

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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	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	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	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
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	真部 順子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
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	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（2012）に先立ち、本研究班において「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」（以下「ポリオワクチン互換性試験」）を実施した（登録時月齢3ヶ月～45ヶ月）。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回の接種で防御レベル1:8を上回る抗体（NA）が誘導され、4回目のbooster doseにより抗体価は更に上昇した。しかしながら、IPV接種後の抗体持続に関する先行研究は本邦にない。

本研究では、ポリオワクチン互換性試験に参加して4回接種を完了した小児153人を対象に、抗体価の推移を5年間追跡し、追加接種の必要性などを検討する（2013～2018年 前向き cohort study 福岡県）。結果指標は幾何平均抗体価および抗体保有割合（1:8以上を示した者の割合）。本報告では、抗体価の測定結果が得られた3年後までの成績を提示する。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）、接種2年後以降は緩やかに減少した（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2年後以降の減少の程度はSabin株よりも大きかった（2年後/1年後：0.33～0.67）。

個々の児の抗体価についてみると、DPT-IPV（Sabin）とIPV（Wild）を2回ずつ接種した児については、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3年後まで維持した。しかしながら、OPV（Sabin）を1回、IPV（Wild）を3回接種した児に1人、Sabin株 Type III に対する抗体価が接種2年後に1:8を下回り、翌年1:8以上に復したものがあつた。また、OPV（Sabin）

を1回、DPT-IPV(Sabin)を3回接種した11人のうち、接種1年後に1人、3年後に1人の抗体価が、Wild株Type Iに対して1:8を下回った。少数ではあるが、接種後3年間で防御レベルを下回る事例が生じたことは、本邦における潜在的リスクを反映している可能性がある。

A. 研究目的

本邦での不活化ポリオワクチン導入(2012)に先立ち、本研究班において「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」(以下「ポリオワクチン互換性試験」)を実施した。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回の接種で防御レベル1:8を上回る抗体(NA)が誘導され、4回目のbooster doseにより抗体価は更に上昇した。しかしながら、IPV接種後の抗体持続に関する先行研究は本邦にない。

ポリオワクチン互換性試験に参加して4回接種を完了した小児を対象に、抗体価の推移を5年間追跡し、追加接種の必要性などを検討する。本報告では、抗体価の測定結果が得られた3年後までの成績を提示する。

B. 研究方法

対象

対象は、ポリオワクチン互換性試験に登録された小児153人(全員が4回接種を完了)のうち、追跡が可能であった者である。

接種ワクチン、接種方法および対象者数(表1)

ポリオワクチン互換性試験では、OPV、IPVおよびDPT-IPV接種の組み合わせと順序が異なる4つのgroupを設定した。接種間隔は、1→2回目および2→3回目は4～8週間、3→4回目は7～8ヵ月とした。なお、Group AおよびGroup Bには、市町村が実施する定期接種においてOPVの初回接種を終えた者を登録し、これをポリオワクチン互換性試験の接種スケジュールにおける1回目接種とみなした。

ポリオワクチン互換性試験に登録した153人(Group A: 11、B: 49、C: 50、D: 43)の全員が4回接種を完了した。抗体価が得られた追跡可能例は、接種1年後120人、2年後103人、3年後94人であった。

抗体価測定

追跡期間中は1年間隔で血清を採取し、Sabin株およびWild株に対する中和抗体を測定している。測定抗原、測定施設および測定方法は次のとおりである。

	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	

統計解析

幾何平均抗体価、抗体保有割合(1:8以上を示した者の割合)を算出した。幾何平均抗体価の前年比に関する統計学的検定は、Group内比較ではWilcoxon符号付順位検定、Group間比較ではKruskal-Wallis検定に依った。有意水準は両側5%とした。統計解析は、抗体価の対数変換値を用いて行った。

(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

対象者月齢分布(表2)

ポリオワクチン互換性試験登録時の月齢分布を示す。Group A・Bの月齢はGroup C・Dに比べて高い。これは、Group A・BにはOPVの初回接種を終えた者を登録したためである。

幾何平均抗体価および抗体保有割合(表3 図1 図2)

幾何平均抗体価の前年比についてみると、Sabin株に対しては、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下し(1年後/4回目接種後:0.08~0.24)、接種1年後以降は緩やかに低下した(2年後/1年後:0.75~1.00)。Wild株に対しても同様の傾向を示したが、接種1年後以降の低下の程度はSabin株よりも大きかった(2年後/1年後:0.33~0.67)。

