

ポリオワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ 病原体の生態	
(2) 我が国の疫学状況	
<我が国の状況>	10
① 患者数	
② 重症者数、死亡者数等	
(3) 諸外国における状況	12
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	12
(2) 公共経済学的な観点	14
(3) 各国の状況	14
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類等	16
(2) ワクチンの特性	17
(3) 需要と供給の見込み	17

1 **1. 対象疾患の基本的知見**

2 **(1) 疾患の特性**

3 ホリオワクチンは、急性灰白髄炎(ポリオ)予防のためのワクチンであり、2
4 種類のワクチン、経口生ポリオワクチン(Oral Poliovirus Vaccine: OPV)およ
5 び不活化ポリオワクチン(Inactivated Poliovirus Vaccine: IPV)が実用化さ
6 れている。しかし、わが国において国産 IPV は依然承認されていない。

7 **① 臨床症状等**

8 急性灰白髄炎(ポリオ)は、ポリオウイルス(1型、2型、3型)の中樞
9 神経への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、一般的には、“
10 脊髄性小児麻痺”と呼ばれることも多い。典型的な麻痺型ポリオ症例では、
11 ホリオウイルス感染による下位運動神経細胞(脊髄前角細胞)の不可逆的障
12 害により急性弛緩性麻痺を呈する¹⁾。腰髄の侵される頻度が最も高いため、
13 臨床症状としては下肢の麻痺がよく知られている。初期症状として、全身倦
14 怠感、頭痛、吐き気、発熱、便秘、肩こり、手足の痛み、等が報告されてお
15 り、軽症例では軽い感冒症状または胃腸症状のみで回復する。髄膜炎症状の
16 みで麻痺を来さない場合もあるが、麻痺型ポリオ症例の多くは、数日間の高
17 熱に続いて、非対称性に四肢の弛緩性麻痺を呈する。罹患部位の腱反射は減
18 弱ないし消失し、知覚感覚異常は伴わない¹⁾。また、ポリオでは罹患部位
19 の筋萎縮が病初期から著明なことが特徴である。重篤な場合、呼吸筋麻痺や
20 球麻痺等により死亡する場合もある。発症後、筋力低下、筋緊張低下及び筋
21 肉萎縮が永続的な後遺症として残る。

22 ホリオウイルスは、感染初期には上気道からの飛沫を介して、より一般的
23 には、感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝
24 播する¹⁾。ポリオウイルスは、咽頭、扁桃、頭部リンパ節および小腸の細胞
25 に感染し、腸管感染成立後、ウイルス血症を経て、血液脳関門を介した侵入、
26 あるいは、神経軸索を介した伝達により中枢神経組織へ侵入する。ポリオウ
27 イルス感染から麻痺発症までの潜伏期間は、3日~1ヶ月強の期間、通常は
28 4~10日程度とされている¹⁾。

29 我が国では、ポリオは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関
30 する法律」(感染症法)による二類感染症に指定されており、診断した医師は
31 直ちに保健所に届け出る必要がある²⁾。経口生ポリオワクチン接種によるワ
32 クチン関連麻痺(vaccine-associated paralytic poliomyelitis: VAPP)によ
33 るポリオも届け出の対象となる。ワクチン接種者からの二次感染によるVAPP
34 についても留意する必要がある³⁾、この場合、本人に経口生ポリオワクチンの
35 内服歴がなくてもVAPPとして届け出の対象となる³⁾。ポリオの典型的な臨
36 床症状である急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis: AFP)は、ポリオ
37 ウイルス感染以外の要因によっても発症する場合があるので、糞便検体から
38 のポリオウイルス分離・同定・遺伝子解析等による実験室診断がポリオ確定
39 診断のために重要である⁴⁾。世界保健機関(World Health Organization: WHO)
40 が、世界ポリオ根絶計画を開始した1988年当時、125カ国余において毎年
41 35万人程度のポリオ症例が発生していたと推定されているが(図1)、2009
42 年の野生株ポリオウイルスによるポリオ確定症例数は世界全体で1606症例

1 と報告されている(表1、2010年5月11日現在)⁷⁾

図1 ポリオ症例数の世界的な推移

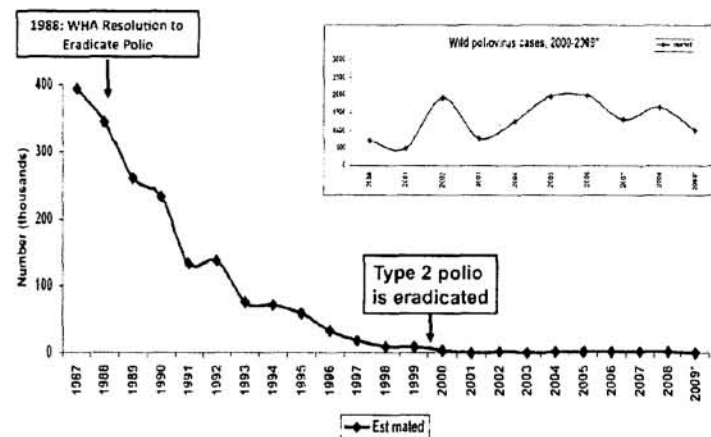


表1 2000-2010年における野生株ポリオ確定症例数(おもな流行国)

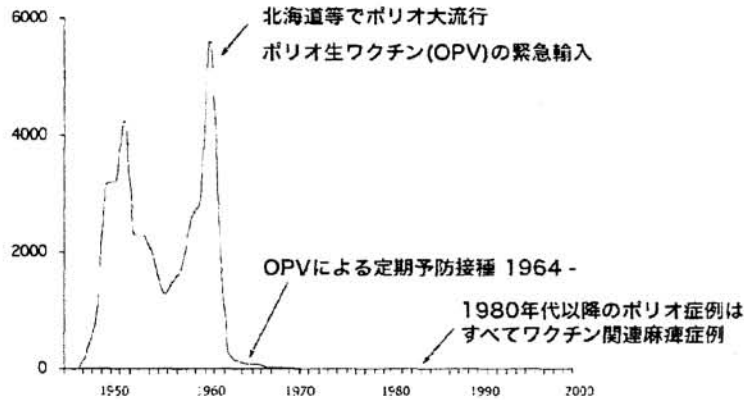
Country or Territory	Wild virus confirmed cases										Date of most recent type 2	Date of most recent type 1		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009				
Pakistan	159	119	55	103	53	28	40	32	117	80	12	18	15 Apr 10	24 Apr '0
India	265	268	1600	225	134	66	676	874	559	741	40	20	21 Apr 10	07 Feb 10
Nigeria	29	54	209	354	789	830	1159	294	784	588	243	7	17 Mar 10	18 Apr '0
Tajikistan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	19 Apr '0
Afghanistan	27	11	10	4	4	9	31	17	31	38	7	8	08-Apr-10	08-Jan-10
Senegal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	07 Apr 10
Niger	2	6	3	40	58	10	11	11	12	15	13	2	21 Apr 10	28 Mar 10
Angola	55	1	0	0	0	10	2	8	24	29	4	2	17-Nov-08	22-Mar-10
Chad	4	0	0	25	24	2	1	22	37	64	1	12	16-Mar-10	18-Nov-08
Mali	0	0	0	0	16	0	0	0	1	4	1	1	NA	08-Mar-10
Liberia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	1	NA	02-Mar-10
Sierra Leone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	1	NA	28-Feb-10
Mauritania	0	1	0	0	0	0	0	0	0	13	0	4	NA	02-Feb-10
Nepal	4	2	0	0	0	4	5	5	6	0	0	0	15-Dec-09	19-Feb-10

7 現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がまだに継続しているポリ
8 オ常在国は、パキスタン、アフガニスタン、インド、ナイジェリアの4ヶ国
9 となっている。しかし、残されたポリオ常在国は、それぞれ解決困難な地域
10 問題を有しており、近い将来にポリオフリーを達成できるか予断を許さない
11
12

1
2
3
4
5
6

日本では1960年代中頃までに、ポリオ流行はほぼ終息し、1981年以降、国内では野生株によるポリオ症例は報告されていない(図2)。そのため、近年確認されている国内のポリオ患者は、すべてOPVの副反応によるVAPP症例である(表2)^{9,10)}

図2 日本のポリオ症例数の推移 (1947年～)



7
8
9
10
11
12
13
14
15

ポリオウイルス持続感染症例が、先天性免疫不全患者等において報告されているが、ポリオウイルスが持続感染することは、きわめてまれである¹¹⁾。ポリオ罹患者が、ポリオ発症から長期間ののち(通常数十年後)、筋力の低下や萎縮、手足のしびれ、筋肉痛等の症状を呈するホストポリオ症候群を発症することが知られている¹²⁾。ホストポリオ症候群の発症率は症候群の定義等により異なるが、ポリオ罹患者のうち、28.5%から64%が発症すると報告されている¹³⁾。

表2 年次別定型ポリオウイルス患者数 (1962-2007)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

YEAR	NO. OF CASES			NO. OF CASES WITH INDICATED SEROTYPES						
	Total	Attempted for Virus Isolation	Poliovirus Positive Cases							
				1	2	3	1,2	1,3	2,3	1,2,3
1962	63	27	6	-	1	3	-	-	2	-
1963	20	19	3	-	-	3	-	-	-	-
1964	25	17	8	-	2	2	-	-	4	-
1965	27	18	8	1	1	2	-	1	3	-
1966	21	15	9	-	2	5	-	-	2	-
1967	16	15	8	-	2	3	-	-	3	-
1968	12	12	10	1*	6	2	-	-	1	-
1969	14	13	8	1	4	2	-	-	1	-
1970	5	5	3	-	2	1	-	-	-	-
1971	2	2	2	-	1	1*	-	-	-	-
1972	2	2	2	-	1	-	-	-	1	-
1973	6	6	5	-	4	1	-	-	-	-
1974	3	3	2	-	2	-	-	-	-	-
1975	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1
1976	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-
1977	2	2	2	-	2	-	-	-	-	-
1978	1	1	1	-	-	-	-	-	1	-
1979	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-
1980	4	4	4	1*	1	-	-	-	2	-
1981	4	4	2	-	1	-	-	-	1	-
1982	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1983	2	2	1	-	1	-	-	-	-	-
1984	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1985	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-
1986	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
1987	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1988	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1989	0	0	0	-	-	-	-	-	-	25
1990	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1991	1	1	1	-	-	-	-	-	1	-
1992	2	2	2	-	-	2	-	-	-	-
1993	3	3	3	-	2	1	-	-	-	-
1994	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-
1995	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1996	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1997	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1998	2	2	2	1	-	1	-	-	-	-
1999	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2000	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
2001	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2002	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2003	3	3	3	-	-	2	1	-	-	-
2004	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2005	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
2006	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
2007	3	3	3	-	-	1	-	-	2	-

* NON-VACCINE-11kF

② 不顕性感染

免疫を持たないヒトが野生株ポリオウイルスに感染した場合、無症状、軽度の症状、無菌性髄膜炎から麻痺を伴うポリオまで、さまざまな症状を呈する。他の多くのエンテロウイルス感染同様、すべてのポリオウイルス感染者が発症するわけではなく、感染者の多く(90%以上)は無症状で推移し、発症者の多く(4 - 8%程度)は軽い感冒症状または胃腸症状のみで回復する¹¹⁾。通常、感染者の1%以下が典型的な麻痺型ポリオを呈する^{3,11)}。自然感染やポリオワクチン接種によりポリオウイルスに対する免疫が誘導された個人あるいはヒト集団において、ウイルス排出効率や感染伝播効率の低下が認められるが、不顕性感染によるポリオウイルス感染伝播を完全に遮断するのは困難であると考えられている。

③ 鑑別を要する他の疾患

ポリオウイルス感染症の疾患サーベイランスの世界的標準手法として、AFP サーベイランスが、広く用いられている。AFP は、ポリオウイルス感染以外により発症する場合があるので、実験室診断によるポリオウイルス分離・同定に基づく確定診断が必須である⁶⁾。ポリオ以外によるAFP 発症の原因として、ギランバレー症候群、急性非ポリオ性ウイルス性脊髄炎、横断性脊髄炎、急性ウイルス性筋炎・関節炎、等が知られている¹⁶⁾。我が国では、ギランバレー症候群等、ポリオウイルス感染以外によるAFP の多くは、神経学的検査や臨床経過により鑑別されている。このため、しばしば実験室診断を実施すべき症例において適切な便検体採取の遅れにつながることもあり、ポリオ確定診断がなされていないAFP 症例が認められる。VAPP 疑い症例の場合、発症前のワクチン接種歴が、麻痺発症との関連性の特定のために重要な情報となる。VAPP は通常、OPV 接種後1ヶ月以内に発症することが多いが、免疫不全患者等では、OPV 接種後長期間を経て発症する場合もある¹¹⁾。

④ 検査法

発症後できるだけ速やかに、24 時間以上の間隔をあけて、少なくとも2 回以上便検体を採取し、いずれかひとつの便検体でもポリオウイルスが検出された場合は確定例として届け出る¹²⁾。直腸ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、髄液からポリオウイルスが検出された場合も、検査陽性として、ただちに届け出を行う¹²⁾。細胞培養によりウイルスを分離した後、ポリオウイルスの同定を行なう⁶⁾。ポリオウイルスが分離された場合、弱毒化生ワクチンに由来するポリオウイルスなのか、野生株なのかを判別する。OPV の副反応によるポリオについても、臨床症状からポリオ様疾患が疑われる場合は、発症後できるだけ速やかに糞便検体を採取し、ウイルス分離同定により確定診断を行う必要がある¹³⁾。ポリオ生ワクチンの2次感染者(接触者におけるVAPP、ワクチン接種児の家族以外も対象)の可能性についても留意する¹³⁾。

ポリオウイルス実験室診断の世界的標準手法では、RD 細胞およびL20B 細胞の2種類の細胞を用いてウイルス分離を行い、中和法等によりポリオウイルス血清型の同定を行う⁶⁾。血清型を同定したポリオウイルス分離株につい

て、遺伝子あるいは抗原性の違いによりワクチン株と野生株ポリオウイルスを判別する型内鑑別試験を行う⁶⁾。型内鑑別試験で、非ワクチンポリオウイルス株と判別された場合、カプシドVP1 全領域の塩基配列解析による確認試験を行う。親株であるOPV 株と比較し1.0%以下の塩基置換であれば一般的なワクチンウイルス、1.0 - 15%であればワクチン由来ポリオウイルス(vaccine-derived poliovirus; VDPV)とされる^{3,6)}。VP1 領域の塩基配列が15%以上OPV 株と異なる場合は、野生株ポリオウイルスの可能性が高いので、疫学的背景を考慮の上、地域固有のポリオウイルスであるか輸入症例であるか、分子系統解析により検討する。適切に採取された残存麻痺患者の糞便検体等からポリオウイルスが分離された場合、ポリオ確定症例となり、分離されたポリオウイルスが通常のポリオワクチン株と同定された場合はVAPP の可能性を検討する。

