

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	医療法人しんどう小児科医院
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	横山 隆	医療法人横山小児科医院
研究協力者	山下 祐二	医療法人やました小児科医院
研究協力者	芝尾 敬吾	医療法人しばおクリニック
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；保健医療経営大学
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	医療法人相生会臨床研究部門臨床研究・治験推進部
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	医療法人相生会臨床研究部門臨床研究・治験推進部
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（IPV）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ヵ月～45ヵ月）。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、本邦における IPV 接種後の抗体持続に関する研究は極めて限られている。

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）とする。また、抗体価1:8を下回ったものについては、抗体価推移を個別に評価する。本報告では、抗体価の測定結果が得られた5年後までの成績を提示する。

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。なお、Wild 株に対する幾何平均抗体価は、Sabin 株よりもやや早く低下する傾向が認められた。個々の児の抗体価についてみると、Wild 株 Type I、Sabin 株 Type I または Sabin 株 Type III に対して、接種5年後までに防御レベル1:8を下回ったものが5人あった。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。また、抗体価半減期の中央値は、Group と抗原に関わらず2年であり、半減期に基づく抗体保有割合の外挿値

が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであった。これらの結果は、就学前の時期に追加接種を実施する必要性を示唆した。

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、本邦における IPV 接種後の抗体持続に関する研究は極めて限られている。

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。

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、4年後85人、5年後88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 検定を用いた。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。

また、接種1年後から5年後までに3点以上の抗体価が測定できたもの103人（Group A : 7人、B : 37人、C:32人、D:27人）を対象として、対象者ごとの抗体価の半減期を最小二乗法により推定した。さらに、推定した半減期に基づいて、当該103人の接種10年後までの抗体保有割合を外挿した。ただし、当該推定値は、母集団における抗体保有割合のを推定するものではない。

（倫理面への配慮）

本研究は九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会（現 博多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（表3、図1）

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た後（1年後/4回目接種後：0.08～0.24）、接種1年後以降の低下は緩やかになった（2年後/1年後：0.75～1.00； 3年後/2年後：0.53～0.85； 4年後/3年後：0.24～0.56； 5

年後/4年後:0.58~0.86)。なお、3年後から4年後にかけての低下は、接種ワクチン、抗原に関わらず有意であった。4年後から5年後にかけての低下は、接種ワクチン、抗原に関わらず有意であった。Wild株に対しても、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下した後(1年後/4回目接種後:0.10~0.27)、接種1年後以降の低下は緩やかになった(2年後/1年後:0.33~0.67;3年後/2年後:0.39~1.10;4年後/3年後:0.37~0.81;5年後/4年後:0.55~1.04)。Wild株に対する幾何平均抗体価は、Sabin株よりもやや早く低下する傾向が認められた。

4回接種完了後1年以降に抗体価<1:8を示した症例の抗体価(表4)

接種後5年間の抗体価が防御レベルを下回った者について、抗体価を示した。Group A(OPV→DPT-IPV→DPT-IPV→DPT-IPV)11人中2人の抗体価が接種5年後までにWild株Type Iに対する抗体価が1:8を下回った:1人目は接種1年後、2人目は接種3年後に1:8を下回った。Group B(OPV→IPV→IPV→IPV)49人中、次に述べる3人の抗体価が接種5年後までに1:8を下回った:1人目はSabin株Type IIIが接種2年後に、Wild株Type IIIが5年後に、2人目はSabin株Type I・Wild株Type Iが接種4年後に、3人目はSabin株Type IIIが接種5年後に1:8を下回った。

接種1年後から5年後までの抗体価に基づく抗体価半減期(表5)

抗体価の半減期の最小値はいずれのGroupも1年、中央値は2年であった。最大値は2年から20年までGroupによって変動した。

接種10年後までの推定抗体保有割合(図2)

Sabin株について、すべてのGroupで抗体保有割合が100%を維持できた期間は、Type Iは接種2年後まで、Type IIは6年後まで、Type IIIは2年後までであった。Wild株について、すべてのGroupで抗体保有割合が100%を維持できた期間は、Type IIは5年後まで、Type IIIは4年後までであった。なお、Wild株Type Iに対する抗体保有割合は、Group Aは接種1年後に86%、5年後71%、7年後43%、8年後29%、9年後0%となった。Group Bは接種3年後まで、Group Cは5年後まで、Group Dは6年後まで100%を維持した。以上、抗体保有割合の外挿値が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであった。

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5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、4年後85人、4年後88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。なお、Wild株に対する幾何平均抗体価は、Sabin株よりもやや早く低下する傾向が認められた。

