア・破傷風・百日咳の抗体保有状況と DPT ワクチン

植田浩司、目野郁子（西南女学院大学保健福祉学部）

岡田賢司（国立病院機構福岡病院小児科）

宮崎千明（福岡市立西部療育センター）

山口優子、諸熊一則、大隈邦夫（化学及血清療法研究所）

1996～2007年に看護学生1,167人のDPTワクチン接種歴の調査および抗体測定（ジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体価・百日咳FHAおよびPT抗体価）を行い、1975～1989年の出生年群別の解析を行った。ジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体陽性率はそれぞれ85.5～100%、91.8～100%と高く、百日咳FHAおよびPT抗体陽性率はそれぞれ46.0～83.5%、11.6～39.3%と低かった。以上の結果は、①看護学生・若年成人の間にはかなりの頻度で感受性者が存在し、百日咳患者の発生の可能性があること、②小児期2期DTトキソイド接種をDTaPに代えることにより、若年成人のPT抗体陽性率を上昇させ、百日咳の感染発症を阻止する可能性を示唆した。

A. 目的

看護学生の院内感染対策の一つとして、学生の各種感染症に対する抗体検査を1996年より行なっている。この度は、この12年間のデータを解析し、出生年ごとの看護学生のジフテリア・破傷風・百日咳の抗体保有状況の推移および乳幼児期のDPTワクチン接種状況との関連について検討を行った。

B. 対象および研究方法

1996～2007年にS学院大学看護学科に在籍し、病棟実習前の予防接種歴調査および感染症抗体検査に同意した看護学生1,167人を対象とした。彼女らの出生年は1975～1989年（採血時年齢18～22歳）であった。出生年群別学生数は1975～1980年は50～62人（全菌体DPTおよび/またはDTaP接種）、1981～1988年は79～121人および1989年は26人（DTaP接種）であった。

看護学生には本研究とその意義を説明し同意を得て、母子手帳の記載により確認されたDPTワクチン接種状況（接種回数及び接種年）の調査を行った。

採血は1996～2007年の間に行ない、分離した血清は検査を行うまで-20℃に保存した。血清中の抗体価の測定は、ジフテリア抗毒素抗体価は細胞培養法、破傷風抗毒素抗体価はPHA法、百日咳抗体価（FHA抗体価およびPT抗体価）はELISA法により測定した。

本研究は西南女学院大学倫理委員会（2003年発足）の承認を得て行なわれている。

C. 研究結果

看護学生1,167人の出生年群ごとのジフテリア抗毒素抗体、破傷風抗毒素抗体、百日咳FHA抗体およびPT抗体のそれぞれの陽性率を図1に示す。ジフテリアお

よび破傷風の抗毒素抗体陽性率(0.01IU/ml以上)は、1975～1989年の全出生年群において高く、前者は85.5～100%、後者は91.8～100%であった。

百日咳FHA抗体陽性率(10EU/ml以上)は46.0～83.5%、PT抗体陽性率(10EU/ml以上)は11.6～39.3%であり、ジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体陽性率に比較すると明らかに低かった。出生年群別の推移をみると、FHA抗体陽性率は1975年群、1977～1978年群、1983年群が低く、PT抗体陽性率は1975年群、1977～1980年群、1984～1987年群が著しく低かった。

百日咳FHAおよびPT抗体の陽性率および幾何平均抗体価(GMT)と乳幼児期のDPTワクチン接種歴の関係を表に示した(表1)。DPTワクチン接種歴と百日咳抗体陽性率およびGMTの関係は、FHA抗体においては認められなかったが、PT抗体においては、ワクチン接種歴を有する群は接種歴のない群より抗体陽性率およびGMTが高い傾向にあった。

D. 考察

看護学生(18～22歳)のジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体陽性率は良好であることが示された。近年、ジフテリアおよび破傷風の自然感染の発生は希であり、この高い抗体陽性率は、乳幼時期のDPTおよび小児期のDTトキソイド接種による効果と思われる。

一方、百日咳FHAおよびPT抗体陽性率は、ジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体陽性率に比較し低い。DPTワクチン接種後15年以上の経過による抗体価の低下によるものと思われる。PT抗体に比較しFHA抗体陽性率が高いのは、百日咳菌やパラ百日咳菌の自然感染の暴露によるブースター効果と考えられる。

百日咳 FHA および PT 抗体陽性率の出生年群による変動は 1975 年の百日咳ワクチン接種の中止、その後の百日咳患者発生の増加、1981 年からの DTaP 導入などの影響を複雑に反映しているものと思われる。

この研究における看護学生の低い PT 抗体陽性率は、看護学生の百日咳の感染・罹患の可能性を示し、高いジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体陽性率は、小児期 2 期 DT トキソイド接種を DTaP に代えることにより、低い PT 抗体陽性率を高くすることの可能性を示唆し、百日咳の感染発症を阻止できるのではないかと考えられる。看護学生は医療従事者と同様に感染症のハイリスク集団であるため、今後、百日咳感染防止に向けての対策が必要である。

E. 結論

1996～2007 年に看護学生 1,167 人の DPT ワクチン接種歴の調査および抗体測定（ジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体価・百日咳 FHA および FHA 抗体価）を行い、出生コホート解析を行った。1975～1989 年出生の看護学生（18～22 歳）のジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体陽性率は出生年群間に差はなく良好であり、百日咳 FHA および PT 抗体陽性率は低かった。以上の結果は看護学生・若年成人の間の百日咳の患者発生の可能性と、小児期 2 期 DT トキソイド接種を DTaP に代えることにより、若年成人の PT 抗体陽性率を高くし、百日咳の感染発症を阻止する可能性を示唆した。

