

表6. 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	接種 (vs. 非接種)	0.20 (0.04-0.97)	0.045	0.15 (0.01-1.80)	0.133	
ステロイド投与歴	あり (vs. なし)	3.98 (1.17-13.6)	0.027	8.23 (1.25-54.3)	0.029	
住居面積	1m ² increased	0.99 (0.98-0.99)	0.036	0.98 (0.96-0.99)	0.019	
同居家族数	1 person increased	1.12 (0.81-1.55)	0.486	1.85 (0.93-3.68)	0.080	
周囲の咳患者	あり (vs. なし)	4.62 (1.73-12.4)	0.002	4.44 (1.10-18.0)	0.037	

* 表内の変数、およびマッチング変数(年齢、性別)を含むモデルにて算出。

** 表内の変数、を含むモデルにて算出。

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

百日咳患者の診断の精度向上に関する研究

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
研究協力者：神谷 元（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
研究協力者：八幡裕一郎（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
研究協力者：安藤 由香（国立感染症研究所感染症情報センター協力研究員）
研究協力者：大平 文人（国立感染症研究所感染症情報センター協力研究員）
研究協力者：土橋 西紀（国立感染症研究所感染症情報センター協力研究員）
研究協力者：蒲地 一成（国立感染症研究所同細菌第2部室長）
研究協力者：松本 道明（高知県衛生研究所技術次長）

研究要旨

高知県全域で2012年8月より実施している百日咳強化調査のうち、病原体定点とした21の医療機関（内科、小児科）の医師により百日咳と診断された事例で8月1日～10月31日に報告があり、遺伝子検査が行われた事例に関し、その特徴を記述し、予防接種歴に関する情報を整理するとともに、年齢層別にそれぞれの症状の組み合わせについて感度、特異度を検討した。解析はカイ二乗検定（両側）、t検定（両側）及びマンホイットニーのU検定を用いた（有意水準5%）。対象は確定例（百日咳菌LAMP陽性）45例、否定例（同陰性もしくはマイコプラズマ検出）77例である。男女比、推定される感染源の有無、発症から検体採取までの期間、予防接種歴、予防接種の最終接種からの年数に有意な違いはなかったが、年齢に関しては否定例で有意に高くなった（ $P=0.03$ ）。症状に関して、乳児では「咳の期間かつ特有の咳」よりも「咳の期間のみ」のほうが同じ咳の長さであれば感度が高い傾向があった。また「特有の咳」を加えないほうが、感度・特異度が全体的に高い傾向にあった。全体的な感度・特異度の傾向は特有の咳があるほうが高い傾向があった。年齢別の予防接種歴をみると、乳児の確定例では不明を除く11例のうち、3回接種されたものはなく、2回接種の3例に関しても2例は最終接種から1ヶ月未満、1例は期間不明であった。今後確定例の情報を収集するとともに、適切なコントロールを設定し、予防接種効果を解析していく必要がある。

現在用いている臨床診断基準について、目的、年齢に応じた症例定義を用いる必要があると考えられた。しかしマイコプラズマなど他疾患との鑑別には限界があり、病原体サーベイランスと併せて流行を把握するとともに、臨床現場で、検査診断を行えるように、検査診断基準の確立が必要である。

A. 研究目的

近年、国内の感染症発生動向調査によると、百日咳報告患者間の青年、成人層の割合が増加しており（IASR Vol. 33 p. 321-322: 2012年12月号）、同様の傾向は欧米やオーストラリアでも認められている（IASR Vol. 33 p. 323-325: 2012年12月号）。本研究では小児以外を含む有効なサーベイランスのあり方及び青年・成人層への追加予防接種導入について検証を行うために、高知県における百日咳強化調査事業の中で百

日咳様疾患として可能性のある病原体（百日咳菌、マイコプラズマ、*Bordetella holmesii*）の検出を行い、症状や予防接種に関する情報を整理することで、医師の診断の精度向上につなげる情報、予防接種に関する情報をまとめた。

B. 研究方法

医師により百日咳と診断された事例で8月1日～10月31日に報告があり、遺伝子検査が行われた事例に

関し、その特徴を記述し、予防接種歴に関する情報を整理するとともに、年齢層別にそれぞれの症状の組み合わせについて感度、特異度を検討する。本研究における症例定義は以下の通りとした。

・確定例：*B.pertussis* Loop-Mediated Isothermal Amplification

(以下LAMP)法陽性のもの

・否定例：*B.pertussis* LAMP法陰性もしくは他病原体(マイコプラズマ)が検出されたもの

但し以下のものは除外する

－LAMP法で病原体が検出されず、検体が採取されるまでに21日以上要している事例

－LAMP法で病原体が検出されず、検体採取前に抗菌薬が投与されているものもしくは投与不明のもの

症状の組み合わせは①2W以上の咳かつ特有の咳②2週間以上の咳③2週間以上の咳もしくは特有の咳④特有の咳⑤1週間以上の咳⑥1週間以上の咳かつ特有の咳⑦1週間以上の咳もしくは特有の咳⑧3日以上の咳⑨3日以上の咳かつ特有の咳⑩3日以上の咳もしくは特有の咳とした。特有の咳は(ア)スタックート及びウープを伴う咳嗽発作、もしくは(イ)新生児や乳児で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐又は無呼吸発作2週間以上持続する咳とした年齢層は乳児、1～5歳、6～14歳、15歳以上で区分した。

解析はカイ二乗検定(両側)、t検定(両側)及びマンホイットニーのU検定を用いた。有意水準は5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所において倫理審査を受け、受理されている(2012年6月)

C. 研究結果

対象は確定例45例、否定例77例であり、男女比、推定される感染源の有無、発症から検体採取までの期間、予防接種歴、予防接種の最終接種からの年数に有意な違いはなかったが、年齢に関しては否定例で有意に高くなった(表1)。年齢に関して確定例と否定例及び否定例の中でマイコプラズマが検出された症例の分布を図1に示す。確定例では乳児が13例(29%)を占めた一方、否定例では10歳以上が28例(36%)、否定例中のマイコプラズマ例でも10歳以上が13例(38%)を占めた。

