

201123011B

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21年度～平成23年度 総合研究報告書

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21年度～平成23年度 総合研究報告書

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

..... 91

III. 研究成果の刊行物・別刷

..... 105

I . 総合研究報告書

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)
総合研究報告書

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急性気道感染症で、乳児期の発症では時として死亡、脳症・脳炎をきたす。わが国では 1981 年以来現行の DPT ワクチンが接種され、普及し接種率は向上し、その後次第に患者数は着実に減少した。一方、米国では 1980 年代後半より、成人罹患者が増加し、国立感染症情報センター（以下感染研）によれば 2004 年における成人患者は全患者の 27%となった。同じ傾向がわが国でも 2002 年頃より次第に見られるようになり、感染研によると 2007 年には全患者の 31%、に達した。百日せきは小児科定点よりの報告のため、実際の成人百日せきはより多数に発症していると思われる。

これら成人の百日せき罹患者はワクチン未接種の乳児等に家族内感染を起こすことが考えられ、何らかの対策が必要と考え以下の研究を行った。

- 1) 成人の百日せきの把握に関する研究
- 2) 成人（女子大学生）を対象とし、DPT ワクチン 0.2ml、ないしは 0.5ml を接種し接種前後の各抗体価を測定、有効性、安全性の確認の研究
- 3) 成人百日せきを早期に確実に診断するための、精度の高い血清学的診断法を確立するための研究
- 4) DT2 期接種対象児に DPT0.1ml、0.2ml または 0.5ml を接種しその効果と安全性を確認するための研究

2. 水痘

水痘は小児期に多発する感染症であるが、成人後には帯状疱疹として発症し極めて強い疼痛を伴い、また水痘未罹患時への感染源ともなる。岡部らの平成 17 年の調査によれば帯状疱疹による我が国入院患者は 8,173 人、死亡 14 人である。

わが国においてはこの帯状疱疹の原因ウイルスに対する水痘ワクチンがいまだに定期接種化されておらず、任意接種であるところから、その接種率は極めて低く、約 30%程度と推定される。このため毎年夏季以外のシーズンで水痘が多発するのが現状である。岡部らの平成 17 年度の調査によれば我が国の水痘による入院患者は 1,276 人、死亡 3 人である。

本研究班では帯状疱疹を取り上げる以前の問題として、軽症と考えられがちな水痘は、その発症により死亡例もあること、集団生活内で発生すると種々の社会的問題が生ずるとと思われる

ところから小児に対する水痘ワクチン接種の必要性、水痘ワクチン接種効果、安全性に関して以下の研究を行った。

- 1) 全国保育所の長、保育士、看護師を対象とするアンケート調査による、水痘、及び水痘ワクチンに対する意識調査に関する研究
- 2) 大規模小児医療施設における院内水痘発生状況調査、及びその対策法に関する研究
- 3) 麻しん・風しん（MR）混合ワクチン接種時に水痘ワクチンを同時接種し、接種回数、接種時期、接種前後の抗体価の測定による接種効果の確認、安全性に関する研究
- 4) 水痘ワクチン接種後の水痘特異的細胞免疫能に関する研究

3. MR ワクチン

麻しん・風しんに関し、わが国では 2006 年 6 月より 2 期接種を定期接種と定め原則として MR ワクチンとして努力義務化した。その結果乳幼児の麻しん罹患者は着実に減少した。しかしながら 2007 年頃より 10 歳代、20 歳代を中心として麻しんの流行が全国で散発し、社会問題化されるにいたった。WHO 西太平洋地域では、2012 年に麻しんの排除を目的としているところから、我が国では、2008 年から 2012 年の 5 年間、時限措置として、13 歳に当たるもの、18 歳に当たるものに対し 2 回目の MR ワクチン接種を 3 期、4 期接種として定期接種化した。その結果 2008 年には 11,015 人の麻しん発生が見られたが 2009 年には 739 人、2010 年には 450 人の発生と確実に我が国の麻しん発生は減少してきた。（厚生労働省第 7 回麻しん対策会議資料より）しかしながら麻しん排除状態の目安の 1 つである人口 100 万人当たり 1.0 には至っていない。また、2009 年度の麻しんワクチン接種率は第 1 期 93.6%、2 期 92.3%、3 期 85.9%、4 期 77.0%（上記資料より）であり 3 期、4 期の接種率は不十分である。2011 年には WHO ヨーロッパ地域で再び麻しんの流行が見られ、主にワクチン未接種または接種不明の年長児、成人である報告されている。（MMWR Dec 2, 2011）本研究班では MR ワクチン接種に関して以下の研究を行った。

- 1) MR ワクチン 2 期、3 期、4 期接種前後の抗体価測定結果からみた今後の適正接種時期に関する研究
- 2) 麻しん・風しん血清抗体価が低値であった成人を対象として MR ワクチンを接種し、その抗体価の変動、麻しん特異的細胞性免疫獲得の有無に関する研究

