

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第52回日本神経学会学術大会

齋藤朋子、大藤さところ、前田一洋、松村 剛、齊藤利雄、藤村晴俊、廣田良夫、佐古田三郎：筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの安全性と免疫原性(2011年5月20日 名古屋)

2) 第15回日本ワクチン学会学術集会

齋藤朋子、大藤さところ、前田一洋、藤村晴俊、廣田 良夫、佐古田三郎：筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの安全性と免疫原性(2011年12月10日 東京)

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

Table 1. Baseline Characteristics of study participants

Characteristics	Patients (N=59)	Reference (N=41)	P value ¹⁾
Male sex	53 (90)	18 (44)	<0.001
Age ^(years)			
Mean (SD)	34.8 (13.1)	41.3 (11.1)	0.006
Body mass index ^(kg/m²)			
Mean (SD)	15.0 (4.1)	21.4 (2.4)	<0.001
Underling disease			
diabetes melitus	3 (5)	0 (0)	0.296
atopic dermatitis	5 (8)	1 (2)	0.403
Prevaccination titer			
<1:10	44 (75)	26 (63)	0.349
1:10-1:20	12 (20)	13 (32)	
≥1:40	3 (5)	2 (5.0)	

NOTE. Data are expressed as no. (%) , unless otherwise indicated.

1)Wilcoxon rank-sum test, χ^2 test, Fisher's exact test or Mantel-extension method for trend test

Table 2. Clinical characteristics of patients (N=59)

Type of disease	
Duchenne muscular dystrophy	44 (75)
Myotonic dystrophy	8 (14)
Others	7 (12)
Therapy for Cardiac disease	
yes	49 (83)
Ejection fraction of left ventricle ^(%)	
Mean (SD)	42.5 (18)
Activity of daily living	
Free	0 (0)
Wheelchair dependence	25 (42)
Bedridden	34 (58)
Use of mechanical ventilation	
No ventilator	2 (3)
Noninvasive mechanical ventilatio	24 (41)
Tracheostomy	33 (56)

NOTE. Data are expressed as no. (%) , unless otherwise indicated.

Table 3. The difference in the immnoresponse to 2009 pandemic influenza A(H1N1) vaccine between patients and reference group

		Patient (N=59)	Rererense (N=41)	Crude OR (95%CI)	Multivariate OR** (95%CI)
GMT	Pre (S0)	7	8		
	Post (S1)	66	69		
	Fold rise	9.4*	9.0*		
Seroresponse	n(%)	48 (81)	31 (76)	1.41 (0.54-3.71)	0.79 (0.19-3.21)
Seroprotection	n(%)	41 (69)	30 (73)	0.84 (0.19-3.21)	0.71 (0.18-2.72)

Note. Fold rise: S1/S0, Seroprotection: S1 \geq 1:40, Seroprotection: S1 \geq 1:40

Logistic regression model CI: confidence interval; OR: odds ratio

* Willcoxon signed rank test, p<0.001

** Model included sex, age(continuous), body mass index (continuous) and prevaccination titer (<1:10, 1:10=1:20, and \geq 1:40).

Table 4. The immunogenicity of vaccine stratified by several background factors among patients (N=59)