⑤ 治療法

ポリオウイルスを含むエンテロウイルス治療のための抗ウイルス薬は実用化されておらず、入手可能なポリオの治療薬は存在しない。そのため、発症後のポリオ治療は対症療法のみとなる。重症例については気管切開・挿管・補助呼吸等が必要とされる場合がある。

⑥ 予防法

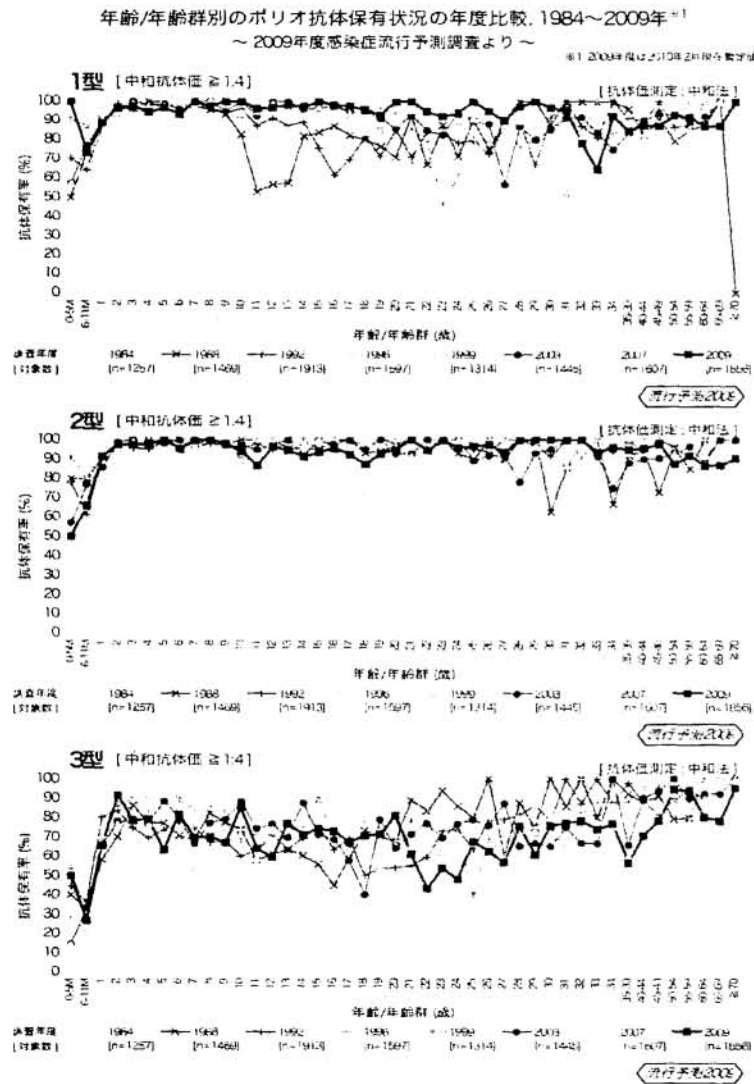
ポリオの治療薬は存在しないため、ポリオワクチンによる予防接種がポリオ発症予防および流行制御の基本戦略となっている。我が国で現在用いられている経口生ポリオワクチン[経口生ポリオワクチン(セービン)I・II・III型混合]は、3種類の血清型の弱毒化ポリオウイルスを混合したワクチンで、日本では、1960年代初頭より、ポリオの予防接種に用いられている^{9,10,12,14-16)}。OPV は、安全性および有効性に優れたワクチンとして、日本におけるポリオ流行の制圧に寄与し、また、世界ポリオ根絶計画の達成のために、現在も世界の多くの地域で用いられている。一方、IPV は、3種類の血清型のポリオウイルスをホルマリン処理した不活化ウイルス抗原を含有する。

OPV は、現在、予防接種法による一類疾病として定期予防接種に組み入れられており、生後3ヶ月以上90ヶ月未満に、41日以上の間隔をあけて2回接種する(標準的な接種時期は生後3ヶ月以上18ヶ月未満)。我が国の多くの地域では、春および秋の年2回、一斉投与の形式でOPV 接種が実施されており、接種率は、一貫して高く維持されている。そのため、1980年代以降、野生株ポリオウイルスによるポリオ流行は報告されていない^{10,14,16)}。しかし、1975~1977年生まれの人、他の年齢層と比較して1型ポリオウイルスに対する抗体価が低い傾向がある(図3)¹⁷⁾。当該年齢層に対しては、任意での追加接種が推奨されているが、子供から親への二次感染によるVAPP に対する留意が必要とされる。

ポリオの発症予防には、血中中和抗体の存在が重要とされている。OPV 接種後、弱毒化ポリオウイルスが腸管で一定期間増殖することにより、腸管免疫および血中中和抗体を誘導し、ポリオ発症を予防する。OPV は同時に、腸

1 管免疫の誘導により、糞便中へのポリオウイルス排出効率を低下させ、集団
2 におけるポリオウイルス伝播効率を抑制する。

3
4 図3 血清型別ポリオ中和抗体保有率

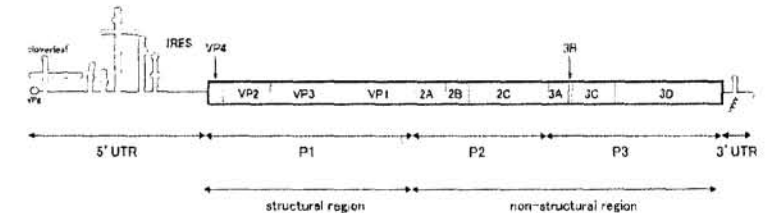


1 我が国では、OPV 二回接種の徹底により、効果的に集団免疫が維持されて
2 いることが、血中中和抗体価をもとにした定期的な血清疫学調査により確認
3 されている(図3)^{14,16)}。熱帯地域を含む途上国におけるIPVの有効性につ
4 いての近年の調査により、接種率が適切に維持されれば、IPVはOPVと同様に
5 それ以上の有効性を示すという研究結果が得られている¹⁸⁻²⁰⁾。

6
7 ⑦ 病原体の生態

8 ポリオウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属(family
9 Picornaviridae, genus Enterovirus)に属する、エンベロープを有しない
10 positive sense の一本鎖RNAゲノムを持つ比較的小型(25-30nm)のRNAウ
11 イルスである。約7500塩基のゲノムRNAを中心に、4種類の capsid 蛋白質
12 が規則的に配置された正二十面体のウイルス粒子構造を有する^{1,11,14)}。ポリ
13 オウイルスゲノムは、5' 末端から順に、5' 非翻訳領域、構造蛋白質(VP4-
14 VP2 - VP3 - VP1)領域、非構造蛋白質(2A^{NS} - 2B - 2C - 3A - 3B^{VP} - 3C^{NS} -
15 3D^{NS})領域および3' 非翻訳領域により構成されている(図4)。

図4 ポリオウイルスゲノムの模式図



16 多数の血清型を有するエンテロウイルスは、現在、分子系統学的解析により
17 4種類の species(A-D)に分類されており、ポリオウイルスは、一部のコ
18 クサッキーAウイルスとともにC群エンテロウイルスに分類される^{1,15)}。ポリ
19 オウイルスは、他のC群エンテロウイルスと異なる病原性を示し、宿主レ
20 セプターの違いが、ポリオウイルスと他のC群エンテロウイルスの病原性の
21 違いを規定していると考えられている。すべてのポリオウイルスは、例外無
22 く、capsid 蛋白質の抗原性の違いにより3種類の血清型(1, 2 および 3型)
23 に分けられる。

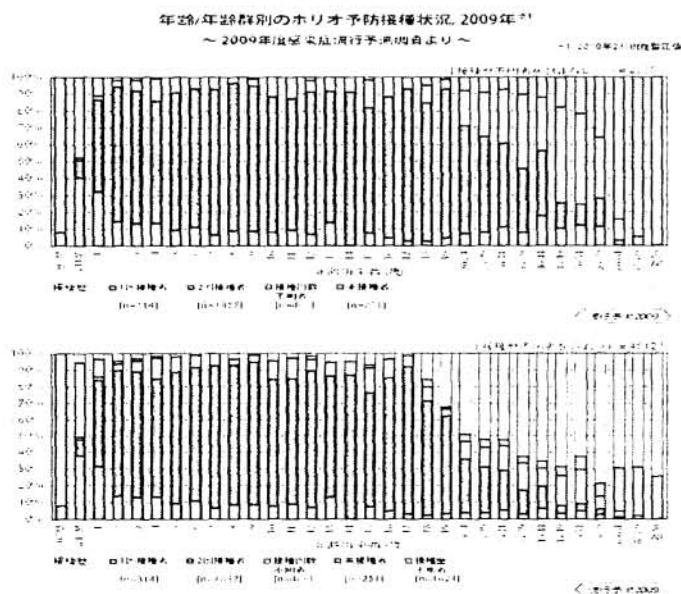
24
25 ポリオウイルスは、経口感染後、腸管や咽頭で増殖し、感染初期には上気
26 道からの飛沫を介して、より一般的には、感染性を有する糞便材料を介した
27 経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する¹⁾。宿主への感染成立後、ポリ
28 オウイルスは、無症状の感染者においても、咽頭に1~2週間、血液中に約1
29 週間、糞便中に1~2ヶ月程度の期間検出される³⁾。自然感染後あるいはOPV
30 接種後、腸管でのウイルス増殖過程で、腸管免疫および血中中和抗体を効果
31 的に誘導することによりポリオウイルスに対する免疫を付与し、ポリオ発症

を予防する。RNA ウイルスであるポリオウイルスは増殖過程で変異を蓄積しやうい性質を持ち、腸管でのウイルス増殖の過程で病原性復帰変異株の割合が増加する。病原性復帰変異株による VAPP のリスクは、きわめて小さいが、OPV 接種を継続している限り、一定の頻度で VAPP 発症のリスクが存在する。OPV に含まれる 3 種類の血清型の弱毒化ポリオウイルスの弱毒化を規定するゲノム部位は、弱毒株と強毒株との塩基配列の比較、病原性復帰株における変異部位、および、それらの情報をもとにしたリバーシジェネティクスにより詳細に解析されている^{11,14)}。

(2) 我が国の疫学状況

日本では、1950 年代から 1960 年代初頭における大規模なポリオ流行に対応するため、開発されて間もない OPV がソ連(当時)およびカナダから緊急輸入され、1960 年代中頃までに、国内のポリオ流行は、ほぼ終息した(図 2)。1964 年から国産 OPV の製造が始まり、ポリオ定期予防接種により高いワクチン接種率が維持されている。1980 年に長野県で検出された 1 型ポリオウイルス野生株以降、ポリオ様麻痺患者から野生株ポリオウイルスは検出されておらず、その結果、我が国では、30 年近くにおたり野生株によるポリオ症例は報告されていない。厚生労働省によるワクチン接種状況調査においても、平成 12 年度を除くと、OPV 実施率は、1 回目 94%以上、2 回目 93%以上の高い実施率が報告されている²¹⁾。感染症流行予測調査によるワクチン接種状況調査においても、2 歳時点でのポリオワクチン接種率は、おおむね高く(90%以上)維持されている²²⁾(図 5)。

図 5 ポリオ予防接種状況



① 患者数

1981 年以降、ポリオウイルス分離により確認されたポリオ症例は、接触者を含む VAPP 症例であり、ポリオウイルス 3 型、2 型の順に分離頻度が最も高く、1 型ワクチン株による VAPP はまれである(表 2)^{9,10,14,16)}。経口生ポリオワクチン添付文書によると、1981～2006 年の間に免疫異常のない被接種者から麻痺患者が出た割合は約 486 万接種当たり 1 人、接触者の場合には約 789 万接種当たり 1 人とされているが²³⁾、約 200 万接種あたり 1 例という報告もある¹¹⁾。急性灰白髄炎(ポリオ)は感染症法に基づく二類感染症であり、全数の届出が義務づけられている疾患である。平成 18 年から、野生株由来のみならず、ワクチン株由来あるいは VDPV 株由来の弛緩性麻痺についても、届出対象となり、平成 19 年に 1 例、平成 20 年に 2 例が報告されているが、いずれもワクチン株による麻痺症例である。平成 13～19 年に、ポリオウイルス分離・同定により感染源で確定診断がなされた麻痺症例は計 7 例であり(表 2)、ポリオウイルス分離株はすべてワクチン株と同定されている⁹⁾。感染症流行予測調査報告等に用いられている VAPP 症例数はウイルス検査による確定診断例をもとにしており、検体未採取等による検査未実施症例やポリオウイルス分離陰性例は含まれていないため、実際の VAPP 発生頻度は上記報告より高い可能性がある。

ワクチン接種者における VAPP 症例の多くは、標準的なワクチン接種時期である生後 18 ヶ月未満の乳幼児であるが、接触者の場合、成人の VAPP 症例(ワクチン接種児の家族等)が認められる^{9,10,14,16)}。VAPP 症例の多くは男性であり、発症リスクに性差が認められる¹⁰⁾。免疫不全は、VAPP 発症およびポリオウイルス持続感染のリスク要因と考えられており¹¹⁾、また、OPV 接種後、ポリオウイルスが身体各部位で増殖すると考えられる 1 ヶ月間程度の期間に、頻回の筋肉注射や肛門周囲膿瘍の切除等の外科的処置を行うと、VAPP 発症のリスクを増加させる可能性が報告されている²⁵⁻²⁸⁾。

② 重症者数、死亡者数等

野生株ポリオウイルスによるポリオが根絶されているわが国では、ポリオ症例は VAPP 症例と考えられ、これらの症例の多くは、予防接種実施要領に基づいて実施されている予防接種後副反応としての報告がなされている。しかし、この報告書は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計したものであり、これらの症例の中には、予防接種によって引き起こされた反応だけでなく、予防接種との関連性が低い偶発事象等も含まれている²⁹⁾。最近 5 年間の予防接種後副反応報告の集計によると、ポリオワクチン接種後の麻痺例は、平成 20 年度は 7 例[平成 19 年度報告書に記載された暫定値(うち 1 例は回復)]、平成 19 年度は 4 例、平成 18 年度は 3 例(うち 1 例はその後回復)、平成 17 年度は 1 例(その後回復)、平成 16 年度は 3 例(うち 1 例は回復、1 例は接種 6 年後の報告、1 例は被接種者の家族例)、平成 15 年度は 2 例(うち 1 例は髄液からコクサッキーウイルスが分離)が報告されている。

1 (3) 諸外国における状況

2 WHO を中心として進められている世界ポリオ根絶計画は、これまでに大き
3 な成果を挙げ、地域固有の野生株ポリオウイルス流行地域は、2010 年
4 現在、ナイジェリア、インド、パキスタン、アフガニスタンの4ヶ国に限ら
5 れている。しかし、これら野生株ポリオ常在国では、1型および3型野生株
6 ポリオウイルス伝播が、依然、継続しており、インドおよびナイジェリアか
7 らの野生株ポリオウイルス伝播によるポリオ再流行が近隣諸国のみならず
8 多くの国々で発生している(図6)。また、インドと並んで多くのポリオ症例
9 が発生しているナイジェリア北部では、1型および3型野生株ポリオウイル
10 ス伝播と平行して、2型ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行が発
11 生している²⁶⁾。

図6 現在のポリオ流行地域
(確定ポリオ症例の分布 2009年11月-2010年5月)



12 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果
13 (1) 感染症対策としての観点

14 2種類のポリオワクチン、OPV および IPV は、1950-1960年代に導入されて
15 以来、世界中で長年使用されてきた、いずれも確固たる使用実績を有する優れ
16 たワクチンである。とくに、3種類の血清型の弱毒化ポリオワクチン株を含む
17

1 OPV は、ポリオ根絶計画に必要とされる多くのユニークな特性(安い価格、集
2 団接種が容易であること、地域的なウイルス伝播の制御効果、等)を持つ、安
3 全性、有効性、および利便性に優れたワクチンである³¹⁾(表3)。
4
5

表3 経口生ポリオワクチンと不活化ポリオワクチンの比較

		ポリオワクチンの種類	
		経口生ポリオワクチン (oral polio vaccine: OPV)	不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV)
主要な成分		弱毒化ポリオウイルス (Sabin 1, II, III株)	ホルマリン不活化ポリオウイルス抗原(1, 2および3型野生株ポリオウイルス由来)
ワクチン 接種	接種方法	経口	皮下注射、筋肉注射
	接種コスト	安価	比較的高価
	集団接種	一斉投与キャンペーンなど、集団接種 が容易	定期予防接種に適している
ワクチンの価格		安価	比較的高価
効果	接種者	腸管免疫および血中中和抗体の誘導	主として血中中和抗体の誘導
	接種地域	接種者およびコミュニティに伝播 することによる集団免疫の付与	ワクチン接種者のみ
	ウイルス伝播の制御	腸管免疫誘導によるウイルス伝播効率 の低下	ウイルス伝播効率の低下効果は低い
副反応	接種者	重篤な副反応	重篤な副反応はない
	接種者 その他の 断反心	下痢・発熱・嘔吐など	発赤・硬結・圧痛など(混合ワクチンの 種類による)
	地域	VDPV伝播によるポリオ流行のリスク	伝播しない
使用 地域	免疫不全患者	OPV持続感染者におけるポリオ免疫 および地域への伝播のリスク	持続感染しない
	世界的	野生株ポリオ流行国を含むすべての 途上国	多くの欧米先進国
製造	西太平洋地域	日本、中国、ベトナムなど	ニュージーランド、韓国、オーストラリア、 香港など
	その他の特徴	唯一の経口接種可能な生ウイルス ワクチン	他の抗原との混合が可能でありDTaPなど との混合ワクチンが海外で実用化
	現在の製造施設	国産を含めた比較的小規模なメーカー を含む	国際的大規模ワクチンメーカー
製造	製造設備における 病原体管理	弱毒株なので比較的簡便な設備で製造 可能	強毒株を使用するため高度に管理された製 造施設が必要
	日本での予防接種	現行の予防接種に使用	日本ではIPVは認可されておらず混合ワ クチンを現在開発中

6 清水博之、武田直和、日本臨床 66, 1950-1955, 2008
7 (注) 経口生ウイルスワクチンとしてロタウイルスワクチンが海外で実用化されている
8
9

10 しかし、ポリオ根絶の最終段階および野生株ポリオ根絶達成後においては、
11 VAPP 発生およびVDPV に由来するポリオ流行のリスクを無視できない。OPV に
12 替わるポリオワクチンにより集団免疫を維持することなしに OPV 接種停止を
13 行うのはリスクが大きいため、途上国も含めた世界全体への IPV 導入により、
14 ポリオウイルスに対する集団免疫を維持した上で、世界的 OPV 接種停止を実施
15 するシナリオが、もっともリスクの少ない選択枝であり、世界中の国・地域で、
16 IPV 接種によりポリオウイルスに対する集団免疫を維持できるのであれば、ス
17 ムーズな OPV 接種停止が可能となる³²⁾。

18 わが国のポリオ予防接種は1960年代にOPV一斉投与として始まり、効果的

にポリオ流行を阻止し、1981年以降、野生株ポリオウイルスによる麻痺症例の報告はない。これは予防接種行政の素晴らしい成果であった。一方、OPVの使用には常にVAPPの発生がつきまといってきた。ワクチン接種の現場では被接種者の健康状態の把握、家族内感染の可能性などに細心の注意を払ってはいるが、それによりVAPP発生を予防することは不可能であり、実施関係者にとっては常に重圧となっている。何よりも、麻痺患者には極めて深刻で、終生回復することのない身体的ハンディキャップを負わせることになる。

近年、ポリオフリーを達成した欧米各国を始め、多くの国々が、この問題の重要性に鑑み、IPVの使用に移行しており、WHO西太平洋地域でも、中国を除き、自前でワクチン調達の可能な国々はほぼIPVに移行した(後述)。30年近くにわたり野生株によるポリオ症例が報告されていない我が国において、重篤なVAPPが発生することは、きわめて重大な問題である^{34,35)}。国産IPVの実用化にはまだ数年の期間が必要とこのことであるが、その間VAPPは発生し続けることになる。一刻も早くIPVへの移行を達成できるよう、関係機関、組織の最善の努力が必要とされる。

(2) 公共経済学的な観点

OPVによるVAPPおよびVDPVによるポリオ流行のリスクを考慮して、従来OPVを使用していた多くの国々で、OPVからIPVへの変更が進められている。IPV導入に関わる社会的コスト・ベネフィットは、ワクチン開発・製造・購入のコスト、ワクチン接種法・接種スケジュールの変更に関わるコスト、VAPPを含む副反応症例の治療や救済のコスト、疾患・病原体サーベイランスのコスト等、様々な要素を加味する必要があり必ずしも単純ではない³⁶⁾。また、IPV含有混合ワクチン製剤そのものおよび予防接種に関わるコストは、実際に、どのようなIPV含有ワクチン製剤を予防接種に導入するか大きく依存する。

世界的に用いられている現行のIPVは、ポリオウイルス強毒株をホルマリン処理することにより製造されているが(conventional IPV; cIPV)、強毒株を使用する社会的リスクおよび製造コストから、現在日本でも開発されている弱毒化ポリオウイルスに由来するIPV (Sabin-IPV)の実用化が期待されている³⁷⁾。現行のIPV含有ワクチンは、大規模ワクチンメーカーが供給しているが、世界的なIPV導入を考慮した場合、現行の製造施設によるcIPVバルク供給量は限られている³⁸⁾。WHOや公衆衛生の専門家らは、現在、世界的野生株ポリオ根絶後に想定されている将来的なOPV接種停止を視野に入れ、中国等、インド、インドネシア等の国々の製造施設におけるIPV製造のリスク・ベネフィットに関する評価を進めている³⁹⁾。

(3) 各国の状況

OPV接種による重篤な副反応であるVAPPおよびVDPVによるポリオ流行のリスクを考慮して、従来OPVを使用していた多くの国々で、OPVからIPVへの変更が進められた。2008年の報告によると、欧米諸国を中心に、30ヶ国がIPVのみ、ベラルーシやオランダ等9ヶ国がIPVとOPVの併用によるポリオ予防接種を実施している(表4)。WHO西太平洋地域でも、ニュージーランド、オー

ストラリア、韓国、香港で、すでにIPV含有ワクチンが導入されており、また、シンガポールなどでは、国の予防接種の枠組み以外によるIPV含有ワクチンの使用が一般化している^{34,40)}。

表4 IPVおよびIPV/OPVスケジュールの導入国

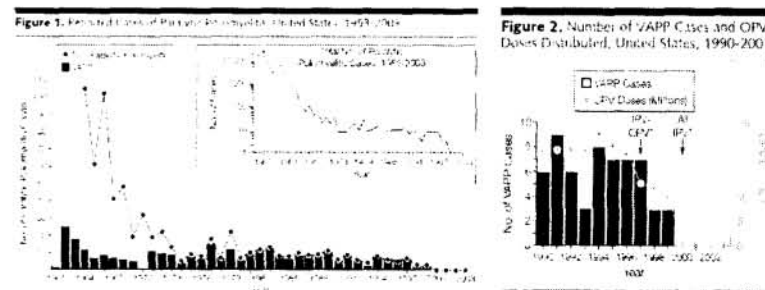
Full IPV schedule	IPV/OPV sequential schedules
Andorra, Australia, Austria, Belgium	Belarus (1 IPV, 5 OPV)
Canada, Denmark, Finland, France	Bermuda (2 IPV, 4 OPV)
Germany, Greece, Hungary, Iceland	Croatia (1 IPV, 6 OPV)
Ireland, Israel, Italy, Luxembourg	Cyprus (2 IPV, 3 OPV)
Mexico, Monaco, Netherlands	Jordan (2 IPV, 4 OPV)
New Zealand, Norway, Portugal, Slovakia	Larvia (3 IPV, 3 OPV)
Slovenia, South Korea, Spain, Sweden	Lithuania (4 IPV, 2 OPV)
Switzerland, UK, US,	Poland (3 IPV, 1 OPV)
	Ukraine (2 IPV, 5 OPV)

Bonnet MC, Dutta A: *Vaccine* 26:4978-4983, 2008.

1963年以来、ポリオ予防接種にOPVを使用してきた米国では、年間平均9症例(1~25症例)のVAPP症例が報告されていた。そのため、VAPP発生のリスクを低下させることを目的として、Advisory Committee on Immunization Practicesの勧告により、IPV2回接種後OPV2回接種というIPVとOPVを併用する接種スケジュールを、1996年に導入した³⁵⁾。その後、2000年からは、すべてIPV接種に切り替えて現在にいたっている(図7)。

米国での予防接種スケジュールの変更期(1996~1999年)には、VAPP症例が報告されているが、調査の結果、OPVのみ接種によるVAPP症例であり、IPV/OPV併用によるVAPPは報告されていない³⁹⁾。また、2000年のIPV単独接種導入以降VAPPの発生は報告されていない³⁵⁾(図7)。

図7 米国におけるポリオ症例数(Fig. 1)とVAPP症例数(Fig. 2)の推移



Annual number of cases of paralytic poliomyelitis in the United States, 1953-2003. The number of cases is shown on the left y-axis (0-150). The number of VAPP cases is shown on the right y-axis (0-10). The number of OPV doses distributed is shown on the right y-axis (0-1000). The x-axis shows the year from 1953 to 2003. The legend indicates: VAPP Cases (black bars), OPV Doses (white bars), and IPV Doses (grey bars).

Alexander LN, et al. *JMM* 292: 1696-1701, 2004.

1 IPV を導入した国々で用いられている IPV 製剤の種類は、その国・地域の予
2 防接種政策により異なるが、多くの国では、国際的大規模ワクチンメーカー(サ
3 ノフィ・パスツール、GSK 等)により開発された、IPV と沈降精製百日せきジフ
4 テリア破傷風(DTaP)抗原(DTaP-IPV)を含み、インフルエンザ菌 b 型抗原、B 型
5 肝炎ウイルス抗原等を組み合わせた様々な混合ワクチン製剤を導入している
6^{34,35,41)}。そのため、IPV 含有ワクチン製剤の有効性と安全性は、混合ワクチン
7 製剤の種類(不活化抗原の種類・量、アジュバントの有無・種類)、ワクチン接
8 種スケジュール、接種対象者、接種方法により異なる可能性を考慮して評価す
9 る必要がある。一般的には、諸外国で実用化されている DTaP-IPV 含有ワクチ
10 ンの場合、接種部位における局所反応等、比較的軽度な副反応は高い頻度で認
11 められる^{15, 41-47)}。IPV 含有ワクチンによる重篤な副反応の頻度は低いとされて
12 いるが^{15, 41-46)}、混合ワクチン製剤の種類・接種スケジュール・接種方法を勘案
13 した上で、個々の IPV 含有ワクチン製剤について比較する必要がある。中和抗
14 体誘導能等を指標にした有効性も、IPV 含有ワクチン製剤ごとに異なる可能性
15 があるが、複数回(3~4 回)の IPV 含有ワクチン接種により、各血清型のホリ
16 オウイルスに対して、十分な中和抗体誘導効果があることが報告されている
17^{15, 47)}。国内で開発中の IPV 含有ワクチン(DTaP-IPV)については、現在、臨床試
18 験中であり、ヒトにおける有効性と安全性に関するデータは報告されていない。
19 そのため、海外で実用化されている IPV 含有ワクチンとの有効性および安全性
20 の比較は、現時点では困難である。

21 現在海外で実用化されている IPV 抗原は、ポリオウイルス強毒株をホルマリ
22 ン処理で不活化することにより製造されている。野生株ポリオ根絶後の OPV
23 接種停止を想定した場合、ポリオワクチン製造施設における病原体管理の厳格
24 化(BSL3 以上)が必要とされている。そのため、強毒株を使用する社会的リス
25 クおよびワクチン製造施設に関わるコストから、弱毒化ポリオウイルスに由来
26 する Sabin-IPV 製造技術の確立が期待されている^{39, 40)}。

29 3. ワクチン製剤の現状と安全性

30 我が国でも、かねてより、VAPP 発生のリスクから IPV 早期導入が望まれて
31 いる^{10, 47)}。日本ポリオ研究所が、Sabin-IPV 単抗原ワクチンの臨床治験を 1990
32 年代後半に実施し、2001 年に製造承認申請が行われたが、2005 年 10 月に、IPV
33 単抗原ワクチンの製造承認申請は取り下げられた。そのため、現在、DTaP-IPV
34 抗原を含む 4 種混合ワクチン製剤について、ワクチンメーカー数社による臨
35 床開発が進められている。今後、各メーカーにより、製造承認申請が行われる
36 ことになるが、製造承認までには、スムーズに進んでも、あと数年を要する。

37 (1) ワクチンの種類等

38 前述のとおり、IPV を導入した国々で用いられている IPV 製剤の種類は、
39 その国・地域の予防接種政策により異なるが、多くの欧米諸国および西太平
40 洋地域の一部の国では、国際的大規模ワクチンメーカーにより開発された、
41 DTaP-IPV 抗原と他の不活化抗原を組み合わせた、様々な混合ワクチン製剤
42 が、すでに実用化されている⁴¹⁾。我が国では、製造承認を受けた IPV 含有ワ

1 クチン製剤は存在せず、現在、ワクチンメーカー数社により DTaP-IPV 抗原
2 を含む混合ワクチン製剤の臨床開発が進められている。

4 (2) ワクチンの特性

5 世界的に用いられている現行の IPV 製剤は、1950 年代に開発された Salk
6 ワクチンから製造法等は改良されているが、Salk ワクチンと同じ、培養細
7 胞由来ポリオウイルス強毒株を不活化した cIPV 抗原を含有する。cIPV 抗原
8 を含むワクチン製剤は、欧米諸国等における使用経験により、安全性と有効
9 性について、すでに多くの実績を有する。世界ポリオ根絶およびその後の
10 OPV 接種停止のリスクを考慮して、将来的には、現在 OPV を使用している熱
11 帯地域を含む途上国への IPV の導入が検討されている。熱帯地域における
12 IPV の有効性についての近年の調査により、接種率が適切に維持されれば、
13 IPV は OPV と同様かそれ以上の有効性を示すという研究結果が得られている
14¹⁸⁻²⁰⁾。

