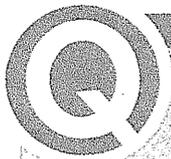


発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡藤隆夫、永井崇雄、藤岡雅司、落合 仁、田原卓浩、寺田喜平、宮崎千明、横田俊一郎、吉川哲史	麻しん風しん混合ワクチン発熱率調査－接種群と対照群の発熱率の比較検討－	外来小児科	16(1)	19-23	2013
古藤雄大、宮崎千明、前田由美、稲垣二郎、伊与田邦昭、山岸義晃、田辺卓也、永井利三郎	支援学校に在籍する小児の予防接種状況に関する調査（第1報）	小児保健研究	72(2)	282-288	2014
宮崎千明	ふたたび、風疹流行	小児科臨床	66(7)	1633-1643	2013
宮崎千明	冬に多い子どもの感染症	教育と医学	726	1062-1068	2013
宮崎千明	輸入ワクチン導入の問題点	小児内科	45 増刊号 予防接種 Q&A	44-46	2013
宮崎千明	これから期待される新しいワクチン－新世代ワクチン－	小児内科	45 増刊号 予防接種 Q&A	65-66	2013
Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimanoe C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K	Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults : An open randomized controlled trial in Japan.	Clinical and Vaccine Immunology	20(12)	1799-1804	2013
Iwai-Itamochi M, Yoshida H, Obara-Nagoya M, Horimoto E, Kurata T, Takizawa T	Development of real-time PCR to detect oral vaccine-like poliovirus and its application to environmental surveillance.	Journal of Virological Methods	195	148-155	2014
Zheng H, Lu J, Zhang Y, Yoshida H, Guo X, Liu L, Li H, Zeng H, Fang L, Mo Y, Yi L, Chosa T, Xu W, Ke C	Prevalence of Non-polio Enteroviruses in the Sewage of Guangzhou City, China, from 2009 to 2012.	Appl Environ Microbiol	79	7679-7683	2013
Tao Z, Zhang Y, Liu Y, Xu A, Lin X, Yoshida H, Xiong P, Zhu S, Wang S, Yan D, Song L, Wang H, Cui N, Xu W	Isolation and Characterization of a Type 2 Vaccine-Derived Poliovirus from Environmental Surveillance in China, 2012.	PLoS ONE	8	e83975. doi : 10.1371/journal.pone.0083975	2013
Li TC, Yang T, Shiota T, Yoshizaki S, Yoshida H, Saito M, Imagawa T, Malbas F, Lupisan S, Oshitani Hi, Wakita T, Ishii K	Molecular detection of Hepatitis E virus in rivers in the Philippines.	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	In press		2014
Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group	Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease.	Vaccine	31	845-849	2013
Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K, The Working Group of NSBM	Longitudinal surveillance of <i>Haemophilus influenzae</i> isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011.	J Infect Chemother	19(1)	34-41	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K	Rapid Decrease of 7-Valent Conjugate Vaccine Coverage for Invasive Pneumococcal Diseases in Pediatric Patients in Japan.	Microbial Drug Resist	19	308-315	2013
Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, Ubukata K	Antibiotic susceptibility in relation to genotype of <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , and <i>Mycoplasma pneumoniae</i> responsible for community-acquired pneumonia in children.	J Infect Chemother	19(3)	432-440	2013
Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, Chiba N, Sunaoshi K, Sugita K, Sakata H, Iwata S, Ubukata K	Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in <i>Streptococcus agalactiae</i> isolates from Japanese infants with invasive infections.	Epidemiol Infect	18	1-8	2013
Wajima T, Morozumi M, Chiba N, Shouji M, Iwata S, Sakata H, Ubukata K	Associations of macrolide and fluoroquinolone resistance with molecular typing in <i>Streptococcus pyogenes</i> from invasive infections, 2010-2012.	Int J Antimicrob Agents	42	447-449	2013
Takei T, Chiba N, Fujita H, Morozumi M, Kuwata Y, Kishii K, Ubukata K, Iwata S, Takahashi T.	Late-onset invasive group B Streptococcal infection with serotype VIII in a neonate having congenital biliary atresia.	Pediatr Neonatol.	54(1)	63-66	2013
Chiba N, Morozumi M, Ubukata K	Morphological changes in penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> and beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> after exposure to oral antibacterial agents.	Jpn J Antibiotics	65(5)	323-334	2013
生方 公子	Control of pneumococcal infection in the vaccine Era	Physicians Therapy Manual	5	3-4	2013
生方 公子	侵襲性肺炎球菌感染症	日本臨床	24	57-60	2013
Oikawa J, Ishiwada N, Takahashi Y, Hishiki H, Nagasawa K, Takahashi S, Watanabe M, Chang B, Kohno Y	Changes in nasopharyngeal carriage of <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> among healthy children attending a day-care center official financial support for the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine in Japan.	J Infect Chemother	In Press		2013
石和田稔彦	細菌性髄膜炎予防ワクチン定期接種化のインパクトを考える	小児耳鼻咽喉科	34	61-66	2013
石和田稔彦	予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状 小児肺炎球菌	小児科	54	1715-1720	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
富樫 武弘、坂田 宏、 堤 裕幸、生方公子	細菌性髄膜炎患者のヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン普及前後の比較	日本小児科学会雑誌	117(11)	1767-1774	2013
Togashi T, Yamaji M, Thompson A, et al.	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan.	Pediatric Infectious Disease Journal	32(9)	984-989	2013
Nakamura R, Takehiro T	Population-based incidence of invasive Haemophilus Influenzae and pneumococcal diseases before the introduction of vaccines in Japan.	Pediatric Infectious Disease Journal	32(12)	1394-1396	2013
Miyaji M, Otsuka N, Toyoizumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K	Genetic analysis of <i>Bordetella pertussis</i> isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan	PLoS ONE	8 (10)	e77165	2013
Matsubara K, Fujino M, Takeuchi K, Iwata S, Nakayama T	A new method for the detection of neutralizing antibodies against mumps virus.	PLoS ONE	8	e65281	2013
Nakayama T	Vaccine chronicle in Japan.	J Infect Chemother	19	787-98	2013
Ikeno S, Suzuki MO, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi-Ishihara M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Tsunetsugu- Yokota Y	Sensitive detection of measles virus infection in the blood of humanized mouse by one step quantitative RT-PCR.	Front Microbiol	11	10.3389/fmicb.2013.00298	2013
Yui I, Fujino M, Sawada A, Nakayama T	Novel clinical features of recurrent human respiratory syncytial virus infection.	J Med Virol	Oct 25	10.1002/jmv.23809	2013
Sawada A, Yamaji Y, Nakayama T	Mumps Hoshino and Torii vaccinstrains were distinguished from circulating wild strains.	J Infect Chemother	19	480-5	2013
Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M	Simple method for differentiating measles vaccine from wild-type using loop-mediated isothermal amplification.	Microbiol Immunol	57	246-51	2013

IV. 研究成果の刊行物・ 別刷



Question

ウイルス感染症に既罹患か否か検査を行うのは CF 法, HI 法, EIA 法のどれがよいですか？



Answer

ウイルスにより、感度と特異度が高い抗体検査方法はそれぞれ異なります。一般的に既罹患を確認する検査には EIA 法が優れており、CF 法は不適切です。その他の方法として、麻疹では NT 法, PA 法が、風疹では HI 法, LA 法が、水痘では IAHA 法が優れています。ムンプスでは NT や HI は不適切です。

庵原俊昭 | 国立病院機構三重病院

CF : complement fixation (補体結合)

NT : neutralizing method (中和)

HI : hemagglutination inhibition (赤血球凝集抑制)

PA : particle agglutination (粒子凝集)

IAHA : immune-adherence hemagglutination assay (免疫付着赤血球凝集)

EIA : enzyme immunoassay (酵素免疫)

LA : latex agglutination (ラテックス凝集)

