

病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/index-j.html>

インフルエンザ菌3, 小児の侵襲性細菌感染症全国調査4, Hib感染症発生データベース6, わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向7, Hibワクチン接種者の健康状況と副反応調査8, Hibワクチン開発の概略と品質管理9, インフルエンザ菌全身感染症の現況とHibワクチン接種状況:千葉県10, 小児インフルエンザ菌髄膜炎の現況とHibワクチン安全性調査:鹿児島県11, 2009/10シーズンインフルエンザウイルスAH3亜型分離:熊本県12, EV71による手足口病成人例:大阪府13, EV71の分子疫学:山形県13, 保育施設でのS. Poona散発事例:浜松市14, ベトナムで感染した類鼻疽16, セフトリアキソン高度耐性淋菌分離例17, イヌ・ネコ咬傷感染によるC. canimorsus敗血症18, 2010/11北半球インフルエンザシーズン用ワクチン推奨株:WHO19, ヒトの鳥インフルエンザA(H5N1)感染:エジプト23, IASR全巻インターネット公開に伴うお願い12

Vol.31 No. 4 (No.362)

2010年4月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症情報センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

E-mail iasr-c@nih.gov.jp

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2)感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された:保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所, 感染性腸炎研究会。

<特集> Hib (インフルエンザ菌b型) 侵襲性感染症とHibワクチン

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、グラム陰性球桿菌または桿菌であり、菌を被う莢膜多糖体の糖鎖構造の違いにより、a~fの6つの血清型と無莢膜株 (non-typable) 型に分けられる。このうち侵襲性の高いインフルエンザ菌はb型の莢膜を持つ株で、Hibと呼ばれている。無莢膜型インフルエンザ菌はヒトの鼻咽腔に常在菌としてみられるが、Hibは、乳児や小児の敗血症や髄膜炎、急性喉頭蓋炎などの侵襲性感染症の起原菌となることが多い (本号3ページ)。IASRでは2002年に細菌性髄膜炎の特集を行っている (IASR 23: 31-32, 2002) が、Hibに関しての特集はこれまで行っていない。2008年12月からわが国でもHibワクチン接種が任意接種としてではあるがようやく導入されたこと、厚生労働科学研究においてHib侵襲性感染症に関する疫学研究が進められているところなどから、今回これら研究班の成績をふまえてわが国の

Hib感染症の現状をまとめることとした。

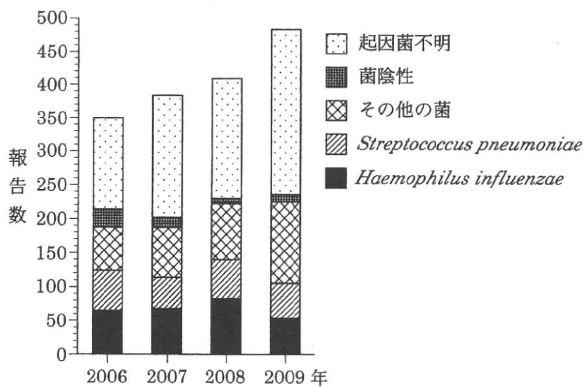
疫学的状況: Hib感染症のわが国における発生動向は、感染症法にもとづいた感染症発生動向調査において行われている全国約500カ所の基幹病院定点から報告される細菌性髄膜炎から窺い知ることにはできるが、Hib感染症に焦点を当てた国のサーベイランスは残念ながらない。

1. 感染症発生動向調査による細菌性髄膜炎の報告: 2006~2009年は年間350~484例の細菌性髄膜炎の報告があり、増加傾向をみせている (図1, 表1)。患者の年齢は0歳, 1歳が最も多く、学齢期までにかけて減少し、30代以降で再び増える (次ページ図2)。起原菌は半数近くが不明であるが、明らかになったものの中では、インフルエンザ菌と肺炎球菌が多い (図1, 表1)。5歳以下ではインフルエンザ菌が多く、6歳以上ではインフルエンザ菌は少ない (次ページ図2)。インフルエンザ菌による細菌性髄膜炎は0歳児では2カ月以降に増加している (次ページ図3)。

2. 小児における侵襲性細菌感染症の動向: 全国多施設共同研究 (1道9県) による2007~2009年の調査 (本号4ページ) では、Hib髄膜炎は5歳以下小児人口10万人当たり5.6~8.2、髄膜炎以外のHib侵襲性感染症は同じく1.4~5.4であり、現在国内においてはHibによる小児の髄膜炎が毎年400例程度発生していると推計される。

3. Hib感染症発生データベース: 小児科入院施設を有する全国の病院に依頼状を送付し、2009年5月から、0~15歳までのHib感染症入院例についての任意報告を国立感染症研究所感染症情報センターホームページ

図1. 細菌性髄膜炎と診断された患者報告数の年別推移, 2006~2009年



(感染症発生動向調査: 2010年1月7日現在報告数)

表1. 細菌性髄膜炎と診断された患者の年別報告数, 2006~2009年

起原菌	2006年	2007年	2008年	2009年	合計
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	68	83	54	270
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59	46	57	52	214
その他の菌	63	73	82	119	337
菌陰性	27	15	8	11	61
起原菌不明	136	182	179	248	745
合計	350	384	409	484	1,627

(感染症発生動向調査: 2010年1月7日現在報告数)

(2ページにつづく)

(特集つづき)

ジ (<http://idsc.nih.gov/jp/disease/hib/hib-db.html>) へのウェブ登録により実施している(本号6ページ)。2009年5月～2010年1月までの9カ月間に103医療機関から200例が登録された。年齢は0～2歳で84%(0歳36%, 1歳31%, 2歳17%)を占める。0歳の月齢は、7カ月以上が7割弱であった。

診断名は、髄膜炎が最も多く128例、次いで菌血症77例、敗血症26例、肺炎20例、急性喉頭蓋炎12例などであった。重度の後遺症(発達・知能・運動障害など)が5例、聴覚障害も6例にみられた。また、死亡は3例であり、登録された患者の致死率は1.5%であった。

治療・耐性菌: Hib 侵襲性感染症の治療には、近年 ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), meropenem (MEPM) あるいは CTX+MEPM などが用いられることが多い。2000年以降の約10年間に調査された化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の耐性化状況(本号7ページ)では、BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin resistance) が近年急速に増加し、2009年には60%を超え、その他の BLPACR II (β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid resistance) のような耐性型の菌も合わせると90%に達している。

Hib ワクチン: 海外では、Hib ワクチンが1980年代より開発実用化されてきた。現在は、免疫効果を高めるために、莢膜多糖体とキャリア蛋白との結合型ワクチン (conjugate vaccine) が使用されており、さらに改良が進められている。2008年12月にわが国でも海外製の Hib ワクチン(現時点では一社の製品)が導入され任意接種が開始された。輸入 Hib ワクチンについては、国立感染症研究所が、生物学的製剤基準や検定基準に則り、多糖含量試験、エンドトキシン含量試験、異常毒性試験を「国家検定」として実施しており、合格したロットが、順次、医療機関に供給されている。これまでのところ、製造メーカーの生産設備の限界などにより、供給量が不足しているが、2011年までには必要量が供給されるよう努力が続けられている(本号9ページ)。

既に Hib ワクチンを小児に行うべき予防接種の一つとして導入している海外諸国では、Hib 感染症の劇的な減少を見ているが、わが国ではまだその効果を判定する段階には至っていない。ワクチンの安全性については、Hib ワクチン被接種者の健康状況と副反応調査(本号8ページ)によると、2009年4月1日～2010年2月9日までに全国750カ所の医療機関において接種を受けた1,768例(0～6カ月419例, 7～11カ月669例, 1～5歳676例, 6歳以上2例, 年齢不明2例)のうち、全身反応なしが1,269例(72%), 局所反応なしが1,184例(67%)であった。

図2. 細菌性髄膜炎と診断された患者の年齢, 2006～2008年

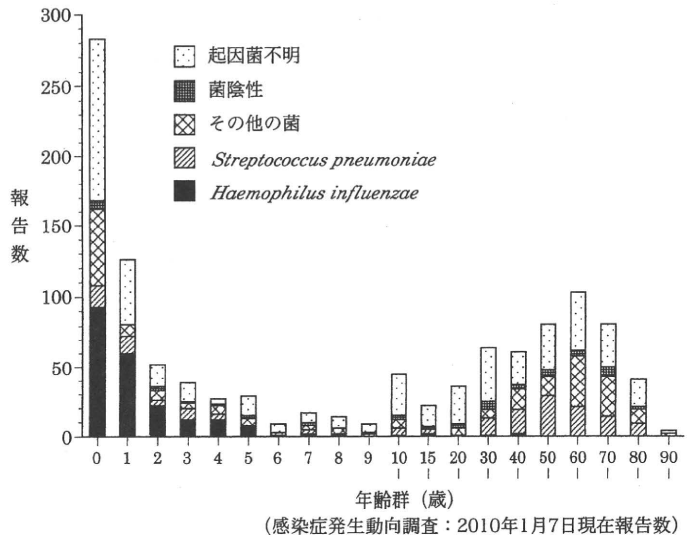
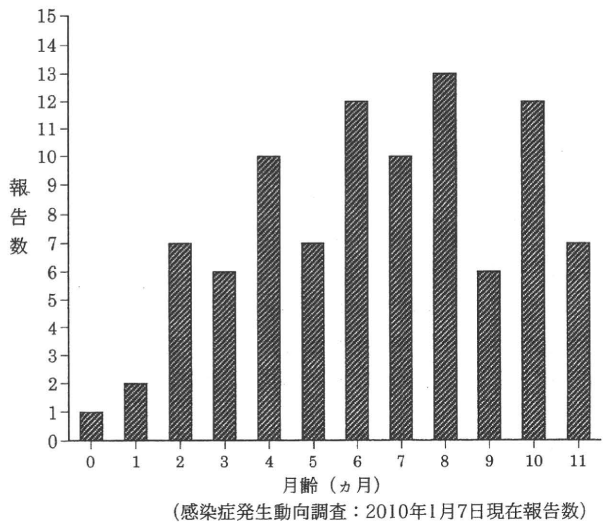


図3. インフルエンザ菌による細菌性髄膜炎, 0歳の患者の月齢, 2006～2008年



まとめ: 髄膜炎などの Hib 侵襲性感染症は5歳以下小児人口10万人当たり7.0～12.8/年と(本号5ページ), 数多い疾患ではないが、治療に難渋することも多く、死を免れても後遺症で苦しむことが少なからず見られる。耐性菌の増加も治療を一層困難にしている。公費負担で Hib ワクチン接種を実施している自治体もあるが(本号11ページ), まだ接種率は低いと考えられる(本号10ページ)。Hib 侵襲性感染症はワクチンで予防可能な疾患であるので、多くの子供たちが容易に、安全にワクチン接種を受けられるよう、環境を整える必要がある。

また、予防接種の効果を適切に評価するためには、Hib 感染症のサーベイランス強化が必須である。そして、より正しい治療薬選択のためにも、抗菌薬投与前に血液培養等の病原診断を行うことが重要である。

<特集関連情報>

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)

A. 名称の起源

1891年の冬に欧州地域でインフルエンザが大流行した際、ドイツのコッホ研究所のR. Pfeiffer (プハァイフェル) と北里柴三郎が、インフルエンザ患者の鼻咽頭から小型の桿菌を発見し、1892年1月のドイツ医事週報に発表したことが、本菌 (当初は、Pfeiffer's bacilli と呼ばれた) の名称の起源となった。

1933年に、英国の研究者らがインフルエンザウイルスを発見したが、その後も、本菌の学名として「*Haemophilus influenzae*」が使用されてきた。