Category	N	Geometric mean titer ¹⁾			Seroresponse ²⁾ (fold rise ≥4)		Seroprotection ²⁾ (S1 ≥1:40)	
		Pre vac (S0)	Post vac (S1)	Fold rise	n	(%)	n	(%)
Sex								
Male	53	7	75	10.5	45	(85)	38	(72)
Female	6	6	20	3.6	3	(50)	3	(50)
	P value	0.554	0.038	0.073	0.072		0.357	
Age (years)								
<30	22	9	66	7.1	15	(68)	15	(68)
30-44	23	6	78	12.6	22	(97)	17	(74)
≥45	14	5	49	9.3	11	(77)	9	(64)
	P value	0.056	0.662	0.252	0.279		0.872	
Body mass index (kg/m²)								
<12.5	20	9	82	8.8	15	(75)	16	(80)
12.5-15.9	21	6	73	11.7	20	(95)	13	(62)
≥16	18	6	54	8.8	13	(72)	12	(67)
	P value	0.917	0.861	0.766	0.878		0.362	
Prevaccination titer								
<1:10	44	5	46	9.2	35	(80)	26	(59)
1:10-1:20	12	12	170	14.3	12	(100)	12	(100)
≥1:40	3	101	254	2.5	1	(33)	3	(100)
	P value	<0.001	0.003	0.063	0.703		0.006	
Type of disease								
Duchenne muscular dystrophy	44	7	75	10.5	37	(84)	31	(70)
Myotonic dystrophy	8	5	40	8	5	(63)	5	(63)
Others	7	8	49	5.9	6	(87)	5	(71)
	P value	0.219	0.512	0.804	0.343		0.896	
Cardiac disease								
no	10	6	37	6.1	7	(70)	6	(60)
yes	49	7	73	10.3	41	(84)	35	(71)
	P value	0.916	0.152	0.25	0.376		0.475	
Ejection fraction of left ventricle (%)								
<33	19	7	64	8.9	17	(89)	14	(74)
33-50	23	6	62	20.5	19	(83)	14	(61)
>50	17	8	74	8.7	12	(71)	13	(76)
	P value	0.245	0.798	0.968	0.152		0.889	
Activity of daily living								
Wheelchair dependence	25	8	80	10.3	18	(72)	18	(72)
Bedridden	34	6	57	8.9	30	(88)	23	(68)
	P value	0.139	0.271	0.691	0.176		0.719	
Use of mechanical ventilation								
No ventilator	2	7	226	32	2	(100)	2	(100)
Noninvasive mechanical ventilation	24	8	63	7.6	17	(71)	16	(67)
Tracheostomy	33	6	62	10.3	29	(88)	23	(70)
	P value	0.042	0.385	0.229	0.295		0.787	

1) Willcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis rank test

2) χ^2 test and Fisher's exact test between two categories and the Mantel-extension method for trend test among three categories

Table 5. Reactogenicity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine and Odds ratios for each symptoms of patients compared with reference group

Symptom	Patients (N=59)		Reference (N=41)		crude OR ¹⁾ (95%CI)	adj.OR ^{1,2)} (95%CI)
	n	(%)	n	(%)		
Oculorespiratory syndrome						
Any	0	(0)	1	(2)	NA	NA
Red eyes	0	(0)	1	(2)	NA	NA
Facial edema	0	(0)	0	(0)	NA	NA
Respiratory symptoms	0	(0)	0	(0)	NA	NA
Local reactions						
Any	18	(31)	21	(51)	0.42 (0.18-0.96)	0.27 (0.07-1.12)
Redness	15	(25)	17	(41)	0.48 (0.21-1.13)	0.50 (0.13-1.99)
Swelling	4	(7)	8	(20)	0.30 (0.08-1.07)	0.14 (0.01-1.72)
Induration	1	(2)	7	(17)	0.08 (0.01-0.71)	0.13 (0.01-2.69)
Itching	0	(0)	8	(20)	NA	NA
Pain	2	(3)	13	(32)	0.08 (0.02-0.36)	0.03 (0.00-0.65)
Systemic reactions						
Any	3	(5)	12	(29)	0.13 (0.03-0.50)	0.17 (0.02-1.44)
Fever (>37.5°C)	2	(3)	4	(10)	0.33 (0.06-1.86)	0.47 (0.02-9.09)
Malaise	0	(0)	8	(20)	NA	NA
Myalgia	0	(0)	2	(5)	NA	NA
Headache	0	(0)	2	(5)	NA	NA
Rash	1	(2)	0	(0)	NA	NA

NA: not applicable

1) Logistic regression model: CI. Confidence interval, OR. Odds ratio. 2) OR adjusted for age, sex and body mass index: Age and BMI were treated as continuous variables.

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、安全性に関する調査

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）
研究協力者：小林 真之（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）
研究協力者：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。

2009/10シーズンは、入所者73名、職員46名に2009 H1N1パンデミックインフルエンザワクチンの接種を行い、接種前と接種後3週間、およびシーズン終了後の採取血液のHI抗体価を測定した。結果、同シーズンにおいて、入所者のインフルエンザ感染は認められなかった。接種前後の幾何平均抗体価の比較では、ほとんどの群で有意な上昇を認めたが、シーズン後の抗体価は有意に低下していた。また、総ての対象者で重篤な副反応は認められなかった。

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¹⁾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2009 H1N1パンデミック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

2009/10シーズンは、同意が得られた対象者に対し2009H1N1パンデミックインフルエンザワクチンの接種を行った。そして、接種前と接種後3週間、およびシーズン終了後の血液採取を行い、HI抗体価を測定した。対象者は、入所者73名(男性19%、平均年齢80.0歳、平均介護度3.7)、職員46名(男性24%、平均年齢38.4歳)で、基礎疾患を有し、化学療法を行っていた。ほとんどの基礎疾患は入所者に偏っており、職員では貧血が2名と高血圧症が1名のみ基礎疾患を有し、化学療法を行っている者はいなかった(Table1)。

