

第4回 不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会 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

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金

「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」

研究分担者：入江 伸、都留 智巳（医療法人 相生会）

研究協力者：進藤 静生（しんどう小児科）、高崎 好生（高崎小児科医院）、横山 隆（横山小児科医院）、

山下 祐二（やました小児科医院）、芝尾 敬吾（しばおクリニック）、伊藤一弥（医療法人 相生会）

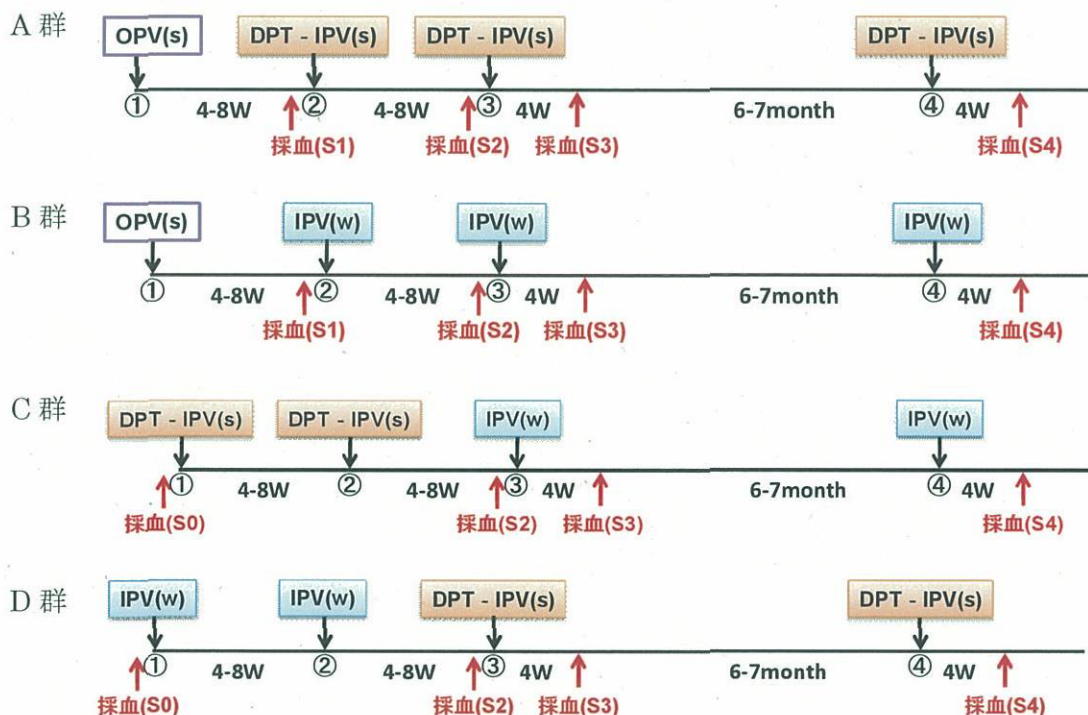
新規ワクチン分科会長：中野 貴司（川崎医科大学 小児科）

研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学 公衆衛生学）

【対象と方法】

対象 153 例（A：11, B：49, C：50, D：43）. 生後 3 ヶ月以上 74 ヶ月未満.

群	1回目	2回目	3回目	4回目
A群	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)
B群	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)
C群	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)
D群	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)



測定抗原・測定施設（測定法は WHO の standard method に準拠）

	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	一般財団法人阪大微生物病研究会	Sanofi Pasteur USA

統計解析

参加者 153 例のうち、2012 年 7 月 10 日までに S0、S1、S2、S3 の抗体価が得られた、Sabin 株抗体価 122 例 (A : 11, B : 47, C : 39, D : 25)、Wild 株抗体価 105 例 (A : 11, B : 37, C : 33, D : 24)。

群ごとに、ベースライン抗体価 (A&B 群 S1、C&D 群 S0) 1:8 未満と 1:8 以上の階級に層化し、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体保有割合 (抗体価 1:8 以上を示した参加者の割合) を算出した。

統計解析には「サットでるプログラム(廣田 1996, modified by 伊藤 2012)」in SAS ®9.2 を使用。

[結果]

表 1 幾何平均抗体価および平均上昇倍数

- ① A&B 群 : GMT は TypeⅡに対して良好に上昇。一方、TypeⅢに対して上昇は鈍い。
- ② A&B 群 : S1 に対する S3 の平均上昇倍数は類似のパターン。
- ③ C&D 群 : S0 に対する S3 の平均上昇倍数は②のパターンを有する傾向。
- ④ Sabin 株についてみると、S3 の TypeⅠ・Ⅱの GMT は、OPV(s)初回接種群 (A&B) の方が IPV 初回接種群 (C&D) よりも高い (ただし、ともに 1:8 以上の抗体価は獲得される、表 2)。

表 2 抗体保有割合

- ① C&D 群 : Sabin 株 TypeⅠ・Ⅱについてみると、30%~50%が、接種前に 1:8 以上の抗体価を持っている。ただし、TypeⅢでは 5%以下である。Wild 株で測ると 1:8 以上の割合はその半分以下になる。
- ② ワクチンの組み合わせ、測定株、およびベースライン抗体価にかかわらず、3 回接種後には全例が 1:8 以上の抗体価を獲得する。
- ③ A 群 (Sabin 株のみ接種) S2 の TypeⅢの抗体保有割合は、wild 株に対して低い傾向。

図 1, 2 幾何平均抗体価および抗体保有割合 A&B 群

- ① S1 が 1:8 未満の場合は、その後の追加接種での抗体価は低い傾向。しかし、2 回目接種のワクチンにかかわらず、S3 は全例で 1:8 以上になっている。
- ② S1 が 1:8 以上の場合は、S2 でプラトーに達する傾向。

図 3, 4 幾何平均抗体価および抗体保有割合 C&D 群

- ① S0 の抗体価にかかわらず、2 回接種で 1:8 を超えてほぼ同レベルの抗体価を獲得する。
- ② S1 の抗体価の影響は不明である。

図 5 抗体価逆累積分布

- ① TypeⅢに対する上昇は、鈍い傾向。
- ② TypeⅢに対する上昇は、C&D 群の方が A&B 群に比較し大きい。

図 6 月齢別幾何平均抗体価および平均上昇倍数 B 群

- ① 早期に測定データが集まった B 群のみ、年齢等のデータとリンクできたため解析を実施。
- ② 年齢の影響は現時点では認めない。

表 1-1
幾何平均値 (Geometric Mean Titer) および平均上昇倍率 (Mean Fold Rise)

		Sabin Strain							
group	Virus Type	N	GMT				MFR		
	Titer Level		S0	S1	S2	S3	S2/S0, 1	S3/S2	S3/S0, 1
Group A									
Type I									
Entire		11		619	3285	3846	5 **	1 ②	6 **
S1 Titer									
<1:8									
≥1:8		11		619	3285	3846	5 **	1	6 **
Type II									
Entire		11	①	2181	4646	5439	2	1 ②	2 *
S1 Titer									
<1:8									
≥1:8		11		2181	4646	5439	2	1	2 *
Type III									
Entire		11	①	37	351	1199	9 **	3 ②	32 **
S1 Titer									
<1:8		6		4	60	542	15 *	9	136 *
≥1:8		5		549	2896	3104	5	1	6
				†	†				
Group B									
Type I									
Entire		47		1618	4998	5073	3 **	1 ②	3 **
S1 Titer									
<1:8		4		4	99	332	25	3	83
≥1:8		43		2827	7201	6537	3 **	1	2 **
				†	†	†			
Type II									
Entire		47		2356	4281	6236	2 **	1 ** ②	3 **
S1 Titer									
<1:8									
≥1:8		47		2356	4281	6236	2 **	1 **	3 **
Type III									
Entire		47		14	192	1196	14 **	6 ** ②	87 **
S1 Titer									
<1:8		37		4	86	833	21 **	10 **	208 **
≥1:8		10		1305	3822	4545	3 *	1	3 **
				†	†	†			
Group C									
Type I									
Entire		39	10		842	2603	87 **	3 ** ③	270 **
So Titer									
<1:8		25	4		855	2592	214 **	3 **	648 **
≥1:8		14	46		819	2623	18 **	3 **	57 **
			†						
Type II									
Entire		39	7		1109	1942	156 **	2 ** ③	272 **
So Titer									
<1:8		25	4		1067	2020	267 **	2 **	505 **
≥1:8		14	20		1188	1810	59 **	2	91 **
			†						
Type III									
Entire		39	4		550	2722	133 **	5 ** ③	657 **
So Titer									
<1:8		38	4		517	2668	129 **	5 **	667 **
≥1:8		1	16		5793	5793	362	1	362
			†						
Group D									
Type I									
Entire		25	6		564	724	87 **	1 ③	111 **
So Titer									
<1:8		17	4		533	641	133 **	1	160 **
≥1:8		8	18		636	939	35 **	1	52 **
			†						
Type II									
Entire		25	9		676	2557	77 **	4 ** ③	290 **
So Titer									
<1:8		12	4		745	2108	186 **	3 **	527 **
≥1:8		13	18		617	3055	34 **	5 **	167 **
			†						
Type III									
Entire		25	4		1351	1734	324 **	1 ③	416 **
So Titer									
<1:8		24	4		1290	1649	323 **	1	412 **
≥1:8		1	11		4096	5793	362	1	512
			†						

全ての時点で抗体価が得られたものを解析対象。

階級間の比較: Wilcoxon rank sum test (†: p<0.05, ‡: p<0.01);

階級内の比較: Wilcoxon signed rank test (*: p<0.05, **: p<0.01)

表 1-2

Group	Virus Type Titer Level	N	Wild Strain				MFR			
			GMT							
			S0	S1	S2	S3	S2/S0, 1	S3/S2	S3/S0, 1	
Group A										
Type I										
Entire		11		48	212	240	4 **	1	②	5 **
S1 Titer										
<1:8		1		2	23	11	11	1		6
≥1:8		10		66	265	326	4 **	1		5 **
Type II										
Entire		11	①	581	1695	2397	3 *	1	②	4 **
S1 Titer										
<1:8		0								
≥1:8		11		581	1695	2397	3 *	1		4 **
Type III										
Entire		11	①	14	106	451	8 **	4 **	②	32 **
S1 Titer										
<1:8		6		2	23	192	11 *	8		96 *
≥1:8		5		147 ‡	676 ‡	1261 ‡	5	2		9
Group B										
Type I										
Entire		37		190	1369	1796	7 **	1	②	9 **
S1 Titer										
<1:8		6		3	161	323	60 *	2		121 *
≥1:8		31		433 ‡	2071 ‡	2505 ‡	5 **	1		6 **
Type II										
Entire		37		873	2379	2843	3 **	1	②	3 **
S1 Titer										
<1:8		0								
≥1:8		37		873	2379	2843	3 **	1		3 **
Type III										
Entire		37		7	115	542	17 **	5 **	②	79 **
S1 Titer										
<1:8		29		2	50	371	23 **	7 **		173 **
≥1:8		8		469 ‡	2332 ‡	2139 ‡	5 *	1		5 **
Group C										
Type I										
Entire		33	3		55	461	18 **	8 **	③	151 **
So Titer										
<1:8		28	2		57	518	28 **	9 **		250 **
≥1:8		5	26 ‡		45	239	2	5		9
Type II										
Entire		33	3		411	830	127 **	2 **	③	256 **
So Titer										
<1:8		26	2		442	784	207 **	2 **		367 **
≥1:8		7	15 ‡		312	1024	21 *	3 *		67 *
Type III										
Entire		33	2		402	1510	179 **	4 **	③	673 **
So Titer										
<1:8		32	2		374	1448	177 **	4 **		686 **
≥1:8		1	16 ‡		4096	5793	256	1		362
Group D										
Type I										
Entire		24	2		600	618	245 **	1	③	252 **
So Titer										
<1:8		22	2		545	528	248 **	1		240 **
≥1:8		2	8 ‡		1722	3444 ‡	215	2		431
Type II										
Entire		24	3		1039	2170	304 **	2 **	③	636 **
So Titer										
<1:8		20	2		1176	1978	486 **	2 *		817 **
≥1:8		4	19 ‡		558	3444	29	6		181
Type III										
Entire		24	2		1039	1183	430 **	1	③	490 **
So Titer										
<1:8		23	2		994	1155	434 **	1		504 **
≥1:8		1	8 ‡		2896	2048	362	1		256

