

健常児および悪性腫瘍，特発性ネフローゼ症候群患児に
おける百日咳 LPF, F-HA 抗体価の経時変化について

—新旧三混ワクチン接種による百日咳抗体価の差異—

新潟大学医学部小児科学教室（主任：塚 薫教授）
高野健一郎・千葉 高正・大塚 武司・塚 薫

Anti Pertussis LPF, F-HA Titer in Children with Malignancy,
Idiopathic Nephrotic Syndrome and Healthy Children

—The Differences of Anti Pertussis Titer between
Inactivated and Component vaccination—

Kenichiro TAKANO, Takamasa CHIBA,
Takesi OHTSUKA and Kaoru SAKAI

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

Serum levels of antibodies against pertussis lymphocytosis promoting factor (LPF) and filamentous hemagglutinin (F-HA) value were measured on healthy children and the children suffering from idiopathic nephrotic syndrome (INS) and malignancy. Correlation between old (inactivated) and new (acellular, component) pertussis vaccination and clinical processes were examined in relation to the time elapsed after vaccination.

Regardless of age, healthy children showed sufficient level of anti pertussis F-HA and LPF levels necessary for protecting the infection against *Bordetella pertussis*. On the contrary, children suffering from INS or malignancy showed insufficient level of anti F-HA and LPF necessary for preventing the infection against *Bordetella pertussis*, irrespective of the difference between new vaccination and the old. Such tendency was conspicuously observed in the relapser of malignant tumor and frequent relapser of INS.

Key words: Pertussis, Lymphocytosis promoting factor (LPF), Filamentous hemagglutinin factor (F-HA)

百日咳，白血球增多因子，纖維状赤血球凝集因子

Reprint request: Kenichiro TAKANO,
Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata City, 951, JAPAN.

別冊請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学小児科学教室 高野健一郎

はじめに

本研究は昭和59年から61年度にわたり、厚生省予防接種副反応研究班のもとで行われた予防接種副反応の軽減化と後遺症患者の社会復帰に関する研究（現行予防接種の評価に関する研究：班長 平山宗宏，木村三生夫教授）としておこなわれた。

研究目的

百日咳に対する免疫を的確に評価するためには、白血球増多因子（Lymphocytosis Promoting Factor: LPF）ならびに繊維状赤血球凝集素（Filamentous Hemagglutinin: F-HA）に対する抗体価の測定が望まれる¹⁾²⁾。特に1981年秋から導入された沈降精製百日咳、ジフテリア、破傷風三種混合ワクチン（新三混ワクチン³⁾）の効果の評価については、本ワクチン中にふくまれる LPF ならびに F-HA 抗原に対する抗体価の測定が必須である。

一方、悪性腫瘍患児、特発性ネフローゼ症候群（Idiopathic nephrotic syndrome: INS）患児など強力な免疫抑制治療による続発性の免疫不全を来す疾患では、細菌、ウイルスに対する易感染性や重篤化が認められ、これら患児を管理する際には種々の微生物に対する抗体保有率を検索する必要がある。

百日咳、ジフテリア、破傷風の三種混合ワクチンの接種は生後3か月から48か月の間に施行され基礎免疫を獲得後1年から1年半後に再接種をするが、百日咳の受動免疫はこの時点ではほぼ終生免疫を獲得するため、感染の危険が無くなるとされている。

私達は受動免疫が完成している健常児と続発性免疫不全が考えられる悪性腫瘍、INS 患児（初発時三混接種済み）の百日咳抗体価保有につき①接種された三混ワクチンの新旧、②臨床経過の差異の点から検討し、さらに続発性免疫不全状態が考えられる症例については1～2年後に再検査を行い保有抗体価がいかなる変動を示すかについても検討した。

対象および方法

初発時すでに三混ワクチン接種歴のあった INS 患児18名（5歳から19歳，男児13名，女児5名）および白血病を中心とした悪性腫瘍児13名（5歳から16歳，男児6名，女児7名）を対象とし，昭和59年4月から昭和62年2月のあいだに1年以上の期間をおきペアーで百日咳 LPF, F-HA 抗体価を測定した。なお対象とした INS 患児および悪性