個々の小児の抗体価推移を見ると、接種5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。Sabin株の接種を初回OPVでのみ受けたGroup Bの49人中3人において、Wild株Type I、Sabin株Type IあるいはSabin株Type IIIに対する抗体価が防御レベルを下回った。接種後5年間で防御レベルを下回ったものが5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した。

接種1年後から5年後までに3点以上の抗体価が測定できたもの103人(Group A:7人、B:37人、C:32人、D:27人)を対象として推定した抗体価半減期の中央値は、Groupと抗原に関わらず2年であった。接種1年後の幾何平均抗体価の最小値は、Group AのWild株Type Iに対する1:58であり、これを所与として半減期2年を適用すると接種7年後には、当該集団の抗体価は平均として1:8を下回ることが予測された。

また、推定した半減期に基づいて推定した、当該103人の接種10年後までの抗体保有割合の外挿値が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであった。特にGroup AのWild株Type Iに対する抗体保有割合は1年後に100%を下回ることが推定された。ただし、Group Aの推定に用いた対象者は7人と極めて限られていることから、推定値は不安定なものと考えらるべきであろう。

以上、(1)抗体価実測値として、接種後5年間

で防御レベルを下回ったものが5人あったこと、(2) 抗体価半減期の中央値はいずれの Group においても2年であり、接種7年後には抗体価が平均として1:8を下回る集団があることが予測されたこと、(3) 抗体保有割合の外挿値が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであったこと、これらの結果は、就学前の時期に追加接種を実施する必要性を示唆した。また、本邦へのIPV導入から6年が経過した現在、本邦児童において抗体保有状況を調査することを検討すべきかもしれない。

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低下した後、接種2年後以降は緩やかに低下した。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年後以降の低下の程度はSabin 株よりも大きかった。なお、少数例ではあるが、接種後4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を示唆された。抗体価半減期の中央値は、Group と抗原に関わらず2年であり、抗体保有割合の外挿値が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであった。これらの結果は、就学前の時期に追加接種を実施する必要性を示唆した。

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

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	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
						2012	2013	2014	2015	2016	2017
A	11	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	11	7	6	7	7	8
B	49	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)	49	42	36	33	32	28
C	50	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	50	41	32	29	24	27
D	43	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	43	30	29	26	22	25
合計	153					153	120	103	95	85	88

(s) : Sabin 株; (w) : Wild 株

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

Strain	Type	Group	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	4年後	5年後	
Sabin	I	A		619	3285	3846	4948	594 *	456	487	232 *	166	
		B		1599	4978	4993	6579	1547 *	1149	1079 *	583 *	632 *	
		C	10		969	2778	6044	516 *	354	265	104 *	117 *	
		D	8		718	1076	1666	358 *	341	204 *	138 *	108 *	
								†					
	II	A			2181	4646	5439	6781	1188 *	912	883	297 *	304
		B			2343	4340	6217	6130	1345 *	1004 *	804	454 *	390 *
		C	8		1552	2304	7111	801 *	577 *	371 *	179 *	193	
		D	11		742	2896	8125	1136 *	826 *	660	424 *	320	
	III	A			37	351	1199	3969	441 *	304	221	148 *	108
		B			14	186	1163	6217	584 *	426 *	326 *	159 *	147 *
		C	4		690	2856	11026	910 *	657 *	418 *	194 *	161 *	
D		4		1390	1982	5745	588 *	563	357 *	199 *	164 *		
Wild	I	A		48	212	240	374	58 *	32	22 *	25	22	
		B		245	1372	1751	3091	671 *	338 *	261 *	193 *	253	
		C	3		57	578	2920	319 *	144 *	114	68 *	71 *	
		D	3		750	872	2362	495 *	247 *	214	181 *	135 *	
								†					
	II	A			581	1695	2397	3611	799 *	342	512	221 *	206
		B			886	2195	2476	3756	1016 *	443 *	366 *	270 *	193
		C	4		542	971	3998	591 *	256 *	241	130 *	99	
		D	4		1234	3099	8709	1671 *	816 *	657	459 *	367	
	III	A			14	106	451	1984	244 *	114	78	100	59 *
		B			7	123	534	4698	491 *	179 *	163	138 *	150
		C	2		417	1561	5840	670 *	262 *	185 *	141	115 *	
D		4		912	1182	5505	629 *	259 *	199	157 *	179		

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。

*: $p < 0.05$ (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)