抗体保有割合については、ほとんどの者がSabin株・Wild株ともに1:8以上の抗体価を3年後まで維持した。しかしながら、Sabin株Type IIIおよびWild株Type Iに対して1:8を下回るものを少数例認めた(詳細は表4に示す)。

接種後3年間で抗体価が防御レベルを下回った症例の抗体価推移(表4)

接種後3年間の抗体価が防御レベルを下回った者について、抗体価の推移を示す。Group A(OPV→DPT-IPV→DPT-IPV→DPT-IPV)11人のうち、接種1年後に1例で、3年後に1例で、Wild株Type Iに対する抗体価が1:8を下回った。また、Group B(OPV→IPV→IPV→IPV)49人中1例で、Sabin株Type IIIに対する抗体価が、接種2年後に1:8を下回り、翌年1:16に復した。

D. 考察

本研究は、ポリオワクチン互換性試験に登録された小児153人(Group A:11、B:49、C:50、D:43人。全員が4回接種を完了)の接種5年後まで追跡し、抗体価の持続を検討するものである。本報告書では、4回接種完了から3年後までの抗体価の推移を検討した。抗体価が得られた追跡可能例は、接種1年後120人、2年後103人、3年後94人であった。

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低下し、接種1年後以降は緩やかに低下した。抗体価の減少速度については、5年後までのデータを検討する必要がある。

個々の小児の抗体価推移を見ると、接種3年後まで、ほとんどすべての小児が、いずれの抗原に対しても防御レベルの抗体価を維持した。しかしながら、Wild株の接種を受けていないGroup Aの11

人中2人において、Wild株Type Iに対する抗体価が防御レベルを下回った。また、Sabin株の接種を初回OPVでのみ受けたGroup Bの49人中1人において、Sabin株Type IIIに対する抗体価が防御レベル下限に近い値にまで減少した。接種後3年間で防御レベルを下回ったものが3人あったことは、本邦において同様の事例が潜在する可能性を示唆する。なお、その要因については、他の小児の3年後以降の推移も合わせて検討する必要がある。

E. 結論

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、接種2年後以降は緩やかに減少した。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2年後以降の減少の程度はSabin株よりも大きかった。なお、少数例ではあるが、接種後3年間で防御レベルを下回る事例を認めたことから、本邦において同様の事例が潜在する可能性が示唆される。抗体価減少の要因を含め、注意深い観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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. 接種スケジュールおよび対象者数

Group	登録例数	接種スケジュール				追跡例数				
		1回目	2回目	3回目	4回目	接種完了 2012	1年後 2013	2年後 2014	3年後 2015	4年後 2016*
A	11	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	11	7	6	7	6
B	49	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)	49	42	36	33	30
C	50	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	50	41	32	28	19
D	43	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	43	30	29	26	19
合計	153					153	120	103	94	74

(s) : Sabin 株; (w) : Wild 株; *: 2016 年 11 月 29 日現在

表 2. 登録時月齢分布

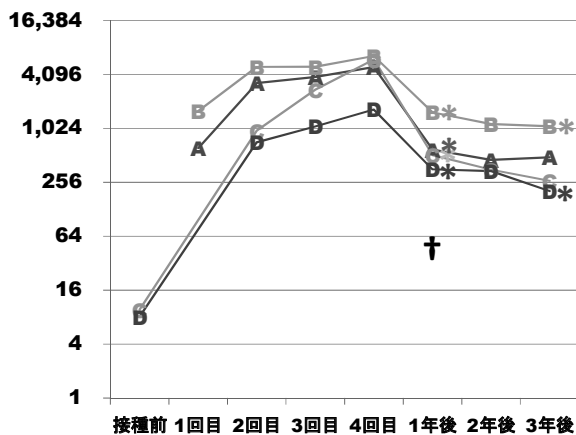
Group	Median (Min - Max)
A	8 (5 - 19)
B	11 (6 - 45)
C	4 (3 - 10)
D	4 (3 - 6)

