

高くない。

2. 抗体価解析のための採血回数は接種前後の2回であり、最低限必要な回数のみとしている。また、1回の採血量は少量で、被験者の健康に害をおよぼす量ではない。

3. 本研究は、研究目的を理解し参加を希望した者のみを対象としている。また、一旦研究に参加した後でも、本人の意志によりいつでも参加を撤回することができる。

4. 被験者のプライバシー・個人情報、細心の注意のもとに保護される。

以上について、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認を得た(受付番号20-5)。

### C. 研究結果

DPT0.2 mlを接種した対象者は、医学部学生 99名、附属病院職員 65名で計164名(平均年齢 27.3±6.0歳(22歳から50歳)、中央値24歳、男性 83名、女性 81名)であり、健康観察日誌は、全員から回収した。接種前後のペア血清による百日咳抗体価は、接種前採血未実施の1名を除いて163名(99%)で測定した。

過去のDPTワクチン接種歴は、既接種が42名(26%)、未接種が6名(4%)、明らかな記録の所在が不明(母子手帳紛失など)が116名(70%)であった。

接種後の全身症状は10名(6.1%)で観察され、37.5℃以上の発熱2名(1.2%)、頭痛、倦怠感がそれぞれ6名(3.6%)、4名(2.4%)であった(図2)。発熱の持続期間は1日間で1名、2日間で1名であり、最高体温はそれぞれ37.8℃(1日目)、37.5℃(7日目)であった。局所症状は32名(19.5%)が訴え、その内訳は疼痛23名(14.0%)、かゆみ14名(8.5%)、発赤11名(6.7%)、腫脹10名(6.1%)、熱感9名(5.5%)で、5cm以上の発赤、腫脹は同一の2名(1.2%)の者に認めた(図2)。抗PT抗体は、接種前抗体価が感染防御レベルとされる10EU/ml未満であった76名(7%)において(図3)、接種後抗体価は2名例を除いて10EU/ml以上に上昇した(図4)。上昇しなかった2名のうち1名は、小児期に1度も百日咳抗原含有ワクチンの接種歴が無く(DT(ジフテリア、破傷風二種混合)を4回接種済み)、1名の接種歴は不明であった。また、接種後の抗体価がEUで接種前の2倍以上に上昇した場合を有意な上昇と定義すると、接種前抗体価が10EU/ml以上であった87例中77例(89%)で、接種により有意な抗体上昇を認めた(図4)。抗FHA抗体は、接種前抗体価が感染防御レベル10EU/ml

未満であった24名(15%)において(図3)、全例で接種後抗体価が10EU/ml以上に上昇した(図4)。また、接種後の抗体価がEUで接種前の2倍以上に上昇した場合を有意な上昇と定義すると、接種前抗体価が10EU/ml以上であった139例中122例(88%)で、接種後に有意な抗体上昇を認めた(図4)。

### D. 考察

トリビック®0.2ml中のPT、FHA抗原量はともに9.4 µgであり、TdapワクチンであるAdacel®のPT2.5 µg、FHA5 µgやBoostrix®のPT8 µg、FHA8 µgとほぼ同等と考えられる(図1)。トリビック®0.2ml中のジフテリア、破傷風抗原量は、それぞれ6Lf以下、1Lf以下であり、Adacel®の2Lf、5Lfや、Boostrix®の2.5Lf、5Lfと比較して、ジフテリア抗原は多め、破傷風抗原は少なめである。一方、わが国で10歳以上の者にジフテリア、破傷風の追加接種として用いるDT(ジフテリア、破傷風二種混合)ワクチン0.1mlに含まれるジフテリア、破傷風抗原量は、それぞれ5Lf以下、1Lf以下であり、トリビック®0.2ml中のジフテリア、破傷風抗原量はほぼ同等である(図1)。

接種後の有害事象に関して、乳幼児に対するトリビック®0.5ml接種で観察された発赤は40.3%、硬結は20.7%であった(添付文章より)のに対して今回の研究(図2)では、発赤は6.7%、腫脹は6.1%であった。また、乳幼児へのトリビック®0.5ml接種では直径5cm以上の発赤を1.8%で認めた(添付文章より)のに対して、今回の研究では1.2%であり、重大な局所反応は発現しなかった。

接種前血清(図3)では163名中76名(47%)で抗PT抗体、24名(15%)で抗FHA抗体が陰性であった。乳幼児期に百日咳抗原含有ワクチンの接種歴を有する42名(26%)においても抗PT抗体で19人(45%)、抗FHA抗体で8人(19%)が陰性であった。今回検討した年代では、過去の接種歴にかかわらず、百日咳に対する感染防御能が十分ではない可能性があると考えられた。

### E. 結論

成人164人に対して、トリビック®0.2mlを単回皮下接種し、安全性と有効性を検討した。接種後の副反応は、頻度・程度とも軽微であった。接種後は多数例で抗体価が有意に上昇し、DPTワクチン0.2ml追加接種は、成人での百日咳対策として有用であることが期待された。成人における百日咳対策は、リス

クの高い乳幼児への伝播を予防することにも繋がりを、今後積極的に導入することを提言したい。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中野貴司, 予防接種で子どもを守る—EPIから新しいワクチンまで. 小児感染免疫, 第20巻、2号、p219-226、2008年7月.

