

201123011A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

成人感染が問題となりつつある 小児感染症への対応に関する研究

(H21 - 新興 - 一般 - 011)

平成23年度 総括・分担・協力研究報告書

| | | |
|-------|------|--------------|
| 研究代表者 | 加藤達夫 | 国立成育医療研究センター |
| 分担研究者 | 吉川哲史 | 藤田保健衛生大学 |
| | 柴山恵吾 | 国立感染症研究所 |
| | 庵原俊昭 | 国立病院機構 三重病院 |
| | 岡田賢司 | 国立病院機構 福岡病院 |

平成 24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

成人感染が問題となりつつある 小児感染症への対応に関する研究

(H21 - 新興 - 一般 - 011)

平成23年度 総括・分担・協力研究報告書

研究代表者 加 藤 達 夫 国立成育医療研究センター

研究分担者 吉 川 哲 史 藤田保健衛生大学

柴 山 恵 吾 国立感染症研究所

庵 原 俊 昭 国立病院機構 三重病院

岡 田 賢 司 国立病院機構 福岡病院

平成 24 (2012) 年 3 月

【研究協力者】

中島夏樹 中島医院
新庄正宜 慶應義塾大学医学部小児科
高山直秀 東京都立駒込病院小児科
松永貞一 永寿堂医院
菅沼明彦 東京都立駒込病院感染症科
柳澤如樹 東京都立駒込病院感染症科
中山栄一 東京都立駒込病院小児科
多屋馨子 国立感染症研究所感染症情報センター
山口晃史 国立成育医療研究センター母性医療診療部
花岡正智 国立成育医療研究センター周産期センター
久野 道 国立成育医療研究センター母性医療診療部
齋藤昭彦 国立成育医療研究センター
勝田友博 国立成育医療研究センター
森 康子 神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野
(医薬基盤研究所、感染制御プロジェクト)
大橋正博 藤田保健衛生大学医学部
尾崎隆男 江南厚生病院こども医療センター
西村直子 江南厚生病院こども医療センター
加藤伴親 豊川市民病院小児科
大塚菜緒 国立感染症研究所細菌第二部
蒲地一成 国立感染症研究所細菌第二部
中村幸嗣 聖マリアンナ医科大学
荒川宜親 名古屋大学医学部
権平文夫 デンカ生研株式会社

菅 秀 国立病院機構三重病院小児科
浅田和豊 国立病院機構三重病院小児科
長尾みづほ 国立病院機構三重病院小児科
二井立恵 白子クリニック小児科
伊佐地真知子 白子クリニック小児科
加藤 孝 かとう小児科
落合 仁 落合小児科
渡辺正博 すずかこどもクリニック
松田 正 まつだ小児科
川崎 肇 山本病院小児科
竹内宏一 竹内小児科
馬場宏一 ばば小児科
田原卓浩 たはらクリニック
萱場 潤 かやば小児科
川村和久 かわむらこどもクリニック
崎山 弘 崎山小児科
宮田章子 みやた小児科
森 雅亮 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター
藤岡雅司 ふじおか小児科
谷村 聡 たにむら小児科
吉田雄司 よしだ小児科
森田 潤 こどもクリニックもりた
村山恵子 げんきこどもクリニック
今井秀人 今井小児科
植田浩司 西南女学院大学
目野郁子 西南女学院大学
松尾富士男 スタットコム株式会社

目 次

I. 総合・分担・協力研究報告書

..... 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 69

III. 研究成果の刊行物・別刷

..... 74

I . 総括・分担・協力研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
平成 23 年度 総括・分担・協力研究報告書

成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究

研究代表者 加藤 達夫 独立行政法人 国立成育医療研究センター 理事長・総長

研究要旨：成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応として予防接種を中心に研究した。また 23 年度は小児に対する複数の予防接種同時接種における安全性の調査も検討に加えた。

- 1) 百日せき：百日せきは本来乳幼児に発症する感染症であるが、1981 年わが国で世界に先駆け開発接種された DaPT（以下 DPT とする）の普及、接種率の向上により、乳幼児の発症は著しく減少した。その一方、成人の百日せき発症が年々増加している。成人百日せきは、ワクチン未接種乳幼児への感染源となりうるため、成人の百日咳に対する対応が必要である。23 年度は、21 年度、22 年度の研究成果をもとに、より精度の高い IgM を指標とした高精度 ELISA 系を開発し、百日せき患者血清を用いて有用性を評価した。また、女子学生を対象に DPT ワクチンを接種し、各抗体価の経時的変化を検討した。また、前年度に引き続き成人百日せきの臨床症状の把握を試みた。
- 2) 水痘：水痘は小児期に多発する感染症であるが、水痘罹患者は成人期後には帯状疱疹として発症し極めて強い疼痛を伴う。わが国では、小児期での水痘ワクチン接種が定期接種ではなく任意接種であるところから、その接種率が極めて低く、毎年一定の流行が起こる。本年度は麻しん、風しん混合ワクチン（以下 MR ワクチンとする）1 期、2 期接種時に水痘ワクチンを同時接種し、その効果・安全性を検討し、水痘ワクチンの接種回数、接種時期に関しての検討を行った。また、帯状疱疹に関連して水痘ワクチン接種後特異的細胞性免疫の獲得に関して研究した。また 22 年度は大規模病院における水痘院内感染のアンケート調査を行ったが、23 年度はその際の院内 2 次感染発症防止策のアンケート結果をまとめた。
- 3) MR ワクチン：我が国は西太平洋 WHO の方針により 2012 年までに麻しん排除を行うことを政策としている。この目的達成のため平成 18 年より 5 年を限りに 3 期、4 期接種として、13 歳、18 歳時に MR ワクチンを定期接種として接種することとなった。23 年度は 3 期 4 期接種の効果、今後 MR ワクチンはいつ接種すべきか、妊婦を対象として血清抗体価の低い者への産後の MR ワクチン接種を試みその効果に関して、接種後液性免疫のみならず特異的細胞性免疫能測定の検討を行った。
- 4) 同時接種：種々のワクチンが発売されたことにより、乳幼児への接種計画を合理的に実行するために、複数のワクチン同時接種が求められる。
23 年度は DPT, BCG, インフルエンザ菌 b 型ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、ポリオ等各種の組み合わせによる同時接種後の安全性の評価をアンケートに基づいて検証した。