腫瘍患児は，抗体価を測定した時点においては全例が寛解状態にあった。ワクチンの新旧は1回でも新三混ワクチンを接種した例は新三混ワクチン接種例と判定した。

正常対照群は6歳から15歳（平均11.8歳）の健常児（男児50名，女児50名）につき同様に検索を行った。

LPF, F-HA 抗体価の測定は，精製 LPF, F-HA 抗原，ALP 標識抗ヒト IgG 抗体を用いて Micro ELISA 法により測定した。Reference 抗体は，予研佐藤勇治氏から分与されたヒト-3 抗 LPF 価 200 ELISA u/ml，抗 F-HA 価 650 ELISA u/ml を使用した。

結 果

1) 健常児における LPF, F-HA 抗体価（表1，図1）

健常児における LPF 抗体価は， 10.2 ± 18.5 ELISA u/ml（平均 \pm 1 S.D.） F-HA 抗体価は 55.4 ± 90.5 ELISA u/ml を示した。両抗体価の間には $r=0.48$ と有意の（ $p<0.001$ ）相関がみられた。

なお6歳児と7歳児の一部が新三混ワクチン接種例で，他は不活化百日咳死菌体ワクチン（旧三混ワクチン）接種例であったが両抗体価ともに有意の年令差は認められなかった。

表1 健常児における LPF, F-HA 抗体価 (N=100)

	Mean \pm 1 S.D.
anti LPF	10.2 \pm 18.5
F-HA	55.4 \pm 90.5 ELISA u/ml

2) 悪性腫瘍における LPF, F-HA 抗体価

患児におけるペアー1回目の LPF, F-HA 抗体価は，それぞれ 4.29 ± 7.37 , 7.56 ± 10.17 ELISA u/ml，2回目は 2.54 ± 2.67 , 7.84 ± 7.06 ELISA u/ml で両年度，両抗体価とも低値で，特に F-HA 抗体価は健常児に比し有意（ $p<0.01$ ）に低下していた（表2）。

新三混ワクチンを接種した既往のある7例および旧三混ワクチンを接種された6例は，ともに両年度にわたり

表2 悪性腫瘍患児における LPF, F-HA 抗体価 (N=13)

	一回目検査	二回目検査
anti LPF	4.29 \pm 7.37	2.54 \pm 2.67
F-HA	7.56 \pm 10.2	7.84 \pm 7.06