2009/10シーズンのインフルエンザ感染者は、入所者0名(迅速診断、咽頭swbPCRとも陰性)、職員4名(S2/S1 \geq 4、内1名は迅速診断も陽性)であった。接種前後の幾何平均抗体価は、ほとんどの群で有意な上昇を認め、増加率も2.5倍を超えていた(Table2)。また、接種後抗体陽転率もほとんどの群で40%を超えていた。保有率は女性、入所者、職員、接種前抗体価1:10以上の群では70%を超えていたが、男性と接種前抗体価1:10未満の群では70%に達していなかった。(Table3)。なお、接種後からシーズン後(接種4ヶ月後)の幾何平均抗体価については、ほとんどの群で有意な低下を認め、保有率も低下していた(Table 2, 3)。

安全性の評価として、副反応調査を行った。今回、総ての対象者で重篤な副反応は認められなかった事で安全性は確認された。しかし、入所者の副反応発現頻度が職員に比べ極めて少なかった(Table4)。

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。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、2009H1N1パンデミックインフルエンザワクチン接種による免疫応答で良好な結果を得たことは、ワクチン接種が有効であることがあらためて確認さ

れたこととなった。しかし、免疫の持続が短時間であるという結果が出たことは、新種のインフルエンザの出現などで、流行期間が長期化する傾向を示す中、接種回数の見直しや、免疫効果を持続させるようなadjuvantの添加などを検討する必要があると考えられた。また、自覚症状の訴えに乏しい高齢者の副反応調査に関しては、アンケート内容や聞き取り方法に再考の余地があると考えられた。

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。

2009/10シーズンの入所者のインフルエンザ感染は認められなかった。同シーズンにおいて、2009 H1N1パンデミックインフルエンザワクチン接種による抗体応答は良好であり、インフルエンザの有効性を評価する国際基準(EMA、FDA)を満たしていた。しかし、2009 H1N1パンデミックワクチン抗体価は、シーズン後(接種4ヶ月後)の時点で、ほとんどの群で有意な低下を示した。また、総ての対象者で重篤な副反応は認められなかった。

文献

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

F. 健康危険情報

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

Table 1 Characteristic of subjects

	Elderly	(%)	Staff	(%)
Number of subject	73		46	
Sex				
Male	14	(19)	11	(24)
Age(year)	59-102		21-76	
Mean	80.0		38.4	
Underlying disease				
Asthma	3	(4)	0	
Lung disease	5	(6)	0	
Heart disease	33	(42)	0	
Brain disease	38	(49)	0	
Kidney disease	3	(4)	0	
Liver disease	7	(9)	0	
Blood disease	12	(15)	2	(4)
Diabetes mellitus	15	(19)	0	
Neuromuscular disease	3	(4)	0	
Immune disease	0		0	
Malignancy	11	(14)	0	
Collagen disease	1	(1)	0	
Atopy	0		0	
Hypertension	40	(51)	1	(2)
Other	37	(50)	0	
Chemotherapy				
Immunosuppressor	0		0	
Aspirin	14	(19)	0	
Steroid	1	(1)	0	

Table 2 Immunogenicity of subjects (exclude S2/S1 \geq 4)

	Geometric mean titer			Fold rise (P value*)					
	pre	post	post season	S1/S0		S2/S0		S2/S1	
All subjects	11 (N=119)	62 (N=118)	36 (N=109)	0.6 (N=118)	(P<0.001)	3.4 (N=109)	(P<0.001)	0.5 (N=108)	(P<0.001)
Sex									
Male	10 (N=23)	36 (N=23)	25 (N=23)	3.8 (N=23)	(P<0.001)	2.6 (N=23)	(P<0.001)	0.7 (N=23)	(P=0.004)
Female	11 (N=96)	71 (N=95)	39 (N=86)	6.5 (N=95)	(P<0.001)	3.6 (N=86)	(P<0.001)	0.5 (N=85)	(P<0.001)
Group									
Elderly	12 (N=73)	63 (N=72)	38 (N=68)	5.4 (N=72)	(P<0.001)	3.5 (N=68)	(P<0.001)	0.6 (N=67)	(P<0.001)
Staff	9 (N=46)	60 (N=46)	31 (N=41)	6.5 (N=46)	(P<0.001)	3.2 (N=41)	(P<0.001)	0.5 (N=41)	(P<0.001)
Pre-vaccine titer									
<1:10	5 (N=58)	40 (N=58)	19 (N=54)	8.0 (N=58)	(P<0.001)	3.7 (N=54)	(P<0.001)	0.5 (N=54)	(P<0.001)
1:10-1:20	12 (N=42)	71 (N=41)	47 (N=39)	5.8 (N=44)	(P<0.001)	3.8 (N=39)	(P<0.001)	0.6 (N=38)	(P<0.001)
\geq 1:40	80 (N=19)	185 (N=19)	160 (N=16)	2.3 (N=19)	(P<0.001)	1.8 (N=16)	(P=0.016)	0.7 (N=16)	(P=0.016)