*1
標準血清がある代表的なウイルス感染症は、麻疹、風疹、水痘、パルボウイルス B19、B 型肝炎ウイルス、A 型肝炎ウイルスなどである。

*2
生物学的抗体と物理学的抗体
生物学的抗体とは生体で起こる反応を *in vitro* の系で測定して求められる抗体であり、物理学的抗体とは抗原と反応する抗体量を物理的に測定する方法である。

ウイルス抗体測定方法

抗体測定法の分類

●ウイルス抗体測定方法は測定原理から 2 種類に分類される¹⁾。

▶一つは血清 2 倍段階希釈法で、測定する血清を 2 倍段階希釈し、ウイルス液またはウイルス抗原と反応させ、残ったウイルス量を測定したり (NT 法)、残ったウイルス抗原を赤血球と反応させたり (HI 法)、または反応した抗原抗体複合体を粒子の凝集 (PA 法) や添加した赤血球で凝集させ (IAHA 法)、抗体価を測定する方法である。抗体価は最大血清希釈倍数の逆数 (倍) で表示される。

▶もう一つの方法は血清一点濃度希釈法で、測定する血清を一定濃度に希釈し、一定量のウイルス抗原と反応させ、反応した抗体量を発色させて吸光度を測定する方法 (EIA 法)、反応した抗原抗体複合体をラテックスの濁度 (LA 法) で測定する方法である。抗体価は連続した数字で表示される (EIA 価、国際単位)。

抗体価の国際単位表示

●測定方法により抗体表示が異なること、異なる方法で測定した抗体価の結果を同じ「倍」で表示しても、方法により含まれる抗体価は異なること (例：麻疹 HI 抗体 8 倍は麻疹 NT 抗体 16 倍に相当) から、世界保健機関 (WHO) は標準血清^{*1} を作製し、異なった方法で測定しても同じ抗体表示方法で抗体価 (国際単位, IU/mL) を表示することを求めている。

生物学的抗体と物理学的抗体^{*2}

●生物学的抗体と物理学的抗体との間には、生物学的抗体量 = 抗体の生物活性 × 物理学的抗体量の関係がある。ウイルス感染の急性期には、まず抗原との affinity (結合力) が弱い抗体が産生されるため、物理学的抗体量よりも生物学的抗体量が低く評価されるが、既感染の抗体を測定するときは、結合力が強い抗体を測定するため、生物学的抗体量と物理学的抗体量はほぼパラレルの関係がある。

●生物学的抗体測定方法として NT 法, HI 法などがあり、物理学的抗体測定方法として EIA 法, PA 法, LA 法などがある^{*3}。

抗体陽性と発症予防抗体価、感染予防抗体価

- ウイルス抗体は陰性と陽性に分けられる。感度の高い方法を用いると少ない抗体量まで検出できるが、臨床的に意味のある抗体価は発症予防抗体価と感染予防抗体価である^{2,3)}。麻疹や風疹などの全身性ウイルス感染症では、高い抗体価から低い抗体価に向かって、ウイルスに感染しない抗体価の範囲、ウイルスに感染するが早期に二次免疫応答が始まり、発症が抑制される抗体価の範囲、感染して発症するが軽症に経過する抗体価の範囲(抗体は二次免疫応答)、通常の経過をする抗体価の範囲(陰性)に分けられる。抗体陰性の基準はNT抗体<2倍である。
- 麻疹や風疹では発症予防抗体価と感染予防抗体価は確立しているが、水痘やムンプスの発症予防抗体価は確立していない²⁾。便宜上、麻疹や風疹の発症予防抗体価から演繹して発症予防抗体価が提唱されている(①)。水痘の発症予防抗体価は、IAHA法で4倍以上、EIA法で4.0EIA価以上であり、ムンプスではEIA法で4.0EIA価以上である。

*3
 生体のなかでのウイルス抗体の主たる役割は、感染したウイルスと反応しウイルス増殖を抑制することにある。生体内の抗体の働きを *in vitro* で評価する方法がNT法であり、NT法はウイルス抗体測定の基本である¹⁾。しかし、NT法を測定するためにはウイルスが効率的に増殖する細胞が必要であり、また手間と時間がかかるため、大量の検体を測定するには不向きである。大量の検体を短時間で測定するために開発されたのがEIA法である。

抗体価の互換性と麻疹、風疹、水痘、ムンプス抗体測定方法(②)

- ウイルスに対する陽性抗体価は対数をとると正規分布する。2倍段階血清

① 主要な感染症の抗体測定方法とワクチン接種基準

感染症	測定法	単位	抗体価			ワクチン接種基準抗体価	
			陽性	発症予防	感染予防	三重病院	環境感染学会
麻疹		mlU/mL		≥120	≥500		
	NT	倍	≥2	≥4	≥32	≤2	≤4
	PA	倍	≥8	≥64	≥512	≤32	≤128
	EIA-D	EIA 価	≥4.0	≥4.0	nd	<4.0	<16.0
	EIA-S	mlU/mL	≥300	nd	nd		
HI	倍	≥8	≥8	≥16			
風疹		IU/mL		≥10	≥15~25		
	HI	倍	≥8	≥16	≥32	≤8	≤16
	EIA-D	EIA 価	≥4.0	≥5.0	≥7.5~12.5	<4.0	<8.0
	EIA-S	IU/mL	≥8	≥10	≥15~25		
	LA	IU/mL	≥10	≥10	≥15~25		
水痘	IAHA	倍	≥2	nd		≤2	≤2
	EIA-D	EIA 価	≥4.0	nd		<4.0	<4.0
	EIA-S	mlU/mL	≥100	nd		<200	
ムンプス	EIA-D	EIA 価	≥4.0	nd		<4.0	<4.0
	EIA-S	倍	≥500	nd			

- D: デンカ生研, S: シーメンス, nd: not determined (未決定), 接種基準抗体価の空欄は未決定。
- WHOは抗体の国際標準品を作製し、国際標準品がある感染症では抗体価を国際単位(IU/mL)で表記するよう求めている。
 - 麻疹HI法は特異性は高いが、感度はNT, PA, EIAと比較すると低下する。
 - 麻疹、風疹の発症予防抗体価、感染予防抗体価は確立されているが、水痘、ムンプスの発症予防抗体価は確立されていない。三重病院では25年にわたり上記の基準で接種し、ワクチン後の発症者を経験していない。
 - D社およびS社のEIAともに陽性閾値の1/2の値まで抗体の検出は可能であるが、陽性閾値は添付文書に従い記載した。S社の水痘EIA抗体100mlU/mLはD社の水痘EIA抗体2.0EIA価に相当する。

② 測定方法による抗体価(低値～中等値)の互換性

麻疹	NT 4倍 = 150mIU/mL
	NT 4倍 = EIA-D 4.0EIA 価 = PA 64倍
	NT 16倍 = HI 8倍
風疹	HI 8倍 = LA 8IU/mL = EIA-D 4.0EIA 価
	水痘 IAHA 4倍 = EIA-D 4.0EIA 価 EIA-D 4.0EIA 価 = EIA-S 200mIU/mL

EIA-D：酵素免疫法(デンカ生研)，EIA-S：酵素免疫法(シーメンス)。

EIA法で測定すると、高い抗体価は低く表示される傾向がある。国際標準血清がある感染症の抗体価は世界的に国際単位で表示される。

希釈して抗体価を測定していた習慣上、NT法、HI法、PA法などは2を底とする対数に変換して統計処理するのが一般的である。EIA法(デンカ生研、シーメンスともに)、LA法の抗体価は実数で表示されるが、NT法やHI法との互換性を検討するときは、2を底とする対数に変換してから比較するのが基本である。

- 互換性を検討するときは、抗体陽性率から一致する抗体価を求める方法と、相関直線から求める方法とがある。
- NT法やHI法とEIA法の互換性では、低い抗体価ではほぼ平行の関係にあるが、高い抗体価ではNT抗体価やHI抗体価と比較してEIA抗体価は低く表示される傾向がある。
- 麻疹抗体測定方法には、NT法、EIA法、PA法などがあるが、NT抗体4倍は150mIU/mLに相当し、EIA抗体4.0EIA価、PA抗体64倍にほぼ相当する³⁾。風疹抗体では、HI抗体8倍はLA抗体8.0IU/mL、EIA抗体4.0EIA価にほぼ相当する。水痘抗体では、IAHA抗体4倍はデンカEIA抗体4.0EIA価、シーメンスEIA抗体200mIU/mLにほぼ相当する。