### 2. 学会発表

- 1) 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、田中孝明、一見良司、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷齊、堀浩樹、駒田美弘：医学部学生における抗百日咳抗体保有率. 第44回中部日本小児科学会. 富山市, 2008年8月24日.
- 2) 伊東宏明、中野貴司、一見良司、庵原俊昭、神谷齊、前田一洋、秋山正尊、奥野良信：成人を対象としたDPT(ジフテリア・百日咳・破傷風混合)ワクチン接種の安全性と有効性. 第12回日本ワクチン学会. 熊本, 2008年11月9日.
- 3) 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、浅田和豊、田中孝明、一見良司、庵原俊昭、神谷齊：百日咳の家族内感染が疑われた一例. 第12回東海小児感染症研究会, 名古屋市, 2008年11月29日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図1

トリビック®(0.2ml), DTビック® (0.1ml) および  
 海外の青少年・成人Tdap(0.5ml)に含有される  
 百日せき、ジフテリア、破傷風抗原量(添付文書より)

DPT/DT/Tdap	PT(μg)	FHA(μg)	D(Lf)	T(Lf)
トリビック® 0.2ml	9.4	9.4	6以下	1以下
DTビック® 0.1ml			5以下	1以下
Adacel® #1	2.5	5	2	5
Boostrix® #2	8	8	2.5	5

#1 青少年/成人用 : Canada(12-54歳) U.S.A.(FDA) (11-64歳) S.P (2005/6/10)

#2 青少年/成人用 : Austria (10歳以上) U.S.A.(FDA) (11-18歳) GSK(2005/5/3)

図2 全身症状

発熱*	2名 (1.2%)
頭痛	6名 (3.6%)
倦怠感	4名(2.4%)

\*最高体温 (それぞれ)

37.8℃ (1~2日目)、37.5℃ (7日目)

局所症状

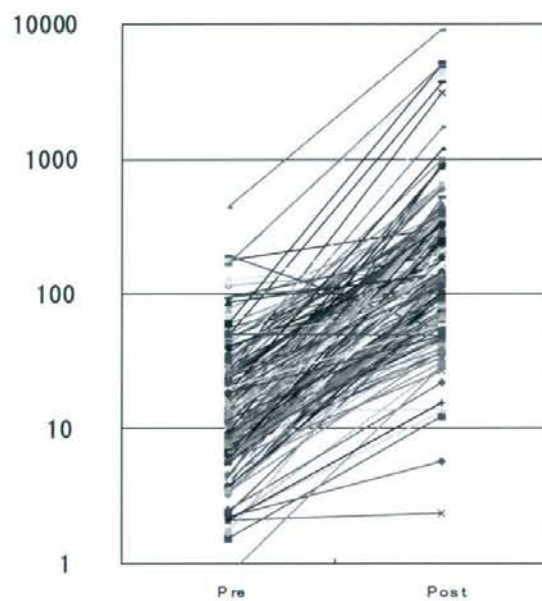
疼痛	23名 (14.0%)
かゆみ	14名(8.5%)
発赤+	11名(6.7%)
腫脹+	10名 (6.1%)
熱感	9名 (5.5%)

+発赤、腫脹 5cm 以上のもの2名

図3

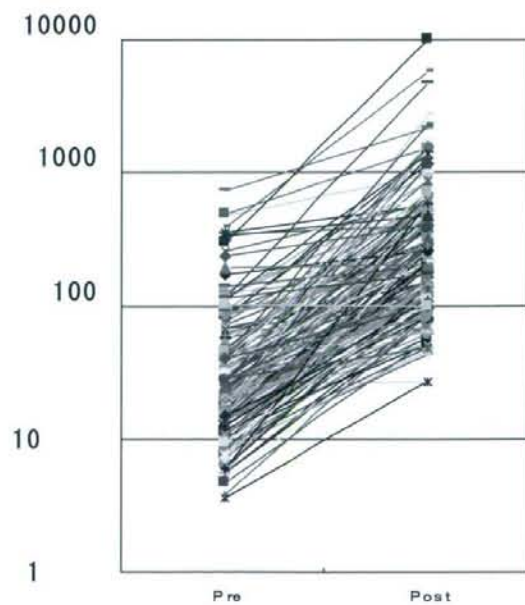
	抗PT 抗体		抗FHA 抗体	
	陽性	陰性	陽性	陰性
20-24 歳	49(58%)	36(42%)	72(85%)	13(15%)
25-29 歳	21(64%)	13(36%)	33(97%)	1(3%)
30-34 歳	8(42%)	11(58%)	15(79%)	4(21%)
35-39 歳	7(44%)	9(56%)	13(81%)	3(19%)
40-44 歳	1(25%)	3(75%)	3(75%)	1(25%)
45-50 歳	1(20%)	4(80%)	3(60%)	2(40%)
計	87(53%)	76(47%)	139(85%)	24(15%)

图4 抗PT抗体



平均 25.6 EU/ml      392.2 EU/ml

抗FHA抗体



平均 59.6 EU/ml      平均 496.5 EU/ml



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

## 大阪府内における百日咳発生動向に関する研究

研究分担者：吉田 英樹（大阪市保健所）

研究協力者：畑山 英明（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

### 研究要旨

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（感染症法）に基づく感染症発生動向調査によると、百日咳の定点あたり累積報告数は、平成16年から18年までの3年間は0.44～0.73であるのに対し、平成19年は0.97、平成20年は2.24（暫定値）と、ここ1、2年で急増している。年齢別報告数を見ると、「0歳」「1歳」「2歳」は大きな変化がないのに対し、「20歳以上」及び「10～14歳」は増加が著しい。患者発生数が本当に増加しているのか、見かけ上の増加なのかを明らかにするために、大阪府内の小児科医を対象に百日咳発生動向、診断、検査等に関するアンケート調査を実施する。

### A. 研究目的

大阪府内における過去5年間の百日咳発生動向（主に小児）を評価すること。

### B. 研究方法

大阪府内の小児科医（大阪府医師会会員）約1,000名を対象にアンケートを実施する予定である。過去5年間（平成16年～20年）の百日咳患者数（感染症発生動向調査の届出基準を満たすものを患者と定義）、年齢、診断方法、患者背景（百日咳患者との接触歴等）について聞き、調査結果を集計、記述する。

