

資料

平成20年度感染症流行予測調査（ジフテリア、破傷風、百日咳）

江藤良樹・市原祥子・濱崎光宏・村上光一・竹中重幸・堀川和美

福岡県におけるジフテリア、破傷風、百日咳に対する抗体保有状況を調査した。163名の血清について破傷風毒素、ジフテリア毒素、百日咳毒素、百日咳繊維状赤血球凝集素に対する抗体価、及び、百日咳菌凝集素価を調査した。破傷風毒素に対する抗体の陰性率は12.3%、ジフテリア毒素に対する抗体の陰性率は23.9%であった。百日咳毒素および百日咳繊維状赤血球凝集素に対する抗体価調査では、百日咳毒素に対する抗体の陰性率は全体で38.0%、百日咳繊維状赤血球凝集素に対する抗体の陰性率は14.7%であった。また、百日咳菌凝集素価で陰性と判定した割合は、東浜株に対して62.6%、山口株に対して64.4%であった。

[キーワード：感染症流行予測調査, ジフテリア毒素抗体価, 破傷風毒素抗体価, 百日咳毒素抗体価, 百日咳繊維状赤血球凝集素抗体価, 百日咳菌凝集素価]

1 はじめに

三種混合ワクチン（DPT）はジフテリア、破傷風及び百日咳の発症・重症化予防を目的としたワクチンで、生後3ヶ月から12カ月までに3回接種し、その後、最終接種から1年以内に、追加で1回接種する。予防接種法によると、DPTは定期一類疾病接種に分類されており、ワクチン接種の努力をしなければならないワクチンの1つである。

ジフテリアは、感染症法で2類感染症に指定されている。潜伏期間は2～5日程度で、喉の痛み、倦怠感、発熱、頸部リンパ節炎などの症状を呈する。合併症として心筋炎を起こすことがある。また、先進国での致死率は5～10%であり、コントロールが必要な感染症の一つである。

破傷風は、5類感染症に指定されている感染症である。破傷風菌は芽胞の形で土壤中に常在しており、傷口から体内に侵入することで感染する。発病までの潜伏期間は3日～3週間である。破傷風菌が産生する破傷風毒素により強直性痙攣をひき起こし、重篤な患者では呼吸筋の麻痺により窒息死することがある。近年では、1年間に約40人（致死率約30%）の患者が報告されている。

百日咳は、特有のけいれん性の咳発作を特徴とする急性気道感染症である。7～10日程度の潜伏期の後に、風邪様症状に始まり、次第に咳の回数が増えるとともに程度も激しくなり、やがて、特徴ある発作性けいれん性の咳となる。近年、20歳以上の患者が年々増加し、報告数の半数以上までになっている¹⁾。百日咳はワクチン未接種の乳幼児が罹患した場合には重症化しやすく、20歳以上の患者が小児への感染源とな

る恐れがある。

感染症流行予測調査は、「集団免疫の現状把握及び病原体の検索等の調査を行い、各種疫学資料と併せて検討し、予防接種事業の効果的な運用を図り、さらに長期的視野に立ち総合的に疾病の流行を予測する」ことを目的としている²⁾。福岡県においては、平成20年度にジフテリア、破傷風及び百日咳を対象疾病とした感受性調査を行い、社会集団の抗体保有状況について解析を行った。平成20年7月14日健発第0714001号厚生労働省健康局長通知による「平成20年度感染症流行予測調査の実施」に基づき調査を行った。なお、栃木県、東京都、福井県、愛知県、愛媛県の各自治体でも同様な検査を実施した。

2 方法

2・1 検体

本調査は、平成20年7月から8月に筑紫保健福祉環境事務所、及び、粕屋保健福祉環境事務所、及び、その管内の医療機関等で採血された7年齢区分163名の血清（0-4歳 59件、5-9歳 31件、10-19歳 22件、20-29歳 11件、30-39歳 20件、40-49歳 10件及び、50歳以上10件）を対象とし、ジフテリア、破傷風および百日咳に対する抗体価、及び、百日咳菌凝集素価を測定した。

2・2 検査項目

検査項目は、平成20年度感染症流行予測調査実施要領に基づき、ジフテリア毒素に対する抗体価、破傷風毒素に対する抗体価、百日咳毒素（PT）に対する抗体価並びに百日咳繊維状赤血球凝集素（FHA）に対する抗体価、及び、百日咳菌凝集素価の5項目であった。

