

千葉県におけるジフテリアの血清疫学的調査

時枝 正吉* 浅岡 勲* 山辺 靖子* 春日 邦子*
市村 博* 芦原 義守* 岸本 圭司**

I. はじめに

ジフテリアは患者はもとより、保菌者が大きな感染源である。患者の発生を防ぐには、一定地域集団内において予防接種を実施することにより、人工的に免疫抗体を獲得させ、流行を未然に阻止することが防疫上重要である。

わが国における第二次世界大戦以降のジフテリア患者数は、1945年には85,000人以上を数えていたが、1960年頃より急激に減少しはじめ、1970年以降では届出患者数は400人台となり、1977年には僅か122人と激減した。¹⁾千葉県においても1945年には1,664人の届出患者数があり、1960年に298人と減り1970年には僅かに3人と激減しているのは全国の傾向と同様である。²⁾

この減少の原因は環境衛生の向上や抗生物質の発見による治療効果はもとより、予防接種の普及によることは以前から指摘され報告がなされている。^{3), 4), 5)}

しかしながら予防接種を開始して以来、古くは1948年の京都ジフテリア事件⁶⁾や近くは1974~75年の岐阜、愛知両県下で発生したジフテリア・百日咳・破傷風の三種混合(D・P・Tと略す)ワクチンによる接種事故などに遭遇するたびに接種が中断され、その都度予防接種率の低下を来し集団免疫力の低下が懸念されて来た。なかでも患者における罹患年齢の高令化現象の進んでいることが岩田,³⁾山上⁷⁾らによって指摘され、またWEGMAN N.T.,⁸⁾HEYNE. D.⁹⁾らはスイス・ベルギーでも若い成人層に患者発生があったことを報告している。

この様な状況下で1977年4月本県の銚子市内において女子高校生のジフテリア真性患者が発生し、不幸にも死の転帰を見た。¹⁰⁾銚子市周辺にはこの10年間ジフテリアの発生はなく、また家族に保菌者も見られず感染経路は不

明であった。ただ患者の同級生14名中1名に毒素産生の健康保菌者が発見されたが幸いにも続発者の発生には至らなかった。ジフテリアの場合感染源は患者よりむしろ保菌者であって、その場合の比は1:9であるという^{11), 12)}ことから保菌者の発見された意義は大きい。さらに小林¹⁰⁾は患者同級生の一割は血中抗毒素価が低く、ジフテリアが発生する素地は十分だとしている。地域集団の抗体保有状況を知ることは、過去の流行を把握し、今後の患者発生への推定への基礎的な資料となると考える。

そこで今回厚生省流行予測事業として、1975年から1977年まで過去3ヶ年間に於ける千葉県内の小児血清(0~15才)各年令群及び成人女性血清(21~32才)各年令群のジフテリア血中抗毒素価(中和抗体価)を測定した。断片的な調査ではあるが千葉県におけるジフテリアの抗体保有状況について、若干の検討を加えたので報告し、今後の予防接種対策の資料とした。

II. 調査および方法

- (1) Shick反応：術式については常法¹²⁾に従い、診断試薬は国立予防衛生研究所より分与を受け、千葉市立病院にて実施した。
- (2) ジフテリア抗毒素価測定方法：厚生省流行予測事業として用いているマイクロプレートによるVero細胞を使用しての組織培養法で実施した。^{13), 14)}
- (3) 血清採取方法：県内5医療機関、船橋中央病院、成田赤十字病院、千葉市立病院、川鉄病院、蘇我病院の協力で、他疾患外来小児患者より採取した。
- (4) 血清の年令別区分：I) 小児血清は、6ヵ月、12ヵ月、1才、2~3才、4~5才、6~8才、9~11才、12~15才の8段階に区分し、1975年289名、1976年233名、1977年218名で、-20℃に保存し実験に供した。
II) 成人女子血清は風疹の検査などで集められた21~32才で各年令毎に区分し、251名を実験に供した。

* 千葉県衛生研究所

** 千葉市立病院

(1979年5月10日受理)

III. 成績

1975年から1977年までの3ヶ年における小児の抗体保有状況については、ジフテリアの感染防禦レベルを血清中の抗毒素価0.01iu/mlとすれば、図-1のごとくである。

