

成人におけるジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 3 種混合ワクチン 0.2mL 接種の百日咳抗体への効果

¹⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ²⁾ 同 小児科
柳澤 如樹¹⁾ 高山 直秀²⁾ 菅沼 明彦¹⁾

(平成 20 年 6 月 4 日受付)

(平成 20 年 8 月 11 日受理)

Key words: adult pertussis, DPT vaccine

要 旨

ジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合 (DPT) ワクチン接種の普及により, 百日咳は乳幼児の間では既に稀な疾患となっているが, 欧米で 10 代から若年成人での発生増加がみられ, 日本でも成人の百日咳患者や大学での集団発生が報告されている. 青年・成人での百日咳予防のため, 米国では成人用 DPT ワクチンが認可されている. 一方, 我が国では成人用 DPT ワクチン開発の動きは見られない. そのため青年・成人での百日咳予防のためには, 国内で市販されている小児用 DPT ワクチンを使用するほかない. 我々は, 小児用 DPT ワクチンの接種量を 0.2mL に減量して, 30 例の成人に接種し, その効果と安全性を調査した. DPT ワクチン 0.2mL 接種後に百日咳抗 PT 抗体価は 29 例で, 抗 FHA 抗体価も 29 例で上昇がみられた. 破傷風抗毒素価は, 破傷風接種歴がないと思われる 2 例を除いた 28 例で上昇していた. 小児と比較して接種局所の副反応の発現頻度は高かったが, 発熱などの全身反応の出現率は低かった. 現在市販されている小児用 DPT ワクチン 0.2mL を成人に接種することにより, 健康上大きな問題なく, 百日咳抗体価の上昇が得られると考えられた.

[感染症誌 83:7~11, 2009]

背 景

ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 3 種混合ワクチンの普及により, 乳幼児の間で百日咳は稀な疾患となっている¹⁾. しかし米国では, 青年・成人年齢における百日咳患者の増加が問題となっている^{2,3)}. 成人の百日咳は慢性咳嗽の重要な原因の 1 つであり, 更には百日咳と認識されないまま感染源となっていることが問題視されている⁴⁾. 増加する成人の百日咳患者対策として, 米国では 2005 年に成人用の DPT ワクチン (BOOSTRIXTM, ADACELTM) が認可され, 追加接種が推奨されている⁵⁾.

我が国においても, 成人百日咳患者の増加や大学での集団発生が報告されている^{6,7)}. これは百日咳の流行が稀になり, 自然感染による百日咳の追加免疫効果が得られなくなったことで, 小児期に DPT ワクチン接種で獲得された免疫が時間の経過とともに減弱したためと考えられる. 成人の百日咳感染予防及び, 成人か

ら百日咳が重篤化する危険性の高い乳幼児への感染伝播を防ぐためには, 成人に対しても DPT ワクチンの追加接種による免疫強化が必要と考えられる. しかし, 我が国では成人用の DPT ワクチンは実用化には至っておらず, 追加接種を行う場合は小児用の DPT ワクチンを使用せざるを得ない状況である. 我が国の DPT ワクチンは米国の成人用 DPT ワクチンと比べ, 含まれるジフテリア抗原量が多いため, 小児接種量 0.5mL をそのまま成人に接種すると, 局所の副作用が強く出現する可能性がある. 現行の小児用 DPT ワクチンを成人に接種した小規模試験では, 有効ではあるが局所反応が強いと報告されている⁸⁾. 今回, 我が国で使用されている DPT ワクチンの量を 0.2mL に減量し, 現在成人に追加接種されているジフテリア・破傷風 2 種混合トキソイド (DT) 0.1mL に含まれるジフテリア抗原量と同等にしてワクチン接種を行い, その効果と安全性を調査した.

対象と方法

対象: 本調査の目的, 調査項目, 使用するワクチン

別刷請求先: (〒113-8677) 東京都文京区本駒込 3-18-22
東京都立駒込病院感染症科 柳澤 如樹

Table 1 Distribution of anti-PT antibody titers before and 4 weeks after DPT vaccination

Anti-PT antibody titer (EU/mL)	Before vaccination*	4 weeks after vaccination*
< 1	4	1
1 ~ 10	13	1
11 ~ 30	8	4
31 ~ 100	5	21
101 ~ 300	0	2
301 ~ 1,000	0	1
Total	30	30
Range	< 1 ~ 95	< 1 ~ 310
Geometric mean titer	$10^{1.07 \pm 0.53}$	$10^{1.78 \pm 0.30}$

*Number of subjects

Table 2 Distribution of anti-FHA antibody titers before and 4 weeks after DPT vaccination