百日咳

1. 研究分担者：柴山恵吾、研究協力者：大塚菜緒、蒲地一成、中村幸嗣、荒川宜親、新庄正宜、権平文夫は、「成人百日咳患者を対象とする新規血清診断法の開発に関する研究」を行った。

研究要旨

成人百日咳患者の新規血清診断法として、IgM-capture ELISA 測定系の開発を行った。測定抗原には百日咳菌に特異的な protein X (組換え protein X-maltose binding protein) を使用し、発色系には高感度なビオチン-アビジンシステムを用いた。百日咳遺伝子検査により確定された患者血清 (n = 21) と健常成人血清 (n = 20) の抗 protein X IgM 抗体価を測定したところ、両者の抗体価分布に有意差を認め (p < 0.01)。さらに、健常成人抗体価の平均値+2SD をカットオフ値とした場合、百日咳患者の 76% (16/21) が陽性と判定された。本法は感染早期の血清診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

百日咳は主として *Bordetella pertussis* の感染により引き起こされる急性呼吸器感染症である。ワクチン予防可能疾患である百日咳は百日せきワクチンの接種が感染予防に有効であるが、近年わが国をはじめとする先進国ではワクチン効果の減弱にともなう青年・成人の罹患者増加が認められている。青年・成人患者の臨床症状の多くが非典型的であり、長引く咳のみを主訴とすることから臨床診断は困難である。百日咳菌の保菌者は新生児や乳児の感染源となるため、患者の早期診断と治療が必要とされている。

わが国では、百日咳の血清診断として菌凝

集素価法と百日咳菌抗体価測定法が利用可能である。凝集素価法は簡便であるものの特異度が低いという欠点を有し、ワクチン抗原である百日咳毒素と繊維状赤血球凝集素に対する IgG を測定する百日咳菌抗体価測定法はワクチン接種の影響を受けるという欠点を持つ。そのため、現行の血清診断法では百日せきワクチン既接種者、特に青年・成人の診断が困難な状況にある。

現在、多くの感染症で遺伝子検査が導入されているが、遺伝子検査では感染後期 (回復期) の患者を診断できないという欠点がある。そのため、ウイルス感染症では感染早期に誘導される IgM を指標とする capture-IgM 法が開発され、わが国では体外診断薬として広く利用されている。われわれは百日咳の新規血清診断法の開発を進め、平成 22 年度の研究において百日咳菌に特異的な抗原として protein X を同定した。そこで、本研究では protein IgM 抗体を測定する IgM-capture ELISA 法を構築し、その有用性を評価した。

B. 研究方法

百日咳患者血清および健常人血清：菌分離陽性者 6 名の患者血清 (入院からの経時的血清)、百日咳 LAMP 陽性の患者血清 21 検体、健常成人血清 80 検体を供試した。

protein X を用いた IgM-capture ELISA 法：抗ヒト IgM 抗体固相プレートに、緩衝液で 100 倍希釈した血清を 100 μ l/well で添加し、25°C で 1 時間静置した。洗浄後、組換え抗原である protein X-maltose binding protein を 100 ng/100 μ l/well の条件で添加し、25°C で 1 時間静置した。洗浄後、ビオチン化抗 MBP IgG 抗体 (20,000 倍希釈、Vector laboratories) を添加し、25°C に静置した。1 時間後、プレートを洗浄し、ストレプトアビジン-HRP (40,000 倍希釈、Thermo scientific) を各 100 μ l/well で

添加した。反応 30 分後にプレートを洗浄し、3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) により 30 分間発色させた。0.3 mol/L 硫酸で反応を停止した後、450 nm の吸光度を測定した。図 1 に protein X を用いた IgM-capture 法の原理を示した。

抗 PT IgG 抗体価測定：市販の百日せき抗体 EIA「生研」により、抗 PT IgG 抗体価を測定した。抗体価のユニット (EU) 換算は、百日せき抗体コントロール PT「生研」を用いて行った。陽性のカットオフ値は 100 EU/mL とした。

(倫理面への配慮)

臨床検体の取り扱いについては、国立感染症研究所医学研究倫理審査会の承認を得た。また、検体情報を匿名化し、個人が特定されないよう配慮した。

C. 研究結果

予備実験として、健常成人血清 (n = 80) に含まれる抗 protein X IgG と IgM を直接 ELISA 法により測定した。その結果、抗 protein X IgG 抗体では吸光度 1 以上を示す血清が多数認められたが、抗 protein IgM 抗体では認められなかった (図 2)。そこで、protein X の capture-IgM ELISA を用いて、百日咳菌分離患者における抗 protein X IgM の変動を測定した。その結果、抗 protein X IgG 抗体のピークが第 40 病日以降に認められるのに対し、IgM 抗体は第 10 病日前後にピークが認められた (図 3)。

次に百日咳 LAMP 法により百日咳陽性と診断された患者血清 (n = 21) および健常成人血清 (n = 20) を用いて、protein IgM 抗体価を測定した (図 4)。健常成人血清の平均 IgM 抗体価+2SD をカットオフ値 (A450 = 0.36) とした場合、LAMP 陽性患者の 76% (16/21)

