別紙３

令和 7 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）
「公的データベースを利用したワクチンの安全性と有効性を評価する手法に関する研究」
分担研究報告書

分担課題名 小児における破傷風免疫持続性の解析

研究分担者：新井 智
研究協力者：林愛、山田華蓮、森野紗衣子, 高梨さやか、鈴木 基
所属:国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所予防接種研究部

研究要旨　DPT-IPVワクチンの長期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として、関東および関西の4施設において観察研究を実施した。対象は9〜11歳の小児115名であり、男女比は55:59(1名申告辞退)であった。ワクチン接種歴の解析では、化血研、阪大微研、北里の順に使用頻度が高く、一部症例では複数製造元のワクチンの混用が認められた。
現在、免疫学的解析の一環として細胞性免疫評価を実施中であり、関東地域の11例を対象に解析が進行している。また、破傷風抗体価測定においてデンカ法およびEuroimmun法を比較したところ、両者の相関係数は0.866であり、概ね良好な一致が確認された。
抗体価については関東および関西の両地域間で明確な差は認められなかった。さらに、ワクチン製造元、複数製造元の混合接種の有無、同時接種ワクチンの種類および接種回数と抗体価との間にも統計学的に有意な関連は認められなかった。

A．研究目的

国内で継続的に実施されている感染症流行予測調査事業において、2023 年度の血清疫学調査および 2025 年速報結果において、破傷風トキソイドに対する抗体保有率が、1 期追加接種から一定期間経過した小児年齢層（主として 6〜11 歳）で低下していることが一貫して示されている。特に KPA キットによる測定では、0.01 IU/mL 未満の割合が約 2~3 割に達しており、当該年齢層における免疫保有状況の低下が集団レベルで進行している可能性が示唆されてきた。しかし、これらの調査は症例数が限定的であることに加え、予防接種歴、ワクチンコンポーネントの違い、製造メーカー、接種間隔、同時接種の有無といった重要な背景情報が十分に収集されておらず、抗体低下の実態およびその要因を詳細に解析することには限界がある。

また、本対象年齢は 1 期追加接種（概ね 1 歳 6 か月）から約 7〜10 年が経過した時期に相当し、破傷風抗体が長期減衰相に入る段階であることから、個体間差が顕在化しやすい時期と考えられる。さらに、抗体低下が観察される集団が DPT ワクチンから DPT-IPV ワクチンへの移行時期のコホートと時間的に対応しているように見える点は、単なる加齢変化ではなく、ワクチン構成変更や接種運用の変化が免疫維持に影響している可能性を示唆する重要な所見である。

破傷風は A 類疾病に分類される重要な感染症であり、その防御は抗毒素抗体によって規定されるが、抗体価の経時変化には大きな個体差が存在し、集団レベルでの分布構造は十分に明らかにされていない。

そこで本研究では 9〜11 歳の小児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詳細に評価し、その実態を明らかにすることを目的とした。さらに、抗体保有率低下の背景要因としてワクチンの種類（DPT または DPT-IPV）、ワクチンメーカー、同時接種の有無との関連を解析し、免疫応答のばらつきに寄与する因子を多面的に検討することを目的とする。加えて、DPT から DPT-IPV への移行時期と抗体価低下の程度との時間的関連性を解析し、ワクチン制度変更が長期免疫維持に与える影響をコホートレベルで評価することを目的とする。

本研究により、破傷風トキソイドワクチン接種後の長期免疫動態の実態が明らかとなり、ワ

クチン製剤選択および定期接種制度設計の妥当性評価に資する基礎的知見が得られることが期待される。

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 9～11 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。前年度の調査で、12 歳は DT ワクチン接種の割合が高く、医師の確認をすり抜けて紛れ込む割合が高い可能性が明らかになった。その為、今年度は 12 歳を対象者から除外した。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

破傷風トキソイドに対する抗体価は、デンカの抗破傷風トキソイド IgG 抗体測定キットを用いた。本キットでは、0.1 IU/mL が判定基準となるため、0.1 IU/mL 未満の値は評価ができない。その為、ヨーロッパで利用されている Euroimmune 社の ELISA キットについても追加で測定を行った。本キットの測定可能限界は 0.01 IU/mL と設定されており、デンカのキットと補完的に測定し、両者の比較を行った。

3. 疫学情報の収集

参加者の疫学情報については、同意が得られた場合にオンラインアンケートに参加できる形式で収集した。予防接種歴情報についても、個人情報を含まない接種歴情報のみを画像情報として収集し、参加者もしくは保護者本人が提供する方式で収集した。

（倫理面への配慮）

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行い、保護者に同意を得ると共に、アセント資料を用いることで参加者本人に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. 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。約 300 名に対して案内を送付し、うち 115 名が参加し採血が行われた。115 例のうち男女比は約 1:1 (男性 55 名、女性 59 名、申告辞退 1 名)、年齢は 9 歳 40 例、10 歳 43 例、11 歳 32 例であった。細胞性免疫解析の為の細胞収集は、115 例中関東地域で収集された 39 例の中の 11 例で収集された。