Mean \pm 1 S.D. ELISA u/ml

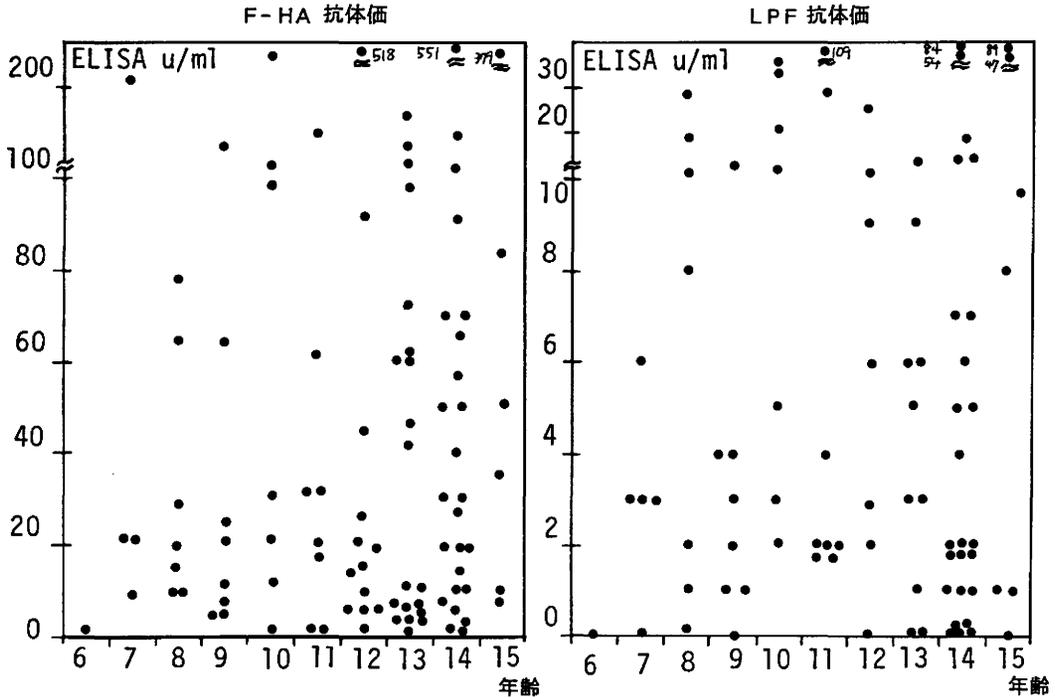


図1 健常児における F-HA, LPF-HA 抗体価の年齢差

表3 悪性腫瘍患児における LPF, F-HA 抗体価
— 新株, 旧株接種例にみられる差異 (N=13)—

	検査	旧株 (N=6)	新株 (N=7)
anti LPF	一回目	6.50 ± 10.5	2.40 ± 2.80
	二回目	3.33 ± 3.67	1.86 ± 1.35
F-HA	一回目	7.33 ± 13.7	7.80 ± 7.17
	二回目	8.67 ± 7.23	7.14 ± 7.40

Mean ± 1S.D. ELISA u/ml

LPF 抗体価, F-HA 抗体価に一定の変化を認めず, 持続的に低値を示していた (表3). しかし再発し再寛解導入療法を受けた例のうち, 再発後の両抗体価が前値に比し低下を示した患児が, 新三混ワクチン接種2例中1例, 旧三混ワクチン接種2例全例に見られた (表4).

3) 特発性ネフローゼ症候群患者における LPF, F-HA 抗体価

ペア—1回目の LPF 抗体価, F-HA 抗体価は 7.19 ± 10.9, 18.1 ± 27.6 ELISA u/ml, 2 回目はそれぞれ 2.94 ± 3.94, 8.98 ± 9.60 ELISA u/ml と経過観察中は

表4 悪性腫瘍患児における臨床経過と LPF, F-HA 抗体価 (N=13)

	検査	寛解持続例 (N=9)		再発例 (N=4)	
		旧株 (N=4)	新株 (N=5)	旧株 (N=2)	新株 (N=2)
anti LPF	一回目	1.25 ± 2.50	1.00 ± 1.00	17.0 ± 14.1	5.90 ± 2.97
	二回目	2.00 ± 2.16	1.80 ± 1.64	6.00 ± 5.66	2.00 ± 0.00
F-HA	一回目	2.50 ± 5.00	9.00 ± 8.22	17.0 ± 24.0	4.65 ± 3.32
	二回目	8.00 ± 4.32	8.60 ± 8.53	10.0 ± 14.1	3.50 ± 0.70

Mean ± 1S.D. ELISA u/ml

表5 特発性ネフローゼ症候群における LPF, F-HA 抗体価 (N=18)

	一回目検査	二回目検査
anti LPF	7.19 ± 10.9	2.94 ± 3.94
F-HA	18.1 ± 27.6	8.98 ± 9.60
Mean ± 1S.D. ELISA u/ml		

表6 特発性ネフローゼ症候群における LPF, F-HA 抗体価

—新株, 旧株接種例にみられる差異 (N=18)—

	検査	旧株 (N=10)	新株 (N=8)
anti LPF	一回目	10.1 ± 13.7	3.55 ± 4.59
	二回目	3.70 ± 5.08	2.00 ± 1.64
F-HA	一回目	18.0 ± 25.3	18.1 ± 32.1
	二回目	10.2 ± 11.2	7.48 ± 7.57
Mean ± 1S.D. ELISA u/ml			

表7 特発性ネフローゼ症候群における臨床経過と LPF, F-HA 抗体価 (N=18)

