

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究

研究協力者：渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学講師）

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講師）

研究要旨

免疫抑制剤投与下での炎症性腸疾患患者ではインフルエンザワクチンに対する免疫応答が減弱することが我々の研究で判明している。本研究では2回接種による抗体応答の変化を検討した（2012/2013シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験）。対象は大阪市立大学附属病院消化器内科を受診した炎症性腸疾患患者と健常者である。登録時にクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管バッチェット病に対する治療、罹病期間等について確認した。本研究に同意を得られた109人（男性66人、女性43人。平均年齢は43.5歳）について、1回接種群と2回接種群に無作為に割り付けした。1回接種群は接種前、接種3週間後、シーズン後の3回、2回接種群は接種前、接種3週間毎、シーズン後の4回血清を採取した。抗体価測定し、現在解析中である。

A. 研究目的

炎症性腸疾患であるクローン病、潰瘍性大腸炎および腸管バッチェット病は厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患であり、これらの慢性疾患を基礎疾患に有する者はインフルエンザに対しハイリスクグループとされている。また我々の研究で、免疫抑制治療を受けている炎症性腸疾患患者はインフルエンザ3価ワクチンの幾つかの株に対する免疫応答が減弱することが判明しており¹⁾、積極的なワクチン接種が推奨される。そこで、免疫抑制治療を受けている炎症性腸疾患患者を対象にインフルエンザワクチンに対する2回接種の有効性を検討するため、無作為化非盲検対照並行群間比較試験を行う。

B. 研究方法

平成24年11月5日から平成24年12月20日までの期間に大阪市立大学医学部附属病院消化器内科を受診したクローン病、潰瘍性大腸炎および腸管バッチェット病のうち研究に同意を得られた者および研究に同意を得られた健常者を対象にして無作為化非盲検対照並行群間比較試験を実施した。登録時にクローン病、潰瘍性大腸炎および腸管バッチェット病に対する治療、罹病期間等について確認した。

3価インフルエンザワクチン0.5mlを1回接種群では

1回、2回接種群は3週間毎に2回接種した。血清保存は、接種前と、1回接種群では接種3週間後、2回接種群では1回接種3週間後と2回接種3週間後、平成25年4月以降シーズン後（インフルエンザシーズン終了後）に行った。

本研究計画について大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

本研究に同意を得られた炎症性腸疾患87人、健常人16人を対象とした。

クローン病患者は45人、潰瘍性大腸炎患者は36人、腸管バッチェット病患者は6人であり、男性56人、女性31人で、平均年齢は46.3歳であった。平均罹病期間は6.7年であった。イムラン/ロイケリン単剤投与群は32人（36.8%）、抗TNF α 抗体単剤投与群は24人（27.6%）、併用投与群は31人（35.6%）であった。

血清抗体価測定終了し、現在解析中である。

D. 考察

現在解析中であり、追って報告する。

E. 結論

炎症性腸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、無作為化非盲検対照並行群間比較試験を実施した。

参考文献

- 1) Yoshie Hagiwara et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. JCC, 2013.

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

インフルエンザワクチン2回接種がワクチン効果の 持続に与える影響に関する研究

研究協力者：松下 雅英（高知大学医学部家庭医療学講座）

研究要旨

インフルエンザワクチン接種は超過罹患・死亡を低下させる上で重要な戦略となるが、ワクチン接種で誘導された抗体がインフルエンザシーズンを通して持続するかどうか不明な点も多い。今回、へき地在住高齢者124名を対象として、2012-13年シーズンにインフルエンザ不活化ワクチン2回接種後の長期効果を調べた。接種4週後の抗体価は22週後に低下したが、A(H3N2)株とB株のseroprotection rateは低下しなかった。ワクチン2回接種は高齢者における長期効果を改善させる方法として期待できるかもしれない。

A. 研究目的

インフルエンザ感染症は高齢者の罹患率と死亡率の増加と関係しており、ワクチン接種が超過罹患・死亡を低下させる上で重要な戦略となる。しかしながら、実際に地域在住高齢者を対象とした研究は少なく、ワクチン接種後に抗体価が上昇しない高齢者にどのような特徴があるのか、あるいはワクチン接種で誘導された抗体が、近年長引く傾向にあるインフルエンザ流行シーズンを通して本当に持続しているのかなど、不明な点も多い。

私たちはへき地在住高齢者184名を対象として、2005-06年シーズンにインフルエンザワクチン1回接種法の長期効果を調査した¹⁾。ワクチン接種22週後のseroprotection rate(以下PR)は、A(H1N1)株が47.3%、A(H3N2)株が72.0%、B株が33.0%と必ずしも十分な値ではなかった。そしてワクチン接種前抗体価が1:10倍未満であった場合、特に効果の持続に影響することが分かった。

今回、へき地在住高齢者に対するインフルエンザワクチン2回接種法が長期効果に及ぼす影響を調べたので報告する。

B. 研究方法

高知県のへき地で実施された前向き研究である。研究対象は、同地区在住者の40%を占める61歳以上の高齢者である。インフルエンザ不活化ワクチン

(A/California/7/2009、A/Victoria/210/2009、B/Brisbane/60/2008)0.5mLを接種3-4週間隔で2回接種し、ワクチン接種前、接種4週間後ならびに22週後のHI抗体価を測定した。また、ワクチン反応に影響する背景因子(2011年度のインフルエンザ罹患歴、ワクチン接種歴および基礎疾患の有無等)と2012-13年シーズン中のインフルエンザ罹患状況を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

解析対象は124名(男性43名、女性81名、平均76.9±8.19歳)で、114名に前年度ワクチン接種歴、3名に前年度インフルエンザ罹患歴があった。2012-13年シーズンのインフルエンザ罹患者はいなかった。接種4週後のHI抗体価は22週間後に有意に低下したが、A(H3N2)株とB株のPRは低下しなかった(Table)。124名を‘61-75歳’群(47名)と‘76-102歳’群(77名)に分けると、‘76-102歳’群のA(H1N1)pdm09株に対するPRが‘61-75歳’群より低かった。次に124名を‘ワクチン接種前抗体価<1:10倍’群と‘ワクチン接種前抗体価≥1:10倍’群に分けると、‘ワクチン接種前抗体価<1:10倍’群のワクチン接種22週間後HI抗体価とPRは、‘ワクチン接種前抗体価≥1:10倍’群より有意に低かった。