*Wilcoxon signed-rank test

Table 3 Immunogenicity of subjects (exclude S2/S1 \geq 4)

	Seroprotection rate				P value*	Serconversion rate	
	pre n/N (%)	post n/N (%)	post season n/N (%)	post n/N (%)			
All subject	19/119 (16)	89/118 (75)	60/109 (55)	<0.001	75/119 (63)		
Sex							
Male	3/23 (13)	14/23 (60)	11/23 (48)	0.083	10/23 (43)		
Female	16/96 (17)	75/95 (79)	49/86 (57)	<0.001	65/96 (68)		
Group							
Elderly	13/73 (18)	54/72 (75)	41/68 (60)	<0.001	45/73 (62)		
Staff	6/46 (13)	35/46 (76)	19/41 (46)	<0.001	30/46 (65)		
Pre-vaccine titer							
<1:10	0/58 (0)	35/58 (60)	17/58 (29)	<0.001	35/58 (60)		
1:10-1:20	0/42 (0)	35/42 (83)	27/42 (64)	0.011	33/42 (79)		
\geq 1:40	19/19 (100)	19/19 (100)	16/16 (100)	NA	7/19 (37)		

*McNemer test (post vs post season)

Table 4 Reactigenesity of subjects within 48hr after vaccination

	<u>Elderly (N=72)</u> n(%)	<u>staff (N=46)</u> n(%)	P value [※]
Systemic reactions			
fever ($\geq 37.0^{\circ}\text{C}$)	0	0	-
fatigue	1 (1)	5 (11)	0.030
myalgia/arthralgia	0	3 (3)	0.057
headache	3 (4)	1 (2)	0.358
rash	0	0	-
Local reactions			
erythema	2 (3)	16 (35)	<0.001
swelling	1 (1)	9 (20)	0.001
induration	1 (1)	6 (13)	0.013
itching	1 (1)	11 (24)	0.001
pain	0	7 (15)	0.001

※ χ^2 test or Fisher exact test

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）
研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科）
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）
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）
研究協力者：蒲地 一成（国立感染症研究所細菌第二部）
研究協力者：太田 文夫（医療法人社団千廣会（ちひろかい）おおた小児科・循環器科）
研究協力者：黒木 春郎（外房こどもクリニック）
研究協力者：伊東 宏明（外房こどもクリニック）

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した。

2009年5月から登録を開始し、2011年12月末時点での登録数は93人（症例48人、対照45人）となった。Unconditional logistic regression modelによる解析では、DTaPワクチンの百日咳発症に対するcrude ORは0.50(0.12-2.13)、年齢・性別・登録施設・ステロイド投与歴・居住スペース・同居家族数・周囲の咳患者の有無で補正したORは0.31(0.04-2.74)で、統計学的な有意差は認めないもののオッズ比の低下を認めた。接種回数別では3回以下の不完全接種者のオッズ比は0.45、4回の完全接種者のオッズ比は0.27であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比は低下する傾向が認められた。

マッチングペア65人（症例24人、対照41人）に限定したconditional logistic regression modelによる解析においても、ほぼ同様の結果が得られた。DTaPワクチン接種の調整ORは0.22(0.01-4.86)であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比低下を示した（3回以下の不完全接種: OR=0.31, 95%CI, 0.01-18.0; 4回の完全接種: OR=0.19, 0.01-5.97）。

DTaPワクチン接種以外の百日咳発症因子を検討した。ステロイド投与歴を有するもの、周囲の咳患者がいること、および同居家族数が多いほど、オッズ比の上昇を認めた。居住スペースが広いことがワクチン接種歴や関連する全ての因子で補正しても、百日咳発症に対するリスクを有意に低下させていた。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

