

資料

平成 25 年度感染症流行予測調査（ジフテリア、破傷風、百日咳）

大石 明・前田詠里子・岡元冬樹・江藤良樹・村上光一・世良暢之

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。150 名の血清について破傷風毒素、ジフテリア毒素、百日咳毒素に対する抗体価を調査した。破傷風毒素に対する抗体の陰性率は 21.3 %、ジフテリア毒素に対する抗体の陰性率は 46.7 %であった。百日咳毒素に対する抗体価調査では、百日咳毒素に対する PT 抗体の陰性率は 35.3 %、FHA 抗体の陰性率は 18.7 %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]

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 か月から 12 か月までに 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 A 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一つである。

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、致死率が 5-10 %と高いため、コントロールが必要な感染症の一つである。抗ジフテリア毒素抗体価が 0.1 IU/mL 以上で発症防御すると考えられている。

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 3-21 日である。破傷風菌が産生する破傷風毒素は、感染者に強直性痙攣をひき起こす。また、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、患者の 95 %以上が 30 歳以上の成人である。

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、普通の風邪症状に始まり、次第に咳の回数が増えた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 (短い咳が連続して続き、息を吸う時に笛を吹くようなヒューという音がする) となる。2008 年には患者数が前年の倍以上に増加 (2,932 人→6,753 人) し、20 歳以上に患者が多いことが特徴であった¹⁾。その後、増加

はしていないが、2011 年の患者数 (4,395 人) は 2008 年以前の患者数より未だ多い傾向であり流行が懸念される。

感染症流行予測調査は、“集団免疫の現状把握及び病原体検索などの調査を行い、各種の疫学資料と合わせて検討し、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 25 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。実施方法は、平成 25 年 7 月 9 日健発第 0709 第 3 号厚生労働省健康局長通知による“平成 25 年度感染症流行予測調査の実施”に基づき行った。なお、北海道、東京都、福井県、愛知県、愛媛県、高知県の各自治体でも同様な検査を実施している。

2 方法

2・1 検体

本調査は、平成 25 年 7 月から 9 月に田川保健福祉事務所、嘉穂鞍手保健福祉環境事務所及び京築保健福祉環境事務所、並びにその管内の医療機関等で採血を行った。採取した 7 年齢区分 150 名の血清 (0-4 歳 24 件、5-9 歳 17 件、10-19 歳 22 件、20-29 歳 25 件、30-39 歳 22 件、40-49 歳 21 件および、50 歳以上 19 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を測定した。

2・2 検査項目

検査項目は、平成 25 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) に対する抗体価および百日咳繊維状赤血球凝集素 (FHA) に対する抗体価の 4

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℃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 穴平底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 $CD_{50} / 25 \mu L$ に希釈したジフテリア毒素を添加後、37℃で 30 分間中和した。培養液及び 3×10^5 cells / mL の VERO 細胞を加え、37℃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。

百日咳の PT 及び FHA に対する抗体価測定は、百日せき抗体 EIA “生研”（デンカ生研（株））を用いて行った。PT 及び FHA 固相プレートのウェルにコントロール血清と前希釈検体を 100 μL 加え混和後、20-30℃で 1 時間反応した。洗浄液で 3 回洗浄し、酵素標的の抗体を 100 μL 加え、20-30℃で 1 時間反応した。3 回洗浄後、基質液を 100 μL 加え、混和後、20-30℃で 30 分間暗室において反応した。反応停止液を加えプレートリーダー（主波長：450 nm、副波長：600-700 nm）で測定した。

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 FHA 抗体価が 10 EU / mL 未満であるときに抗体陰性と判定した。

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 及び表 1 に示す。抗体陰性率が最も高かったのは、50 歳以上（100%）で、次いで 40-49 歳（85.7%）、30-39 歳（68.2%）の順であった。全体の抗体陰性率は 46.7% であった。また、抗体陽性者の平均抗体価（幾何平均）は、0.086 IU/mL であった。

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 及び表 2 に示す。抗体陰性率が最も高かったのは 50 歳以上の年齢群で 94.7%、次に 40-49 歳の 38.1%、20-29 歳の 16.0% の順であった。全体では 21.3% が抗体陰性であった。