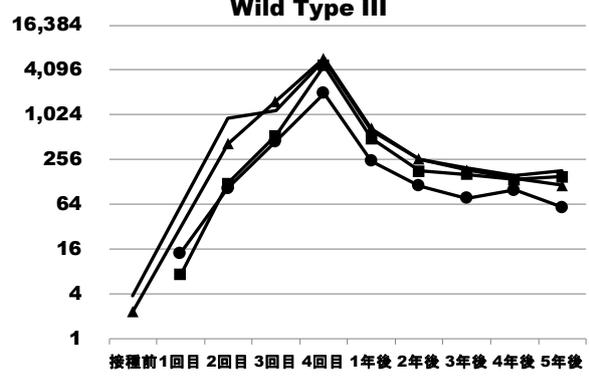
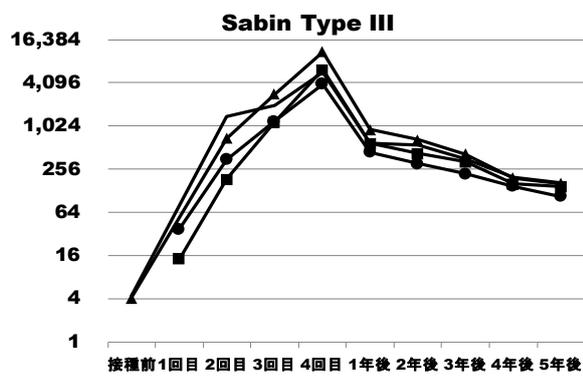
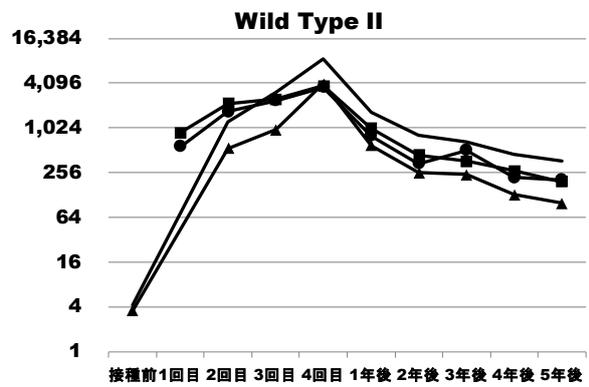
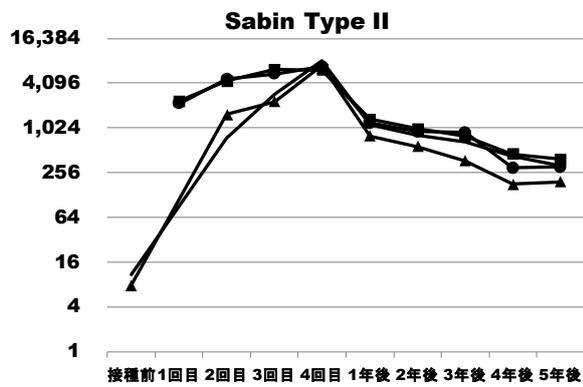
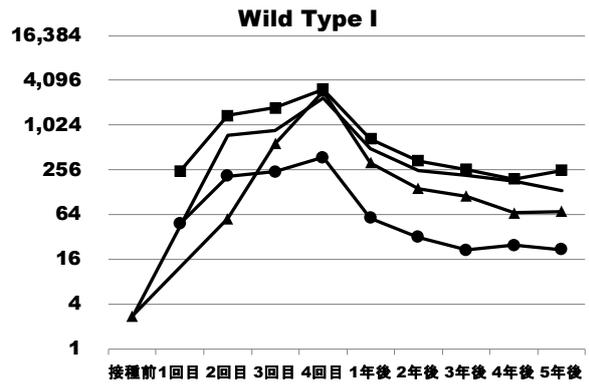
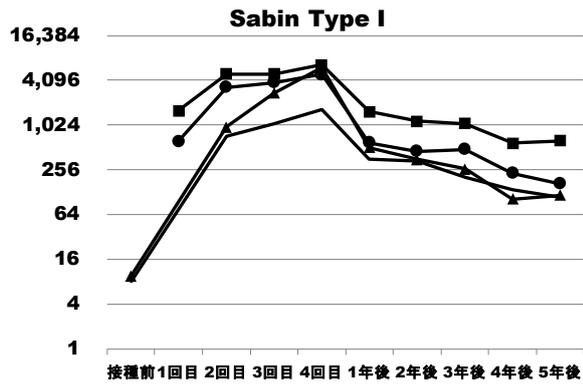