が陽性と判定された ($p < 0.01$)。また、抗 protein X IgM 抗体と抗 PT IgG 抗体の相関を検討したところ、抗 PT 抗体価で陰性と判断された患者のうち 50% (8/16) が抗 protein X IgM-capture 法で陽性と判定された (図 5)。

D. 考察

本研究では成人百日咳患者を診断可能な血清診断法を目的に、百日咳菌の膜タンパク質 protein X に対する capture-IgM ELISA 測定系を開発した。本法を用いて抗 protein X IgM 抗体価を測定した結果、百日咳患者血清は健常成人血清に比較して有意に高い分布を示した。また、健常成人抗体価の平均+2SD をカットオフ値とした場合、百日咳 LAMP 陽性患者の 76%が陽性と診断可能であった。なお、抗 PT IgG 抗体価を指標とした場合、その診断率は 50%であった。

本研究において、健常成人でも高い protein X IgG 抗体価を有することが判明した。これらの健常成人血清はイムノプロット解析においても protein X 抗原に強く反応したことから、高い抗体価を保有する健常成人は過去に百日咳菌に不顕性感染したものと推察された。事実、健常者でも高い百日咳菌凝集素価を示す現象が認められており、市中では百日咳菌の不顕性感染がある一定の頻度で起こっているものと考えられた。

本研究では百日咳菌分離患者における抗 protein X 抗体の挙動を経時的に測定した。その結果、protein X に対する IgM 抗体は IgG 抗体に比較して感染早期に誘導されることが判明した。抗 protein X IgM 抗体価を測定することで、感染初期の百日咳患者を精度良く診断できるものと考えられた。

E. 結論

百日咳新規血清診断法として高感度な capture-IgM ELISA 測定系を開発し、その有用性を確認した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Otsuka N, Han HJ, Toyozumi- Ajisaka H, Nakamura Y, Arakawa Y, Shibayama K, Kamachi K. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. PLoS ONE, in press

2. 学会発表

- 1) 大塚菜緒, 柴山恵吾, 蒲地一成. 百日咳菌に認められる自己凝集能の解析. 第95回日本細菌学会総会, 平成24年3月, 長崎(予定)
- 2) 大塚菜緒, 吉野修司, 河野喜美子, 豊泉(鯨坂)裕美, 柴山恵吾, 蒲地一成. LAMP法を用いた百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* 検出系の開発. 第94回日本細菌学会関東支部総会, 平成23年10月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：出願予定
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

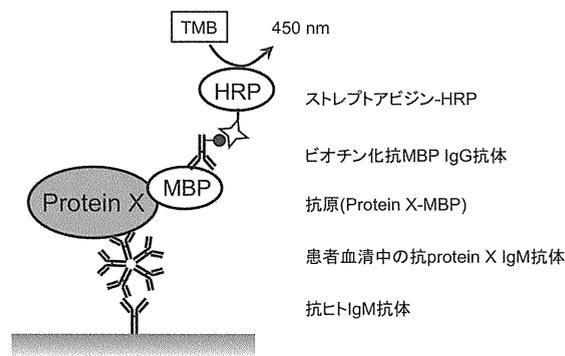


図1. Protein X capture-IgM ELISA 法の測定原理

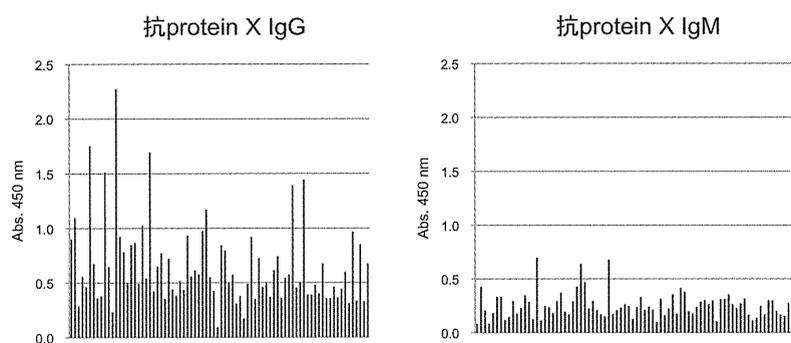


図 2. 健常成人血清の抗 protein X 抗体価 (n = 80)
抗 protein X IgG 抗体、抗 protein X IgM 抗体ともに直接 ELISA 法により測定を行った。

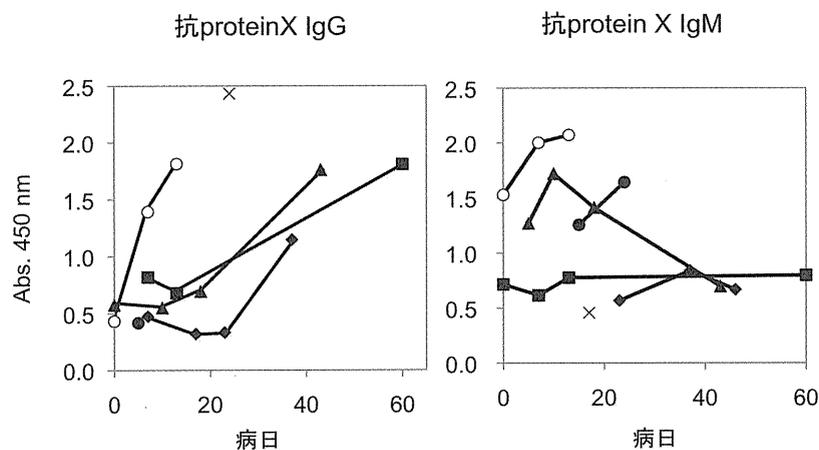


図 3. 抗 protein X IgG 抗体価、抗 protein X IgM 抗体価の経時的変化
百日咳菌が分離された乳児患者 6 名の血清検体を用いて測定した。抗 protein X IgG 抗体価測定は直接 ELISA 法、抗 protein X IgM 抗体価は IgM-capture ELISA 法により測定した。