### C. 研究結果

調査中

### D. 考察

調査中

### E. 結論

調査中

### 大阪府内における百日咳発生動向に関する調査

平成 16 年から平成 20 年までの 5 年間に先生が診断された百日咳患者に関して、以下の質問にご回答ください。この調査を公表する場合は集計結果のみを公表し、個別のデータについては、特別に許可を得た場合を除き公表することはありません。よろしくお願い致します。

医療機関名： \_\_\_\_\_

医療機関住所： \_\_\_\_\_

医師氏名： \_\_\_\_\_

連絡先： TEL \_\_\_\_\_ FAX \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

1. 百日咳と診断した患者は、何名ですか。

百日咳の定義： 下記の「①かつ②かつ③」または「①かつ②」または「①かつ③」

- ① 2 週間以上持続する咳嗽
- ② スタッカート及びウーブを伴う咳嗽発作
- ③ 新生児や乳児で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐または無呼吸発作

年	H16 年	H17 年	H18 年	H19 年	H20 年
患者数					

2. 各症例について下記の一覧表にご記入ください。

イニシャル： 例 大阪太郎の場合 ⇒ OT

年齢： 0 歳児のみ月齢までご記入ください。

診断日： 臨床診断の後、ペア血清の 4 倍以上の上昇などの確定診断をした場合は、確定診断した日をご記入ください。

診断方法： 臨床診断のみの場合は「臨床」、ペア血清の 4 倍以上の上昇の場合は「血清」に○をつけ、培養などその他の診断による場合は( )内にご記入ください。

- A: 百日咳患者との接触歴(集団発生を含む)があった。
- B: 百日咳の報告が増加しているとニュース等で聞いたため、血液検査を積極的に実施した。
- C: 患者(または家族)から検査をしてくれと依頼され、実施した。
- D: DPT ワクチン歴 なしは「0」、1 回は「1」、2 回は「2」、3 回は「3」、4 回は「4」に○をしてください。





## 百日咳ワクチン有効性研究に関する 文献的考察、および症例対照研究の実施に向けた質問票の開発

研究分担者：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教）

研究分担者：岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科 医長）

研究分担者：中野 貴司（国立病院機構三重病院臨床研究部 室長）

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 助教）

共同研究者：熊谷 桂子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）

### 研究要旨

百日咳ワクチンの有効性を検討するため、多施設共同の症例対照研究を計画している。そこで、実施計画および質問票の作成に当たり、過去20年間に報告された百日咳ワクチン有効性研究について、系統的レビューを実施した。

該当論文の多くは小児を対象としており、10歳代以降の青少年、成人を対象とした研究はわずか2件であった。症例定義としては“臨床診断”に“検査確定”を合わせて検討している場合が多いが、咳の持続期間を診断定義に加えた場合、持続期間を長く設定するほどワクチン有効性が高く検出される。また、百日咳特有の咳を加えた場合も同様である。対照の選定にはマッチング因子として年齢、居住地を考慮している場合が多く、感染暴露機会に配慮することが重要であると思われた。ワクチン有効性に影響を与える交絡因子としては、年齢、性別、人種、出生時異常の有無、百日咳既往、通園、同居家族数、兄弟数、両親の年齢・教育歴・職業、兄弟の年齢・通園・ワクチン接種歴、などが検討されている。しかし、いずれも報告数が少なく、また得られた結果も一貫していないため、百日咳発症の関連因子と結論づけるには至っていない。

過去の研究結果を踏まえると、乳幼児のみならず思春期以降のものも対象とした研究により、百日咳ワクチンの有効性および百日咳発症の関連因子を明らかにすることは、百日咳の予防対策に寄与するものと考えられる。

### A. 研究目的

近年、本邦において百日咳ワクチンの接種率は依然高いにも拘わらず、百日咳の報告患者数が徐々に増加している。2007年の百日咳報告患者数を年齢別にみると、10歳代や20歳以上の割合が増えているのが特徴的である。

本邦における百日咳ワクチンの接種は、三種混合ワクチンとして、初回免疫に3回、追加免疫に1回接種が行われており、通常は生後18か月までに完了する。一方、欧米諸国では、これらに加えて10～18歳の思春期に追加接種を行っている。

百日咳ワクチンの抗体持続は10年前後とも言われており、本邦における思春期以降の百日咳患者増加

には、接種後抗体価の低下が関与している可能性も指摘されている。従って、現行のワクチンプログラムの効果を各年齢層で評価し、思春期に追加接種を行う必要があるかなども検討する必要がある。

そこで、本研究班の班員・研究協力者を通じて広く症例および対照を収集し、多施設共同による症例対照研究を計画している。本研究では乳幼児のみならず思春期の患者も対象とし、①各年齢層における百日咳ワクチンの有効性を検証、②百日咳発症に対する関連因子を検討することを主な目的としている。

今回、調査で使用する実施要領や質問票の作成に当たり、過去に報告された百日咳ワクチン有効性研究についての系統的レビューを行った。

## B. 研究方法

過去20年間に報告された百日咳ワクチン有効性研究につき、Pubmedを用いた文献検索を行った。キーワードは、pertussis AND (vaccine OR vaccination) AND (efficacy OR effectiveness) AND (case control study OR cohort study) とし、Englishで制限した。合計131編の論文が該当したが、このうち百日咳以外のワクチンに関する論文40編を除外した。

