別紙３

令和６年度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）
「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」
分担研究報告書

分担課題名 4種混合ワクチン接種後の破傷風に対する免疫の評価

研究分担者：新井 智
所属：国立感染症研究所　感染症疫学センター

研究要旨　DPT-IPVワクチンの長期の免疫原性に影響を与える因子を明らかにすることを目的に、関東および関西の4施設にて実施された。292名への案内のうち、54名が参加し、年齢層は9〜12歳、男女比は6:4であった。参加者のワクチン接種歴では、化血研、阪大ビケン、北里の順に使用頻度が高く、一部では複数の製造元のワクチンが混用されていた。現在、細胞性免疫解析に向けた免疫細胞の評価が進行中であり、関東地域で得られた8例を対象に解析が進められている。また、破傷風EIA価（液性免疫指標）の測定は一時中断されていたが、近日中に完了する見込みである。現時点では、製造元による免疫原性の明確な差は認められていないが、今後のデータ蓄積と解析によりその有無が明らかになる可能性がある。特に、ワクチン混用接種の影響については、安全性・有効性ともに大きな懸念は見られていないが、詳細な免疫応答の解析結果得られる可能性がある。

Ａ．研究目的

国内で継続的に実施されている血清疫学調査である感染症流行予測調査事業では、2023年度に5年ぶりの血清疫学調査を実施し、破傷風の抗体保有率が一期の追加接種から５年以上経過した年代（6－10歳）で、過去の調査より低下していることが確認された。2023年の感染症流行予測調査事業の調査で、KPA キットで測定したところ0.01 IU/mL以下の割合が9歳で最も低く、約4割が0.01 IU/mL未満であった。しかしながら、感染症流行予測調査事業では、ワクチン接種歴や既往歴については自己申告に基づく調査票での調査の為、どうしてもワクチン接種歴、既往歴不明のデータが多数存在する。その為、ワクチン接種歴や最終ワクチン接種時期との比較など、ワクチン接種歴情報を基にした解析を行うことができない。また、多数の接種歴情報不明の検体を含んでおり、抗体価の低下がワクチン接種回数の影響なのかそれとも規定回数の接種を受けたことでの抗体価の変動なのかを評価することができない。

今回の調査は、母子手帳の情報を完全に収集するため、上記の様なワクチン接種歴情報の不確実性を払しょくすることが可能で、現行の定期接種ワクチンスケジュールと免疫持続性の関係性を明確に評価できるものと予想される。

破傷風は予防接種法上 A 類疾病に位置付けられ、公衆衛生上重要な疾患である。

そこで破傷風トキソイドに対する免疫保有状況の実態を正確に把握し、抗体保有率が低下した原因の検索するために最も免疫が低下していると考えられる二期追加接種前の 9－12歳の小児を対象に破傷風トキソイドに対する免疫保有状況を調査し実態を把握し、さらに、抗体保有率が低下している場合には、ワクチンの種類、ワクチンメーカー、同時接種ワクチンの有無と抗体保有率の関連を評価し、低下の原因を検索することを目的とした。

Ｂ．研究方法

1. 対象者数

本研究は、東京都、滋賀県、大阪府の研究協力施設において同意が得られた 9〜12 歳を対象として破傷風トキソイドに対する抗体保有状況を調査した。これまでに日本で定期接種ワクチンに利用されてきた 4 種混合ワクチンのメーカー3 社とワクチンの同時接種の有無により 6 階層での抗体保有割合を算出し比較するために 99 x 6 パターンの 594 サンプルと設定した（Power = 0.8、有意水準: 0.05/6 = 0.0083、推定破傷風抗体保有率: 0.5）。

2. 抗体価の測定

抗体価の測定は、デンカ生研の破傷風 IgG「生研」を用いて破傷風トキソイドに対して EIA 抗体価を測定する。このうち 10%で細胞性免疫の評価を実施するため、リンパ球等を収集し破傷風とトキソイドに対する反応性を評価する。

倫理面への配慮としては、国立感染症研究所の倫理審査委員会に申請し、承認を受けたのちに実施すると共に、参加者に対して動画による直接説明をおこない、また、アセント資料を用いることで未成年に対しても丁寧な説明を実施し、同意が得られた場合にのみ実施する事とした。