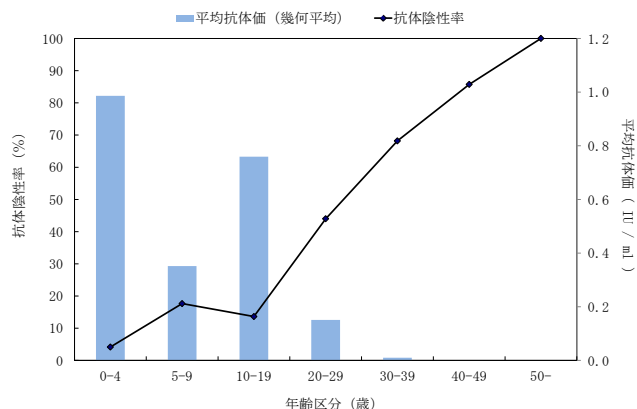


図 1 ジフテリア毒素に対する年齢別抗体陰性率

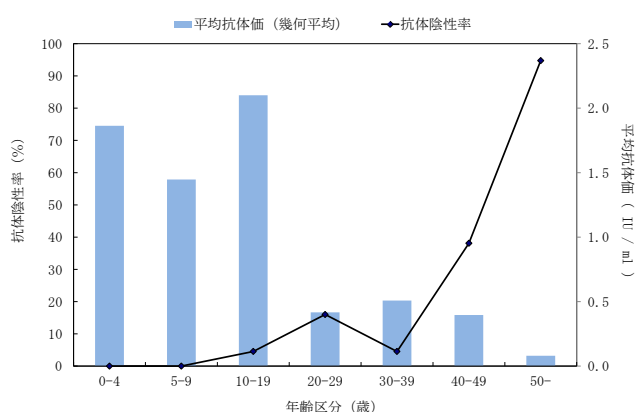


図 2 破傷風毒素に対する年齢別抗体陰性率

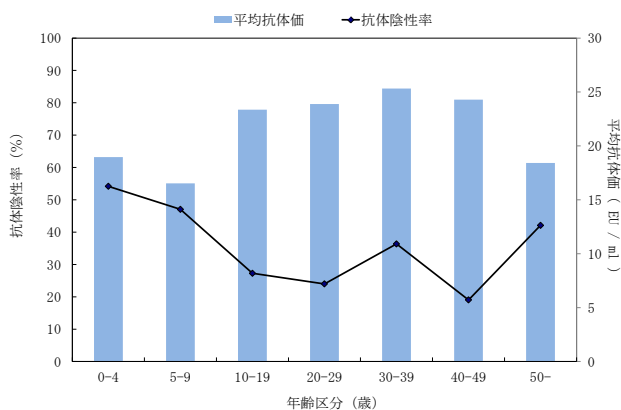


図 3 百日咳毒素(PT)に対する年齢別抗体陰性率

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。抗 PT 抗体陰性率が最も高かったのは 0-4 歳の 54.2%、次に 5-9 歳の 47.1%、50 歳以上の 42.1% の順であった。全体では 35.3% であった。また、抗 FHA 抗体陰性率が最も高かったのは 40-49 歳の年齢群で 28.6%、次いで 50 歳以上で 26.3%、10-19 歳で 22.7% の順であった。全体では 18.7% であった（図 4、表 4）。

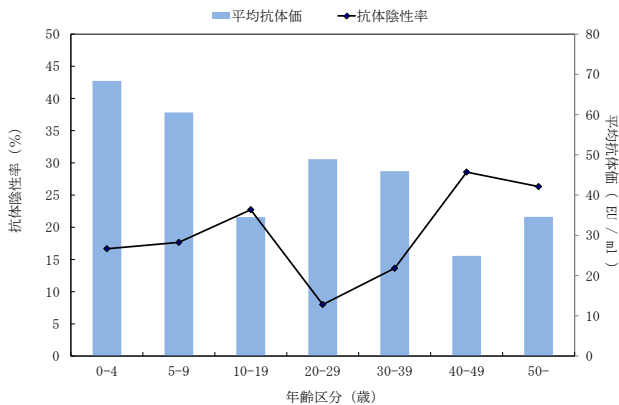


図4 百日咳毒素(FHA)に対する年齢別抗体陰性率

4. 考察

ジフテリア毒素に対する抗体価は、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%以上である。ジフテリアは、近年、日本国内での発生は無いが、依然として開発途上国を中心に世界各地で流行していることから、これらの抗体陰性率が高い年齢層を中心に流行地域へ渡航する前の予防接種を呼びかける必要があると思われる。

破傷風毒素に対する抗体価は、前回の結果(平成20年度)に比べ、今回の結果は40-49歳の抗体陰性率が減少(90.0%→38.1%)していたが、50歳以上ではほとんど抗体を保有していない状況で前回と変化はなかった。40-49歳の抗体陰性率が減少した背景として、1968年に予防接種が始まった三種混合ワクチンを受けた世代が、この年齢層の半数を占めるようになったことが考えられる。近年の我が国の発症者の大半が40歳以上であることを考えると、この年齢層への予防接種を啓発する必要がある。