本菌は、国内では「インフルエンザ桿菌」と表記されることもあるが、「インフルエンザ菌」が、細菌学的な正式の和名である。

B. 細菌学的特長

インフルエンザ菌は、グラム陰性の小型の球桿菌または桿菌であり、「haemophilus」という名前が示すとおり、血液成分であるX因子 (X factor: hemin) やV因子 (V factor: NADおよびNADP)などを生育に必要とする。菌を被う莢膜多糖体の構造の違いにより、a~fの血清型と無莢膜株 (non-typable) に型別される。インフルエンザ菌b型莢膜株は、「Hib」と呼ばれ、乳幼児に髄膜炎を引き起こすことで知られている。I~VIIIおよびbiovar aegyptiusのbiotype (生物型) に型別される。Hibの遺伝子型を*adh*, *atpG*, *frdB*, *fucK*, *mdh*, *pgi*, *recA*の7つの遺伝子の変異を指標としたMLST解析では、欧州や米国では、ST-6型の株が多い傾向が見られる。

病原因子としては、b型莢膜多糖の産生、定着因子としての線毛、IgA1プロテアーゼ、28kDa膜蛋白などが指摘されているが、Hibが侵襲性を示す機構については、不明な点が多い。

C. 疫学

本菌は、ヒトの鼻咽腔に常在し、その多くは無莢膜株であるが、小児の髄膜炎や敗血症例から分離される株は、95%以上がHibであり、Hib感染症患児の兄弟や両親からHibが検出される場合もある。

5歳以下のHib髄膜炎の罹患率は、Hibワクチン導入前の欧米、北アメリカ、アラスカ地域では、10万人対40~300であり、まだHibワクチン導入がされていないわが国でのこれまでの富樫、神谷らの調査では、10以下と推定されている。しかし、Hibワクチンを定期接種として導入した米国などでは、罹患率は着実に低下し、現在は、「ほぼ0」に減少した。ただし、最近あらたに、Hibワクチンで防御できない無莢膜株による小児の中耳炎などが市中感染症 (CAI) として問題となりつつある。

D. インフルエンザ菌感染症と症状

一般的には、ウイルスなどによる「風邪」の回復期にしつこい痰 (膿性) が続く場合などに、喀痰より本菌が分離されることが多く、生物型IIまたはIII型の無莢膜株は、中耳炎、副鼻腔炎、慢性気管支炎、結膜炎からしばしば分離される。莢膜血清型がb型で生物型I型株は、主に生後4カ月以降の乳幼児の敗血症や髄膜炎の起因菌となることが多く、急性喉頭蓋炎 (閉塞性喉頭炎) の原因にもなる。成人の肺炎は有莢膜株による場合が多い。

一方、*H. influenzae* biogroup aegyptius は、Koch-Weeks bacillus, *H. aegyptius* などとも呼ばれ、ブラジル紫斑熱 (Brazilian purpuric fever) を引き起こす。この疾患は、1984年にブラジルのサンパウロ市で10名程度の子供が化膿性の結膜炎に罹患した後、血管の破壊と紫斑などで死亡し、一般に知られるようになったが、現時点では稀である。

E. 検査法と診断法

本菌による上気道感染症が疑われる患者 (児) では、咽頭や鼻咽腔より細い綿棒で鼻粘膜液を採取しチョコレート寒天培地に接種し、35~37°Cで24時間、アネロパック・CO₂ [三菱ガス化学 (株)] や炭酸ガス培養装置などを用い5~6%の炭酸ガス濃度下で培養する。なお、チョコレート寒天培地に、バシトラシン (300mg/l)などを添加すると、上気道に常在する他の雑菌の生育が抑制され、分離効率が向上する。また、喀痰材料からインフルエンザ菌を効率良く分離・培養するため、元千葉大学小児科の上原らは、喀痰の「洗浄」を推奨している。

膿性痰のグラム染色と鏡検 (×1,000) では、グラム陰性で多形性を有する微小な短桿菌が多数の好中球とともに認められる。好中球による菌体の貪食像は乏しいが、好中球の周辺に菌体が無数に散らばるのが特徴的とされている。咽頭スワブの染色像では好中球は乏しく、一般的には扁平上皮細胞の周りに菌体が多数認められる。本菌の染色にはサフランよりもパイフェル液が推奨されている。菌体が小さく見落とされやすいため、鏡検時には塗抹の薄くなった箇所を注意深く丹念に観察する。

乳幼児で食欲減退、嘔吐、けいれんや髄膜刺激徴候が認められ、細菌性の髄膜炎が疑われる場合は、直ちにCT検査により脳や髄腔の他の疾患を否定した後、腰椎穿刺と髄液沈渣のグラム染色を行う。鏡検により白血球の増加とともにグラム陰性の小桿菌が認められれば、インフルエンザ菌による髄膜炎も疑う。新生児の場合は、B群レンサ球菌 (GBS)、大腸菌K1型莢膜株、乳児以降の場合は、肺炎球菌などによる髄膜炎が鑑別対象となるため、髄液のグラム染色とともに菌の分離・同定が重要である。

F. 薬剤耐性菌の状況

本菌は、従来は、ペニシリン系をはじめ多くの抗菌薬に感性を示していた。しかし、1970年代より、ペニシリンに耐性を獲得した株が出現した。ペニシリン耐性株には、プラスミド依存性にペニシリナーゼ (TEM-型, ROB-型) を産生する株とそれらを産生しない株の2つが存在する。後者は、ペニシリン結合蛋白 (PBP) に変異を獲得しており、cefaclor (ケフラール) などの経口セファロスポリンにも耐性を示す。この種の株がわが国では外来患者からも多数分離されるようになり、後述するように、BLNAR株などと呼ばれている。

また、50S リボゾームを構成するリボソーム蛋白 (L4, L12) や 23S rRNA に変異を獲得し、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどに耐性を獲得した株や、さらに、DNA ジャイレースやトポイソメラーゼの QRDR 領域のアミノ酸置換により、キノロン、フルオロキノロンに耐性を獲得した株が出現し、海外でも警戒されている。

G. 「BLNAR」株について

ftsI 遺伝子 (PBP3 をコードする遺伝子) の変異によりペニシリンや経口セファロスポリンに耐性を獲得した株 (いわゆる「BLNAR」株) では、PBP3 などのアミノ酸残基の置換部位や、さらにそれらの組み合わせなどにより、微妙に耐性度や耐性パターンが異なる。また、AcrAB 排出ポンプ蛋白も本菌のペニシリン耐性に関与していることが示唆されているため、「BLNAR」株の識別を特定の遺伝子を検出して行う標準的な方法はまだ確立されていない。PCR 法などによる遺伝子検査法も開発されつつあるものの、コストや手間の面から、一般的な細菌検査室で実施できず、現時点でも、耐性株の識別には、従来の薬剤感受性試験が最も簡便、実用的な方法とされている。

H. 侵襲性感染症の予防方法と効果

詳細は、別に記述する (本号9ページ参照)。

I. 治療法

Hib 髄膜炎などの重症感染症の治療には、第一選択薬として、髄液に移行しやすい cefotaxime, 血中の半減期が長い ceftriaxone, または cefuroxime などが用いられることが多い。上気道感染症のときには、amoxicillin/clavulanate, cefixime などが用いられる場合が多い。第二選択薬として imipenem/cilastatin, ciprofloxacin (成人) などが用いられている。ただし、PBP に変異を獲得した BLNAR 株などに対しては、cefaclor などの経口セファロスポリンの効力は期待できない。biovar aegyptius による急性結膜炎やブラジル紫斑熱では、rifampicin が用いられた。

国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親

<特集関連情報>

小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査

1. はじめに

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」により、2007~2009 (平成19~21) 年度の3年間、小児における侵襲性細菌感染症のサーベイランス調査を全国多施設共同研究により実施した。対象とした細菌は、インフルエンザ菌、肺炎球菌、B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS) であり、いずれも細菌性髄膜炎など、特に年少児で重篤な疾病の原因となる頻度の高い細菌である。

この中でインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) と肺炎球菌については、欧米には10~20年の遅れをとってしまったが、最近になり、ようやくわが国でも予防のための結合型ワクチンが発売された。これらのワクチンが普及すれば、疾患の疫学は変化し、流行様式に変化が来ることは海外の状況

表1. 調査対象地域と人口

	北海道	福島	新潟	千葉	三重	岡山	高知	福岡	鹿児島	沖縄	全国
5歳未満人口	210,000	88,000	94,000	260,000	81,000	85,000	30,000	222,000	75,000	81,000	5,434,000
出生数	41,550	17,101	18,724	51,821	15,716	17,099	5,717	46,393	15,090	16,588	1,089,818
調査協力病院数	59	17	41	56	15	17	11	34	18	17	-
担当者	富樫武弘	細矢光亮	内山聖 鳥谷部真一	石和田稔彦	神谷齊 中野貴司	小田慈	脇口宏 前田明彦	岡田賢司	西順一郎	安慶田英樹	-

表2. 小児期侵襲性細菌感染症の罹患率
(5歳未満人口10万人当たり)

		2007年	2008年	2009年
Hib	髄膜炎	5.6	8.2	7.4
	非髄膜炎	1.4	3.7	5.4
肺炎球菌	髄膜炎	2.4	2.9	2.6
	非髄膜炎	6.3	18.8	21.0
GBS	髄膜炎	0.9	1.1	1.4
	非髄膜炎	0.4	1.4	1.5

(2010年2月11日現在の集計)

からも予想されるが、わが国ではこれまで Hib や肺炎球菌による侵襲性細菌感染症に特化した大規模な前方視的疫学調査結果はほとんどない。また、ワクチン普及前後で疾病負担の程度を比較し、わが国での予防接種導入による効果を評価することは是非とも必要である。本研究は、これらの事項を検討する目的で実施された。

2. 研究組織と調査方法 (前ページ表 1)

本研究において報告対象とした患者は、生後 0 日～15 歳未満で、インフルエンザ菌、肺炎球菌、GBS による侵襲性細菌感染症 (血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起因菌が分離された感染症) に罹患した全例とした。罹患率の算出に関しては、諸外国での報告と比較検討できるように、5 歳未満の小児を対象とした。実際、本調査で報告された患者の大多数は、5 歳未満児であった。調査期間は、2007 年 1 月～2009 年 12 月までの 3 年間とした。研究班が組織された初年度の調査は夏に開始されたため、初年度の 2007 年は一部後方視的調査となったが、次年度と最終年度は前方視的に全数把握調査を実施した。

調査対象地域は、初年度は 1 道 8 県、次年度と最終年度調査には沖縄県も加わり 1 道 9 県となった。調査地域の選定基準は、県下の小児入院患者に関する情報を漏らさず把握できることと、地域的な偏りがなく全国に分散するようにした。これらの地域で、人口ベースの患者発生状況調査 (県下患者数全数把握) を行った。病原体診断の精度を高めるために、菌の同定・血清型判定と薬剤感受性解析は、国立感染症研究所で実施した。なお、北海道地域についてはすでに独自の体制で調査が始められていたこともあり、報告対象疾患は細菌性髄膜炎のみとし、菌株の解析は北里生命科学研究所生方公子教授が担当された。

3. 調査結果—2010 年 2 月時点での中間報告

現在、解析の最終段階であり、中間報告として 2010 年 2 月時点での暫定値を記載する。一部は後方視的調査となった初年度の 2007 年 1 月～12 月に報告された患者数は、Hib 髄膜炎 64 例、Hib 非髄膜炎 13 例、肺炎球菌髄膜炎 28 例、肺炎球菌非髄膜炎 59 例、GBS 髄膜

表3. 人口比率で算出した国内の患者発生数 (人/年)

		2007年	2008年	2009年
Hib	髄膜炎	304	443	403
	非髄膜炎	76	203	294
肺炎球菌	髄膜炎	133	155	142
	非髄膜炎	343	1,022	1,139
GBS	髄膜炎	47	58	75
	非髄膜炎	23	75	80

(2010年2月11日現在の集計)

炎 10 例、GBS 非髄膜炎 4 例であった。すべての患者を前方視的に登録した次年度 (2008 年) と最終年度 (2009 年) の集計結果は、それぞれ Hib 髄膜炎 100 例、91 例、Hib 非髄膜炎 38 例、55 例、肺炎球菌髄膜炎 35 例、32 例、肺炎球菌非髄膜炎 191 例、213 例、GBS 髄膜炎 13 例、17 例、GBS 非髄膜炎 14 例、15 例であった。

