

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590624

研究課題名(和文) 若年成人の百日咳菌に対する抗体価の検討および検査法の評価

研究課題名(英文) Serum IgG levels against pertussis, measles and rubella among medical school students.

研究代表者

寺久保 繁美 (TERAKUBO, Shigemi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・研究技術員

研究者番号：30398961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：百日咳、麻疹、風疹はワクチン接種により予防可能な感染症である。近年、我が国ではこれらの疾患の成人発症例が増加している。その原因として抗体低下が考えられる。今回、若年成人(医学生)の抗体価を測定した。

百日咳抗体価は28.3%(194/686名)が感染防御レベル(10EU/ml以上)を満たしていなかった。麻疹抗体価は55.6%(322/579名)が感染予防の基準(16以上)を満たしていなかった。風疹抗体価は27.5%(159/579名)が感染予防の基準(8以上)を満たしていなかった。感染予防対策のためにも医学生に対するワクチン接種を積極的に推進する必要があると考える。

研究成果の概要(英文)：Pertussis, measles and rubella are vaccine-preventable diseases and patients under 10 years old have decreased in Japan according to the spread of vaccination for children. However, we recently encountered outbreaks of these diseases among adolescents and adults. To investigate the outbreaks, the serum IgG levels against the diseases among students in a medical school were examined by using EIA. The percentages of the subjects that did not reach the disease preventable IgG level for medical staff against pertussis, measles and rubella were 28.3%, 55.6% and 27.5%, respectively. These high percentages of un- or under-immunized students will be a potential risk for outbreaks of the diseases in future. Active promotion of vaccination against vaccine-preventable diseases should be highly recommended to the under-immunized adolescents and adults as well as un-immunized infants.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：百日咳菌抗体価 麻疹抗体価 風疹抗体価

### 1. 研究開始当初の背景

百日咳は子供の主要な病気の一つであり、主要な死因の一つでもあった。しかし、1981年に精製ワクチンが定期接種に導入されるようになってからは、小児患者数は約 1/10 に減少している。最近では大人の感染者が激増している。2007 年には日本各地で百日咳集団感染が発生し、多くは学校・職場といった狭い空間を長時間共有する施設等で発生しており、百日咳菌がこのような環境に侵入すると感染が容易に拡大するものと考えられる。百日咳の発生患者数が大きく減少したことによって、感染曝露の機会が失われ、百日咳含有ワクチン接種者である成人層での百日咳に対する免疫が減衰し、現在の流行を招いているものと推察される。百日咳ワクチンによる免疫効果は 5~10 年程度と見積もられており、ワクチン既接種の成人も百日咳に対する感受性者である。成人が感染した場合、症状は軽く、患者に自覚症状がなく、培養でも菌を検出できない事が多い。しかし、成人が百日咳菌を保菌した場合、本人が気づかないうちに乳幼児への感染源となることを考慮しなくてはならない。

集団発生の防止には、発症者の早期探知と迅速対応が有効であり、百日咳菌抗体検査の強化が重要である。しかし、現在では血清診断の目安も確立されていない。血清診断を用いた抗体価の測定は、診断基準を考えるうえで重要である。また、青年・成人層へのワクチン接種の検討にも参考になると考える。

### 2. 研究の目的

百日咳は小児に好発する疾患で、ワクチン接種により予防可能な感染症である。近年、我が国ではこれらの疾患の成人発症例の事例が増加していることが指摘されている。その原因として抗体価低下が考えられる。感染予防の観点から、集団感染の未然防止のためには、若年成人の集団である大学生において百日咳菌の抗体価測定をおこない、抗体価および抗体保有率の検討が必要であると考え、本研究を行う。

また、麻疹ウイルス抗体、風疹ウイルス抗体の測定を行い抗体価の検討を行う。

### 3. 研究の方法

健常な若年成人の血清を用いて百日咳菌の血清抗体価を測定する。抗体価は、百日咳菌凝集素価を測定する PA 法と抗 PT (百日咳毒素) および抗 FHA (繊維状赤血球凝集素) 抗体価を測定する EIA 法で測定する。検体は本学 2 年生の血清を用いる。

測定結果より IASR (病原微生物検出情報) の百日咳診断目安を参考にし、両検査法を評価する。また、PA 法と EIA 法による検査結果の相関を見て各検査の特異性を考察する。

麻疹および風疹抗体価の判定は院内感染対策としてのワクチンガイドライン第 1 版 (日本環境感染学会) を参考にした。

(1) 百日咳菌の PA 法は百日咳凝集反応用抗原 (デンカ生研) を用いて東浜株 (ワクチン株) と山口株 (流行株) に対する血清凝集素価を調べた。

(2) 百日咳菌の EIA 法は従来使用されてきた百日咳菌抗体価測定試薬 (和光) と現在使用されている百日咳抗体 EIA (デンカ生研)、*Bordetella pertussis*/toxin IgG ELISA (DRG International) を用いて各検査法による値を比較した。

