

0.001)。2回接種者は4人と母数が少ないため比較はできなかった。

患者の水痘ワクチン接種歴を図4に示した。水痘患者415人中、未接種者は253人(61.0%)、1回接種者は157人(37.8%)、2回接種者は4人(1.0%)であった。

緊急接種17人を除いた1回のワクチン接種歴のある水痘患者114人について、ワクチン接種から発症までの期間を図5に示した。ワクチン接種後3ヶ月未満での罹患は1人(0.9%)、3ヶ月以上6ヶ月未満での罹患は8人(7.0%)、6ヶ月以上12ヶ月未満での罹患は19人(16.7%)であった。

#### D. 考察

岡株水痘ワクチンは日本で開発され、その有効性と安全性は高く評価され、世界各国で使われている。日本では1987年に1才以上の小児への接種が承認されたが、長らく任意接種であったため接種率は30～40%と低く推移し、そのため、冬から春にかけて患者数が増加し、夏から秋に減少するというパターンで毎年流行を繰り返していた(国立感染症研究所、水痘ワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日版))。平成23年に我々吉備医師会と総社市教育委員会が共同で行なった、総社市全幼稚園小中学校の保護者6916人対象のアンケート調査でも幼稚園年少から中学3年までの小児の平均接種率は29.6%と低かった(外来小児科2013; 16(1): 79-83)。そして総社市でも、毎年300人前後の患者発生が持続していた(図1)。

総社市では平成25年4月から1才以上5歳未満4学年の小児を対象に、4000円の公費助成事業(過去の接種歴にかかわらず1回のみ費用助成)が始まったが、私たちは助成により接種率が上昇し患者数が減少することを推測、期待し、4つの小児科医療機関を受診した水痘患者の調査を開始した。また、総社市保育協議会、総社市教育委員会に協力を依頼したところ、公費助成開始5年前の平成20年度分にさかのぼって計7年度分の水痘による出席停止者数の集計が入手可能であった。

公費助成そして定期接種化後、平成27年3月末の時点で対象年齢における1回以上の接種率は80%を超えた(表2)。その結果、小児科医療機関を受診した水痘患者数は公費助成前の平成24年度の342人に対し、平成26年度には171人と減少を認めた。その年齢内訳を見ると公費対象年齢が含ま

れる0～4歳の低年齢層がH24年度には217人であったのに対し、H25年度には135人、H26年度には69人と減少しており(図2)、これは公費助成、定期接種化による接種率上昇のための効果と推測できた。

水痘による出席停止者数の集計では、公費助成前の平成20年度から平成24年度は保育園児の出席停止者数が最も多かった。保育園では、低年齢児がお互いに濃厚接触して長時間集団生活をするという環境であるため、感染伝播が拡大しやすいと考えられた。公費助成、定期接種化後の平成26年度には、保育園児の出席停止者数が有意に減少した(表3)。この理由として、保育園児の多くは公費助成、定期接種化の対象者であり、ワクチンが普及し、その効果が顕著に表れたことが考えられる。しかし、ワクチンの接種率の低い保育園では平成26年度も小流行が認められ、今後さらに低年齢層の接種率を高く維持する必要がある。

一方年長児に関しては、小児科医療機関を受診する水痘患者は平成26年度も減少しておらず(図2)、平成26年度の小学校における水痘による出席停止者数は87人と過去7年間で最多であった(表3)。本研究では、小児科医療機関を受診する5～9歳の患者数は増えていないのに(図2)、小学校の出席停止者数は増えているという結果が得られた(表3、表4)。この理由については、年長児は小児科クリニック以外の内科医療機関を受診した可能性が考えられた。その一方で、夏休みなどの長期休暇に発症した患者や在宅乳幼児の患者は出席停止者には含まれず、小児科クリニック受診患者と出席停止者数の傾向が必ずしも一致しないことはあり得ると考えられる。

今回の解析では、公費助成開始後2年、定期接種化後半年の時点で、接種対象年齢の低年齢層の水痘罹患患者は減少し、その一方で、公費接種対象外の年長者の水痘患者が増加したという結果が得られた。今後は、定期接種対象の低年齢層だけでなく、任意接種となる高い年齢の感受性者を減らす必要があり、年長児や成人の感受性者にもワクチン接種を推奨することが必要である。

全国的にも、接種率の向上にともなう水痘患者数の減少は報告されている。国立感染症研究所感染症疫学センターの感染症発生動向調査によれば、2012～2014の3年間はそれ以前と比べて患者報告数が減少した。この理由として、2012年以降に

水痘ワクチンの公費助成を行う自治体が増えたこと、日本小児科学会が2回接種を推奨するスケジュールを発表したことなどが背景にあり、水痘ワクチンの接種率が上昇したことが考えられる(小児科2014; 55(10):1367-1375)。さらに、小児科定点からの報告では、2014年第45週頃から、水痘患者数は過去数年を大きく下回り、2015年は過去10年間で最低の報告数となっている。定期接種化により接種が促進され、幼児の感受性者が減少し、患者発生が著明に減少したと考えられる(病原微生物検出情報(IASR)2015年5月26日)。

水痘患者の過去のワクチン接種歴を調査した結果、1回接種者、いわゆる breakthrough 水痘患者が37.8%を占めた(図4)。breakthrough 水痘は、発疹数が少ない、水疱形成にまで至らない、発熱をとまなわない、痒みが少ない、経過が短い、などの軽症水痘の場合が多いとされる。我々の調査でも、未接種群では軽症が33.4%であるのに対し、1回接種群では81.6%と接種群で有意に軽症が多く( $p<0.001$ )、ワクチンによる軽症化が確認できた(図3)。水痘ワクチンによる重症化予防効果に関しては、1995年から1才以上の小児への定期接種が実施された米国で、定期接種化後には水痘罹患者の減少と共に、入院例、すなわち重症例が減少したという報告がなされている(JAMA 2002; 287:606-611)。また、同じ米国でワクチンの有効性に関する17論文を整理した報告では、水痘罹患全体でみると平均84.5%(44~100%)の有効率であったが、重症例のみに着目すると100%の有効率であったという報告もある(J Infect Dis 2008; 197(Suppl 2):82-89)。わが国では、定期接種化とほぼ同時期の2014年9月から、24時間以上入院した水痘患者の全数サーベイランス報告が開始された。その集計では、経時的に乳幼児の患者は減少し、相対的に成人患者の割合が増加している(病原微生物検出情報(IASR)2015年5月26日)。入院を必要とする乳幼児の重症水痘が減少したことは、水痘ワクチン定期接種化の効果と推測される。

集団予防という観点からは、国全体における流行を抑制し、ハイリスク者の水痘感染を防ぐということが大切である。そうすると、やはり breakthrough 水痘の発生は問題であり、1回の接種では不十分である。落合等は、流行時の保育園での調査の結果、接種後1年以上経過した2才以下の児は77.8%が水痘を発症したと報告した(日小

医会報2013; 46:159-162)。我々の本研究でも保育園での流行は継続しており、流行を止めるためには90~95%以上の高い接種率を維持し、2回接種を徹底することが必要と考えられる。米国では、1回接種では罹患者減少が頭打ち状態となり、接種歴のある児での発症や接種率の高い集団における患者流行が報告され、好発年齢が年長者にシフトしたため、2006年に2回接種が導入されることとなった。その結果水痘患者は著明に減少し、水痘による死亡や重症者を限りなく低下させることのできる可能性が報告されている。2回接種法実施後は、接種対象外の乳児や抗体価の低い成人の水痘も減少するという利益がもたらされたとの報告もある。

我々の研究の結果から、2回目接種の時期について考察する。米国では1回目は12~15ヶ月、2回目は4~6才と、1回目と2回目の間隔を数年あけるスケジュールである。これに対しドイツでは、1回目11~14ヶ月、2回目15~23ヶ月と、1回目と2回目の接種間隔が短い。ドイツでは、1回接種で防御に不十分な免疫しか獲得できなかった小児を breakthrough 水痘から救うと同時に、低年齢に発症ピークのある患者数を減少させることをめざし、短い間隔での2回接種を当初から導入した。わが国はドイツ方式に近いスケジュールで2回接種法を定期接種として導入し、1回目から3か月以上の間隔を開ければ2回目の接種が可能であるが、標準的な接種間隔は6~12か月とされている。

我々の調査において、1回のワクチン接種歴がある水痘患者について、接種から罹患までの期間を解析した結果、接種から12ヶ月未満の患者が24.6%(28人)であった。この中で、接種後3ヶ月未満の患者は0.9%(1人)、3ヶ月以上6ヶ月未満の患者は7.0%(8人)を占めた。(図5)この結果によれば、標準的な接種間隔の6か月に達するよりも早めに2回目を接種する方が、より発症を予防できる可能性がある。3ヶ月間隔で2回目を接種した小児が有効な免疫を長期に維持できるのであれば、1回目接種から3か月を経た時点で2回目の接種を行うことが望ましいとも考えられる。この点に関して、今後のさらなる検討が必要である。