ワクチン接種基準

- 麻疹、風疹などの発症予防には、曝露されたウイルス量と曝露された宿主の抗体価とが関係している。すなわち、曝露量が多いと発症予防には高い抗体価が必要であり、曝露量が少ないと低い抗体価で発症予防が期待される²⁾。
- ①に国立病院機構三重病院のワクチン接種の基準抗体価と環境感染学会が示す基準抗体価を示した^{3,4)}。当院の基準は曝露量が少ない人の基準であり、95%の人の発症予防を期待したものである。この基準は平成元年に設けたものであり、毎年新規採用者や転勤者の抗体価を測定し、25年にわたり該当者にワクチン接種を行ってきたが、ワクチンを受けなかった人も受けた人もいずれも麻疹や水痘などの発症を認めていない。
- 環境感染学会の基準は、麻疹風疹対策を見据え、麻疹ウイルスを含むワク

チン(MCV)と風疹ウイルスを含むワクチン(RCV)の2回接種を目標にしている。MCVおよびRCVの2回接種を受けている人は、環境感染学会の接種基準に該当していたとしても追加接種は不要である*4。

MCV : measles containing vaccine

RCV : rubella containing vaccine

*4

なお、接種基準を満たし当該ワクチンを受けたが、接種後の抗体価が接種基準を超えなかった人は、接種した生ワクチンウイルス株が増殖しなかった人であり、さらなる接種は不要である。

文献

- 1) 庵原俊昭. 抗体検査—目的・結果・次にすることは. 小児感染免疫 2011 ; 23 : 89-95.
- 2) Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010 ; 17 : 1056-65.
- 3) 庵原俊昭. 免疫学からみたワクチンの最前線. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2013 ; 22 : 13-24.
- 4) 庵原俊昭. 麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向. 医療 2006 ; 60 : 483-8.



知恵の実

細菌感染症の起炎菌の変遷

細菌感染症の起炎菌は、時代とともに変遷している。起炎菌の変遷を知ることは、感染症の初期治療において大切なことである。起炎菌の変遷の原因として以下のことが考えられる。

- ① 抗菌薬の濫用(新種抗菌薬の開発促進, 広域抗菌薬の普及)
- ② 耐性菌の出現(MRSA, 多剤耐性菌など)
- ③ 医療環境の変化(高度医療, 集中医療など)
- ④ 予防接種の普及(肺炎球菌ワクチン, Hib ワクチンなど)

小児の細菌感染症のなかでも、新生児は敗血症・髄膜炎など重症感染症が多い。ひとつの施設で新生児敗血症の起炎菌の変遷を長期間追跡した事例で、最もよく知られているのは Yale New Haven Hospital のデータである。1928 年より、定期的に施設の起炎菌の種類と数を専門誌に報告している。これに触発されて、私も 1973 年より沖縄県立中部病院の新生児敗血症の起炎菌をまとめるようになった。約 10 年ごとにデータをまとめて未熟児新生児学会等で報告した。かつて最多だった GBS(B 群溶連菌)は近年、激減している。これは妊婦に対し GBS のスクリーニングを行い、陽性者の分娩時にアンピシリンの予防投与を行うなどの対策をとったためだと思う。

1935 年、サルファ剤が感染症の治療に用いられて以来、おびただしい抗菌薬の発見・開発はヒトの救命に貢献し、医学史上最も特筆すべきことと考えられている。しかし、病原微生物と戦う強力な武器を手にした私たちは、未だに細菌感染をコントロールできていない。テキもさるもの、姿を変え、鎧を変え、私たちの挑戦を受けて立つ。

安次嶺 馨(沖縄県立中部病院)

乳幼児にとって大切なワクチン

百日咳・ジフテリア・ 破傷風・ポリオワクチン (DTaP-IPV, IPV, OPV)

岡田 賢司 Okada Kenji

福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野教授
(前国立病院機構福岡病院小児科)

KEY WORD

- 成人の百日咳
- 重症百日咳の予防
- 弱毒生ポリオワクチン
- 不活化ポリオワクチン
- ジフテリア・破傷風・百日咳-不活化ポリオ四種混合ワクチン(DTaP-sIPV)

要 旨

百日咳は、成人で増えている。成人は乳幼児の感染源となることが問題であり、ワクチン未接種の乳児は、重症化するリスクが高い。ポリオワクチンは絶大な効果はあったが、極めてまれに起こるワクチン関連麻痺の不安から弱毒生ワクチンから不活化ポリオワクチンへと変更された。本稿では、4疾患の疫学とジフテリア・破傷風・百日咳-不活化ポリオ四種混合ワクチンの特徴と接種上の注意事項をまとめる。

百日咳

1. 百日咳にかかる年齢が変化している

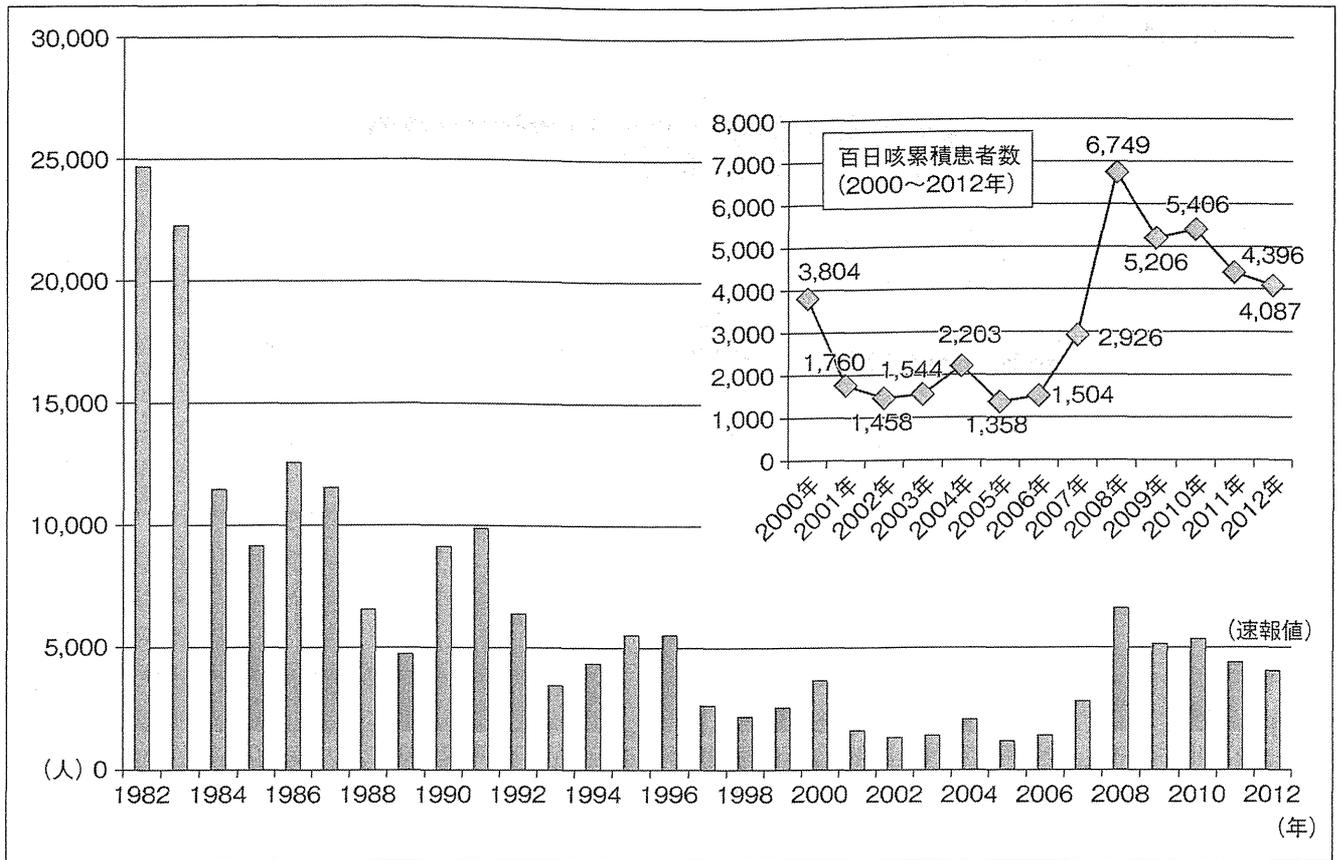
百日咳は世界中に認められる感染症で、国内では感染症法五類感染症・定点把握疾患に分類され、全国約3,000の小児科定点から報告されている。図1¹⁾に1982(昭和57)年から開始された感染症発生動向調査における定点あたりの累積報告数を示す。2005(平成17)年の報告数が最も少なかったが、2006(平成18)年以降増加に転じた。図2²⁾³⁾に2000(平成12)年以降の患者年齢割