2・3 検査方法

検査方法は、感染症流行予測調査検査術式に従い実施した。血清は56°Cで30分間加熱し、非働化を行い、以下の試験に使用した。ジフテリア毒素に対する抗体価測定は、96穴マイクロプレートを用いた培養細胞法で行った。血清を2倍段階希釈し、16 CD₅₀ / 25μl に希釈したジフテリア毒素を添加後、37°Cで30分間中和した。培養液、及び、3×10⁵ cells / ml のVERO細胞を加え、37°Cで4～5日間培養し細胞変性効果を観察した。細胞変性効果が観察された最初の希釈倍率から抗体価を算出した。破傷風毒素に対する抗体価測定は、破傷風抗体測定キット"化血研"（(財)化学血清療法研究所）を用いて実施した。96穴U型マイクロプレート上で、血清を2倍段階希釈した後に感作ラテックスを加え、室温で2時間反応し、凝集像の判定を行った。凝集が観察された最大希釈倍率から抗体価を算出した。PTおよびFHAに対する抗体価測定は、百日咳抗体価測定キット（和光純薬工業（株））を用いて行った。24穴マイクロプレートに血清、希釈液、百日咳毒素抗原結合固相および百日咳菌繊維状赤血球凝集素抗原結合固相を加え、37°Cで1時間ゆっくり振り混ぜながら反応した。洗浄液で3回洗浄し、標識抗体を加え室温で30分間反応した。洗浄液で3回洗浄後、発色液を加え、492nmの吸光度を測定した。キットに付属の陽性コントロールを用いて検量線を作成し、それぞれの検体の抗体価を算出した。凝集反応法による百日咳菌凝集素価測定には、抗原として百日せき凝集反応用抗原「生研」I相菌 東浜株、及び、山口株（デンカ生研）を使用した96穴U型マイクロプレートで、非働化した血清の希釈系列を作製した後に抗原を添加し、攪拌後に37°Cで2時間反応させ、一晚、室温で静置した。強い凝集像が観察された最高希釈倍数に2を乗じた値を凝集価とした。

また、ジフテリアは抗毒素価0.1 IU / ml 未満、破傷風は抗毒素価0.01 IU / ml 未満、百日咳は百日咳抗PT抗体価と百日咳抗FTA抗体価が10 EU / ml 未満であるときに抗体陰性と判定した。百日咳菌凝集素価は、凝集素価が40倍未満で陰性と判定した。

3 検査結果

3.1 ジフテリア感受性調査

ジフテリア毒素に対する抗体価の調査結果を図1、表1に示す。抗体陰性率が最も高かったのは、50歳以上（90%）で、次いで30-39歳（60%）、40-49歳（50%）の順であった。全体の抗体陰性率は23.9%であった。また、抗体陽性者の平均抗体価（幾何平均）は、0.389 IU / ml であった。年齢とともに抗体陰性率が上昇する傾向にあり、特に30歳以上では抗体陰性率が50%以上であった。

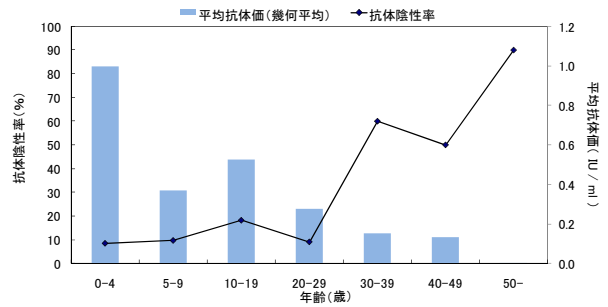


図1 ジフテリア毒素に対する年齢別抗体陰性率

3.2 破傷風感受性調査

破傷風毒素に対する抗体価の調査結果を図2、表2に示す。抗体陰性率が最も高かったのは40-49歳と50歳以上の年齢群で90%、次に30-39歳の10%の順であった。全体では12.3%が抗体陰性であった。

