

表9 アジュバント添加インフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチンの免疫原性 (HI 抗体)

HA タンパク量	ノバルティス				GSK	
	MF59 添加		MF59 なし		AS03 添加	AS03 なし
	3.75 $\mu$ g	7.5 $\mu$ g	7.5 $\mu$ g	15 $\mu$ g	5.25 $\mu$ g	21 $\mu$ g
接種前						
人数	25	26	25	25	56	61
GMT	6.9	6.1	5.1	7.1	10.6	11.7
陽性率 ( $\geq 1:40$ )	4%	12%	4%	12%	12.5%	13.1%
1 回接種後						
人数	25	26	25	25	56	61
抗体陽転率	88%	73%	72%	52%	98.2%	95.1%
GMT	199.1	157.4	96.1	95.6	541.7	530.5
抗体増加率	29.7	25.9	18.9	13.5	51.3	45.3
抗体陽性率	92%	77%	72%	63%	98.2%	98.4%
2 回接種後						
人数	25	26	25	25		
抗体陽転率	92%	92%	79%	74%		
GMT	305.4	321.3	116.6	194.3		
抗体増加率	45.6	53.0	22.9	27.4		
抗体陽性率	100%	92%	79%	74%		

GSK：グラクソスミスクライン

(文献 31,32 より作図)

強は認められなかった。スプリットワクチン臨床研究の結果から、多くの成人は A 型連型罹患により (H1N1) 2009 ウイルスに対する免疫記憶は誘導されており、小児、妊婦、高齢者に対しても季節性ワクチンと同じ接種方式で (H1N1) 2009 ワクチンを接種すると効果的な免疫誘導が期待されると推察された。実際 10 歳以上 (本邦では 13 歳以上) 小児、妊婦、高齢者とも 1 回の接種で効果的な免疫誘導が認められている<sup>36,38,39)</sup>。

#### 4) スクワレン系アジュバント入りワクチンの臨床研究

スクワレン系アジュバントである AS03 および MF59 入りワクチンの成人における臨床研究では、アジュバントを加えると少ない抗原量で、1 回の接種でブースティングが認められるものの、アジュバントを加えない通常量の HA 蛋白量で誘導される免疫効果と同等であった (表 9)<sup>31,32)</sup>。しかし、局所の副反応出現頻度は、アジュバント入りの方がアジュバントを含まないワクチンよりも高い傾向が認められている。なお、HI 抗体価は報告ごとに異なっているが、インフルエンザウイルスに対する標準血清がないため、施設間の抗体価を比較し、論ずることは危険である。

#### 5) (H1N1) 2009 ウイルスの流行と (H1N1) 単味ワクチンの今後

2010 年 6 月現在、(H1N1) 亜型はソ連系が消失しカリフォルニア系が季節性となり、(H3N2) 亜型は香港型が持続し、B 型はビクトリア系とヤマガタ系がシーズンに応じて流行すると予測されている。この結果、WHO が推奨する 2010/11 シーズンの季節性インフルエンザワクチンに、

(H1N1) はカリフォルニア系が、(H3N2) は、昨シーズンに用いた A/ウルグアイ/716/2007 と抗原性が大きく異なる A/Perth /16/2009 類似株が、B 型にはビクトリア系が用いられることになっている。なお、A 香港型出現時、パンデミックをおこした株から大きく変異した株が出現したのは 4 年後である<sup>40)</sup>。ウイルス変異の面からは、パンデミック出現後 3 年間はカリフォルニア系のワクチン接種で誘導された抗体は効果が持続すると予測される。また、ワクチン接種で誘導された抗体は数ヶ月間しか持続しないという意見もあるが、(H5N1) ワクチンの研究によると、ブースティングされた抗体は少なくとも 6 ヶ月間以上陽性が維持されている<sup>28)</sup>。現在 (H1N1) 2009 ワクチンにより誘導された抗体の持続についての研究が行われており、結果が待たれている。

#### まとめ

本邦で開発された沈降インフルエンザワクチン H5N1 は、優れたプライミング効果があり、prime-boost で接種すると高いブースター効果と幅広い交差免疫が認められているが、H5N1 がパンデミックをおこすことが不確実な時点で、このワクチンを希望者に接種するのは時期尚早であろう。一方、パンデミック (H1N1) 2009 ウイルスは全くの新型ウイルスではなく、多くの人で抗体は検出できないが、多くの方は免疫記憶を持っているウイルスであり、(H1N1) 2009 単味ワクチンを季節性インフルエンザワクチンと同じ方式で接種したところ良好な免疫反応が認められた。

## 文 献

- 1) Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605-15, 2009
- 2) CDC: Updates: Novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-May, 2009. *MMWR* 58:585-589, 2009
- 3) Hayden FG, Howard WA, Palkonyay L, Kieny MP: Report of the 5th meeting on the evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 12-13 February 2009. *Vaccine* 27: 4079-4089, 2009
- 4) Uyeki TM: Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis* 49:279-90, 2009
- 5) 中山哲夫: ワクチンと免疫. *小児科臨床ピクシス* 4:14-17, 2008
- 6) Ehrlich HJ, Muller M, Oh HML, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E, Fisher D, Berezuk G, Fritsch S, Low-Baselli A, Vartian N, Bobrovsky R, Pavlova BG, Pollabauer EM, Kistner O, Noel Barrett P: A clinical trial of whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med* 358:2573-84, 2008
- 7) Keitel W, Groth N, Lattanzil M, Praus M, Hibert AK, Borkowski A, Tsai TF: Dose ranging of adjuvant and antigen in a cell culture H5N1 influenza vaccine: safety and immunogenicity of a phase 1/2 clinical trial. *Vaccine* 28:840-848, 2010
- 8) 日本医師会治験促進センター: BK-PIFA の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
- 9) 日本医師会治験促進センター: KIB-PIA02 の健康成人を対象とした検証的試験治験総括報告書, 2007
- 10) 日本医師会治験促進センター: 沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験(JMA-II A00017)試験総括報告書, 2009
- 11) Lin J, Zhang J, Dong X, Hanhua-Fang, Chen J, Su N, Gao Q, Zhang Z, Liu Y, Wang Z, Yang M, Sun R, Li C, Lin S, Ji M, Wang X, Wood J, Feng Z, Wang Y, Yin W: Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomized controlled trial. *Lancet* 368: 991-997, 2006
- 12) Wu J, Fang H, Chen J, Zhou J, Feng Z, Li C, Qiu Y, Liu Y, Lu M, Liu L, Dong S, Gao Q, Zhang X, Wang N, Yin W, Dong X: Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza (H5N1) vaccine: a phase II, double-blind, randomized trial: *Clin Infect Dis* 48: 1087-1095, 2009
- 13) Fazekas G, Martosne-Mendi R, Jankovics I, Szilvasy I, Vajo Z: Cross-reactive immunity to clade 2 strains of influenza virus A subtype H5N1 induced in adults and elderly patients by Fluval, a prototype pandemic influenza virus vaccine derived by reverse genetics, formulated with a phosphate adjuvant, and directed to clade 1 strains. *Clin Vaccine Immunol* 16: 437-443, 2009
- 14) Nolan TM, Richmond PC, Skeijo MV, Pearce G, Harte G, Formica NT, Hoschler K, Bennet J, Ryan D, Papanoum K, Bassler RL, Zambon MC: Phase I and II randomised trials of the safety and immunogenicity of a prototype adjuvanted inactivated split-virion influenza A (H5N1) vaccine in healthy adults. *Vaccine* 26: 4160-4167, 2008
- 15) Bresson J, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, Hoschler K, Zambon M: Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 367: 1657-1664, 2006
- 16) Keithel WA, Cambell JD, Treanor JJ, Walater EE, Parel SM, He F, Noah DL, Hill HI: Safety and immunogenicity of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine given with or without aluminum hydroxide to healthy adults: results of a phase I - II randomized clinical trial. *J Infect Dis* 198: 1309-1316, 2008
- 17) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwollenghem T, Drame M, Clement F, Hons E, Devaster J, Leroux Roels G: Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomized controlled trial *Lancet* 370: 580-589, 2007
- 18) Levie K, Leroux-Roels I, Hoppnrouwers K, Kervyn A, Vandermeullen C, Forgius S, Leroux-Roels G, Pichon S, Kusters I: An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune response in healthy adults. *J infect Dis* 198: 642-649, 2008
- 19) Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HKB, Graham IL, Noah DL, He F, Hill H: Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine adults. *J Infect Dis* 197:667-75, 2008
- 20) Treanor J, Cambell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M: Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 354 1343-1351, 2006
- 21) Beigel JH, Voell J, Hugng C, Burbelo PD, Lane C: Safety and immunogenicity of multiple and higher doses of an inactivated influenza A/H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 200:501-9, 2009
- 22) 日本医師会治験促進センター: 沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験(JMA-II A00018)試験総括報告書, 2009
- 23) Goji NA, Nolan C, Hill H, Wolff M, Noah DL, Williams TB, Rowe T, Treanor JJ: Immune responses of healthy subjects to a single dose of intramuscular inactivated influenza A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) vaccine after priming with an antigenic variant. *J Infect Dis* 196 635-641, 2008
- 24) Stephenson I, Nicholson K, Hoschler K, Zambon MC, Hancock K, DeVos J, Katz JM: Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1 *N Engl J Med* 359: 1631-1633, 2008
- 25) Lin J, Li C, Wang X, Su W, Liu Y, Qiu Y, Yang M, Chen J, Fang H, Dong X, Yin W, Feng Z: Antibody persistence after 2-dose priming and booster response to :

