

図3 A型インフルエンザ発熱期間の分布

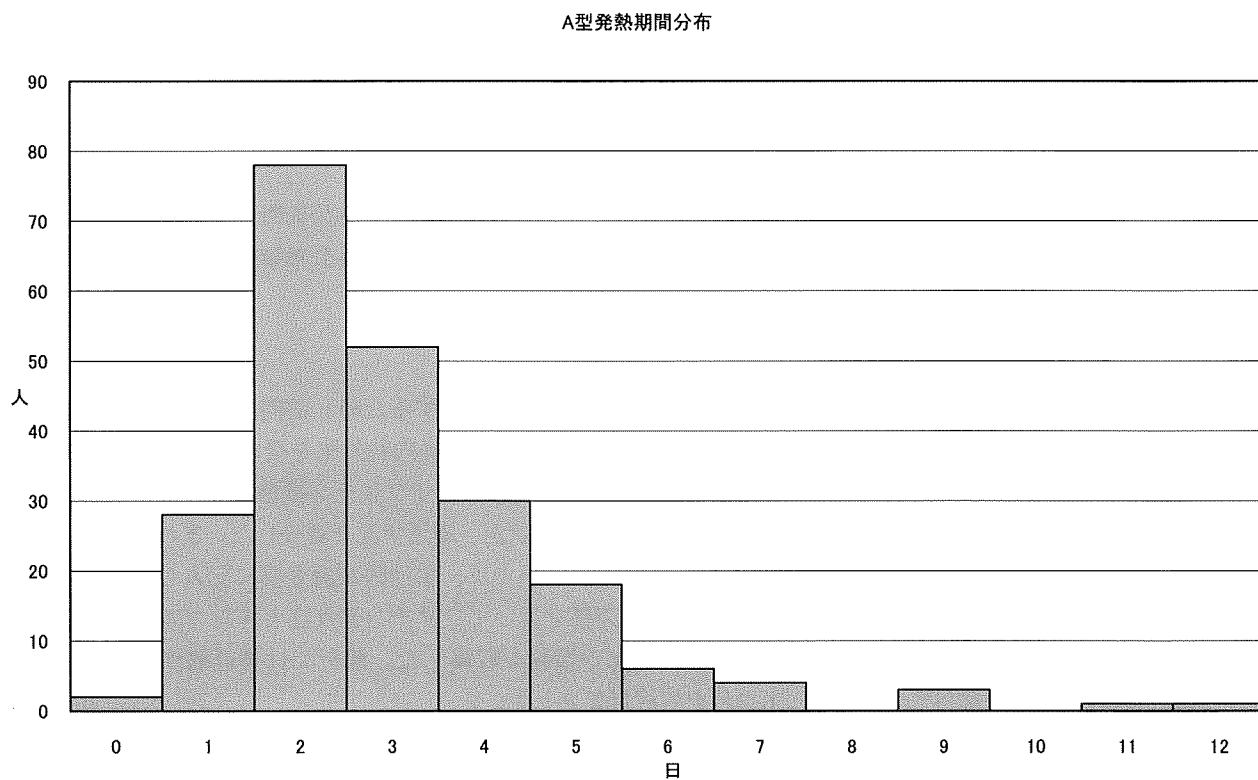
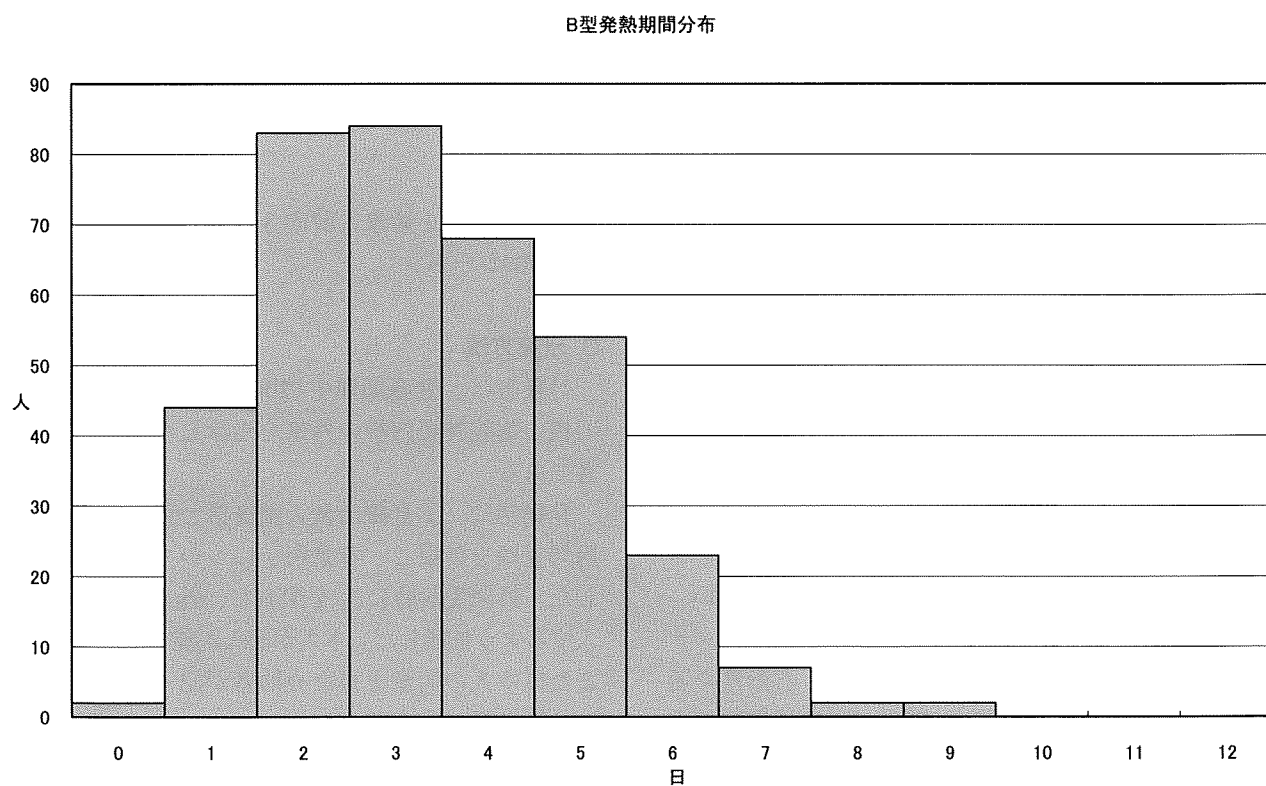