合を示す。2000年は、0歳46.7%、1歳18.1%で全体の60%以上を占めていた。一方、20歳以上は2.2%であった。その後、0歳・1歳の割合は相対的に減少してきたが、20歳以上の成人層の増加が顕著となり、2005年には10%を超え、2008(平成20)年には1/3以上となり、2010(平成22)年は全体のほぼ半数を占めるようになった。

2. 成人百日咳は何が問題か

Bisgardらは、乳児百日咳の接触者で7~20日前に咳があった者を感染源として調査した。感染源は両親が

図1 百日咳累積患者数(1982~2012年)



(国立感染症研究所：感染症週報(IDWR)年別一覧表(定点把握)，百日咳。http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr/2085-ydata/1614-ydata.html をもとに改変)

多く、次いできょうだい、叔父・叔母、友人・いとこ、祖父母となっていた(図3)⁴⁾。家族内に同様な咳をしている者がいないかどうかの問診が大切となる。

●重症化しやすいのは、DTaP ワクチン未接種の乳児

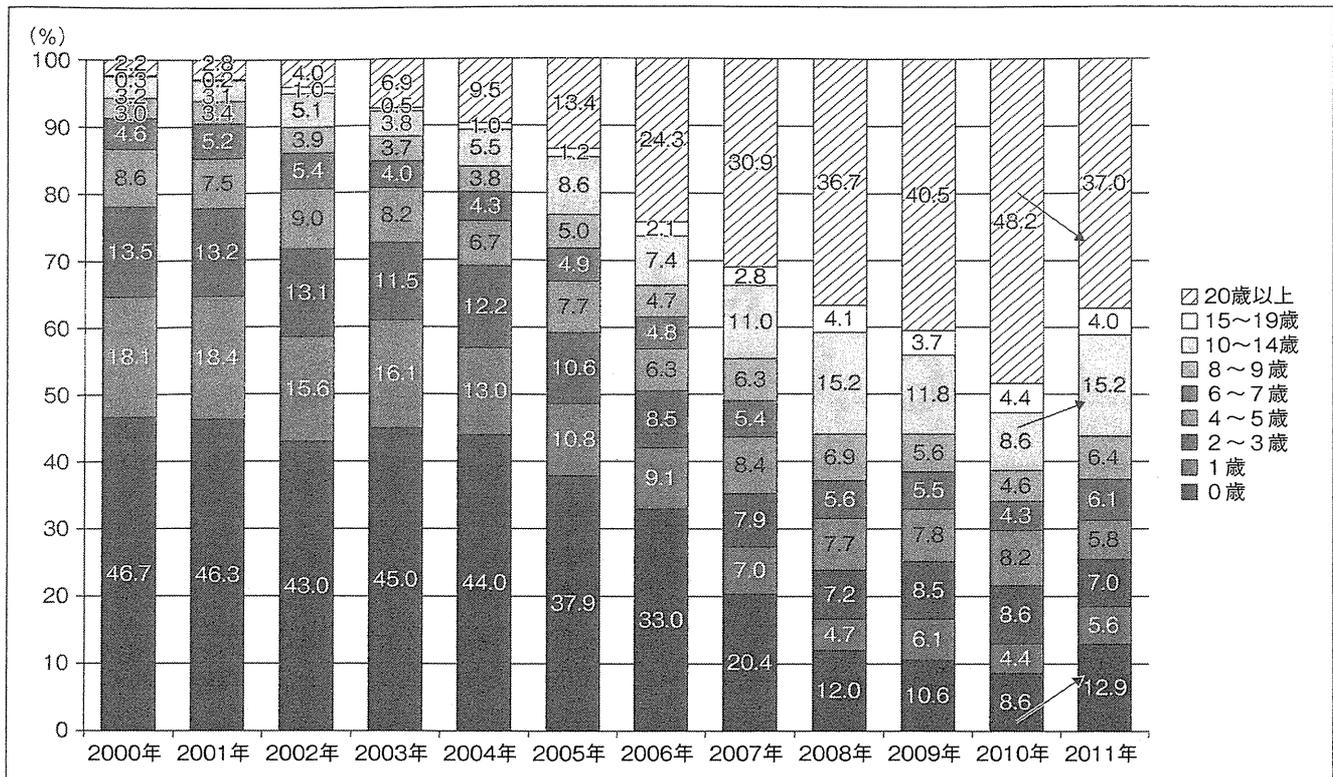
生後3カ月未満の乳児は入院率・死亡率ともに高く、無呼吸やけいれんが多く、特有な咳は少ないとされている。米国では生後3カ月未満で百日咳にかかると、約50%が無呼吸、25%が肺炎、1~3%がけいれん、0.5~1%が脳症、1%が死亡している⁵⁾。表1に米国での百日咳に関連した死亡数の年齢群別推移を示す⁶⁾⁷⁾。1980年台の3カ月未満の死亡率は63.6%(49/77)であった。1990年台の同死亡率は81.6%(84/103)、2000年台は90.2%(175/194)と次第に上昇している。わが国では、

米国のような経年的な重症百日咳の報告はなされていないが、症例報告や学会で年に数例報告されている。生後3カ月になれば、できるだけ早期にジフテリア・破傷風・(無細胞)百日咳(Diphtheria-Tetanus-a cellular Pertussis, DTaP)三種混合ワクチン、あるいはジフテリア・破傷風・百日咳-不活化ポリオ(sabin Inactive Poliovirus Vaccine, sIPV) (DTaP-sIPV) 四種混合ワクチンの接種を推奨する。

破傷風およびジフテリア患者数と年齢

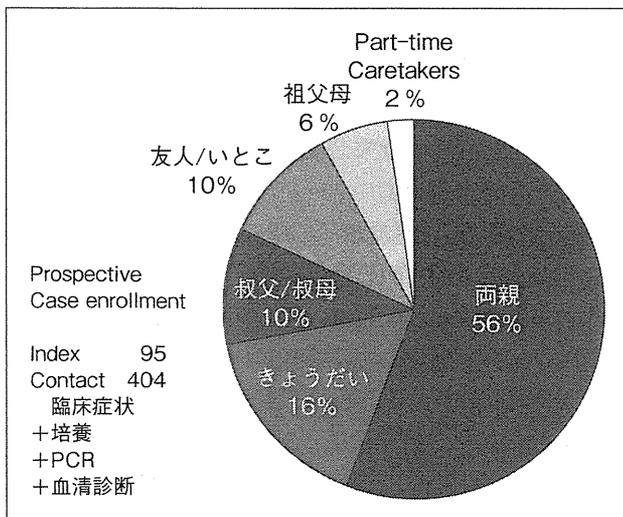
破傷風患者数は1999(平成11)~2008年の10年間で962人、1年間では平均で96人(66~116人)が報告され