図 1. 幾何平均抗体価

● : Group A; ■ : Group B; ▲ : Group C; - : Group D

表 4. 4 回接種完了後 1 年以降に抗体価<1:8 を示した症例の抗体価

Group	Subject	Strain	Type	接種前	抗体価								
					1回目 接種後	2回目 接種後	3回目 接種後	4回目 接種後	4回接種完了後				
									1年	2年	3年	4年	5年
A	No.1	Sabin	I	-	91	8192	4096	5793	256	181	362	-	64
			II	-	2896	5793	11585	8192	2048	2048	1448	-	512
			III	-	4	64	362	11585	256	181	181	-	91
		Wild	I	-	8	512	512	362	23	11	6 †	-	11
			II	-	1024	2896	4096	8192	1024	1024	2896	-	362
			III	-	2	32	256	5793	181	64	91	-	45
	No.2	Sabin	I	-	11	512	256	2048	181	181	64	23	23
			II	-	2048	2896	4096	4096	512	256	256	91	128
			III	-	4	16	362	1448	362	181	256	128	64
		Wild	I	-	2	23	11	64	6 †	4 †	2 †	2 †	2 †
			II	-	256	512	1448	2896	256	91	128	91	91
			III	-	2	6	91	724	181	128	91	91	45
B	No.3	Sabin	I	-	4	128	512	1448	256	181	181	-	45
			II	-	8192	2048	8192	5793	1024	512	512	-	181
			III	-	4	32	181	512	8	6 †	16	-	4 †
		Wild	I	-	4	64	256	1448	362	181	91	-	64
			II	-	2896	1448	5793	2896	256	256	256	-	64
			III	-	2	45	128	1448	16	11	16	-	6 †
	No.4	Sabin	I	-	4	11	128	2048	11	11	-	6 †	-
			II	-	2896	4096	4096	11585	2896	2048	-	1024	-
			III	-	4	16	256	5793	11	11	-	8	-
		Wild	I	-	2	8	181	5793	64	23	-	6 †	-
			II	-	1024	512	2048	5793	5793	1024	-	362	-
			III	-	2	4	256	8192	11	11	-	16	-
	No.5	Sabin	I	-	23170	16384	11585	5793	1448	1024	724	724	256
			II	-	5793	2896	8192	8192	4096	1024	724	256	362
			III	-	4	4	181	2896	45	45	16	11	4 †
		Wild	I	-	23171	5793	5793	2896	362	362	362	181	128
			II	-	8192	2896	1024	8192	1448	724	512	256	181
			III	-	2	2	91	1448	64	32	11	23	11

†: 4 回接種完了後 1 年以降の抗体価<1:8

-: 検体なし

表 5. 接種 1 年後から 5 年後までの抗体価に基づく抗体価半減期 (単位: 年)

Strain	Type	Group	N	Median (Min - Max)
Sabin	I	A	7	2 (1 - 10)
		B	35	2 (1 - 7)
		C	32	2 (1 - 10)
		D	26	2 (1 - 3)
	II	A	7	2 (1 - 2)
		B*	36	2 (1 - 7)
		C*	31	2 (1 - 7)
		D*	26	3 (1 - 10)
	III	A	7	2 (1 - 3)
		B	37	2 (1 - 6)
		C	31	2 (1 - 10)
		D*	26	2 (1 - 10)
Wild	I	A	7	2 (1 - 4)
		B	37	2 (1 - 20)
		C*	30	2 (1 - 10)
		D	27	2 (1 - 20)
	II	A	7	2 (1 - 3)
		B	37	2 (1 - 5)
		C*	30	2 (1 - 10)
		D	27	2 (1 - 7)
	III	A	7	2 (2 - 10)
		B*	36	2 (1 - 7)
		C	31	2 (1 - 20)
		D*	26	2 (1 - 5)

接種 1 年後から 5 年後までに 3 点以上の抗体価が測定できたもの 103 人 (GroupA : 7 人、B : 37 人、C:32 人、D:27 人) を対象として、対象者ごとの抗体価の半減期を最小二乗法により推定した。