## C. 研究結果

系統的レビューにより該当した論文のうち、百日咳ワクチン有効性について記載した35編、百日咳発症に対する関連因子について記載した9編の結果を要約する。

表1に、百日咳ワクチン有効性に関する症例対照研究6編の結果を示している<sup>1-6)</sup>。総ての研究が小児を対象としており、10歳以上のものを対象とした研究はない(6-17週の乳幼児：2編、6歳未満児：3編、10歳未満児：1編)。症例定義として、総ての研究で“検査確定百日咳”を使用しているが、百日咳の診断基準に“臨床症状”を加えているものも6編中5編存在する。“臨床症状”としては、咳の持続期間を組み込んでいる研究が多いが、その期間は研究により異なる(7日以上：1編、14日以上：2編、21日以上：2編)。また、“臨床症状”として百日咳特有の咳(発作性の咳き込み、吸気性笛声、咳き込み嘔吐)を加えている場合もある。“検査診断”としては、培養陽性、PCR陽性、血清学的診断、のいずれかに該当するものを採用している。“疫学的診断基準”として「検査確定百日咳を呈した家族との接触」を組み込んだ研究もある。対照の選定には、マッチング因子として年齢や居住地を考慮している場合が多い。ワクチン有効性に影響を与える交絡因子として、年齢、性別、人種、出生時異常の有無、百日咳既往、通園、同居家族数、兄弟数、両親の年齢・教育歴・職業、兄弟の年齢・通園・ワクチン接種歴、などを検討している。各研究で算出されたワクチン有効性の結果をまとめると、ワクチンの接種回数が多いほど有効性は高く、3回以上の接種では90%以上の有効性が得られている。また、症例定義が百日咳に特異的であるほどワクチン有効性が高く検出される。つまり、咳の持続期間を長く設定するほど、また咳症状として百日咳特有の咳を定義に組み込んでいる場合の方が、より高い有効性が検出されている。

百日咳ワクチン有効性に関するコホート研究としては13編の報告があるが<sup>7-19)</sup>、household contact studyのようなhigh risk groupを対象としたものが9編を占める(表2)。それ以外の研究は総て小児を対象としており、中学生以降のものを対象としたものはない。Outcomeに関する情報収集としては、前向き研究という性質上、総ての咳疾患を報告するよう依頼している場合が多い。また、咳の持続期間や百日咳特有の咳についての情報収集や検体採取もあわせて行っている。従って、“検査確定百日咳”に対するワクチン有効性のみならず、“臨床診断による百日咳”に対するワクチン有効性、特に咳の持続期間や百日咳特有の咳を診断基準に加えた場合の有効性の変化についても検討されている。交絡因子としては、年齢、出生時体重、出生時の妊娠週数、出生地、出生時の母親の年齢、出生順、兄弟数、兄弟の年齢・ワクチン接種歴、社会経済学的因子、百日咳を呈した家族の治療状況、等の情報を収集している。縦断研究からのワクチン有効性結果を集約したMeta-analysisでは、DTaPワクチンのpooled vaccine efficacyを73%と報告しているが、有効性はvaccine componentにより若干異なるようである(one- or two-component: 67-70%; three-component: 84%; four-component: 80%; five-component: 84%)<sup>7)</sup>。

無作為化比較対照試験により百日咳ワクチンの有効性を検討したものは16編報告されているが<sup>20-35)</sup>、これらはドイツで実施された1研究<sup>20-24)</sup>、イタリアの1研究<sup>20-35)</sup>、スウェーデンの2研究<sup>28-34)</sup>、アメリカの1研究<sup>35)</sup>に由来している。ドイツ、イタリア、スウェーデンの研究では、いずれも乳幼児を対象にワクチン接種を行い、その効果を検討している。最も追跡期間が長いもので、ワクチン接種後10年間の有効性について報告している<sup>23)</sup>。一方、アメリカの研究では、15から65歳の健康成人に対する百日咳ワクチンbooster doseの効果を、2.5年間の追跡により評価している<sup>35)</sup>。ワクチン有効性は、outcomeを百日咳に特異的なものに設定するほど、より高く検出されるようである。乳幼児を対象とした研究では、ワクチン接種後3年間の“WHO定義の検査確定百日咳：21日以上咳+検査診断”に対する有効性を58-85%と報告している。また、乳幼児期に実施したワクチン接種の長期的な予防効果について検討した研究では、“医師診断百日咳”に対する有効性を接種後4年で77%(15-94%)、5年で74%(4-93%)、6年で96%



(65-99%)と報告している。しかし、接種後7-9年の有効性は75% (-22-95%)と有意差を検出するには至っていない<sup>23)</sup>。一方、成人を対象としたアメリカの研究では、ワクチン接種後2.5年の追跡期間における有効性を“5日以上の咳+検査診断”に対して92%、“5日以上の咳+検査診断陰性”に対して67%と報告している<sup>35)</sup>。

表3に、最近20年間に報告された百日咳発症の関連因子を示す<sup>2,4,11,17,21,27,36-38)</sup>。百日咳の発症リスクを減少させる因子として、年齢、通園、index caseの百日咳治療、父親の職業、が報告されている。一方、リスクを増加させる因子としては、女性、同居家族数、兄弟の年齢、兄弟の通園、保険なし・medicaid (vs. private)、母親の教育歴、両親の年齢、の報告がある。ただし、年齢、性別、index caseの百日咳治療、家族の社会経済学的因子、については関連なしとする報告もあり、一貫した結果が得られていない。

#### D. 考察

近年、本邦において、特に10歳代以降の百日咳患者が増加している。この背景には、乳幼児期に実施した百日咳ワクチンの効果持続に関する問題や百日咳発症に対するリスク因子の出現などが考えられている。

百日咳ワクチンは、その抗体持続が10年前後も言われているため、思春期以降には有効性が低下している可能性も示唆される。しかし、ワクチン有効性についての本邦からの報告は、総て小児を対象としたものであり<sup>1,13,15,16,18)</sup>、思春期以降のものにおける有効性は未だ明らかではない。また、欧米においても、10歳代以降の青少年、および成人を対象とした有効性研究は非常に少なく<sup>28,35)</sup>、乳幼児期に実施したワクチン接種の長期的効果を検討したものも限られている<sup>23)</sup>。従って、現行のワクチンプログラムで百日咳に対する予防効果がどのくらい持続するのかについて結論を得るには、さらに論拠を蓄積させる必要がある。