図4 B型インフルエンザ発熱期間の分布



## 神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチンの 安全性と有効性に関する研究

共同研究者：齋藤 朋子（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）

### 研究要旨

神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施した（2008/09シーズン）。対象は、2008年12月に刀根山病院神経内科外来を受診した神経筋疾患患者710名である。登録時に、自記式質問票を用いて、インフルエンザワクチン接種状況、基礎疾患、通勤通学状況、外出頻度、同居家族数、家族のワクチン接種状況、喫煙状況を調査した。また、病名、人工呼吸器使用状況、食物摂取形態、使用中の治療薬については、主治医が調査票に記入した。追跡調査として、調査期間中の外来受診時に、自記式質問票を用いてワクチン副反応とインフルエンザ発病（発熱、随伴症状、医療機関受診、入院等）に関する情報を収集した。解析では神経筋疾患以外の患者と施設入居者を除外し、最終的に630名を解析対象とした。

ワクチン接種者は400名（64%）であった。このうち65名から副反応の報告があったが、局所反応54名、全身反応24名、医療機関受診を要する重篤な副反応は認めなかった。全副反応の発現と関連する因子を検討したところ、女性で正の関連（OR=3.77, 95%CI=2.00-7.12）、71歳以上の高齢で負の関連（OR=0.28, 0.13-0.62）を認めた。

流行期間中に、ILI（上気道症状を伴う38度以上の発熱）、医療機関診断インフルエンザを発症した者は、それぞれ33名と10名であった。ワクチン接種の調整オッズ比（OR）はILIに対して0.41（0.14-1.17）、医療機関診断インフルエンザに対して0.34（0.06-1.93）で、接種群ではILI、医療機関診断インフルエンザの発症が少ない傾向を示した。しかし発症者が少ないこともあり、統計学的有意性を検出するに至らなかった。

### A. 研究目的

神経筋疾患患者はインフルエンザによる重篤な合併症をおこしやすく、冬季の入院リスクが高い。2009年度版米疾病管理センター（CDC）予防接種諮問委員会（ACIP）勧告<sup>1)</sup>では、神経筋疾患を有する者は、呼吸機能障害や気道分泌物の咯出障害、誤嚥の危険性が高くなる状態にあり、毎年ワクチン接種を受けるよう勧告されている。しかし、これまでに、神経筋疾患患者を対象に、ワクチン接種状況やインフルエンザ罹患について調査した報告はほとんどない。

我々は、神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチンの接種状況とワクチン安全性・有効性を明らかにすることを目的に、大阪府下の慢性神経筋疾患診療の基幹病院である国立病院機構刀根山病院に

通院する患者を対象に前向きコホート研究を行った（2008/09シーズン）。

### B. 研究方法

対象者は、登録期間中（2008年12月1日～26日）に刀根山病院神経内科の外来を受診した神経筋疾患患者である。

登録時に、①登録時個人調査票と②医療施設記入用調査票を使用し、背景因子についての情報を収集した。外来受診時に①を配布し、外来待ち時間に記入するよう依頼した。本人が記入不能の場合は家族、または本人の同意を得た介助者が記入した。診察時には担当医が②を記入した。

調査項目は以下のとおりである。

#### ①登録時個人調査票

- ・登録時の身長・体重、刀根山病院外来受診頻度
- ・通勤通学状況、外出頻度、医療介護従事者との接触状況、居住家屋の部屋数
- ・本人および同居家族の喫煙習慣
- ・2008/2009シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無と理由
- ・2007/2008シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無
- ・2007/2008シーズンにおける同居家族のインフルエンザワクチン接種状況
- ・本人の喫煙状況と受動喫煙の有無

#### ②医療施設記入用調査票

- ・病名、性別、生年月日、カルテ番号
- ・心不全治療薬、降圧剤、アスピリンの使用状況
- ・人工呼吸器の使用の有無
- ・在宅酸素療法の有無
- ・糖尿病の有無
- ・ステロイド剤内服および他の免疫抑制剤使用の有無
- ・シンメトレル内服の有無
- ・栄養摂取形態(経口/経管/胃瘻)

なお、エントリー時より半年以内の検査記録がある場合は、心エコー検査におけるEFおよび呼吸機能検査における%FVCを記録した。

追跡調査として、インフルエンザワクチン副反応調査と発病調査を行った。

副反応調査は、2008年12月～2009年1月の外来受診時に、③インフルエンザワクチン副反応調査票を用いて以下の項目を調査した。

#### ③インフルエンザワクチン副反応調査票

- ・ワクチン接種日
- ・ワクチン接種後48時間以内の全身反応(発熱、発疹、筋痛、倦怠感)の有無
- ・ワクチン接種後48時間以内の注射箇所の局所反応(発赤、疼痛、硬結、搔痒感)の有無

発病調査は、2009年1月から3月までの外来受診毎に、

#### ④インフルエンザ罹患調査票を使用し、以下の項目を調査した。

#### ④インフルエンザ罹患調査票

- ・2008年12月1日以降の37.5度以上の発熱
- ・発熱の期間、最高体温
- ・随伴症状：上気道症状(咳、痰、鼻水、咽頭痛)、全身倦怠感、筋肉痛や関節痛
- ・医療機関受診の有無、医療機関名

#### ・診断名

- ・簡易インフルエンザ診断キット検査の有無
  - ・同居家族の医療機関診断インフルエンザ発症の有無
- 解析では、副反応(局所反応、全身反応)、ILI(インフルエンザ流行期間中の、上気道症状を伴う38度以上の発熱)、医療機関において確認されたインフルエンザ、医療機関の受診、入院を結果指標としてワクチンの安全性と有効性を検討した。

(倫理面への配慮)

調査参加依頼文書に研究目的および協力内容を記載し、文書による説明を行った。参加拒否を可とする配慮については、協力が得られない場合も何ら不利益を受けることがない旨を明記した。研究成果の公表の際には、個々の研究対象者が特定できないように措置した上で、学会発表、あるいは学術誌への論文投稿を行う。なお、本調査の実施については、刀根山病院倫理審査委員会の承認を得た。