- third dose of an inactivated, adjuvanted, whole-virion H5N1 vaccine. *J Infect Dis* 199: 184-187, 2009
- 26) Zangwill K, Treanor JJ, Cambell JD, Noah DL, Ryea J: Evaluation of the safety and immunogenicity of a booster (third) dose of inactivated subvirion H5N1 influenza vaccine in humans. *J Infect Dis* 197: 580-583, 2008
  - 27) Schwarz TF, Horacek T, Knuf M, Damman H, Roman F, Drame M, Gillard P, Jilg W: Single dose vaccination with AS03-adjuvanted H5N1 vaccines in a randomized trial induces strong and broad immune responsiveness to booster vaccination in adults. *Vaccine* 27:6284-90, 2009
  - 28) Leroux-Roels I, Roman F, Forgius S, Maes C, Boever F, Drame M, Gillard P, van der Most R, Van Mechelen M, Hanon E, Leroux-Roels G: Priming with AS03-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: an open non-randomised extension of a double-blind randomises primary study. *Vaccine* 28:849-57, 2010
  - 29) 庵原俊昭：沈降インフルエンザワクチン H5N1 の開発と今後。 *インフルエンザ* 11:63-68, 2010
  - 30) 庵原俊昭：わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要。 *日本医師会雑誌* 137: 2077-2080, 2009
  - 31) Clark CW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, Stephenson I: Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 361:2424-35, 2009
  - 32) Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster J: Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* 28:1749-45, 2010:
  - 33) Geenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Basser RL: Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361: 2405-13, 2009
  - 34) Zhu F, Wang H, Fang H, Yang J, Lin X, Liang X, Zhang X, Pan H, Meng F, Hu Y, Liu W, Li C, Li W, Zhang X, Hu J, Peng W, Yang B, Xi P, Wang H, Zheng J: A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age group. *N Engl J Med* 361:2414-23, 2009
  - 35) Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoche M, Denis M: Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 375:41-48, 2010
  - 36) Liang X, Wang H, Wang J, Fang H, Wu J, Zhu F, Li R, Xia S, Zhao Y, Li F, Yan S, Yin W, An K, Feng D, Cui X, Qi F, Ju C, Zhang Y, Guo Z, Chen P, Chen Z, Yan K, Wang Y: Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 375: 56-66, 2010
  - 37) 伊藤澄信：新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会（平成 21 年 11 月 11 日），資料 1
  - 38) 厚生労働省：新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会（平成 21 年 11 月 11 日），会議資料
  - 39) CDC: Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR* 58: 1100-1101, 2009
  - 40) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, Coleman MT, Dowdle WR: Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody responses. *Br Med J* 4,701-703, 1972

## **Evaluation of alum-adjuvanted whole virus influenza vaccine and future aspects of influenza A (H1N1) 2009 vaccine**

**Toshiaki IHARA**

National Hospital Organization Mie National Hospital, Department of Pediatrics  
357 Ohsato-Kubota, Tsu, Mie, 514-0125, Japan  
ihara@mie-m.hosp.go.jp

For preparedness of H5N1 pandemic, several types of influenza prototype vaccine have been developed in several countries. Alum-adjuvanted whole virus influenza vaccine, which has been developed in Japan, had excellent priming effect after two doses, and the third shot of the heterologous strain to the subjects primed two years previously elicited strong and broad cross immunity. Moreover, solicited local and general reactions were acceptable. However, influenza A (H1N1) 2009 virus, which had much different antigenicity from A Russia lineage, was detected in April 2009 and developed pandemic. According to clinical studies of (H1N1) 2009 monovalent vaccine in adults, split vaccine could induce appropriate secondary immune responses after one dose. These results suggested that adults had immune memory to (H1N1) 2009 virus, and that vaccination strategy to this virus was efficient by using seasonal influenza vaccination strategy. Additionally, since WHO speculates (H1N1) 2009 virus could be endemic in near future, the (H1N1) 2009 virus-derived strain is included in the 2010/11 seasonal influenza vaccine.



## 百日咳確定診断例の DPT ワクチン接種歴について

伊東 宏明<sup>1)</sup> 中野 貴司<sup>1)</sup> 平山 淳也<sup>1)</sup>  
谷田 寿志<sup>1)</sup> 田中 孝明<sup>1)</sup> 一見 良司<sup>1)</sup>  
神谷 齊<sup>1)</sup> 羽根田 進<sup>2)</sup> 豊泉 裕美<sup>3)</sup>  
齋藤 良一<sup>4)</sup> 蒲地 一成<sup>3)</sup> 庵原 俊昭<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構三重病院小児科<sup>1)</sup> 2) 同 臨床検査科<sup>2)</sup>

3) 国立感染症研究所細菌第二部<sup>3)</sup> 4) 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科<sup>4)</sup>

### 【要旨】

〔目的〕 百日咳と確定診断した症例の DPT 接種歴について調べ、現行のわが国の予防接種プログラムの百日咳制御に対する有用性について検討すること。

〔方法〕 長引く咳嗽を主訴に三重病院を受診した患者を対象に、血清学的診断や細菌培養と併せて、LAMP 法による遺伝子検査を行い、百日咳と診断された小児の予防接種歴と臨床症状を解析した。

〔結果〕 調査期間中に 10 名が百日咳と診断された。菌陽性による診断は 4 名、血清学的診断は 3 名、家族が百日咳と確定診断され、疫学的関連による診断が 5 名であった (重複含む)。年齢分布は、13 歳以上 16 歳未満 1 名、7 歳以上 13 歳未満 5 名、7 歳未満 4 名であった。予防接種歴を母子手帳によって調査した結果、生後 1 か月の症例を除き、全例とも年齢に相当する標準的な規定回数の DPT ワクチン接種を 2 年 4 か月～10 年 1 か月前に済ませていた。臨床症状については、生後 1 か月の症例を除き、咳嗽持続期間はおおむね 3 週間から 4 週間であり、whoop や無呼吸発作を認めた者はいなかった。

