

2008 年度感染症流行予測調査結果 ～ジフテリア・百日咳・破傷風～

山崎 史子・永田 暁洋・石畝 史・浅田 恒夫*1

Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Disease in Fukui Prefecture in Fiscal Year 2008
～Diphtheria・Pertussis・Tetanus～

Fumiko YAMAZAKI, Akihiro NAGATA, Fubito ISHIGURO, Tuneo ASADA*1

1. はじめに

感染症流行予測調査の目的は、集団免疫の現況把握および病原体の検索等の調査を行い、かつ、各種疫学情報と併せて検討することにより、効果的な予防接種事業の運用および長期的視野に立った疾病の流行予測をすることである。予防接種は1949年からジフテリア、1959年からジフテリアと百日咳の二種混合、1968年からジフテリア・百日咳・破傷風のDPT三種混合ワクチンが用いられるようになり、現在の沈降精製DPT三種混合ワクチンは1981年に導入され、接種率の上昇とともに、これらの疾患による患者は減少してきた。1994年の予防接種法の改正により、現在は個人毎の定期接種として勧奨されており、第1期として生後3～90ヶ月（標準的には3～12ヶ月）の間に3回接種し、その12～18ヶ月後に1回追加接種し、さらに第2期として11～12歳児を対象に、百日咳を除いたDT二種混合ワクチンの接種が行われている。

そこで、流行前の一時点における社会集団の免疫力（抗体調査等による）保有の程度について、年齢、地域等の別により分布を把握するための感受性調査を百日咳・ジフテリア・破傷風について実施した。なお、この3疾患の感受性調査は5年に一度実施しており、平成15年度から全年齢層について実施されるようになった。今年度は福井県を含めて全国7カ所の自治体で実施された。

2. 材料および方法

2. 1 調査期間

検体の採血実施期間は平成20年8月～10月であった。

2. 2 検体

健康福祉センターを通じて県内の3医療機関に血液採取を依頼した。検体数は0～4歳が11検体、5～9歳が15検体、10～19歳が22検体、20～29歳が40検体、30～39歳が13検体、40～49歳が27検体、50～59歳が34検体および60歳以上が3検体で、合計165検体であった。ジフテリアおよび百日咳ELISA抗体価は全検体を、破傷風および百日咳凝集素価は165検体のうち20～29歳は27検体、40～49歳は26検体、50～59歳は26検体を無作為に抽出し、合計140検体を供した（表1）。

表1 年齢区分別の検体数

年齢区分 (歳)	平成20年度	
	ジフテリア/ 百日咳ELISA抗体価	破傷風/ 百日咳凝集素価
0～4	11	11
5～9	15	15
10～19	22	22
20～29	40	27
30～39	13	13
40～49	27	26
50～59	34	26
60～	3	0
合計	165	140

2. 3 検査方法

血液を3,000rpm、15分遠心分離し、得られた血清を検査に供し、感染症流行予測調査事業検査術式（平成14年6月）¹⁾に従い実施した。

2. 3. 1 ジフテリア

ジフテリア毒素に高い感受性を示すVERO細胞を用いた細胞培養法により実施した。すなわち、ジフテリア毒素および血清を反応させた後、細胞浮遊液を添加し、37°C4日間培養した。残存毒素活性による細胞変性の程度を、培養液に添加したpH指示薬であるフェノールレッドの色調変化で判定し、ジフテリア抗毒素価を測定した。1検体につき2回測定し、測定値の平均値を抗毒素価とした。

2. 3. 2 百日咳

市販のキット「百日咳菌抗体価測定試薬「ワコー」」を用い、ELISA-BALL法による血清中の抗百日咳毒素（抗PT）および抗繊維状赤血球凝集素（抗FHA）抗体価、ならびに「百日咳凝集反応抗原「生研」」（流行株の山口株およびワクチン株の東浜株）を用い、凝集反応法による百日咳菌凝集素価を測定した。なお、凝集素価の測定は今年度初めて実施された。