2 年目からは調査地域として沖縄が加わり、調査対象人口母数が増えたわけであるが、対象人口の拡大比率よりも患者報告数は増加した。この理由は、年間を通じての前方視的調査の継続と、調査地域における本研究の認知度が高まったことにより、初年度よりも漏れなく患者が報告されるようになったためと考えられた。また、血液培養が奨励され、非髄膜炎 (occult bacteremia を含む) の報告数が著明に増加したことも一因であろう。

上記の報告数より、5 歳未満人口における各疾患の罹患率を計算すると、表 2 のようになる。また、初年度はわが国の 5 歳未満人口の 21.1%、次年度と最終年度は 22.6% をカバーした調査であり、研究班での患者報告数から日本全国で毎年発症している小児期侵襲性感染症の患者数を推計すると表 3 のように算出された。

4. おわりに

Hib と肺炎球菌は、小児期における侵襲性感染症の起因菌として頻度が高い。細菌性髄膜炎はその代表的な疾患であり、現在国内においては毎年 Hib による髄膜炎が 400 数十例、肺炎球菌による髄膜炎が 150 例程度発症していると推計される。さらには、抗菌薬投与前の血液培養採取など病因診断に心がければ、髄膜炎以外に毎年、Hib では 300 例近く、肺炎球菌では 1,000 例以上の子どもたちが、これら細菌の脅威に曝されている。ワクチンの普及に努め、予防に努めることが何よりも大切である。

また本研究班では、報告された患者の予後調査、季節別の発生状況なども解析中である。最終年度の時点で Hib ワクチンの接種本数 (推定) と 1 歳未満人口から計算すると、各地域の Hib ワクチンカバー率は 2010 年 1 月時点で 5～10% という結果である。今後のワクチン普及による疫学状況の変化については継続して検討する予定である。

国立病院機構三重病院 神谷 齊 中野貴司



国内初の小児用肺炎球菌ワクチン

—子ども達を守るワクチンの普及に向けて—

かみや ひとし 神谷 齊^{*1} うぶかたか なこ 幼方佳奈子^{*2}



KEY WORDS 細菌性髄膜炎
侵襲性肺炎球菌感染症
肺炎球菌ワクチン
Hib ワクチン
定期接種

はじめに

日本においても本年2月より小児用の7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV 7）の接種が開始された。国内の小児の細菌性髄膜炎の原因の80～90%はヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Hib）と肺炎球菌によるものであり、すべての子ども達が Hib ワクチンと PCV 7 を接種すれば、わが国においてワクチンで防げる細菌性髄膜炎の撲滅は可能である。本稿では肺炎球菌の疫学、国内外の PCV 7 関連のデータなどと今後の課題について述べる。

I. 小児感染症の起炎菌としての肺炎球菌

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、インフルエンザ菌と並び小児期の主な侵襲性重症感染症の原因菌である。髄膜炎などの原因になるこ

と、全身性の感染症ではしばしば急激に病状が進行することがあること、抗菌薬に対する耐性化が進んでいることなどから、世界では小児用の7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV 7）による予防が標準的に実施されてきた。

小児における肺炎球菌の保菌率は21～59%¹⁾と比較的高く、保育園のような集団生活を送る場では入園から1年後には保菌率は100%になるという報告もある²⁾。体力や免疫力の低下などなんらかのきっかけで肺炎球菌が本来無菌である部位に侵入すると、菌血症、細菌性髄膜炎、血液培養陽性例の肺炎など全身性の侵襲性肺炎球菌疾患（Invasive Pneumococcal Disease；IPD）を引き起こす。肺炎球菌はこのほかに局所的な感染として中耳炎や副鼻腔炎などの原因にもなる。小児におけるこれらの代表的な感染症において肺炎球菌が占める割合は、細菌性髄膜炎で約20～30%（Hib に次いで第二位）^{3)~5)}、菌血症で約70%（第一位）⁶⁾、細菌性肺炎で約40%（第一位）⁷⁾、細菌性中耳炎では30%程度（無莢膜型インフルエンザ菌とほぼ同位）である（図1）⁸⁾。

II. 肺炎球菌感染症の疫学とサーベイランスの重要性

わが国における肺炎球菌感染症の疫学データは限られているが、これまでの報告では、肺炎球菌

※1：独立行政法人国立病院機構三重病院（〒514-0125 三重県津市大里窪田町357）

※2：ワイス株式会社ワクチン事業本部

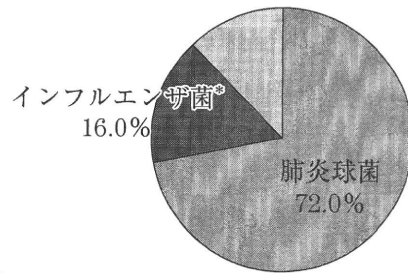
細菌性髄膜炎



*ほとんどがb型

生方公子, 他: 小児科50:279~288, 2009

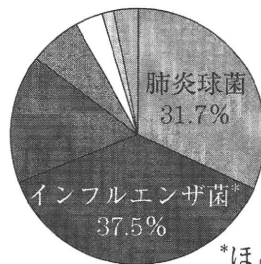
菌血症 (≤3歳)



*ほとんどがb型

西村龍夫: 日児誌112:1534~1542, 2008

細菌性中耳炎 (<6歳)



*ほとんどが無莢膜型

神谷齊, 他: 感染症誌81: 59~66, 2007

図1 インフルエンザ菌と肺炎球菌 (小児)

性髄膜炎の罹患率は5歳未満人口10万人あたり2.4人で、年間200~300人程度が発症し、約30~40%が死亡または後遺症を残すなどの不幸な転帰に至ると報告されている³⁾⁴⁾。また髄膜炎の前段階ともいえる菌血症は5歳未満人口10万対30.9という報告があるが、最近では10万対328という報告もあり、PCV 7導入前の欧米に近い症例数が存在する可能性もある⁹⁾¹⁰⁾。

神谷らは、Hib ワクチンならびに小児用肺炎球菌ワクチンの導入前後の国内での疾患発生状況を把握することを目的に、2007年より1道9県（北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、2009年より沖縄が参加）において、インフルエンザ菌と肺炎球菌による15歳未満の小児における全身感染症のサーベイランスを実施している。3年間に及ぶ調査からは（5歳未満）10万人あたりのおよその罹患率はそれぞれHib 髄膜炎が7、Hib 非髄膜炎が3、肺炎球菌髄膜炎が3、肺炎球菌非髄膜炎が20と推計されており、現在最終集計中である。

III. 小児用肺炎球菌ワクチンとは

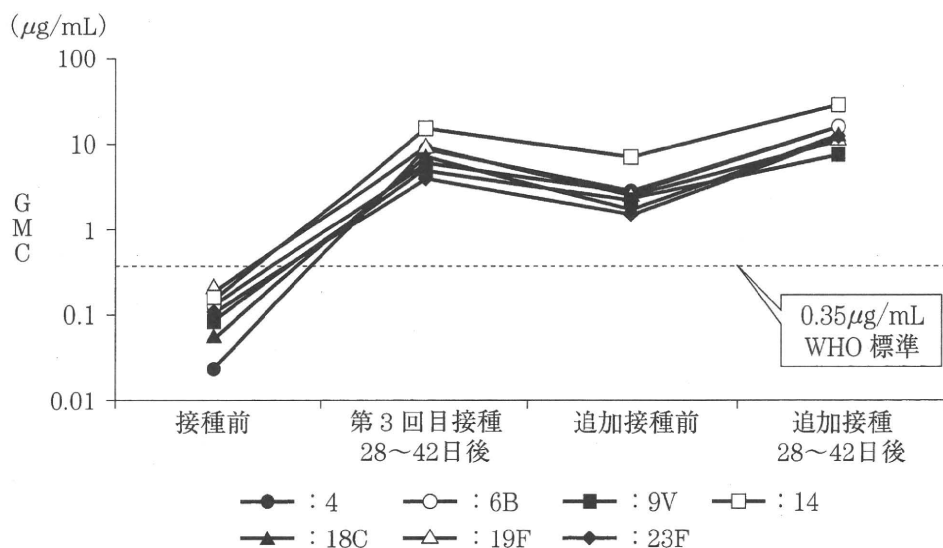
1. ワクチンの概要

現在市販されている肺炎球菌ワクチンには、多糖体ワクチン (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine ; PPV) と結合型ワクチン (Pneumococcal Conjugate Vaccine ; PCV) があるが、一般に乳幼児は免疫能が未熟であり、莢膜多糖体に対する十分な抗体産生ができない。したがってPPV では乳幼児において免疫を誘導しにくい¹¹⁾。

PCV はワクチンに含まれる血清型の数により7価、10価、13価と分類されるが、このたび日本で接種が開始されたのは7価の肺炎球菌ワクチン (PCV 7 ; 製品名「プレベナー」) である (表1)。PCV 7 は、莢膜多糖体に無毒化ジフテリアトキソイド (CRM₁₉₇) を結合 (conjugate) したワクチンで、免疫能の未熟な2歳未満の乳幼児でも抗体を誘導し、かつ免疫記憶を付与するので追加免疫によりブースター効果が得られる。小児IPDの原因として多い7種類の血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F および23F) を含み、日本

表1 プレベナーの概要

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	
血清型	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
承認・販売国数	101カ国で承認, 98カ国で販売 (2010年2月現在)
定期接種国数	45カ国
効能・効果	肺炎球菌（血清型4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F および23F）による侵襲性感染症の予防
接種対象	2カ月齢以上9歳以下



7vPnCV 国内第II相試験成績（ワイス社内資料）より作成

図2 PCV7の免疫原性（国内臨床試験）

においてはこれらで IPD の80%前後をカバーできる¹²⁾¹³⁾。

2. 国内臨床試験結果と接種スケジュール

PCV7の接種は、2カ月齢以上9歳以下に行う。接種スケジュールは2カ月齢以上から接種を開始し、4週間以上の間隔において3回の皮下接種（初回免疫）を行う。追加免疫は12～15カ月齢で1回皮下接種する。

日本では生後2～6カ月の健康乳幼児181例を対象に免疫原性を観察する試験が実施された。免疫原性の指標については、WHOが、IPDに対する感染予防効果と相関するIgG抗体濃度を初回免疫1カ月後0.35µg/mLと提示している¹⁴⁾。国内臨床試験において、初回免疫後および追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.0%～100%および98.0%～100%であった¹⁵⁾。図2に示すとおり、PCV

7接種により十分に高い抗体価が獲得できるとともに、初回免疫後の追加免疫によるブースター効果も確認されている。

なお、PCV7は医師が必要と認めた場合は他のワクチンと同時接種可能である。また、標準の接種時期に接種を開始できなかった接種もれ者（キャッチアップ）に対しては、7カ月齢以上12カ月齢未満の場合は3回、12カ月齢以上24カ月齢未満は2回、24カ月齢以上は1回の皮下接種で同等の免疫が得られる。

IV. 諸外国にみるPCV7の導入効果と安全性

1. 米国での導入効果

1980年代にHibワクチンを導入した米国では、1990年代の半ばにはHib髄膜炎が94%減少し、それまで起炎菌の第二位を占めていた肺炎球菌が

細菌性髄膜炎の原因のトップとなった¹⁶⁾。小児期の定期接種ワクチンとして PCV 7 を導入後、2005年にはワクチンに含まれる7つの肺炎球菌血清型による髄膜炎は92.8%減少し、またワクチン交差型 (6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23Aおよび23B) についても83.5%減少した¹⁷⁾。このように、Hib ワクチンと小児肺炎球菌ワクチンを定期接種^(注)としている米国では、小児での細菌性髄膜炎発症例そのものが激減しており、子どもの疾患を解説するウェブサイトでは “In the United States, bacterial meningitis mainly affects adults (米国においては細菌性髄膜炎の罹患は主に成人にみられる)” と記されている¹⁸⁾。(注：米国では州法において幼稚園入園時・小学校入学時にワクチン接種歴の提出が求められており¹⁹⁾、実質的に定期接種がされているため、本稿では「定期接種」とした。)