〔考察〕 病原体診断の精度を上げることにより、通常の臨床検査では確定できない症例も百日咳と診断することができた。そして、規定回数の DPT ワクチン接種を済ませた小児も百日咳に罹患することが確認された。わが国も、諸外国と同様に就学前の DPT 追加接種や、思春期・成人に対する百日咳抗原含有ワクチン導入を検討すべきと考える。

Key Words : 百日咳, DPT, Tdap, LAMP 法, 家族内感染

Original Article : DPT Immunization History in Confirmed Cases of Pertussis

Hiroaki Ito, et al

著者連絡先 : 伊東宏明

外房こどもクリニック

〒 299-4503 千葉県いすみ市岬町和泉 1880-4

受付日 2010 年 6 月 16 日 受理日 2010 年 7 月 30 日

## はじめに

国内外で、成人や年長児の百日咳患者が増加傾向にあることが昨今指摘されている。成人や年長児では百日咳の臨床症状が非定型的な場合も多く、診断されずに放置されることもしばしばである<sup>1,2)</sup>。百日咳が重症化することの多い乳幼児に感染が伝播すれば、合併症などの大きな健康被害につながることもあり、本人の罹患による負担以外にも問題は多い。欧米諸国においては、就学前にDPTワクチン5回目を、またDTワクチンの代わりに百日咳抗原を含有するTdapワクチンでブースター追加接種を実施し、免疫を強固にすることで年長児や成人の百日咳患者の制御を目指している国もある<sup>3,4)</sup>。

今回、LAMP法による遺伝子検査を併用して診断精度を上げ、百日咳と確定診断した小児の予防接種歴と臨床症状を解析した。LAMPとはLoop-Mediated Isothermal Amplificationの略であり、栄研化学が独自に開発した、安価、迅速、簡易、精確な遺伝子増幅法である<sup>5)</sup>。本調査において、現行のわが国の予防接種プログラムの百日咳制御に対する有用性について検討した。

## 方法

2009年5月から2010年3月までの間に、長引

く咳嗽を主訴に三重病院小児科を受診した患者を対象に、血清学的診断や細菌培養と併せて、LAMP法による遺伝子検査を行い、百日咳と診断された20歳未満の者を百日咳症例として登録した。家族内感染例では成人の百日咳も確定診断したが、ワクチン歴も不明であり、今回の検討ではこれらを除外した。百日咳症例の診断基準は、非定型的な百日咳も診断できるよう咳嗽持続期間を7日以上と設定し<sup>6,7)</sup>、百日咳診断の目安2008(案)ver1<sup>8)</sup>を参考にした(表1)。

## 結果

20歳未満の百日咳患者は10名であった(男児:5名, 女児:5名, 平均年齢6歳9か月)。LAMP法での診断は4名(内1名は培養も陽性)、血清学的診断は3名で、すべてシングル血清による評価でPT100EU/ml以上であった。家族が百日咳と確定診断され、疫学的関連による診断が5名であった。これらのうち2名は、血清学的診断と疫学的関連による診断基準をともに満たしていた。年齢分布は、13歳以上16歳未満が1名、7歳以上13歳未満が5名、7歳未満が4名であった(表2)。

臨床症状については、生後1か月の1症例を除いて、咳嗽の持続期間はおおむね3週間から4週間であり、吸気性笛声や無呼吸発作を認めた者は

表1 本調査における百日咳診断基準

A, B をともに満たす者
A. 臨床症状: 7日以上 of 咳があり, ①~③のいずれか1つ以上を伴う。
①発作性の咳込み
②吸気性笛声
③咳込み嘔吐
B. 病原診断: ①~③のいずれか1つ以上を伴う。
①菌陽性 (1. 培養陽性, あるいは2. LAMP法陽性)
②血清学的診断
1. 抗PT抗体値がペア血清で2倍以上上昇, あるいは
2. シングル血清で100 EU/ml以上
③疫学的関連: 過去1か月以内に病原診断された百日咳患者との接触歴により医師が百日咳と診断した者

表2 百日咳患者～細菌・血清・疫学的診断の結果

症例	年齢	診断	培養結果	LAMP	PT (EU/ml)	FHA (EU/ml)
1	1か月	LAMP	陰性	陽性	1	≤1
2*	4歳	家族確定	陰性	陰性	90	≥100
3	5歳	LAMP	未	陽性	11	40
4*	6歳	家族確定, 血清学的	陰性	陰性	≥100	76
5**	7歳	家族確定, 血清学的	陰性	陰性	≥100	≥100
6**	7歳	家族確定	未	未	未	未
7	8歳	血清学的	未	未	≥100	≥100
8**	9歳	家族確定	未	未	未	未
9	11歳	LAMP	陰性	陽性	25	93
10	13歳	培養, LAMP	陽性	陽性	未	未

\*姉妹 \*\*兄弟

表3 百日咳患者～臨床症状

症例	年齢	主訴	発作性 咳嗽	吸気性 笛声	咳込み 嘔吐	無呼吸 発作	咳の 持続期間
1	1か月	10日間の咳	あり	あり	あり	あり	12週間
2*	4歳	2週間の咳	あり	—	あり	—	4週間
3	5歳	1週間の咳	あり	—	あり	—	3週間
4*	6歳	4週間の咳	あり	—	—	—	4週間
5**	7歳	2週間の咳	あり	—	あり	—	4週間
6**	7歳	2週間の咳	あり	—	—	—	3週間
7	8歳	3週間の咳	—	—	あり	—	8週間
8**	9歳	4週間の咳	あり	—	—	—	3週間
9	11歳	1週間の咳	あり	—	—	—	2週間
10	13歳	3日間の咳	あり	—	—	—	1週間

\*姉妹 \*\*兄弟

いなかった。生後1か月の症例では、吸気性笛声と無呼吸発作を認め入院したが、人工呼吸器管理は不要で約1週間で退院した。その後、3か月間程しつこい咳嗽が持続した(表3)。

百日咳患者の予防接種歴を母子手帳によって確認した結果、生後1か月の症例を除き、全例とも年齢に相当する標準的な規定回数のDPTワクチン接種を済ませていた。彼らは、2年4か月～10年1か月前(平均5年8か月)に規定回数のDPTを接種していた(表4)。

姉妹例の症例2(4歳:妹)と症例4(6歳:姉)は、持続するしつこい咳嗽(それぞれ2週

間、4週間)を主訴に来院した。1週間前より母も咳嗽を認めており、精査を行ったところ、抗菌薬の前投薬がなかった母のみが2日後にLAMP法陽性となり、百日咳の家族内感染が確定診断された。初診時に有症状であった姉妹2人にクラリスロマイシンを、授乳中であった母にアジスロマイシンを投与開始した。同時に飛沫感染対策として、家族と接触するときなどには外科用マスクを使用するなどの対策を指導した。診断が確定した段階で、日齢10の第3子は無症状であったが、発症すれば無呼吸発作などのリスクがあることや、新生児期へのエリスロマイシン使用と肥厚性

