

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
 （新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）
 総合分担研究報告書

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン (DTaP-sIPV) 接種後の抗体価推移と追加接種の必要性に関する研究

研究分担者：岡田 賢司（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野）

研究協力者：一般財団法人化学及血清療法研究所

一般財団法人阪大微生物病研究会

足立 尚登（足立・有馬小児科神経内科・院長）

池澤 滋（いけざわこどもクリニック・院長）

浦本 恭子（浦本医院・院長）

江上 経誼（えがみ小児科・名誉院長）

江藤 仁治（えとう小児科クリニック・院長）

北野 昭人（北野小児科医院・院長）

友枝 新一（こどもクリニック友枝・院長）

坂口 正実（さかぐち小児科医院・院長）

杉之原 佳子（さくらんぼこどもクリニック・院長）

杉野 茂人（杉野クリニック・院長）

瀬口 聖史（せぐち小児科クリニック・院長）

原口 洋吾（はらぐちこどもクリニック・院長）

水元 裕二（みずもとこどもクリニック・院長）

吉本 寿美（よしもと小児科・院長）

太田 和秀（国立病院機構金沢医療センター・小児科部長）

木戸 真二（トヨタ記念病院・小児科医長）

菅 秀（国立病院機構三重病院・臨床研究部長）

森 俊彦（札幌病院小児科・小児科部長）

森田 誠（名古屋記念病院・小児感染症科部長）

吉川 哲史（藤田保健衛生大学病院・小児科教授）

田中 敏博（静岡厚生病院・小児科診療部長）

研究要旨 わが国は、世界に先駆け開発したDTaP-sIPVの接種を開始した。DTaP-sIPV 4回接種後の百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する抗体価の推移を検討し、追加接種の必要性を評価した。4歳時点で弱毒および強毒ポリオウイルスに対する中和抗体価、ジフテリアおよび破傷風に対する抗毒素抗体価は持続できていることが確認された。一方、百日咳に対しては感染防御レベル以下に低下している児も認められ、今後も詳細な観察が必要である。

A. 研究目的

弱毒ポリオウイルス（セービン株）を用いた不活化ポリオワクチン（sIPV）を含有する沈降精製百日

せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DTaP-sIPV）が平成24年7月に承認され、11月から接種が開始された。

海外で使用されている強毒ポリオウイルスを用いた不活化ポリオワクチン (wIPV) あるいは wIPV を含む混合ワクチンは、ポリオに対する免疫を持続させるため、4～6歳時に追加接種を推奨している国々が多い。一方、sIPVを用いた混合ワクチンは世界的に例がないため、追加免疫後の各成分に対する免疫の持続及び更なる追加接種の必要性について、今後わが国で検討する必要がある。さらに、国内で開発された無細胞百日咳ワクチンは安全性は広く認められているが、接種後の抗体持続が全菌体百日咳ワクチンより短いとの懸念が出されている。

本研究では、DTaP-sIPV接種で獲得した各疾患に対する抗体持続を評価し、DTaP-sIPV追加接種の必要性を検討する。

B. 研究方法

化学及血清療法研究所および阪大微生物病研究会が行ったDTaP-sIPVの開発治験に参加し、DTaP-sIPVの接種を受けた小児を対象とした。対象児が3歳、4歳、5歳、6歳（いずれも誕生日から6か月以内）の時点で採血し、百日せきPT、百日せきFHA、ジフテリア、破傷風、弱毒および強毒ポリオウイルス1、2、3型に対する抗体価を測定した。

百日咳に対するEIA抗体価は、百日咳毒素 (PT) および繊維状赤血球凝集素 (FHA) とともに10EU/ml以上を陽性とした。ジフテリア抗毒素抗体価は0.1IU/ml以上、破傷風抗毒素抗体価は0.01IU/ml以上を陽性とした。弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体価は、1-3型ともに 2^3 以上を陽性とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施する。採血された血液検体は、研究終了後に廃棄する。また、本研究の目的以外に血液検体を使用することはしない。本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、それは実施医療機関のみで管理され、研究の結果として公表される場合も個人情報とはすべて削除される。本研究では、研究対象者の記載を被験者識別コードで特定するなど、個人情報保護について十分配慮している。

C. 研究結果

4歳時点での対象児数は、A製造所製DTaP-sIPVワクチン接種群 (A群) 44人、B製造所製DTaP-sIPVワクチン接種群 (B群) 34人であった。3歳および4歳時点での百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオウイルスに対する抗体保有率を示す。