PCV 7 導入による IPD の罹患率については2007年までの米国疾病対策予防センター (CDC) による疫学調査の最新データが発表され、5歳未満児において、7価ワクチンに含まれる血清型に起因する IPD (ワクチン型 IPD) は、ワクチン導入前に比して2007年には100%減少したことが報告された²⁰⁾。また、PCV 7 では直接ワクチンを接種していない者に対するいわゆる「集団免疫 (herd immunity)」がこれまでも報告されているが、最新のデータでは65歳以上の高齢者においてワクチン型 IPD が92%減少したことが報告された。さらに同報告からは、PCV 7 の接種対象となっていない2カ月未満の IPD 発症も半減し、ワクチン型 IPD については94%減少と報告されており、年齢が低すぎて接種できない新生児に対しても集団免疫効果が及ぶことがみられている。

米国では、2000年の定期接種導入以降の普及は早く、2007年には3回以上 PCV 接種を済ませている児の割合が90%に達している²¹⁾。このように、定期接種として多くの乳幼児が接種をすれば鼻咽腔の保菌率が低下し、感染の機会が減少するため、IPD を含む肺炎球菌感染症の罹患率がすべての年齢層で低下すると考えられている。実際に米国では、PCV 7 の定期接種導入後の非侵襲

性の肺炎、中耳炎、耐性株による肺炎球菌感染症の減少が報告されている^{22)~25)}。なお、ワクチン型 IPD の減少と比較すると小規模ではあるものの、米国では19A を含む非ワクチン型 IPD の増加が報告されており、肺炎球菌ワクチンの接種率のさらなる向上、より多くの血清型を含むワクチンなど新しいワクチン開発と導入といった対策が求められている²⁰⁾。

2. ヨーロッパでの導入効果

ヨーロッパ各国においては、発売から間もなく定期接種に導入された米国とは少々状況が異なる。ヨーロッパでは多くの国が2001年に接種を開始したものの、実質的にすべての子ども達に対する定期接種として PCV 7 が導入されたのは多くの国においては発売から5年後の2006年である (表2)。フランスでは、2002年3月よりハイリスク児への接種の推奨が開始され、ハイリスクの定義として免疫不全状態などの医学的ハイリスクのほかに、保育所通所などのいわゆる環境的なハイリスク児が含まれていたため、結果的に79~89%の子どもがハイリスクに該当していた²⁶⁾。

同じくハイリスク者への接種を推奨したドイツでは、ハイリスクの定義は医学的なものに限られたことから、2003~2004年の接種率はハイリスク児で23%、全0~2歳で8%と低く、定期接種前は疫学データ上ほとんどワクチン導入の効果は認められていなかった²⁷⁾。しかし、2006年6月より定期接種が開始されたことにより、接種率が急激に上昇し、2007年には少なくとも1回接種している児が人口の84%を占め、2歳未満の IPD は定期接種後1年で50%減少したことが示されている²⁷⁾²⁸⁾。まったく接種勧奨がなかったノルウェーでは2001年に発売開始したものの、2001~2006年の出荷量はわずか800本であった。2006年に定期接種を開始したところ接種率が急激に増加し、2008年には3回接種完了例が80%となり、ワクチン型 IPD が74%減少した²⁷⁾²⁹⁾。

3. 安全性

主な副反応は、海外の報告では局所反応 (10~20%) と発熱 (15~24%) で、重篤なものは稀とされる³⁰⁾。米国での市販後2年間にわたる

表2 各国のPCV7導入後のIPDに対する効果

国名	定期接種導入年	報告年	効果
オーストラリア ¹	2005	2006	2歳未満で全 IPD が75%減少 2～14歳で全 IPD が65%減少
カナダ ²	2005	1998～2004	2歳未満で全 IPD が81.6%減少 2歳未満でワクチン型・関連型 IPD が93.4%減少
フランス ³ (北フランス)	2006	2000～2005	2歳未満でワクチン型肺炎球菌髄膜炎が82%減少
ドイツ ⁴	2006	2008	2歳未満で IPD が56%減少
ノルウェー ⁵	2006	2007	2歳未満でワクチン型 IPD が74%減少
米国 ⁶	2000	1998～2007	5歳未満でワクチン型 IPD が100%減少

1. Roche P et al : Commun Dis Intell 32 : 18～30, 2008
2. Kellner JD et al : CMAJ 173 : 1149～1151, 2005
3. Dubos F et al : Arch Dis Child 92 : 1009～1012, 2007
4. Rückinger S et al : Vaccine 27 : 4136～4141, 2009
5. Vestrheim DF et al : Vaccine 26 : 3277～3281, 2008
6. Pilishvili T et al : JID 201 : 32～41, 2010

表3 主な副反応：国内臨床試験（7vPnCV 国内第Ⅱ相試験成績（ワイス社内資料）より作成）

被験者数	初回接種			追加接種
	第1回目接種	第2回目接種	第3回目接種	第4回目接種
	181	177	174	169
発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）	45 (24.9%)	33 (18.6%)	43 (24.7%)	38 (22.5%)
発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）	14 (7.7%)	14 (7.9%)	16 (9.2%)	18 (10.7%)
発熱（ $> 39^{\circ}\text{C}$ ）	4 (2.2%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	6 (3.6%)
易刺激性 ^(注2)	37 (20.4%)	32 (18.1%)	26 (14.9%)	19 (11.2%)
傾眠状態 ^(注3)	39 (21.5%)	23 (13.0%)	27 (15.5%)	18 (10.7%)
注射部位紅斑	146 (80.7%)	141 (79.7%)	131 (75.3%)	120 (71.0%)
注射部位硬結・腫脹	130 (71.8%)	131 (74.0%)	119 (68.4%)	109 (64.5%)
注射部位疼痛・圧痛	23 (12.7%)	30 (16.9%)	13 (7.5%)	23 (13.6%)

(注1) 国内第Ⅱ相試験成績 (n=181)

(注2) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後4日間（接種当日を含む）において発現

(注3) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後14日間（接種当日を含む）において発現

VAERS (Vaccines Adverse Events Reporting System ; FDA と CDC が共同で運営する有害事象収集システム) の報告からは、有害事象の発現率は13.2/100,000接種であり、他の定期接種ワクチンと同等であった³¹⁾。

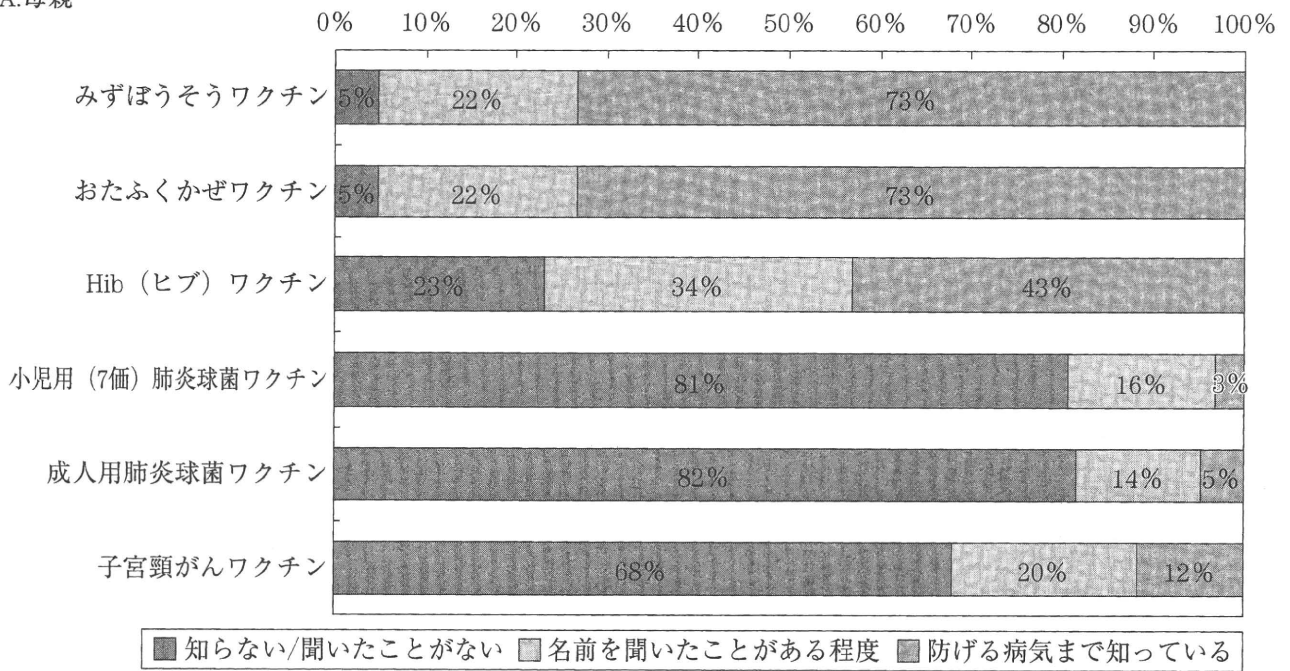
日本国内の臨床試験においては、1回目接種では、162/181例 (89.5%)、2回目接種では154/177例 (87.0%)、3回目接種では151/174例 (86.8%)、4回目接種では144/169例 (85.2%) に副反応が認められたが重篤なものはなく、注射部位紅

斑、注射部位硬結・腫脹、発熱が主なものであった¹⁵⁾ (表3)。

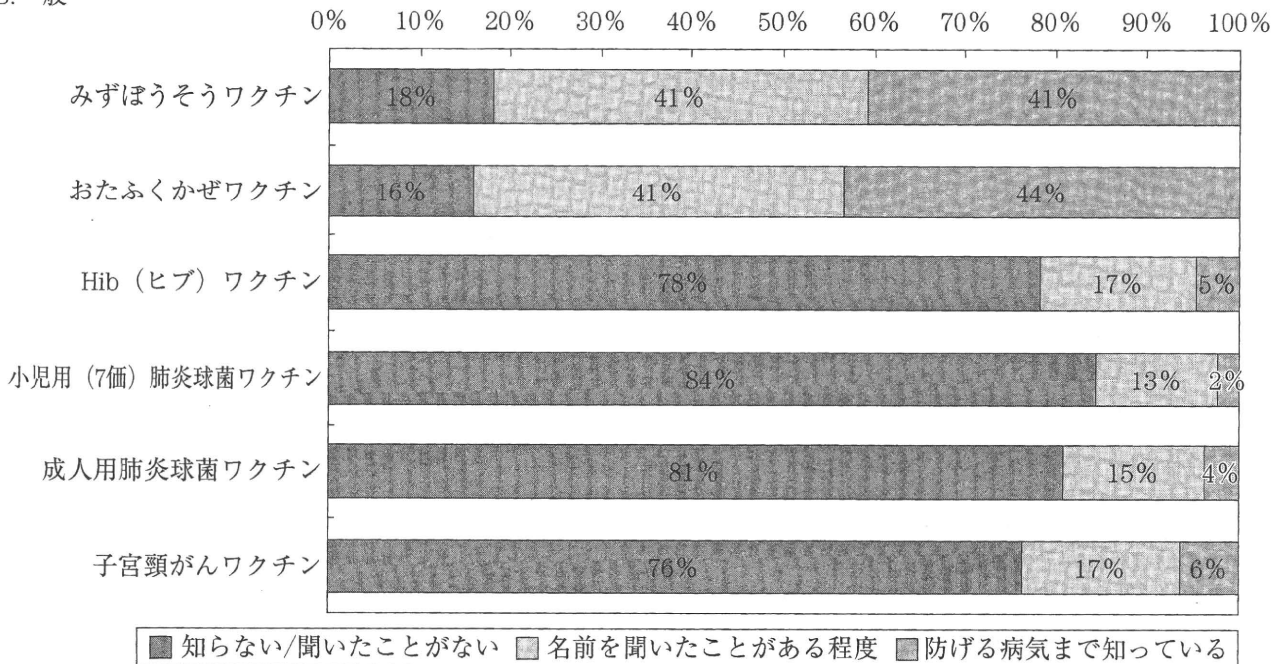
V. 任意接種ワクチン認知度と定期接種化の重要性

PCV7は、わが国においては任意接種ワクチンとして接種が開始された。母親を対象にしたインターネット調査からは、ワクチンを「非常に大事」「大事」と認識している母親の割合はあわせて94%にのぼるものの、肝心の各ワクチンの認知