D. 考察

本研究はインフルエンザへの自然暴露が少ない地区で実施された。ワクチン接種4週後のPRは30.6-57.3%であり、2012-13年シーズンワクチンの免疫原性はあまり高くなかった。ワクチン1回接種法の長期効果を調べた2005-06年シーズンでは、A (H3N2)株とB株に対するワクチン接種4週後のPRは22週後に低下したのに対し、今回は低下していなかった。また、ワクチン接種前の残存抗体価がワクチン接種の短期ならびに長期効果に影響する重要な因子であることも確かめられた。

近年のインフルエンザ流行シーズンは長引く傾向にあるとともに、本格的に流行する時期を地域ごとに予め予測してワクチンを接種することは不可能である。したがって、高齢者における長期効果を改善させる手段としてのワクチン2回接種法は良い選択肢となりえるかもしれない。

E. 結論

インフルエンザワクチン2回接種は高齢者における長期効果の改善を期待できる方法である。

参考文献

- 1) Masahide M, Seisho T, Naoko K, Yoshio U, Chise M, Kazumi A, Hiromi S, Toshihide A. Pre vaccination antibody titers can estimate the immune response to influenza vaccine in a rural community-dwelling elderly population. *Vaccine* 2012; 30: 1101-1107.

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. Pre-vaccination serological measures and post-vaccine response in all subjects.

	hemagglutination inhibition (HI) antibody titers ^a				
	before vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> * before vs 4 weeks after	4 weeks after vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> * 4 weeks vs 22 weeks	22 weeks after vacc. (95% CI)
A(H1N1)pdm09	12.2 (10.1-14.6)	<0.01	37.0 (29.5-46.4)	<0.01	21.4 (17.5-26.2)
A(H3N2)	18.6 (15.2-22.8)	<0.01	41.8 (33.7-51.9)	<0.01	34.0 (28.2-41.1)
B	7.35 (6.57-8.23)	<0.01	18.6 (15.7-22.0)	<0.01	15.9 (13.7-18.5)
	seroprotection rate (PR, %)				
	before vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> ** before vs 4 weeks after	4 weeks after vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> ** 4 weeks vs 22 weeks	22 weeks after vacc. (95% CI)
A(H1N1)pdm09	21.8 (14.5-29.1)	<0.01	55.6 (46.9-64.4)	<0.05	36.3 (27.8-44.8)
A(H3N2)	33.9 (25.6-42.2)	<0.01	57.3 (48.6-66.0)	1.00	52.4 (43.6-61.2)
B	6.45 (2.13-10.8)	<0.01	30.6 (22.5-38.7)	0.820	21.8 (14.5-29.1)

^a ; Expression with geometric mean titers
p-value * ; the Wilcoxon signed rank sum test
p-value ** ; McNemar's Chi-squared test

Data in parentheses are 95% confidence intervals (CI)

3) 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（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野教授）
研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科教授）
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講師）
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講師）
共同研究者：伊東 宏明（国立感染症研究所感染症疫学センターFETP）
研究協力者：黒木 春郎（外房こどもクリニック院長）
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・循環器科院長）

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6人あるいは性・年齢が同一で症例と同じ施設を受診した患者5人を対照と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、2012年12月末時点での登録数は169人（症例72人、対照97人）となった。百日咳発症に対するDTaPワクチンのcrude ORは0.27 (0.07-1.09) で境界域の有意差を認めた。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0.20 (0.04-0.97) で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では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量反応関係は境界域の有意差が認められた。

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た。対照は、性・年齢が同一の友人6人（友人対照）あるいは性・年齢（学年）が同一で症例と同じ施設を受診した患者5人（病院対照）と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6人（友人対照）あるいは性・年齢（学年）が対応する症例と同一施設を受診した患者5人（病院対照）を選出した。「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」とした。

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。

(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

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。2013年10月末時点における登録数は、169人(症例72人、対照97人：友人75人、病院22人)となった。うち調査票の回答が得られた者は157人(症例63人、対照94人：友人73人、病院21人)である(回答率93%)。調査票への回答から百日咳の既往を有した友人対照2人を解析から除外し、最終的に155人(症例63人、対照92人：友人71人、病院21人)を解析対象とした。

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」19%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(表1)。

発症から診断までに平均13.5日で、発症から13.5日(0-39.0)における検査所見としては、菌分離を施行したものは53%で、うち30%が陽性、LAMP法を施行したものが63%で、うち84%が陽性であった。血清学的診断は74%の症例で施行しており、うち陽性となったのは42%であった。米国でよく使われている「疫学的接触」で診断された症例は60%であった。発症から19.0日(0-106.0)における転帰は、治癒30%、軽快70%であった(表1)。

友人対照と病院対照の特性比較で、背景因子に差が認められなかったため(表2)、両対照をまとめて症例と比較した。

「症例」63人および「対照」92人の特性比較を行った(表3)。平均年齢は、「症例」10.3歳、「対照」9.9歳、男性が「症例」41%「対照」33%であった。既往歴は、「症例」で「喘息」および「アトピー性皮膚炎」を有する者および「ステロイド投与歴がある者」が有意に多く認められた。“最近1年間の入院歴あり”と“周囲の咳患者あり”も有意に「症例」に多かった。一方、“居住スペース”および“家族

内人口密度”は「症例」が有意に少なかった。

DTaPワクチンは、「症例」の89%、「対照」の97%に接種歴があった(表4)。百日咳発症に対するDTaPワクチンのcrude ORは0.27(0.07-1.09)で境界域の有意差を認めた。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0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では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量反応関係は境界域の有意差が認められた。