15 Sabin IPV は、現在 OPV に用いられている弱毒化ポリオウイルス(Sabin 株)
16 をホルマリン不活化したウイルス抗原を含有する新たな不活化ポリオワク
17 チンである。とくに、将来的な野生株ポリオウイルス封じ込めの観点から、
18 強毒株ではなく弱毒化ポリオウイルスを用いる Sabin IPV 製造施設における
19 バイオセーフティ上のリスク低減が期待されている^{39, 42)}。従来より、我が
20 国の日本ポリオ研究所やオランダの Netherlands Vaccine Institute で
21 Sabin IPV の研究開発が進められてきたが、Sabin IPV 製剤は、世界的に、
22 いまだ実用化されていない。将来的な Sabin IPV 導入の可能性を視野に入れ、
23 現在、インド、中国等で Sabin IPV 製剤の開発が進められている⁴²⁾。

24 Sabin IPV は、従来の cIPV と異なる不活化ポリオウイルス抗原を含有す
25 る新たなポリオワクチンであり、抗原性および免疫原性が、従来の cIPV と
26 異なることが、以前より報告されている。これまでの前臨床試験の結果から、
27 同じ抗原量を用いた場合、2 型 Sabin IPV の免疫原性が cIPV と比較して低
28 い点が、Sabin IPV 開発にあたっての技術的課題のひとつとされてきた⁴⁰⁻⁴²⁾。
29 そのため、現在日本で開発されている Sabin IPV 製剤は、2 型および 3 型の
30 抗原を、cIPV と比較して多く配合することにより免疫原性を維持する方向
31 で開発が進められている^{40, 49)}。現在開発中の DTaP-IPV 製剤は、前臨床試験
32 における有効性および安全性において大きな問題点は認められていないが
33⁴⁹⁾、今後、ヒトに対する安全性・有効性に関する臨床データの評価が必要と
34 される。また、Sabin IPV 含有混合ワクチン製剤における Sabin IPV 抗原量
35 の最適化、また、抗原性、抗原量、免疫原性の測定法の国際的標準化が、今
36 後、重要な課題である^{39-41, 42)}。

38 (3) 需要と供給の見込み

39 国内で開発されている DTaP-IPV 製剤は、現在臨床開発中であり、ワクチ
40 ンの需要と供給に関する具体的見込みは不明である。将来的に、現在開発中
41 の DTaP-IPV 製剤が製造承認を受け、国民の理解のもと定期予防接種に組み
42 入れられる場合、現行 DTaP 製剤と同程度の需要(年間約 4 5 0 万ドース)

1 が見込まれる。
2 IPV 含有ワクチン導入の際には、OPV からの移行期における予防接種スケ
3 ジュールについて慎重に検討し、ポリオ集団免疫の維持に配慮する必要がある。
4 具体的には、OPV から IPV 含有ワクチン製剤への完全移行を図るのか、
5 OPV、IPV 併用期間を設けるのかについての早急な検討が必要となる。海外で
6 実用化されている不活化 IPV のみを含む IPV 製剤は、我が国では、いまのと
7 ころ開発されていない。そのため、OPV 接種を完全に停止する場合には、DTaP
8 接種済ポリオワクチン未接種児への接種ワクチンについての検討が必要と
9 なる。また、IPV 導入後における OPV ストックハイルの必要性の有無につい
10 ても検討する必要がある⁵⁰⁾。同時に、OPV から IPV への移行期には、ポリオ
11 フリーを確認するための疾患・病原体サーベイランスの維持が重要となる
12 ^{43, 45, 50)}。
13

- 1 参考文献
2
3 1. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses. Fields Virology 5th edition, 840-893
4 [Clinical features, Poliomyelitis, 863-867], 2007.
5 2. 厚生労働省. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条
6 第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等について、二類感染症、急性灰
7 白髄炎 (2008 改正版).
8 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-01.html>)
9 3. WHO. WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses
10 (Second edition). 2004.
11 (<http://www.polioeradication.org/content/publications/WHO-VB-03-729.pdf>)
12 4. 山本梯司、本間真理、清水さおり、千葉靖男、米山徹夫、宮村達男. ポリオ臨床
13 診断マニュアル. 臨床とウイルス 28: 116-128, 2000.
14 5. ポリオ生ワクチン接種後の二次感染対策及び「感染症の予防及び感染症の患者に
15 対する医療に関する法律」第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等の
16 一部改正について：厚生労働省健康局結核感染症課長通知（健感発0311第1号）平
17 成22年3月11日。
18 6. WHO. Polio laboratory manual, 4th edition, 2004.
19 (<http://www.who.int/vaccines/en/polio/lab/WHO-Polio-Manual-9.pdf>)
20 7. Global Polio Eradication Initiative. Wild Poliovirus Weekly Update, 12 May
21 2010 (Data as at 11 May 2010)
22 (<http://www.polioeradication.org/casccount.asp>)
23 8. Progress toward interruption of wild poliovirus transmission--worldwide,
24 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58: 308-312, 2009.
25 9. 厚生労働省結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター. 平成19年度感
26 染症流行予測調査報告書、ポリオ：8-56, 2010.
27 10. 木村三生夫、平山宗宏、堺春美. ポリオ、予防接種の手びき<第12版>：205-215,
28 2008.
29 11. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived
30 polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev
31 Microbiol 59: 587-635, 2005.
32 12. 清水博之. ホリオの疫学. J Clin Rehabilitation 16: 114-120, 2007.
33 13. Jubelt B, Agre JC. Characteristics and management of postpolio syndrome. JAMA
34 284: 412-414, 2000.
35 14. 清水博之. ポリオワクチン. VIRUS REPORT 5: 56-64, 2008.
36 15. 清水博之. エンテロウイルス感染症. 感染症 37: 117-126, 2007.
37 16. 多屋馨子, 佐藤 弘, 岡部信彦, 清水博之. ポリオ中和抗体保有状況ならびにポ
38 リオワクチン接種状況. 病原微生物検出情報 30: 178-180, 2009.
39 17. 当面のポリオ予防対策について：厚生省保健医療局エイズ結核感染症課（健医感
40 発第14号）平成8年11月28日。

- 1 18. Dayan GH, Thorley M, Yamamura Y, et al: Serologic response to inactivated
2 poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination
3 schedules in Puerto Rico. *J Infect Dis* 195:12-20, 2007.
- 4 19. Asturias EJ, Dueger EL, Omer SB, et al: Randomized trial of inactivated and
5 live polio vaccine schedules in Guatemalan infants. *J Infect Dis* 196:692-698,
6 2007.
- 7 20. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in
8 Cuba. *N Engl J Med* 356:1536-1544, 2007.
- 9 21. 厚生労働省、定期の予防接種実施者数(平成7年度～平成20年度)、予防接種対策に
10 関する情報 (http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other_5.html)
- 11 22. 厚生労働省結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター、感染症流行予
12 測調査、予防接種状況、ポリオ、2009年(2010年2月現在暫定値、
13 <http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Polio/Vac-P2009.html>)
- 14 23. (財)日本ポリオ研究所、経口生ポリオワクチン(セービン)Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合
15 (添付文書、第6版)、2009年9月改訂。
- 16 24. Hao L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Poisson-Model Analysis of the Risk of
17 Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis in Japan between 1971 and 2000.
18 *Jpn J Infect Dis* 61: 100-103, 2008.
- 19 25. Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR,
20 Strebel PM, Cono J, Wharton M, Orenstein WA, Sutter RW. Vaccine policy changes
21 and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA* 292: 1696-1701,
22 2004.
- 23 26. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, Sutter RW, Cochi SL. Intramuscular
24 injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine—a
25 risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 332:
26 500-506, 1995.
- 27 27. Bosley AR, Speirs G, Markham NI. Provocation poliomyelitis: vaccine associated
28 paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. *J Infect*
29 47: 82-84, 2003.
- 30 28. 清水博之. ポリオワクチン接種後のワクチン関連麻痺. *日本医事新報* 4375: 114,
31 2008.
- 32 29. Higashigawa M, Maegawa K, Honma H, Yoshino A, Onozato K, Nashida Y, Fujiwara
33 T, Inoue M. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in an infant with
34 perianal abscesses. *J Infect Chemother* 2010.
- 35 30. 厚生労働省健康局、予防接種後副反応・健康状況調査検討会、審議会議事録等、
36 予防接種後副反応報告書集計報告書
37 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#kenkou>)
- 38 31. Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, January 2008–June 2009.
39 *Wkly Epidemiol Rec* 84: 390-396, 2009.
- 40 32. 清水博之、武田直和: 不活化ポリオワクチン導入の必要性と問題点. *日本臨床*
41 66: 1950-1955, 2008.
- 1 33. World Health Organization: Cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use
2 after global polio eradication – Framework for National Policy Makers in
3 OPV-Using Countries, 1-10, 2005.
- 4 34. Chumakov K, Ehrenfeld E, Wimmer E and Agol VI: Vaccination against polio
5 should not be stopped. *Nat Rev Microbiol* 5: 952-958, 2007.
- 6 35. Bonnet MC, Dutta A: Worldwide experience with inactivated poliovirus vaccine.
7 *Vaccine* 26:4978-4983, 2008.
- 8 36. 厚生省公衆衛生審議会感染症部会ポリオ予防接種検討小委員会、ポリオワクチン
9 接種後の健康障害報告への対応マニュアル、2000。
- 10 37. 厚生省公衆衛生審議会感染症部会ポリオ予防接種検討小委員会、ポリオワクチン
11 を巡る最近の状況と我が国の将来、2000。
- 12 38. Khan MM: Economics of polio vaccination in the post-eradication era: Should
13 OPV-using countries adopt IPV? *Vaccine* 26:2034-2040, 2008.
- 14 39. Kreeftenberg H, van der Velden I, Kersten G, et al.: Technology transfer of
15 Sabin-IPV to new developing country markets. *Biologicals* 34:155-158, 2006.
- 16 40. Simizu B, Abe S, Yamamoto H, et al.: Development of inactivated poliovirus
17 vaccine derived from Sabin strains. *Biologicals* 34:151-154, 2006.
- 18 41. Tano Y, Shimizu H, Martin J, et al.: Antigenic characterization of a
19 formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from live-attenuated Sabin
20 strains. *Vaccine* 25:7041-7046, 2007.
- 21 42. Commissioned by the Bill & Melinda Gates Foundation, and prepared by Oliver
22 Wyman Inc.: Global Post-eradication IPV Supply and Demand Assessment.
23 (<http://www.polioeradication.org/content/general/March%202009%200W%20IPV%20Effort%20Report.pdf>). 2009.
- 24 43. 清水博之. 不活化ポリオワクチン開発の現状. *臨床と微生物* 36: 35-40, 2009.
- 25 44. Duchene M. Production, testing and perspectives of IPV and IPV combination
26 vaccines: GSK biologicals' view. *Biologicals* 34: 163-166, 2006.
- 27 45. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, Curry ES, Howe BJ. Safety
28 and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis,
29 hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*
30 20: 973-980, 2001.
- 31 46. Weston WM, Klein NP. Kinrix: a new combination DTaP-IPV vaccine for children
32 aged 4-6 years. *Expert Rev Vaccines* 7: 1309-1320, 2008.
- 33 47. Halperin SA, Tapiero B, Diaz-Mitoma F, Law BJ, Hoffenbach A, Zappacosta PS,
34 Radley D, McCarson BJ, Martin JC, Brackett LE, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan
35 PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of a hexavalent
36 diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus
37 influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of
38 age. *Vaccine* 27: 2540-2547, 2009.
- 39 48. Dowdle WR, Wolff C: Post-eradication poliovirus facility-associated
40 community risks. *Biologicals* 34:127-132, 2006.
- 41

- 1 49. 厚生労働科学研究費補助金、医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研
2 究事業、混合ワクチンの品質確保に関する研究、総合研究報告書、2005.
3 50. Heymann DL, Sutter RW Aylward RB. A vision of a world without polio: the OPV
4 cessation strategy. *Biologicals* 34: 75-79, 2006.

5
6
7 <作 成>

8 国立感染症研究所 ウイルス第二部 清水博之 室長
9 国立感染症研究所 ウイルス第二部 脇田隆宇 部長
10 国立感染症研究所 感染症情報センター 多屋馨子 室長
11 国立病院機構 三重病院 国際保健医療研究室 中野貴司 室長

12
13 <協 力>

14 予防接種推進専門協議会
15

百日せきワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

目次

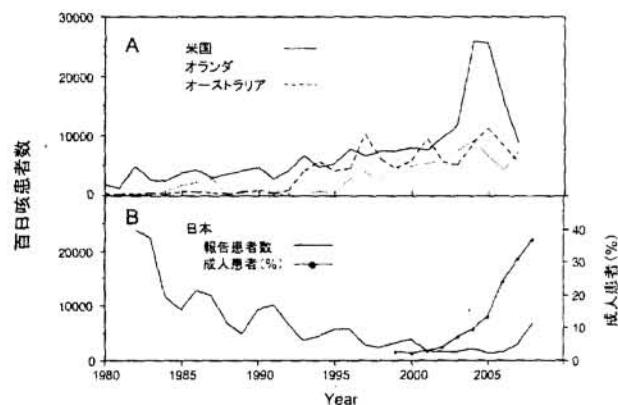
1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他	
(2) わが国の疫学状況	
① 患者数(感染者数)	7
② 成人サーベイランスの強化ならびに重症者数、死亡者数	13
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	15
(2) 医療経済学的な観点	16
(3) 諸外国等の状況	17
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類等	18
(2) ワクチンの特性	20
(3) 需要と供給の見込み	20

1 1. 対象疾患の基本的知見

2 (1) 疾患の特性

3 百日咳はワクチン予防可能疾患 (Vaccine Preventable Diseases, VPD) の一つ
4 であり、主にワクチン接種前の乳児または未接種の小児が感染する。近年で
5 はワクチン効果が減弱した青年・成人層の感染が新たな問題となっており、
6 青年・成人保菌者が乳幼児の感染源となることが指摘されている¹³⁾。わが国
7 では1948年に百日せきワクチンが導入され、ワクチンの普及とともに百日咳
8 患者は激減した。しかし、現行ワクチンの免疫持続期間は4~12年とされ、
9 多くの先進国で青年・成人患者の増加が認められている(図1)^{4,7)}。わが国
10 でも2002年以降小児科定点から報告される成人患者数²⁾が急増しており、
11 2007年には複数の大学で大規模な集団感染事例が発生した^{8,11)}。

12 (注) 小児科定点には内科などを併設する医療機関が含まれており、そこから成人患者が多
13 数報告されているものと推察されている。



15 図1. 世界における百日咳患者の発生動向
16 (A) 米国、オランダ、オーストラリア。WHOのサーベイランスデータによる
17 (B) 日本。厚生労働省感染症発生動向調査事業。