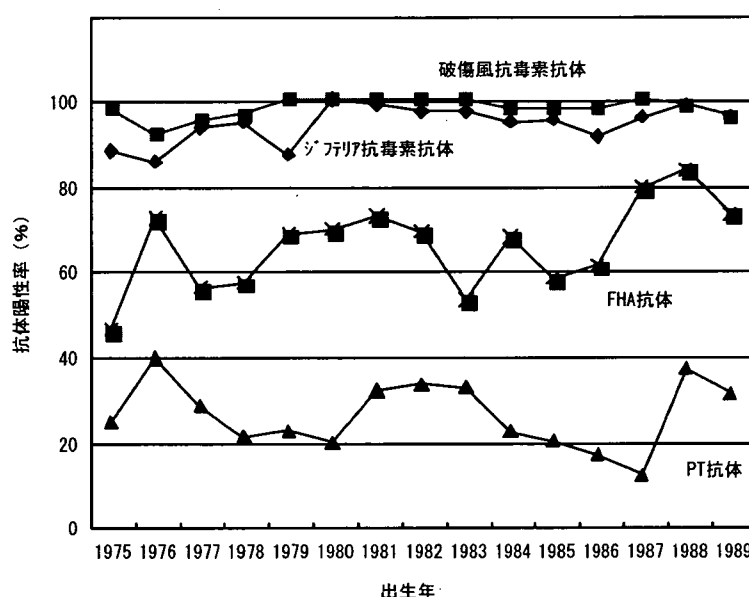


図1 看護学生のジフテリア、破傷風、百日咳FHAおよびPT抗体陽性率（出生年）

表1 DPTワクチン接種歴と百日咳 FHAおよびPT抗体価

接種回数	FHA抗体		PT抗体	
	抗体陽性率* (%)	GMT (ELISA units/ml)	抗体陽性率** (%)	GMT (ELISA units/ml)
0	59.3 (16/27)	14.6	11.1 (3/27)	2.3
1~2	68.6 (24/35)	15.7	28.6 (10/35)	4.0
≥3	64.6 (511/791)	17.6	25.7 (203/791)	3.4
不明	68.4 (229/335)	16.6	24.5 (82/335)	4.1

*百日咳 抗FHA抗体：10EU/ml以上を陽性

**百日咳 抗PT抗体：10EU/ml以上を陽性

GMT, geometric mean antibody titer

【研究要旨】

2007年3月から8月にかけて医学部および附属病院において成人百日咳の流行を認めた。医学部学生を対象として臨床症状、鼻咽腔PCR、血清抗体価、ワクチン接種歴を検討し解析した。3回以上の接種歴のある者が集団全体の76.3%であった。PCR法で百日咳菌遺伝子が検出されたのは、162人中74人45.7%にのぼったが、うち少なくとも60.5%が無症候性保菌者で、細菌培養で百日咳菌が検出された例は1例もなかった。百日咳確定例11人、可能性例23人、疑い例47人の合計81人を同定し、年齢は中央値22歳(18~36歳)であった。ワクチン接種が0回の19人中4人(21.1%)、1回もしくは2回の76人中11人(14.5%)、3回以上の群においても264人中27人(10.2%)が百日咳に罹患し、ワクチン接種回数が少ないほど発症率が高いが、現行の定期接種では流行を阻止できなかった可能性がある。単回採取の血清で抗体測定を行ったが、成人例での診断は困難であった。百日咳菌PCRは迅速で高感度の検査法であるが、その有用性には限界があり、培養検査の併用が不可欠である。流行を起こした要因として現行のワクチン接種の不徹底があり、加えて成人期を迎える前に追加接種導入を今後検討する必要がある。

前田明彦、脇口 宏
高知大学医学部小児思春期医学
講師、教授

たTdapワクチンによる追加接種を行うことが推奨されている¹⁾。

2007年3月から8月にかけて高知大学医学部および附属病院において百日咳の流行を経験した。我が国における百日咳ワクチンの施策を考える上で重要な事例である。医学部学生に対して、アンケート調査による百日咳症例把握とワクチン歴、PCR法による百日咳菌検出、血清抗体価について検討したので報告する。

【A 研究目的】

百日咳は遷延する咳嗽発作を起こし、無呼吸発作や脳症などを合併することがあり、乳児の生命を脅かす疾患である。近年、成人の百日咳の増加が目立つようになった。百日咳成人例でも、咳嗽は乳児例と同様に遷延性かつ発作性で嘔吐・Whoopを伴う例もあるが、臨床症状が典型的でない場合が多い。著しい白血球増多、リンパ球増多を呈することも稀であり、肋骨骨折を合併するような重症咳嗽となる場合があるが概して軽症で生命をおびやかすことは稀である。しかし、接触・飛沫感染し、乳幼児への感染源となることから、成人例の制御は重要な課題である。米国では、早くから成人の感染率の高さが注目され、免疫が残る10歳代を対象として新たに認可され

【B 研究対象と方法】

2007年7月18日に医学部生が1カ月以上にわたって咳嗽発作があり(6/3~7/9)肋骨骨折を合併したとの報告を受けて抗体検査を実施し百日咳が疑われた。これを端緒に、医学部内で重症の長引く咳をする学生が多いことを探知し、7月19日学生全員を対象にアンケートおよび聞き取り調査し、学生816人(医学科559人、看護学科257人)中711人(87.1%)が回答した。

咳嗽・鼻汁など有症状の学生を主な対象として162人（医学科111人、看護学科51人）に対して、PCR検査を実施した。また臨床実習中で患者と接触がある医学科5年生（35人）看護学科3年生（23人）は積極的にPCR検査を行った。感染予防目的に学生604人（74.0%）に対して主としてクラリスロマイシン400mg/日を投薬した。PCR陽性者26人については内服7日後（7月26日）にPCRを再検した。

7月20日～23日に、同意を得た医学部学生108人（医学科87人、看護学科21人）から血液を採取し、抗百日咳菌の血清抗体価を評価した。また、アンケート調査で予防接種歴を調査した。母子手帳の記録で確認したものだけを評価の対象とした。検索の対象は医学部および病院の職員にも拡げて実施したが、今回の検討ではワクチン接種歴を把握しやすい学部生を対象とした検討結果のみを提示する。

PCR法：

鼻咽腔スワブをCross-contaminationを避けるように十分に留意して採取・運搬し、PCR法に供した。実施者の口腔内検体をPCRで陰性を確認し、手袋・マスク着用下で実施した。QIAmp DNA micro kitでDNAを精製し、IS481領域を増幅するnested PCR系を用いた。一部の陽性検体については、PTp1/p2-PCRおよびLAMP法を実施し、特異性について検討した。PCR産物をシーケンス解析したところIS481に合致していることを確認した。

血清百日咳菌関連抗体の測定：

百日咳毒素（PT-IgG）と線維状血球凝集素（FHA-IgG）のELISA法抗体価と、東浜株と山口株に対する凝集素価をそれぞれ、SRLで測定した。

百日咳症例定義：

今回用いた臨床診断基準²⁾は(1)かつ、(2)あるいは(3)あるいは(4)である。

- (1) 14日以上続く咳
- (2) 吐きそうになる咳
- (3) 突然、連続しておこる咳
- (4) ‘whoop’のある咳

確定例は症例の中で以下のいずれかを満たすものとした。

- (1) 臨床診断基準を満たし、PCR検査が陽性
- (2) 咳があり（期間は問わない）、培養検査で

百日咳菌を検出

可能性例は、臨床診断基準は満たすが、検査（培養、PCR）陰性あるいは未実施のものとした。

疑い例は臨床診断基準を全ては満たさないが、臨床診断基準の1,2,3,4の4つのうち1つでも合致するものと定義した。

【C 研究結果】

アンケートおよび聞き取り調査の結果、医学科生/看護学科生のうちで、6月以降に咳をしていたのは35.6%/36.3%、②7月19日の時点で咳をしていたのは6.9%/6.0%、③7月19日現在鼻汁をみとめたのは16.4%/16.1%であった。鼻咽腔からPCR法で百日咳菌が検出されたのは、162人中74人45.7%（医学科生111人中67人60.4%、看護学科生51人中7人13.7%）であった（表1）。一部の学生において鼻咽腔スワブを細菌培養に供したが全例陰性であった。クラリスロマイシン7日間内服後にPCRが陰性化したのは26人中19人（73%）であった。