百日咳の症例は、班員所属施設（または関連病院）を受診した20歳未満の日本人で、以下2項目を満たす者とした。(1)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(whoop)、③咳き込み嘔吐」の、いずれか1つ以上を伴う(2)医師による百日咳診断：「検査結果」あるいは「過去1か月以内の百日咳患者との接触歴」

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適応した。

対照は、性、年齢(学年)が対応する友人から2人「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」を選出した。

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。

症例と対照の特性比較には、 X^2 検定、Wilcoxon rank sum testを使用した。また、Logistic regression model (unconditionalあるいはconditional)を用いて、百日咳発症に対するDTaPワクチン接種のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。多変量解析では、症例と対照の特性比較で差を認めた変数($P<0.05$)および医学的に百日咳発症との関連が疑われる変数を、交絡因子としてモデルに含めた。また、同モデルで算出された各交絡因子のORおよび95%CIを、百日咳の関連因子として表に示した。なお、全登録者を対象とした解析では、unconditional logistic regression modelを使用し、マッチング変数(年齢・性別・登録施設)を調整変数としてモデルに組み込んだ。また、マッチングペアに限定した解析では、conditional logistic regression modelを使用した。

検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした。解析にはSAS Ver. 9.1.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

(倫理面への配慮)

症例には、主治医から調査への参加の意思を文書で確認し同意を得た。また、本研究の実施について、大阪市立大学大学院医学研究科および各研究参加施設における倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2009年5月から登録を開始し、症例の集積を行っている。2011年12月末時点における登録数は、93人(症例48人、対照45人)となった。確定患者に認められた特徴的な咳の出現率は「発作性の咳」90%、「咳き込み嘔吐」40%、「吸気性笛声」21%であった。その他の症状で多かったのは発熱13%、呼吸苦10%であった。

発症から診断までに平均14.5日で、分離培養が16例(33%)に実施され、4例(25%)から百日咳菌が分

離された。LAMP法は20例(42%)に行われ、17例(85%)が陽性であった。血清学的診断は31例(65%)で実施され、診断基準に適合していたのは8例(26%)であった。「疫学的接触」で診断されたのが33例(68%)であった。

転帰は、治癒41%、軽快59%で重篤な症例は認められなかった。

「症例」48人および「対照」45人の特性比較を表1に示す。平均年齢は、「症例」13.5歳、「対照」11.9歳で、男性が「症例」で42%「対照」で36%であった。既往歴は、「症例」で喘息およびアトピー性皮膚炎を有する者が多い傾向があり、ステロイド投与歴があるものが有意に多く認められた。

全登録者を対象にunconditional logistic regression modelによる解析を実施したところ、DTaPワクチンの百日咳発症に対するcrude ORは0.50(0.12-2.13)、年齢・性別・登録施設・ステロイド投与歴・居住スペース・同居家族数・周囲の咳患者の有無で補正したORは0.31(0.04-2.74)で、統計学的な有意差は認めないもののオッズ比の低下を認めた。接種回数別では3回以下の不完全接種者のオッズ比は0.45、4回の完全接種者のオッズ比は0.27であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比は低下する傾向が認められた(表2)。

マッチングペア65人(症例24人、対照41人)に限定したconditional logistic regression modelによる解析においても、ほぼ同様の結果が得られた。DTaPワクチン接種の調整ORは0.22(0.01-4.86)であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比は低下していた(3回以下の不完全接種: OR=0.31, 95%CI, 0.01-18.0; 4回の完全接種: OR=0.19, 0.01-5.97)(表3)。

DTaPワクチン接種以外の百日咳発症因子を検討した。いずれのモデルを使用した解析においても、ステロイド投与歴を有するもの、周囲の咳患者がいること、および同居家族数が多いほど、オッズ比の上昇を認めた。一方、居住スペースが広いことがワクチン接種歴や関連する全ての因子で補正しても、百日咳発症に対するリスクを有意に低下させていた。

D. 考察

感染症発生動向調査における全国の小児科定点から報告されている百日咳患者は2008年が最多であり、2009年以降やや減少したものの多い傾向は続いている。本研究を開始2年半で確定できた百日咳患者は少な

った。百日咳は臨床診断で報告されていることが多く、確定診断には現状では菌分離およびペア血清での有意上昇とされている。今回の百日咳患者確定には“確定された症例との疫学的接触”で診断されていることが多かった。これは、米国での百日咳診断でも同様の傾向が報告されている。