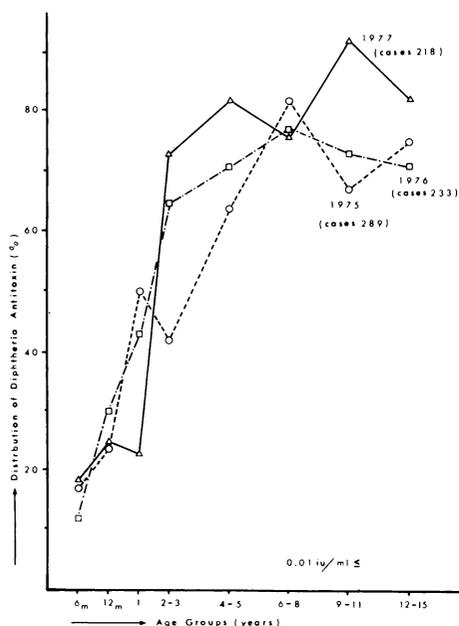


図1 小児年令別抗体保有状況 (千葉県)

1975年においては、2~3才児群で保有率42.4%であり年令の増加とともに上昇し、そのピークは6~8才児群で82.0%と高率であった。次いで1976年では2~3才児群では65.0%と高くなり、6~8才児群では前年と同様に77.5%と最高値であった。また1977年では2~3才児群は73.3%と更に高率をしめし、そのピークは9~11才児群の92.0%を越える高い保有率であった。このことは患者発生が減少した今日では自然感染による免疫抗体の獲得が皆無に等しい現状であり、抗体保有率はワクチン接種率との密接な関係のあることが推察される。

また各年度間における抗体保有率の差を比較してみると、差の著しい1才児群において、1975年の50%に対して、1977年は25%以下である。このことは1975年の予防接種法の改正により集団接種年令を2才以降に開始したことの結果と思われる。更に2才児以上の年令群では百日咳菌を含むD・PあるいはD・P・T混合ワクチン接種率の低下が著しく、1975年は1977年に比較して全体に抗体保有率は低下し、特に2~3才児群では1975年は45%以下であったものが、1976~1977年はともに60%をしめしていた。6~8才児群以上では混合ワクチン接種率も各

年度共高く、抗体保有率もいずれの年度とも高かった。

県内の80市町村における予防接種の実施状況を調査した結果を表-1に示す。ワクチン接種状況は1973~1976

表1 県内の予防接種状況 (県内80市町村)

年次	ジフテリアのワクチン型別			
	D	D・P	D・P・T	D・T
1973	75(93.8)	13(16.3)	68(85.0)	4(5.0)
1974	77(96.3)	14(17.5)	69(86.3)	0
1975	64(80.0)	3(3.8)	24(30.0)	17(21.3)
1976	64(80.0)	7(8.8)	30(37.5)	34(42.5)
1977	63(78.8)	0	44(55.0)	46(57.5)

()は%
 D:ジフテリア単独ワクチン
 D・P:百日咳・ジフテリア二種混合ワクチン
 D・P・T:百日咳・ジフテリア・破傷風三種混合ワクチン
 D・T:ジフテリア・破傷風二種混合ワクチン

年まではD単独ワクチンでは大差なく、接種率で80~90%であり、1977年は若干低く78.8%であった。D・P2種混合およびD・P・T3種混合ワクチンの場合、1973年はD・Pワクチンで13(16.3%)、D・P・Tワクチンで68(85.0%)であり、1974年はD・Pワクチンでは14(17.5%)、D・P・Tでは69(86.3%)であった。これに対し、1975年には著しく低下し、D・P、D・P・Tワクチン合わせても27(33.8%)と低率であったが、1976年には37(46.3%)と上昇し、接種率回復のきざしが見られ、1977年にはD・Pワクチンを接種する市町村がなく、D・P・Tワクチン44(55%)と増加の傾向にある。特に最近ではD・T混合ワクチンに移行する傾向が見られ、1973~1974年にはD・T混合は僅か4(5.0%)市町村のみであったが、1975年には17(21.3%)となり、1976年には34(42.5%)、1977年46(57.5%)に上昇していることが注目される。

ジフテリアにおける抗毒素価の保有状況については、従来Shick反応¹²やMoloney試験¹³が利用されていたが宮村らによってマイクロタイター法を用いた血中抗毒素価を測定する組織培養法による方法^{13,14}が考案されて以来、厚生省流行予測事業でも用いられるようになった。

そこで著者らは両者の比較のためShick反応とマイクロタイター法の併用を試み、以下の成績を得て報告したが、¹⁵(表-2)63名の被験者のうち、抗毒素価0.01iu/ml以下は18名であり、そのうちShick反応陰性者5/18(27.8%)であった。残り45名は抗毒素価0.02iu/ml以上であり抗毒素価0.08iu/ml以上を示した者は21/45(46.7%)であり、Shick反応陽性者3/21(6.9%)であった。

次に成人血清におけるジフテリア抗毒素価については

表2 Schick反応と血中抗毒素価の比較(1976・千葉)

抗毒素価 (iu/ml)	Schick 反 応			
	-	±	+	+
0	1	·	1	2
0.005	2	·	2	4
0.01	2	·	2	2
0.02	10	1	·	·
0.04	12	1	·	·
≥ 0.08	16	2	2	1

63名実施

成人女子年令別血清21~32才までの各年令群, 約10~20名づつ, 合計251名について測定した。図-2のごとく,

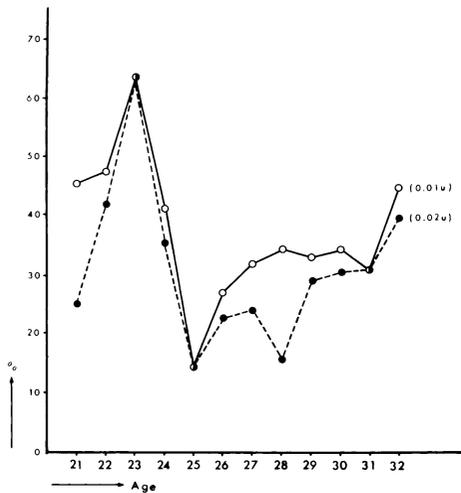


図2 成人年令別抗体保有状況 (千葉県 1978)

21~32才までの年令群のうち0.01iu/ml以上の保有状況は, 23才群が 7/11 (63.6%), 成人女子年令群の中では最高であり, 最低は25才群における3/21 (14.3%)であった。その他の年令群では21~24才群までは40.0%以上をしめたが, 年令の増加とともに32才群の45.0%を除いては, いずれも40%以下であった。

これら成人女子年令群における平均抗体価は図-3にしめたごとく, 患者発生が多かった1940年後半に出生した31~32才群の0.187~0.277iu/mlをピークに23才の0.169iu/mlであり, 他の年令群では27才の0.065iu/mlを除いてはいずれも0.05iu/ml以下と著しく低かった。

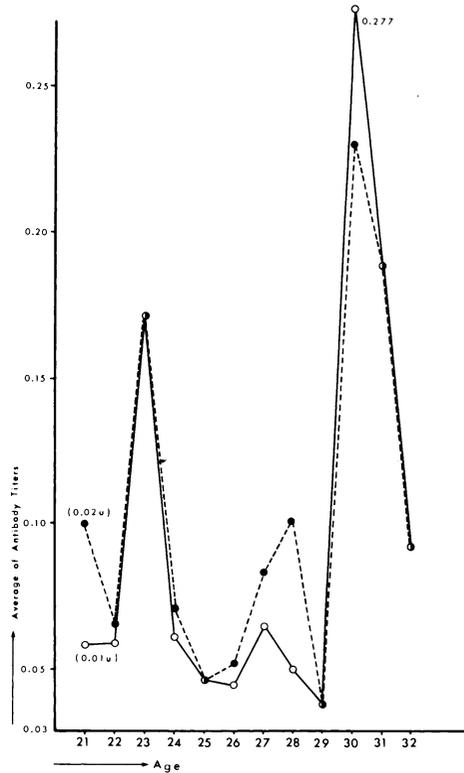


図3 成人年令別抗体保有者の平均抗体価(千葉県1978)

IV. 考 察

ジフテリア患者の多発していた1945年頃において健康保菌者は野辺地,¹⁶⁾ 工藤,¹⁷⁾ 柄内¹⁸⁾らの報告によれば, 4.8~6.0%であり, 1955年頃の患者数が急激に減少し始めた時期においても金子¹⁹⁾らの報告では4.6%と保有している。このことはジフテリア疾患では不顕性感染の多いことを示唆していると考ええる。このため地域集団をジフテリアから予防するには, その集団内における血清中の抗体価を測定し, 抗体の保有状況を把握することが, ワクチン接種を立案する上からも, 防疫上重要なことであろう。従来免疫抗体測定法としてShick反応あるいはMoloney試験が実施され, 殊に厚生省流行予測事業では1974年までジフテリアの集団免疫の尺度としてShick反応が用いられてきた。Shick反応では陽性と陰性の境は, 血清中の抗毒素価がml当り約0.01単位と0.02単位の間にあると考えられ, 感染防禦レベル(約0.01単位)の指標としては優れていた。しかしワクチン反復接種による毒素反応以外のアレルギー反応による発赤が見られたり, 反応自体が定量的でないという欠点があった。そこで, 宮村ら^{13, 14)}によってマイクロ化された血清中抗毒素の測定法

は、以上の欠点を除ける点で優れた方法であり、1975年から流行予測事業でもShick反応から血清抗体測定法に切り替えられた。^{20, 21, 22}

著者らが経験した例¹⁹でも前述したごとく、Shick反応では百日咳菌などアジュバンド効果のあるワクチンにより高度の免疫を獲得した者（中和抗体価 ≥ 0.08 単位）の中にShick反応の陽性者が認められた。これはワクチン接種によるアレルギー反応と考えられ、自然感染の頻度が低くワクチン接種率の高い集団の免疫検査には血清中の抗体測定が優れていよう。過去に数多く実施されて来たShick反応と血清抗体測定を同じ尺度で比較することには問題がある。

今回、1975年以降3ヵ年の小児血清中のジフテリア抗毒素を測定した結果、患者発生が激減している今日では自然感染による抗体獲得の機会がほとんど無い現状から、予防接種による抗体保有状況を血清学的に観察しているものと考えてよからう。したがって予防接種を中断した場合は当然のことながら抗体保有率の低下が著しくなろう。1974～1975年のD・P・Tワクチン接種事故の発生後、予防接種を中断したためD・P、D・P・Tワクチンの接種率は1975年には27%に落ち、その結果2才未満児の保有率の低下が著明であったのに対し、3才以上の小児においては70%以上の高い抗体保有率をしめし、流行阻止に必要な集団免疫度を持続していた。また1977年5月に予防接種法が大幅に改正され接種年齢の引き上げにより未接種児の多い1才群では23%台に落ち込んでいる。

成人女性血清では、25～26才群が低率であった。特に25才では15%以下と著しい低率で今後追加免疫の機会が少ないこの年齢層の母親から出産した新生児および乳幼児の大部分は、集団予防接種を受けるまでは抗体陰性のまま感染の危険にさらされている。そのことが坂本²³らの報告にあるように2才未満児の高い罹患率となってきた。今後予防接種時期について早急に検討を要し、また、予防接種法に基づいた定期的接種を受けることの必要性を痛感させられる。また、百日咳ワクチンは、百日咳予防にきわめて有効であるのみならずジフテリアトキソイドと混合することにより、いわゆるアジュバンド効果でジフテリア抗毒素産生を高める効果がある^{24, 25, 26}といわれながらも、1975年には混合ワクチンの接種率27%と低かったが、1977年には44（55%）と若干増えてきており、今後は緩慢ではあるが抗体の保有状況も高くなることが予測される。

成人女子、特に22～23才群の抗体保有率が高い。また1948年の京都ジフテリア事件当時出生の30才以上の年齢群では抗体保有率および平均抗体価ともに高く、また事

件後の28～29才群では抗体保有率で30%台と確保したものの、平均抗体価は25～26才群と同様に低い。このことはワクチンの接種率の影響はもとより、自然感染の機会の低下の大きいことが推察できる。また、21～24才群における抗体保有率および平均抗体価の高いことは、接種率はもとより、この時期に患者の発生数増加による自然界の流行が追加免疫の役割を果していることが推測される。

以上のことからジフテリアの流行発生を予測する場合には、自然感染による追加免疫の機会が少ない現在、予防接種による2回以上の定期的な接種を受けることにより、追加免疫を獲得することが重要であり、²⁹特に2才未満児の未接種群への感染防止に注意することと共に、²⁷成人においても成人用ジフテリアトキソイドによる追加免疫としての接種を必要としよう。特に医療従事者においては抗体価の測定は重要視すべきである。また百日咳患者の急増はここ数年全国的に激増の一途をたどっている実状から、^{28, 29, 30, 31}ジフテリアにおいても保菌者の検索をポイントに細心の注意をはかると共に予防接種年齢の引き上げによるジフテリアに対する出生後、母子免疫を持たずに予防接種の時期まで無防備でいなければならない幼児の予防について再検討していくことが、防疫上急がねばならない課題と考える。