表 4 百日咳患者～過去の DPT ワクチン接種歴

症例	年齢	DPT1 回目	DPT2 回目	DPT3 回目	DPT4 回目	最終接種後 百日咳罹患 までの期間
1	1 か月	未接種	未接種	未接種	未接種	—
2*	4 歳	4 か月	5 か月	6 か月	1 歳 10 か月	2 年 4 か月
3	5 歳	6 か月	7 か月	8 か月	1 歳 11 か月	3 年 10 か月
4*	6 歳	6 か月	7 か月	10 か月	2 歳 3 か月	4 年 3 か月
5**	7 歳	5 か月	6 か月	8 か月	1 歳 9 か月	5 年 8 か月
6**	7 歳	5 か月	6 か月	7 か月	1 歳 9 か月	5 年 8 か月
7	8 歳	8 か月	9 か月	9 か月	2 歳 1 か月	8 年 7 か月
8**	9 歳	4 か月	5 か月	5 か月	1 歳 4 か月	6 年 7 か月
9	11 歳	3 か月	5 か月	5 か月	1 歳 11 か月	10 年 1 か月
10	13 歳	1 歳 0 か月	1 歳 1 か月	1 歳 5 か月	3 歳 6 か月	9 年 8 か月

\*姉妹 \*\*兄弟

幽門狭窄症の発症との関係が報告されていること<sup>9)</sup>などを両親に説明した上で、アジスロマイシンを予防投与した。同時に、無症状であった父もクラリスロマイシンの予防内服を開始した。これらの感染対策が行われ、第3子と父の発症を予防することができた。

また兄弟例の症例5(7歳:双子の弟)は、咳込み嘔吐、2週間の咳嗽を主訴に受診した。1週間前から咳嗽を認め、抗菌薬の前投与がなかった母はLAMP法が陽性で、同時に採取した培養検体からも1週間後に菌が分離陽性となった。LAMP法が陽性と判断された時点(受診2日後)で、症例6(7歳:双子の兄)、症例8(9歳:兄)はかかりつけ医院を受診したが、WBC増多を認めないこと(症例6;WBC 9600/ $\mu$ l, 症例8; WBC 9100/ $\mu$ l)より百日咳は否定的との説明を受けた。疫学的・血清学的診断より百日咳と診断した発端者である症例5においても、WBC 9200/ $\mu$ l, リンパ球 61.1%と白血球, リンパ球の増多は認められなかった。症例6, 症例8も、前記の診断基準に従い疫学的に百日咳と診断し、百日咳の家族内感染と考えた。母は、激しい咳嗽発作に伴い肋骨骨折も合併した。

症例10は、3日前よりの咳嗽で受診し、精査したところ培養, LAMPともに陽性となり、百

日咳が確定した。初診時よりクラリスロマイシンを服用していたためか、咳嗽の持続期間は1週間であり、咳嗽そのものも普通感冒と変わらなかった。初診時、母も普通感冒程度の咳嗽が10日持続していたが、その後速やかに改善した。他の家族はその後も含め特に咳嗽は認めなかった。

### 考 察

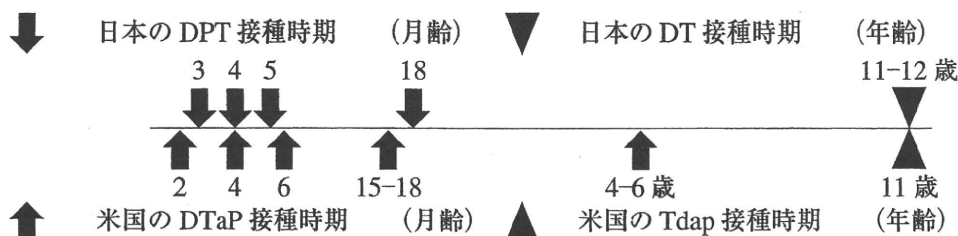
今回の調査において、症例1の生後1か月の患児以外は全員がわが国における規定回数のDPTワクチン接種を済ませていた。今回の調査では、LAMP法を用いて病原体診断の精度を上げることができたと考えられる。この方法により、規定回数の接種を済ませている児の間でも、百日咳菌の伝播が起こることが確認された。

現行のDPT接種方法では、こうした年長児の罹患・感染を防御できないと以前から報告されている<sup>2,11)</sup>。病原体診断技術の発展とともに、現行の予防接種スケジュールの問題点が明らかになったといえる。

ワクチン既接種児と未接種児の症状の相違に関して、今回の10症例の検討から一般化することは困難である。通常既接種児はその症状は非定型的になり<sup>2,11)</sup>、臨床診断は困難である。今回の検討例でも、症例10の経過は非定型的であった。

表5 百日せきワクチンの推奨接種回数

国	回数	接種年齢			コメント
		乳児	幼児	学童	
オーストリア	5回以上	3, 5, 7か月	16か月	13-16歳	以降10年毎
カナダ	6回	2, 4, 6か月	18か月, 4-6歳	14-16歳	すべての州ではない
ドイツ	6回	2, 3, 4, 11-14か月	5-6歳	9-17歳	High riskの成人にさらに1回追加
米国	6回	2, 4, 6か月	15-18か月, 4-6歳	11歳	



(Pertussis immunization in adolescents and adults: Hot topics in infection and immunity in children IV, pp72-97, 2008, 著者訳 (一部改変), 図は著者作成)

百日せきワクチン既接種児においては、症状や検査所見は非定型的となり、診断されないままワクチン未接種の年少児への感染源となりうる。実際私たちの経験した今回の例や他の報告においても、百日咳の家族内感染は高い頻度で発生していた<sup>2,11)</sup>。

症例2, 4の姉妹例、症例5, 7, 8の兄弟例における家族内感染の発端者は、ワクチン既接種の幼児や年長児であったと考えられる。無細胞性百日せきワクチンの効果は2~6年程度とも見積もられており<sup>12)</sup>、成人から乳幼児への感染拡大のみならず、小児間での感染伝播も少なからず起きていることが推測される。さらには遷延性咳嗽、喘息の増悪など年長児自身の健康被害も少なくはない。家族内感染といった濃厚感染ではワクチンによる感染防御にも限界があるが、こうした問題は就学前のDPT追加接種によりある程度解決できるものと考えられる。

欧米ではすでに、Tdapワクチンとして百日咳抗原含有ワクチンの年長児への追加接種が行われ

ている(表5)。われわれは現行DPTワクチンの接種量の調整を行うことで、その追加接種によりTdapワクチンとほぼ同等の効果が得られることを報告した<sup>13)</sup>。今回の調査結果から、今後、諸外国と同様に就学前のDPT追加接種や、思春期・成人に対する百日咳抗原含有ワクチンの必要性について、早急に検討する必要があると考えられた。

本調査の一部は、厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(主任研究者: 廣田良夫)によってなされた。

なお、本稿を作成するにあたり、医療法人嗣業の会理事長、外房こどもクリニック黒木春郎氏にご教示いただきました。ここに深謝いたします。

文献

- 1) Hewlett EL, et al. Pertussis-Not Just for Kids. N Engl J Med 2005; 352: 1215-1222
- 2) 中野貴司. 再興感染症としての百日咳—わが国においても対策の大切さを認識しましょう—。小児科臨

- 床 2006 ; 59 : 1673-1680
- 3) Pichichero ME, et al. Combined Tetanus, Diphtheria, and 5-Component Pertussis Vaccine for Use in Adolescents and Adults. *JAMA* 2005 ; 293 : 3003-3011
  - 4) Broder KR, et al. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents : Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006 ; 55 : RR-3
  - 5) <http://loopamp.eiken.co.jp/lamp/>
  - 6) Salmaso S, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy : the Italian experience. *Pediatrics* 2001 Nov ; 108 (5) : E81
  - 7) Joel IW, et al Efficacy of an Acellular Pertussis Vaccine among Adolescents and Adults. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1555-1563
  - 8) <http://idsc.nih.gov/iasr/29/337/graph/dt33771.gif>
  - 9) Recommended Antimicrobial Agents for Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. 2005 CDC Guidelines December 9, 2005/Vol. 54/No. RR-14 *MMWR*
  - 10) Pertussis immunization in adolescents and adults : Hot topics in infection and immunity in children IV , pp 72-97, 2008
  - 11) 黒木春郎, 他. 小児一次医療における百日咳菌分離例の検討. *外来小児科* 2006 ; 9 : 17-23
  - 12) Edwards KM, et al. Pertussis vaccines. In : Plotkin SA, et al, eds. *Vaccines*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders, 2007 : 467-517
  - 13) 伊東宏明, 他. 成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. *日児誌* 2010 ; 3 : 485-491