表 3. 幾何平均抗体価

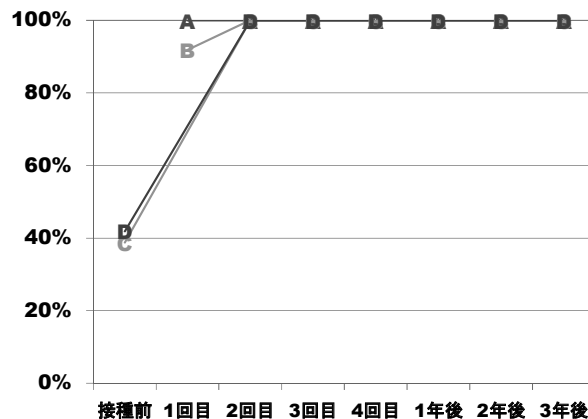
Group	Strain	Type	接種前	1回目接種後	2回目接種後	3回目接種後	4回目接種後	1年後	2年後	3年後
A	Sabin	I		619	3285	3846	4948	594	456	487
		II		2181	4646	5439	6781	1188	912	883
		III		37	351	1199	3969	441	304	221
	Wild	I		48	212	240	374	58	32	22
		II		581	1695	2397	3611	799	342	512
		III		14	106	451	1984	244	114	78
B	Sabin	I		1599	4978	4993	6579	1547	1149	1079
		II		2343	4340	6217	6130	1345	1004	804
		III		14	186	1163	6217	584	426	326
	Wild	I		245	1372	1751	3091	671	338	261
		II		886	2195	2476	3756	1016	443	366
		III		7	123	534	4698	491	179	163
C	Sabin	I	10		969	2778	6044	516	354	266
		II	8		1552	2304	7111	801	577	380
		III	4		690	2856	11026	910	657	400
	Wild	I	3		57	578	2920	319	144	113
		II	4		542	971	3998	591	256	241
		III	2		417	1561	5840	670	262	177
D	Sabin	I	8		718	1076	1666	358	341	204
		II	11		742	2896	8125	1136	826	660
		III	4		1390	1982	5745	588	563	357
	Wild	I	3		750	872	2362	495	247	214
		II	4		1234	3099	8709	1671	816	657
		III	4		912	1182	5505	629	259	199

ポリオワクチン互換性試験において、Group A・B は初回 OPV 接種済みのものを対象としたことから、接種前の血清は採取していない。Group C・D は採血量を考慮し、1 回目接種後の血清は採取していない。