臨床診断とPCRの結果、百日咳確定例11人（全例医学科生）、可能性例23人（医学科19人、看護学科4人）、疑い例47人（医学科36人、看護学科11人）、合計81例を同定した（表2）。性別は男性38例、女性43例（男：女=1：1.1）、年齢は中央値22歳（18～36歳）であった。発症時期は4月から7月中旬に分布していた（図1）。疑い例47人中7人がPCR陽性であった。

ワクチン接種歴については736人がアンケート

に回答し、接種歴を何らかの記録で確認できた者が 507 人 (68.9%) であり、不明と答えた者が 229 人であった。接種回数は 4 回以上が 333 人 (65.7%)、3 回が 54 人 (10.7%)、2 回が 40 人 (7.9%)、1 回が 55 人 (10.8%)、0 回が 25 人 (4.9%) であった。抗体定着が期待できる 3 回以上の接種歴のある者は 387 人 (76.3%) であった (表 3)。百日咳罹患の既往があるものは存在しなかった。

ワクチン接種歴が明らかな医学科学生は 359 人であった。ワクチン回数別に百日咳罹患率を検討した結果を表 4 に示す。確定例、可能性例、疑い例を合わせると、ワクチン接種が 0 回の 19 人中 4 人 (21.1%)、1 回もしくは 2 回の 76 人中 11 人 (14.5%)、3 回以上の 264 人中 27 人 (10.2%) が百日咳に罹患した。より診断確実な例すなわち確定例と可能性例に限定すると、ワクチン接種が 0 回の 19 人中 3 人 (15.8%) が百日咳に罹患したのに対し、1 回もしくは 2 回の 76 人中 4 人 (5.3%)、3 回以上の 264 人中 11 人 (4.2%) が罹患したと判定され、ワクチン接種回数が少ないほど発症率が高い傾向が認められた。

次に抗百日咳菌血清抗体価の結果を示す。百日咳確定例、可能性例、疑い例、非百日咳例の 4 群に分けて各抗体価を比較した (図 2)。抗体価は個体間のばらつきが多く、いずれの抗体価も 4 群間で有意差は認められないものの、確定例では他の群よりも高い傾向がみられた。

鼻咽腔 PCR 陽性者で血清抗体価が評価できたのは 18 人で、うち 5 人が百日咳確定例、1 人が疑い例 (計 6 人 33.3%) であった。PCR 陰性者 23 人で血清抗体価の評価可能で、うち 1 人が百日咳可能性例、5 人が疑い例 (計 6 人 26.1%) であった。PT-IgG と FHA-IgG を、PCR 陽性者と陰性者とで比較したが、いずれも若干 PCR 陰性者の方が高い傾向がみとめられたが有意差はなかった。逆に東浜株、山口株ともに凝集素価は PCR

陽性者の方がやや高い傾向であったが有意差は認められなかった (図 3)。

ワクチン接種歴別の血清抗体価を百日咳罹患患者 (疑い例を含む) と非罹患患者に分別して検討した (図 4)。抗 PT-IgG 抗体価はいずれの群も大差はなかった。抗 FHA 抗体価はワクチン接種 2 回以下の群でむしろ高い傾向があった。凝集素価はワクチン 2 回以下の百日咳罹患群で最も高く、ワクチン 3 回以上の非罹患群がそれに次いで高い値を示した。いずれも有意差はみとめられなかった。

【D 考察】

今回の事例で、迅速性という利点から、病原体診断には鼻咽腔スワブを用いた PCR 法を採用した。検出標的とした遺伝子は IS481 という各国で標準的に用いられている領域である。PCR 陽性者は学生 162 人中 74 人、実に 45.7% と高率であった。感染規模が大きく、附属病院に入院・受診する患者への感染拡大も危惧されたため、外部評価を目的に県当局から外部機関による調査を依頼した。PCR は疑陽性の可能性も考えられたため国立感染症研究所により検査の全行程についてチェックを受けた。また、LAMP 法、他の遺伝子領域を標的とする PCR 法、増幅産物のシーケンスによる確認検査により、検査特異性に問題はなく、Cross-contamination、検査実施者からの汚染の可能性についても除外した。検体の一部で Bordett-Gengou 培地を用いた細菌培養を行ったがすべて陰性の結果であった。

臨床症状から、PCR 陽性者 81 人のうち確定例が 11 人、疑い例が 7 人で、非典型的な 2 週間未満の軽度の咳嗽を認めたのは 14 人であり (データ未発表)、他の 49 人 (60.5%) は全く咳嗽がなく不顕性の保菌者であった可能性が示唆された。細菌培養は結果判明に 7 日～14 日間を要するが、百日咳の病原体診断としてはゴールドスタン

タードであり³⁾、特異性が 100%、感度が 56%との報告⁴⁾がある。PCR は細菌培養に比べ感度が高いが、健常成人を対象として鼻咽腔における百日咳菌の保菌率を PCR 法で検討した報告は見当たらない。活動の空間が異なる医学科と看護学科学生で PCR 陽性率が 45.7% vs 13.7%と隔たりがあり、保菌率の上昇はやはり流行に起因したと考えられ、高い保菌率が普遍的なことであるという可能性については肯定する材料がなく今後の検討課題である。

百日咳の診断において PCR 法は、流行の確定された集団において、個人個人の治療や暴露後の抗菌薬予防内服の適応を決めるのには有用な手段であるが、その有用性には限界があつて、臨床症状を欠く多数の保菌者においても陽性となることから、流行規模を過大評価して無用な措置を強化してしまう要因となりうることも考慮すべきである。集団発生が疑われたら、PCR だけでなく有症者からの細菌培養を行うことが基本である³⁾ことを改めて認識した。

ワクチン接種歴については、母子手帳により記録確認できた者だけを対象に解析を行った。基礎免疫成立が期待できる 3 回以上の接種歴のある者が集団全体の 76.3%であり (表 3)、著しく低い数字ではなかったが、接種が徹底されているとは言い難い。確定例 8 人、可能性例 4 人、疑い例 5 人の合計 17 人の百日咳罹患がみられ、PCR 陽性者が 35 人中 34 人 (97.1%) と高率であつた医学部 5 年生においては、3 回以上の接種者が 65.7%と計 10 クラスの中で最も低い接種率であつた。また、接種回数が低いほど罹患率も高かつた (表 4)。以上から、現行制度のワクチン徹底が成人期の百日咳流行を抑制する上で重要であることが明らかとなつた。また、3 回以上のワクチン接種歴がある学生の 10.2%が百日咳を発症していた点も注目される。