4. 複数ワクチン同時接種における安全性の調査（23 年度のみ実施）

近年我が国では複数のワクチンが認可発売されたが、これらのワクチンや従来から接種可能なワクチンとの接種時期がほぼ一致する。そのため複数のワクチンの同時接種が不可欠となる。本研究班では種々の組み合わせによるワクチンの同時接種を施行し、その安全性に関して調査した。

百日咳

1. 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。成人百日咳確定例19例の解析を行い、7割の症例で発作性の咳嗽、湿性咳嗽、連続性咳嗽を呈した。発症から抗菌薬治療までは平均15日（中央値7日）と長いため、成人患者は長期間感染源となる。重篤化しやすい乳児への感染を防止するため、成人患者に対する予防が重要である。

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

集計結果は、図1、表1の通りである。

抗体価で診断された患者が最も多く、平均年齢は40歳（中央値は35歳）であった。感染源が不明の症例が多かった。痰のからむ咳、急なせき込み（発作性の咳嗽）、連続性咳嗽が多く見られたが、小児で見られるようなwhoop（せき込んだ後にヒューと音のする息）はほとんど見られなかった。診察所見、

酸素飽和度、炎症反応においては特記すべきことはなく、レントゲン所見においても、咳による骨折1例を除き所見はなかった。また、小児で見られるような白血球やリンパ球増多も見られなかった。ほぼ全例にマクロライド系薬剤が約2週間処方されており、症状出現から治療開始までも平均約15日（中央値7日）であった。

D. 考察

成人百日咳について、岡田・蒲地らの報告 (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/337/graph/dt33772.gif>) における、LAMP法陽性症例と比較した。今回の報告では、白血球増加、リンパ球数、咳による夜間覚醒の頻度は同程度であったが、その他の症状所見の頻度は、概ね低かった。また、受診までの期間も短かった（平均14日 VS 5週）。本症例の患者年齢が低かった（中央値35歳、平均40歳 VS 中央値あるいは平均値51歳）ことが、これらの結果に影響している可能性がある。

成人百日咳においては、骨折を認めることもあるが、一般に全身状態が保たれる。しかし、①R0（感受性人口集団に侵入した感染者が、その全感染期間の間に1人当たり生産する二次感染者の総数）が麻疹に次いで16～21と高いこと（感染症・予防接種レター第20号 小児保健研究 63(4): 431-432, 2004）、②百日咳は、乳児においては重篤で致死的になりうること、③乳幼児期に接種した三種混合が成人期まで有効であるとは言い難いことから、成人期の百日咳の発症予防は重要である。

E. 結論

成人百日咳においては、発作性の咳嗽、湿性咳嗽、連続性咳嗽が特徴的であった。乳児百日咳と異なり、全身状態が概ね保たれるため、受診が遅れる。このため、成人患者は長

期間、感染源となる。乳幼児期に接種した百日咳の予防接種（三種混合）は、必ずしも成人期発症を予防しないため、百日咳を含むワクチンを乳幼児期以降に接種する必要性が示唆される。