18 百日咳の主な原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) であり、ヒトの気道
19 上皮に感染することにより乾性咳嗽や発作性の咳を引き起こす(図2)。百日
20 咳菌以外にヒトに感染する *Bordetella* 属細菌には、ハラ百日咳菌 (*B.*
21 *parapertussis*)、*B. holmesii* などがある。百日咳疑い患者に占めるハラ百日咳菌
22 と *Bordetella holmesii* の感染割合は2%以下とされ¹²⁻¹⁴⁾、ハラ百日咳菌につい
23 てはわが国でも同様な調査結果が得られている¹⁵⁾。百日咳菌とハラ百日咳菌
24 の大きな違いは百日咳毒素の産生能にあり、百日咳毒素を産生しないハラ百
日咳菌は感染時の症状が軽いとされている。



1 図2. 百日咳菌(A)とハラ百日咳菌(B)の電子顕微鏡像
2 (A)百日咳菌東京株 (B)ハラ百日咳菌臨床分離株。Bar=0.5μm

3 ① 臨床症状等

4 小児における百日咳菌の潜伏期間は6~20日であり、通常7~10日であ
5 る。発症から回復までに数週間以上を必要とし、病期によりカタル期(感
6 冒症状、1~2週間)、痙咳期(乾性咳嗽と発作性の咳、3~6週間)、回復期
7 (6週間以降)に分けられる。なお、排菌はカタル期に多い。乳幼児では2
8 週間以上の咳以外に特徴的な吸気性笛声(whooping)や咳き込みによる嘔
9 吐(vomiting)、相対的リンパ球増多が認められる。一方、青年・成人の臨
10 床症状は非典型的とされ、主に2週間以上の長引く咳と発作性の咳だけの
11 ことが多い(表1)。厚生労働省研究班の調査では、成人患者の1~5割に
12 吸気性笛声、約5割に周囲の咳(家族歴など)が認められている^{16,17)}。

13 表1 成人百日咳患者の臨床症状

咳の症状	有病率%*	平均有病率%†	報告者
長期的咳(21日以上)	79-97	85	Postels-Multani et al, 1995 de Serres et al, 2000 Giberg et al, 2002
発作性の咳	70-99	88	Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Giberg et al, 2002
夜間の咳	65-87	77	Postels-Multani et al, 1995 Sentilet et al, 2001 Giberg et al, 2002
吸気性笛声(whooping)	8-82	38	Trofors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Giberg et al, 2002
咳による嘔吐(vomiting)	17-65	41	Trofors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Sentilet et al, 2001 Strebel et al, 2001 Giberg et al, 2002

* 文献の有病率について上限と下限値を示した

† 文献の有病率について平均値を示した

百日咳はワクチン未接種の乳幼児が感染すると重篤化しやすく、わが国では約半数の乳児が呼吸管理のため入院加療となっている。一方、成人が罹患した場合、その症状は軽く、脳症や死亡例といった重篤症例はきわめて稀である(0.1%以下)。ただし、失神、不眠、失禁、肺炎といった合併症、ならびに激しい咳による肋骨骨折が認められることがある¹⁸⁾。

百日咳菌は患者の上気道分泌物の飛沫や直接接触により感染し、経気道的に伝播される。初期段階として菌はまず上部気道に感染し、次いで気管支および小気管支の粘膜上皮または繊毛間で増殖する。百日咳菌の感染力は麻疹ウイルスと同様に強く、免疫のない家族内接触者、特にワクチン未接種児では90%以上が感染するとされている¹⁹⁾。その基本再生産数(R_0 、一人の患者が他者に感染させる人数)は16~21と見積もられており、百日咳菌が狭い空間を長時間共有するような環境に侵入すると感染は容易に拡大し、家族内感染や院内感染を引き起こす。感染は呼吸器系に限局すると考えられているが、血液中から百日咳菌が分離された症例が国外で数例報告されている²⁰⁻²²⁾。

② 不顕性感染

百日咳は家族内感染を引き起こす疾患として知られ、小児が感染するとその母親ならびに兄弟は容易に感染する。家族内の感染率は約5割程度とされ、そのうち14~49%が不顕性感染者と見積もられている^{23,24)}。ワクチン既接種者の小児では、有症者の保菌量を1とすると不顕性感染者の保菌量は0.14とされ、保菌量が症状の強さに影響する可能性が指摘されている²⁵⁾。一方、健康成人における不顕性感染の割合は不明である。

③ 鑑別を要する他の疾患

百日咳と同様な急性呼吸器感染症を引き起こす細菌性疾患として、クラミジア肺炎(*Chlamydia pneumoniae*)、マイコプラズマ肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*)、その他に百日咳菌の近縁菌であるパラ百日咳菌と*B. holmesii*が挙げられる。急性呼吸器感染症を呈した小児(2~14歳)では、*M. pneumoniae*の遺伝子が百日咳菌と同程度に検出されることが報告されている¹³⁾。1994年にわが国の中学校で発生した百日咳疑いの集団感染事例では*C. pneumoniae*遺伝子が検出され、血清学的検査によりクラミジア肺炎と確定されている²⁶⁾。成人百日咳にもマイコプラズマ肺炎などの関与が指摘されるが、現在のところ他疾患の関与は不明である。

④ 検査法

百日咳の病原診断には菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査を用いることができる。WHOでは菌培養検査を“gold standard”とし、患者の年齢とワクチン接種歴により検査方法を使い分けることを推奨している²⁷⁾(表2)。ただし、培養検査の陽性率は最大でも60%程度とされ、ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はほとんど期待できない。

表2. WHOが推奨する百日咳の病原診断

	菌培養検査	遺伝子検査(PCR)	血清学的検査(ELISA)
乳児	○	○*	
小児	○	○ ^{b)}	○*
成人			○*

*菌培養検査が実施できない、または血清診断が不確定の場合

^{a)}ワクチン未接種の小児

^{b)}ワクチン接種後3年を経過した患者

わが国では、百日咳の血清診断は百日咳菌凝集素価法または百日咳菌抗原に対する抗体価を指標にして行われている。血清診断は百日咳菌感染による抗体価上昇を証明するものであるが、正確な診断にはペア血清を用いた測定が必須である。ただし、これらの診断基準は明確にはされておらず、WHOでも診断基準の提示はしていない。また、抗体価上昇には最低でも7日程度を必要とするため、感染初期の患者を診断することは困難である。

百日咳の病原診断で最も高感度なものは遺伝子検査であり、百日咳菌の挿入配列IS481を標的としたリアルタイムPCRが世界的に用いられている(表3)^{28,29)}。近年では百日咳毒素のプロモーター領域を標的にしたLAMP法(loop-mediated isothermal amplification)も開発され、PCRよりも特異性に優れ、さらに簡便かつ迅速に診断することが可能となった³⁰⁾。通常、検査材料には患者の鼻腔分泌物が用いられ、乳幼児では抗菌薬投与3週後まではリアルタイムPCRにより検査陽性になると報告されている³¹⁾。現在、多くの先進国で遺伝子診断の導入が進められているが、わが国ではまだ確定診断の基準とはなっていない。また、遺伝子検査は限られた施設でしか実施できないという欠点がある。

表3 百日咳の遺伝子検査法

検査対象	遺伝子検査	増幅遺伝子	長所	欠点
百日咳菌	IS481-PCR	IS481	通常のPCR装置で実施可能	電気泳動が必要 解析に時間がかかる(約半日) 特異性がやや劣る
	real-time PCR	IS481	約1.5時間で解析が終了 電気泳動を必要としない	特殊なPCR装置を必要とする ランニングコストが高い 特異性がやや劣る
	LAMP	PT promoter	感度と特異性が高い 特殊な装置を必要としない 1時間以内に解析が終了 目視判定が可能	DNA精製を必要とする 6種類のプライマーを必要とする
ハラ百日咳菌	real-time PCR	IS1001	約1.5時間で解析が終了 電気泳動を必要としない	特殊なPCR装置を必要とする ランニングコストが高い

⑤ 治療法

治療はマクロライド系抗菌薬の投与が有効であり、治療開始後 5 日以内に菌培養検査は陰性となることが多い。乾性咳嗽が激しくなる痙咳期 (3~6 病週) になると咳の改善効果は期待できないが、他者への二次感染防止を目的に抗菌薬投与が行われる。米国ではエリスロマイシン耐性百日咳菌の分離症例が数例報告されているが、現在までに耐性菌の顕著な増加は認められていない (分離率、1%以下)³²⁾。一方、わが国では 2000 年以降キノロン系抗菌薬に低感受性を示す百日咳菌が分離されている³³⁾。キノロンの高度耐性化には少なくとも 2 種類の遺伝子変異 (*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*) を必要とするが、低感受性株にはまだ 1 種類の変異 (*gyrA*) しか認められていない。今後、キノロンに対する高度耐性化が進む可能性があるため、その分離状況には注意が必要である。

⑥ 予防法

百日咳はワクチンによる感染防御が最も効果的であり、現在わが国では生後 3 ヶ月からジフテリア・破傷風・百日せき三種混合ワクチン (DTaP) の接種が開始されている。現行の沈降精製百日せきワクチンは副反応を引き起こす菌体成分を除いた無細胞ワクチンであり、その主要抗原は無毒化した百日咳毒素と繊維状赤血球凝集素である。百日咳毒素 (トキソイド) は世界で接種されるすべての百日せきワクチンに含まれ、発症予防に関わる防御抗原として特に重要である。

DTaP ワクチンは終生免疫を付与できないため、ワクチン既接種者の青年・成人も百日咳に対する感受性者である。米国では「大人から子供」への感染防止を目的に、2005 年に青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン (Tdap, 商品名 ADACELTM, BOOSTRIX[®]) の使用を認可した。Tdap は従来の DTaP に比較してジフテリア毒素抗原量および百日咳抗原量が減量されており、ADACEL (Sanofi Pasteur) と BOOSTRIX (GlaxoSmithKline Biologicals) の接種対象年齢はそれぞれ 11~64 歳と 10~64 歳である。米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は、11~12 歳児に Adacel または Boostrix の単回接種、乳児と高頻度に接する成人にも Tdap の接種を勧奨している³⁴⁾。ただし、破傷風抗原を含むワクチン接種から 5 年以上経過していることを条件としている。なお、Tdap の接種回数に関してはまだ規定はされていない。

ワクチン以外の予防法として、抗菌薬の予防投薬が挙げられる。国外では百日咳の院内感染防止にマクロライド系抗菌薬の予防投薬が積極的に行われ、感染の拡大防止に効果を発揮している³⁵⁻³⁷⁾。わが国では、2007 年に大学で発生した百日咳集団感染事例において大規模な予防投薬が行われた³⁸⁾。

⑦ その他

厚生労働省研究班では遷延性咳嗽の成人患者を対象に百日咳保菌調査を実施し、咳嗽成人患者の 3 割から百日咳菌遺伝子を検出している¹⁶⁾。また、

同調査では成人と小児の流行時期 (4~7 月) が一致したことから、「大人から子供」または「子供から大人」への感染がある程度の頻度で起きている可能性を指摘している。なお、成人と小児における百日咳保菌量には有意差が認められ、成人患者の百日咳保菌量は小児患者の 1/250 程度と見積もられている³⁹⁾。成人百日咳の非典型的な臨床像ならびに低い診断率には、この低い保菌量が関与するものと考察されている。

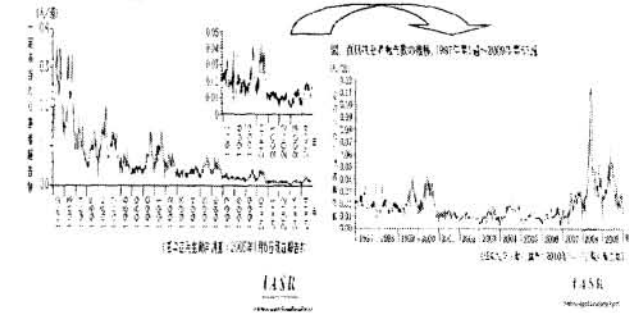
米国では 1980 年代後半から青年・成人層の罹患率が徐々に増加し、その原因として、1) ワクチンによる免疫効果の減弱、2) 環境中の百日咳菌が減り自然感染によるブースター効果が減少、3) PCR などの高感度な検査法の導入により成人患者が検出され易くなった、などが考察されている²³⁾。わが国では成人患者の増加は 2002 年以降に認められており、米国とは増加開始時期が異なる。そのため、他の要因についても考察する必要がある。特にわが国では 1970 年代後半に百日せきワクチンの接種率が一時低下し、ワクチン未接種の世代が存在することも考慮しなくてはならない。なお、成人患者の増加に菌側の要因、例えば抗原性や病原性の変化が関与する可能性が指摘されるが、いままでのところ成人と小児から分離された百日咳菌に細菌学的な差異は認められていない¹¹⁾。

(2) わが国の疫学情報

① 患者数 (感染者数)

百日咳は 1999 年第 14 週以降、感染症法に基づく感染症発生動向調査の定点把握疾患として全国約 3,000 箇所の小児科定点から、毎週最寄りの保健所に年齢別・性別に患者数が報告されているが、それ以前は、感染症サーベイランスに基づく百日咳様疾患が週別に報告されていた。1982 年以降の患者発生状況を図 3 左に示した。これまで百日咳は乳幼児を中心とした小児期の感染症とされてきたが、1981 年に現行の DTaP ワクチンが導入され、その後、1982~83 年には 4~5 月と 8~9 月にピークが見られたが、その後は患者発生数の減少とともに明確なピークはなくなり、患者発生が比較的多かった 1986、1990、1991 年の 8~9 月に小さな山が見られたのみになった。

図3 百日咳患者発生数の推移 (1982年第1週~2004年第53週)



その後、年間の患者報告数は、徐々に減少しながら約4年毎に増加するというパターンを示したが、患者数は着実に減少し2001年以降は流行を示す明確なピークはなくなった。その後、2007年前半までは毎週の定点当たり報告数が0.03未満と、1982～1983年の約10分の1に減少していた(図3右)。

感染症サーベイランス情報をもとに全国で発生する百日咳患者数を推定すると、1990年後半の患者数は年間数万例と算出されている。また、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(新興再興感染症研究事業)による「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究(主任研究者:谷口清州):疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研究報告書 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その9—(グループ長:永井正規)」によると、2002～2006年の全国年間罹患数は、最も多かった2003年が推計1.4万人(95%信頼区間1.2～1.5万人)、最も少なかった2006年では1.0万人(95%信頼区間0.8～1.3万人)であったと報告されている。

このような中、2007年に大規模な集団感染事例が複数報告された。大学では感染者が200名を超える大規模な集団感染事例に発展し、その対策には抗菌薬の投与(予防投薬を含む)、休講などの措置がとられた。上記の厚生労働科学研究報告書(永井ら)によると、2007年の全国年間罹患数は推計2.4万人(95%信頼区間1.6～3.3万人)と報告された。集団感染を引き起こした百日咳流行株は各事例で異なることが判明し、各地域に潜在する百日咳菌が各々の地域で流行した可能性が指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。全国的には2007年後半から、患者報告数の増加が認められ、2008年は2000年以降では最多の報告数となった(図3右)。また、近年は患者報告数の減少と共に、季節性も見られなくなっていたが、2008年は第13週以降に報告数が大きく増加し、過去の流行時期と同様に第22週をピークとした明瞭な季節性が認められた(図4)。2009年の患者報告数は、2008年ほどは多くなかったが、2008年に次いで多く、2010年は第19週に急増した(図4)。