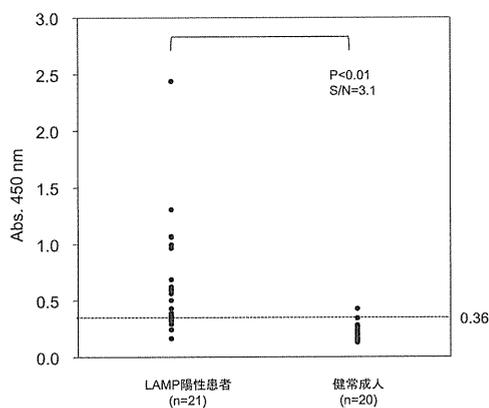


図 4. 百日咳 LAMP 陽性患者血清と健常成人血清の抗 protein X IgM 抗体価の分布
健常成人血清平均抗体価+2SD (A450 = 0.36) の吸光度をカットオフ値とした。

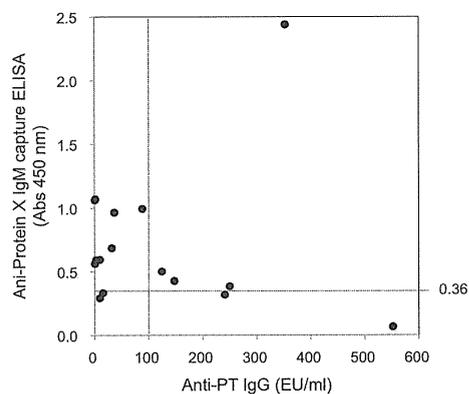


図 5. 百日咳 LAMP 陽性患者血清の抗 PT IgG 抗体価と抗 protein X IgM 抗体価の相関
百日咳 LAMP 陽性患者血清 16 検体を用いた。

2. 研究分担者：岡田賢司、研究協力者：植田浩司、目野郁子、松尾富士男は、「女子大学生を対象とした DTaP ワクチン接種の有効性」を行った。

研究要旨

女子大学生に DTaP ワクチン 0.5mL を 1 回追加接種することで、百日咳、ジフテリア、破傷風に対して十分な抗体価の上昇を認め、接種後 22 カ月までの抗体価の推移を観察した。抗体価は全て次第に減少したが、百日咳 PT 抗体価を除き、この間の抗体陽性率に低下はなかった。PT 抗体価は他の抗体価に比べ減衰傾向が顕著であったが、海外の報告における Tdap 接種後の推移と同様の傾向であった。

A. 研究目的

全国の大学で学生の百日咳集団発生が報告されている。中には医療系学生の病院実習での感染も認められる。看護学生の病院実習前に DTaP ワクチン接種により、百日咳・ジフテリア・破傷風の血清学的有効性及び抗体価の持続を検討した。

B. 研究方法

対象と方法

対象：2008 年 4 月入学の西南女学院大学-看護学科 4 年生（文書で同意を得て実施した DTaP ワクチン接種 2 年後の縦断研究）

接種ワクチンと抗体測定時期：2010 年 1 月の 2 年次の時に、化血研製 DTaP ワクチン（Lot 40K）0.5mL/dose を 1 回上腕伸側皮下接種し、その 12 カ月後の 2011 年 1 月の 3 年次の時と、22 カ月後の 2011 年 11 月の 4 年次の時に採血を行い、抗体価を測定した。

抗体価測定項目：百日咳 PT・FHA 抗体価（ELISA）と百日咳菌凝集素価（18323 株）及びジフテリア抗体価（Vero 中和法）、破傷

風抗体価（KPA 法）の全項目を測定した。
本年度の評価：ワクチン接種から 22 カ月後の 4 年次までの各抗原に対する抗体価の推移を評価した。

（倫理面への配慮）

採血の必要があり、分担研究者が倫理委員会の承認を得た。採血時は学生の氏名などを特定できないように、研究協力者が ID 発行等により匿名化し個人情報などに配慮した。

C. 研究結果

DTaP ワクチン接種 2 年後の縦断研究

初年度（2009 年度）に DTaP 0.5mL を接種した 2 年生 68 名の内、その 12 カ月後の 3 年次の時に採血が可能であった 63 名、更に接種 22 カ月後の 4 年次の時も採血が可能であった 62 名を対象とした。全員女性で、19～20 歳の特定集団。

DTaP ワクチン接種後の各種抗体価の成績を表 1 に示した。ワクチン接種 12 カ月後及び 22 カ月後の抗体価の変化では、百日咳 PT 抗体価の減衰が最も顕著で、22 カ月後はその GMT 値が更に減少した（抗体陽性率 100%→85.7→71.0、GMT 値 122.33 EU/mL→45.87→17.58）。PT 抗体価は接種後 12 カ月、22 カ月までは対数軸で直線的に減衰した（図 1）。また、PT 抗体価の成績を個々に観察すると、接種 1 カ月後全ての学生が感染防御と考えられる 10 EU/mL 以上を獲得していた。しかし、接種後 20 EU/mL 以下の学生は、概ね 12 カ月後には 10 EU/mL 以下まで低下し、接種後 50 EU/mL 以下の学生も 22 カ月後には 10 EU/mL 以下まで低下した（図 2）。

百日咳 FHA 抗体価（GMT 値）も 12 カ月後に減少したが、22 カ月後はその抗体価を維持し抗体陽性率にも低下はなかった（抗体陽性率 100%→93.7→98.4、GMT 値 314.56 EU/mL