浅野は米国における水痘ワクチンの定期接種化による各種効果の推移を次のようにまとめた(小児科2014; 55(10):1407-1413)。まず外来患者数が減少し、その後入院例の減少、合併症例の減少、死亡例の減少、乳児への間接的効果(接種対象ではない

乳児の罹患減少)、医療費の減少、接種後罹患の増加(1回接種の場合)、2回接種に変更後は接種後罹患減少、長期的には帯状疱疹の減少へと効果が波及する。我々の調査でも、公費助成後2年でこれらの効果のいくつかが認められている。しかし、生ワクチンを接種できないハイリスク者も含めて水痘罹患から社会全体を守るためには、より高い2回接種率を長期に維持し、任意接種の年長者の接種率も向上させることが必要と考える。

本分担研究では、以下の研究を現在併せて実施あるいは計画中である。これらについては、当該医療機関の倫理委員会において承認を得たうえで実施中、あるいはこれから承認を得たうえで実施する。

- ①海外渡航に際して、破傷風トキソイドとポリオワクチンの接種を希望する成人に対して、DPT-IPV ワクチンを接種して安全性と有効性を検討(静岡厚生病院；倫理審査承認済み、研究および解析を実施中)
- ②A型肝炎ワクチンの接種を希望する小児の渡航者において、国内では追加免疫を含めた3回の接種を完了できない者が想定されるので、海外でも入手可能な輸入ワクチンで追加免疫を実施し、互換性に関する安全性と有効性の検討(東京医科大学病院；倫理審査承認済み、研究実施中)
- ③2015年5月から侵襲性髄膜炎菌感染症の予防目的で、4価髄膜炎菌結合型ワクチンが使用可能となったが、本ワクチンは56歳以上の者に対する適用が承認されていない。海外で用いられる髄膜炎菌多糖体ワクチンに年齢の上限はないが、わが国では未承認である。一方、わが国における侵襲性髄膜炎菌感染症の報告患者には56歳以上の者が多く含まれ、流行地への海外渡航に際して接種を希望する場合がある。4価髄膜炎菌結合型ワクチンを56歳以上の者に接種し、免疫原性と安全性を検討する。(東京医科大学病院；倫理審査中、川崎医科大学附属川崎病院；倫理審査申請準備中)

## E. 結論

平成26年10月の水痘ワクチン定期接種化に先立って平成25年4月から公費助成が行なわれた総社市において、公費助成開始後2年、定期接種化後半年の時点で、接種対象年齢を中心とした水痘患者数の減少、罹患者の症状の軽症化が認められた。これらは、ワクチンの普及による効果と考えられた。

ただし、集団における流行は完全には抑制できてないこと、患者年齢の年長者へのシフトなどの課題も指摘された。また、1回目と2回目の接種間隔について、さらなる検討が必要と考えられた。社会における水痘流行を制御するためには、幅広い年齢層で接種率を向上させること、2回の接種を徹底することが必要である。

調査に御協力いただいた、総社市こども課、総社市教育委員会、総社市保育協議会、保育教育現場の方々、吉備医師会の諸先生方に深謝いたします。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1)山本裕子、三宅真砂子、上田美子、高杉尚志、中野貴司. 水痘ワクチン公費助成、定期接種化の効果. 投稿中.
- (2)中野貴司. ポリオワクチンを成人に接種する場合はありますか。昭和50～52年生まれの世代はポリオに対する免疫が低いと聞いたのですが、追加接種をしたほうがよいですか。中野貴司編著 予防接種の現場で困らない まるわかりワクチンQ&A. p138-140. 2015年4月. 日本医事新報社, 東京.
- (3)中野貴司. 海外へ行く児の予防接種. 庵原俊昭、寺田喜平編著 よくわかる予防接種のキホン. p94-105. 2015年4月. 中外医学社, 東京.
- (4)中野貴司. 侵襲性髄膜炎菌感染症と予防ワクチン. 小児科臨床 68(10):1963-1971,2015.
- (5)中野貴司. 15歳以上の3種混合(DPT)ワクチン未接種者にどう対応する?. 日本医事新報. No.4776:66-67,2015.
- (6)中野貴司. A型肝炎ワクチン. 小児科臨床 68(12):2625-2630,2015.

### 2. 学会発表

- (1)山本裕子、三宅真砂子、上田美子、高杉尚志、寺島直之、三宅 周、中野貴司. 水痘ワクチン公費助成、定期接種化の効果についての検討. 第25回日本外来小児科学会年次集会(2015年8月22日～8月23日、仙台).
- (2)田中敏博、中野貴司. 4種混合ワクチン(DTaP-sIPV)の成人への接種の有効性の検討. 第19回日本ワクチン学会学術集会(2015年11月

14日～11月15日、犬山).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

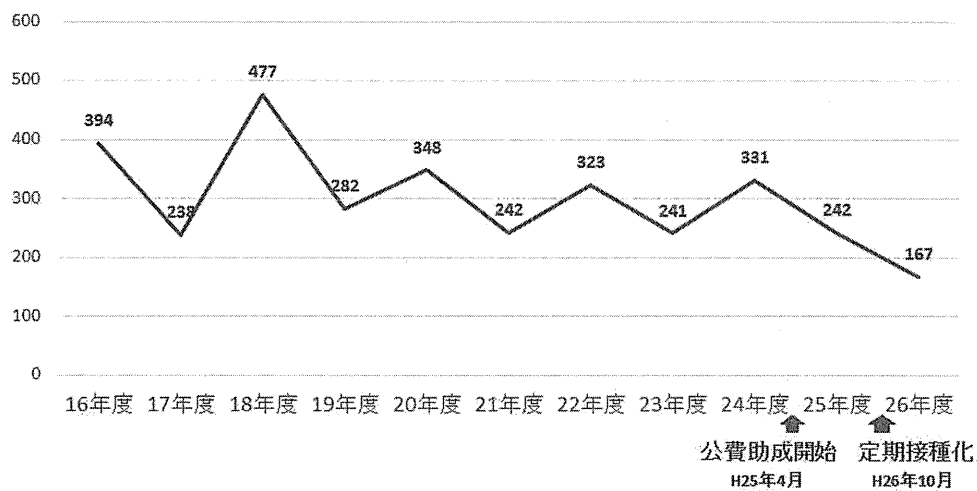


図1.水痘患者数の年度別推移

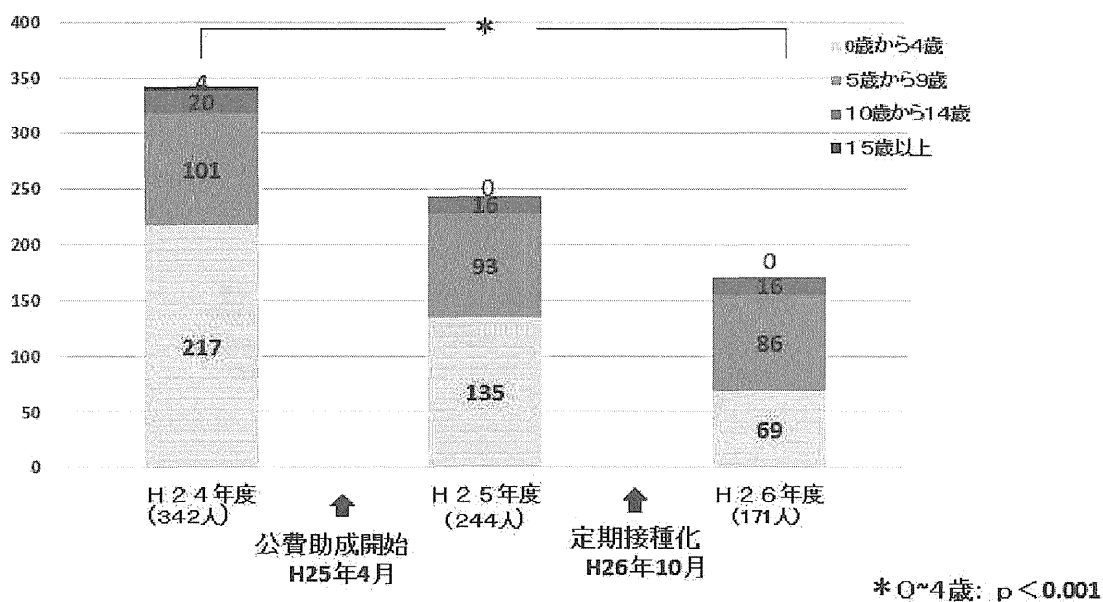


図2.年齢群別の水痘患者数の推移(平成24~26年度)