流行終息期である 7 月 20 日～23 日に採取した

血液で血清抗体価を測定し、鼻咽腔からの百日咳菌 PCR 結果、臨床症状、ワクチン接種歴との関連について検討した。百日咳の血清診断は 4 週間間隔の急性期と回復期にペアで評価するのが最適であり、単回採血による血清の場合は発症の少なくとも 2 週間後に行う。海外の検討では PT-IgG が 94 U/ml 以上 (診断感度が 80%、特異度が 93%)⁵⁾ もしくは 100 U/ml 以上⁶⁾ の場合は診断的とする報告がある。今回の血清調査はペア血清での評価はできなかったが、流行経過図 (図 1) からみると、血液採取した 7 月 20 日以降は流行終息期に相当し、9 割以上の症例において発症から 2 週間以上の間隔を経ており、抗体測定タイミングとしては妥当であつた。

図 2 に示すように PT-IgG が 100U/ml 以上の高値を示したのは、確定例 5 人中 1 人 (20.0%) のみであり、一方非百日咳例では 85 人中 4 人 (19.0%) で高値を示した 4 人とも今回の流行期間中咳嗽は自覚していなかつた。海外からの報告とは一致しない結果であつた。FHA-IgG が 100U/ml 以上であつたのは確定例 5 人中 1 人 (20.0%)、疑い例 11 人中 1 人 (9.09%)、非百日咳例 85 人中 17 人 (20.0%) でうち流行期間中に軽い咳嗽を認めていたのは 4 人であつた。凝集素価でも今回用いた症例定義と相関性を示すものはなく、血清診断単独での診断は、成人例では困難であつた。いずれの抗体価も確定例では他の群よりも相対的に高い傾向がみられたものの 4 群間で有意差は認められなかつた。

今回の集団発生において鼻咽腔 PCR 陽性の意義は大多数の例で無症候性保菌状態が示唆されたが、PCR と血清抗体価との関連を検討した結果 (図 3)、PCR 陽性者で PT-IgG と FHA-IgG が低く、逆に東浜株、山口株ともに凝集素価は高い傾向にあつたがその意義については不明である。

ワクチン接種歴別の血清抗体価を百日咳罹患

者と非罹患者に分別して検討した (図4)。予想された通り、非百日咳罹患で比較するとワクチン3回以上の群では2回以下の群よりも高い凝集素価を示しワクチンの効果を示唆していると考えられた。ワクチン2回以下の百日咳罹患群で凝集素価が最も高い傾向がみられたことは、今回の感染による抗体上昇を反映していると考えられ、この推測はペア血清を用いた評価を行っていただければ検証できた可能性が高い。注目されるのは、ワクチン3回以上で基礎免疫が定着していたことが期待される例においても7例が百日咳と診断されていた点であり、この群では凝集素価が最も低い傾向にあった。

今回の流行で、入院・外来患者への感染拡大が危惧され、学部内は混乱動揺を免れなかったが、学生・職員に実習・講義・課外活動を制限し、マスク着用の徹底、クラリスロマイシンの予防内服などの措置を講じた結果、幸いなことに入院・外来患者への感染拡大は防ぐことができた。入院患者でPCR陽性者5人が判明したが、うち2人は入院前から咳嗽が認められており、残りの3人も無症候性保菌状態で百日咳症例定義に合致するものはみとめられなかった。退院・外来通院患者については、学生の受診者を除き、院内に起因する発症者はいなかった。新生児病棟に勤務する職員が高率にPCR陽性であったが、新生児発症者はなく、上記の措置で水際での発症予防に成功した。若年および成人での百日咳流行の事例はわが国でも増加傾向にあることから、現行の定期ワクチンのさらなる徹底に加え、米国のように10歳代での百日咳ワクチンの追加接種導入を検討することが必要である。

【E 結論】

2007年3月から8月にかけて医学部および附属病院において成人百日咳の流行を認めた。鼻咽腔スワブからの百日咳菌PCRは迅速で感度の高

い検査法であるが、その有用性には限界があり、培養検査の併用が不可欠である。成人例の血清診断は単回採血では困難であった。流行を起こした要因として現行のワクチン接種の不徹底があり、加えて成人期を迎える前に追加接種導入を今後検討する必要がある。

【文献】

- 1) CDC: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescence: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55 (No. RR-3)
- 2) Council of State and Territorial Epidemiologists. CATE position statement 1997-ID-9: public health surveillance, control and prevention of pertussis. Atlanta, GA: CSTE, 1997. Available at <http://www.cste.org/ps/1997/1997-id-09.htm>.
- 3) Sotir MJ, Cappozzo DL, Warshauer DM, et al.: Evaluation of polymerase chain reaction and culture for diagnosis of pertussis in the control of a country-wide outbreak focused among adolescents and adults. Clin Infect Dis 2007; 44: 1216-9
- 4) Hallander HO: Microbiological and serological diagnosis of pertussis. Clin Infect Dis 1999; 28 (Suppl 2): S99-106
- 5) Baughman AL, Bisgard KM, Edwards KM, et al.: Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and fimbriae in adolescents and adults in the United States. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 1045-53
- 6) deMelker HE, Versteegh FGA, Conyn-van Spaendonck MAE: Specificity and sensitivity of

high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol 2000; 38: 800-6

【H 知的財産権の出願・登録状況】

1. 免許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 鼻咽腔PCR陽性率のクラス別分布

		陽性者／被験者	陽性率
医学科	1年生	4/16	25.0 %
	2年生	7/10	70.0 %
	3年生	10/11	90.9 %
	4年生	4/18	22.2 %
	5年生	34/35	97.1 %
	6年生	3/10	30.0 %
	合計	62/100	62.0 %
看護学科	1年生	1/11	0.0 %
	2年生	1/8	12.5 %
	3年生	1/21	4.8 %
	4年生	0/6	0.0 %
	合計	2/46	4.3 %
	合計		64/146

表2. 学年クラス別の発症率

学年	症例 (人)	発症率 (%)	p 値	学年	症例 (人)	発症率 (%)	p 値
医1	7	8.0	0.96	看1	5	9.3	0.23
医2	10	11.9	0.37	看2	2	3.8	—
医3	7	7.9	—	看3	5	8.2	0.29
医4	15	18.1	0.05	看4	3	5.2	0.55
医5	17	20.5	0.02				
医6	10	11.8	0.39				

表3. 学生におけるDPTワクチン接種状況

アンケート回答者数 736人
 ワクチン接種歴判明者数 507人(68.9%)