V. まとめ

今回の県内における小児および成人血清のジフテリア血中抗毒素価を測定したところ、次のような調査結果を得た。

- (1) 小児における抗体保有率は、ワクチンの接種と密接な関係を有することが判明した。
- (2) 3才以上の小児については70%以上の高い抗体保有率であり、流行阻止に必要な集団免疫を持っていた。
- (3) 25才前後の若い母親から出生した新生児および乳幼児の大部分は集団予防接種（24ヶ月以降）の機会まで抗体を保有せず、ジフテリアに感染する危険性があることが判明した。
- (4) 成人女性の血中抗毒素価を測定した結果、抗体保有率および抗体価と共に年齢差があり、特に医療に従事する場合は抗体価の測定と対策が望まれる。

稿を終るにあたり、今回の調査に御協力して戴きました船橋中央、成田赤十字、千葉市立及び蘇我病院、県予防課、船橋・佐倉・中央保健所などの関係者各位に深謝致します。

VI. 文 献

- 1) 厚生省, 厚生 の 指標, 特集号, 国民衛生の動向, 25-9, 1978
- 2) 千葉県衛生部, 千葉県衛生統計年報昭和51年度版
- 3) 芦原義守ほか, 近代出版, ワクチン現況, 1978
- 4) 加藤達夫ほか, 小児保健研究, 37-2, 108-112, 1978
- 5) 岩田崇ほか, 小児科臨床, 29-12, 125-127, 1976
- 6) Kurokawa, M. et al., Tap. J. M. Sc. Biol, 14, 249-256, 1961
- 7) 山上茂, 日本臨床, 19-6, 1160-1168, 1961
- 8) WEGMANN. T. et al., Schweiz Med, Wscrhr. 107-14, 455, 1977
- 9) HEYNE. D, Arch. Belg. Med. Sociale, 34-7, 401, 1976
- 10) 小林章男ほか, 日本医事新報, 2799, 43, 1977
- 11) 今村, 小張編, 急性感染症の臨床, 222-235, 医学書院, 1965
- 12) 国立予防衛生研究所編, 日本ワクチン改訂2版, 68-81, 丸善(東京), 1977
- 13) Miyamura, K. et al., J. Biol. Standard, 2, 199-201, 1974
- 14) Miyamura, K. et al., J. Biol. Standard, 2, 203-209, 1974
- 15) 芦原義守ほか, 臨床とウィルス, 臨時増刊, ワクチンの現状, 43-50, 1978
- 16) 野辺地慶三, 日本臨床, 4, 554-561, 1946
- 17) 工藤正四郎ほか, 日本聯合衛生学会誌, 15, 70, 1943
- 18) 柄内寛ほか, 公衆衛生学雑誌, 1, 95-106, 1946
- 19) 金子義徳ほか, 日本公衆衛生学会誌, 9-4, 163-167, 1962
- 20) 厚生省公衆衛生局保健情報課, 昭和49年度伝染病流行予測調査報告書, 45-66
- 21) 厚生省公衆衛生局保健情報課, 昭和50年度伝染病流行予測調査報告書, 15-38
- 22) 厚生省公衆衛生局保健情報課, 昭和51年度伝染病流行予測調査報告書, 15-38
- 23) 坂本州弘, 理論疫学研究, 15, 70-90, 1970
- 24) 百日咳ワクチンの改善に関する研究班2報, 日本医事新報, 1725, 14-21, 1957
- 25) 百日咳ワクチンの改善に関する研究班3報, 日本医事新報, 1276, 11-13, 1957
- 26) 金子義徳, 公衆衛生情報, 1977-8, 8-11, 1977
- 27) 武田章太ほか, 日本公衛誌, 5-6, 285-287, 1958
- 28) 北見篤四郎, 日本公衛誌, 5-10, 486-494, 1958
- 29) 市村博ほか, 感染症誌, 50, 73, 1976
- 30) 宮本泰ほか, 感染症誌, 48, 179, 1974
- 31) 井上正直ほか, 感染症誌, 52, 323, 1978