また、百日咳ワクチンの接種率が依然高く維持されている中、百日咳患者が増加していることを考慮すると、患者数増加にはワクチン以外の関連因子が影響している可能性も考えられる。過去の研究では、百日咳の発症リスクを減少させる因子として、年齢、通園、index caseの百日咳治療、社会経済学的状況を

挙げている。一方、リスクを増加させる因子としては、女性、同居家族数、兄弟の年齢、兄弟の通園、両親の年齢、が報告されている。しかし、いずれも報告数が少なく、また得られた結果も一貫していないため、百日咳発症の関連因子と結論づけるには至っていない。従って、思春期以降の患者数増加を説明する要因として、ワクチン接種後経過年数を考慮した有効性のみならず百日咳発症の関連因子についても、改めて検証していく必要がある。

そこで、新たに実施する症例対照研究では、20歳未満のものを対象とし、①各年齢層における百日咳ワクチンの予防効果を検討する、②百日咳発症に対するその他の関連因子を探索することを主な目的としている。この症例対照研究の特徴として、第一にfriend control methodを使用する点が挙げられる。過去のワクチン有効性研究から、感染暴露機会に配慮することの重要性が示唆されているが、症例の友人は感染暴露機会を症例と共有している可能性が高いだけでなく、ワクチン有効性研究で考慮すべきその他の交絡因子（例えば、年齢、性別、社会経済学的状況、など）も症例と似通っていることが期待できる。従って、ワクチン有効性研究における対照として、理想的な条件を有している可能性が高い。

症例設定には、“臨床診断”に“検査確定”を合わせて検討する。過去の研究によると、百日咳に特異的なものをoutcomeに設定するほどワクチン有効性はより高く検出されている。これらの関連性を再確認するためにも、症例登録の際にはより広い範囲で百日咳様疾患患者を捉え、解析の段階で百日咳により特異的な定義を検討するのが望ましいと思われる。

百日咳発症に対する関連因子としては、系統的レビューに基づき本研究用に開発した質問票を用いて情報収集を行う。この中には、母子免疫、基礎疾患、感染暴露機会、社会経済学的因子、受動喫煙、などが含まれる。

近年、患者増に加え、疫学研究に利用可能な検査法の開発、組織化の進展など、研究環境にも変化が見られる。このような背景のもと、慎重に計画された分析疫学研究によりワクチン有効性および百日咳発症の関連因子を明らかにすることは、百日咳の予防対策においても意義深いものとなる。

#### E. 結論

百日咳ワクチン有効性に関する多施設共同・症例

対照研究を計画するに当たり、過去に報告されたワクチン有効性研究に関する系統的レビューを実施し、本調査で考慮すべき要因を明確にした。今後は、対象者の登録を開始し、多施設共同の調査に着手していく。

#### 参考文献

- 1) Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, et al. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiol Infect.* 2009; 137(1): 124-30.
- 2) Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, et al.; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. *Pediatrics.* 2005; 116(2): e285-94.
- 3) De Serres G, Shadmani R, Boulianne N, et al. Effectiveness of a single dose of acellular pertussis vaccine to prevent pertussis in children primed with pertussis whole cell vaccine. *Vaccine.* 2001; 19(20-22): 3004-8.
- 4) Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, et al. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16(11): 1038-44.
- 5) Beloradsky BH. Case-control study to evaluate the efficacy of the BIKEN acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids (DTaP) in infants. *Dev Biol Stand.* 1997; 89: 70-3.
- 6) Bentsi-Enchill AD, Halperin SA, Scott J, et al. Estimates of the effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine from an outbreak in an immunized population. *Vaccine.* 1997; 15(3): 301-6.
- 7) Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine.* 2003; 21(17-18): 2003-14.
- 8) Baptista PN, Magalhaes V, Rodrigues LC, et al. Pertussis vaccine effectiveness in reducing clinical disease, transmissibility and proportion of cases with a positive culture after household exposure in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 844-6.
- 9) Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine.* 2004; 22(27-28): 3530-4.
- 10) Storsaeter J, Gustafsson L. Absolute efficacy of acellular pertussis vaccines in household settings. *Dev Biol Stand.* 1997; 89: 153-9.
- 11) Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA.* 1996; 275(1): 37-41.
- 12) De Serres G, Boulianne N, Duval B, et al. Effectiveness of a whole cell pertussis vaccine in child-care centers and schools. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(6): 519-24.
- 13) Aoyama T, Iwata T, Iwai H, et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in young infants. *J Infect Dis.* 1993; 167(2): 483-6. Erratum in: *J Infect Dis* 1993; 167(3): 788.
- 14) Onorato IM, Wassilak SG, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA.* 1992; 267(20): 2745-9.
- 15) Mortimer EA Jr, Kimura M, Cherry JD, et al. Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children. *Am J Dis Child.* 1990; 144(8): 899-904.
- 16) Kato T, Goshima T, Nakajima N, et al. Protection against pertussis by acellular pertussis vaccines (Takeda, Japan): household contact studies in Kawasaki City, Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1989; 31(6): 698-701.
- 17) Fine PE, Clarkson JA, Miller E. The efficacy of pertussis vaccines under conditions of household exposure. Further analysis of the 1978-80 PHLS/ERL study in 21 area health authorities in England. *Int J Epidemiol.* 1988; 17(3): 635-42.
- 18) Isomura S. Efficacy and safety of acellular pertussis vaccine in Aichi Prefecture, Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7(4): 258-62.
- 19) Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988; 296(6622): 612-4.
- 20) Stehr K, Cherry JD, Heininger U, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics.* 1998; 101(1 Pt 1): 1-11.
- 21) Cherry JD, Heininger U, Stehr K, et al. The effect of investigator compliance (observer bias) on calculated efficacy in a pertussis vaccine trial. *Pediatrics.* 1998;