全ての時点で抗体価が得られたものを解析対象。

階級間の比較: Wilcoxon rank sum test (†: p<0.05, ‡: p<0.01);

階級内の比較: Wilcoxon signed rank test (*: p<0.05, **: p<0.01)

表 2-1
抗体保有割合

		Sabin Strain				
group		N	S0	S1	S2	S3
Virus Type			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Titer Level						
Group A						
Type I						②
Entire		11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
S1 Titer						
	< 1:8					
	≥ 1:8	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
Type II						
Entire		11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
S1 Titer						
	< 1:8					
	≥ 1:8	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
Type III						
Entire		11		5 (45)	11 (100)	11 (100)
S1 Titer						
	< 1:8	6		0 (0)	6 (100)	6 (100)
	≥ 1:8	5		5 (100)	5 (100)	5 (100)
Group B						
Type I						
Entire		47		43 (91)	47 (100)	47 (100)
S1 Titer						
	< 1:8	4		0 (0)	4 (100)	4 (100)
	≥ 1:8	43		43 (100)	43 (100)	43 (100)
Type II						
Entire		47		47 (100)	47 (100)	47 (100)
S1 Titer						
	< 1:8					
	≥ 1:8	47		47 (100)	47 (100)	47 (100)
Type III						
Entire		47		10 (21)	46 (98)	47 (100)
S1 Titer						
	< 1:8	37		0 (0)	36 (97)	37 (100)
	≥ 1:8	10		10 (100)	10 (100)	10 (100)
Group C						
Type I						
Entire		39	14 (36)		39 (100)	39 (100)
S0 Titer						
	< 1:8	① 25	0 (0)		25 (100)	25 (100)
	≥ 1:8	14	14 (100)		14 (100)	14 (100)
Type II						
Entire		39	14 (36)		39 (100)	39 (100)
S0 Titer						
	< 1:8	① 25	0 (0)		25 (100)	25 (100)
	≥ 1:8	14	14 (100)		14 (100)	14 (100)
Type III						
Entire		39	1 (3)		38 (97)	39 (100)
S0 Titer						
	< 1:8	① 38	0 (0)		37 (97)	38 (100)
	≥ 1:8	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)
Group D						
Type I						
Entire		25	8 (32)		25 (100)	25 (100)
S0 Titer						
	< 1:8	① 17	0 (0)		17 (100)	17 (100)
	≥ 1:8	8	8 (100)		8 (100)	8 (100)
Type II						
Entire		25	13 (52)		25 (100)	25 (100)
S0 Titer						
	< 1:8	① 12	0 (0)		12 (100)	12 (100)
	≥ 1:8	13	13 (100)		13 (100)	13 (100)
Type III						
Entire		25	1 (4)		25 (100)	25 (100)
S0 Titer						
	< 1:8	① 24	0 (0)		24 (100)	24 (100)
	≥ 1:8	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)

全ての時点で抗体価が得られたものを解析対象。

階級間の比較: Fisher's Exact Test (†: p<0.05, ‡: p<0.01)

表 2-2

		Wild Strain				
group	Virus Type	N	S0	S1	S2	S3
Titer Level			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Group A						②
Type I	Entire	11		10 (91)	11 (100)	11 (100)
	S1 Titer					
	< 1:8	1		0 (0)	1 (100)	1 (100)
	≥ 1:8	10		10 (100)	10 (100)	10 (100)
Type II	Entire	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
	S1 Titer					
	< 1:8	0				
	≥ 1:8	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
Type III	Entire	11		5 (45)	9 (82)	11 (100)
	S1 Titer					
	< 1:8	6		0 (0)	4 (67)	6 (100)
	≥ 1:8	5		5 (100)	5 (100)	5 (100)
Group B				†		
Type I	Entire	37		31 (84)	37 (100)	37 (100)
	S1 Titer					
	< 1:8	6		0 (0)	6 (100)	6 (100)
	≥ 1:8	31		31 (100)	31 (100)	31 (100)
Type II	Entire	37		37 (100)	37 (100)	37 (100)
	S1 Titer					
	< 1:8	0				
	≥ 1:8	37		37 (100)	37 (100)	37 (100)
Type III	Entire	37		8 (22)	35 (95)	37 (100)
	S1 Titer					
	< 1:8	29		0 (0)	27 (93)	29 (100)
	≥ 1:8	8		8 (100)	8 (100)	8 (100)
Group C				†		
Type I	Entire	33	5 (15)		31 (94)	33 (100)
	So Titer					
	< 1:8	28	0 (0)		27 (96)	28 (100)
	≥ 1:8	5	5 (100)		4 (80)	5 (100)
Type II	Entire	33	7 (21)		33 (100)	33 (100)
	So Titer					
	< 1:8	26	0 (0)		26 (100)	26 (100)
	≥ 1:8	7	7 (100)		7 (100)	7 (100)
Type III	Entire	33	1 (3)		33 (100)	33 (100)
	So Titer					
	< 1:8	32	0 (0)		32 (100)	32 (100)
	≥ 1:8	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)
Group D				†		
Type I	Entire	24	2 (8)		24 (100)	24 (100)
	So Titer					
	< 1:8	22	0 (0)		22 (100)	22 (100)
	≥ 1:8	2	2 (100)		2 (100)	2 (100)
Type II	Entire	24	4 (17)		24 (100)	24 (100)
	So Titer					
	< 1:8	20	0 (0)		20 (100)	20 (100)
	≥ 1:8	4	4 (100)		4 (100)	4 (100)
Type III	Entire	24	1 (4)		24 (100)	24 (100)
	So Titer					
	< 1:8	23	0 (0)		23 (100)	23 (100)
	≥ 1:8	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)

全ての時点で抗体価が得られたものを解析対象。

階級間の比較: Fisher's Exact Test (†: p<0.05, ‡: p<0.01)

図1-1 幾何平均抗体価および抗体保有割合
Group A

解析データ : Polio_Ab_Ver1(120710).xls

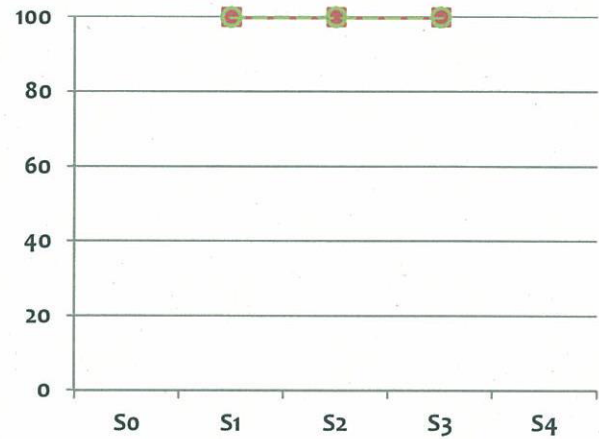
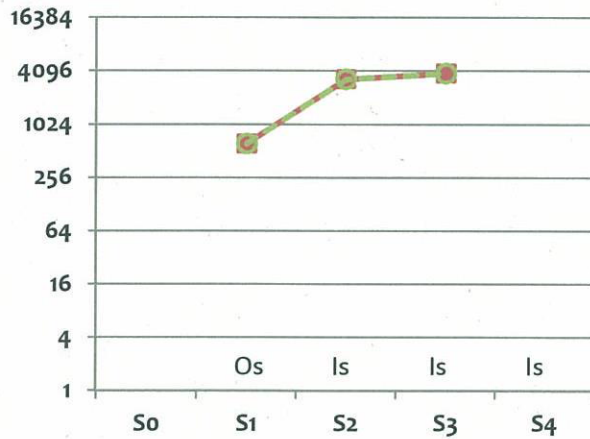
Sabin Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)

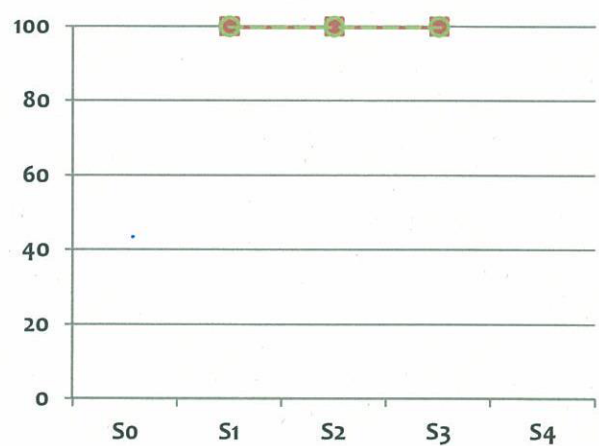
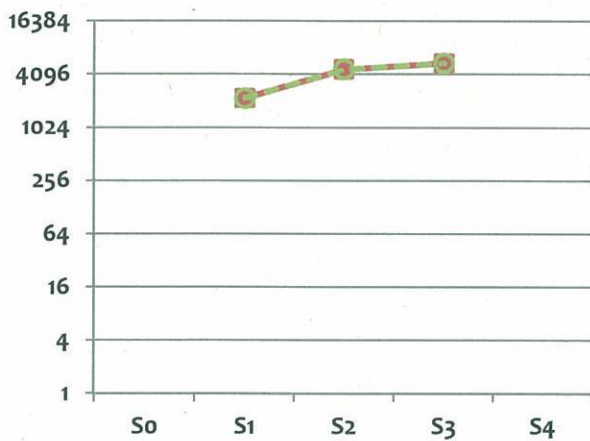
Type I

Type I



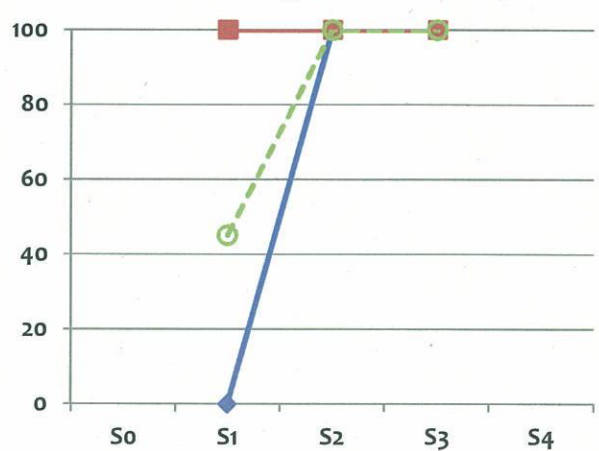
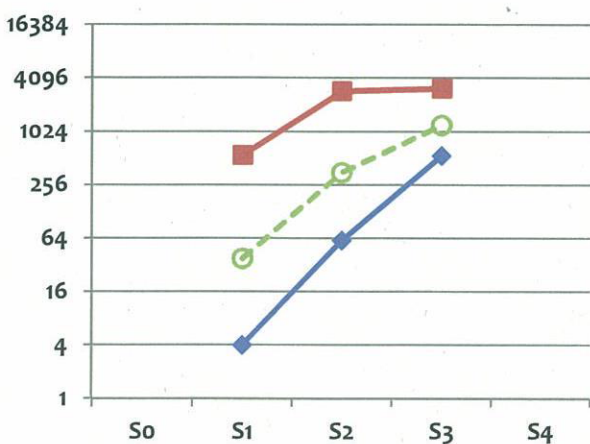
Type II

Type II



Type III

Type III



○ :Entier; ◆ : S1 titer < 1:8; ■ : ≥ 1:8.