図2 百日咳の年別・年齢群別割合(2000~2011年)



[厚生労働省科学研究成果データベース：ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除，およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究。岡部信彦(主任研究者)，厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究，2011年度総括研究。http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do / 国立感染症研究所：感染症週報(IDWR) 感染症発生動向調査事業年報 http://idsc.nih.go.jp/idwr/CDROM/Main.html より作図]

図3 百日咳の乳幼児への感染源



(Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al : Infant pertussis : Who was the source? Pediatr Infect Dis J 23 : 985-989, 2004. より, 引用転載)

表1 米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数(1980~2009年)

年齢群	1980~1989年 ¹	1990~1999年 ¹	2000~2009年 ²
0~1カ月	38 49/77	68 84/103	152 175/194
2~3カ月	11 (63.6%)	16 (81.6%)	23 (90.2%)
4~5カ月	5	5	2
6~11カ月	7	4	1
1~4歳	13	2	2
5~10歳	1	6	3
11~18歳	0	0	3
18歳以上	1	2	8
計	77*	103	194

*年齢不詳の1人を含む
(¹Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, et al : Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. : Pediatr Infect Dis J 22 : 628-634, 2003. / ²National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC, 2009. より引用, 作成)

ている⁸⁾。破傷風は患者年齢に特徴があり、45歳以上が90%以上を占めている。

破傷風に対する免疫は、ワクチン接種のみで得られると考えられている。破傷風トキソイドは1953(昭和28)年に導入(任意接種)され、1968(昭和43)年からジフテリア・破傷風・全菌体百日咳(DTwP)三種混合ワクチンとして定期接種化された。このため、1968年以前に出生し、2008年において40歳以上の者は抗体価が低い。一方、2008年に30歳代以下の者は、小児期にDTaP/DTワクチンを接種されている世代であり、抗体保有率も高い。このため、患者は45歳以上が多いと考えられる。

現行の小児のみを対象としているDTaP/DT接種方式では、成人特に45歳以上への破傷風予防の効果は低いと考えられる。したがって破傷風への予防対策としては、成人(特に40歳代以上)に免疫をつけることが必要である。米国同様、成人へのDTaPワクチン接種がわが国でも必要である。

ジフテリア患者は、1999年以降報告されていないが、ジフテリア毒素をもつ *Corynebacterium ulcerance* 菌感染症が問題となっている。

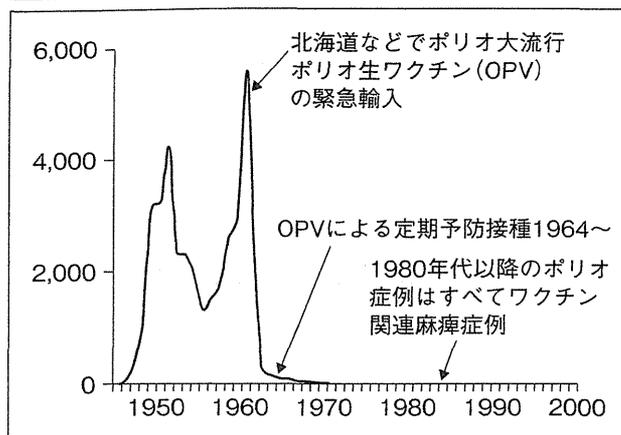
ポリオ

1. ポリオの患者数と弱毒生ワクチンの効果

ポリオは、エンテロウイルス属のポリオウイルス(1～3型)感染による手足の非対称性の麻痺を主な症状とする急性のウイルス感染症である。ワクチンが唯一の予防方法とされてきた。

わが国では、1950年代から多くの患者が報告された(図4)。1960(昭和35)年、北海道から始まった流行は全国に広がり、1961(昭和36)年、届け出患者数は5,606人に達した。母親たちは恐怖に陥り、当時国内では接種できなかった「生ワクチンよこせ!」の大運動が起こった。母親たちが連日国会へのデモを行っている様子が、「医学に国境はない。米国・ソ連(当時)いずれのワクチンでもよいから大量に輸入し、すべての子どもに無料で予防接種を行え!」と『母親しんぶん』(1960年10月)に書かれている。当時の厚生省は、弱毒ポリオ生ウイルスワ

図4 ポリオ患者数とポリオワクチン：日本



クチン研究協議会を立ち上げたが、未承認薬に対する安全性が懸念されていた。しかし、母親たちの要求はさらに高まり、当時の古井喜実厚生大臣は“自己責任”のもとに生ワクチンをソ連、カナダから緊急輸入し、未承認・未検定の経口ポリオ生ワクチンの総計35万人に及ぶ臨床試験(事実上の緊急接種)が行われた。さらに超法規的措置により1,300万人分の経口ポリオ生ワクチンがソ連およびカナダから緊急輸入され、多くの子どもたちに経口接種が行われた。効果は絶大で、1962(昭和37)年以降届け出患者数は激減し、1980(昭和62)年以降、野生株感染による患者は報告されていない。

2. 単抗原不活化ポリオワクチン(Salk ワクチン)

弱毒生ポリオワクチンは、国内外で大きな効果を示し、ポリオ根絶に向けて多大なる貢献を果たしてきた。ただ、極めてまれであるが生ワクチンには、ワクチン株による麻痺(ワクチン関連麻痺)が避けられない副反応として知られている。このため、野生株ポリオウイルスが根絶されている多くの先進国では、ワクチン関連麻痺のない不活化ポリオワクチンに切り替えられてきた。表2に生ワクチンと不活化ワクチンの特徴を示す。

不活化ポリオワクチンは1953年米国の Salk が野生株(強毒株)を不活化して有効性と安全性を確認したもので、米国で認可された。わが国では、生ワクチンの副反応のため、不活化ポリオワクチン早期導入に向け社会の

表2 経口生ポリオワクチン(OPV)と不活化ポリオワクチン(IPV)の特徴

	経口生ポリオワクチン(OPV)	不活化ポリオワクチン(IPV)
腸管局所免疫の付与	良好	期待が薄い
血清中和抗体の獲得	良好	良好
ワクチン関連性麻痺(VAPP)の危険性	あり (100万投与に1~4例)	なし
ワクチン由来株伝播(cVDPV)の危険性	あり	なし
便中へのワクチン株排泄	あり	なし
集団効果(herd immunity)	あり	なし
高温曝露によるワクチンへの影響	失活が著明	失活する
投与経路	経口投与=簡便	注射
ほかのワクチンとの混合製剤	期待薄い	可能
価格	安価	高価

表3 2つの不活化ポリオワクチン(IPV)

	世界で使われている強毒(野性)株由来 (Salk ワクチン)		日本で開発された弱毒株(Sabin)由来 (Sabin-IPV ; sIPV)	
	ワクチン株	D抗原量	ワクチン株	D抗原量
Type 1	Mahoney	40	Sabin1	1.5
Type 2	MEF-1	8	Sabin2	50
Type 3	Saukett	32	Sabin3	50
有用な点	世界中で豊富な使用実績 多くの種類の混合ワクチン製剤が使用可能 高い免疫原性(2型・3型)		国内メーカーが世界に先駆け開発・導入 製造過程での安全性が高い(途上国でも 製造可能)	
課題	製造過程で厳格な管理が必要(BSL3) 比較的高価		2型・3型の免疫原性が低い 中和抗体誘導能に相関するD抗原量の測 定法が確立していない 追加接種の必要性に関する成績がない	

要求は高まり、2012(平成24)年9月から海外で多くの使用実績のある野生株由来の単抗原不活化ポリオワクチン(イモバックスポリオ®皮下注：サノフィパスツール社)が接種できるようになった。1, 2, 3型のポリオウイルスが抗原として混合され、計4回の皮下接種となっている。当初は初回免疫の3回しか接種できなかったが、2012年10月23日の局長通知で追加接種(4回目)の有効性・安全性が確認されたとして、追加接種もできるようになった。表3に Salk ワクチン(野生株由来)と日本で