→80.44→83.61)。なお、化血研製ワクチンには百日咳菌凝集原が含まれていないため、接種後の凝集素抗体の変動は認められなかった。

ジフテリアは1例のみ抗体価が陽転しなかったが、接種後22カ月まで抗体陽性率は98.4%を維持した。破傷風抗体価はワクチン接種により100%陽転し、22カ月まで陰性化しなかった。ジフテリアと破傷風抗体価の減衰傾向は同様であり、接種12ヶ月後に急激に減少したが、22カ月後はその抗体価を維持した(ジフテリア: GMT 値 6.43 IU/mL→1.85→1.18、破傷風: GMT 値 3.4 IU/mL→0.82→0.61)。

D. 考察

本研究において、女子大学生へのDTaPワクチン0.5mLの皮下接種により、ジフテリア抗体価は1名陽転しなかったが、その他の百日咳PT、FHA及び破傷風抗体価は1回のワクチン接種で63名全員が感染防御抗体価を獲得した。その後の抗体価の推移において、特徴的な減衰傾向を認めたのは百日咳PT抗体価であった。接種12カ月後に63名中9名が陰性化し、更に22カ月後には合計18名が陰性化した。接種22カ月後PT抗体価のGMT値は17.58 EU/mLであり、接種前PT抗体価の4.2倍まで低下した。これに対し、ジフテリアと破傷風抗体価は接種22カ月後で低下はあるものの、感染防御抗体価より10倍以上も高い値を保持していた。

海外の論文において、思春期及び成人へのTdapワクチン接種後の抗体価の推移に関する報告がある。Westonらは19~64歳(平均40歳)を対象に、2種類のTdap(A製品[Adacel®]: 728人、B製品[Boostrix®]: 1448人)について、1回接種後のPT抗体価の推移を調べている(接種前→1カ月→1年→3年)。A製品の成績はGMT値7.1 EU/mL→32.7→15.8→10.0で、B製品が8.5 EU/mL→62.7→

22.7→14.1であったと報告した¹⁾。McIntyreらはTdap(Boostrix®)1回接種後5年までの抗体価持続の調査として、25~74歳(平均45.2歳)の女性240人を対象に、逆累積分布曲線からPT抗体価の減衰を評価している。ワクチン接種後急激にPT抗体価の上昇を認め、その後2年間は徐々に減少したが、3~5年間は極端な低下もなく安定していたと報告した²⁾。Bailleuxらは11~14歳児160人を対象に、Tdap(Adacel®)1回接種後のPT抗体価の推移を調査し(接種前→1カ月→1年→3年→5年)、結果はGMT値11.6 EU/mL→149.4→48.5→33.3→28.2であり、PT抗体価が接種前の11.6 EU/mLを下回るまでの期間を10.5年と推計している³⁾。

これらの報告から、今回の研究結果を考察するに、調査したDTaPワクチンの百日咳抗原含量に違いはあるが、ワクチン接種後のPT抗体価の推移は同様の傾向にあることが確認された。

E. 結論

看護系の女子大学生にDTaPワクチン0.5mL1回の追加接種で、百日咳、ジフテリア及び破傷風に対して十分な抗体価の上昇が認められた。しかし、接種2年後には、百日咳PT抗体価のみ明らかな低下が認められた。

国内においてDTaPワクチン接種後の抗体価の持続を継続的に調査した報告はないが、海外でのTdapワクチン接種に関する報告と同様の結果であった。

引用文献

- 1) W. Weston et al.; Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine* 29 (2011) 8483–8486

2) P.B. McIntyre et al.; Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, Tetanus and pertussis vaccine: Immunogenicity 5 years post-vaccination. *Vaccine* 27 (2009) 1062–1066

3) F. Bailleux et al. ; Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 26 (2008) 3903–3908

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, Suzuki H, Tsutsumi H, Haruta T, Mitsuda T, and Yamazaki T :Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007with focus on pneumonia *Pediatrics International* 53 : 264-276, 2011

2) Okada.K :Evaluation of ELISA Kit for Detection of Pertussis - associated IgG Antibodies. *Jpn J Med Pharm Sci* 65(4) : 531-536, 2011

3) 岡田賢司 :百日咳、結核を中心とした細菌感染症の院内制御 小児感染免疫 22 (2) : 173-179, 2010

4) 岡田賢司 :百日咳の臨床—成人と小児— *日本内科学会雑誌* 99(5):150-157,2010

5) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T and Arakawa Y : Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load