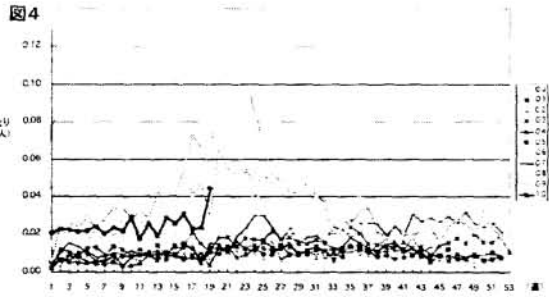
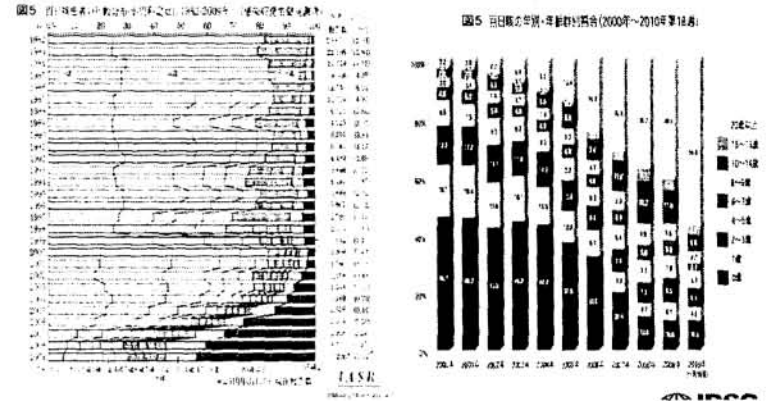


図4 (国立感染症研究所感染症情報センターHP:感染症通報2010年第19号、感染症発生動向調査報告書)

図5



次に、報告患者の年齢分布を見ると、1980年代は患者の中心が乳幼児で、4歳以下が報告全体の約80%を占めていた。1990年代以降、5～9歳の年長児の割合が増加する傾向となったが、全体では4歳以下が約60～70%を占めた。1999年の感染症法施行以降、定点を小児科中心の医療機関に変更したことから、一時的に低年齢の報告割合が増加したが、2000年代の初期は0歳が約45%、5歳以下が全体の約85%を占めていた(図5左)。

2002年ごろから小児科定点報告疾患であるにもかかわらず20歳以上の成人例の報告数が年々増加してくると共に、発生報告数そのものも増加に転じた(図5左)。1982～2009年までの年間の累積報告数の年齢群別割合をみると、0歳児、1歳児を中心とした乳幼児からの報告割合は年々低下がみられている一方で(図5右)、小児科定点からの報告ではあるものの、20歳以上の報告割合は年々増加しており、2010年第19週の感染症週報では、56.0%と全体の半数以上を占め、過去最多となった(図5右)。一方、これまで減少が続いていた0歳児の報告割合は、約10%と2008年から変化していない(図5右)。

この傾向はわが国に特有のものではなく、先進諸外国でも思春期以降の発症例が増加する傾向がみられ、高いワクチン接種率を維持する米国でも1980年代後半からワクチン効果が減弱した青年・成人層での罹患者が増加し、再興感染症として位置付けられており、2004年における成人患者は全体の27%となっている⁴¹⁾。海外での百日咳の再興原因は明らかとなっていないが、流行株の変異⁴²⁾や、米国では少数例ながらマクロライド耐性百日咳菌の出現が確認されている⁴³⁾。わが国の百日咳患者報告数に占める成人患者の割合は、2009年第19週時点では、2000年の約25倍となった(図5右)。ただし、わが国の百日咳患者は小児科定点より報告されているため、

1 報告されない成人患者はかなりの数に上るものと考えられる。累積報告数
 2 を男女別で見ると、男性が約 40%、女性約 60%と女性の割合が高く、0 歳
 3 児では男性の報告割合が高いものの、20 歳以上では女性の報告割合が 60%
 4 以上を占めている (図 6)。

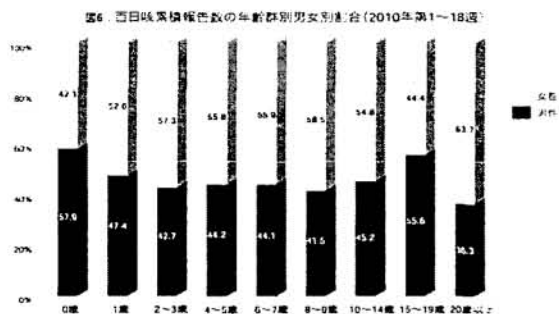


図 6 百日咳累積報告数の年齢別男女別割合 (2010年第1~18週)

図 7 米国の推奨予防接種スケジュール: 7-18歳、2010年

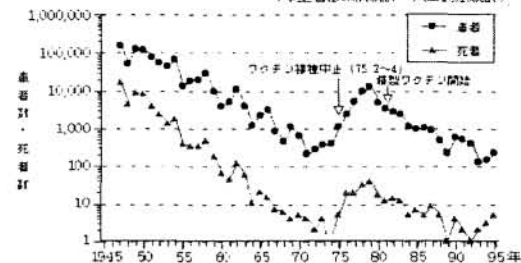
Vaccine	Age	7-10 years	11-12 years	13-16 years
Diphtheria, Tetanus, Pertussis			Tdap	Tdap
Human Papilloma Virus		HPV (2 doses)	HPV (3 doses)	HPV series
Mumps		MCV	MCV	MCV
Influenza			Influenza (yearly)	
Pneumococcal			PPSV	
Hepatitis A			HepA Series	
Hepatitis B			Hep B Series	
Measles, Mumps, Rubella			MMR Series	
Varicella			Varicella Series	

Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years - United States, 2010
 MMWR, January 8, 2010, 58(1):1-42

7 米国では、既に思春期に接種していた DT トキソイドの追加接種を Tdap
 8 ワクチンに変更し、思春期から成人層への百日咳対策を講じている (図 7)。
 9 わが国においても、研究班あるいは学会などを中心に予防接種法に基づく
 10 第 2 期の DT トキソイドの接種を DPT ワクチンに変更する検討が進行中であ
 11 る (「2. 予防接種の目的と導入により期待される効果」を参照)。
 12

13 百日咳含有ワクチンの重要性を示す事例として、以下が挙げられる。1974、
 14 75 年の全菌体型百日せきワクチン (wP) を含むジフテリア・破傷風・百日
 15 せき混合 (DTwP) ワクチン接種後死亡事故があったことから、当時の厚生
 16 省は 1975 年 2~4 月のワクチン接種を一時中止した。一時中止とその後の
 17 ワクチン接種率の低下によって、1976~81 年に全国的な百日咳の流行が発
 18 生し、死者数も増加した (図 8)。
 19

図 8 百日咳届出患者数及び死者数の推移, 1947~1995年
(厚生省感染症統計・人口動態統計)

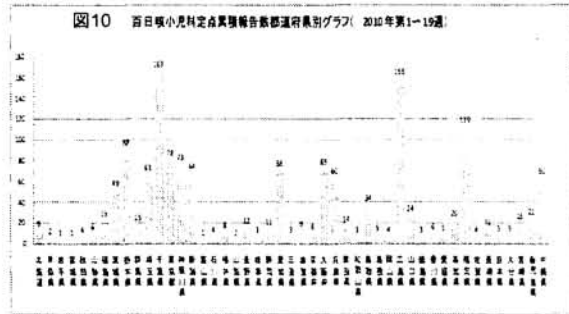
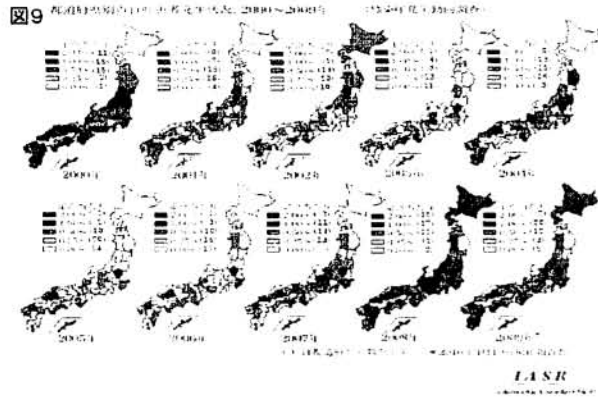


1 1981 年に、無毒化した PT (百日咳毒素) と FHA (繊維状赤血球凝集素)
 2 抗原が主成分で副反応を軽減した改良百日せきワクチン [沈降精製百日せ
 3 きワクチン, Acellular pertussis vaccine (aP)] を含む DTaP ワクチンの接種が、
 4 DTwP ワクチンに変わって開始され、ワクチン接種率が向上したこと (44)、
 5 1975 年当時、DTwP ワクチンの接種は集団接種で実施されており、接種開
 6 始年齢は現在より遅く 2 歳以上であったが、1988 年 12 月に当時の厚生省は、
 7 百日咳の予防接種は個別接種を基本とし、集団接種においても生後 3 カ月
 8 から接種開始ができることを通知したこと、さらに 1994 年に予防接種法が
 9 改正され、DTaP ワクチンの予防接種は集団義務接種から個別勧奨義務接種
 10 に大きく変更され、DTaP ワクチンの標準的な接種年齢は生後 3~12 カ月と
 11 なったことによって、百日咳届出患者数は再び減少していった (図 8)。な
 12 お、2010 年現在国内で使用されている DTP ワクチンは DTaP ワクチンであ
 13 る。

14 また、2002 年以降、僅かながら 0 歳児の患者数は増加しているものの、0
 15 ~3 歳児における患者報告数に著しい増加は認められていないことは、生後
 16 3 か月から開始されている DTaP ワクチン接種による免疫効果と考えられる。

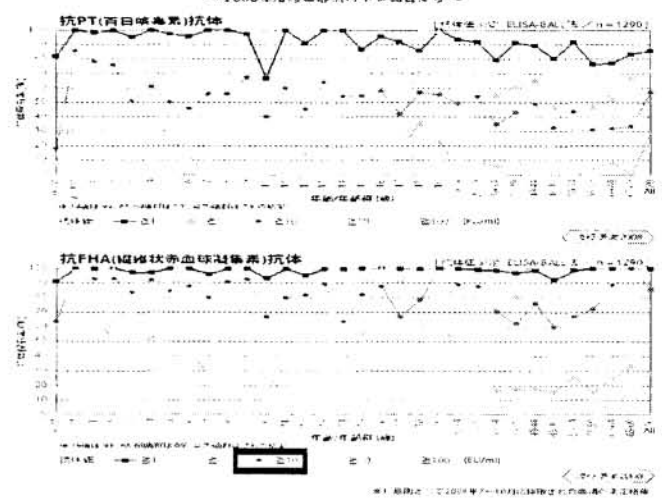
17 しかし、今後は小児科定点のみで百日咳を把握するのではなく、成人を
 18 含む患者発生動向を正確に知るためには、全数把握疾患への移行が必要で
 19 ある。なお、法律に基づいたサーベイランスに導入されるまでの間、麻疹
 20 で実績を積んできたように、臨床医の任意報告による「百日咳発生デー
 21 ベース」を構築し、国立感染症研究所感染症情報センター HP 上で運用を開
 22 始している。これにより、感染症発生動向調査では得られない予防接種歴
 23 や成人層の把握、重症化例の把握も可能となってきた (次項に記載)。
 24

25 次に、2000~09 年の患者発生状況を都道府県別にみると、2007 年頃から
 26 全国的に患者報告数が多くなり、2008~2009 年は再び 2000 年と同様に、定
 27 点あたり報告数が 1.0 人を越える都道府県が 20 以上となった (図 9)。2010
 28 年の状況を見ると、第 1~19 週までの累積報告数は 1,395 例であり、2000
 29 年以降の同時期までの累積報告数と比較しても、これまで最も多かった
 30 2008 年の累積報告数を上回っており、都道府県別には図 10 に示すとおり
 31 関東地方からの報告が多い。
 32



また、感染症流行予測調査では、5年ごとに国民の百日咳の防御抗原（PTおよびFHA）に対する血清中のELISA抗体保有状況を調査している。前回2003年度の調査から小児のみならず成人を含む全年令層での調査となっているが、直近の調査は、2008年度である。ワクチンの主成分であり抗原性の異なるPTとFHAに対する抗体が発症および感染防御に働くと考えられている。また、百日咳患児の回復期血清の抗体価下限値から抗体価10単位（EU/ml）が感染防御レベルと推定されていることから、ここではPTとFHAの抗体価10単位以上の保有率について考察を行う。2008年度調査で、抗PT抗体10EU/ml以上の保有率は、定期接種が生後3か月から開始されることから、乳児期後期で最も高く90%程度にまで上昇する。しかし、その後年数と共に漸減し、思春期から若年成人層で約50～60%、それ以上の成人では約30～50%に低下していた（図11）。一方、抗FHA抗体では10代と30～50代の年齢層でやや低いが、他の年齢群では高いレベルで抗体を保有していた。なお、30代後半～40代の年齢層はDTwPワクチンの接種時期に相当する。

図11 年齢・年齢群別の百日咳抗体保有状況、2008年



② 成人サーベイランスの強化ならびに重症者数、死亡者数

感染症発生动向調査では成人層の実態が把握困難であること、予防接種歴や重症化例・死亡例の把握が困難であることから、国立感染症研究所感染症情報センターでは、これらの実態をより明らかにすることを目的として、2008年5月から「百日咳DB：全国の百日咳発生状況」（<http://idsc.nih.gov/jp/disease/pertussis/pertu-db.html>）を立ち上げ、2008年5月8日から、感染症発生动向調査とは別に解析を行っている。本報告は、百日咳を診断した医師による自発的な登録とし、登録の基準は、臨床的特徴、症状・所見から百日咳が疑われ、かつ下記のA及びイを満たすものとした。

A. 2週間以上持続する咳嗽、イ. 以下のいずれかの要件のうち少なくとも1つを満たすもの

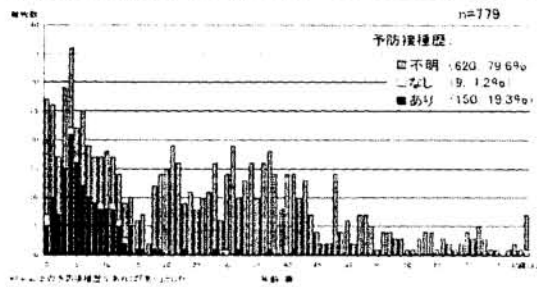
- ① スタッカート及びウープを伴う咳嗽発作
- ② 新生児や乳児で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐又は無呼吸発作
- ③ A及びイの基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ病原体診断や血清学的診断などによって当該疾患と診断されたものとした