2. 3. 3 破傷風

「破傷風抗体測定キット「化血研」」を使用して取り扱い説明書に従い、血清中の破傷風抗毒素価を間接凝集反応法により測定した。

* 1) 元福井県衛生環境研究センター

表2 接種歴別のジフテリア抗体保有率

年齢区分 (歳)	接種歴あり			接種歴なし			接種歴不明			合計		
	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)
0	1	4	25	0	2	0	1	0	0	1	6	16.7
1~4	3	4	75	0	0	0	1	1	100	4	5	80
5~9	7	8	87.5	1	1	100	5	6	83.3	13	15	86.7
10~19	15	19	78.9	0	0	0	3	3	100	18	22	81.8
20~29	13	18	72.2	4	4	100	14	18	77.8	31	40	77.5
30~39	2	4	50	0	0	0	4	9	44.4	6	13	46.2
40~49	2	9	22.2	1	5	20	8	13	61.5	11	27	39.3
50~	0	7	0	1	11	9.1	2	19	10.5	3	37	8.1
計	43	73	58.9	7	23	30.4	37	69	53.6	87	165	52.7

3. 結果

3. 1 ジフテリア

年齢別の抗体保有状況を図1に示した。発症防御レベル0.1IU/mL以上である抗体陽性率は1~4歳では80.0%、5~9歳では86.7%、10~19歳では81.9%、20~29歳では77.5%であった。0歳では16.7%、30歳以上では抗体陽性率は年齢区分が高くなるにつれて低下していた。

接種歴別の抗体陽性率は表2に示した。接種歴なしでは33.3%で、接種歴ありでは60.0%であった。なお、接種歴不明では52.1%であった。また接種歴ありでは、年齢区分が高くなるに従って、抗体陽性率は低下した。

3. 2 百日咳

3. 2. 1 抗PT抗体

年齢区分別の抗PT抗体価を図2に示した。発症予防レベルである10EU/mL以上の抗体価を示した抗体陽性率は0歳で16.7%、1~4歳で20.0%、5~9歳で59.9%、10~19歳で40.8%、20~29歳で43.6%、30~39歳で0.0%、40~49歳で33.3%および50歳以上で34.2%であった。

接種歴別の抗体陽性率を表3に示した。接種歴なしでは26.1%で、接種歴ありでは38.4%であった。幾何平均抗体価は30~39歳の2.68EU/mLから5~9歳の55.1EU/mLまでであり、全年齢では7.48EU/mLであった。