● Abstract JAGP 13:125—131 (2010)

## DPT Immunization History in Confirmed Cases of Pertussis

*Hiroaki Ito*<sup>1)</sup>, *Takashi Nakano*<sup>1)</sup>, *Jyunya Hirayama*<sup>1)</sup>, *Hisashi Tanida*<sup>1)</sup>, *Takaaki Tanaka*<sup>1)</sup>, *Ryoji Ichimi*<sup>1)</sup>, *Hitoshi Kamiya*<sup>1)</sup>, *Susumu Haneda*<sup>2)</sup>, *Hiromi Toyoizumi*<sup>3)</sup>, *Ryoichi Saito*<sup>4)</sup>, *Kazunari Kamachi*<sup>3)</sup>, *Toshiaki Ihara*<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, National Hospital Organization Mie National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Mie National Hospital

<sup>3)</sup>Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Infectious Diseases

<sup>4)</sup>Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University

**Objective :** To determine DPT immunization history in confirmed cases of pertussis to assess the effectiveness of the current Japanese immunization schedule.

**Methods :** Patients with prolonged cough seen at Mie National Hospital were evaluated for pertussis with culture of nasopharyngeal aspirate, LAMP genetic assay and serum antibody titers. For confirmed cases, presenting symptoms and immunization records were analyzed.

**Results :** Among 10 confirmed cases, 4 were LAMP positive (one was simultaneously culture positive) and 3 were serology positive ; 5 were diagnosed based upon exposure to household contact with pertussis. One patient was 13 years old, five were between 7 and 12 years, and four were less than 7 years old. Except for one 1-month old infant, all others had documented primary series of pertussis immunization per health passport 2 to 10 years previously. All non-infants demonstrated 3 to 4 weeks of prolonged cough. No patients exhibited whooping cough or apnea.

**Discussion :** With the use of LAMP assay, we identified additional cases of pertussis not detected by culture and serologic titers. Nine of 10 confirmed cases demonstrated receipt of primary series of DPT vaccine. We therefore recommend the administration of a booster dose of DPT at preschool-age and Tdap for adolescents and adults in Japan.

## 総 説

### 基礎疾患をもつ人への予防接種

庵原俊昭

国立病院機構三重病院小児科

Key words: 免疫変異者, 免疫不全者, 卵アレルギー, 妊婦, prime and boost

#### 和文抄録

ワクチン接種に関しては、安全性を心配するあまり、過剰な接種制限が現場で行われている。ワクチンを接種する際に考慮すべき因子は、接種を受ける人の免疫状態と、接種するワクチンが生ワクチンか不活化ワクチンかである。乳幼児、妊婦、高齢者、多くの慢性基礎疾患を持っている人は免疫変異者で、生ワクチン接種ができない妊婦を除き、原則不活化ワクチンも生ワクチンも接種可能である。生ワクチン接種ができない人は、極めて免疫機能が低下した人である。日本のインフルエンザワクチンは十分に精製されており、卵アレルギー児への接種は可能である。また、不活化ワクチンでは初回接種を確実にいき、免疫を priming させておくことが大切である。医学的にワクチンの接種ができない人を守る手段は、多くの人が集団免疫率を上回る率でワクチン接種を受け、当該感染症を流行させないことである。

#### はじめに

予防接種ガイドラインによると予防接種の接種不適当者は、①37.5℃以上の発熱者、②重篤な急性疾患に罹患している者（急性腎不全、急性心不全、川崎病急性期、急性熱性疾患など）、③ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らかな者、④生ワクチン接種においては妊娠していることが明らかな者、⑤BCG接種においては外傷等によるケロイドがある者、⑥免疫不全が明らかな者、となっている。臨床の現場では接種不適当者にあてはまらない、気になる者に接種する機会を多々経験する。気になる者に接種するときの考え方の基本がマスターできれば、応用は可能である。本稿では、気になる者に接種するときの基本について解説する。

#### 1. 免疫不全者への接種

免疫には自然免疫と獲得免疫があり、種々の機能

が含まれている。ヒトの免疫状態は、免疫健全者 (immunocompetent)、免疫変異者 (immune-altered)、免疫不全者 (immunocompromised) の三段階に分類される。広い意味の免疫不全者には、健康成人と比べ自然免疫または獲得免疫のいずれかの機能が低下している者が該当し、乳幼児や妊婦も広い意味での免疫不全者である。しかし、乳幼児、妊婦、高齢者、糖尿病患者、慢性呼吸器疾患患者などは、先天性免疫不全者と比べ免疫機能は比較的保たれているので、ワクチン接種時にはこれらの人達を免疫不全者に含めるのではなく、免疫変異者に含めると理解しやすい。

免疫変異者、免疫不全者に接種するときを考慮する因子は、免疫原性（抗体反応）と安全性（副反応）である。不活化ワクチンはいずれの免疫状態の人にも安全に接種できるが、ホストの免疫状態に応じて抗体反応が抑制され、接種しても免疫健全者と比べると期待される抗体価が誘導できない危険性がある（表1）。一方、生ワクチンは野生株と比べ病原性が減弱化（attenuation, 弱毒化とも言う）されている

(表1) 基礎疾患のある人への予防接種時の注意点

免疫状態	不活化ワクチン		生ワクチン	
	抗体反応	副反応	抗体反応	副反応
健全 (immunocompetent)	良好	許容範囲	良好	許容範囲
変異または低下 (immune-altered)	良好～ やや低下	許容範囲	良好～ やや低下	許容範囲 ～やや増強*
不全 (immunocompromised)	低下	許容範囲	過剰～ 低下†	増強†

\*免疫状態に応じて接種を考慮する。不活化ワクチン接種による免疫応答には、接種2週間以内の免疫状態が関係している。

†免疫抑制療法終了後3ヶ月～1年経過しておれば適切な免疫応答があり、副反応も許容範囲である。

ので、免疫変異者に接種しても安全に接種でき、効果的な抗体反応が期待される。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染小児では、CD4+細胞数が年齢正常値の15%以上(9歳以上であれば $\geq 200/\text{cmm}$ )あれば、水痘ワクチンや麻疹ムンプス風疹(MMR)ワクチンの接種が勧められている<sup>1), 2)</sup>。

生ワクチン接種時に注意が必要なのは、先天性免疫不全児、抗癌剤の治療を受けている白血病や悪性腫瘍患児、各種移植レシピエントなどである。なお、先天性免疫不全児でも障害されている機能により接種が可能な生ワクチンがある(表2)<sup>2)</sup>。近年食細胞系機能不全児へのBCG接種による骨髄炎や全身播種が問題となっている。経口ポリオワクチン

(OPV)やロタウイルス生ワクチンは、B細胞系機能不全児に接種すると、ワクチン株の感染が長期化するので接種は禁忌である。

## 2. 各種ステロイド剤使用児へのワクチン接種

ステロイド2mg/kg/日以上または20mg/日以上を14日間以上投与すると、主として細胞性免疫が低下するため、投与期間中および投与後1ヶ月間は、生ワクチン接種は不适当である(表3)。しかし、2mg/kg/日未満または20mg/日未満の毎日または隔日投与時は、生ワクチン接種は可能である<sup>1)</sup>。なお、不活化ワクチンはステロイドの投与量にかかわ