マッチングペアを解析対象として、conditional logistic regression modelで実施した結果を示す(表5)。対象者数が少なくなるため、ORの点推定値はunconditional modelでの結果とほぼ同様であったが、統計学的有意差を認めるには至らなかった。多変量解析でのDPTワクチン接種のORは0.15、接種回数別では、3回以下の不完全接種者のオッズ比は0.12、4回以上の完全接種者のオッズ比は0.20であった。3回以下と比べると4回の完全接種者ではORが0.47に低下していた。

Sensitivity analysesとして、母子手帳でワクチン歴が確認できたものに限定した解析も行った。DTaPワクチン接種歴は、症例の100%、対照の97%が母子手帳で確認をして、ご回答いただいております、母子手帳で確認できたものに限定しても、全対象者での結果とほとんど変わらなかった(表4、表5)。

ワクチン以外の関連因子では、ステロイド投与歴を有する者でORの上昇、居住スペースが広い者でORの低下、周囲の咳患者の存在でORの上昇を認め、いずれのモデルにおいても統計学的有意差を示した。同居家族数は、conditional modelによる解析では、ORの上昇が境界域の有意差を示した(表6)。

非接種者と4回接種者を解析対象として、最終接種からの期間と百日咳発症との関連を検討した。4回接種後からの経過年数が5.8年未満群でのORは0.24、5.8-9.1年の群でのORは0.14、9.2年以上経過した群でのORは0.11であり、ワクチン接種後の経過時間が長いほど、ワクチン有効性が低くなることはなかった(表7)。

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年以降減少傾向は続いている。本研究開始3年半で確定できた百日咳患者は少なかった。本研究では、

臨床症状だけでなく、確定診断として ①菌分離 ②LAMP法 ③血清学的診断法 ④確定された症例との疫学的接触を採用しているためと考えられる。今回の「症例」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」群ともに未接種者が少ないが、対象者数の蓄積に伴い、ワクチン有効性を検出する傾向になってきた。高いワクチン接種率のため、症例の発生が少なく、ワクチン未接種者が少ないこともあり、特にマッチングを考慮したconditional modelによる解析では、まだ安定して有意差を検出するには至っていないが、さらに症例・対照の登録数の増加を図っていく必要がある。

また、百日咳発生に関連する低リスク因子として居住スペースの広さ、高リスク因子として、同居家族数、周囲の咳患者の存在が挙げられた。百日咳患者との接触機会の増加が百日咳の発症に関与している可能性を示唆する結果と考えられる。

E. 結論

百日咳発症に対するDTaPワクチンのcrude ORは0.27(0.07-1.09)で境界域の有意差を認めた。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0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okada K, Miyazaki C, Kino Y, Ozaki T, Hirose M, Ueda K : Phase II and III clinical studies of diphtheria -tetanus -acellular pertussis vaccine containing inactivated polio vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV). *Journal of Infectious Diseases* 2013; 208:275-83.

- 2) Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimano C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K : Immunogenicity and Safety after Booster Vaccination of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis in Young Adults: an Open Randomized Controlled Trial in Japan. *Clinical and Vaccine Immunology* 20(12): 1799-1804, 2013.

- 3) 岡田賢司. 百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリオワクチン(DTaP-IPV,IPV,OPV). *小児看護*, 36(4):438-444, 2013.

- 4) 岡田賢司. 小児の感染症による咳. *日本医師会雑誌*, 142:1285-1288, 2013.

- 5) 岡田賢司. 百日咳:咳の特徴. *THE LUNG perspective*, 21(4):42-44, 2013.

- 6) 岡田賢司. 定期接種A ジフテリア・百日咳・破傷風. *小児*, 54:1669-1675, 2013.

- 7) 岡田賢司. 百日咳. *開業医の外来小児科学 改訂6版*, 252-260, 2013.

- 8) 岡田賢司. 百日咳. *今日の治療と看護 改訂第3版*, 942-943, 2013.

- 9) 岡田賢司. 百日咳菌感染症(百日咳). *感染症症候群 第2版*, 24:163-167, 2013.

- 10) 岡田賢司. 百日咳菌とボルデテラ属. *戸田新細菌学 改訂34版*, 290-293, 2013.

- 11) 岡田賢司. 百日咳による咳. *専門医に学ぶ成人と小児のための長びく咳の治療指針*, 165-169, 2013.

- 12) 岡田賢司. 4価ワクチン(DTP+不活化ポリオ)導入先進国の現状 予防接種Q&A 改訂第3版 小児内科増刊号, 358-361, 2013.

- 13) 岡田賢司. 4価ワクチン(DTP+不活化ポリオ)副反応 予防接種Q&A改訂第3版 小児内科増刊号, 362-363, 2013.

2. 学会発表

- 1) 岡田賢司. 日本発DPTワクチンと今後の課題. 第17回日本ワクチン学会 教育セミナー, 2013.11.30, 津.

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. 疾患特性

		症例 (N=63)	
		n	(%)
発症から診断までの期間(日)	median (range) 欠損	13.5 21	(0-39)
入院	あり 欠損	5 5	(9)
臨床症状	発作性の咳 吸気性笛声 咳き込み嘔吐 発熱 呼吸苦 無呼吸 けいれん 意識障害 合併症	57 12 26 8 5 0 1 0 1	(92) (19) (42) (13) (8) (0) (2) (0) (2)
レントゲン	異常なし 肺炎 その他 未実施 欠損	12 1 0 47 3	(20) (2) (0) (78)
百日咳菌分離	陰性 陽性 未施行 欠損	21 10 28 4	(36) (17) (47)
LAMP法	陰性 陽性 未施行 欠損	6 32 22 3	(10) (53) (37)
血清学的診断	陰性 陽性 未施行 欠損	18 13 11 21	(43) (31) (26)
疫学的接触	なし あり	25 38	(40) (60)
治療	抗生物質 欠損 酸素投与 人工呼吸 γ グロブリン	58 4 0 0 0	(98) (0) (0) (0)
発症から転帰までの期間(日)	median (range) 欠損	19.0 30	(0-106)
転帰	治癒 軽快 悪化 死亡 欠損	13 31 0 0 19	(30) (70) (0) (0)