DTaPワクチン接種率は全国的に95%を超えており、今回登録された「症例」および「対照」群でも未接種者が少なく、現時点では検出力不足により百日咳発症における現行DTaPワクチン接種の有用性に有意差を認めるには至っていない。

DTaPワクチン接種以外の因子で、百日咳発症と関連する因子として、ステロイド投与歴を有するもの、周囲の咳患者がいること、および同居家族数が多いほど、オッズ比の上昇を認めた。居住スペースが広いことがワクチン接種歴や関連する全ての因子で補正しても、百日咳発症に対するリスクを有意に低下させていた。

昨年はアトピー性皮膚炎を有するもので有意なオッズ比上昇を認めたが、本年は有意差がみとめられなかった。この要因としては、当院は呼吸器・アレルギー疾患の患者の占める割合が非常に高く、「症例」のうち当院の症例が比較的多かったためと考えられた。本年は当院以外の地域からも症例が多く報告されたためと考えられた。

今後も症例および対照の登録を継続し、更なる検討を続けていく必要があると考えられる。

E. 結論

百日咳発症に対するDTaPワクチンの有効性は、検出力不足で統計学的な有意差は認めないもののオッズ比の低下を認めた。さらに接種回数が増えるほど、オッズ比は低下する傾向が認められた。

DTaPワクチン接種以外の百日咳発症因子では、ステロイド投与歴を有するもの、周囲の咳患者がいること、および同居家族数が多いほど、オッズ比の上昇を認めた。居住スペースが広いことがワクチン接種歴や関連する全ての因子で補正しても、百日咳発症に対するリスクを有意に低下させていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, et al: Japanese Guidelines for the Management of

Respiratory Infectious Diseases in Children 2007with focus on pneumonia. Pediatrics International 53 : 264-276, 2011.

- 2) Okada.K:Evaluation of ELISA Kit for Detection of Pertussis-associated IgG Antibodies. Jpn J Med Pharm Sci 65(4) : 531-536, 2011.
- 3) 岡田賢司：DTaPワクチン. 医薬ジャーナル, 47(2): 73-7, 2011.
- 4) 岡田賢司：百日咳菌感染における百日咳関連抗体—IgG検出ELISA試薬の評価—. 医学と薬学, 65(4): 31-536, 2011
- 5) 岡田賢司：百日咳. 小児科診療, 74(9): 1397-1401, 2011.
- 6) 岡田賢司：DTPワクチン. 小児科臨床, 64(12): 2629-2633, 2011.

2. 学会発表

- 1) 岡田賢司：大人へ向かっていく小児感染症—百日咳を中心に—. 第85回日本感染症学会教育講演. 2011.4.21, 東京.
- 2) 岡田賢司：SIDSと百日咳ワクチン. 第25回日本小児救急医学会シンポジウム. 2011.6.10, 東京.
- 3) 岡田賢司：小児期のワクチン. 第81回日本感染症学会西日本地方会シンポジウム. 2011.10.8, 北九州.
- 4) 岡田賢司：小児科領域の百日咳 百日咳の基礎から予防・診断まで. 第60回日本感染症学会・第58回化学療法学会合同学会シンポジウム. 2011.10.26, 山形.
- 5) 岡田賢司：百日咳を考える—診断の進歩—. 第43回日本小児感染症学会教育セミナー. 2011.10.29, 岡山.

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 症例および対照の背景

	症例(N=48)	対照(N=45)	P value
年齢(歳)*	13.5 (8.3)	11.9 (7.3)	0.379
男児	20 (42%)	16 (36%)	0.545
既往歴(あり)			
ぜんそく	15(31%)	7(16%)	0.075
アトピー性皮膚炎	10(21%)	3(7%)	0.072
アレルギー性鼻炎	16(33%)	14(31%)	0.819
ステロイド投与歴(あり)	8(17%)	1(2%)	0.031
居住スペース(m ²)*	74.6(46.3)	108.6(123.9)	0.140
同居家族数(人)*	3.5(2.1)	3.6(1.8)	0.975
家庭内人口密度(m ² /人) *	26.8(22.3)	33.0(38.9)	0.041
周囲の咳患者(あり)	17(40%)	3(7%)	<0.001

Wilcoxon rank sum test or χ^2 test

* Mean (SD)

表2. 百日咳ワクチン有効性1 (Unconditional logistic regression model)