(表2) 先天性免疫不全と生ワクチン接種

	B細胞不全*	T細胞不全†	補体不全‡	貪食能不全¶
BCG	○	X	○	×
麻疹	○	×	○	○
水痘	○	×	○	○
OPV	×	×	○	○
LAIV	×	×	○	○

不活化ワクチンは接種可能

OPV:経口ポリオワクチン、LAIV:インフルエンザ生ワクチン

\*X-linked agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency

†SCID, DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, ataxia-teleangiectasia

‡Deficiency of early (C1, C2, C3 and C4) and late (C5-C9) components

¶CGD, leukocyte adhesion defect, myeloperoxidase deficiency, dysfunction of IFN- $\gamma$  and IL-12 pathway

(表3) ステロイド投与とワクチン接種

投与ルート	投与量	投与方法	生ワクチン	不活化ワクチン
経口	<2mg/kg/日または <20mg/日*	毎日または隔日	接種可能	接種可能
経口	≥2mg/kg/日または ≥20mg/日	毎日または隔日	不适当†	接種可能
吸入‡		毎日	接種可能	接種可能
補充療法¶ (経口)		毎日	接種可能	接種可能

\*体重10kg以上の子ども

†14日以上投与した場合は、治療終了後1ヶ月以上たてば生ワクチンの接種は可能

‡喘息児へのステロイド吸入療法では免疫能は抑制されない

¶副腎性器症候群への治療。生理的投与量を投与

らず接種は可能であるが、免疫誘導には注意が必要である。

現在、喘息児へのステロイド吸入療法が広く行われている。毎日のステロイド吸入によっても細胞性免疫は低下しないので、生ワクチン、不活化ワクチンとも接種は可能である。また、副腎性器症候群でステロイド補充療法を行っている児も細胞性免疫の低下はきたさないで、生ワクチン接種は可能である。なお、ワクチンの副作用により発熱を認めた場合は、コートリルの増量が必要である。

### 3. 二次性免疫不全児へのワクチン接種

神経芽腫などの固形腫瘍患児へのワクチン接種は、原則化学療法終了後3か月以上経過すれば生ワクチン接種は可能である。不活化ワクチンは化学療法中でも安全に接種はできるが、期待される抗体反応を得るためには、化学療法終了後3か月以上経過して接種することが望まれる。

血小板減少性紫斑病、外傷などの原因で脾臓摘出手術を受けた児は、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌感染のリスクが高まるので、T細胞の免疫記憶が誘導される結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)の接種が勧められる。PCVは7価であるが、小児の肺炎球菌感染の約80%をカバーしている。PCVが承認される前に使用されていた肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV)は23価含まれているが、T細胞の免疫記憶を誘導する力はなく、B細胞のみを刺激して抗体を産生させるため、5年ごとの接種が

求められている。なお、摘脾者は全ての生ワクチン、不活化ワクチンの接種は可能である。

骨髄移植のレシピエントは、拒絶反応がなく順調に経過している場合は、不活化ワクチンは移植1年後以降に、MMRワクチンは移植後2年以上経過すれば接種は可能である。拒絶反応が続く場合は、必要に応じて細胞性免疫をチェックし、接種の適応を考慮する。生ワクチンを接種する場合は、治療剤がある水痘ワクチンを先ず接種し、その後MMRワクチンまたはMRワクチンを接種する方が好ましい。

臓器移植のレシピエントは拒絶反応を抑える薬剤を長期間使用するため、原則移植後の生ワクチン接種は禁忌であるが、不活化ワクチンは接種可能である。生ワクチンについては、移植1ヶ月前までに必要なワクチンの接種を済ませておくことが大切である。

近年若年性リウマチや悪性リンパ腫の治療にinfiximab, etanercept, rituximabなどの免疫能を低下させる生物学的製剤が用いられるようになっていく。これら生物学的製剤使用中のワクチン接種方式はいまだ確立されていないが、安全性の面から不活化ワクチンは接種可能である。

### 4. 卵アレルギー児へのワクチン接種

卵アレルギー児がワクチン接種によりアナフィラキシーを起こすオボアルブミン量は600ng/dose以上である<sup>3)</sup>。製造の過程から卵の成分が含まれてい

ると理論上推定されているワクチンは、麻疹ワクチン (MR ワクチン, MMR ワクチン), ムンプスワクチン, インフルエンザワクチン, 黄熱ワクチンである。これらのワクチンに含まれるオボアルブミン量は、ワクチンの種類や製造する国によって異なっている (表4)<sup>4)</sup>。本邦の麻疹ワクチン (MR ワクチン), ムンプスワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は <1ng/ml, インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は <10ng/ml であり, 理論上アナフィラキシーを起こさない濃度である。親の不安が強い場合を除き, 国立病院機構三重病院ではプリックテストを行わずに, 麻疹ワクチンやインフルエンザワクチン接種を行っているが, 現在までのところアナフィラキシーを認めていない。

なお, 欧米のインフルエンザワクチンは1,000ng/dose までオボアルブミンを含むことが許可されている<sup>3)</sup>。欧米のインフルエンザワクチンは, 卵アレルギー児に接種するとアナフィラキシーをおこすリスクがあるので, 欧米では卵を食べてアナフィラキシーを起こす人へのインフルエンザワクチン接種は禁忌になっているが, MMR ワクチンは検査をせずに接種可能である。

#### 5. 静注用γグロブリン (immune globulin intravenous, IGIV) 投与後のワクチン接種

IGIV2000mg/kg を投与すると, 投与された人が持っているγグロブリンの4倍量が体内に入るの

(表4) ワクチンに含まれるオボアルブミン濃度

ワクチン	OVA濃度(ng/ml)
麻疹 A	<0.1
麻疹 B	0.1~0.52
ムンプス	0.18~0.29
インフルエンザ(最近)	<0.1~0.62
インフルエンザ(以前)	8.7~10.3
インフルエンザUSA	20~1200
インフルエンザEU	20~650

OVA: ovalbumin(オボアルブミン)

\* アナフィラキシーを引き起こすOVA濃度>600ng/dose

(表5) IGIV 投与とウイルス抗体

- >IGIV2000mg/kgは, 児が保有するガンマグロブリン量の4倍量であるので, 投与された児の抗体価はIGIVに含まれる抗体価と一致する。
- >国産IGIV2000mg/kg投与を受けた児の麻疹中和抗体価は256倍になる。
- >麻疹抗体価が2倍以下になると, 麻疹患者と接触があると発症する。
- >生ワクチンは, IGIVに含まれる中和抗体により増殖が抑制されるため, 中和抗体価が発症予防レベル以下に低下するまで, 流行がないときは接種を延期する。
- >IGIV2000mg/kg投与後の麻疹ワクチン接種時期は, IGIV投与7ヶ月後以降である。
- >IGIV1000mg/kg投与後の麻疹ワクチン接種時期は, IGIV投与6ヶ月後以降である。
- >IGIV投与後の抗体保有状態は, 移行抗体を受けた乳児と同じ状態になっている。
- >不活化ワクチンはIGIVの影響を受けにくい。
- >BCGおよびOPVもIGIVの影響を受けにくい。
- >米国ではIGIV2000mg/kg投与後のMMRワクチン接種時期は, IGIV投与11ヶ月後以降である。
- >多くの人での血中ウイルス抗体価は, 麻疹≧水痘>風疹>ムンプスの順である。