ワクチン接種 学年	医学科						看護学科				合計
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	
4回以上 (接種率%)	36 (56.3)	39 (60.9)	50 (73.5)	23 (46.0)	37 (55.2)	45 (81.8)	33 (89.2)	23 (67.6)	24 (64.9)	23 (74.2)	333 (65.7)
3回 (接種率%)	6 (9.4)	8 (12.5)	5 (7.4)	13 (26.0)	7 (10.4)	4 (7.3)	1 (2.7)	3 (8.8)	4 (10.8)	3 (9.7)	54 (10.7)
2回 (接種率%)	7 (10.9)	5 (7.8)	6 (8.8)	3 (6.0)	10 (14.9)	3 (5.5)	2 (5.4)	2 (5.9)	0 (0)	2 (6.5)	40 (7.9)
1回 (接種率%)	10 (15.6)	9 (14.1)	4 (5.9)	9 (18.0)	10 (14.9)	1 (1.8)	1 (2.7)	3 (8.8)	6 (16.2)	2 (6.5)	55 (10.8)
未接種 (接種率%)	5 (7.8)	3 (4.7)	3 (4.4)	2 (4.0)	3 (4.5)	2 (3.6)	0 (0)	3 (8.8)	3 (8.1)	1 (3.2)	25 (4.9)
接種歴不明	23	20	21	33	16	30	17	18	24	27	229
3回以上接種者 (接種率%)	42 (65.6)	47 (73.4)	55 (80.9)	36 (72.0)	44 (65.7)	49 (89.1)	34 (91.9)	26 (76.5)	28 (75.7)	26 (83.9)	387 (76.3)

* 接種歴は、記録で確認した人のみをカウント

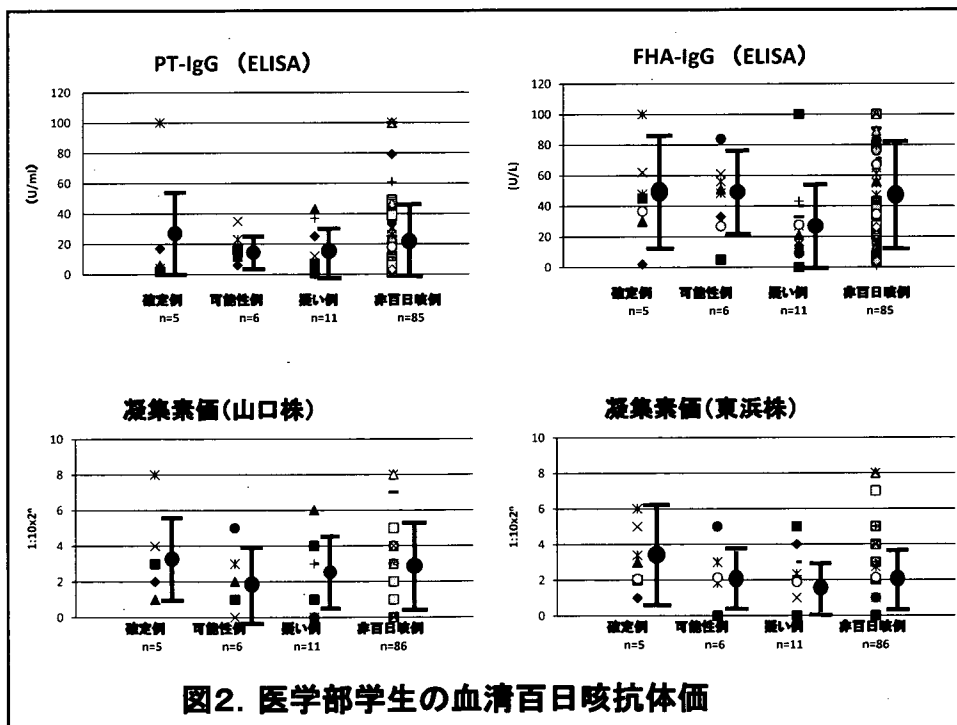
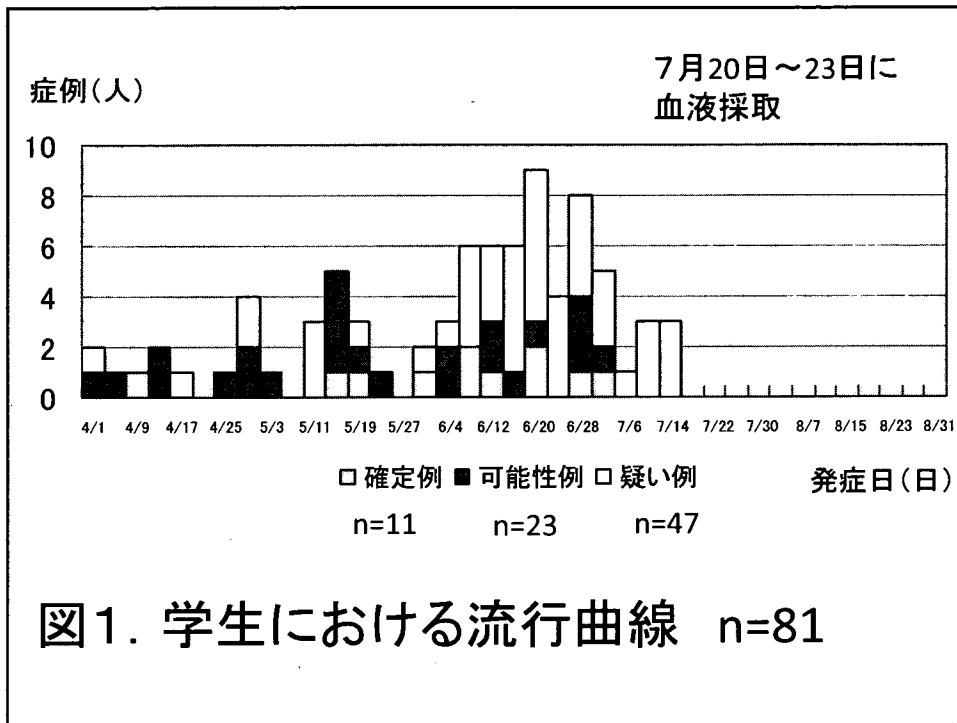
表4. 学生におけるワクチン効果の評価