	症例 (N=48)	対照 (N=45)	Univariate		Multivariate*	
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
DPTワクチン						
未接種	6 (13)	3 (7)	1.00		1.00	
接種	42 (87)	42 (93)	0.50 (0.12-2.13)	0.349	0.31 (0.04-2.72)	0.289
接種回数						
0	6 (13)	3 (7)	1.00		1.00	
1-3回	7 (15)	1 (2)	3.50 (0.28-43.2)	0.328	0.45 (0.02-13.2)	0.646
4回以上	35 (73)	41 (91)	0.43 (0.10-1.83)	0.252	0.27 (0.03-2.85)	0.276
			(Trend P=0.077)		(Trend P=0.275)	
0-3回	13 (28)	4 (9)	1.00		1.00	
4回以上	35 (73)	41 (91)	0.26 (0.08-0.88)	0.030	0.32 (0.04-2.88)	0.310

* 年齢、性別、登録施設、ステロイド投与歴、居住スペース(m²)、同居家族数、周囲の咳患者の有無、で補正。

表3 百日咳ワクチン有効性(conditional logistic regression model)

	症例 (N=24)	対照 (N=41)	Univariate		Multivariate*	
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
DPTワクチン						
未接種	3 (13)	3 (7)	1.00		1.00	
接種	21 (88)	38 (93)	0.55 (0.07-4.62)	0.586	0.22 (0.01-4.86)	0.340
接種回数						
0	3 (13)	3 (7)	1.00		1.00	
1-3回	3 (13)	1 (2)	2.72 (0.16-54.7)	0.473	0.31 (0.01-18.0)	0.568
4回以上	18 (75)	37 (90)	0.28 (0.02-3.50)	0.323	0.19 (0.01-5.97)	0.346
			(Trend P=0.203)		(Trend P=0.349)	
0-3回	6 (25)	4 (10)	1.00		1.00	
4回以上	18 (75)	37 (90)	0.17 (0.02-1.55)	0.117	0.31 (0.02-4.46)	0.387

* ステロイド投与歴、居住スペース(m²)、同居家族数、周囲の咳患者の有無、で補正。

表4. 百日咳の関連因子

変数	Unconditional model*		Conditional model**	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
DPTワクチン接種 (vs. 未接種)	0.31 (0.04-2.72)	0.289	0.22 (0.01-4.86)	0.340
ステロイド投与歴 (vs. なし)	10.6 (0.76-148)	0.080	19.8 (0.30-1305)	0.162
居住スペース(1m ² 増加毎)	0.99 (0.97-1.00)	0.079	0.97 (0.95-0.99)	0.042
同居家族数(1人増加毎)	1.60 (0.88-2.91)	0.121	4.88 (0.91-26.0)	0.064
周囲の咳患者 (vs. なし)	11.7 (1.36-57.7)	0.003	12.8 (0.78-210)	0.074

* 表内の変数、およびマッチング変数(年齢、性別、登録施設)で補正

** 表内の変数で補正

百日咳の予防に関する疫学調査研究

研究分担者：岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科）

研究協力者：伊東 宏明（外房こどもクリニック）

研究協力者：黒木 春郎（外房こどもクリニック）

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、平成22年8月より外房こどもクリニックにおいて患者登録を開始した。7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、咳嗽を主訴に外房こどもクリニック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0名、7歳以上13歳未満5名、7歳未満2名であった。LAMP法での診断は6名（内1名は培養も陽性）、血清学的診断は1名、疫学的関連による診断はなかった。咳嗽持続期間は2週間程度で重篤なものはなかった。予防接種歴を母子手帳によって確認した結果、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2年～10年前に済ませていた。ハイリスクとされる乳児期早期への家族内感染伝播が強く疑われる症例があったが、LAMP法による迅速な診断法を用いたこともあり、発端者が確定診断された段階で、抗菌薬予防投与等の適切な対策がなされ重症化を予防し得た。

登録症例全例はDPTワクチン既接種者であったが、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。

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抗原含有ワクチンの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22年8月以降、咳嗽を主訴に外房こどもクリニック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日以上のに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。