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

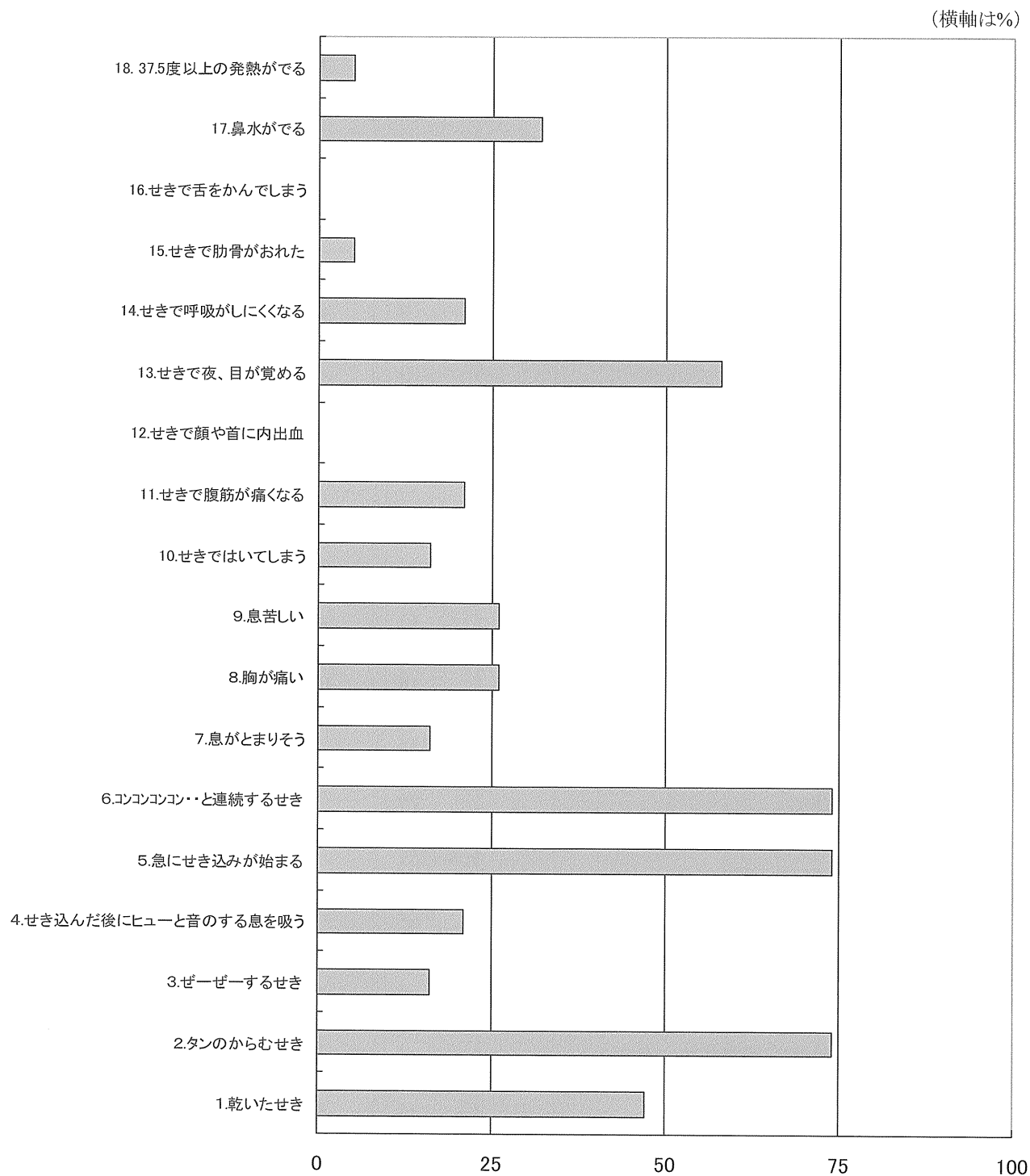
2. 実用新案登録

3. その他

表1 成人百日咳19例の概要 (2010年4月～2011年11月)

内 容	結果	%	解析症例数
診断根拠内訳			19
遺伝子検査陽性 (LAMP 法)	2	(11)	
凝集素価の対血清上昇	2	(11)	
抗 PT \geq 94 EU/mL	15	(79)	
発症年齢 (歳)			19
中央値	35		
平均	40		
範囲	21-75		
性別			18
男	10	(56)	
女	9	(44)	
基礎疾患、既往歴			19
あり	9	(47)	
喘息	5	(29)	17
高血圧	2	(16)	19
副鼻腔炎		(11)	18
百日咳含有ワクチン歴			18
不明あるいはなし	14	(74)	
あり	5	(26)	
周囲での咳患者			18
あり	7	(37)	
なし	12	(63)	
聴診所見			16
異常なし	16	(100)	
血液検査所見 中央値			17
白血球 / μ l	7385		
範囲	3330-13520		
リンパ球%	29		
リンパ球数 / μ l	2068		
範囲	908-4251		
異型リンパ球%	0		
CRP mg/dl	0.22		
経皮酸素飽和度% 中央値	98		15
レントゲン所見			10
異常なし	8	(80)	
骨折	1	(10)	
気管支拡張 (基礎疾患の所見)	1	(10)	
抗菌薬投与			19
CAM (クラリスロマイシン) 単独	16	(84)	
CDTR (セフトレム) →CAM	2	(11)	
GRNX (ガレキサシン)	1	(5)	
なし	0	(0)	
抗菌薬投与期間 (日) 平均	13		19
中央値	14		
範囲	5-30		
症状出現～治療開始 (日) 平均	15		19
中央値	7		
範囲	1-34		

図1 成人百日咳 19 例の症状 (2010 年 4 月～2011 年 11 月)



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と安全性」を行った。

研究要旨

女子大学生に DTaP ワクチン 0.2mL または 0.5mL の 1 回追加接種で、百日咳およびジフテリア、破傷風に対して十分な抗体価上昇が認められた。全身性副反応は少なく、疼痛などの局所反応は 0.5mL 接種群に多い傾向にあった。0.5ml 接種後 22 カ月までの抗体価の推移を観察した。全ての抗体価は減少した。とくに百日咳 PT 抗体価は徐々に減衰が認められたが、国外の Tdap 接種後の推移の報告と同等であった。

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せき・ジフテリア・破傷風の血清学的有効性及び安全性を検討した。

B. 研究方法

■対象と方法

対象: 文書で同意を得た西南女学院大-看護学科 2 年生 (DTaP ワクチン用量比較試験) および 3 年生 (DTaP ワクチン接種 1 年後の縦断研究)

