

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 号	氏 名	塩 田 星 児
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	牧 野 芳 夫	牧野
	副査氏名	門 田 孝 一	門田
	副査氏名	長谷川 英 男	長所
<p>A pilot study on intradermal vaccination of Japanese rabies vaccine for pre-exposure immunization. (日本製狂犬病ワクチンの曝露前免疫における皮内接種法の検討) 論文掲載雑誌 Vaccine Vol. 26, 6441-6444, 2008</p> <p>論文の要旨</p> <p>世界保健機関(WHO)は狂犬病の予防接種スケジュールとして、皮下1.0mlあるいは皮内0.1mlのワクチン接種を0, 7, 28日目に行う方法を提唱している。しかし、ニワトリ胎児細胞を用いて製造している日本製の唯一の狂犬病ワクチン(PCEC-K)の接種スケジュールは0, 28, 180日目の3回の皮下接種となっており、3回の接種を完了するまでに半年間を要する。また、この方法では、2回接種後でも24%の者に感染防御に必要な中和抗体が産生されていないことが報告されている。そこで本研究ではPCEC-Kワクチンを用い、WHOスケジュールに基づいた皮内接種法による中和抗体産生能を検討した。本研究は本学倫理委員会の承認を受けた。</p> <p>応募したボランティア55人の内訳は、(A)事前にPCEC-Kワクチンの皮内接種を受けたもの20人、(B)以前にPCEC-Kワクチンの皮下接種を受けたもの35人である。(A)の20人はWHOの方法に従い上腕2ヶ所に0.1mlずつPCEC-Kワクチンの皮内接種を0, 7, 28日目に受けた。また、(B)の35人は従来の方法で1.0mlのPCEC-Kワクチンの皮下接種を0, 28, 180日目に受けた。(A)グループはワクチン接種後0-208日の期間、また(B)グループは接種後1-120ヶ月の期間に採血し、BHK-21細胞を用いた迅速蛍光フォーカス減少法による中和抗体価測定を行った。中和抗体価0.5IU/ml以上を十分な抗体の産生とした。相関係数はEpi Infoを用いPearson's product moment correlation coefficientを計算した。</p> <p>その結果、皮下接種法では1~2回接種した群の抗体価は全て0.4IU/ml以下であり、3回目接種後に0.5IU/ml以上となったのは11/17(65%)であった。抗体価が0.5IU/ml以下であった者のうち5名にブースターの皮下接種(4回目)を行ったところ4/5(80%)で0.5IU/ml以上となった。一方、皮内接種法では、接種14日目(2回接種後)には11/11(100%)で十分な抗体上昇が認められた(1.14-5.89IU/ml)。28日目には2/20(10%)で抗体価の低下が認められたが、3回目の接種後には20/20(100%)で0.5IU/ml以上となった。84日目には抗体価に低下傾向が見られたが、全て0.5IU/ml以上の抗体価を保持していた。208日目には抗体保有率は50%に低下した。皮内接種の副反応としては、接種部位の色素沈着や軽い痛み、搔痒感がある程度であった。これらの結果は、接種期間と接種量の観点から、現在日本で行われている接種法をWHOが推奨している方法に変更すべきであることを示唆している。</p> <p>本研究は、従来行われてきた日本製狂犬病ワクチンの皮下接種法をWHOが推奨する2ヶ所の皮内接種法に変更することで、少量のワクチンで中和抗体価の産生と持続が顕著に向上することを明らかにしたものであり、狂犬病対策上重要な知見を与えるものである。審査委員の合議により、本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 塩田 星児

論 文 題 目

A pilot study on intradermal vaccination of Japanese rabies vaccine for pre-exposure immunization

【日本製狂犬病ワクチンの曝露前免疫における皮内接種法の検討】

要 旨

【緒言】狂犬病は狂犬病ウイルスにより引き起こされる致死性の神経ウイルス感染症である。狂犬病は発症すると有効な治療法がないため、曝露後発症予防としてワクチン接種が欠くべからざる対策である。一方狂犬病ウイルスの取り扱い者、狂犬病侵淫地への旅行者などハイリスク者へは曝露前ワクチン接種も行われる。曝露前ワクチン接種法としてWHOは組織培養不活化狂犬病ワクチン1.0mlを筋肉内あるいは0.1mlを皮内に0、7、28日で接種することを勧めているが、日本製の狂犬病ワクチンは能書上1.0mlの皮下接種を0、28、180日で接種することとなっている。この接種法では接種完了まで半年を要するため、3回接種を終了させることはしばしば困難である。また2006年の36年ぶりの輸入狂犬病例の報告後、国内でのワクチン備蓄が底をついており、WHOの推奨する0.1ml皮内接種法など、より少ないワクチンの接種で十分な免疫を獲得できるかを検討することは、日本国内における狂犬病ワクチンの接種法を世界標準に近づけるためにも重要な情報を提供すると考えられる。

【研究対象および方法】大分大学医学部倫理審査委員会(IRB)の承認を経て、以下の検討を行った。1) 化血研製組織培養型狂犬病ワクチン皮下接種既往者 35 名に対し、接種回数、最終免疫時期を確認。血清中のウイルス中和抗体価、ELISA 抗体価を測定した。2) 健康人ボランティア 20 名に対し 0、7、280 日に 0.1mL のワクチンを上腕皮内に 2ヶ所接種し、その後の中和抗体価を測定した。3) 過去の狂犬病ワクチン皮下接種にて十分な中和抗体価を獲得できていなかった 10 名に対し皮下あるいは皮内にて追加接種を行い、ウイルス中和抗体価の上昇を確認した。ウイルス中和抗体価の確認は rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT)にて行い、0.5 IU/ml 以上を十分なウイルス中和抗体価獲得として評価した。

【結果】1) 従前の日本製狂犬病ワクチン皮下接種法においては、1、2 回のみ接種では十分なウイルス中和抗体価を獲得したものはいなかった。なかには 3 回接種にても獲得できないものが 35% (17 例中 6 例) 確認された。最終接種の時期からウイルス中和抗体価測定までの時期に逆相関はなく、接種後短期間の中にも十分なウイルス中和抗体価を有していないものも 3 名いた。2) 日本製狂犬病ワクチンの 0、7、28 日のスケジュールでの皮内接種法では、3 回接種後全員にウイルス中和抗体価の上昇を確認できた。接種後 208 日を経過すると 10 名中 5 名で 0.5 IU/ml を下回っていた。副作用では数名で色素沈着などを認めたが、いずれも軽微なものであった。3) 1mL の皮下接種による追加接種にて、2 週間後から十分なウイルス中和抗体価の上昇を確認できたが、0.1mL の 2ヶ所の皮内接種による追加接種の方がその程度が強かった。

【考察および結語】狂犬病予防法に基づく検疫やワクチンの徹底化により国内では半世紀近く狂犬病の発生を経験していないが、グローバル化の中で狂犬病侵淫地域への渡航、国内への侵入のリスクはかつてなく多様化してきており、狂犬病の侵入を 100% 防ぐことは困難であると考えられる。ヒトの狂犬病の根絶にはヒトへの曝露前・曝露後ワクチンの接種が徹底されなければならない。WHO の推奨する皮内接種法は日本製狂犬病ワクチンにおいても有効であることが確認され、より少ない量で、かつより短期間に免疫を獲得できることが期待される。また狂犬病ワクチン接種既往者に対する追加接種においても皮内接種法は有効であることが確認された。