C. 研究結果

百日咳と診断された7例のうち、6例は同一地区で3kmほどの距離にある小学校と保育所に通っていた。上咽頭ぬぐい液を検体とするLAMP法は、全例で施行されたがマクロライド系抗菌薬の前投与のあった1例を除き6例で陽性であった。上咽頭ぬぐい液検体の専用培地(ボルデテラCFDN寒天培地)による培養は5名で施行されこのうち1名が陽性となった。血清学的検査は1名で行われ、ペア血清での凝集素価(山口株)で4倍以上の上昇かつシングル血清でPT100 EU/ml以上であった。疫学的関連による診断はなかった。

百日咳として症例対照研究への登録対象である患者は7名であった(男児：2名、女児：5名、平均年齢7歳1ヶ月)。年齢分布は、13歳以上が0名、7歳以上13歳未満が5名、7歳未満が2名であった(表1)。症例1~4は同一小学校(症例1,2と症例3,4はそれぞれクラスメイト)に通っており2か月以内にすべての症例が発症していた。症例5、7は同一保育所に通園しており、1か月の間隔で発症していた。症例6は症例5(生後3か月)の妹で、症例5が百日咳と診断された時期には無症状であったが、無呼吸発作等のハイリスクとされる乳児期早期であることから、上咽頭ぬぐい液での培養、LAMP法検査を行った上で、クラリスマイシン(15mg/kg/day 7日間)を予防投与した(完全な服薬コンプライアンスを母から確認した)。このときの培養とLAMP法はともに陽性であった。百日咳の潜伏期間とされる3週間までは無症状であったが、その直後(生後4か月)に軽度の咳嗽があり来院した。臨床症状も軽微であり、発端者であり、クラリスマイシンによる治療をうけた姉(症例5)以外の家族には、百日咳を疑う臨床症状もないため普通感冒と考えた。念のため、培養、LAMP法検査を再検したところ、ともに陽性となったが、百日咳に特有の咳嗽に進展することなく咳嗽持続期間も1週間程度であった。百日咳菌は分離されたものの、臨床症状は百日咳の診断基準を満たさないため、最終診断も普通感冒とした。菌が分離された段階では、臨床症状はほぼ消失していたが、除菌目的にクラリスマイシンを投与した。2

回目も菌が分離された理由として①除菌失敗 ②抗菌薬予防内服をしなかった家族からの感染伝播などが考えられるが、さらなる調査は行っておらず原因不明である。この症例6は、臨床的百日咳診断基準を満たさないため、症例登録は行わなかった。

症例登録を行った7例の臨床症状については、咳嗽の持続期間はおおむね2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(表2)。

登録対象である百日咳患者7名のうち、全例から同意を得て研究へ登録し、症例調査票を提出した。

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、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、2~10年前に規定回数のDPTを接種していた(表3)。

米国小児科学会等からは、家族などの濃厚接触者へは、予防接種の有無に関係なく抗菌薬予防投与では勧告されている。家族への抗菌薬予防投与することを提示したが、家族内発端者で重症のものがいなかったためか、また保険適応外で費用全額負担となるためか、症例7の母以外は抗菌薬予防投与を希望されなかった。その後、発端者以外に家族で百日咳に特有の咳嗽を認めたものはいなかった。

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で、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。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。

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症例6の様にハイリスクとされる乳児期早期への感染伝播が強く疑われたケースがあったが、LAMP法による迅速な診断がなされたこともあり、発端者(症例5)が確定診断された段階で、抗菌薬予防投与等の適切な対策がなされ重症化を予防し得た。

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
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～細菌・血清・疫学的診断の結果

症例	年齢	性別	培養結果	LAMP法	PT(EU/ml)	凝集素価 (山口株)
1	8歳	男	未	陽性	未	未
2	8歳	男	未	陽性	未	未
3	7歳	女	陰性	陽性	未	未
4	7歳	女	陰性	陽性	未	未
5	4歳	女	陰性	陽性	未	未
6	3か月	女	陽性	陽性	未	未
	4か月	女	陽性	陽性	未	未
7	5歳	女	陽性	陽性	未	未
8	11歳	女	陰性	陰性	≥100	<10倍⇒40倍

姉妹

小学校

保育所

表2 百日咳菌感染症患者～臨床症状

症例	年齢	発作性 咳嗽	吸気性 笛声	咳き込み 嘔吐	咳持続 期間
1	8歳	あり	—	—	2週間
2	8歳	あり	—	—	2週間
3	7歳	あり	—	—	2週間
4	7歳	あり	—	—	3週間
5	4歳	あり	—	あり	6週間
6	3か月	—	—	—	—
	4か月	—	—	—	1週間
7	5歳	あり	—	—	1週間
8	11歳	あり	—	あり	3週間