IGIV: γグロブリン静注, OPV: 経口ポリオワクチン, MMR: 麻疹・ムンプス・風疹

で、理論上 IGIV に含まれる抗体価がそのまま投与された人の抗体価となる<sup>5)</sup>。国産 IGIV に含まれる麻疹 NT 抗体価は256 (2<sup>8</sup>) 倍であり、実際 IGIV2000mg/kg 投与直後の麻疹 NT 抗体価は256倍である。投与されたγグロブリンの半減期は約1ヶ月、麻疹発症予防抗体価は4 (2<sup>2</sup>) 倍以上であることから、発症レベルである麻疹抗体価2倍になるのは、理論上 IGIV 投与7か月後である。以上のことから、IGIV2000mg/kg 投与時は IGIV 投与7ヶ月後以降に麻疹ワクチン接種が勧められる。なお、日本での川崎病治療後の麻疹ワクチン接種基準 (IGIV 投与6ヶ月後以降) は、IGIV を1,000mg/kg 投与後の HI 抗体価を基に提唱された基準である。また、米国の IGIV2000mg/kg 投与時の麻疹ワクチン接種基準は、投与11か月後以降である<sup>6)</sup>。麻疹流行を見ながら接種時期を考慮すべきである。

IGIV 投与後の免疫状態は、移行抗体残存時の乳児と同じ状態であり、免疫誘導に体内での増殖が必要な生ワクチン (麻疹ワクチン、水痘ワクチン、風疹ワクチン、ムンプスワクチン) 接種は、投与された抗体が消失するまで差し控えるべきである。一方、不活化ワクチン、BCG および OPV は、免疫誘導に血中抗体の影響を受けることが少ないので、IGIV 投与後7か月以内でも接種は可能である。なお、多くの成人血清に含まれる抗体価は、麻疹、水痘、風疹、ムンプスの順であるので、麻疹ワクチンに準じて他の生ワクチンを接種すれば免疫誘導が期待される。

## 6. 妊婦へのワクチン接種

妊婦への生ワクチン接種は接種不适当であり、妊娠可能年齢の女性に生ワクチンを接種する場合は、妊娠していないことの確認と接種後2ヶ月間の避妊が大切である。なお、現在までのところ妊婦に誤って風疹ワクチン、水痘ワクチンを接種しても、ウイルスと関連する先天奇形や流産の増加が認められていないので、米国では妊婦に誤って水痘ワクチンや風疹ワクチンを接種しても人工流産を勧めていない<sup>1)</sup>。

妊婦への不活化ワクチン接種に当たっては、流産を起こしやすく、理論上先天奇形と関連性が疑われる第一三半期は、避けることが勧められている。しかし、妊婦がインフルエンザに罹患すると、第二三

半期、第三三半期ともに重篤化するリスクが高いため、インフルエンザワクチンは妊娠時期に関わらず、流行する前に接種することが勧められている。

OPV 以外の生ワクチンは、周囲に感染するリスクが極めて低いので、家族に妊婦がいても児への接種は可能である。

## 7. 基礎疾患と OPV 接種

OPV は病原性を減弱させたポリオウイルス1型、2型、3型の3種類のウイルスを含む3価ワクチンである。ポリオウイルスは一種類のウイルスが増殖すると他の型の増殖を抑制する性質がある (干渉)。ワクチン株で増殖が良いのは2型であり、次いで1型、3型の順である。このため世界保健機関 (WHO) は3種類のポリオウイルスに対する抗体を誘導するために3回以上の OPV 接種を勧めている。一方、本邦では OPV 2回接種により、ポリオ野生株が排除されたため、2回接種を行っている。1回目の接種で2型と1型の、2回目の接種で1型と3型の抗体が誘導される。

肛門周囲膿瘍の児に OPV を接種すると、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis, AFP) を発症するリスクがあり、OPV 投与後30日以内に筋注すると AFP を発症するリスクが高いことが示されている<sup>7), 8)</sup>。現在本邦ではポリオ野生株は排除されており、野生株の輸入も報告されていない。また、肛門周囲膿瘍は1歳頃には治癒する疾患である。肛門周囲膿瘍のある児に OPV を接種する時は、このようなファクターを考慮して接種時期を判断する必要がある。国立病院機構三重病院では膿瘍治癒後に OPV 接種を行っている。

現在、未熟児や先天性心疾患児の RS ウイルス感染予防のためにシナジス筋注が行われている。シナジス筋注児に OPV を接種し、AFP が発症した事例はないが、シナジス筋注と OPV 後の AFP 発症との間には理論的リスクが存在する。一部の子どもを除き、シナジス筋注は1歳までであり、筋注時期も10月から翌年4月までの6ヶ月間である。この場合も、敢えてシナジス筋注中に OPV の接種を行う必要があるか考慮すべきである。なお、WHO の拡大予防接種計画によると、途上国では DPT ワクチン (筋注) と OPV の同時接種が行われており、また欧米各国では不活化ポリオワクチン (IPV) が導入



されるまでは、DPT ワクチン筋注と OPV の同時接種が行われていたが、AFP の増加は報告されていない<sup>9)</sup>。

現在日本も IPV の開発をすすめている。欧米と同様に DPT-IPV 混合ワクチンになる予定である。OPV と IPV の特徴を表 6 に示した。OPV の接種率が 50% 以下に低下すると、OPV 由来の強毒株による AFP が発症するため、OPV 由来の AFP 発症を防ぐには、OPV から IPV への切り替えが必須である<sup>10)</sup>。

### 8. 不活化ワクチンと Prime and Boost

免疫に関与する細胞には、免疫未熟細胞 (Th<sub>0</sub>細胞)、免疫記憶細胞、免疫実行細胞がある。ワクチン接種による抗原刺激は、抗原提示細胞により免疫未熟細胞に提示され、免疫未熟細胞は免疫記憶細胞 (メモリー T 細胞, Th<sub>1</sub>細胞, Th<sub>2</sub>細胞よりなる) に成熟する<sup>11)</sup>。成熟した免疫記憶細胞は免疫実行細胞を刺激し、抗体産生を促進させる。不活化ワクチンは抗体産生細胞しか誘導しないが、生ワクチンは CD8+ 細胞であるキラー T 細胞も誘導する。感染からの回復に特異的細胞性免疫が必要な麻疹や水痘では、効果的な感染防御を誘導するために生ワクチンが必須である。

一度誘導された免疫記憶細胞は消失しないため、

初回接種から時間が経過し抗体が陰性になっても、その時点で 1 回接種すれば抗体の二次免疫応答 (ブースター) が認められる (図 1)。不活化ワクチンでは効果的な感染防御を誘導し維持するためには prime and boost が大切である。よく経験する事例として、乳児期に 3 回 DPT ワクチン接種を受け、追加接種を受けずにきた子が、就学前健診で 1 期追加接種の未接種に気づくことがある。この場合は、気づいたときに 1 回追加接種すればブースター反応が認められる。なお、不活化ワクチンは接種回数が多いため、不規則接種になるリスクが高いが、そのような場合接種回数をあわせることが原則である。

### 9. ワクチンの緊急接種

麻疹ワクチンや水痘ワクチンでは、接触後 72 時間以内に接種すれば発症を予防し、120 時間以内に接種すれば軽症化が期待される。これは、ワクチン接種により誘導された免疫により、先に感染した野生株の増殖を抑制するためである (図 2)。症状が出現しなくても免疫を誘導している点がメリットである。ワクチン接種後の免疫誘導時期が、野生株の潜伏期間よりも短い時に効果が認められる<sup>12)</sup>。種痘も接触後接種の効果があり、風疹ワクチンは理論上効果が期待され、ムンプスワクチンは効果が劣ることが示されている。