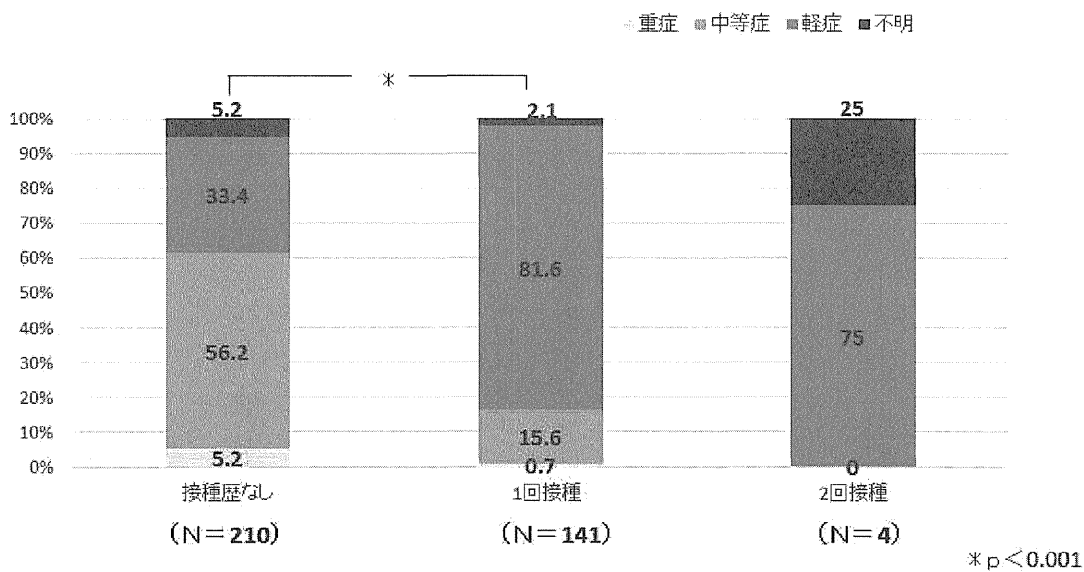


図3.予防接種歴の有無による水痘重症度の比較

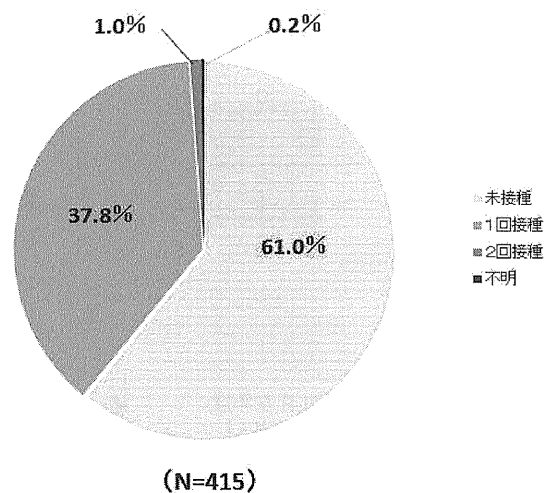


図4. 患者の水痘ワクチン接種歴

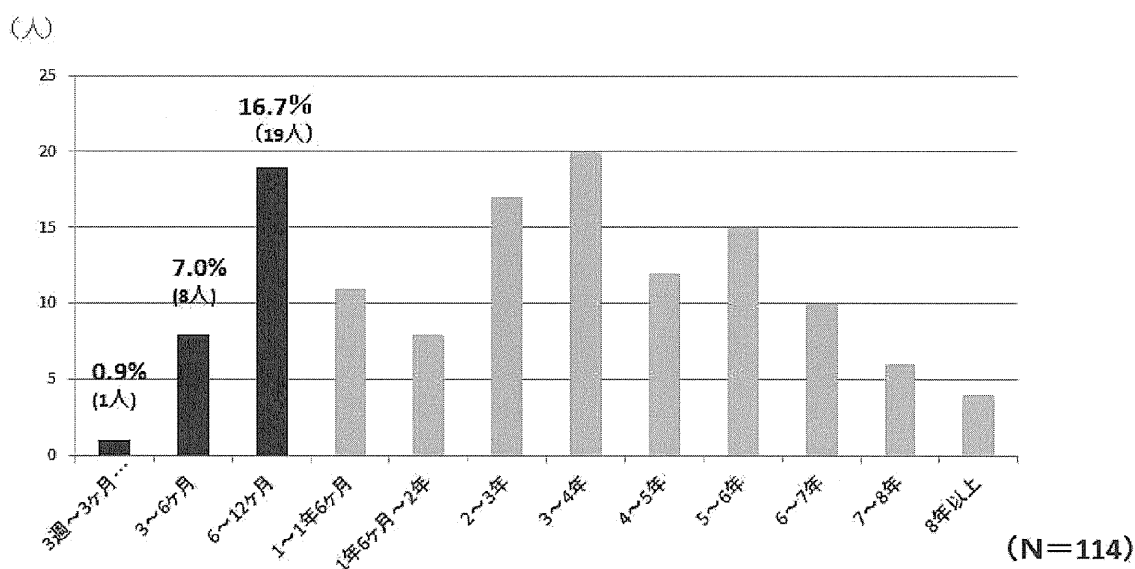


図5. 水痘ワクチン接種から発症までの期間

表1.水痘患者の重症度基準

【軽症】(下記の2条件とも満たす者)

- ・体幹部の発疹が50個以内
- ・経過中の最高体温が38℃未満

【中等症】(下記のいずれかを満たし、かつ重症ではない者)

- ・体幹部の発疹が50個以上
- ・経過中の最高体温が38℃以上

【重症】(下記のいずれかを満たす者)

- ・体幹部の発疹が多く密である
- ・経過中に39℃以上の体温が3日間以上持続
- ・患者に重篤感がある
- ・経静脈輸液を施行
- ・重大な合併症\*をともなった

\*「重大な合併症」とは、細菌の二次感染、熱性けいれん、肺炎、肝機能障害、脳炎・脳症、入院、などである。

表2.公費対象年齢の水痘ワクチン接種状況

年齢区分	1回目の接種者								2回目の接種者									
	全小児数	罹患者数	対象者数	既接種者	H25助成	H26.4~9助成	H28.10~定期	合計	接種率	既接種者	H25助成	H26.4~9助成	H28.10~定期	合計	2回目接種率	H25助成合計	H28助成合計	定期合計
	A	B	C(A-B)	D	E	F	G	H(D+E+F+G)	H/C	I	J	K	L	M(I+J+K+L)	M/O	E+J	F+K	O+L
H25.4.2~H26.3.31生(1歳児)★	597	2	595	11	/	55	384	450	75.6	1	/	0	80	81	13.6	/	55	464
H24.4.2~H25.4.1生(2歳児)★◇	630	13	617	26	372	27	106	531	86.1	3	1	0	276	280	45.4	373	27	382
H23.4.2~H24.4.1生(3歳児)★◇	702	57	645	159	305	16	75	555	86.0	3	63	18	133	217	32.6	368	34	208
H22.4.2~H23.4.1生(4歳児)★◇	676	113	563	248	149	8	82	487	82.0	2	95	31	1	129	22.9	244	39	83
H21.4.2~H22.4.1生(5歳児)◇	687	138	549	288	100	/	11	399	72.7	2	101	/	0	103	18.8	201	/	11
計	3,292	323	2,969	732	926	108	638	2,402	80.9	11	260	49	490	810	27.3	1186	155	1128

★：平成26年度の公費助成対象者  
 ◇：平成25年度の公費助成対象者

(平成27年3月末時点の集計)

表3.水痘による出席停止者数の年度別推移（平成20～26年度）

	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度	H26年度
保育園	174	109	96	137	169	92	42
幼稚園	33	14	52	27	40	38	32
小学校	46	36	51	44	80	50	87
中学校	0	1	3	1	4	9	2
計	253	160	202	209	293	189	163

（H25年度の在籍者数は保育園1450人、幼稚園993人、小学校3954人、中学校1995人、計8392人）

保育園 H26年度とH20～25各年度：p<0.001

小学校 H26年度とH20～25各年度：p<0.001

表4.学年別の水痘による出席停止者数（平成20～26年度）

	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度	H26年度
0歳児	21	15	4	15	8	3	4
1歳児	53	19	26	32	28	14	6
2歳児	39	32	14	25	43	15	5
3歳児	36	30	55	54	49	33	15
4歳児	32	11	24	21	41	34	22
5歳児	26	16	25	17	40	31	22
小1	19	15	24	9	25	16	20
小2	9	5	7	13	24	14	38
小3	7	4	13	6	8	5	10
小4	6	4	3	9	11	6	10
小5	1	2	4	6	7	6	3
小6	4	6	0	1	5	3	6
中1	0	0	2	1	2	3	1
中2	0	0	1	0	1	1	1
中3	0	1	0	0	1	5	0
計	253	160	202	209	293	189	163