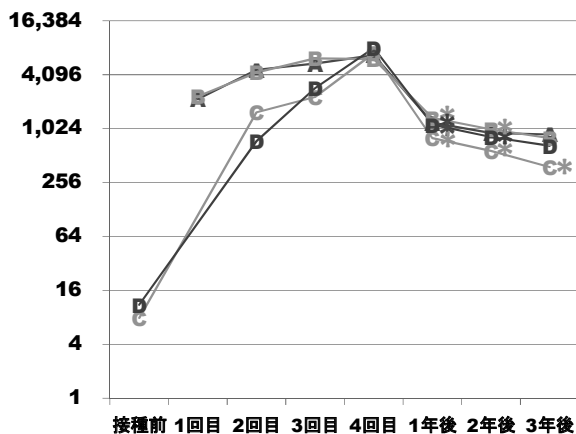
Sabin Type I 幾何平均抗体価



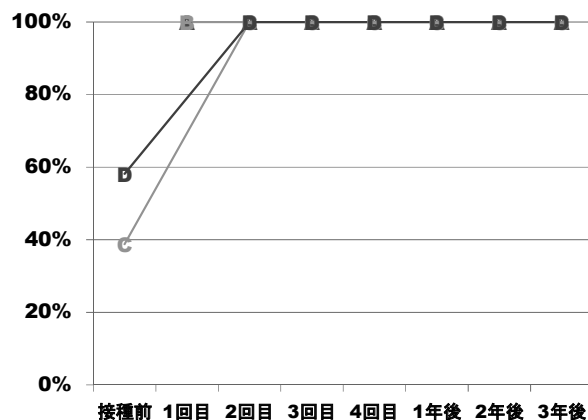
抗体保有割合



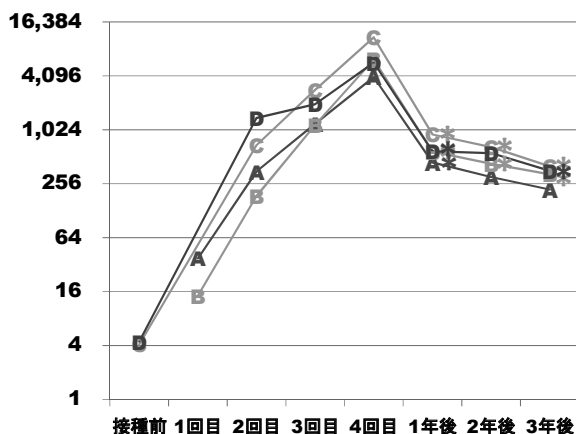
Sabin Type II 幾何平均抗体価



抗体保有割合



Sabin Type III 幾何平均抗体価



抗体保有割合

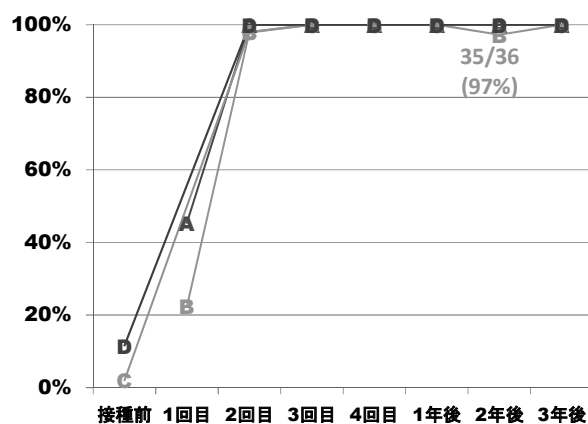


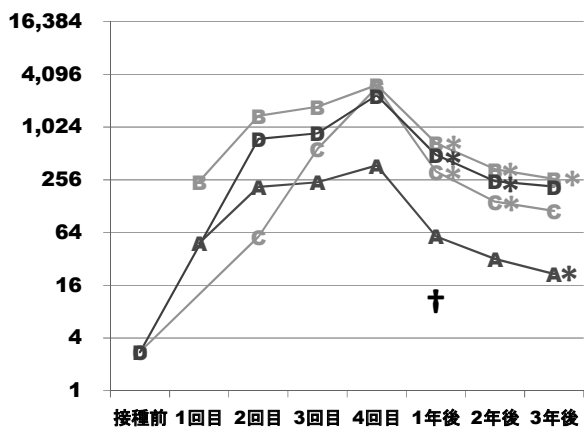
図1. Sabin 株に対する幾何平均抗体価および抗体保有割合(Titer \geq 1:8)

*: $p < 0.05$ (1年後以降、前年比を group 内比較)

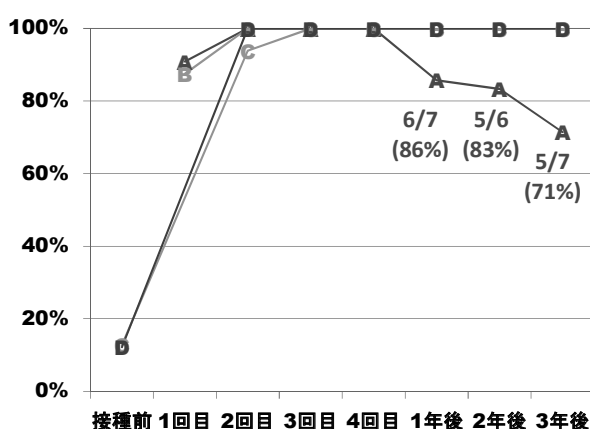
†: $p < 0.05$ (1年後以降、前年比を group 間比較)

