

## 平成 30 年度感染症流行予測調査 (ジフテリア, 百日咳, 破傷風)

綿引 正則      木全 恵子      加藤 智子      内田 薫  
                 金谷 潤一      磯部 順子

### National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases in Toyama Prefecture (2018) Diphtheria, Pertussis and Tetanus

Masanori WATAHIKI, Keiko KIMATA, Tomoko KATO, Kaoru UCHIDA,  
Jun-ichi KANATANI and Junko ISOBE

**目的:** 感染症流行予測調査は, 予防接種法に基づく定期接種対象疾病について集団免疫の現況把握 (感受性調査) および病原体検索 (感染源調査) 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する。厚生労働省, 国立感染症研究所, 都道府県・都道府県衛生研究所等が協力して実施する調査である。ジフテリア, 破傷風および百日咳を対象とした感受性試験は5年ごとに実施され, 平成30年度は実施年であった。

ジフテリアはジフテリア菌によっておこる急性感染症, 百日咳は百日咳菌によっておこる急性気道感染症, 破傷風は破傷風菌の産生する神経毒による急性中毒疾患である。いずれの感染症も重症の場合, 死亡することがあり, 感染症法では, ジフテリアは二類感染症に, 百日咳および破傷風は五類感染症にそれぞれ指定されている。

三種混合ワクチン (DPT) はジフテリア (D), 百日咳 (P) および破傷風 (T) の発症や重症化を予防することを目的としたワクチンである。第1期として, 生後3月から3~8週間隔で3回接種し, その後12~18月の間に4回目を接種する。さらに第2期として, 11歳以降に二種混合ワクチン (DT) を接種する。百日咳ワクチンの抗体価は小学校入学前に低下するため, 就学前の三種混合ワクチンの追加接種が推奨されている (任意接種)。また, 2012年より, 三種混合ワクチンにポリオワクチン (IPV) が加わった四種混合ワクチン (DPT-IPV) が定期接種に加わり, ワクチン接種スケジュール等に考慮できるようになっている。

富山県においては, 平成30年度に本調査事業に参加し, ジフテリア, 百日咳および破傷風を対

象に調査を行ったので, その結果を報告する。

#### 材料と方法:

##### 調査対象

平成30年7月から9月に, 4つの厚生センター (新川, 中部, 高岡, 砺波) および富山市保健所管内の274名 (0~84歳) について, 採血と予防接種歴および罹患歴の調査を行った。なお, 検体を採取するにあたり, 本調査の主旨およびプライバシーの保護に対する適切な予防措置が行われることなどについて説明し, 承諾の得られた場合にのみ検査を行った。

血清中の抗体価を測定した対象検体は以下の通りであった。

百日咳については, 0歳11名, 1~4歳37名, 5~9歳17名, 10~19歳48名, 20~29歳51名, 30~39歳36名, 40~49歳26名および50歳以上48名の合計274名であった。

ジフテリアおよび破傷風については, 0歳6名, 1~4歳21名, 5~9歳13名, 10~14歳10名, 15~19歳10名, 20~24歳10名, 25~29歳10名, 30~34歳10名, 35~39歳10名, 40~44歳10名, 45~49歳10名, 50~54歳5名, 55~59歳5名および60歳以上10名の合計140名であった。

なお, ジフテリアと破傷風の検査に用いた検体は同一血清である。

##### 検査方法

「平成30年度感染症流行予測調査実施要領」に基づき1), 以下の通り実施した。

百日咳毒素 (PT) および抗体価と抗繊維状赤血球凝集素 (FHA) に対する抗体価測定は, 百日せき抗体 EIA 「生研」 (デンカ生研株式会社) を

用いた。コントロール血清として、百日せき抗体コントロールPT「生研」と百日せき抗体コントロールFHA「生研」を用いた。百日咳PTと百日咳FHA抗体価が10 EU/mL以上を抗体陽性(発症防御レベル)とした。

ジフテリア毒素に対する抗体価測定は、Vero細胞を用いた培養細胞法で行った。本測定法は抗ジフテリア毒素抗体価測定技術講習会(2018年6月、東京)の方法に準じて行い、血中ジフテリア抗毒素抗体価を標準抗毒素に対する相対力価(IU/mL)で示した。標準抗毒素に対する相対力価が0.1 IU/mL以上を抗体陽性(発症防御レベル)とした。

