

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

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 西紀（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(パータクチン: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、DPT 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、DPT 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、DPT 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、DPT 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 ~ 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 1-4 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る。

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 $\mu$ 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。以上より、最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づき早期より必要な回数を接種することの重要性、また、近年認められる青年・成人を中心とする集団発生ではなかったため、ブースター目的の百日咳含有ワクチン導入の検討については、さらなる情報収集の必要性を示唆するものである。

#### 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

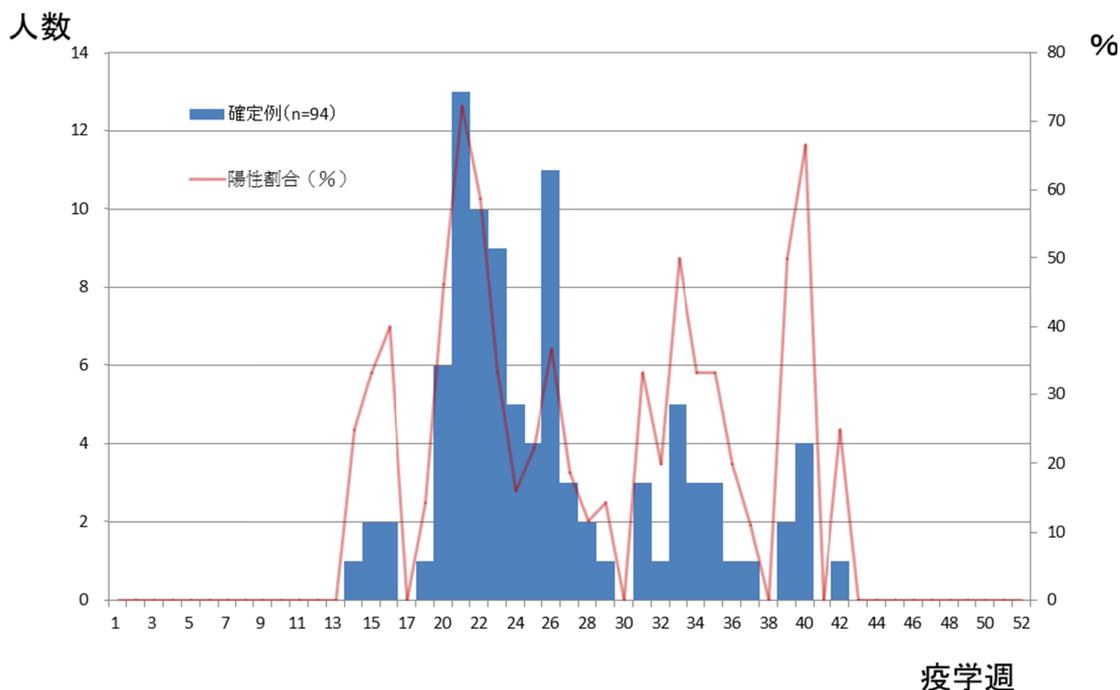
H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

# (図1) 2012年週別報告数(N=317)



## (表1) 性別・年齢階級別百日咳確定例 (=LAMP陽性)割合 (n=317)

	確定例 (n=94)		否定例 (n=223)		LAMP陽性割合 (%)
	人	人	人	人	
年齢階級別					
0歳	11*	19			36.7
1-4歳	15	69			17.9
5-9歳	26	83			23.9
10-14歳	42	52			44.7
合計	94	223			30.0
性別					
女性	47	110			30.0
男性	47	113			29.4

\*月齢中央値4か月(生後0か月～11か月)

## (表2) 確定例(LAMP陽性)・否定例(同陰性)ごとの症状内訳(n=26)

	LAMP陽性		LAMP陰性	
	人*	%	人*	%
2W以上持続咳嗽	8/18	44.4	0/0	0
咳嗽発作	22/26	84.6	0/0	0
新生児・乳児の咳嗽後の嘔吐・無呼吸発作	9/10	90	0/0	0
咳込み	36/37	97.3	53/53	100
長引く咳	4/4	100	44/44	100
夜間咳	4/4	100	21/21	100
レプリーゼ	2/2	100	5/8	62.5
喘息・喘息性気管支炎	4/4	100	13/13	100
発熱	6/6	100	8/8	100
スタカット	3/3	100	1/1	100
嘔吐	2/2	100	7/7	100

入院・死亡なし

\*該当者数/情報が把握出来た者の数として表記

## (表3) DPT接種に関する概要(n=304)

	確定例(陽性)	陽性割合	否定例(陰性)	計
	人	%	人	
接種なし	14	53.8	12	26
接種1回	3	33.3	6	9
接種2回	5	50.0	5	10
接種3回	10	24.4	31	41
接種4回	59	27.1	159	218
計	91	29.9	213	304

(表4) ワクチン効果(全体:未調整)

	合計	確定例	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>b)</sup>	VE <sup>c)</sup>
接種回数:	人	人	%		
①DPT未接種群	26	14	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	19	8	0.62	0.19-2.06	38.0
③DPT3回接種群	41	10	0.28	0.10-0.79	72.0
④DPT4回接種群	218	59	0.32	0.14-0.73	68.0

a) OR: Odds Ratio

b) 95%CI: 95% Confidence Interval

c) VE: Vaccine Efficacy (1-OR × 100)

(表5) ワクチン効果(性および下記の各年齢で調整)

0-5歳、5-14歳で区切り調整	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>a)</sup>	VE <sup>a)</sup>
接種回数:			
①DPT未接種群	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	0.38	0.10-1.38	62.0
③DPT3回以上接種群	0.20	0.06-0.60	80.0
④DPT4回接種群	0.16	0.06-0.43	84.0

年齢調整は0-4歳・5-14歳(上)、0-11歳、12-14歳(下)で区切り算出

0-11歳、12-14歳で区切り調整	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>a)</sup>	VE <sup>a)</sup>
接種回数:			
①DPT未接種群	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	0.61	0.18-2.02	39.0
③DPT3回以上接種群	0.25	0.09-0.73	75.0
④DPT4回接種群	0.26	0.11-0.60	74.0

a) OR: Odds Ratio

b) 95%CI: 95% Confidence Interval

## (表6) もりはた小児科において使用されてきた百日咳ワクチンの変遷と各抗原量

年代	2013年5月1日現在の年齢	ワクチンメーカー	ワクチンの種類	PT*	FHA*	PRN*	百日咳凝集源2*
2004年3月まで	9歳以上	阪大微研	3価	23.4	23.4	表示なし(微量)	表示なし
2004年3月から2010年4月まで	3～8歳	北里第一三共	4価	6.1	51.6	0.9	1.2
2010年5月から2012年末現在	0～2歳	武田薬品	4価	3.2	34.4	1.6	0.8

上記のメーカーごとの各抗原量の情報は「予防接種の手引き」より引用 \*( $\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ )