

平成 30 年度感染症流行予測調査結果（ジフテリア・百日咳・破傷風）

岩崎理美・児玉 佳・五十嵐映子・永田暁洋・東方美保

Epidemiological Surveillance of Vaccine-preventable Disease in Fukui Prefecture in 2018
(Diphtheria, Pertussis, Tetanus)

Satomi IWASAKI, Kei KODAMA, Eiko IGARASHI, Akihiro NAGATA, Miho TOHO

1. はじめに

感染症流行予測調査とは、定期予防接種の対象疾病について、我が国の国民が免疫をどれくらい保有しているかを把握し、対象疾病の流行を予測するとともに、予防接種計画の資料とすることを目的とし、厚生労働省主体で行われている調査である。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行うことを目指している。

今回、病気に対する免疫力保有の程度（抗体保有率）について、年齢、地域等の別による分布を把握するための感受性調査を、ジフテリア、百日咳および破傷風について、福井県において実施したので報告する。なお、これらの3疾患の感受性調査は5年ごとに実施されており、平成30年度は福井県を含めて全国7ヶ所の自治体で実施された。

2. 材料および方法

2. 1 検体

検体は全血または血清とし、県内の4医療機関に平成30年7月～9月の期間での採取を依頼した。

検体数は0歳が3検体、1～4歳が15検体、5～9歳が16検体、10～19歳が18検体、20～29歳が30検体、30～39歳が11検体、40～49歳が24検体、50歳以上が23検体で、合計140検体であった。（表1）

2. 2 検査方法

検査は、平成30年度感染症流行予測調査実施要領¹⁾に基づき実施した。全血として搬入された場合は、3,000rpmで10分遠心分離し、得られた血清を検査に供した。

2. 2. 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。ジフテリア毒素と血清を反応させた後、細胞浮遊液を添加し、37℃で4日間培養した。残存毒素活性による細胞変性の程度を顕微鏡で観察し、50%細胞増殖したところをEnd pointとして判定し、ジフテリア抗毒素抗体価を測定した。

表1 年齢群別の検体数内訳

年齢群 (歳)	0	1-4	5-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50 ≦
検体数	3	15	16	18	30	11	24	23

2. 2. 2 百日咳

市販の百日せき抗体EIA「生研」（デンカ生研（株））を用い、血清中の抗百日咳毒素抗体価（抗PT抗体価）および抗繊維状赤血球凝集抗体価（抗FHA抗体価）を酵素免疫測定法（EIA法）により測定した。

2. 2. 3 破傷風

市販の破傷風抗体測定キット“化血研”（化血研）を用い、血清中の破傷風抗毒素抗体価を間接凝集反応法（KPA法）により測定した。また、破傷風抗体測定キット“化血研”の製造終了に伴い開発された破傷風EIA「生研」（デンカ生研（株）：試作品）を用いたEIA法による測定も行い、両キットによる測定結果の相関関係を確認した。

3. 結果

3. 1 ジフテリア

発症防御レベルとされる血中抗毒素抗体価0.1IU/mL以上の年齢群別抗体保有率を図1に示した。調査対象全体の抗体保有率は54.3%であった。年齢群別でみると、0歳では33.3%、1-4歳では86.7%、5-9歳では43.8%、10-19歳では72.2%、20-29歳では73.3%、30-39歳では45.5%、40-49歳では20.8%、50歳以上では43.5%であった。

予防接種歴別の抗体保有率を表2に示した。接種歴なしでは28.0%、接種歴ありでは69.4%、接種歴不明では44.2%であった。

3. 2 百日咳

3. 2. 1 抗百日咳毒素（抗PT）抗体

発症防御レベルとされる10EU/mL以上の年齢群別抗体保有率を図2に示した。調査対象全体の抗体保有率は62.1%であった。年齢群別でみると、0歳では33.3%、1-4

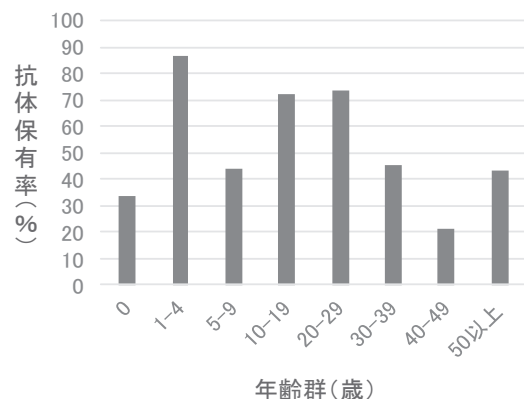


図1 年齢群別のジフテリア抗毒素抗体保有率

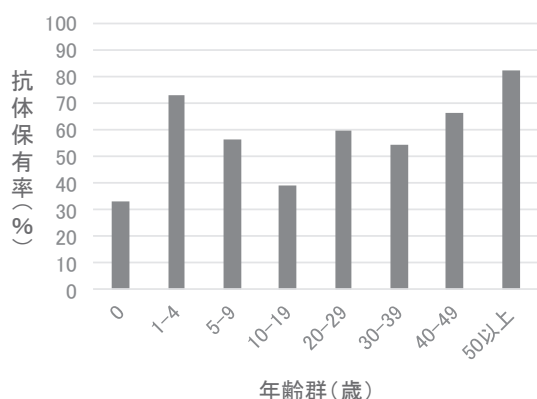


図2 年齢群別の抗 PT 抗体保有率

歳では 73.3%、5-9 歳では 56.3%、10-19 歳では 38.9%、20-29 歳では 60.0%、30-39 歳では 54.5%、40-49 歳では 66.7%、50 歳以上では 82.6%であった。

予防接種歴別の抗体保有率を表 2 に示した。接種歴なしでは 64.0%、接種歴ありでは 55.7%、接種歴不明では 71.1%であった。

3. 2. 2 抗繊維状赤血球凝集 (抗 FHA) 抗体

発症防御レベルとされる 10EU/mL 以上の年齢群別抗体保有率を図 3 に示した。調査対象全体の抗体保有率は 74.3%であった。年齢群別でみると、0 歳では 0.0%、1-4 歳では 80.0%、5-9 歳では 50.0%、10-19 歳では 77.8%、20-29 歳では 86.7%、30-39 歳では 90.9%、40-49 歳では 58.3%、50 歳以上では 87.0%であった。

予防接種歴別の抗体保有率を表 3 に示した。接種歴なしでは 68.0%、接種歴ありでは 72.9%、接種歴不明では 80.0%であった。

3. 3 破傷風

3. 3. 1 破傷風 (KPA 法)

発症防御レベルとされる 0.01IU/mL 以上の年齢群別抗体保有率を図 4 に示した。調査対象全体の抗体保有率は 86.4%であった。年齢群別でみると、0 歳では 100.0%、1-4 歳では 100.0%、5-9 歳では 100.0%、10-19 歳では 100.0%、20-29 歳では 100.0%、30-39 歳では 100.0%、40-49 歳では 87.5%、50 歳以上では 30.4%であった。

予防接種歴別の抗体保有率を表 4 に示した。接種歴なしでは 66.7%、接種歴ありでは 100.0%、接種歴不明では 75.0%であった。

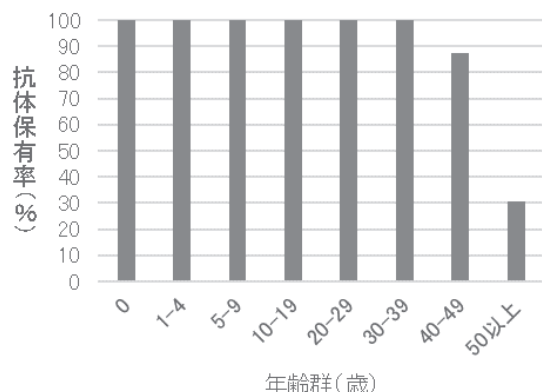


図4 年齢群別の破傷風抗毒素抗体保有率

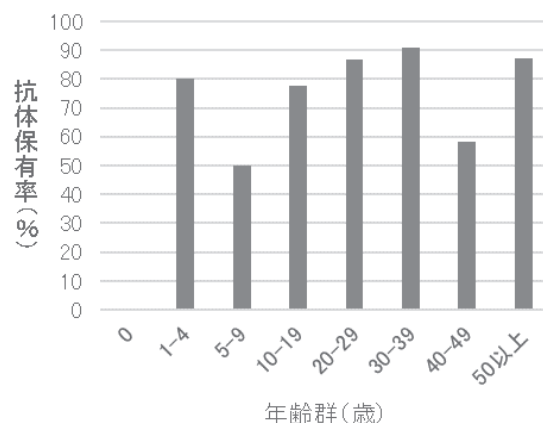


図3 年齢群別の抗 FHA 抗体保有率

3. 3. 2 破傷風 (KPA 法と EIA 法の相関)

KPA 法および EIA 法による破傷風抗毒素抗体価の相関図を図 5 に示した。両者の測定値で比較的良好な相関関係がみられた。

4. 考察

予防接種は、1948 年からジフテリア、1958 年からジフテリアと百日咳の二種混合ワクチン (DP)、1968 年からジフテリア・百日咳・破傷風の三種混合ワクチン (DPT)、1981 年から沈降精製ジフテリア・百日咳・破傷風の三種混合ワクチン (沈降 DTaP) に切り替わり、さらに 2012 年より沈降精製ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオの四種混合ワクチン (沈降 DPT-IPV) の接種が開始された。定期予防接種のスケジュールは、第 1 期として生後 3~90 ヶ月の間に 4 回接種する。その内訳は、初回免疫として 20 日以上の間隔をおいて 3 回 (標準として生後 3~12 ヶ月の間に) 接種し、追加免疫として、初回免疫終了後 6 ヶ月以上の間隔をおいて 1 回 (標準的には初回免疫終了後 12~18 ヶ月の間に) 接種する。さらに、第 2 期として 11~13 歳未満を対象に、百日咳を除いたジフテリア・破傷風の二種混合ワクチン (DT) の接種が行われている。

ジフテリアは、ジフテリア菌の感染によっておこる上気道粘膜疾患で、2~5 日間程度の潜伏期を経て、発熱・咽頭痛・嚥下痛などの症状で始まる。増殖した菌から産生された毒素により、昏睡や筋炎などの全身症状が起これると

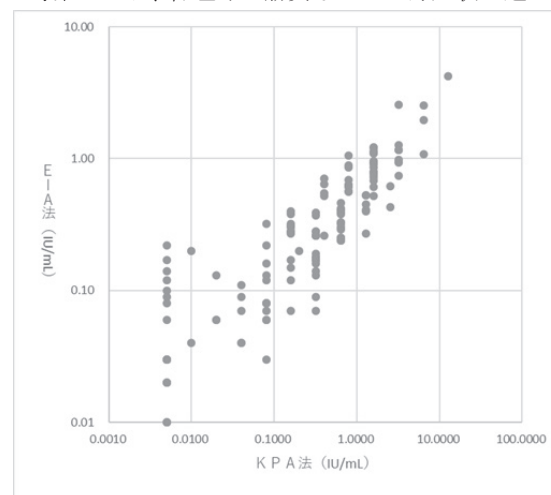


図5 KPA 法および EIA 法による破傷風抗毒素抗体価の相関図

表2 予防接種歴別のジフテリア抗体保有率

年齢群 (歳)	接種歴なし			接種歴あり			接種歴不明			合計		
	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)
0	0	2	0.0	1	1	100.0				1	3	33.3
1-4				12	14	85.7	1	1	100.0	13	15	86.7
5-9				7	14	50.0		2	0.0	7	16	43.8
10-19				11	14	78.6	2	4	50.0	13	18	72.2
20-29	1	1	100.0	18	26	69.2	3	3	100.0	22	30	73.3
30-39				1	2	50.0	4	9	44.4	5	11	45.5
40-49	2	11	18.2	0	1	0.0	3	12	25.0	5	24	20.8
50以上	4	11	36.4				6	12	50.0	10	23	43.5
計	7	25	28.0	50	72	69.4	19	43	44.2	76	140	54.3

表3 予防接種歴別の抗 PT 抗体保有率

年齢群 (歳)	接種歴なし			接種歴あり			接種歴不明			合計		
	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)
0	1	2	50.0	0	1	0.0				1	3	33.3
1-4				10	14	71.4	1	1	100.0	11	15	73.3
5-9				7	13	53.8	2	3	66.7	9	16	56.3
10-19				6	14	42.9	1	4	25.0	7	18	38.9
20-29	1	1	100.0	15	26	57.7	2	3	66.7	18	30	60.0
30-39				1	2	50.0	5	9	55.6	6	11	54.5
40-49	6	11	54.5				10	13	76.9	16	24	66.7
50以上	8	11	72.7				11	12	91.7	19	23	82.6
計	16	25	64.0	39	70	55.7	32	45	71.1	87	140	62.1

表4 予防接種歴別の抗 FHA 抗体保有率

年齢群 (歳)	接種歴なし			接種歴あり			接種歴不明			合計		
	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)
0	0	2	0.0	0	1	0.0				0	3	0.0
1-4				11	14	78.6	1	1	100.0	12	15	80.0
5-9				5	13	38.5	3	3	100.0	8	16	50.0
10-19				12	14	85.7	2	4	50.0	14	18	77.8
20-29	1	1	100.0	22	26	84.6	3	3	100.0	26	30	86.7
30-39				1	2	50.0	9	9	100.0	10	11	90.9
40-49	7	11	63.6				7	13	53.8	14	24	58.3
50以上	9	11	81.8				11	12	91.7	20	23	87.0
計	17	25	68.0	51	70	72.9	36	45	80.0	104	140	74.3

表5 予防接種歴別の破傷風抗体保有率

年齢群 (歳)	接種歴なし			接種歴あり			接種歴不明			合計		
	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)	抗体保有者数	検体数	抗体保有率(%)
0	2	2	100.0	1	1	100.0				3	3	100.0
1-4				14	14	100.0	1	1	100.0	15	15	100.0
5-9				14	14	100.0	2	2	100.0	16	16	100.0
10-19				14	14	100.0	4	4	100.0	18	18	100.0
20-29	1	1	100.0	26	26	100.0	3	3	100.0	30	30	100.0
30-39				2	2	100.0	9	9	100.0	11	11	100.0
40-49	9	10	90.0	1	1	100.0	11	13	84.6	21	24	87.5
50以上	4	11	36.4				3	12	25.0	7	23	30.4
計	16	24	66.7	72	72	100.0	33	44	75.0	121	140	86.4

死亡する危険が高くなる²⁾。日本でのジフテリア患者数は、1945年には約86,000人であったが、ワクチン接種の普及により激減し、1999年の報告を最後にそれ以降の患者届出はない³⁾。

今回の調査では、1-4歳の年齢群での抗体保有率が86.7%と最も高かった。対象者15名中14名が第1期予防接種を受けており、予防接種後の時間経過の短いこの年齢群で抗体保有率が高くなったと考えられた。また、10-19歳、20-29歳の年齢群で、抗体保有率が1-4歳に次いで70%代という高い水準であったのは、第2期予防接種の効果によるものと考えられた。

百日咳は、百日咳菌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、通常7～10日間程度の潜伏期を経て、普通のかぜ症状で始まり、次第に咳の回数が増えて程度も激しくなり、特徴のある痙攣性の咳となる。特に新生児や乳児が罹患すると重症化する⁴⁾。当初は小児科定点把握疾患であったが、青年・成人の感染者が感染源となることが報告されており、小児を対象とする定点把握では成人を含む患者の発生動向が適時かつ正確に把握できず、対応に遅延を生じる可能性があったため、2018年1月1日から全数把握疾患に改められた。福井県では、2018年の1年間に106名の届出があった。年齢群別にみると、5-9歳で40名、10-19歳で36名と、この2つの年齢群で全体の71.7%を占めていた。