#### C. 研究結果

平成20年12月、刀根山病院神経内科の外来を受診したすべての神経筋疾患患者(710名)に研究に関する説明文書と登録時個人調査票を渡し、調査協力を依頼した。その結果、683名より研究参加の同意を得た(参加率96%)。このうち、神経筋疾患以外の疾患26名、施設入居者25名、転居のため追跡不能となった2名を除外し、最終的に630名を解析対象とした。630名の疾患別人数を図1に示す。筋ジストロフィー患者183名(29%)、パーキンソン病患者167名(27%)、ALS、多発性硬化症などパーキンソン病以外の神経疾患264名(42%)、脊椎・脊髄性疾患16名(3%)であった。

ワクチン接種者は400名であり、ワクチン接種率は64%であった(表1)。接種群と非接種群の特性を比較したところ、接種群では年齢が若く、BMIは低く、喫煙者が少なく、受動喫煙も少なかった。また、接種群では外出頻度が低く、外来頻度が高く、人工呼吸器や在宅酸素療法を実施する者が多く、本人の昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および同居家族の今シーズンのワクチン接種歴のあるものが多かった(表1)。

ワクチンの接種理由として、ワクチンの有効性を挙げた者が346名(87%)と圧倒的に多く、次いで、医者への勧めによる86名(20%)、家族の勧めによる66名(16%)であった(表2)。接種しない理由として多かったのは、受けに行くのが大変67名(29%)、副作用が

心配63名(27%)であった(表2)。

ワクチン接種後の副反応は、400名中65名(局所反応54名、全身反応24名)に認められた(表3)、医療機関受診を要したものはなかった。

全副反応と関連する因子について検討したところ、女性で正の関連(OR=3.77, 2.00-7.12)、71歳以上の高齢者で負の関連(OR=0.28, 0.13-0.62)を認めた(表4)。全身反応に対しても、女性でオッズ比の上昇を認められた(OR=3.26, 1.24-8.55)、年齢との関連は明らかではなかった(表5)。局所反応では、女性でオッズ比の上昇を示し(OR=3.40, 1.71-6.77)、71歳以上の高齢者でオッズ比の低下(OR=0.14, 0.06-0.36)を示した(表6)。

インフルエンザ流行期間中にILIを発症した者は33名であった。ワクチン接種のILI発症に対するORは0.41(0.14-1.17)であった(表7)。また、50歳以下と比較して高齢者でオッズ比が低下し、51歳～70歳でOR=0.30(0.10-0.87)、71歳以上でOR=0.39(0.15-1.01)であった(表7)。

医療機関でインフルエンザの診断を受けた者は10名であった。ワクチン接種の医療機関診断インフルエンザに対する調整ORは0.34(0.06-1.93)であった(表8)。年齢については、50歳以下と比較して、51歳～70歳でOR=0.11(0.10-0.99)、71歳以上でOR=0.11(0.01-1.02)であった(表8)。

#### D. 考察

今回の調査では、刀根山病院外来通院中の在宅神経筋疾患患者の約3分の2がワクチンを接種していることがわかった。接種群では人工呼吸器装着、経管栄養や在宅酸素療法実施者が多く、外来受診が多く、外出頻度が少ないなど、疾患の重症度が接種行動と関連していると考えられた。刀根山病院神経内科の患者の疾患は緩徐進行性の変性疾患がほとんどで、通院期間が長く、医者との関係も密接である。このため、感染症のリスクやワクチン接種の意義などにつき、患者や家族の理解が得られやすく、それが接種率と関連するかもしれない。

400名のうち、重篤な副反応の出現を認めた者はなかった。局所反応は、発赤や軽度の腫れなど軽微なものが多く、倦怠感などの全身反応を生じた者も6%にすぎなかった。以上の結果から、神経筋疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種の安全性が確認された。

ワクチンの有効性については、ワクチン接種によ

りILI、医療機関診断インフルエンザに対するOR低下が示された。しかし、ILI、および医療機関診断インフルエンザの発症者数が少ないこともあり、統計学的有意性を検出するには至らなかった。

#### E. 結論

神経筋疾患患者において、ワクチン接種で重篤な副反応の出現は認めず、全身反応、局所反応の発現頻度は少なかった。ワクチン接種者では、ILI、医療機関診断インフルエンザの発症が減少する傾向が見られた。

#### 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

#### 引用文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009

図1 患者の特性：基礎疾患別人数

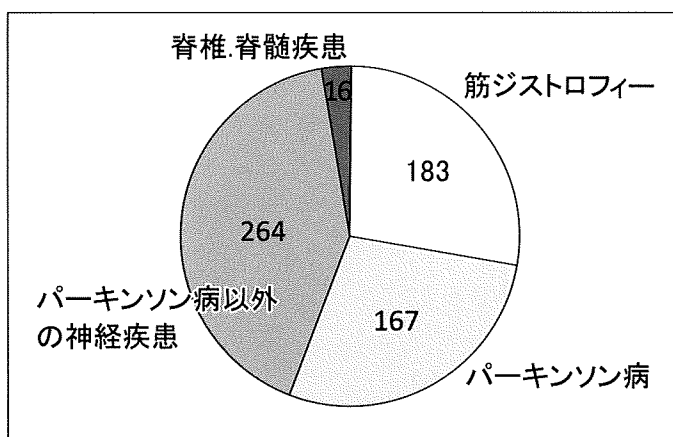


表1. 特性比較

	接種群 (N=400)	非接種群 (N=230)	P 値 <sup>2)</sup>
男性	214 (54) <sup>1)</sup>	124 (54)	0.687
年齢			
50 歳以下	170 (42)	67 (29)	0.008
51～70 歳	116 (29)	94 (41)	
71 歳以上	14 (29)	69 (30)	
BMI			0.006
<19.0	149 (37)	65 (28)	
19.0-22.0	118 (30)	65 (28)	
>22.0	133 (33)	100 (43)	
外来頻度			0.016
4 ヶ月に 1 度以下	23 (6)	24 (10)	
2,3 ヶ月に 1 度	125 (31)	80 (35)	
毎月	52 (63)	126 (55)	
人工呼吸器 (あり)	77 (19)	23 (10)	0.007
経管栄養 (あり)	35 (9)	7 (3)	0.011
HOT (あり)	22 (6)	2 (1)	0.004
昨シーズンのワクチン接種 (あり)	360 (85)	29 (13)	<.0001
今シーズンの家族のワクチン接種 (あり)	237(56)	59 (25)	<.0001
本人の喫煙(あり)	114 (29)	91 (40)	0.003
受動喫煙 (あり)	121 (30)	87 (37)	0.002
通勤通学 (あり)	157(39)	78(34)	0.214
外出頻度			0.008
月 1 回以下	98 (25)	49 (21)	
月 1 回～4 回	192 (48)	95 (41)	
週 1 回以上	110 (27)	86 (38)	