【DTaP ワクチン用量比較試験】

(看護学科 2 年生) 接種ワクチンと用量：化血研製 DTaP ワクチン (Lot42A)、0.2mL/dose または 0.5mL/dose の 1 回上腕伸側皮下接種
研究デザイン：ランダム化用量比較試験 (randomized dose-comparative study)

割付方法：層化割付法 (stratified

randomization) 接種前 PT 抗体価について 10mIU/mL 未満と 10mIU/mL 以上の 2 層に分け、それぞれの層内で DTaP 0.2mL と 0.5mL の 2 群にランダムに割付けた。

抗体価測定: ワクチン接種日と 1 カ月後に採血しペア血清で保存。百日せき 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。

接種後の経過観察: 体温と局所症状 (発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ、その他症状)、及び全身症状の観察。観察期間は接種当日から接種後 7 日目まで毎日。

【DTaP ワクチン接種 1 年後の縦断研究】

(看護学科 3 年生)

昨年 (1 年前) に、DTaP0.5mL 接種をおこない、2 年生と同じ抗体価項目を同じ測定法にて測定した。

【DTaP ワクチン接種 2 年後の縦断研究】

(看護学科 4 年生)

研究初年度 (2 年前) に DTaP0.5mL 接種をおこない、同じ抗体価項目を同じ測定法にて測定した。

(倫理面への配慮)

採血を行なうため、分担研究者が倫理委員会での承認を得た。調査票回収時は接種学生の氏名などを特定できないように研究協力者が配慮した。

C. 研究結果

■DTaP ワクチン用量比較試験

(看護学科 2 年生)

研究参加者の背景を表 1 に示す。対象者は DTaP 0.2mL 接種群 34 名、DTaP 0.5mL 接種群 36 名。全員女性で、19~20 歳と特定の集団が対象となった。過去の DTaP ワクチン接種歴 (3 回未満と 4 回) は、2 群間に有意差はなかった。DTaP ワクチン接種後の各種抗体価の変

動を表 2 に示す。DTaP ワクチン 0.2mL および 0.5mL 接種両群ともに、接種後の百日せき PT・FHA、破傷風抗体価は、1 回の接種で 100% 感染防御レベル以上の抗体を保有した。ジフテリアに関しては 0.5mL 群で 1 人、0.2mL 群で 5 人が感染防御抗体レベルに達しなかった。化血研製ワクチンは凝集素を含んでいないことから、百日せき凝集素抗体の上昇はほとんど認められなかった。

また、抗体価の接種前後比 (GMT ratio) は、凝集素を除き、全ての抗体価で 0.5mL 接種群が高い値を示した。

■DTaP ワクチン接種 1 年後の縦断研究 (看護学科 3 年生)

初年度 (2009 年度) DTaP 0.5mL 接種 68 名中 1 年後の抗体価測定が可能であった 63 名が対象。全員女性で、19~20 歳の特定集団。

ワクチン接種後の血清学的有効性の評価

DTaP ワクチン接種 1 年後の各種抗体価を表 3 に示した。DTaP ワクチン接種 12 カ月後の抗体価の変化では、百日せき PT 抗体価が最も減衰した (抗体陽性率 100%→85.7%、GMT 値 122.33→45.87)。百日せき FHA も減少した (抗体陽性率 100%→93.7%、GMT 値 315.46→80.44)。ジフテリアと破傷風の GMT 値は減少したものの、抗体陽転者率は 100% を維持されていた。

(1) DTaP 接種後の有害事象

(2 年生・3 年生での成績)

2 年生における接種後の有害事象を表 4 に示した。2 群は、接種前百日せき PT 抗体価で層化調整を行っており比較可能と考えられるが、0.5mL 接種群は局所の発現率が 0.2mL 群に比べ高い傾向が見られた。とくに疼痛が 0.5mL 接種群で 33.3% (0.2mL 群 : 8.8%) と高い傾向にある (検定は行っていない)。また、現在の 3 年生が 1 年前 (2009 年) に 0.5mL 接種した際の有害事象を表 5 に示した。2 年生と 3

年生は同じ調査 (調査票形式・調査項目・調査期間) をおこなった。

■DTaP ワクチン接種 2 年後の縦断研究 (看護学科 4 年生)

初年度 (2009 年度) DTaP 0.5mL 接種 68 名中採血が可能であった 12 カ月後 (63 名)、22 カ月後 (62 名) が対象。全員女性で、19~20 歳の特定集団。