## 4 種混合ワクチン（DTaP-sIPV）の成人への接種の有効性の検討

研究分担者 中野 貴司 川崎医科大学 小児科

研究協力者 田中 敏博 JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

### 研究要旨

我が国で開発された弱毒ポリオウイルス（セービン株）由来の不活化ポリオワクチン（sIPV）を含む4種混合ワクチン（DTaP-sIPV）が、平成24年11月より小児の定期予防接種として導入されている。一方で、成人においても、ポリオ、百日咳、破傷風に対するワクチン接種のニーズは持続していく状況が予測され、DTaP-sIPVの需要は一定以上にあるものと推定される。しかしながら、成人におけるDTaP-sIPV接種のデータは不十分である。我々は、母子手帳等で乳幼児期のワクチン接種歴が確認できた成人に対してDTaP-sIPVを接種し、その前後で抗体価を測定する研究を行った。33名（16～57歳、平均36.1±9.2歳）の接種前の抗体陽性率は、ポリオ（1、2、3型。中和法）：88%、100%、76%、百日咳（抗PT、抗FHA。ELISA法）：61%、76%、ジフテリア（CC法）：97%、破傷風（KPA法）：94%であった。接種後は破傷風で97%であった以外、すべて100%であった。軽微な局所の反応を除き、重大な有害事象の発現はなかった。DTaP-sIPVは、成人に対しても有効かつ安全に接種が可能であると推定される。

### A. 研究目的

我が国で開発された弱毒ポリオウイルス（セービン株）由来の不活化ポリオワクチン（sIPV）を含む4種混合ワクチン（DTaP-sIPV）が、平成24年11月より小児の定期予防接種に用いられている。ポリオの流行国・地域はいまだ残存<sup>1)</sup>し、特にそうした国・地域への渡航者にはポリオワクチンの接種が推奨される。百日咳および破傷風は、成人こそワクチンの追加接種が必要<sup>2,3)</sup>である。したがってDTaP-sIPVは成人も接種対象になり得ると考えられるが、その有効性は不明であり、検証が必要である。

### B. 研究方法

当院の渡航ワクチン外来で4種混合ワクチン（DTaP-sIPV/テトラビック®、阪大微生物病研究会）、0.5mLを上腕の皮下に接種した者のうち、母子手帳等でワクチン接種歴が確認でき、かつ本研究に同意が得られた場合に、接種の前後（間隔は3週間以上）で採血を行った。検体は、ただちに遠心分離して血清をマイナス80℃で凍結保存した。後日、阪大微生物病研究会に一括して検体を送付し、ポリオ（I/II/III型）、百日咳（PT・FHA）、ジフテリア、

破傷風の抗体価を測定した。

接種当日以降、接種後の採血までの間に生じた有害事象について、発熱と局所症状を中心に、聞き取り調査をした。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会で承認を得ている。また、4種混合ワクチンの成人への接種は現時点で適応外使用にあたることから、健康被害救済のための損害賠償保険に加入した。

### C. 研究結果

研究期間中に基準を満たし、研究に同意した者が38名、うち接種後の来院がなく採血不可が1名、接種後の来院が3週間未満であった者が3名、輸血歴ありと判明した者が1名で、最終的に33名が解析の対象となった。年齢は16～57歳、平均年齢は36.1±9.2歳。性別は、男17名、女16名。全員母子手帳で乳幼児期の予防接種歴を確認した。経口生ポリオワクチンは1名（57歳、3回）を除いて全員2回接種済みであった。百日咳、ジフテリア、破傷風については、DPT/DT/DPのいずれかで全員3回以上の接種歴を確認した。

接種前の抗体陽性率は、ポリオ（1、2、3型。中

和法) : 88%、100%、76%、百日咳 (抗 PT、抗 FHA、ELISA 法) : 61%、76%、ジフテリア (CC 法) : 97%、破傷風 (KPA 法) : 94%であった。接種後は破傷風で 97%であった以外、すべて 100%であった (図 1 - 5)。

有害事象については、37.5°C以上の発熱を呈した者はなし、局所の腫脹または疼痛を訴えた者が 10 名 (30%) であった (図 6)。このほかに重大な事象の発現を訴えた者はなかった。

#### D. 考察

ポリオの流行国・地域や危険国・地域への渡航者におけるポリオワクチンの追加接種のニーズは持続している。また、成人における百日咳および破傷風のワクチン接種のニーズも持続あるいは増大していくであろうと考えられる。これらを同時にカバーするワクチンが DTaP-sIPV であり、今後、成人における接種のニーズは増大していくものと予測される。

セービン株を用いた不活化ポリオワクチン、およびそれを含む混合ワクチンである DTaP-sIPV は、世界で初めての製品であり、治験で得られた乳児期の抗体獲得状況以外のデータは存在しない。そこで、今回の研究を、DTaP-sIPV の接種が恒常的に求められる渡航ワクチン外来において実施した。

経口生ポリオワクチンおよび DPT/DT/DP の接種記録が確認できたことから、結果的にポリオ、百日咳、ジフテリア、破傷風の接種後の抗体価の持続状況を確認することができた。対象者の最年長は 57 歳であり、今回の研究での抗体価は、乳幼児期のワクチン接種の純粋な効果以外に、長期間にわたって自然界からのブースターも受けた末の結果であると考えらるべきではあるが、全体に良好に抗体価が維持されていた。

この状態に対して、DTaP-sIPV の追加接種により、各項目において非常に良好かつ十分なブースター効果を確認することができた。破傷風で抗体価が陽転しなかった一名は 57 歳の症例で、乳幼児期に破傷風を含むワクチンの接種がなされていなかった、つまり今回が初回の免疫であったことが判明した。

有害事象に関しては、再診時の口頭による確認であったが、3割に比較的軽微な局所反応の訴えがあったのみである。成人における副反応への懸念から、3種混合ワクチンを 0.2mL に減量して接種した先行研究<sup>4)</sup>もある。しかしながら今回の結果からは、通常量の接種で安全面における大きな問題はないも

のと考えられた。有効性をより重視するならば、通常量の接種を積極的に考慮していきたいところである。

#### E. 結論

本研究において、DTaP-sIPV の成人への接種の高い有効性と安全性を確認できた。世界初の弱毒セービン株由来の不活化ポリオワクチンを含む DTaP-sIPV は、成人に対しても有効かつ安全に接種が可能であると推定される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

田中敏博, 中野貴司. 4種混合ワクチン (DTaP-sIPV) の成人への接種の有効性の検討. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会 (2015 年 11 月 14 ~ 15 日 犬山).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 参考文献

- 1) 渡邊愛可, 島田智恵 (抄訳担当). 世界的なポリオ根絶に向けた現状. 2014 ~ 2015 年. IASR 36 : 146, 2015 (WHO, WER 90: 252-260, 2015)
- 2) 額賀俊介, 小川直子. 新潟県の中学校における百日咳集団発生事例 IASR 36 : 142-143, 2015
- 3) <速報>東日本大震災に関連した破傷風 - 2 : 東日本大震災関連の破傷風症例についての報告 - IDWR 14 : 10-17, 2012
- 4) 柳澤如樹, 高山直秀, 菅沼明彦. 成人におけるジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 3種混合ワクチン 0.2 mL 接種の百日咳抗体への効果. 感染症誌 83 : 7-11, 2009