PT抗体陽性率はA群で3歳 (69%)、4歳 (47%)、B群で3歳 (97%)、4歳 (85%)、FHA抗体陽性率はA群3歳 (87%)、4歳 (88%)、B群3歳 (97%)、4歳 (94%) であった。ジフテリアに対する抗毒素抗体陽性率は、A群3歳 (100%)、4歳 (97.7%)、B群3歳 (100%)、4歳 (97%) であった。破傷風に対する抗毒素抗体陽性率は、A群、B群とも3歳 (100%)、4歳 (100%) であった。

弱毒ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率は、1型・2型・3型に対してA群およびB群ともに3歳・4歳で100%であった。強毒型ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率は、A群では1型81.8%、2型100%、3型100%であった。B群では1型100%、2型100%、3型97.1%であった。

D. 考察

わが国は世界に先駆け開発したDTaP-sIPVワクチンの接種が開始された。本研究では、開発治験でDTaP-sIPV接種を1歳すぎで4回目の追加接種を受けて、3歳および4歳時点での各疾患に対する抗体保有率を世界で初めて解析できた。4歳時点では、百日咳に対する抗体価が低下しているが、それ以外のジフテリア、破傷風およびポリオに対する抗体価はほとんどの児で感染防御レベル以上に保たれていた。

欧米各国では、ポリオに対する追加接種は3～6歳で行われている。国内では4歳時点では追加接種の必要性はないが、5歳以降の検討も必要である。百日咳に対する追加接種も多くの国々で行われている。対象は4～9歳が多い。国内では7～10歳層の百日咳患者報告が増加傾向にある。4歳時点で抗体価が低下してきているため、ポリオと同様5歳も詳細な経過観察が必要と考えられる。

E. 結論

現在わが国で接種されている2つのDTaP-sIPVワクチン4回接種後、4歳時点で弱毒および強毒ポリオウイルスに対する中和抗体価、ジフテリアおよび破傷風に対する抗毒素抗体価は持続できていることが確認された。百日咳に対しては、感染防御レベル以下に低下している児も認められ、今後も詳細な観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okada K, Miyazaki C, Kino Y et al: Phase II and III Clinical Studies of Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Vaccine Containing Inactivated Polio Vaccine Derived from Sabin Strains (DTaP-sIPV) *Journal of Infectious Diseases*: 208; 275-283, 2013
- 2) Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimano C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K: Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: An open randomized controlled trial in Japan. *Clinical and Vaccine Immunology*. 20(12): 1799-1804, 2013
- 3) 岡田賢司: 百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリオワクチン (DTaP-IPV, IPV, OPV) 小児看護. へるす出版, 434-444, 2013
- 4) 岡田賢司: 4価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) 導入先進国の現状. 小児内科増刊号, 東京医学社, 358-361, 2013
- 5) 岡田賢司: 4価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) の副反応. 小児内科増刊号, 東京医学社, 362-363, 2013
- 6) Ochiai M, Horiuchi Y, Yuen CT, Asokanathan C, Yamamoto A, Okada K, Kataoka M, Markey K, Corbel M, Xing D: Investigation in a murine model of possible mechanisms of enhanced local reactions to post-primary diphtheria-tetanus toxoid boosters in recipients of acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 10(7); 2074-2080, 2014.
- 7) 野上裕子, 岡田賢司, 本莊 哲, 蒲池一成, 岩永知秋: 成人百日咳の特徴と予後 - 臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較 -. *日本呼吸器学会誌*, 3(5): 665-670, 2014
- 8) 岡田賢司: 百日咳ワクチン. 化学療法の領域 医薬ジャーナル社, 40-50, 2014
- 9) 岡田賢司: 主なワクチンの現状と問題点: 百日咳ワクチン 感染症内科. 科学評論社, 280-285, 2014
- 10) 岡田賢司: 予防接種行政 臨床と微生物. 近代出版, 691-697, 2014
- 11) 岡田賢司: 成人の百日咳発症のメカニズム RESPIRATORY TRENDS. メディカルレビュー社, 12-15, 2014
- 12) 岡田賢司: 百日咳 小児科診療増刊号. 診断と治療社, 109-110, 2014
- 13) 岡田賢司: 百日咳 感染症診療 Update 日本医師会雑誌第143巻・特別号. 日本医師会, 313-314, 2014
- 14) 岡田賢司: 百日咳とパラ百日咳 小児疾患診療のための病態生理 I - 改訂第5版 -. 東京医学社, 858-861, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし