

●特集 ワクチン最新事情2020

DPT-IPVワクチンと百日咳

特 集

ワクチン最新事情2020

名鉄病院予防接種センター 顧問 宮津 光伸

名鉄病院予防接種センター 顧問
宮津 光伸

東京小児科医会報 別冊

Vol.39 No.1(通巻128号)

2020年7月31日

要 旨

現行の4種混合(DPT-IPV)ワクチンは、含有するIPVの由来により2種類に大別される。OPV由来の国産sIPVと、野生株由来のImovax-polio(wIPV)である。前者は微研製と化血研/KMb製、後者は北里製である。

さらに百日咳の成分で見ると微研製はPTが多くFHAとほぼ同量含まれるいわゆるBタイプ、他の2社はFHA主体のTタイプである。さらに北里製と旧武田製はTタイプの4価ワクチン(PT/FHA/69kD/凝集原2)で、KmB製と微研製はPTとFHAのみの2価ワクチンである。PT比率では微研製は50%、KmB製は20%、北里製と武田製は10%程度である。つまり国産の4種混合は3社(者)三様である。状況により使い分けも可能である。

今後の百日咳対策として、4～6歳でDPTでの5回目と11～12歳のDT2期を早急にDPTに切り替えるように希望したい。IPVについても4～6歳あるいは11～12歳の頃に1回の追加を検討することは有意義である。

現行のDPT-IPVは有効かつ安全なワクチンであるが、今後は海外で使われているような5種混合(4種+Hib)、6種混合(5種+HBV)も考慮すれば乳児にとって有益である。さらに海外のように、生後2か月から開始すれば早期の免疫獲得と接種間隔間違いを減らすことにもつながり、より有用である。

はじめに

4種混合ワクチンに含まれる「Diphtheria, Pertussis, Tetanus, Polio」それぞれのワクチンの歴史から始める。最初に接種され始めたのはジフテリアで1949年からジフテリアトキソイド単独で開始され、1958年からは百日咳を加えたDP二種混合に、1969年からは破傷風トキソイドを加えたDPT三種混合(DPT/DTwP)で接種されていた。日本では開始順にDPTと表記しているが海外ではDTP(DTwP/DTaP)である。1974年に重篤な副反応発生のため、1975年2月1日DTwPが中止され、一時的にDT2混に変更された。その後から百日咳の大流行に見舞われて多くの乳幼児が死亡している¹⁾。関東地域及び全国的には同年4

月から対象年齢を2歳以上としてDTwPで再開された。副反応があった東海地域では1979年から同様にDTwPで再開されている。1981年に改良型のDPT (DTaP)に変更された。1988年からは乳児期の生後3か月からDTaPで再開された。その後日本産のacellular Pertussisワクチンを含んだDTaPが先進国を中心に採用、しかも日本よりも先に実用化されて世界を席巻している。途上国では費用の安さから副反応が強いwPワクチンを使っているようである。DTwPのwPはwhole body Pertussisの略である。

DTwPとDTaPの再開とともに百日咳は順調に減少してきていた³⁾が、2007年から2011年にかけて15歳以上の青年成人期を中心に全国的な流行が伝えられ、乳幼児の百日咳患児の入院が見られている。2012年11月からIPVを加えた4種混合(DTap-IPV)に変更された。この4種混合はOPV由来のSabin株を国内で独自に不活化して実用化したDTaP-sIPV (Tetrabik/微研製とQuattrovac/化血研-KM製)であった。その後2014年7月認可、2015年12月にDTaP-wIPV (Square kids/北里製)が実用化された。これはImovax-Polio (Salk株)を利用したものである。このwIPVはwild株(野生株/強毒株)であるが、cIPVとしてconventional株(従来株)とあらわされる。つまり国内の3種類の4種混合は2種類に大別される。sIPVとwIPVとの互換性は検証されているが、wIPVの方が海外で流行する野生株に対する有効率は高いとされている。1期の途中で海外赴任する、あるいは帰国後の継続接種計画としてwIPVを考慮したい。4種混合での定期接種開始に伴い、2016年2月に従来のDTaPは終了したが、2018年2月にTribik/微研製が再発売された。2期のDTの変更と、成人への百日咳を含めた追加接種を考慮していることである。以上がDTaP-IPVの歴史である。

DTaP-IPV(以降DPT-IPV)の問題点

1期4回終了後のジフテリアと破傷風に関して

は10年後にもしっかりと免疫は残っているのですが、しかもDT2期の追加もあり成人するまでは、さらに生涯にわたって特に問題はなさそうである。現時点では百日咳とポリオの免疫低下が課題としてあがってきている。

1) DPT-IPVの接種回数

海外では、4～6歳の小学校入学前に5回目のDPTまたはTdap(青年成人用のDPPT)、とIPVで4～5回目を追加、さらに12歳ごろにTdapで5～6回目を追加する。フランスは12歳と18歳でIPVを追加している。アメリカではその後もTdap(青年用DPT)あるいはTd(成人用2種混合)で国内のDTとは全く別物でありTdapに準ずる)でほぼ10年毎の追加が推奨されている。海外では動物咬傷も含めて野外での外傷時の破傷風感染のリスクが高いためと考えられる。国内でもハイリスクな職業ではDPTでの追加接種を推奨している。例えば、動物咬傷の危険がある職種(獣医、動物業者、動物園関係者、保健所職員、動物の美容師など)、野外での工事や作業職種(下水道など)清掃業者、森林作業員、農作業員、登山家など)には進めている。自治体からの問い合わせも多い。

2) 免疫効果

破傷風とジフテリアについては2期の追加までは有効で、さらに感染症情報センターのデータをみる限りほぼ生涯持続しているようである。破傷風に関してはハイリスクな職種では10年毎にDPTでの追加を推奨している。破傷風単独での追加は海外でも推奨していない。すべて、破傷風を含んだワクチンとしての推奨である。つまりDPTまたはTdap(一部Td)である。日本では汚い怪我をした時には破傷風のみ保険適応とされているが、これも海外では7歳未満はDPTで、それ以上はTdapでの追加である。実は日本のワクチンのバイブルとされている「予防接種の手びき」にもきちんと記載されている³⁾⁴⁾(表1)。海外渡航に際しても同様に、推奨は破傷風を含んだワクチン(TdapまたはDPT)での追加である。未だに破

表1 外傷管理における予防接種指針

沈黙破傷風トキソイドの接種歴 (接種回数)	清潔で小さな傷		他のすべての傷 ^{a)}	
	DTaP, Tdap, または Td ^{b)}	TIG ^{c)}	DTaP, Tdap, または Td ^{b)}	TIG ^{c)}
3回未満, または不明	(+)	(-)	(+)	(+)
3回, またはそれ以上	破傷風トキソイドを含むワクチンを最後に受けてから10年未満の場合は(-)	破傷風トキソイドを含むワクチンを最後に受けてから5年未満の場合は(-) ^{d)}	破傷風トキソイドを含むワクチンを最後に受けてから10年以上の場合は(+)	破傷風トキソイドを含むワクチンを最後に受けてから5年以上の場合は(+)

^{a)} Tdapは追加免疫用破傷風トキソイド、減量したジフテリアトキソイド、無細胞型百日咳ワクチン: DTaPはジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、無細胞型百日咳ワクチン: Tdは成人用ジフテリアと破傷風トキソイドワクチン: TIGは(ヒト)破傷風免疫グロブリン
^{b)} 泥、便、土、唾液で汚染された傷: 刺傷: 挫滅創: 弾頭: 火傷、凍傷などの傷だが、それに限定されない。
^{c)} DTaPは7歳未満の小児に使用。Tdapは、Tdapを受けたことがない7歳未満の小児にTdより優先して使用される。
^{d)} 静注用ヒト免疫グロブリンはTIGが入手できないときに使用すべきである。それ以上の追加接種は副反応を強くさせる可能性があるため必要なし。

傷風を推奨している企業や自治体があるがきちんと確認すべきである。成田検疫所の「FORTHの表」しか見ていないようでは無意味である。記載内容と海外状況を検討し、さらにCDCの基準をみれば一目瞭然である。海外へ従業員を送り出しているような企業の産業医もその担当部署もきちんとした確認と対策が必要である。さらにそれに疑問をいだかずには平気で接種する施設や医師もいる。中には「トラベルクリニック」を名乗りながら破傷風を接種している施設は大いに反省すべきである。若い世代(昭和44年以降生まれのDPT世代)には破傷風単独の追加は無用であり、予防接種記録が見つからないという理由ならなおさらDPTでの打ち直しも検討すべきである。破傷風単独やDTでの接種は無意味と考える。少なくとも海外では通用しない。最新のトラベルメダシンの成書⁵⁾にもきちんと記載されてきている。昭和43年以前生まれの破傷風未接種の世代では、初日にTdap、1か月後に破傷風、1年後にはDPTでのスケジュールを推奨する⁶⁾。

ジフテリアに関してはほぼ生涯免疫が考えられており、ジフテリアの予防接種は最も早く始まっているので70歳以下では有効とされている。わずかに罹患が伝えられているが診断がつけば抗生剤治療の対象となる。また小児科で頻繁に経験する仮性クルーアに対しての真性クルーアが喉頭ジフテリアである。次に今回のテーマである百日咳とポリオの追加に関して考える。百日咳の免疫はDTwPの頃には10年程有効とされていた。当時はまだ市中に百日咳の流行があり自然感染での追加免疫が繰り返されてきたのかもしれない。一期から10年後の2期以降の世代では罹患しても重症化はしないとされてDTでの追加となっている。DT、特にジフテリアトキソイドの副反応としての発赤腫脹を減らすために、破傷風とジフテリアを1/5量として0.1mlと決められている。この0.1mlの追加でその後の破傷風もジフテリアもほぼ生涯にわたって有効であることは感染症情報センターのデータから実証されている。成人での百日咳の臨床診断は難しく、あえて診断をしない施設もあるようだが新生児や幼児乳児への感染源ともなっているのに注意が必要である。LAMP法で比較的簡便に診断されるようになってきているのでまずは疑って検査をしてほしい。成人が感染すると家族内や周囲の免疫不十分な乳

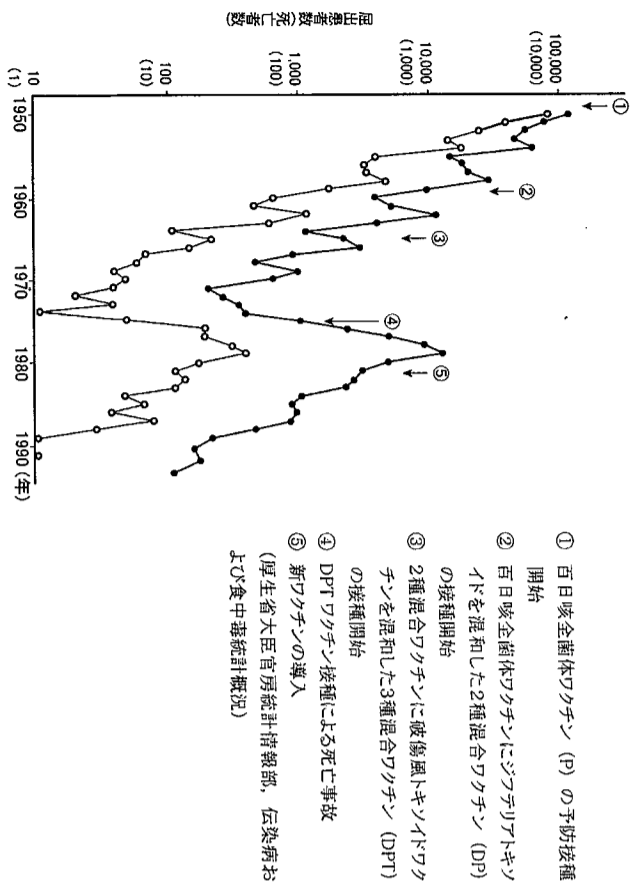


図1 日本における年次別百日咳患者数(●)とおよび百日咳による(○)死亡者数

- ① 百日咳全菌体ワクチン (P) の予防接種開始
- ② 百日咳全菌体ワクチンにジフテリアトキソイドを混和した2種混合ワクチン (DP) の接種開始
- ③ 2種混合ワクチンに破傷風トキソイドワクチンを混和した3種混合ワクチン (DPT) の接種開始
- ④ DPT ワクチン接種による死亡事故
- ⑤ 新ワクチンの導入 (厚生省大臣官房統計情報部, 伝染病および食中毒統計概況)