図1. 最終接種からの経過期間と弱毒株ポリオに対する中和抗体価

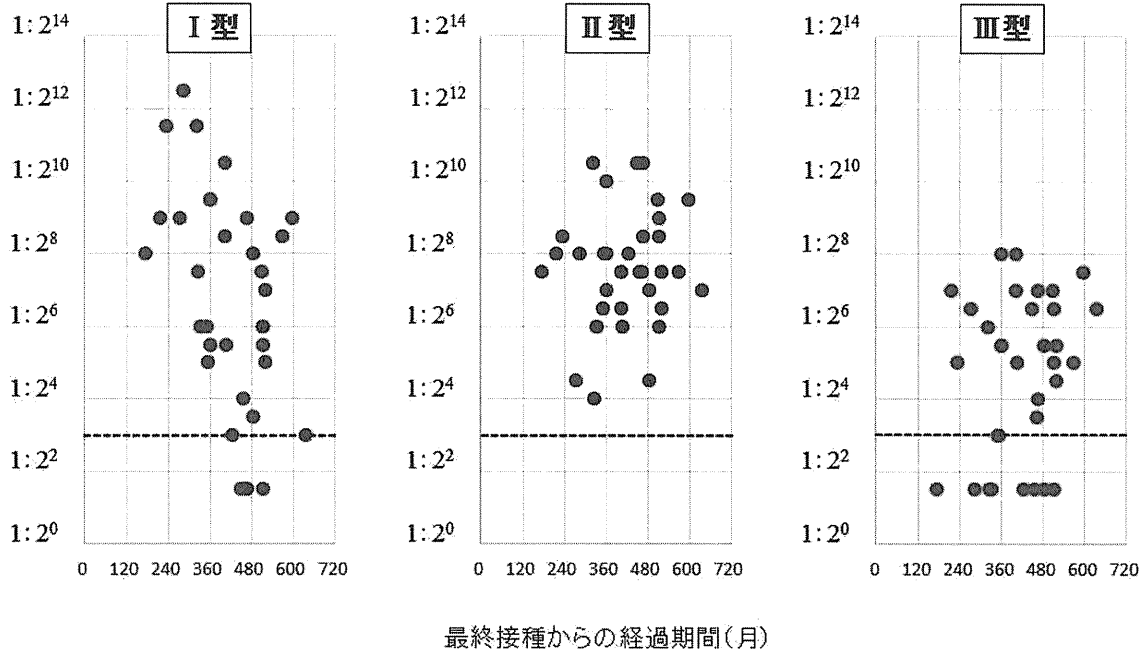


図2. 弱毒株ポリオ 抗体価(中和法)

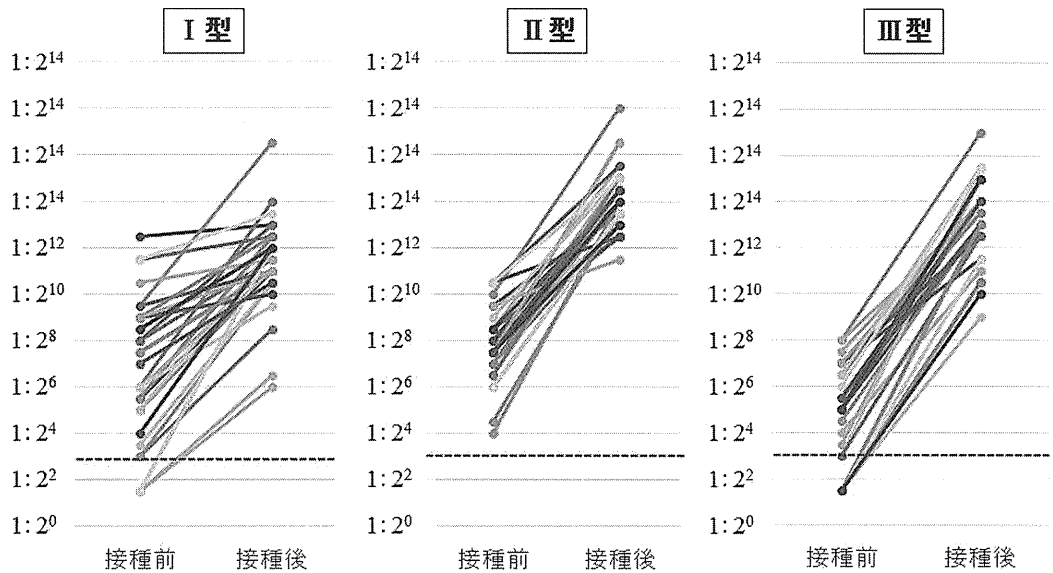


図3. 百日咳 抗体価 (ELISA法)

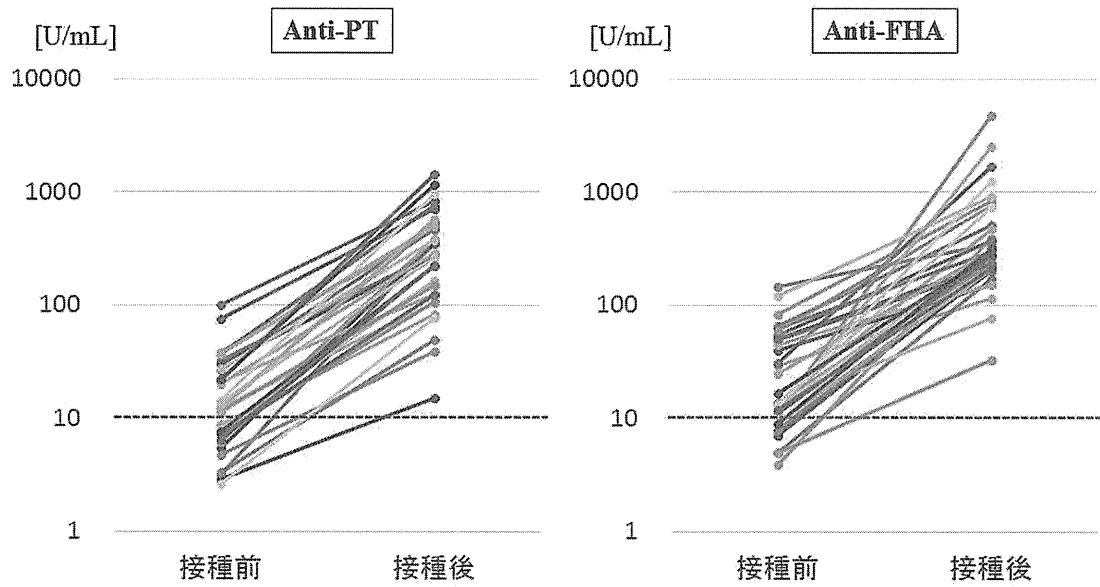


図4. ジフテリア 抗体価 (CC法)

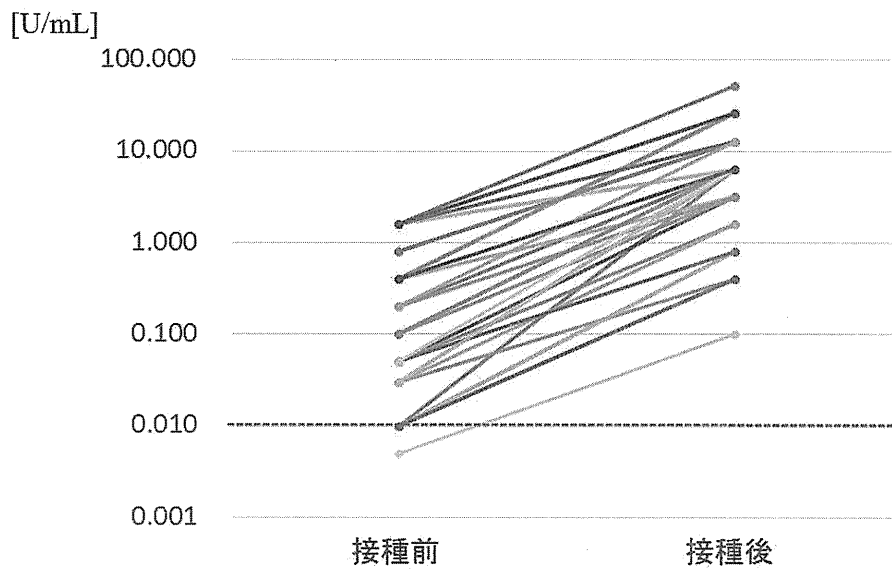


図5. 破傷風抗体価(KPA法)

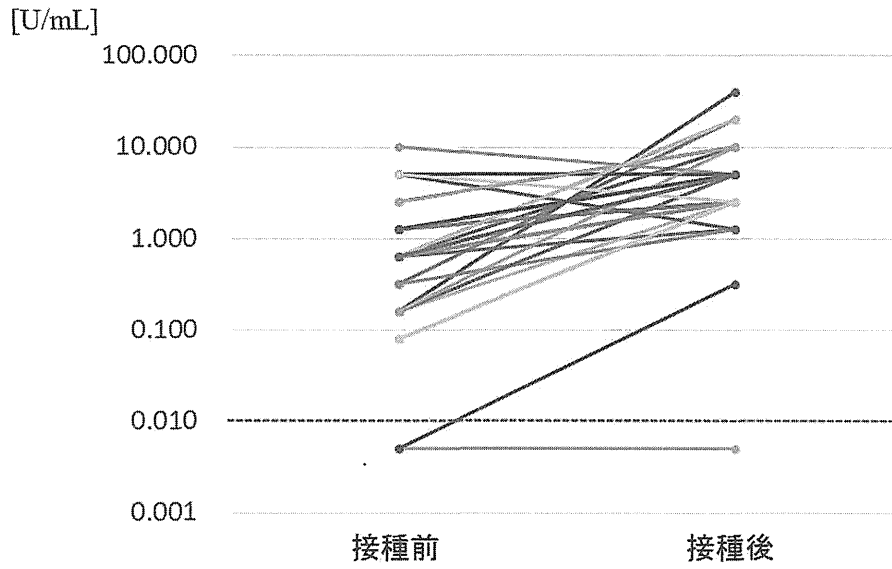
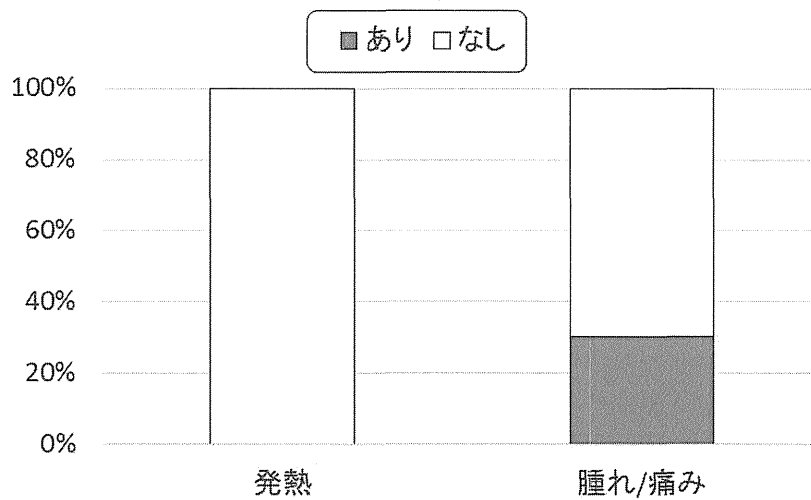