図1-2
Group A

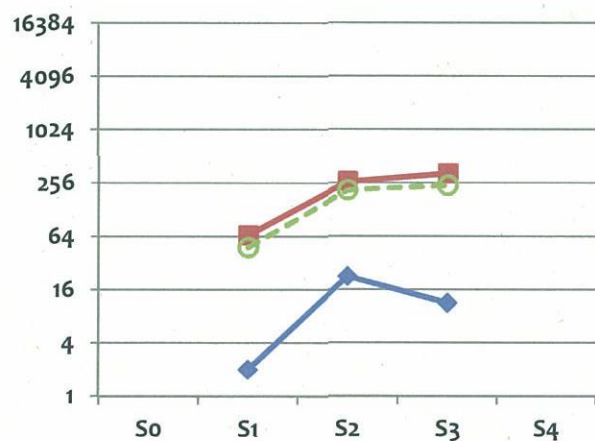
解析データ : Polio_Ab_Ver1(120710).xls

Wild Strain

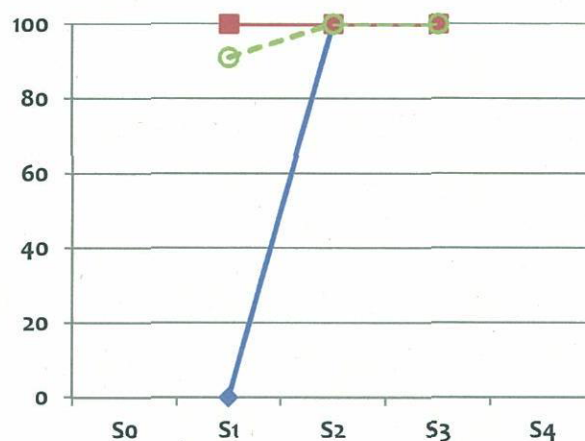
幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)

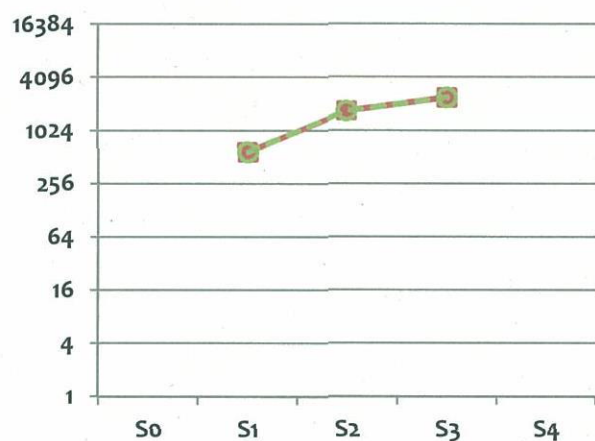
Type I



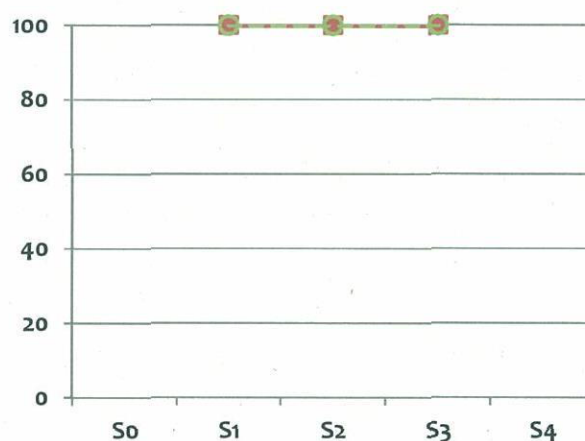
Type I



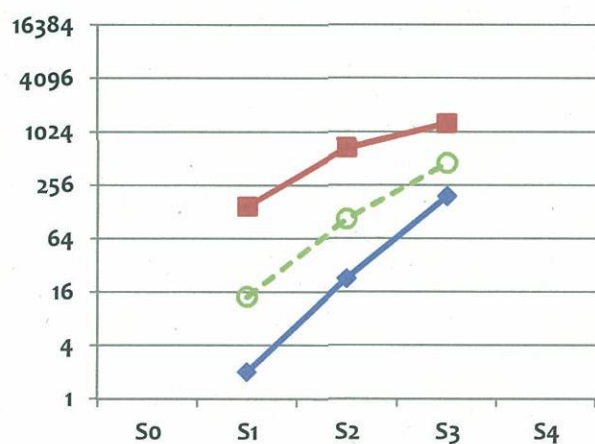
Type II



Type II



Type III



Type III

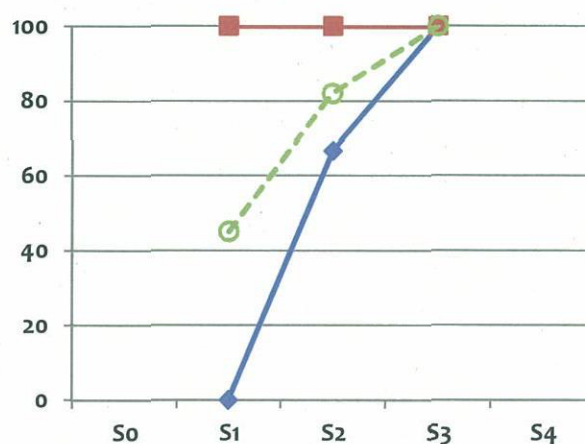


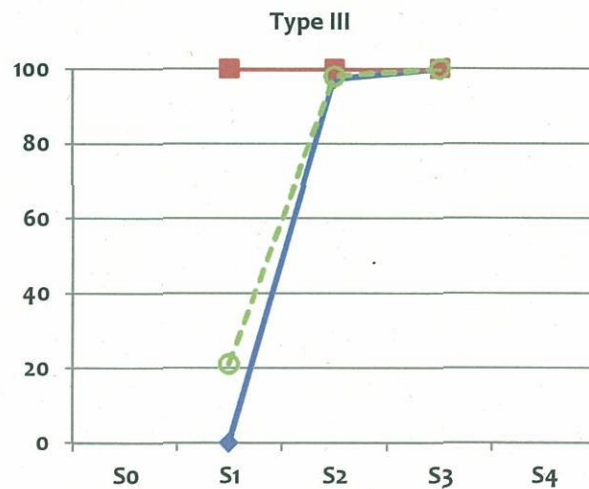
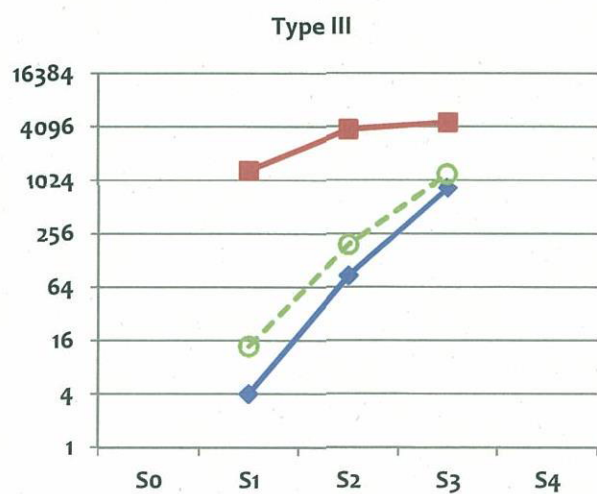
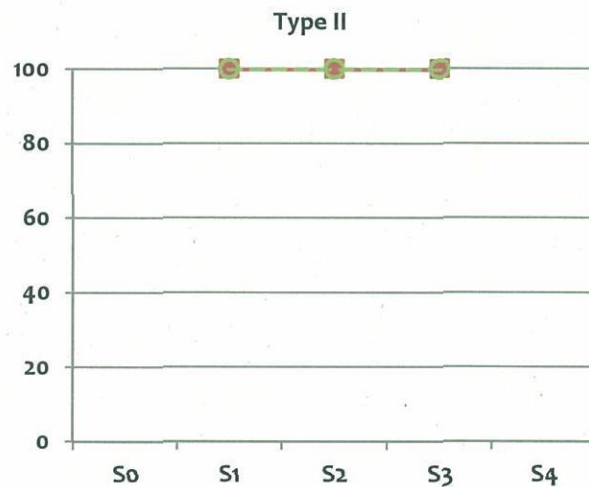
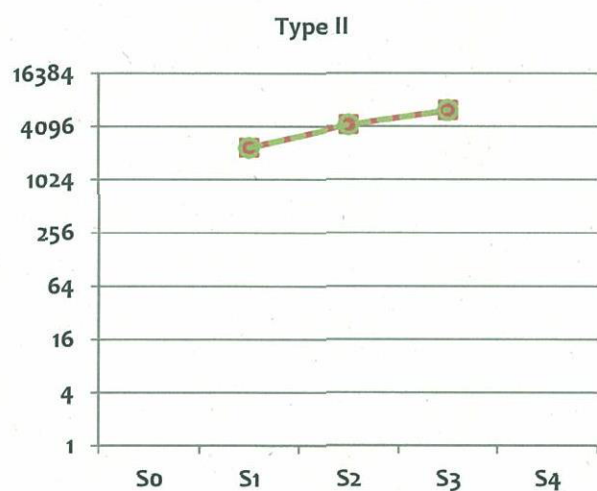
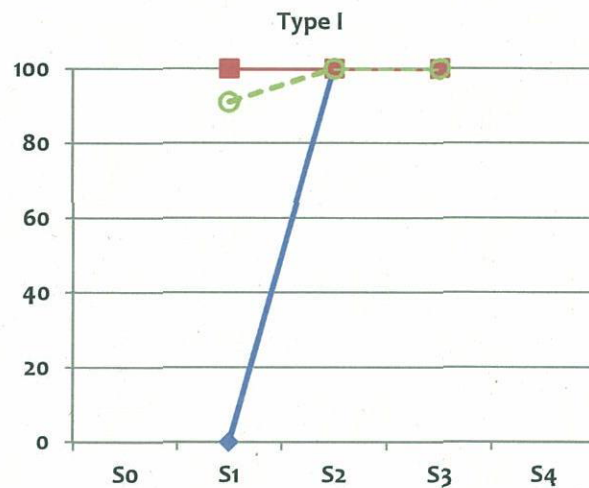
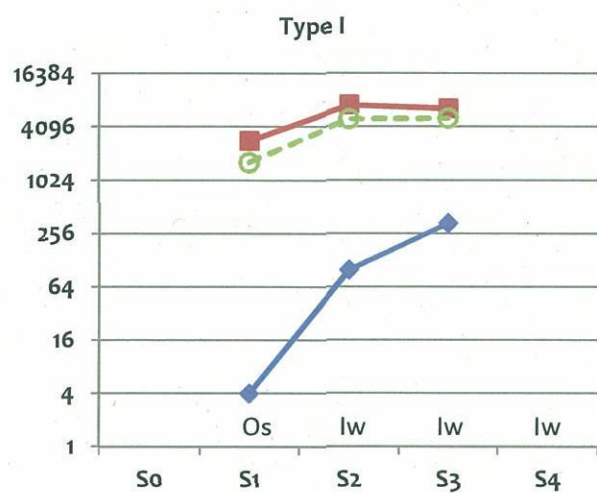
図2-1
Group B

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

Sabin Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)



○:Entier; ◆:S1 titer < 1:8; ■: ≥ 1:8.