児に感染させる危険があり、彼らは呼吸困難を併発し重症化するのに注意が必要である。私が卒業した1975年は、DPTワクチン中止に伴い百日咳の大流行があり、未熟な研修医時代に乳児の重症百日咳の治療で苦勞してきたことを思い出す。当時は乳児用の抗生剤や輸液セットなどなく、栄養チューブでEM(エリスロマイシン)を注入するも直ぐに詰まるので幾度となく挿入を繰り返していた。血管確保のための頭皮針やカットダウンには習熟した。今でもトラウマになっている。その流れの中でいつの間にか小児科医局に在籍してした。DPTの再開とともに大流行は終息した。百日咳ワクチンの重要性と必要性を十二分に知られている世代である⁷⁾(図1)。

DPT-IPVの治療データ

現行の4種混合ワクチンは、含有するIPVの由来により2種類に大別される。OPV由来の国産sIPVと、野生株由来のImovax-polio(wIPV)である。前者は2012年に実

用化された微研製と化血研/KMB製、後者は2015年の北里製である。さらに百日咳の成分で見ると微研製はPTが多くFHAとほぼ同量含まれるいわゆるBタイプ、他の2社はPTが少なくFHAの1/5から1/10のタイプである⁸⁾。つまり国産の4種混合は三社(者)三様である⁸⁾。当時のDPT治療時のデータでは互換性もありその効果も問題はない。4種混合でのIPVに関しては、sIPVは野生株に対する1型の免疫がやや低いが1期追加まで済めば特に問題はないとされている。4種混合については接種間隔と回数が重要である。海外で使用されているのはwIPVを含む4種、5種、6種混合である。国内でのwIPVを含む4種混合で1期4回の後に4〜6歳で5回目を追加した検証では、5回目の接種前のIPVの抗体が低下していたが1期追加前と同程度の十分な陽性を維持している。3型の追加前陽性率が98.3%と陰転化もありこの時期での5回目の追加を検討している⁹⁾。表2にインタビューフォームから作表して示す。Imovax-Polioを製造しているフランスでは6歳

表2 Imovax-Polioワクチンの1期3回接種と4回目前後、および4〜6歳での5回目追加接種前後の1・2・3型中和抗体価(8倍以上を陽性)

	接種前	3回接種後	4回接種前	4回接種後	5回追加前	5回接種後
1型	2.2	291.9	281.5	3906.1	312.6	3794.9
2型	3.3	559.6	519.3	3742.7	795.4	9213.2
3型	2.1	432.6	98.6	6775.1	314.5	5242.1
対象人数		74	74	73	60	60

Imovax-polioは有効な陽転率と免疫持続が十分である。5回目の接種前にも4回目接種前よりも高い免疫が残っている。追加免疫効果も十分である。中和抗体の推移であり、下がり切っても感染機会に際しては速やかな反応が期待できる。海外の接種様式に合わせて、年長時期の1回の追加は考慮されてもいいと考える。
「イモバックスポリオ皮下注」のインタビューフォームから作成(2016年2月第6版)