次に年齢別の予防接種歴をみると、確定例であっても1歳以上では3回接種が2例(50%)を占め、2-3歳

では4回接種が4例(80%)を占めた(図2)。しかし乳児の確定例では不明を除く11例のうち、3回接種されたものではなく、2回接種の3例に関して2例は最終接種から1ヶ月未満、1例は期間不明であった。

症状に関して確定例において予防接種の最終接種からの年数と症状に違いがあるかをみると、接種無しもしくは接種後10年以上経過している群が、最終接種から0～5年及び6～10年の群より、2週間以上の咳、特有の咳が多いということにはなかった。年齢群別、症状別の感度・特異度を図3に示す。乳児では「咳の期間かつ特有の咳」よりも「咳の期間のみ」のほうが同じ咳の長さであれば感度が高い傾向があった。また「特有の咳」を加えないほうが、感度・特異度が全体的に高い傾向にあった(図3a)。1～5歳では「咳の期間かつ特有の咳」と「咳の期間のみ」を比較すると咳の期間を変えなければ「特有の咳」を加える事で特異度は高くなるが、感度は低くなる傾向があった。全体的な感度・特異度の傾向は変わらなかった(図3b)。6～14歳でも「特有の咳」を加える事で咳の期間が同じであれば、「咳の期間のみ」のものより特異度は高くなるが、感度は低くなる傾向があった。しかし全体的な感度・特異度の傾向は特有の咳があるほうが高い傾向があった(図3c)。15歳以上では人数も少なく(確定例5例、否定例14例)、傾向は把握できなかったが、「2週間以上の咳かつ特有の咳」が最も感度・特異度のバランスがよかった(図3d)。

D. 考察

確定例と否定例では有意に年齢が高く36%を占めていた(表1)。否定例の中でマイコプラズマが検出された症例の年齢分布をみると同じ傾向であり、近年マイコプラズマ肺炎の増加が指摘されており(IASR Vol. 33 p. 261-262: 2012年10月号)、感染症発生動向調査上の百日咳の中にも紛れ込み、青年層、成人層の増加の一因になっているかもしれない。またマイコプラズマ事例の中には、乳幼児も少なからず認められ(0歳4例、1歳2例、2-3歳4例)、低年齢においても念頭においておく必要があると思われた。これら紛れ込み事例と鑑別し、百日咳の真の流行を捉えるために、検査診断方法、体制の確立が必要である。

年齢別の予防接種歴をみると、確定例において1歳以上では3回接種が2例(50%)を占め、2-3歳では4回接種が4例(80%)を占めた(図2)。しかし乳児の確定例では不明を除く11例のうち、3回接種されたものは

なく、2回接種の3例に関しても2例は最終接種から1ヶ月未満、1例は期間不明であった。乳児には早期に1期初回を行うことが乳児の百日咳予防に有効かもしれない。また1歳以上ではワクチンを規定回数接種していると思われるものでも接種後5年以内の発症例が認められており、ワクチンの効果が想定よりもはやく減弱している可能性を示唆している。しかし今回コントロールがなく、あくまで確定例における記述であるため、今後、コントロールと比較したワクチン効果の評価が必要である。最終接種後の年数と症状の比較では、ワクチン接種後短いほうが、特有の咳がない等症状が軽いことはなかった(表2)。しかし予防接種歴が医師の診断に影響を与えている可能性は否定できない。

年齢層別の症状による感度、特異度をみると、乳児では「特有の咳」がない方が全体的に感度、特異度が高い傾向になった。一方1～5歳では「特有の咳」がそれほど影響は与えず、6～14歳では「特有の咳」がある方が全体的に感度・特異度が高い傾向になった。年齢層が高くなるにつれ「特有の咳」が診断に寄与すると考えられた。15歳以上については症例が少なく、傾向は把握できなかったが、特有の咳を含む、現行の感染症発生動向調査の症例定義が最も感度・特異度のバランスがよかった。目的に応じ、年齢層により臨床診断基準を変える必要があるかもしれない。しかしマイコプラズマなど他疾患との鑑別には限界があり、病原体サーベイランス等と併せて流行状況を把握するとともに、より確実な検査診断基準の確立が必要である。

本研究の制限として、医師により百日咳と疑われた集団を対象にしていることがあげられ、予防接種歴や年齢などが医師の臨床診断に影響を与えている可能性がある。また今回確定例と否定例の鑑別に用いたLAMP法に関して陰性化するまでの期間のスタンダードがなく、PCR法では3週間以内で感度が高い(US CDC, <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>)と考えられているため、3週間を基準に症例定義を設定した。

排菌量から考えると、年齢によっても変わってくると考えられるため、今後の知見の集積、検査診断方法の確立に期待したい。

E. 結論

百日咳の臨床診断例の中には少なからず、マイコ

プラズマ感染症が含まれており、乳幼児においても鑑別の必要があると考えられた。また感染症発生動向調査上の青年層、成人層の増加の一部はマイコプラズマ肺炎の増加が影響を与えているかもしれない。

予防接種に関しては乳児において早期に1期初回を行なっていくことが乳児百日咳の予防に有効かもしれない。幼児において予防接種の効果は想定より短い可能性が考えられたが、データが限定できであり、結論づけることはできなかった。今後確定例の情報を収集するとともに、適切なコントロールを設定し、予防接種効果を解析していく必要がある。

現在用いている臨床診断基準について、目的、年齢に応じた症例定義を用いる必要があると考えられた。しかしマイコプラズマなど他疾患との鑑別には限界があり、病原体サーベイランスと併せて流行を把握するとともに、臨床現場で、検査診断を行えるように、検査診断基準の確立が必要である。

謝辞

本研究、調査の実施にあたり、ご協力、ご支援頂いた高知県庁、高知県衛生研究所、高知市を含む高知県内保健所、高知大学医学部小児科、高知県医師会、高知県小児科医会、高知県内の協力医療機関の皆様へ深く感謝致します。

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

表 1 確定例と否定例の内訳

	確定例(n=45)	否定例(n=77)	P値
女性(%)	25(56)	36(47)	0.34 [*]
年齢中央値(範囲)	4(0-39)	7(0-65)	0.03 [#]
推定される感染源有り(%)	20(44)	24(31)	0.14 [*]
発症から検体採取までの平均期間(SD;n数)	11(7.0;n=43)	11(11.1;n=74)	0.98 ^b
予防接種歴有り(n数、不明除く)	30(n=40)	60(n=69)	0.11 [*]
最終接種からの年数中央値(範囲;n数)	1.5(0-9;n=20)	3(0-16;n=43)	0.49 [#]

^{*}chi-square test

^b t-test

[#]Mann-Whitney U test

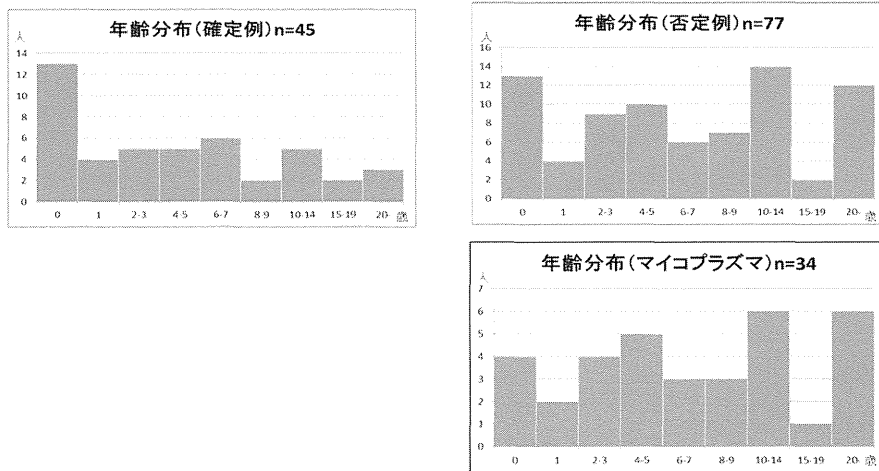
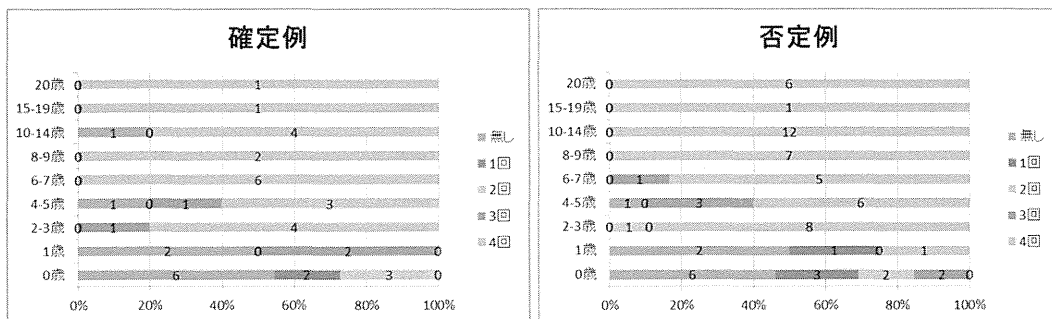


図 1 確定例、否定例及びマイコプラズマが検出された症例の年齢分布



乳児における予防接種歴

	無し	1回	2回	3回	4回	不明
確定例	6	2	3	0	0	2
否定例	6	3	2	2	0	0

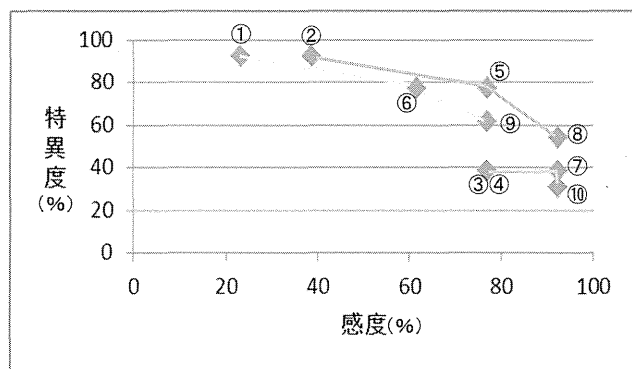
図 2 年齢別予防接種歴

表 2 確定例における最終接種からの年数と症状

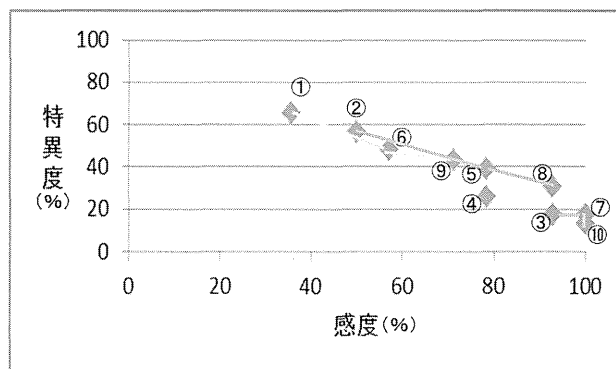
	接種なしor接種後 11年以上 (n=10)	0~5年 (n=16) ※	6~10年 (n=3)
2週間以上の咳あり (%)	3 (30%)	9 (56%)	1 (33%)
1週間以上咳あり	3 (30%)	13 (81%)	2 (67%)
3日以上咳あり	7 (70%)	15 (94%)	3 (100%)
特有の咳 (乳児に咳き込み嘔吐含む)	3 (30%)	12 (75%)	2 (67%)