1) n (%), 2)  $\chi^2$  検定

表 2. 接種、非接種の理由(複数回答)

	n (%)
ワクチンを接種した理由	(接種群 400 名)
1. ワクチンが有効だと思う	346 (87)
2. 医者に勧められた	86 (20)
3. 家族に勧められた	66 (16)
4. 過去にインフルエンザ罹患歴がある	55 (13)
5. 補助金が出る	16 (4)
6. 施設や職場での接種	13 (3)
ワクチンを接種しなかった理由	(非接種群 230 名)
1. 受けに行くのが大変	67 (29)
2. なんとなく、たまたま、特に理由無し	64 (28)
3. 副作用が心配、アレルギーがある	63 (27)
4. ワクチンが無効だと思う	52 (23)
5. 外出頻度が少ない、予防をしている	25 (11)
6. 費用が高い	17 (7)
7. 過去にインフルエンザ罹患歴がない	7 (3)

表 3. インフルエンザワクチン接種の副反応 (接種者 400 人)

症状	n(%)
全副反応	65 (16)
全身反応	24 (6)
倦怠感	21 (5)
鼻汁	6 (2)
発熱	2(0.5)
咳	3(0.8)
筋肉痛	3(0.8)
局所反応	54 (14)
発赤	33 (8)
掻痒感	16 (4)
疼痛	16 (4)
硬結	6 (2)

表 4. 全副反応との関連

変数		Crude OR(95%CI)	P 値	Adj OR(95%CI) *1	P 値
性	男性	1		1	
	女性	2.70(1.55-4.72)	0.0005	3.77(2.00-7.12)	<0.0001
年齢 (歳)	50 歳以下	1		1	
	51~70 歳	0.84 (0.45-1.58)	0.581	0.61 (0.29-1.31)	0.206
	71 歳以上	0.38 (0.19-0.73)	0.002	0.28 (0.13-0.62)	0.002
BMI	<19.0	1		1	
	19.0-22.0	0.70 (0.36-1.34)	0.279	0.75 (0.37-1.51)	0.417
	>22.0	0.73 (0.39-1.37)	0.378	1.03 (0.52-2.03)	0.936
人工呼吸器の使用					
	なし	1		1	
	あり	1.58 (0.85-2.94)	0.140	1.32 (0.62-2.79)	0.475
前年度のワクチン接種					
	なし	1		1	
	あり	1.43 (0.65-3.16)	0.378	1.51 (0.66-3.46)	0.327

\*1 表内の変数で調整

表 5. 全身反応との関連

変数		Crude OR(95%CI)	P 値	Adj OR(95%CI) *1	P 値
性	男性	1		1	
	女性	2.98 (1.21-7.34)	0.018	3.26 (1.24-8.55)	0.017
年齢	50 歳以下	1		1	
	51~70 歳	1.33 (0.45-3.97)	0.606	1.03 (0.30-3.61)	0.960
	71 歳以上	1.13 (0.40-3.19)	0.825	0.98 (0.29-3.34)	0.970
BMI	<19.0	1		1	
	19.0-22.0	0.98 (0.35-2.72)	0.971	1.02 (0.35-2.96)	0.968
	>22.0	1.00 (0.37-2.66)	0.993	1.18 (0.42-3.30)	0.753
人工呼吸器の使用					
	なし	1		1	
	あり	1.11 (0.40-3.08)	0.839	1.56 (0.47-5.16)	0.467
前年度のワクチン接種					
	なし	1		1	
	あり	1.33 (0.38-4.60)	0.652	1.28 (0.36-4.51)	0.706

\*1 表内の変数で調整

表 6. 局所反応との関連

変数	Crude OR(95%CI)	P 値	Adj OR(95%CI) *1	P 値
性 男性	1		1	
女性	2.38 (2.32-4.32)	0.005	3.40 (1.71-6.77)	0.001
年齢 50 歳以下	1		1	
51~70 歳	0.83 (0.43-1.59)	0.573	0.58 (0.27-1.28)	0.178
71 歳以上	0.21 (0.09-0.47)	0.0002	0.14 (0.06-0.36)	<0.0001
BMI <19.0	1		1	
19.0-22.0	0.70 (0.35-1.42)	0.326	0.71 (0.33-1.54)	0.384
>22.0	0.71 (0.56-3.02)	0.329	1.01 (0.48-2.13)	0.984
人工呼吸器の使用				
なし	1		1	
あり	1.57 (0.81-3.06)	0.184	1.03 (0.46-2.26)	0.945
前年度のワクチン接種				
なし	1		1	
あり	1.30(0.57-3.02)	0.547	1.47 (0.61-3.54)	0.397

\*1 表内の変数で調整

表 7. ILI 発症との関連

変数	Crude OR(95%CI)	P 値	Adj OR(95%CI) *1	P 値
ワクチン接種 なし	1		1	
あり	0.68 (0.33-1.37)	0.275	0.41 (0.14-1.17)	0.095
性 男性	1		1	
女性	0.85 (0.42-1.72)	0.643	1.11 (0.51-2.42)	0.801
年齢 50 歳以下	1		1	
51~70 歳	0.27 (0.11-0.70)	0.007	0.30 (0.10-0.87)	0.027
71 歳以上	0.36 (0.16-0.83)	0.016	0.39 (0.15-1.01)	0.053
BMI <19.0	1		1	
19.0-22.0	0.83 (0.36-1.91)	0.654	0.88 (0.36-2.12)	0.774
>22.0	0.57 (0.24-1.36)	0.205	0.64 (0.26-1.59)	0.337
通勤通学 なし	1		1	
あり	2.39 (1.18-4.87)	0.016	1.65 (0.73-3.77)	0.252
人工呼吸器の使用				
なし	1		1	
あり	0.94 (0.36-2.50)	0.907	0.57 (0.19-1.73)	0.318
前年度のワクチン接種				
なし	1		1	
あり	1.12 (0.55-2.29)	0.764	1.97 (0.68-5.65)	0.210

\*1 表内の変数で調整



表 8. 医療機関診断インフルエンザ発症との関連

変数	Crude OR(95%CI)	P 値	Adj OR(95%CI) *1	P 値
ワクチン接種 なし	1		1	
あり	0.38 (0.11-1.35)	0.134	0.34 (0.06-1.93)	0.221
性 男性	1		1	
女性	1.16 (0.33-4.05)	0.816	2.33 (0.58-9.42)	0.236
年齢 50 歳以下	1		1	
51~70 歳	0.11 (0.01-0.85)	0.034	0.11 (0.01-0.99)	0.049
71 歳以上	0.10 (0.01-0.75)	0.026	0.11 (0.01-1.02)	0.053
BMI <19.0	1		1	
19.0-22.0	2.98 (0.57-15.5)	0.20	3.24 (0.57-18.4)	0.186
>22.0	1.38 (0.23-8.35)	0.72	1.80 (0.27-12.0)	0.545
通勤通学 なし	1		1	
あり	6.93 (1.46-32.9)	0.015	3.70 (0.64-21.3)	0.143
人工呼吸器の使用				
なし	1		1	
あり	0.59 (0.07-4.67)	0.613	0.53 (0.06-5.08)	0.583
前年度のワクチン接種				
なし	1		1	
あり	0.72 (0.21-2.50)	0.603	1.46 (0.27-7.97)	0.659

\*1 表内の変数で調整

## 介護老人保健施設における、インフルエンザワクチンの 有効性、免疫原性、副反応に関する調査

共同研究者：出口 晃史（介護老人保健施設幸成園 施設長）  
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）  
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所 課長）  
研究分担者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所 研究員）

### 研究要旨

近年、インフルエンザワクチン接種の重要性が広く認知され、また自治体によって接種費用の助成が受けられることなどから、高齢者をはじめとしてワクチンの接種率が上昇している。特に、高齢者施設においては、閉鎖的で密接な集団生活が行われており、インフルエンザウイルスの集団感染の危険性が極めて高く、ワクチン接種は予防の要である。しかし、高齢者は若年健康成人に比べ、ワクチンに対する免疫応答が低下し、免疫の持続時間が短い可能性がある。そこで、2009/10から2011/12シーズンまでの3シーズンにわたり、大阪市内の高齢者施設の入所者と同職員を対象にインフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討するための前向きコホート研究を計画した。

### A. 研究目的

施設入所高齢者は、インフルエンザワクチンの接種勧告の対象<sup>1)</sup>であるが、若年健康成人に比べワクチンに対する免疫応答が低下し、免疫の持続時間が短い可能性がある。そこで、施設入所高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討することを主な目的とした。

### B. 研究方法

調査は前向きコホート研究とし、大阪市内の介護老人保健施設の入所者78名と同職員46名を対象とした。対象者には10月下旬から11月にかけて、季節性インフルエンザワクチンHA（デンカ生研Lot.388-B）と新型インフルエンザワクチン（阪大微研Lot.HPO1A）の接種を行い、接種前と接種4週後（新型は接種3週後）、およびシーズン終了後に採血を行う。また、副反応調査として、研究班で作成した共通の副反応調査票を用いて、接種後24時間の眼呼吸器症候群（結膜充血、顔面腫脹、咳嗽、喘鳴、胸部拘扼感、呼吸困難、嚥下困難、嘔声、咽頭痛）、接種後48時間の全身反応（37.0度以上の発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹）と局所反応（接種部位の発赤、腫脹、硬結、搔痒感、

疼痛）を調査した。さらに、発病調査として、診療録からシーズン中の日々の最高体温と呼吸器症状、肺炎や入院、死亡について情報収集を行う。また、シーズン中に38.0度以上を呈したのものには、インフルエンザ迅速診断とウイルス分離のための検体採取を行う。これらを2009/10から2011/12シーズンまでの3シーズン行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究の実施について、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得た。調査協力者に研究に関する説明書を提示、説明し、同意を得た上で実施した。

### C. 研究結果

調査への同意が得られた入所者78名、職員46名に季節性インフルエンザワクチンの接種を行った。このうち、新型インフルエンザワクチンの接種も行ったものは、入所者72名、職員46名であった。

新型インフルエンザワクチン接種後の24時間以内の眼呼吸器症候群は入所者、職員とも認めなかった。接種後48時間以内の症状については、37.0度以上の発熱、発疹は入所者、職員とも認めなかったが、他の全身症状（表1）と局所反応（表2）については、職員

で症状がみられたものが多かった。なお、入所者、職員とも重篤な副反応はみられなかった。

3. その他  
なし

#### D. 考察

インフルエンザウイルスの集団感染の危険性が高い高齢者施設では、ワクチン接種は高率に行われるようになってきた。しかし、高齢者は若年健康成人に比べ、ワクチンに対する免疫応答が低下し、免疫の持続時間が短い可能性がある。今回、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討するため、この前向きコホート研究を計画した。今回の副反応調査については、入所者に対する調査の誤差を少なくするため、対象者のほとんどに特定の看護師1名で自覚症状の聞き取りを行い、他覚所見を確認した。しかし、入所者の中には認知症などにより、意思疎通の低下したものが少なくなく、自覚症状の訴えが乏しい傾向にある。今回、入所者の各副反応の発現頻度が予想以上に少なかったのは、これらの影響を受けたものと考えられた。今後、高齢者に対するアンケート調査では、調査の精度を上げるため、アンケートの内容や聞き取り方法などを検討する必要があると思われる。

#### E. 結論

施設入所高齢者のインフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討するため、2009/10から2011/12シーズンまでの3シーズンにかけて、前向きコホート研究を計画、進行中である。新型インフルエンザワクチンの副反応については、入所者の発現頻度は職員に比べ極めて少なかった。また、入所者、職員とも重篤な副反応はみられなかった。

#### 文献

- 1) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), 2009, CDC

#### G. 研究発表

なし

#### 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

表 1: 接種後 48 時間以内の全身症状

	入所者(N=72)	職員(N=46)	P 値*
	n(%)	n(%)	
37.0 度以上の発熱	0	0	-
倦怠感	1 ( 1)	5 (11)	0.030
筋肉・関節痛	0	3 ( 3)	0.057
頭痛	3 ( 4)	1 ( 2)	0.358
発疹	0	0	-

表 2: 接種後 48 時間以内の局所反応

	入所者(N=72)	職員(N=46)	P 値*
	n(%)	n(%)	
発赤	2 ( 3)	16 (35)	<0.0001
腫脹	1 ( 1)	9 (20)	0.001
硬結	1 ( 1)	6 (13)	0.013
掻痒感	1 ( 1)	11 (24)	0.001
疼痛	0	7 (15)	0.001