～2018年度感染症流行予測調査より～

*1 2018年度は2019年5月現在調査値

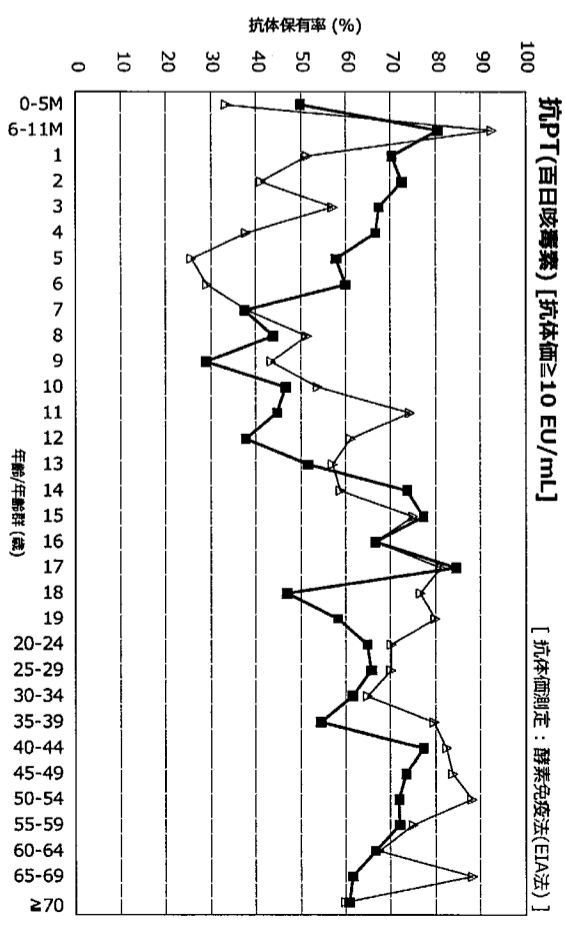


図2 年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況の年度比較2013・2018年

2013年のPT抗体は5歳で低下しているが、2018年ではそのまま平行移動しているようである。13歳からPT抗体の急激な上昇は自然感染によるものと考えられる。このことから11〜12歳のDT2期を早急に百日咳含有ワクチンのDPTに切り替えるべきと考える。

で5回目、12歳で6回目、18歳で7回目、その後 かと考えている。は状況に応じて10年毎の追加が計画されている。 1期4回のDPTまたはDPT-IPV、海外では5フランスは地中海を挟んで対岸がアフリカであり、 種混合(DPT-IPV/Hib、DPT/HBV/Hib)や6種経済的にも植民地時代から今でも交流がある。そ 混合(DPT-IPV/Hib/HBV)などの百日咳含有ワクチン接種後の百日咳の免疫持続が、海外でも国性は低く、流行地へ渡航時の追加接種で対応可能 内でも注目されてきている。感染症情報センター

【定期接種時(2005年)と追加接種時の評価(2011年)】
 10歳以上/高齢者まで、DPT:0.5mlの追加接種は、安全で有効で有効である

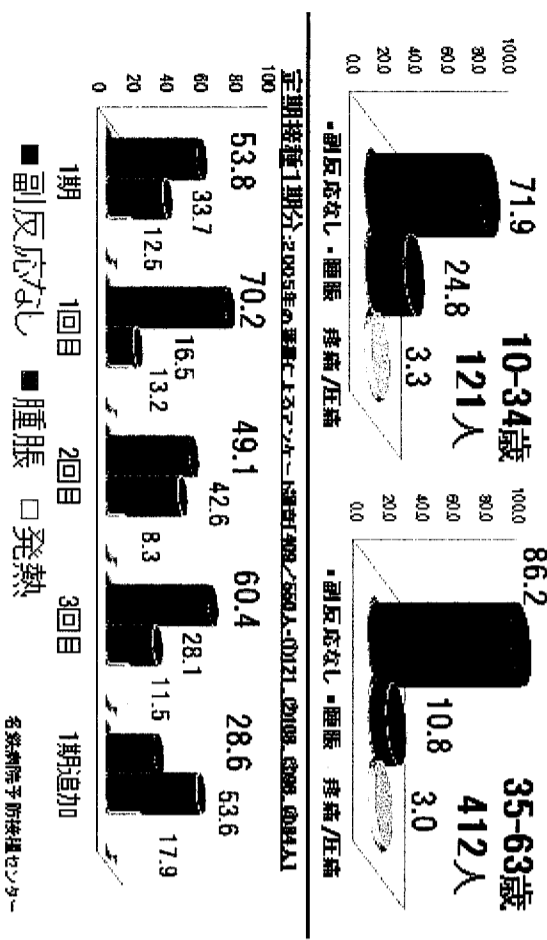


図3 DPTワクチン0.5ml接種時の安全性調査(2011年及び2005年)

上段：10歳以上63歳までの青年成人にDPTを1回0.5ml接種し、1か月後に副反応を直接確認した。2011年1月から8月までの全例調査。533人。

下段：1期の定期接種受診時にアンケート葉書を渡して1か月後に返信して集計した。2005年550人中409人の集計。TタイナDPTワクチン(同メーカー)での評価。成人でも安全に接種できている。