※1回接種者(0歳児2例)は除く

a 乳児



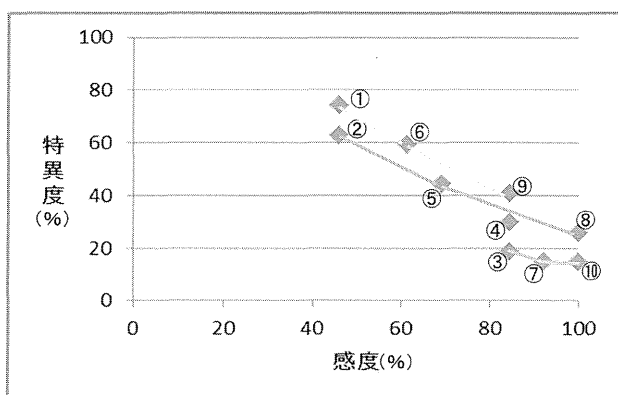
b 1~5歳



- ① 2週間以上の咳かつ特有の咳
- ② 2週間以上の咳
- ③ 2週間以上の咳もしくは特有の咳
- ④ 特有の咳
- ⑤ 1週間以上の咳
- ⑥ 1週間以上の咳かつ特有の咳
- ⑦ 1週間以上の咳もしくは特有の咳
- ⑧ 3日以上咳
- ⑨ 3日以上咳かつ特有の咳
- ⑩ 3日以上咳もしくは特有の咳

(①~⑩については以下同じ)

c 6~14歳



d 15歳以上

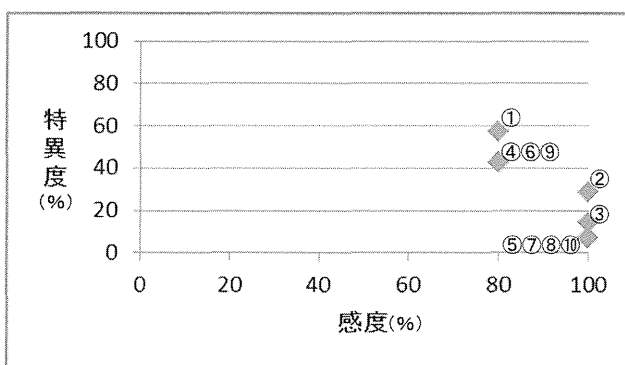


図 3 症状別の感度・特異度

若年成人におけるDTaPワクチン接種による免疫原性と安全性

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）

研究分担者：岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科）

研究要旨

欧米ではTdapワクチンの成人への接種の安全性や有効性が極めて高いことが確認され、10年に1度の接種が勧められているが、日本ではまだ承認されていない。そこで、現行のDTaPワクチンを使用し、若年成人111人（平均年齢19.4歳）を、性、接種前抗体価で層化し、0.2mL群と0.5mL群の2群に無作為に割り付け、接種試験を実施した。両群ともにすべての抗原に対し有意な免疫原性を示した。抗原量が多いほど抗体価の上昇が有意に高かった。重篤な副反応は両群ともに認められなかった。局所反応の頻度、出現時期に差はなかったが、高度な発赤、腫脹は0.5mL群の方が多かった。本研究から、現行のDTaPワクチンの成人への接種の安全性や有効性が確認され、追加接種に使用可能であることが示された。

A. 研究目的

我が国における百日咳ワクチンの接種は、三種混合（ジフテリア・破傷風・百日咳：DTaP）ワクチン0.5mLを、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。百日咳ワクチンの抗体持続は10年前後も言われており、近年の思春期以降の百日咳患者増加の原因の一つに、接種後抗体価の低下が関与していると考えられている。一方、国外では百日咳ワクチンは20歳までに5～6回接種されている。青年・成人に至る年代の免疫強化のためには、現行の思春期での2期定期接種（DT0.1mL接種）をDTaP（0.2mL接種）へ変更することや、重症化しやすい未接種の乳幼児への感染防御、医療関連感染予防のために、直接的な影響の大きい両親や保健医療従事者などの成人を対象にしたDTaP接種などが必要と考えられる。欧米でTdapワクチンの成人への接種の安全性や有効性が極めて高いことが確認され、10年に1度の接種が勧められている。日本ではTdapが承認されていないことから、現行のDTaPを使用し、厚生労働省研究班ならびに日本ワクチン学会の主導のもとに11～12歳児551人への接種の臨床試験が実施され、0.2mL接種、0.5mL接種ともに安全性と良好な免疫応答が確認されているが、成人に関する検討は十分でない。

佐賀大学医学部では、平成22年5月に学生において百日咳の集団感染が確認されたが、流行終了直後の抗体検査では約半数が防御レベルの抗体価を有していなかった。同様にジフテリアや破傷風の抗体価も低下している可能性がある。

本研究は、学生の希望者にDTaPワクチン接種を、0.2mLと0.5mLの2群に層化無作為化比較試験の方法で実施し、免疫応答と、発赤や腫脹などの副反応の程度を評価することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

平成23年6月から7月にかけて、佐賀大学医学部に在学する学生のうち、前年度の流行時に症状の発症のなかった学生に研究への参加を依頼した。研究内容について十分な説明を行い、111人から研究参加の同意を得た。性、および百日咳の抗体価10未満と10以上の群で層化し、それぞれ0.2mL群と0.5mL群に無作為に割り付けた。接種前に問診票による確認と診察を行い接種の可否を決定した。接種前に血液を採取したのちにDTaPワクチン（化血研 Lot.42A）を一人の医師が上腕外側皮下に接種した。血液から血清を分離し測定まで-80℃にて保管した。接種後、最低7日間は既定の調査票を用いて、体温、発赤、腫脹、痛み、

掻痒、熱感、全身症状について記録してもらった。接種後4週間後に採血を実施し、接種前血清とまとめて抗体価を測定した。(化血研：宇野信吾、山口優子)