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”(化血研)を用いたKPA法および国立感染症研究所から配布されたキットを用いたEIA法の2種類の方法により実施した。破傷風のEIA法は今年度から本調査に導入された新しい手法であるため、結果の解釈等は全国の集計結果を待つて行う予定である。したがって、以下の結果と考察はKPA法によるもののみを記載した。抗体価は陽性対照(抗破傷風ヒト免疫グロブリン, 0.02 IU/mL)に対する相対力価で表し、0.01 IU/mL以上を抗体陽性とした。

結果と考察：

1 百日咳

1.1. ワクチン接種歴と罹患歴

検査を実施した274例の集計結果は表1に示した。

ワクチン接種歴については年齢層が高くなるにつれて接種回数が減少する傾向にあり、接種歴不

明が多かった。ここで接種歴不明の138例を除いた接種率は、全体では少なくとも1回以上の接種歴のある割合は95.6%(130/136)であった。また、274例中、百日咳に罹患歴のある検体は2例で、不明92例を除いて罹患率を算出すると1.1%(2/182)であった。

1.2. 百日咳PTおよびFHAに対する年齢群別抗体価

血清中の抗PTおよび抗FHA抗体価を年齢群別に示した(表2, 3)。また、図1では、274検体の年齢群別の抗体価の分布を示した。

抗PT抗体陽性率は全年齢群で62.8%(表2)、0歳で最も高い陽性率(91.0%)を示した。この陽性率は5~9歳で41.2%と最も低くなるが、40~49歳で84.6%と高い陽性率を示した。一方、抗FHA抗体陽性率は、全年齢群で76.3%を示し、0歳では100%であった。抗PT抗体とは異なり、5~9歳でも88.2%と高く、19歳までの若年齢で良く保持されていた。

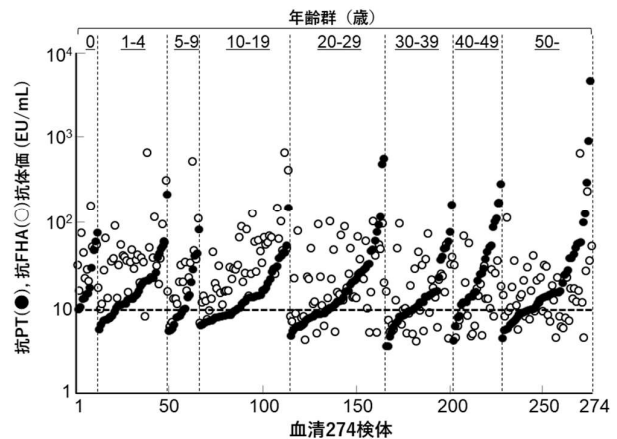


図1. 抗百日咳毒素 (PT) 及び抗纖維状赤血球凝集素 (FHA) 抗体価の分布

表1. 百日咳ワクチン接種歴と罹患歴

年齢群	検体数	ワクチン接種歴							接種率 (%)	罹患歴		
		未接種	1回	2回	3回	4回以上	回数不明	接種歴不明		有り	無し	不明
0	11		1		10				100.0		8	3
1-4	37				13	24			100.0		28	9
5-9	17					17			100.0		12	5
10-19	48				1	46	1		98.0	1	40	7
20-29	51	1	1			10	2	37	92.9		34	17
30-39	36	1				1	1	33	66.7		21	15
40-49	26							26	0.0		15	11
≥50	48	4						42	33.3	1	22	25
計	274	6	2	0	24	98	6	138	95.6	2	180	92

表 2. 年齢群別 抗百日咳毒素抗体価 保有状況

年齢群	検体数	抗百日咳毒素(抗PT)抗体価, EU/mL									平均抗体価	抗体陽性率% (>10EU/mL)	
		<1	1~4	5~9	10~49	50~99	100~149	150~199	200~499	500~999			1,000~
0	11			1	8	2						27.9	91.0
1-4	37			9	25	2			1			23.6	75.7
5-9	17			10	6	1						18.9	41.2
10-19	48			21	25	1		1				18.8	56.3
20-29	51		1	22	23	3	1			2		41.5	55.0
30-39	36		3	13	15	4		1				21.7	55.6
40-49	26		1	3	15	3	2	1	1			46.7	84.6
≥50	48		1	17	21	4	2		2		1	146.4	62.5
計	274		6	96	138	20	5	3	4	2	1	43.2	62.8