※カイ2乗検定あるいは Fisher の直接確率検定を利用

## 2) 百日咳分科会

## 百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究

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国際保健医療室長）  
研究協力者：蒲地 一成（国立感染症研究所細菌第2部室長）  
研究分担者：大藤さとし（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：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）

### 研究要旨

20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の友人2人を対照した多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症の関連要因を検討する。症例の確定には、PCRより感度が高い検査法として開発されたLAMP法で百日咳毒素遺伝子を検出する方法を今回対象とする20歳未満に適応している。ワクチン以外の百日咳発症の関連要因を生活習慣・環境から検出する質問票にはDTaPワクチン接種歴（Lot番号、メーカー名、接種回数、接種日を母子手帳等で確認）、ワクチン接種理由または未接種理由、人口動態学的特性、身体因子、生活環境・生活習慣（本人の通園・通学、職業、運動、外出頻度、衛生状況、睡眠、家の広さ、喫煙、受動喫煙、ペット飼育、出生状況、母乳栄養、同居家族数、同胞の通園・通学・DTPワクチン接種歴、両親の年齢・教育歴、等）を組み込んだ。

2009年5月から登録を開始し、症例の集積を行っている。2010年1月末日時点における登録数は、31人（症例13人、対照18人）である。百日咳患者13人の臨床症状として、百日咳に特徴的な「発作性の咳」を100%、「吸気性笛声」を23%、「咳き込み後の嘔吐」を62%に認めた。発熱、呼吸苦、けいれんがあったものは、それぞれ8%、15%、8%となっている。DPTワクチンの未接種者は、症例の8%、対照の6%であり、4回終了者は症例の92%、対照の89%を占めている。現時点では、登録数が限られており、またDPTワクチン接種率がかかなり高いこともあり、ワクチン有効性を算出することはできていない。

今後、協力医療機関を増やし、症例の集積に努めていく。

### A. 研究目的

本邦では、1940年代には年間10万人以上の百日咳患者の報告があり、約1万人が死亡していた。百日咳ワクチンは、ジフテリア・破傷風トキソイドと混合した三種混合ワクチン（DTP）として広く接種されるようになり、百日咳患者数は著明に減少してきた。近年、百日咳の報告数が増加傾向にある。とくに10歳代や20歳以上の思春期・成人患者の割合が増加している。要因の一つとして、DTPワクチン接種後の抗体価の低下が関与している可能性がある。現行のワクチンプログラムの効果を各年齢層で評価し、思春期での追加接種の必要性を検討する必要がある。

本研究では、乳幼児期に接種された現行のDTaPワクチンの有効性および百日咳発症に対する関連因子

を検討することを目的とする。

### B. 研究方法

多施設共同・症例対照研究とする。

#### (1) 対象

症例：本研究班の班員・研究協力者が所属する小児科医療施設または関連病院を受診した20歳未満の日本人で、「7日以上咳があり、かつ①発作性の咳き込み、②吸気性笛声（whoop）、③咳き込み嘔吐のうち、いずれか1つ以上を伴う」を臨床的百日咳症例とする。実験室診断陽性を検査確定百日咳症例とする。

対照：各症例に対し、性、年齢（学年）が対応する友人から2人選出し、対照とする。可能な限り、

「症例が咳を発症した時点で咳症状がない、かつ、その前1か月以内に長引く咳症状を認めなかったもの」から選出する。

(なお、解析の際には、百日咳の既往を有するものを対照から除外する)

## (2) 方法

20歳未満の百日咳症例、その友人2人を対照として、DTaPワクチンの有効性を検討する。また、生活習慣・環境に関する質問票を用いて、百日咳発症の背景要因を探る。

今年度は、百日咳感染の確定のため、成人では有用性が評価されているLAMP法が、本研究の対象となる20歳未満でも適用できるかどうかを検証する。

「7日以上咳があり、かつ①発作性の咳き込み、②吸気性笛声(whoop)、③咳き込み嘔吐のうち、いずれか1つ以上を伴う」臨床的百日咳症例で培養およびLAMP法のために後鼻腔粘液を採取した。培養は院内検査室、LAMP法は国立感染症研究所細菌第2部で行った。

(倫理面への配慮)

本調査の実施について、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

昨年5月より分担研究者の医療施設(国立病院機構三重病院および国立病院機構福岡病院)にて、対象者の登録を開始し、31人(症例13人、対照18人)の登録がされている(表1)。百日咳患者として登録された13人の臨床症状は、百日咳に特徴的な「発作性の咳」を100%、「吸気性笛声」が23%、「咳き込み後の嘔吐」が62%に認められている。発熱は8%、呼吸苦、けいれんがあったものは、それぞれ15%、8%となっている。

症例13人、対照18人の特性比較を示す(表1)。年齢の中央値は、症例7.3歳、対照8.1歳であり、男児が62%を占めている。DPTワクチン接種状況は、未接種者は症例の8%、対照の6%であり、4回終了者は症例の92%、対照の89%を占めている。現時点では、登録数が限られており、またDPTワクチン接種率がかなり高いこともあり、ワクチン有効性を算出することはできていない。

今後、協力医療機関を増やし、症例の集積に努めていく。

## D. 考察

百日咳は、2008年は10年来にない流行となったが、2009年は限られた地域での小流行に留まり、十分な症例

の集積ができなかった。百日咳に関心をもつ小児科医療機関を中心に協力施設を募り症例の集積に努めていく。

## E. 結論

本年度は、症例13人、対照18人の計31人の登録ができた。今後症例の集積を行うため、協力医療機関を増やしていく。

## G. 研究発表

- 1) Otsuka M, Okada K, et al: Improved selective isolation of Bordetella pertussis by use of modified cyclodextrin solid medium J.Clin.Microbiol 47(12): 4164-4167,2009
- 2) 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. Epidemiology and Infection. 137 : 124-130, 2009
- 3) 岡田賢司：急増する百日咳 日本薬剤師会雑誌 61(1) : 59-62, 2009
- 4) 蒲地一成、岡田賢司：百日咳 ワクチンで予防可能な疾患の病原診断とその読み方 小児科 50(1): 35-41, 2009
- 5) 岡田賢司：成人百日咳流行に伴う問題と対策 わが国の予防接種\_新しい制度の紹介と今後の展望。臨床と微生物 36(1):29-34, 2009
- 6) 岡田賢司：ジフテリア・破傷風・百日咳(DTP)ワクチン 日本医師会雑誌 138(4):705-708, 2009
- 7) 岡田賢司：DTP(ジフテリア破傷風百日咳)ワクチン 特集：予防接種 母子保健情報59 : 66-69,2009
- 8) 岡田賢司：百日咳～細菌感染症～チャイルドヘルス 12(7) : 24-27, 2009
- 9) 岡田賢司：「百日咳の発生機序」日本医事新報. 4453(8) : 79-80, 2009
- 10) 岡田賢司：成人に対するDTPワクチンの必要性 公衆衛生 医学書院 73(10) : 732-736, 2009
- 11) 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤沢隆夫、庵原俊昭、神谷齊、堀浩樹、駒田美弘：成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合(DPT)ワクチンの安全性と免疫原性について。日本小児科学会雑誌, in press.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 特性比較