開発された Sabin 株ワクチン(弱毒生ワクチン由来)の特徴をまとめた。

DTaP-sIPV 四種混合ワクチン

2012年11月から、DTaP-sIPV 四種混合ワクチンがクワトロバック®(化学及血清療法研究所)⁹⁾とテトラビック®(阪大微生物研究会)¹⁰⁾として供給され接種できるよ

うになった(表4)。このワクチンは、1981(昭和56)年から世界に先駆け日本で開発・導入され、その安全性・有効性が認められたDTaP三種混合ワクチンに、世界で初めて弱毒生ワクチン株(Sabin株)をホルマリンで不活化したポリオワクチン sIPV (sabin ワクチン)を混合している特徴をもつ。臨床試験の結果では、sIPVを混

合しても、百日咳・ジフテリア・破傷風の抗体価には影響を及ぼすことはなく、従来のDTaP接種後の抗体価と同等と評価されている。DTaP-sIPV 4回接種後は、弱毒ポリオウイルスの1, 2, 3型に対しては、いずれも生ワクチン2回接種後と比較して高い抗体価が得られている。さらに弱毒生ワクチン株由来であっても十分に強毒の野生株を中和できることも確認されている。

表4 現在、わが国で接種できるジフテリア・破傷風・百日咳-不活化ポリオ(DTaP-sIPV)四種混合ワクチン

	クワトロバック® (化血研)	テトラピック® (阪大微研)
IPV	弱毒セービン株由来 (日本ポリオ研供与)	弱毒セービン株由来 (日本ポリオ研供与)
DTaP	DTaP (化血研)	DTaP (阪大微研)
アジュバント	アルミニウム塩	アルミニウム塩
保存剤	なし	なし
剤形	プレフィルドシリンジ	プレフィルドシリンジ

1. 接種スケジュール(表5)¹⁾

基本的には、DTaPワクチンと対象者、接種回数、接種間隔、接種量、接種方法(皮下接種)は同じである。1期初回は、生後3カ月になれば、できるだけ早期に接種を開始する。その際に、Hibワクチンや7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7、小児用肺炎球菌ワクチン)、ロタウイルスワクチンとの同時接種も考慮したい。4週間隔で3回までを確実にを行い、基礎免疫をつくっておくことが大切である。

表5 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール

(2012年11月1日版日本小児科学会)

ワクチン	種類	乳児期						
		6週	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6~8カ月	9~11カ月
インフルエンザ菌b型 (ヒブ)	不活化		①	②	③			
肺炎球菌(PCV7)	不活化		①	②	③			
B型肝炎(HBV)(注1)	不活化		①	②			③	
ロタウイルス	生		①	②			(注2)	
			①	②	③		(注3)	
四種混合(DPT-IPV)	不活化			①	②		③	
三種混合(DPT)(注4)	不活化			①	②		③	
ポリオ(IPV)(注4)	不活化			①	②		③	
BCG	生			①				

注1：B型肝炎ウイルス抗原(HBsAg)陽性の母親から出生した児に対するB型肝炎母子感染防止事業による接種スケジュール(生後2, 3, 5カ月)に準ずる。接種時期に関しては、さらなる検討が必要

注2：計2回、②は、生後24週未満までに完了すること

注3：計3回、③は、生後32週未満までに完了すること

注4：三種混合(DPT)とポリオ(IPV)を別々に接種する場合

□ 定期接種の期間 ■ 任意接種の推奨期間 ■ 定期接種の接種可能な期間
 ▨ 任意接種の接種可能な期間

〔日本小児科学会：日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール(2012年11月1日より)
http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427_1.pdf より一部抜粋改変〕

2. 経口生ポリオワクチンを1回接種した児

2012年9月1日以降は、ポリオワクチンは生ワクチンであっても不活化ワクチンであっても計4回接種することになった。経口生ワクチンを2回接種した児は、不活化ポリオワクチンを受ける必要はない。

ポリオワクチンおよびDTaPワクチンの接種回数を母子健康手帳で確認し、両ワクチンとも1期初回は計3回まで、できるだけ早期に完了することを推奨する。追加(4回目)は、3回目終了後6カ月以上の間隔をあけて接種する。

3. 副反応⁹⁾¹⁰⁾

接種後の局所反応や発熱などの副反応は、これまでのDTaP接種後と同じ傾向であった。接種部位の局所反応は、腫脹8～30%、紅斑32～64%、硬結25～52%であった。発熱に関しては、接種翌日に多い傾向はDTaP接種後と同様で、観察期間を2週間とした治験では9～47%に認められた。アナフィラキシーなど重篤な副反応に対する注意もDTaPと同様と考えられている。

【文 献】

- 1) 国立感染症研究所：感染症週報(IDWR)年別一覧表(定点把握)、百日咳。

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr/2085-ydata/1614-ydata.html>

- 2) 厚生労働省科学研究成果データベース：ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究。岡部信彦(主任研究者)、厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究, 2011年度総括研究。
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 3) 国立感染症研究所：感染症週報(IDWR)感染症発生動向調査事業年報。
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/CDROM/Main.html>
- 4) Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al: Infant pertussis; Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 23: 985-989, 2004.
- 5) Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, et al: Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics* 121: 484-492, 2008.
- 6) Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, et al: Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 22: 628-634, 2003.
- 7) National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC, 2009.
- 8) 国立感染症研究所：破傷風(2008年末現在)。IASR 30(3): 65-66, 2009。
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/349/dj3491.html>
- 9) 医薬品医療機器総合機構：クワトロバック審査結果報告書。
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200103/20001100_22400AMX00782_A100_1.pdf
- 10) 医薬品医療機器総合機構：テトラビック審査結果報告書。
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200102/630144000_22400AMX00781_A100_1.pdf
- 11) 日本小児科学会：日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール。(2012年11月1日より)
http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427_1.pdf

ノースカロライナ TEACCH プログラム視察研修2013

- 同行解説：梅永雄二(宇都宮大学教授)
- 研修時期：2013年8月2日(金)～8月11日(日) 10日間 ※予定
- 訪問都市：米国/チャペルヒル, シャーロット(ノースカロライナ州)
- 募集人員：25名(最少催行人員15名)
- 募集締切：2013年6月締切予定
- 参加費用：2013年4月発表予定
- 研修内容：
臨床的にもっとも成功している自閉症児(者)のためのプログラムとして、すでに世界各国で取り組まれている TEACCH プログ

ラムを発祥の地である米国ノースカロライナ州チャペルヒル, シャーロット, アルバマールなどにて受講していただきます。視察研修には、発達障害児への就労支援の第一人者、梅永雄二先生が同行されます。

■連絡先：リバティ・インターナショナル

担当：縄手/小野

〒105-0004 東京都港区新橋6-13-12 木澤ビル4階

Tel: 03-6459-0671 / Fax: 03-3436-5808

E-mail: info@iinet.co.jp

URL: <http://www.iinet.co.jp>

4 価ワクチン (DPT+不活化ポリオ)

133. 導入先進国の現状

岡田賢司*

はじめに

国内では、日本で開発された三種混合ワクチン (Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis : DTaP) に、世界に先駆け開発された弱毒生ポリオワクチンを不活化した Sabin 株由来の不活化ポリオワクチン (sabin derived Inactive Polio-Virus vaccine : sIPV) を混合した 4 価ワクチン (DTaP-sIPV) の接種が 2012 年 11 月から開始された。

海外では、この sIPV は使用されていない。1960 年代から野生株由来の Sabin が開発した不活化ポリオワクチン (wild type derived Inactive Polio-Virus vaccine : wtIPV) が使われている。当初は、単独で使用されたが、多くの国でその後 DTaP や DTwP (Diphtheria-Tetanus-whole cell Pertussis) と混合され四種混合ワクチン (DTaP-wtIPV, DTwP-wtIPV)、さらに Hib ワクチンや B 型

肝炎ワクチンと混合した五種あるいは六種混合ワクチンとして欧米では接種されている。

本稿では、国によって導入された経緯や接種スケジュール、使われているワクチンが異なるため、カナダやアメリカより早くから IPV が導入された欧州でのポリオの制圧状況や百日咳の発生状況をまとめた。