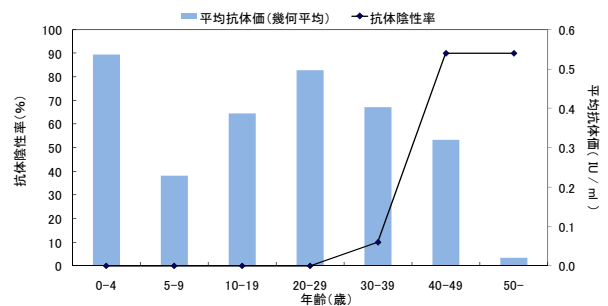


図2 破傷風毒素に対する年齢別抗体陰性率

3.3 百日咳感受性調査

PTに対する抗体価調査の結果を図3、表3に示す。年齢区分で陰性率が最も高かったのは、30-39歳、40-49歳、50歳以上で70%、ついで5-9歳で45%の順であった。また、最も抗体陰性率が低かったのは0-4歳で18.6%、ついで10-19歳で22.7%の順であった。抗体陰性率は全体で38.0%であった。FHAに対する抗体価調査の結果を図4に示す。抗体陰性率は全体で14.7%、年齢区分で陰性率が最も高かったのは40-49歳で50%、次に50歳以上で30%、30-39歳で25.0%の順であった。また、最も抗体陰性率が低かったのは0-4歳で5.1%、ついで5-9歳で9.7%の順であった。発症防御には抗PT抗体価と抗FHA抗体価の両方が10 EU / ml 以上が必要であると考えられているが、この基準を満たさない抗体陰性者の割合は、0-4歳で20.3%、5-9歳で45.2%、10-19歳で27.3%、20-29歳で36.4%、30-39歳で70.0%、40-49歳で80.0%、50歳以上で70.0%であった。

凝集素価法による結果を、図5、6、及び、表5、表6に示す。東浜株への凝集素価を陰性と判定した率が最も低かったのは40-49歳の年齢群で20.0%、次に20-29歳の27.3%、30-39歳の40.0%の順であった。山口株への凝集素価を陰性と判定した率が最も低かったのは40-49歳の年齢群で30.0%、