Anti-FHA antibody titer (EU/mL)	Before vaccination*	4 weeks after vaccination*
< 1	0	0
1 ~ 10	4	0
11 ~ 30	13	0
31 ~ 100	11	12
101 ~ 300	2	13
301 ~ 1,000	0	5
Total	30	30
Range	5 ~ 190	37 ~ 610
Geometric mean titer	$10^{1.44 \pm 0.53}$	$10^{2.13 \pm 0.34}$

* Number of subjects

と予想される副反応について文書及び口頭で説明して、同意が得られた健康成人 30 例（すべて医師または看護師）を対象とした。尚、本研究に先立って、当院の倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得た。

接種ワクチン：北里研究所製 DPT ワクチン（ロット AC010C）を使用し、その 0.2mL を左上腕に皮下接種した。

調査項目：本ワクチン接種前及び接種約 4 週後に採血して、血中の百日咳抗体価および破傷風抗体価を化血研臨床研究センターに依頼して測定した。また、被接種者の健康状態をワクチン接種後 2 週間にわたり、被接種者に接種部位の痛み、圧痛、発赤、しこり、また接種部位以外の症状として、発熱、頭痛、だるさ、寒気、筋肉痛、嘔気、嘔吐、下痢などの有無を「ワクチン接種後の健康記録表」に記入を依頼して調査した。

抗体測定法：百日咳抗 PT 抗体および抗 FHA 抗体は、ELISA 法を用いて IgG を測定した⁹⁾¹⁰⁾。破傷風抗毒素価は、破傷風トキソイドで感作したポリアミノ酸球状粒子を用いた凝集法（KPA 法）にて測定した¹¹⁾。抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体はそれぞれ 10EU/mL 以上、破傷風抗毒素価は 0.01IU/mL 以上を陽性とした。

統計処理：ワクチン接種前後の抗体価の比較には、統計ソフトウェア StatView5.0 (SAS Institute Inc, 米国) を用いた。

結 果

1. 対象者の年齢分布：対象者 30 例の年齢分布は 24~54 歳で、20 歳代が 20 例、30 歳代が 6 例、40 歳代が 1 例、50 歳代が 3 例であり、平均年齢は 31.8 ± 8.4 歳であった。

2. 百日咳抗体価：DPT 接種前の抗 PT 抗体価分布は、抗 PT 抗体価 1 未満の陰性者が 4 例、1~10 が 13 例、11~30 が 8 例、31~100 が 5 例、101~300、301~1,000 が各 0 例であり、抗体陽性者 26 例の幾何平均値は $10^{1.07 \pm 0.53}$ であった。

接種 4 週後の抗 PT 抗体価分布は、1 未満の陰性者と 1~10 が各 1 例、11~30 が 4 例、31~100 が 21 例、101~300 が 2 例、301~1,000 が 1 例で、前抗体が陽性であった 26 例の幾何平均値は $10^{1.78 \pm 0.30}$ であり、接種後に有意の上昇 ($p < 0.01$) がみられた (Table 1)。

DPT 接種前の抗 FHA 抗体価分布は、抗 FHA 抗体価 1 未満の陰性者が 0 例、1~10 が 4 例、11~30 が 13 例、31~100 が 11 例、101~300 が 2 例、301~1,000 が 0 例で、抗体陽性者 30 例の幾何平均値は $10^{1.44 \pm 0.53}$ であった。接種 4 週後の抗 FHA 抗体価分布は、1 未満の陰性者、1~10、11~30 が各 0 例、31~100 が 12 例、101~300 が 13 例、301~1,000 が 5 例で、抗体陽性者 30 例の幾何平均値は $10^{2.13 \pm 0.34}$ で、接種後に有意な上昇 ($p < 0.01$) がみられた (Table 2)。

Table 3 Distribution of anti-tetanus toxin titers before and 4 weeks after DPT vaccination

Anti-tetanus toxin titer (IU/mL)	Before vaccination*	4 weeks after vaccination*
< 0.01	7	2
0.01 ~ 0.1	3	2
0.11 ~ 1.0	11	3
1.1 ~ 10.0	8	18
10.1 ~	1	5
Total	30	30
Range	< 0.01 ~ 10.24	< 0.01 ~ 32.00
Geometric mean titer	$10^{0.25 \pm 0.79}$	$10^{0.57 \pm 0.37}$

*Number of subjects

Table 4 Comparison of antigen components in different vaccines sold in the US and Japan - ADACEL™, BOOSTRIX™, DT, and DPT-

Vaccine	ADACEL™ 0.5mL (Sanofi Pasteur)	BOOSTRIX™ 0.5mL (Glaxo Smith Kline)	DT 0.1mL	DPT 0.2mL (Kitasato)
Tetanus toxoid (Lf)	5	5	≒ 5	≒ 6
Diphtheria toxoid (Lf)	2	2.5	≒ 1	≒ 1
PT (μg)	2.5	8		2.44
FHA (μg)	5	8		20.64
Pertactin (μg)	3	2.5		0.36
Fimbriae (μg)	5			0.48