in nasopharygeal swabs 17 (3) : 365-370, 2011

2. 学会発表

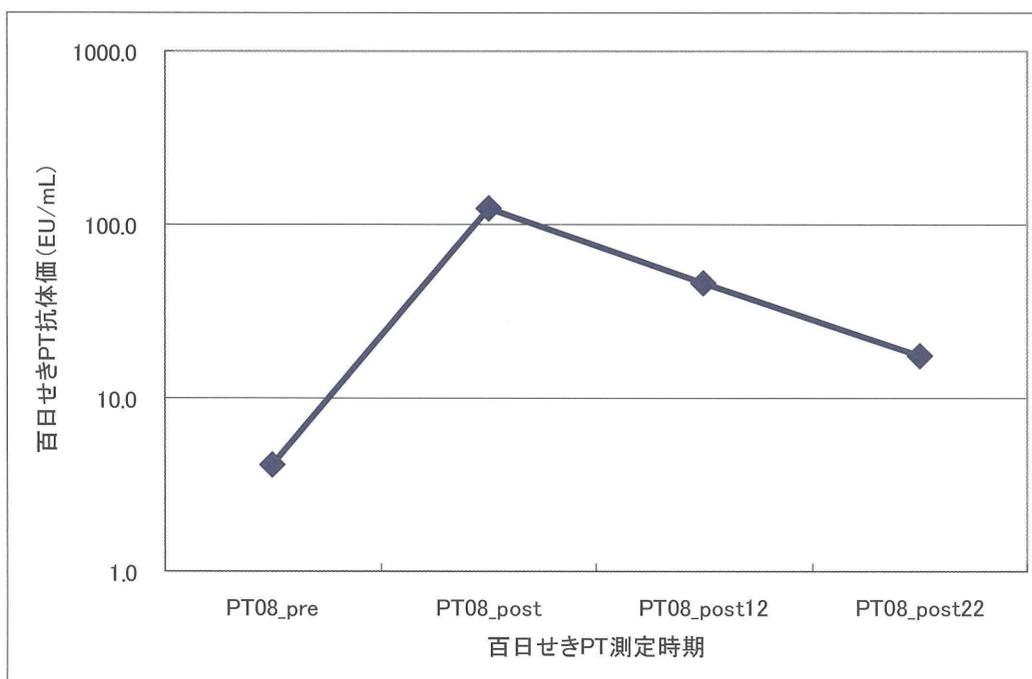
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 DTaP ワクチン接種後の抗体価

| 項目 | 接種前 | 1カ月後 | 12カ月後 | 22カ月後 | 1カ月後 vs接種前 | 12カ月後 vs接種前 | 22カ月後 vs接種前 |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| 対象者数 | 63 | 63 | 63 | 62 | | | |
| 抗PT抗体(EU/mL) | | | | | | | |
| 抗体陽性率(%) ^a (95%CI) | 18(28.6) (17.9-41.3) | 63(100.0) (94.3-100.0) | 54(85.7) (74.6-93.3) | 44(71.0) | | | |
| GMT ^b (95%CI) | 4.17 (2.98-5.85) | 122.33 (95.10-157.36) | 45.87 (34.38-61.21) | 17.58 (13.14-23.52) | 29.31 (22.09-38.90) | 10.99 (8.43-14.34) | 4.16 (3.24-5.36) |
| 抗FHA抗体(EU/mL) | | | | | | | |
| 抗体陽性率(%) ^c (95%CI) | 38(60.3) (47.2-72.4) | 63(100.0) (94.3-100.0) | 59(93.7) (84.5-98.2) | 61(98.4) | | | |
| GMT (95%CI) | 12.43 (9.02-17.14) | 314.56 (251.64-393.20) | 80.44 (59.87-108.08) | 83.61 (66.84-104.53) | 25.31 (19.08-33.56) | 6.47 (5.08-8.24) | 6.57 (5.24-8.25) |
| 凝集素価(倍) | | | | | | | |
| 抗体陽性率(%) ^d (95%CI) | 13(20.6) (11.5-32.7) | 17(27.0) (16.6-39.7) | 11(17.5) (9.1-29.1) | 10(16.1) | | | |
| 平均値(5×2 ^m) (95%CI) | 0.29 (0.13-0.45) | 0.37 (0.20-0.54) | 0.25 (0.10-0.41) | 0.24 (0.85-0.40) | 1.06 (1.00-1.12) | 0.98 (0.95-1.01) | |
| 抗D抗体(IU/mL) | | | | | | | |
| 抗体陽性率(%) ^e (95%CI) | 43(68.3) (55.3-79.4) | 62(98.4) (91.5-100.0) | 62(98.4) (91.5-100.0) | 61(98.4) | | | |
| GMT (95%CI) | 0.14 (0.10-0.19) | 6.43 (4.58-9.03) | 1.85 (1.33-2.57) | 1.18 (0.86-1.63) | 47.06 (35.02-63.22) | 13.55 (10.51-17.46) | 8.65 (6.81-11.09) |
| 抗T抗体(IU/mL) | | | | | | | |
| 抗体陽性率(%) ^f (95%CI) | 63(100.0) (94.3-100.0) | 63(100.0) (94.3-100.0) | 63(100.0) (94.3-100.0) | 63(100.0) | | | |
| GMT (95%CI) | 0.25 (0.18-0.35) | 3.4 (2.85-4.05) | 0.82 (0.65-1.02) | 0.61 (0.49-0.77) | 13.39 (9.66-18.54) | 3.21 (2.45-4.20) | 2.42 (1.85-3.16) |
| a) 抗PT抗体≥10 EU/mLを陽性とした。 | | | | | | | |
| b) GMT:geometric mean titer | | | | | | | |
| c) 抗FHA抗体≥10 EU/mLを陽性とした。 | | | | | | | |
| d) 凝集素価≥10 倍を陽性とした。 | | | | | | | |
| e) 抗D抗体≥0.1 IU/mLを陽性とした。 | | | | | | | |
| f) 抗T抗体≥0.01 IU/mLを陽性とした。 | | | | | | | |



PT08_pre : DTaP 接種前、PT08_post : DTaP 接種 1 カ月後、PT08_post12 : DTaP 接種 12 カ月後、PT08_post22 : DTaP 接種 22 カ月後