図2-2
Group B

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

Wild Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)

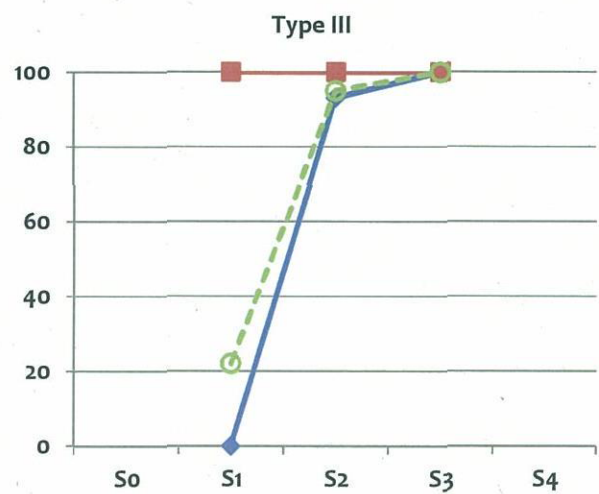
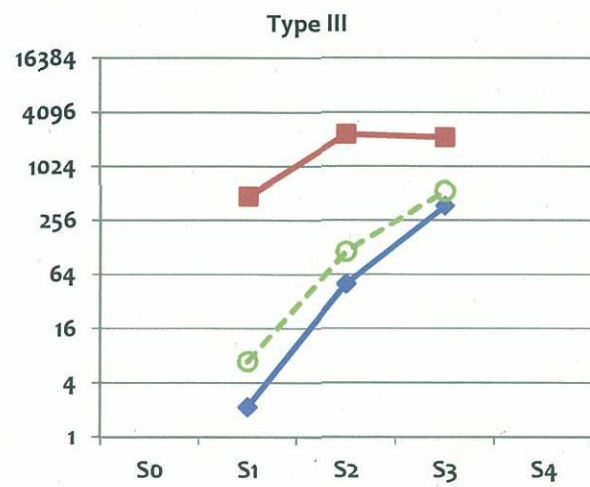
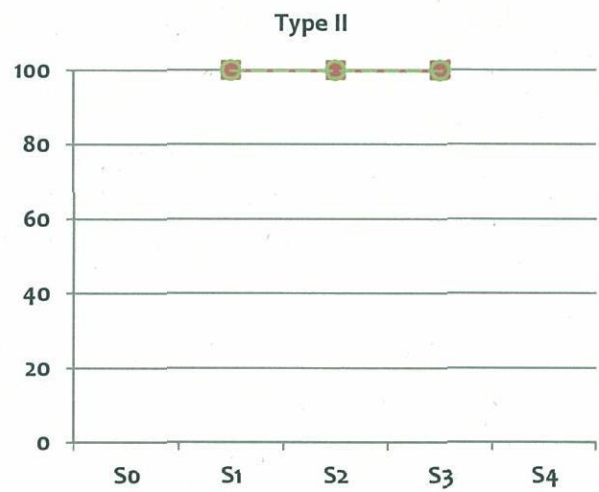
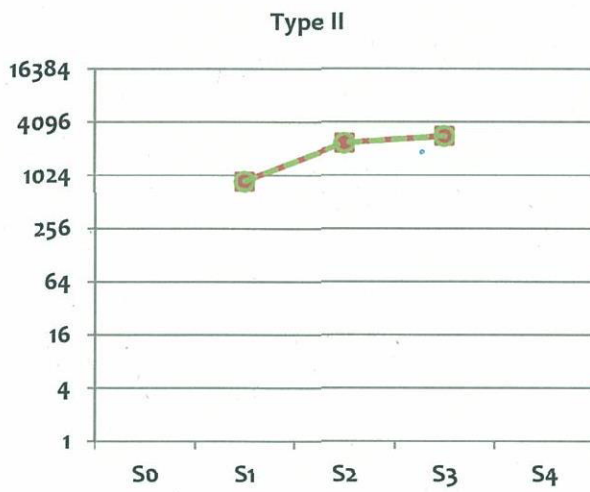
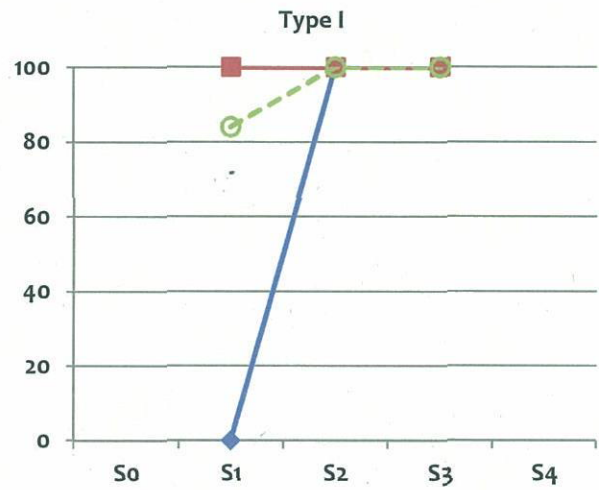
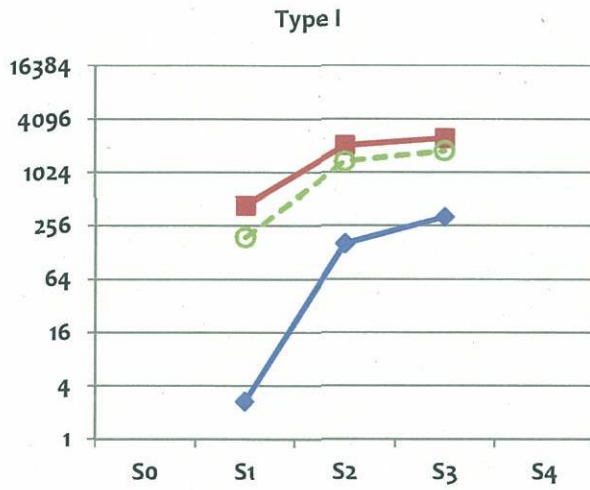


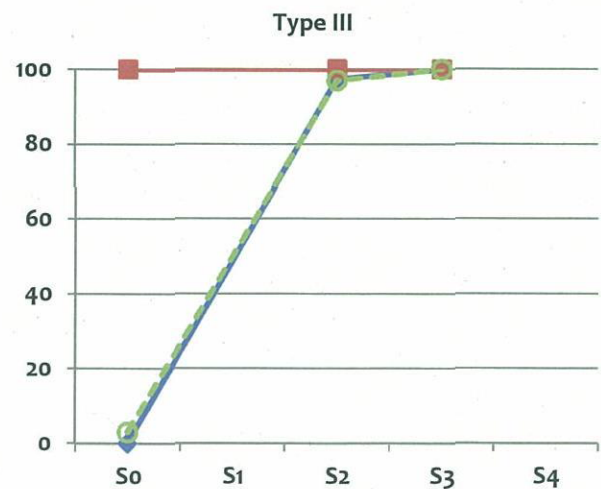
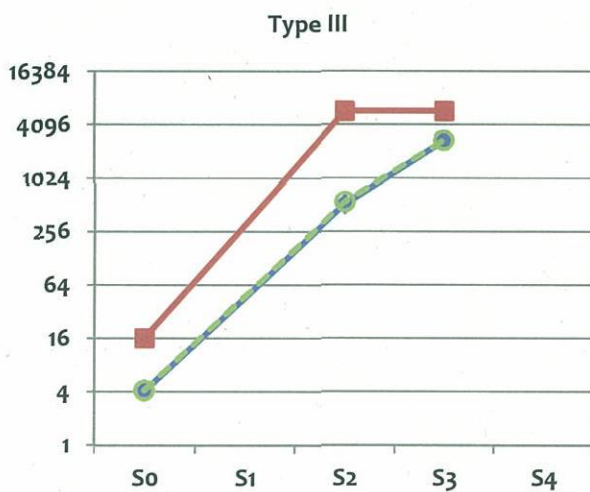
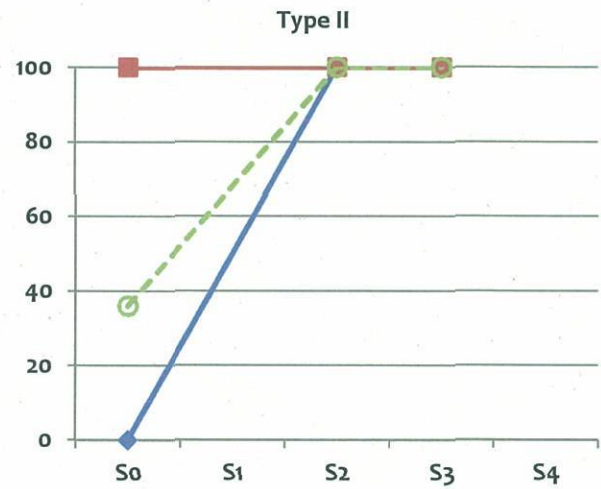
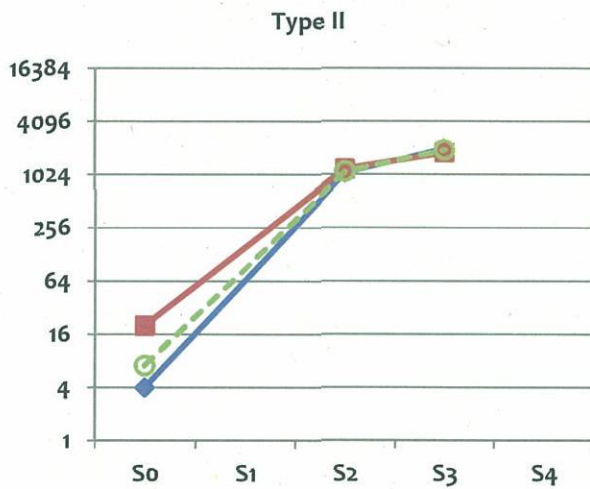
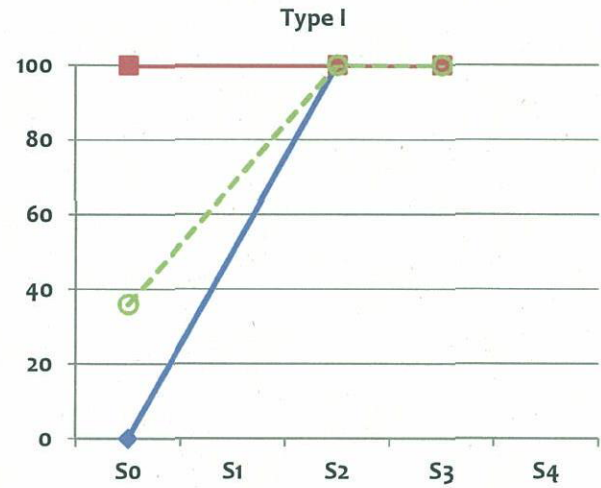
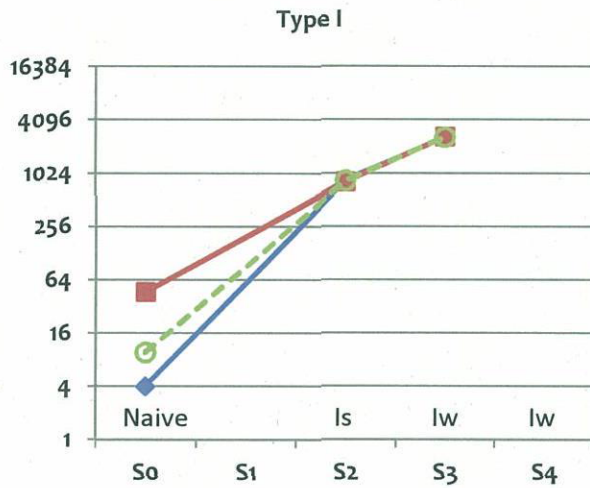
図3-1
Group C

解析データ : Polio_Ab_Ver1(120710).xls

Sabin Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)



○:Entier; ◆:S0 titer < 1:8; ■: ≥ 1:8.

図3-2
Group C

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

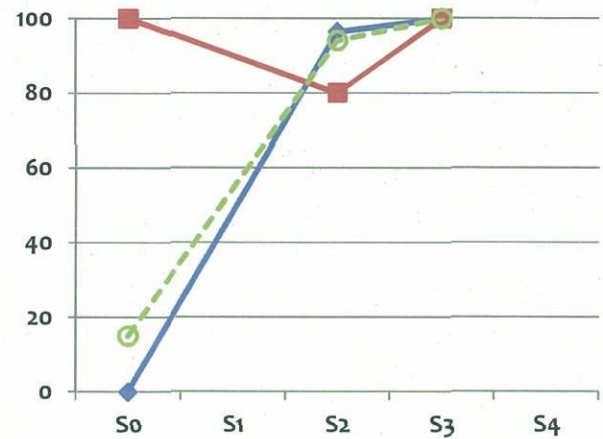
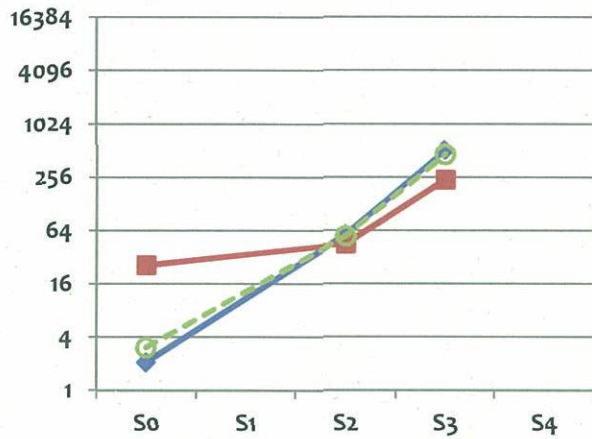
Wild Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)

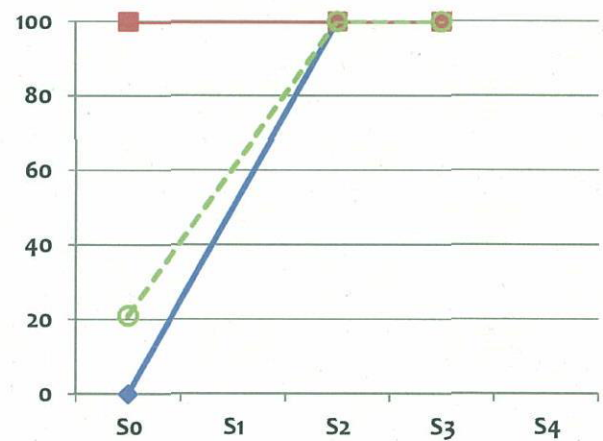
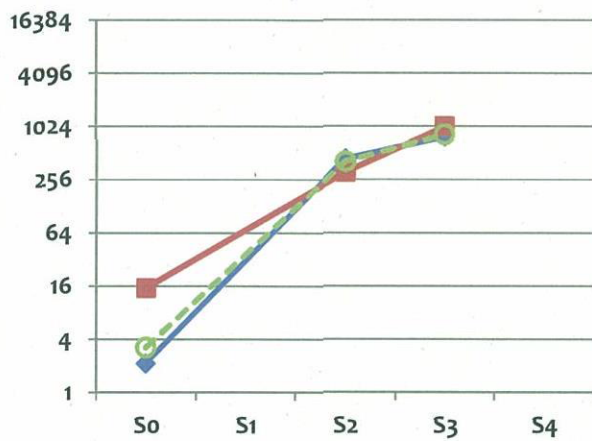
Type I

Type I



Type II

Type II



Type III

Type III

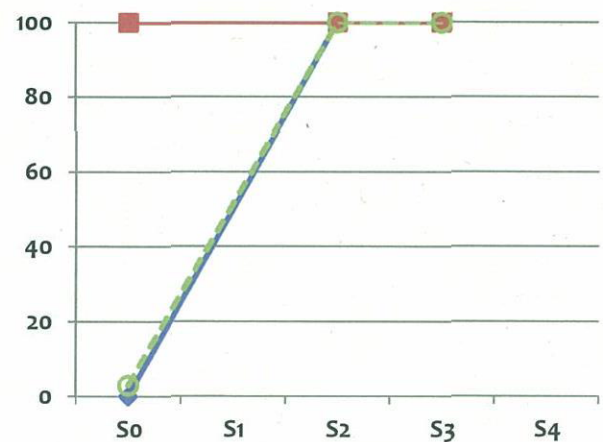
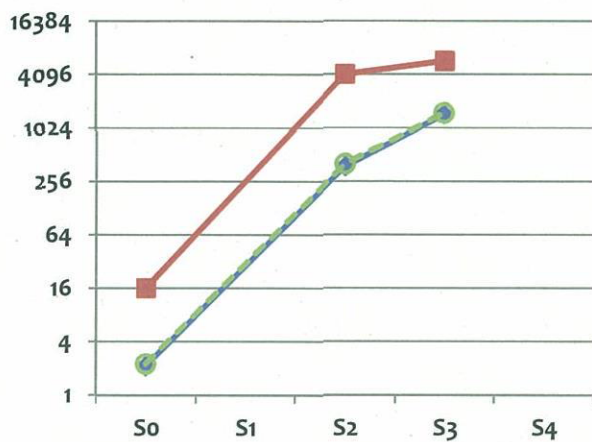


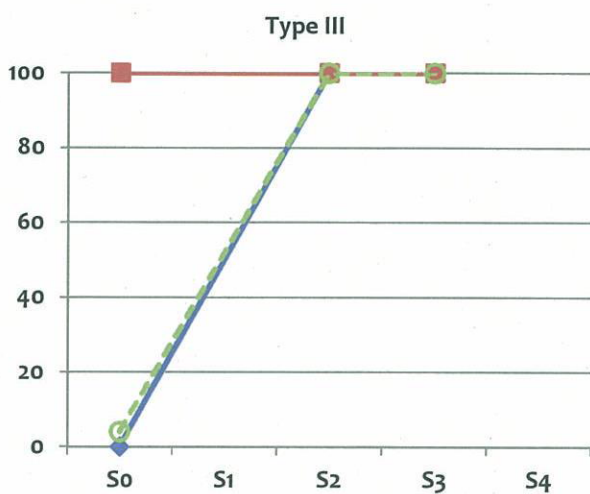
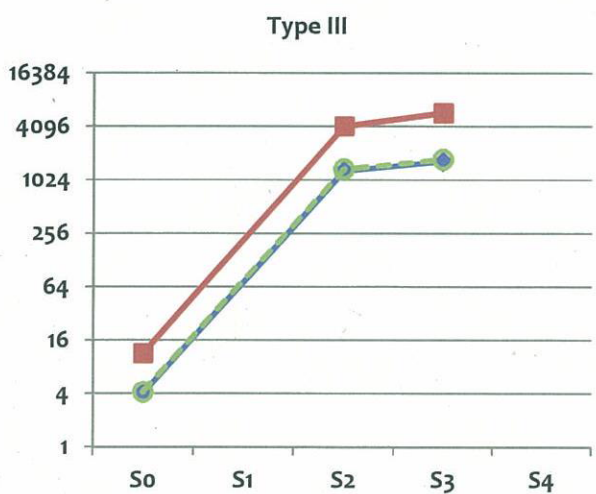
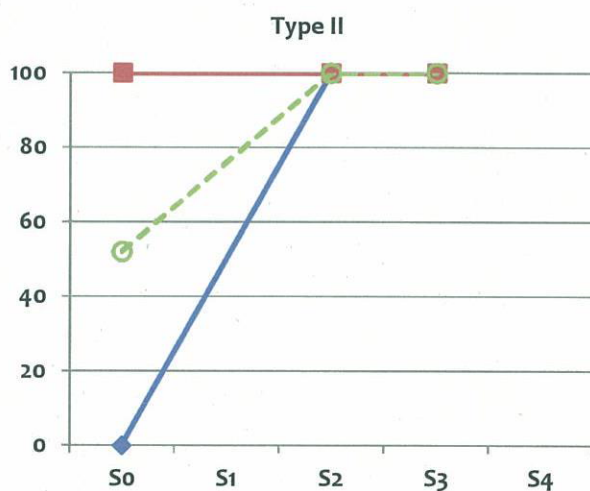
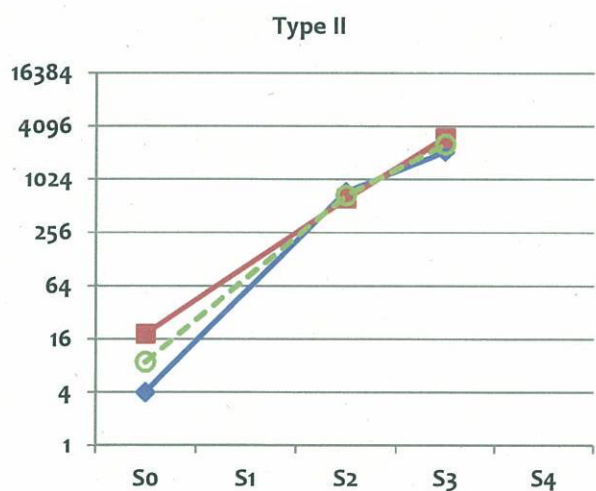
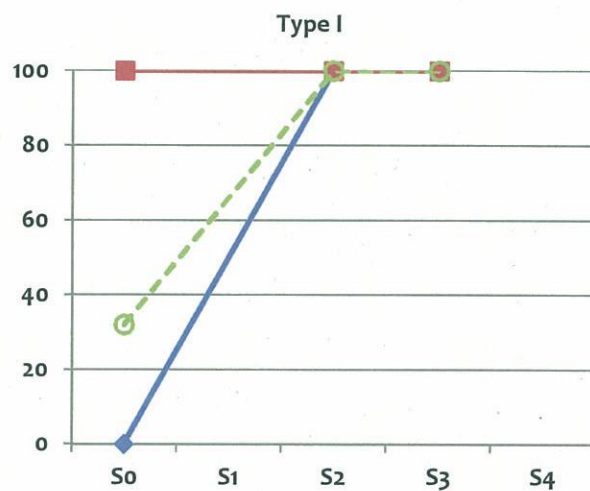
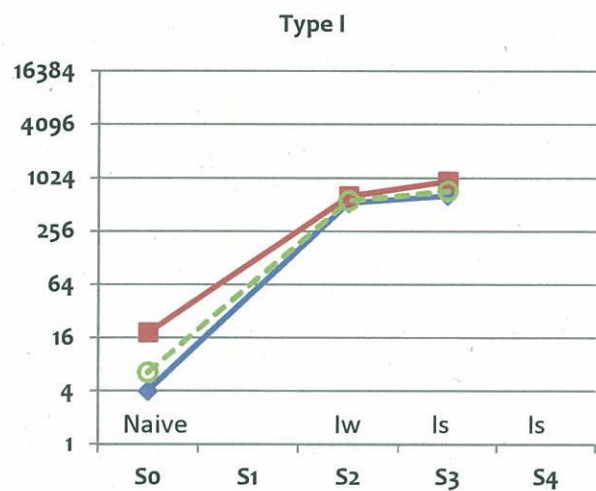
図4-1
Group D

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

Sabin Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)



○:Entier; ◆:So titer < 1:8; ■: ≥ 1:8.