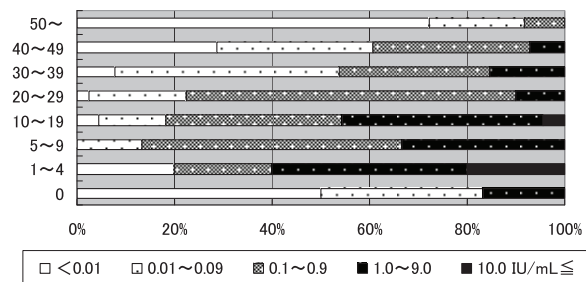


図1 年齢区分別のジフテリア抗体保有状況

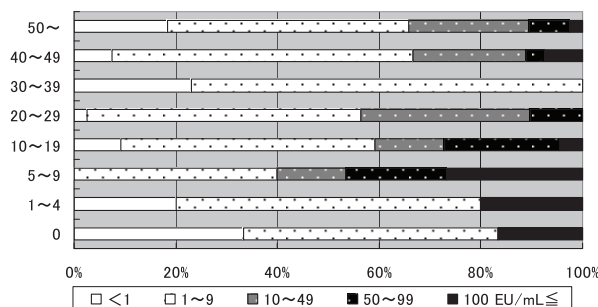


図2 年齢区分別の抗PT抗体価

表3 接種歴別の百日咳ELISA抗体(抗PT)保有率

年齢区分 (歳)	接種歴あり			接種歴なし			接種歴不明			合計		
	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)
0	1	4	16.7	0	2	0	1	0	0	1	6	16.7
1~4	1	4	16.7	0	0	0	0	1	0	1	5	20
5~9	4	8	50	0	1	0	5	6	83.3	9	15	60
10~19	8	19	42.1	0	0	0	1	3	33.3	9	22	40.9
20~29	10	18	55.5	2	4	50	7	18	38.9	19	40	47.5
30~39	0	4	0	0	0	0	0	9	0	0	13	0
40~49	2	9	22.2	2	5	40	5	13	38.5	9	27	33.3
50~	2	7	28.6	2	11	18.2	7	19	36.8	11	37	29.7
計	28	73	38.4	6	23	26.1	25	69	36.2	59	165	35.8

表4 接種歴別の百日咳ELISA抗体(抗FHA)保有率

年齢区分 (歳)	接種歴あり			接種歴なし			接種歴不明			合計		
	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)
0	2	4	50	0	2	0	1	0		2	6	33.3
1~4	2	4	50		0		1	1	100	3	5	60
5~9	6	8	75	1	1	100	5	6	83.3	12	15	80
10~19	15	19	78.9		0		1	3	33.3	16	22	72.7
20~29	16	17	94.1	4	4	100	15	18	83.3	35	40	87.5
30~39	2	4	50		0		3	9	33.3	5	13	38.5
40~49	1	9	11.1	3	5	60	8	13	61.5	12	27	44.4
50~	4	8	50	4	11	36.4	12	19	63.2	20	37	54.1
計	48	73	65.7	12	23	52.2	45	69	65.2	105	165	63.6

3. 2. 2 抗FHA抗体

年齢区分別の抗FHA抗体価を図3に示した。発症予防レベルである10EU/mL以上の抗体価を示した抗体陽性率は0歳で33.4%、1~4歳で60.0%、5~9歳で80.1%、10~19歳で72.7%、20~29歳で84.6%、30~39歳で38.5%、40~49歳で42.3%および50歳以上で46.1%であった。幾何平均抗体価は、0歳の5.51EU/mLから5~9歳の81.5EU/mLまでで、全年齢では17.4EU/mLであった。

接種歴別の抗体陽性率を表4に示した。接種歴なしでの抗体陽性率は52.2%で、接種歴ありでは65.8%であった。

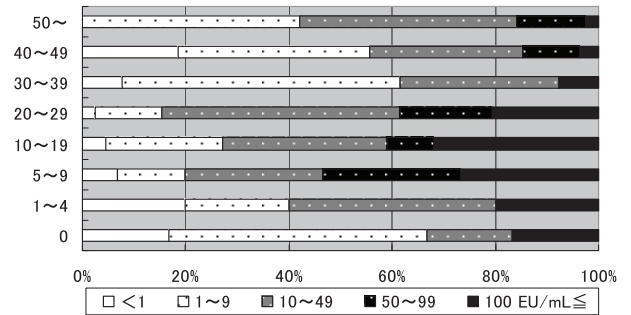


図3 年齢区分別の抗FHA抗体価

3. 2. 3 百日咳菌凝集素価

山口株の凝集素価の分布を図4に示した。20倍未満は0歳および40歳以上で各1人ずつであり、全体の3.6%を占めた。320倍以上は10歳以上で31%~50%で、全体では38.6%であった。幾何平均凝集素価は0歳の50.4倍から40~49歳の267.4倍までであり、全年齢では187.5倍であった。

東浜株の凝集素価の保有状況を図5に示した。20倍未満は0歳、1~4歳および40歳以上で各5人ずつであり、全体の9.3%を占めた。320倍以上は10歳以上で36.4~53.8%で、全体では35.7%であった。幾何平均凝集素価は0歳の25.2倍から40~49歳の267.4倍までであり、全年齢では133.2倍であった。