表 1 に DTP-wt IPV 四種混合ワクチンの導入先進国の接種スケジュールと使用されているワクチンを示す¹⁾。

1. オランダ

オランダでは 1970 年代後半に wtIPV が導入され、接種された一般国民の間ではポリオは予防できている²⁾。DTwP と混合された四種混合ワクチン、最近では DTaP と混合された DTaP-wt IPV として乳児期に 4 回 (生後 2, 3, 4, 11 か月) と幼

表 1 DTP-wt IPV 四種混合ワクチンの導入先進国の接種スケジュールとワクチン

国名	月齢・年齢	使用されるワクチン
オランダ	2, 3, 4, 11 か月, 4 歳 9 歳	DTaP-wt IPV/Hib DT-wt IPV
カナダ	2, 4, 6, 18 か月, 4~6 歳 14~16 歳	DTaP-wt IPV/Hib, DTaP-wtIPV Tdap
フランス	2, 3, 4, 16~18 か月 11~13 歳 (1998)	DTwP-wt IPV/Hib Tdap
ドイツ	2, 3, 4, 11~14 か月 14~16 歳	DTaP-wt IPV/Hib Tdap
オーストラリア	2, 4, 6 か月, 4 歳 15~17 歳	DTaP (-HBV) Tdap
アメリカ	2, 4, 6, 18 か月, 4~6 歳 11~12 歳	DTaP または DTaP-wt IPV Tdap

(Halperin ら¹⁾ 2005 を翻訳・一部改変)

OKADA Kenji

*福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 [〒 814-0193 福岡市早良区田村 2-15-1]
TEL 092-801-0411 FAX 092-801-0459 E-mail : okadak@college.fdcnet.ac.jp

表2 オランダの予防接種プログラム (2006~2009年)

Age	Injection 1	Injection 1 (risk groups only)	Injection 2
At birth (<48 hours)		HBV	
2 months	DTaP-IPV/Hib	DTaP-HBV-IPV/Hib	Pneumo
3 months	DTaP-IPV/Hib	DTaP-HBV-IPV/Hib	Pneumo
4 months	DTaP-IPV/Hib	DTaP-HBV-IPV/Hib	Pneumo
11 months	DTaP-IPV/Hib	DTaP-HBV-IPV/Hib	Pneumo
14 months	MMR	MMR	Men C
4 years	DTaP-IPV	DTaP-IPV	
9 years	DT-IPV	DT-IPV	MMR

(文献5より引用)

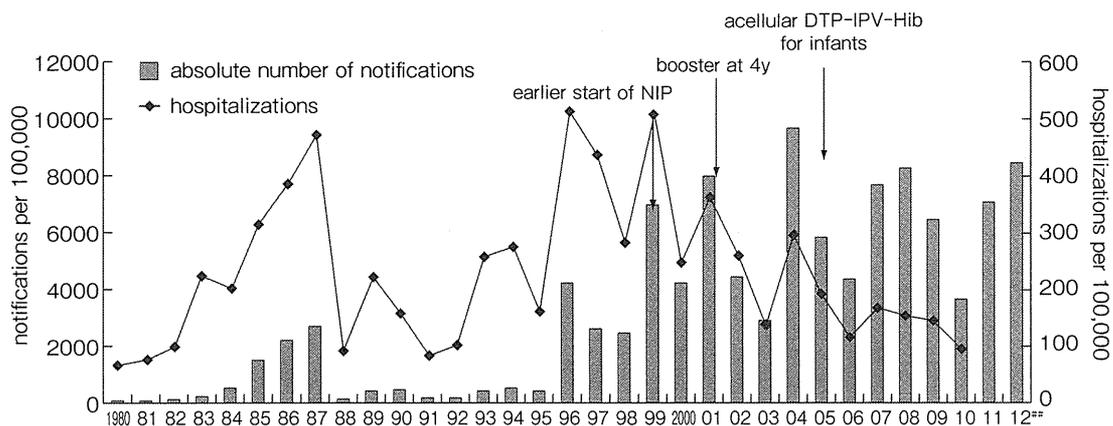


図1 オランダの百日咳患者報告数と入院患者数 (10万当たり) (1980~2012年)
(文献5より引用)

児期 (4歳) に5回目, 9歳でDT-wtIPVとして6回目のIPV接種が行われている。2001年の血清疫学調査では, 陽性率は1型97%, 2型93%, 3型90%となっていた³⁾。オランダ国内では, 一部の地域で宗教上の理由からワクチン接種を拒否している集団がある。この集団にこれまで2回のポリオの集団発生が起こった。1978年に1型ウイルスで110名の患者発生, 1992~1993年に3型ウイルスで7名の患者発生が報告されたが, その他の地域からは患者報告はなく, IPVの集団免疫効果が認められた例として報告されている⁴⁾。

2006~2009年のオランダでの予防接種プログラムと使用されているワクチンを表2に示す。図1にオランダでの百日咳の発生状況を示す⁵⁾。百日咳による入院数は減少しているが, 患者数は増減を繰り返しており, まだ十分に制圧されていない。

2. スウェーデン

スウェーデンでは, 1957年からIPVが導入された。1989年からは改良されたwtIPVをDTaPおよびHibワクチンと混合した五種混合ワクチン, 現在は生後3か月, 5か月, 12か月の3回, その後5~6歳でDTaP-wtIPVを4回目, 10歳でDTaPだけを5回目として接種されている。国内での野生株ポリオ株の流行は1962年を最後に報告されていない。オランダと同様, 一部宗教上の理由でワクチン未接種集団内での小規模の集団発生は起こっているが, その他の地域への拡大はなく, コントロールできている²⁾。

実験室診断で確定された百日咳患者報告数を図2に示す⁶⁾。スウェーデン国内では1996年にDTaPワクチンが導入されている。導入前の

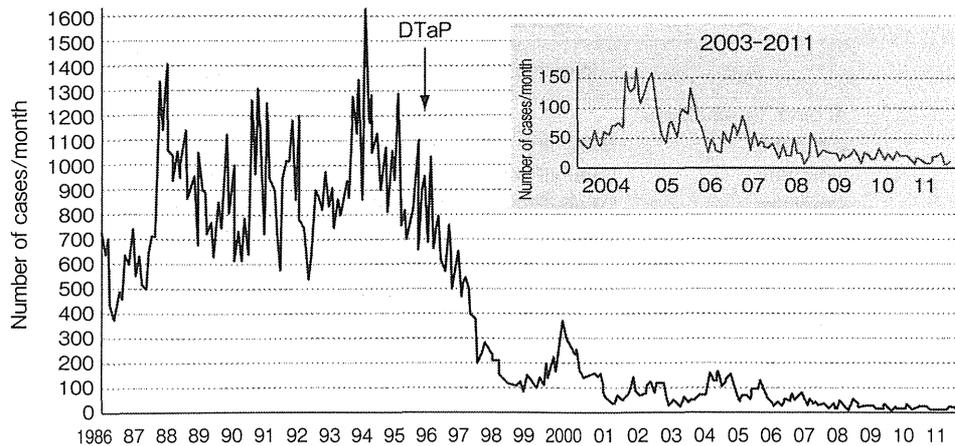


図2 スウェーデンにおける月別・年別の実験室診断で確定された百日咳患者報告数 (1986~2011年) (Nilsson ら⁶⁾ の図を筆者一部加筆)