図4-2
Group D

解析データ : Polio_Ab_Ver1(120710).xls

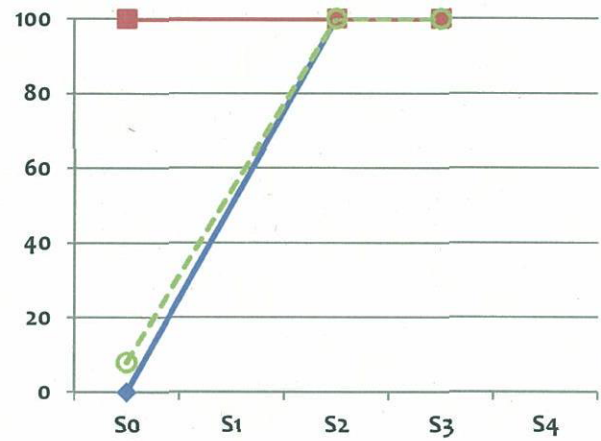
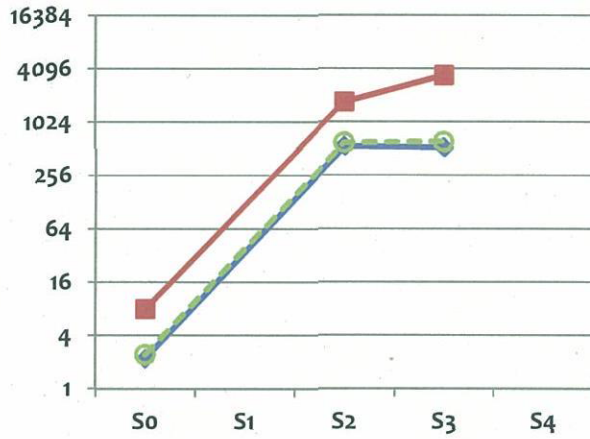
Wild Strain

幾何平均抗体価

抗体保有割合(%)

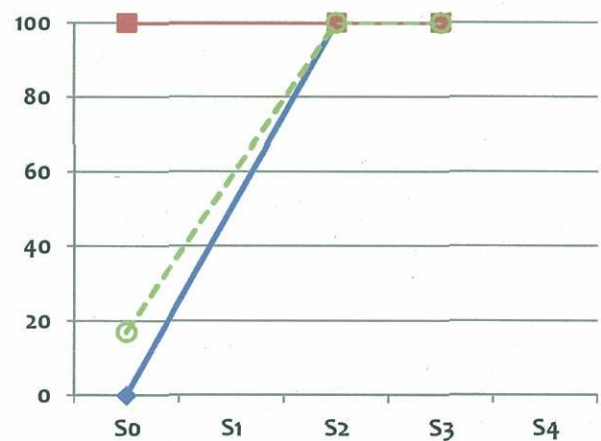
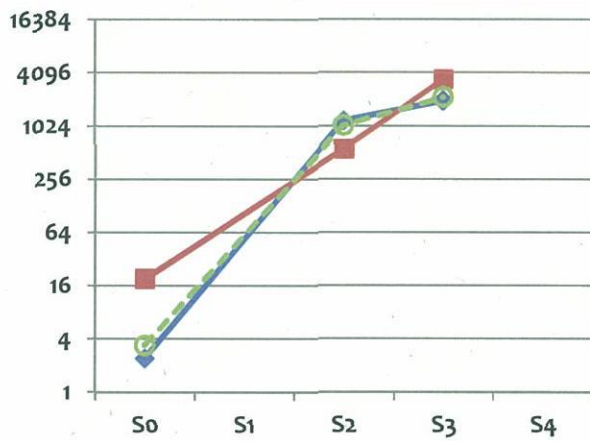
Type I

Type I



Type II

Type II



Type III

Type III

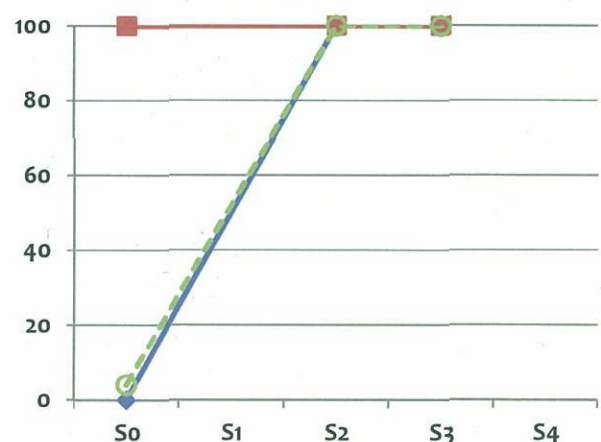
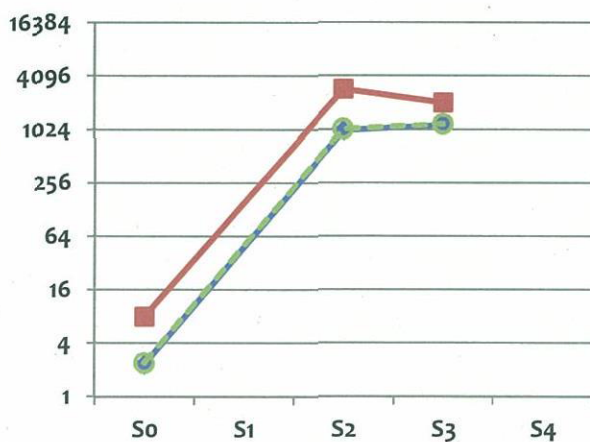
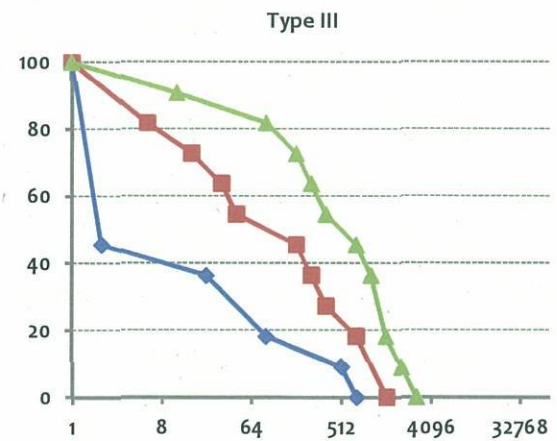
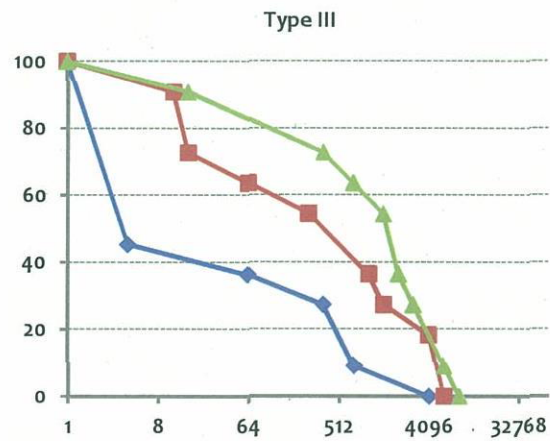
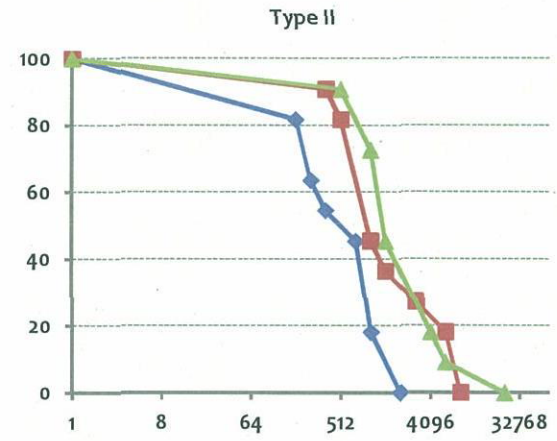
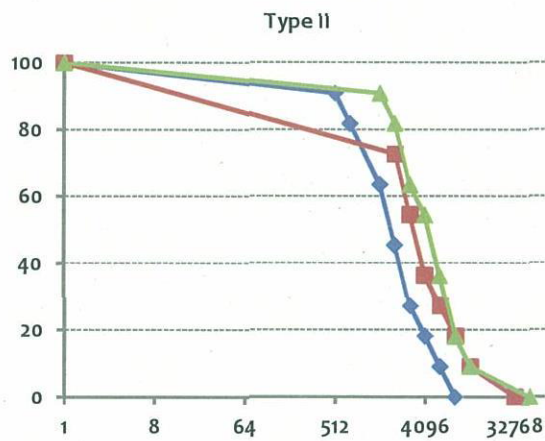
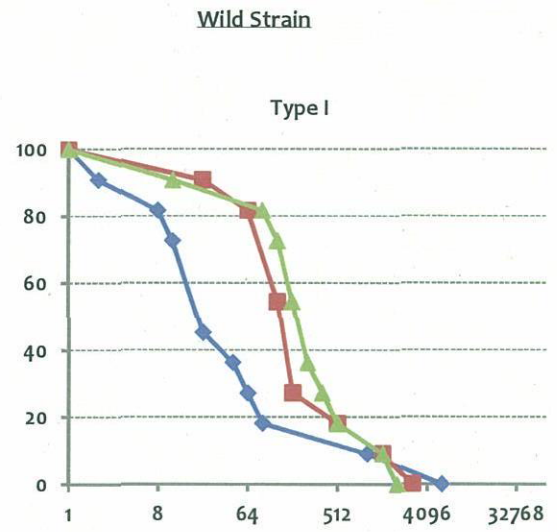
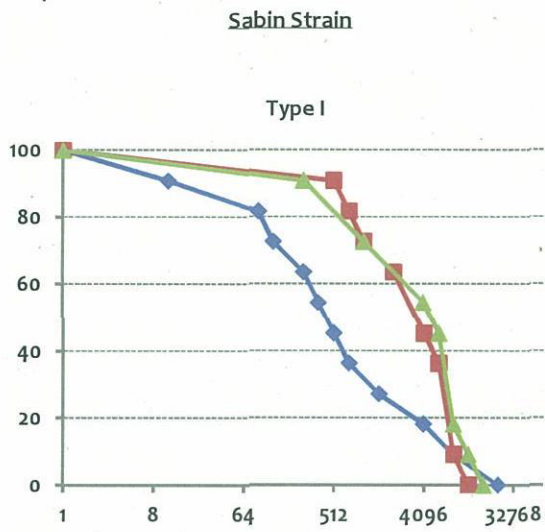