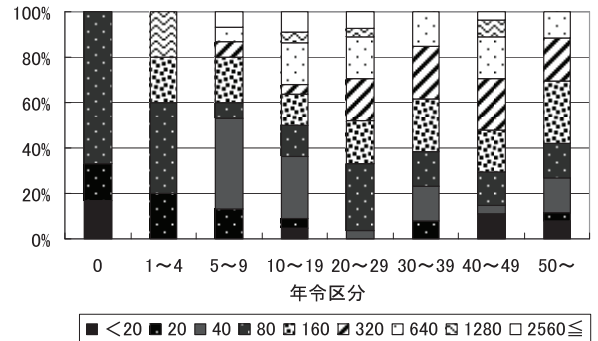


図4 百日咳菌凝集素価(山口株)

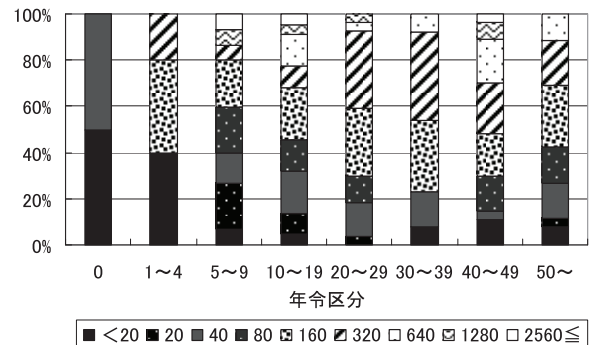


図5 百日咳菌凝集素価(東浜株)

3. 3 破傷風

年齢別の抗体保有状況を図6に示した。発症防御レベルの0.01IU/mL以上の抗体陽性率は0歳では66.7%、1~4歳では90%、5~9歳および10~19歳では100%、20~29歳では96.3%、30~39歳では100%、40~49歳は7.7%、50~59歳では26.9%であった。

接種歴別の抗体陽性率を表5に示した。接種歴なしでは、33.3%、接種歴ありでは78.1%であった。なお、接種歴不明では67.3%であった。

表5 接種歴別の破傷風抗体保有率

年齢区分 (歳)	接種歴あり			接種歴なし			接種歴不明			合計		
	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)	陽性数	検体数	陽性率(%)
0	2	4	50	2	2	100	0	0		4	6	66.7
1~4	3	4	75	0	0		1	1	100	4	5	80
5~9	8	8	100	1	1	100	6	6	100	15	15	100
10~19	19	19	100	0	0		3	3	100	22	22	100
20~29	11	12	91.7	3	3	100	12	12	100	26	27	96.3
30~39	4	4	100	0	0		9	9	100	13	13	100
40~49	1	9	11.1	0	12	0	1	5	20	2	26	7.7
50~	2	4	50	2	6	33.3	3	16	18.8	7	26	26.9
計	50	64	78.1	8	24	33.3	35	52	67.3	93	140	66.4