図6. 有害事象



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

OPV/IPV 接種児における抗体持続（抗体価の経年推移）の検討

研究協力者	進藤 静生	しんどう小児科
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	横山 隆	横山小児科医院
研究協力者	横山 隆人	横山小児科医院
研究協力者	山下 祐二	やました小児科医院
研究協力者	芝尾 敬吾	しばおクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学、医療法人相生会 臨床疫学研究センター
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学 小児科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

研究要旨

本邦での不活化ポリオワクチン導入に先立ち、平成 24 年度厚生労働科学研究「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」の分担研究として実施した「ポリオワクチン（OPV、IPV、DPT-IPV）の互換性に関する免疫原性・安全性試験」では、生後 3 ヶ月以上 74 ヶ月未満の小児 153 例を対象に、OPV、IPV、DPT-IPV の組み合わせ・接種順序が、抗体価に与える影響および安全性を検討した。その結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3 回の接種によって防御レベル 1:8 を上回る抗体価が誘導され、4 回目の接種によって booster 効果が得られた。

本研究では、抗体価の持続についての知見を得ることを目的に、上記試験の参加者を対象として、接種後 5 年間の抗体価の経年推移を追跡している。本報告書では、接種 1 年後の抗体価が得られた 120 例、また、接種 2 年後の抗体価が得られた 103 例を対象に、4 回接種後から接種 1 年後および接種 2 年後にかけての幾何平均抗体価、平均上昇倍数（1 年後 / 4 回目接種後、2 年後 / 1 年後）、抗体保有割合（抗体価 1:8 以上を示した者の割合）を検討した。Sabin 株に対する幾何平均抗体価は 4 回目接種後から接種 1 年後にかけて急速に減少した後（1 年後 / 4 回目接種後：0.08～0.24,  $p < 0.05$ ）、接種 2 年後にかけて緩やかに減少した（2 年後 / 1 年後：0.75～1.00）。Wild 株に対する幾何平均抗体価も同様の傾向を示したが、接種 1 年後から接種 2 年後にかけての減少の程度は Sabin 株よりも大きかった（2 年後 / 1 年後：0.33～0.67）。OPV(Sabin) を 1 回、DPT-IPV(Sabin) を 3 回接種した Group A の 11 例中 1 例で、Wild 株 Type I に対する抗体価が接種 1 年後に 1:8 を下回った。また、

OPV(Sabin) を1回、IPV(Wild) を3回接種した Group B の36例中1例で、Sabin株 Type III に対する抗体価が接種2年後に1:8を下回った。DPT-IPV(Sabin) とIPV(Wild) を2回ずつ接種した Group C・D については、追跡できた全例が Sabin株・Wild株ともに1:8を上回る抗体価を2年後まで維持した。今後、関連因子の調整等を含め慎重な検討を行う予定である。また、3年後以降の抗体価の推移を注視し、追加接種時期および獲得された抗体の持続についての知見を得たい。

#### A. 研究目的

不活化ポリオワクチンにより獲得された抗体価の持続についての知見を得ることを目的に、「ポリオワクチン (OPV、IPV、DPT-IPV) の互換性に関する免疫原性・安全性試験 (平成24年度厚労科研「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」分担研究)」(以下「ワクチン互換性試験」とする) の参加者を対象として、接種後5年間の抗体価の経年推移の追跡を計画した。

#### B. 研究方法

##### 対象

ワクチン互換性試験に参加した小児153例を対象に、接種後5年間の抗体価の経年推移を追跡する。本報告では、接種1年後から接種2年後にかけての、Sabin株・Wild株に対する抗体価の推移について報告する。追跡対象とした小児153例 (A11, B49, C50, D43) のうち、接種1年後の抗体価が得られたのは120例 (A7, B42, C41, D30)、また、接種2年後の抗体価が得られたのは103例 (A6, B36, C32, D29) であった。

#### ワクチンおよび接種方法

表 B-1. 接種スケジュール

Group	1回目	2回目	3回目	4回目
A	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)
B	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)
C	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)
D	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)

(s) : Sabin株 ; (w) : Wild株 .

接種間隔 : 2、3回目 4～8週後、4回目 7～8ヵ月後接種

#### 抗体価測定

本研究における全採血量を考慮し、表 B-2 に示すスケジュールで血清を採取する。

表 B-2. 血清採取スケジュール

Group	1回目	2回目	3回目	4回目	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	
	接種前 S0	4週後 S1	4週後 S2	4週後 S3	4週後 S4	S5	S6	S7	S8	S9
A		●	●	●	●	●	●	●	●	●
B		●	●	●	●	●	●	●	●	●
C	●		●	●	●	●	●	●	●	●
D	●		●	●	●	●	●	●	●	●

なお、4回目接種4週間までの血清採取は、ワクチン互換性試験において実施した。現在、3年後までの血清を採取しており、以降追跡を継続する計画である。

表 B-3. 測定抗原・測定施設

	Sabin 株	Wild 株
Type I	Sabin (LSc,2ab)	Mahoney
Type II	Sabin (P712,Ch,2ab)	MEF1
Type III	Sabin (Leon,12a1b)	Saukett
測定施設	阪大微研	Sanofi Pasteur
測定法	WHO Standard method 準拠	

### 研究予定期間

2013年9月～2018年12月

### 参加者特性に関する情報収集

ワクチン互換性試験の参加登録時に、医師記入用調査票を用いて参加者の人口統計学的特性値、既往歴、併存疾患の有無、過去のワクチン接種歴（母子手帳にて確認）を調査した。なお、毎回接種前には「予防接種ガイドライン」に定められた予診票も確認した。

### 統計解析

測定が終了している接種2年後までの抗体価について、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（1年後/4回目接種後、2年後/1年後）、抗体保有割合（抗体価1:8以上を示した者の割合）を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は医療法人相生会九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

#### 幾何平均抗体価、平均上昇倍数および抗体保有割合

表1、図1および図2に、各Groupの幾何平均抗体価、平均上昇倍数および抗体保有割合を示した。

接種したワクチンの組み合わせに関わらず、Sabin株に対する幾何平均抗体価は4回目接種後から接種1年後にかけて急速に減少した後（1年後/4回目接種後：0.08～0.24,  $p<0.05$ ）、接種2年後にかけて緩やかに減少した（2年後/1年後：0.75～1.00）。2年後の幾何平均抗体価の最低値は、type I 1:341 (Group D)、type II 1:577 (Group C)、type III 1:304 (Group A) であった。個々の児の抗体価は接種2年後も概ね防御レベルの1:8を上回った。ただし、OPV (Sabin) を1回接種した後にIPV (Wild) を3回接種したGroup Bの1例で、Sabin株Type IIIに対する抗体価が接種2年後に1:8

を下回った。

Wild株に対する幾何平均抗体価は4回目接種後から接種1年後にかけて急速に減少した後（1年後/4回目接種後：0.10～0.27,  $p<0.05$ ）、接種2年後にかけて緩やかに減少した（2年後/1年後：0.33～0.67）。Sabin株よりもWild株の方が2年後の減少の程度は大きかった。2年後の幾何平均抗体価の最低値は、type I 1:32 (Group A)、type II 1:256 (Group C)、type III 1:114 (Group A) であった。個々の児の抗体価は接種2年後も概ね1:8を上回った。ただし、OPV (Sabin) 接種後、DPT-IPV (Sabin) を3回接種したGroup Aの1例で、Wild株Type Iに対する抗体価が接種1年後に1:8を下回った。当該症例の抗体価は2年後も1:8を下回った。