2. 解析

対象者の特性や副反応の出現頻度については、 χ^2 検定、およびt検定にて2群間の比較を行った。

抗体価については幾何平均抗体価(GMT)を算出し、接種前(S0)に対する接種後(S1)の上昇倍率(GMTR)を求めた。seroprotection rate (SPR)は、抗PT抗体、高FHA抗体は ≥ 10 EU/mL、抗D抗体は ≥ 0.1 IU/mL、抗T抗体は ≥ 0.01 IU/mLとした。接種後の抗体価が接種前の4倍以上の上昇を示した者、または接種前の抗体価がSPR未満であったものが接種後にSPR以上になった割合をBooster response (BR)とした。

(倫理的配慮)

本研究では、希望者で同意が得られた場合のみを対象とした。個人名は一切公表せず、また抗体ほかの検査結果と調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。血液試料は施錠されたフリーザーに、同意書・調査票は施錠されたキャビネットに保管した。個人識別情報(氏名、住所)は同意文書のみに記載し、血液保管容器、調査票および検査結果はすべてコード化した識別番号で取り扱うようにした。研究計画については、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 結果

対象者の特性について表1に示した。性、年齢、DTaPワクチンの接種回数、基礎疾患、アレルギー歴に有意差は認められず、無作為割り付けができていたことが確認された(Table1)。

接種後の各抗原に対する抗体の幾何平均値は、接種前に比べて有意に上昇し、その程度は0.5mL群の方が有意に高かった。SPRは接種後両群ともに有意に上昇し、BRも両群とも100%であった(Table2)。

24時間以内の副反応、24時間以降の全身および局所の副反応の出現頻度(Table3)、出現時期(Table4)は両群で有意差なかった。高度な局所の副反応の出現は0.5mL接種群の方が多かった(Table5)。

D. 考察

若年成人におけるDTaPワクチン追加接種は、すべての抗原に対し十分な免疫原性を示した。抗体価の

上昇の程度は抗原量が多いほど有意に高かった。両群ともに重篤な副反応は認めなかった。

本研究の接種前の抗PT抗体の値は、岡田らが11から12歳の児童に実施した臨床研究の際の接種前抗体価よりも低かった¹⁾。接種後経過年数がたつに従い低下したためと推測された。

ワクチン接種後の免疫原性は、接種前の抗体価、ワクチンの接種歴、ワクチンの種類(DTwP、DTaP、Tdapなど)、測定機関などの影響を受けるため、過去の研究と直接比較することは難しいが、今回の研究では0.2mL接種でもこれまでの研究と同等の免疫原性を示していた^{2,3)}。

接種後の副反応で最も多かったのが局所反応であった。接種量が多いほど高度な局所反応の出現頻度が有意に高かった。SPR, BRは両群で同じであるので、局所反応の出現の観点からは0.2mLでも十分と考えられた。また、疼痛はアメリカで実施されたTdapの場合と同程度であったが、発赤、腫脹などは今回が2,3倍多かった^{2,3)}。これはアメリカでは摂取経路が筋肉内であるのに対し、日本では皮下であるためである。日本でも、筋肉内接にすることで局所反応は抑えられると考えられる。

抗原量が多いほど誘導される抗体価が高かった。1か月後の抗体価が高いほど1年後の抗体価も高いとする報告があるので⁴⁾、抗原の持続の観点からは、0.5mLの方が優れる可能性が考えられるが、抗体の持続について接種量ごとに長期間追跡した報告は今のところない。今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

若年成人のDTaPワクチンの追加接種は0.2mL群、0.5mL群ともに十分な免疫原性を示した。重篤な副反応は認めなかった。成人への接種の安全性や有効性が確認され、追加接種に使用できる根拠を示した。

参考文献

- 1) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, et al. Safe and effective booster immunization using dtap in teenagers. *Vaccine* 2010; 28: 7626-7633.
- 2) Food and Drug Administration. Product approval information---licensing action pitt, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine adsorbed (Adacel, Sanofi Pasteur). Rockville, MD: US

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2005. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm142764.pdf>. Accessed December 5, 2012. 2012

- 3) Food and Drug Administration. Product approval information---licensing action pitt, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix, GlaxoSmithKline Biologicals). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/ucm152842.pdf>. Accessed Dec 5, 2012. 2012:
- 4) Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2009; 27: 765-772.

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
Baseline characteristics of study subjects.

	0.2 mL DTaP (n = 55)	0.5 mL DTaP (n = 56)	P value
Female, n (%)	42 (76.4)	41 (73.2)	0.703
Age (mean \pm SD)	19.4 \pm 1.2	19.4 \pm 0.8	0.97
DTP history, n (%)			
1 dose	1 (1.8)	0 (0)	0.617
3 doses	2 (3.9)	2 (3.9)	
4 doses	33 (63.5)	37 (72.6)	
Uncertain	16 (30.8)	12 (23.5)	
Disease, n (%)			
Asthma	1 (1.8)	0 (0)	0.496
Atopic dermatitis	2 (3.6)	2 (3.6)	1
Allergy history, n (%)			
Drugs	3 (5.4)	2 (3.6)	0.679
Foods	7 (12.7)	3 (5.4)	0.202

P values were tested by *t*-test, chi-square test, or Fisher's exact test

Table 2

Immune response among study subjects.