図5-1 抗体価 逆累積分布
Group A

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls



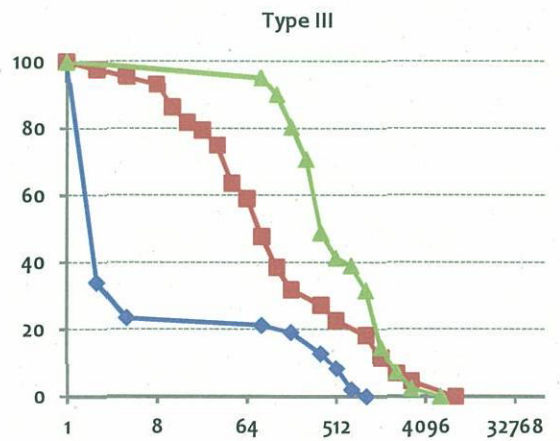
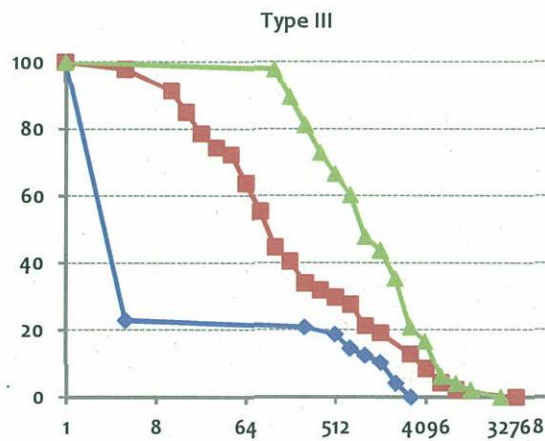
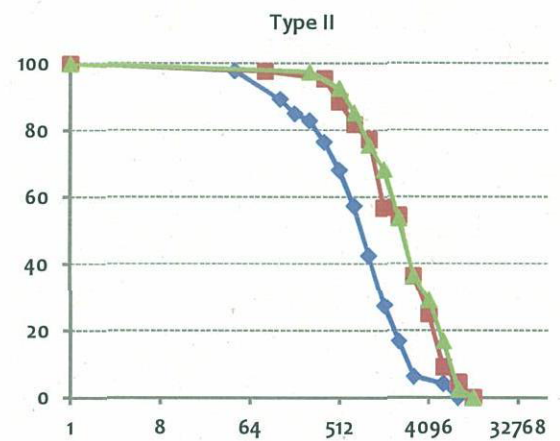
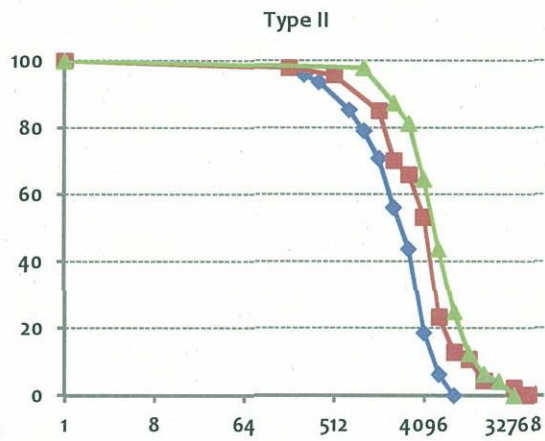
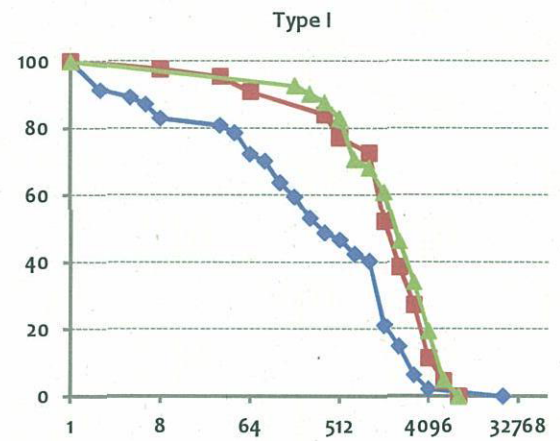
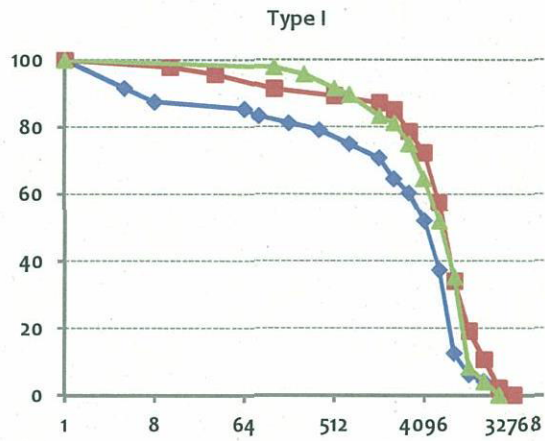
◆:S1(0s); ■:S2(1s); ▲:S3(1s).

図5-2
Group B

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

Sabin Strain

Wild Strain



◆:S1(Os); ■:S2(Iw); ▲:S3(Iw).

図5-3
Group C

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

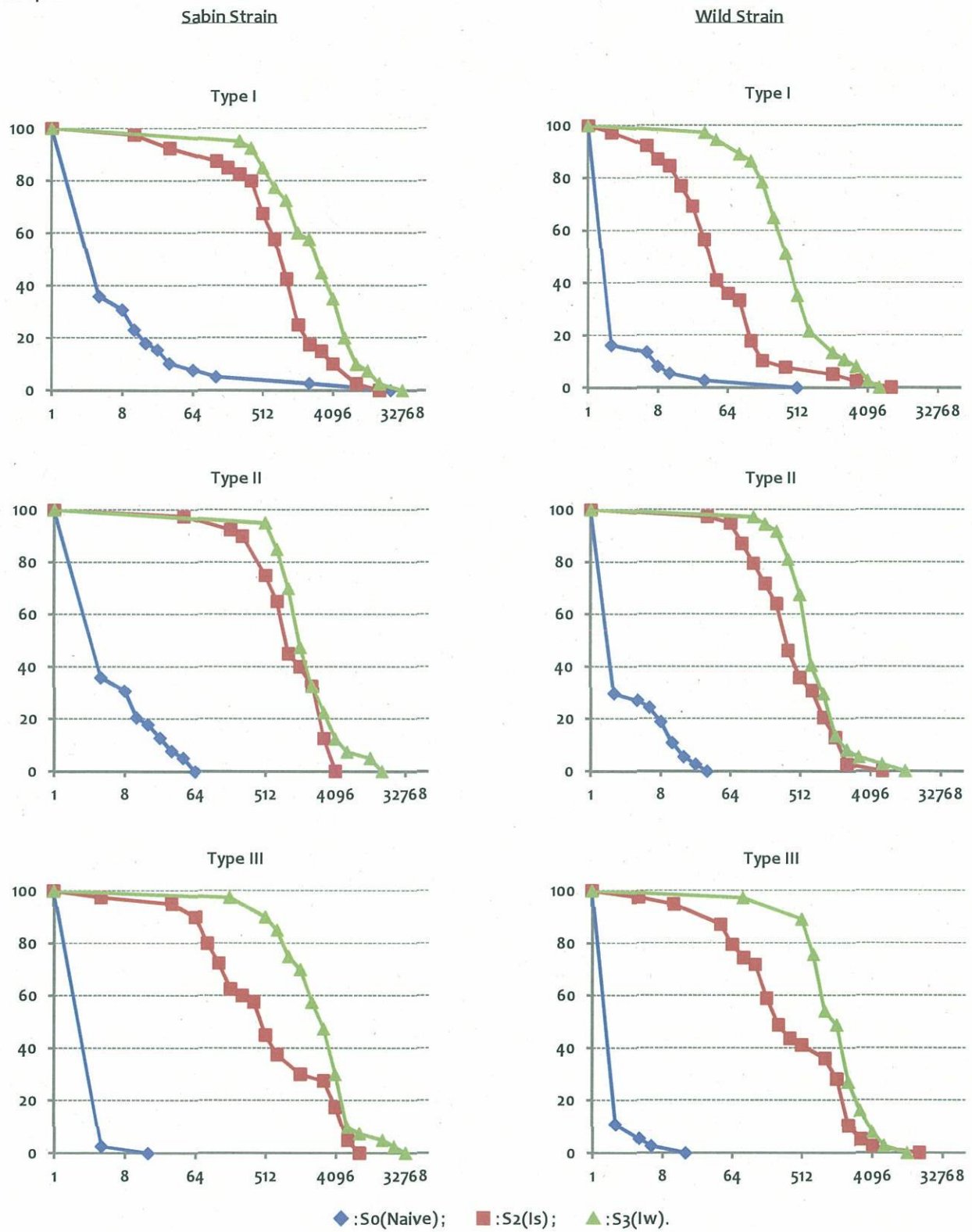
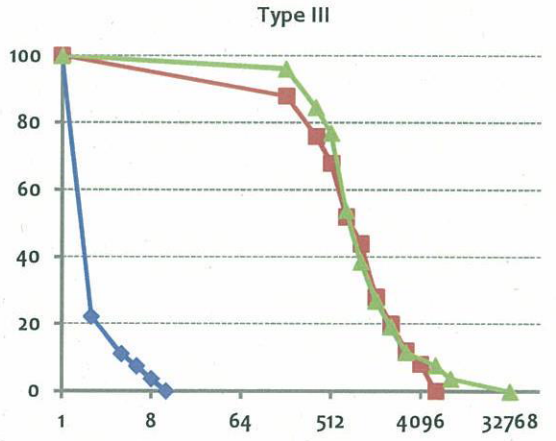
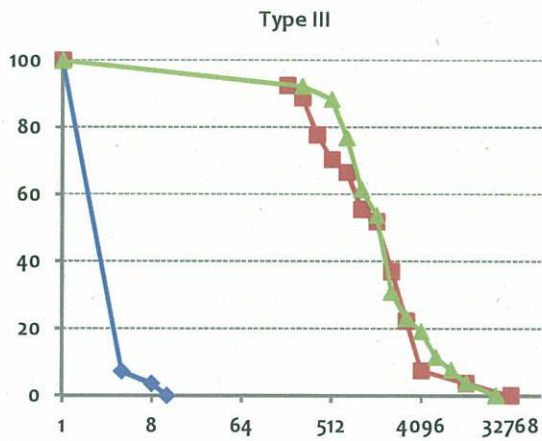
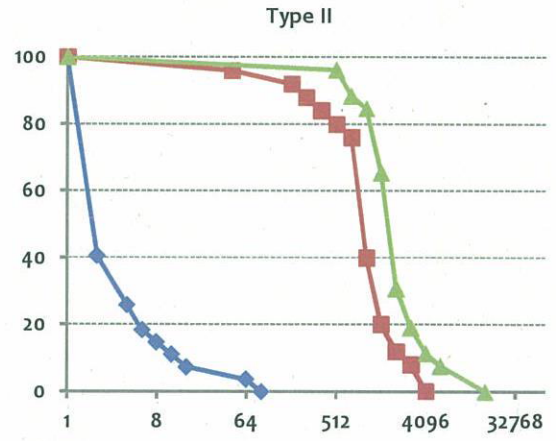
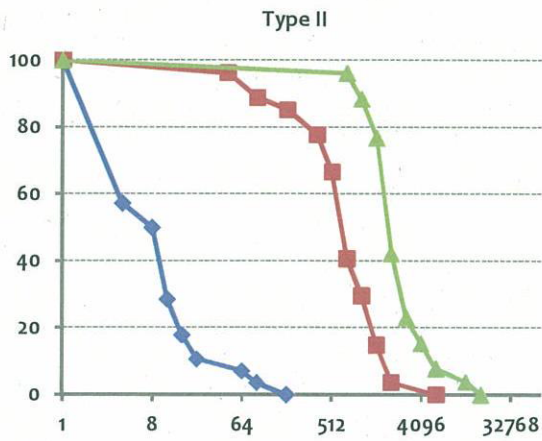
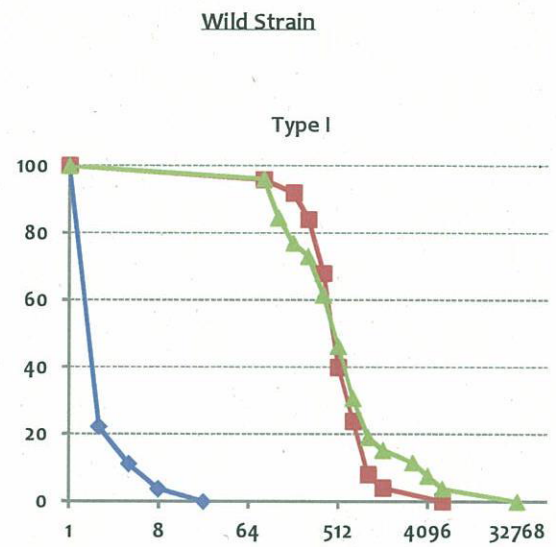
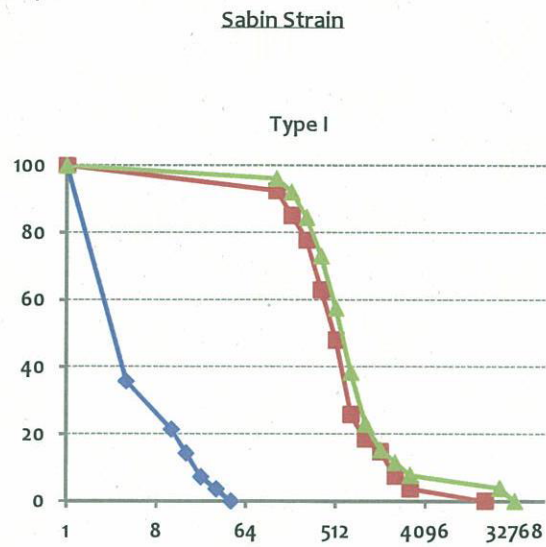