A. 母親



B. 一般



調査対象：(一般) 日本人の人口動態に合わせた一般人2,000サンプル

(母親) 5歳未満の子どもがいる母親500サンプル

調査方法：インターネット調査。調査時期：2009年9月

(ワイス調べ)

図3 任意接種ワクチンの認知度
“上記のワクチンをどのくらいご存知ですか”

度については、任意接種ワクチンでは総じて低いことがうかがえる(図3A)。母親の間では「名前を聞いたことがある」「防げる病気まで知っている」の割合が高い Hib ワクチンでも、調査対

象を一般に広げると、他の任意接種ワクチンとほぼ同じ程度での認知度でしかない(図3B)。小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)にいたっては、母親・一般ともに認知度が低い。

WHOは2007年にすべての国におけるPCVの優先的な導入を強く勧告している。諸外国にみられるように、接種率が高くなり多くの子ども達がワクチンを接種していれば、間接的に高齢者や何らかの理由でワクチンを接種できない子ども達にも集団免疫効果が及び、社会全体から肺炎球菌感染症を減らすことができる。

ワクチンの認知度の向上には、啓発活動が重要であることは言うまでもないが、母親の間での認知だけでなく、母親の周囲の夫・祖父母など国民全体での認知と理解を深めるには、継続的な対策が必要である。費用の面も含め接種しやすい方策の検討が必要である。

おわりに

小児の細菌性髄膜炎などの侵襲性感染症予防のためにはHibワクチンとPCV7の両方が必要である。日本においてもすべての子ども達が接種できるような体制の確立が急務である。

文 献

- 1) Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics: Red Book. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28-th ed, 2009
- 2) 武内 一, 山上佳代子, 嶋田 聡: 保育園入園1年間での上咽頭培養の変化—Hib抗体測定結果にも言及して—. 小児感染免疫 19: 399~403, 2007
- 3) 加藤達夫, 上原すま子, 神谷 齊他: わが国における全身型Hib感染とワクチン導入の必要性. 小児感染免疫 10: 209~214, 1998
- 4) 砂川慶介, 酒井文宣, 平尾百合子他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2007~2008). 感染症誌 84: 33~41, 2010
- 5) 生方公子, 中山栄一: 治療上問題となる耐性菌化膿性髄膜炎の起炎菌を中心として. 小児科 50(3): 279~288, 2009
- 6) 西村龍夫: 小児科開業医で経験した血液培養陽性例25例の臨床的検討. 日児誌 112: 1534~1542, 2008
- 7) Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M et al: Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture. J Infect Chemother 13: 305~313, 2007
- 8) 神谷 齊, 加藤達夫, 富樫武弘他: 小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. 感染症誌 81: 59~66, 2007
- 9) 坂田 宏: 小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討. 感染症誌 79: 1~6, 2005
- 10) 西村龍夫他: 日児誌 112: 973~980, 2008
- 11) Pollard AJ, Kirsten P, Perrett P et al: Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. Nature Reviews Immunol 9: 213~220, 2009
- 12) 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 小林玲子他: 化膿性髄膜炎例から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学解析—1993年から2002年の分離株について—. 日本化学療法雑誌 51: 551~560, 2003
- 13) 神谷 齊: 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究に関する研究 平成19年度 総括・分担研究報告書
- 14) World Health Organization: WHO Technical Report Series 927: 92, 2005
- 15) ワイス株式会社: プレベナー水性懸濁皮下注添付文書
- 16) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 337: 970~976, 1997
- 17) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR et al: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 360: 244~256, 2009
- 18) WebMed ホームページ (2010年3月アクセス時情報) <http://children.webmd.com/vaccines/tc/meningitis-cause>
- 19) 神谷 元, 神谷 齊: 米国のワクチン行政に学ぶ. 日本臨牀 66: 1858~1864, 2008
- 20) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al: Sustained reduction in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. JID 201: 32~41, 2010
- 21) National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 11th ed, (The Pink Book), 2009
- 22) Grijalva, CG, Nuorti JP, Arbogast PG et al: Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet 369: 1179~1186, 2007
- 23) Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG et al: Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 119: 707~715, 2007

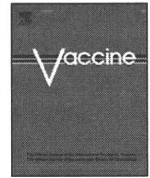
- 24) Zhou F, Shefer A, Kong Y et al : Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 121 : 253~260, 2008
- 25) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al : Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354 : 1455~1463, 2006
- 26) Dubos F, Marechal I, Husson MO et al : Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child* 92 : 1009~1012, 2007
- 27) Rose M and Zuelen S : Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Rev Vaccines* 8 : 1351~1364, 2009
- 28) Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR et al : Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 27 : 4136~4141, 2009
- 29) Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS et al : Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 26 : 3277~3281, 2008
- 30) Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Chapter 15. Pneumococcal Disease. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L, eds. 11th ed. Washington DC : Public Health Foundation, 2009
- 31) Wise RP, Iskander J, Pratt RD et al : Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 292 : 1702~1710, 2004



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers

Kenji Okada^a, Takako Komiya^b, Akihiko Yamamoto^b, Motohide Takahashi^b, Kazunari Kamachi^b, Takashi Nakano^c, Takao Nagai^d, Nobuhiko Okabe^e, Hitoshi Kamiya^c, Tetsuo Nakayama^{f,*}

^a National Fukuoka Hospital, Department of Pediatrics, Japan

^b National Institute of Infectious Diseases, Department of Bacteriology II, Japan

^c National Mie Hospital, Department of Pediatrics, Japan

^d Nagai Pediatric Clinic, The Society of Ambulatory and General Pediatrics of Japan, Japan

^e National Institute of Infectious Diseases, Infectious Disease Surveillance Center, Japan

^f Kitasato Institute for Life Sciences, Laboratory of Viral Infection I, Kitasato University, Shirokane 5-9-1, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 July 2010

Received in revised form 2 September 2010

Accepted 13 September 2010

Available online xxx

Keywords:

Pertussis

DTaP

DT

PT

FHA

ABSTRACT

The incidence of reported cases with pertussis has increased in young adults in Japan and the lack of additional booster immunizations containing pertussis components is suspected to be one of the causal reasons. Instead of DT immunization at 11–12 years of age, safety and immunogenicity were investigated using 0.2 ml and 0.5 ml of DTaP. 176 subjects in DTaP 0.5 ml, 178 in DTaP 0.2 ml, and 197 in DT 0.1 ml groups were enrolled in clinical trial. The relative risk of local reactions in the DTaP 0.2 ml group compared to the DT 0.1 ml group was 1.13 (95% CI: 0.97–1.30), and that of the DTaP 0.5 ml to the DT 0.1 ml group was 1.34 (95% CI: 1.18–1.53). The relative risks of local pain and heat were 1.62 (95% CI: 1.33–1.98) and 1.59 (95% CI: 1.19–2.13), respectively, in the DTaP 0.5 ml group compared to the DT 0.1 ml group. Seropositive rates against PT and FHA were 54% and 82% before immunization and increased to >95% for both after vaccination with no significant difference in GMT. Instead of the scheduled DT program, 0.2 ml of DTaP was acceptable and demonstrated efficient immunogenicity.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Pertussis is still a serious illness in young infants, causing whooping cough, apnea, cyanosis, choking, and encephalopathy [1]. In Japan, whole cell pertussis vaccine was developed in 1950s and combined with diphtheria and tetanus toxoids (DTwP). DTwP became accepted, resulting in a reduction of reported cases of pertussis [2,3]. Approximately 10% of recipients experienced a febrile illness, with 50–60% showing redness and 20% induration [2]. In 1974–75, two accidental deaths after DTwP administration were reported and, thereafter, DTwP was discontinued for a while. It was re-introduced for children at 2 years of age, but the number of pertussis patients increased because of low vaccine coverage [2,3]. In 1981, a new type of acellular pertussis was developed, and combined vaccine (DTaP) was introduced into recommended immunization practice. Principally, two types of DTaP vaccines were developed: the B-type consisted of two major antigens, pertussis toxin (PT) and filamentous hemagglutinin (FHA) and the T-type contained pertactin and fimbriae besides PT and FHA [4–6]. Nationwide monitoring of clinical adverse events demonstrated

low reactogenicity and sufficient antibody responses similar to natural infection. Since 1981, the number of pertussis patients decreased after the acceptance of DTaP. The incidence of pertussis in adults has been increasing gradually from 2002 in Japan, and several outbreaks on college campuses, and in high schools and offices have been reported [7,8]. In addition, the incidence in young infants less than 1 year of age increased as well as adult cases in 2009.

Pertussis is principally an infectious children's illness causing whooping and prolonged cough and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended a 5-dose DTaP schedule, at ages 2, 4, 6, and 15–18 months and 4–6 years, instead of the previous DTwP in the US in 1997 [9]. In 1990s, the incidence of pertussis in older age increased in many countries because of waning immunity after primary childhood immunization and antigenic change of pertussis, and adolescent pertussis was identified as the source of transmission of pertussis to young infants through enhanced surveillance studies [10–16]. In 2005, tetanus toxoid, and a reduced concentration of diphtheria toxoid combined with reduced acellular pertussis (Tdap) vaccine was licensed, and the ACIP recommended that adolescents aged 11–18 years should receive a single dose of Tdap for booster immunization [17]. It was now recommended for all generations from 19 to 64 years [18].

It takes several years to obtain a license to introduce a new vaccine from foreign countries into Japan, even though Tdap is

* Corresponding author. Tel.: +81 3 5791 6269; fax: +81 3 5791 6130.

E-mail address: tetsuo-n@lisci.kitasato-u.ac.jp (T. Nakayama).

used worldwide. The immunization schedule in Japan incorporates no booster dose of pertussis components after the completion of the initial primary immunization (three times over 3 months of age and additional dose after approximately 12 months after the third dose), and vaccine containing pertussis components should be scheduled to cope with an outbreak of pertussis. In this study, safety and immunogenicity were investigated in clinical trials using 0.2 and 0.5 ml of DTaP at the age of 11–12 years, in comparison with 0.1 ml of DT.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

The study was conducted from September 2008 to August 2009, involving 29 pediatric outpatient clinics and departments of pediatrics of regional public and university hospitals. Subjects of this study included 555 children, 11–18 years of age, mostly 11–12 years of age, who had completed primary immunization of more than three doses of DTaP and had not undergone DT immunization. The study protocol was checked by the ethical committee of National Mie Hospital as a central organization and also checked by ethical committee of each hospital. Written informed consent was obtained from their parents or guardians. A total of 555 children were enrolled, but four children were excluded: three did not complete the primary immunization (one or two doses of DTaP), and one had already been immunized with DT. They were divided into two study groups: group 1 consisted of 266 subjects undergoing serological examination: 29 receiving 0.1 ml of DT, 119 for 0.2 ml of DTaP, and 118 for 0.5 ml of DTaP. Group 2 comprised 285 immunized without serological examinations, and totaling 551 subjects, with 197 receiving 0.1 ml DT, 178 for 0.2 ml of DTaP, and 176 for 0.5 ml of DTaP, were examined for safety. They are summarized in Fig. 1.