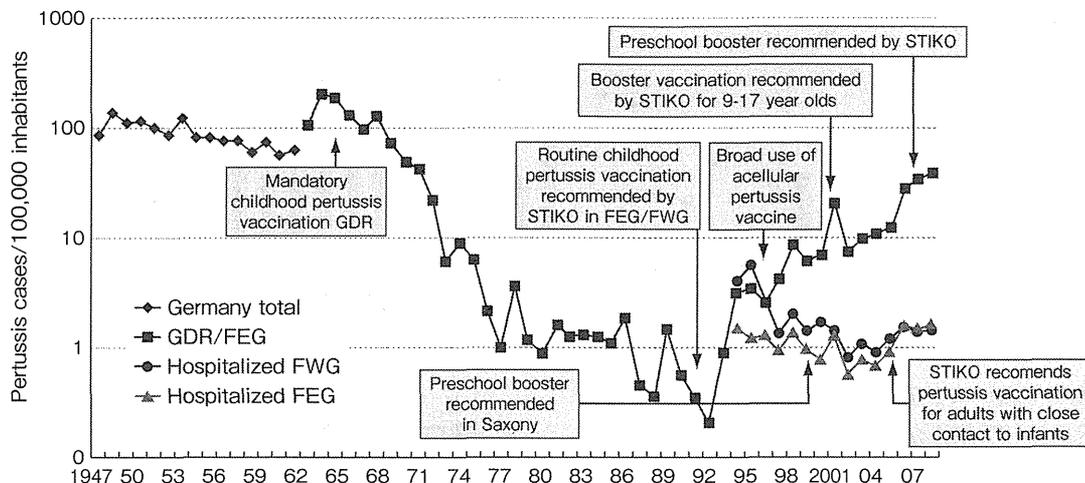


図3 ドイツにおける人口10万人当たりの百日咳患者報告数 (1947~2007年)
GDR: German Democratic Republic FEG: Former East Germany FWG: Former West Germany
(Hellenbrand ら⁷⁾, 2009の図を筆者一部加筆)

1993~1995年人口10万人当たり罹患率が121~150であったが、導入後の2001~2007年では6~11と大きな効果を示している。

3. ドイツ

ドイツでは1998年に経口生ポリオワクチン(OPV)からwtIPVに切り替えられた。わが国と同様、過去10年間に15例のVAPP(vaccine-associated paralytic poliomyelitis)の症例が発生し

たことによるとされている。変更後、2例の輸入の野生株ポリオ患者が報告されているのみである²⁾。現在、DTaPやHibワクチンと混合された多価混合ワクチンで生後2か月、4か月、11~14か月の4回、5~6歳でDTaP、9~11歳でDTaP-wtIPVが推奨されている。

ドイツでの百日咳の報告数を図3に示す⁷⁾。百日咳ワクチンは、東ドイツでは1964年から、西ドイツでは1969年から導入されていたが、一時的に1976~1991年は国内の予防接種プログラム

に組み込まれていなかった。患者数の増加に伴い、1991年から乳幼児を対象にDTaPの4回接種で再開された。その後、思春期層の患者増加が認められ、2000年から9～17歳に追加接種が開始された。百日咳の診断は2002～2007年では、実験室診断（培養1%、PCR 9.8%、抗体価上昇26.9%、単血清での高抗体価56.2%）で93.8%、疫学的接触で1.9%、臨床診断のみは4.4%の割合になっている⁸⁾。

Key words : 4価ワクチン (DTaP-sIPV), 百日咳, ポリオ

文献

- 1) Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, et al : Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. *Hum Vaccin* **1** : 245-250, 2005 [Epub 2005 Nov 17.]
- 2) Vidor E, Plotkin SA : Poliovirus vaccine-inactivated. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds) : *Vaccines*, 6th ed, Elsevier Saunders, pp573-597, 2013
- 3) Conyn-Van Spaendonck MA, de Melker HE, Abbink F, et al : Immunity to poliomyelitis in the Netherlands. *Am J Epidemiol* **153** : 207-214, 2001
- 4) Bottiger M, Mellin P, Romanus V, et al : Epidemiological events surrounding a paralytic case of poliomyelitis in Sweden. *Bull World Health Organ* **57** : 99-103, 1979
- 5) Surveillance of pertussis in the Netherlands : monitoring the impact of recent changes in the vaccination program http://www.pharmacoepi.org/meetings/28ICPE/presentations/OR35-NAT_van_der_Maas.pdf
- 6) Nilsson L, Segebade K, Grünwald AMK : Fourteen year report : Pertussis surveillance in Sweden <http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/kikhosta/121011-Pertussis-surveillance%20in-Sweden-Fourteen-year-report-Final.pdf>
- 7) Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al : The epidemiology of pertussis in Germany : past and present. *BMC Infectious Diseases* 2009 Feb 25 ; 9 : 22. doi : 10.1186/1471-2334-9-22.
- 8) Liese JG : Pertussis surveillance examples from Europe http://www.vzbb.sk/sk/aktuality/spravy/gpi_day1/4_liese.pdf

4 価ワクチン (DPT+不活化ポリオ) 一副反応

134. 副反応にはどのようなものがありますか

回答・解説 岡田賢司*

回答要旨

クワトロバック® とテトラビック® の銘柄で接種が開始されて間もないため、副反応はまだ十分に把握されていない。2 つのワクチンの添付文書およびインタビューフォームから副反応を抜粋してまとめた。

解説

臨床試験での副反応の集計および解析方法が、2 つのワクチンで異なるため、添付文書に記載されている発現率は、単純に比較することはできない。

1. クワトロバック® の添付文書での副反応

臨床試験では、生後 3 か月以上 90 か月未満の小児 259 例中 235 例 (90.7%) に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑 (69.1%)、注射部位硬結 (52.1%)、発熱 (46.7%)、注射部位腫脹 (30.9%)、気分変化 (28.6%)、下痢 (25.5%)、鼻漏 (13.5%)、咳嗽 (12.7%)、発疹 (11.2%)、食欲減退 (10.0%)、咽頭紅斑 (8.9%)、嘔吐 (7.3%) であり、これらの副反応のほとんどは接種 3 日後までにみられた。

この発現率は、4 回接種のうち、1 回でも症状が発現した被験者数を全被験者数で除したものと記載されている。

重大な副反応として、頻度はきわめて少ないが、ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1% 未満)、血小板減少性紫斑病 (0.1% 未満)、脳症 (頻度不明)、けいれん (0.4%) が記載されている。

OKADA Kenji

*福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野
〒814-0193 福岡市早良区田村 2-15-1
TEL 092-801-0411 FAX 092-801-0459
E-mail : okadak@college.fdcnet.ac.jp

臨床試験では、重篤な副反応および臨床上問題となる有害事象の発現はなかった。

インタビューフォームでは、クワトロバック® と同じ製造所の DTaP ワクチンが対照薬とされている。各症状の発現率に四種混合ワクチンと三種混合ワクチンとで、差は認められなかった。

2. テトラビック® の添付文書での副反応

生後 3 か月以上 74 か月未満の健康小児を対象にした国内第Ⅲ相臨床試験において、接種部位および接種部位以外の副反応発現率は、接種回数毎に記載されている。1 回目接種 (247 例) で接種部位の副反応は 94 例 (38.1%)、接種部位以外の副反応は 45 例 (18.2%) となっている。2 回目接種 (247 例) では、それぞれ 165 例 (66.8%)、66 例 (26.7%)、3 回目接種 (247 例) では、それぞれ 140 例 (56.7%)、41 例 (16.6%)、4 回目接種 (244 例) では、それぞれ 117 例 (48.0%)、55 例 (22.5%) であった。

1) 接種部位の副反応

- ① 注射部位紅斑 : 1 回目 79 例 (32.0%)、2 回目 159 例 (64.4%)
3 回目 126 例 (51.0%)、4 回目 89 例 (36.5%)
- ② 注射部位硬結 : 1 回目 61 例 (24.7%)、2 回目 113 例 (45.7%)
3 回目 101 例 (40.9%)、4 回目 77 例 (31.6%)
- ③ 注射部位腫脹 : 1 回目 20 例 (8.1%)、2 回目 66 例 (26.7%)
3 回目 38 例 (15.4%)、4 回目 37 例 (15.2%)

2) 接種部位以外の副反応

- 発熱 : 1 回目 23 例 (9.3%)、2 回目 50 例 (20.2%)
3 回目 28 例 (11.3%)、4 回目 39 例 (16.0%)