凝集素価：接種前の東浜株に対する凝集素価は10倍未満が8例、10倍が2例、20倍と40倍が各1例、80倍以上が14例であった。接種後は10倍未満が5例、10倍が3例、40倍が1例、80倍以上が21例で、接種後も凝集素価10倍未満の者がいたが、20例で接種後に東浜株に対する凝集素価の上昇がみられた。

接種前の山口株に対する凝集素価は10倍未満が1例、20倍が3例、40倍が7例、80倍以上が19例であった。接種後は10倍未満が1例、40倍が4例、80倍以上が25例あり、接種後に21例で山口株に対する凝集素価の上昇がみられた。

3. 破傷風抗毒素価：DPT接種前の破傷風抗毒素価分布は、抗毒素価0.01未満の陰性者が7例、0.01~0.1が3例、0.11~1.0が11例、1.1~10.0が8例、10.1以上が1例で、抗毒素陽性者23例の幾何平均値は $10^{0.25 \pm 0.79}$ であった。接種4週後の破傷風抗毒素価分布は0.01未満の陰性者が2例、0.01~0.1が2例、0.11~1.0が3例、1.1~10.0が18例、10.1以上が5例で前抗体価が陽性であった23例の幾何平均値は $10^{0.57 \pm 0.37}$ で、接種後に有意な上昇 ($p < 0.01$) がみられた (Table 3)。

4. 接種後の局所反応及び全身症状

健康記録表への記録期間：DPTワクチン被接種者に記録表を配布して、15日間の健康記録を依頼した。30例中27例から記録表が回収できた。15日間記録できた者は21例で、5例は14日間、1例は10日間の記

録であった。局所症状として疼痛を訴えた者は56% (15/27) 例、圧痛は82% (22/27) 例、発赤をみた者が63% (17/27) 例、硬結を生じた者が59% (16/27) 例であった。全身症状として、37.0℃以上の発熱をみた者が15% (4/27) 例、頭痛、倦怠感を訴えた者がそれぞれ3、4例、下痢があったものが1例であった。なお、発熱の持続日数は1日が1例、2日が1例、3日が3例であり、最高体温はそれぞれ、37.0℃ (接種後8日)、37.2℃ (接種後12日)、37.6℃ (接種後8日後)、38.4℃ (接種後2日) であり、接種後1週間以内の発現者は1例のみであった。

考 察

我が国ではジフテリア・破傷風に対する追加接種として、DT 0.1mLを接種している。DT 0.1mL中には、ジフテリアトキソイドが5Lf、破傷風トキソイドが1Lf含まれる。今回接種したDPTワクチン0.2mL中には、ジフテリアトキソイドが約6Lf、破傷風トキソイドが約1Lf含まれており、DT 0.1mLとほぼ同等である¹²⁾。またFHA含有量に関しては、メーカーによって多少の差はあるものの、DPT 0.2mLの中には10~20μg含まれており、海外で認可されている成人用DPTワクチンであるBOOSTRIX™ (8μg) やADACEL™ (5μg) よりも多い (Table 4)。つまり本邦のDPTワクチン0.2mLを使用することで、追加接種として既に承認されているDT 0.1mLの効果に加えて、百日咳

に対する免疫効果も期待できると考えられた。

今回、DPT ワクチン 0.2mL の接種を受けた成人では、接種後に 29 例において百日咳抗 PT 抗体価と抗 FHA 抗体価の上昇を認めた。破傷風抗毒素価は、7 例の接種前抗毒素陰性者がいたが、うち 4 例は年齢が 40 歳以上で、小児期に DPT ワクチンではなく DP ワクチンの接種を受けたものと推定された。ワクチン接種後も 2 例が抗毒素陰性であった。これは幼少時に破傷風トキソイドの接種を受けず、今回が破傷風トキソイドの初回接種のため抗毒素価が上昇しなかったものと考えられた。ワクチン接種後に発熱をみた者は 4 例と少なく、うち 3 例は接種 7 日以降の発熱であり、いわゆる「まぎれ込み」の可能性が高いと考えられた。その他の全身症状の発現率も低かった。一方、接種局所の副反応は、圧痛の発現率が 82%、発赤の発現率は 63%、硬結の頻度が 59% であった。DPT ワクチン 0.5mL を成人に投与した高山らの報告⁸⁾では、局所副反応として圧痛の発現率が 86%、発赤の発現率が 66%、硬結の頻度が 74% であった。小児における DPT ワクチン 1 期追加接種後の疼痛を除く局所副反応の発現率は 20~35% と報告されているため¹³⁾、成人において DPT ワクチン 0.5mL 接種は局所副反応が約 2 倍と高かった。今回、DPT ワクチン接種量を減量することで、局所副反応の軽減が期待されたが、硬結の頻度がやや低くなった以外には大きな変化は見られなかった。