DTaP ワクチン接種 1 年後および 2 年後 (22 カ月後) の各種抗体価を表 6 に示した。DTaP ワクチン接種 1 年後及び 2 年後後の抗体価の変化では、百日咳 PT 抗体価が最も減衰した (抗体陽性率 100%→85.7%→71.0%、GMT 値 122.33→45.87→17.58)。百日咳 FHA はほとんど変化しなかった (抗体陽性率 100%→93.7%→98.4%、GMT 値 315.46→80.44→83.61)。ジフテリアは接種後 1 例のみ陽転せず、2 年目まで陰転化しなかった。破傷風は 100%陽転し 2 年後まで陰性化しなかった。GMT 値はジフテリア (6.43→1.85→1.18) と破傷風 (3.4→0.82→0.61) とともに次第に減少した。なお、化血研製ワクチンには百日咳凝集素が含まれていないため、接種後の凝集素価の変動は見られていない。

百日咳 PT 抗体価は、接種後 1 年、2 年までは対数軸では直線的に減衰している (図 1)。

接種 1 か月後、1 年後、2 年後の百日咳 PT 抗体価の分散を見ると、接種 1 年後の抗体価が 20mIU/mL 以下であった者、2 年後では 50mIU/mL 以下であった者が、感染防御レベルとされる 10mIU/mL 以下に低下した (図 2)。

接種後 1 年後に PT 抗体価の上昇した者が 2 症例 (接種 1 カ月後→1 年後→2 年後 : 45→77→31、104→122→33) が認められ、血清が学的な感染が疑われた。

D. 考察

1. 用量比較試験

国内で DTaP ワクチンの用量を比較した過

去の研究は、11～12歳を対象としてDTaP ワクチンを1回皮下に接種した報告¹⁾がある。この報告ではDTaP ワクチン0.2mL接種(179名)、0.5mL接種(177名)前後の抗体価の測定、ならびに対象者に対して接種1週間の有害事象を観察している。本研究と異なる点は、年齢(19～20歳と11～12歳)、性別(全て女性、男女比はほぼ1:1)、および試験デザイン(ランダム化比較試験で化血研製のみ使用、非ランダム化比較試験で国内4メーカーの製品を使用)である。

(血清学的有効性)

成人へのDTaP ワクチン接種では0.2mL接種および0.5mL接種後の百日せきPT・FHA、ジフテリア、破傷風抗体価は、1回の接種でほぼ100%感染防御抗体価を獲得したが、ジフテリアに関しては0.5mL群で1人、0.2mL群で5人が感染防御抗体レベルに達しなかった。百日せきPT抗体・FHA抗体、破傷風抗体は全員(0.2mL・0.5mLともに)感染防御レベル以上の抗体を保有した。また、GMT値は全ての抗体価で0.5mL接種群が高い値を示した。

11-12歳児では、DTaP ワクチン接種後は、百日せきPT抗体は0.2mL・0.5mLともに95%以上で、その他の抗体は、全ての対象者が感染防御レベルに達した。本研究と同等の結果であった。なお、GMT値は、同様に0.5mL接種群が高い値を示した¹⁾。

(安全性)

- ・発熱は成人では0%(0.2mL接種)・2.8%(0.5mL接種)、11-12歳児¹⁾では3.9%(0.2mL接種)・4.0%(0.5mL接種)であった。
- ・局所反応で、最も頻度が高い疼痛は、成人で8.8%(0.2mL接種)・33.3%(0.5mL接種)、11-12歳児¹⁾では46.6%(0.2mL接種)・65.9%(0.5mL接種)といずれも0.5mL接種群に

高い傾向がみられた。

- ・他の副反応は、成人と11-12歳児で同等であった。

参考文献

- 1) Okada.K., et al. : Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine* 28 (2010) 7626-7633

2. 接種後の抗体価持続(縦断研究)

本研究で得られた女学生へのDTaP ワクチン0.5mL皮下接種後の抗体価はジフテリアに関しては1名陽転しなかったが、他の百日咳PT・FHA、破傷風抗体価は、1回の接種で100%感染防御抗体価を獲得した。その後の抗体価の推移で特記すべきは変化が生じたのは百日咳PT抗体価であった。接種1か月後から1年で9名陰転化、さらに2年後は合計19名陰転化した。接種2年後でGMTは17.58と接種前の4.21倍までに低下した。一方、ジフテリアと破傷風はGMTの低下があるが感染防御抗体価より10倍以上高い抗体価を保持していた。

これまでに報告された思春期・成人へのTdap ワクチン接種後の推移が報告されている。Westonらは、19～64歳(平均40歳)を対象に、Tdap(A製品:728人、B製品:1448人)1回接種後のPT抗体価(GMT値)の推移(接種前→1カ月→1年→3年)を観察した。結果は、A製品:7.1→32.7→15.8→10.0、B製品:8.5→62.7→22.7→14.1と報告した¹⁾。McIntyreらは、24～73歳(平均43.5歳)を対象に、Tdap1回接種後の逆累積分布曲線からPT抗体価の減衰を評価した。接種後急激にPT抗体価の上昇を認め、その後2年間徐々に減少したが、3～5年間は安定していたと報告した²⁾。Baillieuxらは、11～14歳児160人を対象にTdap1回接種後のPT抗体価(GMT値)の推移(接種前→1カ月→1年→3年)は、11.6

→149.4→48.5→33.3 であり、接種前の GMT 値 11.6 を下回るには 10.5 年と推計している³⁾。

これらの報告から今回の研究は、百日咳抗原含量の違いはあるが、おおむね同様の PT 抗体価の推移であった。

参考文献

- 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

E. 結論

看護系の女子大学生に DTP ワクチン 0.2mL 0.5mL の 1 回の追加接種で、百日咳およびジフテリア、破傷風に対して十分な抗体価上昇が認められた。全身性副反応は少なく、疼痛などの局所反応は 0.5mL 接種群に多い傾向にあったが、日常生活に支障をきたす程度ではなかった。

DTaP ワクチン 0.5mL の 1 回の追加接種で、百日咳およびジフテリア、破傷風に対して十分な抗体価上昇が認められた。しかし、百日咳 PT 抗体価のみ接種 22 カ月後には徐々に低下が見られた。

国内で DTaP ワクチン接種後に継続的に抗

体価を報告した例は見あたらないが、国外での Tdap ワクチンと同等の成績であった。

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*
- 6) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T: Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers *Vaccine*. 28: 7626-7633, 2010
- 7) 岡田賢司：百日咳 *JOHNS* 26(11): 1783-1786 2010
- 8) 岡田賢司:微生物学 破傷風抗体価が低い

- 年齢層 日本医事新報 No.4485(4): 82-83, 2010
- 9) 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
- 10) 岡田賢司: 百日咳 診断と治療—最近の感染症にどう挑むか— 診断と治療社 98(8): 1257-1263, 2010
- 11) 岡田賢司: 成人百日咳の診断方法 - 質疑応答 - 日本医事新報 No4504: 78-79, 2010.8.21
- 12) 岡田賢司: 増える成人の百日咳 - 早期診断で乳児への感染防止を - Medical Tribune 43(34): 57 2010.8.26
- 13) 岡田賢司: 百日咳疑い例の診断-質疑応答- 日本医事新報 No4508: 79-80, 2010.9.18
- 14) 岡田賢司: ジフテリア・破傷風・百日咳 (DTP) ワクチン 小児内科 東京医学社 42(12): 1980-1983, 2010.
- 15) 岡田賢司: DTaP ワクチン 医薬ジャーナル 医薬ジャーナル社 47(2): 73-7, 2010
- 16) 岡田賢司: 百日咳 P100-101 小児科診療—小児の治療指針— 診断と治療社 2010
- 17) 岡田賢司: 百日咳・ジフテリア P2437-2438 六訂版 家庭医学大全科 法研 2010.10.10
- 18) 岡田賢司: 百日咳とボルデテラ属 P510-512 戸田新細菌学改訂 33 版 南山堂 2010
- 19) 岡田賢司: DTP ワクチン (DTP-IPV も含めて) -百日咳、破傷風対策- 臨床とウイルス 日本臨床ウイルス学会 38(5): 393-399, 2010.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 研究対象者の概要

項目	DTaP 0.5mL群 N=36 ^b	DTaP 0.2mL群 N=34	合計 N=70	検定(p値) ^a 0.5mL vs 0.2mL
過去のDPT接種回数				
0回	0(0.0%)	2(5.9%)	2(2.9%)	0.2323
1回	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-
2回	0(0.0%)	2(5.9%)	2(2.9%)	0.2323
3回	20(55.6%)	17(50.0%)	37(52.9%)	0.8109
4回	14(38.9%)	13(38.2%)	27(38.6%)	1.0000
不明	2(5.6%)	0(0.0%)	2(2.9%)	0.4932
過去のDT接種回数				
なし	3(8.3%)	7(20.6%)	10(14.3%)	0.1822
あり	14(38.9%)	10(29.4%)	24(34.3%)	0.4570
不明	19(52.8%)	17(50.0%)	36(51.4%)	1.0000
抗PT抗体 (≥10 EU/mL)	16/36(44.4%)	14/34(41.2%)	30/70(42.9%)	0.8133
抗FHA抗体 (≥10 EU/mL)	25/36(69.4%)	21/34(61.8%)	46/70(65.7%)	0.6159
凝集素価 (≥10倍)	3/36(8.3%)	4/34(11.8%)	7/70(10.0%)	0.7060
抗D抗体 (≥0.1 IU/mL)	20/36(55.6%)	18/34(52.9%)	38/70(54.3%)	1.0000
抗T抗体 (≥0.01 IU/mL)	35/36(97.2%)	31/34(91.2%)	66/70(94.3%)	0.3498