表2. 友人対照と病院対照の背景因子比較

変数	友人対照 (N=71)		病院対照 (N=21)		P value
	n	(%)	n	(%)	
施設	福岡	10 (14)	4 (19)	0.003	
	三重	12 (17)	0 (0)		
	佐賀	19 (27)	0 (0)		
	千葉	30 (42)	17 (81)		
	越谷市立	0 (0)	0 (0)		
年齢(歳)	median (range)	10.4 (0.5-25.8)	8.7 (0.3-12.8)	0.104	
性別	男性	23 (32)	7 (33)	0.936	
	女性	48 (68)	14 (67)		
既往歴	ぜんそく	10 (14)	3 (14)	1.000	
	アトピー性皮膚炎	5 (7)	3 (14)	0.377	
	アレルギー性鼻炎	19 (27)	7 (33)	0.582	
ステロイド投与歴	あり	3 (4)	2 (10)	0.320	
最近1年間の入院歴	あり	1 (1)	2 (10)	0.129	
居住スペース	median (range) 欠損	99.0 (25-839)	143.0 (25-285)	0.061	
同居家族数	median (range)	4.0 (1-7)	4.0 (3-7)	0.767	
家庭内人口密度	median (range) 欠損	25.4 (6.75-280)	28.6 (4.17-57)	0.253	
周囲の咳患者	あり	8 (12)	2 (10)	1.000	
	欠損	2			
DPTワクチン接種	受けていない	3 (4)	0 (0)	1.000	
	受けた	68 (96)	21 (100)		
	0	3 (4)	0 (0)	0.461	
	0-3	2 (3)	4 (19)		
	4+	66 (93)	17 (81)		
	0-3	5 (7)	4 (19)		0.202
4+	66 (93)	17 (81)			

表3. 症例・対照の特性比較

変数	症例 (N=63)		対照 (N=92)		P value
	n	(%)	n	(%)	
施設	福岡	18 (29)	14 (15)	0.009	
	三重	9 (14)	12 (13)		
	佐賀	20 (32)	19 (21)		
	千葉	15 (24)	47 (51)		
	越谷市立	1 (2)	0 (0)		
年齢(歳)	median (range)	10.3 (0.5-27.5)	9.9 (0.3-25.8)	0.431	
性別	男性	26 (41)	30 (33)	0.270	
	女性	37 (59)	62 (67)		
既往歴	ぜんそく	19 (30)	13 (14)	0.016	
	アトピー性皮膚炎	13 (21)	8 (9)	0.033	
	アレルギー性鼻炎	22 (35)	26 (29)	0.403	
ステロイド投与歴	あり	12 (19)	5 (5)	0.008	
最近1年間の入院歴	あり	9 (14)	3 (3)	0.012	
居住スペース	median (range) 欠損	70.0 (24.75-200) 3	103.0 (25-839)	0.011	
同居家族数	median (range)	4 (1-7)	4 (1-7)	0.316	
家庭内人口密度	median (range) 欠損	22.1 (6.2-140) 3	26.7 (4.17-280)	0.039	
周囲の咳患者	あり 欠損	19 (33) 5	10 (11) 2	0.001	

表4. DPTワクチン有効性 (unconditional logistic regression model)

		症例 (N=63)		対照 (N=92)		Univariate			Age sex adjusted			Multivariate*		
		n	(%)	n	(%)	OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value
DPTワクチン接種	受けていない	7	(11)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	受けた	56	(89)	89	(97)	0.27	(0.07-1.09)	0.065	0.20	(0.05-0.84)	0.028	0.20	(0.04-0.97)	0.045
接種回数	0	7	(11)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	1-3	8	(13)	6	(7)	0.57	(0.10-3.18)	0.523	0.40	(0.07-2.38)	0.316	0.15	(0.02-1.24)	0.078
	4	48	(76)	83	(90)	0.25	(0.06-1.00)	0.051	0.18	(0.04-0.78)	0.021	0.22	(0.04-1.05)	0.057
							(Trend P=0.020)			(Trend P=0.010)			(Trend P=0.098)	
接種回数	0-3	15	(24)	9	(10)	1.00			1.00			1.00		
	4	48	(76)	83	(90)	0.35	(0.14-0.85)	0.021	0.31	(0.12-0.80)	0.015	0.52	(0.16-1.69)	0.277
母子手帳で確認できたものに限定 DPTワクチン接種	受けていない	6	(10)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	受けた	54	(90)	87	(97)	0.31	(0.08-1.29)	0.108	0.23	(0.05-1.01)	0.052	0.21	(0.04-0.99)	0.049
接種回数	0	6	(10)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	1-3	8	(13)	6	(7)	0.67	(0.12-3.81)	0.649	0.48	(0.08-2.88)	0.420	0.15	(0.02-1.28)	0.083
	4	46	(77)	81	(90)	0.28	(0.07-1.19)	0.085	0.21	(0.05-0.93)	0.040	0.22	(0.05-1.08)	0.063
							(Trend P=0.032)			(Trend P=0.018)			(Trend P=0.108)	
接種回数	0-3	14	(23)	9	(10)	1.00			1.00			1.00		
	4	46	(77)	81	(90)	0.37	(0.15-0.91)	0.030	0.33	(0.13-0.86)	0.024	0.53	(0.16-1.74)	0.295
2歳以上 DPTワクチン接種	受けていない	4	(7)	0	(0)	NA			NA			NA		
	受けた	54	(93)	85	(100)									
接種回数	0	4	(7)	0	(0)	NA			NA			NA		
	1-3	6	(10)	2	(2)									
	4	48	(83)	83	(98)									
接種回数	0-3	10	(17)	2	(2)	1.00			1.00			1.00		
	4	48	(83)	83	(98)	0.12	(0.02-0.55)	0.007	0.12	(0.03-0.59)	0.009	0.19	(0.03-1.12)	0.066
2歳~10歳 DPTワクチン接種	受けていない	1	(3)	0	(0)	NA			NA			NA		
	受けた	29	(97)	54	(100)									
接種回数	0	1	(3)	0	(0)	NA			NA			NA		
	1-3	1	(3)	1	(2)									
	4	28	(93)	53	(98)									
接種回数	0-3	2	(7)	1	(2)	1.00			1.00			1.00		
	4	28	(93)	53	(98)	0.26	(0.02-3.04)	0.286	0.33	(0.03-3.90)	0.375	0.42	(0.03-5.20)	0.496
11歳以上 DPTワクチン接種	受けていない	3	(11)	0	(0)	NA			NA			NA		
	受けた	25	(89)	31	(100)									
接種回数	0	3	(11)	0	(0)	NA			NA			NA		
	1-3	5	(18)	1	(3)									
	4	20	(71)	30	(97)									
接種回数	0-3	8	(29)	1	(3)	1.00			1.00			1.00		
	4	20	(71)	30	(97)	0.08	(0.01-0.72)	0.024	0.08	(0.01-0.72)	0.024	0.07	(0.01-1.07)	0.056
検査確定百日咳に限定 DPTワクチン接種	受けていない	5	(13)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	受けた	35	(88)	89	(97)	0.24	(0.05-1.04)	0.057	0.30	(0.06-1.42)	0.129	0.14	(0.03-0.65)	0.012
接種回数	0	5	(13)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	1-3	3	(8)	6	(7)	0.30	(0.04-2.20)	0.236	0.24	(0.03-1.89)	0.175	0.06	(0.01-0.43)	0.005
	4	32	(80)	83	(90)	0.23	(0.05-1.03)	0.054	0.31	(0.06-1.51)	0.146	0.16	(0.03-0.74)	0.019
							(Trend P=0.060)			(Trend P=0.228)			(Trend P=0.064)	
接種回数	0-3	8	(20)	9	(10)	1.00			1.00			1.00		
	4	32	(80)	83	(90)	0.43	(0.15-1.22)	0.114	0.64	(0.20-2.05)	0.454	0.58	(0.20-1.68)	0.310