表 3. 年齢群別 抗百日咳繊維状赤血球凝集素抗体価 保有状況

年齢群	検体数	抗百日咳繊維状赤血球凝集素(抗FHA)抗体価, EU/mL									平均抗体価	抗体陽性率% (>10EU/mL)	
		<1	1~4	5~9	10~49	50~99	100~149	150~199	200~499	500~999			1,000~
0	11				7	3		1				50.6	100.0
1-4	37			3	25	6	1		1	1		61.9	91.9
5-9	17			2	13		1			1		57.7	88.2
10-19	48			3	28	12	2	1	1	1		62.3	93.8
20-29	51		1	13	26	9	2					30.8	72.5
30-39	36		2	14	16	4						21.8	55.5
40-49	26		3	8	12	2		1				24.7	57.7
≥50	48		2	14	28	1	1		1	1		36.8	66.7
計	274		8	57	155	37	7	3	3	4		43.3	76.3

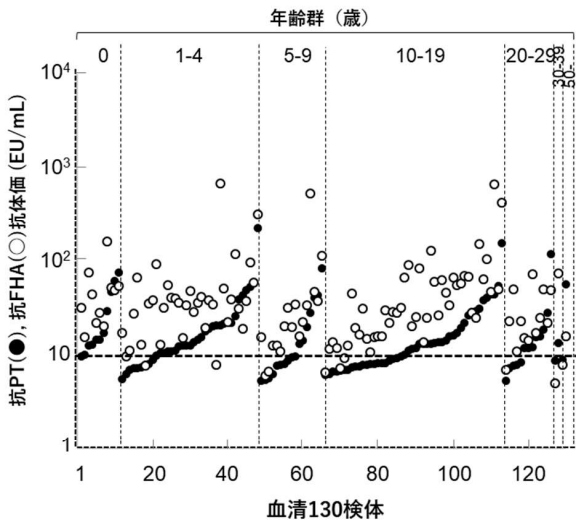


図 2. ワクチン接種歴のある血清検体の抗百日咳毒素(PT) および抗繊維状赤血球凝集素 (FHA) 抗体価の分布

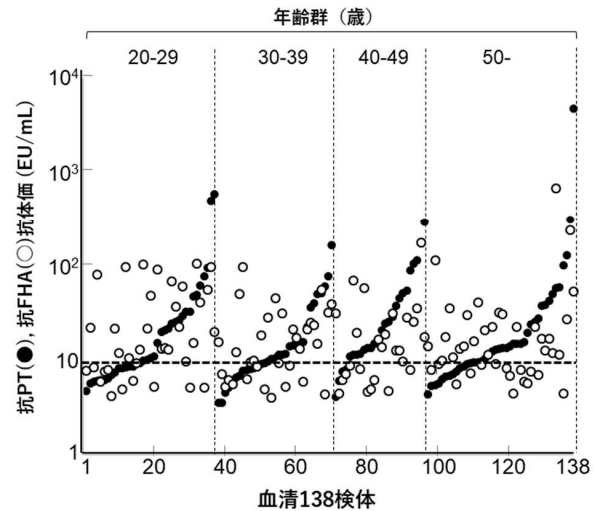


図 3. ワクチン接種歴不明の血清検体の抗百日咳毒素(PT) および 抗繊維状赤血球凝集素 (FHA) 抗体価の分布

図 1 は、横軸に全 274 検体を年齢群別に抗 PT 抗体価の低い順で並べ、併せて抗 FHA 抗体価の分布を示した。百日咳抗体 (EIA) 検査は、百日咳菌の PT と菌体表面に存在し宿主への感染成立に關与する接着因子の一つである FHA に対するそれぞれの IgG 抗体価を測定するものである。百日咳感染後 90% 以上で PT 抗体および FHA 抗体が検出され、咳などの症状が現れた 2~3 週間後から抗体価の上昇が認められる。PT 抗体の検出は百日咳菌に対する最も特異性の高い検査となるが、感染後平均 4 か月半で顕著に減少し、2~

5 年で感染制御に不十分な程度に下がることが知られている。このため、単血清で PT 抗体価が高い場合には、最近 (4 週間以内) の百日咳感染の指標となる。

一方、FHA 抗体はパラ百日咳菌などの他の菌体にも存在するため交差反応があり、ワクチン接種を行った場合に健常者の高力価での保有率が高い (図 2) ことから診断には用いられることはない。しかし、百日咳ワクチンには PT と FHA が主要抗原として用いられているためワクチン接種の効果を判定することが出来る。