- 102(4 Pt 1): 909-12.
- 22) Heininger U, Stehr K, Christenson P, et al. Evidence of efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine but not the Lederle whole-cell component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine against *Bordetella parapertussis* infection. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(3): 602-4.
  - 23) Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, et al. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(3): 142-6.
  - 24) Heininger U, Cherry JD, Stehr K, et al. Comparative Efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. Pertussis Vaccine Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3 Pt 1): 546-53.
  - 25) Salmaso S, Mastrantonio P, Wassilak SG, et al. Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. Stage II Working Group. *Vaccine*. 1998; 16(13): 1270-5. Erratum in: *Vaccine* 1999; 17(5): I-II.
  - 26) Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, et al.; Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*. 2001; 108(5): E81.
  - 27) Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, et al.; Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics*. 2003; 112(5): 1069-75.
  - 28) Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, et al. Efficacy of a monocomponent pertussis toxoid vaccine after household exposure to pertussis. *J Pediatr*. 1997; 130(4): 532-6.
  - 29) Storsaeter J, Olin P. Relative efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance. *Vaccine*. 1992; 10(3): 142-4.
  - 30) Storsaeter J, Blackwelder WC, Hallander HO. Pertussis antibodies, protection, and vaccine efficacy after household exposure. *Am J Dis Child*. 1992; 146(2): 167-72.
  - 31) Blackwelder WC, Storsaeter J, Olin P, et al. Acellular pertussis vaccines. Efficacy and evaluation of clinical case definitions. *Am J Dis Child*. 1991; 145(11): 1285-9.
  - 32) Storsaeter J, Hallander H, Farrington CP, et al. Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial. *Vaccine*. 1990; 8(5): 457-61.
  - 33) Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, et al. Unchanged efficacy of a pertussis toxoid vaccine throughout the two years after the third vaccination of infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16(2): 180-4.
  - 34) Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med*. 1995; 333(16): 1045-50.
  - 35) Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al.; APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005; 353(15): 1555-63.
  - 36) Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots DR, et al. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(12): 1108-12.
  - 37) Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bogaerts H, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households. *Eur J Pediatr*. 1998; 157(5): 391-4.
  - 38) Wirsing von König CH, Schmitt HJ, Bogaerts H, et al. Factors influencing the analysis of secondary prevention of pertussis. *Dev Biol Stand*. 1997; 89: 175-9.
- F. 健康危険事象**  
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし



表 1. 百日咳ワクチン有効性に関する症例対照研究

ref. no.	year	country	subject (case/control)	case definition	matching	confounder	results
1	1999-2001	日本	6歳未満児 (15 laboratory confirmed cases /59 community controls)	7日以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか1つ以上を伴う plus (培養陽性、血清学的診断 and/or 検査確定百日咳の家族との接触)	性、年齢、居住地		VE of 3-4 doses (DTaP vaccine) 97% (62-100%) for cough $\geq$ 7 days 96% (54-100%) for cough $\geq$ 14 days 96% (46-100%) for cough $\geq$ 21 days VE of 1-2 doses 87% (69-99%) for cough $\geq$ 7 days 86% (74-99%) for cough $\geq$ 14 days 84% (108-99%) for cough $\geq$ 21 days
2	1998-2001	アメリカ	6-59カ月児 (184 laboratory confirmed cases /893 community controls)	14日以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか1つ以上を伴う plus (PCR陽性 or 検査確定百日咳患者との接触)	出生日、居住地	若い両親、他人と同居、6-11歳の兄弟	VE of 1 dose: 75% (14-93%) VE of 2 doses: 90% (72-97%) VE of 3 doses: 95% (88-98%) VE of 4 doses: 98% (94-99%)
3	1998-1999	カナダ	18カ月児 (120 cases /469 community controls) 5-6歳児 (197 cases /776 community controls)	培養陽性 or 14日以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか1つ以上を伴う	居住地		OR of 3 wP (vs. 3 wP+1aP)=3.6(1.9-7.0) VE of 3 wP: 52% (30-80%) VE of 4 wP: 81% (50-90%) VE of 3 wP+1aP: 87% (60-90%) OR of 4 wP (vs. 4wP+1aP)=2.1(1.3-3.4) OR of 3 wP (vs. 4wP+1aP)=2.9(1.2-7.2)
4	1993-1995	ドイツ	生後6-17週の乳幼児 (241 laboratory confirmed cases /949 hospital controls)	<b>Primary definition:</b> 21日以上持続する咳 plus (培養陽性 or 検査確定百日咳の家族との接触) <b>Secondary definition:</b> 21日以上持続する発作性の咳き込み plus (培養陽性 or 検査確定百日咳の家族との接触)	年齢、病院	兄弟の年齢、兄弟のワクチン接種歴、兄弟の通園、父親の職業	For primary definition VE of 3 doses (DTaP): 80% (63-89%) VE of 3 doses (DTwP): 95% (81-99%) For secondary definition VE of 3 doses (DTaP): 93% (63-99%) VE of 3 doses (DTwP): 96% (71-100%)

表 1. (continued.)