*年齢、性別、ステロイド投与歴、居住スペース、同居家族数、周囲の咳患者の存在、で調整
NA, not applicable

表5. DPTワクチン有効性 (conditional logistic regression model)

		症例 (N=40)		対照 (N=78)		Univariate		Multivariate	
		n	(%)	n	(%)	OR	(95%CI) P value	OR	(95%CI) P value
DPTワクチン接種	受けていない	4	(10)	3	(4)	1.00		1.00	
	受けた	36	(90)	75	(96)	0.25	(0.02-2.72) 0.253	0.15	(0.01-1.80) 0.133
接種回数	0	4	(10)	3	(4)	1.00		1.00	
	1-3	5	(13)	6	(8)	0.39	(0.03-5.54) 0.488	0.12	(0.01-1.91) 0.133
	4	31	(78)	69	(88)	0.13	(0.01-2.11) 0.151	0.20	(0.01-4.73) 0.319
						(Trend P=0.101)		(Trend P=0.249)	
接種回数	0-3	9	(23)	9	(12)	1.00		1.00	
	4	31	(78)	69	(88)	0.27	(0.06-1.38) 0.117	0.47	(0.04-5.40) 0.546
母子手帳で確認できたものに限定									
DPTワクチン接種	受けていない	4	(10)	3	(4)	1.00		1.00	
	受けた	36	(90)	73	(96)	0.25	(0.02-2.72) 0.253	0.15	(0.01-1.86) 0.140
接種回数	0	4	(10)	3	(4)	1.00		1.00	
	1-3	5	(13)	6	(8)	0.39	(0.03-5.54) 0.488	0.13	(0.01-2.00) 0.142
	4	31	(78)	67	(88)	0.13	(0.01-2.11) 0.151	0.21	(0.01-4.73) 0.323
						(Trend P=0.101)		(Trend P=0.255)	
接種回数	0-3	9	(23)	9	(12)	1.00		1.00	
	4	31	(78)	67	(88)	0.27	(0.06-1.38) 0.117	0.47	(0.04-5.42) 0.548
2歳以上									
DPTワクチン接種	受けていない	2	(5)	0	(0)	NA		NA	
	受けた	35	(95)	71	(100)				
接種回数	0	2	(5)	0	(0)	NA		NA	
	1-3	4	(11)	2	(3)				
	4	31	(84)	69	(97)				
接種回数	0-3	6	(16)	2	(3)	1.00		1.00	
	4	31	(84)	69	(97)	0.27	(0.06-1.38) 0.117	0.48	(0.04-5.53) 0.558
2歳～10歳									
DPTワクチン接種	受けていない	0	(0)	0	(0)	NA		NA	
	受けた	18	(100)	46	(100)				
接種回数	0	0	(0)	0	(0)	NA		NA	
	1-3	0	(0)	1	(2)				
	4	18	(100)	45	(98)				
接種回数	0-3	0	(0)	1	(2)	NA		NA	
	4	18	(100)	45	(98)				
11歳以上									
DPTワクチン接種	受けていない	2	(11)	0	(0)	NA		NA	
	受けた	17	(89)	25	(100)				
接種回数	0	2	(11)	0	(0)	NA		NA	
	1-3	4	(21)	1	(4)				
	4	13	(68)	24	(96)				
接種回数	0-3	6	(32)	1	(4)	1.00		NA	
	4	13	(68)	24	(96)	0.13	(0.02-1.11) 0.063		
検査確定百日咳に限定									
DPTワクチン接種	受けていない	2	(9)	2	(4)	1.00		1.00	
	受けた	21	(91)	54	(96)	0.36	(0.03-4.83) 0.437	0.21	(0.01-3.32) 0.269
接種回数	0	2	(9)	2	(4)	1.00		1.00	
	1-3	1	(4)	5	(9)	0.28	(0.02-4.91) 0.385	0.17	(0.01-3.01) 0.226
	4	20	(87)	49	(88)	0.53	(0.02-13.6) 0.702	0.39	(0.01-15.8) 0.615
						(Trend P=0.626)		(Trend P=0.465)	
接種回数	0-3	3	(13)	7	(13)	1.00		1.00	
	4	20	(87)	49	(88)	1.00	(0.06-16.0) 1.000	0.88	(0.05-15.7) 0.929