a) カテゴリカルデータはFisherの正確検定、連続データは2標本Wilcoxon検定を使用した。

b) Nは接種前および接種4週後のいずれも抗体価測定がなされた者。

c) 抗体陽性率の分母は抗体価を評価可能な解析対象者数。

表2 DTaP ワクチン接種後の抗体価の変動

項目	DTaP 0.5mL			DTaP 0.2mL			接種4週後の陽性率 および4倍以上上昇の差 (95%CI)
	接種前	接種4週後	接種前後比 (GMT ratio)	接種前	接種4週後	接種前後比 (GMT ratio)	0.5mL vs 0.2mL
抗PT抗体(EU/mL)							
抗体陽性者(%) ^b (95%CI)	16(44.4) (27.9-61.9)	36(100.0) (90.3-100.0)		14(41.2) (24.6-59.3)	34(100.0) (89.7-100.0)		0
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		36(100.0) (90.3-100.0)			32(94.1) (80.3-99.3)		5.9 (-2.0-13.8)
GMT ^c	6.27 (4.08-9.63)	185.31 (127.38-269.61)	29.57 (20.84-41.96)	6.06 (3.66-10.05)	139.8 (104.66-186.72)	23.06 (15.61-34.08)	
抗FHA抗体(EU/mL)							
抗体陽性者(%) ^d (95%CI)	25(69.4) (51.9-83.7)	36(100.0) (90.3-100.0)		21(61.8) (43.6-77.8)	34(100.0) (89.7-100.0)		0
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		34(94.4) (81.3-99.3)			30(88.2) (72.5-96.7)		6.2 (-7.0-19.4)
GMT	15.13 (10.13-22.61)	418.93 (305.23-574.98)	27.69 (18.66-41.07)	12.53 (7.91-19.86)	203.09 (140.91-292.69)	16.2 (11.36-23.11)	
凝集素価(倍)							
抗体陽性者(%) ^e (95%CI)	3(8.3) (1.8-22.5)	4(11.1) (3.1-26.1)		4(11.8) (3.3-27.5)	6(17.6) (6.8-34.5)		-6.5 (-23.0-9.9)
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		0(0.0) (0.0-9.7)			2(5.9) (0.7-19.7)		0 (-13.8-2.0)
平均値(5×2 ⁿ⁻¹)	0.11 (-0.02-0.25)	0.14 (0.00-0.28)	1.02 (0.98-1.06)	0.18 (-0.02-0.38)	0.29 (0.04-0.54)	1.08 (0.97-1.22)	
抗D抗体(IU/mL)							
抗体陽性者(%) ^f (95%CI)	20(55.6) (38.1-72.1)	35(97.2) (85.5-99.9)		18(52.9) (35.1-70.2)	31(91.2) (76.3-98.1)		6 (-4.9, 17.0)
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		35(97.2) (85.5-99.9)			29(85.3) (68.9-95.0)		11.9 (-1.1-25.0)
GMT	0.1 (0.07-0.16)	4.82 (3.00-7.75)	47.42 (31.82-70.67)	0.08 (0.05-0.14)	1.9 (0.89-4.03)	23.29 (13.59-39.93)	
抗T抗体(IU/mL)							
抗体陽性者(%) ^g (95%CI)	35(97.2) (85.5-99.9)	36(100.0) (90.-100.0)		31(91.2) (76.3, 98.1)	34(100.0) (89.7, 100.0)		0
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		35(97.2) (85.5-99.9)			31(91.2) (76.3-98.1)		6 (-4.9-17.0)
GMT	0.25 (0.16-0.38)	3.35 (2.51-4.47)	13.44 (9.01-20.05)	0.2 (0.12-0.36)	1.64 (0.97-2.80)	8.05 (5.65-11.47)	