2.2. Vaccines

Five brands of DTaP were on the market in Japan, and the components of each antigen were different for each brand, as shown in Table 1. Subjects were allocated equally to each brand. The B-type

(Biken and Kaketsu) vaccine consisted of PT and FHA and the T-type (Takeda, Denka, and Kitasato) contained other components, and the composition of pertussis antigens differed from the brands of DTaP available abroad [5,6,19]. The PT antigen contents varied from 3 to 23.5 µg/dose, and FHA from 23.5 to 51.5 µg/dose, but the amount of diphtheria and tetanus toxoids was 15 and 2.5 Lf/dose, respectively, without a difference among DTaP brands. 0.2 ml of DTaP contained 1.2–9.4 µg of PT, 9.4–20.6 µg of FHA, 6–6.6 Lf of diphtheria toxoid, and 1.0 Lf of tetanus toxoid. Antigen contents of FHA and diphtheria toxoid were slightly higher in 0.2 ml of DTaP than Tdap, Boostrix and Adacel (2.5–8 µg of PT, 5–8 µg of FHA, 2–2.5 Lf of diphtheria toxoid, and 5 Lf of tetanus toxoid) [17]. A 0.2-ml volume of DTaP contained similar amounts to Tdap. The antigen content of tetanus toxoid was lower in 0.2 ml of DTaP than Tdap available abroad, similar to 0.1 ml of DT.

2.3. Study design

The study was designed as a randomized open trial. Subjects were allocated randomly to DT 0.1 ml, DTaP 0.2 ml, and DTaP 0.5 ml groups. They were observed for 30 min for the appearance of anaphylaxis. To assess the safety afterwards, they were asked to check their body temperature and for adverse clinical events based on the healthcare diary every day for 7 days after immunization. In study group I, paired sera were obtained immediately before immunization and principally 4–6 weeks after immunization and kept at –20 °C. The paired sera were divided into two aliquots and transferred to the National Institute of Infectious Diseases, Department of Bacteriology II to examine antibodies against diphtheria and tetanus toxoids and to Kitasato-Otsuka Bio-Medical Assay Laboratories for the examination of pertussis antibodies (PT and FHA).

2.4. Serology

Antibodies against tetanus toxoid were determined with a KPA kit (Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Kumamoto, Japan) [20]. The kit comprised polypeptide artificial carrier particles stained with Reaction Blue solution, sensitized with highly purified tetanus toxoid (3000 Lf/mg PN), and provided in lyophilized form. The test was performed as instructed by the

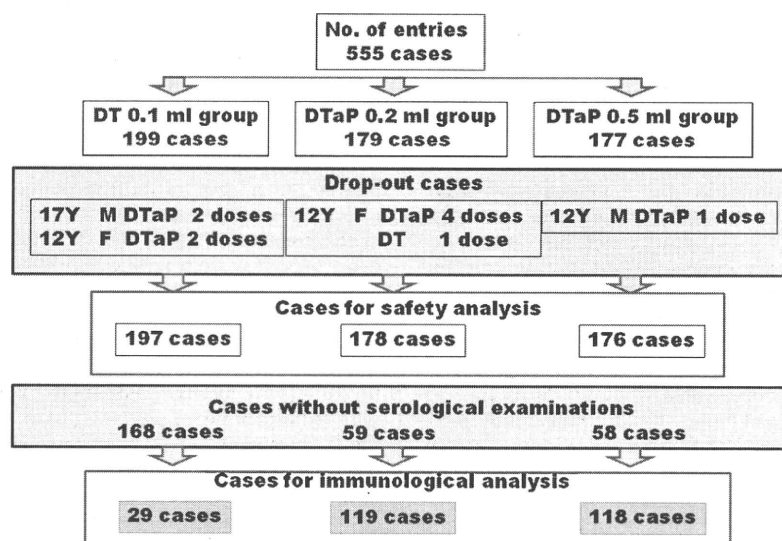


Fig. 1. Number of subjects in the study. A total of 555 subjects were enrolled, of whom four were excluded. Therefore, 551 subjects were evaluated regarding safety. Among the 551, 197 were immunized with 0.1 ml of DT, 178 with 0.2 ml of DTaP, and 176 with 0.5 ml of DTaP. Study group 1 consisted of 266 subjects for serological examination: 29 with 0.1 ml of DT, 119 with 0.2 ml of DTaP, and 118 with 0.5 ml of DTaP.

Table 1
Contents of PT, FHA, and diphtheria and tetanus toxoids.

DTaP/DT (manufacturers)	PT (μg)	FHA (μg)	Pertactin	Fimbrie	D (Lf)	T (Lf)
DTaP 0.5 ml (Kaketsu)	8	32			≤ 16.7	≈ 2.5
DTaP 0.5 ml (Biken)	23.5	23.5			≤ 15	≤ 2.5
DTaP 0.5 ml (Takeda)	3	34.5	7.5	1	≈ 15	≈ 2.5
DTaP 0.5 ml (Denka)	9	32	15	1	≤ 15	≤ 2.5
DTaP 0.5 ml (Kitasato)	6	51.5	5	1	≈ 15	≈ 2.5
Adacel (Aventis)	2.5	5	3		2	5
Boostrix (GSK)	8	8	2.5		2.5	5
DTaP 0.2 ml	1.2–9.4	9.4–20.6			6–6.6	1.0
DT 0.1 ml					3.2	0.7

Table 2
Background of the subjects.

	DTaP 0.2 ml (N = 178)	DTaP 0.5 ml (N = 176)	DT 0.1 ml (N = 197)	Total (N = 551)
Gender				
Male	93 (52.2%)	95 (54.0%)	113 (57.4%)	301 (54.6%)
Female	85 (47.8%)	81 (46.0%)	84 (42.6%)	250 (45.4%)
Age				
11 years	97 (54.5%)	95 (54.0%)	73 (37.1%)	265 (48.1%)
12 years	68 (38.2%)	68 (38.6%)	111 (56.3%)	247 (44.8%)
Others	13 (7.3%)	13 (7.4%)	13 (6.6%)	39 (7.1%)
Mean age ± SD	11.6 ± 0.8	11.6 ± 0.8	11.8 ± 0.8	11.6 ± 0.8
Median age	11.0	11.0	12.0	12.0
Range (min–max)	(11–15)	(11–15)	(11–17)	(11–17)
DPT history				
I-1	178 (100.0%)	176 (100.0%)	197 (100.0%)	551 (100.0%)
I-2	178 (100.0%)	176 (100.0%)	197 (100.0%)	551 (100.0%)
I-3	172 (96.6%)	172 (97.7%)	193 (98.0%)	537 (97.5%)
I-boost	172 (96.6%)	168 (95.5%)	191 (97.0%)	531 (96.4%)

manufacturers. Antibodies against diphtheria toxoid were examined using the micro cell-culture method with Vero cells, and diphtheria antitoxin titers were expressed as international units (IU)/ml [21]. Antibodies against PT and FHA were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (EIA) kits (Wako Chemicals, Japan) as instructed by the manufacturers. Positive levels were defined as ≥ 0.1 IU/ml for antibodies against diphtheria toxoid, ≥ 0.01 IU/ml for those against tetanus toxoid, and ≥ 10 EU/ml for those against PT and FHA [22,23].

2.5. Statistical analysis

The sero-positivity rate and the incidence of solicited adverse events (fever as systemic reaction, and redness, swelling, pain, heat, and itching as local reactions) were compared by using Fisher's Extraction test. Geometric mean titers (GMTs) of antibodies before and after immunization were compared by converting to a logarithmic scale using Wilcoxon rank test. The *t* student Welch method was employed to evaluate significance and the significant level was set at $p < 0.05$.

Table 3
Incidence of clinical adverse events.

Adverse events	DTaP 0.2 ml (1) (N = 178)	DTaP 0.5 ml (2) (N = 176)	DT 0.1 ml (3) (N = 197)	Risk ratio (95% CI)		
				(2) vs. (1)	(1) vs. (3)	(2) vs. (3)
Fever	7 (3.9%)	7 (4.0%)	8 (4.1%)	1.01 (0.36,2.82)	0.97 (0.36,2.62)	0.98 (0.36,2.65)
Local reactions	123 (69.1%)	145 (82.4%)	121 (61.4%)	1.19 (1.06,1.34)	1.13 (0.97,1.30)	1.34 (1.18,1.53)
Redness	95 (53.4%)	109 (61.9%)	92 (46.7%)	1.16 (0.97,1.39)	1.14 (0.93,1.40)	1.33 (1.10,1.60)
Swelling	90 (50.6%)	95 (54.0%)	76 (38.6%)	1.07 (0.87,1.30)	1.31 (1.04,1.65)	1.40 (1.12,1.75)
Pain	83 (46.6%)	116 (65.9%)	80 (40.6%)	1.41 (1.17,1.71)	1.15 (0.91,1.45)	1.62 (1.33,1.98)
Heat	50 (28.1%)	74 (42.0%)	52 (26.4%)	1.50 (1.12,2.00)	1.06 (0.76,1.48)	1.59 (1.19,2.13)
Itching	81 (45.5%)	83 (47.2%)	75 (38.1%)	1.02 (0.82,1.28)	1.21 (0.95,1.54)	1.24 (0.98,1.57)

Please cite this article in press as: Okada K, et al. Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. Vaccine (2010), doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.050

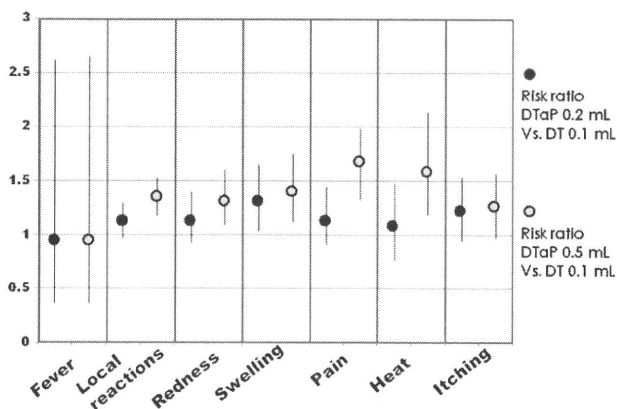


Fig. 2. Summary of the risk ratio regarding the incidence of adverse reactions. The relative risks of the incidence of adverse reactions after immunization with 0.2 ml (●) and 0.5 ml (○) of DTaP in comparison with those observed after immunization with 0.1 ml of DT are summarized. Vertical lines represent 95% CI.

0.2 ml and DTaP 0.5 ml groups were 0.97 and 0.98, respectively, in comparison with that observed in the DT 0.1 ml group. The relative risk of local reactions after immunization with DTaP at 0.2 ml was 1.13 (95% CI: 0.97–1.30) in comparison with the incidence after immunization with DT at 0.1 ml, and that of the DTaP 0.5 ml compared to the DT 0.1 ml group was 1.34 (95% CI: 1.18–1.53). Relative risks of redness, swelling, local pain, heat, and itching in the DTaP 0.2 ml group compared to the DT 0.1 ml group were 1.14 (95% CI: 0.93–1.40), 1.31 (95% CI: 1.04–1.65), 1.15 (95% CI: 0.91–1.45), 1.06 (95% CI: 0.76–1.48), and 1.21 (95% CI: 0.95–1.54), respectively. However, the relative risks of redness, swelling, local pain, heat, and itching in the DTaP 0.5 ml group compared to the DT 0.1 ml group were 1.33 (95% CI: 1.10–1.60), 1.40 (95% CI: 1.12–1.75), 1.62 (95% CI: 1.33–1.98), 1.59 (95% CI: 1.19–2.13), and 1.24 (95% CI: 0.98–1.57), respectively. The relative risks of the adverse reactions after immunization in the DTaP 0.2 ml and 0.5 ml groups in comparison with those observed after immunization in the DT 0.1 ml group are summarized in Fig. 2. Thus, the incidence of local reactions after immunization with 0.2 ml of DTaP was similar

to that observed after immunization with 0.1 ml of DT, but those observed after immunization with 0.5 ml of DTaP were higher than after immunization with 0.1 ml of DT, notably regarding the incidences of local pain and heat, demonstrating the relative risks: 1.62 (95% CI: 1.33–1.98) and 1.59 (95% CI: 1.19–2.13), respectively.