	Dose	GMT		GMTR	^b P value	Seroprotection, n (%)		Booster response		
		Pre (95% CI)	Post (95% CI)			Pre (95% CI)	Post (95% CI)	n	(%)	(95% CI)
Anti-PT	0.2	7.81 (5.31 , 11.49)	90.90 (73.95 , 111.74)	11.6	<0.0001	23 (41.8) (28.7 , 55.9)	55 (100) (93.5 , 100)	55 (100)	(93.5 , 100)	
	0.5	6.83 (4.97 , 9.40)	168.71 (141.93 , 200.54)	24.7	<0.0001	21 (37.5) (24.9 , 51.5)	56 (100) (93.6 , 100)	56 (100)	(93.6 , 100)	
		^a P = 0.6205	^a P < 0.0001	^a P < 0.001		^c P = 0.6434	n.c.			n.c.
Anti-FHA	0.2	24.39 (16.76 , 35.51)	213.36 (177.63 , 256.26)	8.7	<0.0001	43 (78.2) (67.3 , 88.2)	55 (100) (93.5 , 100)	55 (100)	(93.5 , 100)	
	0.5	20.71 (15.48 , 27.72)	397.77 (333.80 , 474.00)	19.2	<0.0001	40 (71.4) (57.8 , 81.2)	56 (100) (93.6 , 100)	56 (100)	(93.6 , 100)	
		^a P = 0.4951	^a P < 0.0001	^a P < 0.001		^c P = 0.4148	n.c.			n.c.
Anti-D	0.2	0.22 (0.16 , 0.30)	4.29 (3.53 , 5.21)	19.8	<0.0001	41 (74.6) (63 , 86.1)	55 (100) (93.5 , 100)	55 (100)	(93.5 , 100)	
	0.5	0.21 (0.15 , 0.30)	6.28 (4.86 , 8.11)	30.1	<0.0001	39 (69.6) (55.9 , 81.2)	56 (100) (93.6 , 100)	56 (100)	(93.6 , 100)	
		^a P = 0.9016	^a P = 0.0109	^a P < 0.01		^c P = 0.5666	n.c.			n.c.
Anti-T	0.2	0.25 (0.18 , 0.34)	1.46 (1.26 , 1.69)	5.9	<0.0001	55 (100.0) (93.5 , 100)	55 (100) (93.5 , 100)	55 (100)	(93.5 , 100)	
	0.5	0.27 (0.21 , 0.35)	2.52 (2.14 , 2.96)	9.4	<0.0001	56 (100.0) (93.6 , 100)	56 (100) (93.6 , 100)	56 (100)	(93.6 , 100)	
		^a P = 0.9112	^a P < 0.0001	^a P < 0.001		n.c.	n.c.			n.c.

Seroprotection level were defined as ≥ 10 EU/mL for antibodies against PT and FHA, ≥ 0.1 IU/mL for those against diphtheria toxoid, and ≥ 0.01 IU/mL for those against tetanus toxoid.

CI: confidence interval, GMT: Geometric mean titer, GMTR: ratio of GMR of pre-vaccination and post-vaccination

^aP values were calculated between group by Wilcoxon rank-sum test.^bP values were calculated between pre-vaccination and post-vaccination by Wilcoxon signed-rank test.^cP values were calculated between groups by Chi-square test.

Table 3

Adverse events after vaccination.

	0.2 mL DTaP (n = 55)	0.5 mL DTaP (n = 56)	P value
Within 24 hours			
Fever ≥ 38.0 °C	0 (0)	1 (1.8)	1.000
Eye hyperemia	0 (0)	1 (1.8)	1.000
Face edema	0 (0)	1 (1.8)	1.000
Cough	2 (3.6)	2 (3.6)	1.000
Dyspnea	0 (0)	1 (1.8)	1.000
Dysphasia	0 (0)	2 (3.6)	0.495
Hoarseness	0 (0)	1 (1.8)	1.000
Sore throat	1 (1.8)	2 (3.6)	1.000
After 24 hours			
Local reaction			
Erythema	39 (70.9)	33 (58.9)	0.186
Swelling	33 (60.0)	33 (58.9)	0.908
Pain	34 (61.8)	38 (67.9)	0.505
Hotness	23 (41.8)	27 (48.2)	0.444
Itching	27 (49.1)	25 (44.6)	0.639
Systemic reaction			
Fever ≥ 38.0 °C	0 (0)	1 (1.8)	1.000
Headache	0 (0)	2 (3.6)	0.495
Fatigue	3 (5.5)	2 (3.6)	0.679
Cough	1 (1.8)	2 (3.6)	1.000
Sore throat	2 (3.8)	1 (1.8)	0.618

P values were tested by Fisher's exact test or chi-square test

Table 4

Onset of local reactions.

Local reaction	Dose	Day 0 n (%)	Day 1 n (%)	Day 2 n (%)	Day 3 n (%)	Day 4 n (%)	Day 5 n (%)	Day 6 n (%)	Day 7 n (%)	Total n (%)
Erythema	0.2	10 (18.2%)	14 (25.5%)	11 (20.0%)	3 (5.5%)	0 -	0 -	1 (1.8%)	0 -	39 (70.9%)
	0.5	9 (16.1%)	14 (25.0%)	8 (14.3%)	1 (1.8%)	0 -	1 (1.8%)	0 -	0 -	33 (58.9%)
Swelling	0.2	6 (10.9%)	15 (27.3%)	9 (16.4%)	2 (3.6%)	0 -	1 (1.8%)	0 -	0 -	33 (60.0%)
	0.5	8 (14.3%)	15 (26.8%)	8 (14.3%)	2 (3.6%)	0 -	0 -	0 -	0 -	33 (58.9%)
Pain	0.2	11 (20.0%)	14 (25.5%)	7 (12.7%)	2 (3.6%)	0 -	0 -	0 -	0 -	34 (61.8%)
	0.5	15 (26.8%)	17 (30.4%)	5 (8.9%)	1 (1.8%)	0 -	0 -	0 -	0 -	38 (67.9%)
Hotness	0.2	7 (12.7%)	10 (18.2%)	4 (7.3%)	2 (3.6%)	0 -	0 -	0 -	0 -	23 (41.8%)
	0.5	8 (14.3%)	8 (14.3%)	10 (17.9%)	1 (1.8%)	0 -	0 -	0 -	0 -	27 (48.2%)
Itching	0.2	8 (14.5%)	10 (18.2%)	4 (7.3%)	2 (3.6%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0 -	0 -	27 (49.1%)
	0.5	6 (10.7%)	12 (21.4%)	6 (10.7%)	0 -	1 (1.8%)	0 -	0 -	0 -	25 (44.6%)

Table 5

Severity of local reactions.