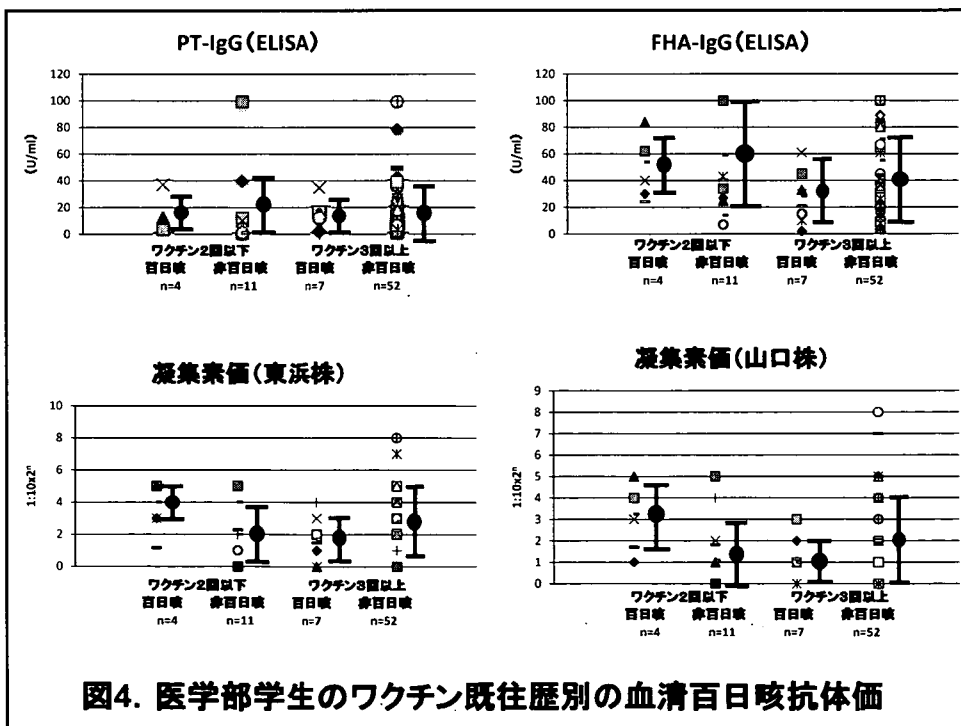
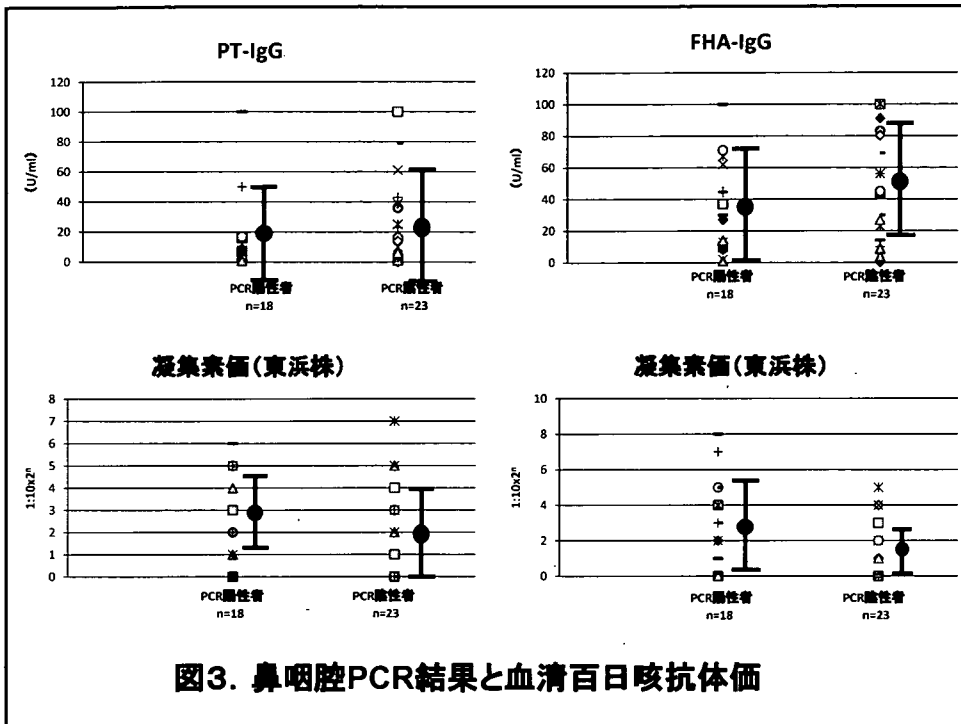
〔対象〕 医学科で百日咳の既往がないと答えた学生

疑い例を含む全症例		発症あり	発症なし	計	発症率(%)
接種歴あり	2回以下	11	65	76	14.5
	3回以上	27	237	264	10.2
接種歴なし		4	15	19	21.1

確定例、可能性例のみ		発症あり	発症なし	計	発症率(%)
接種歴あり	2回以下	4	72	76	5.3
	3回以上	11	253	264	4.2
接種歴なし		3	16	19	15.8

* 最終接種年齢を10歳以上と回答した学生は、最終接種はDTとみなして1回減じた上で算出





成人における百日咳抗体の保有状況について

持田 嘉之、大野 浩之、榎 佐和子
(株式会社 エスアールエル 感染免疫部)

【目的】

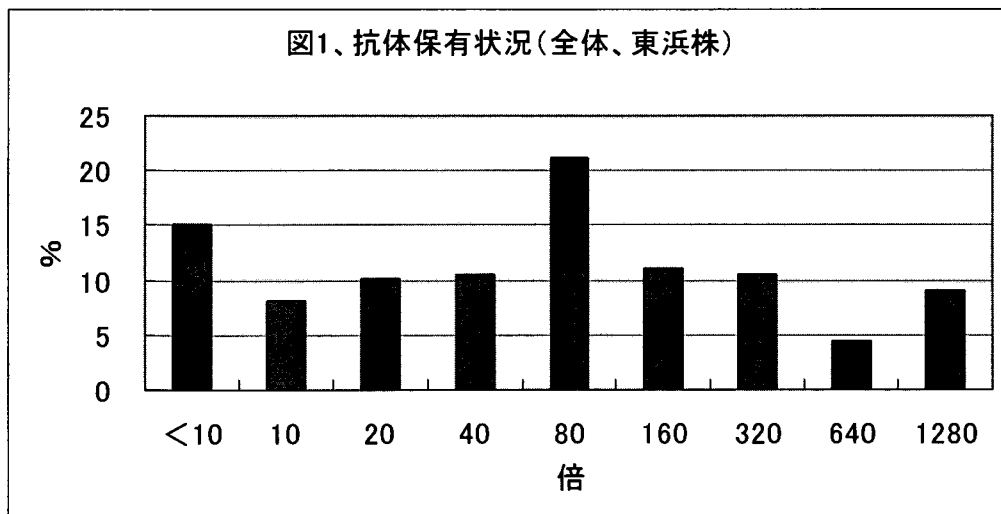
近年、成人における百日咳患者の発生が報告され、乳幼児への感染源として問題になっている。成人での百日咳は乳幼児のような典型的な症状とは異なり、また、患者発生動向調査の対象外であるため、正確な発生状況は把握できていない。また、百日咳ワクチンについては1981年にコンポーネントワクチンへの変更があり、一般成人がどの程度の抗体を保有しているか調査した報告も少ない。抗体保有状況の調査は、ワクチン効果の継続性、再感染の可能性、流行の予測など疫学上大変重要な資料となると考え、今回成人における百日咳抗体の保有状況について調査した。