我が国における百日咳は、小児科の定点把握疾患であるため、成人症例は確実に把握・報告されていない⁶⁾¹²⁾。このため、成人の百日咳症例は氷山の一角にしか過ぎないと考えられる。そのうえ、成人の百日咳は、臨床症状のみから診断することは難しく⁷⁾、疑った時点においても既に周囲に感染を拡大させている可能性が高い。百日咳と確実に診断されているならば、曝露後発症予防としてマクロライド系抗生物質の内服などの手段はあるが、現実的には困難である。成人の百日咳対策として、今後米国のように成人用 DPT ワクチンを導入するか、追加接種時のワクチンを現行の DT から DPT ワクチンに変更することが最も重要と考えられる。その際に、現在市販されている DPT ワクチンを 0.2mL に減量して接種することは、局所の発赤・疼痛はあるものの健康上重大な問題はなく、百日咳抗体価および破傷風抗体価の上昇が得られる有効な方法と考えられる。

脚注：本研究は東京都臨床研究費による研究費補助を受

けた。

文 献

- 1) 岡田賢司：成人の百日咳—小児との違い—。小児科 2006；47：2033—41。
- 2) 神谷 元，齊藤昭彦，Sawyer MH：アメリカが直面している新たな問題点—増加する百日咳—。小児感染免疫 2006；18：203—11。
- 3) Hewlett EL, Edwards KM：Clinical practice. Pertussis — not just for kids. N Engl J Med 2005；352：1215—22。
- 4) Forsyth K：Pertussis, Still a Formidable Foe. Clin Infect Dis 2007；45。
- 5) Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretzinger K, Slade BA, Brown KH, *et al.*：Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006；55：1—34。
- 6) 岡田賢司：成人百日咳の現状。感染炎症免疫 2006；36：90—3。
- 7) 脇口 宏：子供の感染症が成人で流行している—麻疹，百日咳—。小児科臨床 2008；61：1079—84。
- 8) 高山直秀，菅沼明彦：成人へのジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合ワクチン接種調査。Progress in Medicine 2007；27：1699—702。
- 9) Okada K, Ueda K, Morokuma K, Kino Y, Tokugawa K, Nishima S：Seroepidemiologic study on pertussis, diphtheria, and tetanus in the Fukuoka area of southern Japan: seroprevalence among persons 0-80 years old and vaccination program. Jpn J Infect Dis 2004；57：67—71。
- 10) Kuno-Sakai H, Kimura M, Ohta K, Oh Y, Kim R, Kobayashi T, *et al.*：A simple and sensitive ELISA of antibodies to pertussis antigens. Vaccine 1992；10：350—2。
- 11) Coplu N, Esen B, Gozalan A, Miyamura K, Yoshida I, Kurtoglu D, *et al.*：Tetanus antibody assay combining in-house ELISA and particle agglutination test and its serosurvey application in a province in Turkey. Jpn J Infect Dis 2004；57：97—102。
- 12) 中野貴司：再興感染症としての百日咳—わが国においても対策の大切さを認識しましょう—。小児科臨床 2006；59：1673—80。
- 13) 岡田賢司：DTP・DT ワクチン。加藤達夫編，予防接種のすべて。日本小児医事出版社，東京，2006；p. 55—9。

Effect on Anti-pertussis Antibodies of Reducing the Amount
of Japanese Diphtheria-Pertussis-Tetanus Vaccine Among Adults

Naoki YANAGISAWA¹⁾, Naohide TAKAYAMA²⁾ & Akihiko SUGANUMA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases and ²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

The wide spread use of Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DPT) vaccination has made pertussis rare among infants, but reports have noted the rise in adult pertussis in the United States and in Japan. Adult pertussis vaccination in the US has been approved and is becoming widely disseminated, but not in Japan, where only way to prevent adult pertussis is vaccination using infantile DPT vaccine.

Reducing the Japanese DPT vaccine dose to 0.2mL in the hope of minimizing adverse events, we studied its efficacy and safety. We nearly equalized diphtheria and tetanus antigenic titers to a 0.1mL dose of diphtheria-tetanus bivalent vaccine, -the booster dose regularly used in Japan- containing anti-FHA antibody titers similar to effective pertussis vaccines approved in the US.

Subjects were 30 healthy volunteers who gave oral and written consent, testing anti-PT and anti-FHA antibody titers 4 weeks after vaccination. Of the 30, 29 showed a titer increase. Anti-tetanus toxoid titers tested showed increased titers in 28 subjects, the remaining 2 assumed to not have undergone previous tetanus vaccination. The incidence of local adverse effects was higher in adults than in children, but none were serious.

A Japanese DPT vaccine dose of 0.2mL thus proved effective against pertussis in adults.