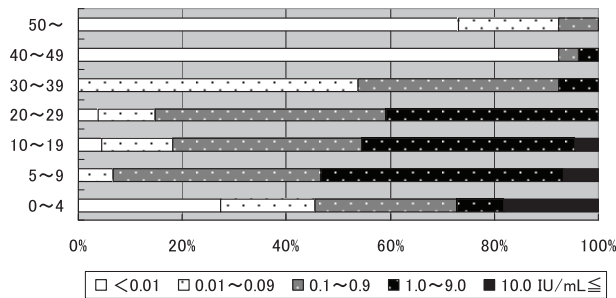


図6 年齢区分別の破傷風抗体保有状況

4. 考 察

今回の調査で、ジフテリア抗毒素抗体陽性率は全体の1~29歳では80%前後、また接種歴ありの抗体陽性率を見ても、これらの年齢層では70~80%の抗体保有率であったことから、予防接種の効果が現れていると考えられた。0歳ではワクチン未接種あるいは1回以下が4/5検体(80%)を占め、これらの抗体価が検出限界以下~0.08IU/mLと低かったため、抗体陽性率は16.7%と低かったと考えられた。また、30歳以上では年齢区分が高くなるにつれて、抗体陽性率は低下していた。これは経年によるワクチン効果の減弱および国内での発生がなくなったことによるブースター効果の消失によるためと考えられた。ジフテリアはジフテリア菌(*Corynebacterium diphtheria*)の感染によっておこる上気道粘膜疾患で、感染・増殖した菌が産生する毒素により全身症状を起こすこともある。国内では2000年以降患者報告はないが、海外では中央アジア、ロシア、ウクライナおよびスウェーデンなどでは感染に注意を要する。近年の海外渡航の増加により、輸入感染症として国内に持ち込まれる可能性があり、この点でも注意が必要である。一方、最近になって先進諸国ではジフテリア毒素産生性*Corynebacterium ulcerans*によるジフテリア類似疾患が問題になっており、国内でも2002年以降現在までに6例の報告がある⁹⁾。通常*C. ulcerans*にはジフテリア毒素産生能はなく、牛や馬等の牧畜の性状細菌叢の一部として存在している。国外では畜産動物との接触、生の乳製品の摂取、感染した愛玩動物からの感染が報告されている。感染への直接の関与は不明で

あるが、国内事例でも患者はイヌ・ネコを飼育している事例が多い²⁾ことが注目される。

百日咳の血清診断は、凝集素価が広く利用され、ペア血清で4倍以上の上昇が基本であり、シングル血清では評価はできない。酵素抗体法で抗PT抗体価も用いられるが、ペア血清が基本となり、有意上昇の基準がない。シングル血清の場合は米国人を対象とした報告では94EU/mLを目安としている³⁾。乳幼児では凝集素価を指標に診断されているが、成人に適用できるかは不明である⁶⁾。

百日咳の抗PT抗体価では抗体価1~9EU/mLであった検体の占める割合が各年齢区分において高く、抗体陽性率は30~39歳で0%および0~4歳で20%以下と低かったが、他の年齢層では33.3%~59.9%と比較的高かった。一方、抗FHA抗体価は10~49EU/mLの占める割合が高く、抗体陽性率は0歳では33.3%および30~39歳では38.5%と他の年齢区分に比べて低かったが、他の年齢区分では57.8%~84.6%と高かった。いずれの年齢区分においても抗FHA抗体価は抗PT抗体価よりも高い抗体価を示す傾向にあり、これは前回の調査結果⁷⁾と同様であった。

今回の凝集素価測定の目的は、抗PT抗体価および抗FHA抗体価と比較して発症予防レベルの目安となる凝集素価や成人での凝集素価による診断基準の検討のためであった。どの年齢区分においても山口株の方が東浜株に比べ、高かったことは、今年度は百日咳の全国的な流行であったため、ある程度の不顕性感染があったのではないかと考えられる。また、凝集素価20未満は東浜株では9.3%、山口株では3.6%であり、320倍以上はそれぞれ35.7%および38.6%であった。年齢区分別に320倍以上の占める割合を見ると、0歳は山口株および東浜株共に0%、1~9歳で20%および26.7%以下で、10~19歳では共に36.3%であった。20歳以上では、30~39歳の山口株で38.5%および50歳以上の東浜株の30.7%を除いては、40%以上を占めた。既報⁴⁾では健康成人での凝集素価分布では10倍未満の陰性者が全体の15%程度で、320倍以上が約20%であったのに対し、今回の調査では320倍以上の凝集素価の分布が多かった。

百日咳は百日咳菌(*Bordetella pertussis*)の気道感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症であり、感染症発生动向調査における小児科定点把握の五類感染症であり、全国3000の定点から毎週患者数が報告される。百日咳は約4年周期で流行を繰り返すことが知られており、