百日咳においては、前回の平成20年度の調査と比較して0-4歳群の抗PT抗体陰性率が高かった。この年齢群のワクチン接種歴をみると24人中1名が接種歴なし、7名

が接種歴不明、16名が3-4回接種していた。予防接種による十分な抗体価が得られていない可能性があるが、調査数が少ないため、原因は不明である。また、30歳以上の年齢群の抗PT抗体の抗体陰性率は、平成20年度の調査と比べ低い傾向があることから、これらの年齢群は2008年以降の全国的な流行で感染した可能性があると示唆される。

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割合は、0-4歳で16.7%、5-9歳で17.6%、10-19歳で13.6%、20-29歳で4.0%、30-39歳で9.1%、40-49歳で9.5%、50歳以上で21.1%であった。ワクチン接種を受けた0-4歳と5-9歳での基準を満たさない割合が高いことから、今後の動向に注目する必要がある。

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田川保健福祉事務所、嘉穂鞍手保健福祉環境事務所、京築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) 国立感染症研究所, 発生動向調査年別報告書一覧, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2085-idwr/ydata/3228-report-jb2011.html>.
- 2) 国立感染症研究所, 感染症流行予測調査, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/yosoku-index.html>.

表1 平成25年度 嘉穂、鞍手、田川、京築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
(平成25年 7-8月採血)

年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗毒素価 (IU/ml)										幾何平均	
			0.009	0.010	0.020	0.040	0.100	0.160	0.320	0.640	1.280	2.560		
0-4	24	4.2	0.009	0.019	0.039	0.099	0.159	0.319	0.639	1.279	2.559			0.986
5-9	17	17.6		1		2	2	3	1	6	1	1	0.352	
10-19	22	13.6	1		1	1	1	3	3	3	2	7	0.759	
20-29	25	44.0	5		5	1	4	2	6	2			0.151	
30-39	22	68.2	7	4	1	3	1	4	1	1			0.010	
40-49	21	85.7	13	1	1	3	3						0.000	
50-	19	100.0	16			3							0.000	
合計	150	46.7	42	6	8	14	11	14	17			13	0.086	

*1 0.1 IU/ml 未満を抗体陰性とした

表2 平成25年度 嘉穂、鞍手、田川、京築地区における破傷風毒素に対する年齢別抗体保有状況
(平成25年 7-9月採血)

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		
0-4	24	0.0		0.031	0.099	0.319	0.999	3.199	9.999			1.863
5-9	17	0.0			1	1	4	6	3	2		1.447
10-19	22	4.5	1		1		3	8	6	3		2.100
20-29	25	16.0	4		2	5	8	6				0.417
30-39	22	4.5	1	2	2	1	10	3	3			0.508
40-49	21	38.1	8		4	2	3	2		2		0.396
50-	19	94.7	18		1							0.080
合計	150	21.3	32	2	11	9	35	36	13	12		0.916

*1 抗毒素価 0.01 IU/ml 未満を抗体陰性とした

表3 平成25年度 嘉穂、鞍手、田川、京築地区における百日咳PTに対する年齢別抗体保有状況
(平成25年 7-9月採血)

年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗PT EIA抗体価 (EU/ml)					平均抗体価	平均抗体価 (Log2)	
			<1	1 /	5 /	10 /	50 /			100 /
0- 4	24	54.2		7	6	9	1	1	19.0	4.2
5- 9	17	47.1		3	5	8	1		16.5	4.0
10-19	22	27.3		5	1	13	3		23.4	4.5
20-29	25	24.0		3	3	18	1		23.9	4.6
30-39	22	36.4		4	4	10	4		25.3	4.7
40-49	21	19.0		3	1	15	2		24.3	4.6
50-	19	42.1		4	4	10	1		18.4	4.2
合 計	150	35.3	0	29	24	83	13	1	21.8	4.4

*1 抗PT EIA抗体価 10 EU/ml未満を抗体陰性とした

表4 平成25年度 嘉穂、鞍手、田川、京築地区における百日咳FHAに対する年齢別抗体保有状況
(平成25年 7-9月採血)

年齢区分 (歳)	検体数	抗体陰性率*1 (%)	抗FHA EIA抗体価 (EU/ml)					平均抗体価	平均抗体価 (Log2)	
			<1	1 /	5 /	10 /	50 /			100 /
0- 4	24	16.7		1	3	11	3	6	68.4	6.1
5- 9	17	17.6			3	7	4	3	60.5	5.9
10-19	22	22.7		1	4	12	4	1	34.5	5.1
20-29	25	8.0			2	15	3	5	48.9	5.6
30-39	22	13.6		2	1	12	4	3	46.0	5.5
40-49	21	28.6		1	5	13	1	1	24.9	4.6
50-	19	26.3		1	4	9	5		34.6	5.1
合 計	150	18.7	0	6	22	79	24	19	45.6	5.5

*1 抗FHA EIA抗体価 10 EU/ml未満を抗体陰性とした