の記録を見れば、国内でも2007年から3年間と2018年からの流行が報告されている。感染が重症化しやすい新生児や幼児乳児への感染源は家族、特に両親と兄弟が大半を占めている。海外でも広く使用されているDTaPで得られた百日咳PT抗体は5〜7年程度の早期に低下すると報告されている¹⁰⁾。アメリカで4〜6歳で追加するのはTdapであり、これもPT含有量は少ない。国内のこの世代のDTaPワクチンはTタイナが主流であり、PT含有量が少ないワクチンであったことの影響があるかもしれない。2013年と2018年のPT抗体保有率のグラフを比較すると、2013年の低下世代はそのまま平行移動しているようである(図2)。中学生以上で急にPT抗体保有率の上昇、つまりは自然感染が目立っていることからしても2期のDTを早急にDPTに変更すべきと考えられる。世界的にもこの時期にはTdapでの追加接種があ

り百日咳含有ワクチンでの追加接種が必須である。Tdap(SPP社)の2期への導入を計画した、国産DPT(Tribik)との治験では国産DPTの有効性が勝りTdapの導入が見送られた。国産DPTは他に比べてPT優位であり、長年使われてきた安全なワクチンで有効性も評価されているので、個人的にはDT 2期希望者には説明してDPTでの接種を推奨してきている。

以前にTタイナのDPTを10歳以上の青年・成人(2011年1月から8月までの全例調査：538人)に1回0.5ml接種して1か月後に副反応を調査した(図3)。若い世代10〜34歳では局所の発赤腫脹が22〜25%にあったが、35〜63歳では10%前後に過ぎなかった。同種ワクチンの1期定期接種(2005年アンケート調査：409人)では4回目に53.6%であった。成人にも安全性の高いワクチンと考

表3 破傷風トキソイド含有ワクチン0.5mlの抗原量(各製品添付文書より抜粋)

ワクチンメーカー	百日咳防御因子					ジフテリア			破傷風			ポリオ			
	PT (μg)	FHA (μg)	9900 (IU)	Fim (IU)	25 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)	10 (IU)
DPT-IPV	A	6.0	51.5	5.0	1	≧15	≧2.5	40	8	32					
	B (DPT)	23.5	23.5	-	-	≧15	≧2.5	1.5	50	50					
	C	8.0	32.0	-	-	≧16.7	≧2.5	1.5	50	50					
DPT	S(海外製)	20	20	3	5	15	5	40	8	32					
	D(中L)	3.2	3.4	1.6	0.8										
Tdap	G(海外製)	25	25	8	-	25	10								
	S(海外製)	8	8	2.5	-	2.5	5								
DT 0.1ml 懸濁液	A2B	2.5	5	3	5	≧5	≧1								
	C					≧5	≧2								
	D					≧5	≧1								
Teta nus	A2B					≧5	≧10								
	D					≧5	≧5								

ワクチンメーカー欄のA-Dは国産、GとSは海外産を示す。このうち百日咳ワクチンに含まれる成分から分類される。PTとFHAの比率で、AとCとDはTタイナワクチン、BはBタイナワクチンと分類され、さらにそれ以外に含有成分により、AとDとSは4価ワクチン、Gが3価ワクチン、BとCは2価ワクチンと分類される。国産DPTはB社のみである。

今後のDPT-IPVの追加接種に関して、4〜6歳で百日咳含有ワクチンの追加、つまりDPTでの5回目と11〜12歳のDT 2期を早急にDPTに切り替えるように希望したい。IPVについても4〜6歳あるいは11〜12歳の頃に1回の追加を検討することは有意義である。

武田製のDPTは中止されて今はないが百日咳については北里製と同様にTタイナの4価ワクチン(PT/FHA/69kD/凝集原2)であり、当時のDPTの大半がこの2種類で接種されていた。加藤¹¹⁾は当時の家族内2次感染率から得られた有効率が94.2%と報告している。

ちなみにKMB製と微研製の百日咳はPTとFHAのみの2価ワクチンである。PT比率では微研製は50%、KMB製は20%、北里製と武田製は10%程度である。表3に国内と海外の破傷風含有ワクチンの一覧と百日咳成分量を示す。