データベースへの登録内容は、診断日、発症日（カタル症状あるいは咳の出現日）、症例の性別と年齢、検査依頼の有無、検査方法と結果、ワクチン接種歴、報告基準、転帰等とした。

その結果、2008年5月8日から2010年3月12日までに781例（2008年以前8例、2008年665例、2009年100例、2010年8例）が発症したと登録

1 され、その後2例は百日咳を否定された。男性327例、女性452例で年齢
 2 は0歳1か月～92歳（年齢中央値22歳）であった（図12）。感染症発生
 3 動向調査より20代の割合が高く、把握できていない患者の動向や予防接種
 4 歴が明らかとなった。予防接種歴は、79.6%が不明、1回以上の予防接種歴
 5 があった者が19.3%、接種歴無しが1.2%であった。検査診断は68.4%で実
 6 施されており、そのほとんどが菌凝集素価による単一血清での抗体測定で
 7 あった（表4）。この現状は、他項にも述べられるが、今後改善していく必
 8 要がある。また、転帰については、追跡調査ではなく医師の自発的な登録
 9 によるものであるが、成人層の報告が大半を占めることから、全体の転帰
 10 は軽症者が多い。外来で回復が83.6%、入院で回復が3.3%、合併症が0.5%、
 11 後遺症を残したり死亡した者は報告されなかった。しかし、乳児で発症し
 12 た場合の重症度の高きから、まずは患者数を減少させる対策が必要であり、
 13 そのためには、検査診断体制の充実と成人層を含めたサーベイランスの強
 14 化と、成人の患者数を減少させるための予防接種施策が必要である。

図12 年齢別予防接種歴別報告数分布 2008年9月8日～2010年3月12日報告



「百日咳DB:全国の百日咳発生状況」より

表4 検査診断の有無とその内容 2008年9月8日～2010年3月12日報告
 検査依頼あり:あり533(68.4%) なし246(31.6%)

菌分離	実施件数	陽性/検出件数
菌凝集素価	121	6
ペア血清	34	27
シングル血清	390	355
抗PT抗体・ 抗FHA抗体	2	2
ペア血清	111	98
シングル血清	101	82
遺伝子検査(PCR, LAMP)	6	6
その他(詳細不明)		

「百日咳DB:全国の百日咳発生状況」より

16
17
18

19
20
21

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

わが国で世界に先駆けて開発されたDTaPワクチンの乳幼児への接種効果⁴⁵⁾は確認されており、年長児や成人への接種により青年・成人層の感染防御が期待できる。年長児・成人の百日咳は、周囲の乳幼児への感染源となることが指摘されてきた⁴⁶⁾。表5にこれまでわが国で報告された重症百日咳を示した。多くは生後3か月未満の発症で、感染源は家族内が多い。わが国のDTaPワクチン接種は生後3か月から開始される。このような乳児期早期の重症化や死亡を防ぐには、周囲の同胞や両親、医療従事者などへのワクチン接種による感染防止対策が必要である。年長児・成人への接種が、致死率の高い生後3か月未満児への感染が抑制でき、集団効果(herd immunity)も期待できる。図13にはTdap導入前と導入後の米国での乳児死亡数の推移を示した⁴⁷⁾。

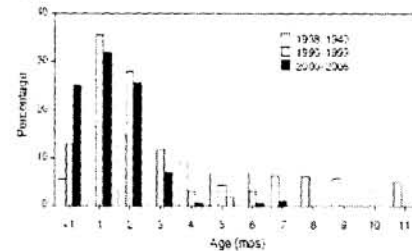
14
15

表5 国内の劇症型百日咳報告例

症例	年齢	人数件 40日数	MOF	肺炎	髄膜炎	脳出血	脳脊髄液 髄膜炎	脳神経 ワクチン	予後
1	1	65,700	-	-	-	-	26	家族	未 死亡
2	1	132,000	-	-	-	-	35	未	未 死亡
3	1	106,300	-	-	-	-	16	未	未 死亡
4	1	110,000	-	-	-	-	16	未	未 死亡
5	1	110,000	-	-	-	-	52	未	未 死亡
6	2	95,330	-	-	-	-	168	家族	未 死亡
7	2	89,000	-	-	-	-	9	家族	未 死亡
8	2	63,000	-	-	-	-	10	家族	未 死亡
9	1	55,000	-	-	-	-	16	家族	未 生存
10	6	139,000	-	-	-	-	70	家族	未 生存(後遺症)
11	3	143,200	-	-	-	-	180以上	家族	未 生存(後遺症)

(空欄は記載なし)

図13 Proportion of reported infant pertussis deaths by age — United States, 1938–1940,¹ 1990–1999,² and 2000–2006³



Source: Oka W, Treuting WL, Yip DB, Nienhuis CJ. Early immunization against pertussis with acellular pertussis vaccine. JAMA 1945;127:379–84. N = 7,133 reported infant pertussis deaths.

Source: Vitell CR, Pascua FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States, in the 1990s. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:629–34. N = 93 reported infant pertussis deaths.

Source: CDC, unpublished data, 2007. N = 145 reported infant pertussis deaths.

(2) 医療経済学的な観点

乳児期に加えての10歳以上での百日せきワクチン予防接種に関する費用対効果分析は、日本では行われていないものの諸外国では行われている。アメリカでは接種対象者を10~19歳、20歳以上、1歳未満の子供のいる保護者、20歳以上の医療従事者等の7グループで検討し、10~19歳での接種が最も費用対効果的で、便益費用比⁵²⁾はワクチン代を15ドルとすると2.46と推定される^{48,49)}。また別の研究では11歳での接種が費用対効果的であり便益費用比で2.06と推定される⁴⁸⁾。他方で11~18歳での接種の費用対効果は乳幼児への集団免疫の効果に強く依存するとする報告もある⁵⁰⁾。つまり、乳幼児への集団免疫効果によって20%乳幼児罹患を抑制できれば費用対効果的で便益費用比は1.81、35%抑制できれば便益費用比は4.67と非常に高い。反面5%しか抑制できなければ乳幼児の感染、治療への医療費の削減額は、11~18歳での接種にかかる費用を下回る。イギリスでもほぼ同様で15歳での接種による乳幼児への集団免疫の効果が40%以上(つまり、乳幼児の罹患が4割以上削減される)であれば、費用対効果的であるとされているが、逆に集団免疫効果が40%以下であれば費用対効果的ではないとしている。また4歳での接種の方が15歳での接種より費用対効果的とされている⁵¹⁾。乳幼児への集団免疫効果がどの程度であるかについてはまだ明らかにされていない。

これらの諸外国の結果をもって日本においても費用対効果が優れているという結論は短絡的であり、ワクチン代や罹患率等、日本での状況に応じて行う必要がある。特に百日咳の場合には乳幼児への集団免疫効果がどの程度であるかが非常に重要なパラメーターになるが、これは兄弟の人数や接触頻度といった文化や習慣に強く依存すると予想される。アメリカやイギリスにおいてもその推定すらなされていないのが現状であるが、日本においても検討する必要がある。

ちなみに他の定期接種が検討されているワクチンでの便益費用比は、日本では水痘が4以上、ムンプスが5.2、Hibが0.25~2.08、HPVが1.94、PCV7が1.08とされている⁵²⁻⁵⁵⁾。したがって米国での10歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比は、日本での水痘、ムンプスよりは劣り、HibやHPVとほぼ同等、PCV7より優れている、という関係になる。日本のワクチンは欧米のワクチンとは異なるため単純な比較はできないが、日本においても10歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比が米国と同程度と仮定すれば、この順番で定期接種化が費用対効果的に推奨される。日本のワクチンでの有効性、安全性、疫学、特に乳幼児への集団免疫効果を検討し、日本における10歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比を検討する必要がある。

注：便益費用比とは、費用対効果分析における評価指標で、政策(今の場合予防接種の定期接種化)実施にかかる費用に対する効果、つまり政策の収益率である。便益費用比が1以上であればその政策にかかる費用以上に社会が豊かになっていることを意味し、政策的に推奨される。一般に政策が複数ある場合には、一定の予算内で、便益費用比が高い政策から実施することによって社会を最も豊かにすることができるので、便益費用比の高い政策から順に実施が推奨される。

(3) 諸外国等の状況

欧米では、乳幼児用のDTaPワクチンからジフテリア、百日咳抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合ワクチン(Tdap)が開発され、欧米を中心に導入されている。各国の接種プログラムを表6に示した。オーストラリアでは、高校生の予防接種プログラムに組み込まれ、10歳代の百日咳罹患率は減少し、有効率は78%と報告されている(図14)。米国での年齢別患者数を図15に示した。米国では、わが国と同じく11~12歳児に百日咳抗原を含んでいないDT二種混合ワクチンを接種していた。2005年からDTに替わり、百日咳抗原を含んだTdapが導入された。接種率が上昇しはじめ、10歳代および20歳以上の患者数減少(直接効果)だけでなく、1歳未満の患者数減少(間接効果)が認められはじめている⁵⁶⁾。

表6 各国における乳児期の初回接種および幼児期以降の追加接種スケジュール

	Primary series (age month)	Childhood/adolescent boosters (age years)
Australia	2, 4, 6ヶ月 DTaP	4歳 DTaP, 15-17歳 dTap
Austria	2, 4, 6ヶ月 DTaP	1-2歳 DTaP, 13-16歳 dTap
Canada	2, 3, 4, 5ヶ月 DTaP	1.5歳, 4-6歳 DTaP, 11-12歳 dTap
France	2, 4, 6ヶ月 DTaP	15-16ヶ月 DTaP, 11-13歳 DTaP, 10-18歳 dT
Germany	2, 4, 6ヶ月 DTaP	11-14ヶ月 DTaP, 5-8歳 pa, 9-17歳 dTap+IPV
Switzerland	2, 4, 6ヶ月 DTaP	15-24ヶ月, 14-7歳 DTaP, 11-19歳 dTap
USA	2, 4, 6ヶ月 DTaP	15-16ヶ月, 11-12歳 DTaP, 11-12歳 dTap

1) unvaccinated subjects have not previously received any 11/23 antigen/5th DTaP dose or mixed; 2) dTap is also recommended for adolescents 11-23 years of age who have completed the recommended childhood DTaP vaccination series, but who have missed the scheduled dTc booster dose at 11-12 years of age; 3) Provisional recommendation

1. Frenkelon & Keating: BioDrugs 2006;20:371-83

図14 思春期・成人用Tdapの有効性: Australia

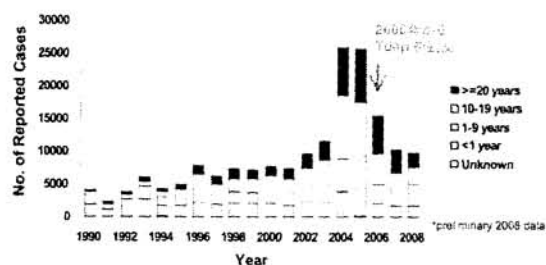
- 2004年 15-17歳を対象にdTpa (Boostrix[®])を導入
- New South Wales (NSW) and Western Australia (WA): 高校生への予防接種プログラムに Boostrix[®] (11-18-year-olds)
- 百日咳(罹患率/100,000)の変化

State (age-group)	Pre-Boostrix [®] (1999-2003)	Post-Boostrix [®] (2005)
NSW + WA (10-19 years) ¹⁾	85.7	37.2
NSW (12-17 years) ²⁾	124	40.4

- dTpaの有効率 (NSW): 78.0% (95% CI: 60.7-87.6)³⁾
- Preliminary evidence that pertussis boosters can effectively control pertussis in adolescents³⁾

1. Quen et al. Commun Dis Public Health 2007;10:205-15; 2. Veery et al. NSW Public Health Bull 2007;18:55-61; 3. Hankin et al. Infect Dis Med Microbiol 2006;12:1370

図15 米国における年齢別百日咳報告数 1990-2008*



Skoff T H et al. Where Has All the Pertussis Gone? Pertussis Trends from 1990-2008 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination. National Immunization Conference. Dallas, TX, April 1, 2009

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) ワクチンの種類等

欧米を中心に世界各国で接種されている Tdap には、適応年齢が異なる 2 種類のワクチンがある。Adacel は Sanofi pasteur 社から提供され、11~64 歳までの思春期・成人に接種できる。Boostrix は GlaxoSmithKline 社から提供され、10~64 歳までの思春期・成人へ接種できる。これら Tdap の抗原組成 (PT, FHA, 69 蛋白, Fimbriae) は異なり、特に PT 抗原量に大きな違いが認められる (表 7)。同様に、国内で製造されている DTaP ワクチンの抗原組成も製造所間で差が認められる (11~12 歳児への接種を想定し、接種量 0.2 mL に換算)。

表7 国内DTaP 0.2 ml および海外のTdapの抗原量比較

	DPT/DT(製造所)	PT (μg)	FHA (μg)	69KD	Fimbriae	D(Lf)	T (Lf)
国内(小児用)	DPT0.2mL(K)	3.2	12.8			6.6	1
	DPT0.2mL(B)	9.4	9.4			≤6	≤1.0
	DPT0.2mL(T)	1.2	13.8	0.6	0.4	6	1
	DPT0.2mL(D)	3.6	12.8	1.2	0.4	6	1
	DPT0.2mL(K)	2.4	20.6	0.4	0.4	6	1
海外(成人用)	DT0.1mL					3.2	0.7
	Adacel	2.5	5	3		2	5
	Boostrix	8	8	2.5		2.5	5

現在、わが国では厚生労働省研究班ならびに日本ワクチン学会の主導のもとに 11~12 歳児への DTaP ワクチン接種における免疫原性と安全性が検討されている。2008 年に実施された臨床研究では、国内で製造された DTaP を 11~12 歳児 (555 名) に接種し、免疫原性と安全性について解析が行われた²⁷⁾。臨床研究では、接種量として DT 0.1 mL、DTaP 0.2 mL、DTaP 0.5 mL の 3 群が検討され、DTaP 0.2 mL と DTaP 0.5 mL で十分な百日咳抗体価の上昇が認めら

れている (表 8)。表 7 で示したようにわが国の各製造メーカーで百日咳の抗原成分に差が認められ、接種後の平均抗体価は各抗原成分の差を反映して製造所毎に差は認められるが、どの製造所のワクチンでも感染防御レベル以上の抗体の陽転率には差が認められなかった。

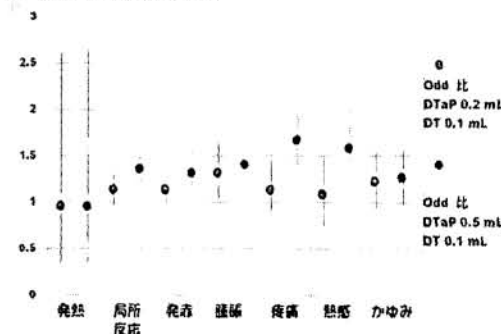
一方、安全性に関しては、発熱などの全身反応の出現率に接種量との相関は認められていない。ただし、疼痛、熱感などといった局所反応は 0.5 mL 接種で出現頻度が高くなる傾向 (1.6 倍) が認められている (図 16)。臨床試験の総括として、現行の 2 期定期接種 (DT 0.1 mL 接種) を DTaP (0.2 mL 接種) に変更しても、これまでと同等の安全性と百日咳に対する有効な免疫原性が得られるものと結論付けられている。