C．研究結果

1. 調査の実施

研究協力施設は関東 2 施設、関西 2 施設の合計 4 施設で実施した。全体で 292 名に対して案内を送付し、うち 54 名が参加し採血が行われた。54 例のうち男女比は 6:4 (男性 32、女性 22)、年齢は 9 歳 19 例、10 歳 13 例、11 歳 14 例、12 歳 8 例であった。細胞性免疫解析の為の細胞収集は、54 例中関東地域で収集された 46 例の中の 8 例で収集された。

破傷風 EIA 価の測定は、一時的に実験室の利用が制限された為、現在測定を進めており数日の間に測定される予定である。細胞性免疫の為の免疫細胞では、6.15～20.9(百万)が収集され、抗原との反応性解析を進めている。

ワクチン接種歴については、DPT-IPV では使用実績の多い順に化血研、阪大ビケン、北里の順であった。複数の参加者で 4 回接種の内 2 社以上のワクチンが利用されていたが、4 回とも同一の製造会社の製品の利用が最も多かった。

D．考察

DPT-IPV（ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ）ワクチンは、小児期において極めて重要な定期接種ワクチンであり、その免疫原性と安全性は長年にわたり多数の研究により裏付けられてきた。今回の研究では、関東および関西の 4 施設において、DPT-IPV ワクチンの製造元の違いが免疫原性に与える影響の可能性を探索するために、細胞性免疫および抗体価の解析が進められている。参加者は 54 名と限られた規模ながらも、初期的を行う事を進めた。DPT-IPV ワクチンには複数の製造会社（化血研、阪大ビケン、北里）が関与しており、いずれも日本国内で長年使用実績を持つ信頼性の高い製品である。一方で、各社により製造工程、添加物、抗原量、アジュバント使用の有無などに違いが存在することから、免疫原性に差が生じる可能性も否定できない。

本研究において、接種歴の集計によれば、4 回すべてを同一社製品で接種した症例が最も多かったが、一部の参加者は 2 社以上の製品を組み合わせて接種していた。このことは、実臨床における複数の製造元製品の混合接種の現状を反映しており、混合接種による免疫原性への影響も検討すべき重要な要素である。異なる製造元のワクチンを組み合わせて使用した場合、抗原の構成や免疫賦活の違いが影響し、免疫応答にばらつきが生じる可能性がある。これが有効性の違いとして臨床的に現れるか否かは、さらなる検証を要する部分である。

一方で、各社の DPT-IPV ワクチンは、厚生労働省の定める製造基準と品質管理をクリアしており、基本的な抗原性の担保はなされている。従って、実臨床においては、製造元が異なっていても基本的な免疫原性には大きな差はないという可能性も同様に考慮すべきである。

本研究で実施されている細胞性免疫の解析（6.15～20.9 百万の免疫細胞収集）では、T 細胞の抗原特異的反応性の解析が進行中で、解析者間での免疫応答の差異が明らかになる可能性がある。また、破傷風 EIA 価の測定も進行中であり、液性免疫の側面からも製品間の有効性の違いを比較するデータが得られる見込みである。

今後の解析においては、以下の点が重要になると考えられる。第一に、製造元ごとに接種された群を層別化し、液性免疫（抗体価）および細胞性免疫（T 細胞応答）の両面から比較解析を行うことである。第二に、複数社混用接種群と単一社接種群の比較を行うことで、混用が免疫応答に与える影響の有無を評価することができる。第三に、サンプル数の拡大や年齢、性別、接種間隔などの共変量を加味した多変量解析を通じて、免疫原性に寄与する因子の解析ができる可能性がある。

総じて、今回の研究は、DPT-IPV ワクチンの製造元の違いによる免疫原性への影響を探索する重要な第一歩である。製造元間で免疫原性に差異がある可能性も、同等である可能性も今後の解析によって明らかにされる必要がある。日本のワクチン政策において、製品の混用が避けられない現状を踏まえると、本研究から得られる知見は、公衆衛生的にも極めて意義深いデータが得られる可能性が高い。今後の解析結果を通じて、より安全かつ効果的なワクチン接種指針の確立に寄与することが期待される。今回の研究を端緒として、さらなる大規模かつ長期的な追跡調査について検討するための一歩であろう。

E．結論

DPT-IPV ワクチンにおいて、現時点では製造元による明確な免疫原性の差異は示されて

いないが、今後の細胞性および液性免疫データの蓄積により、その有無が明らかになる可能性がある。

Ｆ．健康危険情報
　なし

Ｇ．研究発表
論文発表
　なし
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