*ステロイド投与歴、居住スペース、同居家族数、周囲の咳患者の存在、で調整
NA, not applicable

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
	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。

表7. DPTワクチン最終接種からの経過期間による影響(Unconditional logistic model、解析対象:非接種者、完全接種者)

変数	症例		対照		P value	Univariate		Multivariate*			
	n	(%)	n	(%)		OR	(95%CI)	P	OR	(95%CI)	P
非接種(ref)	7	(13)	3	(3)	0.266	1.00		1.00			
完全接種後 7.7年未満	22	(41)	41	(48)		0.23	(0.05-0.98)	0.047	0.22	(0.04-1.07)	0.060
完全接種後 7.7年以上	25	(46)	42	(49)		0.26	(0.06-1.08)	0.063	0.18	(0.03-1.13)	0.067
						(Trend P=0.266)		(Trend P=0.124)			
非接種(ref)	7	(13)	3	(3)	0.306	1.00		1.00			
完全接種後 5.8年未満	17	(31)	28	(33)		0.26	(0.06-1.14)	0.075	0.24	(0.05-1.23)	0.087
完全接種後 5.8-9.1年	12	(22)	27	(31)		0.19	(0.04-0.87)	0.032	0.14	(0.02-0.87)	0.035
完全接種後 9.2年以上	18	(33)	28	(33)		0.28	(0.06-1.21)	0.087	0.11	(0.01-1.02)	0.052
						(Trend P=0.305)		(Trend P=0.057)			

*年齢、性別、ステロイド投与歴、居住スペース、同居家族数、周囲の咳患者の存在、で調整

高知県での流行下における百日咳ワクチン有効性に関する研究 （百日咳強化サーベイランス関連研究）

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター室長）
研究協力者：八幡裕一郎（国立感染症研究所感染症疫学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疫学センター主任研究官）
研究協力者：齊藤 剛仁（国立感染症研究所感染症疫学センター研究員）
研究協力者：大平 文人（大阪府健康医療部保健医療室地域保健感染症課主査）
研究協力者：土橋 酉紀（岡山県保健福祉部主任）
研究協力者：安藤 由香（岡山赤十字病院小児科医師）
研究協力者：蒲地 一成（国立感染症研究所細菌第二部室長）
研究協力者：松本 道明（高知県衛生研究所技術次長）
研究協力者：森畑東洋一（もりはた小児科（高知県須崎市）院長）

研究要旨

高知県須崎市の唯一の病原体定点であるもりはた小児科受診者を対象に、百日咳流行下の無菌体百日咳ワクチン（実際にはDPT混合ワクチン）の有効性を検討した（2012年1～12月、症例対照研究）。分析疫学の対象者は、同小児科で百日咳疑いと診断され、衛生研究所で検査診断を受けた15歳未満の者317人（男160、女157、年齢中央値6.5）である。同小児科で記録されたカルテ情報、百日咳強化サーベイランス期間の届出表、衛生研究所における検査記録を用いて、ワクチン接種状況、現病歴、検査結果を調査した。アウトカムは、「百日咳菌LAMP法陽性（同時のマイコプラズマ陽性を除く）」とし、ロジスティック回帰分析により乳幼児期のワクチン接種のオッズ比（95%信頼区間）、Vaccine Effectiveness (VE) を求めた。乳幼児期のDPTワクチンの粗のオッズ比およびVEはDPT3回接種群、DPT4回接種群について、それぞれ0.28 (95%CI 0.10-0.79)、72%、0.32 (0.14-0.73)、68%となり、全体として3回以上で有意なワクチン有効性が見出された。性別に加えて、年齢調整を5歳および12歳で区切った場合には、乳幼児期のDPTワクチンのオッズ比およびVEはDPT3回接種群、DPT4回接種群について、それぞれVEは70～80%となり、国内で使用されている無菌体ワクチンの早期な使用が特に乳児に対する発症予防となることが認められた。ただし、調査対象となった者の年齢中央値が6.5歳であったことから、青年・成人層におけるワクチン効果については本研究からは推察出来なかった。

A. 研究目的

近年、国内の感染症発生動向調査によると、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）。多くの国で報告されている百日咳の青年・成人層の患者数増加に対して、1) 無菌体ワクチン（acellular Pertussis vaccine、以下aPワクチンと略す）の導入に伴う免疫の減衰の早さ、2) 環境中の

百日咳菌の減少による自然感染ブースター効果の減少、3) PCR法などの好感度な検査法の導入による成人患者検出の頻度増加、が指摘されている。特に1) については、我が国では世界に先駆けて1981年に、無毒化したPT（百日咳毒素）とFHA（繊維状赤血球凝集素）抗原を主成分として副反応を軽減した改良百日せきワクチン（沈降精製百日せきワクチン、aP）を含むDTaPワクチン（国内ではDPTワクチンと現在呼ばれることが多い）の接種が、それまでの全菌体型百日

せきワクチン(wP)を含むDTwPワクチンに代わって開始された歴史がある。米国では1990年代にDTaPが導入され、また2005年には、11-12歳に対して百日抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合ワクチン(Tdap)が開発され、欧米を中心に導入されてきた。

Warfelらによると、乳児ヒヒを使った実験では、aPワクチンの接種を受けたヒヒでは血清学的な免疫反応はwPと同様に惹起されるが、菌の定着(colonization)の消失までには6週間を要し(wPの場合は3週間)、自然感染時と同様であったことから、細胞性免疫(Th1)の免疫反応を引き起こさないaPワクチンでは感染そのものを防御する効果は無い(低い)ことが示されるとし、特にブースター目的のaPワクチンについて新たな感染防御抗原を探し、ワクチン改良を進める必要性に言及している。そこで、菌側の要因(変異)の可能性の一つとして、2012年末現在注目されているのが、気道への定着に必要な接着因子であるPertactin(パートアクチン：以下、PRNと略す)である。PRNは多くのaPに含まれる成分の一つであるが、PRN陰性変異株の流行が米国、フランス、フィンランド、日本などから報告されており、ワクチン選択圧との関連があるのではないかと議論になった。日本では1997年よりPRN陰性変異株の報告があり、四国地域からも報告がある。