3.3. Onset of adverse reactions

The immunization day was defined as day 0. The onset of adverse reactions was examined, and the results are shown in Fig. 3. Febrile reactions were noted from days 0 to 7 without any case accumulation, but the incidence of local reactions peaked on days 1 and 2. Systemic adverse events were reported sporadically: headache in 25 (9 in DT 0.1 ml group, 9 in DTaP 0.2 ml group, and 7 in DTaP 0.5 ml group), fatigue in 11 (3 in DT 0.1 ml group, 4 in DTaP 0.2 ml group, and 4 in DTaP 0.5 ml group), rhinorrhea in 10 (1 in DT 0.1 ml, 2 in DTaP 0.2 ml, and 7 in DTaP 0.5 ml group), sore throat in 8, cough in 7, and nasal obstruction in 7. Three subjects with urticaria eruption were reported: two on day 0 (one for each DT 0.1 ml and DTaP 0.5 ml group) and one on day 1 in DTaP 0.5 ml group. Generalized eruption was reported on day 1 in DTaP 0.5 ml group. The relative risk of local reactions on day 0 after immunization with 0.2 ml of DTaP compared to that observed after 0.1 ml of DT was 1.08 (95% CI: 0.74–1.58), 1.18 (95% CI: 0.96–1.44) on day 1, 1.09 (95% CI: 0.91–1.30) on day 2, 1.19 (95% CI: 0.97–1.47) on day 3, 1.3 (95% CI: 0.99–1.71) on day 4, 1.56 (95% CI: 1.09–2.23) on day 5, 1.42 (95% CI: 0.87–2.29) on day 6, and 1.54 (95% CI: 0.87–2.72) on day 7. The incidence of local reaction for each day after immunization with 0.2 ml of DTaP was similar to that observed after 0.1 ml of DT. The incidence of local reactions after immunization with 0.5 ml of DTaP was higher than that observed in the DT 0.1 ml group, especially on days 1 and 2, with a relative risk of 1.61 (95% CI: 1.35–1.92) on day 1, and 1.33 (95% CI: 1.13–1.92) on day 2. Most local adverse reactions appeared on day 1 and continued for 3–4 days, but those observed in the DTaP 0.5 ml group became prolonged, showing a relative risk of 2.15 (95% CI: 1.39–3.33) on day 6.

In this study, the extents of redness and swelling were monitored when they appeared and the degree of adverse reactions was evaluated (Fig. 4). There was no significant difference in the incidence of redness and swelling of <2.0 cm and 2–5 cm among the

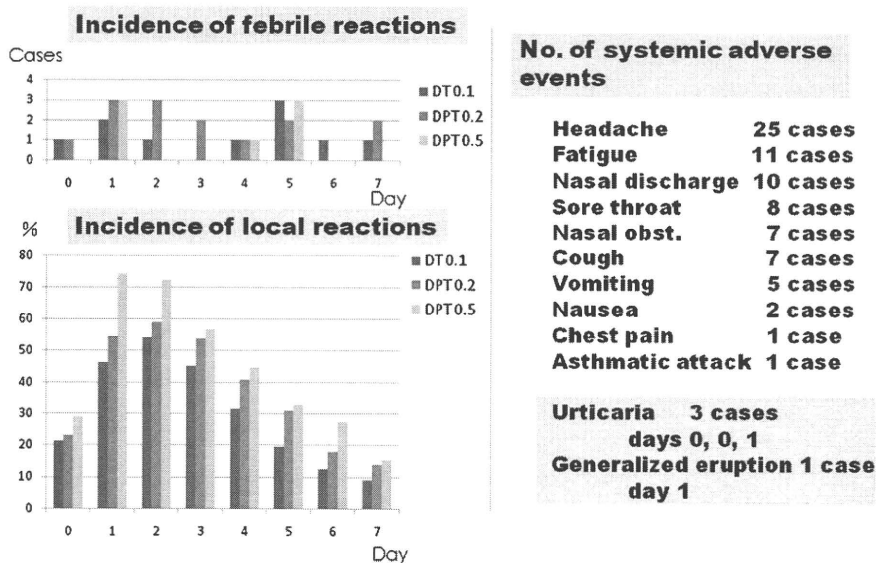


Fig. 3. Onset of febrile and local reactions within 7 days after immunization and the no. of cases with systemic adverse events.

Please cite this article in press as: Okada K, et al. Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. Vaccine (2010), doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.050

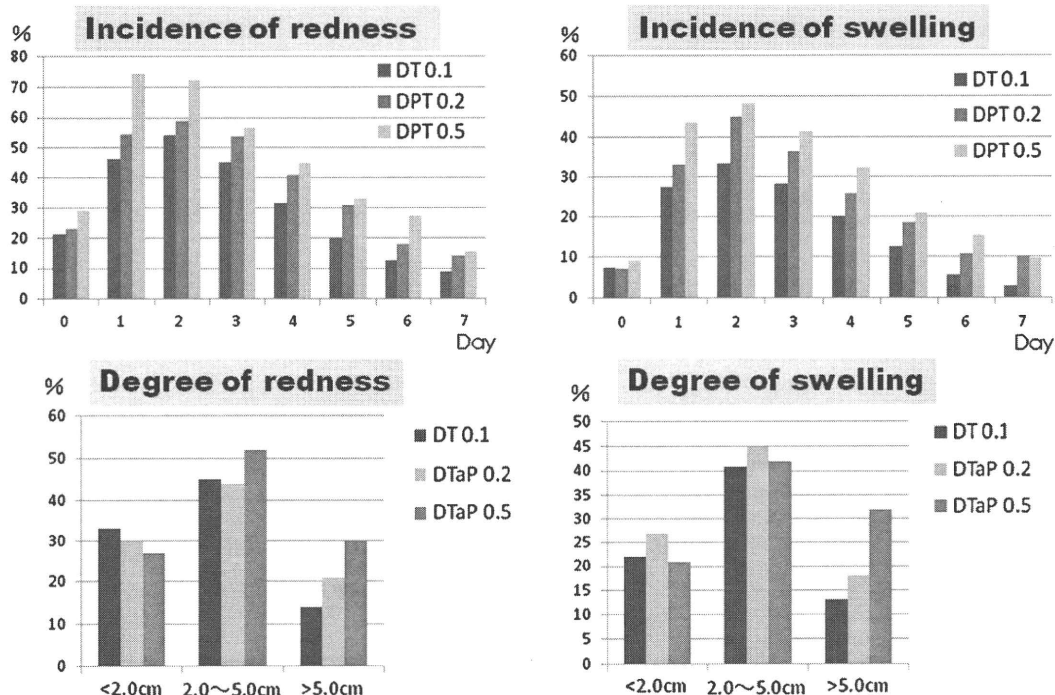


Fig. 4. Onset of local redness and swelling, and the severity of adverse events.

three groups, but 0.5 ml of DTaP had a tendency to induce a serious local reaction (redness and swelling) >5.0 cm.

3.4. Immunogenicity

Study group 1, in whom paired serum samples were examined, consisted of 266 subjects with serological examination, 29 with 0.1 ml of DT, 119 with 0.2 ml of DTaP, and 118 with 0.5 ml of DTaP. The sero-positivity of antibodies for diphtheria toxoid >0.1 was 60.9% (162/266), 90.6% (241/266) for tetanus toxoid >0.01, 54.13% (144/266) for PT >10, and 82.33% (219/266) for FHA >10 EIA units. Antibodies against PT were markedly reduced at the age of 11–12 years.

The results of sero-positivity and GMT are shown in Table 4. The sero-positivity of PT and FHA and their GMT were the same before and after immunization in the DT 0.1 ml group. After immunization, the sero-positivity against PT increased from 52.1 to 95% in the DTaP 0.2 ml group and from 55.1 to 95.8% in the DTaP 0.5 ml group. The GMT of PT antibodies after immunization with 0.2 ml of DTaP was 89.05 (95% CI: 70.54–112.41), and there was no significant difference after immunization with 0.5 ml of DTaP, being 102.74 (95% CI: 82.91–127.32). Sero-positivity against FHA increased from 85.7 to 100% in the DTaP 0.2 ml group and from 78.8 to 98.3% in the DTaP 0.5 ml group. The GMT of antibodies against FHA was 252.82 (95% CI: 214.29–298.27) after immunization with 0.2 ml of DTaP and 302.06 (95% CI: 254.2–358.93) after immunization with 0.5 ml of DTaP, without a significant difference. Sero-positivity against diphtheria toxoid was 55.9–66.4% before immunization and increased to 100% in all three groups. The GMT of antibodies against diphtheria toxoid was 40.14 (95% CI: 28.28–56.96), 45.17 (95% CI: 35.59–57.32), and 46.78 (95% CI: 35.73–61.24) in the DT 0.1 ml, DTaP 0.2 ml, and DTaP 0.5 ml groups, respectively. As for the antibodies against tetanus toxoid, 86.2–94.1% sero-positivity before immunization increased to 100%. The GMT of antibodies against tetanus toxoid after vaccination with 0.2 ml of DTaP was 18.02 (95%

CI: 14.90–21.80), similar to the 20.96 (95% CI: 13.37–32.84) after immunization with 0.1 ml of DT. However, the GMT of antibodies against tetanus toxoid was 27.12 (95% CI: 22.79–32.27) after immunization with 0.5 ml of DTaP, higher than those in DT 0.1 ml and DTaP 0.2 ml groups.

3.5. Difference in immunogenicity of different brands

There was no significant difference in immunogenicity against PT and FHA after immunization with 0.2 or 0.5 ml of DTaP. Risk ratios of a local reaction to 0.5 ml of DTaP compared to 0.1 ml of DT were higher than that to 0.2 ml of DTaP. GMTs after immunization with different brands of DTaP are shown in Fig. 5. A volume of 0.2 ml of DTaP contained 1.2–9.4 µg of PT, 9.4–20.6 µg of FHA, 6–6.6 Lf of diphtheria toxoid, and 1.0 Lf of tetanus toxoid. A volume of 0.1 ml of DT contains similar amounts of tetanus and diphtheria toxoid antigens in different brands and compared with 0.2 ml of each DTaP brand. 29 were immunized with 0.1 ml DT, 26 with 0.2 ml of Takeda DTaP, 26 with Biken, 19 with Kaketsu, 19 with Kitasato, and 29 with Denka. There was no significant difference in GMTs of antibodies against diphtheria toxoid after immunization with the five different brands in comparison with that induced after immunization with 0.1 ml of DT. The GMT against tetanus toxoid after immunization with Kitasato was higher than that after 0.1 ml of DT. As for the pertussis antigens, the GMT of PT antibodies after immunization with Takeda or Denka vaccine was lower than those induced after the other brands. These two brands contained lower amounts of PT antigen. The GMT against FHA after immunization with Denka was slightly lower than the others, not reflecting the concentration of vaccine material.

4. Discussion

Pertussis is an infectious disease affecting young infants and children, leading to severe illness in very young infants,

Table 4

Immunogenicity of DT and DTaP.