2008年は流行年に該当しており、第28週時点で過去にない累積報告数となった⁵⁾。県内では2000年から2008年までの定点あたりの患者数をみると、全国の流行と同じように推移しており、2000年、2004年および2008年に定点あたり1.00を越え、それ以外は1.00未満と低く推移している^{6)、8)}。特に、2008年は定点あたりの患者数が5.23と今までになく高く、しかも患者の約20%は20歳以上であった。また、2007年は本邦初となる成人の百日咳集団事例が全国各地で発生し、成人の百日咳への関心が高まった⁵⁾。成人は典型的な症状を示さないことが多く、感染に気づかないうちに乳幼児への感染源となりうる。欧米では思春期・成人用のワクチンを用いて、接種をしており³⁾が、我が国でも思春期・成人での百日咳の実態を把握し、予防接種について検討されている。県内においても集団発生予防の対策や検査体制の整備等の必要があると考える。

破傷風抗体陽性率は0～39歳では67～100%と高く維持されていた。しかし40歳以上では7%～26%と低く、これは三種混合ワクチン接種の開始が1968年であったため、この年齢層は接種する機会がなかったためと考えられる。発生動向調査によると、福井県内では2000年以降では2000年および2005年に各1例のみの報告であるが、全国では2000年以降毎年100例前後の報告がある。破傷風菌は土壌などの自然環境に広く分布しており、誰にでも感染が成立する可能性がある。また、破傷風抗体は自然感染では獲得できない¹⁰⁾ため、感染予防にはワクチン接種が必須である。また、近年報告される患者の多くが40歳以上であり¹⁰⁾抗体陽性率も低いことから、これらの年齢層の人にワクチン接種をする必要があると考えられる。

3疾患において接種歴ありの検体では抗体陽性率は接種歴なしの検体に比べ、高かったことから、予防接種の効果が現れていると考えられた。しかし、接種歴不明検体の抗体保有率はジフテリアでは52.1%、破傷風では67.3%、百日咳の抗PT抗体価は36.2%および抗FHA抗体価は65.2%と、比較的高かった。これは接種歴不明検体に接種歴ありの検体が紛れ込んでいる可能性があると考えられ、接種歴について正確な情報が望まれる。

DPT三種混合ワクチンの普及により3疾患とも患者数は激減した^{2)、5)、6)}が、先に述べた国内や国外の発生状況等を踏まえ、乳幼児へ確実に予防接種を実施することは重要であるが、抗体陽性率が低い年齢層への追加接種や予防接種プログラムの作成が必要であると考えられた。

5. まとめ

1. 今回の調査ではジフテリアおよび破傷風は1～39歳、百日咳では5～29才では抗体陽性率は比較的高く、乳幼児期の適切な予防接種が重要であることが再確認された。
2. ジフテリアおよび破傷風では40才以上で、百日咳では30才以上で抗体陽性率が低く、これらの年齢層へのワクチン接種が3疾患の予防対策に必要であると思われた。

謝 辞

本調査を行うに当たり、血清を収集していただきました医療機関および関係健康福祉センターの関係者の方々に深謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所流行予測調査事業委員会：感染症流行予測調査事業検査術式（平成14年6月）
- 2) 国立感染症研究所：〈特集〉ジフテリア 2006年現在、病原微生物検出情報，27（12），331-337（2006）
- 3) 岡田賢司：成人百日咳流行に伴う問題と対策，臨床と微生物，36（1），29-34（2009）
- 4) 岡田賢司：百日咳，感染症学雑誌，83，127（2009）
- 5) 国立感染症研究所：百日咳，感染症発生動向調査 週報，2008年第28週（6月報含む）（2008）
<http://idsr.nih.gov/idwr/douko/2008d/28douko.html>
- 6) 国立感染症研究所：〈特集〉百日咳 2005～2007，病原微生物検出情報，29（3），65-77（2008）
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター：百日咳，平成15年度（2003年度）感染症流行予測調査報告書，144-161（2004）
- 8) 国立感染症研究所：〈特集〉百日咳 1997～2004，病原微生物検出情報，26（3），61-62（2005）
- 9) 国立感染症研究所：Corynebacterium ulcerans感染による急性鼻咽頭炎を呈した1例，病原微生物検出情報，30（7），188-189（2009）
- 10) 国立感染症研究所：破傷風 2008年末現在，病原微生物検出情報，30（3），65-72（2009）