本研究グループでは、最近の百日咳の特徴に応じた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の必要性の検証を行うために、高知県における全数サーベイランス(百日咳強化調査)を実施してきた。この事業では、疫学情報の整理に加え、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*)の検出を行うことで、サーベイランスの精度向上、医師の診断における感度・特異度を増すことにつなげる情報をまとめてきた。今年度は、事業実施中、特に流行の規模が最も大きかった高知県西部の須崎市における唯一の病原体定点である「もりはた小児科」を百日咳として受診した者を対象として、乳幼児期の百日咳含有ワクチン接種の有効性(Vaccine Effectiveness)を検討することを目的とした。また、用いられてきたワクチンの情報などを含め、記述的な考察を行った。

B. 研究方法

本研究における症例定義は以下の通りとした。

高知県須崎市内の病原体定点である、「もりはた

小児科」において、2012年1~12月中に百日咳の疑いとして診察を受けた15歳未満のもので以下とした。

・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、*B.holmesii*)が単独で検出されたもの

但し以下のものは除外する

—LAMP法で病原体が検出されず、咳の発症から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

なお、実際にもりはた小児科を受診して百日咳の検査診断を受けたものには成人を含む15歳以上が含まれるが、小児科クリニックにおける研究であることより年齢を15歳未満の小児患者に絞った。

上記の症例定義で得られた情報に基づき、記述疫学として確定例と否定例に関するdemographicな情報の分析、年齢群間の検査陽性率、流行曲線などについてまとめる。これらのまとめについては、以下の複数の情報源を総合して活用する。

1) 同小児科におけるカルテ調査：2012年1~12月を対象

2) 高知県百日咳強化調査に登録された情報：2012年7~12月を対象

3) 衛生研究所における検査情報：2012年1~12月を対象

次に百日咳のワクチン効果(Vaccine Effectiveness：以下、VEと略す)に関する横断研究を実施する。LAMP陽性による確定例を従属変数とし、乳幼児期のジフテリア・百日咳・破傷風(以下、DPTと略す)ワクチン接種歴との関連について、(オッズ比：OR)(95%信頼区間)をロジスティック回帰分析により算出した。性別および年齢(0-4歳群、5-14歳群)および(0-11歳群、12-14歳群)で調整したORをそれぞれ算出した。その際、①DPTワクチン未接種群；本調査までにDPTワクチンを1度も接種していない者をレファレンスとして、②DPTワクチン2回以下接種群；本事例発生までにDPTワクチンを1又は2回接種した者、③DPTワクチン3回接種群；本事例発生までにDPTワクチンを3回接種した者、④DPTワクチン4回接種群；本事例発生までにDPTワクチンを4回接種した者、と本事例において定義した確定例との関連を分析した。

なお、検体採取日が接種日を0日として接種後7日までに含まれている場合は接種回数にカウントしていない。接種回数ごとのVEを算出した。VEは、ワクチン接種群における発症率(Attack Rates among Vaccinated persons; ARV)およびワクチン未接種群における発症率(Attack Rates among Unvaccinated persons; ARU)より、 $[VE = (ARU - ARV) / ARU \times 100(\%)]$ 、の標準的な計算式に基づいて、上記②～④の3グループについて確定例について求めた。解析はSPSS version 21を用いた。有意水準は5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は高知県百日咳強化調査として国立感染症研究所において倫理審査を受け(2012年6月)、受理されていた内容に加えて、調査対象期間が拡大していることにより、改めて追加の倫理審査を受けて、受理されたものである(2013年6月)。

C. 研究結果

2012年1～12月中に百日咳の疑いによりもりはた小児科を受診し、LAMP法による百日咳検査診断を受けたもので検査陽性例、陰性例それぞれ103例、247例であった。うち、15歳未満で症例定義に合致するものは、表1に示すように、確定例94例、否定例223例(計317例)となった。確定例、否定例の男女比は共にほぼ1:1であり、年齢中央値は確定例8歳(範囲0～15歳)、否定例5歳(範囲0～15歳)であった。確定例において、百日咳において最も重症化しやすい0歳児が11人含まれていた(確定例中11.7%)。確定例における乳児の月齢中央値は4か月(生後0～11か月)であった。全年齢における陽性割合は30.0%(94/317)であり、最も陽性割合が低かった14歳群の17.9%(15/84)と比較して、最も高かったのは10-14歳の44.7%(42/94)、次いで0歳の36.7%(11/30)との間では有意な差が認められた。今回の2012年の須崎市における流行では、入院に至った例は症例定義外の年齢層を含めて確認されていない。

流行曲線を図1に示す。もりはた小児科においては、2012年は第14週(4月2～8日)より百日咳確定例が検出され始めていた。ピークは第21週(5月21～27日)となり、第42週(10月15～21日)まで確定例の検出が続いた。

表2に百日咳強化サーベイランス開始以降に、衛生研究所において把握された確定例(LAMP陽性)・否定例(LAMP陰性)ごとの症状の内訳を示す(n=26)。

10例以上の確定例について得られた情報としては、2週間以上持続する咳嗽(発症割合44.4%)、咳嗽発作(同84.6%)、新生児・乳児の咳嗽後の嘔吐・無呼吸発作(同90%)、咳込み(97.3%)の所見があった。