		症例(N=13)		対照(N=18)	
		n	( % )	n	( % )
年齢(歳)	mean (SD)	7.3	( 3 )	8.1	( 2.6 )
	median (range)	7.0	( 1-11 )	8.5	( 1-11 )
性別	男性	8	( 62 )	10	( 56 )
	女性	5	( 38 )	8	( 44 )
発症から診断までの期間(日)					
	mean (SD)	17.7	( 8.0 )	not applicable	
	median (range)	17.5	( 4-32 )		
臨床症状					
	発作性の咳	13	( 100 )	not applicable	
	吸気性笛声	3	( 23 )		
	咳き込み嘔吐	8	( 62 )		
	発熱	1	( 8 )		
	呼吸苦	2	( 15 )		
	無呼吸	0	( 0 )		
	けいれん	1	( 8 )		
	意識障害	0	( 0 )		
	合併症	0	( 0 )		
検査所見					
	百日咳菌陽性	1	( 8 )	not applicable	
	LAMP法陽性	5	( 38 )		
	血清学的診断	10	( 77 )		
	疫学的接触	9	( 69 )		
DPTワクチン接種					
	0	1	( 8 )	1	( 6 )
	3	0	( 0 )	1	( 6 )
	4	12	( 92 )	15	( 83 )
	5	0	( 0 )	1	( 6 )
発症から転帰までの期間(日)					
	mean (SD)	24.7	( 8.2 )	not applicable	
	median (range)	23.0	( 16-43 )		
転帰					
	治癒	4	( 31 )		
	軽快	9	( 69 )		
	悪化	0	( 0 )		
	死亡	0	( 0 )		



## 百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究を開始して ～百日咳患者のDPTワクチン接種歴に関する研究

研究分担者：中野 貴司（国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室長）  
研究協力者：伊東 宏明（国立病院機構三重病院小児科医師）

### 研究要旨

「百日咳の予防に関する疫学調査－百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究－」の多施設共同研究に加わり、2009年5月より国立病院機構三重病院において患者登録を開始した。8症例を症例対照研究の症例群として登録し、調査票に基づいて予防接種歴や背景因子を調査した。百日咳患者の診断は、長引く咳嗽を主訴に三重病院小児科を受診した児を対象に、血清学的診断や細菌培養と併せて、LAMP法による遺伝子検査を行った。百日咳と確定診断された小児患者の年齢分布は、13歳以上16歳未満1名、7歳以上13歳未満5名、7歳未満4名であった。予防接種歴を母子手帳によって確認した結果、生後1ヶ月の症例を除き、全例とも年齢に相当する標準的な規定回数のDPTワクチン接種を数年～10年前に済ませていた。ただし、LAMP法の併用など積極的に患者発見に努めたために、通常は百日咳と診断されない例まで含めて登録された可能性があり、現状の結果をもって、乳幼児期DPTワクチンの効果について判断できるものではない。親しい友人2名を登録する対照群からの調査票回収率は、約5割に留まった。また、初年度から実施した「成人を対象としたDPTワクチンの安全性と有効性に関する研究」については、結果をまとめ論文投稿を済ませた。日本小児科学会雑誌に原著論文として近々掲載予定である。

### A. 研究目的

「百日咳の予防に関する疫学調査－百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究－」では、百日咳ワクチンの有効性を検証するとともに、百日咳発症に対する母子免疫、基礎疾患、感染曝露歴、社会経済学的因子、受動喫煙、など関連因子を検討することが目的であるが、本分担研究報告は、その進行状況を報告するとともに、各年齢層における過去に接種したワクチンの有効性や、諸外国ですでに実施されている思春期に百日咳追加接種を行う必要性を検討することに役立つことを目的とした。

### B. 研究方法

平成21年5月以降、長引く咳嗽を主訴に三重病院を受診した小児を対象に、血清学的診断や細菌培養と併せて、LAMP法による遺伝子検査を行い百日咳と診断された小児を百日咳症例として登録した。百日咳症例の診断基準は、以下の2項目AとBを満たす者

とし、研究登録対象は20歳未満とした。A. 臨床的百日咳：7日以上咳に①発作性の咳き込み、②吸気性笛声、③咳込み嘔吐のいずれか1つ以上を伴う者、B. 「検査結果（①菌陽性、②LAMP法陽性、③血清学的診断）」あるいは「過去1ヶ月以内の百日咳患者との接触歴」により、医師が百日咳と診断した者。

対照として、各症例に対し、性、年齢（学年）が対応する友人2名を、症例が咳を発症した時点で咳症状がない、かつ、その前1か月以内に長引く咳症状を認めなかった者から選出した。

患者群と対照群それぞれに対して、調査票を用いて予防接種歴や生活歴など背景因子、臨床経過などに関する情報を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究では、百日咳の診断を受けた者（症例）とその友人（対照）について、過去のDPTワクチン接種歴や背景因子について調査を行うが、ワクチン接種や研究目的の投薬をすることはないので、介入研究に

は該当しない。国立病院機構三重病院倫理審査委員会に諮り、承認を得た(受付番号21-1)。

### C. 研究結果

研究期間中に、上咽頭ぬぐい液を検体とするLAMP法は、成人4名を含めて22名で実施された。それらのうち成人2名を含む6名がLAMP法陽性であった。また、百日咳と確定診断された患者の家族で特徴的な咳嗽を有する5名が、疫学的確定診断を受けた。上咽頭ぬぐい液検体の専用培地(CSM培地)による培養は21名で施行され、成人1名を含む2名が陽性となった。この2名はいずれもLAMP法も陽性であった。血清学的検査は7名で行われたが、すべてシングル血清での評価でPT 100IU/ml以上であったが3名であった。