2. 抗体価の測定

デンカの EIA キットを用いたところ、関東地域では 0.012 ~0.4 IU/mL、関西地区では、0.016~1.6IU/mL であった。一方、Euroimmune 社の製品では、関東地区で 0.01 IU/mL 未満から 0.4 IU/mL、関西地区で 0.01 IU/mL 未満から 1.7 IU/mL であった。両者の測定キットの相関性を検証したところ、相関係数は 0.866 であった。ワクチン接種歴について、接種ワクチンブランド別に比較を行ったが、ワクチンブランド間で有意な差は認められなかった。

Ｄ．考察

本研究では、DPT から DPT-IPV への切り替え後において、接種 5 年以上経過例の一部で破傷風抗体価の減衰した集団が認められた。一方で破傷風トキソイドワクチンは一般に長期免疫の維持が期待されており、この所見は一見すると免疫持続性の低下を示唆するように見える。しかし本結果は必ずしもワクチン効果の減弱を意味するものではなく、抗体価の集団分布の変化として解釈する必要がある。抗体応答は均一ではなく、長寿命形質細胞の誘導効率や初期応答の強度、さらには胚中心反応の質に依存した個体差を伴うため、時間経過とともに低値側の割合が増加し、測定上「陰性」と分類される症例が出現し得る。また抗体価の閾値は防御の連続的指標ではなく、一定以上であれば臨床的防御が成立するという二値的側面を持つため、検査上の陰性化と実際の臨床的発症は必ずしも一致しない。

加えて、他のワクチン予防可能疾患とは異なり、破傷風においては自然曝露による免疫のブースター効果は限定的であると考えられる。すなわち、破傷風菌への感染が必ずしも破傷風毒素に対する有効な免疫応答の誘導につながるわけではなく、非トキソイド化毒素は免疫原性が低いこと、さらに臨床的感染時には毒素に対する十分な抗体上昇が生じにくいことが知られている。このため、他の感染症のように環境中の病原体への反復曝露によって抗体価が維持・増強される機序は、破傷風トキソイドワク

チンにおいて主要な役割を果たさない。これらの点を踏まえると、本研究で観察された抗体価分布の変化は、自然曝露機会の減少による外因性ブースター効果の低下というよりも、むしろワクチン誘導免疫そのものの持続性や個体差、すなわち長寿命形質細胞の維持や免疫記憶の質に依存した内因的要因によって説明される可能性が高い。言い換えれば、破傷風免疫は主としてワクチン接種に依存して維持される特性を有するため、抗体価の経時的低下はある程度生理的な現象として捉えるべきである。

本研究において抗体価の低下が観察された集団の存在は、自然環境からの免疫刺激の不足ではなく、初期免疫応答の強度や免疫記憶の形成効率、あるいはワクチン組成や接種スケジュールに起因する免疫誘導の差異を反映している可能性がある。以上を踏まえると、DPT から DPT-IPV への変更に伴う抗原提示様式や免疫応答の質的変化が、長期的な抗体維持にどのような影響を及ぼすかについて、より詳細な検討が必要である。

また本研究ではワクチン構成の変更に加え、接種時期や同時接種ワクチンの組み合わせ、保存・測定条件などの運用面の差異も完全には排除できず、これらが抗体分布のばらつきに影響した可能性がある。特に測定系に関しては、キット間差やカットオフ値設定の違いが低抗体価群の分類に影響を与えうる点にも留意が必要である。加えて DPT-IPV 導入に伴う多抗原化は、免疫系のリソース配分や抗原提示環境、アジュバントの影響を介して免疫応答の競合や修飾を引き起こし、個体間の応答分散を拡大させた可能性も考えられる。

さらに、宿主要因として年齢、基礎疾患、栄養状態、既感染歴などが抗体持続に影響する可能性もあり、これらの交絡因子が集団内の分布変化として顕在化した可能性も否定できない。一方で患者発生に有意な変化が認められないことから（ただし症例数やサーベイランス感度の限界には留意が必要であるものの）、少なくとも集団レベルでは防御機能は維持されていると考えられ、臨床的意義は限定的である可能性が高い。この点は、抗体価のみを指標とした免疫評価の限界を示唆するとともに、実際の疾病発生動向と統合的に解釈する重要性を裏付けるものである。

本所見はワクチンの有効性低下を示すものというよりも、免疫応答の分布特性、測定・運用上の要因、ならびに宿主・環境要因が複合した結果として捉えるのが妥当である。今後は、抗体価の縦断的追跡に加え、記憶 B 細胞や T 細胞応答を含む細胞性免疫の評価を進めるとともに、これらの知見を踏まえ、必要に応じてブースター接種戦略の最適化についても検討が求められる。

E．結論

デンカおよび Euroimmun 社の EIA キットを用いて破傷風抗体価を測定したところ、Euroimmun 社キットで測定した約 5%の症例で検出限界以下を示した。一方で、同時接種の有無およびワクチン製造元の違いによる抗体価の差異は認められなかった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

無

学会発表

1. 林愛、菊池風花、山田華蓮、新井 智、鈴三基 他16名．感染症流行予測調査事業による破傷風トキソイドに対する抗体保有状況の変化．第29回日本ワクチン学会、第66回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2025年9月27-28日．北海道札幌市．

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１．特許取得

無

２．実用新案登録

無

３．その他

無