Wild Type I

幾何平均抗体価

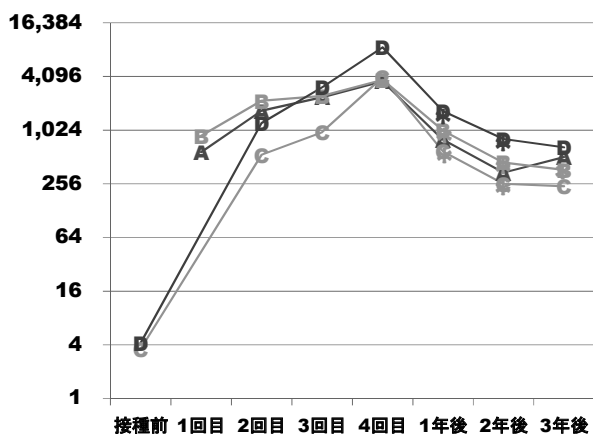


抗体保有割合

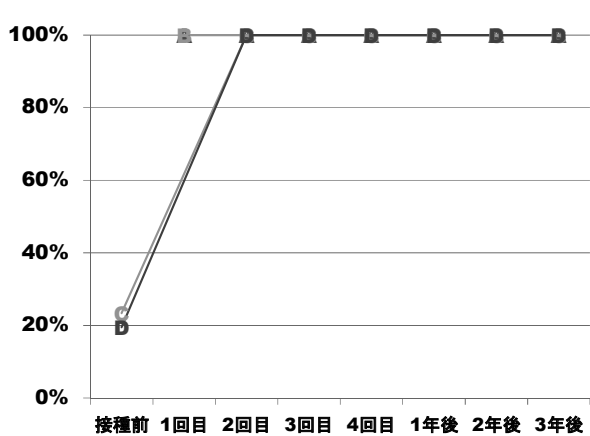


Wild Type II

幾何平均抗体価

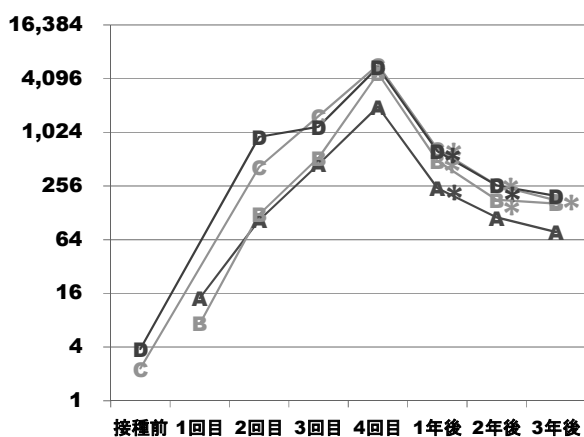


抗体保有割合



Wild Type III

幾何平均抗体価



抗体保有割合

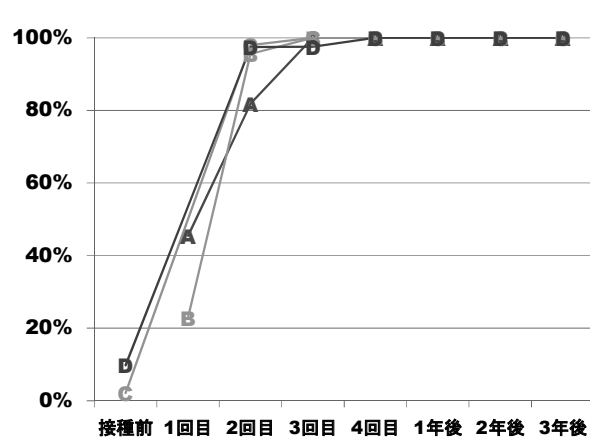


図 2. Wild 株に対する幾何平均抗体価および抗体保有割合(Titer \geq 1:8)

*: $p < 0.05$ (1年後以降、前年比を group 内比較)

†: $p < 0.05$ (1年後以降、前年比を group 間比較)

表4. 接種後3年間で防御レベルを下回った症例の抗体価推移

Group	Subject code	Strain	Type	1回目接種後	2回目接種後	3回目接種後	4回目接種後	1年後	2年後	3年後
A	TSA001 03001	Sabin	I	91	8192	4096	5793	256	181	362
			II	2896	5793	11585	8192	2048	2048	1448
			III	4	64	362	11585	256	181	181
	Wild	I	8	512	512	362	23	11	6	
		II	1024	2896	4096	8192	1024	1024	2896	
		III	2	32	256	5793	181	64	91	
	YSA003 05003	Sabin	I	11	512	256	2048	181	181	64
			II	2048	2896	4096	4096	512	256	256
			III	4	16	362	1448	362	181	256
Wild		I	2	23	11	64	6	4	2	
		II	256	512	1448	2896	256	91	128	
		III	2	6	91	724	181	128	91	
B	SDB008 02009	Sabin	I	4	128	512	1448	256	181	181
			II	8192	2048	8192	5793	1024	512	512
			III	4	32	181	512	8	6	16
	Wild	I	4	64	256	1448	362	181	91	
		II	2896	1448	5793	2896	256	256	256	
		III	2	45	128	1448	16	11	16	

■ : 抗体価1:8未満