百日咳として症例対照研究への登録対象である20歳未満の患者は10名であった(男児：5名、女児：5名、平均年齢6歳9ヶ月)。LAMP法での診断は4名(内1名は培養も陽性)で、家族が百日咳と確定診断され、特徴的な咳嗽を有す診断が5名、血清学的診断は1名であった。年齢分布は、13歳以上16歳未満が1名、7歳以上13歳未満が5名、7歳未満が4名であった(表1)。

臨床症状については、生後1ヶ月の1症例を除いて、咳嗽の持続期間はおおむね3週間から4週間であり、吸気性笛声や無呼吸発作を認めた者はいなかった。生後1ヶ月の症例では、吸気性笛声と無呼吸発作を認め入院したが、人工呼吸管理は不要で約1週間で退院した。その後、3か月間程しつこい咳嗽が持続した(表2)。

登録対象である百日咳患者10名のうち、8名から同意を得て研究へ登録し、症例調査票を提出した。研究に登録しなかった2症例は13歳女児と1ヶ月男児であった。13歳女児は、初診時に百日咳が疑われ、LAMP法、培養も陽性となった。再診予定日に来院されず、電話で百日咳の確定診断を伝えた。初診時に百日咳に効果が期待される抗菌薬が投与されており、本人の症状が軽快傾向にあったため再診を促すも受診されず、研究登録の提案もできなかった。1ヶ月男児例では、同年代という対象者の選定が困難であろうと主治医が判断し、研究参加への提案を行わなかった。

対照(症例8名に対してそれぞれ2名の対照であるから、計16名の予定)としては、9名から質問票を回収した。対照の選定は、症例(その家族)に一任されていたが、再診時の聞き取りなどの結果、対照からの調査票が回収できない理由として以下のものがあげられた。①親しい友人が2名思いつかなかった。

②調査票を友人に依頼すると、自らが百日咳の「感染源」と思われぬか心配になり行わなかった。

③対照者に調査票を手交はできたが、質問項目が多く回答を記入してもらえなかった。

百日咳患者の予防接種歴を母子手帳によって確認した結果、生後1ヶ月の症例を除き、全例とも年齢に相当する標準的な規定回数のDPTワクチン接種を済ませていた。彼らは、数年～10年前に規定回数のDPTを接種していた(表3)。

### D. 考察

百日咳症例に対する調査結果では、規定回数のDPTワクチン接種を済ませた小児も百日咳に罹患していた。しかし、今回の百日咳症例対照研究ではLAMP法を用いて病原体診断の精度を上げることにより、通常の臨床検査では確定できない症例も百日咳と診断することが出来たと推察される。したがって、現状の結果をもって乳幼児期DPTワクチンの効果について判断できるものではないと考えられた。多数例の解析結果を待つべきであろう。症例数は現状ではまだ少ないが、今後も対象例を漏らさず登録したい。対照群からの調査票回収状況が不良なため、改善に努めたいと考えている。

年長児の百日咳患者においては、症状や検査所見は非定型的な例が多いが、彼らは百日咳と診断されずに放置され、重症化しやすい年少児への感染源となる可能性が考えられる。実際私たちの経験した例でも、百日咳の家族内感染は高い頻度で発生していた。今後、諸外国と同様に就学前のDPT追加接種や、思春期・成人に対するTdapワクチンの必要性について、早急に検討する必要がある。

### E. 結論

「百日咳の予防に関する疫学調査—百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究—」の多施設共同研究に参加し、患者登録を開始した。今後のわが国の予防接種プログラムに有用な提言ができるような研究につなげることができるよう努めたい。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表(予定)

・伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤沢隆夫、庵原俊昭、神谷齊、堀浩樹、駒田美弘：成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合

(DPT) ワクチンの安全性と免疫原性について，日本小児科学会雑誌，in press.

## 2. 学会発表(予定)

・伊東宏明・中野貴司・平山淳也・谷田寿志・松野紋子・田中孝明・一見良司・庵原俊昭・神谷齊：百日咳確定診断例のDPTワクチン接種歴について，第113回日本小児科学会学術集会，盛岡市，2010年4月25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

表1. 百日咳患者～細菌・血清・疫学的診断の結果

番号	年齢	診断	培養結果	LAMP	PT(EU/ml)	FHA(EU/ml)
1	1ヶ月	LAMP	陰性	陽性	1	1以下
2	4歳	家族確定	陰性	陰性	90	≥100
3	5歳	LAMP	未	陽性	11	40
4	6歳	家族確定、血清学的	陰性	陰性	≥100	76
5	7歳	家族確定、血清学的	陰性	陰性	≥100	≥100
6	7歳	家族確定	未	未	未	未
7	8歳	血清学的	未	未	≥100	≥100
8	9歳	家族確定	未	未	未	未
9	11歳	LAMP	陰性	陽性	25	93
10	13歳	培養, LAMP	陽性	陽性	未	未

表2. 百日咳患者～臨床症状

番号	年齢	主訴	発作性咳嗽	吸気性笛声	咳き込み嘔吐	無呼吸発作	咳の持続期間
1	1ヶ月	10日間の咳	あり	あり	あり	あり	12週間
2	4歳	2週間の咳	あり		あり		4週間
3	5歳	1週間の咳	あり		あり		3週間
4	6歳	4週間の咳	あり				4週間
5	7歳	2週間の咳	あり	あり	あり		4週間
6	7歳	2週間の咳	あり				3週間
7	8歳	3週間の性			あり		8週間
8	9歳	4週間の咳	あり				3週間
9	11歳	1週間の咳	あり				2週間
10	13歳	3日間の咳	あり				1週間

表3. 百日咳患者～過去のDPTワクチン接種歴

番号	年齢	DPT1回目	DPT2回目	DPT3回目	DPT4回目
1	1ヶ月				
2	4歳	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	1歳10ヶ月
3	5歳	6ヶ月	7ヶ月	8ヶ月	1歳11ヶ月
4	6歳	6ヶ月	7ヶ月	10ヶ月	2歳3ヶ月
5	7歳	5ヶ月	6ヶ月	8ヶ月	1歳9ヶ月
6	7歳	5ヶ月	6ヶ月	7ヶ月	1歳9ヶ月
7	8歳	8ヶ月	9ヶ月	9ヶ月	2歳1ヶ月
8	9歳	4ヶ月	5ヶ月	5ヶ月	1歳4ヶ月
9	11歳	3ヶ月	5ヶ月	5ヶ月	1歳11ヶ月
10	13歳	1歳0ヶ月	1歳1ヶ月	1歳5ヶ月	3歳6ヶ月