(3) 2009 年度の各検査法の相関係数を求め比較した。

(4) 麻疹の抗体価はウイルス抗体 EIA 「生研」麻疹 IgG (デンカ生研) を用いて測定した。

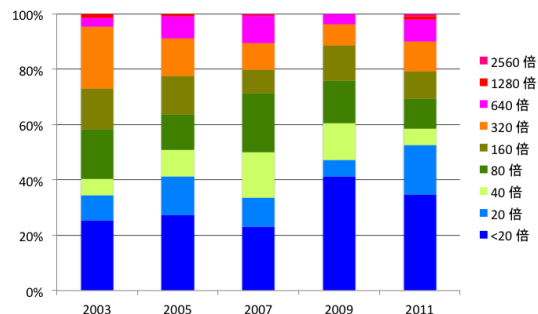
(5) 風疹の抗体価はウイルス抗体 EIA 「生研」ルペラ IgG (デンカ生研) を用いて測定した。

(6) 2013 年度の学生に麻疹および風疹のワクチン接種歴のアンケートを行い、ワクチン接種歴と抗体価を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 東浜株に対する凝集素価

図 1. 東浜株に対する凝集素価 (N=478)

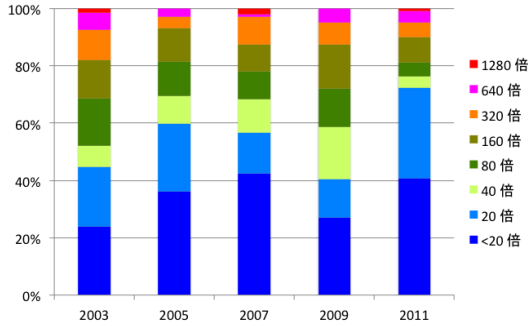


東浜株 (ワクチン株) に対する凝集素価で検出限界の 20 倍未満を示す割合は、2007 年度が一番少なく 23.1%、最も多い年が 2009 年度で 41.4% だった。単血清の診断目安である 40 倍以上を示す割合は 2003 年度 65.7%、2005 年度 58.8%、2007 年度 66.3%、2009 年度 52.9%、2011 年度 47.5% だった (図 1)。

#### (2) 山口株に対する凝集素価

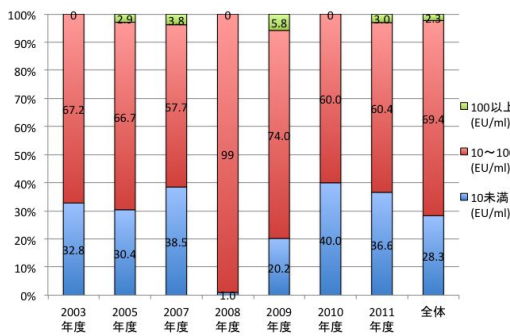
山口株 (流行株) に対する凝集素価で検出限界の 20 倍未満を示す割合は、2003 年度が一番少なく 23.9%、最も多い年が 2007 年度で 42.3% だった。単血清の診断目安である 40 倍以上を示す割合は 2003 年度 55.2%、2005 年度 40.2%、2007 年度 43.3%、2009 年度 59.6%、2011 年度 27.7% だった (図 2)。

図 2. 山口株に対する凝集素価(N=478)



(3) デンカ生研の EIA 法を用いた PT 抗体保有状況

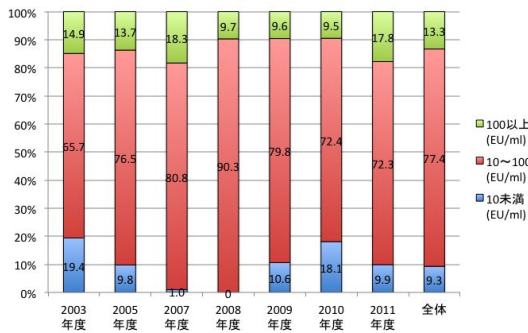
図 3. EIA 法による PT 抗体価保有状況 (N=686、EU/mL)



PT 抗体価が感染防御レベルとされる 10EU/ml 以下の人は 2008 年度が最も少なく、1.0%だった。2009 年度の PT 抗体価は全体にばらついており、診断の参考値とされる 100EU/ml 以上も 5.8%いた (図 3)。これは 2008 年に各地で起きた集団感染に関係があるかもしれないと考える。

(4) デンカ生研の EIA 法を用いた FHA 抗体保有状況

図 4. EIA 法による FHA 抗体保有状況 (N=686、EU/mL)