ref. no.	year	country	subject (case/control)	case definition	matching	confounder	results
5	1993-1995	ドイツ	生後 6-17 週の乳幼児 (241 laboratory confirmed cases /949 hospital controls)	<b>Primary definition:</b> 21 日以上持続する咳 plus (培養陽性 or 検査確定百日咳の家族との接触) <b>Secondary definition:</b> 21 日以上持続する発作性の咳き込み plus (培養陽性 or 検査確定百日咳の家族との接触)	年齢、病院	兄弟の年齢、兄弟のワクワクチン接種歴、兄弟の通園、父親の職業	<b>For primary definition</b> VE of 3 doses (DTaP): 80% (63-89%) VE of 3 doses (DTwP): 95% (81-99%) <b>For secondary definition</b> VE of 3 doses (DTaP): 93% (63-99%) VE of 3 doses (DTaP): 96% (71-100%)
6	1995	カナダ	10 歳未満児 (178 laboratory confirmed cases /305 community controls)	培養陽性	Frequency matching in 6-month age groups; same neighborhood	年齢	Compared with $\leq 2$ doses VE of $\geq 3$ doses: 25% (-58-65%) VE of $\geq 4$ doses: 31% (-48-68%) VE of 5 doses: 55% (-15-83%) Among children aged 4 or more, VE of 5 doses (vs. 0-4 doses): 57% (23-77%)

表2. 百日咳ワクチン有効性に関するコホート研究

ref. no.	year	country	subject (age)	follow up periods	outcome (case definition)	confounder	results
7	2001	Meta-analysis	49 RCT and 3 cohort studies		WHO 定義の百日咳 21 日以上持続する発作性の咳き込み、吸気性笛声 plus 検査診断		Pooled VE of whole-cell vaccines: 78% Pooled VE of acellular vaccines: 73% VE of DTwP vaccines: 46%-92% VE of wP vaccines: 61%-89% VE of one- or two-component vaccines: 67-70% VE of three-component vaccines: 84% VE of four-component vaccines: 80% VE of five-component vaccines: 84%
8	2003	ブラジル	260 household contacts		Index case の発症から 7 日以上後に以下を発症。 1) 咳疾患 plus 培養陽性; 2) 14 日以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか 1 つ以上を伴う plus (培養陰性 but 培養陽性百日咳患者との接触); 3) 14 日以上の咳があり、家族内で 2 人以上百日咳を発症(うち 1 人は培養陽性患者)		Among 11-19 years, the secondary attack rate in household contacts who were vaccinated <10 years ago was 70%, whereas that in those vaccinated >10 years ago was 40%. Among contacts aged ≤6 years, VE was 13% (-5-27%). When index cases aged 7 months to 5 years received vaccination, VE was 62% (13-83%). VE in reducing bacteriologic positivity in cases was 63% (41-77%).
9	1995-2001	デンマーク	541,525 (2歳未満児)		(1997 年以前) 報告された百日咳 (1997 年以降) 検査確定百日咳	出生体重、在胎週数、出生地、出生時の母親の年齢、母親の出生国、出生順、兄弟	For non-hospitalized pertussis, VE of 1 dose: 35% (1-57%) VE of 2 doses: 59% (34-75%) VE of 3 doses: 78% (59-88%) For hospitalized pertussis VE of 1 dose: 37% (13-54%) VE of 2 doses: 72% (52-83%) VE of 3 doses: 93% (78-98%)

表 2. (continued.)

ref. no.	year	country	subject (age)	follow up periods	outcome (case definition)	confounder	results
10	1992-1995	スウェーデン	293 household contacts	Index case の発症から少なくとも 56 日間	WHO 定義の百日咳 21 日以上持続する発作性の咳き込み、 吸気性笛声 plus 検査診断; <b>Secondary criteria</b> 21 日以上持続する発作性の咳き込み plus 培養陽性		For WHO definition, VE of DTaP2: 42% (20-59%) VE of DTaP5: 75% (59-85%) VE of DTwcp: 29% (2-48%) For secondary criteria VE of DTaP2: 61% (34-77%) VE of DTaP5: 78% (57-89%) VE of DTwcp: 37% (0-60%) VEs of DTaP5, DTaP2, DTwcp for cough lasting ≥1 day was 62%, 6%, 3%. VEs of DTaP5, DTaP2, DTwcp for longer cough illness were higher (VE for cough lasting ≥21 days: 70%, 40%, 20%).
11	1992-1994	ドイツ	360 household contacts (6-47 カ月児)	Index case の発症から 7-42 日間	<b>WHO 定義の百日咳</b> Index case の発症後 7-28 日の typical pertussis <b>Secondary criteria</b> ① Index case の発症後 7-42 日に発症した typical pertussis, ② Index case の 発症後 7-28 日に発症した 7 日以上持続 する発作性の咳き込み + 検査診断, ③ Index case の発症後 7-28 日に発症した 21 日以上持続する発作性の咳き込み	Index case の年齢、 接触者の年齢、 家族の社会経済学的 状況、index case の エリスロマイシン治 療、同居家族数、 家族の年齢、家族の ワクチン接種歴	VE for WHO definition: 89% (77-95%) VE for secondary criteria ①: 88% (76-94%) VE for secondary criteria ②: 81% (68-89%) VE for secondary criteria ③: 83% (71-90%)
12	1992-1993	カナダ	4482 in 88 child-care centers (平均 35 カ月)	後ろ向きコ ホート研究	14 日以上の咳に、①発作性の咳き込み、 ②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいず れか 1 つ以上を伴い、明らかな咳の原 因がない		VE of ≥1 doses: 61% (44-72%) VEs for a case definition requiring a cough ≥5 weeks: 71% (49-83%)

表 2. (continued.)