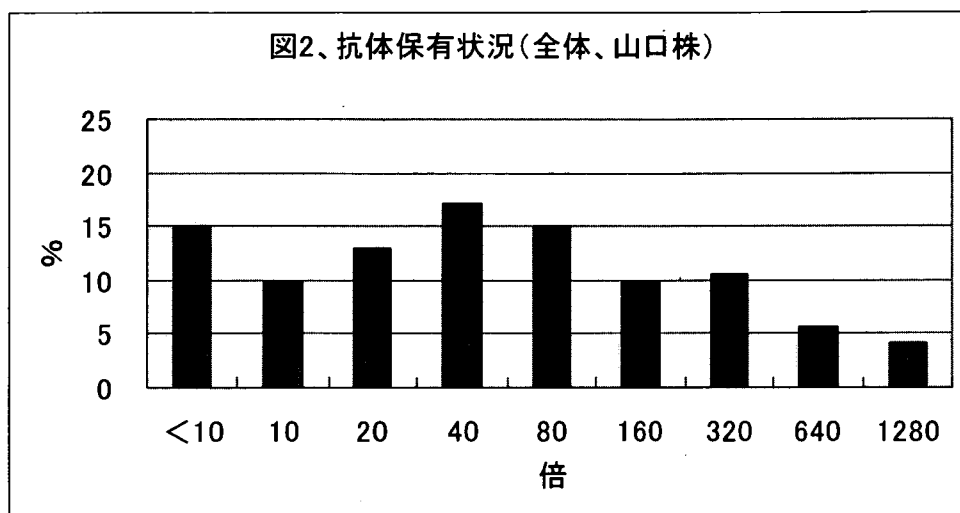
【対象と方法】

対象は、2007年2月に採血したSRLのボランティア社員246名で、百日咳抗体は、細菌凝集反応(東浜株、山口株)を実施した。対象者の年齢内訳は、20歳代38名、30歳代85名、40歳代71名、50歳代52名で平均年齢35.6歳、男女比は63:37であった。なお、ワクチン接種歴については不明である。

【結果と考察】

246名全体における百日咳(東浜株、山口株)の抗体保有状況を図1、図2に示す。東浜株においては80倍を中心、山口株では40倍を中心とした抗体分布を示した。10倍未満の抗体陰性者は、両株共に約15%、また1280倍と高い抗体価を持つものが数%存在した。東浜株は、1980年まで全菌体ワクチンとして使用されていたため、山口株に比べ若干高い抗体価を保有していることが推測された。





次に、各株における年代別の抗体保有状況を図3、図4に示す。東浜株では50代以外の各年代において80倍が最も多く、20代から40代になるに従い抗体保有率が上昇する傾向が見られた。しかし、50代では逆に抗体保有率が低下し、10倍未満の割合は25%と最も高かった。一方、山口株においては若干傾向が異なり、抗体保有状況が低いのが50代だけでなく30代も低い傾向であった。10倍未満の割合は、東浜株同様に50代が最も高かった。

今回対象となった20代は、凝集素をほとんど含まないコンポーネントワクチンの接種世代であるにもかかわらず、凝集反応が10倍未満である割合がかなり低かった。また、全菌体ワクチン接種世代である30代以上において、乳幼児期におけるワクチン接種による抗体だけであれば、加齢とともに抗体保有状況は低下するものと思われるが、両株において40代の抗体保有率が最も高かった。これらのことより成人において百日咳の顕性または不顕性感染が起きている可能性が考えられた。

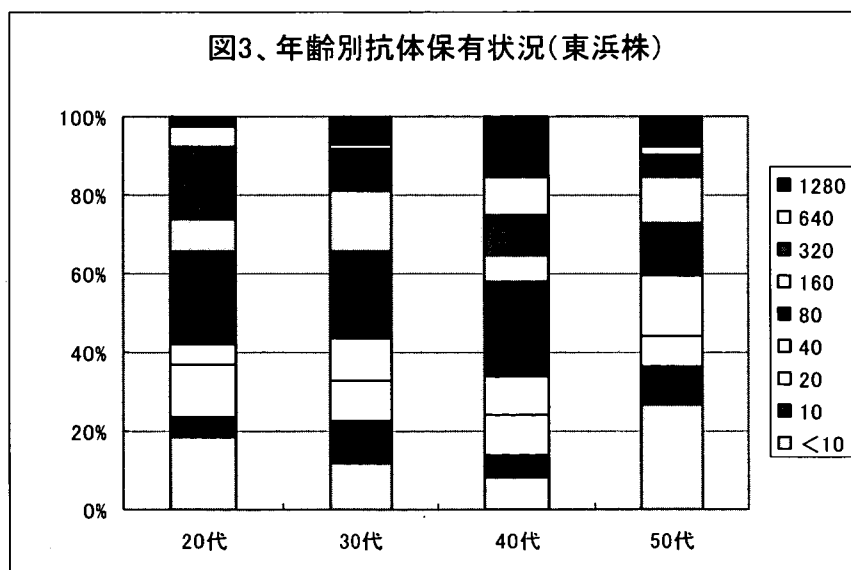
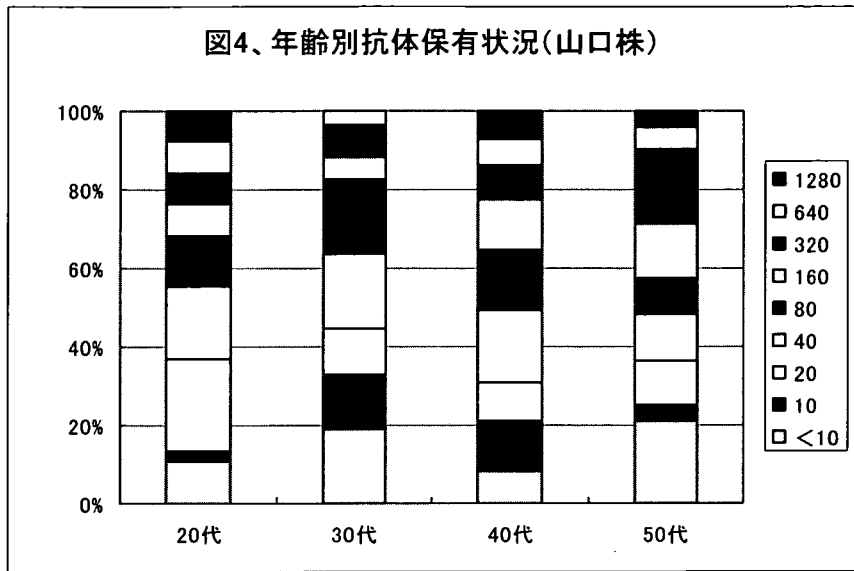