次に30-39歳の35.0%、20-29歳の45.5%の順であった。いずれの株の凝集素価は年齢とともに下がり、50歳以上では高くなっていた。

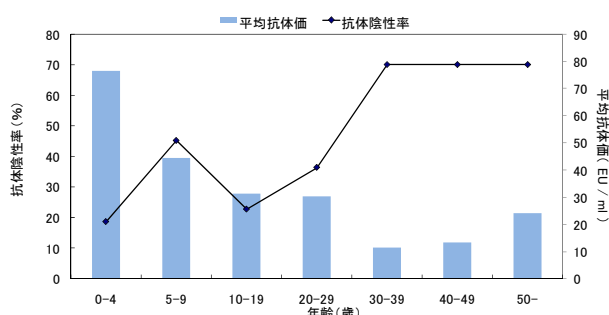


図3 百日咳毒素 (PT) に対する年齢別抗体陰性率

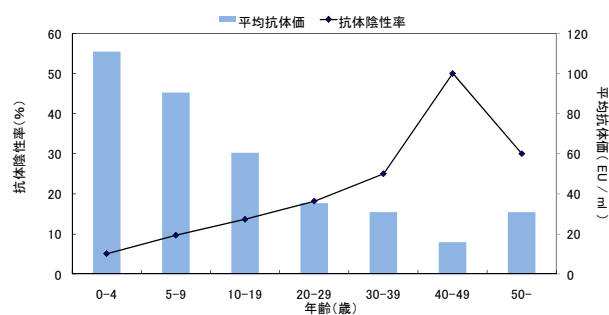


図4 百日咳纖維状赤血球凝集素 (FHA) に対する年齢別抗体陰性率

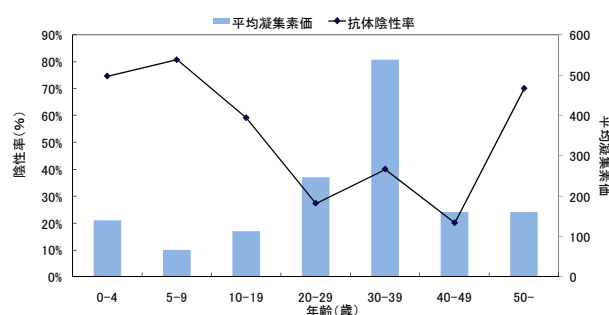


図5 百日咳菌凝集素 (東浜株) に対する凝集素価で陰性と判定された年齢別の割合

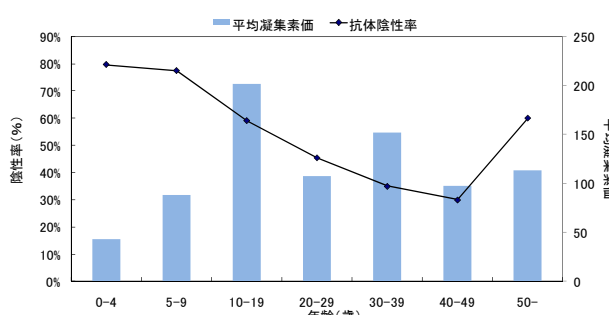


図6 百日咳菌凝集素 (山口株) に対する凝集素価で陰性と判定された年齢別の割合

4 考察

破傷風およびジフテリア毒素に対する抗体価は、若年齢層で抗体陰性率が低く、年齢を経るに従って抗体陰性率が高くなる傾向が見られた。これらの結果から、予防接種により効果的に破傷風およびジフテリア毒素に対する抗体価が得られていると考えられる。また、今回の調査では40歳以上で90%が破傷風の抗体が陰性であったが、破傷風発症者の95%以上が30才以上の成人であることを併せて考えると、これらの年齢層に予防接種を推奨する必要があると考えられた。

百日咳においては、ワクチン接種を受けて間もない0-4歳では、PTとFHAに対する抗体陰性率が低く、また、平均抗体価が全ての年齢群で最も高いことから、ワクチン接種により効率よく免疫が得られていると考えられた。また、PTに関しては5-9歳で抗体陰性率が45.2%と前後の年齢群と比較して高くなっている一方で、FHAについては年齢とともに抗体陰性率が上昇している。しかし、これらの原因については不明である。

百日咳菌凝集素は年齢群が上昇するに抗体陰性率が下がり、50歳以上では再び上昇している。百日咳凝集素価は、感染歴の有無を示すと考えられるが、今回の結果からは、20-49歳では半数以上で過去の感染が疑われた。また、30-39歳で東浜株に対する抗体陰性率が高くなっている一方で、抗体陽性者の幾何平均が他の年齢群と比べ明らかに高くなっていることから、この年齢群が、最近、百日咳菌に感染していることが疑われた。

5 まとめ

今回の調査で、福岡県民のジフテリア毒素、破傷風毒素、百日咳毒素、百日咳纖維状赤血球凝集素及び百日咳菌凝集素に対する抗体保有状況を把握することができた。これらのデータは、今後、疾病の流行予測、感染予防、効果的な予防接種のために利用でき、公衆衛生行政に役立つものと考えられる。

6 謝辞

検体採取にご協力頂いた筑紫保健福祉環境事務所、粕屋保健福祉環境事務所、及び、医療機関の関係各位に深謝します。

文献

- 1) 国立感染症情報センター：感染症週報 IDWR, 2010年第24週号.
- 2) 平成19年度(2007年度)感染症流行予測調査報告書.

表1 平成20年度筑紫・粕屋地区におけるジフテリア毒素に対する年齢別抗体保有状況

年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗毒素価 (IU/ml)										幾何平均
			0.010	0.020	0.040	0.100	0.160	0.320	0.640	1.280	2.560		
			0.009	0.019	0.039	0.099	0.159	0.319	0.639	1.279	2.559		
0-4	59	8.5			1	4		5	13	15	6	15	0.997
5-9	31	9.7	1			2	1	7	11	6		3	0.371
10-19	22	18.2		1	1	2	1	2	2	3	6	4	0.526
20-29	11	9.1				1	3	1	4	1		1	0.278
30-39	20	60.0	5	2	2	3	1	1	1	3	2		0.151
40-49	10	50.0			1	4	1	1	2	1			0.135
50-	10	90.0	5	1	1	2	1						0.001
合計	163	23.9	11	4	6	18	8	17	33			23	0.389