ref. no.	year	country	subject (age)	follow up periods	outcome (case definition)	confounder	results
12	1992-1993	カナダ	3429 in 14 elementary schools (平均 6 歳)	後ろ向きコホート研究	14 日以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか 1 つ以上を伴い、明らかに咳の原因がない。		VE of $\geq 4$ doses: 60% (10-82%) VEs for a case definition requiring a cough $\geq 5$ weeks: 86% (66-94%)
13	1988	日本	19 residents in a facility with pertussis outbreak (2 歳未満児)	Secondary case の発症から last case の回復まで (2.5 ヶ月)	検査確定百日咳 (培養陽性、血清学的診断); typical symptom (発作性の咳き込みが 14 日以上持続)		検査確定百日咳の発生リスク: ワクチン接種者 8/9、未接種者 7/10 Typical symptom の発生リスク (P<0.05): ワクチン接種者 1/9、未接種者 6/10 培養陽性の発生リスク (P=0.12): ワクチン接種者 2/9、未接種者 6/10
14	1984-1986	アメリカ	347 household contacts (1-4 歳児)	Index case の発症から 7-28 日間	<b>mild disease:</b> 咳疾患, <b>typical illness:</b> 発作性の咳き込みを伴う咳疾患, <b>severe disease:</b> 35 日以上持続する発作性の咳き込みを伴う咳疾患	年齢	VE was 64%, 81%, 95% for mild cough, typical illness, and severe disease. VEs for culture confirmed disease were 95-98% and those for culture- or serology-confirmed disease were 77-95%, depending on disease severity. VE for typical illness increased from 44% for 1 dose to 80% for $\geq 4$ doses.
15		日本	124 household contacts (小児)	Index case の発症から 7-30 日間	All infection including mild and typical pertussis; Typical pertussis		百日咳の発生リスク: ワクチン接種者 15%、未接種者 76% VE for all infection: 81% (64-90%) VE for typical pertussis: 98% (84-99%).
16	1981-1988	日本	103 siblings with children diagnosed pertussis	Index case の発症から 14 日間 (後ろ向き調査)	1) 1 ヶ月以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか 1 つ以上を伴う; 2) WBC > 15000/mm <sup>3</sup> で lymphocytes > 70%; 3) 回復期の抗体価上昇		百日咳の発生リスク: acellular vaccine 接種者 4% whole-cell vaccine 接種者 9% 未接種者 59% VE of acellular vaccine: 94% VE of whole-cell vaccine: 85%.



表 2. (continued.)

ref. no.	year	country	subject (age)	follow up periods	outcome (case definition)	confounder	results
17	1978-1980	イギリス	9242 household contacts (6歳未満児)	Index caseの発症から86週	百日咳発症の報告	年齢	VEs for prospectively detected case are consistently higher than those for retrospective detection. If index case did not receive pertussis vaccination, VE for prospectively detected case was 67% (37-82%) and that for retrospectively detected case was 44% (27-57%). If index case received pertussis vaccination, VE for prospective detection was 41% (52-77%) and that for retrospective detection was 31% (10-47%).
18	1983-1986	日本	87 siblings with children diagnosed pertussis	Index caseの発症から1ヵ月	Index caseとの接触から7日以上後に発生した医師診断百日咳 (発作性の咳き込み、吸気性笛声 and leukocytosis)		VE of $\geq 3$ doses: 95% (80-99%).
19	1977-1987	イギリス	11500 patients (1-7歳児)	10年間	培養陽性百日咳 (21日以上持続する咳に、吸気性笛声 and/or 咳き込み嘔吐+培養陽性)	年齢、出生年	326 cases of whooping cough occurred in children aged 1-7 years. VE according to age were 100% (1 year), 96% (2 years), 89% (3 years), 84% (4 years), 52% (5 years), 54% (6 years), and 46% (7 years).

表3. 百日咳発症に対する関連因子

ref. no.	design	year	country	subject	exposure	outcome (case definition)	results
2	Case-control	1998-2001	アメリカ	6-59 ヶ月児 (184 laboratory confirmed cases /893 community controls)	性別、人種、通園、保険、母親の教育歴 同居家族数、両親の年齢、他人との同居、兄弟の年齢	14 日以上の咳に、①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳き込み嘔吐のいずれか1つ以上を伴う plus (PCR 陽性 or 検査確定百日咳患者との接触)	性別：男性 OR=1.0(0.7-1.5) 人種：白人 OR=0.7(0.2-2.7)、黒人 OR=2.2(0.9-5.1) ヒスパニック OR=1.2(0.6-2.4) 通園：OR=0.6(0.4-0.9)、 保険(vs. private)：Insurance none OR=2.4(1.1-4.9)、 medicaid or subsidized OR=4.6(2.7-7.9)、 母親の教育歴(vs. college)： less than high school OR=4.4(2.3-8.4) high school OR=2.3(1.4-3.9) some college or technical school OR=1.9(1.2-2.9) 同居家族数：6人 (vs. 3人) OR=1.9(1.1-3.2) 両親の年齢：24歳以下 OR=3.9(2.4-6.1) 他人との同居：OR=3.0(2.0-4.4) 6-11歳の兄弟：OR=1.5(1.04-2.1) 12-17歳の兄弟：OR=1.2(0.8-1.9)
27	RCTの一部と しての追跡調査	1992-1998	イタリア	788 laboratory confirmed cases	性別、年齢、抗生物質治療	咳の持続期間	抗生物質治療を受けた小児では、受けていない小児よりも咳の持続期間が6-11日長く、発作性の咳き込みの持続期間が4-13日長い。3歳未満児では、女児の方が男児よりも発作性の咳き込みを有する期間が7日長い。3歳以上では、年齢が高いほど咳の持続期間が短い傾向がある。
36	Contacts study	1997	アメリカ	231 elementary school children		臨床的百日咳： 14日以上咳が持続し、明らかなきの原 因がない 確定百日咳： 臨床的百日咳 plus 検査診断 (培養陽性 or 検査確定百日咳患者との接触後 28 日以内の発症)	Last dose からの経過時間：関連なし サッカーチーム所属：OR=3.1(1.5-6.1) 発症から14日以上 (vs.14日以内) の治療開始： RR=10.1(1.5-70.3)