図5-4
Group D

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

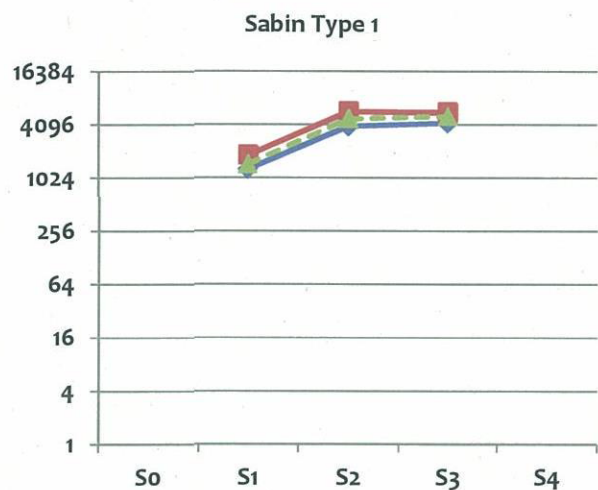


◆:So(Naive); ■:S2(Iw); ▲:S3(Is).

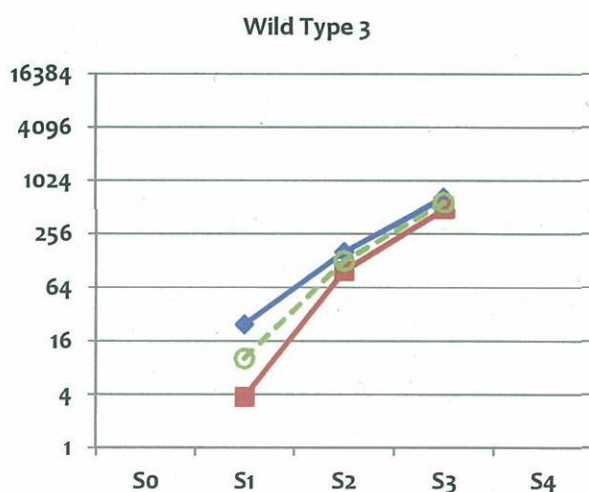
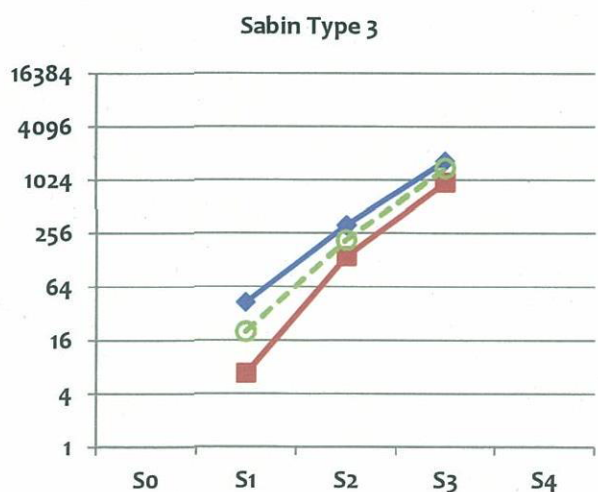
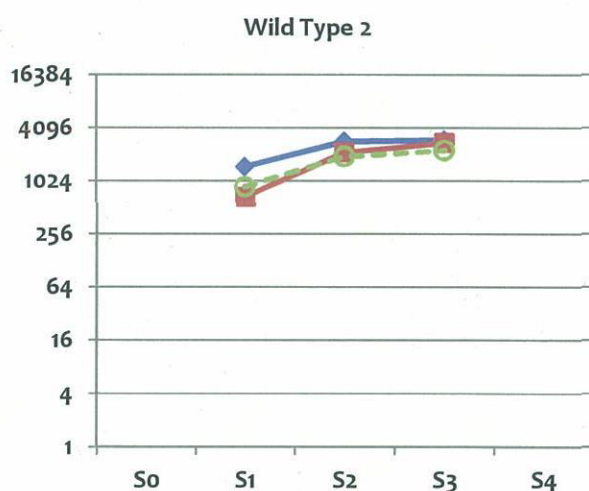
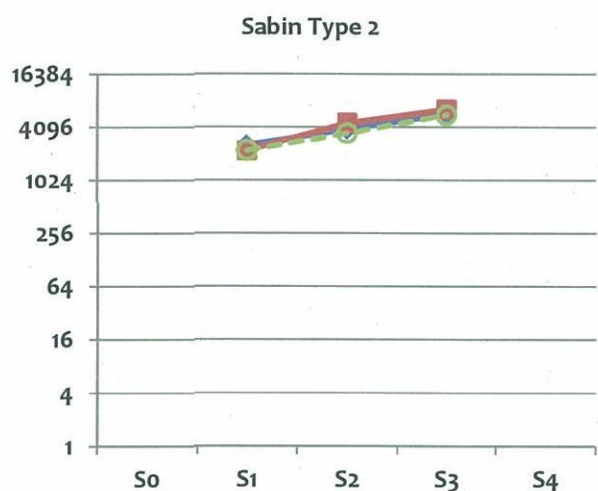
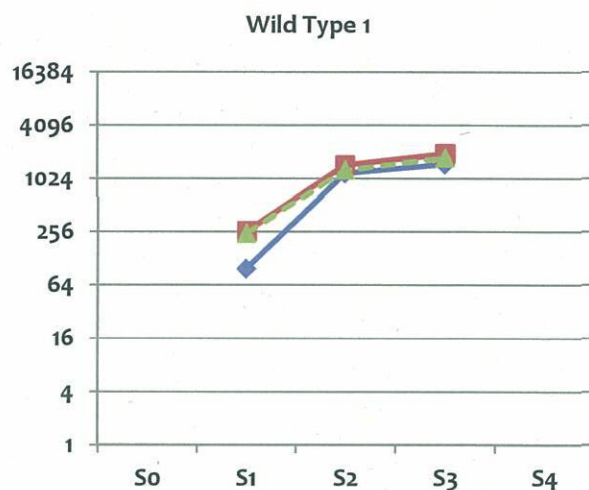
図6 月齢別幾何平均抗体価および抗体保有割合
Group B

解析データ: Polio_Ab_Ver1(120710).xls

幾何平均抗体価



抗体保有割合



○:Entier; ◆:Month age < 10; ■: ≥ 10.

【結論】

1. 初回免疫（3回接種）の結果、ワクチンの組み合わせ（OPV/ DPT-IPV / IPV）に拘わらず、防御レベルをはるかに上回る抗体が誘導された。
2. 免疫原性の詳細な解析により、以下の特徴を認めた。
 - 全体的に、Type IIIに対する抗体応答は、Type I・IIに比べて鈍い。
 - 最初に生ワクチンを接種した方が、最初に不活化ワクチンを接種した場合より、Sabin株（Type I・II）に対する抗体上昇が良い。
 - Sabin株ワクチンのみを接種した場合（A群）、Sabin株ワクチンと Wild株ワクチンを混合接種した場合（B・C・D群）に比べて、Wild株に対する抗体応答は鈍い傾向。
 - 未接種者の中に、OPV由来と考えられる抗体を既に保有する者が、少なくとも30%程度観察された。これは、母親からの移行抗体によると解釈して矛盾はない。

Group C, D

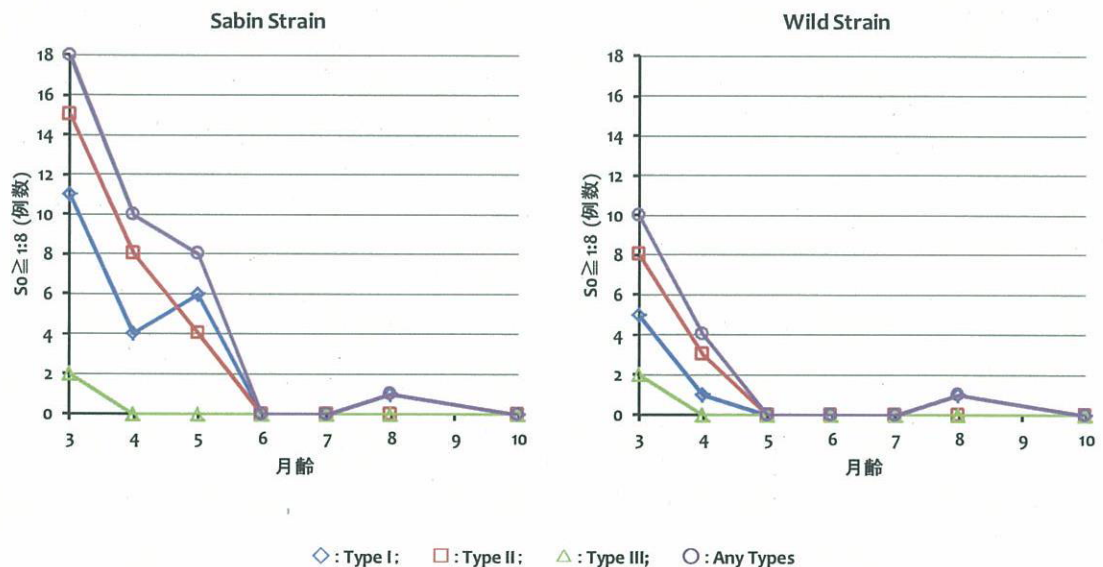


図 月齢別抗体保有者数