80%以上の方が 10EU/ml 以上の抗体を持っており、FHA は現行の無細胞ワクチンの主要抗原であり、抗 FHA 抗体は百日咳以外の菌 (パラ百日咳菌など) の感染でも産生されるとされているのでこのような結果になったと考えられる (図 4)。

(5) 各検査法の相関

図 5. スピアマン順位相関係数 (2009 年度 N=104)

	東浜 (PA法)	山口 (PA法)	PT (EIA法) (和光)	FHA (EIA法) (和光)	PT (EIA法) (デンカ生研)	FHA (EIA法) (デンカ生研)
山口 (PA法)	0.642					
PT (EIA法) (和光)	0.457	0.451				
FHA (EIA法) (和光)	0.491	0.537	0.654			
PT (EIA法) (デンカ生研)	0.353	0.455	0.639	0.458		
FHA (EIA法) (デンカ生研)	0.492	0.431	0.671	0.913	0.552	
PT (EIA法) (DRG社)	0.452	0.430	0.802	0.842	0.628	0.866

図 5 は 2009 年度の各検査法の相関係数を示す。各検査法には互いに相関が認められたが、PA 法の東浜株と EIA 法の PT 抗体価の相関係数は 0.353 とやや相関がある程度だった。従来の EIA 法による FHA 抗体価と現在使われている EIA 法による FHA 抗体価の間には、0.913 ときわめて強い相関が認められた。

(6) 百日咳菌の血清抗体価のまとめ

検査法については全菌体に対する PA 法より EIA 法、百日咳以外の菌でも産生され、ワクチンの主成分である FHA 抗体より百日咳菌が特異的に産生する PT 抗体価を測定するのが望ましいと考える。

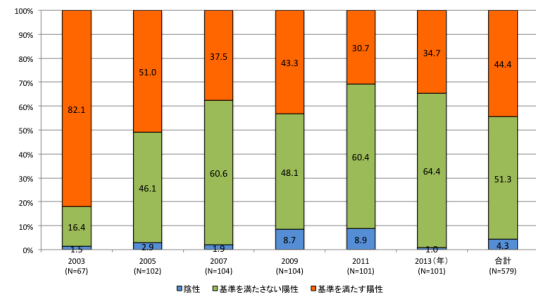
2012 年 5 月に日本呼吸器学会の咳嗽ガイドラインに百日咳の臨床診断に百日咳毒素 (PT の IgG 抗体価) を使用するフローチャートが掲載された。2012 年度末には PA 法の検査試薬も販売中止になったので、今後血清診断には PT 抗体価が主流になると考えられる。

しかし、臨床症状を示さないにもかかわらず、従来の単血清での診断目安を越える値を示す被験者が EIA 法の PT 抗体価で 2.3% 存在した。百日咳の診断に際しては、単血清での診断には注意が必要であると考えられる。

また、被験者の 28.3% が PT 抗体価 10EU/ml 以下だった。このように低い抗体価を示す者への対応は今後の課題であると考えられる。

(7) 麻疹の抗体保有状況

図 6. 麻疹の抗体保有状況 (N=579)



判定は日本環境感染学会の院内感染対策としてのワクチンガイドライン第1版を参考にした。麻疹抗体保有率は95.7% (554/579) の人が陽性を示したが、感染予防の基準を満たしている人は44.4% (257/579) だった(図6)。

(8) 男女別麻疹の抗体保有状況

図.7 麻疹の抗体保有状況(女性 N=181)

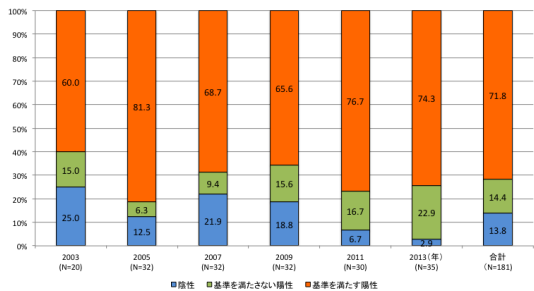


図.8 麻疹の抗体保有状況(男性 N=398)

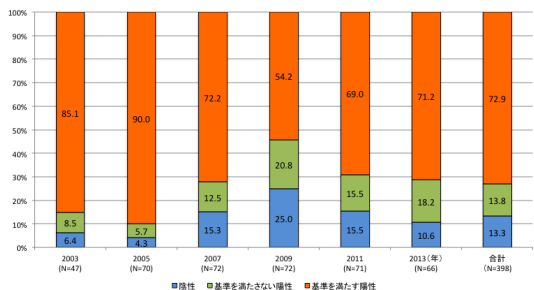
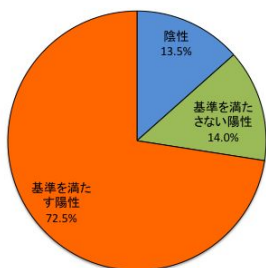


図7、8に示すとおり、麻疹抗体保有率は本学の男女で大きな差は認められなかった。

(9) 風疹抗体の保有状況

図9に示すとおり、風疹抗体保有率は86.5% (501/579) の人が陽性を示し、感染予防の基準を満たしている人は72.5% (420/579) だった。

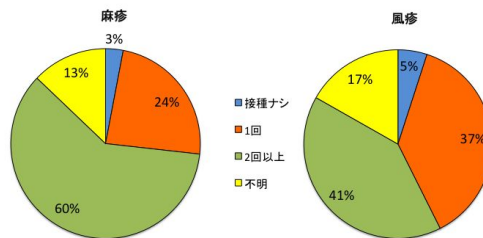
図.9 風疹抗体の保有状況 (N=579)



(10) 麻疹および風疹のワクチン接種歴

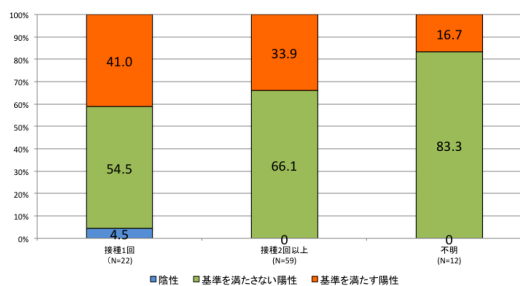
2013年度の学生101人に麻疹および風疹のワクチン接種歴と罹患歴のアンケートを行った。麻疹ワクチンは84% (85/101)、風疹ワクチンは78% (79/101) の人がワクチンを接種していた(図10)。

図10. ワクチン接種歴 (N=101)



(11) 麻疹ワクチン接種歴による抗体価

図11. 麻疹ワクチン接種歴による抗体価 (罹患歴のある人を除く) N=93

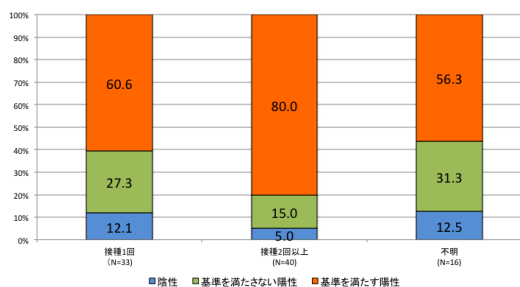


麻疹に罹患歴のある8人および接種歴不明12人を除いた81人の麻疹抗体は、ワクチン1回接種で41.0% (9/22)、2回接種で33.9% (20/59) の人が基準値を満たしており、接種回数では抗体価に大きな差は認められなかった(図11)。

(12) 風疹ワクチン接種歴による抗体価

風疹に罹患歴のある12人および接種歴不明16人を除いた73人の風疹抗体は、ワクチン1回接種で60.6% (20/33)、2回接種で80.0% (32/40) の人が基準値を満たしていた(図12)。

図12. 風疹ワクチン接種歴による抗体価 (罹患歴のある人を除く) N=89



医療従事者は本人が罹患するだけでなく、周囲の患者や他の職員に対して感染源となることがある。そこで、自分の抗体価を知り、十分な抗体を保有しなければワクチンを接種することが求められる。今後、医療従事者の感染予防対策のためにも医学生に対するワクチン接種を積極的に推進する必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 4 件)

寺久保 繁美、國島 広之、竹村 弘、医学部学生の麻疹および風疹抗体価の保有状況、第 29 回日本環境感染学会総会、2014 年 2 月 14 日、グランドプリンスホテル新高輪(東京都)

寺久保 繁美、金本 大成、竹村 弘、中島 秀喜、本学医学生の EIA 法を用いた風疹抗体の保有状況、第 74 回神奈川県感染症医学会、2013 年 9 月 21 日、横浜情報文化センター 情文ホール(神奈川県)

寺久保 繁美、金本 大成、竹村 弘、中島 秀喜、百日咳菌に対する抗体価の検査法による比較(第 2 報)、第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2012 年 10 月 10 日、ホテル日航東京(東京都)

寺久保 繁美、金本 大成、竹村 弘、中島 秀喜、百日咳菌に対する抗体価の検査法による比較、第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2011 年 10 月 27 日、ホテルメトロポリタン山形(山形県)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

寺久保 繁美(TERAKUBO, Shigemi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・  
研究技術員  
研究者番号：30398961

(2)研究分担者

中島 秀喜(NAKASHIMA, Hideki)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20192669

(3)連携研究者

竹村弘(TAKEMURA, Hiromu)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
研究者番号：80301597

(4)連携研究者

金本 大成(KANAMOTO, Taisei)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師  
研究者番号：20260755