図4、年齢別抗体保有状況(山口株)



【まとめ】

1. 成人246名の百日咳抗体(細菌凝集反応)の保有状況を調査した結果、10倍未満は東浜株、山口株共に全体の約15%であった。
2. 全体として、東浜株は80倍、山口株は40倍を中心とした抗体分布を示した。
3. 年代別の抗体保有において、東浜株では40代の抗体保有率が高く、50代の抗体保有率が低い傾向であった。一方、山口株では、20代と40代の抗体保有率が高く、30代の抗体保有率が低い傾向であった。
4. 各年代において10倍未満が少なく、ほとんどの成人が抗体保有していることは、成人において百日咳の顕性または不顕性感染が起きている可能性が考えられた。

成人への現行DTaP ワクチン接種後の副反応に関する研究

岡田賢司 西間三馨(国立病院機構福岡病院小児科)

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)

研究要旨

海外渡航予定の健康成人へ破傷風トキソイドに替えて現行DTaPワクチン0.5mlを接種し副反応調査を行った。特別な副反応は認められなかった。近年、増加傾向にある思春期・成人百日咳対策として、わが国で開発された現行DTaPが利用できる可能性がある。

A. 研究目的

わが国の百日せき患者は10～14歳、15歳以上群で相対的に増加している。米国では、思春期百日せき対策として11～18歳児および19～64歳に10年ごとのTdに替えてTdapを推奨している。国内でも、青少年・成人対策が必要となっている。海外渡航者へ破傷風トキソイドに替えて現行DTaPワクチン0.5ml接種後の副反応を報告する。

B. 研究方法

海外渡航を予定している20歳以上の健康成人で承諾が得られた240名を対象とした。A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチンなどの同時接種で行った。接種後の副反応調査は、葉書に接種日を含めて3日間の全身状態および局所反応(接種部位を明記)を本人に観察依頼し回収した。今回接種したDTaP0.5ml、破傷風トキソイド0.5mlの抗原量はともに5Lfと同量であった。

C. 研究結果

DTaPワクチン0.5ml接種後、副反応調査のはがきを回収あるいは次回受診日に持参したのは、223名であった。全身症状として、発熱3名(1.3%)全身倦怠感7名(3.1%)であった。全身症状が認められた接種者全例でその他のワクチンも同時接種していた。局所反応は1cm未満の発赤・腫脹が24名(10.3%)、1～5cmおよび5cm以上の発赤・腫脹、肘を超えるような局所反応は、いずれも認められなかった。1名は

「接種した腕が重い」と記載されていた。

D. 考察

今回接種したDTaP0.5mlの破傷風抗原量は、単独トキソイドの1/2量、海外で新しく調整されたTdapと比較しても、1/2量であった。DTaPのPT/FHA抗原量は、それぞれ10ug/32ugであり、Tdapに含まれるPT(2.5-8ug)FHA(5-8ug)と比較してやや多かった。ジフテリア抗原量は、DTaPは16.5Lf、Tdapは2.0-2.5Lfと約7倍であった。今後は、抗原量や成分比が異なるDTaPワクチンでの副反応調査が必要となる。

D. 結論

海外渡航予定の健康成人に、破傷風トキソイド0.5mlに替えて、現行DTaP0.5mlを接種しても、特別な副反応は認められなかった。成人の百日咳対策として、わが国で開発されたDTaPをそのまま利用できる可能性がある。

G. 研究発表

2. 学会発表

岡田賢司:パネルディスカッション:ワクチンの抱える諸問題(2) 1. 百日咳:DTaP(Tdap)ワクチンと日本の問題点. 第11回日本ワクチン学会 横浜 2007年12月8日

成人への DPT3 種混合ワクチン 0.2 ml 接種

高山 直秀 東京都立駒込病院小児科
菅沼 明彦 東京都立駒込病院感染症科
柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科

研究要旨 ジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合 (DPT) ワクチン接種の普及により、百日咳は乳幼児の間ではすでにまれな疾患となっているが、欧米で 10 代から若年成人で発生増加がみられ、日本でも成人の百日咳患者が報告されている。成人の百日咳予防のため、国内で市販されている DPT ワクチンの接種量を 0.2ml に減量して 30 名の成人に接種し、その効果と安全性を調査した。DPT ワクチン 0.2ml 接種後に百日咳抗 PT 抗体は 29 名で、抗 FHA 抗体も 29 名で上昇がみられた。破傷風抗毒素価は、破傷風トキソイド接種歴がないと思われる 2 名を除いた 28 名で上昇していた。発熱ほかの全身反応の発現率は低かったが、小児に比較して接種局所の発赤などの発現頻度は高かった。現在市販されている DPT ワクチン 0.2ml を成人に接種することにより、健康上大きな問題なく、百日咳抗体及び破傷風抗体の上昇が得られると考えられた。

A. 研究目的

かつて代表的な子どもの病気であった百日咳はジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合 (DPT) ワクチン接種の普及により、乳幼児の間ではすでにまれな疾患となっている。一方、欧米では 10 代から若年成人の百日咳患者が増加して問題になっており、日本でも成人の百日咳患者の発生が報告されている。成人での百日咳は乳幼児での百日咳と異なり、激しい咳発作が頻発することではなく、慢性の咳や夜間の咳発作として現れる。日本においては成人百日咳患者は発生動向調査の対象外であるため、正確な発生状況は把握できていない。しかし、慢性咳嗽、夜間咳嗽による睡眠障害など訴える患者の中に相当数の百日咳患者が含まれるものと推定されている。この年代での百日咳患者の増加は、百日咳の流行がまれになり、自然感染による百日咳への追加免疫

効果を得る機会がなくなり、DPT ワクチン接種で獲得された免疫が時とともに減弱して、感染・発病を阻止できなくなったためと考えられる。こうした事態の予防には、成人への DPT ワクチン接種による免疫の強化が必要であり、米国では 10 代の青少年ならびに若年成人に接種するための DPT ワクチンが開発・実用化されているが(4)、日本では入手できない。このため、日本で成人に百日咳に対する追加免疫を行うためには、乳幼児用の DPT ワクチンを使用せざるをえない。昨年度は、現行の DPT ワクチン 0.5ml を成人に接種して、効果と安全性を確認した。百日咳抗体価および破傷風抗体価の上昇の点では問題はなかったが、接種部位の圧痛、疼痛、発赤の発現率が高かったため、今回は接種量を 0.2ml に減量して、その効果と安全性を調査した。