### D. 考察

本研究はOPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序が異なる4つのGroup、全153例の抗体価の経年推移を接種5年後まで追跡するものである。本報告書では追跡対象とした小児153例（A 11, B 49, C 50, D 43）うち、接種1年後の抗体価が得られた120例（A7, B42, C41, D30）、また、接種2年後の抗体価が得られた103例（A6, B 36, C32, D29）について、4回接種後か接種1年後および接種2年後にかけての抗体価の推移を検討した。

ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、Sabin株・Wild株いずれに対しても、幾何平均抗体価は4回目接種後から接種1年後にかけて急速に減少した後、接種2年後にかけて緩やかに減少した。減少速度の遞減傾向については、接種3年後以降のデータを検討する必要がある。個々の児の抗体価は接種2年後も概ね1:8を上回ったものの、Wild株の接種を受けていないGroup Aの1例で、Wild株Type Iに対する抗体価が接種1年後に1:8を下回った。当該症例の抗体価は2年後も1:8を下回った。また、OPV (Sabin) を1回接種した後



に IPV(Wild) を 3 回接種した Group B の 1 例で、Sabin 株 Type III に対する抗体価が接種 2 年後に 1:8 を下回った。今後、関連因子の調整等を含め慎重な検討を行う予定である。また、3 年後以降の抗体価の推移を注視し、追加接種時期および獲得された抗体の持続についての知見を得る必要がある。

なお、平成 25 年度報告書では接種 1 年後までのすべての時点で抗体価が得られたものを解析に対象にした。本年度は 1 年後と 2 年後のそれぞれの年に抗体価が得られたものを解析対象とした。そのため、1 年後の結果が平成 25 年度報告書と相違する場合がある。

#### E. 結論

4 回接種後にはワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、すべての者において防御レベル 1:8 を上回る抗体価が誘導された。接種 1 年後の抗体価は、すべての Group で有意性をもって急速に減少したが、2 年後の減少は緩やかであった。個々の児の抗体価は接種 2 年後も概ね 1:8 を上回ったものの、Wild 株の接種を受けていない Group A の 1 例で、Wild 株 Type I に対する抗体価が接種 1 年後に 1:8 を下回った。また、OPV(Sabin) を 1 回接種した後に IPV(Wild) を 3 回接種した Group B の 1 例で、Sabin 株 Type III に対する抗体価が接種 2 年後に 1:8 を下回った。当該症例の抗体価は 2 年後も 1:8 を下回った。3 年後以降の抗体価の推移を注視し、追加接種時期および獲得された抗体の持続についての知見を得る必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表 1. 幾何平均抗体価、平均上昇倍数および抗体保有割合

	1年後				2年後			
	N	GMT	MFR	抗体保有割合 n (%)	N	GMT	MFR	抗体保有割合 n (%)
<b>Sabin Type I</b>								
Entire	120	697	0.16 *	120 (100)	103	537	0.85 *	103 (100)
A	7	594	0.09 **	7 (100)	6	456	0.89	6 (100)
B	42	1547	0.22 *	42 (100)	36	1149	0.84	36 (100)
C	41	516	0.09 *	41 (100)	32	354	0.80	32 (100)
D	30	358	0.24 *	30 (100)	29	341	0.90	29 (100)
<b>Sabin Type II</b>								
Entire	120	1072	0.16 *	120 (100)	103	796	0.76 *	103 (100)
A	7	1188	0.15 *	7 (100)	6	912	0.84	6 (100)
B	42	1345	0.21 *	42 (100)	36	1004	0.75 *	36 (100)
C	41	801	0.12 *	41 (100)	32	577	0.75 *	32 (100)
D	30	1136	0.15 *	30 (100)	29	826	0.76 *	29 (100)
<b>Sabin Type III</b>								
Entire	120	670	0.10 *	120 (100)	103	517	0.80 *	102 (99)
A	7	441	0.08 *	7 (100)	6	304	1.00	6 (100)
B	42	584	0.09 *	42 (100)	36	426	0.76 *	35 (97)
C	41	910	0.09 *	41 (100)	32	657	0.76 *	32 (100)
D	30	588	0.12 *	30 (100)	29	563	0.85	29 (100)
<b>Wild Type I</b>								
Entire	119	416	0.19 *	118 (99)	103	207	0.51 *	102 (99)
A	7	58	0.22 **	6 (86)	6	32	0.67	5 (83)
B	41	671	0.22 *	41 (100)	36	338	0.52 *	36 (100)
C	41	319	0.12 *	41 (100)	32	144	0.51 *	32 (100)
D	30	495	0.26 *	30 (100)	29	247	0.49 *	29 (100)
<b>Wild Type II</b>								
Entire	119	938	0.22 *	119 (100)	103	437	0.45 *	103 (100)
A	7	799	0.23 *	7 (100)	6	342	0.42	6 (100)
B	42	1016	0.27 *	42 (100)	36	443	0.44 *	36 (100)
C	41	591	0.17 *	41 (100)	32	256	0.50 *	32 (100)
D	29	1671	0.25 *	29 (100)	29	816	0.42 *	29 (100)
<b>Wild Type III</b>								
Entire	115	555	0.12 *	115 (100)	103	218	0.37 *	103 (100)
A	7	244	0.12 *	7 (100)	6	114	0.67	6 (100)
B	41	491	0.10 *	41 (100)	36	179	0.35 *	36 (100)
C	40	670	0.14 *	40 (100)	32	262	0.39 *	32 (100)
D	27	629	0.15 *	27 (100)	29	259	0.33 *	29 (100)

N: 対象者数(該当年に抗体価が測定できた者); GMT:幾何平均抗体価; MFR:平均上昇倍数 (1年後/4回目接種後, 2年後/1年後); Group 内の比較: Wilcoxon signed rank test (\*: p<0.05); Group 間の比較: Kruskal-Wallis test (†: p<0.05).