*1 0.1 IU/ml未満を抗体陰性とした

表2 平成20年度筑紫・粕屋地区における破傷風毒素に対する年齢別抗体保有状況

年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗毒素価 (IU/ml)								幾何平均
			<0.010	0.010	0.032	0.100	0.320	1.000	3.200	10.000	
				0.031	0.099	0.319	0.999	3.199	9.999		
0-4	59	0.0		1	4	12	22	14	4	2	0.537
5-9	31	0.0		2	5	9	10	5			0.229
10-19	22	0.0			4	3	9	5	1		0.387
20-29	11	0.0			1		8	2			0.497
30-39	20	10.0	2	1	2	3	4	8			0.403
40-49	10	90.0	9				1				0.320
50-	10	90.0	9	1							0.020
合計	163	12.3	20	5	16	27	54	34	5	2	0.396

*1 抗毒素価 0.01 IU/ml未満を抗体陰性とした

表3 平成20年度筑紫・筑紫地区における百日咳毒素（PT）に対する年齢別抗体保有状況

			(平成20年 7-8月採血)						
年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗PT ELISA抗体価 (EU/ml)					平均抗体価	
			<1	1 /	5 /	10 /	50 /		100 /
				4	9	49	99		
0- 4	59	18.6		4	7	26	10	12	76.6
5- 9	31	45.2		13	1	10	3	4	44.4
10-19	22	22.7		2	3	13	2	2	31.4
20-29	11	36.4		1	3	4	3		30.3
30-39	20	70.0	1	9	4	5	1		11.4
40-49	10	70.0	2	2	3	3			13.3
50-	10	70.0	2	3	2	2	1		24.0
合 計	163	38.0	5	34	23	63	20	18	47.0

*1 抗PT ELISA抗体価 10 EU/ml未満を抗体陰性とした

表4 平成20年度筑紫・粕屋地区における百日咳繊維状赤血球凝集素（FHA）に対する年齢別抗体保有状況

			(平成20年 7-8月採血)						
年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗FHA ELISA抗体価 (EU/ml)					平均抗体価	
			<1	1 /	5 /	10 /	50 /		100 /
				4	9	49	99		
0- 4	59	5.1		1	2	14	15	27	110.8
5- 9	31	9.7		1	2	10	7	11	90.6
10-19	22	13.6		2	1	7	9	3	60.5
20-29	11	18.2			2	7		2	35.2
30-39	20	25.0		3	2	12	2	1	30.8
40-49	10	50.0	1	2	2	4	1		16.0
50-	10	30.0		2	1	4	3		31.0
合 計	163	14.7	1	11	12	58	37	44	74.9

*1 抗FHA ELISA抗体価 10 EU/ml未満を抗体陰性とした

表5 平成20年度筑紫・粕屋地区における百日咳菌凝集素（東浜株）に対する年齢別凝集素価

			(平成20年 7-8月採血)											
年齢区分 (歳)	検体数	陰性率*1 (%)	凝集素価										幾何平均	
			<20	20	40	80	160	320	640	1280	2560	≥2560		
0-4	59	74.6%	43	1	1	5	4	3	2					140.5
5-9	31	80.6%	23	2	2	2	1		1					67.3
10-19	22	59.1%	12	1	1	4	1	2	1					113.1
20-29	11	27.3%	3		1	2	1	1	2		1			246.8
30-39	20	40.0%	8		1			5	1	4	1			538.2
40-49	10	20.0%	1	1	2	1	2		1	2				160.0
50-	10	70.0%	7			1	1	1						160.0
合計	163	62.6%	97	5	8	15	10	12	8	6	2			174.0

*1 凝集素価40倍未満を陰性とした。

表6 平成20年度筑紫・粕屋地区における百日咳菌凝集素（山口株）に対する年齢別凝集素価

			(平成20年 7-8月採血)											
年齢区分 (歳)	検体数	陰性率*1 (%)	凝集素価										幾何平均	
			<20	20	40	80	160	320	640	1280	2560	≥2560		
0-4	59	79.7%	41	6	8	2	1		1					43.2
5-9	31	77.4%	24		4		2		1					88.3
10-19	22	59.1%	13			1	5	2	1					201.6
20-29	11	45.5%	4	1	3		1		1	1				107.7
30-39	20	35.0%	6	1	5	1	2	1	2		2			152.3
40-49	10	30.0%	3		2	3	1		1					97.5
50-	10	60.0%	6		1	1	1	1						113.1
合計	163	64.4%	97	8	23	8	13	4	7	1	2			95.6

*1 凝集素価40倍未満を陰性とした。