表3に、症例定義に合致するものの中でDPT接種に関する情報を入手可能であった304例(確定例:91例、否定例213例:全体の陽性割合29.9%)の概要を示す。データを示していないが、接種状況については、1-4歳群において1回以上の接種を受けたものは94.1%、5-9歳群においては99.0%であった(4回の接種を受けたものは83.8%)。表3によると、接種なし群と比較して、接種1回群、2回群、3回群、4回群における陽性割合の有意な差はなかった。ただし、接種1回群、2回群の数が少なかったことから、以降のVEの計算においては接種2回以下群としてまとめた。全体のワクチン効果(表4)については、DPTワクチン未接種群に比べ、「2回以下接種者群」「3回接種群」「4回接種群」における粗オッズ比およびVEはそれぞれ、0.62(95%CI 0.19-2.06)、38%、0.28(95%CI 0.10-0.79)、72%、0.32(95%CI 0.14-0.73)、68%、となり、「3回接種群」「4回接種群」において統計学的に有意なワクチン効果を認めた。性別及び年齢〔(0-4歳、5-14歳)、(0-11歳、12-14歳)〕でそれぞれ調整した場合、DPTワクチン未接種群に比べ、「2回以下接種者群」「3回接種群」「4回接種群」における調整オッズ比およびVEは(0-4歳、5-14歳)では0.38(95%CI 0.10-1.38)、62%、0.20(95%CI 0.06-0.60)、80%、0.16(95%CI 0.06-0.43)、84%となり、(0-11歳、12-14歳)では0.61(95%CI 0.18-2.02)、39%、0.25(95%CI 0.09-0.73)、75%、0.26(95%CI 0.11-0.60)、74%と「DPT3回接種者群」「DPT4回接種群」においても有意なワクチン効果を認めた(表5)。

D. 考察

近年見られる青年・成人層を中心とした百日咳患者の報告数増加の要因として、百日咳菌の感染が生涯免疫を誘導しえないこと、現行ワクチンの免疫持続期間は4～12年とされること、がある。ただし、百日咳において重症となるのはワクチン未接種の乳児であり、青年・成人層の患者については、2週間以上の長引く咳だけや、発作性の咳だけなど非典型的なことが多く、診断が困難である。我が国における実際の百日咳の地域流行の中でのワクチンの有効性がどのようなものであるかを検証する必要があった。

本研究において、現行の乳幼児期のDPTワクチン接種を3回以上行った場合、全体の年齢群において一定の発症予防効果があったことが示された。しかし、VEは60～70%台であった。性別および年齢を5歳、あるいは12歳で区切って調整した場合には、VEは70～80%と高い値となり、知られている百日咳含有ワクチンのVEに近くなった。これにより全体のワクチン効果においては性別・年齢が交絡因子にはなっていないことが示唆された。その理由としては、本調査全体における対象者全体の年齢中央値は5歳、確定例では8歳、否定例5歳となり、いずれも、現行ワクチンの免疫持続期間を4～12年として考えても、ワクチン接種後からの期間を経ていないことを意味しているのかもしれない。本研究の対象者は地域全体での確定例・否定例を見ているが、もしかすると、さらに地理的な限局性や、集団発生状況をきめ細かく見ること、検出しえていない、他に可能性のある交絡因子が存在する可能性がある。本報告書提出時点でまだ検索が不十分であり、今後も検討を行っていくこととしている。

得られている情報は、基本的に初期接種に関するものであり、海外で現在問題となり、検討が行われているような、無菌体百日咳ワクチン(aP)のブースター効果の有効な持続期間などを示唆する情報は得られなかった。

表6に、もりはた小児科において過去15年程度の間用いられてきたDPTワクチンを、それぞれが有する各抗原量と共に示す。これによると、対象者のうち年長のものについては阪大微研のDPTワクチンに偏っていたと考えられる。当該ワクチンには抗原としてのPTが最も多く含まれており(23 μ g超/0.5ml)、このことは百日咳発生率が少なかったデンマークにおいて、使用されていた百日咳ワクチンはPTのみが含まれ、かつその含有量は他のそれより倍量であったこととの共通点を示唆する情報であるがさらなる検証が必要である。PRNについては、使用されていた3メーカーのワクチン全てにおいて用いられており(阪大微研のDPTワクチンのみ微量につき表示なし)、何らかの疫学的知見を提示するには情報が不足している。

以上より得られた情報を総合すると、最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づく乳児期早期の回数を接種することの必要性を示唆するものである。本研究の対象者が結果的に年齢中央値6.5歳と

いう主に低年齢の小児となったことから、青年・成人層のワクチン効果およびブースター目的の百日咳含有ワクチン導入の可否・適する年代等の検討は今年であった。

本研究においては複数の制約事項を含んでいる。

- ・ 思い出しバイアスが生じている可能性がある
- ・ 法に基づく感染症発生動向調査(サーベイランス)による届出と連動した研究であるが、症例定義は届出基準と異なる。
- ・ 否定例を症例対照研究の対照群として分析を行ったが、年齢性別などを症例にマッチさせて集めた対象者ではない。
- ・ 届出基準項目に合致した症状の有無について確認できていない例が大多数である。
- ・ 地域的に流行状況がばらついていていた可能性があり、検討出来ていない交絡因子が存在している可能性がある。
- ・ 検体採取の時期に関する情報が不十分である。
- ・ 接種歴不明者の存在や、今回解析し得ない自然曝露によるブースター効果の影響も否定できない。

E. 結論

高知県内における百日咳強化サーベイランス事業を行い、西部に位置する須崎市において流行がとらえられた。須崎市の唯一の病原体定点であるもりはた小児科受診者を対象に、百日咳流行下の無菌体百日咳ワクチン(実際にはDPT混合ワクチン)の有効性を検討した(2012年1～12月、横断研究)。分析疫学の対象者は、同小児科で百日咳疑いと診断され、衛生研究所で検査診断を受けた15歳未満の者317人(男160、女157、年齢中央値6.5)である。同小児科で記録されたカルテ情報、百日咳強化サーベイランス期間の届出表、衛生研究所における検査記録を用いて、ワクチン接種状況、現病歴、検査結果を調査した。アウトカムは、「百日咳菌LAMP法陽性(同時のマイコプラズマ陽性を除く)」とし、ロジスティック回帰モデルにより乳幼児期のワクチン接種のオッズ比(95%信頼区間)、Vaccine Effectiveness (VE)を求めた。乳幼児期のDPTワクチンのオッズ比およびVEはDPT3回接種群、DPT4回接種群について、それぞれ0.28(95%CI, 0.10-0.79) : 72.0%、0.32(95%CI, 0.14-0.73)、68%となり、一定の発症予防効果が認められ、性別および年齢で調整しても結果は有意であった。以上