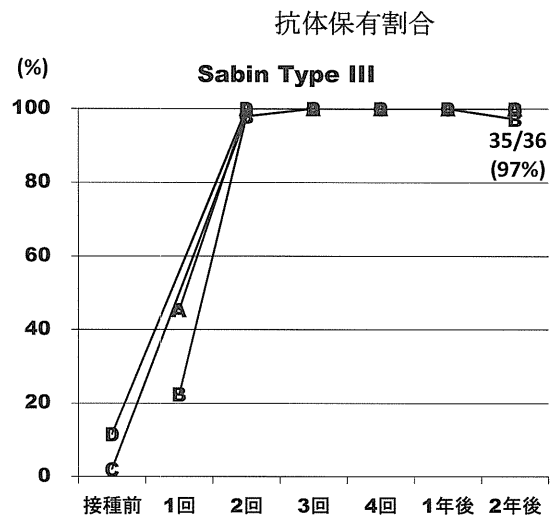
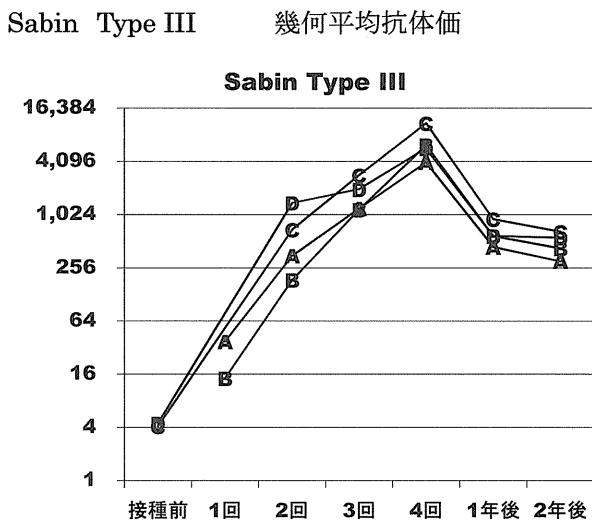
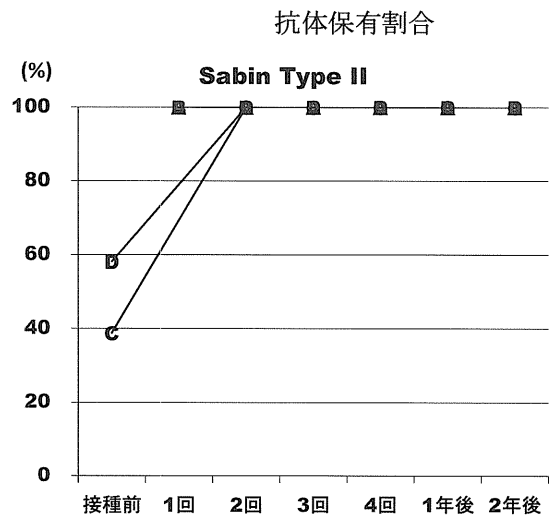
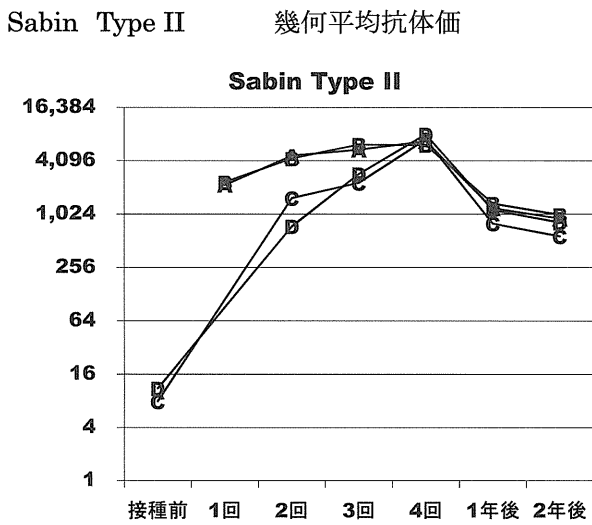
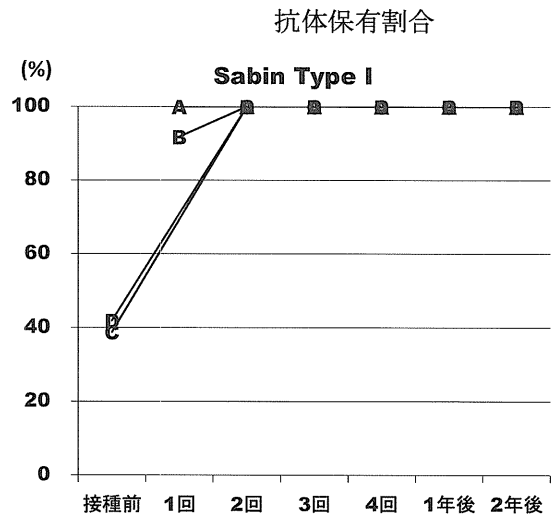
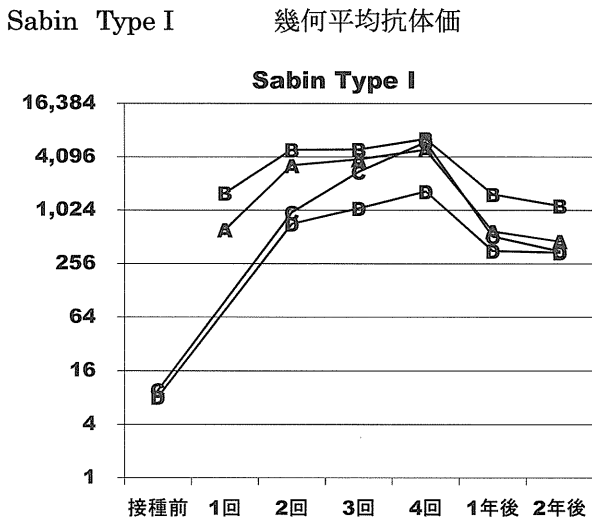
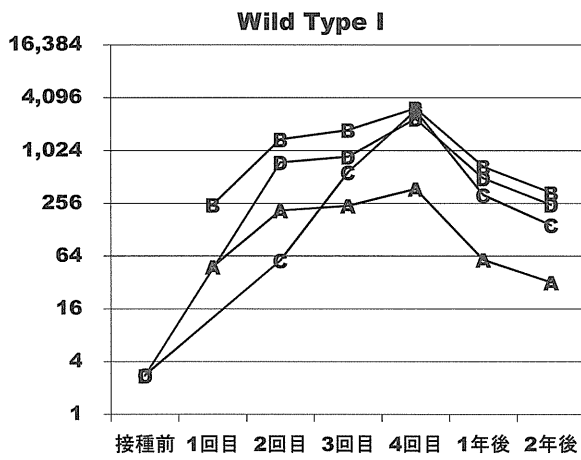


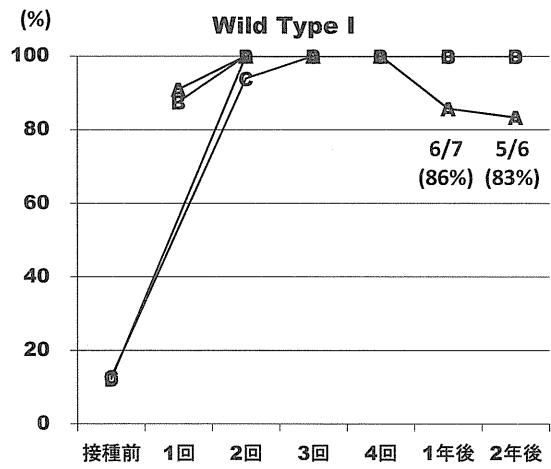
図1. Sabin 株に対する幾何平均抗体価および抗体保有割合

Wild Type I

幾何平均抗体価

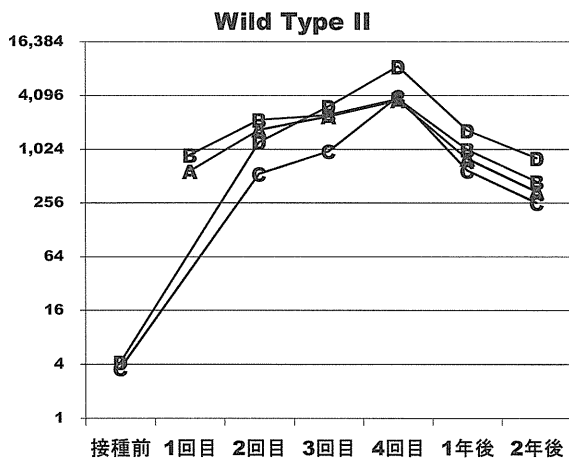


抗体保有割合

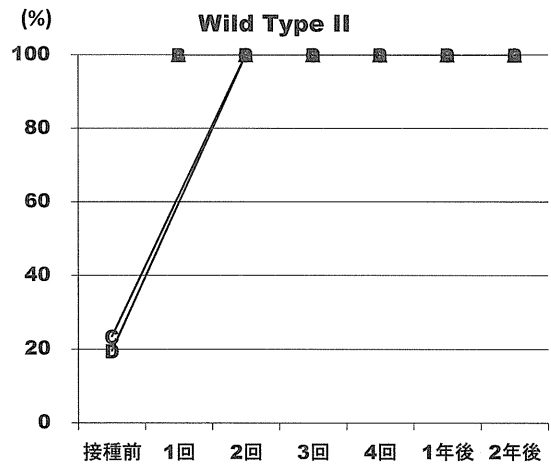


Wild Type II

幾何平均抗体価

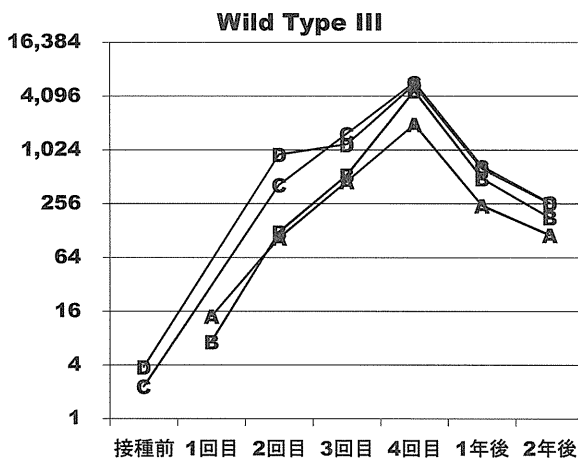


抗体保有割合



Wild Type III

幾何平均抗体価



抗体保有割合

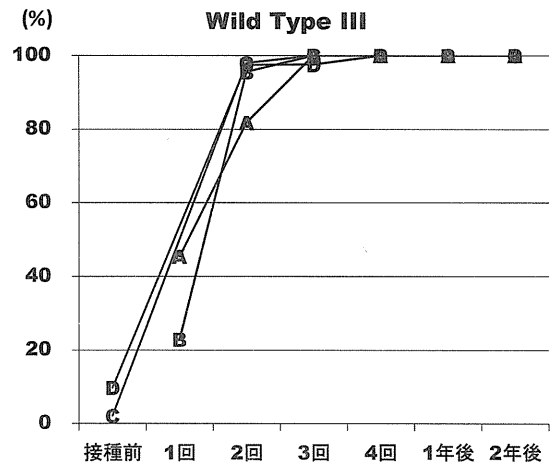


図 2. Wild 株に対する幾何平均抗体価および抗体保有割合