表8 接種前後の平均抗体価

	DT 0.1ml		DPT 0.2ml		DPT 0.5ml	
	接種前 GMT (95% CI)	接種後 GMT (95% CI)	接種前 GMT (95% CI)	接種後 GMT (95% CI)	接種前 GMT (95% CI)	接種後 GMT (95% CI)
反PT抗体	16.8 (6.38-18.29)	13.92 (8.88-21.61)	12.11 (8.21-15.94)	89.85 (70.54-112.41)	10.88 (8.27-14.32)	102.74 (82.91-127.32)
反FHA抗体	24.82 (16.14-38.88)	31.2 (22.43-42.42)	33.73 (27.32-41.64)	252.82 (214.25-288.27)	26.87 (20.67-32.28)	302.05 (254.2-368.82)
69KD抗体	21.5 (17.36-25.41)	28.13 (21.88-36.48)	44.16 (32.88-59.32)	178.85 (151.33-208.55)	32.53 (25.22-40.86)	188.01 (136.48-260.61)
69蛋白抗体	40 (7.13-14.82)	18.45 (7.49-14.70)	12.48 (10.85-15.48)	17.88 (14.12-22.54)	11.18 (9.38-12.46)	16.32 (12.98-20.95)
反PT抗体	0.23 (0.11-0.47)	48.14 (28.26-66.95)	0.22 (0.17-0.30)	45.17 (35.69-67.32)	0.56 (0.12-0.34)	46.78 (36.73-61.24)
反FHA抗体	0.47 (0.28-0.81)	28.96 (13.37-22.84)	0.87 (0.78-1.09)	18.82 (14.98-21.88)	0.59 (0.44-0.79)	27.42 (22.78-32.57)

脚注資料: 中山敦夫, 神谷輝雄. 北陸先端科学技術大学院大学ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種前後におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討(神谷輝, 監修版); 2008

図16 有害事象の出現頻度の比



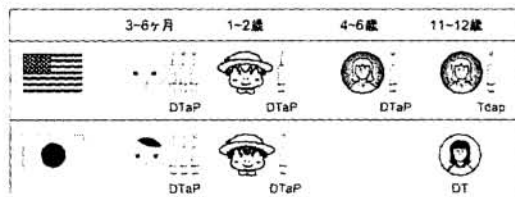
脚注資料: 中山敦夫, 神谷輝雄. 北陸先端科学技術大学院大学ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種前後におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討(神谷輝, 監修版); 2008

1 (2) ワクチンの特性

2 現在、わが国で用いられている百日せきワクチンは副反応を引き起こす菌
3 体成分（エンドトキシンなど）を除いた精製ワクチンであり、百日咳菌1相莖
4 東浜株の培養上清から分離精製されている⁵⁸⁾。精製百日せきワクチンは全菌
5 体ワクチンに比較して高い安全性が確認されており、ワクチン接種後の副反
6 応、特に発赤・発熱が著しく軽減された^{59,60)}。過去に実施された野外臨床試
7 験では、全菌体ワクチンによる発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）が接種者の41%に認められたの
8 に対し、精製ワクチンでは4.3~7.2%にまで減少した。なお、わが国で開発さ
9 れた精製百日せきワクチンは1990年代後半から海外でも導入され、現在多く
10 の先進国でその接種が行われている。

11 米国では「大人から子ども」への感染防止を目的に、2005年に青年・成人
12 用ジフテリア・百日せき・破傷風三種混合ワクチン（Tdap）の使用を認可し
13 た。Tdapの導入により、米国では12歳までにDTaPが5回、Tdapが1回接種
14 されることになった（図17）。一方、わが国では3歳までにDTaPが4回接
15 種されるのみであり、現在ワクチン接種プログラムの見直し、すなわち11~
16 12歳児へのDTaP追加接種が検討されている。

17 図17 米国と日本における百日せきワクチンの接種スケジュールの違い



19 (3) 需要と供給の見込み

20 多くの先進国で百日せきワクチンは成人までに5~6回接種されるのに対し、
21 日本では2歳までに4回接種されるのみである。そのため、わが国では11~
22 12歳児へのDTaPワクチンの2期追加接種が検討されている。現在11~12歳
23 児には定期接種としてDTワクチンが接種されており、DTワクチンをDTaP
24 ワクチンに置き換えるならば現行のDTワクチンと等しい需要と供給が見込
25 まれる。

1 参考文献

- 2
- 3 1. Birkebaek NH. *Bordetella pertussis* in the aetiology of chronic cough in adults. Diagnostic methods and clinic. Dan Med Bull 2001;48:77-80.
- 4 2. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. N Engl J Med 2005;352:1215-1222.
- 5 3. von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis 2002;2:744-750.
- 6 4. Andrews R, Hecceg A, Roberts C. Pertussis notifications in Australia, 1991 to 1997. Commun Dis Intell 1997;21:145-148.
- 7 5. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. Emerg Infect Dis 2000;6:348-357.
- 8 6. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. BMC Infect Dis 2009;9:22.
- 9 7. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. JAMA 2003;290:2968-2975.
- 10 8. 病原微生物検出情報 IASR. 香川大学における百日咳集団感染事例. 2008;29(3):68-69.
- 11 9. 病原微生物検出情報 IASR. 高知大学医学部および附属病院における百日咳集団発生事例. 2008;29(3):70-71.
- 12 10. 病原微生物検出情報 IASR. 青森県の消防署における百日咳集団感染事例について. 2008;29(3):71-73.
- 13 11. Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyozumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. Vaccine 2008;26:1530-1534.
- 14 12. Antila M, He Q, de Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. J Med Microbiol 2006;55:1043-1051.
- 15 13. Geertsen R, Kaeppli F, Sterk-Kuzmanovic N, Andrasevic S, Anic-Milic T, Dobeč M. A multiplex PCR assay for the detection of respiratory bacteria in nasopharyngeal smears from children with acute respiratory disease. Scand J Infect Dis 2007;39:769-774.
- 16 14. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, Jamieson F, Drews SJ. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with Pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. J Clin Microbiol 2010;48:1435-1437.
- 17 15. 病原微生物検出情報 IASR. 2008年の百日咳流行におけるパラ百日咳菌と百日咳菌の検出状況. 2009;30(4):100-101.
- 18 16. 岡部信彦. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 新興再興感染症研究事業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」：わが国の咳嗽成人患者を対象とした百日咳菌率調査; 2009.
- 19 17. 病原微生物検出情報 IASR. 成人持続咳嗽（2週間以上）患者におけるLAMP法による百日咳菌抗原遺伝子陽性率と臨床像. 2008;29(3):75-77.

1 18. 病原微生物検出情報 IASR. 成人の百日咳：乳幼児との違い、2005;26(3):66-67.
2 19. National Center for Immunization and Respiratory Diseases DoBD. Infectious
3 Disease information: Pertussis
4 (http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/pertussis_t.htm).
5 20. CDC. Fatal case of unsuspected pertussis diagnosed from a blood
6 culture--Minnesota, 2003. In: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;02:26 ed:
7 2004:131-132.
8 21. Janda W.M, Santos E, Stevens J, Celig D, Terrile L, Schreckenberger PC.
9 Unexpected isolation of *Bordetella pertussis* from a blood culture. J Clin Microbiol
10 1994;32:2851-2853.
11 22. Troseid M, Jonassen TO, Steinbakk M. Isolation of *Bordetella pertussis* in blood
12 culture from a patient with multiple myeloma. J Infect 2006;52:e11-13.
13 23. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the
14 household: how to protect young infants. Clin Infect Dis 2010;50:1339-1345.
15 24. Raymond J, Armengaud JB, Cosnes-Lambe C, et al. Pertussis in young infants:
16 apnoea and intra-familial infection. Clin Microbiol Infect 2007;13:172-175.
17 25. He Q, Arvilommi H, Viljanen MK, Mertsola J. Outcomes of *Bordetella* infections in
18 vaccinated children: effects of bacterial number in the nasopharynx and patient age.
19 Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:534-536.
20 26. Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, Azuma M, Kobayashi K. An epidemic of a
21 pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J
22 1999;18:271-275.
23 27. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO: Laboratory manual for the
24 diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella*
25 *parapertussis* (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_0414_eng.pdf) 2004.
26 28. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for
27 detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine
28 laboratory conditions. J Med Microbiol 2004;53:749-754.
29 29. Fry NK, Duncan J, Wagner K, et al. Role of PCR in the diagnosis of pertussis
30 infection in infants: 5 years' experience of provision of a same-day real-time PCR
31 service in England and Wales from 2002 to 2007. J Med Microbiol
32 2009;58:1023-1029.
33 30. Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Toda K, et al. Development and evaluation of a
34 loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella*
35 *pertussis* infection. J Clin Microbiol 2006;44:1899-1902.
36 31. Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, et al. Real-time PCR measurement of
37 persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during
38 antibiotic treatment of young children with pertussis. J Clin Microbiol
39 2008;46:3636-3638.
40 32. Wilson KE, Cassidy PK, Popovic T, Sanden GN. *Bordetella pertussis* isolates with
41 a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. J Clin Microbiol
42 2002;40:2942-2944.
43 33. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shimizu K, et al. Emergence of quinolone-resistant
44 *Bordetella pertussis* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3147-3149.
45 34. CDC. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced
46 diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep
47 2009;58.

1 35. Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Aberrane S, Housset B, Guiso N. Nosocomial
2 pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. Infect Control Hosp
3 Epidemiol 2004;25:995-997.
4 36. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV.
5 Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care
6 workers. Clin Infect Dis 2006;42:981-988.
7 37. CDC. Outbreaks of pertussis associated with hospitals--Kentucky, Pennsylvania, and
8 Oregon, 2003. . MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54.
9 38. 病原微生物検出情報 IASR. 2008;29(3):68-73.
10 39. Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka,
11 J., Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. Marked difference in
12 *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and
13 children. . Clin Microbiol Infect:in press.
14 40. 病原微生物検出情報 IASR. 百日咳集団発生事例. 2005;26(3):64-66.
15 41. 病原微生物検出情報 IASR. 2005;26(3):69-70.
16 42. 病原微生物検出情報 IASR. 日本における百日咳抗原変異株の出現状況.
17 2005;26(3):63-64.
18 43. 病原微生物検出情報 IASR. 各種抗菌薬に対する百日咳菌の感受性.
19 2005;26(3):68-69.
20 44. Kimura M. Japanese clinical experiences with acellular pertussis vaccines. Dev Biol
21 Stand 1991;73:5-9.
22 45. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an
23 acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a
24 matched case-control study. Epidemiol Infect 2009;137:124-130.
25 46. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the
26 source? Pediatr Infect Dis J 2004;23:985-989.
27 47. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and
28 diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants
29 recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
30 MMWR Recomm Rep 2008;57:1-51.
31 48. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in
32 adolescents and adults: should we vaccinate? Pediatrics 2005;115:1675-1684.
33 49. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of
34 acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. Clin
35 Infect Dis 2004;39:20-28.
36 50. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of
37 adolescents in the United States: an economic evaluation. Pediatr Infect Dis J
38 2005;24:S75-82.
39 51. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of
40 acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. Vaccine
41 2002;20:1316-1330.
42 52. 菅原民枝, 大日康史他. 「ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析」.
43 感染症学雑誌 2007;81:555-561.
44 53. 菅原民枝, 大日康史他. 「水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析」. 感
45 染病学雑誌 2006;80:212-219.
46 54. 大日康史, 菅原民枝. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染

1 症研究事業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種
2 に関する研究」(研究代表者:岡部信彦):Hib ワクチン予防接種の費用対効
3 果分析; 2008.

4 55. 大日康史. 「予防接種の費用対効果分析」. 臨床検査 2010;近刊.

5 56. Skoff TH, Brown K, Cohn A, et al. Where Has All the Pertussis Gone? Pertussis
6 Trends from 1990-2008 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination. .
7 National Immunization Conference. Dallas, TX, April 1 2009.

8 57. 岡田賢司、中山哲夫、神谷齊他. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチ
9 ン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種時期における DTaP 接種の安全性と
10 免疫原性の検討: 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・
11 再興感染症研究事業 「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の
12 排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関す
13 る基礎的臨床的研究」(研究代表者 岡部信彦): 沈降精製百日せきジフテリ
14 ア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験—(DT)接種時期における DTaP
15 接種の安全性と免疫原性の検討; 2009.

16 58. Kamachi K, Fukuda T, Han HJ, et al. Genetic verification of *Bordetella pertussis*
17 seed strains used for production of Japanese acellular pertussis vaccines. *Biologicals*
18 2010;38:290-293.

19 59. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular
20 vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working
21 Group. *N Engl J Med* 1996;334:341-348.

22 60. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial
23 of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis
24 vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-355.

25
26
27

1 <作 成>

2 国立感染症研究所 細菌第二部
3 蒲地一成 室長
4 荒川宜親 部長

5
6 国立感染症研究所 感染症情報センター
7 多屋馨子 室長
8 大日康史 主任研究官
9 岡部信彦 センター長

10
11 国立病院機構福岡病院
12 岡田賢司 統括診療部長

13
14 <協 力>

15 国立感染症研究所 感染症情報センター
16 山下和予 主任研究官
17 安井良則 主任研究官
18 菅原民枝 研究員
19 佐藤 弘 研究員

20
21 予防接種推進専門協議会

1 は2,708人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が8.4%(227例)⁵²⁾、同後
2 期分には2,450人を対象に接種後7~13日に37.5℃以上の発熱が6.9%(169例)と
3 報告され⁵³⁾、いずれの場合もM-M-RTM IIワクチンより低い。

4 わが国においては、一般に発熱率の高いワクチンに対しては、接種者、被
5 接種者共に抵抗感があると言われている。そのため、国産麻しんワクチンの
6 開発も発熱率の低いワクチンを目指して行われた経緯がある。たとえば1960
7 年代初めの麻しんEndersワクチン(Edmonston株)、伝研・松本ワクチン(杉山
8 株)、微研・奥野ワクチン(豊島株)では、発熱率95%であった。1960年代後半
9 のSchwarz、CAM、CAM-CEFワクチンでそれが50%台に下がり、現在の
10 CAM-70、Schwarz FF8、AIK-Cワクチンに至りようやく社会的に受け入れら
11 れるようになったとされている。この点から言うとM-M-RTM IIワクチンに含ま
12 れる麻疹ワクチンは一世代前の日本のワクチンと同じである。

14 (6) 需要と供給の見込み

15 ① 供給について

16 製造販売業者によると、供給量は、2009年度約61.3万本(実績)、2010
17 年度68万本(見込み)である。

18 ② 需要について

19 需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検
20 討が必要である。