図 1 百日咳 PT 抗体価 (GMT 値) の推移

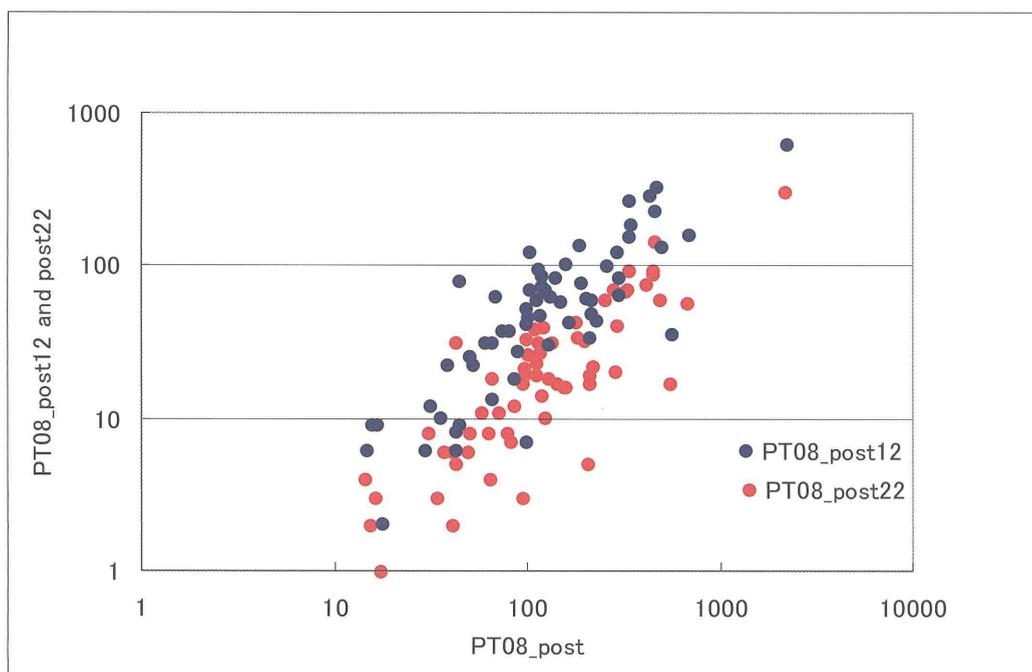


図 2 ワクチン接種後と 12 カ月・22 カ月後の百日咳 PT 抗体価の分布

3. 研究代表者：加藤達夫、研究分担者：岡田賢司、研究協力者：新庄正宜、蒲地一成は、第2期にDTをDPTワクチンとする為の研究「成人における百日咳の把握に関する研究」を行った。

研究要旨

百日咳は過去10年間、年長児から成人において増加している。平成23年度においては1例のみ（平成22年度は18例）確定例が報告された。50歳女性、ペア血清で診断され、発作性の咳嗽、湿性咳嗽、連続性咳嗽を特徴とし、2週間の外来マクロライド系抗菌薬で軽快した。百日咳は乳児におい重篤化するため、感染源となる成人百日咳の予防は重要である。

A. 研究目的

近年、年長児、成人の百日咳が増加し、周囲への感染性も問題となっていることから、彼らへの百日咳の予防が大切であることが注目されている。この研究では、第二期における、DTからDTaPへの変更の重要性を示すため、まずは成人（以下、中学卒業以降を指す）の百日咳の症状を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

百日咳の疑われる成人、すなわち特徴的な咳（連続性咳、吸気笛声）、あるいは14日以上咳（発作性、咳き込み嘔吐）を認めた患者で、①細菌学的（遺伝子検査あるいは培養）、あるいは②血清学的に百日咳と診断された場合、「百日咳データ&アンケート用紙」を用いて、個々の臨床データを医療施設（当院関連施設等）から集積する。この情報に基づき、症状・所見・データを集計し、成人百日咳の特徴を知る。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言を遵守し、プライバシー等の個人の人権が侵害されないように行う。別途作成した「百日咳データ&アンケート用紙」のデータについて、協力医療機関の主治医から得た臨床情報は、個人識別情報を含まない新たな症例番号（通し番号）によって、協力医療機関において連結可能な匿名化を行う（「百日咳データ&アンケート用紙」の1枚目が連結表となり、連結表は各協力医療機関で管理され、2枚目以降が慶應義塾大学医学部に送付される）。慶應義塾大学医学部へはその「通し番号」のみでアンケート&データ用紙が送付されるため、当方で個人を特定することはできない。研究の過程では、臨床情報および試料は「通し番号」だけで扱い、試料等提供者個人を特定しない。すなわち、慶應義塾大学医学部では連結不可能匿名化される。研究が終了した時点で、記入された「百日咳データ&アンケート用紙」は匿名化したまま破棄する。

なお、本研究の内容は、慶應義塾大学医学部倫理委員会において、平成22年1月25日（受付番号 2009-222）に承認された。また、平成23年6月27日に、一部改定した内容が承認された（受付番号 2009-222-2）。

C. 研究結果

平成23年度においては1例のみ（平成22年度は18例）確定例が報告された。50歳女性、凝集素価のペア血清（急性期に比し回復期に4倍以上の上昇）で診断された。発作性の咳嗽、湿性咳嗽、連続性咳嗽を特徴とし、2週間の外来マクロライド系抗菌薬で軽快した。発症から抗菌薬開始までは5日間であった。

D. 考察

成人百日咳は、比較的全身状態が保たれる疾患であるが、重篤化しやすい乳児への感染源となりうるため、予防は必要である。

E. 結論

N=1 と症例が少ないため、結論を出すにはいたらない。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

症例数が少ないため、未発表。

2. 学会発表

症例数が少ないため、未発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

以下、該当せず。

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

水痘

1. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：
勝田友博、齋藤昭彦は、
「大規模小児医療機関における院内水痘発生
状況に関する研究」を行った。

研究要旨

免疫抑制患者など、水痘罹患時に重症化が懸念される患者が入院している小児医療施設において水痘が発生した場合の対応とその効果を、本邦の大規模小児医療施設に対するアンケート調査を行い、解析した。その結果、抗ウイルス薬に限らず、IVIGの使用や緊急ワクチン接種の適応や方法など、施設毎に独自の対応がなされていることが明らかとなった。今後、エビデンスに基づいた院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