	Dose	Absence n (%)	Light n (%)	Moderate n (%)	Serious n (%)	Risk ratio (95% CI) for serious local reaction
Redness	0.2	16 (29.1%)	5 (12.8%)	26 (66.7%)	8 (20.5%)	1 (reference)
	0.5	23 (41.1%)	5 (15.2%)	17 (51.5%)	11 (33.3%)	1.35 (0.59–3.10)
Swelling	0.2	23 (41.8%)	8 (24.2%)	22 (66.7%)	2 (6.1%)	1 (reference)
	0.5	23 (41.1%)	6 (18.2%)	18 (54.5%)	9 (27.3%)	4.42 (1.00–19.54)
Pain	0.2	21 (38.2%)	23 (67.6%)	10 (29.4%)	1 (2.9%)	1 (reference)
	0.5	18 (32.1%)	22 (57.9%)	13 (34.2%)	3 (7.9%)	2.95 (0.32–27.47)
Hotness	0.2	32 (58.2%)	-	20 (87.0%)	3 (13.0%)	1 (reference)
	0.5	29 (51.8%)	-	21 (77.8%)	6 (22.2%)	1.96 (0.52–7.46)
Itching	0.2	28 (50.9%)	14 (51.9%)	12 (44.4%)	1 (3.7%)	1 (reference)
	0.5	31 (55.4%)	6 (24.0%)	16 (64.0%)	3 (12.0%)	2.95 (0.32–27.47)

RR: risk ratio; CI: confidence interval

Severity of redness and swelling : light (<2.0 cm), moderate (2.0 ≤ 5.0 cm), serious (≥5.0 cm)

Severity of pain and itching: light (sensed, but not anxious about), moderate (anxious), serious (needs medication)

Table 6

Components of DTaP and Tdap.

	Manufacturer	PT (μg)	FHA (μg)	Petactin	Fimbrie	D (Lf)	T (Lf)
DTaP, 0.5 mL	Kaketsuken	8	32	-	-	≤16.7	≐ 2.5
DTaP, 0.2 mL	Kaketsuken	3.2	12.8	-	-	≤6.7	≐ 1.0
Tdap, 0.5 mL (Boostrix)	GlaxoSmithKline Biological	8	8	2.5	-	2.5	5
Tdap, 0.5 mL (Adacel)	Sanofi Pasteur	2.5	5	3	5	2	5

3) 高齢者肺炎分科会

高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの 予防効果に関する症例対照研究

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者 鈴木 幹三（名古屋市千種保健所）
研究協力者 鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
研究分担者 小島原典子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学講座）
研究協力者 福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
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）
研究協力者 前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者 近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科・医学部）
研究協力者 池田 郁雄（いけだ内科小児科クリニック）
研究協力者 杉山 茂樹（杉山医院）
研究協力者 菅 榮（かいせい病院呼吸器科）
研究協力者 山本 俊信（かいせい病院呼吸器科）
研究協力者 太田 千晴（旭労災病院呼吸器科）
研究協力者 宇佐美郁治（旭労災病院呼吸器科）
研究協力者 加藤 宗博（旭労災病院呼吸器科）
研究協力者 山本 和英（かずクリニック）
研究協力者 利根川 賢（名古屋市厚生院附属病院）
研究協力者 林 嘉光（名古屋市厚生院附属病院）
研究協力者 岩島 康仁（東濃厚生病院内科）
研究協力者 中村 敦（名古屋市立大学共同研究教育センター）
研究協力者 中沢 貴宏（名古屋市立大学病院消化器肝臓内科）
研究協力者 足立 暁（笠寺病院呼吸器内科）
共同研究者 加藤 幸正（笠寺病院消化器内科）
研究協力者 児島 康浩（こじま内科小児科クリニック）
研究協力者 多代 友紀（たしろクリニック）
研究協力者 山田 保夫（やまくリニック）
研究協力者 竹山 慎二（NTT西日本東海病院内科）
研究協力者 高田 善介（高田クリニック）
研究協力者 川村 秀和（川村医院）
研究協力者 今井誠一郎（京都大学医学部附属病院呼吸器内科）
共同研究者 大賀 興一（おかもと総合クリニック一般内科）
共同研究者 田辺 正喜（おかもと総合クリニック循環器内科）
研究協力者 中西 洋一（九州大学大学院医学研究院）
共同研究者 藤澤 伸光（聖マリア病院呼吸器科）
共同研究者 原田 英治（聖マリア病院呼吸器科）
共同研究者 田代 英樹（聖マリア病院循環器内科）
共同研究者 溝上 哲也（聖マリア病院糖尿病内分泌内科）
共同研究者 武富 正彦（道海クリニック）
共同研究者 岩永 知秋（国立病院機構福岡病院）
共同研究者 野上 裕子（国立病院機構福岡病院呼吸器科）
研究代表者 廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

世界有数の超高齢社会となったわが国にとって、肺炎を予防することは重要な課題となっている。高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検証することを目的として多施設共同・症例対照研究を実施した。

研究開始(2009-2010シーズン)から現在(2012-2013シーズン)までの登録数は、369例(症例131例、対照238例)であった。

研究期間中の2009-2010シーズンにインフルエンザA(H1N1)パンデミックが発生し、特性が他シーズンと異なっていたため、当該シーズンを除いた研究期間中のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する調整オッズ比(OR)を計算した。インフルエンザワクチン接種は、0.40(95%信頼区間(CI)=0.21-0.76)、肺炎球菌ワクチン接種は、0.73(0.34-1.57)となった。ワクチン接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種に比べた調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.43(0.21-0.89)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.90(0.26-3.04)、両ワクチンとも接種0.27(0.10-0.74)であった。

インフルエンザワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が明らかとなった。肺炎球菌ワクチン接種単独による肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することによる予防効果は有意であった。今後、対象数の蓄積により両ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証する必要がある。

A. 研究目的

2011年、肺炎は脳血管疾患を上回り、本邦における死因の第3位に浮上した。肺炎の年齢階級別死亡率は高齢者で高く、とくに80歳以上では高率を示す。わが国は、世界でも類を見ないスピードで超高齢社会を迎えているため、肺炎の予防は重要な課題となっている。

米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告では、インフルエンザワクチンは、肺炎やインフルエンザによる入院を地域在住高齢者で30~70%、施設入所高齢者で50~60%予防すると報告している。また、欧米の多くの国は、高齢者に対してインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両方の接種を奨励している。

本邦では、高齢者を対象にインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を同時に検討した研究はほとんどない。そこで、高齢者に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を明らかにすることを目的に、多施設共同・症例対照研究を行った。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究。

2. 対象

1) 症例：協力医療機関において、医師により新たに

肺炎と診断された65歳以上の患者。除外基準は、誤嚥性肺炎、悪性腫瘍を有する者、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

2) 対照：症例確認後に、症例と同一機関を受診した患者。1症例に対し、2対照(呼吸器科1例、呼吸器以外の診療科1例)を選定。Matching conditionは、性、年齢(5歳階級)、外来受診日(症例確認後で直近)とする。除外基準は、悪性腫瘍を有する者、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

3. 調査実施期間

2009年8月より開始、現在継続中。

4. 情報収集

所定の調査票により収集する。

1) 患者情報：医師が記入する。

①患者背景(症例と対照)

- ・生年月、年齢、性別、医療機関名、診療科、紹介の有無。
- ・呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管炎、その他の慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺線維症、気管支喘息、結核後遺症など)
- ・血液検査(総タンパク、血清アルブミン、ヘモグロビン)

②肺炎に関する疾患情報(症例のみ)

- ・確定診断日、肺炎の診断に関連する項目(発熱、咳嗽、喀痰、胸部X線所見、白血球数、CRP値)。
 - ・病原診断に関する検査結果(インフルエンザ迅速診断、肺炎球菌の尿中抗原検査、喀痰グラム染色、喀痰・血液培養での肺炎球菌の検出)。
- 2) 自記式質問票：対象者が記入する。
- ・記入日、年齢。
 - ・入所、入院、在宅の状況、6歳未満の同居家族の有無。
 - ・日常生活動作(ADL)。障害高齢者の日常生活自立度判定基準に従い8段階。
 - ・基礎疾患の保有状況(高血圧、脂質異常症、心臓病、脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患など)、在宅酸素療法の有無。
 - ・呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、その他のCOPD、肺線維症、気管支喘息、肺結核)。
 - ・季節性インフルエンザワクチン接種歴(1シーズン単位で3シーズン前まで)。
 - ・新型インフルエンザワクチン接種の有無。
 - ・肺炎球菌ワクチンの接種時期(1年単位で5年前まで)。
 - ・喫煙ならびに飲酒習慣。

5. 統計学的解析

解析は、シーズン毎と全研究期間で行なった。

シーズンの定義は、ワクチン接種が毎年10月1日に開始されたことから、以下のとおりとした。

- ①2009-2010シーズン：研究開始日(2009.8.)から2010.9.30まで。
- ②2010-2011シーズン：2010.10.1から2011.9.30まで。
- ③2011-2012シーズン：2011.10.1から2012.9.30まで。
- ④2012-2013シーズン：2012.10.1から現在(2013.2.13)まで。

なお、全研究期間の検討では2009-2010シーズンにインフルエンザA(H1N1)パンデミックが発生し、当該シーズンの特性が他シーズンと異なっていたため2009-2010シーズンを除いて行なった。

症例と対照の特性比較では、Wilcoxon rank sum test、Chi-square test、Fisherの正確検定、Student's t-testを適宜必要な箇所に用いた。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対する粗OR、調整OR、およびそれぞれの95% CIをConditional logistic modelにより算出した。

また、両ワクチンの接種パターンを4群(両ワクチ

ンとも非接種、インフルエンザワクチンのみ接種、肺炎球菌ワクチンのみ接種、両ワクチンとも接種)に分類し、両ワクチンとも非接種を基準とした各接種群の粗OR、調整OR、およびそれぞれの95% CIを計算した。

なお、2009-2010年シーズンはインフルエンザA 2009(H1N1)が流行したため、インフルエンザワクチンは、新型インフルエンザワクチンとした。

調整因子は、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)とした。

肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎予防効果を検討するために2010-2011シーズンから2013.2.13までにおいて、症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定して特性を比較した。「肺炎球菌性肺炎」の定義は、胸部X線写真で肺炎陰影を認め、肺炎球菌の尿中抗原陽性、喀痰グラム染色にて肺炎球菌の推定、喀痰培養あるいは血液培養にて肺炎球菌検出、のいずれかに該当する者、とした。

統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.3(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

1) 本研究は大阪市立大学医学部、聖マリア学院大学ならびに各研究参加施設の倫理委員会の承認を得た。

2) インフォームド・コンセント

研究の趣旨については、文書により担当医が対象者(あるいは代諾者)に説明し、同意については、自記式質問票への回答をもって得られたとした。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。

3) 個人情報の保護

解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

C. 研究結果

全研究期間(2009.8から2013.2.13まで)に、関東、東海、近畿、九州の15医療機関から対象者の登録があり、肺炎症例は131名(男性78名、女性53名)、対照は238名(男性152名、女性86名)であった(表1)。

1. 2009-2010シーズン

平均年齢は、症例78.1歳、対照77.7歳(表2)。症例群と対照群の季節性インフルエンザワクチン接種率(33