図1の20歳代以下の若年齢層では、そのほとんどが、抗PT抗体価とともに抗FHA抗体価も10 EU/mL以上を示し、ワクチン接種の効果が現れていると考えられた。0歳の11名全員ワクチン接種歴があり、抗PTおよび抗FHA抗体陽性率は、それぞれ91.0%および100%であった。5～9歳の抗PT及び抗FHA抗体の陽性率の低下が認められ、この年齢層では百日咳菌に対する集団免疫が減衰している可能性が示唆された。一方で10歳以上の抗PT抗体価は上昇に転じており、40～49歳で陽性率が高くなりワクチン接種に拠らない説明が必要である。

そこで、少なくとも1回以上の百日咳ワクチン接種歴のあるグループと接種歴が不明のグループに分けて、年齢群別に抗PT抗体価順に並べ、併せて抗FHA抗体価の分布を示したのがそれぞれ図2と図3である。ワクチン接種歴がある患者からの検体は、ほぼ20歳代を境として若年齢に相当し(図2)、逆に年齢が高いグループがワクチン接種歴不明の検体に相当した(図3)。ワクチン接種歴ありのグループでは抗PT抗体価だけでなく抗FHA抗体価も高く、ワクチン接種の効果と考えられる(図2)。しかし、ワクチン接種歴不明である20歳代以上のグループの抗FHA抗体価は抗PT抗体価と相関は見られず、自然感染の影響と考えられた。

## 2 ジフテリア

### 2.1. 年齢群別抗毒素抗体保有状況

140名のうち70.0%が抗体陽性であった(表4)。このうち0～4歳、10～14歳の年齢群ではそれぞれ抗体陽性率が81.5%、90.0%であっ

た。この年齢群は第1期、第2期のワクチン接種による効果であると考えられた。また、ワクチン接種第1期と第2期の間の期間が含まれる年齢群5～9歳で抗体陽性率が61.5%とやや低下しており、ジフテリア定期予防接種第2期のワクチン接種を確実に行うことがその後の抗体価維持に必要であると考えられた。

年齢群40～44歳では抗体陽性率が30.0%と他の年齢群に比べて低かった。この年齢群は1974～1978年生まれであり、この年代は1975年のDPT予防接種の一次中止から改良DPT導入までのワクチン接種率が低かった時期と重なっていたと推察される。しかし、ワクチン接種歴の調査では全員が「不明」であるため、関連性は明らかではなかった。

年齢群50～54歳、55～59歳では抗体陽性率がそれぞれ60.0%、80.0%であったが、年齢群60歳以上では50.0%と低下していた。60歳以上の年齢群はワクチン接種歴の調査では未接種1名を除き他が接種歴不明であった。この年齢群はDP定期予防接種が開始された1958年以前に出生した年齢群であり、抗体陽性率の低下の原因としてワクチン接種を受けていない場合や獲得した抗体が加齢により減少した場合などが推察された。

上述の抗体陽性率の低い年齢群についてはジフテリア発症の危険性が高いと考えられ、感染の危険性のある国や地域に渡航する場合等には発症予防のためのワクチン接種が望まれる。

### 2.2. ワクチン接種歴とジフテリア抗毒素抗体保有率

年齢群別のワクチン接種歴を図5および表5

表4. 年齢群別ジフテリア抗毒素抗体保有状況

年齢群	検体数	抗毒素抗体価 (IU/mL)								抗体陽性率 (%) (>0.1 IU/ml)
		<0.010	0.010— 0.0319	0.032— 0.0999	0.100— 0.319	0.320— 0.999	1.000— 3.199	3.200— 9.999	≥ 10	
0-4	27	2	2	1	2	10	8	2		81.5
5-9	13	2		3	1	6	1			61.5
10-14	10			1	1	2	4	2		90.0
15-19	10	1		2	1	2	2	1	1	70.0
20-24	10	2			1	5	2			80.0
25-29	10			2	2	5	1			80.0
30-34	10	1	1	1	1	6				70.0
35-39	10	1		2	2	5				70.0
40-44	10	5		2	3	0				30.0
45-49	10		1	2	1	6				70.0
50-54	5	1		1		3				60.0
55-59	5	1			1	2	1			80.0
≥60	10	3	2			4	1			50.0
合計	140	19	6	17	16	56	20	5	1	70.0