A. 研究目的

小児医療施設には、水痘罹患時に重症化が懸念される免疫抑制患者などが多数入院している機会が多い。既に、初年度の報告として本邦の主要小児科施設における近年の院内水痘発生状況、発生時対応、発生予防策などをアンケート調査し、現状を報告した。¹⁾ その結果によると、有効回答が得られた71施設の51%において計108例の院内水痘発症が確認され、発症者の90%は水痘ワクチン未接種または接種歴不明の児であり、二次感染予防策としてはグロブリン製剤や抗ウイルス薬の使用、緊急ワクチン接種などが行われていた。今回の研究は、初年度の調査結果を踏まえ、各施設における院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置いた再調査を行うことにより、その効果に関する検討を行い、最終的には、最も効率的かつ効果的な対策を立案することを目的としている。

B. 研究方法

初年度の調査結果を踏まえ、対象施設を27施設に限定し、各施設における院内水痘発生時の緊急対応策に主眼を置いた再調査を施行した。

具体的な調査内容として2007年10月1日～2010年9月30日における、院内水痘発生状況、及び患者の年齢、免疫状態、ワクチン接種状況など、患者特性別の発生時対応を調査した。

C. 研究結果

1) 施設の概要

調査を依頼した27施設中、14施設(52%)から有効回答を得た。施設背景は表1の通りである。回答が得られた施設の約70%が小児病床を100床以上有し、85%以上が年間小児入院患者数1500例以上である大規模入院施設であり、約70%の施設が陰圧個室も完備していた。

2) 水痘院内発生

院内発生状況を表2に示した。3年間の調査期間中、有効回答が得られた14施設、全てにおいて、計43例の院内水痘発症が確認された。発症者の多く(88.4%)は入院患者であったが、医療従事者や看護学生による発症も認められた。また、後述する2次感染対策を施行した結果、2次発症は2例(4.7%)に認められた。

院内水痘発症43例のうち、事前に水痘ワクチンが接種されていた症例は12例(27.9%)であり、残りの31例は未接種、または接種歴不明であった。

ワクチン接種歴を認めるにもかかわらず、水痘を発症した12例の内訳は、免疫抑制患者3例のほか、医療従事者、看護学生、29歳の小児科病棟入院患者などの成人発症が各1例ずつ、その他が6例であった。

3) 患者特性別の発生時対応

患者特性別の発生時対応を図 1~5 に示した。

発端者に対しては、治療介入する場合は Acyclovir の静注が 25%程度使用されていたが、8~9 割以上の例で、抗ウイルス薬は使用されなかった。また発端者に対しても免疫グロブリン (IVIG) を使用した例が 10%認められた。

一方、免疫能が正常と判断された症例に関しては、抗ウイルス薬、IVIG を使用せずに経過観察のみを行うことが多く、その傾向は年齢が 1 歳以上でワクチン接種歴を認める場合に更に顕著であった。

また、現在、我が国で使用可能な経口投与が可能な薬剤は Acyclovir と Valacyclovir があるが、依然として Acyclovir を導入している傾向を示した。

D. 考察

水痘院内発症は、有効回答が得られた 14 施設、全てにおいて認めており、院内水痘発症が本邦において大きな課題であることが改めて確認された。発端者の 88.4%が入院患者であったが、一方、医療従事者や看護学生など、成人の発症も認めていた。初年度の報告では、母親などの面会者における発症例も認めており、医療従事者における就業前の抗体保有検査など、成人における水痘発生の可能性も考慮する必要があると考えられる。

また、今回の院内発生症例のうち、31 例 (72.1%) はワクチン接種歴を認めない、または不明な症例であった。初年度の報告でも、発症者の 90%は水痘ワクチン未接種または接種歴不明の児であったことから、今後国民全体の水痘ワクチン接種率を上げることが急務である。また、ワクチン接種歴があっても関わらず、院内水痘発症を認めた 12 例 (27.9%) のうち、3 例は免疫抑制患者であり、

3 例が成人年齢患者であったことから、免疫状態や、ワクチン接種後数年を経過するに連れ抗体が低下したために水痘に罹患する Secondary vaccine failure (SVF) の可能性にも注意が必要であると考えられる。

以上より、院内発生に限らず、水痘ワクチン接種率の上昇が水痘発症予防の基本であることは明らかである。

本邦においては水痘高力価免疫グロブリン (VariZIG) の入手は不可能であり、やむを得ず IVIG が免疫低下者などのハイリスク患者を中心に使用されているが、その効果に関しては不明である。

抗ウイルス薬の使用に関しては、一般的に Acyclovir の内服は消化管吸収率が低く、bioavailability が改善された Valacyclovir の使用が可能も可能であるが、十分普及されていない。その原因として、Acyclovir は Red book などに予防投与の期間や投与量が記載されている一方で、Valacyclovir に関しては、明確なガイドラインがないことが原因として推定される。

今回の調査から、抗ウイルス薬に限らず、IVIG の使用や緊急ワクチン接種の適応や方法など、統一したガイドラインがないことから、施設毎に独自の対応がなされていることが明らかとなった。その結果、2 次発症は 2 例 (4.7%) に留まっているが、IVIG や抗ウイルス薬が過剰に使用される可能性も否定はできない。医療資源の過剰な使用を避けつつ、更なる 2 次発症率低下を導くためには、エビデンスに基づいた、院内水痘発生対応策を構築する必要がある。

今回の調査で 2 次発症を認めた例を報告した施設は、2 次発症対策として、免疫抑制患者にのみ Acyclovir 内服と IVIG を併用し、免疫正常者に対しては Acyclovir 内服のみを行っている施設であり、実際の 2 次発症者は