* : 負の半減期が推定された 1 人を除外した。

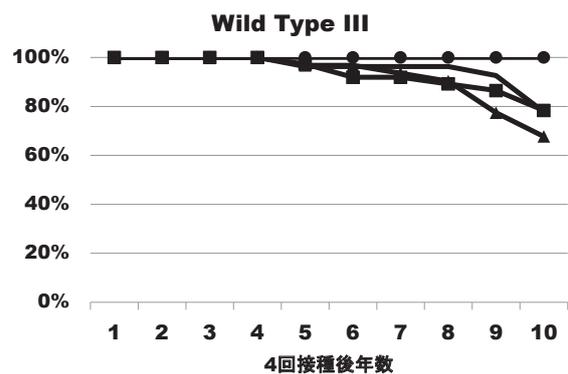
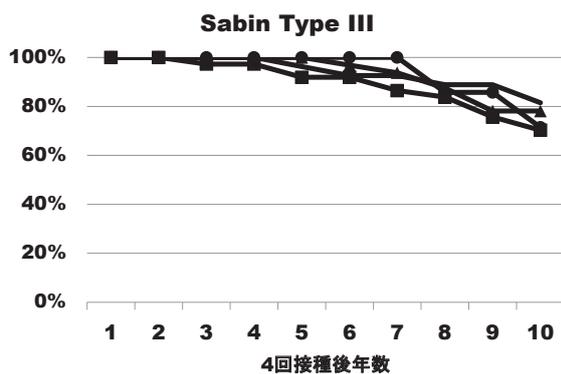
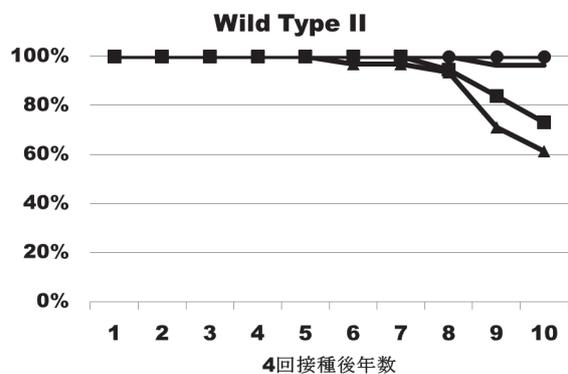
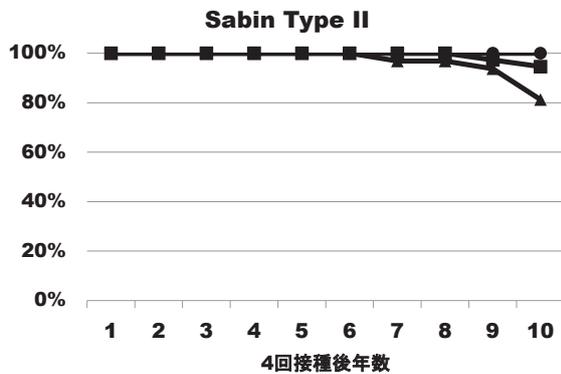
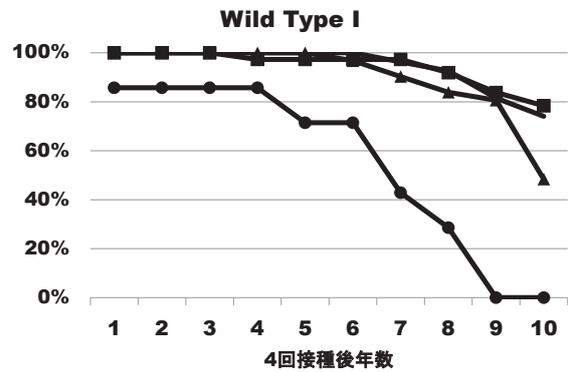
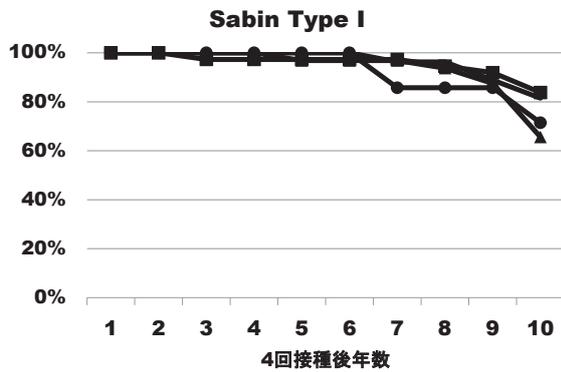


図 2. 接種 10 年後までの推定抗体保有割合
 接種 1 年後から 5 年後までに 3 点以上の抗体価が測定できたもの 103 人 (Group A : 7 人、B : 37 人、C : 32 人、D : 27 人) について推定した抗体価半減期に基づいて、接種 10 年後までの抗体保有割合の外挿値を計算した。

● : Group A; ■ : Group B; ▲ : Group C; - : Group D