に示した。「接種歴あり」の割合は0～19歳で100%であった。「接種歴あり」は20～24歳で20%，25歳以上で10%以下と少なくなり，20歳以上の91.3%は「接種歴不明」と回答した。なお「接種歴なし」は20～24歳で1名，60歳以上で1名の計2名であった。

全体として少なくとも1回以上の接種歴のある被験者が65名(46.4%)，接種歴のない被験者が2名(1.43%)であり，ワクチン接種歴不明の被験者が73名(52.1%)であった。予防接種を1回以上受けている被験者の抗体陽性率は76.9%(50/65名)であった。接種していないと回答した被験者が2名のみであったため，ワクチン接種歴の有無と抗体陽性率の関連性の統計上の比較はできなかった。20歳未満の年齢群では全員が予防接種を受けており，抗体陽性率76.7%(46/60名)と高い抗体陽性率を示していることが判明した。ワクチン接種の回数と抗体陽性率の関連性はワクチン接種回数ごとの被験者の数のばらつきが大きかったことから評価は難しいと考えられた。

### 3 破傷風

#### 3.1. 年齢群別抗毒素抗体保有状況

血清中の破傷風抗毒素抗体価を年齢群別に示した(表6)。140名のうち114名(81.4%)が抗体陽性であった。このうち，0～44歳では80%以上の高い陽性率を示した。これに対し，50歳以上では10.0%と低かったDPT混合ワクチンの集団接種は1968年に開始されており，1968年

に生まれた人は調査時の2018年に50歳となっている。50歳以上の大部分が「接種歴不明」と回答しているため詳細は不明であるが，50歳以上において抗毒素抗体価が低いことと，集団接種によるワクチン接種の関係には矛盾はないものと思われる。

#### 3.2. ワクチン接種歴と抗毒素抗体保有状況

年齢群別のワクチン接種歴の割合を図5に示した。少なくとも一回以上の「接種歴あり」の割合は0～19歳で100%であった。「接種歴あり」は20～24歳で20%，25歳以上で10%以下と少なくなり，20歳以上の91.3%は「接種歴不明」と回答した。なお「接種歴なし」は20～24歳で1名，50歳以上で1名の計2名であった。

血清中の破傷風抗毒素抗体価をワクチン接種歴別に示した(表7)。「接種歴あり」全体の抗体陽性率は96.9%であった。「接種歴あり」にはワク

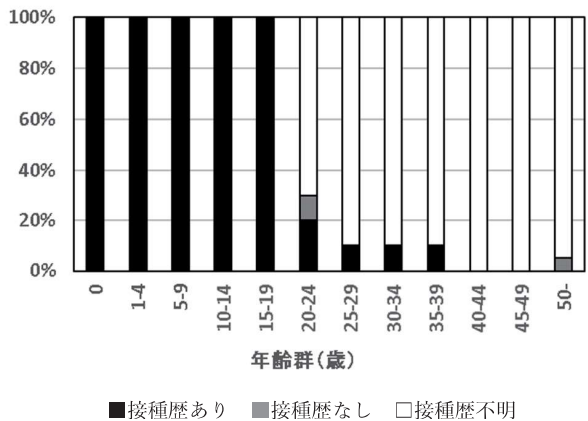


図5. ジフテリアおよび破傷風の年齢群別ワクチン接種歴

表5. ワクチン接種歴別のジフテリア抗毒素抗体保有状況

年齢群(歳)	接種歴あり		接種歴なし		接種歴不明		合計	
	陽性数/検査数	陽性率(%)	陽性数/検査数	陽性率(%)	陽性数/検査数	陽性率(%)	陽性数/検査数	陽性率(%)
0-4	22/27	81.5					22/27	81.5
5-9	8/13	61.5					8/13	61.5
10-14	9/10	90.0					9/10	90.0
15-19	7/10	70.0					7/10	70.0
20-24	2/2	100.0	1/1	100.0	5/7	71.4	8/10	80.0
25-29	1/1	100.0			7/9	77.8	8/10	80.0
30-34	0/1	0.0			7/9	77.8	7/10	70.0
35-39	1/1	100.0			6/9	66.7	7/10	70.0
40-44					3/10	30.0	3/10	30.0
45-49					7/10	70.0	7/10	70.0
50-54					3/5	60.0	3/5	60.0
55-59					4/5	80.0	4/5	80.0
≥60			0/1	0.0	5/9	55.6	5/10	50.0
合計	50/65	76.9	1/2	50.0	47/73	64.4	98/140	70.0