今回の調査で、抗PT抗体保有率は、1-4歳、5-9歳、10-19歳と年齢を重ねるごとに低くなっていた。これは、百日咳ワクチンの効果は4～12年で減弱する⁵⁾と言われていることと合致する結果であった。また、2018年の福井県の百日咳患者届出数が5-9歳、10-19歳の年齢群で多かったのも、ワクチン効果の減弱が原因のひとつではないかと考えられた。また、20歳以上で抗体保有率が上昇しているのは、自然感染によるものではないかと考えられた。成人の百日咳は、咳は長期にわたって持続するが、典型的な咳を示さないことが多く、軽症で見逃されやすい⁴⁾。軽症であっても排菌しているので、新生児や乳児への感染源として注意が必要である。日本小児科学会は、学童期以降の百日咳に対する免疫を維持するために、就学前の三種混合ワクチンの追加接種を推奨している（任意接種）⁶⁾。

抗FHA抗体保有率については、調査対象全体の抗体保有率が抗PT抗体保有率よりも高かった。抗FHA抗体価は、百日咳菌以外の菌による感染症でも上昇すると言われていることから、このことが、抗FHA抗体保有率が高くなった要因のひとつではないかと考えられた。

破傷風は、土の中に広く生息する破傷風菌が傷口から侵入し感染、増殖して破傷風毒素を産生することによっておこる疾患で、3～21日の潜伏期の後に、局所症状（開口障害、嚥下困難など）から始まり、全身症状（呼吸困難など）に移行し、重篤な場合は呼吸筋の麻痺により窒息死することがある⁷⁾。近年、全国では年間120名ほどの患者報告がある。福井県では、年間1名程度の患者報告である。

今回の調査で、破傷風抗毒素抗体保有率は0-39歳で100%と非常に高い結果であった。一方、50歳以上では、抗体保有率が急減し、30.4%であった。破傷風ワクチンを含む三種混合ワクチンの定期接種は1968年から開始され、50歳以上の人のほとんどがワクチンを接種する機会がなかったために、50歳以上での抗体保有率が低かったと考えられた。破傷風は、自然感染では免疫が誘導されないこと、および抗体保有率の高い50歳未満の患者報告がほとんどないことから、ワクチンによる発症予防が非常に重要であるといえる。なお、土に触る機会が多い人や、自然災害時にはリスクが高まるため、注意が必要である。

予防接種歴別にみると、抗PT抗体を除く全てで、接種歴あり検体での抗体保有率が、接種歴なし検体に比べて高かったことから、予防接種の効果が現れていると考えられた。接種歴不明検体の抗体保有率は、抗PT抗体で71.1%、抗FHA抗体で80.0%、破傷風抗体で75.0%と比較的高かった。これは、接種歴不明検体に接種歴あり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の収集が望まれる。抗PT抗体については、接種歴なしの検体での抗体保有率が、接種歴ありの検体に比べて高かった。接種歴なし検体の多くが40歳以上であり、接種歴がなく自然感染によって免疫を獲得したのか、接種歴あり検体が紛れていたのかは不明である。

謝辞

本調査を行うに当たり、血液を採取していただきました医療機関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：平成30年度感染症流行予測調査実施要領
- 2) 国立感染症研究所：ジフテリアとは
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/411-diphtheria-intro.html>)
- 3) 感染研感染症疫学センター 他：第8ジフテリア,平成25年度感染症流行予測調査報告書,243-258 (2016)
- 4) 国立感染症研究所：百日咳とは
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/477-pertussis.html>)
- 5) 感染研感染症疫学センター：＜特集＞百日咳 2018年11月現在,IASR,40,1-2 (2019)
- 6) 日本小児科学会：日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュールの変更点, (2018.8.1)
- 7) 国立感染症研究所：破傷風とは
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/466-tet-anis-info.html>)