最後に

現行のDPT-IPVは3社製とも有効かつ安全な

ワクチンであるが、今後の課題としては海外で使われているような5種混合(4種+Hib)、6種混合(5種+HBV)も考慮することが乳児にとって有益と考える。さらに海外のように、生後2か月から開始すれば早期の免疫獲得と接種間隔の違いを減らすことにもつながり、より有用と考える。

国内での破傷風感染のリスクは、動物咬傷と野外での汚い外傷さらには災害時に限られるが、感染リスクの高い職種ではDPTでの10年毎の追加接種を推奨している。海外渡航に際しても、成人期の追加接種でもDPTは有効である。国産DPTはTdapよりも有効性が認められ、使い慣れた安全なDPTを広く利用すべきである。海外特に先進国(北米西欧豪州など)では、出産に際して妊娠後半でTdapを母体に接種して母体と新生児の百日咳感染を防ぐようになっている。その安全性と有効性も報告されている¹²⁾。またその出産と育児の援助や面会に渡航する両親などには百日咳ワクチン、つまりTdapを追加接種してその証明がな

いと面会もできない。親の世代は破傷風未接種な

ので、1か月後の破傷風単独の追加まで済ませて
証明書を発行している。とても合理的で有効な考
え方である。わが国でも早急にそのような体制が
求められる。

とりあえずはDT 2期をDPTに変更して青年期
の密かな流行を抑え、乳幼児への感染も防ぎたい。
2018年2月からDPTが成人用と明記して再発売
された。年長児から成人へのキャッチアップ接種
として有用である。百日咳毒素(PT)を国内の
DPT-IPVや海外のTdapよりも多く含有し、若い
世代での追加接種利用には最適と考える。新生児
への百日咳の罹患を防ぐ意味でも婚活・妊活世代
では利用しやすいワクチンである。このDPT
(Tribik)に含まれるPT値(0.5ml)は23.5 μ gである
が、TdapのBoostrix(GSK)は8 μ g、Adacel(SP)
は2.5 μ gに過ぎない。国内のDPT-IPVのSquare
kidsで6.0 μ g、Quattrovacは8.0 μ gである。DPT
の百日咳への優位性が推測される。留学(Tdap指
定)を除き、今後の海外渡航ワクチンとしても、
成人のキャッチアップワクチンとしても、DPT-
IPVやTdapに代わって中心をなすものと考ええる。

文 献

1) 尾崎隆男, 磯村思元, 鈴木 榮, 宮津光伸 他:

- 百日咳の3死亡例小児科20, 537-542, 1979.
- 2) 平山宗宏 編監修: 予防接種の歴史: 予防接種
リサーチセンター, 2014.
- 3) 木村三生夫, 堺春美 編: 予防接種の手びき(第
14版). p 194; 近代出版, 2014.
- 4) 岡部信彦 編: 最新感染症ガイド(R-Book 2012:
29th). 709; 日本小児医学出版社, 2013.
- 5) 菊池 均, (大越裕文編): 診療所で診るトラベ
ルズダイアズン. 90-106, 日本医学出版社, 2020.
- 6) 宮津光伸: 渡航ワクチンの考え方とトラベルク
リニックのあり方: 産科と婦人科Vol.84, 431-
439, 2020.
- 7) 平山宗宏 編監修: 予防接種の歴史, p 153; 予
防接種リサーチセンター, 2014.
- 8) 木村三生夫, 堺春美 編: 予防接種の手びき(第
8版). p 146; 近代出版, 2000.
- 9) 佐々木津他: 小児科臨床 68(8): 1557-1567.
2015.
- 10) Kay Wang et al: Whooping cough in school
age children presenting with persistent cough
in UK primary care after introduction of the
preschool pertussis booster vaccination: pro-
spective cohort study: BMJ 2014: 348: g3668
- 11) 加藤達夫 他: 家族内2次感染防御率から見たT
type Acellular Pertussis Vaccineの効果(続報),
感染症学雑誌Vol 63, 986-990, 1989.
- 12) Munos FM et al: Safety and immunogenicity of
tetanus diphtheria and acellular pertussis
(Tdap) immunization. During Pregnancy in
Mothers and Infants. JAMA 2014: 311 (17),
1760-1769.