表 6. 年齢群別破傷風抗毒素抗体保有状況

年齢群	検体数	抗毒素抗体価 (IU/mL)							抗体陽性者 (0.01 IU/mL以上)		
		<0.010	0.010- 0.031	0.032- 0.099	0.100- 0.319	0.320- 0.999	1.000- 3.199	3.200- 9.999	10.000-	人数	%
0	6				1	4			1	6	100.0
1-4	21		1	3	3	12	2			21	100.0
5-9	13	1	2	3		4	2		1	12	92.3
10-14	10			4			2	1	3	10	100.0
15-19	10			4			5	1		10	100.0
20-24	10			1	1	3	5			10	100.0
25-29	10			3		1	6			10	100.0
30-34	10	1			1	4	4			9	90.0
35-39	10	1		1	2	2	3	1		9	90.0
40-44	10	2		1	2	2	3			8	80.0
45-49	10	3	1	1	1	3			1	7	70.0
50-	20	18	1				1			2	10.0
合計	140	26	5	21	11	35	33	3	6	114	81.4

表 7. ワクチン接種歴別の破傷風抗毒素抗体保有状況

年齢群 (歳)	接種歴あり		接種歴なし		接種歴不明		合計	
	陽性数/検査数	陽性率(%)	陽性数/検査数	陽性率(%)	陽性数/検査数	陽性率	陽性数/検査数	陽性率(%)
0	6 / 6	100.0					6 / 6	100.0
1-4	21 / 21	100.0					21 / 21	100.0
5-9	12 / 13	92.3					12 / 13	92.3
10-14	10 / 10	100.0					10 / 10	100.0
15-19	10 / 10	100.0					10 / 10	100.0
20-24	2 / 2	100.0	1 / 1	100.0	7 / 7	100.0	10 / 10	100.0
25-29	1 / 1	100.0			9 / 9	100.0	10 / 10	100.0
30-34	0 / 1	0.0			9 / 9	100.0	9 / 10	90.0
35-39	1 / 1	100.0			8 / 9	88.9	9 / 10	90.0
40-44					8 / 10	80.0	8 / 10	80.0
45-49					7 / 10	70.0	7 / 10	70.0
50-			1 / 1	100.0	1 / 19	5.3	2 / 20	10.0
計	63 / 65	96.9	2 / 2	100.0	49 / 73	67.1	114 / 140	81.4

チン接種回数が1～5回の者が含まれるが、接種回数による陽性率の差は認められなかった(データ未掲載)。20歳未満の100%が「接種歴あり」と回答していたが、「接種歴あり」の抗体陽性率は高く維持されており、ワクチン接種による効果と考えられる。「接種歴不明」全体の抗体陽性率は67.1%、「接種歴なし」と回答した2名(20～24歳1名、50歳以上1名)はいずれも抗体陽性であった(表7)。20歳以上の91.3%は「接種歴不明」と回答しているものの、20～49歳では抗体陽性率は70%以上と高かった。破傷風は自然感染では免疫が誘導されないため、これらの年齢群では実際はワクチン接種歴があり、その抗体価が維持されている者が多いと考えられる。

感染症発生動向調査によると、破傷風患者は全国で毎年100人以上報告されている2)。とくに50歳以上の年齢群では抗毒素抗体を保有していない人が多いため、破傷風発症のリスクが高いと

考えられる。感染のリスクがある国や地域に渡航する場合等には、発症予防のためのワクチン接種が望まれる。

**まとめ：**平成30年度富山県では、ジフテリア及び破傷風の届出はなく、百日咳は23件の届出であった。

今回の調査で、富山県民のジフテリア毒素、破傷風毒素、百日咳毒素および抗繊維状赤血球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。

## 謝 辞

本調査を実施するにあたり、検体採取等にご協力頂いた関係機関各位に深謝致します。

参 考 文 献

1. 厚生労働省 (2018) . 平成 30 年度感染症流行予測調査実施要領, 26—28
2. 国立感染症研究所 . 発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握)  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/8113-report-ja2017-30.html>  
(2019 年 6 月 19 日アクセス可能)