	検査	寛解持続例 (N=12)		頻回再発例 (N=6)	
		旧株 (N=7)	新株 (N=5)	旧株 (N=3)	新株 (N=3)
anti LPF	一回目	6.57 ± 8.20	1.64 ± 1.86	18.3 ± 22.4	5.73 ± 7.34
	二回目	5.00 ± 5.63	2.38 ± 2.00	0.67 ± 1.15	2.33 ± 1.52
F-HA	一回目	22.1 ± 29.2	5.20 ± 5.59	8.33 ± 10.4	37.3 ± 51.7
	二回目	12.5 ± 12.6	6.96 ± 4.87	4.67 ± 5.03	10.7 ± 10.8

Mean ± 1S.D. ELISA u/ml

両抗体価ともに健常児に比し低値で、特に F-HA 抗体価は健常児に比し有意 ($p < 0.01$) に低下していた (表5)。一方、新三混ワクチンを接種された8例、および旧三混ワクチンを接種された10例は、ともに経過観察中に両抗体価に有意な変化を示さなかった (表6)。

しかし頻回再発例においてはベアー2回目の LPF, F-HA 抗体価が、旧三混ワクチン接種3例中2例、新三混ワクチン接種3例中2例で1回目の抗体価よりも低下していた。

考 察

健常小児における百日咳 LPF, F-HA 抗体価は、両者とも百日咳菌に対する感染防衛レベル (10-20 ELISA u/ml) 以上の値を示しており、年齢による差は認められなかった。一方、INS, 悪性腫瘍患児など大量ステロイドホルモン、免疫抑制剤を使用し続発性に免疫不全症が生じていると推測される例では、持続的に LPF, F-HA 抗体価の低下がみられた。この抗体価のレベルは百日咳菌に対する感染予防の最低レベルに相当⁴⁾し、続発性免疫不全患児においては同菌に対する易感染性が常時存在することが示唆された。この傾向はとくに再発した悪性腫瘍患児、INS の頻回再発例で明らかであり新旧いずれの三混ワクチンを接種された例でも同様に認められた。

これらの患児においては、リンパ球の免疫グロブリン産生能低下を指摘する報告⁵⁾もあり、そのため百日咳に対する保有抗体価が低いとも考えられた。かかる患児にたいして十分な感染予防対策が必要であるが、将来かかる条件下にある疾患例に対しても十分な抗体産生能を保持させるワクチン接種スケジュールの考案ならびに新しいワクチンの開発も待たれる。

結 語

1) 健常小児においては、年齢に関係なく百日咳菌の感染防衛に必要な十分とされる百日咳 LPF, F-HA 抗体価が認められた。

2) INS, 悪性腫瘍患児では、新旧いずれの百日咳ワクチンを接種された症例においても持続的に LPF, F-HA 抗体が百日咳菌に対する感染予防に必要な最低レベルの値を示していた。

3) この傾向はとくに再発した悪性腫瘍患児、INA 患児の頻回再発例で著明であった。

謝 辞

最後に百日咳 LPF, F-HA 抗体価の測定をお願いしデンカ生研 (株) の渋谷豊彦、生島絃一郎両氏に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Sato, Y.: Role of antibody to Leukocytosis promoting factor hemagglutinin and to Filamentous hemagglutinin in Pertussis. *Inf. and Imm.*, 31: 1223~1231, 1981.
- 2) Burstyn, D.G.: Serological response to Filamentous hemagglutinin and Lymphocytosis promoting toxin of *Bordetella pertussis*. *Inf. and Imm.*, 41: 1150~1156, 1983.
- 3) 水原春郎: 百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン. *小児医学*, 13: 234~268, 1980.
- 4) 比企野典子: ELISA 法による百日咳抗 LPF-HA, 抗 F-HA 抗体価の測定に関する研究 第1編百日咳患児および一般小児における抗体保有について. *日児誌*, 88: 2609~2620, 1984.
- 5) 塚 薫, 嶋倉泰裕, 富沢修一, 伊藤末志: リポイドネフローゼと細胞免疫. *医学のあゆみ*, 119: 351~357, 1981.

(昭和62年6月2日受付)