a) Nは接種前および接種4週後のいずれも抗体価測定がなされた者。

b) GMTはGeometric Mean Titer。

c) 抗PT抗体 ≥ 10 EU/mLを陽性とした。

d) 抗FHA抗体 ≥ 10 EU/mLを陽性とした。

e) 凝集素価 ≥ 10 倍を陽性とした。

f) 抗D抗体 ≥ 0.1 IU/mLを陽性とした。

g) 抗T抗体 ≥ 0.01 IU/mLを陽性とした。

表3 DTaP ワクチン接種後の抗体価

項目	接種前	接種4週後	接種12か月後	接種4週後 vs接種前	接種12か月後 vs接種前
抗PT抗体(EU/mL)					
抗体陽性者(%) ^b (95%CI)	18(28.6) (17.9-41.3)	63(100.0) (94.3-100.0)	54(85.7) (74.6-93.3)		
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		60(95.2) (86.7-99.0)	48(76.2) (63.8-86.0)		
GMT ^c	4.17 (2.98-5.85)	122.33 (95.10-157.36)	45.87 (34.38-61.21)	29.31 (22.09-38.90)	10.99 (8.43-14.34)
抗FHA抗体(EU/mL)					
抗体陽性者(%) ^d (95%CI)	38(60.3) (47.2-72.4)	63(100.0) (94.3-100.0)	59(93.7) (84.5-98.2)		
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		58(92.1) (82.4-97.4)	47(74.6) (62.1-84.7)		
GMT	12.43 (9.02-17.14)	314.56 (251.64-393.20)	80.44 (59.87-108.08)	25.31 (19.08-33.56)	6.47 (5.08-8.24)
凝集素価(倍)					
抗体陽性者(%) ^e (95%CI)	13(20.6) (11.5-32.7)	17(27.0) (16.6-39.7)	11(17.5) (9.1-29.1)		
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		1(1.6) (0.0-8.5)	0(0.0) (0.0-5.7)		
平均値($5 \times 2^{n-1}$)	0.29 (0.13-0.45)	0.37 (0.19-0.54)	0.25 (0.10-0.41)	1.06 (1.00-1.12)	0.98 (0.95-1.01)
抗D抗体(IU/mL)					
抗体陽性者(%) ^f (95%CI)	43(68.3) (55.3-79.4)	62(98.4) (91.5-100.0)	62(98.4) (91.5-100.0)		
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		60(95.2) (86.7-99.0)	55(87.3) (76.5-94.4)		
GMT	0.14 (0.10-0.19)	6.43 (4.58-9.03)	1.85 (1.33-2.57)	46.03 (34.26-61.84)	13.25 (10.31-17.04)
抗T抗体(IU/mL)					
抗体陽性者(%) ^g (95%CI)	63(100.0) (94.3-100.0)	63(100.0) (94.3-100.0)	63(100.0) (94.3-100.0)		
4倍以上上昇者(%) (95%CI)		58(92.1) (82.4-97.4)	28(44.4) (31.9-57.5)		
GMT	0.25 (0.18-0.35)	3.4 (2.85-4.05)	0.82 (0.65-1.02)	13.39 (9.66-18.54)	3.21 (2.45-4.20)

a) Nは追加接種から12か月後の採血がなされた者。

b) 抗PT抗体 ≥ 10 EU/mLを陽性とした。

c) GMTはGeometric Mean Titer。

d) 抗FHA抗体 ≥ 10 EU/mLを陽性とした。

e) 凝集素価 ≥ 10 倍を陽性とした。

f) 抗D抗体 ≥ 0.1 IU/mLを陽性とした。

g) 抗T抗体 ≥ 0.01 IU/mLを陽性とした。

表4 2年生におけるDTaPワクチン接種後の有害事象

2011年 対象者数	0.2mL接種群 34	0.5mL接種群 36
発熱	0	1(2.8%)
37.5~38.9	0	1(2.8%)
≥39.0	0	0
局所反応	6(17.6%)	13(36.1%)
発赤	2(5.9%)	4(11.1%)
<2.0	1(2.9%)	2(5.6%)
2.0~5.0	1(2.9%)	2(5.6%)
>5.0	0	0
腫脹	0	3(8.3%)
<2.0	0	1(2.8%)
2.0~5.0	0	2(5.6%)
>5.0	0	0
疼痛	3(8.8%)	12(33.3%)
軽度	3(8.8%)	10(27.8)
中等度	0	1(2.8%)
高度	0	1(2.8%)
熱感	1(2.9%)	3(8.3%)
軽度	0	0
中等度	1(2.9%)	3(8.3%)
高度	0	0
かゆみ	3(8.8%)	3(8.3%)
軽度	2(5.9%)	2(5.6%)
中等度	1(2.9%)	1(2.8%)
高度	0	0
その他		
接種部位の内出血	1(2.9%)	0
注射部位の下が腫脹	0	1(2.8%)
注射部位の青あざ	0	1(2.8%)
力が入りにくい	0	1(2.8%)
頭痛	1(2.9%)	1(2.8%)
倦怠感	0	2(5.6%)
下痢	0	2(5.6%)
発疹(上肢)	0	1(2.8%)

表5 3年生におけるDTaPワクチン接種後の有害事象

2010年 対象者数	0.5mL接種群 68
発熱	1(1.5%)
37.5°C~38.9°C	1(1.5%)
≥39.0°C	0(0.0%)
局所症状	28(41.2%)
発赤	9(13.2%)
<2.0cm	6(8.8%)
2.0~5.0cm	3(4.4%)
>5.0cm	0(0.0%)
腫脹	7(10.3%)
<2.0cm	5(7.4%)
2.0~5.0cm	2(2.9%)
>5.0cm	0(0.0%)
疼痛	19(27.9%)
軽度	14(20.6%)
中等度	4(5.9%)
高度	1(1.5%)
熱感	6(8.8%)
中等度	6(8.8%)
高度	0(0.0%)
かゆみ	14(20.6%)
軽度	11(16.2%)
中等度	2(2.9%)
高度	1(1.5%)
その他 ^b	2(2.9%)

a) Nは健康調査票に有害事象の観察がなされた者。

b) その他は「筋肉痛」:1件、
「ふれると軽度の疼痛」:1件。