(表 6) ポリオ生ワクチンと不活化ワクチンの特徴

	生ワクチン(OPV)	不活化ワクチン(IPV)*
ウイルスの血清型	1, 2, 3	1, 2, 3
投与方法・回数	経口、3回以上†	注射、4回以上
腸管免疫の誘導	あり(強い)	なし
血中抗体の誘導	あり	あり(強い)
接種後の麻痺(VAPP)	1/1,000,000接種	なし
便中へのウイルス排泄‡	あり(<6週間)	なし
接触例の発症	1/6,400,000接種	なし
集団免疫効果	強い	弱い
コスト	安い	高い
接種手技	容易	手間がかかる

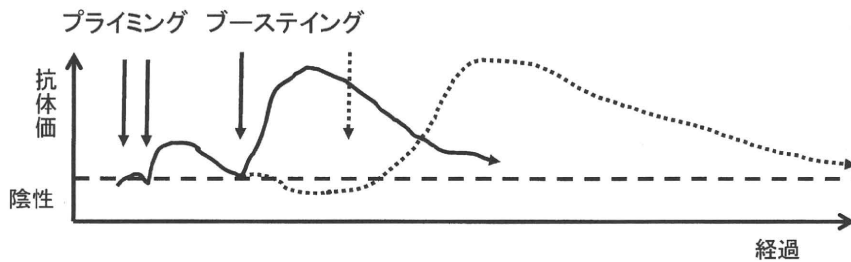
\*開発国(野生株の消滅)では生ワクチンから不活化ワクチン(DPT-IPV)へ切り替えている。

†日本ではOPVは2回投与

‡OPVは周囲に伝播する

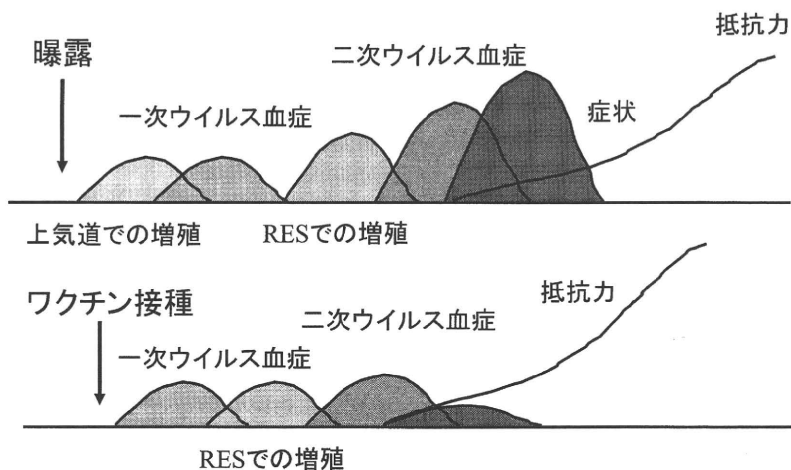
(注)IPVの流行予防効果は弱い、ポリオ麻痺発症予防効果は良好。

不活化ワクチン接種



(説明)  
 ・不活化ワクチンでは初回に3～8週間隔で2回以上接種し、免疫記憶細胞および免疫実行細胞を誘導する(プライミング)  
 ・一度免疫記憶細胞が誘導されると消失しないので、抗体が陰性になっても1回追加接種することでブースティングが認められる。  
 ・不活化ワクチンでは長期間の免疫誘導するためには、prime and boostが大切である。

(図1) 不活化ワクチン後の免疫反応 (prime and boost)



(説明) ワクチン接種により誘導された免疫で野生株の増殖を抑制し、野生株による発症を予防する。発症しなくても免疫は誘導される。

(図2) 緊急接種時の病態 (麻疹, 水痘)

不活化ワクチンではワクチン接種による免疫誘導までに時間がかかるため、緊急接種の効果は原則認められていないが、狂犬病は潜伏期間が長いので、接触後接種の効果が認められている。

10. ワクチン接種率と集団免疫率

ワクチンは医療経済効果が高い感染症対策であり、ヒトからヒトに感染する感染症では集団免疫率を上回る接種率でワクチン接種を続けることで、当該感染症の流行を抑制するだけでなく、野生株の排除が達成される。集団免疫率とは、各病原体の流

行を抑制するためにその集団が必要とする抗体陽性率であり、各感染症により異なっている(表7)<sup>13)</sup>。地球上から根絶された天然痘の集団免疫率は80～85%、日本から野生株が排除されたポリオは80～86%である。日本が野生株の排除を目指している麻疹は90～95%、風疹は80～85%である。麻疹野生株を排除するためには、95%以上の接種率でMRワクチンを2回接種することが大切である。医学的にワクチン接種ができない人を守る手段は、多くの人が集団免疫率を上回る率で接種を受け、当該感染症を流行させないことである。

ワクチンに対する市民の態度は、積極的に接種す

(表7) 流行抑制のための集団免疫率

感染症	潜伏期間(日)	基本再生産数( $R_0$ )	集団免疫率(%)
麻疹	7~16	16~21	90~95
ムンプス	8~32	11~14	85~90
風疹	7~28	7~9	80~85
ポリオ	2~45	5~7	80~86
天然痘	9~45	5~7	80~85
百日咳	5~35	16~21	90~95
ジフテリア	2~30	6~7	85
インフルエンザ	1~10	2~3	67*
水痘	10~21	8~10	90?

$$\text{集団免疫率} = (1 - 1/R_0) \times 100$$

\*小学生の集団

る人, 消極的に接種する人, 積極的に拒否する人(宗教的理由または思想信条による)の三群にわかれる。積極的に接種する人は約30%, 積極的に拒否する人は約1%であり, 接種率を高めるためには, 消極的に接種する人にアプローチすることが大切である。

#### まとめ

現場でワクチンを接種する際に問題となるのは, ホストの免疫状態と接種するワクチンが生ワクチンか不活化ワクチンかである。臨床の現場でよく遭遇する事例をもとに, ワクチン接種の考え方をレビューした。

#### 文 献

- 1) AAP: Immunization in special clinical circumstances. Red Book 28<sup>th</sup> eds, edited by AAP committee on infectious diseases 2007-2009, AAP, Elk Grove Village, IL, 68-104, 2009
- 2) CDC: General recommendations on immunization. MMWR 55, RR-15, 1-47, 2006
- 3) Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JSA, et al: Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. Brit Med J 339:912-915, 2009
- 4) 庵原俊昭: ムンプス(流行性耳下腺炎)ワクチン。

ン。日本ワクチン学会編, ワクチンの辞典, 朝倉書店, 東京, 119-131, 2004

- 5) 庵原俊昭, 一見良司, 中野貴司, 他: 年による献血スルフォ化 IVIG に含まれる麻疹抗体価と IVIG 投与後の麻疹抗体価の検討。第40回日本小児感染症学会学術集会抄録集129, 2008
- 6) AAP: Measles, Red Book 28<sup>th</sup> eds, edited by AAP committee on infectious diseases 2007-2009, AAP, Elk Grove Village, IL, 444-455, 2009
- 7) Bosley ARJ, Speirs G, Markham NI: Provocation poliomyelitis: vaccine associated paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. J Infect 47:82-84, 2003
- 8) Sterebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al: Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine- a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. N Engl J Med 332:500-506, 1995
- 9) Izurieta HS, Sutter RW, Baughman AL, et al: Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the United States: no evidence of elevated risk after simultaneous intramuscular injections of vaccine. Pediatr Infect Dis J 14:840-846, 1995
- 10) 庵原俊昭: ポリオの現状と問題点。小児内科 39: 1644-1647, 2007
- 11) Siegrist C: Vaccine immunology. In Vaccine 5<sup>th</sup> eds. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA,

- and Offit PA, p17-36, Saunders, Philadelphia, 2008
- 12) 庵原俊昭：ムンプス (mumps). 臨床とウイルス30:28-32, 2002
- 13) Nokes DJ, Anderson RM: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 101:1-20, 1988