	DT 0.1 ml		DTaP 0.2 ml		DTaP 0.5 ml	
	Sero+ rate GMT pre (95% CI)	Sero+ rate GMT post (95% CI)	Sero+ rate GMT pre (95% CI)	Sero+ rate GMT post (95% CI)	Sero+ rate GMT pre (95% CI)	Sero+ rate GMT post (95% CI)
Anti-PT	58.6% 10.8 (6.38–18.29)	58.6% 13.93 (8.98–21.61)	52.1% 12.11 (9.21–15.94)	95% 89.05 (70.54–112.41)	55.1% 10.88 (8.27–14.32)	95.8% 102.74 (82.91–127.32)
Anti-FHA	82.8% 24.92 (16.34–38.00)	86.2% 31.2 (22.43–43.42)	85.7% 33.73 (27.32–41.64)	100% 252.82 (214.29–298.27)	78.8% 25.83 (20.67–32.28)	98.3% 302.06 (254.2–358.93)
Anti-D	58.6% 0.23 (0.11–0.471)	100% 40.14 (28.28–56.96)	66.4% 0.22 (0.17–0.30)	100% 45.17 (35.59–57.32)	55.9% 0.16 (0.12–0.24)	100% 46.78 (35.73–61.24)
Anti-T	86.2% 0.47 (0.28–0.81)	100% 20.96 (13.37–32.84)	94.1% 0.87 (0.70–1.09)	100% 18.02 (14.90–21.80)	88.1% 0.59 (0.44–0.79)	100% 27.12 (22.79–32.27)

causing whoop, staccato, apnea, and choking with sputa. To prevent the disease, acellular pertussis vaccines have been used in many developed countries. However, the acellular vaccine did not confer a long-lasting antibody response after vaccination and so in the late 1990s several pertussis outbreaks occurred in young adults [10–16]. The diagnosis of pertussis in adults was difficult because they only demonstrated mild atypical symptoms, showing a prolonged cough without whooping [24–26]. The adult patients showing a prolonged cough were not suspected to have pertussis because general physicians believed that pertussis was a disease only affecting children. They were, therefore, undiagnosed, and the number of patients with pertussis was underreported. In addition, they were not treated and transmitted pertussis to young infants

before DTaP immunization [27]. The adult pertussis vaccine trial was conducted in 2781 subjects consisting of 1391 received the acellular pertussis vaccine and 1390 received the control vaccine. Ten patients of pertussis were diagnosed by culture, PCR, or serological responses and nine were in the control group and one in acellular pertussis vaccine group. An incidence of 370–450 cases per 100,000 person-years was noted in the control group aged 15–65 years and the acellular pertussis vaccine was protective in the same age group [28]. These adult patients with pertussis were considered to be an infectious source for transmission to young infants in household contact. Through such household contacts, even vaccinated children who had been completely immunized showed typical pertussis, and the most likely source of infant

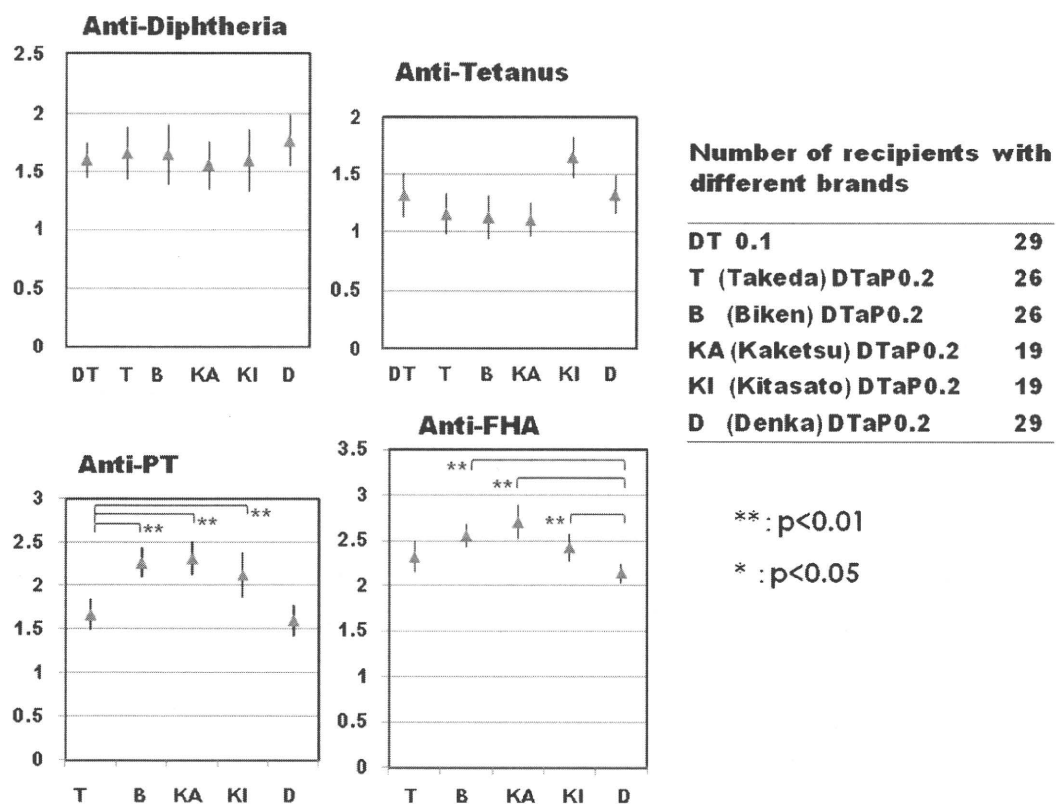


Fig. 5. GMTs of anti-D, T PT, and FHA antibodies after immunization with different brands of DTaP at 0.2 ml.

infection was reported, being a sibling (41%), mother (38%), and father (17%). To control pertussis, Tdap was developed and recommended as the booster in teenagers and young adults [15]. It is necessary to maintain a high level of immunity in all generations [29,30]. Thus, Tdap was newly recommended for all generations from 19 to 64 years as well as teenagers [17,18].

DTaP was first developed in Japan and has been used since 1981 [4]. Some pertussis patients were reported sporadically in Japan, and a survey of 89 households showed that the source of infection was an adult in approximately 11% and the secondary attack rate was 10%, confirmed by serological responses with asymptomatic infection [31]. The estimated efficacy of DTaP was 84% (95% CI: 71–91%) in children aged 2–8 years. Since vaccine-induced immunity waned 6–10 years after immunization, immunization with vaccines including pertussis components was proposed for both children and adults [32]. Adult patients with pertussis have gone undiagnosed and, therefore, the disease burden of pertussis has been neglected. In 2007–08, there were several outbreaks in universities, schools, and other facilities, and the number of reported cases of pertussis increased. Most of the patients were over 15 years of age and, the number of patients aged less than 1 year increased.

To control pertussis, an active immunization strategy should be implemented. Some ideas were considered to import Tdap, as well as change the immunization schedule. The immunization schedule of DTaP in Japan is 4 doses in young children only, being one or two times fewer doses in comparison with the schedule of DTaP in the EU and US. The components of Tdap (Adacel and Boostrix) were 2.5–8 µg of PT, 5–8 µg of FHA, 2.5–3 µg of pertactin, 2–2.5 Lf of diphtheria toxoid, and 5 Lf of tetanus toxoid. The five brands of DTaP in Japan have different formulations of components, as shown in Table 1. The B-type DTaP has only two components (Biken and Kaketsu) and T-type vaccines contain several other components besides PT and FHA (Takeda, Denka, and Kitasato). A dose of 0.1 ml of DT was scheduled at the age of 11–12 years. The concentration of tetanus toxoid in 0.2 ml of DTaP was similar to that in 0.1 ml of DT, but that of diphtheria toxoid was higher than that in 0.1 ml of DT. In comparison with Tdap used abroad, 0.2 ml of DTaP contained higher amounts of diphtheria toxoid and there was no significant difference in the incidence of adverse local reactions and serological response. Also, 0.2 ml of DTaP contains lower contents of tetanus toxoid and they induced efficient antibodies against tetanus toxoid. As for the antigen content of pertussis components, the PT antigen content varies from 1.2 to 9.4 µg, and the FHA content from 9.4 to 20.6 µg in 0.2 ml of different brands of DTaP. The GMT of antibodies against PT and FHA showed no significant difference after immunization with 0.2 or 0.5 ml of DTaP, but when comparing the GMT after immunization among different brands with different antigen concentrations, DTaP with higher antigen content did not always induce higher antibody titers. A lower-level serological response was observed in those immunized with a lower antigen content, but sero-positivity (protection levels > 10) was almost 100% after immunization with different bands of DTaP. DTaP with higher antigen content induced more marked serological responses at 4 years of age on booster immunization, but the difference was ten-times for PT antigen and five-times for FHA [33].

In the late 1990s, the resurgence of pertussis might have been associated with multi-factorial events: waning immunity, increased awareness, inappropriate vaccination schedule, improved diagnostic methods, and variant strains evading immunity acquired by immunization [8,34–36]. There have been several reports on mutation of the PT gene and it is still controversial which antigens are related to promoting immunity or reducing the severity of symptom [37,38]. Antibodies against PT reduced susceptibility to pertussis and those against pertactin or Fim2/3 were protective antibodies [39]. Protective immunity was considered to be induced by multiple components [40].

In many developed countries, the control of pertussis is complicated because of the difficulty in case identification, limited persistence of vaccine-acquired immunity, and transmission from unrecognized very mild patients or asymptomatic cases. In Japan, the number of pertussis patients has been increasing and resurgence in very young infant due to household contact was reported [41]. In this report, safe and effective immunization was achieved by 0.2 ml of DTaP instead of 0.1 ml of DT. The booster immunization with pertussis components should be implemented to achieve more effectively control the epidemiology of pertussis in Japan.

Acknowledgements

This study was supported by Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices Grants, The Research on Accumulation of Evidence for Effective Vaccine Use and Vaccine Policy, and the Ministry of Health, Labour, and Welfare.

This study was organized by the Vaccine Working Group of the Japanese Society for Vaccinology (Okabe N, Kamiya H, and Nakayama T). It was conducted by the following 29 medical facilities, and we would like to express our gratitude to the following doctors who were actively engaged in the clinical study and Kitasato-Otsuka Bio-Medical Assay Research Laboratory (Dr. Kazuyama Y and staff members) for assaying antibodies against PT and FHA. We also thank Dr. Matsuo F and Miss Ohtsuka Y (Statcom) for statistical analysis: Dr. Takayama N (Komagome Metropolitan Hospital), Dr. Maeda T (Kochi University), Dr. Ouchi K (Kawasaki Medical University), Dr. Ozaki T (Konan Kousei Hospital), Dr. Katou T (Toyokawa City Hospital), Dr. Ishiwada M (Chiba University), Dr. Iwata S (Tokyo Medical Center), Dr. Okafuji T (Okafuji Pediatric Clinic), Dr. Ozaki T (Ozaki Pediatric Clinic), Dr. Kaji H (Kaji Clinic), Dr. Kamada M (Nishi-Sapporo Pediatric Clinic), Dr. Kumagai T (Kumagai Pediatric Clinic), Dr. Sugimura T (Sugimura Pediatric Clinic), Dr. Shirakawa K (Shirakawa Pediatric Clinic), Dr. Suzue M (Suzue Pediatric Clinic), Dr. Suzuki E (Suzuki Pediatric Clinic), Dr. Tahara T (Tahara Clinic), Dr. Nagata N (Hiraoka Kouen Pediatric Clinic), Dr. Nishioka A (Nishioka clinic), Dr. Hashimoto H (Hashimoto Pediatric Clinic), Dr. Fujioka M (Fujioka Pediatric Clinic), Dr. Fujisawa T (Fujisawa Pediatric Clinic), Dr. Miyazaki M (Miyoshi Internal and Pediatric Clinic), Dr. Miyata A (Miyata Pediatric Clinic), Dr. Yuri K (Asabu Pediatric Clinic), and Dr. Yokota S (Yokota Pediatric Clinic).

References

- [1] Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 467–517.
- [2] Kimura M, Kuno-Sakai H. Development in pertussis immunization in Japan. *Lancet* 1990;336(July):30–2.
- [3] Kimura M, Kuno-Sakai H. Pertussis vaccines in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:43–53.
- [4] Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984;(January):122–6.
- [5] Kimura M, Kuno-Sakai H, Sato Y, Kamiya H, Nii R, Isomura S, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids. Outcome in 3- to 8-month-old infants, 9- to 23-month-old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *AJDC* 1991;145:734–41.
- [6] Kuno-Sakai H, Kimura M, Watanabe H. Verification of components of acellular pertussis vaccines that have been distributed solely, been in routine use for the last two decades and contributed greatly to control of pertussis in Japan. *Biologicals* 2004;32:29–35.
- [7] Watanabe M, Nagai M. Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:173–84.
- [8] Han H-J, Kamachi K, Okada K, Yoyoizumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. *Vaccine* 2008;26:1530–4.
- [9] CDC. Recommendations and reports. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46:1–25.
- [10] Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:S85–9.
- [11] Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* 1999;28:S112–7.